

調査結果報告書

平成 25 年 7 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

シタグリプチンリン酸塩水和物の血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者への投与に関する調査について

I. 品目の概要

- [一般名] シタグリプチンリン酸塩水和物
- [販売名] ①グラクティブ錠 25mg、同錠 50mg、同錠 100mg
②ジャヌビア錠 25mg、同錠 50mg、同錠 100mg
- [承認取得者] ①小野薬品工業株式会社、②MSD 株式会社
- [効能・効果] 2 型糖尿病
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る
①食事療法、運動療法のみ
②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
⑤食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用
⑥食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用
- [用法・用量] 通常、成人にはシタグリプチンとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1 日 1 回まで増量することができる。
- [調査担当部] 安全第二部

II. 今回の調査の経緯

1. 国内における状況

ジャヌビア錠及びグラクティブ錠は、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase-4、以下、「DPP-4」という。) 阻害薬であるシタグリプチンリン酸塩水和物 (以下、「本薬」という。) を有効成分とする錠剤 (以下、「本剤」という。) である。DPP-4 を阻害することにより、消化管ホルモンである Glucagon-like peptide-1 (以下、「GLP-1」という。)、Glucose-dependent insulintropic polypeptide 等のインクレチンの分解を抑制し、活性型インクレチン濃度を上昇させ、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用及びグルカゴン濃度低下作用を増強し血糖コントロールを改善する。

国内では、2009年10月に「2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用」の効能・効果にて承認され、その後、2011年5月に α -グルコシダーゼ阻害剤、2011年9月にインスリン製剤との併用療法に係る効能・効果が追加承認されている。

本剤の初回承認審査時に、本薬の薬物動態はアジア人及び白人で類似していること、外国人腎機能障害患者における本薬 50mg 単回投与時の薬物動態が検討された P008 試験より中等度腎機能障害患者の $AUC_{0-\infty}$ は健康成人の約 2 倍になることから、中等度腎機能障害患者に対する本剤の用量は、成人通常用量の半量に設定された。しかし、本剤の初回承認審査時に提出された中等度及び重度腎機能障害患者、並びに透析中の患者を対象とした海外プラセボ対照比較試験（試験番号：P028）では、腎機能障害合併患者における心血管系イベントの発現が多い傾向が認められ、中等度腎機能障害患者においては、心血管系基礎疾患合併症に若干差があるものの、本剤投与群のみ心臓障害を発現していた。国内臨床試験での中等度腎機能障害患者への投与が 3 例のみであり、日本人の中等度腎機能障害患者に対する本剤の安全性は確認されていないと判断され、本剤の「使用上の注意」の「慎重投与」の項に「中等度腎機能障害のある患者」が記載された。（平成 21 年 7 月 8 日 ジャヌビア錠・グラクティブ錠 初回承認時審査報告書）

また、本剤の「使用上の注意」の「禁忌」の項に「血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者」が記載された背景については、本剤の初回承認申請時に提出された国内臨床試験成績において血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者に対する投与症例がなかったこと、及び当該患者における用量調節に必要となる 12.5mg 錠を承認取得者が開発していなかったことによるものである。

しかし、承認取得者は、2012 年 8 月に本剤 12.5mg 錠の医薬品製造販売承認申請を行ったこと、及び本剤の承認以降に国内外の腎機能障害患者における市販後データが蓄積したことを踏まえ、2013 年 6 月に厚生労働省医薬食品局安全対策課宛てに当該禁忌事項の解除の検討依頼書を提出した。厚生労働省医薬食品局安全対策課は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）に対して、当該禁忌事項の解除に関する調査を依頼した。

機構は、当該依頼を受けて、本剤における当該禁忌事項の解除に関する調査を行った。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

2. 海外における状況

米国及び欧州添付文書の記載状況を別添 1 に示した。

米国においては、2006 年 10 月の初回承認時から、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者に対しては 100mg を 1 日 1 回投与、中等度腎機能障害患者（ $30 \leq$ クレアチニンクリアランス〈以下、「 C_{CR} 」という。〉 < 50 mL/min 又は男性： $1.7 <$ 血清クレアチニン〈以下、「Cr」 いう。〉 ≤ 3.0 及び女性： $1.5 < Cr \leq 2.5$ mg/dL）に対しては 50mg を 1 日 1 回投与、透析患者を含む重度腎機能障害患者（ $C_{CR} < 30$ mL/min 又は男性： $Cr > 3.0$ 及び女性： $Cr > 2.5$ mg/dL）に対しては 25mg を 1 日 1 回投与することとされている。

また、欧州においては、2007 年 3 月の初回承認時には、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者に対しては 100mg を 1 日 1 回投与、中等度以上の腎機能障害患者に対しては使用経験が限られているため投与は推奨されないとされていた。しかし、2012 年 1 月、中等度又は重度腎機能障害患者を対象とした海外第 III 相試験（試験番号 P063）及び透析治療中の末期腎機能障害患者を対象とした海外第 III 相試験（試験番号 P073）の結果が得られたことを受けて、中等度腎機能障害患者（ $30 \leq C_{CR} < 50$ mL/min）に対しては 50mg を 1 日 1 回投与、透析患者を含む重度腎機能障害患者（ $C_{CR} < 30$ mL/min）に対しては 25mg を 1 日 1 回投与する用法・用量が設定された。

III. 承認取得者より提出された資料等の概略

1. 中等度腎機能障害患者を対象とした特定使用成績調査

中等度腎機能障害患者（中等度腎機能障害の目安¹： $30 \leq C_{CR} < 50$ mL/min、男性 $1.5 < Cr \leq 2.5$ 及び女性 $1.3 < Cr \leq 2.0$ mg/dL）を対象に、本剤の使用実態下における有効性及び安全性を確認することを目的とした特定使用成績調査（以下、「特定使用成績調査」という。）が実施された（調査期間：2010 年 7 月 1 日～2013 年 2 月 5 日）。目標症例数は 100 例、観察期間は本剤の投与開始から 1 年以上とされた。

登録症例 128 例全例の調査票が回収され、初回処方以降来院がなかった症例 1 例及び重複登録された症例 1 例の合計 2 例²を除く 126 例が安全性集計対象症例とされた。

1 日平均投与量別の症例数は、25mg 未満が 1 例、25mg が 75 例、25mg 超 50mg 未満が 21 例、50mg が 25 例、50mg 超 100mg 未満が 2 例、100mg が 2 例であり、100mg 超はいなかった。中等度腎機能障害患者に対する本剤の〈用法・用量における使用上の注意〉に規定した 1 日最大投与量 50mg を超える投与症例が 4 例みられたが、これらの症例において因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」という。）の発現は認められなかった。

副作用は 126 例中 9 例に認められた。9 例の副作用の内訳及び投与開始前の腎機能検査値は表 1 のとおりであり、重度腎機能障害に相当する症例が 2 例含まれていた（表 1 の症例 1 及び 2）。なお、低血糖に関連する有害事象（血中ブドウ糖減少、低血糖症、低

¹ 本剤の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉に規定されている目安である。

² いずれの症例にも副作用は認められなかった。

血糖昏睡) の報告は認められなかった。

また、安全性集計対象症例の患者背景別副作用発現状況において、腎機能の程度の指標である本剤投与開始前 Cr 別の副作用発現症例割合は、「1.5mg/dL 未満」群では 2.2% (1/45 例)、「1.5mg/dL 以上 2.0mg/dL 未満」群では 7.4% (4/54 例)、「2.0mg/dL 以上」群では 19.1% (4/21 例) であり、群間で統計学的有意差は認められなかったものの、本剤投与開始前の Cr が高い症例ほど腎機能障害関連の副作用が多く認められた。

表 1 特定使用成績調査における副作用発現症例

症例	副作用名	性別	年齢	投与開始前血清クレアチニン値	発現時の1日投与量	投与開始から発現までの日数
1	血中クレアチニン異常 ^{a)}	女	45 歳	3.25mg/dL	25mg	372 日
2	血中クレアチニン増加 ^{a)}	男	75 歳	2.61mg/dL	50mg	139 日
3	血中クレアチニン増加 ^{a)}	男	62 歳	2.2mg/dL	25mg	168 日
4	尿中アルブミン/クレアチニン比増加 ^{a)}	女	67 歳	1.17mg/dL	25mg	330 日
5	腎不全	男	80 歳	1.6 mg/dL	25mg	71 日
6	心不全及び腎不全	男	76 歳	2.2 mg/dL	25mg	344 日 344 日
7	肺炎 ^{a)}	男	80 歳	1.7 mg/dL	25mg	211 日
8	膀胱新生物	男	73 歳	1.72 mg/dL	50mg	122 日
9	死亡 ^{b)}	男	61 歳	1.5 mg/dL	25mg	36 日

^{a)} 非重篤と判断された事象

^{b)} 死因不明

2. 腎機能障害患者を対象とした海外臨床試験

(1) 中等度又は重度腎機能障害患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (試験番号 P063<2007 年 10 月~2011 年 3 月>)

中等度又は重度の腎機能障害を有する外国人 2 型糖尿病患者³を対象に本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化実薬対照二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤群では、中等度腎機能障害患者 (30 ≤ 推算糸球体濾過量 (以下、「eGFR」という。) < 50 mL/min/1.73 m²) には本剤 50mg を 1 日 1 回、重度腎機能障害患者 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) には本剤 25mg を 1 日 1 回投与することとされた⁴。対照群では、グリピジド⁵ 2.5mg を 1 日 1 回投与から開始し、血糖コントロール状態に基づ

³ 主な選択基準: eGFR が、スクリーニング時に 50mL/min/1.73 m² 未満かつ治療期開始 2 週間前に 50mL/min/1.73 m² 未満で透析の必要がない 30 歳以上の 2 型糖尿病患者で、以下を満たす者。

- ・ スクリーニング時の過去 12 週間以内に経口血糖降下薬を未服用の場合、スクリーニング時の HbA1c が 7.0 % 以上 9.0 % 以下かつ治療期開始 2 週間前の HbA1c が 7.0 % 以上 9.0 % 以下。
- ・ スクリーニング時の過去 12 週間以内に経口血糖降下薬を未服用の場合、スクリーニング時の HbA1c が 9.0% 超であり、食事療法及び運動療法により治療期開始 2 週間前の HbA1c が 7.0 % 以上 9.0 % 以下。
- ・ 経口血糖降下薬を服用している場合、スクリーニング時の HbA1c が 6.5 % 以上 9.0 % 以下であり、食事療法及び運動療法のみにより治療期開始 2 週間前の HbA1c が 7.0 % 以上 9.0 % 以下。

⁴ 中等度腎機能障害患者については、治療期 54 週間において、2 回以上続けて eGFR が 30mL/min/1.73 m² 未満を示した場合、本剤 25mg を 1 日 1 回へ減量するよう規定されていた。

⁵ 国内未承認

き、1回10mg 1日2回投与を最大量として投与量が調節された⁶。

有効性について、治療期54週時のHbA1c値のベースラインからの変化量の最小二乗平均[95%信頼区間]は、本剤群で-0.76% [-0.89, -0.62]、グリピジド群で-0.64% [-0.78, -0.51]であった。また本剤群とグリピジド群とのHbA1c値のベースラインからの変化量の最小二重平均差[95%信頼区間]は-0.11% [-0.29, 0.06]であり、グリピジドに対するシタグリプチンの効果の非劣性が示された⁷。

安全性集計対象とされた422例について、有害事象⁸は、本剤群68.1% (143/210例)、グリピジド群72.2% (153/212例)に認められ、副作用は、本剤群12.9% (27/210例)、グリピジド群18.4% (39/212例)に認められた。いずれかの群で3.0%以上に認められた有害事象及び副作用は表2のとおりであった。

表2 P063試験のいずれかの群で3.0%以上に認められた有害事象及び副作用(治験薬投与期間(54週間))

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (210例)	グリピジド群 (212例)	本剤群 (210例)	グリピジド群 (212例)
末梢性浮腫	7.1% (15例)	4.7% (10例)	1.4% (3例)	0.0% (0例)
血中ブドウ糖減少	7.1% (15例)	15.1% (32例)	2.4% (5例)	5.2% (11例)
低血糖症	6.2% (13例)	17.0% (36例)	2.4% (5例)	9.9% (21例)
尿路感染	6.2% (13例)	9.9% (21例)	0.0% (0例)	0.0% (0例)
下痢	5.2% (11例)	5.7% (12例)	1.0% (2例)	0.5% (1例)
高血圧	5.2% (11例)	2.8% (6例)	0.0% (0例)	0.0% (0例)
上気道感染	4.8% (10例)	7.1% (15例)	0.0% (0例)	0.0% (0例)
血中ブドウ糖増加	4.3% (9例)	2.4% (5例)	0.5% (1例)	0.0% (0例)
便秘	3.8% (8例)	1.9% (4例)	0.0% (0例)	1.4% (3例)
鼻咽頭炎	3.8% (8例)	3.3% (7例)	0.0% (0例)	0.0% (0例)
高カリウム血症	3.8% (8例)	1.9% (4例)	0.5% (1例)	0.9% (2例)
浮動性めまい	3.3% (7例)	5.2% (11例)	0.0% (0例)	0.0% (0例)
咳嗽	2.9% (6例)	4.7% (10例)	0.0% (0例)	0.0% (0例)
貧血	2.9% (6例)	3.3% (7例)	0.5% (1例)	0.5% (1例)
関節痛	2.9% (6例)	3.8% (8例)	0.0% (0例)	0.0% (0例)

死亡例は、本剤群3例、グリピジド群7例に認められたがいずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象⁹は、本剤群16.2% (34/210例)、グリピジド群17.5% (37/212例)に認められ、このうち、本剤群のギラン・バレー症候群及び乾癬各1例、グリピジド群の低血糖症1例は副作用とされた。

低血糖症の発現割合は、本剤群6.2% (13/210例)、グリピジド群17.0% (36/212例)であり、重度の低血糖症は、本剤群3例、グリピジド群6例に認められた。腎機能障害別の低血糖症の発現割合は、中等度腎機能障害患者では、本剤群9.4% (14/149例)、

⁶ 治験実施計画書に規定した血糖関連の目標値を満たさなかった場合、インスリンによる救済治療が可能とされた。

⁷ 群間差の95%信頼区間の上限が0.4未満の場合と規定されていた。

⁸ 救済治療を行った後に発現した事象は除外されている。なお、救済治療実施後に発現した事象を除外した場合と、除外しなかった場合で、有害事象の発現傾向に特段の差異は認められなかった。

⁹ 死亡例を含む

グリピジド群 12.3% (19/154 例)、重度腎機能障害患者では、本剤群 6.6% (4/61 例)、グリピジド群 19.0% (11/58 例) であった。

心血管系イベント¹⁰は、本剤群 6.2% (13/210 例)、グリピジド群 7.5% (16/212 例) に認められた¹¹。腎機能障害別の心血管系イベントの発現割合は、中等度腎機能障害患者では、本剤群 6.0% (9/149 例)、グリピジド群 5.2% (8/154 例)、重度腎機能障害患者では、本剤群 6.6% (4/61 例)、グリピジド群 13.8% (8/58 例) であった。

腎機能障害別の有害事象の発現について、低血糖及び心血管系イベント以外の有害事象についても、中等度腎機能障害患者と重度腎機能障害患者では大きな違いは認められなかった。

腎機能への影響については、中等度の腎機能障害患者において、治療期 54 週時までに eGFR 値が続けて 2 回以上 30 mL/min/1.73 m²未満を示した患者⁶は、本剤群で 18.8% (28/149 例)、グリピジド群で 11.0% (17/154 例) であった。また、治療期 54 週時までに透析を開始した患者は、本剤群で 0.5% (1/210 例)、グリピジド群で 0.5% (1/212 例) であった。

(2) 透析治療中の末期腎機能障害患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (試験番号 P073<2007 年 11 月~2011 年 3 月>)

透析治療中の末期腎機能障害を有する外国人 2 型糖尿病患者¹²を対象に本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化実薬対照二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤群では、本剤 25mg を 1 日 1 回、54 週間投与することとされた。対照群では、グリピジド 2.5mg を 1 日 1 回投与から開始し、血糖コントロール状態に基づき、1 回 10mg 1 日 2 回投与を最大量として投与量が調節された⁵。

有効性について、治療期 54 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均 [95%信頼区間] は、本剤群で -0.72% [-0.95, -0.48]、グリピジド群で -0.87% [-1.11, -0.63] であった。

安全性集計対象とされた 129 例について、有害事象の発現割合⁸は、本剤群 82.8% (53/64 例)、グリピジド群 80.0% (52/65 例) であり、いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象は表 3 のとおりであった。このうち、副作用は、本剤群 15.6% (10/64 例)、グリピジド群 20.0% (13/65 例) に認められ、いずれかの群で 5.0%以上に認められた副作用

¹⁰ 心血管関連疾患死亡、突然死、心臓関連事象、脳血管関連事象、末梢血管関連事象

¹¹ インスリンによる救済治療を行った症例も含む。

¹² 主な選択基準：スクリーニング時において、少なくとも 6 ヶ月間血液透析又は腹膜透析治療中で 30 歳以上の 2 型糖尿病患者で、以下を満たす者。

- ・スクリーニング時の過去 12 週間以内に経口血糖降下薬を未服用の場合、スクリーニング時の HbA1c が 7.0%以上 9.0%以下かつ治療期開始 2 週間前の HbA1c が 7.0%以上 9.0%以下。
- ・スクリーニング時の過去 12 週間以内に経口血糖降下薬を未服用の場合、スクリーニング時の HbA1c が 9.0%超であり、食事療法及び運動療法により治療期開始 2 週間前の HbA1c が 7.0%以上 9.0%以下。
- ・経口血糖降下薬を服用している場合、スクリーニング時の HbA1c が 6.5%以上 9.0%以下であり、食事療法及び運動療法のみにより治療期開始 2 週間前の HbA1c が 7.0%以上 9.0%以下。

は血中ブドウ糖減少（本剤群 7.8% 〈5/64 例〉、グリピジド群 15.4% 〈10/65 例〉）であった。

表3 P073試験のいずれかの群で5.0%以上に認められた有害事象及び副作用(治験薬投与期間(54週間))

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (64 例)	グリピジド群 (65 例)	本剤群 (64 例)	グリピジド群 (65 例)
血中ブドウ糖減少	17.2% (11 例)	27.7% (18 例)	7.8% (5 例)	15.4% (10 例)
尿路感染	10.9% (7 例)	3.1% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
咳嗽	10.9% (7 例)	9.2% (6 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
高血圧	7.8% (5 例)	9.2% (6 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
低血圧	7.8% (5 例)	3.1% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
低血糖症	6.3% (4 例)	10.8% (7 例)	4.7% (3 例)	4.6% (3 例)
血中ブドウ糖増加	6.3% (4 例)	7.7% (5 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
貧血	6.3% (4 例)	4.6% (3 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
嘔吐	6.3% (4 例)	3.1% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
頭痛	6.3% (4 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
蜂巣炎	6.3% (4 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
上気道感染	4.7% (3 例)	10.8% (7 例)	1.6% (1 例)	0.0% (0 例)
カテーテル留置部位感染	4.7% (3 例)	7.7% (5 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
下痢	3.1% (2 例)	7.7% (5 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
医療機器関連感染	3.1% (2 例)	6.2% (4 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
末梢性浮腫	1.6% (1 例)	7.7% (5 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)

死亡例は、本剤群 4 例、グリピジド群 6 例に認められたがいずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象⁹は、本剤群 35.9% (23/64 例)、グリピジド群 32.3% (21/65 例) に認められ、このうち、副作用とされた事象はなかった。

低血糖症の発現割合は、本剤群で 6.3% (4/64 例)、グリピジド群で 10.8% (7/65 例) であり、両群間で有意な差は認められなかった。また、重度の低血糖症は本剤群では認められておらず、グリピジド群では 5 例に認められた。

心血管系イベント¹⁰は、本剤群 7.8% (5/64 例)、グリピジド群 12.3% (8/65 例) に認められた¹¹。

3. 腎機能障害合併例における国内自発報告の検討

2009 年 12 月 11 日の販売開始から 2012 年 12 月 10 日までに国内自発報告として収集した本剤の副作用報告症例について、腎機能障害を合併している症例における副作用発現状況が検討された。なお、腎機能障害合併例及び重度腎機能障害合併例の判断については、表 4 の分類基準が用いられた。

表 4 腎機能障害合併例及び重度腎機能障害合併例の分類基準

<p>腎機能障害合併例</p> <p>以下のいずれかに該当する症例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 合併症または既往歴として腎機能障害関連疾患が報告されている症例 ・ 本剤投与開始時に血液透析または腹膜透析を要していた症例 <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤投与開始時の Cr 値または C_{CR} が報告されている症例のうち、検査値が以下に該当する症例 <ul style="list-style-type: none"> ➢ Cr：男性 1.1mg/dL 以上、女性 0.9mg/dL 以上 ➢ C_{CR}：80mL/min 未満
<p>重度腎機能障害合併例</p> <p>腎機能障害合併例のうち、以下のいずれかに該当する症例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤投与開始時に血液透析または腹膜透析を要していた症例 ・ 本剤投与開始時の血清クレアチニン値またはクレアチニンクリアランスが以下に該当する症例 <ul style="list-style-type: none"> ➢ Cr：男性 2.5mg/dL より高値、女性 2.0mg/dL より高値 ➢ C_{CR}：30mL/min 未満

本剤の副作用報告症例 4112 例のうち、腎機能障害合併例は 236 例であった。腎機能障害合併例で 5 例以上に認められた副作用（重篤及び非重篤含む）は、低血糖症 100 例、腎機能障害 8 例、血中クレアチニン増加 8 例、肝障害 6 例、急性腎不全 6 例、低血糖昏睡 6 例、悪心 5 例、急性膵炎 5 例、末梢性浮腫 5 例であった。これらの事象について、腎機能障害非合併例（3876 例）では、低血糖症 491 例、悪心 90 例、末梢性浮腫 88 例、急性膵炎 65 例、肝障害 40 例、血中クレアチニン増加 26 例、腎機能障害 21 例、急性腎不全 12 例、低血糖昏睡 5 例であった。

重度腎機能障害合併例での副作用報告は 14 例であった（別添 2 参照）。

最も多く報告された副作用は低血糖症（7 例）であり、そのうち 5 例ではスルホニルウレア剤（以下、「SU 剤」という。）が併用されており¹³、5 例全てにおいて、「インクレチン（GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬）の適正使用に関する委員会」が推奨する本剤と SU 剤併用時の SU 剤投与量を超えていた。SU 剤の併用が報告されていない 2 例のうち 1 例はボグリボースから本剤及びメトホルミン塩酸塩への変更後に、1 例はグリメピリドから本剤への変更後に低血糖が発現していた。

次に多く報告された副作用は腎機能障害に関連する副作用（高カリウム血症 2 例、腎不全及び血中クレアチニン増加各 1 例）であった。

重度腎機能障害合併例における副作用発現時の本剤の 1 日投与量は、50mg が 9 例、25mg が 2 例、投与量不明が 3 例であった。

IV. 機構における調査の概略

1. 承認以降に蓄積された国内データを踏まえた安全性の検討について

承認取得者は、特定使用成績調査における副作用発現状況について、以下のように説明した。

安全性集計対象症例の患者背景別副作用発現状況において、腎機能の程度の指標である本剤投与開始前 Cr について検討を行ったところ、統計学的有意差は認められなかつ

¹³ SU 剤は重篤な腎機能障害のある患者への投与が禁忌（低血糖をおこすおそれがある）とされている。

たものの、本剤投与開始前 Cr が高い症例ほど腎機能障害関連の副作用が多く認められた。これらの副作用は、本剤による影響以外に、腎機能関連合併症の自然経過による悪化の可能性が考えられた。このため、腎機能障害を有する症例に本剤を投与する場合には注意が必要であることが考えられたが、本剤の添付文書の用法・用量、使用上の注意及び薬物動態の項において、腎機能障害を有する患者に対し本剤を投与する場合の注意喚起を記載しており、現時点では適切な注意喚起が行われているものとする。

さらに承認取得者は、国内自発報告における検討について、以下のように説明した。

腎機能障害合併例と非合併例について、自発報告の報告件数の頻度を Reporting Odds Ratio (ROR) を用いて探索的に比較検討した。検討対象¹⁴は 2967 例 3774 件で、このうち腎機能障害合併例は 223 例 282 件、非合併例は 2744 例 3492 件であった。対象症例のうち、腎機能障害合併例と非合併例の両群で 1 件以上報告がある副作用について検討した結果、腎機能障害合併例では、腎機能障害非合併例と比較して低血糖及び腎機能障害の悪化が多く報告される傾向を示した。

そこで、腎機能障害合併例における低血糖関連事象（低血糖症 97 例、低血糖昏睡 6 例）について検討を行ったところ、約 82% に SU 剤が併用されていた。SU 剤は、腎機能障害のある患者への投与は低血糖を起こすおそれがあるとして慎重投与とされていることから、SU 剤が低血糖の要因となった可能性が考えられた。また、国内自発報告のうち年齢の情報が得られた 3025 例の平均年齢は 67.0 歳であったが、そのうち腎機能障害合併例 215 例の平均年齢は 70.1 歳であった。本剤の添付文書の慎重投与の項にも記載している通り、高齢者は低血糖を起こすおそれがあることが知られていることから、年齢差が影響した可能性も考えられた。

また、腎機能障害合併例における腎機能障害関連事象（血中クレアチニン増加 8 例、腎機能障害 7 例、急性腎不全 6 例）について検討を行ったところ、これらは全て腎機能障害の悪化と背景の腎機能障害との相関が認められたものと考えられた。なお、本剤の添付文書には、重大な副作用の項に急性腎不全を、その他の副作用の項に血中クレアチニン増加を記載している。

従って、国内自発報告を検討した結果からは、特に安全性が懸念される重大な問題は見いだされず、腎機能障害合併例について新たな注意喚起を要するような安全性プロファイルの差はみられなかった。

機構は、以下のように考えた。

特定使用成績調査において、中等度腎機能障害患者に対する本剤の〈用法・用量における使用上の注意〉に規定した 1 日最大投与量 50mg を超える投与症例が一部に認められたもののこれらの症例における副作用の発現はなかったこと、規定された 1 日投与量での使用実態下においては低血糖関連事象が認められなかったこと、及び承認時まで得られた試験成績と比較して特段問題となる事象が認められなかったことを踏まえる

¹⁴ 報告者との面談または書面で腎機能障害の有無等の詳細な患者情報を入手し得た症例を対象とした。

と、現行の添付文書における注意喚起を遵守して使用することを前提にすれば、中等度腎機能障害患者への投与に対して現時点で新たな対応が必要な特段の問題はない。

また、国内自発報告における腎機能障害合併症例において、腎機能障害非合併症例と比較して低血糖関連事象及び腎機能障害関連事象の報告が多かったことについて、併用薬もしくは合併症との関連性が考えられるとの承認取得者の見解を否定するものではないが、個々の自発報告を精査すると、腎機能障害関連事象については、腎機能障害関連合併症の自然経過による悪化との関連性よりも、本剤を投与したことにより腎機能障害の悪化が認められたと考えられる症例が複数報告されていることから、腎機能障害合併患者に本剤を投与する際には、腎機能障害関連事象の発現に注意する必要がある。さらに、重度腎機能障害患者合併例において最も多く報告された副作用が低血糖症（7/14例）であり、5例においてSU剤が併用されていたことについては、本邦で承認されているSU剤は重篤な腎機能障害のある患者への投与が禁忌となっていること、及び本剤の添付文書においてSU剤と併用する場合はSU剤の減量を検討する旨の注意喚起がなされていることから、重度の腎機能障害のある患者に本剤とSU剤を併用する場合には、投与の必要性及び投与量の適切性について十分検討するよう医療従事者に注意する必要がある。

2. 日本人重度腎機能障害患者における本剤の薬物動態及び用量について

腎機能障害を有する外国人成人男女を対象として、本薬 50mg 単回投与時の薬物動態が検討された海外 P008 試験における腎機能障害別の薬物動態パラメータを表 5 に示す（平成 21 年 7 月 8 日 ジャヌビア錠・グラクティブ錠 初回承認時審査報告書より再掲）。

表 5 腎機能障害別の単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ（外国人）

パラメータ	正常 (n=82 ^{a)})	軽度の腎機能障害 (n=6)		中等度の腎機能障害 (n=6)		重度の腎機能障害 (n=6)		ESRD (n=6)	
	平均値	平均値	平均値の比 ^{b)} [90 %CI]	平均値	平均値の比 ^{b)} [90 %CI]	平均値	平均値の比 ^{b)} [90 %CI]	平均値	平均値の比 ^{b)} [90 %CI]
AUC _{0-∞} ($\mu\text{M} \cdot \text{h}$) ^{c)}	4.40	7.09	1.61 [1.43, 1.81]	9.96	2.26 [2.02, 2.53]	16.6	3.77 [3.37, 4.22]	19.8	4.50 [4.03, 5.03]
C _{max} (nM)	391	527	1.35 [1.15, 1.58]	560	1.43 [1.23, 1.67]	684	1.75 [1.51, 2.03]	556	1.42 [1.22, 1.65]
C _{24h} (nM)	43.7	83.3	1.91 [1.60, 2.28]	129	2.96 [2.50, 3.50]	228	5.22 [4.42, 6.16]	260	5.95 [5.04, 7.02]
t _{max} (h)	3.0	3.0	p=0.303	3.0	p=0.771	3.5	p=0.696	5.0	p=0.027
t _{1/2} (h)	13.1	16.1	p=0.011	19.1	p<0.001	22.5	p<0.001	28.4	p<0.001
f _{e,0-∞}	0.76	0.84	0.09 [0.01, 0.16]	0.64	-0.12 [-0.18, -0.05]	0.52	-0.24 [-0.30, -0.17]	NA	NA
Cl _R (mL/min)	339	242	0.71 [0.63, 0.81]	126	0.37 [0.33, 0.42]	60.2	0.18 [0.16, 0.20]	NA	NA

AUC_{0-∞}、C_{max}、C_{24h}及びCl_Rは最小二乗幾何平均値、t_{max}は中央値、t_{1/2}は調和平均値、f_{e,0-∞}は無限大外挿した尿中未変化体排泄率の最小二乗算術平均値

ESRD：投与 48 時間後に血液透析を行った患者、t_{1/2}：終末相の消失半減期、NA：血液透析治療中の末期腎疾患患者では採尿しなかったため、該当せず

a) P001、P002、P003、P006、P008、P013、P017、P027、P029、P033、P037 のデータを含む。AUC_{0-∞}の症例数は 151 例、f_{e,0-∞}及びCl_Rの症例数は 58 例。

b) 幾何平均値の比（腎機能障害/正常）、f_{e,0-∞}は算術平均差、CI=信頼区間

c) 既存対照（1.5～600 mg 単回経口投与）では 50 mg に用量補正

初回承認時には、承認取得者が重度腎機能障害/透析患者における用量調節に必要となる製剤を開発していなかったことにより当該患者への投与が禁忌となったが、今般開発がなされたことを踏まえ、機構は、以下の理由から、日本人重度腎機能障害患者に対して 1 回あたりの投与量を成人通常用量の 1/4 量とすることが妥当であると考えた。

- ・ 表 5 より、重度腎機能障害/透析患者の $AUC_{0-\infty}$ は約 4 倍であったこと
- ・ P063 試験において、中等度腎機能障害患者に成人通常用量の 1/2 量及び重度腎機能障害患者に成人通常用量の 1/4 量を投与した時の有効性に大きな差異は認められなかったこと¹⁵

3. 透析患者を含む重度腎機能障害患者に対する安全性監視及びリスク最小化策について

承認取得者は、日本人重度腎機能障害患者に対する安全性監視及びリスク最小化策について、以下のように説明した。

透析患者を含む重度腎機能障害患者の安全性を確保するために、以下の内容について注意喚起する資料を作成し、医療関係者に情報提供する予定である。

- ・ 本剤を腎機能障害患者に投与した場合、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」に則って用量調節を行うとともに、腎機能を定期的に検査するよう留意すること
- ・ 市販後において、低血糖を発現した腎機能障害患者では SU 剤を併用しているケースが多かったこと、また臨床試験にて本剤とインスリン併用時の低血糖のリスク増加が認められていることから、SU 剤やインスリンを始め、他の糖尿病用薬を併用する場合には低血糖の発現に注意すること
- ・ 重度腎機能障害患者に対する禁忌が削除されてから 3 ヶ月後及び 6 ヶ月後までに入手した重度腎機能障害患者における副作用情報（収集件数、症例一覧表など）を整理・評価し、その結果を本剤の納入施設に配布する

また、収集された副作用情報について何らかの懸念が認められた場合は直ちに必要な安全対策を検討・実施する。

機構は、承認取得者の計画するリスク最小化策に加え、これまでに日本人における血液透析患者を含む重度腎機能障害患者への本剤の使用経験がないことから、当該患者に対する安全監視計画及びリスク最小化策として、以下の点について対応するよう承認取得者に求めた。

- ・ 血液透析患者を含む重度腎機能障害患者に対し使用された際の安全性及び有効性に関する情報を収集する必要があるため、腎機能障害患者の程度ごとの安全性及び有

¹⁵ 治療期 54 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均 [95%信頼区間] は、中等度腎機能障害患者において、本剤群-0.72% [-0.87, -0.56]、グリピジド群-0.63% [-0.77, -0.48] であり、本剤群とグリピジド群との HbA1c 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均差 [95%信頼区間] は-0.09% [-0.30, 0.11] であった。また、重度腎機能障害患者において、本剤群-0.81% [-1.05, -0.57]、グリピジド群-0.65% [-0.89, -0.40] であり、本剤群とグリピジド群との HbA1c 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均差 [95%信頼区間] は-0.17% [-0.51, 0.17] であった。

効性情報を比較検討できるよう、中等度腎機能障害患者に対する特定使用成績調査と同等の調査を計画¹⁶すること

これに対し適切に対応する旨の回答が得られたため、機構は了承した。

4. 調査の結果を踏まえた機構の判断について

機構は、以上のような国内外での腎機能障害患者における安全性に係る情報について調査を実施した結果、以下の理由から、本剤の重度腎機能障害患者に対する禁忌を解除し、正常腎機能患者に対する用量の 1/4 量として当該患者に対する本剤の投与を行うことは可能であると判断した。

- ・ 初回申請時には中等度腎機能障害患者に本剤を投与した経験は限られており安全性が確認されていなかったが、特定使用成績調査において中等度腎機能障害における安全性情報が収集され、その結果、特に安全性上の懸念が認められていないこと。
- ・ P063 及び P073 試験における有害事象の発現状況について、中等度腎機能障害患者に比べて重度腎機能障害患者で有害事象の発現が増加する傾向や、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者並びに末期腎機能障害患者において特定の有害事象の発現が増加する傾向は認められておらず、特に安全性上の懸念は認められていないこと。また、初回承認審査時に懸念されていた、腎機能障害合併患者における心血管系イベントの発現についても同様に、特に安全性上の懸念は認められていないこと。
- ・ P008 試験において、重度腎機能障害/透析患者における $AUC_{0-\infty}$ は健康成人の約 4 倍であり、P063 試験において、中等度腎機能障害患者に成人通常用量の 1/2 量及び重度腎機能障害患者に成人通常用量の 1/4 量を投与した時の有効性に大きな差異は認められなかったこと。
- ・ 今般、承認取得者から、12.5mg 錠の承認申請がなされ、重度腎機能障害患者に対しても用量調節が可能な製剤が販売される予定であること。

5. 専門協議を踏まえた機構の判断について

専門協議において、IV 4.の機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員より以下の意見が出された。

- ・ 本剤は、他の DPP-4 阻害剤に比べ腎排泄の寄与が大きく腎臓の影響を受けやすい薬剤である。現時点では重度腎機能障害患者に対して本剤 12.5mg/日を投与したデータが少ないことから、禁忌を解除した際には添付文書の「使用上の注意」の内容を適切に注意喚起し、安全性に関する情報収集を適切に行うべきである。
- ・ 重度腎機能障害患者で低体重の場合も 12.5mg/日で問題ないか確認すべきである。

¹⁶ 血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者を対象とし、本剤の使用実態、並びに有効性及び安全性情報の収集を目的とした特定使用成績調査（観察期間 1 年間、調査期間 3 年間、調査予定症例数 100 例）を新たに実施する。調査を行う項目は中等度腎機能障害患者を対象とした特定使用成績調査と同様とし、収集された情報について腎機能障害患者の程度ごとに安全性情報の比較検討を行う。

- 著明な蛋白尿や低蛋白血症を呈した糖尿病性腎症の患者における本剤の 12.5mg/日（最大 25mg/日）の有効性及び安全性は不明であることから、適切な情報収集を行うべきである。
- 低血糖の発現症例の多くが SU 剤を併用しており、高用量の SU 剤の併用も見られることから、SU 剤との併用における低血糖の注意喚起について再度周知を図るべきである。

機構は、この意見を妥当であると判断し、以下の通り承認取得者に指示した。

- 腎機能の定期的な検査等により患者の状態を十分観察しながら慎重に投与すること、及び低血糖の発現に十分注意すること、並びに本剤と SU 剤との併用時には低血糖のリスクを軽減するため SU 剤の適切な投与量を検討することについて、医療現場に再度周知を図ること。
- 重度腎機能障害患者に対する特定使用成績調査において、低体重の腎機能障害患者及び著明な蛋白尿や低蛋白血症を呈した腎機能障害患者における投与量の妥当性について検討すること。

承認取得者は適切に対応する旨回答した。

V. 総合評価

機構は、本剤の重度腎機能障害患者に対する投与に関して、本剤の添付文書の使用上の注意を別添 3 のとおり改訂することが適切であると考ええる。

海外添付文書等における関連記載の記載状況

	米国添付文書 (USPI)	欧州添付文書 (SPC)
記載状況	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION Recommended Dosing The recommended dose of JANUVIA is 100 mg once daily.</p> <p>Patients with Renal Insufficiency For patients with mild renal insufficiency (creatinine clearance [CrCl] greater than or equal to 50 mL/min, approximately corresponding to serum creatinine levels of less than or equal to 1.7 mg/dL in men and less than or equal to 1.5 mg/dL in women), no dosage adjustment for JANUVIA is required.</p> <p>For patients with moderate renal insufficiency (CrCl greater than or equal to 30 to less than 50 mL/min, approximately corresponding to serum creatinine levels of greater than 1.7 to less than or equal to 3.0 mg/dL in men and greater than 1.5 to less than or equal to 2.5 mg/dL in women), the dose of JANUVIA is 50 mg once daily.</p> <p>For patients with severe renal insufficiency (CrCl less than 30 mL/min, approximately corresponding to serum creatinine levels of greater than 3.0 mg/dL in men and greater than 2.5 mg/dL in women) or with end-stage renal disease (ESRD) requiring hemodialysis or peritoneal dialysis, the dose of JANUVIA is 25 mg once daily. JANUVIA may be administered without regard to the timing of dialysis.</p>	<p>Posology and method of administration The dose of Januvia is 100 mg once daily.</p> <p><u>Special populations</u> <i>Renal impairment</i> For patients with mild renal impairment (creatinine clearance [CrCl] \geq 50 ml/min), no dose adjustment for Januvia is required.</p> <p>For patients with moderate renal impairment (CrCl \geq30 to <50 mL/min), the dose of Januvia is 50 mg once daily.</p> <p>For patients with severe renal impairment (CrCl <30 mL/min) or with end-stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis or peritoneal dialysis, the dose of Januvia is 25 mg once daily. Januvia may be administered without regard to the timing of dialysis.</p>

別添 2

シタグリプチン酸塩水和物
国内自発報告 重度腎機能障害合併症例ライリスト

No.	報告 年度	識別番号	報 号	発現 年度	年齢 (歳)	性 別	副作用名 (PT)	転帰	発現 時1日 投与 量	併用SU剤	原疾患、合併症、[既往歴]	投与開始時 血清Cr (mg/dL) Ccr (mL/min)
1	2010	B-10003911	2	2010	85	女	低血糖症	回復	50mg	グリメピリ ド 4mg	2型糖尿病、高血圧、腎機能障害、[認知症]	Cr 0.91 Ccr 28
2	2010	B-10003119	2	2009	90	女	低血糖症	回復	25mg	グリメピリ ド 3mg	2型糖尿病、高血圧、アルツハイマー型認知 症、骨粗鬆症、胃炎、不安、便秘、[膿腎症]	Cr 2.03
3	2012	B-12020563	2	不明	80 歳代	不 明	低血糖症	回復	不明	不明	2型糖尿病、腎機能障害、透析	不明
4	2010	B-10036262	2	2010	59	男	低血糖症 意識変容状態	回復	50mg	グリベンク ラミド 10mg	糖尿病、高血圧、高脂血症、大脳動脈狭窄、 食物アレルギー、腎機能障害	Cr 2.49
5	-	-	-	2010	63	男	低血糖症	回復	50mg	グリメピリ ド 3mg	高血圧、糖尿病、腎機能障害	Cr 5.5
6	-	-	-	2010	56	男	低血糖症	回復	50mg	併用無し	2型糖尿病、透析	不明
7	-	-	-	2011	60	男	低血糖症	回復	50mg	併用無し	2型糖尿病、狭心症	Cr 2.0
8	2009	B-09032279	3	2009	88	女	高カリウム血症 心停止	軽快 軽快	50mg	併用無し	糖尿病、慢性腎不全、狭心症、腎性貧血、胃 癌、[胃手術]	Cr 2.14
9	2010	B-10010471	4	2010	72	男	高カリウム血症 肝障害	軽快 未回 復	50mg	併用無し	糖尿病、脳幹梗塞、糖尿病性腎症、高血圧、 慢性腎不全、誤嚥性肺炎、低カリウム血症、 胃瘻、構音障害、誤嚥、[低血糖症]	Cr 2.62

No.	報告 年度	識別番号	報 告 年 度	発現 年 度	年 齢 (歳)	性 別	副 作 用 名 (PT)	転 帰	発 現 時 1日 投 与 量	併 用 SU 剤	原 疾 患、 合 併 症、 [既 往 歴]	投 与 開 始 時 血 清 Cr (mg/dL) Cr (mL/min)
10	2011	B-111010190	2	2011	78	男	腎不全 心不全	不明	25mg	グリベンク ラミド 0.625mg	2型糖尿病、慢性腎不全、慢性閉塞性肺疾患、 高血圧、高脂血症、甲状腺機能低下症、高尿 酸血症、[大腸癌、肺の悪性新生物]	Cr 3.30
11	2009	B-09032926	1	2009	67	男	血中クレアチニ ン増加	不明	50mg	不明	糖尿病、糖尿病性腎症	Cr 3.91
12	-	-	-	不明	不明	女	着色尿	不明	50mg	不明	[血中クレアチニン増加]	不明
13	-	-	-	不明	70 歳代	男	血圧上昇	不明	不明	不明	透析	不明
14	-	-	-	不明	高齢 者	女	悪心	不明	不明	不明	血液透析	不明

【改訂案】 シタグリブチンリン酸塩水和物

下線部追記、取消線部削除

現行	改訂案																				
<p>【禁忌】 (次の患者には投与しないこと) 血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する。(「薬物動態」の項参照)〕</p> <p>【用法及び用量】 通常、成人にはシタグリブチンとして50mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg1日1回まで増量することができる。</p> <p>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">腎機能障害</th> <th style="width: 40%;">クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)*</th> <th style="width: 20%;">通常投与量</th> <th style="width: 20%;">最大投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中等度</td> <td>30 ≤ CrCl < 50 男性：1.5 < Cr ≤ 2.5 女性：1.3 < Cr ≤ 2.0</td> <td>25mg 1日1回</td> <td>50mg 1日1回</td> </tr> </tbody> </table> <p>*クレアチニンクリアランスに概ね相当する値</p>	腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)*	通常投与量	最大投与量	中等度	30 ≤ CrCl < 50 男性：1.5 < Cr ≤ 2.5 女性：1.3 < Cr ≤ 2.0	25mg 1日1回	50mg 1日1回	<p>【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)</p> <p>【用法及び用量】 通常、成人にはシタグリブチンとして50mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg1日1回まで増量することができる。</p> <p>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 (1) 本剤は主に腎臓で排泄されるため、腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">腎機能障害</th> <th style="width: 40%;">クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)*</th> <th style="width: 20%;">通常投与量</th> <th style="width: 20%;">最大投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中等度</td> <td>30 ≤ CrCl < 50 男性：1.5 < Cr ≤ 2.5 女性：1.3 < Cr ≤ 2.0</td> <td>25mg 1日1回</td> <td>50mg 1日1回</td> </tr> <tr> <td>重度、末期腎不全</td> <td>CrCl < 30 男性：Cr > 2.5 女性：Cr > 2.0</td> <td>12.5mg 1日1回</td> <td>25mg 1日1回</td> </tr> </tbody> </table> <p>*クレアチニンクリアランスに概ね相当する値</p>	腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)*	通常投与量	最大投与量	中等度	30 ≤ CrCl < 50 男性：1.5 < Cr ≤ 2.5 女性：1.3 < Cr ≤ 2.0	25mg 1日1回	50mg 1日1回	重度、末期腎不全	CrCl < 30 男性：Cr > 2.5 女性：Cr > 2.0	12.5mg 1日1回	25mg 1日1回
腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)*	通常投与量	最大投与量																		
中等度	30 ≤ CrCl < 50 男性：1.5 < Cr ≤ 2.5 女性：1.3 < Cr ≤ 2.0	25mg 1日1回	50mg 1日1回																		
腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)*	通常投与量	最大投与量																		
中等度	30 ≤ CrCl < 50 男性：1.5 < Cr ≤ 2.5 女性：1.3 < Cr ≤ 2.0	25mg 1日1回	50mg 1日1回																		
重度、末期腎不全	CrCl < 30 男性：Cr > 2.5 女性：Cr > 2.0	12.5mg 1日1回	25mg 1日1回																		

<p>【使用上の注意】 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) 中等度腎機能障害のある患者〔「用法及び用量に関する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕</p>	<p><u>(2) 末期腎不全患者については、血液透析との時間関係は問わない。</u></p> <p>【使用上の注意】 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) 中等度腎機能障害又は<u>重度腎機能障害のある患者、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全の患者</u>〔「用法及び用量に関する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕</p>
---	--

2013年6月28日

厚生労働省医薬食品局安全対策課

課長 俵木 登美子 殿

MSD株式会社

代表取締役社長

アルベルト・アントニオ・ルイス

小野薬品工業株式会社

代表取締役社長 相良 暁

シタグリプチンの重度腎機能障害患者（透析を要する患者を含む）に対する
投与禁忌の見直しについて

糖尿病患者では腎機能の低下が進行性に生じ、本邦では、糖尿病腎症が人工透析の新規導入原因の第1位であり、透析導入患者全体の4割以上を占めております。したがって、糖尿病治療薬の腎機能障害の有無による適用の可否は糖尿病治療上の重要な制限事項となります。Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) 阻害剤であるシタグリプチンリン酸塩水和物（以下、シタグリプチン、あるいは本剤）は2009年12月に国内で発売されて以来、2型糖尿病治療上の有用な選択肢として急速に医療現場に普及していますが、シタグリプチンの国内添付文書では、血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者での投与は禁忌となっており、使用が制限されております。

この度、下記に示す国内外の状況を鑑みてこの問題を慎重に検討した結果、現時点では、透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者に対してのシタグリプチンの投与禁忌を解除することが妥当と考えられることから、添付文書中の当該禁忌事項の改訂に関し、ご検討を依頼申し上げます。

1. シタグリプチンが重度腎機能障害患者に対して禁忌となった背景

本剤は主に未変化体で腎より排泄されるため、腎機能障害患者に投与した場合には、腎機能障害の程度に応じて血中曝露が上昇します。具体的には、本剤 50 mg を中等度、重度腎機能障害患者、血液透析を要する末期腎不全患者に投与した際の $AUC_{0-\infty}$ は、正常腎機能を有する対照に対して、それぞれ約 2.3 倍、約 3.8 倍、約 4.5 倍上昇しました。本結果を踏まえて、中等度腎機能障害を有する患者に対して本剤を投与する場合には、腎機能障害がない患者に通常 50 mg 1 日 1 回、最大 100 mg 1 日 1 回投与した際の血中曝露レベルと類似

させるため、1/2量（通常25 mg 1日1回、最大50 mg 1日1回）の投与による用量調節が推奨されます。同様に、血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者に対しては、腎機能障害がない患者の血中曝露レベルと類似させるため、1/4量（通常12.5 mg 1日1回、最大25 mg 1日1回）への減量が必要となります。本剤の初回申請時の承認審査の結果、申請製剤（25 mg錠、50 mg錠、100 mg錠）では12.5 mgを投与可能な製剤がないこと、血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者に対しては、国内で検討症例がないことを踏まえ、血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者への投与については禁忌となりました。

2. 重度腎機能障害患者へのシタグリブチン投与の禁忌解除が妥当と考える根拠

(1) 12.5 mg 1日1回投与可能製剤により適切に用量調節が可能

前述のとおり、現在、シタグリブチンは、25 mg錠、50 mg錠、100 mg錠の3製剤が、国内の医療現場に提供されております。血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者への投与が禁忌となった経緯を踏まえ、MSD株式会社、小野薬品工業株式会社では、25 mg割線錠、及び12.5 mg錠を新たに提供する予定です。これらの製剤により、シタグリブチン12.5 mg 1日1回での投与が可能となり、血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者での適切な用量調節が行えるようになります。

(2) 国内での投与実績

2009年12月11日の本剤販売開始から2012年12月10日までに国内自発報告として収集した副作用情報には、本来、本剤の投与が禁忌となっている透析を要する患者を含む重度腎機能障害合併例での副作用の報告もありましたが、特有の安全性の懸念があることを示唆する兆候は認められませんでした。また、腎機能障害の程度は異なるものの、国内では中等度腎機能障害を有する2型糖尿病患者128例を対象とした本剤の特定使用成績調査が終了しておりますが、同調査でも本剤の安全性、有効性に関する新たな問題点は認められませんでした。

(3) 海外での承認状況

シタグリブチンは海外で最も広く使われているDPP-4阻害剤ですが、米国、欧州ともに、透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者でのシタグリブチンの使用は禁忌ではありません。米国では2006年10月承認時より、欧州では2012年3月より、重度腎機能障害患者及び透析を要する末期腎不全患者に海外通常用量（100 mg）の1/4量である25 mg 1日1回投与が認められております。

(4) 海外臨床試験でのエビデンス¹⁻³⁾

海外では腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象としたシタグリブチンの無作為化二

重盲検臨床試験 3 試験が実施されています。これらの試験では、中等度腎機能障害患者にはシタグリプチン 50 mg 1 日 1 回、重度腎機能障害患者又は透析を要する末期腎機能障害患者にはシタグリプチン 25 mg 1 日 1 回を投与し、安全性及び有効性を評価しています。その結果、シタグリプチン投与時の忍容性は概ね良好であり、投与に伴う低血糖のリスクも少ないことが確認されています。また、HbA1c 低下効果も確認されています。

(5) 糖尿病の臨床経過からの問題点

冒頭で述べましたように、糖尿病患者では腎機能の低下が進行性に生じ、本邦では、糖尿病腎症は人工透析の新規導入原因の第 1 位となっています。シタグリプチンが急速に医療現場に普及している状況を鑑みると、特に安全性の問題がなく投与の継続が可能と考えられる患者に対しても、今後、腎機能低下の進行により新たな糖尿病治療薬への切り替えが必要になると予想されます。当該禁忌事項が削除となることで、患者が使い慣れているシタグリプチンを継続可能となり、切り替えに伴う混乱やリスクを避けることができ、患者に一貫した糖尿病治療を提供できるようになると考えます。

[引用文献]

- 1) Chan JC, *et al.* Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Jul;10(7):545-55.
- 2) Arjona Ferreira JC, *et al.* Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care.* 2013 May;36(5):1067-73.
- 3) Arjona Ferreira JC, *et al.* Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2013 Apr;61(4):579-87.

添付資料：シタグリプチンリン酸塩水和物 添付文書改訂案

以上

別紙

シタグリブチンリン酸塩水和物 添付文書改訂案 (部：改訂、 部：削除)

現 行		改 訂 案																					
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1)～(2) 略</p> <p>(3) <u>血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者</u> <u>【本剤の血中濃度が上昇する。】</u>（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(4) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者【インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。】</p>		<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>(1)～(2) 略（変更なし）</p> <p>(3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者【インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。】</p>																					
<p><用法・用量に関する使用上の注意></p> <p>本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。【「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>腎機能障害</th> <th>クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL) *</th> <th>通常 投与量</th> <th>最大 投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中等度</td> <td>30 ≤ CrCl < 50 男性: 1.5 < Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 < Cr ≤ 2.0</td> <td>25 mg 1 日 1 回</td> <td>50 mg 1 日 1 回</td> </tr> </tbody> </table> <p>*クレアチニンクリアランスに概ね相当する値</p>		腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL) *	通常 投与量	最大 投与量	中等度	30 ≤ CrCl < 50 男性: 1.5 < Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 < Cr ≤ 2.0	25 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回	<p><用法・用量に関する使用上の注意></p> <p>(1) 本剤は主に腎臓で排泄されるため、腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。【「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照】</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>腎機能障害</th> <th>クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL) *</th> <th>通常 投与量</th> <th>最大 投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中等度</td> <td>30 ≤ CrCl < 50 男性: 1.5 < Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 < Cr ≤ 2.0</td> <td>25 mg 1 日 1 回</td> <td>50 mg 1 日 1 回</td> </tr> <tr> <td>重度、末期 腎不全</td> <td>CrCl < 30 男性: Cr > 2.5 女性: Cr > 2.0</td> <td>12.5 mg 1 日 1 回</td> <td>25 mg 1 日 1 回</td> </tr> </tbody> </table> <p>*クレアチニンクリアランスに概ね相当する値</p> <p>(2) 末期腎不全患者については、血液透析との時間関係は問わない。</p>		腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL) *	通常 投与量	最大 投与量	中等度	30 ≤ CrCl < 50 男性: 1.5 < Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 < Cr ≤ 2.0	25 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回	重度、末期 腎不全	CrCl < 30 男性: Cr > 2.5 女性: Cr > 2.0	12.5 mg 1 日 1 回	25 mg 1 日 1 回
腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL) *	通常 投与量	最大 投与量																				
中等度	30 ≤ CrCl < 50 男性: 1.5 < Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 < Cr ≤ 2.0	25 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回																				
腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL) *	通常 投与量	最大 投与量																				
中等度	30 ≤ CrCl < 50 男性: 1.5 < Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 < Cr ≤ 2.0	25 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回																				
重度、末期 腎不全	CrCl < 30 男性: Cr > 2.5 女性: Cr > 2.0	12.5 mg 1 日 1 回	25 mg 1 日 1 回																				
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与</p> <p>(1) 中等度腎機能障害のある患者【「用法・用量に関する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照】</p> <p>(2)～(3) 略</p>		<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与</p> <p>(1) 中等度腎機能障害又は重度腎機能障害のある患者、<u>血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全の患者</u>【「用法・用量に関する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照】</p> <p>(2)～(3) 略（変更なし）</p>																					

現 行						改 訂 案					
<p>【薬物動態】</p> <p>6. 腎機能障害患者(外国人データ)</p> <p>シタグリブチン 50mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。中等度、重度腎機能障害患者、血液透析が必要な患者の AUC_{0-∞}は、正常腎機能を有する患者のそれぞれ約 2.3 倍、約 3.8 倍、約 4.5 倍であり、腎機能障害の程度に応じて上昇した。血液透析が必要な患者では、投与後 4 時間から 3~4 時間の血液透析により、透析液中に投与量の 13.5% が除去された。⁹⁾ なお、腎機能障害患者を対象とした反復投与による薬物動態試験は実施されていない。</p>						<p>【薬物動態】</p> <p>6. 腎機能障害患者(外国人データ)</p> <p>シタグリブチン 50mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。中等度、重度腎機能障害患者、血液透析が必要な末期腎不全患者の AUC_{0-∞}は、正常腎機能を有する患者のそれぞれ約 2.3 倍、約 3.8 倍、約 4.5 倍であり、腎機能障害の程度に応じて上昇した。血液透析が必要な末期腎不全患者では、投与後 4 時間から 3~4 時間の血液透析により、透析液中に投与量の 13.5% が除去された。⁹⁾ なお、腎機能障害患者を対象とした反復投与による薬物動態試験は実施されていない。</p>					
表 3 腎機能障害別のシタグリブチン 50mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ						表 3 腎機能障害別のシタグリブチン 50mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ					
	正常 (n=82)	軽度の 腎機能障害 (n=6)	中等度の 腎機能障害 (n=6)	重度の 腎機能障害 (n=6)	血液透析の必 要な患者 (n=6)		正常 (n=82)	軽度の 腎機能障害 (n=6)	中等度の 腎機能障害 (n=6)	重度の 腎機能障害 (n=6)	血液透析が必 要な末期腎不 全患者 (n=6)
AUC _{0-∞} (μM・hr)	4.40±0.832 ¹⁾	7.09±0.988	9.96±1.95	16.6±4.82	19.8±6.06	AUC _{0-∞} (μM・hr)	4.40±0.832 ¹⁾	7.09±0.988	9.96±1.95	16.6±4.82	19.8±6.06
平均の比 ²⁾		1.61	2.26	3.77	4.50	平均の比 ²⁾		1.61	2.26	3.77	4.50
C _{max} (nM)	391±123	527±79.1	560±137	684±183	556±113	C _{max} (nM)	391±123	527±79.1	560±137	684±183	556±113
平均の比 ²⁾		1.35	1.43	1.75	1.42	平均の比 ²⁾		1.35	1.43	1.75	1.42
t _{1/2} (hr)	13.1±2.23	16.1±0.487	19.1±2.08	22.5±2.71	28.4±8.18	t _{1/2} (hr)	13.1±2.23	16.1±0.487	19.1±2.08	22.5±2.71	28.4±8.18
腎クリア ランス (mL/min)	339±87.3	242±34.0	126±28.1	60.2±19.2	該当なし	腎クリア ランス (mL/min)	339±87.3	242±34.0	126±28.1	60.2±19.2	該当なし
平均の比 ²⁾		0.71	0.37	0.18	該当なし	平均の比 ²⁾		0.71	0.37	0.18	該当なし
平均 ± 標準偏差 腎機能の程度 [CrCl (mL/min/1.73m ²): 正常 (>80)、軽度 (50~80)、中等度 (30~50)、重度 (<30)、 血液透析が必要な患者 ¹⁾ 平均の比=正常群の平均に対する腎機能障害別の平均との比 ²⁾ 本剤 1.5~600mg 単回経口投与した正常腎機能の健康成人は 50mg に用量補正した						平均 ± 標準偏差 腎機能の程度 [CrCl (mL/min/1.73m ²): 正常 (>80)、軽度 (50~80)、中等度 (30~50)、重度 (<30)、 血液透析が必要な末期腎不全患者 ¹⁾ 平均の比=正常群の平均に対する腎機能障害別の平均との比 ²⁾ 本剤 1.5~600mg 単回経口投与した正常腎機能の健康成人は 50mg に用量補正した					

選択的 DPP-4 阻害剤

◎糖尿病用剤◎

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せん
 により使用すること

®
ジャヌビア 錠25mg
 ®
ジャヌビア 錠50mg
 ®
ジャヌビア 錠100mg

	25mg	50mg	100mg
承認番号	22100AMX02258000	22100AMX02257000	22100AMX02259000
薬価収載	2009年12月		
販売開始	2009年12月		
国際誕生	2006年8月		
効能追加	2011年9月		

貯法：室温保存
 使用期間：3年
 使用期限：外箱に表示

JANUVIA® Tablets 25mg, 50mg, 100mg
 シタグリプチンリン酸塩水和物錠



【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤を投与すべきでない。〕
- (3) 血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する。(「薬物動態」の項参照)〕
- (4) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

腎機能障害	クレアチンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)*	通常 投与量	最大 投与量
中等度	30 ≤ CrCl < 50 男性: 1.5 < Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 < Cr ≤ 2.0	25mg 1日1回	50mg 1日1回

*クレアチンクリアランスに概ね相当する値

【組成・性状】

販売名	ジャヌビア®錠25mg	ジャヌビア®錠50mg	ジャヌビア®錠100mg	
剤形・色調	円形、フィルムコーティング錠 うすい赤色 ごくうすい赤黄色 うすい赤黄色			
有効成分の名称	シタグリプチンリン酸塩水和物			
含量： シタグリプチンとして	25mg	50mg	100mg	
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄			
外形	表面	 直径：6.1mm	 直径：7.9mm	 直径：9.8mm
	裏面	221	112	277
	側面	 厚さ：2.7mm	 厚さ：3.3mm	 厚さ：4.2mm
重量	約 104mg	約 208mg	約 416mg	
識別コード	MSD 221	MSD 112	MSD 277	

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 中等度腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕
 - ※(2) 他の糖尿病用薬(特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤)を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすことがある。(「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照)〕
 - (3) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
 - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 3) 激しい筋肉運動
 - 4) 過度のアルコール摂取者
 - 5) 高齢者
 - ※※(4) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。(「重大な副作用」の項参照)〕
2. 重要な基本的注意
 - ※(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。インスリン製剤又はスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕
 - (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
 - (3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
 - (4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
 - (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
 - (6) 腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

※【効能・効果】

2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る

- ① 食事療法、運動療法のみ
- ② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
- ③ 食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
- ④ 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
- ⑤ 食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用
- ⑥ 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

【用法・用量】

通常、成人にはシタグリプチンとして50mgを1日1回経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg1日1回まで増量することができる。



(7)急性肺炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。〔「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照〕

※(8)インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対する本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。したがって、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断すること。

※(9)速効型インスリン分泌促進薬、GLP-1アナログ製剤との併用についての有効性及び安全性は確立されていない。

3. 相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推察される。〔「薬物動態」の項参照〕

※〔併用注意〕(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬： インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 ^{注)} GLP-1アナログ製剤 ^{注)} 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。
ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕	機序不明
血糖降下作用を増強する薬剤： β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤： エビネフリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。

注)「重要な基本的注意」の項参照

4. 副作用

※臨床試験（治験）

国内で実施された臨床試験において、1,581例中181例（11.4%）の副作用が認められた。主なものは低血糖症63例（4.0%）、便秘17例（1.1%）、空腹9例（0.6%）、腹部膨満8例（0.5%）等であった。また、関連の否定できない臨床検査値の異常変動は1,579例中62例（3.9%）に認められ、主なものはALT（GPT）増加20例／1,579例（1.3%）、AST（GOT）増加12例／1,579例（0.8%）、γ-GTP増加12例／1,579例（0.8%）等であった。

(1)重大な副作用

1)アナフィラキシー反応（頻度不明）^{注)}：アナフィラキシー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕

2)皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明）^{注)}：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕

※3)低血糖症：経口糖尿病用薬との併用で低血糖症（グリメピリド併用時5.3%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%、ボグリボース併用時0.8%）があらわれることがある。また、インスリン製剤併用時に低血糖症（17.4%）が多くみられている。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症（1.0%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕

4)肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）^{注)}：AST（GOT）、ALT（GPT）等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5)急性腎不全（頻度不明）^{注)}：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6)急性肺炎（頻度不明）^{注)}：急性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。海外の自発報告においては、出血性肺炎又は壊死性肺炎も報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

7)間質性肺炎（頻度不明）^{注)}：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

※※8)腸閉塞（頻度不明）^{注)}：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」の項参照〕

※※9)横紋筋融解症（頻度不明）^{注)}：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 自発報告あるいは海外において認められている。

※※(2)その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類／頻度	0.1～2%未満	頻度不明 ^{注)}
神経系障害	浮動性めまい、感覚鈍麻	頭痛
眼障害	糖尿病性網膜症の悪化	
耳及び迷路障害	回転性めまい	
心臓障害	上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸	

呼吸、胸郭及び縦隔障害	鼻咽頭炎	上気道感染
胃腸障害	腹部不快感(胃不快感を含む)、腹部膨満、腹痛、悪心、便秘、下痢、鼓腸、胃ポリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、逆流性食道炎、口内炎	嘔吐
肝胆道系障害	肝機能異常	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、湿疹、冷汗、多汗症	皮膚血管炎、尋麻疹、血管浮腫
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛
全身障害	空腹、浮腫、倦怠感	
臨床検査	心電図T波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、 γ -GTP増加、血中ビリルビン増加、血中LDH増加、CK (CPK) 増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖減少、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性	

注) 自発報告あるいは海外において認められている。

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多い。高齢者では腎機能に注意し、腎機能障害がある場合には適切な用量調節を行うこと。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)において、1,000mg/kg/日(臨床での最大投与量100mg/日の約100倍の曝露量に相当する)経口投与により、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率の軽度増加が認められたとの報告がある。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9. その他の注意

雌雄ラットに本剤50、150及び500mg/kg/日を2年間経口投与したががん原性試験では、500mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝腺腫及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量は、臨床での最大投与量100mg/日の約58倍の曝露量に相当する。雌雄マウスに本剤50、125、250及び500mg/kg/日を2年間経口投与したががん原性試験では、本剤500mg/kg/日(臨床での最大投与量100mg/日の約68倍の曝露量に相当する)までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人に、シタグリブチン25～100mgを空腹時単回経口投与した場合、シタグリブチンは速やかに吸収され、投与後2～5時間に最高血漿中濃度(Cmax)に達し、半減期(t_{1/2})は9.6～11.6時間であった(図1及び表1)。シタグリブチンの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-∞})は用量にほぼ比例して増加した。

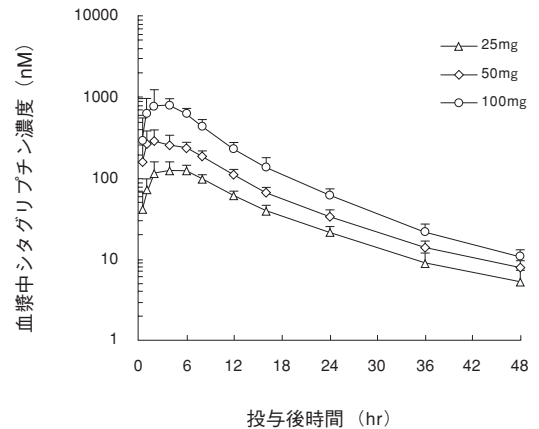


図1 健康成人における空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度の推移(平均±標準偏差、n=6)

表1 健康成人における空腹時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-∞} (μM·hr)	Cmax (nM)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
25mg	1.99 ± 0.35	145 ± 33	5.0 (2.0, 6.0)	11.6 ± 1.8
50mg	3.73 ± 0.63	319 ± 83	2.0 (1.0, 6.0)	11.4 ± 2.4
100mg	8.43 ± 1.64	944 ± 307	2.0 (0.5, 6.0)	9.6 ± 0.9

n = 6、平均±標準偏差

Tmax: 中央値(最小値、最大値)

※(2)反復投与²⁾

健康成人に、シタグリブチン25～400mgを1日1回10日間反復経口投与した場合、血漿中濃度は2日目で定常状態に達し、反復投与による蓄積はほとんど認められなかった。累積係数は1.03～1.19倍であった。

注)本剤の承認された用量は、通常、シタグリブチンとして50mg1日1回であり、最大投与量は100mg1日1回である。

(3)食事の影響

健康成人に、シタグリブチン50mgを食後に単回経口投与した場合、空腹時に比べてCmaxは37%増加したが、AUC_{0-∞}及びTmaxに差はなかった(表2)。

表2 健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-∞} (μM·hr)	Cmax (nM)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
空腹時	4.08 ± 0.52	366 ± 93	2.5 (1.5, 6.0)	12.2 ± 1.7
食後	3.99 ± 0.64	500 ± 154	2.0 (0.5, 6.0)	12.3 ± 1.8

n = 12、平均±標準偏差

Tmax: 中央値(最小値、最大値)

2. 吸収(外国人データ)

健康成人に、シタグリブチン100mgを投与した時の経口バイオアベイラビリティは約87%であった。³⁾

3. 分布

(1)血漿タンパク結合

シタグリブチンの*in vitro*血漿タンパク結合率は38%であった。

4. 代謝

(1)シタグリブチンは、代謝を受けにくく、主に未変化体として尿中に排泄される。健康成人(外国人)に¹⁴C-シタグリブチンの経口投与後、放射能の約16%がシタグリブチンの代謝物として排泄された。⁴⁾6種類の代謝物が検出されたが、微量であり⁴⁾、シタグリブチンの血漿中ジベプチルペプチターゼ4(DPP-4)阻害活性に影響しないと考えられる。

(2)シタグリブチンの消失において代謝の関与は少ない。*In vitro*試験では、シタグリブチンの代謝にCYP3A4が主に関与し、また、CYP2C8も関与することが示された。また、シタグリブチンはCYP3A4、2C8、2C9、2D6、1A2、2C19及び2B6を阻害せず、CYP3A4を誘導しなかった。

5. 排泄

(1)健康成人にシタグリブチン25～100mgを単回経口投与した場合、シタグリブチンの79～88%(推測値)は尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは397～464mL/minであった。¹⁾

(2)健康成人(外国人)に¹⁴C-シタグリブチンを経口投与後、1週間以内に投与放射能の約13%が糞中に、87%が尿中に排泄された。⁴⁾シタグリブチンの消失は主に腎排泄によるもので、能動的な尿細管分泌が関与する。

シタグリブチンはP-糖タンパク質及び有機アニオントランスポーター(hOAT3)の基質である。⁵⁾*In vitro*試験で、P-糖タンパク質を介するシタグリブチンの輸送はシクロスポリンにより阻害され、hOAT3を介するシタグリブチンの取込みは、プロベネシド、イブプロフェン、フロセミド、フェノフィブリック酸、キナプリル、インダパミド及びシメチジンで阻害された。また、シタグリブチンは500μMまでの濃度では、P-糖タンパク質を介するジゴキシンの輸送を阻害しなかったが、hOAT3を介するシメチジンの取込みには弱い阻害作用を示した(IC₅₀:160μM)。

6. 腎機能障害患者（外国人データ）

シタグリブチン 50mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータは表3のとおりであった。中等度、重度腎機能障害患者、血液透析が必要な患者の AUC_{0-∞} は、正常腎機能を有する患者のそれぞれ約 2.3 倍、約 3.8 倍、約 4.5 倍であり、腎機能障害の程度に応じて上昇した。血液透析が必要な患者では、投与後 4 時間から 3～4 時間の血液透析により、透析液中に投与量の 13.5% が除去された。⁶⁾ なお、腎機能障害患者を対象とした反復投与による薬物動態試験は実施されていない。

表3 腎機能障害別のシタグリブチン 50mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	正常 (n=82)	軽度の 腎機能障害 (n=6)	中等度の 腎機能障害 (n=6)	重度の 腎機能障害 (n=6)	血液透析の 必要な患者 (n=6)
AUC _{0-∞} (μM・hr) 平均の比 [§]	4.40±0.832 ^{††}	7.09±0.988 1.61	9.96±1.95 2.26	16.6±4.82 3.77	19.8±6.06 4.50
Cmax (nM) 平均の比 [§]	391±123	527±79.1 1.35	560±137 1.43	684±183 1.75	556±113 1.42
t _{1/2} (hr)	13.1±2.23	16.1±0.487	19.1±2.08	22.5±2.71	28.4±8.18
腎クリアランス (mL/min) 平均の比 [§]	339±87.3	242±34.0 0.71	126±28.1 0.37	60.2±19.2 0.18	該当なし 該当なし
平均±標準偏差 腎機能の程度 [CrCl (mL/min/1.73m ²): 正常 (>80)、軽度 (50～80)、中等度 (30～50)、重度 (<30)、血液透析が必要な患者 [§] 平均の比 = 正常群の平均に対する腎機能障害別の平均との比 ^{††} 本剤 1.5～600mg 単回経口投与した正常腎機能の健康成人は 50mg 用量補正した					

7. 肝機能障害患者（外国人データ）

シタグリブチン 100mg を単回経口投与した場合、中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 7～9) では、シタグリブチンの平均 AUC_{0-∞} 及び平均 Cmax は、健康成人に比べてそれぞれ約 21% 及び 13% 増加した。⁷⁾ 重度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 9 超) での臨床試験はない。

8. 高齢者（外国人データ）

健康な高齢者 (65～80 歳) 及び若年者 (18～45 歳) にシタグリブチン 50mg を単回経口投与した場合、高齢者は若年者に比べてシタグリブチンの AUC_{0-∞}、Cmax がそれぞれ 31%、23% 高かった。腎クリアランスが高齢者では若年者に比べて 31% 低下していた。

9. 薬物相互作用

(1) ボグリボースとの併用

健康成人にシタグリブチン 50mg 1 日 1 回 (朝食直前) 及びボグリボース 0.3mg 1 日 3 回 (毎食直前) を 3 日間併用反復経口投与した場合、ボグリボースはシタグリブチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。一方、2 型糖尿病患者にシタグリブチン 100mg 1 日 1 回 (朝食直前) 及びボグリボース 0.2mg 1 日 3 回 (毎食直前) を 3 日間併用反復経口投与した場合、シタグリブチンの AUC_{0-24hr} 及び Cmax はシタグリブチン単独投与と比べて低下した (それぞれ 17% 及び 34%) が、シタグリブチンの用量調節は必要ないと考えられた。

(2) ジゴキシンの併用 (外国人データ)

健康成人にシタグリブチン 100mg とジゴキシンの 0.25mg を 10 日間併用投与した場合、ジゴキシンの AUC_{0-24hr} 及び Cmax はわずかに上昇した (それぞれ 11% 及び 18%)。

(3) シクロスポリンとの併用 (外国人データ)

健康成人にシタグリブチン 100mg とシクロスポリン 600mg を併用投与した場合、シタグリブチンの AUC_{0-∞} 及び Cmax はそれぞれ 29% 及び 68% 上昇した。⁸⁾

(4) メトホルミンとの併用 (外国人データ)

2 型糖尿病患者にシタグリブチン 50mg 1 日 2 回とメトホルミン 1,000mg 1 日 2 回を併用投与した場合、シタグリブチン及びメトホルミンは互いの薬物動態に影響を及ぼさなかった。⁹⁾ このデータから、シタグリブチンは有機カチオントランスポーター (OCT) を阻害しないと考えられた。

※ (5) その他の薬剤との併用 (外国人データ)

ロシグリタゾン¹⁰⁾、グリベンクラミド¹¹⁾、シンバスタチン¹²⁾、ワルファリン¹³⁾ 及び経口避妊薬 (ノルエチステロン/エチニルエストラジオール)¹⁴⁾ との薬物相互作用試験データから、シタグリブチン 200mg 1 日 1 回は CYP3A4、2C8 及び 2C9 を阻害しないと考えられた。

※【臨床成績】

1. 単剤療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験¹⁵⁾

食事/運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者 (363 例) を対象に、シタグリブチン 25、50、100、200mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与 (朝食前) した。シタグリブチンは HbA1c 値 (JDS 値) を初回測定時点の投与 2 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与 12 週時の結果 [50、100mg (臨床用量) 及びプラセボ] は表 4 の通りであった。低血糖症の副作用発現率は、シタグリブチンとプラセボとの間で有意差はなかった。投与群間で、体重の変化はわずかであった。

表 4 プラセボ対照二重盲検比較試験 (12 週時) の結果

	HbA1c (JDS 値) (%)		食後 2 時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前から の変化量	プラセボ との差	投与前から の変化量	プラセボ との差	投与前から の変化量	プラセボ との差
プラセボ	0.3	-	2	-	6	-
シタグリブチン 50mg	-0.7	-1.0*	-50	-52*	-11	-18*
シタグリブチン 100mg	-0.7	-1.0*	-57	-58*	-15	-21*

*p<0.001

(2) 実薬対照二重盲検比較試験¹⁶⁾

食事/運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者 (319 例) を対象に、シタグリブチン 50mg 1 日 1 回 (朝食前) 又はボグリボース 0.2mg 1 日 3 回 (毎食直前) を 12 週間経口投与した。シタグリブチンは HbA1c 値 (JDS 値) を初回測定時点の投与 4 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与 12 週時の結果は表 5 の通りであった。低血糖症の副作用発現率は、シタグリブチン投与群 1.2%、ボグリボース投与群 1.3% と同様であった。

表 5 実薬対照二重盲検比較試験 (12 週時) の結果

	HbA1c (JDS 値) (%)		食後 2 時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前から の変化量	ボグリボース との差	投与前から の変化量	ボグリボース との差	投与前から の変化量	ボグリボース との差
ボグリボース 0.2mg	-0.3	-	-32	-	-9	-
シタグリブチン 50mg	-0.7	-0.4*	-51	-19*	-20	-11*

*p<0.001

(3) 長期投与試験¹⁷⁾

食事/運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者 (177 例) を対象に、シタグリブチン 50mg あるいは 100mg (増量時) 1 日 1 回を 52 週間経口投与 (朝食前) した。シタグリブチンは HbA1c 値 (JDS 値) を初回測定時点の投与 4 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善し、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52 週における低血糖症の副作用発現率は、0.6% であった。

2. 併用療法

※ (1) グリメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン、又はボグリボースとの併用試験^{18)、19)}

食事/運動療法に加えて、経口血糖降下剤 (グリメピリド: 146 例、ピオグリタゾン: 134 例、メトホルミン: 149 例、ボグリボース: 133 例) で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者を対象にシタグリブチン 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回、これらの基礎治療に加えて経口投与 (朝食前) した。いずれの試験においても、シタグリブチンは HbA1c 値 (JDS 値) を初回測定時点の投与 4 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与 12 週時の結果は表 6 の通りであった。その後、シタグリブチン 50mg あるいは 100mg (増量時) の継続投与において、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52 週までの併用投与時 (長期投与例) における低血糖症の副作用発現率は、グリメピリド併用時 5.3% (7 例/131 例)、ピオグリタゾン併用時 0.8% (1 例/133 例)、メトホルミン併用時 0.7% (1 例/145 例)、ボグリボース併用時 0.8% (1 例/133 例) であった。また、これらの試験において 52 週までにシタグリブチンで体重の変化はわずかであった。

表 6 グリメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン、又はボグリボースとの併用試験の結果 (二重盲検比較試験 (12 週時))

試験名	HbA1c (JDS 値) (%)		食後 2 時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前から の変化量	両群 の差	投与前から の変化量	両群 の差	投与前から の変化量	両群 の差
グリメピリド 併用試験	グリメピリド 単独投与群	0.3	15	-	11	-
	シタグリブチン 併用投与群	-0.5	-0.8*	-28	-43*	-7
ピオグリタゾン 併用試験	ピオグリタゾン 単独投与群	0.4	6	-	4	-
	シタグリブチン 併用投与群	-0.4	-0.8*	-43	-49*	-12
メトホルミン 併用試験	メトホルミン 単独投与群	0.3	18	-	6	-
	シタグリブチン 併用投与群	-0.4	-0.7*	-29	-47*	-11
ボグリボース 併用試験	ボグリボース 単独投与群	0.2	-4	-	0	-
	シタグリブチン 併用投与群	-0.8	-0.9*	-55	-51*	-23

*p<0.001

(2) インスリン製剤との併用試験

食事／運動療法に加えて、インスリン製剤〔混合型（速効型又は超速効型のインスリンの含有率が25%又は30%）、中間型、又は持効型のいずれか単剤を使用、1日投与量は8単位以上40単位以下〕で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者（266例）を対象に、シタグリプチン50mg又はプラセボを1日1回、インスリン製剤による基礎治療に加えて経口投与（朝食前）した。シタグリプチンはHbA1c値（JDS値）を初回測定時点の投与4週後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与16週時の結果は表7の通りであった。その後、シタグリプチン50mgあるいは100mg（増量時）の継続投与において、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52週までの併用投与時（長期投与例）における低血糖症の副作用発現率は、17.4%（45例／258例）であった。また、52週までにシタグリプチンで体重の変化はわずかであった。

表7 インスリン製剤との併用試験の結果〔二重盲検比較試験（16週時）〕

	HbA1c (JDS 値) (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの 変化量	両群の差	投与前からの 変化量	両群の差	投与前からの 変化量	両群の差
インスリン製剤 単独投与群	0.3	-0.9*	16	-40*	11	-11**
シタグリプチン 併用投与群	-0.6		-23		-1	

*p<0.001, **p=0.007

【薬効薬理】

1. 作用機序

インクレチンである glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 及び glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) は、グルコース恒常性の維持にかかわるホルモンである。シタグリプチンは、DPP-4 酵素を阻害し、インクレチンの DPP-4 による分解を抑制する。活性型インクレチン濃度を上昇させることにより、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用並びにグルカゴン濃度低下作用を増強し血糖コントロールを改善する。^{20)~22)}

2. 薬理作用

(1) ヒト DPP-4 阻害作用

ヒト DPP-4 (組換え体、血清由来、CACO-2細胞由来) の活性を選択的に阻害する (*in vitro*)。²³⁾

(2) 耐糖能及び糖代謝改善作用

- 2型糖尿病患者において、本剤は DPP-4 活性を阻害し、血漿中の活性型 GLP-1 及び GIP 濃度の約2倍の上昇、インスリン及び C-ペプチドの血漿中濃度の上昇、グルカゴン濃度の低下、空腹時血糖値の低下、経口グルコース負荷後又は食後過血糖の抑制をもたらした。^{22), 24)}
- 正常マウスを用いたグルコース負荷試験において、本剤は血糖値の上昇を抑制する。また、このとき血漿中 DPP-4 の阻害及び血漿中 GLP-1 濃度の上昇が認められる。²¹⁾
- 高脂肪食により肥満、高血糖及び高インスリン血症を呈し、耐糖能異常を示す食餌負荷肥満マウス (DIOマウス) において、本剤はグルコース負荷による血糖値の上昇を正常マウスと同程度まで抑制する。²¹⁾
- インスリン抵抗性と高血糖を特徴とする2型糖尿病モデルの db/dbマウスにおいて、本剤は血糖値を正常マウスと同程度まで正常化させる。²³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

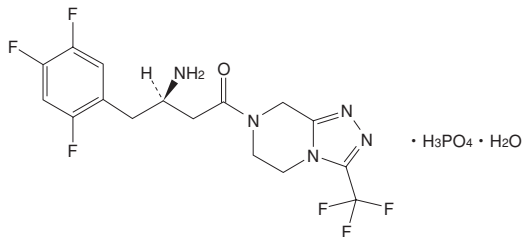
一般名：シタグリプチンリン酸塩水和物 (Sitagliptin Phosphate Hydrate)
 化学名：(3R)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3- α]-pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate monohydrate

分子式：C₁₆H₁₅F₆N₅O · H₃PO₄ · H₂O

分子量：523.32

性状：本品は白色の粉末で、吸湿性はない。本品は水又は N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール、アセトン又はアセトニトリルに極めて溶けにくく、2-プロパノール又は酢酸 2-プロピルにほとんど溶けない。

構造式：



【包装】

ジャヌビア®錠 25mg : PTP	100錠 (10錠×10)
	140錠 (14錠×10)
	500錠 (10錠×50)
ジャヌビア®錠 50mg : PTP	100錠 (10錠×10)
	140錠 (14錠×10)
	500錠 (10錠×50)
	700錠 (14錠×50)
	瓶
	500錠
ジャヌビア®錠100mg : PTP	100錠 (10錠×10)
	140錠 (14錠×10)
	500錠 (10錠×50)
	瓶
	500錠

※※【主要文献】

- Herman, G. A. et al. : Br J Clin Pharmacol, 71 : 429, 2011
- 片山泰之 他：新薬と臨床, 60 : 1139, 2011
- Bergman, A. J. et al. : Biopharma Drug Disp, 28 : 315, 2007
- Vincent, S. H. et al. : Drug Metab Disposition, 35 : 533, 2007
- Chu, X. et al. : J Pharmacol Exp Ther, 321 : 673, 2007
- Bergman, A. J. et al. : Diabetes Care, 30 : 1862, 2007
- Migoya, E. M. et al. : Can J Clin Pharmacol, 16 : e165, 2009
- Krishna, R. et al. : J Clin Pharmacol, 47 : 165, 2007
- Herman, G. A. et al. : Curr Med Res Opin, 22 : 1939, 2006
- Mistry, G. C. et al. : J Clin Pharmacol, 47 : 159, 2007
- Mistry, G. C. et al. : Br J Clin Pharmacol, 66 : 36, 2008
- Bergman, A. J. et al. : J Clin Pharmacol, 49 : 483, 2009
- Wright, D. H. et al. : J Clin Pharmacol, 49 : 1157, 2009
- Migoya, E. et al. : J Clin Pharmacol, 51 : 1319, 2011
- Iwamoto, Y. et al. : Endocr J, 57 : 383, 2010
- Iwamoto, Y. et al. : Diabetes Obes Metab, 12 : 613, 2010
- Odawara, M. et al. : Diabetol Int, 2 : 94, 2011
- Tajima, N. et al. : Diabetol Int, 2 : 32, 2011
- Kashiwagi, A. et al. : J Diabetes Invest, 2 : 381, 2011
- Drucker, D. J. : Diabetes Care, 26 : 2929, 2003
- Kim D. et al. : J Med Chem 48 : 141, 2005
- Herman, G. A. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 91 : 4612, 2006
- シタグリプチンの *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験(社内資料)
- Nonaka, K. et al. : Diab Res Clin Pract, 79 : 291, 2008

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
 MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
 東京都千代田区九段北1-13-12
 医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961
 <受付時間>9:00~18:00 (土日祝日・当社休日を除く)

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12