

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ている。

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 数	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;"> <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> <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> </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;"> <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> <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> </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>
---	--