

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・ルイジ

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

シタグリプ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、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全の患者【「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（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) 平均の比 [†]	4.40±0.832 ^{††}	7.09±0.988	9.96±1.95	16.6±4.82	19.8±6.06	AUC _{0-∞} (μM・hr) 平均の比 [†]	4.40±0.832 ^{††}	7.09±0.988	9.96±1.95	16.6±4.82	19.8±6.06
C _{max} (nM) 平均の比 [†]	391±123	527±79.1	560±137	684±183	556±113	C _{max} (nM) 平均の比 [†]	391±123	527±79.1	560±137	684±183	556±113
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) 平均の比 [†]	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) 平均の比 [†]	339±87.3	242±34.0	126±28.1	60.2±19.2	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]					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]					
	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					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 に用量補正した					†† 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					