

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

選択的DPP-4阻害剤

— 糖尿病用剤 —

日本薬局方 シタグリプチンリン酸塩錠

グラクティブ<sup>®</sup>錠 12.5mgグラクティブ<sup>®</sup>錠 25mgグラクティブ<sup>®</sup>錠 50mgグラクティブ<sup>®</sup>錠 100mgGLACTIV<sup>®</sup> Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	グラクティブ <sup>®</sup> 錠 12.5mg 1錠中 シタグリプチンとして 12.5mg 含有 グラクティブ <sup>®</sup> 錠 25mg 1錠中 シタグリプチンとして 25mg 含有 グラクティブ <sup>®</sup> 錠 50mg 1錠中 シタグリプチンとして 50mg 含有 グラクティブ <sup>®</sup> 錠 100mg 1錠中 シタグリプチンとして 100mg 含有
一般名	和名：シタグリプチンリン酸塩水和物（日局、JAN） 洋名：Sitagliptin Phosphate Hydrate（日局、JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	25mg・50mg・100mg 12.5mg 製造販売承認年月日：2009年10月16日 2013年9月2日 薬価基準収載年月日：2009年12月11日 2013年11月29日 販売開始年月日：2009年12月11日 2013年11月29日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：小野薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	小野薬品工業株式会社 くすり相談室 TEL 0120-626-190 FAX 06-6263-5806 受付時間 9:00～17:00（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ URL <a href="https://www.ononavi1717.jp">https://www.ononavi1717.jp</a>

本IFは2024年2月改訂（第3版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	12
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12
9. 溶出性	12
10. 容器・包装	12
11. 別途提供される資材類	13
12. その他	13

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	14
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	14
(1) 用法及び用量の解説	14
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	14
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	16
(1) 臨床データパッケージ	16
(2) 臨床薬理試験	21
(3) 用量反応探索試験	22
(4) 検証的試験	26
1) 有効性検証試験	26
2) 安全性試験	56

(5) 患者・病態別試験	58
(6) 治療的使用	58
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	58
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	64
(7) その他	64

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	65
2. 薬理作用	65
(1) 作用部位・作用機序	65
(2) 薬効を裏付ける試験成績	66
(3) 作用発現時間・持続時間	72

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	73
(1) 治療上有効な血中濃度	73
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	73
(3) 中毒域	75
(4) 食事・併用薬の影響	75
2. 薬物速度論的パラメータ	76
3. 母集団（ポピュレーション）解析	76
4. 吸収	77
5. 分布	77
6. 代謝	80
7. 排泄	81
8. トランスポーターに関する情報	82
9. 透析等による除去率	82
10. 特定の背景を有する患者	82
11. その他	83

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	84
2. 禁忌内容とその理由	84
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	84
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	84
5. 重要な基本的注意とその理由	85
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	86
(1) 合併症・既往歴等のある患者	86
(2) 腎機能障害患者	86
(3) 肝機能障害患者	86
(4) 生殖能を有する者	86
(5) 妊婦	87
(6) 授乳婦	87
(7) 小児等	87
(8) 高齢者	87
7. 相互作用	88
(1) 併用禁忌とその理由	88
(2) 併用注意とその理由	89
8. 副作用	90

(1) 重大な副作用と初期症状	90
(2) その他の副作用	93
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	96
10. 過量投与	96
11. 適用上の注意	96
12. その他の注意	96
(1) 臨床使用に基づく情報	96
(2) 非臨床試験に基づく情報	97

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	98
2. 毒性試験	100

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	104
2. 有効期間	104
3. 包装状態での貯法	104
4. 取扱い上の注意	104
5. 患者向け資材	104
6. 同一成分・同効薬	104
7. 国際誕生年月日	104
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	105
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	105
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	105
11. 再審査期間	106
12. 投薬期間制限に関する情報	106
13. 各種コード	106
14. 保険給付上の注意	106

## XI. 文献

1. 引用文献	107
2. その他の参考文献	108

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	109
2. 海外における臨床支援情報	111

## XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	114
2. その他の関連資料	114

---

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

グラクティブ®錠（一般名：シタグリプチンリン酸塩水和物）は、Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (MSD) により創製された、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase 4 : DPP-4) を選択的に阻害する 2 型糖尿病治療薬である。

2 型糖尿病は、インスリン分泌及び作用の不足による慢性の高血糖を主徴とする代謝疾患であり、糖尿病患者全体の 90%以上を占めている<sup>1)</sup>。本邦においても糖尿病患者は増加しており、2007 年の調査では、「糖尿病が強く疑われる人」が 1997 年から 2007 年までの間に約 690 万人から約 890 万人に増加したと報告されている<sup>2)</sup>。2007 年以降も、様々な経口血糖降下剤が本邦で使用されているが、低血糖の発症や体重増加などのリスクが低い、新たな作用機序に基づく治療薬が必要とされていた。

そこで、2 型糖尿病治療のアプローチとして、インクレチンと呼ばれる消化管ホルモン (Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 及び Glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) 等) による血糖コントロール作用を利用した血糖降下剤の開発が進められた。食事摂取に伴い消化管で産生されるインクレチンは、膵β細胞からのインスリン分泌を増強するホルモンであり、血糖値が高値である時はインスリン分泌を増強し、血糖値が正常あるいは低値である時はインスリン分泌を増強しないという特徴を有している<sup>3)4)</sup>。また、インクレチンは、膵α細胞からのグルカゴン分泌を低下させ、肝臓での糖新生を抑制する<sup>3)~7)</sup>。MSD は、インクレチンである GLP-1 及び GIP が、DPP-4 により速やかに分解を受け、失活することに着目し、DPP-4 の作用を阻害することで GLP-1 及び GIP の活性を維持し、血糖値依存的にインスリン分泌を増強して血糖値をコントロールする<sup>5)6)7)</sup>、という新しい作用機序を持った経口糖尿病治療薬の開発を進めた。

その結果、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性、安全性が広範囲に検討され、2006 年 8 月に世界初の DPP-4 阻害剤としてメキシコで承認され、その後 2006 年 10 月に米国で承認された。2018 年 6 月現在、米国、欧州、アジアの各国を含む 134 の国・地域で承認されている（海外での承認用量：通常、成人にはシタグリプチンとして 100mg を 1 日 1 回経口投与する）。

本邦では、小野薬品工業株式会社と万有製薬株式会社（現 MSD 株式会社）が共同開発し、食事・運動療法を実施して十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者への単独投与、及び食事・運動療法に加えて他の経口血糖降下剤（スルホニルウレア剤、ビッグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤）を使用して十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者への併用投与による臨床試験を行った。その結果、2 型糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性が確認され、販売名「グラクティブ®錠 25mg」、「グラクティブ®錠 50mg」及び「グラクティブ®錠 100mg」として、2009 年 10 月に製造販売承認を取得した。

また、2011 年 5 月に「食事・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用して十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者」、2011 年 9 月に「食事・運動療法に加えてインスリン製剤を使用して十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者」の効能・効果が追加された。その後、「食事・運動療法に加えて速効型インスリン分泌促進薬を使用して十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者」に対する試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、『経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン』について（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）に基づき、2014 年 5 月に「2 型糖尿病」としての効能・効果が承認された。

なお、シタグリプチンとして 12.5mg 1 日 1 回の投与が可能な「グラクティブ®錠 25mg」（割線入り）が 2013 年 6 月に、「グラクティブ®錠 12.5mg」が 2013 年 9 月に承認され、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に対しても投与可能となっている。

製造販売後調査の結果等から、2019 年 3 月 14 日に再審査を終了した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) に対する選択的な阻害剤である。(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 糖尿病モデルマウスにおいて、血糖値を低下させた。(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. (1) 薬効を裏付ける試験成績 2) 耐糖能及び糖代謝改善作用 ④～⑤」の項参照)
- (3) 2型糖尿病患者〔食事・運動療法を実施しても十分な効果が得られない患者への単独療法、及び食事・運動療法に加えて他の経口血糖降下剤(スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、速効型インスリン分泌促進薬)及びインスリン製剤を使用しても十分な効果が得られない患者への併用療法〕において、1日1回の単独投与及び併用投与により HbA1c 値を有意に低下させ、血糖コントロールを改善させた。(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の項参照)
- (4) 代謝を受けにくく、主に腎臓から未変化体として尿中に排泄される。(「VII. 薬物動態に関する項目 6. 代謝、7. 排泄」の項参照)
- (5) 2型糖尿病患者を対象として国内で実施された臨床試験(12試験、投与量25~200mg、投与期間最大52週間)において、1,734例中195例(11.2%)の副作用が認められた。主なものは、低血糖73例(4.2%)、便秘19例(1.1%)、空腹9例(0.5%)、腹部膨満9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1,732例中64例(3.7%)に認められ、主なものはALT増加20例/1,732例(1.2%)、AST増加12例/1,732例(0.7%)、 $\gamma$ GTP増加12例/1,732例(0.7%)等であった(承認時)。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. (2) その他の副作用」の項参照)

なお、重大な副作用として、「アナフィラキシー反応」、「皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎」、「低血糖」、「肝機能障害、黄疸」、「急性腎障害」、「急性膵炎」、「間質性肺炎」、「腸閉塞」、「横紋筋融解症」、「血小板減少」及び「類天疱瘡」が報告されている。  
(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

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

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、長円形(25mg、50mg)、円形(12.5mg、100mg)のフィルムコーティング錠である。(「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形」の項参照)
- (2) PTPシートはピッチコントロールを行い、1錠ごとにGS1データバーを表記している。
- (3) 個装箱(PTP)は、開封を示す目印「開封済」と、販売名、使用期限、製造番号、GS1データバーを記載した調剤棚に利用可能な切り取りタグ付きである。

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2024年1月時点)



**5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項**

(1) **承認条件**  
該当しない

(2) **流通・使用上の制限事項**  
該当しない

**6. RMPの概要**

該当しない

## II. 名称に関する項目

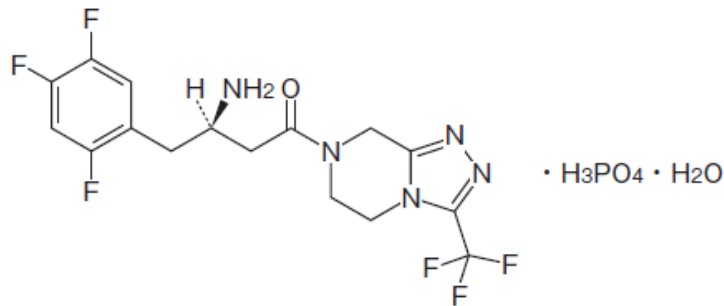
### 1. 販売名

- (1) 和名 グラクティブ®錠 12.5mg  
グラクティブ®錠 25mg  
グラクティブ®錠 50mg  
グラクティブ®錠 100mg
- (2) 洋名 GLACTIV® Tablets 12.5mg  
GLACTIV® Tablets 25mg  
GLACTIV® Tablets 50mg  
GLACTIV® Tablets 100mg
- (3) 名称の由来 GLP-1 の活性 (activity) を保持する、から命名

### 2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) シタグリプチンリン酸塩水和物 (日局、JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Sitagliptin Phosphate Hydrate (日局、JAN)  
sitagliptin (INN)
- (3) ステム ジペプチジルペプチダーゼ (DPP) -4 阻害薬 : -gliptin

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O · H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O  
分子量 : 523.32

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(3*R*)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate monohydrate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分番号 : MK-0431/ONO-5435、MK-0431、L-000224715

### Ⅲ. 有効成分に関する項目 8)

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度 (24.5°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性†
水 (pH=4.51)	69.5±0.6	やや溶けやすい
N,Nジメチルホルムアミド	45.75‡	やや溶けやすい
メタノール	11.41‡	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	0.44‡	極めて溶けにくい
アセトン	0.18‡	極めて溶けにくい
アセトニトリル	0.16‡	極めて溶けにくい
2-プロパノール	0.08‡	ほとんど溶けない
酢酸 2-プロピル	0.05‡	ほとんど溶けない
†USP/NF ‡未溶解の残留物は、それぞれの溶媒和物		

##### (3) 吸湿性

吸湿性はない。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

示差走査熱量測定 (DSC) を行ったところ、本品リン酸塩の一水和物の脱水による吸熱ピークをピーク温度 138°C、融解開始温度 134°Cに認め、更にリン酸塩の無水の結晶形 Form I の融解/分解による吸熱ピークを、ピーク温度 213°C、融解開始温度 211°Cに観測した。なお、塩の分解に起因する熱量は観測されなかった。

##### (5) 酸塩基解離定数

本品の一級アミンの pKa は 7.7±0.1 であった (n=3)。

##### (6) 分配係数

1-オクタノール/pH7 の緩衝液系における本品の分配係数(1-オクタノール中の本品の濃度) / (水相中の本品の濃度) は 0.6 であった (Log P としては-0.25)。

##### (7) その他の主な示性値

25°Cで測定した本品の飽和水溶液での pH は 4.4±0.1 であった。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分		保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験		25°C-60%RH	36 箇月	二重のポリエチレン袋 /ファイバードラム	規格内
加速試験		40°C-75%RH	6 箇月	二重のポリエチレン袋 /ファイバードラム	規格内
苛酷試験	温度	140°C	5 日間	シャーレ	薄い黄褐色となり、もろくなった。また、微量分解物が確認され、性状及び類縁物質ともに規格外となった。
	光	白色蛍光及び近紫外蛍光ランプ照射 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上			規格内

試験項目：性状、類縁物質、水分、定量

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

日本薬局方「シタグリプチンリン酸塩水和物」の確認試験法による

定量法：

日本薬局方「シタグリプチンリン酸塩水和物」の定量法による








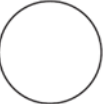

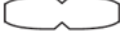


## IV. 製剤に関する項目 <sup>9)</sup>

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	グラクティブ®錠 12.5mg	グラクティブ®錠 25mg	グラクティブ®錠 50mg	グラクティブ®錠 100mg	
剤形	フィルムコーティング錠				
色調	明るい灰色	うすい赤黄色	ごくうすい赤黄色	うすい赤黄色	
外形	表面		 (割線入り)	 (割線入り)	
	裏面				
	側面				
直径 (mm)	6.1	長径 : 9.1 短径 : 3.8	長径 : 11.5 短径 : 4.8	9.8	
厚さ (mm)	2.7	2.5	3.1	4.2	
質量 (mg)	約 104	約 105	約 209	約 416	

#### (3) 識別コード

グラクティブ®錠 12.5mg : ONO 663 (本体及び PTP 包装に表示)

グラクティブ®錠 25mg : ONO 660 (本体及び PTP 包装に表示)

グラクティブ®錠 50mg : ONO 661 (本体及び PTP 包装に表示)

グラクティブ®錠 100mg : ONO 662 (本体及び PTP 包装に表示)

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	グラクティブ®錠 12.5mg	グラクティブ®錠 25mg	グラクティブ®錠 50mg	グラクティブ®錠 100mg
有効成分	日本薬局方 シタグリプチンリン酸塩水和物			
分量 (1錠中)	シタグリプチン として 12.5mg	シタグリプチン として 25mg	シタグリプチン として 50mg	シタグリプチン として 100mg
添加剤	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 <sup>注1)</sup> 、フマル酸ステアリルナトリウム、没食子酸プロピル、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 <sup>注1)</sup> 、黒酸化鉄 <sup>注2)</sup>			

注1)：25mg錠・50mg錠・100mg錠に含有

注2)：12.5mg錠に含有

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

本剤1錠中の含量（12.5mg、25mg、50mg、100mg）は、化学物質のフリー体（シタグリプチン）の量で表示している。化学物質全体（シタグリプチンリン酸塩水和物）量では各々16.06mg、32.13mg、64.25mg、128.5mgとなる。

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

日局 液体クロマトグラフィーによる  
個々の類縁物質の量及び類縁物質の総量を規定

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

没食子酸プロピル含有製剤の長期保存試験は継続中。

### (1) 長期保存試験

#### <没食子酸プロピル非含有製剤>

- 高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル  
・25℃、60%RH

<グラクティブ®錠 12.5mg>

期間 項目	開始時	6箇月	12箇月	18箇月	24箇月	30箇月
外観	明るい灰色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量	100.2	99.0	100.1	99.2	100.0	99.2
結果	規格内					

〈グラクティブ®錠 50mg (割線入り)〉

期間 項目	開始時	6 箇月	12 箇月
外観 定量	ごくうすい赤黄色 100.3	変化なし 100.2	変化なし 100.7
結果	規格内		

・30℃、65%RH

〈グラクティブ®錠 25mg (割線入り)〉

期間 項目	開始時	6 箇月	12 箇月	18 箇月	24 箇月	36 箇月
外観 定量	うすい赤黄色 99.7	変化なし 101.0	変化なし 99.2	変化なし 99.4	変化なし 100.1	変化なし 99.2
結果	規格内					

〈グラクティブ®錠 100mg〉

期間 項目	開始時	6 箇月	12 箇月	18 箇月	24 箇月	36 箇月
外観 定量	うすい赤黄色 99.6	変化なし 99.3	変化なし 98.9	変化なし 99.0	変化なし 98.5	変化なし 98.5
結果	規格内					

2) PTP 包装

・25℃、60%RH

〈グラクティブ®錠 12.5mg〉

期間 項目	開始時	6 箇月	12 箇月	18 箇月	24 箇月	30 箇月
外観 定量	明るい灰色 100.2	変化なし 99.1	変化なし 98.8	変化なし 98.9	変化なし 99.6	変化なし 98.6
結果	規格内					

〈グラクティブ®錠 50mg (割線入り)〉

期間 項目	開始時	6 箇月	12 箇月
外観 定量	ごくうすい赤黄色 100.4	変化なし 99.8	変化なし 100.2
結果	規格内		

・ 30°C、65%RH

〈グラクティブ®錠 25mg (割線入り)〉

項目 \ 期間	開始時	6 箇月	12 箇月	18 箇月	24 箇月	36 箇月
外観	うすい赤黄色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量	99.7	99.1	98.8	99.2	99.8	98.7
結果	規格内					

〈グラクティブ®錠 100mg〉

項目 \ 期間	開始時	6 箇月	12 箇月	18 箇月	24 箇月	36 箇月
外観	うすい赤黄色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量	100.2	100.0	100.1	99.4	99.9	98.7
結果	規格内					

(2) 加速試験

〈没食子酸プロピル非含有製剤〉

1) 40°C、75%RH、高密度ポリエチレン (HDPE) ボトル

〈グラクティブ®錠 12.5mg〉

項目 \ 期間	開始時	3 箇月	6 箇月
外観	明るい灰色	変化なし	変化なし
定量	100.2	100.1	99.0
結果	規格内		

〈グラクティブ®錠 25mg (割線入り)〉

項目 \ 期間	開始時	3 箇月	6 箇月
外観	うすい赤黄色	変化なし	変化なし
定量	99.7	100.2	100.8
結果	規格内		

〈グラクティブ®錠 50mg (割線入り)〉

項目 \ 期間	開始時	3 箇月	6 箇月
外観	ごくうすい赤黄色	変化なし	変化なし
定量	100.3	100.4	100.0
結果	規格内		

〈グラクティブ®錠 100mg〉

項目 \ 期間	開始時	3 箇月	6 箇月
外観	うすい赤黄色	変化なし	変化なし
定量	99.6	99.7	99.5
結果	規格内		

2) 40°C、75%RH、PTP 包装

〈グラクティブ®錠 12.5mg〉

項目 \ 期間	開始時	3 箇月	6 箇月
外観	明るい灰色	変化なし	変化なし
定量	100.2	99.4	99.0
結果	規格内		

〈グラクティブ®錠 25mg (割線入り)〉

項目 \ 期間	開始時	3 箇月	6 箇月
外観	うすい赤黄色	変化なし	変化なし
定量	99.7	99.4	100.1
結果	規格内		

〈グラクティブ®錠 50mg (割線入り)〉

項目 \ 期間	開始時	3 箇月	6 箇月
外観	ごくうすい赤黄色	変化なし	変化なし
定量	100.4	100.2	99.1
結果	規格内		

〈グラクティブ®錠 100mg〉

項目 \ 期間	開始時	3 箇月	6 箇月
外観	うすい赤黄色	変化なし	変化なし
定量	100.2	99.6	99.3
結果	規格内		



**<没食子酸プロピル含有製剤>**

1) 40℃、75%RH、高密度ポリエチレン (HDPE) ボトル

<グラクティブ®錠 25mg (割線入り)>

項目	期間	開始時	3 箇月	6 箇月
外観		適合	適合	適合
定量		99.5	100.1	99.0
結果	規格内			

<グラクティブ®錠 100mg>

	開始時	3 箇月	6 箇月
外観	適合	適合	適合
定量	99.9	100.4	99.2
結果	規格内		

2) 40℃、75%RH、PTP 包装

<グラクティブ®錠 25mg (割線入り)>

項目	期間	開始時	3 箇月	6 箇月
外観		適合	適合	適合
定量		99.5	100.1	98.1
結果	規格内			

<グラクティブ®錠 100mg>

	開始時	3 箇月	6 箇月
外観	適合	適合	適合
定量	99.9	99.5	98.9
結果	規格内		

**(3) 無包装状態での安定性**

**<没食子酸プロピル非含有製剤>**

1) 光安定性 : 25℃、白色蛍光灯 120 万 lx・hr 及び近紫外蛍光ランプ 200W・hr/m<sup>2</sup>

<グラクティブ®錠 12.5mg>

項目	期間	開始時	曝光後
外観		明るい灰色	変化なし
定量		100.2	99.4
結果	規格内		

<グラクティブ®錠 25mg (割線入り)>

項目	期間	開始時	曝光後
外観		うすい赤黄色	変化なし
定量		99.7	99.8
結果	規格内		

<グラクティブ®錠 25mg の割線で  
分割して得られた分割錠>

	開始時	曝光後
外観	うすい赤黄色	変化なし
定量	99.9	99.5
結果	規格内	

<グラクティブ®錠 50mg>

項目	期間	開始時	曝光後
外観		ごくうすい赤黄色	変化なし
定量		99.7	99.9
結果	規格内		

<グラクティブ®錠 100mg>

	開始時	曝光後
外観	うすい赤黄色	変化なし
定量	100.9	98.6
結果	規格内	

2) 25°C、75%RH  
 〈グラクティブ®錠 100mg〉

項目	期間		
	開始時	3 箇月	6 箇月
外観	うすい赤黄色	変化なし	変化なし
定量	99.6	98.3	99.5
結果	規格内		

〈グラクティブ®錠 25mg の割線で分割して  
 得られた分割錠〉

	開始時	3 箇月	6 箇月
外観	うすい赤黄色	変化なし	変化なし
定量	99.9	99.3	99.0
結果	規格内		

〈グラクティブ®錠 50mg の割線で分割して得られた分割錠〉

項目	期間		
	開始時	3 箇月	6 箇月
外観	ごくうすい赤黄色	変化なし	変化なし
定量	100.0	100.1	99.8
結果	規格内		

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

方法：日局 溶出試験法 回転バスケット法による

結果：ガイドラインの基準に適合する

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

〈グラクティブ®錠 12.5mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

100 錠 [瓶、バラ]

〈グラクティブ®錠 25mg〉 (割線入り)

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

100 錠 [瓶、バラ]

420 錠 [14 錠 (PTP) ×30]

500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]

〈グラクティブ®錠 50mg〉（割線入り）

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

100錠 [瓶、バラ]

420錠 [14錠 (PTP) ×30]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

500錠 [瓶、バラ]

1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]

〈グラクティブ®錠 100mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

100錠 [瓶、バラ]

420錠 [14錠 (PTP) ×30]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

500錠 [瓶、バラ]

(3) **予備容量**

該当しない

(4) **容器の材質**

PTP包装

PTP：アルミニウム箔、ポリプロピレン/環状ポリオレフィンの複合フィルム

バラ包装

瓶本体：高密度ポリエチレン (HDPE)

キャップ：ポリプロピレン

11. **別途提供される資材類**

該当資料なし

12. **その他**

該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

#### 2 型糖尿病

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

2 型糖尿病の治療においては、まず食事療法、運動療法を十分に行った上で、血糖がコントロールできない場合に薬物療法を行う必要がある。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法は、第Ⅱ相臨床試験の用法検討試験で、24 時間血糖降下作用を検討したところ、本剤 100mg 1 日 1 回経口投与と本剤 50mg 1 日 2 回経口投与で有意な差は認められなかったため（共分散分析： $p=0.146$ ）、本剤の用法として患者に対してより利便性の高い「1 日 1 回投与」と設定した。また、臨床薬理試験の結果、本剤の薬物動態は食事の影響を受けにくいことから、食事のタイミングに関わらず投与可能である。

用量は、第Ⅱ相臨床試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）の結果から、「1 日用量として 50mg を通常投与量」と設定した。また、長期投与試験及び経口血糖降下剤との併用投与試験の計 4 試験から、本剤 50mg 1 日 1 回投与から 100mg 1 日 1 回投与への増量後に HbA1c 値又は空腹時血糖値がさらに低下した患者や HbA1c 値が 7%未満に達した患者がみられたことから、患者によっては増量により血糖コントロールのさらなる改善効果が期待できる。安全性については、100mg 1 日 1 回投与へ増量しても副作用又は臨床検査値の異常変動において、問題は認められなかった。以上より、「100mg 1 日 1 回まで増量することができる」と設定した。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[8.3、9.2.1、9.8、16.6.1 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
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

※：クレアチンクリアランスに概ね相当する値

7.2 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。[9.2.1、9.8、16.6.1 参照]

(解説)

7.1 外国人の腎機能障害患者を対象に、本剤 50mg 単回投与時の薬物動態を検討した試験において、中等度腎機能障害患者、重度腎機能障害患者及び血液透析が必要な末期腎不全患者では本剤の AUC<sub>0-∞</sub> がそれぞれ約 2.3 倍、約 3.8 倍及び約 4.5 倍に上昇した。本剤は主に腎臓から排泄されるため、腎機能が本剤の薬物動態に影響すること、及び日本人の健康成人における薬物動態は、外国人の薬物動態とよく類似していたことから、外国人の薬物動態データに基づき、腎機能障害患者における本剤の用量調節の目安を記載した。

なお、軽度腎機能障害患者（クレアチンクリアランス：50mL/min 以上、80mL/min 未満）では、本剤の AUC<sub>0-∞</sub> が約 1.6 倍に上昇したが、軽度腎機能障害患者を組み入れた国内の臨床試験において、腎機能障害患者の有無による有効性の違いは見られず、腎機能障害患者で特に問題となる有害事象が認められなかったことから、軽度腎機能障害患者での用量調節の必要性はないこととした。（「VII. 薬物動態に関する項目 10. (1) 腎機能障害患者（外国人データ）」、「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由 8.3、「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. (2) 腎機能障害患者」、「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. (8) 高齢者の項参照）

7.2 シタグリプチンは血液透析により一部しか除去されなかった。透析により透析液中に排泄された未変化体の投与量に対する割合（透析液への移行率）は、3～4 時間の血液透析では、投与 4 時間後（T<sub>max</sub> は 3.0～5.0 時間）に 13% 及び 48 時間後に 3.5% であった。このため、末期腎不全患者に対して、シタグリプチンは血液透析との時間関係は問わず投与可能とした。（「VII. 薬物動態に関する項目 10. (1) 腎機能障害患者（外国人データ）」、「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. (2) 腎機能障害患者」、「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. (8) 高齢者の項参照）

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

- 1) 単独療法、スルホニルウレア剤との併用療法、チアゾリジン系薬剤との併用療法及びビグアナイド系薬剤との併用療法 (2009年10月 承認時資料)

日本人を対象とした臨床試験 (評価資料) 一覧

試験番号	試験名	試験の目的	対象 投与期間
P013	第Ⅰ相臨床試験 単回投与試験	健康成人男性に単回経口投与した際の、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	健康成人 18 例 単回投与
A111	第Ⅰ相臨床試験 反復投与試験	健康成人男性に反復経口投与した際の、シタグリプチンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	健康成人 50 例 10 日間、反復
A112	第Ⅰ相臨床試験 反復投与試験 (高用量)	健康成人男性に高用量 (400 mg) を反復経口投与した際の、シタグリプチンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	健康成人 10 例 10 日間、反復
P046	臨床薬理試験 ボグリボース併用時の 薬物相互作用の検討	ボグリボースとの併用投与における安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	2 型糖尿病患者 12 例 反復、3 投与期
P076	臨床薬理試験 最終製剤における 食事の影響の検討	シタグリプチン最終製剤の薬物動態に対する食事の影響の検討	健康成人 12 例 単回、2 投与期
A201	前期第Ⅱ相臨床試験	単剤療法における有効性及び安全性の検討	2 型糖尿病患者 151 例 12 週間
A202	後期第Ⅱ相臨床試験 －用量反応試験－	用量反応性、有効性及び安全性の検討	2 型糖尿病患者 363 例 12 週間
A203	第Ⅱ相臨床試験 －血糖降下作用の検討－	1日1回投与及び1日2回投与における血糖降下作用の検討	2 型糖尿病患者 80 例 4 週間
P054	第Ⅲ相臨床試験 －ボグリボースとの 比較試験－	有効性の非劣性の検証及び安全性の検討 (ボグリボースとの比較)	2 型糖尿病患者 319 例 12 週間
P055	第Ⅲ相臨床試験 －ピオグリタゾンとの 併用試験－	ピオグリタゾンとの併用投与における有効性及び安全性の検討	2 型糖尿病患者 134 例 12 週間 + 40 週間
ONO-5435-08 (ONO08)	第Ⅲ相臨床試験 －メトホルミンとの 併用試験－	メトホルミンとの併用投与における有効性及び安全性の検討	2 型糖尿病患者 149 例 12 週間 + 40 週間
ONO-5435-09 (ONO09)	第Ⅲ相臨床試験 －グリメピリドとの 併用試験－	グリメピリドとの併用投与における有効性及び安全性の検討	2 型糖尿病患者 146 例 12 週間 + 40 週間
ONO-5435-10 (ONO10)	第Ⅲ相臨床試験 －長期投与試験－	長期投与における有効性及び安全性の検討	2 型糖尿病患者 177 例 52 週間

海外臨床試験（参考資料）一覧

試験番号	試験名	試験の目的	対象 投与期間
P016	局所消化管吸収を検討するための生物薬剤学試験	健康成人男性における局所的消化管吸収の検討	健康成人 8 例 単回、3 投与期
P029	生物学的利用率及び食事の影響評価試験	シタグリプチン静注製剤の安全性、薬物動態の検討及びシタグリプチン最終製剤のバイオアベイラビリティと食事の影響の検討	健康成人 22 例 (パート 1) 単回、3 投与期 (パート 2) 単回、3 投与期
P006	剤形比較試験 (カプセル剤 vs. 錠剤)	剤形による薬物動態への影響の検討	健康成人 12 例 単回、2 投与期
P027	生物学的同等性試験 (無水物 vs. 水和物)	シタグリプチン無水物及び水和物（最終製剤）の生物学的同等性の検討	健康成人 12 例 単回、2 投与期
P001	健康成人男性における用量漸増、単回投与試験	健康成人男性に単回投与した際のシタグリプチンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	健康成人 16 例 単回、各パネル 4 投与期
P002	健康成人男性における用量漸増、単回投与試験	健康成人男性に単回投与した際のシタグリプチンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	健康成人 18 例 単回、各パネル、2 投与期
P004	健康成人男性における反復投与試験	健康成人男性に反復経口投与した際のシタグリプチンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	健康成人 70 例 各パネル 10 日間
P009	経口投与による ADME 試験	シタグリプチンの吸収、代謝、排泄、及び物質収支の検討	健康成人 6 例 単回投与
P033	最終製剤の用量比例性を検討するための試験	健康成人におけるシタグリプチン最終製剤の用量比例性の検討	健康成人 10 例 単回、5 投与期
P005	2 型糖尿病患者における薬力学及び薬物動態評価試験	単回経口投与した際のシタグリプチンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	2 型糖尿病患者 58 例 単回、3 投与期
P008	腎機能障害患者における薬物動態試験	腎機能障害患者における薬物動態、安全性及び忍容性の検討	腎機能障害患者 24 例 健康成人 6 例 単回投与
P011	高血圧患者における自由行動下血圧に対する影響測定試験	降圧剤による安定した治療を受けている軽度から中等度の高血圧患者におけるシタグリプチンの自由行動下血圧に及ぼす影響の検討	高血圧患者 19 例 反復、3 投与期
P012	メトホルミンとの薬物相互作用試験	メトホルミンの併用投与における薬物動態への影響の検討	2 型糖尿病患者 13 例 21 日間、反復、 3 投与期

試験番号	試験名	試験の目的	対象 投与期間
P017	肝機能障害患者における薬物動態試験	肝機能障害患者における薬物動態への影響の検討	肝機能障害患者 10 例 健康成人 10 例 単回投与
P003	高齢男女／成人女性／肥満成人男性における単回投与試験	健康高齢男女、健康成人女性、肥満成人男性におけるシタグリブチンの安全性、忍容性及び薬物動態の検討	健康成人 38 例 単回投与
P007	肥満中年男女における反復投与試験	肥満中年男女に反復投与した際の、シタグリブチンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	健康成人 32 例 28 日間
P018	ジゴキシシンの薬物相互作用試験	併用投与におけるジゴキシシンの薬物動態への影響の検討	健康成人 36 例 10 日間、反復、 2 投与期
P022	ワルファリンとの薬物相互作用試験	併用投与におけるワルファリンの薬物動態への影響の検討	健康成人 12 例 11 日間、反復、 2 投与期
P025	シンバスタチンとの薬物相互作用試験	併用投与におけるシンバスタチンの薬物動態への影響の検討	健康成人 12 例 5 日間、反復、 2 投与期
P026	経口避妊薬との薬物相互作用試験	併用投与における経口避妊薬 [エチニルエストラジオール (EE <sub>2</sub> ) 及びノルエチステロン (NET)] の薬物動態への影響の検討	健康成人 18 例 反復、2 投与期
P031	グリベンクラミドとの薬物相互作用試験	併用投与におけるグリベンクラミドの薬物動態への影響の検討	健康成人 9 例 反復、2 投与期
P034	ロシグリタゾンとの薬物相互作用試験	併用投与におけるロシグリタゾンの薬物動態への影響の検討	健康成人 12 例 5 日間、反復、 2 投与期
P037	シクロスポリン A との薬物相互作用試験	シクロスポリン A 併用投与におけるシタグリブチンの薬物動態への影響の検討	健康成人 8 例 単回、2 投与期
P032	QTc 間隔への影響評価試験	QTc 間隔への影響の検討	健康成人 86 例 単回、4 投与期
P010	2 型糖尿病患者における用量設定試験	用量反応性、有効性及び安全性の検討	2 型糖尿病患者 743 例 12 週間
P010-10	延長試験：2 型糖尿病患者における用量設定試験	長期投与による有効性及び安全性の検討	2 型糖尿病患者 509 例 40 週間
P014	2 型糖尿病患者における 1 日 1 回投与での用量設定試験	用量反応性、有効性及び安全性の検討	2 型糖尿病患者 555 例 12 週間
P014-10	延長試験：2 型糖尿病患者における 1 日 1 回投与での用量設定試験	長期投与による有効性及び安全性の検討	2 型糖尿病患者 338 例 40 週間



試験番号	試験名	試験の目的	対象 投与期間
P019	ピオグリタゾンとの併用投与、プラセボ対照比較試験	ピオグリタゾンとの併用における有効性及び安全性の検討	2型糖尿病患者 353 例 24 週間
P020	メトホルミンとの併用投与、プラセボ対照比較試験	メトホルミンとの併用における有効性及び安全性の検討	2型糖尿病患者 701 例 24 週間
P021	シタグリプチン単剤療法、プラセボ対照比較試験	単剤療法における有効性及び安全性の検討	2型糖尿病患者 741 例 24 週間
P023	シタグリプチン単剤療法、プラセボ対照比較試験	単剤療法における有効性及び安全性の検討	2型糖尿病患者 521 例 18 週間
P028	腎機能障害を合併した 2 型糖尿病患者におけるプラセボ対照比較試験	腎機能障害患者における安全性の検討	腎機能障害合併 2 型糖尿病患者 91 例 12 週間 + 42 週間
P035	グリメピリド単剤又はグリメピリドとメトホルミン併用患者に対するシタグリプチン併用療法、プラセボ対照比較試験	グリメピリド単剤療法又はグリメピリドとメトホルミン併用療法にシタグリプチンの併用投与における有効性及び安全性の検討	2 型糖尿病患者 441 例 24 週間

2)  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法 (2011 年 5 月 効能追加時資料)

日本人を対象とした臨床試験 (評価資料) 一覧

試験番号	試験名	試験の目的	対象 投与期間
P115	臨床薬理試験 ボグリボース併用時の 薬物相互作用の検討	健康成人男性を対象にボグリボースとの併用投与における薬物動態及び薬力学の検討	健康成人 12 例 反復、3 投与期
P104	第Ⅲ相臨床試験 ーボグリボースとの 併用試験ー	ボグリボースとの併用投与における有効性及び安全性の検討	2 型糖尿病患者 133 例 12 週間 + 40 週間

日本人を対象とした臨床試験 (参考資料) 一覧

試験番号	試験名	試験の目的	対象 投与期間
P046*	臨床薬理試験 ボグリボース併用時の 薬物相互作用の検討	2型糖尿病患者を対象にボグリボースとの併用投与における安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	2 型糖尿病患者 12 例 反復、3 投与期

\* : 既提出資料

3) インスリン製剤との併用療法 (2011年9月 効能追加時資料)

日本人を対象とした臨床試験 (評価資料) 一覧

試験番号	試験名	試験の目的	対象 投与期間
ONO-5435-15 (ONO15)	第Ⅲ相臨床試験 ーインスリン製剤との 併用試験ー	インスリン製剤との併用投 与における有効性及び安全 性の検討	2型糖尿病患者 266例 16週間 + 36週間

海外臨床試験 (参考資料) 一覧

試験番号	試験名	試験の目的	対象 投与期間
P051	インスリン製剤 (単独又 はメトホルミン併用) 投 与患者に対するシタグリ プチン併用療法、プラセ ボ対照比較試験	インスリン製剤 (単独又は メトホルミン併用) 療法と シタグリプチンの併用投与 における有効性及び安全性 の検討	2型糖尿病患者 641例 24週間

4) 速効型インスリン分泌促進薬との併用療法 (2014年5月 「2型糖尿病」承認時資料)

日本人を対象とした臨床試験 (評価資料) 一覧

試験番号	試験名	試験の目的	対象 投与期間
P054*	第Ⅲ相臨床試験 ーボグリボースとの 比較試験ー	有効性の非劣性の検証及び 安全性の検討 (ボグリボ ースとの比較)	2型糖尿病患者 319例 12週間
ONO-5435-10 (ONO10) *	第Ⅲ相臨床試験 ー長期投与試験ー	長期投与における有効性及 び安全性の検討	2型糖尿病患者 177例 52週間
P055*	第Ⅲ相臨床試験 ーピオグリタゾンとの 併用試験ー	ピオグリタゾンとの併用投 与における有効性及び安全 性の検討	2型糖尿病患者 134例 12週間 + 40週間
ONO-5435-08 (ONO08) *	第Ⅲ相臨床試験 ーメトホルミンとの 併用試験ー	メトホルミンとの併用投与 における有効性及び安全性 の検討	2型糖尿病患者 149例 12週間 + 40週間
ONO-5435-09 (ONO09) *	第Ⅲ相臨床試験 ーグリメピリドとの 併用試験ー	グリメピリドとの併用投与 における有効性及び安全性 の検討	2型糖尿病患者 146例 12週間 + 40週間
P104*	第Ⅲ相臨床試験 ーボグリボースとの 併用試験ー	ボグリボースとの併用投与 における有効性及び安全性 の検討	2型糖尿病患者 133例 12週間 + 40週間
ONO-5435-17 (ONO17)	第Ⅲ相臨床試験 ー速効型インスリン分泌 促進薬との併用試験ー	速効型インスリン分泌促進 薬との併用投与における有 効性及び安全性の検討	2型糖尿病患者 155例 12週間 + 40週間
ONO-5435-15 (ONO15) *	第Ⅲ相臨床試験 ーインスリン製剤との 併用試験ー	インスリン製剤との併用投 与における有効性及び安全 性の検討	2型糖尿病患者 266例 16週間 + 36週間

\* : 既提出資料

(2) **臨床薬理試験** (第 I 相試験)

1) **単回投与試験** (P013 試験)

海外在住の日本人健康成人男性 18 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の結果、本剤 5~400mg の単回経口投与において、死亡及び重篤な有害事象 (臨床検査異常値を含む) は認められなかった。<sup>10)</sup>

2) **反復投与試験** (A111、A112 試験)

日本人健康成人男性 50 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の結果、本剤 25~200mg 1 日 1 回 10 日間反復経口投与、並びに 50mg 単回経口投与後に 50mg 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した際、死亡、重篤な有害事象 (臨床検査異常値を含む) 及び有害事象 (臨床検査異常値を含む) による中止例は認められなかった。<sup>11)12)</sup>

日本人健康成人男性 8 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の結果、本剤 400mg 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際、死亡、重篤な有害事象 (臨床検査異常値を含む) 及び有害事象 (臨床検査異常値を含む) による中止例は認められなかった。<sup>11)12)</sup>

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

(3) 用量反応探索試験

臨床試験において用量反応探索試験は実施されていない。

〈参考〉 前期第Ⅱ相臨床試験<sup>13)14)</sup>

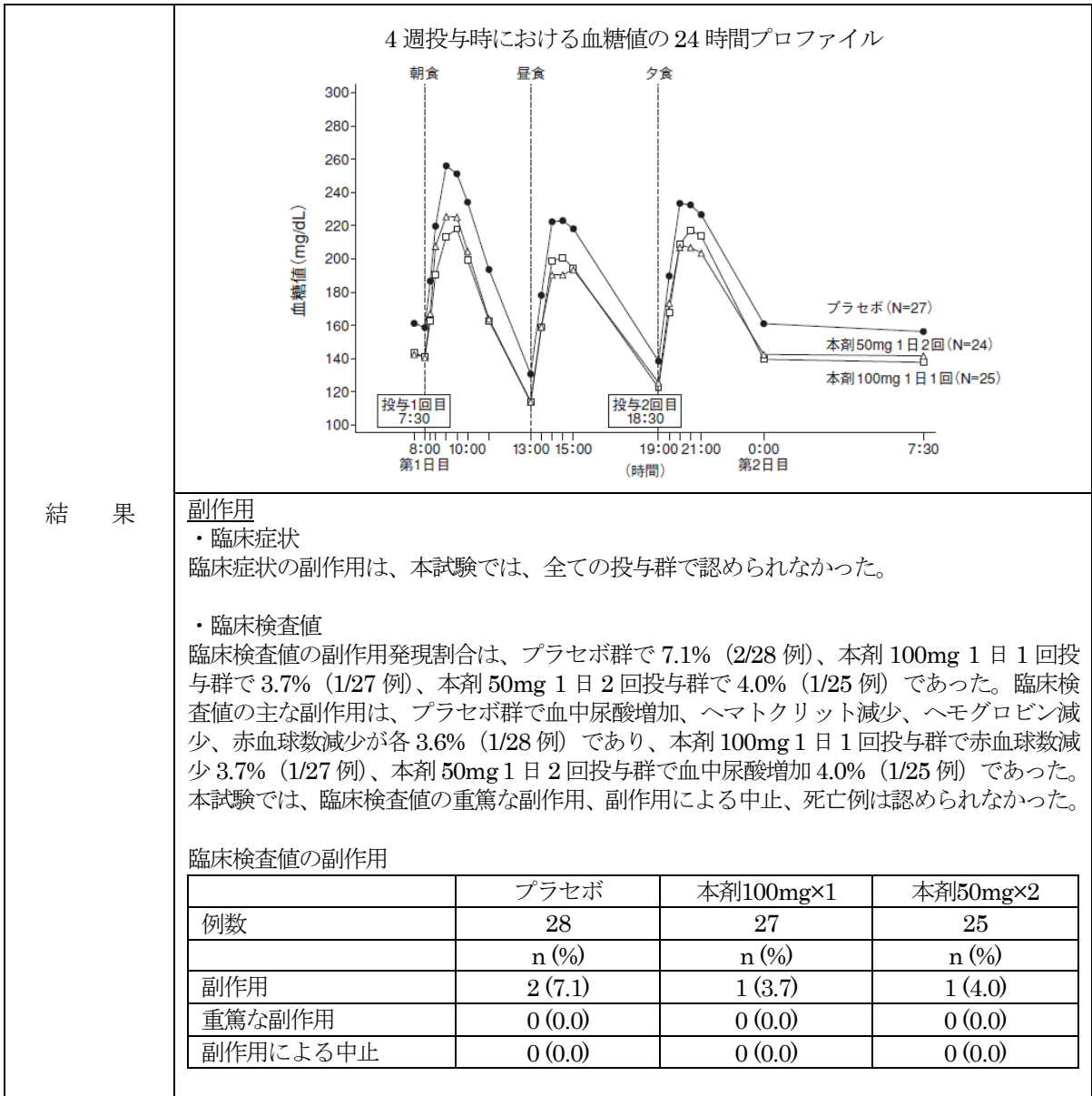
試験名	前期第Ⅱ相臨床試験 (A201 試験)																																					
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験																																					
対象	2型糖尿病患者 (151 例)																																					
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・ 20 歳以上 70 歳未満 ・ HbA1c 値 (JDS 値) : 6.5%以上、10.0%未満 ・ 空腹時血糖値 : 126mg/dL 以上かつ 240mg/dL 未満																																					
試験方法	2 型糖尿病患者に対して本剤 100mg 又はプラセボを、1 日 1 回 12 週間、朝食前に経口投与する。																																					
目的	2 型糖尿病患者に対し本剤 100mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与することにより、以下の項目を検討する。 主要目的 (1)HbA1c 値 (JDS 値) を血糖コントロールの指標とした本剤の有効性 (2)本剤の安全性及び忍容性																																					
主要評価項目	12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値) 変化量																																					
結果	<p>主要評価</p> <p>12 週時の HbA1c 値 (JDS 値) は、本剤 100mg 群でベースライン (投与開始時) から有意に低下した (<math>p&lt;0.001</math>)。また、本剤 100mg 群はプラセボ群に対して有意に低下した (<math>p&lt;0.001</math>)。</p> <p style="text-align: center;">12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値) 変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">平均 (標準偏差)</th> <th colspan="3">ベースラインからの変化量</th> </tr> <tr> <th>投与開始時</th> <th>12 週投与時</th> <th>平均 (標準偏差)</th> <th>最小二乗平均 (95%信頼区間)</th> <th>投与群内の比較、p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>75</td> <td>7.69 (0.86)</td> <td>8.09 (1.04)</td> <td>0.40 (0.71)</td> <td>0.41 (0.26, 0.56)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 100mg</td> <td>75</td> <td>7.54 (0.85)</td> <td>6.90 (1.00)</td> <td>-0.64 (0.60)</td> <td>-0.65 (-0.80, -0.50)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>投与群間の比較</th> <th>最小二乗平均差 (95%信頼区間)</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤100mg vs. プラセボ</td> <td>-1.05 (-1.27, -0.84)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。</p>						投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量			投与開始時	12 週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p 値	プラセボ	75	7.69 (0.86)	8.09 (1.04)	0.40 (0.71)	0.41 (0.26, 0.56)	<0.001	本剤 100mg	75	7.54 (0.85)	6.90 (1.00)	-0.64 (0.60)	-0.65 (-0.80, -0.50)	<0.001	投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値	本剤100mg vs. プラセボ	-1.05 (-1.27, -0.84)	<0.001
	投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量																																	
			投与開始時	12 週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p 値																															
	プラセボ	75	7.69 (0.86)	8.09 (1.04)	0.40 (0.71)	0.41 (0.26, 0.56)	<0.001																															
	本剤 100mg	75	7.54 (0.85)	6.90 (1.00)	-0.64 (0.60)	-0.65 (-0.80, -0.50)	<0.001																															
投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値																																				
本剤100mg vs. プラセボ	-1.05 (-1.27, -0.84)	<0.001																																				
<p>12 週投与時までの HbA1c 値 (JDS 値) 変化量の推移</p> <p style="text-align: center;"> <small>●—● 本剤100mg    ○—○ プラセボ</small>  <small>最小二乗平均値±標準誤差</small>  <small>プラセボとの比較、共分散分析 (ANCOVA) ; *<math>p\leq 0.01</math></small> </p>																																						
<p>0 2 4 6 8 10 12 週</p> <p>0.5 0.4 0.3 0.2 0.1 0 -0.1 -0.2 -0.3 -0.4 -0.5 -0.6 -0.7 -0.8 -0.9</p> <p>ベースラインからの変化量 (%)</p>																																						
<p>プラセボ N=75    本剤100mg N=75</p> <p>N=75    N=75    N=75    N=75    N=75    N=75</p>																																						

結 果	副作用		
	・臨床症状		
	臨床症状の副作用発現割合は、プラセボ群及び本剤 100mg 群でそれぞれ 3.9% (3/76 例) 及び 2.7% (2/75 例) であった。臨床症状の主な副作用は、プラセボ群で剥脱性皮膚炎 1.3% (1/76 例)、蜂巣炎 1.3% (1/76 例)、頭痛 1.3% (1/76 例)、血圧低下 1.3% (1/76 例) であり、本剤 100mg 群で胃炎 1.3% (1/75 例)、感覚減退 1.3% (1/75 例) であった。臨床症状の重篤な副作用は、プラセボ群で剥脱性皮膚炎・蜂巣炎 1.3% (1/76 例) であった。なお、本試験では、臨床症状の死亡例は認められなかった。		
	臨床症状の副作用		
		プラセボ	本剤100mg
	例数	76	75
		n (%)	n (%)
	副作用	3 (3.9)	2 (2.7)
	重篤な副作用	1 (1.3)	0 (0.0)
	副作用による中止	2 (2.6)	0 (0.0)
・臨床検査値			
臨床検査値の副作用発現割合は、プラセボ群で 2.7% (2/75 例)、本剤 100mg 群で 2.7% (2/75 例) であった。臨床検査値の主な副作用は、プラセボ群で血中尿酸増加 2.7% (2/75 例) であり、本剤 100mg 群で ALT 増加 1.3% (1/75 例)、 $\gamma$ GTP 増加 1.3% (1/75 例)、尿中蛋白陽性 1.3% (1/75 例) であった。なお、本試験では、臨床検査値の重篤な副作用、副作用による中止、死亡例は認められなかった。			
臨床検査値の副作用			
	プラセボ	本剤100mg	
例数	75	75	
	n (%)	n (%)	
副作用	2 (2.7)	2 (2.7)	
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	

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

〈参考〉第Ⅱ相臨床試験 —血糖降下作用の検討— 15) 16)

試験名	第Ⅱ相臨床試験 —血糖降下作用の検討— (A203 試験)						
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、群間比較試験						
対 象	2 型糖尿病患者 (80 例)						
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・ 20 歳以上 69 歳以下 ・ HbA1c 値 (JDS 値) : 6.5%以上、10.0%未満 ・ 空腹時血糖値 : 270mg/dL 以下						
試験方法	2 型糖尿病患者に対して本剤 100mg 1 日 1 回、50mg 1 日 2 回又はプラセボを 4 週間経口投与する。						
目 的	主要目的 (1)本剤 100mg 1 日 1 回投与の 24 時間加重平均血糖値を指標とした有効性についてプラセボと比較する。 (2)本剤 50mg 1 日 2 回投与の 24 時間加重平均血糖値を指標とした有効性についてプラセボと比較する。 副次目的 (1)本剤 100mg 1 日 1 回投与及び 50mg 1 日 2 回投与のその他の血糖コントロール関連項目 (空腹時血糖値、食後 2 時間血糖値等) を指標とした有効性についてプラセボと比較する。 (2)本剤 100mg 1 日 1 回投与及び 50mg 1 日 2 回投与の 24 時間加重平均血糖値を指標とした有効性の差について検討する。 (3)本剤 100mg 1 日 1 回投与及び 50mg 1 日 2 回投与の安全性及び忍容性について検討する。						
主要評価項目	24 時間加重平均血糖値の変化量						
結 果	主要評価 4 週投与時における本剤 100mg 1 日 1 回投与群、50mg 1 日 2 回投与群の 24 時間加重平均血糖値はプラセボ群と比較して有意に低下した ( $p<0.001$ )。また、本剤 100mg 1 日 1 回投与群と 50mg 1 日 2 回投与群の 4 週投与時の 24 時間加重平均血糖値は投与群間に有意な差は認められなかった。						
	4 週投与時の 24 時間加重平均血糖値 (mg/dL) 変化量						
			平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
	投与群	n	投与 開始時	4 週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の 比較、p 値
	本剤 100mg×1	25	197.6 (57.0)	161.1 (33.8)	-36.5 (29.1)	-34.9 (-40.9, -28.9)	<0.001
本剤 50mg×2	24	189.6 (47.4)	162.1 (36.7)	-27.5 (14.8)	-28.6 (-34.7, -22.4)	<0.001	
プラセボ	27	191.3 (41.6)	182.8 (37.4)	-8.5 (19.7)	-9.0 (-14.8, -3.2)	0.003	
		投与群間の比較		最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値		
		本剤100mg×1 vs. プラセボ		-25.9 (-34.2, -17.5)	<0.001		
		本剤50mg×2 vs. プラセボ		-19.5 (-28.0, -11.1)	<0.001		
		本剤100mg×1 vs. 本剤50mg×2		-6.4 (-15.0, 2.3)	0.146		
共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。							



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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験<sup>17)18)</sup>

試験名	後期第Ⅱ相臨床試験 —用量反応試験— (A202 試験)						
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、群間比較試験						
対 象	2型糖尿病患者 (363 例)						
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・ 20 歳以上 75 歳未満 ・ HbA1c 値 (JDS 値) : 6.5%以上、10.0%未満 ・ 空腹時血糖値 : 270mg/dL 以下						
試験方法	血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対し、本剤 25、50、100、200mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間、朝食前に経口投与する。						
目 的	食事/運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対し、本剤25、50、100、200mg又はプラセボを1日1回12週間経口投与し、以下の項目を検討する。 主要目的 (1)12週投与時におけるベースラインからのHbA1c値 (JDS値) 低下効果に関して、プラセボ群と本剤群を比較することにより用量反応性を検討する。 (2)本剤の安全性及び忍容性を検討する。						
主要評価項目	12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値) 変化量						
副次評価項目	(1)12 週投与時の血糖コントロール関連項目 (空腹時血糖値、1,5-アンヒドログルシトール、グリコアルブミン) の変化量 (2)12 週投与時における食事負荷試験実施時血糖コントロール関連項目 (食後 2 時間血糖値、グルコース AUC <sub>0-2hr</sub> ) の変化量						
結 果	<u>主要評価</u> 12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値) 変化量において、本剤 25~200mg 群はいずれもベースライン (投与開始時) から有意に低下し、プラセボ群に対する有意な用量反応性が認められた ( $p<0.001$ )。本剤群間の比較では、50mg 以上の投与群では 25mg 群に対して有意な低下を示した ( $p<0.001$ )。						
	12週投与時のHbA1c値 (JDS値 : %) 変化量						
			平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
	投与群	n	投与 開始時	12 週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の 比較、p 値
	プラセボ	73	7.74 (0.93)	8.04 (1.24)	0.30 (0.62)	0.28 (0.16, 0.40)	<0.001
	本剤 25mg	80	7.49 (0.82)	7.11 (0.94)	-0.38 (0.50)	-0.41 (-0.52, -0.29)	<0.001
	本剤 50mg	72	7.57 (0.84)	6.87 (0.82)	-0.70 (0.58)	-0.71 (-0.83, -0.59)	<0.001
本剤 100mg	70	7.56 (0.80)	6.85 (0.90)	-0.71 (0.55)	-0.69 (-0.81, -0.56)	<0.001	
本剤 200mg	68	7.65 (0.82)	6.88 (0.80)	-0.77 (0.55)	-0.76 (-0.89, -0.64)	<0.001	
共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて解析した。							



結 果

用量反応性の検討	
段階的な線形対比の検定 (各段階において含まれている用量群)	p値 (片側)
プラセボから本剤200mg	<0.001
プラセボから本剤100mg	<0.001
プラセボから本剤50mg	<0.001
プラセボから本剤25mg	<0.001

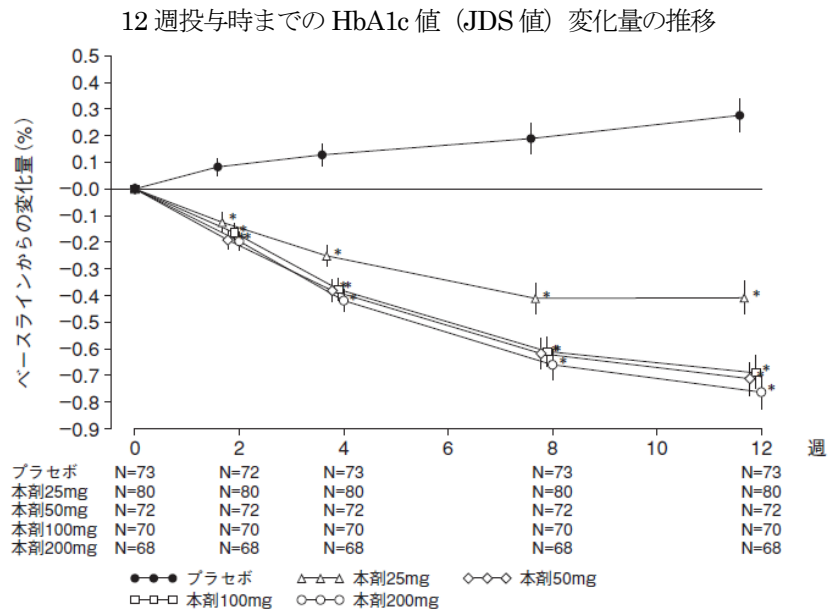
共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて解析した。

投与群間の比較	最小二乗平均差	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値
本剤200mg vs. プラセボ	-1.04	(-1.21, -0.86)	<0.001
本剤100mg vs. プラセボ	-0.96	(-1.14, -0.79)	<0.001
本剤50mg vs. プラセボ	-0.99	(-1.16, -0.82)	<0.001
本剤25mg vs. プラセボ	-0.69	(-0.85, -0.52)	<0.001

p値はBonferroni法で調整した。

本剤投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値
本剤200mg vs. 本剤100mg	-0.07 (-0.25, 0.10)	0.413
本剤200mg vs. 本剤50mg	-0.05 (-0.23, 0.13)	0.575
本剤200mg vs. 本剤25mg	-0.35 (-0.52, -0.18)	<0.001
本剤100mg vs. 本剤50mg	0.02 (-0.15, 0.20)	0.790
本剤100mg vs. 本剤25mg	-0.28 (-0.45, -0.11)	0.001
本剤50mg vs. 本剤25mg	-0.30 (-0.47, -0.13)	<0.001

共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて解析した。



最小二乗平均値±標準誤差

プラセボとの比較、共分散分析 (ANCOVA) ; \*p<0.01

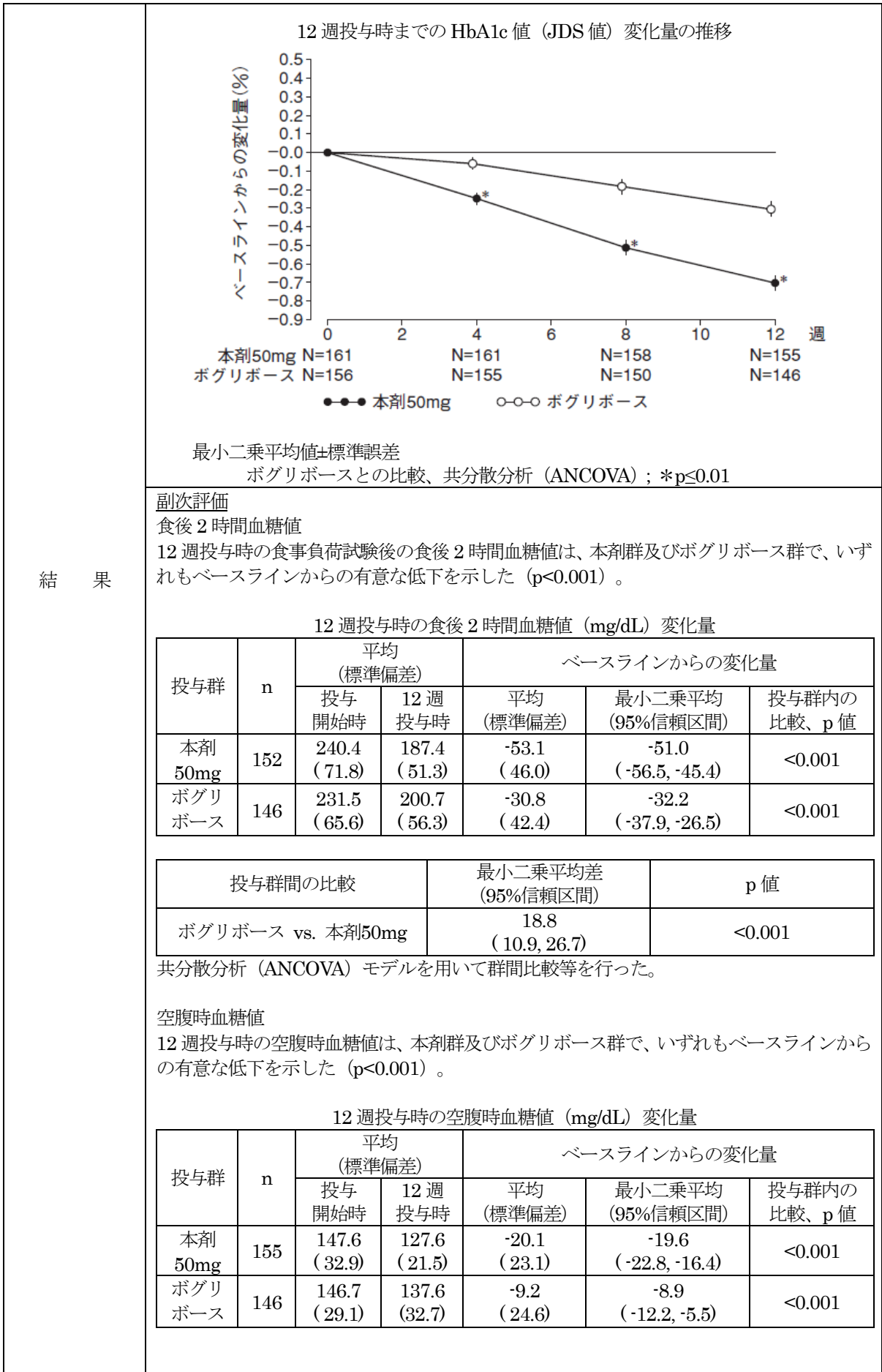
	副次評価						
	12週投与時の食後2時間血糖値及び空腹時血糖値の変化量						
		食後2時間血糖値 (mg/dL)			空腹時血糖値 (mg/dL)		
		n	ベースライン からの変化量 最小二乗平均	プラセボ群 との差 最小二乗平均差	n	ベースライン からの変化量 最小二乗平均	プラセボ群 との差 最小二乗平均差
	プラセボ	67	1.7	-	73	6.3	-
	本剤 25mg	77	-38.6	-40.3*	80	-9.6	-15.9*
	本剤 50mg	70	-50.5	-52.2*	72	-11.4	-17.7*
	本剤 100mg	68	-56.6	-58.3*	70	-14.6	-20.8*
	本剤 200mg	67	-63.4	-65.0*	68	-16.9	-23.2*
	*p<0.001 (Bonferroni 法で調整)						
結 果	副作用						
	・臨床症状						
	臨床症状の副作用発現割合は、プラセボ群で4.1% (3/73例)、本剤25mg群で7.5% (6/80例)、本剤50mg群で4.2% (3/72例)、本剤100mg群で7.1% (5/70例)、本剤200mg群で1.5% (1/68例)であった。本剤のいずれかの投与群で、2例以上発現した副作用は、低血糖症1.7% (5/290例)及び便秘0.7% (2/290例)であった。プラセボ群の主な副作用は、低血糖症1.4% (1/73例)、心電図T波逆転1.4% (1/73例)等であった。低血糖の副作用発現割合は、本剤群とプラセボ群との間で有意差はなかった。なお、本試験では、臨床症状の重篤な副作用、副作用による中止、死亡例は認められなかった。						
	臨床症状の副作用						
		プラセボ	本剤 25mg	本剤 50mg	本剤 100mg	本剤 200mg	
	例数	73	80	72	70	68	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
	副作用	3 (4.1)	6 (7.5)	3 (4.2)	5 (7.1)	1 (1.5)	
	重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
・臨床検査値							
臨床検査値の副作用発現割合は、プラセボ群で2.7% (2/73例)、本剤25mg群で3.8% (3/80例)、本剤50mg群で8.3% (6/72例)、本剤100mg群で1.4% (1/70例)、本剤200mg群で2.9% (2/68例)であった。本剤のいずれかの投与群で、2例以上発現した副作用は、ALT増加1.0% (3/290例)、AST増加1.0% (3/290例)、LDL増加0.7% (2/290例)であった。臨床検査値の副作用による中止は、本剤50mg群で1例 (AST増加・ALT増加・γGTP増加) 認められた。なお、本試験では、臨床検査値の重篤な副作用、死亡例は認められなかった。							
臨床検査値の副作用							
	プラセボ	本剤 25mg	本剤 50mg	本剤 100mg	本剤 200mg		
例数	73	80	72	70	68		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
副作用	2 (2.7)	3 (3.8)	6 (8.3)	1 (1.4)	2 (2.9)		
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)		
(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 3」の項参照)							

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

②比較試験

a) 第Ⅲ相二重盲検比較試験 —2型糖尿病—<sup>19) 20)</sup>

試験名	第Ⅲ相臨床試験 —ボグリボースとの比較試験— (P054 試験)						
試験デザイン	多施設共同、無作為化、ボグリボース対照、非劣性、二重盲検、並行群間比較試験						
対象	2型糖尿病患者 (319 例)						
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・20 歳以上 ・HbA1c 値 (JDS 値) : 6.5%以上、10.0%未満 ・空腹時血糖値 : 270mg/dL 以下						
試験方法	2 型糖尿病患者に対し、本剤 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、有効性評価項目として HbA1c 値 (JDS 値) 変化量、空腹時血糖値及び食後 2 時間血糖値、安全性評価項目としてバイタルサイン (体重、血圧、脈拍数)、心電図、臨床検査値、有害事象を評価した。治験期間中を通じて他の糖尿病治療薬等は併用禁止。						
目的	食事/運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした試験を実施し、本剤 50mg 1 日 1 回又はボグリボース 0.2mg 1 日 3 回を 12 週間経口投与した際の有効性、安全性及び忍容性を検討する。						
主要評価項目	12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値) 変化量						
副次評価項目	12 週投与時の食後 2 時間血糖値変化量 12 週投与時の空腹時血糖値変化量						
結果	主要評価 12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値) 変化量について、本剤のボグリボースに対する非劣性が確認された。						
	12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値 : %) 変化量						
	投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
			投与開始時	12 週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p 値
	本剤 50mg	155	7.74 (0.90)	7.03 (0.78)	-0.71 (0.56)	-0.70 (-0.78, -0.62)	<0.001
ボグリボース	146	7.78 (0.84)	7.45 (0.89)	-0.34 (0.53)	-0.30 (-0.39, -0.22)	<0.001	
投与群間の比較			最小二乗平均差 (95%信頼区間)		p 値		
ボグリボース vs. 本剤50mg			0.39 (0.28, 0.51)		<0.001		
共分散分析 (ANCOVA) モデルに基づき、検討した。投与群間の最小二乗平均差 (ボグリボース-本剤) の 95%信頼区間の下限値が-0.2%より大きい場合は、本剤のボグリボースへの非劣性が検証されたとした。							



	投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値
		ボグリボース vs. 本剤50mg	10.7 (6.2, 15.3)

共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。

**副作用**

・臨床症状  
臨床症状の副作用発現割合は、本剤群で 10.4% (17/163 例)、ボグリボース群で 26.3% (41/156 例) であった。主な副作用は、本剤 50mg 群で胃腸障害 7.4% (12/163 例)、ボグリボース群で胃腸障害 23.7% (37/156 例) 等であった。副作用による中止は、本剤 50mg 群で腹部膨満 0.6% (1/163 例)、浮動性めまい 0.6% (1/163 例)、ボグリボース群で上腹部痛 0.6% (1/156 例)、下痢 0.6% (1/156 例) であった。低血糖の副作用発現割合は、本剤群で 1.2% (2/163 例)、ボグリボース群で 1.3% (2/156 例) であった。なお、本試験では、臨床症状の重篤な副作用、死亡例は認められなかった。

**臨床症状の副作用**

	本剤 50mg n (%)	ボグリボース n (%)
例数	163	156
副作用	17 (10.4)	41 (26.3)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	2 (1.2)	2 (1.3)

・臨床検査値  
臨床検査値の副作用発現割合は、本剤群で 2.5% (4/163 例)、ボグリボース群で 9.0% (14/155 例) であった。主な副作用は本剤 50mg 群で白血球数増加 1.2% (2/163 例)、ボグリボース群で ALT 増加 5.8% (9/155 例) 等であった。なお、本試験では、臨床検査値の重篤な副作用、副作用による中止、死亡例は認められなかった。

**臨床検査値の副作用**

	本剤 50mg n (%)	ボグリボース n (%)
例数	163	155
副作用	4 (2.5)	14 (9.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)

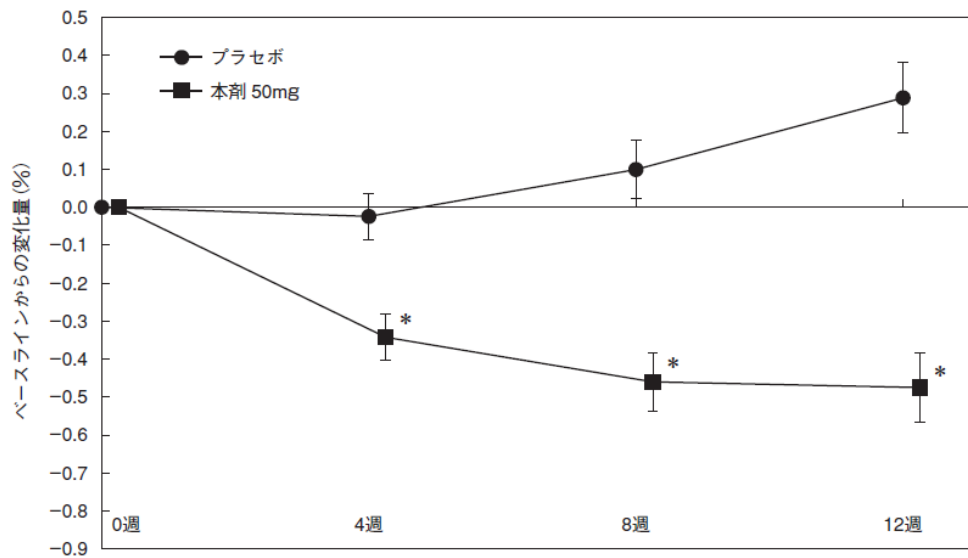
(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」の項参照)

b) 第Ⅲ相臨床試験 —2型糖尿病患者におけるグリメピリド併用試験— (21) 22)

試験名	第Ⅲ相臨床試験 —グリメピリドとの併用試験— (ONO-5435-09 試験)						
試験デザイン	二重盲検期 (12 週間) : 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験 非盲検期 (40 週間) : 多施設共同、非盲検、長期投与試験						
対 象	2 型糖尿病患者 (146 例)						
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・ 20 歳以上 ・ HbA1c 値 (JDS 値) : 7.0%以上、10.0%未満 ・ 空腹時血糖値 : 126mg/dL 以上、270mg/dL 以下 ・ 同一用法・用量 (1~6mg/日) のグリメピリド服薬 : 12 週間以上 ・ グリメピリド以外の経口糖尿病薬の未服薬期間 : 8 週間以上						
試験方法	観察期以前のグリメピリドの用法・用量を継続し、治験期間中は変更しないこととする。また、治験期間中はグリメピリド以外の糖尿病薬等は併用禁止とする。 (1)二重盲検期 二重盲検下において治験薬 (本剤 50mg 又はプラセボ) 1 錠を 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与する。 (2)非盲検期 二重盲検期に引き続き、両群とも非盲検下にて本剤 50mg 錠 1 錠を 12 週投与時の翌日より 1 日 1 回朝食前に 40 週間経口投与する。空腹時血糖値又は HbA1c 値 (JDS 値) が増量の基準値 (HbA1c 値 (JDS 値) $\geq 7.0\%$ 又は空腹時血糖値 $\geq 140\text{mg/dL}$ ) に達し、かつ安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より 100mg に増量する。						
目 的	食事/運動療法に加えてグリメピリド単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者に対し以下の項目を検討する。 主要目的 ①12 週投与時における HbA1c 値 (JDS 値) におけるベースラインからの変化量を指標として、グリメピリド併用投与時における本剤の有効性をプラセボと比較する。 ②本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を 1 日 1 回経口投与し、本剤のグリメピリド併用投与時における安全性及び忍容性を検討する。						
主要評価項目	12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値) 変化量						
副次評価項目	12 週投与時の食後 2 時間血糖値変化量 12 週投与時の空腹時血糖値変化量						
結 果	主要評価 12 週投与時において本剤 50mg 群の HbA1c 値 (JDS 値) はベースライン (投与開始時) から有意に低下し、プラセボ群に対して有意な低下を示した (いずれも、 $p < 0.001$ )。						
	12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値 : %) 変化量						
			平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
	投与群	n	投与開始時	12 週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p 値
	プラセボ	64	7.90 (0.79)	8.13 (0.80)	0.23 (0.63)	0.29 (0.11, 0.47)	0.002
本剤 50mg	70	8.14 (0.73)	7.54 (0.87)	-0.61 (0.68)	-0.47 (-0.65, -0.29)	<0.001	
	投与群間の比較		最小二乗平均差 (95%信頼区間)		p 値		
	本剤 50mg vs. プラセボ		-0.76 (-0.98, -0.55)		<0.001		
共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。							

結 果

12週投与時までのHbA1c値（JDS値）変化量の推移



最小二乗平均値±標準誤差

プラセボとの比較、共分散分析（ANCOVA）；\*p<0.001

副次評価

12週投与時の食後2時間血糖値のベースラインからの変化量及び治療期12週時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量において、いずれもプラセボ群と比較して本剤50mg群は有意に低下した（いずれもp<0.001）。

12週投与時の食後2時間血糖値（mg/dL）変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与開始時	12週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p値
プラセボ	60	259.5 (57.7)	269.8 (62.0)	10.3 (47.1)	15.1 (1.8, 28.3)	0.026
本剤 50mg	68	267.8 (52.8)	231.0 (51.3)	-36.8 (51.4)	-28.2 (-41.2, -15.1)	<0.001

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p値
本剤50mg vs. プラセボ	-43.2 (-58.9, -27.5)	<0.001

共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて群間比較等を行った。

12週投与時の空腹時血糖値（mg/dL）変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与開始時	12週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p値
プラセボ	64	151.1 (27.5)	162.3 (27.4)	11.3 (19.7)	11.2 (4.8, 17.6)	<0.001
本剤 50mg	70	156.4 (28.3)	147.7 (29.9)	-8.7 (27.0)	-6.9 (-13.3, -0.5)	0.035

	投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値
		本剤 50mg vs. プラセボ	-18.1 (-25.7, -10.5)

共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。

**副作用**

(1) 二重盲検期

・臨床症状

二重盲検期の臨床症状の副作用発現割合は、プラセボ群で 6.0% (4/67 例)、本剤 50mg 群で 12.7% (9/71 例) であった。臨床症状の主な副作用は、プラセボ群で急性心筋梗塞 1.5% (1/67 例)、上室性期外収縮 1.5% (1/67 例)、心室性期外収縮 1.5% (1/67 例)、無力症 1.5% (1/67 例)、頭部粗糠疹 1.5% (1/67 例) であり、本剤 50mg 群で低血糖症 2.8% (2/71 例)、糖尿病性網膜症 1.4% (1/71 例)、洞房ブロック 1.4% (1/71 例)、腹部膨満 1.4% (1/71 例)、歯周炎 1.4% (1/71 例)、浮腫 1.4% (1/71 例)、心電図 QT 延長 1.4% (1/71 例)、アトピー性皮膚炎 1.4% (1/71 例) であった。重篤な副作用は、プラセボ群で急性心筋梗塞が 1.5% (1/67 例) 認められ、投与中止に至った。なお、本試験の二重盲検期では、臨床症状の死亡例は認められなかった。

**臨床症状の副作用**

	プラセボ n (%)	本剤50mg n (%)
例数	67	71
副作用	4 (6.0)	9 (12.7)
重篤な副作用	1 (1.5)	0 (0.0)
副作用による中止	1 (1.5)	0 (0.0)

・臨床検査値

臨床検査値の副作用発現割合は、プラセボ群で 3.0% (2/67 例)、本剤 50mg 群で 4.2% (3/71 例) であった。臨床検査値の主な副作用は、プラセボ群で ALT 増加 1.5% (1/66 例)、尿中蛋白陽性 1.5% (1/66 例) であり、本剤 50mg 群で ALT 増加、AST 増加、血中 CPK 増加、白血球数増加が各 1.4% (1/71 例) であった。本試験の二重盲検期では、臨床検査値の重篤な副作用、副作用による中止、死亡例は認められなかった。

**臨床検査値の副作用**

	プラセボ n (%)	本剤50mg n (%)
例数	66	71
副作用	2 (3.0)	3 (4.2)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)

(2) 全期間 (非盲検期を含む)

・臨床症状

本剤投与開始から 40/52 週投与時までには発現した臨床症状の副作用発現割合は 18.3% (24/131 例) であり、P/S (プラセボ 12 週投与後に本剤 40 週投与) 群が 18.3% (11/60 例)、S/S (本剤 52 週投与) 群が 18.3% (13/71 例) であった。臨床症状の主な副作用は、P/S 群で低血糖症 5.0% (3/60 例)、便秘 5.0% (3/60 例) 等であり、S/S 群で低血糖症 5.6% (4/71 例)、腹部膨満 1.4% (1/71 例)、浮腫 1.4% (1/71 例) 等であった。低血糖症の副作用発現割合は、P/S 群で 5.0% (3/61 例)、S/S 群で 5.6% (4/70 例) であった。副作用による中止は P/S 群で発疹が 1 例認められた。なお、本試験の全期間では、臨床症状の重篤な副作用、死亡例は認められなかった。

結 果



臨床症状の副作用

(P/S : プラセボ 12 週投与後に本剤 40 週投与、S/S : 本剤 52 週投与)

	P/S+S/S
例数	131
	n (%)
副作用	24 (18.3)
重篤な副作用	0 (0.0)
副作用による中止	1 (0.8)

†本剤投与40週間のデータ

・臨床検査値

本剤投与開始から 40/52 週投与时までに発現した臨床検査値の副作用発現割合は 9.2% (12/131 例) であり、P/S 群が 6.7% (4/60 例)、S/S 群が 11.3% (8/71 例) であった。臨床検査値の主な副作用は、P/S 群で ALT 増加 3.3% (2/60 例)、血中 CPK 増加 1.7% (1/60 例)、血中尿酸増加 1.7% (1/60 例) 等であり、S/S 群で ALT 増加 5.6% (4/71 例) AST 増加 4.2% (3/71 例) 等であった。なお、本試験の全期間では、臨床検査値の重篤な副作用、副作用による中止、死亡例は認められなかった。

臨床検査値の副作用

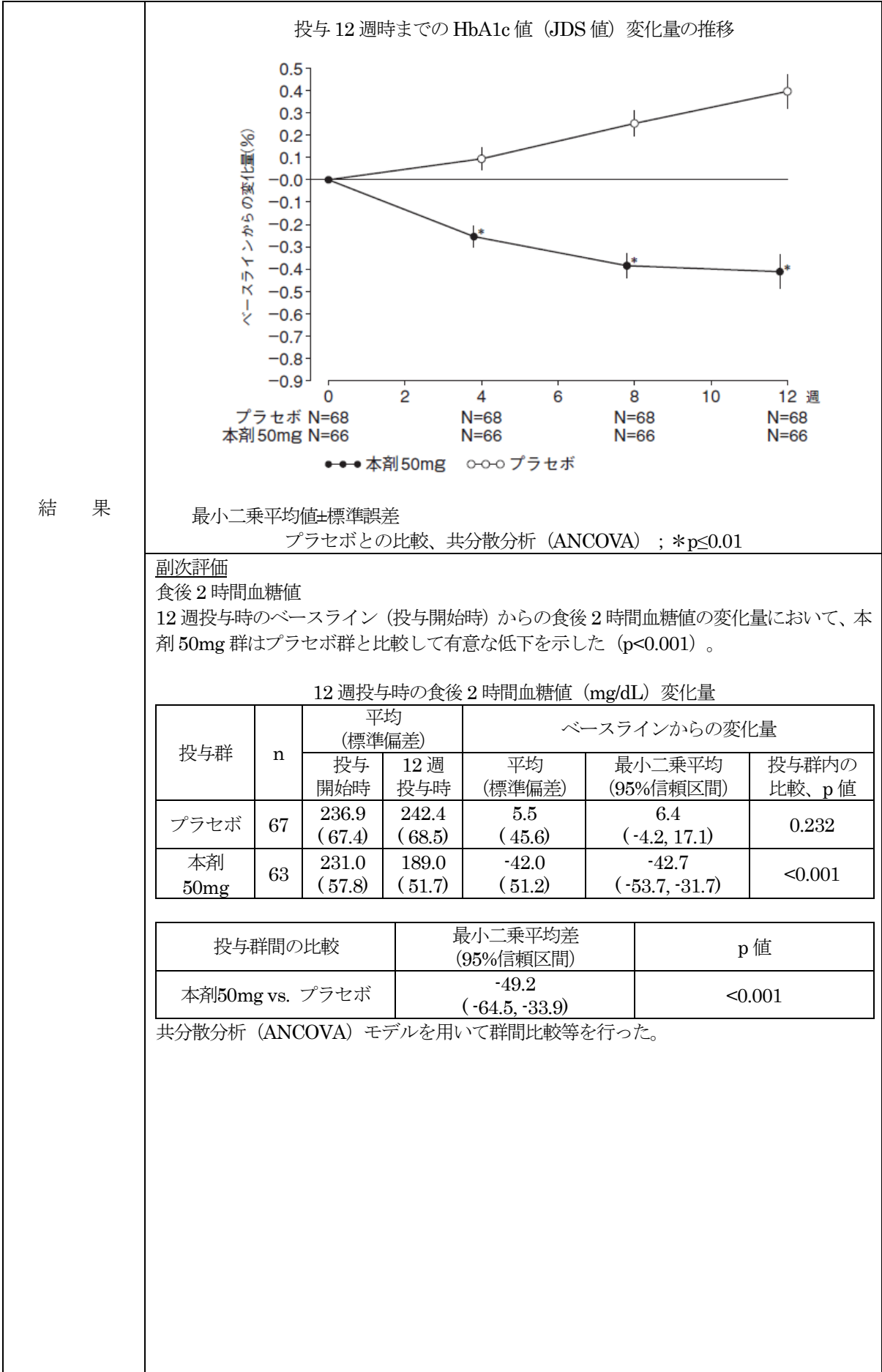
	P/S+S/S
例数	131
	n (%)
副作用	12 (9.2)
重篤な副作用	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)

†本剤投与 40 週間のデータ

(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 3」の項参照)

c) 第Ⅲ相臨床試験 —2型糖尿病患者におけるピオグリタゾン併用試験— 23) 24)

試験名	第Ⅲ相臨床試験 —ピオグリタゾンとの併用試験— (P055 試験)					
試験デザイン	二重盲検期 (12 週間) : 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験 非盲検期 (40 週間) : 多施設共同、非盲検、長期投与試験					
対 象	2 型糖尿病患者 (134 例)					
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・ 20 歳以上 ・ HbA1c 値 (JDS 値) : 6.5%以上、10.0%未満 ・ 空腹時血糖値 : 270mg/dL 以下 ・ 同一用法・用量のピオグリタゾン服薬 : 16 週間以上 ・ ピオグリタゾン以外の経口糖尿病薬の未服薬期間 : 8 週間以上					
試験方法	観察期以前のピオグリタゾンの用法・用量を継続し、治験期間中は変更しないこととする。また、ピオグリタゾン以外の糖尿病薬等は併用禁止とする。 (1)二重盲検期 二重盲検下において治験薬 (本剤 50mg 錠又はプラセボ錠) 1 錠を 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与する。 (2)非盲検期 二重盲検期に引き続き、両群とも非盲検下にて本剤 50mg 錠 1 錠を 12 週投与時の翌日より 1 日 1 回朝食前に 40 週間経口投与する。空腹時血糖値又は HbA1c 値 (JDS 値) が増量の基準値 (HbA1c 値 (JDS 値) $\geq 7\%$ 又は空腹時血糖値 $\geq 140\text{mg/dL}$ ) に達し、かつ安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より 100mg に増量する。					
目 的	食事/運動療法に加えてピオグリタゾン単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者に対し以下の項目を検討する。 主要目的 ①12 週投与時における HbA1c 値 (JDS 値) におけるベースラインからの変化量を指標として、ピオグリタゾン併用投与時における本剤の有効性をプラセボと比較する。 ②本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を 1 日 1 回経口投与し、本剤のピオグリタゾン併用投与時における安全性及び忍容性を検討する。					
主要評価項目	12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値) 変化量					
副次評価項目	12 週投与時の食後 2 時間血糖値変化量 12 週投与時の空腹時血糖値変化量					
結 果	<u>主要評価</u> 12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値) について、本剤 50mg 群でベースライン (投与開始時) から有意に低下し ( $p < 0.001$ )、プラセボ群は有意に上昇した ( $p < 0.001$ )。また、本剤 50mg 群はプラセボ群に対して有意に低下した ( $p < 0.001$ )。					
	12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値 : %) 変化量					
			平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量	
	投与群	n	投与 開始時	12 週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)
プラセボ	68	7.62 (0.78)	8.03 (1.16)	0.40 (0.72)	0.40 (0.26, 0.53)	<0.001
本剤 50mg	66	7.73 (0.89)	7.34 (1.03)	-0.39 (0.53)	-0.41 (-0.55, -0.27)	<0.001
投与群間の比較		最小二乗平均差 (95%信頼区間)		p 値		
本剤50mg vs. プラセボ		-0.81 (-1.00, -0.61)		<0.001		
共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。						



	空腹時血糖値 12 週投与時のベースライン（投与開始時）からの空腹時血糖値の変化量において、本剤 50mg 群はプラセボ群と比較して有意な低下を示した ( $p<0.001$ )。						
	12 週投与時の空腹時血糖値 (mg/dL) 変化量						
	投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
			投与 開始時	12 週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の 比較、p 値
	プラセボ	68	151.3 (34.6)	155.2 (37.7)	4.0 (20.6)	4.4 (-0.3, 9.1)	0.064
本剤 50mg	66	146.8 (33.1)	134.8 (27.4)	-12.0 (21.3)	-12.2 (-17.0, -7.5)	<0.001	
投与群間の比較			最小二乗平均差 (95%信頼区間)		p 値		
本剤50mg vs. プラセボ			-16.7 (-23.4, -10.0)		<0.001		
共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。							
結 果	<b>副作用</b>						
	(1) 二重盲検期						
	・臨床症状						
	二重盲検期の臨床症状の副作用発現割合は、プラセボ群で 7.4% (5/68 例)、本剤 50mg 群で 6.1% (4/66 例) であった。臨床症状の主な副作用は、プラセボ群で低血糖症 2.9% (2/68 例)、腹部膨満 1.5% (1/68 例) 等であり、本剤 50mg 群で便秘 1.5% (1/66 例)、浮腫 1.5% (1/66 例)、低血糖症 1.5% (1/66 例)、体重増加 1.5% (1/66 例) であった。本試験の二重盲検期では、臨床症状の重篤な副作用、副作用による中止、死亡例は認められなかった。						
	臨床症状の副作用						
			プラセボ		本剤50mg		
	例数		68		66		
			n (%)		n (%)		
	副作用		5 (7.4)		4 (6.1)		
	重篤な副作用		0 (0.0)		0 (0.0)		
副作用による中止		0 (0.0)		0 (0.0)			
・臨床検査値							
臨床検査値の副作用発現は、本試験では、両群ともに認められなかった。							
(2) 全期間（非盲検期を含む）							
・臨床症状							
本剤投与開始から 40/52 週投与時まで発現した臨床症状の副作用割合は 9.8% (13/133 例) であり、P/S（プラセボ 12 週投与後に本剤 40 週投与）群が 4.5% (3/67 例)、S/S（本剤 52 週投与）群が 15.2% (10/66 例) であった。臨床症状の主な副作用は、P/S 群で第一度房室ブロック、胃炎、逆流性食道炎、胆石症がいずれも 1.5% (1/67 例) であり、S/S 群で便秘 4.5% (3/66 例)、胃炎 1.5% (1/66 例) 等であった。低血糖症の副作用発現割合は、P/S 群で 0.0% (0/67 例)、S/S 群で 1.5% (1/66 例) であった。臨床症状の副作用による中止は、S/S 群で発疹が 0.8% (1/133 例) であった。本試験の全期間では、臨床症状の重篤な副作用、死亡例は認められなかった。							

臨床症状の副作用

(P/S : プラセボ 12 週投与後に本剤 40 週投与、S/S : 本剤 52 週投与)

	P/S+S/S
例数	133
	n (%)
副作用	13 (9.8)
重篤な副作用	0 (0.0)
副作用による中止	1 (1.5)

†本剤投与40週間のデータ

・臨床検査値

本剤投与開始から 40/52 週投与时までに発現した臨床検査値の副作用発現割合は 3.0% (4/133 例) であり、P/S 群が 4.5% (3/67 例)、S/S 群が 1.5% (1/66 例) であった。臨床検査値の主な副作用は、P/S 群で ALT 増加 1.5% (1/67 例)、血中コレステロール増加 1.5% (1/67 例) 等であり、S/S 群で ALT 増加 1.5% (1/66 例)、AST 増加 1.5% (1/66 例) であった。本試験の全期間では、臨床検査値の重篤な副作用、副作用による中止、死亡例は認められなかった。

臨床検査値の副作用

	P/S+S/S
例数	133
	n (%)
副作用	4 (3.0)
重篤な副作用	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)

†本剤投与 40 週間のデータ

(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 3」の項参照)

d) 第Ⅲ相臨床試験 —2型糖尿病患者におけるメトホルミン併用試験— 25) 26)

試験名	第Ⅲ相臨床試験 —メトホルミンとの併用試験— (ONO-5435-08 試験)																																					
試験デザイン	二重盲検期 (12 週間) : 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験 非盲検期 (40 週間) : 多施設共同、非盲検、長期投与試験																																					
対 象	2 型糖尿病患者 (149 例)																																					
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・ 20 歳以上 ・ HbA1c 値 (JDS 値) : 6.5%以上、10.0%未満 ・ 空腹時血糖値 : 270mg/dL 以下 ・ 同一用法・用量 (500mg 以上/日) のメトホルミン服薬 : 12 週間以上 ・ メトホルミン以外の経口糖尿病薬の未服薬期間 : 8 週間以上																																					
試験方法	観察期以前のメトホルミンの用法・用量を継続し、治験期間中は変更しないこととする。また、治験期間中はメトホルミン以外の糖尿病薬等は併用禁止とする。 (1)二重盲検期 二重盲検下において治験薬 (本剤 50mg 又はプラセボ) 1 錠を 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与する。 (2)非盲検期 二重盲検期に引き続き、両群とも非盲検下にて本剤 50mg 錠 1 錠を 12 週投与時の翌日より 1 日 1 回朝食前に 40 週間経口投与する。空腹時血糖値又は HbA1c 値 (JDS 値) が増量の基準値 (HbA1c 値 (JDS 値) $\geq 7.0\%$ 、空腹時血糖値 $\geq 140\text{mg/dL}$ ) に達し、かつ安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より 100mg に増量する。																																					
目 的	食事/運動療法に加えてメトホルミン単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者に対し以下の項目を検討する。 主要目的 ①12 週投与時における HbA1c 値 (JDS 値) におけるベースラインからの変化量を指標として、メトホルミン併用投与時における本剤の有効性をプラセボと比較する。 ②本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を 1 日 1 回経口投与し、本剤のメトホルミン併用投与時における安全性及び忍容性を検討する。																																					
主要評価項目	12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値) 変化量																																					
副次評価項目	12 週投与時の食後 2 時間血糖値変化量 12 週投与時の空腹時血糖値変化量																																					
結 果	<p>主要評価</p> <p>12 週投与時において本剤 50mg 群の HbA1c 値はベースライン (投与開始時) から有意に低下し、プラセボ群に対しても有意な低下を示した (いずれも、<math>p &lt; 0.001</math>)。</p> <p>12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値 : %) 変化量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">平均 (標準偏差)</th> <th colspan="3">ベースラインからの変化量</th> </tr> <tr> <th>投与開始時</th> <th>12 週投与時</th> <th>平均 (標準偏差)</th> <th>最小二乗平均 (95%信頼区間)</th> <th>投与群内の比較、p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>71</td> <td>7.93 (0.94)</td> <td>8.06 (1.21)</td> <td>0.12 (0.64)</td> <td>0.30 (0.14, 0.46)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 50mg</td> <td>76</td> <td>7.72 (0.85)</td> <td>7.15 (0.85)</td> <td>-0.58 (0.55)</td> <td>-0.39 (-0.56, -0.23)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群間の比較</th> <th>最小二乗平均差 (95%信頼区間)</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤 50mg vs. プラセボ</td> <td>-0.69 (-0.88, -0.51)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。</p>						投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量			投与開始時	12 週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p 値	プラセボ	71	7.93 (0.94)	8.06 (1.21)	0.12 (0.64)	0.30 (0.14, 0.46)	<0.001	本剤 50mg	76	7.72 (0.85)	7.15 (0.85)	-0.58 (0.55)	-0.39 (-0.56, -0.23)	<0.001	投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値	本剤 50mg vs. プラセボ	-0.69 (-0.88, -0.51)	<0.001
投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量																																		
		投与開始時	12 週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p 値																																
プラセボ	71	7.93 (0.94)	8.06 (1.21)	0.12 (0.64)	0.30 (0.14, 0.46)	<0.001																																
本剤 50mg	76	7.72 (0.85)	7.15 (0.85)	-0.58 (0.55)	-0.39 (-0.56, -0.23)	<0.001																																
投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値																																				
本剤 50mg vs. プラセボ	-0.69 (-0.88, -0.51)	<0.001																																				

結 果	<p style="text-align: center;">12 週投与時までの HbA1c 値 (JDS 値) 変化量の推移</p> <p style="text-align: center;">最小二乗平均値±標準誤差 プラセボとの比較、共分散分析 (ANCOVA) ; *p&lt;0.001</p>						
	<p><b>副次評価</b></p> <p>12 週投与時の食後 2 時間血糖値のベースライン (投与開始時) からの変化量及び 12 週投与時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量において、いずれもプラセボ群と比較して本剤 50mg 群は有意に低下した (いずれも p&lt;0.001)。</p>						
	12 週投与時の食後 2 時間血糖値 (mg/dL) 変化量						
			平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
	投与群	n	投与 開始時	12 週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の 比較、p 値
	プラセボ	67	242.2 (69.6)	250.4 (78.0)	8.2 (51.0)	17.8 (4.3, 31.4)	0.010
本剤 50mg	74	233.7 (58.4)	196.9 (54.0)	-36.8 (47.2)	-29.0 (-42.3, -15.7)	<0.001	
投与群間の比較		最小二乗平均差 (95%信頼区間)			p 値		
本剤 50mg vs. プラセボ		-46.8 (-62.2, -31.5)			<0.001		
共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。							
12 週投与時の空腹時血糖値 (mg/dL) 変化量							
		平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量			
投与群	n	投与 開始時	12 週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の 比較、p 値	
プラセボ	71	160.3 (41.2)	164.7 (39.2)	4.4 (21.6)	6.5 (0.9, 12.0)	0.024	
本剤 50mg	76	149.2 (30.6)	138.5 (27.2)	-10.7 (20.4)	-11.3 (-16.8, -5.8)	<0.001	
投与群間の比較		最小二乗平均差 (95%信頼区間)			p 値		
本剤 50mg vs. プラセボ		-17.7 (-24.1, -11.4)			<0.001		
共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。							

結 果	副作用		
	(1) 二重盲検期		
	・臨床症状		
	二重盲検期の臨床症状の副作用発現割合は、プラセボ群で 6.9% (5/72 例)、本剤 50mg 群で 1.3% (1/77 例) であった。臨床症状の主な副作用は、プラセボ群で腹部膨満 1.4% (1/72 例)、腹痛 1.4% (1/72 例)、便秘 1.4% (1/72 例)、下痢 1.4% (1/72 例)、倦怠感 1.4% (1/72 例)、血圧上昇 1.4% (1/72 例)、心電図 ST 部分下降 1.4% (1/72 例) であり、本剤 50mg 群で単純ヘルペス 1.3% (1/77 例) であった。本試験の二重盲検期では、臨床症状の重篤な副作用、副作用による中止、死亡例は認められなかった。		
	臨床症状の副作用		
		プラセボ	本剤50mg
	例数	72	77
		n (%)	n (%)
	副作用	5 (6.9)	1 (1.3)
	重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	
・臨床検査値			
臨床検査値の副作用発現割合はプラセボ群で 4.2% (3/72 例)、本剤 50mg 群で 5.3% (4/76 例) であった。臨床検査値の主な副作用は、プラセボ群で血中 TG 増加、白血球数増加、血小板数増加が各 1.4% (1/72 例) であり、本剤 50mg 群で ALT 増加、 $\gamma$ GTP 増加、血小板数増加、好酸球百分率増加が各 1.3% (1/76 例) であった。本試験の二重盲検期では、臨床検査値の重篤な副作用、副作用による中止、死亡例は認められなかった。			
臨床検査値の副作用			
	プラセボ	本剤50mg	
例数	72	76	
	n (%)	n (%)	
副作用	3 (4.2)	4 (5.3)	
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)	
(2) 全期間 (非盲検期を含む)			
・臨床症状			
本剤投与開始から 40/52 週投与時までには発現した臨床症状の副作用発現割合は 4.8% (7/145 例) であり、P/S (プラセボ 12 週投与後に本剤 40 週投与) 群が 4.4% (3/68 例)、S/S (本剤 52 週投与) 群が 5.2% (4/77 例) であった。臨床症状の主な副作用は、P/S 群で腹痛 1.5% (1/68 例)、抑うつ気分 1.5% (1/68 例) 等であり、S/S 群で単純ヘルペス 1.3% (1/77 例)、低血糖症 1.3% (1/77 例) であった。低血糖症の副作用発現割合は、P/S 群で 0.0% (0/68 例)、S/S 群で 1.3% (1/77 例) であった。臨床症状の副作用による中止は、P/S 群で胸痛が 1 例、S/S 群で発疹が 1 例認められた。死亡例は大動脈解離が 1 例認められたが、本剤との因果関係は否定された。なお、本試験の全期間では、重篤な副作用は認められなかった。			
臨床症状の副作用			
(P/S : プラセボ 12 週投与後に本剤 40 週投与、S/S : 本剤 52 週投与)			
	P/S†+S/S		
例数	145		
	n (%)		
副作用	7 (4.8)		
重篤な副作用	0 (0.0)		
副作用による中止	2 (1.4)		
†本剤投与 40 週間のデータ			



・臨床検査値

本剤投与開始から 40/52 週投与時までには発現した臨床検査値の副作用発現割合は 6.3% (9/144 例) であり、P/S 群が 4.4% (3/68 例)、S/S 群が 2.6% (2/76 例) であった。臨床検査値の主な副作用は、P/S 群で ALT 増加 4.4% (3/68 例)、AST 増加 4.4% (3/68 例)、 $\gamma$ GTP 増加 4.4% (3/68 例) 等であり、S/S 群で  $\gamma$ GTP 増加 3.9% (3/76 例)、ALT 増加 2.6% (2/76 例) 等であった。副作用による中止は、P/S 群で ALT 増加が 1 例認められた。本試験の全期間では、臨床検査値の重篤な副作用、死亡例は認められなかった。

臨床検査値の副作用

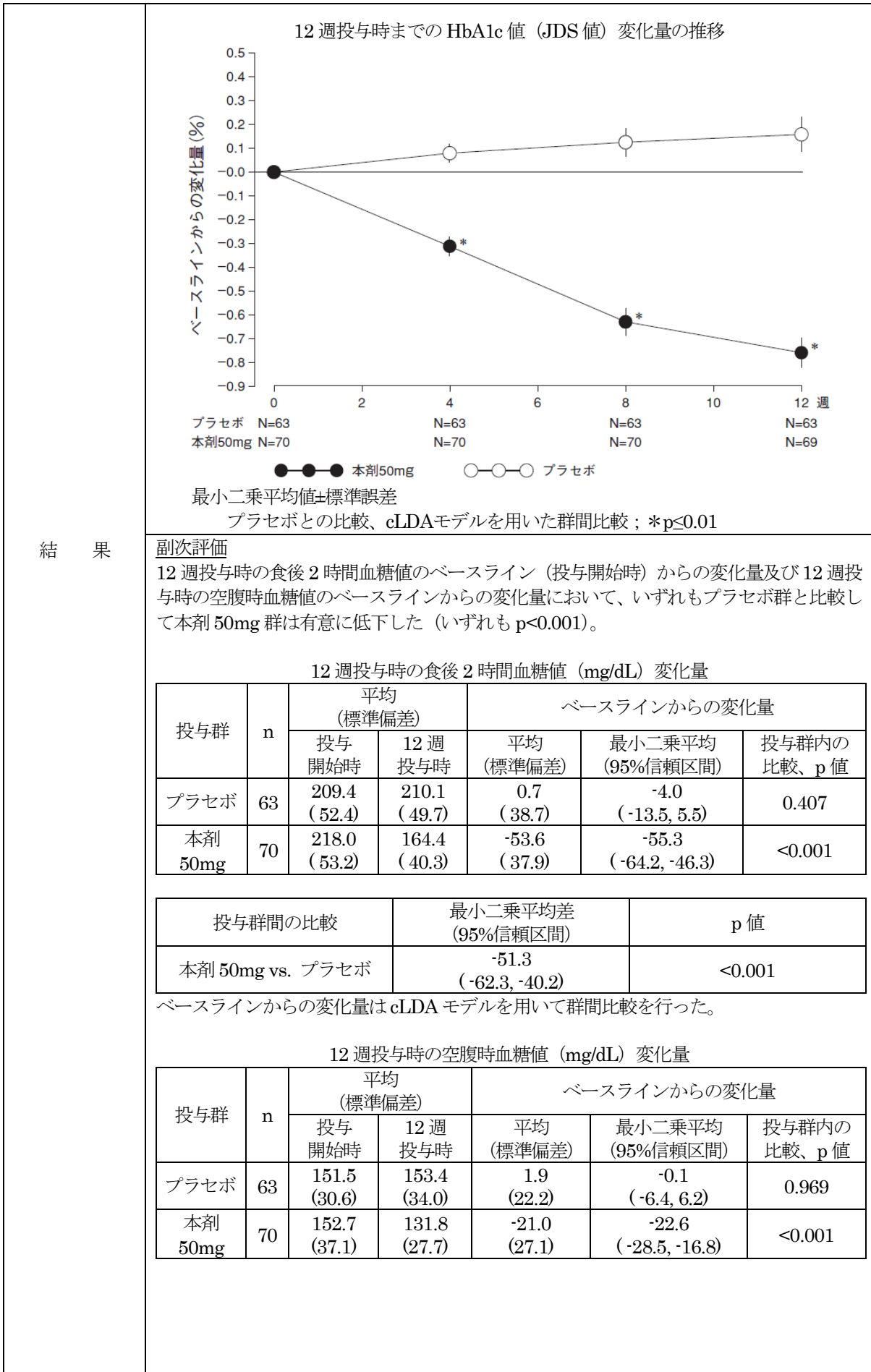
	P/S+S/S
例数	144
	n (%)
副作用	9 (6.3)
重篤な副作用	0 (0.0)
副作用による中止	1 (0.7)

†本剤投与 40 週間のデータ

(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」の項参照)

e) 第Ⅲ相臨床試験 —2型糖尿病患者におけるボグリボース併用試験— 27)

試験名	第Ⅲ相臨床試験 —ボグリボースとの併用試験— (P104 試験)						
試験デザイン	二重盲検期 (12 週間) : 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験 非盲検期 (40 週間) : 多施設共同、非対照、非盲検、長期投与試験						
対 象	2 型糖尿病患者 (133 例)						
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・ 20 歳以上 ・ HbA1c 値 (JDS 値) : 6.5%以上、10.0%未満 ・ 空腹時血糖値 : 270mg/dL 以下 ・ 同一用法・用量のボグリボース服薬 : 12 週間以上 ・ ボグリボース以外の経口糖尿病薬の未服薬期間 : 8 週間以上						
試験方法	観察期以前のボグリボースの用法・用量を継続し、治験期間中は変更しないこととする。また、治験期間中はボグリボース以外の糖尿病薬等は併用禁止とする。 (1)二重盲検期 本剤 50mg 又はプラセボを二重盲検下で 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与する。 (2)非盲検期 二重盲検期に引き続き、両群とも本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を非盲検下で 1 日 1 回朝食前に 40 週間経口投与する。空腹時血糖値又は HbA1c 値 (JDS 値) が増量の基準値 (HbA1c 値 (JDS 値) $\geq 7.0\%$ 、空腹時血糖値 $\geq 140\text{mg/dL}$ ) に達し、かつ安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より 100mg に増量する。						
目 的	食事/運動療法に加えてボグリボース単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者に対し以下の項目を検討する。 主要目的 ①12 週投与時におけるベースラインからの HbA1c 値 (JDS 値) 変化量を指標として、本剤 50mg 1 日 1 回併用時の有効性をプラセボと比較する。 ②本剤 50mg 1 日 1 回 12 週間併用投与並びに本剤 50mg 又は 100mg (増量時) 1 日 1 回最大 52 週間併用投与における安全性及び忍容性を検討する。						
主要評価項目	12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値) 変化量						
副次評価項目	12 週投与時の食後 2 時間血糖値変化量 12 週投与時の空腹時血糖値変化量						
結 果	主要評価 12 週投与時において本剤 50mg 群の HbA1c 値 (JDS 値) はベースライン (投与開始時) から有意に低下し、プラセボ群に対しても有意な低下を示した (いずれも、 $p < 0.001$ )。						
	12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値 : %) 変化量						
			平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
	投与群	n	投与 開始時	12 週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の 比較、p 値
	プラセボ	63	7.50 (0.84)	7.57 (1.00)	0.07 (0.64)	0.16 (0.02, 0.30)	0.021
本剤 50mg	70	7.52 (0.75)	6.71 (0.73)	-0.82 (0.42)	-0.76 (-0.88, -0.63)	<0.001	
	投与群間の比較		最小二乗平均差 (95%信頼区間)		p 値		
	本剤 50mg vs. プラセボ		-0.92 (-1.09, -0.75)		<0.001		
経時測定データの解析 (cLDA:Constrained Longitudinal Data Analysis) モデルを用いて群間比較等を行った。							



	投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値
		本剤 50mg vs. プラセボ	-22.5 (-30.0, -15.0)

ベースラインからの変化量は cLDA モデルを用いて群間比較を行った。

**副作用**

(1) 二重盲検期

・臨床症状

二重盲検期の臨床症状の副作用発現割合は、プラセボ群で 4.8% (3/63 例)、本剤 50mg 群で 8.6% (6/70 例) であった。臨床症状の主な副作用は、プラセボ群で便秘 1.6% (1/63 例)、下痢 1.6% (1/63 例)、発汗障害 1.6% (1/63 例)、湿疹 1.6% (1/63 例) であり、本剤 50mg 群で腹痛 1.4% (1/70 例)、嘔吐 1.4% (1/70 例)、肝機能異常 1.4% (1/70 例)、低血糖症 1.4% (1/70 例)、頭痛 1.4% (1/70 例)、湿疹 1.4% (1/70 例)、蕁麻疹 1.4% (1/70 例) であった。臨床症状の副作用による中止は、本剤 50mg 群で蕁麻疹 1.4% (1/70 例) であった。本試験の二重盲検期では、臨床症状の重篤な副作用、死亡例は認められなかった。

**臨床症状の副作用**

	プラセボ	本剤50mg
例数	63	70
	n (%)	n (%)
副作用	3 (4.8)	6 (8.6)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	1 (1.4)

・臨床検査値

臨床検査値の副作用発現割合はプラセボ群で 1.6% (1/63 例)、本剤 50mg 群で 1.4% (1/70 例) であった。臨床検査値の主な副作用は、本剤 50mg 群で ALT 増加 1.4% (1/70 例) であり、プラセボ群で血中 CK 増加 1.6% (1/63 例)、血中尿素増加 1.6% (1/63 例) であった。本試験の二重盲検期では、臨床検査値の重篤な副作用、副作用による中止、死亡例は認められなかった。

**臨床検査値の副作用**

	プラセボ	本剤50mg
例数	63	70
	n (%)	n (%)
副作用	1 (1.6)	1 (1.4)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)

(2) 全期間 (非盲検期を含む)

・臨床症状

本剤投与開始から 40/52 週投与時までには発現した臨床症状の副作用発現割合は 10.5% (14/133 例) であり、P/S (プラセボ 12 週投与後に本剤 40 週投与) 群は 7.9% (5/63 例)、S/S (本剤 52 週投与) 群は 12.9% (9/70 例) であった。臨床症状の主な副作用は、P/S 群で回転性めまい 3.2% (2/63 例)、左室肥大 1.6% (1/63 例)、胸部不快感 1.6% (1/63 例)、鼻咽頭炎 1.6% (1/63 例) であり、S/S 群で腹痛、胃ポリープ、胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、嘔吐、肝機能異常、低血糖症、頭痛、湿疹、蕁麻疹が各 1.4% (1/70 例) であった。低血糖症の副作用発現割合は、P/S 群で 0.0% (0/63 例)、S/S 群で 1.4% (1/70 例) であった。副作用による中止は S/S 群で 2 例認められ、湿疹及び蕁麻疹であった。なお、本試験の全期間では、臨床症状の重篤な副作用、死亡例は認められなかった。

結 果

臨床症状の副作用

(P/S : プラセボ 12 週投与後に本剤 40 週投与、S/S : 本剤 52 週投与)

	P/S+S/S
例数	133
	n (%)
副作用	14 (10.5)
重篤な副作用	0 (0.0)
副作用による中止	2 (1.5)

†本剤投与 40 週間のデータ

・臨床検査値

本剤投与開始から 40/52 週投与时までに発現した臨床検査値の副作用発現率は 4.5% (6/133 例) であり、P/S 群で 6.3% (4/63 例)、S/S 群で 2.9% (2/70 例) であった。臨床検査値の主な副作用は、P/S 群で ALT 増加、AST 増加、低比重リポ蛋白増加、好中球百分率増加が各 1.6% (1/63 例) であり、S/S 群で ALT 増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、血中尿酸増加が各 1.4% (1/70 例) であった。本試験の全期間では、臨床検査値の重篤な副作用、死亡例は認められなかった。

臨床検査値の副作用

	P/S+S/S
例数	133
	n (%)
副作用	6 (4.5)
重篤な副作用	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)

†本剤投与 40 週間のデータ

(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 3」の項参照)

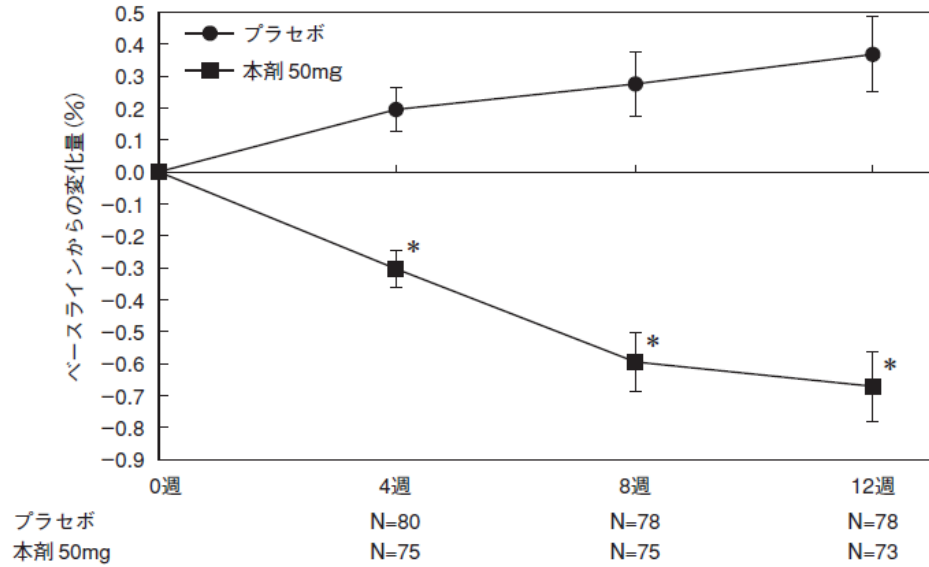
f) 第Ⅲ相臨床試験 —2型糖尿病患者における速効型インスリン分泌促進薬併用試験— 28)

試験名	第Ⅲ相臨床試験 —速効型インスリン分泌促進薬との併用試験— (ONO-5435-17 試験)						
試験デザイン	二重盲検期 (12 週間) : 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験 非盲検期 (40 週間) : 多施設共同、非対照、非盲検、長期投与試験						
対 象	2 型糖尿病患者 (155 例)						
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・20 歳以上 ・HbA1c 値 (JDS 値) : 7.0%以上、10.0%未満 ・空腹時血糖値 : 126mg/dL 以上、270mg/dL 以下 ・同一用法・用量の速効型インスリン分泌促進薬の服薬 : 81 日以上 ・速効型インスリン分泌促進薬以外の経口糖尿病治療薬の未服薬期間 : 53 日以上						
試験方法	速効型インスリン分泌促進薬は、ナテグリニド又はミチグリニドを使用し、用法・用量も含めて治験期間に変更しないこととする。 また、治験期間中は速効型インスリン分泌促進薬以外の糖尿病薬等は併用禁止とする。 (1)二重盲検期 本剤 50mg 又はプラセボを二重盲検下で 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与する。 (2)非盲検期 二重盲検期に引き続き、両群とも本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を非盲検下で 1 日 1 回朝食前に 40 週間経口投与する。空腹時血糖値又は HbA1c 値 (JDS 値) が増量の基準値 (HbA1c 値 (JDS 値) $\geq$ 7.0%、空腹時血糖値 $\geq$ 140mg/dL) に達し、かつ安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より 100mg に増量する。						
目 的	食事/運動療法に加えて速効型インスリン分泌促進薬単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者に対し以下の項目を検討する。 主要目的 本剤 50mg 1 日 1 回 12 週間併用投与並びに本剤 50mg 又は 100mg (増量時) 1 日 1 回最大 52 週間併用投与における安全性及び忍容性を検討する。 副次目的 ①12 週投与時におけるベースラインからの HbA1c 値 (JDS 値) 変化量を指標として、本剤 50mg 1 日 1 回併用時の有効性をプラセボと比較する。 ②12 週投与時におけるベースラインからの食後 2 時間血糖値変化量を指標として、本剤 50mg 1 日 1 回併用時の有効性をプラセボと比較する。 ③12 週投与時におけるベースラインからの空腹時血糖値変化量を指標として、本剤 50mg 1 日 1 回併用時の有効性をプラセボと比較する。						
主要評価項目	12 週間併用投与並びに最大 52 週間併用投与における安全性及び忍容性						
副次評価項目	①12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値) 変化量 ②12 週投与時の食後 2 時間血糖値変化量 ③12 週投与時の空腹時血糖値変化量						
結 果	①12 週投与時において本剤 50mg 群の HbA1c (JDS) 値はベースライン (投与開始時) から有意に低下し、プラセボ群に対しても有意な低下を示した (いずれも、 $p < 0.001$ )。  12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値 : %) 変化量						
			平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
	投与群	n	投与 開始時	12 週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の 比較、p 値
	プラセボ	78	7.98 (0.71)	8.04 (1.02)	0.06 (0.66)	0.37 (0.12, 0.61)	0.004
	本剤 50mg	73	8.20 (0.74)	7.26 (0.92)	-0.94 (0.77)	-0.67 (-0.89, -0.44)	<0.001

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値
本剤 50mg vs. プラセボ	-1.03 (-1.25, -0.81)	<0.001

ベースラインからの変化量は cLDA モデルを用いて群間比較を行った。

12 週投与時までの HbA1c 値 (JDS 値) 変化量の推移



結 果

最小二乗平均値±標準誤差

プラセボとの比較、cLDA モデルを用いた群間比較、; \*p<0.01

②12 週投与時において本剤 50mg 群の食後 2 時間血糖値はベースライン (投与開始時) から有意に低下し、プラセボ群に対しても有意な低下を示した (いずれも、p<0.001)。

12 週投与時の食後 2 時間血糖値 (mg/dL) 変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与 開始時	12 週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の 比較、p 値
プラセボ	78	214.8 (54.9)	223.0 (63.6)	8.1 (50.4)	18.7 (-0.4, 37.7)	0.054
本剤 50mg	73	224.3 (67.5)	180.2 (63.0)	-44.1 (59.4)	-32.5 (-50.1, -14.9)	<0.001

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値
本剤 50mg vs. プラセボ	-51.2 (-67.4, -35.0)	<0.001

ベースラインからの変化量は cLDA モデルを用いて群間比較を行った。

③12 週投与時において本剤 50mg 群の空腹時血糖値はベースライン（投与開始時）から有意に低下し（ $p=0.031$ ）、プラセボ群に対しても有意な低下を示した（ $p<0.001$ ）。

12 週投与時の空腹時血糖値（mg/dL）変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与 開始時	12 週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の 比較、p 値
プラセボ	78	166.8 (29.3)	167.9 (35.4)	1.1 (28.9)	12.2 (1.6, 22.9)	0.025
本剤 50mg	73	177.4 (39.2)	154.9 (38.6)	-22.5 (33.6)	-10.8 (-20.7, -1.0)	0.031

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値
本剤 50mg vs. プラセボ	-23.1 (-32.2, -13.9)	<0.001

ベースラインからの変化量は cLDA モデルを用いて群間比較を行った。

副作用

(1) 二重盲検期

・臨床症状

二重盲検期の臨床症状の副作用発現割合は、プラセボ群で 5.0% (4/80 例)、本剤 50mg 群で 5.3% (4/75 例) であった。臨床症状の主な副作用は、プラセボ群で低血糖症 1.3% (1/80 例)、便秘 1.3% (1/80 例) 等であり、本剤 50mg 群で低血糖症 4.0% (3/75 例)、下腹部痛 1.3% (1/75 例) 等であった。本試験の二重盲検期では、臨床症状の重篤な副作用、副作用による中止、死亡例は認められなかった。

臨床症状の副作用

	プラセボ	本剤50mg
例数	80	75
	n (%)	n (%)
副作用	4 (5.0)	4 (5.3)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)

・臨床検査値

臨床検査値の副作用発現割合はプラセボ群で 1.3% (1/80 例)、本剤 50mg 群で 1.3% (1/75 例) であった。臨床検査値の主な副作用は、プラセボ群で白血球数減少 1.3% (1/80 例) であり、本剤 50mg 群で血中ブドウ糖減少 1.3% (1/75 例) であった。なお、本試験の二重盲検期では、臨床検査値の重篤な副作用、副作用による中止、死亡例は認められなかった。

臨床検査値の副作用

	プラセボ	本剤50mg
例数	80	75
	n (%)	n (%)
副作用	1 (1.3)	1 (1.3)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)

結 果



(2) 全期間 (非盲検期を含む)

・臨床症状

本剤投与開始から 40/52 週投与時までには発現した臨床症状の副作用発現割合は 9.2% (14/153 例) であり、P/S (プラセボ 12 週投与後に本剤 40 週投与) 群で 10.3% (8/78 例)、S/S (本剤 52 週投与) 群で 8.0% (6/75 例) であった。臨床症状の主な副作用は、低血糖症 6.5% (10/153 例) であり、P/S 群で 9.0% (7/78 例)、S/S 群で 4.0% (3/75 例) であった。本試験の全期間では、重篤な副作用、副作用による中止、死亡例は認められなかった。

臨床症状の副作用

(P/S : プラセボ 12 週投与後に本剤 40 週投与、S/S : 本剤 52 週投与)

	P/S†+S/S
例数	153
	n (%)
副作用	14 (9.2)
重篤な副作用	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)

†本剤投与 40 週間のデータ

・臨床検査値

本剤投与開始から 40/52 週投与時までには発現した臨床検査値の副作用発現割合は 1.3% (2/153 例) であった。臨床検査値の主な副作用は、P/S 群で血中ブドウ糖減少 1.3% (1/78 例)、S/S 群で血中ブドウ糖減少 1.3% (1/75 例) であった。本試験の全期間では、臨床検査値の重篤な副作用、副作用による中止、死亡例は認められなかった。

臨床検査値の副作用

	P/S†+S/S
例数	153
	n (%)
副作用	2 (1.3)
重篤な副作用	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)

†本剤投与 40 週間のデータ

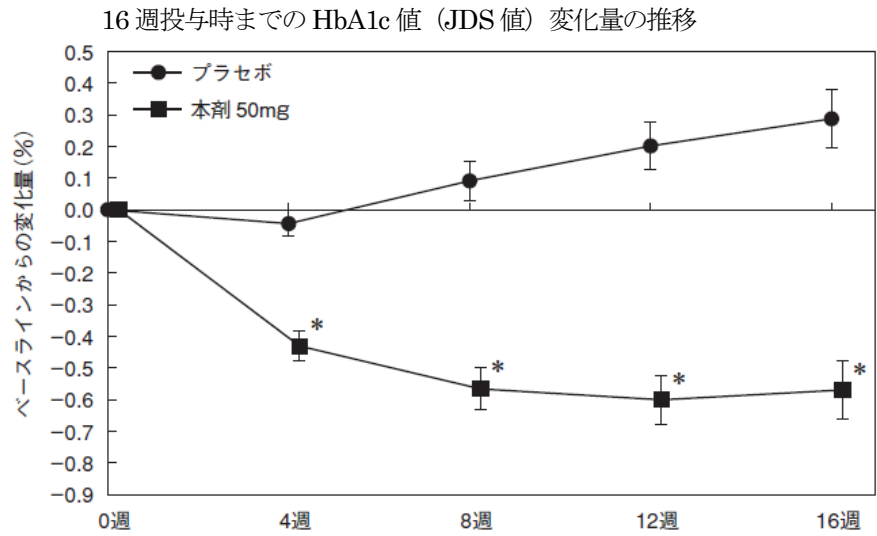
(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 3」の項参照)

g) 第Ⅲ相臨床試験 —2型糖尿病患者におけるインスリン製剤併用試験— 29)

試験名	第Ⅲ相臨床試験 —インスリン製剤との併用試験— (ONO-5435-15 試験)																										
試験デザイン	二重盲検期 (16 週間) : 多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験 非盲検期 (36 週間) : 多施設共同、非対照、非盲検、長期投与試験																										
対 象	2 型糖尿病患者 (266 例)																										
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20 歳以上</li> <li>・ HbA1c 値 (JDS 値) : 7.5%以上、10.0%未満</li> <li>・ 空腹時血糖値 : 126mg/dL 以上、220mg/dL 以下</li> <li>・ 空腹時血清 C-ペプチド値 : 0.6ng/mL 以上</li> <li>・ 同一用法・用量 (1 日投与量 8 単位以上 40 単位以下) のインスリン製剤使用 : 12 週間以上</li> <li>・ 経口糖尿病薬の未服薬期間 : 12 週間以上</li> </ul>																										
試験方法	インスリン製剤は、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を単剤で使用し、治験期間を通して変更しないこととした。1 日投与量は 8 単位以上 40 単位以下とし、治験実施計画書に規定しているインスリン製剤の減量基準 (低血糖症を防ぐため)、又は増量基準 (救済処置) に抵触しない限り、治験期間を通して一定とした。なお、非盲検期では、治験責任医師又は治験分担医師の判断によるインスリン製剤の投与量の減量又は増量を許容した。 (1)二重盲検期 本剤 50mg 又はプラセボを二重盲検下で 1 日 1 回朝食前に 16 週間経口投与する。 (2)非盲検期 二重盲検期に引き続き、両群とも本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を非盲検下で 1 日 1 回朝食前に 36 週間経口投与する。空腹時血糖値又は HbA1c 値 (JDS 値) が増量の基準値 (HbA1c 値 (JDS 値) ≥7.0%、空腹時血糖値≥140mg/dL) に達し、かつ安全性に問題がない場合は、次回規定来院時より 100mg に増量する。																										
目 的	食事/運動療法に加えてインスリン製剤単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者に対し以下の項目を検討する。 主要目的 ①16 週投与時におけるベースラインからの HbA1c 値 (JDS 値) 変化量を指標として、本剤 50mg 1 日 1 回併用時の有効性をプラセボと比較する。 ②本剤 50mg 1 日 1 回 16 週間併用投与並びに本剤 50mg 又は 100mg (増量時) 1 日 1 回最大 52 週間併用投与における安全性及び忍容性を検討する。																										
主要評価項目	16 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値) 変化量																										
副次評価項目	16 週投与時の食後 2 時間血糖値変化量 16 週投与時の空腹時血糖値変化量																										
結 果	<p>主要評価</p> <p>16 週投与時において本剤 50mg 群の HbA1c 値 (JDS 値) はベースライン (投与開始時) から有意に低下し、プラセボ群に対しても有意な低下を示した (いずれも、<math>p &lt; 0.001</math>)。</p> <p style="text-align: center;">16 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値 : %) 変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">平均 (標準偏差)</th> <th colspan="3">ベースラインからの変化量</th> </tr> <tr> <th>投与開始時</th> <th>16 週投与時</th> <th>平均 (標準偏差)</th> <th>最小二乗平均 (95%信頼区間)</th> <th>投与群内の比較、p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>128</td> <td>8.47 (0.64)</td> <td>8.50 (0.90)</td> <td>0.04 (0.67)</td> <td>0.28 (0.11, 0.46)</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 50mg</td> <td>125</td> <td>8.45 (0.62)</td> <td>7.66 (0.87)</td> <td>-0.80 (0.71)</td> <td>-0.57 (-0.75, -0.39)</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量			投与開始時	16 週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p 値	プラセボ	128	8.47 (0.64)	8.50 (0.90)	0.04 (0.67)	0.28 (0.11, 0.46)	0.001	本剤 50mg	125	8.45 (0.62)	7.66 (0.87)	-0.80 (0.71)	-0.57 (-0.75, -0.39)	<0.001
投与群	n			平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量																					
		投与開始時	16 週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p 値																					
プラセボ	128	8.47 (0.64)	8.50 (0.90)	0.04 (0.67)	0.28 (0.11, 0.46)	0.001																					
本剤 50mg	125	8.45 (0.62)	7.66 (0.87)	-0.80 (0.71)	-0.57 (-0.75, -0.39)	<0.001																					

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値
本剤 50mg vs. プラセボ	-0.85 (-1.02, -0.69)	<0.001

ベースラインからの変化量は cLDA モデルを用いて群間比較を行った。



	0週	4週	8週	12週	16週
プラセボ	N=137	N=137	N=132	N=129	N=128
本剤 50mg	N=129	N=129	N=126	N=126	N=125

最小二乗平均値±標準誤差、  
プラセボとの比較、cLDA モデルを用いた群間比較；\*p<0.001

結 果

副次評価

16 週投与時の食後 2 時間血糖値のベースライン (投与開始時) からの変化量及び 16 週投与時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量において、いずれもプラセボ群と比較して本剤 50mg 群は有意に低下した (p<0.001、p=0.007)。

16 週投与時の食後 2 時間血糖値 (mg/dL) 変化量

投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与開始時	16 週投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の比較、p 値
プラセボ	126	262.9 (54.4)	264.5 (61.3)	1.5 (60.8)	16.5 (2.2, 30.8)	0.024
本剤 50mg	125	257.2 (54.1)	220.9 (57.6)	-36.3 (55.1)	-23.4 (-38.2, -8.7)	0.002

投与群間の比較	最小二乗平均差 (95%信頼区間)	p 値
本剤 50mg vs. プラセボ	-39.9 (-52.6, -27.2)	<0.001

ベースラインからの変化量は cLDA モデルを用いて群間比較を行った。

16 週投与時の空腹時血糖値 (mg/dL) 変化量						
投与群	n	平均 (標準偏差)		ベースラインからの変化量		
		投与 開始時	16 週 投与時	平均 (標準偏差)	最小二乗平均 (95%信頼区間)	投与群内の 比較、p 値
プラセボ	128	163.3 (35.5)	167.2 (37.4)	3.9 (42.4)	10.6 (0.9, 20.3)	0.033
本剤 50mg	125	165.2 (31.1)	157.1 (34.4)	-8.1 (36.6)	-0.8 (-10.8, 9.2)	0.878
投与群間の比較		最小二乗平均差 (95%信頼区間)		p 値		
本剤 50mg vs. プラセボ		-11.4 (-19.7, -3.1)		0.007		

ベースラインからの変化量は cLDA モデルを用いて群間比較を行った。

**副作用**  
(1) 二重盲検期  
・臨床症状  
二重盲検期の臨床症状の副作用発現割合は、プラセボ群で 11.7% (16/137 例)、本剤 50mg 群で 16.3% (21/129 例) であった。臨床症状の主な副作用は、プラセボ群で低血糖症 6.6% (9/137 例)、多汗症 2.9% (4/137 例) 等であり、本剤 50mg 群で低血糖症 11.6% (15/129 例)、多汗症 2.3% (3/129 例) 等であった。副作用による中止は、プラセボ群で湿疹が 1 例認められた。本試験の二重盲検期では、臨床症状の重篤な副作用、死亡例は認められなかった。

**臨床症状の副作用**

	プラセボ	本剤50mg
例数	137	129
	n (%)	n (%)
副作用	16 (11.7)	21 (16.3)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	1 (0.7)	0 (0.0)

・臨床検査値  
臨床検査値の副作用発現割合はプラセボ群で 0.7% (1/137 例)、本剤 50mg 群で 2.3% (3/129 例) であった。臨床検査値の主な副作用は、プラセボ群で白血球数増加 0.7% (1/137 例) であり、本剤 50mg 群で血中ブドウ糖減少 0.8% (1/129 例)、血中乳酸脱水素酵素増加 0.8% (1/129 例) 等であった。本試験の二重盲検期では、臨床検査値の重篤な副作用、副作用による中止、死亡例は認められなかった。

**臨床検査値の副作用**

	プラセボ	本剤50mg
例数	137	129
	n (%)	n (%)
副作用	1 (0.7)	3 (2.3)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用による中止	0 (0.0)	0 (0.0)

結 果

(2) 全期間 (非盲検期を含む)

・臨床症状

本剤投与開始から 36/52 週投与時までには発現した臨床症状の副作用発現割合は 27.5% (71/258 例) であり、P/S (プラセボ 16 週投与後に本剤 36 週投与) 群が 21.7% (28/129 例)、S/S (本剤 52 週投与) 群が 33.3% (43/129 例) であった。臨床症状の主な副作用は、P/S 群で低血糖症 12.4% (16/129 例)、空腹 2.3% (3/129 例) 等であり、S/S 群で低血糖症 22.5% (29/129 例)、空腹 3.1% (4/129 例) 等であった。重篤な副作用は 1.6% (4/258 例) 認められ、うち S/S 群で死亡例が 1 例 (心筋梗塞)、P/S 群で乳癌、脳梗塞、糖尿病性ニューロパチーが各 1 例であった。

臨床症状の副作用

(P/S : プラセボ 16 週投与後に本剤 36 週投与、S/S : 本剤 52 週投与)

	P/S†+S/S
例数	258
	n (%)
副作用	71 (27.5)
重篤な副作用	4 (1.6)
副作用による中止	4 (1.6)

†本剤投与 36 週間のデータ

・臨床検査値

本剤投与開始から 36/52 週投与時までには発現した臨床検査値の副作用発現割合は 2.7% (7/258 例) であった。臨床検査値の主な副作用は、血中 CK 増加 0.8% (2/258 例)、血中ブドウ糖減少 0.8% (2/258 例)、 $\gamma$ GTP 増加 0.8% (2/258 例) 等であった。本試験の全期間において、重篤な副作用、死亡例は認められなかった。

臨床検査値の副作用

	P/S†+S/S
例数	258
	n (%)
副作用	7 (2.7)
重篤な副作用	0 (0.0)
副作用による中止	1 (0.4)

†本剤投与 36 週間のデータ

(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 3」の項参照)

2) 安全性試験 <sup>30) 31)</sup>

試験名	第Ⅲ相臨床試験 —長期投与試験— (ONO-5435-10 試験)																																						
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検、長期投与試験																																						
対象	2型糖尿病患者 (177例)																																						
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 ・20歳以上 ・HbA1c値 (JDS値) : 6.5%以上、10.0%未満 ・空腹時血糖値 : 270mg/dL以下																																						
試験方法	非盲検下にて本剤 50mg を1日1回朝食前に52週間経口投与する。空腹時血糖値又はHbA1c値 (JDS値) が以下に示す増量の基準値 (HbA1c値 (JDS値) ≥7%、空腹時血糖値 ≥140mg/dL) に達し、かつ安全性に問題がない場合は次回規定来院時より本剤 50mg から100mgへ増量する。治験期間中を通じて他の糖尿病治療薬等は併用禁止。																																						
目的	食事/運動療法を実施中にも関わらず、十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に対し、以下の項目を検討する。 主要目的 本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を1日1回経口投与し、治療期52週後までの本剤の安全性を検討する。																																						
主要評価項目	52週投与時までのHbA1c値 (JDS値) 変化量 52週投与時までの食後2時間血糖値変化量 52週投与時までの空腹時血糖値変化量																																						
結果	有効性	本剤52週投与時において、HbA1c値 (JDS値)、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値はいずれもベースライン (投与開始時) から有意 (p<0.001) に低下した。																																					
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">実測値</th> <th colspan="2">ベースラインからの変化量</th> <th rowspan="2">p値</th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>平均 (標準偏差)</th> <th>平均 (標準偏差)</th> <th>95% 信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">HbA1c 値 (JDS 値) (%)</td> <td rowspan="2">138</td> <td>ベースライン</td> <td>7.38 (0.61)</td> <td rowspan="2">-0.70 (0.55)</td> <td rowspan="2">(-0.79, -0.61)</td> <td rowspan="2">&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>52週時</td> <td>6.68 (0.51)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">食後2時間血糖値 (mg/dL)</td> <td rowspan="2">137</td> <td>ベースライン</td> <td>220.4 (53.5)</td> <td rowspan="2">-45.1 (49.3)</td> <td rowspan="2">(-53.5, -36.8)</td> <td rowspan="2">&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>52週時</td> <td>175.3 (44.3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">空腹時血糖値 (mg/dL)</td> <td rowspan="2">138</td> <td>ベースライン</td> <td>135.4 (21.0)</td> <td rowspan="2">-8.5 (18.5)</td> <td rowspan="2">(-11.6, -5.4)</td> <td rowspan="2">&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>52週時</td> <td>126.9 (18.9)</td> </tr> </tbody> </table>		n	実測値		ベースラインからの変化量		p値	ベースライン	平均 (標準偏差)	平均 (標準偏差)	95% 信頼区間	HbA1c 値 (JDS 値) (%)	138	ベースライン	7.38 (0.61)	-0.70 (0.55)	(-0.79, -0.61)	<0.001	52週時	6.68 (0.51)	食後2時間血糖値 (mg/dL)	137	ベースライン	220.4 (53.5)	-45.1 (49.3)	(-53.5, -36.8)	<0.001	52週時	175.3 (44.3)	空腹時血糖値 (mg/dL)	138	ベースライン	135.4 (21.0)	-8.5 (18.5)	(-11.6, -5.4)	<0.001	52週時
	n	実測値			ベースラインからの変化量		p値																																
		ベースライン	平均 (標準偏差)	平均 (標準偏差)	95% 信頼区間																																		
HbA1c 値 (JDS 値) (%)	138	ベースライン	7.38 (0.61)	-0.70 (0.55)	(-0.79, -0.61)	<0.001																																	
		52週時	6.68 (0.51)																																				
食後2時間血糖値 (mg/dL)	137	ベースライン	220.4 (53.5)	-45.1 (49.3)	(-53.5, -36.8)	<0.001																																	
		52週時	175.3 (44.3)																																				
空腹時血糖値 (mg/dL)	138	ベースライン	135.4 (21.0)	-8.5 (18.5)	(-11.6, -5.4)	<0.001																																	
		52週時	126.9 (18.9)																																				
		<p>52週投与時までのHbA1c値 (JDS値) 変化量の推移</p> <p>投与前後の比較を対応のあるt検定により行った。 平均値±標準誤差、ベースラインとの比較 ; *p&lt;0.001</p>																																					

結果	安全性	<p>・臨床症状</p> <p>本剤投与開始から 52 週投与時までには発現した臨床症状の副作用発現割合は 10.2% (18/177 例) であった。臨床症状の主な副作用は、胃腸障害 4.5% (8/177 例)、低血糖症 0.6% (1/177 例) 等であった。臨床症状の重篤な副作用は、意識消失が 1 例認められ、副作用による中止は、鉄欠乏性貧血が 1 例であった。なお、死亡例は 1 例 (急性心不全) 認められたが、本剤との因果関係は否定された。</p> <p>臨床症状の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>177</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>18 (10.2)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>1 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>副作用による中止</td> <td>1 (0.6)</td> </tr> </tbody> </table>		本剤 n (%)	例数	177	副作用	18 (10.2)	重篤な副作用	1 (0.6)	副作用による中止	1 (0.6)
			本剤 n (%)									
例数	177											
副作用	18 (10.2)											
重篤な副作用	1 (0.6)											
副作用による中止	1 (0.6)											
<p>・臨床検査値</p> <p>本剤投与開始から 52 週投与時までには発現した臨床検査値の副作用発現割合は 2.3% (4/176 例) であった。臨床検査値の主な副作用は、ALT 増加 0.6% (1/176 例) 等であった。本試験の臨床検査値の重篤な副作用、重篤な副作用による中止、死亡例は認められなかった。</p> <p>臨床検査値の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td>176</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>4 (2.3)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>副作用による中止</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」の項参照)</p>		本剤 n (%)	例数	176	副作用	4 (2.3)	重篤な副作用	0 (0.0)	副作用による中止	0 (0.0)		
	本剤 n (%)											
例数	176											
副作用	4 (2.3)											
重篤な副作用	0 (0.0)											
副作用による中止	0 (0.0)											

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容<sup>32)</sup>

特定使用成績調査：

I. 腎機能障害を有する患者に対する調査<sup>33)</sup>（終了）

試験の目的	日常診療下において、本剤が中等度の腎機能障害を有する患者に対し使用された際の有効性、安全性及び使用実態に関する情報を収集する。
調査方式	中央登録方式
対象患者	中等度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者
症例数	収集症例数 128例（目標症例数 100例）
調査期間等	調査期間：平成22年7月～平成25年6月（3年間）
主な評価方法	安全性 副作用 有効性 HbA1c及び空腹時血糖値の推移
主な試験結果	安全性 安全性解析対象症例における副作用発現割合は7.1%（9/126例、10件）であり、2件以上が報告された副作用は、腎不全及び血中クレアチニン増加（各2件）であった。 有効性 有効性評価対象症例109例において、HbA1cは、投与開始前 $7.4\pm 1.2\%$ （平均値 $\pm$ 標準偏差）であり、本剤投与1ヵ月後には $7.2\pm 1.1\%$ 、本剤投与12ヵ月後には $6.8\pm 0.9\%$ であった。また、空腹時血糖は、投与開始前 $132.2\pm 44.8\text{mg/dL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差）であり、本剤投与3ヵ月後には $120.1\pm 29.8\text{mg/dL}$ 、本剤投与12ヵ月後には $110.7\pm 32.4\text{mg/dL}$ であった。



## II. 長期使用に関する調査（終了）

試験の目的	日常診療下において、本剤の長期使用例における有効性、安全性、長期使用例における心血管イベント及び悪性新生物の発生についての検討を行う。		
調査方式	中央登録方式		
対象患者	長期観察が可能な2型糖尿病患者		
症例数	収集症例数 3,326例（目標症例数 3,000例）		
調査期間等	平成22年7月～平成28年3月（5年9ヵ月）		
主な評価方法	安全性 副作用 有効性 HbA1c及び空腹時血糖値の推移		
主な試験結果	安全性 安全性解析対象症例3,265例中、副作用発現割合は6.3%（207/3,265例）であった。		
	安全性解析対象症例数	特定使用成績調査II 3,265例	
	安全性検討事項	重篤	非重篤
		発現症例数 （発現割合）	発現症例数 （発現割合）
	重要な特定されたリスク		
	低血糖	2 (0.06%)	15 (0.46%)
	アナフィラキシー、 血管浮腫	0	1 (0.03%)
	皮膚粘膜眼症候群 （スティーブンス・ジョンソン症候群）及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害	0	0
	急性膵炎	0	0
	横紋筋融解症	0	0
	肝機能障害、黄疸	1 (0.03%)	6 (0.18%)
	間質性肺炎	0	0
	腸閉塞	1 (0.03%)	1 (0.03%)
	急性腎不全	2 (0.06%)	14 (0.43%)
	筋骨格系障害	0	4 (0.12%)
	胃腸障害	3 (0.09%)	36 (1.10%)
	血小板減少	0	0
	重要な潜在的リスク		
	悪性腫瘍	8 (0.25%)	0
	感染症	3 (0.09%)	5 (0.15%)
類天疱瘡	0	0	
有効性 有効性評価対象症例2,929例において、HbA1cは、投与開始前7.9±1.5%（平均値±標準偏差）であり、本剤投与1ヵ月後には7.6±1.2%、本剤投与36ヵ月後には7.1±1.0%であった。また、空腹時血糖は、投与開始前154.2±50.9mg/dL（平均値±標準偏差）であり、本剤投与1ヵ月後には137.2±41.0mg/dL、本剤投与36ヵ月後には126.6±39.0mg/dLであった。			

III.  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する調査（終了）

試験の目的	日常診療下において、本剤と $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤が併用された症例における有効性、安全性及び使用実態に関する情報を収集する。		
調査方式	中央登録方式		
対象患者	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を併用する2型糖尿病患者		
症例数	収集症例数 1,151例（目標症例数 1,000例）		
調査期間等	平成23年7月～平成26年12月（3年6ヵ月間）		
主な評価方法	安全性 副作用 有効性 HbA1c及び空腹時血糖値の推移		
主な試験結果	安全性 安全性集計対象症例1,127例中、副作用発現症例割合は3.5%（39/1,127例）であった。		
	安全性解析対象症例数	特定使用成績調査Ⅲ 1,127例	
	安全性検討事項	重篤	非重篤
		発現症例数 （発現割合）	発現症例数 （発現割合）
	重要な特定されたリスク		
	低血糖	1 (0.09%)	4 (0.35%)
	アナフィラキシー、 血管浮腫	0	0
	皮膚粘膜眼症候群 （スティーブンス・ジョンソン症候群）及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害	0	0
	急性膵炎	0	0
	横紋筋融解症	0	0
	肝機能障害、黄疸	1 (0.09%)	2 (0.18%)
	間質性肺炎	0	0
	腸閉塞	0	0
	急性腎不全	2 (0.18%)	3 (0.27%)
	筋骨格系障害	0	1 (0.09%)
	胃腸障害	0	6 (0.53%)
	血小板減少	0	0
	重要な潜在的リスク		
	悪性腫瘍	—	—
	感染症	1 (0.09%)	1 (0.09%)
類天疱瘡	0	0	
有効性 有効性評価対象症例1,066例において、HbA1cは、投与開始前 $8.0\pm 1.3\%$ （平均値 $\pm$ 標準偏差）であり、本剤投与1ヵ月後には $7.5\pm 1.1\%$ 、本剤投与12ヵ月後には $7.1\pm 1.1\%$ であった。また、空腹時血糖は、投与開始前 $155.7\pm 52.5\text{mg/dL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差）であり、本剤投与1ヵ月後には $131.9\pm 32.9\text{mg/dL}$ 、本剤投与12ヵ月後には $127.9\pm 33.3\text{mg/dL}$ であった。			

IV. インスリン製剤を併用する患者に対する調査（終了）

試験の目的	日常診療下において、本剤とインスリン製剤が併用された症例における有効性、安全性及び低血糖症の発現状況を確認することを主たる目的とする。		
調査方式	中央登録方式		
対象患者	インスリン製剤を併用する2型糖尿病患者		
症例数	収集症例数 1,441例（目標症例数 1,000例）		
調査期間等	平成23年11月～平成27年4月（3年6ヵ月間）		
主な評価方法	安全性 副作用 有効性 HbA1c 及び空腹時血糖値の推移		
主な試験結果	安全性 安全性集計対象症例 1,428例中、副作用発現症例割合は5.5%（78/1,428例）であった。		
	安全性解析対象症例数	特定使用成績調査IV 1,428例	
	安全性検討事項	重篤	非重篤
		発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
	重要な特定されたリスク		
	低血糖	5 (0.35%)	20 (1.40%)
	アナフィラキシー、 血管浮腫	0	1 (0.07%)
	皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群) 及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害	0	0
	急性膵炎	0	0
	横紋筋融解症	0	0
	肝機能障害、黄疸	0	9 (0.63%)
	間質性肺炎	0	0
	腸閉塞	0	0
	急性腎不全	0	7 (0.49%)
	筋骨格系障害	0	1 (0.07%)
	胃腸障害	0	13 (0.91%)
	血小板減少	0	0
	重要な潜在的リスク		
	悪性腫瘍	—	—
	感染症	0	1 (0.07%)
類天疱瘡	0	0	
有効性 有効性評価対象症例 1,298例において、HbA1cは、投与開始前 8.6±1.4%（平均値±標準偏差）であり、本剤投与1ヵ月後には8.2±1.3%、本剤投与12ヵ月後には7.9±1.3%であった。また、空腹時血糖は、投与開始前 153.1±53.1mg/dL（平均値±標準偏差）であり、本剤投与1ヵ月後には133.2±39.9mg/dL、本剤投与12ヵ月後には133.0±40.0mg/dLであった。			

V. 重度腎機能障害を有する患者に対する調査（終了）

試験の目的	日常診療下において、本剤が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に対し投与された際の有効性、安全性に影響を及ぼすと考えられる要因及び使用実態に関する情報を収集する。
調査方式	中央登録方式
対象患者	透析療法を実施している患者を含む重度腎機能障害のある2型糖尿病患者
症例数	収集症例数 150例（目標症例数 100例）
調査期間等	平成25年10月～平成28年9月（3年間）
主な評価方法	安全性 副作用 有効性 HbA1c及び空腹時血糖値の推移
主な試験結果	<p>安全性 安全性解析対象症例における副作用発現割合は6.2%（9/145例、14件）であり、2件以上が報告された副作用は低血糖（2件）であった。</p> <p>有効性 有効性評価対象症例132例において、HbA1cは、投与開始前<math>6.7\pm 1.0\%</math>（平均値<math>\pm</math>標準偏差）であり、本剤投与1ヵ月後には<math>6.7\pm 0.9\%</math>、本剤投与12ヵ月後には<math>6.4\pm 0.8\%</math>であった。また、空腹時血糖は、投与開始前<math>122.5\pm 31.4\text{mg/dL}</math>（平均値<math>\pm</math>標準偏差）であり、本剤投与1ヵ月後には<math>131.2\pm 49.6\text{mg/dL}</math>、本剤投与12ヵ月後には<math>109.0\pm 12.1\text{mg/dL}</math>であった。</p>

VI. 速効型インスリン分泌促進剤又はSGLT2阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する調査（終了）

試験の目的	日常診療下において、本剤と速効型インスリン分泌促進剤又はSGLT2阻害剤等の血糖降下薬が併用された患者における有効性、安全性及び低血糖症の発現状況を確認することを主たる目的とする。																																																									
調査方式	中央登録方式																																																									
対象患者	速効型インスリン分泌促進剤又はSGLT2阻害剤等の血糖降下薬のうち少なくとも1種類以上を併用する2型糖尿病患者																																																									
症例数	収集症例数 1,321例（目標症例数 1,000例）																																																									
調査期間等	平成26年10月～平成29年3月（2年6ヵ月間）																																																									
主な評価方法	安全性 副作用 有効性 HbA1c及び空腹時血糖値の推移																																																									
主な試験結果	<p>安全性 安全性集計対象症例 1,299例中、副作用発現症例割合は3.2%（42/1,299例）であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">安全性解析対象症例数</th> <th colspan="2">特定使用成績調査VI 1,299例</th> </tr> <tr> <th>重篤 発現症例数 (発現割合)</th> <th>非重篤 発現症例数 (発現割合)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">重要な特定されたリスク</td> </tr> <tr> <td>低血糖</td> <td>0</td> <td>5 (0.38%)</td> </tr> <tr> <td>アナフィラキシー、 血管浮腫</td> <td>0</td> <td>1 (0.08%)</td> </tr> <tr> <td>皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群) 及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>急性膵炎</td> <td>1 (0.08%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>横紋筋融解症</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>肝機能障害、黄疸</td> <td>1 (0.08%)</td> <td>1 (0.08%)</td> </tr> <tr> <td>間質性肺炎</td> <td>1 (0.08%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>腸閉塞</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>急性腎不全</td> <td>0</td> <td>1 (0.08%)</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系障害</td> <td>0</td> <td>2 (0.15%)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>0</td> <td>5 (0.38%)</td> </tr> <tr> <td>血小板減少</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">重要な潜在的リスク</td> </tr> <tr> <td>悪性腫瘍</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>感染症</td> <td>1 (0.08%)</td> <td>2 (0.15%)</td> </tr> <tr> <td>類天疱瘡</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>有効性 有効性評価対象症例 1,245例において、HbA1cは、投与開始前7.8±1.3%（平均値±標準偏差）であり、本剤投与1ヵ月後には7.4±1.1%、本剤投与12ヵ月後には7.1±1.0%であった。また、空腹時血糖は、投与開始前147.1±48.9mg/dL（平均値±標準偏差）であり、本剤投与1ヵ月後には132.8±33.4mg/dL、本剤投与12ヵ月後には124.2±33.6mg/dLであった。</p>		安全性解析対象症例数	特定使用成績調査VI 1,299例		重篤 発現症例数 (発現割合)	非重篤 発現症例数 (発現割合)	重要な特定されたリスク			低血糖	0	5 (0.38%)	アナフィラキシー、 血管浮腫	0	1 (0.08%)	皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群) 及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害	0	0	急性膵炎	1 (0.08%)	0	横紋筋融解症	0	0	肝機能障害、黄疸	1 (0.08%)	1 (0.08%)	間質性肺炎	1 (0.08%)	0	腸閉塞	0	0	急性腎不全	0	1 (0.08%)	筋骨格系障害	0	2 (0.15%)	胃腸障害	0	5 (0.38%)	血小板減少	0	0	重要な潜在的リスク			悪性腫瘍	—	—	感染症	1 (0.08%)	2 (0.15%)	類天疱瘡	0	0
安全性解析対象症例数	特定使用成績調査VI 1,299例																																																									
	重篤 発現症例数 (発現割合)	非重篤 発現症例数 (発現割合)																																																								
重要な特定されたリスク																																																										
低血糖	0	5 (0.38%)																																																								
アナフィラキシー、 血管浮腫	0	1 (0.08%)																																																								
皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群) 及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害	0	0																																																								
急性膵炎	1 (0.08%)	0																																																								
横紋筋融解症	0	0																																																								
肝機能障害、黄疸	1 (0.08%)	1 (0.08%)																																																								
間質性肺炎	1 (0.08%)	0																																																								
腸閉塞	0	0																																																								
急性腎不全	0	1 (0.08%)																																																								
筋骨格系障害	0	2 (0.15%)																																																								
胃腸障害	0	5 (0.38%)																																																								
血小板減少	0	0																																																								
重要な潜在的リスク																																																										
悪性腫瘍	—	—																																																								
感染症	1 (0.08%)	2 (0.15%)																																																								
類天疱瘡	0	0																																																								

製造販売後臨床試験：

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした本剤及びグリベンクラミドの短期投与が血糖日内変動に及ぼす影響を持続血糖モニター器にて検討するランダム化非盲検比較試験<sup>34)</sup> (終了)

試験の目的	食事・運動療法のみで十分な血糖コントロールが得られない日本人 2 型糖尿病患者を対象に、持続血糖モニター (Continuous Glucose Monitoring ; CGM) 測定により得られる平均血糖変動幅値 (MAGE) の変化量を、本剤群とグリベンクラミド群とで比較する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、並行群間、非盲検比較試験
対象患者	2 型糖尿病患者
症例数	52 例 (本剤群 26 例、グリベンクラミド群 26 例)
観察期間	スクリーニング期 (4 週間以内)、観察期 (2 又は 8 週間)、治療期 (2 週間)
用法・用量	本剤群：50mg 錠 1 錠を 1 日 1 回朝食前に経口投与 グリベンクラミド群：1.25mg 錠 1 錠を 1 日 2 回朝食前及び夕食前に経口投与
主な評価方法	安全性 低血糖症、有害事象、副作用、臨床検査値及びバイタルサインの変化量 有効性 以下各項目のベースラインから治療期 13 日目の変化量 MAGE 値、24 時間血糖値標準偏差、食後血糖値変化量、 24 時間平均血糖値、血糖値頻度
主な試験結果	安全性 製造販売後臨床試験における副作用は、シタグリプチン群の 2/26 例 (7.7%)、グリベンクラミド群の 3/26 例 (11.5%) に低血糖が認められた。  有効性 主要評価項目とした MAGE 値のベースラインから治療期 13 日目の変化量 (血糖変動の程度) の最小二乗平均の差 (95%信頼区間) は、グリベンクラミド群が-9.7 (-21.1, 1.6) mg/dL であったのに対し、シタグリプチン群は-18.5 (-30.0, -7.1) mg/dL であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

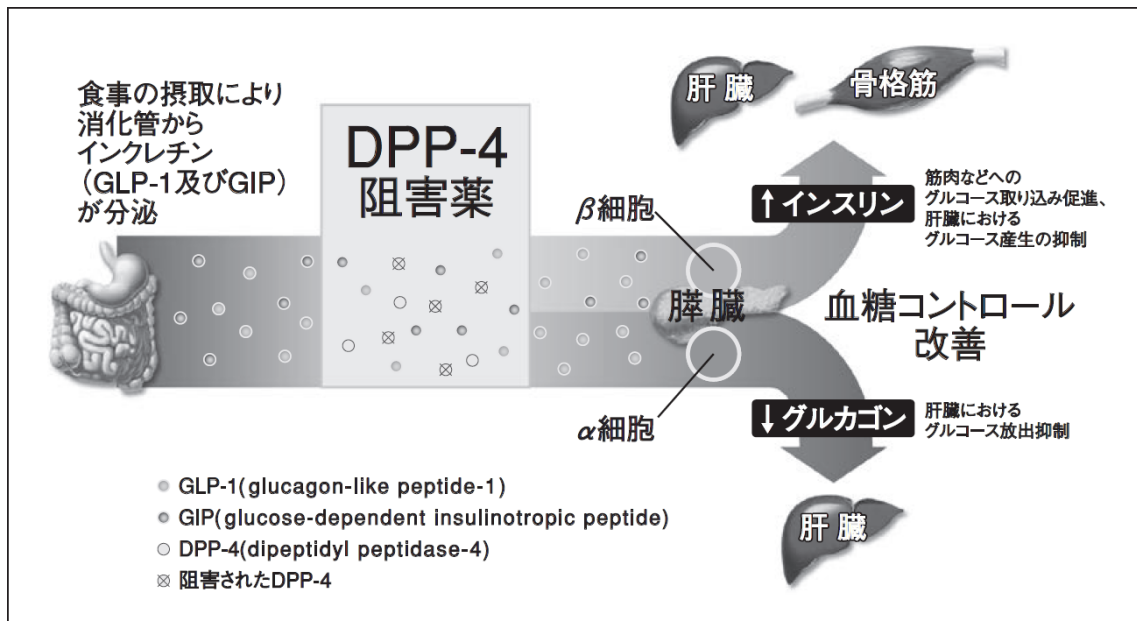
DPP-4 阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序 71-35)~37)

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。



## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) DPP-4 阻害作用 (*in vitro* 試験)

シタグリプチンのヒト組換え DPP-4 に対する 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は 17.9±7.4nM であり、解離定数 (K<sub>i</sub>) は 8.9nM であった。CACO-2 細胞抽出物中の膜結合型 DPP-4、並びにヒト、マウス、ラット及びイヌ血清由来の DPP-4 等、種々の動物由来の DPP-4 に対するシタグリプチンの阻害活性も評価した。細胞抽出物や血清由来の酵素に対するシタグリプチンの結合阻害が、単一酵素への結合阻害と一致することから、これらの活性の大部分は DPP-4 によるものであると示された。一方、DPP-8 に対する IC<sub>50</sub> は 48,000nM、QPP、DPP-9、PEP 及び APP に対するシタグリプチンの IC<sub>50</sub> は >100,000nM であり、シタグリプチンは DPP-4 に対して高い選択性を有していることが示された。<sup>36)</sup>

QPP : quiescent cell proline dipeptidase

PEP : prolyl endopeptidase

APP : aminopeptidase P

種々の酵素源由来のDPP-4に対するシタグリプチンの親和性

由来	IC <sub>50</sub> , nM	標準偏差 (実験回数)
ヒト組換え型	17.9	7.4 (9)
ヒト血清	12.9	0.6 (3)
CACO-2 細胞抽出物	20.3	1.2 (3)
ラット血清	52.4	6.2 (3)
マウス血清	69.3	7.0 (3)
イヌ血清	16.3	4.2 (3)

プロリン特異的酵素に対するシタグリプチンの活性

プロリン特異的酵素	IC <sub>50</sub> , nM (実験回数)
DPP-8	48000 ± 20000 (4)
DPP-9	>100000 (3)
QPP	>100000 (3)
APP	>100000 (2)
PEP	>100000 (2)
プロリダーゼ	>100000 (3)



## 2) 耐糖能及び糖代謝改善作用

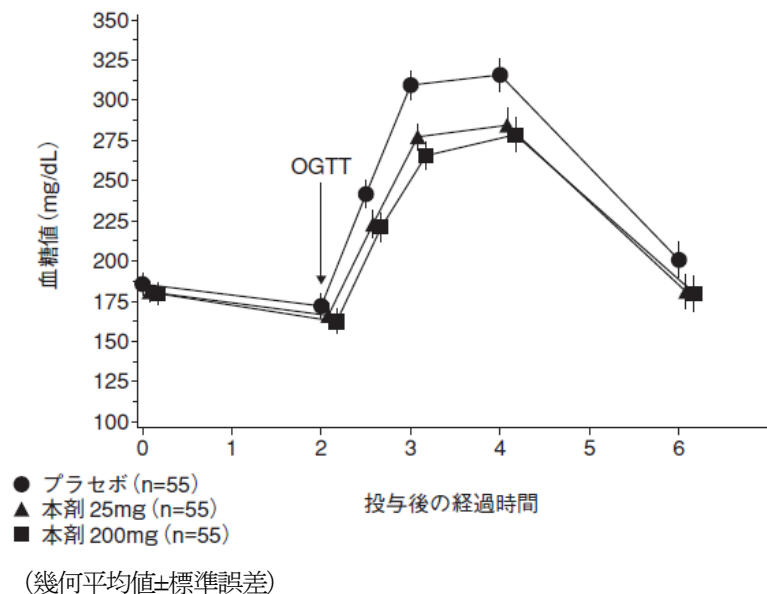
### ①臨床薬理試験（外国人データ）

非日本人 2 型糖尿病患者（58 例）を対象に、本剤 25mg、200mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与し、投与 2 時間後に経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）を実施した。本剤群において経口ブドウ糖負荷後の増加血糖  $AUC_{0-240min}$  において有意な低下がみられた（ $p<0.001$ ）が、25mg と 200mg の間で有意差はなかった。また、本剤は、経口ブドウ糖負荷時の血漿中 DPP-4 活性を 80%以上阻害し、活性型 GLP-1 濃度及び活性型 GIP 濃度を約 2 倍増加させ、血中インスリン及び血中 C-ペプチド濃度を有意に増加させた（ $p<0.001$ ）。一方、血中グルカゴン濃度は有意に低下した（ $p=0.020$ ）。<sup>36)</sup>

日本人 2 型糖尿病患者については、「V. 治療に関する項目」の項参照。

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

(a) 非日本人 2 型糖尿病患者にシタグリプチン又はプラセボを単回経口投与し、投与2時間後に実施した経口ブドウ糖負荷後の血糖値 (mg/dL)

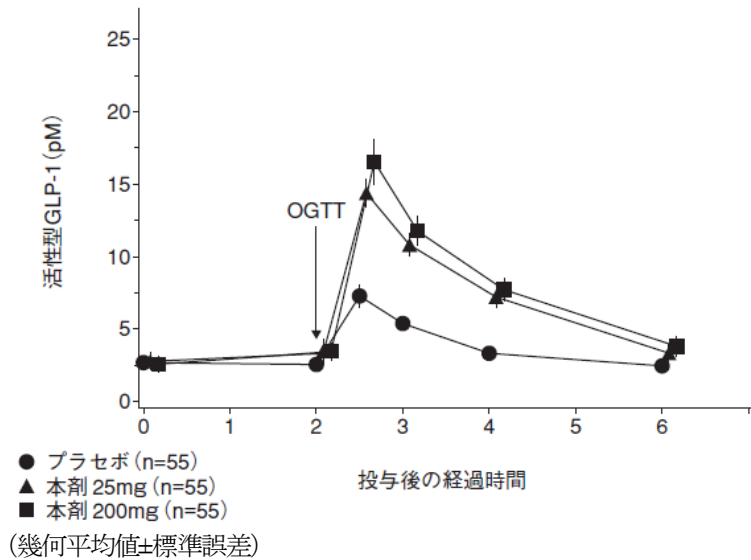


非日本人 2 型糖尿病患者に本剤又はプラセボを単回経口投与し、投与 2 時間後に実施した経口ブドウ糖負荷後の増加血糖  $AUC_{0-240min}$  (mg·hr/dL)

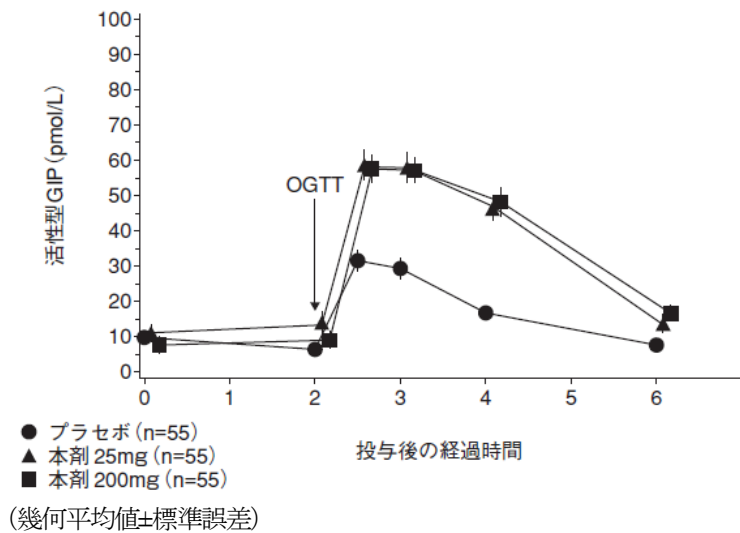
投与群	n	幾何平均値	被験者間の標準偏差	最小二乗幾何平均値†
プラセボ	55	363.5	148.5	368.1
本剤25mg	55	283.2	135.5	286.6
本剤200mg	55	270.0	178.6	272.5
投与群間の比較		GMR ‡ (95%信頼区間)		p値
本剤25mg vs. プラセボ		0.78 (0.71, 0.85)		<0.001
本剤200mg vs. プラセボ		0.74 (0.68, 0.81)		<0.001
本剤200mg vs. 本剤25mg		0.95 (0.87, 1.04)		0.260

† : ANOVAモデルを用い、対数尺度から逆変換された最小二乗平均値  
‡ : 最小二乗幾何平均値に基づく幾何平均比

(b) 非日本人 2 型糖尿病患者にシタグリブチン又はプラセボを単回経口投与し、  
投与 2 時間後に実施した経口ブドウ糖負荷後の活性型 GLP-1 濃度



(c) 非日本人 2 型糖尿病患者にシタグリブチン又はプラセボを単回経口投与し、  
投与 2 時間後に実施した経口ブドウ糖負荷後の活性型 GIP 濃度



非日本人 2 型糖尿病患者に本剤又はプラセボを単回経口投与し、投与 2 時間後に実施した  
経口ブドウ糖負荷後のインスリン AUC<sub>0-120min</sub> 及びグルカゴン AUC<sub>0-120min</sub>

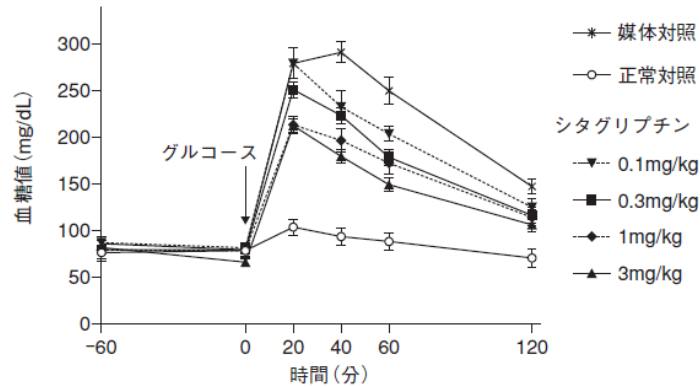
投与群	最小二乗幾何平均値	
	インスリン AUC <sub>0-120min</sub> ( $\mu$ IU · hr/mL)	グルカゴン AUC <sub>0-120min</sub> (pg · hr/mL)
プラセボ	38.0	139.5
本剤25mg	46.3	129.3
本剤200mg	46.1	120.1
投与群間の比較	GMR ‡ (95%信頼区間)	
	インスリン	グルカゴン
本剤25mg vs. プラセボ	1.22 (1.12, 1.33)**	0.93 (0.87, 0.99)*
本剤200mg vs. プラセボ	1.21 (1.11, 1.32)**	0.86 (0.81, 0.92)**
本剤200mg vs. 本剤25mg	0.99 (0.91, 1.08)	0.93 (0.87, 0.99)*
n=54-55、**p<0.001、*p<0.05、‡: 最小二乗幾何平均値に基づく幾何平均比		

## ②正常マウスにおけるシタグリプチン単回投与による効果

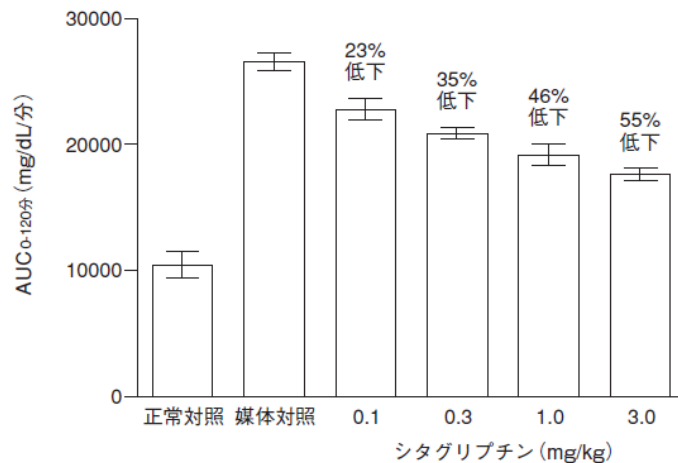
正常マウスの経口ブドウ糖負荷モデル (OGTT モデル) を用いて、グルコースを負荷した後の血糖値変動に対するシタグリプチンの効果を検討した結果を以下に示した。<sup>35)</sup>

経口ブドウ糖負荷を行った正常マウス (C57BL/6N) におけるシタグリプチンの効果

(a) 正常マウスの耐糖能に対するシタグリプチンの効果



(b) 正常マウスの血糖 AUC に対するシタグリプチンの効果



平均値±標準誤差 (n=7)

カラム上の数値は、媒体対照に対する血糖 AUC の低下率 (%) を示す

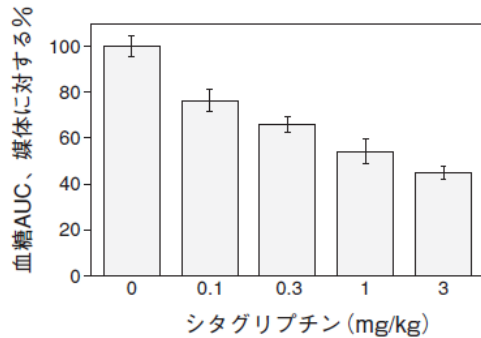
実験方法: 一晩絶食させた正常マウス (系統: C57BL/6N) に、媒体 (0.25%メチルセルロース溶液) 又はシタグリプチンを経口投与した。投与後 1 時間 (t=0) に血糖値を測定し、その後グルコース (5g/kg ; 10mL/kg) を経口負荷した。また、媒体投与後、グルコース負荷の代わりに同量の水を負荷した群を正常対照群とした。グルコース負荷後、経時的に血糖値を測定し、各投与群における血糖値の AUC を算出するとともに、正常対照群の血糖値の AUC を基準に、媒体対照群の血糖値の AUC に対する各投与群の抑制率 (%) を算出した。

### ③経口ブドウ糖負荷試験におけるシタグリプチンの薬力学的評価

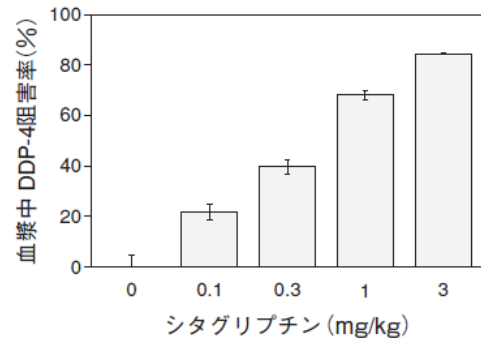
正常マウスにおける薬力学試験として、シタグリプチンの投与量を 0.1、0.3、1、3mg/kg と増加した時のグルコース負荷による血糖 AUC、血漿中 DPP-4 活性阻害率及び血漿中の活性型 GLP-1 濃度を以下に示した。<sup>35)</sup>

経口ブドウ糖負荷を行った正常マウスにおけるシタグリプチンの薬力学的評価

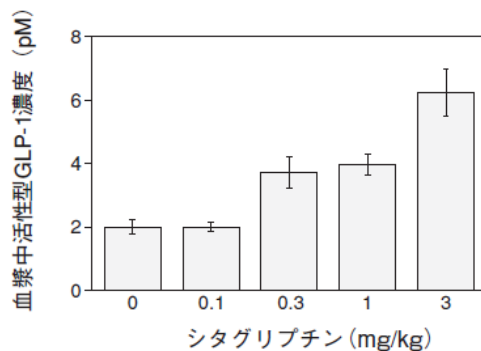
(a) シタグリプチン経口投与の血糖 AUC に対する影響



(b) シタグリプチン経口投与の血漿中 DPP-4 阻害に対する影響



(c) シタグリプチン経口投与の血漿中活性型 GLP-1 に対する影響



(d) 0.1、0.3、1 及び 3mg/kg シタグリプチン経口投与後の血漿中薬物濃度

用量 (mg/kg)	シタグリプチン (nM)
0.1	19
0.3	52
1	190
3	600

平均値±標準誤差 (n=20~28 匹/群)

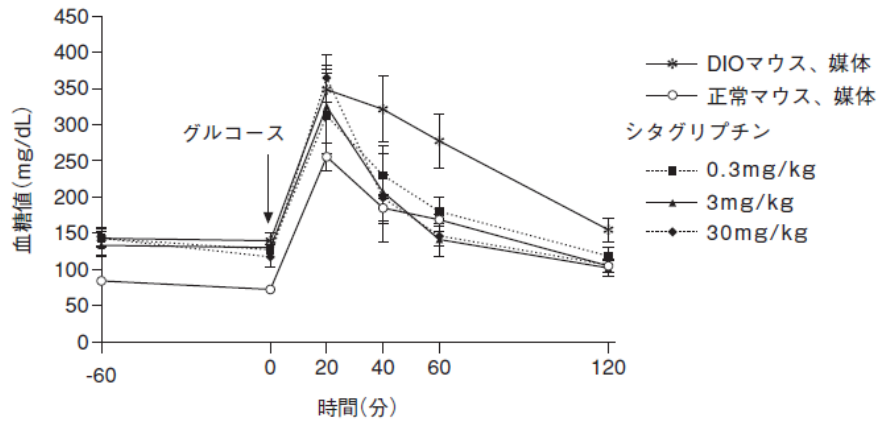
血糖 AUC (a) は、投与後 0~120 分まで測定した。その他の測定 (DPP-4 阻害、活性型 GLP-1、血漿中シタグリプチン濃度) については、グルコース投与後 20 分に採取したサンプルで実施した。

実験方法：一晩絶食させたマウス (系統：C57BL/6N) に、媒体 (0.25%メチルセルロース溶液) 又はシタグリプチンを経口投与した。投与後 1 時間 (t=0) に血糖値を測定し、その後グルコース (5g/kg ; 10mL/kg) の経口負荷を行った。なお、媒体投与後、グルコースの代わりに水を投与した群を正常対照群とした。グルコース負荷後 20 分に尾部より採血し、血糖値を測定した。その直後に心臓穿刺により血液を採取し、DPP-4 阻害活性、活性型 GLP-1 及び血漿中シタグリプチン濃度を測定した。

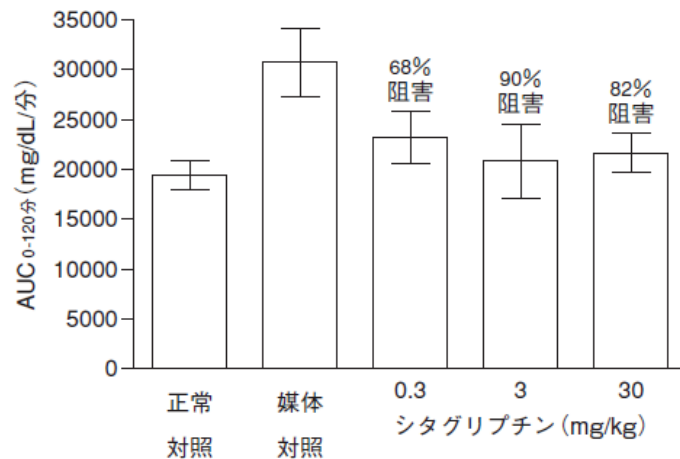
#### ④Diet-induced obesity (DIO) マウスにおけるシタグリプチン単回投与の効果

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 (Diet-Induced Obesity mouse ; DIO マウス) を用いて、経口ブドウ糖負荷後の血糖値上昇に対するシタグリプチンの作用を検討した。シタグリプチン投与群では、3mg/kg の投与量で媒体群に対する血糖 AUC<sub>0-∞</sub>の抑制率が 90%であった。<sup>35)</sup>

(a) 経口ブドウ糖負荷を行ったDIOマウスの血糖値に対するシタグリプチンの効果



(b) 経口ブドウ糖負荷を行ったDIOマウスの血糖AUCに対するシタグリプチンの効果



平均値±標準誤差 (n=7~8)

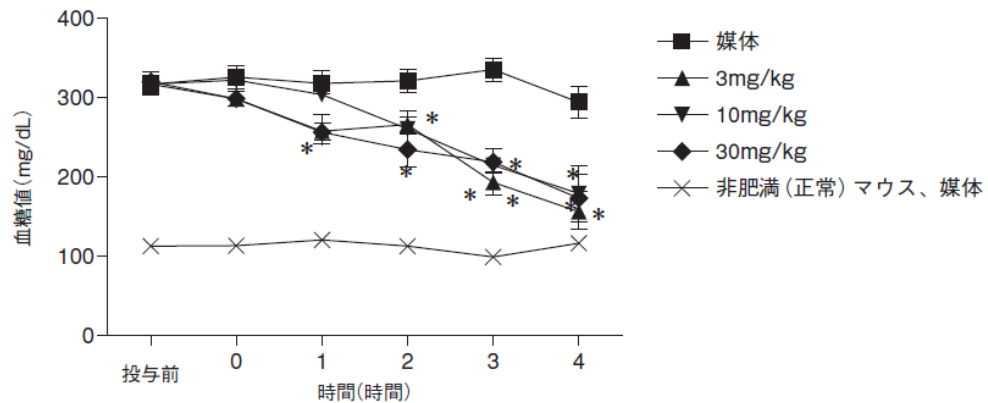
カラム上の数値は、媒体対照と比較した場合の血糖AUCの阻害率 (%) を示す。

実験方法 : 5 週齢から約 7 ヶ月齢まで高脂肪食を給餌した雄 C57BL/6N マウスを DIO マウスとし、また同齢まで通常食を給餌した C57BL/6N マウスを正常マウスとして試験に用いた。一晩絶食後、DIO マウスに媒体 (0.25%メチルセルロース溶液) 又はシタグリプチンを経口投与し、正常マウスには媒体のみを投与した。投与後 1 時間 (t=0) に血糖値を測定し、その後グルコース (2g/kg ; 10mL/kg) を経口負荷した。グルコース負荷後、経時的に血糖値を測定し、各投与群における血糖値の AUC を算出し、正常対照群の血糖値の AUC を基準に、媒体対照群の血糖値の AUC に対する各投与群の抑制率 (%) を求めた。

### ⑤ db/db マウスにおけるシタグリブチン単回投与の効果

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 マウスを用い、シタグリブチンの血糖低下作用を検討した。シタグリブチンは、3、10 及び 30mg/kg のいずれにおいても db/db マウスの血糖値を投与前値から有意に低下させ、投与後 4 時間の血糖値は、いずれの投与量においても正常マウスの血糖値と同レベルにまで正常化させた (Student の t 検定:  $p < 0.05$ )。また、投与後 4 時間の血糖低下作用は 3mg/kg で最大となり、投与前値の 76% の低下を示した。<sup>37)</sup>

db/dbマウスの血糖値に対するシタグリブチン単回経口投与の効果



平均値±標準誤差 (n=7~8)、\* :  $p < 0.05$  (Student の t 検定)  
投与後、図に示した各時点で血糖値を測定した。

実験方法: db/db マウスに、媒体 (0.5%メチルセルロース溶液) 又はシタグリブチンを経口投与した。経時的に血糖値を測定し、各採血ポイントの血糖値について、媒体対照群とシタグリブチン投与群間で Student の t 検定を実施し、有意水準は  $p < 0.05$  とした。

### ⑥ 膵β細胞に対するシタグリブチンの作用

高脂肪食負荷した STZ 誘発糖尿病モデル動物 (ICR マウス) において、シタグリブチン投与によって、膵β細胞数及び膵臓のインスリン含有量が増加した。<sup>38)</sup>

#### (3) 作用発現時間・持続時間

非日本人 2 型糖尿病患者に本剤 25mg、200mg あるいはプラセボを単回経口投与し、投与 2 時間後に経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を実施したところ、プラセボ群と比較し、本剤群において経口ブドウ糖負荷後の増加血糖  $AUC_{0-240min}$  の有意な低下が認められた ( $p < 0.001$ )。<sup>30)</sup> (「2. 薬理作用 (2) 2) ①臨床薬理試験 (外国人データ)」の項参照)

また、日本人健康成人男性に、本剤 5~400mg あるいはプラセボを単回経口投与し、血漿中 DPP-4 阻害率を検討したところ、本剤 50mg 以上の用量で、プラセボに対する投与後 12 時間の血漿中 DPP-4 活性の重み付き平均阻害率 (WAI) は 80%以上を示し、本剤 100mg 以上の用量で、プラセボに対する投与後 24 時間の血漿中 DPP-4 活性の WAI は 80%以上を示した。<sup>10)</sup>

日本人健康成人男性に、本剤 50mg 単回投与 24 時間後の血漿中 DPP-4 活性阻害率は 92%であった。<sup>11)</sup>

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

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

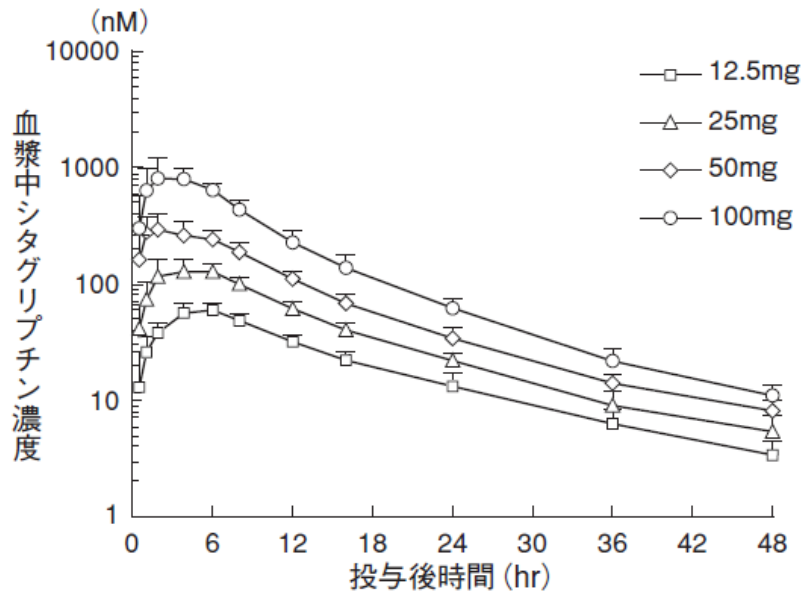
#### (1) 治療上有効な血中濃度（外国人データ）

経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）実施後の最大の血糖低下作用は、血漿中薬物濃度（トラフ）の約 100nM 以上、血漿中 DPP-4 活性の阻害率の約 80%以上、及び活性型 GLP-1 と GIP 濃度の約 2 倍以上の上昇と関連していることが示された。<sup>36)</sup>

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

健康成人男性に、シタグリプチン 12.5~100mg を空腹時単回経口投与した場合、シタグリプ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<sub>1/2</sub>）は 9.6~12.3 時間であった。シタグリプチンの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC<sub>0-∞</sub>）は用量にほぼ比例して増加した。<sup>10)</sup>



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）

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

用量	AUC <sub>0-∞</sub> (μM·hr)	Cmax (nM)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
12.5mg	0.96 ± 0.15	60 ± 7	4.0 (4.0, 6.0)	12.3 ± 0.8
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

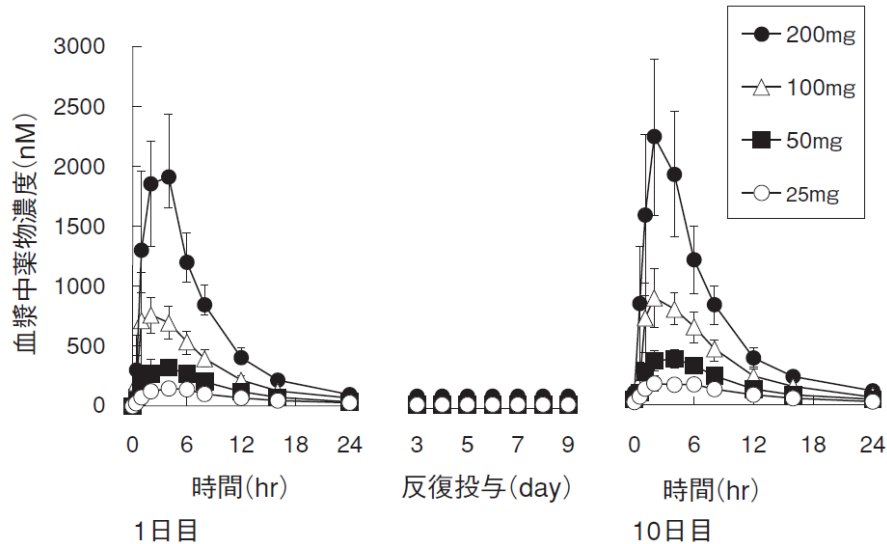
n=6、平均±標準偏差

Tmax：中央値（最小値、最大値）



## 2) 反復投与

健康成人男性に、シタグリプチン 25~400mg を 1 日 1 回あるいは 50mg を 1 日 2 回、10 日間反復経口投与した際の血漿中濃度を検討した。1 日 1 回投与及び 1 日 2 回反復投与のいずれにおいても、血漿中シタグリプチンのトラフ濃度は、反復投与 2 日目までに定常状態に達し、蓄積性はほとんど認められなかった。また、各用量 1 日 1 回投与での  $AUC_{0-24hr}$  の累積係数 (投与 10 日目/投与 1 日目) は 1.03~1.19 であった。<sup>11) 12)</sup>



日本人健康成人男性にシタグリプチンを 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際のシタグリプチンの平均血漿中濃度の推移 (平均±標準偏差、n=8)

日本人健康成人男性にシタグリプチンを反復経口投与した際の薬物動態パラメータ (n=8)

パラメータ	25mg 1 日 1 回 (n=8)	50mg 1 日 1 回 (n=8)	100mg 1 日 1 回 (n=8)	200mg 1 日 1 回 (n=8)	400mg 1 日 1 回 (n=8)	50mg 1 日 2 回 (n=8)
$AUC_{0-\tau}$ ( $\mu M \text{ hr}$ )	2.12	3.92	7.87	15.90	33.32	4.4
$C_{max}$ (nM)	196	401	888	2259	4543	643
$C_{\tau}$ (nM)	28.79	43.18	71.70	104.46	213.30	169.75
$T_{max}$ (hr)	3.00	4.00	2.00	2.00	3.00	1.50
$T_{1/2}$ (hr)	10.88	12.42	11.99	10.82	10.30	12.56
$fe_{0-\tau}$	0.742	0.770	0.721	0.709	0.728	0.809
$Cl_r$ (mL/min)	354.7	394.9	372.5	361.9	355	369.5
$AUC_{0-\tau}^{SS} / AUC_{0-\tau}^{SD}$	1.19	1.14	1.10	1.03	1.05	1.57
$AUC_{0-\tau}^{SS} / AUC_{0-\infty}^{SD}$	0.98	1.01	1.02	0.97	1.00	1.04
$C_{max}^{SS} / C_{max}^{SD}$	1.20	1.13	1.00	1.04	1.03	1.66
$C_{\tau}^{SS} / C_{\tau}^{SD}$	1.07	1.10	1.19	1.09	1.17	1.42
蓄積 $T_{1/2}$ (hr)	8.23	7.67	6.23	7.22	5.53	7.87

$AUC_{0-\tau}$ 、 $C_{max}$ 、 $C_{\tau}$ 、 $Cl_r$  は幾何平均値、 $T_{max}$  は中央値、 $T_{1/2}$  は調和平均値、 $fe_{0-\tau}$  は算術平均値で表示。  
 $fe_{0-\tau}$ : 尿中排泄率、 $Cl_r$ : 腎クリアランス  
 $AUC_{0-\tau}$ =1 日 1 回投与の場合:  $AUC_{0-24hr}$ 、1 日 2 回投与の場合:  $AUC_{0-12hr}$   
 $fe_{0-\tau}$ =1 日 1 回投与の場合:  $fe_{0-24hr}$ 、1 日 2 回投与の場合:  $fe_{0-12hr}$   
 $C_{\tau}$ =1 日 1 回投与の場合:  $C_{24hr}$ 、1 日 2 回投与の場合:  $C_{12hr}$   
SS=定常状態 (投与 10 日目)、SD=単回投与 (1 日 1 回投与の場合: 1 日目、1 日 2 回投与の場合: 単回投与)

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



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人に、シタグリプチン 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<sub>0-∞</sub>及び Tmax に差はなかった。<sup>39)</sup>

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 <sub>0-∞</sub> (μM·hr)	Cmax (nM)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (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) 併用薬の影響

① ボグリボースとの併用

健康成人にシタグリプチン 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プ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プチン 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、シタグリプチンの AUC<sub>0-24hr</sub> 及び Cmax はシタグリプチン単独投与と比べて低下した（それぞれ 17%及び 34%）が、シタグリプチンの用量調節は必要ないと考えられた。<sup>40)</sup>

② ジゴキシンの併用（外国人データ）

健康成人にシタグリプチン 100mg とジゴキシシン 0.25mg を 10 日間併用投与した場合、ジゴキシシンの AUC<sub>0-24hr</sub> 及び Cmax はそれぞれ 11%及び 18%上昇した。<sup>41)</sup>

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

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プチン 100mg とシクロスポリン 600mg を併用投与した場合、シタグリプチンの AUC<sub>0-∞</sub> 及び Cmax はそれぞれ 29%及び 68%上昇した。AUC<sub>0-∞</sub> の GMR（シタグリプチン + シクロスポリン A / シタグリプチン）の 90%信頼区間は (1.24, 1.34) であり、臨床的許容範囲 (0.50, 2.00) 内であった。また、シクロスポリン A により、シタグリプチンの腎クリアランス (Cl<sub>r</sub>) は低下しなかった。<sup>42)</sup>

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プチン 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、シタグリプ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。<sup>43)</sup>

### ⑤その他の薬剤との併用（外国人データ）

ロシグリタゾン<sup>44)</sup>、グリベンクラミド<sup>45)</sup>、シンバスタチン<sup>46)</sup>、ワルファリン<sup>47)</sup>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）<sup>48)</sup>との薬物相互作用試験データから、シタグリプチン 200mg 1日1回は CYP3A4、2C8 及び 2C9 を阻害しないと考えられた。

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

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

(外国人データ)

海外における第Ⅱ相用量設定試験の2試験（P010 及び P014）及び第Ⅰ相臨床試験の14試験（P001～P008、P012、P013、P017、P027、P029 及び P033）の血漿中濃度－時間データを用い、母集団薬物動態解析を実施した。シタグリプチン投与及び血漿中濃度測定の間方に関して資料作成がなされている合計 885 例を本解析の対象とした。20～200mg の投与量範囲における経口投与後の血漿中薬物濃度は、2 コンパートメントの線形薬物動態モデルで適切に説明できた。<sup>49)</sup>

(ラット)

薬物動態パラメータは、血漿中濃度－時間曲線のデータを用いノンコンパートメントモデル解析により適切に算出した。<sup>50)</sup>

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

健康成人にシタグリプチン 25～100mg を単回経口投与した場合、腎クリアランスは 397～464mL/min であった。<sup>10)</sup>

### (5) 分布容積

(外国人データ)

健康成人（8例）にシタグリプチン 100mg 静脈内投与後のシタグリプチンの定常状態の分布容積は 198L であった。<sup>51)</sup>

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

海外における第Ⅱ相用量設定試験の2試験（P010 及び P014）及び第Ⅰ相臨床試験の14試験（P001～P008、P012、P013、P017、P027、P029 及び P033）の血漿中濃度－時間データを用い、母集団薬物動態解析を実施した。解析には、2 コンパートメントの線形薬物動態モデルを用いた。<sup>49)</sup>

## (2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析の結果、腎機能が臨床的に意味のある共変量として検出され、その他、年齢、性別、人種、体重及び2型糖尿病などの因子は、臨床的に意味のある共変量ではなかった。<sup>49)</sup>

## 4. 吸収

バイオアベイラビリティ (外国人データ)

健康成人に、シタグリプチン 100mg を単回経口投与した時の絶対バイオアベイラビリティは約 87%であった。<sup>52)</sup>

吸収部位 (外国人データ)

III インジウム標識したシタグリプチン 50mg を含む Enterion™カプセルを健康成人男子 (8例) に経口投与した場合の小腸下部放出後のシタグリプチン AUC<sub>0-∞</sub>は胃内放出後による AUC<sub>0-∞</sub>の約 96%であり、結腸放出後のシタグリプチン AUC<sub>0-∞</sub>は約 75%であった。したがって、シタグリプチンは胃内放出と比較して、小腸下部あるいは結腸からの放出においても良好に吸収されることが明らかとなっている。<sup>53)</sup>

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

(ラット)

ラットに<sup>14</sup>C-シタグリプチン 5mg/kg を単回経口投与した場合、投与後 8 時間までの各組織/血漿放射能濃度比は、肝臓 (22.0~30.7)、腎臓 (14.7~28.0)、膀胱 (3.98~10.1)、肺 (6.35~11.7)、副腎 (5.50~7.34) 及び脾臓 (4.54~8.75) で高い値を示したのに対し、脳 (0.08~0.10) で低い値を示した。<sup>54)</sup>

(「5. 分布 (5) その他の組織への移行性」の項参照)

### (2) 血液-胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

(ラット)

妊娠 6~20 日まで 250 及び 1,000mg/kg/day の用量でシタグリプチンを反復経口投与し、妊娠 20 日に母動物及び胎児血漿中の未変化体濃度を測定した。投与後 2 及び 24 時間におけるラット胎児の平均血漿中濃度は、両用量ともに母動物血漿中濃度のそれぞれ約 45 及び約 80%であった。この結果から、シタグリプチンはラットの胎盤を通過することが明らかになった。<sup>55)</sup>

(ウサギ)

妊娠 7~20 日まで 125mg/kg/day の用量でシタグリプチンを反復経口投与し、妊娠 20 日に測定した母動物及び胎児血漿中の未変化体濃度を測定した。投与後 2 及び 24 時間におけるウサギ胎児の平均血漿中濃度は投与後 2 及び 24 時間の時点で、母動物血漿中濃度のそれぞれ約 66 及び約 30%であった。この結果から、シタグリプチンはウサギの胎盤を通過することが明らかになった。<sup>55)</sup>

(3) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

(ラット)

シタグリプチン (250 又は 1,000mg/kg) を妊娠 6 日から授乳 14 日まで反復経口投与し、授乳 14 日に母動物血漿中及び乳汁中の未変化体濃度を測定した。250mg/kg/day 投与におけるシタグリプチンの平均血漿中及び乳汁中濃度は、それぞれ 14.8 及び 60.9 μM であり、1,000mg/kg/day 投与では、それぞれ 33.5 及び 136 μM であった。検討した 2 用量とも、乳汁中のシタグリプチン濃度は母体血漿中濃度に比べ約 4 倍高かった。これらの結果から、授乳中のラットにおいて、シタグリプチンが体循環系より乳汁中に移行することが示された。<sup>50)</sup>

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ヒトでの該当資料なし

(ラット)

ラットに <sup>14</sup>C-シタグリプチンを 5mg/kg で単回経口投与したときの最高放射能濃度は、血液、血漿のほか、ほとんどの組織で投与後 1 時間に認められた。投与後 1 時間に高い放射能濃度を示した組織は、肝臓、腎臓、肺、脾臓、副腎及び膀胱であった。投与後 8 時間では、肝臓、腎臓、肺及び腸でのみ 1 μg eq./g を超える組織中濃度を示した。投与後 24 時間には、肝臓と腎臓以外のすべての組織で、放射能濃度は 0.2 μg eq./g 以下となった。投与後 8 時間までの各組織/血漿放射能濃度比は、肝臓、腎臓、膀胱、肺、副腎及び脾臓で高い値を示し、脳、脂肪及び眼で低い値を示した。<sup>54)</sup>

ラットに <sup>14</sup>C-シタグリプチンを 5mg/kg で単回経口投与したときの各組織中放射能濃度

組織	シタグリプチン放射能当量 (μg eq./g 組織) <sup>a</sup>				
	0.5 時間	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間
副腎	1.75 ± 0.86	2.43 ± 0.38	1.87 ± 0.24	0.62 ± 0.08	0.05 ± 0.01
血液	0.32 ± 0.09	0.36 ± 0.08	0.33 ± 0.05	0.10 ± 0.01	0.01 ± 0.00
骨	0.29 ± 0.13	0.39 ± 0.05	0.33 ± 0.09	0.11 ± 0.00	0.01 ± 0.00
骨髄	0.58 ± 0.29	0.74 ± 0.18	0.59 ± 0.08	0.22 ± 0.02	0.02 ± 0.01
脳	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00
眼 (両眼)	0.12 ± 0.06	0.16 ± 0.02	0.17 ± 0.03	0.06 ± 0.01	0.01 ± 0.00
脂肪 (生殖器)	0.22 ± 0.09	0.32 ± 0.06	0.32 ± 0.16	0.10 ± 0.03	0.01 ± 0.00
心臓	0.83 ± 0.23	1.00 ± 0.22	0.83 ± 0.16	0.23 ± 0.03	0.02 ± 0.01
腎臓	5.04 ± 0.71	5.37 ± 1.06	4.42 ± 0.59	2.72 ± 0.09	1.10 ± 0.11
大腸 (盲腸含む)	1.05 ± 0.50	1.36 ± 0.21	7.59 ± 4.41	5.56 ± 1.32	0.17 ± 0.06
大腸内容物/洗液	0.07 ± 0.04	0.09 ± 0.02	4.16 ± 2.29	20.20 ± 6.10	0.21 ± 0.09
肝臓	8.31 ± 1.65	8.09 ± 0.56	6.67 ± 1.18	2.99 ± 0.20	0.91 ± 0.10
肺	1.95 ± 0.57	2.64 ± 0.48	2.73 ± 0.37	1.13 ± 0.13	0.12 ± 0.01
リンパ節 (腸間膜)	1.00 ± 0.46	1.17 ± 0.24	0.94 ± 0.21	0.24 ± 0.02	0.03 ± 0.01
筋肉 (大腿)	0.36 ± 0.24	0.68 ± 0.21	0.66 ± 0.07	0.18 ± 0.02	0.01 ± 0.00
脾臓	2.52 ± 0.75	2.50 ± 0.30	1.73 ± 0.36	0.45 ± 0.08	0.04 ± 0.01
前立腺	1.07 ± 0.66	1.41 ± 0.14	2.90 ± 1.77	0.56 ± 0.19	0.03 ± 0.01
血漿	0.31 ± 0.09	0.33 ± 0.06	0.30 ± 0.05	0.10 ± 0.01	0.01 ± 0.00
唾液腺	1.49 ± 0.81	1.93 ± 0.59	1.50 ± 0.35	0.53 ± 0.09	0.04 ± 0.01
皮膚 (非色素性)	0.35 ± 0.19	0.56 ± 0.12	0.51 ± 0.04	0.17 ± 0.03	0.03 ± 0.00
小腸	35.60 ± 4.80	31.70 ± 2.40	18.90 ± 5.90	1.68 ± 0.25	0.07 ± 0.01

組織	シタグリプチン放射能当量 ( $\mu\text{g eq./g}$ 組織) <sup>a</sup>				
	0.5 時間	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間
小腸内容物/洗液	29.70 $\pm$ 8.20	21.00 $\pm$ 4.40	12.70 $\pm$ 5.00	1.58 $\pm$ 0.38	0.05 $\pm$ 0.01
脾臓	1.03 $\pm$ 0.32	1.23 $\pm$ 0.20	0.98 $\pm$ 0.19	0.38 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.00
胃	23.00 $\pm$ 17.10	5.45 $\pm$ 3.68	1.47 $\pm$ 0.17	0.30 $\pm$ 0.07	0.03 $\pm$ 0.01
胃内容物/洗液	4.57 $\pm$ 3.28	2.29 $\pm$ 2.78	0.04 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.07	0.00 $\pm$ 0.00
精巣	0.09 $\pm$ 0.05	0.20 $\pm$ 0.04	0.45 $\pm$ 0.04	0.35 $\pm$ 0.04	0.05 $\pm$ 0.01
胸腺	0.45 $\pm$ 0.25	0.85 $\pm$ 0.23	0.93 $\pm$ 0.09	0.35 $\pm$ 0.04	0.04 $\pm$ 0.01
甲状腺	1.04 $\pm$ 0.44	1.19 $\pm$ 0.17	0.85 $\pm$ 0.20	0.18 $\pm$ 0.15	0.01 $\pm$ 0.02
膀胱	1.26 $\pm$ 0.75	1.72 $\pm$ 0.68	2.42 $\pm$ 1.20	0.96 $\pm$ 0.43	0.03 $\pm$ 0.02

a : 数値は平均 $\pm$ 標準偏差 (各時点でn=3)

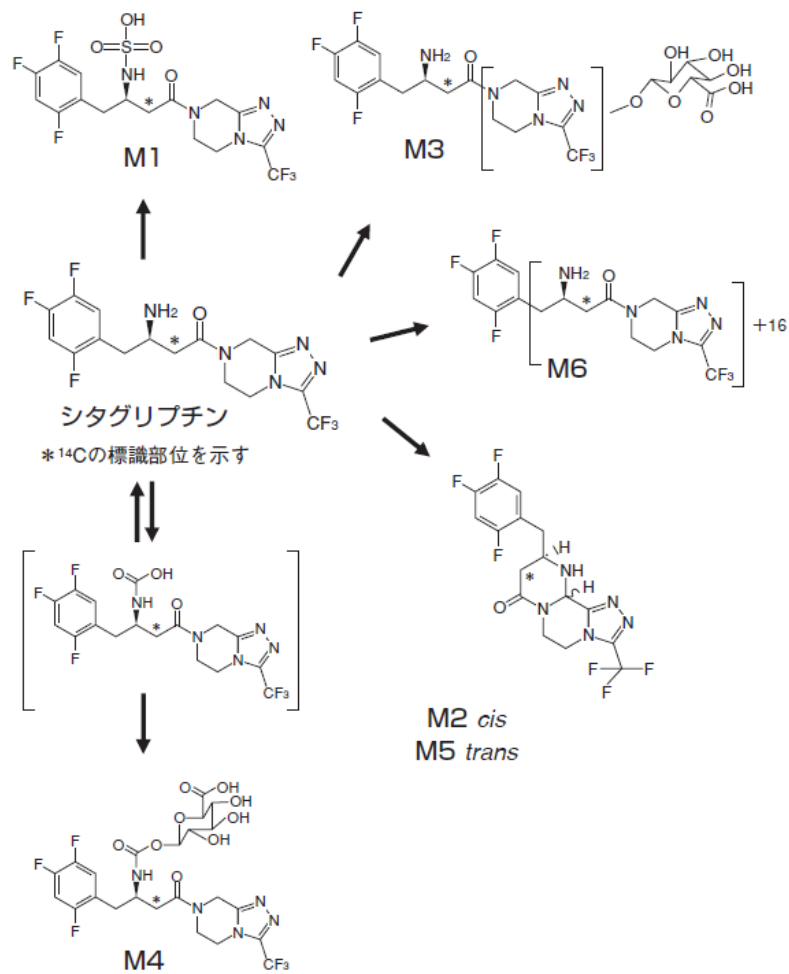
(6) 血漿蛋白結合率 (海外データ)

<sup>3</sup>H-シタグリプチンの *in vitro* 血漿タンパク結合率を超遠心法により検討した結果、血漿タンパク結合率は、0.02~200  $\mu\text{M}$  の血漿中濃度範囲において大きく変動せず、約 38% であった。<sup>57)</sup>

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路 (外国人データ)

健康男性被験者 6 例に  $^{14}\text{C}$ -シタグリブチン 83.04mg (193.16  $\mu\text{Ci}$ ) を経口投与したとき、ヒト血漿中に検出された放射性成分は、主として未変化体であり、投与後 1~18 時間まで血漿中放射能の 78~90% を占めた。また、6 種の代謝物 (M1、M2、M3、M4、M5 及び M6) が微量で検出され、それぞれ血漿中放射能の 1% 未満~7% を占めた。また、尿中及び糞中放射能の未変化体はそれぞれ約 85 及び 79% を占めた。尿中に回収された未変化体以外の放射能は、血漿中に検出された 6 種の代謝物と同様であり、いずれも総放射能の 4% 以下であった。糞中の代謝物組成は、尿中及び血漿中のそれと類似していたが、グルクロン酸抱合体 (M3 及び M4) は糞中に検出されなかった。<sup>58)</sup>



ヒトにおける  $^{14}\text{C}$ -シタグリブチンの主要代謝経路

(2) **代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率 (in vitro)**

シタグリプチンの消失において代謝の関与は少ない。<sup>14</sup>C-シタグリプチンを NADPH 産生系下で、雌雄のマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト由来の肝ミクロソームと 1 時間インキュベートした結果、代謝された未変化体は 13%以下であった。同様に、<sup>14</sup>C-シタグリプチンをラット、イヌ及びヒトの肝細胞と 4 時間インキュベートした結果、代謝された未変化体は 15%未満であった。

組換え CYP 分子種 (CYP2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) とシタグリプチンをインキュベートした結果、CYP3A4 に代謝活性が示され、CYP2C8 にも弱いながら代謝活性が認められた。CYP3A4 はシタグリプチンの酸化的代謝物 (M2、M5 及び M6) の生成に関与する主要な CYP 分子種であり、CYP2C8 は M2 及び M5 の生成に部分的に関与すると考えられた。

ヒト肝ミクロソーム中の CYP 分子種 (7 種) に対する、シタグリプチンの可逆的阻害作用を検討したところ、すべての CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対するシタグリプチンの IC<sub>50</sub> は、100 μM より高値を示した。

初代培養ヒト肝細胞を用いて、シタグリプチンによる CYP3A4 mRNA の発現量及び酵素活性誘導作用について検討した結果、シタグリプチンは CYP3A4 を誘導しないことが示された。<sup>59)</sup>

(3) **初回通過効果の有無及びその割合**

該当資料なし

(4) **代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率**

M1、M2 及び M5 はシタグリプチンと比較して、DPP-4 阻害活性がそれぞれ約 1/300、1/1000 及び 1/1000 であることが示されている (シタグリプチンの IC<sub>50</sub>=18nM に対し、それぞれ約 5 μM、>20 μM 及び >20 μM)。なお、M3、M4 及び M6 の DPP-4 阻害活性を評価していないが、これらの代謝物の血漿中濃度は未変化体に比べて低かった。<sup>60)</sup> (「6. 代謝 (1) 代謝部位及び代謝経路 (外国人データ)」の項参照)

## 7. 排泄

(1) **排泄部位及び経路**

主として尿中に排泄される。シタグリプ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。

(2) **排泄率**

健康成人にシタグリプチン 25~100mg を単回経口投与した場合、シタグリプチンの 79~88% (推測値) が尿中に未変化体として排泄された。<sup>10)</sup>

(参考：外国人データ)

健康成人 (外国人) に <sup>14</sup>C-シタグリプチンを経口投与後、1 週間以内に投与放射能の約 13% が糞中に、約 87% が尿中に排泄された。投与したシタグリプチンの約 79% が未変化体として尿中に排泄されたことから、シタグリプチンの主要排泄経路は、尿中排泄であることが示された。経口投与した放射能の約 16% が、シタグリプチンの代謝物として尿及び糞中に回収されたことから、代謝がシタグリプチンの消失に寄与する割合は低いことが示された。<sup>58)</sup>

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項参照)

## 8. トランスポーターに関する情報

シタグリプチンは 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。

*In vitro* 試験で、P-糖タンパク質を介するシタグリプチンの輸送はシクロスポリンにより阻害され、hOAT3 を介するシタグリプチンの取込みは、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。<sup>52)</sup>

臨床薬物相互作用試験では、シクロスポリンによりシタグリプチンの腎クリアランスは低下しなかった。<sup>42)</sup> (「1. 血中濃度の推移 (4) 2) ③シクロスポリンとの併用 (外国人データ)」の項参照)

一方、*in vitro* 試験で、シタグリプチンは 500 μM 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 (IC<sub>50</sub>: 160 μM)。<sup>62)</sup>

## 9. 透析等による除去率

投与後 4 時間あるいは 48 時間から 3~4 時間血液透析することにより、投与量の 13.5%あるいは 3.5%が透析液中に除去された。<sup>63)</sup>

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者 (外国人データ)

シタグリプチン 50mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。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<sub>0-∞</sub>は、正常腎機能を有する健康成人のそれぞれ約 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。<sup>63)</sup> 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。

(「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 安全性 (使用上の注意等)」に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由 8.3」、「VIII. 安全性 (使用上の注意等)」に関する項目 6. (2) 腎機能障害患者」、「VIII. 安全性 (使用上の注意等)」に関する項目 10. 過量投与」の項参照)

腎機能障害別のシタグリプチン 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)	血液透析が必要な 末期腎不全患者 (n=6)
AUC <sub>0-∞</sub> (μM・hr) 平均の比§	4.40 ± 0.832 <sup>††</sup>	7.09 ± 0.988 1.61	9.96 ± 1.95 2.26	16.6 ± 4.82 3.77	19.8 ± 6.06 4.50
C <sub>max</sub> (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 <sub>1/2</sub> (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 [クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m<sup>2</sup>): 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

††: 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



(2) 肝機能障害患者 (外国人データ)

シタグリプチン 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、シタグリプチンの平均  $AUC_{0-\infty}$  及び平均  $C_{max}$  は、健康成人に比べてそれぞれ約 21% 及び 13% 増加した。<sup>64)</sup> 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。

(3) 高齢男女/成人女性/肥満成人男性 (外国人データ)

年齢 65~80 歳の健康男性 (高齢男性) 8 例、年齢 65~80 歳の健康女性 (高齢女性) 8 例、年齢 18~45 歳の健康女性 (成人女性) 6 例、年齢 18~45 歳の健康な肥満成人男性 (肥満男性、BMI 30~40kg/m<sup>2</sup>) 8 例に一晩絶食後にシタグリプチン 50mg を単回経口投与した。高齢者では成人と比べて  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  がそれぞれ 31%、23% 高く、腎クリアランス ( $Cl_r$ ) が 31% 低下し、未変化体の尿中排泄率 ( $fe_{0-\infty}$ ) は、成人 (併合) で 0.808、高齢者 (併合) で 0.734 であった。女性の  $C_{max}$  は男性に比べて約 46% 高かった。肥満成人男性では非肥満成人男性に比べて  $AUC_{0-\infty}$  が約 23% 低く、未変化体の  $fe_{0-\infty}$  は、肥満成人男性で 0.689、成人男性で 0.808 であった。<sup>65)</sup>

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 6. (8) 高齢者」の項参照)

健康成人男女、高齢男女及び肥満成人男性にシタグリプチン 50mg 単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

パラメータ	高齢女性 (n=8)	高齢男性 (n=8)	成人女性 (n=6)	成人男性 <sup>§</sup> (n=6)	女性 (併合) (n=14)	男性 (併合) (n=14)	高齢者 (併合) (n=16)	成人 (併合) (n=12)	肥満男性 (n=8)
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu M \cdot hr$ )	5.90	5.56	4.54	4.23	5.17	4.85	5.73	4.38	3.28
$C_{max}$ (nM)	573	379	449	320	507	348	466	379	291
$T_{max}$ (hr)	2	3.5	3.5	6	3	4.5	3	4.5	3
$T_{1/2}$ (hr)	12.6	14.0	12.5	11.7	12.6	12.9	13.3	12.1	11.3
$fe_{0-\infty}$	0.743	0.725	0.808	0.808	0.775	0.766	0.734	0.808	0.689
$Cl_r$ (mL/min)	256	266	363	390	305	322	261	376	427

$AUC_{0-\infty}$ 、 $C_{max}$ 、 $Cl_r$  は最小二乗幾何平均値、 $T_{1/2}$  は調和平均値、 $fe_{0-\infty}$  は無限大外挿した尿中未変化体排泄率の算術平均値、 $T_{max}$  は中央値で表示。  
§ : 非日本人健康成人男性における用量漸増、単回投与試験 (P001) のデータ

11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。〕
- 2.3 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。〕

(解説)

- 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があるため、本剤を投与しないこと。
- 2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者に対しては、輸液及びインスリンによる速やかな治療が必須となるため、本剤を投与しないこと。
- 2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者は、インスリン注射による血糖管理が適しているため、本剤を投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[9.1.1、11.1.3 参照]
- 8.2 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。
- 8.3 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。[7.1、9.2.1、16.6.1 参照]
- 8.4 急性膵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。[11.1.6 参照]
- 8.5 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.3 参照]
- 8.6 本剤と GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

### (解説)

- 8.1 低血糖発現時に対する基本的な注意事項として、本剤を投与する場合には、患者に対し低血糖症状やその対処方法について十分説明するよう記載した。低血糖の症状としてはふらつき、冷汗、動悸、振戦、いらいら感等を認めるが、このような症状があらわれた場合は、糖質を含む食品を摂取するなど、適切な対処を行うこと。ただし、 $\alpha$ -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。（「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」、「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」の項参照）
- 8.2 本剤を投与中には、血糖を定期的に検査するなど経過を十分観察すると共に、一定期間使用しても十分な効果が得られない場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮するよう注意事項を記載した。
- 8.3 外国人の腎機能障害患者を対象に、本剤 50mg 単回投与時の薬物動態を検討した試験において、中等度腎機能障害患者、重度腎機能障害患者及び血液透析が必要な末期腎不全患者では本剤の  $AUC_{0-\infty}$  がそれぞれ約 2.3 倍、約 3.8 倍及び約 4.5 倍に上昇した。本剤は主に腎臓から排泄されるため、腎機能障害患者では本剤の排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある。このため、腎機能を定期的に検査することに関して注意事項を記載した。（「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VII. 薬物動態に関する項目 10. (1) 腎機能障害患者」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (2) 腎機能障害患者」の項参照）
- 8.4 市販後において急性膵炎が報告されたことから、注意事項を記載した。急性膵炎の初期症状である持続的な激しい腹痛、嘔吐等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を指導すること。（「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.6」の項参照）
- 8.5 総務省による「医薬品等の普及・安全に関する行政評価・監視結果に基づく勧告（平成 25 年 3 月）」に基づき、当局が意識障害等の副作用報告がある医薬品の全ての電子添文を点検した結果、糖尿病治療薬は副作用として低血糖が注意喚起されており、低血糖の発現は高所作業、自動車運転等に影響を及ぼすことが想定されることから、自動車運転等に関する注意喚起を記載した。（「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」の項参照）
- 8.6 本剤と GLP-1 受容体作動薬との併用投与の有効性及び安全性は検討されていないため、安全性及び有効性は確立していない旨を記載した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・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
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取者
- ・高齢者

[8.1、11.1.3 参照]

##### 9.1.2 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。[11.1.8 参照]

(解説)

- 9.1.1 糖尿病治療において、これらの患者又は状態は低血糖を起こすおそれがあることから、一般的な注意事項として記載した。なお、低血糖の処置方法については、「5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」、「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」を参照すること。
- 9.1.2 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者では腸閉塞を起こすおそれがあるため、これらの患者には慎重に投与すること。なお、腸閉塞の初期症状、処置方法については「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.8」の項を参照すること。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 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

これらの患者には適切な用量調節を行うこと。[7.1、7.2、8.3、16.6.1 参照]

(解説)

本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害を合併する患者では本剤の血中濃度が上昇するため、中等度以上の腎機能障害を合併する患者には、「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項に記載した用量を目安にして、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (「VII. 薬物動態に関する項目 10. (1) 腎機能障害患者 (外国人データ)」、「5. 重要な基本的注意とその理由 8.3」の項参照)

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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にのみ投与を考慮すること。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。

(解説)

動物実験において、ラットに本剤 1,000mg/kg/日（ヒトの 1 日最大投与量 100mg と比較した場合、約 100 倍の曝露量に相当）を経口投与した結果、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率がわずかに増加したとの報告がある。このことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性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にのみ投与を検討すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

動物実験において、本剤は授乳期ラットの乳汁中に移行することが報告されている。授乳婦への使用経験がなく、安全性が確立されていないことから、安全性を考慮して本剤投与中の授乳は避けること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験を実施していないため、その旨を記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。腎機能が低下していることが多い。[7.1、7.2、16.6.3 参照]

(解説)

本剤は腎排泄型の薬剤であり、高齢者では腎機能が低下している場合が多いため、腎機能に注意すること。なお、腎機能障害がある場合には、「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」に記載されている用法及び用量を目安に適切な用量調節を行うこと。

[高齢者での薬物動態試験] <外国人データ>

健康な高齢者（65～80 歳）及び若年者（18～45 歳）に本剤 50mg を単回投与した場合、高齢者では若年者に比べ AUC<sub>0-∞</sub>、C<sub>max</sub> がそれぞれ 31%、23% 高く、腎クリアランスは 31% 低下した。（「VII. 薬物動態に関する項目 10. (1) 腎機能障害患者（外国人データ）」の項参照）

## 7. 相互作用

### 10. 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。[16.5.1、16.5.2 参照]

(解説)

本剤は主に腎臓で排泄される。

*In vitro* 試験で、シタグリプチンはP-糖タンパク質の基質であり、P-糖タンパク質を介するシタグリプチンの輸送はシクロスポリンにより阻害された。一方、シタグリプチンは、500  $\mu$ M の濃度まで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。なお、ヒトでの薬物相互作用試験では、シクロスポリンによるシタグリプチンの腎クリアランスの低下は認められなかった。

また、*in vitro* 試験において、シタグリプチンは有機アニオントランスポーター (hOAT3) の基質であり、hOAT3 を介するシタグリプチンの取込みは、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、シタグリプチンは、hOAT3 を介するシメチジンの取込みに対し、弱い阻害作用を示した (IC<sub>50</sub> : 160  $\mu$ M)。

(「VII. 薬物動態に関する項目 7. (2) 排泄率」の項参照)

#### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 等 [11.1.3 参照]	低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）との併用時には、本剤の血糖降下作用の増強により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
ジゴキシン [16.7.2 参照]	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。	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： アドレナリン 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。

(解説)

①糖尿病用薬

本剤と糖尿病用薬を併用する時には、低血糖の発現に注意すること。  
 国内で実施されたインスリン製剤、グリメピリド（スルホニルウレア剤）、ピオグリタゾン（チアゾリジン系薬剤）、メトホルミン（ビグアナイド系薬剤）、ボグリボース（α-グルコシダーゼ阻害剤）、又はナテグリニド・ミチグリニド（速効型インスリン分泌促進薬）との併用試験において、52 週までの低血糖症の副作用発現率はそれぞれ 17.4%、5.3%、0.8%、0.7%、0.8%、6.5%であり、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬との併用において低血糖症の発現率が高い傾向にあった。また、市販後において、本剤と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、本剤とインスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬を併用する場合には、これらの薬剤による低血糖の発現に注意する必要がある。また、チアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤及びα-グルコシダーゼ阻害剤との併用投与時においても、低血糖が認められていることから、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬以外の糖尿病用薬と併用する場合にも、低血糖の発現に注意が必要である。「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」に処置方法等が記載されているので、参照すること。

## ②ジゴキシン

本剤 100mg をジゴキシン 0.25mg と併用投与した臨床薬理試験において、ジゴキシンの AUC<sub>0-24hr</sub> 及び C<sub>max</sub> がわずかに上昇した（それぞれ 11%及び 18%）との報告があった。ジゴキシンは治療域が狭い薬剤であるため、適切に観察を行う必要がある。（「Ⅷ. 薬物動態に関する項目 1. (4) 2) ②ジゴキシンとの併用（外国人データ）」の項参照）

## ③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）

血糖降下作用を増強する薬剤と本剤を併用した相互作用のデータは得られていないが、血糖降下作用が増強されることにより、さらに血糖が低下する可能性がある。併用する場合には、血糖値や患者の状態を十分に観察しながら投与することが必要である。

## ④血糖降下作用を減弱する薬剤（アドレナリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン等）

血糖降下作用を減弱する薬剤と本剤を併用した相互作用のデータは得られていないが、血糖降下作用を減弱する薬剤と本剤を併用した場合、血糖降下作用が減弱されることにより、血糖が上昇する可能性がある。併用する場合には、血糖値や患者の状態を十分に観察しながら投与することが必要である。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用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。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 アナフィラキシー反応（頻度不明）

##### 11.1.2 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）

##### 11.1.3 低血糖（4.2%）

低血糖があらわれることがある。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。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。[8.1、8.5、9.1.1、10.2、17.1.1、17.1.2 参照]

##### 11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT 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。

##### 11.1.5 急性腎障害（頻度不明）

##### 11.1.6 急性膵炎（頻度不明）

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、出血性膵炎又は壊死性膵炎も報告されている。[8.4 参照]

##### 11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱、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。

##### 11.1.8 腸閉塞（頻度不明）

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。[9.1.2 参照]

##### 11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 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。



#### 11.1.10 血小板減少（頻度不明）

#### 11.1.11 類天疱瘡（頻度不明）

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

#### 11.1.1 アナフィラキシー反応

海外の市販後において、アナフィラキシー反応の副作用が報告されたこと、アナフィラキシー反応は重篤な転帰に至ることが考えられることから、「重大な副作用」の項に記載した。

#### 11.1.2 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎

海外の市販後において、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎の副作用が報告されたこと、これらの副作用は重篤な転帰に至ることが考えられることから、「重大な副作用」の項に記載した。

#### 11.1.3 低血糖

国内及び海外での他の糖尿病用薬との併用試験において低血糖が認められている。また、市販後において、本剤と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、意識障害を来す例も報告されていること、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬との併用試験において、低血糖症の発現率がそれぞれ 17.4%、5.3%、6.5%と高い傾向が認められたことから、特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討するなど注意すること。

さらに、本剤の単独療法においても低血糖が認められていることから、本剤を投与する際には低血糖の発現に注意する必要がある。（「5. 重要な基本的注意とその理由 8.1、8.5」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」の項参照）

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の適切な処置を行う必要があるが、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤は薬理作用として二糖類の消化・吸収を遅延させることから、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用時に低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与するよう注意すること。

他の糖尿病用薬との併用による低血糖に関しては、「V. 治療に関する項目 5. (4) 検証的試験」、「7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項に記載しているので、参照すること。

#### 11.1.4 肝機能障害、黄疸

市販後において、肝機能障害（黄疸を伴う症例もあり）が報告されたことから、「重大な副作用」の項に記載した。

#### 11.1.5 急性腎障害

市販後において、急性腎障害が報告されたことから、「重大な副作用」の項に記載した。

#### 11.1.6 急性膵炎

市販後において、急性膵炎が報告されたことから、「重大な副作用」の項に記載した。急性膵炎に関する注意については、「5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」の項にも記載しているので、参照すること。

#### 11.1.7 間質性肺炎

市販後において、間質性肺炎が報告されたことから、「重大な副作用」の項に記載した。

#### 11.1.8 腸閉塞

市販後において、DPP-4 阻害剤及び GLP-1 受容体作動薬を投与された患者で腸閉塞が報告されたことから、「重大な副作用」の項に記載した。腸閉塞を発現した症例では、腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者が含まれていたことから、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」の項にも注意喚起を記載しているので、参照すること。

#### 11.1.9 横紋筋融解症

市販後において、横紋筋融解症が報告されたことから、「重大な副作用」の項に記載した。

#### 11.1.10 血小板減少

市販後において、血小板減少が報告されたことから、「重大な副作用」の項に記載した。

#### 11.1.11 類天疱瘡

市販後において、類天疱瘡が報告されたことから、「重大な副作用」の項に記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.1～2%未満	頻度不明
神経系障害	浮動性めまい、感覚鈍麻	頭痛
眼障害	糖尿病網膜症の悪化	
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、上腹部痛、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、胃食道逆流性疾患、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、じん麻疹、血管浮腫、そう痒症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、RS3PE 症候群
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 増加、AST 増加、γ-GTP 増加、血中ビリルビン増加、血中 LDH 増加、CK 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	

(解説)

承認時までに実施した国内の臨床試験における副作用及び臨床検査値の異常変動を集計し、主な副作用及び臨床検査値異常を「その他の副作用」として記載した。なお、国内市販後の自発報告又は海外において認められた副作用は、頻度不明として記載した。

◆副作用頻度一覧表等

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.15.1 で作成。各副作用名はPT (基本語) で示した。

1) 副作用発現頻度一覧

安全性評価対象例数			1,734		
副作用発現例数 (%)			195 (11.2)		
副作用の種類	例数	(%)	副作用の種類	例数	(%)
<b>血液及びリンパ系障害</b>	<b>2</b>	<b>(0.1)</b>	胸部不快感	1	(0.1)
貧血	1	(0.1)	冷感	1	(0.1)
鉄欠乏性貧血	1	(0.1)	空腹	9	(0.5)
<b>心臓障害</b>	<b>11</b>	<b>(0.6)</b>	倦怠感	2	(0.1)
第一度房室ブロック	1	(0.1)	浮腫	2	(0.1)
右脚ブロック	1	(0.1)	末梢性浮腫	1	(0.1)
心筋梗塞	1	(0.1)	<b>肝胆道系障害</b>	<b>5</b>	<b>(0.3)</b>
左室肥大	1	(0.1)	胆石症	1	(0.1)
動悸	2	(0.1)	肝機能異常	3	(0.2)
洞房ブロック	1	(0.1)	脂肪肝	1	(0.1)
上室性期外収縮	3	(0.2)	<b>感染症及び寄生虫症</b>	<b>8</b>	<b>(0.5)</b>
心室性期外収縮	2	(0.1)	慢性副鼻腔炎	1	(0.1)
<b>耳及び迷路障害</b>	<b>4</b>	<b>(0.2)</b>	耳感染	1	(0.1)
回転性めまい	2	(0.1)	鼻咽頭炎	3	(0.2)
メニエール病	1	(0.1)	口腔ヘルペス	1	(0.1)
耳鳴	1	(0.1)	歯周炎	2	(0.1)
<b>眼障害</b>	<b>3</b>	<b>(0.2)</b>	<b>臨床検査</b>	<b>12</b>	<b>(0.7)</b>
糖尿病網膜症	2	(0.1)	血圧低下	1	(0.1)
霧視	1	(0.1)	血圧上昇	1	(0.1)
黄斑症	1	(0.1)	心電図 QT 延長	1	(0.1)
<b>胃腸障害</b>	<b>60</b>	<b>(3.5)</b>	心電図 T 波振幅減少	3	(0.2)
腹部不快感	4	(0.2)	体重減少	1	(0.1)
腹部膨満	9	(0.5)	体重増加	5	(0.3)
腹痛	5	(0.3)	<b>代謝及び栄養障害</b>	<b>75</b>	<b>(4.3)</b>
上腹部痛	2	(0.1)	低血糖症	73	(4.2)
下腹部痛	1	(0.1)	食欲亢進	1	(0.1)
便秘	19	(1.1)	食欲減退	1	(0.1)
下痢	3	(0.2)	高脂血症	1	(0.1)
消化不良	1	(0.1)	<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>	<b>2</b>	<b>(0.1)</b>
鼓腸	4	(0.2)	関節痛	1	(0.1)
胃ポリープ	3	(0.2)	外骨腫	1	(0.1)
胃潰瘍	1	(0.1)	<b>良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)</b>	<b>2</b>	<b>(0.1)</b>
胃炎	4	(0.2)	乳癌	1	(0.1)
萎縮性胃炎	2	(0.1)	神経腫	1	(0.1)
びらん性胃炎	2	(0.1)	<b>神経系障害</b>	<b>16</b>	<b>(0.9)</b>
悪心	3	(0.2)	脳梗塞	1	(0.1)
嘔吐	1	(0.1)	注意力障害	1	(0.1)
直腸ポリープ	1	(0.1)	浮動性めまい	4	(0.2)
胃食道逆流性疾患	3	(0.2)	体位性めまい	1	(0.1)
口内炎	3	(0.2)	頭痛	1	(0.1)
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>	<b>16</b>	<b>(0.9)</b>	感覚鈍麻	4	(0.2)
無力症	1	(0.1)	意識消失	1	(0.1)
胸痛	1	(0.1)	末梢性ニューロパチー	1	(0.1)

(続き)

副作用の種類	例数	(%)	副作用の種類	例数	(%)
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.1)	<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	<b>17</b>	<b>(1.0)</b>
傾眠	1	(0.1)	発疹	4	(0.2)
振戦	1	(0.1)	湿疹	2	(0.1)
頸動脈閉塞	1	(0.1)	蕁麻疹	1	(0.1)
<b>精神障害</b>	<b>1</b>	<b>(0.1)</b>	冷汗	2	(0.1)
抑うつ気分	1	(0.1)	紅斑	1	(0.1)
<b>腎及び尿路障害</b>	<b>1</b>	<b>(0.1)</b>	そう痒症	1	(0.1)
頻尿	1	(0.1)	アトピー性皮膚炎	1	(0.1)
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	<b>3</b>	<b>(0.2)</b>	多汗症	5	(0.3)
喘息	1	(0.1)	<b>血管障害</b>	<b>2</b>	<b>(0.1)</b>
咳嗽	1	(0.1)	潮紅	1	(0.1)
鼻出血	1	(0.1)	高血圧	1	(0.1)

(「2型糖尿病」承認時集計)

## 2) 関連の否定できない臨床検査値異常一覧

安全性評価対象例数			1,732		
副作用発現例数 (%)			64 (3.7)		
副作用の種類	例数	(%)	副作用の種類	例数	(%)
<b>血液一般検査</b>			血中乳酸脱水素酵素増加	2/1,732	(0.1)
赤血球数減少	3/1,732	(0.2)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5/1,732	(0.3)
ヘモグロビン減少	2/1,732	(0.1)	血中コレステロール増加	2/1,732	(0.1)
ヘマトクリット減少	2/1,732	(0.1)	血中尿酸増加	7/1,732	(0.4)
白血球数増加	4/1,732	(0.2)	血中尿素増加	2/1,732	(0.1)
好酸球百分率増加	1/1,732	(0.1)	血中クレアチニン増加	5/1,732	(0.3)
好中球百分率増加	1/1,732	(0.1)	低比重リポ蛋白増加	4/1,732	(0.2)
血小板数減少	1/1,730	(0.1)	血中トリグリセリド増加	3/1,732	(0.2)
血小板数増加	1/1,730	(0.1)	遊離脂肪酸増加	1/1,281	(0.1)
<b>血液生化学検査</b>			血中ブドウ糖減少	4/1,732	(0.2)
総蛋白減少	1/1,732	(0.1)	血中アルカリホスファターゼ増加	1/1,732	(0.1)
血中ビリルビン増加	2/1,732	(0.1)	<b>尿検査</b>		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12/1,732	(0.7)	尿中蛋白陽性	3/1,732	(0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20/1,732	(1.2)	ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	1/ 68	(1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12/1,732	(0.7)			

(「2型糖尿病」承認時集計)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 処置

血液透析によるシタグリプチンの除去はわずかである。[16.6.1 参照]

(解説)

海外で腎機能障害者を対象に実施した臨床試験において、血液透析が必要な末期腎不全患者で投与後 4 時間から血液透析を 3～4 時間行った際のシタグリプチンの透析液中への除去率は 13.5%であった。このことから、過量投与時の血液透析による本剤の除去効果は低いことが示された。(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 10. (1) 腎機能障害患者 (外国人データ)」の項参照)

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

本剤には Press Through Package (以下 PTP) 包装の仕様があるので、日薬連発第 240 号 (平成 8 年 3 月 27 日付) 及び第 304 号 (平成 8 年 4 月 18 日付) 「PTP の誤飲対策について」に従い設定した。錠剤やカプセル剤の PTP シートの誤飲、すなわち患者が PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートごとに飲み込み、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という誤飲事故が報告されている。こうした事故を防ぐため、薬剤交付時に PTP シートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

## (2) 非臨床試験に基づく情報

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

(解説)

雌雄ラットのがん原性試験では、本剤 50、150 及び 500mg/kg/日を 2 年間経口投与したところ、本剤 500mg/kg/日群（ヒトの 1 日最大投与量 100mg と比較した場合、約 58 倍の曝露量に相当）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。

一方、雌雄マウスのがん原性試験では、本剤 50、125、250 及び 500mg/kg/日を 2 年間経口投与したところ、本剤 500mg/kg/日（ヒトの 1 日最大投与量 100mg と比較した場合、約 68 倍の曝露量に相当）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。

なお、本剤の遺伝毒性試験はすべて陰性であった。また、ラットにおいて、本剤 500mg/kg/日の投与により、肝毒性（肝障害及び酵素誘導を示唆する変化）が認められている。げっ歯類の肝毒性とその後の肝腫瘍発生には相関があることが示されていることから、ラットで認められた肝腫瘍は、慢性的な肝毒性に由来することが示された。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に対する作用<sup>66)</sup>

試験項目	動物種 (性、動物数 /各投与量)	投与量 (投与経路)	試験結果
中枢神経系に対する作用 ：機能観察総合評価試験 (ホームケージ内観察、ハン ドリング観察及びオープン フィールド観察、刺激に 対する反応性、握力測定、開 脚度及び体温測定)	ラット (雌雄、10)	20、60、180 mg/kg (経口、単回)	影響なし
行動及びその他中枢神経系 機能に対する作用 ：総合機能観察評価法 (一般状態、中枢神経系の 興奮、姿勢、運動協調性、自 発運動量、脊髄反射、自律神 経作用、体温、筋緊張及び死 亡)	マウス (雌、10)	100mg/kg (経口、単回)	影響なし

##### 2) 呼吸・循環器系に対する作用<sup>67)</sup>

試験項目	動物種 (性、動物数 /各投与量)	投与量 (投与経路)	試験結果
呼吸機能に対する作用 ：全身プレチスモグラ フィー (呼吸数、1回換気量、分時 換気量及びPenH (気管支収 縮の指標))	ラット (雄、6)	20、60、180 mg/kg (経口、単回)	影響なし
HERGに対する細胞電気生 理学的評価 ：whole cell patch clamp法	チャイニーズ ハムスター卵 巣細胞株 CHO-K1	—	ステップ電位誘導 (IC <sub>50</sub> ) : 147 μM ランプ電位誘導 (IC <sub>50</sub> ) : 117 μM
心血管機能に対する作用 ：テレメトリー法	イヌ (雌雄、4)	2、10、50 mg/kg (経口、単回)	50mg/kg : 平均心拍数が投与前の 94±5 回/分に対して投与 後4時間に127±9回/分ま で増加し、おおよそ投与後 6 時間に回復。頻脈と同時 にPR 間隔の短縮。



			<u>2、10mg/kg</u> : 心拍数及び PR 間隔に変化なし。平均動脈圧、QRS 間隔、QT 間隔及び心拍数で補正した Fridericia QT 間隔に作用なし。
心血管機能に対する作用 : 用量漸増試験	イヌ (雌雄、3)	1、3、10 及び 30mg/kg に漸増 (10 分間かけて 静脈内投与)	<u>1、3、10mg/kg</u> : 血圧、心拍数、血流量及び 心電図パラメータに問題と なる変化は認められず。 <u>30mg/kg</u> : 血圧及び心拍数の低下、並 びに心電図の PR 間隔の延 長。 心拍数で補正した QTc 間 隔を含め、他の心電図パラ メータに変化なし。
呼吸機能に対する作用	イヌ (雄、3)	10mg/kg (静脈内、単回)	2 例に 15 分以内に消失す る一過性の血圧の低下及び 心拍数の増加。 最大呼気流量、肺内圧、1 回 換気量、肺コンプライアンス、 気道抵抗及び呼吸数を含 む呼吸パラメータ、血液 pH、血液ガスに対して、影 響なし。

### 3) 腎機能に対する作用 <sup>68)</sup>

試験項目	動物種 (性、動物数 /各投与量)	投与量 (投与経路)	試験結果
腎機能及び電解質排泄 に対する作用	イヌ (雌、3)	1、10mg/kg (経口、単回)	糸球体ろ過率、有効腎血漿 流量、電解質排泄、血漿中 電解質濃度及びろ過率を含 む腎機能に対して影響な し。嘔吐、一般状態の変化 なし。

### 4) 消化器系に対する作用 <sup>69)</sup>

試験項目	動物種 (性、動物数 /各投与量)	投与量 (投与経路)	試験結果
胃酸分泌に及ぼす影響	イヌ (雌、6)	10mg/kg (経口、単回)	胃酸分泌量及びガストリン 刺激胃酸分泌量に対して影 響なし。投与後の一般状態 変化、嘔吐は観察されず。
消化管運動に対する作用	マウス (雌、10)	10mg/kg (経口、単回)	腸管輸送に対して影響な し。投与後 80 分まで、一般 状態変化は観察されず。

5) 血液凝固系に対する作用<sup>70)</sup>

試験項目	動物種 (性、動物数 /各投与量)	投与量 (投与経路)	試験結果
血液凝固能及び血小板機能 に対する作用	イヌ (雄、3)	10mg/kg (静脈内、単回)	変化なし

(3) その他の薬理試験

**T細胞活性化に対するシタグリプチンの作用 (参考情報)**

T細胞又はB細胞に依存した免疫応答に対するシタグリプチンの作用を *in vitro* で検討した。その結果、シタグリプチンは50 $\mu$ Mの濃度まで、混合リンパ球応答 (MLR) 又は抗原特異反応により誘発されたT細胞のIL-2産生及び増殖を阻害しなかった。また、ホルボールミリステートアセテート (PMA) 及びIL-2を用いたポリクローナル活性化法によって誘発されたT細胞の増殖も、シタグリプチンにより阻害されなかった。さらに、リポポリサッカライド (LPS) によって誘発されたB細胞増殖も、シタグリプチンによって阻害されなかった。シタグリプチンによる *in vitro* でのT細胞活性化阻害のIC<sub>50</sub>値は、DPP-4に対するKi値より1,000倍以上 (Ki値8.9nMに対しIC<sub>50</sub>は50 $\mu$ M超) 高かったことから、シタグリプチンが *in vivo* で免疫抑制作用を示さないことが示された。<sup>37)</sup>

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>71)</sup>

動物種	投与経路	性	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口	雄、雌	250、500、1000、2000、4000	2000
ラット	経口	雄、雌	500、750、1500、2000 (雌のみ)、3000	雄>3000 雌：3000

(2) 反復投与毒性試験<sup>72)</sup>

動物種 (性、動物数 /各投与量)	投与 期間	投与量 (mg/kg) (投与経路)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス (雌雄、30)	14週	75、250、500、 750、1000 (経口)	雄：250 雌：500	<u>500mg/kg</u> 以上：腎盂の拡張 (雄) <u>750mg/kg</u> 以上：腎臓の実重量及び相対重量の増加 (雄) <u>750mg/kg</u> ：BUN上昇 (雄1)、腎臓の実重量及び相対重量の増加 (雌)、腎盂の拡張 (雌) <u>1000mg/kg</u> ：死亡 (雌5、雄1)、肝小葉肥大 (雄4)
ラット (雌雄、30)	14週	20、60、180 (経口)	≥180	<u>180mg/kg</u> ：流涎 (雌雄)

ラット (雌雄、30)	14 週	500、1000、 1500、2000 (経口)	<500	<p><u>500mg/kg 以上</u> : 流涎 (雌雄)、尿による被毛の着色 (雌雄)、脱毛 (雌)、体重増加量の減少 (雄)、血液学的変化、血清生化学的变化、尿検査の変化 (雌雄)、肝臓重量の増加 (雌雄)、肝細胞肥大及び限局的炎症細胞浸潤 (雄)</p> <p><u>1000mg/kg 以上</u> : 脱毛 (雄)、甲状腺重量の増加 (雌)、肝細胞肥大及び限局的炎症細胞浸潤 (雌)、上下切歯のエナメル芽細胞及び象牙芽細胞の変性 (雌雄)</p> <p><u>1500mg/kg 以上</u> : 副腎重量の増加 (雄)、下垂体重量の減少 (雌)、脾臓重量の減少 (雄)、脾臓でのリンパ球減少 (死亡動物)、心筋の変性、壊死及び炎症細胞浸潤 (雄)、上下切歯の肥厚 (雌雄)、小葉中心性肝細胞肥大を顕著に観察</p> <p><u>1500mg/kg</u> : 死亡 (雄 1)、間欠的な振戦 (雌 1、雄 1)、上顎切歯の肥厚 (雌 4、雄 12)、上顎切歯の欠損又は破折 (左右いずれか又は両方) (雄 3)、腎尿細管壊死 (死亡動物の死因) (雄 1)、乳腺小葉の壊死 (雄 1)、骨髄の限局性壊死 (雄 1 (死亡動物))、子宮の萎縮 (雌 3)</p> <p><u>2000mg/kg</u> : 死亡 (雌 1、雄 6)、間欠的な振戦 (雌 3、雄 1)、上顎切歯の肥厚 (雌 13、雄 15)、上顎切歯の欠損又は破折 (左右いずれか又は両方) (雌 2、雄 2)、下垂体重量の減少 (雄)、前立腺重量の減少 (雄)、腎尿細管壊死 (死亡動物の死因) (雄 6、雌 1)、心筋の鈣質沈着、出血及び初期の繊維化 (雄)、乳腺小葉の壊死 (雄 4)、骨髄の限局性壊死 (雄 3 (死亡動物))、子宮の萎縮 (雌 5)</p>
イヌ (雌雄、8)	14 週	2、10、50 (経口)	10	<p><u>2mg/kg 以上</u> : 流涎 (雄)</p> <p><u>10mg/kg 以上</u> : 流涎 (雌)</p> <p><u>50mg/kg</u> : 活動性低下、運動失調、側臥位及び振戦 (雌雄)、液状便及び嘔吐 (雌雄)、骨格筋変性 (雌 1、雄 1)</p>
サル (雌雄、6)	14 週	10、30、100 (経口)	≥100	影響なし
ラット (雌雄、40)	27 週	20、60、180 (経口)	≥180	<u>60、180mg/kg</u> : 流涎 (雌雄)

イヌ (雌雄、8)	27 週	2、10、50 (経口)	2	<p><u>10mg/kg</u> : 間欠的な開口呼吸に伴う顕著な気管支音を特徴とする呼吸異常 (雄 2)</p> <p><u>50mg/kg</u> : 活動性低下、運動失調、振戦、白色泡沫様嘔吐、流涙及び間欠的な開口呼吸に伴う顕著な気管支音を特徴とする呼吸異常 (雌雄)、斜頸及び努力性呼吸 (雌雄 3~4)、骨格筋変性 (雌 1)</p>
イヌ (雌雄、8)	53 週	2、10、50 (経口)	10	<p><u>50mg/kg</u> : 活動性低下、開口呼吸に伴う気管支音を特徴とする呼吸異常、努力性呼吸、運動失調又は振戦 (全例)、斜頸 (雌雄 3)、頭部挙上困難 (雌雄 3)、流涎、嘔吐、体重増加量の減少 (雌雄)</p>

(3) **遺伝毒性試験** <sup>73)</sup>

細菌を用いた復帰突然変異試験 (処置濃度 6,000  $\mu$ g/プレート以下)、ラット肝細胞を用いた *in vitro* アルカリ溶出試験 (処置濃度 2.0mM 以下)、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO 細胞) を用いた染色体異常試験 (処置濃度 4.75mM (S-9 存在下) 又は 5.0mM (S-9 非存在下))、*in vivo* マウス小核試験 (用量 2,000mg/kg 以下、単回投与) の結果、シタグリプチンには変異原性は認められなかった。

(4) **がん原性試験**

(雌雄、100 例/各投与量) <sup>74)</sup>

雌雄ラットに 50、150 及び 500mg/kg/日のシタグリプチンを 2 年間経口投与した結果、500 mg/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。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 50、125、250 及び 500mg/kg/日のシタグリプチンを 2 年間経口投与した結果、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。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照)

(5) **生殖発生毒性試験** <sup>75)</sup>

1) **受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験**

①雌ラット経口投与受胎能試験 (雌、24 例/各投与量)

受胎能に対する無毒性量は 1,000mg/kg/日以上であった。

②雄ラット経口投与受胎能試験 (雄、24 例/各投与量)

受胎能に対する無毒性量は 1,000mg/kg/日以上であった。

2) **胚・胎児発生に関する試験**

①ラット経口投与発生毒性試験 (雌、22 例/各投与量)

1,000mg/kg/日投与群において胎児肋骨の形態異常が増加した。胎児に対する無毒性量は 250mg/kg/日であった。

②ウサギ経口投与発生毒性試験 (雌、18~19 例/各投与量)

発生毒性に関する無毒性量は 125mg/kg/日であった。

### 3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットを用いた出生後評価を含む経口投与発生毒性試験（雌、22例/各投与量）

妊娠6～12日に250及び1,000mg/kg/日群において投与に関連する母動物の体重増加量の減少（対照群より、それぞれ15%及び18%減）が認められたが、その他の妊娠期間又は授乳期間では、シタグリプチン投与群において母動物体重に変化は認められなかった。体重への影響と関連して、250及び1,000mg/kg/日群では母動物の妊娠期間中に投与に関連する摂餌量の減少（対照群より8～12%減）が認められた。母動物毒性に関する無毒性量は125mg/kg/日であった。また、F<sub>1</sub>動物については、1,000mg/kg/日投与群において離乳前（雄、雌）及び離乳後（雄のみ）の体重増加量の減少が認められた。F<sub>1</sub>動物に対する無毒性量は250mg/kg/日であった。

## (6) 局所刺激性試験

### 1) 眼刺激性試験<sup>76)</sup>

*In vitro* ウシ角膜混濁（BCOP）試験法により眼刺激性を評価した結果、シタグリプチン（処置濃度20%シタグリプチン）の刺激性スコアは、軽度刺激性と分類された。また、ウサギ（3例/各投与量）を用いて眼刺激性を評価したところ、シタグリプチン（処置量100mg）は中等度の眼刺激性を示した。

### 2) 皮膚刺激性試験<sup>77)</sup>

#### ① *In vitro*

ヒト表皮培養システム（EpiDerm™）を用いて、シタグリプチンの皮膚刺激性を評価した。その結果、シタグリプチンの約25mg/mLの濃度で細胞生存率が98.7%であった。

#### ② *In vivo*（雌雄、3例/各投与量）

ウサギを用いて、シタグリプチン（処置量500mg）の皮膚刺激性を評価した。その結果、皮膚刺激性変化は認められなかった。

## (7) その他の特殊毒性

### 1) 局所リンパ節増殖試験（5例/各投与量）<sup>78)</sup>

局所リンパ節増殖試験法（LLNA）により皮膚感作性を検討した結果（処置濃度100%以下）、リンパ節の細胞増殖の増加は認められなかった。

### 2) 肝ミクロソーム酵素活性誘導（雌雄、8例/各投与量）<sup>79)</sup>

マウスに500mg/kg/日のシタグリプチンを4日間反復経口投与した。シタグリプチンは肝重量に影響を及ぼさず、肝臓内にCYP1A、2B、3A及び4Aを誘導しなかった。

### 3) 溶血性試験<sup>80)</sup>

ラット、イヌ及びヒトの全血並びに洗浄赤血球を用いて、シタグリプチンの溶血性を評価した。全血又は洗浄赤血球にシタグリプチン（全血では最大1mg/mLまで、洗浄赤血球では最大9mg/mLまで）を添加した後、それぞれ15分間インキュベートした。その結果、シタグリプチン添加全血及び洗浄赤血球に溶血反応は認められなかった。

### 4) 光毒性試験<sup>81)</sup>

シタグリプチンは268nmで単一の吸収ピークを示し、太陽光線域（290～700nm）で検出可能な吸収を示さないことから、光毒性試験は実施しなかった。

### 5) 膵臓に対する影響（雄、25例/各投与量）<sup>82)</sup>

糖尿病モデル（ZDF）ラットに30、100、150mg/kg/日のシタグリプチンを3ヵ月間経口投与した結果、150mg/kg/日（臨床での最大投与量100mg/日の約19倍の曝露量に相当する）までの用量で、膵炎及び膵臓の増殖性変化を含む膵臓への影響は認められなかった。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製剤：グラクティブ®錠 12.5mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

製剤：グラクティブ®錠 25mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

製剤：グラクティブ®錠 50mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

製剤：グラクティブ®錠 100mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日本薬局方 シタグリプチンリン酸塩水和物 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：2年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：ジャヌビア®錠 12.5mg/25mg/50mg/100mg

同効薬：ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩、リナグリプチン、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、アナグリプチン、サキサグリプチン水和物、トレラグリプチンコハク酸塩、オマリグリプチン

### 7. 国際誕生年月日

2006年8月4日（メキシコ）

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

グラクティブ®錠 12.5mg

製造販売承認年月日：2013年9月2日

承認番号：22500AMX01784000

薬価基準収載年月日：2013年11月29日

販売開始年月日：2013年11月29日

グラクティブ®錠 25mg

製造販売承認年月日：2009年10月16日

承認番号：22100AMX02261000

薬価基準収載年月日：2009年12月11日

販売開始年月日：2009年12月11日

グラクティブ®錠 50mg

製造販売承認年月日：2009年10月16日

承認番号：22100AMX02260000

薬価基準収載年月日：2009年12月11日

販売開始年月日：2009年12月11日

グラクティブ®錠 100mg

製造販売承認年月日：2009年10月16日

承認番号：22100AMX02262000

薬価基準収載年月日：2009年12月11日

販売開始年月日：2009年12月11日

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

(1) 追加年月日：2011年5月20日

[効能・効果]：食事療法、運動療法に加えて $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用して十分な効果が得られない2型糖尿病患者への併用投与

(2) 追加年月日：2011年9月16日

[効能・効果]：食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用して十分な効果が得られない2型糖尿病患者への併用投与

(3) 追加年月日：2014年5月23日

[効能・効果]：2型糖尿病

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2019年3月14日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

## 11. 再審査期間

### (1) 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

8年 : 2009年10月16日～2017年10月15日(終了)

### (2) ⑤食事療法、運動療法に加えて $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用

残余期間 : 2011年5月20日～2017年10月15日(終了)

### (3) ⑥食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

残余期間 : 2011年9月16日～2017年10月15日(終了)

### (4) 2型糖尿病

残余期間 : 2014年5月23日～2017年10月15日(終了)

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁)番号	レセプト電算 処理システム用 コード
グラクティブ®錠 12.5mg	3969010F4025	3969010F4025	122884701	622288401
グラクティブ®錠 25mg	3969010F1026	3969010F1026	119706801	621970601
グラクティブ®錠 50mg	3969010F2022	3969010F2022	119707501	621970701
グラクティブ®錠 100mg	3969010F3029	3969010F3029	119708201	621970801

## 14. 保険給付上の注意

該当しない



---

## X I . 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) International Diabetes Federation : Diabetes Atlas Third Edition, 2006
- 2) 厚生労働省 : 平成 19 年国民健康・栄養調査結果の概要
- 3) Nauck M.A. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002 ; 87(3) : 1239-1246 (PMID : 11889194)
- 4) Meier J.J. et al. : Diabetes Metab. Res. Rev., 2005 ; 21(2) : 91-117 (PMID : 15759282)
- 5) Holst J.J. et al. : Diabetes, 1998 ; 47(11) : 1663-1670 (PMID : 9792533)
- 6) Vilsbøll T. et al. : Diabetologia, 2004 ; 47(3) : 357-366 (PMID : 14968296)
- 7) Drucker D.J. : Diabetes Care, 2003 ; 26(10) : 2929-2940 (PMID : 14514604)
- 8) 小野薬品工業 : 原薬
- 9) 小野薬品工業 : 製剤
- 10) Herman G.A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 2011 ; 71(3) : 429-436 (PMID : 21284702)
- 11) 片山泰之ほか : 新薬と臨床, 2011 ; 60(6) : 1139-1152
- 12) 小野薬品工業 : 第 I 相反経口投与試験 (2009 年 10 月 16 日承認、CTD 2.7.6.6、2.7.6.7)
- 13) Nonaka K. et al. : Diabetes. Res. Clin. Pract., 2008 ; 79(2) : 291-298 (PMID : 17933414)
- 14) 小野薬品工業 : 前期第 II 相試験 (2009 年 10 月 16 日承認、CTD 2.7.6.29)
- 15) Nonaka K. et al. : Horm. Metab. Res., 2009 ; 41(3) : 232-237 (PMID : 19253204)
- 16) 小野薬品工業 : 第 II 相臨床試験—血糖降下作用の検討— (2009 年 10 月 16 日承認、CTD 2.7.6.31)
- 17) Iwamoto Y. et al. : Endocr. J., 2010 ; 57(5) : 383-394 (PMID : 20332588)
- 18) 小野薬品工業 : 後期第 II 相臨床試験—用量反応試験— (2009 年 10 月 16 日承認、CTD 2.7.6.30)
- 19) Iwamoto Y. et al. : Diabetes Obes. Metab., 2010 ; 12(7) : 613-622 (PMID : 20590736)
- 20) 小野薬品工業 : 第 III 相臨床試験—ボグリボースとの比較試験— (2009 年 10 月 16 日承認、CTD 2.7.6.32)
- 21) Tajima N. et al. : Diabetol. Int., 2011 ; 2 : 32-44
- 22) 小野薬品工業 : 第 III 相臨床試験—グリメピリドとの併用試験— (2009 年 10 月 16 日承認、CTD 2.7.6.35)
- 23) Kashiwagi A. et al. : J. Diabetes Investig., 2011 ; 2(5) : 381-390 (PMID : 24843518)
- 24) 小野薬品工業 : 第 III 相臨床試験—ピオグリタゾンとの併用試験— (2009 年 10 月 16 日承認、CTD 2.7.6.33)
- 25) Kadowaki T. et al. : J. Diabetes Investig., 2013 ; 4(2) : 174-181 (PMID : 24843649)
- 26) 小野薬品工業 : 第 III 相臨床試験—メトホルミンとの併用試験— (2009 年 10 月 16 日承認、CTD 2.7.6.34)
- 27) Tajima N. et al. : J. Diabetes Investig., 2013 ; 4(6) : 595-604 (PMID : 24843714)
- 28) Tajima N. et al. : Diabetol. Int., 2016 ; 7(2) : 155-166 (PMID : 30603259)
- 29) Kadowaki T. et al. : Diabetol. Int., 2013 ; 4(3) : 160-172
- 30) Odawara M. et al. : Diabetol. Int., 2011 ; 2 : 94-105
- 31) 小野薬品工業社内資料 : 第 III 相臨床試験—長期投与試験— (2009 年 10 月 16 日承認、CTD 2.7.6.46)
- 32) グラクティブ®錠 12.5mg/25mg/50mg/100mg 再審査報告書  
[https://www.pmda.go.jp/drugs\\_reexam/2019/P20190322006/170050000\\_22100AMX02257\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2019/P20190322006/170050000_22100AMX02257_A100_1.pdf)
- 33) 池田恵子ほか : 新薬と臨床, 2016 ; 65 : 1427-1451
- 34) Suzuki R. et al. : Diabetes Obes. Metab., 2018 ; 20(9) : 2274-2281 (PMID : 29770541)
- 35) Kim D. et al. : J. Med. Chem., 2005 ; 48(1) : 141-151 (PMID : 15634008)
- 36) Herman G.A. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006 ; 91(11) : 4612-4619 (PMID : 16912128)
- 37) 小野薬品工業 : シタグリプチンの *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験 (2009 年 10 月 16 日承認、CTD 2.6.2.2)

- 38) Mu J. et al. : Eur.J.Pharmacol., 2009 ; 623(1-3) : 148-154 (PMID : 19765579)
- 39) 小野薬品工業 : 国内臨床薬理試験 (2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2)
- 40) 小野薬品工業 : ボグリボース併用PK試験 (2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2)
- 41) 小野薬品工業 : ジゴキシン併用PK試験 (2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2)
- 42) Krishna R. et al. : J.Clin.Pharmacol., 2007 ; 47(2) : 165-174 (PMID : 17244767)
- 43) Herman G.A. et al. : Curr.Med.Res.Opin., 2006 ; 22(10) : 1939-1947 (PMID : 17022853)
- 44) Mistry G.C. et al. : J.Clin.Pharmacol., 2007 ; 47(2) : 159-164 (PMID : 17244766)
- 45) Mistry G.C. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol., 2008 ; 66(1) : 36-42 (PMID : 18503607)
- 46) Bergman A.J. et al. : J.Clin.Pharmacol., 2009 ; 49(4) : 483-488 (PMID : 19204138)
- 47) Wright D.H. et al. : J.Clin.Pharmacol., 2009 ; 49(10) : 1157-1167 (PMID : 19783710)
- 48) Migoya E.M. et al. : J.Clin.Pharmacol., 2011 ; 51(9) : 1319-1325 (PMID : 21209231)
- 49) 小野薬品工業 : 母集団薬物動態解析 (2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2)
- 50) 小野薬品工業 : ラット薬物動態試験 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.4.3)
- 51) 小野薬品工業 : 分布容積 (2009年10月16日承認、CTD 2.7.1.2)
- 52) Bergman A. et al. : Biopharma Drug Disp., 2007 ; 28(6) : 315-322 (PMID : 17575559)
- 53) 小野薬品工業 : 吸収 (2009年10月16日承認、CTD 2.7.1.2)
- 54) 小野薬品工業 : ラットでの分布 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.4.4)
- 55) 小野薬品工業 : ラット、ウサギでの胎盤移行性 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.5.5)
- 56) 小野薬品工業 : ラット乳汁中への移行性 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.5.21)
- 57) 小野薬品工業 : タンパク結合率 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.4.4)
- 58) Vincent S.H. et al. : Drug Metab.Dispos., 2007 ; 35(4) : 533-538 (PMID : 17220239)
- 59) 小野薬品工業 : CYP分子種への影響 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.5.15-17)
- 60) 小野薬品工業 : 代謝物の活性 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.4.5)
- 61) Chu X.Y. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 2007 ; 321(2) : 673-683 (PMID : 17314201)
- 62) 小野薬品工業 : シタグリプチンによるジゴキシン及びシメチジンの取り込み阻害 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.4.4)
- 63) Bergman A.J. et al. : Diabetes Care, 2007 ; 30(7) : 1862-1864 (PMID : 17468348)
- 64) Migoya E.M. et al. : Can.J.Clin.Pharmacol., 2009 ; 16(1) : e165-170 (PMID : 19221403)
- 65) 小野薬品工業 : 高齢男女/成人女性/肥満成人男性における薬物動態 (2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2)
- 66) 小野薬品工業 : 中枢神経系に対する作用 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.2.4)
- 67) 小野薬品工業 : 呼吸・循環器系に対する作用 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.2.4)
- 68) 小野薬品工業 : 腎機能に対する作用 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.2.4)
- 69) 小野薬品工業 : 消化器系に対する作用 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.2.4)
- 70) 小野薬品工業 : 血液凝固系に対する作用 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.2.4)
- 71) 小野薬品工業 : 単回投与毒性試験 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.2)
- 72) 小野薬品工業 : 反復投与毒性試験 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.3)
- 73) 小野薬品工業 : 遺伝毒性試験 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.4)
- 74) 小野薬品工業 : がん原性試験 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.5)
- 75) 小野薬品工業 : 生殖発生毒性試験 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.6)
- 76) 小野薬品工業 : 眼刺激性試験 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.8)
- 77) 小野薬品工業 : 皮膚刺激性試験 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.8)
- 78) 小野薬品工業 : 局所リンパ節増殖試験 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.7)
- 79) 小野薬品工業 : 肝ミクロソーム酵素活性誘導 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.8)
- 80) 小野薬品工業 : 溶血性試験 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.8)
- 81) 小野薬品工業 : 光毒性試験 (2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.8)
- 82) Forest T. et al. : Endocrinology, 2014 ; 155(3) : 783-792 (PMID : 24424056)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	承認年月日	剤型／含量	効能・効果	用法・用量
米国	JANUVIA®	2006/10/16	錠剤／ 100mg、 50mg、 25mg	2型糖尿病成人の血糖コントロールの改善を目的とした食事・運動療法の補助療法	通常、100mgを1日1回、食事の有無にかかわらず服用可能。 eGFRが $\geq 45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の患者では用量調節が推奨される。 ・eGFR $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上 $45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満では50mg 1日1回 ・eGFR $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満（透析中の末期腎不全患者を含む）では25mg 1日1回
EU	JANUVIA	2007/03/21		2型糖尿病成人の血糖コントロールの改善 単剤療法 ・食事・運動療法にても十分な血糖コントロールが得られず、メトホルミンが禁忌又は不耐容のため投与が適切でない場合 2剤療法 ・メトホルミンとの併用療法（食事・運動療法にメトホルミンを投与しても十分な血糖コントロールが得られない場合） ・スルホニルウレア剤との併用療法（食事・運動療法にスルホニルウレア剤を最大耐用量投与しても十分な血糖コントロールが得られず、メトホルミンが禁忌又は不耐容のため投与が適切でない場合） ・PPAR $\gamma$ アゴニスト剤（チアゾリジンジオン系薬剤など）との併用療法（PPAR $\gamma$ による治療が適切な場合、食事・運動療法にPPAR $\gamma$ アゴニスト剤単剤投与しても十分な血糖コントロールが得られない場合）	100mgを1日1回投与する。 メトホルミン又はPPAR $\gamma$ アゴニストと併用する場合は、これらの用量を維持し併用する。 スルホニルウレア剤又はインスリンと併用する場合は、低血糖症の発現リスク軽減のため、スルホニルウレア剤やインスリンの投与量の減量を考慮する。 軽度腎機能障害患者への投与量の変更は必要がない。 中等度腎機能障害患者： ・ $45 \leq \text{GFR} < 60\text{mL}/\text{min}$ への投与量の変更は必要がない。 ・ $30 \leq \text{GFR} < 45\text{mL}/\text{min}$ では50mgを1日1回投与する。 重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者では25mgを1日1回、透析の時間帯に関わりなく投与可能。

				<p>3剤療法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>スルホニルウレア剤及びメトホルミンとの併用療法（食事・運動療法に両剤による併用療法を行っても十分な血糖コントロールが得られない場合）</li> <li>PPAR<math>\gamma</math>アゴニスト剤及びメトホルミンとの併用療法（食事・運動療法に両剤による併用療法を行っても十分な血糖コントロールが得られない場合）</li> </ul> <p>インスリン（メトホルミンの有無に関わらず）との併用（食事・運動療法にインスリン療法を行っても十分な血糖コントロールが得られない場合）</p>	
--	--	--	--	--	--

(2024年2月時点)

上記を含み、2023年9月現在、125の国・地域で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能又は効果

##### 2型糖尿病

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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。

#### 6. 用法及び用量

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100mg1日1回まで増量することができる。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[8.3、9.2.1、9.8、16.6.1 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
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

※：クレアチンクリアランスに概ね相当する値

7.2 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。[9.2.1、9.8、16.6.1 参照]

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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にのみ投与を考慮すること。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。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

出典	記載内容
JANUVIA® (sitagliptin) Tablets 米国添付文書 (2024年2月現在)	<b>8.1 Pregnancy</b> <b><u>Risk Summary</u></b> The limited available data with JANUVIA in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy <i>[see Clinical Considerations]</i> . No adverse developmental effects were observed when sitagliptin was administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis at oral doses up to 30-times and 20-times, respectively, the 100 mg clinical dose, based on AUC <i>[see Data]</i> . The estimated background risk of major birth defects is 6-10% in women with pre-gestational diabetes with a Hemoglobin A1c >7% and has been reported to be as high as 20-25% in women with a Hemoglobin A1c >10%. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.  <b><u>Clinical Considerations</u></b> <b><i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i></b> Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, still birth, and macrosomia related morbidity.  <b><u>Data</u></b> <b><i>Animal Data</i></b> In embryo-fetal development studies, sitagliptin administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis (gestation day 6 to 20) did not adversely affect developmental outcomes at oral doses up to 250 mg/kg (30-times the 100 mg clinical dose) and 125 mg/kg (20-times the 100 mg clinical dose), respectively, based on AUC. Higher doses in rats associated with maternal toxicity increased the incidence of rib malformations in offspring at 1000 mg/kg, or approximately 100-times the clinical dose, based on AUC. Placental transfer of sitagliptin was observed in pregnant rats and rabbits.

	<p>Sitagliptin administered to female rats from gestation day 6 to lactation day 21 caused no functional or behavioral toxicity in offspring of rats at doses up to 1000 mg/kg.</p> <p><b>8.2 Lactation</b>  <b>Risk Summary</b>  There is no information regarding the presence of JANUVIA in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Sitagliptin is present in rat milk and therefore possibly present in human milk [see Data]. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for JANUVIA and any potential adverse effects on the breastfed infant from JANUVIA or from the underlying maternal condition.</p> <p><b>Data</b>  Sitagliptin is secreted in the milk of lactating rats at a milk to plasma ratio of 4:1.</p> <p>(参考)  FDA分類 [胎児危険度分類 (pregnancy category)] : 該当なし  FDAは2015年6月30日をもって、これまで使用してきたFDA胎児危険度分類 (A/B/C/D/Xの表記: 旧カテゴリー) を記述型の記載に変更したため、米国添付文書からそのカテゴリーの記載が削除された。</p>
--	--

### 小児等への投与に関する情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
<p>JANUVIA®  (sitagliptin) Tablets  米国添付文書  (2024年2月現在)</p>	<p><b>8.4 Pediatric Use</b>  The safety and effectiveness of JANUVIA have not been established in pediatric patients.</p> <p>Three 20-week double-blind, placebo-controlled studies each with 34-week extensions were conducted to evaluate the efficacy and safety of sitagliptin in 410 pediatric patients aged 10 to 17 years with inadequately controlled type 2 diabetes, with or without insulin therapy (HbA1c 6.5-10% for patients not on insulin, HbA1c 7-10% for patients on insulin). At study entry, patients in study 1 were not treated with oral antihyperglycemic agents; patients in studies 2 and 3 were on maximally tolerated metformin therapy. The primary efficacy endpoint was the change from baseline in HbA1c after 20 weeks of therapy. The pre-specified primary efficacy analyses included data from study 1 and pooled data from studies 2 and 3, regardless of glycemic rescue or treatment discontinuation.</p> <p>In both efficacy analyses, the effect of treatment with sitagliptin was not significantly different from placebo. In study 1, the mean baseline HbA1c was 7.5%, and 12% of patients were on</p>

	<p>insulin therapy. At week 20, the change from baseline in HbA1c in patients treated with JANUVIA (N=95) was 0.06% compared to 0.23% in patients treated with placebo (N=95), a difference of -0.17% (95% CI: -0.62, 0.28). In studies 2 and 3, the mean baseline HbA1c was 8.0%, 15% of patients were on insulin and 72% were on metformin HCl doses of greater than 1,500 mg daily. At week 20, the change from baseline in HbA1c in patients treated with sitagliptin (N=107) was -0.23% compared to 0.09% in patients treated with placebo (N=113), a difference of -0.33% (95% CI: -0.70, 0.05).</p>
--	--

---

## **XIII. 備考**

---

### **1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報**

#### **(1) 粉碎**

粉碎して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉碎した製品での臨床試験、薬物動態、有効性、安全性等のデータはない。

#### **(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性**

懸濁して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態、有効性、安全性等のデータはない。

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口に個別に照会すること。

### **2. その他の関連資料**

該当資料なし



