

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

ジャヌビア[®]錠12.5mg
ジャヌビア[®]錠25mg
ジャヌビア[®]錠50mg
ジャヌビア[®]錠100mg

JANUVIA[®] Tablets 12.5mg, 25mg, 50mg, 100mg

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	ジャヌビア [®] 錠 12.5mg 1錠中シタグリプチンとして 12.5mg 含有 ジャヌビア [®] 錠 25mg 1錠中シタグリプチンとして 25mg 含有 ジャヌビア [®] 錠 50mg 1錠中シタグリプチンとして 50mg 含有 ジャヌビア [®] 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	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.msconnect.jp/

本IFは2024年2月改訂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

－日本病院薬剤師会－

(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、「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	V. 治療に関する項目	13
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	13
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	5. 臨床成績	15
6. RMP の概要.....	2	VI. 薬効薬理に関する項目	68
II. 名称に関する項目	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..	68
1. 販売名	3	2. 薬理作用	68
2. 一般名	3	VII. 薬物動態に関する項目	77
3. 構造式又は示性式.....	3	1. 血中濃度の推移	77
4. 分子式及び分子量.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ	80
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	80
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	4. 吸収	81
III. 有効成分に関する項目	5	5. 分布	81
1. 物理化学的性質.....	5	6. 代謝.....	84
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	7. 排泄	85
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	8. トランスポーターに関する情報	85
IV. 製剤に関する項目	7	9. 透析等による除去率	86
1. 剤形.....	7	10. 特定の背景を有する患者	86
2. 製剤の組成.....	8	11. その他	87
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	88
4. 力価.....	8	1. 警告内容とその理由	88
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	2. 禁忌内容とその理由	88
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..	88
7. 調製法及び溶解後の安定性	12	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..	88
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12	5. 重要な基本的注意とその理由	88
9. 溶出性.....	12	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	89
10. 容器・包装.....	12	7. 相互作用	91
11. 別途提供される資材類.....	12	8. 副作用	93
12. その他.....	12	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	97
		10. 過量投与	98

11. 適用上の注意.....	98	X I. 文献.....	110
12. その他の注意.....	98	1. 引用文献.....	110
IX. 非臨床試験に関する項目.....	100	2. その他の参考文献.....	111
1. 薬理試験.....	100	X II. 参考資料.....	112
2. 毒性試験.....	103	1. 主な外国での発売状況.....	112
X. 管理的事項に関する項目.....	107	2. 海外における臨床支援情報.....	114
1. 規制区分.....	107	X III. 備考.....	116
2. 有効期間.....	107	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.....	116
3. 包装状態での貯法.....	107	2. その他の関連資料.....	116
4. 取扱い上の注意.....	107		
5. 患者向け資材.....	107		
6. 同一成分・同効薬.....	107		
7. 国際誕生年月日.....	107		
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 ...	107		
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.....	108		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	108		
11. 再審査期間.....	108		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	108		
13. 各種コード.....	109		
14. 保険給付上の注意.....	109		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジャヌビア®錠（シタグリプチンリン酸塩水和物：以下、シタグリプチン）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（DPP-4）阻害薬で、新しい作用機序の経口糖尿病治療薬です。

ジャヌビア®錠は、食後に消化管から分泌されるインクレチンの血糖降下作用に着目した薬剤です。インクレチンは食後に消化管から分泌され、血糖依存的にインスリン分泌促進及びグルカゴン分泌抑制に働き血糖を調節します。ジャヌビア®錠は、1日1回投与でインクレチンの分解酵素である DPP-4 を阻害する経口血糖降下薬として開発されました。

本剤は、2006年8月に世界初の DPP-4 阻害薬としてメキシコで承認され、その後2006年10月には米国で承認されました。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ます。

本邦においては、2003年から万有製薬株式会社（現 MSD 株式会社）により臨床試験が開始されました。第Ⅲ相臨床試験より万有製薬株式会社（現 MSD 株式会社）及び小野薬品工業株式会社の共同で試験が実施され2008年に臨床試験が終了しました。ジャヌビア®錠を投与した合計1,190例の2型糖尿病患者を評価した結果、本剤の有効性、安全性及び忍容性が確認されました。2009年10月に食事療法、運動療法のみで十分な効果が得られない場合、及び食事療法、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、チアゾリジン系薬剤、ビッグアニド系薬剤）を使用して十分な効果が得られない場合に限り2型糖尿病を効能・効果として製造販売承認を取得しました。

また、2011年5月に「食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用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」の効能・効果が追加されました。その後、「食事療法、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」として効能・効果が承認されました。

なお、シタグリプチンとして12.5mg1日1回が投与可能な「ジャヌビア®錠25mg」（割線入り）が2013年6月に、「ジャヌビア®錠12.5mg」が2013年9月に承認されたことから、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患者に対しても投与可能となっています。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 高選択的に DPP-4 を阻害し、DPP-8、DPP-9 などに対する親和性は極めて低い。
- 2) DPP-4 阻害活性は24時間持続し、1日1回投与で良好な血糖降下作用が得られる。
- 3) 単独療法で、プラセボと比較して約1.0%の HbA1c 値低下作用が認められた。
- 4) 食事療法、運動療法に加えて他の経口血糖降下剤（グリメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン、ボグリボース、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十分な効果が得られない2型糖尿病患者において、併用療法により HbA1c 値を有意に低下させ、血糖コントロールを改善した。
- 5) 国内で実施された臨床試験において、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。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%）、γ-GTP 増加12例/1,732例（0.7%）等であった。（承認時）

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」各臨床試験の安全性の結果を参照

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

I. 概要に関する項目

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. 副作用」参照）

3. 製品の製剤学的特性

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 (2) 製剤の外観及び性状」参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

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

ジャヌビア®錠 12.5mg

ジャヌビア®錠 25mg

ジャヌビア®錠 50mg

ジャヌビア®錠 100mg

(2) 洋名

JANUVIA® Tablets 12.5mg

JANUVIA® Tablets 25mg

JANUVIA® Tablets 50mg

JANUVIA® Tablets 100mg

(3) 名称の由来

JANUS（ヤヌス、二つの顔を持つ神）、via（道）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）

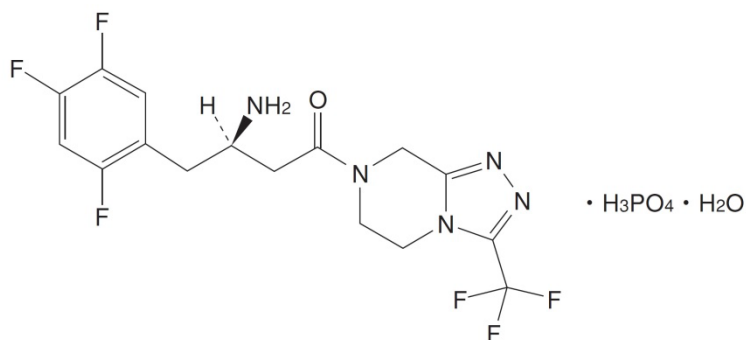
Sitagliptin Phosphate Hydrate（日局、JAN）

sitagliptin（INN）

(3) ステム（stem）

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： $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_5\text{O} \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

分子量：523.32

II. 名称に関する項目

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-*α*]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：L-000224715、MK-0431、MK-0431/ONO-5435

Ⅲ. 有効成分に関する項目¹⁾

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。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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℃-60%RH	36 ヶ月	二重のポリエチレン袋／ファイバードラム	変化なし
加速試験		40℃-75%RH	6 ヶ月	二重のポリエチレン袋／ファイバードラム	変化なし
苛酷試験	温度	140℃	5 日間	シャーレ	薄い黄褐色となり、もろくなった。微量分解物が確認された。
	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 ² 以上			変化なし

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

日局「シタグリプチンリン酸塩水和物」に準ずる。

定量法

日局「シタグリプチンリン酸塩水和物」に準ずる。

IV. 製剤に関する項目 ²⁾










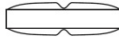
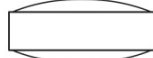
1. 剤形

(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

本品は、表示量の 95.0～105.0%に対応するシタグリプチンを含む。

販売名		ジャヌビア [®] 錠 12.5mg	ジャヌビア [®] 錠 25mg	ジャヌビア [®] 錠 50mg	ジャヌビア [®] 錠 100mg
剤形・色調		フィルムコーティング錠			
		円形	長円形 (割線入り)	長円形 (割線入り)	円形
		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	 直径：6.1mm	 長径：9.1mm 短径：3.8mm	 長径：11.5mm 短径：4.8mm	 直径：9.8mm
	裏面				
	側面	 厚さ：2.7mm	 厚さ：2.5mm	 厚さ：3.1mm	 厚さ：4.2mm
重量 (mg)		約 104mg	約 105mg	約 209mg	約 416mg

(3) 識別コード

ジャヌビア[®]錠 12.5mg : MSD 211 (本体及び PTP 包装に表示)

ジャヌビア[®]錠 25mg : MSD 221 (本体及び PTP 包装に表示)

ジャヌビア[®]錠 50mg : MSD 112 (本体及び PTP 包装に表示)

ジャヌビア[®]錠 100mg : MSD 277 (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

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

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	ジャヌビア®錠 12.5mg	ジャヌビア®錠 25mg	ジャヌビア®錠 50mg	ジャヌビア®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： シタグリプ チンとして	12.5mg	25mg	50mg	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、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、黒酸化鉄	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、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		

(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

IV. 製剤に関する項目

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＞

1) 高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル

・25℃、60%RH

〈ジャヌビア[®]錠 50mg（割線入り）〉

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

・30℃、65%RH

〈ジャヌビア[®]錠 25mg（割線入り）〉

期間 項目	開始時	6 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月	36 カ月
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	101.0	99.2	99.4	100.1	99.2

2) PTP 包装

・25℃、60%RH

〈ジャヌビア[®]錠 12.5mg〉

期間 項目	開始時	6 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月	30 カ月
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	99.1	98.8	98.9	99.6	98.6

〈ジャヌビア[®]錠 50mg（割線入り）〉

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

・30℃、65%RH

〈ジャヌビア[®]錠 25mg（割線入り）〉

期間 項目	開始時	6 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月	36 カ月
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

IV. 製剤に関する項目

〈ジャヌビア®錠 100mg〉

項目 \ 期間	開始時	6 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月	36 カ月
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

(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

〈ジャヌビア®錠 12.5mg〉

項目 \ 期間	開始時	3 カ月	6 カ月
外観	明るい灰色	変化なし	変化なし
定量	100.2	100.1	99.0

〈ジャヌビア®錠 25mg (割線入り)〉

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

〈ジャヌビア®錠 50mg (割線入り)〉

項目 \ 期間	開始時	3 カ月	6 カ月
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

〈ジャヌビア®錠 100mg〉

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

2) 40°C、75%RH、PTP 包装

〈ジャヌビア®錠 12.5mg〉

項目 \ 期間	開始時	3 カ月	6 カ月
外観	明るい灰色	変化なし	変化なし
定量	100.2	99.4	99.0

〈ジャヌビア®錠 25mg (割線入り)〉

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

〈ジャヌビア®錠 50mg (割線入り)〉

項目 \ 期間	開始時	3 カ月	6 カ月
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

〈ジャヌビア®錠 100mg〉

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

〈没食子酸プロピル含有製剤〉

1) 40°C、75%RH、高密度ポリエチレン (HDPE) ボトル

〈ジャヌビア®錠 25mg (割線入り)〉

項目 \ 期間	開始時	3 カ月	6 カ月
外観	適合	適合	適合
定量	99.5	100.1	99.0

〈ジャヌビア®錠 100mg〉

項目 \ 期間	開始時	3 カ月	6 カ月
外観	適合	適合	適合
定量	99.9	100.4	99.2

IV. 製剤に関する項目

2) 40°C、75%RH、PTP 包装

〈ジャヌビア®錠 25mg (割線入り)〉

項目	期間	開始時	3 カ月	6 カ月
	開始時			
外観		適合	適合	適合
定量		99.5	100.1	98.1

〈ジャヌビア®錠 100mg〉

開始時	3 カ月	6 カ月
適合	適合	適合
99.9	99.5	98.9

(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°C、白色蛍光灯 120 万 lx・hr 及び近紫外蛍光灯 200W・hr/m²

〈ジャヌビア®錠 12.5mg〉

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

〈ジャヌビア®錠 25mg の割線で分割して得られた分割錠〉

〈ジャヌビア®錠 25mg (割線入り)〉

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

開始時	曝光後
うすい赤黄色	変化なし
99.9	99.5

〈ジャヌビア®錠 50mg〉

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

〈ジャヌビア®錠 100mg〉

開始時	曝光後
うすい赤黄色	変化なし
100.9	98.6

2) 25°C、75%RH

〈ジャヌビア®錠 100mg〉

項目	期間	開始時	3 カ月	6 カ月
	開始時			
外観		うすい赤黄色	変化なし	変化なし
定量		99.6	98.3	99.5

〈ジャヌビア®錠 25mg の割線で分割して得られた分割錠〉

開始時	3 カ月	6 カ月
うすい赤黄色	変化なし	変化なし
99.9	99.3	99.0

〈ジャヌビア®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 カ月	6 カ月
	開始時			
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

IV. 製剤に関する項目

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（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

（方法）日局溶出試験法第1法（回転バスケット法）による。

条件：毎分100回転 試験液 水 900mL

（結果）本品は溶出試験規格（15分間の溶出率が85%以上）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

〈ジャヌビア錠 12.5mg〉 100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈ジャヌビア錠 25mg〉 100錠 [10錠 (PTP) × 10]、500錠 [10錠 (PTP) × 50]、100錠 [瓶]

〈ジャヌビア錠 50mg〉 100錠 [10錠 (PTP) × 10]、140錠 [14錠 (PTP) × 10]、
500錠 [10錠 (PTP) × 50]、700錠 [14錠 (PTP) × 50]、500錠 [瓶]

〈ジャヌビア錠 100mg〉 100錠 [10錠 (PTP) × 10]、140錠 [14錠 (PTP) × 10]、
500錠 [10錠 (PTP) × 50]

(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）

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うえで、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 回経口投与で大きな違いは認められなかったため、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低下効果が期待できる。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、特に問題は認められなかった。以上より、「100 mg 1 日 1 回まで増量することができる」と設定した。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

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	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL) *	通常投与量	最大投与量
中等度	30 ≤ CrCl < 50 男性：1.5 < Cr ≤ 2.5 女性：1.3 < Cr ≤ 2.0	25mg 1日1回	50mg 1日1回
重度、末期 腎不全	CrCl < 30 男性：Cr > 2.5 女性：Cr > 2.0	12.5mg 1日1回	25mg 1日1回

*クレアチニ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)

* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

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 が約 2.3 倍、約 3.8 倍及び約 4.5 倍上昇した。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 (クレアチニンクリアランス (50mL/min 以上、80mL/min 未満) では、本剤の AUC が約 1.6 倍上昇したが、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. 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)」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_{max} 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。

V. 治療に関する項目

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およびビッグアナイド系薬剤との併用療法（承認時資料：2009年10月）

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	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（400mg）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

V. 治療に関する項目

海外臨床試験（参考資料）一覧

試験番号	試験名	試験の目的	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

V. 治療に関する項目

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
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プチンの安全性、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 32 例 28 日間
P018	ジゴキシンの薬物相互作用試験	併用投与におけるジゴキ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 ₂) 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プ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

V. 治療に関する項目

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
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) α -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法（効能追加承認時資料：2011年5月）

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	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 －ボグリボースとの 併用試験－	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	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

V. 治療に関する項目

3) インスリン製剤との併用療法（効能追加承認時資料：2011年9月）

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	投与期間
ONO-5435-15 (ONO15)	第Ⅲ相臨床試験 －インスリン製剤との 併用試験－	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	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（「2型糖尿病」承認時資料：2014年5月）

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	投与期間
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
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
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
P104*	第Ⅲ相臨床試験 －ボグリボースとの 併用試験－	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 －速効型インスリン分泌 促進薬との併用試験－	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 －インスリン製剤との 併用試験－	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

1) 単回投与試験

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 の単回経口投与の忍容性は全般的に良好であり、低血糖症は認められなかった。³⁾

Herman GA, et al. Br J Clin Pharmacol. 2011; 71: 429-436.

2) 反復投与試験

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 日間反復経口投与の忍容性は全般的に良好であった。⁴⁾

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の忍容性は全般的に良好であった。⁴⁾

片山泰之、他. 新薬と臨床. 2011; 60: 1139-1152.

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。

V. 治療に関する項目

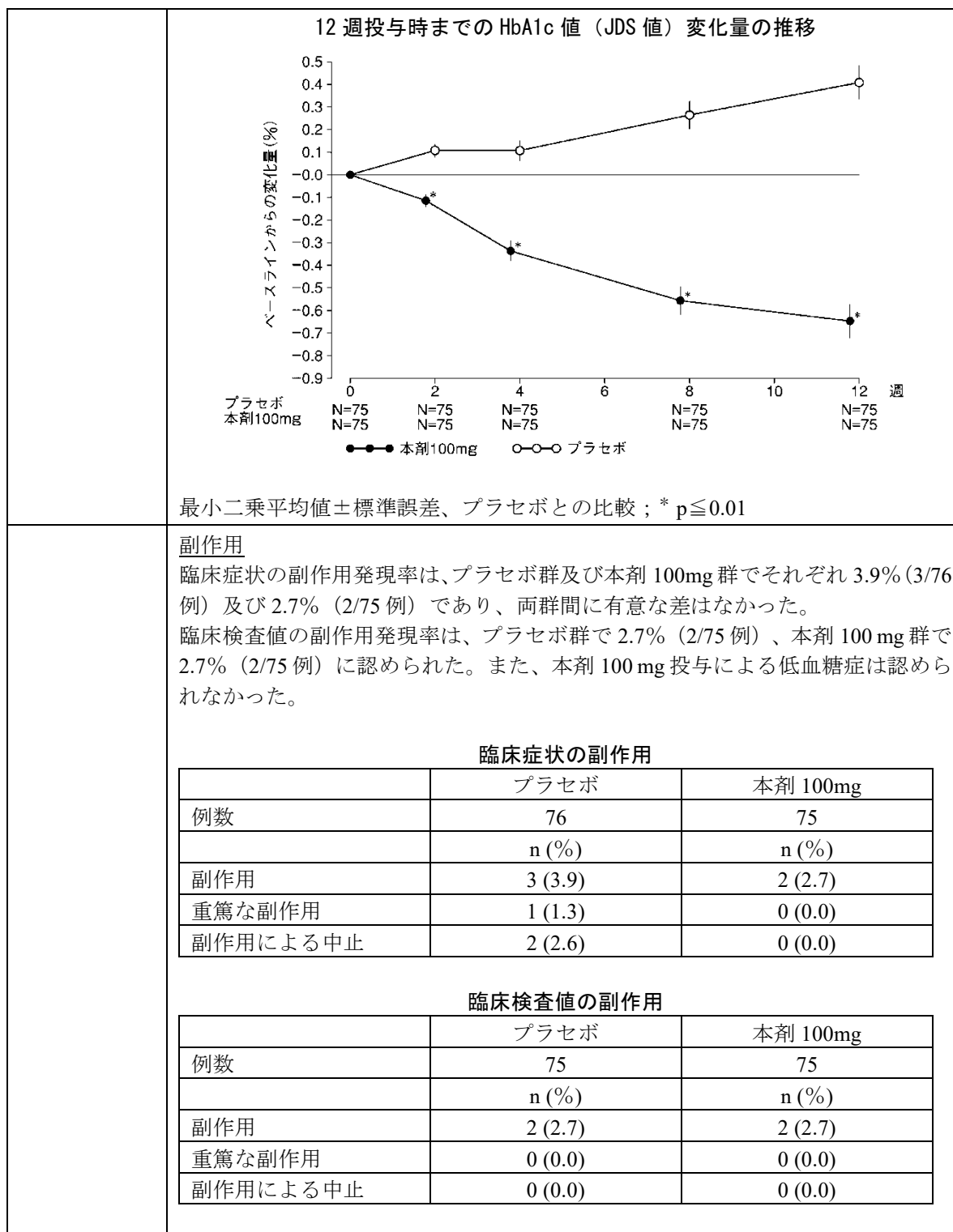
(3) 用量反応探索試験

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⁵⁾

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																																					
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"> ・ 20歳以上70歳未満 ・ HbA1c値 (JDS値) : 6.5%以上、10%未満 ・ 空腹時血糖値 : 126 mg/dL以上かつ240 mg/dL未満 																																					
試験方法	2型糖尿病患者に対して本剤100 mg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100 mg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><u>主要評価</u> 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 ($p<0.001$)。また、本剤100mg群はプラセボ群に対して有意に低下した ($p<0.001$)。</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><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><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><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																																				

V. 治療に関する項目



社内資料（国内前期第Ⅱ相二重盲検試験）

Nonaka K, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2008; 79: 291-298.

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。

V. 治療に関する項目

<参考> 第II相臨床試験—血糖降下作用の検討—⁶⁾

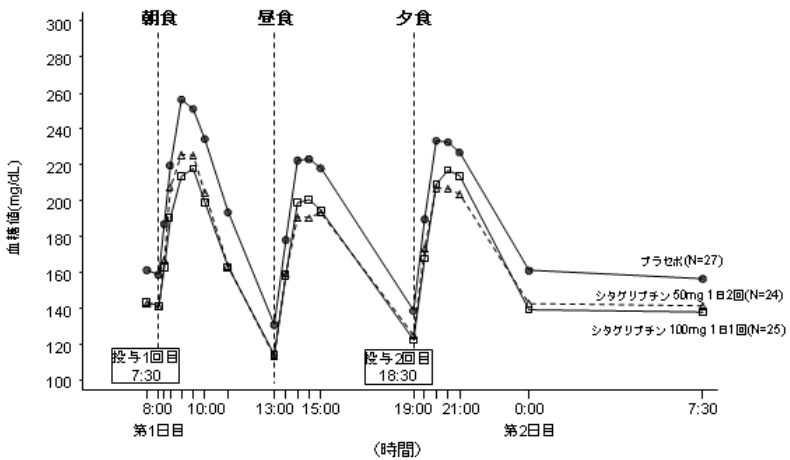
試験名	第II相臨床試験—血糖降下作用の検討— (A203 試験)					
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、群間比較試験					
対象	2型糖尿病患者					
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 ・20歳以上69歳以下 ・HbA1c値 (JDS値) : 6.5%以上、10%未満 ・空腹時血糖値 : 270 mg/dL以下					
試験方法	2型糖尿病患者に対して本剤 100 mg 1日1回、50mg 1日2回又はプラセボを4週間経口投与する。					
目的	主要目的 (1) 本剤 100mg 1日1回投与の24時間加重平均血糖値を指標とした有効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	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 群 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同程度であり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						
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	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

V. 治療に関する項目

<p>投与群間の比較</p>	<p>最小二乗平均差 (95%信頼区間)</p>	<p>p 値</p>
<p>本剤 100mg×1 vs. プラセボ</p>	<p>-25.9 (-34.2, -17.5)</p>	<p><0.001</p>
<p>本剤 50mg×2 vs. プラセボ</p>	<p>-19.5 (-28.0, -11.1)</p>	<p><0.001</p>
<p>本剤 100mg×1 vs 本剤 50 mg×2</p>	<p>-6.4 (-15.0, 2.3)</p>	<p>0.146</p>

共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。

4 週投与時における血糖値の 24 時間プロファイル



副作用

臨床症状の副作用は、全ての投与群で認められなかった。
臨床検査値の副作用発現率は、本剤 100mg 1 日 1 回投与群で 3.7% (1/27 例)、
本剤 50mg 1 日 2 回投与群で 4.0% (1/25 例)、プラセボ群で 7.1% (2/28 例) であつた。

臨床検査値の副作用

	プラセボ	本剤 100mg×1	本剤 50mg×2
例数	28	27	25
	n (%)	n (%)	n (%)
副作用	2 (7.1)	1 (3.7)	1 (4.0)
重篤な副作用	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)

社内資料 (国内第 II 相二重盲検試験 - 血糖降下作用の検討 -)

Nonaka K, et al. Horm Metab Res.2009; 41: 232-237.

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。

V. 治療に関する項目

(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⁷⁾

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																																																				
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"> ・ 20歳以上75歳未満 ・ HbA1c値 (JDS値) : 6.5%以上、10%未満 ・ 空腹時血糖値 : 270 mg/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、200 mg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	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、200 mg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。 ⁷⁾ 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 _{0-2hr}) の変化量																																																				
結果	<p><u>主要評価</u></p> <p>12週投与時のHbA1c値 (JDS値) 変化量において、本剤25~200 mg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、50 mg以上の投与群では25 mg群に対して有意な低下を示し、50 mg以上の投与群の低下量は同程度であった。</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>73</td> <td>7.74 (0.93)</td> <td>8.04 (1.24)</td> <td>0.30 (0.62)</td> <td>0.28 (0.16, 0.40)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 25mg</td> <td>80</td> <td>7.49 (0.82)</td> <td>7.11 (0.94)</td> <td>-0.38 (0.50)</td> <td>-0.41 (-0.52, -0.29)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 50mg</td> <td>72</td> <td>7.57 (0.84)</td> <td>6.87 (0.82)</td> <td>-0.70 (0.58)</td> <td>-0.71 (-0.83, -0.59)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 100mg</td> <td>70</td> <td>7.56 (0.80)</td> <td>6.85 (0.90)</td> <td>-0.71 (0.55)</td> <td>-0.69 (-0.81, -0.56)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 200mg</td> <td>68</td> <td>7.65 (0.82)</td> <td>6.88 (0.80)</td> <td>-0.77 (0.55)</td> <td>-0.76 (-0.89, -0.64)</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて解析した。</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	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
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	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																																															

V. 治療に関する項目

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

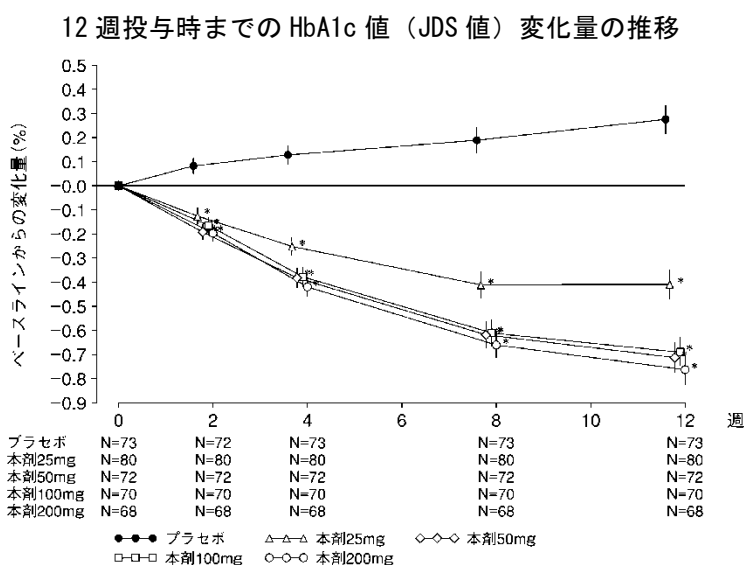
共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて解析した。

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；* p ≤ 0.01

V. 治療に関する項目

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)

副作用						
臨床症状及び臨床検査値の副作用発現率は、いずれの本剤群もプラセボ群との間に有意な差は認められず、本剤の用量に依存した増加傾向も認められなかった。また、低血糖症の副作用発現率についても、本剤のいずれの群もプラセボ群と比較して同程度に低かった。投与群間で、体重の変化はわずかであった。						
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)	

社内資料 (国内後期第 II 相二重盲検比較試験)

Iwamoto Y, et al. Endocr J. 2010; 57: 383-394.

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。

V. 治療に関する項目

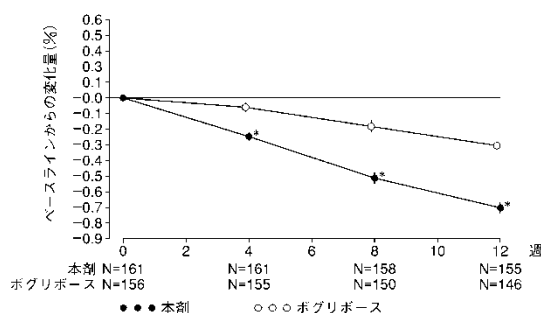
②比較試験

a) 第Ⅲ相二重盲検比較試験—2型糖尿病—⁸⁾

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																																					
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"> ・ 20歳以上 ・ HbA1c値 (JDS値) : 6.5%以上、10%未満 ・ 空腹時血糖値 : 270 mg/dL 以下 																																					
試験方法	2型糖尿病患者に対し、本剤 50 mg 1日1回 (朝食前) 又はボグリボース 0.2 mg 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値変化量、空腹時血糖値および食後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	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 50 mg 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	<p>本剤はHbA1c値 (JDS値) を初回測定時点の投与4週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。</p> <p><u>主要評価</u> 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。なお、投与群間の変化量の差は有意であった。</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>本剤</td> <td>155</td> <td>7.74 (0.90)</td> <td>7.03 (0.78)</td> <td>-0.71 (0.56)</td> <td>-0.70 (-0.78, -0.62)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>ボグリボース</td> <td>146</td> <td>7.78 (0.84)</td> <td>7.45 (0.89)</td> <td>-0.34 (0.53)</td> <td>-0.30 (-0.39, -0.22)</td> <td><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>ボグリボース vs. 本剤</td> <td>0.39 (0.28, 0.51)</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>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%信頼区間の下限值が-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。</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	本剤	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	0.39 (0.28, 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																																
本剤	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	0.39 (0.28, 0.51)	<0.001																																				

V. 治療に関する項目

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、ボグリボースとの比較；* $p \leq 0.01$

副次評価

食後2時間血糖値

12週投与時の食事負荷試験後の食後2時間血糖値は、本剤群及びボグリボース群で、いずれもベースラインからの有意な低下を示した ($p < 0.001$)。なお、投与群間の変化量の差は有意であった。

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
本剤	152	240.4 (71.8)	187.4 (51.3)	-53.1 (46.0)	-51.0 (-56.5, -45.4)	<0.001
ボグリボース	146	231.5 (65.6)	200.7 (56.3)	-30.8 (42.4)	-32.2 (-37.9, -26.5)	<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	18.8 (10.9, 26.7)	<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週投与時の空腹時血糖値は、本剤群及びボグリボース群で、いずれもベースラインからの有意な低下を示した ($p < 0.001$)。なお、投与群間の変化量の差は有意であった。

V. 治療に関する項目

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
本剤	155	147.6 (32.9)	127.6 (21.5)	-20.1 (23.1)	-19.6 (-22.8, -16.4)	<0.001
ボグリボース	146	146.7 (29.1)	137.6 (32.7)	-9.2 (24.6)	-8.9 (-12.2, -5.5)	<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		10.7 (6.2, 15.3)			<0.001	

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
臨床症状の副作用発現率は、本剤群で 10.4% (17/163 例)、ボグリボース群で 26.3% (41/156 例) であり、有意差が認められた (p<0.001、Fisher の直接確率法)。臨床検査値の副作用発現率は、本剤群で 2.5% (4/163 例)、ボグリボース群で 9.0% (14/155 例) であり、有意差が認められた (p=0.014、Fisher の直接確率法)。胃腸障害の副作用発現率は、本剤群において 7.4% (12/163 例)、ボグリボース群において 23.7% (37/156 例) であり、有意差が認められた (p<0.001、Fisher の直接確率法)。低血糖症の副作用発現率は、本剤群において 1.2% (2/163 例)、ボグリボース群において 1.3% (2/156 例) であり、有意差は認められなかった。

臨床症状の副作用		
	本剤 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)

臨床検査値の副作用		
	本剤 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)

社内資料 (国内第Ⅲ相二重盲検比較試験)

Iwamoto Y, et al. Diabetes Obes Metab. 2010; 12: 613-622.

V. 治療に関する項目

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—⁹⁾

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
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"> ・ 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

V. 治療に関する項目

<p>結果</p>	<p>本剤は HbA1c 値 (JDS 値) を初回測定時点の投与 4 週後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。 その後、本剤 50mg あるいは 100mg (増量時) の継続投与において、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。</p> <p><u>主要評価</u> 12 週投与時において本剤 50 mg 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有意な低下を示した (いずれも、$p < 0.001$)。</p>																										
<p>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>64</td> <td>7.90 (0.79)</td> <td>8.13 (0.80)</td> <td>0.23 (0.63)</td> <td>0.29 (0.11, 0.47)</td> <td>0.002</td> </tr> <tr> <td>本剤 50mg</td> <td>70</td> <td>8.14 (0.73)</td> <td>7.54 (0.87)</td> <td>-0.61 (0.68)</td> <td>-0.47 (-0.65, -0.29)</td> <td><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	12 週 投与時	平均 (標準差)	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	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																					
<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 50mg vs. プラセボ</td> <td>-0.76 (-0.98, -0.55)</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table>		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																				
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																									
<p>共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。</p>																											
<p style="text-align: center;">12 週投与時までの HbA1c 値 (JDS 値) 変化量の推移</p> <table border="1" style="margin-top: 10px;"> <caption>12 週投与時までの HbA1c 値 (JDS 値) 変化量の推移 (推定値)</caption> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>0 週</th> <th>4 週</th> <th>8 週</th> <th>12 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>0.00</td> <td>-0.02</td> <td>0.10</td> <td>0.28</td> </tr> <tr> <td>シタグリプチン 50mg</td> <td>0.00</td> <td>-0.35*</td> <td>-0.45*</td> <td>-0.45*</td> </tr> </tbody> </table>		投与群	0 週	4 週	8 週	12 週	プラセボ	0.00	-0.02	0.10	0.28	シタグリプチン 50mg	0.00	-0.35*	-0.45*	-0.45*											
投与群	0 週	4 週	8 週	12 週																							
プラセボ	0.00	-0.02	0.10	0.28																							
シタグリプチン 50mg	0.00	-0.35*	-0.45*	-0.45*																							
<p>最小二乗平均値 ± 標準誤差、プラセボとの比較 ; * $p < 0.001$</p>																											

V. 治療に関する項目

<p><u>副次評価</u> 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 50 mg 群は有意に低下した (いずれも $p < 0.001$)。</p>						
<p>12 週投与時の食後 2 時間血糖値 (mg/dL) 変化量</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	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	
<p>共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。</p>						
<p>12 週投与時の空腹時血糖値 (mg/dL) 変化量</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	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)			<0.001	
<p>共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。</p>						

V. 治療に関する項目

副作用		
(1) 二重盲検期		
二重盲検期の臨床症状の副作用発現率は、臨床症状、臨床検査値ともにプラセボとの有意差は認められなかった。低血糖症の副作用発現率はプラセボ群 0% (0/67 例)、本剤 50mg で 2.8% (2/71 例) であり、有意差を認めなかった。		
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)		
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発現率は 18.3% (24/131 例) であった。なお、期間別発現率は、本剤投与開始から 24 週投与時までには 14.5% (19/131 例)、24~40/52 週投与時では 7.6% (10/131 例) であり、長期投与による臨床症状の副作用発現率の増加はみられなかった。本剤投与開始から 40/52 週投与時まで発現した臨床検査値の副作用発現率は 9.2% (12/131 例) であった。なお、期間別発現率は、本剤投与開始から 24 週投与時までには 5.3% (7/131 例)、24~40/52 週投与時では 3.8% (5/131 例) であり、長期投与による臨床検査値の副作用発現率の増加はみられなかった。また、本剤投与開始から 40/52 週投与時における低血糖症の副作用発現率は 5.3% (7/131 例) であったが、程度は軽度または中等度であり、臨床上問題となるものではなかった。また、本試験において 52 週までに本剤で体重の変化はわずかであった。		

V. 治療に関する項目

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	

社内資料 (国内第Ⅲ相グリメピリド併用試験)

Tajima N, et al. Diabetol Int. 2011; 2: 32-44.

V. 治療に関する項目

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—¹⁰⁾

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
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"> ・ 20 歳以上 ・ HbA1c 値 (JDS 値) : 6.5%以上、10%未満 ・ 空腹時血糖値 : 270 mg/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 ① 12 週投与時における HbA1c 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

V. 治療に関する項目

結果	<p>本剤は HbA1c 値 (JDS 値) を初回測定時点の投与 4 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。</p> <p>その後、本剤 50mg あるいは 100mg (増量時) の継続投与において、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。</p> <p><u>主要評価</u></p> <p>12 週投与時の HbA1c 値 (JDS 値) について、本剤 50 mg 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 ($p<0.001$)。</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>68</td> <td>7.62 (0.78)</td> <td>8.03 (1.16)</td> <td>0.40 (0.72)</td> <td>0.40 (0.26, 0.53)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>本剤 50mg</td> <td>66</td> <td>7.73 (0.89)</td> <td>7.34 (1.03)</td> <td>-0.39 (0.53)</td> <td>-0.41 (-0.55, -0.27)</td> <td><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 50mg vs. プラセボ</td> <td>-0.81 (-1.00, -0.61)</td> <td><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> <p style="text-align: center;">投与 12 週時までの HbA1c 値 (JDS 値) 変化量の推移</p> <p style="text-align: center;">●●● 本剤50mg ○○○ プラセボ</p> <p>最小二乗平均値±標準誤差、プラセボとの比較；* $p \leq 0.01$</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	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
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	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																															

V. 治療に関する項目

<p>副次評価 食後 2 時間血糖値 12 週投与時のベースライン（投与開始時）からの食後 2 時間血糖値の変化量において、本剤 50 mg 群はプラセボ群と比較して有意な低下を示した ($p < 0.001$)。</p>						
<p>12 週投与時の食後 2 時間血糖値 (mg/dL) 変化量</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	67	236.9 (67.4)	242.4 (68.5)	5.5 (45.6)	6.4 (-4.2, 17.1)	0.232
本剤 50mg	63	231.0 (57.8)	189.0 (51.7)	-42.0 (51.2)	-42.7 (-53.7, -31.7)	<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		-49.2 (-64.5, -33.9)			<0.001	
<p>共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。</p>						
<p>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 ($p < 0.001$)。</p>						
<p>12 週投与時の空腹時血糖値 (mg/dL) 変化量</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	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	
<p>共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。</p>						

V. 治療に関する項目

<p>副作用</p> <p>(1) 二重盲検期</p> <p>二重盲検期の臨床症状の副作用発現率は、両群間に有意差は認めなかった。臨床検査値の副作用発現は、両群とも 0 例であった。また、低血糖症の副作用発現率は、プラセボ群で 2.9% (2/68 例)、本剤 50 mg 群で 1.5% (1/66 例) であり、プラセボとの有意差は認められなかった。</p>		
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)
<p>(2) 全期間（非盲検期を含む）</p> <p>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発現率は 9.8% (13/133) であった。なお、期間別発現率は、本剤投与開始から 24 週投与時まででは 5.3% (7/133 例)、24~40/52 週投与時では 4.5% (6/133 例) であり、長期投与による臨床症状の副作用発現率の増加はみられなかった。本剤投与開始から 40/52 週投与時まで発現した臨床検査値の副作用発現率は 3.0% (4/133 例) であった。なお、本剤投与開始から 24 週投与時まででは 2.3% (3/133 例)、24~40/52 週投与時では 0.8% (1/133 例) であり、長期投与による臨床検査値の副作用発現率の増加はみられなかった。また、本剤投与開始から 40/52 週投与時における低血糖症の副作用発現率は 0.8% (1/133 例) であった。また、本試験において 52 週までに本剤で体重の変化はわずかであった。</p>		
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		

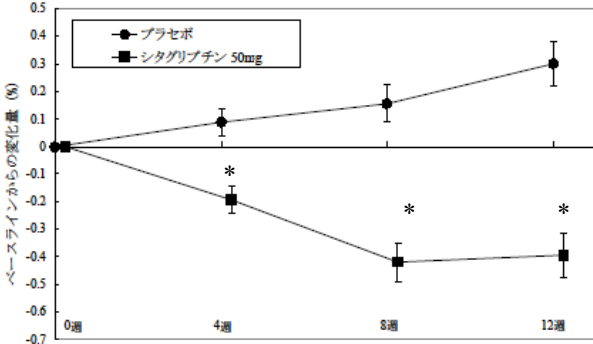
社内資料（国内第Ⅲ相ピオグリタゾン併用投与試験）
Kashiwagi A, et al. J Diabetes Investig. 2011; 2: 381-390.

V. 治療に関する項目

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—¹⁾

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
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"> ・ 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

V. 治療に関する項目

結果	<p>本剤は HbA1c 値 (JDS 値) を初回測定時点の投与 4 週後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。</p> <p>その後、本剤 50mg あるいは 100mg (増量時) の継続投与において、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。</p>																										
	<p><u>主要評価</u></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、$p < 0.001$)。</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>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><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><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	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	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																					
	<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 50mg vs. プラセボ</td> <td>-0.69 (-0.88, -0.51)</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table>	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																									
	<p>共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて群間比較等を行った。</p>																										
	<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 ; * $p < 0.001$</p>																										

V. 治療に関する項目

<p>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（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 50 mg 群は有意に低下した（いずれも $p < 0.001$）。</p>						
<p>12 週投与時の食後 2 時間血糖値 (mg/dL) 変化量</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	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	
<p>共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて群間比較等を行った。</p>						
<p>12 週投与時の空腹時血糖値 (mg/dL) 変化量</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	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	
<p>共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて群間比較等を行った。</p>						

V. 治療に関する項目

<p>副作用</p> <p>(1) 二重盲検期</p> <p>二重盲検期の臨床症状の副作用発現率は、プラセボ群で 6.9% (5/72 例)、本剤 50 mg 群で 1.3% (1/77 例) で、臨床検査値の副作用発現率はプラセボ群で 4.2% (3/72 例)、本剤 50 mg 群で 5.3% (4/76 例) であった。臨床症状、臨床検査値ともにプラセボとの有意差は認められなかった。低血糖症の副作用は両群共に認められなかった。</p>		
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)
<p>(2) 全期間 (非盲検期を含む)</p> <p>本剤投与開始から 40/52 週投与時までで発現した臨床症状の副作用発現率は 4.8% (7/145 例) であった。なお、期間別発現率は、本剤投与開始から 24 週投与時まででは 2.8% (4/145 例)、24~40/52 週投与時では 2.8% (4/145 例) であり、長期投与による臨床症状の副作用発現率の増加はみられなかった。本剤投与開始から 40/52 週投与時までで発現した臨床検査値の副作用発現率は 6.3% (9/144 例) であった。なお、期間別発現率は、本剤投与開始から 24 週投与時まででは 5.6% (8/144 例)、24~40/52 週投与時では 1.4% (2/144 例) であり、長期投与による臨床検査値の副作用発現率の増加はみられなかった。また、本剤投与開始から 40/52 週投与時における低血糖症の副作用発現率は 0.7% (1/145 例) であった。また、本試験において 52 週までに本剤で体重の変化はわずかであった。</p>		

V. 治療に関する項目

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	

社内資料 (国内第Ⅲ相メトホルミン併用投与試験)
Kadowaki T, et al. J Diabetes Investig. 2013; 4: 174-181.

V. 治療に関する項目

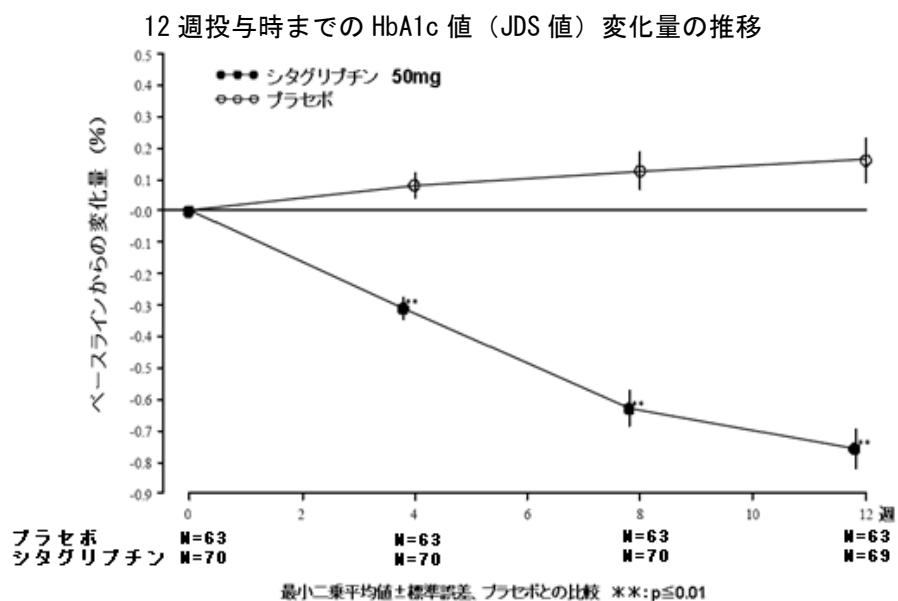
e) 第Ⅲ相臨床試験—2型糖尿病患者におけるボグリボース併用試験—¹²⁾

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																															
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%未満 ・ 空腹時血糖値 : 270 mg/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 50 mg 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 50 mg 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	本剤は HbA1c 値 (JDS 値) を初回測定時点の投与 4 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。 その後、本剤 50mg あるいは 100mg (増量時) の継続投与において、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。 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																															
		<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>63</td> <td>7.50 (0.84)</td> <td>7.57 (1.00)</td> <td>0.07 (0.64)</td> <td>0.16 (0.02, 0.30)</td> <td>0.021</td> </tr> <tr> <td>本剤 50mg</td> <td>70</td> <td>7.52 (0.75)</td> <td>6.71 (0.73)</td> <td>-0.82 (0.42)</td> <td>-0.76 (-0.88, -0.63)</td> <td><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	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	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	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																										

V. 治療に関する項目

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。



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 (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 < 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	63	209.4 (52.4)	210.1 (49.7)	0.7 (38.7)	-4.0 (-13.5, 5.5)	0.407
本剤 50mg	70	218.0 (53.2)	164.4 (40.3)	-53.6 (37.9)	-55.3 (-64.2, -46.3)	<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	-51.3 (-62.3, -40.2)	<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。

V. 治療に関する項目

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	63	151.5 (30.6)	153.4 (34.0)	1.9 (22.2)	-0.1 (-6.4, 6.2)	0.969
本剤 50mg	70	152.7 (37.1)	131.8 (27.7)	-21.0 (27.1)	-22.6 (-28.5, -16.8)	<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		-22.5 (-30.0, -15.0)		<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。						
副作用 (1) 二重盲検期 二重盲検期の臨床症状の副作用発現率は、プラセボ群で 4.8% (3/63 例)、本剤 50 mg 群で 8.6% (6/70 例) で、臨床検査値の副作用発現率はプラセボ群で 1.6% (1/63 例)、本剤 50 mg 群で 1.4% (1/70 例) であった。臨床症状、臨床検査値ともにプラセボとの有意差は認められなかった。低血糖症の副作用は本剤 50mg 群で 1 例 (1.4%) 認められた。						
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)		

V. 治療に関する項目

(2) 全期間（非盲検期を含む）

本剤投与開始から 40/52 週投与時までに発現した臨床症状の副作用発現率は 10.5%（14/133 例）であった。なお、期間別発現率は、本剤投与開始から 24 週投与時までは 7.5%（10/133 例）、24～40/52 週投与時では 4.5%（6/133 例）であり、長期投与による臨床症状の副作用発現率の増加はみられなかった。本剤投与開始から 40/52 週投与時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）であった。なお、期間別発現率は、本剤投与開始から 24 週投与時までは 3.8%（5/133 例）、24～40/52 週投与時では 0.8%（1/133 例）であり、長期投与による臨床検査値の副作用発現率の増加はみられなかった。また、本剤投与開始から 40/52 週投与時における低血糖症の副作用発現率は 0.8%（1/133 例）であった。また、本試験において 52 週までに本剤で体重の変化はわずかであった。

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	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

社内資料（国内第Ⅲ相ボグリボース併用投与試験）

Tajima N, et al. J Diabetes Investig. 2013; 4: 595-604.

V. 治療に関する項目

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－¹³⁾

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
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 50 mg 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 50 mg 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

V. 治療に関する項目

結果	<p>本剤は HbA1c 値 (JDS 値) を初回測定時点の投与 4 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。</p> <p>その後、本剤 50mg あるいは 100mg (増量時) の継続投与において、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。</p> <p>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、$p < 0.001$)。</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>78</td> <td>7.98 (0.71)</td> <td>8.04 (1.02)</td> <td>0.06 (0.66)</td> <td>0.37 (0.12, 0.61)</td> <td>0.004</td> </tr> <tr> <td>本剤 50mg</td> <td>73</td> <td>8.20 (0.74)</td> <td>7.26 (0.92)</td> <td>-0.94 (0.77)</td> <td>-0.67 (-0.89, -0.44)</td> <td><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 50 mg vs. プラセボ</td> <td>-1.03 (-1.25, -0.81)</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <div style="text-align: center;"> <p>12 週投与時までの HbA1c 値 (JDS 値) 変化量の推移</p> <p>最小二乗平均値 ± 標準誤差、プラセボとの比較 ; * $p < 0.01$</p> </div>	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	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 50 mg vs. プラセボ	-1.03 (-1.25, -0.81)	<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	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 50 mg vs. プラセボ	-1.03 (-1.25, -0.81)	<0.001																															

V. 治療に関する項目

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

二重盲検期の臨床症状の副作用発現率は、プラセボ群で 5.0% (4/80 例)、本剤 50mg 群で 5.3% (4/75 例) で、臨床検査値の副作用発現率はプラセボ群で 1.3% (1/80 例)、本剤 50mg 群で 1.3% (1/75 例) であった。低血糖症の副作用は本剤 50mg 群で 4.0% (3/75 例) 認められた。

V. 治療に関する項目

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)

(2) 全期間（非盲検期を含む）
 本剤投与開始から 40/52 週投与時までに発現した臨床症状の副作用発現率は 9.2%（14/153 例）であった。本剤投与開始から 40/52 週投与時までに発現した臨床検査値の副作用発現率は 1.3%（2/153 例）であった。また、本剤投与開始から 40/52 週投与時における低血糖症の副作用発現率は 6.5%（10/153 例）であった。また、本試験において 52 週までに本剤で体重の変化はわずかであった。

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

社内資料（国内第Ⅲ相 速効型インスリン分泌促進薬併用投与試験）

Tajima N, et al. Diabetol Int. 2016; 7: 155-166.

V. 治療に関する項目

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—¹⁴⁾

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
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"> ・ 20 歳以上 ・ HbA1c 値 (JDS 値) : 7.5%以上、10%未満 ・ 空腹時血糖値 : 126mg/dL 以上、220 mg/dL 以下 ・ 空腹時血清 C-ペプチド値 : 0.6ng/mL 以上 ・ 同一用法・用量 (1 日投与量 8 単位以上 40 単位以下) のインスリン使用 : 12 週間以上 ・ 経口糖尿病薬の未服薬期間 : 12 週間以上
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 50 mg 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) $\geq 7.0\%$ 、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 値変化量を指標として、本剤 50mg1 日 1 回併用時の有効性をプラセボと比較する。 ②本剤 50mg1 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

V. 治療に関する項目

結果	<p>本剤は HbA1c 値 (JDS 値) を初回測定時点の投与 4 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。</p> <p>その後、本剤 50mg あるいは 100mg (増量時) の継続投与において、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。</p> <p><u>主要評価</u></p> <p>16 週投与時において本剤 50 mg 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、$p < 0.001$)。</p> <p style="text-align: center;">16 週投与時の HbA1c 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><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 50mg vs. プラセボ</td> <td>-0.85 (-1.02, -0.69)</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">16 週投与時までの HbA1c 値 (JDS 値) 変化量の推移</p> <p>The graph plots the change in HbA1c values (%) from baseline on the y-axis (ranging from -0.9 to 0.5) against time in weeks on the x-axis (0, 4, 8, 12, 16). Two data series are shown: Placebo (circles) and 50mg treatment (squares). Error bars represent standard error. Asterisks (*) indicate statistical significance ($p < 0.001$).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>0 週</th> <th>4 週</th> <th>8 週</th> <th>12 週</th> <th>16 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>N=137</td> <td>N=137</td> <td>N=132</td> <td>N=129</td> <td>N=128</td> </tr> <tr> <td>シタグリブチン</td> <td>N=129</td> <td>N=129</td> <td>N=126</td> <td>N=126</td> <td>N=125</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	投与群	0 週	4 週	8 週	12 週	16 週	プラセボ	N=137	N=137	N=132	N=129	N=128	シタグリブチン	N=129	N=129	N=126	N=126	N=125
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																																																	
投与群	0 週	4 週	8 週	12 週	16 週																																														
プラセボ	N=137	N=137	N=132	N=129	N=128																																														
シタグリブチン	N=129	N=129	N=126	N=126	N=125																																														

V. 治療に関する項目

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 50 mg 群は有意に低下した（各々 $p < 0.001$ 、 $p = 0.007$ ）。

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。

V. 治療に関する項目

<p>副作用</p> <p>(1) 二重盲検期</p> <p>二重盲検期の臨床症状の副作用発現率は、プラセボ群で 11.7% (16/137 例)、本剤 50 mg 群で 16.3% (21/129 例) で、臨床検査値の副作用発現率はプラセボ群で 0.7% (1/137 例)、本剤 50 mg 群で 2.3% (3/129 例) であった。低血糖症の副作用はプラセボ群で 6.6% (9/137 例)、本剤 50mg 群で 11.6% (15/129 例) 認められた。</p>		
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)
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)
<p>(2) 全期間 (非盲検期を含む)</p> <p>本剤投与開始から 36/52 週投与時まで発現した臨床症状の副作用発現率は 27.5% (71/258 例) であった。本剤投与開始から 36/52 週投与時まで発現した臨床検査値の副作用発現率は 2.7% (7/258 例) であった。また、本剤投与開始から 36/52 週投与時における低血糖症の副作用発現率は 17.4% (45/258 例) であった。また、52 週までに本剤で体重の変化はわずかであった。</p>		
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)	
† 本剤投与 36 週間のデータ		
臨床検査値の副作用		
	P/S [†] +S/S	
例数	258	
	n (%)	
副作用	7 (2.7)	
† 本剤投与 36 週間のデータ		

社内資料 (国内第Ⅲ相インスリン製剤併用投与試験)
Kadowaki T, et al. Diabetol Int. 2013; 4: 160-172.

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験¹⁵⁾

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																																												
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%未満 ・空腹時血糖値 : 270 mg/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) \geq 7%、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週間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	本剤はHbA1c値 (JDS値) を初回測定時点の投与4週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善した。 本剤52週投与時において、HbA1c値、食後2時間血糖値およ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="3">ベースラインからの変化量</th> </tr> <tr> <th>平均 (標準偏差)</th> <th></th> <th>平均 (標準偏差)</th> <th>95% 信頼区間</th> <th>p値</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"><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"><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"><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			平均 (標準偏差)		平均 (標準偏差)	95% 信頼区間	p値	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)
	n	実測値		ベースラインからの変化量																																									
		平均 (標準偏差)		平均 (標準偏差)	95% 信頼区間	p値																																							
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)																																										
		対応のあるt検定により投与前後の比較を行った。																																											

V. 治療に関する項目

		<p style="text-align: center;">52週投与時までのHbA1c値（JDS値）変化量の推移</p> <p style="text-align: center;">■ シタグリプチン</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<0.001</p>																				
結果	安全性	<p>本剤投与開始から52週投与時までに発現した臨床症状の副作用発現率は10.2%（18/177例）であった。なお、期間別発現率は、本剤投与開始から28週投与時までは7.9%（14/177例）、28～52週投与時では2.8%（5/177例）であり、長期投与による臨床症状の副作用発現率の増加はみられなかった。本剤投与開始から52週投与時までに発現した臨床検査値の副作用発現率は2.3%（4/176例）であった。なお、期間別発現率は、本剤投与開始から28週投与時までは1.1%（2/176例）、28～52週投与時では1.1%（2/176例）であり、長期投与による臨床検査値の副作用発現率の増加はみられなかった。また、本剤投与開始から52週投与時における低血糖症の副作用発現率は0.6%（1/177例）であったが、程度は軽度であり、临床上問題となるものではなかった。</p> <p style="text-align: center;">臨床症状の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="text-align: center;">本剤 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td style="text-align: center;">177</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td style="text-align: center;">18 (10.2)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td style="text-align: center;">1 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>副作用による中止</td> <td style="text-align: center;">1 (0.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">臨床検査値の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="text-align: center;">本剤 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td style="text-align: center;">176</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td style="text-align: center;">4 (2.3)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>副作用による中止</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</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	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	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	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)																					

社内資料（国内第Ⅲ相長期投与試験）
 Odawara M, et al. Diabetol Int. 2011; 2: 94-105.

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験（外国人データ）¹⁶⁾

試験名	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（P028試験）
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
対象	慢性腎機能障害を合併している2型糖尿病患者
主な登録基準	下記の条件を満たす慢性腎機能障害を合併している2型糖尿病患者 <ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・HbA1c値：6.5%以上、10%以下（インスリン単独療法をうけていない場合） ・HbA1c値：7.5%以上、10%以下、空腹時血糖値>130mg/dL（インスリン単独療法をうけている場合）
試験方法	(1) 第A相（12週間） 二重盲検下において本剤又はプラセボを1日1回12週間投与する。中等度の腎機能障害患者（クレアチンクリアランス30～<50mL/min）には本剤50mg/日又はプラセボを投与する。重度の腎機能障害患者（クレアチンクリアランス<30mL/min）及び末期腎機能障害患者（透析治療中）には本剤25mg/日又はプラセボを投与する。規定の目標血糖値に達しなかった患者は、スルホニル尿素薬又はインスリンによるレスキュー薬を投与することとした。 (2) 第B相（42週間） 第A相にて本剤投与群に割り付けられた患者は本剤を引き続き投与する。第B相における本剤の投与量は第A相と同様とする。第A相にてプラセボ投与群に割り付けられた患者はグリピジドを投与する。グリピジドの用量は5mg/日を1日1回とし最大20mg/日まで増量できることとし、また担当医師の判断により2.5mg/日を投与することも可能とした。規定の目標血糖値に達しなかった患者は、スルホニル尿素薬又はインスリンによるレスキュー薬を投与することとした。
目的	主要目的 慢性腎機能障害を合併している2型糖尿病患者において本剤12週間投与の安全性および忍容性を評価する。 副次目的 慢性腎機能障害を合併している2型糖尿病患者において本剤54週間投与の安全性および忍容性を評価する。
評価項目	血糖・脂質（HbA1c値、空腹時血糖値 等） 安全性

V. 治療に関する項目

<p>結果</p>	<p>(1) 第 A 相 本剤群ではベースライン（投与開始時）に比べて HbA1c 値、空腹時血糖値ともに有意な低下が認められたが、プラセボ群では認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">12 週投与時における変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">投与群</th> <th style="width: 35%;">HbA1c (%) (95%信頼区間)</th> <th style="width: 35%;">空腹時血糖値 (mg/dL) (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤</td> <td style="text-align: center;">-0.59 (-0.76, -0.42)</td> <td style="text-align: center;">-25.5 (-38.2, -12.8)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td style="text-align: center;">-0.18 (-0.44, 0.08)</td> <td style="text-align: center;">-3.0 (-15.7, 9.6)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">プラセボとの差</td> </tr> <tr> <td>本剤 vs プラセボ</td> <td style="text-align: center;">-0.41 (-0.71, -0.11)</td> <td style="text-align: center;">-22.5 (-40.1, -4.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>レスキュー薬投与後のデータは除く 共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて群間比較等を行った。</p> <p>(2) 第 B 相 第 B 相では有効性の仮説の設定をしなかったため、検定及び p 値の算出は行わなかった。</p> <p style="text-align: center;">54 週投与時における変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">投与群</th> <th style="width: 35%;">HbA1c (%) (95%信頼区間)</th> <th style="width: 35%;">空腹時血糖値 (mg/dL) (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤</td> <td style="text-align: center;">-0.66 (-0.91, -0.41)</td> <td style="text-align: center;">-17.3 (-32.3, -2.2)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ/グリピジド</td> <td style="text-align: center;">-0.96 (-1.59, -0.34)</td> <td style="text-align: center;">-23.6 (-46.7, -0.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>レスキュー薬投与後のデータは除く</p>	投与群	HbA1c (%) (95%信頼区間)	空腹時血糖値 (mg/dL) (95%信頼区間)	本剤	-0.59 (-0.76, -0.42)	-25.5 (-38.2, -12.8)	プラセボ	-0.18 (-0.44, 0.08)	-3.0 (-15.7, 9.6)	プラセボとの差			本剤 vs プラセボ	-0.41 (-0.71, -0.11)	-22.5 (-40.1, -4.9)	投与群	HbA1c (%) (95%信頼区間)	空腹時血糖値 (mg/dL) (95%信頼区間)	本剤	-0.66 (-0.91, -0.41)	-17.3 (-32.3, -2.2)	プラセボ/グリピジド	-0.96 (-1.59, -0.34)	-23.6 (-46.7, -0.7)
投与群	HbA1c (%) (95%信頼区間)	空腹時血糖値 (mg/dL) (95%信頼区間)																							
本剤	-0.59 (-0.76, -0.42)	-25.5 (-38.2, -12.8)																							
プラセボ	-0.18 (-0.44, 0.08)	-3.0 (-15.7, 9.6)																							
プラセボとの差																									
本剤 vs プラセボ	-0.41 (-0.71, -0.11)	-22.5 (-40.1, -4.9)																							
投与群	HbA1c (%) (95%信頼区間)	空腹時血糖値 (mg/dL) (95%信頼区間)																							
本剤	-0.66 (-0.91, -0.41)	-17.3 (-32.3, -2.2)																							
プラセボ/グリピジド	-0.96 (-1.59, -0.34)	-23.6 (-46.7, -0.7)																							
<p>安全性</p>	<p>副作用</p> <p>(1) 第 A 相 シタグリプチンの忍容性は全般的に良好であった。シタグリプチン群では、臨床症状の副作用発現率がプラセボ群よりやや高かったが、特定の有害事象が高頻度に発現したためではなく、低い頻度で発現した異なる種類の有害事象のためと考えられた。低血糖症の発現率は低く、プラセボ群とシタグリプチン群の間に有意差は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">臨床症状の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;"></th> <th style="width: 30%;">本剤</th> <th style="width: 30%;">プラセボ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>例数</td> <td style="text-align: center;">65</td> <td style="text-align: center;">26</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">n (%)</td> <td style="text-align: center;">n (%)</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td style="text-align: center;">8 (12.3)</td> <td style="text-align: center;">1 (3.8)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td style="text-align: center;">1 (1.5)</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>副作用による中止</td> <td style="text-align: center;">1 (1.5)</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>レスキュー薬投与後のデータは除く</p>		本剤	プラセボ	例数	65	26		n (%)	n (%)	副作用	8 (12.3)	1 (3.8)	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)						
	本剤	プラセボ																							
例数	65	26																							
	n (%)	n (%)																							
副作用	8 (12.3)	1 (3.8)																							
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)																							

V. 治療に関する項目

臨床検査値の副作用		
	本剤	プラセボ
例数	65	26
	n (%)	n (%)
副作用	1 (1.5)	0 (0.0)
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)

レスキュー薬投与後のデータは除く

(2) 全期間 (第 B 相を含む)

臨床症状の副作用		
	本剤	プラセボ/グリピジド
例数	65	26
	n (%)	n (%)
副作用	8 (12.3)	5 (19.2)
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)

臨床検査値の副作用		
	本剤	プラセボ
例数	65	26
	n (%)	n (%)
副作用	2 (3.1)	0 (0.0)
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)

Chan JC, et al. Diabetes Obes Metab. 2008; 10: 545-555.

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 回であるが、腎機能障害のある患者に投与する際は、電子添文の<用法及び用量に関連する注意>の記載を目安に用量調節すること。

V. 治療に関する項目

(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¹⁷⁾

特定使用成績調査：

腎機能障害を有する患者に対する調査¹⁸⁾（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 全般改善度、HbA1c 及び空腹時血糖値の推移 ほか
主な試験結果	安全性 安全性解析対象症例 126 例中、副作用は 9 例 10 件に発現した。副作用発現症例率は 7.14% (9/126 例)。副作用のうち、2 例以上で認められた事象は、腎不全及び血中クレアチニン増加であった。なお、低血糖は認められなかった。認められた副作用のうち 6 例が腎障害関連事象であった。
	有効性 有効性評価対象症例 109 例において「改善」67.89% (74/109 例)、「維持」23.85% (26/109 例)であった。「改善」+「維持」の有効率は 91.74% (100/109 例)であった。 HbA1c は本剤投与開始 1 ヶ月後より有意に低下し、その効果は 12 ヶ月後も持続した。投与開始前と最終観察時点となる評価時の両方の値がある症例 99 例における HbA1c の変化量は $-0.67 \pm 1.04\%$ と統計学的に有意な低下が認められた（対応のある t 検定： $p < 0.0001$ ）。 空腹時血糖は本剤投与 3 ヶ月後より有意に低下し、その効果は 12 ヶ月後も持続した。投与開始前と評価時の両方の値がある症例 29 例における空腹時血糖の変化量は $-23.4 \pm 36.5 \text{ mg/dL}$ であった（対応のある t 検定： $p = 0.0018$ ）。

池田恵子、他. 新薬と臨床. 2016; 65: 1427-1451.

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 カ月間）
主な評価方法	安全性 副作用 有効性 全般改善度、HbA1c 及び空腹時血糖値の推移 ほか

V. 治療に関する項目

主な試験結果	<p>安全性</p> <p>安全性解析対象症例 3265 例中、副作用は 207 例 270 件に発現した。副作用発現症例率は 6.34% (207/3265 例)。0.1%以上に認められた副作用は、発現症例率が高い順に、コントロール不良の糖尿病が 0.55% (18/3265 例)、低血糖が 0.52% (17/3265 例)、便秘が 0.46% (15/3265 例)、糖尿病及びグリコヘモグロビン増加が各 0.37% (12/3265 例)、体重増加が 0.28% (9/3265 例)、浮動性めまい、高血圧、倦怠感及び血圧上昇が各 0.18% (6/3265 例)、脳梗塞、腹部膨満、肝機能異常、腎機能障害及びそう痒症が各 0.15% (5/3265 例)、胃食道逆流性疾患、悪心、血中クレアチニン増加及び尿中蛋白陽性が各 0.12% (4/3265 例) であった。</p>
	<p>有効性</p> <p>有効性評価対象症例 2929 例において「改善」41.69% (1221/2929 例)、「維持」48.92% (1433/2929 例) であった。「改善」+「維持」での有効率は 90.61% (2654/2929 例) であった。</p> <p>HbA1c は本剤投与開始 1 ヶ月後より有意に低下し、その効果は 36 ヶ月後も持続した。投与開始前と最終観察時点となる評価時の両方の値がある 2191 例における HbA1c 変化量は $-0.69 \pm 1.35\%$ と統計学的に有意な低下が認められた (いずれも対応のある t 検定: $p < 0.0001$)。</p> <p>空腹時血糖は本剤投与 1 ヶ月後より有意に低下し、その効果は 36 ヶ月後も持続した。投与開始前と最終観察時点となる評価時の両方の値がある症例 506 例における空腹時血糖変化量は $-18.49 \pm 48.85 \text{ mg/dL}$ と統計学的に有意な低下が認められた (対応のある t 検定: $p < 0.0001$)。</p>

α-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 α-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	α-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 カ月間)
主な評価方法	安全性 副作用 有効性 全般改善度、HbA1c 及び空腹時血糖値の推移 ほか
主な試験結果	<p>安全性</p> <p>安全性集計対象症例 1127 例中、副作用は 39 例 50 件に発現した。副作用発現症例率は 3.46% (39/1127 例)。副作用のうち、2 例以上で認められた事象は、低血糖が 0.44% (5/1127 例)、便秘が 0.35% (4/1127 例)、浮動性めまい、倦怠感及び血中クレアチニン増加が各 0.27% (3/1127 例)、肝障害、そう痒症、腎機能障害及び血中ブドウ糖増加が各 0.18% (2/1127 例) であった。</p>

V. 治療に関する項目

	<p>有効性 有効性評価対象症例 1066 例において「改善」70.54% (752/1066 例)、「維持」24.86% (265/1066 例)であった。「改善」+「維持」の有効率は 95.40% (1017/1066 例)であった。</p> <p>HbA1c は本剤投与開始 1 ヶ月後より有意に低下し、その効果は 12 ヶ月後も持続した。投与開始前と最終観察時点となる評価時の両方の値がある症例 901 例における HbA1c 変化量は$-0.84 \pm 1.25\%$と統計学的に有意な低下が認められた (対応のある t 検定: $p < 0.0001$)。</p> <p>空腹時血糖は本剤投与開始 1 ヶ月後より有意に低下し、その効果は 12 ヶ月後も持続した。投与開始前と最終観察時点となる評価時の両方の値がある症例 263 例における空腹時血糖の変化量は$-26.7 \pm 48.0 \text{ mg/dL}$と統計学的に有意な低下が認められた (対応のある t 検定: $p < 0.0001$)。</p>
--	---

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 カ月間)
主な評価方法	安全性 副作用 有効性 全般改善度、HbA1c 及び空腹時血糖値の推移 ほか
主な試験結果	<p>安全性 安全性集計対象症例 1428 例中、副作用は 78 例 88 件に発現した。副作用発現症例率は 5.46% (78/1428 例)。副作用のうち 2 例以上で認められた事象は、低血糖が 1.47% (21/1428 例)、肝機能異常、血中クレアチニン増加及び血中ブドウ糖増加が各 0.35% (5/1428 例)、便秘及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 0.28% (4/1428 例)、無自覚性低血糖、下痢、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び体重増加が各 0.21% (3/1428 例)、コントロール不良の糖尿病、悪心及びグリコヘモグロビン増加が各 0.14% (2/1428 例)であった。</p>
	<p>有効性 有効性評価対象症例 1298 例において「改善」58.32% (757/1298 例)、「維持」34.90% (453/1298 例)であった。「改善」+「維持」での有効率は 93.22% (1210/1298 例)であった。</p> <p>HbA1c は本剤投与開始 1 ヶ月後より有意に低下し、その効果は 12 ヶ月後も持続した。投与開始前と最終観察時点となる評価時の両方の値がある症例 1169 例における HbA1c 変化量は、$-0.69 \pm 1.21\%$と統計学的に有意な低下が認められた (対応のある t 検定: $p < 0.0001$)。</p> <p>空腹時血糖は本剤投与開始 1 ヶ月後より有意に低下し、その効果は 12 ヶ月後も持続した。投与開始前と最終観察時点となる評価時の両方の値がある症例 163 例における空腹時血糖の変化量は$-15.5 \pm 53.9 \text{ mg/dL}$と統計学的に有意な低下が認められた (対応のある t 検定: $p = 0.0003$)。</p>

V. 治療に関する項目

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 全般改善度、HbA1c 及び空腹時血糖値の推移 ほか
主な試験結果	安全性 安全性集計対象症例 145 例中、副作用は 9 例 14 件に発現した。副作用発現症例率は 6.21% (9/145 例)。副作用のうち 2 例以上で認められた事象は、低血糖 1.38% (2/145 例) であった。
	有効性 有効性評価対象症例 132 例において「改善」39.39% (52/132 例)、「維持」53.03% (70/132 例) であった。「改善」+「維持」での有効率は 92.42% (122/132 例) であった。 HbA1c は本剤投与開始 1 ヶ月後より有意に低下し、その効果は 12 ヶ月後も持続した。投与開始前と最終観察時点となる評価時の両方の値がある症例 75 例における HbA1c の変化量は、 $-0.46 \pm 0.75\%$ と統計学的に有意な低下が認められた（対応のある t 検定： $p < 0.0001$ ）。 空腹時血糖の検査結果が得られた症例は 6 例であり、空腹時血糖の変化量はいずれの検査ポイントにおいても有意な低下は認められなかった。

速効型インスリン分泌促進剤または 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 カ月間）
主な評価方法	安全性 副作用 有効性 全般改善度、HbA1c 及び空腹時血糖値の推移 ほか
主な試験結果	安全性 安全性集計対象症例 1299 例中、副作用は 42 例 52 件に発現した。副作用発現症例率は 3.23% (42/1299 例)。副作用のうち 2 例以上で認められた事象は、低血糖が 0.38% (5/1299 例)、グリコヘモグロビン増加 0.31% (4/1299 例)、高血圧、低比重リポ蛋白増加が各 0.23% (3/1299 例)、膝癌、コントロール不良の糖尿病、脂質異常症、便秘、下痢、血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性が各 0.15% (2/1299 例) であった。

V. 治療に関する項目

	<p>有効性 有効性評価対象症例 1245 例において「改善」58.80% (732/1245 例)、「維持」35.10%(437/1245 例)であった。「改善」+「維持」での有効率は 93.90%(1169/1245 例)であった。</p> <p>HbA1c は本剤投与開始 1 ヶ月後より有意に低下し、その効果は 12 ヶ月後も持続した。投与開始前と最終観察時点となる評価時の両方の値がある症例 1066 例における HbA1c 変化量は$-0.64 \pm 1.23\%$と統計学的に有意な低下が認められた (対応のある t 検定: $p < 0.0001$)。</p> <p>空腹時血糖は本剤投与開始 1 ヶ月後より有意に低下し、その効果は 12 ヶ月後も持続した。投与開始前と最終観察時点となる評価時の両方の値がある症例 296 例における空腹時血糖の変化量は$-19.9 \pm 43.0 \text{ mg/dL}$と統計学的に有意な低下が認められた (対応のある t 検定: $p < 0.0001$)。</p>
--	--

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¹⁹⁾ (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)
用法・用量	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)
観察期間	本剤群：50 mg 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：1.25 mg 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 有害事象、副作用 有効性 主要評価項目：MAGE のベースラインからの変化量 副次評価項目：24 時間血糖値標準偏差のベースラインからの変化量、 24 時間平均血糖値のベースラインからの変化量 ほか
主な試験結果	安全性 有害事象は、シタグリプチン群の 14/26 例 (53.8%) 及びグリベンクラミド群の 12/26 例 (46.2%) に認められた。個々の有害事象のうち、いずれかの投与群において 4 例以上で発現した事象は、紅斑 [シタグリプチン群：10/26 例 (38.5%)、グリベンクラミド群：6/26 例 (23.1%)] のみであり、この紅斑はいずれも CGM 装置を固定するテープ跡局所の発赤であった。 副作用は低血糖のみで、シタグリプチン群の 2/26 例 (7.7%) 及びグリベンクラミド群の 3/26 例 (11.5%) に認められた。

V. 治療に関する項目

	<p>有効性</p> <p>主要評価項目である MAGE 値のベースラインから治療期 13 日目の変化量のシタグリプチン群とグリベンクラミド群における最小二乗平均の差 (95%信頼区間) は、-8.8 mg/dL (-23.8, 6.2) であった (p=0.245)。</p> <p>副次評価項目である 24 時間血糖値標準偏差のベースラインから治療期 13 日目の変化量のシタグリプチン群とグリベンクラミド群における最小二乗平均の差 (95%信頼区間) は、-5.9 mg/dL (-11.3, -0.6) であった (p=0.029)。また、24 時間平均血糖値のベースラインから治療期 13 日目の変化量のシタグリプチン群とグリベンクラミド群における最小二乗平均の差 (95%信頼区間) は、15.7 mg/dL (2.5, 28.8) であった (p=0.020)。</p>
--	--

Suzuki R, et al. Diabetes Obes Metab. 2018; 20: 2274-2281.

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

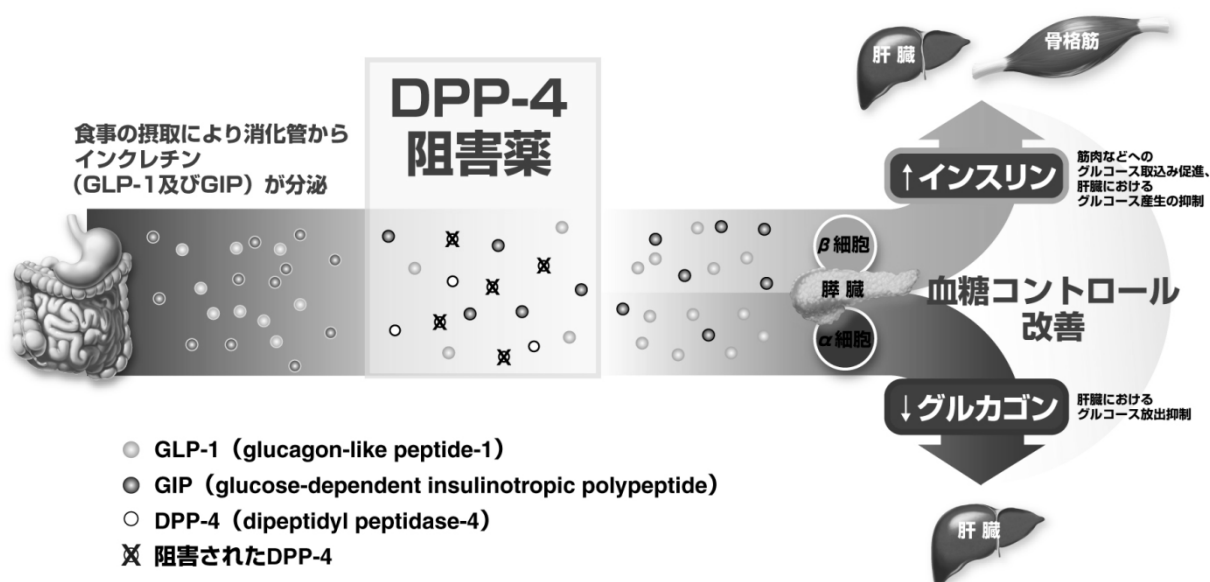
DPP-4 阻害剤

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^{20)~23)}

インクレチンである glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 及び glucose-dependent insulintropic 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_{50}) は 17.9 ± 7.4 nM であり、解離定数 (K_i) は 8.9 nM 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 によるものと示唆された。一方、DPP-8 に対する IC_{50} は 48000 nM、QPP、DPP-9、PEP 及び APP に対するシタグリプチンの IC_{50} は >100000 nM 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。²³⁾

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_{50} , 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_{50} ; 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)

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 耐糖能及び糖代謝改善作用

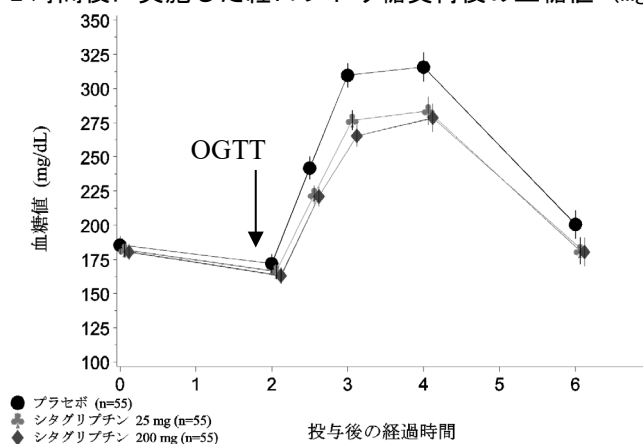
① 臨床薬理試験（外国人データ）

非日本人 2 型糖尿病患者（58 例）を対象に、本剤 25 mg、200 mg また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 濃度および活性型 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 ($p=0.020$)。²²⁾

日本人 2 型糖尿病患者については、「V. 治療に関する項目」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 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)



(幾何平均値±標準誤差)

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)

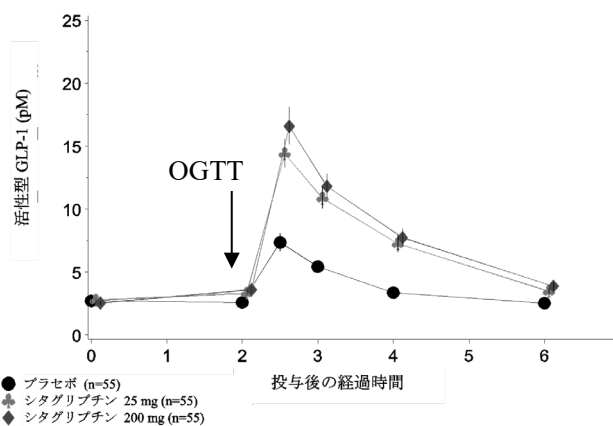
投与群	n	幾何平均値	被験者間の標準偏差	最小二乗幾何平均値†
プラセボ	55	363.5	148.5	368.1
本剤 25mg	55	283.2	135.5	286.6
本剤 200mg	55	270.0	178.6	272.5
投与群間の比較				
		GMR ‡ (95%信頼区間)		p 値
本剤 25mg vs. プラセボ		0.78 (0.71, 0.85)		<0.001
本剤 200mg vs. プラセボ		0.74 (0.68, 0.81)		<0.001
本剤 200mg vs. 本剤 25 mg		0.95 (0.87, 1.04)		0.260

†: 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

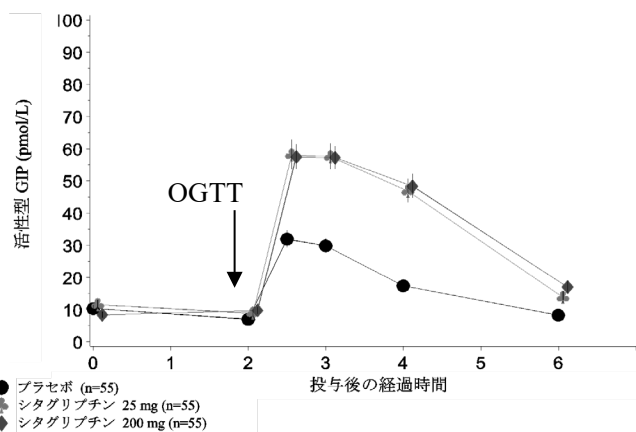
VI. 薬効薬理に関する項目

(b) 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活性型 GLP-1 濃度



(幾何平均値±標準誤差)

(c) 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活性型 GIP 濃度



(幾何平均値±標準誤差)

VI. 薬効薬理に関する項目

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_{0-120min} およびグルカゴン AUC_{0-120min}

投与群	最小二乗幾何平均値	
	インスリン AUC _{0-120min} (μ IU \cdot hr/mL)	グルカゴン AUC _{0-120min} (pg \cdot 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 25 mg vs. プラセボ	1.22 (1.12, 1.33)**	0.93 (0.87, 0.99)*
本剤 200 mg vs. プラセボ	1.21 (1.11, 1.32)**	0.86 (0.81, 0.92)**
本剤 200 mg vs. 本剤 25 mg	0.99 (0.91, 1.08)	0.93 (0.87, 0.99)*

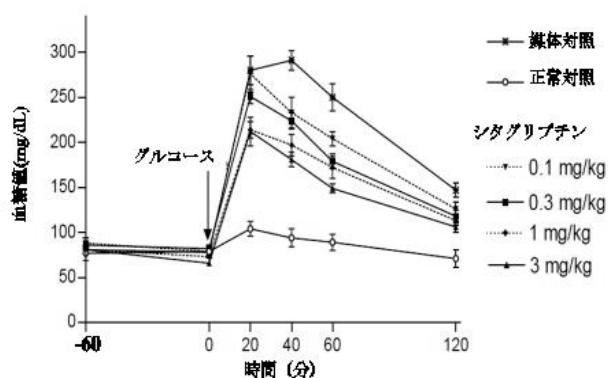
n=54-55、** p \leq 0.001、* p $<$ 0.05、‡: 最小二乗幾何平均値に基づく幾何平均比

② 正常マウスにおけるシタグリブチン単回投与による効果

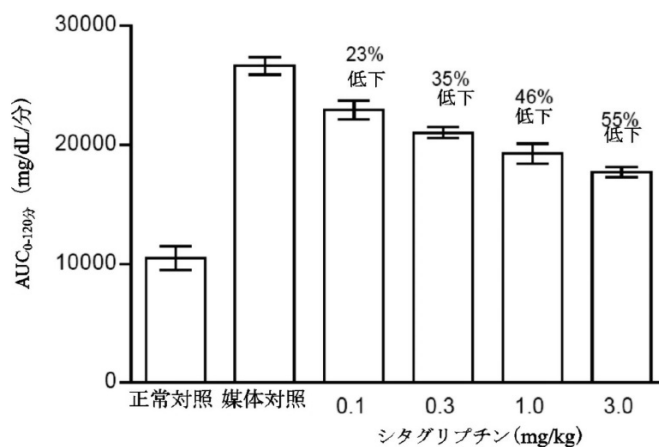
正常マウスの経口ブドウ糖負荷モデル (OGTT モデル) を用いて、グルコースを負荷した後の血糖値変動に対するシタグリブチンの効果を検討した。シタグリブチンは、用量に応じてグルコース負荷による血糖値上昇を抑制し、1mg/kg 及び 3mg/kg で、それぞれ 46% 及び 55% 抑制した。²¹⁾

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

(a) 正常マウスの耐糖能に対するシタグリブチンの効果



(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

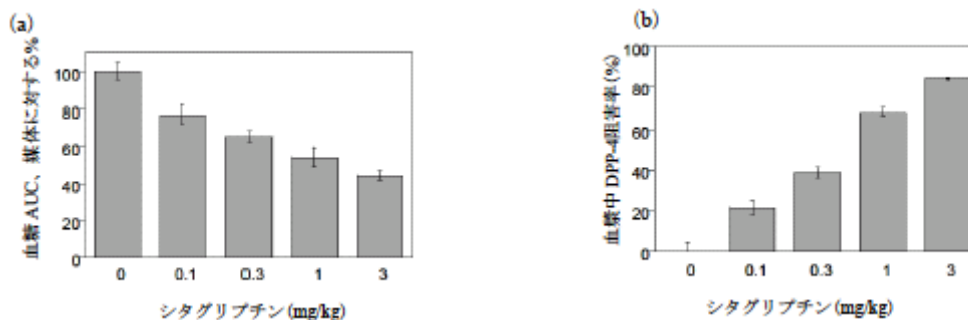
実験方法：一晩絶食させた正常マウス（系統：C57BL/6N）に、媒体（0.25%メチルセルロース溶液）又はシタグリプチンを経口投与した。投与後1時間（t=0）に血糖値を測定し、その後グルコース（5 g/kg ; 10 mL/kg）を経口負荷した。また、媒体投与後、グルコース負荷の代わりに同量の水を負荷した群を正常対照群とした。グルコース負荷後、経時的に血糖値を測定し、各投与群における血糖値の AUC を算出するとともに、正常対照群の血糖値の AUC を基準に、媒体対照群の血糖値の AUC に対する各投与群の抑制率 (%) を算出した。

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、経口ブドウ糖負荷による血糖値上昇に対するシタグリプチンの用量に応じた抑制作用と、血漿中 DPP-4 の阻害活性及び GLP-1 の血中濃度変化との相関について検討した。シタグリプチンは、用量に応じて血漿中 DPP-4 活性を阻害し、血漿中活性型 GLP-1 濃度を上昇させた。また、シタグリプチンの血漿中濃度は投与量に比例した。血糖値上昇抑制の最大効果が認められる 3 mg/kg では、血漿中 DPP-4 活性は約 80% 阻害され、血漿中活性型 GLP-1 濃度は約 3 倍上昇した。²¹⁾

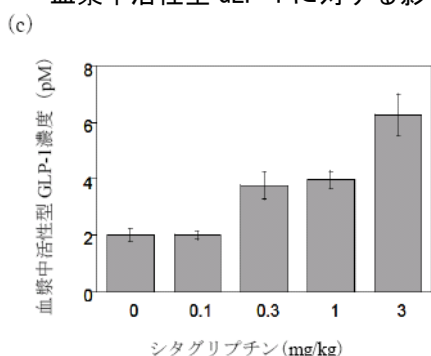
経口ブドウ糖負荷を行った正常マウスにおけるシタグリプチンの薬力学的評価

(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



VI. 薬効薬理に関する項目

(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 3 mg/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)

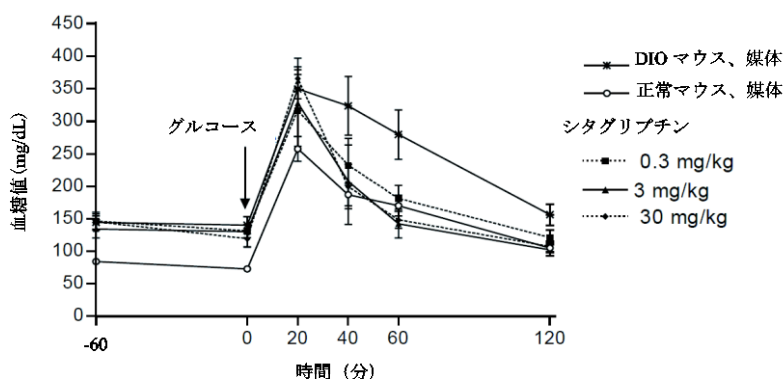
血糖 AUC (a) は、投与後 0~120 分まで測定した。その他の測定 (DPP-4 阻害、活性型 GLP-1、血漿中シタグリプチン濃度) については、グルコース投与後 20 分に採取したサンプルで実施した。

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 ; 10 mL/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。

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

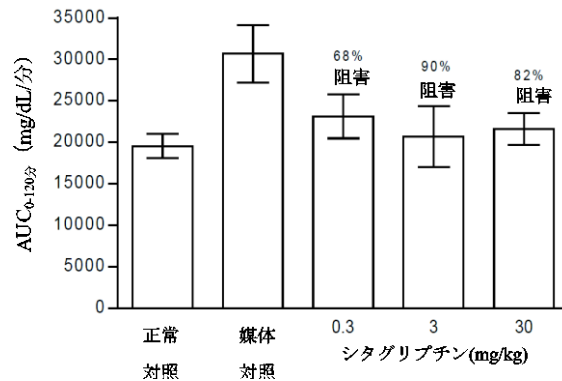
高脂肪食により肥満、高血糖及び高インスリン血症を呈し、耐糖能異常を示す食餌負荷肥満マウス (Diet-Induced Obesity mouse ; DIO マウス) を用いて、経口ブドウ糖負荷後の血糖値上昇に対するシタグリプチンの作用を検討した。媒体を投与した正常マウスと比較し、媒体を投与した DIO マウスでは、グルコース負荷後に顕著な血糖値上昇が認められた。シタグリプチン投与群では、いずれの投与量でもグルコース負荷による血糖値の上昇が顕著に抑制され、シタグリプチンの最大効果は 3 mg/kg の投与量で得られた。²¹⁾

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
(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



VI. 薬効薬理に関する項目

(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)

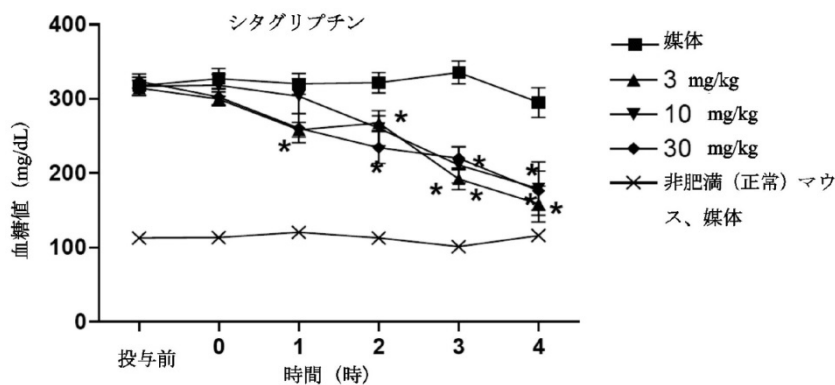
カラム上の数値は、媒体対照と比較した場合の血糖 AUC の阻害率 (%) を示す。

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 (2 g/kg ; 10 mL/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プ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、シタグリプチンの血糖低下作用を検討した。シタグリプチンは、3、10 及び 30 mg/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。また、投与後 4 時間の血糖低下作用は 3 mg/kg で最大となり、投与前値の 76% の低下を示した。²³⁾

db/db マウスの血糖値に対するシタグリプ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。

VI. 薬効薬理に関する項目

実験方法：db/db マウスに、媒体（0.5%メチルセルロース溶液）又はシタグリプ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プチン投与群間で 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プチンの作用

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、シタグリプチン投与によって、膵 β 細胞数および膵臓のインスリン含有量が増加した。²⁴⁾

(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 25 mg、200 mg 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 $AUC_{0-240 \text{ min}}$ の有意な低下が認められた ($p < 0.001$)。²²⁾（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. (2). 2). ①臨床薬理試験」参照）

また、日本人健康成人男性に、本剤 5～400 mg 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 50 mg 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 100 mg 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。³⁾

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。⁴⁾

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 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

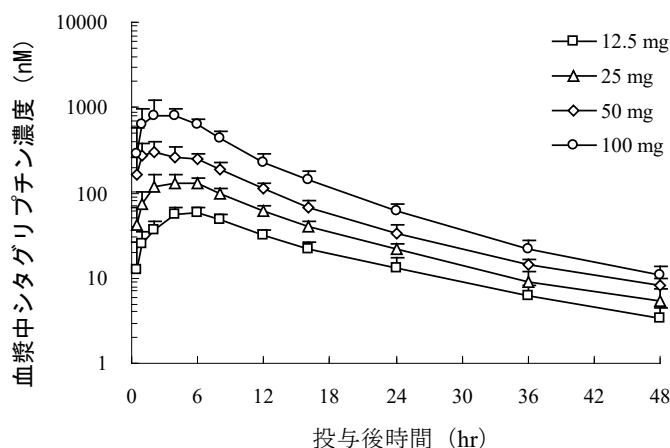
(1) 治療上有効な血中濃度（外国人データ）

経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）実施後のおおむね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 倍以上の上昇とおおむね関連していることが示唆された。²²⁾

(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 12.5～100 mg 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（ C_{max} ）に達し、半減期（ $t_{1/2}$ ）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（ $AUC_{0-\infty}$ ）は用量にほぼ比例して増加した。³⁾



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	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (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

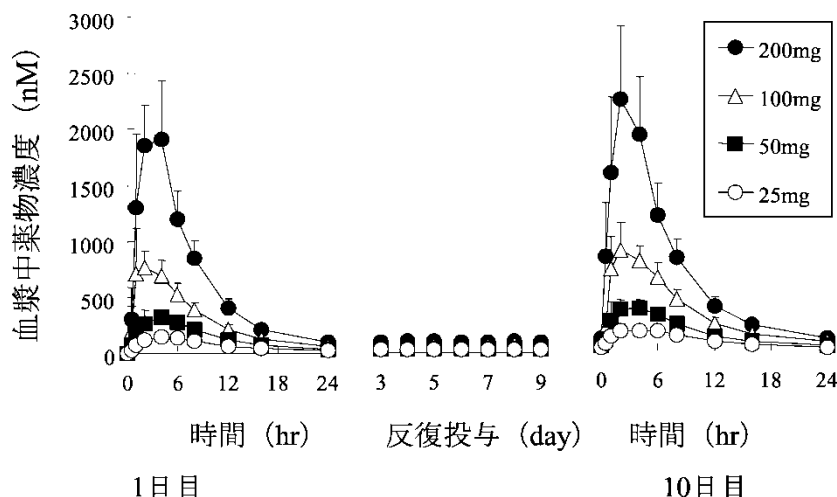
n=6、平均±標準偏差

T_{max} ：中央値（最小値、最大値）

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与

健康成人男性に、シタグリプチン 25～200mg 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 回投与および 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た。各用量 1 日 1 回投与での $AUC_{0-24\text{hr}}$ の累積係数（投与 10 日目／投与 1 日目）は 1.03～1.19、1 日 2 回投与における $AUC_{0-12\text{hr}}$ の累積係数（投与 10 日目／単回投与）は 1.57 であった。反復経口投与時における血漿中薬物濃度は単回投与データより予測される範囲内であり、蓄積性はほとんど認められなかった。⁴⁾



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)	50mg 1 日 2 回 (n=8)
$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{M} \cdot \text{hr}$)	2.12	3.92	7.87	15.90	4.44
C_{max} (nM)	196	401	888	2259	643
C_{τ} (nM)	28.79	43.18	71.70	104.46	169.75
T_{max} (hr)	3.00	4.00	2.00	2.00	1.50
$t_{1/2}$ (hr)	10.88	12.42	11.99	10.82	12.56
$fe_{0-\tau}$	0.742	0.770	0.721	0.709	0.809
CLr (mL/min)	354.7	394.9	372.5	361.9	369.5
$AUC_{0-\tau}^{SS}/AUC_{0-\tau}^{SD}$	1.19	1.14	1.10	1.03	1.57
$AUC_{0-\tau}^{SS}/AUC_{0-\infty}^{SD}$	0.98	1.01	1.02	0.97	1.04
$C_{\text{max}}^{SS}/C_{\text{max}}^{SD}$	1.20	1.13	1.00	1.04	1.66
$C_{\tau}^{SS}/C_{\tau}^{SD}$	1.07	1.10	1.19	1.09	1.42
蓄積 $t_{1/2}$ (hr)	8.23	7.67	6.23	7.22	7.87

$AUC_{0-\tau}$ 、 C_{max} 、 C_{τ} 、CLr 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、CLr : 腎クリアランス

$AUC_{0-\tau}$ = 1 日 1 回投与の場合 : $AUC_{0-24\text{hr}}$ 、1 日 2 回投与の場合 : $AUC_{0-12\text{hr}}$

$fe_{0-\tau}$ = 1 日 1 回投与の場合 : $fe_{0-24\text{hr}}$ 、1 日 2 回投与の場合 : $fe_{0-12\text{hr}}$

C_{τ} = 1 日 1 回投与の場合 : $C_{24\text{hr}}$ 、1 日 2 回投与の場合 : $C_{12\text{hr}}$

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。

VII. 薬物動態に関する項目

(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、シタグリブチン 50mg を食後に単回経口投与した場合、空腹時に比べて C_{max} は 37% 増加したが、 $AUC_{0-\infty}$ 及び T_{max} に差はなかった。²⁵⁾

健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
空腹時	4.08±0.52	366±93	2.5 (1.5, 6.0)	12.2±1.7
食後	3.99±0.64	500±154	2.0 (0.5, 6.0)	12.3±1.8

n=12、平均±標準偏差、 T_{max} ：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ブチン 50mg 1日1回（朝食直前）およびボグリボース 0.3mg 1日3回（毎食直前）を3日間併用反復経口投与した場合、ボグリボースはシタグリブチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。一方、2型糖尿病患者にシタグリブチン 100mg 1日1回（朝食直前）及びボグリボース 0.2mg 1日3回（毎食直前）を3日間併用反復経口投与した場合、シタグリブチンの AUC_{0-24hr} 及び C_{max} はシタグリブチン単独投与と比べて低下した（それぞれ 17%及び 34%）が、シタグリブチンの用量調節は必要ないと考えられた。²⁶⁾

② ジゴキシンの併用（外国人データ）

健康成人にシタグリブチン 100mg とジゴキシシン 0.25mg を10日間併用投与した場合、ジゴキシシンの AUC_{0-24hr} 及び C_{max} はわずかに上昇した（それぞれ 11%及び 18%）。²⁷⁾

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」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ブチン 100mg とシクロスポリン 600mg を併用投与した場合、シタグリブチンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ 29%及び 68%上昇した。 $AUC_{0-\infty}$ の GMR（シタグリブチン+シクロスポリン A/シタグリブチン）の 90%信頼区間は臨床的許容範囲（0.50, 2.00）内であったことから、シタグリブチン併用投与による C_{max} の軽度の増加は臨床的には意味がないと考えられた。また、シクロスポリン Aにより、シタグリブチンの腎クリアランスは低下しなかった。²⁸⁾

④ メトホルミンとの併用（外国人データ）

2型糖尿病患者にシタグリブチン 50mg 1日2回とメトホルミン 1,000mg 1日2回を併用投与した場合、シタグリブチン及びメトホルミンは互いの薬物動態に影響を及ぼさなかった。²⁹⁾ このデータから、シタグリブチンは有機カチオントランスポーターを阻害しないと考えられた。

VII. 薬物動態に関する項目

⑤ その他の薬剤との併用（外国人データ）

ロシグリタゾン³⁰⁾、グリベンクラミド³¹⁾、シンバスタチン³²⁾、ワルファリン³³⁾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）³⁴⁾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。

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。³⁵⁾

（参考：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。³⁶⁾

(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。³⁾

(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。³⁷⁾

(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。³⁵⁾

(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。³⁵⁾

VII. 薬物動態に関する項目

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。³⁸⁾

吸収部位 (外国人データ)

¹¹¹I 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_{0-∞}は胃内放出後による AUC_{0-∞}の約 96% であり、結腸放出後のシタグリプチン AUC_{0-∞}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。³⁹⁾

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

(参考: ラット)

ラットに ¹⁴C-シタグリプチン 5 mg/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) 及び膵臓 (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。⁴⁰⁾

「VII. 薬物動態に関する項目 5. (5) その他の組織への移行性」参照

(2) 血液—胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

(参考: ラット)

妊娠 6~20 日まで 250 及び 1000mg/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。⁴¹⁾

(参考: ウサギ)

妊娠 7~20 日まで 125 mg/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。⁴¹⁾

(3) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

(参考：ラット)

シタグリプチン (250 又は 1000 mg/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 μ M であり、1000mg/kg/day 投与では、それぞれ 33.5 及び 136 μ M 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。⁴²⁾

(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

(参考：ラット)

ラットに ¹⁴C-シタグリプチンを 5 mg/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、膵臓、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 μ g 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 μ g 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、副腎及び膵臓で高い値を示し、脳、脂肪及び眼で低い値を示した。⁴⁰⁾

VII. 薬物動態に関する項目

ラットに ^{14}C -シタグリプチンを 5 mg/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 ($\mu\text{g eq.}/\text{g}$ 組織) ^a				
	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
骨髓	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
膵臓	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
小腸内容物/洗液	29.70±8.20	21.00±4.40	12.70±5.00	1.58±0.38	0.05±0.01
脾臓	1.03±0.32	1.23±0.20	0.98±0.19	0.38±0.02	0.06±0.00
胃	23.00±17.10	5.45±3.68	1.47±0.17	0.30±0.07	0.03±0.01
胃内容物/洗液	4.57±3.28	2.29±2.78	0.04±0.02	0.06±0.07	0.00±0.00
精巣	0.09±0.05	0.20±0.04	0.45±0.04	0.35±0.04	0.05±0.01
胸腺	0.45±0.25	0.85±0.23	0.93±0.09	0.35±0.04	0.04±0.01
甲状腺	1.04±0.44	1.19±0.17	0.85±0.20	0.18±0.15	0.01±0.02
膀胱	1.26±0.75	1.72±0.68	2.42±1.20	0.96±0.43	0.03±0.02

a: 数値は平均±標準偏差 (各時点で n=3)

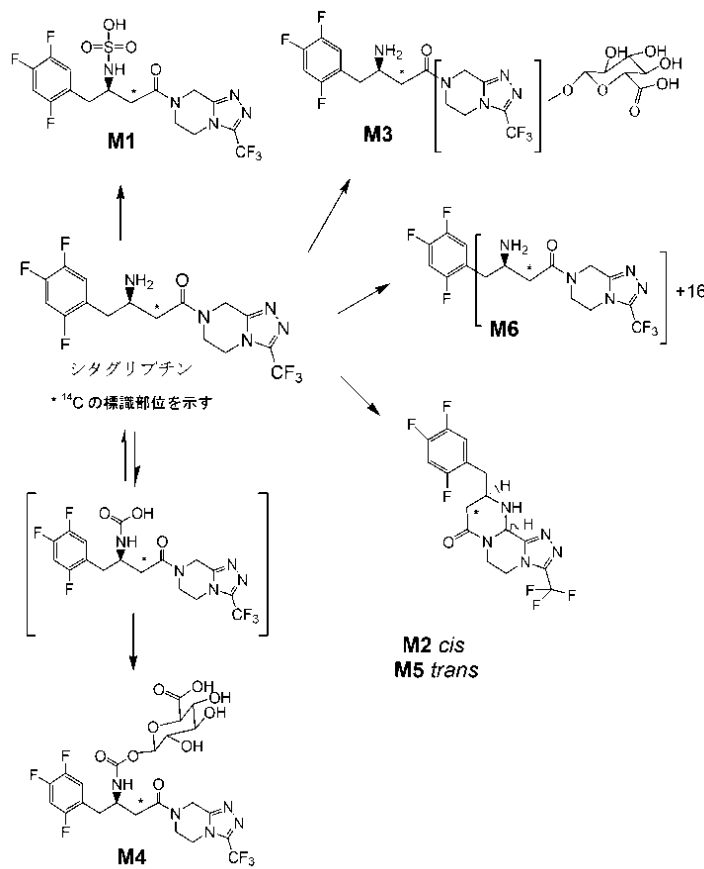
(6) 血漿蛋白結合率 (海外データ)

^3H -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 μM 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。⁴³⁾

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}C -シタグリプチン 83.04mg (193.16 μCi) 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。⁴⁴⁾



ヒトにおける ^{14}C -シタグリプ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

シタグリプチンの消失において代謝の関与は少ない。 ^{14}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、 ^{14}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。

VII. 薬物動態に関する項目

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 IC₅₀ は、100µM 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唆された。⁴⁵⁾

(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 IC₅₀ = 18nM に対し、それぞれ約 5µM、>20µM 及び >20µM)。なお、M3、M4 および 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く、臨床的に意味のある影響を及ぼすことはないと考えられる。⁴⁶⁾ (「VII. 薬物動態に関する項目 6. (1) 代謝部位及び代謝経路 (外国人データ)」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。³⁾

(参考：外国人データ)

健康成人 (外国人) に ¹⁴C-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。⁴⁴⁾

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。⁴⁷⁾ 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。²⁸⁾ (「VII. 薬物動態に関する項目 1. (4) . 2) . ③シクロスポリンとの併用 (外国人データ) 参照)

一方、*in vitro* 試験で、シタグリプチンは 500µM までの濃度では、P-糖タンパク質を介するジゴキシンの輸送を阻害しなかったが、hOAT3 を介するシメチジンの取込みには弱い阻害作用を示した (IC₅₀ : 160µM)。⁴⁸⁾

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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。⁴⁹⁾

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 $AUC_{0-\infty}$ 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。⁴⁹⁾ 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。

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)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{M} \cdot \text{hr}$) 平均の比 [§]	$4.40 \pm 0.832^\dagger$	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_{max} (nM) 平均の比 [§]	391 ± 123	527 ± 79.1 1.35	560 ± 137 1.43	684 ± 183 1.75	556 ± 113 1.42
$t_{1/2}$ (hr)	13.1 ± 2.23	16.1 ± 0.487	19.1 ± 2.08	22.5 ± 2.71	28.4 ± 8.18
腎クリアラン ス (mL/分) 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/分/1.73 m²)] : 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。⁵⁰⁾ 重度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 9 超) での臨床経験はない。

VII. 薬物動態に関する項目

(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、BMI30～40kg/m²）8 例に一晩絶食後にシタグリブチン 50 mg を単回経口投与した。高齢者では成人と比べて AUC_{0-∞}および C_{max} がそれぞれ 31%、23%高く、腎クリアランス（CLr）は 31%低下していた。未変化体の尿中排泄率（fe_{0-∞}）がわずかに低かった。女性の C_{max} は男性に比べて約 46%高かったが、AUC_{0-∞}と他のパラメータは同程度であった。肥満成人男性では非肥満成人男性に比べて AUC_{0-∞} が約 23%低く、未変化体の fe_{0-∞}もわずかに低かったが、他のパラメータは同程度であった。以上の比較において認められた薬物動態の差異は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。⁵¹⁾

健康成人男女、高齢男女及び肥満成人男性にシタグリブチン 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 ^S (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-∞} (μM・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-∞}	0.743	0.725	0.808	0.808	0.775	0.766	0.734	0.808	0.689
CLr (mL/min)	256	266	363	390	305	322	261	376	427

AUC_{0-∞}、C_{max}、CLr は最小二乗幾何平均値、t_{1/2} は調和平均値、fe_{0-∞} 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)

* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

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、 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 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食後血糖に対して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。
- 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。
- 8.5 平成 25 年 3 月総務省の勧告「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」を受けて、当局が意識障害等の副作用報告がある医薬品の全ての添付文書を点検した結果、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、低血糖の発現は自動車運転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。
- 8.6 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)

* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

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「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項を参照すること。

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「重大な副作用」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、「用法及び用量に関連する注意」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。なお、「重要な基本的注意」の項にも注意喚起を記載しているため、参照すること。

(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 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)」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)

妊婦を対象にした臨床試験を実施していないことから、妊婦への投与に関する安全性は確立していない。また、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 倍の曝露量に相当する）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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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、安全性及び有効性は確立していない旨を記載した。

(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、「用法及び用量に関連する注意」に記載されている用法・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_{0-∞}、C_{max} がそれぞれ 31%、23% 高く、腎クリアランスは 31% 低下した。

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、500μM 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（IC₅₀：160μM）。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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、意識消失を来す事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。「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に処置方法等が記載されているので、参照すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 及び C_{max} 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。

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

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、意識消失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、本剤を投与するには低血糖の発現に注意する必要がある。

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の処置を行うが、 α -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、 α -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。低血糖に関しては、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「相互作用」および「臨床成績」の項にも注意喚起等を記載しているため、参照すること。

11.1.4 肝機能障害、黄疸

市販後において、重篤な肝機能障害（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、「重要な基本的注意」の項にも記載しているため、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、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項にも注意喚起を記載しているため、参照すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、自発報告あるい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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

（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	（%）
血液およびリンパ系障害	2	(0.1)	一般・全身障害および投与部位の状態	16	(0.9)
貧血	1	(0.1)	無力症	1	(0.1)
鉄欠乏性貧血	1	(0.1)	胸部不快感	1	(0.1)
心臓障害	11	(0.6)	胸痛	1	(0.1)
第一度房室ブロック	1	(0.1)	冷感	1	(0.1)
右脚ブロック	1	(0.1)	空腹	9	(0.5)
心筋梗塞	1	(0.1)	倦怠感	2	(0.1)
動悸	2	(0.1)	浮腫	2	(0.1)
洞房ブロック	1	(0.1)	末梢性浮腫	1	(0.1)
上室性期外収縮	3	(0.2)	肝胆道系障害	5	(0.3)
心室性期外収縮	2	(0.1)	胆石症	1	(0.1)
左室肥大	1	(0.1)	肝機能異常	3	(0.2)
耳および迷路障害	4	(0.2)	脂肪肝	1	(0.1)
メニエール病	1	(0.1)	感染症および寄生虫症	8	(0.5)
耳鳴	1	(0.1)	慢性副鼻腔炎	1	(0.1)
回転性めまい	2	(0.1)	耳感染	1	(0.1)
眼障害	3	(0.2)	鼻咽頭炎	3	(0.2)
糖尿病網膜症	2	(0.1)	歯周炎	2	(0.1)
黄斑症	1	(0.1)	口腔ヘルペス	1	(0.1)
霧視	1	(0.1)	臨床検査	12	(0.7)
胃腸障害	60	(3.5)	臨床検査	12	(0.7)
腹部不快感	4	(0.2)	低血糖症	1	(0.1)
腹部膨満	9	(0.5)	低血糖症	73	(4.2)
腹痛	5	(0.3)	食欲亢進	1	(0.1)
上腹部痛	2	(0.1)	食欲減退	1	(0.1)
下腹部痛	1	(0.1)	高脂血症	1	(0.1)
便秘	19	(1.1)	代謝および栄養障害	75	(4.3)
下痢	3	(0.2)	低血糖症	73	(4.2)
消化不良	1	(0.1)	食欲亢進	1	(0.1)
鼓腸	4	(0.2)	食欲減退	1	(0.1)
胃ポリープ	3	(0.2)	高脂血症	1	(0.1)
胃潰瘍	1	(0.1)	筋骨格系および結合組織障害	2	(0.1)
胃炎	4	(0.2)	関節痛	1	(0.1)
萎縮性胃炎	2	(0.1)	外骨腫	1	(0.1)
びらん性胃炎	2	(0.1)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(0.1)
胃食道逆流性疾患	3	(0.2)	乳癌	1	(0.1)
悪心	3	(0.2)	神経腫	1	(0.1)
直腸ポリープ	1	(0.1)			
口内炎	3	(0.2)			
嘔吐	1	(0.1)			

（「2型糖尿病」承認時集計）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(続き)

副作用の種類	例数	(%)	副作用の種類	例数	(%)
神経系障害	16	(0.9)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(0.2)
脳梗塞	1	(0.1)	喘息	1	(0.1)
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.1)	咳嗽	1	(0.1)
注意力障害	1	(0.1)	鼻出血	1	(0.1)
浮動性めまい	4	(0.2)	皮膚および皮下組織障害	17	(1.0)
体位性めまい	1	(0.1)	冷汗	2	(0.1)
頭痛	1	(0.1)	アトピー性皮膚炎	1	(0.1)
感覚鈍麻	4	(0.2)	湿疹	2	(0.1)
意識消失	1	(0.1)	紅斑	1	(0.1)
末梢性ニューロパチー	1	(0.1)	多汗症	5	(0.3)
傾眠	1	(0.1)	そう痒症	1	(0.1)
振戦	1	(0.1)	発疹	4	(0.2)
頸動脈閉塞	1	(0.1)	蕁麻疹	1	(0.1)
精神障害	1	(0.1)	血管障害	2	(0.1)
抑うつ気分	1	(0.1)	潮紅	1	(0.1)
腎および尿路障害	1	(0.1)	高血圧	1	(0.1)
頻尿	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変動発現頻度一覧

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	(%)
血液一般検査			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	5/1,732	(0.3)
ヘモグロビン減少	2/1,732	(0.1)	ホスホキナーゼ増加		
ヘマトクリット減少	2/1,732	(0.1)	血中コレステロール増加	2/1,732	(0.1)
白血球数増加	4/1,732	(0.2)	血中尿酸増加	7/1,732	(0.4)
好中球百分率増加	1/1,732	(0.1)	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)
血小板数減少	1/1,730	(0.1)	低比重リポ蛋白増加	4/1,732	(0.2)
血小板数増加	1/1,730	(0.1)	血中トリグリセリド増加	3/1,732	(0.2)
血液生化学検査			遊離脂肪酸増加	1/1,281	(0.1)
総蛋白減少	1/1,732	(0.1)	血中ブドウ糖減少	4/1,732	(0.2)
血中ビリルビン増加	2/1,732	(0.1)	血中アルカリホスファターゼ増加	1/1,732	(0.1)
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)			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20/1,732	(1.2)	尿検査		
γ-グルタミル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)
			ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	1/68	(1.5)

(「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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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と考えられる。

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、更には穿孔を起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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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唆される。

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⁵²⁾

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)	100 mg/kg (経口、単回)	影響なし

2) 呼吸・循環器系に対する作用⁵³⁾

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 イー (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 ₅₀) : 147 µM ランプ電位誘導 (IC ₅₀) : 117 µM

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

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
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)	50 mg/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 間隔のわずかな短縮。 2、10mg/kg : 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 30 mg/kg に漸増 (10 分間かけて 静脈内投与)	1、3、10 mg/kg : 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。 30 mg/kg : 血圧及び心拍数の低下、並びに心電図の PR 間隔のわずかな延長。 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)	10 mg/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、問題となる影響なし。

3) 腎機能に対する作用⁵⁴⁾

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、10 mg/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。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

4) 消化器系に対する作用⁵⁵⁾

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)	10 mg/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)	10 mg/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⁵⁶⁾

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)	10 mg/kg (静脈内、単回)	問題となる変化なし。

(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

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 μ 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、ホルボールミスチレートアセテート (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 IC₅₀ 値は、DPP-4 に対する Ki 値より 1000 倍以上 (Ki 値 8.9 nM に対し IC₅₀ は 50 μ 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唆された。²³⁾

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵⁷⁾

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⁵⁸⁾

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 以上</u> ：腎盂の拡張 (雄) <u>750mg/kg 以上</u> ：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	<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、血清生化学的変化、尿検査の変化 (雌雄)、肝臓重量の増加 (雌雄)、肝細胞肥大および限局的炎症細胞浸潤 (雄) <u>1000mg/kg 以上</u> ：脱毛 (雄)、甲状腺重量の増加 (雌)、肝細胞肥大および限局的炎症細胞浸潤 (雌)、上下切歯のエナメル芽細胞および象牙芽細胞の変性 (雌雄) <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、壊死および炎症細胞浸潤 (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

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

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
				<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)、上顎切歯の欠損または破折 (左右いずれかまたは両方) (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)、上顎切歯の欠損または破折 (左右いずれかまたは両方) (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、出血および初期の繊維化 (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、側臥位および振戦 (雌雄)、液状便および嘔吐 (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、流涎およ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)、斜頸および努力性呼吸 (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	<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、運動失調または振戦 (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)

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（処置濃度 6000 μ 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）または 5.0mM（S-9 非存在下）]、*in vivo* マウス小核試験（用量 2000mg/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。⁵⁹⁾

(4) がん原性試験（雌雄、100 例/各投与量）

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、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。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、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。⁶⁰⁾

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 12. その他の注意」参照）

(5) 生殖発生毒性試験⁶¹⁾

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 1000mg/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 1000mg/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）

1000mg/kg/日投与群において胎児肋骨の形態異常がわずかに増加した。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 125 mg/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 1000mg/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 1000mg/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、F1 動物については、1000mg/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。F1 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

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。⁶²⁾

2) 皮膚刺激性試験⁶³⁾

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 25 mg/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)

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に明らかな増加は認められなかった。⁶⁴⁾

2) 肝ミクロソーム酵素活性誘導 (雌雄、8例/各投与量)

マウスに 500 mg/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 CYP 1A、2B、3A 及び 4A を誘導しなかった。⁶⁵⁾

3) 溶血性試験

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。⁶⁶⁾

4) 光毒性試験

シタグリプチンは 268 nm で単一の吸収ピークを示し、太陽光線域 (290~700 nm) 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。⁶⁷⁾

5) 膵臓に対する影響 (雄、25例/各投与量)⁶⁸⁾

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：ジャヌビア®錠 12.5mg 処方箋医薬品^{注)}

製剤：ジャヌビア®錠 25mg 処方箋医薬品^{注)}

製剤：ジャヌビア®錠 50mg 処方箋医薬品^{注)}

製剤：ジャヌビア®錠 100mg 処方箋医薬品^{注)}

注)：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

該当しない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：グラクティブ錠 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、オマリグリプチン、トレラグリプチンコハク酸塩

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ジャヌビア®錠 12.5mg	2013年9月2日	22500AMX01783000	2013年11月29日	2013年11月29日
ジャヌビア®錠 25mg	2009年10月16日	22100AMX02258000	2009年12月11日	2009年12月11日
ジャヌビア®錠 50mg	2009年10月16日	22100AMX02257000	2009年12月11日	2009年12月11日
ジャヌビア®錠 100mg	2009年10月16日	22100AMX02259000	2009年12月11日	2009年12月11日

X. 管理的事項に関する項目

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 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
- (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
- (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 α -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。

X. 管理的事項に関する項目

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
ジャヌビア [®] 錠 12.5mg	3969010F4033	3969010F4033	122775801	622277501
ジャヌビア [®] 錠 25mg	3969010F1034	3969010F1034	119509501	621950901
ジャヌビア [®] 錠 50mg	3969010F2030	3969010F2030	119510101	621951001
ジャヌビア [®] 錠 100mg	3969010F3037	3969010F3037	119511801	621951101

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：原薬
- 2) 社内資料：製剤
- 3) Herman GA, et al. Br J Clin Pharmacol. 2011; 71: 429-436. (PMID : 21284702)
- 4) 片山泰之、他. 新薬と臨床. 2011; 60: 1139-1152.
- 5) Nonaka K, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2008; 79: 291-298. (PMID : 17933414)
- 6) Nonaka K, et al. Horm Metab Res. 2009; 41: 232-237. (PMID : 19253204)
- 7) Iwamoto Y, et al. Endocr J. 2010; 57: 383-394. (PMID : 20332588)
- 8) Iwamoto Y, et al. Diabetes Obes Metab. 2010; 12: 613-622. (PMID : 20590736)
- 9) Tajima N, et al. Diabetol Int. 2011; 2: 32-44.
- 10) Kashiwagi A, et al. J Diabetes Investig. 2011; 2: 381-390. (PMID : 24843518)
- 11) Kadowaki T, et al. J Diabetes Investig. 2013; 4: 174-181. (PMID : 24843649)
- 12) Tajima N, et al. J Diabetes Investig. 2013; 4: 595-604. (PMID : 24843714)
- 13) Tajima N, et al. Diabetol Int. 2016; 7: 155-166. (PMID : 30603259)
- 14) Kadowaki T, et al. Diabetol Int. 2013; 4: 160-172.
- 15) Odawara M, et al. Diabetol Int. 2011; 2: 94-105.
- 16) Chan JC, et al. Diabetes Obes Metab. 2008; 10: 545-555. (PMID : 18518892)
- 17) 社内資料：製造販売後調査等
- 18) 池田恵子、他. 新薬と臨床. 2016; 65: 1427-1451.
- 19) Suzuki R, et al. Diabetes Obes Metab. 2018; 20: 2274-2281. (PMID : 29770541)
- 20) Drucker DJ. Diabetes Care. 2003; 26: 2929-2940. (PMID : 14514604)
- 21) Kim D, et al. J Med Chem. 2005; 48: 141-151. (PMID : 15634008)
- 22) Herman GA, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 4612-4619. (PMID : 16912128)
- 23) 社内資料：シタグリブチンの*in vitro*及び*in vivo*薬理試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.2.2）
- 24) Mu J, et al. Eur J Pharmacol. 2009; 623: 148-154. (PMID : 19765579)
- 25) 社内資料：国内臨床薬理試験（2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2）
- 26) 社内資料：ボグリボース併用PK試験（2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2）
- 27) 社内資料：ジゴキシン併用PK試験（2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2）
- 28) Krishna R, et al. J Clin Pharmacol. 2007; 47: 165-174. (PMID : 17244767)
- 29) Herman GA, et al. Curr Med Res Opin. 2006; 22: 1939-1947. (PMID : 17022853)
- 30) Mistry GC, et al. J Clin Pharmacol. 2007; 47: 159-164. (PMID : 17244766)
- 31) Mistry GC, et al. Br J Clin Pharmacol. 2008; 66: 36-42. (PMID : 18503607)
- 32) Bergman AJ, et al. J Clin Pharmacol. 2009; 49: 483-488. (PMID : 19204138)
- 33) Wright DH, et al. J Clin Pharmacol. 2009; 49: 1157-1167. (PMID : 19783710)
- 34) Migoya E, et al. J Clin Pharmacol. 2011; 51: 1319-1325. (PMID : 21209231)
- 35) 社内資料：母集団薬物動態解析（2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2）
- 36) 社内資料：ラット薬物動態試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.4.3）
- 37) 社内資料：分布容積（2009年10月16日承認、CTD 2.7.1.2）
- 38) Bergman A, et al. Biopharma Drug Dispos. 2007; 28: 315-322. (PMID : 17575559)
- 39) 社内資料：吸収（2009年10月16日承認、CTD 2.7.1.2）
- 40) 社内資料：ラットでの分布（2009年10月16日承認、CTD 2.6.4.4）
- 41) 社内資料：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）
- 42) 社内資料：ラット乳汁中への移行性（2009年10月16日承認、CTD 2.6.5.21）
- 43) 社内資料：タンパク結合率（2009年10月16日承認、CTD 2.6.4.4）
- 44) Vincent SH, et al. Drug Metab Dispos. 2007; 35: 533-538. (PMID : 17220239)

X I. 文献

- 45) 社内資料：CYP分子種への影響（2009年10月16日承認、CTD 2.6.5.15-17）
- 46) 社内資料：代謝物の活性（2009年10月16日承認、CTD 2.6.4.5）
- 47) Chu XY, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 321: 673-683. (PMID : 17314201)
- 48) 社内資料：シタグリプチンによるジゴキシンおよ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）
- 49) Bergman AJ, et al. *Diabetes Care.* 2007; 30: 1862-1864. (PMID : 17468348)
- 50) Migoya EM, et al. *Can J Clin Pharmacol.* 2009; 16: e165-170. (PMID : 19221403)
- 51) 社内資料：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）
- 52) 社内資料：中枢神経系に対する作用（2009年10月16日承認、CTD 2.6.2.4）
- 53) 社内資料：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）
- 54) 社内資料：腎機能に対する作用（2009年10月16日承認、CTD 2.6.2.4）
- 55) 社内資料：消化器系に対する作用（2009年10月16日承認、CTD 2.6.2.4）
- 56) 社内資料：血液凝固系に対する作用（2009年10月16日承認、CTD 2.6.2.4）
- 57) 社内資料：単回投与毒性試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.2）
- 58) 社内資料：反復投与毒性試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.3）
- 59) 社内資料：遺伝毒性試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.4）
- 60) 社内資料：がん原性試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.5）
- 61) 社内資料：生殖発生毒性試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.6）
- 62) 社内資料：眼刺激性試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.8）
- 63) 社内資料：皮膚刺激性試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.8）
- 64) 社内資料：局所リンパ節増殖試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.7）
- 65) 社内資料：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）
- 66) 社内資料：溶血性試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.8）
- 67) 社内資料：光毒性試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.8）
- 68) Forest T, et al. *Endocrinology.* 2014; 155: 783-792. (PMID : 24424056)

2. その他の参考文献

X II . 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、100 mg を 1 日 1 回、食事の有無にかかわらず服用可能。 eGFR が 45 mL/min/1.73 m ² 未満の患者では用量調節が推奨される ・ eGFR 30 mL/min/1.73 m ² 以上 45 mL/min/1.73 m ² 未満では 50 mg 1 日 1 回 ・ eGFR 30 mL/min/1.73 m ² 未満(透析中の末期腎不全患者を含む)では 25 mg 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 γ 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 γ による治療が適切な場合、食事・運動療法に PPAR γ アゴニスト剤単剤投与しても十分	100 mg を 1 日 1 回投与する メトホルミン又は PPAR γ 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 ≤ GFR < 60 mL/min への投与量の変更は必要がない。 ・ 30 ≤ GFR < 45 mL/min では 50 mg 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 25 mg を 1 日 1 回、透析の時間帯に関わりなく投与可能。

X II. 参考資料

				<p>な血糖コントロールが得られない場合)</p> <p>3 剤療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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) ・PPARγ 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) <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 4 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。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA 分類）

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
<p>JANUVIA® (sitagliptin) Tablets 米国添付文書 (2024年4月現在)</p>	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> 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 [see Clinical Considerations]. 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 [see Data]. 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. <u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i> Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, preeclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, still birth, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, still birth, and macrosomia related morbidity. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> 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. 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>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> 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</p>

X II. 参考資料

	<p>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><u>Data</u> 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ました。</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 4 月現在)</p>	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>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 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

錠剤が粉碎された状態での薬物動態試験、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。

以上の理由により、本剤の粉碎投与は推奨されない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療関係者向け製品サイト

<https://www.msconnect.jp/products/januvia/>

