

選択的 DPP-4 阻害剤
 ◎糖尿病用剤◎

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

①
ジャヌビア 錠12.5mg
 ②
ジャヌビア 錠25mg
 ③
ジャヌビア 錠50mg
 ④
ジャヌビア 錠100mg

| | 12.5mg | 25mg | 50mg | 100mg |
|------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 22500AMX01783000 | 22100AMX02258000 | 22100AMX02257000 | 22100AMX02259000 |
| 薬価収載 | 2013年11月 | 2009年12月 | | |
| 販売開始 | 2013年11月 | 2009年12月 | | |
| 国際誕生 | 2006年8月 | | | |
| 効能追加 | 2014年5月 | | | |

貯法：室温保存
 使用期間：3年
 使用期限：外箱に表示

JANUVIA® Tablets 12.5mg, 25mg, 50mg, 100mg
 シタグリプチンリン酸塩水和物錠



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤を投与すべきでない。〕
- (3) 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。〕

【効能・効果】

2型糖尿病

【用法・用量】

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

※※【組成・性状】

| 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 | 円形、フィルムコーティング錠 明るい灰色 | 長円形、フィルムコーティング錠 (割線入り) うすい赤黄色 | 長円形、フィルムコーティング錠 (割線入り) ごくうすい赤黄色 | 円形、フィルムコーティング錠 うすい赤黄色 | |
| 有効成分の名称 | シタグリプチンリン酸塩水和物 | | | | |
| 含量：シタグリプチンとして | 12.5mg | 25mg | 50mg | 100mg | |
| 添加物 | 結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三酸化鉄、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、フマル酸ステアリン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三酸化鉄、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、フマル酸ステアリン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三酸化鉄、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、フマル酸ステアリン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三酸化鉄、黒酸化鉄 | |
| 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 | 約104mg | 約105mg | 約209mg | 約416mg | |
| 識別コード | MSD 211 | MSD 221 | MSD 112 | MSD 277 | |

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

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

*クレアチンクリアランスに概ね相当する値

- (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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 中等度腎機能障害又は重度腎機能障害のある患者、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全の患者〔「用法・用量」に関連する使用上の注意〕及び「薬物動態」の項参照〕
- (2) 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすことがある。〔「重要な基本的注意」〕、「相互作用」〕、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕
- (3) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
 - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 3) 激しい筋肉運動
 - 4) 過度のアルコール摂取者
 - 5) 高齢者
- (4) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。〔「重大な副作用」〕の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤、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。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による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬の減量を検討すること。〔「慎重投与」〕、「相互作用」〕、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕
- (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。

- (3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕
- (7) 急性肺炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。〔「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照〕
- (8) インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対する本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。したがって、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断すること。
- (9) 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。
- (10) 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、有効性及び安全性は確認されていない。

3. 相互作用

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

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|--|
| 糖尿病用薬： インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ピグアナイド系薬剤 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 | 糖尿病用薬との併用時には、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。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕 | 糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、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、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。 |
| ジゴキシン | 本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕 | 機序不明 |

| | | |
|--|--|--------------------------------|
| 血糖降下作用を増強する薬剤： β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等 | 左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 | 左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。 |
| 血糖降下作用を減弱する薬剤： 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、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 | 左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。 |

4. 副作用

臨床試験（治験）

国内で実施された臨床試験において、1,734例中195例（11.2%）の副作用が認められた。主なものは低血糖症73例（4.2%）、便秘19例（1.1%）、空腹9例（0.5%）、腹部膨満9例（0.5%）等であった。また、関連の否定できない臨床検査値の異常変動は1,732例中64例（3.7%）に認められ、主なものはALT（GPT）増加20例／1,732例（1.2%）、AST（GOT）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。

（1）重大な副作用

- アナフィラキシー反応（頻度不明）^{注1}：アナフィラキシー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕
- 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明）^{注2}：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕
- 低血糖：経口糖尿病用薬との併用で低血糖*（グリメピリド併用時5.3%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%、ボグリボース併用時0.8%、ナテグリニド又はミチグリニド併用時6.5%）があらわれることがある。また、インスリン製剤併用時に低血糖*（17.4%）が多くみられている。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。したがって、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こと。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖*（1.0%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕
*低血糖症として報告された発現頻度である。
- 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）^{注3}：AST（GOT）、ALT（GPT）等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 急性腎不全（頻度不明）^{注4}：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 急性肺炎（頻度不明）^{注5}：急性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。海外の自発報告においては、出血性肺炎又は壊死性肺炎も報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 間質性肺炎（頻度不明）^{注6}：間質性肺炎があらわれることがあるので、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。



- 8) 腸閉塞 (頻度不明)^{注)}: 腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」の項参照〕
- 9) 横紋筋融解症 (頻度不明)^{注)}: 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 血小板減少 (頻度不明)^{注)}: 血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※11) 類天疱瘡 (頻度不明)^{注)}: 類天疱瘡があらわれることがあるので、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。

注) 自発報告あるいは海外において認められている。

(2) その他の副作用

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

| 種類/頻度 | 0.1～2%未満 | 頻度不明 ^{注)} |
|--------------|--|--------------------------|
| 神経系障害 | 浮動性めまい、感覚鈍麻 | 頭痛 |
| 眼障害 | 糖尿病網膜症の悪化 | |
| 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、蕁麻疹、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 (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、 γ -GTP 増加、血中ビリルビン増加、血中LDH増加、CK (CPK) 増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖減少、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性 | |

注) 自発報告あるいは海外において認められている。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験 (ラット) において、1,000mg/kg/日 (臨床での最大投与量

100mg/日の約100倍の曝露量に相当する) 経口投与により、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率の軽度増加が認められたとの報告がある。〕

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

7. 小児等への投与

小児等に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

雌雄ラットに本剤50、150及び500mg/kg/日を2年間経口投与したが原性試験では、500mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝臓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原性試験では、本剤500mg/kg/日 (臨床での最大投与量100mg/日の約68倍の曝露量に相当する) までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人に、シタグリプチン12.5～100mgを空腹時単回経口投与した場合、シタグリプチンは速やかに吸収され、投与後2～5時間に最高血漿中濃度 (Cmax) に達し、半減期 (t_{1/2}) は9.6～12.3時間であった (図1及び表1)。シタグリプチンの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-∞}) は用量にほぼ比例して増加した。

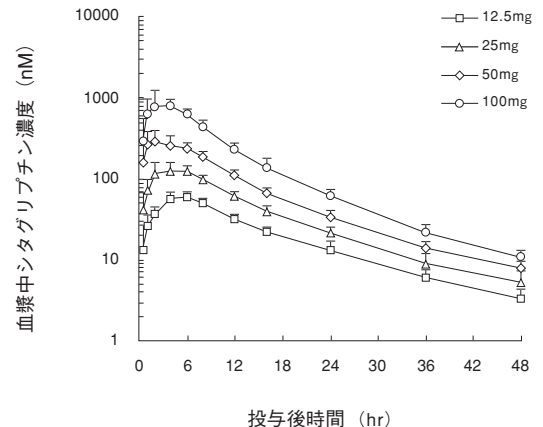


図1 健康成人における空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度の推移 (平均+標準偏差, n=6)

表1 健康成人における空腹時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

| | AUC _{0-∞} (μM·hr) | Cmax (nM) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) |
|--------|----------------------------|-----------|----------------|-----------------------|
| 12.5mg | 0.96 ± 0.15 | 60 ± 7 | 4.0 (4.0, 6.0) | 12.3 ± 0.8 |
| 25mg | 1.99 ± 0.35 | 145 ± 33 | 5.0 (2.0, 6.0) | 11.6 ± 1.8 |
| 50mg | 3.73 ± 0.63 | 319 ± 83 | 2.0 (1.0, 6.0) | 11.4 ± 2.4 |
| 100mg | 8.43 ± 1.64 | 944 ± 307 | 2.0 (0.5, 6.0) | 9.6 ± 0.9 |

n=6、平均±標準偏差

Tmax: 中央値 (最小値、最大値)

(2) 反復投与²⁾

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

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

(3) 食事の影響

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

表2 健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

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

n=12、平均±標準偏差

Tmax: 中央値 (最小値、最大値)

2. 吸収 (外国人データ)

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

3. 分布

(1) 血漿タンパク結合

シタグリブチンの *in vitro* 血漿タンパク結合率は 38%であった。

4. 代謝

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

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

5. 排泄

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

(2) 健康成人（外国人）に ¹⁴C-シタグリブチンを経口投与後、1週間以内に投与放射能の約 13%が糞中に、87%が尿中に排泄された。⁴⁾

シタグリブチンの消失は主に腎排泄によるもので、能動的な尿細管分泌が関与する。

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

6. 腎機能障害患者 (外国人データ)

シタグリブチン 50mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。中等度、重度腎機能障害患者、血液透析が必要な末期腎不全患者の AUC_{0-∞} 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。⁶⁾ なお、腎機能障害患者を対象とした反復投与による薬物動態試験は実施されていない。

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

| | 正常 (n=82) | 軽度の腎機能障害 (n=6) | 中等度の腎機能障害 (n=6) | 重度の腎機能障害 (n=6) | 血液透析が必要な末期腎不全患者 (n=6) |
|---|----------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| AUC _{0-∞} (µM・hr) 平均の比 [§] | 4.40 ± 0.832 ^{††} | 7.09 ± 0.988 1.61 | 9.96 ± 1.95 2.26 | 16.6 ± 4.82 3.77 | 19.8 ± 6.06 4.50 |
| Cmax (nM) 平均の比 [§] | 391 ± 123 | 527 ± 79.1 1.35 | 560 ± 137 1.43 | 684 ± 183 1.75 | 556 ± 113 1.42 |
| t _{1/2} (hr) | 13.1 ± 2.23 | 16.1 ± 0.487 | 19.1 ± 2.08 | 22.5 ± 2.71 | 28.4 ± 8.18 |
| 腎クリアランス (mL/min) 平均の比 [§] | 339 ± 87.3 | 242 ± 34.0 0.71 | 126 ± 28.1 0.37 | 60.2 ± 19.2 0.18 | 該当なし 該当なし |
| 平均 ± 標準偏差 | | | | | |
| 腎機能の程度 [CrCl (mL/min/1.73m ²): 正常 (>80)、軽度 (50～80)、中等度 (30～50)、重度 (<30)、血液透析が必要な末期腎不全患者 | | | | | |
| [§] 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 | | | | | |

7. 肝機能障害患者 (外国人データ)

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

8. 高齢者 (外国人データ)

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

9. 薬物相互作用

(1) ボグリボースとの併用

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

(2) ジゴキシンの併用 (外国人データ)

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

(3) シクロスポリンとの併用 (外国人データ)

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

(4) メトホルミンとの併用 (外国人データ)

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

(5) その他の薬剤との併用 (外国人データ)

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

【臨床成績】

1. 単剤療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験¹⁵⁾

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

表 4 プラセボ対照二重盲検比較試験 (12 週時) の結果

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

*p<0.001

(2) 実薬対照二重盲検比較試験¹⁶⁾

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

表 5 実薬対照二重盲検比較試験 (12 週時) の結果

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

*p<0.001

(3) 長期投与試験¹⁷⁾

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

2. 併用療法

※※ (1) グリメピリド¹⁸⁾、ピオグリタゾン¹⁹⁾、メトホルミン²⁰⁾、ボグリボース²¹⁾、又は速効型インスリン分泌促進薬 (ナテグリニド・ミチグリニド)²²⁾ との併用試験

食事/運動療法に加えて、経口血糖降下剤 (グリメピリド: 146 例、ピオグリタゾン: 134 例、メトホルミン: 149 例、ボグリボース: 133 例、ナテグリニド又はミチグリニド: 155 例) で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者を対象にシタグリブチン 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回、これらの基礎治療に加えて経口投与 (朝食前) した。いずれの試験においても、シタグリブチンは HbA1c 値 (JDS 値) を初回測定時点の投与 4 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与 12 週時の結果は表 6 の通りであった。その後、シタグリブチン 50mg あるいは 100mg (増量時) の継続投与において、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52 週までの併用投与時 (長期投与例) における低血糖症の副作用発現率は、グリメピリド併用時 5.3% (7 例/131 例)、ピオグリタゾン併用時 0.8% (1 例/133 例)、メトホルミン併用時 0.7% (1 例/145 例)、ボグリボース併用時 0.8% (1 例/133 例)、ナテグリニド又はミチグリニド併用時 6.5% (10 例/153 例) であった。また、これらの試験において 52 週までにシタグリブチンで体重の変化はわずかであった。

表6 グリメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン、ボグリボース、又は速効型インスリン分泌促進薬との併用試験の結果〔二重盲検比較試験（12週時）〕

| 試験名 | HbA1c (JDS値) (%) | 食後2時間血糖値 (mg/dL) | | 空腹時血糖値 (mg/dL) | | | |
|---------------------------|---------------------|---------------------|----------|-------------------|----------|---------------|----------|
| | | 投与前からの 変化量 | 両群 の差 | 投与前からの 変化量 | 両群 の差 | 投与前からの 変化量 | 両群 の差 |
| | | グリメピリド 併用試験 | 0.3 | -0.8* | 15 | -43* | 11 |
| シタグリブチン 併用投与群 | -0.5 | | -28 | | -7 | | |
| ピオグリタゾン 併用試験 | 0.4 | -0.8* | 6 | -49* | 4 | -17* | |
| シタグリブチン 併用投与群 | -0.4 | | -43 | | -12 | | |
| メトホルミン 併用試験 | 0.3 | -0.7* | 18 | -47* | 6 | -18* | |
| シタグリブチン 併用投与群 | -0.4 | | -29 | | -11 | | |
| ボグリボース 併用試験 | 0.2 | -0.9* | -4 | -51* | 0 | -22* | |
| シタグリブチン 併用投与群 | -0.8 | | -55 | | -23 | | |
| 速効型インスリン 分泌促進薬 併用試験 | 0.4 | -1.0* | 19 | -51* | 12 | -23* | |
| シタグリブチン 併用投与群 | -0.7 | | -32 | | -11 | | |

*p<0.001

(2) インスリン製剤との併用試験²³⁾

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

表7 インスリン製剤との併用試験の結果〔二重盲検比較試験（16週時）〕

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

*p<0.001、**p=0.007

【薬効薬理】

1. 作用機序

インクレチンである glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 及び glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) は、グルコース恒常性の維持にかかわるホルモンである。シタグリブチンは、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。^{24)~26)}

2. 薬理作用

(1) ヒト DPP-4 阻害作用

ヒト DPP-4（組換え体、血清由来、CACO-2細胞由来）の活性を選択的に阻害する（*in vitro*）。²⁷⁾

(2) 耐糖能及び糖代謝改善作用

- 2型糖尿病患者において、本剤は DPP-4 活性を阻害し、血漿中の活性型 GLP-1 及び GIP 濃度の約2倍の上昇、インスリン及び C-ペプチドの血漿中濃度の上昇、グルカゴン濃度の低下、空腹時血糖値の低下、経口グルコース負荷後又は食後過血糖の抑制をもたらした。^{26)、28)}
- 正常マウスを用いたグルコース負荷試験において、本剤は血糖値の上昇を抑制する。また、このとき血漿中 DPP-4 の阻害及び血漿中 GLP-1 濃度の上昇が認められる。²⁵⁾
- 高脂肪食により肥満、高血糖及び高インスリン血症を呈し、耐糖能異常を示す食餌負荷肥満マウス（DIOマウス）において、本剤はグルコース負荷による血糖値の上昇を正常マウスと同程度まで抑制する。²⁵⁾
- インスリン抵抗性と高血糖を特徴とする2型糖尿病モデルの db/dbマウスにおいて、本剤は血糖値を正常マウスと同程度まで正常化させる。²⁷⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

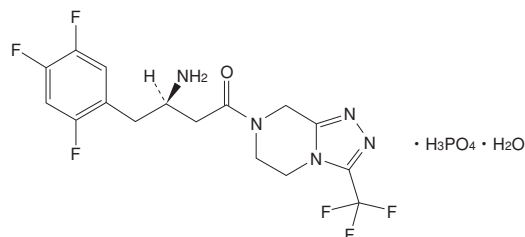
一般名：シタグリブチンリン酸塩水和物 (Sitagliptin Phosphate Hydrate)
化学名：(3R)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3- α]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate monohydrate

分子式：C₁₆H₁₅F₃N₅O・H₃PO₄・H₂O

分子量：523.32

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

構造式：



【包装】

| | | |
|----------------|-------|---------------|
| ジャヌビア®錠 12.5mg | : PTP | 100錠 (10錠×10) |
| | | 140錠 (14錠×10) |
| | | 500錠 (10錠×50) |
| | | 100錠 |
| ジャヌビア®錠 25mg | : PTP | 100錠 (10錠×10) |
| | | 140錠 (14錠×10) |
| | | 500錠 (10錠×50) |
| | | 100錠 |
| ジャヌビア®錠 50mg | : PTP | 100錠 (10錠×10) |
| | | 140錠 (14錠×10) |
| | | 500錠 (10錠×50) |
| | | 700錠 (14錠×50) |
| | | 500錠 |
| ジャヌビア®錠100mg | : PTP | 100錠 (10錠×10) |
| | | 140錠 (14錠×10) |
| | | 500錠 (10錠×50) |
| | | 500錠 |

【主要文献】

- Herman, G. A. et al. : Br J Clin Pharmacol, 71 : 429, 2011
- 片山泰之 他：新薬と臨床, 60 : 1139, 2011
- Bergman, A. J. et al. : Biopharma Drug Disp, 28 : 315, 2007
- Vincent, S. H. et al. : Drug Metab Disposition, 35 : 533, 2007
- Chu, X. et al. : J Pharmacol Exp Ther, 321 : 673, 2007
- Bergman, A. J. et al. : Diabetes Care, 30 : 1862, 2007
- Migoya, E. M. et al. : Can J Clin Pharmacol, 16 : e165, 2009
- Krishna, R. et al. : J Clin Pharmacol, 47 : 165, 2007
- Herman, G. A. et al. : Curr Med Res Opin, 22 : 1939, 2006
- Mistry, G. C. et al. : J Clin Pharmacol, 47 : 32, 2011
- Mistry, G. C. et al. : Br J Clin Pharmacol, 66 : 36, 2008
- Bergman, A. J. et al. : J Clin Pharmacol, 49 : 483, 2009
- Wright, D. H. et al. : J Clin Pharmacol, 49 : 1157, 2009
- Migoya, E. et al. : J Clin Pharmacol, 51 : 1319, 2011
- Iwamoto, Y. et al. : Endocr J, 57 : 383, 2010
- Iwamoto, Y. et al. : Diabetes Obes Metab, 12 : 613, 2010
- Odawara, M. et al. : Diabetol Int, 2 : 94, 2011
- Tajima, N. et al. : Diabetol Int, 2 : 32, 2011
- Kashiwagi, A. et al. : J Diabetes Invest, 2 : 381, 2011
- Kadowaki, T. et al. : J Diabetes Invest, 4 : 174, 2013
- Tajima, N. et al. : J Diabetes Invest, 4 : 595, 2013
- ※22) Tajima, N. et al. : Diabetol Int, 7 : 155, 2016
- Kadowaki, T. et al. : Diabetol Int, 4 : 160, 2013
- Drucker, D. J. : Diabetes Care, 26 : 2929, 2003
- Kim, D. et al. : J Med Chem, 48 : 141, 2005
- Herman, G. A. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 91 : 4612, 2006
- シタグリブチンの *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験(社内資料)
- Nonaka, K. et al. : Diab Res Clin Pract, 79 : 291, 2008

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

製造販売元

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12