

選択的DPP-4阻害剤 2型糖尿病治療剤

サキサグリブチン錠

処方箋医薬品^(注)

サキサグリブチン錠2.5mg「サワイ」

サキサグリブチン錠5mg「サワイ」

SAXAGLIPTIN Tablets [SAWAI]

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	錠2.5mg	錠5mg
承認番号	30600AMX00188000	30600AMX00189000
販売開始	2024年12月	2024年12月

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osis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者[輸液、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。]

3. 組成・性状

3.1 組成

品 名	サキサグリブチン錠2.5mg 「サワイ」	サキサグリブチン錠5mg 「サワイ」
有効成分 [1錠中]	サキサグリブチン水和物 (サキサグリブチンとして)	
	2.64mg (2.5mg)	5.29mg (5mg)
添加剤	塩酸、カルナウバロウ、カルメロース、酸化チタン、三酸化鉄、ステアリン酸Mg、タルク、炭酸水素Na、乳糖、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール6000	

3.2 製剤の性状

品 名	サキサグリブチン錠2.5mg 「サワイ」	サキサグリブチン錠5mg 「サワイ」
外 形		
剤 形	フィルムコーティング錠	割線入り フィルムコーティング錠
性 状	淡黄色	淡紅色
直径(mm)	8.3	8.3
厚さ(mm)	3.9	3.9
重量(mg)	約233	約236
本体表示	サキサグリブチン 2.5 サワイ	サキサグリブチン 5 サワイ

4. 効能又は効果

2型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはサキサグリブチンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2.5mgを1日1回経口投与することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

中等度以上の腎機能障害患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、2.5mgに減量すること。[9.2.1、9.8、16.6.1参照]

	血清クレアチニン ^(注) (mg/dL)	クレアチンクリアランス (Ccr, mL/min)	投与量
中等度以上の 腎機能障害患者	男性：>1.4 女性：>1.2	<50	2.5mg、 1日1回

(注)クレアチンクリアランスに相当する換算値(年齢60歳、体重65kg)

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。[9.1.2、11.1.1参照]

- 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。
- 8.3 低血糖症状、めまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。[11.1.1参照]
- 8.4 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。
- 8.5 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。[11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心不全(NYHA分類Ⅲ～Ⅳ)のある患者

海外臨床試験において、本剤投与群(289/8280例、3.5%)ではプラセボ群(228/8212例、2.8%)と比較して、心不全による入院の発現率が高く(ハザード比1.27[95%信頼区間1.07-1.51])、リスク因子は両群ともに、心不全の既往や中等度以上の腎機能障害であったとの報告がある^{1)、2)}。

9.1.2 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
- [8.1、11.1.1参照]

*9.1.3 腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。[11.1.4参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度以上の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者

患者の腎機能障害の程度に応じて適切な用量調節を行うこと。サキサグリブチン及び主要活性代謝物は血液透析により除去される。[7.、16.6.1参照]

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すること。ラット及びウサギを用いた本剤単独投与による生殖発生毒性試験においては、催奇形性も母動物毒性も認められていないが、メトホルミンとの併用投与による生殖発生毒性試験において、ラットでは本剤との関連性は不明であるが胎児に催奇形性(頭蓋脊椎破裂)が、ウサギでは母動物毒性(致死、流産)が認められた。

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。動物試験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下していることが多い。また、患者の腎機能障害の程

度に応じて適切な用量調節を行うこと。[7.、16.6.1参照]

10. 相互作用

本剤はCYP3A4/5により代謝され、主要活性代謝物を生成する。本剤の腎排泄には、能動的な尿細管分泌の関与が推定される。[16.4、16.5.1参照]

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 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害薬 インスリン製剤 イメグリミン塩酸塩等 [11.1.1参照]	低血糖症状が起こるおそれがある。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、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。	血糖降下作用の増強による。
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 フィブラート系薬剤等	血糖降下作用が増強し、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に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の増強による。
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	血糖降下作用が減弱し、血糖値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に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
CYP3A4/5阻害剤 イトラコナゾール 等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には、必要に応じて本剤を減量するなど注意すること。	CYP3A4/5に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(0.5%)

低血糖があらわれることがある。スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用では重篤な低血糖症状があらわれ、特にスルホニルウレア剤では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は、糖質を含む食品等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時はブドウ糖を投与すること。[8.1、8.3、9.1.2、10.2、17.1.1-17.1.5、17.2.1参照]

11.1.2 急性膵炎(頻度不明)

持続的な激しい腹痛等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。[8.5参照]

*11.1.3 過敏症反応(頻度不明)

アナフィラキシー、血管性浮腫及び皮膚剥脱等の重篤な過敏症反応があらわれることがある。

*11.1.4 イレウス(0.5%未満)

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等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。[9.1.3参照]

11.1.5 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。

11.2 その他の副作用

	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明
神経系障害	めまい	頭痛	
眼障害		白内障、霧視	
心臓障害		動悸、期外収縮、心電図T波逆転	
呼吸、胸郭及び縦隔障害		鼻咽頭炎、上気道感染、咳嗽	副鼻腔炎
胃腸障害	便秘、下痢、腹部不快感、胃炎	腹部膨満、腹痛、逆流性食道炎、胃腸炎、悪心、嘔吐、消化不良、口内炎、口唇炎、便潜血	
肝胆道系障害	肝機能異常(ALT上昇、AST上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇等)		
皮膚及び皮下組織障害	発疹、湿疹、そう痒	じん麻疹、ざ瘡、冷汗	
全身障害		浮腫、筋痙縮、倦怠感、無力症	
代謝異常		2型糖尿病悪化、高尿酸血症、尿中アルブミン／クレアチニン比増加、血中ブドウ糖減少、グリコヘモグロビン増加、CK上昇	
血液		貧血、白血球数増加、血小板数減少	
その他		高血圧、頻尿、高カリウム血症、胸痛、白癬、腎結石、鼻出血、甲状腺腫瘍、尿路感染、関節痛	

13. 過量投与

13.1 処置

サキサグリプチン及び主要活性代謝物は、血液透析(4時間)によりそれぞれ投与量の4%及び19%が除去される。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

カニクイザルを用いた3ヵ月までの反復経口投与毒性試験において、2mg/kg/日以上上の用量(AUCはヒトに1日1回5mg投与したときの4.6倍以上)で末梢部位(尾、指、陰囊、鼻)の皮膚に病変(痂皮、潰瘍)が認められた。しかしながら、同様の皮膚毒性所見は他の動物種(マウス、ラット及びウサギ)並びにヒトでは報告されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人(23例)にサキサグリプチン水和物錠1^(注)、2.5、5mgを空腹時単回経口投与したときのサキサグリプチン及び主要活性代謝物の血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりである³⁾。

空腹時単回経口投与したときのサキサグリプチンの血漿中薬物動態パラメータ

投与量	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
1mg (n=7)	0.8 (0.5、2.0)	4.7(24.0)	18.5(20.2)	6.0±2.1
2.5mg (n=8)	0.8 (0.5、2.0)	9.5(27.9)	40.4(24.6)	6.8±0.8
5mg (n=8)	0.8 (0.5、2.0)	18.4(18.0)	75.8(32.5)	6.5±1.0

t_{max}：中央値(最小値、最大値)

C_{max}、AUC_{0-∞}：幾何平均値(変動係数%)

t_{1/2}：算術平均値±標準偏差

空腹時単回経口投与したときの主要活性代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
1mg (n=7)	1.5 (1.0、2.0)	6.6(28.4)	50.4(15.0)	10.8±0.7
2.5mg (n=8)	2.0 (1.0、3.0)	20.4(26.9)	145.7(19.5)	9.4±0.8
5mg (n=8)	1.5 (0.8、3.0)	42.9(27.5)	261.3(24.5)	8.6±1.3

t_{max}：中央値(最小値、最大値)

C_{max}、AUC_{0-∞}：幾何平均値(変動係数%)

t_{1/2}：算術平均値±標準偏差

また、2型糖尿病患者にサキサグリブチン水和物錠5mgを朝食前単回経口投与したとき、サキサグリブチン水和物錠は速やかに吸収され、血漿中のサキサグリブチンは投与後0.8時間で最高血漿中濃度に到達し、消失半減期は7.0時間であった。一方、血漿中の主要活性代謝物は投与後1.0時間で最高血漿中濃度に到達し、消失半減期は7.0時間であった⁴⁾。

16.1.2 反復投与

健康成人(8例)にサキサグリブチン水和物錠10mg^(注)を1日1回7日間朝食前反復投与及び2型糖尿病患者(20例)にサキサグリブチン水和物錠5mgを1日1回14日間朝食前反復投与したとき、C_{max}、AUC_τ及びC_{min}から算出したサキサグリブチン及び主要活性代謝物の累積係数の平均値は約1であり、反復投与による累積はほとんど認められなかった^{3)、4)}。

注)本剤の承認用量は1日1回5mg又は2.5mgである。

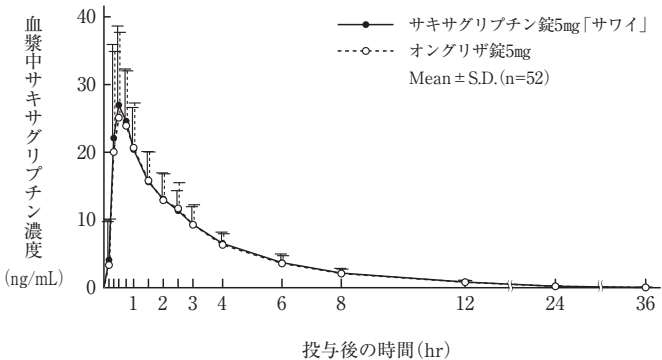
16.1.3 生物学的同等性試験

〈サキサグリブチン錠5mg「サワイ」〉

サキサグリブチン錠5mg「サワイ」とオングリザ錠5mgを健康成人男性にそれぞれ1錠(サキサグリブチンとして5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中サキサグリブチン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ				
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-36hr} (ng・hr/mL)
サキサグリブチン錠5mg「サワイ」	31.2±9.7	0.8±0.9	5.9±1.3	84.0±16.7
オングリザ錠5mg	30.6±9.7	0.8±0.5	5.7±1.3	82.1±15.8

(Mean±S. D., n=52)



血漿中濃度ならびにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

外国人健康成人(6例)に¹⁴C標識したサキサグリブチン水和物(サキサグリブチンとして50mg)を単回投与したとき、総放射能の尿中回収率に基づいたバイオアベイラビリティは74.9%以上であった⁶⁾。

16.2.2 食事の影響

健康成人(25例)にサキサグリブチン水和物錠5mgを食後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、サキサグリブチンのC_{max}は7.7%減少し、AUC_{0-∞}は14.0%増加した⁷⁾。

食後単回経口投与したときのサキサグリブチンの血漿中薬物動態パラメータ

	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
空腹時	0.5 (0.3、2.0)	33.3(28.4)	97.3(16.3)	6.6±1.2
食後	1.0 (0.5、2.0)	30.8(28.5)	110.9(14.8)	6.5±1.1

t_{max}：中央値(最小値、最大値)

C_{max}、AUC_{0-∞}：幾何平均値(変動係数%)

t_{1/2}：算術平均値±標準偏差

16.3 分布

サキサグリブチン及び主要活性代謝物の非結合型分率はほぼ100%であり、ヒト血清中蛋白にほとんど結合しなかった⁸⁾(*in vitro*、平衡透析法)。

16.4 代謝

ヒト肝ミクロソーム及びヒトCYP発現系ミクロソームを用いた試験から、サキサグリブチンは主にCYP3A4/5により代謝されることが示された⁹⁾(*in vitro*)。[10.参照]

16.5 排泄

16.5.1 健康成人(8例)にサキサグリブチン水和物錠5mgを空腹時単回投与したときのサキサグリブチン及び主要活性代謝物の投与後24時間までの尿中排泄率は、それぞれ15.8%及び22.2%であった。また、サキサグリブチンの腎クリアランスは10.61L/h(177mL/min)であり、サキサグリブチンの腎排泄には、能動的な尿細管分泌の関与が推定される^{3)、10)}。[10.参照]

16.5.2 サキサグリブチンは、腎臓及び肝臓の両経路により排泄される。外国人健康成人(6例)に¹⁴C標識したサキサグリブチン水和物(サキサグリブチンとして50mg)を単回投与したとき、投与後168時間までに投与放射能の75%が尿中に排泄され、22%が糞中に排泄された。尿中に排泄されたサキサグリブチン及び主要活性代謝物の割合は、投与放射能のそれぞれ24%及び36%であった。一方、糞中に排泄されたのは大部分がサキサグリブチンの酸化代謝物であり、サキサグリブチンの割合は投与量の約0.5%であった⁶⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

外国人腎機能正常者及び外国人腎機能障害患者(40例)にサキサグリブチン水和物錠10mg^(注)を単回経口投与したときのサキサグリブチンのAUC_{0-∞}は、腎機能正常者に比べて、軽度(C_{cr}：50～80mL/min)、中等度(C_{cr}：30～50mL/min)、重度(C_{cr}：30mL/min未満)の腎機能障害患者でそれぞれ1.2倍、1.4倍、2.1倍になった。主要活性代謝物のAUC_{0-∞}は、腎機能正常者に比べて、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者でそれぞれ1.7倍、2.9倍、4.5倍になった。

また、血液透析によりサキサグリブチン及び主要活性代謝物は体循環から除去され、4時間の血液透析により投与量のそれぞれ4%及び19%が除去された¹¹⁾。[7.、9.2.1、9.8参照]

16.6.2 肝機能障害患者

外国人健康成人及び外国人肝機能障害患者(36例)にサキサグリブチン水和物錠10mg^(注)を単回経口投与したときのサキサグリブチンのAUC_{0-∞}は、肝機能正常者に比べて、軽度(Child-Pugh分類A)、中等度(Child-Pugh分類B)、重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害患者でそれぞれ10%、38%、77%増加した。一方、主要活性代謝物のAUC_{0-∞}は、軽度、中等度、重度の肝機能障害患者でそれぞれ22%、7%、33%低下した。

サキサグリブチン及び主要活性代謝物のC_{max}には肝機能障害による明らかな影響はみられなかった。サキサグリブチンのC_{max}は、肝機能正常者に比べて軽度、中等度、重度肝機能障害患者でそれぞれ8%上昇、2%上昇及び6%低下した。一方、主要活性代謝物のC_{max}は、軽度、中等度、重度の肝機能障害患者でそれぞれ18%、16%、59%低下した^{11)、12)}。

16.6.3 高齢者

健康な外国人高齢者(65歳以上)及び外国人若年者(18～40歳)各28例にサキサグリブチン水和物錠10mg^(注)を単回経口投与したとき、若年者に比べて、高齢者におけるサキサグリブチンのC_{max}は23%上昇し、AUC_{0-∞}は59%増加した。一方、主要活性代謝物のC_{max}は7%低下し、AUC_{0-∞}は35%増加した^{13)、14)}。

注)本剤の承認用量は1日1回5mg又は2.5mgである。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ジルチアゼム、ケトコナゾール(CYP3A4/5阻害剤)

外国人健康成人にサキサグリブチン水和物錠とジルチアゼム又はケトコナゾールを併用投与したときのサキサグリブチン及び主要活性代謝物の薬物動態パラメータは以下のとおりである。モル換算したサキサグリブチンと主要活性代謝物の総曝露量(AUC_{0-∞})の増加はジルチアゼム併用で平均21%、ケトコナゾール併用で平均13%であった^{15)、16)}。[10.2参照]

併用薬	併用薬用量	サキサグリブチン水和物錠用量 ^(注)	幾何平均値の比 (併用時／非併用時)			
			サキサグリブチン		主要活性代謝物	
			C _{max}	AUC _{0-∞}	C _{max}	AUC _{0-∞}
ジルチアゼム (n=12)	360mg/日 1日1回、 9日間	10mg 単回投与	1.63 [1.40、1.90]	2.09 [1.97、2.23]	0.57 [0.50、0.64]	0.66 [0.61、0.71]
ケトコナゾール (n=15)	400mg/日 1日2回、 9日間	100mg 単回投与	1.62 [1.47、1.80]	2.45 [2.30、2.60]	0.05 [0.05、0.06]	0.12 [0.10、0.13]

幾何平均値の比[90%信頼区間]

注)本剤の承認用量は1日1回5mg又は2.5mgである。

16.7.2 リファンピシン(CYP3A4/5誘導剤)

外国人健康成人にサキサグリブチン水和物錠とリファンピシンを併用投与したときのサキサグリブチン及び主要活性代謝物の薬物動態パラメータは以下のとおりである。モル換算したサキサグリブチンと主要活性代謝物の総曝露量(AUC_{0-∞})の減少は平均27%であった。

併用薬	併用薬 用量	サキサグリ ブチン 水和物錠 用量	幾何平均値の比 (併用時／非併用時)			
			サキサグリブチン		主要活性代謝物	
			C _{max}	AUC _{0-∞}	C _{max}	AUC _{0-∞}
リファン ピシン (n=13)	600mg/日 1日1回、 6日間	5mg 単回投与	0.47 [0.38, 0.57]	0.24 [0.21, 0.27]	1.39 [1.23, 1.56]	1.03 [0.97, 1.09]

幾何平均値の比[90%信頼区間]

DPP-4活性阻害率のAUC_{0-24h}にリファンピシン併用による影響は認められなかった¹⁴⁾、¹⁷⁾。

16.7.3 その他の薬剤

外国人健康成人にサキサグリブチン水和物錠とメトホルミンを併用投与したとき、サキサグリブチンのC_{max}は21%低下したが、AUC_{0-∞}に影響は認められなかった。なお、主要活性代謝物及びメトホルミンの薬物動態に影響は認められなかった。また、外国人健康成人にサキサグリブチン水和物錠とグリベンクラミド又はピオグリタゾンをそれぞれ併用投与したとき、サキサグリブチン水和物錠及び併用薬剤の薬物動態に影響は認められなかった¹⁴⁾、¹⁸⁾。

16.8 その他

〈サキサグリブチン錠2.5mg「サワイ」〉

サキサグリブチン錠2.5mg「サワイ」は溶出挙動に基づき、サキサグリブチン錠5mg「サワイ」と生物学的に同等とみなされた¹⁹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

食事療法・運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、サキサグリブチン水和物錠1^{注1)}、2.5、5mg又はプラセボを1日1回12週間経口投与した。主要評価項目のHbA1c(NGSP値)のベースラインから投与12週までの変化量(平均値±標準誤差)は、プラセボ群(87例)－0.07±0.07%、サキサグリブチン水和物錠5mg群(81例)－0.88±0.07%であった。サキサグリブチン水和物錠5mg群とプラセボ群との差の点推定値[95%信頼区間]は－0.81[－1.03, －0.58]%であり、有意な差が認められた(p<0.0001、Dunnett検定)²⁰⁾、²¹⁾。副作用発現頻度はプラセボ群16.1%(14/87例)、サキサグリブチン水和物錠1mg^{注1)}群6.5%(6/93例)、2.5mg群13.6%(12/88例)、5mg群9.8%(8/82例)であった。なお、低血糖の副作用発現頻度は、サキサグリブチン水和物錠2.5mg群で1.1%(1/88例)であり、5mg群では低血糖の発現は認められなかった。[11.1.1参照]

注)本剤の承認用量は1日1回5mg又は2.5mgである。

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

食事療法・運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、サキサグリブチン水和物錠2.5、5mg又はプラセボを1日1回24週間経口投与した結果は以下のとおりである²⁰⁾、²²⁾。副作用発現頻度はプラセボ群12.2%(11/90例)、サキサグリブチン水和物錠2.5mg群13.0%(12/92例)、5mg群12.4%(12/97例)であった。なお、低血糖の副作用発現頻度は、サキサグリブチン水和物錠5mg群で1.0%(1/97例)であり、2.5mg群では低血糖の発現は認められなかった。[11.1.1参照]

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(24週時)の結果						
投与群	HbA1c(NGSP値)(%)		空腹時血糖(mg/dL)		食後2時間血糖(mg/dL) ^{a)}	
	投与前からの変化量	プラセボとの差 ^{b)}	投与前からの変化量	プラセボとの差 ^{b)}	投与前からの変化量	プラセボとの差 ^{b)}
プラセボ(n=90)	0.28±0.07	—	3.2±2.74	—	4.3±4.26	—
サキサグリブチン5mg(n=97)	－0.33±0.07	－0.61 ^{c)} [－0.82, －0.39]	－7.0±2.64	－10.2 [－18.6, －1.8]	－21.7±4.08	－26.0 [－39.1, －12.9]

平均値±標準誤差

a) 食事(テストミール)負荷試験時のデータ

b) 点推定値[95%信頼区間]

c) p<0.0001、Dunnett検定

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(長期継続単独療法試験)

食事療法・運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験に参加した患者に、サキサグリブチン水和物錠2.5又は5mgを継続投与した結果は以下のとおりである。また、最終評価時点(52週時)における空腹時血糖値のベースラインからの変化量の平均値[95%信頼区間]は、サキサグリブチン水和物錠5mg群で－3.3[－8.1, 1.5]mg/dLであった²³⁾。副作用発現頻度はサキサグリブチン水和物錠2.5mg群18.5%(17/92例)、5mg群15.5%(15/97例)であった。なお、サキサグリブチン水和物錠の投与を52週継続した患者で、低血糖の副作用発現頻度は、サキサグリブチン水和物錠5mg群で2.1%(2/97例)であり、2.5mg群では低血糖の発現は認められなかった。[11.1.1参照]

国内第Ⅲ相試験(長期継続単独療法試験、52週時)の結果	
投与群	HbA1c(NGSP値)(%)
	投与前からの変化量
サキサグリブチン5mg(n=97)	－0.35[－0.51, －0.18]

平均値[95%信頼区間]

17.1.4 国内第Ⅲ相試験(長期単独療法試験)

食事療法・運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、サキサグリブチン水和物錠5mgを1日1回52週間経口投与した結果は以下のとおりである。また、最終評価時点(52週時)の空腹時血糖値のベースラインからの変化量の平均値[95%信頼区間]は、サキサグリブチン水和物錠5mg群で－4.9[－9.4, －0.5]mg/dLであった²⁴⁾、²⁵⁾。

副作用発現頻度は15.2%(19/125例)であった。なお、52週間にわたって、低血糖の発現は認められなかった。[11.1.1参照]

国内第Ⅲ相試験(長期単独療法試験、52週時)の結果	
投与群	HbA1c(NGSP値)(%)
	投与前からの変化量
サキサグリブチン5mg(n=125)	－0.51[－0.65, －0.36]

平均値[95%信頼区間]

17.1.5 国内第Ⅲ相試験(長期併用療法試験)

食事療法・運動療法に加えて、経口糖尿病用薬で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、サキサグリブチン水和物錠5mgを1日1回52週間併用投与した結果は以下のとおりである。なお、52週までの併用投与時における低血糖の副作用発現頻度は、速効型インスリン分泌促進剤併用時10.5%(6/57例)、スルホニルウレア剤併用時8.2%(15/183例)、チアゾリジン系薬剤併用時1.9%(2/108例)、ビグアナイド系薬剤併用時1.7%(2/116例)、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用時0.9%(1/113例)であった²⁴⁾、²⁶⁾。

国内第Ⅲ相試験(長期併用療法試験、52週時)の結果	
投与群	HbA1c(NGSP値)(%)
	投与前からの変化量
スルホニルウレア剤併用(n=182)	－0.50[－0.61, －0.38]
α -グルコシダーゼ阻害剤併用(n=111)	－0.83[－1.00, －0.66]
ビグアナイド系薬剤併用(n=116)	－0.64[－0.80, －0.47]
チアゾリジン系薬剤併用(n=108)	－0.51[－0.70, －0.32]
速効型インスリン分泌促進剤併用(n=57)	－0.60[－0.84, －0.37]

平均値[95%信頼区間]

スルホニルウレア剤併用群での副作用発現頻度は31.1%(57/183例)で、最も多くみられた副作用は低血糖8.2%(15/183例)であった。 α -グルコシダーゼ阻害剤併用群での副作用発現頻度は16.8%(19/113例)で、最も多くみられた副作用は腹部膨満1.8%(2/113例)であった。ビグアナイド系薬剤併用群での副作用発現頻度は19.8%(23/116例)で、最も多くみられた副作用は便秘3.4%(4/116例)であった。チアゾリジン系薬剤併用群での副作用発現頻度は16.7%(18/108例)で、最も多くみられた副作用は便秘、下痢、腹部不快感、低血糖及び浮腫で、各2例(1.9%)であった。速効型インスリン分泌促進剤併用群での副作用発現頻度は35.1%(20/57例)で、最も多くみられた副作用は低血糖10.5%(6/57例)であった。[11.1.1参照]

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 インスリン製剤との併用療法

食事療法・運動療法に加えて、インスリン製剤(持効型、中間型又は混合型)のいずれかを単剤で使用している、血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、サキサグリブチン水和物錠5mg又はプラセボを1日1回16週間経口投与した結果は以下のとおりである。

インスリン製剤との併用試験(二重盲検期、16週時)の結果		
投与群	HbA1c(NGSP値)(%)	
	投与前からの変化量	プラセボとの差[95%信頼区間]
プラセボ併用 ^{a)} (n=115)	0.51±0.21	—
サキサグリブチン5mg併用(n=113)	－0.40±0.20	－0.92 [－1.07, －0.76]

平均値±標準誤差

a) インスリン製剤単独

二重盲検期後、サキサグリブチン水和物錠5mgを1日1回36週間継続投与した結果、最終評価時点(52週時)のHbA1c(NGSP値)のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)(サキサグリブチン水和物錠継続群のみ)は－0.61±0.72%であった。副作用発現頻度は33.6%(74/220例)であり、主な副作用は、低血糖17.7%(39/220例)であった²⁷⁾。[11.1.1参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

グルカゴン様ペプチド－1(GLP-1)は食事の摂取により腸管から分泌されるホルモンであり、インスリン分泌増強作用及びグルカゴン分泌抑制作用を介して、生体内の血糖恒常性維持に重要な役割を果たす²⁸⁾。サキサグリブチンはGLP-1を分解するDPP-4活性を阻害することにより活性型GLP-1の血中濃度を上昇させ、インスリン分泌促進作用を介

して血糖低下作用を発揮する^{29)、30)}。

18.2 DPP-4活性阻害作用及び活性型GLP-1濃度増加作用

18.2.1 ヒトDPP-4(腎臓由来)活性を阻害し、サキサグリプチン及び主要活性代謝物のKi値は、それぞれ $1.3 \pm 0.31 \text{ nmol/L}$ 及び $2.6 \pm 1.0 \text{ nmol/L}$ であった³¹⁾(*in vitro*)。

18.2.2 正常ラットを用いた経口グルコース負荷試験において、サキサグリプチンの単回投与により血漿中の活性型GLP-1濃度が上昇した³⁰⁾。

18.2.3 2型糖尿病患者において、サキサグリプチン水和物錠5mgの1日1回投与により血漿中DPP-4活性が阻害され、血漿中活性型GLP-1濃度が増加した⁴⁾。

18.3 耐糖能改善及び食後血糖改善作用

18.3.1 肥満かつ耐糖能異常を呈するZucker Fattyラットを用いた経口グルコース負荷試験において、サキサグリプチンの単回投与により血糖値上昇が抑制された²⁹⁾。

18.3.2 食事療法・運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者において、サキサグリプチン水和物錠5mgの1日1回14日間朝食前投与により、朝食後及び夕食後の血糖値上昇が抑制された⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

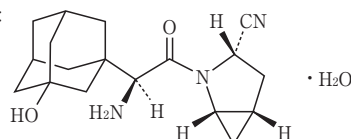
一般名：サキサグリプチン水和物(Saxagliptin Hydrate)

化学名：(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-Amino-2-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile monohydrate

分子式： $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

分子量：333.43

構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすく、水にやや溶けにくい。

22. 包装

〈サキサグリプチン錠2.5mg「サワイ」〉

PTP[乾燥機能付き脱酸素剤入り]：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

バラ[乾燥機能付き脱酸素剤入り]：200錠

〈サキサグリプチン錠5mg「サワイ」〉

PTP[乾燥機能付き脱酸素剤入り]：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

バラ[乾燥機能付き脱酸素剤入り]：200錠

*23. 主要文献

- 1) Scirica, B. M. et al. : N. Engl. J. Med., 2013 ; 369 : 1317-1326
- 2) Scirica, B. M. et al. : Circulation, 2014 ; 130 : 1579-1588
- 3) 単回及び反復経口投与試験(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料概要2.7.6.2.1)
- 4) 臨床薬理試験(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料概要2.7.6.3.4)
- 5) 大地祐輔他：診療と新薬, 2024 ; 61(10) : 633-644
- 6) ¹⁴C標識体単回投与試験(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料概要2.7.2.2.4)
- 7) 食事の影響の検討(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料概要2.7.6.2.9)
- 8) ヒト及び各種動物における血清蛋白結合試験(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料概要2.6.4.4.3)
- 9) ヒト及び各種動物における*in vitro*代謝試験(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料概要2.6.4.5.3)
- 10) 排泄(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料概要2.7.2.3)
- 11) Boulton, D. W. et al. : Clin. Pharmacokinet., 2011 ; 50 : 253-265
- 12) 肝機能障害患者(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 13) 年齢及び性別の影響(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.1)
- 14) 米国の臨床試験で使用した治験用製剤(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料概要2.7.1.1)
- 15) Patel, C. G. et al. : Clin. Pharmacol., 2011 ; 2 : 13-25
- 16) 薬物相互作用(ジルチアゼム、ケトコナゾール)(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 17) Upreti, V. V. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 2011 ; 72 : 92-102
- 18) Patel, C. G. et al. : Diabetes Obes. Metab., 2011 ; 13 : 604-614
- 19) 社内資料：生物学的同等性試験(錠2.5mg)
- 20) 清野裕：薬理と治療, 2014 ; 42 : 503-518
- 21) 国内第Ⅱ相試験(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料概要2.7.6.4)
- 22) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料

概要2.7.6.4)

- 23) 単独療法継続長期投与試験(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料概要2.7.6.4.22)
- 24) 清野裕：薬理と治療, 2014 ; 42 : 519-534
- 25) 国内第Ⅲ相試験(長期単独療法試験)(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料概要2.7.6.4)
- 26) 国内第Ⅲ相試験(長期併用療法試験)(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料概要2.7.6.4)
- 27) インスリン製剤との併用試験(オングリザ錠：2022年9月7日公表、再審査報告書)
- 28) Drucker, D. J. et al. : Lancet, 2006 ; 368 : 1696-1705
- 29) *in vivo*における薬理作用(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料概要2.6.2.2.4)
- 30) 血漿中活性型GLP-1濃度に対する作用(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料概要2.6.2.2.3)
- 31) DPPに対する阻害作用(オングリザ錠：2013年3月25日承認、申請資料概要2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL : 0120-381-999 FAX : 06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30