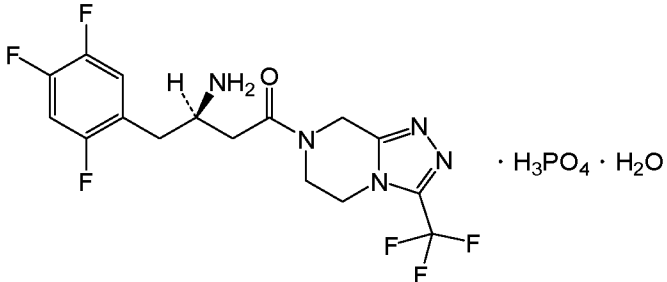


ジャヌビア[®]錠25mg/グラクティブ[®]錠25mg
ジャヌビア[®]錠50mg/グラクティブ[®]錠50mg
ジャヌビア[®]錠100mg/グラクティブ[®]錠100mg
(シタグリプチンリン酸塩水和物)

1.8 添付文書（案）

萬有製薬株式会社／小野薬品工業株式会社

略号表

略号	シタグリプチン MK-431 MK-0431 MK-0431/ONO-5435 L-000224715 L-224715
一般名	シタグリプチンリン酸塩水和物
化学名	(3 <i>R</i>)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate monohydrate
構造式	

なお、本項でのシタグリプチンの投与量は、特に断りのない限り遊離塩基換算値とする。

目次

	頁
1 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.1 効能・効果（案）	4
1.2 設定根拠.....	4
2 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	10
2.1 用法・用量（案）	10
2.2 設定根拠（案）	10
3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	12
3.1 使用上の注意（案）	12
3.2 設定根拠.....	17

表一覧

	頁
表1.8: 1 治療期12週時のHbA _{1c} 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値の変化量 有効性FAS解析（LOCFあり）（A202）	5
表1.8: 2 治療期12週時のHbA _{1c} 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値の変化量 有効性PPS解析（LOCFなし）（P054）	6
表1.8: 3 治療期12週時のHbA _{1c} 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値の変化量 有効性FAS解析（第Ⅲ相併用投与試験：P055、ONO08、ONO09）.....	8

図一覧

	頁
図1.8: 1 治療期12週時までのHbA _{1c} 値変化量の推移 有効性PPS解析（LOCFなし）（最小二乗平均±標準誤差）（P054）	6
図1.8: 2 食事負荷試験実施時の食後血糖値の推移 有効性PPS解析（LOCFなし）（P054）	7

1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1 効能・効果（案）

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

1.2 設定根拠

1) シタグリブチンの作用機序

シタグリブチンリン酸塩水和物（以下、シタグリブチン）は、経口投与で活性を示す強力かつ選択的なジペプチジルペプチダーゼ4（Dipeptidyl peptidase 4 : DPP-4）阻害剤である。DPP-4は、インクレチンホルモンである Glucagon-like peptide-1（GLP-1）及び Glucose-dependent insulintropic polypeptide（GIP）（別名：gastric inhibitory polypeptide）を不活化する酵素である。GLP-1及び GIP は食事摂取により腸管から血中に分泌され、血糖値の上昇に伴い膵β細胞からインスリン分泌を増加させる。インスリン濃度の上昇により、組織でのグルコース取り込みが促進される。また、GLP-1は膵α細胞からのグルカゴン分泌を低下させる[資料5.4: 4] [資料5.4: 5]。血中グルカゴン濃度の減少により、肝における糖新生が抑制される。これらの作用により、GLP-1及び GIP は、上昇した血糖値を低下させる一方、DPP-4によって速やかに不活性化される[資料5.4: 18]。シタグリブチンは DPP-4阻害作用により、GLP-1及び GIP の活性型ホルモンの血中濃度を上昇させ、グルコース依存的なインスリン分泌促進及びグルカゴン分泌抑制により、2型糖尿病患者の血糖コントロール改善作用を示すと考えられた。

2) 食事療法、運動療法のみで十分な効果が得られない2型糖尿病患者における単剤療法

後期第Ⅱ相臨床試験（A202）より治療期12週時の HbA_{1c} 値変化量に関してシタグリブチン25～200 mg 1日1回投与の用量反応性ととともにプラセボ群に対する優越性が示され、200 mg までの良好な忍容性と安全性が認められた[表1.8: 1]。低血糖症（有害事象及び副作用）の発現率は、シタグリブチン各投与群とプラセボ群で同程度であった。シタグリブチンの効能・効果は、シタグリブチンの作用機序及び第Ⅱ相臨床試験までの臨床試験成績より、食後過血糖を改善することが示されたことから、「2型糖尿病の食後過血糖の改善」が妥当と考えられた。

2型糖尿病の食後過血糖の改善の効能・効果を有する血糖降下剤のうち、広く用いられている薬剤であるボグリボース（α-グルコシターゼ阻害剤）を実薬対照とし、第Ⅲ相二重盲検比較試験（P054）を実施した。治療期12週時における HbA_{1c} 値、食後2時間血糖値、空腹時血糖値の変化量を[表1.8: 2]に、HbA_{1c} 値における変化量の推移を[図1.8: 1]に、食事負荷試験実施時の食後血糖値の推移を[図1.8: 2]に示す。シタグリブチン50 mg 1日1回投与とボグリボース0.2 mg 1日3回投与

における治療期12週時の HbA_{1c} 値変化量（最小二乗平均）はそれぞれ-0.70%、-0.30%を示し、いずれの群もベースライン（治療期0週時）から有意に低下した。ボグリボース群に対するシタグリプチン群の最小二乗平均差（95%信頼区間）は0.39%（0.28, 0.51）であり、ステップダウン法による閉手順により、シタグリプチンのボグリボースに対する非劣性及び優越性が検証された。治療期12週時の食後2時間血糖値並びに空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均）は、ボグリボース群及びシタグリプチン群いずれも、ベースライン（治療期0週時）から有意な低下を示した。食後2時間血糖値及び空腹時血糖値についてもボグリボースに対するシタグリプチンの優越性が示された。臨床症状の有害事象及び副作用発現率に関して、シタグリプチン群はボグリボース群と比較していずれも有意に低く、シタグリプチンは優れた安全性を示した。 α -グルコシターゼ阻害剤にみられる消化管障害（器官別分類：胃腸障害）及び消化管障害（下痢、腹部膨満、鼓腸）の有害事象及び副作用発現率に関して、シタグリプチン群はボグリボース群と比較していずれも有意に低かった。また、低血糖症の有害事象及び副作用におけるシタグリプチン群の発現率はボグリボース群と同程度であり、シタグリプチン群において臨床上問題となる低血糖症の有害事象は認められなかった。なお、臨床検査値の有害事象及び副作用においても、シタグリプチン群の発現率は、ボグリボース群と比較していずれも有意に低かった。

表1.8: 1 治療期12週時の HbA_{1c} 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値の変化量
有効性 FAS 解析（LOCF あり）（A202）

	HbA _{1c} (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL) †		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	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	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	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	0.28	-	1.7	-	6.3	-
25 mg	-0.41	-0.69*	-38.6	-40.3*	-9.6	-15.9*
50 mg	-0.71	-0.99*	-50.5	-52.2*	-11.4	-17.7*
100 mg	-0.69	-0.96*	-56.6	-58.3*	-14.6	-20.8*
200 mg	-0.76	-1.04*	-63.4	-65.0*	-16.9	-23.2*

† : LOCF なし

*p<0.001（Bonferroni 法で調整）

表1.8: 2 治療期12週時の HbA_{1c} 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値の変化量
有効性 PPS 解析（LOCF なし）（P054）

	ベースラインからの変化量				投与群間の比較	
	シタグリブチン		ボグリボース		最小二乗 平均差	95%信頼区間
	最小二乗平均	95%信頼区間	最小二乗平均	95%信頼区間		
HbA _{1c} 値 (%)	-0.70	(-0.78, -0.62)	-0.30	(-0.39, -0.22)	0.39	(0.28, 0.51)
食後2時間血糖値 (mg/dL)	-51.0	(-56.5, -45.4)	-32.2	(-37.9, -26.5)	18.8	(10.9, 26.7)
空腹時血糖値 (mg/dL)	-19.6	(-22.8, -16.4)	-8.9	(-12.2, -5.5)	10.7	(6.2, 15.3)

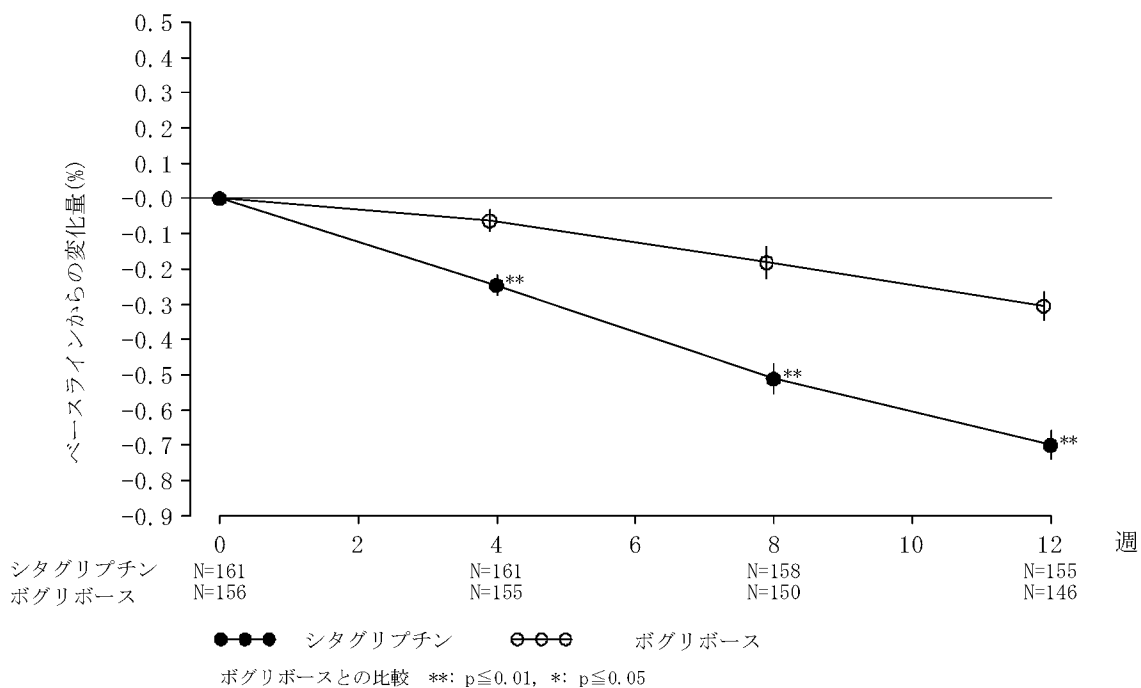


図1.8: 1 治療期12週時までの HbA_{1c} 値変化量の推移
有効性 PPS 解析（LOCF なし）
（最小二乗平均±標準誤差）（P054）

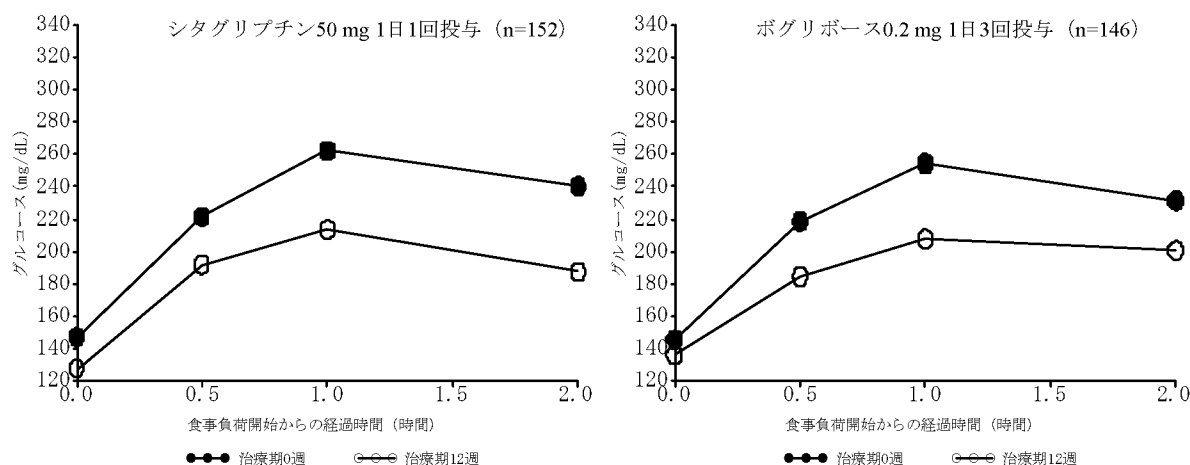


図1.8: 2 食事負荷試験実施時の食後血糖値の推移
有効性 PPS 解析 (LOCF なし) (P054)

3) 食事療法、運動療法に加えて他の経口血糖降下剤で十分な効果が得られない2型糖尿病患者における併用療法

食事療法、運動療法に加えて他の経口血糖降下剤の単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象にシタグリブチン50 mg 又はプラセボを1日1回12週間併用投与する第Ⅲ相臨床試験を実施した (P055: チアゾリジン系薬剤のピオグリタゾンとの併用試験、ONO08: ビグアナイド系薬剤のメトホルミンとの併用試験、及び ONO09: スルホニルウレア剤のグリメピリドとの併用試験)。これらの第Ⅲ相併用投与試験の治療期12週時の HbA_{1c} 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値の変化量において、シタグリブチン50 mg 群はプラセボ群と比べて有意に低下した[表1.8: 3]。また、いずれの試験においても、シタグリブチン50 mg 群の有害事象及び副作用発現率はプラセボ群と同程度であり、シタグリブチン併用投与による安全性上の問題は特に認められなかった。低血糖症（有害事象及び副作用）の発現率について、ピオグリタゾンあるいはメトホルミンとの併用投与時においては、シタグリブチン50 mg 群とプラセボ群で同程度であった。一方、グリメピリドとの併用投与時の低血糖症（有害事象及び副作用）の発現率は、有意な差はなかったがプラセボ群に比べてシタグリブチン50 mg 群で高かった。いずれの試験においても、低血糖症の程度は軽度又は中等度で重度のものはなく、忍容性は良好であった。

表1.8: 3 治療期12週時の HbA_{1c} 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値の変化量
有効性 FAS 解析（第Ⅲ相併用投与試験：P055、ONO08、ONO09）

	ベースラインからの変化量						投与群間の比較	
	シタグリプチン			プラセボ			最小二乗 平均差	95%信頼 区間
	N	最小二乗 平均	95% 信頼区間	N	最小二乗 平均	95% 信頼区間		
HbA _{1c} 値 (%) (LOCF)								
P055 (ピオグリタ ゾン併用)	66	-0.41	(-0.55, -0.27)	68	0.40	(0.26, 0.53)	-0.81	(-1.00, -0.61)
ONO08 (メトホル ミン併用)	76	-0.39	(-0.56, -0.23)	71	0.30	(0.14, 0.46)	-0.69	(-0.88, -0.51)
ONO09 (グリメピ リド併用)	70	-0.47	(-0.65, -0.29)	64	0.29	(0.11, 0.47)	-0.76	(-0.98, -0.55)
食後2時間血糖値 (mg/dL) (LOCF なし)								
P055 (ピオグリタ ゾン併用)	63	-42.7	(-53.7, -31.7)	67	6.4	(-4.2, 17.1)	-49.2	(-64.5, -33.9)
ONO08 (メトホル ミン併用)	74	-29.0	(-42.3, -15.7)	67	17.8	(4.3, 31.4)	-46.8	(-62.2, -31.5)
ONO09 (グリメピ リド併用)	68	-28.2	(-41.2, -15.1)	60	15.1	(1.8, 28.3)	-43.2	(-58.9, -27.5)
空腹時血糖値 (mg/dL) (LOCF)								
P055 (ピオグリタ ゾン併用)	66	-12.2	(-17.0, -7.5)	68	4.4	(-0.3, 9.1)	-16.7	(-23.4, -10.0)
ONO08 (メトホル ミン併用)	76	-11.3	(-16.8, -5.8)	71	6.5	(0.9, 12.0)	-17.7	(-24.1, -11.4)
ONO09 (グリメピ リド併用)	70	-6.9	(-13.3, -0.5)	64	11.2	(4.8, 17.6)	-18.1	(-25.7, -10.5)

2) より、ボグリボースを対照薬とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（P054）の結果、シタグリプチンは食後過血糖改善剤であるボグリボースに比べて、有効性、安全性及び忍容性に優れていることが示され、単剤療法の臨床的有用性が確認された。また3) より、シタグリプチンをピオグリタゾン（P055）、メトホルミン（ONO08）又はグリメピリド（ONO09）と併用投与した第Ⅲ相併用投与試験から、経口血糖降下剤にシタグリプチンを併用投与した際の有効性、安全性及び忍容性が示され、チアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤及びスルホニルウレア剤との併用療法の臨床的有用性が確認された。なお、第Ⅲ相長期投与試験（ONO10）及び前述の第Ⅲ相併用投与試験（P055、ONO08、ONO09）において、最長52週間投与时まで有効性が持続することが示され、安全性及び忍容性において臨床的に懸念すべき点は認められなかった。

4) 2型糖尿病治療における既存の食後過血糖改善剤との臨床的位置付け（効能・効果を「2型糖尿病」に修正する臨床的根拠）

既存の食後過血糖改善剤（ α -グルコシダーゼ阻害剤、速効型インスリン分泌促進剤など）は、短時間（3時間以内）で効果を発現し、速やかに消失する。そのため、これらの薬剤は食後血糖値の上昇に対する適切なコントロールを行うために、1日3回食直前に投与する用法が規定されている。通常、これらの薬剤では、空腹時血糖値に対する効果は緩やかであり、その結果 HbA_{1c} に対

する低下効果は中程度と考えられる。一方、シタグリプチンのグルコース依存的な作用機序及び長い半減期から、シタグリプチンの1日1回投与は、空腹時血糖値及び食後過血糖の改善を含む、24時間にわたる血糖コントロールが可能である。日本人の2型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、本剤の $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 値、空腹時血糖値及び食後過血糖の改善を含む血糖コントロール関連の評価項目の有意な改善、並びに良好な忍容性が確認され、長時間にわたって血糖コントロール全般の改善を示した。また、第Ⅲ相二重盲検比較試験（P054）において、シタグリプチンは、ボグリボースに比べ、 $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 値、空腹時血糖値及び食後2時間血糖値を有意に低下させた。安全性については、臨床症状の有害事象及び副作用発現率に関して、シタグリプチン群はボグリボース群と比較していずれも有意に低かった。また、消化管障害（下痢、腹部膨満、鼓腸）の有害事象及び副作用発現率のいずれにおいてもシタグリプチンはボグリボースと比較して有意に低く、シタグリプチンのより良好な忍容性が確認された[2.7.6.32項]。

以上より、申請時においては第Ⅲ相臨床試験の比較対照薬に用いた食後過血糖改善剤であるボグリボース及び他の経口血糖降下剤の効能・効果の記載を考慮して、「2型糖尿病の食後過血糖の改善」と設定したが、本邦における臨床試験成績を踏まえ、「2型糖尿病」とすることがより適切であると考え、本剤の効能・効果を前項のように変更した[1.8.1.1項]。

2 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1 用法・用量（案）

通常、成人にはシタグリプチンとして50 mg 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100 mg 1日1回まで増量することができる。

2.2 設定根拠（案）

1) 50 mg 1日1回の設定根拠

健康成人男性を対象に実施した第Ⅰ相単回投与試験（P013）及び第Ⅰ相反復投与試験（A111、A112）において、血漿中シタグリプチン濃度の AUC は400 mg まで用量に比例して増加した[2.5.3.1項]。これらの試験において、血漿中 DPP-4活性の阻害率はシタグリプチンの用量及び濃度依存的に増加した。また、血漿中の活性型 GLP-1 濃度の重み付き平均増加率（Weighted average augmentation : WAA）はシタグリプチン25 mg 以上の1日1相反復投与で、プラセボの約2倍以上であった[2.5.3.5項]。

2型糖尿病患者を対象にシタグリプチン25、50、100、200 mg 又はプラセボを1日1回12週間投与した後期第Ⅱ相臨床試験—用量反応試験—（A202）では、主要評価項目である治療期12週時 HbA_{1c} 値変化量において用量反応性が認められた。シタグリプチン25～200 mg 群はプラセボ群に対し、いずれも有意な低下を示したが、50 mg 以上の用量での HbA_{1c} 値変化量は同程度であった（プラセボ投与群との差は約-1%）。臨床症状の有害事象に関しては、シタグリプチン200 mg 群の発現率のみプラセボ群に対して有意な差が認められたが、器官別分類もしくは、個別の有害事象において、プラセボ群と比べ、200 mg 群で発現率が特に高いものは認められなかった。他のシタグリプチン群とプラセボ群との間に有意な差は認められず、器官別分類、もしくは個別の臨床症状の有害事象及び副作用においても用量依存的に発現率が高くなる傾向は認められなかった。臨床検査値の有害事象及び副作用の発現率に関しては、プラセボ群とシタグリプチン群の間に有意な差は認められず、シタグリプチン200 mg までの忍容性と安全性が示された。これらの結果より、1日用量として50 mg が臨床用量であると考えられた。

シタグリプチン100 mg 1日1回投与及び50 mg 1日2回投与における血糖降下作用を検討するため、2型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（A203）を実施した。主要評価項目である治療期4週時の24時間加重平均血糖値の変化量について、シタグリプチン100 mg 1日1回又は50 mg 1日2回投与群はプラセボ群に対し有意な低下を示した。一方、2つの投与方法間で有意な差は認められず、同程度の効果が得られた。これらのことから、1日1回投与方法と1日2回投与方法で大きな違いはないと考えられたため、患者に対してより利便性の高い1日1回投与方法を選択し、第Ⅲ相臨床試験を実施した。

ボグリボースを比較対照薬とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（P054）において、HbA_{1c} 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値の変化量に関し、ボグリボース0.2 mg 1日3回に対するシタグリプチン50 mg 1日1回の優越性が確認された。臨床症状又は臨床検査値の有害事象及び副作用発現率は、

ボグリボースと比較してシタグリブチンで有意に低かった。

ピオグリタゾン、メトホルミン又はグリメピリドとの併用投与試験（P055、ONO08、ONO09）において、シタグリブチン50 mg 1日1回の有効性、安全性及び忍容性が示された。このことから、チアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤及びスルホニルウレア剤との併用療法においても、シタグリブチン50 mg 1日1回の臨床的有用性が確認された。

これらの結果より、シタグリブチン50 mg 1日1回が通常の臨床用量として妥当であると判断した。

2) 100 mg 1日1回に増量可能とする根拠

シタグリブチン（25、50、100又は200 mg）を1日1回12週間投与した第Ⅱ相臨床試験（A202）において、シタグリブチン50 mg 以上の1日1回投与群（50、100及び200 mg）は治療期12週時のベースライン（治療期0週時）からの HbA_{1c} 値変化量について同程度の低下効果を示した。副次評価項目である治療期12週時の食後2時間血糖値及び空腹時血糖値については、用量の増加に伴う低下効果を示した。なお、シタグリブチン200 mg を1日1回12週間投与した際の、安全性及び忍容性は良好であった[2.7.6.30項]。また、第Ⅰ相臨床試験（P013、A111）及び第Ⅱ相臨床試験（A202）において、シタグリブチンは用量依存的な血漿中 DPP-4活性の阻害を示した。これらの結果から、臨床用量であるシタグリブチン50 mg 1日1回で効果不十分な患者には、100 mg 1日1回に増量することにより、より効果が期待できると考えられた[2.5.4.5項]。

第Ⅲ相併用投与試験（P055、ONO08、ONO09）及び長期投与試験（ONO10）において、50 mg 1日1回で効果不十分な患者における100 mg 1日1回への増量時の効果を検討するため、50 mg 1日1回投与中に HbA_{1c} 値又は空腹時血糖値が増量基準に達した場合、100 mg 1日1回へ増量することとした。第Ⅲ相併用投与試験（P055、ONO08、ONO09）及び長期投与試験（ONO10）では、100 mg 増量12週間後の HbA_{1c} 値が得られた患者（4試験を合計した増量例）のうち、61.5%（238/387名）の患者において、増量前値から HbA_{1c} 値がさらに低下した。また、HbA_{1c} 値が7.0%以上であった患者が100 mg への増量12週後に7.0%未満に到達した割合は、16.8%（65/387名）であった[2.5.4.5項]。一方、安全性については、100 mg へ増量しても臨床症状又は臨床検査値の有害事象及び副作用において、特に問題はないと考えられた。

以上の結果から、シタグリブチン50 mg で効果不十分な患者については100 mg への増量により血糖コントロールの改善が期待できると考えている。

以上1) 及び2) より、用法・用量を「通常、成人にはシタグリブチンとして50 mg 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100 mg 1日1回まで増量することができる。」と設定した。

3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

3.1 使用上の注意（案）

1) 【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) 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〔本剤の血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照）〕
- (4) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

2) ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

腎機能障害	クレアチンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL) ※	通常 投与量	最大 投与量
中等度	30 ≤ CrCl < 50 男性: 1.5 < Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 < Cr ≤ 2.0	25 mg 1日1回	50 mg 1日1回

※クレアチンクリアランスに概ね相当する値

3) 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 中等度腎機能障害のある患者〔「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) 他の糖尿病薬を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすことがある。（「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）〕

4) 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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]
- (6) 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。[「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照]

5) 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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
糖尿病薬： スルホニルウレア剤等	スルホニルウレア剤等との併用時には、特に低血糖症の発現に注意すること。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕	スルホニルウレア剤等との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。
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： エピネフリン 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。

6) 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、1,190例中96例（8.1%）の副作用が認められた。主なものは低血糖症17例（1.4%）、便秘12例（1.0%）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1,188例中49例（4.1%）に認められ、主なものはALT（GPT）増加18例／1,188例（1.5%）、AST（GOT）増加12例／1,188例（1.0%）、γ-GTP増加10例／1,188例（0.8%）等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー反応（頻度不明）^{注）}：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〕
- 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）^{注）}：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〕

- 3) 低血糖症：他の糖尿病薬との併用で低血糖症（2.1%）があらわれることがある。また、他の糖尿病薬を併用しない場合でも低血糖症（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。〔「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕

注）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	
眼障害	糖尿病性網膜症の悪化	
心臓障害	上室性期外収縮	
呼吸、胸郭及び縦隔障害		上気道感染、鼻咽頭炎
胃腸障害	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、便秘、鼓腸、胃炎、逆流性食道炎、胃不快感、口内炎	膵炎
皮膚及び皮下組織障害	発疹	皮膚血管炎、蕁麻疹、血管浮腫
全身障害	空腹、浮腫	
臨床検査	心電図 T 波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、白血球数増加、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、 γ -GTP 増加、CK（CPK）増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中クレアチニン増加、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）海外において認められている。

8) 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整を行うこと。[「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]

9) 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、1,000 mg/kg/日（臨床での最大投与量100 mg/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。]

10) 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。]

11) 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炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

12) その他の注意

雌雄ラットに本剤50、150及び500 mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、500 mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝腺腫及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量は、臨床での最大投与量100 mg/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500 mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、本剤500 mg/kg/日（臨床での最大投与量100 mg/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。

3.2 設定根拠

1) 【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の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高いため、禁忌とした。
- (2) 医療現場において、速やかなインスリンによる治療が必須となる重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者に対して、誤ってインスリン治療よりも先に本剤が投与されることを防ぐために記載した。
- (3) 血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者では、開始投与量に相当する用量への調節ができず、血漿中濃度の上昇が懸念されるため、これらの患者を禁忌とした。
- (4) 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望まれるために記載した。

2) ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

シタグリブチンは主に腎臓から排泄されることから、腎機能はシタグリブチンの薬物動態に影響する最も重要な因子である。海外の添付文書では、海外の臨床試験結果から、腎機能の程度に応じてシタグリブチンの用量を調節することが記載されている。日本人健康成人における薬物動態は、非日本人の薬物動態と類似していたことから[2.5.3.1項]、非日本人の腎機能障害患者を対象に実施した臨床薬理試験（P008）に基づき、用量を調節して投与できると考えられた。

非日本人の腎機能障害患者を対象に、シタグリブチンの薬物動態に与える影響について検討した試験（P008）において、軽度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：50 mL/min 以上、80 mL/min 未満）は、腎機能が正常な健康被験者に比べてシタグリブチンの $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比が約1.6倍上昇したが、臨床的に意味のある変化とは考えられなかった。したがって、軽度腎機能障害患者に対しては用量調節の必要はないと考えられた。中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：30 mL/min 以上、50 mL/min 未満）では、シタグリブチンの $AUC_{0-\infty}$ が約2.3倍、重度腎機能障害患者及び血液透析を要する末期腎機能障害（End Stage Renal Disorder：ESRD）患者（クレアチニンクリアランス：30 mL/min 未満）では、 $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ約3.8倍及び約4.5倍上昇した。したがって、中等度以上の腎機能障害を合併した患者に対しては用量調節が必要であると考えられた[2.5.3.3項] [2.7.2.2.1.4.1項]。

中等度から重度腎機能障害を合併した2型糖尿病患者を対象に実施した海外の第Ⅲ相臨床試験（P028）において、中等度腎機能障害を合併した患者にはシタグリブチン50 mg 1日1回、重度腎機能障害を合併した患者にはシタグリブチン25 mg 1日1回を投与した。非日本人の2型糖尿病患者において腎機能の程度に応じて用量調節した際のシタグリブチンの有効性及び良好な忍容性が示された[2.7.4.5.1項] [2.7.6.44項]。

なお、軽度腎機能障害（クレアチニンクリアランス：50 mL/min 以上、80 mL/min 未満）を合併した2型糖尿病患者も組み入れた本邦の臨床試験において、これまでのところ、シタグリブチ

ン50 mg 又は100 mg 1日1回を投与された腎機能障害を合併した患者で、特に問題となるような有害事象は認められていない[2.7.4.5項]。また、二重盲検下でシタグリブチン50 mg 又は100 mg を1日1回12週間投与した6試験（A201、A202、P054、P055、ONO08、ONO09）における患者背景因子別の HbA_{1c} 値変化量について検討したところ、腎機能障害の有無による有効性の違いはみられなかった[2.7.3.3.3項]。

以上を踏まえ、軽度腎機能障害を合併した患者に対しては用量調節の必要はなく、中等度腎機能障害を合併した患者に対しては開始投与量として25 mg 1日1回、最大投与量として50 mg 1日1回の投与が可能であると判断した。なお、腎機能障害の程度に応じてシタグリブチンの用量調節ができるように、腎機能障害の程度の目安となる指標として、クレアチニンクリアランス及び血清クレアチニン値を併記した。

3) 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 中等度の腎機能障害を合併する患者では、血漿中濃度が上昇するためシタグリブチンの用量を調整する必要がある。これらの患者には慎重に投与することから、注意を喚起するために記載した。

(2) 本邦の臨床試験において、最も多くみられた臨床症状の副作用は低血糖症1.4%（17/1190名）であった。単剤療法の二重盲検比較試験（A201、A202）及び、チアゾリジン系薬剤（ピオグリタゾン）との併用試験（P055）の二重盲検期において、低血糖症の有害事象及び副作用の発現率はいずれの試験においてもプラセボ群と同程度であった。単剤療法の二重盲検比較試験（A203）及びビグアナイド系薬剤（メトホルミン）との併用試験（ONO08）では、シタグリブチン群に低血糖症の有害事象及び副作用は認められなかった。スルホニルウレア剤（グリメピリド）との併用試験（ONO09）において、二重盲検期の低血糖症の有害事象及び副作用発現率は、プラセボ群と比較してシタグリブチン50 mg 群で高かったものの有意差は認められなかった。スルホニルウレア剤（グリメピリド）との併用試験（ONO09）の治療期52週時における低血糖症の有害事象及び副作用発現率は、他の併用試験（P055、ONO08）の治療期52週時、及び長期投与試験（ONO10）の治療期52週時よりも高い傾向を示していた[2.7.4.2.1.5項]。また、海外のスルホニルウレア剤との併用（グリメピリド又はグリメピリドとメトホルミンとの併用）試験（P035）においては、低血糖症の有害事象発現率はシタグリブチン群で12.2%（27/222名）、プラセボ群で1.8%（4/219名）であり、シタグリブチン群で有意に高かった。

以上のことから、スルホニルウレア剤を含む他の血糖降下剤との併用療法時における注意事項として記載した。

4) 重要な基本的注意

(1) (2) (3) (4) 糖尿病薬の一般的な注意事項を参考に記載した。

(5) 非日本人の腎機能障害患者を対象に実施した臨床薬理試験（P008）から、シタグリブチン50 mg の単回投与時において、中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：30 mL/min 以上、50 mL/min 未満）では、シタグリブチンの AUC_{0-∞}が約2.3倍、重度腎機能障害患者及び血

液透析を要する末期腎機能障害（ESRD）患者（クレアチニンクリアランス：30 mL/min 未満）では、 $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ約3.8倍及び約4.5倍上昇した。したがって、腎機能障害のある患者に対して本剤を投与する際の基本的な注意事項として記載した。

（6）低血糖症発現時に対する基本的な注意事項として記載した。

5) 相互作用

①ジゴキシン

シタグリブチン100 mg 又は200 mg をジゴキシン0.25 mg と併用投与した臨床薬理試験（P018）において、ジゴキシンの AUC 及び C_{max} が上昇したが臨床的に意味がないと考えられた[2.7.2.2.1.5.6項]。しかしながら、ジゴキシンの治療域が狭く、ジゴキシンの作用が増強した場合に重大な有害事象を発現する可能性があることから、適切な観察を行うよう記載した。

②糖尿病薬（スルホニルウレア剤等）

本邦の臨床試験からシタグリブチンとスルホニルウレア剤と併用した場合において、重度の低血糖症は認められなかったが、低血糖症の発現率が他の併用療法より高い傾向が認められた[2.5.5.7項]。海外の臨床試験においても同様の傾向が認められている。また、本邦におけるピオグリタゾン（P055）又はメトホルミン（ONO08）との併用試験の長期投与時において、わずかに低血糖症が認められていることから、シタグリブチンとスルホニルウレア剤を含む血糖降下剤との併用療法では低血糖症発現について注意を喚起するため、その旨を本項に記載した。

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）

これらの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ことから、糖尿病薬の相互作用の項を参考に記載した。

④血糖降下作用を減弱する薬剤（エピネフリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン等）

これらの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ことから、糖尿病薬の相互作用の項を参考に記載した。

6) 副作用

本邦における2型糖尿病患者を対象に実施した臨床試験成績に基づいて記載した。原則として副作用は ICH 医薬品規制用語集（MedDRA）ver.10.0の基本語（PT）を用いて分類した。副作用の概要には、本邦試験のシタグリブチン投与例で合わせて8例以上発現した副作用（臨床検査値異常変動を含む）を記載した。

（1）重大な副作用

海外の市販後において、アナフィラキシー、スティーブンス・ジョンソン症候群、剥脱性皮膚炎が報告されたこと、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。なお、本邦の臨床試験ではこれらの副作用は報告されていないため、頻度不明とした。

また、国内及び海外の臨床試験において、低血糖症が認められており、市販後に重篤な転帰

に至る低血糖症の発現が否定できないことから、重大な副作用の項に記載した。なお、低血糖症の副作用発現率は、2型糖尿病患者を対象に実施した国内臨床試験（1190例）のうち、単剤投与試験〔A201、A202、A203、P054、P046（単剤投与）、ONO10〕及び併用投与試験〔P055、ONO08、ONO09、P046（併用投与）〕でみられた例数をそれぞれ合計した発現率を記載した。

(2) その他の副作用

その他の副作用には、本邦試験のシタグリブチン投与例で合わせて2例以上発現した副作用（臨床検査値異常変動を含む）及び海外の市販後で報告された副作用を記載した。なお、本邦の試験で発現せず、海外のみで報告された副作用は、「頻度不明」の項目に記載した。

7) 高齢者への投与

一般的に高齢者は腎機能が低下している場合があることを鑑み、注意を喚起するため記載した。

8) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦を対象と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、ラットにシタグリブチン1000 mg/kg/日（成人ヒト1日最大投与量100 mg に基づきヒト曝露量の約100倍）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とから、注意を喚起するため、その旨を本項に記載した。

(2) 動物実験において、シタグリブチン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ことから注意を喚起するためにその旨を本項に記載した。

9) 小児等への投与

本邦試験において小児への投与経験がないこと、また、小児等を対象とした試験を実施していないため、その旨を記載した。

10) 適用上の注意

PTP 包装の薬剤の誤飲防止に必要かつ重要な一般的事項であるため、その旨を記載した。

11) その他の注意

ラットがん原性試験において、最高用量の500 mg/kg/日で肝がんの発現率が増加したため、その旨を記載した。

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せん
により使用すること

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

	25mg	50mg	100mg
承認番号			
薬価収載			
販売開始			
国際誕生	2006年8月		

貯法：室温保存

使用期間：3年

使用期限：外箱に表示

JANUVIA[®] Tablets 25mg, 50mg, 100mg

シタグリブ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) 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〔本剤の血中濃度が上昇する。〕（「薬物動態」の項参照）
- (4) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

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

*クレアチニンクリアランスに概ね相当する値

【組成・性状】

販売名		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			
	うすい赤色 ごくうすい赤黄色 うすい赤黄色			
有効成分の名称		シタグリブチンリン酸塩水和物		
含 量： シタグリブチンとして		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、フマル酸ステアリルナトリウム、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、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄		
外 形	表面	 直径：6.1mm	 直径：7.9mm	 直径：9.8mm
	裏面	 221	 112	 277
	側面	 厚さ：2.7mm	 厚さ：3.3mm	 厚さ：4.2mm
重量		約 104mg	約 208mg	約 416mg
識別コード		MSD 221	MSD 112	MSD 277

【効能・効果】

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

【用法・用量】

通常、成人にはシタグリブチンとして 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。

【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) 中等度腎機能障害のある患者〔「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) 他の糖尿病薬を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすことがある。〕（「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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〕
- (6) 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。〔「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕

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
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



糖尿病薬： スルホニルウレア 剤等	スルホニルウレア剤 等との併用時には、 特に低血糖症の発 現に注意すること。 〔「重要な基本的注 意」、「重大な副作 用」及び「臨床成 績」の項参照〕	スルホニルウレア 剤等との併用時に は、本剤の血糖コン トロール改善によ り、低血糖症のリ スクが増加するお それがある。
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： エピネフリン 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、1,190 例中 96 例（8.1%）の副作用が認められた。主なものは低血糖症 17 例（1.4%）、便秘 12 例（1.0%）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 1,188 例中 49 例（4.1%）に認められ、主なものは ALT（GPT）増加 18 例／1,188 例（1.5%）、AST（GOT）増加 12 例／1,188 例（1.0%）、γ-GTP 増加 10 例／1,188 例（0.8%）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：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：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〕
- 低血糖症：他の糖尿病薬との併用で低血糖症（2.1%）があらわれることがある。また、他の糖尿病薬を併用しない場合でも低血糖症（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。〔「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕

注）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	
眼障害	糖尿病性網膜症の悪化	
心臓障害	上室性期外収縮	
呼吸、胸郭及び縦隔障害		上気道感染、鼻咽頭炎
胃腸障害	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、便秘、鼓腸、胃炎、逆流性食道炎、胃不快感、口内炎	膵炎

皮膚及び皮下組織障害	発疹	皮膚血管炎、蕁麻疹、血管浮腫
全身障害	空腹、浮腫	
臨床検査	心電図 T 波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、白血球数増加、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、γ-GTP 増加、CK（CPK）増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中クレアチニン増加、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）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整を行うこと。〔「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に指導すること。〔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ん原性試験では、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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人に、シタグリブチン 25～100mg を空腹時単回経口投与した場合、シタグリブ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 9.6～11.6 時間であった（図 1 及び表 1）。シタグリブチンの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）は用量にほぼ比例して増加した。

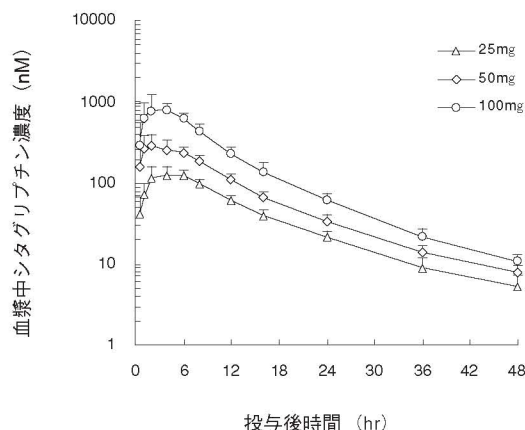


図 1 健康成人における空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度の推移（平均＋標準偏差、n＝6）

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)
25mg	1.99 ± 0.35	145 ± 33	5.0 (2.0, 6.0)	11.6 ± 1.8
50mg	3.73 ± 0.63	319 ± 83	2.0 (1.0, 6.0)	11.4 ± 2.4
100mg	8.43 ± 1.64	944 ± 307	2.0 (0.5, 6.0)	9.6 ± 0.9

n = 6、平均 ± 標準偏差

Tmax : 中央値 (最小値、最大値)

(2) 反復投与

健康成人に、シタグリブチン 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、シタグリブチンとして 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 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、シタグリブチン 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。¹⁾

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。²⁾ 6 種類の代謝物が検出されたが、微量であり²⁾、シタグリブチンの血漿中ジバプチルペプチターゼ 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。

(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。²⁾ 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。³⁾ *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 単回投与時の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。中等度、重度腎機能障害患者、血液透析が必要な患者の AUC は、正常腎機能を有する患者のそれぞれ約 2.3 倍、約 3.8 倍、約 4.5 倍であり、腎機能障害の程度に応じて上昇した。血液透析が必要な患者では、投与後 4 時間から 3 ～ 4 時間の血液透析により、透析液中に投与量の 13.5% が除去された。⁴⁾ 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)	血液透析の 必要な患者 (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

平均 ± 標準偏差

腎機能の程度 [CrCl (mL/min/1.73m²)] : 正常 (>80)、軽度 (50 ～ 80)、中等度 (30 ～ 50)、重度 (<30)、血液透析が必要な患者

[§] 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。⁵⁾ 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、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

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%)。

(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 0.25mg を 10 日間併用投与した場合、ジゴキシンの 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。⁶⁾

(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。⁷⁾ 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[®]、グリベンクラミド[®]、シンバスタチン[®]、ワルファリン及び経口避妊薬 (ノルエチステロン/エチニルエストラジオール) 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

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 HbA_{1c} 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

	HbA _{1c} (%)		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

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 HbA_{1c} 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

	HbA _{1c} (%)		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	-0.4*	-32	-19*	-9	-11*
シタグリプチン 50mg	-0.7		-51		-20	

*p<0.001

(3) 長期投与試験

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、シタグリプチン 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。シタグリプチンはHbA_{1c}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. グリメピリド、ピオグリタゾン、又はメトホルミンとの併用試験

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）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プチン 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、シタグリプチンはHbA_{1c}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12週時の結果は表6の通りであった。その後、シタグリプチン 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%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%であった。また、これらの試験において52週までにシタグリプ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、又はメトホルミンとの併用試験の結果〔二重盲検比較試験（12週時）〕

試験名		HbA _{1c} (%)		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	グリメピリド 単独投与群	0.3	-0.8*	15	-43*	11	-18*
	シタグリプチン 併用投与群	-0.5		-28		-7	
ピオグリタゾン 併用試験	ピオグリタゾン 単独投与群	0.4	-0.8*	6	-49*	4	-17*
	シタグリプチン 併用投与群	-0.4		-43		-12	
メトホルミン 併用試験	メトホルミン 単独投与群	0.3	-0.7*	18	-47*	6	-18*
	シタグリプチン 併用投与群	-0.4		-29		-11	

*p<0.001

【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。^{11)～13)}

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*）。¹⁴⁾

(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。^{13)、15)}
- 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。¹²⁾
- 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。¹²⁾
- 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。¹⁴⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：シタグリプチンリン酸塩水和物（Sitagliptin Phosphate Hydrate）

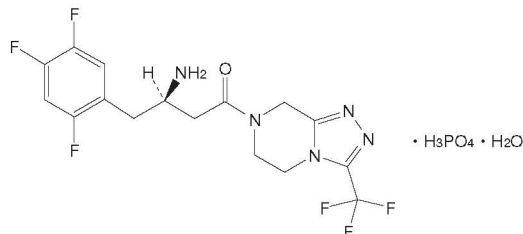
化学名：(3*R*)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5, 6, 7, 8-tetrahydro-5*H*-[1, 2, 4] triazolo[4, 3-*α*]-pyrazin-7-yl]-4-(2, 4, 5-trifluorophenyl) butan-1-one monophosphate monohydrate

分子式：C₁₈H₁₅F₆N₅O・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】

ジャスピア®錠 25mg：PTP	100錠(10錠×10)
	140錠(14錠×10)
	500錠(10錠×50)
ジャスピア®錠 50mg：PTP	100錠(10錠×10)
	140錠(14錠×10)
	500錠(10錠×50)
	瓶 500錠
ジャスピア®錠100mg：PTP	100錠(10錠×10)
	140錠(14錠×10)
	500錠(10錠×50)
	瓶 500錠

【主要文献】

- 1) Bergman, A. J. et al. : Biopharma Drug Disp, 28 : 315, 2007
- 2) Vincent, S. H. et al. : Drug Metab Disposition, 35 : 533, 2007
- 3) Chu, X. et al. : J Pharmacol Exp Ther, 321 : 673, 2007
- 4) Bergman, A. J. et al. : Diabetes Care, 30 : 1862, 2007
- 5) Migoya, E. M. et al. : Can J Clin Pharmacol, 16 : e165, 2009
- 6) Krishna, R. et al. : J Clin Pharmacol, 47 : 165, 2007
- 7) Herman, G. A. et al. : Curr Med Res Opin, 22 : 1939, 2006
- 8) Mistry, G. C. et al. : J Clin Pharmacol, 47 : 159, 2007
- 9) Mistry, G. C. et al. : Br J Clin Pharmacol, 66 : 36, 2008
- 10) Bergman, A. J. et al. : J Clin Pharmacol, 49 : 483, 2009
- 11) Drucker, D. J. : Diabetes Care, 26 : 2929, 2003
- 12) Kim D. et al. : J Med Chem 48 : 141, 2005
- 13) Herman, G. A. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 91 : 4612, 2006
- 14) 万有製薬：シタグリプチンの *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験（社内資料）
- 15) Nonaka, K. et al. : Diab Res Clin Pract, 79 : 291, 2008

【文献請求先・製品お問い合わせ先】

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。

万有製薬株式会社 情報サービスセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医師、病院薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-961

保険薬局薬剤師の方：フリーダイヤル0120-024-962

<受付時間>9:00～18:00（土日祝日・当社休日を除く）



製造販売元 萬 有 製 薬 株 式 会 社

東京都千代田区九段北1-13-12

® : Registered Trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
7547

処方せん医薬品^㉞処方せん医薬品^㉞処方せん医薬品^㉞グラクティブ[®]錠 25mgグラクティブ[®]錠 50mgグラクティブ[®]錠 100mg

貯 法：室温保存

使用期限：外箱に表示(3年)

《GLACTIV[®]》

シタグリプチンリン酸塩水和物錠

	グラクティブ錠		
	25mg	50mg	100mg
承認番号			
薬価収載			
販売開始			
国際誕生	2006年 8月		

【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) 重症ケトアシドーシス、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) 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〔本剤の血中濃度が上昇する。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- (4) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

【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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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

腎機能障害	クレアチニンクリアランス(mL/分) 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 ≤ Cr < 50 男性：1.5 < Cr ≤ 2.5 女性：1.3 < Cr ≤ 2.0	25 mg 1日1回	50 mg 1日1回

*：クレアチニンクリアランスに概ね相当する値

【組成・性状】

販売名		グラクティブ錠 25mg	グラクティブ錠 50mg	グラクティブ錠 100mg
成 分		シタグリプチンリン酸塩水和物		
含 量 (1錠中)		シタグリプチンとして 25mg	シタグリプチンとして 50mg	シタグリプチンとして 100mg
添加物		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、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄		
剤 形		フィルムコーティング錠		
外形	表面			
	裏面			
	側面			
直径(mm)		6.1	7.9	9.8
厚さ(mm)		2.7	3.3	4.2
質量(mg)		約104	約208	約416
色 調		うすい赤色	ごくうすい赤黄色	うすい赤黄色
識別コード		ONO 660	ONO 661	ONO 662

【効能・効果】

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

【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) 中等度腎機能障害のある患者〔「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) 他の糖尿病薬を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすことがある。〔「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 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上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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〕
- (6) 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。〔「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕

注) 処方せん医薬品：注意-医師等の処方せんにより使用すること

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
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
糖尿病薬 スルホニルウレア剤等	スルホニルウレア剤等との併用時には、特に低血糖症の発現に注意すること。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照]	スルホニルウレア剤等との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。
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 エピネフリン 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

国内で実施された臨床試験において、1,190例中96例(8.1%)の副作用が認められた。主なものは低血糖症17例(1.4%)、便秘12例(1.0%)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1,188例中49例(4.1%)に認められ、主なものはALT(GPT)増加18例/1,188例(1.5%)、AST(GOT)増加12例/1,188例(1.0%)、γ-GTP増加10例/1,188例(0.8%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) アナフィラキシー反応

アナフィラキシー反応(頻度不明)^{※)}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]

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

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)^{※)}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]

3) 低血糖症

他の糖尿病薬との併用で低血糖症(2.1%)があらわれることがある。また、他の糖尿病薬を併用しない場合でも低血糖症(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。[「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照]

(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。

	0.1～2%未満	頻度不明 ^{※)}
神経系障害	浮動性めまい、感覚鈍麻	
眼障害	糖尿病性網膜症の悪化	
心臓障害	上室性期外収縮	
呼吸、胸郭及び縦隔障害		上気道感染、鼻咽頭炎
胃腸障害	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、便秘、鼓腸、胃炎、逆流性食道炎、胃不快感、口内炎	膵炎
皮膚及び皮下組織障害	発疹	皮膚血管炎、蕁麻疹、血管浮腫
全身障害	空腹、浮腫	
臨床検査	心電図T波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、白血球数増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、γ-GTP増加、CK(CPK)増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中クレアチニン増加、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)：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整を行うこと。[「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、更には穿孔をお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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人に、シタグリブチン25～100mgを空腹時単回経口投与した場合、シタグリブ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9.6～11.6時間であった（図1及び表1）。シタグリブチンの血漿中濃度－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

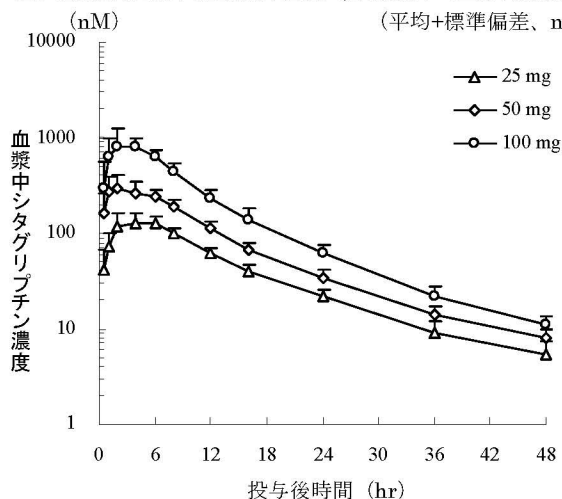


表1 健康成人における空腹時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-∞} (μM・hr)	C _{max} (nM)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
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）

(2) 反復投与

健康成人に、シタグリブチン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、シタグリブチンとして50mg 1日1回であり、最大投与量は100mg 1日1回である。

(3) 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-∞}及びT_{max}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)	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. 吸収（外国人データ）

健康成人に、シタグリブチン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。¹⁾

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。²⁾ 6種類の代謝物が検出されたが、微量であり²⁾、シタグリブチンの血漿中ジペプチジルペプチターゼ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/分であった。

(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。²⁾

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。³⁾ *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単回投与時の薬物動態パラメータは表3のとおりであった。中等度、重度腎機能障害患者、血液透析が必要な患者のAUCは、正常腎機能を有する患者のそれぞれ約2.3倍、約3.8倍、約4.5倍であり、腎機能障害の程度に応じて上昇した。血液透析が必要な患者では、投与後4時間から3～4時間の血液透析により、透析液中に投与量の13.5%が除去された。⁴⁾ 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)	血液透析の 必要な患者 (n=6)
AUC _{0-∞} (μM・hr)	4.40 ± 0.832 [†]	7.09 ± 0.988	9.96 ± 1.95	16.6 ± 4.82	19.8 ± 6.06
平均の比 [§]		1.61	2.26	3.77	4.50
C _{max} (nM)	391 ± 123	527 ± 79.1	560 ± 137	684 ± 183	556 ± 113
平均の比 [§]		1.35	1.43	1.75	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)	339 ± 87.3	242 ± 34.0	126 ± 28.1	60.2 ± 19.2	該当なし
平均の比 [§]		0.71	0.37	0.18	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C_{max}は、健康成人に比べてそれぞれ約21%及び13%増加した。⁵⁾ 重度肝機能障害患者（Child-Pughスコア9超）での臨床試験はない。

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、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

2型糖尿病患者にシタグリブチン100mg1日1回（朝食直前）及びボグリボース0.2mg1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回投与と比べて低下した（それぞれ17%及び34%）。

(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、ジゴキシンの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。⁶⁾

(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50mg1日2回とメトホルミン1,000mg1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。⁷⁾ 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⁸⁾、グリベンクラミド⁹⁾、シンバスタチン¹⁰⁾、ワルファリン及び経口避妊薬（ノルエチステロン/エチニルエストラジオール）との薬物相互作用試験データから、シタグリブチン200mg1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. 単独療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験

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HbA_{1c}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

	HbA _{1c} (%)		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

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50mg1日1回（朝食前）又はボグリボース0.2mg1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HbA_{1c}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

	HbA _{1c} (%)		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 0.2 mg	-0.3	-0.4*	-32	-19*	-9	-11*
シタグリブチン 50mg	-0.7		-51		-20	

*p<0.001

(3) 長期投与試験

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HbA_{1c}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. グリメピリド、ピオグリタゾン、又はメトホルミンとの併用試験

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）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HbA_{1c}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%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%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、又はメトホルミンとの併用試験の結果〔二重盲検比較試験（12週時）〕

試験名		HbA _{1c} (%)		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	グリメピリド 単回投与群	0.3	-0.8*	15	-43*	11	-18*
	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	ピオグリタゾン 単回投与群	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	メトホルミン 単回投与群	0.3	-0.7*	18	-47*	6	-18*
	シタグリブチン 併用投与群	-0.4		-29		-11	

*p<0.001

【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 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。^{11~13)}

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*)。 ¹⁴⁾

(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-ペプチドの血清中濃度の上昇、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。^{13,15)}
- 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。¹²⁾
- 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。¹²⁾
- 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。¹⁴⁾

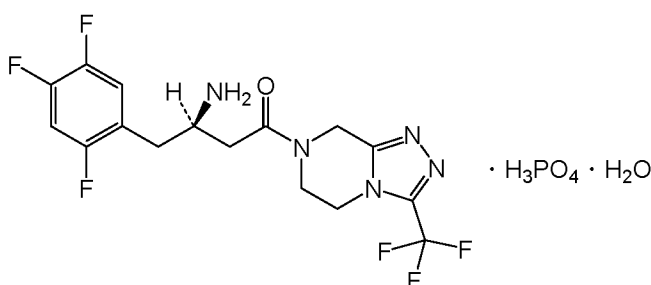
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：シタグリプチンリン酸塩水和物

(Sitagliptin Phosphate Hydrate)

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

構造式：



分子式：C₁₆H₁₅F₆N₅O · 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。

【包装】

グラクティブ錠 25mg：100錠 (PTP、バラ)、420錠 (PTP)、500錠 (PTP)

グラクティブ錠 50mg：100錠 (PTP、バラ)、420錠 (PTP)、500錠 (PTP、バラ)

グラクティブ錠100mg：100錠 (PTP、バラ)、420錠 (PTP)、500錠 (PTP、バラ)

【主要文献】

- 1) Bergman A.J. et al. : Biopharma Drug Disp., **28** : 315, 2007
- 2) Vincent S.H. et al. : Drug Metab. Disposition, **35** : 533, 2007
- 3) Chu X. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **321** : 673, 2007
- 4) Bergman A.J. et al. : Diabetes Care, **30** : 1862, 2007
- 5) Migoya E.M. et al. : Can. J. Clin. Pharmacol., **16** : e165, 2009
- 6) Krishna R. et al. : J. Clin. Pharmacol., **47** : 165, 2007
- 7) Herman G.A. et al. : Curr. Med. Res. Opin., **22** : 1939, 2006
- 8) Mistry G.C. et al. : J. Clin. Pharmacol., **47** : 159, 2007
- 9) Mistry G.C. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., **66** : 36, 2008
- 10) Bergman A.J. et al. : J. Clin. Pharmacol., **49** : 483, 2009
- 11) Drucker D.J. : Diabetes Care, **26** : 2929, 2003
- 12) Kim D. et al. : J. Med. Chem., **48** : 141, 2005
- 13) Herman G.A. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., **91** : 4612, 2006
- 14) 小野薬品工業：シタグリプチンの*in vitro*及び*in vivo*薬理試験 (社内資料)
- 15) Nonaka K. et al. : Diab. Res. Clin. Pract., **79** : 291, 2008

【文献請求先】

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。

小野薬品工業株式会社 医薬情報部

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-626-190

【製造販売】



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号