オングリザ錠 2.5 mg
オングリザ錠 5 mg
に関する資料

大塚製薬株式会社

1.4　特許状況

〔物質特許・用途特許〕

- [redacted]

  [redacted]

オングリザ錠 2.5 mg
オングリザ錠 5 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）
（申請書等行政情報及び添付文書に関する情報）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大塚製薬株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

1.5.1.1　2 型糖尿病の実態

糖尿病患者の多くは 2 型糖尿病であると考えられている。2 型糖尿病は，膵 β 細胞からのインスリン分泌低下とインスリン抵抗性に伴うインスリンの相対的不足により，インスリンの作用が不足し高血糖をきたす疾患である。インスリンの分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝的な因子に，過食，運動不足，肥満，ストレスなどの環境因子，及び加齢が加わり発症する。日本人の 2 型糖尿病患者の多くは，インスリン分泌低下により，インスリンの作用が不足することによって発症すると推測されている[1]。

糖尿病発症の初期では，食後に血糖値が上昇するが，自覚症状は乏しく，患者は病識をもたない場合が多い。慢性的に続く高血糖は，細小血管障害に起因する 3 大合併症（網膜症，腎症及び神経障害）や大血管症を発症するリスクを増大させる。更に，全身の動脈硬化症が促進され，動脈硬化性疾患（虚血性心疾患，脳血管障害及び閉塞性動脈硬化症）の原因となり，患者の生活の質（QOL）を著しく低下させる。

1.5.1.2　2 型糖尿病の治療

糖尿病治療の目標は，糖尿病に併発しやすい合併症の発症，増悪を防ぎ，健康な人と変わらない QOL を維持することにある。すなわち，血糖コントロールにより，急性合併症（糖尿病性昏睡，急性感染症等）や慢性合併症（細小血管症，大血管症）の発症を予防することや進展を阻止することが重要である。

2 型糖尿病の治療方針は，食事療法/運動療法とともに，生活習慣改善に向けての患者教育が基本となる。食事療法/運動療法を 2〜3 ヵ月間程度行い，患者自身が食事療法/運動療法を適切に実践しているにもかかわらず，目標とする血糖コントロールが達成されない場合に，薬物療法，すなわち経口血糖降下薬やインスリンによる治療が行われる[2]。その際，患者の病態，合併症，薬剤の作用特性などを考慮して薬剤を選択するが，1 種類の経口血糖降下薬によって良好な血糖コントロールが得られない場合は，作用機序の異なった薬剤を併用する[3]。

1.5.2　開発の経緯

サキサグリプチンは，糖尿病治療における新しい作用機序の薬剤として Bristol-Myers Squibb（BMS）社が創薬した dipeptidyl peptidase-4（DPP-4）阻害薬である（図 1.5-1）。大塚製薬株式会社は，サキサグリプチンを BMS 社から導入し，国内開発を実施した。

DPP-4 阻害薬は，インクレチンホルモンである glucogan-like peptide-1（GLP-1）を分解する DPP-4 を阻害することにより内在性の活性型 GLP-1 の濃度を上昇させ，食後のインスリン分泌を増加させることで血糖コントロールの改善，特に食後血糖を改善する。食後高血糖の是正は，糖尿病発症前から進行していると考えられている心血管疾患の発症予防としても臨床的な意義がある[4]。更に，DPP-4 阻害薬は，血糖降下作用だけでなく，グルカゴン分泌抑制，膵 β 細胞の保護作用など長期間にわたるインスリン産生と膵島機能を改善することが期待される。

2 型糖尿病の病態を考えた場合，インスリン分泌を促し食後血糖を改善する DPP-4 阻害薬は，α-グルコシダーゼ阻害薬やグリニド薬と同じく，食後高血糖を主徴とする糖尿病初期からの治療薬としても臨床的に有用と考えられる。また，血糖依存的なインスリン分泌を介するため低血糖を起こす懸念も少なく，これまでの治療薬にみられる低血糖や体重増加を引き起こすリスクが低い。

サキサグリプチンは，糖尿病の日常診療で問題となる低血糖や体重増加について懸念が少なく，糖尿病治療のゴールの一つである大血管障害の発症予防[5]について海外で評価されており，2 型糖尿病患者が多く合併している腎機能又は肝機能障害に対しても使用できる安全性に優れた薬剤である。また，海外において大規模な安全性データベースを有する薬剤である。以上より，サキサグリプチンは既存の経口血糖降下薬で満たされない多くの課題に応えることができる薬剤であり，様々な病態への幅広い応用が可能となることから，2 型糖尿病患者に対する新たな選択肢として臨床的に意義があると考えられる。

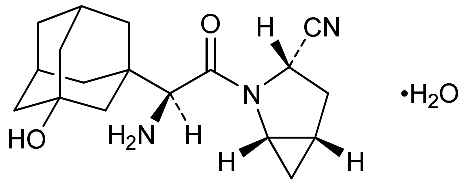


図 1.5-1　　サキサグリプチンの構造式

1.5.2.1　品質に関する試験の経緯

BMS 社は，サキサグリプチンの化学構造の確認及び物理的化学的性質の解明を行い，原薬の製造方法，規格及び試験方法，及び安定性の検討を行った。

原薬の安定性は，加速試験及び長期保存試験の成績より，2～8°C で 3 年間安定であることが確認された。

また，製剤については，PTP／アルミニウム袋包装，及びポリエチレン瓶（乾燥剤及び[redacted]入り）包装での安定性試験の結果から，室温下で 2 年間安定であることが確認された。製剤の安定性試験は継続中である。

1.5.2.2　非臨床試験の開発の経緯

1.5.2.2.1　薬理試験

サキサグリプチンは DPP-4 に対して阻害作用を示し，その阻害定数（K_i 値）は 1.3 ± 0.31 nmol/L（平均値 ± 標準偏差）であった。また，サキサグリプチンの DPP-4 に対する阻害選択性（それぞれの酵素に対する K_i 値の比）は，DPP-8 に対して約 391 倍，DPP-9 に対して約 75 倍と算出され，DPP-4 に対して選択的な阻害作用を示すと考えられた。

サキサグリプチンは正常ラットへの単回経口投与で血漿中に含まれる DPP-4 活性を阻害し，同時にグルコース経口投与時の血漿中活性型 GLP-1 濃度上昇に対して増強作用を示した。また，耐糖能異常を示す Zucker fa/fa ラットに単回経口投与した場合には，グルコース経口投与によるインスリン分泌上昇に対して増強作用を示し，同時に血糖値の上昇を抑制した。高血糖状態を呈する

Zucker diabetic fatty（ZDF）ラットに反復経口投与した場合には，病態の進展に伴う空腹時血糖値の上昇に対して抑制作用を示し，グルコース経口投与時の血糖値上昇に対しても抑制作用を示した。更に，膵 β 細胞機能障害により高血糖を呈する高脂肪食負荷ストレプトゾトシン（STZ）投与マウスにおいては，反復経口投与でグルコース経口投与後の血糖コントロール及び HbA1c に対する改善効果を示し，また STZ 投与による β 細胞量の減少を部分的に回復させる作用を示した。

サキサグリプチンの主要代謝物である BMS-510849 も DPP-4 に対して阻害作用を示し，その K_i 値は 2.6 ± 1.0 nmol/L（平均値 ± 標準偏差）であったが，*in vivo* において一定の薬理作用を示すために必要な血中濃度を比較した場合，少なくともサキサグリプチンの 5 倍以上を要したことから，この代謝物は *in vivo* におけるサキサグリプチンの薬理作用の一部にのみ寄与すると考えられた。サキサグリプチンの安全性薬理試験として，Human ether a-go-go related gene（hERG）電流に対する作用を確認した。その結果，サキサグリプチンは hERG 電流に対して，10 μmol/L 及び 30 μmol/L でごく軽度の抑制を示したが，ウサギプルキンエ線維の活動電位に対しては影響を示さなかった。また，雌雄の覚醒イヌを用いたテレメトリー試験において，10 mg/kg 単回経口投与では，心循環系にサキサグリプチンは明らかな影響を及ぼさなかった。

1.5.2.2.2　薬物動態試験

サキサグリプチンの，マウス，ラット，イヌ及びサルにおける非臨床薬物動態を，非標識サキサグリプチン及び ^{14}C-標識サキサグリプチン（^{14}C-サキサグリプチン）を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験で検討した。

ラット，イヌ及びサルにサキサグリプチンを絶食下単回経口投与後の吸収は良好で，投与後 1.2 時間以内に最高濃度（C_{max}）に達し，絶対的生物学的利用率はそれぞれ 74%，77%及び 51%であった。主要な薬理活性代謝物である BMS-510849 濃度はラットでは未変化体濃度よりも低かったが，サルでは，未変化体濃度の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の約 7 倍であった。サキサグリプチンをマウスに 30，100，300，600，1000 及び 1500 mg/kg の用量で 1 ヵ月間，ラットに 2，20 及び 100 mg/kg の用量で 6 ヵ月間，イヌに 1，5 及び 10 mg/kg の用量で 12 ヵ月間，サルに 0.03，0.3 及び 3 mg/kg の用量で 3 ヵ月間反復経口投与した試験において，血漿中サキサグリプチン及び BMS-510849 濃度の AUC は投与量の増加に伴って増加した。

雄性 SD ラット及び ZDF ラットに，サキサグリプチンを 0.1 及び 2.5 mg/kg の用量で単回動脈内投与したとき，投与後 1 時間における組織内サキサグリプチン及び BMS-510849 濃度は，いずれの投与量においても腎臓及び消化管で高く，脳で最も低かった。活性代謝物である BMS-510849 を 2.5 mg/kg の用量で投与した場合でも BMS-510849 濃度は腎臓及び消化管で高く，脳で最も低かった。

マウス，ラット，イヌ，サル及びヒト血清におけるサキサグリプチン及び BMS-510849 の *in vitro* 血清蛋白結合率はいずれの血清においても非常に低かった。

マウス，ラット，イヌ，サル及びヒト肝ミクロソームによるサキサグリプチンの *in vitro* 代謝試験の結果，主要代謝物はアダマンタン環が水酸化された BMS-510849 であった。各ミクロソームにおける代謝プロファイルは類似しており，ヒトで検出された全ての代謝物は動物でも検出された。代謝活性はマウス，ラット及びサルではヒトより高く，イヌではヒトより低かった。

^{14}C-サキサグリプチンのマウス，ラット，イヌ，サル及びヒトにおける *in vivo* 代謝物を比較し

た結果，各動物及びヒトにおける代謝プロファイルは類似していた。各動物及びヒトにおける血漿中及び尿中，ラット胆汁中にはサキサグリプチン及び BMS-510849 が最も多く検出され，主な代謝経路は *in vitro* の場合と同様に，BMS-510849 を生成する経路であった。更に，アミノメチルアダマンタン環のその他の位置への水酸化反応，サキサグリプチンの硫酸抱合及びグルクロン酸抱合反応や水酸化後の抱合反応，またこれらの代謝反応の組み合わせによる経路が確認された。

雄性ラット，イヌ及びサルに ^{14}C-サキサグリプチンをそれぞれ 20 mg/kg，5 mg/kg 及び 10 mg/kg の用量で絶食下単回経口投与した結果，ラットでは，投与した放射能の約 90%以上は投与後 24 時間までに尿及び糞中へ速やかに排泄され，イヌでは，放射能の約 80%が投与後 48 時間までに排泄された。サルでは，投与した放射能の約 80%が投与後 72 時間までに排泄された。

更に，授乳中雌性ラットに ^{14}C-サキサグリプチンを 5 mg/kg の用量で非絶食下単回経口投与したとき，乳汁中濃度は，投与後 4 時間以降になると血漿中濃度より高かった。

^{14}C-サキサグリプチンの *in vitro* 代謝に関与する CYP 酵素は，主として CYP3A4/5 であり，BMS-510849 への CYP3A4 による代謝の V_{max}/K_m は CYP3A5 の 4 倍であった。ヒト CYP 酵素（CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1 及び 3A4）に対するサキサグリプチン及び BMS-510849 の阻害活性をヒト肝ミクロソームにより検討した結果，サキサグリプチン及び BMS-510849 ともいずれの CYP 活性に対しても阻害作用はなく，臨床においてこれらの CYP 酵素を阻害する可能性は小さいと考えられた。ヒト初代培養肝細胞におけるヒト CYP 酵素（CYP1A2，2B6，2C9 及び 3A4）に対して，サキサグリプチン及び BMS-510849 による酵素活性の増加は認められず，ヒト CYP 酵素に対する誘導作用はほとんど無いと考えられた。

1.5.2.2.3 毒性試験

単回経口投与毒性試験では，マウス，ラットとも 4000 mg/kg 投与群で死亡がみられたが，2000 mg/kg 以下の投与群に異常はみられなかった。サルでは最高用量の 25 mg/kg 投与群においても異常はみられなかった。

反復経口投与試験において，マウスを用いた 3 ヵ月用量設定試験での無毒性量は 300 mg/kg/日，ラットでは 2 週，3 ヵ月及び 6 ヵ月試験を行い，6 ヵ月試験での無毒性量は 20 mg/kg/日，イヌでは 2 週，3 ヵ月及び 12 ヵ月試験を行い，12 ヵ月試験での無毒性量は 1 mg/kg/日，サルを用いた 3 ヵ月試験での無毒性量は 0.3 mg/kg/日であった。

ヒト初代培養末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において，細胞毒性のみられた 1000 μg/mL においてごくわずかな染色体異常頻度の増加がみられたが，その他のネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰変異試験，1 ヵ月間反復経口投与したラットの末梢血リンパ球染色体異常試験，3 日間経口投与したラットの骨髄小核試験，単回経口投与したラットの肝細胞 DNA 修復試験のいずれにおいても遺伝毒性は認められなかった。

がん原性試験において，マウスでは 600 mg/kg/日まで，ラットでは雄は 150 mg/kg/日，雌は 300 mg/kg/日までの投与において，いずれの動物種にもがん原性はみられなかった。

生殖発生毒性評価として実施したラット受胎能及び初期胚発生試験において，生殖機能に対する無毒性量は雄では 200 mg/kg/日，雌では 125 mg/kg/日であり，胚及び胎児発生試験における胎児に対する無毒性量はラットでは 64 mg/kg/日，ウサギでは 40 mg/kg/日であった。更に，ラット出生前後投与試験において，母動物及び出生児に対する無毒性量はいずれも 100 mg/kg/日であった。

免疫毒性試験として，200 mg/kg/日までの用量を 28 日間経口投与したラットを用いて，keyhole limpet hemocyanin（KLH）に対する T 細胞依存性抗体産生を検討したが，サキサグリプチンは KLH に対する T 細胞依存性液性免疫反応に悪影響を及ぼさなかった。

1.5.2.3 臨床開発の経緯

1.5.2.3.1 海外における臨床開発の経緯及び承認状況

BMS 社は，サキサグリプチンについて，主に米国及び欧州で実施した臨床試験成績を用い，2 型糖尿病を効能・効果として，2009 年 7 月 31 日に米国で最初の承認を取得し，欧州では 2009 年 10 月 1 日に承認を取得した。2013 年 2 月現在，欧米を含む世界 84 の国・地域で承認されている。定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report）第 6 版までに累計約 137 万人の 2 型糖尿病患者に服用されており，海外において大規模な安全性データベースを有する薬剤である。

以下に，最初に承認取得した米国での臨床開発の経緯を示す。

BMS 社は，20[redacted]年[redacted]月から米国での臨床開発を開始し，第Ⅰ相試験 2 試験，第Ⅱ相試験 2 試験，第Ⅲ相試験 7 試験，及び臨床薬理試験 21 試験の臨床試験成績をもって承認申請を行った。

健康成人を対象とした用量漸増による単回経口投与試験（CV181001）及び用量漸増による高用量 14 日間反復経口投与試験（CV181010）で，安全性及び忍容性が確認された。サキサグリプチンは経口投与後速やかに吸収された。投与量の約 24%がサキサグリプチンの未変化体として，また，投与量の約 36%が BMS-510849 として，尿中にそれぞれ排泄された（CV181004）。DPP-4 活性は，サキサグリプチン 1～100 mg を単回経口投与後及び 2.5～400 mg を反復経口投与後，用量依存的に強力に阻害された（CV181001，CV181010）。また，サキサグリプチンの薬物動態に対する食事の影響は軽微であった。2 型糖尿病患者における用量漸増による 14 日間反復経口投与試験（CV181002）では，サキサグリプチン 50 mg までの安全性及び忍容性が確認された。また，サキサグリプチン及び活性代謝物 BMS-510849 の薬物動態に時間依存的な変化は認められなかった。

第Ⅱ相 単独療法での用量反応試験（CV181008）では，サキサグリプチンの全用量（2.5 mg～100 mg）において，有効性が認められ，サキサグリプチン 20 mg 以下において，プラセボと同程度の安全性が確認された。有効性について，サキサグリプチンの用量に関わらず同程度であったことから，第Ⅲ相試験の用量を 2.5 mg，5 mg 及び 10 mg と設定した。用法は 1 日 1 回朝食前投与とした。

第Ⅲ相試験 7 試験の内訳は，24 週間の第Ⅲ相試験 6 試験［CV181011（第Ⅲ相 単独療法での検証試験），CV181014（第Ⅲ相 ビグアナイド薬との併用試験），CV181013（第Ⅲ相 チアゾリジン薬との併用療法試験），CV181038（第Ⅲ相 単独療法での投与タイミングを検討した試験），CV181039（第Ⅲ相 ビグアナイド薬との併用試験｛同時投与｝），CV181040（第Ⅲ相 SU 薬との併用試験）］，12 週間の第Ⅲ相作用機序試験 1 試験［CV181041（作用機序試験）］である。24 週間の第Ⅲ相試験 6 試験において，サキサグリプチン 5 mg 投与により， HbA1c 値を有意に低下させるとともに，空腹時血糖値，食後血糖値に対してもサキサグリプチン 5 mg で臨床的に有意な低下が認められた。また，HbA1c 値（NGSP 値）7%未満を含む血糖目標値を達成した被験者の割合は，プラセボ群よりもサキサグリプチン群の方が高かった。最長 206 週間まで（二重盲検期：24 週間+長期投与期：42 ヵ月）の長期投与試験（CV181011 及び CV181014）及び最長 76 週間ま

で（二重盲検期：24 週間+長期投与期：12 ヵ月）の長期投与試験（CV181038，CV181013，及びCV181040）の中間解析の結果，サキサグリプチン群ではプラセボ群に比べて効果不十分による中止又は救済療法の実施の割合が低かった。上記の第Ⅲ相試験結果より，臨床推奨用量は 5 mg とした。安全性プロファイルは，単独療法及び併用療法の場合で，いずれもほぼ同様であり，忍容性に問題はなかった。また，報告された有害事象の大半は重症度が中等度か軽度であった。

腎機能障害患者における薬物動態試験（CV181019）では，軽度，中等度，高度腎機能障害患者にサキサグリプチン 10 mg を単回経口投与したときの薬物動態を検討した。その結果，中等度以上の腎機能障害患者では，血漿中濃度の上昇の程度から，半量の 2.5 mg が適切と考えられた。

以上の臨床試験成績をもって，2008 年 6 月に米国にて承認申請を行った。

申請後の 2008 年 12 月に「新規糖尿病治療薬の心血管系疾患発症リスク評価のガイダンス」がFDA より発行され，その中で，新規の経口血糖降下薬の開発に際しては，詳細に心血管イベントの相対危険度（relative risk；RR）を評価することが設定された。このため，サキサグリプチンの審査過程で，BMS は，ガイダンスに照らし，サキサグリプチンの心血管系有害事象の評価についてレトロスペクティブの解析を行った。その結果，FDA 代謝内分泌諮問委員会にて心血管系有害事象に関するリスク比は，FDA のガイダンス要求を満たすものであり，心血管事象の受け入れ許容範囲を超えるものではないと結論づけられ，サキサグリプチンの承認が委員会から支持された。その後，サキサグリプチンは，FDA からの評価を得て，2009 年 7 月に米国にて承認を取得した。ガイダンス発行後，心血管系有害事象の評価を踏まえ承認された経口血糖降下薬は，サキサグリプチンが最初となったが，FDA 代謝内分泌諮問委員会では，市販後に心血管系の安全性を検討を目的とした試験が必要であるとの結論となったことから，承認後，プラセボ対照とした心血管系有害事象の発現リスクの検討を主要項目とした海外大規模臨床試験，SAVOR 試験（CV181088）を開始し，現在も進行中である。

米国での適応は，2 型糖尿病成人患者に対する単独療法及び併用療法である。推奨用量は 1 日 1 回 2.5 mg 又は 5 mg であり，食事の有無にかかわらず服用できる。ただし，中等度又は重度の腎障害患者，又は血液透析を要する末期腎疾患患者及び強力なチトクローム P450 3A4/5 (CYP3A4/5) 阻害剤を服用中の患者に対する推奨用量は 1 日 1 回 2.5 mg である。欧州での適応は，2 型糖尿病成人患者に対する併用療法である。推奨用量は 1 日 1 回 5 mg であり，食事の有無にかかわらず服用できる。

1.5.2.3.2 国内における臨床開発の経緯

サキサグリプチンの国内臨床開発を 20[redacted] 年[redacted] 月より開始した。サキサグリプチンの開発経緯図を図 1.5-2 に示した。第Ⅲ相 SU 薬との比較試験（CV181054），第Ⅲb 相 シタグリプチンとの比較試験，第Ⅲb 相 インスリンとの併用試験（CV181057），リファンピシンとの相互作用試験（CV181059），第Ⅲb 相 腎機能障害患者を対象に有効性を検討した試験（CV181062），第Ⅲb 相 持続血糖モニタリング試験（CV181066）及び健康成人女性における経口避妊薬の薬物動態に及ぼすサキサグリプチンの影響（CV181067）の臨床試験成績は，米国の初回申請時には試験進行中または試験開始前であったため，臨床データパッケージには含まれていない。

試験項目					試験実施期間
品質に関する試験					[redacted]
非臨床試験	薬理試験	効力を裏付ける試験			
		安全性薬理試験			
		副次的薬理試験			
	吸収・分布・代謝・排泄試験				
	毒性試験	単回投与毒性試験		マウス ラット サル	
		反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）		マウス（3ヶ月） ラット(2週，3ヶ月，6ヶ月) イヌ（2週，6週，3ヶ月，12ヶ月） サル（3ヶ月）	
		遺伝毒性試験（*In Vitro*試験，*In Vivo*試験）			
		がん原性試験		マウス ラット	
		生殖発生毒性試験	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試	ラット	
			胚・胎児発生に関する試験	ラット ラビット	
			出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試	ラット	
		局所刺激性試験			
		その他の毒性試験	抗原性試験		
			免疫毒性試験		
			毒性発現の機序に関する試験	マウス ラット サル	
			代謝物の毒性試験		
			不純物の毒性試験		
			その他の試験		
臨床試験	第Ⅰ相	臨床薬理試験			
	第Ⅱ相	2型糖尿病			
	第Ⅲ相	2型糖尿病			

──：予備試験　▭：海外で実施した試験　▭：海外で実施した試験（参考資料）　▭：国内で実施した試験

図 1.5-2　サキサグリプチンの開発経緯図

1.5.2.3.2.1　第Ⅰ相試験（262-[redacted]-001）

20[redacted]年[redacted]月より，国内において健康成人男性を対象としたサキサグリプチン 1 mg，2.5 mg，5 mg，10 mg，20 mg 又はプラセボを用いた単回経口投与試験及びサキサグリプチン 10 mg 又はプラセボを用いた 1 日 1 回 7 日間反復経口投与試験を実施した。

その結果，単回投与の全ての用量において安全性及び忍容性が確認され，7 日間の反復投与においても安全性及び忍容性が確認された。

1.5.2.3.2.2 第Ⅱ相試験（262-[redacted]-001）

20[redacted] 年[redacted] 月より，国内において 2 型糖尿病患者を対象としてサキサグリプチン 1 mg, 2.5 mg, 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの有効性及び安全性を評価する用量反応試験を実施した。

その結果，主要評価項目である HbA1c 値の 12 週時（LOCF）のベースラインからの変化量において，サキサグリプチンのいずれの用量においても，プラセボと比較して統計学的に有意に低下した。また，最も HbA1c 値の低下が大きかったのは，5 mg 群であった。安全性においては，用量依存的に有害事象の発現率が高くなる傾向は認められず，サキサグリプチンのすべての投与群で大きな問題は認められなかった。

1.5.2.3.2.3 第Ⅱ/Ⅲ相試験（262-[redacted]-001，262-[redacted] 002）

20[redacted] 年[redacted] 月より，国内において 2 型糖尿病患者を対象としてサキサグリプチン 2.5，5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間経口投与したときの有効性及び安全性を評価する検証試験（262-[redacted]-001）を実施した。更に，継続長期投与試験としてサキサグリプチン 2.5，5 mg を引き続いて 28 週間（262-[redacted]-001 試験の投与期間との合計で 52 週間）経口投与する試験（262-[redacted] 002）を実施した。

その結果，262-[redacted] 001 試験では，主要評価項目である HbA1c 値の 24 週時（LOCF）ベースラインからの平均変化量は，いずれの用量群においても，プラセボ群と比較して統計的に有意に低下した。また，最も HbA1c 値 の低下が大きかったのは，5 mg 群であった。血漿中 DPP-4 活性は，サキサグリプチン投与後 30 分（食事負荷開始直前）から阻害された。安全性においては，サキサグリプチン 2.5 mg，5 mg のいずれの用量群においても，プラセボ群と比較して有害事象の発現率について明らかな違いは認められなかった。また，2.5 mg 群及び 5 mg 群において用量依存的に有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった。

262-[redacted]-002 試験では，サキサグリプチン 2.5 mg 群，5 mg 群の HbA1c 値は，サキサグリプチン投与後，ベースラインからの低下が認められ，52 週まで持続した。また，2.5 mg 群及び 5 mg 群の有害事象の発現率は同程度であり，安全性に関する大きな問題は認められなかった。

1.5.2.3.2.4 第Ⅲ相長期投与試験（262-[redacted]-004）

20[redacted] 年[redacted] 月より，国内において 2 型糖尿病患者を対象としてサキサグリプチン 5 mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与したときの有効性及び安全性を評価する長期投与試験を実施した。

その結果，サキサグリプチン 5 mg の長期投与において，ベースラインと比較して HbA1c 値の低下が認められ，サキサグリプチン 5 mg の有効性は 52 週まで持続した。また，5 mg 群の長期投与における安全性に大きな問題は認められなかった。

1.5.2.3.2.5　第Ⅲ相併用長期投与試験（262-[redacted]-005）

20[redacted]年[redacted]月より，国内において既に他の経口血糖降下薬（SU 薬，α-グルコシダーゼ阻害薬，ビグアナイド薬，チアゾリジン薬及びグリニド薬）を投与している 2 型糖尿病患者を対象としてサキサグリプチン 5 mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与したときの安全性及び有効性を評価する長期投与試験を実施した。

その結果，サキサグリプチン 5 mg と他の経口血糖降下薬（SU 薬，α-グルコシダーゼ阻害薬，ビグアナイド薬，チアゾリジン薬及びグリニド薬）との併用投与により，HbA1c 値のベースラインからの低下が認められ，52 週にわたり良好な血糖コントロールが維持された。また，併用投与時における忍容性及び安全性に問題は認められなかった。

1.5.2.3.2.6　2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（262-[redacted]-003）

20[redacted]年[redacted]月より，国内において 2 型糖尿病患者を対象としてサキサグリプチン 5 mg を 1 日 1 回 14 日間の反復経口投与をしたときの薬物動態，薬力学及び血糖値の日内変動を評価する臨床薬理試験を実施した。

その結果，サキサグリプチン及びその活性代謝物である BMS-510849 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは投与 1 日目及び 14 日目で同様の結果であり，蓄積性も認められなかった。

また，食後血糖値は朝食時，夕食時共に投与開始前日と比較して投与 14 日目で低下した。夜間における血糖値の過度な低下はみられなかった。安全性については，特に問題となるものはなかった。

1.5.2.3.2.7　最終製剤を用いた食事の影響試験（262-[redacted]-005）

20[redacted]年[redacted]月より，国内において健康成人男性を対象としてサキサグリプチン 5 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときのサキサグリプチンの薬物動態に対する食事の影響を検討する試験を実施した。

その結果，サキサグリプチンの薬物動態に対する食事の影響は認められなかった。

1.5.2.3.2.8　治験相談の経緯

2 型糖尿病患者を対象とした医薬品医療機器総合機構との治験相談の経緯を以下に示す。

(1)　P[redacted]，[redacted]相談，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]）

[redacted]確認された。また，[redacted]と考えた。これらを踏まえ，[redacted]相談を行った。

機構からは，[redacted]との意見を得た。

(2) P[redacted] 相談，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]）

[redacted]相談終了後，[redacted]した。当初，[redacted]判断し，[redacted]相談を行った。また[redacted]ついても助言を求めた。

機構は，[redacted]回答した。また，[redacted]異論がないとの意見を得た。

(3) P[redacted]相談，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]）

[redacted]について，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談を行った。

機構からの主な意見としては，[redacted]で差し支えないとのことであった。

(4) P[redacted]，[redacted]相談，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]）

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]相談時には，[redacted]相談を行った。

機構からは，[redacted]との意見を得た。ま

た，[redacted]必要があるとの意見を得た。

(5) P[redacted]，[redacted]相談，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]）

[redacted]相談と[redacted]相談を行った。

機構の主な意見は次のとおりであった。[redacted]という意見であった。更に，[redacted]必要があるとの意見も得た。

(6) P[redacted]，[redacted]相談，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日

[redacted]相談を行った。

機構の意見を踏まえ，本 CTD の記載を整備した。

1.5.2.3.2.9 臨床データパッケージについて

国内で実施した第 I 相試験，第 II 相試験，第 II /III 相単独療法検証試験及び継続長期投与試験，第 III 相単独療法長期投与試験，第 III 相併用療法長期投与試験，臨床薬理試験，及び海外で実施した QT/QTc 評価試験を評価資料とし，その他の海外臨床試験を参考資料とした。

「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 20 年 7 月 9 日薬食審査発 0709 第 1 号，以下，「経口血糖降下薬のガイドライン」）及び Q&A 並びに ICH E1 ガイドライン「致

命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間」について（平成 7 年 5 月 24 日　薬審第 592 号）ではいずれも 100 例の被験者に対して最低 1 年間投与して得られた成績が必要とされているが，[redacted]単独療法の長期投与試験を合わせて日本人 100 例以上の 1 年投与完了例を確保しえた。

一方，ICH E1 ガイドラインでは「6 ヵ月間投与する症例数は通常 300～600 例」が必要であり，更に経口血糖降下薬のガイドラインでは単独療法において「6 ヵ月以上投与された症例が 300 例以上」必要であるが，日本人と外国人で薬物動態及び DPP-4 阻害活性が大きく異ならないという臨床薬理試験の結果，国内の単独療法長期投与試験と海外の単独療法プラセボ対照 2 試験の選択基準及び除外基準が大きく異ならないことより，日本人での追加試験をすることなく海外の安全性データを利用して日本人の 6 ヵ月投与の安全性を評価できると考えた。

なお，6 ヵ月投与完了例に関しては，国内試験で 212 例，海外試験では 170 例となり 300 例以上であり，1 年投与完了例は国内症例で 164 例であった。また，併用療法長期投与試験においては国内症例で各併用薬群の症例数を満たした。

以上より，本申請データパッケージは両ガイドラインに定められた要件を満たした臨床データパッケージであると考えられる。

1.5.3　予定する効能・効果，用法・用量

非臨床試験及び臨床試験の結果から，サキサグリプチンの有効性及び安全性が確認された。このことから，以下に示す効能・効果，用法・用量で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.3.1　効能・効果

2 型糖尿病

1.5.3.2　用法・用量

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

注) 予定する用法・用量については，専門協議を踏まえた機構からの指摘を受け入れ下線部を追記した。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

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，2.5 mg に減量すること。

	血清クレアチニン※（mg/dL）	クレアチニンクリアランス（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	2.5 mg，1 日 1 回

※ クレアチニンクリアランスに相当する換算値（年齢 60 歳，体重 65 kg）

1.5.4 サキサグリプチンの臨床的有用性

(1) 単独療法により良好な血糖コントロールが得られる

国内で実施した 2 型糖尿病患者対象の第Ⅱ相用量反応試験（262-[redacted] 001）及び第Ⅱ/Ⅲ相検証試験（262-[redacted]-001）において，サキサグリプチン 5 mg 群ではプラセボ群に対して HbA1c 値の有意な低下が認められた。用量反応試験（262-[redacted]-001）においては，12 週時（LOCF）の HbA1c 値のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は，サキサグリプチン 5 mg 群とプラセボ群で，それぞれ−0.88%，−0.07%であった。検証試験（262-[redacted]-001）においては，24 週時（LOCF）の HbA1c 値のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は，サキサグリプチン 5 mg 群とプラセボ群で，それぞれ−0.33%，0.28%であった。

また，治療目標となる HbA1c 値 6.5%未満の達成率についても，用量反応試験（262-[redacted]-001）及び検証試験（262-[redacted] 001）において，サキサグリプチン 5 mg 群でプラセボ群及びサキサグリプチン 2.5 mg 群に比べて高い達成率を示した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相検証試験（262-[redacted] 001）においては，テストミールを用いた食事負荷試験をサキサグリプチン投与後 30 分に実施し，食後血糖値について検討を行った。24 週時（LOCF）の食後 1 時間血糖値の変化量（調整済み平均値）は，サキサグリプチン 5 mg 群−30.7 mg/dL，プラセボ群 4.2 mg/dL, 食後 2 時間血糖値の変化量（調整済み平均値）は, サキサグリプチン 5 mg 群−21.7 mg/dL，プラセボ群 4.3 mg/dL であり，いずれの評価項目も，サキサグリプチン 5 mg 群ではベースラインからの低下が認められた。

更に，国内で実施した 2 型糖尿病患者対象の臨床薬理試験（262-[redacted]-003）において，サキサグリプチン 5 mg を 1 日 1 回朝食前に 14 日間投与したときの，朝食及び夕食（それぞれサキサグリプチン投与後 30 分, 11 時間）の後, 並びに就寝時の血糖値変動をベースラインと比較検討した。投与 14 日目の食後 1 時間血糖値，食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量はそれぞれ，朝食後は，−45.2 mg/dL，−41.4 mg/dL，夕食後は−30.0 mg/dL，−33.8 mg/dL と，いずれもベースラインからの低下がみられ，その程度は大きく変わらなかった。また，就寝時（投与後 18 時間及び 21 時間）においてはベースラインからの変化量はそれぞれ−18.3 mg/dL，−16.3 mg/dL であり，過度とならない範囲で低下した。

国内で実施した 2 型糖尿病患者を対象とした単独療法の長期投与試験（262-[redacted]-002 及び 262-[redacted]-004）において，サキサグリプチン 5 mg を 1 日 1 回 52 週間投与した結果，HbA1c 値，空腹時血糖値及び食後血糖値（262-[redacted] 002 のみ）は投与後 2 週から 52 週までのすべての評価時点でベースラインからの低下が認められ，効果の持続が認められた［52 週時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量（実測値）−0.35%（262-[redacted] 002），−0.50%（262-[redacted] 004）］。

以上より，サキサグリプチンについては，5 mg 1 日 1 回単独投与により良好な血糖コントロールが得られること，及び，食後高血糖の改善効果が 1 日にわたって持続すること，が示された。また，これらの血糖降下作用は長期間持続することも示された。

(2) 既存のすべての経口血糖降下薬（SU 薬，α-グルコシターゼ阻害薬，ビグアナイド薬，チアゾリジン薬，グリニド薬）との併用により良好な血糖コントロールが得られる

併用療法については，「経口血糖降下薬のガイドライン」に準じて，市販後に併用されること

が想定されるすべての経口血糖降下薬（SU 薬，α-グルコシダーゼ阻害薬，ビグアナイド薬，チアゾリジン薬，グリニド薬）との併用療法の有効性及び安全性を非盲検長期投与試験（262-[redacted] 005）にて検討した。その結果，他の経口血糖降下薬投与によっても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対して，サキサグリプチン 5 mg（1 日 1 回）を追加投与することにより，いずれの併用群においても，HbA1c 値及び空腹時血糖値は投与後 2 週から 52 週までのすべての評価時点でベースラインからの低下が認められ，効果の持続が認められた。52 週時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量は, SU 薬群−0.49%, α-グルコシダーゼ阻害薬群−0.82%, ビグアナイド薬群−0.62%，チアゾリジン薬群−0.50%，及びグリニド薬群−0.59%であり，サキサグリプチン 5 mg を他の経口血糖降下薬に追加投与したことにより HbA1c 値を低下させた。

以上より，サキサグリプチンは，既存の異なるメカニズムの経口血糖降下薬（SU 薬，α-グルコシダーゼ阻害薬，ビグアナイド薬，チアゾリジン薬及びグリニド薬）との併用により良好な血糖コントロールが可能であることが示された。したがって，サキサグリプチンは，いずれの既存の経口血糖降下薬とも併用でき，より幅広い患者において使用することができる。

(3)　低血糖を起こしにくい

国内で実施したプラセボ対照試験の統合解析の結果，低血糖関連有害事象は，プラセボ群では発現せず, サキサグリプチン 5 mg 群で 0.6%（1/179 例）, サキサグリプチン群全体で 0.4%（2/452 例）と 1%未満であり低い発現率であった。

また，単独療法の長期投与試験の統合解析の結果においても，低血糖関連有害事象は，サキサグリプチン 2.5 mg 群では認められず 5 mg 群では 0.8%（2/256 例）と 1%未満と低く，長期投与であっても低血糖関連有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

併用療法の長期投与試験については，低血糖関連有害事象の発現率は，α-グルコシダーゼ阻害薬併用群 1.8%（2/113 例），ビグアナイド薬併用群 1.7%（2/116 例），チアゾリジン薬併用群 2.8%（3/108 例）と低く，単独療法時と大きな差はなかったが，インスリン分泌促進薬である SU 薬及びグリニド薬の併用群においては，それぞれ 10.9%（20/183 例），10.5%（6/57 例）と単独療法及び他の併用薬群と比較して高かった。

以上の結果より，サキサグリプチンの単独療法においては長期投与でも低血糖を引き起こす可能性は低かった。また併用療法の長期投与では，SU 薬又はグリニド薬の併用群を除き単独療法と大きな差はなかった。

(4)　心血管系有害事象の発現頻度を増加させない

国内で実施したプラセボ対照試験の統合解析の結果，心血管系有害事象は，プラセボ群では発現せず，サキサグリプチン 1 mg 群，2.5 mg 群及び 5 mg 群ではそれぞれ，1.1%（1/93 例），1.1%（2/180 例）及び 0.6%（1/179 例）と用量増加に伴う発現頻度の上昇は認められなかった。また，単独療法の長期投与試験の統合解析の結果においては 5 mg 群では 0.8%（2/256 例）であり，長期投与に伴って発現頻度が上昇する傾向は認められなかった。また，併用療法の長期投与試験において，α-グルコシダーゼ阻害薬併用群及びビグアナイド薬併用群においてそれぞれ 0.9%（α-グルコシダーゼ阻害薬併用群：1/113 例，ビグアナイド薬併用群 1/116 例），チアゾリジン薬併用群において 1.9%（2/108 例）の心血管系有害事象が認められたが，いずれの併用群でもプラセ

ボ対照全試験での 5 mg 群と同様に低い発現率であり，長期投与に伴って発現率が大幅に上昇することはなかった。また，併用薬群間で大きく発現率が異なることはなかった。

海外試験では，プラセボ対照試験 5 試験における心血管系有害事象の発現率は，サキサグリプチンが投与された被験者全体において 0.3%（7/2043 例）であり，プラセボ群［1.0%,（8/799 例）］に比べて低かった。

更に米国承認申請後に，臨床的な判定を行う第三者委員会（Clinical Event Committee ; CEC）が海外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 8 試験における心血管イベント発症について判定し，レトロスペクティブに相対危険度を評価したところ,「心血管死，心筋梗塞及び脳卒中（CV death/MI/stroke）」の発現率はサキサグリプチン群 0.7%（22/3356 例），コントロール群 1.4%（18/1251 例），サキサグリプチン群の相対危険度が 0.42（95%信頼区間：0.23～0.80）であったことから，サキサグリプチン群はコントロール群より心血管イベント発現リスクの低いことが示唆された。

以上の結果より，サキサグリプチンの単独及び併用療法で心血管系有害事象の発現率を上昇させる可能性は低く，長期投与においても同様の傾向であった。なお，海外で実施したレトロスペクティブな結果ではあるが，心血管イベントの抑制効果の可能性が示唆された。

(5) 肝機能障害を有する患者に対して用量調節なく投与可能である

軽度，中等度，高度肝機能障害患者（外国人）にサキサグリプチン 10 mg を単回経口投与したときのサキサグリプチンの AUC_{∞}は健康成人と比較して 10～77%上昇したが，活性代謝物 BMS-510849 の AUC_{∞}は 7～33%低下した（CV181020）。いずれの肝機能障害区分でもサキサグリプチンの曝露量は健康成人の 2 倍未満であり，更に活性代謝物 BMS-510849 の曝露量が低下していたことから，肝機能障害患者において用量を調整することなく投与可能であると考えられる。

(6) 腎機能障害を有する患者に対して投与可能である

軽度，中等度，高度腎機能障害患者（外国人）にサキサグリプチン 10 mg を単回経口投与したときのサキサグリプチン及び活性代謝物 BMS-510849 の AUC_{∞}は，腎機能の低下に伴い上昇したが，軽度腎機能障害患者では，いずれも腎機能正常者に比べて 2 倍未満の上昇であった（CV181019）。中等度腎機能障害患者では，サキサグリプチンの AUC_{∞}の上昇は 2 倍未満であったが，BMS-510849 の AUC_{∞}は 2.9 倍に上昇した。高度腎機能障害患者では，サキサグリプチン及び BMS-510849 の AUC_{∞}はそれぞれ，2.1 倍，4.5 倍に上昇した。以上から，軽度腎機能障害患者ではサキサグリプチンの用量調整は不要，中等度及び高度腎機能障害患者については，用量を 2.5 mg に減量することにより投与可能と考えられた。

更に，中等度以上の腎機能障害を有する患者を対象に行った海外第Ⅲb 相試験（CV181062）において，サキサグリプチン 2.5 mg 投与の有効性と安全性が確認されている。

以上より，サキサグリプチンは中等度以上の腎機能障害を有する患者にも用量調整の上，投与することが可能であることが示された。

(7) 膵 β 細胞保護作用が期待できる

GLP-1 は膵β細胞の増殖・分化，アポトーシス抑制に関与している[6]ことから，DPP-4 阻害薬は，2 型糖尿病で経年的に低下する膵 β 細胞機能[7]を GLP-1 作用の増強を介して保護することが期待

される。サキサグリプチンについては，ストレプトゾトシン（STZ）投与で膵β細胞機能が障害された糖尿病モデルマウスにおいて, STZ 投与により低下する膵β細胞量を反復投与により部分的に回復させる効果が認められている。

国内の 2 型糖尿病患者を対象とした用量反応試験（262-[redacted]-001）及び検証試験（262-[redacted]-001）において, サキサグリプチン 5 mg 投与後の膵β細胞機能指標 HOMA-β について検討したところ，ベースラインからの変化量が 12 週時（LOCF）（262-[redacted]-001）には 5.91%（プラセボ群は−0.06%），24 週時（LOCF）（262-[redacted]-001）には 6.07%（プラセボ群は 0.58%）であり，サキサグリプチン群の HOMA-β の増加はプラセボ群よりも大きかった。

以上より，サキサグリプチンは膵β細胞保護作用を有する可能性が示された。

(8) まとめ

サキサグリプチンは，1 日 1 回 5 mg の単独療法で良好な血糖コントロールを示した。また，1 日 1 回 5 mg 投与で食後高血糖を 1 日にわたって改善し，その効果は長期間持続した。また，国内の既存の経口血糖降下薬使用で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者において，サキサグリプチンの追加併用により血糖値を低下させた。

安全性については，単独療法時には低血糖関連有害事象の発現率を増加させず，併用療法時には SU 薬及びグリニド薬併用時を除き，低血糖関連有害事象の発現率を増加させない。また，サキサグリプチンは，心血管系有害事象の発現率を増加させない。その他の有害事象についても，発現率を明らかに増加させるものは認められておらず, 全般的に安全性は高いものと考えられる。

サキサグリプチンは，肝・腎機能障害患者に投与可能である。肝機能障害患者及び軽度腎機能障害患者には用量調整不要であり，中等度以上の腎機能障害患者は薬物動態及び有効性と安全性の結果から通常用量の半量である 2.5 mg に減量することにより投与可能となる。

CYP3A4/5 阻害薬・誘導薬との薬物動態学的相互作用は認められるが，サキサグリプチン濃度上昇/低下を活性代謝物濃度の低下/上昇が相殺し，薬力学的に変化しないことから，用量調整は不要である。ただし，サキサグリプチン濃度上昇が認められる CYP3A4/5 阻害薬併用時には，患者の状態を十分に観察しながら減量も考慮することが望ましい。また，SU 薬，グリニド薬との併用により低血糖が発現するリスクは高くなる傾向がみられたが，併用薬の用量を減量することにより回避可能と考えられる。

以上，サキサグリプチンは，良好な有効性及び安全性プロファイルを有しており，更に，グリニド薬を含む既存のすべての経口血糖降下薬（DPP-4 阻害薬を除く）との併用が可能，腎・肝機能低下患者にも使用可能という特徴から，幅広い患者を対象に投与可能であるというベネフィットを有することが示唆された。

1.5.5 参考文献

1 Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. Diatebes Res Clin Pract. 2004;66S:S37-S43.

2 日本糖尿病学会. 糖尿病治療の目標と指針. In：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010. 東京: 南江堂; 2010. p.21-9.

3 日本糖尿病学会. In : 治療方針の立て方. 糖尿病治療ガイド 2010. 東京: 文光堂; 2010. p.27-32.

4 International Diabetes Federation(IDF). Guidance for Management of Postmeal Glucose. Belguim: International Diabetes Federation; 2007.

5 Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglind N, Harris S, et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. Postgrad Med. 2010;122:16-27.

6 Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev. 2007;87:1409-39.

7 U.K. Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type Ⅱ diabetes: a progressive disease. Diabetes. 1995;44:1249-58.

1.6　外国における使用状況等に関する資料

サキサグリプチンは，2009 年欧米において承認を取得し，「ONGLYZA®」という販売名で BMS 社と AstraZeneca 社との共同開発・共同販売により，以下の国々で承認されている（2013 年 2 月現在，計 84 ヶ国）。

米国，欧州（オーストリア，ベルギー，ブルガリア，キプロス，チェコ，デンマーク，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシア，ハンガリー，アイルランド，イタリア，ラトビア，リトアニア，ルクセンブルグ，マルタ，オランダ，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，スロバキア，スロベニア，スペイン，スウェーデン，英国，ノルウェー，アイスランド），アルゼンチン，アルバニア，オーストラリア，バーレーン，ボスニア・ヘルツェゴビナ，ブラジル，ブルネイ，カナダ，チリ，中国，コロンビア，クロアチア，エチオピア，ガーナ，香港，インド，インドネシア，イラク，イスラエル，ヨルダン，カザフスタン，クウェート，レバノン，マカオ，マケドニア，マレーシア，モーリシャス，メキシコ，ニュージーランド，ナミビア，ナイジェリア，パレスチナ，ペルー，フィリピン，カタール，ロシア，韓国，サウジアラビア，セビリア，シンガポール，南アフリカ，スリランカ，スイス，リヒテンシュタイン，シリア，台湾，タンザニア，タイ，トルコ，ウクライナ，アラブ首長国連邦，ウルグアイ，ベネズエラ，ベトナム

それぞれの国あるいは地域における承認年月日を表 1.6-1 に示す。
また，米国及び欧州における販売名，剤形・含量，効能・効果，用法・用量を表 1.6-2 に示す。

米国及び欧州の添付文書の原文と和訳の概要，企業中核データシート（CCDS）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日作成）を添付する。

表 1.6-1　　　　サキサグリプチンの承認年月日

国又は地域	2.5 mg		5 mg	
米国	2009/07/31	承認	2009/07/31	承認
欧州	2011/02/28	承認	2009/10/01	承認
アルゼンチン	2009/12/16	承認	2009/12/16	承認
アルバニア	2011/5/1	承認	2011/5/1	承認
オーストラリア	2011/3	承認	2011/03/07	承認
バーレーン	2011/01/13	承認	2011/01/13	承認
ボスニア･ヘルツェゴビナ	2012/5	承認	2012/5	承認
ブラジル	2009/11/16	承認	2009/11/16	承認
ブルネイ	2012/1/24	承認	2012/1/24	承認
カナダ	2009/09	承認	2009/09/14	承認
チリ	2009/11/27	承認	2009/11/27	承認
中国	2011/05/05	承認	2011/05/05	承認
コロンビア	2010/11/25	承認	2010/10/13	承認
クロアチア	2010/11	承認	2010/11	承認
エチオピア	2012/8/20	承認	2012/8/20	承認
ガーナ	2011/4/1	承認	2011/4/1	承認
香港	2011/10/19	承認	2010/08/06	承認
インド	2009/10/26	承認	2009/10/26	承認
インドネシア	-	-	2011/3/15	承認
イラク	2012/11/4	承認	2012/11/4	承認
イスラエル	2011/8/08	承認	2012/11/28	承認
ヨルダン	2012/1/5	承認	2012/1/5	承認
カザフスタン	2011/3	承認	2011/3	承認
クウェート	2010/11/23	承認	2010/11/23	承認
レバノン	2011/12/1	承認	2011/12/1	承認
マカオ	-	-	2010/03/12	承認
マケドニア	2011/3	承認	2011/3	承認
マレーシア	2010/4/29	承認	2010/4/29	承認
モーリシャス	2011/4/19	承認	2011/4/19	承認
メキシコ	2009/09/07	承認	2009/09/07	承認
ニュージーランド	2010/10	承認	2010/10	承認
ナミビア	2012/6/21	承認	2012/6/21	承認
ナイジェリア	2012/11/12	承認	2012/11/12	承認
パレスチナ	2012/3/4	承認	2012/3/4	承認
ペルー	2010/07/06	承認	2010/09/13	承認
フィリピン	2010/5/26	承認	2010/5/26	承認
カタール	2012/1/4	承認	2012/1/4	承認
ロシア	2010/08/25	承認	2010/08/25	承認
韓国	2011/01/24	承認	2011/01/24	承認
サウジアラビア	-	-	2011/11/14	承認
セビリア	-	承認	-	承認
シンガポール	2010/11/25	承認	2010/11/25	承認
南アフリカ	2011/11	承認	2011/11	承認
スリランカ	2012/10/19	承認	2012/10/19	承認

国又は地域	2.5 mg		5 mg	
スイス	2010/02/05	承認	2010/02/05	承認
リヒテンシュタイン	2010/02/05	承認	2010/02/05	承認
シリア	2011/12/27	承認	2011/3/6	承認
台湾	2010/06/22	承認	2010/06/22	承認
タンザニア	2012/4/24	承認	2012/4/24	承認
タイ	2011/9/22	承認	2011/9/22	承認
トルコ	2011/2	承認	2011/2	承認
ウクライナ	2010/5	承認	2010/5	承認
アラブ首長国連邦	2011/01/12	承認	2011/01/12	承認
ウルグアイ	2010/4	承認	2010/3	承認
ベネズエラ	2010/09	承認	2010/09	承認
ベトナム	2012/1/12	承認	2012/1/12	承認

2013 年 2 月現在

欧州：オーストリア，ベルギー，ブルガリア，キプロス，チェコ，デンマーク，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシア，ハンガリー，アイスランド，アイルランド，イタリア，ラトビア，リトアニア，ルクセンブルグ，マルタ，オランダ，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，ルーマニア，スロバキア，スロベニア，スペイン，スウェーデン，英国

表 1.6-2　　米国及び欧州における販売名，剤形・含量，効能・効果，用法・用量の要約

	米国	欧州
販売名	ONGLYZA 2.5 mg tablets ONGLYZA 5 mg tablets	Onglyza 2.5 mg film-coated tablets Onglyza 5 mg film-coated tablets
剤形・含量	フィルムコート錠（錠剤） ONGLYZA 2.5 mg及び5 mg tabletsはそれぞれサキサグリプチンとして2.5 mg及び5 mgを含有する。	フィルムコート錠（錠剤） Onglyza 2.5 mg film-coated tablets及びOnglyza 5 mg film-coated tabletsはそれぞれサキサグリプチンとして2.5 mg及び5 mgを含有する。
効能・効果	**単剤療法及び併用療法** ONGLYZA は様々な臨床場面において，2 型糖尿病成人患者における血糖コントロール改善のため，食事療法及び運動療法に対する補助療法を適応とする。 **重要な使用上の制限** ONGLYZA は，1 型糖尿病及び糖尿病性ケトアシドーシス治療には有効でないため，使用しないこと。 膵炎の既往歴のある患者での ONGLYZA の臨床試験は実施されていない。ONGLYZA 投与中の膵炎発症のリスク増加については不明である。	**上乗せ併用療法** Onglyza は，18 歳以上の成人 2 型糖尿病患者における血糖コントロールの改善を適応とする。 • 食事療法及び運動療法の実施下で，メトホルミンの単剤療法では血糖コントロールが不十分な場合に，メトホルミンと併用する。 • メトホルミンの使用が不適切であると考えられ，食事療法及び運動療法の実施下で，スルホニル尿素薬の単剤療法では血糖コントロールが不十分な場合に，スルホニル尿素薬と併用する。 • チアゾリジン薬の使用が適切であると考えられ，食事療法及び運動療法の実施下で，チアゾリジン薬の単剤療法では血糖コントロールが不十分な場合に，チアゾリジン薬と併用する。 • 食事療法及び運動療法の実施下で，インスリンの単独療法では血糖コントロールが不十分な場合にメトホルミンとの併用又は非併用下でインスリンと併用する。
用法・用量	**推奨用量** 食事の有無に関わらず，ONGLYZA の臨床推奨用量は 1 日 1 回 2.5mg 又は 5mg である。ONGLYZA 錠を分割又は切断してはならない。 **腎機能障害患者** 軽度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス［CrCl］> 50 mL/分）では，用量調節は推奨されない。	**上乗せ併用療法** メトホルミン，インスリン，チアゾリジン薬，又はスルホニル尿素薬との上乗せ併用療法時の Onglyza の推奨用量は 1 日 1 回 5 mg である。 メトホルミンとチアゾリジン薬，又はメトホルミンとスルホニル尿素薬との経口 3 剤併用療法における Saxagliptin の安全性及び有効性は確立していない。

	米国	欧州
	中等度又は重度の腎機能障害患者，又は血液透析を要する末期腎疾患患者（ESRD）：CrCl ≤ 50 mL/分に対するONGLYZAの用量は1日1回2.5 mgである。ONGLYZAは血液透析後に投与すること。ONGLYZAは，腹膜透析を施行中の患者に対する試験は行っていない。 ONGLYZAの用量は, 腎機能に基づき2.5 mgに制限すべきであるため，ONGLYZAの投与開始前及び，投与開始以降は定期的に腎機能検査を行うことが推奨される。 腎機能は，Cockcroft-Gaultの式，又はMDRD（Modification of Diet in Renal Disease）の式を用いて血清クレアチニンから推定することができる。 **強力なCYP3A4/5阻害剤** 強力なチトクロームP450 3A4/5（CYP3A4/5）阻害剤（例：ケトコナゾール，アタザナビル，クラリスロマイシン，インジナビル，イトラコナゾール，ネファゾドン，ネルヒナビル，リトナビル，サキナビル，及びテリスロマイシン）との併用時のONGLYZAの用量は, 1日1回2.5 mgである。 **インスリン分泌促進剤（スルホニル尿素剤など）又はインスリンとの併用** インスリン分泌促進剤（例：スルホニル尿素薬）又はインスリンと併用する場合には，低血糖症のリスクを最小限にするため，インスリン分泌促進剤又はインスリンの減量を必要とする場合がある。	**特殊集団** 高齢者（65歳以上） 年齢のみを基準とした用量調節は推奨されない。75歳以上での使用経験が非常に限られており，この集団に投与する場合は注意すること。 腎機能障害患者 軽度の腎機能障害患者に対し用量調節は推奨されない。 中等度又は重度の腎機能障害患者に対しては，Onglyzaの投与量を1日2.5mgに減量すること。 重度の腎機能障害患者での使用経験は非常に限られている。そのため，この患者集団に対しては，Saxagliptinを慎重に投与すること。血液透析を要する末期腎疾患患者（ESRD)に対してOnglyzaの使用は推奨されない。 腎機能に応じてOnglyzaの1日量が2.5mgに制限される必要があるため，Onglyzaの投与を開始する前に腎機能評価をすること，及び投与開始以降は日常診療において定期的に腎機能評価をすること。 肝機能障害患者 軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者での用量調節は不要である。中等度の肝機能障害患者に対するSaxagliptinの使用には注意する必要があり，重度の肝機能障害患者に対する使用は推奨されない。 小児 出生から18歳未満までの小児におけるOnglyzaの安全性及び有効性は確立していない。データは無い。
更新日	2011年12月	2012年01月

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ONGLYZA safely and effectively. See full prescribing information for ONGLYZA.

ONGLYZA (saxagliptin) tablets
Initial U.S. Approval: 2009

--------------------------RECENT MAJOR CHANGES--------------------------

Indications and Usage	
Important Limitations of Use (1.2)	11/2011
Dosage and Administration	
Recommended Dosing (2.1)	12/2011
Concomitant Use with an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonylurea) or with Insulin (2.4)	12/2011
Contraindications (4)	11/2011
Warnings and Precautions	
Pancreatitis (5.1)	11/2011
Use with Medications Known to Cause Hypoglycemia (5.2)	12/2011
Hypersensitivity Reactions (5.3)	11/2011

---------------------------INDICATIONS AND USAGE----------------------------

ONGLYZA is a dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus in multiple clinical settings. (1.1, 14)

Important limitations of use:

- Should not be used for the treatment of type 1 diabetes mellitus or diabetic ketoacidosis. (1.2)
- Has not been studied in patients with a history of pancreatitis. (1.2, 5.1)

-----------------------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------------------

- The recommended dose is 2.5 mg or 5 mg once daily taken regardless of meals. (2.1)
- 2.5 mg daily is recommended for patients with moderate or severe renal impairment, or end-stage renal disease (CrCl ≤50 mL/min). Assess renal function before starting ONGLYZA and periodically thereafter. (2.2)
- 2.5 mg daily is recommended for patients also taking strong cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5) inhibitors (e.g., ketoconazole). (2.3, 7.1)

---------------------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS---------------------

- Tablets: 5 mg and 2.5 mg (3)

------------------------------CONTRAINDICATIONS------------------------------

- History of a serious hypersensitivity reaction (e.g., anaphylaxis, angioedema, exfoliative skin conditions) to ONGLYZA. (4)

-----------------------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------------------

- There have been postmarketing reports of acute pancreatitis. If pancreatitis is suspected, promptly discontinue ONGLYZA. (5.1)
- When used with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or insulin, a lower dose of the insulin secretagogue or insulin may be required to minimize the risk of hypoglycemia. (5.2)
- There have been postmarketing reports of serious hypersensitivity reactions in patients treated with ONGLYZA such as anaphylaxis, angioedema, and exfoliative skin conditions. In such cases, promptly discontinue ONGLYZA, assess for other potential causes, institute appropriate monitoring and treatment, and initiate alternative treatment for diabetes. (5.3, 6.2)
- There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with ONGLYZA or any other antidiabetic drug. (5.4)

------------------------------ADVERSE REACTIONS-----------------------------

- Adverse reactions reported in ≥5% of patients treated with ONGLYZA and more commonly than in patients treated with placebo are: upper respiratory tract infection, urinary tract infection, and headache. (6.1)
- Peripheral edema was reported more commonly in patients treated with the combination of ONGLYZA and a thiazolidinedione (TZD) than in patients treated with the combination of placebo and TZD. (6.1)
- In the add-on to sulfonylurea and add-on to insulin trials, confirmed hypoglycemia was reported more commonly in patients treated with ONGLYZA compared to placebo. (6.1)
- Hypersensitivity-related events (e.g., urticaria, facial edema) were reported more commonly in patients treated with ONGLYZA than in patients treated with placebo. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*

------------------------------DRUG INTERACTIONS----------------------------

- Coadministration with strong CYP3A4/5 inhibitors (e.g., ketoconazole) significantly increases saxagliptin concentrations. Recommend limiting ONGLYZA dose to 2.5 mg once daily. (2.3, 7.1)

-----------------------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------------------

- No adequate and well-controlled studies in pregnant women. (8.1)
- Safety and effectiveness of ONGLYZA in pediatric patients below the age of 18 have not been established. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 12/2011

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Monotherapy and Combination Therapy

ONGLYZA is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus in multiple clinical settings. [See *Clinical Studies (14)*.]

1.2 Important Limitations of Use

ONGLYZA should not be used for the treatment of type 1 diabetes mellitus or diabetic ketoacidosis, as it would not be effective in these settings.

ONGLYZA has not been studied in patients with a history of pancreatitis. It is unknown whether patients with a history of pancreatitis are at an increased risk for the development of pancreatitis while using ONGLYZA. [See *Warnings and Precautions (5.1)*.]

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosing

The recommended dose of ONGLYZA is 2.5 mg or 5 mg once daily taken regardless of meals.

ONGLYZA tablets must not be split or cut.

2.2 Patients with Renal Impairment

No dosage adjustment for ONGLYZA is recommended for patients with mild renal impairment (creatinine clearance [CrCl] >50 mL/min).

The dose of ONGLYZA is 2.5 mg once daily for patients with moderate or severe renal impairment, or with end-stage renal disease (ESRD) requiring hemodialysis (creatinine clearance [CrCl] ≤50 mL/min) [see *Clinical Pharmacology (12.3)* and *Clinical Studies (14.3)*]. ONGLYZA should be administered following hemodialysis. ONGLYZA has not been studied in patients undergoing peritoneal dialysis.

Because the dose of ONGLYZA should be limited to 2.5 mg based upon renal function, assessment of renal function is recommended prior to initiation of ONGLYZA and periodically thereafter. Renal function can be estimated from serum creatinine using the Cockcroft-Gault formula or Modification of Diet in Renal Disease formula. [See *Clinical Pharmacology (12.3)*.]

2.3 Strong CYP3A4/5 Inhibitors

The dose of ONGLYZA is 2.5 mg once daily when coadministered with strong cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5) inhibitors (e.g., ketoconazole, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, and telithromycin). [See *Drug Interactions (7.1)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*.]

2.4 Concomitant Use with an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonylurea) or with Insulin

When ONGLYZA is used in combination with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or with insulin, a lower dose of the insulin secretagogue or insulin may be required to minimize the risk of hypoglycemia. [See *Warnings and Precautions (5.1)*.]

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- ONGLYZA (saxagliptin) 5 mg tablets are pink, biconvex, round, film-coated tablets with “5” printed on one side and “4215” printed on the reverse side, in blue ink.

- ONGLYZA (saxagliptin) 2.5 mg tablets are pale yellow to light yellow, biconvex, round, film-coated tablets with “2.5” printed on one side and “4214” printed on the reverse side, in blue ink.

4 CONTRAINDICATIONS

History of a serious hypersensitivity reaction to ONGLYZA, such as anaphylaxis, angioedema, or exfoliative skin conditions. [See *Warnings and Precautions (5.3)* and *Adverse Reactions (6.2)*.]

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Pancreatitis

There have been postmarketing reports of acute pancreatitis in patients taking ONGLYZA. After initiation of ONGLYZA, patients should be observed carefully for signs and symptoms of pancreatitis. If pancreatitis is suspected, ONGLYZA should promptly be discontinued and appropriate management should be initiated. It is unknown whether patients with a history of pancreatitis are at increased risk for the development of pancreatitis while using ONGLYZA.

5.2 Use with Medications Known to Cause Hypoglycemia

When ONGLYZA was used in combination with a sulfonylurea or with insulin, medications known to cause hypoglycemia, the incidence of confirmed hypoglycemia was increased over that of placebo used in combination with a sulfonylurea or with insulin. [See *Adverse Reactions (6.1)*.] Therefore, a lower dose of the insulin secretagogue or insulin may be required to minimize the risk of hypoglycemia when used in combination with ONGLYZA. [See *Dosage and Administration (2.4)*.]

5.3 Hypersensitivity Reactions

There have been postmarketing reports of serious hypersensitivity reactions in patients treated with ONGLYZA. These reactions include anaphylaxis, angioedema, and exfoliative skin conditions. Onset of these reactions occurred within the first 3 months after initiation of treatment with ONGLYZA, with some reports occurring after the first dose. If a serious hypersensitivity reaction is suspected, discontinue ONGLYZA, assess for other potential causes for the event, and institute alternative treatment for diabetes. [See *Adverse Reactions (6.2)*.]

Use caution in a patient with a history of angioedema to another dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor because it is unknown whether such patients will be predisposed to angioedema with ONGLYZA.

5.4 Macrovascular Outcomes

There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with ONGLYZA or any other antidiabetic drug.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Monotherapy and Add-On Combination Therapy

In two placebo-controlled monotherapy trials of 24-weeks duration, patients were treated with ONGLYZA 2.5 mg daily, ONGLYZA 5 mg daily, and placebo. Three 24-week, placebo-controlled, add-on combination therapy trials were also conducted: one with metformin, one with a thiazolidinedione (pioglitazone or rosiglitazone), and one with glyburide. In these three trials, patients were randomized to add-on therapy with ONGLYZA 2.5 mg daily, ONGLYZA 5 mg daily, or placebo. A saxagliptin 10 mg treatment arm was included in one of the monotherapy trials and in the add-on combination trial with metformin.

In a prespecified pooled analysis of the 24-week data (regardless of glycemic rescue) from the two monotherapy trials, the add-on to metformin trial, the add-on to thiazolidinedione (TZD) trial, and the add-on to glyburide trial, the overall incidence of adverse events in patients treated with ONGLYZA 2.5 mg and ONGLYZA 5 mg was similar to placebo (72.0% and 72.2% versus 70.6%, respectively). Discontinuation of therapy due to adverse events occurred in 2.2%, 3.3%, and 1.8% of patients receiving ONGLYZA 2.5 mg, ONGLYZA 5 mg, and placebo, respectively. The most common adverse events (reported in at least 2 patients treated with ONGLYZA 2.5 mg or at least 2 patients treated with ONGLYZA 5 mg) associated with premature discontinuation of therapy included lymphopenia (0.1% and 0.5% versus 0%, respectively), rash (0.2% and 0.3% versus 0.3%), blood creatinine increased (0.3% and 0% versus 0%), and blood creatine phosphokinase increased (0.1% and 0.2% versus 0%). The adverse reactions in this pooled analysis reported (regardless of investigator assessment of causality) in ≥5% of patients treated with ONGLYZA 5 mg, and more commonly than in patients treated with placebo are shown in Table 1.

Table 1: Adverse Reactions (Regardless of Investigator Assessment of Causality) in Placebo-Controlled Trials* Reported in ≥5% of Patients Treated with ONGLYZA 5 mg and More Commonly than in Patients Treated with Placebo

	Number (%) of Patients	
	ONGLYZA 5 mg N=882	**Placebo N=799**
Upper respiratory tract infection	68 (7.7)	61 (7.6)
Urinary tract infection	60 (6.8)	49 (6.1)
Headache	57 (6.5)	47 (5.9)

* The 5 placebo-controlled trials include two monotherapy trials and one add-on combination therapy trial with each of the following: metformin, thiazolidinedione, or glyburide. Table shows 24-week data regardless of glycemic rescue.

In patients treated with ONGLYZA 2.5 mg, headache (6.5%) was the only adverse reaction reported at a rate ≥5% and more commonly than in patients treated with placebo.

In this pooled analysis, adverse reactions that were reported in ≥2% of patients treated with ONGLYZA 2.5 mg or ONGLYZA 5 mg and ≥1% more frequently compared to placebo included: sinusitis (2.9% and 2.6% versus 1.6%, respectively), abdominal pain (2.4% and 1.7% versus 0.5%), gastroenteritis (1.9% and 2.3% versus 0.9%), and vomiting (2.2% and 2.3% versus 1.3%).

In the add-on to TZD trial, the incidence of peripheral edema was higher for ONGLYZA 5 mg versus placebo (8.1% and 4.3%, respectively). The incidence of peripheral edema for ONGLYZA 2.5 mg was 3.1%. None of the reported adverse reactions of peripheral edema resulted in study drug discontinuation. Rates of peripheral edema for ONGLYZA 2.5 mg and ONGLYZA 5 mg versus placebo were 3.6% and 2% versus 3% given as monotherapy, 2.1% and 2.1% versus 2.2% given as add-on therapy to metformin, and 2.4% and 1.2% versus 2.2% given as add-on therapy to glyburide.

The incidence rate of fractures was 1.0 and 0.6 per 100 patient-years, respectively, for ONGLYZA (pooled analysis of 2.5 mg, 5 mg, and 10 mg) and placebo. The incidence rate of fracture events in patients who received ONGLYZA did not increase over time. Causality has not been established and nonclinical studies have not demonstrated adverse effects of saxagliptin on bone.

An event of thrombocytopenia, consistent with a diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura, was observed in the clinical program. The relationship of this event to ONGLYZA is not known.

Use in Renal Impairment

ONGLYZA 2.5 mg was compared to placebo in a 12-week trial in 170 patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment or end-stage renal disease (ESRD). The incidence of adverse events, including serious adverse events and discontinuations due to adverse events, was similar between ONGLYZA and placebo.

Use in Combination with Insulin

In the add-on to insulin trial [see *Clinical Studies (14.2)*], the incidence of adverse events, including serious adverse events and discontinuations due to adverse events, was similar between ONGLYZA and placebo, except for confirmed hypoglycemia (see **Hypoglycemia** subsection).

Adverse Reactions Associated with ONGLYZA Coadministered with Metformin in Treatment-Naive Patients with Type 2 Diabetes

Table 2 shows the adverse reactions reported (regardless of investigator assessment of causality) in ≥5% of patients participating in an additional 24-week, active-controlled trial of coadministered ONGLYZA and metformin in treatment-naive patients.

Table 2: Initial Therapy with Combination of ONGLYZA and Metformin in Treatment-Naive Patients: Adverse Reactions Reported (Regardless of Investigator Assessment of Causality) in ≥5% of Patients Treated with Combination Therapy of ONGLYZA 5 mg Plus Metformin (and More Commonly than in Patients Treated with Metformin Alone)

	Number (%) of Patients	
	ONGLYZA 5 mg + Metformin* N=320	**Metformin* N=328**
Headache	24 (7.5)	17 (5.2)
Nasopharyngitis	22 (6.9)	13 (4.0)

* Metformin was initiated at a starting dose of 500 mg daily and titrated up to a maximum of 2000 mg daily.

Hypoglycemia

Adverse reactions of hypoglycemia were based on all reports of hypoglycemia. A concurrent glucose measurement was not required or was normal in some patients. Therefore, it is not possible to conclusively determine that all these reports reflect true hypoglycemia.

In the add-on to glyburide study, the overall incidence of reported hypoglycemia was higher for ONGLYZA 2.5 mg and ONGLYZA 5 mg (13.3% and 14.6%) versus placebo (10.1%). The incidence of confirmed hypoglycemia in this study, defined as symptoms of hypoglycemia accompanied by a fingerstick glucose value of ≤50 mg/dL, was 2.4% and 0.8% for ONGLYZA 2.5 mg and ONGLYZA 5 mg and 0.7% for placebo [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. The incidence of reported hypoglycemia for ONGLYZA 2.5 mg and ONGLYZA 5 mg versus placebo given as monotherapy was 4.0% and 5.6% versus 4.1%, respectively, 7.8% and 5.8% versus 5% given as add-on therapy to metformin, and 4.1% and 2.7% versus 3.8% given as add-on therapy to TZD. The incidence of reported hypoglycemia was 3.4% in treatment-naive patients given ONGLYZA 5 mg plus metformin and 4.0% in patients given metformin alone.

In the active-controlled trial comparing add-on therapy with ONGLYZA 5 mg to glipizide in patients inadequately controlled on metformin alone, the incidence of reported hypoglycemia was 3% (19 events in 13 patients) with ONGLYZA 5 mg versus 36.3% (750 events in 156 patients) with glipizide. Confirmed symptomatic hypoglycemia (accompanying fingerstick blood glucose ≤50 mg/dL) was reported in none of the ONGLYZA-treated patients and in 35 glipizide-treated patients (8.1%) ($p<0.0001$).

During 12 weeks of treatment in patients with moderate or severe renal impairment or ESRD, the overall incidence of reported hypoglycemia was 20% among patients treated with ONGLYZA 2.5 mg and 22% among patients treated with placebo. Four ONGLYZA-treated patients (4.7%) and three placebo-treated patients (3.5%) reported at least one episode of confirmed symptomatic hypoglycemia (accompanying fingerstick glucose ≤50 mg/dL).

In the add-on to insulin trial, the overall incidence of reported hypoglycemia was 18.4% for ONGLYZA 5 mg and 19.9% for placebo. However, the incidence of confirmed symptomatic hypoglycemia (accompanying fingerstick blood glucose ≤50 mg/dL) was higher with ONGLYZA 5 mg (5.3%) versus placebo (3.3%) [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity-related events, such as urticaria and facial edema in the 5-study pooled analysis up to Week 24 were reported in 1.5%, 1.5%, and 0.4% of patients who received ONGLYZA 2.5 mg, ONGLYZA 5 mg, and placebo, respectively. None of these events in patients who received ONGLYZA required hospitalization or were reported as life-threatening by the investigators. One saxagliptin-treated patient in this pooled analysis discontinued due to generalized urticaria and facial edema.

Infections

In the unblinded, controlled, clinical trial database for saxagliptin to date, there have been 6 (0.12%) reports of tuberculosis among the 4959 saxagliptin-treated patients (1.1 per 1000 patient-years) compared to no reports of tuberculosis among the 2868 comparator-treated patients. Two of these six cases were confirmed with laboratory testing. The remaining cases had limited information or had presumptive diagnoses of tuberculosis. None of the six cases occurred in the United States or in Western Europe. One case occurred in Canada in a patient originally from Indonesia who had recently visited Indonesia. The duration of treatment with saxagliptin until report of tuberculosis ranged from 144 to 929 days. Post-treatment lymphocyte counts were consistently within the reference range for four cases. One patient had lymphopenia prior to initiation of saxagliptin that remained stable throughout saxagliptin treatment. The final patient had an isolated lymphocyte count below normal approximately four months prior to the report of tuberculosis. There have been no spontaneous reports of tuberculosis associated with saxagliptin use. Causality has not been estimated and there are too few cases to date to determine whether tuberculosis is related to saxagliptin use.

There has been one case of a potential opportunistic infection in the unblinded, controlled clinical trial database to date in a saxagliptin-treated patient who developed suspected foodborne fatal salmonella sepsis after approximately 600 days of saxagliptin therapy. There have been no spontaneous reports of opportunistic infections associated with saxagliptin use.

Vital Signs

No clinically meaningful changes in vital signs have been observed in patients treated with ONGLYZA.

Laboratory Tests

Absolute Lymphocyte Counts

There was a dose-related mean decrease in absolute lymphocyte count observed with ONGLYZA. From a baseline mean absolute lymphocyte count of approximately 2200 cells/microL, mean decreases of approximately 100 and 120 cells/microL with ONGLYZA 5 mg and 10 mg, respectively, relative to placebo were observed at 24 weeks in a pooled analysis of five placebo-controlled clinical studies. Similar effects were observed when ONGLYZA 5 mg was given in initial combination with metformin compared to metformin alone. There was no difference observed for ONGLYZA 2.5 mg relative to placebo. The proportion of patients who were reported to have a lymphocyte count ≤750 cells/microL was 0.5%, 1.5%, 1.4%, and 0.4% in the saxagliptin 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, and placebo groups, respectively. In most patients, recurrence was not observed with repeated exposure to ONGLYZA although some patients had recurrent decreases upon rechallenge that led to discontinuation of ONGLYZA. The decreases in lymphocyte count were not associated with clinically relevant adverse reactions.

The clinical significance of this decrease in lymphocyte count relative to placebo is not known. When clinically indicated, such as in settings of unusual or prolonged infection, lymphocyte count should be measured. The effect of ONGLYZA on lymphocyte counts in patients with lymphocyte abnormalities (e.g., human immunodeficiency virus) is unknown.

Platelets

ONGLYZA did not demonstrate a clinically meaningful or consistent effect on platelet count in the six, double-blind, controlled clinical safety and efficacy trials.

6.2 Postmarketing Experience

Additional adverse reactions have been identified during postapproval use of ONGLYZA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is generally not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Hypersensitivity reactions including anaphylaxis, angioedema, and exfoliative skin conditions. [See *Contraindications (4)* and *Warnings and Precautions (5.3)*.]
- Acute pancreatitis. [See *Indications and Usage (1.2)* and *Warnings and Precautions (5.1)*.]

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Strong Inhibitors of CYP3A4/5 Enzymes

Ketoconazole significantly increased saxagliptin exposure. Similar significant increases in plasma concentrations of saxagliptin are anticipated with other strong CYP3A4/5 inhibitors (e.g., atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, and telithromycin). The dose of ONGLYZA should be limited to 2.5 mg when coadministered with a strong CYP3A4/5 inhibitor. [See *Dosage and Administration (2.3)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*.]

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, ONGLYZA, like other antidiabetic medications, should be used during pregnancy only if clearly needed.

Saxagliptin was not teratogenic at any dose tested when administered to pregnant rats and rabbits during periods of organogenesis. Incomplete ossification of the pelvis, a form of developmental delay, occurred in rats at a dose of 240 mg/kg, or approximately 1503 and 66 times human exposure to saxagliptin and the active metabolite, respectively, at the maximum recommended human dose (MRHD) of 5 mg. Maternal toxicity and reduced fetal body weights were observed at 7986 and 328 times the human exposure at the MRHD for saxagliptin and the active metabolite, respectively. Minor skeletal variations in rabbits occurred at a maternally toxic dose of 200 mg/kg, or approximately 1432 and 992 times the MRHD.

Coadministration of saxagliptin and metformin, to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis, was neither embryolethal nor teratogenic in either species when tested at doses yielding systemic exposures (AUC) up to 100 and 10 times the MRHD (saxagliptin 5 mg and metformin 2000 mg), respectively, in rats; and 249 and 1.1 times the MRHDs in rabbits. In rats, minor developmental toxicity was limited to an increased incidence of wavy ribs; associated maternal toxicity was limited to weight decrements of 11% to 17% over the course of the study, and related reductions in maternal food consumption. In rabbits, coadministration was poorly tolerated in a subset of mothers (12 of 30), resulting in death, moribundity, or abortion. However, among surviving mothers with evaluable litters, maternal toxicity was limited to marginal reductions in body weight over the course of gestation days 21 to 29; and associated developmental toxicity in these litters was limited to fetal body weight decrements of 7%, and a low incidence of delayed ossification of the fetal hyoid.

Saxagliptin administered to female rats from gestation day 6 to lactation day 20 resulted in decreased body weights in male and female offspring only at maternally toxic doses (exposures ≥1629 and 53 times saxagliptin and its active metabolite at the MRHD). No functional or behavioral toxicity was observed in offspring of rats administered saxagliptin at any dose.

Saxagliptin crosses the placenta into the fetus following dosing in pregnant rats.

8.3 Nursing Mothers

Saxagliptin is secreted in the milk of lactating rats at approximately a 1:1 ratio with plasma drug concentrations. It is not known whether saxagliptin is secreted in human milk. Because many drugs are secreted in human milk, caution should be exercised when ONGLYZA is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of ONGLYZA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

In the six, double-blind, controlled clinical safety and efficacy trials of ONGLYZA, 634 (15.3%) of the 4148 randomized patients were 65 years and over, and 59 (1.4%) patients were 75 years and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between patients ≥65 years old and the younger patients. While this clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

Saxagliptin and its active metabolite are eliminated in part by the kidney. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection in the elderly based on renal function. [See *Dosage and Administration (2.2)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*.]

10 OVERDOSAGE

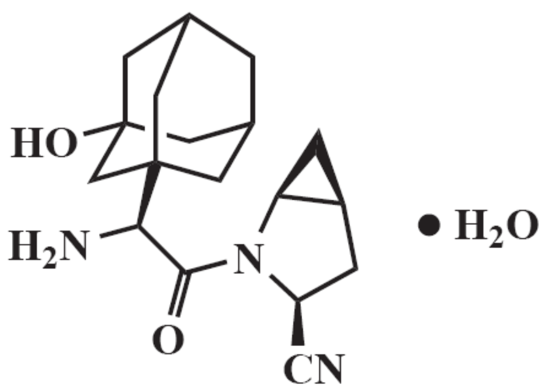
In a controlled clinical trial, once-daily, orally-administered ONGLYZA in healthy subjects at doses up to 400 mg daily for 2 weeks (80 times the MRHD) had no dose-related clinical adverse reactions and no clinically meaningful effect on QTc interval or heart rate.

In the event of an overdose, appropriate supportive treatment should be initiated as dictated by the patient's clinical status. Saxagliptin and its active metabolite are removed by hemodialysis (23% of dose over 4 hours).

11 DESCRIPTION

Saxagliptin is an orally-active inhibitor of the DPP4 enzyme.

Saxagliptin monohydrate is described chemically as (1*S*,3*S*,5*S*)-2-[(2*S*)-2-Amino-2-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile, monohydrate or (1*S*,3*S*,5*S*)-2-[(2*S*)-2-Amino-2-(3-hydroxyadamantan-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile hydrate. The empirical formula is $C_{18}H_{25}N_3O_2 \bullet H_2O$ and the molecular weight is 333.43. The structural formula is:



Saxagliptin monohydrate is a white to light yellow or light brown, non-hygroscopic, crystalline powder. It is sparingly soluble in water at 24°C ± 3°C, slightly soluble in ethyl acetate, and soluble in methanol, ethanol, isopropyl alcohol, acetonitrile, acetone, and polyethylene glycol 400 (PEG 400).

Each film-coated tablet of ONGLYZA for oral use contains either 2.79 mg saxagliptin hydrochloride (anhydrous) equivalent to 2.5 mg saxagliptin or 5.58 mg saxagliptin hydrochloride (anhydrous) equivalent to 5 mg saxagliptin and the following inactive ingredients: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, and magnesium stearate. In addition, the film coating contains the following inactive ingredients: polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, titanium dioxide, talc, and iron oxides.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Increased concentrations of the incretin hormones such as glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) are released into the bloodstream from the small intestine in response to meals. These hormones cause insulin release from the pancreatic beta cells in a glucose-dependent manner but are inactivated by the DPP4 enzyme within minutes. GLP-1 also lowers glucagon secretion from pancreatic alpha cells, reducing hepatic glucose production. In patients with type 2 diabetes, concentrations of GLP-1 are reduced but the insulin response to GLP-1 is preserved. Saxagliptin is a competitive DPP4 inhibitor that slows the inactivation of the incretin hormones, thereby increasing their bloodstream concentrations and reducing fasting and postprandial glucose concentrations in a glucose-dependent manner in patients with type 2 diabetes mellitus.

12.2 Pharmacodynamics

In patients with type 2 diabetes mellitus, administration of ONGLYZA inhibits DPP4 enzyme activity for a 24-hour period. After an oral glucose load or a meal, this DPP4 inhibition resulted in a 2- to 3-fold increase in circulating levels of active GLP-1 and GIP, decreased glucagon concentrations, and increased glucose-dependent insulin secretion from pancreatic beta cells. The rise in insulin and decrease in glucagon were associated with lower fasting glucose concentrations and reduced glucose excursion following an oral glucose load or a meal.

Cardiac Electrophysiology

In a randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-way crossover, active comparator study using moxifloxacin in 40 healthy subjects, ONGLYZA was not associated with clinically meaningful prolongation of the QTc interval or heart rate at daily doses up to 40 mg (8 times the MRHD).

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of saxagliptin and its active metabolite, 5-hydroxy saxagliptin were similar in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. The C_{max} and AUC values of saxagliptin and its active metabolite increased proportionally in the 2.5 to 400 mg dose range. Following a 5 mg single oral dose of saxagliptin to healthy subjects, the mean plasma AUC values for saxagliptin and its active metabolite were 78 ng•h/mL and 214 ng•h/mL, respectively. The corresponding plasma C_{max} values were 24 ng/mL and 47 ng/mL, respectively. The average variability (%CV) for AUC and C_{max} for both saxagliptin and its active metabolite was less than 25%.

No appreciable accumulation of either saxagliptin or its active metabolite was observed with repeated once-daily dosing at any dose level. No dose- and time-dependence were observed in the clearance of saxagliptin and its active metabolite over 14 days of once-daily dosing with saxagliptin at doses ranging from 2.5 to 400 mg.

Absorption

The median time to maximum concentration (T_{max}) following the 5 mg once daily dose was 2 hours for saxagliptin and 4 hours for its active metabolite. Administration with a high-fat meal resulted in an increase in T_{max} of saxagliptin by approximately 20 minutes as compared to fasted conditions. There was a 27% increase in the AUC of saxagliptin when given with a meal as compared to fasted conditions. ONGLYZA may be administered with or without food.

Distribution

The *in vitro* protein binding of saxagliptin and its active metabolite in human serum is negligible. Therefore, changes in blood protein levels in various disease states (e.g., renal or hepatic impairment) are not expected to alter the disposition of saxagliptin.

Metabolism

The metabolism of saxagliptin is primarily mediated by cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5). The major metabolite of saxagliptin is also a DPP4 inhibitor, which is one-half as potent as saxagliptin. Therefore, strong CYP3A4/5 inhibitors and inducers will alter the pharmacokinetics of saxagliptin and its active metabolite. [See *Drug Interactions (7)*.]

Excretion

Saxagliptin is eliminated by both renal and hepatic pathways. Following a single 50 mg dose of ^{14}C-saxagliptin, 24%, 36%, and 75% of the dose was excreted in the urine as saxagliptin, its active metabolite, and total radioactivity, respectively. The average renal clearance of saxagliptin (~230 mL/min) was greater than the average estimated glomerular filtration rate (~120 mL/min), suggesting some active renal excretion. A total of 22% of the administered radioactivity was recovered in feces representing the fraction of the saxagliptin dose excreted in bile and/or unabsorbed drug from the gastrointestinal tract. Following a single oral dose of ONGLYZA 5 mg to healthy subjects, the mean plasma terminal half-life ($t_{1/2}$) for saxagliptin and its active metabolite was 2.5 and 3.1 hours, respectively.

Specific Populations

Renal Impairment

A single-dose, open-label study was conducted to evaluate the pharmacokinetics of saxagliptin (10 mg dose) in subjects with varying degrees of chronic renal impairment (N=8 per group) compared to subjects with normal renal function. The study included patients with renal impairment classified on the basis of creatinine clearance as mild (>50 to ≤80 mL/min), moderate (30 to ≤50 mL/min), and severe (<30 mL/min), as well as patients with end-stage renal disease on hemodialysis. Creatinine clearance was estimated from serum creatinine based on the Cockcroft-Gault formula:

$$\mathrm{CrCl} = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{[72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}]} \{\times 0.85 \text{ for female patients}\}$$

The degree of renal impairment did not affect the C_{max} of saxagliptin or its active metabolite. In subjects with mild renal impairment, the AUC values of saxagliptin and its active metabolite were 20% and 70% higher, respectively, than AUC values in subjects with normal renal function. Because increases of this magnitude are not considered to be clinically relevant, dosage adjustment in patients with mild renal impairment is not recommended. In subjects with moderate or severe renal impairment, the AUC values of saxagliptin and its active metabolite were up to 2.1- and 4.5-fold higher, respectively, than AUC values in subjects with normal renal function. To achieve plasma exposures of saxagliptin and its active metabolite similar to those in patients with normal renal function, the recommended dose is 2.5 mg once daily in patients with moderate and severe renal impairment, as well as in patients with end-stage renal disease requiring hemodialysis. Saxagliptin is removed by hemodialysis.

Hepatic Impairment

In subjects with hepatic impairment (Child-Pugh classes A, B, and C), mean C_{max} and AUC of saxagliptin were up to 8% and 77% higher, respectively, compared to healthy matched controls following administration of a single 10 mg dose of saxagliptin. The corresponding C_{max} and AUC of the active metabolite were up to 59% and 33% lower, respectively, compared to healthy matched controls. These differences are not considered to be clinically meaningful. No dosage adjustment is recommended for patients with hepatic impairment.

Body Mass Index

No dosage adjustment is recommended based on body mass index (BMI) which was not identified as a significant covariate on the apparent clearance of saxagliptin or its active metabolite in the population pharmacokinetic analysis.

Gender

No dosage adjustment is recommended based on gender. There were no differences observed in saxagliptin pharmacokinetics between males and females. Compared to males, females had approximately 25% higher exposure values for the active metabolite than males, but this difference is unlikely to be of clinical relevance. Gender was not identified as a significant covariate on the apparent clearance of saxagliptin and its active metabolite in the population pharmacokinetic analysis.

Geriatric

No dosage adjustment is recommended based on age alone. Elderly subjects (65-80 years) had 23% and 59% higher geometric mean C_{max} and geometric mean AUC values, respectively, for saxagliptin than young subjects (18-40 years). Differences in active metabolite pharmacokinetics between elderly and young subjects generally reflected the differences observed in saxagliptin pharmacokinetics. The difference between the pharmacokinetics of saxagliptin and the active metabolite in young and elderly subjects is likely due to multiple factors including declining renal function and metabolic capacity with increasing age. Age was not identified as a significant covariate on the apparent clearance of saxagliptin and its active metabolite in the population pharmacokinetic analysis.

Pediatric

Studies characterizing the pharmacokinetics of saxagliptin in pediatric patients have not been performed.

Race and Ethnicity

No dosage adjustment is recommended based on race. The population pharmacokinetic analysis compared the pharmacokinetics of saxagliptin and its active metabolite in 309 Caucasian subjects with 105 non-Caucasian subjects (consisting of six racial groups). No significant difference in the pharmacokinetics of saxagliptin and its active metabolite were detected between these two populations.

Drug-Drug Interactions

In Vitro Assessment of Drug Interactions

The metabolism of saxagliptin is primarily mediated by CYP3A4/5.

In *in vitro* studies, saxagliptin and its active metabolite did not inhibit CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, or 3A4, or induce CYP1A2, 2B6, 2C9, or 3A4. Therefore, saxagliptin is not expected to alter the metabolic clearance of coadministered drugs that are metabolized by these enzymes. Saxagliptin is a P-glycoprotein (P-gp) substrate but is not a significant inhibitor or inducer of P-gp.

In Vivo Assessment of Drug Interactions

Table 3: Effect of Coadministered Drugs on Systemic Exposures of Saxagliptin and its Active Metabolite, 5-hydroxy Saxagliptin

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug*	Dosing of Saxagliptin*	Geometric Mean Ratio (ratio with/without coadministered drug) No Effect = 1.00		
				AUC†	C_{max}
No dosing adjustments required for the following:					
Metformin	1000 mg	100 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	0.98 0.99	0.79 0.88
Glyburide	5 mg	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	0.98 ND	1.08 ND

Table 3: Effect of Coadministered Drugs on Systemic Exposures of Saxagliptin and its Active Metabolite, 5-hydroxy Saxagliptin

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug*	Dosing of Saxagliptin*	Geometric Mean Ratio (ratio with/without coadministered drug) No Effect = 1.00		
				AUC†	C_{max}
Pioglitazone‡	45 mg QD for 10 days	10 mg QD for 5 days	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1.11 ND	1.11 ND
Digoxin	0.25 mg q6h first day followed by q12h second day followed by QD for 5 days	10 mg QD for 7 days	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1.05 1.06	0.99 1.02
Simvastatin	40 mg QD for 8 days	10 mg QD for 4 days	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1.12 1.02	1.21 1.08
Diltiazem	360 mg LA QD for 9 days	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	2.09 0.66	1.63 0.57
Rifampin§	600 mg QD for 6 days	5 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	0.24 1.03	0.47 1.39
Omeprazole	40 mg QD for 5 days	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1.13 ND	0.98 ND
Aluminum hydroxide + magnesium hydroxide + simethicone	aluminum hydroxide: 2400 mg magnesium hydroxide: 2400 mg simethicone: 240 mg	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	0.97 ND	0.74 ND
Famotidine	40 mg	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1.03 ND	1.14 ND
Limit ONGLYZA dose to 2.5 mg once daily when coadministered with strong CYP3A4/5 inhibitors:					
Ketoconazole	200 mg BID for 9 days	100 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	2.45 0.12	1.62 0.05
Ketoconazole	200 mg BID for 7 days	20 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	3.67 ND	2.44 ND

* Single dose unless otherwise noted

† AUC = AUC(INF) for drugs given as single dose and AUC = AUC(TAU) for drugs given in multiple doses

‡ Results exclude one subject

§ The plasma dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) activity inhibition over a 24-hour dose interval was not affected by rifampin.

ND=not determined; QD=once daily; q6h=every 6 hours; q12h=every 12 hours; BID=twice daily; LA=long acting

Table 4: Effect of Saxagliptin on Systemic Exposures of Coadministered Drugs

Coadministered Drug	Dose of Coadministered Drug*	Dosing of Saxagliptin*	Geometric Mean Ratio (ratio with/without saxagliptin) No Effect = 1.00		
				AUC†	C_{max}
No dosing adjustments required for the following:					
Metformin	1000 mg	100 mg	metformin	1.20	1.09
Glyburide	5 mg	10 mg	glyburide	1.06	1.16
Pioglitazone‡	45 mg QD for 10 days	10 mg QD for 5 days	pioglitazone hydroxy-pioglitazone	1.08 ND	1.14 ND
Digoxin	0.25 mg q6h first day followed by q12h second day followed by QD for 5 days	10 mg QD for 7 days	digoxin	1.06	1.09
Simvastatin	40 mg QD for 8 days	10 mg QD for 4 days	simvastatin simvastatin acid	1.04 1.16	0.88 1.00
Diltiazem	360 mg LA QD for 9 days	10 mg	diltiazem	1.10	1.16
Ketoconazole	200 mg BID for 9 days	100 mg	ketoconazole	0.87	0.84
Ethinyl estradiol and Norgestimate	ethinyl estradiol 0.035 mg and norgestimate 0.250 mg for 21 days	5 mg QD for 21 days	ethinyl estradiol norelgestromin norgestrel	1.07 1.10 1.13	0.98 1.09 1.17

* Single dose unless otherwise noted

† AUC = AUC(INF) for drugs given as single dose and AUC = AUC(TAU) for drugs given in multiple doses

‡ Results include all subjects

ND=not determined; QD=once daily; q6h=every 6 hours; q12h=every 12 hours; BID=twice daily; LA=long acting

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Saxagliptin did not induce tumors in either mice (50, 250, and 600 mg/kg) or rats (25, 75, 150, and 300 mg/kg) at the highest doses evaluated. The highest doses evaluated in mice were equivalent to approximately 870 (males) and 1165 (females) times the human exposure at the MRHD of 5 mg/day. In rats, exposures were approximately 355 (males) and 2217 (females) times the MRHD.

Saxagliptin was not mutagenic or clastogenic with or without metabolic activation in an *in vitro* Ames bacterial assay, an *in vitro* cytogenetics assay in primary human lymphocytes, an *in vivo* oral micronucleus assay in rats, an *in vivo* oral DNA repair study in rats, and an oral *in vivo*/*in vitro* cytogenetics study in rat peripheral blood lymphocytes. The active metabolite was not mutagenic in an *in vitro* Ames bacterial assay.

In a rat fertility study, males were treated with oral gavage doses for 2 weeks prior to mating, during mating, and up to scheduled termination (approximately 4 weeks total) and females were treated with oral gavage doses for 2 weeks prior to mating through gestation day 7. No adverse effects on fertility were observed at exposures of approximately 603 (males) and 776 (females) times the MRHD. Higher doses that elicited maternal toxicity also increased fetal resorptions (approximately 2069 and 6138 times the MRHD). Additional effects on estrous cycling, fertility, ovulation, and implantation were observed at approximately 6138 times the MRHD.

13.2 Animal Toxicology

Saxagliptin produced adverse skin changes in the extremities of cynomolgus monkeys (scabs and/or ulceration of tail, digits, scrotum, and/or nose). Skin lesions were reversible at ≥20 times the MRHD but in some cases were irreversible and necrotizing at higher exposures. Adverse skin changes were not observed at exposures similar to (1 to 3 times) the MRHD of 5 mg. Clinical correlates to skin lesions in monkeys have not been observed in human clinical trials of saxagliptin.

14 CLINICAL STUDIES

ONGLYZA has been studied as monotherapy and in combination with metformin, glyburide, and thiazolidinedione (pioglitazone and rosiglitazone) therapy.

A total of 4148 patients with type 2 diabetes mellitus were randomized in six, double-blind, controlled clinical trials conducted to evaluate the safety and glycemic efficacy of ONGLYZA. A total of 3021 patients in these trials were treated with ONGLYZA. In these trials, the mean age was 54 years, and 71% of patients were Caucasian, 16% were Asian, 4% were black, and 9% were of other racial groups. An additional 423 patients, including 315 who received ONGLYZA, participated in a placebo-controlled, dose-ranging study of 6 to 12 weeks in duration.

In these six, double-blind trials, ONGLYZA was evaluated at doses of 2.5 mg and 5 mg once daily. Three of these trials also evaluated a saxagliptin dose of 10 mg daily. The 10 mg daily dose of saxagliptin did not provide greater efficacy than the 5 mg daily dose. Treatment with ONGLYZA at all doses produced clinically relevant and statistically significant improvements in hemoglobin A1c (A1C), fasting plasma glucose (FPG), and 2-hour postprandial glucose (PPG) following a standard oral glucose tolerance test (OGTT), compared to control. Reductions in A1C were seen across subgroups including gender, age, race, and baseline BMI.

ONGLYZA was not associated with significant changes from baseline in body weight or fasting serum lipids compared to placebo.

ONGLYZA has also been evaluated in three additional trials in patients with type 2 diabetes: an active-controlled trial comparing add-on therapy with ONGLYZA to glipizide in 858 patients inadequately controlled on metformin alone, a trial comparing ONGLYZA to placebo in 455 patients inadequately controlled on insulin alone or on insulin in combination with metformin, and a trial comparing ONGLYZA to placebo in 170 patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment or ESRD.

14.1 Monotherapy

A total of 766 patients with type 2 diabetes inadequately controlled on diet and exercise (A1C ≥7% to ≤10%) participated in two 24-week, double-blind, placebo-controlled trials evaluating the efficacy and safety of ONGLYZA monotherapy.

In the first trial, following a 2-week single-blind diet, exercise, and placebo lead-in period, 401 patients were randomized to 2.5 mg, 5 mg, or 10 mg of ONGLYZA or placebo. Patients who failed to meet specific glycemic goals during the study were treated with metformin rescue therapy, added on to placebo or ONGLYZA. Efficacy was evaluated at the last measurement prior to rescue therapy for patients needing rescue. Dose titration of ONGLYZA was not permitted.

Treatment with ONGLYZA 2.5 mg and 5 mg daily provided significant improvements in A1C, FPG, and PPG compared to placebo (Table 5). The percentage of patients who discontinued for lack of glycemic control or who were rescued for meeting prespecified glycemic criteria was 16% in the ONGLYZA 2.5 mg treatment group, 20% in the ONGLYZA 5 mg treatment group, and 26% in the placebo group.

Table 5: Glycemic Parameters at Week 24 in a Placebo-Controlled Study of ONGLYZA Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes*

Efficacy Parameter	ONGLYZA 2.5 mg N=102	ONGLYZA 5 mg N=106	Placebo N=95
Hemoglobin A1C (%)	**N=100**	**N=103**	**N=92**
Baseline (mean)	7.9	8.0	7.9
Change from baseline (adjusted mean†)	−0.4	−0.5	+0.2
Difference from placebo (adjusted mean†)	−0.6‡	−0.6‡	
95% Confidence Interval	(−0.9, −0.3)	(−0.9, −0.4)	
Percent of patients achieving A1C <7%	35% (35/100)	38%§ (39/103)	24% (22/92)
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	**N=101**	**N=105**	**N=92**
Baseline (mean)	178	171	172
Change from baseline (adjusted mean†)	−15	−9	+6
Difference from placebo (adjusted mean†)	−21§	−15§	
95% Confidence Interval	(−31, −10)	(−25, −4)	
2-hour Postprandial Glucose (mg/dL)	**N=78**	**N=84**	**N=71**
Baseline (mean)	279	278	283
Change from baseline (adjusted mean†)	−45	−43	−6
Difference from placebo (adjusted mean†)	−39¶	−37§	
95% Confidence Interval	(−61, −16)	(−59, −15)	

* Intent-to-treat population using last observation on study or last observation prior to metformin rescue therapy for patients needing rescue.
† Least squares mean adjusted for baseline value.
‡ p-value <0.0001 compared to placebo
§ p-value <0.05 compared to placebo
¶ Significance was not tested for the 2-hour PPG for the 2.5 mg dose of ONGLYZA.

A second 24-week monotherapy trial was conducted to assess a range of dosing regimens for ONGLYZA. Treatment-naive patients with inadequately controlled diabetes (A1C ≥7% to ≤10%) underwent a 2-week, single-blind diet, exercise, and placebo lead-in period. A total of 365 patients were randomized to 2.5 mg every morning, 5 mg every morning, 2.5 mg with possible titration to 5 mg every morning, or 5 mg every evening of ONGLYZA, or placebo. Patients who failed to meet specific glycemic goals during the study were treated with metformin rescue therapy added on to placebo or ONGLYZA; the number of patients randomized per treatment group ranged from 71 to 74.

Treatment with either ONGLYZA 5 mg every morning or 5 mg every evening provided significant improvements in A1C versus placebo (mean placebo-corrected reductions of −0.4%

and –0.3%, respectively). Treatment with ONGLYZA 2.5 mg every morning also provided significant improvement in A1C versus placebo (mean placebo-corrected reduction of –0.4%).

14.2 Combination Therapy

Add-On Combination Therapy with Metformin

A total of 743 patients with type 2 diabetes participated in this 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of ONGLYZA in combination with metformin in patients with inadequate glycemic control (A1C ≥7% and ≤10%) on metformin alone. To qualify for enrollment, patients were required to be on a stable dose of metformin (1500-2550 mg daily) for at least 8 weeks.

Patients who met eligibility criteria were enrolled in a single-blind, 2-week, dietary and exercise placebo lead-in period during which patients received metformin at their pre-study dose, up to 2500 mg daily. Following the lead-in period, eligible patients were randomized to 2.5 mg, 5 mg, or 10 mg of ONGLYZA or placebo in addition to their current dose of open-label metformin. Patients who failed to meet specific glycemic goals during the study were treated with pioglitazone rescue therapy, added on to existing study medications. Dose titrations of ONGLYZA and metformin were not permitted.

ONGLYZA 2.5 mg and 5 mg add-on to metformin provided significant improvements in A1C, FPG, and PPG compared with placebo add-on to metformin (Table 6). Mean changes from baseline for A1C over time and at endpoint are shown in Figure 1. The proportion of patients who discontinued for lack of glycemic control or who were rescued for meeting prespecified glycemic criteria was 15% in the ONGLYZA 2.5 mg add-on to metformin group, 13% in the ONGLYZA 5 mg add-on to metformin group, and 27% in the placebo add-on to metformin group.

Table 6: Glycemic Parameters at Week 24 in a Placebo-Controlled Study of ONGLYZA as Add-On Combination Therapy with Metformin*

Efficacy Parameter	ONGLYZA 2.5 mg + Metformin N=192	ONGLYZA 5 mg + Metformin N=191	Placebo + Metformin N=179
Hemoglobin A1C (%)	**N=186**	**N=186**	**N=175**
Baseline (mean)	8.1	8.1	8.1
Change from baseline (adjusted mean†)	−0.6	−0.7	+0.1
Difference from placebo (adjusted mean†)	−0.7‡	−0.8‡	
95% Confidence Interval	(−0.9, −0.5)	(−1.0, −0.6)	
Percent of patients achieving A1C <7%	37%§ (69/186)	44%§ (81/186)	17% (29/175)
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	**N=188**	**N=187**	**N=176**
Baseline (mean)	174	179	175
Change from baseline (adjusted mean†)	−14	−22	+1
Difference from placebo (adjusted mean†)	−16§	−23§	
95% Confidence Interval	(−23, −9)	(−30, −16)	
2-hour Postprandial Glucose (mg/dL)	**N=155**	**N=155**	**N=135**
Baseline (mean)	294	296	295
Change from baseline (adjusted mean†)	−62	−58	−18
Difference from placebo (adjusted mean†)	−44§	−40§	
95% Confidence Interval	(−60, −27)	(−56, −24)	

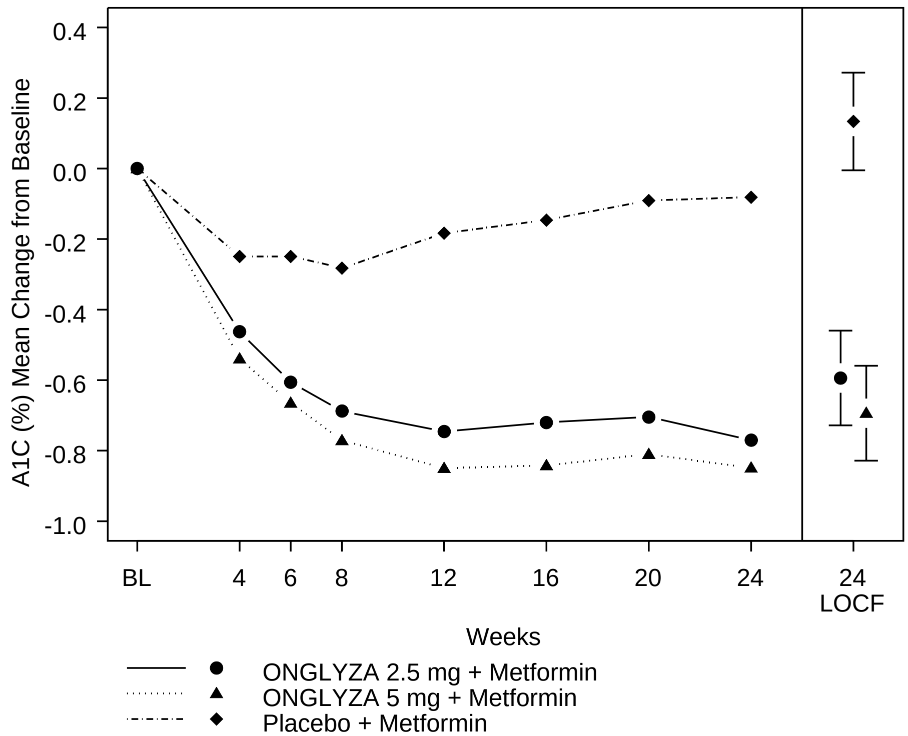
* Intent-to-treat population using last observation on study or last observation prior to pioglitazone rescue therapy for patients needing rescue.

† Least squares mean adjusted for baseline value.

‡ p-value <0.0001 compared to placebo + metformin

§ p-value <0.05 compared to placebo + metformin

Figure 1: Mean Change from Baseline in A1C in a Placebo-Controlled Trial of ONGLYZA as Add-On Combination Therapy with Metformin*



* Includes patients with a baseline and week 24 value.
Week 24 (LOCF) includes intent-to-treat population using last observation on study prior to pioglitazone rescue therapy for patients needing rescue. Mean change from baseline is adjusted for baseline value.

Add-On Combination Therapy with a Thiazolidinedione

A total of 565 patients with type 2 diabetes participated in this 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of ONGLYZA in combination with a thiazolidinedione (TZD) in patients with inadequate glycemic control (A1C ≥7% to ≤10.5%) on TZD alone. To qualify for enrollment, patients were required to be on a stable dose of pioglitazone (30-45 mg once daily) or rosiglitazone (4 mg once daily or 8 mg either once daily or in two divided doses of 4 mg) for at least 12 weeks.

Patients who met eligibility criteria were enrolled in a single-blind, 2-week, dietary and exercise placebo lead-in period during which patients received TZD at their pre-study dose. Following the lead-in period, eligible patients were randomized to 2.5 mg or 5 mg of ONGLYZA or placebo in addition to their current dose of TZD. Patients who failed to meet specific glycemic goals during the study were treated with metformin rescue, added on to existing study medications. Dose titration of ONGLYZA or TZD was not permitted during the study. A change in TZD regimen from rosiglitazone to pioglitazone at specified, equivalent therapeutic doses was permitted at the investigator's discretion if believed to be medically appropriate.

ONGLYZA 2.5 mg and 5 mg add-on to TZD provided significant improvements in A1C, FPG, and PPG compared with placebo add-on to TZD (Table 7). The proportion of patients who discontinued for lack of glycemic control or who were rescued for meeting prespecified glycemic criteria was 10% in the ONGLYZA 2.5 mg add-on to TZD group, 6% for the ONGLYZA 5 mg add-on to TZD group, and 10% in the placebo add-on to TZD group.

Table 7: Glycemic Parameters at Week 24 in a Placebo-Controlled Study of ONGLYZA as Add-On Combination Therapy with a Thiazolidinedione*

Efficacy Parameter	**ONGLYZA 2.5 mg + TZD N=195**	**ONGLYZA 5 mg + TZD N=186**	**Placebo + TZD N=184**
Hemoglobin A1C (%)	**N=192**	**N=183**	**N=180**
Baseline (mean)	8.3	8.4	8.2
Change from baseline (adjusted mean†)	−0.7	−0.9	−0.3
Difference from placebo (adjusted mean†)	−0.4§	−0.6‡	
95% Confidence Interval	(−0.6, −0.2)	(−0.8, −0.4)	
Percent of patients achieving A1C <7%	42%§ (81/192)	42%§ (77/184)	26% (46/180)
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	**N=193**	**N=185**	**N=181**
Baseline (mean)	163	160	162
Change from baseline (adjusted mean†)	−14	−17	−3
Difference from placebo (adjusted mean†)	−12§	−15§	
95% Confidence Interval	(−20, −3)	(−23, −6)	
2-hour Postprandial Glucose (mg/dL)	**N=156**	**N=134**	**N=127**
Baseline (mean)	296	303	291
Change from baseline (adjusted mean†)	−55	−65	−15
Difference from placebo (adjusted mean†)	−40§	−50§	
95% Confidence Interval	(−56, −24)	(−66, −34)	

* Intent-to-treat population using last observation on study or last observation prior to metformin rescue therapy for patients needing rescue.

† Least squares mean adjusted for baseline value.

‡ p-value <0.0001 compared to placebo + TZD

§ p-value <0.05 compared to placebo + TZD

Add-On Combination Therapy with Glyburide

A total of 768 patients with type 2 diabetes participated in this 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of ONGLYZA in combination with a sulfonylurea (SU) in patients with inadequate glycemic control at enrollment (A1C ≥7.5% to ≤10%) on a submaximal dose of SU alone. To qualify for enrollment, patients were required to be on a submaximal dose of SU for 2 months or greater. In this study, ONGLYZA in combination with a fixed, intermediate dose of SU was compared to titration to a higher dose of SU.

Patients who met eligibility criteria were enrolled in a single-blind, 4-week, dietary and exercise lead-in period, and placed on glyburide 7.5 mg once daily. Following the lead-in period, eligible patients with A1C ≥7% to ≤10% were randomized to either 2.5 mg or 5 mg of ONGLYZA add-on to 7.5 mg glyburide or to placebo plus a 10 mg total daily dose of glyburide. Patients who received placebo were eligible to have glyburide up-titrated to a total daily dose of 15 mg. Up-titration of glyburide was not permitted in patients who received ONGLYZA 2.5 mg or 5 mg. Glyburide could be down-titrated in any treatment group once during the 24-week study period due to hypoglycemia as deemed necessary by the investigator. Approximately 92% of patients in the placebo plus glyburide group were up-titrated to a final total daily dose of 15 mg during the first 4 weeks of the study period. Patients who failed to meet specific glycemic goals during the study were treated with metformin rescue, added on to existing study medication. Dose titration of ONGLYZA was not permitted during the study.

In combination with glyburide, ONGLYZA 2.5 mg and 5 mg provided significant improvements in A1C, FPG, and PPG compared with the placebo plus up-titrated glyburide group (Table 8). The proportion of patients who discontinued for lack of glycemic control or who were rescued for meeting prespecified glycemic criteria was 18% in the ONGLYZA 2.5 mg add-on to glyburide group, 17% in the ONGLYZA 5 mg add-on to glyburide group, and 30% in the placebo plus up-titrated glyburide group.

Table 8: Glycemic Parameters at Week 24 in a Placebo-Controlled Study of ONGLYZA as Add-On Combination Therapy with Glyburide*

Efficacy Parameter	ONGLYZA 2.5 mg + Glyburide 7.5 mg N=248	ONGLYZA 5 mg + Glyburide 7.5 mg N=253	Placebo + Up-Titrated Glyburide N=267
Hemoglobin A1C (%)	**N=246**	**N=250**	**N=264**
Baseline (mean)	8.4	8.5	8.4
Change from baseline (adjusted mean†)	−0.5	−0.6	+0.1
Difference from up-titrated glyburide (adjusted mean†)	−0.6‡	−0.7‡	
95% Confidence Interval	(−0.8, −0.5)	(−0.9, −0.6)	
Percent of patients achieving A1C <7%	22%§ (55/246)	23%§ (57/250)	9% (24/264)
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	**N=247**	**N=252**	**N=265**
Baseline (mean)	170	175	174
Change from baseline (adjusted mean†)	−7	−10	+1
Difference from up-titrated glyburide (adjusted mean†)	−8§	−10§	
95% Confidence Interval	(−14, −1)	(−17, −4)	
2-hour Postprandial Glucose (mg/dL)	**N=195**	**N=202**	**N=206**
Baseline (mean)	309	315	323
Change from baseline (adjusted mean†)	−31	−34	+8
Difference from up-titrated glyburide (adjusted mean†)	−38§	−42§	
95% Confidence Interval	(−50, −27)	(−53, −31)	

* Intent-to-treat population using last observation on study or last observation prior to metformin rescue therapy for patients needing rescue.
† Least squares mean adjusted for baseline value.
‡ p-value <0.0001 compared to placebo + up-titrated glyburide
§ p-value <0.05 compared to placebo + up-titrated glyburide

Coadministration with Metformin in Treatment-Naive Patients

A total of 1306 treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus participated in this 24-week, randomized, double-blind, active-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of ONGLYZA coadministered with metformin in patients with inadequate glycemic control (A1C ≥8% to ≤12%) on diet and exercise alone. Patients were required to be treatment-naive to be enrolled in this study.

Patients who met eligibility criteria were enrolled in a single-blind, 1-week, dietary and exercise placebo lead-in period. Patients were randomized to one of four treatment arms: ONGLYZA

5 mg + metformin 500 mg, saxagliptin 10 mg + metformin 500 mg, saxagliptin 10 mg + placebo, or metformin 500 mg + placebo. ONGLYZA was dosed once daily. In the 3 treatment groups using metformin, the metformin dose was up-titrated weekly in 500 mg per day increments, as tolerated, to a maximum of 2000 mg per day based on FPG. Patients who failed to meet specific glycemic goals during the studies were treated with pioglitazone rescue as add-on therapy.

Coadministration of ONGLYZA 5 mg plus metformin provided significant improvements in A1C, FPG, and PPG compared with placebo plus metformin (Table 9).

Table 9: Glycemic Parameters at Week 24 in a Placebo-Controlled Trial of ONGLYZA Coadministration with Metformin in Treatment-Naive Patients*

Efficacy Parameter	**ONGLYZA 5 mg + Metformin N=320**	**Placebo + Metformin N=328**
Hemoglobin A1C (%)	**N=306**	**N=313**
Baseline (mean)	9.4	9.4
Change from baseline (adjusted mean†)	−2.5	−2.0
Difference from placebo + metformin (adjusted mean†)	−0.5‡	
95% Confidence Interval	(−0.7, −0.4)	
Percent of patients achieving A1C <7%	60%§ (185/307)	41% (129/314)
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	**N=315**	**N=320**
Baseline (mean)	199	199
Change from baseline (adjusted mean†)	−60	−47
Difference from placebo + metformin (adjusted mean†)	−13§	
95% Confidence Interval	(−19, −6)	
2-hour Postprandial Glucose (mg/dL)	**N=146**	**N=141**
Baseline (mean)	340	355
Change from baseline (adjusted mean†)	−138	−97
Difference from placebo + metformin (adjusted mean†)	−41§	
95% Confidence Interval	(−57, −25)	

* Intent-to-treat population using last observation on study or last observation prior to pioglitazone rescue therapy for patients needing rescue.

† Least squares mean adjusted for baseline value.

‡ p-value <0.0001 compared to placebo + metformin

§ p-value <0.05 compared to placebo + metformin

Add-On Combination Therapy with Metformin versus Glipizide Add-On Combination Therapy with Metformin

In this 52-week, active-controlled trial, a total of 858 patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control (A1C >6.5% and ≤10%) on metformin alone were randomized to double-blind add-on therapy with ONGLYZA or glipizide. Patients were required to be on a stable dose of metformin (at least 1500 mg daily) for at least 8 weeks prior to enrollment.

Patients who met eligibility criteria were enrolled in a single-blind, 2-week, dietary and exercise placebo lead-in period during which patients received metformin (1500-3000 mg based on their pre-study dose). Following the lead-in period, eligible patients were randomized to 5 mg of ONGLYZA or 5 mg of glipizide in addition to their current dose of open-label metformin. Patients in the glipizide plus metformin group underwent blinded titration of the glipizide dose during the first 18 weeks of the trial up to a maximum glipizide dose of 20 mg per day. Titration was based on a goal FPG ≤110 mg/dL or the highest tolerable glipizide dose. Fifty percent (50%) of the glipizide-treated patients were titrated to the 20-mg daily dose; 21% of the glipizide-treated patients had a final daily glipizide dose of 5 mg or less. The mean final daily dose of glipizide was 15 mg.

After 52 weeks of treatment, ONGLYZA and glipizide resulted in similar mean reductions from baseline in A1C when added to metformin therapy (Table 10). This conclusion may be limited to patients with baseline A1C comparable to those in the trial (91% of patients had baseline A1C <9%).

From a baseline mean body weight of 89 kg, there was a statistically significant mean reduction of 1.1 kg in patients treated with ONGLYZA compared to a mean weight gain of 1.1 kg in patients treated with glipizide (p<0.0001).

Table 10: Glycemic Parameters at Week 52 in an Active-Controlled Trial of ONGLYZA versus Glipizide in Combination with Metformin*

Efficacy Parameter	ONGLYZA 5 mg + Metformin N=428	Titrated Glipizide + Metformin N=430
Hemoglobin A1C (%)	**N=423**	**N=423**
Baseline (mean)	7.7	7.6
Change from baseline (adjusted mean†)	−0.6	−0.7
Difference from glipizide + metformin (adjusted mean†)	0.1	
95% Confidence Interval	(−0.02, 0.2)‡	
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	**N=420**	**N=420**
Baseline (mean)	162	161
Change from baseline (adjusted mean†)	−9	−16
Difference from glipizide + metformin (adjusted mean†)	6	
95% Confidence Interval	(2, 11)§	

* Intent-to-treat population using last observation on study.
† Least squares mean adjusted for baseline value.
‡ Saxagliptin + metformin is considered non-inferior to glipizide + metformin because the upper limit of this confidence interval is less than the prespecified non-inferiority margin of 0.35%.
§ Significance not tested.

Add-On Combination Therapy with Insulin (with or without metformin)

A total of 455 patients with type 2 diabetes participated in this 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of ONGLYZA in combination with insulin in patients with inadequate glycemic control (A1C ≥7.5% and ≤11%) on insulin alone (N=141) or on insulin in combination with a stable dose of metformin (N=314). Patients were required to be on a stable dose of insulin (≥30 units to ≤150 units daily) with ≤20% variation in total daily dose for ≥8 weeks prior to screening. Patients entered the trial on intermediate- or long-acting (basal) insulin or premixed insulin. Patients using short-acting insulins were excluded unless the short-acting insulin was administered as part of a premixed insulin.

Patients who met eligibility criteria were enrolled in a single-blind, four-week, dietary and exercise placebo lead-in period during which patients received insulin (and metformin if applicable) at their pretrial dose(s). Following the lead-in period, eligible patients were randomized to add-on therapy with either ONGLYZA 5 mg or placebo. Doses of the antidiabetic therapies were to remain stable but patients were rescued and allowed to adjust the insulin regimen if specific glycemic goals were not met or if the investigator learned that the patient had self-increased the insulin dose by >20%. Data after rescue were excluded from the primary efficacy analyses.

Add-on therapy with ONGLYZA 5 mg provided significant improvements from baseline to Week 24 in A1C and PPG compared with add-on placebo (Table 11). Similar mean reductions in A1C versus placebo were observed for patients using ONGLYZA 5 mg add-on to insulin alone and ONGLYZA 5 mg add-on to insulin in combination with metformin (−0.4% and −0.4%, respectively). The percentage of patients who discontinued for lack of glycemic control or who were rescued was 23% in the ONGLYZA group and 32% in the placebo group.

The mean daily insulin dose at baseline was 53 units in patients treated with ONGLYZA 5 mg and 55 units in patients treated with placebo. The mean change from baseline in daily dose of insulin was 2 units for the ONGLYZA 5 mg group and 5 units for the placebo group.

Table 11: Glycemic Parameters at Week 24 in a Placebo-Controlled Trial of ONGLYZA as Add-On Combination Therapy with Insulin*

Efficacy Parameter	**ONGLYZA 5 mg + Insulin (+/− Metformin) N=304**	**Placebo + Insulin (+/− Metformin) N=151**
Hemoglobin A1C (%)	**N=300**	**N=149**
Baseline (mean)	8.7	8.7
Change from baseline (adjusted mean†)	−0.7	−0.3
Difference from placebo (adjusted mean†)	−0.4‡	
95% Confidence Interval	(−0.6, −0.2)	
Percent of patients achieving A1C <7%	17% (52/300)	7% (10/149)
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	**N=300**	**N=149**
Baseline (mean)	173	173
Change from baseline (adjusted mean†)	−10	−6
Difference from placebo (adjusted mean†)	−4	
95% Confidence Interval	(−13, 5)	

Table 11: Glycemic Parameters at Week 24 in a Placebo-Controlled Trial of ONGLYZA as Add-On Combination Therapy with Insulin*

Efficacy Parameter	ONGLYZA 5 mg + Insulin (+/− Metformin) N=304	Placebo + Insulin (+/− Metformin) N=151
2-hour Postprandial Glucose (mg/dL)	**N=262**	**N=129**
Baseline (mean)	251	255
Change from baseline (adjusted mean†)	−27	−4
Difference from placebo (adjusted mean†)	−23§	
95% Confidence Interval	(−37, −9)	

* Intent-to-treat population using last observation on study or last observation prior to insulin rescue therapy for patients needing rescue.

† Least squares mean adjusted for baseline value and metformin use at baseline.

‡ p-value <0.0001 compared to placebo + insulin

§ p-value <0.05 compared to placebo + insulin

14.3 Renal Impairment

A total of 170 patients participated in a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted to evaluate the efficacy and safety of ONGLYZA 2.5 mg once daily compared with placebo in patients with type 2 diabetes and moderate (n=90) or severe (n=41) renal impairment or ESRD (n=39). In this trial, 98% of the patients were using background antidiabetic medications (75% were using insulin and 31% were using oral antidiabetic medications, mostly sulfonylureas).

After 12 weeks of treatment, ONGLYZA 2.5 mg provided significant improvement in A1C compared to placebo (Table 12). In the subgroup of patients with ESRD, ONGLYZA and placebo resulted in comparable reductions in A1C from baseline to Week 12. This finding is inconclusive because the trial was not adequately powered to show efficacy within specific subgroups of renal impairment.

After 12 weeks of treatment, the mean change in FPG was −12 mg/dL with ONGLYZA 2.5 mg and −13 mg/dL with placebo. Compared to placebo, the mean change in FPG with ONGLYZA was −12 mg/dL in the subgroup of patients with moderate renal impairment, −4 mg/dL in the subgroup of patients with severe renal impairment, and +44 mg/dL in the subgroup of patients with ESRD. These findings are inconclusive because the trial was not adequately powered to show efficacy within specific subgroups of renal impairment.

Table 12: A1C at Week 12 in a Placebo-Controlled Trial of ONGLYZA in Patients with Renal Impairment*

Efficacy Parameter	ONGLYZA 2.5 mg N=85	Placebo N=85
Hemoglobin A1C (%)	**N=81**	**N=83**
Baseline (mean)	8.4	8.1
Change from baseline (adjusted mean†)	−0.9	−0.4
Difference from placebo (adjusted mean†)	−0.4‡	
95% Confidence Interval	(−0.7, −0.1)	

* Intent-to-treat population using last observation on study.
† Least squares mean adjusted for baseline value.
‡ p-value <0.01 compared to placebo

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

ONGLYZA® (saxagliptin) tablets have markings on both sides and are available in the strengths and packages listed in Table 13.

Table 13: ONGLYZA Tablet Presentations

Tablet Strength	Film-Coated Tablet Color/Shape	Tablet Markings	Package Size	NDC Code
5 mg	pink biconvex, round	"5" on one side and "4215" on the reverse, in blue ink	Bottles of 30	0003-4215-11
			Bottles of 90	0003-4215-21
			Bottles of 500	0003-4215-31
			Blister of 100	0003-4215-41
2.5 mg	pale yellow to light yellow biconvex, round	"2.5" on one side and "4214" on the reverse, in blue ink	Bottles of 30	0003-4214-11
			Bottles of 90	0003-4214-21

Storage and Handling

Store at 20°-25°C (68°-77°F); excursions permitted to 15°-30°C (59°-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved Medication Guide.

17.1 Instructions

Patients should be informed of the potential risks and benefits of ONGLYZA and of alternative modes of therapy. Patients should also be informed about the importance of adherence to dietary instructions, regular physical activity, periodic blood glucose monitoring and A1C testing, recognition and management of hypoglycemia and hyperglycemia, and assessment of diabetes complications. During periods of stress such as fever, trauma, infection, or surgery, medication requirements may change and patients should be advised to seek medical advice promptly.

Patients should be informed that acute pancreatitis has been reported during postmarketing use of ONGLYZA. Before initiating ONGLYZA, patients should be questioned about other risk factors for pancreatitis, such as a history of pancreatitis, alcoholism, gallstones, or hypertriglyceridemia. Patients should also be informed that persistent severe abdominal pain, sometimes radiating to the back, which may or may not be accompanied by vomiting, is the hallmark symptom of acute pancreatitis. Patients should be instructed to promptly discontinue ONGLYZA and contact their healthcare provider if persistent severe abdominal pain occurs [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Patients should be informed that serious allergic (hypersensitivity) reactions, such as angioedema, anaphylaxis, and exfoliative skin conditions, have been reported during postmarketing use of ONGLYZA. If symptoms of these allergic reactions (such as rash, skin flaking or peeling, urticaria, swelling of the skin, or swelling of the face, lips, tongue, and throat that may cause difficulty in breathing or swallowing) occur, patients must stop taking ONGLYZA and seek medical advice promptly.

Patients should be informed that if they miss a dose of ONGLYZA they should take the next dose as prescribed, unless otherwise instructed by their healthcare provider. Patients should be instructed not to take an extra dose the next day.

Healthcare providers should instruct their patients to read the Medication Guide before starting ONGLYZA therapy and to reread it each time the prescription is renewed. Patients should be instructed to inform their healthcare provider if they develop any unusual symptom or if any existing symptom persists or worsens.

Patients should be informed that ONGLYZA tablets must not be split or cut.

17.2 Laboratory Tests

Patients should be informed that response to all diabetic therapies should be monitored by periodic measurements of blood glucose and A1C, with a goal of decreasing these levels toward the normal range. A1C is especially useful for evaluating long-term glycemic control. Patients should be informed of the potential need to adjust their dose based on changes in renal function tests over time.

Manufactured by:
Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 USA

Marketed by:
Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543
and
AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Wilmington, DE 19850

1297954 / 1256314A3 Rev December 2011

ONGLYZA (Saxagliptin) tablets

米国添付文書
和訳

処方情報全文

1　適応症及び使用法

1.1　単剤療法及び併用療法

ONGLYZA は様々な臨床場面において，2 型糖尿病成人患者における血糖コントロール改善のため，食事療法及び運動療法に対する補助療法を適応とする［*臨床試験（14）*を参照］。

1.2　重要な使用上の制限

ONGLYZA は，1 型糖尿病及び糖尿病性ケトアシドーシス治療には有効でないため，使用しないこと。

膵炎の既往歴のある患者での ONGLYZA の臨床試験は実施されていない。ONGLYZA 投与中の膵炎発症のリスク増加については不明である［*警告及び使用上の注意(5.1)*を参照］。

2　用法・用量

2.1　推奨用量

食事の有無に関わらず，ONGLYZA の臨床推奨用量は 1 日 1 回 2.5mg 又は 5mg である。

ONGLYZA 錠を分割又は切断してはならない。

2.2　腎障害患者

軽度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス［CrCl］> 50 mL/分）では，用量調節は推奨されない。

中等度又は重度の腎障害患者，又は血液透析を要する末期腎疾患患者（ESRD）：CrCl ≤ 50 mL/分に対する ONGLYZA の用量は 1 日 1 回 2.5 mg である［*臨床薬理（12.3）*及び*臨床試験（14.3）*を参照］。ONGLYZA は血液透析後に投与すること。ONGLYZA は，腹膜透析を施行中の患者に対する試験は行っていない。

ONGLYZA の用量は，腎機能に基づき 2.5 mg に制限すべきであるため，ONGLYZA の投与開始前及び，投与開始以降は定期的に腎機能検査を行うことが推奨される。

腎機能は，Cockcroft-Gault の式，又は MDRD（Modification of Diet in Renal Disease）の式を用いて血清クレアチニンから推定することができる［*臨床薬理（12.3）*を参照］。

2.3　強力な CYP3A4/5 阻害剤

強力なチトクローム P450 3A4/5（CYP3A4/5）阻害剤（例：ケトコナゾール， アタザナビル， クラリスロマイシン， インジナビル， イトラコナゾール， ネファゾドン， ネルヒナビル， リトナビル， サキナビル， 及びテリスロマイシン）との併用時の ONGLYZA の用量は，1 日 1 回 2.5 mg である［*薬物相互作用（7.1）及び臨床薬理（12.3）*を参照］。

2.4　インスリン分泌促進剤（スルホニル尿素剤など）又はインスリンとの併用

インスリン分泌促進剤（例：スルホニル尿素薬）又はインスリンと併用する場合には，低血糖

症のリスクを最小限にするため，インスリン分泌促進剤又はインスリンの減量を必要とする場合がある［*警告及び使用上の注意（5.1）*を参照］。

3 剤型及び含量

- ONGLYZA（saxagliptin）5 mg 錠は，淡紅色，両凸，円型のフィルムコート錠で，片面に「5」，逆面に「4215」と青色インクで印字されている。

- ONGLYZA（saxagliptin）2.5 mg 錠は，微黄色～淡黄色，両凸，円型のフィルムコート錠で，片面に「2.5」，逆面に「4214」と青色インクで印字されている。

4 禁忌

ONGLYZA に対し，アナフィラキシー，血管浮腫，皮膚剥脱などの重篤な過敏性反応の既往歴のある患者［*警告及び使用上の注意 (5.3)*及び*副作用 (6.2)* を参照］。

5 警告及び使用上の注意

5.1 膵炎

ONGLYZA を投与した患者に急性膵炎があらわれたとの市販後報告がある。ONGLYZA の投与開始後は，膵炎の徴候及び症状に注意し十分な観察を行うこと。膵炎が疑われた場合には，速やかに ONGLYZA の投与を中止し，適切な処置を行うこと。膵炎の既往歴のある患者おける ONGLYZA 投与中の膵炎発症のリスク増加については不明である。

5.2 低血糖症を引き起こすことが知られている薬剤との併用

ONGLYZA と低血糖症を引き起こすことが知られているスルホニル尿素剤又はインスリンを併用して使用すると，ONGLYZA を投与した患者（集団）では，スルホニル尿素剤又はインスリンとプラセボを併用投与した患者（集団）と比較して低血糖症の発現率が増加した［*副作用（6.1）*を参照］。したがって，ONGLYZA と併用して使用する際には，低血糖症のリスクを最小限にするため，インスリン分泌促進剤又はインスリンの減量を必要とする場合がある［*用法・用量（2.4）*を参照］。

5.3 過敏症反応

ONGLYZA を投与した患者に重篤な過敏症反応があらわれたとの市販後報告がある。それらの反応にはアナフィラキシー，血管浮腫及び皮膚剥脱が含まれる。これらの反応は，ONGLYZA 投与後の最初の 3 ヶ月以内に発現しているが，初回投与後に発現したとの報告もある。重篤な過敏症反応が疑われた場合には，ONGLYZA の投与を中止し，他に可能性のある原因を検討し，他の糖尿病治療を開始すること［*副作用（6.2）*を参照］。

他のジペプチジルペプチダーゼ 4（DPP4）阻害剤に対して血管浮腫の既往歴のある患者に対しては，ONGLYZA 投与後に血管浮腫があらわれやすいかどうかについては不明なため，慎重に投与すること。

5.4 大血管系転帰

ONGLYZA 又は他のいずれの糖尿病薬でも，大血管系事象リスク減少の確固たる証拠となる臨床試験はない。

6 副作用

6.1 臨床試験

臨床試験は非常に様々な条件下で実施されるため，ある薬剤の臨床試験における副作用の発現率は，別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず，また，臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性もある。

単剤療法及び上乗せ療法

プラセボを対照とした 24 週間の単剤療法試験の 2 試験では，患者に ONGLYZA 2.5 mg，ONGLYZA 5 mg，及びプラセボが毎日投与された。 プラセボを対照とした 24 週間の上乗せ療法による 3 試験が実施された： メトホルミンへの上乗せ療法 1 試験，チアゾリジン（ピオグリタゾン又は又はロシグリタゾン）への上乗せ療法 1 試験，及びグリブリドへの上乗せ療法 1 試験である。 これらの 3 試験では，患者は ONGLYZA 2.5 mg，ONGLYZA 5 mg，又はプラセボとの上乗せ療法群に無作為化割り付けされた。 Saxagliptin 10 mg 投与群は単剤療法試験の 1 試験及びメトホルミンとの上乗せ試験中に組み込まれた。

単剤療法試験 2 試験，メトホルミンへの上乗せ試験，チアゾリジン(TZD)への上乗せ試験，及びグリブリドへの上乗せ試験の 24 週間のデータ（血糖コントロール不良に対する救済療法の有無を問わない）について，事前に定義した統合解析では，ONGLYZA 2.5 mg 及び ONGLYZA 5 mg を投与された患者における有害事象の全体的な発現率は，プラセボと同様であった（プラセボ 70.6%に対して, それぞれ, 72.0%及び 72.2%）。有害事象による中止率は, ONGLYZA 2.5 mg, ONGLYZA 5 mg，及びプラセボを投与された患者で，それぞれ 2.2%， 3.3%， 及び 1.8%であった。治療の早期中止と関連した高頻度に発現した有害事象（ONGLYZA 2.5 mg を投与された患者で少なくとも 2 例又は ONGLYZA 5 mg を投与された患者で少なくとも 2 例報告された有害事象）は，リンパ球減少症（プラセボ 0%に対して，それぞれ 0.1%と 0.5%），発疹（プラセボ 0.3%に対して 0.2%と 0.3%），血中クレアチニン増加（プラセボ 0%に対して 0.3%と 0%），及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（プラセボ 0%に対して 0.1%と 0.2%）であった。 この統合解析において，ONGLYZA 5 mg を投与された患者（集団）の 5%以上で報告され（因果関係についての治験責任医師の判定を問わない），かつプラセボを投与された患者（集団）より発現率が高かった副作用を表 1 に示す。

表 1　プラセボ対照試験*において ONGLYZA 5 mg 投与群の 5%以上で報告され，かつプラセボ投与群より発現率が高かった副作用（因果関係についての治験責任医師の判定を問わない）

	患者数（%）	
	ONGLYZA 5 mg N=882	プラセボ N=799
上気道感染	68 (7.7)	61 (7.6)
尿路感染	60 (6.8)	49 (6.1)
頭痛	57 (6.5)	47 (5.9)

* プラセボ対照試験の 5 試験には，単剤療法 2 試験及び上乗せ療法 1 試験（メトホルミン，チアゾリジン又はグリブリドへの上乗せ療法）が含まれる。

*　表は血糖コントロール不良に対する救済療法の有無を問わない 24 週のデータを示す。

ONGLYZA 2.5 mg を投与された患者（集団）において，発現率が 5%以上の報告された副作用のうち，プラセボを投与された患者より発現率が高かった反応は頭痛（6.5%）のみであった。

この統合解析において, ONGLYZA 2.5 mg 又は ONGLYZA 5 mg を投与された患者（集団）の 2%以上及びプラセボと比較して 1%以上高い発現率で報告された有害事象は，副鼻腔炎（プラセボ 1.6%に対して 2.9%と 2.6% ），腹痛（プラセボ 0.5%に対して 2.4%と 1.7%），胃腸炎（プラセボ 0.9%に対して 1.9%と 2.3%），及び嘔吐（プラセボ 1.3%に対して 2.2%と 2.3%）であった。

末梢性浮腫の発現率は，チアゾリジンへの上乗せ試験では，ONGLYGA 5 mg 投与群の方がプラセボ投与群より高かった（8.1%及び 4.3%）。ONGLYZA 2.5 mg 投与群での末梢性浮腫の発現率は 3.1%であった。報告された末梢性浮腫の有害事象が原因で，治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。ONGLYZA 2.5 mg 及び ONGLYZA 5 mg でのプラセボに対する末梢性浮腫の発現率は，単剤療法ではプラセボ 3%に対して 3.6%及び 2%, メトホルミンへの上乗せ療法ではプラセボ 2.2%に対して 2.1%及び 2.1%及びグリブリドへの上乗せ療法ではプラセボ 2.2%に対して 2.4%及び 1.2%であった。

骨折の発現率は ONGLYZA（2.5 mg，5 mg，及び 10 mg の統合解析）とプラセボでは，100 患者/年当たりそれぞれ 1.0 例と 0.6 例であった。 ONGLYZA を投与された患者における骨折の発現率は時間の経過とともに増加することはなかった。 骨折との因果関係は確立されておらず，非臨床においても，saxagliptin の骨に対する有害な作用は示されていない。

特発性血小板減少性紫斑病の診断と一致する 1 件の血小板減少症の事象が，臨床試験で観察された。本事象と ONGLYZA との関連性は不明である。

腎障害患者における使用

中等度又は重度の腎障害患者，又は末期腎疾患（ESRD）を有する 2 型糖尿病患者 170 名を対象として，ONGLYZA 2.5mg を 12 週間投与するプラセボ対照試験が実施された。重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象等の有害事象の発現率は ONGLYZA 投与群とプラセボ群で同様であった。

インスリンとの併用使用

インスリンへの上乗せ試験では［*臨床試験（14.2）*を参照］，（診断の）確定した低血糖症を除くと，重篤な有害事象及び有害事象による中止を含む有害事象の発現率は ONGLYZA 投与群とプラセボ投与群で同様であった［*低血糖症*を参照］。

2 型糖尿病患者の未治療例における，ONGLYZA とメトホルミン上乗せ投与時に認められた副作用

未治療例を対象とした ONGLYZA のメトホルミンへの上乗せ時における追加の 24 週間実薬対照試験に参加した患者の 5%以上で報告された副作用（因果関係についての治験責任医師の判定を問わない）を表 2 に示す。

表 2　未治療例を対象とした ONGLYZA とメトホルミンとの初回併用療法：ONGLYZA 5 mg とメトホルミンを併用投与された患者（集団）の 5%以上で報告された（及びメトホルミン単剤療法の患者（集団）におけるよりも発現率が高い）副作用（因果関係についての治験責任医師の判定を問わない）

	患者数（%）	
	ONGLYZA 5 mg + メトホルミン* N=320	メトホルミン* N=328
頭痛	24 (7.5)	17 (5.2)
鼻咽頭炎	22 (6.9)	13 (4.0)

*メトホルミンは開始用量を 1 日 1 回 500 mg とし，最高 1 日 1 回 2000 mg まで漸増した。

低血糖症

低血糖症の副作用はすべての低血糖症の報告に基づくものである。血糖を同時に測定することは求められていなかった症例又は血糖値が正常な症例もあった。 したがって，これら全ての報告が間違いなく低血糖症を反映していると断定することはできない。グリブリドへの上乗せ試験において, 報告された低血糖症の全発現率はONGLYZA 2.5 mg及びONGLYZA 5 mg（13.3%と 14.6%）共にプラセボ（10.1%）より高かった。 本試験において，「指先穿刺での血糖値が 50 mg/dL 以下の低血糖症の症状」と定義された（診断の）確定した低血糖症の発現率は ONGLYZA 2.5 mg では 2.4%，ONGLYZA 5 mg では 0.8%，プラセボでは 0.7%であった［*警告及び使用上の注意（5.2）*参照］。単剤投与時の ONGLYZA 2.5 mg 及び ONGLYZA 5 mg での発現率はそれぞれ 4.0%, 及び 5.6%であり，プラセボでは 4.1%であった。メトホルミンへの上乗せ投与時は 7.8%,　5.8%及び 5%, TZD への上乗せ投与時は 4.1%,　2.7%及び 3.8%であった。未治療の患者を対象としたメトホルミンへの上乗せ治療において, 報告された低血糖症の発現率は ONGLYZA 5 mg をメトホルミンに上乗せ投与をした患者（集団）では 3.4%, メトホルミン単剤投与の患者（集団）では 4.0%であった。

メトホルミン単独投与でコントロール不十分な患者を対象とした，ONGLYZA 5mg の併用療法実薬（グリピジド）対照試験において，低血糖症の発現率は ONGLYZA 5 mg を投与された患者で

は 3% (13 例に 19 件)であり，グリピジドを投与された患者では 36.3% (156 例に 750 件)であった。（診断の）確定した低血糖症（指先穿刺での血糖値が 50 mg/dL 以下）の発現は ONGLYZA を投与された患者ではみとめられず，グリピジドを投与された患者では 35 例(8.1%)(p<0.0001)であった。

中等度又は重度の腎障害患者，又は末期腎疾患患者（ESRD）において 12 週間の投与期間中，報告された低血糖症の全発現率は，ONGLYZA 2.5 mg を投与された患者では 20%，プラセボを投与された患者では 22%であった。ONGLYZA を投与された患者 4 名（4.7%）及びプラセボを投与された患者 3 名（3.5%）において，少なくとも 1 回の「指先穿刺での血糖値が 50 mg/dL 以下の低血糖症の症状」と定義された（診断の）確定した低血糖症の発現が報告されている。

インスリンへの上乗せ試験において, 報告された低血糖症の全発現率は ONGLYZA 5 mg を投与された患者で 18.4%であり，プラセボを投与された患者では 19.9%であった。しかし，（診断の）確定した低血糖症（指先穿刺での血糖値が 50 mg/dL 以下）の発現率は ONGLYZA 5 mg を投与された患者では5.3%であったのに対してプラセボ群では3.3%であった［*警告及び使用上の注意(5.2)*を参照］。

過敏症反応

最長 24 週間までの 5 試験の統合解析において，蕁麻疹や顔面浮腫などの過敏症関連事象は，ONGLYGA 2.5 mg，ONGLYZA 5 mg 及びプラセボを投与された患者ではそれぞれ，1.5%，1.5%及び 0.4%であった。ONGLYZA を投与された患者でのこれらの事象のいずれも，入院が必要となったり治験責任医師により生命を脅かすものと報告されたものはなかった。本統合解析において，ONGLYZA を投与された患者 1 例が，全身蕁麻疹及び顔面浮腫により中止となった。

感染症

現在までに開鍵され，対照群を置いた，saxagliptin の臨床試験データベースにおいて，対照薬を投与された 2868 名の患者において結核の報告がなかったのに対し，saxagliptin を投与された 4959 名の患者において結核の報告が 6 件（0.12%）あった（1.1／1000 人・年）。これら 6 件のうち，2 件は臨床検査によって確定された。残りは情報が限られていた，又は結核の仮診断がなされた。これら 6 件は米国及び欧州において発現したものではなかった。カナダで発現した 1 例については, 最近インドネシアを訪問している, 元々インドネシアから移動してきた患者であった。結核が報告されるまでの saxagliptin の投与期間は 144 日から 929 日であった。4 例では，治験薬投与終了後のリンパ球数は一貫して基準値内であった。1 例では，saxagliptin 投与開始前にリンパ球減少症が発現し，投与期間中は一定であった。最後の 1 例は，結核の報告の約 4 ヶ月前からリンパ球数は基準値を下回っていた。Saxagliptin 投与との関連性を示す自発的な報告はされていない。因果関係は評価されておらず，結核の発現例が少ないことから，結核と saxagliptin 投与との関連性については判断できない。

現在までに開鍵され，対照を置いた，saxagliptin の臨床試験データベースにおいて，潜在的な日和見感染症の発現は，約 600 日間の saxagliptin を投与された後に，食物が原因と予想される致死的なサルモネラ敗血症を発現した 1 例である。Saxagliptin 投与との関連性を示す日和見感染症

の自発的な報告はなされていない。

バイタルサイン

ONGLYZA を投与された患者に，バイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

臨床検査

リンパ球絶対数

ONGLYZA の用量に依存した平均リンパ球絶対数の減少が見られた。プラセボを対照とした臨床試験 5 試験の統合解析において，投与前の平均リンパ球絶対数約 2200 個/microL からの 24 週時の減少は，プラセボ群と比較すると，ONGLYZA 5 mg 及び 10 mg 投与では，それぞれ，平均約 100 個/microL 及び 120 個/microL であった。同様な効果は，未治療の患者を対象とした試験において，ONGLYZA 5 mg のメトホルミンとの初回上乗せ投与時とメトホルミン単独投与時とを比較した際にも認められた。ONGLYZA 2.5 mg ではプラセボとの間で差は認められなかった。リンパ球数が 750 個/microL 以下であった患者の割合は，saxagliptin 2.5 mg， 5 mg， 10 mg， 及びプラセボ群では，それぞれ，0.5%，1.5%，1.4%，及び 0.4%であった。 再投与によりリンパ球数減少が再発し，ONGLYZA の中止に至った症例もあったが，ほとんどの患者において，ONGLYZA への曝露の反復によっても再発は見られなかった。リンパ球数の減少は臨床的に意味のある副作用との関連性はなかった。

プラセボと比較してのリンパ球数のこの減少の臨床的な意味は不明である。もし，異常感染，又は持続感染のような状況が臨床的に示される時には，リンパ球数の測定を実施すべきである。リンパ球異常（例えば，ヒト免疫不全ウィルス感染）の患者のリンパ球数に対する ONGLYZA の影響は未知である。

血小板数

安全性及び有効性を評価した二重盲検，比較対照試験 6 試験において，ONGLYZA は血小板数に対する臨床的に意味のある，又は一貫した影響を示さなかった。

6.2 市販後使用成績

ONGLYZA の市販後に新たな副作用が認められている。これらの副作用は数が特定できない患者集団からの自発報告によるものであるため，一般的に正確な発現頻度の推定又は薬剤曝露との因果関係の立証は不可能である。

- アナフィラキシー，血管浮腫及び皮膚剥脱などの過敏性反応［*禁忌 (4)*及び*警告及び使用上の注意(5.3)*を参照］。
- 急性膵炎［*適応症及び使用法(1.2)*及び*警告及び使用上の注意(5.1)*を参照］。

7 薬物相互作用

7.1 強力な CYP3A4/5 酵素阻害剤

ケトコナゾールは，saxagliptin 曝露量を有意に増加させた。 Saxagliptin の血漿中濃度の同様な有意な増加が，他の強力な CYP3A4/5 阻害剤（例えばアタザナビル，クラリスロマイシン，インジナビル，イトラコナゾール，ネファゾドン，ネルフィナビル，リトナビル，サキナビル，及びテリスロマイシン)との併用で予測される。 強力な CYP3A4/5 阻害剤と併用投与される時には，ONGLYZA の投与量は 2.5 mg に制限すべきである。 [*用法・用量（2.3）*と*臨床薬理（12.3）*を参照。]

8 特殊集団における使用

8.1 妊娠

妊娠カテゴリーB

妊婦を対象とした，十分かつ適切な比較対照を置いた試験は無い。動物での生殖試験は，必ずしもヒトでの反応の予測となるものではないため, ONGLYZA は, 他の抗糖尿病治療薬と同様に，妊娠中には明らかな必要性がある場合にのみ使用すべきである。

妊娠したラット及びウサギに対し，器官形成期に saxagliptin を投与した時，試験に用いたいずれの用量でも催奇形性は見られなかった。ラットに 240 mg/kg を投与[ヒトの最大推奨用量（MRHD である 5 mg での曝露量に対し, saxagliptin で約 1503 倍, 活性代謝物で約 66 倍に相当]したときに，骨盤の不完全な骨化（発達遅延の形態）が発現した。母体への毒性と胎児の体重減少が，MRHD (5 mg)での saxagliptin の曝露量の 7986 倍，活性代謝物の曝露量の 328 倍の曝露量で見られた。ウサギでは，軽度な骨格変異が母体毒性用量である 200 mg/kg（MRHD での Saxagliptin の曝露量の約 1432 倍，活性代謝物の曝露量の約 992 倍）で発現した。

妊娠したラット及びウサギに対し，器官形成期にヒトの最大推奨用量（saxagliptin は 5 mg，メトホルミンは 2000 mg）における全身曝露量（AUC）のそれぞれ 100 倍，10 倍に相当する用量の saxagliptin 及びメトホルミンをラットに併用投与, 同様に 249 倍, 1.1 倍に相当する用量の saxagliptin 及びメトホルミンをウサギに併用投与したとき，いずれの動物種でも胚致死性及び催奇形性は認められなかった。ラットにおいて, 軽度な発生毒性としては波状肋骨の発現増加のみがみられた：関連する母体毒性として，試験期間中の 11%から 17%の体重減少及びそれに関連する摂餌量の減少がみられた。ウサギにおいて, 母動物の一部（12/30 例）では死亡, 瀕死あるいは流産がみられ, 併用投与に対して忍容性は良好ではなかった。しかしながら，評価可能な胎児を持った生存母動物において，母体毒性は妊娠 21 日目から妊娠 29 日目におけるわずかな体重減少のみであった：関連する胎児の発生毒性として，7%の体重減少及び低頻度な舌骨の骨化遅延のみがみられた。

妊娠 6 日目から授乳 20 日目まで雌のラットに saxagliptin を投与したところ, 母体毒性量(MRHD での saxagliptin の 1629 倍以上，活性代謝物の 53 倍以上の曝露量）で，雌雄の出生児で体重が減少した。機能的又は行動的毒性は，saxagliptin を投与したいずれの用量においても，ラットの出生児において全く観察されなかった。Saxagliptin は，妊娠ラットに投与後，胎盤を通過して，胎児に移行した。

8.2　授乳婦

Saxagliptin は, 血漿中薬物濃度と約 1:1 の比で授乳中のラットの乳汁中に分泌される。Saxagliptin がヒト乳汁中に分泌されるかどうかは不明である。多くの薬剤がヒト乳汁中に分泌されるので，ONGLYZA が授乳婦に投与される時には，注意をすべきである。

8.3　小児への使用

小児患者における ONGLYZA の安全性及び有効性は確立されていない。

8.4　高齢者への使用

ONGLYZA の，二重盲検，対照を置いた臨床の安全性，および有効性を検討する 6 試験において，無作為化された 4148 例の患者の内，634 例（15.3%）は 65 歳以上であり，59 例（1.4%）の患者が 75 歳以上であった。 安全性又は有効性について，65 歳以上の患者と若年患者で全般的に，差は見られなかった。この臨床経験では高齢患者と若年患者の反応に差を見出せなかったが，高齢患者の中には強い感受性を有する患者がいる可能性を除外することはできない。

Saxagliptin とその活性代謝物は一部，腎臓から排泄される。高齢患者では，腎機能が低下している場合が多いので，高齢者で用量を選択する際には腎機能に基づいて選択するよう注意が払われるべきである。 [*用法・用量（2.2）*と*臨床薬理（12.3）*を参照。]

10　過量投与

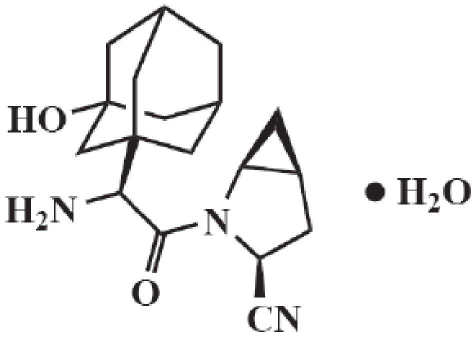
対照を置いた臨床試験において，健康被験者を対象として最高 400 mg/日（MRHD の 80 倍）まで ONGLYZA を 2 週間，1 日 1 回経口投与したが，用量に関連した副作用は無く，また，QTc 間隔又は心拍数には臨床的に意味のある影響を全く及ぼさなかった。

過量投与の場合には，患者の臨床状態によって適切な対処療法が開始されるべきである。Saxagliptin とその活性代謝物は血液透析で除去される（4 時間で，投与量の 23%）。

11　性状

Saxagliptin は経口投与する DPP4 酵素の活性阻害剤である。

Saxagliptin 水和物の化学名は (1*S*，3*S*，5*S*)-2-[(2*S*)-2-Amino-2-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.$1^{3,7}$]dec-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile， monohydrate 又は (1*S*，3*S*，5*S*)-2-[(2*S*)-2-Amino-2-(3-hydroxyadamantan-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile hydrate である。分子式は $C_{18}H_{25}N_3O_2$・H_2O であり，分子量は 333.43 である。 構造式は以下のとおりである：



Saxagliptin 水和物は白色～淡黄色又は淡褐色，非吸湿性の結晶性粉末である。24ºC ± 3ºC の水にやや溶けにくく，酢酸エチルに溶けにくく，メタノール，エタノール，イソプロピルアルコール，アセトニトリル，アセトン，及びポリエチレングリコール 400（PEG 400）にやや溶けやすい。

経口投与する ONGLYZA の各フィルムコート錠は 2.79 mg の saxagliptin 塩酸塩（無水物）（saxagliptin 2.5 mg に相当）又は 5.58 mg の saxagliptin 塩酸塩（無水物）（saxagliptin 5 mg に相当），及び以下の添加剤を含有している： 乳糖水和物，結晶セルロース，クロスカルメロースナトリウム，及びステアリン酸マグネシウム。 さらに，フィルムコートは以下の添加剤を含有している： ポリビニルアルコール，ポリエチレングリコール，酸化チタン，タルク，および酸化鉄。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

グルカゴン様ペプチド 1(GLP-1)とグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)などのインクレチンホルモンは食事に呼応して分泌が増強され，小腸から血流中に分泌される。 これらのホルモンはグルコースの濃度に依存して膵β細胞からのインスリン分泌を引き起こすが, 数分以内に DPP4 酵素によって不活性化される。GLP-1 は，また，膵α細胞からのグルカゴン分泌を低下させて，肝臓でのグルコース産生を減少させる。 2 型糖尿病患者では，GLP-1 の濃度は減少しているが，GLP-1 に対するインスリン応答は保持されている。Saxagliptin は，インクレチンホルモンの不活性化を遅らせることにより，インクレチンホルモンの血中濃度を増加させ，2 型糖尿病患者の絶食時及び食後の血糖値をグルコース濃度依存的に低下させる競合的 DPP4 阻害剤である。

12.2 薬力学

2 型糖尿病患者では，ONGLYZA は投与後 24 時間，DPP4 酵素活性を阻害する。 経口糖負荷後又は食後における，この DPP4 阻害は，活性型 GLP-1 及び GIP の循環血液中濃度を 2～3 倍増加させ，グルカゴン濃度を低下させ，膵β細胞からグルコース濃度依存的にインスリン分泌を増大させた。 グルカゴンの減少とインスリンの上昇は，空腹時血糖値の低下，及び経口糖負荷後又は食後の血糖値上昇の抑制と関連していた。

心臓電気生理学

40 名の健康被験者を対象に, 無作為, 二重盲検, プラセボ対照, 4 群クロスオーバー, moxiflocacin

を実薬対照とした試験において，ONGLYZA は， 1 日最高 40 mg（MRHD の 8 倍）までの投与量で，臨床的に意味のある QTc 間隔延長又は心拍数に対する影響を示さなかった。

12.3 薬物動態

Saxagliptin 及びその活性代謝物 5-hydroxy saxagliptin の薬物動態は，健康成人及び 2 型糖尿病患者で類似していた。Saxagliptin 及びその活性代謝物の C_{max} と AUC は 2.5 mg～400 mg の用量範囲で比例的に増加した。健康被験者に saxagliptin 5 mg を経口で単回投与後，saxagliptin 及びその活性代謝物の血漿中 AUC の平均値は，それぞれ，78 ng·h/mL と 214 ng·h/mL であった。対応する血漿中 C_{max} は，それぞれ，24 ng/mL と 47 ng/mL であった。Saxagliptin 及びその活性代謝物の AUC と C_{max} の変動（%CV）の平均値は，25%未満であった。

Saxagliptin 及びその活性代謝物のいずれも，どの用量においても 1 日 1 回反復投与で明らかな蓄積は見られなかった。2.5 mg～400 mg の用量範囲で 14 日間にわたり saxagliptin を 1 日 1 回投与した結果，saxagliptin 及びその活性代謝物のクリアランスには用量依存性，及び時間依存性は見られなかった。

吸収

Saxagliptin 5 mg を 1 日 1 回投与後の最高濃度に達するまでの時間（Tmax）の中央値は, saxagliptin では 2 時間，その活性代謝物では 4 時間であった。高脂肪食とともに投与すると，saxagliptin の Tmax は絶食時と比較すると約 20 分延長した。高脂肪食とともに投与すると，saxaglipitn の AUC は絶食時と比較して 27%増加した。ONGLYZA は食事と関係なく投与することができる。

分布

Saxagliptin 及びその活性代謝物のヒト血清中における *in vitro* での蛋白結合は無視できる程度のものである。

したがって，様々な病態（例えば，腎機能障害，肝機能障害）における血中蛋白の量の変化は，saxagliptin の体内動態を変化させるものとは考えられない。

代謝

Saxagliptin は，主として，チトクローム P450 3A4/5 (CYP3A4/5)を介して代謝される。Saxagliptin の主要代謝物もまた，DPP4 阻害剤であり，阻害の強さは saxagliptin の半分である。したがって，強力な CYP3A4/5 阻害剤及び誘導剤は, saxagliptin 及びその活性代謝物の薬物動態を変化させるであろう。[*薬物相互作用(7)*を参照。]

排泄

Saxagliptin は，腎及び肝の両経路により排泄される。^{14}C-Saxagliptin 50 mg を単回投与後，尿中に，saxagliptin として 24%，活性代謝物として 36%，総放射能活性として 75%が排泄された。Saxagliptin の腎臓からの平均クリアランス（~230 mL/min）は, 平均推定糸球体濾過率(~120 mL/min)より大きく，能動的な腎排泄がある程度あることを示唆している。投与された放射能のうち，計

22%が，糞から回収された。これは，投与された saxagliptin のうち，胆汁中に排泄されたもの，及び/又は消化管から吸収されなかったものに相当する。ONGLYZA 5 mg を健康成人に単回経口投与後の平均血漿中半減期（t1/2）は，それぞれ，saxagliptin では 2.5 時間，その活性代謝物では 3.1 時間であった。

特殊集団

腎機能障害

様々な程度の慢性腎機能障害を有する被験者（1 群当たり 8 例）と腎機能が正常な被験者を対象に，saxagliptin（投与量 10 mg）の薬物動態を評価するため，単回投与試験を非盲検で実施した。本試験には，クレアチニンクリアランスの値に基づいて，軽度（>50 から ≤80 mL/min），中等度 (30 から ≤50 mL/min), 及び 重度 (<30 mL/min)な腎機能障害患者，及び透析中の末期腎疾患患者を含めた。クレアチニンクリアランスは，Cockcroft-Gault 式に基づいて，血清クレアチニンから推定した。

$$\mathrm{CrCl} = \frac{[140 - 年齢(歳)] \times 体重\ (kg)}{[72 \times 血清クレアチニン\ (mg/dL)]} \{\times 0.85\ 女性の場合\}$$

腎機能障害の程度は，saxagliptin 又はその活性代謝物の C_{max} に影響を及ぼさなかった。軽度の腎機能障害を有する被験者では saxagliptin とその活性代謝物の AUC は，腎機能が正常な被験者よりもそれぞれ，20%及び 70%高かった。この増加の程度は，臨床的に意味があるとは考えられないので，軽度の腎機能障害患者における用量調節は推奨されない。中等度又は重度な腎機能障害被験者での saxaglipin とその活性代謝物の AUC は，腎機能が正常な被験者での AUC と比較し，それぞれ最大で 2.1 倍，及び 4.5 倍高かった。正常な腎機能を持つ被験者と同様の saxagliptin 及びその活性代謝物の血漿中曝露量とするために，血液透析を必要とする末期腎疾患患者及び中等度及び重度な腎機能障害を有する患者における推奨用量は，2.5 mg，1 日 1 回である。Saxagliptin は透析で除去される。

肝機能障害

対応させた健康被験者と比較し，肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 A， B， 及び C）に，saxagliptin 10 mg を単回投与したときの saxagliptin の C_{max} は，最大 8%，AUC は最大 77%高かった。活性代謝物の C_{max} と AUC は，対応させた健康被験者と比較すると，それぞれ最大 59%及び 33%低かった。これらの差は，臨床的には意味があるとは考えられない。肝機能障害を有する患者では用量の調節は推奨されない。

体格指数（BMI)

母集団薬物動態解析（PPK）の結果，BMI は saxagliptin 又はその活性代謝物の見かけのクリアランスに対する有意な共変量ではなかったため，体格指数（BMI）を基にした用量調節は推奨されない。

性別

性別による用量調節は推奨されない。男女間でsaxagliptinの薬物動態に差は認められなかった。女性では活性代謝物の曝露量が男性よりも約25%多かったが，この差は臨床的に重要でないと考えられる。母集団薬物動態解析（PPK）の結果，性別はsaxagliptin及びその活性代謝物の見かけのクリアランスに対する有意な共変量ではなかった。

高齢者

年齢のみによる投与量の調節は推奨されない。高齢被験者（65～80歳）では，saxagliptinのC_{max}の幾何平均値及びAUCの幾何平均値が，若年被験者（18～40歳）よりもそれぞれ23%及び59%高かった。活性代謝物の薬物動態における高齢被験者と若年被験者の差は，概ね，saxagliptinの薬物動態で認められた差を反映したものであった。若年被験者と高齢被験者の間でsaxagliptinとその活性代謝物の薬物動態に差がみられたのは，加齢に伴う腎機能や代謝能の低下など複数の因子による可能性が高い。母集団薬物動態解析の結果，年齢はsaxagliptin及び活性代謝物の見かけのクリアランスに対する有意な共変量ではなかった。

小児

小児患者を対象にsaxagliptinの薬物動態を明らかにする試験は実施されていない。

人種及び民族

人種による投与量の調節は推奨されない。母集団薬物動態解析で，白人被験者309名と非白人被験者105名（6つの人種集団で構成）におけるsaxagliptin及び活性代謝物の薬物動態を比較した。これら2つの集団の間で, saxagliptin及びその活性代謝物の薬物動態に有意差は認められなかった。

薬物相互作用

in vitro における薬物相互作用

Saxagliptinは主にCYP3A4/5を介して代謝される。

in vitro 試験において，saxagliptin及びその活性代謝物はCYP1A2，2A6，2B6，2C9，2C19，2D6，2E1，3A4を阻害せず，また，CYP1A2，2B6，2C9，3A4を誘導しなかった。したがって，saxagliptinがこれらの酵素により代謝される併用投与薬の代謝クリアランスを変化させることはないと考えられる。Saxagliptinは，P糖蛋白質の基質であるが，顕著なP糖蛋白質の阻害薬でも誘導薬でもない。

in vivo における薬物相互作用

表 3　Saxagliptin とその活性代謝物（5-hydroxy saxagliptin）の全身曝露量への併用薬の影響

併用薬	併用薬の用量*	Saxagliptin の用量*	幾何平均値の比（併用時 / 非併用時）相互作用なし= 1.00		
				AUC†	C_{max}
以下については用量調節が不要					
メトホルミン	1000 mg	100 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	0.98 0.99	0.79 0.88
グリブリド	5 mg	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	0.98 ND	1.08 ND
ピオグリタゾン‡	45 mg を 1 日 1 回，10 日間	10 mg を 1 日 1 回 5 日間	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1.11 ND	1.11 ND
ジゴキシン	1 日目は 0.25 mg を 6 時間毎，それ以降は 12 時間毎，5 日間	10 mg を 1 日 1 回 7 日間	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1.05 1.06	0.99 1.02
シンバスタチン	40 mg を 1 日 1 回，8 日間	10 mg を 1 日 1 回 4 日間	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1.12 1.02	1.21 1.08
ジルチアゼム	長時間作用型製剤 360 mg を 1 日 1 回，9 日間	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	2.09 0.66	1.63 0.57
リファンピン§	600 mg を 1 日 1 回，6 日間	5 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	0.24 1.03	0.47 1.39
オメプラゾール	40 mg を 1 日 1 回，5 日間	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1.13 ND	0.98 ND
水酸化アルミニウム＋水酸化マグネシウム＋シメチコン	水酸化アルミニウム：2400 mg 水酸化マグネシウム：2400 mg シメチコン：240 mg	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	0.97 ND	0.74 ND
ファモチジン	40 mg	10 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	1.03 ND	1.14 ND
強力な CYP3A4/5 阻害剤との併用時には ONGLYZA 1 日 1 回 2.5mg に減量する					
ケトコナゾール	200 mg を 1 日 2 回 9 日間	100 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	2.45 0.12	1.62 0.05
ケトコナゾール	200 mg を 1 日 2 回 7 日間	20 mg	saxagliptin 5-hydroxy saxagliptin	3.67 ND	2.44 ND

*　注意書きがない限り単回投与

†　AUC については，単回投与の場合は AUC (INF)，反復投与の場合は AUC (TAU)を用いた

‡　1 名の被験者を除いた結果

§　24 時間間隔投与における血中 DPP4 活性の阻害はリファンピンによって影響を受けなかった。

ND=not determined

表 4　　　　　　併用薬の全身曝露量への saxagliptin の影響

併用薬	併用薬の用量*	saxagliptin の用量*	幾何平均値の比 （saxagliptin 投与時 / saxagliptin 非投与時） 相互作用なし= 1.00		
				AUC†	C_{max}
以下については用量調節が不要					
メトホルミン	1000 mg	100 mg	メトホルミン	1.20	1.09
グリブリド	5 mg	10 mg	グリブリド	1.06	1.16
ピオグリタゾン‡	45 mg を 1 日 1 回 10 日間	10 mg を 1 日 1 回 5 日間	ピオグリタゾン 水酸化ピオグリタゾン	1.08 ND	1.14 ND
ジゴキシン	1 日目は 0.25 mg を 6 時間毎に，2 日目以降は 12 時間毎に，5 日間	10 mg を 1 日 1 回 7 日間	ジゴキシン	1.06	1.09
シンバスタチン‡	40 mg を 1 日 1 回 8 日間	10 mg を 1 日 1 回 4 日間	シンバスタチン シンバスタチン酸	1.04 1.16	0.88 1.00
ジルチアゼム	長時間作用型製剤 360 mg を 1 日 1 回 9 日間	10 mg	ジルチアゼム	1.10	1.16
ケトコナゾール	200 mg を 1 日 2 回 9 日間	100 mg	ケトコナゾール	0.87	0.84
エチニルエストラジオール及び Norgestimate	エチニルエストラジオール 0.035 mg 及び norgestimate 0.250 mg，21 日間	5 mg を 1 日 1 回 21 日間	エチニルエストラジオール norelgestromin norgestrel	1.07 1.10 1.13	0.98 1.09 1.17

＊注意書きがない限り単回投与
† AUC については，単回投与の場合は AUC (INF)，反復投与の場合は AUC (TAU)を用いた
‡ 全被験者を含めた結果
ND=not determined

13　非臨床毒性試験

13.1 癌原性，変異原性，生殖機能障害

Saxagliptin は，マウス（50，250，及び 600 mg/kg）及びラット（25，75，150，及び 300 mg/kg）のいずれにおいても，評価した最高用量まで腫瘍を誘発しなかった。マウスでの最高用量は，最大推奨ヒト用量（MRHD）5 mg/日投与によるヒトでの曝露量の約 870 倍（雄）及び約 1165 倍（雌）に相当し，ラットでの最高用量は，約 355 倍（雄）及び 2217 倍（雌）の曝露量に相当した。

一連の遺伝毒性試験（細菌を用いた *in vitro* の Ames 試験，初代ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験，ラットを用いた経口投与による *in vivo* 小核試験，ラットを用いた経口投与による *in vivo* DNA 修復試験，ラット末梢血リンパ球を用いた *in vivo*/*in vitro* 細胞遺伝学的試験）において, saxagliptin に代謝活性化の有無によらず変異原性及び染色体異常誘発性は認められなかった。細菌を用いた *in vitro* の Ames 試験において，活性代謝物に変異原性は認められなかった。

ラットを用いた受胎能試験において，雄に対しては，交配 2 週間前から交配期間中を経て所定の終了日まで（合計約 4 週間），雌に対しては交配 2 週間前から妊娠 7 日まで強制経口投与を実施した。MRHD におけるヒトでの曝露量の約 603 倍（雄）及び約 776 倍（雌）の曝露量においても，受胎能に有害な影響は認められなかった。より高用量の母体毒性用量では，胎児吸収の増加が認められた（MRHD での約 2069 倍及び約 6138 倍の曝露に相当）。このほか，MRHD の約 6138 倍相当曝露量で，性周期，受胎能，排卵，及び着床に影響が認められた。

13.2 動物毒性試験

Saxagliptin はカニクイザルの末梢部分に有害な皮膚変化（尾，指，陰嚢，及び/又は鼻の痂皮及び/又は潰瘍）を引き起こした。 皮膚病変は，MRHD の 20 倍以上で可逆的であったが，高用量曝露では，不可逆であり，壊死の例もあった。有害な皮膚変化は MRHD の 5 mg に近い曝露量（1～3 倍）では認められなかった。 サルで見られた皮膚病変に関連した病変は，saxagliptin のヒトでの臨床試験の中では見られていない。

14 臨床試験

ONGLYZA は，単剤療法，また，メトホルミン，グリブリド，チアゾリジン系薬剤（ピオグリタゾン及びロシグリタゾン）との併用療法の試験が行われている。

ONGLYZA の安全性と血糖に対する効果を評価するため，4148 例の 2 型糖尿病患者が，二重盲検，対照をおいた試験 6 試験に無作為割り付けられた。その内，3021 例の患者が ONGLYZA を投与された。 これらの試験における平均年齢は 54 歳であり，患者の 71%は白人，16%はアジア人，4%は黒人，9%は他の人種集団であった。 ONGLYZA を投与された 315 例を含む追加の 423 例の患者が 6～12 週間のプラセボ対照，用量設定試験に参加した。

これらの二重盲検試験 6 試験では，ONGLYZA を 2.5 mg，及び 5 mg の用量で 1 日 1 回投与し，評価した。これらの試験の内，3 試験においては，saxagliptin の 10 mg の 1 日 1 回投与の評価も行った。Saxagliptin の 10 mg が 5 mg に有効性で優ることはなかった。ONGLYZA 投与は，すべての用量で臨床的に意義があり，対照群と比較して統計学的に有意なヘモグロビン A1c（A1C），空腹時血糖（FPG），及び標準的経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）後の食後 2 時間後の血糖（PPG）の改善が認められた。A1C 低下は，性別，年齢，人種，及びベースライン時の BMI で層別したすべてのサブグループで認められた。

ONGLYZA はプラセボと比較して，体重又は空腹時血清脂質で投与前値からの有意な変化を引き起こさなかった。

2 型糖尿病患者を対象とした追加の 3 試験で ONGLYZA を評価した。メトホルミン単独投与でコントロール不十分な 858 名の患者を対象とした ONGLYZA とグリピジドとの実薬対照比較試験，インスリン単独投与又はインスリンとメトホルミンとの併用投与でコントロール不十分な 455 名の患者を対象とした，ONGLYZA とプラセボとの比較試験，及び，中等度又は重度の腎障害，又は末期腎疾患（ESRD）を有する 2 型糖尿病患者 170 名を対象としたプラセボ対照試験である。

14.1 単剤療法

食事及び運動療法でコントロール不良(A1C が 7%以上 10%以下)の 766 名の 2 型糖尿病患者が，ONGLYZA 単剤療法の安全性及び有効性の評価を目的とした 24 週間，二重盲検，プラセボ対照試験 2 試験に参加した。

最初の試験では, 単盲検下で食事療法, 運動療法, プラセボ投与を行う 2 週間の導入期間（Lead-in period）後に，401 例の患者が，ONGLYZA 2.5 mg，5 mg，若しくは 10 mg 投与群，又はプラセボ群に無作為に割り付けられた。試験期間中，所定の目標血糖値に達しなかった患者には，プラセボ又は ONGLYZA にメトホルミンによる救済療法を追加した。有効性の評価は，救済療法を必要とした患者では，救済療法前の最終観察で行った。本試験では，ONGLYZA の用量漸増は不可とした。

ONGLYZA 2.5 mg/日と 5 mg/日の投与は，プラセボと比較して，A1C，FPG，及び PPG に有意な改善を示した（表 5）。 血糖のコントロール不良のために中止，又は，事前に特定した血糖基準を満たすために救済療法を受けた患者の割合は ONGLYZA 2.5 mg 投与群では 16%，ONGLYZA 5 mg 投与群では 20%，及びプラセボ群では 26%であった。

表 5　2 型糖尿病患者を対象とした ONGLYZA 単剤療法のプラセボを対照とした試験における 24 週目の血糖パラメータ*

有効性パラメータ	ONGLYZA 2.5 mg N=102	ONGLYZA 5 mg N=106	プラセボ N=95
ヘモグロビン A1C （%）	N=100	N=103	N=92
ベースライン（平均）	7.9	8.0	7.9
投与前からの変化（調整済み平均†）	−0.4	−0.5	+0.2
プラセボとの差（調整済み平均†）	−0.6‡	−0.6‡	
95%信頼区間	(−0.9，−0.3)	(−0.9，−0.4)	
A1C<7%を達成した患者の割合	35% (35/100)	38%§ (39/103)	24% (22/92)
空腹時血糖値（血漿）（mg/dL)	N=101	N=105	N=92
ベースライン（平均）	178	171	172
投与前からの変化（調整済み平均†）	−15	−9	+6
プラセボとの差（調整済み平均†）	−21§	−15§	
95%信頼区間	(−31，−10)	(−25，−4)	
食後 2 時間血糖値（mg/dL）	N=78	N=84	N=71
ベースライン（平均）	279	278	283
投与前からの変化（調整済み平均†）	−45	−43	−6
プラセボとの差（調整済み平均†）	−39¶	−37§	
95%信頼区間	(−61，−16)	(−59，−15)	

*試験での最終観察値又は救済療法を必要とした患者にはメトホルミン救済療法前の最終観察値を使用した Intent-to-treat 集団

†ベースライン値で調整した最小二乗平均

‡プラセボ投与群との比較において p 値<0.0001

§プラセボ投与群との比較において p 値<0.05

¶ONGLYZA の 2.5 mg の用量について，食後 2 時間の血糖値（2-hour PPG）の有意性については検定されなかった。

2 番目の試験として 24 週間単剤療法試験を実施し, ONGLYZA の様々な用法･用量を評価した。コントロール不良（A1C が 7%以上 10%以下）かつ未治療の糖尿病患者に対して，単盲検下で食事療法，運動療法，プラセボ投与を行う 2 週間の導入期間の後，365 名を ONGLYZA2.5 mg 毎朝投与群，5 mg 毎朝投与群，2.5 mg（5 mg まで漸増可能）毎朝投与群，5 mg 毎晩投与群，又はプラセボ投与群に無作為に割り付けた。

試験期間中，所定の目標血糖値に達しなかった患者にはプラセボ又は ONGLYZA にメトホルミンによる救済療法を追加した。各投与群に無作為に割り付けた患者数は 71～74 名であった。

ONGLYZA を 5 mg 毎朝投与群又は 5 mg 毎晩投与群は，プラセボ投与群と比較して AIC の有意な改善が認められた（A1c のベースラインからの変化量の調整済み平均のプラセボとの差は，それぞれ−0.4% と −0.3%）。ONGLYZA を 2.5 mg 毎朝投与群もまた，プラセボ投与群と比較して，AIC の有意な改善が認められた（A1c のベースラインからの変化量の調整済み平均のプラセボとの差は−0.4%）。

14.2 併用療法

メトホルミンへの上乗せ療法

メトホルミン単剤療法では血糖コントロール不良であった（A1C が 7%以上 10%以下）患者を対象とした 24 週間無作為化二重盲検プラセボ対照試験において，743 名の 2 型糖尿病患者にメトホルミンと ONGLYZA を併用投与した場合の安全性及び有効性を評価した。一定量（1500～2550 mg を 1 日 1 回）のメトホルミンを 8 週間以上投与された患者を本試験に登録した。

適格基準を満たした患者を単盲検下で食事療法，運動療法，プラセボ投与を行う 2 週間の導入期間に登録し，導入期間中は，試験前と同じ用量（最高 2500 mg を 1 日 1 回）のメトホルミンを患者に投与した。導入期間後，試験参加に適格な患者を，オープンラベルのメトホルミン（現行の用量）に ONGLYZA（2.5 mg，5 mg，又は 10 mg）を追加投与する群又はプラセボを追加投与する群に無作為に割り付けた。試験期間中，所定の目標血糖値に達しなかった患者には，プラセボ + メトホルミン又は ONGLYZA + メトホルミンの投与にピオグリタゾンによる救済療法を追加した。本試験では ONGLYZA 及びメトホルミンの漸増は不可とした。

ONGLYZA 2.5 mg 及び 5 mg + メトホルミン投与群では，プラセボ + メトホルミン投与群と比較して A1C，FPG 及び PPG に有意な改善が認められた（表 6）。A1C のベースラインからの平均変化を，経過時点ごとに最終評価時点まで図 1 に示す。血糖コントロール不良のため投与中止となった患者又は事前に規定した血糖値基準を満たしたため救済療法を行った患者の割合は，ONGLYZA 2.5 mg + メトホルミン投与群（15%）ONGLYZA 5 mg + メトホルミン投与群（13%）と比較してプラセボ + メトホルミン投与群（27%）で高かった。

表 6　メトホルミンへの上乗せ療法としての ONGLYZA のプラセボ対照試験における 24 週目の血糖パラメータ*

有効性パラメータ	ONGLYZA 2.5 mg + メトホルミン N=192	ONGLYZA 5 mg + メトホルミン N=191	プラセボ + メトホルミン N=179
ヘモグロビン A1C（%）	N=186	N=186	N=175
ベースライン（平均）	8.1	8.1	8.1
ベースラインからの変化（調整済み平均†）	−0.6	−0.7	+0.1
プラセボとの差（調整済み平均†）	−0.7‡	−0.8‡	
95%信頼区間	(−0.9，−0.5)	(−1.0，−0.6)	
A1C<7%を達成した患者の割合	37%§ (69/186)	44%§ (81/186)	17% (29/175)
空腹時血糖値（血漿）（mg/dL）	N=188	N=187	N=176
ベースライン（平均）	174	179	175
ベースラインからの変化（調整済み平均†）	−14	−22	+1
プラセボとの差（調整済み平均†）	−16§	−23§	
95%信頼区間	(−23，−9)	(−30，−16)	
食後 2 時間血糖値（mg/dL）	N=155	N=155	N=135
ベースライン（平均）	294	296	295
ベースラインからの変化（調整済み平均†）	−62	−58	−18
プラセボとの差（調整済み平均†）	−44§	−40§	
95%信頼区間	(−60，−27)	(−56，−24)	

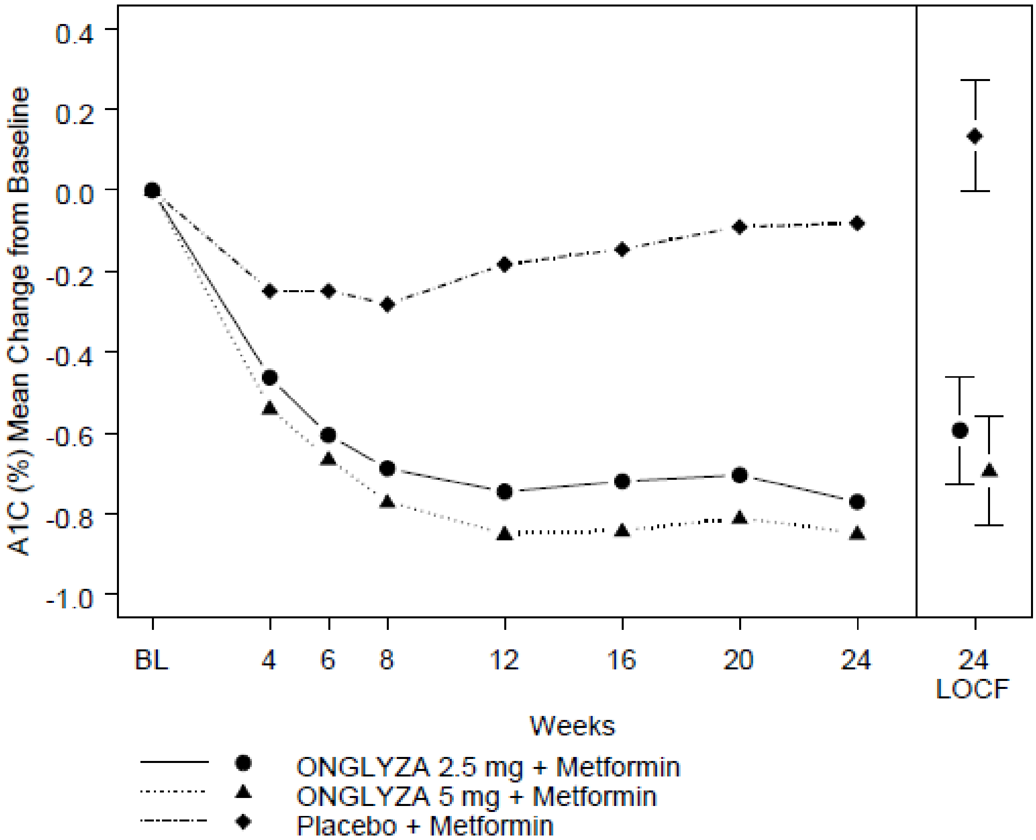
*試験での最終観察値又は救済療法を必要とした患者にはピオグリタゾン救済療法前の最終観察値を使用した Intent-to-treat 集団

†ベースライン値で調整した最小二乗平均

‡プラセボ＋メトホルミン投与群との比較において p 値<0.0001

§プラセボ＋メトホルミン投与群との比較において p 値<0.05

図 1　メトホルミンへの上乗せ療法としての ONGLYZA のプラセボ対照試験における A1C のベースラインからの平均変化*



* ベースラインと 24 週目に観察値のある患者を含む。

24 週目（LOCF）は，試験での最終観察値又は救済療法を必要とした患者ではピオグリタゾンによる救済療法前の最終観察値を使用した Intent-to-treat 集団でのデータ。ベースラインからの平均変化は，ベースラインの値で調整した。

チアゾリジンへの上乗せ療法

チアゾリジン（TZD）単剤投与では血糖コントロール不良であった（A1C が 7%以上 10.5%以下）患者を対象とした 24 週間無作為化二重盲検プラセボ対照試験において，565 名の 2 型糖尿病患者に ONGLYZA をチアゾリジンと併用投与した場合の有効性及び安全性を評価した。一定量のピオグリタゾン（30～45 mg を 1 日 1 回）あるいはロシグリタゾン（4 mg を 1 日 1 回，8 mg を 1 日 1 回又は 4 mg を 1 日 2 回）を 12 週間以上投与した患者を本試験に登録した。

適格基準を満たした患者を単盲検下で食事療法，運動療法，及びプラセボ投与を行う 2 週間の導入期間に登録し，導入期間中は，試験前と同用量のチアゾリジンを継続投与した。導入期間後，試験参加の適格患者をチアゾリジン（現行の用量）に ONGLYZA（2.5 mg 又は 5 mg）を追加投与する群又はプラセボを追加投与する群に無作為に割り付けた。試験期間中，所定の目標血糖値に達しなかった患者には，既存の試験薬にメトホルミンによる救済療法を追加した。試験中は ONGLYZA 及びチアゾリジンの漸増は不可とした。治験責任医師が医学的に適切であると判断し

た場合，等価の治療用量でチアゾリジン療法をロシグリタゾンからピオグリタゾンに変更することは可とした。

ONGLYZA 2.5 mg 及び 5 mg の TZD への上乗せ投与は， プラセボの TZD への上乗せ投与と比較して A1C，FPG 及び PPG に有意な改善が認められた（表 7）。血糖コントロール不良のため投与中止となった患者又は事前に規定した血糖値基準を満たしたため救済療法を実施した患者の割合は，ONGLYZA 2.5 mg の TZD へ上乗せ投与群で 10%，ONGLYZA 5 mg の TZD へ上乗せ投与群で 6%，プラセボの TZD への上乗せ投与群で 10%であった。

表 7　　チアゾリジンへの上乗せ療法としての ONGLYZA のプラセボ対照試験における 24 週目の血糖パラメータ*

有効性パラメータ	ONGLYZA 2.5 mg + TZD N=195	ONGLYZA 5 mg + TZD N=186	プラセボ + TZD N=184
ヘモグロビン A1C（%）	N=192	N=183	N=180
ベースライン（平均）	8.3	8.4	8.2
ベースラインからの変化（調整済み平均†）	−0.7	−0.9	-0.3
プラセボとの差（調整済み平均†）	−0.4§	−0.6‡	
95%信頼区間	(−0.6，−0.2)	(−0.8，−0.4)	
A1C<7%を達成した患者の割合	42%§ (81/192)	42%§ (77/184)	26% (46/180)
空腹時血糖値（血漿）（mg/dL）	N=193	N=185	N=181
ベースライン（平均）	163	160	162
ベースラインからの変化（調整済み平均†）	−14	−17	-3
プラセボとの差（調整済み平均†）	−12§	−15§	
95%信頼区間	(−20，−3)	(−23，−6)	
食後 2 時間血糖値（mg/dL）	N=156	N=134	N=127
ベースライン（平均）	296	303	291
ベースラインからの変化（調整済み平均†）	−55	−65	−15
プラセボとの差（調整済み平均†）	−40§	−50§	
95%信頼区間	(−56，−24)	(−66，−34)	

*試験での最終観察値又は救済療法を必要とした患者にはメトホルミン救済療法前の最終観察値を使用した Intent-to-treat 集団

†ベースライン値で調整した最小二乗平均

‡プラセボ＋TZD 投与群との比較において p 値<0.0001

§プラセボ＋TZD 投与群との比較において p 値<0.05

グリブリドへの上乗せ療法

登録時に最大推奨用量未満のスルホニル尿素（SU）薬単剤では血糖コントロール不良であった（A1C が 7.5%以上 10%以下）患者を対象とした 24 週間無作為化二重盲検プラセボ対照試験において 768 名の 2 型糖尿病患者に，ONGLYZA を SU と併用投与した場合の有効性及び安全性を評価した。SU を最高用量未満の用量で 2 ヶ月以上投与した患者を本試験に登録した。本試験では，ONGLYZA と中等度の固定用量の SU の併用群と, 中等度の用量より漸増した SU 群とを比較した。

適格基準を満たした患者を単盲検下で食事療法，運動療法，及びグリブリド 7.5 mg の 1 日 1 回投与を行う 4 週間の導入期間に登録した。導入期間後，A1C が 7%以上 10%以下である試験参加の適格患者を，ONGLYZA（2.5 mg 又は 5 mg）＋ グリブリド（7.5 mg）投与群又はプラセボ ＋ グリブリド（1 日量 10 mg）投与群に無作為に割り付けた。プラセボ投与患者に対しては，1 日量 15 mg までのグリブリドを漸増投与することができた。ONGLYZA の 2.5 mg 投与群又は 5 mg 投与群では，グリブリドの漸増は不可とした。いずれの投与群においても，低血糖のため治験責任医師が必要と判断した場合は，24 週間の試験期間中にグリブリドを 1 回減量することができた。試験期間の最初の 4 週間で, プラセボ ＋ グリブリド投与群の約 92%が最終的に 1 日量を 15 mg まで漸増した。試験期間中，所定の目標血糖値に達しなかった患者には，ONGLYZA + グリブリド又はプラセボ ＋ 増量グリブリドにメトホルミンによる救済療法を追加した。試験期間中の ONGLYZA の増量は不可とした。

ONGLYZA 2.5 mg + グリブリド投与群及び ONGLYZA 5 mg + グリブリド投与群では，プラセボ ＋ グリブリド漸増投与群と比較して A1C, FPG, 及び PPG に有意な改善が認められた（表 8）。血糖コントロール不良であったため投与中止となった患者又は事前に規定した血糖値基準を満たしたため救済療法を行った患者の割合は，ONGLYZA 2.5 mg ＋ グリブリド投与群（18%），ONGLYZA 5 mg + グリブリド投与群（17%）と比較してプラセボ ＋ グリブリド漸増投与群（30%）だった。

表 8　グリブリドへの上乗せ療法としての ONGLYZA のプラセボ対照試験における 24 週目の血糖パラメータ*

有効性パラメータ	ONGLYZA 2.5 mg + グリブリド 7.5 mg N=248	ONGLYZA 5 mg + グリブリド 7.5 mg N=253	プラセボ + Up-Titrated グリブリド漸増投与 N=267
ヘモグロビン A1C（%）	N=246	N=250	N=264
ベースライン（平均）	8.4	8.5	8.4
ベースラインからの変化（調整済み平均†）	−0.5	−0.6	+0.1
プラセボとの差（調整済み平均†）	−0.6‡	−0.7‡	
95%信頼区間	(−0.8，−0.5)	(−0.9，−0.6)	
A1C<7%を達成した患者の割合	22%§ (55/246)	23%§ (57/250)	9% (24/264)
空腹時血糖値（血漿）（mg/dL）	N=247	N=252	N=265
ベースライン（平均）	170	175	174
ベースラインからの変化（調整済み平均†）	−7	−10	+1
プラセボとの差（調整済み平均†）	−8§	−10§	
95%信頼区間	(−14，−1)	(−17，−4)	
食後 2 時間血糖値（mg/dL）	N=195	N=202	N=206
ベースライン（平均）	309	315	323
ベースラインからの変化（調整済み平均†）	−31	−34	+8
プラセボとの差（調整済み平均†）	−38§	−42§	
95%信頼区間	(−50，−27)	(−53，−31)	

*試験での最終観察測定値又は救済を必要とした患者にはメトホルミン救済療法前の最終観察値直近の測定値を使用した Intent-to-treat 集団
†ベースライン値で調整した最小二乗平均
‡プラセボ＋グリブリド漸増投与群との比較において p 値<0.0001
§プラセボ＋グリブリド漸増投与群との比較において p 値<0.05

未治療患者でのメトホルミンとの併用療法

食事療法及び運動療法のみでは血糖コントロール不良であった（A1C が 8%以上 12%以下）患者を対象とした 24 週間無作為化二重盲検プラセボ対照試験において未治療の 1306 名の 2 型糖尿病患者に，初回治療として ONGLYZA とメトホルミンを併用投与した場合の有効性及び安全性を評価した。本試験に組み入れられる患者は，未治療であることとした。

適格基準を満たした患者を単盲検下で 1 週間，食事療法，運動療法，及びプラセボ投与を行う導入期間に登録した。患者を 4 つの投与群（ONGLYZA 5 mg + メトホルミン 500 mg 投与群，saxagliptin 10 mg + メトホルミン 500 mg 投与群，saxagliptin 10 mg + プラセボ投与群，又はメトホルミン 500 mg + プラセボ投与群）のうち 1 つに無作為に割り付けた。ONGLYZA は 1 日 1 回投与した。メトホルミンを投与した 3 群において，メトホルミンを，1 週間に 1 回，1 日 500 mg，忍容性が認められる範囲で最高用量 2000 mg/日まで，FPG 値を基に漸増した。試験期間中，所定の

血糖値目標を満たさなかった患者には，ピオグリタゾンによる救済療法を追加した。

ONGLYZA 5 mg＋ メトホルミン投与群では，プラセボ＋メトホルミン群と比較して A1C, FPG, 及び PPG の有意な改善が認められた（表 9）。

表 9　未治療患者におけるメトホルミンと ONGLYZA の併用療法のプラセボ対照試験における 24 週目の血糖パラメータ*

有効性パラメータ	ONGLYZA 5 mg + メトホルミン N=320	Placebo プラセボ + メトホルミン N=328
ヘモグロビン A1C（%）	N=306	N=313
ベースライン（平均）	9.4	9.4
ベースラインからの変化（調整済み平均†）	−2.5	−2.0
プラセボとの差（調整済み平均†）	−0.5‡	
95%信頼区間	(−0.7, −0.4)	
A1C<7%を達成した患者の割合	60%§ (185/307)	41% (129/314)
空腹時血糖値（血漿）（mg/dL）	N=315	N=320
ベースライン（平均）	199	199
ベースラインからの変化（調整済み平均†）	−60	−47
プラセボとの差（調整済み平均†）	−13§	
95%信頼区間	(−19, −6)	
食後 2 時間血糖値（mg/dL）	N=146	N=141
ベースライン（平均）	340	355
ベースラインからの変化（調整済み平均†）	−138	−97
プラセボとの差（調整済み平均†）	−41§	
95%信頼区間	(−57, −25)	

* 試験での最終観察値又は救済療法を必要とした患者にはピオグリタゾン救済療法前の最終観察値を使用した Intent-to-treat 集団

†ベースライン値で調整した最小二乗平均

‡プラセボ＋メトホルミン投与群との比較において p 値<0.0001

§プラセボ＋メトホルミン投与群との比較において p 値<0.05

グリピジドのメトホルミンへの上乗せ療法と ONGLYZA のメトホルミンへの上乗せ療法との比較

この 52 週間の実薬対照試験では，メトホルミン単独投与で血糖コントロールが不十分な（A1c が 6.5 より大きく，かつ A1c が 10%以下）2 型糖尿病患者 858 例が，ONGLYZA またはグリピジドの上乗せ療法に，二重盲検下で無作為に割り付けられた。患者は組入れ前に少なくとも 8 週間一定量のメトホルミン（少なくとも 1 日 1500 mg）の投与を受けていることが求められた。

適格基準を満たした患者は単盲検下で食事療法，運動療法，及びプラセボ投与を行う 2 週間の導入期間に組み入れられ，導入期間中は（試験前と同用量の 1500～3000 mg の)メトホルミンを継続投与された。導入期間後，適格患者を非盲検状態のメトホルミン用量を変更せずに ONGLYZA 5 mg を追加投与する群又はグリピジド 5 mg を追加投与する群に無作為に割り付けた。試験期間の

最初の 18 週間で，グリピジド＋メトホルミン投与群の患者には，盲検下でグリピジドを 1 日最大量である 20mg まで漸増した。この漸増は，目標空腹時血糖（110 mg/dl 以下）またはグリピジドの最大耐用量に基づいて実施した。グリピジド投与患者の 50%において 1 日量 20 mg まで増量した。またグリピジド投与患者の 21%が最終的に 1 日量 5 mg，あるいはそれ以下の量を服用した。グリピジド 1 日投与量の最終平均値は 15 mg であった。

52 週間の投与後，メトホルミンへの上乗せ療法における A1C のベースラインからの平均減少量は ONGLYZA 投与群とグリピジド投与群で同様であった（表 10）。この結論は，本試験における患者（患者の 91%がベースライン A1C が 9%未満）と同様のベースライン A1C を有する患者のみに限定される可能性がある。

ベースラインの平均体重 89 kg からの変化として，グリピジド投与群での平均 1.1 kg の体重増加に対して，ONGLYZA 投与群では，1.1 kg の減少が認められ，グリピジド投与群と比較して統計的な有意差が認められた（P＜0.0001）。

表 10　メトホルミン併用時の ONGLYZA とグリピジドを用いた実薬対照試験における 52 週時の血糖パラメータ*

有効性パラメータ	ONGLYZA 5 mg + メトホルミン N=428	グリピジド漸増投与 + メトホルミン N=430
ヘモグロビン A1C（%）	N=423	N=423
ベースライン（平均）	7.7	7.6
ベースラインからの変化（調整済み平均†）	−0.6	−0.7
グリピジド＋メトホルミンとの差（調整済み平均†）	0.1	
95%信頼区間	(−0.02，0.2)‡	
空腹時血糖値（血漿）（mg/dL）	N=420	N=420
ベースライン（平均）	162	161
ベースラインからの変化（調整済み平均†）	−9	−16
グリピジド＋メトホルミンとの差（調整済み平均†）	6	
95%信頼区間	(2，11) §	

*最終観察値を使用した Intent-to-treat 集団
†ベースライン値で調整した最小二乗平均
‡信頼区間の上限値が事前に規定した非劣性マージンの 0.35%よりも小さかったため，saxagliptin＋メトホルミンはグリピジド＋メトホルミンに対して非劣性であると考えられた。
§有意差検定は実施していない。

インスリンへの上乗せ療法（メトホルミン併用又は非併用）

インスリン単剤療法で血糖コントロール不良であった（A1C が 7.5%以上 11%以下）141 名及びメトホルミンの一定量とインスリンとの併用療法で同じく血糖コントロール不良であった 314 名，合計 455 名の 2 型糖尿病患者を対象とした 24 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験において，ONGLYZA とインスリンを併用投与した場合の安全性及び有効性を評価した。患者はスクリーニ

ング前に 8 週間以上一定量のインスリン（1 日 30 単位以上 150 単位以下）で 20%以内の増減幅の投与を受けていることが求められた。患者には中間型，持続型（基礎），又は混合型インスリンを投与した。速効型インスリンの投与を受けた患者については，それが混合型の一部として投与された場合でない限り試験から除外した。

適格基準を満たした患者は単盲検下で 4 週間，食事療法，運動療法，及びプラセボ投与を行う導入期間に組み入れられ，導入期間中はインスリン（及び併用している場合はメトホルミン）の試験前と同用量を投与した。導入期間後，適格患者を ONGLYZA 5 mg 投与群又はプラセボ投与群の上乗せ療法群のどちらかに無作為に割り付けた。試験期間中は糖尿病薬の用量は一定としたが，所定の血糖値目標を満たさなかった患者又は治験医師により患者自身がインスリン用量の 20%を超える増量をしたことが確認された患者には，救済療法を行いインスリン用量の調節を認めた。救済療法を受けた患者のデータは主要有効性解析から除外した。

ONGLYZA 5 mg の上乗せ療法群ではプラセボ上乗せ療法群と比較して投与 24 週目の A1C 及び PPG にベースラインからの有意な改善が認められた（表 11）。プラセボ投与群と比較して，同様の A1C の平均低下量がインスリン単剤療法への ONGLYZA 5 mg の上乗せ療法群及びインスリンとメトホルミンとの併用への ONGLYZA 5 mg の上乗せ療法群の両方に認められた（共に 0.4%の低下)。血糖コントロール不良であったため投与中止となった患者又は救済療法を行った患者の割合は，ONGLYZA 投与群が 23%，プラセボ投与群が 32%であった。

ベースライン時のインスリンの一日平均投与量は ONGLYZA 投与群で 53 単位，プラセボ投与群で 55 単位であった。インスリンのベースライン時からの一日平均投与量の変化は ONGLYZA 投与群で 2 単位，プラセボ投与群で 5 単位であった。

表 11　インスリン療法へ ONGLYZA を上乗せ療法したプラセボ対照試験における 24 週時の血糖パラメータ*

有効性パラメータ	ONGLYZA 5 mg + インスリン（メトホルミン併用/非併用） N=304	プラセボ + インスリン（メトホルミン併用/非併用） N=151
ヘモグロビン A1C（%）	N=300	N=149
ベースライン（平均）	8.7	8.6
ベースラインからの変化（調整済み平均†）	−0.7	−0.3
プラセボとの差（調整済み平均†）	0.4‡	
95%信頼区間	(−0.6，−0.2)‡	
A1C <7%を達成した患者の割合	17% (52/300)	7% (10/149)
空腹時血糖値（血漿）（mg/dL）	N=300	N=149
ベースライン（平均）	173	173
ベースラインからの変化（調整済み平均†）	−10	−6
プラセボとの差（調整済み平均†）	−4	
95%信頼区間	(−13，5)	

（続く）

表 11　インスリン療法へ ONGLYZA を上乗せ療法したプラセボ対照試験における 24 週時の血糖パラメータ*　（続き）

有効性パラメータ	ONGLYZA 5 mg + インスリン （メトホルミン併用/非併用） N=304	プラセボ + インスリン （メトホルミン併用/非併用） N=151
食後 2 時間血糖値（血漿）（mg/dL）	N=262	N=129
ベースライン（平均）	251	255
ベースラインからの変化（調整済み平均†）	−27	−4
プラセボとの差（調整済み平均†）	−23§	
95%信頼区間	(−37，−9)	

*試験での最終観察測定値又は救済を必要とした患者にはインスリン救済療法前の最終観察値直近の測定値を使用した Intent-to-treat 集団

†ベースライン値及びベースライン時のメトホルミン使用の有無で調整した最小二乗平均

‡プラセボ＋インスリン投与群との比較において p 値<0.0001

§プラセボ＋インスリン投与群との比較において p 値<0.05

14.3 腎障害

中等度（n=90）又は重度の腎障害患者（n=41），又は末期腎疾患（ESRD）（n=39）を有する 2 型糖尿病患者に ONGLYZA 2.5mg を 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価するために，合計 170 例を対象に 12 週間の無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験を実施した。本試験において，98%の患者が治験前より糖尿病薬を使用していた（インスリン使用者は 75%，経口血糖降下薬（ほとんどが SU 薬）使用者は 31%）。

12 週間の投与後，ONGLYZA 2.5 mg はプラセボと比較して A1C を有意に改善した（表 12）。ESRD を有する患者のサブグループにおいて 12 週時のベースラインからの A1C の変化量は ONGLYZA とプラセボで同程度であった。本試験は，ある特定の腎障害のサブグループにおける有効性を証明するための十分な検出力を有していないため，この知見は最終的な結論とはならない。

12 週間の投与後，空腹時血糖の平均変化量は ONGLYZA 2.5 mg で-12 mg/dL，プラセボで-13 mg/dL であった。プラセボと比較し，ONGLYZA 投与を受けた患者での空腹時血糖の平均変化量は，中等度の腎障害患者では-12 mg/dL，重度の腎障害患者では-4 mg/dL，ESRD を有する患者では+44 mg/dL であった。本試験は，ある特定の腎障害のサブグループにおける有効性を証明するための十分な検出力を有していないため，この知見は最終的な結論とはならない。

表 12　　腎障害患者を対象とした ONGLYZA のプラセボ対照試験における投与 12 週時の A1C

有効性パラメータ	ONGLYZA 2.5 mg N=85	プラセボ N=85
ヘモグロビン A1C（%）	N=81	N=83
ベースライン（平均）	8.4	8.1
ベースラインからの変化（調整済み平均†）	−0.9	−0.4
プラセボとの差（調整済み平均†）	−0.4‡	
95%信頼区間	(−0.7, -0.1)‡	

*最終観察値を使用した Intent-to-treat 集団
†ベースライン値で調整した最小二乗平均
‡プラセボ投与群との比較時の p 値＜0.01

16　包装/保管及び取り扱い

包装

ONGLYZA®（saxagliptin）錠は，両面に印字があり，表13に記載した含量及び包装で提供される。

表 13　　ONGLYZA 錠

含有量	フィルムコート錠色及び形状	印字	包装規格	NDC コード
5 mg	淡紅色，両凸，円型	片面に「5」，逆面に「4215」と青色インクで印字	30 錠入り瓶 90 錠入り瓶 500 錠入り瓶 100錠入りブリスター包装	0003-4215-11 0003-4215-21 0003-4215-31 0003-4215-41
2.5 mg	微黄色～淡黄色，両凸，円型	片面に「2.5」，逆面に「4214」と青色インクで印字	30 錠入り瓶 90錠入り瓶	0003-4214-11 0003-4214-21

保管及び取り扱い

20～25°C（68～77°F）で保管する。ただし 15～30°C（59～86°F）の範囲での一時的な逸脱は許容される［USP 室温管理を参照］。

17 患者へのカウンセリング情報

FDAが承認した服薬ガイドを参照。

17.1 指示

ONGLYZA の潜在的な危険性と利益，並びに他の治療方法を患者に説明する。また，食事に関する指示を遵守すること，規則正しく身体的活動をおこなうこと，定期的な血糖値モニタリングと A1C 測定を行うこと，高血糖症及び低血糖症を認知し管理すること，及び糖尿病合併症の評価を行うことの重要性について患者に説明する。発熱，外傷，感染，又は外科手術などのストレスが存在する際には，必要な投与薬が変わる可能性があるため，速やかに医師の意見を求めるよう患者に指示する。

ONGLYZA の市販後に急性膵炎の報告があったことを患者に説明する。ONGLYZA の投与開始前に，患者に対して膵炎の既往歴，アルコール症，胆石又は高トリグリセリド血症など膵炎のリスクとなる他の要因の有無を確認する。さらに，患者に対して，嘔吐を伴う場合と伴わない場合のある持続的な重度の腹痛 （背部への放散痛の場合もある）が急性膵炎の特徴的な症状であることを説明する。

持続的な重度の腹痛が発現した場合には，速やかに ONGLYZA の使用を中止し，医師又は薬剤師に連絡するよう患者に指示する［*警告及び使用上の注意(5.1)*を参照］。

ONGLYZA の市販後に，血管浮腫，アナフィラキシー，及び皮膚剥脱などの重篤なアレルギー（過敏性）反応の報告があることを説明する。これらのアレルギー反応の症状（発疹，皮膚薄片剥離又は皮膚剥離，蕁麻疹，皮膚腫脹又は呼吸や嚥下が困難となるような顔面，口唇，舌及び咽喉の腫脹など）があらわれた場合には，ONGLYZA の服用を中止し，速やかに医師の意見を求めなければならない。

ONGLYZA の服用を忘れた場合には，医師及び薬剤師の指示がない限りは，次の服用は処方されたとおりの用量を服用するよう患者に指示する。翌日に処方量以上の用量を服用しないよう患者に指示する。

医師や薬剤師は，ONGLYZA の投与を開始する前に「服薬ガイド」を読み，処方される度に読み直すよう患者に指示する。何らかの異常な症状が発現した場合，又は既存の症状が持続，悪化した場合には医師や薬剤師に知らせるよう患者に指示する。

ONGLYZA 錠を分割したり切断したりしないよう患者に指示する。

17.2 臨床検査

血糖値及び A1C 濃度の正常範囲までの低下を目標として，両濃度の定期的測定によりすべての糖尿病治療に対する反応をモニタリングしなければならないことを患者に説明する。特に A1C は長期的な血糖コントロールの評価に有用である。腎機能検査値の経時的な変化に基づき用量調節が必要となる可能性があることを患者に説明する。

製造元：

Bristol-Myers Squibb Company
Princeton,　NJ 08543 USA

販売元：

Bristol-Myers Squibb Company
Princeton,　NJ 08543

及び

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Wilmington,　DE 19850

1297954/1256314A3
2011 年 12 月改訂

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Onglyza 2.5 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 2.5 mg saxagliptin (as hydrochloride).

Excipients
Each tablet contains 99 mg lactose monohydrate.
For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Onglyza 2.5 mg tablets are pale yellow to light yellow, biconvex, round, film-coated tablets, with "2.5" printed on one side and "4214" printed on the other side, in blue ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Add-on combination therapy
Onglyza is indicated in adult patients aged 18 years and older with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control:

- in combination with metformin, when metformin alone, with diet and exercise, does not provide adequate glycaemic control.

- in combination with a sulphonylurea, when the sulphonylurea alone, with diet and exercise, does not provide adequate glycaemic control in patients for whom use of metformin is considered inappropriate.

- in combination with a thiazolidinedione, when the thiazolidinedione alone with diet and exercise, does not provide adequate glycaemic control in patients for whom use of a thiazolidinedione is considered appropriate.

- in combination with insulin (with or without metformin), when this regimen alone, with diet and exercise, does not provide adequate glycaemic control.

4.2 Posology and method of administration

Posology
Add-on combination therapy
The recommended dose of Onglyza is 5 mg once daily as add-on combination therapy with metformin, insulin, a thiazolidinedione or a sulphonylurea.

The safety and efficacy of saxagliptin as triple oral therapy in combination with metformin and a thiazolidinedione, or with metformin and a sulphonylurea, has not been established.

Special populations

Elderly (≥ 65 years)

No dose adjustment is recommended based solely on age. Experience in patients aged 75 years and older is very limited and caution should be exercised when treating this population (see also sections 4.4, 5.1 and 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is recommended for patients with mild renal impairment.

The dose of Onglyza should be reduced to 2.5 mg once daily in patients with moderate or severe renal impairment.

The experience in patients with severe renal impairment is very limited. Therefore, saxagliptin should be used with caution in this population. Onglyza is not recommended for patients with end-stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis (see section 4.4).

Because the dose of Onglyza should be limited to 2.5 mg based upon renal function, assessment of renal function is recommended prior to initiation of Onglyza, and, in keeping with routine care, renal assessment should be done periodically thereafter (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate hepatic impairment (see section 5.2). Saxagliptin should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment, and is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (see section 4.4).

Paediatric population

The safety and efficacy of Onglyza in children aged birth to < 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Onglyza can be taken with or without a meal at any time of the day. If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. A double dose should not be taken on the same day.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients, or history of a serious hypersensitivity reaction, including anaphylactic reaction, anaphylactic shock, and angioedema, to any dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitor (see sections 4.4 and 4.8).

4.4 Special warnings and precautions for use

General

Onglyza should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Onglyza is not a substitute for insulin in insulin-requiring patients.

Pancreatitis

In post-marketing experience there have been spontaneously reported adverse reactions of acute pancreatitis. Patients should be informed of the characteristic symptom of acute pancreatitis: persistent, severe abdominal pain. Resolution of pancreatitis has been observed after discontinuation of saxagliptin. If pancreatitis is suspected, Onglyza and other potentially suspect medicinal products should be discontinued.

Renal impairment

A single dosage adjustment is recommended in patients with moderate or severe renal impairment. Saxagliptin should be used with caution in patients with severe renal impairment, and is not recommended for use in patients with end-stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis. Assessment of renal function is recommended prior to initiation of Onglyza, and in keeping with routine care, renal assessment should be done periodically thereafter (see sections 4.2 and 5.2).

Hepatic impairment
Saxagliptin should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment, and is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

Use with medicinal products known to cause hypoglycaemia
Sulphonylureas and insulin are known to cause hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of sulphonylurea or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycaemia when used in combination with Onglyza.

Hypersensitivity reactions
Onglyza should not be used in patients who have had any serious hypersensitivity reaction to a dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitor.

During postmarketing experience, including spontaneous reports and clinical trials, the following adverse reactions have been reported with the use of saxagliptin: serious hypersensitivity reactions, including anaphylactic reaction, anaphylactic shock, and angioedema. If a serious hypersensitivity reaction to saxagliptin is suspected, discontinue Onglyza, assess for other potential causes for the event, and institute alternative treatment for diabetes (see sections 4.3 and 4.8).

Elderly patients
Experience in patients aged 75 years and older is very limited and caution should be exercised when treating this population (see sections 5.1 and 5.2).

Skin disorders
Ulcerative and necrotic skin lesions have been reported in extremities of monkeys in non-clinical toxicology studies (see section 5.3). Although skin lesions were not observed at an increased incidence in clinical trials, there is limited experience in patients with diabetic skin complications. Postmarketing reports of rash have been described in the DPP4 inhibitor class. Rash is also noted as an adverse event (AE) for Onglyza (see section 4.8). Therefore, in keeping with routine care of the diabetic patient, monitoring for skin disorders, such as blistering, ulceration or rash, is recommended.

Cardiac failure
Experience in NYHA class I-II is limited, and there is no experience in clinical studies with saxagliptin in NYHA class III-IV.

Immunocompromised patients
Immunocompromised patients, such as patients who have undergone organ transplantation or patients diagnosed with human immunodeficiency syndrome, have not been studied in the Onglyza clinical program. Therefore, the efficacy and safety profile of saxagliptin in these patients has not been established.

Use with potent CYP 3A4 inducers
Using CYP3A4 inducers like carbamazepine, dexamethasone, phenobarbital, phenytoin, and rifampicin may reduce the glycaemic lowering effect of Onglyza (see section 4.5).

Lactose
The tablets contain lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Clinical data described below suggest that the risk for clinically meaningful interactions with co-administered medicinal products is low.

The metabolism of saxagliptin is primarily mediated by cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5). In *in vitro* studies, saxagliptin and its major metabolite neither inhibited CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, or 3A4, nor induced CYP1A2, 2B6, 2C9, or 3A4. In studies conducted in healthy subjects, neither the pharmacokinetics of saxagliptin and its major metabolite, were meaningfully altered by metformin, glibenclamide, pioglitazone, digoxin, simvastatin, omeprazole, antacids or famotidine. In addition, saxagliptin did not meaningfully alter the pharmacokinetics of metformin, glibenclamide, pioglitazone, digoxin, simvastatin, diltiazem or ketoconazole.

Concomitant administration of saxagliptin with the moderate inhibitor of CYP3A4/5 diltiazem, increased the C_{max} and AUC of saxagliptin by 63% and 2.1-fold, respectively, and the corresponding values for the active metabolite were decreased by 44% and 34%, respectively.

Concomitant administration of saxagliptin with the potent inhibitor of CYP3A4/5 ketoconazole, increased the C_{max} and AUC of saxagliptin by 62% and 2.5-fold, respectively, and the corresponding values for the active metabolite were decreased by 95% and 88%, respectively.

Concomitant administration of saxagliptin with the potent CYP3A4/5 inducer rifampicin, reduced C_{max} and AUC of saxagliptin by 53% and 76%, respectively. The exposure of the active metabolite and the plasma DPP4 activity inhibition over a dose interval were not influenced by rifampicin (see section 4.4).

The co-administration of saxagliptin and CYP3A4/5 inducers, other than rifampicin (such as carbamazepine, dexamethasone, phenobarbital and phenytoin) have not been studied and may result in decreased plasma concentration of saxagliptin and increased concentration of its major metabolite. Glycaemic control should be carefully assessed when saxagliptin is used concomitantly with a potent CYP3A4 inducer.

The effects of smoking, diet, herbal products, and alcohol use on the pharmacokinetics of saxagliptin have not been specifically studied.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
The use of saxagliptin has not been studied in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity at high doses (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Onglyza should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Breastfeeding
It is unknown whether saxagliptin is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of saxagliptin and/or metabolite in milk. A risk to the suckling child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy to the woman.

Fertility
The effect of saxagliptin on fertility in humans has not been studied. Effects on fertility were observed in male and female rats at high doses producing overt signs of toxicity (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Onglyza may have a negligible influence on the ability to drive and use machines.

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, when driving or using machines, it should be taken into account that dizziness has been reported in studies with saxagliptin.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

There were 4,148 patients with type 2 diabetes, including 3,021 patients treated with Onglyza, randomised in six double-blind, controlled clinical safety and efficacy studies conducted to evaluate the effects of saxagliptin on glycaemic control.

In a pooled analysis, the overall incidence of adverse events in patients treated with saxagliptin 5 mg was similar to placebo. Discontinuation of therapy due to adverse events was higher in patients who received saxagliptin 5 mg as compared to placebo (3.3% as compared to 1.8%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in ≥ 5% of patients treated with saxagliptin 5 mg and more commonly than in patients treated with placebo or that were reported in ≥ 2% of patients treated with saxagliptin 5 mg and ≥ 1% more frequently compared to placebo are shown in Table 1.

The adverse reactions are listed by system organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as Very common (≥ 1/10), Common (≥ 1/100 to < 1/10), Uncommon (≥ 1/1,000 to 1/100), Rare (≥ 1/10,000 to 1/1,000), or Very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1 Frequency of adverse reactions by system organ class

System organ class Adverse Reaction	**Frequency of adverse reactions by treatment regimen**			
	Saxagliptin monotherapy	**Saxagliptin with metformin[1]**	**Saxagliptin with a sulphonylurea (glibenclamide)**	**Saxagliptin with a thiazolidinedione**
Infections and infestations				
Upper respiratory infection	Common	Common	Common	Common
Urinary tract infection	Common	Common	Common	Common
Gastroenteritis	Common	Common	Common	Common
Sinusitis	Common	Common	Common	Common
Nasopharyngitis		Common[2]		
Metabolism and nutrition disorders				
Hypoglycaemia			Very common[3]	
Nervous system disorders				
Headache	Common	Common	Common	Common
Gastrointestinal disorders				
Vomiting	Common	Common	Common	Common
General disorders and administration site conditions				
Oedema peripheral				Common[4]

[1]Includes saxagliptin in add-on to metformin and initial combination with metformin.
[2]Only in the initial combination therapy.
[3]There was no statistically significant difference compared to placebo. The incidence of confirmed hypoglycaemia was uncommon for Onglyza 5 mg (0.8%) and placebo (0.7%).
[4]All of the reported adverse drug reactions of peripheral oedema were of mild to moderate intensity and none resulted in study drug discontinuation.

Postmarketing experience from clinical trials and spontaneous reports

Table 2 shows additional adverse reactions which have been reported in postmarketing experience. The frequencies are based on the experience from clinical trials.

Table 2 Frequency of additional adverse reactions by system organ class

System organ class Adverse Reaction	**Frequency of adverse reactions[1]**
Gastrointestinal disorders	
Nausea	Common
Pancreatitis	Uncommon
Immune system disorders	
Hypersensitivity reactions[2] (see sections 4.3 and 4.4)	Uncommon
Anaphylactic reactions including anaphylactic shock (see sections 4.3 and 4.4)	Rare
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Angioedema (see sections 4.3 and 4.4)	Rare
Dermatitis	Uncommon
Pruritus	Uncommon
Rash[2]	Common
Urticaria	Uncommon

[1] Frequency estimates are based on the pooled analysis of the saxagliptin monotherapy, add-on to metformin and initial combination with metformin, add-on to sulphonylurea and add-on to thiazolidinedione clinical trials.
[2] These reactions were also identified in the pre-approval clinical trials, but do not meet the criteria for Table 1.

Description of selected adverse reactions

Adverse events, considered by the investigator to be at least possibly drug-related and reported in at least two more patients treated with saxagliptin 5 mg compared to control, are described below by treatment regimen.

As monotherapy: dizziness (common) and fatigue (common).

As add-on to metformin: dyspepsia (common) and myalgia (common).

As add-on to sulphonylurea (glibenclamide): fatigue (uncommon), dyslipidemia (uncommon) and hypertriglyceridemia (uncommon).

As initial combination with metformin: gastritis (common), arthralgia (uncommon), myalgia (uncommon), and erectile dysfunction (uncommon).

When used as add-on to insulin (with or without metformin), the overall incidence of reported hypoglycaemia was 18.4% for Onglyza 5 mg and 19.9% for placebo.

Investigations
Across clinical studies, the incidence of laboratory adverse events was similar in patients treated with saxagliptin 5 mg compared to patients treated with placebo. A small decrease in absolute lymphocyte count was observed. From a baseline mean absolute lymphocyte count of approximately 2,200 cells/μl, a mean decrease of approximately 100 cells/μl relative to placebo was observed in the placebo-controlled-pooled analysis. Mean absolute lymphocyte counts remained stable with daily dosing up to 102 weeks in duration. The decreases in lymphocyte count were not associated with clinically relevant adverse reactions. The clinical significance of this decrease in lymphocyte count relative to placebo is not known.

4.9 Overdose

Onglyza has been shown to be safe and well-tolerated with no clinically meaningful effect on QTc interval or heart rate at oral doses up to 400 mg daily for 2 weeks (80 times the recommended dose). In the event of an overdose, appropriate supportive treatment should be initiated as dictated by the patient's clinical status. Saxagliptin and its major metabolite can be removed by haemodialysis (23% of dose over 4 hours).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors, ATC code: A10BH03

Mechanism of action and pharmacodynamic effects
Saxagliptin is a highly potent (Ki: 1.3 nM), selective, reversible, competitive, DPP-4 inhibitor. In patients with type 2 diabetes, administration of saxagliptin led to inhibition of DPP-4 enzyme activity for a 24-hour period. After an oral glucose load, this DPP-4 inhibition resulted in a 2- to 3-fold increase in circulating levels of active incretin hormones, including glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), decreased glucagon concentrations and increased glucose-dependent beta-cell responsiveness, which resulted in higher insulin and C-peptide concentrations. The rise in insulin from pancreatic beta-cells and the decrease in glucagon from pancreatic alpha-cells were associated with lower fasting glucose concentrations and reduced glucose excursion following an oral glucose load or a meal. Saxagliptin improves glycaemic control by reducing fasting and postprandial glucose concentrations in patients with type 2 diabetes.

Clinical safety and efficacy
A total of 4,148 patients with type 2 diabetes, including 3,021 patients treated with, saxagliptin were randomised in 6 double-blind, controlled clinical safety and efficacy studies conducted to evaluate the effects of saxagliptin on glycaemic control. In these studies 634 patients were 65 years and older, while 59 patients were 75 years and older. Treatment with saxagliptin 5 mg once daily produced clinically relevant and statistically significant improvements in haemoglobin A1c (HbA1c), fasting plasma glucose (FPG) and postprandial glucose (PPG) compared to placebo in monotherapy, in combination with metformin (initial or add-on therapy), in combination with a sulphonylurea, and in combination with a thiazolidinedione (see Table 3). There was also no apparent change in body weight associated with saxagliptin. Reductions in HbA1c were seen across subgroups including gender, age, race, and baseline body mass index (BMI) and higher baseline HbA1c was associated with a greater adjusted mean change from baseline with saxagliptin.

Saxagliptin as monotherapy
Two double-blind, placebo-controlled studies of 24-week duration were conducted to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin monotherapy in patients with type 2 diabetes. In both studies, once-daily treatment with saxagliptin provided significant improvements in HbA1c.

Saxagliptin add-on to metformin therapy
An add-on to metformin placebo-controlled study of 24-week duration was conducted to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin in patients with inadequate glycaemic control (HbA1c 7-10%) on metformin alone. Saxagliptin (n=186) provided significant improvements in HbA1c, FPG and PPG compared to placebo (n=175). Improvements in HbA1c, PPG, and FPG following treatment with saxagliptin 5 mg plus metformin were sustained up to Week 102. The HbA1c change for saxagliptin 5 mg plus metformin (n=31) compared to placebo plus metformin (n=15) was -0.8% at Week 102.

Saxagliptin add-on to metformin compared with SU add-on to metformin
A 52-week study was conducted to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin 5 mg in combination with metformin (428 patients) compared with a sulphonylurea (glipizide, 5 mg titrated as needed to 20 mg, mean dose of 15 mg) in combination with metformin (430 patients) in 858 patients with inadequate glycaemic control (HbA1c 6.5%-10%) on metformin alone. The mean metformin dose was approximately 1900 mg in each treatment group. After 52 weeks, the saxagliptin and glipizide groups had similar mean reductions from baseline in HbA1c in the per-protocol analysis (-0.7% vs. –0.8%, respectively, mean baseline HbA1c of 7.5% for both groups). The intent-to-treat analysis showed consistent results. The reduction in FPG was slightly less in the saxagliptin-group and there were more discontinuations (3.5% vs. 1.2%) due to lack of efficacy based on FPG criteria during the first 24 weeks of the study. Saxagliptin also resulted in a significantly lower proportion of patients with hypoglycaemia, 3% (19 events in 13 subjects) vs. 36.3% (750 events in 156 patients) for glipizide. Patients treated with saxagliptin exhibited a significant decrease from baseline in body weight compared to a weight gain in patients administered glipizide (-1.1 vs. +1.1 kg).

Saxagliptin add-on to metformin compared with sitagliptin add-on to metformin
An 18-week study was conducted to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin 5 mg in combination with metformin (403 patients), compared with sitagliptin 100 mg in combination with metformin (398 patients) in 801 patients with inadequate glycaemic control on metformin alone. After 18 weeks, saxagliptin was non-inferior to sitagliptin in mean reduction from baseline in HbA1c in both the per-protocol and the full analysis sets . The reductions from baseline in HbA1c respectively for saxagliptin and sitagliptin in the primary per-protocol analysis were -0.5% (mean and median) and -0.6% (mean and median). In the confirmatory full analysis set, mean reductions were -0.4% and -0.6% respectively for saxagliptin and sitagliptin, with median reductions of -0.5% for both groups.

Saxagliptin in combination with metformin as initial therapy
A 24-week study was conducted to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin 5 mg in combination with metformin as initial combination therapy in treatment-naïve patients with inadequate glycaemic control (HbA1c 8-12%). Initial therapy with the combination of saxagliptin 5 mg plus metformin (n=306) provided significant improvements in HbA1c, FPG and PPG compared to with either saxagliptin (n=317) or metformin alone (n=313) as initial therapy. Reductions in HbA1c from baseline to Week 24 were observed in all evaluated subgroups defined by baseline HbA1c, with greater reductions observed in patients with a baseline HbA1c ≥ 10% (see Table 3). Improvements in HbA1c, PPG and FPG following initial therapy with saxagliptin 5 mg plus metformin were sustained up to Week 76. The HbA1c change for saxagliptin 5 mg plus metformin (n=177) compared to metformin plus placebo (n=147) was -0.5% at Week 76.

Saxagliptin add-on to glibenclamide therapy
An add-on placebo-controlled study of 24-week duration was conducted to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin in combination with glibenclamide in patients with inadequate glycaemic control at enrollment (HbA1c 7.5-10%) on a sub-maximal dose of glibenclamide alone. Saxagliptin in combination with a fixed, intermediate dose of a sulphonylurea (glibenclamide 7.5 mg) was compared to titration to a higher dose of glibenclamide (approximately 92% of patients in the placebo plus glibenclamide group were up-titrated to a final total daily dose of 15 mg). Saxagliptin (n=250) provided significant improvements in HbA1c, FPG and PPG compared to titration to a higher dose of glibenclamide (n=264). Improvements in HbA1c and PPG following treatment with saxagliptin 5 mg were sustained up to Week 76. The HbA1c change for saxagliptin 5 mg (n=56) compared to uptitrated glibenclamide plus placebo (n=27) was -0.7% at Week 76.

Saxagliptin add-on combination therapy with insulin (with or without metformin)
A total of 455 patients with type 2 diabetes participated in a 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin in combination with a stable dose of insulin (baseline mean: 54.2 Units) in patients with inadequate glycaemic control (HbA1c ≥ 7.5% and ≤ 11%) on insulin alone (n=141) or on insulin in combination with a stable dose of metformin (n=314). Saxagliptin 5 mg add-on to insulin with or without metformin provided significant improvements after 24 weeks in HbA1c and PPG compared with placebo add-on to insulin with or without metformin. Similar HbA1c reductions versus placebo were achieved for patients receiving saxagliptin 5 mg add-on to insulin regardless of metformin use (−0.4% for both subgroups). Improvements from baseline HbA1c were sustained in the saxagliptin add-on to insulin group compared to the placebo add-on to insulin group with or without metformin at Week 52. The HbA1c change for the saxagliptin group (n=244) compared to placebo (n=124) was -0.4% at Week 52.

Saxagliptin add-on to thiazolidinedione therapy
A placebo-controlled study of 24-week duration was conducted to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin in combination with a thiazolidinedione (TZD) in patients with inadequate glycaemic control (HbA1c 7-10.5%) on TZD alone. Saxagliptin (n=183) provided significant improvements in HbA1c, FPG and PPG compared to placebo (n=180). Improvements in HbA1c, PPG and FPG following treatment with saxagliptin 5 mg were sustained up to Week 76. The HbA1c change for saxagliptin 5 mg (n=82) compared to TZD plus placebo (n=53) was -0.9% at Week 76.

Patients with renal impairment
A 12-week, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study was conducted to evaluate the treatment effect of saxagliptin 2.5 mg once daily compared with placebo in 170 patients (85 patients on saxagliptin and 85 on placebo) with type 2 diabetes (HbA1c 7.0-11%) and renal impairment (moderate [n=90]; severe [n=41]; or ESRD [n=39]). In this study, 98.2% of the patients received other antihyperglycaemic treatments (75.3% on insulin and 31.2% on oral antihyperglycaemics; some received both). Saxagliptin significantly decreased HbA1c compared with placebo; the HbA1c change for saxagliptin was -0.9% at Week 12 (HbA1c change of -0.4% for placebo). Improvements in HbA1c following treatment with saxagliptin 2.5 mg were sustained up to Week 52, however the number of patients who completed 52 weeks without modification of other antihyperglycaemic treatment was low (26 subjects in the saxagliptin group versus 34 subjects in the placebo group). The incidence of confirmed hypoglycaemic events was somewhat higher in the saxagliptin group (9.4%) versus placebo group (4.7%) although the number of subjects with any hypoglycaemic event did not differ between the treatment groups. There was no adverse effect on renal function as determined by estimated glomerular filtration rate or CrCL at Week 12 and Week 52.

Table 3 Key efficacy results of Onglyza 5 mg per day in placebo-controlled monotherapy trials and in add-on combination therapy trials

	Mean baseline HbA1c (%)	Mean change[2] from baseline HbA1c (%) at Week 24	Placebo-corrected mean change in HbA1c (%) at Week 24 (95% CI)
MONOTHERAPY STUDIES			
• Study CV181011 (n=103)	8.0	-0.5	-0.6 (-0.9, -0.4)[3]
• Study CV181038 (n=69)	7.9	-0.7 (morning)	-0.4 (-0.7, -0.1)[4]
(n=70)	7.9	-0.6 (evening)	-0.4 (-0.6, -0.1)[5]
ADD-ON/COMBINATION STUDIES			
• Study CV181014: add-on to metformin (n=186)	8.1	-0.7	-0.8 (-1.0, -0.6)[3]
• Study CV181040: add-on to SU[1] (n=250)	8.5	-0.6	-0.7 (-0.9, -0.6)[3]
• Study CV181013: add-on to TZD (n=183)	8.4	-0.9	-0.6 (-0.8, -0.4)[3]

• Study CV181039: initial combination with metformin[6]			
Overall population (n=306)	9.4	-2.5	-0.5 (-0.7, -0.4)[7]
Baseline HbA1c ≥ 10% stratum (n=107)	10.8	-3.3	-0.6 (-0.9, -0.3)[8]
• Study CV181057: add-on to insulin (+/-metformin)			
Overall population (n=300)	8.7	-0.7	-0.4 (-0.6, -0.2)[3]

n=Randomized patients (primary efficacy-intention-to-treat analysis) with data available.
[1]Placebo group had uptitration of glibenclamide from 7.5 to 15 mg total daily dose.
[2] Adjusted mean change from baseline adjusted for baseline value (ANCOVA).
[3] $p<0.0001$ compared to placebo.
[4] p=0.0059 compared to placebo.
[5] p=0.0157 compared to placebo.
[6] Metformin was uptitrated from 500 to 2000 mg per day as tolerated.
[7] Mean HbA1c change is the difference between the saxagliptin+metformin and metformin alone groups ($p<0.0001$).
[8] Mean HbA1c change is the difference between the saxagliptin+metformin and metformin alone groups.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Onglyza in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of saxagliptin and its major metabolite were similar in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes.

Absorption
Saxagliptin was rapidly absorbed after oral administration in the fasted state, with maximum plasma concentrations (C_{max}) of saxagliptin and its major metabolite attained within 2 and 4 hours (T_{max}), respectively. The C_{max} and AUC values of saxagliptin and its major metabolite increased proportionally with the increment in the saxagliptin dose, and this dose-proportionality was observed in doses up to 400 mg. Following a 5 mg single oral dose of saxagliptin to healthy subjects, the mean plasma AUC values for saxagliptin and its major metabolite were 78 ng·h/ml and 214 ng·h/ml, respectively. The corresponding plasma C_{max} values were 24 ng/ml and 47 ng/ml, respectively. The intra-subject coefficients of variation for saxagliptin C_{max} and AUC were less than 12%.

The inhibition of plasma DPP-4 activity by saxagliptin for at least 24 hours after oral administration of saxagliptin is due to high potency, high affinity, and extended binding to the active site.

Interaction with food
Food had relatively modest effects on the pharmacokinetics of saxagliptin in healthy subjects. Administration with food (a high-fat meal) resulted in no change in saxagliptin C_{max} and a 27% increase in AUC compared with the fasted state. The time for saxagliptin to reach C_{max} (T_{max}) was increased by approximately 0.5 hours with food compared with the fasted state. These changes were not considered to be clinically meaningful.

Distribution
The *in vitro* protein binding of saxagliptin and its major metabolite in human serum is negligible. Thus, changes in blood protein levels in various disease states (e.g., renal or hepatic impairment) are not expected to alter the disposition of saxagliptin.

Biotransformation
The biotransformation of saxagliptin is primarily mediated by cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5). The major metabolite of saxagliptin is also a selective, reversible, competitive DPP-4 inhibitor, half as potent as saxagliptin.

Elimination

The mean plasma terminal half-life ($t_{1/2}$) values for saxagliptin and its major metabolite are 2.5 hours and 3.1 hours respectively, and the mean $t_{1/2}$ value for plasma DPP-4 inhibition was 26.9 hours. Saxagliptin is eliminated by both renal and hepatic pathways. Following a single 50 mg dose of ^{14}C-saxagliptin, 24%, 36%, and 75% of the dose was excreted in the urine as saxagliptin, its major metabolite, and total radioactivity respectively. The average renal clearance of saxagliptin (~230 ml/min) was greater than the average estimated glomerular filtration rate (~120 ml/min), suggesting some active renal excretion. For the major metabolite, renal clearance values were comparable to estimated glomerular filtration rate. A total of 22% of the administered radioactivity was recovered in faeces representing the fraction of the saxagliptin dose excreted in bile and/or unabsorbed medicinal product from the gastrointestinal tract.

Linearity

The C_{max} and AUC of saxagliptin and its major metabolite increased proportionally to the saxagliptin dose. No appreciable accumulation of either saxagliptin or its major metabolite was observed with repeated once-daily dosing at any dose level. No dose- and time-dependence was observed in the clearance of saxagliptin and its major metabolite over 14 days of once-daily dosing with saxagliptin at doses ranging from 2.5 mg to 400 mg.

Special populations

Renal impairment

A single-dose, open-label study was conducted to evaluate the pharmacokinetics of a 10 mg oral dose of saxagliptin in subjects with varying degrees of chronic renal impairment compared to subjects with normal renal function. The study included patients with renal impairment classified on the basis of creatinine clearance (based on the Cockcroft-Gault formula) as mild (> 50 to ≤ 80 ml/min), moderate (≥ 30 to ≤ 50 ml/min), or severe (<30 ml/min), as well as patients with ESRD on haemodialysis.

The degree of renal impairment did not affect the C_{max} of saxagliptin or its major metabolite. In subjects with mild renal impairment, the mean AUC values of saxagliptin and its major metabolite were 1.2- and 1.7- fold higher, respectively, than mean AUC values in subjects with normal renal function. Because increases of this magnitude are not clinically relevant, dose adjustment in patients with mild renal impairment is not recommended. In subjects with moderate or severe renal impairment or in subjects with ESRD on haemodialysis, the AUC values of saxagliptin and its major metabolite were up to 2.1- and 4.5-fold higher, respectively, than AUC values in subjects with normal renal function. The dose of Onglyza should be reduced to 2.5 mg once daily in patients with moderate or severe renal impairment (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic impairment

In subjects with mild (Child-Pugh Class A), moderate (Child-Pugh Class B), or severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment the exposures to saxagliptin were 1.1-, 1.4- and 1.8-fold higher, respectively, and the exposures to BMS-510849 were 22%, 7%, and 33% lower, respectively, than those observed in healthy subjects.

Elderly patients (≥ 65 years)

Elderly patients (65-80 years) had about 60% higher saxagliptin AUC than young patients (18-40 years). This is not considered clinically meaningful, therefore, no dose adjustment for Onglyza is recommended on the basis of age alone.

5.3 Preclinical safety data

In cynomolgus monkeys saxagliptin produced reversible skin lesions (scabs, ulcerations and necrosis) in extremities (tail, digits, scrotum and/or nose) at doses ≥ 3 mg/kg/day. The no effect level (NOEL) for the lesions is 1 and 2 times the human exposure of saxagliptin and the major metabolite respectively, at the recommended human dose of 5 mg/day (RHD).

The clinical relevance of the skin lesions is not known, however clinical correlates to skin lesions in monkeys have not been observed in human clinical trials of saxagliptin.

Immune related findings of minimal, nonprogressive, lymphoid hyperplasia in spleen, lymph nodes and bone marrow with no adverse sequelae have been reported in all species tested at exposures starting from 7 times the RHD.

Saxagliptin produced gastrointestinal toxicity in dogs, including bloody/mucoid faeces and enteropathy at higher doses with a NOEL 4 and 2 times the human exposure for saxagliptin and the major metabolite, respectively, at RHD.

Saxagliptin was not genotoxic in a conventional battery of genotoxicity studies *in vitro* and *in vivo*. No carcinogenic potential was observed in two-year carcinogenicity assays with mice and rats.

Effects on fertility were observed in male and female rats at high doses producing overt signs of toxicity. Saxagliptin was not teratogenic at any doses evaluated in rats or rabbits. At high doses in rats, saxagliptin caused reduced ossification (a developmental delay) of the foetal pelvis and decreased foetal body weight (in the presence of maternal toxicity), with a NOEL 303 and 30 times the human exposure for saxagliptin and the major metabolite, respectively, at RHD. In rabbits, the effects of saxagliptin were limited to minor skeletal variations observed only at maternally toxic doses (NOEL 158 and 224 times the human exposure for saxagliptin and the major metabolite, respectively at RHD). In a pre- and postnatal developmental study in rats, saxagliptin caused decreased pup weight at maternally toxic doses, with NOEL 488 and 45 times the human exposure for saxagliptin and the major metabolite, respectively at RHD. The effect on offspring body weights were noted until postnatal day 92 and 120 in females and males, respectively.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Lactose monohydrate
Cellulose microcrystalline (E460i)
Croscarmellose sodium (E468)
Magnesium stearate

Film coating
Polyvinyl alcohol
Macrogol/3350
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)
Iron oxide yellow (E172)

Printing ink
Shellac
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Alu/Alu blister.
Pack sizes of 14, 28, and 98 film-coated tablets in non-perforated calendar blisters.
Pack sizes of 30x1 and 90x1 film-coated tablets in perforated unit dose blisters.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/545/011-015

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 01 October 2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency www.ema.europa.eu

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Onglyza 5 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 5 mg saxagliptin (as hydrochloride).

Excipients
Each tablet contains 99 mg lactose monohydrate.
For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Onglyza 5 mg tablets are pink, biconvex, round, film-coated tablets, with “5” printed on one side and “4215” printed on the other side, in blue ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Add-on combination therapy
Onglyza is indicated in adult patients aged 18 years and older with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control:

- in combination with metformin, when metformin alone, with diet and exercise, does not provide adequate glycaemic control.

- in combination with a sulphonylurea, when the sulphonylurea alone, with diet and exercise, does not provide adequate glycaemic control in patients for whom use of metformin is considered inappropriate.

- in combination with a thiazolidinedione, when the thiazolidinedione alone with diet and exercise, does not provide adequate glycaemic control in patients for whom use of a thiazolidinedione is considered appropriate.

- in combination with insulin (with or without metformin), when this regimen alone, with diet and exercise, does not provide adequate glycaemic control.

4.2 Posology and method of administration

Posology
Add-on combination therapy
The recommended dose of Onglyza is 5 mg once daily as add-on combination therapy with metformin, insulin, a thiazolidinedione or a sulphonylurea.

The safety and efficacy of saxagliptin as triple oral therapy in combination with metformin and a thiazolidinedione, or with metformin and a sulphonylurea, has not been established.

Special populations

Elderly (≥ 65 years)

No dose adjustment is recommended based solely on age. Experience in patients aged 75 years and older is very limited and caution should be exercised when treating this population (see also sections 4.4, 5.1 and 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is recommended for patients with mild renal impairment.

The dose of Onglyza should be reduced to 2.5 mg once daily in patients with moderate or severe renal impairment.

The experience in patients with severe renal impairment is very limited. Therefore, saxagliptin should be used with caution in this population. Onglyza is not recommended for patients with end-stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis (see section 4.4).

Because the dose of Onglyza should be limited to 2.5 mg based upon renal function, assessment of renal function is recommended prior to initiation of Onglyza, and, in keeping with routine care, renal assessment should be done periodically thereafter (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate hepatic impairment (see section 5.2). Saxagliptin should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment, and is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (see section 4.4).

Paediatric population

The safety and efficacy of Onglyza in children aged birth to < 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Onglyza can be taken with or without a meal at any time of the day. If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. A double dose should not be taken on the same day.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients, or history of a serious hypersensitivity reaction, including anaphylactic reaction, anaphylactic shock, and angioedema, to any dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitor (see sections 4.4 and 4.8).

4.4 Special warnings and precautions for use

General

Onglyza should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Onglyza is not a substitute for insulin in insulin-requiring patients.

Pancreatitis

In post-marketing experience there have been spontaneously reported adverse reactions of acute pancreatitis. Patients should be informed of the characteristic symptom of acute pancreatitis: persistent, severe abdominal pain. Resolution of pancreatitis has been observed after discontinuation of saxagliptin. If pancreatitis is suspected, Onglyza and other potentially suspect medicinal products should be discontinued.

Renal impairment

A single dosage adjustment is recommended in patients with moderate or severe renal impairment. Saxagliptin should be used with caution in patients with severe renal impairment, and is not recommended for use in patients with end-stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis. Assessment of renal function is recommended prior to initiation of Onglyza, and, in keeping with routine care, renal assessment should be done periodically thereafter (see sections 4.2 and 5.2).

Hepatic impairment
Saxagliptin should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment, and is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

Use with medicinal products known to cause hypoglycaemia
Sulphonylureas and insulin are known to cause hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of sulphonylurea or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycaemia when used in combination with Onglyza.

Hypersensitivity reactions
Onglyza should not be used in patients who have had any serious hypersensitivity reaction to a dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitor.

During postmarketing experience, including spontaneous reports and clinical trials, the following adverse reactions have been reported with the use of saxagliptin: serious hypersensitivity reactions, including anaphylactic reaction, anaphylactic shock, and angioedema. If a serious hypersensitivity reaction to saxagliptin is suspected, discontinue Onglyza, assess for other potential causes for the event, and institute alternative treatment for diabetes (see sections 4.3 and 4.8).

Elderly patients
Experience in patients aged 75 years and older is very limited and caution should be exercised when treating this population (see sections 5.1 and 5.2).

Skin disorders
Ulcerative and necrotic skin lesions have been reported in extremities of monkeys in non-clinical toxicology studies (see section 5.3). Although skin lesions were not observed at an increased incidence in clinical trials, there is limited experience in patients with diabetic skin complications. Postmarketing reports of rash have been described in the DPP4 inhibitor class. Rash is also noted as an adverse event (AE) for Onglyza (see section 4.8). Therefore, in keeping with routine care of the diabetic patient, monitoring for skin disorders, such as blistering, ulceration or rash, is recommended.

Cardiac failure
Experience in NYHA class I-II is limited, and there is no experience in clinical studies with saxagliptin in NYHA class III-IV.

Immunocompromised patients
Immunocompromised patients, such as patients who have undergone organ transplantation or patients diagnosed with human immunodeficiency syndrome, have not been studied in the Onglyza clinical program. Therefore, the efficacy and safety profile of saxagliptin in these patients has not been established.

Use with potent CYP 3A4 inducers
Using CYP3A4 inducers like carbamazepine, dexamethasone, phenobarbital, phenytoin, and rifampicin may reduce the glycaemic lowering effect of Onglyza (see section 4.5).

Lactose
The tablets contain lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Clinical data described below suggest that the risk for clinically meaningful interactions with co-administered medicinal products is low.

The metabolism of saxagliptin is primarily mediated by cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5). In *in vitro* studies, saxagliptin and its major metabolite neither inhibited CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, or 3A4, nor induced CYP1A2, 2B6, 2C9, or 3A4. In studies conducted in healthy subjects, neither the pharmacokinetics of saxagliptin and its major metabolite, were meaningfully altered by metformin, glibenclamide, pioglitazone, digoxin, simvastatin, omeprazole, antacids or famotidine. In addition, saxagliptin did not meaningfully alter the pharmacokinetics of metformin, glibenclamide, pioglitazone, digoxin, simvastatin, diltiazem or ketoconazole.

Concomitant administration of saxagliptin with the moderate inhibitor of CYP3A4/5 diltiazem, increased the C_{max} and AUC of saxagliptin by 63% and 2.1-fold, respectively, and the corresponding values for the active metabolite were decreased by 44% and 34%, respectively.

Concomitant administration of saxagliptin with the potent inhibitor of CYP3A4/5 ketoconazole, increased the C_{max} and AUC of saxagliptin by 62% and 2.5-fold, respectively, and the corresponding values for the active metabolite were decreased by 95% and 88%, respectively.

Concomitant administration of saxagliptin with the potent CYP3A4/5 inducer rifampicin, reduced C_{max} and AUC of saxagliptin by 53% and 76%, respectively. The exposure of the active metabolite and the plasma DPP4 activity inhibition over a dose interval were not influenced by rifampicin (see section 4.4).

The co-administration of saxagliptin and CYP3A4/5 inducers, other than rifampicin (such as carbamazepine, dexamethasone, phenobarbital and phenytoin) have not been studied and may result in decreased plasma concentration of saxagliptin and increased concentration of its major metabolite. Glycaemic control should be carefully assessed when saxagliptin is used concomitantly with a potent CYP3A4 inducer.

The effects of smoking, diet, herbal products, and alcohol use on the pharmacokinetics of saxagliptin have not been specifically studied.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
The use of saxagliptin has not been studied in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity at high doses (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Onglyza should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Breastfeeding
It is unknown whether saxagliptin is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of saxagliptin and/or metabolite in milk. A risk to the suckling child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy to the woman.

Fertility
The effect of saxagliptin on fertility in humans has not been studied. Effects on fertility were observed in male and female rats at high doses producing overt signs of toxicity (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Onglyza may have a negligible influence on the ability to drive and use machines.

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, when driving or using machines, it should be taken into account that dizziness has been reported in studies with saxagliptin.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

There were 4,148 patients with type 2 diabetes, including 3,021 patients treated with Onglyza, randomised in six double-blind, controlled clinical safety and efficacy studies conducted to evaluate the effects of saxagliptin on glycaemic control.

In a pooled analysis, the overall incidence of adverse events in patients treated with saxagliptin 5 mg was similar to placebo. Discontinuation of therapy due to adverse events was higher in patients who received saxagliptin 5 mg as compared to placebo (3.3% as compared to 1.8%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in ≥ 5% of patients treated with saxagliptin 5 mg and more commonly than in patients treated with placebo or that were reported in ≥ 2% of patients treated with saxagliptin 5 mg and ≥ 1% more frequently compared to placebo are shown in Table 1.

The adverse reactions are listed by system organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as Very common (≥ 1/10), Common (≥ 1/100 to < 1/10), Uncommon (≥ 1/1,000 to 1/100), Rare (≥ 1/10,000 to 1/1,000), or Very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1 Frequency of adverse reactions by system organ class

System organ class Adverse Reaction	**Frequency of adverse reactions by treatment regimen**			
	Saxagliptin monotherapy	**Saxagliptin with metformin**[1]	**Saxagliptin with a sulphonylurea (glibenclamide)**	**Saxagliptin with a thiazolidinedione**
Infections and infestations				
Upper respiratory infection	Common	Common	Common	Common
Urinary tract infection	Common	Common	Common	Common
Gastroenteritis	Common	Common	Common	Common
Sinusitis	Common	Common	Common	Common
Nasopharyngitis		Common[2]		
Metabolism and nutrition disorders				
Hypoglycaemia			Very common[3]	
Nervous system disorders				
Headache	Common	Common	Common	Common
Gastrointestinal disorders				
Vomiting	Common	Common	Common	Common
General disorders and administration site conditions				
Oedema peripheral				Common[4]

[1]Includes saxagliptin in add-on to metformin and initial combination with metformin.
[2]Only in the initial combination therapy.
[3]There was no statistically significant difference compared to placebo. The incidence of confirmed hypoglycaemia was uncommon for Onglyza 5 mg (0.8%) and placebo (0.7%).
[4]All of the reported adverse drug reactions of peripheral oedema were of mild to moderate intensity and none resulted in study drug discontinuation.

Postmarketing experience from clinical trials and spontaneous reports

Table 2 shows additional adverse reactions which have been reported in postmarketing experience. The frequencies are based on the experience from clinical trials.

Table 2 Frequency of additional adverse reactions by system organ class

System organ class Adverse Reaction	**Frequency of adverse reactions[1]**
Gastrointestinal disorders	
Nausea	Common
Pancreatitis	Uncommon
Immune system disorders	
Hypersensitivity reactions[2] (see sections 4.3 and 4.4)	Uncommon
Anaphylactic reactions including anaphylactic shock (see sections 4.3 and 4.4)	Rare
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Angioedema (see sections 4.3 and 4.4)	Rare
Dermatitis	Uncommon
Pruritus	Uncommon
Rash[2]	Common
Urticaria	Uncommon

[1] Frequency estimates are based on the pooled analysis of the saxagliptin monotherapy, add-on to metformin and initial combination with metformin, add-on to sulphonylurea and add-on to thiazolidinedione clinical trials.
[2] These reactions were also identified in the pre-approval clinical trials, but do not meet the criteria for Table 1.

Description of selected adverse reactions

Adverse events, considered by the investigator to be at least possibly drug-related and reported in at least two more patients treated with saxagliptin 5 mg compared to control, are described below by treatment regimen.

As monotherapy: dizziness (common) and fatigue (common).

As add-on to metformin: dyspepsia (common) and myalgia (common).

As add-on to sulphonylurea (glibenclamide): fatigue (uncommon), dyslipidemia (uncommon) and hypertriglyceridemia (uncommon).

As initial combination with metformin: gastritis (common), arthralgia (uncommon), myalgia (uncommon), and erectile dysfunction (uncommon).

When used as add-on to insulin (with or without metformin), the overall incidence of reported hypoglycaemia was 18.4% for Onglyza 5 mg and 19.9% for placebo.

Investigations
Across clinical studies, the incidence of laboratory adverse events was similar in patients treated with saxagliptin 5 mg compared to patients treated with placebo. A small decrease in absolute lymphocyte count was observed. From a baseline mean absolute lymphocyte count of approximately 2,200 cells/μl, a mean decrease of approximately 100 cells/μl relative to placebo was observed in the placebo-controlled-pooled analysis. Mean absolute lymphocyte counts remained stable with daily dosing up to 102 weeks in duration. The decreases in lymphocyte count were not associated with clinically relevant adverse reactions. The clinical significance of this decrease in lymphocyte count relative to placebo is not known.

4.9 Overdose

Onglyza has been shown to be safe and well-tolerated with no clinically meaningful effect on QTc interval or heart rate at oral doses up to 400 mg daily for 2 weeks (80 times the recommended dose). In the event of an overdose, appropriate supportive treatment should be initiated as dictated by the patient's clinical status. Saxagliptin and its major metabolite can be removed by haemodialysis (23% of dose over 4 hours).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors, ATC code: A10BH03

Mechanism of action and pharmacodynamic effects
Saxagliptin is a highly potent (Ki: 1.3 nM), selective, reversible, competitive, DPP-4 inhibitor. In patients with type 2 diabetes, administration of saxagliptin led to inhibition of DPP-4 enzyme activity for a 24-hour period. After an oral glucose load, this DPP-4 inhibition resulted in a 2- to 3-fold increase in circulating levels of active incretin hormones, including glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), decreased glucagon concentrations and increased glucose-dependent beta-cell responsiveness, which resulted in higher insulin and C-peptide concentrations. The rise in insulin from pancreatic beta-cells and the decrease in glucagon from pancreatic alpha-cells were associated with lower fasting glucose concentrations and reduced glucose excursion following an oral glucose load or a meal. Saxagliptin improves glycaemic control by reducing fasting and postprandial glucose concentrations in patients with type 2 diabetes.

Clinical safety and efficacy
A total of 4,148 patients with type 2 diabetes, including 3,021 patients treated with, saxagliptin were randomised in 6 double-blind, controlled clinical safety and efficacy studies conducted to evaluate the effects of saxagliptin on glycaemic control. In these studies 634 patients were 65 years and older, while 59 patients were 75 years and older. Treatment with saxagliptin 5 mg once daily produced clinically relevant and statistically significant improvements in haemoglobin A1c (HbA1c), fasting plasma glucose (FPG) and postprandial glucose (PPG) compared to placebo in monotherapy, in combination with metformin (initial or add-on therapy), in combination with a sulphonylurea, and in combination with a thiazolidinedione (see Table 3). There was also no apparent change in body weight associated with saxagliptin. Reductions in HbA1c were seen across subgroups including gender, age, race, and baseline body mass index (BMI) and higher baseline HbA1c was associated with a greater adjusted mean change from baseline with saxagliptin.

Saxagliptin as monotherapy
Two double-blind, placebo-controlled studies of 24-week duration were conducted to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin monotherapy in patients with type 2 diabetes. In both studies, once-daily treatment with saxagliptin provided significant improvements in HbA1c.

Saxagliptin add-on to metformin therapy
An add-on to metformin placebo-controlled study of 24-week duration was conducted to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin in patients with inadequate glycaemic control (HbA1c 7-10%) on metformin alone. Saxagliptin (n=186) provided significant improvements in HbA1c, FPG and PPG compared to placebo (n=175). Improvements in HbA1c, PPG, and FPG following treatment with saxagliptin 5 mg plus metformin were sustained up to Week 102. The HbA1c change for saxagliptin 5 mg plus metformin (n=31) compared to placebo plus metformin (n=15) was -0.8% at Week 102.

Saxagliptin add-on to metformin compared with SU add-on to metformin
A 52-week study was conducted to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin 5 mg in combination with metformin (428 patients) compared with a sulphonylurea (glipizide, 5 mg titrated as needed to 20 mg, mean dose of 15 mg) in combination with metformin (430 patients) in 858 patients with inadequate glycaemic control (HbA1c 6.5%-10%) on metformin alone. The mean metformin dose was approximately 1900 mg in each treatment group. After 52 weeks, the saxagliptin and glipizide groups had similar mean reductions from baseline in HbA1c in the per-protocol analysis (-0.7% vs. –0.8%, respectively, mean baseline HbA1c of 7.5% for both groups). The intent-to-treat analysis showed consistent results. The reduction in FPG was slightly less in the saxagliptin-group and there were more discontinuations (3.5% vs. 1.2%) due to lack of efficacy based on FPG criteria during the first 24 weeks of the study. Saxagliptin also resulted in a significantly lower proportion of patients with hypoglycaemia, 3% (19 events in 13 subjects) vs. 36.3% (750 events in 156 patients) for glipizide. Patients treated with saxagliptin exhibited a significant decrease from baseline in body weight compared to a weight gain in patients administered glipizide (-1.1 vs. +1.1 kg).

Saxagliptin add-on to metformin compared with sitagliptin add-on to metformin
An 18-week study was conducted to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin 5 mg in combination with metformin (403 patients), compared with sitagliptin 100 mg in combination with metformin (398 patients) in 801 patients with inadequate glycaemic control on metformin alone. After 18 weeks, saxagliptin was non-inferior to sitagliptin in mean reduction from baseline in HbA1c in both the per-protocol and the full analysis sets . The reductions from baseline in HbA1c respectively for saxagliptin and sitagliptin in the primary per-protocol analysis were -0.5% (mean and median) and -0.6% (mean and median). In the confirmatory full analysis set, mean reductions were -0.4% and -0.6% respectively for saxagliptin and sitagliptin, with median reductions of -0.5% for both groups.

Saxagliptin in combination with metformin as initial therapy
A 24-week study was conducted to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin 5 mg in combination with metformin as initial combination therapy in treatment-naïve patients with inadequate glycaemic control (HbA1c 8-12%). Initial therapy with the combination of saxagliptin 5 mg plus metformin (n=306) provided significant improvements in HbA1c, FPG and PPG compared to with either saxagliptin (n=317) or metformin alone (n=313) as initial therapy. Reductions in HbA1c from baseline to Week 24 were observed in all evaluated subgroups defined by baseline HbA1c, with greater reductions observed in patients with a baseline HbA1c ≥ 10% (see Table 3). Improvements in HbA1c, PPG and FPG following initial therapy with saxagliptin 5 mg plus metformin were sustained up to Week 76. The HbA1c change for saxagliptin 5 mg plus metformin (n=177) compared to metformin plus placebo (n=147) was -0.5% at Week 76.

Saxagliptin add-on to glibenclamide therapy
An add-on placebo-controlled study of 24-week duration was conducted to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin in combination with glibenclamide in patients with inadequate glycaemic control at enrollment (HbA1c 7.5-10%) on a sub-maximal dose of glibenclamide alone. Saxagliptin in combination with a fixed, intermediate dose of a sulphonylurea (glibenclamide 7.5 mg) was compared to titration to a higher dose of glibenclamide (approximately 92% of patients in the placebo plus glibenclamide group were up-titrated to a final total daily dose of 15 mg). Saxagliptin (n=250) provided significant improvements in HbA1c, FPG and PPG compared to titration to a higher dose of glibenclamide (n=264). Improvements in HbA1c and PPG following treatment with saxagliptin 5 mg were sustained up to Week 76. The HbA1c change for saxagliptin 5 mg (n=56) compared to uptitrated glibenclamide plus placebo (n=27) was -0.7% at Week 76.

Saxagliptin add-on combination therapy with insulin (with or without metformin)
A total of 455 patients with type 2 diabetes participated in a 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin in combination with a stable dose of insulin (baseline mean: 54.2 Units) in patients with inadequate glycaemic control (HbA1c ≥ 7.5% and ≤ 11%) on insulin alone (n=141) or on insulin in combination with a stable dose of metformin (n=314). Saxagliptin 5 mg add-on to insulin with or without metformin provided significant improvements after 24 weeks in HbA1c and PPG compared with placebo add-on to insulin with or without metformin. Similar HbA1c reductions versus placebo were achieved for patients receiving saxagliptin 5 mg add-on to insulin regardless of metformin use (−0.4% for both subgroups). Improvements from baseline HbA1c were sustained in the saxagliptin add-on to insulin group compared to the placebo add-on to insulin group with or without metformin at Week 52. The HbA1c change for the saxagliptin group (n=244) compared to placebo (n=124) was -0.4% at Week 52.

Saxagliptin add-on to thiazolidinedione therapy
A placebo-controlled study of 24-week duration was conducted to evaluate the efficacy and safety of saxagliptin in combination with a thiazolidinedione (TZD) in patients with inadequate glycaemic control (HbA1c 7-10.5%) on TZD alone. Saxagliptin (n=183) provided significant improvements in HbA1c, FPG and PPG compared to placebo (n=180). Improvements in HbA1c, PPG and FPG following treatment with saxagliptin 5 mg were sustained up to Week 76. The HbA1c change for saxagliptin 5 mg (n=82) compared to TZD plus placebo (n=53) was -0.9% at Week 76.

Patients with renal impairment
A 12-week, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study was conducted to evaluate the treatment effect of saxagliptin 2.5 mg once daily compared with placebo in 170 patients (85 patients on saxagliptin and 85 on placebo) with type 2 diabetes (HbA1c 7.0-11%) and renal impairment (moderate [n=90]; severe [n=41]; or ESRD [n=39]). In this study, 98.2% of the patients received other antihyperglycaemic treatments (75.3% on insulin and 31.2% on oral antihyperglycaemics; some received both). Saxagliptin significantly decreased HbA1c compared with placebo; the HbA1c change for saxagliptin was -0.9% at Week 12 (HbA1c change of -0.4% for placebo). Improvements in HbA1c following treatment with saxagliptin 2.5 mg were sustained up to Week 52, however the number of patients who completed 52 weeks without modification of other antihyperglycaemic treatment was low (26 subjects in the saxagliptin group versus 34 subjects in the placebo group). The incidence of confirmed hypoglycaemic events was somewhat higher in the saxagliptin group (9.4%) versus placebo group (4.7%) although the number of subjects with any hypoglycaemic event did not differ between the treatment groups. There was no adverse effect on renal function as determined by estimated glomerular filtration rate or CrCL at Week 12 and Week 52.

Table 3 Key efficacy results of Onglyza 5 mg per day in placebo-controlled monotherapy trials and in add-on combination therapy trials

	Mean baseline HbA1c (%)	**Mean change[2] from baseline HbA1c (%) at Week 24**	**Placebo-corrected mean change in HbA1c (%) at Week 24 (95% CI)**
MONOTHERAPY STUDIES			
• Study CV181011 (n=103)	8.0	-0.5	-0.6 (-0.9, -0.4)[3]
• Study CV181038 (n=69)	7.9	-0.7 (morning)	-0.4 (-0.7, -0.1)[4]
(n=70)	7.9	-0.6 (evening)	-0.4 (-0.6, -0.1)[5]
ADD-ON/COMBINATION STUDIES			
• Study CV181014: add-on to metformin (n=186)	8.1	-0.7	-0.8 (-1.0, -0.6)[3]
• Study CV181040: add-on to SU[1] (n=250)	8.5	-0.6	-0.7 (-0.9, -0.6)[3]
• Study CV181013: add-on to TZD (n=183)	8.4	-0.9	-0.6 (-0.8, -0.4)[3]

• Study CV181039: initial combination with metformin[6]			
Overall population (n=306)	9.4	-2.5	-0.5 (-0.7, -0.4)[7]
Baseline HbA1c ≥ 10% stratum (n=107)	10.8	-3.3	-0.6 (-0.9, -0.3)[8]
• Study CV181057: add-on to insulin (+/-metformin)			
Overall population (n=300)	8.7	-0.7	-0.4 (-0.6, -0.2)[3]

n=Randomized patients (primary efficacy-intention-to-treat analysis) with data available.
[1]Placebo group had uptitration of glibenclamide from 7.5 to 15 mg total daily dose.
[2] Adjusted mean change from baseline adjusted for baseline value (ANCOVA).
[3] p<0.0001 compared to placebo.
[4] p=0.0059 compared to placebo.
[5] p=0.0157 compared to placebo.
[6] Metformin was uptitrated from 500 to 2000 mg per day as tolerated.
[7] Mean HbA1c change is the difference between the saxagliptin+metformin and metformin alone groups (p<0.0001).
[8] Mean HbA1c change is the difference between the saxagliptin+metformin and metformin alone groups.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Onglyza in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of saxagliptin and its major metabolite were similar in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes.

Absorption
Saxagliptin was rapidly absorbed after oral administration in the fasted state, with maximum plasma concentrations (C_{max}) of saxagliptin and its major metabolite attained within 2 and 4 hours (T_{max}), respectively. The C_{max} and AUC values of saxagliptin and its major metabolite increased proportionally with the increment in the saxagliptin dose, and this dose-proportionality was observed in doses up to 400 mg. Following a 5 mg single oral dose of saxagliptin to healthy subjects, the mean plasma AUC values for saxagliptin and its major metabolite were 78 ng·h/ml and 214 ng·h/ml, respectively. The corresponding plasma C_{max} values were 24 ng/ml and 47 ng/ml, respectively. The intra-subject coefficients of variation for saxagliptin C_{max} and AUC were less than 12%.

The inhibition of plasma DPP-4 activity by saxagliptin for at least 24 hours after oral administration of saxagliptin is due to high potency, high affinity, and extended binding to the active site.

Interaction with food
Food had relatively modest effects on the pharmacokinetics of saxagliptin in healthy subjects. Administration with food (a high-fat meal) resulted in no change in saxagliptin C_{max} and a 27% increase in AUC compared with the fasted state. The time for saxagliptin to reach C_{max} (T_{max}) was increased by approximately 0.5 hours with food compared with the fasted state. These changes were not considered to be clinically meaningful.

Distribution
The *in vitro* protein binding of saxagliptin and its major metabolite in human serum is negligible. Thus, changes in blood protein levels in various disease states (e.g., renal or hepatic impairment) are not expected to alter the disposition of saxagliptin.

Biotransformation
The biotransformation of saxagliptin is primarily mediated by cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5). The major metabolite of saxagliptin is also a selective, reversible, competitive DPP-4 inhibitor, half as potent as saxagliptin.

Elimination
The mean plasma terminal half-life ($t_{1/2}$) values for saxagliptin and its major metabolite are 2.5 hours and 3.1 hours respectively, and the mean $t_{1/2}$ value for plasma DPP-4 inhibition was 26.9 hours.

Saxagliptin is eliminated by both renal and hepatic pathways. Following a single 50 mg dose of ^{14}C-saxagliptin, 24%, 36%, and 75% of the dose was excreted in the urine as saxagliptin, its major metabolite, and total radioactivity respectively. The average renal clearance of saxagliptin (~230 ml/min) was greater than the average estimated glomerular filtration rate (~120 ml/min), suggesting some active renal excretion. For the major metabolite, renal clearance values were comparable to estimated glomerular filtration rate. A total of 22% of the administered radioactivity was recovered in faeces representing the fraction of the saxagliptin dose excreted in bile and/or unabsorbed medicinal product from the gastrointestinal tract.

Linearity
The C_{max} and AUC of saxagliptin and its major metabolite increased proportionally to the saxagliptin dose. No appreciable accumulation of either saxagliptin or its major metabolite was observed with repeated once-daily dosing at any dose level. No dose- and time-dependence was observed in the clearance of saxagliptin and its major metabolite over 14 days of once-daily dosing with saxagliptin at doses ranging from 2.5 mg to 400 mg.

Special populations
Renal impairment
A single-dose, open-label study was conducted to evaluate the pharmacokinetics of a 10 mg oral dose of saxagliptin in subjects with varying degrees of chronic renal impairment compared to subjects with normal renal function. The study included patients with renal impairment classified on the basis of creatinine clearance (based on the Cockcroft-Gault formula) as mild (> 50 to ≤ 80 ml/min), moderate (≥ 30 to ≤ 50 ml/min), or severe (< 30 ml/min), as well as patients with ESRD on haemodialysis.

The degree of renal impairment did not affect the C_{max} of saxagliptin or its major metabolite. In subjects with mild renal impairment, the mean AUC values of saxagliptin and its major metabolite were 1.2- and 1.7- fold higher, respectively, than mean AUC values in subjects with normal renal function. Because increases of this magnitude are not clinically relevant, dose adjustment in patients with mild renal impairment is not recommended. In subjects with moderate or severe renal impairment or in subjects with ESRD on haemodialysis, the AUC values of saxagliptin and its major metabolite were up to 2.1- and 4.5-fold higher, respectively, than AUC values in subjects with normal renal function. The dose of Onglyza should be reduced to 2.5 mg once daily in patients with moderate or severe renal impairment (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic impairment
In subjects with mild (Child-Pugh Class A), moderate (Child-Pugh Class B), or severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment the exposures to saxagliptin were 1.1-, 1.4- and 1.8-fold higher, respectively, and the exposures to BMS-510849 were 22%, 7%, and 33% lower, respectively, than those observed in healthy subjects.

Elderly patients (≥ 65 years)
Elderly patients (65-80 years) had about 60% higher saxagliptin AUC than young patients (18-40 years). This is not considered clinically meaningful, therefore, no dose adjustment for Onglyza is recommended on the basis of age alone.

5.3 Preclinical safety data

In cynomolgus monkeys saxagliptin produced reversible skin lesions (scabs, ulcerations and necrosis) in extremities (tail, digits, scrotum and/or nose) at doses ≥ 3 mg/kg/day. The no effect level (NOEL) for the lesions is 1 and 2 times the human exposure of saxagliptin and the major metabolite respectively, at the recommended human dose of 5 mg/day (RHD).

The clinical relevance of the skin lesions is not known, however clinical correlates to skin lesions in monkeys have not been observed in human clinical trials of saxagliptin.

Immune related findings of minimal, nonprogressive, lymphoid hyperplasia in spleen, lymph nodes and bone marrow with no adverse sequelae have been reported in all species tested at exposures starting from 7 times the RHD.

Saxagliptin produced gastrointestinal toxicity in dogs, including bloody/mucoid faeces and enteropathy at higher doses with a NOEL 4 and 2 times the human exposure for saxagliptin and the major metabolite, respectively, at RHD.

Saxagliptin was not genotoxic in a conventional battery of genotoxicity studies *in vitro* and *in vivo*. No carcinogenic potential was observed in two-year carcinogenicity assays with mice and rats.

Effects on fertility were observed in male and female rats at high doses producing overt signs of toxicity. Saxagliptin was not teratogenic at any doses evaluated in rats or rabbits. At high doses in rats, saxagliptin caused reduced ossification (a developmental delay) of the foetal pelvis and decreased foetal body weight (in the presence of maternal toxicity), with a NOEL 303 and 30 times the human exposure for saxagliptin and the major metabolite, respectively, at RHD. In rabbits, the effects of saxagliptin were limited to minor skeletal variations observed only at maternally toxic doses (NOEL 158 and 224 times the human exposure for saxagliptin and the major metabolite, respectively at RHD). In a pre- and postnatal developmental study in rats, saxagliptin caused decreased pup weight at maternally toxic doses, with NOEL 488 and 45 times the human exposure for saxagliptin and the major metabolite, respectively at RHD. The effect on offspring body weights were noted until postnatal day 92 and 120 in females and males, respectively.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Lactose monohydrate
Cellulose microcrystalline (E460i)
Croscarmellose sodium (E468)
Magnesium stearate

Film coating
Polyvinyl alcohol
Macrogol/3350
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)
Iron oxide red (E172)

Printing ink
Shellac
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Alu/Alu blister.
Pack sizes of 14, 28, 56 and 98 film-coated tablets in non-perforated blisters.
Pack sizes of 14, 28, 56 and 98 film-coated tablets in non-perforated calendar blisters.
Pack sizes of 30x1 and 90x1 film-coated tablets in perforated unit dose blisters.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/545/001-010

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 01 October 2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency www.ema.europa.eu

ANNEX II

A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION

A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italy

B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE IMPOSED ON THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Medicinal product subject to medical prescription.

- **CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Not applicable.

- **OTHER CONDITIONS**

Pharmacovigilance system
The MAH must ensure that the system of pharmacovigilance, presented in Module 1.8.1. of the Marketing Authorisation, is in place and functioning before and whilst the product is on the market.

Risk Management Plan
The MAH commits to performing the studies and additional pharmacovigilance activities detailed in the Pharmacovigilance Plan, as agreed in the Risk Management Plan (RMP) presented in Module 1.8.2. of the Marketing Authorisation Application and any subsequent updates of the RMP agreed by the CHMP.

As per the CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, the updated RMP should be submitted at the same time as the next Periodic Safety Update Report (PSUR).

In addition, an updated RMP should be submitted
- When new information is received that may impact on the current Safety Specification, Pharmacovigilance Plan or risk minimisation activities
- Within 60 days of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached
- At the request of the European Medicines Agency

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON Onglyza 2.5 mg film-coated tablets

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Onglyza 2.5 mg film-coated tablets
saxagliptin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 2.5 mg saxagliptin (as hydrochloride)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
28 film-coated tablets
30x1 film-coated tablets
90x1 film-coated tablets
98 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/545/011
EU/1/09/545/012
EU/1/09/545/013
EU/1/09/545/014
EU/1/09/545/015

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

onglyza 2.5 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON Onglyza 5 mg film-coated tablets

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Onglyza 5 mg film-coated tablets
saxagliptin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 5 mg saxagliptin (as hydrochloride).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
28 film-coated tablets
30x1 film-coated tablets
56 film-coated tablets
90x1 film-coated tablets
98 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/545/001
EU/1/09/545/002
EU/1/09/545/003
EU/1/09/545/004
EU/1/09/545/005
EU/1/09/545/006
EU/1/09/545/007
EU/1/09/545/008
EU/1/09/545/009
EU/1/09/545/010

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

onglyza 5 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS (PERFORATED) for Onglyza 2.5 mg tablets

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Onglyza 2.5 mg tablets
saxagliptin

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS (PERFORATED/NON-PERFORATED) for Onglyza 5 mg tablets

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Onglyza 5 mg tablets
saxagliptin

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

CALENDAR BLISTERS (NON-PERFORATED) for Onglyza 2.5 mg tablets

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Onglyza 2.5 mg tablets
saxagliptin

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Monday Tuesday Wednesday Thursday Friday Saturday Sunday

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

CALENDAR BLISTERS (NON-PERFORATED) for Onglyza 5 mg tablets

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Onglyza 5 mg tablets
saxagliptin

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Monday Tuesday Wednesday Thursday Friday Saturday Sunday

B. PACKAGE LEAFLET

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Onglyza 2.5 mg film-coated tablets
Saxagliptin

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, nurse, or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

In this leaflet:

1. WHAT ONGLYZA IS AND WHAT IT IS USED FOR

Onglyza contains the active substance saxagliptin, which belongs to a group of medicines called 'oral anti-diabetics'. They work by helping to control the level of sugar in your blood.

Onglyza is used for adult patients aged 18 years and older with 'type 2 diabetes', if the disease cannot be adequately controlled with one oral anti-diabetic medicine, diet and exercise. Onglyza is used together with insulin or another oral anti-diabetic medicine.

It is important to keep following the advice about diet and exercise that you have been given by your doctor or nurse.

2. BEFORE YOU TAKE ONGLYZA

Do not take Onglyza
- if you are allergic (hypersensitive) to saxagliptin or any of the other ingredients of Onglyza (listed in section 6, 'What Onglyza contains').
- if you have had a serious allergic (hypersensitive) reaction to any other similar medications that you take to control your blood sugar.

Symptoms of a serious allergic reaction may include:
  - Rash
  - Raised red patches on your skin (hives)
  - Swelling of the face, lips, tongue, and throat that may cause difficulty in breathing or swallowing.

If you have these symptoms, stop taking Onglyza and call your doctor or nurse right away.

Take special care with Onglyza

Check with your doctor or pharmacist before taking Onglyza if you:

- have type 1 diabetes (your body does not produce any insulin) or diabetic ketoacidosis (a complication of diabetes with high blood sugar, rapid weight loss, nausea or vomiting). Onglyza should not be used to treat these conditions;
- are taking insulin or an anti-diabetic medicine known as 'sulphonylurea', your doctor may want to reduce your dose of insulin or the sulphonylurea when you take either of them together with Onglyza in order to avoid low blood sugar;
- have had allergic reactions to any other medicines that you take to control the amount of sugar in your blood;
- have a condition that reduces your defense against infections, such as a disease like AIDS or from medicines that you might take after an organ transplant;
- suffer from heart failure;
- have moderate to severe kidney problems, you will need to take a lower dose of Onglyza;
- have moderate or severe liver problems. If you have severe liver problems, then Onglyza is not recommended for you.

If you have symptoms of acute pancreatitis, like persistent, severe abdominal pain, you should consult your doctor.

Diabetic skin lesions are a common complication of diabetes. Rash has been seen with Onglyza and with certain anti-diabetic medicines in the same class as Onglyza. You are advised to follow the recommendations for skin and foot care that you are given by your doctor or nurse.

Onglyza is not recommended for children and adolescents under 18 years.

Using other medicines

Please tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines. This includes medicines that you buy without a prescription.

In particular, you should tell your doctor if you are using medicines containing any of the following active substances:

- Carbamazepine, phenobarbital or phenytoin. These may be used to control fits (seizures) or chronic pain.
- Dexamethasone – a steroid medicine. This may be used to treat inflammation in different body parts and organs.
- Rifampicin. This is an antibiotic used to treat infections such as tuberculosis.
- Ketoconazole. This may be used to treat fungal infections.
- Diltiazem. This is a medicine used to lower blood pressure.

Taking Onglyza with food and drink

You can take Onglyza with or without food.

Pregnancy and breast-feeding

Talk to your doctor before you take Onglyza if you are pregnant or plan to become pregnant. You should not use Onglyza if you are pregnant.

Talk to your doctor if you want to breast-feed while taking this medicine. It is not known if Onglyza passes into human breast milk.

Driving and using machines

If you feel dizzy while taking Onglyza, do not drive or use any tools or machines.

Important information about some of the ingredients of Onglyza
Onglyza contains lactose (milk sugar). If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. HOW TO TAKE ONGLYZA

Always take Onglyza exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The usual dose of Onglyza is one 5 mg tablet once a day.

If you have kidney problems, your doctor may prescribe a lower dose. This is one 2.5 mg tablet once a day.

Your doctor will prescribe Onglyza together with insulin or another oral anti-diabetic medicine. Remember to take this other medicine as directed by your doctor to achieve the best results for your health.

How to take Onglyza
Swallow the tablet whole with some water. You can take the tablet with or without food. The tablet can be taken at any time of the day, however try to take your tablet at the same time each day. This will help you to remember to take it.

If you take more Onglyza than you should
If you take more Onglyza tablets than you should, talk to a doctor straight away.

If you forget to take Onglyza
- If you forget to take a dose of Onglyza, take it as soon as you remember it. However, if it is nearly time for the next dose, skip the missed dose.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. Never take two doses on the same day.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Onglyza can cause side effects, although not everybody gets them.

Some symptoms need immediate medical attention:
You should stop taking Onglyza and see your doctor immediately if you experience the following symptoms of low blood sugar: trembling, sweating, anxiety, blurred vision, tingling lips, paleness, mood change, vagueness or confusion (hypoglycaemia).

Side effects below may occur with certain frequencies, which are defined as follows:
- Very common: affects more than 1 user in 10
- Common: affects 1 to 10 users in 100
- Uncommon: affects 1 to 10 users in 1,000
- Rare: affects 1 to 10 users in 10,000
- Very rare: affects less than 1 user in 10,000
- Not known: frequency cannot be estimated from the available data

Some patients have had the following side effects while taking Onglyza and metformin:
- Common: infection of the upper airways, infection of the urinary tract, inflamed stomach or gut usually caused by an infection (gastroenteritis), infection of the upper airways with a feeling of

pain and fullness behind your cheeks and eyes (sinusitis), inflamed nose or throat (nasopharyngitis) (signs of this may include a cold or a sore throat), headache, muscle pain (myalgia), vomiting, inflammation of the stomach (gastritis) and indigestion (dyspepsia).
- Uncommon: joint pain (arthralgia) and difficulties in getting or maintaining an erection (erectile dysfunction).

Some patients have had the following side effects while taking Onglyza and a sulphonylurea:
- Very common: low blood sugar (hypoglycaemia)
- Common: infection of the upper airways, infection of the urinary tract, inflamed stomach or gut usually caused by an infection (gastroenteritis), infection of the upper airways with a feeling of pain and fullness behind your cheeks and eyes (sinusitis), headache and vomiting.
- Uncommon: fatigue, abnormal lipid (fatty acids) levels (dyslipidemia, hypertriglyceridemia).

Some patients have had the following side effects while taking Onglyza and a thiazolidinedione:
- Common: infection of the upper airways, infection of the urinary tract, inflamed stomach or gut usually caused by an infection (gastroenteritis), infection of the upper airways with a feeling of pain and fullness behind your cheeks and eyes (sinusitis), headache, vomiting, swelling of the hands, ankles or feet (peripheral oedema).

Some patients have had the following additional side effects while taking Onglyza alone: Common: dizziness.

Some patients have had a small reduction in the number of one type of white blood cells (lymphocytes) shown in a blood test. In addition, some patients have reported rash and skin reactions (hypersensitivity) while taking Onglyza.

During post-approval use of Onglyza, additional side effects have been reported that include serious allergic reactions (anaphylaxis), and swelling of the face, lips, tongue, and throat that may cause difficulty in breathing or swallowing. If you have an allergic reaction, stop taking Onglyza and call your doctor right away. Your doctor may prescribe a medicine to treat your allergic reaction and a different medicine for your diabetes.

Cases of inflammation of the pancreas (pancreatitis) have been reported (frequency uncommon). Pancreatitis can be a serious, potentially life-threatening medical condition. Call your doctor if you experience severe and persistent stomach pain, with or without vomiting, because you could have pancreatitis.

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

5. HOW TO STORE ONGLYZA

Keep out of the reach and sight of children.

Do not use Onglyza after the expiry date which is stated on the blister and the carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not use Onglyza if the package is damaged or shows signs of tampering.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. FURTHER INFORMATION

What Onglyza contains

- The active substance is saxagliptin.

Each Onglyza 2.5 mg film-coated tablet contains 2.5 mg saxagliptin (as hydrochloride).

- The other ingredients are

Tablet core: lactose monohydrate, cellulose microcrystalline (E460i), croscarmellose sodium (E468), magnesium stearate.
Film-coating: polyvinyl alcohol, macrogol/3350, titanium dioxide (E171) and talc (E553b).
Onglyza 2.5 mg tablets also contain iron oxide yellow (E172).
Printing ink: shellac, indigo carmine aluminium lake (E132).

What Onglyza looks like and contents of the pack

- Onglyza 2.5 mg film-coated tablets are pale yellow to light yellow, biconvex, round. They have "2.5" printed on one side and "4214" printed on the other side, in blue ink.
- Onglyza is available in aluminum foil blisters.
- Onglyza 2.5 mg tablets are available in pack sizes of 14, 28, or 98 film-coated tablets in non-perforated calendar blisters and 30x1 or 90x1 film-coated tablets in perforated unit dose blisters.

Not all pack sizes may be marketed in your country.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing authorisation holder
Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
United Kingdom

Manufacturer
Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italy

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България
BRISTOL-MYERS SQUIBB GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg
BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország
BRISTOL-MYERS SQUIBB GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika
BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark
BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland
BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42 0

Eesti
BRISTOL-MYERS SQUIBB GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España
BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland
VISTOR HF
Sími:
+ 354 535 7000

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
BRISTOL-MYERS SQUIBB GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 6750 21 85

Malta
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland
BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge
BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal
BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România
BRISTOL-MYERS SQUIBB GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija
BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika
BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland
OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) ABPuh/
Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

This leaflet was last approved in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: www.ema.europa.eu.

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Onglyza 5 mg film-coated tablets
Saxagliptin

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, nurse, or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

In this leaflet:

1. WHAT ONGLYZA IS AND WHAT IT IS USED FOR

Onglyza contains the active substance saxagliptin, which belongs to a group of medicines called 'oral anti-diabetics'. They work by helping to control the level of sugar in your blood.

Onglyza is used for adult patients aged 18 years and older with 'type 2 diabetes', if the disease cannot be adequately controlled with one oral anti-diabetic medicine, diet and exercise. Onglyza is used together with insulin or another oral anti-diabetic medicine.

It is important to keep following the advice about diet and exercise that you have been given by your doctor or nurse.

2. BEFORE YOU TAKE ONGLYZA

Do not take Onglyza
- if you are allergic (hypersensitive) to saxagliptin or any of the other ingredients of Onglyza (listed in section 6, 'What Onglyza contains').
- if you have had a serious allergic (hypersensitive) reaction to any other similar medications that you take to control your blood sugar.

Symptoms of a serious allergic reaction may include:
  - Rash
  - Raised red patches on your skin (hives)
  - Swelling of the face, lips, tongue, and throat that may cause difficulty in breathing or swallowing.

If you have these symptoms, stop taking Onglyza and call your doctor or nurse right away.

Take special care with Onglyza
Check with your doctor or pharmacist before taking Onglyza if you:

- have type 1 diabetes (your body does not produce any insulin) or diabetic ketoacidosis (a complication of diabetes with high blood sugar, rapid weight loss, nausea or vomiting). Onglyza should not be used to treat these conditions;
- are taking insulin or an anti-diabetic medicine known as 'sulphonylurea', your doctor may want to reduce your dose of insulin or the sulphonylurea when you take either of them together with Onglyza in order to avoid low blood sugar;
- have had allergic reactions to any other medicines that you take to control the amount of sugar in your blood;
- have a condition that reduces your defense against infections, such as a disease like AIDS or from medicines that you might take after an organ transplant;
- suffer from heart failure;
- have moderate to severe kidney problems, you will need to take a lower dose of Onglyza;
- have moderate or severe liver problems. If you have severe liver problems, then Onglyza is not recommended for you.

If you have symptoms of acute pancreatitis, like persistent, severe abdominal pain, you should consult your doctor.

Diabetic skin lesions are a common complication of diabetes. Rash has been seen with Onglyza and with certain anti-diabetic medicines in the same class as Onglyza. You are advised to follow the recommendations for skin and foot care that you are given by your doctor or nurse.

Onglyza is not recommended for children and adolescents under 18 years.

Using other medicines
Please tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines. This includes medicines that you buy without a prescription.

In particular, you should tell your doctor if you are using medicines containing any of the following active substances:

- Carbamazepine, phenobarbital or phenytoin. These may be used to control fits (seizures) or chronic pain.
- Dexamethasone – a steroid medicine. This may be used to treat inflammation in different body parts and organs.
- Rifampicin. This is an antibiotic used to treat infections such as tuberculosis.
- Ketoconazole. This may be used to treat fungal infections.
- Diltiazem. This is a medicine used to lower blood pressure.

Taking Onglyza with food and drink
You can take Onglyza with or without food.

Pregnancy and breast-feeding
Talk to your doctor before you take Onglyza if you are pregnant or plan to become pregnant. You should not use Onglyza if you are pregnant.

Talk to your doctor if you want to breast-feed while taking this medicine. It is not known if Onglyza passes into human breast milk.

Driving and using machines
If you feel dizzy while taking Onglyza, do not drive or use any tools or machines.

Important information about some of the ingredients of Onglyza
Onglyza contains lactose (milk sugar). If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. HOW TO TAKE ONGLYZA

Always take Onglyza exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The usual dose of Onglyza is one 5 mg tablet once a day.

If you have kidney problems, your doctor may prescribe a lower dose. This is one 2.5 mg tablet once a day.

Your doctor will prescribe Onglyza together with insulin or another oral anti-diabetic medicine. Remember to take this other medicine as directed by your doctor to achieve the best results for your health.

How to take Onglyza
Swallow the tablet whole with some water. You can take the tablet with or without food. The tablet can be taken at any time of the day, however try to take your tablet at the same time each day. This will help you to remember to take it.

If you take more Onglyza than you should
If you take more Onglyza tablets than you should, talk to a doctor straight away.

If you forget to take Onglyza
- If you forget to take a dose of Onglyza, take it as soon as you remember it. However, if it is nearly time for the next dose, skip the missed dose.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. Never take two doses on the same day.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Onglyza can cause side effects, although not everybody gets them.

Some symptoms need immediate medical attention:
You should stop taking Onglyza and see your doctor immediately if you experience the following symptoms of low blood sugar: trembling, sweating, anxiety, blurred vision, tingling lips, paleness, mood change, vagueness or confusion (hypoglycaemia).

Side effects below may occur with certain frequencies, which are defined as follows:
- Very common: affects more than 1 user in 10
- Common: affects 1 to 10 users in 100
- Uncommon: affects 1 to 10 users in 1,000
- Rare: affects 1 to 10 users in 10,000
- Very rare: affects less than 1 user in 10,000
- Not known: frequency cannot be estimated from the available data

Some patients have had the following side effects while taking Onglyza and metformin:
- Common: infection of the upper airways, infection of the urinary tract, inflamed stomach or gut usually caused by an infection (gastroenteritis), infection of the upper airways with a feeling of

pain and fullness behind your cheeks and eyes (sinusitis), inflamed nose or throat (nasopharyngitis) (signs of this may include a cold or a sore throat), headache, muscle pain (myalgia), vomiting, inflammation of the stomach (gastritis) and indigestion (dyspepsia).
- Uncommon: joint pain (arthralgia) and difficulties in getting or maintaining an erection (erectile dysfunction).

Some patients have had the following side effects while taking Onglyza and a sulphonylurea:
- Very common: low blood sugar (hypoglycaemia)
- Common: infection of the upper airways, infection of the urinary tract, inflamed stomach or gut usually caused by an infection (gastroenteritis), infection of the upper airways with a feeling of pain and fullness behind your cheeks and eyes (sinusitis), headache and vomiting.
- Uncommon: fatigue, abnormal lipid (fatty acids) levels (dyslipidemia, hypertriglyceridemia).

Some patients have had the following side effects while taking Onglyza and a thiazolidinedione:
- Common: infection of the upper airways, infection of the urinary tract, inflamed stomach or gut usually caused by an infection (gastroenteritis), infection of the upper airways with a feeling of pain and fullness behind your cheeks and eyes (sinusitis), headache, vomiting, swelling of the hands, ankles or feet (peripheral oedema).

Some patients have had the following additional side effect while taking Onglyza alone: Common: dizziness.

Some patients have had a small reduction in the number of one type of white blood cells (lymphocytes) shown in a blood test. In addition, some patients have reported rash and skin reactions (hypersensitivity) while taking Onglyza.

During post-approval use of Onglyza, additional side effects have been reported that include serious allergic reactions (anaphylaxis), and swelling of the face, lips, tongue, and throat that may cause difficulty in breathing or swallowing. If you have an allergic reaction, stop taking Onglyza and call your doctor right away. Your doctor may prescribe a medicine to treat your allergic reaction and a different medicine for your diabetes.

Cases of inflammation of the pancreas (pancreatitis) have been reported (frequency uncommon). Pancreatitis can be a serious, potentially life-threatening medical condition. Call your doctor if you experience severe and persistent stomach pain, with or without vomiting, because you could have pancreatitis.

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

5. HOW TO STORE ONGLYZA

Keep out of the reach and sight of children.

Do not use Onglyza after the expiry date which is stated on the blister and the carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not use Onglyza if the package is damaged or shows signs of tampering.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. FURTHER INFORMATION

What Onglyza contains

- The active substance is saxagliptin.

Each Onglyza 5 mg film-coated tablet contains 5 mg saxagliptin (as hydrochloride).

- The other ingredients are

Tablet core: lactose monohydrate, cellulose microcrystalline (E460i), croscarmellose sodium (E468), magnesium stearate.
Film-coating: polyvinyl alcohol, macrogol/3350, titanium dioxide (E171) and talc (E553b).
Onglyza 5 mg tablets also contain iron oxide red (E172).
Printing ink: shellac, indigo carmine aluminium lake (E132).

What Onglyza looks like and contents of the pack

- Onglyza 5 mg film-coated tablets are pink, biconvex, round. They have "5" printed on one side and "4215" printed on the other side, in blue ink.
- Onglyza is available in aluminum foil blisters.
- Onglyza 5 mg tablets are available in pack sizes of 14, 28, 56, or 98 film-coated tablets in non-perforated blisters, 14, 28, 56, or 98 film-coated tablets in non-perforated calendar blisters and 30x1 or 90x1 film-coated tablets in perforated unit dose blisters.

Not all pack sizes may be marketed in your country.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing authorisation holder
Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
United Kingdom

Manufacturer
Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italy

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България
BRISTOL-MYERS SQUIBB GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg
BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország
BRISTOL-MYERS SQUIBB GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika
BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark
BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland
BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42 0

Eesti
BRISTOL-MYERS SQUIBB GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España
BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Ireland
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland
VISTOR HF
Sími:+ 354 535 7000

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
BRISTOL-MYERS SQUIBB GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 6750 21 85

Malta
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland
BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge
BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal
BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România
BRISTOL-MYERS SQUIBB GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija
BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika
BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland
OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) ABPuh/
Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva
BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

This leaflet was last approved in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: www.ema.europa.eu.

Onglyza 2.5 mg film-coated tablets
Onglyza 5 mg film-coated tablets

欧州添付文書
和訳

1　製品名

Onglyza 2.5 mg フィルムコーティング錠
Onglyza 5 mg フィルムコーティング錠

2　組成・成分

［2.5 mg 錠］

1 錠中に Saxagliptin 2.5 mg（Saxagliptin 塩酸塩として）を含有する。

添加物：1 錠中に乳糖水和物を 99 mg 含有する。

添加物の完全なリストについては 6.1 を参照のこと。

［5 mg 錠］

1 錠中に Saxagliptin 5 mg（Saxagliptin 塩酸塩として）を含有する。

添加物：1 錠中に乳糖水和物を 99 mg 含有する。

全添加物の完全なリストについては 6.1 を参照のこと。

3　性状

［2.5 mg 錠］

フィルムコーティング錠（錠剤）

2.5 mg 錠は，微黄色～淡黄色，両凸，円型のフィルムコーティング錠で，片面に「2.5」，逆面に「4214」と青色インクで印字されている。

［5 mg 錠］

フィルムコーティング錠（錠剤）

5 mg 錠は，淡紅色，両凸，円型のフィルムコーティング錠で，片面に「5」，逆面に「4215」と青色インクで印字されている。

4　臨床特性

4.1　効能・効果

上乗せ併用療法

Onglyza は，18 歳以上の成人 2 型糖尿病患者における血糖コントロールの改善を適応とする。

- 食事療法及び運動療法の実施下で，メトホルミンの単剤療法では血糖コントロールが不十分な場合に，メトホルミンと併用する。
- メトホルミンの使用が不適切であると考えられ，食事療法及び運動療法の実施下で，スルホニル尿素薬の単剤療法では血糖コントロールが不十分な場合に，スルホニル尿素薬と併用する。
- チアゾリジン薬の使用が適切であると考えられ，食事療法及び運動療法の実施下で，チアゾリジン薬の単剤療法では血糖コントロールが不十分な場合に，チアゾリジン薬と併用する。

- 食事療法及び運動療法の実施下で，インスリンの単独療法では血糖コントロールが不十分な場合にメトホルミンとの併用又は非併用下でインスリンと併用する。

4.2 用法・用量及び投与方法

用法・用量

上乗せ併用療法

メトホルミン，インスリン，チアゾリジン薬，又はスルホニル尿素薬との上乗せ併用療法時のOnglyza の推奨用量は 1 日 1 回 5 mg である。

メトホルミンとチアゾリジン薬，又はメトホルミンとスルホニル尿素薬との経口 3 剤併用療法における Saxagliptin の安全性及び有効性は確立していない。

特殊集団

高齢者（65 歳以上）

年齢のみを基準とした用量調節は推奨されない。75 歳以上での使用経験が非常に限られており，この集団に投与する場合は注意すること（4.4，5.1，5.2 参照）。

腎機能障害患者

軽度の腎機能障害患者に対し用量調節は推奨されない。

中等度又は重度の腎機能障害患者に対しては，Onglyza の投与量を 1 日 2.5 mg に減量すること。

重度の腎機能障害患者での使用経験は非常に限られている。そのため，この患者集団に対しては，Saxagliptin を慎重に投与すること。血液透析を要する末期腎疾患患者（ESRD)に対して Onglyza の使用は推奨されない（4.4 項参照）。

腎機能に応じて Onglyza の 1 日量が 2.5 mg に制限される必要があるため，Onglyza の投与を開始する前に腎機能評価をすること，及び投与開始以降は日常診療において定期的に腎機能評価をすること（4.4 及び 5.2 参照）。

肝機能障害患者

軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者での用量調節は不要である（5.2 参照）。中等度の肝機能障害患者に対する Saxagliptin の使用には注意する必要があり，重度の肝機能障害患者に対する使用は推奨されない（4.4 参照）。

小児

出生から 18 歳未満までの小児における Onglyza の安全性及び有効性は確立していない。データは無い。

投与方法

Onglyza は食事の有無に関わらず 1 日のうちいつでも服用できる。服用を忘れた場合は，患者が気づき次第すぐ服用すること。1 日 2 回服用してはならない。

4.3 禁忌

本剤又は本剤の添加物に対し過敏症のある患者又はジペプチジルペプチダーゼ 4（DPP4）阻害薬に対しアナフィラキシー，アナフィラキシーショック及び血管浮腫などの重篤な過敏症の既往歴のある患者（4.4 及び 4.8 参照）。

4.4 警告及び使用上の注意

全般

1 型糖尿病患者又は糖尿病性ケトアシドーシスの治療に Onglyza を使用しないこと。
Onglyza はインスリン治療を必要としている患者ではインスリンの代替薬ではない。

膵炎

Onglyza の市販後に急性膵炎の自発報告がある。持続的な重度の腹痛という急性膵炎の特徴的な症状を患者に知らせておくこと。サキサグリプチン投与の中止後に膵炎の消失が認められている。膵炎が疑われた場合は，Onglyza 及び関連が疑われる他の薬剤の使用を中止すること。

腎機能障害

中等度又は重度の腎機能障害患者に対しては1段階の用量調節が推奨される。重度の腎機能障害患者に対する Saxagliptin の使用には注意が必要であり，血液透析を要する末期腎疾患患者（ESRD）に対しての使用は推奨されない。Onglyza の投与開始前に腎機能を評価し，投与開始以降も日常診療において定期的に腎機能評価を実施すること（4.2 及び 5.2 参照）。

肝機能障害

中等度の肝機能障害患者に対する Saxagliptin の使用には注意する必要があり，重度の肝機能障害患者に対する使用は推奨されていない（4.2 項参照）。

低血糖症を引き起こすことが知られている薬剤との併用

スルホニル尿素薬及びインスリンは低血糖症を引き起こすことが知られている。したがって，Onglyza と併用する場合には，低血糖症のリスクを抑えるため，スルホニル尿素薬又はインスリンの減量を必要とする可能性がある。

過敏症反応

DPP-4 阻害薬に対する重篤な過敏症反応の既往歴がある患者には，Onglyza を使用しないこと。

自発報告及び臨床試験などのサキサグリプチンの市販後使用に関して以下の副作用の報告がある：アナフィラキシー，アナフィラキシーショック及び血管浮腫などの重篤な過敏性反応。サキサグリプチンに対する重篤な過敏症反応が疑われた場合には，Onglyza の投与を中止し，他に可能性のある原因を検討し，他の糖尿病治療を開始すること（4.3 及び 4.8 参照）。

高齢者

75 歳以上の患者での使用経験が非常に限られており，この集団に使用する場合には注意が必要である（5.1 及び 5.2 参照）。

皮膚障害

非臨床毒性試験において，サルの四肢に潰瘍性及び壊死性の皮膚病変が報告されている。（5.3 参照）。臨床試験において皮膚病変の発現率の増加は観察されなかったが，糖尿病皮膚合併症を持つ患者での使用経験は少ない。市販後に報告された発疹は，DPP-4 阻害薬クラスでも述べられている。発疹は Onglyza の有害事象としても知られている（4.8 項参照）。そのため，糖尿病患者の日常診療において水疱，潰瘍，発疹などの皮膚疾患をモニタリングすることが推奨される。

心不全

NYHA クラスⅠ及びⅡの使用経験は少なく，Saxagliptin の臨床試験における NYHA クラスⅢ及びⅣの使用経験はない。

免疫不全患者

臓器提供を受けた患者やヒト免疫不全症候群と診断された患者等の免疫不全患者はOnglyza の臨床プログラムにて検討されていない。そのため，それらの患者における Saxagliptin の有効性及び安全性は確立されていない。

強力な CYP3A4 誘導薬との使用

カルバマゼピン，デキサメタゾン，フェノバビタール，フェニトイン，及びリファンピシンなどの CYP3A4 誘導薬の使用は Onglyza の血糖降下作用を減弱させる可能性がある（4.5 参照）。

乳糖

錠剤は乳糖水和物を含有する。ガラクトース不耐症，Lapp ラクターゼ欠乏症，グルコース - ガラクトース吸収不良のまれな遺伝性疾患を有する患者は本薬剤を服用しないこと。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

以下に示す臨床データは，併用投与された医薬品との臨床的に重要な相互作用のリスクが低いことを示唆している。

Saxagliptin は，主にチトクロム P450 3A4/5（CYP3A4/5）により代謝される。*in vitro* 試験において，Saxagliptin 及びその主要代謝物は CYP1A2，2A6，2B6，2C9，2C19，2D6，2E1，及び 3A4 を阻害せず，CYP1A2，2B6，2C9，3A4 を誘導しなかった。健康被験者を対象とした試験において，メトホルミン，グリベンクラミド，ピオグリタゾン，ジゴキシン，シンバスタチン，オメプラゾール，制酸剤及びファモチジンは Saxagliptin とその主要代謝物の薬物動態に意味のある変化をもたらさなかった。さらに，Saxagliptin はメトホルミン，グリベンクラミド，ピオグリタゾン，ジゴキシン，シンバスタチン，ジルチアゼム及びケトコナゾールの薬物動態に意味のある変化をもたらさなかった。

Saxagliptin と中等度の CYP3A4/5 阻害薬であるジルチアゼムとの併用投与は Saxagliptin の C_{max} と AUC をそれぞれ 63%，2.1 倍増加させ，活性代謝物の C_{max} と AUC をそれぞれ 44%，34%減少させた。Saxagliptin と強力な CYP3A4/5 阻害薬であるケトコナゾールとの併用投与は Saxagliptin の C_{max} と AUC 値をそれぞれ 62%，2.5 倍増加させ，活性代謝物の C_{max} と AUC をそれぞれ 95%，88%減少させた。Saxagliptin と強力な CYP3A4/5 誘導薬であるリファンピシンとの併用投与は Saxagliptin の C_{max} と AUC 値をそれぞれ 53%，76%減少させた。投与間隔あたりの活性代謝物の曝露量及び血漿中 DPP4 活性阻害はリファンピシンの影響を受けなかった（4.4 参照）。

Saxagliptin とリファンピシン以外の CYP3A4/5 誘導薬（カルバマゼピン，デキサメタゾン，フェノバルビタール，フェニトイン等）との併用投与については検討されていないが，Saxagliptin の血中濃度が減少し，主要代謝物の濃度が上昇する可能性がある。

Saxagliptin と強力な CYP3A4/5 誘導薬とを併用投与する場合には，血糖コントロールを注意深く観察すること。

喫煙，食事，ハーブ製品，及び飲酒の Saxagliptin の薬物動態に及ぼす影響は特に検討されていない。

4.6 受胎能，妊婦及び授乳婦

妊婦

妊婦における Saxagliptin の使用については検討されていない。動物試験では，高用量で生殖毒性が示されている（5.3 参照）。ヒトに対する潜在的リスクは明らかになっていない。明らかに必要でない限り妊娠中に Onglyza を使用しないこと。

授乳

SaxagliptinがヒＨ乳汁中に排出されるかどうかは不明である。動物試験ではSaxagliptin及び/又は代謝物の乳汁中への排出が認められた。乳児に対する危険性は除外できない。授乳を中止するか治療を中止するかは，子供への授乳の利益とその女性への治療の利益を考慮した上で判断すること。

受胎能

ヒトの受胎能における Saxagliptin の影響は検討されていない。雌雄のラットで，明らかな毒性徴候を生じさせる高用量で，受胎能への影響が認められた（5.3 参照）。

4.7 運転及び機械操作能力に与える影響

Onglyza は自動車の運転及び機械の操作能力に対して，ごくわずかな影響を及ぼす可能性がある。自動車の運転及び機械操作能力の影響に対する試験はまだ実施されていない。しかし自動車の運転又は機械の操作時は，Saxagliptin の試験において浮動性めまいの報告があることを考慮すること。

4.8 副作用

安全性の要約

血糖コントロールに関する Onglyza の効果を評価するため，安全性と有効性の検討を目的とした 6 本の二重盲検比較試験を実施し，2 型糖尿病患者 4148 名を無作為化して 3021 名に Onglyza を投与した。

統合解析において，Saxagliptin 5 mg 投与群の有害事象の全発現率は，プラセボ投与群と同程度であった。有害事象による投与中止率は，Onglyza 5 mg 群がプラセボ群と比較して高かった（3.3%対 1.8%）。

副作用の一覧表

Saxagliptin 5 mg 投与群で 5%以上報告され，プラセボ群よりも発現頻度が高かった副作用，又はSaxagliptin 5 mg 投与群で 2%以上報告され，プラセボ群と比較して 1%以上発現頻度が高かった副作用を表 1 に示す。

副作用は器官別大分類及び絶対頻度別に示す。頻度は，非常に多い（1/10 以上），多い（1/100 以上 1/10 未満），多くない（1/1000 以上，1/100 未満），まれ（1/10000 以上 1/1000 未満），非常にまれ（1/10000 未満），頻度不明（利用可能なデータからは推定できない）と定義した。

表 1　器官別大分類ごとの副作用の発現頻度

器官別大分類（SOC） 副作用	投与法別の副作用の発現頻度			
	Saxagliptin 単剤投与	Saxagliptin とメトフォルミンとの併用投与[1]	Saxagliptin とスルホニル尿素薬（グリベンクラミド）との併用投与	Saxagliptin とチアゾリジン薬との併用療法
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	多い	多い	多い	多い
尿路感染	多い	多い	多い	多い
胃腸炎	多い	多い	多い	多い
副鼻腔炎	多い	多い	多い	多い
鼻咽頭炎		多い[2]		
代謝及び栄養障害				
低血糖症			非常に多い[3]	
神経系障害				
頭痛	多い	多い	多い	多い
胃腸障害				
嘔吐	多い	多い	多い	多い
全身障害及び投与局所様態				
末梢性浮腫				多い[4]

[1] Saxagliptin のメトフォルミンとの上乗せ投与及びメトフォルミンとの初回併用投与を含む。
[2] 初回併用療法でのみ発現。
[3] プラセボと比較して統計学的に有意差は認められなかった。確定診断された低血糖症の発現率は Onglyza 5 mg 群（0.8%）及びプラセボ群（0.7%）ともに”多くない“であった。
[4] 報告された全ての末梢性浮腫の副作用は，軽度から中等度で治験薬投与中止に至ったものはなかった。

市販後の臨床試験及び自発報告からの副作用

市販後に報告された新たな副作用を表 2 に示した。発現頻度は臨床試験に基づいた数値である。

表 2　　　　器官別大分類ごとの新たな副作用の発現頻度

器官別大分類 副作用	副作用発現頻度[1]
胃腸障害	
悪心	多い
膵炎	多くない
免疫系障害	
過敏性反応[2]（4.3 及び 4.4 参照）	多くない
アナフィラキシーショックなどのアナフィラキシー反応（4.3 及び 4.4 参照）	まれ
皮膚及び皮下組織障害	
血管浮腫（4.3 及び 4.4 参照）	まれ
皮膚炎	多くない
掻痒	多くない
皮疹[2]	多い
蕁麻疹	多くない

[1] サキサグリプチン単剤療法，メトホルミンへの上乗せ療法及びメトホルミンとの初回併用療法，スルホニル尿素薬への上乗せ療法及びチアゾリジンへの上乗せ療法試験から得られたデータの統合解析結果に基づいた推定発現頻度である。
[2] これらの反応は承認前の臨床試験でも認められていたが，表 1 に記載するための基準に合致していなかった。

特定の副作用についての記載

薬剤との関連性について，あるかもしれない又はそれ以上と治験責任医師に判断され，コントロール群と比較して Saxagliptin 5 mg 投与群で少なくとも 2 例以上多く発現している有害事象を投与法別に以下に示した。

単剤療法：浮動性めまい（多い），疲労（多い）。
メトホルミンへの上乗せ併用療法：消化不良（多い），筋肉痛（多い）。
スルホニル尿素薬への上乗せ併用療法（グリベンクラミド）：疲労（多くない），脂質異常症（多くない），及び高トリグリセリド血症（多くない）。
メトホルミンとの初回併用療法：胃腸炎（多い），関節痛（多くない），筋肉痛（多くない），及び勃起不全 （多くない）。
インスリンへの上乗せ療法として使用した場合（メトホルミンの併用又は非併用），報告のあった低血糖症の全発現率は Onglyza 5 mg では 18.4%でありプラセボでは 19.9%であった。

臨床検査

臨床試験を通じて，臨床検査値に関する有害事象の発現率は Saxagliptin 5 mg 群とプラセボ群で同程度であった。リンパ球絶対数のわずかな減少が認められた。プラセボ対照試験の統合解析において，ベースライン時でおよそ 2200/μL であった平均リンパ球絶対数は，プラセボ群と比較して平均約

100/µL 多く減少した。平均リンパ球絶対数は，1 日 1 回最長 102 週間の投与期間中安定していた。リンパ球数の減少に伴う臨床的に重要な副作用はなかった。プラセボ群と比較してリンパ球数が減少したことの臨床的意義は不明である。

4.9 過量投与

Onglyza は安全かつ忍容性が良好であることが示されており，最高 400 mg/日の 2 週間投与（臨床推奨用量の 80 倍）で QTc 間隔及び心拍数に臨床的に重要な影響は認められなかった。過量投与の際は患者の臨床状態に応じて適切な支持療法を開始すること。Saxagliptin 及びその主要代謝物は血液透析により除去することができる（4 時間で投与量の 23%）。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法的分類：糖尿病に使用する薬剤。DPP-4 阻害剤，ATC コード：A10BH03

<u>作用機序及び薬力学的効果</u>

Saxagliptin は，極めて強力（Ki：1.3nM），選択的，可逆的，競合的な DPP-4 阻害薬である。2 型糖尿病患者では，Saxagliptin の投与により DPP-4 活性が 24 時間阻害された。経口ブドウ糖負荷後，この DPP-4 阻害によりグルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）やグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）を含む活性型インクレチンホルモンの血中濃度が 2～3 倍に上昇し，グルカゴン濃度が低下し，グルコース依存的な β 細胞の応答性が増加することにより，インスリン及び C ペプチド濃度が上昇した。膵臓 β 細胞からのインスリンの分泌増加と膵臓 α 細胞からのグルカゴン分泌減少に伴い，空腹時血糖値が低下し，経口ブドウ糖負荷後や食後の血糖値変動が抑制された。Saxagliptin は，2 型糖尿病患者の空腹時及び食後血糖値を低下させ，血糖コントロールを改善する。

<u>臨床上の安全性及び有効性</u>

Saxagliptin の血糖コントロールに対する効果を評価するため，6 本の安全性と有効性を検討する二重盲検比較試験を実施し，2 型糖尿病患者 4148 名を無作為化して Saxagliptin を 3021 名に投与した。これらの試験では，634 名が 65 歳以上，59 名が 75 歳以上であった。Saxagliptin 5 mg の 1 日 1 回投与による単剤療法，メトホルミンとの併用療法（初回療法又は上乗せ併用療法），スルホニル尿素薬との上乗せ併用療法及びチアゾリジン薬との上乗せ併用療法において，ヘモグロビン A1c（HbA1c），空腹時血糖値（FPG），及び食後血糖値（PPG）に臨床的に意義のある，また統計的に有意な改善が認められた（表 3 参照）。また，Saxagliptin 投与による，明らかな体重の変化はみられなかった。HbA1c の低下は，性別，年齢，人種，及びベースライン時の肥満度指数（BMI）で層別化したサブグループすべてで認められ，ベースライン時の HbA1c が高いほどベースラインからの調整平均変化量は大きかった。

Saxaglitptin の単剤療法

Saxagliptin 単剤療法の有効性及び安全性を評価するために，2 型糖尿病患者を対象として 2 本の 24 週間二重盲検プラセボ対照試験を実施した。いずれの試験でも，Saxagliptin の 1 日 1 回投与により HbA1c の有意な改善が認められた。

Saxagliptin のメトホルミンへの上乗せ併用療法

メトホルミン単剤では血糖コントロールが不十分（HbA1c が 7%-10%）な患者を対象として，Saxagliptin とメトホルミンの併用療法の有効性と安全性を評価する 24 週間プラセボ対照試験を実施した。Saxagliptin 群（186 例）は，プラセボ群（175 例）と比較して，HbA1c，FPG，及び PPG で有意な改善が認められた。Saxagliptin 5 mg＋メトホルミン群における HbA1c，FPG，PPG の改善は 102 週まで持続した。102 週時の Saxagliptin 5 mg＋メトホルミン群（31 例）の HbA1c の変化量は，プラセボ＋メトホルミン群（15 例）の変化量と比較して 0.8％低かった。

Saxagliptinのメトホルミンへの上乗せ併用療法とスルホニル尿素薬のメトホルミンへの上乗せ療法の比較

スルホニル尿素薬（グリピジド，5 mg を必要に応じて 20 mg に漸増。平均 1 日量 15 mg）のメトホルミンへの上乗せ投与（430 例）と Saxagliptin 5 mg のメトホルミンへの上乗せ投与（428 例）との有効性と安全性を比較評価するために，メトホルミン単独では血糖コントロールが不十分（HbA1c が 6.5%-10%）な 858 名を対象に 52 週間の試験を実施した。それぞれの投与群においてメトホルミンの平均 1 日量は 1900 mg であった。52 週後，Saxagliptin 群とグリピジド群では per-protocol set (PPS)解析において，HbA1c のベースラインからの平均変化量は同程度であった（Saxagliptin 群とグリピジド群でそれぞれ-0.7，-0.8%。HbA1c のベースラインの平均は両群とも 7.5%）。ITT 解析でも一致した結果が得られた。FPG 値の低下は Saxagliptin 群でわずかに少なく，最初の 24 週間で，FPG 値で判定する有効性欠如の中止基準により中止する例が Saxagliptin 群で多かった（3.5% 対. 1.2%）。また，低血糖を呈する患者の割合がグリピジド群で 36.3％（156 名に 750 件）であったのに対し，Saxagliptin 群では 3％（13 名に 19 件）と，有意に低かった。グリピジドを投与された被験者に体重増加（+1.1 kg）が認められたのに対して，Saxagliptin 投与群ではベースラインからの有意な体重減少（-1.1 kg）が認められた。

Saxagliptinのメトホルミンへの上乗せ併用療法とシタグリプチンのメトホルミンへの上乗せ療法の比較

メトホルミン単独では効果不十分の患者 801 名を対象に，シタグリプチン 100 mg のメトホルミンへの（398 例）の上乗せ投与と Saxagliptin 5 mg（403 例）のメトホルミンへの上乗せ投与との有効性と安全性を比較評価するために 18 週の試験を実施した。18 週後のベースラインからの HbA1c の平均低下量は，PPS 及び full analysis set (FAS)解析において Saxagliptin 群はシタグリプチン群に対して非劣性を示した。主要な PPS 解析における Saxagliptin 群とシタグリプチン群のベースラインからの

HbA1c の変化量はそれぞれ－0.5%（平均値及び中央値），-0.6%（平均値及び中央値）であった。FAS を用いた確認のための解析では，Saxagliptin 群とシタグリプチン群の HbA1c のベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ-0.4%及び，-0.6%であり，変化量の中央値は両群ともに-0.5%であった。

Saxagliptin とメトホルミンとの初回併用療法

血糖コントロール不十分であった（HbA1c が 8%-12%）未治療の患者を対象に，Saxagliptin 5 mg とメトホルミンの初回併用療法の有効性と安全性を評価する 24 週間の試験を実施した。Saxagliptin 単剤療法（n=317）及びメトホルミン単剤療法（n=313）と比較して，Saxagliptin とメトホルミンの初回併用療法群（n=306）は HbA1c，FPG 値，PPG 値で有意な改善を示した。ベースラインの HbA1c の値に基づいて分類された全てのサブグループにおいて 24 週時の HbA1c のベースラインからの減少が認められ，HbA1c≥10％の患者においてより大きな減少が認められた（表 3）。Saxagliptin 5 mg とメトホルミンの初回併用後の HbA1c，FPG，PPG の改善は 76 週目まで持続した。76 週時の Saxagliptin 5 mg + メトホルミン投与群(n=177)の HbA1c の変化量は，メトホルミン＋プラセボ投与(n=147)の変化量と比較して 0.5%低かった。

Saxagliptin のグリベンクラミドへの上乗せ併用療法

組入れ時に最大用量未満のグリベンクラミド単剤で血糖コントロール不十分な（HbA1c 7.5%-10%）患者を対象として，グリベンクラミドへの Saxagliptin の上乗せ併用療法の有効性と安全性を評価する 24 週間プラセボ対照試験を実施した。Saxagliptin と固定用量（中用量）のスルホニル尿素薬（グリベンクラミド 7.5 mg）との併用を，高用量へ漸増したスルホニル尿素薬（プラセボ＋グリベンクラミド群の約 92%の患者は最終的に 1 日 15 mg まで漸増）と比較した。高用量に漸増したグリベンクラミド群（n=264）と比較して Saxagliptin 群（n=250）では HbA1c，FPG，PPG が有意に改善した。Saxagliptin 5 mg 投与後の HbA1c 及び PPG の改善は 76 週まで持続した。76 週時の Saxagliptin 5 mg 群の HbA1c の変化量は，漸増したグリベンクラミド群の変化量と比較して 0.7%低かった。

Saxagliptin のインスリンへの上乗せ療法（メトホルミンの併用又は非併用）

Saxagliptin と一定用量のインスリン（ベースライン時の平均：54.2 単位）を併用投与した場合の安全性及び有効性の評価を目的として，インスリン単剤療法では血糖コントロール不良であった（HbA1c が 7.5%以上 11%以下）141 名及びメトホルミンの一定量とインスリンとの併用療法で同じく血糖コントロール不良であった 314 名，合計 455 名の 2 型糖尿病患者における 24 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。Saxagliptin 5 mg のインスリンへの上乗せ療法群ではメトホルミンの併用の有無にかかわらず，プラセボ上乗せ療法群と比較して投与 24 週目の HbA1c 及び PPG にベースラインからの有意な改善が認められた。プラセボ投与群と比較して，同様の HbA1c の平均減少量がメトホルミンの併用の有無にかかわらず，インスリンへの Saxagliptin 5 mg の上乗せ療法群に認められた（共に–0.4%の減少)。メトホルミンの併用の有無にかかわらず，プラセボ投与群と比較してインスリンへの Saxagliptin 上乗せ療法群で認められたベースライン時からの HbA1c の改善は，

投与 52 週目においても持続していた。52 週時の Saxagliptin 投与群（244 例）HbA1c の変化量は，プラセボ投与群（124　例）の変化量と比較して 0.4%低かった。

チアゾリジン薬への Saxagliptin の上乗せ併用療法

チアゾリジン薬（TZD）単剤で血糖コントロールが不十分であった（HbA1c が 7%-10.5%）患者を対象として，TZD への Saxagliptin の上乗せ併用療法の有効性と安全性を評価する 24 週間プラセボ対照試験を実施した。プラセボ投与群（n=180）と比較して，Saxagliptin 群（n=183）の HbA1c，FPG，PPG で有意な改善が認められた。Saxagliptin 5 mg 投与後の HbA1c，FPG，PPG の改善は 76 週まで持続した。76 週時の Saxagliptin 群（n=82）の HbA1c の変化量は，チアゾリジン薬+プラセボ群（n=53）の変化量と比較して 0.9%低かった。

腎機能障害患者

腎機能障害（中等度[N=90]，重度[N=41]，末期腎不全（ESRD）[N=39]）を有する 2 型糖尿病患者（HbA1c 7.0%-11%）170 名（Saxagliptin 群：85 例，プラセボ群：85 例）を対象に，Saxagliptin 2.5 mg を 1 日 1 回投与した時の有効性を評価するため，12 週間の多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験を実施した。本試験では，98.2%の患者が他の血糖降下薬にて治療中であった（インスリン：75.3%，経口血糖降下薬 31.2%，幾人かは両方にて治療）。プラセボ群と比較して，Saxagliptin 群で HbA1c が有意に低下した。12 週時の Saxagliptin 群の HbA1c 変化量は-0.9%であった（プラセボ群の HbA1c の変化量は-0.4%）。Saxagliptin 2.5 mg 投与後の HbA1c の改善は 52 週時まで持続した。しかし，他の血糖降下薬の調節なしに 52 週時を完了した被験者の数は少なかった（Saxagliptin 群 26 例，プラセボ群 34 例）。低血糖症が発現した被験者数は投与群間で差はなかったが，確定診断された低血糖症の発現率は，プラセボ群（4.7%）と比較して Saxagliptin 群（9.4%）でやや高かった。12 週及び 52 週時に測定された推定糸球体濾過量（eGFR）又はクレアチニンクレアランスを基に評価を行った腎機能に対する有害作用は認められなかった。

表 3　　プラセボ対照の単剤療法試験及び併用療法（上乗せ療法）試験における Onglyza 1 日 5 mg の主要な有効性の結果

	HbA1c のベースライン平均（%）	24 週時の HbA1c のベースラインからの平均変化量（%）[2]	24 週時のプラセボ補正した HbA1c のベースラインからの平均変化量（%）（95%信頼区間）
単剤療法試験			
• CV181011 試験　（n=103）	8.0	-0.5	-0.6　(-0.9 -0.4) [3]
• CV181038 試験　（n=69）	7.9	-0.7（朝）	-0.4　(-0.7 -0.1) [4]
（n=70）	7.9	-0.6（夕方）	-0.4　(-0.6 -0.1) [5]
上乗せ/併用療法試験			
• CV181014 試験：メトホルミンへの上乗せ投与　（n=186）	8.1	-0.7	-0.8　(-1.0 -0.6) [3]
• CV181040 試験：SU 剤への上乗せ投与[1]　（n=250）	8.5	-0.6	-0.7　(-0.9 -0.6) [3]
• CV181013 試験：TZD への上乗せ投与　（n=183）	8.4	-0.9	-0.6　(-0.8-0.4) [3]
• CV181039 : メトホルミンとの初回併用療法[6]			
被験者数全体（n=306）	9.4	-2.5	-0.5　(-0.7 -0.4) [7]
ベースラインの HbA1c が 10%以上の層　（n=107）	10.8	-3.3	-0.6　(-0.9 -0.3) [8]
• CV181057：インスリンへの上乗せ投与（メトホルミン併用/非併用）			
被験者数全体（n=300）	8.7	-0.7	-0.4（-0.6, -0.2） [3]

n=無作為割付されデータの得られた被験者（主要有効性 ITT 解析）
1 プラセボ群では，グリベンクラミドの 1 日量を 7.5 mg から 15 mg まで漸増した。
2 ベースライン値で調整したベースラインからの調整平均変化量（ANCOVA）。
3 プラセボ群との有意差 $p < 0.0001$
4 プラセボ群との有意差 $p=0.0059$
5 プラセボ群との有意差 $p=0.0157$
6 メトホルミンを 1 日 500 mg から忍容性が認めらた場合には 2000 mg に漸増した。
7 HbA1c の平均変化量は Saxagliptin+メトホルミンとメトホルミン単剤群との差。（$p < 0.0001$）
8 HbA1c の平均変化量は Saxagliptin+メトホルミンとメトホルミン単剤群との差。

小児

欧州医薬品庁は，Onglyza の投与を受けた 2 型糖尿病を有する小児患者の 1 つ又は複数の部分集団での試験結果の提出義務の延期を認めている（小児における使用に関する情報については 4.2 を参照

のこと）。

5.2 薬物動態

Saxagliptin 及びその主要代謝物の薬物動態は，健康被験者と 2 型糖尿病患者で同様であった。

吸収

空腹時経口投与後，Saxagliptin は速やかに吸収され，Saxagliptin 及び主要代謝物はそれぞれ 2 時間及び 4 時間以内に最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。Saxagliptin 及びその主要代謝物の C_{max} 及び AUC は，Saxagliptin 用量の増加に比例して増加し，この用量比例性は 400 mg まで認められた。健康被験者に Saxagliptin 5 mg を単回経口投与したところ，Saxagliptin 及び主要代謝物の血漿中 AUC の平均値は，それぞれ 78 ng·h/mL 及び 214 ng·h/mL，血漿中 C_{max} は，それぞれ 24 ng/mL 及び 47 ng/mL であった。Saxagliptin の C_{max} 及び AUC の被験者内変動係数は 12%未満であった。
Saxagliptin による血漿中 DPP-4 活性の阻害が，Saxagliptin の経口投与後 24 時間以上続くのは，活性部位への結合が強力かつ高親和性で，長時間持続するためである。

食事との相互作用

健康被験者において Saxagliptin の薬物動態に対する食事の影響は比較的少なかった。食事（高脂肪食）とともに投与した場合，空腹時と比較して Saxagliptin の C_{max} に変化はなかったが，AUC が 27%増加した。食後に投与した場合の Saxagliptin の C_{max} までの到達時間（T_{max}）は空腹時に比較して約 0.5 時間延長した。これらの変化には臨床的意義はないと考えられた。

分布

Saxagliptin 及びその主要代謝物のヒト血清における *in vitro* 蛋白結合率は，極めて低い。したがって，各種の疾患（腎機能障害や肝障害など）で血中蛋白濃度が変化することにより，Saxagliptin の分布に変化が生じることはないと考えられる。

代謝

Saxagliptin は，主にチトクロム P450 3A4/5（CYP3A4/5）を介して代謝される。Saxagliptin の主要代謝物も，DPP-4 の選択的，可逆的，競合的阻害薬であり，その阻害の強さは Saxagliptin の半分である。

排泄

Saxagliptin 及びその主要代謝物の平均血漿最終半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ 2.5 時間及び，3.1 時間であり，血漿 DPP-4 阻害に対する平均半減期は 26.9 時間であった。Saxagliptin は腎臓及び肝臓の両経路により排泄される。^{14}C-Saxagliptin 50 mg を単回投与したところ，Saxagliptin，主要代謝物，及び総放射能としてそれぞれ投与量の 24%，36%及び 75%が尿中に排泄された。Saxagliptin の腎クリアランスの

平均値（~230 mL/分）は推定糸球体濾過速度の平均値（~120 mL/分）よりも大きく，能動的な腎排泄が若干生じている事が示唆された。主要代謝物の腎クリアランスは推定糸球体濾過速度と同程度であった。投与した放射能の合計22%が糞中で回収されたが，これは，投与されたSaxagliptinの一部が胆汁中に排泄されたか，消化管で吸収されなかったことを示している。

線形性

Saxagliptin 及び主要代謝物の C_{max} 及び AUC は投与量に比例して増加した。1 日 1 回のいずれの投与量においても Saxagliptin 及び主要代謝物の蓄積性は認められなかった。14 日間にわたる Saxagliptin 2.5 mg から 400 mg の 1 日 1 回 14 日間投与では Saxagliptin 及び主要代謝物のクリアランスに用量依存性及び時間依存性は認められなかった。

特殊な患者集団

腎機能障害

腎機能が正常な被験者と比較した時の，程度の異なる慢性腎機能障害患者における Saxagliptin 10 mg 経口投与時の薬物動態を評価するため，非盲検の単回投与試験を実施した。試験の対象は，クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault の計算式）に基づき，腎機能障害を軽度（50mL/分超 80 mL/分以下），中等度（30mL/分以上 50 mL/分以下），重度（30 mL/分未満）に区分した患者及び，血液透析を施行中の末期腎疾患患者とした。

腎機能障害の程度は，Saxagliptin 及びその主要代謝物の C_{max} に影響を及ぼさなかった。軽度の腎機能障害患者では，Saxagliptin 及び主要代謝物の AUC は，腎機能が正常な被験者のそれよりもそれぞれ 1.2 倍及び 1.7 倍高かった。この程度の上昇は臨床的に重要でないため，軽度の腎機能障害患者に対する用量調節は推奨されない。中等度又は重度の腎機能障害患者，あるいは血液透析を施行中の末期腎疾患患者では，Saxagliptin 及びその主要代謝物の AUC が，腎機能が正常な被験者と比較してそれぞれ最大で 2.1 倍及び 4.5 倍高かった。中等度又は重度の腎機能障害患者における用量は，1 日 1 回 2.5 mg に減量すること（4.2 及び 4.4 参照）。

肝障害

軽度（Child-Pugh 分類 A），中等度（Child-Pugh 分類 B），又は重度（Child-Pugh 分類 C）の肝障害を有する患者の Saxagliptin への暴露量は健康被験者と比較して，それぞれ 1.1 倍，1.4 倍及び，1.8 倍高く，BMS-510849 への曝露量は健康被験者と比較してそれぞれ 22%，7%及び，33%低かった。

高齢者（65 歳以上）

高齢者（65～80 歳）の Saxagliptin の AUC は若年患者（18～40 歳）と比較して約 60%高かったが，臨床的に意味は無いと考えられ，年齢のみによる Onglyza の用量調節は推奨されない。

5.3　非臨床安全性

カニクイザルに Saxagliptin を 3 mg/kg/日以上投与したところ，四肢（尾部，指，陰嚢，鼻部）に回復性のある皮膚病変（痂皮，潰瘍及び壊死）を認めた。皮膚病変に対する無影響量（NOEL）は臨床推奨用量（RHD）である Saxagliptin 5 mg を投与した際の Sxagliptin 及び主要代謝物のヒト暴露量のそれぞれ 1 及び 2 倍である。

皮膚病変の臨床的意味は不明だが，サルにみられた皮膚病変に関連した所見は Saxagliptin のヒトでの臨床試験では観察されていない。

ヒト臨床推奨用量の 7 倍以上を最低とした曝露を受けた全ての動物種において，有害な後遺症を伴わない，脾臓，リンパ節，骨髄におけるごく軽度な非進行性のリンパ組織過形成という免疫関連所見が認められた。

イヌでは，高用量投与時に血便/粘液便及び腸疾患等の消化管毒性が認められ，その無影響量は，臨床推奨用量を投与した時の Saxagliptin 及び主要代謝物のヒト暴露量のそれぞれ 4 倍及び 2 倍であった。

Saxagliptin は従来の一連の *in vivo* 及び *in vitro* の遺伝毒性試験において遺伝毒性を示さなかった。マウス及びラットを用いた 2 年間のがん原性試験においてがん原性は認められなかった。

明らかな毒性所見を示す高用量で，雌雄のラット受胎能に対する影響が認められた。ラット及びウサギにおいて，Saxagliptin は評価したいずれの用量においても催奇形性を示さなかった。ラットにおける Saxagliptin 高用量では胎児の骨盤の化骨遅延（発育遅延）が認められ，（母獣毒性が認められた状況下で）胎児の体重減少が生じた。無影響量は，ヒト推奨用量投与時の Saxagliptin 及び主要代謝物のヒト暴露量のそれぞれ 303 倍及び 30 倍であった。ウサギにおける Saxagliptin の影響は，母獣毒性発現用量においてのみみられた軽度な骨格変異のみであった（無影響量は，ヒト推奨用量投与時の Saxagliptin 及び主要代謝物のヒト暴露量のそれぞれ 158 倍及び 224 倍）。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験において，母獣毒性発現用量で子の体重減少が認められ，無影響量はヒト推奨用量投与時の Saxagliptin 及び主要代謝物のヒト暴露量のそれぞれ 488 倍及び 45 倍であった。子の体重への影響は雄及び雌において，それぞれ出産後 120 及び 92 日まで認められた。

6　薬剤特性

6.1　添加物のリスト

［2.5mg 錠］

錠剤核部

乳糖水和物
結晶セルロース（E460i）
クロスカルメロースナトリウム（E468）
ステアリン酸マグネシウム

フィルムコーティング

ポリビニルアルコール
マクロゴール/ 3350
酸化チタン（E171）
タルク（E553b）
黄色三二酸化鉄（E172）

印刷インク

セラック
インジゴカルミンアルミニウムレーキ（E132）

［5mg 錠］

錠剤核部

乳糖水和物
結晶セルロース（E460i）
クロスカルメロースナトリウム（E468）
ステアリン酸マグネシウム

フィルムコーティング

ポリビニルアルコール
マクロゴール/ 3350
酸化チタン（E171）
タルク（E553b）
赤色三二酸化鉄（E172）

印刷インク

セラック
インジゴカルミンアルミニウムレーキ（E132）

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 使用期限

3 年

6.4 貯法上の留意点

本薬剤は特別の保管条件を要しない。

6.5 容器の性状及び含有量

［2.5mg 錠］

両面アルミニウムブリスター包装。

14 錠，28 錠，98 錠入り，ミシン目なしの 1 週間処方用ブリスター包装。

30 錠，90 錠入り，ミシン目ありのユニットドーズ ブリスター包装

上記のサイズすべては市販されない可能性あり。

［5mg 錠］

両面アルミニウムブリスター包装。

14 錠，28 錠，98 錠入り，ミシン目なしのブリスター包装。

14 錠，28 錠，98 錠入り，ミシン目なしの 1 週間処方用ブリスター包装。

30 錠，90 錠入り，ミシン目ありのユニットドーズ ブリスター包装

上記のサイズすべては市販されない可能性あり。

6.6 廃棄・処分上の注意

特別の要求事項はない。

使用しなかった薬剤又は廃材は各国の規制要件に従って廃棄すること。

7 販売承認取得者

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
United Kingdom

8　販売承認番号

［2.5mg 錠］

EU/1/09/545/011-015

［5mg 錠］

EU/1/09/545/001-010

9　初回承認日／承認更新日

初回承認日：2009 年 10 月 1 日

10　改訂日

本医薬品に関する詳細な情報は，欧州医薬品庁（EMA）の web サイトで入手可能である。

http://www.emea.europa.eu/.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

COMPANY CORE DATA SHEET

(CCDS)

SAXAGLIPTIN

CONFIDENTIAL

Approval Date: [redacted] 20[redacted]

[redacted]

＊2～79ページは新薬承認情報提供時に省略した

[redacted]

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品として，効能・効果が「2 型糖尿病」で，本薬と同じ作用機序である DPP-4 阻害作用を有する経口血糖降下薬アナグリプチン，テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物，リナグリプチン，アログリプチン安息香酸塩，ビルダグリプチン，シタグリプチンリン酸塩水和物がある。

同種同効品一覧表を表 1.7-1～表 1.7-4 に示す。

表 1.7-1　　　同種同効品一覧表（1/8）

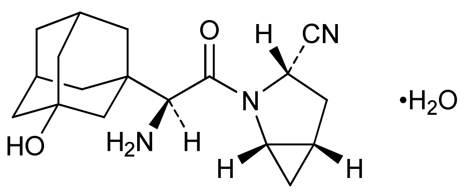
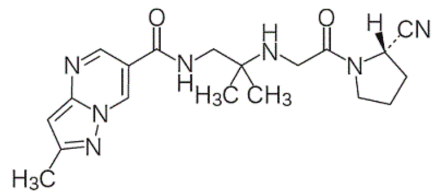
一般的名称	サキサグリプチン水和物	アナグリプチン
販売名	オングリザ錠 2.5 mg，オングリザ錠 5 mg	スイニー錠 100mg
会社名	大塚製薬株式会社	株式会社三和化学研究所
承認年月日	－	2012 年 9 月 28 日
再評価年月	－	－
再審査年月	－	－
規制区分	－	処方せん医薬品
化学構造式		
剤形・含量	1 錠中サキサグリプチン水和物 2.64 mg，5.29 mg（サキサグリプチンとして 2.5 mg，5 mg）を含有する。	1 錠中アナグリプチン 100 mg を含有する。
効能又は効果	2 型糖尿病	2 型糖尿病 ただし，下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る ①食事療法，運動療法のみ ②食事療法，運動療法に加えて α-グルコシダーゼ阻害剤を使用 ③食事療法，運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 ④食事療法，運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ⑤食事療法，運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
効能・効果に関連する使用上の注意	(1) 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。 (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。	－
用法及び用量	通常，成人にはサキサグリプチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお，患者の状態に応じて 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。	通常，成人にはアナグリプチンとして 1 回 100mg を 1 日 2 回朝夕に経口投与する。なお，効果不十分な場合には，経過を十分に観察しながら 1 回量を 200mg まで増量することができる。

表 1.7-1　　同種同効品一覧表（2/8）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>サキサグリプチン水和物</td><td>アナグリプチン</td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>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，2.5 mg に減量すること。（**〔薬物動態〕**の項参照）
<table>
<tr><td></td><td>血清クレアチニン※（mg/dL）</td><td>クレアチニンクリアランス（Ccr, mL/min）</td><td>投与量</td></tr>
<tr><td>中等度以上の腎機能障害患者</td><td>男性：＞1.4
女性：＞1.2</td><td>＜50</td><td>2.5 mg, 1 日 1 回</td></tr>
</table>
※ クレアチニンクリアランスに相当する換算値（年齢 60 歳，体重 65 kg）</td><td>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，重度以上の腎機能障害患者では，下記を目安に用量を調節すること。（「薬物動態」の項参照）
<table>
<tr><td></td><td>クレアチニンクリアランス（mL/分）</td><td>血清クレアチニン値（mg/dL）注 1)</td><td>投与量</td></tr>
<tr><td>重度腎機能障害患者／末期腎不全患者</td><td>Ccr＜30</td><td>男性：Cr＞2.4
女性：Cr＞2.0</td><td>100mg, 1 日 1 回</td></tr>
</table>
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。
注 1）クレアチニンクリアランスに相当する換算値（年齢 60 歳，体重 65kg）</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>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，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。］</td><td>(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の投与は適さない。］
(3)重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者［インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
(1) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者（**《用法・用量に関連する使用上の注意》**の項及び**〔薬物動態〕**の項参照）
(2) 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を投与中の患者［低血糖のリスクが増加するおそれがある。］（「**2. 重要な基本的注意(1)**」の項，「**3. 相互作用**」の項及び「**4. 副作用(1)重大な副作用 1)低血糖症**」の項参照）
(3) 次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］
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
(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。（**「4.副作用 (1)重大な副作用 4)腸閉塞」**の項参照）］</td><td>1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
(1) 重度腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照）
(2) スルホニルウレア剤を投与中の患者［他の DPP-4 阻害剤において，併用により重篤な低血糖症が報告されている。(「重要な基本的注意」，「相互作用」，「副作用」の項参照）］
(3) 次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］
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</td></tr>
</table>

表 1.7-1　　　　同種同効品一覧表（3/8）

一般的名称	サキサグリプチン水和物	アナグリプチン
使用上の注意	**2. 重要な基本的注意** (1) 他の糖尿病用薬と本剤を併用する場合に低血糖症状を起こすおそれがあるので，これらの薬剤との併用時に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，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おそれがある。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については，併用時の低血糖のリスクを軽減するため，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の減量を検討すること。（「**1. 慎重投与(2)**」の項，「**3. 相互作用**」の項及び「**4. 副作用(1) 重大な副作用 1) 低血糖症**」の項参照） (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。 (3) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合や，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，体重の推移，血糖値，感染症の有無等に留意のうえ，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。 (4) 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。 (5) めまい等があらわれることがあるので，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。	**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。特にスルホニルウレア剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため，スルホニルウレア剤と併用する場合には，スルホニルウレア剤の減量を検討すること。（「慎重投与」，「相互作用」，「副作用」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上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 2～3 カ月投与しても効果が不十分な場合には，より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。 (5) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合があり，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，薬剤の選択等に注意すること。 (6) 速効型インスリン分泌促進薬との併用についての臨床効果及び安全性は確立されていない。

表 1.7-1　　　　同種同効品一覧表（4/8）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>サキサグリプチン水和物</th><th>アナグリプチン</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>

3. 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。（〔**薬物動態**〕の項参照）
併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>糖尿病用薬
ｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ剤
ｸﾞﾘﾒﾋﾟﾘﾄﾞ，
ｸﾞﾘﾍﾞﾝｸﾗﾐﾄﾞ，
ｸﾞﾘｸﾗｼﾄﾞ，
ﾄﾙﾌﾞﾀﾐﾄﾞ等
速効型ｲﾝｽﾘﾝ分泌促進剤
ﾅﾃｸﾞﾘﾆﾄﾞ，
ﾐﾁｸﾞﾘﾆﾄﾞｶﾙｼｳﾑ水和物，
ﾚﾊﾞｸﾞﾘﾆﾄﾞ
α-ｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ阻害剤
ﾎﾞｸﾞﾘﾎﾞｰｽ，
ｱｶﾙﾎﾞｰｽ，
ﾐｸﾞﾘﾄｰﾙ，
ﾋﾞｸﾞｱﾅｲﾄﾞ系薬剤
ﾒﾄﾎﾙﾐﾝ塩酸塩，
ﾌﾞﾎﾙﾐﾝ塩酸塩
ﾁｱｿﾞﾘｼﾞﾝ系薬剤
ﾋﾞｵｸﾞﾘﾀｿﾞﾝ塩酸塩
GLP-1ｱﾅﾛｸﾞ製剤
ﾘﾗｸﾞﾙﾁﾄﾞ，
ｴｷｾﾅﾁﾄﾞ
ｲﾝｽﾘﾝ製剤</td><td>糖尿病用薬との併用により，低血糖症状が起こるおそれがあるので，慎重に投与すること。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おそれがある。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については，併用時の低血糖のリスクを軽減するため，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の減量を検討すること。（「**1. 慎重投与（2）**」の項，「**2. 重要な基本的注意（1）」の項及び「4. 副作用（1）重大な副作用 1）低血糖症」の項参照）**
低血糖症状が認められた場合には，通常は糖質を含む食品等を摂取するが，α-ｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。</td><td>血糖降下作用の増強による。</td></tr>
<tr><td>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
ﾌｨﾌﾞﾗｰﾄ系薬剤 等</td><td>血糖降下作用を増強する薬剤との併用により，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。</td><td>血糖降下作用の増強による。</td></tr>
</table>

（続く）</td><td>

3. 相互作用
本剤は主に腎臓から未変化体又は代謝物として排泄され，その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推定される。（「薬物動態」の項参照）
併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>薬剤名等糖尿病用薬
ｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ剤，α-ｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ阻害剤，ﾋﾞｸﾞｱﾅｲﾄﾞ系薬剤，ﾁｱｿﾞﾘｼﾞﾝ系薬剤，速効型ｲﾝｽﾘﾝ分泌促進薬，GLP-1 受容体作動薬，ｲﾝｽﾘﾝ製剤等</td><td>糖尿病用薬と本剤を併用する場合には，低血糖症状を発現するおそれがあるので，慎重に投与すること。特に，スルホニルウレア剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため，スルホニルウレア剤の減量を検討すること。（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「副作用」の項参照）
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ショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。</td><td>糖尿病用薬との併用により血糖降下作用が増強され，低血糖症のリスクが増加するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>薬剤名等血糖降下作用を増強する薬剤
β-遮断薬，ｻﾘﾁﾙ酸製剤，ﾓﾉｱﾐﾝ酸化酵素阻害薬，ﾌｨﾌﾞﾗｰﾄ系薬剤等</td><td>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おそれがあるので，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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>薬剤名等血糖降下作用を減弱する薬剤
ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ，副腎皮質ﾎﾙﾓﾝ，甲状腺ﾎﾙﾓﾝ等）</td><td>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おそれがあるので，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。</td><td>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。</td></tr>
</table>

（続く）</td></tr>
</table>

表 1.7-1　　　　　同種同効品一覧表（5/8）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>サキサグリプチン水和物</th><th>アナグリプチン</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td>
<td>
（続き）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>血糖降下作用を減弱する薬剤
ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ
副腎皮質ﾎﾙﾓﾝ
甲状腺ﾎﾙﾓﾝ
等</td><td>血糖降下作用を減弱する薬剤との併用により，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。</td><td>血糖降下作用の減弱による。</td></tr>
<tr><td>CYP3A4/5 阻害剤
ｲﾄﾗｺﾅｿﾞｰﾙ等</td><td>CYP3A4/5 阻害作用を有する薬剤との併用により，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。</td><td>CYP3A4/5 に対する阻害作用により，本剤の代謝が阻害される。(〔薬物動態〕の項参照)</td></tr>
</table>

4．副作用
国内で実施した 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において，安全性解析対象 1,236 例中 221 例（17.9%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は，低血糖症 29 例（2.3%），便秘 19 例（1.5%），発疹 15 例（1.2%）等であった。
(1)重大な副作用
1) 低血糖症：他の糖尿病用薬との併用で低血糖症（速効型インスリン分泌促進剤併用時 10.5%，スルホニルウレア剤併用時 8.2%，チアゾリジン系薬剤併用時 1.9%，ビグアナイド系薬剤併用時 1.7%，α-グルコシダーゼ阻害剤併用時 0.9%）があらわれることがある。また，他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖症（0.5%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には，本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。なお，他の DPP-4 阻害剤で，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，意識消失を来した例も報告されていることから，スルホニルウレア剤と併用する場合には，スルホニルウレア剤の減量を検討すること。また，本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常は糖質を含む食品等を摂取するが，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。（「1．慎重投与(2)」の項，「2．重要な基本的注意(1)」の項及び「3．相互作用」の項参照）
</td>
<td>
（続き）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr>
<tr><td>ジゴキシン</td><td>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）</td><td>機序不明</td></tr>
</table>

4．副作用
国内で実施された臨床試験において，996 例中 198 例（19.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は便秘 26 例（2.6%），低血糖症 20 例（2.0%），便潜血陽性 19 例（1.9%）等であった。［承認時］
(1)重大な副作用
低血糖症：本剤の投与により低血糖症があらわれることがある。他の DPP-4 阻害剤で，スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ，意識消失を来す例も報告されていることから，スルホニルウレア剤と併用する場合には，スルホニルウレア剤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。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」の項参照）

(2)重大な副作用（類薬）
腸閉塞：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。

(3)その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>便秘，下痢，胃炎，腹部膨満，腹痛，腹部不快感，血中アミラーゼ上昇，悪心・嘔吐，腸炎，鼓腸，消化性潰瘍</td></tr>
<tr><td>過敏症[注2)]</td><td>発疹，そう痒</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，γ-GTP 上昇</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>めまい</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>貧血，白血球数増加</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>便潜血陽性，鼻咽頭炎，浮腫，CK（CPK）上昇，尿中血陽性，血中尿酸上昇</td></tr>
</table>
注2) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。
</td></tr>
</table>

表 1.7-1　　　　同種同効品一覧表（6/8）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>サキサグリプチン水和物</td><td>アナグリプチン</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
2) 急性膵炎（頻度不明*）：急性膵炎があらわれることがあるので，膵炎の症状について説明し，観察を十分に行うこと。もし，持続的な激しい腹痛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。
3) 過敏症反応（頻度不明*）：アナフィラキシー，血管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。
4) 腸閉塞（0.5%未満）：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。（「1. 慎重投与(4)」の項参照）

(2)その他の副作用
<table>
<tr><th>種類/頻度</th><th>0.5～2%未満</th><th>0.5%未満</th><th>頻度不明*</th></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>めまい</td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td>白内障，霧視</td><td></td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸，期外収縮，心電図 T 波逆転</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸，胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td>鼻咽頭炎，上気道感染，咳嗽</td><td>副鼻腔炎</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>便秘，下痢，腹部不快感，胃炎</td><td>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</td><td></td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>肝機能異常（ALT(GPT)上昇，AST(GOT)上昇，γ-GTP 上昇，ALP 上昇等）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>発疹，湿疹，そう痒</td><td>蕁麻疹，ざ瘡，冷汗</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害</td><td></td><td>浮腫，筋痙縮，倦怠感，無力症</td><td></td></tr>
</table>
（続く）
</td><td></td></tr>
</table>

表 1.7-1　　　　同種同効品一覧表（7/8）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>サキサグリプチン水和物</th><th>アナグリプチン</th></tr>
<tr><td rowspan="3">使用上の注意</td><td>（続き）
<table><tr><th>種類/頻度</th><th>0.5～2%未満</th><th>0.5%未満</th><th>頻度不明*</th></tr><tr><td>代謝異常</td><td></td><td>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(CPK)上昇</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>貧血,白血球数増加,血小板数減少</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>高血圧,頻尿,高カリウム血症,胸痛,白癬,腎結石,鼻出血,甲状腺腫瘤,尿路感染</td><td></td></tr></table>＊：海外において認められた副作用</td><td></td></tr>
<tr><td>5. 高齢者への投与
一般に高齢者では,生理機能が低下していることが多いので,経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。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。（《用法･用量に関連する使用上の注意》の項及び〔薬物動態〕の項参照）</td><td>5. 高齢者のへ投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので，副作用発現に留意し，経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。</td></tr>
<tr><td>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。］
(2) 授乳中の婦人には投与することを避け，やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。［動物試験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。］
(3) ラット及びウサギを用いた本剤単独投与による生殖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。</td><td>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た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。また，動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。］
(2) 授乳中の婦人には投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。］</td></tr>
</table>

表 1.7-1　　同種同効品一覧表（8/8）

一般的名称	サキサグリプチン水和物	アナグリプチン
使用上の注意	**7. 小児等への投与** 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）	**7. 小児等への投与** 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）
	8. 過量投与 **徴候，症状**： 海外臨床試験において，400 mg 投与された健康成人において，頭痛，鼻閉等の症状が報告されている。 **処置**： 過量投与が認められた場合は本剤の投与を中止し，患者の状態により適切な処置を行うこと。なお，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。	－
	9. 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。］	**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）
	10. その他の注意 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，2 mg/kg/日以上の用量（AUC はヒトに 1 日 1 回 5 mg 投与したときの 4.6 倍以上）で末梢部位（尾，指，陰嚢，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。	**9. その他の注意** 雌雄ラットに本剤 200，600，2000mg/kg/日（2000mg/kg/日群の雄は投与 71 週以降 1000mg/kg/日に減量）を 104 週間反復経口投与したがん原性試験において，2000/1000mg/kg/日群の雄で肝臓の血管肉腫の発生頻度が増加し，2000mg/kg/日群の雌（60 例中 1 例）で同様の血管肉腫が認められた。また，2000/1000mg/kg/日群の雄で膀胱の移行上皮乳頭腫の発生頻度に増加傾向が認められた。ラットに本剤 2000 又は 1000mg/kg/日を反復経口投与したときの曝露量（AUC）は，臨床での最大投与量（1 回 200mg，1 日 2 回）の 200 倍以上又は 140 倍以上であった。なお，マウスを用いたがん原性試験では，腫瘍の発生頻度増加は認められなかった。
備考	2013 年 2 月作成	添付文書：2012 年 11 月改訂（第 2 版）

表 1.7-2　　　　同種同効品一覧表（1/6）

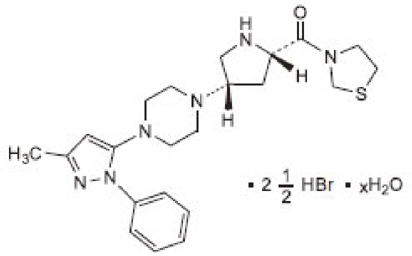
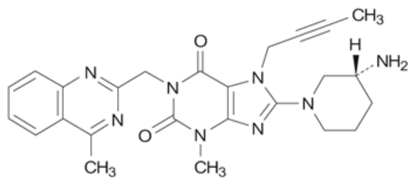
一般的名称	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物	リナグリプチン
販売名	テネリア錠 20 mg	トラゼンタ錠 5 mg
会社名	田辺三菱製薬株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認年月日	2012 年 6 月 29 日	2011 年 7 月 1 日
再評価年月	−	−
再審査年月	−	−
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		
剤形・含量	1 錠中テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 31 mg を含有する（テネリグリプチンとして 20 mg）。	1 錠中リナグリプチン 5 mg を含有する。
効能又は効果	2 型糖尿病 ただし，下記のいずれかの治療で十分な効果が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系薬剤を使用 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	2 型糖尿病（ただし，食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）
効能・効果に関連する使用上の注意	−	−
用法及び用量	通常，成人にはテネリグリプチンとして 20 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 40 mg1 日 1 回に増量することができる。	通常，成人にはリナグリプチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。
用法・用量に関連する使用上の注意	−	−

表 1.7-2　　同種同効品一覧表（2/6）

一般的名称	テネリグリプチン	リナグリプチン
禁忌	(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の投与は適さない。〕 (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。〕	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 糖尿病性ケトアシドーシス，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) 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。］
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) 高度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない．（「薬物動態」の項参照）〕 (2) 心不全(NYHA 分類 III～IV)のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕 (3) スルホニルウレア系薬剤を投与中の患者〔他の DPP-4 阻害剤で，併用により重篤な低血糖症状が報告されている。（「重要な基本的注意」，「相互作用」，「重大な副作用」の項参照）〕 (4) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕 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) 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）〕 (6) QT 延長を起こしやすい患者(重度の徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者，うっ血性心不全等の心疾患のある患者，低カリウム血症の患者等）〔QT 延長を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意」，「薬物動態」の項参照）〕	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］ 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

表 1.7-2　　　　同種同効品一覧表（3/6）

一般的名称	テネリグリプチン	リナグリプチン
使用上の注意	**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，スルホニルウレア系薬剤と併用する場合, 低血糖のリスクが増加するおそれがある. スルホニルウレア系薬剤による低血糖のリスクを軽減するため, スルホニルウレア系薬剤と併用する場合には, スルホニルウレア系薬剤の減量を検討すること。（「慎重投与」，「相互作用」，「重大な副作用」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し，薬剤の効果を確かめ, 本剤を 3 ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法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) QT 延長等の副作用が発現するおそれがあるので，QT 延長又はその既往のある患者（先天性 QT 延長症候群等），Torsades de pointes の既往のある患者では投与を避けることが望ましい。（「薬物動態」の項参照） (7) 速効型インスリン分泌促進剤，α-グルコシダーゼ阻害剤及びビグアナイド系薬剤との併用についての臨床効果及び安全性は確立されていない。	**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。本剤とスルホニルウレア剤との併用における臨床効果及び安全性は確立されていないが, DPP-4 阻害剤とスルホニルウレア剤を併用する場合, 低血糖のリスクが増加するおそれがある。DPP-4 阻害剤とスルホニルウレア剤を併用する場合にはスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため, スルホニルウレア剤の減量を検討すること。［「慎重投与」，「重大な副作用」及び「相互作用」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上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。 (5) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合があり，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，薬剤の選択等に注意すること。 (6) スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進薬，ビグアナイド系薬剤，チアゾリジン系薬剤及びα-グルコシダーゼ阻害剤との併用についての臨床効果及び安全性は確立されていない。

表 1.7-2　　　　同種同効品一覧表（4/6）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>テネリグリプチン</th><th>リナグリプチン</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td>
<td>

3. 相互作用

本剤は，主として CYP3A4 及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO1 及び FMO3）により代謝され，未変化体の尿中排泄率は 14.8～22.1%であった。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>糖尿病用薬
ｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ系薬剤
速効型ｲﾝｽﾘﾝ分泌促進剤
α-ｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ阻害剤
ﾋﾞｸﾞｱﾅｲﾄﾞ系薬剤
ﾁｱｿﾞﾘｼﾞﾝ系薬剤
GLP-1ｱﾅﾛｸﾞ製剤
ｲﾝｽﾘﾝ製剤 等</td><td>低血糖症状が起こるおそれがあるので，患者の状態を十分観察しながら投与すること。特に，ｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ系薬剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。ｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ系薬剤による低血糖のリスクを軽減するため，ｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ系薬剤の減量を検討すること。（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）
低血糖症状が認められた場合には，通常はショ糖を投与し，α-ｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ阻害剤との併用時にはブドウ糖を投与すること。</td><td>血糖降下作用が増強される。</td></tr>
<tr><td>血糖降下作用を増強する薬剤
β-遮断剤
ｻﾘﾁﾙ酸剤
ﾓﾉｱﾐﾝ酸化酵素阻害剤 等</td><td>更に血糖が低下する可能性があるため，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。</td><td>血糖降下作用が増強される。</td></tr>
<tr><td>血糖降下作用を減弱する薬剤
ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ
副腎皮質ﾎﾙﾓﾝ
甲状腺ﾎﾙﾓﾝ
等</td><td>血糖が上昇する可能性があるため，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。</td><td>糖降下作用が減弱される。</td></tr>
<tr><td>QT 延長を起こすことが知られている薬剤
ｸﾗｽ IA 抗不整脈薬
ｷﾆｼﾞﾝ硫酸塩水和物，ﾌﾟﾛｶｲﾝｱﾐﾄﾞ塩酸塩等
ｸﾗｽ III 抗不整脈薬
ｱﾐｵﾀﾞﾛﾝ塩酸塩，ｿﾀﾛｰﾙ塩酸塩 等</td><td>QT 延長等が起こるおそれがある。</td><td>これらの薬剤では単独投与でもQT延長がみられている。</td></tr>
</table>

</td>
<td>

3. 相互作用

本剤は主に糞中に未変化体のまま排泄される。尿中に排泄される割合は少量である（5%）。［「薬物動態」の項参照］

併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>糖尿病用薬：
ｽﾙﾎﾆﾙｱﾐﾄﾞ系薬剤
ｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ系薬剤
ﾋﾞｸﾞｱﾅｲﾄﾞ系薬剤
ｲﾝｽﾘﾝ製剤
ﾁｱｿﾞﾘｼﾞﾝ系薬剤
α-ｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ阻害剤
速効型ｲﾝｽﾘﾝ分泌促進薬
ﾋﾄ GLP-1 ｱﾅﾛｸﾞ製剤 等</td><td>糖尿病用薬との併用時には，特に低血糖症状の発現に注意すること。［「慎重投与」の項参照］
特に，ｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。ｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ剤による低血糖のリスクを軽減するため，ｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ剤の減量を検討すること。［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］
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おそれがある。低血糖のリスクを軽減するため，ｲﾝｽﾘﾝ製剤の減量を検討すること（外国人の高度の腎機能障害のある患者において，ｲﾝｽﾘﾝ製剤と併用した場合，低血糖のリスクの増加が認められている）。
α-ｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ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ショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。</td><td>糖尿病用薬との併用時には，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。</td></tr>
<tr><td>血糖降下作用を増強する薬剤：
ｻﾘﾁﾙ酸剤
ﾓﾉｱﾐﾝ酸化酵素阻害剤
ﾘﾄﾅﾋﾞﾙ 等</td><td>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。［「薬物動態」の項参照］</td><td>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。</td></tr>
</table>

（続く）

</td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表（5/6）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>テネリグリプチン</th><th>リナグリプチン</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>

4. 副作用
国内の臨床試験では，総症例数 1183 例中 118 例（10.0%）184 件の副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた。主な副作用は，低血糖症 35 例（3.0%），便秘 11 例（0.9%）等であった。（承認時）

(1)重大な副作用
1）**低血糖症**：他の糖尿病用薬との併用で低血糖症があらわれることがある（グリメピリド併用時 8.9%，ピオグリタゾン併用時 1.5%）。特に，他の DPP-4 阻害剤で，スルホニルウレア系薬剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ，意識消失を来たす例も報告されていることから，スルホニルウレア系薬剤と併用する場合には，スルホニルウレア系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。（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「相互作用」の項参照）
2）**腸閉塞**（頻度不明）：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）

(2)その他の副作用
副作用が認められた場合はに，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>0.1～1%未満</th><th>0.1%未満</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>便秘，腹部膨満，腹部不快感，悪心，腹痛，鼓腸，口内炎，胃ポリープ，結腸ポリープ，十二指腸潰瘍，急性膵炎注)</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP 上昇</td><td>Al-P 上昇</td></tr>
<tr><td>腎臓・泌尿器系</td><td>蛋白尿，尿ケトン体陽性，尿潜血</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>湿疹，発疹，そう痒，アレルギー性皮膚炎</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>CK（CPK）上昇，血清カリウム上昇，けん怠感</td><td></td></tr>
</table>
注）海外でのみ報告された副作用。
</td><td>

（続き）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状･措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>血糖降下作用を減弱する薬剤：
ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ
副腎皮質ﾎﾙﾓﾝ
甲状腺ﾎﾙﾓﾝ
ﾘﾌｧﾝﾋﾟｼﾝ 等</td><td>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。［「薬物動態」の項参照］</td><td>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。</td></tr>
</table>

4. 副作用
国内で実施された臨床試験では，720 例中 86 例（11.9%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は便秘 14 例（1.9%），鼓腸 11 例（1.5%），腹部膨満 7 例（1.0%）等であった。

(1)重大な副作用
低血糖症（0.7%）：本剤の投与により低血糖症があらわれることがある。なお，他の DPP-4 阻害剤で，スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症があらわれ，意識消失を来た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。［「慎重投与」，「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照］

(2) 重大な副作用（類薬）
腸閉塞：
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。

(3)その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>0.3%以上</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>蕁麻疹，血管浮腫，気管支収縮</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>高トリグリセリド血症，高脂血症</td></tr>
<tr><td>呼吸器，胸郭及び縦隔障害</td><td>鼻咽頭炎</td><td>咳嗽</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>腹部膨満，便秘，鼓腸</td><td>膵炎</td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td>浮腫</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>体重増加</td><td></td></tr>
</table>
注）海外で認められている副作用のため，頻度不明。
</td></tr>
</table>

表 1.7-2　　　　同種同効品一覧表（6/6）

一般的名称	テネリグリプチン	リナグリプチン
使用上の注意	**5. 高齢者のへ投与** 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら投与すること。	**5. 高齢者のへ投与** 高齢者への使用経験が少ないため，副作用発現に留意し，経過を十分観察しながら慎重に投与すること。
	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。また，動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。〕 (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．〕	**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た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。また，動物実験（ラット及びウサギ）で，胎児への移行が報告されている。］ (2) 授乳中の婦人には投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で，乳汁中へ移行することが報告されている。］
	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	**7. 小児等への投与** 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
	－	**8. 過量投与** (1) 症状 海外の臨床試験において，健康成人に 600mg（通常の 1 日投与量の 120 倍）まで単回投与したところ，忍容性は良好であった。ヒトにおいて 1 回 600mg を超える用量が投与された経験はない。 (2) 処置 過量投与が生じた場合は，一般的な対症療法（未吸収薬剤を消化管から除去するなど）を行い，臨床症状をモニタリングしながら，必要に応じて適切な処置を行うこと。
	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. 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 (1) 海外臨床試験において本剤 160mg を 1 日 1 回投与したときに QT 延長が報告されている。（「薬物動態」の項参照）（本剤の承認された用量は，通常，テネリグリプチンとして 20mg 1 日 1 回であり，最大投与量は 40mg 1 日 1 回である。（【用法・用量】の項参照）） (2) カニクイザルを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験において，75mg/kg/日投与で尾，四肢及び耳介等に表皮剥脱・痂皮・潰瘍等の皮膚症状が認められた。このときの AUC0-24hr は，1 日 40mg をヒトに投与したときの約 45 倍に達していた。なお，同様の毒性所見は，他の動物種（ラット，マウス及びウサギ）及びヒトでは報告されていない。	－
備考	添付文書：2012 年 9 月改訂（第 2 版）	添付文書：2012 年 4 月改訂（第 3 版）

表 1.7-3　　　　同種同効品一覧表（1/8）

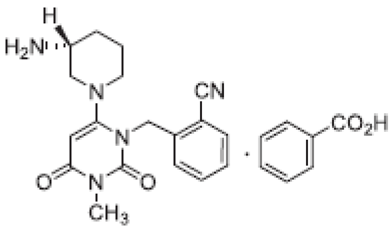
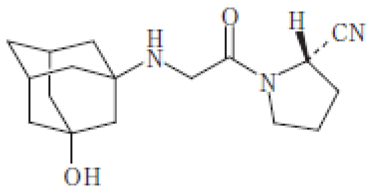
一般的名称	アログリプチン安息香酸塩	ビルダグリプチン
販売名	ネシーナ錠 25 mg，ネシーナ錠 12.5 mg, ネシーナ錠 6.25 mg	エクア錠 50 mg
会社名	武田薬品工業株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	2010 年 4 月 16 日	2010 年 1 月 20 日
再評価年月	－	－
再審査年月	－	－
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		
剤形・含量	1 錠中にアログリプチン安息香酸塩 34 mg，17mg，8.5mg（アログリプチンとして 25 mg，12.5mg，6.25 mg）を含有する。	1 錠中にビルダグリプチン 50 ㎎を含有する。
効能又は効果	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α-グルコシダーゼ阻害剤を使用 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，運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用 ⑤食事療法，運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用	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
効能・効果に関連する使用上の注意	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。	－
用法及び用量	通常，成人にはアログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。	通常，成人には，ビルダグリプチンとして 50 ㎎を 1 日 2 回朝，夕に経口投与する。なお，患者の状態に応じて 50 ㎎を 1 日 1 回朝に投与することができる。

表 1.7-3　　　　　同種同効品一覧表（2/8）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アログリプチン安息香酸塩</th><th>ビルダグリプチン</th></tr>
<tr><td>用法･用量に関連する使用上の注意</td><td>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，腎機能の程度に応じて，投与量を適宜減量すること。（【薬物動態】の項参照）
中等度以上の腎機能障害患者における投与量
<table>
<tr><th></th><th>血清クレアチニン（mg/dL）※</th><th>クレアチニンクリアランス(Ccr, mL/min)</th><th>投与量</th></tr>
<tr><td>中等度腎機能障害患者</td><td>男性：1.4＜～≤2.4
女性：1.2＜～≤2.0</td><td>30≤～＜50</td><td>12.5 mg，1日1回</td></tr>
<tr><td>高度腎機能障害患者／末期腎不全患者</td><td>男性：＞2.4
女性：＞2.0</td><td>＜30</td><td>6.25 mg，1日1回</td></tr>
</table>
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。
※：Ccr に相当する換算値（年齢 60 歳，体重 65 kg）</td><td>―</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>(1) 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，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の投与は適さない。］
(2) 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) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡，1 型糖尿病の患者〔インスリンの適用である。〕
3. 重度の肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕
4. 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者〔インスリンの適用である。〕</td></tr>
</table>

表 1.7-3　　　同種同効品一覧表（3/8）

一般的名称	アログリプチン安息香酸塩	ビルダグリプチン
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）** 次に掲げる患者又は状態 (1) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者（**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**，**【薬物動態】**の項参照） (2) 心不全（NYHA 分類Ⅲ～Ⅳ）のある患者［使用経験がなく安全性が確立していない。］ (3) スルホニルウレア剤を投与中の患者［他の DPP-4 阻害剤で，併用により重篤な低血糖症が報告されている。（「重要な基本的注意」，「相互作用」，「副作用」の項参照）］ (4) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全［低血糖を起こすおそれがある。］ (5) 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［低血糖を起こすおそれがある。］ (6) 激しい筋肉運動［低血糖を起こすおそれがある。］ (7) 過度のアルコール摂取者［低血糖を起こすおそれがある。］	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕 (2) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者〔使用経験が少なく安全性が確立していない。〕 (3) 心不全（NYHA 分類Ⅲ～Ⅳ）のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕 (4) スルホニルウレア剤を投与中の患者〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。（「2. 重要な基本的注意」，「3.相互作用」，「4.副作用」の項参照）〕 (5) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕 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 (6) 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。〕

表 1.7-3　　　　同種同効品一覧表（4/8）

一般的名称	アログリプチン安息香酸塩	ビルダグリプチン
使用上の注意	**2. 重要な基本的注意** (1) 本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすおそれがあるので，これらの薬剤との併用時に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し，注意を喚起すること。特にスルホニルウレア剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため，スルホニルウレア剤と併用する場合には，スルホニルウレア剤の減量を検討すること。（「慎重投与」，「相互作用」，「重大な副作用」の項参照） (2) 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。（「重大な副作用」の項参照） (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，経過を十分に観察し，本剤を2 ～ 3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には，より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。 (5) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合があり，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うえ，常に投与継続の可否，薬剤の選択等に注意すること。 (6) チアゾリジン系薬剤との併用により循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が発現することがあるので観察を十分に行い，浮腫が認められた場合には，患者の状態に応じてチアゾリジン系薬剤を減量あるいは中止し，ループ利尿剤（フロセミド等）を投与するなど適切な処置を行うこと。 (7) 速効型インスリン分泌促進薬，GLP-1 アナログ製剤及びインスリン製剤との併用についての臨床効果及び安全性は確立されていない。	**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，スルホニルウレア剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため，スルホニルウレア剤と併用する場合には，スルホニルウレア剤の減量を検討すること。（「1.慎重投与」，「3.相互作用」，「4.副作用」の項参照） (2) 肝機能障害（肝炎を含む）があらわれることがあるので，本剤投与開始前，投与開始後 1 年間は少なくとも 3 ヵ月毎に，その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT（GPT）又は AST（GOT）等の肝機能検査値の異常を認めた場合には，本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には，本剤の投与を中止し，その後回復した場合でも再投与しないこと。（「4.副作用」の項参照） (3) 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。（「4．副作用」の項参照） (4) 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。 (5) 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。 (6) 本剤投与中は，血糖，尿糖を定期的に検査し，薬剤の効果を確かめ，本剤を 3 ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。 (7) 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，体重の推移，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。 (8) 低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるので，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。

表 1.7-3　　　同種同効品一覧表（5/8）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アログリプチン安息香酸塩</th><th>ビルダグリプチン</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
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定される。（【薬物動態】の項参照）
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法・機序等</th></tr>
<tr><td>糖尿病用薬
ｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ剤
ｸﾞﾘﾒﾋﾟﾘﾄﾞ,
ｸﾞﾘﾍﾞﾝｸﾗﾐﾄﾞ,
ｸﾞﾘｸﾗｼﾞﾄﾞ,
ﾄﾙﾌﾞﾀﾐﾄﾞ　等
速効型ｲﾝｽﾘﾝ分泌促進薬[注2)]
ﾅﾃｸﾞﾘﾆﾄﾞ,
ﾐﾁｸﾞﾘﾆﾄﾞｶﾙｼｳﾑ水和物
α-ｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ阻害剤
ﾎﾞｸﾞﾘﾎﾞｰｽ,
ｱｶﾙﾎﾞｰｽ,
ﾐｸﾞﾘﾄｰﾙ
ﾋﾞｸﾞｱﾅｲﾄﾞ系薬剤
ﾒﾄﾎﾙﾐﾝ塩酸塩,
ﾌﾞﾎﾙﾐﾝ塩酸塩
ﾁｱｿﾞﾘｼﾞﾝ系薬剤
ﾋﾟｵｸﾞﾘﾀｿﾞﾝ塩酸塩
GLP-1ｱﾅﾛｸﾞ製剤[注2)]
ﾘﾗｸﾞﾙﾁﾄﾞ,
ｴｷｾﾅﾁﾄﾞ
ｲﾝｽﾘﾝ製剤[注2)]</td><td>・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので，慎重に投与すること。特に，ｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。ｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ剤による低血糖のリスクを軽減するため，ｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ剤の減量を検討すること。
・α-ｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ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ショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。
・ﾁｱｿﾞﾘｼﾞﾝ系薬剤との併用時には，特に浮腫の発現に注意すること。</td></tr>
<tr><td>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合
○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤
β-遮断薬,
ｻﾘﾁﾙ酸製剤,
ﾓﾉｱﾐﾝ酸化酵素阻害薬,
ﾌｨﾌﾞﾗｰﾄ系の高脂血症治療薬,
ﾜﾙﾌｧﾘﾝ　等
○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤
ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ,
副腎皮質ﾎﾙﾓﾝ,
甲状腺ﾎﾙﾓﾝ　等</td><td>左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には，糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに，本剤のインスリン分泌促進作用が加わることによる影響に十分に注意すること。</td></tr>
</table>
注2）「重要な基本的注意（7）」の項参照
</td><td>
3. 相互作用
本剤は主に代謝により消失し，未変化体の尿中排泄率は23 %であった。（【薬物動態】の項参照）
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>血糖降下作用を増強する薬剤
糖尿病用剤
ｽﾙﾎﾆﾙｱﾐﾄﾞ系及びｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ系薬剤
ﾋﾞｸﾞｱﾅｲﾄﾞ系薬剤
ｲﾝｽﾘﾝ製剤
ﾁｱｿﾞﾘｼﾞﾝ系薬剤
α-ｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ阻害剤
食後血糖降下剤等
β-遮断剤
ｻﾘﾁﾙ酸剤
MAO阻害剤
ﾌｨﾌﾞﾗｰﾄ系薬剤等</td><td>低血糖症状が起こるおそれがある。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。特に，ｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。ｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ剤による低血糖のリスクを軽減するため，ｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ剤の減量を検討すること。（「1.慎重投与」，「2.重要な基本的注意」，「4.副作用」の項参照）
低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与するが，α-ｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。</td><td>血糖降下作用の増強による。</td></tr>
<tr><td>血糖降下作用を減弱する薬剤
ｱﾄﾞﾚﾅﾘﾝ
副腎皮質ﾎﾙﾓﾝ
甲状腺ﾎﾙﾓﾝ等</td><td>血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。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。</td><td>血糖降下作用の減弱による。</td></tr>
<tr><td>ｱﾝｼﾞｵﾃﾝｼﾝ変換酵素阻害剤</td><td>ｱﾝｼﾞｵﾃﾝｼﾝ変換酵素阻害剤を併用している患者では，併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。</td><td>機序は不明である。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.7-3　　　　同種同効品一覧表（6/8）

一般的名称	アログリプチン安息香酸塩	ビルダグリプチン
使用上の注意	**4．副作用** 承認時までの国内の臨床試験では，1,427 例中の 293 例（20.5 %）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主なものは，低血糖症状，便秘，浮腫等であった。 外国の臨床試験では，396 例中の 78 例（19.7 %）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主なものは，浮動性めまい，頭痛，発疹等であった。 以下の副作用は，上記の試験あるいは自発報告で認められているものである（自発報告による副作用の頻度は不明とした）。 **(1) 重大な副作用** 1) **低血糖症状**（0.1～5 %未満）があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察しながら投与すること。**他の DPP-4 阻害剤で，スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ，意識消失を来す例も報告されていることから，スルホニルウレア剤と併用する場合には，スルホニルウレア剤の減量を検討すること。**また，本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが，**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。** 2）**急性膵炎**（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，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。 3）AST（GOT），ALT（GPT），AL-P 等の著しい上昇を伴う**肝機能障害**，**黄疸**（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するなど適切な処置を行うこと。 4) **皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson 症候群），**多形紅斑**（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。 5）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**（頻度不明）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。 **(2) 重大な副作用（類薬）** **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。	**4．副作用** 国内で実施された臨床試験において，883 例中 240 例（27.2 %）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は空腹 30 例（3.4 %），便秘 27 例（3.1 %），無力症 19 例（2.2 %）等であった。　（承認時までの集計） **(1)重大な副作用** 1) **肝炎**，**肝機能障害**（いずれも頻度不明）[注)]：ALT（GPT）又は AST（GOT）の上昇等を伴う肝炎又は肝機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 2) **血管浮腫**（頻度不明）：アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では，併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告があるので，観察を十分に行い，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。（「3. 相互作用」の項参照） 3) **低血糖症**：本剤の投与により低血糖症があらわれることがある。スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ，意識消失を来す例も報告されていることから，スルホニルウレア剤と併用する場合には，スルホニルウレア剤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。（「1. 慎重投与」，「2. 重要な基本的注意」，「3. 相互作用」，【臨床成績】の項参照） 4）**横紋筋融解症**（頻度不明）：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。 5）**急性膵炎**（頻度不明）：急性膵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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 6）**腸閉塞**（頻度不明）：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。（「1. 慎重投与」の項参照）

表 1.7-3　　　　同種同効品一覧表（7/8）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アログリプチン安息香酸塩</td><td>ビルダグリプチン</td></tr>
<tr><td rowspan="4">使用上の注意</td><td>

(3)その他の副作用

<table>
<tr><td></td><td>0.1～5 %未満[注3)]</td></tr>
<tr><td>1）**過敏症**[注4)]</td><td>**発疹，そう痒，蕁麻疹**</td></tr>
<tr><td>2）**消化器**</td><td>腹部膨満，鼓腸，腹痛，胃腸炎，便秘</td></tr>
<tr><td>3）**精神神経系**</td><td>頭痛，めまい，四肢のしびれ</td></tr>
<tr><td>4）**その他**</td><td>倦怠感，鼻咽頭炎，浮腫，動悸，関節痛，筋肉痛，貧血</td></tr>
</table>

注 3）頻度は国内及び外国臨床試験の集計結果に基づく。
注 4）このような場合には投与を中止すること。

</td><td>

(2)その他の副作用

<table>
<tr><td></td><td>頻度不明</td><td>1%～5 %未満</td><td>1 %未満</td></tr>
<tr><td>**血液及びリンパ系障害**</td><td>－</td><td>－</td><td>血小板数減少</td></tr>
<tr><td>**神経系障害**</td><td>－</td><td>めまい，振戦</td><td>頭痛</td></tr>
<tr><td>**心臓障害**</td><td>－</td><td>動悸</td><td>－</td></tr>
<tr><td>**血管障害**</td><td>－</td><td>－</td><td>高血圧</td></tr>
<tr><td>**胃腸障害**</td><td>膵炎</td><td>便秘，腹部膨満，血中アミラーゼ増加，リパーゼ増加</td><td>鼓腸，上腹部痛，腹部不快感，胃炎，悪心，下痢，消化不良</td></tr>
<tr><td>**肝胆道系障害**</td><td>－</td><td>－</td><td>ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加，γ-GTP 増加，ALP 増加</td></tr>
<tr><td>**皮膚障害**</td><td>皮膚剥脱，水疱</td><td>多汗症</td><td>湿疹，発疹，そう痒症，蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>**その他**</td><td>－</td><td>空腹，無力症，血中 CK（CPK）増加，血中 CK（CPK）-MB 増加</td><td>CRP 増加，末梢性浮腫</td></tr>
</table>

</td></tr>
<tr><td>

5．高齢者のへ投与

一般に高齢者では腎機能が低下していることが多いので，腎機能に注意し，腎機能障害の程度に応じて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）

</td><td>

5．高齢者のへ投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，副作用発現に留意し，経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

</td></tr>
<tr><td>

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まわると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験（ラット）において，胎盤通過が報告されている。］
(2) 授乳中の婦人に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］

</td><td>

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投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また，動物実験（ラット及びウサギ）で，胎児への移行が報告されている。〕
(2) 授乳中の婦人には投与することを避け，やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で，乳汁中へ移行することが報告されている。〕

</td></tr>
<tr><td>

7．小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

</td><td>

7．小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

</td></tr>
</table>

表 1.7-3　　　　同種同効品一覧表（8/8）

一般的名称	アログリプチン安息香酸塩	ビルダグリプチン
使用上の注意	−	**8. 過量投与** **徴候，症状**：外国人健康成人を対象とした反復投与試験において，以下の症状及び検査所見が確認されている。 本剤 400 mg 投与で，筋痛，錯感覚，発熱，浮腫，リパーゼ増加（基準値上限の 2 倍以上），600 mg 投与で，手足の浮腫，CK（CPK）増加，AST（GOT）増加，CRP 増加，ミオグロビン増加等が認められた。全ての症状及び検査所見は本剤投与中止後に回復した。 **処置**：過量投与が認められた場合は本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。なお，本剤は血液透析により除去されない。
	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. 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。）
		10. その他の注意 （1）マウスを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験において，1,000 mg/kg/日（50mg 1 日 2 回用量でのヒト暴露量（AUC）の 199 倍）群の雌で乳腺腺癌の発生例数が増加し，1,000 mg/kg/日群の雌及び 250 mg/kg/日以上群の雄で血管肉腫の発生例数が増加した。 （2）カニクイザルの 13 週間経口投与毒性試験において，50 mg 1 日 2 回用量でのヒト暴露量（AUC）に相当する 5 mg/kg/日以上の用量で，四肢，耳及び尾部等の皮膚病変（5 mg/kg/日で投与期間中に消失した一過性の水疱，20 mg/kg/日以上で落屑，痂皮等，80 mg/kg/日以上で壊死等）が報告されている。 また，カニクイザルの他の経口投与毒性試験において，20 mg/kg/日以上の用量で，個体により初回投与後に急性毒性徴候として，骨格筋壊死，血液生化学的パラメータ（LDH，CK（CPK），ALT（GPT）及び AST（GOT））の上昇，体温低下，血圧低下又は頻脈を伴う体の先端部分の浮腫が報告されている。40 mg/kg/日以上の用量で，一部の個体で瀕死もしくは死亡が認められた一方で，生存例では症状は一過性で投与期間中に回復した。 なお，同様の毒性所見は他の動物種（マウス，ラット，イヌ及びウサギ）及びヒトでは報告されていない。
備考	添付文書：2012 年 4 月改訂（第 8 版）	添付文書：2012 年 12 月改訂（第 8 版）

表 1.7-4　　　　同種同効品一覧表（1/5）

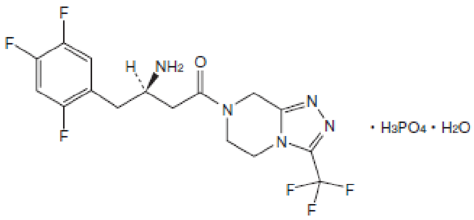
<table>
<tr><td>一般的名称</td><td colspan="2">シタグリプチンリン酸塩水和物</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ジャヌビア錠 25 mg，ジャヌビア錠 50 mg，
ジャヌビア錠 100 mg</td><td>グラクティブ錠 25 mg，グラクティブ錠 50 mg，
グラクティブ錠 100 mg</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>MSD 株式会社</td><td>小野薬品工業株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td colspan="2">2009 年 10 月 16 日</td></tr>
<tr><td>再評価年月</td><td colspan="2">—</td></tr>
<tr><td>再審査年月</td><td colspan="2">—</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td colspan="2">処方せん医薬品</td></tr>
<tr><td>化学構造式</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td colspan="2">1 錠中　シタグリプチン 25 mg，50 mg，100 mg を含有する。</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td colspan="2">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
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
⑥食事療法，運動療法に加えてインスリン製剤を使用</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td colspan="2">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。</td></tr>
<tr><td>用法･用量に関連する使用上の注意</td><td colspan="2">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〕
<table>
<tr><td>腎機能障害</td><td>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）*</td><td>通常投与量</td><td>最大投与量</td></tr>
<tr><td>中等度</td><td>30 ≤ CrCl < 50
男性：1.5 ≤ Cr < 2.5
女性：1.3 ≤ Cr < 2.0</td><td>25 mg
1 日 1 回</td><td>50 mg
1 日 1 回</td></tr>
</table>
* クレアチニンクリアランスに概ね相当する値</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td colspan="2">(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。〕</td></tr>
</table>

表 1.7-4　　　　　同種同効品一覧表（2/5）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>シタグリプチンリン酸塩水和物</td></tr>
<tr><td rowspan="2">使用上の注意</td><td>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) 他の糖尿病用薬（特に，インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）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。（「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）〕</td></tr>
<tr><td>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，インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加する。インスリン製剤又はスルホニルウレア剤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,インスリン製剤又はスルホニルウレア剤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。
(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。〔「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) 速効型インスリン分泌促進薬，GLP-1 アナログ製剤との併用についての有効性及び安全性は確立されていない。</td></tr>
</table>

表 1.7-4　　　　同種同効品一覧表（3/5）

一般的名称	シタグリプチンリン酸塩水和物
使用上の注意	（以下参照）

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
糖尿病用薬： ｲﾝｽﾘﾝ製剤 ｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ剤 ﾁｱｿﾞﾘｼﾞﾝ系薬剤 ﾋﾞｸﾞｱﾅｲﾄﾞ系薬剤 α-ｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ阻害剤 速効型ｲﾝｽﾘﾝ分泌促進薬注) GLP-1 ｱﾅﾛｸﾞ製剤注) 等	糖尿病用薬との併用時には，低血糖症の発現に注意すること。特に，ｲﾝｽﾘﾝ製剤又はｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ剤と併用する場合，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，ｲﾝｽﾘﾝ製剤又はｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ剤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-ｸﾞﾙｺｼﾀﾞｰｾﾞ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，ｲﾝｽﾘﾝ製剤又はｽﾙﾎﾆﾙｳﾚｱ剤）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。
ｼﾞｺﾞｷｼﾝ	本剤との併用によりｼﾞｺﾞ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： ｴﾋﾟﾈﾌﾘﾝ 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。

注）「重要な基本的注意」の項参照

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，1,581 例中 181 例（11.4%）の副作用が認められた。主なものは低血糖症 63 例（4.0%），便秘 17 例（1.1%），空腹 9 例（0.6%），腹部膨満 8 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 1,579 例中 62 例（3.9%）に認められ，主なものは ALT（GPT）増加 20 例／1,579 例（1.3%），AST（GOT）増加 12 例／1,579 例（0.8%），γ- GTP 増加 12 例／1,579 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**：経口糖尿病用薬との併用で低血糖症（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%）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症（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ことから，これらの薬剤と併用する場合には，インスリン製剤又はスルホニルウレア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。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〕

表 1.7-4　　　　同種同効品一覧表（4/5）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>シタグリプチンリン酸塩水和物</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>4) 肝機能障害，黄疸（いずれも頻度不明）注)：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。
5) 急性腎不全（頻度不明）注)：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。
6) 急性膵炎（頻度不明）注)：急性膵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，出血性膵炎又は壊死性膵炎も報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
7) 間質性肺炎（頻度不明）注)：間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難，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。
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。
<table>
<tr><th>種類／頻度</th><th>0.1～2 %未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>浮動性めまい，感覚鈍麻</td><td>頭痛</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td>糖尿病性網膜症の悪化</td><td></td></tr>
<tr><td>耳及び迷路障害</td><td>回転性めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td>上室性期外収縮，心室性期外収縮，動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸，胸郭及び縦隔障害</td><td>鼻咽頭炎</td><td>上気道感染</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>腹部不快感（胃不快感を含む），腹部膨満，腹痛，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，逆流性食道炎，口内炎</td><td>嘔吐</td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>肝機能異常</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>発疹，湿疹，冷汗，多汗症</td><td>皮膚血管炎，蕁麻疹，血管浮腫</td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td></td><td>関節痛，筋肉痛，四肢痛，背部痛</td></tr>
<tr><td>全身障害</td><td>空腹，浮腫，倦怠感</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>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</td><td></td></tr>
</table>
注）自発報告あるいは海外において認められている。</td></tr>
<tr><td></td><td>5. 高齢者のへ投与
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〕</td></tr>
</table>

表 1.7-4　　　　　同種同効品一覧表（5/5）

一般的名称	シタグリプチンリン酸塩水和物	
使用上の注意	**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，1,000 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。〕	
	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 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。	
備考	添付文書：2012 年 4 月改訂（第 12 版）	添付文書：2012 年 4 月改訂（第 10 版）

＊最新の添付文書を参照すること

2013年2月作成

添付文書（案）

日本標準商品分類番号
87 3969

選択的 DPP-4 阻害剤

―2型糖尿病治療剤―

オングリザ®錠2.5mg
オングリザ®錠 5mg

サキサグリプチン水和物錠

ONGLYZA® tablets 2.5mg・5mg

	ｵﾝｸﾞﾘｻﾞ錠2.5mg	ｵﾝｸﾞﾘｻﾞ錠5mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2009年7月	

貯　　法：室温保存
（プラスチックボトル包装品：使用の都度キャップをしっかり締めること。）
（PTP包装品：アルミピロー開封後は高温・高湿を避けて保存すること。）
使用期限：製造後3年（外箱等に表示）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

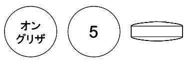
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者［輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤を投与すべきでない。］
3. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者［インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］

【組成・性状】

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
オングリザ錠 2.5 mg	1錠中サキサグリプチン水和物2.64 mg（サキサグリプチンとして2.5 mg）	乳糖水和物、結晶セルロース、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、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、塩酸（pH調整剤）、水酸化ナトリウム（pH調整剤）
オングリザ錠 5 mg	1錠中サキサグリプチン水和物5.29 mg（サキサグリプチンとして5 mg）	乳糖水和物、結晶セルロース、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、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、三二酸化鉄、塩酸（pH調整剤）、水酸化ナトリウム（pH調整剤）

2. 性状

販売名	性状	外 形	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
オングリザ錠 2.5mg	淡黄色のフィルムコーティング錠		8.2	4.2	約240
オングリザ錠 5mg	淡紅色のフィルムコーティング錠		8.2	4.2	約240

【効能・効果】

2 型糖尿病

《効能・効果に関連する使用上の注意》

(1) 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。
(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。

【用法・用量】

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

《用法・用量に関連する使用上の注意》

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、2.5 mgに減量すること。（**〔薬物動態〕**の項参照）

	血清クレアチニン※(mg/dL)	クレアチニンクリアランス(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

※クレアチニンクリアランスに相当する換算値（年齢60歳、体重65kg）

【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) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者（**《用法・用量に関連する使用上の注意》**の項及び**〔薬物動態〕**の項参照）
(2) 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を投与中の患者［低血糖のリスクが増加するおそれがある。］（「**2. 重要な基本的注意(1)**」の項、「**3. 相互作用**」の項及び「**4. 副作用(1)重大な副作用 1)低血糖症**」の項参照）
(3) 次に掲げる患者又は状態[低血糖を起こすおそれがある。]
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
(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。（「**4.副作用 (1)重大な副作用 4)腸閉塞**」の項参照）］

2. 重要な基本的注意

(1) 他の糖尿病用薬と本剤を併用する場合に低血糖症状を起こすおそれがあるので、これらの薬剤との併用時に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、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おそれがある。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については、

併用時の低血糖のリスクを軽減するため、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の減量を検討すること。（「**1．慎重投与(2)**」の項、「**3．相互作用**」の項及び「**4．副作用(1)重大な副作用 1)低血糖症**」の項参照）

(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。

(3) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、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、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、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。

(4) 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。

(5) めまい等があらわれることがあるので、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。

3.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。（〔**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 スルホニルウレア剤 グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、トルブタミド 等 速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レパグリニド α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、アカルボース、ミグリトール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩，ブホルミン塩酸塩 チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 GLP-1アナログ製剤 リラグルチド、エキセナチド インスリン製剤	糖尿病用薬との併用により、低血糖症状が起こるおそれがあるので、慎重に投与すること。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おそれがある。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については、併用時の低血糖のリスクを軽減するため、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の減量を検討すること。（「**1.慎重投与（2）**」の項，「**2．重要な基本的注意(1)**」の項及び「**4．副作用(1)重大な副作用1)低血糖症**」の項参照） 低血糖症状が認められた場合には、通常は糖質を含む食品等を摂取するが、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。	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	血糖降下作用を増強する薬剤との併用により、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	血糖降下作用を減弱する薬剤との併用により、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	CYP3A4/5 阻害作用を有する薬剤との併用により、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。(〔**薬物動態**〕の項参照)

4. 副作用

国内で実施した2型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、安全性解析対象1,237例中221例（17.9%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、低血糖症29例（2.3%）、便秘19例（1.5%）、発疹15例（1.2%）等であった。

(1)重大な副作用

1)低血糖症：他の糖尿病用薬との併用で低血糖症（速効型インスリン分泌促進剤併用時10.5%、スルホニルウレア剤併用時8.2%、チアゾリジン系薬剤併用時1.9%、ビグアナイド系薬剤併用時1.7%、α-グルコシダーゼ阻害剤併用時0.9%）があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖症（0.5%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。なお、他のDPP-4阻害剤で、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、意識消失を来した例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常は糖質を含む食品等を摂取するが、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。（「**1．慎重投与(2)**」の項、「**2．重要な基本的注意(1)**」の項及び「**3．相互作用**」の項参照）

2)急性膵炎（頻度不明*）：急性膵炎があらわれることがあるので、膵炎の症状について説明し、観察を十分に行うこと。もし、持続的な激しい腹痛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。

3)過敏症反応（頻度不明*）：アナフィラキシー、血管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。

4)腸閉塞（0.5%未満）：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。（「**1.慎重投与(4)**」の項参照）

（2）その他の副作用

種類／頻度	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(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇等）		
皮膚及び皮下組織障害	発疹、湿疹、そう痒	蕁麻疹、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(CPK)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、甲状腺腫瘤、尿路感染	

＊：海外において認められた副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。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。（**《用法・用量に関連する使用上の注意》**の項及び**〔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。］

(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。［動物試験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。］

(3) ラット及びウサギを用いた本剤単独投与による生殖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。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 過量投与

微候、症状：海外臨床試験において、400 mg投与された健康成人において、頭痛、鼻閉等の症状が報告されている。

処置：過量投与が認められた場合は本剤の投与を中止し、患者の状態により適切な処置を行うこと。なお、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。

9. 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。］

10. その他の注意

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、2 mg/kg/日以上の用量（AUCはヒトに1日1回5 mg投与したときの4.6倍以上）で末梢部位（尾、指、陰嚢、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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

（1） 単回投与

健康成人に本剤1、2.5、5 mgを空腹時単回経口投与した時の未変化体の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。また、主要活性代謝物はそれぞれ図1及び表2に示す[1]。

（本剤の承認された用量は1日1回5 mg又は2.5 mgである。）

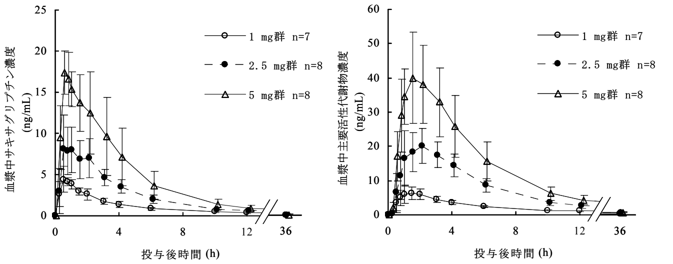


図 1　サキサグリプチン 1，2.5，5 mg 空腹時単回経口投与時の未変化体及び主要活性代謝物の平均血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

表1　サキサグリプチン空腹時単回経口投与時の未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
1mg	4.8 ± 1.2	18.8 ± 3.8	0.8（0.5、2.0）	6.0 ± 2.1
2.5 mg	9.8 ± 2.7	41.4 ± 10.2	0.8（0.5、2.0）	6.8 ± 0.8
5 mg	18.7 ± 3.4	78.6 ± 25.6	0.8（0.5、2.0）	6.5 ± 1.0

平均値 ± 標準偏差、t_{max}：中央値（最小値、最大値）

表2　サキサグリプチン空腹時単回経口投与時の主要活性代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
1mg	6.8 ± 1.9	50.9 ± 7.6	1.5（1.0，2.0）	10.8 ± 0.7
2.5 mg	21.0 ± 5.6	148.1 ± 28.9	2.0（1.0，3.0）	9.4 ± 0.8
5 mg	44.4 ± 12.2	267.9 ± 65.7	1.5（0.8，3.0）	8.6 ± 1.3

平均値 ± 標準偏差、t_{max}：中央値（最小値，最大値）

また、2型糖尿病患者に本剤5mgを朝食前単回経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、血漿中の未変化体は投与後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[2]。

(2) 反復投与

健康成人に本剤10 mgを1日1回7日間朝食前反復投与した時及び2型糖尿病患者に本剤5 mgを1日1回14日間反復投与した時、C_{max}、AUC_τ及びC_{min}から算出したサキサグリプ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[1, 2]。（本剤の承認された用量は1日1回5 mg又は2.5 mgである。）

(3) 食事の影響

健康成人（25例）に本剤5 mgを食後に単回経口投与した時、空腹時と比較して、サキサグリプチンのC_{max}は7.7%減少し、AUC_∞は14.0%増加した（表3）[3]。

表 3　サキサグリプチン 5 mg 単回経口投与時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	C_{max} (ng/mL)	AUC_∞ (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
空腹時	34.5 ± 9.8	98.5 ± 16.0	0.5（0.3，2.0）	6.6 ± 1.2
食後	32.0 ± 9.1	112.2 ± 16.6	1.0（0.5，2.0）	6.5 ± 1.1

平均値 ± 標準偏差、t_{max}：中央値（最小値，最大値）

2. 蛋白結合率

平衡透析法により測定したところ、サキサグリプ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[4]。

3. 代謝酵素

(1) サキサグリプチンはヒト肝ミクロゾームチトクロームP450の分子種のうち、主としてCYP3A4/5により代謝される（*in vitro*）[5]。

(2) サキサグリプチン及び主要活性代謝物はいずれも*in vitro*でCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4を阻害せず[6]、CYP1A2、2B6、2C9及び3A4を誘導しなかった[7]。

4. 排泄（参考：一部外国人による成績）

(1) 日本人健康成人に本剤5 mgを空腹時単回投与したとき 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、サキサグリプチンの腎クリアランスは10.61 L/h（177 mL/min）であり、サキサグリプチンの腎排泄には、能動的な尿細管分泌の関与が推定される[1)]。

(2) サキサグリプチンは、腎臓及び肝臓の両経路により排泄される。外国人健康成人に^{14}C標識した本剤50 mg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プ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プチンの酸化代謝物であり、サキサグリプチンの割合は投与量の約0.5%であった[8)]。

(3) *in vitro*において、サキサグリプチンと主要活性代謝物は、有機アニオントランスポーター（OATP1B1、 OATP1B3、 OAT1、 OAT3）、有機カチオントランスポーター（OCT1、 OCT2）、及びペプチドトランスポーター（PEPT1、 PEPT2）の基質とならない[9)]。また、サキサグリプチンはP糖蛋白の基質であるが、主要活性代謝物はP糖蛋白の基質ではない[10)]。

5. 腎機能障害患者（参考：外国人による成績）[11)]

腎機能の程度が異なる成人（40名）に本剤10 mgを単回経口投与したときのサキサグリプチンのAUC_{∞}は、腎機能正常者に比べて、軽度（Ccr：50～80 mL/min）、中等度（Ccr：30～50 mL/min）、重度（Ccr：30 mL/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_{∞}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プ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。

6. 肝機能障害患者（参考：外国人による成績）[11)]

肝機能の程度が異なる成人（36名）に本剤10 mgを単回経口投与したときのサキサグリプチンのAUC_{∞}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_{∞}は、肝機能正常者に比べて、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。

サキサグリプ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。サキサグリプチンの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%増加、2%増加及び6%低下した。一方、主要活性代謝物のC_{max}は、肝機能正常者に比べて、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。

7. 高齢者（参考：外国人による成績）[12)]

健康な高齢者（65歳以上）及び若年者（18～40歳）に本剤10 mgを単回経口投与したときの高齢者におけるサキサグリプチンのC_{max}及びAUC_{∞}は、若年者に比べてそれぞれ23%及び59%高かった。一方、高齢者における主要活性代謝物のC_{max}は、若年者に比べて7%低く、AUC_{∞}は35%高かった。

8. 薬物間相互作用（参考：外国人による成績）

(1) ジルチアゼム，ケトコナゾール（CYP3A4/5阻害剤）[13)]

健康成人に本剤10 mgとジルチアゼム360 mg/日を併用投与したとき、サキサグリプチンのC_{max}及びAUC_{∞}はそれぞれ63%及び109%増加した。これに伴い主要活性代謝物のC_{max}及びAUC_{∞}はそれぞれ43%及び34%低下した。モル換算したサキサグリプチンと主要活性代謝物の総曝露量（AUC_{∞}）の上昇は平均21%であった。

健康成人に本剤100 mgとケトコナゾール400 mg/日を併用投与したとき、サキサグリプチンのC_{max}及びAUC_{∞}はそれぞれ62%及び145%増加した。これに伴い主要活性代謝物のC_{max}及びAUC_{∞}はそれぞれ95%及び88%低下した。モル換算したサキサグリプチンと主要活性代謝物の総曝露量（AUC_{∞}）の上昇は平均13%であった。

(2) リファンピシン（CYP3A4/5誘導剤）[14)]

健康成人に本剤5 mgとリファンピシン600 mg/日を併用投与したとき、サキサグリプチンのC_{max}及びAUC_{∞}はそれぞれ53%及び76%低下した。また，主要活性代謝物のC_{max}及びAUC_{∞}はそれぞれ39%及び3%増加した。モル換算したサキサグリプチンと主要活性代謝物の総曝露量（AUC_{∞}）の低下は平均27%であった。DPP-4活性阻害率のAUC_{24h}については、リファンピシン併用投与の影響はみられなかった。

(3) その他の薬剤との併用（外国人データ）[13, 15～18)]

健康成人に本剤と各種薬剤を併用した場合、未変化体及び主要活性代謝物の薬物動態パラメータが受ける影響は、以下のとおりであった。

併用薬	併用薬用量	本剤用量	幾何平均値の比（併用時 / 非併用時）相互作用なし= 1.00			
			サキサグリプチン		主要活性代謝物	
			AUC†	C_{max}	AUC†	C_{max}
メトホルミン	1000 mg 単回投与	100 mg 単回投与	0.98	0.79	0.99	0.88
グリブリド	5 mg 単回投与	10 mg 単回投与	0.98	1.08	ND	ND
ピオグリタゾン‡	45 mg 1日1回、10日間	10 mg 1日1回、5日間	1.11	1.11	ND	ND
ジゴキシン	0.25 mg 1日1回、7日間§	10 mg 1日1回、7日間	1.05	0.99	1.06	1.02
シンバスタチン	40 mg 1日1回、8日間	10 mg 1日1回、4日間	1.12	1.21	1.02	1.08
オメプラゾール	40 mg 1日1回、5日間	10 mg 単回投与	1.13	0.98	ND	ND
Maalox Max®	水酸化アルミニウム：2400 mg 水酸化マグネシウム：2400 mg シメチコン：240 mg 単回投与	10 mg 単回投与	0.97	0.74	ND	ND
ファモチジン	40 mg 単回投与	10 mg 単回投与	1.03	1.14	ND	ND

† AUCについては、単回投与の場合はAUC_{∞}、反復投与の場合は$AUC\tau$を用いた。

‡ 1名の被験者を除いた結果。

§ ジゴキシン投与1日目は0.25 mg錠を6時間ごとに計4回、投与2日目は0.25 mg錠を12時間ごとに計2回､投与3～7日目は0.25 mg錠を1日1回投与した。

ND=not determined

また、健康成人に本剤と各種薬剤を併用した場合、本剤が併用薬の薬物動態パラメータに与える影響は、以下のとおりであった。

併用薬	併用薬用量	本剤用量	幾何平均値の比（併用時 / 非併用時）相互作用なし= 1.00	
			AUC†	C_{max}
メトホルミン	1000 mg 単回投与	100 mg 単回投与	1.20	1.09
グリブリド	5 mg 単回投与	10 mg 単回投与	1.06	1.16
ピオグリタゾン	45 mg 1日1回、10日間	10 mg 1日1回、5日間	1.08	1.14
ジゴキシン	0.25 mg 1日1回、7日間§	10 mg 1日1回、7日間	1.06	1.09
シンバスタチン	40 mg 1日1回、8日間	10 mg 1日1回、4日間	1.04a 1.16b	0.88a 1.00b
ジルチアゼム	360 mg 1日1回、9日間	10 mg 単回投与	1.10	1.16
ケトコナゾール	200 mg 1日2回、9日間	100 mg 単回投与	0.87	0.84
Ortho-cyclen®	エチニルエストラジオール 0.035 mg及び norgestimate 0.250 mg、21日間	5 mg 1日1回、21日間	1.07c 1.10d 1.13e	0.98c 1.09d 1.17e

† AUCについては、単回投与の場合はAUC_{∞}，反復投与の場合は$AUC\tau$を用いた。

§ ジゴキシン投与1日目は0.25 mg錠を6時間ごとに計4回、投与2日目は0.25 mg錠を12時間ごとに計2回､投与3～7日目は0.25 mg錠を1日1回投与した。

a シンバスタチン、b シンバスタチン酸、c エチニルエストラジオール、d ノルエルゲストロミン、e ノルゲストレル

【臨床成績】

1. 単剤療法

(1) 用量反応試験

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、本剤1[注)]、2.5、5 mg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（JDS値）の変化量は、

サキサグリプチンの用量の増加に伴い増加し、サキサグリプチン5 mg群はプラセボ群と比べて有意な差が認められた（表4）[19]。

表 4　プラセボ対照二重盲検比較試験（12 週時）の結果

投与群	HbA1c（JDS 値）（%）		空腹時血糖（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
プラセボ（n=87）	−0.07	-	0.9	-
サキサグリプチン 5 mg（n=81）	−0.88	−0.81*	−16.6	−17.5*

*：$p < 0.0001$，Dunnett検定

注）本剤の承認された用量は1日1回5 mg又は2.5 mgである。

(2) プラセボ対照二重盲検比較試験

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、本剤2.5、5 mg又はプラセボを1日1回24週間経口投与した。主要評価項目のHbA1c（JDS値）の変化量は、サキサグリプチンの用量の増加に伴い増加し、サキサグリプチン5 mg群はプラセボ群と比べて有意な差が認められた（表5）[20]。

表 5　プラセボ対照二重盲検比較試験（24 週時）の結果

投与群	HbA1c（JDS 値）(%)		空腹時血糖（mg/dL）		食後 2 時間血糖（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（n=90）	0.28	-	3.2	-	4.3	-
サキサグリプチン 5 mg（n=97）	−0.33	−0.61***	−7.0	−10.2**	−21.7	−26.0***

*　：食事（テストミール）負荷試験時のデータ
**　：$p < 0.05$，Dunnett 検定
***：$p < 0.0001$，Dunnett 検定

(3) 長期投与試験

上記(2)のプラセボ対照二重盲検比較試験に参加した患者を対象に本剤2.5、5 mgを継続投与した結果、52週間にわたって効果が持続した（表6）[21]。

表 6　長期継続単独療法試験（52 週時）の結果（投与前からの変化量）

投与群	HbA1c（JDS 値）（%）		空腹時血糖（mg/dL）	
	最低値（最低値時期）	最終評価時点値（52週）	最低値（最低値時期）	最終評価時点値（52週）
サキサグリプチン5 mg（n=97）	−0.42（36週）	−0.35（52週）	−16.3（36週）	−3.3（52週）

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、本剤5 mgを1日1回52週間経口投与した。投与開始初期からHbA1c（JDS値）及び空腹時血糖が低下し始め、投与52週間にわたって効果が持続した（表7）[22]。

表 7　非盲検単独療法試験（52 週時）の結果（投与前からの変化量）

投与群	HbA1c（JDS 値）（%）		空腹時血糖（mg/dL）	
	最低値（最低値時期）	最終評価時点値（52週）	最低値（最低値時期）	最終評価時点値（52週）
サキサグリプチン5 mg（n=125）	−0.86（28週）	−0.50（52週）	−20.6（16週）	−4.9（52週）

2. 経口糖尿病用薬との併用療法

非盲検併用療法長期投与試験

食事療法、運動療法に加えて、経口血糖降下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、本剤5 mgを1日1回52週間併用投与した。いずれの併用療法においても、投与開始初期からHbA1c（JDS値）及び空腹時血糖が低下し始め、52週間にわたって効果が持続した（表8）。52週までの併用投与時における低血糖症の副作用発現率は、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[23]。

表 8　非盲検併用療法試験（52 週時）の結果（投与前からの変化量）

	HbA1c（JDS 値）（%）		空腹時血糖（mg/dL）	
	最低値（最低値時期）	最終評価時点値（52週）	最低値（最低値時期）	最終評価時点値（52週）
スルホニルウレア剤併用（n=182）	−0.55（12週）	−0.49（52週）	−13.8（4週）	−10.7（52週）
α-グルコシダーゼ阻害剤併用（n=111）	−0.90（44週）	−0.82（52週）	−29.8（40週）	−23.8（52週）
ビグアナイド系薬剤併用（n=116）	−0.67（48週）	−0.62（52週）	−18.2（44週）	−15.2（52週）
チアゾリジン系薬剤併用（n=108）	−0.54（48週）	−0.50（52週）	−19.1（44週）	−11.4（52週）
速効型インスリン分泌促進剤併用（n=57）	−0.61（48週）	−0.59（52週）	−16.5（40週）	−13.2（52週）

【薬効薬理】

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[24]。本剤は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[25, 26]。

2. 薬理作用

(1) DPP-4活性阻害作用及び活性型GLP-1濃度増加作用

1）ヒトDPP-4（腎臓由来）活性を阻害し（*in vitro*）、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±0.31 nmol/L及び2.6±1.0 nmol/Lであった[27]。

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、本剤の単回投与により血漿中の活性型GLP-1濃度が上昇した[26]。

3）2型糖尿病患者において、本剤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[2]。

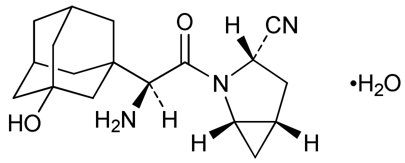
(2) 耐糖能改善及び食後血糖改善作用

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、本剤の単回投与により血糖値上昇が抑制された[25]。

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、本剤5 mg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[2]。

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



分子式：$C_{18}H_{25}N_3O_2 \cdot H_2O$
分子量：333.43
性　状：白色〜淡黄色又は淡褐色の粉末であり、塊を含む場合がある。エタノール（95）にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

【取扱い上の注意】

本剤は無包装状態で高温・高湿により影響を受けることが認められたため、無包装又は分包の場合は特に注意すること。

【包　装】

オングリザ錠2.5 mg：[PTP]100錠（10錠×10），500錠（10錠×50）
[バラ]100錠，500錠
オングリザ錠 5 mg　：[PTP]100錠（10錠×10），500錠（10錠×50）
[バラ]100錠，500錠

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

1) 社内資料（単回及び反復経口投与試験），2008
2) 社内資料（臨床薬理試験），2010
3) 社内資料（食事の影響の検討），2010
4) 社内資料（ヒト及び各種動物における血清蛋白結合試験），2008
5) 社内資料（ヒト及び各種動物における*in vitro* 代謝試験），2007
6) 社内資料（ヒトにおける*in vitro* CYP阻害試験），2006
7) 社内資料（ヒトにおける*in vitro* CYP誘導試験），2006
8) 社内資料（^{14}C標識体単回投与試験），2004
9) 社内資料（ヒトにおける*in vitro*取り込みトランスポーター試験），2007
10) 社内資料（ヒトにおける*in vitro* P-gpトランスポーター試験），2007
11) Boulton DW, et al. : Clin Pharmacokinet, 50, 253-265, 2011
12) 社内資料（年齢及び性別の影響），2005
13) Patel CG, et al. : Clin Pharmacol, 2, 13-25, 2011
14) Upreti VV, et al. : Br J Clin Pharmacol, 72, 92-102, 2011
15) Patel CG, et al. : Diabetes Obes Metab, 13, 604-614, 2011
16) 社内資料（ジゴキシンとの相互作用），2006
17) 社内資料（Maalox Max®, ファモチジン, オメプラゾールとの相互作用）, 2006
18) 社内資料（Ortho-cyclenとの相互作用），2009
19) 社内資料（用量反応試験），2009
20) 社内資料（単独療法検証試験），2010
21) 社内資料（単独療法継続長期投与試験），2011
22) 社内資料（単独療法長期投与試験），2011
23) 社内資料（併用療法長期投与試験），2012
24) Drucker D, et al. : Lancet., 368, 1696-1705, 2006
25) 社内資料（*in vivo*における薬理作用），2001
26) 社内資料（血漿中活性型GLP-1濃度に対する作用），2001
27) 社内資料（DPPに対する阻害作用），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ください。

大塚製薬株式会社
医薬情報センター
〒108-8242　東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話　0120-189-840
FAX　03-6717-1414

製造販売元
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

オングリザ錠 2.5 mg
オングリザ錠 5 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第１部（モジュール 1）
（申請書等行政情報及び添付文書に関する情報）

1.8 「効能・効果」，「用法・用量」及び
「使用上の注意」設定根拠

大塚製薬株式会社

目次

1.8.2　「効能・効果」，「用法・用量」及び「使用上の注意」設定根拠

1.8.2.1　「効能・効果」の設定根拠

1.8.2.1.1　効能・効果

2 型糖尿病

1.8.2.1.2　設定根拠

サキサグリプチン（本薬）は，ジペプチジルペプチダーゼ 4（Dipeptidyl peptidase-4，DPP-4）を強力かつ選択的に阻害する DPP-4 阻害薬である。DPP-4 は，N 末端から 2 番目のアミノ酸残基がプロリンまたはアラニンであるペプチドを切断する酵素であり，インクレチンホルモンであるグルカゴン様ペプチド-1（Glucagon-like peptide-1，GLP-1）を速やかに不活性化する。これが，生体内における活性型GLP-1の半減期が短い原因となっている。DPP-4阻害薬は内在性の活性型GLP-1濃度を上昇させ，グルコース依存的なインスリン分泌を促進させることから，低血糖のリスクが少なく，2 型糖尿病患者の血糖コントロールの改善に作用すると考え，本薬を開発した。

1.8.2.1.2.1　2 型糖尿病患者に対する単独療法

食事/運動療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象にした臨床試験として，第Ⅱ相用量反応試験（262-[redacted]-001 試験），第Ⅱ/Ⅲ相検証試験（262-[redacted]-001 試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（262-[redacted]-002 試験，262-[redacted]-004 試験）を実施した。

(1)　国内第Ⅱ相用量反応試験（262-[redacted] 001）

食事/運動療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，本薬 1 mg，2.5 mg，5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与したときの本薬の有効性，安全性，用量反応性について，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照比較試験により検討した。その結果，主要評価項目である 12 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較し，本薬 1 mg，2.5 mg 及び 5 mg のいずれの群でも有意な減少が認められ，プラセボ群との差はそれぞれ−0.50%，−0.60%及び−0.81%であった。また，副次評価項目である空腹時血糖のベースラインからの変化量についてもプラセボ群と比較し，本薬 1 mg，2.5 mg 及び 5 mg のいずれの群でも減少が認められた（表 1.8.2-1）。

表 1.8.2-1　　262-[redacted]-001 試験における 12 週投与時の HbA1c 及び空腹時血糖のベースラインからの変化量

投与群	HbA1c（%）		空腹時血糖（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
プラセボ（n=87）	−0.07	−	0.9	−
サキサグリプチン 1 mg（n=93）	−0.58	−0.50**	−12.6	−13.5*
サキサグリプチン 2.5 mg（n=88）	−0.68	−0.60**	−12.0	−12.9*
サキサグリプチン 5 mg（n=81）	−0.88	−0.81**	−16.6	−17.5**

＊ ：$p < 0.001$，Dunnett 検定
** ：$p < 0.0001$，Dunnett 検定

有害事象の発現率は，本薬 1 mg 群 50.5%（47/93 例），2.5 mg 群 48.9%（43/88 例），5 mg 群 53.7%（44/82 例），プラセボ群 57.5%（50/87 例）であり，有害事象の発現率が用量依存的に明らかに高くなる傾向は認められず，プラセボ群と比較しても大きな差は認められなかった。また，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現頻度もプラセボ群と大きな差は認められなかった。

(2) 国内第Ⅱ/Ⅲ相検証試験（262-[redacted]-001）

262-[redacted]-001 試験は，食事/運動療法で効果が不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，本薬 2.5 mg，5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間投与したときの本薬の有効性及び安全性を検証することを目的に，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照比較試験として実施した。その結果，主要評価項目である 24 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較し，本薬 2.5 mg 及び 5 mg 群のいずれの群でも有意な減少が認められ，プラセボ群との差はそれぞれ−0.53% 及び−0.61%であり，プラセボに対する優越性が証明された。また，副次評価項目である空腹時血糖及び食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量については，いずれもプラセボと比較して低下が認められた（表 1.8.2-2）。

表 1.8.2-2　　262-[redacted]-001 試験における 24 週投与時の HbA1c，空腹時血糖及び食後 2 時間血糖のベースラインからの変化量

投与群	HbA1c（%）		空腹時血糖（mg/dL）		食後 2 時間血糖（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（n=90）	0.28	−	3.2	−	4.3	−
サキサグリプチン 2.5 mg（n=92）	−0.25	−0.53***	−5.8	−9.0**	−9.5	−13.8**
サキサグリプチン 5 mg（n=97）	−0.33	−0.61***	−7.0	−10.2**	−21.7	−26.0***

＊：食事（テストミール）負荷試験時のデータ
**：$p < 0.05$，Dunnett 検定
***：$p < 0.0001$，Dunnett 検定

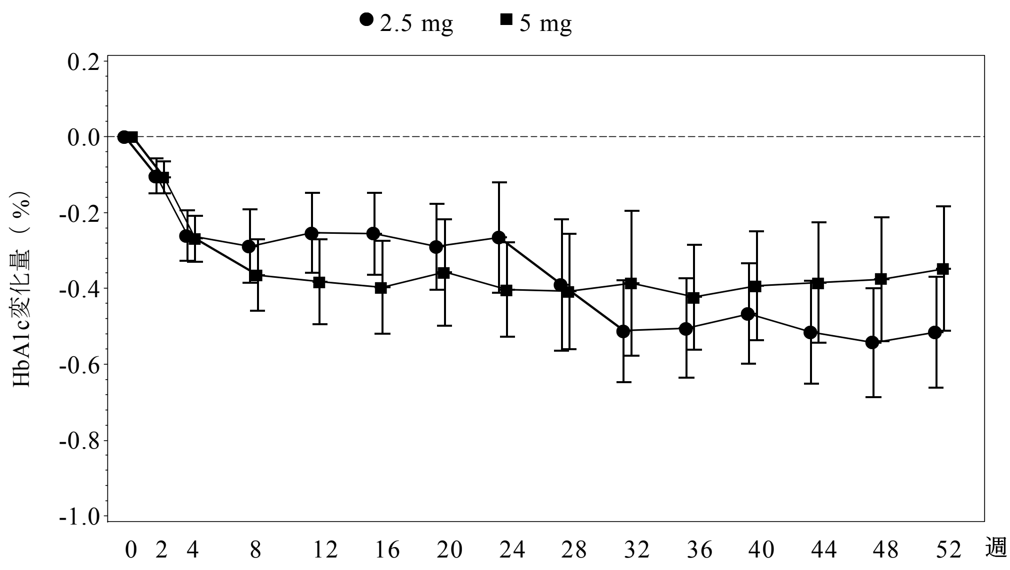
有害事象の発現率は，本薬 2.5 mg 群 79.3%（73/92 例），5 mg 群 73.2%（71/97 例），プラセボ群 78.9%（71/90 例）であり，プラセボ群と比較して大きな差は認められなかった。また，重篤な有害事象, 投与中止に至った有害事象の発現頻度もプラセボ群と大きな差は認められなかった。

(3) 国内第Ⅲ相長期投与試験（262-[redacted] 002 試験，262-[redacted] 004 試験）

262-[redacted]-002 試験は, 262-[redacted]-001 試験を完了した 2 型糖尿病患者を対象とした非盲検の長期継続投与試験であり，サキサグリプチン長期投与（先行試験との合計で 52 週間投与）時の安全性及び有効性を検討した試験である。262-[redacted]-001 試験で 2.5 mg 群又は 5 mg 群に割付けられた被験者は，262-[redacted] 002 試験移行後も同じ用法・用量で投与継続したが，プラセボを投与した被験者は，262-[redacted] 002 試験移行 4 週後に，無作為に割り付けたサキサグリプチン 2.5 mg 又は 5 mg 投与（いずれも 1 日 1 回 24 週間投与）に切り替えた。

262-[redacted]-004 試験は，2 型糖尿病患者を対象とした非盲検の長期投与試験であり，サキサグリプチン 5 mg を 1 日 1 回，長期投与（52 週間投与）した時の安全性及び有効性を検討した試験である。

262-[redacted]-002 試験における 52 週間投与時までの HbA1c 変化量の推移を図 1.8.2-1 に示した。本薬 2.5 mg 群，5 mg 群のいずれも 52 週時までのすべての評価時点でベースラインから低下し，効果が持続した。



	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
2.5 mg	92	92	90	88	86	84	81	79	75	73	72	71	68	66	67
5 mg	97	97	96	93	91	91	87	86	82	79	77	76	73	72	71

図 1.8.2-1　262-[redacted]-002 試験における 52 週間投与時までの HbA1c 変化量の推移（平均値及び 95%信頼区間）

262-[redacted]-004 試験における 52 週投与時までの HbA1c 変化量の推移を図 1.8.2-2 に示した。HbA1c 値のベースラインからの変化量は 28 週時以降若干 HbA1c の増加が認められたものの，52 週時においても効果が持続した。

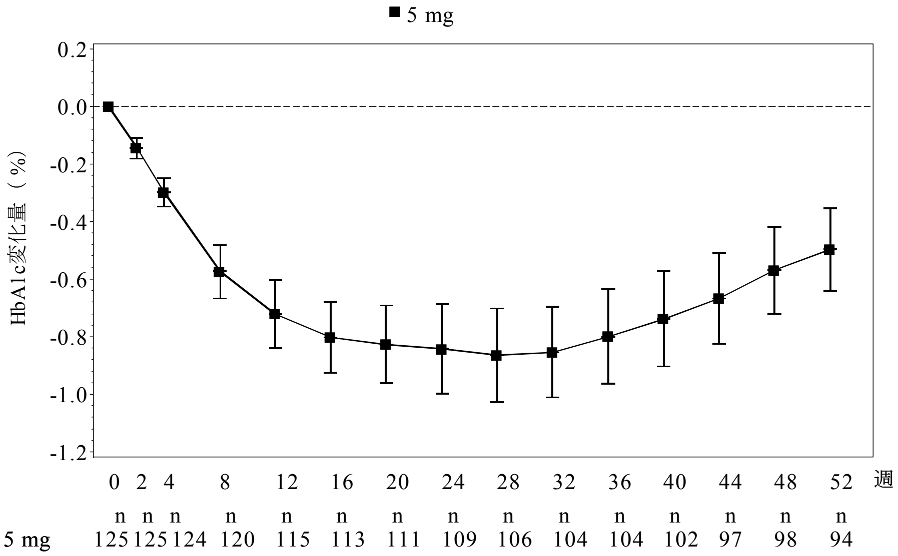


図 1.8.2-2　　262-[redacted]-004 試験における 52 週間投与時までの HbA1c 変化量の推移（平均値及び 95%信頼区間）

262-[redacted]-002 試験及び 262-[redacted]-004 試験で認められた有害事象の発現率は，5 mg 群でそれぞれ，86.6%（84/97 例）及び 79.2%（99/125 例）となった。長期継続投与に伴い有害事象発現率は上昇したが，投与期間に伴い大幅に発現率が上昇した有害事象はなかった。

国内で実施した 262-[redacted]-001 試験及び 262-[redacted] 001 試験の結果から，本薬を単独投与したときの忍容性は高く，有効性についてもプラセボに対する優越性が検証された。また，国内で実施した 2 つの長期投与試験（262-[redacted] 002 試験及び 262-[redacted] 004 試験）の結果から，52 週までの本薬の有効性の持続及び安全性が示された。以上から，2 型糖尿病患者における本薬の単独療法の有用性が確認された。

1.8.2.1.2.2　2 型糖尿病患者に対する併用療法

2 型糖尿病の薬物療法においては，しばしば作用機序の異なった薬剤の併用が行われることから，併用療法についての有効性・安全性の情報が求められる。併用療法に関しては，2010 年 7 月 9 日に公表された薬食審査発 0709 第 1 号「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」において，医療現場で併用が想定される既承認の経口血糖降下薬との 2 剤併用療法についてまとめて一つの非盲検併用療法長期投与試験として実施することが推奨されている。本試験はこのガイドラインに基づき立案し，本薬 5 mg と他の経口血糖降下薬との非盲検併用療法長期投与試験（262-[redacted]-005 試験）を実施した。併用する経口血糖降下薬については，実臨床において併用が想定されるすべての併用薬群として，スルホニルウレア剤，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及び速効型インスリン分泌促進剤を設定した。その結果，各群における 52 週投与時の HbA1c のベースラインからの変化量はそれぞれ，−0.49%，−0.82%，−0.62%，−0.50%及び−0.59%であり，どの併用薬群においても 52 週時までのすべての評価時点でベースラインから低下し，効果が持続した。空腹時血糖値についても投与 52 週時のベースラインからの変化量は，それぞれ，−10.7 mg/dL，−23.8 mg/dL，−15.2 mg/dL，−11.4 mg/dL，−13.2 mg/dL であった。また，安全性については，低血糖関連の有害事象を除き，併用薬群間で有害事象の発現率に大きな違いは認められず，長期投与に伴い大幅に発現率が上昇するような遅発性の有害事象は認められなかった。併用療法の長期投与においてスルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進剤の併用群では，本薬の単独療法試験に比べて低血糖の発現率が上昇する傾向が認められたが，その他の併用群では単独療法試験と大きな差はなかった。

以上，「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に準じ臨床試験を実施し，2 型糖尿病を対象とした単独療法及び併用療法において本薬の有用性が確認されたことから，本薬の効能・効果は「2 型糖尿病」とするのが適切であると判断した。

1.8.2.2　「用法・用量」の設定根拠

1.8.2.2.1　用法・用量

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

《用法・用量に関連する使用上の注意》

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，2.5 mg に減量すること。（〔**薬物動態**〕の項参照）

	血清クレアチニン※ (mg/dL)	クレアチニンクリアランス (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	2.5 mg，1 日 1 回

※ クレアチニンクリアランスに相当する換算値（年齢 60 歳，体重 65 kg）

1.8.2.2.2　設定根拠

1.8.2.2.2.1　用法の設定根拠

国内第 I 相試験（262-[redacted]-001 試験）では，日本人健康成人を対象に本薬 1～20 mg を単回投与したときの血漿中 DPP-4 活性の経時的推移を評価した。本薬 1～20 mg を空腹時単回投与したときの血漿中 DPP-4 活性の変化率の推移を図 1.8.2-3 に示した。空腹時単回投与での投与前からの平均変化率は，投与後 1.5～2 時間で最も低下し（−98.64～−93.26%），血漿中 DPP-4 活性を 90%以上阻害した。また，投与後 24 時間でも 5 mg 群では 54.19%阻害した。

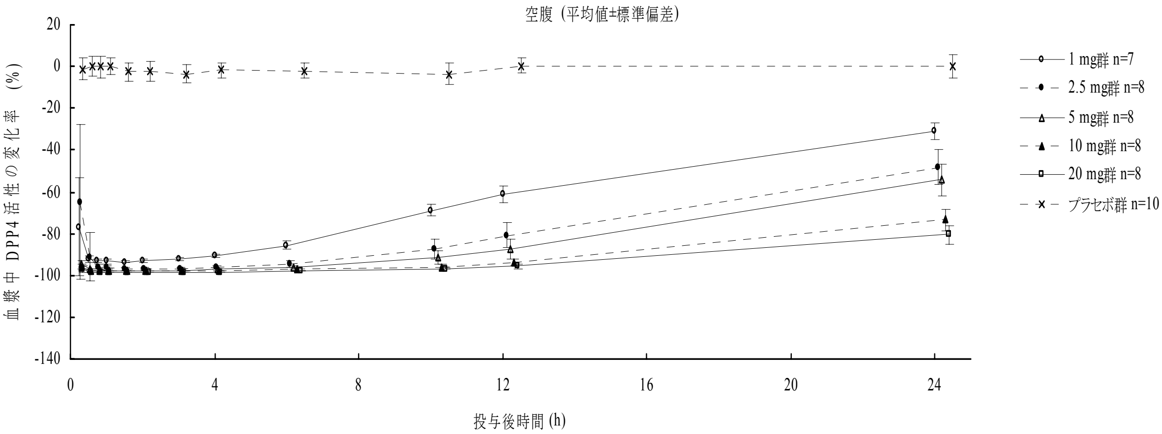


図 1.8.2-3　　本薬 1～20 mg を空腹時単回投与したときの血漿中 DPP-4 活性変化率の推移（平均値 ± 標準偏差）（262-[redacted]-001 試験）

262-[redacted]-003 試験では，日本人 2 型糖尿病患者を対象に本薬 5 mg を朝食前に 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの血漿中 DPP-4 活性及び血糖値の経時的推移を評価した。投与 1 日目及び投与 14 日目の本薬投与後の血漿中 DPP-4 活性変化率の推移を図 1.8.2-4 に示した。投与 1 日目において投与後 1 時間で血漿中 DPP-4 活性は最も低下し，投与後 24 時間でも投与 1 日目は 59.17%，投与 14 日目は 67.65%の阻害が認められた。

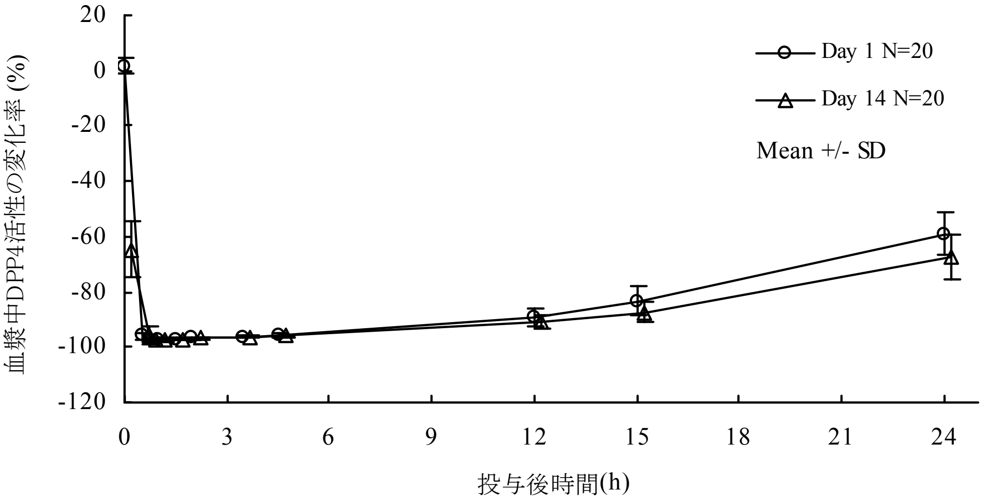


図 1.8.2-4　　本薬 5 mg を朝食前に 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの投与 1 日目及び投与 14 日目の本薬投与後の血漿中 DPP-4 活性変化率の推移（平均値 ± 標準偏差）（262-[redacted]-003 試験）

一方，投与開始前日及び投与 14 日目の 1 日の血糖値の推移を図 1.8.2-5 に示した。投与開始前日の血糖値と比較し，投与 14 日目の血糖値は朝食後及び夕食後ともに臨床的に有意に低下し，朝

食後及び夕食後の血糖値の投与 14 日目における投与開始前日からの平均変化量は，それぞれ食後1 時間で−45.2 mg/dL，−41.4 mg/dL，食後 2 時間で−30.0 mg/dL，−33.8 mg/dL であった。

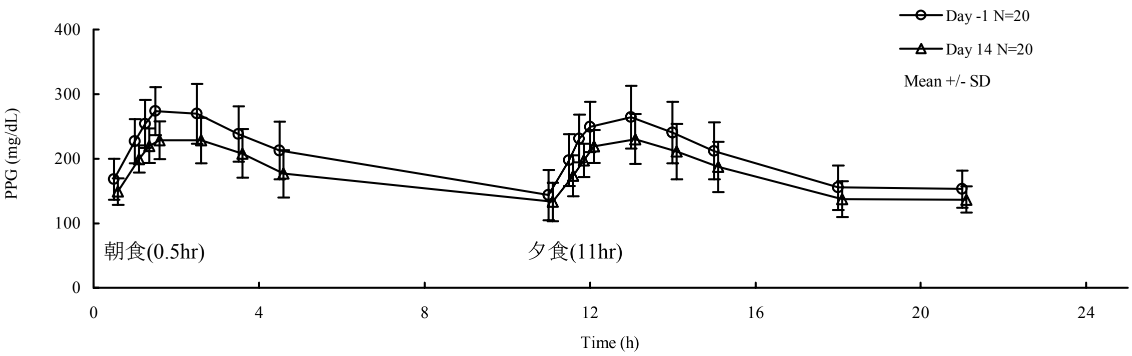


図 1.8.2-5　本薬の投与開始前日及び本薬 5 mg を朝食前に 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの投与 14 日目の血糖値の推移（平均値 ± 標準偏差）（262-[redacted] 003 試験）

また，サキサグリプチンの薬物動態は食事の影響を受けないこと（262-[redacted]-005），食事の有無で薬物動態及び血漿中 DPP-4 活性に変化が認められないこと（262-[redacted] 001）から，サキサグリプチンは食前投与，食後投与のいずれも可能であると考えられる。

以上より，サキサグリプチンの用法は「1 日 1 回」が妥当と考えられた。なお，投与タイミングは，サキサグリプチンの作用機序を踏まえて，食事に併せた食前又は食後が望ましいと考えられる。

1.8.2.2.2.2　用量の設定根拠

(1)　国内第 I 相試験成績及び海外の臨床推奨用量からの国内の臨床推奨用量の推察

262-[redacted]-001 試験では，日本人健康成人を対象に本薬 1〜20 mg を単回投与及び 10 mg を 7 日間反復投与している。この試験において本薬 1〜20 mg を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曝露量（AUC 及び C_{max}）は，投与量の増加に伴い用量依存的に増加した。日本人及び外国人の健康成人にサキサグリプチン 5 mg を空腹時単回経口投与したとき（日本：262-[redacted] 001，米国：CV181001），C_{max}［幾何平均値（CV%）］はそれぞれ 18.425 ng/mL（18.0%）及び 21 ng/mL（14%），AUC_{∞}はそれぞれ 75.80 ng·h/mL（32.5%）及び 63 ng·h/mL（23%）であり，日本人と外国人で薬物動態パラメータは大きく異ならなかった。また，他の経口血糖降下薬の日本人における臨床推奨用量の一般的な知見から，経口血糖降下薬については日本人の臨床推奨用量が欧米人の臨床推奨用量を上回ることはないと考えられる。国内第 II 相臨床試験（262-[redacted]-001 試験）の実施前に，海外での本薬の臨床推奨用量は 5 mg になることが明らかになっていたことを参考にして，日本人 2 型糖尿病患者における本薬の臨床推奨用量は，欧米と同じ 5 mg または 2.5 mg あるいはその両方になると推察し，次項に示す国内臨床試験を実施した。

(2) 国内臨床試験成績に基づく国内の臨床推奨用量

国内における本薬の臨床推奨用量は，2 型糖尿病患者を対象に本薬を単独投与する 2 つのプラセボ対照二重盲検試験（262-[redacted]-001 試験及び 262-[redacted]-001 試験）の結果から設定した。以下にそれぞれの試験成績を示す。

(a) 国内第Ⅱ相用量反応試験（262-[redacted]-001）

食事/運動療法で効果が不十分（HbA1c 7.0%以上 10.0%未満）な 2 型糖尿病患者を対象に本薬 1 mg, 2.5 mg，5 mg を 1 日 1 回 12 週間投与し，プラセボと比較したときの有効性，安全性，用量反応性を評価した。

その結果，主要評価項目である 12 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較し，本薬 1 mg，2.5 mg 及び 5 mg のいずれの群でも有意な減少が認められ，プラセボ群との差はそれぞれ−0.50%, −0.60%及び−0.81%であり，5 mg 群で最も HbA1c が減少した（表 1.8.2-1 参照）。本試験での HbA1c の選択基準は 7.0%以上であったため，12 週時（LOCF）に HbA1c が 7.0%未満に到達した被験者の割合を評価したところ，1 mg 群 21.7%，2.5 mg 群 34.5%，5 mg 群 46.8%，プラセボ群 10.5%であった。また，HbA1c が 6.5%未満に到達した被験者の割合は，1 mg 群 5.4%, 2.5 mg 群 13.6%, 5 mg 群 19.8%, プラセボ群 1.1%であった。HbA1c が 7.0%未満又は 6.5%未満に到達した被験者の割合が最も高かったのは，いずれも 5 mg 群であった。

有害事象の発現状況を表 1.8.2-3 に示した。有害事象の発現率は, 本薬 1 mg 群 50.5%（47/93 例）, 2.5 mg 群 48.9%（43/88 例），5 mg 群 53.7%（44/82 例），プラセボ群 57.5%（50/87 例）であった。本薬各群とプラセボ群との間に安全性に関する大きな違いは認められず，用量依存的に有害事象の発現率が明らかに高くなる傾向も認められなかった。

表 1.8.2-3　　262-[redacted]-001 試験の有害事象の要約

	262-[redacted] 001試験			
n (%)	プラセボ N=87	ｻｷｻｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ 1 mg N=93	ｻｷｻｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ 2.5 mg N=88	ｻｷｻｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ 5 mg N=82
有害事象	50 (57.5)	47 (50.5)	43 (48.9)	44 (53.7)
副作用	15 (17.2)	8 (8.6)	12 (13.6)	9 (11.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.4)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
投与中止に至った有害事象	2 (2.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.4)
投与中止に至った副作用	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)

(b) 国内第Ⅱ/Ⅲ相検証試験（262-[redacted]-001）

食事/運動療法で効果が不十分（HbA1c 6.5%以上 10.0%未満）な 2 型糖尿病患者を対象に，本薬 2.5 mg，5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間投与し，有効性及び安全性を検証した。その結果，主要評価項目である 24 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較し, 本薬 2.5 mg 及び 5 mg 群ともに有意な減少が認められ, プラセボ群との差はそれぞれ, −0.53%, −0.61%であった（表 1.8.2-2 参照）。24 週時（LOCF）に HbA1c が 6.5%未満に到達した被験者の割合は， 2.5 mg 群 7.8%，5 mg 群 16.7%，プラセボ群 3.4%であった。HbA1c が 6.5%未満に到達した被験者の割合が最も高かったのは，5 mg 群であった。

有害事象の発現状況を表 1.8.2-4 に示した。有害事象の発現率は，本薬 2.5 mg 群 79.3%（73/92 例），5 mg 群 73.2%（71/97 例），プラセボ群 78.9%（71/90 例）であった。本薬 2.5 mg，5 mg のいずれの投与群においても，プラセボ群と比較して有害事象の発現率の明らかな違いは認められず，サキサグリプチン 2.5 mg 群及び 5 mg 群の有害事象の発現率は同程度であった。

表 1.8.2-4　　262-[redacted]-001 試験の有害事象の要約

	262-[redacted]001試験		
		ｻｷｻｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ	ｻｷｻｸﾞﾘﾌﾟﾁﾝ
	プラセボ	2.5 mg	5 mg
n (%)	N=90	N=92	N=97
有害事象	71 (78.9)	73 (79.3)	71 (73.2)
副作用	11 (12.2)	12 (13.0)	12 (12.4)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	1 (1.1)	3 (3.3)	2 (2.1)
重篤な副作用	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	5 (5.6)	3 (3.3)	2 (2.1)
投与中止に至った副作用	3 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.0)

以上，262-[redacted] 001 試験及び 262-[redacted]-001 試験のいずれにおいてもベースラインからの HbA1c の低下は本薬 5 mg 群で最も大きく，血糖コントロールの治療目標となる HbA1c の 6.5%未満達成率も本薬 5 mg 群が最も高かった。さらに，本薬 5 mg 群の安全性が示されたことから，本薬の臨床推奨用量は 5 mg と判断した。1.8.2.1.2.1 (3)項及び 1.8.2.1.2.2 項に示したように本薬 5 mg を用いた 52 週間の長期投与試験においても，単独投与試験（262-[redacted]-002，262-[redacted]-004）及び併用投与試験（262-[redacted]-005）ともに本薬 5 mg の有効性及び安全性が示されており，本薬の用量を 5 mg と設定した。

なお, 専門協議後の機構からの指摘を踏まえ, 本薬は長期間投与される可能性があることから, 患者の状態に応じて 2.5 mg も使用できるように，用法・用量を「通常，成人にはサキサグリプチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお，患者の状態に応じて 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。」とした。

(3)　腎機能障害患者における用量

外国人腎機能障害患者及び腎機能正常者男女を対象に，本薬 10 mg を単回経口投与したときの薬物動態を検討した（CV181019 試験）。その結果，本薬の AUC_{∞}は，腎機能正常者に比べて，軽度（Ccr：50～80 mL/min），中等度（Ccr：30～50 mL/min），高度（Ccr：30 mL/min 未満）の腎機能障害患者でそれぞれ 1.2 倍，1.4 倍，2.1 倍となった。また，主要活性代謝物（DPP-4 阻害活性は未変化体の約 1/2）の AUC_{∞}は，腎機能正常者に比べて，軽度，中等度，高度の腎機能障害患者でそれぞれ 1.7 倍，2.9 倍，4.5 倍となった。この試験結果から，中等度以上の腎機能障害患者に対しては投与量を通常用量 5 mg の半量である 2.5 mg とする事が適切であると考えるため設定した。なお，軽度腎機能障害患者に対しては本薬の用量調節の必要はないと考えられた。

また，外国人の血糖コントロールが不十分［HbA1c 値（NGSP 値）が 7.0%以上 11.0%以下］な 2 型糖尿病及び中等度，高度，末期腎機能障害を有する患者を対象に，本薬 2.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与した（CV181062 試験）。12 週時（LOCF）の HbA1c 値のベースライ

ンからの変化量は，プラセボ群 −0.44%に対し，2.5 mg 群 −0.86%であり，プラセボ群との差は−0.42%となり有意な差が認められた。また，有害事象発現率は，本薬 2.5 mg 群（57.6%，49/85 例）及びプラセボ群（54.1%，46/85 例）で大きな差はなく，発現した有害事象の種類についても，両群に差はなかった。以上から，中等度以上の腎機能障害患者に対しては用量を 2.5 mg に調節することで有効性が認められ，安全性に問題なく投与できると判断した。

1.8.2.3　「使用上の注意」の設定根拠

本薬の非臨床試験成績，臨床試験成績に基づき，平成 9 年 4 月 25 日薬発第 606 号通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」及び平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し，下記のように設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
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，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。］	1. 本薬の成分に対し過敏症の既往のある患者に本薬を投与した場合，過敏症を起こす可能性が高いため，本剤投与を避けるよう注意喚起するため設定した。 2. 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ため，誤って本薬が先に投与されることを防ぐために設定した。また，1 型糖尿病は本剤の効能ではないため設定した。 3. インスリン注射による的確な血糖管理が望まれるため設定した。
《効能・効果に関連する使用上の注意》 (1) 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。 (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。	(1)食事療法，運動療法は糖尿病治療の基本であることから設定した。 (2)糖尿病治療における一般的な注意事項として設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>

《用法・用量に関連する使用上の注意》

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，2.5 mg に減量すること（**〔薬物動態〕**の項参照）。

	血清クレアチニン※ (mg/dL)	クレアチニンクリアランス (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	2.5 mg，1 日 1 回

※ クレアチニンクリアランスに相当する換算値（年齢 60 歳，体重 65 kg）

</td><td>海外で実施された腎機能障害患者を対象に，本薬の薬物動態に与える影響を検討する試験において，腎機能の程度が異なる成人に本薬 10 mg を単回経口投与したときの本薬の AUC_∞は，腎機能正常者に比べて，軽度（Ccr：50～80 mL/min），中等度（Ccr：30～50 mL/min），高度（Ccr：30 mL/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_∞は，腎機能正常者に比べて，軽度，中等度，高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。この試験結果から，軽度の腎機能障害患者においては用量調節の必要はないが，中等度以上の腎機能障害患者に対しては通常用量 5 mg の半量である 2.5 mg とする事が適切であると考えるため設定した。</td></tr>
<tr><td>

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者（**《用法・用量に関連する使用上の注意》**の項及び**〔薬物動態〕**の項参照）

(2) 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を投与中の患者［低血糖のリスクが増加するおそれがある。］（「**2. 重要な基本的注意（1）**」の項，「**3. 相互作用**」の項及び「**4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 低血糖症**」の項参照）

(3) 次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］

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

(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。（「**4. 副作用 (1) 重大な副作用 4) 腸閉塞**」の項参照）］

</td><td>

(1)中等度以上の腎障害のある患者や透析中の末期腎不全患者では血漿中濃度が上昇するため，減量が必要になる場合があることから設定した。

(2)他の DPP-4 阻害薬で，スルホニルウレア剤との併用により重篤な低血糖症が報告されている。本薬による DPP-4 阻害作用に加えて，他の糖尿病用薬の作用が相加的に作用し，低血糖が発現しやすくなる可能性があることから注意喚起のため設定した。

(3)低血糖を起こすおそれがあるため設定した。

(4)他の DPP-4 阻害薬で，平成 24 年 4 月 24 日薬食安 0424 第 1 号通知において，添付文書の本項に腸閉塞の記載を追記するよう改訂指示されたこと，及び本薬の国内臨床試験においてイレウスが報告されていることから，注意喚起のために設定した。

</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定の根拠
2. 重要な基本的注意 (1) 他の糖尿病用薬と本剤を併用する場合に低血糖症状を起こすおそれがあるので，これらの薬剤との併用時に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，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おそれがある。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については，併用時の低血糖のリスクを軽減するため，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の減量を検討すること。（「**1. 慎重投与**（2）」の項，「**3. 相互作用**」の項及び「**4. 副作用(1)重大な副作用 1)低血糖症**」の項参照） (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。 (3) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合や，患者の不養生，感染症の合併等により効果がなくったり，不十分となる場合があるので，食事摂取量，体重の推移，血糖値，感染症の有無等に留意のうえ，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。 (4) 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。 (5) めまい等があらわれることがあるので，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。	(1) 他の DPP-4 阻害薬では，スルホニルウレア剤との併用投与において重篤な低血糖症状が報告されている。本薬による DPP-4 阻害作用に加えて，他の糖尿病用薬の作用が相加的に作用し，低血糖が発現しやすくなる可能性があるため注意喚起のために設定した。低血糖症状のリスクを軽減するために，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の併用時には，これらの併用薬剤の減量を検討する必要があると判断し設定した。 (2) 糖尿病薬の一般的な注意事項を参考に設定した。 (3) 本薬による薬物治療を含め糖尿病治療を行っている場合には，常に患者の病態を注意深く観察しながら本薬の継続を含め治療方針を決定する必要があることから一般的注意事項として設定した。 (4)インスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は国内において検討されていないため記載した。 (5) 糖尿病治療における一般的な注意事項として設定した。

使用上の注意（案） / 設定の根拠

3. 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。（**〔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	設定の根拠
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 グリメピリド, グリベンクラミド, グリクラジド, トルブタミド 等 速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド, ミチグリニドカルシウム水和物, レパグリニド α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース, アカルボース, ミグリトール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩, ブホルミン塩酸塩 チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 GLP-1 アナログ製剤 リラグルチド, エキセナチド インスリン製剤	糖尿病用薬との併用により，低血糖症状が起こるおそれがあるので，慎重に投与すること。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おそれがある。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については，併用時の低血糖のリスクを軽減するため，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の減量を検討すること。（「1. 慎重投与（2）」の項，「2. 重要な基本的注意(1)」の項及び「4. 副作用 (1)重大な副作用 1)低血糖症」の項参照） 低血糖症状が認められた場合には，通常は糖質を含む食品等を摂取するが，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。	血糖降下作用の増強による。	本薬による DPP-4 阻害作用に加えて，他の糖尿病用薬の作用が相加的に作用し，低血糖が発現しやすくなる可能性があることから注意喚起のため設定した。低血糖症状のリスクを軽減するために，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の併用時には，これらの併用薬剤の減量を検討する必要があると判断し設定した。
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	血糖降下作用を増強する薬剤との併用により，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。	これらの薬剤との併用投与により血糖降下作用が増強し，低血糖症のリスクが高くなる可能性があることから，注意を促すために設定した。
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の併用により，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。	これらの薬剤との併用投与により血糖降下作用が減弱し，血糖コントロールの悪化を来さないよう留意する必要があるため設定した。
CYP3A4/5 阻害剤 イトラコナゾール　等	CYP3A4/5 阻害作用を有する薬剤との併用により，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。（**〔薬物動態〕**の項参照）	これらの薬剤との併用投与により本剤の血中濃度が上昇する可能性に留意する必要があると考え設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
4. 副作用 国内で実施した 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において，安全性解析対象 1,237 例中 221 例（17.9%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は，低血糖症 29 例（2.3%），便秘 19 例（1.5%），発疹 15 例（1.2%）等であった。	2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験及び企業中核データシート（CCDS）に基づき記載した。
(1) 重大な副作用 1) **低血糖症**：他の糖尿病用薬との併用で低血糖症（速効型インスリン分泌促進剤併用時 10.5%，スルホニルウレア剤併用時 8.2%，チアゾリジン系薬剤併用時 1.9%，ビグアナイド系薬剤併用時 1.7%，α-グルコシダーゼ阻害剤併用時 0.9%）があらわれることがある。また，他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖症（0.5%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には，本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。なお，他の DPP-4 阻害剤で，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，意識消失を来した例も報告されていることから，スルホニルウレア剤と併用する場合には，スルホニルウレア剤の減量を検討すること。また，本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常は糖質を含む食品等を摂取するが，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。（「**1. 慎重投与**(2)」の項，「**2. 重要な基本的注意**(1)」の項及び「**3. 相互作用**」の項参照）	1）国内臨床試験では，重篤なものはなかったが，低血糖が発現した場合には処置等を含めた注意喚起が必要と考え記載した。また，他の DPP-4 阻害薬とスルホニルウレア剤との併用投与で重篤な低血糖症状を呈している報告がされていることから，本薬とスルホニルウレア剤と併用する際にはスルホニルウレア剤の減量を検討する必要があると判断し記載した。
2) **急性膵炎**（頻度不明*）：急性膵炎があらわれることがあるので，膵炎の症状について説明し，観察を十分に行うこと。もし，持続的な激しい腹痛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。 3) **過敏症反応**（頻度不明*）：アナフィラキシー，血管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。	2)～3) 国内臨床試験で報告はないが，海外の市販後において膵炎，過敏症反応が報告されており，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。
4) **腸閉塞**（0.5%未満）：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。（「**1. 慎重投与**(4)」の項参照）	4) 他の DPP-4 阻害薬で，平成 24 年 4 月 24 日薬食安 0424 第 1 号通知において，添付文書の本項に腸閉塞の記載を追記するよう改訂指示されたこと，及び本薬の国内臨床試験においてイレウスが報告されていることから，注意喚起のために設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>

⑵その他の副作用

<table>
<tr><th>種類/頻度</th><th>0.5～2%未満</th><th>0.5%未満</th><th>頻度不明*</th></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>めまい</td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td>白内障，霧視</td><td></td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸，期外収縮，心電図T波逆転</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸，胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td>鼻咽頭炎，上気道感染，咳嗽</td><td>副鼻腔炎</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>便秘，下痢，腹部不快感，胃炎</td><td>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</td><td></td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td>肝機能異常(ALT(GPT)上昇，AST(GOT)上昇，γ-GTP 上昇，ALP 上昇等)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>発疹，湿疹，そう痒</td><td>蕁麻疹，ざ瘡，冷汗</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害</td><td></td><td>浮腫，筋痙縮，倦怠感，無力症</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝異常</td><td></td><td>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(CPK)上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>貧血，白血球数増加，血小板数減少</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>高血圧，頻尿，高カリウム血症，胸痛，白癬，腎結石，鼻出血，甲状腺腫瘤，尿路感染</td><td></td></tr>
</table>

＊：海外において認められた副作用

</td><td>2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験及び企業中核データシート（CCDS）に基づき記載した。</td></tr>
<tr><td>

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では，生理機能が低下していることが多いので，経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。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。（**《用法・用量に関連する使用上の注意》**の項及び**〔薬物動態〕**の項参照）

</td><td>国内外の臨床試験において 65 歳以下の患者と比較して有効性及び安全性に有意な差は認められなかった。しかし，一般に高齢者では生理機能が低下していることから，高齢者に投与する場合の一般的注意として設定した。また，高齢者では腎機能が低下している場合が多いことから，腎機能を確認の上，投与することが必要であると考え設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定の根拠
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。］ (2) 授乳中の婦人には投与することを避け, やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。［動物試験（ラット）で授乳中への移行が報告されている。］ (3) ラット及びウサギを用いた本剤単独投与による生殖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。	(1) 妊婦を対象とした臨床試験を実施しておらず安全性が確立していないことから設定した。 (2) 動物試験（ラット）において，本薬は, 血漿中薬物濃度よりも高い濃度で授乳中のラットの乳汁中に分泌されることが報告されていることから注意喚起のため記載した。 (3) 動物試験（ラット及びウサギ）において, 生殖毒性が認められたとの報告があるため記載した。
7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）	国内臨床試験において小児等への投与経験がないこと，また，小児等に対する臨床試験は実施しておらず安全性が確立していないことから設定した。
8. 過量投与 **徴候，症状**： 海外臨床試験において，400 mg 投与された健康成人において，頭痛，鼻閉等の症状が報告されている。 **処置**： 過量投与が認められた場合は本剤の投与を中止し，患者の状態により適切な処置を行うこと。なお，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。	過量投与によりこれらの症状が起こるおそれがあることから注意喚起のため記載した。
9. 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。］	PTP 包装の薬剤における誤飲防止に必要かつ重要な一般的注意事項であるため記載した。
10. その他の注意 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，2 mg/kg/日以上の用量（AUC はヒトに 1 日 1 回 5 mg 投与したときの 4.6 倍以上）で末梢部位（尾，指，陰嚢，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。	カニクイザルを用いた毒性試験において皮膚病変（痂皮，潰瘍）が認められたとの報告があるため記載した。

1.9　一般的名称に係る文書

〔JAN〕

平成 22 年 11 月 11 日付薬食審査発第 1111 号第 1 号により通知された。

一般的名称：（日本名）サキサグリプチン水和物

（英　名）Saxagliptin Hydrate

化学名：

（日本名）

(1*S*,3*S*,5*S*)-2-[(2*S*)-2-アミノ-2-(3-ヒドロキシトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)アセチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニトリル 一水和物

（英　名）

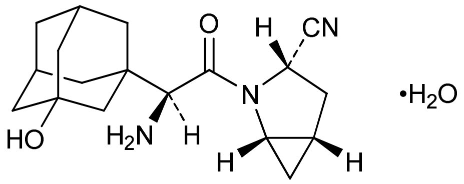
(1*S*,3*S*,5*S*)-2-[(2*S*)-2-Amino-2-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile monohydrate

〔INN〕

saxagliptin（r-INN List 54， WHO Drug Information, Vol. 19, No. 3, 2005）

医薬品一般的名称届出書（INN 収載品目）

［２１－４－Ｂ６］

医薬品一般的名称	英　　名	日　本　名
	Saxagliptin Hydrate	サキサグリプチン水和物
INN 収載名称	英　　名	日　本　名（字訳）
	saxagliptin	サキサグリプチン
INN 掲載誌	WHO Drug Information, Vol.19, No.3, 2005, page 263 (Recommended INN: List 54)	
化学名 又は 本質記載	[英　名] (1*S*,3*S*,5*S*)-2-[(2*S*)-2-Amino-2-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile monohydrate [日本名] (1*S*,3*S*,5*S*)-2-[(2*S*)-2-アミノ-2-(3-ヒドロキシトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イル)アセチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニトリル　一水和物	
化学構造式 又は アミノ酸配列等		
分子式及び分子量	（分子式）$C_{18}H_{25}N_3O_2 \cdot H_2O$	（分子量）333.43
CAS 登録番号	945667-22-1	
薬理作用	（薬理作用）2 型糖尿病	（薬効分類番号）396
備考	製造販売承認申請予定： 20[redacted]年[redacted]月 【改訂履歴】 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日： 照会事項（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により改訂 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日： 照会事項（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により改訂	

上記 INN 収載済みの品目に係る医薬品の一般的名称について、参考資料を添えて届け出ます。

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日

住所　東京都千代田区神田司町２－９
氏名　大塚製薬株式会社
代表取締役社長　岩本　太郎

担当者連絡先　薬事部 [redacted]
TEL:[redacted], FAX:[redacted]

厚生労働省医薬食品局長　殿

薬 食 審 査 発 1111 第 1 号
平 成 22 年 11 月 11 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

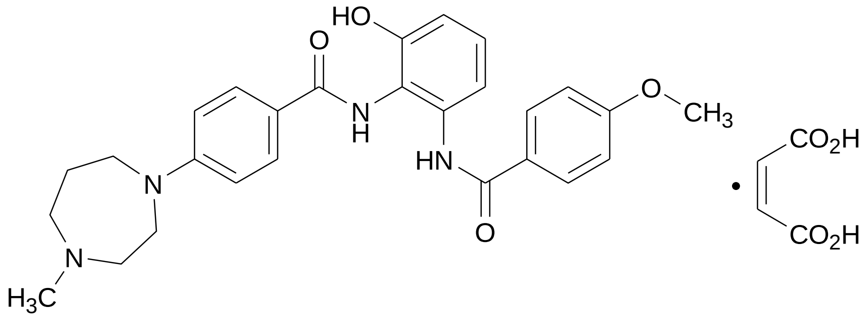
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

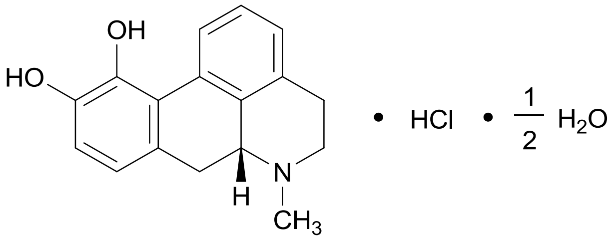
別添

別表１　我が国における医薬品一般的名称（ただし、INN に収載された品目を除く。）
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表１）

登録番号：　**21-4-A2**
JAN（日本名）：ダレキサバンマレイン酸塩
JAN（英　名）：Darexaban Maleate

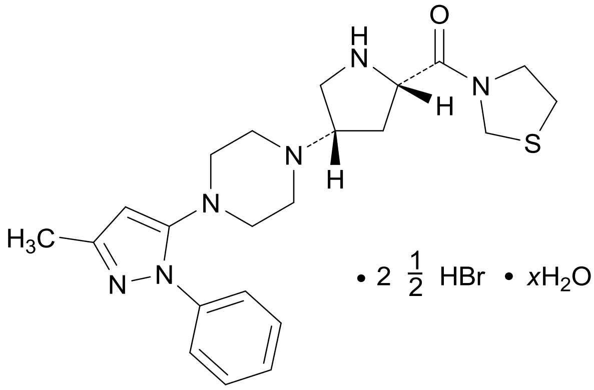


登録番号：　**21-4-A4**
JAN（日本名）：アポモルヒネ塩酸塩水和物
JAN（英　名）：Apomorphine Hydrochloride Hydrate

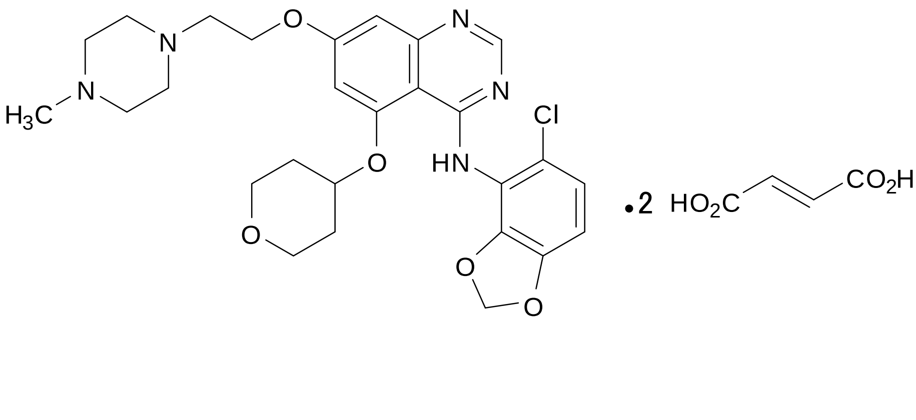


別表２　INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号：　**21-3-B4**
JAN（日本名）: テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物
JAN（英　名）: Teneligliptin Hydrobromide Hydrate



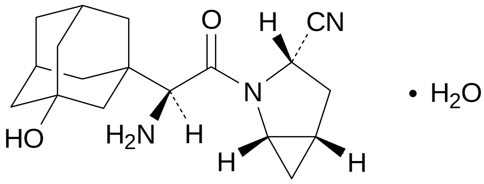
登録番号：　**21-4-B3**
JAN（日本名）: サラカチニブフマル酸塩
JAN（英　名）: Saracatinib Fumarate



登録番号：　**21-4-B6**

JAN（日本名）：サキサグリプチン水和物

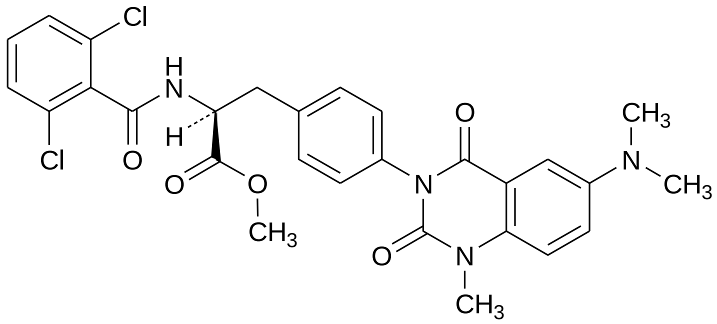
JAN（英　名）：Saxagliptin Hydrate



登録番号：　**21-4-B8**

JAN（日本名）：カロテグラストメチル

JAN（英　名）：Carotegrast Methyl



登録番号：　**21-4-B9**

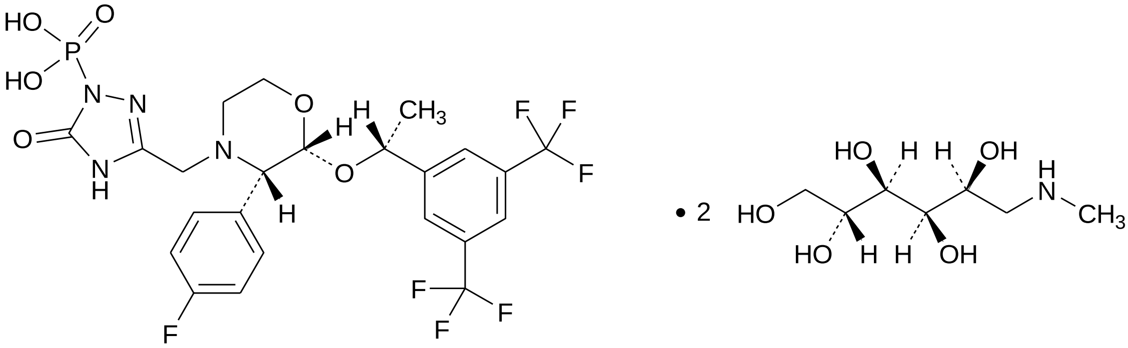
JAN（日本名）：コンドリアーゼ

JAN（英　名）：Condoliase

登録番号：　**22-1-B1**

JAN（日本名）：ホスアプレピタントメグルミン

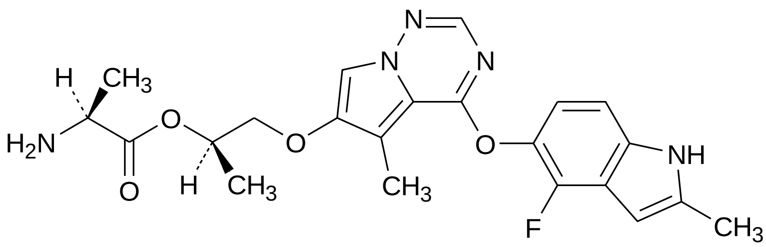
JAN（英　名）：Fosaprepitant Meglumine



登録番号：　**22-1-B2**

JAN（日本名）：ブリバニブアラニンエステル

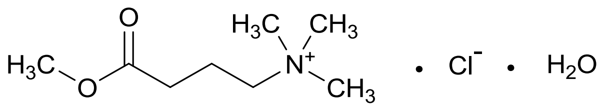
JAN（英　名）：Brivanib Alaninate



登録番号：　**22-1-B8**

JAN（日本名）：カルプロニウム塩化物水和物

JAN（英　名）：Carpronium Chloride Hydrate



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 54

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–91) and Recommended (1–52) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 11, 2004* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 54

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–91) et recommandées (1–52) dans la *Liste récapitulative No. 11, 2004* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 54

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–91) y Recomendadas (1–52) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 11, 2004* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:	
Recommended INN	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

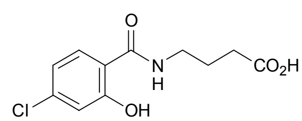
acidum salclobuzicum

salclobuzic acid — 4-(4-chloro-2-hydroxybenzamido)butanoic acid

acide salclobuzique — acide 4-[(4-chloro-2-hydroxybenzoyl)amino]butanoïque

ácido salclobúzico — ácido 4-[(4-cloro-2-hidroxibenzoil)amino]butanoico

$C_{11}H_{12}ClNO_4$



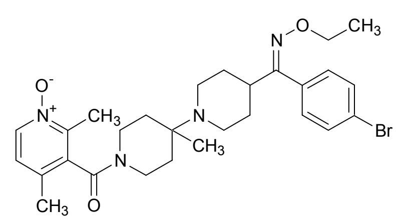
ancrivirocum

ancriviroc 3-({4-[— (*Z*)-(4-bromophenyl)(ethoxyimino)methyl]-4'-methyl-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl}carbonyl)-2,4-dimethylpyridine-1-oxide

ancriviroc 4-[(— *Z*)-(4-bromophényl)(éthoxyimino)méthyl]-1'-[(2,4-diméthyl-1-oxydopyridin-3-yl)carbonyl]-4'-méthyl-1,4'-bipipéridinyle

ancriviroc 4-[(— *Z*)-(4-bromofenil)(etoxiimino)metil]-1'-[(2,4-dimetil-1-oxidopiridin-3-il)carbonil]-4'-metil-1,4'-bipipéridinilo

$C_{28}H_{37}BrN_4O_3$



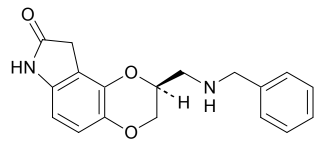
aplindorum

aplindore (— 2*S*)-2-[(benzylamino)methyl]-2,3,7,9-tetrahydro-8*H*-1,4-dioxino=[2,3-*e*]indol-8-one

aplindore (— 2*S*)-2-[(benzylamino)méthyl]-2,3,7,9-tétrahydro-8*H*-1,4-dioxino=[2,3-*e*]indol-8-one

aplindor (— 2*S*)-2-[(bencilamino)metil]-2,3,7,9-tetrahidro-8*H*-1,4-dioxino=[2,3-*e*]indol-8-ona

$C_{18}H_{18}N_2O_3$



atilmotinum

atilmotin

N-[(2*S*)-3-phenyl-2-(trimethylazaniumyl)propanoyl]-L-valyl-L-prolyl-L-isoleucyl-L-phenylalanyl-L-threonyl-L-tyrosylglycyl-L-glutamyl-L-leucyl-L-glutaminyl-D-arginyl-L-leucyl-L-lysinamide

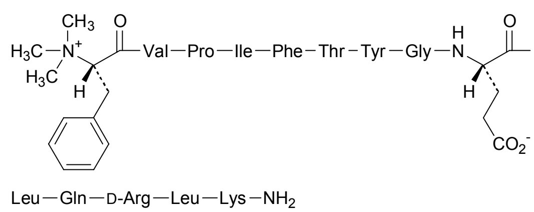
atilmotine

N-[(2*S*)-3-phényl-2-(triméthylammonio)propanoyl]-L-valyl-L-prolyl-L-isoleucyl-L-phénylalanyl-L-thréonyl-L-tyrosylglycyl-L-glutamyl-L-leucyl-L-glutaminyl-D-arginyl-L-leucyl-L-lysinamide

atilmotina

N-[(2*S*)-3-fenil-2-(trimetilamonio)propanoil]-L-valil-L-prolil-L-isoleucil-L-fenilalanil-L-treonil-L-tirosilglicil-L-glutamil-L-leucil-L-glutaminil-D-arginil-L-leucil-L-lisinamida

$C_{86}H_{134}N_{20}O_{19}$



avanafilum

avanafil 4-{

[(3-chloro-4-methoxyphenyl)methyl]amino}-2-[(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-*N*-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide

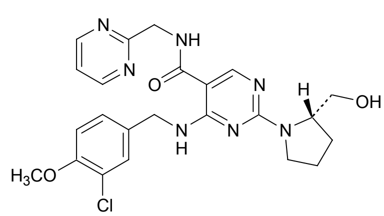
avanafil 4-[(3-ch

loro-4-méthoxybenzyl)amino]-2-[(2*S*)-2-(hydroxyméthyl)=pyrrolidin-1-yl]-*N*-(pyrimidin-2-ylméthyl)pyrimidine-5-carboxamide

avanafilo 4

-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-*N*-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida

$C_{23}H_{26}ClN_7O_3$



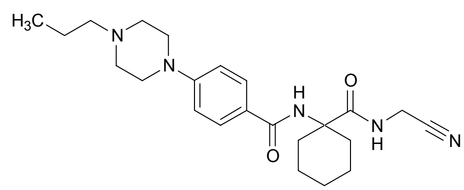
balicatibum

balicatib — *N*-{1-[(cyanomethyl)carbamoyl]cyclohexyl}-4-(4-propylpiperazin-1-yl)benzamide

balicatib — *N*-[1-[(cyanométhyl)carbamoyl]cyclohexyl]-4-(4-propylpipérazin-1-yl)benzamide

balicatib — *N*-[1-[(cianometil)carbamoil]ciclohexil]-4-(4-propilpiperazin-1-il)benzamida

$C_{23}H_{33}N_5O_2$



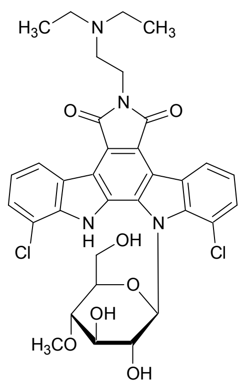
becatecarinum

becatecarin 1,1 — 1-dichloro-6-[2-(diethylamino)ethyl]-12-(4-*O*-methyl-β-D-glucopyranosyl)-12,13-dihydro-5*H*-indolo[2,3-*a*]pyrrolo=[3,4-*c*]carbazole-5,7(6*H*)-dione

bécatécarine 1,1 — 1-dichloro-6-[2-(diéthylamino)éthyl]-12-(4-*O*-méthyl-β-D-glucopyranosyl)-12,13-dihydro-5*H*-indolo[2,3-*a*]pyrrolo=[3,4-*c*]carbazole-5,7(6*H*)-dione

becatecarina — 1,11-dicloro-6-[2-(dietilamino)etil]-12-(4-*O*-metil-β-D-glucopiranosil)-12,13-dihidro-5*H*-indolo[2,3-*a*]pirrolo[3,4-*c*]carbazol-5,7(6*H*)-diona

$C_{33}H_{34}Cl_2N_4O_7$



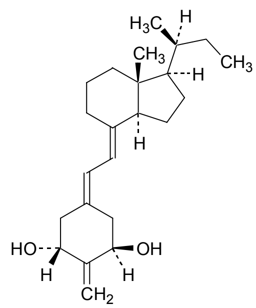
becocalcidiolum

becocalcidiol (1 *R*,3*R*)-4-(2-{(1*R*,3a*S*,7a*R*)-1-[(2*S*)-butan-2-yl]-7a-methyloctahydro-4*H*-inden-4-ylidene}ethylidene)-2-methylidenecyclohexane-1,3-diol

bécocalcidiol (1 *R*,3*R*)-2-méthylidène-5-[(2*E*)-2-[(1*R*,3a*S*,7a*R*)-7a-méthyl-1-[(1*S*)-1-méthylpropyl]octahydro-4*H*-indén-4-ylidène]éthylidène]=cyclohexane-1,3-diol

becocalcidiol (1 *R*,3*R*)-2-metilideno-5-[(2*E*)-2-[(1*R*,3a*S*,7a*R*)-7a-metil-1-[(1*S*)-1-metilpropil]octahidro-4*H*-inden-4-ilideno]etilideno]=ciclohexano-1,3-diol

$C_{23}H_{36}O_2$



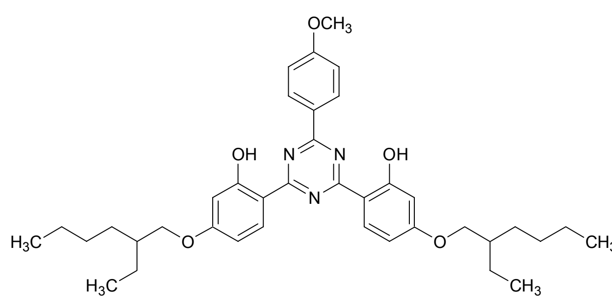
bemotrizinolum

bemotrizinol 2,2 '-[6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazine-2,4-diyl]bis={5-[(2-ethylhexyl)oxy]phenol}

bémotrizinol 2,2 '-[6-(4-méthoxyphényl)-1,3,5-triazine-2,4-diyl]bis=[5-[(2-éthylhexyl)oxy]phénol]

bemotrizinol 2,2 '-[6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina-2,4-diil]bis[5-[(2-etilhexil)=oxi]fenol]

$C_{38}H_{49}N_3O_5$



besilesomabum

besilesomab immunoglobulin G1, anti-(human CEA (carcinoembryonic antigen)-related antigen) (mouse monoclonal BW 250/183 heavy chain), disulfide with mouse monoclonal BW 250/183 κ-chain, dimer

bésilésomab immunoglobuline G1, anti-(molécules de l'adhésion cellulaire, antigènes carcinoembryonaires humains (CEA ou CD66)), dimère du disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris BW 250/183

besilesomab inmunoglobulina G1, anti-(moléculas de adhesión celular, antígenos carcinoembrionarios humanos (CEA o CD66)), dímero del disulfuro entre la cadena pesada y la cadena κ del anticuerpo monoclonal de ratón BW 250/183

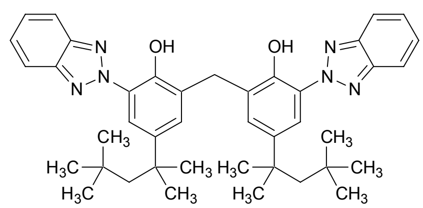
bisoctrizolum

bisoctrizole 2,2 '-methylenebis[6-(2*H*-benzotriazol-2-yl)-4-(2,4,4-trimethylpentan-2-yl)phenol]

bisoctrizole 2,2 '-méthylènebis[6-(2*H*-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tétraméthylbutyl)phénol]

bisoctrizol 2 ,2'-metilenobis[6-(2*H*-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)=fenol]

$C_{41}H_{50}N_6O_2$



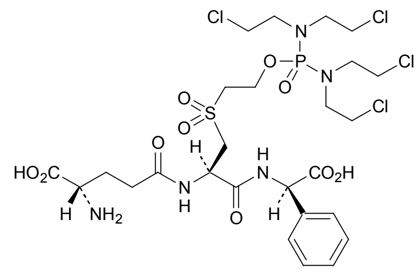
canfosfamidum

canfosfamide *N*-γ-L-glutaminyl-3-(2-{bis[bis(2-chloroethyl)amino]=phosphoryl}ethanesulfonyl)-L-alanyl-(2*R*)-2-phenylglycine

canfosfamide acide (2*S*)-2-amino-5-[[(1*R*)-1-[[[2-[[bis[bis(2-chloroéthyl)amino]=phosphinoyl]oxy]éthyl]sulfonyl]méthyl]-2-[[(*R*)-carboxyphénylméthyl]=amino]-2-oxoéthyl]amino]-5-oxopentanoïque

canfosfamida ácido (2*S*)-2-amino-5-[[(1*R*)-1-[[[2-[[bis[bis(2-cloroetil)amino]=fosfinoil]oxi]etil]sulfonil]metil]-2-[[(*R*)-carboxifenilmetil]amino]-2-oxoetil]amino]-5-oxopentanoico

$C_{26}H_{40}Cl_4N_5O_{10}PS$



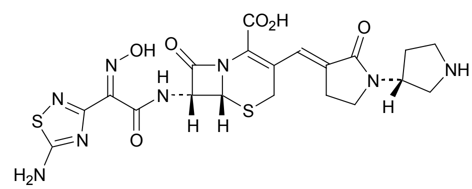
ceftobiprolum

ceftobiprole (6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(hydroxyimino)=acetamido]-8-oxo-3-[(*E*){(3'*R*)-2-oxo-[1,3'-bipyrrolidin]-3-ylidene}=methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

ceftobiprole acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)=(hydroxyimino)acétyl]amino]-8-oxo-3-[(*E*)-[(3'*R*)-2-oxo-1,3'-bipyrrolidinyl-3-ylidène]méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique

ceftobiprol ácido (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)(hidroxiimino)=acetil]amino]-8-oxo-3-[(*E*)-[(3'*R*)-2-oxo-1,3'-bipirrolidinil-3-ilideno]metil]-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico

$C_{20}H_{22}N_8O_6S_2$



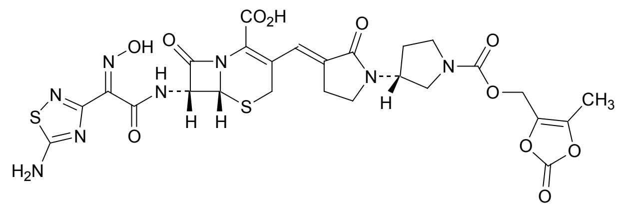
ceftobiprolum medocarilum

ceftobiprole medocaril (6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(hydroxyimino)=acetamido]-3-[(*E*){(3'*R*)-1'-[(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)=methoxycarbonyl]-2-oxo-[1,3'-bipyrrolidin]-3-ylidene}methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

ceftobiprole médocaril acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)=(hydroxyimino)acétyl]amino]-3-[(*E*)-[(3'*R*)-1'-[[(5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthoxy]carbonyl]-2-oxo-1,3'-bipyrrolidinyl-3-ylidène]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique

ceftobiprol medocarilo ácido (6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)(hidroxiimino)=acetamido]-3-[(*E*)-[(3'*R*)-1'-[[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonil]-2-oxo-1,3'-bipirrolidinil-3-ilideno]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico

$C_{26}H_{26}N_8O_{11}S_2$



cintredekinum besudotoxum

cintredekin besudotox — toxin hIL13-PE38QQR (plasmid phuIL13-Tx)

cintrédékine bésudotox — [Met^{17},His^{18}]précurseur de l'interleukine-13 humaine-(17-132)-peptide (132→246')-protéine avec la dès-Ala^{365},Asp^{366},Val^{367},Val^{368},Ser^{369},Leu^{370},Thr^{371},Cys^{372},Pro^{373},Val^{374},Ala^{375},Ala^{376},Gly^{377},Glu^{378},Cys^{379},Ala^{380}-[Lys^{246},Ala^{247},Ser^{248},Gly^{249},Gly^{250},Asn^{364},Val^{407},Ser^{515},Gln^{590},Gln^{606},Arg^{613}]exotoxine A (*Pseudomonas aeruginosa*)-(246-613)-peptide

cintredekina besudotox — toxina hIL13-PE38QQR (plásmido phuIL13-Tx)

$C_{2234}H_{3512}N_{650}O_{682}S_{10}$

```
MHSPGPVPPS  TALRELIEEL  VNITQNQKAP  LCNGSMVWSI
NLTAGMYCAA  LESLINVSGC  SAIEKTQRML  SGFCPHKVSA
GQFSSLHVRD  TKIEVAQFVK  DLLLHLKKLF  REGRFNKASG
GPEGGSLAAL  TAHQACHLPL  ETFTRHRQPR  GWEQLEQCGY
PVQRLVALYL  AARLSWNQVD  QVIRNALASP  GSGGDLGEAI
REQPEQARLA  LTLAAAESER  FVRQGTGNDE  AGAANGPADS
GDALLERNYP  TGAEFLGDGG  DVSFSTRGTQ  NWTVERLLQA
HRQLEERGYV  FVGYHGTFLE  AAQSIVFGGV  RARSQDLDAI
WRGFYIAGDP  ALAYGYAQDQ  EPDARGRIRN  GALLRVYVPR
SSLPGFYRTS  LTLAAPEAAG  EVERLIGHPL  PLRLDAITGP
EEEGGRLETI  LGWPLAERTV  VIPSAIPTDP  RNVGGDLDPS
SIPDQEQAIS  ALPDYASQPG  QPPREDLR
```

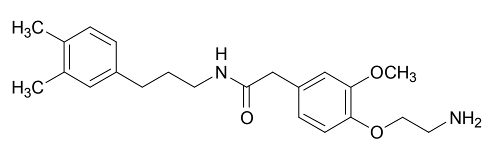
davasaicinum

davasaicin 2-[4-(2 — -aminoethoxy)-3-methoxyphenyl]-*N*-[3-(3,4-dimethylphenyl)=propyl]acetamide

davasaïcine 2-[4-(2 — -aminoéthoxy)-3-méthoxyphényl]-*N*-[3-(3,4-diméthylphényl)=propyl]acétamide

davasaicina 2-[4-(2 — -aminoetoxi)-3-metoxifenil]-*N*-[3-(3,4-dimetilfenil)propil]=acetamida

$C_{22}H_{30}N_2O_3$



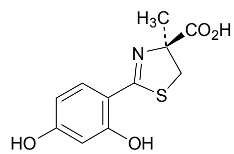
deferitrinum

deferitrin (4*S*)-2-(2,4-dihydroxyphenyl)-4-methyl-4,5-dihydro-1,3-thiazole-4-carboxylic acid

déféritrine acide (+)-(4*S*)-2-(2,4-dihydroxyphényl)-4-méthyl-4,5-dihydrothiazole-4-carboxylique

deferitrina ácido (+)-(4*S*)-2-(2,4-dihidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico

$C_{11}H_{11}NO_4S$



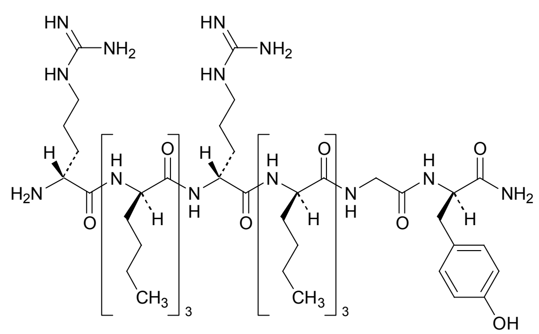
delmitidum

delmitide (2*R*)-2-[(2*R*)-2-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(D-arginylamino)=hexanamido]hexanamido}hexanoyl-D-arginylamino]=hexanamido}hexanamido]hexanoylglycyl-D-tyrosinamide

delmitide D-arginyl-(2*R*)-2-aminohexanoyl-(2*R*)-2-aminohexanoyl-(2*R*)-2-aminohexanoyl-D-arginyl-(2*R*)-2-aminohexanoyl-(2*R*)-2-aminohexanoyl-(2*R*)-2-aminohexanoylglycyl-D-tyrosinamide

delmitida D-arginil-(2*R*)-2-aminohexanoil-(2*R*)-2-aminohexanoil-(2*R*)-2-aminohexanoil-D-arginil-(2*R*)-2-aminohexanoil-(2*R*)-2-aminohexanoil-(2*R*)-2-aminohexanoilglicil-D-tirosinamida

$C_{59}H_{105}N_{17}O_{11}$



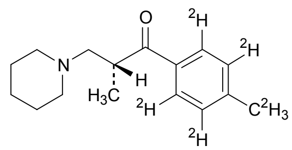
deutolperisonum

deutolperisone 2-me thyl-1-{4-([$^2H_3$]methyl)[2,3,5,6-$^2H_4$]phenyl}-3-(piperidin-1-yl)propan-1-one

deutolpérisone (2*RS*)-2-méthyl-1-(4-($^2H_3$)méthyl(2,3,5,6-$^2H_4$)phényl)-3-(pipéridin-1-yl)propan-1-one

deutolperisona (2*RS*)-2-metil-1-(4-[$^2H_3$]metil[2,3,5,6-$^2H_4$]fenil)-3-(piperidin-1-il)propan-1-ona

$C_{16}H_{16}{}^{2}H_{7}NO$



and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

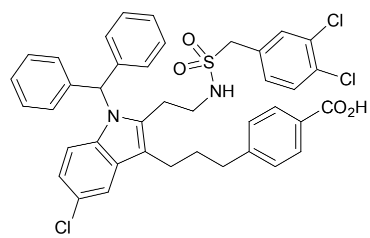
efipladibum

efipladib — 4-(3-{5-chloro-2-[2-({[(3,4-dichlorophenyl)methyl]sulfonyl}amino)=ethyl]-1-(diphenylmethyl)-1*H*-indol-3-yl}propyl)benzoic acid

éfipladib acide — 4-[3-[5-chloro-2-[2-[[(3,4-dichlorobenzyl)sulfonyl]amino]éthyl]-1-(diphénylméthyl)-1*H*-indol-3-yl]propyl]benzoïque

efipladib ácido — 4-[3-[5-cloro-2-[2-[[(3,4-diclorobencil)sulfonil]amino]etil]-1-(difenilmetil)-1*H*-indol-3-il]propil]benzoico

$C_{40}H_{35}Cl_{3}N_{2}O_{4}S$



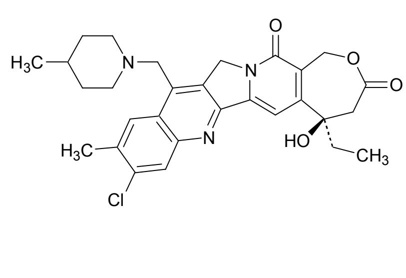
elomotecanum

elomotecan (— 5*R*)-9-chloro-5-ethyl-5-hydroxy-10-methyl-12-[(4-methylpiperidin-1-yl)methyl]-1,4,5,13-tetrahydro-3*H*,15*H*-oxepino[3',4':6,7]=indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,15-dione

élomotécan (— 5*R*)-9-chloro-5-éthyl-5-hydroxy-10-méthyl-12-[(4-méthylpipéridin-1-yl)méthyl]-1,4,5,13-tétrahydro-3*H*,15*H*-oxépino[3',4':6,7]=indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15-dione

elomotecán (— 5*R*)-9-cloro-5-etil-5-hidroxi-10-metil-12-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-1,4,5,13-tetrahidro-3*H*,15*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino=[1,2-*b*]quinolina-3,15-diona

$C_{29}H_{32}ClN_{3}O_{4}$



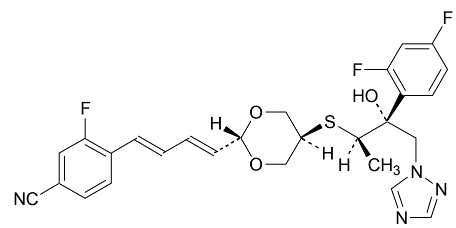
embeconazolum

embeconazole 4 -{(1*E*,3*E*)-4-(*trans*-5-{[(2*R*,3*R*)-3-(2,4-difluorophenyl)-3-hydroxy-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl]sulfanyl}-1,3-dioxan-2-yl)buta-1,3-dien-1-yl}-3-fluorobenzonitrile

embéconazole (-)-4 -[(1*E*,3*E*)-4-[*trans*-5-[[(1*R*,2*R*)-2-(2,4-difluorophényl)-2-hydroxy-1-méthyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]sulfanyl]-1,3-dioxan-2-yl]buta-1,3-diényl]-3-fluorobenzonitrile

embeconazol (-)-4 -[(1*E*,3*E*)-4-[*trans*-5-[[(1*R*,2*R*)-2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]sulfanil]-1,3-dioxan-2-il]buta-1,3-dienil]-3-fluorobenzonitrilo

$C_{27}H_{25}F_3N_4O_3S$



epoetinum zeta

epoetin zeta 1-165-erythropoietin (human clone B03XA01), glycoform ζ

époétine zêta 1-165-érythropoïétine (humaine B03XA01), glycoforme ζ

epoetina zeta 1-165-eritropoyetina (humana B03XA01), glicoforma ζ

$C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$

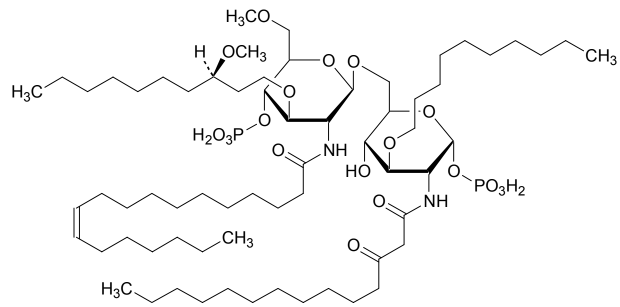
eritoranum

eritoran 2-deoxy-3-*O*-[(3*R*)-3-methoxydecyl]-6-*O*-methyl-2-(octadec-11-enamido)-4-*O*-phosphono-β-D-glucopyranosyl-(1→6)-3-*O*-decyl-2-deoxy-2-(3-oxotetradecanamido)-α-D-glucopyranose 1-(dihydrogen phosphate)

éritoran dihydrogénophosphate de 3-*O*-décyl-2-désoxy-6-*O*-[2-désoxy-3-*O*-[(3*R*)-3-méthoxydécyl]-6-*O*-méthyl-2-[(11*Z*)-octadéc-11-énoylamino]-4-*O*-phosphono-β-D-glucopyranosyl]-2-[(3-oxotétradécanoyl)amino]-α-D-glucopyranosyle

eritorán dihidrógenofosfato de 3-*O*-decil-2-desoxi-6-*O*-[2-desoxi-3-*O*-[(3*R*)-3-metoxidecil]-6-*O*-metil-2-[(11*Z*)-octadec-11-enamido]-4-*O*-fosfono-β-D-glucopiranosil]-2-(3-oxotetradecanamido)-α-D-glucopiranosilo

$C_{66}H_{126}N_2O_{19}P_2$



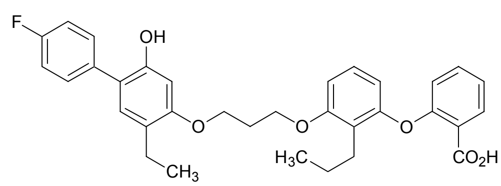
etalocibum

etalocib 2-(3-{3-[(5-ethyl-4'-fluoro-2-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy]propoxy}-2-propylphenoxy)benzoic acid

étalocib acide 2-[3-[3-[(5-éthyl-4'-fluoro-2-hydroxybiphényl-4-yl)oxy]propoxy]-2-propylphénoxy]benzoïque

etalocib ácido 2-[3-[3-[(5-etil-4'-fluoro-2-hidroxibifenil-4-il)oxi]propoxi]-2-propilfenoxi]benzoico

$C_{33}H_{33}FO_6$



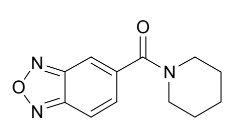
farampatorum

farampator 5-[(pipe ridin-1-yl)carbonyl]-2,1,3-benzooxadiazole

farampator 1-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ylcarbonyl)pipéridine

farampator 1-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)piperidina

$C_{12}H_{13}N_3O_2$



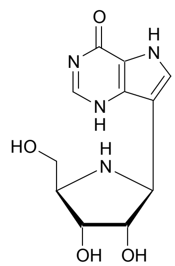
forodesinum

forodesine 7-(5-amino-1,5-dideoxy-β-D-ribofuranos-1-yl)-1,5-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-one

forodésine (-)-7-[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-2-yl]-1,5-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-one

forodesina (-)-7-[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-il]-1,5-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-4-ona

$C_{11}H_{14}N_4O_4$



galsulfasum

galsulfase — *N*-acetylgalactosamine 4-sulfatase (human CSL4S-342 cell)

galsulfase — *N*-acétylgalactosamine 4-sulfatase (cellule humaine CSL4S-342)

galsulfasa — *N*-acetilgalactosamina 4-sulfatasa (célula humana CSL4S-342)

$C_{2529}H_{3843}N_{689}O_{716}S_{16}$

AGASRPPHLV FLLADDLGWN DVGFHGSRIR TPHLDALAAG
GVLLDNYYTQ PLCTPSRSQL LTGRYQIRTG LQHQIIWPCQ
PSCVPLDEKL LPQLLKEAGY TTHMVGKWHL GMYRKECLPT
RRGFDTYFGY LLGSEDYYSH ERCTLIDALN VTRCALDFRD
GEEVATGYKN MYSTNIFTKR AIALITNHPP EKPLFLYLAL
QSVHEPLQVP EEYLKPYDFI QDKNRHHYAG MVSLMDEAVG
NVTAALKSSG LWNNTVFIFS TDNGGQTLAG GNNWPLRGRK
WSLWEGGVRG VGFVASPLLK QKGVKNRELI HISDWLPTLV
KLARGHTNGT KPLDGFDVWK TISEGSPSPR IELLHNIDPN
FVDSSPCPRN SMAPAKDDSS LPEYSAFNTS VHAAIRHGNW
KLLTGYPGCG YWFPPPSQYN VSEIPSSDPP TKTLWLFDID
RDPEERHDLS REYPHIVTKL LSRLQFYHKH SVPVYFPAQD
PRCDPKATGV WGPWM

glucarpidasum

glucarpidase — recombinant glutamate carboxypeptidase (carboxypeptidase G_2)

glucarpidase — [405-arginine]précurseur de la carboxypeptidase G2 de *Pseudomonas* (RS-16), enzyme à zinc dimérique, glutamate carboxypeptidase

glucarpidasa — glutamato carboxipeptidasa recombinante (carboxipeptidasa G2)

$C_{1950}H_{3157}N_{543}O_{599}S_7$ (monomer)

```
MRPSIHRTAI  AAVLATAFVA  GTALAQKRDN  VLFQAATDEQ
PAVIKTLEKL  VNIETGTGDA  EGIAAAGNFL  EAELKNLGFT
VTRSKSAGLV  VGDNIVGKIK  GRGGKNLLLM  SHMDTVYLKG
ILAKAPFRVE  GDKAYGPGIA  DDKGGNAVIL  HTLKLLKEYG
VRDYGTITVL  FNTDEEKGSF  GSRDLIQEEA  KLADYVLSFE
PTSAGDEKLS  LGTSGIAYVQ  VNITGKASHA  GAAPELGVNA
LVEASDLVLR  TMNIDDKAKN  LRFNWTIAKA  GNVSNIIPAS
ATLNADVRYA  RNEDFDAAMK  TLEERAQQKK  LPEADVKVIV
TRGRPAFNAG  EGGKKLVDKA  VAYYKEAGGT  LGVEERTGGG
TDAAYAALSG  KPVIESLGLP  GFGYHSDKAE  YVDISAIPRR
LYMARRLIMD  LGAGK
```

iboctadekinum
iboctadekin a recombinant human interleukin-18 with 157 amino acids

iboctadékine interleukine-18 humaine recombinante (157 aminoacides)

iboctadekina interleukina-18 humana recombinante (157 aminoácidos)

$C_{801}H_{1264}N_{212}O_{252}S_{10}$

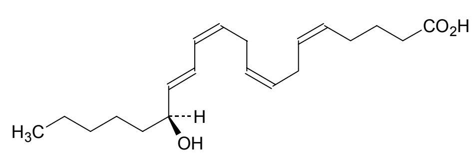
```
YFGKLESKLS   VIRNLNDQVL   FIDQGNRPLF   EDMTDSDCRD
NAPRTIFIIS   MYKDSQPRGM   AVTISVKCEK   ISTLSCENKI
ISFKEMNPPD   NIKDTKSDII   FFQRSVPGHD   NKMQFESSSY
EGYFLACEKE   RDLFKLILKK   EDELGDRSIM   FTVQNED
```

icomucretum
icomucret (5*Z*,8*Z*,11*Z*,13*E*,15*S*)-15-hydroxyicosa-5,8,11,13-tetraenoic acid

icomucret acide (5*Z*,8*Z*,11*Z*,13*E*,15*S*)-15-hydroxyicosa-5,8,11,13-tétraénoïque

icomucret ácido (5*Z*,8*Z*,11*Z*,13*E*,15*S*)-15-hidroxiicosa-5,8,11,13-tetraenoico

$C_{20}H_{32}O_3$



inotuzumabum ozogamicinum

inotuzumab ozogamicin

immunoglobulin G4, anti-(human CD22 (antigen)) (human-mouse monoclonal G544 heavy chain), disulfide with human-mouse monoclonal G544 κ-chain, dimer, conjugate with methyl *N*-{(1*R*,4*Z*,8*S*,13*E*)-8-(4,6-dideoxy-4-{[(4-*S*-{4-[(6-deoxy-3-*O*-methyl-α-L-mannopyranosyl)oxy]-3-iodo-5,6-dimethoxy-2-methylbenzoyl}-4-thio-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]amino}-2-*O*-[4-(*N*-ethylacetamido)-2,4-dideoxy-3-*O*-methyl-α-L-*threo*-pentopyranosyl]-β-D-glucopyranosyloxy)-13-[2-({4-[2-(1-{[4-(4-amino-4-oxobutyl)oxy]phenyl}ethylidene)hydrazinyl]-2-methyl-4-oxobutan-2-yl}disulfanyl)ethylidene]-1-hydroxy-11-oxobicyclo[7.3.1]trideca-4,9-diene-2,6-diyn-10-yl}carbamate

inotuzumab ozogamicine

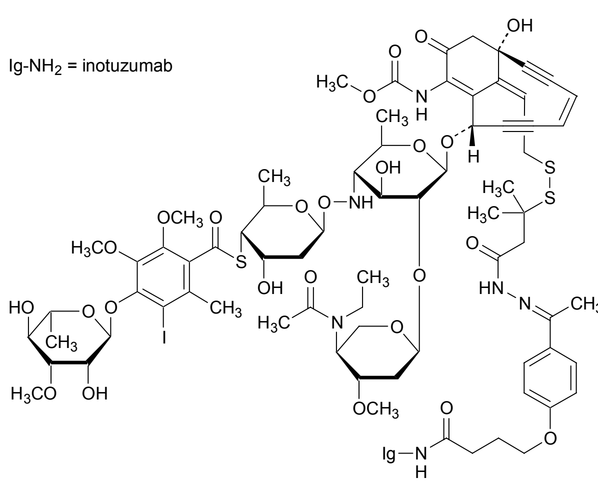
N-[4-[4-[1-[[3-[[2-[(1*R*,4*Z*,8*S*,13*E*)-8-[[2-*O*-[4-(acétyléthylamino)-2,4-didésoxy-3-*O*-méthyl-α-L-*thréo*-pentopyranosyl]-4,6-didésoxy-4-[[[2,6-didésoxy-4-*S*-[4-[(6-désoxy-3-*O*-méthyl-α-L-mannopyranosyl)oxy]-3-iodo-5,6-diméthoxy-2-méthylbenzoyl]-4-thio-β-D-*ribo*-hexopyranosyl]oxy]amino]-β-D-glucopyranosyl]oxy]-1-hydroxy-10-[(méthoxycarbonyl)amino]-11-oxobicyclo[7.3.1]tridéca-4,9-diène-2,6-diyn-13-ylidène]éthyl]disulfanyl]-3-méthylbutanoyl]=diazanylidène]éthyl]phénoxy]butanoyl]immunoglobuline G4, anti-(antigène CD22 humain) dimère du disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris G544 humanisé

inotuzumab ozogamicina

N-[4-[4-[1-[[3-[[2-[(1R,4Z,8S,13E)-8-[[2-O-[4-(acetiletilamino)-2,4-didesoxi-3-O-metil-α-L-treo-pentopiranosil]-4,6-didesoxi-4-[[[2,6-didesoxi-4-S-[4-[(6-desoxi-3-O-metil-α-L-manopiranosil)oxi]-3-iodo-5,6-dimetoxi-2-metilbenzoil]-4-tio-β-D-ribo-hexopiranosil]=oxi]amino]-β-D-glucopiranosil]oxi]-1-hidroxi-10-[(metoxicarbonil)=amino]-11-oxobiciclo[7.3.1]trideca-4,9-dieno-2,6-diino-13-ilideno]etil]disulfanil]-3-metilbutanoil]diazanilideno]etil]fenoxi]=butanoil]inmunoglobulina G4, anti-(antigeno CD22 humano) dimero del disulfuro entre la cadena pesada y la cadena κ del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón G544

$C_{6518}H_{10002}N_{1738}O_{2036}S_{42}$

Ig-NH$_2$ = inotuzumab

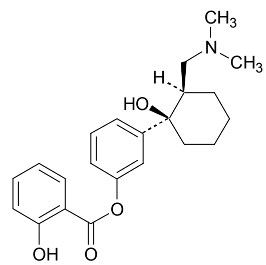


isalmadolum
isalmadol 3-{(1 *RS*,2*RS*)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-hydroxycyclohexyl}phenyl 2-hydroxybenzoate

isalmadol 2-hydroxybenzoate de 3-[(1*RS*,2*RS*)-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-hydroxycyclohexyl]phényle

isalmadol 2-hidrox ibenzoato de 3-[(1RS,2RS)-2-[(dimetilamino)metil]-1-hidroxiciclohexil]fenilo

$C_{22}H_{27}NO_4$



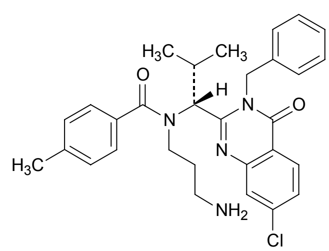
and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

ispinesibum
ispinesib *N*-(3-aminopropyl)-*N*-[(1*R*)-1-(3-benzyl-7-chloro-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)-2-methylpropyl]-4-methylbenzamide

ispinésib *N*-(3-aminopropyl)-*N*-[(1*R*)-1-(3-benzyl-7-chloro-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)-2-méthylpropyl]-4-méthylbenzamide

ispinesib *N*-(3-aminopropil)-*N*-[(1*R*)-1-(3-bencil-7-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida

$C_{30}H_{33}ClN_4O_2$

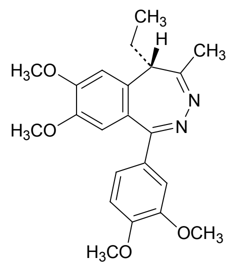


levotofisopamum
levotofisopam (5*S*)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5*H*-2,3-benzodiaxepine

lévotofisopam (-)-(5*S*)-1-(3,4-diméthoxyphényl)-5-éthyl-7,8-diméthoxy-4-méthyl-5*H*-2,3-benzodiazépine

levotofisopam (-)-(5*S*)-1-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-7,8-dimetoxi-4-metil-5*H*-2,3-benzodiazepina

$C_{22}H_{26}N_2O_4$



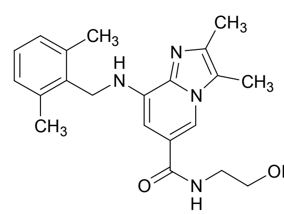
linaprazanum

linaprazan 8-{ [(2,6-dimethylphenyl)methyl]amino}-*N*-(2-hydroxyethyl)-2,3-dimethylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxamide

linaprazan 8-[(2,6-d iméthylbenzyl)amino]-*N*-(2-hydroxyéthyl)-2,3-diméthylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carboxamide

linaprazán 8 -[(2,6-dimetilbencil)amino]-N-(2-hidroxietil)-2,3-dimetilimidazo=[1,2-a]piridina-6-carboxamida

$C_{21}H_{26}N_4O_2$



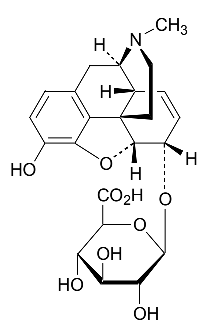
morphini glucuronidum

morphine glucuronide 3-hydroxy-17-methyl-4,5α-epoxymorphin-7-en-6α-yl β-D-glucopyranosiduronic acid

glucuronide de morphine acide β-D-glucopyranosiduronique de 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-hydroxy-17-méthylmorphinan-6α-yle

glucurónido de morfina ácido β-D-glucopiranosidurónico de 7,8-dideshidro-4,5α-epoxi-3-hidroxi-17-metilmorfinan-6α-ilo

$C_{23}H_{27}NO_9$



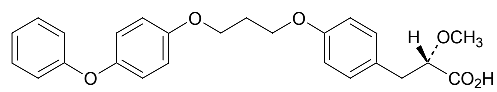
naveglitazarum

naveglitazar (2*S*)-2-methoxy-3-{4-[3-(4-phenoxyphenoxy)propoxy]phenyl}=propanoic acid

navéglitazar acide (2*S*)-2-méthoxy-3-[4-[3-(4-phénoxyphénoxy)propoxy]phényl]=propanoïque

naveglitazar ácido (2*S*)-2-metoxi-3-[4-[3-(4-fenoxifenoxi)propoxi]fenil]propanoico

$C_{25}H_{26}O_6$



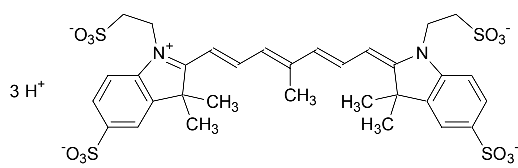
omocianinum

omocianine 2-{(1 *E*,3*E*,5*E*)-7-[(2*E*)-3,3-dimethyl-5-sulfonato-1-(2-sulfonatoethyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ylidene]-4-methylhepta-1,3,5-trienyl}-3,3-dimethyl-1-(2-sulfonatoethyl)-3*H*-indolium-5-sulfonate

omocianine tri hydrogéno-2-[(1*E*,3*E*,5*E*)-7-[(2*E*)-3,3-diméthyl-5-sulfonato-1-(2-sulfonatoéthyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ylidène]-4-méthylhepta-1,3,5-triényl]-3,3-diméthyl-1-(2-sulfonatoéthyl)-3*H*-indolium-5-sulfonate

omocianina tri hidrógeno-2-[(1*E*,3*E*,5*E*)-7-[(2E)-3,3-dimetil-5-sulfonato-1-(2-sulfonatoetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ilideno]-4-metilhepta-1,3,5-trienil]-3,3-dimetil-1-(2-sulfonatoetil)-3*H*-indolio-5-sulfonato

$C_{32}H_{38}N_2O_{12}S_4$



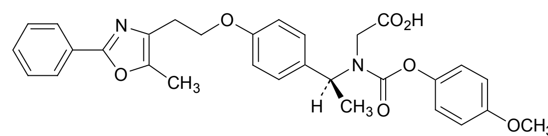
peliglitazarum

peliglitazar *N*-[(4-methoxyphenoxy)carbonyl]-*N*-[(1*S*)-1-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-1,3-oxazol-4-yl)ethoxy]phenyl}ethyl]glycine

péliglitazar acide [[(4-méthoxyphénoxy)carbonyl][(1*S*)-1-[4-[2-(5-méthyl-2-phényloxazol-4-yl)éthoxy]phényl]éthyl]amino]acétique

peliglitazar ácido [[(4-metoxifenoxi)carbonil][(1*S*)-1-[4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil]etil]amino]acético

$C_{30}H_{30}N_2O_7$



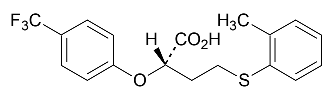
pemaglitazarum

pemaglitazar (2*S*)-4-[(2-methylphenyl)sulfanyl]-2-[4-(trifluromethyl)phenoxy]=
butanoic acid

pémaglitazar (-)-acide (2*S*)-4-[(2-méthylphényl)sulfanyl]-2-[4-(trifluorométhyl)=
phénoxy]butanoïque

pemaglitazar (-)-ácido (2*S*)-4-[(2-metilfenil)sulfanil]-2-[4-(trifluorometil)fenoxi]=
butanoico

$C_{18}H_{17}F_3O_3S$



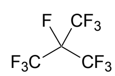
perflisobutanum

perflisobutane 1, 1,1,2,3,3,3-heptafluoro-2-(trifluoromethyl)propane

perflisobutane 1, 1,1,2,3,3,3-heptafluoro-2-(trifluorométhyl)propane

perflisobutano 1, 1,1,2,3,3,3-heptafluoro-2-(trifluorometil)propano

C_4F_{10}



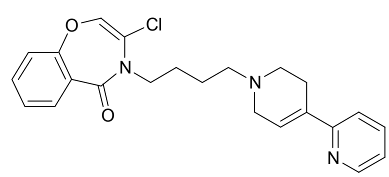
piclozotanum

piclozotan 3-chlo ro-4-[4-(1',2',3',6'-tetrahydro-[2,4'-bipyridin]-1'-yl)butyl]-
1,4-benzoxazepin-5(4*H*)-one

piclozotan 3-chlo ro-4-[4-(3',6'-dihydro-2,4'-bipyridinyl-1'(2'*H*)-yl)butyl]-
1,4-benzoxazépin-5(4*H*)-one

piclozotán 3-cl oro-4-[4-(3',6'-dihidro-2,4'-bipiridinil-1'(2'*H*)-il)butil]-
1,4-benzoxazepin-5(4*H*)-ona

$C_{23}H_{24}ClN_3O_2$



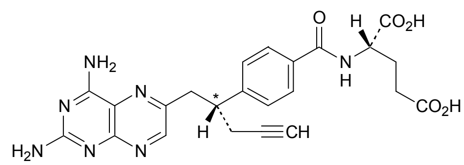
pralatrexatum

pralatrexate — *N*-{4-[1-(2,4-diaminopteridin-6-yl)pent-4-yn-2-yl]benzoyl}-L-glutamic acid

pralatrexate acide — (2*S*)-2-[[4-[(1*RS*)-1-[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]but-3-ynyl]benzoyl]amino]pentanedioïque

pralatrexato ácido — (2S)-2-[[4-[(1RS)-1-[(2,4-diaminopteridin-6-il)metil]but-3-inil]benzoil]amino]pentanodioico

$C_{23}H_{23}N_7O_5$



and epimer at C*
et l'épimère en C*
y el epímero en C*

radoterminum

radotermin — growth differentiation factor 5 (human), homodimer

radotermine — facteur 5 humain de différenciation de la croissance, homodimère produit par *E. coli*

radotermina — factor 5 humano de diferenciación del crecimiento homodímero producido por *E. coli*

$C_{1184}H_{1844}N_{330}O_{350}S_{22}$

```
[PLATRQGKRP SKNLKARCSR KALHVNFKDM GWDDWIIAPL
 EYEAFHCEGL CEFPLRSHLE PTNHAVIQTL MNSMDPESTP
 PTCCVPTRLS PISILFIDSA NNVVYKQYED MVVESCGCR ]2
```

raxibacumabum

raxibacumab — immunoglobulin G1, anti-(anthrax protective antigen) (human monoclonal PA heavy chain), disulfide with human monoclonal PA λ-chain, dimer

raxibacumab — immunoglobuline G1, anti-(antigen protecteur de l'anthrax), dimère du disulfure entre la chaine lourde et la chaîne λ de l'anticorps monoclonal humain PA

raxibacumab — inmunoglobulina G1, anti-(antígeno protector del antrax), dímero del disulfuro entre la cadena pesada y la cadena λ del anticuerpo monoclonal humano PA

$C_{6320}H_{9794}N_{1702}O_{1998}S_{42}$

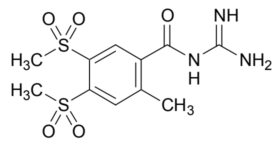
rimeporidum

rimeporide — *N*-(aminoiminomethyl)-4,5-bis(methanesulfonyl)-2-methylbenzamide

riméporide — *N*-carbamimidoyl-2-méthyl-4,5-bis(méthylsulfonyl)benzamide

rimeporida — *N*-carbamimidoil-2-metil-4,5-bis(metilsulfonil)benzamida

$C_{11}H_{15}N_3O_5S_2$



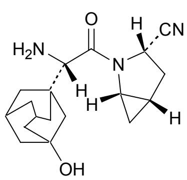
saxagliptinum

saxagliptin (1 — *S*,3*S*,5*S*)-2-{(2*S*)-2-amino-2-(3-hydroxyadamantan-1-yl)acetyl}-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile

saxagliptine (1 — *S*,3*S*,5*S*)-2-[(2*S*)-amino(3-hydroxytricyclo[$3.3.1.1^{3,7}$]déc-1-yl)=acétyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile

saxagliptina (1 — *S*,3*S*,5*S*)-2-[(2*S*)-amino(3-hidroxitriciclo[$3.3.1.1^{3,7}$]dec-1-il)acetil]-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo

$C_{18}H_{25}N_3O_2$



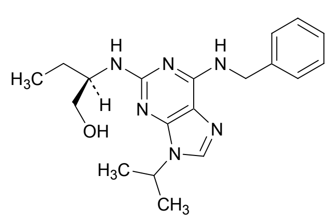
seliciclibum

seliciclib (— 2*R*)-2-{[6-benzylamino-9-(propan-2-yl)-9*H*-purin-2-yl]amino}butan-1-ol

séliciclib (— -)-(2*R*)-2-[[6-(benzylamino)-9-(1-méthyléthyl)-9*H*-purin-2-yl]amino]=butan-1-ol

seliciclib (— -)-(2*R*)-2-[[6-(bencilamino)-9-(1-metiletil)-9*H*-purin-2-il]amino]butan-1-ol

$C_{19}H_{26}N_6O$



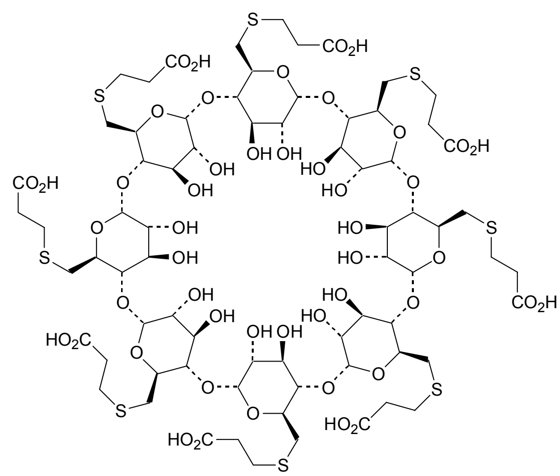
sugammadexum

sugammadex cyclooctakis-(1→4)-[6-*S*-(2-carboxyethyl)-6-thio-α-D-glucopyranosyl]

sugammadex cyclooctakis-(1→4)-[6-*S*-(2-carboxyéthyl)-6-thio-α-D-glucopyranosyl]

sugammadex ciclooctakis-(1→4)-[6-S-(2-carboxietil)-6-tio-α-D-glucopiranosil]

$C_{72}H_{112}O_{48}S_8$



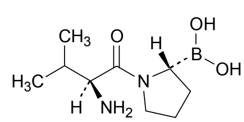
talabostatum

talabostat { (2*R*)-1-[(2*S*)-2-amino-3-methylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl}boronic acid

talabostat acide [(2*R*)-1-[(2*S*)-2-amino-3-méthylbutanoyl]pyrrolidin-2-yl]=
boronique

talabostat ácido [(2*R*)-1-[(2*S*)-2-amino-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]borónico

$C_9H_{19}BN_2O_3$



talactoferrinum alfa

talactoferrin alfa lactoferrin (recombinant human LF00)

talactoferrine alfa [11-L-thréonine,29-L-arginine]lactotransferrine humaine produite par *Aspergillus niger* var. *awamori*

talactoferrina alfa [11-L-treonina,29-L-arginina]lactotransferrina humana producida por *Aspergillus niger* var. *awamori*

$C_{3345}H_{5215}N_{963}O_{1015}S_{37}$ (peptide)

```
GRRRRSVQWC TVSQPEATKC FQWQRNMRRV RGPPVSCIKR
DSPIQCIQAI AENRADAVTL DGGFIYEAGL APYKLRPVAA
EVYGTERQPR THYYAVAVVK KGGSFQLNEL QGLKSCHTGL
                            *
RRTAGWNVPI GTLRPFLNWT GPPEPIEAAV ARFFSASCVP
GADKGQFPNL CRLCAGTGEN KCAFSSQEPY FSYSGAFKCL
RDGAGDVAFI RESTVFEDLS DEAERDEYEL LCPDNTRKPV
DKFKDCHLAR VPSHAVVARS VNGKEDAIWN LLRQAQEKFG
KDKSPKFQLF GSPSGQKDLL FKDSAIGFSR VPPRIDSGLY
LGSGYFTAIQ NLRKSEEEVA ARRARVVWCA VGEQELRKCN
QWSGLSEGSV TCSSASTTED CIALVLKGEA DAMSLDGGYV
YTAGKCGLVP VLAENYKSQQ SSDPDPNCVD RPVEGYLAVA
                                          *
VVRRSDTSLT WNSVKGKKSC HTAVDRTAGW NIPMGLLFNQ
TGSCKFDEYF SQSCAPGSDP RSNLCALCIG DEQGENKCVP
NSNERYYGYT GAFRCLAENA GDVAFVKDVT VLQNTDGNNN
EAWAKDLKLA DFALLCLDGK RKPVTEARSC HLAMAPNHAV
VSRMDKVERL KQVLLHQQAK FGRNGSDCPD KFCLFQSETK
NLLFNDNTEC LARLHGKTTY EKYLGPQYVA GITNLKKCST
SPLLEACEFL RK
```

* glycosylation site
* sites de glycosylation
* posición de glicosilación

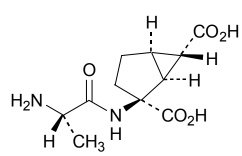
talaglumetadum

talaglumetad (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-[(2*S*)-2-aminopropanamido]bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid

talaglumétad acide (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-[[(2*S*)-2-aminopropanoyl]amino]=bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylique

talaglumetad ácido (1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-[[(2*S*)-2-aminopropanoil]amino]=biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico

$C_{11}H_{16}N_2O_5$



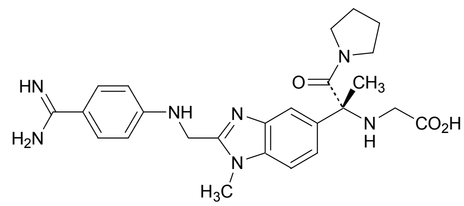
tanogitranum

tanogitran *N*-[(2*R*)-2-{2-[(4-carbamimidoylanilino)methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}-1-oxo-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]glycine

tanogitran acide [[(1*R*)-1-[2-[[(4-carbamimidoylphényl)amino]méthyl]-1-méthyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]-1-méthyl-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]=amino]acétique

tanogitrán ácido [[(1*R*)-1-[2-[[(4-carbamimidoilfenil)amino]metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-il]-1-metil-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]=acético

$C_{25}H_{31}N_7O_3$



tefibazumabum

tefibazumab — immunoglobulin G1, anti-(*Staphylococcus aureus* protein ClfA (clumping factor A)) (human-*Mus musculus* monoclonal Aurexis heavy chain), disulfide with human-*Mus musculus* monoclonal Aurexis κ-chain, dimer

téfibazumab — immunoglobuline G1, anti-(protéine ClfA (facteur A d'agrégation) de *Staphylococcus aureus*) dimère du disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal *Mus-musculus* Aurexis humanisé

tefibazumab — inmunoglobulina G1, anti-(proteína ClfA (factor A de agregación) de *Staphylococcus aureus*) dimero del disulfuro entre la cadena pesada y la cadena κ del anticuerpo monoclonal humano *Mus-musculus* Aurexis

$C_{6548}H_{10122}N_{1730}O_{2034}S_{44}$

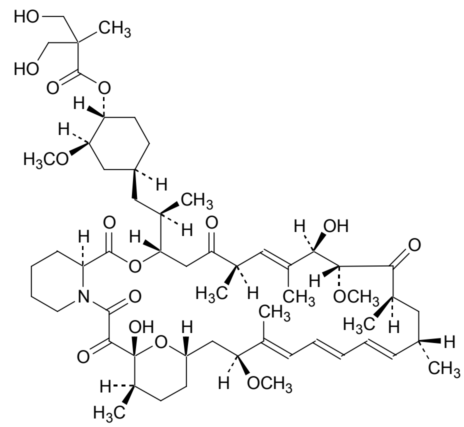
temsirolimusum

temsirolimus (— 1*R*,2*R*,4*S*)-4-{(2*R*)-2-(3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34a*S*)-9,27-dihydroxy-10,21-dimethoxy-6,8,12,14,20,26-hexamethyl-1,5,11,28,29-pentaoxo-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34a-tetracosahydro-3*H*-23,27-epoxypyrido[2,1-*c*][1,4]=oxazacyclohentriacontin-3-yl]propyl}-2-methoxycyclohexyl 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate

temsirolimus 3-hy — droxy-2-(hydroxyméthyl)-2-méthylpropanoate de (1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2-[(3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34a*S*)-9,27-dihydroxy-10,21-diméthoxy-6,8,12,14,20,26-hexaméthyl-1,5,11,28,29-pentaoxo-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34a-tétracosahydro-23,27-époxy-3*H*-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxazacyclohentriacontin-3-yl]propyl]-2-méthoxycyclohexyle

temsirolimus — 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato de (1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2-[(3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34a*S*)-9,27-dihidroxi-10,21-dimetoxi-6,8,12,14,20,26-hexametil-1,5,11,28,29-pentaoxo-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34a-tetracosahidro-23,27-epoxi-3*H*-pirido[2,1-*c*][1,4]oxazaciclohentriacontin-3-il]propil]-2-metoxiciclohexilo

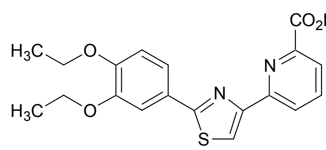
$C_{56}H_{87}NO_{16}$



tetomilastum

tetomilast	6-[2-(3,4-diethoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]pyridine-2-carboxylic acid
tétomilast acide	6-[2-(3,4-diéthoxyphényl)thiazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique
tetomilast ácido	6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridina-2-carboxílico

$C_{19}H_{18}N_2O_4S$



thrombomodulinum alfa

thrombomodulin alfa	1-498-thrombomodulin (human clone TMP26/TMJ1 protein moiety reduced)
thrombomoduline alfa	[473-valine]précurseur de la thrombomoduline humaine-(19-516)-peptide (protéine soluble)
trombomodulina alfa	[473-valina]precursor de la trombomodulina humana-(19-516)-péptido (proteína soluble)

$C_{2230}H_{3357}N_{633}O_{718}S_{50}$

```
                              AP AEPQPGGSQC VEHDCFALYP
GPATFLNASQ ICDGLRGHLM TVRSSVAADV ISLLLNGDGG
VGRRRLWIGL QLPPGCGDPK RLGPLRGFQW VTGDNNTSYS
RWARLDLNGA PLCGPLCVAV SAAEATVPSE PIWEEQQCEV
KADGFLCEFH FPATCRPLAV EPGAAAAAVS ITYGTPFAAR
GADFQALPVG SSAAVAPLGL QLMCTAPPGA VQGHWAREAP
GAWDCSVENG GCEHACNAIP GAPRCQCPAG AALQADGRSC
TASATQSCND LCEHFCVPNP DQPGSYSCMC ETGYRLAADQ
HRCEDVDDCI LEPSPCPQRC VNTQGGFECH CYPNYDLVDG
ECVEPVDPCF RANCEYQCQP LNQTSYLCVC AEGFAPIPHE
PHRCQMFCNQ TACPADCDPN TQASCECPEG YILDDGFICT
DIDECENGGF CSGVCHNLPG TFECICGPDS ALVRHIGTDC
DSGKVDGGDS GSGEPPPSPT PGSTLTPPAV GLVHSG
```

* glycosylation sites
* sites de glycosylation
* posiciónes de glicosilación

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES

Proposed International Non Proprietary Names (Prop. INN): List 92
Dénominations communes internationales proposées (DCI Prop.): Liste 92
Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Prop.): Lista 92
(WHO Drug Information, Vol. 18, No. 4, 2004)

p. 351	*suprimáse*	*insértese*
	temserolimusum	**temsirolimusum**
	temserolimus	temsirolimus

p. 354 **thrombomodulinum alfa**

thrombomodulin alfa	*replace the graphic formula by the following:*
thrombomoduline alfa	*remplacer la formule développée par:*
trombomodulina alfa	*sustitúyase la fórmula desarrollada por:*

```
                                AP AEPQPGGSQC VEHDCFALYP
GPATFLNASQ ICDGLRGHLM TVRSSVAADV ISLLLNGDGG
VGRRRLWIGL QLPPGCGDPK RLGPLRGFQW VTGDNNTSYS
RWARLDLNGA PLCGPLCVAV SAAEATVPSE PIWEEQQCEV
KADGFLCEFH FPATCRPLAV EPGAAAAAVS ITYGTPFAAR
GADFQALPVG SSAAVAPLGL QLMCTAPPGA VQGHWAREAP
GAWDCSVENG GCEHACNAIP GAPRCQCPAG AALQADGRSC
TASATQSCND LCEHFCVPNP DQPGSYSCMC ETGYRLAADQ
HRCEDVDDCI LEPSPCPQRC VNTQGGFECH CYPNYDLVDG
ECVEPVDPCF RANCEYQCQP LNQTSYLCVC AEGFAPIPHE
PHRCQMFCNQ TACPADCDPN TQASCECPEG YILDDGFICT
DIDECENGGF CSGVCHNLPG TFECICGPDS ALVRHIGTDC
DSGKVDGGDS GSGEPPPSPT PGSTLTPPAV GLVHSG
```

* glycosylation sites
* sites de glycosylation
* posiciónes de glicosilación

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 16
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 16
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 16
(WHO Drug Information, Vol. 30, No. 10, 1976)

p. 6 **nosiheptidum**

nosiheptide	*replace the molecular formula by the following:*
nosiheptide	*remplacer la formule brute par:*
nosiheptida	*sustitúyase la fórmula empírica por:*
	$C_{51}H_{43}N_{13}O_{12}S_6$

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 34
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 34
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 34
(WHO Drug Information, Vol. 8, No. 3, 1994)

p. 5	*suprimase*	*insértese*
	bosentano bo	sentán

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 52
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 52
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 52
(WHO Drug Information, Vol. 18, No. 3, 2004)

p. 252 *suprimáse* *insértese*
esoxybutynina esox ibutinina

p. 258 *suprimáse* *insértese*
ramelteòn rame lteón

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 53
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 53
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 53
(WHO Drug Information, Vol. 19, No. 1, 2005)

p. 74 **dasantafilum**
dasantafil *replace the chemical name by the following:*
7-(3-bromo-4-methoxyphenylmethyl)-1-ethyl-8-{[(1*R*,2*R*)-2-hydroxycyclopentyl]=amino}-3-(2-hydroxyethyl)-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione

p. 75 **deluceminum**
delucemine *replace the molecular formula by the following:*
délucémine *remplacer la formule brute par:*
delucemina *sustitúyase la fórmula empírica por:*
$C_{16}H_{17}F_2N$

p. 84 **maravirocum**
maraviroc *replace the chemical name by the following:*
4,4-difluoro-*N*-[(1*S*)-3-{(1*R*,3*s*,5*S*)-3-[3-methyl-5-(propan-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl}-1-phenylpropyl]cyclohexanecarboxamide

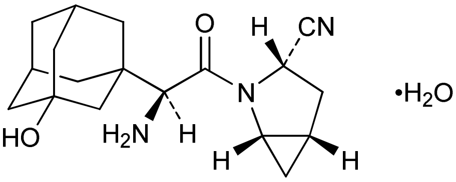
Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">(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</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">2 型糖尿病</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">通常，成人にはサキサグリプチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分･分量</td><td colspan="6">製剤：
オングリザ錠 2.5 mg［1 錠中サキサグリプチン水和物 2.64 mg（サキサグリプチンとして 2.5 mg）を含有］
オングリザ錠 5 mg［1 錠中サキサグリプチン水和物 5.29 mg（サキサグリプチンとして 5 mg）を含有］</td></tr>
<tr><td rowspan="6">毒性</td><td colspan="6">単回　概略致死量（mg/kg）　経口
マウス　♂♀: 4000
ラット　♂: 4000
サ　ル　♀: 50</td></tr>
<tr><td colspan="6">反　復</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量
(mg/kg/日)</td><td>無毒性量
(mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td rowspan="3">ラット</td><td>2 週</td><td>経口</td><td>0，2，20，200</td><td>雌雄：20</td><td>200 mg/kg 群 : 雌雄で脾臓及び肝臓重量の増加，肺組織球症，肝臓に単核細胞浸潤。</td></tr>
<tr><td>3 ヶ月</td><td>経口</td><td>0， 300， 600,1200</td><td>雌雄 : ＜300</td><td>すべての投与群：雌雄で貧血を示す臨床病理学的変化，脾臓リンパ性過形成，肺組織球症。
600 mg/kg 群以上 : 雄特異的な神経変性脳病変。</td></tr>
<tr><td>6 ヶ月</td><td>経口</td><td>0，2，20，100</td><td>雌雄：20</td><td>100 mg/kg 群 : 雌雄で脾臓重量の増加，脾臓リンパ性過形成。</td></tr>
</table>

	イヌ	2 週	経口	0，1，5，25	雌雄：1	5 及び 25 mg/kg 群：雌雄で嘔吐，赤色便及び/あるいは軟便，肝臓中心静脈周囲に炎症。 25 mg/kg 群：雌雄で体重･摂餌量減少，腸疾患（上皮細胞壊死，出血等)。
		3 ヶ月	経口	0，0.2，1，5	雌雄：1	5 mg/kg 群：雌雄で赤色軟便（鉄反応陽性）及び肝臓中心静脈周囲の炎症。
		12 ヶ月	経口	0，1，5，10	雌雄：1	5 mg/kg 群以上：雌雄で便の変化（粘液様/色調異常），肉球の裂傷。
	サル	3 ヶ月	経口	0，0.03，0.3，3	雌雄：0.3	3 mg/kg 群：雌雄で皮膚病変（潰瘍/痂皮），膵臓及び乳腺での単核細胞浸潤/炎症，リンパ性過形成。
副作用（臨床検査値の異常を含む）	副作用発現率　221/1,236＝17.9% 副作用の種類　例　数 低血糖症　29 便秘　19 発疹　15　等					
会社名	大塚製薬株式会社　製剤：製造					

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.S.1.1	Nomenclature	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3-01	Control of Materials-1	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3-02	Control of Materials-2	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.3.2	Impurities	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.1	Specification	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-01	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-02	Validation of Analytical Procedures - HPLC	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-03	Validation of Analytical Procedures - Residual Solvents	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-04	Validation of Analytical Procedures - [redacted]	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.3-05	Validation of Analytical Procedures - Crystal Form	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specification	—	—	—	海外	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.6	Container Closure System	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.7.2	Postapproval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.7.3-01	Analytical Procedure - Powder X-Ray Diffraction	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.S.7.3-02	Stability Data	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.1	製剤及び処方	—	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2.2-01	Drug Product	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2.2-02	製剤設計	—	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.2.2-03	OPC-262 錠 5mg 錠（治験製剤）と2.5mg 錠（治験製剤）及び1mg 錠（治験製剤）の溶出比較試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2-04	OPC-262 錠 2.5mg 錠（治験製剤）と2.5mg 錠（市販予定製剤）の溶出比較試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2-05	OPC-262 錠 5mg 錠（治験製剤）と5mg 錠（市販予定製剤）の溶出比較試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2-06	OPC-262 錠 5mg 錠（市販予定製剤）×1錠と2.5mg 錠（市販予定製剤）×2錠の溶出比較試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2-07	OPC-262 錠の溶出比較試験（試験液0.2%NaCl溶液）－治験製剤－	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2-08	OPC-262 錠の溶出比較試験（試験液0.2%NaCl溶液）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2-09	OPC-262 錠の溶出試験法バリデーション	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	—	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility	—	—	—	海外	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.3.1	製造者	—	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.3.2	Batch Formula	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	海外 国内	—	評価資料
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1	Compendial Excipients	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1	Specifications: Opadry II White	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures: Opadry II White	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures: Opadry II White	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications: Opadry II White	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1	Specifications: Opadry II Yellow	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures: Opadry II Yellow	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures: Opadry II Yellow	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications: Opadry II Yellow	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.1	Specifications: Opadry II Pink	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures: Opadry II Pink	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures: Opadry II Pink	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications: Opadry II Pink	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤	—	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	—	—	—	国内	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	—	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3-01	Method Validation - Assay	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.3-02	Method Validation - Impurities	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.3-03	Method Validation - Dissolution	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	—	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	—	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.5.6	オングリザ錠（2.5mg，5mg）の規格及び試験方法	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.7	容器及び施栓系	—	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	—	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	—	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-01	OPC-262 フィルムコーティング錠（2.5，5 mg）の長期保存試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-02	OPC-262 フィルムコーティング錠（2.5，5 mg）の加速試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-03	OPC-262 フィルムコーティング錠（2.5，5 mg）の使用時を想定した安定性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-04	Stability Data - Photostability	—	—	—	海外	—	評価資料
3.2.P.8.3-05	OPC-262 フィルムコーティング錠（2.5，5 mg）の長期保存試験（18箇月目の追加報告）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-06	OPC-262 フィルムコーティング錠（2.5，5 mg）の長期保存試験（24箇月目の追加報告）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	—	—	—	海外	—	評価資料
4.2.1.1-01	Inhibition of Dipeptidylpeptidase-IV by Saxagliptin in Vitro at 37°C and Room Temperature	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-02	In Vitro Potency and Specificity of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849	[redacted]	－	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-03	BMS-477118 DPP4 Inhibitor for Diabetes; Preclinical Lead Profile	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-04	In Vitro and Ex Vivo Inhibition of Plasma DPP Activity From Human, Rhesus and Cynomolgus Monkey by Saxagliptin (BMS-477118), Sitagliptin and Vildagliptin	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-05	Effects of the Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) Inhibitor BMS-477118 on GLP-1(7-36) Levels in Normal Rats	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-06	Antidiabetic Efficacy of Dipeptidyl Peptidase IV (DPP4) Inhibitor BMS-477118 in Rats	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-07	Effect of Saxagliptin and Sitagliptin in a Model of Non-insulin Dependent Diabetes Induced by Streptozotocin in C57BL/6J Mice Fed a High Fat Diet	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-08	The Effects of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849, on Glucose Lowering in Normal and Diabetic Rats	[redacted]	−	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2-01	Summary of Effects of BMS-477118 and Other DPP4 Inhibitors on T Lymphocyte DPP4 Activity and Cell Activation	[redacted]	20[redacted]年	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2-02	Inhibition of T-cell Cell Surface Dipeptidylpeptidase Activity and T-cell Activation During the Mixed Lymphocyte Reaction by Saxagliptin in Vitro	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-01	CEREP Receptor and Enzyme Profile for BMS-477118 and 類縁物質I＊	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.3-02	BMS-477118: Effects on hERG/IKr Currents and Rabbit Purkinje-fiber Action Potentials	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-03	BMS-510849: Effects on hERG/IKr and Rabbit Purkinje Fiber Action Potentials	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-04	BMS-477118: Single-dose Oral Cardiovascular Safety Pharmacology Study in Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-05	Saxagliptin (BMS-477118): Single-dose Intravenous Cardiovascular Telemetry Study in Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-06	Saxagliptin (BMS-477118): Assessment of Nervous System Function Following a Single Oral Dose in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-01	Preparation of mono-labeled Saxagliptin [^{14}C]BMS-477118; (S)-[1-^{14}C]-2-(3'-hydroxyadamantyl)glycine-L-cis-4, 5-methanoprolinenitrile	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-02	Preparation of Carbon-14 labeled Saxagliptin (BMS-477118)	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-03	Cross Validation into Mouse Plasma for BMS-477118 and BMS-510849 by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-04	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849, in Mouse EDTA Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-05	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite BMS-510849 in Mouse EDTA Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-06	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849, in Mouse Plasma by LC/MS/MS (On-line Solid-phase Extraction)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-07	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849, in Mouse Plasma by LC/MS/MS Using Off-line Solid-phase Extraction and Enhanced Chromatography	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-08	Revalidation of BMS-477118 and BMS-510849 in Rat Plasma Using BMS-538305 and BMS-603276 as Internal Standards by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-09	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849, in Rat EDTA Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-10	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849, in Rat EDTA plasma by LC/MS/MS	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-11	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite (BMS-510849) in Rat EDTA Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-12	Quantitative Determination of BMS-477118 and BMS-510849 in Rat Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-13	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite BMS-510849 in Rat EDTA Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-14	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849 in Rat Plasma by LC/MS/MS (On-line Solid-phase Extraction)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-15	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849, in Rat Plasma by LC/MS/MS Using Off-line Solid-phase Extraction and Enhanced Chromatography	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-16	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite BMS-510849 in Rat EDTA Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-17	Quantitative Determination of BMS-477118 and BMS-510849 in Rat Brain Homogenate by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-18	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849, in Rabbit EDTA Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-19	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849, in Rabbit Plasma by LC/MS/MS Using Off-line Solid-phase Extraction and Enhanced Chromatography	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-20	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849, in Rabbit Plasma by LC/MS/MS (Off-line Solid Phase Extraction)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-21	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite (BMS-510849) in Dog EDTA Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-22	Quantitative Determination of BMS-477118 and BMS-510849 in Dog Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-23	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849, in Dog EDTA Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-24	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849, in Dog Plasma by LC/MS/MS (On-line Solid-phase Extraction)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-25	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849, in Dog Plasma by LC/MS/MS Using Off-line Solid-phase Extraction and Enhanced Chromatography	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-26	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite BMS-510849 in Dog EDTA Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-27	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849, in Monkey EDTA Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-28	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849, in Monkey EDTA Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-29	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849, in Cynomolgus Monkey Plasma by LC/MS/MS Using Off-line Solid-phase Extraction and Enhanced Chromatography	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-30	Quantitative Determination of BMS-477118 and its Metabolite, BMS-510849, in Cynomolgus Monkey Plasma by LC/MS/MS (Off-line Solid-phase Extraction)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-01	Preclinical Evaluation of the Pharmacokinetics and Metabolism of BMS-477118	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-02	Mass Balance of Radioactivity After Oral Administration of [^{14}C]BMS-477118 to Male Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-03	Mass Balance of Radioactivity After Oral Administration of [^{14}C]BMS-477118 to Male Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-04	Pharmacokinetics of Radiolabeled BMS-477118 and Excretion of Radioactivity After Oral Administration of [^{14}C]BMS-477118 to Male Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2-05	Saxagliptin (BMS-477118): Five-day Repeat-dose Oral Investigative Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study in Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.3-01	Brain Penetration of Radioactivity After Oral Administration of [^{14}C]BMS-477118 to Male and Female CD-1 Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-02	Tissue Distribution of Radioactivity in Male Long-Evans Rats Following Oral Administration of [^{14}C]BMS-477118	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-03	Tissue Distribution of BMS-477118 And BMS-510849 in Sprague Dawley Rats and Zucker Diabetic Fatty Rats	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-04	Brain Penetration of Radioactivity After Oral Administration of [^{14}C]BMS-477118 to Male and Female Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-05	Lacteal Excretion and Fetal Tissue Distribution of Radioactivity in Female Sprague Dawley Rats and Tissue Distribution of Radioactivity in Male and Non-pregnant Female Sprague Dawley Rats Following Oral Administration of [^{14}C]BMS-477118	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-06	In Vitro Determination of Protein Binding of BMS-477118 and BMS-510849 in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Serum	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-07	Tissue Collection and Quantitative Tissue Distribution of Drug-Related Material Using Whole-Body Autoradiography and Micro-Autoradiography Following a Single and Multiple Daily Oral Doses of [^{14}C]BMS-477118 and [^{14}C]BMS-477211 to Cynomolgus Monkey	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-01	Comparative Biotransformation of [^{14}C]Saxagliptin After Oral Administration to Bile-duct Cannulated Rats, Intact Rats, Dogs, Monkeys, and Humans	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4-02	In Vitro Biotransformation of [^{14}C]BMS-477118 in Mouse, Rat, Dog, and Human Liver Microsomes, and in cDNA-expressed Human CYPs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-03	Identification of Rat CYP Enzymes that Generate BMS-510849 and the Des-Cyano Metabolite M4 From Saxagliptin	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-04	Formation of BMS-510849 (M2), a Hydroxylated Metabolite, in Aroclor-induced Rat S9 Incubations With BMS-477118	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-05	In Vitro Biotransformation of [^{14}C]Saxagliptin in Male and Female Monkey Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.7-01	Pharmacokinetics and Bioavailability of BMS-510849 Following Intravenous, Subcutaneous, and Oral Administration to Male Harlan Sprague-Dawley Rats	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（revised分）	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.7-02	Biotransformation of [^{14}C]BMS-510849 in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Liver Microsomes and in Male and Female Bile-duct Cannulated Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.7-03	Biotransformation and Brain Distribution of [^{14}C]Saxagliptin (BMS-477118) in Male and Female Rats and Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.7-04	Biotransformation of [^{14}C]Saxagliptin in Male Sprague Dawley Rats After Pre-Treatment With Cimetidine	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.7-05	Measurement of Cyanide Release From Saxagliptin (BMS-477118) and BMS-510849 in Liver Microsomal and Expressed-enzyme Systems	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.1-01	BMS-477118: Single-dose Oral Toxicity Study in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.1-02	BMS-477118: Single-dose Oral Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.1-03	BMS-477118: Single-dose Oral Range-finding Toxicity Study in Monkeys	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.1-04	BMS-477118: Single-dose Oral Toxicity Study in Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-01	BMS-477118: Three-month Oral Range-finding Toxicity Study in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-02	類縁物質I＊　and BMS-477118: Two-week Oral Exploratory Toxicity Study in Rats	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-03	BMS-477118: Two-week Oral Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2-04	BMS-477118: Three-month Oral Range-finding Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-05	BMS-477118: Six-month Oral Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-06	BMS-477118: Ten-day Oral Exploratory Toxicity Study in Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-07	BMS-477118: Two-week Oral Toxicity Study in Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-08	BMS-477118: Six-week Oral Range-finding Tolerability Study in Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-09	BMS-477118: Three-month Oral Toxicity Study in Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-10	BMS-477118: Twelve-month Oral Toxicity Study in Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-11	Saxagliptin (BMS-477118): Three-month Oral Toxicity Study in Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.3.1-01	類縁物質I＊　and BMS-477118: Exploratory Ames Reverse-mutation Study in Salmonella	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-02	BMS-477118: Ames Reverse-mutation Study in Salmonella and Escherichia Coli	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-03	BMS-477118: Cytogenetics Study in Primary Human Lymphocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2-01	BMS-477118: Oral Micronucleus Study in Male Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2-02	BMS-477118: Oral DNA Repair Study in Male Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2-03	BMS-477118: One-month Oral In Vivo/in Vitro Cytogenetics Study in Rat Peripheral Blood Lymphocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.1-01	BMS-477118: 104-week Oral Gavage Carcinogenicity Study in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.1-02	BMS-477118: 104-week Oral Gavage Carcinogenicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5.1-01	BMS-477118: Oral Study of Fertility and Early Embryonic Development in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-01	BMS-477118: Ten-day Oral Range-finding Study in Pregnant Rats	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-02	BMS-477118: Oral Study of Embryo-fetal Development in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-03	BMS-477118: Thirteen-day Oral Range-finding Study in Pregnant Rabbits	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-04	BMS-477118: Oral Study of Embryo-fetal Development in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-05	BMS-477118: Ten-day Oral Study of Toxicokinetics in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-06	BMS-477118: Thirteen-day Oral Toxicokinetics Study in Pregnant Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.3-01	Saxagliptin (BMS-477118): Oral Study of Pre- and Postnatal Development in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.6-01	Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay With Optical Histology: BMS-477118-11	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.6-02	Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay: BMS 477118-08	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.6-03	BMS-477118-11 (Saxagliptin): Acute Dermal Irritation in the Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.6-04	BMS 477118-08: Skin Irritation Study in the Rabbit	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.1-01	BMS-477118-11 (Saxagliptin): Local Lymph Node Assay in the Mouse	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.1-02	BMS 477118-08: Local Lymph Node Assay in the Mouse	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.2-01	BMS-477118: One-month Oral Study of T-cell-dependent Antibody Response in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.2-02	BMS-477118 (Saxagliptin): One-week Oral Range-finding Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7.2-03	BMS-477118 (Saxagliptin): One-month Oral Investigative Toxicity Study in Fisher-344 Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-01	BMS-477118: Chronic Investigational Central Nervous System Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-02	BMS-477118: Single- and Repeat-dose Oral Investigative Neurotoxicity Study in Male Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-03	BMS-477118: Five-day Escalating Dose Oral Investigative Toxicokinetics Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-04	BMS-477118: Single-dose Oral Investigative Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-05	BMS-477118: Single-dose and One-week Oral Investigative Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-06	BMS-477118: Single-dose Oral Investigative Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-07	Saxagliptin (BMS-477118) and Cimetidine: Single-dose Oral Investigative Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7.3-08	Saxagliptin (BMS-477118) and Vildagliptin (BMS-471211) Single-dose Oral Investigative Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-09	BMS-477118: Single-dose Oral Investigative Study in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-10	BMS-510849: Five-day Subcutaneous Tolerability Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-11	BMS-510849: One-month Subcutaneous Investigative Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-12	BMS-477118: Effects of BMS-477118 (Saxagliptin) on Arterial Blood Pressure and Heart Rate in Telemetry Rats	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-13	BMS-477118: One-month Oral Investigative Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-14	BMS-477118: One-month Oral Investigative Neurotoxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-15	Saxagliptin (BMS-477118): One-to Three-month Oral Toxicity Study in Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7.3-16	Saxagliptin (BMS-477118): Two-week Oral Investigative Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Study in Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-17	Saxagliptin (BMS-477118): Multiple Ascending Dose Oral Range-finding Study in Monkeys With Three DPP-4 Inhibitors	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-18	Saxagliptin (BMS-477118), BMS-471211, and BMS-730173: Investigative Six-week Oral Comparative Toxicity Study in Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-19	Saxagliptin (BMS-477118), BMS-471211, BMS-730173, and 類縁物質B＊ Single-dose Oral Investigative Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Study in Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-20	BMS-477118: Single-dose Investigative Study in Monkeys	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-21	Saxagliptin (BMS-477118): Single-dose Intravenous Exploratory Cardiovascular Telemetry Study in Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-22	Saxagliptin (BMS-477118): Single-dose Intravenous Toxicity Study in Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.5-01	BMS-510849: Reverse-mutation Study in Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7.6-01	BMS-477118: Qualifying Reverse-mutation Study in Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-02	Saxagliptin: Qualifying Ames Reverse-mutation Study in Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-03	Saxagliptin (BMS-477118): Oral Qualifying Micronucleus Study in Male Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-04	Saxagliptin (BMS-477118): Three-month Oral Qualifying Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-01	Saxagliptin (BMS-477118): Seven-day Oral Toxicokinetic Study in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-02	Saxagliptin (BMS-477118): Seven-day Oral Toxicokinetic Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-03	Saxagliptin (BMS-477118): Ten-day Oral Toxicokinetics Study in Pregnant Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-04	Saxagliptin (BMS-477118): Thirteen-day Oral Toxicokinetics Study in Pregnant Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7.7-05	Saxagliptin (BMS-477118): Seven-day Oral Toxicokinetic Study in Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-06	Saxagliptin (BMS-477118): Seven-day Oral Toxicokinetics Study in Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-07	BMS-477118: Two-week Oral Toxicokinetics Study in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-08	BMS-477118: Two-week Oral Toxicokinetics Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-09	BMS-477118: Three-day Oral Investigative Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-10	BMS-477118 (Saxagliptin): Intermittent Dose Oral Immunotoxicity Study in Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-11	Saxagliptin (BMS-477118) and Metformin: Single-dose Oral Toxicokinetic and Tolerability Study in Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-12	Saxagliptin (BMS-477118) and Metformin (BMS-207150): Two-week Oral Investigative Combination Toxicokinetic and Tolerability Study in Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	[redacted]外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7.7-13	Saxagliptin (BMS-477118) and Metformin (BMS-207150): Three-month Oral Combination Toxicity Study in Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-14	Metformin (BMS-207150): Ten-Day Oral Range-finding Study in Pregnant Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-15	Saxagliptin (BMS-477118) and Metformin (BMS-207150): Oral Combination Study of Embryo-fetal Development in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-16	Saxagliptin (BMS-477118) and Metformin (BMS-207150): Oral Combination Study of Embryo-fetal Development in Rats (II)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-17	BMS-207150: Thirteen-day Oral Toxicokinetic and Tolerability Study in Pregnant Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-18	Saxagliptin (BMS-477118) and Metformin (BMS-207150): Oral Combination Study of Embryo-fetal Development in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.3-01	The Multifunctional or Moonlighting Protein CD26/DPPIV	Boonacker E, Van Noorden CJF	—	—	—	Eur J Cell Biol. 2003;82:53-73	—
4.3-02	CD26: A Multifunctional Integral Membrane and Secreted Protein of Activated Lymphocytes	Gorrell MD, Gysbers V, McCaughan GW	—	—	—	Scand J Immunol. 2001;54:249-64	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3-03	Role of CD26/dipeptidyl Peptidase IV in Human T Cell Activation and Function	Ohnuma K, Takahashi N, Yamochi T, Hosono O, Dang NH, Morimoto C	—	—	—	Front Biosci. 2008;13:2299-310	—
4.3-04	Lung. In: Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, Montgomery CA, MacKenzie WF, editors. Pathology of the Fischer Rat	Boorman GA, Eustis SL	—	—	—	Academic Press, Inc. 1990:339-67	—
4.3-05	European Public Assessment Report (EPAR) for Galvus, Scientific Discussion	EMEA	—	—	—	EMEA/H/C/771; 2007	—
4.3-06	Dipeptidyl Peptidase IV Inhibition for the Treatment of Type 2 Diabetes: Potential Importance of Selectivity Over Dipeptidyl Peptidases 8 and 9	Lankas GR, Leiting B, Roy RS, Eiermann GJ, Beconi MG, Biftu T, et al	—	—	—	Diabetes. 2005;54: 2988-94	—
4.3-07	The Case Against GI Toxicity From Acute DPP8/9 Inhibition	Rosenblum JS, Minimo LC, Liu Y, Wu J, Kozarich JW	—	—	—	Diabetes. 2007;56 Suppl 1:A138	—
4.3-08	Letter Correspondence From Food and Drug Administration to Dr. Pamela J. Smith Regarding IND 63, 634. 8 November 2005	Food and Drug Administration	—	—	—	FDA IND 63, 634. 8 November 2005	—
4.3-09	FDA Pharmacology Review for Januvia, NDA Number 21-995; 2006	Food and Drug Administration	—	—	—	FDA NDA Number 21-995; 2006	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3-10	Spontaneous Lesions in Cynomolgus Monkeys Used in Toxicity Studies	Ito T, Chatani F, Sasaki S, Ando T, Miyajima H	—	—	—	Exp. Anim. 1992;41(4):455-69	—
4.3-11	Draft Guidance for Industry: Statistical Aspects of the Design, Analysis, and Interpretation of Chronic Rodent Carcinogenicity Studies in Pharmaceuticals	Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration	—	—	—	FDA. May 2001	—
4.3-12	Januvia™ (Sitagliptin) Tablets	Food and Drug Administration	—	—	—	USPI. Revised July 2008	—
4.3-13	Summary of Product Characteristics: Galvus	European Medicines Agency	—	—	—	EMA. 26 September 2007	—
4.3-14	Contact Allergenic Potency: Correlation of Human and Local Lymph Node Assay Data	Gerberick GF, Robinson MK, Ryan CA, Dearman RJ, Kimber I, Basketter DA, et al	—	—	—	Am J Contact Dermat. 2001;12(3):156-61	—
4.3-15	Localization, Transmission, Spontaneous Mutations, and Variation of Function of the Dpp-4 (Dipeptidyl-peptidase IV; CD26) Gene in Rats	Karl T, Chwalisz WT, Wedekind D, Hedrich HJ, Hoffmann T, Jacobs R, et al	—	—	—	Regul Pept. 2003;115:81-90	—
4.3-16	In Vitro Immune Responsiveness of Rats Lacking Active Dipeptidylpeptidase IV	Coburn MC, Hixson DC, Reichner JS	—	—	—	Cell Immunol. 1994;158:269-80	—
4.3-17	CHMP Safety Working Party(SWP). Questions and Answers on the CHMP Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities	EMEA	—	—	—	EMA/CHMP/SWP/431994/2007	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3-18	Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the Inactivation of Regulatory Peptides	Mentlein R	—	—	—	Regul Pept. 1999;85:9-24	—
4.3-19	Dipeptidyl-peptidase IV From Bench to Bedside: An Update on Structural Properties, Functions, and Clinical Aspects of the Enzyme DPP IV	Lambeir AM, Durinx C, Scharpe S, De Meester I	—	—	—	Crit Rev Clin Lab Sci. 2003;40(3):209-94	—
4.3-20	Degradation of Glucagon-like Peptide-1 by Human Plasma in Vitro Yields and N-terminally Truncated Peptide That Is a Major Endogenous Metabolite in Vivo	Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ	—	—	—	J Clin Endocrinol Metab. 1995;80:952-7	—
4.3-21	CD26 Antigen is a Surface Dipeptidyl Peptidase IV (DPPIV) as Characterized by Monoclonal Antibodies Clone TII-19-4-7 and 4EL1C7	Ulmer AJ, Mattern T, Feller AC, Heymann E, Flad HD	—	—	—	Scand J Immunol. 1990;31:429-35	—
4.3-22	The Structure and Function of CD26 in the T-cell Immune Response	Morimoto C, Schlossman SF	—	—	—	Immunol Rev. 1998;161:55-70	—
4.3-23	Cloning, Expression and Chromosomal Localization of a Novel Human Dipeptidyl Peptidase (DPP) IV Homolog, DPP8	Abbott CA, Yu DMT, Wollatt E, Sutherland GR, McCaughan GW, Gorrell MD	—	—	—	Eur J Biochem. 2000;267:6140-50	—
4.3-24	Dipeptidyl Peptidase 9 Has Two Forms, Broad Tissue Distribution, Cytoplasmic Localization and DPIV-like Peptidase Activity	Ajami K, Abbott CA, McCaughan GW, Gorrell MD	—	—	—	Biochim Biophys Acta. 2004;1679:18-28	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3-25	Dipeptidyl Peptidases 8 and 9: Specificity and Molecular Characterization Compared With Dipeptidyl Peptidase IV	Bjelke JR, Christensen J, Nielsen PF, Branner S, Kanstrup AB, Wagtmann N, et al	—	—	—	Biochem J. 2006;396:391-9	—
4.3-26	Regulation of Expression and Function of Dipeptidyl Peptidase 4 (DP4), DP8/9, and DP10 in Allergic Responses of the Lung in Rats	Schade J, Stephan M, Schmiedl A, Wagner L, Niestroj AJ, Demuth HU, et al	—	—	—	J Histochem Cytochem. 2008;56(2):147-55	—
4.3-27	Role of Dipeptidyl Peptidase IV (DP IV)-like Enzymes in T Lymphocyte Activation: Investigations in DP IV/CD26-knockout Mice	Reinhold D, Goihl A, Wrenger S, Reinhold A, Kühlmann UC, Faust J, et al	—	—	—	Clin Chem Lab Med. 2009;47(3):268-74	—
4.3-28	Dipeptidyl Peptidase 8/9-Like Activity in Human Leukocytes	Maes MB, Dubois V, Brandt I, Lambeir AM, Van der Veken P, Augustyns K, et al	—	—	—	J Leukoc Biol. 2007;81:1252-7	—
4.3-29	Dipeptidyl Peptidase IV Inhibition for the Treatment of Type 2 Diabetes: Potential Importance of Selectivity Over Dipeptidyl Peptidase 8 and 9	Lankas GR, Leiting B, Roy RS, Eiermann GJ, Beconi MG, Biftu T, et al	—	—	—	Diabetes. 2005;54:2988-94	—
4.3-30	Biochemistry, Pharmacokinetics, and Toxicology of a Potent and Selective DPP8/9 Inhibitor	Wu JJ, Tang HK, Yeh TK, Chen CM, Shy HS, Chu YR, et al	—	—	—	Biochem Pharmacol. 2009;78:203-10	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3-31	Adverse Effects of Dipeptidyl Peptidases 8 and 9 Inhibition in Rodents Revisited	Burkey BF, Hoffmann PK, Hassiepen U, Trappe J, Juedes M, Foley JE	—	—	—	Diabetes Obes Metab. 2008;10:1057-61	—
4.3-32	Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Efficacy Profiles of Alogliptin, a Novel Inhibitor of Dipeptidyl Peptidase-4, in Rats, Dogs, and Monkeys	Lee B, Shi L, Kassel DB, Asakawa T, Takeuchi K, Christopher RJ	—	—	—	Eur J Pharmacol. 2008;589:306-14	—
4.3-33	The Diabetic Zucker Fatty Rat	Clark JB, Palmer CJ, Shaw WN	—	—	—	Proc Soc Exp Biol Med. 1983;173:68-75	—
4.3-34	β-Cell Lipotoxicity in the Pathogenesis of Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus of Obese Rats: Impairment in Adipocyte-β-cell Relationships	Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH	—	—	—	Proc Natl Acad Sci USA. 1994;91:10878-82	—
4.3-35	Profiling of Zucker Diabetic Fatty Rats in Their Progression to the Overt Diabetic State	Etgen GJ, Oldham BA	—	—	—	Metabolism. 2000;49(5):684-8	—
4.3-36	Glucagon-like Peptide-1 Stimulates Insulin Secretion by a Ca^{2+}-independent Mechanism in Zucker Diabetic Fatty Rat Islets of Langerhans	Sreenan SK, Mittal AA, Dralyuk F, Pugh WL, Polonsky KS, Roe MW	—	—	—	Metabolism. 2000; 49(12): 1579-87	—
4.3-37	The Effect of Glucose and Glucagon-like Peptide-1 Stimulation on Insulin Release in the Perfused Pancreas in a Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus Animal Model	Shen HQ, Roth MD, Peterson RG	—	—	—	Metabolism. 1998;47(9):1042-7	—
4.3-38	Dose-response for Glycaemic and Metabolic Changes 28 Days After Single Injection of Long-acting Release Exenatide in Diabetic Fatty Zucker Rats	Gedulin BR, Smith P, Prickett KS, Tryon M, Barnhill S, Reynolds J, et al	—	—	—	Diabetologia. 2005;48:1380-5	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3-39	Improvement of Glucose Tolerance in Zucker Diabetic Fatty Rats by Long-term Treatment With the Dipeptidyl Peptidase Inhibitor P32/98: Comparison With and Combination With Rosiglitazone	Wargent E, Stocker C, Augstein P, Heinke P, Meyer A, Hoffmann T, et al	—	—	—	Diabetes Obes Metab. 2005;7:170-81	—
4.3-40	Chronic Treatment With the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor BI 1356 [(*R*)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydro-purine-2,6-dione] Increases Basal Glucagon-like Peptide-1 and Improves Glycemic Control in Diabetic Rodent Models	Thomas L, Tadayyon M, Mark M	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 2009; 328:556-63	—
4.3-41	Effects of Sitagliptin Treatment on Dysmetabolism, Inflammation, and Oxidative Stress in an Animal Model of Type 2 Diabetes (ZDF Rat)	Ferreira L, Teixeira-de-Lemos E, Pinto F, Parada B, Mega C, Vala H, et al	—	—	—	Mediators Inflamm. 2010; Article ID 592760	—
4.3-42	Sex-dependent Metabolism of Xenobiotics	Mugford CA, Kedderis GL	—	—	—	Drug Metab Rev. 1998;30(3):441-98	—
4.3-43	Cyanide Intoxication in the Rat: Physiological and Neuropathological Aspects	Brierley JB, Brown AW, Calverley J	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1976;39:129-40	—
4.3-44	Toxicological Profile for Cyanide, U.S. Department of Health and Human Services: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2006	U.S. Department of Health and Human Services	—	—	—	Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2006	—
4.3-45	Incidences and Range of Spontaneous Findings in Control Cynomolgus Monkeys (Macaca Fascicularis) Used in Toxicity Studies	Chamanza R, Marxfeld HA, Blanco AI, Naylor SW, Bradley AE	—	—	—	Toxicol Pathol. 2010;38:642-57	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3-46	A Collarborative Evaluation of Seven Alternatives to the Draize Eye Irritation Test Using Pharmaceutical Intermediates	Sina JF, Galer DM, Sussman RG, Gautheron PD, Sargent EV, Leong B, et al	—	—	—	Fundam Appl Toxicol. 1995;26:20-31	—
4.3-47	Experimental Cyanide Encephalopathy	Levine S, Stypulkowski W	—	—	—	AMA Arch Pathol. 1959;67:306-23	—
4.3-48	The Clinical Experience of Acute Cyanide Poisoning	Yen D, Tsai J, Wang LM, Kao WF, Hu SC, Lee CH, et al	—	—	—	Am J Emerg Med. 1995;13(5):524-8	—
4.3-49	Hormonal Regulation of Liver Cytochrome P450 Enzymes. In: Paul R. Ortiz de Montellano, editors. Cytochrome P450: Structure, Mechanism, and Biochemistry. third edition	Waxman DJ, Chang TKH	—	—	—	Kluwer Academic/Plenum Publishers. New York; 2005;347-76	—
4.3-50	Regulation of Rat Hepatic Cytochrome P-450: Age-dependent Expression, Hormonal Imprinting, and Xenobiotic Inducibiliy of Sex-specific Isoenzymes Enzymes	Waxman DJ, Dannan GA, and Guengerich FP	—	—	—	Biochemistry. 1985;4:4409-17	—
4.3-51	FDA Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review of Januvia, NDA Number 21-995. 2005	Food and Drug Administration	—	—	—	FDA NDA Number 21-995. 2005, Table 5, p. 9	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3-52	Lack of Pharmacokinetic Interaction Between Vildagliptin and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes	He YL, Sabo R, Picard F, Wang Y, Campestrini J, Herron J, et al	—	—	—	Clin Pharmacol Ther. 2006;February: 62	—
4.3-53	Pancreas. In: Mills SE, editor. Histology for Pathologists, Third Edition	Mills SE, editor	—	—	—	Lippincott Williams & Wilkins. New York; 2007. p. 752	—
4.3-54	Different Patterns of HLA-DR Antigen Expression in Normal Epithelium, Hyperplastic and Neoplastic Malignant Lesions of the Breast	Concha A, Ruiz-Cabello F, Cabrera T, Nogales F, Collado A, Garrido F	—	—	—	Eur J Immunogenet. 1995;22:299-310	—
4.3-55	Glucagon-like Peptide-1(7-36) Amide Stimulates Surfactant Secretion in Human Type II Pneumocytes	Vara E, Arias-Diaz J, Garcia C, Balibrea JL, Blázquez E	—	—	—	Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:840-6	—
4.3-56	Ossification of the Rat and Mouse Skeleton in the Perinatal Period	Fritz H, Hess R	—	—	—	Teratology. 1970;3:331-8	—
4.3-57	Expression Cloning of the Pancreatic β Cell Receptor for the Gluco-Incretin Hormone Glucagon-like Peptide 1	Thorens B		—	—	Proc Natl Acad Sci USA. 1992;89:8641-5	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3-58	Gastric Inhibitory Polypeptide Receptor, a Member of the Secretin-Vasoactive Intestinal Peptide Receptor Family, Is Widely Distributed in Peripheral Organs and the Brain	Usdin TB, Mezey E, Button DC, Brownstein MJ, Bonner TI		—	—	Endocrinology. 1993;133(6):2861-70	—
4.3-59	Gluco-incretins Control Insulin Secretion at Multiple Levels as Revealed in Mice Lacking GLP-1 and GIP Receptors	Preitner F, Ibberson M, Franklin I, Binnert C, Pende M, Gjinovci A. et al		—	—	J Clin Invest. 2004;113(4):635-45	—
4.3-60	The Role of Impaired Early Insulin Secretion in the Pathogenesis of Type II Diabetes Mellitus	Pratley RE, Weyer C		—	—	Diabetologia. 2001;44:929-45	—
4.3-61	Determinants of the Impaired Secretion of Glucagon-like Peptide-1 in Type 2 Diabetic Patients	Toft-Nielsen M-B, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK. et al		—	—	J Clin Endocrinol Metab . 2001;86(8):3717–23	—
4.3-62	Reduced Incretin Effect in Type 2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetes	Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W		—	—	Diabetologia. 1986;29:46-52	—
4.3-63	Gastric Emptying, Glucose Responses, and Insulin Secretion after a Liquid Test Meal: Effects of Exogenous Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)-(7-36) Amide in Type 2 (Noninsulin-Dependent) Diabetic Patients	Willms B, Werner J, Holst JJ, Ørskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA		—	—	J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:327-32	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3-64	The Incretin System: Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes	Drucker DJ, Nauck MA		—	—	Lancet. 2006; 368:1696–705	—
5.3.1.2-01	CV181036 Study of Bioavailability of Saxagliptin Administered as 1 x 10 mg Tablet Relative to Saxagliptin Administered as 2 x 5 mg Tablets in Healthy Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.2-02	CV181037 Study of the Bioavailability and Pharmacodynamics of Saxagliptin Administered in 1 x 5 mg Tablet Relative to Saxagliptin Administered in 1 x 5 mg Capsule in Healthy Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-01	[redacted] LC-MS/MS によるヒト血漿中Saxagliptin（BMS-477118）及び代謝物（BMS-510849）濃度測定法のバリデーション試験	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-02	[redacted] LC-MS/MS によるヒト尿中Saxagliptin（BMS-477118）及び代謝物（BMS-510849）濃度測定法のバリデーション試験	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-03	[redacted] Quantitative determination of BMS-477118 and its metabolite, BMS-510849, in human EDTA plasma by LC/MS/MS	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-04	[redacted] Quantitative determination of BMS-477118 and BMS-510849 in human plasma by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-05	[redacted] Quantitative determination of BMS-477118 and its metabolite, BMS-510849, in human EDTA plasma by LC/MS/MS	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.4-06	[redacted] Quantitative determination of BMS-477118 and its metabolite, BMS-510849, in human EDTA plasma by LC/MS/MS	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-07	[redacted] Quantitative determination of BMS-477118 and BMS-510849 in human plasma by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-08	[redacted] Quantitative determination of BMS-477118 and its metabolite, BMS-510849, in human plasma by LC/MS/MS using enhanced chromatography	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-09	[redacted] Quantitative determination of BMS-477118 and its metabolite, BMS-510849, in human plasma by LC/MS/MS using enhanced chromatography (Low Range)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-10	[redacted] Quantitative determination of BMS-477118 and its metabolite, BMS-510849, in human urine by LC/MS/MS	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-11	[redacted] Quantitative determination of BMS-477118 and BMS-510849 in human urine by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-12	[redacted] Quantitative determination of BMS-510849 and BMS-477118 in human urine by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-13	[redacted] Quantitative determination of BMS-477118 and its metabolite, BMS-510849, in human urine by LC/MS/MS	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.4-14	[redacted] A Sensitive Quantitative Determination of BMS-510849 and BMS-477118 in Human Urine by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-15	[redacted] Quantitative determination of BMS-477118 and its metabolite, BMS-510849,in Human Urine by LC/MS/MS using Off-Line Solid-Phase extraction and enhanced chromatography	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-16	[redacted] Quantitative Evaluation of the Chromatographic Interference of Minor Monohydroxylated Saxagliptin Metabolites with its Major Monohydroxylated Metabolite, BMS-510849, in Human Plasma and Urine	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-17	[redacted] Quantitative determination of BMS-477118 and BMS-510849 in Human Dialysate by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-18	[redacted] Quantitative determination of BMS-477118 and Its Metabolite,BMS-510849, in Dialysis Buffer by LC/MS/MS Using Off-Line Solid-Phase Extraction and Enhanced Chromatography	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-19	[redacted] Validation of an Automated High Performance Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection for the Determination of Pioglitazone and Hydroxyploglitazone in human EDTA K_3 Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.4-20	[redacted] Quantitation of Ketoconazole in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-21	[redacted] Determination of Simvastatin and Simvastatin Acid in Heparinized Human Plasma by LC-MS-MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月（報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-22	[redacted] Method Validation for the Quantitation of Digoxin in Human Serum by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-23	[redacted] Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectromety Detection and Automated Extraction for the Determination of glyburide in Human EDTA Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-24	[redacted] Validation of a Method for the Determination of Iohexol in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-25	[redacted] Validation of a Method for the Determination of Iohexol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-26	[redacted] Method Validation Report for the Determination of Diltiazem in Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-27	[redacted] Method Validation Report for the Determination of Lidocaine and MEGX in Human Plasma (K_2EDTA) Using LC-API/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.4-28	[redacted] Quantitation of Metformin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 （報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-29	[redacted] Determination of Norgestrel and Norelgestromin in K_3-EDTA Human Plasma by LC-MS-MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 （報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-30	[redacted] Determination of Ethinyl Estradiol in Human K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 （報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-31	[redacted] ヒト血漿中DPP-IV 活性測定法のValidation Study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-32	[redacted] ヒト血漿中DPP-IV 活性の保存安定性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	参考資料
5.3.1.4-33	[redacted] ヒト血漿（抗凝固剤：EDTA-2Na）中DPP-IV 活性の保存安定性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	参考資料
5.3.1.4-34	[redacted] Validation of a Dipeptidyl Peptidase (DPP VI) Enzyme Activity Assay in Human Plasma	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書完成）	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.2.2-01	Evaluation of Transcellular Permeability of BMS-477118 Through Caco-2 Cells	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.2-02	Evaluation of BMS-477118 Membrane Permeability via Dual pH PAMPA (Parallel Artificial Membrane Permeability Assay)	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2-03	Assessment of PGP Mediated Transport in LLC-PK_1 Cell Monolayers (Study Report 300861090)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2-04	Assessment of PGP Mediated Transport in LLC-PK_1 Cell Monolayers (Study Report 300877516)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2-05	Transporter Phenotyping Studies With Saxagliptin (BMS-477118) and BMS-510849 (5-Hydroxy Metabolite of Saxagliptin)	[redacted]	報告日20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2-06	Investigation of the Enzymes Involved in the in Vitro Formation of BMS-510849 From Saxagliptin in Human, and Kinetics of BMS-510849 Formation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2-07	In Vitro Evaluation of BMS-477118 (Saxagliptin) as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2-08	In Vitro Assessment of BMS-477118 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2-09	In Vitro Assessment of BMS-510849 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.2-10	In Vitro Evaluation of BMS-510849 as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
5.3.3.1-01	262-[redacted]-001 OPC-262 の健康成人男性に対するプラセボを対照とした単回及び反復投与試験	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.1-02	CV181001 Placebo-Controlled, Ascending Single-Dose Study To Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BMS-477118 in Healthy Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.1-03	CV181004 Mass Balance and Metabolism of [^{14}C]BMS-477118 in Healthy Male Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.1-04	CV181010 Placebo-Controlled, Ascending Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Higher Doses of Saxagliptin in Healthy Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.2-01	CV181002 Placebo-Controlled, Ascending Multiple-Dose Study To Evaluate The Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics of BMS-477118 In Diabetic Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.3-01	CV181018 Effects of Age and Gender on the Single-Dose Pharmacokinetics of BMS-477118 in Healthy Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.3-02	CV181019 The Safety and Pharmacokinetics of Saxagliptin (BMS-477118) in Subjects with Normal Renal Function, Mild, Moderate, and Severe Renal Impairment, and in Hemodialysis Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.3-03	CV181020 Single-Dose Pharmacokinetics and Safety of 10 mg Saxagliptin in Subjects with Hepatic Impairment Compared to Healthy Adult Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-01	262-[redacted]-005 最終製剤を用いたOPC-262 の薬物動態に対する食事の影響の検討	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.4-02	CV181034 Effect of a High-Fat Meal on the Pharmacokinetics of Saxagliptin in Healthy Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-03	CV181005 Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of BMS-477118 in Healthy Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-04	CV181017 Drug Interaction Study of Saxagliptin and Metformin in Healthy Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-05	CV181026 Pharmacokinetic Drug Interaction Study with Saxagliptin and Glyburide in Healthy Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-06	CV181028 Pharmacokinetic Drug Interaction Study with Saxagliptin and Pioglitazone in Healthy Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-07	CV181033 Pharmacokinetic Drug Interaction Study with Saxagliptin and Simvastatin in Healthy Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.4-08	CV181035 Effect of Maalox Max®, Effect of Famotidine, or Effect of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Saxagliptin in Healthy Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-09	CV181052 Pharmacokinetic Drug Interaction Study with Saxagliptin and Digoxin in Healthy Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-10	CV181053 Effect of Diltiazem on the Single-dose Pharmacokinetics of Saxagliptin in Healthy Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-11	CV181059 Effects of Rifampin on the Single-dose Pharmacokinetics of Saxagliptin in Healthy Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-12	CV181067 Effect of Saxagliptin on the Pharmacokinetics of the Active Moieties of a Combined Oral Contraceptive (COC) Containing Ethinyl Estradiol and Norgestimate in Healthy Female Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.5-01	262-[redacted]006 2 型糖尿病患者を対象としたOPC-262 の母集団薬物動態解析	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.5-02	CV181 Saxagliptin and BMS-510849 Population Pharmacokinetic Analyses in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Exposure-Response Analyses for Efficacy and Safety in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.4.1-01	CV181022 A Study to Assess The Effects of Ketoconazole and BMS-477118 on Lymphocyte Count in Healthy Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.4.1-02	CV181031 Effects on Lymphocyte Count and the Potential for Cyanide Formation Following Single and Multiple Doses of Saxagliptin in Healthy Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料
5.3.4.1-03	CV181032 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 4-Way Crossover, Active Comparator Study to Evaluate the Electrocardiographic Effects of Saxagliptin in Healthy Subjects	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
5.3.4.2-01	262-[redacted]-003 OPC-262 の2 型糖尿病患者に対する臨床薬理試験	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	社内資料	評価資料
5.3.4.2-02	CV181041 Mechanism of Action and Efficacy of Saxagliptin (BMS-477118) in the Treatment of Type 2 Diabetic Patients	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考資料
5.3.4.2-03	CV181041LT Clinical Study Report for Short-term + Long-term Treatment for Study CV181041 Mechanism of Action and Efficacy of Saxagliptin (BMS-477118) in the Treatment of Type 2 Diabetic Patients	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-01	262-[redacted] 001 OPC-262 の2 型糖尿病に対する第Ⅱ相試験	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]，他69施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.1-02	262-[redacted]-001 2 型糖尿病患者を対象としたOPC-262 の多施設共同，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]，他51施設	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.1-03	CV181008 A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMS-477118 as Monotherapy in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-04	CV181011 A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) as Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who have inadequate Glycemic Control with Diet and Exercise	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，プエルトリコ，カナダ，メキシコ，オーストラリア，台湾	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-05	CV181011LT Short-Term + Long-term Clinical Study Report for Study CV181011 A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) as Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control with Diet and Exercise	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，プエルトリコ，カナダ，メキシコ，オーストラリア，台湾	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-06	CV181038 A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) as Monotherapy with Titration in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control with Diet and Exercise	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，ロシア，インド，台湾	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.1-07	CV181038LT Short-term + Long-term Clinical Study Report for Study CV181038 A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) as Monotherapy with Titration in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control with Diet and Exercise	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，ロシア，インド，台湾	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-08	CV181040 A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Glyburide in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Glyburide Alone	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，ブラジル，メキシコ，イスラエル，南アフリカ，韓国，アルゼンチン，台湾，ペルー，フィリピン，プエルトリコ，香港，シンガポール	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-09	CV181040LT Short-term + Long-term Clinical Study Report for Study CV181040 A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Glyburide in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Glyburide Alone	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，ブラジル，メキシコ，アルゼンチン，イスラエル，韓国，南アフリカ，ペルー，フィリピン，台湾，香港，プエルトリコ，シンガポール	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.1-10	CV181013 A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination with Thiazolidinedione Therapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Thiazolidinedione Therapy Alone	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，インド，カナダ，アルゼンチン，ペルー，メキシコ，プエルトリコ，フィリピン	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-11	CV181013LT Short-term + Long-term Clinical Study Report for Study CV181013 A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination with Thiazolidinedione Therapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Thiazolidinedione Therapy Alone	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，インド，カナダ，アルゼンチン，ペルー，メキシコ，プエルトリコ，フィリピン	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-12	CV181014 A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，カナダ，メキシコ，アルゼンチン，ブラジル，プエルトリコ，オーストラリア，台湾，チリ	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-13	CV181014LT Short-term + Long-term Clinical Study Report for Study CV181014 A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin (BMS-477118) in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，カナダ，メキシコ，アルゼンチン，ブラジル，オーストラリア，プエルトリコ，台湾，チリ	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.1-14	CV181039 A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin IR as Initial Therapy Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ロシア，米国，アルゼンチン，インド，メキシコ，ドイツ，ウクライナ，ブラジル，ポーランド，フィリピン，プエルトリコ，ハンガリー，イタリア	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-15	CV181039LT Interim Short-term + Long-term Study Report for Study CV181039 A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin IR as Initial Therapy Compared to Saxagliptin Monotherapy and to Metformin IR Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ロシア，米国，アルゼンチン，インド，メキシコ，ドイツ，ウクライナ，ブラジル，フィリピン，ポーランド，プエルトリコ，ハンガリー，イタリア	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-16	CV181057 A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin In Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Insulin Alone or on Insulin in Combination with Metformin	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，メキシコ，カナダ，ロシア，インド，ポーランド，ハンガリー，南アフリカ，英国，フランス	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.1-17	CV181062 (D1680C00007) A Short-term 12-Week, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Treatment Effect of Saxagliptin compared with Placebo in Adult Patients with Type 2 Diabetes and Renal Impairment (Moderate, Severe, and End-Stage) with an Additional 40-week, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Long-term Observational Period (Short-term Clinical Study Report)	Astrazeneca	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ベラルーシ，クロアチア，チェコ，エストニア，ドイツ，ハンガリー，ラトビア，リトアニア，ポーランド，ルーマニア，ロシア，ウクライナ，米国	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-18	CV181062LT (D1680C00007) A Short-term 12-Week, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Treatment Effect of Saxagliptin compared with Placebo in Adult Patients with Type 2 Diabetes and Renal Impairment (Moderate, Severe, and End-Stage) with an Additional 40-week, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Long-term Observational Period (Short-term + Long-term Clinical Study Report)	Astrazeneca	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ベラルーシ，クロアチア，チェコ，エストニア，ドイツ，ハンガリー，ラトビア，リトアニア，ポーランド，ルーマニア，ロシア，ウクライナ，米国	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-19	CV181066 A 4-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Comparison to Placebo as Add-On Treatment to Metformin XR in ubjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control with Diet and Exercise and a Stable Dose of Metformin XR ≥ 1500 mg/day	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国，イスラエル，スウェーデン，メキシコ，プエルトリコ，アルゼンチン，イタリア，フィリピン	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.1-20	CV181054 (D1680C00001) A 52-Week International, Multi-center, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled, Phase III study with a 52-Week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Saxagliptin in Combination with Metformin compared with Sulphonylurea in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on Metformin Therapy Alone	Astrazeneca	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ドイツ，フィンランド，英国，ハンガリー，インド，韓国，オランダ，ノルウェー，ロシア，スロバキア，ベトナム	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-21	CV181056 (D1680C00002) An 18-week, International, Multi-centre, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Active-controlled Phase IIIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin in Comparison with Sitagliptin in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone	Astrazeneca	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	アルゼンチン，ベルギー，デンマーク，フランス，イタリア，メキシコ，ノルウェー，南アフリカ，スウェーデン	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.2-01	262-[redacted]-002 2 型糖尿病患者を対象としたOPC-262 の長期投与試験（262-[redacted]-001 試験からの継続投与試験）	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]，他51施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2-02	262-[redacted]-004 2 型糖尿病患者を対象としたOPC-262 の長期投与試験	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]，他23施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2-03	262-[redacted]-005 2型糖尿病患者を対象としたOPC-262の併用療法長期投与試験	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]他，他94施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.3-01	US CTD 2.7.3 and Integrated Summary of Efficacy	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	—	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.3-02	US CTD 2.7.4 and Integrated Summary of Safety	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.3-03	US CTD 2.7.2	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.3-04	FDA's Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Briefing Document for April 2009 Meeting	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.3-05	有効性及び安全性の統合解析（国内）	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.3-06	解析報告書 日本人における血漿中濃度とQTc の関係に関する検討	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.3-07	サキサグリプチン血漿中濃度とDPP-4 阻害活性についての国内外比較	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.3-08	サキサグリプチンとCYP3A阻害薬又は誘導薬を併用した症例における有効性及び安全性のまとめ	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.3-09	追加解析報告書 腎機能障害患者における薬物動態試験（CV181019）の主要薬物動態パラメータでの腎機能障害患者/健康被験者比の点推定値とその90%信頼区間の算出	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	—	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.6-01	6-MONTH PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (09/7/31-10/1/30)	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.6-02	6-MONTH PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (10/1/31-10/7/30)	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.6-03	6-MONTH PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (10/7/31-11/1/30)	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.6-04	6-MONTH PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (11/1/31-11/7/30)	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.6-05	6-MONTH PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (11/7/31-12/1/30)	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.6-06	6-MONTH PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (12/1/31-12/7/30)	Bristol-Myers Squibb Company	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書完成）	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.7.1-01	症例一覧表，用量反応試験，検証試験	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.2-01	副作用症例一覧表	—	—	—	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.7.3-01	重篤な有害事象症例一覧表	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.4-01	臨床検査値異常変動症例一覧表 262-[redacted]-003試験	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.4-02	臨床検査値異常変動症例一覧表 262-[redacted]-001試験	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.4-03	臨床検査値異常変動症例一覧表 262-[redacted]-001試験	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.4-04	臨床検査値異常変動症例一覧表 262-[redacted]-002試験	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.4-05	臨床検査値異常変動症例一覧表 262-[redacted]-004試験	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.4-06	臨床検査値異常変動症例一覧表 262-[redacted]-005試験	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7.5-01	臨床検査値変動図	—	—	—	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-01	Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes	Fukushima M, Suzuki H, Seino Y	—	—	—	Diabetes Res Clin Pract 2004; 66S: S37-S43	—
5.4-02	糖尿病治療の目標と指針	日本糖尿病学会（編）	—	—	—	科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010．南江堂；2010. p.21-9	—
5.4-03	治療方針の立て方	日本糖尿病学会（編）	—	—	—	糖尿病治療ガイド 2010. 文光堂；2010. p27-32	—
5.4-04	2 型糖尿病患者における薬物療法に関する実態調査（Ⅱ）－薬物療法と血糖コントロール－（JDDM7）	金塚 東，川井 紘一，平尾 紘一，大石 まり子，高木 廣文，小林 正	—	—	—	糖尿病 2006；49：919−27	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-05	Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy	ADOPT Study Group	—	—	—	N Engl J Med 2006; 355: 2427-43.	—
5.4-06	Guideline for Management of Postmeal Glucose	International Diabetes Federation (IDF)	—	—	—	International Diabetes Federation; 2007	—
5.4-07	Microalbuminuria is common in Japanese type 2 diabetic patients	The Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group	—	—	—	Diabetes Care 2007; 30: 989-92	—
5.4-08	A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes	Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglind N, Harris S, et al	—	—	—	Postgrad Med 2010; 122: 16-27.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-09	食後高血糖と食後高脂血症を同時に観察するテストミールのパイロットモデルの開発－テストミールA についての報告－	日本糖尿病学会における糖尿病関連検査の標準化に関する委員会テストミール開発ワーキンググループ	—	—	—	糖尿病 2006；49：361−71.	—
5.4-10	血糖降下薬による治療（インスリンを除く）	日本糖尿病学会（編）	—	—	—	科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010. 南江堂；2010. p.51-63	—
5.4-11	糖尿病大血管症	日本糖尿病学会（編）	—	—	—	科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010. 南江堂；2010. p.135-52	—
5.4-12	The physiology of glucagon-like peptide 1	Holst JJ	—	—	—	Physiol Rev 2007; 87: 1409-39	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-13	U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease	U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group	—	—	—	Diabetes 1995; 44: 1249-58	—

添付すべき資料がない項目一覧

第3部　3.2.A.1 製造施設及び設備
3.2.A.3 添加剤
3.2.R 各極の要求資料
3.3 参考文献

第4部　4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.2.5 排泄
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3 その他の試験

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

4.2.3.7.4 依存性試験

第5部　5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.3 In Vitro - In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書