

## 審議結果報告書

平成 30 年 3 月 8 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] スー ज्याヌ配合錠  
[一 般 名] シタグリプチンリン酸塩水和物/イプラグリフロジン L-  
プロリン  
[申 請 者 名] MSD株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 5 月 19 日

### [審 議 結 果]

平成 30 年 3 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 4 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 30 年 2 月 13 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] スージャヌ配合錠  
[一 般 名] シタグリプチンリン酸塩水和物/イプラグリフロジン L-プロリン  
[申 請 者] MSD 株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 5 月 19 日  
[剤形・含量] 1 錠中にシタグリプチンリン酸塩水和物 64.25mg (シタグリプチンとして 50mg) 及びイプラグリフロジン L-プロリンを 64.3 mg (イプラグリフロジンとして 50 mg) を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

#### 2 型糖尿病

ただし、シタグリプチンリン酸塩水和物及びイプラグリフロジン L-プロリンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

### [用法及び用量]

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (シタグリプチン/イプラグリフロジンとして 50 mg/50 mg) を朝食前又は朝食後に経口投与する。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

平成30年1月16日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] スー ज्याヌ配合錠
- [一般名] シタグリプチンリン酸塩水和物/イプラグリフロジン L-プロリン
- [申請者] MSD 株式会社
- [申請年月日] 平成29年5月19日
- [剤形・含量] 1錠中にシタグリプチンリン酸塩水和物 64.25mg (シタグリプチンとして 50mg) 及びイプラグリフロジン L-プロリンを 64.3mg (イプラグリフロジンとして 50mg) を含有する錠剤
- [申請時の効能・効果] 2型糖尿病  
ただし、シタグリプチンリン酸塩水和物及びイプラグリフロジン L-プロリンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。
- [申請時の用法・用量] 通常、成人には1日1回1錠(シタグリプチン/イプラグリフロジンとして 50mg/50mg) を朝食前又は朝食後に経口投与する。

## 目次

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	30
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	31

## 略語等一覧

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本配合剤は、DPP-4 阻害剤であるシタグリプチンリン酸塩水和物と SGLT2 阻害剤であるイプラグリフロジン L-プロリンとの配合剤である。本邦において、申請者及び小野薬品工業株式会社が製造販売しているシタグリプチン製剤（販売名：ジャヌビア錠 12.5 mg<sup>1)</sup>、同錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg/グラクティブ錠 12.5 mg<sup>1)</sup>、同錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg）は、2009 年 10 月に「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」の効能・効果で承認され、その後、2011 年 5 月及び 9 月に  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法及びインスリン製剤との併用療法がそれぞれ効能追加され、2014 年 5 月には「2 型糖尿病」の効能・効果<sup>2)</sup>で承認されている。一方、アステラス製薬株式会社が製造販売しているイプラグリフロジン製剤（販売名：スーグラ錠 25 mg、同錠 50 mg）は、2014 年 1 月に「2 型糖尿病」の効能・効果で承認されている。

シタグリプチンリン酸塩水和物は、DPP-4 を阻害することにより、食事摂取により消化管から血中に分泌される活性型 GLP-1 の分解を抑制し、血中の活性型 GLP-1 濃度を維持させることで、血糖依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させ血糖降下作用を発揮する。一方、イプラグリフロジン L-プロリンは、腎臓の近位尿細管に分布する SGLT2 を阻害することにより、グルコース再吸収を阻害し、尿中のグルコース排泄を促進させることで、血糖降下作用を発揮する。申請者は、本配合剤では異なる作用機序による相補的な血糖降下作用が期待されると考え、本配合剤の開発を開始した。

今般、申請者は、臨床試験成績等により本配合剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

2017 年 12 月現在、本配合剤は、海外のいずれの国・地域においても開発・承認されていない。なお、シタグリプチン製剤は 132 カ国以上の国・地域で承認され、イプラグリフロジン製剤は韓国で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬（シタグリプチンリン酸塩水和物及びイプラグリフロジン L-プロリン）は、MF に登録されている原薬（MF 登録番号は、それぞれ 226MF10001 及び 229MF10003）を用い、既承認製剤の製造に使用している原薬と製造方法及び管理が同一である。

### 2.2 製剤

#### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中にシタグリプチンリン酸塩水和物 64.25 mg（シタグリプチンとして 50 mg）及びイプラグリフロジン L-プロリン 64.3 mg（イプラグリフロジンとして 50 mg）を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、デンブングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、オパドライ ■■■■■ が添加剤として含まれる。

1) ジャヌビア錠 12.5 mg 及びグラクティブ錠 12.5 mg は、2013 年 9 月に剤形追加に係る医薬品として承認されている。

2) 『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付け薬食審査発 0709 第 1 号）に基づき、医療現場でシタグリプチン製剤との併用が想定される他の経口血糖降下薬（速効型インスリン分泌促進剤）との併用療法に係る長期投与試験が実施され、当該試験成績と既承認効能に係る臨床試験成績をもって効能・効果を「2 型糖尿病」に変更する承認事項一部変更承認申請がなされ、承認された。

## 2.2.2 製造方法

製剤は、[ ]の[ ]及び[ ]、[ ]の[ ]、滑沢剤の混合、打錠、フィルムコーティング、充てん、包装・表示からなる工程により製造される。重要工程として、[ ]工程及び[ ]工程が設定されている。その他、[ ]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、CQA として[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]及び[ ]が特定された。また、品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づき CQA に影響を及ぼす工程パラメータ及び中間体の品質特性の検討が行われ、CMA の特定及び管理戦略の設定がなされている。

## 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験 [類縁物質（HPLC）]、製剤均一性 [含量均一性試験（HPLC）]、溶出性（HPLC）、微生物限度、定量法（HPLC）が設定されている。なお、[ ]及び[ ]については、[ ]工程の[ ]に対して NIR により実施される[ ]が、RTRT として設定され、製剤の[ ]に使用される。

RTRT が[ ]に適用できない場合、[ ]及び[ ]に基づいて[ ]が実施され、[ ]がなされる。

## 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	PTP/アルミニウム袋包装（乾燥剤入り）又は 高密度ポリエチレン製ボトル（ポリエチレン 製内蓋付きキャップ）包装（乾燥剤入り）	18 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニル/アルミニウムブリスター）/アルミニウム袋（アルミニウム/ポリエチレンラミネートフィルム）包装（乾燥剤入り）又は高密度ポリエチレン製ボトル（ポリエチレン製内蓋付きキャップ）包装（乾燥剤入り）で室温保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は[ ] カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

シタグリブチン及びイプラグリフロジンを併用投与したときの薬理試験については、「スーグラ錠 25 mg、同錠 50 mg」の初回承認時に評価済みのため、新たな資料は提出されていない。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

シタグリブチン及びイプラグリフロジンを併用投与したときの薬物動態学的相互作用については、「スーグラ錠 25 mg、同錠 50 mg」の初回承認時に評価済みのため、新たな資料は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

併用投与時の毒性については検討されていない。

### 5.R 機構における審査の概略

申請者は、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの併用投与による反復投与毒性試験を実施しなかった理由について、以下のように説明している。

各単剤の非臨床毒性試験において、シタグリプチン及びイプラグリフロジンに共通する毒性標的器官（腎臓及び肝臓）が認められたが、本配合剤の臨床用量投与時の血中曝露量に対する安全域はシタグリプチンで 49 倍以上、イプラグリフロジンで 32 倍以上であり、これらの毒性標的器官について十分な安全域が確保されていると考える。また、外国人健康成人を対象とした薬物相互作用試験では、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの併用投与時に薬物動態学的相互作用は認められなかったことから（CL-0066 試験<sup>3)</sup>）、両剤の併用投与により、共通の標的器官に過剰な毒性が発現する可能性は低いと考える。さらに、本申請で提出した 4 つの第 III 相試験（「7.1 国内第 III 相試験」の項を参照）において、シタグリプチン及びイプラグリフロジンが計 139 例に 24 週間、計 150 例に 52 週間併用投与され、各単剤の特定使用成績調査でも、シタグリプチン 50 mg 及びイプラグリフロジン 50 mg が計 2,820 例に併用投与されたが、両剤の併用投与により臨床的に重要な安全性上の問題は認められなかった。本邦では、シタグリプチンは 2009 年に、イプラグリフロジンは 2014 年に製造販売が開始されており、各単剤の処方状況や他の経口血糖降下薬との併用状況等（「7.R.3 本配合剤の配合意義及び臨床的位置付けについて」の項を参照）を踏まえると、実臨床下でも、両剤の十分な併用実績があると考えられる。以上より、併用投与による反復投与毒性試験の実施の必要性は低いと判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

評価資料として、生物学的同等性試験（P855 試験）及び食事の影響試験（P860 試験）の成績が提出された。ヒト生体試料中の定量には LC-MS/MS 法が用いられ、シタグリプチン未変化体及びイプラグリフロジン未変化体の定量下限はいずれも 1.00 ng/mL であった。なお、本項において、シタグリプチンリン酸塩水和物及びイプラグリフロジン L-プロリンの用量は、フリー体であるシタグリプチン及びイプラグリフロジンとしての量で表記した。

#### 6.1.1 生物学的同等性試験（CTD5.3.1.2.1 : P855 試験<20■■年■月～20■■年■月>）

日本人健康成人男性（目標被験者数 40 例、各群 20 例）を対象に、シタグリプチン（ジャヌビア錠 50 mg）及びイプラグリフロジン（スーグラ錠 50 mg）の併用投与時と本配合剤投与時の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に本配合剤を 1 錠又はジャヌビア錠 50 mg を 1 錠及びスーグラ錠 50 mg を 1 錠、いずれも空腹時（10 時間以上絶食）に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 6 日間以上とされた。

<sup>3)</sup> CL-0066 試験は、外国人健康成人（目標被験者数 64 例）を対象に、シタグリプチン 100 mg とイプラグリフロジン 150 mg を併用投与したときの薬物相互作用を検討することを目的とした非盲検クロスオーバー試験。

総投与例数 40 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、シタグリプチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-48h}$  の幾何平均値の比（本配合剤投与時/単剤併用投与時） [90%信頼区間] は、0.97 [0.93, 1.02] 及び 0.99 [0.98, 1.00] であり、BE ガイドラインにおける同等性の判定基準内であった。また、イプラグリフロジンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-48h}$  の幾何平均値の比（本配合剤投与時/単剤併用投与時） [90%信頼区間] は、1.02 [0.94, 1.10] 及び 0.99 [0.97, 1.01] であり、BE ガイドラインにおける同等性の判定基準内であった。本配合剤投与時及び単剤併用投与時のシタグリプチンの  $t_{max}$ （中央値 [範囲]、以下同様）は 2.00 [1.00, 6.00] 及び 3.00 [1.00, 6.00] 時間、 $t_{1/2}$ （幾何平均値（変動係数%）、以下同様）は 9.97 (14) 及び 10.3 (13) 時間であり、本配合剤投与時及び単剤併用投与時のイプラグリフロジンの  $t_{max}$  は 1.75 [0.50, 4.00] 及び 2.00 [0.50, 4.00] 時間、 $t_{1/2}$  は 12.8 (23) 及び 12.9 (24) 時間であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

### 6.1.2 食事の影響試験（CTD5.3.1.1.1 : P860 試験<20 年 月~20 年 月>）

日本人健康成人男性（目標被験者数 12 例、各群 6 例）を対象に、本配合剤投与時の食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に本配合剤 1 錠を空腹時（10 時間以上絶食）又は標準的な高脂肪食による朝食終了後 10 分以内に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 6 日間以上とされた。

総投与例数 12 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本配合剤投与後のシタグリプチンの  $C_{max}$  及び定量可能な  $AUC_{0-last}$  の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与） [90%信頼区間] は、1.04 [0.88, 1.23] 及び 0.98 [0.95, 1.02] であり、イプラグリフロジンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$  の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与） [90%信頼区間] は、0.96 [0.70, 1.31] 及び 1.02 [0.97, 1.08] であった。空腹時投与及び食後投与のシタグリプチンの  $t_{max}$ （中央値 [範囲]、以下同様）は 2.25 [1.00, 4.00] 及び 1.75 [1.00, 6.00] 時間、 $t_{1/2}$ （幾何平均値（変動係数%）、以下同様）は 9.79 (14) 及び 10.7 (20) 時間、イプラグリフロジンの  $t_{max}$  は 2.00 [0.50, 6.00] 及び 1.75 [0.50, 6.00] 時間、 $t_{1/2}$  は 11.9 (21) 及び 11.7 (27) 時間であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

## 6.2 臨床薬理試験

本申請において、新たな資料は提出されていない。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 生物学的同等性について

機構は、提出された生物学的同等性試験（P855 試験）の成績より、シタグリプチン及びイプラグリフロジン各単剤と本配合剤は生物学的に同等とみなして差し支えないと判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す国内第 III 相試験 4 試験が提出された。

表2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与被験者数	試験の概略	主な評価項目
評価	国内	P842	III	イブラグリフロジンで効果不十分な日本人2型糖尿病患者	141	イブラグリフロジン投与中の2型糖尿病患者にシタグリプチンを追加投与するプラセボ対照二重盲検比較試験（投与期間：24週間）	有効性 安全性
	国内	P843	III	シタグリプチンで効果不十分な日本人2型糖尿病患者	143	シタグリプチン投与中の2型糖尿病患者にイブラグリフロジンを追加投与するプラセボ対照二重盲検比較試験（投与期間：24週間）	有効性 安全性
	国内	P849	III	シタグリプチンで効果不十分な日本人2型糖尿病患者	77	シタグリプチン投与中の2型糖尿病患者にイブラグリフロジンを追加投与する非盲検非対照長期併用投与試験（投与期間：52週間）	安全性 有効性
	国内	CL-0110 <sup>a)</sup>	III	DPP-4阻害剤で効果不十分な日本人2型糖尿病患者	88 <sup>a)</sup>	DPP-4阻害剤投与中の2型糖尿病患者にイブラグリフロジンを追加投与する非盲検非対照長期併用投与試験（投与期間：52週間）	安全性 <sup>a)</sup>

a) 「スーグラ錠 25 mg、同錠 50 mg」の初回承認時に評価済みの試験。本申請においては、CL-0110試験の投与被験者数 106 例のうち、イブラグリフロジン（50 mg/日又は 100 mg/日）と DPP-4 阻害剤としてシタグリプチン（50 mg/日又は 100 mg/日）を併用投与した部分集団 88 例について安全性を評価した。

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、以下において、P842 試験、P843 試験及び P849 試験の HbA1c は NGSP 値で表記し、CL-0110 試験の HbA1c は JDS 値で表記した。また、本項において、シタグリプチンリン酸塩水和物及びイブラグリフロジン L-プロリンの用量は、フリー体であるシタグリプチン及びイブラグリフロジンとしての量で表記した。

## 7.1 国内第 III 相試験

### 7.1.1 シタグリプチン追加投与試験（CTD5.3.5.1.1：P842 試験<2015 年 11 月～2016 年 11 月>）

食事療法・運動療法に加え、イブラグリフロジン単剤を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 138 例、各群 69 例）を対象に、イブラグリフロジンとシタグリプチンを併用投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、治療期開始 2 週間までの過去 10 週間以上、イブラグリフロジン 50 mg を 1 日 1 回使用しており、治療期開始 2 週前の HbA1c が 7.0% 以上 10.0% 以下、かつ空腹時血糖値が 230 mg/dL 以下、BMI が 20 kg/m<sup>2</sup> 以上 45 kg/m<sup>2</sup> 以下で、20 歳以上の 2 型糖尿病患者とされた。スクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（2 週間以内）、観察期（2 週間又は 10 週間<sup>4)</sup>、治療期（24 週間）から構成された。

用法・用量は、いずれの投与群においても試験期間を通じてイブラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝に経口投与とされた。その上で、治療期において、二重盲検下で Ipra50 単独群ではプラセボを 1 日 1 回朝に、Sita50/Ipra50 併用群ではシタグリプチンとして 50 mg を 1 日 1 回朝に 24 週間経口投与とされた。

無作為に割り付けられた 141 例（Ipra50 単独群 71 例、Sita50/Ipra50 併用群 70 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 4 例（Ipra50 単独

<sup>4)</sup> スクリーニング時にイブラグリフロジン 50 mg を 1 日 1 回（又はイブラグリフロジン以外の SGLT2 阻害剤。ただし、翌日からイブラグリフロジン 50 mg 1 日に切替え）服薬した期間が 4 週間以上、かつスクリーニング前 8 週間以内に SGLT2 阻害剤以外の血糖降下薬による治療歴があり、HbA1c が 6.5% 以上 9.0% 以下の患者、又はスクリーニング前 8 週間以内に SGLT2 阻害剤以外の血糖降下薬による治療歴がなく、HbA1c が 7.0% 以上 10.0% 以下の患者は、観察期が 10 週間とされた。一方、スクリーニング時にイブラグリフロジン 50 mg を 1 日 1 回服薬した期間が 10 週間以上、かつスクリーニング前 8 週間以内に他の血糖降下薬による治療歴がなく、HbA1c が 7.0% 以上 10.0% 以下の患者は、観察期が 2 週間とされた。

群 2 例、Sita50/Ipra50 併用群 2 例) であり、その内訳は、有害事象 3 例 (Ipra50 単独群 1 例、Sita50/Ipra50 併用群 2 例)、治験担当医師の判断による中止 1 例 (Ipra50 単独群) であった。

有効性について、主要評価項目であるベースライン (治療期開始時) から最終評価時 (治療期 24 週時) までの HbA1c 変化量は表 3 のとおりであり、Sita50/Ipra50 併用群では Ipra50 単独群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

表 3 ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量 (P842 試験 (投与 24 週) : FAS)

投与群	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	Ipra50 単独群との群間差 <sup>a, b)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
Ipra50 単独群 (71 例)	8.08±0.79	8.10±0.90	0.06±0.75	-0.83 [-1.05, -0.62]	<0.001
Sita50/Ipra50 併用群 (70 例)	8.01±0.81	7.27±0.70	-0.71±0.53		

単位: %、平均値±標準偏差

a) 最小二乗平均値 [両側 95%信頼区間]

b) 投与群、時点、血糖降下薬 (SGLT2 阻害剤以外、以下同様) による治療歴の有無、投与群と時点の交互作用、時点と血糖降下薬による治療歴の有無の交互作用及び投与群と時点と血糖降下薬による治療歴の有無の交互作用の項を含めた cLDA モデル。反復測定されたデータ間の相関には無構造型分散共分散行列を用いた。有意水準両側 5%。

また、ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖変化量は、表 4 のとおりであった。

表 4 ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖変化量 (P842 試験 (投与 24 週) : FAS)

投与群	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	Ipra50 単独群との群間差 <sup>a)</sup>
Ipra50 単独群 (71 例)	151.2±27.0	149.0±25.7	-1.4±20.6	-11.2 [-17.2, -5.2]
Sita50/Ipra50 併用群 (70 例)	148.8±25.4	136.4±23.9	-11.9±16.0	

単位: %、平均値±標準偏差

a) 最小二乗平均値 [両側 95%信頼区間]。投与群、時点、血糖降下薬 (SGLT2 阻害剤以外、以下同様) による治療歴の有無、投与群と時点の交互作用、時点と血糖降下薬による治療歴の有無の交互作用及び投与群と時点と血糖降下薬による治療歴の有無の交互作用の項を含めた cLDA モデル。反復測定されたデータ間の相関には無構造型分散共分散行列を用いた。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、Ipra50 単独群が 63.4% (45/71 例) 及び 7.0% (5/71 例)、Sita50/Ipra50 併用群が 54.3% (38/70 例) 及び 1.4% (1/70 例) であった。いずれかの投与群で 2% 以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 5 のとおりであった。

表 5 いずれかの投与群で 2% 以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (P842 試験 (投与 24 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	Ipra50 単独群 (71 例)		Sita50/Ipra50 併用群 (70 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	63.4 (45)	7.0 (5)	54.3 (38)	1.4 (1)
鼻咽頭炎	25.4 (18)	0 (0)	8.6 (6)	0 (0)
湿疹	0 (0)	0 (0)	5.7 (4)	1.4 (1)
背部痛	4.2 (3)	0 (0)	4.3 (3)	0 (0)
関節周囲炎	0 (0)	0 (0)	4.3 (3)	0 (0)
大腸ポリープ	0 (0)	0 (0)	2.9 (2)	0 (0)
歯周炎	0 (0)	0 (0)	2.9 (2)	0 (0)
下痢	4.2 (3)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)
咽頭炎	4.2 (3)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)
関節痛	2.8 (2)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)
挫傷	4.2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血糖	2.8 (2)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)
便秘	2.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
齲歯	2.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	2.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸炎	2.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
足部白癬	2.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋痙縮	2.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	2.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.19.1)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、Ipra50 単独群には認められず、Sita50/Ipra50 併用群に 3 例（小腸炎、胃癌、自殺企図各 1 例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、Ipra50 単独群には認められず、Sita50/Ipra50 併用群に 2 例（メレナ、自殺企図各 1 例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

低血糖<sup>5)</sup>は、Sita50/Ipra50 併用群には認められず、Ipra50 単独群に 2 例（症候性低血糖、無症候性低血糖各 1 例）認められた。無症候性低血糖の 1 例は副作用とされたが、重症度は軽度であった。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）、体重及び 12 誘導心電図に、臨床的に問題となるような変動は認められなかった。

### 7.1.2 イブラグリフロジン追加投与試験（CTD5.3.5.1.2：P843 試験<2015 年 11 月～2016 年 11 月>）

食事療法・運動療法に加え、シタグリブチン単剤を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 138 例、各群 69 例）を対象に、シタグリブチンとイブラグリフロジンを併用投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、治療期開始 2 週前（観察期）までの過去 10 週間以上、シタグリブチン 50 mg を 1 日 1 回使用しており、治療期開始 2 週前（観察期）の HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下、かつ空腹時血糖値が 230 mg/dL 以下、BMI が 20 kg/m<sup>2</sup> 以上 45 kg/m<sup>2</sup> 以下で、20 歳以上の 2 型糖尿病患者とされた。スクリーニング時の eGFR が 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（2 週間以内）、観察期（2 週間又は 10 週間）<sup>6)</sup>、治療期（24 週間）から構成された。

用法・用量は、いずれの投与群においても試験期間を通じてシタグリブチンとして 50 mg を 1 日 1 回朝に経口投与とされた。その上で、治療期において、二重盲検下で Sita50 単独群ではプラセボを 1 日 1 回朝に、Sita50/Ipra50 併用群ではイブラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝に 24 週間経口投与とされた。

無作為に割り付けられた 143 例（Sita50 単独群 70 例、Sita50/Ipra50 併用群 73 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 7 例（Sita50 単独群 5 例、Sita50/Ipra50 併用群 2 例）であり、その内訳は、有害事象 6 例（Sita50 単独群 4 例、Sita50/Ipra50 併用群 2 例）、被験者の申し入れによる中止 1 例（Sita50 単独群）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースライン（治療期開始時）から最終評価時（治療期 24 週時）までの HbA1c 変化量は表 6 のとおりであり、Sita50/Ipra50 併用群では Sita50 単独群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

<sup>5)</sup> 低血糖の定義：P842 試験、P843 試験及び P849 試験では、以下の①～③のとおり低血糖を分類した。①症候性低血糖：治験担当医師が症状を伴う低血糖と判断した事象。本診断は血糖値の結果を必要としない。②無症候性低血糖：血糖値が 70 mg/dL 以下を示したが、治験担当医師が症状を伴わない事象と判断した事象。③重大な低血糖：医学的又は非医学的な介助を必要とした症候性低血糖。意識水準の顕著な低下、意識消失又は発作を含む事象は、医学的介助が実際に行われたかどうかにかかわらず、医学的な介助を必要とした事象に分類した。

<sup>6)</sup> スクリーニング時にシタグリブチン 50 mg を 1 日 1 回服用した期間が 4 週間以上、かつスクリーニング前 8 週間以内に他の血糖降下薬による治療歴があり、HbA1c が 6.5%以上 9.0%以下の患者は、観察期が 10 週間とされた。一方、スクリーニング時にシタグリブチン 50 mg を 1 日 1 回服用した期間が 10 週間以上、かつスクリーニング前 8 週間以内に他の血糖降下薬による治療歴がなく、HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下の患者は、観察期が 2 週間とされた。

表 6 ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量 (P843 試験 (投与 24 週) : FAS)

投与群	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	Sita50 単独群との群間差 <sup>a), b)</sup>	p 値 <sup>b)</sup>
Sita50 単独群 (70 例)	7.99±0.62	7.86±0.87	-0.11±0.70	-0.77 [-0.98, -0.57]	<0.001
Sita50/Ipra50 併用群 (73 例)	8.05±0.83	7.20±0.52	-0.86±0.64		

単位：%、平均値±標準偏差

a) 最小二乗平均値 [両側 95%信頼区間]

b) 投与群、時点、血糖降下薬 (シタグリブチン以外、以下同様) による治療歴の有無、投与群と時点の交互作用、時点と血糖降下薬による治療歴の有無の交互作用及び投与群と時点と血糖降下薬による治療歴の有無の交互作用の項、並びに共変量として eGFR のベースライン値を含めた cLDA モデル。反復測定されたデータ間の相関には無構造型分散共分散行列を用いた。有意水準両側 5%。

また、ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖変化量は、表 7 のとおりであった。

表 7 ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖変化量 (P843 試験 (投与 24 週) : FAS)

投与群	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	Sita50 単独群との群間差 <sup>a)</sup>
Sita50 単独群 (70 例)	163.0±26.2	157.2±28.5	-3.9±21.9	-28.1 [-34.8, -21.5]
Sita50/Ipra50 併用群 (73 例)	158.0±33.2	129.7±16.6	-28.4±27.2	

単位：mg/dL、平均値±標準偏差

a) 最小二乗平均値 [両側 95%信頼区間]。投与群、時点、血糖降下薬 (シタグリブチン以外、以下同様) による治療歴の有無、投与群と時点の交互作用、時点と血糖降下薬による治療歴の有無の交互作用及び投与群と時点と血糖降下薬による治療歴の有無の交互作用の項、並びに共変量として eGFR のベースライン値を含めた cLDA モデル。反復測定されたデータ間の相関には無構造型分散共分散行列を用いた。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、Sita50 単独群が 65.7% (46/70 例) 及び 5.7% (4/70 例)、Sita50/Ipra50 併用群が 50.7% (37/73 例) 及び 11.0% (8/73 例) であった。いずれかの投与群で 2% 以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの投与群で 2% 以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (P843 試験 (投与 24 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	Sita50 単独群 (70 例)		Sita50/Ipra50 併用群 (73 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	65.7 (46)	5.7 (4)	50.7 (37)	11.0 (8)
鼻咽頭炎	14.3 (10)	0 (0)	13.7 (10)	0 (0)
口腔咽頭痛	2.9 (2)	0 (0)	4.1 (3)	0 (0)
下痢	1.4 (1)	0 (0)	4.1 (3)	0 (0)
便秘	5.7 (4)	2.9 (2)	2.7 (2)	2.7 (2)
頻尿	0 (0)	0 (0)	2.7 (2)	2.7 (2)
血圧低下	0 (0)	0 (0)	2.7 (2)	1.4 (1)
頭痛	1.4 (1)	0 (0)	2.7 (2)	1.4 (1)
胃腸炎	1.4 (1)	0 (0)	2.7 (2)	0 (0)
背部痛	1.4 (1)	0 (0)	2.7 (2)	0 (0)
喘息	0 (0)	0 (0)	2.7 (2)	0 (0)
筋痙縮	2.9 (2)	1.4 (1)	1.4 (1)	1.4 (1)
気管支炎	4.3 (3)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)
歯周炎	4.3 (3)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)
湿疹	4.3 (3)	1.4 (1)	1.4 (1)	0 (0)
咽頭炎	2.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
挫傷	5.7 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中ブドウ糖増加	2.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血糖	2.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	2.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿管結石症	2.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
齲歯	2.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
高血圧	2.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.19.1)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、Sita50 単独群に 4 例 (心筋症、尿管結石症、狭心症、睡眠時無呼吸症候群各 1 例)、Sita50/Ipra50 併用群に 2 例 (肺腫瘍、脳梗塞各 1 例) 認められ、Sita50/Ipra50

併用群の1例（脳梗塞）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、Sita50単独群に4例（血中ブドウ糖増加2例、心筋症、膀胱炎各1例）、Sita50/Ipra50併用群に2例（脳梗塞、頻尿/頭痛各1例）認められ、Sita50/Ipra50併用群の2例（脳梗塞、頻尿/頭痛）は副作用と判断された。

低血糖<sup>5)</sup>は、Sita50/Ipra50併用群には認められず、Sita50単独群に2例（症候性低血糖、無症候性低血糖各1例）認められたが、いずれも重症度は軽度で、治験薬との因果関係は否定された。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）及び体重について、有害事象は、Sita50単独群に2例（高血圧）、Sita50/Ipra50併用群に3例（血圧低下2例、体重減少1例）認められ、Sita50/Ipra50併用群の2例（血圧低下、体重減少各1例）は副作用と判断されたが、重症度は軽度であった。12誘導心電図に、臨床的に問題となるような変動は認められなかった。

### 7.1.3 長期併用投与試験（CTD5.3.5.2.1：P849試験<2015年10月～2017年3月>）

食事療法・運動療法に加え、シタグリプチン単剤を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者（目標被験者数75例）を対象に、シタグリプチンとイプラグリフロジンを長期併用投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、治療期開始時までの過去12週間以上、シタグリプチン50mgを1日1回使用しており、スクリーニング時又は治療期開始2週間前（観察期）のHbA1cが7.0%以上10.0%以下、かつ空腹時血糖値230mg/dL以下、BMIが20kg/m<sup>2</sup>以上45kg/m<sup>2</sup>以下で、20歳以上の2型糖尿病患者とされた。スクリーニング時のeGFRが60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期（2週間以内）、観察期（0週間又は10週間）<sup>7)</sup>、治療期（52週間）から構成された。

用法・用量は、試験期間を通じてシタグリプチンとして50mgを1日1回朝に経口投与とされた。その上で、治療期において、イプラグリフロジンとして50mgを1日1回朝に52週間経口投与とされた。

総投与例数77例全例（Sita50/Ipra50併用群）が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は4例であり、その内訳は、有害事象4例であった。

有効性について、ベースライン（治療期開始時）から最終評価時（治療期52週時）までのHbA1c変化量は、表9及び図1のとおりであった。

表9 ベースラインから最終評価時までのHbA1c変化量（P849試験（投与52週）：FAS）

投与群	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量
Sita50/Ipra50併用群（77例）	8.01±0.69（77例）	7.17±0.56（73例）	-0.80±0.66（73例）

単位：%、平均値±標準偏差

<sup>7)</sup> スクリーニング時にシタグリプチン50mgを1日1回服薬した期間が4週間以上、かつスクリーニング前10週間以内に他の血糖降下薬による治療歴があり、HbA1cが6.5%以上9.0%以下の患者は、観察期が10週間とされた。一方、スクリーニング時にシタグリプチン50mgを1日1回服薬した期間が12週間以上、かつスクリーニング前10週間以内に他の血糖降下薬による治療歴がなく、HbA1cが7.0%以上10.0%以下の患者は、観察期が省略された。

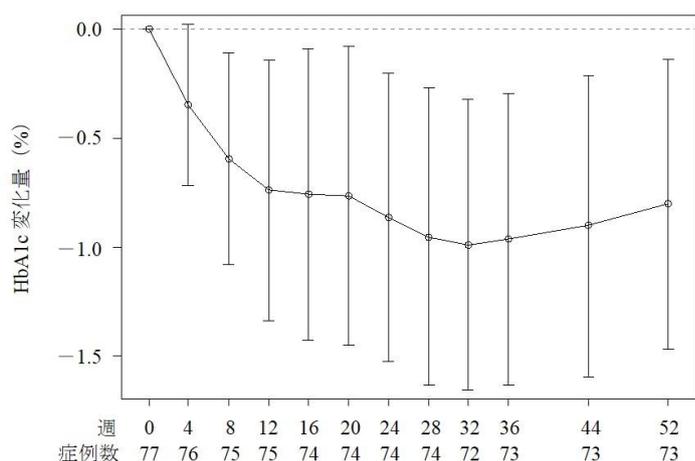


図1 ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量の推移 (P849 試験 (投与 52 週) : FAS) (平均値±標準偏差)

また、ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖変化量は、表 10 のとおりであった。

表 10 ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖変化量 (P849 試験 (投与 52 週) : FAS)

投与群	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量
Sita50/Ipra50 併用群 (77 例)	157.6±27.3 (77 例)	131.5±17.6 (73 例)	-24.5±24.6 (73 例)

単位 : mg/dL、平均値±標準偏差

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は 77.9% (60/77 例) 及び 24.7% (19/77 例) であった。2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 11 のとおりであった。

表 11 2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (P849 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	Sita50/Ipra50 併用群 (77 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	77.9 (60)	24.7 (19)
鼻咽頭炎	28.6 (22)	0 (0)
頻尿	14.3 (11)	14.3 (11)
背部痛	14.3 (11)	0 (0)
口渇	10.4 (8)	7.8 (6)
便秘	7.8 (6)	5.2 (4)
インフルエンザ	6.5 (5)	0 (0)
関節痛	5.2 (4)	0 (0)
糖尿病性網膜症	3.9 (3)	0 (0)
齲歯	3.9 (3)	0 (0)
不眠症	3.9 (3)	0 (0)
筋骨格硬直	2.6 (2)	1.3 (1)
狭心症	2.6 (2)	0 (0)
眼乾燥	2.6 (2)	0 (0)
上腹部痛	2.6 (2)	0 (0)
大腸ポリープ	2.6 (2)	0 (0)
歯周病	2.6 (2)	0 (0)
嘔吐	2.6 (2)	0 (0)
季節性アレルギー	2.6 (2)	0 (0)
結膜炎	2.6 (2)	0 (0)
胃腸炎	2.6 (2)	0 (0)
口腔ヘルペス	2.6 (2)	0 (0)
歯周炎	2.6 (2)	0 (0)
節足動物刺傷	2.6 (2)	0 (0)
挫傷	2.6 (2)	0 (0)
頸部痛	2.6 (2)	0 (0)
頸動脈硬化症	2.6 (2)	0 (0)
蕁麻疹	2.6 (2)	0 (0)
高血圧	2.6 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.19.1)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は5例（狭心症2例、挫傷、乳頭様甲状腺癌、乳癌各1例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は4例（頻尿、薬疹、夜間頻尿、乳癌各1例）認められ、頻尿、薬疹、夜間頻尿は副作用と判断された。

低血糖<sup>5)</sup>は認められなかった。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）及び体重について、有害事象は3例（高血圧2例、体重減少1例）認められ、このうち1例（体重減少）は副作用と判断されたが、重症度は軽度であった。12誘導心電図について、有害事象は2例（心房細動、上室性期外収縮各1例）認められ、いずれも重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

#### 7.1.4 長期併用投与試験（シタグリプチン/イプラグリフロジン併用集団）（CTD5.3.5.2.2：CL-0110試験<2010年10月～2012年6月>）

食事療法・運動療法に加え、DPP-4阻害剤単剤を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者（目標被験者数100例）を対象に、DPP-4阻害剤とイプラグリフロジンを長期併用投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、スクリーニング時（治療期開始6週前）までの過去4週間以上、DPP-4阻害剤単剤を一定の用法・用量で使用しており、治療期開始2週前のHbA1cが6.5%以上9.5%以下、かつスクリーニング時と治療期開始2週前のHbA1cの変化量が±1.0%以内、治療期開始2週前のBMIが20 kg/m<sup>2</sup>以上45 kg/m<sup>2</sup>以下で、20歳以上の2型糖尿病患者とされた。治療開始2週前の血清クレアチニン値が基準値上限を超える、又は尿中アルブミン/クレアチニン比が300 mg/gクレアチニンを超える患者は除外された。

本試験は、観察期（6週間）、治療期（52週間）、後観察期（4週間）から構成された<sup>8)</sup>。

用法・用量について、試験期間を通じてDPP-4阻害剤の種類及び用法・用量は一定とされた。その上で、治療期において、イプラグリフロジンとして50 mgを1日1回朝食前に52週間経口投与とされた。治療期20週時に増量基準<sup>9)</sup>を満たし、かつ治験担当医師が被験者の安全性に問題がないと判断し、被験者が希望する場合は、イプラグリフロジンとして100 mgへの増量が可能とされた。

総投与症例数106例全例が安全性解析対象集団とされた。シタグリプチン（50 mg又は100 mg）及びイプラグリフロジン（50 mg又は100 mg）が併用投与されたSita/Ipra併用集団は88例、シタグリプチン50 mg及びイプラグリフロジン50 mgが併用投与されたSita50/Ipra50併用集団は53例であり、本申請においてはこれらの部分集団の安全性データが評価された。治験中止例は、Sita/Ipra併用集団で11例であり、その内訳は有害事象5例、被験者からの申し入れ6例であった。このうちSita50/Ipra50併用集団の治験中止例は8例であり、その内訳は有害事象4例、被験者からの申し入れ4例であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合はSita/Ipra併用集団で85.2%（75/88例）及び43.2%（38/88例）、Sita50/Ipra50併用集団で84.9%（45/53例）及び35.8%（19/53例）であった。Sita/Ipra併用集団で2%以上に発現した有害事象及びその副作用とSita50/Ipra50併用集団における有害事象及び副作用の発現状況は、表12のとおりであった。

<sup>8)</sup> DPP-4阻害剤以外の血糖降下薬を併用している患者には、スクリーニング前4週間のウォッシュアウト期が設定された。

<sup>9)</sup> イプラグリフロジンの増量基準は、治療期開始時のHbA1cが7.0%以上かつ治療期16週時のHbA1cが7.0%以上、又は治療期開始時のHbA1cが7.0%未満かつ治療期16週時のHbA1cが6.5%以上とされた。

表 12 Sita/Ipra 併用集団で 2%以上に発現した有害事象及びその副作用と  
Sita50/Ipra50 併用集団における有害事象及び副作用の発現状況 (CL-0110 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	Sita/Ipra 併用集団 (88 例)		Sita50/Ipra50 併用集団 (53 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	85.2 (75)	43.2 (38)	84.9 (45)	35.8 (19)
鼻咽頭炎	48.9 (43)	3.4 (3)	43.4 (23)	3.8 (2)
頻尿	15.9 (14)	14.8 (13)	7.5 (4)	7.5 (4)
背部痛	10.2 (9)	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)
便秘	8.0 (7)	4.5 (4)	3.8 (2)	1.9 (1)
関節周囲炎	5.7 (5)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
口渇	4.5 (4)	4.5 (4)	3.8 (2)	3.8 (2)
歯周炎	4.5 (4)	1.1 (1)	3.8 (2)	1.9 (1)
関節痛	4.5 (4)	0 (0)	7.5 (4)	0 (0)
頭痛	3.4 (3)	2.3 (2)	3.8 (2)	3.8 (2)
体重減少	3.4 (3)	2.3 (2)	3.8 (2)	1.9 (1)
脂肪肝	3.4 (3)	2.3 (2)	1.9 (1)	1.9 (1)
齲歯	3.4 (3)	1.1 (1)	3.8 (2)	0 (0)
結膜炎	3.4 (3)	0 (0)	5.7 (3)	0 (0)
下痢	3.4 (3)	0 (0)	5.7 (3)	0 (0)
歯痛	3.4 (3)	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)
筋肉痛	3.4 (3)	0 (0)	5.7 (3)	0 (0)
関節捻挫	3.4 (3)	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)
筋骨格硬直	3.4 (3)	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)
不眠症	3.4 (3)	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)
アレルギー性鼻炎	3.4 (3)	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)
感覚鈍麻	3.4 (3)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
空腹	2.3 (2)	2.3 (2)	1.9 (1)	1.9 (1)
ALT 増加	2.3 (2)	2.3 (2)	1.9 (1)	1.9 (1)
AST 増加	2.3 (2)	2.3 (2)	1.9 (1)	1.9 (1)
尿中ケトン体陽性	2.3 (2)	2.3 (2)	1.9 (1)	1.9 (1)
多尿	2.3 (2)	2.3 (2)	1.9 (1)	1.9 (1)
腹痛	2.3 (2)	1.1 (1)	3.8 (2)	1.9 (1)
インフルエンザ	2.3 (2)	1.1 (1)	3.8 (2)	1.9 (1)
口腔咽頭痛	2.3 (2)	1.1 (1)	1.9 (1)	1.9 (1)
尿中 $\beta$ 2 ミクログロブリン増加	2.3 (2)	1.1 (1)	1.9 (1)	0 (0)
飛蚊症	2.3 (2)	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)
歯肉炎	2.3 (2)	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)
末梢性浮腫	2.3 (2)	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)
糖尿病性網膜症	2.3 (2)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
歯周病	2.3 (2)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
胆嚢ポリープ	2.3 (2)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
胃腸炎	2.3 (2)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
爪囲炎	2.3 (2)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
足部白癬	2.3 (2)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
凍瘡	2.3 (2)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
創傷	2.3 (2)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
接触性皮膚炎	2.3 (2)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
眼精疲労	2.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼乾燥	2.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上腹部痛	2.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.12.1)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、Sita/Ipra 併用集団に 4 例 (胸部不快感、イレウス、腱断裂、肋骨骨折/脛骨骨折/腓骨骨折/外傷性肝損傷/深部静脈血栓症各 1 例) 認められ、このうち 2 例 (胸部不快感、腱断裂各 1 例) は Sita50/Ipra50 併用集団であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、Sita/Ipra 併用集団に 5 例 (筋肉痛、脈絡膜の良性新生物、体重減少、排尿困難、多発性外傷/肋骨骨折/脛骨骨折/腓骨骨折/外傷性肝損傷各 1 例) 認められ、多発性外傷/肋骨骨折/脛骨骨折/腓骨骨折/外傷性肝損傷以外の 4 例は Sita50/Ipra50 併用集団であった。体重減少及び排尿困難は副作用と判断された。

低血糖<sup>10)</sup>は、Sita/Ipra 併用集団に 1 例（低血糖症）認められ、この 1 例は Sita50/Ipra50 併用集団であった。副作用と判断されたが、重症度は軽度であった。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）及び体重について、有害事象は Sita/Ipra 併用集団に 3 例（体重減少）認められ、このうち 2 例は Sita50/Ipra50 併用集団であった。2 例（このうち 1 例は Sita50/Ipra50 併用集団）が副作用と判断され、いずれも重症度は軽度であったが、Sita50/Ipra50 併用集団の 1 例は治験薬の投与中止となった。12 誘導心電図について、有害事象は Sita/Ipra 併用集団に 1 例（心房細動）認められ、この 1 例は Sita50/Ipra50 併用集団であった。重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、以下のように考える。イプラグリフロジンとして 50 mg の治療で効果不十分な患者に対し、シタグリプチンとして 50 mg を併用投与したときの有効性について、P842 試験におけるベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量の群間差（Sita50/Ipra50 併用群－Ipra50 単独群）（最小二乗平均値 [両側 95% 信頼区間]）は  $-0.83$  [ $-1.05, -0.62$ ] % であり、Sita50/Ipra50 併用群の Ipra50 単独群に対する優越性が示されている（表 3）。

また、シタグリプチンとして 50 mg の治療で効果不十分な患者に対し、イプラグリフロジンとして 50 mg を併用投与したときの有効性について、P843 試験におけるベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量の群間差（Sita50/Ipra50 併用群－Sita50 単独群）（最小二乗平均値 [両側 95% 信頼区間]）は  $-0.77$  [ $-0.98, -0.57$ ] % であり、Sita50/Ipra50 併用群の Sita50 単独群に対する優越性が示されている（表 6）。

長期併用投与時の有効性については、シタグリプチンとして 50 mg の治療で効果不十分な患者を対象とした P849 試験において、イプラグリフロジンとして 50 mg を併用投与したとき、ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量（平均値 ± 標準偏差）は  $-0.80 \pm 0.66\%$  であり、シタグリプチンとして 50 mg とイプラグリフロジンとして 50 mg の併用において、52 週間にわたりベースラインからの HbA1c の低下が認められている（表 9、図 1）。なお、CL-0110 試験の Sita50/Ipra50 併用集団においても、ベースライン（治療期開始時）から最終評価時（治療期 52 週時）までの HbA1c 変化量（平均値 ± 標準偏差）は  $-0.89 \pm 0.42\%$  であり、52 週間にわたりベースラインからの HbA1c の低下が認められている。

さらに、シタグリプチン及びイプラグリフロジン各単剤の併用と本配合剤は生物学的に同等である（「6.R.1 生物学的同等性について」の項を参照）。

以上を踏まえると、イプラグリフロジンの治療で効果不十分な患者及びシタグリプチンの治療で効果不十分な患者、並びに既にシタグリプチン及びイプラグリフロジンを併用している患者のいずれにおいても、本配合剤を投与したときに、シタグリプチン及びイプラグリフロジン各単剤の併用時と同様の有効性が得られると判断できる。

### 7.R.2 安全性について

#### 7.R.2.1 臨床試験成績について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験（P842 試験、P843 試験、P849 試験及び CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団）における有害事象の発現状況は表 13 のとおりであった。P842 試験につ

<sup>10)</sup> 治験担当医師により低血糖関連の有害事象と判定された事象を集計した。重度の低血糖（低血糖昏睡、痙攣、ブドウ糖やグルカゴンの点滴・注射による投与が必要な状態）が発現した場合は、治験を中止することとされた。

いて、Sita50/Ipra50 併用群における有害事象及び副作用の発現割合は、Ipra50 単独群と比較して低かった。また、P843 試験について、Sita50/Ipra50 併用群における有害事象の発現割合は、Sita50 単独群と比較して低かったが、副作用の発現割合は高かった。いずれの試験においても、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

表 13 国内第 III 相試験における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	P842 試験 (投与 24 週)		P843 試験 (投与 24 週)		P849 試験 (投与 52 週)	CL-0110 試験 (投与 52 週)		
	Ipra50 単独群 (71 例)	Sita50/Ipra50 併用群 (70 例)	Sita50 単独群 (70 例)	Sita50/Ipra50 併用群 (73 例)	Sita50/Ipra50 併用群 (77 例)	Sita/Ipra 併用集団 (88 例)	Sita50/Ipra50 併用集団 (53 例)	
すべての有害事象	63.4 (45)	54.3 (38)	65.7 (46)	50.7 (37)	77.9 (60)	85.2 (75)	84.9 (45)	
すべての副作用	7.0 (5)	1.4 (1)	5.7 (4)	11.0 (8)	24.7 (19)	43.2 (38)	35.8 (19)	
重篤な有害事象	0 (0)	4.3 (3)	5.7 (4)	2.7 (2)	6.5 (5)	4.5 (4)	3.8 (2)	
投与中止に至った有害事象	0 (0)	2.9 (2)	5.7 (4)	2.7 (2)	5.2 (4)	5.7 (5)	7.5 (4)	
重症度	軽度	59.2 (42)	48.6 (34)	57.1 (40)	45.2 (33)	63.6 (49)	79.5 (70)	81.1 (43)
	中等度	4.2 (3)	1.4 (1)	7.1 (5)	4.1 (3)	13.0 (10)	4.5 (4)	3.8 (2)
	重度	0 (0)	4.3 (3)	1.4 (1)	1.4 (1)	1.3 (1)	1.1 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、P842 試験、P843 試験及び P849 試験 : MedDRA/J (ver.19.1)、CL-0110 試験 : MedDRA/J (ver.12.1)

国内第 III 相試験において、各単剤の薬理作用、添付文書及び医薬品リスク管理計画並びに「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」(SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会、2016 年 5 月改訂) で注意喚起されている事象に基づき選択した特に注目すべき有害事象の発現状況は表 14 のとおりであった。

表 14 国内第 III 相試験における特に注目すべき有害事象の発現状況<sup>a),b)</sup> (安全性解析対象集団)

事象名	P842 試験 (投与 24 週)		P843 試験 (投与 24 週)		P849 試験 (投与 52 週)	CL-0110 試験 (投与 52 週)	
	Ipra50 単独群 (71 例)	Sita50/Ipra50 併用群 (70 例)	Sita50 単独群 (70 例)	Sita50/Ipra50 併用群 (73 例)	Sita50/Ipra50 併用群 (77 例)	Sita/Ipra 併用集団 (88 例)	Sita50/Ipra50 併用集団 (53 例)
低血糖	2.8 (2)	0 (0)	2.9 (2)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	1.9 (1)
胃腸障害	16.9 (12)	10.0 (7)	17.1 (12)	11.0 (8)	23.4 (18)	30.7 (27)	30.2 (16)
肝機能検査値異常関連事象 <sup>c)</sup>	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	4.5 (4)	1.9 (1)
筋骨格系および結合組織障害	14.1 (10)	11.4 (8)	8.6 (6)	12.3 (9)	27.3 (21)	25.0 (22)	22.6 (12)
皮膚および皮下組織障害	1.4 (1)	10.0 (7)	10.0 (7)	4.1 (3)	10.4 (8)	10.2 (9)	11.3 (6)
免疫機能関連事象 <sup>d)</sup>	39.4 (28)	21.4 (15)	30.0 (21)	21.9 (16)	50.6 (39)	55.7 (49)	50.9 (27)
尿路感染症	2.8 (2)	0 (0)	1.4 (1)	1.4 (1)	2.6 (2)	1.1 (1)	1.9 (1)
性器感染症	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血液量減少	2.8 (2)	1.4 (1)	2.9 (2)	4.1 (3)	10.4 (8)	6.8 (6)	7.5 (4)
多尿・頻尿	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	2.7 (2)	15.6 (12)	17.0 (15)	7.5 (4)
ケトアシドーシス関連事象 <sup>e)</sup>	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.3 (2)	1.9 (1)

発現割合% (発現例数)、P842、P843 及び P849 試験 : MedDRA/J (ver.19.1)、CL-0110 試験 : MedDRA/J (ver.12.1)

- 申請者が選択した基本語 (PT) に基づき収集された。ただし、CL-0110 試験の低血糖、尿路感染症及び性器感染症については、治験担当医師の判定に基づき収集された。
- 特に注目すべき事象のうち、急性及び慢性肺炎、重篤な過敏症反応に関する事象は認められなかった。
- ALT 増加及び AST 増加に加え、その他の肝機能検査値に関連する有害事象 (血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加、 $\gamma$ -GTP 増加、肝機能異常及び肝酵素上昇) を含む。
- 血液学的検査の臨床検査値 (白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画 (好中球、好酸球、好塩基球、単球及びリンパ球)) に該当する有害事象を含む。
- 尿中ケトン体陽性の有害事象を含む。なお、P842 試験及び CL-0110 試験の発現例は、いずれも尿中ケトン体陽性であった。

プラセボ対照二重盲検比較試験 (P842 試験及び P843 試験) において、単独群と比較して併用群で一貫して多く認められた特に注目すべき事象はなかった。P842 試験では、皮膚および皮下組織障害が単独群と比較して併用群で多く発現した。P842 試験の併用群で認められた皮膚および皮下組織障害の事象は、湿疹 4 例、爪甲剥離症、爪甲脱落症、紅斑各 1 例であり、このうち湿疹 1 例は副作用と判断された。重症度はいずれも軽度で、投与中止には至った事象はなかった。P843 試験の併用群で認められた皮膚および皮下組織障害の事象は、皮膚および皮下組織障害 1 例であり、このうち皮膚および皮下組織障害 1 例は副作用と判断された。重症度はいずれも軽度で、投与中止には至った事象はなかった。

び皮下組織障害の事象は、皮膚炎、湿疹、そう痒症各 1 例であり、いずれも重症度は軽度で、投与中止に至った事象はなく、治験薬との因果関係は否定された。

P842 試験において単独群と比較し併用群で多く認められた皮膚および皮下組織障害について、長期併用投与試験（P849 試験及び CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団）での発現状況を確認した。P849 試験では、蕁麻疹 2 例、皮脂欠乏症、接触皮膚炎、薬疹、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、そう痒症各 1 例が認められた。薬疹 1 例は副作用と判断され投与中止に至ったが、その後回復した。重症度は、薬疹の 1 例（中等度）を除き、いずれも軽度であった。CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団では、接触性皮膚炎 2 例、ざ瘡、皮膚乾燥、湿疹、紅色汗疹、そう痒症、発疹、蕁麻疹、皮脂欠乏症各 1 例が認められ、ざ瘡、発疹、蕁麻疹は副作用と判断された。いずれも重症度は軽度で、投与中止に至った事象はなかった。

P842 試験及び P843 試験の併用群では認められず、長期併用投与試験（P849 試験及び CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団）でのみ発現が認められた特に注目すべき事象は、低血糖及びケトアシドーシス関連事象であった。低血糖は、CL-0110 試験の Sita50/Ipra50 併用集団に 1 例認められ、副作用と判断されたが、重症度は軽度であった。ケトアシドーシス関連事象について、いずれの試験においてもケトアシドーシス及び血中ケトン体陽性の有害事象は発現しなかったが、尿中ケトン体陽性が P842 試験の Ipra50 単独群に 1 例、CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団に 2 例認められ、このうち 1 例は Sita50/Ipra50 併用集団であった。いずれも副作用と判断されたが、重症度は軽度で、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

長期併用投与試験（P849 試験及び CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団）について、発現時期別の有害事象の発現状況は表 15 のとおりであり、投与 12 週まで有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。投与 12 週までに 3 例以上に発現した有害事象は、P849 試験では頻尿、鼻咽頭炎、口渇、背部痛、便秘、インフルエンザ、CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団では鼻咽頭炎、頻尿、口渇、背部痛であった。投与期間の延長に伴い有害事象の発現割合が大きく増加することはなかった。

表 15 発現時期別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

発現時期	P849 試験（投与 52 週）	CL-0110 試験（投与 52 週）	
	Sita50/Ipra50 併用群	Sita/Ipra 併用集団	Sita50/Ipra50 併用集団
0～≤12 週	53.2 (41/77)	56.8 (50/88)	49.1 (26/53)
>12～≤24 週	36.5 (27/74)	40.2 (35/87)	44.2 (23/52)
>24～≤36 週	37.8 (28/74)	37.3 (31/83)	39.6 (19/48)
>36～≤48 週	26.0 (19/73)	43.9 (36/82)	42.6 (20/47)
>48 週	12.3 (9/73)	31.6 (25/79)	37.0 (17/46)

発現割合%（発現例数/評価対象例数）

以上より、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの併用による安全性について、国内第 III 相試験（P842 試験、P843 試験、P849 試験及び CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団）成績から、イプラグリフロジン及びシタグリプチンの各単剤の単独投与時の安全性と比較して、新たな注意喚起が必要となるリスクは認められなかった。

#### 7.R.2.2 市販後の安全性情報（製造販売後の調査の結果を含む）について

申請者は、以下のように説明している。シタグリプチン及びイプラグリフロジンにおける市販後の安全性情報について、各単剤の特定使用成績調査や国内外の使用経験に基づいて検討した。

特定使用成績調査について、ジャヌビア錠の特定使用成績調査（長期使用<sup>11)</sup>及び SGLT2 阻害剤等併用<sup>12)</sup>）及びスーグラ錠の特定使用成績調査（長期使用<sup>13)</sup>及び高齢者<sup>14)</sup>）における有害事象の発現状況は表 16 のとおりであった。

表 16 ジャヌビア錠及びスーグラ錠の特定使用成績調査における有害事象<sup>a)</sup>の発現状況

事象名	ジャヌビア錠 (長期使用)	ジャヌビア錠 (SGLT2 阻害剤等 併用)	スーグラ錠 (長期使用)		スーグラ錠 (高齢者)	
	Sita50 単独 (426 例) <sup>b)</sup>	Sita50/Ipra50 併用 (97 例) <sup>b)</sup>	Ipra50 単独 (1,749 例) <sup>b)</sup>	Sita50/Ipra50 併用 (1,391 例) <sup>b)</sup>	Ipra50 単独 (1,066 例) <sup>b)</sup>	Sita50/Ipra50 併用 (1,332 例) <sup>b)</sup>
すべての有害事象	16.2 (69)	12.4 (12)	7.3 (127)	12.2 (170)	16.9 (180)	20.7 (276)
すべての副作用	4.7 (20)	1.0 (1)	5.8 (101)	10.4 (144)	14.5 (155)	18.2 (242)
重篤な有害事象	4.2 (18)	3.1 (3)	0.4 (7)	0.5 (7)	2.4 (26)	2.1 (28)
重篤な副作用	0.9 (4)	0 (0)	0.2 (3)	0.4 (5)	0.9 (10)	1.4 (19)
低血糖	0.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0.1 (2)	0.2 (1)	1.1 (14)
肝胆道系障害	0.9 (4)	0 (0)	0.3 (5)	0.4 (6)	0.3 (3)	0.2 (2)
間質性肺炎	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
腸閉塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
急性腎不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
筋骨格系障害	0.7 (3)	1.0 (1)	0.1 (2)	0.3 (4)	0.6 (6)	0.5 (7)
胃腸障害	2.3 (10)	1.0 (1)	0.5 (9)	0.5 (7)	1.2 (13)	1.7 (23)
性器感染	0 (0)	0 (0)	0.5 (8)	0.4 (6)	0.6 (6)	0.6 (8)
尿路感染	0.2 (1)	1.0 (1)	0.6 (11)	0.7 (10)	0.9 (10)	1.7 (22)
多尿・頻尿	0 (0)	0 (0)	3.2 (56)	6.3 (88)	1.4 (15)	2.7 (36)
脱水関連事象	0.9 (4)	0 (0)	0.3 (6)	1.0 (14)	2.3 (24)	2.9 (39)
ケトアシドーシス	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	0.9 (4)	1.0 (1)	0.2 (3)	0.1 (1)	0.7 (7)	0.3 (4)
感染症 (呼吸器系)	0.7 (3)	1.0 (1)	0.2 (4)	0.4 (5)	0 (0)	1.1 (15)
体重減少	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.7 (7)	0.6 (8)
腎障害	0 (0)	0 (0)	0.1 (2)	0.4 (6)	0.7 (7)	0.4 (5)
骨折	0.2 (1)	0 (0)	0.1 (1)	0.1 (2)	0.3 (3)	0.2 (3)
心血管系疾患	1.2 (5)	1.0 (1)	0 (0)	0.2 (3)	0.2 (2)	0.8 (11)

発現割合% (発現例数)、ジャヌビア錠 (長期使用) 及びスーグラ錠 (高齢者) : MedDRA/J (ver. 18.1)、ジャヌビア錠 (SGLT2 阻害剤等併用) 及びスーグラ錠 (長期使用) : MedDRA/J (ver. 19.1)

- a) 特定使用成績調査における注目すべき有害事象は、各単剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに基づき設定された。  
b) 注目すべき有害事象のうち、アナフィラキシー、重症皮膚障害、急性肺炎、横紋筋融解症、血小板減少、類天疱瘡に関する事象は認められなかった。

ジャヌビア錠の特定使用成績調査（長期使用及び SGLT2 阻害剤等併用）について、両調査は観察期間が異なっており直接的な比較は困難であるが、シタグリプチン 50 mg とイプラグリフロジン 50 mg が併用投与された Sita50/Ipra50 併用例における有害事象及び副作用の発現割合は、シタグリプチン 50 mg が単独で投与された Sita50 単独例と比べて全般的に低かった。Sita50/Ipra50 併用例における重篤な有害事象は 3 例（類腱腫、コントロール不良の糖尿病、狭心症各 1 例）認められたが、コントロール不良の糖尿病を除き、回復又は軽快した。いずれもシタグリプチンとの因果関係は否定された。

スーグラ錠の特定使用成績調査（長期使用及び高齢者）では、いずれの調査においても、Sita50/Ipra50 併用例における有害事象及び副作用の発現割合が、イプラグリフロジン 50 mg が単独で投与された Ipra50

11) ジャヌビア錠の「長期使用に関する特定使用成績調査」（実施期間：2010 年 7 月～2016 年 3 月、観察期間：3 年間、調査予定例数：ジャヌビア錠として 1,500 例、安全性評価対象症例数：1,607 例）

12) ジャヌビア錠の「速効型インスリン分泌促進剤または SGLT2 阻害剤等の血糖降下薬を併用する患者に対する特定使用成績調査」（実施期間：2014 年 10 月～2017 年 3 月、観察期間：1 年間、調査予定例数：ジャヌビア錠として 500 例、安全性評価対象症例数：619 例）

13) スーグラ錠の「長期特定使用成績調査」（実施期間：2014 年 7 月～2018 年 10 月、観察期間：3 年間、調査予定例数：3 年間投与継続例として 3,000 例（登録予定例数：10,000 例）、中間データ（2017 年 1 月時点）までの安全性評価対象症例数：11,053 例）

14) スーグラ錠の「高齢者を対象とした特定使用成績調査」（実施期間：2014 年 4 月～2015 年 7 月、観察期間：1 年間、調査予定例数：製造販売後 3 カ月間にイプラグリフロジンを服用した高齢者（投与開始時点で 65 歳以上）全症例、安全性評価対象症例数：8,505 例）

単独例と比べて高かった。両調査の患者背景について、調査開始時の HbA1c が 7.0%未満の患者<sup>15)</sup>、糖尿病の罹病期間が 2 年又は 5 年未満の患者<sup>16)</sup>、合併症なしの患者<sup>17)</sup>の割合が Sita50/Ipra50 併用例と比べて Ipra50 単独例で多かったことから、Ipra50 単独例に糖尿病軽症例が比較的多く登録されたことにより、有害事象及び副作用の発現割合に違いが認められたと考える。Sita50/Ipra50 併用例における重篤な有害事象は、特定使用成績調査（長期使用）では 7 例（低血糖、脳出血、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、湿疹、女性乳癌、くも膜下出血各 1 例）認められたが、いずれも回復又は軽快した。女性乳癌及びくも膜下出血についてはイブラグリフロジンの因果関係は否定された。また、特定使用成績調査（高齢者）の Sita50/Ipra50 併用例では、重篤な有害事象が 28 例認められ、このうち 19 例（脳梗塞 3 例、腎盂腎炎 2 例、薬疹/丘疹/全身性そう痒症、突然死、血栓性脳梗塞、被殻出血、高浸透圧性高血糖状態、脱水/意識レベルの低下、小脳梗塞、結腸癌、肺炎、心筋梗塞、膿瘍、女性乳癌、狭心症/高血糖/肺の悪性新生物/肺感染、橈骨骨折各 1 例）が副作用と判断された。転帰は、2 例（突然死、膿瘍）が死亡、1 例（薬疹/丘疹/全身性そう痒症）は未回復、2 例（小脳梗塞、橈骨骨折）は回復したが後遺症あり、3 例（血栓性脳梗塞、女性乳癌、狭心症/高血糖/肺の悪性新生物/肺感染）は不明であったが、11 例は回復又は軽快した。

各調査における重篤な有害事象及び副作用の内容については、単独例、併用例ともに個々の事象の発現割合が低く、特異的な発現傾向が認められていないことから、併用による安全性上の問題を示唆するものではないと考える。

2015 年 1 月に、国内副作用症例の集積を踏まえ、スーグラ錠の添付文書の重大な副作用の項に脱水が追記され、2015 年 9 月には敗血症及びケトアシドーシスが追記された。また、2016 年 4 月に、ジャヌビア錠の添付文書の重大な副作用の項に類天疱瘡が追記された。国内第 III 相試験（P842 試験、P843 試験、P849 試験及び CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団）において、敗血症、ケトアシドーシス及び類天疱瘡は認められず、脱水で副作用と判断された症例は P843 試験の 1 例のみであったが、本配合剤でも各単剤と同様の注意喚起を行い、今後も安全性情報を収集する予定である。

海外の市販後の状況について、シタグリプチンの PSUR<sup>18)</sup>の調査期間中（2014 年 8 月 4 日～2017 年 8 月 3 日）に収集された安全性データからは、シタグリプチンとイブラグリフロジンの併用に特化した新たな安全性上の懸念事項は認められなかった。

以上のシタグリプチンとイブラグリフロジンの市販後の安全性情報から、シタグリプチン 1 日 50 mg とイブラグリフロジン 1 日 50 mg を併用した場合の安全性に大きな問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。シタグリプチン及びイブラグリフロジンの併用による安全性について、国内第 III 相試験（P842 試験、P843 試験、P849 試験及び CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団）成績、国内の市販後の安全性情報等において、新たな安全性上の懸念は認められていない。以上を踏まえると、長期投与時の安全性も含めて本配合剤の安全性は許容可能であり、シタグリプチン及びイブラグリフロジンの単独投与時と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと判断した。

15) 調査開始時の HbA1c が 7.0%未満の患者は、スーグラ錠の特定使用成績調査（長期使用）では単独例 37.0%（647/1,749 例）、併用例 14.7%（205/1,391 例）であり、特定使用成績調査（高齢者）では単独例 38.9%（415/1,066 例）、併用例 19.4%（259/1,332 例）であった。

16) 糖尿病の罹病期間について、スーグラ錠の特定使用成績調査（長期使用）では 2 年未満の患者が単独例 20.3%（355/1,749 例）、併用例 4.7%（66/1,391 例）であり、特定使用成績調査（高齢者）では 5 年未満の患者が単独例 54.3%（579/1,066 例）、併用例 13.4%（178/1,332 例）であった。

17) 合併症なしの患者は、スーグラ錠の特定使用成績調査（長期使用）では単独例 32.1%（562/1,749 例）、併用例 12.9%（180/1,391 例）であり、特定使用成績調査（高齢者）では単独例 34.4%（367/1,066 例）、併用例 13.9%（185/1,332 例）であった。

18) PSUR では、これまでにシタグリプチン単剤は世界で 4757.4 万人・年の患者に使用されていると記載されている。

### 7.R.3 本配合剤の配合意義及び臨床的位置付けについて

医療用配合剤の承認要件として、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成 26 年 11 月 21 日付け薬食審査発 1121 第 12 号）において、「医療用配合剤については、次のいずれかの事由に該当するものでなければ認められないものである。①輸液等用時調製が困難なもの、②副作用（毒性）軽減又は相乗効果があるもの、③患者の利便性の向上に明らかに資するもの、④その他配合意義に科学的合理性が認められるもの」と記載されている。

申請者は、以下のように説明している。本配合剤は異なる作用機序を有する有効成分を含む。シタグリプチンは、食事摂取により小腸から血中に分泌される GLP-1 の分解酵素である DPP-4 を阻害することにより、血中の活性型 GLP-1 濃度を増加させることで、血糖濃度依存的なインスリン分泌促進作用及びグルカゴン分泌抑制作用を増強し、血糖降下作用を示す。イブラグリフロジンは、腎臓の近位尿細管に発現する SGLT2 を阻害することにより、グルコースの再吸収を阻害し、血液中の過剰なグルコースを体外に排出することで、インスリン作用に依存することなく血糖降下作用を示す。両薬剤を併用投与することにより、相補的な血糖降下作用が発揮されると考えられ、イブラグリフロジン製剤は、2014 年 1 月に「2 型糖尿病」の効能・効果を取得した際に、DPP-4 阻害剤との併用療法を含めて承認されている。

シタグリプチンとイブラグリフロジンの併用療法の有効性について、P842 試験及び P843 試験では、Ipra50 単独群に対する Sita50/Ipra50 併用群の優越性（P842 試験）及び Sita50 単独群に対する Sita50/Ipra50 併用群の優越性（P843 試験）が示されている。また、P849 試験では、Sita50/Ipra50 併用群の長期投与における安全性及び有効性が示され、CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団においても、長期投与時の安全性が示されている。したがって、本配合剤は、配合意義に科学的合理性が認められるものに該当すると考える。

本配合剤は 1 日 1 回投与であり、シタグリプチン単剤又はイブラグリフロジン単剤の治療で効果不十分な場合に本配合剤へ切り替えることで、1 日あたりの服薬錠数を増やすことなく、さらなる血糖降下作用が期待される。また、既にシタグリプチン 50 mg 及びイブラグリフロジン 50 mg を 1 日 1 回併用投与し、状態が安定している場合には、本配合剤へ切り替えることで 1 日あたりの服薬錠数が減少する。本配合剤により患者の利便性が向上し、アドヒアランスの改善に資することで、血糖コントロールの改善につながることを期待される（Clin Ther 2008; 30: 1893-907、Diabetes Obes Metab 2003; 5: 424-31 等）。

国内における DPP-4 阻害剤及び SGLT2 阻害剤の使用実態について、2016 年 1 月～12 月の [ ] (出典： [ ]) を基に調査した結果、経口血糖降下薬が処方された 2 型糖尿病患者のうち、DPP-4 阻害剤の処方割合は全体の [ ]%と最も多く、SGLT2 阻害剤の処方割合は全体の [ ]%であった。DPP-4 阻害剤又は SGLT2 阻害剤処方例の多くは、他の経口血糖降下薬と併用で処方されていた。DPP-4 阻害剤と併用された経口血糖降下薬は、ビグアナイド薬 ([ ]%) 及びスルホニルウレア薬 ([ ]%) が多く、SGLT2 阻害剤との併用割合は [ ]%であった。SGLT2 阻害剤と併用された経口血糖降下薬は、DPP-4 阻害剤 ([ ]%) が最も多かった。また、成分別の処方割合は、DPP-4 阻害剤ではシタグリプチン ([ ]%) が最も多く、SGLT2 阻害剤ではイブラグリフロジン ([ ]%) が最も多かった。シタグリプチンと併用された SGLT2 阻害剤はイブラグリフロジンが最も多く、 [ ]%であった。シタグリプチンとイブラグリフロジンは、それぞれ DPP-4 阻害剤と SGLT2 阻害剤の中で最も汎用されており、これらの使用実態から、両成分を組み合わせた本配合剤を新たな 2 型糖尿病治療の選択肢の一つとして医療現場に提供することは、臨床的意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。配合意義の科学的合理性について、P842 試験、P843 試験及び P849 試験から、シタグリプチンとイプラグリフロジンを併用した場合の有効性は示されており（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団も含めて、安全性は許容可能である（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。また、本配合剤は、シタグリプチン及びイプラグリフロジン各単剤の併用との生物学的同等性が示されており（「6.R.1 生物学的同等性について」の項を参照）、本配合剤においても、シタグリプチン及びイプラグリフロジン各単剤の併用時と同様の有効性及び安全性が得られると判断できる。したがって、本配合剤について、配合意義の科学的合理性は示されている。

また、本配合剤の臨床的意義について、アドヒアランスの向上への期待に関する申請者の説明は、一定の理解はできる。DPP-4 阻害剤と SGLT2 阻害剤は、国内の医療現場で併用して使用されている医薬品の組合せであり、シタグリプチン及びイプラグリフロジンについて、併用療法が既に承認されている。さらに、各単剤の製造販売後の調査結果等から、当該併用療法が医療現場で特段の問題なく行われている実態が確認されている（「7.R.2.2 市販後の安全性情報（製造販売後の調査の結果を含む）について」の項を参照）。以上を踏まえると、本配合剤を 2 型糖尿病治療薬の選択肢の一つとして位置付けることに大きな問題はない。

以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい（配合量の適切性については、「7.R.5 用法・用量について」の項を参照）。

#### 7.R.4 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。本配合剤の申請効能・効果は「2 型糖尿病 ただし、シタグリプチンリン酸塩水和物及びイプラグリフロジン L-プロリンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。」としており、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの併用による治療が適切と判断される場合に限って本配合剤を投与することが適切と考える。また、配合剤の適正使用の観点から、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」には、本配合剤を 2 型糖尿病治療の第一選択薬として用いない旨、原則として、既にシタグリプチンとして 1 日 50 mg 及びイプラグリフロジンとして 1 日 50 mg を併用し状態が安定している場合、あるいは各単剤（シタグリプチンとして 1 日 50 mg、イプラグリフロジンとして 1 日 50 mg）によって効果不十分な場合に本配合剤の使用を検討する旨等の注意喚起を行う。

機構は、提示された本配合剤の申請効能・効果及び添付文書の注意喚起に対する申請者の説明に特段の問題はないと考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、本配合剤の配合量として、シタグリプチンとして 50 mg とイプラグリフロジンとして 50 mg を選択したことの妥当性について、以下のように説明している。

シタグリプチン単剤における 1 日用量はシタグリプチンとして 50 mg、イプラグリフロジン単剤における 1 日用量はイプラグリフロジンとして 50 mg であるが、効果不十分な場合はいずれも 100 mg まで増量可能とされている。2016 年 1 月～12 月の [ ]（出典： [ ]）から、シタグリプチンとイプラグリフロジンの両剤を処方された患者における各単剤の 1 日用量を調査したところ、シタグリプチン 50 mg とイプラグリフロジン 50 mg の組合せが最も多かった（ [ ] %）。また、ジャヌビア錠の特定使用成績調査（SGLT2 阻害剤等併用）、スーグラ錠の特定使用成績調査（長期使用及び高齢者）において、シタグリプチンとイプラグリフロジン併用例のうち、シ

タグリプチン 50 mg とイブラグリフロジン 50 mg の組合せはそれぞれ 85.6% (89/104 例)、68.9% (1,391/2,019 例) 及び 65.0% (1,332/2,049 例) であり、最も多かった。

投与タイミングについて、国内第 III 相試験 (P842 試験、P843 試験及び P849 試験) での用法は 1 日 1 回朝投与 (食前食後は問わない) とされ、シタグリプチンとイブラグリフロジンを併用したときの有効性及び安全性が示された。また、本配合剤投与時の食事の影響を検討した P860 試験において、シタグリプチンの C<sub>max</sub> 及び AUC、イブラグリフロジンの C<sub>max</sub> 及び AUC は、空腹時投与と食後投与で大きな違いは認められなかった。なお、薬物相互作用試験 (CL-0066 試験<sup>3)</sup>) において、シタグリプチンとイブラグリフロジンの併用における薬物相互作用は認められていない。

以上より、シタグリプチンとして 1 日 50 mg 及びイブラグリフロジンとして 1 日 50 mg が医療現場で最も使用されている用量であり、この組合せで併用投与した場合の有効性が確認され、安全性に大きな問題は認められなかった。また、本配合剤の投与と各単剤の併用投与が生物学的に同等であった。したがって、本配合剤の 1 日用量は「シタグリプチン/イブラグリフロジンとして 50 mg/50 mg」とし、用法として「1 日 1 回朝食前又は朝食後」に経口投与することが適切であると考えた。

機構は、以下のように考える。国内の市販後使用実態のデータを踏まえると、本配合剤の配合量としてシタグリプチン/イブラグリフロジンを 50 mg/50 mg の 1 種類を選択したことは受入れ可能である。本配合剤の用法については、提出された臨床試験成績を踏まえると、1 日 1 回朝食前又は朝食後投与とすることは妥当である。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.6 特別な背景を有する患者集団について

### 7.R.6.1 腎機能障害患者について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験のうち、プラセボ対照二重盲検比較試験 (P842 試験及び P843 試験) における腎機能障害の程度別 [eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) が正常 (90 以上) 及び軽度障害 (60 以上 90 未満)] の有害事象の発現状況は、表 17 のとおりであった。

表 17 腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況<sup>a)</sup> (P842 試験及び P843 試験 (投与 24 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	P842 試験				P843 試験			
	正常		軽度障害		正常		軽度障害	
	Ipra50 単独群 (41 例)	Sita50/Ipra 50 併用群 (31 例)	Ipra50 単独群 (30 例)	Sita50/Ipra 50 併用群 (39 例)	Sita50 単独群 (17 例)	Sita50/Ipra 50 併用群 (20 例)	Sita50 単独群 (53 例)	Sita50/Ipra50 併用群 (51 例)
すべての有害事象	70.7 (29)	48.4 (15)	53.3 (16)	59.0 (23)	47.1 (8)	45.0 (9)	71.7 (38)	52.9 (27)
すべての副作用	7.3 (3)	3.2 (1)	6.7 (2)	0 (0)	0 (0)	10.0 (2)	7.5 (4)	11.8 (6)
重篤な有害事象	0 (0)	3.2 (1)	0 (0)	5.1 (2)	11.8 (2)	5.0 (1)	3.8 (2)	2.0 (1)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	3.2 (1)	0 (0)	2.6 (1)	11.8 (2)	5.0 (1)	3.8 (2)	2.0 (1)
低血糖	0 (0)	0 (0)	6.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)
胃腸障害	19.5 (8)	9.7 (3)	13.3 (4)	10.3 (4)	5.9 (1)	10.0 (2)	20.8 (11)	11.8 (6)
肝機能検査値異常関連事象	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.0 (1)
筋骨格系および結合組織障害	17.1 (7)	6.5 (2)	10.0 (3)	15.4 (6)	0 (0)	20.0 (4)	11.3 (6)	7.8 (4)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	9.7 (3)	3.3 (1)	10.3 (4)	5.9 (1)	5.0 (1)	11.3 (6)	3.9 (2)
免疫機能関連事象	43.9 (18)	22.6 (7)	33.3 (10)	20.5 (8)	29.4 (5)	20.0 (4)	30.2 (16)	23.5 (12)
尿路感染症	2.4 (1)	0 (0)	3.3 (1)	0 (0)	5.9 (1)	0 (0)	0 (0)	2.0 (1)
性器感染症	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血液量減少	2.4 (1)	3.2 (1)	3.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.8 (2)	5.9 (3)
多尿・頻尿	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)	0 (0)	2.0 (1)
ケトアシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.19.1)

a) 特に注目すべき事象のうち、急性及び慢性肺炎、重篤な過敏症反応に関する事象は認められなかった。

b) ケトアシドーシス関連事象の発現例は尿中ケトン体陽性のみ

P842 試験において、Sita50/Ipra50 併用群では、腎機能正常患者と比較して軽度腎機能障害患者で有害事象の発現割合が高かったが、軽度腎機能障害患者における有害事象の発現割合は、Ipra50 単独群と Sita50/Ipra50 併用群で大きな違いは認められなかった。特に注目すべき有害事象について、Sita50/Ipra50 併用群の筋骨格系および結合組織障害の発現割合は、腎機能正常患者と比較して軽度腎機能障害患者で高かったが、軽度腎機能障害患者で発現した事象はいずれも非重篤であった。また、皮膚および皮下組織障害の発現割合は、Ipra50 単独群と比較して Sita50/Ipra50 併用群で高かったが、腎機能障害の程度別で大きな違いは認められなかった。

P843 試験において、Sita50/Ipra50 併用群では、腎機能正常患者と比較して軽度腎機能障害患者で有害事象の発現割合が高かったが、軽度腎機能障害患者における有害事象の発現割合は、Sita50 単独群と比べて Sita50/Ipra50 併用群で低かった。特に注目すべき有害事象について、血液量減少の発現割合は、腎機能正常患者と比較して軽度腎機能障害患者で高かったが、いずれの腎機能障害の程度においても、両群の発現割合に大きな違いは認められなかった。なお、中等度腎機能障害 (eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 30 以上 60 未満) の患者が Sita50/Ipra50 併用群に 2 例組み入れられ、1 例に有害事象 (筋肉痛) が発現したが、重症度は軽度であった。

国内第 III 相試験のうち、長期併用投与試験 (P849 試験及び CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団) における腎機能障害の程度別 [eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) が正常 (90 以上) 及び軽度障害 (60 以上 90 未満) ] の有害事象の発現状況は、表 18 のとおりであった。

表 18 腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況<sup>a)</sup>  
(P849 試験、CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	P849 試験		CL-0110 試験			
	Sita50/Ipra50 併用群		Sita/Ipra 併用集団		Sita50/Ipra50 併用集団	
	正常 (29 例)	軽度障害 (47 例)	正常 (36 例)	軽度障害 (50 例)	正常 (15 例)	軽度障害 (36 例)
すべての有害事象	79.3 (23)	76.6 (36)	88.9 (32)	82.0 (41)	86.7 (13)	83.3 (30)
すべての副作用	27.6 (8)	23.4 (11)	47.2 (17)	42.0 (21)	26.7 (4)	41.7 (15)
重篤な有害事象	0 (0)	8.5 (4)	5.6 (2)	4.0 (2)	6.7 (1)	2.8 (1)
投与中止に至った有害事象	6.9 (2)	4.3 (2)	5.6 (2)	6.0 (3)	13.3 (2)	5.6 (2)
低血糖	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)	2.8 (1)
胃腸障害	27.6 (8)	19.1 (9)	36.1 (13)	26.0 (13)	33.3 (5)	27.8 (10)
肝機能検査値異常関連事象	0 (0)	0 (0)	11.1 (4)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	24.1 (7)	29.8 (14)	33.3 (12)	18.0 (9)	20.0 (3)	22.2 (8)
皮膚および皮下組織障害	10.3 (3)	10.6 (5)	2.8 (1)	14.0 (7)	0 (0)	13.9 (5)
免疫機能関連事象	51.7 (15)	48.9 (23)	58.3 (21)	54.0 (27)	60.0 (9)	47.2 (17)
尿路感染症	3.4 (1)	2.1 (1)	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)	2.8 (1)
血液量減少	10.3 (3)	10.6 (5)	5.6 (2)	8.0 (4)	0 (0)	11.1 (4)
多尿・頻尿	13.8 (4)	17.0 (8)	22.2 (8)	14.0 (7)	6.7 (1)	8.3 (3)
ケトアシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	0 (0)	0 (0)	2.8 (1)	2.0 (1)	0 (0)	2.8 (1)

発現割合% (発現例数)、P849 試験 : MedDRA/J (ver.19.1)、CL-0110 試験 : MedDRA/J (ver.12.1)

a) 特に注目すべき事象のうち、急性及び慢性膵炎、重篤な過敏症反応、性器感染症に関する事象は認められなかった。

b) ケトアシドーシス関連事象の発現例は尿中ケトン体陽性のみ

P849 試験では、腎機能障害の程度別で有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。重篤な有害事象 4 例 (狭心症 2 例、挫傷、乳癌各 1 例) が軽度腎機能障害患者に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。特に注目すべき有害事象について、腎機能の程度別で発現割合が大きく異なる事象は認められなかった。なお、中等度腎機能障害の患者が 1 例組み入れられ、有害事象が 6 件 (インフルエンザ、口腔ヘルペス、悪心、耳下腺腫大、乳頭様甲状腺癌、鼻咽頭炎) 発現した。乳頭様甲状腺癌は

重篤であったが、治験薬との因果関係は否定され、その他の有害事象については、いずれも重症度は軽度から中等度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団及び Sita50/Ipra50 併用集団では、腎機能障害の程度別で有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。Sita50/Ipra50 併用集団において、副作用の発現割合が腎機能正常患者と比較して軽度腎機能障害患者で高かったが、軽度腎機能障害患者で発現した事象の重症度はいずれも軽度で、体重減少、排尿困難各 1 例を除き、治験薬の投与中止に至らなかった。特に注目すべき有害事象について、皮膚および皮下組織障害及び血液量減少の発現割合は、腎機能正常患者と比較して軽度腎機能障害患者で高かったが、いずれも重症度は軽度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。なお、中等度腎機能障害の患者が Sita/Ipra 併用集団で 2 例組み入れられ（いずれも Sita50/Ipra50 併用集団）、有害事象が 2 例で 9 件（鼻咽頭炎 2 件、アレルギー性鼻炎、紅色汗疹、飛蚊症、翼状片、関節痛、足部白癬、下痢各 1 件）発現したが、いずれも重症度は軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

いずれの試験においても、腎機能障害の程度別の eGFR の推移に問題となる傾向は認められなかった。

ジャヌビア錠の特定使用成績調査（SGLT2 阻害剤等併用）及びスーグラ錠の特定使用成績調査（長期使用及び高齢者）における腎機能障害の程度別（調査開始時の医師の判断）の有害事象の発現状況は表 19 のとおりであった。

表 19 ジャヌビア錠及びスーグラ錠の特定使用成績調査における腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況

事象名	ジャヌビア錠 (SGLT2 阻害剤等併用)			スーグラ錠 (長期使用)				スーグラ錠 (高齢者)			
	Sita50/Ipra50 併用 <sup>a), b)</sup>			Sita50/Ipra50 併用 <sup>a)</sup>				Sita50/Ipra50 併用 <sup>a)</sup>			
	正常 (68 例)	軽度 障害 (23 例)	中等度 障害 (6 例)	正常 (1,128 例)	軽度 障害 (197 例)	中等度 障害 (22 例)	高度 障害 (1 例)	正常 (1,065 例)	軽度 障害 (207 例)	中等度 障害 (22 例)	高度 障害 (1 例)
すべての有害事象	14.7 (10)	0 (0)	33.3 (2)	11.6 (131)	16.8 (33)	0 (0)	100 (1)	20.1 (214)	22.7 (47)	13.6 (3)	0 (0)
すべての副作用	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	10.2 (113)	13.2 (26)	0 (0)	0 (0)	17.7 (189)	18.8 (39)	13.6 (3)	0 (0)
重篤な有害事象	4.4 (3)	0 (0)	0 (0)	0.4 (4)	1.5 (3)	0 (0)	0 (0)	2.1 (22)	1.9 (4)	4.5 (1)	0 (0)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	1.5 (3)	0 (0)	0 (0)	1.4 (15)	1.0 (2)	4.5 (1)	0 (0)
低血糖	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0.9 (10)	1.0 (2)	0 (0)	0 (0)
肝胆道系障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腸閉塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
急性腎不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系障害	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	1.0 (2)	0 (0)	100 (1)	0.6 (6)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.6 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.9 (20)	1.0 (2)	0 (0)	0 (0)
性器感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (5)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.8 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿路感染	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.8 (9)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	1.8 (19)	1.4 (3)	0 (0)	0 (0)
多尿・頻尿	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.6 (75)	5.6 (11)	0 (0)	0 (0)	2.6 (28)	2.9 (6)	4.5 (1)	0 (0)
脱水関連事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (9)	2.0 (4)	0 (0)	0 (0)	2.7 (29)	3.9 (8)	0 (0)	0 (0)
ケトアシドーシス	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (3)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)
感染症（呼吸器系）	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.4 (4)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	1.3 (14)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)
体重減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (3)	1.5 (3)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	1.4 (3)	0 (0)	0 (0)
骨折	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
心血管系疾患	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.7 (7)	1.0 (2)	4.5 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、ジャヌビア錠（SGLT2 阻害剤等併用）及びスーグラ錠（長期使用）：MedDRA/J（ver.19.1）、スーグラ錠（高齢者）：MedDRA/J（ver.18.1）

a) 各単剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに基づき設定された注目すべき有害事象のうち、アナフィラキシー、重症皮膚障害、急性膵炎、横紋筋融解症、間質性肺炎、血小板減少及び類天疱瘡に関する事象は認められなかった。

b) 高度腎機能障害患者の登録はなかった。

ジャヌビア錠の特定使用成績調査（SGLT2 阻害剤等併用）の Sita50/Ipra50 併用例において、副作用と判断された事象は腎機能正常患者で報告された 1 例（蕁麻疹）のみであり、当該事象は非重篤であった。

また、スーグラ錠の特定使用成績調査（長期使用）の Sita50/Ipra50 併用例では、重篤な副作用が腎機能正常患者で 2 例（心筋梗塞、湿疹各 1 例）、軽度腎機能障害患者で 3 例（低血糖、脳出血、一過性脳虚血発作各 1 例）認められたが、いずれも回復又は軽快した。

スーグラ錠の特定使用成績調査（高齢者）の Sita50/Ipra50 併用例では、重篤な副作用が腎機能正常患者で 15 例（脳梗塞、腎盂腎炎各 2 例、薬疹/丘疹/全身性そう痒症、突然死、被殻出血、高浸透圧性高血糖状態、小脳梗塞、結腸癌、肺炎、心筋梗塞、膿瘍、女性乳癌、橈骨骨折各 1 例）、軽度腎機能障害患者で 2 例（脱水/意識レベルの低下、脳梗塞各 1 例）、中等度腎機能障害患者で 1 例（狭心症/高血糖/肺の悪性新生物/肺感染）認められた。このうち 11 例は回復又は軽快した（「7.R.2.2 市販後の安全性情報（製造販売後の調査の結果を含む）について」の項を参照）。

いずれの調査においても、中等度以上の腎機能障害患者の例数は限られており比較には限界があるが、腎機能障害の程度別で各事象の発現割合に問題となる傾向は認められなかった。

以上より、臨床試験成績及び製造販売後の調査の結果から腎機能障害の程度別に安全性を検討した結果、本配合剤の投与における腎機能障害患者での安全性に特に懸念すべき問題はないと考えられた。なお、シタグリプチン及びイプラフロジン各単剤では、腎機能障害患者への投与に関して添付文書の使用上の注意等で注意喚起されていることから、当該内容を踏まえて本配合剤の添付文書においても同様の内容の注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。シタグリプチンとイプラグリフロジンを併用した臨床試験及び製造販売後の調査において、腎機能障害患者におけるシタグリプチンとイプラグリフロジン併用時の安全性に特段の懸念は認められていない。したがって、本配合剤の添付文書においても、腎機能障害患者に対して各単剤の添付文書で注意喚起されている内容を踏まえて同様の内容の注意喚起を行うとする申請者の見解は受入れ可能である。以上については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.6.2 肝機能障害患者について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験のうち、プラセボ対照二重盲検比較試験（P842 試験及び P843 試験）における肝機能障害の程度別 [肝機能値正常（ベースラインの ALT 及び AST がいずれも基準値上限以下）、肝機能値異常（ベースラインの ALT 又は AST のいずれかが基準値上限超）] の有害事象の発現状況は、表 20 のとおりであった。

表 20 肝機能障害の程度別の有害事象の発現状況<sup>a)</sup> (P842 試験及び P843 試験 (投与 24 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	P842 試験				P843 試験			
	肝機能値正常		肝機能値異常		肝機能値正常		肝機能値異常	
	Ipra50 単独群 (64 例)	Sita50/Ipra 50 併用群 (64 例)	Ipra50 単独群 (7 例)	Sita50/Ipra 50 併用群 (6 例)	Sita50 単独群 (58 例)	Sita50/Ipra 50 併用群 (61 例)	Sita50 単独群 (12 例)	Sita50/Ipra 50 併用群 (12 例)
すべての有害事象	60.9 (39)	57.8 (37)	85.7 (6)	16.7 (1)	63.8 (37)	50.8 (31)	75.0 (9)	50.0 (6)
すべての副作用	6.3 (4)	1.6 (1)	14.3 (1)	0 (0)	5.2 (3)	9.8 (6)	8.3 (1)	16.7 (2)
重篤な有害事象	0 (0)	4.7 (3)	0 (0)	0 (0)	5.2 (3)	1.6 (1)	8.3 (1)	8.3 (1)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	3.1 (2)	0 (0)	0 (0)	5.2 (3)	1.6 (1)	8.3 (1)	8.3 (1)
低血糖	3.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.7 (1)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)
胃腸障害	17.2 (11)	10.9 (7)	14.3 (1)	0 (0)	19.0 (11)	11.5 (7)	8.3 (1)	8.3 (1)
肝機能検査値異常関連事象	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	15.6 (10)	12.5 (8)	0 (0)	0 (0)	8.6 (5)	11.5 (7)	8.3 (1)	16.7 (2)
皮膚および皮下組織障害	1.6 (1)	9.4 (6)	0 (0)	16.7 (1)	10.3 (6)	4.9 (3)	8.3 (1)	0 (0)
免疫機能関連事象	34.4 (22)	23.4 (15)	85.7 (6)	0 (0)	29.3 (17)	18.0 (11)	33.3 (4)	41.7 (5)
尿路感染症	1.6 (1)	0 (0)	14.3 (1)	0 (0)	1.7 (1)	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)
性器感染症	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血液量減少	3.1 (2)	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	3.4 (2)	3.3 (2)	0 (0)	8.3 (1)
多尿・頻尿	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.3 (2)	0 (0)	0 (0)
ケトアシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.19.1)

a) 特に注目すべき事象のうち、急性及び慢性膵炎、重篤な過敏症反応に関する事象は認められなかった。

b) ケトアシドーシス関連事象の発現例は尿中ケトン体陽性のみ

P842 試験及び P843 試験において、Sita50/Ipra50 併用群では、肝機能値正常患者と比較して肝機能値異常患者の有害事象の発現割合は低い又は同程度であった。肝機能値異常患者における有害事象の発現割合は、Ipra50 単独群と比較して Sita50/Ipra50 併用群で低かった。特に注目すべき事象について、肝機能障害の程度別で発現割合に大きな違いは認められなかった。

国内第 III 相試験のうち、長期併用投与試験 (P849 試験及び CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団) における肝機能障害の程度別 [肝機能値正常 (ベースラインの ALT 及び AST がいずれも基準値上限以下)、肝機能値異常 (ベースラインの ALT 又は AST のいずれかが基準値上限超)] の有害事象の発現状況は、表 21 のとおりであった。

表 21 肝機能障害の程度別の有害事象の発現状況<sup>a)</sup>  
(P849 試験、CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	P849 試験		CL-0110 試験			
	Sita50/Ipra50 併用群		Sita/Ipra 併用集団		Sita50/Ipra50 併用集団	
	肝機能値正常 (61 例)	肝機能値異常 (16 例)	肝機能値正常 (66 例)	肝機能値異常 (22 例)	肝機能値正常 (39 例)	肝機能値異常 (14 例)
すべての有害事象	82.0 (50)	62.5 (10)	86.4 (57)	81.8 (18)	87.2 (34)	78.6 (11)
すべての副作用	27.9 (17)	12.5 (2)	47.0 (31)	31.8 (7)	38.5 (15)	28.6 (4)
重篤な有害事象	8.2 (5)	0 (0)	6.1 (4)	0 (0)	5.1 (2)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	4.9 (3)	6.3 (1)	3.0 (2)	13.6 (3)	2.6 (1)	21.4 (3)
低血糖	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	2.6 (1)	0 (0)
胃腸障害	26.2 (16)	12.5 (2)	34.8 (23)	18.2 (4)	33.3 (13)	21.4 (3)
肝機能検査値異常関連事象	0 (0)	0 (0)	4.5 (3)	4.5 (1)	2.6 (1)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	26.2 (16)	31.3 (5)	27.3 (18)	18.2 (4)	23.1 (9)	21.4 (3)
皮膚および皮下組織障害	9.8 (6)	12.5 (2)	10.6 (7)	9.1 (2)	12.8 (5)	7.1 (1)
免疫機能関連事象	52.5 (32)	43.8 (7)	60.6 (40)	40.9 (9)	56.4 (22)	35.7 (5)
尿路感染症	3.3 (2)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	2.6 (1)	0 (0)
血液量減少	9.8 (6)	12.5 (2)	9.1 (6)	0 (0)	10.3 (4)	0 (0)
多尿・頻尿	16.4 (10)	12.5 (2)	18.2 (12)	13.6 (3)	10.3 (4)	0 (0)
ケトアシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	0 (0)	0 (0)	3.0 (2)	0 (0)	2.6 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、P849 試験 : MedDRA/J (ver.19.1)、CL-0110 試験 : MedDRA/J (ver.12.1)

a) 特に注目すべき事象のうち、急性及び慢性膵炎、重篤な過敏症反応、性器感染症に関する事象は認められなかった。

b) ケトアシドーシス関連事象の発現例は尿中ケトン体陽性のみ

P849 試験並びに CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団及び Sita50/Ipra50 併用集団では、肝機能値正常患者と比較して肝機能値異常患者で有害事象の発現割合は低かった。CL-0110 試験の Sita50/Ipra50 併用集団において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が肝機能値正常患者と比較して肝機能値異常患者で高かったが、肝機能値異常患者で発現した事象（筋肉痛、体重減少、排尿困難各 1 例）はいずれも軽度であった。特に注目すべき事象について、肝機能値異常患者で肝機能値正常患者より発現割合の高い事象は認められなかった。

ジャヌビア錠の特定使用成績調査（SGLT2 阻害剤等併用）及びスーグラ錠の特定使用成績調査（長期使用及び高齢者）における肝機能障害の程度別（調査開始時の医師の判断）の有害事象の発現状況は表 22 のとおりであった。

表 22 ジャヌビア錠及びスーグラ錠の特定使用成績調査における肝機能障害の程度別の有害事象の発現状況

事象名	ジャヌビア錠 (SGLT2 阻害剤等併用)			スーグラ錠 (長期使用)				スーグラ錠 (高齢者)		
	Sita50/Ipra50 併用 <sup>a), b)</sup>			Sita50/Ipra50 併用 <sup>a)</sup>				Sita50/Ipra50 併用 <sup>a), b)</sup>		
	正常 (75 例)	軽度 障害 (14 例)	中等度 障害 (3 例)	正常 (1,035 例)	軽度 障害 (265 例)	中等度 障害 (40 例)	高度 障害 (5 例)	正常 (1,133 例)	軽度 障害 (145 例)	中等度 障害 (11 例)
すべての有害事象	13.3 (10)	7.1 (1)	0 (0)	11.4 (118)	14.3 (38)	17.5 (7)	60.0 (3)	20.7 (234)	18.6 (27)	18.2 (2)
すべての副作用	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	9.9 (102)	10.9 (29)	17.5 (7)	40.0 (2)	18.1 (205)	16.6 (24)	9.1 (1)
重篤な有害事象	4.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0.6 (6)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	1.9 (21)	3.4 (5)	9.1 (1)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (13)	2.8 (4)	9.1 (1)
低血糖	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (12)	0 (0)	0 (0)
肝胆道系障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	1.5 (4)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
腸閉塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
急性腎不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系障害	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	0.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (7)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.6 (6)	0 (0)	2.5 (1)	0 (0)	1.8 (20)	1.4 (2)	0 (0)
性器感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (5)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0.5 (6)	1.4 (2)	0 (0)
尿路感染	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.7 (7)	1.1 (3)	0 (0)	0 (0)	1.8 (20)	1.4 (2)	0 (0)
多尿・頻尿	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.7 (69)	4.2 (11)	10.0 (4)	40.0 (2)	2.8 (32)	1.4 (2)	0 (0)
脱水関連事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (9)	1.5 (4)	0 (0)	0 (0)	3.0 (34)	1.4 (2)	9.1 (1)
ケトアシドーシス	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	1.4 (2)	0 (0)
感染症（呼吸器系）	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (12)	1.4 (2)	9.1 (1)
体重減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0.6 (7)	0 (0)	0 (0)
腎障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (5)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0.4 (4)	0.7 (1)	0 (0)
骨折	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0.7 (1)	0 (0)
心血管系疾患	1.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (8)	1.4 (2)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、ジャヌビア錠（SGLT2 阻害剤等併用）及びスーグラ錠（長期使用）：MedDRA/J（ver.19.1）、スーグラ錠（高齢者）：MedDRA/J（ver.18.1）

a) 各単剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに基づき設定された注目すべき有害事象のうち、アナフィラキシー、重症皮膚障害、急性膵炎、横紋筋融解症、間質性肺炎、血小板減少及び類天疱瘡に関する事象は認められなかった。

b) 高度肝機能障害患者の登録はなかった。

ジャヌビア錠の特定使用成績調査（SGLT2 阻害剤等併用）の Sita50/Ipra50 併用例において、副作用と判断された事象は肝機能正常患者で報告された 1 例（蕁麻疹）のみであり、当該事象は非重篤であった。

また、スーグラ錠の特定使用成績調査（長期使用）の Sita50/Ipra50 併用例では、重篤な副作用が肝機能正常患者で 5 例（低血糖、脳出血、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、湿疹各 1 例）認められたが、いずれも回復又は軽快した。

スーグラ錠の特定使用成績調査（高齢者）の Sita50/Ipra50 併用例では、重篤な副作用が肝機能正常患者で 13 例（脳梗塞 3 例、腎盂腎炎 2 例、薬疹/丘疹/全身性そう痒症、突然死、被殻出血、高浸透圧性高血糖状態、肺炎、心筋梗塞、女性乳癌、橈骨骨折各 1 例）、軽度肝機能障害患者で 4 例（小脳梗塞、結

腸癌、膿瘍、狭心症/高血糖/肺の悪性新生物/肺感染各 1 例)、中等度肝機能障害患者で 1 例(脱水/意識レベルの低下)認められた。このうち 11 例は回復又は軽快した(「7.R.2.2 市販後の安全性情報(製造販売後の調査の結果を含む)」について)の項を参照)。

いずれの調査においても、中等度以上の肝機能障害患者の例数は限られており比較には限界があるが、肝機能障害の程度別で各事象の発現割合に問題となる傾向は認められなかった。

以上より、臨床試験成績及び製造販売後の調査の結果から肝機能障害の程度別に安全性を検討した結果、本配合剤の投与における肝機能障害患者での安全性に特に懸念すべき問題はないと考えられた。なお、イプラグリフロジンの添付文書では、重度の肝機能障害患者への投与に関して添付文書の使用上の注意等で注意喚起されていることから、当該内容を踏まえて本配合剤の添付文書においても重度の肝機能障害患者に対して同様の内容の注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。シタグリプチンとイプラグリフロジンを併用した臨床試験及び製造販売後の調査の結果について、肝機能障害患者におけるシタグリプチンとイプラグリフロジン併用時の安全性に特段の懸念は認められていない。したがって、本配合剤の添付文書においても、肝機能障害患者に対してイプラグリフロジンの添付文書で注意喚起されている内容を踏まえて同様の内容の注意喚起を行うとする申請者の見解は受入れ可能である。以上については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.6.3 高齢者について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験のうち、プラセボ対照二重盲検比較試験(P842 試験及び P843 試験)における年齢別(65 歳未満、65 歳以上)の有害事象の発現状況は、表 23 のとおりであった。

表 23 年齢別の有害事象の発現状況<sup>a)</sup>(P842 試験及び P843 試験(投与 24 週):安全性解析対象集団)

事象名	P842 試験				P843 試験			
	65 歳未満		65 歳以上		65 歳未満		65 歳以上	
	Ipra50 単独群 (60 例)	Sita50/Ipra 50 併用群 (47 例)	Ipra50 単独群 (11 例)	Sita50/Ipra 50 併用群 (23 例)	Sita50 単独群 (39 例)	Sita50/Ipra 50 併用群 (44 例)	Sita50 単独群 (31 例)	Sita50/Ipra 50 併用群 (29 例)
すべての有害事象	63.3 (38)	46.8 (22)	63.6 (7)	69.6 (16)	69.2 (27)	40.9 (18)	61.3 (19)	65.5 (19)
すべての副作用	6.7 (4)	2.1 (1)	9.1 (1)	0 (0)	5.1 (2)	6.8 (3)	6.5 (2)	17.2 (5)
重篤な有害事象	0 (0)	4.3 (2)	0 (0)	4.3 (1)	5.1 (2)	2.3 (1)	6.5 (2)	3.4 (1)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	4.3 (2)	0 (0)	0 (0)	2.6 (1)	0 (0)	9.7 (3)	6.9 (2)
低血糖	1.7 (1)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.5 (2)	0 (0)
胃腸障害	18.3 (11)	6.4 (3)	9.1 (1)	17.4 (4)	12.8 (5)	6.8 (3)	22.6 (7)	17.2 (5)
肝機能検査値異常関連事象	1.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.4 (1)
筋骨格系および結合組織障害	10.0 (6)	6.4 (3)	36.4 (4)	21.7 (5)	10.3 (4)	11.4 (5)	6.5 (2)	13.8 (4)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	10.6 (5)	9.1 (1)	8.7 (2)	5.1 (2)	4.5 (2)	16.1 (5)	3.4 (1)
免疫機能関連事象	40.0 (24)	17.0 (8)	36.4 (4)	30.4 (7)	35.9 (14)	22.7 (10)	22.6 (7)	20.7 (6)
尿路感染症	3.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.6 (1)	0 (0)	0 (0)	3.4 (1)
性器感染症	1.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血液量減少	1.7 (1)	0 (0)	9.1 (1)	4.3 (1)	2.6 (1)	2.3 (1)	3.2 (1)	6.9 (2)
多尿・頻尿	1.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.9 (2)
ケトアシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	1.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J (ver.19.1)

a) 特に注目すべき事象のうち、急性及び慢性膵炎、重篤な過敏症反応に関する事象は認められなかった。

b) ケトアシドーシス関連事象の発現例は尿中ケトン体陽性のみ

P842 試験において、Sita50/Ipra50 併用群では、65 歳未満と比較して 65 歳以上で有害事象の発現割合が高かったが、65 歳以上における有害事象の発現割合は、両投与群で大きな違いは認められなかった。

特に注目すべき有害事象について、Sita50/Ipra50 併用群の胃腸障害、筋骨格系および結合組織障害並びに免疫機能関連事象の発現割合は、65 歳未満と比較して 65 歳以上で高かったが、65 歳以上で発現した事象は、胃癌 1 例を除き、いずれも非重篤であった。Sita50/Ipra50 併用群の皮膚および皮下組織障害の発現割合は、65 歳未満では Ipra50 単独群と比較して高かったが、65 歳以上では両投与群で大きな違いは認められなかった。

P843 試験において、Sita50/Ipra50 併用群では、65 歳未満と比較して 65 歳以上で有害事象の発現割合が高かった。65 歳以上において、有害事象の発現割合は両投与群で大きな違いは認められなかったが、副作用の発現割合が Sita50 単独群と比較して Sita50/Ipra50 併用群で高かった。65 歳以上で発現した副作用は 5 例（便秘/頻尿、頸動脈狭窄/脳梗塞、体重減少、頻尿/頭痛/筋痙縮、脱水各 1 例）であり、このうち重篤な副作用は 1 例（脳梗塞（重篤）及び頸動脈狭窄（非重篤））であった。この 1 例は、高血圧、狭心症及び脂質異常症の合併症を有しており、脱水に関連する臨床症状や、臨床検査値（ヘマトクリット、尿素窒素及びクレアチニン）の変動、血圧低下は認められなかった。特に注目すべき有害事象について、Sita50/Ipra50 併用群の胃腸障害の発現割合は、65 歳未満と比較して 65 歳以上で高かったが、いずれの年齢層においても、Sita50/Ipra50 併用群の発現割合は Sita50 単独群と比較して低かった。

国内第 III 相試験のうち、長期併用投与試験（P849 試験及び CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団）における年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現状況は、表 24 のとおりであった。

表 24 年齢別の有害事象の発現状況<sup>a)</sup>（P849 試験、CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団（投与 52 週）：安全性解析対象集団）

事象名	P849 試験		CL-0110 試験			
	Sita50/Ipra50 併用群		Sita/Ipra 併用集団		Sita50/Ipra50 併用集団	
	65 歳未満 (49 例)	65 歳以上 (28 例)	65 歳未満 (63 例)	65 歳以上 (25 例)	65 歳未満 (35 例)	65 歳以上 (18 例)
すべての有害事象	77.6 (38)	78.6 (22)	87.3 (55)	80.0 (20)	82.9 (29)	88.9 (16)
すべての副作用	20.4 (10)	32.1 (9)	46.0 (29)	36.0 (9)	37.1 (13)	33.3 (6)
重篤な有害事象	6.1 (3)	7.1 (2)	4.8 (3)	4.0 (1)	5.7 (2)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	2.0 (1)	10.7 (3)	3.2 (2)	12.0 (3)	5.7 (2)	11.1 (2)
低血糖	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
胃腸障害	28.6 (14)	14.3 (4)	31.7 (20)	28.0 (7)	31.4 (11)	27.8 (5)
肝機能検査値異常関連事象	0 (0)	0 (0)	6.3 (4)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	30.6 (15)	21.4 (6)	30.2 (19)	12.0 (3)	25.7 (9)	16.7 (3)
皮膚および皮下組織障害	6.1 (3)	17.9 (5)	4.8 (3)	24.0 (6)	2.9 (1)	27.8 (5)
免疫機能関連事象	59.2 (29)	35.7 (10)	57.1 (36)	52.0 (13)	51.4 (18)	50.0 (9)
尿路感染症	2.0 (1)	3.6 (1)	1.6 (1)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
血液量減少	8.2 (4)	14.3 (4)	9.5 (6)	0 (0)	11.4 (4)	0 (0)
多尿・頻尿	12.2 (6)	21.4 (6)	20.6 (13)	8.0 (2)	11.4 (4)	0 (0)
ケトアシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	0 (0)	0 (0)	3.2 (2)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、P849 試験：MedDRA/J（ver.19.1）、CL-0110 試験：MedDRA/J（ver.12.1）

a) 特に注目すべき事象のうち、急性及び慢性膵炎、重篤な過敏症反応、性器感染症に関する事象は認められなかった。

b) ケトアシドーシス関連事象の発現例は尿中ケトン体陽性のみ

P849 試験において、65 歳未満と比較して 65 歳以上で有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかったが、副作用の発現割合は 65 歳以上で高かった。65 歳以上で発現した副作用は 9 例（頻尿 3 例、頻尿/口渇、頻尿/便秘、口渇/筋骨格硬直/体重減少、薬疹、膀胱炎、夜間頻尿/口渇各 1 例）であり、重篤な副作用は認められなかった。特に注目すべき有害事象について、皮膚および皮下組織障害の発現割合は、65 歳未満と比較して 65 歳以上で高かったが、65 歳以上で発現した事象の重症度は、薬疹 1 例（中等度）を除き、いずれも軽度であった。薬疹 1 例は副作用と判断され投与中止に至ったが、その後回復した。

CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団及び Sita50/Ipra50 併用集団において、有害事象及び副作用の発現割合は、年齢による大きな違いは認められなかった。特に注目すべき有害事象について、皮膚および皮下組織障害の発現割合は、65 歳未満と比較して 65 歳以上で高かったが、65 歳以上で発現した事象の重症度はいずれも軽度で、治験薬の投与中止には至らなかった。

ジャヌビア錠の特定使用成績調査（SGLT2 阻害剤等併用）及びスーグラ錠の特定使用成績調査（長期使用及び高齢者）における年齢別の有害事象の発現状況は表 25 のとおりであった。

表 25 ジャヌビア錠及びスーグラ錠の特定使用成績調査における年齢別の有害事象の発現状況

事象名	ジャヌビア錠 (SGLT2 阻害剤等併用)		スーグラ錠 (長期使用)		スーグラ錠 (高齢者)
	Sita50/Ipra50 併用 <sup>a)</sup>		Sita50/Ipra50 併用 <sup>a)</sup>		Sita50/Ipra50 併用 <sup>a)</sup>
	65 歳未満 (69 例)	65 歳以上 (28 例)	65 歳未満 (983 例)	65 歳以上 (408 例)	65 歳以上 (1,332 例)
すべての有害事象	11.6 (8)	14.3 (4)	12.5 (123)	11.5 (47)	20.7 (276)
すべての副作用	0 (0)	3.6 (1)	10.8 (106)	9.3 (38)	18.2 (242)
重篤な有害事象	2.9 (2)	3.6 (1)	0.5 (5)	0.5 (2)	2.1 (28)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0.3 (3)	0.5 (2)	1.4 (19)
低血糖	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0 (0)	1.1 (14)
肝胆道系障害	0 (0)	0 (0)	0.6 (6)	0 (0)	0.2 (2)
腸閉塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
急性腎不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
筋骨格系障害	1.4 (1)	0 (0)	0.2 (2)	0.5 (2)	0.5 (7)
胃腸障害	0 (0)	3.6 (1)	0.5 (5)	0.5 (2)	1.7 (23)
性器感染	0 (0)	0 (0)	0.5 (5)	0.2 (1)	0.6 (8)
尿路感染	0 (0)	3.6 (1)	0.8 (8)	0.5 (2)	1.7 (22)
多尿・頻尿	0 (0)	0 (0)	7.0 (69)	4.7 (19)	2.7 (36)
脱水関連事象	0 (0)	0 (0)	1.2 (12)	0.5 (2)	2.9 (39)
ケトアシドーシス	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	0 (0)	3.6 (1)	0.1 (1)	0 (0)	0.3 (4)
感染症（呼吸器系）	1.4 (1)	0 (0)	0.4 (4)	0.2 (1)	1.1 (15)
体重減少	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0.6 (8)
腎障害	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	1.0 (4)	0.4 (5)
骨折	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.2 (1)	0.2 (3)
心血管系疾患	1.4 (1)	0 (0)	0.2 (2)	0.2 (1)	0.8 (11)

発現割合%（発現例数）、ジャヌビア錠（SGLT2 阻害剤等併用）及びスーグラ錠（長期使用）：MedDRA/J（ver.19.1）、スーグラ錠（高齢者）：MedDRA/J（ver.18.1）

a) 各単剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに基づき設定された注目すべき有害事象のうち、アナフィラキシー、重症皮膚障害、急性膵炎、横紋筋融解症、間質性肺炎、血小板減少及び類天疱瘡に関する事象は認められなかった。

ジャヌビア錠の特定使用成績調査（SGLT2 阻害剤等併用）の Sita50/Ipra50 併用例において、副作用と判断された事象は 65 歳以上で報告された 1 例（蕁麻疹）のみであり、当該事象は非重篤であった。

また、スーグラ錠の特定使用成績調査（長期使用）の Sita50/Ipra50 併用例では、重篤な副作用が 65 歳未満で 3 例（低血糖、脳出血、心筋梗塞各 1 例）、65 歳以上で 2 例（一過性脳虚血発作、湿疹各 1 例）認められたが、いずれも回復又は軽快した。

スーグラ錠の特定使用成績調査（高齢者）の Sita50/Ipra50 併用例では、重篤な副作用が 19 例認められ、このうち 11 例は回復又は軽快した（「7.R.2.2 市販後の安全性情報（製造販売後の調査の結果を含む）について」の項を参照）。

以上より、臨床試験成績及び製造販売後の調査の結果から年齢別に安全性を検討した結果、本配合剤の投与における高齢者（65 歳以上）での安全性に特に懸念すべき問題は認められなかった。なお、イブラグリフロジンの添付文書では、高齢者は脱水を起こしやすいとして慎重投与とされ、一般に生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら投与する旨及び脱水症状（口渇等）の認知

が遅れるおそれがあるので注意する旨が注意喚起されている。シタグリプチンでも、高齢者は腎機能が低下していることが多いため、腎機能に注意し、腎機能障害がある場合には適切な用量調整を行う旨が注意喚起されている。当該内容を踏まえて本配合剤の添付文書においても高齢者に対して同様の内容の注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。シタグリプチンとイプラグリフロジンを併用した臨床試験及び製造販売後の調査において、65歳以上の患者で、シタグリプチンとイプラグリフロジンの併用に特化した安全性上の懸念は認められていない。したがって、本配合剤の添付文書においても、高齢者に対して各単剤の添付文書で注意喚起されている内容を踏まえて同様の内容の注意喚起を行うとする申請者の見解は受入れ可能である。

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本配合剤の安全性検討事項は、シタグリプチンとイプラグリフロジンの重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報に基づき設定している。当該検討事項のうち、本配合剤の製造販売後に明らかにすべき懸念事項は、国内臨床試験成績及び各単剤の製造販売後の調査結果から、実臨床で本配合剤が投与される患者集団において、ある程度の割合で発現が予想される低血糖、筋骨格系障害、胃腸障害、性器感染、尿路感染、多尿・頻尿及び脱水等の体液量減少に関連する事象と、これまで各単剤の併用事例からは十分な情報が得られていない腎機能障害患者への投与時の安全性、肝機能障害患者への投与時の安全性及び高齢者への投与時の安全性であると考え、これらについて情報収集することを目的とした特定使用成績調査（調査予定症例数 500 例、観察期間 1 年間）の実施を計画している。

機構は、以下のように考える。本配合剤の製造販売後の調査における調査事項の検討にあたっては、本配合剤の通常の医薬品安全性監視活動（自発報告等）や、各単剤の追加の医薬品安全性監視活動（製造販売後の調査等）における併用事例等からは情報を得ることが難しく、本申請における国内臨床試験成績及び各単剤の市販後の安全性情報等から、使用実態下における本配合剤の安全性等を検討する上で必要と考えられる項目を選択することが適切である。また、本配合剤の製造販売後に引き続き検討すべき懸念事項に対処するための情報を収集する上で、適切と考えられる活動を実施する必要がある。なお、製造販売後の調査の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の2型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本配合剤は、配合意義の科学的合理性が示されていること、シタグリプチンとイプラグリフロジンは臨床現場で汎用されている薬剤であり、患者の利便性の向上も期待できると考えることから、2型糖尿病の治療選択肢の一つになり得ると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 2 月 13 日

### 申請品目

[販 売 名]                   スー ज्याヌ配合錠  
[一 般 名]                   シタグリブチンリン酸塩水和物/イプラグリフロジン L-プロリン  
[申 請 者]                   MSD 株式会社  
[申請年月日]               平成 29 年 5 月 19 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 本配合剤の配合意義及び臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。配合意義の科学的合理性について、P842 試験、P843 試験及び P849 試験から、シタグリブチンとイプラグリフロジンを併用した場合の有効性は示されており、CL-0110 試験の Sita/Ipra 併用集団も含めて、安全性は許容可能である。また、本配合剤は、シタグリブチン及びイプラグリフロジン各単剤の併用との生物学的同等性が示されており、本配合剤においても、シタグリブチン及びイプラグリフロジン各単剤の併用時と同様の有効性及び安全性が得られると判断できる。したがって、本配合剤について、配合意義の科学的合理性は示されている。

また、本配合剤の臨床的意義について、アドヒアランスの向上への期待に関する申請者の説明は、一定の理解はできる。DPP-4 阻害剤と SGLT2 阻害剤は、国内の医療現場で併用して使用されている医薬品の組合せであり、シタグリブチン及びイプラグリフロジンについて、併用療法が既に承認されている。さらに、各単剤の製造販売後の調査結果等から、当該併用療法が医療現場で特段の問題なく行われている実態が確認されている。以上を踏まえると、本配合剤を 2 型糖尿病の治療薬の選択肢の一つとして位置付けることに大きな問題はない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.2 効能・効果について

申請者は、本配合剤の申請効能・効果は「2 型糖尿病 ただし、シタグリブチンリン酸塩水和物及びイプラグリフロジン L-プロリンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。」としており、シタグリブチン及びイプラグリフロジンの併用による治療が適切と判断される場合に限って本配合剤を投与することが適切であると説明している。

機構は、申請効能・効果に特段の問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

### 1.3 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。国内の市販後使用実態のデータを踏まえると、本配合剤の配合量としてシタグリプチン/イプラグリフロジンを 50 mg/50 mg の 1 種類を選択したことは受入れ可能である。用法について、提出された臨床試験成績を踏まえると、1 日 1 回朝食前又は朝食後投与とすることは妥当である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

### 1.4 特別な背景を有する患者集団について

#### 1.4.1 腎機能障害患者について

機構は、以下のように考えた。シタグリプチンとイプラグリフロジンを併用した臨床試験及び特定使用成績調査において、腎機能障害患者ではシタグリプチンとイプラグリフロジン併用時の安全性に特段の懸念は認められていない。したがって、本配合剤の添付文書においても、腎機能障害患者に対して各単剤の添付文書で注意喚起されている内容を踏まえて同様の内容の注意喚起を行うとする申請者の見解は受入れ可能である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.4.2 肝機能障害患者について

機構は、以下のように考えた。シタグリプチンとイプラグリフロジンを併用した臨床試験及び特定使用成績調査において、肝機能障害患者ではシタグリプチンとイプラグリフロジン併用時の安全性に特段の懸念は認められていない。したがって、本配合剤の添付文書においても、肝機能障害患者に対してイプラグリフロジンの添付文書で注意喚起されている内容を踏まえて同様の内容の注意喚起を行うとする申請者の見解は受入れ可能である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見等を踏まえ、現時点における本配合剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 26 に示す安全性検討事項を設定すること、表 27 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 28 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 26 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 低血糖</li> <li>・ アナフィラキシー、血管浮腫</li> <li>・ 皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）及び剥脱性皮膚炎を含む重症皮膚障害</li> <li>・ 急性膵炎</li> <li>・ 横紋筋融解症</li> <li>・ 肝機能障害、黄疸</li> <li>・ 間質性肺炎</li> <li>・ 腸閉塞</li> <li>・ 急性腎不全、腎障害</li> <li>・ 筋骨格系障害</li> <li>・ 胃腸障害</li> <li>・ 血小板減少</li> <li>・ 性器感染</li> <li>・ 尿路感染</li> <li>・ 多尿・頻尿</li> <li>・ 脱水等の体液量減少に関連する事象</li> <li>・ ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 悪性腫瘍</li> <li>・ 感染症</li> <li>・ 類天疱瘡</li> <li>・ 体重減少の安全性への影響</li> <li>・ 骨折</li> <li>・ 心血管系疾患</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腎機能障害患者への投与時の安全性</li> <li>・ 肝機能障害患者への投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

表 27 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 特定使用成績調査	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者向け資材の作成と提供</li> <li>・ 医療従事者向け資材の作成と提供</li> </ul>

表 28 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	日常診療下における本配合剤の長期投与時の安全性について検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	2 型糖尿病患者
観察期間	1 年間
予定症例数	500 例
主な調査項目	患者背景、併用薬の投与状況、低血糖、腎機能障害患者への投与時の安全性、肝機能障害患者への投与時の安全性

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であることから再審査期間は 4 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

### [効能・効果]

#### 2 型糖尿病

ただし、シタグリプチンリン酸塩水和物及びイプラグリフロジン L-プロリンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

### [用法・用量]

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（シタグリプチン/イプラグリフロジンとして 50 mg/50 mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BE ガイドライン	— (該当なし)	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成9年12月22日付け医薬審第487号、平成24年2月29日付け薬食審査発0229第10号により一部改正)
BMI	Body mass index	体格指数
cLDA	Constrained longitudinal data analysis	制約付き経時データ解析
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMA	Critical material attribute	重要物質特性
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH Q1E ガイドライン	— (該当なし)	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)
Ipra50 単独群	— (該当なし)	P842 試験におけるイプラグリフロジン 50 mg 単独投与群
Ipra50 単独例	— (該当なし)	スーグラ錠の特定使用成績調査におけるイプラグリフロジン 50 mg の単独投与例
JDS	Japan Diabetes Society	日本糖尿病学会
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	全米グリコヘモグロビン標準化プログラム
NIR	Near-infrared spectrophotometry	近赤外吸収スペクトル法
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RTRT	Real time release testing	リアルタイムリリース試験
SGLT2	Sodium glucose co-transporter 2	ナトリウム・グルコース共輸送担体 2
Sita50 単独群	— (該当なし)	P843 試験におけるシタグリプチン 50 mg 単独投与群

Sita50 単独例	－（該当なし）	ジャヌビア錠の特定使用成績調査におけるシタグリプチン 50 mg の単独投与例
Sita50/Ipra50 併用群	－（該当なし）	P842 試験、P843 試験及び P849 試験におけるシタグリプチン 50 mg 及びイプラグリフロジン 50 mg 併用投与群
Sita50/Ipra50 併用集団	－（該当なし）	CL-0110 試験においてシタグリプチン 50 mg 及びイプラグリフロジン 50 mg を併用投与された部分集団
Sita50/Ipra50 併用例	－（該当なし）	各単剤の特定使用成績調査におけるシタグリプチン 50 mg 及びイプラグリフロジン 50 mg の併用投与例
Sita/Ipra 併用集団	－（該当なし）	CL-0110 試験においてシタグリプチン（50 mg 又は 100 mg）及びイプラグリフロジン（50 mg 又は 100 mg）を併用投与された部分集団
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
$t_{max}$	Time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
イプラグリフロジン製剤	－（該当なし）	イプラグリフロジン L-プロリンを有効成分として含有する製剤
シタグリプチン製剤	－（該当なし）	シタグリプチンリン酸塩水和物を有効成分として含有する製剤
副作用	－（該当なし）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本配合剤	－（該当なし）	スー ज्याヌ配合錠