スージャヌ配合錠に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はMSD株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD株式会社

CTD 第 1 部

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 2
図一覧 3
略号及び用語の定義 4
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 5
1.5.1　起原又は発見の経緯 5
1.5.2　本配合剤に対する開発の経緯 7
1.5.2.1　品質試験の経緯 7
1.5.2.2　非臨床試験の経緯 8
1.5.2.3　臨床試験の経緯 8

Confidential

表一覧

頁

表 1.5-1　　臨床データパッケージ 9

C Confidential

図一覧

頁

図 1.5-1　シタグリプチン／イプラグリフロジン配合剤に対する開発の経緯図 11

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
DPP-4	Dipeptidyl peptidase 4	ジペプチジルペプチダーゼ4
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SGLT2	Sodium-glucose co-transporter 2	Na^+/グルコース共輸送担体2

Confidential

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

シタグリプチン／イプラグリフロジン配合剤50 mg/50 mg（以下、本配合剤）は、ジペプチジルペプチダーゼ4（以下、DPP-4）選択的阻害薬であるシタグリプチンリン酸塩水和物（以下、シタグリプチン）及びNa^+/グルコース共輸送担体2（以下、SGLT2）選択的阻害薬であるイプラグリフロジン L-プロリン（以下、イプラグリフロジン）を有効成分とし、1錠中にシタグリプチン／イプラグリフロジンとして50 mg/50 mg を含有する配合剤である。

各有効成分の特徴及び開発経緯、並びに本配合剤の開発に至った背景を以下に述べる。

シタグリプチンの開発経緯

シタグリプチンは、DPP-4の選択的阻害薬であり、DPP-4による Glucagon-like peptide-1（GLP-1）及び Glucose-dependent insulinotropic polypeptide（GIP）などのインクレチンペプチドの不活化を抑制する。その結果、活性型インクレチンの血中濃度が高まり、インクレチンによるインスリン分泌及びグルカゴン分泌抑制が促進され、血糖降下作用を示す。シタグリプチンの作用は血糖に依存するため、シタグリプチン単剤投与や低血糖を起こしにくい他の血糖降下薬との併用投与では低血糖の発現リスクは低い。また、シタグリプチンは他の経口血糖降下薬で認められる胃腸障害の発現リスクが低く、体重増加を来しにくい等の特徴を有する。

シタグリプチンは、2006年8月にメキシコで初めて承認を取得し、2017年12月現在、日本、米国及び欧州を含む世界132の国・地域で承認されている。本邦では、2004年11月に Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.と小野薬品工業株式会社（以下、小野薬品）が締結したライセンス契約に基づき、MSD 株式会社（旧萬有製薬株式会社）と小野薬品が共同で開発した。本邦では、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・効果にて製造販売承認を取得した。その後、2011年5月にα-グルコシダーゼ阻害剤との併用療法、2011年9月にインスリン製剤との併用療法についても承認された。さらに、「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 薬食審査発0709第1号）に基づき実施された速効型インスリン分泌促進薬との併用試験の結果から、2014年5月に速効型インスリン分泌促進薬との併用療法を含む「2型糖尿病」を効能・効果とした承認を取得した。

イプラグリフロジンの開発経緯

イプラグリフロジンは、腎近位尿細管に発現する SGLT2を選択的に阻害し、グルコースの再吸収を阻害することにより血液中の過剰なグルコースを体外に排出することで血糖降下作用を発揮する。その作用は非インスリン依存的で、シタグリプチンと同様に、単剤投与や低血糖を起こしにくい血糖降下薬との併用投与では低血糖の発現リスクは低い。さらに、イプラグリフロジンは胃腸障害の発現リスクが低く、体重減少効果も期待される。

C Confidential

イプラグリフロジンは、アステラス製薬株式会社及び寿製薬株式会社による共同研究により開発された。2014年1月に本邦で初めて製造販売承認を取得し、2014年9月に韓国で承認された。本邦で承認された効能・効果は「2型糖尿病」である。

本配合剤の開発に至った背景

本邦の糖尿病治療ガイドでは、2型糖尿病治療では1種類の経口血糖降下薬で治療を開始し、効果が得られない場合に併用療法とすることが推奨されているが[資料5.4: 1]、血糖コントロールが十分でない2型糖尿病患者は依然として多い。一般社団法人 糖尿病データマネジメント研究会による2015年度のデータでは、合併症予防のための血糖コントロール目標である HbA1c 値7.0%未満に達していない患者の割合が全体の4割を超える[資料5.4: 2]。

2型糖尿病患者の血糖コントロール目標を達成する上で、血糖降下薬に対する低いアドヒアランスは重要な障害となっており[資料5.4: 3] [資料5.4: 4] [資料5.4: 5]、低血糖、体重増加、消化器症状等の経口血糖降下薬の副作用[資料5.4: 6] [資料5.4: 7] [資料5.4: 8]や、服薬錠数の多さ（複数の併用治療）及び服薬回数の多さ[資料5.4: 9] [資料5.4: 10] [資料5.4: 11] [資料5.4: 12] [資料5.4: 13]がその要因として知られている。複数の薬剤を併用する際には低血糖、体重増加、消化器症状等の副作用のリスクが低い薬剤同士の組合せにすること、また、服薬錠数の減る配合剤を服用することは、アドヒアランス向上のためには効果的な選択肢となる[2.5.1.2 項]。

本配合剤の有効成分である DPP-4阻害薬シタグリプチンと SGLT2阻害薬イプラグリフロジンは、異なる作用機序を有することから、単剤投与と比較して、併用投与ではより良好な血糖低下効果作用をもたらすことが期待される。また、両剤の特徴から、低血糖、体重増加、消化器症状のリスクが低い組合せであると考えられる[2.5.1.4 項]。

臨床現場における使用実態として、[redacted]（[redacted]）によると、2016年1月～12月に処方された DPP-4阻害薬の上位[redacted]成分はシタグリプチン[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%、SGLT2阻害薬の上位[redacted]成分はイプラグリフロジン[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%であった。また、シタグリプチンと併用された SGLT2阻害薬の内訳を見ると、イプラグリフロジンとの併用が最も多く[redacted]%であった（Copyright © [redacted], [redacted] を基に算出. 無断転載禁止）[2.5.1.4 項]。このように、シタグリプチンとイプラグリフロジンは共に、それぞれの薬剤クラスの中で最も汎用されている薬剤であり、両剤の併用療法も治療選択肢の1つとして受け入れられていると考えられる。

シタグリプチン及びイプラグリフロジンは共に50 mg/日が初回投与量で最も多く処方され、両剤の併用の組合せとしても50 mg/50 mg が最も多い状況を鑑み、本配合剤の配合量としては50 mg/50 mg を選択した。[redacted] によると、2016年1月～12月にシタグリプチンとイプラグリフロジンはそれぞれ[redacted]%及び[redacted]%が1日投与量50 mg で処方されており、シタグリプチンとイプラグリフロジンを併用で処方された患者の[redacted]%がそれぞれ50 mg/50 mg の組合せで処方されていた（Copyright © [redacted], [redacted] を基に算出. 無断転載禁止）[2.5.1.4 項]。

Confidential

患者の利便性に関しては、シタグリプチン50 mg 1日1回又はイプラグリフロジン50 mg 1日1回の単剤の治療により効果不十分な患者では、本配合剤1日1回1錠に切り替えることで、1日あたりの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 1日1回及びイプラグリフロジン50 mg 1日1回を併用し状態が安定している患者では、本配合剤1日1回1錠に切り替えることで、より少ない1日あたりの錠数で、両剤の併用療法と同等の血糖コントロールが期待される。

以上のとおり、シタグリプチン50 mg とイプラグリフロジン50 mg を含有する本配合剤は、有効で、かつ低血糖、体重増加、消化器症状等の忍容性の課題も少ない、服薬利便性に優れた治療選択肢になると考えられ、アドヒアランス向上と血糖コントロールの維持・改善に寄与することが期待されたことから、申請者は本配合剤を開発した。

1.5.2　本配合剤に対する開発の経緯

本邦での本配合剤の開発は、MSD 株式会社とアステラス製薬株式会社が共同で行った。本配合剤に関する開発の経緯図は[図 1.5-1]に示す。なお、2017年12月現在、海外で本配合剤の開発は予定されていない。

1.5.2.1　品質試験の経緯

本配合剤は速溶性の錠剤として開発することとし、20[redacted]年[redacted]月より製剤設計を開始した。製造工程最適化の検討はこれに引き続き、20[redacted]年[redacted]月より実施した。また、規格及び試験方法の検討は20[redacted]年[redacted]月より実施した。

本剤の安定性については、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成15年6月3日 医薬審発第0603001号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成9年5月28日 薬審第422号）に基づき、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度、光照射）を20[redacted]年[redacted]月より開始した。長期保存試験及び加速試験の結果に基づき、室温で30ヵ月の有効期間を設定した。なお、長期保存試験は現在も実施中である。

C Confidential

1.5.2.2　　非臨床試験の経緯

非臨床薬理試験については、イプラグリフロジンの承認申請時に「正常マウスにおけるシタグリプチン併用効果（単回投与）」の試験結果が提出され評価されている。また、イプラグリフロジンの承認申請後、「ニコチンアミド／ストレプトゾトシン誘発軽症2型糖尿病マウスにおけるシタグリプチン及びイプラグリフロジンの併用効果」を検討した論文が公表されている。これら試験において、両薬物併用による薬理作用のプロファイルが明らかにされているため、新たな非臨床薬理試験は実施しなかった[2.6.2.2 項]。

シタグリプチン及びイプラグリフロジン各単剤の承認申請時にそれぞれの非臨床の吸収、分布、代謝及び排泄については既に評価されている。それぞれの薬剤の特徴から薬物動態学的な相互作用が生じる可能性は低いと考えられ、実際、イプラグリフロジンの承認申請時に実施した健康成人被験者におけるシタグリプチンとイプラグリフロジンの薬物相互作用試験において、シタグリプチンとイプラグリフロジンの薬物動態学的な相互作用は認められなかった（eCTD 受付番号 [redacted]、2.7.2.2.2.1.4.5 項）。したがって、申請者は、シタグリプチン及びイプラグリフロジン単剤の承認申請に含めた非臨床薬物動態試験のデータを、本申請に用いることができると考え、新たに非臨床薬物動態試験を実施しなかった。

毒性試験について、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施された独立行政法人医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談（[redacted]）において、[redacted][1.13.2.1 項]。本配合剤の含有成分であるシタグリプチン及びイプラグリフロジンの類似毒性標的器官は腎臓及び肝臓であったが、各器官に対する両薬剤の安全域は十分に確保されており、併用により新たな毒性学的懸念が生じる可能性は低いと考えられた[2.6.6.1 項]。また、両薬剤を併用投与した臨床試験において併用による安全性への懸念は認められていない。このため、併用投与による毒性試験の省略は可能と考え、新たに毒性試験は実施していない。

1.5.2.3　　臨床試験の経緯

本配合剤の本邦での臨床開発にあたり、前述の治験相談（[redacted]）において、本配合剤の臨床データパッケージの適切性及び第Ⅲ相試験の治験デザインの適切性について、助言を求めた[1.13.2.1 項] [2.5.1.5.1 項]。その助言を踏まえ、本配合剤の臨床データパッケージは、4つの第Ⅲ相試験（P842、P843、P849、CL-0110）及び2つの第Ⅰ相試験（P855、P860）とした[表 1.5-1]。

Confidential

表 1.5-1 臨床データパッケージ

種類	相	対象者（地域）	試験略名	試験デザイン	用量／投与期間	番号
評価資料	I	日本人健康被験者（国内）	生物学的同等性試験	無作為化、非盲検、2期クロスオーバー、単独施設	シタグリプチン／イプラグリフロジン配合剤50 mg/50 mg、経口、空腹時単回投与 シタグリプチン錠50 mg 及びイプラグリフロジン錠50 mg、経口、空腹時単回併用投与	P855
		日本人健康被験者（国内）	食事の影響試験	無作為化、非盲検、2期クロスオーバー、単独施設	シタグリプチン／イプラグリフロジン配合剤50 mg/50 mg、経口、食後及び空腹時単回投与	P860
	Ⅲ	日本人2型糖尿病患者（国内）	シタグリプチン追加投与試験	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	シタグリプチン50 mg 1日1回又はプラセボ、経口（二重盲検） イプラグリフロジン50 mg 1日1回、経口（非盲検） 24週間併用投与	P842
			イプラグリフロジン追加投与試験	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	イプラグリフロジン50 mg 1日1回又はプラセボ、経口（二重盲検） シタグリプチン50 mg 1日1回、経口（非盲検） 24週間併用投与	P843
			長期併用投与試験	非盲検、非対照	イプラグリフロジン50 mg 1日1回、経口（非盲検） シタグリプチン50 mg 1日1回、経口（非盲検） 52週間併用投与	P849
			長期併用投与試験	非盲検、非対照	イプラグリフロジン50 mg 1日1回、経口（非盲検）（投与20週以降、100 mg に増量可） DPP-4阻害薬、経口（非盲検） 52週間併用投与	CL-0110

シタグリプチン及びイプラグリフロジンの双方向への上乗せ効果を検証するための第Ⅲ相試験として、2つのプラセボ対照試験を実施した。シタグリプチン追加投与試験（P842、24週間）では、イプラグリフロジン単剤治療で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者へのシタグリプチン追加投与による上乗せ効果が確認された。また、イプラグリフロジン追加投与試験（P843、24週間）では、シタグリプチン単剤治療で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者へのイプラグリフロジン追加投与による上乗せ効果が確認された。

シタグリプチン及びイプラグリフロジンの長期併用投与時の安全性を検討するための第Ⅲ相試験として、長期併用投与試験（P849、52週間）を実施した。また、イプラグリフロジンの承認申請時に提出し評価されている DPP-4阻害薬へのイプラグリフロジン追加投与試験（CL-0110、52週間）を、本配合剤の製造販売承認申請における評価資料として位置付け、DPP-4阻害薬としてシタグリプチンを併用した部分集団の安全性データを評価した。

これらの第Ⅲ相試験で、シタグリプチン及びイプラグリフロジン併用投与時の忍容性は良好であり、特筆すべき安全性の問題は認められなかった。

C Confidential

第 I 相試験として、日本人健康被験者を対象に各単剤の併用投与時と本配合剤投与時の生物学的同等性試験（P855）を実施した。シタグリプチン及びイプラグリフロジン共に C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}48\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間は、生物学的同等性の評価基準の範囲内であり、本配合剤は各単剤の併用時と生物学的に同等であることが確認された。また、日本人健康被験者を対象に本配合剤投与時の食事の影響試験（P860）を実施した。本配合剤を空腹時又は食後投与したとき、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの薬物動態に、食事の影響は見られなかった。

以上の臨床成績により、本配合剤の有効性及び安全性が確認されたことから、以下の効能・効果（案）及び用法・用量（案）で製造販売承認申請を行うこととした。

【効能・効果（案）】
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（案）】
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。

C Confidential

試験項目		試験略名
物理的化学的性質 規格及び試験方法		製剤の製剤設計 及び製造工程の最適化
		製剤の規格 及び試験方法の設定
製剤安定性		長期保存試験
		加速試験
		苛酷試験
製剤溶出試験		
臨床試験（日本人）	第Ⅰ相	生物学的同等性試験（P855
		食事の影響試験 （P860）
	第Ⅲ相	シタグリプチン 追加投与試験（P842）
		イプラグリフロジン 追加投与試験（P843）
		長期併用投与試験 （P849）
		長期併用投与試験 （CL-0110）



図中の数字は月を示す。
===：本邦で実施

図 1.5-1 シタグリプチン／イプラグリフロジン配合剤に対する開発の経緯図

Confidential

CTD 第 1 部

1.6　外国における使用状況等に関する資料

MSD 株式会社

目次

頁
1.6　外国における使用状況等に関する資料 2
1.6.1　外国における使用状況等 2

Confidential

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況等

2017年12月現在、シタグリプチン／イプラグリフロジン配合剤50 mg/50 mg が製造販売承認されている国及び製造販売承認を申請中の国はない。

C Confidential

CTD 第 1 部

1.7　同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

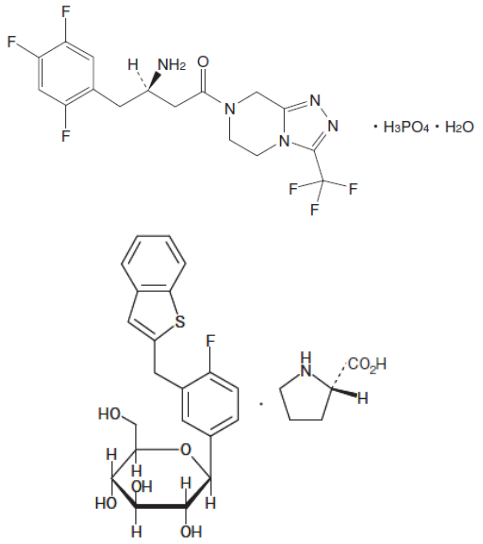
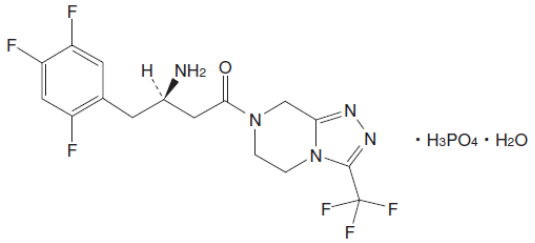
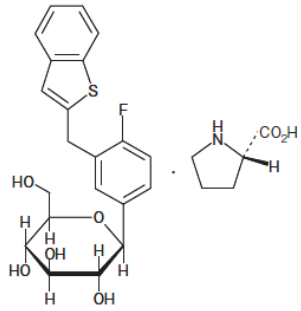
MSD 株式会社

1.7　同種同効品一覧表

申請薬剤であるシタグリプチン／イプラグリフロジン配合剤50 mg/50 mg 及びその同種同効品とし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-プロリンの添付文書の概要を[表 1.7-1]に示す。また、配合剤の同種同効品としてテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物／カナグリフロジン水和物配合錠の添付文書の概要を[表 1.7-2]に示す。

Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧

一般的名称	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	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
販売名	スージャヌ®配合錠	ジャヌビア®錠12.5mg、ジャヌビア®錠25mg、ジャヌビア®錠50mg、ジャヌビア®錠100mg グラクティブ®錠12.5mg、グラクティブ®錠25mg、グラクティブ®錠50mg、グラクティブ®錠100mg	スーグラ®錠25mg、スーグラ®錠50mg
会社名	MSD 株式会社	MSD 株式会社／小野薬品工業株式会社	アステラス製薬株式会社
承認年月日	-	25mg・50mg・100mg：2009年10月16日 12.5mg：2013年9月2日	2014年1月17日
再評価年月日 再審査年月日	-	-	-
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式			

Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（続き）

一般的名称	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	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
剤形・含量	［50mg/50mg 錠］円形、フィルムコーティング錠、含量：シタグリプチンとして50mg、イプラグリフロジンとして50mg	［12.5mg 錠及び100mg 錠］円形、フィルムコーティング錠、含量：シタグリプチンとして12.5mg 又は100mg ［25mg 錠及び50mg 錠］長円形、フィルムコーティング錠（割線入り）、含量：シタグリプチンとして25mg 又は50mg	フィルムコーティング錠 スーグラ錠25mg：1錠中イプラグリフロジンとして25mg 含有 スーグラ錠50mg：1錠中イプラグリフロジンとして50mg 含有
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。	2型糖尿病	2型糖尿病
効能・効果に関連する使用上の注意	(1) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。 (2) 本剤は、原則として以下の場合に使用を検討すること。 1) 既にシタグリプチン50mg 1日1回及びイプラグリフロジン50mg 1日1回を併用し状態が安定している場合 2) シタグリプチン50mg 1日1回の単剤治療により効果不十分な場合 3) イプラグリフロジン50mg 1日1回の単剤治療により効果不十分な場合 (3) 本剤投与中において、本剤の投与がシタグリプチン及びイプラグリフロジンの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。 (4) 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者ではイプラグリフロジンの効果が期待できず、また、これらの患者に対するシタグリプチンの最大投与量は25mg 1日1回であることから、本剤を投与しないこと。〔「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕 (5) 中等度の腎機能障害のある患者ではイプラグリフロジンの効果が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本		(1) 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与をしないこと。 (2) 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。(「重要な基本的注意(6)」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照) (3) 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。(「重要な基本的注意(6)」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)

C Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>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</td><td>シタグリプチンリン酸塩水和物</td><td>イプラグリフロジン L-プロリン</td></tr>
<tr><td></td><td>的注意」及び「薬物動態」の項参照〕</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td><td>通常、成人にはシタグリプチンとして50mg を1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg 1日1回まで増量することができる。</td><td>通常、成人にはイプラグリフロジンとして50mg を1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg 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>(1) 中等度の腎機能障害のある患者では、シタグリプチンの用量調節が必要であることから、以下の場合に本剤の使用を検討すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕
1) シタグリプチン25mg 1日1回（中等度の腎機能障害のある患者での開始用量）及びイプラグリフロジン50mg 1日1回の併用により効果不十分な場合
2) シタグリプチン50mg 1日1回（中等度の腎機能障害のある患者での最大投与量）の単剤治療により効果不十分な場合
3) 既にシタグリプチン50mg 1日1回及びイプラグリフロジン50mg 1日1回を併用し状態が安定している場合
(2) 重度の肝機能障害のある患者では、イプラグリフロジンの使用経験がなく安全性が確立していないため、シタグリプチン治療中の患者にイプラグリフロジンを併用する場合は、本剤を使用せず、イプラグリフロジンの低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕</td><td>(1) 本剤は主に腎臓で排泄されるため、腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕
<table>
<tr><th>腎機能障害</th><th>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）*</th><th>通常投与量</th><th>最大投与量</th></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>25mg
1日1回</td><td>50mg
1日1回</td></tr>
<tr><td>重度、末期腎不全</td><td>CrCl <30
男性：Cr >2.5
女性：Cr >2.0</td><td>12.5mg
1日1回</td><td>25mg
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
(2) 末期腎不全患者については、血液透析との時間関係は問わない。</td><td>重度の肝機能障害のある患者に対しては低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。（「慎重投与」の項参照）</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>-</td><td>-</td><td>-</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。〕</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を投与すべきでない。〕</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［輸液、インスリン製剤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</td></tr>
</table>

C Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（続き）

一般的名称	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	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
	(3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕	(3) 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。〕	ンスリン製剤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) 中等度の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」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕 (2) 重度の肝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〕 (3) 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすことがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）〕 (4) 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、るいそう、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 (5) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔シタグリプチンにより腸閉塞を起こすおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）〕 (6) 尿路感染、性器感染のある患者〔イプラグリフロジンにより症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）〕 (7) 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿薬併用患者等）〔イプラグリフロジンの利尿作用により脱水を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」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) 中等度腎機能障害又は重度腎機能障害のある患者、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全の患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕 (2) 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすことがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）〕 (3) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者 5) 高齢者 (4) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）〕	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。］ ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 ・栄養不良状態、るいそう、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態 ・激しい筋肉運動 ・過度のアルコール摂取者 (2) 重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）］ (3) 他の糖尿病用薬（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）を投与中の患者［併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意(1)」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）］ (4) 尿路感染、性器感染のある患者［症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意(7)」の項参照）］ (5) 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）［本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意(8)」、「相互作用」、「副作用」及び「高齢者への投与」の項参照）］

C Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（続き）

一般的名称	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	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
	2.重要な基本的注意 (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕 (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った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、血糖値等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、不十分となったりする場合があるので、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、薬剤の選択等に注意すること。 (6) イプラグリフロジンにより血清クレアチニンの上昇又は推定糸球体濾過量（eGFR）の低下がみられることがあり、また、腎機能障害のある患者で	2.重要な基本的注意 (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕 (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、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	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、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と併用する場合には、これらの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。（「相互作用」、「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、血糖値等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3カ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切な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、感染症の合併症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) 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察する

C Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（続き）

一般的名称	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	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
	はシタグリプチンの排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある。したがって、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」、「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) シタグリプチンにより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」及び「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シタグリプチン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) イプラグリフロジンにより尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。〔「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕 (10) イプラグリフロジンの利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿薬併用患者等）においては、	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) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。 (10) 本剤と GLP-1受容体作動薬はいずれも GLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。	こと。 (7) 尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。（「副作用」の項参照） (8) 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿剤併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。（「相互作用」、「副作用」及び「高齢者への投与」の項参照） (9) 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。（「副作用」の項参照） 1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。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) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂

C Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（続き）

一般的名称	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	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
	脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕 (11)イプラグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。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) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。 3) 患者に対し、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。 (12)イプラグリフロジンは、尿中グルコース排泄促進作用を有する。排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。 (13)イプラグリフロジンによる体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。 (14)低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与する		取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。 3)患者に対し、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。 (10)排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。 (11)本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。 (12)低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。 (13)本剤とインスリン製剤、GLP-1受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

C Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>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</td><td>シタグリプチンリン酸塩水和物</td><td>イプラグリフロジン L-プロリン</td></tr>
<tr><td></td><td>ときには注意すること。
(15)本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。
(16)シタグリプチンと GLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>3.相互作用
シタグリプチン
シタグリプチン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〕

イプラグリフロジン
イプラグリフロジンは主として UGT2B7によるグルクロン酸抱合代謝を受ける。〔「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：
インスリン製剤
スルホニルウレア剤
チアゾリジン系薬剤
ビグアナイド系薬剤
α-グルコシダーゼ阻害剤
速効型インスリン分泌促進薬</td><td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。
特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬の減量</td><td>糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）との併用時には、本剤の血糖降下作用が加わることにより、低血糖のリス</td></tr>
</table></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）
<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：
インスリン製剤
スルホニルウレア剤
チアゾリジン系薬剤
ビグアナイド系薬剤
α-グルコシダーゼ阻害剤
速効型インスリン分泌促進薬
GLP-1受容体作動薬
SGLT2阻害剤
等</td><td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を</td><td>糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。</td></tr>
</table></td><td>3.相互作用
本剤は主として UGT2B7によるグルクロン酸抱合代謝を受ける。（「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
インスリン製剤
スルホニルウレア剤
チアゾリジン系薬剤
ビグアナイド系薬剤
α-グルコシダーゼ阻害剤
速効型インスリン分泌促進剤
GLP-1受容体作動薬
DPP-4阻害剤
等</td><td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、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。これらの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。低血糖症状が認められた場</td><td>糖尿病用薬（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>
</table></td></tr>
</table>

C Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（続き）

一般的名称	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			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		
	GLP-1受容体作動薬 等	を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕	クが増加するおそれがある。		含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕			合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。	
	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	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。	ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕	機序不明	血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系薬剤 等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
	血糖降下作用を減弱する薬剤： アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。	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 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。
	利尿作用を有する薬剤： ループ利尿薬 サイアザイド	左記薬剤とイプラグリフロジンの併用により、利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、	左記薬剤との併用により利尿作用が増強され	血糖降下作用を減弱する薬剤： アドレナリン	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減	左記薬剤との併用により血糖降下作用が	利尿作用を有する薬剤 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬	左記薬剤と本剤の併用により、利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、必要に応じ利尿	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。

C Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td colspan="3">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</td><td colspan="3">シタグリプチンリン酸塩水和物</td><td colspan="3">イプラグリフロジン L-プロリン</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>系利尿薬
等</td><td>必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕</td><td>るおそれがある。</td><td>副腎皮質ホルモン
甲状腺ホルモン等</td><td>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。</td><td>減弱されるおそれがある。</td><td>等</td><td>薬の用量を調整するなど注意すること。</td><td></td></tr>
<tr><td>ジゴキシン</td><td>シタグリプチン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><td colspan="3"></td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="4">4.副作用
臨床試験（治験）
国内臨床試験（シタグリプチン50mg 及びイプラグリフロジン50mg を1日1回併用投与）において、220例中28例（12.7%）に副作用が認められた。主なものは頻尿13例（5.9%）、口渇6例（2.7%）、便秘6例（2.7%）であった。〔承認時〕
以下の副作用は、上記の試験又はシタグリプチン、イプラグリフロジンの各薬剤で認められているものである。

(1)　重大な副作用
1)　低血糖（頻度不明）：他の糖尿病用薬（特にインスリン製剤、スルホニルウレア剤や速効型インスリン分泌促進薬）との併用で低血糖があらわれることがある。シタグリプチンとインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。したがって、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌</td><td colspan="3">4.副作用
臨床試験（治験）
国内で実施された臨床試験において、1,734例中195例（11.2%）の副作用が認められた。主なものは低血糖症73例（4.2%）、便秘19例（1.1%）、空腹9例（0.5%）、腹部膨満9例（0.5%）等であった。また、関連の否定できない臨床検査値の異常変動は1,732例中64例（3.7%）に認められ、主なものは ALT（GPT）増加20例／1,732例（1.2%）、AST（GOT）増加12例／1,732例（0.7%）、γ-GTP 増加12例／1,732例（0.7%）等であった。

(1)　重大な副作用
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</td><td colspan="3">4.副作用
承認時までの国内の臨床試験では、1,669例中549例（32.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は頻尿149例（8.9%）、口渇71例（4.3%）、便秘53例（3.2%）、尿中 β_2ミクログロブリン増加41例（2.5%）、体重減少39例（2.3%）であった。
（承認時：2014年1月）
(1)　重大な副作用
1)　低血糖：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤）との併用で低血糖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。（「重要な基本的注意⑴」及び「臨床成績」の項参照）
2)　腎盂腎炎（0.1%）、敗血症（頻度不明）：腎盂腎炎があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含</td></tr>
</table>

C Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（続き）

一般的名称	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	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
	促進薬と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。また、シタグリプチン及びイプラグリフロジンにおいて、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。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〕 2) アナフィラキシー反応（頻度不明）：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〕 3) 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）：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〕 4) 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：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）：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）：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。シタグリプチン	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：経口糖尿病用薬との併用で低血糖*（グリメピリド併用時5.3%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%、ボグリボース併用時0.8%、ナテグリニド又はミチグリニド併用時6.5%）があらわれることがある。また、インスリン製剤併用時に低血糖*（17.4%）が多くみられている。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。したがって、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖*（1.0%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕 *低血糖症として報告された発現頻度である。 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。	む）に至ることがあるので、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。（「重要な基本的注意(7)」の項参照） 3) 脱水（頻度不明）：脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。（「重要な基本的注意(8)」及び「高齢者への投与」の項参照） 4) ケトアシドーシス（頻度不明）：ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）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。（「重要な基本的注意(9)」の項参照） (2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			貧血	
眼障害			糖尿病網膜症	眼瞼浮腫
胃腸障害		便秘	下痢、胃炎、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、腹部膨満	悪心、嘔吐
全身障害及び投与		口渇、体重減	空腹、倦怠感	顔面浮腫、脱

C Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（続き）

一般的名称	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	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
	ンの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）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 8) 腸閉塞（頻度不明）：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）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) 血小板減少（頻度不明）：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) 類天疱瘡（頻度不明）：類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 12) 腎盂腎炎、敗血症（いずれも頻度不明）：腎盂腎炎があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、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。〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕	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、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 8) 腸閉塞（頻度不明）[注)]：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」の項参照〕 9) 横紋筋融解症（頻度不明）[注)]：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) 血小板減少（頻度不明）[注)]：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) 類天疱瘡（頻度不明）[注)]：類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 [注)] 自発報告あるいは海外において認められている。	局所様態 / 少 / 力感 肝胆道系障害 / 肝機能異常 感染症 / 膀胱炎、外陰部膣カンジダ症 / 鼻咽頭炎 筋骨格系及び結合組織障害 / 筋肉痛、背部痛 神経系障害 / 糖尿病性ニューロパチー、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、感覚鈍麻 腎及び尿路障害 / 頻尿 / 多尿 / 尿管結石、腎結石症 生殖系及び乳房障害 / 陰部そう痒症 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 / 上気道の炎症 皮膚及び皮下組織障害[注)] / 湿疹、発疹、蕁麻疹 / そう痒症 血管障害 / 高血圧 臨床検査 / 尿中 β_2 ミクログロブリン増加 / 尿中 β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、尿潜血陽性、尿中アルブミン／クレアチニン比

Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（続き）

一般的名称	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	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

13) 脱水（頻度不明）：脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕

14) ケトアシドーシス（頻度不明）：ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

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

種類／頻度	5%以上	1～5%未満	頻度不明[注1)]
神経系障害			浮動性めまい、感覚鈍麻、糖尿病性ニューロパチー、体位性めまい、頭痛
血液及びリンパ系障害			貧血
眼障害			糖尿病網膜症、糖尿病網膜症の悪化、眼瞼浮腫
耳及び迷路障害			回転性めまい
心臓障害			上室性期外収縮、心室性期外収縮、

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

種類／頻度	0.1～2%未満	頻度不明[注)]
神経系障害	浮動性めまい、感覚鈍麻	頭痛
眼障害	糖尿病網膜症の悪化	
耳及び迷路障害	回転性めまい	
心臓障害	上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸	
呼吸、胸郭及び縦隔障害	鼻咽頭炎	上気道感染
胃腸障害	腹部不快感（胃不快感を含む）、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、悪心、便秘、下痢、鼓腸、胃ポリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、胃食道逆流性疾患、口内炎	嘔吐
肝胆道系障害	肝機能異常	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、湿疹、冷汗、多汗症	皮膚血管炎、蕁麻疹、血管浮腫、そう痒症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、RS3PE 症候群
全身障害	空腹、浮腫、倦怠感	
臨床検査	心電図 T 波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球	

			増加、尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加、尿中 α_1 ミクログロブリン増加	

注) 投与初期に比較的多く発現していることから、投与後は十分な観察を行い、症状がみられた場合は投与を中止するなどし、必要に応じて皮膚科専門医と相談して適切な処置を行うこと。

C Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（続き）

一般的名称	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	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

			動悸
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			上気道の炎症、上気道感染
感染症			膀胱炎、外陰部膣カンジダ症、鼻咽頭炎
胃腸障害		便秘	腹部不快感（胃不快感を含む）、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、悪心、下痢、鼓腸、胃ポリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、胃食道逆流性疾患、口内炎、嘔吐
肝胆道系障害			肝機能異常
腎及び尿路障害	頻尿		多尿、尿管結石、腎結石症
生殖系及び乳房障害			陰部そう痒症
皮膚及び皮下組織障害			発疹[注2)]、湿疹[注2)]、冷汗、多汗症、蕁麻疹[注2)]、皮膚血管炎、血管浮腫、そう痒症[注2)]
筋骨格系及び結合組織障害			関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、RS3PE 症候群
全身障害及び投与局所様態		口渇	空腹、浮腫、倦怠感、体重減少、顔面浮腫、脱力感

	数増加、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、γ-GTP 増加、血中ビリルビン増加、血中 LDH 増加、CK（CPK）増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖減少、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性	

注）　自発報告あるいは海外において認められている。

C Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（続き）

一般的名称	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			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
	血管障害		高血圧		
	臨床検査		心電図 T 波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、γ-GTP 増加、血中ビリルビン増加、血中 LDH 増加、CK（CPK）増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖減少、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性、尿中 β_2ミクログロブリン増加、尿中 β–N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、尿潜血陽性、尿中アルブミン／クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加、尿中 α_1ミクログロブリン増加		

C Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（続き）

一般的名称	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	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
	注1）いずれかの有効成分（シタグリプチンあるいはイプラグリフロジン）の自発報告あるいは海外又は国内臨床試験で認められている。 注2）イプラグリフロジンの投与初期に比較的多く発現していることから、本剤投与後は十分な観察を行い、症状がみられた場合は投与を中止するなどし、必要に応じて皮膚科医と相談して適切な処置を行うこと。		
	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ため、腎機能が低下していることが多く、また脱水症状（口渇等）の認知が遅れるなどのおそれがあることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「薬物動態」の項参照〕	5.高齢者への投与 高齢者では腎機能が低下していることが多い。高齢者では腎機能に注意し、腎機能障害がある場合には適切な用量調節を行うこと。〔「用法･用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕	5.高齢者への投与 (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (2) 高齢者では脱水症状（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イプラグリフロジンを含む本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。イプラグリフロジンの類薬の動物実験（ラット）でヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。イプラグリフロジンの動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。なお、シタグリプチンの動物実験（ラット）で1,000mg/kg/日（シタグリプチンの臨床での最大投与量100mg/日の約100倍の曝露量に相当する）経口投与により、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率の軽度増加が認められたとの報告がある。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）でシタグリプチンの乳汁中への移行が報告されている。また、動物	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）において、1,000mg/kg/日（臨床での最大投与量100mg/日の約100倍の曝露量に相当する）経口投与により、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率の軽度増加が認められたとの報告がある。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。類薬の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、本剤の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。］ (2) 授乳婦：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）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。］

C Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（続き）

一般的名称	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	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
	実験（ラット）でイプラグリフロジンの乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。〕		
	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。〕	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。〕	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.臨床検査結果に及ぼす影響 イプラグリフロジンの作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖、血清1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。	-	8.臨床検査結果に及ぼす影響 本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖、血清1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。
	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。〕
	10.その他の注意 (1) 雌雄ラットにシタグリプチン50、150 及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、500mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝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、臨床でのシタグリプチンの最大投与量100mg/日の約58倍の曝露量に相当する。雌雄マウスにシタグリプチン50、125、250 及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、シタグリプチン500mg/kg/日（臨床での最大投与量100mg/日の約68倍の曝露量に相当する）までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。 (2) 雌雄ラットにイプラグリフロジン12.5、40、125、250mg/kg/日（250mg/kg/日群は雌のみで実施）を	9.その他の注意 雌雄ラットに本剤50、150及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、500mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝腺腫及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量は、臨床での最大投与量100mg/日の約58倍の曝露量に相当する。 雌雄マウスに本剤50、125、250及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、本剤500mg/kg/日（臨床での最大投与量100mg/日の約68倍の曝露量に相当する）までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。	10.その他の注意 雌雄ラットに本剤12.5、40、125、250mg/kg/日（250mg/kg/日群は雌のみで実施）を104週間反復経口投与したがん原性試験において、40mg/kg/日以上の雄及び125mg/kg/日以上の雌で副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。ラットに本剤40mg/kg/日（雄）又は125mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（AUC_{24h}）は、最大臨床推奨用量（1日1回100mg）の約10倍又は約60倍であった。

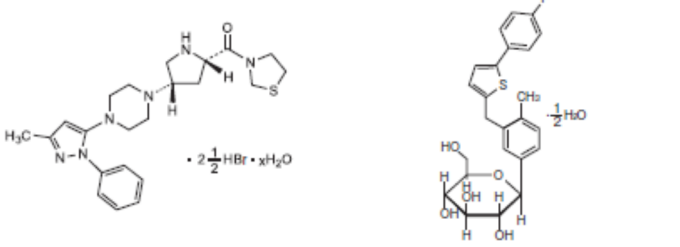
C Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（続き）

一般的名称	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	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
	104週間反復経口投与したがん原性試験において、40mg/kg/日以上の雄及び125mg/kg/日以上の雌で副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。ラットにイプラグリフロジン40mg/kg/日（雄）又は125mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は、イプラグリフロジンの最大臨床推奨用量（1日1回100mg）の約10倍又は約60倍であった。		
添付文書の作成年月日	-	2017年3月改訂（第23版）（ジャヌビア） 2017年3月改訂（第21版）（グラクティブ）	2016年6月改訂（第7版）
備考	申請薬剤	-	-

C Confidential

表 1.7-2　　同種同効薬一覧

一般的名称	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物／カナグリフロジン水和物配合錠
販売名	カナリア®配合錠
会社名	田辺三菱株式会社／第一三共株式会社
承認年月日	2017年7月3日
再評価年月日 再審査年月日	-
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物　　カナグリフロジン水和物 
剤形・含量	フィルムコーティング錠 20mg/100mg 錠： テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物31mg（テネリグリプチンとして20mg）／カナグリフロジン水和物102mg（カナグリフロジンとして100mg）
効能・効果	2型糖尿病 ただし、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物及びカナグリフロジン水和物の併用による治療が適切と判断される場合に限る。
効能・効果に関連する使用上の注意	(1) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。 (2) 原則として、既にテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物（テネリグリプチンとして1日20mg）及びカナグリフロジン水和物（カナグリフロジンとして1日100mg）を併用し状態が安定している場合、あるいはテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物（テネリグリプチンとして1日20mg）又はカナグリフロジン水和物（カナグリフロジンとして1日100mg）の単剤治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。 (3) 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与をしないこと。 (4) 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の有効成分であるカナグリフロジン水和物の効果が期待できないため、投与しないこと。（「重要な基本的注意（10）」、「薬物動態」の項参照） (5) 中等度腎機能障害患者では本剤の有効成分であるカナグリフロジン水和物の効果が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。（「重要な基本的注意（10）」、「薬物動態」の項参照） (6) 本剤投与中において、本剤の投与がテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物及びカナグリフロジン水和物の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。
用法・用量	通常、成人には1日1回1錠（テネリグリプチン／カナグリフロジンとして20mg/100mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する。
用法・用量に関連する使用上の注意	-
警告	-
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。〕

Confidential

表 1.7-2　　同種同効薬一覧（続き）

一般的名称	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物／カナグリフロジン水和物配合錠
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 心機能分類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) 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。（「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) 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）〔脱水を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」、「高齢者への投与」の項参照）〕 (6) 中等度腎機能障害患者（「重要な基本的注意(2)及び(10)」、「薬物動態」の項参照） (7) 尿路感染、性器感染のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕 (8) 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）〕 (9) 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）〕
	2. 重要な基本的注意 (1)　本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、これらの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)　本剤の有効成分であるカナグリフロジンの利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害患者，利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」、「その他の副作用」、「高齢者への投与」の項参照） (3)　本剤の有効成分であるカナグリフロジンの投与により、尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。（「慎重投与」、「重大な副作用」、「その他の副作用」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うえ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。

C Confidential

表 1.7-2　　同種同効薬一覧（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物／カナグリフロジン水和物配合錠</td></tr>
<tr><td></td><td>(7) 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。
(8) 本剤と他の糖尿病薬の併用における安全性は検討されていない。
(9) 本剤の有効成分であるテネリグリプチンと GLP-1受容体作動薬はいずれも GLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確立されていない。
(10) 本剤の有効成分であるカナグリフロジンの投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的に eGFR が45mL/min/1.73m^{2}未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。（「慎重投与」の項参照）
(11) 本剤の有効成分であるカナグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。（「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照）
1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。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) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
3) 患者に対し、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。
(12) 本剤の有効成分であるカナグリフロジンは、尿中グルコース排泄促進作用を有する。排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
(13) 本剤の有効成分であるカナグリフロジンの投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
(14) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。（「重大な副作用」の項参照）
(15) 本剤の有効成分であるテネリグリプチンにより、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）</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
テネリグリプチンは、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。また、カナグリフロジンは、主として UGT1A9及び UGT2B4により代謝され、未変化体の尿中排泄率は1%未満であった。テネリグリプチン及びカナグリフロジンは P-糖蛋白質の基質であり、弱い阻害作用を示した。（「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
スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤，GLP-1受容体作動薬、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、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、こ</td><td>血糖降下作用が増強される。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-2　　同種同効薬一覧（続き）

一般的名称	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物／カナグリフロジン水和物配合錠		
		れらの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-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。	
	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	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。	
	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。	血糖降下作用が減弱される。
	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 キニジン硫酸塩水和物、プロカインアミド塩酸塩等 クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン塩酸塩、ソタロール塩酸塩等	QT 延長等が起こるおそれがある。	これらの薬剤では単独投与でも QT 延長がみられている。
	ジゴキシン	カナグリフロジン300mg との併用によりジゴキシンの Cmax 及び AUC がそれぞれ36%及び20%上昇したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。	カナグリフロジンの P-糖蛋白質阻害作用による。
	リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、リトナビル等	カナグリフロジンとリファンピシンとの併用によりカナグリフロジンの Cmax 及び AUC がそれぞれ28%及び51%低下したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。	カナグリフロジンの代謝酵素である UGT1A9及び UGT2B4をこれらの薬剤が誘導することにより、カナグリフロジンの代謝が促進される。
	利尿作用を有する薬剤 ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬等	左記薬剤とカナグリフロジンの併用により、利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。
	4. 副作用 国内第Ⅲ相試験において、300例中47例（15.7%）60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、頻尿、血中ケトン体増加、外陰部腟カンジダ症、便秘、口渇等であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1) 低血糖：低血糖症状が発現するおそれがある。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、意識消失を来たす例やカナグリフロジンの海外臨床試験では、インスリン製剤との併用で低血糖が報告されている。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスク		

Confidential

表 1.7-2　　同種同効薬一覧（続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物／カナグリフロジン水和物配合錠</td></tr>
<tr><td></td><td>が増加するおそれがあることから、これらの薬剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症が報告されている。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（1)」、「相互作用」、「臨床成績」の項参照)
2) 脱水（頻度不明）：脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「高齢者への投与」の項参照)
3) ケトアシドーシス（頻度不明）：ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）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。(「重要な基本的注意」の項参照)
4) 腎盂腎炎、敗血症（頻度不明）：腎盂腎炎があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと、(「重要な基本的注意（3)」の項参照)
5) 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)
6) 肝機能障害（頻度不明）：AST（GOT)、ALT（GPT）の上昇等を伴う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、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。
7) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
8) 類天疱瘡（頻度不明）：類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
(2) その他の副作用
以下の副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><td>種類／頻度</td><td>1%以上</td><td>0.1～1%未満</td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td></td><td>浮動性めまい、感覚鈍麻</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>口渇、便秘</td><td>裂肛、消化器カンジダ症</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>心筋梗塞、高血圧、起立性低血圧</td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td>頻尿、多尿</td><td>膀胱炎、尿閉</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>湿疹</td><td>発疹、酒さ、足部白癬</td></tr>
<tr><td>耳</td><td></td><td>耳不快感</td></tr>
<tr><td>生殖器</td><td>外陰部腟カンジダ症</td><td>亀頭包皮炎、外陰腟そう痒症、陰部そう痒症</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>血中ケトン体増加</td><td>血中ブドウ糖減少</td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td></td><td>疲労</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>熱中症</td></tr>
</table>
5. 高齢者への投与
(1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。(「重要な基本的注意（2)」の項参照)
(2) 高齢者では脱水症状（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、本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。〔カナグリフロジンの動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露により、幼若動物に腎盂及</td></tr>
</table>

C Confidential

表 1.7-2　　同種同効薬一覧（続き）

一般的名称	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物／カナグリフロジン水和物配合錠
	び尿細管の拡張が報告されている。また、動物実験（ラット）でテネリグリプチン及びカナグリフロジンが胎児へ移行することが報告されている。〕 (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）でテネリグリプチン及びカナグリフロジンの乳汁中への移行が報告されている。〕
	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）。
	8. 臨床検査結果に及ぼす影響 カナグリフロジンの作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖及び血清1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。
	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。〕
	10.その他の注意 (1)海外臨床試験においてテネリグリプチン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） （本剤の有効成分であるテネリグリプチンの承認された用法及び用量は20mg 又は40mg を1日1回である。） (2)カニクイザルを用いたテネリグリプチンの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 $AUC_{0\text{-}24h}$ 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。 (3)雌雄ラットを用いたカナグリフロジンの2年間反復投与がん原性試験（10、30及び100mg/kg/日）において、10mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫、100mg/kg/日の雌雄で副腎に褐色細胞腫及び腎臓に尿細管腫瘍の発生頻度の増加が認められた。ラットにカナグリフロジン10mg/kg/日（雄）又は100mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、最大臨床推奨用量（1日1回100mg）の約6倍又は約84倍であった。
添付文書の作成年月日	2017年9月改訂（第2版）
備考	-

C Confidential

CTD 第 1 部

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

2018年2月作成

日本標準商品分類番号
873969

選択的 DPP-4阻害剤／選択的 SGLT2阻害剤配合剤
◎2型糖尿病治療剤◎

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

スージャヌ®配合錠

SUJANU® Combination Tablets
シタグリプチンリン酸塩水和物／
イプラグリフロジン L-プロリン配合錠

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

貯法：室温保存
有効期間：30箇月

MSD

【禁　　忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

販売名		スージャヌ®配合錠
剤形・色調		円形、フィルムコーティング錠、淡黄赤色
有効成分の名称		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
含量		シタグリプチンとして50mg イプラグリフロジンとして50mg
添加物		結晶セルロース、デンプ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、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
外形	表面	 直径：9.6mm
	裏面	
	側面	 厚さ：4.6mm
重量		約350mg
識別コード		JS 431

【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。

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
(1) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
(2) 本剤は、原則として以下の場合に使用を検討すること。
　1) 既にシタグリプチン50mg 1日1回及びイプラグリフロジン50mg 1日1回を併用し状態が安定している場合
　2) シタグリプチン50mg 1日1回の単剤治療により効果不十分な場合
　3) イプラグリフロジン50mg 1日1回の単剤治療により効果不十分な場合
(3) 本剤投与中において、本剤の投与がシタグリプチン及びイプラグリフロジンの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。
(4) 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者ではイプラグリフロジンの効果が期待できず、また、これらの患者に対するシタグリプチンの最大投与量は25mg 1日1回であることから、本剤を投与しないこと。〔「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕
(5) 中等度の腎機能障害のある患者ではイプラグリフロジンの効果が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕

【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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(1) 中等度の腎機能障害のある患者では、シタグリプチンの用量調節が必要であることから、以下の場合に本剤の使用を検討すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕
　1) シタグリプチン25mg 1日1回（中等度の腎機能障害のある患者での開始用量）及びイプラグリフロジン50mg 1日1回の併用により効果不十分な場合
　2) シタグリプチン50mg 1日1回（中等度の腎機能障害のある患者での最大投与量）の単剤治療により効果不十分な場合
　3) 既にシタグリプチン50mg 1日1回及びイプラグリフロジン50mg 1日1回を併用し状態が安定している場合
(2) 重度の肝機能障害のある患者では、イプラグリフロジンの使用経験がなく安全性が確立していないため、シタグリプチン治療中の患者にイプラグリフロジンを併用する場合は、本剤を使用せず、イプラグリフロジンの低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

【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) 中等度の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」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕
(2) 重度の肝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〕
(3) 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすことがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）〕
(4) 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、るいそう、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

C Confidential

(5) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔シタグリプチンにより腸閉塞を起こすおそれがある。(「重大な副作用」の項参照)〕
(6) 尿路感染、性器感染のある患者〔イプラグリフロジンにより症状を悪化させるおそれがある。(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)〕
(7) 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿薬併用患者等）〔イプラグリフロジンの利尿作用により脱水を起こすおそれがある。(「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照)〕

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕
(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
(3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った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、血糖値等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、不十分となったりする場合があるので、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、薬剤の選択等に注意すること。
(6) イプラグリフロジンにより血清クレアチニンの上昇又は推定糸球体濾過量（eGFR）の低下がみられることがあり、また、腎機能障害のある患者ではシタグリプチンの排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある。したがって、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」、「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) シタグリプチンにより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」及び「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シタグリプチン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) イプラグリフロジンにより尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。〔「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕
(10) イプラグリフロジンの利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕
(11) イプラグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
    1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。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) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
    3) 患者に対し、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。
(12) イプラグリフロジンは、尿中グルコース排泄促進作用を有する。排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
(13) イプラグリフロジンによる体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
(14) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。
(15) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。
(16) シタグリプチンと GLP-1受容体作動薬はいずれも GLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

3. 相互作用

シタグリプチン

シタグリプチン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〕

イプラグリフロジン

イプラグリフロジンは主として UGT2B7によるグルクロン酸抱合代謝を受ける。〔「薬物動態」の項参照〕

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬： インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダー	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。 特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）との併用時には、本剤の血糖

C Confidential

ゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 GLP-1受容体作動薬等	加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕	降下作用が加わることにより、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤： β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系薬剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤： アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。
利尿作用を有する薬剤： ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等	左記薬剤とイプラグリフロジンの併用により、利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。
ジゴキシン	シタグリプチンとの併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕	機序不明

4. 副作用

臨床試験（治験）

国内臨床試験（シタグリプチン50mg 及びイプラグリフロジン50mg を1日1回併用投与）において、220例中28例（12.7%）に副作用が認められた。主なものは頻尿13例（5.9%）、口渇6例（2.7%）、便秘6例（2.7%）であった。〔承認時〕

以下の副作用は、上記の試験又はシタグリプチン、イプラグリフロジンの各薬剤で認められているものである。

(1) 重大な副作用

1) **低血糖**（頻度不明）：他の糖尿病用薬（特にインスリン製剤、スルホニルウレア剤や速効型インスリン分泌促進薬）との併用で低血糖があらわれることがある。シタグリプチンとインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。したがって、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。また、シタグリプチン及びイプラグリフロジンにおいて、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。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〕
2) **アナフィラキシー反応**（頻度不明）：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〕
3) **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）：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〕
4) **肝機能障害、黄疸**（いずれも頻度不明）：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）：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）：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。シタグリプチンの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）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
8) **腸閉塞**（頻度不明）：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）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
10) **血小板減少**（頻度不明）：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11) **類天疱瘡**（頻度不明）：類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
12) **腎盂腎炎、敗血症**（いずれも頻度不明）：腎盂腎炎が

C Confidential

あらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、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。〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

13) **脱水**（頻度不明）：脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕

14) **ケトアシドーシス**（頻度不明）：ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

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

種類／頻度	5%以上	1～5%未満	頻度不明[注1)]
神経系障害			浮動性めまい、感覚鈍麻、糖尿病性ニューロパチー、体位性めまい、頭痛
血液及びリンパ系障害			貧血
眼障害			糖尿病網膜症、糖尿病網膜症の悪化、眼瞼浮腫
耳及び迷路障害			回転性めまい
心臓障害			上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			上気道の炎症、上気道感染
感染症			膀胱炎、外陰部膣カンジダ症、鼻咽頭炎
胃腸障害		便秘	腹部不快感（胃不快感を含む）、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、悪心、下痢、鼓腸、胃ポリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、胃食道逆流性疾患、口内炎、嘔吐
肝胆道系障害			肝機能異常
腎及び尿路障害	頻尿		多尿、尿管結石、腎結石症
生殖系及び乳房障害			陰部そう痒症
皮膚及び皮下組織障害			発疹[注2)]、湿疹[注2)]、冷汗、多汗症、蕁麻疹[注2)]、皮膚血管炎、血管浮腫、そう痒症[注2)]
筋骨格系及び結合組織障害			関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、RS3PE 症候群
全身障害及び投与局所様態		口渇	空腹、浮腫、倦怠感、体重減少、顔面浮腫、脱力感
血管障害			高血圧
臨床検査			心電図 T 波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、γ-GTP 増加、血中ビリルビン増加、血中 LDH 増加、CK（CPK）増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖減少、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、尿中 β– N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、尿潜血陽性、尿中アルブミン／クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加、尿中 α_1 ミクログロブリン増加			

注1）いずれかの有効成分（シタグリプチンあるいはイプラグリフロジン）の自発報告あるいは海外又は国内臨床試験で認められている。

注2）イプラグリフロジンの投与初期に比較的多く発現していることから、本剤投与後は十分な観察を行い、症状がみられた場合は投与を中止するなどし、必要に応じて皮膚科医と相談して適切な処置を行うこと。

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ため、腎機能が低下していることが多く、また脱水症状（口渇等）の認知が遅れるなどのおそれがあることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」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イプラグリフロジンを含む本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。イプラグリフロジンの類薬の動物実験（ラット）でヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。イプラグリフロジンの動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている[1)]。なお、シタグリプチンの動物実験（ラット）で1,000mg/kg/日（シタグリプチンの臨床での最大投与量100mg/日の約100倍の曝露量に相当する）経口投与により、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率の軽度増加が認められたとの報告がある。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）でシタグリプチンの乳汁中への移行が報告されている。また、動物実験（ラット）でイプラグリフロジンの乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている[1), 2)]。〕

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. 臨床検査結果に及ぼす影響

イプラグリフロジンの作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖、血清1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

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。〕

10. その他の注意

(1) 雌雄ラットにシタグリプチン50、150及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、500mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝腺腫及び肝がんの発現率が増加し、同

C Confidential

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、臨床でのシタグリプチンの最大投与量100mg/日の約58倍の曝露量に相当する。雌雄マウスにシタグリプチン50、125、250及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、シタグリプチン500mg/kg/日（臨床での最大投与量100mg/日の約68倍の曝露量に相当する）までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。

(2) 雌雄ラットにイプラグリフロジン12.5、40、125、250mg/kg/日（250mg/kg/日群は雌のみで実施）を104週間反復経口投与したがん原性試験において、40mg/kg/日以上の雄及び125mg/kg/日以上の雌で副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。ラットにイプラグリフロジン40mg/kg/日（雄）又は125mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は、イプラグリフロジンの最大臨床推奨用量（1日1回100mg）の約10倍又は約60倍であった[3)]。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 生物学的同等性試験

健康成人男性（40例）に本剤1錠又は同用量のシタグリプチン（50mg 1錠）及びイプラグリフロジン（50mg 1錠）の単剤併用を無作為化クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した。本剤又は併用でシタグリプチン50mg 及びイプラグリフロジン50mg 投与時のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの血漿中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータは、それぞれ図1及び表1のとおりであった。本剤又は併用で同用量のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの単剤を投与したとき、生物学的同等性が認められた。

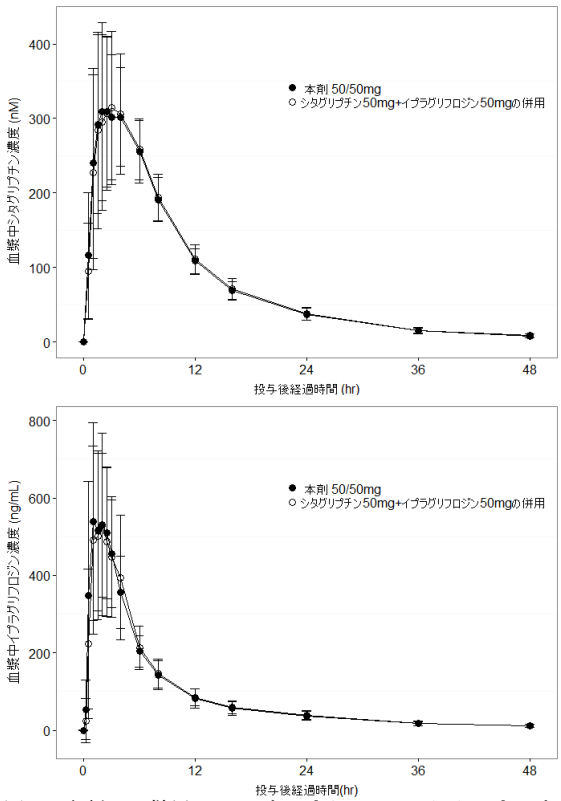


図1　本剤又は併用でシタグリプチン 50mg 及びイプラグリフロジン 50mg を単回経口投与した際のシタグリプチン（上図）及びイプラグリフロジン（下図）の血漿中薬物濃度推移（平均値±標準偏差、n=40）

表1　本剤又は併用でシタグリプチン 50mg 及びイプラグリフロジン 50mg を単回経口投与した際のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの薬物動態パラメータ

	シタグリプチン	イプラグリフロジン
本剤		
$AUC_{0\text{-}\infty}$	3.88 ± 0.50μM·hr	4360 ± 820ng·hr/mL
C_{max}	382 ± 103nM	723 ± 188ng/mL
T_{max}	2.00 (1.00, 6.00)hr	1.75 (0.50, 4.00)hr
$t_{1/2}$	10.1 ± 1.41hr	13.1 ± 3.22hr
単剤併用		
$AUC_{0\text{-}\infty}$	3.93 ± 0.56μM·hr	4400 ± 866ng·hr/mL
C_{max}	393 ± 112nM	709 ± 195ng/mL
T_{max}	3.00 (1.00, 6.00)hr	2.00 (0.50, 4.00)hr
$t_{1/2}$	10.4 ± 1.41hr	13.3 ± 2.96hr

平均値 ± 標準偏差、n=40
T_{max}：中央値（最小値, 最大値）

(2) 食事の影響

健康成人男性（12例）に本剤を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、シタグリプチンの空腹時投与に対する食後投与の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は0.98（0.95, 1.02）及び1.04（0.88, 1.23）、イプラグリフロジンの空腹時投与に対する食後投与の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は1.02（0.97, 1.08）及び0.96（0.70, 1.31）であった。

2. 吸収（外国人データ）

シタグリプチン

健康成人男女（12例）を対象に、シタグリプチン100mg 単剤の空腹時2時間持続静脈内投与と空腹時単回経口投与を比較したときの絶対バイオアベイラビリティは約87%であった[4)]。

イプラグリフロジン

健康成人男女（14例）を対象に、イプラグリフロジン25mg 単剤の空腹時1時間持続静脈内投与と100mg 単剤の空腹時単回経口投与を比較したときの絶対バイオアベイラビリティは90.2%であった[5)]。

3. 分布

シタグリプチン

シタグリプチンの血漿蛋白結合率は38%であった（*in vitro* 試験）。

イプラグリフロジン

イプラグリフロジンの血漿蛋白結合率は94.6～96.5%であった。主要な結合蛋白質はアルブミンであった（*in vitro* 試験）[6)、7)]。

4. 代謝

シタグリプチン

(1) シタグリプチンは、代謝を受けにくく、主に未変化体として尿中に排泄される。健康成人男性（外国人、6例）に ^{14}C-シタグリプチンの経口投与後、放射能の約16%がシタグリプチンの代謝物として排泄された[8)]。6種類の代謝物が検出されたが、微量であり[8)]、シタグリプチンの血漿中ジペプチジルペプチダーゼ4（DPP-4）阻害活性に影響しないと考えられる。

(2) シタグリプチンの消失において代謝の関与は少ない。シタグリプチンの主代謝酵素は CYP3A4であり、CYP2C8も寄与することが示された（*in vitro* 試験）。また、シタグリプチンは CYP3A4、2C8、2C9、2D6、1A2、2C19及び2B6に対する阻害作用を示さず、CYP3A4に対する誘導作用を示さなかった（*in vitro* 試験）。

イプラグリフロジン

(1) イプラグリフロジンは主にグルクロン酸抱合代謝を受け、ヒト血漿中には4種のグルクロン酸抱合代謝物が認められた[9)]。また、1種の硫酸抱合代謝物が少量認められた。

(2) イプラグリフロジンの主代謝酵素は UGT2B7であり、UGT2B4、1A8及び1A9も寄与することが示された（*in vitro* 試験）[10)]。イプラグリフロジンの各種 CYP 及び UGT 分

C Confidential

子種に対する阻害作用は弱く、CYP1A2及びCYP3A4に対する誘導作用もほとんど示さなかった（*in vitro* 試験）[11)~13)]。

5. 排泄

シタグリプチン

(1) 健康成人男性にシタグリプチン25～100mg 単剤（各6例）を空腹時単回経口投与したとき、シタグリプチンの79～88%（推測値）は尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは397～464mL/min であった[14)]。

(2) 健康成人男性（外国人、6例）に^{14}C-シタグリプチンを経口投与後、1週間以内に投与放射能の約87%が尿中に、13%が糞中に排泄された[8)]。

(3) シタグリプチンの消失は主に腎排泄によるもので、能動的な尿細管分泌が関与する。シタグリプチンは P-糖蛋白質及び有機アニオントランスポーター（hOAT3）の基質である[15)]。P-糖蛋白質を介するシタグリプチンの輸送はシクロスポリンにより阻害され、hOAT3を介するシタグリプチンの取込みは、プロベネシド、イブプロフェン、フロセミド、フェノフィブリック酸、キナプリル、インダパミド及びシメチジンで阻害された（*in vitro* 試験）。また、シタグリプチンは500μM までの濃度では、P-糖蛋白質を介するジゴキシンの輸送を阻害しなかったが、hOAT3を介するシメチジンの取込みには弱い阻害作用を示した（IC_{50}：160μM）。

イプラグリフロジン

(1) 健康成人男性にイプラグリフロジン1～300mg 単剤（各6例）を空腹時単回経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率は約1%であった[16)]。

(2) 健康成人男性（外国人、6例）に^{14}C-イプラグリフロジン100mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後48時間までに投与放射能の84.4%が排泄された。投与後144時間までに投与放射能の68%が尿中に、33%が糞中に排泄された。呼気中には放射能は検出されなかった[17)]。

(3) イプラグリフロジンは P-糖蛋白質の基質であった（*in vitro* 試験）[18)]。

6. 腎機能障害患者

シタグリプチン（外国人データ）

軽度（クレアチニンクリアランス[CrCL]：50～80mL/min/1.73m^2、6例）、中等度（CrCL：30～50mL/min/1.73m^2、6例）及び重度（CrCL：<30mL/min/1.73m^2、6例）の腎機能障害患者、血液透析が必要な末期腎不全患者（6例）にシタグリプチン50mg 単剤を空腹時単回経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、正常腎機能を有する健康成人（CrCL：>80mL/min/1.73m^2、82例）に対して、それぞれ1.61（1.43, 1.81）、2.26（2.02, 2.53）、3.77（3.37, 4.22）、4.50（4.03, 5.03）であり、腎機能障害の程度に応じて上昇した。C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、正常腎機能を有する健康成人（82例）に対して、それぞれ1.35（1.15, 1.58）、1.43（1.23, 1.67）、1.75（1.51, 2.03）、1.42（1.22, 1.65）であった。血液透析が必要な末期腎不全患者では、投与後4時間から3～4時間の血液透析により、透析液中に投与量の13.5%が除去された[19)]。なお、腎機能障害患者を対象とした反復投与による薬物動態試験は実施されていない。

イプラグリフロジン

軽度（eGFR：60～90mL/min/1.73m^2、9例）及び中等度（eGFR：30～60mL/min/1.73m^2、8例）の腎機能障害を有する2型糖尿病患者にイプラグリフロジン50mg 単剤を食前単回経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、正常腎機能患者（8例）に対して、それぞれ0.94（0.69, 1.26）及び1.21（0.89, 1.65）であった。C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、正常腎機能患者（8例）に対して、それぞれ1.12（0.83, 1.52）及び1.17（0.85, 1.60）であった。1日あたりの尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量は、正常腎機能患者で約71g、軽度腎機能障害患者で約61g、中等度腎機能障害患者で約38g であり、腎機能障害患者で低かった[20)]。また、イプラグリフロジン100mg 単剤を2型糖尿病を有する重度腎機能障害患者（外国人、8例）に空腹時単回経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、正常腎機能患者（8例）に対して、それぞれ1.47（1.12, 1.92）及び1.05（0.85, 1.31）であった。20時間あたりの尿中グルコース排泄量は、正常腎機能患者で約49g（ベースライン値：約1g）であったのに対し、重度腎機能障害患者では約12g（ベースライン値：約2g）であった[20)]。

7. 肝機能障害患者（外国人データ）

シタグリプチン

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B、スコア7～9、10例）にシタグリプチン100mg 単剤を空腹時単回経口投与したとき、健康成人（10例）に対する $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ1.21（1.01, 1.46）及び1.13（0.91, 1.42）であった[21)]。重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C、スコア9超）での臨床経験はない。

イプラグリフロジン

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B、スコア7～9、8例）にイプラグリフロジン100mg 単剤を空腹時単回経口投与したとき、健康成人（8例）に対する $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ1.25（0.94, 1.66）及び1.27（0.93, 1.73）であった[22)]。

重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C、スコア9超）での臨床経験はない。

8. 高齢者（外国人データ）

シタグリプチン

健康な高齢者（65～80歳、16例）及び非高齢者（18～45歳、12例）男女にシタグリプチン50mg 単剤を空腹時単回経口投与したとき、非高齢者に対する高齢者の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ1.31（1.19, 1.43）及び1.23（1.04, 1.46）であった。腎クリアランスは高齢者では非高齢者に比べて31%低下していた。

イプラグリフロジン

健康な高齢者（65歳以上、25例）及び非高齢者（18～45歳、24例）男女にイプラグリフロジン100mg 単剤を食前反復経口投与したとき、非高齢男性に対する高齢男性の AUC_{0-24hr}及び C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ1.21（1.06, 1.38）及び0.99（0.84, 1.16）であった。一方、非高齢女性に対する高齢女性の AUC_{0-24hr}及び C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ1.45（1.27, 1.67）及び1.25（1.06, 1.49）であった[20)]。

9. 薬物相互作用（外国人データ）

シタグリプチン

(1) シタグリプチンが及ぼす影響

シタグリプチンはジゴキシンの血漿中濃度をわずかに増加させた。

表2　シタグリプチンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用量及び投与期間	シタグリプチンの用量及び投与期間	併用薬の薬物動態パラメータ幾何平均値の比（90%信頼区間）併用／単独		
			例数	AUC_{0-24hr}	C_{max}
ジゴキシン	0.25mg 1日1回10日間	100mg 1日1回10日間	12	1.11 (1.01, 1.21)	1.18 (1.05,1.33)

シタグリプチンは以下の薬物の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

イプラグリフロジン[23)]、メトホルミン[24)]、ロシグリタゾン[25)]、グリベンクラミド[26)]、シンバスタチン[27)]、ワルファリン[28)]及び経口避妊薬（ノルエチステロン／エチニルエストラジオール）[29)]

(2) シタグリプチンが受ける影響

以下の薬物はシタグリプチンの薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

イプラグリフロジン[23)]、ボグリボース[注)]、シクロスポリン

C Confidential

[30]、メトホルミン[24]

イプラグリフロジン

(1) イプラグリフロジンが及ぼす影響

イプラグリフロジンは以下の薬物の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

シタグリプチン[23]、メトホルミン[31]、ミグリトール[注）20]、ピオグリタゾン[23]、グリメピリド[23]、ミチグリニド[注）20]、フロセミド[20]

(2) イプラグリフロジンが受ける影響

以下の薬物はイプラグリフロジンの薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

シタグリプチン[23]、ミグリトール[注）20]、ピオグリタゾン[23]、グリメピリド[23]、ミチグリニド[注）20]

注）日本人データ

（注）本剤の承認された1回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン50mg/50mg である。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験

(1) イプラグリフロジンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象としたシタグリプチン追加投与試験

食事・運動療法に加えイプラグリフロジン50mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象に、シタグリプチン50mg 又はプラセボを経口で1日1回24週間追加投与（朝食前又は朝食後）した。結果は表3のとおりであった。低血糖の副作用は、プラセボ追加投与群で1.4%（1/71例）、シタグリプチン追加投与群で0.0%（0/70例）に認められた。

表3　イプラグリフロジンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象としたシタグリプチン追加投与試験（24週時）の結果

	例数	投与前（標準偏差）	投与前からの変化量（95%信頼区間）	群間差（95%信頼区間）
HbA1c値（%）				
プラセボ追加投与	71	8.1 (0.8)	0.1 (-0.0, 0.3)	－
シタグリプチン追加投与	70	8.0 (0.8)	-0.7 (-0.8, -0.5)	-0.8 (-1.0, -0.6)†
空腹時血糖値（mg/dL）				
プラセボ追加投与	71	151.2 (27.0)	-0.6 (-5.0, 3.8)	－
シタグリプチン追加投与	70	148.8 (25.4)	-11.8 (-16.3, -7.4)	-11.2 (-17.2, -5.2)†
食後2時間血糖値（mg/dL）				
プラセボ追加投与	71	215.3 (47.0)	3.4 (-5.5, 12.3)	－
シタグリプチン追加投与	70	211.9 (49.8)	-39.0 (-48.1, -29.9)	-42.5 (-53.7, -31.2)†

投与前：平均値、投与前からの変化量及び群間差：最小二乗平均値

† p<0.001

(2) シタグリプチンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象としたイプラグリフロジン追加投与試験

食事・運動療法に加えシタグリプチン50mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象に、イプラグリフロジン50mg 又はプラセボを経口で1日1回24週間追加投与（朝食前又は朝食後）した。結果は表4のとおりであった。いずれの投与群でも低血糖の副作用は認められなかった。

表4　シタグリプチンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象としたイプラグリフロジン追加投与試験（24週時）の結果

	例数	投与前（標準偏差）	投与前からの変化量（95%信頼区間）	群間差（95%信頼区間）
HbA1c値（%）				
プラセボ追加投与	70	8.0 (0.6)	-0.1 (-0.2, 0.1)	－
イプラグリフロジン追加投与	73	8.1 (0.8)	-0.8 (-1.0, -0.7)	-0.8 (-1.0, -0.6)†
空腹時血糖値（mg/dL）				
プラセボ追加投与	70	163.0 (26.2)	-2.1 (-7.6, 3.3)	－
イプラグリフロジン追加投与	73	158.0 (33.2)	-30.3 (-35.5, -25.0)	-28.1 (-34.8, -21.5)†
食後2時間血糖値（mg/dL）				
プラセボ追加投与	70	231.5 (48.9)	-3.8 (-13.3, 5.7)	－
イプラグリフロジン追加投与	73	225.3 (59.9)	-52.4 (-61.5, -43.2)	-48.5 (-59.6, -37.5)†

投与前：平均値、投与前からの変化量及び群間差：最小二乗平均値

† p<0.001

2. 長期併用投与試験

食事・運動療法に加えシタグリプチン50mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者（77例）を対象に、イプラグリフロジン50mg を経口で1日1回52週間追加投与（朝食前又は朝食後）した。投与52週時の投与前からの HbA1c 値変化量の平均値（95%信頼区間）は-0.8%（-1.0, -0.6）であった。低血糖の副作用は認められなかった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

シタグリプチン

インクレチンである glucagon-like peptide 1（GLP-1）及び glucose-dependent insulinotropic polypeptide（GIP）は、グルコース恒常性の維持にかかわるホルモンである。シタグリプチンは、DPP-4酵素を阻害し、インクレチンの DPP-4による分解を抑制する。活性型インクレチン濃度を上昇させることにより、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用並びにグルカゴン濃度低下作用を増強し血糖コントロールを改善する[32) ～34)]。

イプラグリフロジン

Na^+/グルコース共輸送担体（SGLT：Na^+-glucose cotransporter）は、Na^+の濃度勾配を駆動力としてグルコースを細胞内へ能動輸送するトランスポーターである。ヒトにおける SGLT1と SGLT2の機能について、消化管におけるグルコース吸収は SGLT1が、腎近位尿細管におけるグルコース再吸収は SGLT2が、それぞれ主たる役割を担っていることが明らかになっている[35)]。イプラグリフロジンは腎近位尿細管に発現する SGLT2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血糖降下作用を発揮する。

2. 薬理作用

シタグリプチン

(1) ヒト DPP-4阻害作用

シタグリプチンは、ヒト DPP-4（組換え体、血清由来、CACO-2細胞由来）の活性を選択的に阻害する（*in vitro*）[36)]。

(2) 耐糖能及び糖代謝改善作用

1) 2型糖尿病患者において、シタグリプチンは DPP-4活性を阻害し、血漿中の活性型 GLP-1及び GIP 濃度の約2倍の上昇、インスリン及び C-ペプチドの血清中濃度の上昇、グルカゴン濃度の低下、空腹時血糖値の低下、経口グルコース負荷後又は食後過血糖の抑制をもたらした[34)、37)]。

2) 正常マウスを用いたグルコース負荷試験において、シタグリプチンは血糖値の上昇を抑制する。また、このとき血漿中 DPP-4の阻害及び血漿中 GLP-1濃度の上昇が認められる[33)]。

3) 高脂肪食により肥満、高血糖及び高インスリン血症を呈し、耐糖能異常を示す食餌負荷肥満マウス（DIO マウス）において、シタグリプチンはグルコース負荷による血糖値の上昇を正常マウスと同程度まで抑制する[33)]。

4) インスリン抵抗性と高血糖を特徴とする2型糖尿病

C Confidential

モデルの db/db マウスにおいて、シタグリプチンは血糖値を正常マウスと同程度まで正常化させる[36]。

イプラグリフロジン

(1) ヒト SGLT2阻害作用

イプラグリフロジンは、ヒト SGLT2に対して選択的な阻害作用を示し、その50%阻害濃度（IC_{50}値）は、7.38nmol/Lであった。SGLT1に対する IC_{50}値は、1880nmol/L であった[38]。

(2) 尿中グルコース排泄促進作用及び血糖降下作用

イプラグリフロジンは、正常マウス、ニコチンアミド／ストレプトゾトシン誘発軽症2型糖尿病マウス及び2型糖尿病 KK-A^y マウスにおいて単回経口投与により投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量を増加させた[39]。また、イプラグリフロジンは、それらのマウスにおいて単回経口投与により液体栄養剤負荷後の血糖値上昇を抑制した[40]。更に、イプラグリフロジンは2型糖尿病 KK-A^y マウス並びに db/db マウスにおいて、1日1回28日間の反復経口投与により HbA1c 低下作用を示した[41]、[42]。

2型糖尿病患者を対象に、イプラグリフロジン50mg、100mg又はプラセボを1日1回14日間投与したところ、イプラグリフロジン投与群において最終投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量が増加し、また、空腹時血糖値は減少した[43]。

【有効成分に関する理化学的知見】

シタグリプチンリン酸塩水和物

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

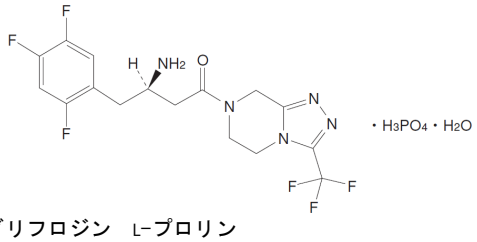
化学名：(3*R*)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*α*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate monohydrate

分子式：$C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$

分子量：523.32

性　状：シタグリプチンリン酸塩水和物は白色の粉末で、吸湿性はない。水又は *N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール、アセトン又はアセトニトリルに極めて溶けにくく、2-プロパノール又は酢酸2-プロピルにほとんど溶けない。

構造式：



イプラグリフロジン　L-プロリン

一般名：イプラグリフロジン　L-プロリン（Ipragliflozin L-Proline）

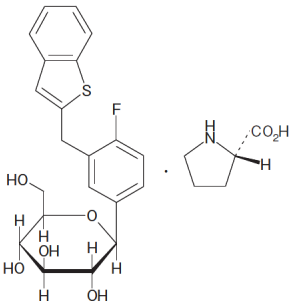
化学名：(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-{3-[(1-benzothiophen-2-yl)methyl]-4-fluorophenyl}-D-glucitol-(2*S*)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1:1)

分子式：$C_{21}H_{21}FO_5S \cdot C_5H_9NO_2$

分子量：519.58

性　状：イプラグリフロジン　L-プロリンは白色～微帯褐白色の結晶又は粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



【包　　装】

スージャヌ®配合錠：PTP 100錠（10錠×10）
瓶　300錠

【主要文献】

1) アステラス社内報告書（薬物動態試験）［DIR130167］
2) アステラス社内報告書（生殖発生毒性試験）［DIR130171］
3) アステラス社内報告書（がん原性試験）［DIR130170］
4) Bergman, A. J. et al.：Biopharma Drug Disp, 28：315, 2007
5) アステラス社内報告書（健康成人・絶対バイオアベイラビリティ試験）［DIR130185］
6) アステラス社内報告書（血漿蛋白結合率・薬物動態）［DIR130172］
7) アステラス社内報告書（血漿中主要結合蛋白の推定・薬物動態）［DIR130173］
8) Vincent, S. H. et al.：Drug Metab Disposition, 35：533, 2007
9) アステラス社内報告書（代謝物の検索及び同定・薬物動態）［DIR130174］
10) アステラス社内報告書（UGT 分子種同定・薬物動態）［DIR130175］
11) アステラス社内報告書（CYP 阻害作用・薬物動態）［DIR130176］
12) アステラス社内報告書（UGT 阻害作用・薬物動態）［DIR130177］
13) アステラス社内報告書（CYP 誘導作用・薬物動態）［DIR130178］
14) Herman, G. A. et al.：Br J Clin Pharmacol, 71：429, 2011
15) Chu, X. et al.：J Pharmacol Exp Ther, 321：673, 2007
16) Kadokura, T. et al.：Diabetol. Int. 2（4）：172, 2011 [SGL-00020]
17) アステラス社内報告書（健康成人・マスバランス試験）［DIR130187］
18) アステラス社内報告書（P-gp 基質性・薬物動態）［DIR130212］
19) Bergman, A. J. et al.：Diabetes Care, 30：1862, 2007
20) Kadokura, T. et al.：Clin. Pharmacokinet. 53（11）：975, 2014 [SGL-00170]
21) Migoya, E. M. et al.：Can J Clin Pharmacol, 16：e165, 2009
22) Zhang, W. et al.：Clin. Drug Investig. 33（7）：489, 2013 [SGL-00015]
23) Smulders, R.A. et al.：Diabetes Obes. Metab. 14（10）：937, 2012 [SGL-00018]
24) Herman, G. A. et al.：Curr Med Res Opin, 22：1939, 2006
25) Mistry, G. C. et al.：J Clin Pharmacol, 47：159, 2007
26) Mistry, G. C. et al.：Br J Clin Pharmacol, 66：36, 2008
27) Bergman, A. J. et al.：J Clin Pharmacol, 49：483, 2009
28) Wright, D. H. et al.：J Clin Pharmacol, 49：1157, 2009
29) Migoya, E. et al.：J Clin Pharmacol, 51：1319, 2011
30) Krishna, R. et al.：J Clin Pharmacol, 47：165, 2007
31) Veltkamp, S.A. et al.：Clin. Ther. 34（8）：1761, 2012 [MED-01740]
32) Drucker, D. J.：Diabetes Care, 26：2929, 2003
33) Kim, D. et al.：J Med Chem, 48：141, 2005
34) Herman, G. A. et al.：J Clin Endocrinol Metab, 91：4612, 2006
35) Wright, E.M. et al.：J. Intern. Med. 261（1）：32, 2007 [SGL-00028]
36) MSD 社内報告書（シタグリプチンの *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験）
37) Nonaka, K. et al.：Diab Res Clin Pract, 79：291, 2008
38) Tahara, A. et al.：Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 385（4）：423, 2012 [SGL-00019]
39) アステラス社内報告書（尿中グルコース排泄促進作用・薬理試験）［DIR130161］
40) アステラス社内報告書（液体栄養剤負荷後高血糖の改善作用・薬理試験）［DIR130162］
41) アステラス社内報告書（KK-A^y マウス反復投与試験・薬理試験）［DIR130163］
42) アステラス社内報告書（db/db マウス反復投与試験・薬理試験）［DIR130164］
43) Kadokura, T. et al.：Diabetes Res. Clin. Pract. 106（1）：50, 2014 [SGL-00089]

C Confidential

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

MSD 株式会社　MSD カスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-189-371

製造販売元
ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

発売元
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

販売提携
寿製薬株式会社
長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原198

SUJANU 及びスージャヌはアステラス製薬株式会社の登録商標であり、許可を得て使用しています。

C Confidential

目次

頁

表一覧 2
略号及び用語の定義 3
1.8　添付文書（案） 4
1.8.2　効能・効果（案）及び関連する使用上の注意（案）とその設定根拠 4
1.8.2.1　効能・効果（案）の設定根拠 4
1.8.2.2　効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠 7
1.8.3　用法・用量（案）及び関連する使用上の注意（案）とその設定根拠 8
1.8.3.1　用法・用量（案）の設定根拠 8
1.8.3.2　用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠 8
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠 10

Confidential

表一覧

頁

表 1.8.4-1　　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....10

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
DPP-4	Dipeptidyl peptidase 4	ジペプチジルペプチダーゼ4
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c

Confidential

1.8　添付文書（案）

1.8.2　効能・効果（案）及び関連する使用上の注意（案）とその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果（案）の設定根拠

【効能・効果（案）】
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。

シタグリプチン／イプラグリフロジン配合剤50 mg/50 mg（以下、本配合剤）は、ジペプチジルペプチダーゼ4（以下、DPP-4）選択的阻害薬であるシタグリプチンリン酸塩水和物（以下、シタグリプチン）及びNa^+/グルコース共輸送担体2（SGLT2）選択的阻害薬であるイプラグリフロジンL-プロリン（以下、イプラグリフロジン）を有効成分とし、1錠中にシタグリプチン／イプラグリフロジンとして50 mg/50 mg を含有する配合剤である。シタグリプチン及びイプラグリフロジンは、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に基づき、本邦で「2型糖尿病」を効能・効果として製造販売承認を取得しており、単剤同士の併用が可能である。

本邦における2型糖尿病治療は、食事・運動療法及び患者指導による生活習慣の改善が基本であり、十分な食事・運動療法を2～3ヵ月程度続けても目標の血糖値を達成できない場合に個々の患者に応じた薬物療法が開始される[資料5.4: 1]。薬物療法の選択に当たっては、代謝異常の程度のみならず、年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、肝・腎機能、並びにインスリン分泌能やインスリン抵抗性の程度を評価して、経口血糖降下薬かインスリン製剤かグルカゴン様ペプチド1（GLP-1）受容体作動薬か、さらにはどの種類の経口血糖降下薬を使用するかを決定する。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を併用する[資料5.4: 1] [2.5.1.2 項]。
2型糖尿病患者の血糖コントロール目標を達成する上で、血糖降下薬に対する低いアドヒアランスは重要な障害となっているが[2.5.1.2 項]、各単剤による併用療法と比べ、配合剤により服薬する錠数が減少し、患者のアドヒアランスの向上が期待できるとされている[資料5.4: 1]。上述のとおり、本邦の2型糖尿病治療は1種類の経口血糖降下薬で治療を開始し、効果が得られない場合に併用療法とすることが推奨されることから、本配合剤は、原則として既にシタグリプチン50 mg 1日1回及びイプラグリフロジン50 mg 1日1回を併用し状態が安定している場合、あるいはシタグリプチン50 mg 1日1回又はイプラグリフロジン50 mg 1日1回の単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討することが推奨される。

本効能・効果（案）の妥当性を支持する臨床試験成績を以下に概説する。
シタグリプチンとイプラグリフロジンの併用療法の有効性及び安全性は、4つの国内第Ⅲ相試験（P842、P843、P849、CL-0110）の臨床試験成績に基づき評価した。P842及び P843試験は二重盲

C Confidential

検プラセボ対照試験、P849及び CL-0110試験は非盲検非対照試験であった。本配合剤と各単剤併用時の薬物動態の生物学的同等性は、生物学的同等性試験（P855）に基づき評価した。

1)　シタグリプチン追加投与試験（P842）

P842試験では、イプラグリフロジン50 mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者141例にシタグリプチン50 mg 1日1回又はプラセボを24週間追加投与した際の有効性及び安全性を検討した。

P842試験の結果、シタグリプチン追加投与群の治療期24週時のヘモグロビン A1c（以下、HbA1c）値変化量（主要評価項目）は、プラセボ群より有意に大きかった［最小二乗平均（95%信頼区間）：-0.83%（-1.05, -0.62）（p<0.001）］[2.5.4.3.1 項]。イプラグリフロジンへのシタグリプチン追加投与時の忍容性は概して良好であり、認められた有害事象の発現状況はシタグリプチン及びイプラグリフロジンの既存の安全性プロファイルと一貫するものであり、新たな懸念は認められなかった[2.5.5.6 項]。

2)　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

P843試験では、シタグリプチン50 mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者143例にイプラグリフロジン50 mg 1日1回又はプラセボを24週間追加投与した際の有効性及び安全性を検討した。

P843試験の結果、イプラグリフロジン追加投与群の治療期24週時の HbA1c 値変化量（主要評価項目）は、プラセボ群より有意に大きかった［最小二乗平均（95%信頼区間）：-0.77%（-0.98, -0.57）（p<0.001）］[2.5.4.3.1 項]。イプラグリフロジン追加投与時の忍容性は概して良好であり、認められた有害事象の発現状況はシタグリプチン及びイプラグリフロジンの既存の安全性プロファイルと一貫するものであり、新たな懸念は認められなかった[2.5.5.6 項]。

3)　長期併用投与試験（P849）

P849試験では、シタグリプチン50 mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者77例にイプラグリフロジン50 mg 1日1回を52週間追加投与した際の有効性及び安全性を検討した。

P849試験の結果、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの52週間併用投与時の忍容性は概して良好であった。投与期間に依存して発現率が顕著に増加する個々の有害事象は認められず、遅発性の有害事象も認められなかった[2.5.5.4.1.3 項]。また、HbA1c 値のベースラインからの低下が治療期52週時まで持続した[2.5.4.7.1 項]。

4)　長期併用投与試験（CL-0110：シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）

CL-0110試験は、DPP-4阻害薬単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者にイプラグリフロジン50 mg（増量時：100 mg）1日1回を52週間追加投与した際の有効性及び安全性を検討した試験である。CL-0110試験は、アステラス製薬株式会社が実施し、スーグラ®錠の製

C Confidential

造販売承認申請時に評価済みであるが、本配合剤の製造販売承認申請においては、本配合剤の長期投与時の安全性を確認するために、シタグリプチン100 mg/日あるいはイプラグリフロジン100 mg/日を併用投与された被験者を含む88例の安全性データを評価した。

CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）の結果、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの52週間併用投与時の忍容性は概して良好であった。投与期間に依存して発現率が顕著に増加する有害事象は認められず、遅発性の有害事象も認められなかった[2.5.5.4.1.4 項]。

5)　生物学的同等性試験（P855）

P855試験の結果、シタグリプチン50 mg とイプラグリフロジン50 mg の各単剤の併用時と本配合剤投与時のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの薬物動態は生物学的に同等であることが確認された。したがって、上述のシタグリプチン50 mg 及びイプラグリフロジン50 mg の各単剤を併用して評価した国内第Ⅲ相試験の結果は、本配合剤の結果として評価可能であると考えられた。また、各単剤を併用し状態が安定している場合に本配合剤へ切り替える場合でも、本配合剤は各単剤併用時と同等の有効性及び安全性が期待できると考えられた[2.5.2.2 項]。

以上の臨床試験成績は、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2型糖尿病患者における本配合剤の有用性を支持するものであり、設定した効能・効果（案）は適切であると考える。

Confidential

1.8.2.2　　効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

＜効能・効果に関連する使用上の注意（案）＞

(1)　本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。

(2)　本剤は、原則として以下の場合に使用を検討すること。

1)　既にシタグリプチン50 mg 1日1回及びイプラグリフロジン50 mg 1日1回を併用し状態が安定している場合

2)　シタグリプチン50 mg 1日1回の単剤治療により効果不十分な場合

3)　イプラグリフロジン50 mg 1日1回の単剤治療により効果不十分な場合

(3)　本剤投与中において、本剤の投与がシタグリプチン及びイプラグリフロジンの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

(4)　重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者ではイプラグリフロジンの効果が期待できず、また、これらの患者に対するシタグリプチンの最大投与量は25 mg 1日1回であることから、本剤を投与しないこと。〔「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕

(5)　中等度の腎機能障害のある患者ではイプラグリフロジンの効果が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕

(1)～(2)は、各単剤投与に対する追加投与試験（P842、P843）及び生物学的同等性試験（P855）より、本剤は、シタグリプチン50 mg 1日1回又はイプラグリフロジン50 mg 1日1回の単剤治療により効果不十分な2型糖尿病患者、あるいは既にシタグリプチン50 mg 1日1回及びイプラグリフロジン50 mg 1日1回を併用し状態が安定している2型糖尿病患者に対する使用が想定されるために設定した。

(3)は、シタグリプチン又はイプラグリフロジンの用量調節が必要である等、状態が安定しない患者では、単剤併用が適切な場合が想定されるために設定した。

(4)は、イプラグリフロジンの添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」に基づき、効能・効果の観点から本配合剤の使用が推奨されない患者及びシタグリプチンの添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」に基づき、シタグリプチンの用量調節が必要であり、本配合剤の使用が適切ではない患者を注意喚起するために設定した。

(5)は、イプラグリフロジンの添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」に基づき、効能・効果の観点から本配合剤の投与の必要性を慎重に判断することが推奨される患者を注意喚起するために設定した。

C Confidential

1.8.3　用法・用量（案）及び関連する使用上の注意（案）とその設定根拠

1.8.3.1　用法・用量（案）の設定根拠

【用法・用量（案）】
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。

用法は、各単剤の既承認の用法に合わせて1日1回投与とした。また、投与時間帯は、イプラグリフロジンの用法に合わせて朝食前又は朝食後とした。なお、食事の影響試験（P860）において、食事の摂取は本配合剤のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの薬物動態に影響を及ぼさないことを確認した[2.5.2.2 項]。

用量は、各単剤とも50 mg/日が初回投与量であり、かつ最も多く処方されている投与量であること、また、臨床現場での併用の組合せも50 mg/50 mg の処方が最も多いことを鑑みて[2.5.1.4 項]、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの有効成分の配合量をそれぞれ50 mg/50 mg とした。

本用法・用量（案）の妥当性は、本配合剤の開発を目的として実施した国内第Ⅲ相試験（P842、P843、P849）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1日1回朝（食前／食後は問わない）併用投与した結果、血糖降下作用が認められ、良好な安全性及び忍容性が示されたことから裏付けられた[2.5.4.5 項]。

1.8.3.2　用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

＜用法・用量に関連する使用上の注意（案）＞
(1) 中等度の腎機能障害のある患者では、シタグリプチンの用量調節が必要であることから、以下の場合に本剤の使用を検討すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕
　1) シタグリプチン25 mg 1日1回（中等度の腎機能障害のある患者での開始用量）及びイプラグリフロジン50 mg 1日1回の併用により効果不十分な場合
　2) シタグリプチン50 mg 1日1回（中等度の腎機能障害のある患者での最大投与量）の単剤治療により効果不十分な場合
　3) 既にシタグリプチン50 mg 1日1回及びイプラグリフロジン50 mg 1日1回を併用し状態が安定している場合
(2) 重度の肝機能障害のある患者では、イプラグリフロジンの使用経験がなく安全性が確立していないため、シタグリプチン治療中の患者にイプラグリフロジンを併用する場合は、本剤を使用せず、イプラグリフロジンの低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

本配合剤は50 mg/50 mg の1用量であることから、各有効成分の用量調節が必要な患者に対して、

C Confidential

本配合剤の使用は適切ではない。

(1)は、シタグリプチンの用量調節が必要であり、本配合剤の使用が想定される患者を提示するために設定した。

(2)は、イプラグリフロジンの用量調節が必要であり、本配合剤の使用が適切ではない患者を注意喚起するために設定した。

Confidential

1.8.4　　使用上の注意（案）及びその設定根拠

本配合剤の使用上の注意（案）は、本配合剤の開発を目的として実施した3つの国内第Ⅲ相試験（併用投与試験／P842、P843、P849）の成績を基に、各有効成分の単剤であるシタグリプチン錠及びイプラグリフロジン錠の添付文書等を参考にして設定した[表 1.8.4-1]。

表 1.8.4-1　　使用上の注意（案）及びその設定根拠

	使用上の注意（案）	設定根拠
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) - (3) シタグリプチン錠及びイプラグリフロジン錠の添付文書を参考に設定した。
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)　中等度の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」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕 (2)　重度の肝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〕 (3)　他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすことがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）〕 (4)　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、るいそう、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 (5)　腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔シタグリプチンにより腸閉塞を起こすおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）〕 (6)　尿路感染、性器感染のある患者〔イプラグリフロジンにより症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）〕 (7)　脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿薬併用患者等）〔イプラグリフロジンの利尿作用により脱水を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照）〕	(1)　シタグリプチン錠の添付文書を参考に設定した。 (2)　イプラグリフロジン錠の添付文書を参考に設定した。 (3)、(4)　シタグリプチン錠及びイプラグリフロジン錠の添付文書を参考に設定した。 (5)　シタグリプチン錠の添付文書を参考に設定した。 (6)、(7)　イプラグリフロジン錠の添付文書を参考に設定した。
2. 重要な基本的注意	(1)　本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕 (2)　糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、	(1)　シタグリプチン錠及びイプラグリフロジン錠の添付文書を参考に設定した。 (2) - (5)　シタグリプチン錠及びイプラグリフロジン錠と同様に、糖尿病治療の一般的な注意事項として設定した。 (6)　イプラグリフロジン錠及びシタグリプチン

Confidential

	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、血糖値等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、不十分となったりする場合があるので、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、薬剤の選択等に注意すること。 (6) イプラグリフロジンにより血清クレアチニンの上昇又は推定糸球体濾過量（eGFR）の低下がみられることがあり、また、腎機能障害のある患者ではシタグリプチンの排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある。したがって、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」、「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) シタグリプチンにより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」及び「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シタグリプチン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) イプラグリフロジンにより尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。〔「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕 (10) イプラグリフロジンの利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕 (11) イプラグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。	錠の添付文書を参考に設定した。 (7)、(8) シタグリプチン錠の添付文書を参考に設定した。 (9) - (13) イプラグリフロジン錠の添付文書を参考に設定した。 (14) 糖尿病治療の一般的な注意事項として設定した。 (15) 他の糖尿病用配合剤の添付文書を参考に設定した。 (16) シタグリプチン錠の添付文書を参考に設定した。

C Confidential

<table>
<tr>
<td></td>
<td>〔「重大な副作用」の項参照〕
1）悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。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）特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
3）患者に対し、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。
(12) イプラグリフロジンは、尿中グルコース排泄促進作用を有する。排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
(13) イプラグリフロジンによる体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
(14) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。
(15) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。
(16) シタグリプチンと GLP-1受容体作動薬はいずれも GLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>3. 相互作用</td>
<td>シタグリプチン
シタグリプチン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〕

イプラグリフロジン
イプラグリフロジンは主として UGT2B7によるグルクロン酸抱合代謝を受ける。〔「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：
インスリン製剤
スルホニルウレア剤
チアゾリジン系薬剤
ビグアナイド系薬剤
α-グルコシダーゼ阻害剤
速効型インスリン分泌促進薬
GLP-1 受容体作動薬
等</td><td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕</td><td>糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）との併用時には、本剤の血糖降下作用が加わることにより、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：
β-遮断薬</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</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</td></tr>
</table>
</td>
<td>シタグリプチン錠及びイプラグリフロジン錠の添付文書を参考に設定した。</td>
</tr>
</table>

C Confidential

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	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。	それがある。	
血糖降下作用を減弱する薬剤： アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。	
利尿作用を有する薬剤： ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等	左記薬剤とイプラグリフロジンの併用により、利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。	
ジゴキシン	シタグリプチンとの併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕	機序不明	

4. 副作用	臨床試験（治験） 国内臨床試験（シタグリプチン50 mg 及びイプラグリフロジン50 mg を1日1回併用投与）において、220例中28例（12.7%）に副作用が認められた。主なものは頻尿13例（5.9%）、口渇6例（2.7%）、便秘6例（2.7%）であった。〔承認時〕 以下の副作用は、上記の試験又はシタグリプチン、イプラグリフロジンの各薬剤で認められているものである。 (1) 重大な副作用 1) 低血糖（頻度不明）：他の糖尿病用薬（特にインスリン製剤、スルホニルウレア剤や速効型インスリン分泌促進薬）との併用で低血糖があらわれることがある。シタグリプチンとインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。したがって、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。また、シタグリプチン及びイプラグリフロジンにおいて、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。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〕 2) アナフィラキシー反応（頻度不明）：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〕 3) 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）：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〕 4) 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：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	国内で実施された本剤の臨床試験［P842、P843、P849］において、シタグリプチン及びイプラグリフロジンを併用投与された例で認められた副作用の発現状況に基づき設定した。 (1) 重大な副作用 シタグリプチン錠及びイプラグリフロジン錠の添付文書を参考に設定した。

C Confidential

	行うこと。 5) 急性腎不全（頻度不明）：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）：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。シタグリプチンの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）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 8) 腸閉塞（頻度不明）：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）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) 血小板減少（頻度不明）：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) 類天疱瘡（頻度不明）：類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 12) 腎盂腎炎、敗血症（いずれも頻度不明）：腎盂腎炎があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、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。〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕 13) 脱水（頻度不明）：脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕 14) ケトアシドーシス（頻度不明）：ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (2) その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><th>種類／頻度</th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>頻度不明[注1)]</th></tr><tr><td>神経系障害</td><td></td><td></td><td>浮動性めまい、感覚鈍麻、糖尿病性ニューロパチー、体位性めまい、頭痛</td></tr><tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>貧血</td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td>糖尿病網膜症、糖尿病網膜症の悪</td></tr></table>	(2) その他の副作用 国内で実施された本剤の臨床試験［P842、P843、P849］において、シタグリプチン及びイプラグリフロジンを併用投与された例で認められた副作用の発現状況に基づき設定した。

Confidential

			化、眼瞼浮腫	
	耳及び迷路障害			回転性めまい
	心臓障害			上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害			上気道の炎症、上気道感染
	感染症			膀胱炎、外陰部膣カンジダ症、鼻咽頭炎
	胃腸障害		便秘	腹部不快感（胃不快感を含む）、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、悪心、下痢、鼓腸、胃ポリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、胃食道逆流性疾患、口内炎、嘔吐
	肝胆道系障害			肝機能異常
	腎及び尿路障害	頻尿		多尿、尿管結石、腎結石症
	生殖系及び乳房障害			陰部そう痒症
	皮膚及び皮下組織障害			発疹[注2)]、湿疹[注2)]、冷汗、多汗症、蕁麻疹[注2)]、皮膚血管炎、血管浮腫、そう痒症[注2)]
	筋骨格系及び結合組織障害			関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、RS3PE 症候群
	全身障害及び投与局所様態		口渇	空腹、浮腫、倦怠感、体重減少、顔面浮腫、脱力感
	血管障害			高血圧
	臨床検査			心電図 T 波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、γ-GTP 増加、血中ビリルビン増加、血中 LDH 増加、CK（CPK）増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖減少、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、尿中 β－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、尿潜血陽性、尿中アルブミン／クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加、尿中 α_1 ミクログロブリン増加	

注1）いずれかの有効成分（シタグリプチンあるいはイプラグリフロジン）の自発報告あるいは海外又は国内臨床試験で認められている。
注2）イプラグリフロジンの投与初期に比較的多く発現していることから、本剤投与後は十分な観察を行い、症状がみられた場合は投与を中止するなどし、必要に応じて皮膚科医と相談して適切な処置を行うこと。

発現頻度 1%以上（3 例以上）にみられた副作用は、頻度に応じて「5%以上」又は「1～5%未満」の欄に記載した。上記臨床試験以外でも、いずれかの有効成分（シタグリプチンあるいはイプラグリフロジン）の自発報告あるいは海外又は国内臨床試験で認められている副作用は「頻度不明」欄に記載した。

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ため、腎機能が低下していることが多く、また脱水症状（口渇等）の認知が遅れるなどのおそれがあることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「薬物動態」の項参照〕	シタグリプチン錠及びイプラグリフロジン錠の添付文書を参考に設定した。
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イプラグリフロジンを含む本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。イプラグリフロジンの類薬の動物実験（ラット）でヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。イプラグリフロジンの動物実験（ラット）で	(1)、(2) シタグリプチン錠及びイプラグリフロジン錠の添付文書を参考に設定した。

C Confidential

	胎児への移行が報告されている。なお、シタグリプチンの動物実験（ラット）で1,000 mg/kg/日（シタグリプチンの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）でシタグリプチンの乳汁中への移行が報告されている。また、動物実験（ラット）でイプラグリフロジンの乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。〕	
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。〕	本配合剤の臨床試験、シタグリプチン錠及びイプラグリフロジン錠においては小児等への使用経験はなく、安全性及び有効性が確立していないため設定した。
8. 臨床検査結果に及ぼす影響	イプラグリフロジンの作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖、血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。	イプラグリフロジン錠の添付文書を参考に設定した。
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包装の一般的な注意事項として、平成8年3月27日付薬連発第240号「PTPの誤飲対策について」及び平成8年4月18日付日薬連発第304号「PTP の誤飲対策について（改訂）」に基づき設定した。
10. その他の注意	(1) 雌雄ラットにシタグリプチン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、臨床でのシタグリプチンの最大投与量100 mg/日の約58倍の曝露量に相当する。雌雄マウスにシタグリプチン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、シタグリプチン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。 (2) 雌雄ラットにイプラグリフロジン12.5、40、125、250 mg/kg/日（250 mg/kg/日群は雌のみで実施）を104週間反復経口投与したがん原性試験において、40 mg/kg/日以上の雄及び125 mg/kg/日以上の雌で副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。ラットにイプラグリフロジン40 mg/kg/日（雄）又は125 mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は、イプラグリフロジンの最大臨床推奨用量（1日1回100 mg）の約10倍又は約60倍であった。	(1) シタグリプチン錠の添付文書を参考に設定した。 (2) イプラグリフロジン錠の添付文書を参考に設定した。

C Confidential

CTD 第 1 部

1.9　一般的名称に係る文書

MSD 株式会社

目次

頁
1.9　一般的名称に係る文書 2
1.9.1　シタグリプチンリン酸塩水和物 2
1.9.1.1　一般的名称（JAN） 2
1.9.1.2　国際一般名（INN） 2
1.9.2　イプラグリフロジン　L-プロリン 2
1.9.2.1　一般的名称（JAN） 2
1.9.2.2　国際一般名（INN） 3

C Confidential

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　シタグリプチンリン酸塩水和物

1.9.1.1　一般的名称（JAN）

一般的名称は、平成19年12月27日付薬食審査発第1227003号により通知された。

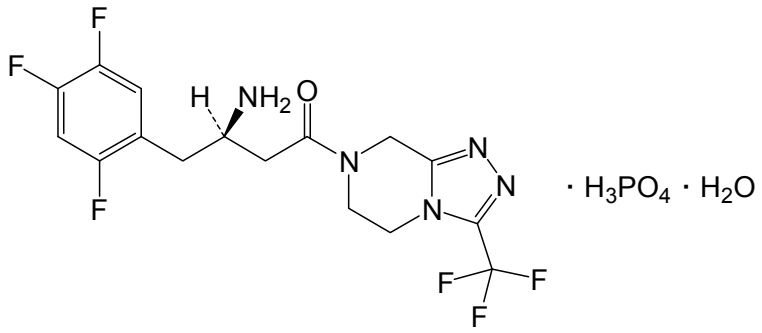
JAN：　（日本名）　シタグリプチンリン酸塩水和物

（英　名）　Sitagliptin Phosphate Hydrate

化学名：（日本名）　(3*R*)-3-アミノ-1-[3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-5*H*-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-*a*]ピラジン-7-イル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン-1-オン　一リン酸塩一水和物

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

化学構造式：



1.9.1.2　国際一般名（INN）

国際一般名は、r-INN List 56（WHO Drug Information, Vol.20, No.3（2006））に、sitagliptin として掲載された。

1.9.2　イプラグリフロジン　L-プロリン

1.9.2.1　一般的名称（JAN）

一般的名称は、平成24年5月17日付薬食審査発0517第1号により通知された。

JAN：　（日本名）　イプラグリフロジン L-プロリン

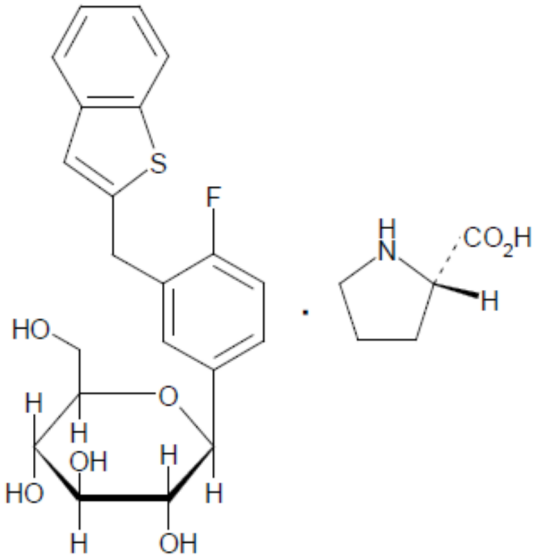
（英　名）　Ipragliflozin L-Proline

化学名：（日本名）　(1*S*)-1,5-アンヒドロ-1-*C*-{3-[(1-ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]-4-フルオロフェニル}-D-グルシトール—(2*S*)-ピロリジン-2-カルボン酸(1:1)

（英　名）(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-{3-[(1-benzothiophen-2-yl)methyl]-4-fluorophenyl}-D-glucitol—(2*S*)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1:1)

C Confidential

化学構造式：



1.9.2.2　　国際一般名（INN）

国際一般名は、r-INN List 65（WHO Drug Information, Vol.25, No.1（2011））に、ipragliflozin として掲載された。

Confidential

CTD 第 1 部

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

MSD 株式会社

目次

頁
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....2

C Confidential

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1　　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></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>市販名：スージャヌ配合錠
（1錠中にシタグリプチンとして50 mg 及びイプラグリフロジンとして50 mg を含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>シタグリプチン
急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路／期間</th><th>性</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>概略の致死量(mg/kg)</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>経口、単回</td><td>♂、♀</td><td>250、500、1000、2000、4000</td><td>2000</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口、単回</td><td>♂、♀</td><td>500、750、1500、2000（♀のみ）、3000</td><td>♂：>3000、♀：3000</td></tr>
</table>
亜急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>投与量（mg/kg/日）</th><th>無毒性量（mg/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>14週</td><td>経口</td><td>♂、♀</td><td>75、250、500、750、1000</td><td>♂：250
♀：500</td><td>BUN上昇、腎盂拡張、腎臓の実重量及び相対重量の増加、肝小葉肥大</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>14週</td><td>経口</td><td>♂、♀</td><td>20、60、180</td><td>≧180</td><td>流涎</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>14週</td><td>経口</td><td>♂、♀</td><td>500、1000、1500、2000</td><td><500</td><td>流涎、体重増加量の減少、間欠的な振戦、臨床検査値及び尿検査値の変化、尿による被毛の着色、腎尿細管壊死、心筋変性、肝細胞変性又は壊死、切歯の破折及び肥厚</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>14週</td><td>経口</td><td>♂、♀</td><td>2、10、50</td><td>10</td><td>活動性低下、運動失調、側臥位及び振戦、液状便、胃内容物の逆流及び嘔吐、骨格筋変性</td></tr>
<tr><td colspan="7">参考情報：雌雄サルにシタグリプチンを10、30又は100 mg/kg/日の用量で14週間経口投与し、死亡の有無、一般状態、体重、摂餌量、剖検、脳及び腎臓重量の測定、腎臓の病理組織学的検査を行ったところ、毒性所見は認められなかった。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Confidential

慢性

動物種	投与期間	投与経路	性	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット	27週	経口	♂、♀	20、60、180	≧180	流涎
イヌ	27週	経口	♂、♀	2、10、50	2	活動性低下、開口呼吸に伴う気管支音を特徴とする呼吸異常、努力性呼吸、運動失調、振戦、斜頚、嘔吐、流涙、骨格筋変性
イヌ	53週	経口	♂、♀	2、10、50	10	活動性低下、開口呼吸に伴う気管支音を特徴とする呼吸異常、努力性呼吸、運動失調、振戦、頭部挙上困難又は斜頚、流涎、嘔吐、体重増加量の減少

イプラグリフロジン
単回投与毒性

動物種	性別	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
ラット	♂ ♀	経口	>2000 1000
カニクイザル	♂ ♀	経口	>2000 >2000

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット	2週	経口	1、10、100、1000	1	≥10 mg/kg/日：血中グルコース及びBUNの上昇、腎臓重量の増加、遠位尿細管及び集合管の拡張、ヘンレ係蹄上行脚細胞の肥大、ASTの上昇、胃底部及び幽門部のびらんあるいは出血 ≥100 mg/kg/日：腎臓集合管細胞の肥大、腎盂移行上皮の過形成、ALTの上昇、十二指腸粘膜のびらん及び肥厚 1000 mg/kg/日：死亡（衰弱死）、摂餌量の減少及び体重の増加抑制、腎臓近位尿細管の拡張及び細胞の肥大・壊死、集合管の単細胞壊死・好塩基性変化、腎乳頭部の壊死、尿管漿膜への細胞浸潤、ALPの上昇、肝臓重量の増加及び肝細胞の肥大、胃底部及び幽門部上皮の単細胞壊死、胃底部粘膜固有層の石灰化、盲腸・回腸・空腸の粘膜肥厚

C Confidential

反復投与毒性（続き）

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット	13週	経口	0.1、1、10、100	0.1	≥1 mg/kg/日：尿中 NAG 排泄量の増加 ≥10 mg/kg/日：体重の増加抑制、尿中 β_2 ミクログロブリン排泄量の増加、BUN の上昇、腎臓重量の増加、近位尿細管（曲部及び直部）の拡張、ヘンレ係蹄上行太脚の拡張、血中タンパク、グロブリン、グルコース、クレアチニン、塩素の低下 100 mg/kg/日：遠位尿細管及び集合管の拡張、近位尿細管（直部）上皮細胞の肥大、AST 及び ALT の上昇、腺胃粘膜上皮の限局性壊死及び粘膜固有層のうっ血・出血、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン及びアルブミンの低下
ラット	26週	経口	0.1、1、10、100	0.1	≥1 mg/kg/日：尿中 NAG 排泄量及び尿中 β_2 ミクログロブリン排泄量の増加、腎臓重量の増加 ≥10 mg/kg/日：BUN の上昇、近位尿細管（曲部及び直部）の拡張、ヘンレ係蹄上行太脚の拡張、遠位尿細管及び集合管の拡張、ALT の上昇、十二指腸粘膜上皮の限局性壊死、血中グルコース、アルブミン、A/G 比及びカルシウムの低下 100 mg/kg/日：体重の増加抑制、胃底腺の拡張、腺胃粘膜上皮の限局性壊死、粘膜固有層のうっ血・出血、腺胃粘膜の再生及び炎症細胞浸潤、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血中タンパク及びコレステロールの低下
カニクイザル	2週	経口	10、100、1000	100	1000 mg/kg/日：死亡（雌1/6 例、胃の穿孔及び循環障害）、嘔吐、軟便、水様便、摂餌量及び体重の減少、削痩、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、網赤血球数の減少、血中タンパク、アルブミン、BUN 及びトリグリセライドの上昇
カニクイザル	13週	経口	10、100、300	10	≥100 mg/kg/日：尿中 NAG 排泄量及び尿中 β_2 ミクログロブリン排泄量の増加
カニクイザル	52週	経口	1、10、300	♂：10 ♀：1	≥10 mg/kg/日：尿中 NAG 排泄量及び尿中 β_2 ミクログロブリン排泄量の増加、血中グルコースの低下、トリグリセライドの上昇 300 mg/kg/日：BUN、AST 及び ALT の上昇

副作用

副作用発現率　28/220例＝12.7%

副作用の種類	例数（%）
頻尿	13（5.9）
口渇	6（2.7）
便秘	6（2.7）
体重減少	2（0.9）

会社：MSD 株式会社/アステラス製薬株式会社　　製剤：製造

C Confidential

CTD 第 1 部

1.12　添付資料一覧

MSD 株式会社

1.12 添付資料一覧

1.12.1 添付資料一覧表

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（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3	第3部（モジュール3）：品質に関する文書							
3.2	データ又は報告書							
3.2.S	Drug Substance (Sitagliptin Phosphate Hydrate,F.I.S. - Fabbrica Italiana Sintetici S.p.A.)							
3.2.S	Drug Substance (Ipragliflozin L-proline, Juzen Chemical Corporation)							
3.2.P	Drug Product							
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product							
3.2.P.2	Pharmaceutical Development							
3.2.P.2.1	Components of Drug Product							
3.2.P.2.2	Drug Product							
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development							
3.2.P.2.4	Container Closure Systems							
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes							
3.2.P.2.6	Compatibility							
3.2.P.3	Manufacture							
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)							
3.2.P.3.2	Batch Formula							
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls							
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates							
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation							
3.2.P.4	Control of Excipients							
3.2.P.4.1	Specifications							
3.2.P.4.2	Analytical Procedures							
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures							
3.2.P.4.4	Justification of Specifications							
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin							
3.2.P.4.6	Novel Excipients							
3.2.P.5	Control of Drug Product							
3.2.P.5.1	Specifications(s)							
3.2.P.5.2	Analytical Procedures							
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures							
3.2.P.5.4	Batch Analyses							
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities							
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s)							
3.2.P.6	Reference Standards or Materials							

Confidential

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（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.P.7	Container Closure Systems							
3.2.P.8	Stability							
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion							
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment							
3.2.P.8.3	Stability Data							
3.2.A	Appendices							
3.2.R	Regional Information							
3.3	参考文献							
[資料3.3: 1]	プロセス解析工学によるリアルタイムリリース試験における含量均一性評価のための判定基準	一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団				日本薬局方フォーラム Vol.25, No3, 462-464 (2016)		
[資料3.3: 2]	GUIDELINE ON THE USE OF NEAR INFRARED SPECTROSCOPY BY THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY AND THE DATA REQUIREMENTS FOR NEW SUBMISSIONS AND VARIATIONS 2009	European Medicines Agency						
[資料3.3: 3]	Guideline on the use of Near Infrared Spectroscopy (NIRS) by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations 2012	European Medicines Agency						
4	第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書							
4.2	試験報告書 該当資料無し							
4.3	参考文献							
[資料4.3: 1]	Effects of the combination of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin and various antidiabetic drugs in type 2 diabetic mice.	Tahara A, Takasu T, Yokono M et al.	-	-	-	Arch Pharm Res. 2016; 39: 259-70.	-	-
[資料4.3: 2]	Endocrine pancreas and pharmacotherapy of diabetes mellitus and hypoglycemia.	Powers AC, D'Alessio D.	-	-	-	In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 12th ed. McGraw-Hill; 2011.	-	-
[資料4.3: 3]	The biology of incretin hormones.	Drucker DJ.	-	-	-	Cell Metab. 2006; 3: 153-65.	-	-
[資料4.3: 4]	Active sugar transport in health and disease.	Wright EM, Hirayama BA, Loo DF.	-	-	-	J Intern Med. 2007; 261: 32-43.	-	-

C Confidential

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（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料4.3: 5]	Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications.	Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K et al.	-	-	-	Kidney Int. 2009; 75: 1272-7.	-	-
[資料4.3: 6]	MK-0431 Three-month oral toxicity study in cynomolgus monkeys.	Fretton J.	-	-	-	TT#07-6044（社内資料）	-	-
[資料4.3: 7]	Effects of spaced feeding on gene expression of hepatic transaminase and gluconeogenic enzymes in rats.	Kobayashi A, Yokoyama H, Kataoka J, et al.	-	-	-	J Toxicol Sci. 2011; 36: 325-37.	-	-

5	第5部（モジュール5）：臨床試験報告書
5.2	臨床試験一覧表
5.3	臨床試験報告書
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

[資料5.3.1.1.1: P860]	A Single Dose Trial to Evaluate the Food Effect on Pharmacokinetics of MK-0431J in Healthy Japanese Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	20[redacted]～ 20[redacted]	日本	国内	-	評価資料	無し

5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

[資料5.3.1.2.1: P855]	A Trial to Evaluate the Comparative Bioavailability of MK-0431J in Healthy Japanese Subjects	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	20[redacted]～ 20[redacted]	日本	国内	-	評価資料	無し
[資料5.3.1.2.2: ARA170131]	ASP1941小型化錠50 mg, ジャヌビア錠50 mg 及び ASP1941／シタグリプチン 配合錠 50 mg/50 mg の溶出性の比較	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	日本	国内	-	評価資料	無し

5.3.1.3	*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書　該当資料無し
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書

[資料5.3.1.4.1: 03RJ9M]	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF MK-0431 IN HUMAN EDTA K_2 PLASMA	[redacted]	20[redacted]	カナダ	海外	-		無し
[資料5.3.1.4.2: ARA160081]	ASP1941／シタグリプチン配合錠50 mg/50 mg 溶出性（溶出同等性試験用）の分析法バリデーション	[redacted]	20[redacted]～ 20[redacted]	日本	国内	-	評価資料	無し

5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	該当資料無し
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書	該当資料無し
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書	該当資料無し
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書	
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	

Confidential

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（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.5.1.1: P842]	食事･運動療法に加えイプラグリフロジン単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない日本人2型糖尿病患者を対象としてシタグリプチン追加投与時の安全性及び有効性を検証するための第Ⅲ相多施設共同無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験	MSD 株式会社	2015.11.9～2016.11.18	日本	国内	-	評価資料	無し
[資料5.3.5.1.2: P843]	食事･運動療法に加えシタグリプチン単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない日本人2型糖尿病患者を対象としてイプラグリフロジン追加投与時の安全性及び有効性を検証するための第Ⅲ相多施設共同無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験	MSD 株式会社	2015.11.12～2016.11.25	日本	国内	-	評価資料	無し
5.3.5.2	非対照試験報告書							
[資料5.3.5.2.1: P849]	食事･運動療法に加えシタグリプチン単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない日本人2型糖尿病患者を対象としてイプラグリフロジン追加投与時の安全性及び有効性を検討するための第Ⅲ相多施設共同非盲検長期併用投与試験	MSD 株式会社	2015.10.29～2017.3.7	日本	国内	-	評価資料	無し
[資料5.3.5.2.2: CL-0110]	Phase III Study of ASP1941 - Open-label, Non-comparative Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of ASP1941 in Combination with a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control with a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Alone - (Protocol No. 1941-CL-0110)	アステラス製薬株式会社	2010.10.21～2012.6.6	日本	国内	-	評価資料	無し
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	該当資料無し						
5.3.5.4	その他の試験報告書							
[資料5.3.5.4.1: CL-0110_sitagliptin]	CL-0110 Study. Sitagliptin/Ipragliflozin Co-Administration Group. Analysis Data List.							無し
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書							
[資料5.3.6.1: PSUR]	Sitagliptin Phosphate: PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) Reporting Interval: 04-AUG-2015 to 03-AUG-2016	Merck Sharp & Dohme Corp., A Subsidiary of Merck & Co., Inc.						無し
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録							
[資料5.3.7: 1]	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	-	-	-	-	-	-	-
[資料5.3.7: 2]	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-	-	-
[資料5.3.7: 3]	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-	-	-

Confidential

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（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.3.7: 4]	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-	-	-
[資料5.3.7: 5]	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	-	-	-	-	-	-	-
[資料5.3.7: 6]	患者データ一覧表及び症例記録（第 III 相試験〔試験番号 CL-0110〕	-	-	-	-	-	-	-
5.4	参考文献							
[資料5.4: 1]	糖尿病治療ガイド 2016-2017.	日本糖尿病学会.	-	-	-	文光堂. 2016. p8-40, 48-56, 92-98	-	-
[資料5.4: 2]	基礎集計資料(2015年度). 2015年度の治療法別 HbA1c の分布状況(2型糖尿病).	糖尿病データマネジメント研究会.	-	-	-	[cited from the Internet 4 Apr 2017] http://jddm.jp/data/index-2015.html.	-	-
[資料5.4: 3]	Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study.	de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C, et al.	-	-	-	Clin Endocrinol (Oxf). 2014; 80: 47-56.	-	-
[資料5.4: 4]	The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population.	Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 2002; 25: 1015-21	-	-
[資料5.4: 5]	Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes.	Pladevall M, Williams LK, Potts LA, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 2004; 27: 2800-5.	-	-
[資料5.4: 6]	Treatment preferences and medication adherence of people with Type 2 diabetes using oral glucose-lowering agents.	Hauber AB, Mohamed AF, Johnson FR, et al.	-	-	-	Diabet Med. 2009; 26: 416-24.	-	-
[資料5.4: 7]	Determinants of adherence to diabetes treatment (Abstract).	Larkin AT, Hoffman C, Stevens A, et al.	-	-	-	J Diabetes. 2015;7(6):864-71.	-	-
[資料5.4: 8]	糖尿病治療における服薬遵守の現状と課題.	松村典昭，中野博司.	-	-	-	日本臨床. 2015; 73: 470-3.	-	-
[資料5.4: 9]	Use of a pharmacologic indicator to compare compliance with tablets prescribed to be taken once, twice, or three times daily.	Pullar T, Birtwell AJ, Wiles PG, et al.	-	-	-	Clin Pharmacol Ther. 1988; 44: 540-5.	-	-
[資料5.4: 10]	Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes.	Dezii CM, Kawabata H, Tran M.	-	-	-	South Med J. 2002; 95: 68-71.	-	-

C Confidential

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（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 11]	Monitoring adherence to prescribed medication in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas.	Winkler A, Teuscher AU, Mueller B, et al.	-	-	-	Swiss Med Wkly. 2002; 132: 379-85.	-	-
[資料5.4: 12]	The DIACOM study (effect of DosIng frequency of oral Antidiabetic agents on the COMpliance and biochemical control of type 2 diabetes).	Kardas P.	-	-	-	Diabetes Obes Metab. 2005; 7: 722-8.	-	-
[資料5.4: 13]	Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis.	Srivastava K, Arora A, Kataria A, et al.	-	-	-	Patient Prefer Adherence. 2013; 7: 419-34.	-	-
[資料5.4: 14]	糖尿病診断の指針．糖尿病診療ガイドライン 2016.	日本糖尿病学会.	-	-	-	南江堂．2016. p5-22.	-	-
[資料5.4: 15]	DIABETES ATLAS. Seventh Edition. 2015.	International Diabetes Federation.	-	-	-	IDF Homepage. [cited from the Internet 11 Oct 2016] http://www.diabetesatlas.org/.	-	-
[資料5.4: 16]	平成24年 国民健康・栄養調査結果の概要.	厚生労働省.	-	-	-	厚生労働省.	-	-
[資料5.4: 17]	平成20 年(2008)患者調査の概況.	厚生労働省.	-	-	-	厚生労働省.	-	-
[資料5.4: 18]	平成23 年(2011)患者調査の概況.	厚生労働省.	-	-	-	厚生労働省.	-	-
[資料5.4: 19]	平成26 年(2014)患者調査の概況.	厚生労働省.	-	-	-	厚生労働省.	-	-
[資料5.4: 20]	Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.	-	-	-	Lancet. 1998; 352: 837-53.	-	-
[資料5.4: 21]	The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.	The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.	-	-	-	N Engl J Med. 1993; 329: 977-86.	-	-
[資料5.4: 22]	Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.	Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al.	-	-	-	BMJ. 2000; 321: 405-12.	-	-
[資料5.4: 23]	Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. ADVANCE Collaborative Group.	Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2008; 358: 2560-72.	-	-
[資料5.4: 24]	Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients.	Cheong C, Barner JC, Lawson KA, et al.	-	-	-	Clin Ther. 2008; 30: 1893-907.	-	-

C Confidential

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（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 25]	Impact of dosage frequency on patient compliance.	Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ.	-	-	-	Diabetes Care. 1997; 20: 1512-7.	-	-
[資料5.4: 26]	Compliance with sulfonylureas in a health maintenance organization: a pharmacy record-based study.	Venturini F, Nichol MB, Sung JC, et al.	-	-	-	Ann Pharmacother. 1999; 33: 281-8.	-	-
[資料5.4: 27]	Variation in pharmacy prescription refill adherence measures by type of oral antihyperglycaemic drug therapy in seniors in Nova Scotia, Canada.	Morningstar BA, Sketris IS, Kephart GC, et al.	-	-	-	J Clin Pharm Ther. 2002; 27: 213-20.	-	-
[資料5.4: 28]	Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes.	Dezii CM, Kawabata H, Tran M.	-	-	-	South Med J. 2002; 95: 68-71.	-	-
[資料5.4: 29]	Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: evaluation of a medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus.	Dailey G, Kim MS, Lian JF.	-	-	-	Clin Ther. 2001; 23: 1311-20.	-	-
[資料5.4: 30]	Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study.	Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD.	-	-	-	Diabet Med. 2002; 19: 279-84.	-	-
[資料5.4: 31]	Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy.	Melikian C, White TJ, Vanderplas A, et al.	-	-	-	Clin Ther. 2002; 24: 460-7.	-	-
[資料5.4: 32]	Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin.	Blonde L, Wogen J, Kreilick C, et al.	-	-	-	Diabetes Obes Metab. 2003; 5: 424-31.	-	-
[資料5.4: 33]	Impact of fixed-dose combination drugs on adherence to prescription medications.	Pan F, Chernew ME, Fendrick AM.	-	-	-	J Gen Intern Med. 2008; 23: 611-4.	-	-
[資料5.4: 34]	Glucose metabolism and regulation: Beyond insulin and glucagon	Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B, et al.	-	-	-	Diabetes Spectrum. 2004; 17: 183-90.	-	-
[資料5.4: 35]	医薬品インタビューフォーム スーグラ錠25mg スーグラ錠50mg	アステラス製薬株式会社	-	-	-	2016年6月.	-	-

Confidential

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（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 36]	シタグリプチン初回申請時審査報告書（P013）.	医薬品医療機器総合機構.	-	-	-	PMDA ホームページ. [cited from the Internet 15 Mar 2017]. http://www.pmda.go.jp/drugs/2009/P200900043/63015300_22100AMX02257_A100_1.pdf	-	-
[資料5.4: 37]	イプラグリフロジン初回申請時審査報告書（CL-0101）.	医薬品医療機器総合機構.	-	-	-	PMDA ホームページ. [cited from the Internet 15 Mar 2017]. http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300172/80012600_22600AMX00009000_A100_1.pdf	-	-
[資料5.4: 38]	SGLT2阻害薬の適正使用に関する Recommendation（2016年5月12日改訂）.	SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会.	-	-	-	日本糖尿病学会 [homepage on the Internet]. Amendment 2016 May 12 [cited 2016 May 15]. Available from: http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_SGLT2.pdf	-	-
[資料5.4: 39]	Recommendation（2011年9月29日修正）.	インクレチン（GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬）の適正使用に関する委員会.	-	-	-	日本糖尿病学会 [homepage on the Internet]. Revised 2011Sep 29 [cited 2016 Sep 9]. Available from: http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/photos/797.pdf	-	-

C Confidential

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（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 40]	Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria.	The DECODE study group.	-	-	-	Lancet. 1999; 354: 617-21.	-	-
[資料5.4: 41]	Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study.	Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 1999; 22: 920-4.	-	-
[資料5.4: 42]	Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program.	Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 1999; 22: 1262-5.	-	-
[資料5.4: 43]	Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up.	Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al.	-	-	-	Diabetologia. 1996; 39: 1577-83.	-	-
[資料5.4: 44]	Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study.	Lowe LP, Liu K, Greenland P, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 1997; 20: 163-9.	-	-
[資料5.4: 45]	Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study.	Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K, et al.	-	-	-	Diabetes Care. 2003; 26: 868-74.	-	-
[資料5.4: 46]	Longitudinal data analysis of continuous and discrete responses for pre-post designs.	Liang KY, Zeger SL.	-	-	-	Sankhyā: The Indian Journal of Statistics. 2000; 62: 134-48.	-	-
[資料5.4: 47]	The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial	Clopper CJ, Pearson ES	-	-	-	Biometrika. 1934, 26; 404-13.	-	-
[資料5.4: 48]	Comparative analysis of two rates.	Miettinen O, Nurminen M.	-	-	-	Statist Med. 1985; 4: 213-26.	-	-
[資料5.4: 49]	Inference for imputation estimators.	Robins JM, Wang N.	-	-	-	Biometrika. 2000; 87 (1): 113-24	-	-

Confidential