CTD 第 2 部

2.2　緒言

MSD 株式会社

目次

頁

略号及び用語の定義 2
2.2　緒言 3

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
GIP	Glucose-dependent insulinotropic polypeptide	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	－
SGLT2	Sodium-glucose co-transporter 2	Na^+/グルコース共輸送担体2

Confidential

2.2　緒言

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（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50 mg/50 mg を含有する配合剤である。

シタグリプチンは、DPP-4を阻害することにより Glucagon-like peptide-1（GLP-1）、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濃度を増やすことで、インクレチンのインスリン分泌促進作用及びグルカゴン分泌抑制作用を増強し、血糖降下作用を発揮する。シタグリプチンは血糖依存的に作用するため、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。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。一方、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、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。インスリンと独立して作用するため、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。

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、血糖降下薬の低いアドヒアランスは重要な障害となっており、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や、服薬錠数の多さ（複数の併用治療）及び服薬回数の多さがその要因として知られている。本配合剤は、異なる作用機序による強力な血糖降下作用が期待でき、また、各有効成分の特徴から考えて、前述したような副作用の発現リスクも増加させないと考えられる。服薬利便性に関しては、単剤療法で効果不十分な患者が本配合剤を服用する場合は、1日当たりの錠数は単剤服用時から増やさずに治療を追加することができ、既に両剤を併用し状態が安定している場合は、本配合剤に切り替えることで、1日当たりの錠数を減少させることができる。

したがって、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更なる維持・改善に寄与することが期待される。

以上を踏まえて、イプラグリフロジン使用中の患者へのシタグリプチン追加投与試験（P842）、シタグリプチン使用中の患者へのイプラグリフロジン追加投与試験（P843）及びシタグリプチン使用中の患者へイプラグリフロジンを追加投与する長期併用試験（P849）を実施した。これらの第Ⅲ相試験では、いずれかの単剤治療で効果不十分な患者へのシタグリプチン又はイプラグリフロジン追加投与時の有効性が示され、安全性についても新たな臨床的に重要な懸念は認められなかった。また、両剤の併用投与と本配合剤との間の生物学的同等性も示された（P855）。そこで、「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。」を適応症とし、本配合剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

C Confidential