

ツイミーグ[®]錠 500 mg に関する資料

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は大日本住友製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大日本住友製薬株式会社

イメグリミン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第1部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大日本住友製薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1. 起原又は発見の経緯.....	6
2. イメグリミンの対象疾患及び臨床上の有用性	6
2.1 2型糖尿病.....	6
2.2 イメグリミンの特徴及び有用性.....	6
3. イメグリミンの開発の経緯	7
3.1 品質に関する概略.....	9
3.1.1 原薬.....	9
3.1.2 製剤.....	10
3.2 非臨床試験の概略.....	11
3.2.1 薬理試験.....	11
3.2.2 吸収、分布、代謝、排泄の試験.....	11
3.2.3 毒性試験.....	11
3.3 臨床試験の概略.....	11
3.3.1 第1相試験 (PXL008-011 試験 : 資料番号 5.3.3.1.02)	11
3.3.2 前期第2相試験 (PXL008-006 試験 : 資料番号 5.3.4.2.01、PXL008-009 試験 : 資料番号 5.3.4.2.02)	11
3.3.3 後期第2相試験 [PXL008-014 試験 (以下 014 試験) : 資料番号 5.3.5.1.01]	12
3.3.4 第3相試験 [PXL008-018 試験 (以下 018 試験) : 資料番号 5.3.5.1.02、PXL008-019 試験 (以下 019 試験) : 資料番号 5.3.5.2.01、PXL008-020 試験 (以下 020 試験) : 資料番号 5.3.5.1.03]	12
3.4 ■相談及び対面助言の要約	12
3.4.1 医薬品■相談 (■)(■、資料番号 : 1.13.2.01)	12
3.4.2 医薬品■相談 (■)(■、資料番号 : 1.13.2.02)	12
3.4.3 医薬品■相談 (■)(■、資料番号 : 1.13.2.03)	13
3.4.4 医薬品■相談 (■)(■、資料番号 : 1.13.2.07)	13
3.4.5 医薬品■相談 (■)(■、資料番号 : 1.13.2.08)	13
3.4.6 医薬品■相談 (■)(■、資料番号 : 1.13.2.11)	13
3.5 小児開発について	14
3.5.1 小児開発が必要と判断した理由	14
3.5.2 臨床試験の対象年齢及び目的	15
3.5.3 試験実施予定の目処	16

3.5.4 米国・欧州での小児開発計画のタイムラインと開発対象年齢	16
4. 参考文献	16

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
イメグリミン	<p><u>一般名</u>： イメグリミン塩酸塩</p> <p><u>化学名</u>： (6<i>R</i>)-<i>N</i>²,<i>N</i>²,6-Trimethyl-3,6-dihydro-1,3,5-triazine-2,4-diamine monohydrochloride</p> <p><u>化学式(分子量)</u>： $C_6H_{13}N_5 \cdot HCl$ (191.66)</p> <p><u>構造式</u>：</p>

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン 3 リン酸
AGI	Alpha glucosidase inhibitor	α-グルコシダーゼ阻害薬
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
bid	Bis in die	1日2回
BIG	Biguanide	ビグアナイド薬
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DPP4-I	Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor	DPP-4 阻害薬
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLIN	Glinide	速効型インスリン分泌促進薬
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GLP1-RA	Glucagon-like peptide 1 receptor agonist	GLP1受容体作動薬
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
MMRM	Mixed model repeated measures	混合効果モデルによる反復測定
OGTT	Oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QT	Electrocardiographic interval from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave	QT間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数による補正 QT 間隔
SGLT2-I	Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor	SGLT2 阻害薬
SU	Sulfonylurca	スルホニル尿素薬
TZD	Thiazolidinedione	チアゾリジン薬

1. 起原又は発見の経緯

イメグリミン塩酸塩（開発コード：PXL008、以下イメグリミン）は、Merck Serono 社で開発された化合物である。2009年にイメグリミンのライセンスがMerck Serono社からPoxel SA社へ導出され、本邦では、大日本住友製薬株式会社が2017年10月30日にPoxel SA社より国内開発・販売権を獲得した。イメグリミンの薬理作用から、2型糖尿病発症の成因がインスリン分泌低下、インスリン抵抗性亢進のいずれであっても血糖降下作用が期待できることから、単独療法、併用療法共に2型糖尿病の新たな治療選択肢になると考え、イメグリミンの開発に至った。本邦でのイメグリミン製造販売承認申請時、イメグリミンの製造販売が承認されている国・地域はなく、海外でもイメグリミンの開発が進められている段階である。なお、20■年■月■日にはイメグリミンの解剖治療化学分類をWHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodologyに申請し、2020年■月■日付でイメグリミンの解剖治療化学分類をA10BX15とする通知を受領した。

2. イメグリミンの対象疾患及び臨床上の有用性

2.1 2型糖尿病

糖尿病は、インスリンの作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝性疾患群で、その成因から大きく1型と2型に分類される文献¹⁾。全糖尿病患者に対する2型糖尿病の割合は90%以上と報告されている文献²⁾。

2型糖尿病の主な成因は、膵β細胞からのインスリン分泌低下及び肝臓、筋肉、脂肪組織などのインスリン抵抗性亢進である文献¹⁾。インスリン分泌低下及びインスリン抵抗性亢進をきたす複数の遺伝因子に、過食（特に高脂肪食）、運動不足などの環境因子が加わった結果、インスリン作用不足を生じて2型糖尿病を発症する文献¹⁾。

上記の要因以外に、近年ではミトコンドリア機能異常の重要性が注目されている文献²⁾。ミトコンドリアで生成されるATPがインスリン分泌の引き金として機能するなど文献³⁾、インスリン分泌を担う膵β細胞が正常に機能するためにはミトコンドリア機能が維持されていることが重要である。したがって、酸化ストレス等によりミトコンドリア機能が損なわれることで、膵β細胞のインスリン分泌低下につながると考えられる文献²⁾。また、2型糖尿病患者の肝臓や筋肉、脂肪細胞などのインスリン感受性のある臓器や組織では、ミトコンドリアの密度減少と機能異常が認められている文献²⁾。ミトコンドリア機能異常は、これらの臓器や組織でのATP産生の低下や活性酸素の産生を引き起こし、インスリン抵抗性を亢進させると考えられる文献²⁾⁴⁾。

2.2 イメグリミンの特徴及び有用性

イメグリミンは、Tetrahydrotriazine構造を有する新規化合物であり、インスリン分泌臓器である膵臓及びインスリン標的臓器である肝臓や筋肉などでミトコンドリアの機能を改善することにより、膵臓でのグルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用と、肝臓や筋肉などのインスリン抵抗性改善作用を示す新規作用機序を有する薬剤である。

単剤でインスリン分泌低下及びインスリン抵抗性亢進の両方に作用する薬剤はないため、現在は薬物治療開始時にはどちらかに対する治療しかできていない。インスリン分泌とインスリン抵抗性の二つの側面から有効性を示す薬剤は、2型糖尿病の有用かつ新たな治療選択肢になると考え、イメグリミンの開発に至った。

3. イメグリミンの開発の経緯

イメグリミンの開発の経緯を表1.5-1、表1.5-2及び表1.5-3に示した。これらの試験成績をイメグリミンの承認申請データパッケージとして利用した。

表1.5-1 開発の経緯図（製剤開発及び品質に関する試験）

資料区分	試験項目	20[■]-20[■]	20[■]-20[■]	20[■]-20[■]	20[■]-20[■]	20[■]-20[■]	添付資料番号
品質に関する試験	原薬	特性					3.2.S.1.3 3.2.S.3.1
		製造					3.2.S.2
		品質評価					3.2.S.4.4 3.2.S.5
		安定性					3.2.S.7.1 3.2.S.7.3
	製剤	製造					3.2.P.2
		品質評価					3.2.P.5.4
		安定性					3.2.P.8.1 3.2.P.8.3

() 内は終了予定期を記載

表1.5-2 開発の経緯図（非臨床試験）

資料区分	試験項目	20[■]-20[■]	20[■]-20[■]	20[■]-20[■]	20[■]-20[■]	20[■]-20[■]	添付資料番号
薬理試験	効力を裏付ける試験						4.2.1.1.02 4.2.1.1.04-07
	安全性薬理試験						4.2.1.3.01 4.2.1.3.03-07
薬物動態試験	分析法						4.2.2.1.01-04 4.2.2.1.07-09, 11
	吸收						4.2.2.2.01-05
	分布						4.2.2.3.01, 03
	代謝						4.2.2.2.01-03 4.2.2.4.01 5.3.2.2.01, 04
	排泄						4.2.2.2.01, 03 4.2.2.5.01

資料区分	試験項目	20■-20■	20■-20■	20■-20■	20■-20■	20■-20■	添付資料番号
	薬物動態学的相互作用(非臨床)						5.3.2.2.01-04 5.3.2.2.06-11
毒性試験	単回投与毒性試験						4.2.3.1.01-04
	反復投与毒性試験						4.2.3.2.01-10
	遺伝毒性試験						4.2.3.3.1.01-02 4.2.3.3.2.01
	がん原性試験						4.2.3.4.1.01-02 4.2.3.4.2.01-02
	生殖発生毒性試験						4.2.3.5.1.01-02 4.2.3.5.2.01-03 4.2.3.5.3.02
	その他の毒性試験						4.2.3.6.01-02 4.2.3.7.1.01 4.2.3.7.5.01-05 4.2.3.7.6.01-04

評価資料のみを記載

表 1.5-3 開発の経緯図（臨床試験）

資料区分	試験項目	20█-20█	20█-20█	20█-20█	20█-20█	20█-20█	添付資料番号
							5.3.2.2.07
							5.3.2.2.08
							5.3.2.2.09
							5.3.2.2.10
							5.3.2.2.11
	海外マスバランスPK試験						5.3.3.1.01
	日本人単回及び反復投与試験				2015/1-10 —		5.3.3.1.02
	PK試験				2018/6-10 国内腎機能障害患者		5.3.3.3.01
					2018/11-2019/7 海外肝機能障害患者	—	5.3.3.3.02
	海外DDI試験						5.3.3.4.01
					2018/6-8 シメチジン	—	5.3.3.4.03
	母集団薬物動態解析						5.3.3.5.01
	シミュレーション						5.3.3.5.02
	海外QT間隔検討試験					2016/8-12 —	5.3.4.1.01
	海外グルコースクランプ試験			2012/4-2013/5 —			5.3.4.2.01
	海外OGTT試験				2013/8-2014/10 —		5.3.4.2.02
	PKPD解析						5.3.4.2.05
	シミュレーション						5.3.4.2.06
	国内P2b試験				2015/12-2017/1 —		5.3.5.1.01
	P3試験				2017/12-2019/2 国内単独療法	—	5.3.5.1.02
					2018/2-2019/9 国内インスリン併用療法	—	5.3.5.1.03
	国内単独及び併用療法長期試験					2018/1-2019/10 —	5.3.5.2.01

評価資料のみを記載

3.1 品質に関する概略

3.1.1 原薬

イメグリミンは白色～帯黄白色の粉末であり、水及びpH1.2～7.5の各種pHの緩衝液に溶けやすく、約242°Cで融解と同時に分解する。相対湿度80%までは吸湿が認められず、

相対湿度 80～90%においては潮解と考えられる質量の急激な増加が認められる。また、結晶多形の存在は確認されていない。これらの物理的化学的性質、実測値、安定性試験の成績及びロット分析の結果、並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日 医薬審発第 568 号）に基づいて規格及び試験方法を設定した。

安定性試験は「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）に準拠し、長期保存試験（30°C/65%RH）、加速試験（40°C/75%RH）及び苛酷試験（温度、湿度及び光）を実施して安定性を評価した。長期保存試験では 12 箇月までの安定性を確認しており、36 箇月まで継続して試験を実施する予定である。

3.1.2 製剤

臨床試験に使用した製剤及び申請製剤の処方は 5 種類〔カプセル製剤、処方 A 製剤（錠剤）、処方 B 製剤（錠剤）、処方 C 製剤（錠剤）、申請製剤（錠剤）〕に分類される。

カプセル製剤は開発初期の第 1 相試験及び海外第 2 相試験に使用した。

処方 A 製剤（500 mg 錠）は日本人単回及び反復投与試験及び海外第 2 相試験に使用した。本製剤は、有効成分と [REDACTED] の [REDACTED] を用いて製造し、[REDACTED] した後、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を混ぜて打錠し、フィルムコーティングすることで調製した。

処方 B 製剤（500 mg 錠及び 750 mg 錠）は国内 P2b 試験及び海外 QT 間隔検討試験に使用した。[REDACTED] を [REDACTED] から [REDACTED] に変更すると共に、[REDACTED] [REDACTED] を [REDACTED] に変更した。これにより、錠剤の平均重量及びサイズは約 [REDACTED] % [REDACTED] し、500 mg 錠の平均質量は [REDACTED] mg から [REDACTED] mg となった。

処方 C 製剤（500 mg 錠）は、国内での第 3 相試験、それ以降の国内及び海外臨床薬理試験に使用した。[REDACTED] の [REDACTED] 含量の [REDACTED] 及び、[REDACTED] の [REDACTED] を [REDACTED] させることで、[REDACTED] での製造に適した [REDACTED] の [REDACTED] を維持した上で、[REDACTED] の [REDACTED] を改善した。製剤検討の結果、500 mg 錠の平均質量は [REDACTED] mg から [REDACTED] mg となった。一方で、本処方製剤は [REDACTED] の [REDACTED] が必要であり、かつ、[REDACTED] の課題が認められたため、安定生産に向けた処方・製造方法の改善を行った。

申請製剤（500 mg 錠）では、[REDACTED] を [REDACTED] させること、及び [REDACTED] を [REDACTED] に変更することにより、[REDACTED] の改善を行った。本改善により、良好な [REDACTED] 及び [REDACTED] を保持することが可能となった。製剤検討の結果、500 mg 錠の平均質量は [REDACTED] mg から [REDACTED] mg となった。処方 C 製剤から申請製剤への変更に関しては、溶出挙動が同等であることを確認し、生物学的に同等であることを確認した。

規格及び試験方法は、原薬の物理化学的性質、製剤の実測値、ロット分析及び安定性試験の結果並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日、医薬審発第 568 号）に基づいて設定した。

安定性試験は、「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)を準用し、長期保存試験(25°C/65%RH)、加速試験(40°C/75%RH) 及び苛酷試験(温度、湿度及び光)を実施して安定性を評価した。長期保存試験では 12 箇月までの安定性を確認しており、36 箇月まで継続して試験を実施する予定である。

3.2 非臨床試験の概略

3.2.1 薬理試験

イメグリミンの薬理学的特性を明らかにするため、正常及び糖尿病モデル動物を用いた *in vivo* 試験及び膵島、肝細胞、筋肉若しくは筋肉細胞株を用いた *in vitro* 評価を実施した。また、イメグリミンの副作用に関連した薬理学的作用を調べるために、安全性薬理試験としてコアバッテリー試験を実施し、更に乳酸アシドーシス惹起に及ぼす影響を評価した。

3.2.2 吸収、分布、代謝、排泄の試験

イメグリミンの動物での体内動態を検討するため、マウス、ラット、イヌ及びサルに、イメグリミンを投与して、吸収、分布、代謝及び排泄について検討した。また、たん白結合、血球移行性、代謝安定性、CYP 誘導、CYP 阻害、膜透過やトランスポーター基質及びトランスポーター阻害について、*in vitro* の系で検討した。

3.2.3 毒性試験

イメグリミンの単回投与毒性試験、反復投与毒性試験(ラット 26 週間、イヌ 12 カ月間)、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験(遺伝子改変マウス 6 カ月間、ラット 2 年間)、局所刺激性試験及び抗原性試験を実施した。これらの試験は、適切なガイドラインに準拠し、主要な試験は GLP を遵守して実施した。なお、「医薬品の光安全性評価ガイドラインについて」(薬食審査発 0521 第 1 号、平成 26 年 5 月 21 日、ICH S10 ガイドライン) に従い、イメグリミンは光化学的性質から光毒性ポテンシャルを有さないと判断されたため、光毒性試験を実施しなかった。

3.3 臨床試験の概略

3.3.1 第 1 相試験 (PXL008-011 試験 : 資料番号 5.3.3.1.02)

英国在住の日本人健康成人を対象として、イメグリミンの単回及び反復投与試験を実施した。イメグリミン 500 mg、1000 mg、1500 mg、2000 mg を単回及び反復投与(1 日 2 回、以下 bid) した際、及びイメグリミン 4000 mg、6000 mg を単回投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。

3.3.2 前期第 2 相試験 (PXL008-006 試験 : 資料番号 5.3.4.2.01、PXL008-009 試験 : 資料番号 5.3.4.2.02)

2 型糖尿病患者を対象として、海外で前期第 2 相試験を 2 試験実施した。PXL008-006 試

験では、イメグリミン 1500 mg bid を 7 日間投与した際のインスリン分泌に対する影響を、高グルコースクランプ法を用いてプラセボと比較し評価した。PXL008-009 試験では、イメグリミン 1500 mg bid を 18 週間二重盲検下で投与した際の耐糖能への影響を、OGTT を用いてプラセボと比較し評価した。

3.3.3 後期第 2 相試験 [PXL008-014 試験 (以下 014 試験) : 資料番号 5.3.5.1.01]

日本人 2 型糖尿病患者を対象として、国内 P2b 試験を実施した。014 試験では、イメグリミン 3 用量 (500 mg bid、1000 mg bid、1500 mg bid) を 24 週間投与した際の有効性及び安全性を、プラセボと比較し評価した。

3.3.4 第 3 相試験 [PXL008-018 試験 (以下 018 試験) : 資料番号 5.3.5.1.02、PXL008-019 試験 (以下 019 試験) : 資料番号 5.3.5.2.01、PXL008-020 試験 (以下 020 試験) : 資料番号 5.3.5.1.03]

日本人 2 型糖尿病患者を対象として、国内 P3 試験を 3 試験実施した。国内単独療法 P3 試験である 018 試験では、食事・運動療法を除き、糖尿病の治療経験がない又は他の経口血糖降下薬の単剤療法を 12 週間以上受けている日本人 2 型糖尿病患者を対象に、イメグリミンを 1000 mg bid で 24 週間投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価した。国内単独及び併用療法長期試験である 019 試験では、食事療法・運動療法で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者又は食事療法・運動療法に加え血糖降下薬単独療法で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした。イメグリミンを 1000 mg bid で単独又は他の血糖降下薬のいずれか 1 劑 (BIG、TZD、SU、GLIN、DPP4-I、AGI、SGLT2-I、GLP1-RA) と併用し 52 週間投与した際の安全性及び有効性を評価した。国内インスリン併用療法 P3 試験である 020 試験では、インスリン療法で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とし、イメグリミンを 1000 mg bid でインスリン製剤と併用した際の有効性及び安全性を評価した。

3.4 [REDACTED] 相談及び対面助言の要約

3.4.1 医薬品 [REDACTED] 相談 ([REDACTED]) ([REDACTED]、資料番号: 1.13.2.01)

日本人単回及び反復投与試験 (PXL008-011 試験) 及び [REDACTED] 試験 ([REDACTED] 試験) の成績に基づき、[REDACTED] について助言を得るために、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月に医薬品 [REDACTED] 相談を実施した (平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日付、薬機審長発第 [REDACTED] 号)。[REDACTED]

[REDACTED] との見解を得た。また、[REDACTED] を確認した。

3.4.2 医薬品 [REDACTED] 相談 ([REDACTED]) ([REDACTED]、資料番号: 1.13.2.02)

014 試験の成績に基づき、[REDACTED] と [REDACTED] 及び [REDACTED]

[REDACTED]に関して、20[REDACTED]年[REDACTED]月に医薬品[REDACTED]相談を実施した（平成[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日付、薬機審長発第[REDACTED]号）。

本相談で、[REDACTED]とした。また、[REDACTED]試験、[REDACTED]試験の[REDACTED]や[REDACTED]を確認した。更に、これまでの[REDACTED]に基づき、[REDACTED]試験で[REDACTED]であることを確認した。更に、[REDACTED]を確認した。

3.4.3 医薬品[REDACTED]相談（[REDACTED]）（[REDACTED]、資料番号：1.13.2.03）

[REDACTED]に関して、20[REDACTED]年[REDACTED]月に医薬品[REDACTED]相談を実施した（平成[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日付、薬機審長発第[REDACTED]号）。その結果、以下3点を受入れ可能との見解を得た。

- [REDACTED]
[REDACTED]すること
- [REDACTED]
こと
- [REDACTED]
こと

また、[REDACTED]を提示し、[REDACTED]を確認した。

なお、20[REDACTED]年[REDACTED]月実施の医薬品[REDACTED]相談（[REDACTED]、資料番号 1.13.2.08）にて

[REDACTED]を報告し、[REDACTED]との見解を得た。

3.4.4 医薬品[REDACTED]相談（[REDACTED]、資料番号：1.13.2.07）

[REDACTED]と設定すること、[REDACTED]
し、[REDACTED]
について、令和[REDACTED]年[REDACTED]月までに医薬品[REDACTED]相談を書面により実施した（令和[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日付、薬機審長発第[REDACTED]号）。

3.4.5 医薬品[REDACTED]相談（[REDACTED]）（[REDACTED]、資料番号：1.13.2.08）

医薬品[REDACTED]相談（[REDACTED]）で示した内容に変更が生じたため、[REDACTED]の
[REDACTED]及び[REDACTED]を報告した。

3.4.6 医薬品[REDACTED]相談（[REDACTED]、資料番号：1.13.2.11）

[REDACTED]及び[REDACTED]に
ついて助言を得るため、令和[REDACTED]年[REDACTED]月に医薬品[REDACTED]相談を実施した（令和[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日付、
薬機審長発第[REDACTED]号）。

以上の臨床、非臨床、品質に関するデータをもって、次の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【申請品目】

ツイミーグ錠 500 mg

【効能又は効果】

2型糖尿病

【用法及び用量】

通常、成人にはイメグリミン塩酸塩として1回1000 mgを1日2回朝、夕に経口投与する。

3.5 小児開発について

3.5.1 小児開発が必要と判断した理由

イメグリミンの申請効能・効果である2型糖尿病に関しては、既に小児適用が承認されている薬物療法が存在するため、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドライン」(平成12年12月15日付、医薬審第1334号)に基づき、イメグリミンは同通知の「2.3.3 その他の疾患や病態の治療を目的とした医薬品」に該当すると考えられた。したがって、早期に小児の臨床試験を開始することは、有益性が確認できていない化合物を小児患者に不必要に曝露させることになることから、小児集団におけるイメグリミンの臨床試験は成人集団での有効性、安全性が確認されてから開始することが適切であると判断した。イメグリミンは成人を対象とした第3相臨床試験を完了し、単独療法及び既存血糖降下薬との併用療法の両方で大きく懸念される安全性上のリスクが認められなかったことから、市販後での成人の安全性情報の蓄積を待って小児開発を開始する必要性はないと判断し、イメグリミンの小児2型糖尿病に対する開発の検討に着手した。小児を対象とした臨床試験開始前に [REDACTED] を用いた非臨床試験の実施が必要と考えており、小児臨床試験開始時には、一定程度の市販後での成人の安全性情報が得られている予定である。なお、現時点でイメグリミンが承認されている国・地域はなく、小児を対象とした臨床試験は海外を含めて実施されていない。

2012～2013年の小児慢性特定疾患の登録症例数で20歳未満の国内の小児2型糖尿病患者は1,100人であり、希少疾患といえるほど少数ではあるものの、1型糖尿病よりも短い期間で慢性血管症が進行するリスクが高く、網膜症、腎症などの糖尿病合併症を発症することが多い。2型糖尿病の病態に成人と小児で本質的な違いなく、成人と同様の治療方法が適用可能と考えられるが、食事・運動療法には成人以上の限界がある。現在、日本で小児の用法・用量が承認されている経口血糖治療薬はメトホルミン(10歳以上)とグリメピリド(9歳以上)のみであり、特に非肥満例では薬物療法に移行するが多く、インスリン治療に移行する患者も多いことから、経口血糖治療薬の選択肢が十分でないと考えられる。イメグリミンは日本での小児2型糖尿病患者治療の現状の課題に対して貢献することが期待され、イメグリミンを薬物療法の新たな選択肢に加える意義は大きいと考えられる。

ことから、小児 2 型糖尿病に対して開発することとした。

イメグリミンはグルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性改善作用の両方を有し、成人においてインスリン分泌能低下、インスリン抵抗性亢進といった 2 型糖尿病の成因に関わらず、イメグリミン単独療法による血糖降下作用が確認され、長期間にわたりその作用が持続することが示された（2.5.6.2.1 項参照）。更にイメグリミンは日本で小児適応が承認されているメトホルミン、グリメピリド、インスリン及び小児の用法・用量は未承認ながら日本で以前から広く使用されている AGI との併用療法で、成人の 2 型糖尿病で長期間にわたり血糖降下作用が持続することが示された（2.5.6.2.2 項参照）。イメグリミンはインスリン分泌促進作用を有することから、経時的な内因性インスリン分泌の低下に伴いインスリン治療に移行することが多い非肥満 2 型糖尿病患児に対して、新たな経口血糖降下薬の選択肢となり得る。また、イメグリミンは成人において単独療法及び既存血糖降下薬との併用療法の両方で大きく懸念される安全性上のリスクが認められていない（2.5.6.4 項参照）。特にイメグリミンのインスリン分泌促進作用はグルコース濃度依存的であることから、低血糖の発現リスクは低いと考えられ、低血糖を恐れての補食のとり過ぎや不必要的運動制限を行うリスクを低減できると考えられる。また、糖尿病診断初期の患者にインスリン分泌低下及びインスリン抵抗性亢進の二つの側面から薬物治療をすることで、糖尿病予後が改善すると報告されていることから^{文献 5)}、イメグリミンは小児 2 型糖尿病患者において長期予後を改善することが期待できると考える。

イメグリミンは成人において単独療法及び既存血糖降下薬との併用療法の両方で大きく懸念される安全性上のリスクが認められていない（2.5.6.4 項参照）。また、小児 2 型糖尿病でメトホルミンはインスリン抵抗性の要素が強い肥満を伴う患者に使用されることが多いが、イメグリミンは個々の患者の 2 型糖尿病の成因に捉われずに使用できる。イメグリミンのインスリン分泌促進作用はグルコース濃度依存的であることから、低血糖や体重増加のリスクがあるグリメピリドよりも、非肥満の小児 2 型糖尿病患者に対する治療薬として適している可能性がある。更にイメグリミンはメトホルミン、グリメピリド又は AGI の小児に使用されるいずれの既存の経口血糖降下薬とも併用可能で、既存の経口血糖降下薬で血糖コントロールが得られない患者に対して血糖降下作用の上乗せ効果が期待できる。よって、イメグリミンは将来的にはメトホルミンに代わって第一選択薬になる可能性を有する薬剤と考えられる。

3.5.2 臨床試験の対象年齢及び目的

イメグリミンを小児 2 型糖尿病の薬物療法の新たな選択肢に加える意義は大きいと考えられることから、■歳以上の小児 2 型糖尿病患者に対する用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことを計画している。小児 2 型糖尿病患者（■歳以上 ■歳未満）を対象に ■の有効性、安全性及び ■を検討する臨床試験を検討中である。

3.5.3 試験実施予定の目処

開発の対象となる小児 2 型糖尿病患者の年齢は [] 歳齢以上を予定している。イメグリミンで実施したラット及びイヌの非臨床毒性試験では、いずれも成獣（投与開始週齢：ラット 8 週齢以上、イヌ 20 週齢以上）を用いたため（2.6.6.3 項参照）、[] 歳齢以上的小児に対する安全性を完全には担保できていないと考えた。また、イメグリミンは 2 型糖尿病治療薬であり長期的に服用されること、低分子医薬品であるため標的器官／組織への選択性が低いことも考慮する必要がある。以上より、イメグリミンの小児開発に先立ち、[] を用いた非臨床毒性試験の実施が必要と考えている。そのため、[] の非臨床試験完了後に臨床試験を実施する見込みである。

3.5.4 米国・欧州での小児開発計画のタイムラインと開発対象年齢

米国・欧州等における小児患者を対象とした臨床開発計画に関しては、成人患者のための主要な臨床プログラムが決められた後、EMA 及び FDA との協議を経て策定する予定である。

4. 参考文献

- 1) 一般社団法人日本糖尿病学会編著. 1 糖尿病 疾患の考え方. In: 糖尿病治療ガイド 2018-2019. 第 1 版. 東京: 文光堂; 2018. P.10-18.
- 2) DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15019.
- 3) Patti ME, Corvera S. The role of mitochondria in the pathogenesis of type 2 diabetes. Endocr Rev. 2010;31(3):364-95.
- 4) 春日 雅人. 第 2 章 糖尿病の発症・病態における臓器の役割／2 脂肪組織／6 アデノシン受容体の糖尿病発症・病態における役割. In: 糖尿病学イラストレイテッド. 東京:羊土社; 2015. P.90-97.
- 5) Matthews DR, Paldánius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2019;394(10208):1519-29.

イメグリミン塩酸塩
製造販売承認申請

CTD 第1部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

大日本住友製薬株式会社

1. 外国における使用状況等

2021年4月現在で、該当なし。

2. 外国における開発及び承認状況

本剤の導入元である Poxel SA 社では、2型糖尿病あるいは中等度又は重度 (CKD3b~4) の腎機能障害を有する 2型糖尿病を対象とすることを含め、本剤の米国及び欧州での開発計画を検討中である。2021年4月現在、本剤が承認されている国・地域はなく、海外における臨床試験は実施されていない。

イメグリミン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第1部

1.7 同種同効品一覧表

大日本住友製薬株式会社

1. 同種同効品一覧表

2021年4月現在、国内において本剤と同作用機序の経口血糖降下薬は上市されていない。本剤及び市販されている代表的な経口血糖降下薬を示す。

販売名	ツイミー [®] 錠 500 mg	ジャディアンス [®] 錠 10 mg、同 25 mg	シュアポスト [®] 錠 0.25 mg、同 0.5 mg	ジャヌビア [®] 錠 12.5 mg、同 25 mg、同 50 mg、同 100 mg	メトグルコ [®] 錠 250 mg、同 500 mg	セイブル [®] 錠 25 mg、同 50 mg、同 75 mg	アクトス [®] 錠 15 、同 30	アマリール [®] 0.5 mg 錠、同 1 mg 錠、同 3 mg 錠
一般名	イメグリミン塩酸塩	エンパグリフロジン	レパグリニド	シタグリプチン リン酸塩水和物	メトホルミン塩酸塩	ミグリトール	ピオグリタゾン塩酸塩	グリメピリド
会社名	大日本住友製薬株式会社	日本ベーリングガーインゲルハイム株式会社	大日本住友製薬株式会社	MSD 株式会社	大日本住友製薬株式会社	株式会社三和化学研究所	武田テバ薬品株式会社	サノフィ株式会社
効能又は効果	2型糖尿病	2型糖尿病	2型糖尿病	2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 (1) 食事療法・運動療法のみ (2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用	2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)	糖尿病の食後過血糖の改善(ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)	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ずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。 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α-グルコシダーゼ阻害剤を使用 ④食事療法、運動	2型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)

							療法に加えてビ グアナイド系薬 剤を使用 2.食事療法、運動 療法に加えてイ ンスリン製剤を 使用	
添付文書改訂 日	－	2019年5月改訂 (第6版)	2016年1月改訂 (第6版)	2020年3月改訂 (第2版)	2020年2月改訂 (第1版)	2018年5月改訂 (第13版)	2020年1月改訂 (第1版)	2017年3月改訂 (第23版)



* * 2019年5月改訂（第6版）
* 2018年8月改訂

貯 法	室温保存
使 用 期 限	外箱、容器に使用期限を表示
規 制 区 分	処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

日本標準商品分類番号
873969



錠10mg	錠25mg
承 認 番 号	22600AMX01387000 22600AMX01386000
薬 値 収 戴	2015年2月
販 売 開 始	2015年2月
国 際 誕 生	2014年4月

選択的SGLT2阻害剤 －2型糖尿病治療剤－

ジャディアンス®錠 10mg ジャディアンス®錠 25mg Jardiance® Tablets 10mg・25mg (エンバグリフロジン製剤)

®=登録商標



【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)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
- (2)他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア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。（「重要な基本的な注意(1)」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照。）]
- (3)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。（「重要な基本的な注意(8)」、「相互作用」、「重大な副作用」、「高齢者への投与」の項参照。）]
- (4)尿糖亢進、性器感染のある患者
[症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的な注意(7)」の項参照。）]
- (5)高度肝機能障害患者
[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。）]
- (6)中等度腎機能障害患者
[「重要な基本的な注意(6)及び(8)」、「薬物動態」の項参照。]

2. 重要な基本的な注意
 - (1)本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤又はスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、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)糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
 - (3)本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
 - (4)本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
 - (5)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
 - (6)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/1.73m²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]

【組成・性状】

販 売 名	ジャディアンス錠10mg	ジャディアンス錠25mg
成 分・含 量	1錠中 エンバグリフロジン 10mg	1錠中 エンバグリフロジン 25mg
添 加 物	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスマカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール400、黄色三二酸化鉄	
剂 形	淡黄色のフィルムコート錠	
外 形	 	
直 径	9.1mm	11.1×5.6mm
厚 さ	3.65mm	3.8mm
重 さ	257mg	206mg
識 別 コード	▲ S10	▲ S25

【効能・効果】

2型糖尿病

＜効能・効果に関する使用上の注意＞

- (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)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効果が期待できないため、投与しないこと。
[[重要な基本的な注意(6)、「薬物動態」の項参照。]]
- (3)中等度腎機能障害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。
[[重要な基本的な注意(6)、「薬物動態」、「臨床成績」の項参照。]]

【用法・用量】

通常、成人にはエンバグリフロジンとして10mg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25mg1日1回に增量することができる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1)次に掲げる患者又は状態
[低血糖を起こすおそれがある。]

** (7) 尿路感染及び性器感染を起こし、腎孟腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ瘻疽)、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。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、状態に応じて休業等を考慮すること。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〕

(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、体液量が減少する所以があるので、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、血压低下等の異常が認められた場合は、休業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〕

** (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。

- 1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渴、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、以下の点を指導すること。
 - ・ケトアシドーシスの症状(悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渴、倦怠感、呼吸困難、意識障害等)。
 - ・ケトアシドーシス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こと。
 - ・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。

〔「重大な副作用」の項参照〕

(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は注意すること。

〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は投与後血漿中には主に未変化体として存在する¹⁾が、一部はUGT2B7、UGT1A3、UGT1A8及びUGT1A9によるグルクロロン酸抱合により代謝される²⁾(グルクロロン酸抱合体として血漿中放射能の3.3~7.4%存在する)³⁾。また、本剤はP-糖蛋白(P-gp)及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質である⁴⁾。

〔「薬物動態」の項参照〕

〔併用注意〕(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** 糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 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 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作用薬 インスリン製剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖が起こるおそれがある。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合にはスルホニルウレア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とし、 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。 〔「重要な基本的注意」の項参照〕	血糖降下作用が増強される。
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	さらに血糖が低下するおそれがあるため、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。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがあるため、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。	血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 チアジド系薬剤 ループ利尿薬等	利尿作用が増強さ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。	利尿作用が増強されるおそれがある。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験では、1834例中277例(15.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は頻尿70例(3.8%)、低血糖43例(2.3%)、口渴29例(1.6%)、便秘25例(1.4%)等であった。

(1) 重大な副作用

** 1) 低血糖(2.3%)：他の糖尿病用薬(特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤)との併用で低血糖が報告されている。また、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。

〔「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(0.1%)：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。口渴、多尿、頻尿、血压低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休業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(8)」、「相互作用」、「その他の副作用」、「高齢者への投与」の項参照〕

3) ケトアシドーシス(頻度不明⁵⁾)：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〕

** 4) 腎孟腎炎(頻度不明⁶⁾)、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ瘻疽)(頻度不明⁶⁾)、敗血症(頻度不明⁶⁾)：腎孟腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ瘻疽)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。

〔「重要な基本的注意(7)」の項参照〕

(2) その他の副作用

	0.1~5 %	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
感 染 症	膀胱炎、尿路感染、無症候性細菌尿、外陰部膿瘍症	トリコモナス症、細菌性膿炎、外陰部膿瘍症	
生殖系障害	亀頭炎、陰部そう痒症	亀頭包皮炎、外陰腔不快感、外陰腔そう痒症	
代謝及び栄養障害	高脂血症		体液量減少
血液及びリンパ系障害	血液濃縮		
神經障害	めまい、味覚異常		
胃腸障害	便秘、腹部膨満		
皮膚及び皮下組織障害	発疹		そう痒症、蕁麻疹
腎及び尿路障害	頻尿、多尿、尿量増加		排尿困難
一般・全身障害	口渴、空腹感		
臨 床 検 査	体重減少、尿中ケトノ体陽性	血中ケトン体陽性	

注1)海外において認められている副作用あるいは国内自発報告であるため、頻度不明

注2)海外でのみ認められている副作用のため、頻度不明

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。なお、国内外の臨床試験の併合解析において、75歳以上の患者では75歳未満の患者と比較し、本剤25mg群で体液量減少の有害事象の発現割合が高かった。

[重要な基本的注意(8)]の項参照]

- (2) 高齢者では脱水症状(口渴等)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。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の動物実験(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、腎孟及び尿細管の拡張が報告されている。また、動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。]

- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

[動物実験(ラット)で、乳汁中の移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

- 小児等に対する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

- 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-アントドロゲルシトール)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縫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

- 雌雄マウスを用いた2年間反復投与がん原性試験(100、300及び1000mg/kg/日)において、1000mg/kg/日の雄で腎腫瘍の発生頻度の増加が認められた。雌雄ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験(100、300及び700mg/kg/日)において、300mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫、700mg/kg/日の雄で腸間膜リンパ節の血管腫の発生頻度の増加が認められた。マウスに本剤1000mg/kg/日(雄)及びラットに本剤300mg/kg/日(雄)を反復経口投与したときの曝露量(AUC_{0-24h})は、最大臨床推奨用量(1日1回25mg)のそれぞれ約33倍及び約19倍であった。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

日本人健康成人男性に、エンバグリフロジン1、5、10、25、100mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中未変化体の血漿中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。

(本剤の承認用用量は10mg及び25mgである。)

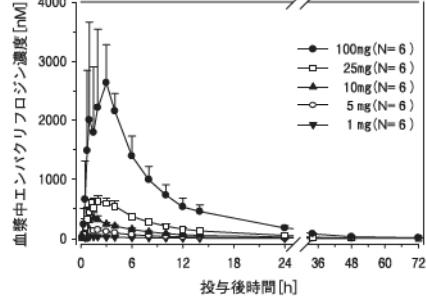


図1 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移
(算術平均値±標準偏差)

表1 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	1 mg n=6	5 mg n=6	10 mg n=6	25 mg n=6	100 mg n=6
AUC _{0-24h} [nM·h]	266 (23.1)	1140 (10.2)	2670 (10.6)	6180 (13.4)	22800 (25.5)
C _{max} [nM]	36.6 (23.9)	166 (26.6)	379 (19.4)	661 (10.4)	2980 (31.2)
t _{max} [h]	1.25 (1.00-2.00)	2.00 (0.750-2.00)	1.50 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.50 (0.750-4.00)
t _{1/2} [h]	7.76 (13.9)	9.60 (19.9)	9.88 (29.7)	11.7 (30.1)	11.6 (31.9)

算術平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

(2) 反復投与

日本人2型糖尿病患者に、エンバグリフロジン10mg及び25mgを空腹時1日1回28日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移を図2、薬物動態パラメータを表2に示す。C_{max}及びAUC_{0-24h}から算出した累積係数は1.33以下であった。^⑥外国人健康成人男性(16例)にエンバグリフロジン50mgを1日1回経口投与した場合、エンバグリフロジンの血漿中濃度は5回目の投与までに定常状態に達した^⑦。

(本剤の承認用用量は10mg及び25mgである。)

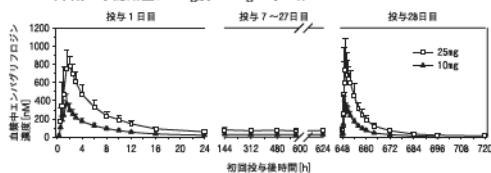


図2 2型糖尿病患者に10mg及び25mgを空腹時反復経口投与後の平均血漿中濃度推移(算術平均値±標準偏差、投与1日目n=20及び19、投与28日目n=18及び17)

表2 2型糖尿病患者に空腹時反復経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

	AUC _{0-24h} [nM·h]	C _{max,ss} [nM]	t _{max,ss} [h]	t _{1/2,ss} [h]
10mg (n=18)	2610 (16.2)	407 (25.8)	1.50 (0.967-4.00)	14.3 (38.3)
25mg (n=17)	6460 (21.1)	869 (30.2)	1.50 (0.967-6.00)	18.0 (40.7)

算術平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

(3) 食事の影響^⑧

(外国人データ)健康成人に、エンバグリフロジン25mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のC_{max}及びAUC_{0-24h}の幾何平均値の比(食後投与/空腹時投与)とその90%信頼区間は、63.2/56.7, 70.4%及び84.0/80.9, 87.3%であった。空腹時投与に比べてt_{max}の中央値は1.5時間延長した(表3)。

表3 健康成人に25mgを空腹時及び食後に単回経口投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ名[単位]	空腹時 n=18	食後 n=17
AUC _{0-24h} [nM·h]	5550(26.0)	4650(24.8)
C _{max} [nM]	867(26.8)	542(27.7)
t _{max} [h]	1.00(0.667-4.00)	2.50(0.667-4.00)

算術平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

2. 吸收

エンバグリフロジンの絶対バイオアベイラビリティの検討は行っていない。

3. 分布

日本人 2 型糖尿病患者(腎機能正常、8例)にエンパグリフロジン25mgを単回経口投与したときのエンパグリフロジンの血漿蛋白結合率は84.7%であった⁹⁾。外国人健康成人男性(8例)に¹⁴C-エンパグリフロジン50mg溶液を経口投与したときの血漿/血漿の放射能濃度の分布比は28.6~36.8%であった¹⁰⁾。

(本剤の承認用量は10mg及び25mgである。)

4. 代謝

(1) (*in vitro*データ)ヒトの肝ミクロソーム及び単離肝細胞を用いてエンパグリフロジンの代謝を評価した結果、エンパグリフロジンはほとんど代謝を受けなかった¹¹⁾。主たる代謝物の生成にはUGT2B7、UGT1A3、UGT1A8及びUGT1A9が関与しており、CYP酵素の関与はほとんどなかった¹¹⁾。

エンパグリフロジンはヒト肝ミクロソームのCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4を阻害しなかった^{12,13)}。酵素誘導試験においてCYP1A2、2B6、3A4の誘導はみられなかった¹⁴⁾。

(2) (外国人データ)健康成人男性に¹⁴C-エンパグリフロジン50mg溶液を経口投与したとき(8例)、尿中に主に未変化体が認められ(血漿中放射能に対する割合は75%超)、主な代謝物はグルクロン酸抱合体であった(血漿中放射能に対する割合は約3.3~7.4%)¹⁵⁾。

(本剤の承認用量は10mg及び25mgである。)

5. 排泄

(1) 日本人健康成人男性(各6例)にエンパグリフロジン10mg及び25mgを単回経口投与したときの投与後2時間までの尿中未変化体排泄率はそれぞれ投与量の21.3%及び22.9%、腎クリアランスはそれぞれ29.9ml/min及び34.6ml/minであった¹⁶⁾。

(2) (外国人データ)健康成人男性(8例)に¹⁴C-エンパグリフロジン50mg溶液を単回経口投与したとき、投与後2時間までの尿中未変化体排泄率は約54.4%が尿中に排泄された。尿及び糞中に排泄された放射能に対する未変化体の割合はそれぞれ43.5%及び82.9%であった¹⁵⁾。

(本剤の承認用量は10mg及び25mgである。)

(3) (*in vitro*データ)エンパグリフロジンはP-gp、BCRP、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3の基質であった。また、エンパグリフロジンはBCRP、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3に対して弱い阻害作用(IC_{50} 値:各114、295、71.8、58.6μM)を示したが、P-gpに対して阻害作用を示さなかった^{15,16)}。

6. 腎機能障害者

日本人腎機能正常及び軽度、中等度、高度腎機能障害の2型糖尿病患者にエンパグリフロジン25mg単回経口投与を行った(表4)。単回投与後の薬物動態パラメータの正常腎機能患者に対する幾何平均値の比とその90%信頼区間は、軽度、中等度、高度腎機能障害患者でそれぞれ C_{max} について、93.5[72.2, 121]%, 92.2[71.2, 119]%, 94.0[72.6, 122]%であり、 $AUC_{0-\infty}$ について[29[106, 157]%, 144[118, 175]%, 152[125, 185]]%であった。投与後24時間までの尿中グルコース排泄量(UGE_{0-24h})のベースラインからの変化量は腎機能の低下とともに減少した¹⁷⁾。

外国人末期腎不全患者(8例)にエンパグリフロジン50mg単回経口投与を行った場合、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の正常腎機能患者に対する幾何平均値の比とその90%信頼区間は、104[81.2, 133]%及び148[120, 183]%であった。UGE_{0-24h}のベースラインからの変化量の平均値(標準誤差)は0.78(0.90)gであった¹⁷⁾。

(本剤の承認用量は10mg及び25mgである。)

表4 正常腎機能患者及び腎機能障害患者に25mg単回経口投与後の薬物動態/薬力学パラメータ

パラメータ名 [単位]	正常 腎機能 ^{注1)} n=8	軽度 腎機能障害 ^{注1)} n=8	中等度 腎機能障害 ^{注1)} n=8	高度 腎機能障害 ^{注1)} n=8
$AUC_{0-\infty}$ [nM·h]	7560(14.9)	9730(14.7)	10800(9.18)	12200(40.1)
C_{max} [nM]	1070(18.1)	1030(34.4)	1000(26.4)	1070(42.3)
$t_{max}^{注2)}$ [h] (1.00~2.50)	2.50 (1.00~4.00)	2.50 (0.667~6.00)	2.50 (1.00~6.00)	3.25
$f_{eGFR}^{注3)}$ [%]	16.5(18.5)	14.3 ^{注4)} (20.9)	11.4(28.7)	4.24(41.3)
CLR_{0-24h} [ml/min]	23.8(24.3)	16.8 ^{注5)} (23.8)	13.5(33.3)	4.67(42.3)
UGE _{0-24h} ^{注6)} [g]	75.0(4.84)	62.6 ^{注4)} (5.75)	57.9(4.86)	23.7 ^{注5)} (5.24)

平均値(変動係数%)

注1)正常腎機能:推定糸球体濾過量(eGFR)>90ml/min/1.73m²

軽度腎機能障害:eGFR 60~<90ml/min/1.73m²

中等度腎機能障害:eGFR 30~<60ml/min/1.73m²

高度腎機能障害:eGFR 15~<30ml/min/1.73m²

注2)中央値(最小値~最大値)

注3)n=7

注4)n=6

注5)投与後24時間までの尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量の調和平均値(標準誤差)

7. 肝機能障害者¹⁸⁾

(外国人データ)肝機能正常被験者(n=12)及び軽度(Child-Pughスコア5又は6、n=8)、中等度(Child-Pughスコア7~9、n=8)、高度(Child-Pughスコア10~15、n=8)肝機能障害者にエンパグリフロジン50mg単回経口投与を行った。単回投与後の薬物動態パラメータの肝機能正常被験者に対する幾何平均値の比とその90%信頼区間は、軽度、中等度及び高度肝機能障害者でそれぞれ C_{max} について104[82.3, 131]%, 123[97.7, 156]%, 148[118, 187]%であり、 $AUC_{0-\infty}$ について123[98.9, 153]%, 147[118, 183]%, 175[140, 218]%であった。

(本剤の承認用量は10mg及び25mgである。)

8. 高齢者¹⁹⁾

2型糖尿病患者3208例(日本人患者628例を含む)を用いた母集団薬物動態解析の結果、年齢が50歳の場合に比べて $AUC_{0-\infty}$ は65歳では8.00%、75歳では12.5%高くなると予測された。

9. 薬物相互作用

薬物相互作用の*in vitro*における評価については4.代謝の項を参照。

(1) ゲムフィプロジルとの併用(外国人データ)²⁰⁾

健康成人(18例)にゲムフィプロジル(OATP1B1、OAT3及びCYP2C8の阻害剤)600mg 1日2回(1200mg/日)5日間反復経口投与し、ゲムフィプロジル投与開始後3日目にエンパグリフロジン25mgを単回経口併用投与した場合、エンパグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその90%信頼区間は $AUC_{0-\infty}$ で159[152, 166]%, C_{max} で115[106, 125]%であった。

(2) リファンビンとの併用(外国人データ)²¹⁾

健康成人(18例)にエンパグリフロジン10mgとリファンビン(OATP1B1及びOATP1B3の阻害剤)600mgを単回経口併用投与した場合、エンパグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその90%信頼区間は $AUC_{0-\infty}$ で135[130, 141]%, C_{max} で175[160, 192]%であった。

(3) プロペネシドとの併用(外国人データ)²²⁾

健康成人(16例)にプロペネシド(OAT3及びUGTの阻害剤)500mgを1日2回4日間反復経口投与し、プロペネシド投与開始後2日目にエンパグリフロジン10mgを単回経口併用投与した場合、エンパグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその90%信頼区間は $AUC_{0-\infty}$ で153[146, 161]%, C_{max} で126[114, 139]%であった。

(4) その他の薬剤との併用(外国人データ)

エンパグリフロジンの薬物動態はメトホルミン²³⁾、グリメピリド(CYP2C9で代謝される)²⁴⁾、ビオグリタゾン(CYP2C8及び3A4で代謝される)^{25,26)}、シタグリブチジン²⁷⁾、リナグリブチジン²⁸⁾、ワルファリン(CYP2C9の基質)²⁹⁾、ペラバミル(P-糖蛋白阻害剤)²⁹⁾、ラミブリル²⁸⁾、シンバスタチン(CYP3A4の基質)²⁹⁾、利尿業(ヒドロクロロチアジド及びトラセミド)³⁰⁾、経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル)³¹⁾の薬物動態への臨床的影響はみられなかった(表5)。また、エンパグリフロジンの併用によるメトホルミン²³⁾、グリメピリド²⁴⁾、ビオグリタゾン^{23,24)}、シタグリブチジン²⁷⁾、リナグリブチジン²⁸⁾、ワルファリン²⁹⁾、ジゴキシン²⁹⁾、ラミブリル²⁸⁾、シンバスタチン²⁹⁾、利尿業(ヒドロクロロチアジド及びトラセミド)³⁰⁾、経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル)³¹⁾の薬物動態への臨床的影響はみられなかった(表6)。

表5 エンパグリフロジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬 用量	本剤 用量	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	$AUC_{0-\infty}$
メトホルミン	1000mg 1日2回	50mg ^{注1)} 1日1回	96.9 (92.3,102)	100 (88.8,114)
グリメピリド	1mg 単回	50mg ^{注1)} 1日1回	95.2 (92.0,98.5)	95.6 (88.2,103)
ビオグリタゾン	45mg 1日1回	50mg ^{注1)} 1日1回	100 (96.1,105)	93.4 (85.1,103)
シタグリブチジン	100mg 1日1回	50mg ^{注1)} 1日1回	110 (104,117)	108 (97.0,119)
リナグリブチジン	5mg 1日1回	50mg ^{注1)} 1日1回	102 (96.5,107)	88.3 (78.8,98.9)
ワルファリン	25mg 単回	25mg 1日1回	101 (96.9,105)	101 (89.8,113)
ペラバミル	120mg 単回	25mg 単回 ^{注2)}	103 (98.9,107)	92.4 (85.4,100)
ラミブリル	5mg 1日1回	25mg 1日1回	96.6 (93.1,100)	105 (97.7,112)
シンバスタチン	40mg 単回	25mg 単回 ^{注2)}	102 (98.9,105)	109 (96.9,124)
ヒドロクロロチ アジド	25mg 1日1回	25mg 1日1回	107 (97.1,118)	103 (88.6,119)
トラセミド	5mg 1日1回	25mg 1日1回	108 (100,116)	108 (97.9,118)

注1)本剤の承認用量は10mg及び25mgである。

注2)単回投与での評価のため $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} から計算

表6 併用薬の薬物動態に及ぼすエンパグリフロジンの影響

併用薬	併用薬 用量	本剤 用量	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	$AUC_{0-\infty}$
メトホルミン	1000mg 1日2回	50mg ^{注1)} 1日1回	101(95.9,106)	104(96.5,111)
グリメピリド	1mg 単回 ^{注2)}	50mg ^{注1)} 1日1回	93.3(86.1,101)	104(89.5,121)

併用薬	併用薬 用量	本剤 用量	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	
			AUC _{r,m}	C _{max,m}
ビオグリタゾン	10mg 1日1回	10mg 1日1回	ビオグリタゾン	
			90.0(77.9,104)	87.7(73.9,104)
			ビオグリタゾン M-III	
			99.4(87.4,113)	95.7(77.3,119)
	45mg 1日1回	45mg 1日1回	ビオグリタゾン M-IV	
			95.0(85.3,106)	92.6(77.3,111)
			ビオグリタゾン	
			89.0(72.7,109)	90.2(66.8,122)
	25mg 1日1回	25mg 1日1回	ビオグリタゾン M-III	
			99.5(89.1,111)	104(89.8,133)
			ビオグリタゾン M-IV	
			101(91.6,111)	113(90.8,139)
	50mg ^{注1)} 1日1回	50mg ^{注1)} 1日1回	ビオグリタゾン	
			91.1(77.4,107)	89.9(71.0,114)
			ビオグリタゾン M-III	
			98.9(90.7,108)	91.9(77.1,110)
	シタグリブチニ リナグリブチニ	100mg 1日1回	ビオグリタゾン M-IV	
			96.1(91.9,101)	89.0(76.5,103)
			R-ワルファリン	
			98.5(95.3,102)	97.9(91.1,105)
ワルファリン	25mg 単回 ^{注2)}	25mg 1日1回	S-ワルファリン	
			95.9(93.4,98.4)	98.9(91.8,106)
			ジゴキシン	
			106(96.7,116)	114(99.3,131)
ラミブリル	5mg 1日1回	25mg 1日1回	ラミブリル	
			108(101.1,116)	104(89.7,120)
			ラミブリラート	
			98.7(96.0,101)	98.3(92.7,104)
シンバスタチン	40mg 単回 ^{注2)}	25mg 単回	シンバスタチン	
			101(80.1,128)	97.2(76.3,124)
			シンバスタチン酸	
			105(90.1,122)	97.3(84.9,111)
ヒドロクロロチ アジド	25mg 1日1回	25mg 1日1回	トラセミド	
			101(99.1,104)	104(93.8,116)
			トラセミド-M1	
			104(100.1,109)	103(94.1,112)
トラセミド	5mg 1日1回	25mg 1日1回	トラセミド-M3	
			103(95.9,111)	102(97.7,107)
			エチニルエスト ラジオール	
			103(97.6,108)	99.2(93.4,105)
レボノルゲスト レル	150μg 1日1回	25mg 1日1回	レボノルゲスト レル	
			102(98.5,105)	106(99.5,113)

注1)本剤の承認用量は10mg及び25mg

注2)単回投与での評価のためAUC_{r,m}・C_{max,m}から計算

【臨床成績】

1. 単独療法試験

(1) 用量反応試験³²⁾

食事、運動療法を実施したにもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人の2型糖尿病患者を対象に、本剤及びプラセボを1日1回12週間経口投与した。HbA1c(主要評価項目：NGSP値)及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤10mg及び25mgはいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。体重の投与前値からの調整平均変化量のプラセボとの差は、本剤10mg及び25mgでそれぞれ-1.70kg及び-1.97kgであった。低血糖の副作用発現割合は、プラセボで0.9%(1/109例)、本剤10mgで1.8%(2/109例)、本剤25mgで1.8%(2/109例)であった。

	HbA1c(NGSP値)(%)		空腹時血糖(mg/dL)	
	投与 投与前値から の変化量	投与前値から の変化量	投与前値から の変化量	投与前値から の変化量
プラセボ群 (n=109)	7.94	0.30(0.09)	-	4.06 (2.88)
10mg群 (n=109)	7.93	-0.40(0.09)	-0.70(0.08) [-0.85,-0.55]	-25.28(2.77) [-34.25,-24.42]
25mg群 (n=109)	7.93	-0.65(0.09)	-0.95(0.08) [-1.10,-0.80]	-33.70(2.92) [-42.66,-32.84]

n: ランダム化された症例数

投与前値からの変化量及びプラセボとの差: 調整平均変化量(SE)

(ANCOVA : LOCF)

(2) プラセボ対照二重盲検試験(国際共同治験)³³⁾

食事、運動療法を実施したにもかかわらず血糖コントロールが不十分な外国人及び日本人の2型糖尿病患者を対象に、本剤及びプラセボを1日1回24週間経口投与した。HbA1c(主要評価項目：NGSP値)及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤10mg及び25mgはいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。体重の投与前値からの調整平均変化量のプラセボとの差は、本剤10mg及び25mgでそれぞれ-1.93kg及び-2.15kgであった。低血糖の副作用発現割合は、プラセボで0.5%(1/221例)、本剤10mgで0.5%(1/217例)、本剤25mgで0.5%(1/216例)であった。

	HbA1c(NGSP値)(%)		空腹時血糖(mg/dL)	
	投与 投与前値から の変化量	プラセボとの差	投与前値から の変化量	プラセボとの差
プラセボ群 (n=219)	7.92	0.08(0.05)	-	11.7(2.0)
10mg群 (n=216)	7.89	-0.65(0.05) [-0.88,-0.59]	-19.4(2.0)	-31.1(2.9) [-36.7,-25.5]
25mg群 (n=216)	7.86	-0.76(0.05) [-0.99,-0.70]	-24.3(2.0)	-36.0(2.9) [-41.6,-30.4]

n: ランダム化された症例数

投与前値からの変化量及びプラセボとの差: 調整平均変化量(SE)
(ANCOVA : LOCF)

(3) 単剤での長期投与試験

上記(1)の試験で、本剤10mg又は25mgを服用して12週間投与した患者は、同一用量及び用法で合計52週間の投与を行った。その結果、HbA1c及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、いずれにおいてもその効果は持続していた。体重の投与前値からの調整平均変化量は、本剤10mg及び25mgでそれぞれ-3.07kg及び-3.12kgであり、その体重減少作用は52週間にわたって持続していた。低血糖の副作用発現割合は、本剤10mgで1.8%(2/109例)、本剤25mgで2.8%(3/109例)であった。³²⁾

	HbA1c(NGSP値)(%)		空腹時血糖(mg/dL)	
	投与 投与前値から の変化量	投与前値からの変化量	投与 投与前値から の変化量	投与前値からの変化量
10mg群 (n=109)	7.92	-0.67(0.09)	-	-24.71(3.15)
25mg群 (n=109)	7.92	-0.86(0.09)	-	-31.25(3.35)

n: ランダム化された症例数

投与前値からの変化量: 調整平均変化量(SE)
(ANCOVA : OC)

上記(2)の試験で、本剤10mg又は25mgを服用して24週間投与した患者は、同一用量及び用法で延長試験に移行した。先行試験と合わせて合計52週間(中间解析)の投与を行った。その結果、HbA1c及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、いずれにおいてもその効果は持続しており、投与52週ではいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。体重の投与前値からの調整平均変化量のプラセボとの差は、本剤10mg及び25mgでそれぞれ-1.42kg及び-2.53kgであり、その体重減少作用は52週間にわたって持続していた。低血糖の副作用発現割合は、プラセボで0.5%(1/221例)、本剤10mgで0.5%(1/217例)、本剤25mgで0.5%(1/216例)であった。³³⁾

	HbA1c(NGSP値)(%)		空腹時血糖(mg/dL)	
	投与 投与前値から の変化量	プラセボとの差	投与前値から の変化量	プラセボとの差
プラセボ群 (n=219)	7.92	0.10(0.05)	-	11.8(2.0)
10mg群 (n=216)	7.89	-0.66(0.05) [-0.91,-0.61]	-18.2(2.0)	-30.1(2.9) [-35.7,-24.5]
25mg群 (n=216)	7.86	-0.81(0.05) [-1.06,-0.76]	-23.9(2.0)	-35.7(2.9) [-41.3,-30.1]

n: ランダム化された症例数

投与前値からの変化量及びプラセボとの差: 調整平均変化量(SE)
(ANCOVA : LOCF)2. 併用療法長期投与試験³⁴⁾

既存の経口血糖降下薬であるスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、DPP-4阻害剤、α-グルコシダーゼ阻害剤又は速効型インスリン分泌促進剤による治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者に本剤10mg又は25mgを1日1回52週間併用経口投与した時の安全性及び有効性を評価した。その結果、HbA1c及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、いずれにおいてもその効果は持続していた。体重の投与前値からの調整平均変化量は、本剤10mg及び25mgでそれぞれ-3.09kg及び-2.41kg及び-2.77kgであり、その体重減少作用は52週間にわたって持続していた。本剤10mg及び25mgにおける低血糖の副作用発現割合は、スルホニルウレア剤併用時でそれぞれ6.6%(9/136例)及び7.3%(10/137例)、ビグアナイド系薬剤併用時でそれぞれ1.5%(1/68例)及び4.6%(3/65例)、チアゾリジン系薬剤併用時でそれぞれ0.7%(1/137例)及び0.7%(1/136例)、DPP-4阻害剤併用時でそれぞれ0.0%(0/68例)及び4.2%(3/71例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用時でそれぞれ0.0%(0/69例)及び0.0%(0/70例)及び4.3%(3/70例)であった。



併用薬剤	本剤の投与量(n)	HbA1c(NGSP値)(%)		空腹時血糖 (ng/dL)
		投与前値	投与前値からの変化量	
スルホニルウレア剤	10mg(n=136)	7.99	-0.93(0.05)	-26.35(1.66)
	25mg(n=137)	8.06	-0.96(0.05)	-30.50(1.66)
ビグアナイド系薬剤	10mg(n=68)	7.68	-0.81(0.06)	-16.43(1.78)
	25mg(n=65)	7.51	-0.98(0.06)	-23.61(1.82)
チアツリジン系薬剤	10mg(n=137)	7.85	-0.90(0.05)	-23.82(1.41)
	25mg(n=136)	7.95	-0.96(0.05)	-26.76(1.41)
DPP-4阻害剤	10mg(n=68)	7.78	-1.00(0.06)	-25.21(1.86)
	25mg(n=71)	7.82	-0.83(0.06)	-20.32(1.82)
a-グルコシダーゼ阻害剤	10mg(n=69)	7.78	-0.87(0.06)	-24.03(1.84)
	25mg(n=70)	7.56	-0.77(0.06)	-23.70(1.83)
速効型インスリン分泌促進剤	10mg(n=70)	8.01	-0.98(0.08)	-31.00(2.21)
	25mg(n=70)	7.98	-0.98(0.08)	-33.05(2.21)

n : ランダム化された症例数
投与前値からの変化量 : 調整平均変化量(SE)
(ANCOVA : LOCF)

3. 腎機能低下 2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験(外国人データ)³⁰⁾

腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に、本剤及びプラセボを 1 日 1 回 24 週間経口投与した。HbA1c(主要評価項目：NGSP 値) 及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤 10mg は軽度腎機能障害患者(eGFR 60mL/min/1.73m²以上 90mL/min/1.73m²未満)で、本剤 25mg は軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者(eGFR 45mL/min/1.73m²以上 60mL/min/1.73m²未満)において、いずれもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。体重の投与前値からの調整平均変化量のプラセボとの差は、軽度腎機能障害患者では本剤 10mg 及び 25mg でそれぞれ -1.43kg 及び -2.00kg であり、中等度腎機能障害患者では本剤 25mg で -0.74kg であった。

軽度腎機能障害患者(eGFR 60mL/min/1.73m²以上 90mL/min/1.73m²未満)

	HbA1c(NGSP値)(%)		空腹時血糖 (ng/dL)
	投与前値	投与前値から の変化量	
プラセボ群 (n=95)	8.09	0.06(0.07)	-
			5.67(3.50)
10mg群 (n=98)	8.02	-0.46(0.07)	-
		[-0.72, -0.32]	[-19.56(4.91), -13.88(3.44)]
25mg群 (n=97)	7.96	-0.63(0.07)	-
		[-0.68, -0.49]	[-23.75(4.94), -18.08(3.47)]
			[-33.48, -14.03]

n : ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差 : 調整平均変化量(SE)
(ANCOVA : LOCF)

中等度腎機能障害患者(eGFR 45mL/min/1.73m²以上 60mL/min/1.73m²未満)

	HbA1c(NGSP値)(%)		空腹時血糖 (ng/dL)
	投与前値	投与前値から の変化量	
プラセボ群 (n=89)	8.08	-0.08(0.07)	-
			6.68(3.76)
25mg群 (n=91)	8.12	-0.54(0.07)	-
		[-0.66, -0.27]	[-21.39(5.34), -14.71(3.74)]
			[-31.94, -10.84]

n : ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差 : 調整平均変化量(SE)
(ANCOVA : LOCF)

*** 4. GLP-1受容体作動薬との併用療法長期投与試験(国内製造販売後臨床試験) GLP-1受容体作動薬による治療にもかかわらず血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者に本剤 10mg 又は 25mg を 1 日 1 回 52 週間併用経口投与した時の安全性及び有効性を評価した。投与 52 週における HbA1c の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであった。本剤 10mg 及び 25mg における低血糖の副作用発現割合は、それぞれ 0.0% (0/32 例) 及び 3.0% (1/33 例) であった。³⁰⁾

併用薬剤	本剤の投与量(n)	HbA1c(NGSP値)(%)	
		投与前値	投与前値からの変化量
GLP-1受容体作動薬	10mg(n=32)	8.83	-0.55(0.15)
	25mg(n=33)	8.68	-0.77(0.14)

n : ランダム化された症例数
投与前値からの変化量 : 調整平均変化量(SE)
(MMRM : OC)

*** 5. インスリン製剤との併用療法長期投与試験(国内製造販売後臨床試験) インスリン製剤による治療にもかかわらず血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に一定用量のインスリンに本剤 10mg, 25mg を 1 日 1 回 52 週間併用投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。投与 16 週における HbA1c の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤 10mg, 25mg はいずれもプラセボ群に比べて有意な差が認められた。³⁰⁾

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	投与前値	16週時の投与前値 からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群(n=90)	8.70	0.00(0.07)	-
10mg群(n=86)	8.83	-0.92(0.07)	[-1.11, -0.73]

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	投与前値	16週時の投与前値 からの変化量	プラセボとの差
25mg群(n=90)	8.74	-1.00(0.07)	[-1.18, -0.82]

n : ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差 : 調整平均変化量(SE)
(ANCOVA : LOCF)

また、その後インスリンの用量を調節可として 52 週まで継続投与し、長期の安全性及び有効性をプラセボと比較検討した。52 週における HbA1c の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであった。52 週間投与における低血糖の副作用発現割合は、プラセボで 15.6% (14/90 例)、本剤 10mg で 20.9% (18/86 例)、本剤 25mg で 24.4% (22/90 例) であり、重度の低血糖はみられなかった。

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	投与前値	52週時の投与前値 からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群(n=90)	8.70	0.01(0.07)	-
10mg群(n=86)	8.83	-0.89(0.07)	[-1.09, -0.70]
25mg群(n=90)	8.74	-0.95(0.07)	[-1.15, -0.77]

n : ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差 : 調整平均変化量(SE)
(ANCOVA : LOCF)

【薬効薬理】

1. 作用機序

腎臓で過濾されたグルコースは近位尿細管に存在するヒトナトリウム-グルコース共輸送蛋白体 2 (SGLT2) によってほぼ完全に再吸収され、わずかではあるが SGLT1 によっても再吸収される。エンパグリフロジンは SGLT2 選択性の競合阻害剤で、腎臓によるグルコースの再吸収を阻害することにより尿中グルコース排泄量を増加させ、血糖を低下させる。

2. 治療作用

(1) SGLT2 阻害作用

In vitro 試験で、エンパグリフロジンは SGLT2 を選択性的に阻害し (IC₅₀ : 1.3nM)、ヒト SGLT1 (IC₅₀ : 6278nM) と比較して約 5000 倍の選択性を示した。

(2) 尿中グルコース排泄促進作用

糖尿病モデル動物 (db/dbマウス及びZucker糖尿病肥満 [ZDF] ラット)において、エンパグリフロジンは単回経口投与により尿中グルコース排泄量 (投与後 7 時間) を増加させた。

日本人 2 型糖尿病患者にエンパグリフロジン 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した。エンパグリフロジンはプラセボに比べ投与 28 日目の投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量を増加させた³⁰⁾。

(3) 血糖低下作用

糖尿病モデル動物 (db/dbマウス及び ZDF ラット)において、エンパグリフロジンは単回経口投与により血糖低下作用を示した。さらに、ZDF ラットにおいて、エンパグリフロジンは 1 日 1 回 5 週間反復経口投与により、投与 22 日目 (餌食下) 及び投与 37 日目 (絶食下) の血中グルコース濃度並びに HbA1c を低下させた。

日本人 2 型糖尿病患者にプラセボ、エンパグリフロジン 10mg 又は 25mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した。エンパグリフロジンはプラセボに比べ HbA1c を低下させた³⁰⁾。

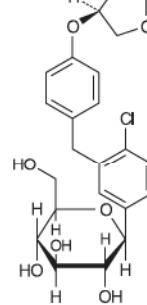
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エンパグリフロジン (JAN)

Empagliflozin (JAN, INN)

化学名: (1S)-1,5-Anhydro-1-C-[4-chloro-3-[(4-[(3S)-oxolan-3-yl]oxy)phenyl]methyl]phenyl-D-glucitol

化学構造式:



分子式: C₂₃H₂₇ClO₇

分子量: 450.91

性状: 白色から黄白色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点: 150°C ± 2°C

分配係数: logD (pH7.4) = logP = 1.7

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ジャディアンス錠10mg : 100錠 (10錠×10)PTP

700錠 (14錠×50)PTP

500錠 粒

ジャディアンス錠25mg : 100錠 (10錠×10)PTP

****【主要文献】**

- 1)Mao Y. et al.: 社内資料 非臨床薬物動態試験(代謝)
- 2)Mathur A. et al.: 社内資料 非臨床薬物動態試験(代謝)
- 3)Podila L. et al.: 社内資料 非臨床薬物動態試験(代謝)
- 4)Berge MA. et al.: 社内資料 非臨床薬物動態試験(代謝)
- 5)Sarashina A. et al.: Drug Metab. Pharmacokinet. 2013; **28**(3) : 213-219
- 6)小岩井和樹ほか: 社内資料 日本人2型糖尿病患者を対象とした4週間反復投与試験
- 7)Macha S. et al.: J Diabetes Res. Clin. Metab. 2012; **1** : 14
- 8)Jungnik A. et al.: 社内資料 食事の影響及び用量比例性試験
- 9)田中優子ほか: 社内資料 日本人2型糖尿病患者を対象とした腎機能障害試験
- 10)Jungnik A. et al.: 社内資料 ヒトADME試験
- 11)Ely D. et al.: 社内資料 非臨床薬物動態試験(代謝)
- 12)Sane RS. et al.: 社内資料 非臨床薬物動態試験(代謝)
- 13)McCabe M. et al.: 社内資料 非臨床薬物動態試験(代謝)
- 14)Jackson J. et al.: 社内資料 非臨床薬物動態試験(代謝)
- 15)石黒直樹: 社内資料 非臨床薬物動態試験(トランスポーター)
- 16)Podila L. et al.: 社内資料 非臨床薬物動態試験(トランスポーター)
- 17)Macha S. et al.: Diabetes Obes. Metab. 2014; **16**(3) : 215-222
- 18)Macha S. et al.: Diabetes Obes. Metab. 2014; **16**(2) : 118-123
- 19)Riggs M. et al.: 社内資料 2型糖尿病患者母集団薬物動態解析
- 20)Koenen R. et al.: 社内資料 ゲムフィプロジルとの薬物相互作用試験
- 21)Sennewald R. et al.: 社内資料 リファンビン及びプロペニドとの薬物相互作用試験
- 22)Macha S. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2013; **51**(2) : 132-140
- 23)Hanrieder K. et al.: 社内資料 ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験
- 24)Port A. et al.: 社内資料 ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験
- 25)Brand T. et al.: Adv. Ther. 2012; **29**(10) : 889-899
- 26)Friedrich C. et al.: Clin. Ther. 2013; **35**(1) : A33-A42
- 27)Macha S. et al.: Diabetes Obes. Metab. 2013; **15**(4) : 316-323
- 28)Macha S. et al.: Clin. Ther. 2013; **35**(3) : 226-235
- 29)Giessmann T. et al.: 社内資料 シンバスタチンとの薬物相互作用試験
- 30)Giessmann T. et al.: 社内資料 利尿素化ドクロチアジド及びトロセミドとの薬物相互作用試験
- 31)Macha S. et al.: Clin. Drug. Invest. 2013; **33**(5) : 351-357
- 32)坂本祐史ほか: 社内資料 国内第Ⅱ相用薬検討及び長期安全性試験
- 33)Eilbracht J. et al.: 社内資料 日本人2型糖尿病患者を含む国際共同第Ⅲ相24週投与試験
- 34)Pinnetti S. et al.: 社内資料 国際共同第Ⅱ相延長試験
- 35)田中優子ほか: 社内資料 国内第Ⅲ相併用療法長期投与試験
- 36)Manasse J. et al.: 社内資料 利尿能障害を有する2型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験
- 37)渡部愛子ほか: 社内資料 GLP-1受容体作動薬との併用療法長期投与試験
- 38)立花慶史ほか: 社内資料 インスリン製剤との併用療法長期投与試験
- 39)Gerich JE.: Diabetic Med. : 2010; **27** : 136-142
- 40)Thomas L.: 社内資料 非臨床薬効薬理試験(*in vivo*単回)
- 41)Eickelmann P.: 社内資料 非臨床薬効薬理試験(*in vitro*)
- 42)Thomas L.: 社内資料 非臨床薬効薬理試験(*in vivo*反復)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本ベーリングインターナショナル株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

ThinkPark Tower

0120-189-779

(受付時間) 9:00~18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

製造販売

日本ベーリングインターナショナル株式会社

東京都品川区大崎2丁目1番1号

販売提携

***日本イーライリリー株式会社**

神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

08 DG



**2016年1月改訂(第6版)
*2014年11月改訂

劇薬
処方箋医薬品^(注)

貯法: 気密容器、室温保存
使用期限: 外箱等に記載

^(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

速効型インスリン分泌促進剤

シュアポスト錠0.25mg シュアポスト錠0.5mg SUREPOST® レバグリニド錠

日本標準商品分類番号
873969

	錠0.25mg	錠0.5mg
承認番号	22300AMX00414	22300AMX00415
審査取扱	2011年3月	2011年3月
販売開始	2011年5月	2011年5月
* 効能追加		2014年11月
国際誕生		1997年12月

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者[輸液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。]
- (2)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]
- (3)妊娠又は妊娠している可能性のある婦人[「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■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)肝機能障害のある患者[本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇し低血糖を起こすおそれがある(「薬物動態」の項参照)。重度の肝機能障害のある患者には低用量(1回0.125mg)から投与を開始するなど、慎重に投与すること。なお、国内では肝機能障害のある患者への投与経験が限られている。]
- (2)重度の腎機能障害のある患者[血中濃度が上昇し低血糖を起こすおそれがある(「薬物動態」の項参照)。なお、国内では透析を必要とする重度の腎機能障害のある患者への投与経験はない。]
- (3)インスリン製剤を投与中の患者[低血糖のリスクが増加するおそれがある。(「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

- *1)虚血性心疾患のある患者[外国において心筋梗塞を発症した症例が報告されている。(「重大な副作用」の項参照)]
- 2)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全[低血糖を起こすおそれがある。]
- 3)下痢、嘔吐等の胃腸障害[低血糖を起こすおそれがある。]
- 4)栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態[低血糖を起こすおそれがある。]
- 5)激しい筋肉運動[低血糖を起こすおそれがある。]
- 6)過度のアルコール摂取[低血糖を起こすおそれがある。]
- 7)高齢者[「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。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照]

- *(2)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。低血糖症状(めまい・ふらつき、ふるえ、空腹感、冷汗、意識消失等)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剤(アカルボース、ポグリボース、ミグリトール)との併用により低血糖症状が認められた場合には、α-グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。「重大な副作用」の項参照]

- *(3)本剤は、他の速効型インスリン分泌促進剤に比べて作用持続時間が長いため、投与後数時間は低血糖を起こすことがある。「臨床成績」、「薬効葉理」の項参照)また、他の速効型インスリン分泌促進剤に比べて低血糖の発現頻度が高かったので注意すること。

- (4)本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を2~3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

- (5)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、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うえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

■組成・性状

販売名	シアポスト錠0.25mg	シアポスト錠0.5mg					
有効成分	1錠中レバグリニド0.25mg	1錠中レバグリニド0.5mg					
添加物	結晶セルロース、無水リノ酸水素カルシウム、トウモロコシデンプン、ポラクリリンカリウム、ポビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、メグルミン、グリセリン、三酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム	結晶セルロース、無水リノ酸水素カルシウム、トウモロコシデンプン、ポラクリリンカリウム、ポビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、メグルミン、グリセリン、ステアリン酸マグネシウム					
色・剤形	淡赤色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠					
外形	 	 					
大きさ	短径 (mm) 5.0	長径 (mm) 7.0	厚さ (mm) 2.3	重さ (mg) 95	直径 (mm) 6.0	厚さ (mm) 2.5	重さ (mg) 95
識別コード	DS232				DS233		

■効能・効果

*2型糖尿病

【効能・効果に関する使用上の注意】

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。

■用法・用量

通常、成人にはレバグリニドとして1回0.25mgより開始し、1日3回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常1回0.25~0.5mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1回量を1mgまで增量することができる。

【用法・用量に関する使用上の注意】

本剤は食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため、本剤の投与は毎食直前(10分以内)とすること。また、本剤は投与後速やかに薬効を発現するため、食事の30分以上前の投与では食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。

(6)本剤は速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニルウレア剤と同じであり、スルホニルウレア剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確立されていないので、スルホニルウレア剤と併用しないこと。
〔「薬効薬理」の項参照〕

*(7)本剤の適用においては、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。

*(8)本剤を投与する際は、空腹時血糖が126mg/dL以上、又は食後血糖1時間値又は2時間値が200mg/dL以上を示す場合に限る。

*(9)本剤とインスリン製剤又は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。

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP2C8及び一部CYP3A4で代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

*(1)血糖降下作用を増強する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* インスリン製剤 ^{注1)}	低血糖症状(空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から、血压上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる)、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。特に、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。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。 α -グルコシダーゼ阻害剤と併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	機序の異なる血糖降下作用が相加的に増強される。
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン等		
α -グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース ミグリトール		
チアゾリジン系薬剤 ピオグリタツン		
* DPP-4阻害剤 シタグリップチン等		
GLP-1受容体作動薬 ^{注1)}		
* SGLT2阻害剤		
β -遮断剤 プロプラノロール等	これらの薬剤の肝における糖新生の抑制及び末梢におけるインスリン感受性の増強作用による。	
モノアミン酸化酵素阻害剤		
サリチル酸製剤 アスピリン等	サリチル酸製剤の血糖降下作用による。	
タンパク同化ホルモン剤	一部の糖尿病患者ではタンパク同化ホルモン剤により血糖低下作用を示すことがある。	
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン ミノサイクリン等	テトラサイクリン系抗生物質のインスリン感受性増強作用による。	
シクロスボリン	シクロスボリンはCYP3A4及び肝取り込みトランスポーターOATP1B1を阻害し本剤の血中濃度を増加させる可能性がある ^{注2)} 。	
** デフェラシロックス クロビドグレル スルファメトキサゾール・トリメトプリム	CYP2C8阻害作用により、本剤の代謝が抑制されると考えられている。併用により、本剤の血中濃度が増加したとの報告がある ^{注2)} 。	

注1)「重要な基本的注意」の項参照

注2)「薬物動態」の項参照

(2)血糖降下作用を減弱する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。併用する場合は頻回に血糖値を測定するなど血糖コントロールに注意し、必要に応じ投与量を調節すること。	アドレナリンの末梢でのブドウ糖取り込み抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制による。
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン等		副腎皮質ホルモンの肝での糖新生促進作用及び末梢組織でのインスリン感受性低下作用による。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等		機序は不明であるが、卵胞ホルモンによるコルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化、末梢でのインスリン感受性低下等が考えられている。
ニコチン酸		ニコチン酸の肝でのブドウ糖同化抑制による。
ビラジナミド		機序は不明ではあるが、ビラジナミド服用患者では血糖のコントロールがより難しいとの報告がある。
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等		フェノチアジン系薬剤のインスリン遊離抑制作用及び副腎からのアドレナリン遊離作用による。
利尿剤 チアジド系等		利尿剤による血清カリウムの低下、インスリンの分泌障害、組織におけるインスリンの感受性低下が考えられている。
フェニトイイン		フェニトイインはインスリン分泌を直接受ける。
リファンビシン		リファンビシンの薬物代謝酵素誘導により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

(3)その他

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イソニアジド	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。	イソニアジドは本剤の主要代謝酵素であるCYP2C8の阻害作用を有するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、イソニアジドの糖質代謝阻害により血糖値上昇及び耐糖能異常を引き起こす。
甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺等		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。

***4. 副作用**

臨床試験において、836例中268例(32.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は低血糖・低血糖症状126例(15.1%)、振戦34例(4.1%)、めまい・ふらつき28例(3.3%)、空腹感27例(3.2%)等であった。(効能・効果の一変承認時)

(1)重大な副作用***1) 低血糖**

低血糖及び低血糖症状(15.1%)があらわれることがある。めまい・ふらつき、ふるえ、空腹感、冷汗、意識消失等の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剤(アカルボース、ポグリボース、ミグリトール)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など適切な処置を行うこと。

***2) 肝機能障害**

肝機能障害(0.4%)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。

***3) 心筋梗塞(頻度不明)**

外国において心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際しては観察を十分に行い、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。〔「その他の注意」の項参照〕

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満
*代謝	血清カリウム上昇、尿酸上昇
消化器	下痢、便秘、腹痛、恶心、腹部膨満感、逆流性食道炎、胃炎
精神神経系	振戦、めまい・ふらつき、しびれ感、頭痛、眠気、イライラ感、浮遊感、集中力低下
過敏症^{注1)}	荨麻疹、搔痒、発疹、紅斑
肝臓	ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、 γ -GTP上昇
腎臓	クレアチニン上昇、BUN上昇
血液	白血球増加
眼	羞明、視野狭窄、霧視
循環器	血圧上昇、期外収縮、動悸、頻脈
その他	空腹感、倦怠感、脱力感、多汗、冷汗、浮腫、体重増加、ほてり、顔面蒼白、冷感、気分不良

注1) このような症状が認められた場合には投与を中止すること。

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ので、血糖値に留意し、定期的に検査を行うなど経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、胎児の器官形成期に投与されたラット及びウサギでは胎児に致死作用及び骨格異常・骨格変異の発現頻度の増加がみられ、更に妊娠末期及び授乳期に投与されたラットでは出生児に四肢骨の異常が認められている。〕
- (2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ラットで乳汁中の移行が認められている。〕

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. 適用上の注意**薬剤交付時**

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

***9. その他の注意**

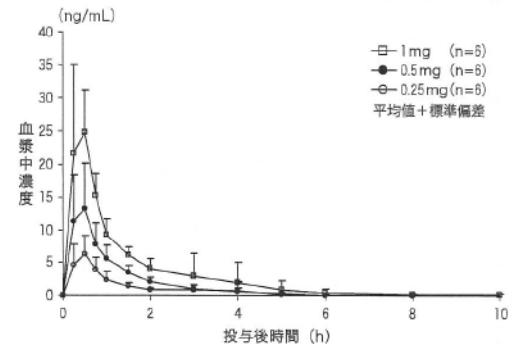
本剤と心血管イベントの関連について明確な結論は得られていないが、外国の疫学的研究で本剤投与群の急性冠動脈症候群の発現割合がスルホニルウレア剤投与群に比べ高いことを示唆する報告がある。また、外国の臨床試験において本剤とNPHインスリン併用時に重篤な心筋虚血の発現が認められた症例が報告されている。

■薬物動態**1. 血中濃度****(1)単回投与**

健康成人男性に本剤0.25、0.5又は1mgを食直前に単回経口投与したときの血漿中レバグリニドの薬物動態パラメータ及び濃度推移は以下のとおりであった¹⁾。

投与量 (mg)	AUC (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	t _{1/2} (min)
0.25(n=6)	7.5 ± 0.9	6.8 ± 1.8	62.5 ± 87.2(30)	46.4 ± 12.6
0.5(n=6)	15.3 ± 4.4	13.6 ± 6.7	27.5 ± 6.1(30)	45.4 ± 8.3
1(n=6)	31.5 ± 12.0	27.7 ± 8.8	25.0 ± 7.7(30)	66.5 ± 17.4

平均値士標準偏差(中央値)

**(2)食事の影響**

食後投与の場合、食直前投与と比べて血漿中レバグリニドのC_{max}の低下及びT_{max}の延長が認められた²⁾。

(健康成人男性12例、1mg単回投与)

投与時期	AUC (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	t _{1/2} (min)
食直前(n=12)	26.7 ± 8.7	25.7 ± 7.8	33.8 ± 18.2	48.2 ± 6.9
食後(n=12)	24.8 ± 5.3	11.4 ± 2.7	123.8 ± 80.4	46.9 ± 17.1

平均値士標準偏差

(3)絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人男性(外国人、12例)に本剤2mgを経口又は静脈内投与したときの、絶対的バイオアベイラビリティは62.5%、静脈内投与時のクリアランス及び分布容積は32.6L/h及び24.4Lであった³⁾。

(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

(4)2型糖尿病患者

2型糖尿病患者に本剤1mgを1日3回毎食直前(10分前)5日間経口投与したときの血漿中レバグリニドの薬物動態パラメータは健康成人とほぼ同様であり、反復投与による蓄積性はみられなかった⁴⁾。

投与日	AUC _{0-5h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	t _{1/2} (min)
投与1日目(n=6)	36.8 ± 10.9	32.9 ± 11.5	33.3 ± 5.2	79.5 ± 32.4
投与5日目(n=6)	35.0 ± 7.0	31.9 ± 8.5	31.7 ± 4.1	88.6 ± 11.0

平均値士標準偏差

(5)高齢者

健康成人(非高齢者)、健康高齢者及び2型糖尿病高齢患者(外国人、各12例)に本剤2mgを1日3回毎食直前(15分前)9日間(ただし投与1日目と9日目は空腹時1日1回)経口投与したときの血漿中レバグリニドの薬物動態パラメータは、健康高齢者では健康成人と比べて、AUC_{0-t}が1.1倍(1日目)及び0.9倍(9日目)、C_{max}が1.0倍(1日目)及び0.9倍(9日目)であった。また2型糖尿病高齢患者では健康成人と比べて、AUC_{0-t}が1.7倍(1日目)及び2.4倍(9日目)、C_{max}が1.2倍(1日目及び9日目)であった⁵⁾。

(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

(6)肝機能障害患者及び腎機能障害患者

慢性肝疾患患者(外国人、カフェインクリアランス<0.8mL/min/kg、Child-Pugh分類B 9例及びC 3例)に本剤4mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中レバグリニドのC_{max}及びAUCが健康成人(12例)の2.5倍及び4.3倍であった⁶⁾。

また、2型糖尿病患者(外国人)に本剤2mgを1日3回毎食前5日間経口投与したとき、軽～中等度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス40～80mL/min、12例)では、腎機能正常患者(12例)と比較して血漿中レバグリニドのC_{max}の上昇及びAUC_{0-∞}の増加は認められなかつたが、重度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス20～39mL/min、10例)では、投与5日目のC_{max}及びAUC_{0-∞}は腎機能正常患者の1.3倍及び1.7倍であった⁷⁾。

(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

(7) α -グルコシダーゼ阻害剤併用時

ボグリポースを服用中の2型糖尿病患者に本剤0.25~1mgを1日3回毎食直前8週間経口投与したとき、単剤投与と比較してレバグリニドの薬物動態パラメータに大きな差はなかった⁸⁾。

投与量	AUC _{0-3h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (min)	t _{1/2} (min)
0.25mg/回 (n=6)	8.79 ± 2.12	6.28 ± 1.68	37.17 ± 13.67	52.32 ± 6.40 ^{注1)}
0.5mg/回 (n=8)	14.76 ± 6.48	10.34 ± 5.40	51.13 ± 52.14	51.03 ± 9.71 ^{注2)}
1mg/回 (n=10)	33.43 ± 16.59	24.54 ± 8.98	34.5 ± 8.77	56.05 ± 16.17

平均値士標準偏差

注1) n=5, 注2) n=6

(8) ビグアナイド系薬剤併用時

健康成人にレバグリニド1mgとメトホルミン500mgを同時に単回投与(外国人、55例)したとき、血漿中レバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-t}は12.89ng/mL及び17.1ng·h/mLであり⁹⁾、本剤1mgを単回投与(外国人、15例)したときのC_{max}及びAUC_{0-t}(13.51ng/mL及び16.55ng·h/mL)¹⁰⁾とほぼ同様であった。

(9) チアゾリジン系薬剤併用時

健康成人(外国人、12例)に、ビオグリタゾン30mgを1日1回5日間反復経口投与し、5日目に本剤0.25mgを併用したとき、血漿中レバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は本剤を単独投与したときの1.0倍及び0.9倍であった¹¹⁾。

(10) DPP-4阻害剤併用時

健康成人にシタグリプチン100mgを1日1回2日間投与し、2日目に本剤1mgを併用したとき、本剤を単独投与したときと比較してレバグリニドの薬物動態パラメータに大きな差はなかった¹²⁾。

投与方法	AUC _{0-3h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
併用時(n=12)	17.75 ± 4.05	18.52 ± 6.77	0.51 ± 0.05	1.32 ± 0.32
単独投与時(n=12)	18.47 ± 6.74	19.37 ± 8.66	0.56 ± 0.08	1.52 ± 0.33

平均値士標準偏差

また、シタグリプチンの薬物動態に対する本剤の影響はなかった¹²⁾。

2. タンパク結合率

98.3~98.6% (in vitro、ヒト血漿、0.01~100 μg/mL、限外ろ過法)¹³⁾

3. 代謝・排泄

レバグリニドの代謝には主として薬物代謝酵素CYP2C8が、また一部CYP3A4が関与していることがin vitro試験により確認されている。

健康成人男性(日本人及び外国人)に¹⁴C標識レバグリニド2mg溶液を単回経口投与したとき、投与後3時間では、血清中には未変化体(約35%)のほか、代謝物としてビペリジン環水酸化体のグルクロン酸抱合体(約20%)及びジカルボン酸体(CYP3A4及びCYP2C8によって生成、約8%)が認められた。投与した放射能約9%は尿中に、約95%は糞中に排泄されたが、尿中及び糞中から未変化体はほとんど検出されなかつた。糞中代謝物の組成はジカルボン酸体(63.4%)、ビペリジン環水酸化体(CYP2C8及びCYP3A4によって生成、14.4%)等であった¹⁴⁾。

(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

4. 薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた検討(濃度範囲0.05~5.5 μmol/L)で、レバグリニドはCYP分子種(CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)に対して、20%以上の阻害作用を示さなかつた¹⁵⁾。

CYP3A4のレバグリニドの代謝への寄与は小さいが、CYP2C8が阻害された場合、相対的に寄与が高まる可能性がある。レバグリニドの肝臓への取り込みに、トランスポーターOATP1B1の関与を示唆する報告がある^{16,17)}。

(1) ゲムフィブロジル

健康成人(外国人)に、ゲムフィブロジル(CYP2C8阻害剤、国内未承認、600mg、1日2回)を3日間投与し、3目目に本剤(0.25mg)を併用したとき、レバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、本剤を単独投与したときの2.4及び8.1倍に増加し、t_{1/2}は1.3時間から3.7時間に延長した。また、ゲムフィブロジルに加えてイトラコナゾール(CYP3A4阻害剤、100mg、1日2回3日間、1日目の初回用量は200mg)を併用したところ、レバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は本剤を単独投与したときの2.8及び19倍に増加し、t_{1/2}は6.1時間に延長した¹⁸⁾。

(2) シクロスボリン

健康成人男性(外国人)に、シクロスボリン(CYP3A4及びOATP1B1阻害剤、100mg)又はプラセボを2回投与後(本剤投与前日の夜及び当日の朝)本剤0.25mgを投与したところ、シクロスボリンを併用したときのレバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、本剤を単独投与したときの1.82及び2.54倍に増加した。また、t_{1/2}は併用による影響を受けなかつた¹⁷⁾。

**(3) クロビドグレル

健康成人(外国人)に、クロビドグレル(1日1回3日間、1日目300mg、2~3日目75mg)を投与し、1日目と3日目に本剤(0.25mg)を併用したとき、レバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}

は、本剤を単独投与したときと比較して1日目は2.5及び5.1倍、3日目は2.0及び3.9倍に増加した。また、t_{1/2}は1.4及び1.2倍であった¹⁹⁾。

*(4) その他

健康成人(外国人)に本剤と各種薬剤を併用した場合、レバグリニドの薬物動態パラメータが受け影響は、以下のとおりであった。

併用薬	併用薬用量	本剤用量 ^{a)}	レバグリニドの薬物動態パラメータ 併用時/単独投与時比		
			AUC	C _{max}	t _{1/2}
デフェラシロクス ²⁰⁾	30mg/kg/回 1日1回4日間	0.5mg 4日目単回	2.3 ^{c)}	1.6	—
シメチジン ²¹⁾	400mg/回 1日2回4日間	2mg/回 4日間	1.16 ^{d)}	0.96	—
ケトコナゾール ²²⁾	200mg/回 1日1回5日間	2mg 5日目単回	1.15 ^{e)}	1.16	—
リファンビシン ²³⁾	600mg/回 1日1回7日間	4mg 7日目単回	0.68 ^{c)}	0.74	—
リファンビシン ²⁴⁾	600mg/回 1日1回7日間	4mg 7日目単回	0.5 ^{c)}	—	—
リファンビシン ²⁴⁾	600mg/回 1日1回7日間	4mg 8日目単回	0.2 ^{c)}	—	—
シンバスタチン ²⁵⁾	20mg/回 1日1回5日間	2mg/回 5日間	1.01 ^{e)}	1.26	—
経口避妊薬 ^{b),26)}	1錠/回 1日1回5日間	2mg/回 5日間	0.97 ^{e)}	1.20	—
ニフェジピン ²⁷⁾	10mg/回 1日3回5日間	2mg/回 5日間	0.90 ^{f)}	0.95	—
クリスロマイシン ²⁸⁾	250mg/回 1日2回5日間	0.25mg 単回	1.40 ^{c)}	1.67	1.23
トリメトプリム ²⁹⁾	160mg/回 1日2回3日間	0.25mg 単回	1.61 ^{c)}	1.41	1.20
イトラコナゾール ¹⁸⁾	100mg/回 1日2回3日間	2mg/回 3日間	1.41 ^{c)}	1.47	—

—: データなし又は比のデータなし

a) 本剤反復投与は1日3回投与

b) 経口避妊薬: エチニルエストラジオール30 μgとレボノルゲスト

レル150 μgの配合剤

c) AUC_{0-∞} d) AUC_{0-28h}, e) AUC_{0-5h}, f) AUC_{0-6h}

また健康成人(外国人)に本剤と各種薬剤を併用した場合、本剤が併用薬の薬物動態パラメータに与える影響は、以下のとおりであった。

併用薬	併用薬用量	本剤用量 ^{a)}	併用薬の薬物動態パラメータ 併用時/単独投与時比	
			AUC	C _{max}
ジブキシン ³⁰⁾	0.25mg/回 1日1回9日間	2mg/回 9日間	1.03 ^{e)}	1.03
ワルファリン ³¹⁾	1日1回 ^{b)} 3日間 ^{c)}	2mg/回 3日間 ^{c)}	R体S体とともに 有意差なし	
テオフィリン ³²⁾	300mg/回 1日2回5日間	2mg/回 5日間	0.95 ^{f)}	0.90
経口避妊薬 ^{d),26)} (レボノルゲストレル)	1錠/回 1日1回5日間	2mg/回 5日間	1.08 ^{e)}	1.20
経口避妊薬 ^{d),26)} (エチニルエストラジオール)	1錠/回 1日1回5日間	2mg/回 5日間	1.21 ^{e)}	1.19
ニフェジピン ²⁷⁾	10mg/回 1日3回5日間	2mg/回 5日間	1.00 ^{g)}	0.89

a) 本剤反復投与は1日3回投与

b) ワルファリン: 1日10mg、2~9日目はプロトロンビン時間が14~18秒になるよう用量調節、10日目以降はプロトロンビン時間が14~18秒になる固定用量

c) ワルファリン投与15~17日目に3日間本剤を併用

d) 経口避妊薬: エチニルエストラジオール30 μgとレボノルゲスト

レル150 μgの配合剤

e) AUC_{0-24h}, f) AUC_{0-∞}, g) AUC_{0-6h}

(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

* ■ 臨床成績

いずれの試験でもLOCF(Last observation carried forward)法を適用した。

1. 単剤療法

1回0.25mg、0.5mg又は1mgを1日3回毎食直前12週間投与したとき、最終評価時におけるHbA1c(NGSP)値の変化量は以下のとおりであった³³⁾。

投与群	HbA1c(NGSP)値(%)		
	投与開始前	最終評価時	最終評価時における変化量
プラセボ(n=36)	7.66±0.74	7.50±0.92	-0.16±0.38 (-0.28, -0.03)
0.25mg/回(n=37)	7.73±0.72	6.65±0.80	-1.08±0.63 (-1.29, -0.87)
0.5mg/回(n=36)	7.78±0.80	6.44±0.63	-1.34±0.66 (-1.57, -1.12)
1mg/回(n=37)	7.69±0.66	6.62±0.65	-1.06±0.58 (-1.26, -0.87)

平均値士標準偏差(95%信頼区間)

また、本剤(1回0.5mg)又はナテグリニド(1回90mg)を1日3回毎食直前16週間投与したとき、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値と簡式評価項目である食後血糖インスリン値の変化量及び群間差は以下のとおりであった^{34,35)}。

投与群	HbA1c(NGSP)値(%)		群間比較‡ (本剤-ナテグリニド)		
	投与開始前 ^{a)}	最終評価時 ^{a)}	変化量 ^{a)}	群間差†	P値
本剤(n=64)	7.72±0.74	6.55±0.63	-1.17±0.62		
ナテグリニド(n=66)	7.59±0.52	6.78±0.51	-0.31±0.39	<0.001	

a) 平均値士標準偏差、† 最小二乗平均士標準誤差、(95%信頼区間)

‡ 投与開始前値を共変量とした共分散分析

投与群	食後経過時間	食後血糖インスリン値(μU/mL)		群間比較‡ (本剤-ナテグリニド)	
		投与開始前 ^{a)}	最終評価時 ^{a)}	変化量 ^{a)}	群間差†
本剤(n=60)	30分	20.50±19.48	29.18±17.59	8.68±9.09	<0.001
ナテグリニド(n=61)		16.86±9.11	38.22±20.60	21.36±14.63	
本剤(n=59)	1時間	28.70±21.53	41.79±29.84	13.08±14.98	0.665
ナテグリニド(n=61)		27.64±17.61	41.60±23.34	13.95±12.55	
本剤(n=60)	2時間	31.11±23.68	39.84±31.07	8.73±18.26	0.765
ナテグリニド(n=61)		30.94±20.73	38.70±24.03	7.76±17.16	
本剤(n=60)	3時間	23.16±19.04	29.07±23.02	5.91±12.10	0.015
ナテグリニド(n=60)		22.00±18.05	22.65±17.90	0.65±11.70	

a) 平均値士標準偏差、† 最小二乗平均士標準誤差、(95%信頼区間)

‡ 投与開始前値を共変量とした共分散分析

長期投与試験(105例、0.25~1mg/回、1日3回毎食直前、52週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値(平均値士標準偏差)は投与開始前の7.50±0.59%に対し最終評価時では6.67±0.63%(変化量-0.84±0.55%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された³⁶⁾。更に、HbA1c(NGSP)値7.0%未満の割合は投与開始前17.1% (18/105例)に対し、最終評価時で73.3% (77/105例)に増加した。

2. α-グルコシダーゼ阻害剤との併用療法

1回0.25mg、0.5mg又は1mgを1日3回毎食直前12週間投与したとき、主要評価項目である最終評価時におけるHbA1c(NGSP)値の変化量は以下のとおりであった³⁷⁾。

投与群	HbA1c(NGSP)値(%)		
	投与開始前	最終評価時	最終評価時における変化量
プラセボ(n=32)	7.74±0.77	7.92±1.07	0.18±0.61 (-0.04, 0.40)
0.25mg/回(n=32)	7.65±0.72	6.65±0.74	-1.00±0.50 (-1.18, -0.82)
0.5mg/回(n=32)	7.75±0.82	6.52±0.66	-1.23±0.61 (-1.45, -1.00)
1mg/回(n=32)	7.91±0.82	6.61±1.14	-1.30±0.69 (-1.54, -1.05)

平均値士標準偏差(95%信頼区間)

長期投与試験(109例、0.25~1mg/回、1日3回毎食直前、52週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値(平均値士標準偏差)は投与開始前の7.78±0.80%に対し、最終評価時では6.69±0.70%(変化量-1.09±0.76%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された³⁸⁾。更に、HbA1c(NGSP)値7.0%未満の割合は投与開始前11.0% (12/109例)に対し、最終評価時で67.9% (74/109例)であった。

3. ピグアナイド系薬剤との併用療法

メトホルミン(1日量750mg~2250mg)で効果不十分な2型糖尿病患者に本剤(1回0.5mg)を1日3回毎食直前16週間投与したとき、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値の変化量及び群間差は以下のとおりであった³⁹⁾。

投与群	HbA1c(NGSP)値(%)			群間比較‡ (本剤-プラセボ)	
	投与開始前 ^{a)}	最終評価時 ^{a)}	変化量 ^{a)}	群間差†	P値
本剤(n=92)	7.62±0.71	6.64±0.66	-0.98±0.72		
プラセボ(n=36)	7.52±0.87	7.64±1.15	0.13±0.63	-1.07±0.13 (-1.33, -0.82)	<0.001

a) 平均値士標準偏差、† 最小二乗平均士標準誤差、(95%信頼区間)

メトホルミン(1日量750mg~2250mg)で効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験(119例、本剤0.25~1mg/回、1日3回毎食直前、36又は52週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値(平均値士標準偏差)は投与開始前の7.63±0.82%に対し、最終評価時では6.87±0.84%(変化量-0.76±0.83%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された⁴⁰⁾。更に、HbA1c(NGSP)値7.0%未満の割合は投与開始前21.8%(26/119例)に対し、最終評価時で66.4%(79/119例)であった。

4. チアゾリジン系薬剤との併用療法

ピオグリタゾンで効果不十分な2型糖尿病患者に本剤(1回0.5mg)を1日3回毎食直前16週間投与したとき、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値の変化量及び群間差は以下のとおりであった⁴¹⁾。

投与群	HbA1c(NGSP)値(%)			群間比較‡ (本剤-プラセボ)	
	投与開始前 ^{a)}	最終評価時 ^{a)}	変化量 ^{a)}	群間差†	P値
本剤(n=87)	7.45±0.73	6.53±0.52	-0.93±0.51		
プラセボ(n=46)	7.52±0.69	7.85±1.01	0.32±0.60	-1.27±0.09 (-1.45, -1.09)	<0.001

a) 平均値士標準偏差、† 最小二乗平均士標準誤差、(95%信頼区間)

‡ 投与開始前値を共変量とした共分散分析

ピオグリタゾンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験(117例、本剤0.25~1mg/回、1日3回毎食直前、36又は52週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値(平均値士標準偏差)は投与開始前の7.63±0.88%に対し、最終評価時では6.66±0.57%(変化量-0.97±0.70%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された⁴²⁾。更に、HbA1c(NGSP)値7.0%未満の割合は投与開始前23.9%(28/117例)に対し、最終評価時で68.4%(80/117例)であった。

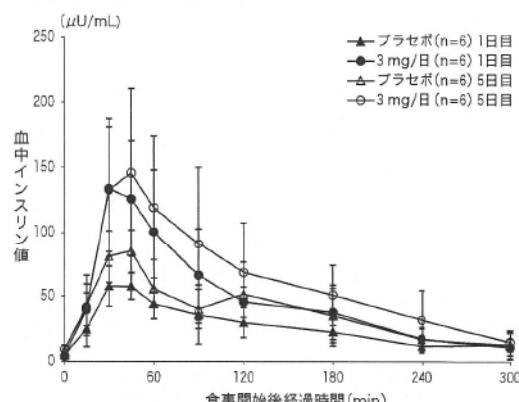
5. DPP-4阻害剤との併用療法

シタグリプチジンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験(100例、本剤0.25~1mg/回、1日3回毎食直前、52週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値(平均値士標準偏差)は投与開始前の7.43±0.57%に対し、最終評価時では6.93±0.91%(変化量-0.50±0.82%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された⁴³⁾。更に、HbA1c(NGSP)値7.0%未満の割合は投与開始前23.0%(23/100例)に対し、最終評価時で58.0%(58/100例)であった。

■薬効薬理

1. 血糖上昇抑制作用

(1)健康成人男性6例に本剤1mgを1日3回毎食直前に5日間反復経口投与したとき、食後早期のインスリン追加分泌が促進され、血糖値上昇が抑制された⁴⁴⁾。



(2)正常ラット及び非肥満糖尿病モデル動物であるGoto-Kakizakiラットに経口投与すると、インスリン分泌を促進し、グルコース負荷後の血糖上昇を抑制する^{45,46)}。

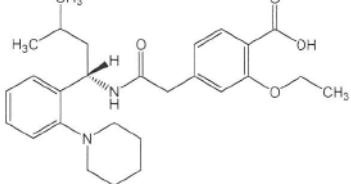
2. 作用機序

スルホニルウレア受容体を介し、ATP感受性カリウムチャネルを閉鎖することにより、膵β細胞からのインスリン分泌を促進する⁴⁷⁻⁴⁹⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：レバグリニド Repaglinide
化学名：(+)-(S)-2-Ethoxy-4-[2-[3-methyl-1-(2-piperidinophenyl)butylamino]-2-oxoethyl]benzoic acid

構造式：



分子式： $C_{27}H_{36}N_2O_4$

分子量：452.59

性状：白色～灰白色の結晶性の粉末である。メタノール、ジクロロメタン及びN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にはほとんど溶けない。

■取扱い上の注意

本剤は吸湿により硬度が低下するため防湿性のPTPを使用している。使用直前にPTPから取り出すよう注意すること。

*■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

■包装

シェアポスト錠0.25mg : [PTP] 100錠(10錠×10)、
210錠(21錠×10)、
500錠(10錠×50)

シェアポスト錠0.5mg : [PTP] 100錠(10錠×10)、
210錠(21錠×10)、
500錠(10錠×50)

■主要文献

- 1) 大日本住友製薬資料：健康成人男性における薬物動態(単回投与)
- 2) 大日本住友製薬資料：食事による薬物動態への影響
- 3) 大日本住友製薬資料：バイオアベイラビリティ試験
- 4) 大日本住友製薬資料：2型糖尿病患者における薬物動態
- 5) 大日本住友製薬資料：高齢者における薬物動態
- 6) 大日本住友製薬資料：肝機能障害患者における薬物動態
- 7) 大日本住友製薬資料：腎機能障害患者における薬物動態
- 8) 大日本住友製薬資料： α -グルコシダーゼ阻害剤併用時の薬物動態
- 9) Hoelscher, D. et al. : Clin. Drug Invest., 28 : 573, 2008
- 10) 大日本住友製薬資料：日本人と白人の薬物動態比較試験
- 11) Kajosaari, LI. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 62 : 217, 2006
- *12) 大日本住友製薬資料：シタクリブチンとの薬物相互作用
- 13) 大日本住友製薬資料：血漿タンパク結合率
- 14) 大日本住友製薬資料：健康成人男性におけるレバグリニドの代謝及び排泄
- 15) 大日本住友製薬資料：ヒト肝ミクロソームを用いたCYP阻害作用の検討
- 16) Niemi, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 77 : 468, 2005
- 17) Kajosaari, LI. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 78 : 388, 2005
- 18) Niemi, M. et al. : Diabetologia, 46 : 347, 2003
- **19) Tornio, A. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 96 : 498, 2014
- 20) Skerjanec, A. et al. : J. Clin. Pharmacol., 50 : 205, 2010
- 21) 大日本住友製薬資料：シメチジンとの薬物相互作用
- 22) 大日本住友製薬資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用
- 23) 大日本住友製薬資料：リファンビシンとの薬物相互作用
- 24) Bidstrup, TB. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 60 : 109, 2004
- 25) 大日本住友製薬資料：シンバスタチンとの薬物相互作用
- 26) 大日本住友製薬資料：経口避妊薬との薬物相互作用
- 27) 大日本住友製薬資料：ニフェジピンとの薬物相互作用
- 28) Niemi, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 70 : 58, 2001
- 29) Niemi, M. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 57 : 441, 2004

- 30) 大日本住友製薬資料：ジゴキシンとの薬物相互作用
- 31) 大日本住友製薬資料：ワルファリンとの薬物相互作用
- 32) 大日本住友製薬資料：テオフィリンとの薬物相互作用
- 33) 大日本住友製薬資料：単剤後期第2相試験
- 34) 大日本住友製薬資料：単剤実薬対照比較試験
- 35) Kawamori, R. et al. : J. Diabetes Invest., 3 : 302, 2012
- 36) 大日本住友製薬資料：単剤長期投与試験
- 37) 大日本住友製薬資料： α -グルコシダーゼ阻害剤併用後期第2相試験
- 38) 大日本住友製薬資料： α -グルコシダーゼ阻害剤併用長期投与試験
- 39) 大日本住友製薬資料：ピグアナイド系薬剤併用第3相試験
- 40) 大日本住友製薬資料：ピグアナイド系薬剤併用長期投与試験
- 41) 大日本住友製薬資料：チアゾリジン系薬剤併用第3相試験
- 42) 大日本住友製薬資料：チアゾリジン系薬剤併用長期投与試験
- *43) 大日本住友製薬資料：DPP-4阻害剤併用長期投与試験
- 44) 大日本住友製薬資料：健康成人男性における薬物動態及び薬力学的特性(反復投与)
- 45) 大日本住友製薬資料：レバグリニドの血糖上昇抑制作用(正常ラット)
- 46) 大日本住友製薬資料：レバグリニドの血糖上昇抑制作用(Goto-Kakizakiラット)
- 47) Gromada, J. et al. : Diabetologia, 38 : 1025, 1995
- 48) Fuhlendorff, J. et al. : Diabetes, 47 : 345, 1998
- 49) Hansen, AM. et al. : Diabetes, 51 : 2789, 2002

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

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。

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

提携

ノボ ノルディスクA/S デンマーク



® : 登録商標(ノボ ノルディスクA/S 所有)

* 2020年3月改訂(第2版)
2019年10月改訂



日本標準商品分類番号 873969

	12.5mg	25mg	50mg	100mg
承認番号	22500AMX01783000	22100AMX02258000	22100AMX02257000	22100AMX02259000
販売開始	2013年11月			2009年12月

貯法：室温保存
有効期間：3年



選択的DPP-4阻害剤
◎糖尿病用剤◎

日本薬局方 シタグリブチニン酸塩錠

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

処方箋医薬品：注意一医師等の処方箋により使用すること

JANUVIA® Tablets 12.5mg, 25mg, 50mg, 100mg



2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。】
- 2.3 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. 組成・性状

3.1 組成

販売名	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
* 有効成分 日本薬局方 シタグリブチニン酸塩水和物				
分量： シタグリブチニンとして	12.5mg	25mg	50mg	100mg

添加剤

結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、水リン酸カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、

3.2 製剤の性状

販売名	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
剤形・色調	円形、フィルムコーティング錠(割線入り)	長円形、フィルムコーティング錠(割線入り)	円形、フィルムコーティング錠	
	明るい灰色	うすい赤黄色	ごくうすい赤黄色	うすい赤黄色

販売名	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
表面				
	直径：6.1mm	長径：9.1mm 短径：3.8mm	長径：11.5mm 短径：4.8mm	直径：9.8mm
外形 裏面				
側面				
	厚さ：2.7mm	厚さ：2.5mm	厚さ：3.1mm	厚さ：4.2mm
重量	約104mg	約105mg	約209mg	約416mg
識別コード	MSD 211	MSD 221	MSD 112	MSD 277

4. 効能又は効果

2型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

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. 用法及び用量

通常、成人にはシタグリブチニンとして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回まで增量することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[8.3、9.2.1、9.8、16.6.1 参照]

腎機能障害	クレアチニクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL) *	通常投与量	最大投与量
中等度	30≤CrCl<50 男性：1.5<Cr≤2.5 女性：1.3<Cr≤2.0	25mg 1日1回	50mg 1日1回
重度、末期腎不全	CrCl<30 男性：Cr>2.5 女性：Cr>2.0	12.5mg 1日1回	25mg 1日1回

*クレアチニクリアランスに概ね相当する値

7.2 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。<[9.2.1、9.8、16.6.1 参照]



8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[9.1.1、11.1.3 参照]
- 8.2 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても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。
- 8.3 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。[7.1、9.2.1、16.6.1 参照]
- 8.4 急性肺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。[11.1.6 参照]
- 8.5 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。[11.1.3 参照]
- 8.6 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態
- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - ・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
 - ・激しい筋肉運動
 - ・過度のアルコール摂取者
 - ・高齢者
[8.1、11.1.3 参照]
- 9.1.2 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。[11.1.8 参照]

9.2 腎機能障害患者

- 9.2.1 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
これらの患者には適切な用量調節を行うこと。[7.1、7.2、8.3、16.6.1 参照]

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性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。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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中の移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。腎機能が低下していることが多い。[7.1、7.2、16.6.3 参照]

10. 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。[16.5.1、16.5.2 参照]

10.2 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 チアツリジン系薬剤 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 [11.1.3 参照]	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ため、これらの薬剤の減量を検討すること。	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の増強により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン [16.7.2 参照]	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。	機序不明
血糖降下作用を増強する薬剤： β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖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。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 アナフィラキシー反応（頻度不明）
11.1.2 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）

11.1.3 低血糖（4.2%）

低血糖があらわれることがある。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。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。[8.1、8.5、9.1.1、10.2、17.1.1、17.1.2 参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT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。

11.1.5 急性腎障害（頻度不明）

11.1.6 急性肺炎（頻度不明）

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、出血性肺炎又は壞死性肺炎も報告されている。[8.4 参照]

11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.8 腸閉塞（頻度不明）

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。[9.1.2 参照]

11.1.9 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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。

11.1.10 血小板減少（頻度不明）

11.1.11 細胞瘤（頻度不明）

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。

11.2 その他の副作用

	0.1～2%未満	頻度不明
神経系障害	浮動性めまい、感覺鈍麻	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



	0.1~2%未満	頻度不明
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、恶心、便秘、下痢、鼓脹、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、じん麻疹、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、白血球数増加、ALT増加、AST増加、γ-GTP増加、血中ビリルビン増加、血中LDH増加、CK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	

13. 過量投与

13.1 処置

血液透析によるシタグリブチンの除去はわずかである。
[16.6.1 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、硬い鋸角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縫隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄ラットに本剤50、150及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、500mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝臓腫及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量は、臨床での最大投与量100mg/日の約58倍の曝露量に相当する。

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に、シタグリブチン12.5~100mgを空腹時単回経口投与した場合、シタグリブチンは速やかに吸収され、投与後2~5時間に最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、半減期（t_{1/2}）は9.6~12.3時間であった（図及び表1）。シタグリブチンの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）は用量にはば比例して増加した¹⁾。

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

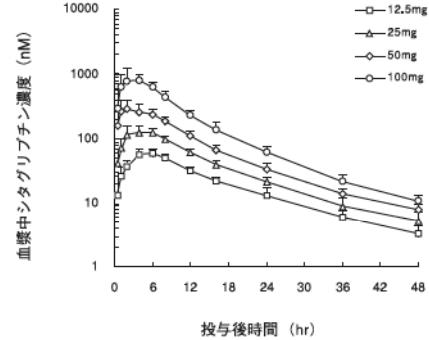


表1 健康成人における空腹時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-∞} (μM・hr)	C _{max} (nM)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
12.5mg	0.96±0.15	60±7	4.0 (4.0, 6.0)	12.3±0.8
25mg	1.99±0.35	145±33	5.0 (2.0, 6.0)	11.6±1.8
50mg	3.73±0.63	319±83	2.0 (1.0, 6.0)	11.4±2.4
100mg	8.43±1.64	944±307	2.0 (0.5, 6.0)	9.6±0.9

n=6、平均±標準偏差

T_{max}：中央値（最小値、最大値）

16.1.2 反復投与

健康成人に、シタグリブチン25~400mgを1日1回10日間反復経口投与した場合、血漿中濃度は2日目で定常状態に達し、反復投与による蓄積はほとんど認められなかった。累積係数は1.03~1.19倍であった²⁾。

16.2 吸收

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人に、シタグリブチン100mgを投与した時の経口バイオアベイラビリティは約87%であった³⁾（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人に、シタグリブチン50mgを食後に単回経口投与した場合、空腹時に比べてC_{max}は37%増加したが、AUC_{0-∞}及びT_{max}に差はなかった（表2）。

表2 健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	AUC _{0-∞} (μM・hr)	C _{max} (nM)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
空腹時	4.08±0.52	366±93	2.5 (1.5, 6.0)	12.2±1.7
食後	3.99±0.64	500±154	2.0 (0.5, 6.0)	12.3±1.8

n=12、平均±標準偏差

T_{max}：中央値（最小値、最大値）

16.3 分布

16.3.1 血漿タンパク結合

シタグリブチンのin vitro血漿タンパク結合率は38%であった。

16.4 代謝

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

16.4.2 シタグリブチンの消失において代謝の関与は少ない。In vitro試験では、シタグリブチンの代謝にCYP3A4が主に関与し、また、CYP2C8も関与することが示された。また、シタグリブチンはCYP3A4、2C8、2C9、2D6、1A2、2C19及び2B6を阻害せず、CYP3A4を誘導しなかった。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人にシタグリブチン25~100mgを単回経口投与した場合、シタグリブチンの79~88%（推測値）は尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは397~464mL/minであった¹⁾。[10. 参照]

16.5.2 健康成人（外国人）に¹⁴C-シタグリブチンを経口投与後、I週間以内に投与放射能の約13%が糞中に、87%が尿中に排泄された⁴⁾。シタグリブチンの消失は主に腎排泄によるもので、能動的な尿細管分泌が関与する。

シタグリブチンはP-糖タンパク質及び有機アニオントランスポーター(hOAT3)の基質である⁵⁾。In vitro試験で、P-糖タンパク質を介するシタグリブチンの輸送はシクロスボリンにより阻害され、hOAT3を介するシタグリブチンの取込みは、プロペネシド、イブプロフェン、フロセミド、フェノファリック酸、キナブリル、インダパミド及びシメチジンで阻害された。また、シタグリブチンは500μMまでの濃度では、P-糖タンパク質を介するジゴキシンの輸送を阻害しなかつたが、hOAT3を介するシメチジンの取込みには弱い阻害作用を示した (IC₅₀ : 160 μM)。[10. 参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

シタグリブチン50mg単回経口投与時の薬物動態パラメータは表3のとおりであった。中等度、重度腎機能障害患者、血液透析が必要な末期腎不全患者のAUC_{0-∞}は、正常腎機能を有する健康成人のそれぞれ約2.3倍、約3.8倍、約4.5倍であり、腎機能障害の程度に応じて上昇した。血液透析が必要な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⁶⁾(外国人データ)。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。[7.1、7.2、8.3、9.2.1、13.1 参照]

表3 腎機能障害別のシタグリブチン50mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	正常 (n=82)	軽度の腎機能障害 (n=6)	中等度の腎機能障害 (n=6)	重度の腎機能障害 (n=6)	血液透析が必要な末期腎不全患者 (n=6)
AUC _{0-∞} ($\mu\text{M} \cdot \text{hr}$) 平均の比 [§]	4.40± 0.832†	7.09±0.988	9.96±1.95	16.6±4.82	19.8±6.06
C _{max} (nM) 平均の比 [§]	391±123	527±79.1	560±137	684±183	556±113
t _{1/2} (hr)	13.1±2.23	16.1±0.487	19.1±2.08	22.5±2.71	28.4±8.18
腎クリアランス (mL/min) 平均の比 [§]	339±87.3	242±34.0	126±28.1	60.2±19.2	該当なし
平均土標準偏差					
腎機能の程度 [CrCl (mL/min/1.73m ²)]: 正常 (>80)、軽度 (50~80)、中等度 (30~50)、重度 (<30)、血液透析が必要な末期腎不全患者					
§ 平均の比=正常群の平均に対する腎機能障害別の平均との比					
† 本剤1.5~600mg単回経口投与した正常腎機能の健康成人は50mgに用量補正した					

16.6.2 肝機能障害患者

シタグリブチン100mgを単回経口投与した場合、中等度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア7~9) では、シタグリブチンの平均AUC_{0-∞}及び平均C_{max}は、健康成人に比べてそれぞれ約21%及び13%増加した⁷⁾(外国人データ)。重度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア9超) のでの臨床経験はない。

16.6.3 高齢者

健常な高齢者 (65~80歳) 及び若年者 (18~45歳) にシタグリブチン50mgを単回経口投与した場合、高齢者は若年者に比べてシタグリブチンのAUC_{0-∞}、C_{max}がそれぞれ31%、23%高かった。腎クリアランスが高齢者では若年者に比べて31%低下していた(外国人データ)。[9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ポグリポースとの併用

健常成人にシタグリブチン50mg 1日1回(朝食直前) 及びポグリポース0.3mg 1日3回(毎食直前) を3日間併用反復経口投与した場合、ポグリポースはシタグリブチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。一方、2型糖尿病患者にシタグリブチン100mg 1日1回(朝食直前) 及びポグリポース0.2mg 1日3回(毎食直前) を3日間併用反復経口投与した場合、シタグリブチンのAUC_{0-24h}及びC_{max}はシタグリブチン単独投与と比べて低下した(それぞれ17%及び34%)か、シタグリブチンの用量調節は必要ないと考えられた。

16.7.2 ジゴキシンとの併用

健常成人にシタグリブチン100mgとジゴキシン0.25mgを10日間併用投与した場合、ジゴキシンのAUC_{0-24h}及びC_{max}はわずかに上昇した(それぞれ11%及び18%) (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.3 シクロスボリンとの併用

健常成人にシタグリブチン100mgとシクロスボリン600mgを併用投与した場合、シタグリブチンのAUC_{0-∞}及びC_{max}はそれぞれ29%及び68%上昇した⁸⁾(外国人データ)。

16.7.4 メトホルミンとの併用

2型糖尿病患者にシタグリブチン50mg 1日2回とメトホルミン1,000mg 1日2回を併用投与した場合、シタグリブチン及びメトホルミンは互いの薬物動態に影響を及ぼさなかった⁹⁾(外国人データ)。このデータから、シタグリブチンは有機カチオントランスポーター (OCT) を阻害しないと考えられた。

16.7.5 その他の薬剤との併用

ロシグリタゾン¹⁰⁾、グリベングラミド¹¹⁾、シンバスタチン¹²⁾、ワルファリン¹³⁾及び経口避妊薬 (ノルエチスチロン/エチニルエストラジオール)¹⁴⁾との薬物相互作用試験データから、シタグリブチン200mg 1日1回はCYP3A4、2C8及び2C9を阻害しないと考えられた(外国人データ)。

注) 本剤の承認された用量は、通常、シタグリブチンとして50mg 1日1回であり、最大投与量は100mg 1日1回である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (単剤療法)

(1) 第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検比較試験

食事/運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者 (363例) を対象に、シタグリブチン25、50、100、200mg又はプラセボを1日1回12週間経口投与(朝食前) した。シタグリブチンはHbA1c値 (JDS値) を初回測定時点の投与2週後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与12週時の結果 [50、100mg (臨床用量) 及びプラセボ] は表1の通りであった。低血糖症の副作用発現割合は、シタグリブチンとプラセボとの間で有意差はなかった¹⁵⁾。[11.1.3 参照]

表1 プラセボ対照二重盲検比較試験 (12週時) の結果

	HbA1c (JDS値) (%)	
	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ	0.3	-
シタグリブチン50mg	-0.7	-1.0*
シタグリブチン100mg	-0.7	-1.0*

*p<0.001

(2) 第Ⅲ相実業対照二重盲検比較試験

食事/運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者 (319例) を対象に、シタグリブチン50mg 1日1回(朝食前) 又はボグリポース0.2mg 1日3回(毎食直前) を12週間経口投与した。シタグリブチンはHbA1c値 (JDS値) を初回測定時点の投与2週後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与12週時の結果は表2の通りであった。低血糖症の副作用発現割合は、シタグリブチン投与群1.2%、ボグリポース投与群1.3%と同様であった¹⁶⁾。[11.1.3 参照]

表2 実業対照二重盲検比較試験 (12週時) の結果

	HbA1c (JDS値) (%)	食後2時間 血糖値 (mg/dL)		空腹時 血糖値 (mg/dL)	
	投与前からボグリポー スの変化量 との差	投与前からボグリポー スとの差	投与前からボグリポー スの変化量 との差	投与前からボグリポー スの変化量 との差	投与前からボグリポー スとの差
ボグリポー ス0.2mg	-0.3	-32	-9	-11*	
シタグリブ チン50mg	-0.7	-51	-20	-11*	

*p<0.001

(3) 第Ⅲ相長期投与試験

食事/運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者 (177例) を対象に、シタグリブチン50mgあるいは100mg (增量時) 1日1回を52週間経口投与(朝食前) した。シタグリブチンはHbA1c値 (JDS値) を初回測定時点の投与4週後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善し、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52週における低血糖症の副作用発現割合は、0.6%であった¹⁷⁾。[11.1.3 参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相試験 (併用療法)

(1) グリメビリド、ビオグリタゾン、メトホルミン、ボグリポース、又は速効型インスリリン分泌促進薬 (ナテグリニド・ミチグリニド) との併用試験

食事/運動療法に加えて、経口血糖降下剤 (グリメビリド¹⁸⁾: 146例、ビオグリタゾン¹⁹⁾: 134例、メトホルミン²⁰⁾: 149例、ボグリポース²¹⁾: 133例、ナテグリニド又はミチグリニド²²⁾: 155例) で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象にシタグリブチン50mg又はプラセボを1日1回、これらの基礎治療に加えて経口投与(朝食前) した。いずれの試験においても、シタグリブチンはHbA1c値 (JDS値) を初回測定時点の投与4週後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与12週時の結果は表3の通りであった。その後、シタグリブチン50mgあるいは100mg (增量時) の継続投与において、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52週までの併用投与時 (長期投与例) における低血糖症の副作用発現割合は、グリメビリド併用時5.3% (7例/131例)、ビオグリタゾン併用時0.8% (1例/133例)、メトホルミン併用時0.7% (1例/145例)、ボグリポース併用時0.8% (1例/133例)、ナテグリニド又はミチグリニド併用時6.5% (10例/153例) であった。[11.1.3 参照]

表3 グリメビリド、ピオグリタゾン、メトホルミン、ポグリボース、又は速効型インスリンとの併用試験の結果
[二重盲検比較試験 (12週時)]

試験名		HbA1c (JDS値) (%)	
		投与前からの変化量	両群の差
グリメビリド 併用試験	グリメビリド 単独投与群	0.3	-0.8*
	シタグリブチン 併用投与群	-0.5	
ピオグリタゾン 併用試験	ピオグリタゾン 単独投与群	0.4	-0.8*
	シタグリブチン 併用投与群	-0.4	
メトホルミン 併用試験	メトホルミン 単独投与群	0.3	-0.7*
	シタグリブチン 併用投与群	-0.4	
ポグリボース 併用試験	ポグリボース 単独投与群	0.2	-0.9*
	シタグリブチン 併用投与群	-0.8	
速効型インスリン分 泌促進薬併用試験	速効型インスリン 分泌促進薬 単独投与群	0.4	-1.0*
	シタグリブチン 併用投与群	-0.7	

*p<0.001

(2) インスリン製剤との併用試験

食事／運動療法に加えて、インスリン製剤【混合型（速効型又は超速効型のインスリンの含有率が25%又は30%）、中間型、又は持効型のいずれか単剤を使用、1日投与量は8単位以上40単位以下】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（266例）を対象に、シタグリブチン50mg又はプラスボを1日1回、インスリン製剤による基礎治療に加えて経口投与（朝食前）した。シタグリブチンはHbA1c値（JDS値）を初回測定時点の投与4週後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与16週時の結果は表4の通りであった。その後、シタグリブチン50mgあるいは100mg（增量時）の継続投与において、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52週までの併用投与時（長期投与例）における低血糖症の副作用発現割合は、17.4%（45例／258例）であった²³⁾。[11.1.3 参照]

表4 インスリン製剤との併用試験の結果
[二重盲検比較試験 (16週時)]

		HbA1c (JDS値) (%)	
		投与前からの変化量	両群の差
インスリン製剤 単独投与群		0.3	
シタグリブチン 併用投与群		-0.6	-0.9*

*p<0.001

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

インクレチンであるglucagon-like peptide 1 (GLP-1) 及びglucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) は、グルコース恒常性の維持にかかわるホルモンである。シタグリブチンは、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^{24)~26)}。

18.2 ヒトDPP-4阻害作用

ヒトDPP-4（組換え体、血清由来、Caco-2細胞由来）の活性を選択的に阻害する（*in vitro*）²⁷⁾。

18.3 耐糖能及び糖代謝改善作用

18.3.1 2型糖尿病患者において、本剤はDPP-4活性を阻害し、血漿中の活性型GLP-1及びGIP濃度の約2倍の上昇、インスリン及びC-ペプチドの血清中濃度の上昇、グルカゴン濃度の低下、空腹時血糖値の低下、経口グルコース負荷後又は食後過血糖の抑制をもたらした^{26), 28)}。

18.3.2 正常マウスを用いたグルコース負荷試験において、本剤は血糖値の上昇を抑制する。また、このとき血漿中DPP-4の阻害及び血漿中GLP-1濃度の上昇が認められる²⁵⁾。

18.3.3 高脂肪食により肥満、高血糖及び高インスリン症を呈し、耐糖能異常を示す食餌負荷肥満マウス（DIOマウス）において、本剤はグルコース負荷による血糖値の上昇を正常マウスと同程度まで抑制する²⁵⁾。

18.3.4 インスリン抵抗性と高血糖を特徴とする2型糖尿病モデルのdb/dbマウスにおいて、本剤は血糖値を正常マウスと同程度まで正常化させる²⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：シタグリブチンリン酸塩水和物

(Sitagliptin Phosphate Hydrate)

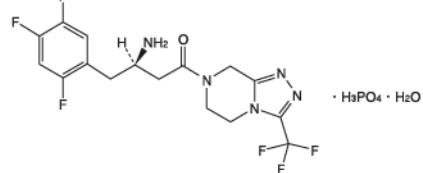
*化学名：(3*R*)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1, 2, 4]triazolo [4, 3-*a*]pyrazin-7(8*H*-yl)-4-(2, 4, 5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate monohydrate

分子式： $C_{16}H_{18}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$

分子量：523.32

*性状：本品は白色の粉末である。本品は水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

構造式：



22. 包装

（ジャヌピア®錠12.5mg）

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

140錠 [14錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

100錠 [瓶]

（ジャヌピア®錠25mg）

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

140錠 [14錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

100錠 [瓶]

（ジャヌピア®錠50mg）

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

140錠 [14錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

700錠 [14錠 (PTP) × 50]

500錠 [瓶]

（ジャヌピア®錠100mg）

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

140錠 [14錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

500錠 [瓶]

23. 主要文献

1) Herman GA, et al. Br J Clin Pharmacol. 2011 ; 71 : 429-436.

2) 片山泰之、他. 新薬と臨床. 2011 ; 60 : 1139-1152.

3) Bergman A, et al. Biopharma Drug Dispos. 2007 ; 28 : 315-322.

4) Vincent SH, et al. Drug Metab Dispos. 2007 ; 35 : 533-538.

5) Chu XY, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2007 ; 321 : 673-683.

6) Bergman AJ, et al. Diabetes Care. 2007 ; 30 : 1862-1864.

7) Migoya EM, et al. Can J Clin Pharmacol. 2009 ; 16 : e165-170.

8) Krishna R, et al. J Clin Pharmacol. 2007 ; 47 : 165-174.

9) Herman GA, et al. Curr Med Res Opin. 2006 ; 22 : 1939-1947.

10) Mistry GC, et al. J Clin Pharmacol. 2007 ; 47 : 159-164.

11) Mistry GC, et al. Br J Clin Pharmacol. 2008 ; 66 : 36-42.

12) Bergman AJ, et al. J Clin Pharmacol. 2009 ; 49 : 483-488.

13) Wright DH, et al. J Clin Pharmacol. 2009 ; 49 : 1157-1167.

14) Migoya E, et al. J Clin Pharmacol. 2011 ; 51 : 1319-1325.

15) Iwamoto Y, et al. Endocr J. 2010 ; 57 : 383-394.

16) Iwamoto Y, et al. Diabetol Obes Metab. 2010 ; 12 : 613-622.

17) Odawara M, et al. Diabetol Int. 2011 ; 2 : 94-105.

18) Tajima N, et al. Diabetol Int. 2011 ; 2 : 32-44.

19) Kashiwagi A, et al. J Diabetes Investig. 2011 ; 2 : 381-390.

20) Kadokawa T, et al. J Diabetes Investig. 2013 ; 4 : 174-181.

21) Tajima N, et al. J Diabetes Investig. 2013 ; 4 : 595-604.

22) Tajima N, et al. Diabetol Int. 2016 ; 7 : 155-166.

23) Kadokawa T, et al. Diabetol Int. 2013 ; 4 : 160-172.

24) Drucker DJ, Diabetes Care. 2003 ; 26 : 2929-2940.

25) Kim D, et al. J Med Chem. 2005 ; 48 : 141-151.

26) Herman GA, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006 ; 91 : 4612-4619.

27) シタグリブチンの*in vitro*及び*in vivo*薬理試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.2.2）

28) Nonaka K, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2008 ; 79 : 291-298.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12