

薬事・食品衛生審議会  
医薬品第一部会  
議事第一次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品カナグル錠100mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
(資料No.1)
- 議題2 医薬品イーケプラ点滴静注500mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について  
(資料No.2)
- 議題3 EPI-743を希少疾病用医薬品として指定することの可否について  
(資料No.3)

3. 報告事項

- 議題1 医薬品パレプラス輸液の製造販売承認について  
(資料No.4)
- 議題2 医薬品ジャヌビア錠12.5mg、同錠25mg、同錠50mg及び同錠100mg並びにグラクティブ錠12.5mg、同錠25mg、同錠50mg及び同錠100mgの製造販売承認事項一部変更承認について  
(資料No.5)
- 議題3 医薬品ネシーナ錠6.25mg、同錠12.5mg及び同錠25mgの製造販売承認事項一部変更承認について  
(資料No.6)
- 議題4 医薬品アレディア点滴静注用15mg及び同点滴静注用30mgの製造販売承認事項一部変更承認について  
(資料No.7)

4. その他

5. 閉会

平成26年4月25日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	カナグル錠100mg	田辺三菱製薬㈱	製販	承認	カナグリフロジン水和物	2型糖尿病を効能・効果とする 新有効成分含有医薬品	—	8年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	イーケブラ点滴静注500mg	ユーシービー ジャパン㈱	製販	承認	レベチラセタム	一時的に経口投与ができない患者における、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法に対する、レベチラセタム経口製剤の代替療法を効能・効果とする新投与経路医薬品	—	6年	原体:非該当 製剤:非該当
報告	パレプラス輸液	味の素製薬㈱	製販	承認	配合剤のため該当しない	経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある場合並びに手術後のアミノ酸、電解質、水溶性ビタミン及び水分の補給を効能・効果とする類似処方医療用配合剤	—	—	原体:非該当 製剤:非該当
報告	①ジャヌビア錠12.5mg ② 同 錠25mg ③ 同 錠50mg ④ 同 錠100mg ⑤グラクティブ錠12.5mg ⑥ 同 錠25mg ⑦ 同 錠50mg ⑧ 同 錠100mg	①～④ MSD㈱ ⑤～⑧ 小野薬品工業 ㈱	製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販 製販	— 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変 — 変	シタグリプチンリン酸塩水和物	2型糖尿病を効能・効果とする 新効能医薬品	—	残余 (平成 29年10 月15日 まで)	原体:非該当 製剤:非該当
審議	ネシーナ錠6.25mg 同 錠12.5mg 同 錠25mg	武田薬品工業 ㈱	製販 製販 製販	— 変 — 変 — 変	アログリプチン安息香酸塩	2型糖尿病を効能・効果とする 新効能医薬品	—	残余 (平成 30年4 月15日 まで)	原体:非該当 製剤:非該当
報告	アレディア点滴静注用15mg 同 点滴静注用30mg	ノバルティス ファーマ㈱	製販	— 変 — 変	パミドロン酸二ナトリウム水和物	骨形成不全症の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	事前評価済公知申請	—	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
田辺三菱製薬株式会社	カナグル錠 100 mg	新規承認 部会：審議／分科会：報告
一般名	カナグリフロジン水和物（新有効成分）	
効能・効果	2型糖尿病	
用法・用量	通常、成人にはカナグリフロジンとして 100 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。	
申請年月日	平成 25 年 5 月 24 日	
再審査期間	8 年（新有効成分）	
承認条件	直後調査	
その他	—	
審査上の論点	<p><b>【概要】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本邦における糖尿病有病者数は 約 950 万人。</li> <li>・ 本薬は腎臓の近位尿細管における糖（グルコース）の再吸収を担う SGLT2<sup>※</sup> を選択的に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し、血糖降下作用を示す。</li> </ul> <p style="text-align: center;">※ SGLT2：Na<sup>+</sup>/グルコース共輸送担体 2（Sodium glucose cotransporter 2）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ SGLT2 阻害薬は、インスリン非依存性に血糖降下作用を発現するため、他の作用機序の薬剤と比較して、低血糖症を起こしにくいという特徴がある。</li> </ul>	

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
ユーシービージャパン 株式会社	イーケプラ点滴静注 500 mg	一部変更 部会：審議／分科会：文書報告
一般名	レベチラセタム	
効能・効果	<p>一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法</p> <p>他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法</p>	
用法・用量	<p>レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合： 通常、レベチラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を15分かけて静脈内投与する。</p> <p>レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合： 成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分け、1回量を15分かけて静脈内投与する。 小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kgを1日2回に分け、1回量を15分かけて静脈内投与する。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。</p> <p>いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。 成人：成人では1日最高投与量は3000mgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行う。 小児：4歳以上の小児では1日最高投与量は60mg/kgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。</p>	
申請年月日	平成25年6月28日	
再審査期間	6年（新投与経路）	
承認条件	直後調査	
その他	特になし	
審査上の論点	<p><b>【概要】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤は、他の抗てんかん薬で効果が不十分な場合に上乗せして使用するもので、既に錠剤とドライシロップ剤が承認されている。</li> <li>・本剤は消化管の手術時など、一時的に経口投与ができない場合に使用するもの。該当する推定患者は十数名／日程度。</li> <li>・本薬は、本邦においては2010年7月に錠剤が、2013年5月に小児が、2013年6月にドライシロップ剤が承認されている。</li> <li>・海外では、本剤は米国、欧州を含む46の国又は地域で承認されている（2013年1月現在）。類薬は、静注可能な抗てんかん薬として、ホスフェニトイン、アセタゾラミド、フェノバルビタール、フェニトインナトリウム。</li> </ul>	

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
味の素製薬株式会社	パレプラス輸液	新規承認 部会：報告/分科会：－
一般名	(各種栄養成分の配合剤)	
効能・効果	<p>下記状態時のアミノ酸、電解質、水溶性ビタミン及び水分の補給</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある場合</li> <li>・手術前後</li> </ul>	
用法・用量	<p>用時に隔壁を開通して大室液と小室液をよく混合する。 通常、成人には1回500 mLを末梢静脈内に点滴静注する。 投与速度は通常、500 mL当たり120分を目安とし、高齢者、重篤な患者には更に緩徐に注入する。 なお、年齢、症状、体重により適宜増減するが、最大投与量は1日2500 mLまでとする。</p>	
申請年月日	平成25年6月28日	
再審査期間	なし	
承認条件	なし	
その他		
審査上の論点	<p><b>【概要】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤は、味の素製薬(株)が開発した抹消静脈栄養(PPN)製剤である。PPNは、中心静脈栄養や経腸栄養と異なり、手術後など短期間(2週間以内)に経口栄養摂取ができない場合に用いられる。</li> <li>・既存のPPN製剤は、糖、アミノ酸、電解質のみを配合したものか、それに加えて欠乏症が問題になりやすいビタミンB<sub>1</sub>を加えたものであるが、本剤は、さらにその他の水溶性ビタミン8種類が添加されていることを特徴とする。</li> <li>・PPN製剤の類薬としては、同社のツインパル輸液、パレセーフ輸液の他、ビーフリード輸液、アミノフリード輸液(以上、大塚製薬工場株式会社)、アミグランド輸液、アミカリック輸液(以上、テルモ株式会社)。</li> <li>・本剤の海外での開発は行われていない。</li> </ul>	

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
①③小野薬品工業株式会社 ②④MSD 株式会社	① グラクティブ錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg ② ジャヌビア錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg ③ グラクティブ錠 12.5 mg ④ ジャヌビア錠 12.5 mg	一部変更 部会：報告/分科 会：なし
一般名	シタグリブチンリン酸塩水和物	
効能・効果	2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 ⑤食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 ⑥食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用 (下線部削除)	
用法・用量	通常、成人にはシタグリブチンとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。(変更なし)	
申請年月日	① ② 平成 25 年 8 月 13 日 ③ ④ 平成 25 年 9 月 19 日	
再審査期間	初回承認 (①②平成 21 年 10 月 16 日承認) の残余期間 (平成 29 年 10 月 15 日まで)	
承認条件	なし	
その他	なし	
審査上の論点	【概要】 ・ 食事などにより血糖値が上昇すると、消化管 (小腸) から GLP-1 <sup>*</sup> 等のホルモンが分泌される。GLP-1 は膵臓に作用して、インスリン分泌促進作用などを示すが、GLP-1 は DPP-4 <sup>**</sup> という酵素により速やかに分解されてしまい、その働きを失う。 (*グルカゴン様ペプチド-1、**ジペプチジルペプチダーゼ-4) ・ 本剤は、DPP-4 を選択的に阻害し、GLP-1 の失活を防ぐことで、血中 GLP-1 濃度を高め、血糖降下作用を示す。 ・ 類薬 (既承認の DPP-4 阻害薬) は、テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、アログリブチン安息香酸塩など。 ・ 2013 年 6 月現在、欧米を含む 121 の国・地域で承認されている。 ・ 本申請にあたり「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に基づいて臨床試験が実施されている。今般、医療現場で本剤との併用が想定され得る他の経口血糖降下薬との併用療法の有効性が確認されたことから、効能・効果を「2型糖尿病」に変更する一変申請がなされた。	

## 申請品目の概要

申請者	販売名	取扱い
武田薬品工業株式会社	ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、 同錠 25 mg	一部変更 部会：報告／分科会：なし
一般名	アログリプチン安息香酸塩	
効能・効果	2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 ④食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用 ⑤食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 (下線部削除)	
用法・用量	通常、成人にはアログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。(変更なし)	
申請年月日	平成 25 年 8 月 27 日	
再審査期間	初回承認(平成 22 年 4 月 16 日承認)の残余期間(平成 30 年 4 月 15 日まで)	
承認条件	なし	
その他	なし	
審査上の論点	<b>【概要】</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 食事などにより血糖値が上昇すると、消化管(小腸)から GLP-1*等のホルモンが分泌される。GLP-1 は膵臓に作用して、インスリン分泌促進作用などを示すが、GLP-1 は DPP-4***という酵素により速やかに分解されてしまい、その働きを失う。 (*グルカゴン様ペプチド-1、***ジペプチジルペプチダーゼ-4)</li> <li>・ 本剤は、DPP-4 を選択的に阻害し、GLP-1 の失活を防ぐことで、血中 GLP-1 濃度を高め、血糖降下作用を示す。</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 類薬(既承認の DPP-4 阻害薬)は、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、シタグリプチンリン酸塩水和物など。</li> <li>・ 2014 年 1 月現在、欧米を含む 41 カ国で承認されている。</li> <li>・ 本申請にあたり「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に基づいて臨床試験が実施されている。今般、医療現場で本剤との併用が想定され得る他の経口血糖降下薬との併用療法の有効性が確認されたことから、効能・効果を「2型糖尿病」に変更する一変申請がなされた。</li> </ul>	

## 申請品目の概要

＜「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を経て公知申請されたものの一変承認の報告＞

- ・ 本品目は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、公知申請への該当性の報告書がとりまとめられ、医薬品部会において、事前評価が終了したものである。
- ・ その事前評価を踏まえて、申請者より一変申請がなされ、PMDAにおいて添付文書の整備等の審査を行い、承認して差し支えないと判断した。

申請者	販売名	取扱い												
ノバルティス ファーマ株式会社	アレディア点滴静注用 15mg、同点滴静注用 30 mg	一部変更 部会：報告／分科会：なし												
一般名	パミドロン酸二ナトリウム無水物													
効能・効果	1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症 2. 乳癌の溶骨性骨転移（化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること） 3. <u>骨形成不全症</u> <span style="float: right;">（下線部追加）</span>													
用法・用量	3. <u>骨形成不全症</u> 通常、パミドロン酸二ナトリウム（無水物）として下記の用量を1日1回4時間以上かけて3日間連続点滴静脈内投与し、下記の投与間隔にて投与を繰り返す。 ただし、1日の用量は60mgを超えないこと。 <table border="1" style="margin: 10px auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">年齢</th> <th style="text-align: center;">1回投与量</th> <th style="text-align: center;">投与間隔</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">2歳未満</td> <td style="text-align: center;">0.5 mg/kg</td> <td style="text-align: center;">2ヵ月</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2歳以上3歳未満</td> <td style="text-align: center;">0.75 mg/kg</td> <td style="text-align: center;">3ヵ月</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3歳以上</td> <td style="text-align: center;">1.0 mg/kg</td> <td style="text-align: center;">4ヵ月</td> </tr> </tbody> </table> ＜点滴液の調製法＞ 悪性腫瘍による高カルシウム血症及び乳癌の溶骨性骨転移の場合：1バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」5 mLを加えて溶解後、総量として500 mL以上の日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」に希釈する。 骨形成不全症の場合：1バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」5 mLを加えて溶解後、0.1 mg/mL以下の濃度となるよう日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」に希釈する。 <div style="text-align: right;">（下線部追加）</div>		年齢	1回投与量	投与間隔	2歳未満	0.5 mg/kg	2ヵ月	2歳以上3歳未満	0.75 mg/kg	3ヵ月	3歳以上	1.0 mg/kg	4ヵ月
年齢	1回投与量	投与間隔												
2歳未満	0.5 mg/kg	2ヵ月												
2歳以上3歳未満	0.75 mg/kg	3ヵ月												
3歳以上	1.0 mg/kg	4ヵ月												
申請年月日	平成25年11月26日													
再審査期間	なし													
承認条件	なし													
その他	公知申請（未承認薬・適応外薬検討会議にて公知該当性確認済み）													

※本邦における骨形成不全症の患者数は、約100人。

※本剤は、骨吸収抑制作用により骨密度を増加させ、骨折を抑制する。

## 希少疾病用医薬品の概要

名 称	EPI-743
申 請 者	大日本住友製薬株式会社
予定される効能・効果	リー脳症
疾 病 の 概 要	本疾患は、ミトコンドリア病の一種で、乳幼児期に発症する致死性かつ進行性の神経変性疾患である。(ミトコンドリア病とは、DNA の変異により、ミトコンドリアの機能が障害され、酸化ストレスの増加により細胞障害及び細胞死が引き起こされて臨床症状が出現する病態の総称。)
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。</li> <li>2. 医療上、特に必要性が高いこと。</li> <li>3. 開発の可能性が高いこと。</li> </ol>	
患 者 数	200人程度（5万人未満を満たす）
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ リー脳症は、通常2歳までに発症し、5歳までに呼吸不全により死亡することが多く、10歳超まで生存する例は少ない。</li> <li>・ 臨床症状として、精神運動発達遅滞、呼吸異常、眼振、運動失調、視神経萎縮などが見られる。</li> <li>・ リー脳症も含めミトコンドリア病には確立された治療がなく、ビタミンB1、B2、コエンザイムQ10の大量投与、ビタミンC、Kの投与、酸化ストレスの増加を抑えるためのケトン食による食事療法などが試みられているが、多くは予後不良である。</li> </ul>
	以上より、医療上の必要性は高いと考えられる。
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 海外においてリー脳症を対象とした第IIb相試験が実施中である。</li> <li>・ 現在、国内においては第IIb/III相試験が実施中である。</li> </ul> <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

(報道発表用)

1	販 売 名	パレプラス輸液
2	一 般 名	医療用配合剤のため該当しない
	本質・構造式	医療用配合剤のため該当しない
3	申 請 者 名	味の素製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	別添のとおり
5	用 法 ・ 用 量	用時に隔壁を開通して大室液と小室液をよく混合する。 通常、成人には1回500mLを末梢静脈内に点滴静注する。 投与速度は通常、500mL当たり120分を目安とし、高齢者、重篤な患者には更に緩徐に注入する。 なお、年齢、症状、体重により適宜増減するが、最大投与量は1日2500mLまでとする。
6	効 能 ・ 効 果	下記状態時のアミノ酸、電解質、水溶性ビタミン及び水分の補給 ・経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある場合 ・手術前後
7	備 考	取扱い区分：1- (9の2) 類似処方医療用配合剤 「添付文書(案)」は、別紙(1)として添付

## 成分・分量

		500mL 容量	1000mL 容量
大室液	ブドウ糖	37.499 g	74.998g
	塩化ナトリウム	0.252g	0.504g
	L-乳酸ナトリウム液	2.852g	5.704g
	塩化カルシウム水和物	0.184g	0.368g
	硫酸マグネシウム水和物	0.312g	0.624g
	硫酸亜鉛水和物	0.700mg	1.400mg
	チアミン塩化物塩酸塩	1.91 mg	3.81mg
	ピリドキシン塩酸塩	1.25 mg	2.50mg
	シアノコバラミン	2.5 $\mu$ g	5.0 $\mu$ g
	パンテノール	3.75 mg	7.50mg
	小室液	L-ロイシン	2.100 g
L-イソロイシン		1.200 g	2.400g
L-バリン		1.200 g	2.400g
L-リシン塩酸塩		1.965 g	3.930g
L-トレオニン		0.855 g	1.710g
L-トリプトファン		0.300 g	0.600g
L-メチオニン		0.585 g	1.170g
L-フェニルアラニン		1.050 g	2.100g
アセチルシステイン		0.202 g	0.404g
L-チロシン		0.075 g	0.150g
L-アルギニン		1.575 g	3.150g
L-ヒスチジン		0.750 g	1.500g
L-アラニン		1.200 g	2.400g
L-プロリン		0.750 g	1.500g
L-セリン		0.450 g	0.900g
グリシン		0.885 g	1.770g
L-アスパラギン酸		0.150 g	0.300g
L-グルタミン酸		0.150 g	0.300g
リン酸二カリウム		0.870g	1.740g
リボフラビンリン酸エステルナトリウム		1.25 mg	2.50mg
アスコルビン酸		50 mg	100mg
葉酸		0.1 mg	0.2mg
ビオチン		25 $\mu$ g	50 $\mu$ g
ニコチン酸アミド		10 mg	20mg

貯 法： 遮光、室温保存  
 使用期限： 1年6ヵ月（容器、外袋、外箱に表示）  
 注 意： 取り扱い上の注意の項参照

日本標準商品分類番号
873259

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

処方せん医薬品<sup>※</sup>

アミノ酸・水溶性ビタミン加総合電解質液

# パレプラス<sup>®</sup> 輸液

PAREPLUS<sup>®</sup>

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること。

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤又は本剤の配合成分に過敏症の既往歴がある患者
2. 血友病患者〔出血時間を延長することがある（パンテノール含有のため）。〕
3. 肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者〔アミノ酸の代謝が十分に行われなため、症状が悪化又は誘発されるおそれがある。〕
4. 重篤な腎障害又は高窒素血症のある患者〔水分、電解質の過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。アミノ酸の代謝産物である尿素等が滞留し、症状が悪化するおそれがある。〕
5. アミノ酸代謝異常のある患者〔投与されたアミノ酸が代謝されず、アミノ酸インバランスが助長されるおそれがある。〕
6. 高度のアシドーシス（乳酸血症）のある患者〔乳酸血症が悪化するおそれがある。〕
7. 高カリウム血症、乏尿、アジソン病のある患者〔高カリウム血症が悪化又は誘発されるおそれがある。〕
8. 高リン血症、副甲状腺機能低下症のある患者〔高リン血症が悪化又は誘発されるおそれがある。〕
9. 高マグネシウム血症、甲状腺機能低下症のある患者〔高マグネシウム血症が悪化又は誘発されるおそれがある。〕
10. 高カルシウム血症のある患者〔高カルシウム血症が悪化するおそれがある。〕
11. うっ血性心不全のある患者〔循環血液量が増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕
12. 閉塞性尿路疾患により尿量が減少している患者〔水、電解質及び窒素代謝物が蓄積するおそれがある。〕

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

本剤は大室液と小室液の2液からなるアミノ酸・水溶性ビタミン加総合電解質液で、使用時は2液を混合し、1液として使用する。

#### (1) 大室液

		350mL 中	700mL 中
糖	ブドウ糖	37.499 g	74.998g
電解質	塩化ナトリウム	0.252g	0.504g
	L-乳酸ナトリウム液 (L-乳酸ナトリウムとして)	2.852g (1.426g)	5.704g (2.852g)
	塩化カルシウム水和物	0.184g	0.368g
	硫酸マグネシウム水和物	0.312g	0.624g
	硫酸亜鉛水和物	0.700mg	1.400mg
ビタミン	チアミン塩化物塩酸塩	1.91 mg	3.81mg

	ピリドキシン塩酸塩	1.25 mg	2.50mg
	シアノコバラミン	2.5 μg	5.0 μg
	パンテノール	3.75 mg	7.50mg
pH 調節剤	氷酢酸	適量	適量

#### (2) 小室液

		150mL 中	300mL 中
アミノ酸	L-ロイシン	2.100 g	4.200g
	L-イソロイシン	1.200 g	2.400g
	L-バリン	1.200 g	2.400g
	L-リシン塩酸塩 (L-リシンとして)	1.965 g (1.573g)	3.930g (3.146g)
	L-トレオニン	0.855 g	1.710g
	L-トリプトファン	0.300 g	0.600g
	L-メチオニン	0.585 g	1.170g
	L-フェニルアラニン	1.050 g	2.100g
	アセチルシステイン (L-システインとして)	0.202 g (0.150g)	0.404g (0.300g)
	L-チロシン	0.075 g	0.150g
	L-アルギニン	1.575 g	3.150g
	L-ヒスチジン	0.750 g	1.500g
	L-アラニン	1.200 g	2.400g
	L-プロリン	0.750 g	1.500g
L-セリン	0.450 g	0.900g	
グリシン	0.885 g	1.770g	
L-アスパラギン酸	0.150 g	0.300g	
L-グルタミン酸	0.150 g	0.300g	
電解質	リン酸二カリウム	0.870g	1.740g
ビタミン	リボフラビンリン酸エステル ナトリウム	1.25 mg	2.50mg
	アスコルビン酸	50 mg	100mg
	葉酸	0.1 mg	0.2mg
	ビオチン	25 μg	50 μg
	ニコチン酸アミド	10 mg	20mg
安定剤	亜硫酸水素ナトリウム	7.5mg	15mg
pH 調節剤	クエン酸水和物	適量	適量

#### (3) 混合後

		500mL 中	1000mL 中
糖	ブドウ糖	37.499 g	74.998g
	ブドウ糖濃度	7.5w/v%	7.5w/v%
電解質	Na <sup>+</sup>	17.1 mEq	34.2mEq
	K <sup>+</sup>	10 mEq	20mEq
	Mg <sup>2+</sup>	2.5 mEq	5.1mEq
	Ca <sup>2+</sup>	2.5 mEq	5mEq
	Cl <sup>-</sup>	17.6 mEq	35.2mEq
	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	2.5 mEq	5.1mEq
	Acetate <sup>-*</sup>	0.6mEq	1.2mEq
	Lactate <sup>-</sup>	12.7 mEq	25.5mEq
	Citrate <sup>3-*</sup>	6mEq	12mEq
	P	5 mmol	10mmol
	Zn	2.4 μ mol	4.9 μ mol
	ビタミン	チアミン塩化物塩酸塩	1.91 mg
リボフラビンリン酸エステル ナトリウム		1.25 mg	2.50mg
ピリドキシン塩酸塩		1.25 mg	2.50mg

	シアノコバラミン	2.5 μg	5.0 μg
	アスコルビン酸	50 mg	100mg
	ニコチン酸アミド	10 mg	20mg
	パンテノール	3.75 mg	7.50mg
	ピオチン	25 μg	50 μg
	葉酸	0.1 mg	0.2mg
アミノ酸	総遊離アミノ酸量	15.00 g	30.00g
	総窒素量	2.35 g	4.70g
	分岐鎖アミノ酸(BCAA)含有率	30w/w%	30w/w%
	必須アミノ酸/非必須アミノ酸	1.44	1.44
総カロリー量	210 kcal	420kcal	
非蛋白カロリー量	150 kcal	300 kcal	
非蛋白カロリー/N	64	64	

※添加物に由来するものを含む

2. 性状

	大室液	小室液	混合後
性状	無色～微黄色澄明	黄色澄明	微黄色澄明
pH	4.6～5.6	6.7～7.7	約6.9
浸透圧比	約3	約3	約3

(浸透圧比：生理食塩液に対する比)

3. 製剤的事項

本剤の容量、本容器の全満量及び予備容量

容量	500mL	1000mL
全満量	約1500mL	約2900mL
予備容量	約1000mL	約1900mL

【効能又は効果】

下記状態時のアミノ酸、電解質、水溶性ビタミン及び水分の補給

- ・経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある場合
- ・手術前後

【用法及び用量】

用時に隔壁を開通して大室液と小室液をよく混合する。通常、成人には1回500mLを末梢静脈内に点滴静注する。投与速度は通常、500mL当たり120分を目安とし、高齢者、重篤な患者には更に緩徐に注入する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減するが、最大投与量は1日2500mLまでとする。

【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) 肝障害のある患者〔肝障害及び水・電解質代謝異常が悪化するおそれがある。〕
- (2) 腎障害のある患者〔水分・電解質の調節機能が低下しているため。〕
- (3) アシドーシスのある患者〔アシドーシスに伴う症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 糖尿病の患者〔高血糖が悪化又は誘発されるおそれがある。〕
- (5) 心臓、循環器系に機能障害のある患者〔循環血液量が増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕
- (6) 本人又は両親・兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者
- (7) 薬物過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は500mL当たりアミノ酸を15g（窒素として2.35g）、非蛋白熱量として150kcalを含んでいるが、本剤のみでは1日必要量のエネルギー補給は行えないので、本剤の使用は短期間にとどめること。
- (2) 経口摂取不十分で、本剤にて補助的栄養補給を行う場合には、栄養必要量及び経口摂取量等を総合的に判断して、本剤の投与を行うこと。
- (3) 手術後における本剤の単独投与はできるだけ短期間（3～5日間）とし、速やかに経口・経腸管栄養ないし他の栄養法に移行すること。

3. 相互作用

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
パーキンソン病治療薬 レボドパ	レボドパ単剤投与の場合、その作用を減弱させるおそれがある。	本剤に含まれるピロドキシリン塩酸塩は、レボドパの脱炭酸酵素の補酵素であり、併用によりレボドパの末梢での脱炭酸化を促進し、レボドパの脳内作用部位への到達量を減弱させる。

4. 副作用

臨床試験症例58例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告されたのは13例（22.4%）であった（承認時）。

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

チアミン塩化物塩酸塩注射液及びシアノコバラミン注射液において、ショック、アナフィラキシー（初期症状：血圧低下、意識障害、呼吸困難、チアノーゼ、悪心、胸内苦悶、顔面潮紅、そう痒感、発汗等）を起こすことが報告されているので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用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%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症 <sup>※)</sup>			〔発疹等〕
消化器			〔悪心、嘔吐〕
循環器			〔胸部不快感、動悸〕
肝臓	肝機能異常 (AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH増加)、 γ-GTP増加	血中ビリルビン増加	
大量・急速投与			〔アシドーシス〕、《脳浮腫、肺水腫、末梢の浮腫、水中毒、高カリウム血症》
その他		血管痛、注入部位腫脹	〔悪寒、発熱、頭痛〕

注) 投与を中止すること。

□：総合アミノ酸製剤でみられる副作用（第一次再評価結果その15、1979年）

《》：維持液でみられる副作用（第一次再評価結果その14、1978

年)

### 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、投与速度を緩徐にし、減量するなど注意すること（「用法及び用量」の項参照）。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦、又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）。
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること【授乳中の投与に関する安全性は確立していない】。

### 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

- (1) 尿糖の検出を妨害することがある。【アスコルビン酸含有のため。】
- (2) 各種の尿検査（潜血、ビリルビン、亜硝酸塩）・便潜血反応検査で、偽陰性を呈することがある。【アスコルビン酸含有のため。】
- (3) 尿を黄変させ、臨床検査値に影響を与えることがある。【リボフラビンリン酸エステルナトリウム含有のため。】

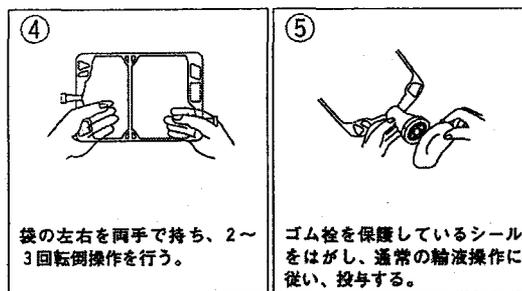
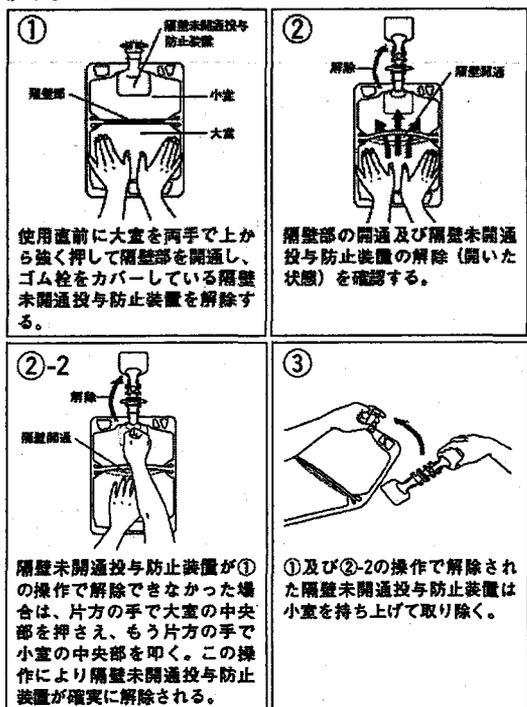
### 9. 適用上の注意

#### (1) 調製方法

用時に外袋を開封し、必ず隔壁を開通して大室液と小室液を十分に混合すること（大室液又は小室液は単独で投与しないこと）。

#### 【混合方法】

容器を外袋から取り出した後、以下の図のように取り扱う。



#### (2) 調製時

- 1) 他の薬剤の配合は、必ず大室液と小室液を混合した後に混注口から行うこと。
- 2) 配合薬剤によってビタミンの分解が促進されることがあるので注意すること。
- 3) 酸性側又はアルカリ性側で安定化されている薬剤を配合すると沈殿を生じる場合があるので注意すること。
- 4) 炭酸イオンと沈殿を生じるので、炭酸塩を含む薬剤と混合しないこと。
- 5) カルシウムイオン又はリン酸イオンにより沈殿を生じる場合があるので、カルシウム塩又はリン酸塩を含む薬剤と配合しないこと。
- 6) 本剤はカルシウム塩を含有するため、クエン酸加血液と混合すると凝血を起こすおそれがあるので注意すること。
- 7) 配合薬剤によって沈殿、混濁、変色等の配合変化が生じる場合があるので注意すること。配合変化が想定される場合はあらかじめ確認してから配合を行うこと。
- 8) 外袋開封後及び隔壁開通後は速やかに使用し、残液は決して使用しないこと。

#### (3) 投与前

- 1) 隔壁の開通を必ず確認すること。
- 2) 患者の尿量が1日500mL又は1時間当たり20mL以上あることが望ましい。
- 3) 寒冷時には体温程度に温めて使用すること。

#### (4) 投与速度

通常、成人では500mL当たり120分を目安とし、高齢者、重篤な患者には更に緩徐に注入すること（「用法及び用量」の項参照）。

#### (5) 投与時

- 1) 血管痛があらわれた場合には、注射部位を変更すること。また、場合によっては投与を中止すること。
- 2) 類薬において血管外漏出が原因と考えられる皮膚壊死、潰瘍形成が報告されているので、点滴部位の観察を十分に行い、発赤、浸潤、腫脹などの血管外漏出の徴候があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) ビタミンの光分解を防ぐため、遮光カバーを用いるなど十分に注意すること。

### 【臨床成績】

末梢静脈栄養療法の適応となる消化器術後患者116例を

対象に、本剤（58例）又は対照薬として既存のビタミンB<sub>1</sub>含有末梢静脈栄養輸液製剤（58例）を術後1日目より5日間投与する臨床試験を実施した<sup>1)</sup>。

栄養指標（総蛋白、アルブミン、プレアルブミン、トランスフェリン、レチノール結合蛋白）及びビタミンB<sub>1</sub>の血中濃度を評価した結果、術後4日目における栄養指標の血中濃度は対照薬群と同様であった。一方、ビタミンB<sub>1</sub>の血中濃度は対照薬群に比し本剤投与群で有意に高値を示した。投与期間中の推移についても同様であった。また、ビタミンB<sub>1</sub>以外の水溶性ビタミン（ビタミンB<sub>2</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンC、葉酸、ニコチン酸、パントテン酸及びピオチン）の血中濃度を検討した結果、術後4日目の水溶性ビタミンの血中濃度はニコチン酸及びパントテン酸を除き対照薬群に比し本剤投与群で有意に高値であった。投与期間中の推移についても同様の傾向であった。パントテン酸の血中濃度は術後6日目において対照薬群に比し有意に高値であった。ニコチン酸の欠乏は血中濃度よりも鋭敏に尿中代謝物に反映されるとのことからニコチン酸代謝物の術後1日目より3日間の累積尿中排泄量を評価した結果、本剤投与群のニコチン酸代謝物排泄量は対照薬群に比し多かった。

本剤及び対照薬群の術後4日目のビタミン類の血中濃度は、以下の通りであった。

	本剤群 平均値±SD (例数)	対照薬群 平均値±SD (例数)	平均値の差 95%信頼区間
ビタミンB <sub>1</sub> (μg/dL)	4.93±1.16 (55)	4.12±1.40 (57)	0.81 0.33~1.29
ビタミンB <sub>2</sub> (μg/dL)	20.64±4.04 (55)	16.86±2.95 (57)	3.78 2.46~5.10
ビタミンB <sub>6</sub> * (ng/mL)	16.28±4.82 (55)	4.16±3.53 (57)	12.12 10.54~13.69
ビタミンB <sub>12</sub> (pg/mL)	817.5±317.2 (55)	470.4±271.7 (57)	347.1 236.6~457.6
ビタミンC (μg/mL)	7.26±2.08 (55)	3.12±1.15 (55)	4.15 3.51~4.78
葉酸 (ng/mL)	8.52±2.98 (55)	4.22±2.66 (57)	4.30 3.24~5.35
ニコチン酸 (μg/mL)	5.33±0.79 (55)	5.20±0.75 (57)	0.12 -0.16~0.41
パントテン酸 (μg/L)	64.033±28.663 (55)	54.103±74.460 (57)	9.930 -11.344~31.205
ピオチン (μg/L)	0.8862±0.2776 (55)	0.7227±0.2490 (57)	0.1634 0.0648~0.2621

※ピリドキサルを測定

### 【薬効薬理】

本剤の栄養効果について、正常ラットまたはビタミン未配合食給餌・開腹術施行ラットを用い、既存の末梢静脈栄養輸液製剤と比較検討を行った。正常ラットにおいて本剤は、水溶性ビタミンを補充可能であり、また水溶性ビタミンが補酵素として関与する代謝反応を改善し、既存の末梢静脈栄養輸液製剤と同様の栄養効果を有していた<sup>2)</sup>。ビタミン未配合食給餌・開腹術施行ラットにおいて本剤は、水溶性ビタミンを補充可能であり、また水溶性ビタミンが補酵素として関与する代謝反応を改善

し、またビタミンが不足する条件下にある外科術後において、既存の末梢静脈栄養輸液製剤に比べ栄養効果に優れていると考えられた<sup>3)</sup>。

### 【取り扱い上の注意】

1. 薬液が漏れている場合や、薬液に混濁・浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。
2. 空気遮断性の高い外袋に脱酸素剤を入れて安定性を保持しているため、外袋が破損している場合には使用しないこと。
3. 容器を外袋から取り出した時に、排出口あるいは混注口をシールしているフィルムがはがれているときは使用しないこと。
4. 容器を外袋から取り出した時に、隔壁が開通しているときは使用しないこと。
5. 寒冷期、又は著しい温度変化があった場合に小室液（アミノ酸液）に結晶が析出することがあるが、この場合には加温溶解後体温付近まで放冷し使用すること。
6. 排出口、混注口を使用する際には、シールしているフィルムをはがしてから使用すること。
7. 注射針は無菌的操作によりゴム栓の刻印部にゆっくりとまっすぐ刺通すること。斜めに刺すと、混注口内壁の削り片が薬液中に混入したり、容器を刺通し液漏れの原因となることがある。
8. 薬剤添加後はよく転倒混和して速やかに使用し、貯蔵は避けること。
9. 隔壁未開通投与防止装置はむりやり手で外さないこと（必ず大室の加圧により解除すること）。

### 【外袋及びソフトバッグの取り扱い上の注意】

1. 本品に通気針（エア針）は不要。軟らかいプラスチックのバッグなので、大気圧で自然に輸液剤が排出される。
2. 連結管による連続投与は行わないこと。2 バッグ以上の連続投与を行う場合は、あらかじめY型セットを使用するか、びん針を刺し換えること。
3. 本品は軟らかいプラスチックのバッグなので、鋭利なもの等で傷つけないこと。液漏れの原因となる。
4. 外袋を開封したまま保管すると、薬液が変質する可能性があるため、速やかに使用すること。
5. 容器の目盛りは目安として使用すること。

### 【包装】

500mL × 20 袋（プラスチックバッグ）  
1000mL × 10 袋（プラスチックバッグ）

### 【主要文献】

- 1) 味の素製薬株式会社：社内資料（第Ⅲ相比較臨床試験）
- 2) 味の素製薬株式会社：社内資料（正常ラットにおける栄養効果）
- 3) 味の素製薬株式会社：社内資料（ビタミン未配合食給餌・開腹術施行ラットにおける栄養効果）

### 【文献請求先】

味の素製薬株式会社  
くすり相談

添付文書（案）

〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

TEL 0120-917-719

FAX 03-6280-9930

---

製造販売 AJINOMOTO.  
味の素製薬株式会社  
東京都中央区入船二丁目1番1号

---

(報道発表用)

1	販 売 名	グラクティブ®錠 12.5mg <sup>1)</sup> , 同 25mg <sup>1)</sup> , 同 50mg <sup>1)</sup> , 同 100mg <sup>1)</sup> ジャヌビア®錠 12.5mg <sup>2)</sup> , 同 25mg <sup>2)</sup> , 同 50mg <sup>2)</sup> , 同 100mg <sup>2)</sup>
2	一 般 名	シタグリプチンリン酸塩水和物
3	申 請 者 名	小野薬品工業株式会社 <sup>1)</sup> , MSD 株式会社 <sup>2)</sup>
4	成 分 ・ 分 量	1 錠中に, シタグリプチンリン酸塩水和物をシタグリプチンとして 12.5mg, 25mg, 50mg 又は 100mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	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.
6	効 能 ・ 効 果	2 型糖尿病
7	備 考	取扱区分: 1-(4)新効能医薬品 本剤は, ジペプチジルペプチダーゼ 4 (Dipeptidyl peptidase-4: DPP-4) 阻害作用を有する2型糖尿病治療薬であり, 今回, 本剤の効能・効 果を「2型糖尿病」に変更する製造販売承認事項一部変更承認申請 を行った. 添付文書(案)を別紙として添付

\*\*20〇年〇月改訂(第〇版)

\*20〇年〇月改訂

選択的DPP-4阻害剤  
—糖尿病用剤—

日本標準商品分類番号873969

処方せん医薬品<sup>㉑</sup>

**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**

(GLACTIV®)

貯 法: 室温保存

使用期限: 外箱に表示

シタグリプチンリン酸塩水和物錠

12.5mg錠(2年)、25mg錠・50mg錠・100mg錠(3年)

グラクティブ錠		
承認番号	12.5mg: 22500AMX01784	25mg: 22100AMX02261
		50mg: 22100AMX02260
		100mg: 22100AMX02262
薬価収載	2013年11月	2009年12月
販売開始	2013年11月	2009年12月
効能追加	20〇年〇月	
国際誕生	2006年 8月	

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 重症ケトアシトシス、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。〕
- 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	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
成分	シタグリプチンリン酸塩水和物			
含量(1錠中)	シタグリプチンとして 12.5mg	シタグリプチンとして 25mg	シタグリプチンとして 50mg	シタグリプチンとして 100mg
添加物	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、ステアリン酸マグネシウム <sup>㉒</sup> 、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、黄色三酸化鉄、三酸化鉄 <sup>㉓</sup> 、黒酸化鉄 <sup>㉔</sup>			
剤形	フィルムコーティング錠			
外形	表面			
	裏面			
	側面			
直径(mm)	6.1	長径: 9.1 短径: 3.8	7.9	9.8
厚さ(mm)	2.7	2.5	3.3	4.2
質量(mg)	約104	約105	約208	約416
色調	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
識別コード	ONO 663	ONO 660	ONO 661	ONO 662

注1): 25mg錠・50mg錠・100mg錠に含有

注2): 12.5mg錠に含有

【効能・効果】

2型糖尿病

【用法・用量】

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100mg1日1回まで増量することができる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 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)

腎機能障害	クレアチニンクリアランス(mL/分) 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 ≤ Cr < 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	Cr < 30 男性: Cr > 2.5 女性: Cr > 2.0	12.5mg 1日1回	25mg 1日1回

\*: クレアチニンクリアランスに概ね相当する値

- 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。

【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)

- 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)
- 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)〕
- 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
  - 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
- 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)〕

注) 処方せん医薬品: 注意-医師等の処方せんにより使用すること

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、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、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）
- (7) 急性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。（「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。

## 3. 相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推察される。（「薬物動態」の項参照）

### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ピグアナイド系薬剤 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アナログ製剤等	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」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、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。
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。

## 4. 副作用

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。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) アナフィラキシー反応

アナフィラキシー反応(頻度不明\*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、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

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\*)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症(グリメピリド併用時5.3%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%、ボグリボース併用時0.8%、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症(17.4%)が多くみられている。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。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症(1.0%)が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照)

注)：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

AST (GOT)、ALT (GPT) 等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明\*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 急性腎不全

急性腎不全(頻度不明\*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 急性肺炎

急性肺炎(頻度不明\*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。海外の自発報告においては、出血性肺炎又は壊死性肺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

間質性肺炎(頻度不明\*)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

腸閉塞(頻度不明\*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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

筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症(頻度不明\*)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 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。

	0.1~2%未満	頻度不明*
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	回轉性めまい	
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
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛
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 (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	

※：自発報告あるいは海外において認められている。

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)

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。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

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

9. 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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与<sup>1)</sup>

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<sub>max</sub>)に達し、半減期(T<sub>1/2</sub>)は9.6~12.3時間であった(図1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<sub>0-∞</sub>)は用量にほぼ比例して増加した。

図1 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

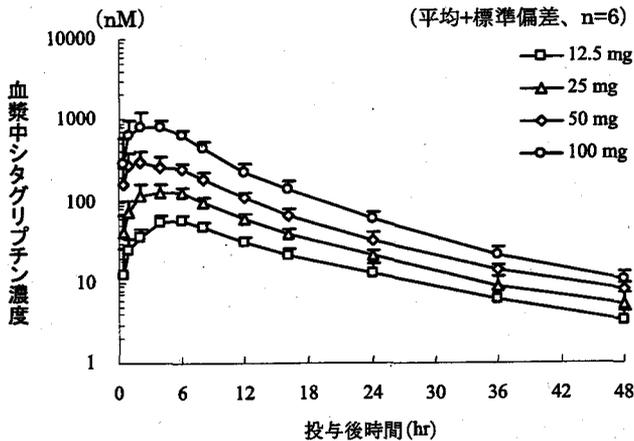


表1 健康成人における空腹時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

	AUC <sub>0-∞</sub> (μM·hr)	C <sub>max</sub> (nM)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (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<sub>max</sub>: 中央値(最小値、最大値)

(2) 反復投与<sup>2)</sup>

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日目まで定常状態に達し、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。

(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。

(3) 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<sub>max</sub>は37%増加したが、AUC<sub>0-∞</sub>及びT<sub>max</sub>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 <sub>0-∞</sub> (μM·hr)	C <sub>max</sub> (nM)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (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<sub>max</sub>: 中央値(最小値、最大値)

2. 吸収(外国人データ)

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。<sup>3)</sup>

3. 分布

(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。

4. 代謝

(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<sup>14</sup>C-シタグリブチンの経口投与後、放射能の約16%がシタグリブチンの代謝物として排泄された。<sup>4)</sup> 6種類の代謝物が検出されたが、微量であり<sup>4)</sup>、シタグリブ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。

5. 排泄

(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/分であった。<sup>1)</sup>

(2) 健康成人(外国人)に<sup>14</sup>C-シタグリブチンを経口投与後、1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。<sup>4)</sup>

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。<sup>5)</sup> *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ポ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。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<sub>50</sub>: 160μM)。

6. 腎機能障害患者(外国人データ)

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<sub>0-∞</sub>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。<sup>6)</sup> 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。

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 <sub>0-∞</sub> (μM·hr)	4.40 ±0.832 <sup>††</sup>	7.09 ±0.988	9.96 ±1.95	16.6 ±4.82	19.8 ±6.06
平均の比 <sup>‡</sup>		1.61	2.26	3.77	4.50
C <sub>max</sub> (nM)	391±123	527±79.1	560±137	684±183	556±113
平均の比 <sup>‡</sup>		1.35	1.43	1.75	1.42
T <sub>1/2</sub> (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/分)	339±87.3	242±34.0	126±28.1	60.2±19.2	該当なし
平均の比 <sup>‡</sup>		0.71	0.37	0.18	該当なし

平均±標準偏差

腎機能の程度 [クレアチニンクリアランス (mL/分/1.73m<sup>2</sup>): 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用量補正した

### 7. 肝機能障害患者 (外国人データ)

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<sub>0-∞</sub>及び平均C<sub>max</sub>は、健康成人に比べてそれぞれ約21%及び13%増加した。<sup>7)</sup> 重度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア9超) での臨床経験はない。

### 8. 高齢者 (外国人データ)

健康な高齢者 (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<sub>0-∞</sub>、C<sub>max</sub>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。

### 9. 薬物相互作用

#### (1) ボグリボースとの併用

健康成人にシタグリブチン50mg1日1回 (朝食直前) 及びボグリボース0.3mg1日3回 (毎食直前) を3日間併用反復経口投与した場合、ボグリボ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100mg1日1回 (朝食直前) 及びボグリボース0.2mg1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<sub>0-24hr</sub>及びC<sub>max</sub>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%) が、シタグリブチンの用量調節は必要ないと考えられた。

#### (2) ジゴキシンの併用 (外国人データ)

健康成人にシタグリブチン100mgとジゴキシンの併用投与した場合、ジゴキシンのAUC<sub>0-24hr</sub>及びC<sub>max</sub>はわずかに上昇した (それぞれ11%及び18%)。

#### (3) シクロスポリンとの併用 (外国人データ)

健康成人にシタグリブチン100mgとシクロスポリン600mgを併用投与した場合、シタグリブチンのAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ29%及び68%上昇した。<sup>8)</sup>

#### (4) メトホルミンとの併用 (外国人データ)

2型糖尿病患者にシタグリブチン50mg1日2回とメトホルミン1,000mg1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。

<sup>9)</sup> 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。

#### (5) その他の薬剤との併用 (外国人データ)

ロシグリタゾン<sup>10)</sup>、グリベンクラミド<sup>11)</sup>、シンバスタチン<sup>12)</sup>、ワルファリン<sup>13)</sup> 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)<sup>14)</sup> との薬物相互作用試験データから、シタグリブチン200mg1日1回はCYP3A4、2C8及び2C9を阻害しないと考えられた。

## 【臨床成績】

### 1. 単独療法

#### (1) プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>15)</sup>

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週間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4の通りであった。低血糖症の副作用発現率は、シタグリブチンとプラセボとの間で有意差はなかった。投与群間で、体重の変化はわずかであった。

表4 プラセボ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)	
	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ	0.3	—	2	—	6	—
シタグリブチン 50mg	-0.7	-1.0*	-50	-52*	-11	-18*
シタグリブチン 100mg	-0.7	-1.0*	-57	-58*	-15	-21*

\*p<0.001

#### (2) 実薬対照二重盲検比較試験<sup>16)</sup>

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50mg1日1回 (朝食前) 又はボグリボース0.2mg1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4週間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5の通りであった。低血糖症の副作用発現率は、シタグリブチン投与群1.2%、ボグリボース投与群1.3%と同様であった。

表5 実薬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)	
	投与前からの変化量	ボグリボースとの差	投与前からの変化量	ボグリボースとの差	投与前からの変化量	ボグリボースとの差
ボグリボース 0.2 mg	-0.3	—	-32	—	-9	—
シタグリブチン 50mg	-0.7	-0.4*	-51	-19*	-20	-11*

\*p<0.001

#### (3) 長期投与試験<sup>17)</sup>

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 (増量時) 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週間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率は、0.6%であった。

## 2. 併用療法

#### (1) グリメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン、ボグリボース、又は速効型インスリン分泌促進薬 (ナテグリニド・ミチグリニド) との併用試験<sup>18) 21)</sup>

食事/運動療法に加えて、経口血糖降下剤 (グリメピリド: 146例、ピオグリタゾン: 134例、メトホルミン: 149例、ボグリボース: 133例、ナテグリニド又はミチグリニド: 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週間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6の通りであった。その後、シタグリブチン50mgあるいは100mg (増量時) 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率は、グリメピリド併用時5.3% (7例/131例)、ピ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)、ボグリボース併用時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。また、これらの試験において52週までにシタグリブチンで体重の変化はわずかであった。

【薬効薬理】

表6 グリメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン、ボグリボース、又は速効型インスリン分泌促進薬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) (%)	食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)			
		投与前 からの 変化量	両群 の差	投与前 からの 変化量	両群 の差	投与前 からの 変化量	両群 の差
グリメピリド 併用試験	グリメピリド 単独投与群	0.3	-0.8*	15	-43*	11	-18*
	シタグリプチン 併用投与群	-0.5		-28		-7	
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*	6	-49*	4	-17*
	シタグリプチン 併用投与群	-0.4		-43		-12	
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*	18	-47*	6	-18*
	シタグリプチン 併用投与群	-0.4		-29		-11	
ボグリボース 併用試験	ボグリボース 単独投与群	0.2	-0.9*	-4	-51*	0	-22*
	シタグリプチン 併用投与群	-0.8		-55		-23	
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*	19	-51*	12	-23*
	シタグリプチン 併用投与群	-0.7		-32		-11	

\*p<0.001

(2) インスリン製剤との併用試験<sup>22)</sup>

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、シタグリプチン50mg又はプラセボを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。シタグリプチンは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7の通りであった。その後、シタグリプチン50mgあるいは100mg（増量時）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率は、17.4%（45例/258例）であった。また、52週までにシタグリプチンで体重の変化はわずかであった。

表7 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) (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前 からの 変化量	両群 の差	投与前 からの 変化量	両群 の差	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	-0.9*	16	-40*	11	-11**
シタグリプチン 併用投与群	-0.6		-23		-1	

\*p<0.001、\*\*p=0.007

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。<sup>23~25)</sup>

2. 薬理作用

(1) 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*）。<sup>26)</sup>

(2) 耐糖能及び糖代謝改善作用

- 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-ペプチドの血漿中濃度の上昇、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。<sup>25,27)</sup>
- 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。<sup>24)</sup>
- 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、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。<sup>24)</sup>
- 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。<sup>26)</sup>

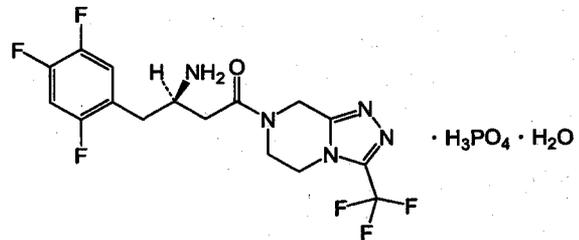
【有効成分に関する理化学的知見】

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-*a*]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate monohydrate

構造式：



分子式：C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O · H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O

分子量：523.32

性状：本品は白色の粉末で、吸湿性はない。

本品は水又は*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。

【包装】

- グラクティブ錠12.5mg：100錠（PTP、バラ）
- グラクティブ錠 25mg：100錠（PTP、バラ）、420錠（PTP）、  
（割線入り） 500錠（PTP）
- グラクティブ錠 50mg：100錠（PTP、バラ）、420錠（PTP）、  
500錠（PTP、バラ）、1,000錠（PTP）
- グラクティブ錠100mg：100錠（PTP、バラ）、420錠（PTP）、  
500錠（PTP、バラ）

### 【主要文献】

- 1) Herman G.A.et al. : Br.J.Clin.Pharmacol., 71 : 429, 2011
- 2) 片山泰之ほか : 新薬と臨床, 60 : 1139, 2011
- 3) Bergman A.J. et al. : Biopharma.Drug Disp., 28 : 315, 2007
- 4) Vincent S.H.et al. : Drug Metab.Disposition, 35 : 533, 2007
- 5) Chu X.et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther., 321 : 673, 2007
- 6) Bergman A.J.et al. : Diabetes Care, 30 : 1862, 2007
- 7) Migoya E.M.et al. : Can.J.Clin.Pharmacol., 16 : e165, 2009
- 8) Krishna R.et al. : J.Clin.Pharmacol., 47 : 165, 2007
- 9) Herman G.A.et al. : Curr.Med.Res.Opin., 22 : 1939, 2006
- 10) Mistry G.C.et al. : J.Clin.Pharmacol., 47 : 159, 2007
- 11) Mistry G.C.et al. : Br.J.Clin.Pharmacol., 66 : 36, 2008
- 12) Bergman A.J. et al. : J.Clin.Pharmacol., 49 : 483, 2009
- 13) Wright D.H.et al. : J.Clin.Pharmacol., 49 : 1157, 2009
- 14) Migoya E.M.et al. : J.Clin.Pharmacol., 51 : 1319, 2011
- 15) Iwamoto Y.et al. : Endocr. J., 57 : 383, 2010
- 16) Iwamoto Y.et al. : Diabetes Obes.Metab., 12 : 613, 2010
- 17) Odawara M.et al. : Diabetol.Int., 2 : 94, 2011
- 18) Tajima N.et al. : Diabetol.Int., 2 : 32, 2011
- 19) Kashiwagi A.et al. : J.Diabetes Invest., 2 : 381, 2011
- 20) Kadowaki T.et al. : J.Diabetes Invest., 4 : 174, 2013
- 21) Tajima N.et al. : J.Diabetes Invest., 4 : 595, 2013
- 22) Kadowaki T.et al. : Diabetol.Int., 4 : 160, 2013
- 23) Drucker D.J. : Diabetes Care, 26 : 2929, 2003
- 24) Kim D.et al. : J.Med.Chem., 48 : 141, 2005
- 25) Herman G.A.et al. : J.Clin.Endocrinol.Metab., 91 : 4612, 2006
- 26) 小野薬品工業 : シタグリプチンの*in vitro*及び*in vivo*薬理試験 (社内資料)
- 27) Nonaka K.et al. : Diab.Res.Clin.Pract., 79 : 291, 2008

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社 医薬情報部 くすり相談室  
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号  
電話 0120-626-190

(製造販売)



**小野薬品工業株式会社**

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

※※XXXX年XX月改訂 (第X版)  
※XXXX年XX月改訂

選択的DPP-4阻害剤  
◎糖尿病用剤◎

日本標準商品分類番号
873969

処方せん医薬品：注意一医師等の処方せんにより使用すること

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

	12.5mg	25mg	50mg	100mg
承認番号	22500AMX 01783000	22100AMX 02258000	22100AMX 02257000	22100AMX 02259000
薬価収載	2013年11月	2009年12月		
販売開始	2013年11月	2009年12月		
国際誕生	2006年8月			
効能追加	2011年9月			

貯法：室温保存  
使用期間：12.5mg錠：2年  
25mg錠、50mg錠、  
100mg錠：3年  
使用期限：外箱に表示

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

シタグリブチンリン酸塩水和物錠



**【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)重症ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤を投与すべきでない。〕  
(3)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

**【効能・効果】**  
2型糖尿病

**【用法・用量】**  
通常、成人にはシタグリブチンとして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。

**【組成・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 明るい灰色	長円形、フィルムコーティング錠(割線入り) うすい赤黄色	円形、フィルムコーティング錠 ごくうすい赤黄色	円形、フィルムコーティング錠 うすい赤黄色	
有効成分の名称	シタグリブチンリン酸塩水和物				
含量：シタグリブチンとして	12.5mg	25mg	50mg	100mg	
添加物	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、フマル酸ステアリンナトリウム、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	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、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリンナトリウム、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			
外形	表面	 直径：6.1mm	 長径：9.1mm 短径：3.8mm	 直径：7.9mm	 直径：9.8mm
	裏面				
	側面	 厚さ：2.7mm	 厚さ：2.5mm	 厚さ：3.3mm	 厚さ：4.2mm
重量	約104mg	約105mg	約208mg	約416mg	
識別コード	MSD 211	MSD 221	MSD 112	MSD 277	

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

(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〕

腎機能障害	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) *	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。

**【使用上の注意】**

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
    - 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〕
    - 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)〕
    - 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
      - 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
  - 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)〕
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。〔「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。

3. 相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推察される。〔「薬物動態」の項参照〕

【併用注意】(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬： インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ピグアナイド系薬剤 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アナログ製剤等	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」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕	糖尿病用薬(特に、インスリン製剤、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。
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

	照]	
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： 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。

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2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)<sup>※</sup>：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)<sup>※</sup>：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕
- 3)低血糖：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)<sup>※</sup>：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)<sup>※</sup>：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)急性肺炎(頻度不明)<sup>※</sup>：急性肺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、出血性肺炎又は壊死性肺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)<sup>※</sup>：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(捻唟音)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)<sup>※</sup>：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)<sup>※</sup>：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 自発報告あるいは海外において認められている。

(2)その他の副作用

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

種類/頻度	0.1~2%未満	頻度不明 <sup>※</sup>
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
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛
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(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。

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〕

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。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

雌雄ラットに本剤50、150及び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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1)単回投与<sup>1)</sup>

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(Cmax)に達し、半減期(t<sub>1/2</sub>)は9.6~12.3時間であった(図1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<sub>0-∞</sub>)は用量にほぼ比例して増加した。

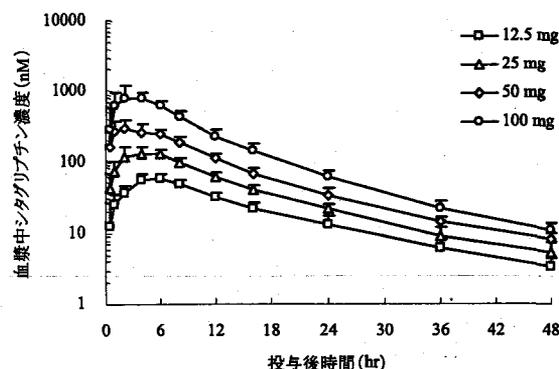


図1 健康成人における空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度の推移(平均±標準偏差、n=6)

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 <sub>0-∞</sub> (μM·hr)	Cmax(nM)	Tmax(hr)	t <sub>1/2</sub> (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

Tmax：中央値(最小値、最大値)

(2)反復投与<sup>2)</sup>

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。

注) 本剤の承認された用量は、通常、シタグリブチンとして

50mg1日1回であり、最大投与量は100mg1日1回である。

(3) 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Cmaxは37%増加したが、AUC<sub>0-∞</sub>及びTmax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 <sub>0-∞</sub> (μM·hr)	Cmax (nM)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (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  
Tmax: 中央値 (最小値、最大値)

2. 吸収 (外国人データ)

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。<sup>3)</sup>

3. 分布

(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。

4. 代謝

(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<sup>14</sup>C-シタグリブチンの経口投与後、放射能の約16%がシタグリブチンの代謝物として排泄された。<sup>4)</sup> 6種類の代謝物が検出されたが、微量であり<sup>4)</sup>、シタグリブチンの血漿中ジペプチルジペプチダーゼ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。

5. 排泄

(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。<sup>1)</sup>

(2) 健康成人 (外国人) に<sup>14</sup>C-シタグリブチンを経口投与後、1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。<sup>4)</sup> 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。<sup>5)</sup> 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ポ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。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<sub>50</sub>: 160μM)。

6. 腎機能障害患者 (外国人データ)

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<sub>0-∞</sub>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。<sup>6)</sup> 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。

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 <sub>0-∞</sub> (μM·hr)	4.40±0.832 <sup>††</sup>	7.09±0.988	9.96±1.95	16.6±4.82	19.8±6.06

平均の比 <sup>§</sup>	1.61	2.26	3.77	4.50	
Cmax(nM)	391±123	527±79.1	560±137	684±183	556±113
平均の比 <sup>§</sup>		1.35	1.43	1.75	1.42
t <sub>1/2</sub> (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)	339±87.3	242±34.0	126±28.1	60.2±19.2	該当なし
平均の比 <sup>§</sup>		0.71	0.37	0.18	該当なし

平均±標準偏差  
腎機能の程度 [CrCl (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)] : 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

7. 肝機能障害患者 (外国人データ)

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<sub>0-∞</sub>及び平均Cmaxは、健康成人に比べてそれぞれ約21%及び13%増加した。<sup>7)</sup> 重度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア9超) での臨床経験はない。

8. 高齢者 (外国人データ)

健康な高齢者 (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<sub>0-∞</sub>、Cmax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。

9. 薬物相互作用

(1) ボグリボースとの併用

健康成人にシタグリブチン50mg1日1回 (朝食直前) 及びボグリボース0.3mg1日3回 (毎食直前) を3日間併用反復経口投与した場合、ボグリボ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100mg1日1回 (朝食直前) 及びボグリボース0.2mg1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<sub>0-24hr</sub>及びCmax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%) が、シタグリブチンの用量調節は必要ないと考えられた。

(2) ジゴキシンの併用 (外国人データ)

健康成人にシタグリブチン100mgとジゴキシンの0.25mgを10日間併用投与した場合、ジゴキシンのAUC<sub>0-24hr</sub>及びCmaxはわずかに上昇した (それぞれ11%及び18%)。

(3) シクロスポリンとの併用 (外国人データ)

健康成人にシタグリブチン100mgとシクロスポリン600mgを併用投与した場合、シタグリブチンのAUC<sub>0-∞</sub>及びCmaxはそれぞれ29%及び68%上昇した。<sup>8)</sup>

(4) メトホルミンとの併用 (外国人データ)

2型糖尿病患者にシタグリブチン50mg1日2回とメトホルミン1,000mg1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。<sup>9)</sup> 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。

(5) その他の薬剤との併用 (外国人データ)

ロシグリタゾン<sup>10)</sup>、グリベンクラミド<sup>11)</sup>、シンバスタチン<sup>12)</sup>、ワルファリン<sup>13)</sup>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)<sup>14)</sup>との薬物相互作用試験データから、シタグリブチン200mg1日1回はCYP3A4、2C8及び2C9を阻害しないと考えられた。

【臨床成績】

1. 単剤療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>15)</sup>

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週間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4の通りであった。低血糖症の副作用発現率は、シタグリブチンとプラセボとの間で有意差はなかった。投与群間で、体重の変化はわずかであった。

表4 プラセボ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)	
	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差	投与前からの変化量	プラセボとの差
	プラセボ	0.3	-	2	-	6
シタグリブチン50mg	-0.7	-1.0*	-50	-52*	-11	-18*
シタグリブチン100mg	-0.7	-1.0*	-57	-58*	-15	-21*

p<0.001

(2)実薬対照二重盲検比較試験<sup>16)</sup>

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) 又はボグリボース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5の通りであった。低血糖症の副作用発現率は、シタグリブチン投与群1.2%、ボグリボース投与群1.3%と同様であった。

表5 実薬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)	
	投与前からの変化量	ボグリボースとの差	投与前からの変化量	ボグリボースとの差	投与前からの変化量	ボグリボースとの差
	ボグリボース0.2mg	-0.3	-0.4*	-32	-19*	-9
シタグリブチン50mg	-0.7		-51		-20	

p<0.001

(3)長期投与試験<sup>17)</sup>

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 (増量時) 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率は、0.6%であった。

2. 併用療法

(1)グリメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン、ボグリボース、又は速効型インスリン分泌促進薬 (ナテグリニド・ミチグリニド) との併用試験<sup>18)~21)</sup>

食事/運動療法に加えて、経口血糖降下剤 (グリメピリド: 146例、ピオグリタゾン: 134例、メトホルミン: 149例、ボグリボース: 133例、ナテグリニド又はミチグリニド: 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6の通りであった。その後、シタグリブチン50mgあるいは100mg (増量時) 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率は、グリメピリド併用時5.3% (7例/131例)、ピ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)、ボグリボース併用時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。また、これらの試験において52週までにシタグリブチンで体重の

変化はわずかであった。

表6 グリメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン、ボグリボース、又は速効型インスリン分泌促進薬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) (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	両群の差	投与前からの変化量	両群の差	投与前からの変化量	両群の差
	グリメピリド単独投与群	0.3		15		11
併用投与群	-0.8*		-43*		-18*	
シタグリブチン併用投与群	-0.5		-28		-7	
ピオグリタゾン単独投与群	0.4		6		4	
併用投与群	-0.8*		-49*		-17*	
シタグリブチン併用投与群	-0.4		-43		-12	
メトホルミン単独投与群	0.3		18		6	
併用投与群	-0.7*		-47*		-18*	
シタグリブチン併用投与群	-0.4		-29		-11	
ボグリボース単独投与群	0.2		-4		0	
併用投与群	-0.9*		-51*		-22*	
シタグリブチン併用投与群	-0.8		-55		-23	
速効型インスリン分泌促進薬単独投与群	0.4		19		12	
併用投与群	-1.0*		-51*		-23*	
シタグリブチン併用投与群	-0.7		-32		-11	

p<0.001

(2)インスリン製剤との併用試験<sup>22)</sup>

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又はプラセボを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7の通りであった。その後、シタグリブチン50mgあるいは100mg (増量時) 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率は、17.4% (45例/258例) であった。また、52週までにシタグリブチンで体重の変化はわずかであった。

表7 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) (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	両群の差	投与前からの変化量	両群の差	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		16		11
併用投与群	-0.6	-0.9*	-23	-40*	-1	-11**

p<0.001、\*\*p=0.007

【薬効薬理】

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。<sup>23)~25)</sup>

2. 薬理作用

(1) 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*)。<sup>26)</sup>

(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、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-ペプチドの血漿中濃度の上昇、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。<sup>25)、27)</sup>
- 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。<sup>24)</sup>
- 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、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。<sup>24)</sup>
- 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。<sup>26)</sup>

【主要文献】

- 1) Herman, G. A. et al.: Br J Clin Pharmacol, 71:429, 2011
- 2) 片山泰之 他: 新薬と臨床, 60:1139, 2011
- 3) Bergman, A. J. et al.: Biopharma Drug Disp, 28:315, 2007
- 4) Vincent, S. H. et al.: Drug Metab Disposition, 35:533, 2007
- 5) Chu, X. et al.: J Pharmacol Exp Ther, 321:673, 2007
- 6) Bergman, A. J. et al.: Diabetes Care, 30:1862, 2007
- 7) Migoya, E. M. et al.: Can J Clin Pharmacol, 16:e165, 2009
- 8) Krishna, R. et al.: J Clin Pharmacol, 47:165, 2007
- 9) Herman, G. A. et al.: Curr Med Res Opin, 22:1939, 2006
- 10) Mistry, G. C. et al.: J Clin Pharmacol, 47:159, 2007
- 11) Mistry, G. C. et al.: Br J Clin Pharmacol, 66:36, 2008
- 12) Bergman, A. J. et al.: J Clin Pharmacol, 49:483, 2009
- 13) Wright, D. H. et al.: J Clin Pharmacol, 49:1157, 2009
- 14) Migoya, E. et al.: J Clin Pharmacol, 51:1319, 2011
- 15) Iwamoto, Y. et al.: Endocr J, 57:383, 2010
- 16) Iwamoto, Y. et al.: Diabetes Obes Metab, 12:613, 2010
- 17) Odawara, M. et al.: Diabetol Int, 2:94, 2011
- 18) Tajima, N. et al.: Diabetol Int, 2:32, 2011
- 19) Kashiwagi, A. et al.: J Diabetes Invest, 2:381, 2011
- 20) Kadowaki, T. et al.: J Diabetes Invest, 4:174, 2013
- 21) Tajima, N. et al.: J Diabetes Invest, 4:595, 2013
- 22) Kadowaki, T. et al.: Diabetol Int, 4:160, 2013
- 23) Drucker, D. J.: Diabetes Care, 26:2929, 2003
- 24) Kim, D. et al.: J Med Chem, 48:141, 2005
- 25) Herman, G. A. et al.: J Clin Endocrinol Metab, 91:4612, 2006
- 26) シタグリプチンの*in vitro*及び*in vivo*薬理試験 (社内資料)
- 27) Nonaka, K. et al.: Diab Res Clin Pract, 79:291, 2008

【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  
<受付時間> 9:00~18:00 (土日祝日・当社休日を除く)

【有効成分に関する理化学的知見】

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

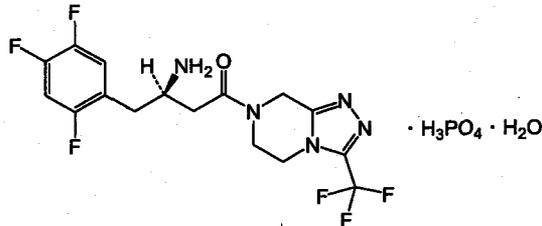
化学名: (3R)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate monohydrate

分子式: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O · H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O

分子量: 523.32

性状: 本品は白色の粉末で、吸湿性はない。本品は水又は*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:



【包装】

- ジャヌビア®錠12.5mg: PTP 100錠 (10錠×10)  
140錠 (14錠×10)  
500錠 (10錠×50)  
瓶 100錠
- ジャヌビア®錠 25mg: PTP 100錠 (10錠×10)  
140錠 (14錠×10)  
500錠 (10錠×50)  
瓶 100錠
- ジャヌビア®錠 50mg: PTP 100錠 (10錠×10)  
140錠 (14錠×10)  
500錠 (10錠×50)  
700錠 (14錠×50)  
瓶 500錠
- ジャヌビア®錠100mg: PTP 100錠 (10錠×10)  
140錠 (14錠×10)  
500錠 (10錠×50)  
瓶 500錠

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

(報道発表用)

1	販 売 名	ネシーナ錠 6.25 mg、ネシーナ錠 12.5 mg、ネシーナ錠 25 mg
2	一 般 名	(日本名) アログリプチン安息香酸塩 (英 名) Alogliptin Benzoate
3	申 請 者 名	武田薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ネシーナ錠 6.25mg : 1 錠中、アログリプチン安息香酸塩として 8.5mg (アログリプチンとして 6.25mg) 含有 ネシーナ錠 12.5mg : 1 錠中、アログリプチン安息香酸塩として 17mg (アログリプチンとして 12.5mg) 含有 ネシーナ錠 25mg : 1 錠中、アログリプチン安息香酸塩として 34mg (アログリプチンとして 25mg) 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	2型糖尿病
7	備 考	取扱区分：医療用医薬品 (4) 新効能医薬品 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤は、選択的ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害剤であり、今回、効能・効果を「2型糖尿病」へ変更することを目的として、速効型インスリン分泌促進剤との併用投与試験を実施し、併せてインスリン製剤との併用投与試験を実施して申請したものである。</li> <li>・ 添付文書 (案) を別紙として添付</li> </ul>

添付文書(案)

選択的 DPP-4 阻害剤  
—2 型糖尿病治療剤—

日本標準商品分類番号 873969

処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

貯法：室温保存  
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

ネシーナ<sup>®</sup>錠 25mg  
ネシーナ<sup>®</sup>錠 12.5mg  
ネシーナ<sup>®</sup>錠 6.25mg

「タケダ」

NESINA<sup>®</sup> Tablets 25mg, 12.5mg & 6.25mg.

アログリプチン安息香酸塩錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
25mg	22200AMX00311	2010年6月	2010年6月
12.5mg	22200AMX00309	2010年6月	2010年6月
6.25mg	22200AMX00310	2010年6月	2010年6月

効能追加 201●年●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、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- (2) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	ネシーナ錠25mg	ネシーナ錠12.5mg	ネシーナ錠6.25mg
1錠中の有効成分	アログリプチン安息香酸塩として34mg(アログリプチンとして25mg)	アログリプチン安息香酸塩として17mg(アログリプチンとして12.5mg)	アログリプチン安息香酸塩として8.5mg(アログリプチンとして6.25mg)
剤形	割線入りのフィルムコーティング錠		
錠剤の色	黄色	微黄色	淡赤色
識別コード	△387	△386	△385
形状	上面		
	下面		
	側面		
長径(mm)	10.1	10.1	10.1
短径(mm)	5.1	5.1	5.1
厚さ(mm)	約3.4	約3.4	約3.4

添加物：D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン(以上全製剤に含有)、黄色三酸化鉄(錠 25mg, 12.5mg にもみ含有)、三酸化鉄(錠 6.25mg にもみ含有)

【効能・効果】

2 型糖尿病

【用法・用量】

通常、成人にはアログリプチンとして25mgを1日1回経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

中等度以上の腎機能障害患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、腎機能の程度に応じて、投与量を適宜減量すること。(【薬物動態】の項参照)

中等度以上の腎機能障害患者における投与量

	血清クレアチニン (mg/dL)*	クレアチニン クリアランス (Cr, mL/min)	投与量
中等度腎機能障害患者	男性：1.4～≤2.4 女性：1.2～≤2.0	30 ≤ ~ <50	12.5mg, 1日1回
高度腎機能障害患者/ 末期腎不全患者	男性：>2.4 女性：>2.0	<30	6.25mg, 1日1回

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。  
※：Crに相当する換算値(年齢60歳、体重65kg)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)  
次に掲げる患者又は状態  
(1) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照)  
(2) 心不全(NYHA 分類Ⅲ～Ⅳ)のある患者[使用経験がなく安全性が確立していない。]  
(3) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者[低血糖のリスクが増加するおそれがある。](「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」の項参照)  
(4) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全[低血糖を起こすおそれがある。]  
(5) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態[低血糖を起こすおそれがある。]  
(6) 激しい筋肉運動[低血糖を起こすおそれがある。]  
(7) 過度のアルコール摂取者[低血糖を起こすおそれがある。]  
(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)
2. 重要な基本的注意  
(1) 本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖を起こすおそれがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。特にスルホニルウレア剤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。(「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)  
(2) 急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。(「重大な副作用」の項参照)  
(3) 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。  
(4) 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。  
(5) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、

注1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

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。

- (6) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (7) 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。（「重大な副作用」の項参照）
- (8) チアゾリジン系薬剤との併用により循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が発現することがあるので観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、患者の状態に応じてチアゾリジン系薬剤を減量あるいは中止し、ループ利尿剤（フロセミド等）を投与するなど適切な処置を行うこと。
- (9) 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。

### 3. 相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推定される。（【薬物動態】の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
<b>糖尿病用薬</b> スルホニルウレア剤 グリメピリド、 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド 等 速効型インスリン分泌促進薬 ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物、 レシグリニド α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、 アカルボース、 ミグリトール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、 プホルミン塩酸塩 チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 GLP-1アナログ製剤 リラグルチド、 エキセナチド、 リキシセナチド インスリン製剤	・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖を発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。特に、スルホニルウレア剤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又は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の併用により低血糖症状が認められた場合にはシヨ糖ではなくブドウ糖を投与すること。 ・チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。
<b>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合</b> ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬、 サリチル酸製剤、 モノアミン酸化酵素阻害薬、 フィブラート系の高脂血症治療薬、 ワルファリン 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン 等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン分泌促進作用が加わることによる影響に十分に注意すること。

### 4. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では、1,668例中の346例（20.7%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められ

た。主なものは、低血糖、便秘、浮腫等であった。外国の臨床試験では、396例中の78例（19.7%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主なものは、浮動性めまい、頭痛、発疹等であった。

以下の副作用は、上記の試験あるいは自発報告で認められているものである（自発報告による副作用の頻度は不明とした）。

#### (1) 重大な副作用

- 1) 低血糖（0.1~5%未満）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、これらの薬剤と併用する場合には、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。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はシヨ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。
- 2) 急性膵炎（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) AST（GOT）、ALT（GPT）、AL-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 腸閉塞（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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）
- 7) 間質性肺炎（頻度不明）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。

#### (2) その他の副作用

	0.1~5%未満 <sup>注2)</sup>
1) 過敏症 <sup>注3)</sup>	発疹、痒疹、蕁麻疹
2) 消化器	腹部膨満、鼓腸、腹痛、胃腸炎、便秘
3) 精神神経系	頭痛、めまい、四肢のしびれ
4) その他	倦怠感、鼻咽頭炎、浮腫、動悸、関節痛、筋肉痛、貧血

注2) 頻度は国内及び外国臨床試験の集計結果に基づく。

注3) このような場合には投与を中止すること。

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下していることが多いので、腎機能に注意し、腎機能障害の程度に応じて適切な用量調整を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照）

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療

上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験(ラット)において、胎盤通過が報告されている。]

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

### 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

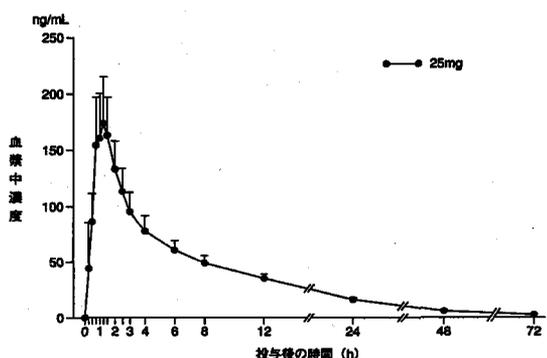
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1) 単回投与<sup>1)</sup>

健康成人にアログリブチンとして25mgを単回投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりである。



投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
25mg	193.3±32.5	1.1±0.3	1,604.6±178.0	17.1±2.0

(平均値±標準偏差、n=8)

#### (2) 反復投与<sup>2)</sup>

2型糖尿病患者(80例)にアログリブチンとして25mgを1日1回12週間投与した時の血漿中トラフ濃度は25.0±10.2ng/mL(平均値±標準偏差)であった。

#### (3) 食事の影響<sup>3)</sup>

健康成人(24例)にアログリブチンとして25mgを食後投与した時のCmax、AUCは、絶食下投与した時と比較して、それぞれ7.1%増加し、2.9%減少した。

### 2. 蛋白結合率<sup>4)</sup>

[<sup>14</sup>C]アログリブチンを0.01~10µg/mLの濃度でヒト血漿に添加した時の蛋白結合率は、28.2~38.4%であった(in vitro)。

### 3. 代謝<sup>5)</sup>

(1)アログリブチンはCYP2D6によりN-脱メチル化体の活性代謝物M-Iに、また、N-アセチル化により非活性代謝物M-IIに代謝されるが、M-I及びM-IIのAUCはそれぞれ血漿中アログリブチンの1%未満及び6%未満であり、いずれも微量代謝物であった。

(2)アログリブチンはCYP3A4/5に対して弱い阻害作用と弱い誘導作用を示したが、CYP1A2、CYP2C8、

CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19を誘導しなかった(in vitro)。

### 4. 尿中排泄<sup>1,6)</sup>

健康成人(8例)にアログリブチンとして25mgを1日1回7日間反復投与した時、投与216時間後までのアログリブチンの累積尿中排泄率は72.8%であった。また、健康成人(8例)にアログリブチンとして25mgを単回投与した時の腎クリアランスは10.7L/h(178 mL/min)であり、アログリブチンの尿中への排泄は、能動的な尿細管分泌の関与が示唆される。

### 5. 加齢の影響<sup>7)</sup>

健康な高齢者(65歳以上85歳以下、8例)及び非高齢者(20歳以上35歳以下、8例)にアログリブチンとして25mgを単回投与した時、高齢者のCmax、AUCは、非高齢者と比較してそれぞれ47.7%、30.3%の増加であり、加齢に伴う用量調節の必要はないと考えられる。

### 6. 腎障害時の動態(外国人データ)<sup>8)</sup>

腎機能の程度が異なる成人にアログリブチンとして50mgを単回投与した時のAUCは、年齢と性別を対応させた健康成人と比較して、中等度腎機能障害者(Ccr = 30~50mL/min、6例)では2.1倍、高度腎機能障害者(Ccr < 30mL/min、6例)では3.2倍、末期腎不全罹患患者(6例)では3.8倍増加した。また、アログリブチンは血液透析3時間後に投与量の7.2%が除去された。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」の項参照)(本剤の国内承認用量は25mgである。)

### 7. 肝障害時の動態(外国人データ)<sup>9)</sup>

中等度肝機能障害者(Child-Pugh\*スコアが7~9、8例)及び健康成人(8例)にアログリブチンとして25mgを単回投与した時、中等度肝機能障害者のCmax、AUCは、健康成人と比較してそれぞれ7.7%、10.1%の減少であり、軽度から中等度肝機能障害者では用量調節の必要はないと考えられる。

\*: ビリルビン、アルブミン、PT又はINR、肝性脳症、腹水症の状態からスコア化する分類

### 8. 薬物間相互作用

#### (1) ボグリボース<sup>10)</sup>

健康成人(10例)にボグリボース0.2mgを1日3回8日間反復投与及びアログリブチンとして25mgを単回併用投与(ボグリボース投与6日目)した時、アログリブチンのCmax、AUCは、単独投与時に比較してそれぞれ10.3%、21.6%の減少であり、用量調節の必要はないと考えられる。(【臨床成績】の項参照)

#### (2) ピオグリタゾン(外国人データ)<sup>15)</sup>

健康成人(30例)にピオグリタゾン(CYP2C8基質)として45mg及びアログリブチンとして25mgを1日1回12日間反復投与した時(3×3クロスオーバー試験)、ピオグリタゾン及びアログリブチンのCmax、AUCに併用投与による影響は見られなかった。

#### (3) グリベンクラミド(外国人データ)<sup>15)</sup>

健康成人(24例)にグリベンクラミド(CYP2C9基質)5mgを単回投与後、アログリブチンとして25mgを1日1回8日間反復投与及びグリベンクラミド5mgを単回併用投与(アログリブチン投与8日目)した時、グリベンクラミドのCmaxは単独投与時に比較して15.4%増加した。

#### (4) メトホルミン(外国人データ)<sup>19)</sup>

健康成人(17例)にメトホルミン塩酸塩(腎排泄)1,000mgを1日2回及びアログリブチンとして100mgを1日1回6日間反復投与した時(3×3クロスオーバー試験)、アログリブチンのCmax、AUCに影響は見られなかった。一方、メトホルミンのCmax

に影響は見られず、AUC は単独投与時に比較して 18.9%増加した。

(本剤の国内承認用量は 25mg である。)

(5) その他の薬剤 (外国人データ)<sup>11~14, 16~19)</sup>

ゲムフィブロジル(CYP2C8, CYP2C9 阻害剤)、フルコナゾール(CYP2C9 阻害剤)、ケトコナゾール(CYP3A4 阻害剤)、シクロスポリン(P-糖蛋白阻害剤)、カフェイン(CYP1A2 基質)、ワルファリン(CYP1A2 基質、CYP2C9 基質、CYP3A4 基質)、トルブタミド(CYP2C9 基質)、デキストロメトर्फアン(CYP2D6 基質)、ミダゾラム(CYP3A4 基質)、アトルバスタチン(CYP3A4 基質)、エチニルエストラジオール(CYP3A4 基質)、ノルエチンドロン(CYP3A4 基質)、フェキソフェナジン(P-糖蛋白基質)、ジゴキシン(P-糖蛋白基質、腎排泄)又はシメチジン(腎排泄)との薬物間相互作用を検討したが、いずれも併用投与の影響は見られなかった。

【臨床成績】

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

1. 食事療法、運動療法のための 2 型糖尿病

(1) 二重盲検比較試験(用量設定試験)<sup>2)</sup>

食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象にアログリブチンを 12 週間投与(1 日 1 回朝食前)したプラセボ対照二重盲検比較試験(用量設定試験)の結果は次表のとおりであり、HbA1c(JDS 値)の投与前からの変化量において、アログリブチン 25mg 群はプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。

投与群	HbA1c (JDS 値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後血糖 2 時間値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量*	群間差	投与前からの変化量*	群間差	投与前からの変化量*	群間差
プラセボ (n=75)	0.05 ±0.06	-0.82*	5.6 ±25.3	-23.1	-4.2 ±42.1	-40.6 ±32.0
アログリブチン 25mg (n=80)	-0.77 ±0.06	[-0.98,-0.65]	-17.5 ±10.7	[-30.4,-15.7]	-44.8 ±36.0	[-53.2,-28.0]

※: 患者背景項目で調整した上での調整済み平均値±標準偏差、※※: 平均値±標準偏差 # : p<0.0001, [ ]は両側 95%信頼区間

(2) 長期継続投与試験<sup>20)</sup>

上記 1.(1)のプラセボ対照二重盲検比較試験(用量設定試験)に参加した患者を対象にアログリブチンとして 25mg を同一用法にて 52 週間投与(97 例)した結果、HbA1c(JDS 値)の投与前からの変化量(平均値±標準偏差)は-0.63±0.79%であり、安定した血糖コントロールが得られた。

(3) 二重盲検比較試験 (外国人データ)<sup>21)</sup>

食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象にアログリブチンを 26 週間投与(1 日 1 回朝食前)したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果は次表のとおりであり、HbA1c(NGSP 値)の投与前からの変化量において、アログリブチン 25mg 群はプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。

投与群	HbA1c(NGSP 値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)	
	投与前からの変化量*	群間差	投与前からの変化量*	群間差
プラセボ (n=64)	-0.02 ±0.09	-0.57*	11.3 ±5.2	-27.8*
アログリブチン 25mg (n=131)	-0.59 ±0.07	[-0.80,-0.35]	-16.4 ±3.7	[-40.4,-15.1]

※: 患者背景項目で調整した上での調整済み平均値±標準偏差 # : p<0.001, [ ]は両側 95%信頼区間

2. 食事療法、運動療法に加えて α-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア系薬剤、ビグアナイド系薬剤、速効型インスリン分泌促進剤を使用中の 2 型糖尿病

(1) 二重盲検比較試験<sup>22, 28, 30, 31)</sup>

食事療法、運動療法に加えて α-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア系薬剤又はビグアナイド系薬剤を投与するも血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象にアログリブチンを 12 週間投与(1 日 1 回朝食前)した二重盲検比較試験の結果は次表のとおりであり、HbA1c(JDS 値)の投与前からの変化量において、アログリブチン 25mg 併用投与群は対照群である α-グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア系薬剤又はビグアナイド系薬剤単独投与群と比べ有意な差が認められた。

投与群	HbA1c(JDS 値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後血糖 2 時間値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量*	群間差	投与前からの変化量*	群間差	投与前からの変化量*	群間差
<b>α-グルコシダーゼ阻害剤併用試験</b>						
α-グルコシダーゼ阻害剤単独投与 (n=75)	0.06 ±0.05	-0.98*	-5.6 ±27.9	-13.0	-0.1 ±36.0	-54.1 [-66.2,-42.0]
アログリブチン 25mg 併用投与 (n=79)	-0.93 ±0.05	[-1.13,-0.84]	-18.5 ±25.5	[-21.5,-14.4]	-54.1 ±36.5	[-66.2,-42.0]
<b>チアゾリジン系薬剤併用試験</b>						
チアゾリジン系薬剤単独投与 (n=115)	-0.19 ±0.04	-0.78*	-2.4 ±26.8	-16.5	-4.5 ±48.1	-37.0 [-48.6,-25.3]
アログリブチン 25mg 併用投与 (n=113)	-0.97 ±0.04	[-0.90,-0.66]	-18.9 ±21.0	[-22.8,-10.2]	-41.5 ±39.3	[-48.6,-25.3]
<b>スルホニルウレア系薬剤併用試験</b>						
スルホニルウレア系薬剤単独投与 (n=103)	0.35 ±0.06	-1.00*	6.0 ±33.0	-21.9	8.1 ±42.7	-41.4 [-54.0,-28.8]
アログリブチン 25mg 併用投与 (n=104)	-0.65 ±0.06	[-1.16,-0.85]	-15.9 ±28.1	[-30.3,-13.5]	-33.3 ±47.8	[-41.5,-25.1]
<b>ビグアナイド系薬剤併用試験</b>						
ビグアナイド系薬剤単独投与 (n=100)	0.22 ±0.06	-0.85*	-0.8 ±32.2	-22.4	-3.1 ±43.3	-39.7 [-51.1,-28.4]
アログリブチン 25mg 併用投与 (n=96)	-0.64 ±0.06	[-1.01,-0.70]	-23.1 ±27.8	[-30.9,-13.9]	-42.9 ±36.1	[-51.1,-28.4]

※: 患者背景項目で調整した上での調整済み平均値±標準偏差、※※: 平均値±標準偏差 # : p<0.0001, [ ]は両側 95%信頼区間

(2) 長期継続投与試験<sup>23, 29, 32)</sup>

上記 2.(1)の二重盲検比較試験に参加した患者を対象にアログリブチンとして 25mg を同一用法にて 52 週間投与した結果、HbA1c(JDS 値)の投与前からの変化量(平均値±標準偏差)は α-グルコシダーゼ阻害剤併用群(105 例)で-0.89±0.66%、チアゾリジン系薬剤併用群(165 例)で-0.65±0.66%、スルホニルウレア系薬剤併用群(152 例)で-0.58±0.79%、ビグアナイド系薬剤併用群(145 例)で-0.58±0.78%であり、安定した血糖コントロールが得られた。

(3) 長期投与試験<sup>33)</sup>

食事療法、運動療法に加えて速効型インスリン分泌促進剤を投与するも血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 67 例を対象にアログリブチンとして 25mg(ただし腎機能の程度に応じて 12.5mg を投与)を同一用法にて 52 週間投与(1 日 1 回朝食前)した結果、HbA1c(JDS 値)の投与前からの変化量(平均値±標準偏差)は-0.46±0.96%であり、安定した血糖コントロールが得られた。

3. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用中の 2 型糖尿病

二重盲検期及び継続非盲検期<sup>34)</sup>

食事療法、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含有率が 30%以下)、中間型、持効型溶解のいずれか単剤を使用し、原則として二重盲検期を通して変更しない] を投与するも血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象にアログリブチンを 12 週間投与(1 日 1 回朝食前)した二重盲検期の結果は次表のとおりであり、HbA1c(JDS 値)の投与前からの変化量において、アログリブチン 25mg 併用投与群は対照群であるインス

リン製剤単独群と比べ有意な差が認められた。その後、インスリン製剤単独群からアログリブチン 25mg 併用への切り替え群を含め、アログリブチン 25mg 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(HbA1c(JDS 値)の投与前からの変化量(平均値±標準偏差)はインスリン製剤単独群からアログリブチン 25mg 併用への切り替え投与群(89 例)で-1.00±0.80%、アログリブチン 25mg 継続投与群(90 例)で-1.00±0.66%)。

投与群	HbA1c (JDS 値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)	
	投与前からの 変化量 <sup>※</sup>	群間差	投与前からの 変化量 <sup>※</sup>	群間差
インスリン製剤 単独投与 (n=89)	-0.29 ±0.08	-0.66* [0.82,0.51]	-9.4 ±38.8	-10.7 [21.5,0.1]
アログリブチン25mg 併用投与 (n=90)	-0.96 ±0.08		-20.1 ±34.5	

※：患者背景項目で調整した上での調整済み平均値±標準偏差、※※：平均値±標準偏差  
#：p<0.0001、[ ]は両側95%信頼区間

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序<sup>24)</sup>

本剤は食事の経口摂取刺激により腸管から血中に分泌されるグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)を不活性化するジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)活性を阻害することにより、GLP-1 の血中濃度を上昇させ、糖濃度依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させる。

### 2. DPP-4 に対する阻害作用

- (1) ヒト血漿中 DPP-4 活性を選択的に阻害した(IC<sub>50</sub> 値：10 nmol/L) (*in vitro*)。<sup>25)</sup>
- (2) 健康成人にアログリブチンとして 25mg を単回投与した時、投与 24 時間後の DPP-4 阻害率は 81%であった。<sup>1)</sup>

### 3. 活性型 GLP-1 濃度増加作用<sup>2)</sup>

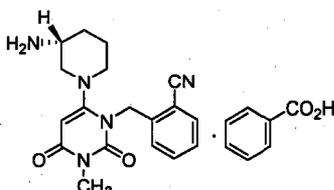
食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象にアログリブチンとして 25mg を 12 週間投与(1 日 1 回朝食前)したプラセボ対照二重盲検比較試験(用量設定試験)において、プラセボ投与群と比べて、活性型 GLP-1 濃度の有意な増加が認められた。

### 4. 食後血糖改善作用及び耐糖能改善作用

- (1) 食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象にアログリブチンとして 25mg を 12 週間投与(1 日 1 回朝食前)したプラセボ対照二重盲検比較試験(用量設定試験)において、プラセボ投与群と比べて、食後血糖の改善が認められた。<sup>2)</sup>
- (2) 一晚絶食した非肥満 2 型糖尿病モデル(N-STZ-1.5 ラット)及び肥満 2 型糖尿病モデル(Wistar fatty ラット)にアログリブチンを単回投与し、投与 1 時間後にグルコースを経口投与した糖負荷試験において、耐糖能改善作用が認められた。<sup>26, 27)</sup>

## 【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：アログリブチン安息香酸塩  
(Alogliptin Benzoate) [JAN]

化学名：2-({6-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)methyl}-benzotrile monobenzoate

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> · C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

分子量：461.51

融点：182.5℃

性状：アログリブチン安息香酸塩は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、水又は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)に溶けにくい。

## 【包装】

- 錠 25mg : 100 錠(10 錠×10)、500 錠(バラ、10 錠×50)  
700 錠(14 錠×50)  
錠 12.5mg : 100 錠(10 錠×10)、500 錠(バラ、10 錠×50)  
700 錠(14 錠×50)  
錠 6.25mg : 100 錠(10 錠×10)、140 錠(14 錠×10)  
500 錠(バラ、10 錠×50)

## 【主要文献】

- 1) アログリブチンの薬物動態試験成績① (社内資料)
- 2) Seino Y. et al. : Curr. Med. Res. Opin., 27(9) : 1781, 2011.
- 3) アログリブチンの薬物動態試験成績② (社内資料)
- 4) アログリブチンの蛋白結合に関する検討 (社内資料)
- 5) アログリブチンの代謝に関する検討 (社内資料)
- 6) アログリブチンの薬物動態試験成績③ (社内資料)
- 7) アログリブチンの薬物動態試験成績④ (社内資料)
- 8) 腎機能障害者における薬物動態試験成績(社内資料)
- 9) 肝機能障害者における薬物動態試験成績(社内資料)
- 10) ボグリボースとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 11) フルコナゾール、ケトコナゾール又はゲムフィプロジルとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 12) シクロスポリンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 13) カフェイン、トルブタミド、デキストロメトर्फアン、ミダゾラム及びフェキソフェナジンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 14) ワルファリンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 15) Karim A. et al. : J. Clin. Pharmacol., 49 : 1210, 2009.
- 16) アトルバスタチンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 17) エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 18) ジゴキシンの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 19) Karim A. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 48(1) : 46, 2010.
- 20) アログリブチンの臨床試験成績① (社内資料)
- 21) アログリブチンの臨床試験成績② (社内資料)
- 22) Seino Y. et al. : Curr. Med. Res. Opin., 27(S3) : 21, 2011.
- 23) アログリブチンの臨床試験成績③ (社内資料)
- 24) Moritoh Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., 588 : 325, 2008.
- 25) アログリブチンの酵素阻害活性に関する検討 (社内資料)
- 26) Asakawa T. et al. : Life Sci., 85(3-4) : 122, 2009.
- 27) Feng J. et al. : J. Med. Chem., 50(10) : 2297, 2007.
- 28) Kaku K. et al. : Diabetes Obes. Metab., 13(11) : 1028, 2011.
- 29) アログリブチンの臨床試験成績④ (社内資料)
- 30) Seino Y. et al. : J. Diabetes Invest., 3(6) : 517, 2012.
- 31) Seino Y. et al. : Diabetes Obes. Metab., 14(10) : 927, 2012.
- 32) アログリブチンの臨床試験成績⑤ (社内資料)
- 33) アログリブチンの臨床試験成績⑥ (社内資料)
- 34) アログリブチンの臨床試験成績⑦ (社内資料)

**【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ください。

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室  
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号  
フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

**武田薬品工業株式会社**

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(報道発表用)

1	販売名	アレディア点滴静注用 15 mg、アレディア点滴静注用 30 mg												
2	一般名	パミドロン酸二ナトリウム水和物												
3	申請者名	ノバルティス ファーマ株式会社												
4	成分・含量	1 バイアル中にパミドロン酸二ナトリウム水和物をパミドロン酸二ナトリウム（無水物）として 15 mg 又は 30 mg 含有												
5	用法・用量	<p>1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症 通常、成人にはパミドロン酸二ナトリウム（無水物）として 30～45mg を 4 時間以上かけて、単回点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも 1 週間の投与間隔を置くこと。</p> <p>2. 乳癌の溶骨性骨転移 通常、成人にはパミドロン酸二ナトリウム（無水物）として 90mg を 4 時間以上かけて、4 週間間隔で点滴静脈内投与する。</p> <p>3. 骨形成不全症 通常、パミドロン酸二ナトリウム（無水物）として下記の用量を 1 日 1 回 4 時間以上かけて 3 日間連続点滴静脈内投与し、下記の投与間隔にて投与を繰り返す。ただし、1 日の用量は 60mg を超えないこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>1 回投与量</th> <th>投与間隔</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 歳未満</td> <td>0.5mg/kg</td> <td>2 ヶ月</td> </tr> <tr> <td>2 歳以上 3 歳未満</td> <td>0.75mg/kg</td> <td>3 ヶ月</td> </tr> <tr> <td>3 歳以上</td> <td>1.0mg/kg</td> <td>4 ヶ月</td> </tr> </tbody> </table> <p>&lt;点滴液の調製法&gt; 悪性腫瘍による高カルシウム血症及び乳癌の溶骨性骨転移の場合：1 バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」5mL を加えて溶解後、総量として 500mL 以上の日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」に希釈する。 骨形成不全症の場合：1 バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」5mL を加えて溶解後、0.1mg/mL 以下の濃度となるよう日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」に希釈する。 (下線部は今回追加)</p>	年齢	1 回投与量	投与間隔	2 歳未満	0.5mg/kg	2 ヶ月	2 歳以上 3 歳未満	0.75mg/kg	3 ヶ月	3 歳以上	1.0mg/kg	4 ヶ月
年齢	1 回投与量	投与間隔												
2 歳未満	0.5mg/kg	2 ヶ月												
2 歳以上 3 歳未満	0.75mg/kg	3 ヶ月												
3 歳以上	1.0mg/kg	4 ヶ月												
6	効能・効果	<p>1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症</p> <p>2. 乳癌の溶骨性骨転移（化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること）</p> <p>3. 骨形成不全症</p> <p>(下線部は今回追加)</p>												
7	備考	本剤は、パミドロン酸二ナトリウム水和物を主成分とする骨吸収抑制剤であり、医薬品第一部会（平成 25 年 10 月 28 日）における事前評価結果に基づき、今回、「骨形成不全症」に関する効能追加について申請した。												

添付文書 (案)

日本標準商品分類番号	873999
------------	--------

貯法：  
室温保存  
使用期限：  
包装に表示の使用期限内に  
使用すること

**骨吸収抑制剤**  
劇薬、処方せん医薬品  
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

**アレディア® 点滴静注用 15mg**  
**アレディア® 点滴静注用 30mg**

**Aredia for i.v. infusion**  
注射用パミドロン酸二ナトリウム

承認番号	15mg:22000AMX01614000 30mg:22000AMX01615000
薬価収載	2008年12月
販売開始	1994年9月
効能追加	2004年11月
再審査結果	2005年6月



**【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】**  
本剤の成分又は他のビスホスホン酸塩に対し、過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

アレディア 点滴静注用 15mg	成分・含量	1バイアル中パミドロン酸二ナトリウム無水物として15mg
	添加物	D-マンニトール 235mg リン酸 適量
	性状	白色の塊ではない。(凍結乾燥品)
アレディア 点滴静注用 30mg	成分・含量	1バイアル中パミドロン酸二ナトリウム無水物として30mg
	添加物	D-マンニトール 470mg リン酸 適量
	性状	白色の塊ではない。(凍結乾燥品)

注射用水で溶解したときのpH及び浸透圧比は以下のとおりである。

	pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)
15mg/5mL 注射用水	6.0~7.0	約1
30mg/5mL 注射用水	6.0~7.0	約2

**【効能又は効果】**

- 悪性腫瘍による高カルシウム血症
- 乳癌の溶骨性骨転移 (化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること)
- 骨形成不全症

**【効能又は効果に関連する使用上の注意】**

骨形成不全症に対しては、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

**【用法及び用量】**

- 悪性腫瘍による高カルシウム血症  
通常、成人にはパミドロン酸二ナトリウム (無水物) として30~45mgを4時間以上かけて、単回点滴静脈内投与する。なお、再投与が必要な場合には、初回投与による反応を確認するために少なくとも1週間の投与間隔を置くこと。
- 乳癌の溶骨性骨転移  
通常、成人にはパミドロン酸二ナトリウム (無水物) として90mgを4時間以上かけて、4週間間隔で点滴静脈内投与する。

**3. 骨形成不全症**

通常、パミドロン酸二ナトリウム (無水物) として下記の用量を1日1回4時間以上かけて3日間連続点滴静脈内投与し、下記の投与間隔にて投与を繰り返す。ただし、1日の用量は60mgを超えないこと。

年齢	1回投与量	投与間隔
2歳未満	0.5mg/kg	2ヵ月
2歳以上3歳未満	0.75mg/kg	3ヵ月
3歳以上	1.0mg/kg	4ヵ月

**【点滴液の調製法】**

悪性腫瘍による高カルシウム血症及び乳癌の溶骨性骨転移の場合：1バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液 (5%)」5mLを加えて溶解後、総量として500mL以上の日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液 (5%)」に希釈する。  
骨形成不全症の場合：1バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液 (5%)」5mLを加えて溶解後、0.1mg/mL以下の濃度となるよう日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液 (5%)」に希釈する。

**【用法及び用量に関連する使用上の注意】**

- 乳癌の溶骨性骨転移  
本剤の用量は90mgを超えないこと。〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
- 骨形成不全症  
呼吸機能が低下している患者や2歳未満の患者等では初回投与時は半量とすることを考慮し、投与後は呼吸状態等を注意深く観察すること。〔投与後の急性期反応により呼吸状態が悪化するおそれがある。〕

**【使用上の注意】**

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
  - 重篤な腎障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
  - 全身状態が極めて不良である患者〔急激な血圧低下をきたした症例が報告されている。〕
  - 心疾患のある患者 (特に高齢者)〔生理食塩液の過量負荷により左室不全・うっ血性心不全を起こすおそれがある。また、本剤投与後通常1~2日にみられる発熱も心疾患の悪化に関与するおそれがある。〕 (「5. 高齢者への投与」の項参照)

**2. 重要な基本的注意**

**【共通】**

- 本剤投与後は、定期的に腎機能検査 (血清クレアチニン、BUN等) を行うこと。

- (2) 本剤投与後は、血清カルシウム、リン、マグネシウム、カリウム等の電解質の変動に注意すること。  
本剤投与により低カルシウム血症が投与後4~10日目頃に低用量においても出現することがあるので、血清カルシウムの変動については特に注意すること。
- (3) **臨床症状（テタニー、手指のしびれ等）を伴う低カルシウム血症**があらわれた場合にはカルシウム剤の点滴投与が有効である。
- (4) 本剤投与後は、血小板減少等の末梢血球数の変動に注意すること。なお、貧血、白血球減少、血小板減少のある患者に本剤を投与する場合、投与開始後2週間は末梢血球数の変動に特に注意すること。
- (5) 本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨髄炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。  
本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。  
また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。
- (6) ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヶ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、このような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。
- (7) 甲状腺手術を受けた患者では、副甲状腺機能低下症による低カルシウム血症があらわれる場合があるので、血清カルシウムについては特に注意すること。
- (8) 眠気、めまい、注意力の低下等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

#### 【悪性腫瘍による高カルシウム血症の場合】

- (1) 緊急時に適正な対応が可能な医療施設において、癌治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ使用すること。
- (2) 悪性腫瘍による高カルシウム血症の患者に投与する場合は、高カルシウム血症の再発に応じて再投与できるが、初回投与による反応を確認するために少なくとも1週間の投与間隔を置くこと。
- (3) 悪性腫瘍以外の原因による高カルシウム血症（副甲状腺機能亢進症等）治療における本剤の有用性は確立していない。

#### 【乳癌の溶骨性骨転移の場合】

- (1) 緊急時に適正な対応が可能な医療施設において、癌治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ使用すること。
- (2) 腎機能が悪化することがあるので、本剤投与前に腎機能障害のある患者では血清クレアチニン値が投与前値から1.0mg/dL以上、腎機能が正常な患者では血清クレアチニン値が投与前値から0.5mg/dL以上上昇した場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。<sup>1)</sup>
- (3) 必要に応じてカルシウム及びビタミンDの補給を検討すること。（「重要な基本的注意〔共通〕(2)」の項参照）

#### 【骨形成不全症の場合】

- (1) 投与にあたっては、骨折の治療が遅延するおそれがあるため、臨床症状及びX線検査等で未治療の骨折がないことを確認し、未治療の骨折が認められた場合には、投与中止を考慮すること。
- (2) 必要に応じてカルシウム及びビタミンDの補給を検討すること。（「重要な基本的注意〔共通〕(2)」の項参照）

### 3. 相互作用

#### 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
カルシトニン製剤 カルシトニン等	血清カルシウムが急速に低下するおそれがある。 <sup>2)</sup>	相互に作用を増強する。
シナカルセト	血清カルシウムが低下するおそれがある。 <sup>2)</sup>	相互に作用を増強する。

注) 「2. 重要な基本的注意」の項参照

### 4. 副作用

#### 悪性腫瘍による高カルシウム血症

副作用調査対象例数728例中93例（12.8%）に227件の副作用が認められた。主な副作用は発熱21件（2.9%）、AST（GOT）上昇14件（1.9%）、ALT（GPT）上昇11件（1.5%）、貧血11件（1.5%）、LDH上昇10件（1.4%）、ALP上昇9件（1.2%）、BUN上昇9件（1.2%）等であった。

（承認時まで及び再審査終了時までの集計）

#### 乳癌の溶骨性骨転移及び骨形成不全症

乳癌の溶骨性骨転移及び骨形成不全症に対する国内臨床試験は実施していない。

#### (1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状**（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシー様症状（気管支痙攣、呼吸困難、喘鳴等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **急性腎不全（1%未満）、ネフローゼ症候群（巣状分節性糸球体硬化症等による）、間質性腎炎**（いずれも頻度不明）：急性腎不全、ネフローゼ症候群（巣状分節性糸球体硬化症等による）、間質性腎炎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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 3) **臨床症状を伴う低カルシウム血症（1%未満）**：テタニー、手指のしびれ等を伴う低カルシウム血症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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 4) **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。

- 5) **顎骨壊死・顎骨骨髓炎** (頻度不明) : 顎骨壊死・顎骨骨髓炎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。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 6) **大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折** (頻度不明) : 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、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。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

(2) その他の副作用

	頻度不明	1%~5%未満	1%未満
循環器	血圧上昇	-	不整脈、血圧低下、輸液過量負荷によるうっ血性心不全(浮腫)・左室不全(呼吸困難、肺水腫)
腎臓	血尿	BUN 上昇	クレアチニン上昇、蛋白尿
血液	-	貧血、血小板減少	白血球減少、リンパ球減少
肝臓	-	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP、γ-GTP 上昇	ビリルビン上昇
電解質代謝異常	低マグネシウム血症	-	低リン血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症
消化器	嘔吐、腹痛、便秘、下痢、消化不良、胃炎、食欲不振、嘔気、歯周病(歯肉炎、歯周炎等)	-	-
精神・神経系	頭痛、めまい、激越、幻覚、錯乱、不眠、嗜眠、痙攣発作	-	顔面のしびれ
過敏症	発疹、そう痒感、血管神経性浮腫	-	-
眼	ブドウ膜炎(虹彩炎・虹彩毛様体炎)、強膜炎、上強膜炎、黄視症、結膜炎、眼窩の炎症(眼窩浮腫、眼窩蜂巣炎等)	-	結膜下出血
筋・骨格系	全身痛 <sup>2)</sup> 、筋痙攣、骨痛 <sup>2)</sup> (一過性)、関節痛 <sup>2)</sup> 、筋痛 <sup>2)</sup>	-	-
局所反応	適用部位の疼痛、発赤、腫脹、硬結、静脈炎、血栓性静脈炎	-	-
その他	風邪様症状 <sup>2)</sup> (発熱、けん怠、疲労、悪寒、ほ	発熱 <sup>2)</sup>	血糖上昇

	頻度不明	1%~5%未満	1%未満
	てりを伴う)、単純疱疹・帯状疱疹の再発		

注) 急性期反応(通常は本剤投与後3日以内に発現し、数日以内に回復する)に該当する副作用を含む。

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、低用量を用いるなど慎重に投与すること。[乳癌の溶骨性骨転移に対して減量して使用した場合の有効性は確立されていない。](「1. 慎重投与」の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物実験(ラット)で本剤を器官形成期又は器官形成期以降の母体に静脈内投与した場合、妊娠末期に血中カルシウム低下に起因すると考えられる母体の死亡が報告されている。]

(2) ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠す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場合にのみ投与すること。[全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。]

(3) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

骨形成不全症以外の場合

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。[骨成長に影響を与える可能性がある。]

8. 過量投与

本剤の過量投与により著明な低カルシウム血症を起こす可能性がある。このような症状があらわれた場合には、カルシウム剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

投与方法: 本剤は点滴静注にのみ使用し、4時間以上かけてゆっくり投与すること。

調製方法:

(1) 悪性腫瘍による高カルシウム血症及び乳癌の溶骨性骨転移の場合: 1バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液(5%)」5mLを加えて溶解後、総量として500mL以上の日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液(5%)」に希釈すること。

骨形成不全症の場合: 1バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液(5%)」5mLを加えて溶解後、0.1mg/mL以下の濃度となるよう日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液(5%)」に希釈すること。

(2) カルシウム及びマグネシウムを含有する点滴用液と混合しないこと。

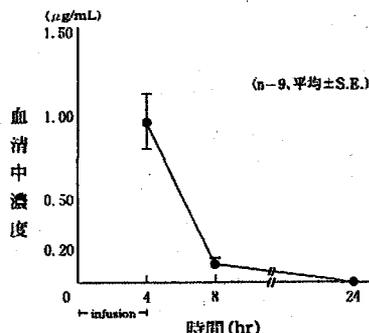
(3) 溶解後は24時間以内に使用すること。

【薬物動態】

1. 血清中濃度<sup>2)</sup>

(1) 悪性腫瘍による高カルシウム血症患者にパミドロン酸二ナトリウム45mgを500mLの生理食塩液で希釈し、

4時間かけて点滴静脈内投与したとき、投与終了時の血清中濃度0.96 $\mu$ g/mLを示し、その後速やかに消失し、投与後8時間では9例中4例で、24時間では全例で定量限界(0.20 $\mu$ g/mL)以下となる。



(2) 溶骨性骨転移を伴う乳癌患者を対象とした国内での薬物動態試験は実施されていないため、日本人におけるデータはない。

## 2. 排泄<sup>2)</sup>

悪性腫瘍による高カルシウム血症患者にパミドロン酸二ナトリウム45mgを500mLの生理食塩液で希釈し、4時間かけて点滴静脈内投与したとき、投与開始後24時間までに投与量の10.4%が未変化体として尿中に排泄されるが、その後排泄は低速度で持続し、投与開始72時間での累積排泄率は12.7%である。

### 【臨床成績】

#### 1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症

無作為割付による比較試験を含む臨床試験において、効果判定が行われた87例についての成績の概要は次のとおりである。

血清カルシウム濃度改善度		全般改善度	
著効	有効以上	著明改善	中等度改善以上
87.4%(76/87)	96.6%(84/87)	51.7%(45/87)	85.1%(74/87)

なお、無作為割付による比較試験で悪性腫瘍による高カルシウム血症に対する本剤の有用性が確認されている。<sup>2-5)</sup>

#### 2. 乳癌の溶骨性骨転移

海外において、直径が1cm以上の溶骨性骨転移を1つ以上有する化学療法施行中の乳癌骨転移患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、試験開始より最初の骨関連合併症(高カルシウム血症(アルブミン補正12mg/dLを超える)、病的骨折、骨への放射線照射や外科的手術が必要、あるいは椎体の圧迫骨折による脊髄の圧迫)を発症するまでの中央値は、パミドロン酸群13.9ヵ月(n=185)、プラセボ群7.0ヵ月(n=195)であり、パミドロン酸群が有意に延長した(p<0.001)。<sup>6)</sup>

また、2個以上の溶骨性骨転移を有するホルモン療法施行中の乳癌骨転移患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、試験開始より最初の骨関連合併症を発症するまでの中央値は、パミドロン酸群10.4ヵ月(n=182)、プラセボ群6.9ヵ月(n=189)であり、パミドロン酸群が有意に延長した(p=0.049)。<sup>7)</sup>

### 【薬効薬理】

#### 1. 血清カルシウム低下作用

(1) 悪性腫瘍による高カルシウム血症患者に対してパミドロン酸二ナトリウム30~45mgを単回点滴静脈内投与したとき、投与開始2日目から血清補正カルシウム

濃度を低下させ、その効果は投与開始14日目にも認められている。<sup>2-5)</sup>

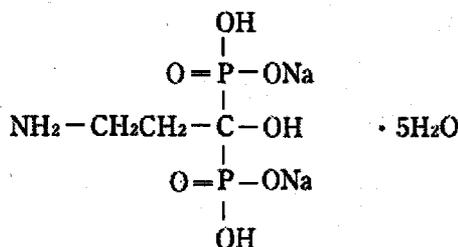
- (2) ラットを用いた腫瘍移植あるいは活性型ビタミンD<sub>3</sub>誘発高カルシウム血症モデルにパミドロン酸二ナトリウムを皮下投与したとき、用量依存的に血清カルシウム濃度を低下させる。<sup>8)</sup>
- (3) ラットを用いたコレカルシフェロール誘発高カルシウム血症モデルにおいて、パミドロン酸二ナトリウム0.8mg/kgを1回静脈内投与したとき長期持続性の血清カルシウム低下が認められている。<sup>9)</sup>

## 2. 破骨細胞に対する作用

パミドロン酸の作用機序は未だ十分に解明されていないが、以下の実験結果から次のような機序が考えられている。<sup>10)</sup>ウシ大腿皮質骨から調製した骨スライスをパミドロン酸二ナトリウムを含む溶液中に前浸漬し、あらかじめ骨表面にパミドロン酸を吸着させた上で破骨細胞と培養した場合に破骨細胞による骨吸収が抑制される。一方、同じ実験系であらかじめ破骨細胞の活性を低下させておくとパミドロン酸の作用が認められなくなる。これらのことから、骨に吸着したパミドロン酸が破骨細胞の骨吸収より遊離し、破骨細胞が高濃度のパミドロン酸にさらされることにより骨吸収機能が抑制されることが示唆される。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：パミドロン酸二ナトリウム水和物

(Pamidronate Disodium Hydrate)

化学名：Disodium 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate pentahydrate

分子式：C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>7</sub>P<sub>2</sub>Na<sub>2</sub> · 5H<sub>2</sub>O

分子量：369.11

性状：白色の結晶性の粉末で、においはない。水にやや溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：約210℃(分解)

### 【包装】

アレディア点滴静注用15mg 1バイアル  
アレディア点滴静注用30mg 1バイアル

### 【主要文献】

- 1) Hillner, B.E. et al. : J.Clin.Oncol.21 (21) ,4042,2003 [ARE00234]
- 2) Oiso, Y. et al. : Endocr.J.41 (6) ,655,1994 [AREJ00038]
- 3) 藤田拓男ほか：臨床医薬8 (6) ,1455,1992 [AREJ00004]
- 4) 松本俊夫ほか：臨床医薬8 (3) ,605,1992 [AREJ00003]
- 5) 松本俊夫ほか：臨床医薬8 (3) ,587,1992 [AREJ00002]

- 6) Hortobagyi,G.N.et al.:J.Clin.Oncol.16 (6) ,2038,1998  
[AREM01229]
- 7) Theriault,R.L.et al. : J.Clin.Oncol.17 (3) ,846,1999  
[AREM01386]
- 8) Marki,F.et al. : Unpublished Report of CIBA-GEIGY Ltd.  
1987 [AREU00032]
- 9) Okada,M.et al. : Arzneimittel-Forsch.Drug Res.42 (4) ,543,  
1992 [AREM00387]
- 10) Flanagan,A.M.et al. : Calcif.Tissue Int.49 (6) ,407,1991  
[AREM00467]

**【文献請求先】**

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ディレクト  
〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30

**製造販売**

ノバルティス ファーマ株式会社  
東京都港区西麻布4-17-30