

選択的DPP-4阻害剤
－糖尿病用剤－
処方箋医薬品^{注)}

シタグリブチンリン酸塩錠

シタグリブチン錠12.5mg「トーフ」
シタグリブチン錠25mg「トーフ」
シタグリブチン錠50mg「トーフ」
シタグリブチン錠100mg「トーフ」

SITAGLIPTIN TABLETS 12.5mg “TOWA”/ TABLETS 25mg “TOWA”/
TABLETS 50mg “TOWA”/ TABLETS 100mg “TOWA”

貯 法：室温保存
有効期間：3年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠12.5mg	錠25mg	錠50mg	錠100mg
承認番号	30800AMX00237	30800AMX00238	30800AMX00239	30800AMX00240
販売開始	－			

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	シタグリブチン錠 12.5mg「トーフ」	シタグリブチン錠 25mg「トーフ」
1錠中の有効成分	シタグリブチンリン酸塩 ……………15.51mg (シタグリブチンとして12.5mg)	シタグリブチンリン酸塩 ……………31.02mg (シタグリブチンとして25mg)
添加剤	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、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、タルク、その他1成分	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、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、その他1成分

販売名	シタグリブチン錠 50mg「トーフ」	シタグリブチン錠 100mg「トーフ」
1錠中の有効成分	シタグリブチンリン酸塩 ……………62.03mg (シタグリブチンとして50mg)	シタグリブチンリン酸塩 ……………124.1mg (シタグリブチンとして100mg)
添加剤	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、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、その他1成分	

3.2 製剤の性状

販売名	シタグリブチン錠 12.5mg「トーフ」	シタグリブチン錠 25mg「トーフ」
性状・剤形	白色のフィルムコーティング錠	薄い赤黄色の割線入りの長円形のフィルムコーティング錠
本体表示	表	25 シタグリ
	裏	25 トーフ シタグリブチン
外形	表	
	裏	
	側面	
直径(mm)	5.6	9.1/3.8 (長径/短径)
厚さ(mm)	2.4	2.7
質量(mg)	78	104

販売名	シタグリブチン錠 50mg「トーフ」	シタグリブチン錠 100mg「トーフ」
性状・剤形	ごく薄い赤黄色の割線入りの長円形のフィルムコーティング錠	薄い赤黄色のフィルムコーティング錠
本体表示	表	50 シタグリ
	裏	50 トーフ シタグリブチン
外形	表	
	裏	
	側面	
直径(mm)	11.5/4.8 (長径/短径)	8.6
厚さ(mm)	3.5	3.7
質量(mg)	206.5	257

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。

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

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。[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イレウスの既往のある患者

腸閉塞を含むイレウス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

妊婦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）で乳汁中へ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。
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 急性膵炎（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、出血性膵炎又は壊死性膵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 イレウス（頻度不明）

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。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 類天疱瘡（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、じん麻疹、血管性浮腫、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腺腫及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量は、臨床での最大投与量100mg/日の約58倍の曝露量に相当する。
雌雄マウスに本剤50、125、250及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、本剤500mg/kg/日（臨床での最大投与量100mg/日の約68倍の曝露量に相当する）までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。

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（表1）。シタグリブチンの血漿中濃度－時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）は用量にほぼ比例して増加した。¹⁾

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

	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu M \cdot hr$)	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
12.5mg	0.96 ± 0.15	59 ± 7	4	12.3 ± 0.8
25mg	2.04 ± 0.35	149 ± 33	5	11.6 ± 1.8
50mg	3.76 ± 0.63	309 ± 83	2	11.4 ± 2.4
100mg	8.65 ± 1.64	959 ± 307	2	9.6 ± 0.9

n=6、平均±標準偏差

T_{max} ：中央値

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⁾

16.1.3 生物学的同等性試験

〈シタグリブチン錠50mg「トーワ」〉

シタグリブチン錠50mg「トーワ」とジャヌビア錠50mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（シタグリブチンとして50mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（ AUC 、 C_{max} ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。³⁾

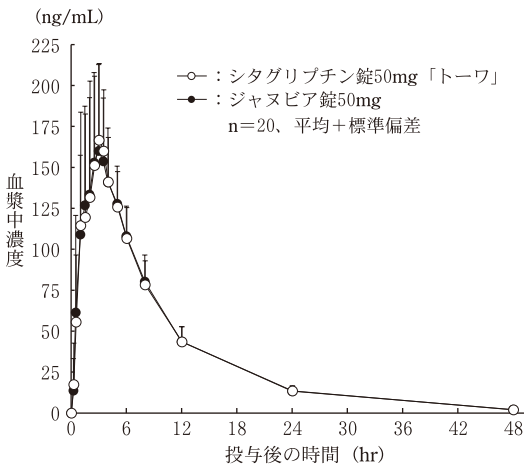


表2 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{0-48} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
シタグリブチン錠50mg「トーワ」	1688 ± 269	207.0 ± 52.3	2.88 ± 1.06	8.12 ± 1.60
ジャヌビア錠50mg	1696 ± 318	195.9 ± 51.7	2.65 ± 1.04	8.34 ± 1.64

n=20、平均±標準偏差

血漿中濃度並びに AUC 、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

〈シタグリブチン錠100mg「トーワ」〉

シタグリブチン錠100mg「トーワ」とジャヌビア錠100mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（シタグリブチンとして100mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（ AUC 、 C_{max} ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。⁴⁾

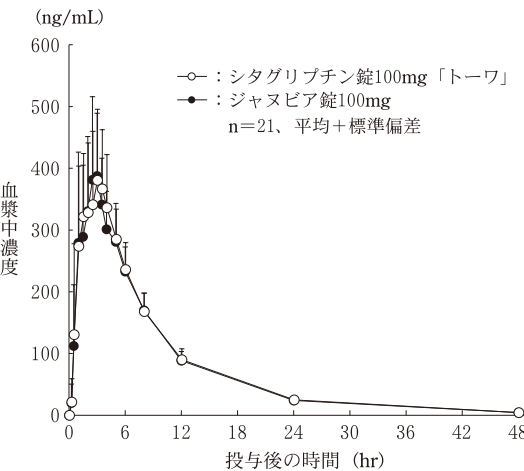


表3 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
シタグリブチン錠100mg 「トールワ」	3675±645	460.0±98.6	2.38±0.99	8.34±0.74
ジャスピア錠100mg	3613±578	451.0±111.1	2.74±1.04	8.48±0.78

n=21、平均±標準偏差
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

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（外国人データ）。⁵⁾

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⁵⁾、AUC_{0-∞}及びT_{max}に差はなかった（表4）。⁶⁾

表4 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。⁷⁾

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、放射能の約16%がシタグリブチンの代謝物として排泄された。6種類の代謝物が検出されたが、微量であり、シタグリブチンの血漿中ジベ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。⁸⁾

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。⁹⁾

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、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。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。^{8), 10)}

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。*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500 μM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（IC₅₀：160 μM）。¹¹⁾ [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5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（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。^{10), 12)} [7. 1、7. 2、8. 3、9. 2. 1、13. 1参照]

表5 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) ^b	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-∞} (μM・hr) 平均の比 ^a	4.40 ^c	7.09 1.61	9.96 2.26	16.6 3.77	19.8 4.50
C _{max} (nM) 平均の比 ^a	391	527 1.35	560 1.43	684 1.75	556 1.42
t _{1/2} (hr)	13.1	16.1	19.1	22.5	28.4
腎クリアランス (mL/min) 平均の比 ^a	339	242 0.71	126 0.37	60.2 0.18	該当なし 該当なし
平均 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 ^a 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 ^b AUC _{0-∞} ：n=151、腎クリアランス：n=58 ^c シタグリブチン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（外国人データ）。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。¹³⁾

16.6.3 高齢者

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_{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）。¹⁴⁾ [9. 8参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ボグリボースとの併用

健康成人にシタグリブチン50mg 1日1回（朝食直前）及びボグリボース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、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100mg 1日1回（朝食直前）及びボグリボース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_{0-24hr}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%）が、シタグリブチンの用量調節は必要ないと考えられた。^{15), 16)}

16.7.2 ジゴキシンの併用

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_{0-24hr}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）。¹⁷⁾ [10. 2参照]

16.7.3 シクロスポリンとの併用

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_{0-∞}及びC_{max}はそれぞれ29%及び68%上昇した（外国人データ）。¹⁸⁾

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（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。¹⁹⁾

16.7.5 その他の薬剤との併用

ロシグリタゾン、グリベンクラミド、シンバスタチン、ワルファリン及び経口避妊薬（ノルエチステロン／エチニルエストラジオール）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）。^{20) - 24)}

16.8 その他

〈シタグリブチン錠12.5mg「トールワ」、シタグリブチン錠25mg「トールワ」〉
シタグリブチン錠12.5mg「トールワ」及びシタグリブチン錠25mg「トールワ」は、含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインに基づき、シタグリブチン錠50mg「トールワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。^{25), 26)}

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。²⁷⁾ [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相実薬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%、ボグリボース投与群1.3%と同様であった。^{28), 29)} [11. 1. 3参照]

表2 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	-11*
シタグリブチン50mg	-0.7		-51		-20	

*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（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割合は、0.6%であった。³⁰⁾ [11. 1. 3参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（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

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3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割合は、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。^{31) - 40)} [11. 1. 3参照]

表3 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) (%)	
		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*
	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	
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*
	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（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割合は、17.4%（45例／258例）であった。^{41), 42)} [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	-0.9*
シタグリブチン併用投与群	-0.6	

*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 insulintropic 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。^{43), 44), 45)}

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*）。⁴⁶⁾

18.3 耐糖能及び糖代謝改善作用

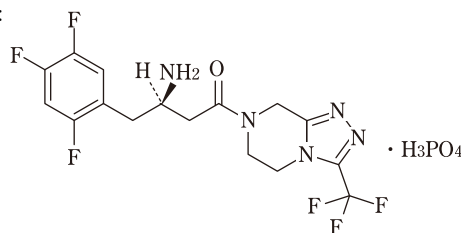
18.3.1 2型糖尿病患者において、シタグリブチンはDPP-4活性を阻害し、血漿中の活性型GLP-1及びGIP濃度の約2倍の上昇、インスリン及びC-ペプチドの血清中濃度の上昇、グルカゴン濃度の低下、空腹時血糖値の低下、経口グルコース負荷後又は食後過血糖の抑制をもたらした。^{45), 47)}

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、シタグリブチンは血糖値の上昇を抑制する。また、このとき血漿中DPP-4の阻害及び血漿中GLP-1濃度の上昇が認められる。⁴⁴⁾

18. 3. 3 高脂肪食により肥満、高血糖及び高インスリン血症を呈し、耐糖能異常を示す食餌負荷肥満マウス（DIOマウス）において、シタグリプチンはグルコース負荷による血糖値の上昇を正常マウスと同程度まで抑制する。⁴⁴⁾
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、シタグリプチンは血糖値を正常マウスと同程度まで正常化させる。⁴⁶⁾

19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



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

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

分子式：C₁₆H₁₅F₆N₅O · H₃PO₄

分子量：505.31

性 状：白色の粉末である。水に溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

22. 包装

〈シタグリプチン錠12.5mg「トーフ」〉

100錠 [10錠×10：PTP、乾燥剤入り]

〈シタグリプチン錠25mg「トーフ」〉

100錠 [10錠×10：PTP、乾燥剤入り]

500錠 [10錠×50：PTP、乾燥剤入り]

100錠 [バラ、乾燥剤入り]

〈シタグリプチン錠50mg「トーフ」〉

100錠 [10錠×10：PTP、乾燥剤入り]

500錠 [10錠×50：PTP、乾燥剤入り]

300錠 [バラ、乾燥剤入り]

〈シタグリプチン錠100mg「トーフ」〉

100錠 [10錠×10：PTP、乾燥剤入り]

500錠 [10錠×50：PTP、乾燥剤入り]

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) 社内資料：生物学的同等性試験（錠50mg）
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験（錠100mg）
- 5) Bergman A, et al. Biopharma Drug Dispos. 2007 ; 28 : 315-322.
- 6) 薬物動態に対する食事の影響（ジャスピア錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.20）
- 7) *In vitro* 血漿タンパク結合率（ジャスピア錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.6.4.4）
- 8) Vincent SH, et al. Drug Metab Dispos. 2007 ; 35 : 533-538.
- 9) 代謝（ジャスピア錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.6.4.5）
- 10) Bergman AJ, et al. Diabetes Care. 2007 ; 30 : 1862-1864.
- 11) Chu XY, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2007 ; 321 : 673-683.
- 12) 腎機能障害患者における薬物動態試験（ジャスピア錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 13) Migoya EM, et al. Can J Clin Pharmacol. 2009 ; 16 : e165-170.
- 14) 高齢者における単回投与試験（ジャスピア錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.17）
- 15) ボグリボースとの薬物相互作用試験-健康成人-（ジャスピア錠：2011年5月20日承認、審査報告書）
- 16) ボグリボースとの薬物相互作用試験-2型糖尿病患者-（ジャスピア錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.19）
- 17) ジゴキシンの薬物相互作用試験（ジャスピア錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.21）
- 18) Krishna R, et al. J Clin Pharmacol. 2007 ; 47 : 165-174.
- 19) Herman GA, et al. Curr Med Res Opin. 2006 ; 22 : 1939-1947.
- 20) Mistry GC, et al. J Clin Pharmacol. 2007 ; 47 : 159-164.
- 21) Mistry GC, et al. Br J Clin Pharmacol. 2008 ; 66 : 36-42.

- 22) Bergman AJ, et al. J Clin Pharmacol. 2009 ; 49 : 483-488.
- 23) Wright DH, et al. J Clin Pharmacol. 2009 ; 49 : 1157-1167.
- 24) Migoya E, et al. J Clin Pharmacol. 2011 ; 51 : 1319-1325.
- 25) 社内資料：生物学的同等性試験（錠12.5mg）
- 26) 社内資料：生物学的同等性試験（錠25mg）
- 27) Iwamoto Y, et al. Endocr J. 2010 ; 57 : 383-394.
- 28) Iwamoto Y, et al. Diabetes Obes Metab. 2010 ; 12 : 613-622.
- 29) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（ジャスピア錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.32）
- 30) Odawara M, et al. Diabetol Int. 2011 ; 2 : 94-105.
- 31) Tajima N, et al. Diabetol Int. 2011 ; 2 : 32-44.
- 32) 国内第Ⅲ相グリメビリド併用試験（ジャスピア錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.35）
- 33) Kashiwagi A, et al. J Diabetes Investig. 2011 ; 2 : 381-390.
- 34) 国内第Ⅲ相ピオグリタゾン併用試験（ジャスピア錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.33）
- 35) Kadowaki T, et al. J Diabetes Investig. 2013 ; 4 : 174-181.
- 36) 国内第Ⅲ相メトホルミン併用試験（ジャスピア錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.34）
- 37) Tajima N, et al. J Diabetes Investig. 2013 ; 4 : 595-604.
- 38) 国内第Ⅲ相ボグリボース併用試験（ジャスピア錠：2011年5月20日承認、審査報告書）
- 39) Tajima N, et al. Diabetol Int. 2016 ; 7 : 155-166.
- 40) 国内第Ⅲ相速効型インスリン分泌促進薬併用試験（ジャスピア錠：2014年5月23日承認、審査報告書）
- 41) Kadowaki T, et al. Diabetol Int. 2013 ; 4 : 160-172.
- 42) 国内第Ⅲ相インスリン製剤併用試験（ジャスピア錠：2014年5月23日承認、審査報告書）
- 43) Drucker DJ, Diabetes Care. 2003 ; 26 : 2929-2940.
- 44) Kim D, et al. J Med Chem. 2005 ; 48 : 141-151.
- 45) Herman GA, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006 ; 91 : 4612-4619.
- 46) *In vitro* 及び*in vivo* 薬理試験（ジャスピア錠：2009年10月16日承認、申請資料概要2.6.2.2）
- 47) 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

東和薬品株式会社 学術部DIセンター

〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号

TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号