

処方箋医薬品^{注)}

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[®]》

シタグリプチンリン酸塩水和物錠

貯 法：室温保存

使用期限：外箱に表示(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	2014年5月	
国際誕生	2006年8月	

注) 注意—医師等の処方箋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) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤を投与すべきでない。〕
- (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。〕

2型糖尿病

〔効能・効果〕

〔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＞

- (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/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

- (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〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 中等度腎機能障害又は重度腎機能障害のある患者、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全の患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）
- (2) 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすことがある。〔重要な基本的注意〕、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕
- (3) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
 - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 3) 激しい筋肉運動
 - 4) 過度のアルコール摂取者
 - 5) 高齢者
- (4) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。〔重大な副作用〕の項参照〕

* 〔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 ^{注1)} 、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄 ^{注1)} 、黒酸化鉄 ^{注2)}			
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	長径：11.5 短径：4.8	9.8
厚さ(mm)	2.7	2.5	3.1	4.2
質量(mg)	約104	約105	約209	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	0N0 663	0N0 660	0N0 661	0N0 662

注1)：25mg錠・50mg錠・100mg錠に含有

注2)：12.5mg錠に含有

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) 急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。（「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照）
- (8) 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。
- (9) 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。

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 ビグアナイド系薬剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤等	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^注（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^注（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^注（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) 急性腎障害

急性腎障害（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) 急性膵炎

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。海外の自発報告においては、出血性膵炎又は壊死性膵炎も報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）

7) 間質性肺炎

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。

10) 血小板減少

血小板減少（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。

11) 類天疱瘡

類天疱瘡（頻度不明*）があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

- 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。〕
- 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¹⁾

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_{1/2}）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_{0-∞}）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

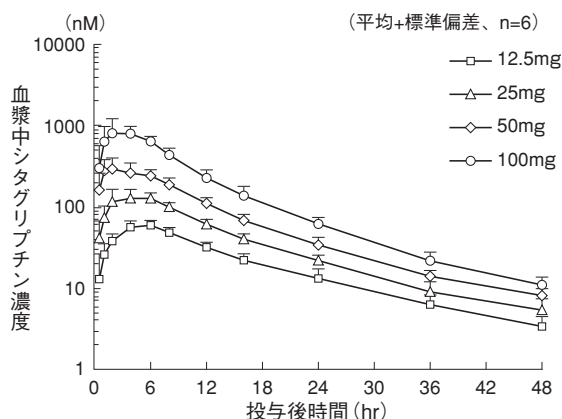


表1 健康成人における空腹時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

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

n=6、平均±標準偏差、Tmax：中央値（最小値、最大値）

(2) 反復投与²⁾

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Cmaxは37%増加したが、AUC_{0-∞}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 _{0-∞} (μM・hr)	Cmax (nM)	Tmax (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、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。³⁾

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

- 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。⁴⁾ 6種類の代謝物が検出されたが、微量であり⁴⁾、シタグリブチンの血漿中ジペ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。
- 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

- 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。¹⁾
- 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。⁴⁾ シタグリブチンの消失は主に腎排泄によるもので、能動的な尿細管分泌が関与する。シタグリブチンはP-糖タンパク質及び有機アニオントランスポーター（hOAT3）の基質である。⁵⁾ *In vitro*試験で、P-糖タンパク質を介するシタグリブチンの輸送はシクロス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（IC₅₀：160μM）。

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_{0-∞}は、正常腎機能を有する健康成人のそれぞれ約2.3倍、約3.8倍、約4.5倍であり、腎機能障害の程度に応じて上昇した。血液透析が必要な末期腎不全患者では、投与後4時間から3～4時間の血液透析により、透析液中に投与量の13.5%が除去された。⁶⁾ 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 _{0-∞} (μM・hr) 平均の比 [§]	4.40 ±0.832 ^{††}	7.09 ±0.988 1.61	9.96 ±1.95 2.26	16.6 ±4.82 3.77	19.8 ±6.06 4.50
C _{max} (nM) 平均の比 [§]	391±123	527±79.1 1.35	560±137 1.43	684±183 1.75	556±113 1.42
T _{1/2} (hr)	13.1±2.23	16.1±0.487	19.1±2.08	22.5±2.71	28.4±8.18
腎クリアランス (mL/分) 平均の比 [§]	339±87.3	242±34.0 0.71	126±28.1 0.37	60.2±19.2 0.18	該当なし 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/1.73m²)〕：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_{0-∞}及び平均C_{max}は、健康成人に比べてそれぞれ約21%及び13%増加した。⁷⁾ 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_{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。

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_{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。

(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_{0-24hr}及びC_{max}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_{0-∞}及びC_{max}はそれぞれ29%及び68%上昇した。⁸⁾

(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。⁹⁾ 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¹⁰⁾、グリベンクラミド¹¹⁾、シンバスタチン¹²⁾、ワルファリン¹³⁾及び経口避妊薬（ノルエチステロン/エチニルエストラジオール）¹⁴⁾との薬物相互作用試験データから、シタグリブチン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¹⁵⁾

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¹⁶⁾

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 0.2mg	-0.3	-0.4*	-32	-19*	-9	-11*
シタグリブチン 50mg	-0.7		-51		-20	

*p<0.001

(3) 長期投与試験¹⁷⁾

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¹⁸⁾、ピオグリタゾン¹⁹⁾、メトホルミン²⁰⁾、ボグリボース²¹⁾、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）²²⁾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12週時の結果は表6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、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週までにシタグリプ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²³⁾

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

〔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 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。^{24～26)}

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*）。²⁷⁾

(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-ペプチドの血清中濃度の上昇、グルカゴン濃度の低下、空腹時血糖値の低下、経口グルコース負荷後又は食後過血糖の抑制をもたらした。^{26,28)}
- 正常マウスを用いたグルコース負荷試験において、本剤は血糖値の上昇を抑制する。また、このとき血漿中DPP-4の阻害及び血漿中GLP-1濃度の上昇が認められる。²⁵⁾
- 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。²⁵⁾
- インスリン抵抗性と高血糖を特徴とする2型糖尿病モデルのdb/dbマウスにおいて、本剤は血糖値を正常マウスと同程度まで正常化させる。²⁷⁾

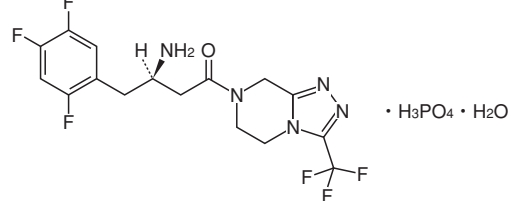
〔有効成分に関する理化学的知見〕

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：C₁₆H₁₅F₆N₅O · H₃PO₄ · H₂O

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）、
（割線入り）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) Tajima N. et al. : Diabetol. Int., **7** : 155, 2016
- 23) Kadowaki T. et al. : Diabetol. Int., **4** : 160, 2013
- 24) Drucker D. J. : Diabetes Care, **26** : 2929, 2003
- 25) Kim D. et al. : J. Med. Chem., **48** : 141, 2005
- 26) Herman G. A. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., **91** : 4612, 2006
- 27) 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)
- 28) 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 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