

処方箋医薬品

注意 医師等の処方箋により使用すること

選択的DPP-4阻害剤

—2型糖尿病治療剤—

オングリザ[®]錠 2.5mg オングリザ[®]錠 5mg

サキサグリブチン水和物錠

ONGLYZA[®] Tablets 2.5mg・5mg

	オングリザ錠 2.5mg	オングリザ錠 5mg
承認番号	22500AMX00877	22500AMX00878
薬価収載	2013年5月	
販売開始	2013年7月	
国際誕生	2009年7月	

貯 法: 室温保存
(アルミピロー開封後は高温・高湿を避けて保存すること。)

使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

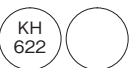
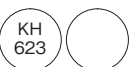
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者 [輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤を投与すべきでない。]
3. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
オングリザ錠 2.5mg	1錠中サキサグリブチン水和物2.64mg (サキサグリブチンとして2.5mg)	乳糖水和物、結晶セルロース、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、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、塩酸 (pH調整剤)、水酸化ナトリウム (pH調整剤)
オングリザ錠 5mg	1錠中サキサグリブチン水和物5.29mg (サキサグリブチンとして5mg)	乳糖水和物、結晶セルロース、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、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、三酸化鉄、塩酸 (pH調整剤)、水酸化ナトリウム (pH調整剤)

2. 性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
オングリザ錠 2.5mg	淡黄色のフィルムコーティング錠		8.2	4.2	約240
オングリザ錠 5mg	淡紅色のフィルムコーティング錠		8.2	4.2	約240

【効能・効果】

2型糖尿病

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 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。
- (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。

【用法・用量】

通常、成人にはサキサグリブチンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2.5mgを1日1回経口投与することができる。

〈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、2.5mgに減量すること。 (「薬物動態」の項参照)

血清クレアチニン* (mg/dL)	クレアチニンクリアランス (Ccr, mL/min)	投与量
中等度以上の腎機能障害患者 男性: >1.4 女性: >1.2	<50	2.5mg, 1日1回

*クレアチニンクリアランスに相当する換算値 (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)

- (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」、「その他の注意」及び「薬物動態」の項参照)
- (2) 心不全 (NYHA分類Ⅲ~Ⅳ) のある患者 (「その他の注意」の項参照)
- (3) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進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」及び「重大な副作用」の項参照)
- (4) 次に掲げる患者又は状態 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 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) 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、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進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。これらの薬剤と併用する場合は、低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進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」及び「重大な副作用」の項参照)
- (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。

- (3) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、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、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (4) 低血糖症状、めまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (5) 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CYP3A4/5により代謝され、主要活性代謝物を生成する。本剤の腎排泄には、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・危険因子
※ 糖尿病用薬 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剤 ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レバグリニド 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 ピグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、プロホルミン塩酸塩 チアソリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 GLP-1受容体作動薬 リラグルチド、エキセナチド等 SGLT2阻害薬 イブラグリフロジン、ダパグリフロジン等 インスリン製剤	糖尿病用薬との併用により、低血糖症状が起こ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、速効型インスリン分泌促進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。これらの薬剤と併用する場合は、低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照 低血糖症状が認められた場合は、糖質を含む食品等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時はブドウ糖を投与すること。	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系薬剤等	血糖降下作用を増強する薬剤との併用により、血糖降下作用が増強し、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に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖降下作用を減弱する薬剤との併用により、血糖降下作用が減弱し、血糖値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に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4/5阻害剤 イトラコナゾール等	CYP3A4/5阻害作用を有する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には、必要に応じて本剤を減量するなど注意すること。	CYP3A4/5に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。「薬物動態」の項参照

4. 副作用

国内で実施した2型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、安全性解析対象1,237例中221例(17.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、低血糖29例(2.3%)、便秘19例(1.5%)、発疹15例(1.2%)等であった。

(1) 重大な副作用

- ※ 1) **低血糖**(0.5%) : 本剤の投与により低血糖があらわれることがある。スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用では重篤な低血糖症状があらわれ、特にスルホニルウレア剤では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は、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合は、糖質を含む食品等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時はブドウ糖を投与すること。「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照
- 2) **急性膵炎**(頻度不明*) : 急性膵炎があらわれることがあるので、膵炎の症状について説明し、観察を十分に行うこと。もし、持続的な激しい腹痛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) **過敏症反応**(頻度不明*) : アナフィラキシー、血管浮腫及び皮膚剥脱等の重篤な過敏症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。
- 4) **腸閉塞**(0.5%未満) : 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
- 5) **類天疱瘡**(頻度不明*) : 類天疱瘡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

種類/頻度	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明*
神経系障害	めまい	頭痛	
眼障害		白内障、霧視	
心臓障害		動悸、期外収縮、心電図T波逆転	
呼吸、胸郭及び縦隔障害		鼻咽頭炎、上気道感染、咳嗽	副鼻腔炎
胃腸障害	便秘、下痢、腹部不快感、胃炎	腹部膨満、腹痛、逆流性食道炎、胃腸炎、悪心、嘔吐、消化不良、口内炎、口唇炎、便潜血	
肝胆道系障害	肝機能異常(ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇等)		
皮膚及び皮下組織障害	発疹、湿疹、そう痒	蕁麻疹、ざ瘡、冷汗	
全身障害		浮腫、筋痙攣、倦怠感、無力症	

種類/頻度	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明*
代謝異常		2型糖尿病悪化、高尿酸血症、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、血中ブドウ糖減少、グリコヘモグロビン増加、CK (CPK) 上昇	
血液		貧血、白血球数増加、血小板数減少	
その他		高血圧、頻尿、高カリウム血症、胸痛、白癩、腎結石、鼻出血、甲状腺腫瘍、尿路感染、関節痛	

*: 自発報告又は海外において認められた副作用

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ことが多いので、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。また、患者の腎機能障害の程度に応じて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」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。]
- 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[動物試験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]
- ラット及びウサギを用いた本剤単独投与による生殖毒性試験においては、催奇形性も母動物毒性も認められていないが、メトホルミンとの併用投与による生殖毒性試験において、ラットでは本剤との関連性は不明であるが胎児に催奇形性(頭蓋脊椎破裂)が、ウサギでは母動物毒性(致死、流産)が認められた。

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. 過量投与

徴候、症状: 海外臨床試験において、400mg投与された健康成人において、頭痛、鼻閉等の症状が報告されている。

処置: 過量投与が認められた場合は本剤の投与を中止し、患者の状態により適切な処置を行うこと。なお、サキサグリブチン及び主要活性代謝物は、血液透析(4時間)によりそれぞれ投与量の4%及び19%が除去される。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。]

10. その他の注意

- 海外臨床試験において、本剤投与群(289/8280例、3.5%)ではプラセボ群(228/8212例、2.8%)と比較して、心不全による入院の発現率が高く(ハザード比1.27 [95%信頼区間1.07-1.51])¹⁾、リスク因子は両群ともに、心不全の既往や中等度以上の腎機能障害であったとの報告がある²⁾。
- カニクイザルを用いた3ヵ月までの反復経口投与毒性試験において、2mg/kg/日以上用量(AUCはヒトに1日1回5mg投与したときの4.6倍以上)で末梢部位(尾、指、陰囊、鼻)の皮膚に病変(痂皮、潰瘍)が認められた。しかしながら、同様の皮膚毒性所見は他の動物種(マウス、ラット及びウサギ)並びにヒトでは報告されていない。

【薬物動態】

※1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人(23例)に本剤1、2.5、5mgを空腹時単回経口投与した時のサキサグリブチンの血漿中濃度推移と薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。また、主要活性代謝物はそれぞれ図1及び表2に示す³⁾。

(本剤の承認された用量は1日1回5mg又は2.5mgである。)

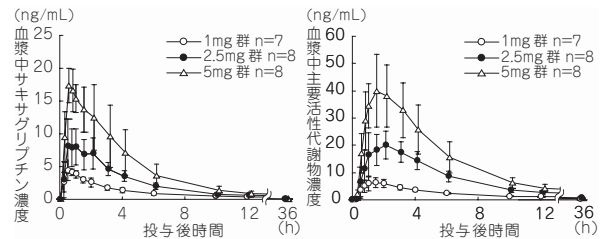


図1 空腹時単回経口投与時のサキサグリブチン及び主要活性代謝物の平均血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

表1 空腹時単回経口投与時のサキサグリブチンの血漿中薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2z} (h)
1mg (n=7)	4.8 ± 1.2	18.8 ± 3.8	0.8 (0.5, 2.0)	6.0 ± 2.1
2.5mg (n=8)	9.8 ± 2.7	41.4 ± 10.2	0.8 (0.5, 2.0)	6.8 ± 0.8
5mg (n=8)	18.7 ± 3.4	78.6 ± 25.6	0.8 (0.5, 2.0)	6.5 ± 1.0

平均値±標準偏差、t_{max}: 中央値(最小値、最大値)

表2 空腹時単回経口投与時の主要活性代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2z} (h)
1mg (n=7)	6.8 ± 1.9	50.9 ± 7.6	1.5 (1.0, 2.0)	10.8 ± 0.7
2.5mg (n=8)	21.0 ± 5.6	148.1 ± 28.9	2.0 (1.0, 3.0)	9.4 ± 0.8
5mg (n=8)	44.4 ± 12.2	267.9 ± 65.7	1.5 (0.8, 3.0)	8.6 ± 1.3

平均値±標準偏差、t_{max}: 中央値(最小値、最大値)

また、2型糖尿病患者に本剤5mgを朝食前単回経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、血漿中のサキサグリブチンは投与後0.8時間で最高血漿中濃度に到達し、消失半減期は7.0時間であった。一方、血漿中の主要活性代謝物は投与後1.0時間で最高血漿中濃度に到達し、消失半減期は7.0時間であった⁴⁾。

(2) 反復投与

健康成人(8例)に本剤10mgを1日1回7日間朝食前反復投与した時及び2型糖尿病患者(20例)に本剤5mgを1日1回14日間反復投与した時、C_{max}、AUC_τ及びC_{min}から算出したサキサグリブチン及び主要活性代謝物の累積係数の平均値は約1であり、反復投与による累積はほとんど認められなかった^{3, 4)}。(本剤の承認された用量は1日1回5mg又は2.5mgである。)

(3) 食事の影響

健康成人(25例)に本剤5mgを食後に単回経口投与した時、空腹時と比較して、サキサグリブチンのC_{max}は7.7%減少し、AUC_∞は14.0%増加した(表3)⁵⁾。

表3 食後単回経口投与時のサキサグリブチンの血漿中薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2z} (h)
空腹時	34.5 ± 9.8	98.5 ± 16.0	0.5 (0.3, 2.0)	6.6 ± 1.2
食後	32.0 ± 9.1	112.2 ± 16.6	1.0 (0.5, 2.0)	6.5 ± 1.1

平均値±標準偏差、t_{max}: 中央値(最小値、最大値)

2. 蛋白結合率

平衡透析法により測定したところ、サキサグリブチン及び主要活性代謝物の非結合型分率はほぼ100%であり、ヒト血清中蛋白にほとんど結合しなかった⁶⁾。

3. 代謝酵素

- サキサグリブチンはヒト肝ミクロソームチトクロームP450の分子種のうち、主としてCYP3A4/5により代謝される(*in vitro*)⁷⁾。
- サキサグリブチン及び主要活性代謝物はいずれも*in vitro*でCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1及び3A4を阻害せず⁸⁾、CYP1A2、2B6、2C9及び3A4を誘導しなかった⁹⁾。

※ 4. 排泄(参考:一部外国人による成績)

- (1) 日本人健康成人(8例)に本剤5mgを空腹時単回投与したときのサキサグリブチン及び主要活性代謝物の投与後24時間までの尿中排泄率は、それぞれ15.8%及び22.2%であった。また、サキサグリブチンの腎クリアランスは10.61L/h(177mL/min)であり、サキサグリブチンの腎排泄には、能動的な尿細管分泌の関与が推定される⁹⁾。
- (2) サキサグリブチンは、腎臓及び肝臓の両経路により排泄される。外国人健康成人(6例)に¹⁴C標識した本剤50mgを単回投与したとき、投与後168時間までに投与放射能の75%が尿中に排泄され、22%が糞中に排泄された。尿中に排泄されたサキサグリブチン及び主要活性代謝物の割合は、投与放射能のそれぞれ24%及び36%であった。一方、糞中に排泄されたのは大部分がサキサグリブチンの酸化代謝物であり、サキサグリブチンの割合は投与量の約0.5%であった¹⁰⁾。
- (3) *in vitro*において、サキサグリブチンと主要活性代謝物は、有機アニオントランスポーター(OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3)、有機カチオントランスポーター(OCT1、OCT2)、及びペプチドトランスポーター(PEPT1、PEPT2)の基質とならない¹¹⁾。また、サキサグリブチンはP糖蛋白の基質であるが、主要活性代謝物はP糖蛋白の基質ではない¹²⁾。

5. 腎機能障害患者(参考:外国人による成績)¹³⁾

腎機能の程度が異なる成人(40例)に本剤10mgを単回経口投与したときのサキサグリブチンのAUC_∞は、腎機能正常者に比べて、軽度(Ccr:50~80mL/min)、中等度(Ccr:30~50mL/min)、重度(Ccr:30mL/min未満)の腎機能障害患者でそれぞれ1.2倍、1.4倍、2.1倍になった。主要活性代謝物のAUC_∞は、腎機能正常者に比べて、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者でそれぞれ1.7倍、2.9倍、4.5倍になった。また、血液透析によりサキサグリブチン及び主要活性代謝物は体循環から除去され、4時間の血液透析により投与量のそれぞれ4%及び19%が除去された。

6. 肝機能障害患者(参考:外国人による成績)¹³⁾

肝機能の程度が異なる成人(36例)に本剤10mgを単回経口投与したときのサキサグリブチンのAUC_∞は、肝機能正常者に比べて、軽度(Child-Pugh分類A)、中等度(Child-Pugh分類B)、重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害患者でそれぞれ10%、38%、77%増加した。一方、主要活性代謝物のAUC_∞は、肝機能正常者に比べて、軽度、中等度、重度の肝機能障害患者でそれぞれ22%、7%、33%低下した。サキサグリブチン及び主要活性代謝物のC_{max}には肝機能障害による明らかな影響はみられなかった。サキサグリブチンのC_{max}は、肝機能正常者に比べて軽度、中等度、重度肝機能障害患者でそれぞれ8%増加、2%増加及び6%低下した。一方、主要活性代謝物のC_{max}は、肝機能正常者に比べて、軽度、中等度、重度の肝機能障害患者でそれぞれ18%、16%、59%低下した。

※ 7. 高齢者(参考:外国人による成績)¹⁴⁾

健康な高齢者(65歳以上)(28例)及び若年者(18~40歳)(28例)に本剤10mgを単回経口投与したときの高齢者におけるサキサグリブチンのC_{max}及びAUC_∞は、若年者に比べてそれぞれ23%及び59%高かった。一方、高齢者における主要活性代謝物のC_{max}は、若年者に比べて7%低く、AUC_∞は35%高かった。

※ 8. 薬物間相互作用(参考:外国人による成績)

(1) ジルチアゼム、ケトコナゾール(CYP3A4/5阻害剤)¹⁵⁾

健康成人に本剤とジルチアゼム又はケトコナゾールを併用投与したとき、サキサグリブチン及び主要活性代謝物の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。モル換算したサキサグリブチンと主要活性代謝物の総曝露量(AUC_∞)の上昇はジルチアゼム併用で平均21%、ケトコナゾール併用で平均13%であった。

併用薬	併用薬用量	本剤用量	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)			
			サキサグリブチン		主要活性代謝物	
			C _{max}	AUC _∞	C _{max}	AUC _∞
ジルチアゼム (n=12)	360mg/日 1日1回、 9日間	10mg 単回投与	1.63 [1.40, 1.90]	2.09 [1.97, 2.23]	0.57 [0.50, 0.64]	0.66 [0.61, 0.71]
ケトコナゾール (n=15)	400mg/日 1日2回、 9日間	100mg 単回投与	1.62 [1.47, 1.80]	2.45 [2.30, 2.60]	0.05 [0.05, 0.06]	0.12 [0.10, 0.13]

幾何平均値の比 [90%信頼区間]

(2) リファンピシン(CYP3A4/5誘導剤)¹⁶⁾

健康成人に本剤とリファンピシンを併用投与したとき、サキサグリブチン及び主要活性代謝物の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。モル換算したサキサグリブチンと主要活性代謝物の総曝露量(AUC_∞)の低下は平均27%であった。

併用薬	併用薬用量	本剤用量	幾何平均値の比 (併用時/非併用時)			
			サキサグリブチン		主要活性代謝物	
			C _{max}	AUC _∞	C _{max}	AUC _∞
リファンピシン (n=13)	600mg/日 1日1回、 6日間	5mg 単回投与	0.47 [0.38, 0.57]	0.24 [0.21, 0.27]	1.39 [1.23, 1.56]	1.03 [0.97, 1.09]

幾何平均値の比 [90%信頼区間]

DPP-4活性阻害率のAUC_{24h}にリファンピシン併用による影響は認められなかった。

(3) その他の薬剤との併用¹⁷⁾

健康成人に本剤とメトホルミン、グリベンクラミド、ピオグリタゾン、ジゴキシン、シンバスタチン、オメプラゾール、Maalox Max*又はファモチジンそれぞれ併用投与したとき、サキサグリブチンのAUC_∞に併用による影響は認められなかった。サキサグリブチンのC_{max}は、メトホルミンを併用投与したとき21%低下し、Maalox Max*を併用投与したとき26%低下した。メトホルミン、ジゴキシン又はシンバスタチンをそれぞれ併用したとき、主要活性代謝物の薬物動態に併用による影響は認められなかった。また、健康成人に本剤とメトホルミン、グリベンクラミド、ピオグリタゾン、ジゴキシン、シンバスタチン、シルチアゼム、ケトコナゾール又はOrtho-cyclen**をそれぞれ併用投与したとき、併用薬剤の薬物動態に影響は認められなかった。

- † : 単回投与の場合はAUC_∞、反復投与の場合はAUC_rを用いた。
- * : 水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、シメチコンを含有(国内未承認)
- ** : エチルニルエストラジオール、ノルゲステメートを含有(国内未承認)

【臨床成績】

※ 1. 単剤療法

(1) 用量反応試験

食事療法・運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤1^{注)}、2.5、5mg又はプラセボを1日1回12週間経口投与した。主要評価項目のHbA1c(NGSP値)のベースラインから投与12週までの変化量(平均値±標準誤差)は、プラセボ群(87例) -0.08±0.07%、本剤5mg群(81例) -0.90±0.07%であった。本剤5mg群とプラセボ群との差の点推定値[95%信頼区間]は-0.82 [-1.05, -0.59] %であり、有意な差が認められた(p<0.0001, Dunnett検定)¹⁸⁾。なお、低血糖の副作用の発現割合は、本剤2.5mg群で1.1%(1/88例)であり、5mg群では低血糖の発現は認められなかった。

注) 本剤の承認された用量は1日1回5mg又は2.5mgである。

(2) プラセボ対照二重盲検比較試験

食事療法・運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤2.5、5mg又はプラセボを1日1回24週間経口投与した結果は、表4のとおりであった¹⁸⁾。なお、低血糖の副作用の発現割合は、本剤5mg群で1.0%(1/97例)であり、2.5mg群では低血糖の発現は認められなかった。

表4 プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

投与群	HbA1c(NGSP値) (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後2時間血糖 (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 (n=90)	0.28 ± 0.07	—	3.2 ± 2.74	—	4.3 ± 4.26	—
サキサグリ ブチン5mg (n=97)	-0.34 ± 0.07	-0.62** [-0.84, -0.40]	-7.0 ± 2.64	-10.2 [-18.6, -1.8]	-21.7 ± 4.08	-26.0 [-39.1, -12.9]

平均値±標準誤差

† : 点推定値 [95%信頼区間]

* : 食事(テストミール) 負荷試験時のデータ

** : p<0.0001, Dunnett検定

(3) 長期投与試験

上記(2)のプラセボ対照二重盲検比較試験に参加した患者を対象に、本剤2.5又は5mgを継続投与した結果は、表5のとおりであった¹⁹⁾。また、最終評価時点(52週時)における空腹時血糖値のベースラインからの変化量の平均値 [95%信頼区間] は、本剤5mg群で-3.3 [-8.1, 1.5] mg/dLであった。なお、本剤の投与を52週継続した患者で、低血糖の副作用の発現割合は、本剤5mg群で2.1%(2/97例)であり、2.5mg群では低血糖の発現は認められなかった。

表5 長期継続単独療法試験(52週時)の結果

投与群	HbA1c (NGSP値) (%)
	投与前からの変化量
サキサグリブチン5mg (n=97)	-0.35[-0.52, -0.19]

平均値 [95%信頼区間]

食事療法・運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤5mgを1日1回52週間経口投与した結果は、表6のとおりであった²⁰⁾。また、最終評価時点(52週時)の空腹時血糖値のベースラインからの変化量の平均値 [95%信頼区間] は、本剤5mg群で-4.9[-9.4, -0.5] mg/dLであった。なお、52週間にわたって、低血糖の発現は認められなかった。

表6 非盲検単独療法試験(52週時)の結果

投与群	HbA1c (NGSP値) (%)
	投与前からの変化量
サキサグリブチン5mg (n=125)	-0.51[-0.65, -0.36]

平均値 [95%信頼区間]

※ 2. 経口糖尿病用薬との併用療法

非盲検併用療法長期投与試験

食事療法・運動療法に加えて、経口糖尿病用薬で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤5mgを1日1回52週間併用投与した結果は、表7のとおりであった。なお、52週までの併用投与時における低血糖の副作用の発現割合は、速効型インスリン分泌促進剤併用時10.5%(6/57例)、スルホニルウレア剤併用時8.2%(15/183例)、チアゾリジン系薬剤併用時1.9%(2/108例)、ピグアナイド系薬剤併用時1.7%(2/116例)、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用時0.9%(1/113例)であった²⁰⁾。

表7 非盲検併用療法試験(52週時)の結果

投与群	HbA1c (NGSP値) (%)
	投与前からの変化量
スルホニルウレア剤併用 (n=182)	-0.50[-0.61, -0.38]
α -グルコシダーゼ阻害剤併用 (n=111)	-0.83[-1.00, -0.66]
ピグアナイド系薬剤併用 (n=116)	-0.64[-0.80, -0.47]
チアゾリジン系薬剤併用 (n=108)	-0.51[-0.70, -0.32]
速効型インスリン分泌促進剤併用 (n=57)	-0.60[-0.84, -0.37]

平均値 [95%信頼区間]

※ 3. インスリン製剤との併用療法

食事療法・運動療法に加えて、インスリン製剤(持効型、中間型又は混合型(速効型又は超速効型成分が50%以下))のいずれかを単剤で使用しており、かつ1日の投与回数は3回以下、かつ1日投与量は8単位以上40単位以下で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤5mg又はプラセボを1日1回16週間経口投与した結果は、表8のとおりであった。

表8 インスリン製剤との併用試験(二重盲検期16週時)の結果

投与群	HbA1c (NGSP値) (%) *	
	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ併用† (n=115)	0.51±0.21 [0.11, 0.92]	—
サキサグリブチン5mg併用 (n=113)	-0.40±0.20 [-0.80, -0.01]	-0.92** [-1.07, -0.76]

† :インスリン製剤単独

* :平均値±標準誤差 [95%信頼区間]

** : p<0.001, t検定

二重盲検期後、本剤5mgを1日1回36週間継続投与した結果、最終評価時点(52週時)のHbA1c (NGSP値) のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)(本剤継続群のみ)は-0.61±0.72%であった。なお、52週までの併用投与時(長期)における低血糖の副作用の発現割合は、17.7%(39/220例)であった²¹⁾。

【薬効薬理】

1. 作用機序

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は食事の摂取により腸管から分泌されるホルモンであり、インスリン分泌増強作用及びグルカゴン分泌抑制作用を介して、体内の血糖恒常性維持に重要な役割を果たす²²⁾。本剤はGLP-1を分解するDPP-4活性を阻害することにより活性型GLP-1の血中濃度を上昇させ、インスリン分泌促進作用を介して血糖低下作用を発揮する^{23, 24)}。

2. 薬理作用

(1) DPP-4活性阻害作用及び活性型GLP-1濃度増加作用

- 1) ヒトDPP-4 (腎臓由来) 活性を阻害し (*in vitro*)、サキサグリブチン及び主要活性代謝物のKi値は、それぞれ1.3±0.31nmol/L及び2.6±1.0nmol/Lであった²⁵⁾。
- 2) 正常ラットを用いた経口グルコース負荷試験において、本剤の単回投与により血漿中の活性型GLP-1濃度が上昇した²⁴⁾。
- 3) 2型糖尿病患者において、本剤5mgの1日1回投与により血漿中DPP-4活性が阻害され、血漿中活性型GLP-1濃度が増加した⁴⁾。

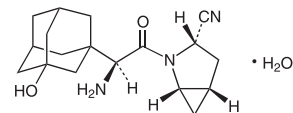
(2) 耐糖能改善及び食後血糖改善作用

- 1) 肥満かつ耐糖能異常を呈するZucker Fattyラットを用いた経口グルコース負荷試験において、本剤の単回投与により血糖値上昇が抑制された²³⁾。
- 2) 食事療法・運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者において、本剤5mgの1日1回14日間朝食前投与により、朝食後及び夕食後の血糖値上昇が抑制された⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: サキサグリブチン水和物[Saxagliptin Hydrate (JAN)]
 化学名: (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-Amino-2-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl) acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile monohydrate

構造式:



分子式: C₁₈H₂₅N₃O₂ · H₂O

分子量: 333.43

性状: 白色～淡黄色又は淡褐色の粉末であり、塊を含む場合がある。エタノール(95) にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

【取扱い上の注意】

本剤は無包装状態で高温・高湿により影響を受けることが認められたため、無包装又は分包の場合は特に注意すること。

【包装】

オングリザ錠2.5mg : [PTP] 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)
 オングリザ錠5mg : [PTP] 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求No.〉
1) Scirica BM, et al.: N Engl J Med, 369 , 1317-1326, 2013	024-023
2) Scirica BM, et al.: Circulation, 130 , 1579-1588, 2014	025-442
3) 社内資料 (単回及び反復経口投与試験), 2008	
4) 社内資料 (臨床薬理試験), 2010	
5) 社内資料 (食事の影響の検討), 2010	
6) 社内資料 (ヒト及び各種動物における血清蛋白結合試験), 2008	
7) 社内資料 (ヒト及び各種動物における <i>in vitro</i> 代謝試験), 2007	
8) 社内資料 (ヒトにおける <i>in vitro</i> CYP阻害試験), 2006	
9) 社内資料 (ヒトにおける <i>in vitro</i> CYP誘導試験), 2006	
10) 社内資料 (¹⁴ C標識体単回投与試験), 2004	
11) 社内資料 (ヒトにおける <i>in vitro</i> 取り込みトランスポーター試験), 2007	
12) 社内資料 (ヒトにおける <i>in vitro</i> P-gpトランスポーター試験), 2007	
13) Boulton DW, et al.: Clin Pharmacokinet, 50 , 253-265, 2011	023-383
14) 社内資料 (年齢及び性別の影響), 2005	
15) Patel CG, et al.: Clin Pharmacol, 2 , 13-25, 2011	023-384
16) Upreti VV, et al.: Br J Clin Pharmacol, 72 , 92-102, 2011	023-385
17) Patel CG, et al.: Diabetes Obes Metab, 13 , 604-614, 2011	023-386
18) 清野 裕: 薬理と治療, 42 , 503-518, 2014	025-347
19) 社内資料 (単独療法継続長期投与試験), 2011	
20) 清野 裕: 薬理と治療, 42 , 519-534, 2014	025-346
※ 21) 社内資料 (インスリン製剤との併用試験), 2016	
22) Drucker D, et al.: Lancet, 368 , 1696-1705, 2006	023-387
23) 社内資料 (<i>in vivo</i> における薬理作用), 2001	
24) 社内資料 (血漿中活性型GLP-1濃度に対する作用), 2001	
25) 社内資料 (DPPIに対する阻害作用), 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。

協和キリン株式会社 <すり相談窓口>
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日及び弊社休日を除く)

※※ 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

IG