2025年10月改訂（第11版）

日本標準商品分類番号
873969

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

選択的DPP-4阻害剤／選択的SGLT2阻害剤配合剤
◎2型糖尿病治療剤◎

シタグリプチンリン酸塩水和物／イプラグリフロジン L-プロリン配合錠

スージャヌ®配合錠

SUJANU® Combination Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意ー医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中　シタグリプチンとして50mg　／ イプラグリフロジンとして50mgを含有
一般名	和名：シタグリプチンリン酸塩水和物（日局、JAN），イプラグリフロジン L-プロリン（JAN） 洋名：Sitagliptin Phosphate Hydrate（日局、JAN），Ipragliflozin L-Proline（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年3月23日 薬価基準収載年月日：2018年5月22日 販売開始年月日：2018年5月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社 発売元：アステラス製薬株式会社 販売提携：寿製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	MSDカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961 ＜受付時間＞9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.msdconnect.jp/ アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター　TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト（Astellas Medical Net） https://amn.astellas.jp/

本IFは2025年10月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
―日本病院薬剤師会―

（2020年4月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。

IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

Ⅱ．名称に関する項目 3

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ．有効成分に関する項目 5

1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 7

Ⅳ．製剤に関する項目 8

1. 剤形 8
2. 製剤の組成 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 9
4. 力価 9
5. 混入する可能性のある夾雑物 9
6. 製剤の各種条件下における安定性 9
7. 調製法及び溶解後の安定性 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9. 溶出性 9
10. 容器・包装 9
11. 別途提供される資材類 10
12. その他 10

Ⅴ．治療に関する項目 11

1. 効能又は効果 11
2. 効能又は効果に関連する注意 11
3. 用法及び用量 12
4. 用法及び用量に関連する注意 13
5. 臨床成績 14

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 24

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 24
2. 薬理作用 24

Ⅶ．薬物動態に関する項目 41

1. 血中濃度の推移 41
2. 薬物速度論的パラメータ 46
3. 母集団（ポピュレーション）解析 47
4. 吸収 48
5. 分布 48
6. 代謝 53
7. 排泄 56
8. トランスポーターに関する情報 57
9. 透析等による除去率 57
10. 特定の背景を有する患者 57
11. その他 60

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 61

1. 警告内容とその理由 61
2. 禁忌内容とその理由 61
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 61
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 61
5. 重要な基本的注意とその理由 61
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 64
7. 相互作用 67
8. 副作用 69
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 73
10. 過量投与 73

11. 適用上の注意 73
12. その他の注意 73
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 75
1. 薬理試験 75
2. 毒性試験 79
Ⅹ．管理的事項に関する項目 89
1. 規制区分 89
2. 有効期間 89
3. 包装状態での貯法 89
4. 取扱い上の注意 89
5. 患者向け資材 89
6. 同一成分・同効薬 89
7. 国際誕生年月日 89
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 89
9. 効能又は効果追加、用法及び用量
変更追加等の年月日及びその内容 89
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 89
11. 再審査期間 89
12. 投薬期間制限に関する情報 90
13. 各種コード 90
14. 保険給付上の注意 90
ⅩⅠ．文献 91
1. 引用文献 91
2. その他の参考文献 94
ⅩⅡ．参考資料 95
1. 主な外国での発売状況 95
2. 海外における臨床支援情報 99
ⅩⅢ．備考 102
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報 102
2. その他の関連資料 102

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

スージャヌ®配合錠（一般名：シタグリプチンリン酸塩水和物/イプラグリフロジン L-プロリン配合錠）は、ジペプチジルペプチダーゼ 4（DPP-4）阻害剤であるシタグリプチンリン酸塩水和物（シタグリプチン）と Na^+/グルコース共輸送担体 2（SGLT2）選択的阻害剤であるイプラグリフロジン L-プロリン（イプラグリフロジン）を含有する配合剤です。

シタグリプチンは、Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A.（MSD）により創製された世界初の DPP-4 阻害剤であり、glucagon-like peptide 1（GLP-1）及び glucose-dependent insulinotropic polypeptide（GIP）などのインクレチンペプチドの不活性化を抑制することにより、血糖値依存的にインスリン分泌促進及びグルカゴン分泌抑制に働き、血糖降下作用を示します。2006 年にメキシコで承認され、本邦では万有製薬株式会社（現 MSD 株式会社）が 2009 年 10 月に承認を取得し、ジャヌビア®錠として販売されています。

イプラグリフロジンは、アステラス製薬株式会社と寿製薬株式会社との共同研究により創製された本邦初の SGLT2 阻害剤であり、腎近位尿細管に発現する SGLT2 を選択的に阻害し、グルコースの再吸収を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することで血糖降下作用を示します。2014 年 1 月に承認を取得し、スーグラ®錠として販売されています。

スージャヌ®配合錠は、異なる作用機序の DPP-4 阻害剤シタグリプチンと SGLT2 阻害剤イプラグリフロジンの血糖降下作用を併せ持つことから、各薬剤による単剤治療と比較してより良好な血糖降下作用をもたらし、各単剤による併用療法より服薬剤数を減らすことで利便性に優れた治療選択肢になると考えられ、血糖コントロールの維持・改善と服薬アドヒアランスの向上に寄与することが期待されます。

本邦では、2018 年 3 月に「2 型糖尿病：ただし、シタグリプチンリン酸塩水和物及びイプラグリフロジン L-プロリンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。」を効能・効果として承認を取得しました。なお、2024 年 3 月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない」との再審査結果を受領しました。

2. 製品の治療学的特性

1) 本剤は、シタグリプチン（DPP-4 阻害剤）とイプラグリフロジン（SGLT2 阻害剤）の配合剤である。（Ⅵ．薬効薬理に関する項目　2．薬理作用　(1) 作用部位・作用機序参照）
2) 本剤はシタグリプチン 50mg 又はイプラグリフロジン 50mg の単剤治療により効果不十分な 2 型糖尿病患者において、良好な血糖降下作用を示した。（Ⅴ．治療に関する項目　5. 臨床成績　(1) 臨床データパッケージ参照）
3) 本剤は各単剤による併用療法よりも服薬錠数を減らすことができることから、服薬アドヒアランスの向上をもたらし、血糖コントロールの維持・改善に寄与することが期待される。（1. 開発の経緯 参照）
4) 2 型糖尿病患者を対象に実施した臨床試験において、日本人 220 例中 28 例（12.7%）に副作用が認められた。主な副作用は頻尿 13 例（5.9%）、口渇 6 例（2.7%）、便秘 6 例（2.7%）であった（承認時）。
   （Ⅴ．治療に関する項目　5．臨床成績　各臨床試験の安全性の結果参照）
   重大な副作用として、低血糖、ショック、アナフィラキシー、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎、肝機能障害、黄疸、急性腎障害、急性膵炎、間質性肺炎、イレウス、横紋筋融解症、血小板減少、類天疱瘡、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症、脱水、ケトアシドーシス（いずれも頻度不明）が報告されている。
   （Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　(1) 重大な副作用と初期症状参照）

3. 製品の製剤学的特性

円形のフィルムコーティング錠である。（Ⅳ．製剤に関する項目　1. 剤形 参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

本剤の製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、2024 年（令和 6 年）3 月 21 日付の再審査結果通知に基づき解除となった。

「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1.　販売名

(1) 和　　名

スージャヌ®配合錠

(2) 洋　　名

SUJANU® Combination Tablets

(3) 名称の由来

配合成分であるイプラグリフロジンの製品名スーグラ®（Suglat®）とシタグリプチンの製品名ジャヌビア®（JANUVIA®）から命名

2.　一般名

(1) 和名（命名法）

シタグリプチンリン酸塩水和物（日局、JAN）
イプラグリフロジン L-プロリン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

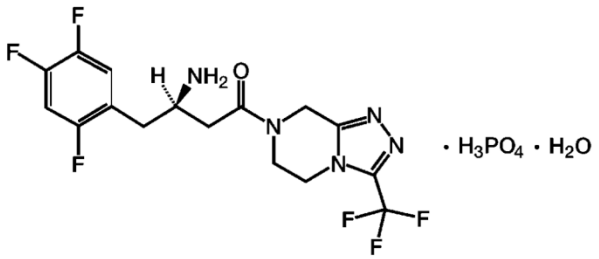
Sitagliptin Phosphate Hydrate（日局、JAN）、sitagliptin（INN）
Ipragliflozin L-Proline（JAN）、ipragliflozin（INN）

(3) ステム（stem）

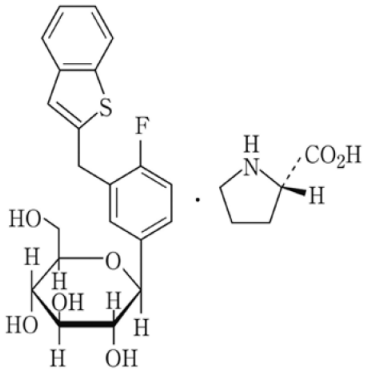
シタグリプチンリン酸塩水和物
　ジペプチジルペプチダーゼ（DPP）-4 阻害剤：-gliptin
イプラグリフロジン L-プロリン
　SGLT2 阻害剤：-gliflozin

3.　構造式又は示性式

シタグリプチンリン酸塩水和物



イプラグリフロジン L-プロリン



4.　分子式及び分子量

シタグリプチンリン酸塩水和物
　分子式：$C_{16}H_{15}F_6N_5O$・H_3PO_4・H_2O、分子量：523.32
イプラグリフロジン L-プロリン
　分子式：$C_{21}H_{21}FO_5S$・$C_5H_9NO_2$、分子量：519.58

5. 化学名（命名法）又は本質

シタグリプチンリン酸塩水和物：(3*R*)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*α*]pyrazin-7(8*H*)-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate monohydrate（IUPAC）

イプラグリフロジン L-プロリン：(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-{3-[(1-benzothiophen-2-yl)methyl]-4-fluorophenyl}-D-glucitol-(2*S*)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1:1) （IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：MK-0431J

Ⅲ. 有効成分に関する項目 [1)]

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

シタグリプチンリン酸塩水和物：白色の粉末である。
イプラグリフロジン L-プロリン：白色～微帯褐白色の結晶又は粉末である。

(2) 溶解性

シタグリプチンリン酸塩水和物：

各種溶媒に対する溶解度（24.5℃）

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性†
水（pH＝4.51）	69.5±0.6	やや溶けやすい
N,N-ジメチルホルムアミド	45.75‡	やや溶けやすい
メタノール	11.41‡	やや溶けにくい
エタノール（99.5）	0.44‡	極めて溶けにくい
アセトン	0.18‡	極めて溶けにくい
アセトニトリル	0.16‡	極めて溶けにくい
2-プロパノール	0.08‡	ほとんど溶けない
酢酸 2-プロピル	0.05‡	ほとんど溶けない

† USP/NF
‡ 未溶解の残留物は、それぞれの溶媒和物

イプラグリフロジン L-プロリン：

各種溶媒に対する溶解度（室温）

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
水	9.0×10^{-2}	ほとんど溶けない
エタノール（99.5）	4.4	溶けにくい
ジメチルスルホキシド	1.4×10^{2}	溶けやすい

(3) 吸湿性

シタグリプチンリン酸塩水和物：吸湿性はない。
イプラグリフロジン L-プロリン：吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

シタグリプチンリン酸塩水和物：

示差走査熱量測定（DSC）を行ったところ、本品リン酸塩の一水和物の脱水による吸熱ピークをピーク温度 138℃、融解開始温度 134℃に認め、更にリン酸塩の無水の結晶形 Form I の融解/分解による吸熱ピークを、ピーク温度 213℃、融解開始温度 211℃に観測した。なお、塩の分解に起因する熱量は観測されなかった。

イプラグリフロジン L-プロリン：

融点：約 205℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

シタグリプチンリン酸塩水和物：一級アミンの pKa は 7.7±0.1 であった（n＝3）。
イプラグリフロジン L-プロリン：pH 1～12 の範囲に酸解離定数を持たなかった。

(6) 分配係数

シタグリプチンリン酸塩水和物：

1-オクタノール/pH7 の緩衝液系における本品の分配係数（1-オクタノール中の本品の濃度）/（水相中の本品の濃度）は 0.6 であった（Log P としては-0.25）。

イプラグリフロジン L-プロリン：

イプラグリフロジン L-プロリンの分配比（37℃、1-オクタノール/緩衝液）

水層の pH	Log D
1.1	2.3
3.1	2.3
5.0	2.4
7.0	2.4
9.1	2.4
10.9	2.3

(7) その他の主な示性値

シタグリプチンリン酸塩水和物：25℃で測定した本品の飽和水溶液での pH は 4.4±0.1 であった。

イプラグリフロジン L-プロリン：

旋光度［α］$^{20}_{D}$：-9.68°

（2.5g、液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/水混液（7：3）、50mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

シタグリプチンリン酸塩水和物：

試験区分		保存条件	保存期間	包装形態	結　　果
長期保存試験		25℃-60%RH	36 ヵ月	二重のポリエチレン袋／ファイバードラム	規格内
加速試験		40℃-75%RH	6 ヵ月	二重のポリエチレン袋／ファイバードラム	規格内
苛酷試験	温度	140℃	5 日間		薄い黄褐色となり、規格外となった。分解生成物の増加が認められた。
	光	白色蛍光及び近紫外蛍光ランプ照射 120 万 lx･hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W･hr/m^2 以上		シャーレ	規格内

試験項目：性状、類縁物質、水分、定量

イプラグリフロジン L-プロリン：

<table>
<tr><th colspan="2">試験区分</th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>包装形態</th><th>結　　果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25℃-60％RH</td><td>60 ヵ月</td><td>二重のポリエチレン袋
／ファイバードラム</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40℃-75％RH</td><td>6 ヵ月</td><td>二重のポリエチレン袋
／ファイバードラム</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="3">苛酷試験</td><td rowspan="2">温度</td><td>60℃</td><td rowspan="3">3 ヵ月</td><td rowspan="3">褐色ガラス瓶（開放）</td><td rowspan="3">規格内</td></tr>
<tr><td>50℃</td></tr>
<tr><td>湿度</td><td>40℃-75％RH</td></tr>
<tr><td></td><td>光</td><td>D65 蛍光ランプ
（1000lx）</td><td>2 ヵ月</td><td>シャーレ</td><td>規格内</td></tr>
</table>

試験項目：性状、含量、赤外吸収スペクトル、旋光度、類縁物質、水分、L-プロリン含量、粉末 X 線回折、光学異性体、微生物限度 [a]、熱分析 [b]

a 長期保存試験でのみ測定　b 長期保存試験、加速試験のみ測定

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

シタグリプチンリン酸塩水和物：日局「シタグリプチンリン酸塩水和物」に準ずる。

イプラグリフロジン L-プロリン：紫外可視吸光度測定法、及び赤外吸収スペクトル測定法

定量法

シタグリプチンリン酸塩水和物：日局「シタグリプチンリン酸塩水和物」に準ずる。

イプラグリフロジン L-プロリン：液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目 [2)]

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		スージャヌ®配合錠
剤形・色調		円形、フィルムコーティング錠、淡黄赤色
外形	表面	 直径：9.6mm
	裏面	
	側面	 厚さ：4.6mm
重量		約350mg

(3) 識別コード

表示部位：錠剤
表示内容：スージャヌ

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	分量	添加剤
スージャヌ®配合錠	日本薬局方　シタグリプチンリン酸塩水和物 イプラグリフロジン L-プロリン	シタグリプチンとして 50mg イプラグリフロジンとして 50mg	結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の類縁物質は製剤中では増加しない。製剤特有の分解物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

シタグリプチン／イプラグリフロジン配合剤 50mg/50mg：

試験区分		保存条件			保存期間（ヵ月）	包装形態	結果
		温度	湿度	暗所			
長期保存試験（1*）		25℃	60%RH	暗所	36 ヵ月	ブリスター包装：乾燥剤入りアルミニウム袋 100 錠	規格内
加速試験（2*）		40℃	75%RH	暗所	6 ヵ月	ブリスター包装：乾燥剤入りアルミニウム袋 100 錠	規格内
苛酷試験（2*）	温度	50℃	－	暗所	3 ヵ月	シャーレ	規格内
	湿度	25℃	75%RH	暗所	3 ヵ月	シャーレ	規格内
	光	25℃	50%RH	D65 蛍光ランプ（1000lx）	2 ヵ月	シャーレ	規格内
						シャーレ/アルミ箔（対照）	

（1*）試験項目：性状、類縁物質、定量法、溶出性、微生物限度
（2*）試験項目：性状、類縁物質、定量法、溶出性

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

溶出試験法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

スージャヌ®配合錠：100 錠［10 錠（PTP）×10、乾燥剤入り］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

錠剤が粉砕された状態での薬物動態試験、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。
以上の理由により、本剤の粉砕投与は推奨されない。

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

2 型糖尿病

ただし、シタグリプチンリン酸塩水和物及びイプラグリフロジン L-プロリンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤を 2 型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。

5.2 本剤は、原則として以下の場合に使用を検討すること。

・既にシタグリプチン 50mg 1 日 1 回及びイプラグリフロジン 50mg 1 日 1 回を併用し状態が安定している場合

・シタグリプチン 50mg 1 日 1 回の単剤治療により効果不十分な場合

・イプラグリフロジン 50mg 1 日 1 回の単剤治療により効果不十分な場合

5.3 本剤投与中において、本剤の投与がシタグリプチン及びイプラグリフロジンの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

5.4 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上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

5.5 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者ではイプラグリフロジンの効果が期待できず、また、これらの患者に対するシタグリプチンの最大投与量は 25mg 1 日 1 回であることから、本剤を投与しないこと。［8.3、9.2.1、16.6.1 参照］

5.6 中等度の腎機能障害のある患者ではイプラグリフロジンの効果が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。［8.3、9.2.2、16.6.1 参照］

（解説）

5.1 2 型糖尿病の薬物治療は 1 種類の経口血糖降下薬で治療を開始し、効果が得られない場合に併用療法とすることが推奨されていることから設定した。

5.2 各単剤の投与に対する追加投与試験及び生物学的同等性試験より、本剤は既にシタグリプチン 50mg 1 日 1 回及びイプラグリフロジン 50mg 1 日 1 回を併用し状態が安定している 2 型糖尿病患者、あるいはシタグリプチン 50mg 1 日 1 回又はイプラグリフロジン 50mg 1 日 1 回の単剤治療により効果不十分な 2 型糖尿病患者に対する使用が想定されることから設定した。

5.3 シタグリプチン又はイプラグリフロジンの用量調節が必要である等、状態が安定しない患者では、各単剤の併用が適切な場合が想定されることから設定した。

5.4 糖尿病用薬の一般的な注意事項として設定した。

5.5 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では、イプラグリフロジンの効果が期待できないこと、また、シタグリプチンの最大投与量が 25 mg 1 日 1 回であることから、本剤の使用は適切ではなく、使用が推奨されないこれらの患者を注意喚起するために設定した。

5.6 中等度の腎機能障害のある患者では、イプラグリフロジンの効果が十分に得られない可能性があり、投与の必要性を慎重に判断することが推奨されることから設定した。

【参考：腎機能障害患者でのイプラグリフロジンの効果】

イプラグリフロジン国内二重盲検比較試験 [3)]

食事療法、運動療法もしくは α-グルコシダーゼ阻害剤、ピオグリタゾン、スルホニルウレア剤で血糖コントロールが不十分かつ軽度（eGFR(*)：60mL/min/1.73m^2 以上 90mL/min/1.73m^2 未満）から中等度（eGFR：30mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満）の腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象に、イプラグリフロジン 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間投与した。

低血糖症状の副作用発現率はイプラグリフロジン 50mg 及びプラセボでそれぞれ軽度腎機能障害患者で 0%（61 例中 0 例）及び 0%（23 例中 0 例）、中等度腎機能障害患者で 1.7%（58 例中 1 例）及び 0%（23 例中 0 例）であった。

(*)：推定糸球体濾過量

腎機能障害患者でのイプラグリフロジン二重盲検比較試験の結果（最終評価時）

HbA1c（%）	全体（軽度～中等度）腎機能障害患者		軽度腎機能障害患者		中等度腎機能障害患者	
	プラセボ（n＝46）	イプラグリフロジン 50mg（n＝118）	プラセボ（n＝23）	イプラグリフロジン 50mg（n＝60）	プラセボ（n＝23）	イプラグリフロジン 50mg（n＝58）
ベースライン（標準偏差）	7.52 (0.536)	7.52 (0.550)	7.57 (0.523)	7.45 (0.485)	7.47 (0.554)	7.59 (0.605)
ベースラインからの変化量（標準偏差）	-0.17 (0.516)	-0.42 (0.514)	-0.26 (0.522)	-0.56 (0.397)	-0.09 (0.507)	-0.28 (0.581)
プラセボとの差（95%信頼区間）	－	-0.25[a] (-0.415, -0.080)	－	-0.35[b] (-0.545, -0.153)	－	-0.17[b] (-0.449, 0.103)
p 値	－	p＝0.004[a]	－	p＜0.001[b]	－	p＝0.215[b]

a 共分散分析（投与群、ベースラインの HbA1c 値及び eGFR のカテゴリーをモデルに含む）
b 共分散分析（投与群、ベースラインの HbA1c 値をモデルに含む）

国内長期継続投与試験[3)]
上記の二重盲検比較試験終了後、イプラグリフロジン 50mg 又は 100mg（増量時）を 1 日 1 回 28 週間（合計 52 週間）継続投与した。HbA1c 値（NGSP 値：平均値±標準偏差）のベースラインから最終評価時までの変化量は−0.44±0.595%であった。腎機能別にサブグループ解析した結果、軽度腎機能低下患者では−0.54±0.478%、中等度腎機能低下患者では−0.33±0.684%であった。低血糖症状の副作用発現割合は軽度腎機能低下患者で 6.6%（61 例中 4 例）、中等度腎機能低下患者で 3.4%（58 例中 2 例）であった。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（シタグリプチン／イプラグリフロジンとして 50mg/50mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法は、各単剤の既承認の用法に合わせて 1 日 1 回投与とした。また、投与時間帯は、イプラグリフロジンの用法に合わせて朝食前又は朝食後とした。なお、食事の影響試験では、食事の摂取は本剤のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの薬物動態に影響を及ぼさないことを確認した。
用量は、各単剤とも 50mg/日が初回投与量であり、かつ最も多く処方されている投与量であること、また、臨床現場ではシタグリプチン 50mg とイプラグリフロジン 50mg の処方が最も多い組合せであることから、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの有効成分の配合量をそれぞれ 50mg/50mg とした。
本剤の国内第Ⅲ相試験（2 つの追加投与試験）では、シタグリプチン 50mg 及びイプラグリフロジン 50mg の 1 日 1 回併用投与は、プラセボに対して有意な血糖降下作用を、また良好な安全性及び忍容性を示した。また、長期併用投与試験（52 週）でも、良好な安全性及び有効性を示した。
これらの結果から、本剤の用法・用量として「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（シタグリプチン／イプラグリフロジンとして 50mg/50mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する。」を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
中等度の腎機能障害のある患者では、シタグリプチンの用量調節が必要であることから、以下の場合に本剤の使用を検討すること。
・シタグリプチン 25mg 1 日 1 回（中等度の腎機能障害のある患者での開始用量）及びイプラグリフロジン 50mg 1 日 1 回の併用により効果不十分な場合
・シタグリプチン 50mg 1 日 1 回（中等度の腎機能障害のある患者での最大投与量）の単剤治療により効果不十分な場合
・既にシタグリプチン 50mg 1 日 1 回及びイプラグリフロジン 50mg 1 日 1 回を併用し状態が安定している場合
［8.3、9.2.2、16.6.1 参照］

（解説）
中等度の腎機能障害のある患者では、シタグリプチンの用量調節が必要となり、通常投与量が 25 mg 1 日 1 回、最大投与量が 50 mg 1 日 1 回となることから、シタグリプチン 50 mg/イプラグリフロジン 50 mg を含有する本剤を中等度腎機能障害患者に投与可能となる条件を明確にするために設定した。

【参考：腎機能障害患者におけるシタグリプチンの用量調節】

腎機能障害	クレアチニンクリアランス：CrCl（mL/min） 血清クレアチニン値：Cr（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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床試験（評価資料）一覧

分類	試験名	試験番号	対象	投与期間
国内第Ⅰ相試験	生物学的同等性試験	P855	日本人健康被験者 40 例	単回
	食事の影響試験	P860	日本人健康被験者 12 例	単回
国内第Ⅲ相試験	シタグリプチン追加投与試験	P842	日本人 2 型糖尿病患者 141 例	24 週間
	イプラグリフロジン追加投与試験	P843	日本人 2 型糖尿病患者 143 例	24 週間
	長期併用投与試験	P849	日本人 2 型糖尿病患者 77 例	52 週間
	長期併用投与試験 [4]	CL-0110(*)	日本人 2 型糖尿病患者 88 例	52 週間

(*) イプラグリフロジンの承認申請時に実施した DPP-4 阻害剤との併用試験。このうちシタグリプチンとの併用に限定した解析データを使用。

(2) 臨床薬理試験

国内第Ⅰ相生物学的同等性試験及び食事の影響試験

日本人健康成人男性 40 例を対象とし、本剤 1 錠又はシタグリプチン錠 50mg 1 錠とイプラグリフロジン錠 50mg 1 錠を併用で空腹時単回投与して、単剤併用に対する本剤の生物学的同等性を検討した。[5] また、日本人健康成人男性 12 例を対象とし、本剤 1 錠を空腹時又は標準的な高脂肪朝食の摂取後に単回投与して、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響について検討した。[6]

生物学的同等性の結果は「Ⅶ．薬物動態に関する項目 1．(2)．1) 日本人健康成人を対象とした生物学的同等性試験」を、食事の影響の結果は「Ⅶ．薬物動態に関する項目 1．(4)．1) 食事の影響」を参照。

5）MSD 承認申請時評価資料：健康成人における生物学的同等性試験　P855 試験

6）MSD 承認申請時評価資料：健康成人における食事の影響試験　P860 試験

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）

シタグリプチン追加投与試験（P842 試験）[7)，8)]

目的	食事・運動療法に加えイプラグリフロジン 50mg 1 日 1 回単剤治療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とし、以下の項目を検討する。 主要目的： 1) 治療期 24 週時のベースライン（治療期 0 週時）からの HbA1c 値変化量を指標として、シタグリプチン 50mg を 1 日 1 回追加投与した時の有効性をプラセボと比較する。 2) シタグリプチン 50mg を 1 日 1 回 24 週間追加投与した時の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検試験（24 週間）
対象	日本人 2 型糖尿病患者
主な登録基準	以下の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・20 歳以上 ・BMI：20kg/m^2 以上、45kg/m^2 以下 ・HbA1c 値：7.0％以上、10.0％以下 ・空腹時血糖値：230mg/dL 以下 ・治療期開始前にイプラグリフロジン 50mg 単剤治療を 10 週間以上及び食事・運動療法を 6 週間以上実施している患者
試験方法	単盲検下にて観察期用治験薬（プラセボ錠）を 2 週間投与後、二重盲検下にてシタグリプチン 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間経口投与（朝食前又は朝食後）する。なお、イプラグリフロジンは治験期間を通じて一定の用量を投与する。
有効性 主要評価項目	治療期 24 週時のベースラインからの HbA1c 値変化量
有効性 副次評価項目	治療期 24 週時のベースラインからの ・食後 2 時間血糖値変化量 ・グルコース合計 $AUC_{0\text{-}2hr}$（食事負荷時）変化量 ・空腹時血糖値変化量
安全性	有害事象、バイタルサイン、臨床検査、心電図

有効性の結果

主要評価項目

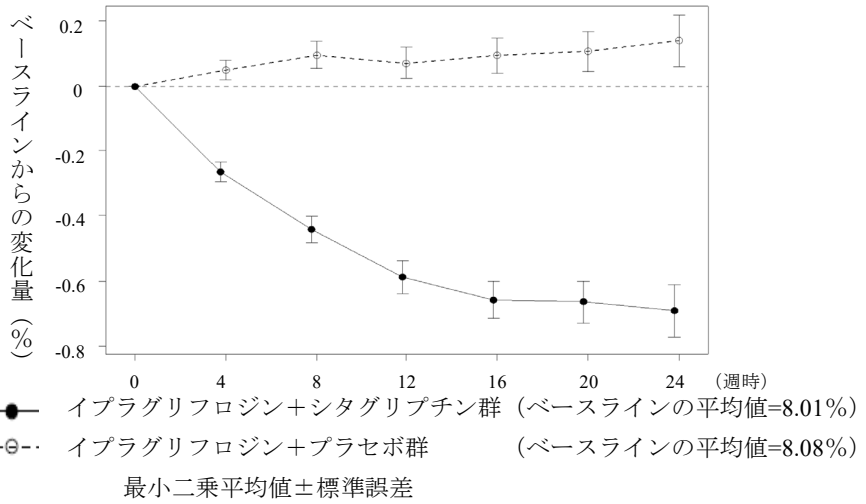
治療期 24 週時のベースラインからの HbA1c 値変化量において、シタグリプチン追加投与群は、プラセボ群と比較し有意な低下を示した（p＜0.001）。

治療期 24 週時の HbA1c 値（%）変化量

	例数	ベースライン平均値（標準偏差）	ベースラインからの変化量最小二乗平均値（95%信頼区間）	群間差最小二乗平均値（95%信頼区間）
プラセボ追加投与	71	8.1（0.8）	0.14(-0.02, 0.29)	－
シタグリプチン追加投与	70	8.0（0.8）	-0.69(-0.85, -0.53)	-0.83(-1.05, -0.62)†

†p＜0.001

治療期 24 週時までの HbA1c 値変化量の推移



副次評価項目

食後 2 時間血糖値変化量

治療期 24 週時のベースラインからの食後 2 時間血糖値変化量において、シタグリプチン追加投与群はプラセボ群と比較し有意な低下を示した（p＜0.001）。

治療期 24 週時の食後 2 時間血糖値（mg/dL）変化量

	例数	ベースライン平均値（標準偏差）	ベースラインからの変化量最小二乗平均値（95%信頼区間）	群間差最小二乗平均値（95%信頼区間）
プラセボ追加投与	71	215.3（47.0）	3.4(-5.5, 12.3)	－
シタグリプチン追加投与	70	211.9（49.8）	-39.0(-48.1, -29.9)	-42.5(-53.7, -31.2)†

†p＜0.001

グルコース合計 $AUC_{0\text{-}2hr}$（食事負荷時）変化量
治療期 24 週時のベースラインからのグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2hr}$ 変化量において、シタグリプチン追加投与群はプラセボ群と比較し有意な減少を示した（p＜0.001）。

治療期 24 週時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2hr}$（mg･hr/dL）変化量

	例数	ベースライン平均値(標準偏差)	ベースラインからの変化量最小二乗平均値（95%信頼区間）	群間差最小二乗平均値（95%信頼区間）
プラセボ追加投与	71	422.5（68.2）	1.3(-11.9, 14.5)	－
シタグリプチン追加投与	70	414.4（73.8）	-65.7(-79.2, -52.2)	-67.0(-84.0, -50.0)†

† p＜0.001

空腹時血糖値変化量
治療期 24 週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量において、シタグリプチン追加投与群はプラセボ群と比較し有意な低下を示した（p＜0.001）。

治療期 24 週時の空腹時血糖値（mg/dL）変化量

	例数	ベースライン平均値(標準偏差)	ベースラインからの変化量最小二乗平均値（95%信頼区間）	群間差最小二乗平均値（95%信頼区間）
プラセボ追加投与	71	151.2（27.0）	-0.6(-5.0, 3.8)	－
シタグリプチン追加投与	70	148.8（25.4）	-11.8(-16.3, -7.4)	-11.2(-17.2, -5.2)†

† p＜0.001

安全性の結果

副作用
治療期間における副作用発現率は、シタグリプチン追加投与群が 1.4%（1/70 例）、プラセボ群が 7.0%（5/71 例）であった。両群で認められた個々の副作用はすべて 1 例ずつの発現で、シタグリプチン追加投与群で発現した副作用は湿疹 1.4%（1/70 例）、プラセボ群で発現した副作用は口渇、膀胱炎、尿路感染、外陰部腟カンジダ症、尿中ケトン体陽性、低血糖及び頻尿が各 1.4%（1/71 例）であった。死亡例及び重篤な副作用や治験薬の投与中止に至った副作用を発現した患者は認められなかった。

7）MSD 承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相シタグリプチン追加投与試験　P842 試験
8）Seino Y, et al. Diabetes Obes Metab. 2021; 23（6）: 1342-1350.

イプラグリフロジン追加投与試験（P843 試験）[9),10)]

目的	食事・運動療法に加えシタグリプチン50mg 1日1回単剤治療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とし、以下の項目を検討する。 主要目的： 1) 治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からの HbA1c 値変化量を指標として、イプラグリフロジン50mg を1日1回追加投与した時の有効性をプラセボと比較する。 2) イプラグリフロジン50mg を1日1回24週間追加投与した時の安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検試験（24週間）
対象	日本人2型糖尿病患者
主な登録基準	以下の条件を満たす2型糖尿病患者 ・20歳以上 ・BMI：20kg/m^2以上、45kg/m^2以下 ・HbA1c 値：7.0％以上、10.0％以下 ・空腹時血糖値：230mg/dL 以下 ・治療期開始前にシタグリプチン50mg 単剤治療を10週間以上及び食事・運動療法を8週間以上実施している患者
試験方法	単盲検下にて観察期用治験薬（プラセボ錠）を2週間投与後、二重盲検下にてイプラグリフロジン50mg 又はプラセボを1日1回24週間経口投与（朝食前又は朝食後）する。なお、シタグリプチンは治験期間を通じて一定の用量を投与する。
有効性 主要評価項目	治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量
有効性 副次評価項目	治療期24週時のベースラインからの ・空腹時血糖値変化量 ・食後2時間血糖値変化量 ・グルコース合計 $AUC_{0\text{-}2hr}$（食事負荷時）変化量 ・体重変化量
安全性	有害事象、バイタルサイン、臨床検査、心電図

有効性の結果

主要評価項目

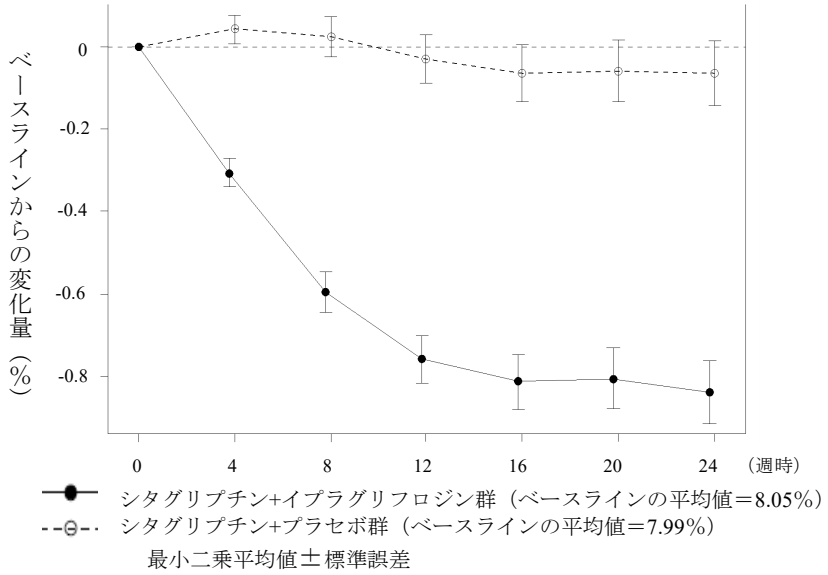
治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量において、イプラグリフロジン追加投与群は、プラセボ群と比較し有意な低下を示した（p＜0.001）。

治療期24週時の HbA1c 値（%）変化量

	例数	ベースライン平均値(標準偏差)	ベースラインからの変化量最小二乗平均値(95%信頼区間)	群間差最小二乗平均値(95%信頼区間)
プラセボ追加投与	70	8.0(0.6)	-0.07(-0.22, 0.09)	－
イプラグリフロジン追加投与	73	8.1(0.8)	-0.84(-0.99, -0.69)	-0.77(-0.98, -0.57)†

† p＜0.001

治療期24週時までの HbA1c 値変化量の推移



副次評価項目

空腹時血糖値変化量

治療期24週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量において、イプラグリフロジン追加投与群はプラセボ群に比較し有意な低下を示した（p＜0.001）。

治療期24週時の空腹時血糖値（mg/dL）変化量

	例数	ベースライン平均値(標準偏差)	ベースラインからの変化量最小二乗平均値(95%信頼区間)	群間差最小二乗平均値(95%信頼区間)
プラセボ追加投与	70	163.0(26.2)	-2.1(-7.6, 3.3)	－
イプラグリフロジン追加投与	73	158.0(33.2)	-30.3(-35.5, -25.0)	-28.1(-34.8, -21.5)†

† p＜0.001

食後2時間血糖値変化量
24週時のベースラインからの食後2時間血糖値変化量において、イプラグリフロジン追加投与群はプラセボ群に比較し有意な低下を示した（p＜0.001）。

治療期24週時の食後2時間血糖値（mg/dL）変化量

	例数	ベースライン平均値（標準偏差）	ベースラインからの変化量最小二乗平均値（95%信頼区間）	群間差最小二乗平均値（95%信頼区間）
プラセボ追加投与	70	231.5（48.9）	-3.8(-13.3, 5.7)	－
イプラグリフロジン追加投与	73	225.3（59.9）	-52.4(-61.5, -43.2)	-48.5(-59.6, -37.5)†

†p＜0.001

グルコース合計 $AUC_{0\text{-}2hr}$（食事負荷時）変化量
治療期24週時のベースラインからのグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2hr}$ 変化量において、イプラグリフロジン追加投与群はプラセボ群に比較し有意な減少を示した（p＜0.001）。

治療期24週時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2hr}$（mg･hr/dL）変化量

	例数	ベースライン平均値（標準偏差）	ベースラインからの変化量最小二乗平均値（95%信頼区間）	群間差最小二乗平均値（95%信頼区間）
プラセボ追加投与	70	443.4（67.0）	-2.3(-17.0, 12.3)	－
イプラグリフロジン追加投与	73	429.4（86.3）	-86.9(-101.0, -72.9)	-84.6(-102.6, -66.6)†

†p＜0.001

体重変化量
治療期24週時のベースラインからの体重変化量において、イプラグリフロジン追加投与群はプラセボ群に比較し有意な減少を示した（p＜0.001）。

治療期24週時の体重（kg）変化量

	例数	ベースライン平均値（標準偏差）	ベースラインからの変化量最小二乗平均値（95%信頼区間）	群間差最小二乗平均値（95%信頼区間）
プラセボ追加投与	70	70.1（11.1）	-0.6(-1.1, -0.1)	－
イプラグリフロジン追加投与	73	69.8（11.7）	-2.4(-2.9, -1.9)	-1.8(-2.5, -1.1)†

†p＜0.001

安全性の結果	副作用 治療期間における副作用発現率は、イプラグリフロジン追加投与群が11.0%（8/73例）、プラセボ群が5.7%（4/70例）であった。両群で認められた個々の副作用はすべて2例以下の発現でイプラグリフロジン追加投与群で発現した副作用は、便秘及び頻尿が2.7%（2/73例）、血圧低下、体重減少、脱水、筋痙縮、頚動脈狭窄、脳梗塞、頭痛及び陰部そう痒症がいずれも1.4%（1/73例）であった。プラセボ群で発現した副作用は便秘2.9%（2/70例）、筋痙縮、湿疹が各1.4%（1/70例）であった。死亡例は認められなかった。イプラグリフロジン追加投与群の副作用のうち脳梗塞は重篤な事象で、後遺症（軽度の麻痺及び歩行障害）が残ったものの、治験薬の投与中止後に日常生活に支障ないレベルまで回復した。また治験薬の投与中止に至った副作用はイプラグリフロジン追加投与群の2例で認められ、重篤であった脳梗塞1例と頻尿及び頭痛を発現した1例であった。

9）MSD 承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相イプラグリフロジン追加投与試験　P843 試験
10）Kaku K, et al. Diabetes Obes Metab. 2021; 23（9）: 2099-2108.

2) 安全性試験

長期併用投与試験（P849 試験）[10)，11)]

目的	食事・運動療法に加えシタグリプチン 50mg 1 日 1 回単剤治療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イプラグリフロジン 50mg を追加投与した時の長期安全性及び有効性の検討。
試験デザイン	非対照、多施設共同、非盲検試験（52 週間）
対象	日本人 2 型糖尿病患者
主な登録基準	以下の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・20 歳以上 ・BMI：20kg/m^2 以上、45kg/m^2 以下 ・HbA1c 値：7.0%以上、10.0%以下 ・空腹時血糖値：230mg/dL 以下 ・治療期開始前にシタグリプチン 50mg 単剤治療を 10 週間以上及び食事・運動療法を 8 週間以上実施している患者
試験方法	非盲検下にてイプラグリフロジン 50mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与（朝食前又は朝食後）する。なお、シタグリプチンは試験期間を通して一定の用量を投与する。
安全性 主要評価項目	有害事象、バイタルサイン、臨床検査、心電図
有効性 副次評価項目	ベースラインからの HbA1c 値変化量
有効性の結果	副次評価項目 治療期 52 週時におけるベースラインからの HbA1c 値変化量［平均（95%信頼区間）］は、-0.80%（-0.96, -0.65）であり、安定した血糖コントロールが得られた。
安全性の結果	副作用 治療期間における副作用発現率は、24.7%（19/77 例）であった。発現した個々の副作用は、頻尿が 14.3%（11/77 例）、口渇が 7.8%（6/77 例）便秘が 5.2%（4/77 例）、膀胱炎、陰部ヘルペス、尿路感染、体重減少、筋骨格硬直、夜間頻尿、薬疹がいずれも 1.3%（1/77 例）であった。低血糖の副作用は認められなかった。死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った副作用は 3 例で認められ、頻尿、夜間頻尿、薬疹を発現した各 1 例であった。

10）Kaku K, et al. Diabetes Obes Metab. 2021; 23（9）: 2099-2108.
11）MSD 承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相長期併用投与試験　P849 試験

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

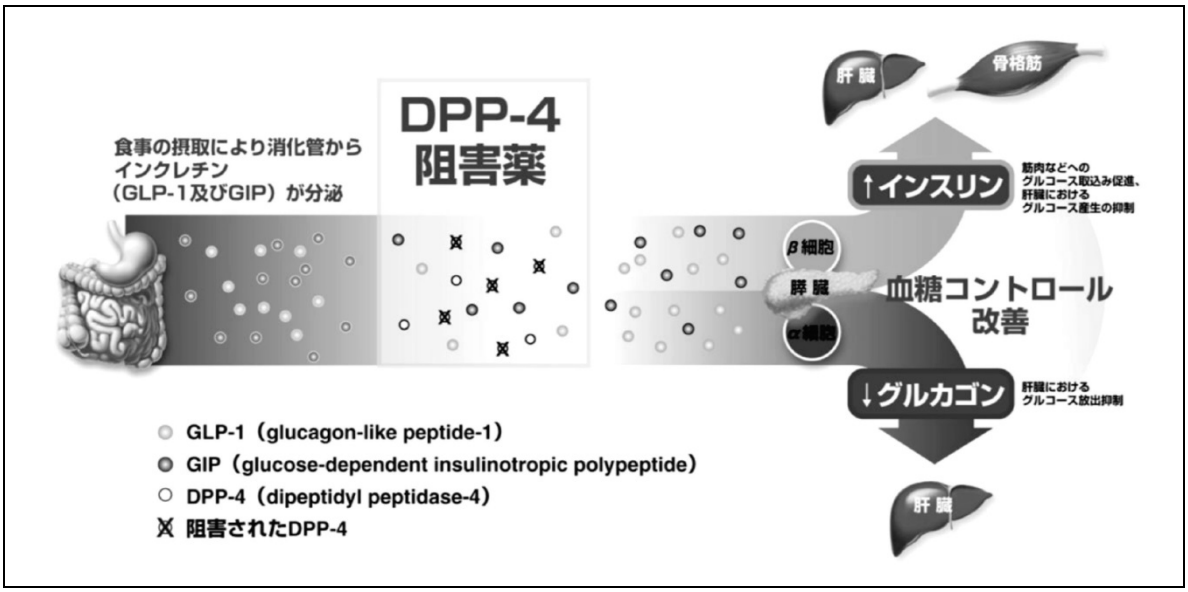
シタグリプチン：DPP-4 阻害剤
イプラグリフロジン：SGLT2 阻害剤
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

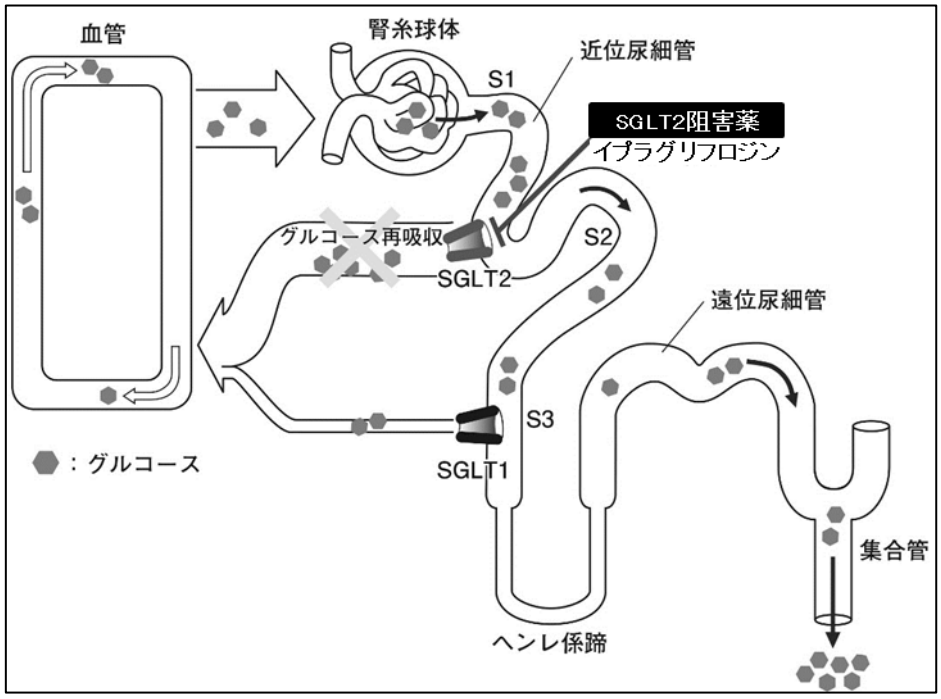
本剤は選択的 DPP-4 阻害剤シタグリプチンと選択的 SGLT2 阻害剤の配合剤である。

シタグリプチン[12)-15)]：DPP-4 阻害剤
インクレチンである GLP-1 及び 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。



シタグリプチンの作用機序

イプラグリフロジン：SGLT2 阻害剤
血中グルコースは血液循環を介して腎臓に到達した後に糸球体で濾過され、腎近位尿細管で再吸収される。SGLT は、Na^+の濃度勾配を駆動力としてグルコースを細胞内へ能動輸送するトランスポーターであり、ヒトにおける SGLT1 と SGLT2 の機能について、消化管におけるグルコース吸収は SGLT1 が、腎近位尿細管におけるグルコース再吸収は SGLT2 が、それぞれ主たる役割を担っていることが明らかになっている。[16)] イプラグリフロジンは SGLT2 阻害作用により、腎近位尿細管でのグルコース再吸収を抑制し、血液中の過剰なグルコースを体外に排出することで血糖値を低下させ、2 型糖尿病における血糖コントロールを改善する。



イプラグリフロジンの作用機序

SGLT： sodium glucose co-transporter（Na^+/グルコース共輸送担体）

SGLT1： 主に小腸と腎近位尿細管に発現しており、小腸上皮でのグルコース吸収を担う主要なトランスポーター

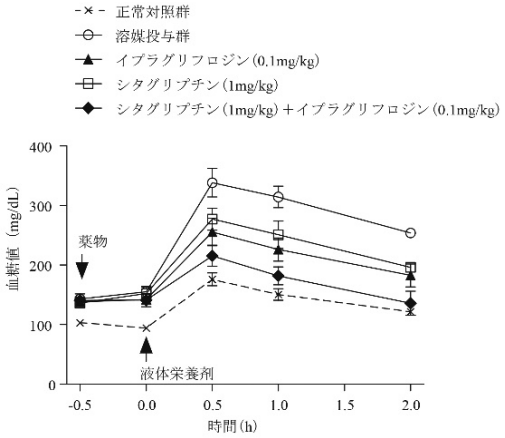
SGLT2： 腎近位尿細管に特異的に発現しており、腎臓でのグルコース再吸収を担う主要なトランスポーター

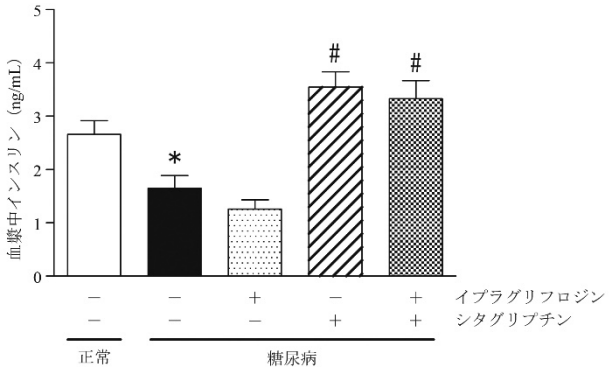
(2) 薬効を裏付ける試験成績

シタグリプチン及びイプラグリフロジン併用投与 [17)]

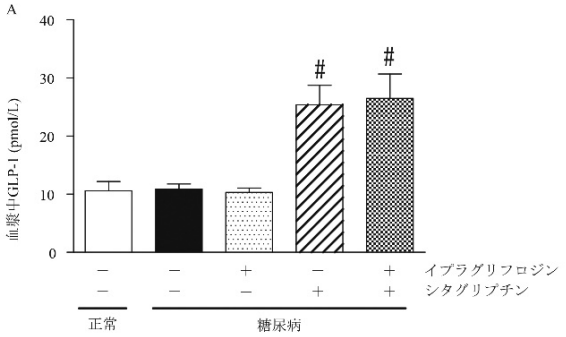
高脂肪食を与え、ニコチンアミド/ストレプトゾトシンを投与し作製した軽度 2 型糖尿病モデル雄性マウスを一晩絶食させ、シタグリプチン（1mg/kg）もしくはイプラグリフロジン（0.1mg/kg）を単独で経口投与、又はシタグリプチン（1mg/kg）及びイプラグリフロジン（0.1mg/kg）を併用により経口投与し、投与 30 分後に液体栄養剤を経口負荷し、負荷後 10 分の、血漿中インスリン及び GLP-1 レベル並びに DPP-4 活性を測定し、負荷後 0.5 時間、1 時間、2 時間の血糖値を測定した。更に投与後 24 時間の排尿量及び尿中グルコース濃度を測定し、薬物投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量を算出した。結果は、溶媒投与群と比較して、液体栄養剤負荷による血糖値の上昇はシタグリプチン又はイプラグリフロジン単独投与群で有意に抑制され、両薬物の併用投与群で相加的に抑制された。また、溶媒投与群と比較してシタグリプチンの単独投与群で血漿中インスリン濃度及び GLP-1 濃度が有意に増加し、血漿中 DPP-4 活性が有意に低下した。両薬物を併用投与した場合も有意な血漿中 GLP-1 及びインスリン濃度の増加及び DPP-4 活性の低下がみられたが、その作用はシタグリプチン単独投与群と同程度であった。よってイプラグリフロジンはシタグリプチンによるこれらパラメータに対する作用に影響しないと考えられた。また、溶媒投与群と比較して、イプラグリフロジンは累積尿中グルコース排泄量を有意に増加させた。両薬物を併用投与した際も累積尿中グルコース排泄量は有意に増加したが、その作用はイプラグリフロジン単独投与群と同程度であった。よってシタグリプチンはイプラグリフロジンによる尿中グルコース排泄量増加に作用しないと考えられた。

液体栄養剤負荷を行った2型糖尿病モデルマウスにおける シタグリプチン／イプラグリフロジンの薬力学的評価

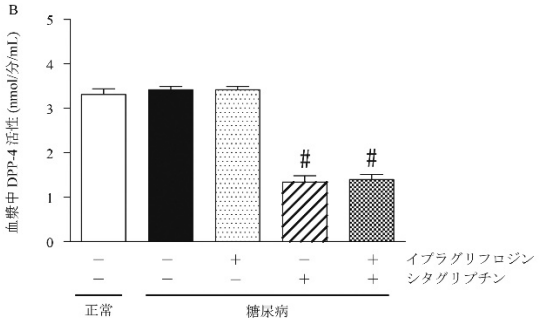




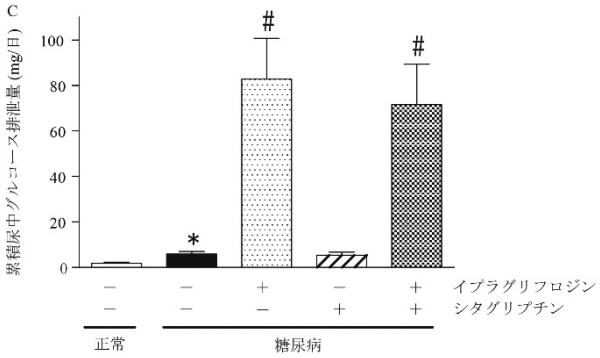
＊：P＜0.05、対正常対照群（Studentのt検定）
#：P＜0.05、対溶媒投与群（Studentのt検定）



#：P＜0.05、対溶媒投与群（Studentのt検定）



#：P＜0.05、対溶媒投与群（Studentのt検定）



＊：P＜0.05、対正常対照群（Studentのt検定）
#：P＜0.05、対溶媒投与群（Studentのt検定）

＜参考＞

シタグリプチン：

1) ヒトDPP-4阻害作用（*in vitro*）

シタグリプチンのヒト組換え DPP-4 に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）は 17.9±7.4nM であり、解離定数（Ki）は 8.9nM であった。CACO-2 細胞抽出物中の膜結合型 DPP-4、並びにヒト、マウス、ラット及びイヌ血清由来の DPP-4 等、種々の動物由来の DPP-4 に対するシタグリプチンの阻害活性も評価した。細胞抽出物や血清由来の酵素に対するシタグリプチンの結合阻害が、単一酵素への結合阻害と一致することから、これらの活性の大部分は DPP-4 によるものであると示唆された。一方、DPP-8 に対する IC_{50} は 48000nM、quiescent cell proline dipeptidase（QPP）、DPP-9、prolyl endopeptidase（PEP）及び aminopeptidase P（APP）に対するシタグリプチンの IC_{50} は＞100000nM であり、シタグリプチンは DPP-4 に対して高い選択性を有していることが示された。[15)]

種々の酵素源由来の DPP-4 に対するシタグリプチンの親和性

由来	IC_{50}；nM	標準偏差（実験回数）
ヒト組換え型	17.9	7.4(9)
ヒト血清	12.9	0.6(3)
CACO-2 細胞抽出物	20.3	1.2(3)
ラット血清	52.4	6.2(3)
マウス血清	69.3	7.0(3)
イヌ血清	16.3	4.2(3)

プロリン特異的酵素に対するシタグリプチンの活性

プロリン特異的酵素	IC_{50}；nM（実験回数）
DPP-8	48000±20000(4)
DPP-9	＞100000(3)
QPP	＞100000(3)
APP	＞100000(2)
PEP	＞100000(2)
プロリダーゼ	＞100000(3)

2) 耐糖能及び糖代謝改善作用

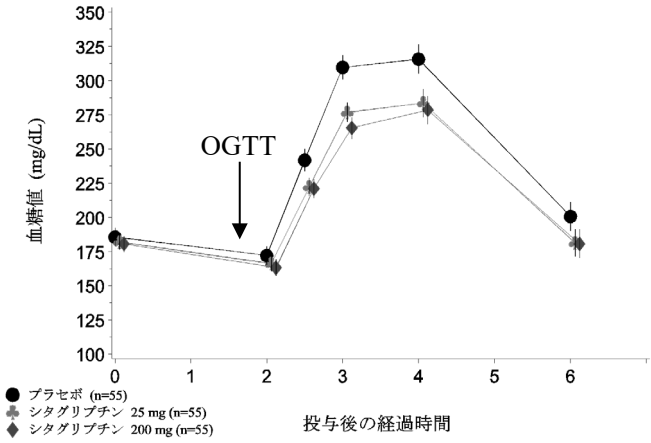
①臨床薬理試験

2 型糖尿病患者において、シタグリプチンは 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。[14)、18)]

（外国人データ）

2 型糖尿病患者（58 例）を対象に、シタグリプチン 25mg、200mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与し、投与 2 時間後に経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）を実施した。シタグリプチン群において経口ブドウ糖負荷後の増加血糖 $AUC_{0\text{-}240min}$ において有意な低下がみられた（$p<0.001$）が、25mg と 200mg の間で有意差はなかった。また、シタグリプチンは、経口ブドウ糖負荷時の血漿中 DPP-4 活性を 80%以上阻害し、活性型 GLP-1 濃度及び活性型 GIP 濃度を約 2 倍増加させ、血中インスリン及び血中 C-ペプチド濃度を有意に増加させた（$p<0.001$）。一方、血中グルカゴン濃度は有意に低下した（$p=0.020$）。[14)]

外国人 2 型糖尿病患者にシタグリプチン又はプラセボを単回経口投与し、
投与 2 時間後に実施した経口ブドウ糖負荷後の血糖値（mg/dL）



（幾何平均値±標準誤差）

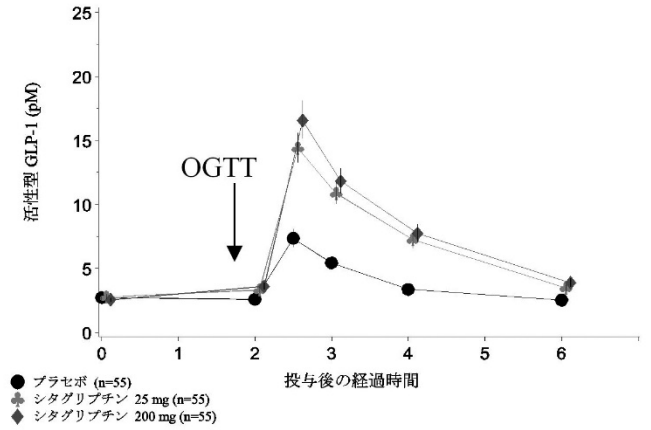
外国人 2 型糖尿病患者にシタグリプチン又はプラセボを単回経口投与し、
投与 2 時間後に実施した経口ブドウ糖負荷後の増加血糖 $AUC_{0-240min}$（mg･hr/dL）

投与群	例数	幾何平均値	被験者間の標準偏差	最小二乗幾何平均値†
プラセボ	55	363.5	148.5	368.1
シタグリプチン 25mg	55	283.2	135.5	286.6
シタグリプチン 200mg	55	270.0	178.6	272.5

投与群間の比較	GMR‡（95%信頼区間）	p 値
シタグリプチン 25mg vs. プラセボ	0.78(0.71, 0.85)	＜0.001
シタグリプチン 200mg vs. プラセボ	0.74(0.68, 0.81)	＜0.001
シタグリプチン 200mg vs. シタグリプチン 25mg	0.95(0.87, 1.04)	0.260

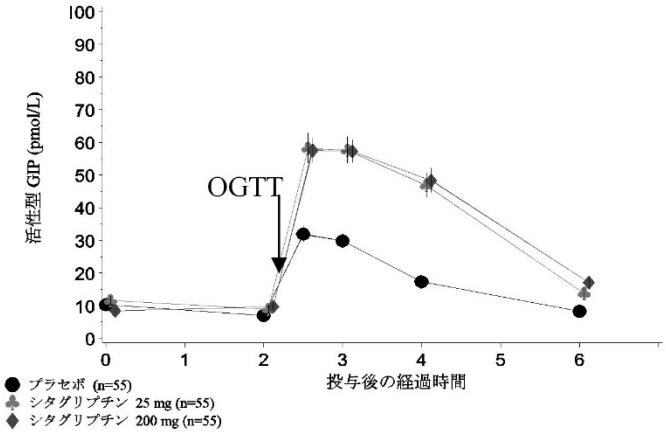
† ANOVA モデルを用い、対数尺度から逆変換された最小二乗平均値
‡ 最小二乗幾何平均値に基づく幾何平均比

外国人 2 型糖尿病患者にシタグリプチン又はプラセボを単回経口投与し、
投与 2 時間後に実施した経口ブドウ糖負荷後の活性型 GLP-1 濃度



（幾何平均値±標準誤差）

外国人 2 型糖尿病患者にシタグリプチン又はプラセボを単回経口投与し、
投与 2 時間後に実施した経口ブドウ糖負荷後の活性型 GIP 濃度



（幾何平均値±標準誤差）

外国人 2 型糖尿病患者にシタグリプチン又はプラセボを単回経口投与し、
投与 2 時間後に実施した経口ブドウ糖負荷後のインスリン $AUC_{0-120min}$ 及びグルカゴン $AUC_{0-120min}$

投与群	最小二乗幾何平均値	
	インスリン $AUC_{0-120min}$（μIU・hr/mL）	グルカゴン $AUC_{0-120min}$（pg・hr/mL）
プラセボ	38.0	139.5
シタグリプチン 25mg	46.3	129.3
シタグリプチン 200mg	46.1	120.1

投与群間の比較	GMR‡（95%信頼区間）	
	インスリン	グルカゴン
シタグリプチン 25mg vs. プラセボ	1.22(1.12, 1.33)**	0.93(0.87, 0.99)*
シタグリプチン 200mg vs. プラセボ	1.21(1.11, 1.32)**	0.86(0.81, 0.92)**
シタグリプチン 200mg vs. シタグリプチン 25mg	0.99(0.91, 1.08)	0.93(0.87, 0.99)*

n＝54～55、** p≦0.001、* p＜0.05、‡最小二乗幾何平均値に基づく幾何平均比

日本人 2 型糖尿病患者については、ジャヌビア®インタビューフォーム「Ⅴ．治療に関する項目」参照。

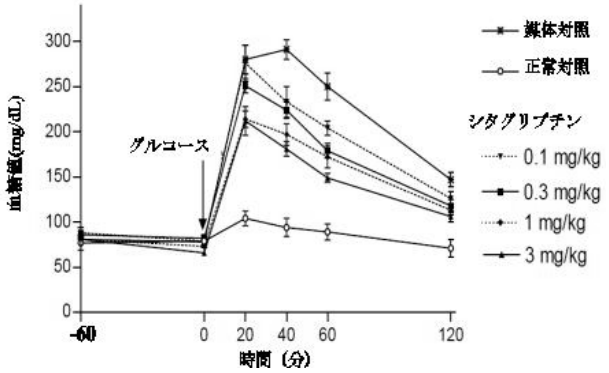
注）本剤の承認された 1 回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン 50mg/50mg である。

②正常マウスにおけるシタグリプチン単回投与による効果

正常マウスの経口ブドウ糖負荷モデル（OGTT モデル）を用いて、グルコースを負荷した後の血糖値変動に対するシタグリプチンの効果を検討した。シタグリプチンは、用量に応じてグルコース負荷による血糖値上昇を抑制し、1mg/kg 及び 3mg/kg で、それぞれ 46%及び 55%抑制した。[13)]

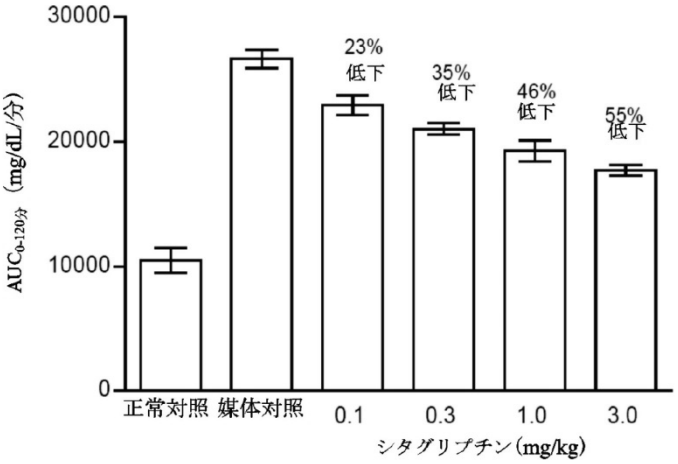
経口ブドウ糖負荷を行った正常マウス（C57BL/6N）におけるシタグリプチンの効果

（a）正常マウスの耐糖能に対するシタグリプチンの効果



平均値±標準誤差（n＝7）

（b）正常マウスの血糖 AUC に対するシタグリプチンの効果



平均値±標準誤差（n＝7）

カラム上の数値は、媒体対照に対する血糖 AUC の低下率（%）を示す

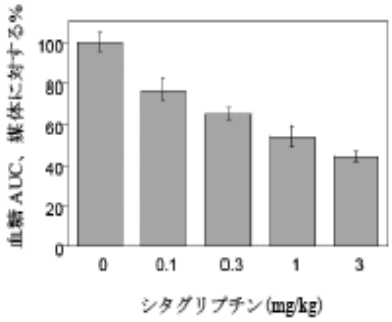
実験方法：一晩絶食させた正常マウス（系統：C57BL/6N）に、媒体（0.25%メチルセルロース溶液）又はシタグリプチンを経口投与した。投与後 1 時間（t＝0）に血糖値を測定し、その後グルコース（5g/kg；10mL/kg）を経口負荷した。また、媒体投与後、グルコース負荷の代わりに同量の水を負荷した群を正常対照群とした。グルコース負荷後、経時的に血糖値を測定し、各投与群における血糖値の AUC を算出するとともに、正常対照群の血糖値の AUC を基準に、媒体対照群の血糖値の AUC に対する各投与群の抑制率（%）を算出した。

③経口ブドウ糖負荷試験におけるシタグリプチンの薬力学的評価

正常マウスにおける薬力学試験として、経口ブドウ糖負荷による血糖値上昇に対するシタグリプチンの用量に応じた抑制作用と、血漿中 DPP-4 の阻害活性及び GLP-1 の血中濃度変化との相関について検討した。シタグリプチンは、用量に応じて血漿中 DPP-4 活性を阻害し、血漿中活性型 GLP-1 濃度を上昇させた。また、シタグリプチンの血漿中濃度は投与量に比例した。血糖値上昇抑制の最大効果が認められる 3mg/kg では、血漿中 DPP-4 活性は約 80%阻害され、血漿中活性型 GLP-1 濃度は約 3 倍上昇した。[13)]

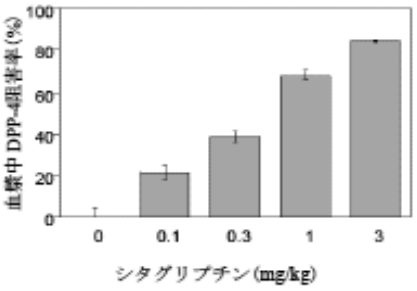
経口ブドウ糖負荷を行った正常マウスにおけるシタグリプチンの薬力学的評価

（a）シタグリプチン経口投与の血糖 AUC に対する影響



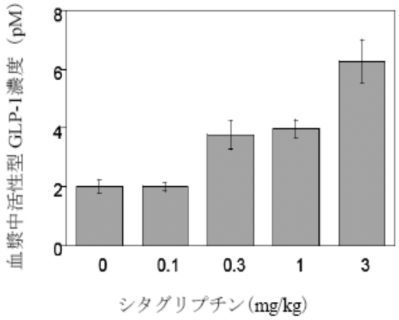
平均値±標準誤差（n＝20～28 匹/群）

（b）シタグリプチン経口投与の血漿中 DPP-4 阻害に対する影響



平均値±標準誤差（n＝20～28 匹/群）

（c）シタグリプチン経口投与の血漿中活性型 GLP-1 に対する影響



平均値±標準誤差（n＝20～28 匹/群）

（d）0.1、0.3、1 及び 3mg/kg シタグリプチン経口投与後の血漿中薬物濃度

用量 (mg/kg)	シタグリプチン (nM)
0.1	1
0.3	52
1	190
3	60

平均値±標準誤差（n＝20～28 匹/群）

血糖 AUC（a）は、投与後 0～120 分まで測定した。その他の測定（DPP-4 阻害、活性型 GLP-1、血漿中シタグリプチン濃度）については、グルコース投与後 20 分に採取したサンプルで実施した。

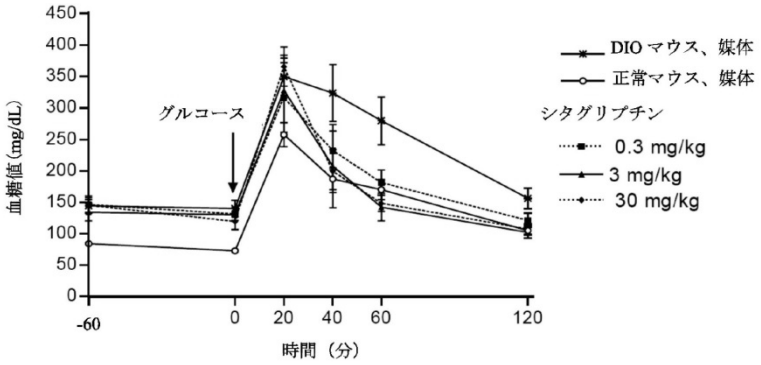
実験方法：一晩絶食させたマウス（系統：C57BL/6N）に、媒体（0.25%メチルセルロース溶液）又はシタグリプチンを経口投与した。投与後 1 時間（t＝0）に血糖値を測定し、その後グルコース（5g/kg；10mL/kg）の経口負荷を行った。なお､媒体投与後、グルコースの代わりに水を投与した群を正常対照群とした。グルコース負荷後 20 分に尾部より採血し、血糖値を測定した。その直後に心臓穿刺により血液を採取し、DPP-4 阻害活性、活性型 GLP-1 及び血漿中シタグリプチン濃度を測定した。

④Diet-induced obesity（DIO）マウスにおけるシタグリプチン単回投与の効果

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（Diet-Induced Obesity mouse；DIO マウス）を用いて、経口ブドウ糖負荷後の血糖値上昇に対するシタグリプチンの作用を検討した。媒体を投与した正常マウスと比較し、媒体を投与した DIO マウスでは、グルコース負荷後に顕著な血糖値上昇が認められた。シタグリプチン投与群では、いずれの投与量でもグルコース負荷による血糖値の上昇が正常マウスと同程度まで抑制され、シタグリプチンの最大効果は 3mg/kg の投与量で得られた。[13)]

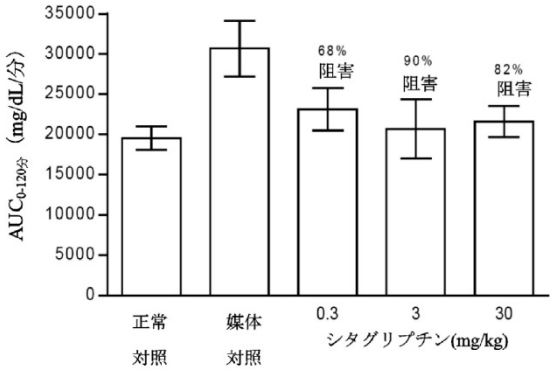
経口ブドウ糖負荷を行った DIO マウスに対するシタグリプチンの効果

（a）経口ブドウ糖負荷を行った DIO マウスにおける
血糖値に対するシタグリプチンの効果



平均値±標準誤差（n＝7～8）

（b）経口ブドウ糖負荷を行った DIO マウスにおける
血糖 AUC に対するシタグリプチンの効果



平均値±標準誤差（n＝7～8）

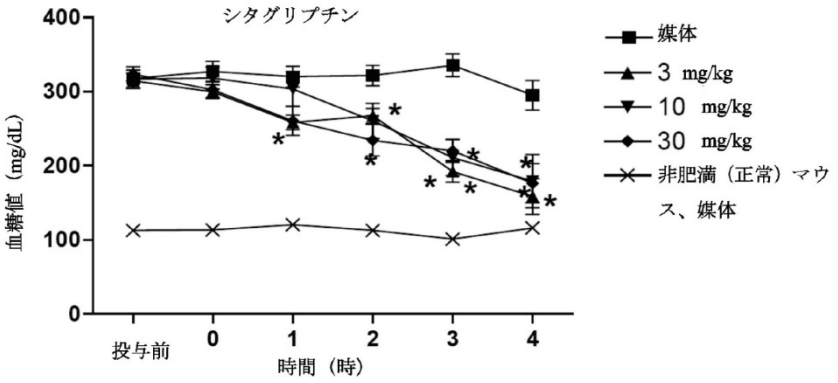
カラム上の数値は、媒体対照と比較した場合の血糖 AUC の阻害率（%）を示す。

実験方法：5 週齢から約 7 ヵ月齢まで高脂肪食を給餌した雄 C57BL/6N マウスを DIO マウスとし、また同齢まで通常食を給餌した C57BL/6N マウスを正常マウスとして試験に用いた。一晩絶食後、DIO マウスに媒体（0.25%メチルセルロース溶液）又はシタグリプチンを経口投与し、正常マウスには媒体のみを投与した。投与後 1 時間（t＝0）に血糖値を測定し、その後グルコース（2g/kg；10mL/kg）を経口負荷した。グルコース負荷後、経時的に血糖値を測定し、各投与群における血糖値の AUC を算出し、正常対照群の血糖値の AUC を基準に、媒体対照群の血糖値の AUC に対する各投与群の抑制率（%）を求めた。

⑤db/db マウスにおけるシタグリプチン単回投与の効果

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 マウスを用い、シタグリプチンの血糖降下作用を検討した。シタグリプチンは、3、10 及び 30mg/kg のいずれにおいても db/db マウスの血糖値を投与前値から有意に低下させ、投与後 4 時間の血糖値は、いずれの投与量においても正常マウスの血糖値と同レベルにまで正常化させた。また、投与後 4 時間の血糖降下作用は 3mg/kg で最大となり、投与前値の 76%の低下を示した。[15)]

db/db マウスの血糖値に対するシタグリプチン単回経口投与の効果



平均値±標準誤差（n＝7～8）、*：P＜0.05（Student の t 検定）
投与後、図に示した各時点で血糖値を測定した。

実験方法：db/db マウスに、媒体（0.5%メチルセルロース溶液）又はシタグリプチンを経口投与した。経時的に血糖値を測定し、各採血ポイントの血糖値を比較検討した。

⑥膵 β 細胞に対するシタグリプチンの作用

高脂肪食負荷した STZ 誘発糖尿病モデル動物（ICR マウス）において、シタグリプチン投与によって、膵 β 細胞数及び膵臓のインスリン含有量が増加した。[19)]

イプラグリフロジン：

1) ヒト SGLT2 阻害作用（*in vitro*）

ヒト SGLT の各サブタイプを発現させた CHO 細胞を用い、Na^+依存的な ^{14}C-AMG の取込み活性を指標として、SGLT に対する阻害作用を検討した。ヒト SGLT2 発現細胞において、イプラグリフロジン（0.1～300nM）は濃度依存的に AMG の取込みを阻害し、IC_{50}は 7.38nM であった。同様にヒト SGLT1 発現細胞において、イプラグリフロジン（30～100000nM）は濃度依存的に AMG の取込みを阻害し、IC_{50}は 1880nM であった。[20)，21)]

ヒト SGLT に対するイプラグリフロジンの阻害作用

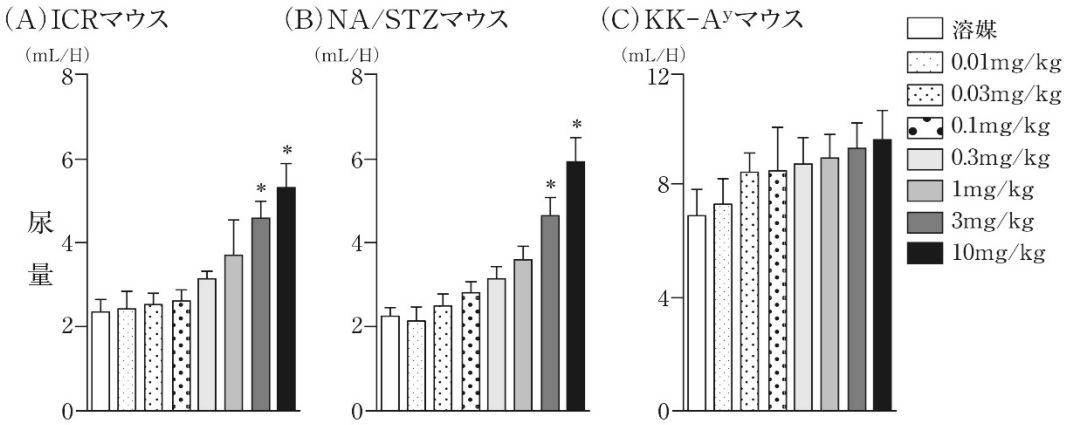
	ヒト SGLT 阻害活性（IC_{50}：nM）		SGLT2 への選択性（倍）
	SGLT2	SGLT1	
イプラグリフロジン	7.38(6.75, 8.07)	1880(1570, 2240)	254

IC_{50}は、3 試行の幾何平均値（95%信頼区間）として示す。SGLT2 への選択性は、SGLT1 に対する IC_{50}/SGLT2 に対する IC_{50}により算出した値を示す。
CHO 細胞：チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
AMG：メチル-α-D-グルコピラノシド。グルコース取込みの指標。

2) 正常及び各種 2 型糖尿病モデルマウスにおける尿中グルコース排泄促進作用（単回経口投与）

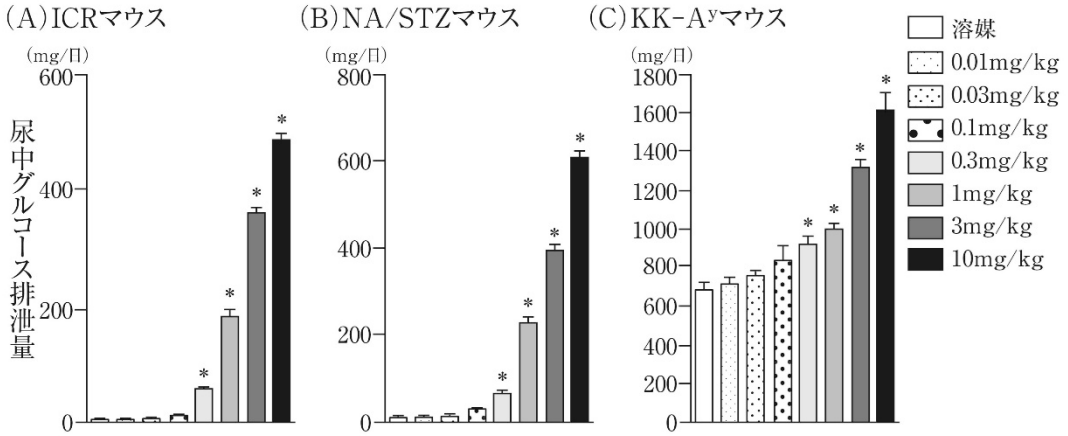
正常マウスとして雄性 ICR マウス（7 週齢、各群 4 例）、2 型糖尿病モデルマウスとして雄性のニコチンアミド及びストレプトゾトシンによって誘発した、インスリン分泌能の低下を特徴とする軽症 2 型糖尿病モデル NA/STZ マウス（8 週齢、各群 4 例）及び雄性の肥満及びインスリン抵抗性を特徴とする自然発症 2 型糖尿病モデル KK-A^y マウス（11 週齢、各群 4 例）を用いて、イプラグリフロジンの尿中グルコース排泄促進作用を検討した。非絶食下において、イプラグリフロジン（0.01～10mg/kg）又は 0.5%メチルセルロース水溶液（溶媒）を単回経口投与し、代謝ケージを用いて 24 時間採尿を行った。投与後 24 時間までの尿量及び尿中グルコース濃度を測定して、尿中グルコース排泄量を算出した。イプラグリフロジンは、ICR マウス及び NA/STZ マウスにおいて 3mg/kg 以上の用量で溶媒投与群と比較して尿量を有意に増加させたが、KK-A^y マウスでは有意な変化はみられなかった。いずれのモデル動物においてもイプラグリフロジンは 0.3mg/kg 以上の用量で尿中グルコース排泄量を溶媒投与群と比較して有意に増加させた。[22)]

ICR マウス、NA/STZ マウス及び KK-A^y マウスにおける
イプラグリフロジン単回経口投与による尿量増加作用



図中の各カラムは 4 例の平均値±標準誤差を示す。
は溶媒投与群に対する有意差を示す（：P＜0.05、Dunnett 検定）。

ICR マウス、NA/STZ マウス及び KK-A^y マウスにおける
イプラグリフロジン単回経口投与による尿中グルコース排泄促進作用

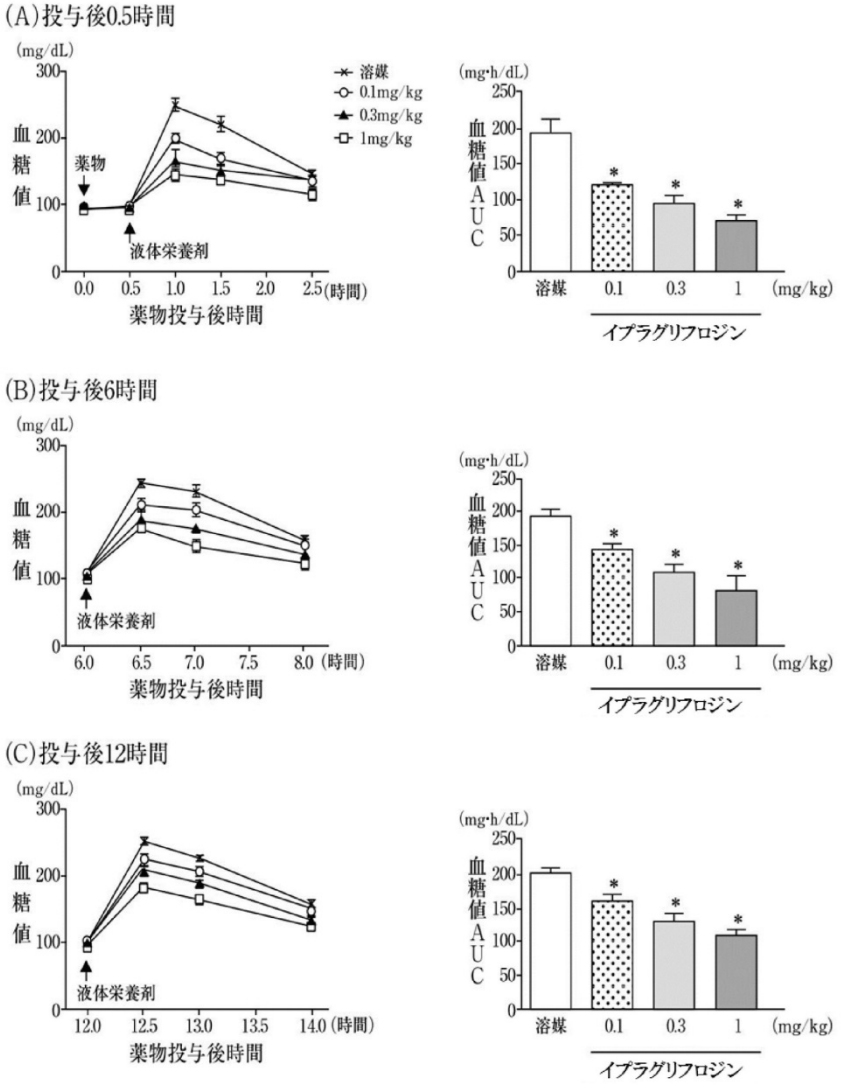


図中の各カラムは 4 例の平均値±標準誤差を示す。
は溶媒投与群に対する有意差を示す（：P＜0.05、Dunnett 検定）。

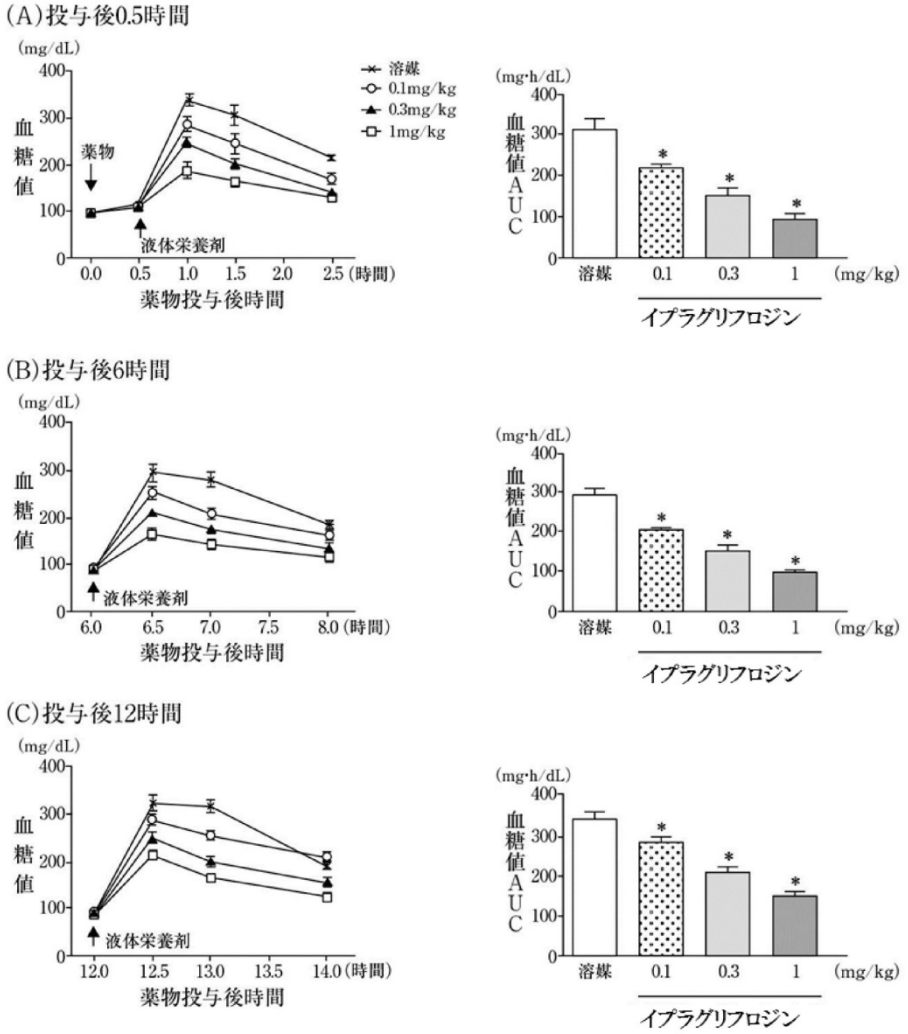
3) 正常及び各種 2 型糖尿病モデルマウスにおける液体栄養剤負荷後の血糖上昇に対する抑制効果（単回経口投与）

正常マウスとして雄性 ICR マウス（7 週齢、各群 4 例）、2 型糖尿病モデルマウスとして雄性 NA/STZ マウス（8 週齢、各群 4 例）及び雄性 KK-A^y マウス（11 週齢、各群 4 例）を用いて、液体栄養剤負荷後の血糖上昇に対するイプラグリフロジン単回経口投与による抑制作用及びイプラグリフロジン投与後の作用の持続性について検討した。一晩絶食した ICR マウス、NA/STZ マウス及び KK-A^y マウスにイプラグリフロジン（0.1～1mg/kg）又は 0.5%メチルセルロース水溶液（溶媒）を単回経口投与し、投与後 0.5、6 及び 12 時間後に液体栄養剤（エンシュア®･H、20mL/kg）を経口投与した。各時間における血糖上昇量を比較するため、各液体栄養剤負荷から 2 時間までの経時的血糖値と各液体栄養剤負荷前血糖値の差を用いて、血糖値 AUC（増加分）を算出した。ICR マウス及び各種 2 型糖尿病マウスにおいてイプラグリフロジンは、経口投与後 0.5、6 及び 12 時間における液体栄養剤負荷後の血糖値 AUC（増加分）を、0.1mg/kg の用量から有意に低下させた。この結果から、イプラグリフロジンの薬効が少なくとも投与後 12 時間まで持続することが示唆された。[23)]

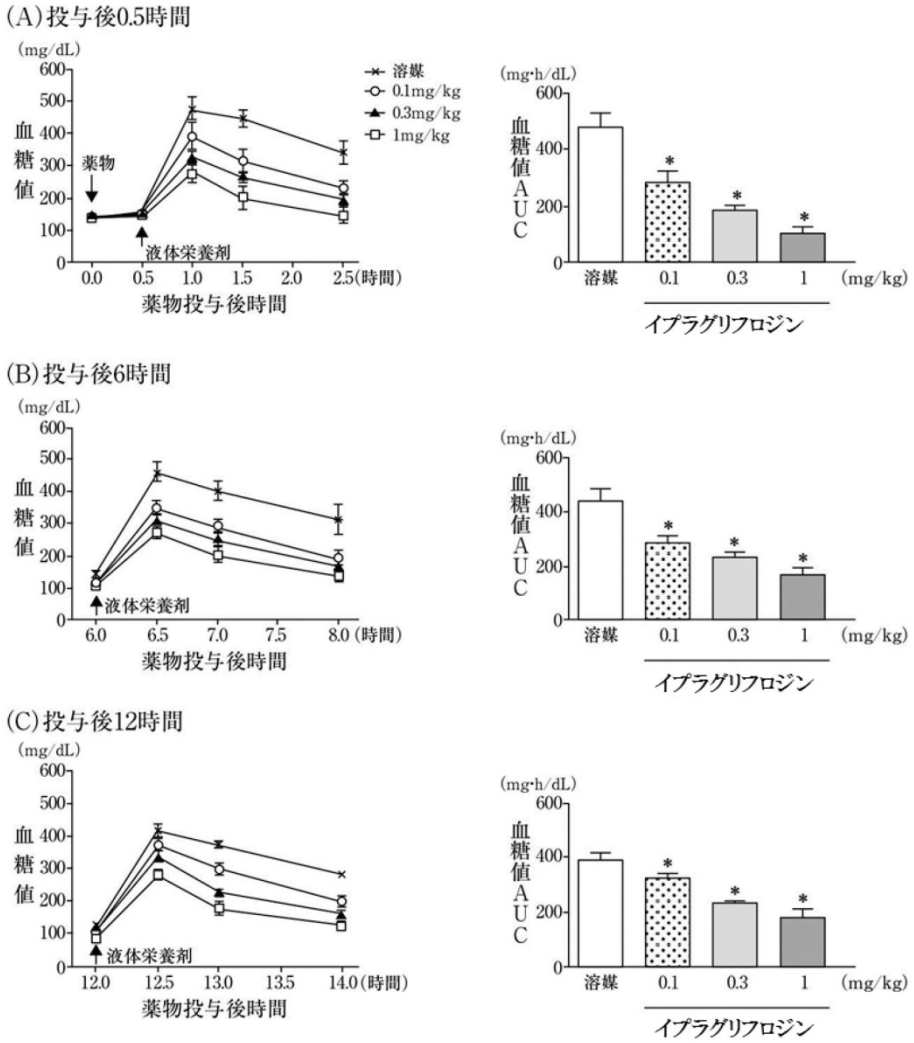
ICR マウスにおけるイプラグリフロジン単回経口投与による
液体栄養剤負荷後の血糖上昇に対する抑制効果



NA/STZ マウスにおけるイプラグリフロジン
単回経口投与による液体栄養剤負荷後の血糖上昇に対する抑制効果



2 型糖尿病 KK-A^{y} マウスにおけるイプラグリフロジン
単回経口投与による液体栄養剤負荷後の血糖上昇に対する抑制作用



いずれの図においても、（A）、（B）及び（C）は、それぞれイプラグリフロジン投与後 0.5、6 及び 12 時間における液体栄養剤負荷後 2 時間までの血糖値の経時変化（左図）と血糖値 AUC［増加分（右図）］を示す。

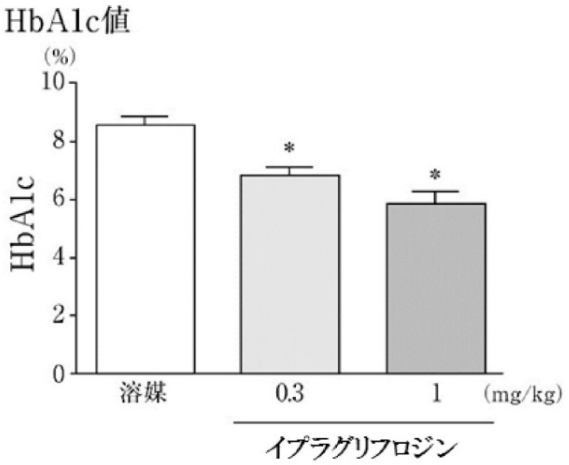
図中の各点及びカラムは 4 例の平均値±標準誤差を示す。

血糖値 AUC における*は、溶媒投与群に対する有意差を示す（*：P＜0.05、Dunnett 検定）。

4) 2 型糖尿病 KK-A^y マウスにおける HbA1c 値低下効果（反復経口投与）

雄性 KK-A^y マウス（8 週齢、各群 7 例）にイプラグリフロジン（0.3 及び 1mg/kg）又は 0.5%メチルセルロース水溶液（溶媒）を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し、血糖値、長期の血糖コントロールの指標である HbA1c 値及び血漿中インスリン値を測定した。イプラグリフロジンは、1mg/kg の用量で尿中グルコース排泄を促進し、血糖値を低下させ、0.3mg/kg の用量から HbA1c 値を低下させたが、血漿中インスリン値には有意な変化はみられなかった。[24)]

2 型糖尿病 KK-A^y マウスにおけるイプラグリフロジン反復投与による
HbA1c 値に対する効果



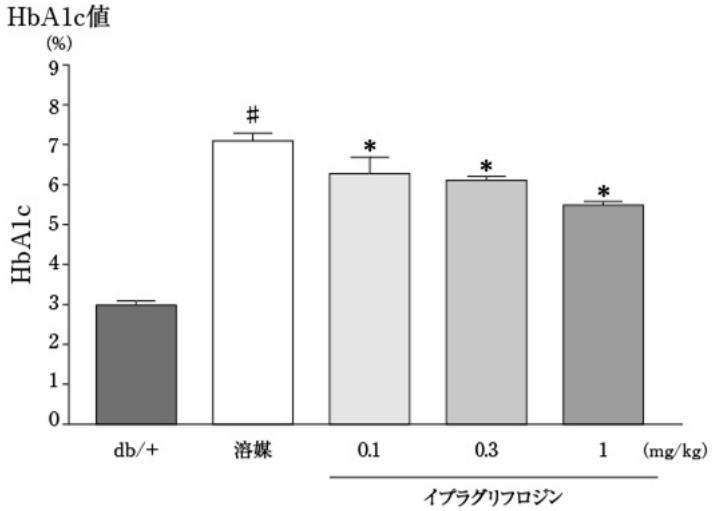
図中の各カラムは 7 例の平均値±標準誤差を示す。
は溶媒投与群に対する有意差を示す（：P＜0.05、Dunnett 検定）。
HbA1c 値はイプラグリフロジンを 28 日間反復経口投与後に測定。

5) 2 型糖尿病 db/db マウスにおける HbA1c 値低下作用（反復経口投与）

雄性 2 型糖尿病 db/db マウス（7 週齢、各群 7～8 例）にイプラグリフロジン（0.1～1mg/kg）又は 0.5%メチルセルロース水溶液（溶媒）を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し、血糖値、血漿中インスリン値、HbA1c 値及び膵疲弊の指標として膵インスリン含量を測定した。

イプラグリフロジンは、0.1mg/kg の用量から有意に血糖値、HbA1c 値を改善し、1mg/kg では血漿中インスリン値及び膵インスリン含量を有意に増加させた。[25)]

2 型糖尿病 db/db マウスにおけるイプラグリフロジン反復投与による
HbA1c 値に対する作用



図中の各カラムは 8 例の平均値±標準誤差を示す
（イプラグリフロジン 0.1mg/kg 及び 0.3mg/kg 群のみ 7 例）。
#は正常対照群（db/＋マウス）に対する有意差を示す（#：P＜0.05、Student の t 検定）。
＊は溶媒投与群に対する有意差を示す（＊：P＜0.05、Dunnett 検定）。

6) 2 型糖尿病患者における尿中グルコース排泄促進作用及び血糖低下効果（反復経口投与）

日本人 2 型糖尿病患者 30 例を対象に、イプラグリフロジン 50mg、100mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間投与したところ、イプラグリフロジン投与群において最終投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量が増加し、また、空腹時血糖値は減少した。[26)]

注）本剤の承認された 1 回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン 50mg/50mg である。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：

外国人 2 型糖尿病患者にシタグリプチン 25mg、200mg あるいはプラセボを単回経口投与し、投与 2 時間後に経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）を実施したところ、プラセボ群と比較し、シタグリプチン群において経口ブドウ糖負荷後の増加血糖 $AUC_{0\text{-}240min}$ の有意な低下が認められた（$p<0.001$）。[14)]

（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目　2．(2)＜参考＞シタグリプチン 2) ①臨床薬理試験」参照）

また、日本人健康成人男性に、シタグリプチン 5～400mg あるいはプラセボを単回経口投与し、血漿中 DPP-4 阻害率を検討したところ、シタグリプチン 50mg 以上の用量で、プラセボに対する投与後 12 時間の血漿中 DPP-4 活性の重み付き平均阻害率（WAI）は 80%以上を示し、シタグリプチン 100mg 以上の用量で、プラセボに対する投与後 24 時間の血漿中 DPP-4 活性の WAI は 80%以上を示した。[27)]

日本人健康成人男性に、シタグリプチン 50mg 単回投与 24 時間後の血漿中 DPP-4 活性阻害率は 92%であった。[28)]

イプラグリフロジン：

非臨床成績における作用発現時間・持続時間については、「Ⅵ．薬効薬理に関する項目　2．(2)＜参考＞イプラグリフロジン 3) 正常及び各種 2 型糖尿病モデルマウスにおける液体栄養剤負荷後の血糖上昇に対する抑制作用（単回経口投与）」参照

注）本剤の承認された 1 回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン 50mg/50mg である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

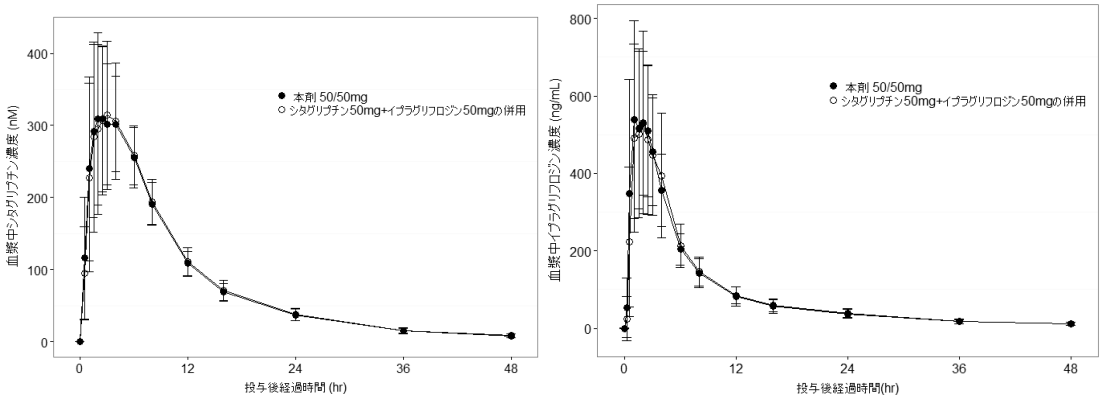
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

日本人健康成人を対象とした生物学的同等性試験（P855 試験）

日本人健康成人男性 40 例を対象に、本剤 1 錠又はシタグリプチン錠 50mg 1 錠及びイプラグリフロジン錠 50mg 1 錠各単剤併用を、無作為化クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した。本剤又は、シタグリプチン錠 50mg 及びイプラグリフロジン錠 50mg 併用の血漿中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。[5] 本剤又は併用で同用量のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの単剤を投与したとき、生物学的同等性が認められた。



本剤又は併用でシタグリプチン 50mg 及びイプラグリフロジン 50mg を単回経口投与した際のシタグリプチン（左図）及びイプラグリフロジン（右図）の血漿中薬物濃度推移

（平均値±標準偏差、n=40）

日本人健康成人に本剤又は併用でシタグリプチン 50mg 及びイプラグリフロジン 50mg を単回経口投与した際のシタグリプチンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤（処方 A）			シタグリプチン・イプラグリフロジン併用（処方 B）			処方 A/処方 B	
	例数	幾何平均	95%信頼区間	例数	幾何平均	95%信頼区間	幾何平均比	90%信頼区間
$AUC_{0\text{-}48hr}$ (nM·hr)	40	3742.15	(3588.84, 3902.01)	40	3771.78	(3600.78, 3950.89)	0.99	(0.98, 1.00)
C_{max} (nM)	40	368.30	(337.57, 401.83)	40	378.29	(345.97, 413.63)	0.97	(0.93, 1.02)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (nM·hr)	40	3851.65	(3696.56, 4013.25)	40	3891.07	(3716.80, 4073.51)	0.99	(0.98, 1.00)
T_{max} (hr)‡	40	2.00	[1.00, 6.00]	40	3.00	[1.00, 6.00]	―	―
$t_{1/2}$ (hr)§	40	9.97	(14)	40	10.3	(13)	―	―

‡ 中央値［最大値, 最小値］

§ 幾何平均値（幾何平均による変動係数%）

日本人健康成人に本剤又は併用でシタグリプチン 50mg 及びイプラグリフロジン 50mg を単回経口投与した際のイプラグリフロジンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤（処方 A）			シタグリプチン・イプラグリフロジン併用（処方 B）			処方 A/処方 B	
	例数	幾何平均	95%信頼区間	例数	幾何平均	95%信頼区間	幾何平均比	90%信頼区間
$AUC_{0\text{-}48hr}$ (ng·hr/mL)	40	4086.82	(3849.83, 4338.39)	40	4112.50	(3868.84, 4371.52)	0.99	(0.97, 1.01)
C_{max} (ng/mL)	40	696.20	(634.19, 764.28)	40	682.69	(623.65, 747.31)	1.02	(0.94, 1.10)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	40	4287.73	(4039.08, 4551.68)	40	4323.47	(4066.17, 4597.06)	0.99	(0.97, 1.01)
T_{max} (hr)‡	40	1.75	[0.50, 4.00]	40	2.00	[0.50, 4.00]	―	―
$t_{1/2}$ (hr)§	40	12.8	(23)	40	12.9	(24)	―	―

‡ 中央値［最大値, 最小値］
§ 幾何平均値（幾何平均による変動係数%）

2) 反復投与

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：

健康成人男性（各群 8 例）にシタグリプチン 25mg、50mg、100mg、200mg それぞれを 1 日 1 回あるいは 50mg を 1 日 2 回（計 5 群、各群 8 例）、10 日間反復経口投与した際の血漿中濃度を検討した。1 日 1 回投与及び 1 日 2 回反復投与のいずれにおいても、血漿中シタグリプチンのトラフ濃度は、反復投与 2 日目までに定常状態に達した。各用量 1 日 1 回投与での $AUC_{0\text{-}24hr}$ の累積係数（投与 10 日目/投与 1 日目）は 1.03～1.19、1 日 2 回投与における $AUC_{0\text{-}12hr}$ の累積係数（投与10日目/単回投与）は1.57であった。反復経口投与時における血漿中薬物濃度は単回投与データより予測される範囲内であり、蓄積性はほとんど認められなかった。[28)]

イプラグリフロジン：

健康成人男性（各群 8 例）にイプラグリフロジン 20mg、50mg、100mg それぞれを単回経口投与した際（Day1）、及び 1 日休薬の後、7 日間反復経口投与した際（Day9）の血漿中濃度を検討した。C_{max} の幾何平均比（Day9/Day1）は、20mg で 1.179、50mg で 1.104、100mg で 1.235 であった。$AUC_{0\text{-}24hr}$ の幾何平均比（Day9/Day1）は、20mg で 1.257、50mg で 1.190、100mg で 1.231 であった。いずれの投与量においても C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の幾何平均比は 1.2 程度であり、イプラグリフロジンを 7 日間反復経口投与したときの蓄積性は僅かであった。[29)] また、トラフ濃度は反復投与 3 日目でほぼ一定となったことから、イプラグリフロジンの薬物動態は反復投与 3 日目に定常状態に達すると考えられた。[30)]

注）本剤の承認された 1 回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン 50mg/50mg である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（P860 試験）

日本人健康成人男性 12 例を対象に、本剤 1 錠を空腹時又は標準高脂肪朝食摂取後に単回投与した。$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の幾何平均比（食後/空腹時）及び 90%信頼区間はシタグリプチンで 0.98（0.95, 1.02）及び 1.04（0.88, 1.23）、イプラグリフロジンでそれぞれ 1.02（0.97, 1.08）及び 0.96（0.70, 1.31）であった。また、シタグリプチンの T_{max} の中央値は空腹時及び食後でそれぞれ 2.25 時間及び 1.75 時間、イプラグリフロジンの T_{max} の中央値は空腹時及び食後でそれぞれ 2.00 時間及び 1.75 時間であった。本試験において、シタグリプチンとイプラグリフロジンの薬物動態に対する食事の影響は見られなかった。[6)]

健康成人における空腹時又は標準高脂肪朝食摂取後のシタグリプチン薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤（空腹時）			本剤（食後）			食後/空腹時	
	例数	幾何平均	95%信頼区間	例数	幾何平均	95%信頼区間	幾何平均比	90%信頼区間
$AUC_{0\text{-}last}$ (nM·hr)	12	4032.57	(3564.76, 4561.77)	12	3957.26	(3552.35, 4408.34)	0.98	(0.95, 1.02)
C_{max}(nM)	12	434.23	(359.34, 524.73)	12	451.62	(379.64, 537.24)	1.04	(0.88, 1.23)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (nM·hr)	12	4132.74	(3668.62, 4655.57)	12	4096.37	(3674.20, 4567.06)	0.99	(0.96, 1.03)
T_{max}(hr)‡	12	2.25	[1.00, 4.00]	12	1.75	[1.00, 6.00]	―	―
$t_{1/2}$(hr)§	12	9.79	(14)	12	10.7	(20)	―	―

‡ 中央値［最大値, 最小値］
§ 幾何平均（幾何平均による変動係数%）

健康成人における空腹時又は標準高脂肪朝食摂取後のイプラグリフロジン薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤（空腹時）			本剤（食後）			食後/空腹時	
	例数	幾何平均	95%信頼区間	例数	幾何平均	95%信頼区間	幾何平均比	95%信頼区間
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	12	4318.99	(3771.43, 4946.06)	12	4418.51	(3844.35, 5078.43)	1.02	(0.97, 1.08)
C_{max} (ng/mL)	12	810.62	(632.25, 1039.30)	12	775.83	(596.14, 1009.70)	0.96	(0.70, 1.31)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	12	4482.25	(3901.11, 5149.95)	12	4603.17	(4000.52, 5296.60)	1.03	(0.97, 1.08)
T_{max}(hr)‡	12	2.00	[0.50, 6.00]	12	1.75	[0.50, 6.00]	―	―
$t_{1/2}$(hr)§	12	11.9	(21)	12	11.7	(27)	―	―

‡ 中央値［最大値，最小値］
§ 幾何平均（幾何平均による変動係数%）

2) 併用薬の影響

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチンとイプラグリフロジンの併用（外国人データ）

非高齢健康成人男女（32 例）にイプラグリフロジン 150mg を 7 日間食前反復投与及びシタグリプチン 100mg を併用投与（イプラグリフロジン投与 5 日目に食前単回投与）したとき、シタグリプチンの $AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} の単独投与時に対する幾何平均比（90%信頼区間）は 1.001（0.969, 1.035）及び 0.924（0.828, 1.031）であった。非高齢健康成人男女（32 例）にシタグリプチン 100mg を 7 日間食前反復投与及びイプラグリフロジン 150mg を併用投与（シタグリプチン投与 4 日目に食前単回投与）したとき、イプラグリフロジンの $AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} の単独投与時に対する幾何平均比（90%信頼区間）は 0.950（0.934, 0.966）及び 0.965（0.904, 1.031）であった。[31)，32)]

イプラグリフロジンがシタグリプチンの薬物動態に及ぼす影響（PKAS）

	シタグリプチン単独投与（n＝32）	シタグリプチン＋イプラグリフロジン併用投与（n＝32）	幾何平均比（併用投与/単独投与）	幾何平均比の90%信頼区間
	幾何平均	幾何平均		
$AUC_{0-\infty}$(ng·hr/mL)	3217.13	3220.43	1.001	(0.969, 1.035)
C_{max}(ng/mL)	379.40	350.55	0.924	(0.828, 1.031)

シタグリプチンがイプラグリフロジンの薬物動態に及ぼす影響(PKAS)

	イプラグリフロジン単独投与（n＝32）	イプラグリフロジン＋シタグリプチン併用投与（n＝32）	幾何平均比（併用投与/単独投与）	幾何平均比の90%信頼区間
	幾何平均	幾何平均		
$AUC_{0-\infty}$(ng·hr/mL)	12765.19	12124.63	0.950	(0.934, 0.966)
C_{max}(ng/mL)	2407.85	2324.32	0.965	(0.904, 1.031)

シタグリプチン：

①ボグリボースとの併用

健康成人にシタグリプチン 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プ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プチン 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、シタグリプチンの AUC_{0-24hr} 及び C_{max} はシタグリプチン単独投与と比べて低下した（それぞれ 17%及び 34%）が、シタグリプチンの用量調節は必要ないと考えられた。[33)]

②ジゴキシンとの併用（外国人データ）

健康成人（12 例）にシタグリプチン 100mg とジゴキシン 0.25mg を 10 日間併用投与した場合、ジゴキシンの AUC_{0-24hr} 及び C_{max} はわずかに上昇した（それぞれ 11%及び 18%）。[34)]

シタグリプチンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用量及び投与期間	シタグリプチンの用量及び投与期間	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比（90%信頼区間） 併用／単独		
			例数	AUC_{0-24hr}	C_{max}
ジゴキシン	0.25mg 1日1回 10日間	100mg 1日1回 10日間	12	1.11 (1.01, 1.21)	1.18 (1.05, 1.33)

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プチン 100mg とシクロスポリン 600mg を併用投与した場合、シタグリプチンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ 29%及び 68%上昇した。$AUC_{0-\infty}$ の GMR（シタグリプチン+シクロスポリン A/シタグリプチン）の 90%信頼区間は臨床的許容範囲（0.50, 2.00）内であったことから、シタグリプチン併用投与による C_{max} の軽度の増加は臨床的には意味がないと考えられた。また、シクロスポリン A により、シタグリプチンの腎クリアランスは低下しなかった。[35)]

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プチン 50mg 1 日 2 回とメトホルミン 1000mg 1 日 2 回を併用投与した場合、シタグリプ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。[36] このデータから、シタグリプチンは有機カチオントランスポーター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 [37]、グリベンクラミド [38]、シンバスタチン [39]、ワルファリン [40] 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）[41] との薬物相互作用試験データから、シタグリプチン 200mg 1 日 1 回は CYP3A4、2C8 及び 2C9 を阻害しないと考えられた。

イプラグリフロジン：

①メトホルミンとの併用（外国人データ）

2 型糖尿病患者（18 例）にメトホルミン（850、1000 又は 1500mg）を 1 日 2 回及びイプラグリフロジン 300mg を 1 日 1 回 14 日間反復併用投与したとき、メトホルミンの AUC_{10hr} 及び C_{max} の単独投与時に対する幾何平均比（90%信頼区間）は 1.18（1.08, 1.28）及び 1.11（1.03, 1.19）であった。[42]，[43]

②ミグリトールとの併用

非高齢健康成人男性（30 例）にイプラグリフロジン 100mg 及びミグリトール 75mg を空腹時単回併用投与したとき、ミグリトールの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の単独投与時に対する幾何平均比（90%信頼区間）は 0.796（0.719, 0.881）及び 0.761（0.672, 0.861）であった。一方、イプラグリフロジンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の単独投与時に対する幾何平均比（90%信頼区間）は 1.015（0.988, 1.043）及び 1.034（0.944, 1.132）であった。[44]

③ピオグリタゾンとの併用（外国人データ）

非高齢健康成人男女（32 例）にイプラグリフロジン 150mg を 8 日間食前反復投与及びピオグリタゾン 30mg を併用投与（イプラグリフロジン投与 5 日目に食前単回投与）したとき、ピオグリタゾンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の単独投与時に対する幾何平均比（90%信頼区間）は 1.017（0.966, 1.070）及び0.986（0.877, 1.108）であった。非高齢健康成人男女（32 例）にピオグリタゾン 30mg を 10 日間食前反復投与及びイプラグリフロジン 150mg を併用投与（ピオグリタゾン投与 7 日目に食前単回投与）したとき、イプラグリフロジンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の単独投与時に対する幾何平均比（90%信頼区間）は 1.000（0.981, 1.020）及び 0.935（0.863, 1.012）であった。[31]，[45]

④グリメピリドとの併用（外国人データ）

非高齢健康成人男女（26 例）にイプラグリフロジン 150mg を 7 日間食前反復投与及びグリメピリド 2mg を併用投与（イプラグリフロジン投与 5 日目に食前単回投与）したとき、グリメピリドの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の単独投与時に対する幾何平均比（90%信頼区間）は 1.051（1.013, 1.090）及び 1.100（1.019, 1.188）であった。非高齢健康成人男女（26 例）にグリメピリド 1mg を 5 日間食前反復投与及びイプラグリフロジン 150mg を併用投与（グリメピリド投与 3 日目に単回投与）したとき、イプラグリフロジンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の単独投与時に対する幾何平均（90%信頼区間）は 0.991（0.966, 1.016）及び 0.973（0.892, 1.062）であった。[31]，[46]

⑤ミチグリニドとの併用

非高齢健康成人男性（30 例）にイプラグリフロジン 100mg を 3 日間食前反復投与及びミチグリニド 10mg を併用投与（イプラグリフロジン投与 3 日目に食前単回投与）したとき、ミチグリニドの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の単独投与時に対する幾何平均比（90%信頼区間）は 1.011（0.994, 1.029）及び 0.871（0.769, 0.986）であった。非高齢健康成人男性（30 例）にミチグリニド 10mg を 1 日 3 回 4 日間食前反復投与及びイプラグリフロジン 100mg を併用投与（ミチグリニド投与 2 日目に食前単回投与）したとき、イプラグリフロジンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の単独投与時に対する幾何平均比（90%信頼区間）は 1.004（0.982, 1.026）及び 0.946（0.896, 0.999）であった。[44)]

⑥フロセミドとの併用（外国人データ）

非高齢健康成人男女（24 例）にフロセミド 40mg を 1 日 1 回 7 日間投与し、前半の 5 日間イプラグリフロジン 150mg を 1 日 1 回 5 日間併用投与したとき、1 日あたりの尿中ナトリウム排泄量のフロセミド単独投与時に対する幾何平均比（90%信頼区間）は、併用投与開始 1 日目では 1.137（1.091, 1.185）、併用投与開始 5 日目では 0.993（0.926, 1.065）であった。[44)]

注）本剤の承認された 1 回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン 50mg/50mg である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：（外国人データ）

海外における第Ⅱ相用量設定試験の 2 試験（P010 及び P014）及び第Ⅰ相臨床試験の 14 試験（P001～P008、P012、P013、P017、P027、P029 及び P033）の血漿中濃度―時間データを用い、母集団薬物動態解析を実施した。シタグリプチン投与及び血漿中濃度測定の両方に関して資料作成がなされている合計 885 例を本解析の対象とした。20～200mg の投与量範囲における経口投与後の血漿中薬物濃度は、2 コンパートメントの線形薬物動態モデルで適切に説明できた。[47)]

イプラグリフロジン：

ノンコンパートメントモデルより算出した。

注）本剤の承認された 1 回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン 50mg/50mg である。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：

健康成人にシタグリプチン 25～100mg を単回経口投与した場合、腎クリアランスは 397～464mL/min であった。[27)]

イプラグリフロジン：（外国人データ）

健康成人男女（14 例）にイプラグリフロジン 25mg を空腹時 1 時間持続静脈内投与した時の全身クリアランスは 10.9L/hr であった。[48)]

注）本剤の承認された 1 回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン 50mg/50mg である。

(5) 分布容積

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：（外国人データ）

健康成人（8 例）にシタグリプチン 100mg 静脈内投与後のシタグリプチンの定常状態の分布容積は 198L であった。[49)]

イプラグリフロジン：（外国人データ）

非高齢健康成人男女にイプラグリフロジン 25mg を単回静脈内投与したときの分布容積は 127L であった。[30)]

注）本剤の承認された 1 回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン 50mg/50mg である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：

海外における第Ⅱ相用量設定試験の 2 試験（P010 及び P014）及び第Ⅰ相臨床試験の 14 試験（P001～P008、P012、P013、P017、P027、P029 及び P033）の血漿中濃度―時間データを用い、母集団薬物動態解析を実施した。解析には、2 コンパートメントの線形薬物動態モデルを用いた。[47)]

イプラグリフロジン：

一次吸収を仮定した 2 コンパートメントモデルを用いた。[50)]

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：

母集団薬物動態解析の結果、腎機能が臨床的に意味のある共変量として検出され、その他、年齢、性別、人種、体重及び 2 型糖尿病の有無などの因子は、臨床的に意味のある共変量ではなかった。[47)]

イプラグリフロジン：
2 型糖尿病患者を対象とした血糖日内変動試験［CL-0070］、腎機能低下患者 PK/PD 試験［CL-0073］から得られた薬物動態プロファイルデータ（534 点、43 症例）から非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態モデルを構築し、第Ⅱ相用量設定試験［CL-0103］、第Ⅲ相単独療法試験［CL-0105］、長期投与試験［CL-0121］、腎機能低下患者試験［CL-0072］の 4 試験から得られた計 640 例、3714 時点の血漿中濃度データ（トラフ濃度）を加えてモデルの更新を行った。体表面積、GFR、総タンパク濃度、総ビリルビン濃度がクリアランスに対する有意な共変量として最終モデルに組み込まれた。クリアランスの母集団平均値は、各共変量の典型値において 9.47 L/h と推定された（個体間変動は 23.4%）。体表面積が 10%小さくなると、クリアランスは約 6%低下することが示唆された。GFR については、GFR＝45mL/min の患者（中等度腎機能低下患者）では、GFR＝90mL/min の患者（腎機能正常患者）に比べ 15%程度クリアランスが低下することが示唆された。総タンパク濃度、総ビリルビン濃度については、正常範囲内の変動であれば、クリアランスはいずれも±10%以内の変動であると推察された。[50)]

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

該当資料なし
＜参考＞
シタグリプチン：（外国人データ）
健康成人男女（12 例）を対象に、シタグリプチン 100mg 単剤の空腹時 2 時間持続静脈内投与と空腹時単回経口投与を比較したときの絶対バイオアベイラビリティは約 87%であった。[51)]
イプラグリフロジン：（外国人データ）
健康成人男女（14 例）を対象に、イプラグリフロジン 25mg 単剤の空腹時 1 時間持続静脈内投与と 100mg 単剤の空腹時単回経口投与を比較したときの絶対バイオアベイラビリティは 90.2%であった。[48)]

注）本剤の承認された 1 回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン 50mg/50mg である。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし
＜参考＞
シタグリプチン：（ラット）
ラットに ^{14}C-シタグリプチン 5mg/kg を単回経口投与した場合、投与後 8 時間までの各組織/血漿放射能濃度比は、肝臓（22.0～30.7）、腎臓（14.7～28.0）、膀胱（3.98～10.1）、肺（6.35～11.7）、副腎（5.50～7.34）及び膵臓（4.54～8.75）で高い値を示したのに対し、脳（0.08～0.10）で低い値を示した。[52)]
「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　5. (5) その他の組織への移行性」参照
イプラグリフロジン：（ラット）
雄白色ラットに ^{14}C-イプラグリフロジンを 1mg/kg 単回経口投与したときの組織内放射能濃度は、大部分の組織において投与後 1 時間以内に最高値を示した。投与後 1 時間の大脳の放射能濃度は、血漿に比べて 0.11 と低かった。[53)]
「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　5. (5) その他の組織への移行性」参照

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：

（ラット）

妊娠 6～20 日まで 250 及び 1000mg/kg/日の用量でシタグリプチンを反復経口投与し、妊娠 20 日に母動物及び胎児血漿中の未変化体濃度を測定した。投与後 2 及び 24 時間におけるラット胎児の平均血漿中濃度は、両用量ともに母動物血漿中濃度のそれぞれ約 45 及び約 80％であった。この結果から、シタグリプチンはラットの胎盤を通過することが明らかになった。[54)]

（ウサギ）

妊娠 7～20 日まで 125mg/kg/日の用量でシタグリプチンを反復経口投与し、妊娠 20 日に測定した母動物及び胎児血漿中の未変化体濃度を測定した。投与後 2 及び 24 時間におけるウサギ胎児の平均血漿中濃度は投与後 2 及び 24 時間の時点で、母動物血漿中濃度のそれぞれ約 66 及び約 30％であった。この結果から、シタグリプチンはウサギの胎盤を通過することが明らかになった。[54)]

イプラグリフロジン：（ラット）

妊娠 14 日目（器官形成期）の雌ラットに ^{14}C-イプラグリフロジンを非絶食下 1mg/kg 単回経口投与したとき、投与後 4 時間において胎盤及び胎児に母体血漿中放射能のそれぞれ 1.2 倍及び 0.4 倍の放射能が認められ、イプラグリフロジン由来成分がラットの血液－胎盤関門を通過して胎児へ移行することが示された。[53)]

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：（ラット）

シタグリプチン（250 又は 1000mg/kg/日）を妊娠 6 日から授乳 14 日まで反復経口投与し、授乳 14 日に母動物血漿中及び乳汁中の未変化体濃度を測定した。250mg/kg/日投与におけるシタグリプチンの平均血漿中及び乳汁中濃度は、それぞれ 14.8 及び 60.9μM であり、1000mg/kg/日投与では、それぞれ 33.5 及び 136μM であった。検討した 2 用量とも、乳汁中のシタグリプチン濃度は母体血漿中濃度に比べ約 4 倍高かった。これらの結果から、授乳中のラットにおいて、シタグリプチンが体循環系より乳汁中に移行することが示された。[55)]

イプラグリフロジン：（ラット）

授乳中（分娩後 13 日目）の雌ラットに ^{14}C-イプラグリフロジンを非絶食下 1mg/kg 単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 4 時間において最高値を示した。乳汁中放射能濃度は投与後 48 時間において最高値の 2%未満まで低下したことから、乳汁中の放射能の残留性は認められないと考えられた。また、投与後 4、24 及び 48 時間の哺乳児の血液、血漿及び組織において放射能が検出されたことから、イプラグリフロジン由来成分が乳汁を介してラットの哺乳児の組織に分布したものと考えられた。[53)]

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：（ラット）

ラットに ^{14}C-シタグリプチンを 5mg/kg で単回経口投与したときの最高放射能濃度は、血液、血漿のほか、ほとんどの組織で投与後 1 時間に認められた。投与後 1 時間に高い放射能濃度を示した組織は、肝臓、腎臓、肺、膵臓、副腎及び膀胱であった。投与後 8 時間では、肝臓、腎臓、肺及び腸でのみ 1μg eq./g を超える組織中濃度を示した。投与後 24 時間には、肝臓と腎臓以外のすべての組織で、放射能濃度は 0.2μg eq./g 以下となった。投与後 8 時間までの各組織/血漿放射能濃度比は、肝臓、腎臓、膀胱、肺、副腎及び膵臓で高い値を示し、脳、脂肪及び眼で低い値を示した。[52)]

ラットに ^{14}C-シタグリプチンを 5mg/kg で単回経口投与したときの各組織中放射能濃度

組織	シタグリプチン放射能当量（μg eq./g 組織）[a]				
	0.5 時間	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間
副腎	1.75±0.86	2.43±0.38	1.87±0.24	0.62±0.08	0.05±0.01
血液	0.32±0.09	0.36±0.08	0.33±0.05	0.10±0.01	0.01±0.00
骨	0.29±0.13	0.39±0.05	0.33±0.09	0.11±0.00	0.01±0.00
骨髄	0.58±0.29	0.74±0.18	0.59±0.08	0.22±0.02	0.02±0.01
脳	0.03±0.02	0.03±0.00	0.02±0.00	0.01±0.00	0.00±0.00
眼（両眼）	0.12±0.06	0.16±0.02	0.17±0.03	0.06±0.01	0.01±0.00
脂肪（生殖器）	0.22±0.09	0.32±0.06	0.32±0.16	0.10±0.03	0.01±0.00
心臓	0.83±0.23	1.00±0.22	0.83±0.16	0.23±0.03	0.02±0.01
腎臓	5.04±0.71	5.37±1.06	4.42±0.59	2.72±0.09	1.10±0.11
大腸（盲腸含む）	1.05±0.50	1.36±0.21	7.59±4.41	5.56±1.32	0.17±0.06
大腸内容物/洗液	0.07±0.04	0.09±0.02	4.16±2.29	20.20±6.10	0.21±0.09
肝臓	8.31±1.65	8.09±0.56	6.67±1.18	2.99±0.20	0.91±0.10
肺	1.95±0.57	2.64±0.48	2.73±0.37	1.13±0.13	0.12±0.01
リンパ節（腸間膜）	1.00±0.46	1.17±0.24	0.94±0.21	0.24±0.02	0.03±0.01
筋肉（大腿）	0.36±0.24	0.68±0.21	0.66±0.07	0.18±0.02	0.01±0.00
膵臓	2.52±0.75	2.50±0.30	1.73±0.36	0.45±0.08	0.04±0.01
前立腺	1.07±0.66	1.41±0.14	2.90±1.77	0.56±0.19	0.03±0.01
血漿	0.31±0.09	0.33±0.06	0.30±0.05	0.10±0.01	0.01±0.00
唾液腺	1.49±0.81	1.93±0.59	1.50±0.35	0.53±0.09	0.04±0.01
皮膚（非色素性）	0.35±0.19	0.56±0.12	0.51±0.04	0.17±0.03	0.03±0.00
小腸	35.60±4.80	31.70±2.40	18.90±5.90	1.68±0.25	0.07±0.01
小腸内容物/洗液	29.70±8.20	21.00±4.40	12.70±5.00	1.58±0.38	0.05±0.01
脾臓	1.03±0.32	1.23±0.20	0.98±0.19	0.38±0.02	0.06±0.00
胃	23.00±17.10	5.45±3.68	1.47±0.17	0.30±0.07	0.03±0.01
胃内容物/洗液	4.57±3.28	2.29±2.78	0.04±0.02	0.06±0.07	0.00±0.00
精巣	0.09±0.05	0.20±0.04	0.45±0.04	0.35±0.04	0.05±0.01
胸腺	0.45±0.25	0.85±0.23	0.93±0.09	0.35±0.04	0.04±0.01
甲状腺	1.04±0.44	1.19±0.17	0.85±0.20	0.18±0.15	0.01±0.02
膀胱	1.26±0.75	1.72±0.68	2.42±1.20	0.96±0.43	0.03±0.02

a 数値は平均±標準偏差（各時点で n＝3）

イプラグリフロジン：（ラット）

雄白色ラットに ^{14}C-イプラグリフロジンを 1mg/kg 単回経口投与したときの組織内放射能濃度は、消化管以外では、大部分の組織において投与後 1 時間以内に最高値を示した。投与後 1 時間の放射能濃度は消化管以外では腎臓で最も高く、血漿に比べて 9.49 倍高い濃度を示した。次いで肝臓、副腎、心臓及び顎下腺で血漿に比べて 2.27～6.17 倍高い濃度を示し、大脳及び精巣では血漿に比べて 0.11 及び 0.21 倍と最も低かった。その後、いずれの組織においても放射能濃度は速やかに減少し、投与後 24 時間では大部分の組織で最高値の 10%未満であったが、精巣では最高値の 21%であった。[53)]

ラットに ^{14}C-イプラグリフロジンを 1mg/kg 単回経口投与したときの各組織中放射能濃度

組織	組織内放射能濃度（ng eq./mL 又は ng eq./g）			
	0.25 時間	1 時間	4 時間	24 時間
血液	439±260(0.95)	352±62(0.97)	162±21(0.98)	4±1(0.67)
血漿	461±275(1.00)	362±66(1.00)	166±12(1.00)	6±1(1.00)
大脳	20±13(0.04)	40±12(0.11)	40±3(0.24)	3±0(0.50)
肺	530±289(1.15)	694±66(1.92)	321±39(1.93)	9±1(1.50)
心臓	655±396(1.42)	881±212(2.43)	366±47(2.20)	8±0(1.33)
肝臓	3981±2751(8.64)	2233±288(6.17)	1116±134(6.72)	28±6(4.67)
腎臓	2798±1472(6.07)	3435±856(9.49)	2298±124(13.84)	236±19(39.33)
脾臓	455±279(0.99)	499±71(1.38)	233±35(1.40)	4±0(0.67)
膵臓	578±338(1.25)	795±178(2.20)	382±73(2.30)	12±1(2.00)
筋肉	114±78(0.25)	312±92(0.86)	200±27(1.20)	6±0(1.00)
副腎	1519±1037(3.30)	1399±316(3.86)	693±94(4.17)	14±1(2.33)
胃	2667±2169(5.79)	1187±623(3.28)	817±594(4.92)	5±0(0.83)
小腸	235±155(0.51)	232±64(0.64)	1125±752(6.78)	6±1(1.00)
大腸	198±136(0.43)	242±70(0.67)	196±31(1.18)	5±1(0.83)
皮膚	101±52(0.22)	186±62(0.51)	155±21(0.93)	15±4(2.50)
脂肪	92±50(0.20)	165±40(0.46)	66±11(0.40)	2±0(0.33)
脳下垂体	515±340(1.12)	678±199(1.87)	194±32(1.17)	ND(NC)
顎下腺	720±415(1.56)	821±202(2.27)	523±53(3.15)	34±22(5.67)
胸腺	74±47(0.16)	204±61(0.56)	211±23(1.27)	5±0(0.83)
眼球	59±34(0.13)	95±17(0.26)	63±13(0.38)	3±0(0.50)
ハーダー腺	261±6(0.57)	603±221(1.67)	648±61(3.90)	27±2(4.50)
甲状腺	506±312(1.10)	253±141(0.70)	256±28(1.54)	5±1(0.83)
精巣	19±10(0.04)	77±23(0.21)	105±14(0.63)	22±2(3.67)
骨	86±39(0.19)	140±64(0.39)	77±25(0.46)	2±0(0.33)
骨髄	358±224(0.78)	419±103(1.16)	215±41(1.30)	3±1(0.50)
胸部大動脈	107±18(0.23)	106±35(0.29)	65±15(0.39)	2±0(0.33)

3 例の平均値±標準偏差　　括弧内は血漿に対する比を表示

ND：検出限界未満、NC：算出せず　　放射能濃度はイプラグリフロジン当量として表示

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：（海外データ）

^{3}H-シタグリプチンの *in vitro* 血漿タンパク結合率を超遠心法により検討した結果、血漿タンパク結合率は、0.02～200μM の血漿中濃度範囲において大きく変動せず、約 38％であった。[56)]

イプラグリフロジン：（*in vitro*）

イプラグリフロジンの血漿蛋白結合率を、^{14}C-イプラグリフロジンを用いて限外濾過法により測定したところ、添加濃度 0.05～200μg/mL における血漿蛋白結合率は 94.6～96.5％であり、検討した濃度範囲において血漿蛋白結合率はほぼ一定であった。[57)]

血漿中主要結合蛋白を推定する目的で、健康成人の血漿中蛋白含量を参考に調製したヒト血清アルブミン（HSA、40mg/mL）、α1-酸性糖蛋白（α1-AGP、1mg/mL）、高密度リポ蛋白（HDL、3mg/mL）、低密度リポ蛋白（LDL、3mg/mL）及び γ-グロブリン（10mg/mL）に対する結合率を、^{14}C-イプラグリフロジンを用いて限外濾過法により測定した。イプラグリフロジン（添加濃度 2μg/mL）と最も高い結合率を示したのは HSA（89.8％）であり、次いで HDL（75.7％）、LDL（56.9％）、α1-AGP（48.3％）及び γ-グロブリン（7.8％）の順であった。[58)]

6. 代謝

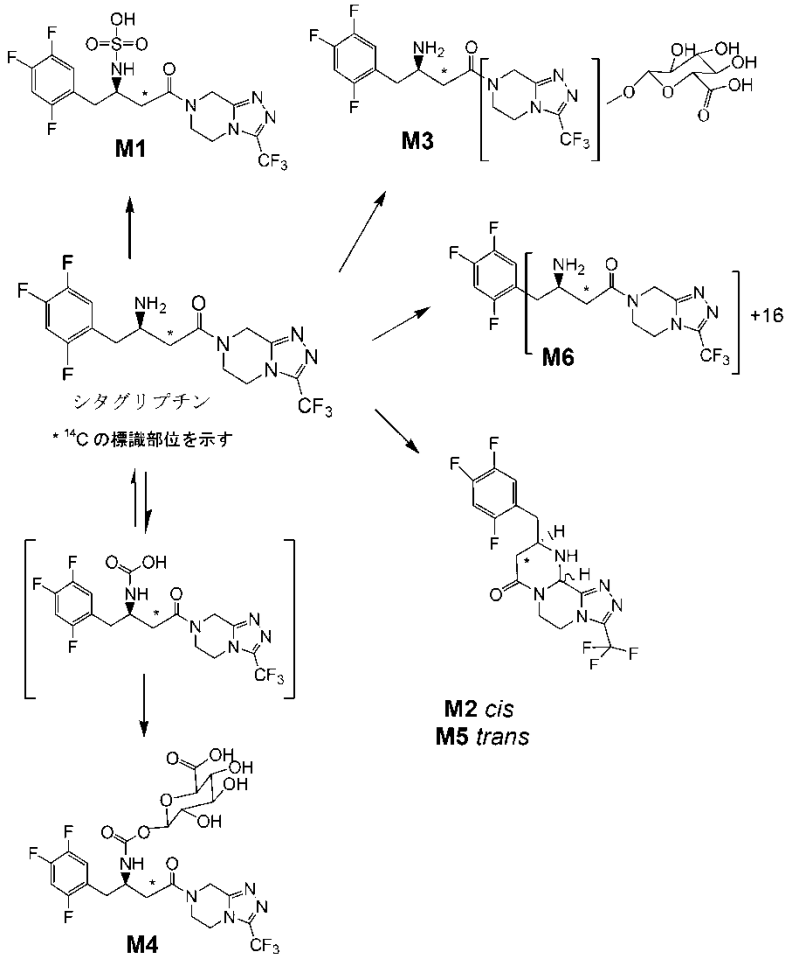
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：（外国人データ）

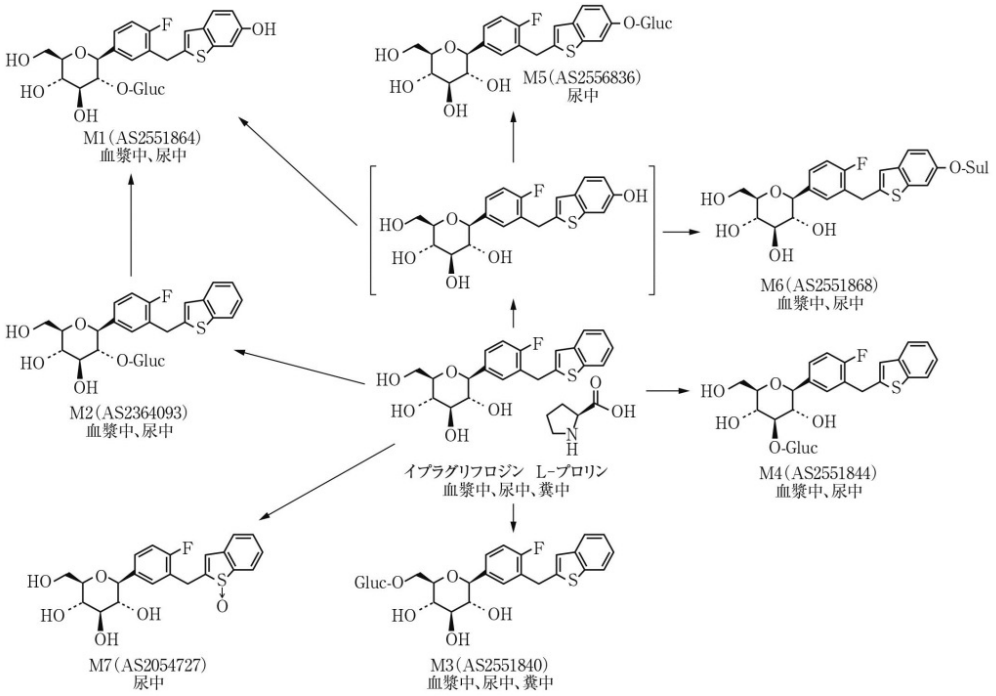
健康成人男性 6 例に ^{14}C-シタグリプチン 83.04mg（193.16μCi）を経口投与したとき、ヒト血漿中に検出された放射性成分は、主として未変化体であり、投与後 1～18 時間まで血漿中放射能の 78～90%を占めた。また、6 種の代謝物（M1、M2、M3、M4、M5 及び M6）が微量で検出され、それぞれ血漿中放射能の 1%未満～7%を占めた。また、尿中及び糞中放射能の未変化体はそれぞれ約 85 及び 79%を占めた。尿中に回収された未変化体以外の放射能は、血漿中に検出された 6 種の代謝物と同様であり、いずれも総放射能の 4%以下であった。糞中の代謝物組成は、尿中及び血漿中のそれと類似していたが、グルクロン酸抱合体（M3 及び M4）は糞中に検出されなかった。[59)]



シタグリプチンのヒトにおける推定代謝経路

イプラグリフロジン：（外国人データ）

健康成人に ^{14}C-イプラグリフロジンを単回経口投与したとき、血漿中放射能の主成分は未変化体であり、グルクロン酸抱合代謝物である M2 及び M4 も認められた。健康成人、2 型糖尿病患者（腎機能正常及び軽度～高度腎機能障害例）及び肝機能障害患者のすべてにおいて主代謝物は M2 であり、M2 以外の代謝物の曝露量はわずかであった。M2 以外の代謝物の曝露量は、グルクロン酸抱合代謝物である M3 と M4 が同程度であり、続いて硫酸抱合代謝物である M6、グルクロン酸抱合代謝物である M1 の順であった。以上の結果から、イプラグリフロジンは、主にグルクロン酸抱合代謝を受けると考えられた。また、肝・腎及び小腸ミクロソームを用いてイプラグリフロジンの代謝部位について検討した結果、イプラグリフロジンは肝臓に加えて腎臓でも代謝されるが、小腸ではほとんど代謝されないと考えられた。[30)]



Gluc：β-D-glucuronosyl-、Sul：SO_3H-

イプラグリフロジンのヒトにおける推定代謝経路[60)]

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：（*in vitro*）

シタグリプチンの消失において代謝の関与は少ない。^{14}C-シタグリプチンを NADPH 産生系下で、雌雄のマウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト由来の肝ミクロソームと 1 時間インキュベートした結果、代謝された未変化体は 13%以下であった。同様に、^{14}C-シタグリプチンをラット、イヌ及びヒトの肝細胞と 4 時間インキュベートした結果、代謝された未変化体は 15%未満であった。

組換え CYP 分子種（CYP2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）とシタグリプチンをインキュベートした結果、CYP3A4 に代謝活性が示され、CYP2C8 にも弱いながら代謝活性が認められた。CYP3A4 はシタグリプチンの酸化的代謝物（M2、M5 及び M6）の生成に関与する主要な CYP 分子種であり、CYP2C8 は M2 及び M5 の生成に部分的に関与すると考えられた。

ヒト肝ミクロソーム中の CYP 分子種（7 種）に対する、シタグリプチンの可逆的阻害作用を検討したところ、すべての CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）に対するシタグリプチンの IC_{50} は、100μM より高値を示した。

初代培養ヒト肝細胞を用いて、シタグリプチンによる CYP3A4 mRNA の発現量及び酵素活性誘導作用について検討した結果、シタグリプチンは CYP3A4 を誘導しないことが示唆された。[61)]

イプラグリフロジン：（*in vitro*）

ヒト肝ミクロソーム及びヒト UGT 発現系を用いてイプラグリフロジンの代謝に関与する酵素を検討した結果、UGT2B7 が主代謝酵素と考えられ、UGT2B4、UGT1A8 及び UGT1A9 も寄与することが示唆された。[30)，62)] イプラグリフロジンの各種 CYP 及び UGT 分子種に対する阻害作用は弱く、CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導作用もほとんど示さなかった。[63)-65)]

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

＜参考＞

イプラグリフロジン：（外国人データ）

非高齢男女におけるバイオアベイラビリティが 90.2%であったことから、初回通過効果はほとんどないと考えられる。[48)]

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：（*in vitro*）

M1、M2 及び M5 はシタグリプチンと比較して、DPP-4 阻害活性がそれぞれ約 1/300、1/1000 及び 1/1000 であることが示されている（シタグリプチンの IC_{50}＝18nM に対し、それぞれ約 5μM、＞20μM 及び＞20μM）。なお、M3、M4 及び M6 の DPP-4 阻害活性を評価していないが、これらの代謝物の血漿中濃度は未変化体に比べて低く、臨床的に意味のある影響を及ぼすことはないと考えられる。[66)]（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　6. (1) 代謝部位及び代謝経路（外国人データ）」参照）

イプラグリフロジン：（*in vitro*）

ヒト SGLT2 及び SGLT1 の各サブタイプを発現させた CHO 細胞を用い、イプラグリフロジンの 6 種類の代謝物について Na^+依存的な ^{14}C-AMG の取込み活性に対する阻害作用を検討した。

ヒト SGLT2 に対するイプラグリフロジンの代謝物（M1、M2、M3、M4、M5 及び M6）の阻害活性の IC_{50} は、それぞれ 686、1870、7110、3690、392 及び 399nM であり、イプラグリフロジンの IC_{50}（7.38nM）の約 53～963 倍であった。また、これら代謝物の SGLT1 に対する阻害活性の IC_{50} は、47500nM 以上であった。[67)]

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：

主として尿中に排泄される。シタグリプ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。

イプラグリフロジン：（外国人データ）

健康成人男性（6 例）に ^{14}C-イプラグリフロジン 100mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに大部分（84.4%）の放射能が尿中及び糞中に排泄された。投与後 144 時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 67.9%及び 32.7%（合計 100.6%）であった。呼気中には放射能は検出されなかった。[30)，68)]

注）本剤の承認された 1 回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン 50mg/50mg である。

(2) 排泄率

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：

健康成人（各 6 例）にシタグリプチン 25～100mg を単回経口投与したとき、シタグリプチンの 79～88%（推測値）が尿中に未変化体として排泄された。[27)]

外国人健康成人（6 例）に ^{14}C-シタグリプチンを経口投与後、1 週間以内に投与放射能の約 13%が糞中に、約 87%が尿中に排泄された。投与したシタグリプチンの約 79%が未変化体として尿中に排泄されたことから、シタグリプチンの主要排泄経路は、尿中排泄であることが示された。経口投与した放射能の約 16%が、シタグリプチンの代謝物として尿及び糞中に回収されたことから、代謝がシタグリプチンの消失に寄与する割合は低いことが示された。[59)]

イプラグリフロジン：

健康成人男性（各 6 例）にイプラグリフロジン 1～300mg を空腹時単回経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率は約 1%であった。[30)，69)]

外国人健康成人、高齢者、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び 2 型糖尿病患者に経口投与したとき、尿中未変化体排泄率は 0.65～1.58%の範囲であり、いずれの試験においても尿中未変化体排泄率は低かった。イプラグリフロジン 100mg を外国人健康成人、2 型糖尿病患者（腎機能正常及び軽度～高度腎機能障害例）及び肝機能障害患者に経口投与したとき、代謝物の尿中排泄率はそれぞれ M1 で 2.08～6.82%、M2 で 34.7～64.79%、M3 で 3.08～5.88%、M4 で 5.56～31.72%及び M6 で 0.938～1.51%であった。したがって、イプラグリフロジンを経口投与すると、主に肝臓でグルクロン酸抱合を受け、尿中に代謝物として排泄されると考えられた。[30)]

注）本剤の承認された 1 回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン 50mg/50mg である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：

シタグリプチンは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プチンの輸送はシクロスポリンにより阻害され、hOAT3 を介するシタグリプチンの取込みは、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。[70] 臨床薬物相互作用試験では、シクロスポリンによりシタグリプチンの腎クリアランスは低下しなかった。[35]（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　1. (5). 2) ③シクロスポリンとの併用（外国人データ）参照）

一方、*in vitro* 試験で、シタグリプチンは 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_{50}：160μM）。[71]

イプラグリフロジン：（*in vitro*）

ヒト P-糖タンパク質を発現させたイヌ尿細管上皮細胞由来の Madin-Darby canine kidney II（MDCKⅡ）細胞を用いて、イプラグリフロジンの P-糖タンパク質に対する基質性を評価した結果、イプラグリフロジンは P-糖タンパク質の基質になると考えられた。また、ヒト P-糖タンパク質を発現させた MDCKⅡ細胞を用いてジゴキシンの経細胞輸送に対するイプラグリフロジン（添加濃度 0.412～100 μmol/L）の影響を検討した結果、P-糖タンパク質発現細胞における基底膜側から頂側膜側への ^{3}H-ジゴキシン輸送に対して、検討したいずれの濃度においても影響を及ぼさなかったことから、イプラグリフロジンが併用薬剤に対して P-糖タンパク質を介した薬物輸送阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。[72]

9. 透析等による除去率

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：

血液透析

投与後 4 時間あるいは 48 時間から 3～4 時間血液透析することにより、投与量の 13.5%あるいは 3.5%が透析液中に除去された。[73]

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：（外国人データ）

腎機能障害患者におけるシタグリプチン 50mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。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 $AUC_{0-\infty}$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。[73] 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。

腎機能障害別のシタグリプチン 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）
$AUC_{0-\infty}$(μM·hr)	4.40±0.832††	7.09±0.988	9.96±1.95	16.6±4.82	19.8±6.06
平均の比§ (90%信頼区間)		1.61 （1.43, 1.81）	2.26 （2.02, 2.53）	3.77 （3.37, 4.22）	4.50 （4.03, 5.03）
C_{max}(nM)	391±123	527±79.1	560±137	684±183	556±113
平均の比§ (90%信頼区間)		1.35 （1.15, 1.58）	1.43 （1.23, 1.67）	1.75 （1.51, 2.03）	1.42 （1.22, 1.65）
$t_{1/2}$(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)	339±87.3	242±34.0	126±28.1	60.2±19.2	該当なし
平均の比§		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/min/1.73m^2)〕：正常（＞80）、軽度（50～80）、中等度（30～50）、重度（＜30）、血液透析が必要な末期腎不全患者
§ 平均の比＝正常群の平均に対する腎機能障害別の平均との比
†† シタグリプチン 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。

イプラグリフロジン：

① 軽度及び中等度腎機能障害患者

正常な腎機能を有する 2 型糖尿病患者（8 例）、及び軽度（9 例）又は中等度腎機能障害（8 例）を伴う 2 型糖尿病患者にイプラグリフロジン 50mg を食前単回経口投与した結果、速やかに吸収され、投与後約 1 時間で C_{max} に到達し、血漿中未変化体濃度はいずれの群でも二相性に消失した。

軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者における $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、正常腎機能患者に対して、それぞれ 0.94（0.69, 1.26）及び 1.21（0.89, 1.65）であった。C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、正常腎機能患者（8 例）に対して、それぞれ 1.12（0.83, 1.52）及び 1.17（0.85, 1.60）であった。

1 日尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量は、正常腎機能患者で約 71g、軽度腎機能障害患者で約 61g、中等度腎機能障害患者で約 38g であり、腎機能障害患者で低かった。$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の平均値はそれぞれ正常腎機能患者で 4821.35ng·hr/mL、1044.74ng/mL、軽度腎機能障害患者で 4482.28ng·hr/mL、1088.77ng/mL、中等度腎機能障害患者で 5947.60ng·hr/mL、1160.97ng/mL であった。$t_{1/2}$ には、腎機能障害による影響は認められなかった。[44)，74)]

1 日尿中グルコース排泄量（mg）の要約統計量（PDAS）

腎機能障害 の重症度	評価時点	例数	平均値	標準偏差
正常	Day-1（0～24hr）	8	56744.7	82414.26
	Day1（0～24hr）	8	127851.1	85489.06
軽度	Day-1（0～24hr）	9	6872.6	7008.34
	Day1（0～24hr）	9	68069.4	29170.20
中等度	Day-1（0～24hr）	8	4819.8	11252.30
	Day1（0～24hr）	8	43279.8	16950.89

未変化体の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（PKAS）

パラメータ	腎機能障害の重症度	例数	平均値	標準偏差	幾何平均値
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	正常	8	4821.35	1558.49	4570.89
	軽度	9	4482.28	1587.80	4276.95
	中等度	8	5947.60	2461.76	5543.07
C_{max} (ng/mL)	正常	8	1044.74	347.55	954.47
	軽度	9	1088.77	223.40	1070.48
	中等度	8	1160.97	357.94	1114.89
T_{max} (hr)	正常	8	1.43	1.86	0.96
	軽度	9	0.84	0.26	0.80
	中等度	8	0.95	0.32	0.90
$t_{1/2}$ (hr)	正常	8	14.97	4.58	14.34
	軽度	9	15.37	8.46	13.70
	中等度	8	17.08	7.79	15.72

腎機能障害の重症度は、スクリーニング時の日本人用糸球体濾過量（GFR）推算式から推定される GFR 値（eGFR）に基づき、以下のとおり分類した。
・正常な腎機能：90mL/min/1.73m^{2}以上
・軽度腎機能障害：60mL/min/1.73m^{2}以上 90mL/min/1.73m^{2}未満
・中等度腎機能障害：30mL/min/1.73m^{2}以上 60mL/min/1.73m^{2}未満

② 重度腎機能障害患者（外国人データ）

腎機能の程度が異なる 2 型糖尿病患者にイプラグリフロジン 100mg を空腹時単回経口投与したとき、重度腎機能障害患者（8 例）の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、正常腎機能患者（8 例）に対して、それぞれ 1.47（1.12, 1.92）及び 1.05（0.85, 1.31）であった。一方、20 時間あたりの尿中グルコース排泄量は、正常腎機能患者で約 49g（ベースライン値：約 1g）であったのに対し、重度腎機能障害患者では約 12g（ベースライン値：約 2g）であった。[44)]

(2) 肝機能障害患者

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：（外国人データ）

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B、スコア 7～9、10 例）にシタグリプチン 100mg 単剤を空腹時単回経口投与したとき、健康成人（10 例）に対する $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.21（1.01, 1.46）及び 1.13（0.91, 1.42）であった。[75)] 重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C、スコア 9 超）での臨床経験はない。

イプラグリフロジン：（外国人データ）

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B、スコア 7～9、8 例）にイプラグリフロジン 100mg 単剤を空腹時単回経口投与したとき、健康成人（8 例）に対する $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.25（0.94, 1.66）及び 1.27（0.93, 1.73）であった。[76)] 重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C、スコア 9 超）での臨床経験はない。

注）本剤の承認された 1 回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン 50mg/50mg である。

(3) 高齢者

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：（外国人データ）

健康な高齢者（65～80 歳、16 例）及び非高齢者（18～45 歳、12 例）男女にシタグリプチン 50mg 単剤を空腹時単回経口投与したとき、非高齢者に対する高齢者の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.31（1.19, 1.43）及び 1.23（1.04, 1.46）であった。腎クリアランスは高齢者では非高齢者に比べて 31%低下していた。[77)]

イプラグリフロジン：（外国人データ）

健康な高齢者（65 歳以上、25 例）及び非高齢者（18～45 歳、24 例）男女にイプラグリフロジン 100mg 単剤を食前反復経口投与したとき、非高齢男性に対する高齢男性の AUC_{0-24hr} 及び C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.21（1.06, 1.38）及び 0.99（0.84, 1.16）であった。一方、非高齢女性に対する高齢女性の AUC_{0-24hr} 及び C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.45（1.27, 1.67）及び 1.25（1.06, 1.49）であった。[44)]

注）本剤の承認された 1 回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン 50mg/50mg である。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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の投与は適さない。］
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。］

（解説）

2.1 本剤の有効成分であるシタグリプチン、イプラグリフロジン及び本剤に含まれる添加物に対し過敏症の既往歴のある患者に投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショックなどの重篤な副作用が発現する可能性があることから設定した。

2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者に対しては、輸液及びインスリンによる速やかな治療が必須となることから設定した。

2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者は、インスリン注射による血糖管理が適していることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

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、11.1.1 参照］
8.2 本剤投与中は、血糖値等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 イプラグリフロジンにより血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあり、また、腎機能障害のある患者ではシタグリプチンの排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある。したがって、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。［5.5、5.6、7.、9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照］
8.4 シタグリプチンにより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 イプラグリフロジンにより尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。［9.1.3、11.1.12 参照］

8.6 イプラグリフロジンの利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。［9.1.4、9.8、10.2、11.1.13 参照］

8.7 イプラグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。

8.7.1 著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。

(1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。

(3) 患者に対し、以下の点を指導すること。

・ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。

・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。

・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。

［11.1.14 参照］

8.7.2 イプラグリフロジンを含む SGLT2 阻害剤の投与中止後、血漿中半減期から予想されるより長く尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスが持続した症例が報告されているため、必要に応じて尿糖を測定するなど観察を十分に行うこと。［11.1.14 参照］

8.8 イプラグリフロジンは、尿中グルコース排泄促進作用を有する。排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。

8.9 イプラグリフロジンによる体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。

8.10 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。［11.1.1 参照］

8.11 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。

8.12 シタグリプチンと 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。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

8.1 低血糖発現時に対する基本的な注意事項として、本剤を投与する場合には、患者に対し低血糖症状やその対処方法について十分説明する必要があることから設定した。低血糖の症状としてはふらつき、冷汗、動悸、振戦、いらいら感等を認めるが、このような症状があらわれた場合は、糖質を含む食品を摂取するなど、適切な対処を行うこと。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。

8.2 糖尿病用薬の一般的な注意事項として設定した。

8.3 イプラグリフロジンの国内臨床試験では、イプラグリフロジン投与 2 週後に、わずかな一過性の血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられた。また、他の SGLT2 阻害剤の海外臨床試験でも、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられている。外国人の腎機能障害患者を対象に、シタグリプチン 50mg 単回投与時の薬物動態を検討した試験では、中等度の腎機能障害患者、重度の腎機能障害患者及び血液透析が必要な末期腎不全患者ではシタグリプチンの AUC がそれぞれ約 2.3 倍、約 3.8 倍及び約 4.5 倍上昇した。シタグリプチンは主に腎臓から排泄されるため、腎機能障害を合併する患者では本剤の排泄が遅延し、シタグリプチンの血中濃度が上昇する可能性がある。

以上のことから、本剤投与中は腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察する必要があるため設定した。

8.4 シタグリプチンの市販後において急性膵炎が報告されたことから、注意事項を記載した。急性膵炎の初期症状である持続的な激しい腹痛、嘔吐等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に患者に指導する必要があることから設定した。

8.5 イプラグリフロジンの薬理作用による尿中グルコース排泄量の増加に伴い、尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至るおそれがある。イプラグリフロジンの国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験では、性器感染症に関連する有害事象はプラセボ群に比べて、イプラグリフロジン群で発現割合が高く、男性より女性で多く認められている。したがって、本剤投与中には十分な観察を行い、尿路感染及び性器感染が発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて本剤の休薬を考慮する必要がある。また、尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法を患者に説明する必要があることから設定した。

8.6 イプラグリフロジンは SGLT2 によるグルコース再吸収を阻害するため、尿中グルコース排泄量の増加により尿浸透圧が上昇し、浸透圧利尿によって尿量が増え、体液量に影響を及ぼすおそれがある。多尿、頻尿を来し、脱水症状を起こすおそれがあることから、本剤投与中は口渇感等の患者の状態を観察し、脱水、血圧低下等の異常が認められた場合には、休薬や補液等の適切な処置を行う必要があることから設定した。口渇感等に注意し、適度な水分補給を行うよう、患者に指導すること。潜在的に体液喪失のリスクを有する患者では、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を未然に防ぐことが大切である。特に高齢者や利尿剤の併用、体内の水分調節に関わる内分泌機能異常、下痢・嘔吐のある血糖コントロール不良の患者では、十分に注意すること。夏場は発汗などにより水分を失いやすいため、特に注意すること。

8.7 イプラグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、脂肪酸代謝が亢進し脂肪量が減少することから、体重減少に加えてケトン体が増加するおそれがある。

8.7.1 本剤投与中は血糖コントロールが良好な場合でも、尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加を呈し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至るおそれがあることから、診療時には十分注意し、悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等が認められた場合には検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要があることから設定した。

特にインスリン分泌能が低下している患者等では、ケトアシドーシスを発現しやすいので、投与する際は十分注意し、異常が認められた場合は投与を中止すること。

また、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）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に患者に指導すること。

8.7.2 令和 6 年 12 月 17 日付 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知に基づき、「イプラグリフロジンを含む SGLT2 阻害剤の投与中止後、血漿中半減期から予想されるより長く尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスが持続した症例が報告されているため、必要に応じて尿糖を測定するなど観察を十分に行うこと」を追記した。

8.8 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者では、イプラグリフロジンの効果が十分に発揮できない可能性があり、その治療を優先するとともに、他の糖尿病用薬での治療を考慮する必要があることから設定した。

8.9 イプラグリフロジンの投与による体重減少は、尿中グルコース排泄に伴う浸透圧利尿による水分量減少と、体内に蓄積されるカロリーの減少に伴う脂肪減少が影響していると考えられる。本剤投与中は、過度の体重減少に注意する必要があることから設定した。

8.10 本剤投与時に低血糖が起こるおそれがあり、低血糖の発現は高所作業、自動車運転等に影響を及ぼすことから、注意事項として設定した。

8.11 本剤と他の糖尿病用薬を併用した臨床試験を実施していないため、これらの併用についての安全性は確立されていないことから設定した。

8.12 シタグリプチンと 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。本剤と GLP-1 受容体作動薬を併用した臨床試験を実施していないため、これらの併用についての有効性及び安全性は確立されていないことから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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、るいそう、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、11.1.1 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

シタグリプチンにより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］

9.1.3 尿路感染、性器感染のある患者

イプラグリフロジンにより症状を悪化させるおそれがある。［8.5、11.1.12 参照］

9.1.4 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿薬併用患者等）

イプラグリフロジンの利尿作用により脱水を起こすおそれがある。［8.6、10.2、11.1.13 参照］

（解説）　　＊（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.1.1 糖尿病治療において、これらの患者又は状態は低血糖を起こすおそれがあることから、一般的な注意事項として設定した。

9.1.2 腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者では、シタグリプチンにより腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがあり、これらの患者には慎重に投与する必要があることから設定した。なお、イレウスの初期症状、処置方法については「重大な副作用」の項を参照すること。

9.1.3 イプラグリフロジンの作用機序から起炎菌の増殖を促進する可能性がある。尿路感染及び性器感染のある患者では症状を悪化させるおそれがあり、これらの患者には慎重に投与する必要があることから設定した。

9.1.4 イプラグリフロジンの市販後において、脱水及びそれに引き続く脳梗塞を含む血栓・塞栓症等が報告されている。これらは HbA1c が 10%を超える血糖コントロールが極めて不良な患者（尿糖が高く、浸透圧利尿が起こりやすい状態）、高齢者、また利尿剤併用患者等の体液量減少を起こしやすい患者で認められており、これらの脱水を起こしやすい患者では十分な観察の下、慎重に投与する必要があることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者

投与しないこと。イプラグリフロジンの効果が期待できず、また、これらの患者に対するシタグリプチンの最大投与量は 25mg 1 日 1 回である。［5.5、8.3、16.6.1 参照］

9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者

投与の必要性を慎重に判断すること。イプラグリフロジンの効果が十分に得られない可能性がある。［5.6、7.、8.3、16.6.1 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では、イプラグリフロジンの効果が期待できないこと、また、シタグリプチンの最大投与量が 25 mg 1 日 1 回であることから、本剤の使用は適切ではなく、使用が推奨されないこれらの患者を注意喚起するために設定した。

9.2.2 シタグリプチンは腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害を合併する患者では本剤の有効成分であるシタグリプチンの血中濃度が上昇するおそれがあること、またイプラグリフロジンの効果が十分に得られない可能性があることから、中等度の腎機能障害を合併する患者には、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があることから設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

シタグリプチン治療中の患者にイプラグリフロジンを併用する場合は、本剤を使用せず、イプラグリフロジンの低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。重度の肝機能障害のある患者を対象にしたイプラグリフロジンの臨床試験を実施していない。［16.6.2 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

重度の肝機能障害のある患者では、イプラグリフロジンの使用経験がなく安全性が確立していないため、シタグリプチン治療中の患者にイプラグリフロジンを併用する場合には、本剤を使用せず、イプラグリフロジン単剤を低用量から開始するなど慎重に投与する必要があることから設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性にはイプラグリフロジンを含む本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。イプラグリフロジンの類薬の動物実験（ラット）でヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。イプラグリフロジンの動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている [53)]。なお、シタグリプチンの動物実験（ラット）で 1,000mg/kg/日（シタグリプチンの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。

（解説）

イプラグリフロジンの類薬（SGLT2 阻害剤）の動物実験（ラット）において幼若動物への影響が報告されており、また、イプラグリフロジンの動物実験（ラット）ではイプラグリフロジンの胎児への移行が報告されている[53]。なお、シタグリプチンの動物実験（ラット）では臨床曝露量の 100 倍に相当する用量で胎児骨格への影響が報告されている。本剤を投与したすべての臨床試験において妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性を除外したことから、妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤の投与を避けることが望ましいため設定した。

注）本剤の承認された 1 回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン 50mg/50mg である。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）でシタグリプチンの乳汁中への移行が報告されている。また、動物実験（ラット）でイプラグリフロジンの乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている[53)、78)]。

（解説）

動物実験（ラット）において、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの乳汁中への移行が認められている。また、動物実験（ラット）において、イプラグリフロジンによる出生児の体重増加抑制が報告されている。[53)，78)] 本剤では授乳婦への使用経験がなく、安全性が確立されていないことから、本剤投与中の授乳は避けることが望ましいため設定した。

(7) 小児等

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。

（解説）

小児等を対象にした臨床試験を実施しておらず、安全性及び有効性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しているため、腎機能が低下していることが多く、また脱水症状（口渇等）の認知が遅れるなどのおそれがある。［8.6、11.1.13、16.6.3 参照］

（解説）

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、腎機能が低下している場合が多く、またのどの渇きなどを自覚しにくいため、脱水症状の認知が遅れるおそれがある。高齢者に本剤を投与する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があることから設定した。（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 10. (3) 高齢者」参照）

7. 相互作用

10. 相互作用
シタグリプチン
シタグリプチン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。［16.5.1-16.5.3 参照］
イプラグリフロジン
イプラグリフロジンは主として UGT2B7 によるグルクロン酸抱合代謝を受ける。［16.4.4 参照］

（解説）
シタグリプチンは主に腎臓で排泄される。*In vitro* 試験で、シタグリプチンは P-糖タンパク質の基質であり、P-糖タンパク質を介するシタグリプチンの輸送はシクロスポリンにより阻害された。一方、シタグリプチンは、500μM の濃度まで 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。なお、ヒトでの薬物相互作用試験では、シクロスポリンによるシタグリプチンの腎クリアランスの低下は認められなかった。また、*in vitro* 試験において、シタグリプチンは有機アニオントランスポーター（hOAT3）の基質であり、hOAT3 を介するシタグリプチンの取込みは、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、シタグリプチンは、hOAT3 を介するシメチジンの取込みに対し、弱い阻害作用を示した（IC_{50}：160μM）。このことから、シタグリプチンの腎排泄には hOAT3 による尿細管分泌の関与が示唆された。
イプラグリフロジンについては、ヒト肝ミクロソーム及びヒト UGT 発現系を用いた *in vitro* 試験において、イプラグリフロジンの代謝に関与する酵素を検討した結果、UGT2B7 が主代謝酵素と考えられ、UGT2B4、UGT1A8 及び UGT1A9 も寄与することが示唆された。（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」参照）

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 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 受容体作動薬等 ［11.1.1 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、速効型インスリン分泌促進薬又は GLP-1 受容体作動薬と併用する場合、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、速効型インスリン分泌促進薬又は GLP-1受容体作動薬）との併用時には、本剤の血糖降下作用が加わることにより、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
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	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。
利尿作用を有する薬剤： ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等 ［8.6、9.1.4、11.1.13 参照］	左記薬剤とイプラグリフロジンの併用により、利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。
ジゴキシン ［16.7.1 参照］	シタグリプチン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

（解説）

①糖尿病用薬

作用機序の異なる糖尿病用薬の併用により、血糖降下作用が相加的に増強されるおそれがある。本剤と他の糖尿病用薬、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併用する場合には、これらの薬剤による低血糖の発現に注意する必要があること、またイプラグリフロジンと GLP-1 受容体作動薬との併用試験においても低血糖が認められたことから設定した。

②血糖降下作用を増強する薬剤

血糖降下作用を増強する薬剤と本剤を併用した際の血糖降下作用のデータは得られていないが、血糖降下作用が増強されることにより、更に血糖が低下する可能性がある。本剤と併用する場合には、血糖値や患者の状態を十分に観察しながら投与する必要があることから設定した。

③血糖降下作用を減弱する薬剤
血糖降下作用を減弱する薬剤と本剤を併用した際の血糖降下作用のデータは得られていないが、血糖降下作用を減弱する薬剤と本剤を併用した場合、血糖降下作用が減弱されることにより、血糖が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合には、血糖値や患者の状態を十分に観察しながら投与する必要があることから設定した。
④利尿作用を有する薬剤
利尿作用を有する薬剤とイプラグリフロジンの併用により、利尿作用が過剰になるおそれがある。本剤と併用する場合には、必要に応じて利尿作用を有する薬剤の用量を調整する必要があることから設定した。
⑤ジゴキシン
シタグリプチン 100mg をジゴキシン 0.25mg と併用投与した臨床薬理試験において、ジゴキシンの $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} がわずかに上昇した（それぞれ 11%及び 18%）との報告がある。ジゴキシンは治療域が狭い薬剤であるため、適切に観察を行う必要があることから設定した。

注）本剤の承認された 1 回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン 50mg/50mg である。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 **低血糖**（頻度不明）
低血糖があらわれることがある。シタグリプチンと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、8.10、9.1.1、10.2、17.1.1、17.1.2 参照］
11.1.2 **ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不明）
11.1.3 **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）
11.1.4 **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。シタグリプチンの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。
11.1.12 **腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症**（いずれも頻度不明）
腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがある。［8.5、9.1.3 参照］
11.1.13 **脱水**（頻度不明）
口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。［8.6、9.1.4、9.8、10.2 参照］
11.1.14 **ケトアシドーシス**（頻度不明）
ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがある。［8.7.1、8.7.2 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

国内で実施した本剤の 3 つの第Ⅲ相臨床試験成績並びにシタグリプチン及びイプラグリフロジンの電子添文に合わせて記載した。
11.1.1 は、両剤の電子添文に合わせて記載した。11.1.3~11.1.11 はシタグリプチンの電子添文に合わせて記載した。11.1.2、11.1.12~11.1.14 は、イプラグリフロジンの電子添文に合わせて記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	頻度不明
神経系障害			浮動性めまい、感覚鈍麻、糖尿病性ニューロパチー、体位性めまい、頭痛
血液及びリンパ系障害			貧血
眼障害			糖尿病網膜症、糖尿病網膜症の悪化、眼瞼浮腫
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
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			上気道の炎症、上気道感染
感染症			膀胱炎、外陰部膣カンジダ症、鼻咽頭炎、細菌尿
代謝及び栄養障害			ケトーシス
胃腸障害		便秘	腹部不快感（胃不快感を含む）、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、悪心、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、齲歯
肝胆道系障害			肝機能異常、脂肪肝
腎及び尿路障害	頻尿		多尿、尿管結石、腎結石症
生殖系及び乳房障害			陰部そう痒症
皮膚及び皮下組織障害			発疹[注)]、湿疹[注)]、冷汗、多汗症、じん麻疹[注)]、皮膚血管炎、血管性浮腫、そう痒症[注)]、薬疹[注)]
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、筋痙縮

全身障害及び投与局所様態		口渇	空腹、浮腫、倦怠感、体重減少、顔面浮腫、脱力感
血管障害			高血圧
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、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、尿中 β–N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、尿潜血陽性、尿中アルブミン／クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加、尿中 α_1 ミクログロブリン増加、尿量増加

注）イプラグリフロジンの投与初期に比較的多く発現していることから、本剤投与後は十分な観察を行い、症状がみられた場合は投与を中止するなどし、必要に応じて皮膚科医と相談して適切な処置を行うこと。

（解説）

国内で実施した 3 つの第Ⅲ相臨床試験の併合解析を実施し、シタグリプチン 50mg とイプラグリフロジン 50mg の併用投与例において 1%以上認められた副作用を、その発現頻度に従い「5%以上」及び「1～5%未満」の列に記載した。また、いずれかの有効成分（シタグリプチン又はイプラグリフロジン）の自発報告あるいは海外又は国内臨床試験で認められている副作用のうち、重大な副作用以外の副作用を「頻度不明」の列に記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までに実施した国内の臨床試験における副作用及び臨床検査値異常一覧

	シタグリプチン 50mg＋ イプラグリフロジン 50mg	
安全性評価対象例数	220	
副作用発現例数（%）	28（12.7）	
副作用の種類	例数(*)	(%)
神経系障害	**2**	**0.9**
頚動脈狭窄	1	0.5
脳梗塞	1	0.5
頭痛	1	0.5
感染症および寄生虫症	**3**	**1.4**
膀胱炎	1	0.5
陰部ヘルペス	1	0.5
尿路感染	1	0.5
代謝および栄養障害	**1**	**0.5**
脱水	1	0.5
胃腸障害	**6**	**2.7**
便秘	6	2.7
腎および尿路障害	**14**	**6.4**
頻尿	13	5.9
夜間頻尿	1	0.5
生殖系および乳房障害	**1**	**0.5**
陰部そう痒症	1	0.5
皮膚および皮下組織障害	**2**	**0.9**
薬疹	1	0.5
湿疹	1	0.5
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**0.9**
筋痙縮	1	0.5
筋骨格硬直	1	0.5
一般・全身障害および投与部位の状態	**6**	**2.7**
口渇	6	2.7
臨床検査	**3**	**1.4**
血圧低下	1	0.5
体重減少	2	0.9

(*) 同一症例で複数の副作用が発現した症例を含む

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

イプラグリフロジンの作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清 1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖、血清 1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならない。

（解説）

イプラグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、尿糖は陽性を示す。また、血清 1,5-AG 値は尿糖排泄の影響を受けるため、本剤服用中には血清 1,5-AG 値が低値を示すことが考えられる。尿糖、血清 1,5-AG は糖尿病における病状確認のための臨床検査値だが、本剤服用時にはそれらの測定結果から血糖コントロールを判断することができないため、注意が必要なことから設定した。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

血液透析によるシタグリプチンの除去はわずかである。［16.6.1 参照］

（解説）

シタグリプチンの海外で腎機能障害者を対象に実施した臨床試験において、血液透析が必要な末期腎不全患者で投与後 4 時間から血液透析を 3～4 時間行った際のシタグリプチンの透析液中への除去率は 13.5％であった。[73] このことから、過量投与時の血液透析による本剤の除去効果は低いと考えられる。

11. 適用上の注意

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。

（解説）

本剤には Press Through Package（以下 PTP）包装があるので、日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP の誤飲対策について」にしたがって、注意事項を記載した。錠剤やカプセル剤の PTP シートの誤飲、すなわち患者が PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートごとに飲み込み、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という誤飲事故が報告されている。こうした事故を防ぐため、薬剤交付時に PTP シートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 雌雄ラットにシタグリプチン 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、臨床でのシタグリプチンの最大投与量 100mg/日の約 58 倍の曝露量に相当する。雌雄マウスにシタグリプチン 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、シタグリプチン 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。

15.2.2 雌雄ラットにイプラグリフロジン 12.5、40、125、250mg/kg/日（250mg/kg/日群は雌のみで実施）を 104 週間反復経口投与したがん原性試験において、40mg/kg/日以上の雄及び 125mg/kg/日以上の雌で副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。ラットにイプラグリフロジン 40mg/kg/日（雄）又は 125mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）は、イプラグリフロジンの最大臨床推奨用量（1 日 1 回 100mg）の約 10 倍又は約 60 倍であった[79]。

（解説）　　*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

15.2.1 雌雄ラットのがん原性試験では、シタグリプチンを 2 年間経口投与したところ、シタグリプチン 500mg/kg/日群（ヒトの 1 日最大投与量 100mg と比較した場合、約 58 倍の曝露量に相当）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。

一方、雌雄マウスのがん原性試験では、シタグリプチンを 2 年間経口投与したところ、シタグリプチン 500mg/kg/日（ヒトの 1 日最大投与量 100mg と比較した場合、約 68 倍の曝露量に相当）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。

なお、シタグリプチンの遺伝毒性試験はすべて陰性であった。また、ラットにおいてシタグリプチン 500mg/kg/日の投与により、肝毒性（肝障害及び酵素誘導を示唆する変化）が認められている。げっ歯類の肝毒性とその後の肝腫瘍発生には相関があることが示されていることから、ラットで認められた肝腫瘍は、慢性的な肝毒性に由来することが示唆される。

15.2.2 雌雄ラットのがん原性試験では、イプラグリフロジンを 104 週間反復経口投与したところ、40mg/kg/日以上の雄及び 125mg/kg/日以上の雌で、副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度が増加したとの報告がある。[79]

一般にラットでは副腎髄質の褐色細胞腫は加齢に伴い自然発症するが、発生頻度を増加させる重要な因子として、栄養学的要因、特にカルシウムが知られている。[80] 褐色細胞腫の増加については、SGLT2 阻害作用の代償性変化である摂餌量増加に伴うカルシウム吸収の増加が主な原因と考えられ、血中カルシウムの上昇を介した副腎髄質細胞機能の亢進が長期間持続したために、ラットで自然発生する副腎髄質の褐色細胞腫が増加したものと考えられている。

また、マウスやイヌ及びヒトではカルシウム吸収の増加を伴う種々の化学物質等を長期投与しても副腎髄質の褐色細胞腫が生じないことが報告されていることから、カルシウムの吸収増加を介した副腎髄質の増殖性変化はラット特有の現象と考えられている。[81]～[84]

注）本剤の承認された 1 回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン 50mg/50mg である。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：

1) 中枢神経系に対する作用 [85)]

試験項目	動物種 （性、動物数/ 各投与量）	投与量 （投与経路）	試験結果
中枢神経系に対する作用 ：機能観察総合評価試験 （ホームケージ内観察、ハンドリング観察及びオープンフィールド観察、刺激に対する反応性、握力測定、開脚度及び体温測定）	ラット （雌雄、10）	20、60、 180mg/kg （経口、単回）	影響なし
行動及びその他中枢神経系機能に対する作用 ：総合機能観察評価法 （一般状態、中枢神経系の興奮、姿勢、運動協調性、自発運動量、脊髄反射、自律神経作用、体温、筋緊張及び死亡）	マウス （雌、10）	100mg/kg （経口、単回）	影響なし

2) 呼吸・循環器系に対する作用 [86)]

試験項目	動物種 （性、動物数/ 各投与量）	投与量 （投与経路）	試験結果
呼吸機能に対する作用 ：全身プレチスモグラフィー （呼吸数、1 回換気量、分時換気量及び PenH（気管支収縮の指標））	ラット （雄、6）	20、60、 180mg/kg （経口、単回）	影響なし
hERG に対する細胞電気生理学的評価 ：whole cell patch clamp 法	チャイニーズハムスター卵巣細胞株 CHO-K1	－	ステップ電位誘導（IC_{50}）：147μM ランプ電位誘導（IC_{50}）：117μM

試験項目	動物種 （性、動物数/ 各投与量）	投与量 （投与経路）	試験結果
心血管機能に対する作用 ：テレメトリー法	イヌ （雌雄、4）	2、10、50 mg/kg （経口、単回）	50mg/kg： 平均心拍数が投与前の94±5回/分に対して投与後4時間に127±9回/分まで増加し、おおよそ投与後6時間に回復。頻脈と同時にPR間隔のわずかな短縮。 2、10mg/kg： 心拍数及びPR間隔に変化なし。平均動脈圧、QRS間隔、QT間隔及び心拍数で補正したFridericia QT間隔に作用なし。
心血管機能に対する作用 ：用量漸増試験	イヌ （雌雄、3）	1、3、10及び30mg/kgに漸増 （10分間かけて静脈内投与）	1、3、10mg/kg： 血圧、心拍数、血流量及び心電図パラメータに問題となる変化は認められず 30mg/kg： 血圧及び心拍数の低下、並びに心電図のPR間隔のわずかな延長。 心拍数で補正したQTc間隔を含め、他の心電図パラメータに変化なし。
呼吸機能に対する作用	イヌ （雄、3）	10mg/kg （静脈内、単回）	2例に15分以内に消失する一過性の血圧の低下及び心拍数の増加。 最大呼気流量、肺内圧、1回換気量、肺コンプライアンス、気道抵抗及び呼吸数を含む呼吸パラメータ、血液pH、血液ガスに対して、問題となる影響なし。

3) 腎機能に対する作用 [87)]

試験項目	動物種 （性、動物数/ 各投与量）	投与量 （投与経路）	試験結果
腎機能及び電解質排泄に対する作用	イヌ （雌、3）	1、10mg/kg （経口、単回）	糸球体ろ過率、有効腎血漿流量、電解質排泄、血漿中電解質濃度及びろ過率を含む腎機能に対して影響なし。嘔吐、一般状態の変化なし。

4) 消化器系に対する作用 [88)]

試験項目	動物種 （性、動物数/ 各投与量）	投与量 （投与経路）	試験結果
胃酸分泌に及ぼす影響	イヌ （雌、6）	10mg/kg （経口、単回）	胃酸分泌量及びガストリン刺激胃酸分泌量に対して影響なし。投与後の一般状態変化、嘔吐は観察されず。
消化管運動に対する作用	マウス （雌、10）	10mg/kg （経口、単回）	腸管輸送に対して影響なし。投与後 80 分まで、一般状態変化は観察されず。

5) 血液凝固系に対する作用 [89)]

試験項目	動物種 （性、動物数/ 各投与量）	投与量 （投与経路）	試験結果
血液凝固能及び血小板機能に対する作用	イヌ（雄、3）	10mg/kg （静脈内、単回）	問題となる変化なし。

イプラグリフロジン：[90)]

評価対象となる組織 （試験項目）	動物種（n）	濃度又は投与量 （投与経路）	試験結果
中枢神経系 （一般症状及び行動）	ラット/SD （雄：6 例）	10、100、 1000mg/kg （経口）	1000mg/kg まで影響なし
心血管系 （hERG 電流）	hERG チャネル発現 HEK293 細胞（5 群）	0.1、1、 10μmol/L （*in vitro*）	10μmol/L まで影響なし
心血管系 （摘出乳頭筋における静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度及び活動電位持続時間）	モルモット/ Hartley （5 群）	0.1、1、 10μmol/L （*in vitro*）	10μmol/L まで影響なし
心血管系及び呼吸系 （一般症状、血圧、心拍数、心電図、呼吸数、血液ガス）	カニクイザル （雄：4 例） （無麻酔テレメトリー）	10、100、 1000mg/kg （経口）	1000mg/kg まで血圧、心拍数、心電図、呼吸数及び血液ガスに影響なし。1000mg/kg の投与後 24 及び 48 時間に便色調異常（白色薬物混入便）。 **投与日のイプラグリフロジンのトキシコキネティクス** 投与量 (mg/kg) / C_{max} (ng/mL) / AUC_{24hr} (ng·hr/mL) 10 / 3990 / 32100 100 / 36900 / 363000 1000 / 75100 / 1030000

hERG：ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子、HEK293：ヒト胎児腎臓由来株化細胞

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：

T 細胞活性化に対する作用

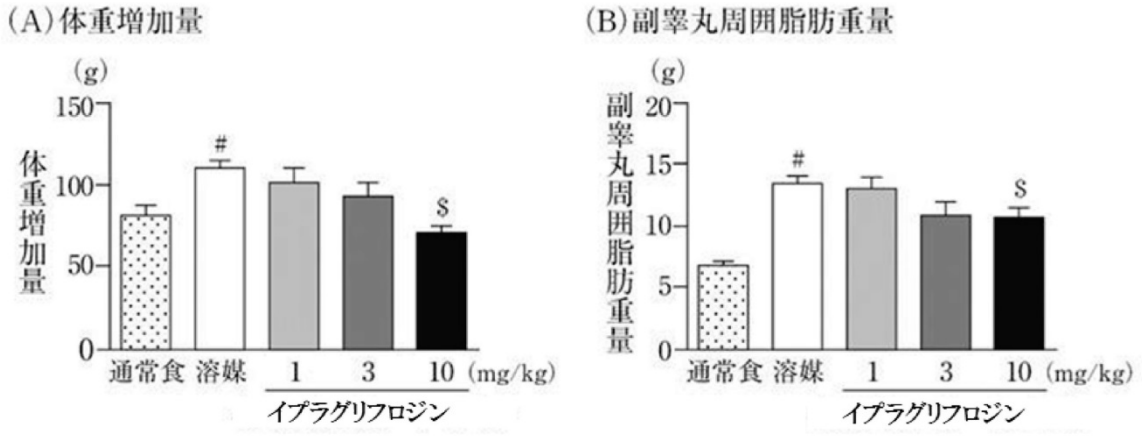
T 細胞又は B 細胞に依存した免疫応答に対するシタグリプチンの作用を *in vitro* で検討した。その結果、シタグリプチンは 50μM の濃度まで、混合リンパ球応答（MLR）又は抗原特異反応により誘発された T 細胞の IL-2 産生及び増殖を阻害しなかった。また、ホルボールミリステートアセテート（PMA）及び IL-2 を用いたポリクローナル活性化法によって誘発された T 細胞の増殖も、シタグリプチンにより阻害されなかった。更に、リポポリサッカライド（LPS）によって誘発された B 細胞増殖も、シタグリプチンによって阻害されなかった。シタグリプチンによる *in vitro* での T 細胞活性化阻害の IC_{50} は、DPP-4 に対する Ki 値より 1000 倍以上（Ki 値 8.9nM に対し IC_{50} は 50μM 超）高かったことから、シタグリプチンが *in vivo* で免疫抑制作用を示さないことが示唆された。[15)]

イプラグリフロジン：

高脂肪食負荷ラットにおける抗肥満作用（反復経口投与）

雄性 SD ラットに高脂肪食を 22 日間負荷して肥満を惹起した高脂肪食負荷ラット（10 週齢、各群 7～8 例）に、高脂肪食継続下でイプラグリフロジン（1、3、10mg/kg）あるいは対照溶媒を 1 日 1 回 30 日間反復経口投与し、イプラグリフロジンの抗肥満作用を検討した。なお、正常対照である通常食群には、試験を通じて通常食を給餌した。その結果、高脂肪食負荷溶媒投与群では、通常食群と比較して体重及び副睾丸周囲脂肪重量の有意な増加が認められた。イプラグリフロジン 10mg/kg 投与群は、溶媒投与群と比較して有意に体重増加及び副睾丸周囲脂肪重量を低下させた。[91)]

高脂肪食負荷ラットにおけるイプラグリフロジン反復経口投与による抗肥満作用



図中の各カラムは 8 例の平均値±標準誤差を示す（溶媒投与群及びイプラグリフロジン 3mg/kg 投与群は 7 例）。#は通常食群に対する有意差を、$は溶媒投与群に対する有意差を示す［#：P＜0.05、Student の t 検定：$：P＜0.025（下側）、Williams 検定］。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [92)]

該当資料なし

＜参考＞

	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見
シタグリプチン	マウス	経口	250～4000	2000	死亡
	ラット	経口	750～3000	3000（雌）、＞3000（雄）	死亡、活動性低下、努力性呼吸、尿による被毛の着色、半眼、体温低下、鼻からの赤色分泌物、円背位
イプラグリフロジン	ラット	経口	250～2000	1000（雌）、＞2000（雄）	死亡、自発運動の減少、軟便、失調歩行、呼吸緩徐、粗毛、横臥、腹臥、体温低下、削痩、脾臓の萎縮、胃底部及び幽門部のびらん、前胃の潰瘍、胃底部粘膜の単細胞壊死、体重減少又は増加抑制
	カニクイザル	経口	1000、2000	＞2000	嘔吐、軟便、摂餌量の減少

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：[93)]

動物種 （性、 動物数/ 各投与量）	投与 期間	投与量 (mg/kg/日) （投与経路）	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス （雌雄、30）	14 週	75、250、 500、750、 1000 （経口）	雄：250 雌：500	500mg/kg 以上：腎盂の拡張（雄） 750mg/kg 以上：腎臓の実重量及び相対重量の増加（雄） 750mg/kg：BUN 上昇（雄 1）、腎臓の実重量及び相対重量の増加（雌）、腎盂の拡張（雌） 1000mg/kg：死亡（雌 5、雄 1）、肝小葉肥大（雄 4）
ラット （雌雄、30）	14 週	20、60、180 （経口）	≧180	180mg/kg：流涎（雌雄）
ラット （雌雄、30）	14 週	500、1000、 1500、2000 （経口）	＜500	500mg/kg 以上：流涎（雌雄）、尿による被毛の着色（雌雄）、脱毛（雌）、体重増加量の減少（雄）、血液学的変化、血清生化学的変化、尿検査の変化（雌雄）、肝臓重量の増加（雌雄）、肝細胞肥大及び限局的炎症細胞浸潤（雄） 1000mg/kg 以上：脱毛（雄）、甲状腺重量の増加（雌）、肝細胞肥大及び限局的炎症細胞浸潤（雌）、上下切歯のエナメル芽細胞及び象牙芽細胞の変性（雌雄） 1500mg/kg 以上：副腎重量の増加（雄）、下垂体重量の減少（雌）、脾臓重量の減少（雄）、脾臓でのリンパ球減少（死亡動物）、心筋の変性、壊死及び炎症細胞浸潤（雄）、上下切歯の肥厚（雌雄）、小葉中心性肝細胞肥大を顕著に観察 1500mg/kg：死亡（雄 1）、間欠的な振戦（雌 1、雄 1）、上顎切歯の肥厚（雌 4、雄 12）、上顎切歯の欠損又は破折（左右いずれか又は両方）（雄 3）、腎尿細管壊死（死亡動物の死因）（雄 1）、乳腺小葉の壊死（雄 1）、骨髄の限局性壊死（雄 1（死亡動物））、子宮の萎縮（雌 3）

動物種 （性、 動物数/ 各投与量）	投与 期間	投与量 (mg/kg/日) （投与経路）	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット （雌雄、30） （続き）	14 週	500、1000、 1500、2000 （経口）	＜500	2000mg/kg：死亡（雌 1、雄 6）、間欠的な振戦（雌 3、雄 1）、上顎切歯の肥厚（雌 13、雄 15）、上顎切歯の欠損又は破折（左右いずれか又は両方）（雌 2、雄 2）、下垂体重量の減少（雄）、前立腺重量の減少（雄）、腎尿細管壊死（死亡動物の死因）（雄 6、雌 1）、心筋の鉱質沈着、出血及び初期の繊維化（雄）、乳腺小葉の壊死（雄 4）、骨髄の限局性壊死（雄 3（死亡動物））、子宮の萎縮（雌 5）
イヌ （雌雄、8）	14 週	2、10、50 （経口）	10	2mg/kg 以上：流涎（雄） 10mg/kg 以上：流涎（雌） 50mg/kg：活動性低下、運動失調、側臥位及び振戦（雌雄）、液状便及び嘔吐（雌雄）、骨格筋変性（雌 1、雄 1）
サル （雌雄、6）	14 週	10、30、100 （経口）	≧100	影響なし
ラット （雌雄、40）	27 週	20、60、180 （経口）	≧180	60、180mg/kg：流涎（雌雄）
イヌ （雌雄、8）	27 週	2、10、50 （経口）	2	10mg/kg：間欠的な開口呼吸に伴う顕著な気管支音を特徴とする呼吸異常（雄 2） 50mg/kg：活動性低下、運動失調、振戦、白色泡沫様嘔吐、流涙及び間欠的な開口呼吸に伴う顕著な気管支音を特徴とする呼吸異常（雌雄）、斜頸及び努力性呼吸（雌雄 3～4）、骨格筋変性（雌 1）
イヌ （雌雄、8）	53 週	2、10、50 （経口）	10	50mg/kg：活動性低下、開口呼吸に伴う気管支音を特徴とする呼吸異常、努力性呼吸、運動失調又は振戦（全例）、斜頸（雌雄 3）、頭部挙上困難（雌雄 3）、流涎、嘔吐、体重増加量の減少（雌雄）

イプラグリフロジン：[94)]

動物種 （n）	投与 期間	投与量 (mg/kg/日) （投与経路）	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット （1 群雌雄 各 12）	2 週	0、1、10、 100、1000 （経口）	1	10mg/kg/日以上：BUN の上昇、腎臓重量の増加、遠位尿細管及び集合管の拡張、ヘンレ係蹄上行脚細胞の肥大、AST の上昇、胃底部及び幽門部のびらんあるいは出血 100mg/kg/日以上：腎臓集合管細胞の肥大、腎盂移行上皮の過形成、ALT の上昇、十二指腸粘膜のびらん及び肥厚 1000mg/kg/日：死亡（衰弱死）、摂餌量の減少及び体重の増加抑制、腎臓近位尿細管の拡張及び細胞の肥大・壊死、集合管の単細胞壊死・好塩基性変化、腎乳頭部の壊死、尿管漿膜への細胞浸潤、ALP の上昇、肝臓重量の増加及び肝細胞の肥大、胃底部及び幽門部上皮の単細胞壊死、胃底部粘膜固有層の石灰化、盲腸・回腸・空腸の粘膜肥厚
ラット （1 群雌雄 各 10）	13 週	0、0.1、1、 10、100 （経口）	0.1	1mg/kg/日以上：尿中 NAG 排泄量の増加 10mg/kg/日以上：体重の増加抑制、尿中 β_2 ミクログロブリン排泄量の増加、BUN の上昇、腎臓重量の増加、近位尿細管（曲部及び直部）の拡張、ヘンレ係蹄上行太脚の拡張、血中タンパク、グロブリン、グルコース、クレアチニン、塩素の低下 100mg/kg/日：遠位尿細管及び集合管の拡張、近位尿細管（直部）上皮細胞の肥大、AST 及び ALT の上昇、腺胃粘膜上皮の限局性壊死及び粘膜固有層のうっ血・出血、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン及びアルブミンの低下

動物種 （n）	投与 期間	投与量 (mg/kg/日) （投与経路）	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット （1 群雌雄 各 12）	26 週	0、0.1、1、 10、100 （経口）	0.1	1mg/kg/日以上：尿中 NAG 排泄量及び尿中 β_2 ミクログロブリン排泄量の増加、腎臓重量の増加 10mg/kg/日以上：BUN の上昇、近位尿細管（曲部及び直部）の拡張、ヘンレ係蹄上行太脚の拡張、遠位尿細管及び集合管の拡張、ALT の上昇、十二指腸粘膜上皮の限局性壊死、血中グルコース、アルブミン、A/G 比及びカルシウムの低下 100mg/kg/日：体重の増加抑制、胃底腺の拡張、腺胃粘膜上皮の限局性壊死、粘膜固有層のうっ血・出血、腺胃粘膜の再生及び炎症細胞浸潤、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血中タンパク及びコレステロールの低下
カニクイザル （1 群雌雄 各 3）	2 週	0、10、100、 1000 （経口）	100	1000mg/kg/日：死亡（雌 1 例、胃の穿孔及び循環障害）、嘔吐、軟便、水様便、摂餌量及び体重の減少、削痩、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、網赤血球数の減少、血中タンパク、アルブミン、BUN 及びトリグリセライドの上昇
カニクイザル （1 群雌雄 各 3）	13 週	0、10、100、 300 （経口）	10	100mg/kg/日以上：尿中 NAG 排泄量及び尿中 β_2 ミクログロブリン排泄量の増加
カニクイザル （1 群雌雄 各 4）	52 週	0、1、10、300 （経口）	10（雄） 1（雌）	10mg/kg/日以上：尿中 NAG 排泄量及び尿中 β_2 ミクログロブリン排泄量の増加、血中グルコースの低下、トリグリセライドの上昇 300mg/kg/日：BUN、AST 及び ALT の上昇

NAG：*β*-N アセチル D グルコサミニダーゼ
A/G 比：アルブミン/グロブリン比

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：

細菌を用いた復帰突然変異試験（処置濃度 6000μg/プレート以下）、ラット肝細胞を用いた *in vitro* アルカリ溶出試験（処置濃度 2.0mM 以下）、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）を用いた染色体異常試験［処置濃度 4.75mM（S-9 存在下）又は 5.0mM（S-9 非存在下）］、*in vivo* マウス小核試験（用量 2000mg/kg 以下、単回投与）の結果、シタグリプチンには変異原性は認められなかった。[95)]

イプラグリフロジン：（*in vitro*）[96)]

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験（処置濃度 1.5～5000μg/プレート、*in vitro*）において、イプラグリフロジンは遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。

チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験（処置濃度 500μg/mL 以下、*in vitro*）では、細胞増殖抑制（細胞増殖率 52%未満）を示す高濃度処理により、染色体構造異常を持つ細胞数の増加が認められた。SD ラットを用いた小核試験（投与量雄 2000mg/kg/日以下、雌 1000mg/kg/日以下、経口投与）において、イプラグリフロジンの小核誘発性は認められなかった。SD ラットを用いた不定期 DNA 合成試験（投与量 2000mg/kg/日以下、経口投与）において、肝細胞における不定期 DNA 合成誘発作用は認められなかった。

(4) がん原性試験

シタグリプチン：

ラット（雌雄、100 例/各投与量）に 50、150 及び 500mg/kg/日のシタグリプチンを 2 年間経口投与した結果、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。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（雌雄、100 例/各投与量）に 50、125、250 及び 500mg/kg/日のシタグリプチンを 2 年間経口投与した結果、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。[97)]

（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　15．その他の注意(2)」参照）

注）本剤の承認された 1 回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン 50mg/50mg である。

イプラグリフロジン：[79)]

マウスがん原性試験

B6C3F1 マウス（1 群雌雄各 n＝60）にイプラグリフロジン 50、150 及び 500mg/kg/日を 1 日 1 回 104 週間反復経口投与した結果、腫瘍性変化はいずれも B6C3F1 マウスで通常観察される変化の範囲内であり、対照群と投与群間に発現頻度の差は認められず、イプラグリフロジンはマウスに対してがん原性を示さないと判断された。

ラットがん原性試験

F344 ラット（1 群雌雄各 n＝55）にイプラグリフロジン 12.5、40、125 及び 250（雌のみ）mg/kg/日を 1 日 1 回 104 週間反復経口投与した結果、腫瘍性変化として、副腎髄質の良性褐色細胞腫の発現頻度の増加が、雄では 40mg/kg/日以上、雌では 125mg/kg/日以上の投与群で認められた。また、副腎髄質の過形成は用量依存的に発現頻度及び程度が増加する傾向が認められた。その他の器官・組織の腫瘍については対照群と投与群間で発現頻度に差は認められなかった。

（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　15．その他の注意(2)」参照）

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：[98)]

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

①雌ラット経口投与受胎能試験（雌、24 例/各投与量）

受胎能に対する無毒性量は 1000mg/kg/日以上であった。

②雄ラット経口投与受胎能試験（雄、24 例/各投与量）

受胎能に対する無毒性量は 1000mg/kg/日以上であった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

①ラット経口投与発生毒性試験（雌、22 例/各投与量）

1000mg/kg/日投与群において胎児肋骨の形態異常がわずかに増加した。胎児に対する無毒性量は 250mg/kg/日であった。

②ウサギ経口投与発生毒性試験（雌、18～19 例/各投与量）

発生毒性に関する無毒性量は 125mg/kg/日であった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットを用いた出生後評価を含む経口投与発生毒性試験（雌、22 例/各投与量）

妊娠 6～12 日に 250 及び 1000mg/kg/日群において投与に関連する母動物の体重増加量の減少（対照群より、それぞれ 15%及び 18%減）が認められたが、その他の妊娠期間又は授乳期間では、シタグリプチン投与群において母動物体重に変化は認められなかった。体重への影響と関連して、250 及び 1000mg/kg/日群では母動物の妊娠期間中に投与に関連する摂餌量の減少（対照群より 8～12%減）が認められた。母動物毒性に関する無毒性量は 125mg/kg/日であった。また、F1 動物については、1000mg/kg/日投与群において離乳前（雄、雌）及び離乳後（雄のみ）の体重増加量の減少が認められた。F1 動物に対する無毒性量は 250mg/kg/日であった。

イプラグリフロジン：[78)]

試験項目	動物種 （n）	投与期間 投与量 (mg/kg/日) （投与経路）	無毒性量 (mg/kg/日)	結果
受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット （1 群雌雄各 20）	雄：交配前 2 週間及び交配期間を含めて剖検の前日まで 雌：交配前 2 週間及び交配期間を経て妊娠 7 日まで 100、300、1000 （経口）	一般毒性： 100未満（雄） 100（雌） 生殖機能及び初期胚発生に対する無毒性量： 300（雌雄）	300mg/kg/日以下：雌雄ラットの生殖機能（性周期、交尾率、受胎率、交尾までに要した日数、黄体数、着床数）及び初期胚発生（生存胎児数、着床前死亡率、着床後死亡率）に対する影響は認められなかった。 1000mg/kg/日：交配前に雌雄ラットで死亡及び瀕死（投与 4～7 日に雄 12 例、投与 5～8 日に雌 16 例）が認められたため、この群での生殖機能及び初期胚発生への影響の評価は実施しなかった。
胚・ 胎児発生	ラット （1 群雌 18～19）	妊娠 7～17 日 100、300、600 （経口）	母動物： 100 胚・胎児発生： 300	100mg/kg/日：母動物の摂餌量の増加が認められた。 300mg/kg/日：母動物の摂餌量の増加、体重及び投与初期の摂餌量の減少が認められたが、黄体数及び着床数への影響は認められなかった。 600mg/kg/日：3 例が自発運動の減少、尿道口周囲の被毛の湿りを呈し、妊娠 12 日あるいは 18 日に死亡した。600mg/kg/日の生存例では、体重及び投与初期の摂餌量の減少が認められたが、いずれの投与群においても黄体数及び着床数への影響は認められなかった。胚・胎児の発育遅延に関連した変化（胎児体重及び胎盤重量の減少、胸腺頸部残留児の増加）が認められたが、催奇形性及び胚・胎児致死作用は認められなかった。
	ウサギ （1 群 18～22）	妊娠 6～18 日 30、100、300 （経口）	母動物： 100 胚・胎児発生： 300	100mg/kg/日以下：母動物の摂餌量の増加がみられたが、胚･胎児発生には影響は認められなかった。 300mg/kg/日：母動物の死亡（3 例）、流産（5 例）、摂餌量の減少及び体重の増加抑制、排糞量の減少、死亡例では暗赤色水様物（膣分泌物）の排泄がみられたが、胚･胎児発生には影響は認められなかった。

試験項目	動物種 （n）	投与期間 投与量 (mg/kg/日) （投与経路）	無毒性量 (mg/kg/日)	結果
出生前及び出生後の発生及び母体の機能	ラット （1 群雌 20）	妊娠 7 日～分娩後 21 日 30、100、300 （経口）	母動物 一般毒性：100 生殖機能：100 出生児：100	30mg/kg/日：母動物の摂餌量の増加。 100mg/kg/日：母動物の摂餌量の増加。 300mg/kg/日：母動物の摂餌量の増加、体重の増加。母動物の死亡（2 例）及び全児死亡（2 例）が認められ、これらの発生前から母動物では自発運動の減少、赤色眼分泌物、削痩、体重及び摂餌量の著しい減少がみられた。出生児の身体的発達、感覚機能及び反射、行動、生殖機能について薬物投与に関連した変化は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

シタグリプチン：

1) 局所リンパ節増殖試験

局所リンパ節増殖試験法（LLNA）（5 例/各投与量）により皮膚感作性を検討した結果（処置濃度 100%以下）、リンパ節の細胞増殖に明らかな増加は認められなかった。[99)]

2) 眼刺激性試験

In vitro ウシ角膜混濁（BCOP）試験法により眼刺激性を評価した結果、シタグリプチン（処置濃度 20%シタグリプチン）の刺激性スコアは、軽度刺激性と分類された。また、ウサギ（3 例/各投与量）を用いて眼刺激性を評価したところ、シタグリプチン（処置量 100mg）は中等度の眼刺激性を示した。[100)]

3) 皮膚刺激性試験 [101)]

①*In vitro*

ヒト表皮培養システム（EpiDerm™）を用いて、シタグリプチンの皮膚刺激性を評価した。その結果、シタグリプチンの約 25mg/mL の濃度で細胞生存率が 98.7%であった。

②*In vivo*

ウサギ（雌雄、3 例/各投与量）を用いて、シタグリプチン（処置量 500mg）の皮膚刺激性を評価した。その結果、皮膚刺激性変化は認められなかった。

イプラグリフロジン：

1) 眼粘膜刺激性試験 [102)]

イプラグリフロジン 100mg を日本白色種ウサギ（雄 n＝6）の右眼結膜嚢内に投与した結果、結膜の発赤及び浮腫、分泌物、残存薬物、角膜上皮欠損が認められ、いずれの所見も洗眼群では 3 日までに、非洗眼群でも 8 日までに消失した。このようにイプラグリフロジンには軽度な眼粘膜刺激性が認められたが、洗眼により眼粘膜刺激性が軽減することが示された。

2) 血管局所刺激性試験 [102)]

イプラグリフロジン注射液（濃度 0.05mg/mL）を、日本白色種ウサギ（1 群雄 n＝3）の左耳に、静脈内投与群には 10mL/kg、静脈周囲投与（皮下投与）群には 0.2mL/部位の液量で単回投与した結果、イプラグリフロジン投与に関連した変化は認められず、イプラグリフロジン注射液（濃度 0.05mg/mL）には血管局所刺激性はないと判断された。

3) 皮膚感作性試験 [103)]

Hartley 系雄モルモット（イプラグリフロジン感作群 n＝20、溶媒対照群 n＝10、陽性対照群 n＝5）を用いて皮膚感作性試験（マキシマイゼーション試験）を行った結果、イプラグリフロジン感作群の投与部位に皮膚反応は認められず、イプラグリフロジンはモルモットに対して皮膚感作性をもたないと判断された。

(7)その他の特殊毒性

シタグリプチン：

1) 肝ミクロソーム酵素活性誘導

マウス（雌雄、8 例/各投与量）に 500mg/kg/日のシタグリプチンを 4 日間反復経口投与した。シタグリプチンは肝重量に影響を及ぼさず、肝臓内に CYP1A、2B、3A 及び 4A を誘導しなかった。[104)]

2) 溶血性試験

ラット、イヌ及びヒトの全血並びに洗浄赤血球を用いて、シタグリプチンの溶血性を評価した。全血又は洗浄赤血球にシタグリプチン（全血では最大 1mg/mL まで、洗浄赤血球では最大 9mg/mL まで）を添加した後、それぞれ 15 分間インキュベートした。その結果、シタグリプチン添加全血及び洗浄赤血球に溶血反応は認められなかった。[105)]

3) 光毒性試験

シタグリプチンは 268nm で単一の吸収ピークを示し、太陽光線域（290～700nm）で検出可能な吸収を示さないことから、光毒性試験は実施しなかった。[106)]

4) 膵臓に対する影響

糖尿病モデル（ZDF）ラット（雄、25 例/各投与量）に 30、100、150mg/kg/日のシタグリプチンを 3 ヵ月間経口投与した結果、150mg/kg/日（臨床での最大投与量 100mg/日の約 19 倍の曝露量に相当する）までの用量で、膵炎及び膵臓の増殖性変化を含む膵臓への影響は認められなかった。[107)]

注）本剤の承認された 1 回用量はシタグリプチン／イプラグリフロジン 50mg/50mg である。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品[注)]

注）：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日本薬局方　シタグリプチンリン酸塩水和物　　該当しない

イプラグリフロジン L-プロリン　　該当しない

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同　効　薬：シタグリプチンリン酸塩水和物、イプラグリフロジン L-プロリン、ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩、リナグリプチン、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、アナグリプチン、サキサグリプチン水和物、トレラグリプチンコハク酸塩、オマリグリプチン、ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、ルセオグリフロジン水和物、トホグリフロジン水和物、カナグリフロジン水和物、エンパグリフロジン

7. 国際誕生年月日

2018 年 3 月 23 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
スージャヌ®配合錠	2018 年 3 月 23 日	23000AMX00452000	2018 年 5 月 22 日	2018 年 5 月 22 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日　2024 年 3 月 21 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

4 年：2018 年 3 月 23 日～2022 年 3 月 22 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
スージャヌ®配合錠	3969107F1022	3969107F1022	126257502	622625702

14. 保険給付上の注意

平成 30 年 5 月 21 日付保医発 0521 第 8 号　厚生労働省保険局医療課長通知に以下の留意事項が示されている。

① 効能・効果

２型糖尿病（ただし、シタグリプチンリン酸塩水和物及びイプラグリフロジン L-プロリンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。）であること。

② 保険適用上の取扱い

ア　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。

イ　本製剤を２型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。

ウ　原則として、既にシタグリプチン 50mg １日１回及びイプラグリフロジン 50mg １日１回を併用し状態が安定している場合、あるいはシタグリプチン 50mg １日１回又はイプラグリフロジン 50mg １日１回の単剤治療により効果不十分な場合に、本製剤の使用を検討すること。

エ　本製剤投与中において、本製剤の投与がシタグリプチン及びイプラグリフロジンの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1）MSD社内資料（原薬）
2）MSD社内資料（製剤）
3）Kashiwagi A, et al. Diabetes Obes. Metab. 2015; 17（2）: 152-160.［SGL-00204］ (PMID：25347938)
4）MSD承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相長期併用投与試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.4）
5）MSD承認申請時評価資料：健康成人における生物学的同等性試験 P855試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
6）MSD承認申請時評価資料：健康成人における食事の影響試験 P860試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
7）MSD承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相シタグリプチン追加投与試験 P842試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.3）
8）Seino Y, et al. Diabetes Obes Metab. 2021; 23（6）: 1342-1350. (PMID：33565686)
9）MSD承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相イプラグリフロジン追加投与試験 P843試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.3）
10）Kaku K, et al. Diabetes Obes Metab. 2021; 23（9）: 2099-2108. (PMID: 34033212)
11）MSD承認申請時評価資料：国内第Ⅲ相長期併用投与試験 P849試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.4）
12）Drucker DJ. Diabetes Care. 2003; 26: 2929-2940. (PMID：14514604)
13）Kim D, et al. J Med Chem. 2005; 48: 141-151. (PMID：15634008)
14）Herman GA, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 4612-4619. (PMID：16912128)
15）MSD社内資料：シタグリプチンの*in vitro*及び*in vivo*薬理試験（2009年10月16日承認、CTD2.6.2.2）
16）Wright EM, et al. J Intern Med. 2007; 261: 32-43.［SGL-00028］(PMID：17222166)
17）Tahara A, et al. Arch Pharm Res. 2016; 39: 259-270.［SGL-00471］(PMID：26450351)
18）Nonaka K, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2008; 79: 291-298. (PMID：17933414)
19）Mu J, et al. Eur J Pharmacol. 2009; 623: 148-154. (PMID：19765579)
20）アステラス製薬社内報告書：ヒトSGLTに対する阻害作用及び選択性［DIR 130160］（2014年1月17日承認、CTD2.6.2.2）
21）Tahara A, et al. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2012; 385: 423-436.［SGL-00019］(PMID：22139434)
22）アステラス製薬社内報告書：尿中グルコース排泄促進作用［DIR 130161］（2014年1月17日承認、CTD2.6.2.2）
23）アステラス製薬社内報告書：液体栄養剤負荷後高血糖の改善作用［DIR 130162］（2014年1月17日承認、CTD2.6.2.2）
24）アステラス製薬社内報告書：KK-A^yマウス反復投与試験［DIR 130163］（2014年1月17日承認、CTD2.6.2.2）
25）アステラス製薬社内報告書：db/dbマウス反復投与試験［DIR 130164］（2014年1月17日承認、CTD2.6.2.2）
26）Kadokura T, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2014;106: 50-56.［SGL-00089］(PMID：25149596)
27）Herman GA, et al. Br J Clin Pharmacol. 2011; 71: 429-436. (PMID：21284702)
28）片山泰之、他. 新薬と臨床. 2011; 60: 1139-1152.
29）アステラス製薬社内報告書：第Ⅰ相試験［DIR 130186］（2014年1月17日承認、CTD2.7.6.3）
30）アステラス製薬社内報告書：薬物動態［DIR 130181］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.3）
31）Smulders RA, et al. Diabetes Obes Metab. 2012; 14: 937-943.［SGL-00018］(PMID：22587345)
32）アステラス製薬社内報告書：薬物相互作用試験（シタグリプチン）［DIR 130196］（2014年1月17日承認、CTD2.7.6.15）

33）MSD社内資料：ボグリボース併用PK試験（2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2）
34）MSD社内資料：ジゴキシン併用PK試験（2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2）
35）Krishna R, et al. J Clin Pharmacol. 2007; 47: 165-174. (PMID：17244767)
36）Herman GA, et al. Curr Med Res Opin. 2006; 22: 1939-1947. (PMID：17022853)
37）Mistry GC, et al. J Clin Pharmacol. 2007; 47: 159-164. (PMID：17244766)
38）Mistry GC, et al. Br J Clin Pharmacol. 2008; 66: 36-42. (PMID：18503607)
39）Bergman AJ, et al. J Clin Pharmacol. 2009; 49: 483-488. (PMID：19204138)
40）Wright DH, et al. J Clin Pharmacol. 2009; 49: 1157-1167. (PMID：19783710)
41）Migoya E, et al. J Clin Pharmacol. 2011; 51: 1319-1325. (PMID：21209231)
42）アステラス製薬社内報告書：薬物相互作用試験（メトホルミン）［DIR 130192］（2014年1月17日承認、CTD2.7.6.11）
43）Veltkamp SA, et al. Clin Ther. 2012; 34: 1761-1771.［MED-01740］(PMID：22795925)
44）Kadokura T, et al. Clin Pharmacokinet. 2014; 53: 975-988.［SGL-00170］(PMID：25316572)
45）アステラス製薬社内報告書：薬物相互作用試験（ピオグリタゾン）［DIR 130194］（2014年1月17日承認、CTD 2.7.6.13）
46）アステラス製薬社内報告書：薬物相互作用試験（グリメピリド）［DIR 130193］（2014年1月17日承認、CTD 2.7.6.12）
47）MSD社内資料：母集団薬物動態解析（2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2）
48）アステラス製薬社内報告書：絶対バイオアベイラビリティ試験［DIR 130185］（2014年1月17日承認、CTD2.7.6.2）
49）MSD社内資料：分布容積（2009年10月16日承認、CTD 2.7.1.2）
50）アステラス製薬社内報告書：母集団薬物動態解析及び濃度-応答解析［DIR 130183］（2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.3）
51）Bergman AJ, et al. Biopharm Drug Dispos. 2007; 28: 315-322. (PMID：17575559)
52）MSD社内資料：ラットでの分布（2009年10月16日承認、CTD 2.6.4.4）
53）アステラス製薬社内報告書：分布［DIR 130167］（2014年1月17日承認、CTD2.6.4.5）
54）MSD社内資料：ラット、ウサギでの胎盤移行性（2009年10月16日承認、CTD 2.6.5.5）
55）MSD社内資料：ラット乳汁中への移行性（2009年10月16日承認、CTD 2.6.5.21）
56）MSD社内資料：タンパク結合率（2009年10月16日承認、CTD 2.6.4.4）
57）アステラス製薬社内報告書：血漿蛋白結合率［DIR 130172］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2）
58）アステラス製薬社内報告書：血漿中主要結合蛋白の推定［DIR 130173］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2）
59）Vincent SH, et al. Drug Metab Dispos. 2007; 35: 533-538. (PMID：17220239)
60）アステラス製薬社内報告書：代謝物の同定及び構造決定［DIR 130174］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2）
61）MSD社内資料：CYP分子種への影響（2009年10月16日承認、CTD 2.6.5.15-17）
62）アステラス製薬社内報告書：UGT分子種の同定［DIR 130175］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2）
63）アステラス製薬社内報告書：CYP分子種に対する阻害作用［DIR 130176］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2）
64）アステラス製薬社内報告書：UGTに対する阻害作用［DIR 130177］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2）
65）アステラス製薬社内報告書：CYP分子種に対する誘導作用［DIR 130178］（2014年1月17日承認、CTD2.7.2.2）
66）MSD社内資料：代謝物の活性（2009年10月16日承認、CTD 2.6.4.5）

67）アステラス製薬社内報告書：ヒト代謝物の薬理作用［DIR 130165］（2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2）
68）アステラス製薬社内報告書：マスバランス試験［DIR 130187］（2014年1月17日承認、CTD 2.7.6.6）
69）Kadokura T, et al. Diabetol Int. 2011; 2: 172-182.［SGL-00020］
70）Chu XY, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2007; 321: 673-683. (PMID：17314201)
71）MSD社内資料：シタグリプチンによるジゴキシン及びシメチジンの取り込み阻害（2009年10月16日承認、CTD 2.6.4.4）
72）アステラス製薬社内報告書：P-gpに対する基質性［DIR 130212］（2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2）
73）Bergman AJ, et al. Diabetes Care. 2007; 30: 1862-1864. (PMID：17468348)
74）アステラス製薬社内報告書：腎機能低下患者PK/PD試験［DIR 130189］（2014年1月17日承認、CTD2.7.6.8）
75）Migoya EM, et al. Can J Clin Pharmacol. 2009; 16: e165-170. (PMID：19221403)
76）Zhang W, et al. Clin Drug Investig. 2013; 33: 489-496.［SGL-00015］(PMID：23733389)
77）MSD社内資料：高齢男女/成人女性/肥満成人男性における薬物動態（2009年10月16日承認、CTD 2.7.2.2）
78）アステラス製薬社内報告書：生殖発生毒性試験［DIR 130171］（2014年1月17日承認、CTD 2.6.6.6）
79）アステラス製薬社内報告書：がん原性試験［DIR 130170］（2014年1月17日承認、CTD 2.6.6.5）
80）Klaassen CD. Casarett & Doull's Toxicology-The Basic Science of Poisons 8th Ed. 2013; 907-930.［R-06382］
81）World Health Organization Technical Report Series. 1997; 868: 8-12.［R-06362］
82）Roe FJ. Hum Toxicol. 1989; 8: 87-98.［R-06358］ (PMID：2663701)
83）福田英臣 編. 毒性試験講座 1. 1990; 253-254.［R-06361］
84）高橋道人、 他. 伊東毒性病理学 2013; 134.［R-06360］
85）MSD社内資料：中枢神経系に対する作用（2009年10月16日承認、CTD 2.6.2.4）
86）MSD社内資料：呼吸・循環器系に対する作用（2009年10月16日承認、CTD 2.6.2.4）
87）MSD社内資料：腎機能に対する作用（2009年10月16日承認、CTD 2.6.2.4）
88）MSD社内資料：消化器系に対する作用（2009年10月16日承認、CTD 2.6.2.4）
89）MSD社内資料：血液凝固系に対する作用（2009年10月16日承認、CTD 2.6.2.4）
90）アステラス製薬社内報告書：安全性薬理試験［DIR 130146］（2014年1月17日承認、CTD 2.6.3.4）
91）アステラス製薬社内報告書：副次的薬理試験［DIR 130166］（2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.3）
92）MSD社内資料：単回投与毒性試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.2）
93）MSD社内資料：反復投与毒性試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.3）
94）アステラス製薬社内報告書：反復投与毒性試験［DIR 130168］（2014年1月17日承認、CTD 2.6.6.3）
95）MSD社内資料：遺伝毒性試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.4）
96）アステラス製薬社内報告書：遺伝毒性試験［DIR 130169］（2014年1月17日承認、CTD 2.6.6.4）
97）MSD社内資料：がん原性試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.5）
98）MSD社内資料：生殖発生毒性試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.6）
99）MSD社内資料：局所リンパ節増殖試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.7）
100）MSD社内資料：眼刺激性試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.8）
101）MSD社内資料：皮膚刺激性試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.8）
102）アステラス製薬社内報告書：局所刺激性試験［DIR 130148］（2014年1月17日承認、CTD 2.6.6.7）

103）アステラス製薬社内報告書：皮膚感作性試験［DIR 130149］（2014年1月17日承認、CTD 2.6.6.8）
104）MSD社内資料：肝ミクロソーム酵素活性誘導（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.8）
105）MSD社内資料：溶血性試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.8）
106）MSD社内資料：光毒性試験（2009年10月16日承認、CTD 2.6.6.8）
107）Forest T, et al. Endocrinology. 2014; 155: 783-792. (PMID：24424056)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2025 年 10 月時点）

＜参考＞

シタグリプチン

シタグリプチンは、2023 年 9 月時点、世界 125 の国と地域で承認を取得している。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

2 型糖尿病

6. 用法及び用量

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。

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］

主な外国での発売状況（2025 年 10 月時点）

国名	販売名	承認年月日	剤型/含量	効能・効果	用法・用量
米国	JANUVIA	2006/10/16	錠剤/ 100mg、 50mg、 25mg	2 型糖尿病成人の血糖コントロールの改善を目的とした食事・運動療法の補助療法	通常、100mg を 1 日 1 回、食事の有無にかかわらず服用可能。 eGFR が 45mL/min/1.73 m^2 未満の患者では用量調節が推奨される ・eGFR 30mL/min/1.73m^2 以上 45mL/min/1.73m^2 未満では 50mg 1 日 1 回 ・eGFR 30mL/min/1.73m^2 未満(透析中の末期腎不全患者を含む)では 25mg 1 日 1 回

国名	販売名	承認年月日	剤型/含量	効能・効果	用法・用量
EU	JANUVIA	2007/03/21	錠剤/ 100mg、 50mg、 25mg	2 型糖尿病成人の血糖コントロールの改善 単剤療法 ・食事・運動療法にても十分な血糖コントロールが得られず、メトホルミンが禁忌又は不耐容のため投与が適切でない場合 2 剤療法 ・メトホルミンとの併用療法（食事・運動療法にメトホルミンを投与しても十分な血糖コントロールが得られない場合） ・スルホニルウレア剤との併用療法（食事・運動療法にスルホニルウレア剤を最大耐用量投与しても十分な血糖コントロールが得られず、メトホルミンが禁忌又は不耐容のため投与が適切でない場合） ・PPARγ アゴニスト剤（チアゾリジンジオン系薬剤など）との併用療法（PPARγ による治療が適切な場合、食事・運動療法に PPARγ アゴニスト剤単剤投与しても十分な血糖コントロールが得られない場合） 3 剤療法 ・スルホニルウレア剤及びメトホルミンとの併用療法（食事・運動療法に両剤による併用療法を行っても十分な血糖コントロールが得られない場合） ・PPARγ アゴニスト剤及びメトホルミンとの併用療法（食事・運動療法に両剤による併用療法を行っても十分な血糖コントロールが得られない場合） インスリン（メトホルミンの有無に関わらず）との併用（食事・運動療法にインスリン療法を行っても十分な血糖コントロールが得られない場合）	100mg を 1 日 1 回投与する メトホルミン又はPPARγアゴニストと併用する場合は、これらの用量を維持し併用する。 スルホニルウレア剤又はインスリンと併用する場合は、低血糖症の発現リスク軽減のため、スルホニルウレア剤やインスリンの投与量の減量を考慮する。 軽度腎機能障害患者への投与量の変更は必要がない。 中等度腎機能障害患者: ・45≦GFR<60mL/min への投与量の変更は必要がない。 ・30≦GFR<45mL/min では 50 mg を 1 日 1 回投与する。 重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者では 25 mg を 1 日 1 回、透析の時間帯に関わりなく投与可能。

イプラグリフロジン

イプラグリフロジンは、2025 年 10 月時点、ロシアで承認を取得している。

本邦における効能又は効果、並びに用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

2 型糖尿病

1 型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。［8.3、9.2.1、16.6.1 参照］

5.2 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。［8.3、9.2.2、16.6.1、17.1.11、17.1.12 参照］

5.3 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。

〈1 型糖尿病〉

5.4 本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。

6. 用法及び用量

〈2 型糖尿病〉

通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1 日 1 回まで増量することができる。

〈1 型糖尿病〉

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg1 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

〈1 型糖尿病〉

7.1 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起こるおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。［8.6、8.6.1、8.6.2、11.1.4 参照］

7.2 本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の 1 日投与量は 15%減量することが推奨された。［8.6、8.6.1、8.6.2、11.1.1、11.1.4、17.1.13 参照］

ロシアでの承認状況（2025 年 10 月時点）

会社名	MAH: Astellas Pharma Europe B.V.
販売名	Suglat
剤形・規格	Film-coated tablets; 50 mg
承認年月	2019 年 5 月
効能又は効果	Suglat is indicated in adults with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control as: Monotherapy When diet and exercise alone do not provide adequate glycaemic control. Combination therapy In combination with other glucose-lowering medicinal products including metformin, pioglitazone, sulfonylurea (SU), insulin (with or without di-peptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor), metformin with sitagliptin, α-glucosidase inhibitor (α-GI), DPP-4 inhibitor, nateglinide, glucagon-like peptide (GLP)-1 analogue (with or without SU); when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control.
用法及び用量	*Method of administration* Suglat should be taken orally once daily, with or without food. Tablets are to be swallowed whole. Posology The starting dose for adults is 50 mg once daily and may be increased to 100 mg (given as 2 tablets of 50 mg). In order to reduce the risk of hypoglycemia associated with simultaneous administration, a lower dose of insulin or insulin secretion stimulating agents (such as SUs) should be considered.

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

＜参考＞

シタグリプチン：

妊婦・授乳婦に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
JANUVIA® (sitagliptin) Tablets 米国添付文書 （2025年10月時点）	**8.1 Pregnancy** Risk Summary The limited available data with JANUVIA in pregnant women are not sufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy [*see Clinical Considerations*]. No adverse developmental effects were observed when sitagliptin was administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis at oral doses up to 30-times and 20-times, respectively, the 100 mg clinical dose, based on AUC [*see Data*]. The estimated background risk of major birth defects is 6-10% in women with pre-gestational diabetes with a Hemoglobin A1c >7% and has been reported to be as high as 20-25% in women with a Hemoglobin A1c >10%. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. Clinical Considerations *Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk* Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, preeclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, and macrosomia related morbidity. Data *Animal Data* In embryo-fetal development studies, sitagliptin administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis (gestation day 6 to 20) did not adversely affect developmental outcomes at oral doses up to 250 mg/kg (30-times the 100 mg clinical dose) and 125 mg/kg (20-times the 100 mg clinical dose), respectively, based on AUC. Higher doses in rats associated with maternal toxicity increased the incidence of rib malformations in offspring at 1000 mg/kg, or approximately 100-times the clinical dose, based on AUC. Placental transfer of sitagliptin was observed in pregnant rats and rabbits. Sitagliptin administered to female rats from gestation day 6 to lactation day 21 caused no functional or behavioral toxicity in offspring of rats at doses up to 1000 mg/kg.

	8.2 Lactation Risk Summary There is no information regarding the presence of JANUVIA in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Sitagliptin is present in rat milk and therefore possibly present in human milk [*see Data*]. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for JANUVIA and any potential adverse effects on the breastfed infant from JANUVIA or from the underlying maternal condition. Data Sitagliptin is secreted in the milk of lactating rats at a milk to plasma ratio of 4:1.

小児等への投与に関する情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
JANUVIA® (sitagliptin) Tablets 米国添付文書 （2025年10月時点）	**8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of JANUVIA have not been established in pediatric patients.

イプラグリフロジン：

妊婦・授乳婦に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、ロシア添付文書とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。類薬の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、本剤の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。

出典	記載内容
Suglat® (Ipragliflozin) Tablets ロシア添付文書 （2025年10月時点）	**Use of the drug during pregnancy and breast-feeding** *Pregnancy* There are no adequate data from the administration of ipragliflozin in pregnant women. Transfer to fetuses has been observed in rats. The use of ipragliflozin during pregnancy is contraindicated. When pregnancy is detected, treatment with ipragliflozin should be discontinued. *Fertility* The effect of ipragliflozin on fertility in humans has not been studied. In male and female rats, ipragliflozin showed no effects on fertility. Breast-feeding Non-clinical studies have shown that ipragliflozin passes into breast milk and reduces pup growth in rats. A risk to the newborn/infant cannot be excluded. The use of ipragliflozin during breast-feeding is contraindicated.

小児等への投与に関する情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、ロシア添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
Suglat® (Ipragliflozin) Tablets ロシア添付文書 （2025年10月時点）	*Paediatric population* The safety and efficacy of Suglat in children under 18 years of age have not been established.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療関係者向け製品サイト

https://www.msdconnect.jp/products/sujanu/

製造販売元
ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

発売元
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

販売提携
寿　製　薬　株　式　会　社
長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原 198

2025 年 10 月改訂