

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 2013 に準拠して作成 [一部 2018（2019 年更新版）に準拠]

選択的DPP-4阻害剤 2型糖尿病治療剤
サキサグリプチン水和物錠
オングリザ®錠 2.5mg
オングリザ®錠 5mg
ONGLYZA® Tablets 2.5mg・5mg

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－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	オングリザ錠 2.5mg：1 錠中サキサグリプチン水和物 2.64mg (サキサグリプチンとして 2.5mg) オングリザ錠 5mg：1 錠中サキサグリプチン水和物 5.29mg (サキサグリプチンとして 5mg)
一般名	和名：サキサグリプチン水和物（JAN） 洋名：Saxagliptin Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2013 年 3 月 25 日 薬価基準収載年月日：2013 年 5 月 24 日 発売年月日：2013 年 7 月 9 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/

本 IF は 2021 年 11 月改訂の電子添文（第 2 版）の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯……………1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質……………4
- 2. 有効成分の各種条件下における
安定性……………5
- 3. 有効成分の確認試験法……………5
- 4. 有効成分の定量法……………5

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形……………6
- 2. 製剤の組成……………6
- 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………7
- 4. 製剤の各種条件下における安定性…………7
- 5. 調製法及び溶解後の安定性……………7
- 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）…………8
- 7. 溶出性……………8
- 8. 生物学的試験法……………8
- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………8
- 10. 製剤中の有効成分の定量法……………8
- 11. 力価……………8
- 12. 混入する可能性のある夾雑物……………8
- 13. 注意が必要な容器・外観が特殊
な容器に関する情報……………8
- 14. その他……………8

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果……………9

- 2. 用法及び用量……………9
- 3. 臨床成績……………10

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……………37
- 2. 薬理作用……………37

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法……………44
- 2. 薬物速度論的パラメータ……………51
- 3. 吸収……………52
- 4. 分布……………52
- 5. 代謝……………55
- 6. 排泄……………57
- 7. トランスポーターに関する情報…………58
- 8. 透析等による除去率……………58

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……………59
- 2. 禁忌内容とその理由……………59
- 3. 効能又は効果に関連する注意と
その理由……………59
- 4. 用法及び用量に関連する注意と
その理由……………59
- 5. 重要な基本的注意とその理由…………59
- 6. 特定の背景を有する患者に関する
注意……………60
- 7. 相互作用……………63
- 8. 副作用……………65
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………80
- 10. 過量投与……………80
- 11. 適用上の注意……………81
- 12. その他の注意……………81

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………82
- 2. 毒性試験……………83

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分	87
2.有効期間又は使用期限	87
3.貯法・保存条件	87
4.薬剤取扱い上の注意点	87
5.承認条件等	87
6.包装	88
7.容器の材質	88
8.同一成分・同効薬	88
9.国際誕生年月日	88
10.製造販売承認年月日及び承認番号	88
11.薬価基準収載年月日	88
12.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	88
13.再審査結果、再評価結果公表年 月日及びその内容	89
14.再審査期間	89
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	89
16.各種コード	89
17.保険給付上の注意	89

X I. 文献

1.引用文献	90
2.その他の参考文献	93

X II. 参考資料

1.主な外国での発売状況	94
2.海外における臨床支援情報	96

X III. 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	99
2.その他の関連資料	99

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

オングリザ®錠（一般名：サキサグリプチン水和物；以下本剤）は、ブリストル・マイヤーズスクイブ社（BMS 社、米国）が創薬したジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害剤である。

グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）は、食後早期に消化管から分泌され、膵臓の β 細胞を刺激しインスリン分泌を増強させる消化管ホルモンである。本剤は、GLP-1の分解酵素であるDPP-4を阻害し、活性型GLP-1の血中濃度を上昇させることにより血糖低下作用を示す2型糖尿病治療剤である。

本剤は、BMS 社が2型糖尿病を効能・効果として2009年7月に米国で承認を取得しており、2009年10月以降は欧州等で承認されている。

本邦では、2006年12月に大塚製薬株式会社がBMS 社から導入し、2007年9月から国内臨床開発を開始した。2型糖尿病患者を対象とした単独療法については、用量反応試験、検証試験、長期投与試験を実施した。また、併用療法については、「平成22年7月9日付薬食審査発0709第1号経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に基づいて、他の経口血糖降下薬（スルホニルウレア剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤又は速効型インスリン分泌促進剤）と併用する長期投与試験を実施した。その結果、2型糖尿病患者において単独療法のみならず併用療法における長期使用についても有効性及び安全性が認められ、2013年3月に「2型糖尿病」を効能・効果として大塚製薬株式会社が製造販売承認を取得し、同年5月に協和発酵キリン株式会社（現：協和キリン株式会社）が承継した。

2.製品の治療学的・製剤学的特性

1. 選択的にDPP-4（ジペプチジルペプチダーゼ-4）を阻害する2型糖尿病治療剤である（*in vitro*）。

（「VI.2.(2).1 DPP-4阻害作用」の項参照）

2. 1日1回5mg単独療法により、HbA1cが低下する（用量反応試験において、12週時のHbA1cのベースラインからの変化量は-0.90%）。また、HbA1c低下作用は52週にわたって持続する。

（「V.3.(5).1 無作為化並行用量反応試験・2) 比較試験・3) 安全性試験」の項参照）

3. 副作用

下記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。

- ・ 重大な副作用：低血糖（0.5%）、急性膵炎（頻度不明）、過敏症反応（頻度不明）、腸閉塞（0.5%未満）、類天疱瘡（頻度不明）
- ・ その他の副作用（0.5～2%未満）：めまい、便秘、下痢、腹部不快感、胃炎、肝機能異常（ALT上昇、AST上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇等）、発疹、湿疹、そう痒

（「VIII.8. 副作用」の項参照）

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名：

オングリザ®錠 2.5mg、オングリザ®錠 5mg

(2) 洋名：

ONGLYZA®Tablets 2.5mg、ONGLYZA®Tablets 5mg

(3) 名称の由来：

ONGLYZA（オングリザ）という名称は、Long Glycemic Control（持続的な血糖管理）に由来する。

2.一般名

(1) 和名（命名法）：

サキサグリプチン水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）：

Saxagliptin Hydrate（JAN）

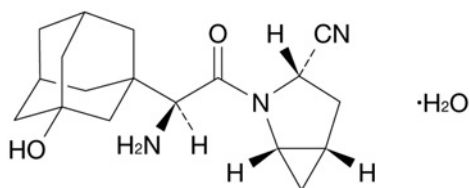
Saxagliptin（INN）

(3) ステム：

-gliptin：dipeptidyl aminopeptidase-IV inhibitors

3.構造式又は示性式

化学構造式：



4.分子式及び分子量

分子式：C₁₈H₂₅N₃O₂・H₂O

分子量：333.43

5.化学名（命名法）

(1*S*,3*S*,5*S*)-2-[(2*S*)-2-Amino-2-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.^{3,7}]dec-1-yl)acetyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile monohydrate

6.慣用名、別名、略号、記号番号

OPC-262、BMS-477118-11

7.CAS 登録番号

945667-22-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1.物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～淡黄色又は淡褐色の粉末であり、塊を含む場合がある。

(2) 溶解性：

エタノール（95）にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

(3) 吸湿性：

サキサグリブチン水和物に吸湿性はないと考えられる。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

110℃付近で分解

(5) 酸塩基解離定数：

pKa：7.3

(6) 分配係数：

1-オクタノール／水におけるサキサグリブチン水和物の分配係数（ $D_{o/w}$ ）を以下に示す。

pH	$D_{o/w}$	Log ($D_{o/w}$)
1.2	0.015	-1.82
4.5	0.04	-1.39
7.0	0.607	-0.22

(7) その他の主な示性値：

飽和溶液の pH は 8.7 である（17.6 mg/mL、 $24 \pm 3^\circ\text{C}$ ）。

2.有効成分の各種条件下における安定性

安定性試験のまとめ

試験の種類		保存条件			包装形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		5℃	—	—	二重ポリエチレン袋 ／ポリエチレン容器	36 箇月	規格内
加速試験		25℃	60%RH	—	二重ポリエチレン袋 ／ポリエチレン容器	6 箇月	規格内
苛酷試験	一次包装のみ	5℃	—	—	二重ポリエチレン袋	36 箇月	規格内
	低温	-20℃	—	—	二重ポリエチレン袋 ／ポリエチレン容器	12 箇月	規格内
	光	—	—	a	ガラスシャーレ	7 日間	規格内

a：白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ。120 万 lx・h／200W・h/m²。

試験項目：性状（外観）、確認試験、純度試験、水分、含量等

3.有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法又はラマンスペクトル測定法、液体クロマトグラフィー、近赤外吸収スペクトル測定法

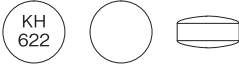
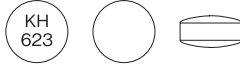
4.有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状：

販売名	オングリザ錠 2.5mg	オングリザ錠 5mg
性状	淡黄色のフィルムコーティング錠	淡紅色のフィルムコーティング錠
外形		
直径 (mm)	8.2	8.2
厚さ (mm)	4.2	4.2
重量 (mg)	約 240	約 240
識別コード	KH622 (錠剤本体、PTP シートに表示)	KH623 (錠剤本体、PTP シートに表示)

(2) 製剤の物性：

(3) 識別コード：

「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

販売名	オングリザ錠 2.5mg	オングリザ錠 5mg
有効成分	1 錠中サキサグリブチン水和物 2.64mg (サキサグリブチンとして 2.5mg)	1 錠中サキサグリブチン水和物 5.29mg (サキサグリブチンとして 5mg)
添加剤	黄色三二酸化鉄、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、乳糖水和物、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、塩酸（pH 調整剤）、水酸化ナトリウム（pH 調整剤）	クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、乳糖水和物、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、塩酸（pH 調整剤）、水酸化ナトリウム（pH 調整剤）

(2) 添加物：

「IV.2.(1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(3) その他：

該当しない

3.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4.製剤の各種条件下における安定性

安定性試験のまとめ

■オングリザ錠 2.5 mg

試験の種類	保存条件			包装形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60% RH	暗所	PTP /アルミピロー	36 箇月	規格内
加速試験	40℃	75% RH	暗所	PTP /アルミピロー	6 箇月	規格内
苛酷試験	25℃	—	a)	無包装	1 週間	規格内
使用時試験	25℃	75% RH	暗所	PTP (アルミピロー 開封後)	6 箇月	水分は平均値で 4.3%から 5.4%に増加した。 その他の試験項目では、規格内であった。
	30℃	75% RH	暗所		6 箇月	水分は平均値で 4.3%から 5.6%に増加した。 その他の試験項目では、規格内であった。

a) 使用した光源：平成 9 年 5 月 28 日薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」オプション 2

試験項目：性状（外観）、確認試験、純度試験、水分、溶出性、含量等

■オングリザ錠 5 mg

試験の種類	保存条件			包装形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60% RH	暗所	PTP /アルミピロー	36 箇月	規格内
加速試験	40℃	75% RH	暗所	PTP /アルミピロー	6 箇月	規格内
苛酷試験	25℃	—	a)	無包装	1 週間	規格内
使用時試験	25℃	75% RH	暗所	PTP (アルミピロー 開封後)	6 箇月	水分は平均値で 4.5%から 5.4%に増加した。 その他の試験項目では、規格内であった。
	30℃	75% RH	暗所		6 箇月	水分は平均値で 4.5%から 5.8%と増加した。 その他の試験項目では、規格内であった。

a) 使用した光源：平成 9 年 5 月 28 日薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」オプション 2

試験項目：性状（外観）、確認試験、純度試験、水分、溶出性、含量等

5.調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7.溶出性

溶出試験法 パドル法

8.生物学的試験法

該当しない

9.製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10.製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11.力価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の類縁物質、原薬の分解物が混入する可能性がある。

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

2 型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

〔解説〕

糖尿病治療における一般的な注意事項として設定した。

2. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

中等度以上の腎機能障害患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、2.5mg に減量すること。[9.2.1、9.8、16.6.1 参照]

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

注) クレアチニンクリアランスに相当する換算値 (年齢 60 歳、体重 65kg)

〔解説〕

海外で実施された腎機能障害患者を対象に、本剤の薬物動態に与える影響を検討する試験において、腎機能の程度が異なる成人 (40 名) に本剤 10mg を単回経口投与したときのサキサグリブチンの AUC_∞は、腎機能正常者に比べて、軽度 (Ccr : 50~80mL/min)、中等度 (Ccr : 30~50mL/min)、高度 (Ccr : 30mL/min 未満) の腎機能障害患者でそれぞれ 1.2 倍、1.4 倍、2.1 倍になった。主要活性代謝物の AUC_∞は、腎機能正常者に比べて、軽度、中等度、高度の腎機能障害患者でそれぞれ 1.7 倍、2.9 倍、4.5 倍になった¹⁾。これらの臨床成績より、中等度以上の腎機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあることから設定した。

[「Ⅷ.6.(2)」、「Ⅷ.6.(8)」、「Ⅶ.1.(3).3」の項参照]

3.臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

試験 No	実施 地域	試験 種類	被験者数	試験概要	対象	資料 区分		
<1>	海外	生物薬剤学試験	12	10mg 錠剤 1 錠と 5mg 錠剤 2 錠のバイオアベイラビリティ	健康成人	参考		
<2>			16	5mg 錠剤と 5mg カプセルとのバイオアベイラビリティ				
<3>	国内	臨床薬物動態試験	単回：50 反復：12	単回及び反復投与試験		健康成人	評価	
<4>	海外		72	用量漸増による単回経口投与試験			2 型糖尿病患者	参考
<5>			6	¹⁴ C-サキサグリブチンのマスバランスと代謝				
<6>			50	用量漸増による高用量 14 日間反復経口投与試験				
<7>			40	2 型糖尿病患者における用量漸増による 14 日間反復経口投与試験	健康成人			
<8>			56	サキサグリブチンの薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響	腎機能正常者、 腎機能障害患者			
<9>			40	腎機能障害患者における薬物動態試験	肝機能障害患者、 健康成人			
<10>			36	肝機能障害患者における薬物動態試験	健康成人	参考		
<11>	国内		26	最終製剤を用いた食事の影響の検討				
<12>	海外		14	食事の影響試験				
<13>			16	ケトコナゾールとの相互作用試験				
<14>			18	メトホルミンとの相互作用試験				
<15>			30	グリブライドとの相互作用試験				
<16>			30	ピオグリタゾンとの相互作用試験				
<17>			24	シンバスタチンとの相互作用試験				
<18>			15	制酸剤（Maalox Max®、ファモチジン、オメプラゾール）との相互作用試験				
<19>			14	ジゴキシンとの相互作用試験				
<20>			14	ジルチアゼムとの相互作用試験				
<21>			14	リファンピシンとの相互作用試験				
<22>			20	健康成人女性における経口避妊薬の薬物動態に及ぼすサキサグリブチンの影響				
<23>			36	ケトコナゾール併用投与時のリンパ球数への影響				

試験 No	実施 地域	試験 種類	被験者数	試験概要	対象	資料 区分
<24>	海外	臨床薬物動態試験	48	単回及び反復経口投与時のリンパ球数、シアン化物及びチオシアン酸塩の生成への影響	健康成人	参考
<25>			40	QT/QTc 評価試験		評価
<26>	日本		20	2 型糖尿病患者に対する臨床薬理試験	2 型糖尿病患者	
<27>	海外		36	作用機序試験		
<28>			32	継続投与試験：作用機序試験		
<29>	日本	350	第Ⅱ相単独療法での用量反応試験	2 型糖尿病患者		評価
<30>		279	第Ⅱ/Ⅲ相単独療法でのプラセボ対照二重盲検比較試験			
<31>	海外	338 (0～40mg コホート) 85 (0,100mg コホート)	第Ⅱ相単独療法での用量反応試験		有効性及び安全性試験	参考
<32>		401	第Ⅲ相単独療法での検証試験			
<33>		336	継続投与試験：第Ⅲ相単独療法での検証試験			
<34>		365	第Ⅲ相単独療法での投与タイミングを検討した試験			
<35>		311	継続投与試験：第Ⅲ相単独療法での投与タイミングを検討した試験			
<36>		768	第Ⅲ相 SU 薬との併用試験			
<37>		686	継続投与試験：第Ⅲ相 SU 薬との併用試験			
<38>		565	第Ⅲ相チアゾリジン薬との併用試験			
<39>		468	継続投与試験：第Ⅲ相チアゾリジン薬との併用試験			
<40>		743	第Ⅲ相ビグアナイド薬との併用試験			
<41>		645	継続投与試験：第Ⅲ相ビグアナイド薬との併用試験			
<42>		1306	第Ⅲ相ビグアナイド薬との併用試験（同時投与）			
<43>		1103	継続投与試験：第Ⅲ相ビグアナイド薬との併用試験（同時投与）			
<44>		455	第Ⅲb 相インスリンとの併用試験			

試験 No	実施 地域	試験 種類	被験者数	試験概要	対象	資料 区分
<45>	海外	有効性及び 安全性試験	170	第Ⅲb 相腎機能障害患者を対象に有効性を検討した試験	中等度以上の 腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者	参考
<46>			129	継続投与試験：第Ⅲb 相腎機能障害患者を対象に有効性を検討した試験		
<47>			93	第Ⅲb 相持続血糖モニタリング試験	2 型糖尿病患者	
<48>			858	第Ⅲ相 SU 薬との比較試験		
<49>			801	第Ⅲb 相シタグリプチンとの比較試験		
<50>	日本		221	第Ⅲ相長期継続投与試験	2 型糖尿病患者	評価
<51>			125	第Ⅲ相単独療法での長期投与試験		
<52>			577	第Ⅲ相併用療法での長期投与試験		

(2) 臨床効果：

1. 国内第Ⅱ相試験

食事療法・運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 1^{注)}、2.5、5mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与した。主要評価項目の HbA1c (NGSP 値) のベースラインから投与 12 週までの変化量 (平均値±標準誤差) は、プラセボ群 (87 例) $-0.08\pm 0.07\%$ 、本剤 5mg 群 (81 例) $-0.90\pm 0.07\%$ であった。本剤 5mg 群とプラセボ群との差の点推定値 [95%信頼区間] は -0.82 [$-1.05, -0.59$] %であり、有意な差が認められた ($p<0.0001$ 、Dunnett 検定)²⁾。副作用発現頻度はプラセボ群 16.1% (14/87 例)、本剤 1mg^{注)} 群 6.5% (6/93 例)、2.5mg 群 13.6% (12/88 例)、5mg 群 9.8% (8/82 例) であった。なお、低血糖の副作用発現頻度は、本剤 2.5mg 群で 1.1% (1/88 例) であり、5mg 群では低血糖の発現は認められなかった。[添付文書 11.1.1 参照]

注) 本剤の承認用量は 1 日 1 回 5mg 又は 2.5mg である。

2) 清野 裕：薬理と治療. 2014; 42: 503-518

2. 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

食事療法・運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 2.5、5mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間経口投与した結果は以下のとおりである²⁾。副作用発現頻度はプラセボ群 12.2% (11/90 例)、本剤 2.5mg 群 13.0% (12/92 例)、5mg 群 12.4% (12/97 例) であった。なお、低血糖の副作用発現頻度は、本剤 5mg 群で 1.0% (1/97 例) であり、2.5mg 群では低血糖の発現は認められなかった。[添付文書 11.1.1 参照]

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（24 週時）の結果

投与群	HbA1c（NGSP 値）（%）		空腹時血糖（mg/dL）		食後 2 時間血糖（mg/dL） ^{a)}	
	投与前からの変化量	プラセボとの差 ^{b)}	投与前からの変化量	プラセボとの差 ^{b)}	投与前からの変化量	プラセボとの差 ^{b)}
プラセボ（n=90）	0.28 ±0.07	-	3.2 ±2.74	-	4.3 ±4.26	-
サキサグリプチン 5mg（n=97）	-0.34 ±0.07	-0.62 ^{c)} [-0.84, -0.40]	-7.0 ±2.64	-10.2 [-18.6, -1.8]	-21.7 ±4.08	-26.0 [-39.1, -12.9]

平均値±標準誤差

a) 食事（テストミール）負荷試験時のデータ

b) 点推定値 [95%信頼区間]

c) p<0.0001、Dunnett 検定

2) 清野 裕：薬理と治療. 2014; 42: 503-518

3. 国内第Ⅲ相試験（長期継続単独療法試験）

食事療法・運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験に参加した患者に、本剤 2.5 又は 5mg を継続投与した結果は以下のとおりである。また、最終評価時点（52 週時）における空腹時血糖値のベースラインからの変化量の平均値 [95%信頼区間] は、本剤 5mg 群で-3.3 [-8.1, 1.5] mg/dL であった³⁾。

副作用発現頻度は本剤 2.5mg 群 18.5%（17/92 例）、5mg 群 15.5%（15/97 例）であった。なお、本剤の投与を 52 週継続した患者で、低血糖の副作用発現頻度は、本剤 5mg 群で 2.1%（2/97 例）であり、2.5mg 群では低血糖の発現は認められなかった。[添付文書 11.1.1 参照]

国内第Ⅲ相試験（長期継続単独療法試験、52 週時）の結果

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

平均値 [95%信頼区間]

3) 社内資料：単独療法継続長期投与試験（2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.4.22）

4. 国内第Ⅲ相試験（長期単独療法試験）

食事療法・運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 5mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与した結果は以下のとおりである。また、最終評価時点（52 週時）の空腹時血糖値のベースラインからの変化量の平均値 [95%信頼区間] は、本剤 5mg 群で-4.9 [-9.4, -0.5] mg/dL であった⁴⁾。

副作用発現頻度は 15.2%（19/125 例）であった。なお、52 週間にわたって、低血糖の発現は認められなかった。[添付文書 11.1.1 参照]

国内第Ⅲ相試験（長期単独療法試験、52 週時）の結果

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

平均値 [95%信頼区間]

4) 清野 裕：薬理と治療. 2014; 42: 519-534

5. 国内第Ⅲ相試験（長期併用療法試験）

食事療法・運動療法に加えて、経口糖尿病用薬で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 5mg を 1 日 1 回 52 週間併用投与した結果は以下のとおりである。なお、52 週までの併用投与時における低血糖の副作用発現頻度は、速効型インスリン分泌促進剤併用時 10.5% (6/57 例)、スルホニルウレア剤併用時 8.2% (15/183 例)、チアゾリジン系薬剤併用時 1.9% (2/108 例)、ビグアナイド系薬剤併用時 1.7% (2/116 例)、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用時 0.9% (1/113 例) であった⁴⁾。

国内第Ⅲ相試験（長期併用療法試験、52 週時）の結果

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

平均値 [95%信頼区間]

スルホニルウレア剤併用群での副作用発現頻度は 31.1% (57/183 例) で、最も多くみられた副作用は低血糖 8.2% (15/183 例) であった。

α -グルコシダーゼ阻害剤併用群での副作用発現頻度は 16.8% (19/113 例) で、最も多くみられた副作用は腹部膨満 1.8% (2/113 例) であった。

ビグアナイド系薬剤併用群での副作用発現頻度は 19.8% (23/116 例) で、最も多くみられた副作用は便秘 3.4% (4/116 例) であった。

チアゾリジン系薬剤併用群での副作用発現頻度は 16.7% (18/108 例) で、最も多くみられた副作用は便秘、下痢、腹部不快感、低血糖及び浮腫で、各 2 例 (1.9%) であった。

速効型インスリン分泌促進剤併用群での副作用発現頻度は 35.1% (20/57 例) で、最も多くみられた副作用は低血糖 10.5% (6/57 例) であった。[添付文書 11.1.1 参照]

4) 清野 裕：薬理と治療. 2014; 42: 519-534

6. インスリン製剤との併用療法

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

インスリン製剤との併用試験（二重盲検期、16 週時）の結果

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

平均値±標準誤差 [95%信頼区間]

a) インスリン製剤単独

b) p<0.001, t 検定

二重盲検期後、本剤 5mg を 1 日 1 回 36 週間継続投与した結果、最終評価時点（52 週時）の HbA1c (NGSP 値) のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）（本剤継続群のみ）は -0.61±0.72% であった。副作用発現頻度は 33.6%（74/220 例）であり、主な副作用は、低血糖 17.7%（39/220 例）であった ⁵⁾。[添付文書 11.1.1 参照]。

⁵⁾ 社内資料：インスリン製剤との併用試験

(3) 臨床薬理試験：

1) 単回及び反復投与試験（試験 No.<3>）⁶⁾

健康成人男性を対象に、本剤（1、2.5、5、10、20mg）を単回投与〔各群 8 例：空腹時（朝食摂取なし）及び朝食 30 分前〕又は本剤 10mg を 7 日間反復投与（8 例：朝食 30 分前）したときの安全性を検討した。

本剤 1～20mg の単回投与及び 10mg の 7 日間反復投与による死亡、その他の重篤な副作用はなかった。副作用による中止例は、単回投与期の空腹時投与の本剤 1 mg 群での軽度の「心室性期外収縮」の 1 例のみであった。

以上の結果から、本剤 1～20mg 単回投与及び 10mg 反復投与のすべての用法・用量で忍容性が確認された。

⁶⁾ 社内資料：単回及び反復経口投与試験（2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.2.1）

2) QT/QTc 評価試験（外国人）（試験 No.<40>）⁷⁾

健康成人 40 例を対象に、プラセボ、本剤 10mg 又は 40mg を 4 日間反復投与し、QTc 間隔に及ぼす影響を検討した。

その結果、本剤 40mg を 4 日間投与した時、QTc 間隔の有意な延長は認められなかった。また、プラセボと比較して QTc 間隔延長の発現率増加も QTc のベースラインからの変化量の増加も認められなかった。

本剤と主要活性代謝物 BMS-510849 による QTc 間隔に対する明らかな用量依存的又は濃度依存的な影響はみられなかった。

副作用の発現率は、本剤 10mg 投与時が 10.8%（4/37 例）、40mg 投与時が 8.3%（3/36 例）、プラセボ投与時が 7.7%（3/39 例）であった。死亡及びその他の重篤な副作用は認められなかった。

⁷⁾ 社内資料：QT/QTc 評価試験（2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.3.3）

【本剤の承認された用法及び用量】：通常、成人にはサキサグリブチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。

(4) 探索的試験：

「V.3.(5).1) 無作為化並行用量反応試験」の項参照

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

■第Ⅱ相 単独療法での用量反応試験（試験 No.<29>）^{2, 8)}

試験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照

対 象

2 型糖尿病患者

主な登録基準

- ・年齢：20 歳以上 75 歳未満
- ・プラセボ投与期（14 日間）のプラセボ錠の服用が 11 日間以上である患者

主な除外基準

- ・1 型糖尿病、その他の特定の機序、疾患によるもの、妊娠糖尿病の患者
- ・血清クレアチニン > 1.3mg/dL

試験方法

治験薬（本剤、プラセボ）投与開始 2 週間前にプラセボ投与前検査を実施し、被験者全例にプラセボ錠を 14 日間投与した（プラセボ投与期）。プラセボ錠を 11 日以上服用した被験者を治験薬投与期に移行させた。治験薬投与期では、本剤の 1mg、2.5mg、5mg 又はプラセボ錠を 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与した。12 週間の治験薬投与が完了した被験者は後観察期に移行した。

主要評価項目

- ・HbA1c の 12 週時（LOCF[※]）のベースライン^{※※}からの変化量

※：LOCF（last observation carried forward）。投与終了時に値が得られていない症例について、最終観察時点（脱落時）の測定値を用いて解析する方法

※※：治験薬投与期開始時（0 週時）

主な副次評価項目

- ・HbA1c の 2, 4, 8, 12 週時のベースラインからの変化量
- ・空腹時血糖値の 12 週時（LOCF）のベースラインからの変化量

症例数

350 例（本剤 1mg 群 93 例、2.5mg 群 88 例、5mg 群 82 例、プラセボ群 87 例）

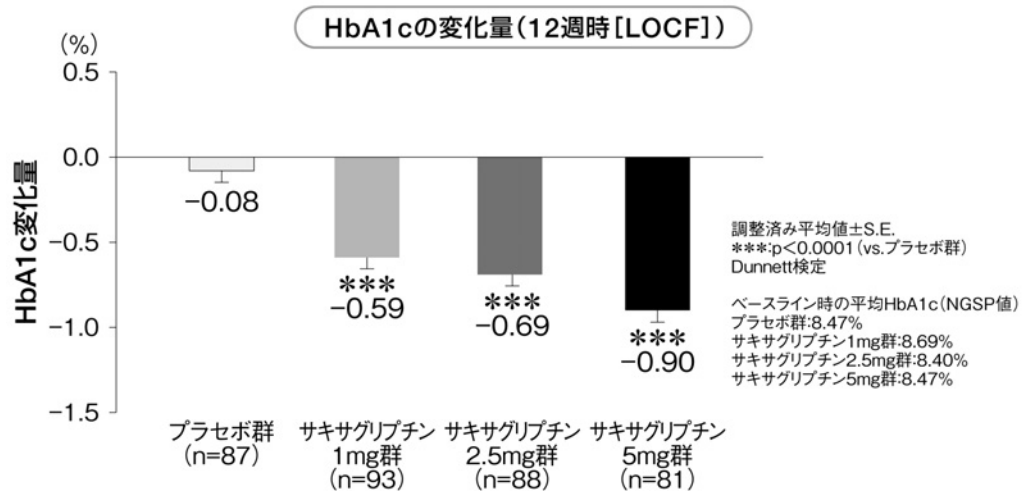
結 果

●主要評価項目

- ・HbA1c の 12 週時（LOCF）のベースラインからの変化量

12 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの変化量（調整済み平均値 ± 標準誤差）は、本剤 1mg 群 $-0.59 \pm 0.066\%$ 、2.5mg 群 $-0.69 \pm 0.067\%$ 、5mg 群 $-0.90 \pm 0.070\%$ 、プラセボ群 $-0.08 \pm 0.068\%$ であった。本剤群の各群とプラセボ群との差（調整済み平均値 ± 標準誤差）は、本剤 1mg 群 -0.51

$\pm 0.095\%$ 、2.5mg 群 $-0.62 \pm 0.095\%$ 、5mg 群 $-0.82 \pm 0.097\%$ であり、プラセボ群と比較して、すべての本剤群で有意な差が認められた（いずれも $p < 0.0001$ 、Dunnett 検定）。最も HbA1c 値の低下が大きかったのは、本剤 5mg 群であった。



●主な副次評価項目

・HbA1c の 2, 4, 8, 12 週時 (LOCF) のベースラインからの変化量

本剤 5mg 群の HbA1c の変化量 (平均値) は、2, 4, 8, 12 週時 (LOCF) でそれぞれ -0.21% 、 -0.42% 、 -0.76% 、 -0.89% 、プラセボ群では、それぞれ -0.01% 、 -0.07% 、 -0.11% 、 -0.07% であった。

・空腹時血糖値の 12 週時 (LOCF) のベースラインからの変化量

12 週時 (LOCF) の空腹時血糖値のベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は、本剤 1mg 群 -12.6mg/dL 、2.5mg 群 -12.0mg/dL 、5mg 群 -16.6mg/dL 、プラセボ群 0.9mg/dL であり、最も空腹時血糖値の低下がみられたのは本剤 5mg 群であった。

●安全性

治験薬投与期に認められた副作用の発現率は、プラセボ群 16.1% (14/87 例) に対し、本剤 1mg 群 6.5% (6/93 例)、2.5mg 群 13.6% (12/88 例)、5mg 群 9.8% (8/82 例)であった。本剤群のいずれかの用量群で 2%以上の被験者に発現した副作用は、腹部膨満 [1mg 群 2.2% (2/93 例)] 及びそう痒症 [2.5mg 群 2.3% (2/88 例)]であった。なお、後観察期の副作用として、2 型糖尿病、好酸球数増加、前立腺炎 (いずれも 1mg 群)、敗血症、尿路感染、咳嗽 (いずれも 5mg 群)、コントロール不良の糖尿病 (プラセボ群) が認められた。

重篤な副作用は、治験薬投与期には認められなかったが、後観察期には 5mg 群の 1 例 (同一症例) に敗血症、尿路感染が認められた (転帰はいずれも回復)。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

2) 清野 裕：薬理と治療. 2014; 42: 503-518

8) 社内資料：用量反応試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.4.1)

【本剤の承認された用法及び用量】：通常、成人にはサキサグリプチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。

2) 比較試験：

■第Ⅱ/Ⅲ 相単独療法でのプラセボ対照二重盲検比較試験（試験 No.<30>）^{2, 9)}

試験デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照

対 象

2 型糖尿病患者

主な登録基準

- ・年齢：20 歳以上 75 歳未満
- ・1 回目のスクリーニング検査前から食事療法及び運動療法のみを 8 週間以上実施している患者

主な除外基準

第Ⅱ相 単独療法での用量反応試験と同じ。

試験方法

治験薬（本剤、プラセボ）投与期では、本剤の 2.5mg、5mg 又はプラセボ錠を 1 日 1 回朝食前に 24 週間経口投与した。24 週間の治験薬投与が完了し、継続投与試験への移行に同意した被験者は、継続投与試験に移行した。

主要評価項目

- ・HbA1c の 24 週時（LOCF）のベースライン※からの変化量

※：治験薬投与開始前

主な副次評価項目

- ・空腹時血糖値の 24 週時（LOCF）のベースラインからの変化量
- ・食後 2 時間血糖値の 24 週時（LOCF）のベースラインからの変化量

症例数

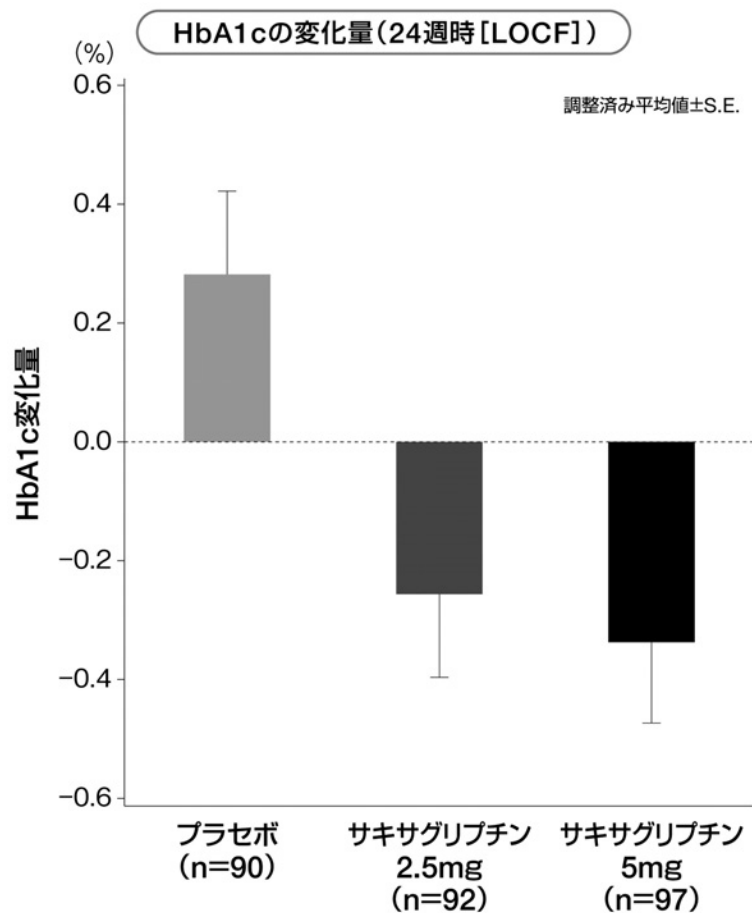
279 例（本剤 2.5mg 群 92 例、5mg 群 97 例、プラセボ群 90 例）

結 果

●主要評価項目

- ・HbA1c の 24 週時（LOCF）のベースラインからの変化量

24 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの変化量（調整済み平均値 ± 標準誤差）は、本剤 2.5mg 群 $-0.25 \pm 0.070\%$ 、5mg 群 $-0.34 \pm 0.068\%$ 、プラセボ群 $0.28 \pm 0.071\%$ であった。本剤群の各群とプラセボ群との差（調整済み平均値 ± 標準誤差）は、本剤 2.5mg 群 $-0.54 \pm 0.099\%$ 、5mg 群 $-0.62 \pm 0.098\%$ であり、プラセボと比較して、いずれの用量群も有意な差が認められた（いずれも $p < 0.0001$ 、Dunnett 検定）。HbA1c 値の低下は、本剤 2.5mg 群より 5mg 群で大きかった。



●主な副次評価項目

- ・ 空腹時血糖値の24週時(LOCF)のベースラインからの変化量
24週時(LOCF)の空腹時血糖値のベースラインからの変化量(調整済み平均値)は、本剤2.5mg群 -5.8mg/dL、5mg群 -7.0mg/dL、プラセボ群 3.2mg/dLであった。空腹時血糖値の低下量は本剤2.5mg群より本剤5mg群で大きかった。
- ・ 食後2時間血糖値の24週時(LOCF)のベースラインからの変化量
24週時(LOCF)の食後2時間血糖値のベースラインからの変化量(調整済み平均値)は、本剤2.5mg群 -9.5mg/dL、5mg群 -21.7mg/dL、プラセボ群 4.3mg/dLであった。食後2時間血糖値の低下量は、本剤2.5mg群より本剤5mg群で大きかった。

●安全性

副作用の発現率は、本剤2.5mg群 13.0% (12/92例)、5mg群 12.4% (12/97例)、プラセボ群 12.2% (11/90例)であった。本剤群のいずれかの投与群で2%以上の被験者に発現した副作用は、胃炎 [2.5mg群 2.2% (2/92例)]、冷汗 [2.5mg群 2.2% (2/92例)]、尿中アルブミン/クレアチニン比増加 [2.5mg群 2.2% (2/92例)]、湿疹 [5mg群 2.1% (2/97例)]、丘疹 [5mg群 2.1% (2/97例)]であった。重篤な副作用として、プラセボ群の1例で憩室炎が認められた(転帰は回復)。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

2) 清野 裕：薬理と治療, 2014; 42: 503-518

9) 社内資料：単独療法検証試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.4.2)

＜参考＞第Ⅲb 相インスリンとの併用試験（外国人）（試験 No.<44>）¹⁰⁾

試験デザイン

多施設共同、無作為化、2 群、並行群間、二重盲検、プラセボ対照試験

対 象

インスリン単独療法又はインスリンとメトホルミンの併用療法で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者

主な登録基準

- ・スクリーニング時の HbA1c が 7.5～11.0%
- ・年齢：18～78 歳の男女（女性は授乳中及び妊娠中でないこと）

主な除外基準

- ・スクリーニング検査前 3 ヶ月以内に 10%を超える体重減少を伴う顕著な多尿、多飲症、又はその他の徴候及び症状を含む本試験への参加が困難なコントロール不十分の症状を有する糖尿病患者
- ・糖尿病性ケトアシドーシス又は非ケトン性高浸透圧性昏睡の既往歴のある患者

試験方法

本剤 5mg 又はプラセボをインスリン（又はインスリンとメトホルミン）と併用して 1 日 1 回朝食前に 24 週間経口投与した。

主要評価項目

- ・24 週時（LOCF）の HbA1c のベースライン※からの変化量
- ※：治験薬投与開始前

主な副次評価項目

- ・24 週時の食事負荷試験（MTT）実施時の食後血糖値 AUC、食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量

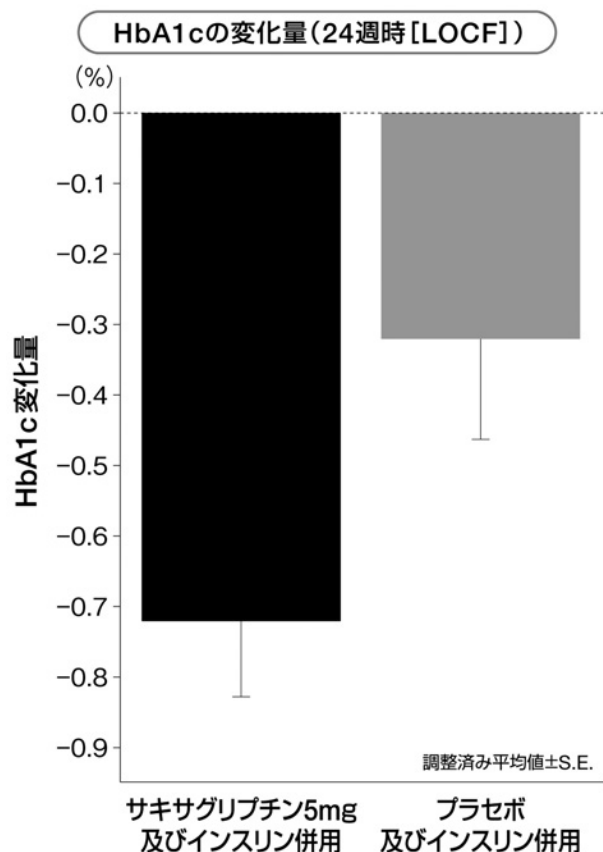
症例数

455 例（本剤+インスリン群：304 例、プラセボ+インスリン群：151 例）

結 果

●主要評価項目

- ・24 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの変化量
24 週時（LOCF）の HbA1c のベースラインからの変化量（調整済み平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ+インスリン群（以降、プラセボ群） $-0.32 \pm 0.075\%$ に対し、本剤 5mg+インスリン群（以降、本剤群） $-0.73 \pm 0.054\%$ であり、プラセボ群に対して本剤群で有意な低下が認められた（ $p < 0.0001$ ※）。



● 主な副次評価項目

- ・ 24 週時の MTT 実施時の食後血糖値 AUC、食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量

24 週時の MTT 実施時の食後血糖値 AUC のベースラインからの変化量について、プラセボ群に対してサキサグリプチン群で有意な低下が認められた ($p = 0.0009^*$)。同様に、24 週時の食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量についても、有意な低下が認められた ($p = 0.0012^*$)。

* : ベースラインを共変量、投与群、登録時のメトホルミンの併用の有無を要因とした共分散分析モデル

● 安全性

副作用（低血糖を含む）の発現率は本剤群で 15.1% (46/304 例)、プラセボ群で 18.5% (28/151 例) であった。重篤な副作用は 2 例（低血糖症 1 例、胸痛 1 例）認められた（胸痛の転帰は回復）。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

10) 社内資料：インスリンとの併用試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.4.16)

3) 安全性試験：

■第Ⅲ相 単独療法での長期投与試験（試験 No.<51>）^{4, 11)}

試験デザイン

多施設共同、非盲検

対 象

2 型糖尿病患者

主な登録基準

第Ⅱ/Ⅲ 相単独療法でのプラセボ対照二重盲検比較試験と同じ

主な除外基準

第Ⅱ相 単独療法での用量反応試験と同じ

試験方法

本剤 5mg 錠を 1 日 1 回朝食前に 52 週間経口投与した。

評価項目

(1)安全性

(2)有効性

症例数

125 例

結 果

(1)安全性

副作用の発現率は 15.2% (19/125 例) で、2 例以上にみられた副作用は頻尿 (2/125 例、1.6%) のみであった。重篤な副作用として、リウマチ性多発筋痛及び無症候性心筋梗塞が各 1 例に認められた（転帰はいずれも軽快）。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

(2)有効性

・ HbA1c

HbA1c のベースライン※からの平均変化量は、52 週間の投与期間中、-0.15 ～ -0.88% であった。HbA1c の平均値はベースライン時より投与後低下し、28 週時以降若干 HbA1c 値の増加が認められたものの、52 週まで維持された。52 週時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量は、-0.51% であった。

※：治験薬投与開始前（0 週時）

・ 空腹時血糖値

空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、52 週間の投与期間中、-4.4 ～ -20.6mg/dL であった。空腹時血糖値の平均値はベースライン時より投与後低下し、32 週時以降若干の増加が認められたものの、52 週まで維持された。52 週時の空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、-4.9mg/dL であった。

4) 清野 裕：薬理と治療. 2014; 42: 519-534

11) 社内資料：単独療法長期投与試験（2013 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.4.23）

■第Ⅲ相併用療法での長期投与試験（試験 No.<52>）^{4, 12)}

試験デザイン

多施設共同、非盲検

対 象

2 型糖尿病患者

主な登録基準

- ・ 治験薬投与開始 12 週以前から食事療法及び運動療法を実施しており、かつ、経口血糖降下薬を投与されている患者
- ・ 年齢：20 歳以上

主な除外基準

- ・ 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡のある患者、1 型糖尿病の患者
- ・ インスリンによる血糖管理が望まれる状態の患者（手術前後の患者、重症感染症、重篤な外傷のある患者）

試験方法

本剤 5mg 錠を 1 日 1 回朝食前に 52 週間経口投与した（経口血糖降下薬(1 剤)は本剤投与開始 8 週前時点から投与）。

評価項目

- (1)安全性
- (2)有効性

症例数

577 例（スルホニルウレア 薬併用群：183 例、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群：113 例、ビグアナイド薬併用群：116 例、チアゾリジン薬併用群：108 例、速効型インスリン分泌促進薬併用群：57 例）

結 果

●スルホニルウレア薬併用群

(1)安全性

副作用の発現率は 31.1%（57/183 例）で、最も多くみられた副作用は低血糖症 8.2%（15/183 例）であった。重篤な副作用として、急性胆嚢炎が 1 例に認められた（転帰は回復）。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

(2)有効性

HbA1c のベースライン※からの平均変化量は、12 週時に投与期間を通じての最低値-0.56%となり、24 週時に-0.38%となった後、低下傾向はほぼ安定して維持され、52 週時では-0.50%となった。

空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、投与期間を通じて-13.8 mg/dL（4 週時）から -2.8mg/dL（20 週時）の幅で維持され、52 週時では-10.7mg/dL となった。

※：治験薬投与開始前（0 週時：以下同様）

● α -グルコシダーゼ阻害薬併用群

(1)安全性

副作用の発現率は 16.8%（19/113 例）で、最も多くみられた副作用は腹部膨満 1.8%（2/113 例）であった。重篤な副作用は、イレウス、第 7 脳神経麻痺

及び喉頭炎が各 1 例に認められた（転帰はいずれも軽快又は回復）。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

(2)有効性

HbA1c のベースラインからの平均変化量は、24 週時には -0.76% となり、44 週時には投与期間を通じての最低値（ -0.92% ）をとった。その後も低下傾向はほぼ安定して維持され、52 週時では -0.83% となった。

空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、期間を通じて -16.1mg/dL （2 週時）から -29.8mg/dL （40 週時）の幅で安定して維持され、52 週時では -23.8mg/dL となった。

●ビグアナイド薬併用群

(1)安全性

副作用の発現率は 19.8% （23/116 例）で、最も多くみられた副作用は便秘 3.4% （4/116 例）であった。死亡及びその他の重篤な副作用は認められなかった。

(2)有効性

HbA1c のベースラインからの平均変化量は、12 週時に -0.57% となった後、若干の増減をみたものの 24 週時に -0.53% となり、その後低下傾向は 48 週時（ -0.68% ）まで持続し、52 週時では -0.64% となった。

空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、期間を通じて -6.6mg/dL （20 週時）から -18.2mg/dL （44 週時）の幅で維持され、52 週時では -15.2mg/dL となった。

●チアゾリジン薬併用群

(1)安全性

副作用の発現率は 16.7% （18/108 例）で、最も多くみられた副作用は便秘、下痢、腹部不快感、低血糖症及び浮腫で、いずれも 1.9% （2/108 例）の発現であった。死亡及びその他の重篤な副作用は認められなかった。

(2)有効性

HbA1c のベースラインからの平均変化量は、12 週時に -0.41% となった後、若干の増減をみたものの低下傾向はほぼ安定して維持され、24 週時に -0.33% 、その傾向は 48 週時（ -0.55% ）まで持続し、52 週時では -0.51% となった。

空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、期間を通じて -5.6mg/dL （16 週時）から -19.1mg/dL （44 週時）の幅で維持され、52 週時では -11.4mg/dL となった。

●速効型インスリン分泌促進薬併用群

(1)安全性

副作用の発現率は 35.1% （20/57 例）で、最も多くみられた副作用は低血糖症 10.5% （6/57 例）であった。重篤な副作用は、肝の悪性新生物、白内障及び肝機能異常が各 1 例に認められ、肝の悪性新生物以外の事象についてはいずれも回復した。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

(2)有効性

HbA1c のベースラインからの平均変化量は、12 週時には -0.54% となった後、24 週時までに -0.35% と若干の低下幅の減少をみたものの、28 週時から再び

低下傾向が認められ、その傾向は 48 週時 (-0.62%) までほぼ安定して維持され、52 週時で-0.60%となった。

空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、期間を通じて-3.6mg/dL (20 週時) から-16.5mg/dL (40 週時) の幅で安定して維持され、52 週時では-13.2mg/dL となった。

4) 清野 裕：薬理と治療. 2014; 42: 519-534

12) 社内資料：併用療法長期投与試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.4.24)

<参考>海外における心血管イベントの評価について¹³⁾

2008 年 12 月、米国 FDA から発布された「Guidance for Industry : Diabetes mellitus-evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes」では、新規の経口血糖降下薬の開発に際しては、詳細に心血管イベントの相対危険度 (relative risk ; RR) を評価することを求めている。そこで、そのガイダンスに従い、2 型糖尿病患者を対象として実施した第Ⅱ/Ⅲ相試験 8 試験において発現した事象を精査し、心血管イベントの相対危険度をレトロスペクティブに評価した。

評価方法

心血管死、心筋梗塞、脳卒中を含む心血管イベントは、治験責任医師によって、通常の標準的な方法で報告され、体系的に確認された。また、臨床的な判定を行う第三者委員会 (Clinical Event Committee;CEC) が、事前にエンドポイントを定義し、それらを基に、発現した事象について事後に盲検下で詳細に審査した。相対危険度及びその 95%信頼区間を算出するために、試験を層、群を説明変数とした Cox ハザードモデルで算出した。

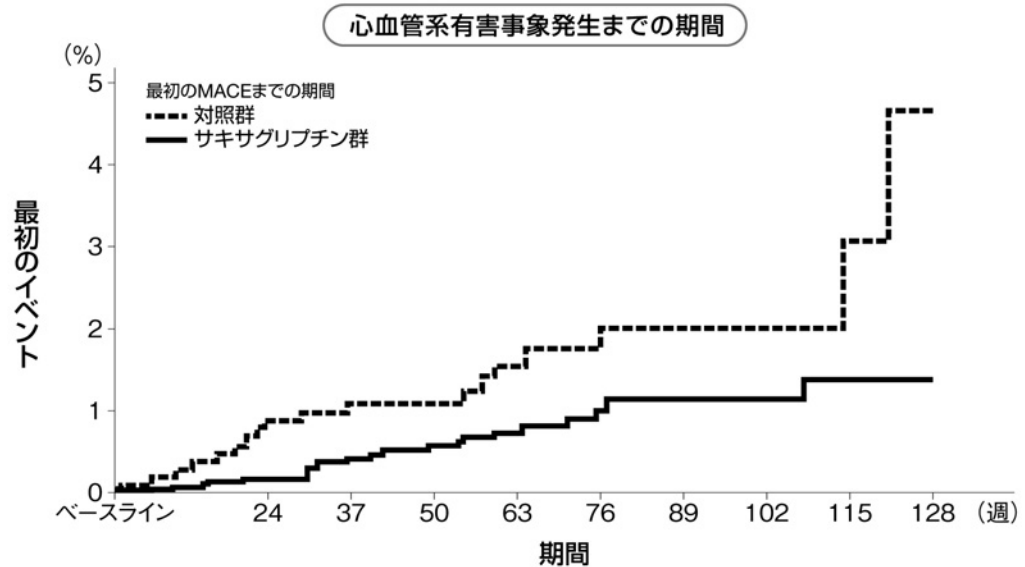
結 果

①心血管イベントの発現率・相対危険度

心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の発現率はサキサグリブチン群 0.7% (22/3356 例)、対照群 1.4% (18/1251 例) であり、サキサグリブチン群の相対危険度は 0.43 であった。また、個々の心血管イベントの発現率は、サキサグリブチン及び対照群でそれぞれ心血管死 0.2% (7/3356 例) 及び 0.8% (10/1251 例)、心筋梗塞は 0.2% (8/3356 例) 及び 0.6% (8/1251 例)、脳卒中は 0.3% (11/3356 例) 及び 0.4% (5/1251 例) であった。

②イベント発生までの期間

報告された心血管系有害事象 (心血管死、心筋梗塞及び脳卒中) について、Kaplan-Meier 法により、イベント発生までの期間を検討した。その結果、心血管系有害事象において、サキサグリブチン群と対照群の結果は早期から分離し、サキサグリブチン群では早期から心血管系イベントの発現リスクを増大させないことが示唆された。



13) Frederich R, et al. : Postgraduate Medicine. 2010; 122: 16-27 (PMID:20463410)

4) 患者・病態別試験：

<参考>腎機能障害患者を対象に有効性を検討した試験（外国人）（試験 No.<45>、<46>）^{14～18)}

対 象

中等度～末期の腎機能障害を有する血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者 170例（Ccr：50mL/min未満）

試験デザイン

多施設共同無作為化並行群間二重盲検プラセボ対照試験

試験方法

本剤2.5mg又はプラセボを1日1回朝食直前又は朝食と共に52週間経口投与した。ただし、末期腎機能障害の被験者は、透析日には透析後に、透析日以外の日には午後に投与した。

結 果

(1)有効性

52週時（LOCF）のHbA1cのベースライン※からの変化量（調整済み平均値±標準誤差）は、プラセボ群 $-0.36 \pm 0.14\%$ に対し、本剤2.5mg群 $-1.08 \pm 0.15\%$ であり、本剤2.5mg群とプラセボ群との群間差（95%信頼区間）は -0.73% （ $-1.11 \sim -0.34$ ）であった（ $p < 0.001$ 、ベースラインを共変量、投与群及びベースラインの腎機能分類を要因とした共分散分析モデル）。

ベースラインの腎機能分類別でみると、52週時（LOCF）のHbA1c値のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、中等度及び高度の腎機能障害患者では、プラセボ群（ $0.19 \pm 0.18\%$ 及び $-0.49 \pm 0.25\%$ ）と比較して、いずれも本剤2.5mg群（ $-0.94 \pm 0.18\%$ 及び $-0.81 \pm 0.29\%$ ）で大きかった。末期の

腎機能障害患者では、本剤 2.5mg 群 $-1.13 \pm 0.28\%$ 、プラセボ群 $-0.99 \pm 0.28\%$ であり、両投与群で同程度の低下量であった。

※：治験薬投与開始前

(2)安全性

先行した 12 週間では、副作用の発現率は本剤 2.5mg 群で 10.6% (9/85 例)、プラセボ群で 7.1% (6/85 例) であり、重篤な副作用として本剤 2.5mg 群で下痢が 1 例認められた。更に 52 週まで継続投与したところ、副作用の発現率は本剤 2.5mg 群で 10.6% (9/85 例)、プラセボ群で 12.9% (11/85 例) であり、重篤な副作用としてプラセボ群でコントロール不良の糖尿病が 1 例認められた。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

また、ベースラインの腎機能分類別及びインスリン使用有無別の副作用の発現状況を以下に示す。

腎機能分類別副作用の要約*

例数 (%)	本剤群 (N=85)			プラセボ群 (N=85)		
	ベースラインの腎機能分類			ベースラインの腎機能分類		
	中等度 n=48	高度 n=18	末期 n=19	中等度 n=42	高度 n=23	末期 n=20
副作用	4(8.3)	2(11.1)	3(15.8)	7(16.7)	3(13.0)	1(5.0)

インスリン使用有無別副作用の要約*

例数 (%)	本剤群 (N=85)		プラセボ群 (N=85)	
	インスリン使用		インスリン使用	
	有 n=71	無 n=14	有 n=57	無 n=28
副作用	8(11.3)	1(7.1)	6(10.5)	5(17.9)

*：無作為化後に報告されたすべての事象を含めた。

14) Nowicki M, et al. : Diabetes Obes Metab. 2011; 13: 523-532 (PMID:21332627)

15) Nowicki M, et al. : Int J Clin Pract. 2011; 65: 1230-1239 (PMID:21977965)

16) 社内資料：腎機能障害患者を対象に有効性を検討した試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.4.17)

17) 社内資料：腎機能障害患者を対象に有効性を検討した試験：継続投与試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.4.18)

18) 社内資料：臨床の有効性：腎機能障害患者を対象に有効性を検討した試験 (52 週間投与) (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.3.2.2.4 (3) (b))

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

■特定使用成績調査¹⁹⁾

【特定使用成績調査の概要】

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	通常、本剤は長期間使用されと考えられることから、製造販売後の使用実態下での長期使用における安全性及び有効性について確認する。
重点調査項目	心血管系障害、消化器系の副作用（膵炎、腸閉塞、胃腸障害等）、皮膚における副作用（潰瘍、びらん、壊死等）、重症感染症、低血糖関連の副作用
調査方法	中央登録方式
対象患者	2型糖尿病の治療を目的として、本剤が初めて投与される患者
実施期間	平成25年7月から令和2年3月
目標症例数	3,000例（安全性評価対象症例として）
観察期間	本剤投与開始から3年間。 ただし、観察期間中に本剤の投与を中止した症例はその時点までの観察とした。
実施施設数	1,152施設
収集症例数	5,344例
安全性解析対象症例数	5,210例
有効性解析対象症例数	5,208例
【安全性】 副作用発現状況	安全性解析対象症例における副作用発現割合は6.9%（360/5,210例）、副作用発現件数は494件であり、特定使用成績調査における主な副作用（MedDRA基本語別で10例以上）の発現状況は表1のとおりであった。 また、他の糖尿病治療薬との併用の有無別の副作用発現割合は、本剤単独投与では5.6%（140/2,513例）、糖尿病治療薬との併用投与では8.2%（220/2,513例）であった。承認時までの国内第Ⅲ相長期投与試験（単独投与）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（併用投与）における副作用発現割合は15.2%（19/125例）及び23.7%（137/577例）であり、本調査結果はこれらを上回ることなく、また、副作用の種類に大きな違いはなく、特徴的な副作用は認められなかったことから、安全性上特記すべき新たな事項はないと考えた。
【安全性】 重点調査項目	重点調査項目とした副作用・感染症の発現状況は表2のとおりであり、安全性上の懸念は認められなかったことから、新たな対応は不要と判断した。
【有効性】	特定使用成績調査における有効性解析対象症例全体、本剤単独投与又は他の糖尿病治療薬との併用投与に分類した部分集団の観察期間3年間におけるHbA1c値及びその変化量は表3、HbA1c7%未満の症例割合の推移は表4のとおりであった。患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、承認時までの国内第Ⅲ相長期投与試験（本剤5mg単独投与）における52週時のHbA1c値の変化量の平均値±標準偏差（以下、同様）は $-0.45 \pm 0.92\%$ （125例）であり、国内第Ⅲ相長期投与試験（併用投与）における52週時のHbA1c値の変化量は、併用する糖尿病治療薬により幅があるが、 $-0.18 \pm 0.87\%$ （チアゾリジン系薬剤併用、108例）～ $-0.67 \pm 0.84\%$ （α-グルコシダーゼ阻害薬併用、111例）の範囲であり、本調査結果はこれらを下回ることとはなかった。 以上から、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

表 1 特定使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数（発現割合%）	
代謝および栄養障害	49	(0.9)
低血糖	24	(0.5)
神経系障害	36	(0.7)
脳梗塞	13	(0.2)
血管障害	14	(0.3)
高血圧	10	(0.2)
肝胆道系障害	26	(0.5)
肝機能異常	15	(0.3)
臨床検査	54	(1.0)
血中ブドウ糖減少	11	(0.2)

MedDRA/J version 23.0

表 2 重点調査項目とした副作用・感染症の発現状況

重点調査項目	発現症例数（発現割合%）	
心血管系障害※ ¹	48	(0.9)
消化器系の副作用（膵炎、腸閉塞、胃腸障害等）※ ²	55	(1.1)
皮膚における副作用（潰瘍、びらん、壊死等）※ ³	29	(0.6)
重症感染症※ ⁴	26	(0.5)
低血糖関連副作用※ ⁵	36	(0.7)

MedDRA/J version 23.0

各リスクの定義において、MedDRA を省略し、器官別大分類を SOC、MedDRA 標準検索式を SMQ とする。

※¹ SMQ 「中枢神経系出血および脳血管性疾患」（狭域）、「虚血性心疾患」（狭域）、「心不全」（狭域）、「不整脈」（狭域）のいずれかに該当する事象

※² SOC 「胃腸障害」に該当する事象

※³ SOC 「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象

※⁴ 重症に限らず、広く情報収集するため、SOC 「感染症および寄生虫症」に該当する事象とした。

※⁵ SMQ 「低血糖」（狭域）に該当する事象

表3 観察期間3年間におけるHbA1c値及び変化量の推移

評価時期	症例全体		
	症例数	測定値*	変化量*
開始時	4,746	7.76±1.57	—
1カ月後	2,077	7.50±1.40	−0.39±0.83
3カ月後	3,375	7.11±1.15	−0.67±1.35
6カ月後	3,240	7.01±1.05	−0.76±1.44
12カ月後	1,933	6.94±1.00	−0.74±1.43
18カ月後	2,370	6.90±0.92	−0.81±1.41
24カ月後	1,303	6.98±0.93	−0.68±1.33
30カ月後	1,157	6.96±0.97	−0.65±1.41
36カ月後	1,767	6.93±0.88	−0.68±1.39

評価時期	本剤単独投与			他の糖尿病治療薬併用投与		
	症例数	測定値*	変化量*	症例数	測定値*	変化量*
開始時	2,251	7.36±1.31	—	2,495	8.12±1.69	—
1カ月後	925	7.02±1.11	−0.36±0.72	1,152	7.88±1.49	−0.42±0.90
3カ月後	1,483	6.72±0.89	−0.61±1.09	1,892	7.41±1.23	−0.72±1.52
6カ月後	1,460	6.67±0.88	−0.68±1.19	1,780	7.29±1.10	−0.82±1.62
12カ月後	832	6.60±0.86	−0.62±1.18	1,101	7.19±1.02	−0.82±1.59
18カ月後	1,048	6.58±0.73	−0.70±1.06	1,322	7.15±0.97	−0.89±1.63
24カ月後	538	6.63±0.72	−0.54±0.92	765	7.22±0.99	−0.77±1.54
30カ月後	494	6.60±0.73	−0.52±0.98	663	7.22±1.04	−0.75±1.65
36カ月後	810	6.64±0.72	−0.63±1.14	957	7.18±0.93	−0.72±1.57

※ 平均値±標準偏差（%）で示す。なお、変化量は開始時からの変化量を示す。

表4 観察期間3年間におけるHbA1c 7%未満の症例割合の推移

	症例全体			本剤単独投与			他の糖尿病治療薬併用投与		
	症例数	HbA1c 7%未満		症例数	HbA1c 7%未満		症例数	HbA1c 7%未満	
		該当症例数	症例割合		該当症例数	症例割合		該当症例数	症例割合
開始時	4,746	1,529	32.2%	2,251	981	43.6%	2,495	548	22.0%
1カ月後	2,077	842	40.5%	925	538	58.2%	1,152	304	26.4%
3カ月後	3,375	1,778	52.7%	1,483	1,023	69.0%	1,892	755	39.9%
6カ月後	3,240	1,858	57.3%	1,460	1,057	72.4%	1,780	801	45.0%
12カ月後	1,933	1,137	58.8%	832	631	75.8%	1,101	506	46.0%
18カ月後	2,370	1,431	60.4%	1,048	807	77.0%	1,322	624	47.2%
24カ月後	1,303	744	57.1%	538	389	72.3%	765	355	46.4%
30カ月後	1,157	682	58.9%	494	380	76.9%	663	302	45.6%
36カ月後	1,767	1,029	58.2%	810	588	72.6%	957	441	46.1%

特定使用成績調査における副作用等の発現症例一覧は

「Ⅷ.8. 副作用の種類別発現頻度一覧表」に記載の「②特定使用成績調査（長期使用に関する調査）」の項を参照

■製造販売後臨床試験⁵⁾

対象

食事療法・運動療法に加えて、インスリン製剤単独治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者

試験方法

本試験は、インスリン製剤単独治療中の 2 型糖尿病患者を対象とし、二重盲検下での本剤 5mg 又はプラセボの 1 日 1 回 16 週間投与、及び引き続き非盲検下での本剤 5mg の 1 日 1 回 36 週間投与による、プラセボ対照、多施設共同、ランダム化、二重盲検比較、製造販売後臨床試験とした。

投与開始前 2 週間を前観察期間とし、登録適格と判定された患者を本剤群又はプラセボ群に無作為に 1 : 1 の割合で割り付けた。

投与開始から 16 週間の二重盲検期では、本剤群の患者には本剤 5mg (1 日 1 回) 及びインスリン製剤を、プラセボ群の患者にはプラセボ (1 日 1 回) 及びインスリン製剤を投与した。

続いて 36 週間の非盲検期 (投与開始後 16 週～52 週) では、すべての患者に本剤 5mg (1 日 1 回) 及びインスリン製剤を投与した。

主な評価項目

●安全性

●有効性

i) 主要評価項目

- ・投与開始後 16 週におけるベースライン※からの HbA1c 変化量

※：試験薬 (本剤、プラセボ) 投与開始前の検査で投与直近の検査

ii) 副次評価項目

- ・投与開始後 16 週における食事負荷試験実施時の食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量
- ・投与開始後 16 週における食事負荷試験実施時の食後 2 時間までの血糖値 AUC のベースラインからの変化量
- ・投与開始後 16 週におけるベースラインからの空腹時血糖値変化量

症例数

- ・FAS (二重盲検期) : 本剤群 113 例、プラセボ群 115 例
- ・安全性解析対象集団 (二重盲検期) : 本剤群 117 例、プラセボ群 115 例
- ・安全性解析対象集団 (長期[#]) : 本剤群 117 例、プラセボ群 103 例

FAS : 最大の解析対象集団

: 患者が本剤を投与された期間を「長期」と表記した。本剤群では投与開始～投与開始後 52 週、プラセボ群では投与開始後 16 週～52 週が該当する。

結果

●安全性

・二重盲検期

副作用は、本剤群では 117 例中 27 例 (23.1%)、プラセボ群では 115 例中 25 例 (21.7%) に発現した。最も多く発現した事象はいずれの群でも「低血糖」であり、本剤群では 18 例 (15.4%)、プラセボ群では 15 例 (13.0%) に認められた。

重篤な副作用として、「低血糖」が本剤群の 1 例 (0.9%) に発現した。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

- ・長期

副作用は、220 例中 74 例 (33.6%) に発現した。最も多く発現した事象は「低血糖」であり、39 例 (17.7%) に発現した。

重篤な副作用として、本剤群では「低血糖」が 117 例中 1 例 (0.9%)、プラセボ群 (本剤投与期間) では「胃癌」が、103 例中 1 例 (1.0%) に発現した。なお、死亡に至った副作用は認められなかった。

- 有効性

- i) 主要評価項目

- ・投与開始後 16 週におけるベースラインからの HbA1c 変化量

投与開始後 16 週におけるベースラインからの HbA1c 変化量 (LS Mean±標準誤差 (95%信頼区間)) は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ -0.40 ± 0.201 (-0.80 , -0.01) %及び 0.51 ± 0.206 (0.11 , 0.92) %であった。また、本剤群とプラセボ群の LS Mean の差は、 -0.92 ± 0.078 (-1.07 , -0.76) ($p<0.001$, t 検定) であった。

LS Mean : 最小二乗平均値

- ii) 副次評価項目

- ・投与開始後 16 週における食事負荷試験実施時の食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量

投与開始後 16 週における、食事負荷試験実施時の食後 2 時間血糖値のベースラインからの変化量 (LS Mean) は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ -7.6mg/dL 及び 38.2mg/dL であった。本剤群とプラセボ群の LS Mean の差は、 -45.8mg/dL ($p<0.001$, t 検定) であった。

- ・投与開始後 16 週における食事負荷試験実施時の食後 2 時間までの血糖値 AUC のベースラインからの変化量

投与開始後 16 週における、食事負荷試験実施時の食後 2 時間までの血糖値 AUC のベースラインからの空腹時血糖値変化量 (LS Mean) は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ $-148.2\text{mg}\cdot\text{min/dL}$ 及び $4763.0\text{mg}\cdot\text{min/dL}$ であった。本剤群とプラセボ群の LS Mean の差は、 $-4911.1\text{mg}\cdot\text{min/dL}$ ($p<0.001$, t 検定) であった。

- ・投与開始後 16 週におけるベースラインからの空腹時血糖値変化量

投与開始後 16 週における、ベースラインからの空腹時血糖値変化量 (LS Mean) は、それぞれ 11.2mg/dL 及び 30.3mg/dL であった。本剤群とプラセボ群の LS Mean の差は、 -19.2mg/dL ($p<0.001$, t 検定) であった。

5) 社内資料：インスリン製剤との併用試験

<以降は再審査報告書内容> ¹⁹⁾

【製造販売後臨床試験の概要】

製造販売後臨床試験（インスリン製剤と本剤との併用投与試験）	
目的	インスリン製剤単独治療中の2型糖尿病患者を対象として、二重盲検下にて本剤又はプラセボをインスリン製剤と併用投与した際の安全性及び有効性を検討する。 また、引き続き非盲検下にて本剤をインスリン製剤と長期併用投与した際の安全性を検討する。
試験デザイン	二重盲検比較試験
対象患者	食事療法・運動療法に加えて、インスリン製剤単独治療で効果不十分な2型糖尿病患者
実施期間	平成25年11月から平成27年12月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	【二重盲検期】本剤5mg又はプラセボを1日1回朝食前に16週間経口投与した。 【非盲検期】本剤5mgを1日1回朝食前に36週間経口投与した。
観察期間	【二重盲検期】本剤投与開始から16週間 【非盲検期】二重盲検期終了以降36週間
予定症例数	210例（各群105例）
評価項目	安全性（主要評価項目）：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、標準12誘導心電図 有効性（主要評価項目）：試験薬投与開始後16週におけるベースラインからのHbA1c変化量
投与症例数	239例
安全性解析対象症例数	232例（二重盲検期）
有効性解析対象症例数	228例（二重盲検期）
【安全性】	製造販売後臨床試験（インスリン製剤と本剤との併用投与試験）における二重盲検期の副作用発現割合は、本剤群23.1%（27/117例）、プラセボ群21.7%（25/115例）であり、大きな差はなかった。また、長期投与試験期間 ^{※1} における副作用発現割合は、本剤/本剤群40.2%（47/117例）、プラセボ/本剤群26.2%（27/103例）と本剤/本剤群で高かったが、観察期間の違い（それぞれ52週間及び36週間）によるものと考えた。また、本試験における主な副作用（いずれかの群でMedDRA基本語別で2例以上に発現）の発現状況は表5のとおりであった。本試験において、安全性上の懸念は認められなかったことから、新たな対応は不要と判断した。
【有効性】	二重盲検期の有効性解析対象症例におけるHbA1cの変化量は表6に示すとおりであり、インスリン製剤単独投与の被験者に本剤を併用投与することにより、HbA1cは低下した。 なお、本製造販売後臨床試験の結果は添付文書に反映済み（平成30年8月改訂）である。 二重盲検期及び非盲検期におけるHbA1c値及びその変化量の推移は表7のとおりであった。また、二重盲検期終了後、プラセボ投与から本剤投与に切替えた後のHbA1cの変化量の推移は二重盲検期の本剤群の経過に類似していた。

※1 被験者に本剤が投与された期間（本剤/本剤群では0～52週、プラセボ/本剤群では16週間の二重盲検期終了後～52週）を長期投与試験の対象期間とした。

表 5 製造販売後臨床試験における主な副作用の発現状況

		発現症例数（発現割合%）	
副作用名		本剤群（117 例）	プラセボ群（115 例）
二重盲検期	胃腸障害	4 (3.4)	3 (2.6)
	便秘	2 (1.7)	2 (1.7)
	代謝および栄養障害	18 (15.4)	15 (13.0)
	低血糖	18 (15.4)	15 (13.0)
副作用名		本剤/本剤群（117 例）	プラセボ/本剤群（103 例）
長期投与試験期間	眼障害	4 (3.4)	1 (1.0)
	糖尿病網膜症	2 (1.7)	0 (0)
	胃腸障害	9 (7.7)	2 (1.9)
	下痢	2 (1.7)	0 (0)
	便秘	4 (3.4)	1 (1.0)
	肝胆道系障害	0 (0)	2 (1.9)
	肝機能異常	0 (0)	2 (1.9)
	臨床検査	8 (6.8)	4 (3.9)
	血中ブドウ糖減少	5 (4.3)	2 (1.9)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.7)	1 (1.0)
	代謝および栄養障害	27 (23.1)	12 (11.7)
	低血糖	27 (23.1)	12 (11.7)

MedDRA/J version 18.1

表 6 二重盲検期における HbA1c 値の変化量

	症例数	HbA1c 値	
		投与前からの変化量※1	プラセボ群との差[95%信頼区間]
プラセボ併用群※2	115	0.51±0.21	—
本剤 5mg 併用群※2	113	-0.40±0.20	-0.92 [-1.07, -0.76]

※1 投与群（本剤群、プラセボ群）、経口血糖降下薬による治療歴の有無、インスリン製剤の種類（混合型、中間型、持効型）を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルにより調整された変化量の平均値±標準誤差。

※2 インスリン製剤単独投与の 2 型糖尿病患者に本剤又はプラセボを併用した。

表 7 二重盲検期及び非盲検期における HbA1c 値及びその変化量の推移

	測定時期	本剤群			プラセボ群			
		症例数	測定値 ^{※1}	変化量 ^{※1}	本剤投与期間	症例数	測定値 ^{※1}	変化量 ^{※1}
二重盲検期	投与開始時	113	8.31±0.68	—	—	115	8.31±0.61	—
	4 週後	109	7.92±0.72	−0.39±0.37	—	113	8.31±0.76	0.02±0.36
	8 週後	108	7.68±0.77	−0.65±0.52	—	113	8.34±0.78	0.05±0.48
	12 週後	107	7.58±0.77	−0.73±0.60	—	109	8.37±0.73	0.10±0.50
	16 週後	105	7.56±0.77	−0.76±0.65	—	104	8.43±0.74	0.15±0.55
	16 週後 (LOCF ^{※2})	113	7.57±0.76	−0.74±0.65	—	115	8.47±0.76	0.17±0.58
非盲検期		本剤/本剤群				プラセボ/本剤群		
	—	—	—	—	0 週	100	8.44±0.75	—
	—	—	—	—	4 週	100	8.13±0.82	−0.31±0.34
	24 週後	104	7.62±0.82	−0.69±0.72	8 週	100	7.89±0.90	−0.55±0.50
	32 週後	102	7.69±0.81	−0.62±0.74	16 週	96	7.75±0.93	−0.70±0.69
	40 週後	98	7.70±0.82	−0.61±0.74	24 週	93	7.71±0.95	−0.71±0.75
	52 週後	96	7.69±0.86	−0.61±0.72	36 週	89	7.72±0.87	−0.72±0.68

※1 平均値±標準偏差（ANCOVA モデルによる調整なし）。

※2 Last observation carried forward の略で、試験計画上の最終評価時点が欠測値の場合、最後に観測された値で補完する方法。

19) 再審査報告書（令和 4 年 6 月 21 日）

■副作用及び感染症¹⁹⁾

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 71 例 78 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 169 例 212 件、未知・非重篤な副作用は 188 例 226 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間中に、国内で類天疱瘡 4 例（うち、2 例は本剤との因果関係が否定できず）が集積したことから、添付文書の「副作用」の「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行った#。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 10 件以上の副作用の発現状況は表 8 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（平成 30 年 4 月 19 日付）

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数※	症例数	件数※	症例数	件数※
合計	348	438	169	212	188	226
神経系障害	47	48	29	30	18	18
脳梗塞	16	16	16	16	0	0
腎および尿路障害	29	30	15	15	14	15
腎機能障害	11	11	7	7	4	4

MedDRA/J version 23.1

※ 同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数として計算した。

19)再審査報告書（令和4年6月21日）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

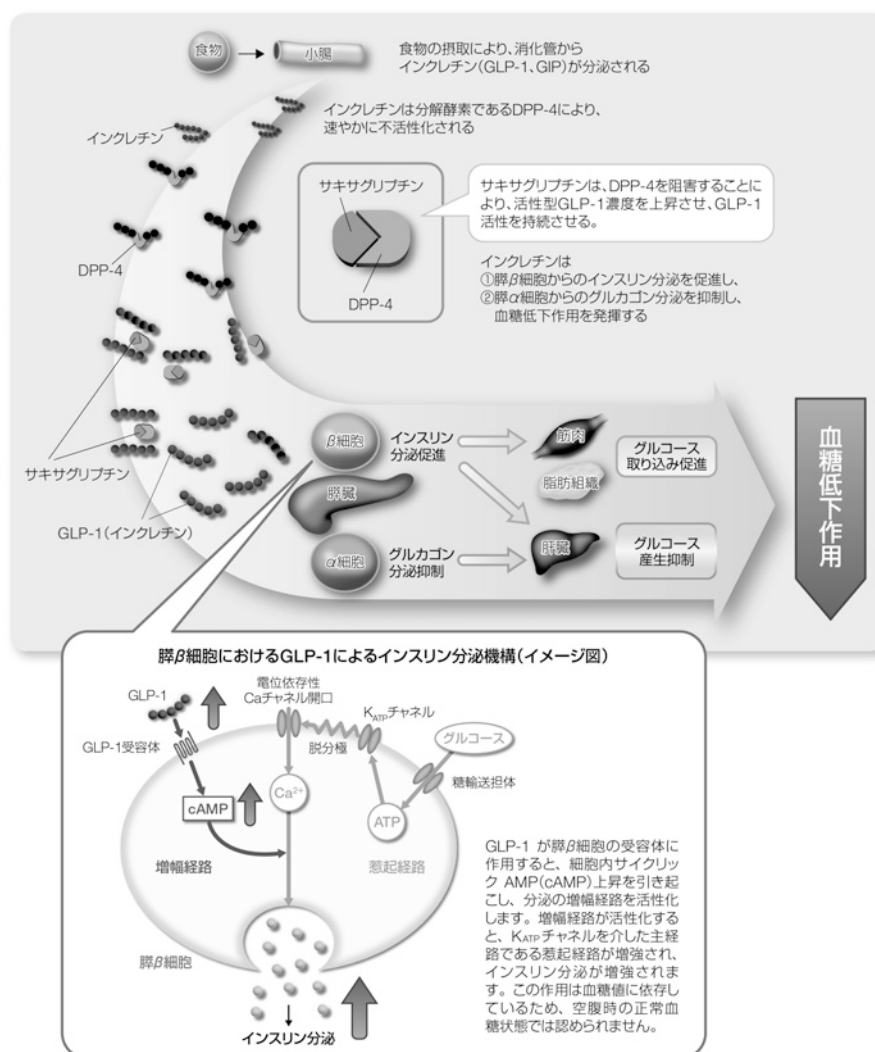
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アナグリプチン、アログリプチン安息香酸塩、オマリグリプチン、シタグリプチンリン酸塩水和物、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、トレラグリプチンコハク酸塩、ビルダグリプチン、リナグリプチン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²⁰⁾：

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) やグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) 等のインクレチンは、食後消化管から分泌され、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制する消化管ホルモンである。サキサグリプチンは、GLP-1 や GIP を分解して不活性化する酵素である DPP-4 活性を阻害することにより、活性型 GLP-1 の血中濃度を上昇させ、インスリン分泌促進作用及びグルカゴン分泌抑制作用を介して、血糖低下作用を発揮する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) DPP-4 阻害作用

■ DPP-4 に対する阻害作用及び解離速度 (*in vitro*) ²¹⁾

サキサグリブチンは、ヒト DPP-4 に対して阻害作用を示し、その阻害定数 (K_i 値) は $1.3 \pm 0.31 \text{ nmol/L}$ であった。また、サキサグリブチン主要活性代謝物の DPP-4 に対する K_i 値は $2.6 \pm 1.0 \text{ nmol/L}$ であり、DPP-4 に対してサキサグリブチンの約 1/2 の阻害活性を示した。

サキサグリブチン及び主要活性代謝物の解離半減期 ($t_{1/2}$) は、それぞれ 50 分及び 23 分と推定された。サキサグリブチンは DPP-4 に結合した後の解離速度が遅く、DPP-4 に対する阻害作用が持続すると考えられる。

ヒト DPP-4 に対する阻害作用及び解離速度 (*in vitro*)

薬剤	DPP-4 K_i 値 (nmol/L) *	解離半減期
サキサグリブチン	1.3 ± 0.31	50 分
サキサグリブチン主要活性代謝物	2.6 ± 1.0	23 分
ビルダグリブチントリフルオロ酢酸塩	13 ± 2.8	3.5 分
シタグリブチンリン酸塩	18 ± 1.6	<2 分
アログリブチントリフルオロ酢酸塩	13 ± 2.3	—

Mean $\pm$ S.D. * : n=12

方法 (阻害作用) : ヒト DPP-4 (ヒト腎臓由来) を用いて、酵素活性に対するサキサグリブチン、サキサグリブチン主要活性代謝物、ビルダグリブチン、シタグリブチン及びアログリブチンの阻害作用を検討した。

(解離半減期) : ヒト DPP-4 (ヒト腎臓由来) を用い、各 DPP-4 阻害剤共存下で一定の酵素基質濃度における酵素反応生成物の生成速度を測定し、解離半減期 ($t_{1/2}$) を算出した。

■ DPP アイソザイムに対する阻害選択性 (*in vitro*) ²¹⁾

ヒト DPP アイソザイムに対する K_i 値を検討したところ、サキサグリブチン及びその主要活性代謝物の DPP-4 の K_i 値は、DPP-8 及び DPP-9 に対する K_i 値に比べて低く、サキサグリブチン及びその主要活性代謝物共に DPP-4 に対して高い選択性を示した。

ヒト DPP アイソザイムに対する阻害選択性 (*in vitro*)

薬剤	DPP-4 K_i 値 (nmol/L)	DPP-8 K_i 値 (nmol/L)	DPP-9 K_i 値 (nmol/L)
サキサグリブチン	1.3 ± 0.31	508 ± 174	98 ± 44
サキサグリブチン主要活性代謝物	2.6 ± 1.0	$2,495 \pm 727$	423 ± 64

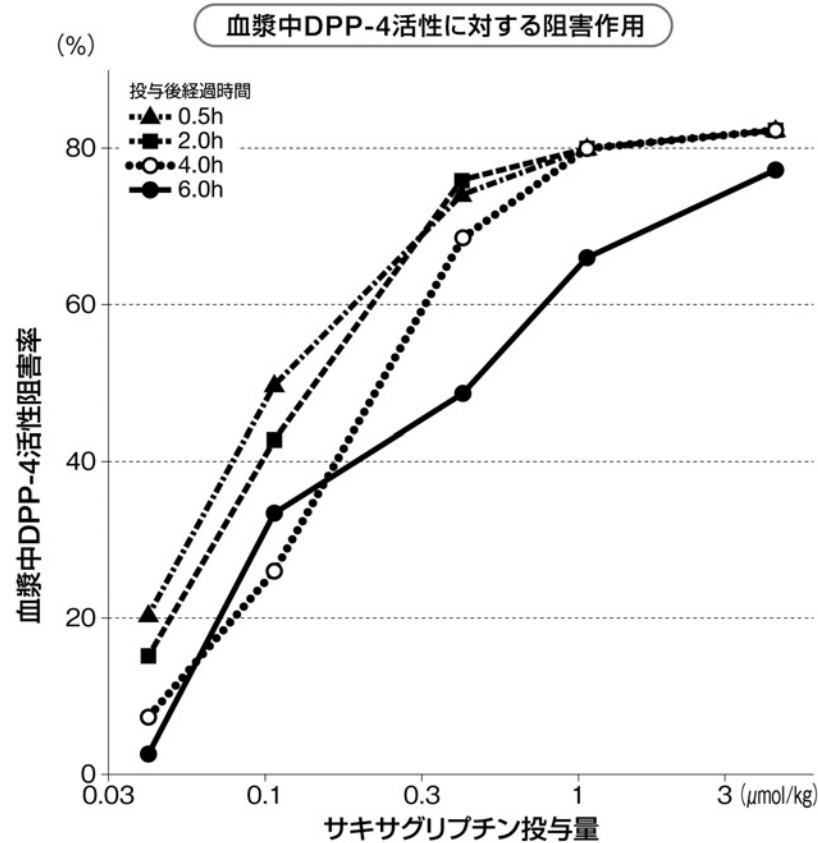
K_i 値 : Mean $\pm$ S.D. n=11~14

選択性 : DPP-4 に対する K_i 値に対するそれぞれの酵素に対する K_i 値の比

方法 : ヒト DPP-4 (ヒト腎臓由来)、DPP-8 及び DPP-9 (COS-7 細胞での一過性発現によるヒト組換え蛋白) を用いてこれらの酵素活性に対するサキサグリブチンならびにサキサグリブチン主要活性代謝物の阻害作用を検討し、DPP-4 に対する阻害選択性を評価した。

■血漿中 DPP-4 活性に対する阻害作用（ラット）²²⁾

正常ラットにサキサグリブチンを単回経口投与したところ、投与用量に応じた血漿中 DPP-4 活性阻害作用が認められ、1 μ mol/kg（トリフルオロ酢酸塩換算 0.43mg/kg）以上の用量では投与 6 時間後でも 60%以上の阻害作用が認められ、4 μ mol/kg（同 1.72mg/kg）では投与 4 時間後においても最大で 80%以上の阻害作用が認められた。



投与後経過時間ごとの ED₅₀ 値（推定）

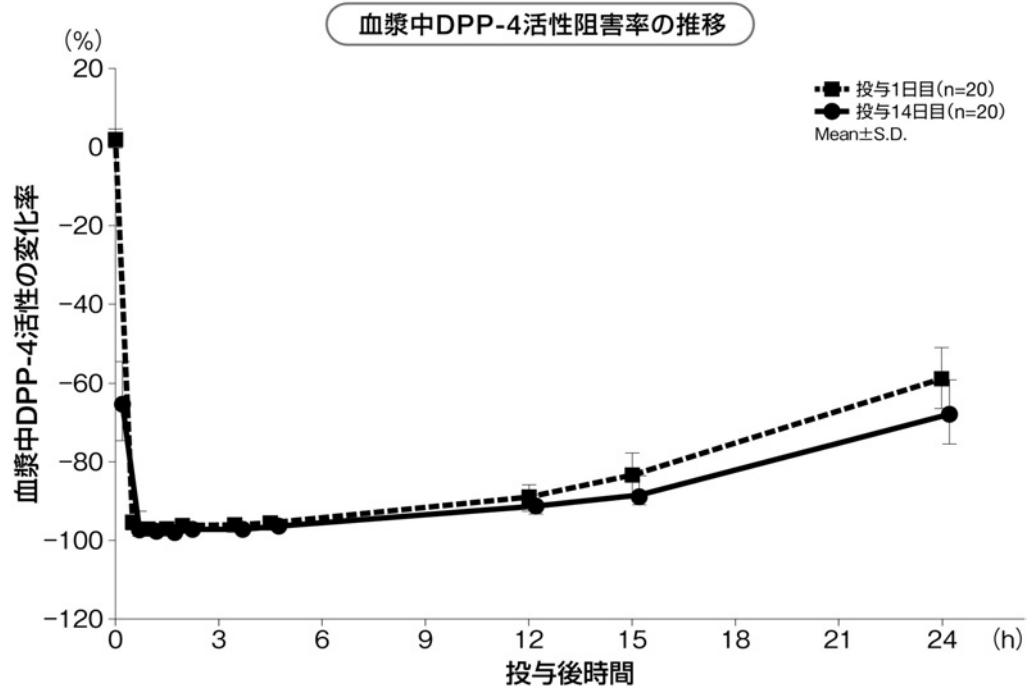
投与後経過時間（h）	0.5	2	4	6
ED ₅₀ 値（ μ mol/kg）	0.12	0.2	0.3	0.5
フリーベース換算（mg/kg）	0.04	0.06	0.09	0.16
トリフルオロ酢酸塩換算（mg/kg）	0.05	0.09	0.13	0.22

方法：絶食した雄性 SD 系ラットにサキサグリブチン 0.04～4 μ mol/kg（トリフルオロ酢酸塩換算 0.017～1.72mg/kg）を単回経口投与した。経時的（0.5、2、4、6 時間後）に採血を行い、血漿中 DPP-4 活性を測定した。阻害率（%）は、コントロール群（薬剤の代わりに水を経口投与）に対する比の平均値とした。（各用量、採血時点ごと n=4/群）

■血漿中 DPP-4 活性阻害作用^{23, 24)}

食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 20 例（成人男女、投与前の平均 HbA1c 値 8.35%）に、本剤 5mg を 1 日 1 回朝食前に 14 日間投与して、投与 1 日目及び 14 日目の血漿中 DPP-4 活性に対する本剤の作用を検討した。その結果、血漿中 DPP-4 活性は最大で 90%以上阻害された。投与

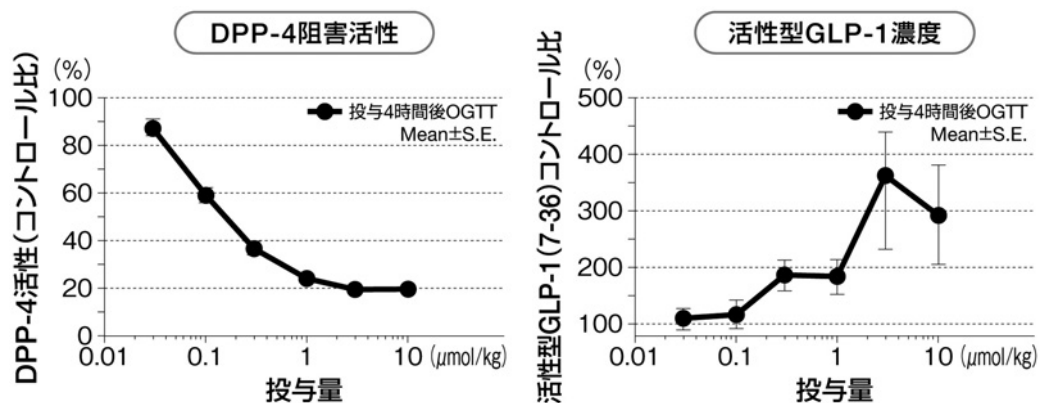
1日目及び14日目におけるベースライン（投与開始前日）からの血漿中 DPP-4 活性の平均変化率は、共に投与後 1 時間で最も低下し（1日目：-97.21%、14日目：-97.30%）、投与後 24 時間でも 59%以上（1日目：-59.17%、14日目：-67.65%）阻害されていた。



2) 活性型 GLP-1 濃度に対する作用

■ 活性型 GLP-1 濃度上昇に対する増強作用（ラット）²⁵⁾

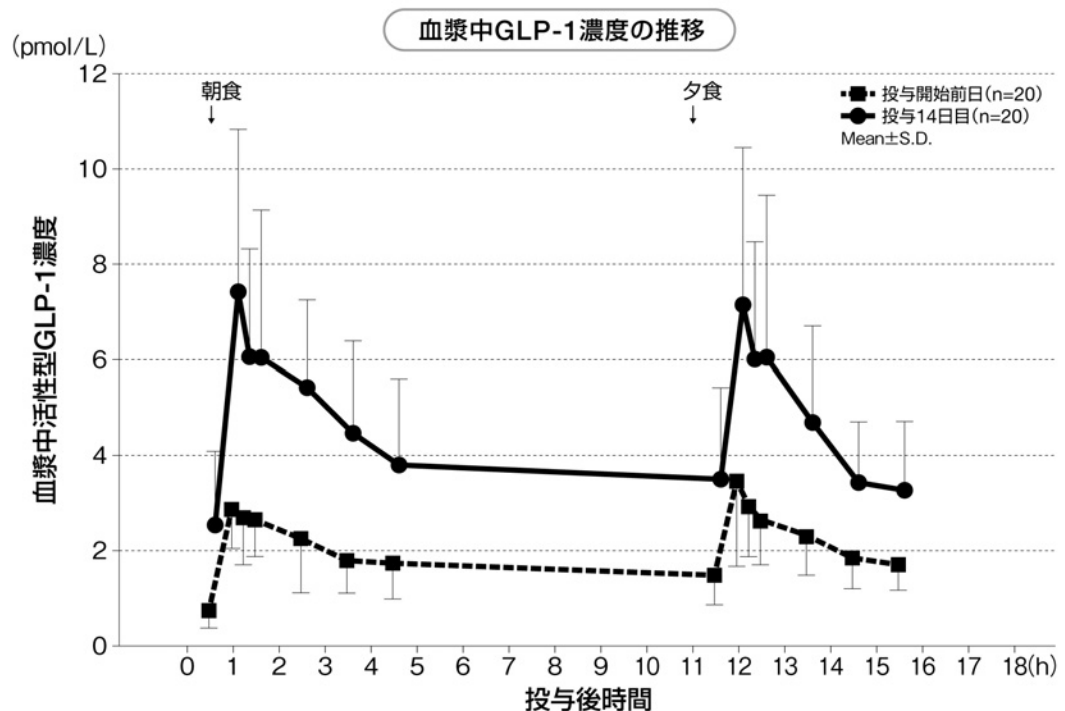
正常ラットにサキサグリプチンを単回経口投与し、経口グルコース負荷試験（OGTT）を実施したところ、サキサグリプチンは投与する用量に応じて血漿中 DPP-4 活性を抑制し、血漿中 DPP-4 活性の阻害作用が認められる同じ用量範囲（0.3～10 μ mol/kg（トリフルオロ酢酸塩換算 0.13～4.3mg/kg））で、OGTT 後の血漿中活性型 GLP-1 濃度上昇を増強した。



方法：一晚（18 時間）絶食後の雄性 SD 系ラットにサキサグリプチン 0.03~10 μ mol/kg（トリフルオロ酢酸塩換算 0.013~4.3mg/kg）及び水（コントロール群）を単回経口投与した。投与 4 時間後に OGTT（グルコース 1g/kg 経口投与）を実施した。グルコース投与 10 分後に採血を行い、血漿中 DPP-4 活性と、酵素免疫測定法（ELISA）を用いて血漿中活性型 GLP-1（GLP-1（7-36））濃度を測定した。各値はコントロール群の数値を 100% とし算出した。（n=8/群）

■血漿中活性型 GLP-1 濃度に対する作用^{23, 24)}

食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 20 例（成人男女、投与前の平均 HbA1c 値 8.35%）に、本剤 5mg を 1 日 1 回朝食前に 14 日間投与して、投与開始前日及び 14 日目における朝食後及び夕食後の血漿中活性型 GLP-1 濃度に対する本剤の作用を検討した。本剤 5mg 投与により、血漿中活性型 GLP-1 濃度は朝食後、夕食後共に上昇し、下記の推移を示し、投与 14 日目の朝食及び夕食後の活性型 GLP-1 の AUC_{4h} は、投与開始前日と比べ、それぞれ 12.11pmol・h/L 及び 9.587pmol・h/L 高値を示した。朝食後及び夕食後での血漿中活性型 GLP-1 濃度（平均値）のピークは、投与開始前日、投与 14 日目共に食事開始後 0.5 時間であった。



血漿中活性型 GLP-1 濃度の AUC_{4h}

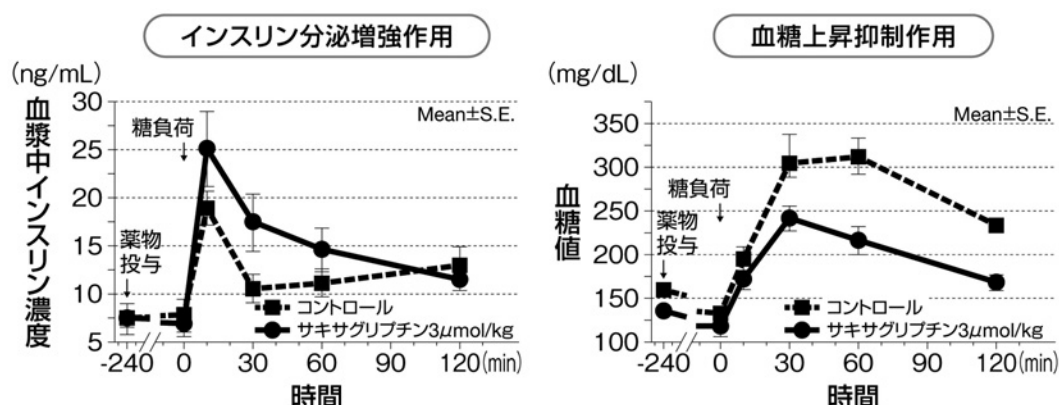
本剤 5mg (n=20)	AUC _{4h} (pmol・h/L)	
	朝食	夕食
投与開始前日	8.533 ± 2.205	8.644 ± 3.019
投与 14 日目	20.64 ± 6.497	18.23 ± 7.396
変化量	12.11 ± 5.223	9.587 ± 4.820

算術平均値 ± S.D.

3) 耐糖能改善作用・血糖値に対する作用

■ 病態モデルにおける OGTT 時の血糖値上昇に対する抑制作用 (ラット) ²⁶⁾

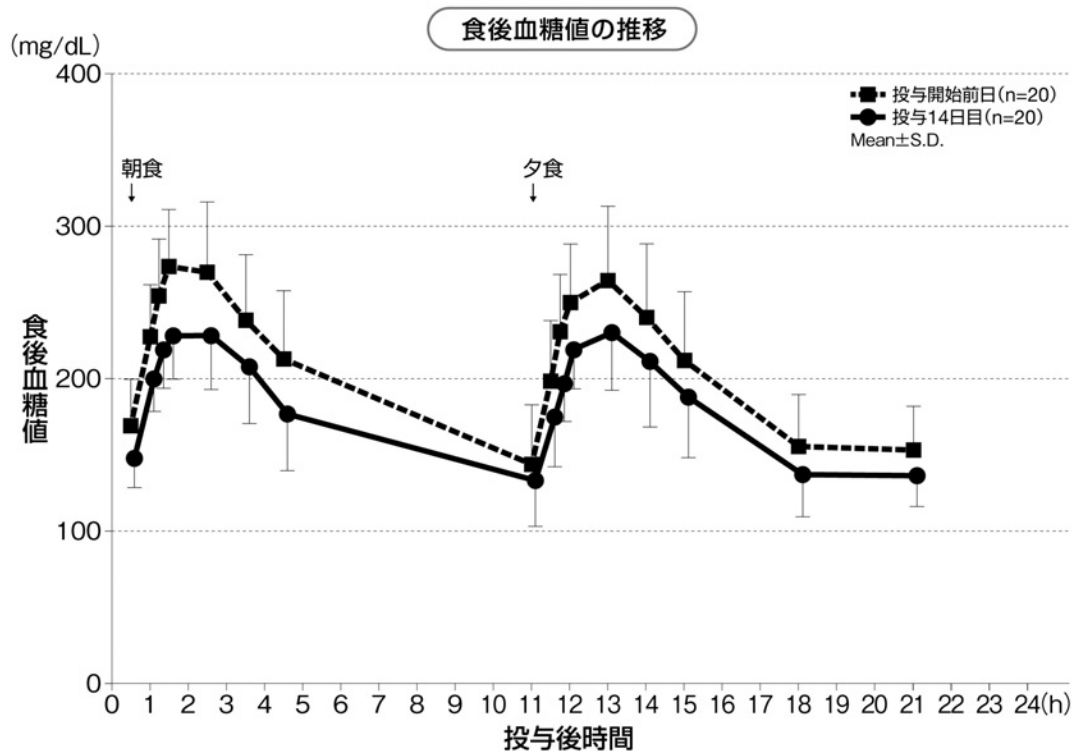
肥満かつ耐糖能異常を呈する Zucker Fatty (fa/fa) ラットにサキサグリプチン 3μmol/kg (トリフルオロ酢酸塩換算 1.3mg/kg) を単回経口投与し、OGTT を実施したところ、サキサグリプチンは OGTT 時の血中インスリン濃度上昇を増強し、同時に OGTT 後の血糖値の上昇を抑制した。



方法：18 時間絶食後の雄性 Zucker Fatty (fa/fa) ラット (インスリン抵抗性及び耐糖能異常を呈する) にサキサグリプチン 3μmol/kg (トリフルオロ酢酸塩換算 1.3mg/kg) 及び水 (コントロール群) を単回経口投与し (-240min)、投与 4 時間後に OGTT (グルコース 1g/kg 経口投与) を実施した (0min)。その後、経時的に採血を行い、血糖値及び血漿中インスリン濃度を測定した。(n= 5/群)

■ 血糖値に対する作用 ^{23, 24)}

食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 20 例 (成人男女、投与前の平均 HbA1c 値 8.35%) に、本剤 5mg を 1 日 1 回朝食前に 14 日間投与して、投与開始前日及び 14 日目における朝食後及び夕食後の血糖値に対する本剤の作用を検討した。本剤 5mg 投与により、朝食後及び夕食後の血糖値は、下記の推移を示し、投与 14 日目の朝食及び夕食後の血糖値 AUC_{4h} は、投与開始前日と比べ、それぞれ 141.1mg・h/dL 及び 113.7mg・h/dL 低値を示した。



食後血糖値の AUC_{4h}

本剤 5mg (n=20)	AUC_{4h} (mg · h/dL)	
	朝食	夕食
投与開始前日	975.0 ± 153.4	932.7 ± 167.9
投与 14 日目	833.9 ± 113.2	819.0 ± 127.2
変化量	-141.1 ± 79.64	-113.7 ± 84.76

算術平均値 ± S.D.

4) HbA1c 及び膵 β 細胞量に対する作用

■病態モデルにおける HbA1c 及び膵 β 細胞量に対する作用 (マウス)²⁷⁾

高脂肪食を摂取させ、ストレプトゾトシン (STZ) を投与した糖尿病マウスにサキサグリプチン (10mg/day) を反復経口投与したところ、HbA1c を低下させ、 β 細胞量が増加した。

(3) 作用発現時間・持続時間：

「VI.2.(2) 1) ■血漿中 DPP-4 活性阻害作用」参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

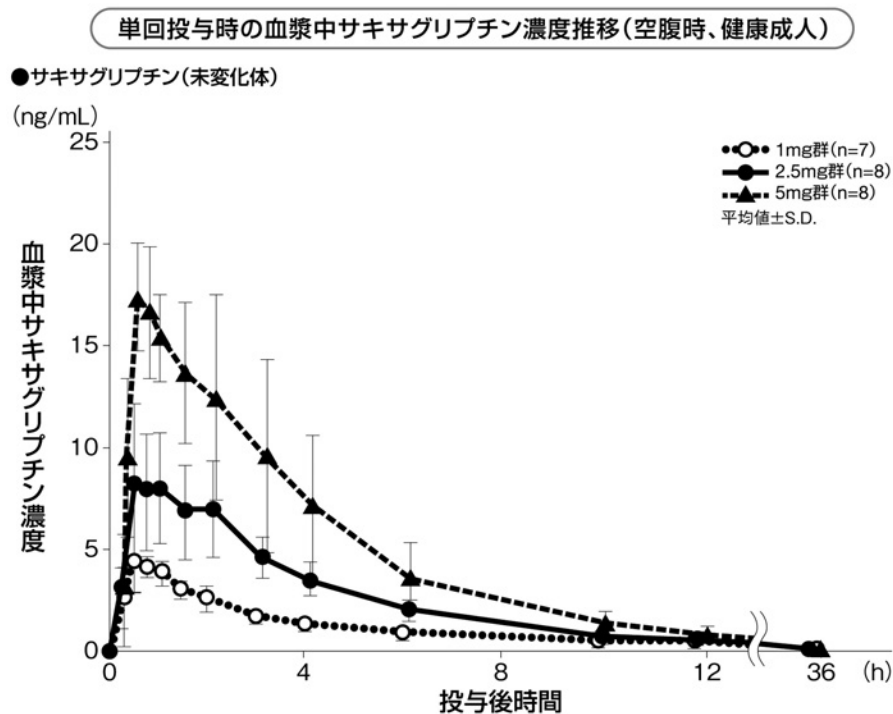
「VII.1.(3).1) 単回投与」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与

■健康成人

健康成人（23例）に本剤1、2.5、5mgを空腹時単回経口投与したときのサキサグリプチン及び主要活性代謝物の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである⁶⁾。

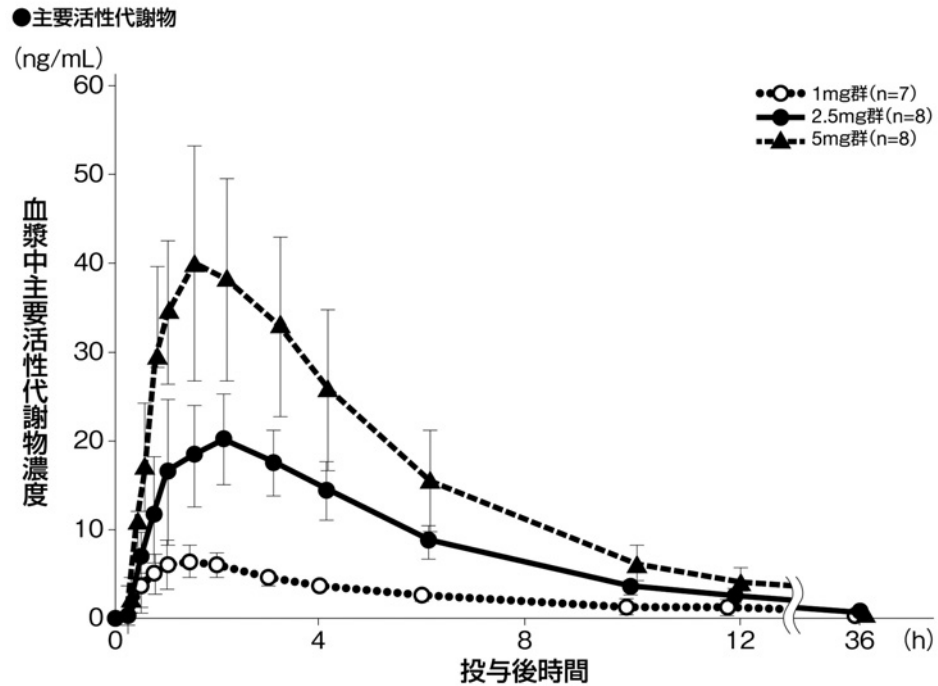


空腹時単回経口投与したときのサキサグリプチンの血漿中薬物動態パラメータ

投与量	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1 mg (n=7)	0.8 (0.5,2.0)	4.8 ± 1.2	18.8 ± 3.8	6.0 ± 2.1
2.5 mg (n=8)	0.8 (0.5,2.0)	9.8 ± 2.7	41.4 ± 10.2	6.8 ± 0.8
5 mg (n=8)	0.8 (0.5,2.0)	18.7 ± 3.4	78.6 ± 25.6	6.5 ± 1.0

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ ：中央値（最小値、最大値）

単回投与時の血漿中主要活性代謝物濃度推移(空腹時、健康成人)



空腹時単回経口投与したときの主要活性代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1 mg (n=7)	1.5 (1.0,2.0)	6.8 ± 1.9	50.9 ± 7.6	10.8 ± 0.7
2.5 mg (n=8)	2.0 (1.0,3.0)	21.0 ± 5.6	148.1 ± 28.9	9.4 ± 0.8
5 mg (n=8)	1.5 (0.8,3.0)	44.4 ± 12.2	267.9 ± 65.7	8.6 ± 1.3

平均値 ± 標準偏差、 $t_{\max}$: 中央値 (最小値、最大値)

【本剤の承認された用法及び用量】：通常、成人にはサキサグリプチンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2.5mgを1日1回経口投与することができる。

■2 型糖尿病患者

2型糖尿病患者に本剤5mgを朝食前単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、血漿中のサキサグリプチンは投与後0.8時間で最高血漿中濃度に到達し、消失半減期は7.0時間であった。一方、血漿中の主要活性代謝物は投与後1.0時間で最高血漿中濃度に到達し、消失半減期は7.0時間であった²³⁾。

2) 反復投与

■健康成人

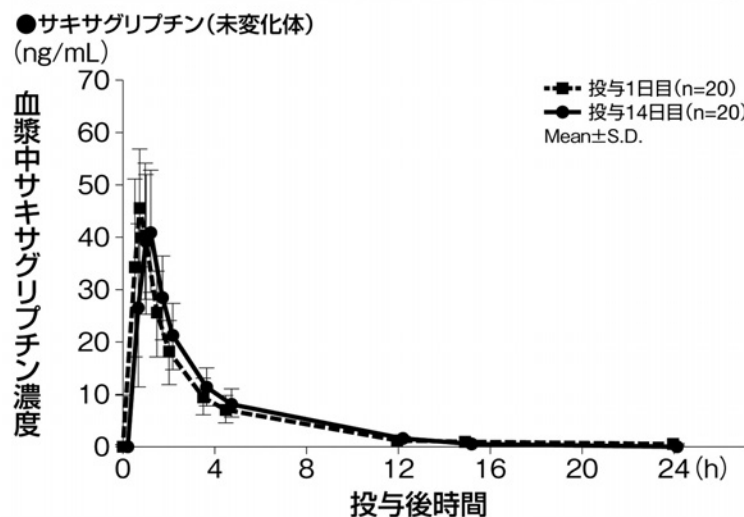
健康成人（8例）に本剤 10mg を 1 日 1 回 7 日間朝食前反復投与した時、 C_{max} 、 AUC_{τ} 及び C_{min} から算出したサキサグリプチン及び主要活性代謝物の累積係数の平均値は約 1 であり、反復投与による累積はほとんど認められなかった⁶⁾。

【本剤の承認された用法及び用量】：通常、成人にはサキサグリプチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。

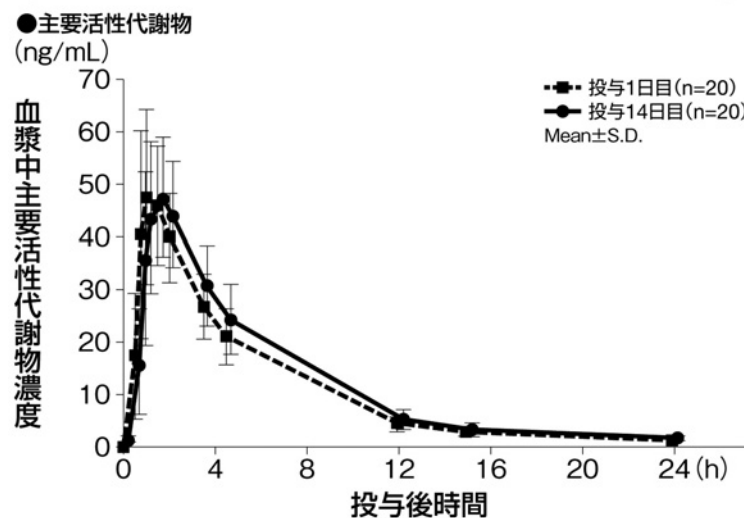
■2 型糖尿病患者

2 型糖尿病患者（20 例）に本剤 5mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した時、 C_{max} 、 AUC_{τ} 及び C_{min} から算出したサキサグリプチン及び主要活性代謝物の累積係数の平均値は約 1 であり、反復投与による累積はほとんど認められなかった²³⁾。

反復投与時の血漿中サキサグリプチン濃度推移(14日間、2型糖尿病患者)



反復投与時の血漿中主要活性代謝物濃度推移(14日間、2型糖尿病患者)



3) 腎機能障害患者

外国人腎機能正常者及び外国人腎機能障害患者（40 例）に本剤 10mg を単回経口投与したときのサキサグリブチンの $AUC_{0-\infty}$ は、腎機能正常者（Ccr：80mL/min より上）に比べて、軽度（Ccr：50～80mL/min）、中等度（Ccr：30～50mL/min）、重度（Ccr：30mL/min 未満）の腎機能障害患者でそれぞれ 1.2 倍、1.4 倍、2.1 倍になった。主要活性代謝物の $AUC_{0-\infty}$ は、腎機能正常者に比べて、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者でそれぞれ 1.7 倍、2.9 倍、4.5 倍になった。

また、血液透析によりサキサグリブチン及び主要活性代謝物は体循環から除去され、4 時間の血液透析により投与量のそれぞれ 4% 及び 19% が除去された¹⁾。

単回経口投与したときのサキサグリブチンの薬物動態パラメータ（腎機能障害別）

薬物動態パラメータ	群（腎機能別）				
	正常 (n=8)	軽度 (n=8)	中等度 (n=8)	重度 ^c (n=7)	血液透析 (n=8)
$AUC_{0-\infty}$ ^a (ng・h/mL)	215 (25)	249 (36)	303 (35)	434 (40)	170 (37)
C_{max} ^a (ng/mL)	54 (25)	75 (26)	58 (36)	72 (38)	46 (35)
$t_{1/2,z}$ ^b (h)	3.09 ± 0.65	3.50 ± 1.62	4.02 ± 1.23	4.41 ± 1.14	3.39 ± 0.21
腎クリアランス ^b (mL/min)	153 ± 23	131 ± 37	61 ± 28	25 ± 9	—

a：幾何平均値（変動係数%）、b：Mean±S.D.、c：CYP3A4 阻害剤を投与されていた 1 例を除外

単回経口投与したときの主要活性代謝物の薬物動態パラメータ（腎機能障害別）

薬物動態パラメータ	群（腎機能別）				
	正常 (n=8)	軽度 (n=8)	中等度 (n=8)	重度 ^c (n=7)	血液透析 (n=8)
$AUC_{0-\infty}$ ^a (ng・h/mL)	569 (18)	950 (30)	1,660 (50)	2,574 (26)	2,330 (30)
C_{max} ^a (ng/mL)	92 (32)	129 (26)	135 (35)	131 (34)	125 (37)
$t_{1/2,z}$ ^b (h)	3.85 ± 0.56	5.83 ± 2.72	8.55 ± 2.44	9.88 ± 1.28	12.51 ± 1.84
腎クリアランス ^b (mL/min)	76 ± 11	52 ± 17	28 ± 13	12 ± 3	—

a：幾何平均値（変動係数%）、b：Mean±S.D.、c：CYP3A4 阻害剤を投与されていた 1 例を除外

【本剤の承認された用法及び用量】：通常、成人にはサキサグリブチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。

【用法及び用量に関連する注意】：中等度以上の腎機能障害患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、2.5mg に減量すること。

4) 肝機能障害患者

外国人健康成人及び外国人肝機能障害患者（36 例）に本剤 10mg を単回経口投与したときのサキサグリブチンの $AUC_{0-\infty}$ は、肝機能正常者に比べて、軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者でそれぞれ 10%、38%、77% 増加した。一方、主要活性代謝物の $AUC_{0-\infty}$ は、軽度、中等度、重度の肝機能障害患者でそれぞれ 22%、7%、33% 低下した。サキサグリブチン及び主要活性代謝物の C_{max} には肝機能障害による明らかな影響はみられなかった。サキサグリブチンの C_{max} は、肝機能正常者に比べて軽度、中等度、重度肝機能障害患者でそれぞれ 8% 上昇、2% 上昇及び 6% 低下した。一方、主要活性代謝物の C_{max} は、軽度、中等度、重度の肝機能障害患者でそれぞれ 18%、16%、59% 低下した¹⁾。

単回経口投与したときのサキサグリブチンの薬物動態パラメータ（肝機能障害別）

薬物動態 パラメータ	群（肝機能別）					
	軽度		中等度		高度	
	肝機能 正常者 (n=6)	肝機能 障害患者 (n=6)	肝機能 正常者 (n=6)	肝機能 障害患者 (n=6)	肝機能 正常者 (n=6)	肝機能 障害患者 (n=6)
$AUC_{0-\infty}^a$ (ng·h/mL)	197	216	207	286	191	338
C_{max}^a (ng/mL)	56	60	76	77	54	50

a：幾何平均値

単回経口投与したときの主要活性代謝物の薬物動態パラメータ（肝機能障害別）

薬物動態 パラメータ	群（肝機能別）					
	軽度		中等度		高度	
	肝機能 正常者 (n=6)	肝機能 障害患者 (n=6)	肝機能 正常者 (n=6)	肝機能 障害患者 (n=6)	肝機能 正常者 (n=6)	肝機能 障害患者 (n=6)
$AUC_{0-\infty}^a$ (ng·h/mL)	602	472	540	500	500	335
C_{max}^a (ng/mL)	103	85	112	94	86	35

a：幾何平均値

【本剤の承認された用法及び用量】：通常、成人にはサキサグリブチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。

5) 高齢者

健康な外国人高齢者（65 歳以上）及び外国人若年者（18～40 歳）各 28 例に本剤 10mg を単回経口投与したとき、若年者に比べて、高齢者におけるサキサグリブチンの $C_{\max}$ は 23%上昇し、 $AUC_{0-\infty}$ は 59%増加した。一方、主要活性代謝物の $C_{\max}$ は 7%低下し、 $AUC_{0-\infty}$ は 35%増加した²⁸⁾。（「Ⅷ.6.(8) 高齢者」の項参照）。

年齢層別のサキサグリブチンおよび主要代謝物の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	サキサグリブチン		主要活性代謝物	
	若年者 (n=28)	高齢者 (n=28)	若年者 (n=28)	高齢者 (n=28)
$C_{\max}$ (ng/mL)	53	66	111	103
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	183	291	515	697

幾何平均値

【本剤の承認された用法及び用量】：通常、成人にはサキサグリブチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響

健康成人（25 例）に本剤 5mg を食後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、サキサグリブチンの $C_{\max}$ は 7.7%減少し、 $AUC_{0-\infty}$ は 14.0%増加した²⁹⁾。

食後単回経口投与したときのサキサグリブチンの血漿中薬物動態パラメータ

	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時	0.5 (0.3, 2.0)	34.5 ± 9.8	98.5 ± 16.0	6.6 ± 1.2
食後	1.0 (0.5, 2.0)	32.0 ± 9.1	112.2 ± 16.6	6.5 ± 1.1

平均値 ± 標準偏差、 $t_{\max}$ ：中央値（最小値、最大値）

2) 併用薬の影響

① ジルチアゼム、ケトコナゾール（CYP3A4/5 阻害剤）

外国人健康成人に本剤とジルチアゼム又はケトコナゾールを併用投与したときのサキサグリブチン及び主要活性代謝物の薬物動態パラメータは以下のとおりである。モル換算したサキサグリブチンと主要活性代謝物の総曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ ）の増加はジルチアゼム併用で平均 21%、ケトコナゾール併用で平均 13%であった³⁰⁾。

薬物動態パラメータ

併用薬	併用薬 用量	本剤 用量	幾何平均値の比 (併用時／非併用時)			
			サキサグリブチン		主要活性代謝物	
			C _{max}	AUC _{0-∞}	C _{max}	AUC _{0-∞}
ジルチアゼム (n=12)	360mg/日 1日1回、 9日間	10mg 単回投与	1.63 [1.40,1.90]	2.09 [1.97,2.23]	0.57 [0.50,0.64]	0.66 [0.61,0.71]
ケトコナゾール (n=15)	400mg/日 1日2回、 9日間	100mg 単回投与	1.62 [1.47,1.80]	2.45 [2.30,2.60]	0.05 [0.05,0.06]	0.12 [0.10,0.13]

幾何平均値の比 [90%信頼区間]

【本剤の承認された用法及び用量】：通常、成人にはサキサグリブチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。

②リファンピシン（CYP3A4/5 誘導剤）³¹⁾

外国人健康成人に本剤とリファンピシンを併用投与したときのサキサグリブチン及び主要活性代謝物の薬物動態パラメータは以下のとおりである。モル換算したサキサグリブチンと主要活性代謝物の総曝露量（AUC_{0-∞}）の低下は平均 27%であった。

薬物動態パラメータ

併用薬	併用薬 用量	本剤 用量	幾何平均値の比 (併用時／非併用時)			
			サキサグリブチン		主要活性代謝物	
			C _{max}	AUC _{0-∞}	C _{max}	AUC _{0-∞}
リファンピシン (n=13)	600mg/日 1日1回、 6日間	5mg 単回投与	0.47 [0.38,0.57]	0.24 [0.21,0.27]	1.39 [1.23,1.56]	1.03 [0.97,1.09]

幾何平均値の比 [90%信頼区間]

DPP-4 活性阻害率の AUC_{0-24h} にリファンピシン併用による影響は認められなかった³¹⁾。

③その他の薬剤

外国人健康成人に本剤とメトホルミンを併用投与したとき、サキサグリブチンの C_{max} は 21%低下したが、AUC_{0-∞}に影響は認められなかった。なお、主要活性代謝物及びメトホルミンの薬物動態に影響は認められなかった。また、外国人健康成人に本剤とグリベンクラミド又はピオグリタゾンそれぞれ併用投与したとき、本剤及び併用薬剤の薬物動態に影響は認められなかった³²⁾。

【本剤の承認された用法及び用量】：通常、成人にはサキサグリブチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因：

母集団薬物動態モデルの解析は、国内における 2 型糖尿病患者を対象とした 2 試験のデータを用いて実施した。その結果、サキサグリブチンを投与したときの中央コンパートメントの見かけの分布容積（V_c/F）は体重、年齢及び性別の影響を受けることが示され

た。また、主要活性代謝物の見かけのクリアランス (CLM/Fm) は体重及び推定糸球体濾過率 (eGFR) の影響を受けることが示された。

サキサグリプチンにおいて、体重の最小値 (38.1 kg) ～最大値 (102.3 kg) で $C_{\max}$ をシミュレーションしたとき、 $C_{\max}$ の変動は 0.9～1.2 倍であり範囲は小さかった。また、性別は男性、体重を中央値に固定したとき、年齢が 65 歳以上の高齢者群 (平均年齢：71 歳) では、年齢が 18～40 歳の非高齢者群 (平均年齢：30 歳) と比較して $C_{\max}$ が 1.34 倍に上昇した。この結果は $C_{\max}$ が 1.23 倍となった海外臨床薬理試験の報告と矛盾しなかった。更に、体重と年齢を中央値に固定したとき、女性群では男性群と比較して $C_{\max}$ が 1.14 倍に上昇した。この結果は $C_{\max}$ が 1.14 倍となった同条件の海外臨床薬理試験の報告と同様の結果であった。

主要活性代謝物において、CLM/Fm は eGFR とともに大きくなり、eGFR が大きくなると血漿中濃度が低くなることが示された。その影響は、eGFR の中央値と比較して 0.7～1.4 倍、AUC に換算した場合 0.7～1.4 倍の範囲でありその変動は 50% であった。また、CLM/Fm は体重とともに大きくなり、体重が大きくなると血漿中濃度が低くなることが示された。その影響は、体重の中央値と比較して 0.7～1.3 倍、AUC に換算した場合 0.8～1.5 倍の範囲でありその変動は 50% であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

母集団薬物動態解析において、2 型糖尿病患者でのサキサグリプチンの薬物動態は、1 次吸収過程及び吸収遅延時間のある 2-コンパートメントモデルで記述することができた。また、サキサグリプチンの主要活性代謝物の薬物動態は、2-コンパートメントモデルで記述することができた。

(2) 吸収速度定数：

4.61(1/hr) (母集団薬物動態解析)

(3) バイオアベイラビリティ：

外国人健康成人 (6 例) に ^{14}C 標識した本剤 50mg を単回投与したとき、総放射能の尿中回収率に基づいたバイオアベイラビリティは 74.9% 以上であった³³⁾。

<参考：ラット、イヌ、サル>

ラット、イヌ及びサルにサキサグリプチンを絶食下单回経口投与した場合の絶対的生物学的利用率はそれぞれ 74%、77% 及び 51% であった。

(4) 消失速度定数：

該当資料なし

(5) クリアランス：

国内で 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験及び臨床薬理試験の 2 試験 (本剤 2.5 及び 5mg の 24 週間投与、本剤 5mg の 14 日間反復投与) のデータを用いて、母集団薬物動態モデルの解析を実施した。以下に結果を示す。

サキサグリプチン及び主要活性代謝物の母集団薬物動態パラメータ（推定値）

	サキサグリプチン	主要活性代謝物
見かけのクリアランス(L/hr)	35.9	5.95
中央コンパートメントの見かけの分布容積(L)	85.2	2.38
末梢コンパートメントの見かけの分布容積(L)	102	8.70

(6) 分布容積：

「VII.2.(5) クリアランス」の項参照

(7) 血漿蛋白結合率：

サキサグリプチン及び主要活性代謝物の非結合型分率はほぼ 100%であり、ヒト血清中蛋白にほとんど結合しなかった³⁴⁾ (*in vitro*、平衡透析法)。

3.吸収

該当資料なし

4.分布

(1) 血液－脳関門通過性：

＜参考：マウス、ラット（放射能濃度での検討）＞

¹⁴C-サキサグリプチンを、雌雄マウスに 600mg/kg、雌雄ラットに 300mg/kg の用量で絶食下单回経口投与し、血漿中及び脳内放射能濃度を測定した。マウス、ラットとも、血漿中及び脳内放射能濃度は投与後 1 時間に C_{max} を示し、脳内／血漿中平均濃度比は 0.05 未満であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞

妊娠 18 日のラットに ¹⁴C-サキサグリプチンを 5mg/kg の用量で非絶食下单回経口投与したとき、放射能の胎盤通過が認められ、胎児における C_{max} は肝臓及び腎臓で高かった。また、定量的全身オートラジオグラフィーで妊娠ラットにおける組織内分布を検討した結果、上記の組織内濃度推移と同様であり、胎盤や胎児で放射能が認められた。

(3) 乳汁への移行性：

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞

授乳中ラットに ^{14}C -サキサグリプチンを 5mg/kg の用量で非絶食下单回経口投与し、放射能の乳汁及び血漿及び血液中濃度を測定した。乳汁中放射能濃度は、投与後 1 時間に C_{max} $0.528 \mu\text{g eq./g}$ を示し、その後の半減期は 4.39 時間、 AUC_{∞} は $2.610 \mu\text{g eq.} \cdot \text{h/g}$ であった。乳汁中濃度は、投与後 1 時間では血漿中濃度より低かったが、4 時間以降は血漿中濃度より高かった。また投与後 48 及び 72 時間では乳汁中に放射能は検出されなかった。

(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：

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞

雄性 LE 系ラットに ^{14}C -サキサグリプチンを 20mg/kg の用量で絶食下、単回経口投与したときの組織内放射能濃度

組織／時間	組織内放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g}$)						
	1 時間	4 時間	12 時間	24 時間	48 時間	96 時間	168 時間
血漿	3.89 ± 0.524	0.910 ± 0.0936	0.101 ± 0.0218	ND	ND	ND	ND
血液	2.74 ± 0.189	0.804 ± 0.105	0.152 ± 0.0123	ND	ND	ND	ND
脳	0.153 ± 0.0393	0.649 ± 1.03	0.0355 ± 0.0239	ND	ND	ND	ND
眼球	1.32 ± 0.210	0.830 ± 0.261	0.406 ± 0.0300	0.411 ± 0.0885	0.299 ± 0.0350	0.215 ± 0.0640	0.132 ± 0.0145
甲状腺	5.92 ± 0.957	1.13 ± 0.317	0.140 ± 0.242	ND	ND	ND	ND
肺	3.55 ± 0.535	1.20 ± 0.189	0.362 ± 0.0440	0.161 ± 0.0207	0.0606 ± 0.0102	0.0152 ± 0.0132	ND
心臓	1.97 ± 0.225	0.496 ± 0.0625	0.124 ± 0.0162	0.0541 ± 0.000929	0.0177 ± 0.0153	ND	ND
肝臓	66.3 ± 8.28	29.4 ± 6.75	7.33 ± 0.742	1.83 ± 0.909	0.503 ± 0.142	0.270 ± 0.0170	0.111 ± 0.0118
膵臓	3.69 ± 0.468	0.915 ± 0.0473	0.141 ± 0.0178	0.0572 ± 0.0176	0.0490 ± 0.0558	ND	0.00310 ± 0.00536
脾臓	3.26 ± 0.482	0.659 ± 0.0681	0.260 ± 0.0349	0.102 ± 0.0147	0.0504 ± 0.00977	0.0213 ± 0.00983	0.00304 ± 0.00527
腎臓	17.6 ± 3.26	4.81 ± 0.276	1.98 ± 0.339	1.27 ± 0.111	0.875 ± 0.244	0.191 ± 0.0101	0.0703 ± 0.0327
副腎	3.81 ± 0.388	0.831 ± 0.139	0.217 ± 0.0423	0.0932 ± 0.0253	ND	ND	ND
胃	8.59 ± 4.73	1.03 ± 0.124	0.111 ± 0.0155	0.0516 ± 0.00936	0.0204 ± 0.00120	ND	ND
胃内容物	4.71 ± 4.97	0.0489 ± 0.0284	ND	ND	ND	ND	ND

組織／時間	組織内放射能濃度 (μg eq./g)						
	1 時間	4 時間	12 時間	24 時間	48 時間	96 時間	168 時間
十二指腸	20.4 ± 3.26	7.94 ± 1.59	0.387 ± 0.101	0.135 ± 0.0338	0.0548 ± 0.0227	0.00720 ± 0.0125	ND
空腸	143 ± 30.0	21.1 ± 22.5	0.797 ± 0.211	0.192 ± 0.0647	0.0823 ± 0.0458	0.0110 ± 0.0112	0.00347 ± 0.00600
回腸	6.75 ± 3.95	210 ± 153	0.906 ± 0.320	0.274 ± 0.0711	0.0795 ± 0.0230	0.0229 ± 0.0204	0.00923 ± 0.0160
小腸内容物	38.0 ± 8.25	15.1 ± 12.1	0.382 ± 0.118	0.0626 ± 0.0273	0.0146 ± 0.0126	ND	ND
盲腸	1.65 ± 0.257	31.2 ± 25.0	10.4 ± 8.23	0.238 ± 0.116	0.0992 ± 0.0393	0.0137 ± 0.0123	ND
盲腸内容物	0.226 ± 0.172	32.7 ± 15.3	7.97 ± 5.79	0.173 ± 0.0798	0.0608 ± 0.0347	ND	ND
大腸	3.25 ± 1.07	3.75 ± 2.16	6.47 ± 3.72	0.301 ± 0.121	0.0626 ± 0.00960	ND	ND
大腸内容物	0.103 ± 0.0713	0.284 ± 0.380	8.92 ± 7.62	0.227 ± 0.204	0.0327 ± 0.0284	ND	ND
胸部骨格筋	1.54 ± 0.231	0.347 ± 0.0883	0.0204 ± 0.0353	ND	ND	ND	ND
大腿骨格筋	1.55 ± 0.115	0.352 ± 0.0649	0.120 ± 0.0170	0.0142 ± 0.0246	ND	ND	ND
精巣脂肪	0.428 ± 0.0870	0.0693 ± 0.0643	0.0240 ± 0.0415	ND	ND	ND	0.0340 ± 0.0589
内臓脂肪	2.02 ± 0.957	0.250 ± 0.279	0.0984 ± 0.0759	ND	0.0463 ± 0.0803	ND	ND
皮下脂肪	1.20 ± 0.427	0.284 ± 0.0335	ND	ND	ND	ND	ND
骨	0.599 ± 0.0951	0.120 ± 0.115	ND	ND	ND	ND	ND
骨髄	3.21 ± 0.146	0.774 ± 0.117	0.221 ± 0.0492	0.0289 ± 0.0500	ND	ND	ND
白色皮膚	2.12 ± 0.223	0.670 ± 0.131	0.0550 ± 0.0953	ND	ND	ND	ND
有色皮膚	2.26 ± 0.0404	1.03 ± 0.450	0.489 ± 0.359	0.0390 ± 0.0341	0.0553 ± 0.0958	0.0464 ± 0.0406	ND
精巣	0.996 ± 0.209	0.599 ± 0.106	0.150 ± 0.0165	0.0704 ± 0.00461	0.0414 ± 0.00898	0.0171 ± 0.00620	ND
膀胱	21.4 ± 14.1	40.0 ± 52.8	2.14 ± 1.61	0.290 ± 0.224	0.0631 ± 0.00445	0.0261 ± 0.0234	ND

それぞれの値は平均値±標準偏差を示す（例数 3）。

ND：定量下限以下（各測定値がバックグラウンド値の 2 倍以下）

5.代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

(放射能濃度での検討)

健康成人男性（外国人）6例に ^{14}C -サキサグリブチン 50mg を単回経口投与しサキサグリブチンの代謝を検討したところ、主要活性代謝物は BMS-510849 であった。以下に、サキサグリブチン代謝の特性を示す。

化合物／投与後の時間	血漿中総放射能に占める割合（％）			
	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間
サキサグリブチン	32.4	19.2	24.7	25.5
M2 (主要活性代謝物)	57.7	70.7	60.4	64.2
M1	1.0	1.2	0.6	ND
M3 及び M27	2.7 ^a	1.7 ^a	3.1 ^a	3.7 ^a
M13	0.5	0.8	1.7	1.1
M45	2.2	1.3	1.7	ND
M46	0.3	0.7	1.0	ND
D1	0.5	0.8	1.8	0.9

a：M3 及び M27 が共溶出されて含まれるが、1 時間の血漿に M27 は認められなかった。

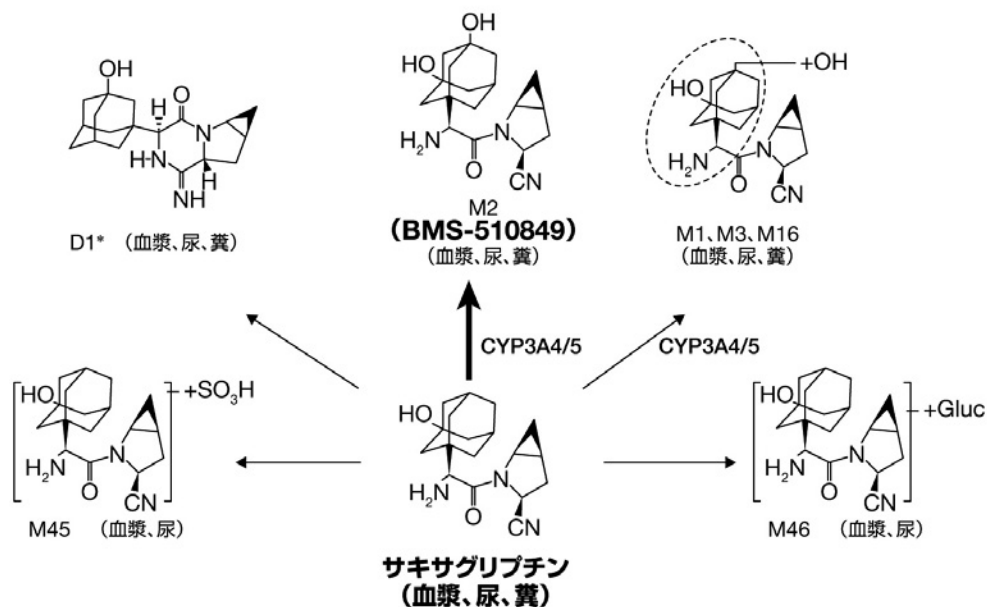
ND：検出されなかった。

経口投与されたサキサグリブチンの放射能はほぼ完全に回収され（サキサグリブチン用量の平均 97.1%）、累積尿中回収率が平均 74.9%で、累積糞中回収率が平均 22.1%であった。

サキサグリブチンのヒトにおける推定主要代謝経路を以下に示す。一次代謝反応として、水酸化反応、グルクロン酸抱合化、硫酸抱合化、更にこれらの代謝反応を逐次受けた代謝物が確認された。また脱シアノを受けてイミダゾリジン環やイミダゾリン環を有する代謝物が認められた。

サキサグリプチンの代謝反応による代謝物と代謝経路

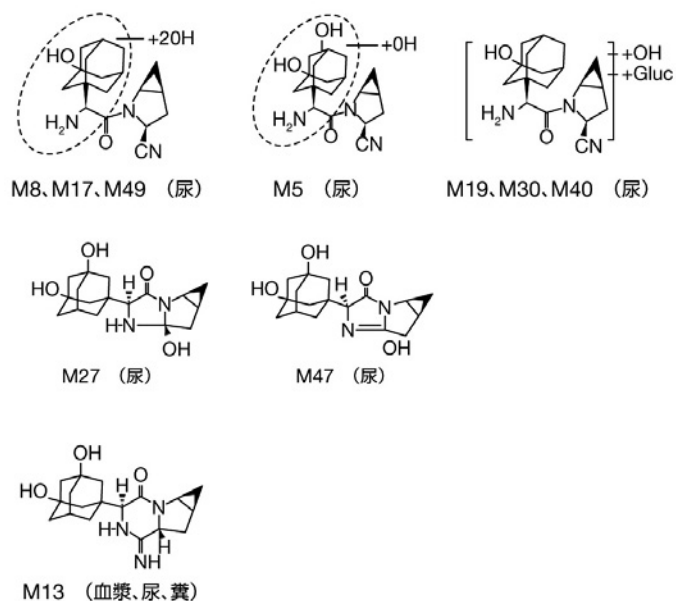
●一次代謝反応による代謝物と代謝経路



同一の構造式への複数代謝物の記載は、それぞれの置換基の位置が決定されていないため。
 *D1はサキサグリプチンの分解物として同定されている。

サキサグリプチンの代謝反応による代謝物と代謝経路

●二次以降の代謝反応による代謝物



同一の構造式への複数代謝物の記載は、それぞれの置換基の位置が決定されていないため。

【本剤の承認された用法及び用量】：通常、成人にはサキサグリブチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種：

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系ミクロソームを用いた試験から、サキサグリブチンは主に CYP3A4/5 により代謝されることが示された³⁵⁾ (*in vitro*)。

サキサグリブチン及び主要活性代謝物はいずれも *in vitro* で CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 を阻害せず³⁶⁾、CYP1A2、2B6、2C9 及び 3A4 を誘導しなかった³⁷⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

主要活性代謝物はサキサグリブチンと同様、*in vitro* において選択的な DPP-4 阻害作用を示したが、阻害作用をサキサグリブチンと K_i 値で比較すると約 1/2 であった。また、*in vivo* において主要活性代謝物は SD 系ラット及び Zucker fa/fa ラットで OGTT 後の血糖値上昇を抑制する作用を示したが、同じ薬理作用を示すために必要な血中濃度をサキサグリブチンと比較した場合には、主要活性代謝物は最低でも 5～20 倍高い血中濃度を必要とすることが示された。

(代謝物の比率については、「VII.5.(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

6.排泄

(1) 排泄部位及び経路：

「VII.6.(2) 排泄率」の項参照

(2) 排泄率：

健康成人（8 例）に本剤 5mg を空腹時単回投与したときのサキサグリブチン及び主要活性代謝物の投与後 24 時間までの尿中排泄率は、それぞれ 15.8%及び 22.2%であった。また、サキサグリブチンの腎クリアランスは 10.61L/h (177mL/min) であり、サキサグリブチンの腎排泄には、能動的な尿細管分泌の関与が推定される⁶⁾。

(参考：外国人による成績（放射能濃度での検討）)

サキサグリブチンは、腎臓及び肝臓の両経路により排泄される。外国人健康成人（6 例）に ¹⁴C 標識した本剤 50mg を単回投与したとき、投与後 168 時間までに投与放射能の 75%が尿中に排泄され、22%が糞中に排泄された。尿中に排泄されたサキサグリブチン及び主要活性代謝物の割合は、投与放射能のそれぞれ 24%及び 36%であった。一方、糞中に排泄されたのは大部分がサキサグリブチンの酸化代謝物であり、サキサグリブチンの割合は投与量の約 0.5%であった³³⁾。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

*in vitro*において、サキサグリプチンと主要活性代謝物は、有機アニオントランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3）、有機カチオントランスポーター（OCT1、OCT2）、及びペプチドトランスポーター（PEPT1、PEPT2）の基質とならない³⁸⁾。また、サキサグリプチンはP糖蛋白の基質であるが、主要活性代謝物はP糖蛋白の基質ではない³⁹⁾。

8. 透析等による除去率

「Ⅶ.1.(3).3) 腎機能障害患者」の項参照

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、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤を投与すべきでない。〕
- 2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

〔解説〕

2.1 一般的な留意事項である。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現するおそれがあることから設定した。

2.2 経口糖尿病薬共通の注意事項である。

重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者は、輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となることから設定した。

2.3 経口糖尿病薬共通の注意事項である。

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望まれ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.1. 効能又は効果」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.2. 用法及び用量」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。〔9.1.2、11.1.1 参照〕
- 8.2 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

- 8.3 低血糖症状、めまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。[11.1.1 参照]
- 8.4 本剤と GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。
- 8.5 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。[11.1.2 参照]

〔解説〕

- 8.1 他の糖尿病用薬と本剤を併用する場合、低血糖症状を起こすおそれがある。これらの薬剤との併用時は、患者に対して低血糖症状（めまい、空腹感、脱力感、冷汗、眠気、動悸、手足のふるえ等）及びその対処方法について、十分に説明すること。
[「Ⅷ.6.(1)」、「Ⅷ.8.(1)」の項参照]
- 8.2 糖尿病薬に共通の注意事項である。
本疾患の治療では、定期的な血糖検査等で治療効果等を把握しながら対応して行く必要があることから設定した。
- 8.3 本剤の投与により、めまい（浮動性めまい：1,237 例中 6 例（0.5%））が発現することがある。
また、総務省より厚生労働省に対し「医薬品等の普及・安全に関する行政評価・監視結果に基づく勧告」（平成 25 年 3 月）が示され、糖尿病治療薬の副作用として報告されている低血糖症状の発現は自動車運転等に影響を及ぼすことが想定されることから、「平成 26 年 1 月 7 日付薬食安発 0107 第 1 号」に基づき、「低血糖症状」を追記し、記載整備を行った。（「Ⅷ.8.(1)」の項参照）
自動車の運転中や高所作業中などに低血糖症状、めまいをおこすと事故につながるの
で、特に注意するよう指導すること。
- 8.4 GLP-1 受容体作動薬であるピクトーザ皮下注（一般名：リラグルチド）の添付文書において、「重要な基本的注意」の項に「GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害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」旨が記載されていることから、本剤においても「重要な基本的注意」の項に同様の記載を追記した。
- 8.5 本剤の投与により、急性膵炎を起こすおそれがあるため、「平成 24 年 4 月 24 日付薬食安発 0424 第 1 号「使用上の注意」の改訂について」を参考に設定した。
「Ⅷ.8.(1)」の項参照

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 心不全（NYHA 分類Ⅲ～Ⅳ）のある患者

海外臨床試験において、本剤投与群（289/8280 例、3.5%）ではプラセボ群（228/8212 例、2.8%）と比較して、心不全による入院の発現率が高く（ハザ

ード比 1.27 [95%信頼区間 1.07-1.51])、リスク因子は両群ともに、心不全の既往や中等度以上の腎機能障害であったとの報告がある^{40,41)}。

9.1.2 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・ 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・ 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- ・ 激しい筋肉運動
- ・ 過度のアルコール摂取者

[8.1、11.1.1 参照]

9.1.3 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者

腸閉塞を起こすおそれがある。[11.1.4 参照]

[解説]

9.1.1 FDA^{*1}による糖尿病治療薬開発に関するガイダンス（2008年12月）で2型糖尿病治療の心血管系リスク評価が推奨されたことに基づき、海外で実施された SAVOR-TIMI 53 試験^{*2}において、副次評価項目の1要素である「心不全による入院」の発現率が本剤投与群（289/8280例、3.5%）ではプラセボ群（228/8212例、2.8%）と比較して増加したことが報告された（ハザード比 1.27 [95%信頼区間 1.07-1.51]）⁴⁰⁾。「心不全による入院」は、本剤の処方の有無に関わらず、心不全の既往や中等度から重度の腎機能障害を有する被験者で多く認められたことが報告されている⁴¹⁾。

FDAによる安全性評価の結果、本剤との因果関係は立証されなかったが、2016年4月に本剤の米国添付文書に SAVOR-TIMI 53 試験の結果と共に「心不全による入院」のリスクに関する注意喚起が新たに記載された。また、本剤の CCDS^{*3}及び欧州添付文書にも同様の安全性情報の更新が行われている。

これらの対応を受け、国内添付文書においても SAVOR-TIMI 53 試験の結果を本項に追記することとした。また、心不全（NYHA 分類^{*4}Ⅲ～Ⅳ）のある患者では、本剤の使用の有無に関わらず、「心不全による入院」のリスクが高く、細かい観察が必要とされることが、本剤の使用に際しての安全性が確立されていないことから、本項に追記することとした。

*1 FDA (Food and Drug Administration) : 米国食品医薬品局

*2 SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction) 試験 : 確定された心血管疾患の既往を有する又は複数の血管疾患リスク因子を有する2型糖尿病患者 (HbA1c : 6.5%以上 12.0%未満) 16492例を対象とした多施設共同、無作為化プラセボ対照二重盲検、製造販売後臨床試験

*3 CCDS (Company Core Data Sheet) : 企業中核データシート

*4 NYHA (New York Heart Association) 分類 : 心不全の重症度分類

9.1.2

・ 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全*

脳下垂体又は副腎皮質等から分泌されるホルモンは、血糖を上昇させる作用があるため、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者では、低血糖を起こすおそれがある。

- ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態、激しい筋肉運動、過度のアルコール摂取者※

これらの患者又は状態は、糖尿病治療において低血糖を起こすおそれがあることから設定した。

[※：いずれも「Ⅷ.5.」、「Ⅷ.8.(1)」の項参照]

- 9.1.3 本剤及び他の DPP-4 阻害剤において、腸閉塞が報告されていることから、「平成 24 年 4 月 24 日付薬食安発 0424 第 1 号「使用上の注意」の改訂について」を参考に設定した。

本剤投与による高度の便秘、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。

[「Ⅷ.8.(1)」の項参照]

(2) 腎機能障害患者：

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度以上の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者

患者の腎機能障害の程度に応じて適切な用量調節を行うこと。サキサグリプチン及び主要活性代謝物は血液透析により除去される。[7.、16.6.1 参照]

〔解説〕

中等度（血清クレアチニン：男性 >1.4mg/dL、女性 >1.2mg/dL、クレアチニンクリアランス：50mL/min 未満）以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では、本剤の排泄が遅延し、血中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。

[「Ⅴ.2.」、「Ⅶ.1.(3).3)」の項参照]

(3) 肝機能障害患者：

設定されていない

(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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ラット及びウサギを用いた本剤単独投与による生殖発生毒性試験においては、催奇形性も母動物毒性も認められていないが、メトホルミンとの併用投与による生殖発生毒性試験において、ラットでは本剤との関連性は不明であるが胎児に催奇形性（頭蓋脊椎破裂）が、ウサギでは母動物毒性（致死、流産）が認められた。

〔解説〕

本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する使用経験はないので、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

これらの動物実験結果より、妊婦の安全性を考慮して設定した。

(6) 授乳婦：

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。動物試験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

【解説】

動物実験（ラット）結果より、本剤がヒト母乳中へ移行する可能性があることから設定した。

(7) 小児等：

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。

【解説】

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした国内臨床試験は実施しておらず、小児等に対する安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者：

9.8 高齢者

経過を十分に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ことが多い。また、患者の腎機能障害の程度に応じて適切な用量調節を行うこと。[7.、16.6.1 参照]

【解説】

高齢者に対する一般的な注意事項として設定した。

高齢者では一般に生理機能の低下していることがあるため、本剤のクリアランスが低下する可能性がある。患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

[「V.2.」、「VII.1.(3).3)」の項参照]

7.相互作用

10.相互作用

本剤は CYP3A4/5 により代謝され、主要活性代謝物を生成する。本剤の腎排泄には、能動的な尿細管分泌の関与が推定される。[16.4、16.5.1 参照]

【解説】

薬物相互作用に関する注意喚起の一環として、代謝酵素の分子種等相互作用に関連する事項を記載している。

本剤の代謝に関与する肝薬物代謝酵素の分子種は主として CYP3A4/5 であると考えられている。本剤の薬物動態は添付文書「16.7. 薬物間相互作用」の項を参照すること。

また、本剤の腎排泄率（日本人健康成人に本剤 5mg を空腹時単回投与したときのサキサグリプチン及び主要活性代謝物の投与後 24 時間までの尿中排泄率）は、それぞれ 15.8%及び 22.2%であった。

〔「VII.5.(2)」、「VII.6.(2)」の項参照〕

(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 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害薬 インスリン製剤 イメグリミン塩酸塩 等 [11.1.1 参照]	低血糖症状が起こるおそれがある。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系薬剤 等	血糖降下作用が増強し、さらに血糖が低下する可能性があるため、併用する場合には、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	血糖降下作用が減弱し、血糖値が上昇する可能性があるため、併用する場合には、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
CYP3A4/5 阻害剤 イトラコナゾール 等 [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には、必要に応じて本剤を減量するなど注意すること。	CYP3A4/5 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

〔解説〕

・糖尿病用薬

本剤による DPP-4 阻害作用に加えて、他の糖尿病薬の作用が相加的に作用し、血糖降下作用が増強して低血糖症状が起こるおそれがあることから設定した。

特に DPP-4 阻害剤において、スルホニルウレア剤との併用により重篤な低血糖症が報告されていることから、「平成 22 年 4 月 27 日付薬食安発 0427 第 1 号「使用上の注意」の改訂について」を参考に設定した。

また、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ようにすること。

〔Ⅷ.8.(1)〕の項参照〕

＜追記：2014年11月改訂時（自主改訂）＞

SGLT2 阻害薬の添付文書において、「相互作用（併用注意）」の項に「DPP-4 阻害剤」が記載されていることから、本剤においても本項に「SGLT2 阻害薬」を追記した。

＜追記：2021年11月改訂時（自主改訂）＞

イメグリミン塩酸塩錠（販売名：ツイミーグ錠）との併用により、血糖降下作用が増強される可能性があることから、本項に「イメグリミン塩酸塩 等」を追記し、注意喚起を行うこととした。

・血糖降下作用を増強する薬剤

本剤は血糖降下作用を有しているため、血糖降下作用を増強する薬剤との併用により、血糖降下作用が増強し、さらに血糖が低下する可能性があることから設定した。

・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の併用により、本剤の血糖降下作用が減弱し、血糖値が上昇する可能性があることから設定した。

・CYP3A4/5 阻害剤

本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4/5 で代謝されと考えられている。CYP3A4/5 阻害作用を有するイトラコナゾール等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性が考えられることから設定した。

〔Ⅶ.1.(5).2)〕の項参照〕

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（0.5%）

低血糖があらわれることがある。スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用では重篤な低血糖症状があらわれ、特にスルホニルウレア剤では意識消失を来す例も報告されている。低血糖症状が認められた場合は、糖質を含む食品等を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。〔8.1、8.3、9.1.2、10.2、17.1.1-17.1.5、17.2.1 参照〕

11.1.2 急性膵炎（頻度不明）

持続的な激しい腹痛等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔8.5 参照〕

11.1.3 過敏症反応（頻度不明）

アナフィラキシー、血管浮腫及び皮膚剥脱等の重篤な過敏症反応があらわれることがある。

11.1.4 腸閉塞（0.5%未満）

高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.3 参照]

11.1.5 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。

【解説】

11.1.1 承認時までの2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において、副作用として、低血糖症が速効型インスリン分泌促進剤併用時 6/57 例（10.5%）、スルホニルウレア剤併用時 15/183 例（8.2%）、チアゾリジン系薬剤併用時 2/108 例（1.9%）、ビグアナイド系薬剤併用時 2/116 例（1.7%）、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用時 1/113 例（0.9%）報告されている。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖症が 3/660 例（0.5%）報告されている。

低血糖症状が認められた場合には、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止又は減量するなど慎重に投与すること。

なお、他の DPP-4 阻害剤で、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、意識消失を来した例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。

また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には、通常は糖質を含む食品等を摂取するが、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

〔Ⅷ.5.〕、〔Ⅷ.6.(1)〕、〔Ⅷ.7.(2)〕、〔Ⅴ.3.(2)〕の項参照]

11.1.2 海外において因果関係が否定できない急性膵炎が認められていること、他の DPP-4 阻害剤において、因果関係が否定できない急性膵炎が認められていることから設定した。

〔Ⅷ.5.〕の項参照]

11.1.3 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 承認時までの2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において、副作用としてイレウスが 1,237 例中 1 例（0.1%）報告されている。

〔Ⅷ.6.(1)〕の項参照]

11.1.5 国内において、本剤投与後に類天疱瘡を発現した症例が集積されたため、追記することとした（2018 年 4 月追記）。

（2018 年 4 月 19 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 0419 第 1 号）

類天疱瘡を発現した症例の概略

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	女・ 80代	2型糖尿病 (高コレステ ロール血症、 高血圧)	5mg 689日間 (1年10ヵ月間)	類天疱瘡	
				不明日	高コレステロール血症、高血圧に対して内服治療を開始。
				投与開始 約13年前	2型糖尿病と診断。
				投与開始 504日前	2型糖尿病に対して、DPP-4阻害剤のビルダグリプチン50mg×1/日投与開始。
				投与 開始日	ビルダグリプチンから本剤5mg×1/日に変更。
				投与 641日目	当院定期受診にて、胸、背中に水疱をともなった発疹を認めた。
				投与 643日目	皮膚生検のため、他院に紹介受診。
				投与 644日目	皮膚生検を実施し、HE染色、DIF*及び抗Bullous pemphigoid (BP) 180抗体陽性により水疱性類天疱瘡と確定診断。 他院での治療内容は不明。 * DIF: 蛍光抗体直接法
				投与 689日目 (投与中止日)	他のDPP-4阻害剤で類天疱瘡の報告があることから、本剤の投与を中止し、ピオグリタゾン塩酸塩15mg×1/日に変更。
				中止 53日後	皮膚症状は残っているものの、水疱性類天疱瘡は軽快傾向。
中止 約6ヵ月後	水疱性類天疱瘡は軽快。 以後、症状の悪化は認められていない。 軽快後の抗BP180抗体は陰性。 水疱性類天疱瘡に対しては他院に1～2ヵ月に1回受診。 2型糖尿病に対してはDPP-4阻害剤を投与せず、ピオグリタゾン塩酸塩を投与中。				

併用薬: ビルダグリプチン、ロスバスタチンカルシウム、シルニジピン、ピオグリタゾン塩酸塩

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
2	男・ 70代	糖尿病 (なし)	不明 (6ヵ月)	類天疱瘡	
				投与開始日	糖尿病に対して、本剤投与開始。
				投与 1ヵ月目	紅皮症を主とする、中等度の水疱症を発現。 入院による治療開始。 下肢に丘疹を認めた。
				投与 4ヵ月目	下肢の丘疹は全身に広がり、そう痒もあった。 ステロイド外用、シクロスポリン内服にて改善。
				投与 6ヵ月目 (投与中止)	本剤及びグリクラジドの投与中止。 本剤のDLSTは陽性。 皮膚症状は改善。
				中止 3ヵ月後	当科受診。 皮膚生検及び水疱形成が2ヵ月に1回認められるとの経過から、水疱症と診断（類天疱瘡、もしくは後天性表皮水疱症）。 抗BP180抗体、抗230抗体ともに陰性。 プレドニゾン、シアフェニルスルホン、免疫グロブリンの投与にて、皮膚症状は改善。
				不明日	皮膚症状は落ち着き、プレドニゾン減量中。 水疱症の精査目的に他大学に血清提出。 全長型抗BP180抗体陰性、その他各種抗体も陰性であるものの、1M食塩水処理皮膚の表皮側に抗体沈着。 類天疱瘡と診断。
				不明日	類天疱瘡は回復。
併用薬：グリクラジド					

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用			
	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明
神経系障害	めまい	頭痛	
眼障害		白内障、霧視	
心臓障害		動悸、期外収縮、心電図 T 波逆転	
呼吸、胸郭及び縦隔障害		鼻咽頭炎、上気道感染、咳嗽	副鼻腔炎
胃腸障害	便秘、下痢、腹部不快感、胃炎	腹部膨満、腹痛、逆流性食道炎、胃腸炎、悪心、嘔吐、消化不良、口内炎、口唇炎、便潜血	

	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明
肝胆道系障害	肝機能異常（ALT 上昇、AST 上昇、 γ -GTP 上昇、ALP 上昇等）		
皮膚及び皮下組織障害	発疹、湿疹、そう痒	じん麻疹、ざ瘡、冷汗	
全身障害		浮腫、筋痙縮、倦怠感、無力症	
代謝異常		2 型糖尿病悪化、高尿酸血症、尿中アルブミン／クレアチニン比増加、血中ブドウ糖減少、グリコヘモグロビン増加、CK 上昇	
血液		貧血、白血球数増加、血小板数減少	
その他		高血圧、頻尿、高カリウム血症、胸痛、白癬、腎結石、鼻出血、甲状腺腫瘍、尿路感染、関節痛	

【解説】

「その他の副作用」の項は、国内における副作用、臨床検査値異常の発現状況、及び企業中核データシート（CCDS）に基づいて記載している。

副作用の種類別発現頻度一覧表

①承認時

試験・調査区分	承認時
安全性解析対象症例数	1,237
副作用発現症例数	221
副作用発現症例率 (%)	17.9

副作用名	発現例数	発現率 (%)
胃腸障害	62	(5.0)
便秘	19	(1.5)
下痢	10	(0.8)
腹部不快感	7	(0.6)
腹部膨満	6	(0.5)
胃炎	6	(0.5)
逆流性食道炎	5	(0.4)
腹痛	3	(0.2)
悪心	3	(0.2)
上腹部痛	2	(0.2)
口唇炎	2	(0.2)
消化不良	2	(0.2)
嘔吐	2	(0.2)
下腹部痛	1	(0.1)
アフタ性口内炎	1	(0.1)
結腸ポリープ	1	(0.1)
十二指腸潰瘍	1	(0.1)
鼓腸	1	(0.1)
びらん性胃炎	1	(0.1)
歯肉炎	1	(0.1)
裂孔ヘルニア	1	(0.1)
イレウス	1	(0.1)
口腔内痛	1	(0.1)
口内炎	1	(0.1)
臨床検査	41	(3.3)
血中ブドウ糖減少	4	(0.3)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	4	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(0.2)
血圧上昇	3	(0.2)
グリコヘモグロビン増加	3	(0.2)
心電図T波逆転	2	(0.2)
血小板数減少	2	(0.2)
白血球数増加	2	(0.2)
便潜血陽性	2	(0.2)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.1)
尿中アルブミン陽性	1	(0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.1)
血中ビリルビン増加	1	(0.1)
血中トリグリセリド増加	1	(0.1)
血中尿酸増加	1	(0.1)
心電図Q T 延長	1	(0.1)
好酸球数増加	1	(0.1)
遊離脂肪酸増加	1	(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.1)
ヘマトクリット減少	1	(0.1)
肝機能検査異常	1	(0.1)
単球数増加	1	(0.1)
赤血球数減少	1	(0.1)
体重増加	1	(0.1)
白血球数減少	1	(0.1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1	(0.1)
尿中蛋白陽性	1	(0.1)
尿中アルブミン/クレアチニン比異常	1	(0.1)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.1)
代謝および栄養障害	40	(3.2)
低血糖症	29	(2.3)
2 型糖尿病	4	(0.3)
高尿酸血症	3	(0.2)
高カリウム血症	2	(0.2)
食欲減退	1	(0.1)
高脂血症	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	38	(3.1)
湿疹	8	(0.6)
そう痒症	8	(0.6)
丘疹	6	(0.5)
発疹	6	(0.5)
蕁麻疹	4	(0.3)
ざ瘡	2	(0.2)
冷汗	2	(0.2)
水疱	1	(0.1)
皮膚炎	1	(0.1)
薬疹	1	(0.1)
多汗症	1	(0.1)
痒疹	1	(0.1)
皮膚腫瘍	1	(0.1)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
神経系障害	25	(2.0)
浮動性めまい	6	(0.5)
頭痛	6	(0.5)
アカシジア	1	(0.1)
意識変容状態	1	(0.1)
灼熱感	1	(0.1)
味覚異常	1	(0.1)
本態性振戦	1	(0.1)
感覚鈍麻	1	(0.1)
片頭痛	1	(0.1)
重症筋無力症	1	(0.1)
末梢性ニューロパチー	1	(0.1)
坐骨神経痛	1	(0.1)
第7脳神経麻痺	1	(0.1)
ラクナ梗塞	1	(0.1)
肘部管症候群	1	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	16	(1.3)
胸痛	3	(0.2)
末梢性浮腫	3	(0.2)
無力症	2	(0.2)
倦怠感	2	(0.2)
浮腫	2	(0.2)
胸部不快感	1	(0.1)
悪寒	1	(0.1)
異常感	1	(0.1)
冷感	1	(0.1)
口渇	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	14	(1.1)
鼻咽頭炎	5	(0.4)
胃腸炎	3	(0.2)
気管支炎	2	(0.2)
尿路感染	2	(0.2)
膀胱炎	1	(0.1)
喉頭炎	1	(0.1)
爪真菌症	1	(0.1)
敗血症	1	(0.1)
足部白癬	1	(0.1)
白癬感染	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	12	(1.0)
筋痙縮	3	(0.2)
関節痛	1	(0.1)
背部痛	1	(0.1)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
関節腫脹	1	(0.1)
筋肉痛	1	(0.1)
頸部痛	1	(0.1)
リウマチ性多発筋痛	1	(0.1)
腱鞘炎	1	(0.1)
頸部腫瘍	1	(0.1)
筋骨格硬直	1	(0.1)
眼障害	9	(0.7)
白内障	2	(0.2)
霧視	2	(0.2)
アレルギー性結膜炎	1	(0.1)
糖尿病網膜症	1	(0.1)
眼充血	1	(0.1)
視力障害	1	(0.1)
硝子体出血	1	(0.1)
腎および尿路障害	8	(0.6)
頻尿	4	(0.3)
腎結石症	2	(0.2)
尿路結石	1	(0.1)
腎機能障害	1	(0.1)
心臓障害	7	(0.6)
動悸	3	(0.2)
左脚ブロック	1	(0.1)
洞性不整脈	1	(0.1)
上室性期外収縮	1	(0.1)
心室性期外収縮	1	(0.1)
無症候性心筋梗塞	1	(0.1)
肝胆道系障害	7	(0.6)
肝機能異常	6	(0.5)
急性胆嚢炎	1	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(0.6)
鼻出血	2	(0.2)
上気道の炎症	2	(0.2)
咳嗽	1	(0.1)
湿性咳嗽	1	(0.1)
鼻漏	1	(0.1)
耳および迷路障害	5	(0.4)
回転性めまい	3	(0.2)
頭位性回転性めまい	1	(0.1)
突発難聴	1	(0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4	(0.3)
乳腺線維腺腫	1	(0.1)

副作用名	発現例数	発現率 (%)
肝臓血管腫	1	(0.1)
肝の悪性新生物	1	(0.1)
皮膚の新生物	1	(0.1)
血管障害	4	(0.3)
高血圧	3	(0.2)
ほてり	1	(0.1)
血液およびリンパ系障害	3	(0.2)
貧血	2	(0.2)
鉄欠乏性貧血	1	(0.1)
生殖系および乳房障害	3	(0.2)
子宮頸管ポリープ	1	(0.1)
前立腺炎	1	(0.1)
乳頭腫脹	1	(0.1)
内分泌障害	2	(0.2)
甲状腺腫瘍	2	(0.2)
精神障害	1	(0.1)
不眠症	1	(0.1)

副作用発現率 (%) は、(副作用発現例数/安全性解析対象症例数) ×100 で算出した。

副作用については、MedDRA/J バージョン 14.0 基本語 (PT) を使用して集計した。

②特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	5210
副作用等の発現症例数	360
副作用等の発現割合	6.91%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	26 (0.50%)
気管支炎	3 (0.06%)
蜂巣炎	2 (0.04%)
膀胱炎	1 (0.02%)
心内膜炎	1 (0.02%)
胃腸炎	4 (0.08%)
帯状疱疹	2 (0.04%)
感染	1 (0.02%)
インフルエンザ	1 (0.02%)
髄膜炎	1 (0.02%)
上咽頭炎	2 (0.04%)
扁桃周囲膿瘍	1 (0.02%)
咽頭炎	1 (0.02%)
肺炎	4 (0.08%)
足部白癬	1 (0.02%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
扁桃炎	1 (0.02%)
ウイルス性上気道感染	1 (0.02%)
ウイルス性気管支炎	1 (0.02%)
腰筋膿瘍	1 (0.02%)
クロストリジウム感染	1 (0.02%)
気道感染	1 (0.02%)
感染性胸水	1 (0.02%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	25 (0.48%)
膀胱癌	2 (0.04%)
乳癌	1 (0.02%)
胆管細胞癌	1 (0.02%)
結腸癌	3 (0.06%)
胃癌	2 (0.04%)
リンパ腫	3 (0.06%)
皮膚の新生物	1 (0.02%)
卵巣癌	1 (0.02%)
膵癌	2 (0.04%)
直腸癌	1 (0.02%)
消化管間質性腫瘍	1 (0.02%)
肺の悪性新生物	3 (0.06%)
前立腺癌	3 (0.06%)
膵新生物	1 (0.02%)
肝細胞癌	1 (0.02%)
血液およびリンパ系障害	12 (0.23%)
貧血	7 (0.13%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.02%)
血小板減少症	1 (0.02%)
腎性貧血	1 (0.02%)
血液障害	1 (0.02%)
血球減少症	1 (0.02%)
内分泌障害	3 (0.06%)
甲状腺機能亢進症	1 (0.02%)
原発性甲状腺機能低下症	1 (0.02%)
亜急性甲状腺炎	1 (0.02%)
代謝および栄養障害	49 (0.94%)
糖尿病	2 (0.04%)
コントロール不良の糖尿病	4 (0.08%)
高コレステロール血症	2 (0.04%)
高トリグリセリド血症	1 (0.02%)
高尿酸血症	7 (0.13%)
低血糖	24 (0.46%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
脂質異常症	4 (0.08%)
食欲減退	4 (0.08%)
高脂血症	1 (0.02%)
低HDLコレステロール血症	1 (0.02%)
精神障害	3 (0.06%)
うつ病	2 (0.04%)
初期不眠症	1 (0.02%)
神経系障害	36 (0.69%)
脳幹出血	1 (0.02%)
脳幹梗塞	1 (0.02%)
小脳梗塞	1 (0.02%)
脳出血	3 (0.06%)
脳梗塞	13 (0.25%)
認知症	1 (0.02%)
アルツハイマー型認知症	1 (0.02%)
注意力障害	1 (0.02%)
浮動性めまい	8 (0.15%)
ジスキネジア	1 (0.02%)
頭痛	3 (0.06%)
痙攣発作	1 (0.02%)
一過性脳虚血発作	1 (0.02%)
低血糖性痙攣	1 (0.02%)
パーキンソン病	1 (0.02%)
眼障害	5 (0.10%)
網膜出血	1 (0.02%)
霧視	1 (0.02%)
視力低下	1 (0.02%)
視力障害	1 (0.02%)
眼そう痒症	1 (0.02%)
耳および迷路障害	3 (0.06%)
感音性難聴	1 (0.02%)
メニエール病	1 (0.02%)
回転性めまい	1 (0.02%)
心臓障害	34 (0.65%)
急性心筋梗塞	5 (0.10%)
狭心症	4 (0.08%)
不安定狭心症	1 (0.02%)
大動脈硬化症	1 (0.02%)
不整脈	1 (0.02%)
心房細動	3 (0.06%)
徐脈	1 (0.02%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
心不全	3 (0.06%)
急性心不全	1 (0.02%)
慢性心不全	2 (0.04%)
うっ血性心不全	4 (0.08%)
心血管障害	1 (0.02%)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.02%)
心筋梗塞	3 (0.06%)
動悸	1 (0.02%)
上室性頻脈	1 (0.02%)
心室性期外収縮	1 (0.02%)
大動脈弁疾患	1 (0.02%)
ストレス心筋症	1 (0.02%)
血管障害	14 (0.27%)
大動脈解離	1 (0.02%)
動脈硬化症	1 (0.02%)
循環虚脱	1 (0.02%)
高血圧	10 (0.19%)
深部静脈血栓症	1 (0.02%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (0.25%)
喘息	3 (0.06%)
労作性呼吸困難	1 (0.02%)
肺気腫	1 (0.02%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.02%)
上気道の炎症	4 (0.08%)
痰貯留	1 (0.02%)
閉塞性気道障害	1 (0.02%)
口腔咽頭痛	1 (0.02%)
胃腸障害	55 (1.06%)
腹部不快感	3 (0.06%)
腹部膨満	2 (0.04%)
腹痛	1 (0.02%)
慢性胃炎	1 (0.02%)
潰瘍性大腸炎	1 (0.02%)
便秘	9 (0.17%)
下痢	6 (0.12%)
腸炎	1 (0.02%)
変色便	1 (0.02%)
出血性胃潰瘍	1 (0.02%)
胃食道逆流性疾患	6 (0.12%)
胃腸障害	2 (0.04%)
胃腸出血	1 (0.02%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
消化管壊死	2 (0.04%)
消化管穿孔	1 (0.02%)
吐血	1 (0.02%)
イレウス	1 (0.02%)
腸管虚血	2 (0.04%)
腸閉塞	2 (0.04%)
メレナ	1 (0.02%)
腸間膜動脈塞栓	1 (0.02%)
悪心	5 (0.10%)
膵嚢胞	1 (0.02%)
急性膵炎	2 (0.04%)
口内炎	2 (0.04%)
嘔吐	1 (0.02%)
機械的イレウス	1 (0.02%)
大腸ポリープ	2 (0.04%)
軟便	1 (0.02%)
肝胆道系障害	26 (0.50%)
胆管結石	1 (0.02%)
胆嚢炎	1 (0.02%)
急性胆嚢炎	1 (0.02%)
慢性胆嚢炎	1 (0.02%)
肝機能異常	15 (0.29%)
脂肪肝	1 (0.02%)
黄疸	1 (0.02%)
肝障害	6 (0.12%)
皮膚および皮下組織障害	29 (0.56%)
全身性剥脱性皮膚炎	2 (0.04%)
薬疹	4 (0.08%)
湿疹	3 (0.06%)
皮下出血	1 (0.02%)
そう痒症	7 (0.13%)
発疹	5 (0.10%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.02%)
皮膚剥脱	1 (0.02%)
蕁麻疹	5 (0.10%)
筋骨格系および結合組織障害	11 (0.21%)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.02%)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.02%)
筋痙縮	1 (0.02%)
筋肉痛	2 (0.04%)
変形性関節症	1 (0.02%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
骨粗鬆症	3 (0.06%)
関節周囲炎	1 (0.02%)
筋骨格硬直	1 (0.02%)
腎および尿路障害	15 (0.29%)
ケトン尿	1 (0.02%)
尿意切迫	1 (0.02%)
夜間頻尿	1 (0.02%)
頻尿	1 (0.02%)
蛋白尿	1 (0.02%)
糖尿病性腎症	3 (0.06%)
腎機能障害	6 (0.12%)
慢性腎臓病	1 (0.02%)
急性腎障害	1 (0.02%)
生殖系および乳房障害	7 (0.13%)
良性前立腺肥大症	2 (0.04%)
乳房腫瘍	1 (0.02%)
閉経期症状	1 (0.02%)
前立腺炎	2 (0.04%)
陰部そう痒症	1 (0.02%)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (0.27%)
死亡	3 (0.06%)
異常感	1 (0.02%)
倦怠感	2 (0.04%)
浮腫	2 (0.04%)
末梢性浮腫	1 (0.02%)
突然死	2 (0.04%)
口渇	1 (0.02%)
有害事象	1 (0.02%)
血管ステント血栓症	1 (0.02%)
臨床検査	54 (1.04%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.02%)
尿中アルブミン陽性	1 (0.02%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.02%)
血中ビリルビン増加	1 (0.02%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.02%)
血中クレアチニン増加	6 (0.12%)
血中ブドウ糖減少	11 (0.21%)
血中ブドウ糖増加	3 (0.06%)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.06%)
血圧上昇	2 (0.04%)
血中トリグリセリド増加	3 (0.06%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
胸部X線異常	1 (0.02%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.04%)
グリコヘモグロビン増加	2 (0.04%)
ヘモグロビン減少	1 (0.02%)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.02%)
脂質増加	2 (0.04%)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.02%)
血小板数減少	1 (0.02%)
尿蛋白	1 (0.02%)
赤血球数減少	1 (0.02%)
体重減少	2 (0.04%)
体重増加	3 (0.06%)
白血球数減少	2 (0.04%)
白血球数増加	5 (0.10%)
尿中蛋白陽性	1 (0.02%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.06%)
便潜血陽性	2 (0.04%)
グリコアルブミン増加	1 (0.02%)
傷害、中毒および処置合併症	6 (0.12%)
凍瘡	1 (0.02%)
転倒	1 (0.02%)
大腿骨骨折	1 (0.02%)
シャント閉塞	1 (0.02%)
脊椎圧迫骨折	2 (0.04%)
硬膜下血腫	1 (0.02%)
挫傷	1 (0.02%)

MedDRA/J version(23.0)

同一症例において同一の事象が複数回発現している場合は1例として集計

9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

サキサグリプチン及び主要活性代謝物は、血液透析（4時間）によりそれぞれ投与量の4%及び19%が除去される。

【解説】

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

本剤の過量投与の治療に関する特別な情報はないが、過量投与が認められた場合は、本剤の投与を中止し、患者の状態により適切な処置を行うこと。

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、更には穿孔をお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】

PTP 包装の医療用医薬品共通の注意事項である。

日薬連発第 54 号（2019 年 1 月 17 日付）により設定している。

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

カニクイザルを用いた 3 ヶ月までの反復経口投与毒性試験において、2mg/kg/ 日以上用量（AUC はヒトに 1 日 1 回 5mg 投与したときの 4.6 倍以上）で末梢部位（尾、指、陰囊、鼻）の皮膚に病変（痂皮、潰瘍）が認められた。しかしながら、同様の皮膚毒性所見は他の動物種（マウス、ラット及びウサギ）並びにヒトでは報告されていない。

【解説】

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、皮膚に病変が認められており、本剤が皮膚に影響を及ぼす可能性が否定できないことから、注意喚起のために設定した。

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」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

■T リンパ球に対する作用

T リンパ球においては、細胞表面の CD26 が DPP-4 活性を有することが知られており、この分子は T リンパ球の活性化に対して促進的に機能することが知られている。そこで、サキサグリプチン及び主要代謝活性物の T リンパ球が有する DPP-4 活性に対する阻害と、T リンパ球の活性化との関連性を評価するため、ヒト T リンパ球を用いて外来刺激による活性化に対する DPP-4 阻害薬の影響を検討した。混合リンパ球反応試験においては、T リンパ球の活性化に対してサキサグリプチン、主要代謝活性物、シタグリプチン、ビルダグリプチンを 10 μ mol/L 添加した際の抑制率はそれぞれ 8%、6%、5%、1%であり、ほとんど抑制作用は認められなかった。

また、ヒト T リンパ球が有する DPP-4 活性と T リンパ球活性化（抗 CD3 抗体刺激による³H]チミジン取り込み促進）に対するサキサグリプチンの阻害作用を検討したところ、それぞれの項目に対する IC₅₀ 値は約 30nmol/L 及び約 20 μ mol/L と推定され、これらの阻害作用の間には 600 倍以上の乖離が認められた。

(3) 安全性薬理試験：

試験の種類	動物種／系統等 (性別、n/群)	投与方法／ 投与期間等	濃度／投与量	試験結果
受容体・イオンチャネル結合拮抗作用、酵素阻害作用	42 種の受容体及びイオンチャネル、11 種の酵素 ⁴²⁾	<i>in vitro</i>	10 μ mol/L	影響なし
心循環系への影響	hERG チャネル ^{43, 44)}	<i>in vitro</i>	0,10,30 μ mol/L	hERG 電流に軽度抑制あり (10 μ mol/L : 5.1 $\pm$ 2.8%, 30 μ mol/L : 11.6 $\pm$ 4.8%)
			主要活性代謝物 0,3,10,30 μ mol/L	hERG 電流に軽度抑制あり (3 μ mol/L : 3.1 $\pm$ 0.0%,10 μ mol/L : 3.8 $\pm$ 1.4%,30 μ mol/L : 7.3 $\pm$ 1.9%)
	ウサギ/プルキンエ線維 ^{43, 44)}	<i>in vitro</i>	0,3,10,30 μ mol/L	影響なし
			主要活性代謝物 0,3,10,30 μ mol/L	影響なし
	ラット/HSD ⁴⁵⁾ (雌雄各 35)	強制経口/6 カ月間(1 カ月休薬)	0,2,20,100 mg/kg/day	雄(20,100mg/kg/day 群)に一過性の平均収縮期血圧低下(17~19%)あり(心拍数に変化なし)

試験の種類	動物種／系統等 (性別、n/群)	投与方法／ 投与期間等	濃度／投与量	試験結果
心循環系 への影響	イヌ/ビーグル ⁴⁶⁾ (雌雄各 3)	強制経口(カプセル)/単回(テレメトリー)	0,10mg/kg	影響なし
	イヌ/ビーグル ⁴⁷⁾ (雌雄各 3)	強制経口(カプセル)/2 週間	0,1,5,25 mg/kg/day	影響なし
	イヌ/ビーグル ⁴⁸⁾ (雌雄各 7)	強制経口/12 ヵ月間	0,1,5,10 mg/kg/day	影響なし
	サル/カニクイ ⁴⁹⁾ (雄 3)	強制経口/単回	0,5,25mg/kg	影響なし
	サル/カニクイ ⁵⁰⁾ (雌雄各 7)	強制経口/3 ヲ 月間(3 ヲ月休 薬)	0,0.03,0.3,3 mg/kg/day	影響なし
中枢神経 系への 影響	ラット/HSD ⁵¹⁾ (雌雄各 8)	強制経口/単回	0,10,30,100 mg/kg/day	影響なし
	イヌ/ビーグル ⁴⁷⁾ (雌雄各 3)	強制経口(カプセル) /2 週間	0,1,5,25 mg/kg/day	影響なし
呼吸器系 への影響	イヌ/ビーグル ⁴⁷⁾ (雌雄各 3)	強制経口(カプセル)/2 週間	0,1,5,25 mg/kg/day	影響なし
	イヌ/ビーグル ⁴⁸⁾ (雌雄各 7)	強制経口/12 ヵ月間	0,1,5,10 mg/kg/day	影響なし
	サル/カニクイ ⁵⁰⁾ (雌雄各 7)	強制経口/3 ヲ 月間(3 ヲ月休 薬)	0,0.03,0.3,3 mg/kg/day	影響なし (投与 12 週目に雄のみ評価)

hERG : human ether a-go-go related gene

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2.毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

動物種/系統 (性別、n/群)	投与方法/ 投与期間	投与量 (mg/kg/day)	試験結果
マウス/CD-1 ⁵²⁾ (雌雄各 5)	強制経口/単回	0,500,1000,2000,4000	概略の致死量：4000mg/kg
ラット/HSD ⁵³⁾ (雄 5)	強制経口/単回	0,500,1000,2000,4000	概略の致死量：4000mg/kg
サル/カニクイ ⁴⁹⁾ (雄 3)	強制経口/単回	0,5,25	概略の致死量：>25mg/kg

(2) 反復投与毒性試験：

動物種/系統 (性別、n/群)	投与方法/ 投与期間	投与量 (mg/kg/day)	試験結果
マウス/CD-1 ⁵⁴⁾ (雌雄各 10)	強制経口/3 カ 月間	0,30,100,300,600, 1000,1500	無毒性量：300mg/kg/day
ラット/HSD ⁵⁵⁾ (雌雄各 10)	強制経口/2 週間	0,2,20,200	無毒性量：20mg/kg/day
ラット/HSD ⁵⁵⁾ (雌雄各 10)	強制経口/3 カ 月間	0,300,600,1200	無毒性量：特定されていない
ラット/HSD ⁴⁵⁾ (雌雄各 35)	強制経口/6 カ 月間(1 カ月休 薬)	0,2,20,100	無毒性量：20mg/kg/day
イヌ/ビーグル ⁴⁷⁾ (雌雄各 3)	強制経口(カプ セル)/2 週間	0,1,5,25	無毒性量：1mg/kg/day
イヌ/ビーグル ⁵⁶⁾ (雌雄各 5)	強制経口(カプ セル)/3 カ月間 (1 カ月休薬)	0,0,2,1,5	無毒性量：1mg/kg/day
イヌ/ビーグル ⁴⁸⁾ (雌雄各 7)	強制経口/12 カ 月間	0,1,5,10	無毒性量：1mg/kg/day
サル/カニクイ ⁵⁰⁾ (雌雄各 7)	強制経口/3 カ 月間(3 カ月休 薬)	0,0.03,0.3,3	無毒性量：0.3mg/kg/day

(3) 生殖発生毒性試験：

試験項目	動物種/系統 (性別、n/群)	投与方法/ 投与期間	投与量 (mg/kg/day)	試験結果
受胎能及び着床ま での初期胚発生に 関する試験 ⁵⁷⁾	ラット/SD (雌雄各 25)	強制経口/ 雄：交配 2 週前～屠殺 の前日(計 29～32 日) 雌：交配 2 週前～妊娠 7 日	雄：0,100,200, 400 雌：0,125,300, 750	無毒性量： F ₀ 雄：<100mg/kg/day(一般 毒性),200mg/kg/day (生殖) F ₀ 雌：<125mg/kg/day(一般 毒性),125mg/kg/day (生殖) F ₁ ：125mg/kg/day
胚・胎児発生に関 する試験 ^{58, 59)}	ラット/SD (雌 22)	強制経口/ 妊娠 6～15 日(10 日間)	0,64,240,900	無毒性量： F ₀ 雌：240mg/kg/day F ₁ 胎児：64mg/kg/day
	ウサギ/NZW (雌 22)	強制経口/ 妊娠 7～19 日(13 日間)	0,8,40,200	無毒性量： F ₀ 雌：<8mg/kg/day F ₁ 胎児：40mg/kg/day
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 ⁶⁰⁾	ラット/SD (雌 25)	強制経口/ 妊娠 6 日～ 授乳 20 日	0,40,100,250, 500	無毒性量： F ₀ 雌：100mg/kg/day F ₁ 出生児：100mg/kg/day (雌雄共)

(4) その他の特殊毒性：

試験項目		動物種/系統 (性別、n/群)	投与方法/ 投与期間	投与量 (mg/kg/day)	試験結果
遺伝 毒性 試験	Ames 復帰変異 ^{61, 62)}	ネズミチフス菌 (TA98,TA100,TA1535,TA1537 株),大腸菌(WP2 uvrA 株)	<i>in vitro</i>	50,160,500,1600,5000µg/plate	陰性
				主要活性代謝物 250,500,1000,1600,3000,5000 µg/plate	陰性
	染色体異常 ⁶³⁾	ヒト初代培養リンパ球	<i>in vitro</i>	125,250,500,1000µg/mL	1000µg/mL で染色体異常あり
	ラット骨髓小核 ⁶⁴⁾	ラット/HSD (雄 5)	強制経口/ 3 日間	0,500,1000 不純物/分解物含有 1500,2000	陰性
	ラット DNA 修復 ⁶⁵⁾	ラット/HSD (雄 3)	強制経口/ 単回	0,250,340,500,680,1000,1360,1500	陰性
がん原性試験 ^{67, 68)}		マウス/CD-1 (雌雄各 60)	強制経口/ 2 年	0,50,250,600	陰性
		ラット/HSD (雌雄各 60)	強制経口/ 2 年	0,25,75,150,300	陰性 (但し、雄の 300mg/kg/day は生存率低下により評価から除外)
局所刺激性試験	角膜の混濁及び透過性試験 ⁶⁹⁾	ウシ角膜 (角膜 2～5)	<i>in vitro</i> 4 時間	生理食塩水、20%(フリー体溶液/懸濁液)	フリー体溶液：軽度な刺激性あり 懸濁液：陰性
	皮膚刺激性試験 ⁷⁰⁾	ウサギ/NZW (雄 3)	貼付(背部皮膚)/ 4 時間	500mg	陰性
		ウサギ/NZW (雌 3)	塗布(背部皮膚)/ 4 時間	500mg	陰性
その他の毒性試験	抗原性試験 (局所リンパ節試験) ⁷¹⁾	マウス/CBA (雌 5)	塗布(耳介皮膚)/ 3 日間	0,0.01,0.1,1,5,10,25%	皮膚感作性あり
		マウス/CBA (雌 4)	塗布(耳介皮膚)/ 3 日間	0,0.5,1,2.5,5,10,25%	皮膚感作性あり

試験項目		動物種/系統 (性別、n/群)	投与方法/ 投与期間	投与量 (mg/kg/day)	試験結果
その他の 毒性試験	免疫毒性試験 ⁷²⁾	ラット/SD (雌雄各 10)	強制経口/ 28 日間 (Day23 に KLH を 1mg 皮 下投与)	0,10,50,200	陰性

KLH : keyhole limpet hemocyanin (スカシガイヘモシアニン)

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：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3 年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1. アルミピロー開封後は高温・高湿を避けて保存すること。
2. 本剤は無包装状態で高温・高湿により影響を受けることが認められたため、無包装又は分包の場合は特に注意すること。

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

「Ⅷ.11. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

(3) 調剤時の留意点について：

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

含量別 PTP シート色調

品名	色調
オングリザ錠 2.5mg	橙
オングリザ錠 5mg	薄青

（各製品の色調、外形については「Ⅳ.1. 剤形」の項参照）

5. 承認条件等

該当しない

6.包装

〈オングリザ錠 2.5mg〉

[PTP] 100 錠 (10 錠×10)

〈オングリザ錠 5mg〉

[PTP] 100 錠 (10 錠×10)、500 錠 (10 錠×50)

7.容器の材質

[PTP] 表面：ポリプロピレン

裏面：アルミ箔

アルミピロー：アルミ箔、ポリエチレン

8.同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：アナグリプチン、アログリプチン安息香酸塩、オマリグリプチン、シタグリプチンリン酸塩水和物、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、トレラグリプチンコハク酸塩、ビルダグリプチン、リナグリプチン

9.国際誕生年月日

2009 年 7 月 31 日 (米国)

10.製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
オングリザ錠 2.5mg	2013 年 3 月 25 日	22500AMX00877000
オングリザ錠 5mg		22500AMX00878000

11.薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日：2013 年 5 月 24 日

12.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

13.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：2022 年 9 月 7 日

再審査結果：「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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」と通知され、「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更はなかった。

14.再審査期間

8 年：2013 年 3 月 25 日～2021 年 3 月 24 日

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

販売名	HOT(9 桁)番号	厚生労働省薬価基準 医薬品収載コード	レセプト電算 コード
オングリザ錠 2.5mg	122456601	3969017F1028	622245601
オングリザ錠 5mg	122457301	3969017F2024	622245701

17.保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

1.引用文献

文献請求 No

- 1) Boulton DW, et al. : Clin Pharmacokinet. 2011; 50: 253-265 (PMID: 21348538) [023-383]
- 2) 清野 裕 : 薬理と治療. 2014; 42: 503-518 [025-347]
- 3) 社内資料 : 単独療法継続長期投与試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.4.22)
- 4) 清野 裕 : 薬理と治療. 2014; 42: 519-534 [025-346]
- 5) 社内資料 : インスリン製剤との併用試験
- 6) 社内資料 : 単回及び反復経口投与試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.2.1)
- 7) 社内資料 : QT/QTc 評価試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.3.3)
- 8) 社内資料 : 用量反応試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.4.1)
- 9) 社内資料 : 単独療法検証試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.4.2)
- 10) 社内資料 : インスリンとの併用試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.4.16)
- 11) 社内資料 : 単独療法長期投与試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.4.23)
- 12) 社内資料 : 併用療法長期投与試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD 2.7.6.4.24)
- 13) Frederich R, et al. : Postgraduate Medicine. 2010; 122: 16-27 (PMID: 20463410) [023-369]
- 14) Nowicki M, et al. : Diabetes Obes Metab. 2011; 13: 523-532 (PMID: 21332627) [023-388]
- 15) Nowicki M, et al. : Int J Clin Pract. 2011; 65: 1230-1239 (PMID: 21977965) [023-389]
- 16) 社内資料 : 腎機能障害患者を対象に有効性を検討した試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.4.17)
- 17) 社内資料 : 腎機能障害患者を対象に有効性を検討した試験 : 継続投与試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.4.18)
- 18) 社内資料 : 臨床的有效性 : 腎機能障害患者を対象に有効性を検討した試験 (52 週間投与) (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.3.2.2.4 (3) (b))
- 19) 再審査報告書 (令和 4 年 6 月 21 日)
- 20) Drucker D, et al. : Lancet. 2006; 368: 1696-1705 (PMID:17098089) [023-387]
- 21) 社内資料 : DPP に対する阻害作用 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2)
- 22) 社内資料 : 血漿中 DPP 活性に対する阻害作用 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.2.1)
- 23) 社内資料 : 臨床薬理試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.3.4)
- 24) 門脇 孝 : 薬理と治療. 2013; 41: 803-815 [024-025]
- 25) 社内資料 : 血漿中活性型 GLP-1 濃度に対する作用 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.3)
- 26) 社内資料 : *in vivo* における薬理作用 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2.4)

- 27) Poucher SM, et al. : Diabetes Obes Metab. 2012; 14: 918-926 (PMID: 22564773) [023-390]
- 28) 社内資料：年齢及び性別の影響 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.4.1)
- 29) 社内資料：食事の影響の検討 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.6.2.9)
- 30) Patel CG, et al. : Clin Pharmacol. 2011; 2: 13-25 (PMID:22287853) [023-384]
- 31) Upreti VV, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2011; 72: 92-102 (PMID: 21651615) [023-385]
- 32) Patel CG, et al. : Diabetes Obes Metab. 2011; 13: 604-614 (PMID: 21332626) [023-386]
- 33) 社内資料：¹⁴C 標識体単回投与試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
- 34) 社内資料：ヒト及び各種動物における血清蛋白結合試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.4.4.3)
- 35) 社内資料：ヒト及び各種動物における *in vitro* 代謝試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.4.5.3)
- 36) 社内資料：ヒトにおける *in vitro* CYP 阻害試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.1.6)
- 37) 社内資料：ヒトにおける *in vitro* CYP 誘導試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.1.7)
- 38) 社内資料：ヒトにおける *in vitro* 取り込みトランスポーター試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.1.2)
- 39) 社内資料：ヒトにおける *in vitro* P-gp トランスポーター試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.2.1.2)
- 40) Scirica BM, et al. : N Engl J Med. 2013; 369: 1317-1326 (PMID: 23992601) [024-023]
- 41) Scirica BM, et al. : Circulation. 2014; 130: 1579-1588 (PMID:25189213) [025-442]
- 42) 社内資料：受容体・イオンチャネル結合拮抗作用、酵素阻害作用 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.3.3)
- 43) 社内資料：心循環系への影響：hERG チャネル、ウサギプルキンエ線維 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.4.1.1)
- 44) 社内資料：主要活性代謝物の心循環系への影響 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.4.2)
- 45) 社内資料：ラットにおける反復投与毒性試験、心循環系への影響 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.4.1/CTD2.6.7.7.4)
- 46) 社内資料：イヌにおける心循環系への影響 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.4.1.1)
- 47) 社内資料：イヌにおける反復投与毒性試験、心循環系・中枢神経系・呼吸器系への影響 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.4.1/CTD2.6.7.7.5)
- 48) 社内資料：イヌにおける反復投与毒性試験、心循環系・呼吸器系への影響 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.4.1/CTD2.6.7.7.7)
- 49) 社内資料：サルにおける単回投与毒性試験、心循環系への影響 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.4.1/CTD2.6.7.5.2)

- 50) 社内資料：サルにおける反復投与毒性試験、心循環系・呼吸器系への影響
(2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.4.1/CTD2.6.3.4/CTD2.6.7.7.8)
- 51) 社内資料：ラットにおける中枢神経系への影響 (2013 年 3 月 25 日承認、
CTD2.6.2.4.1.2/CTD2.6.3.4)
- 52) 社内資料：マウスにおける単回投与毒性試験 (2013 年 3 月 25 日承認、
CTD2.6.7.5.2)
- 53) 社内資料：ラットにおける単回投与毒性試験 (2013 年 3 月 25 日承認、
CTD2.6.7.5.2)
- 54) 社内資料：マウスにおける反復投与毒性試験 (2013 年 3 月 25 日承認、
CTD2.6.7.7.1)
- 55) 社内資料：ラットにおける反復投与毒性試験 (2013 年 3 月 25 日承認、
CTD2.6.7.7.2/CTD2.6.7.7.3)
- 56) 社内資料：イヌにおける反復投与毒性試験 (2013 年 3 月 25 日承認、
CTD2.6.7.7.6)
- 57) 社内資料：生殖発生毒性試験：ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関
する試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.6.6.1/CTD2.6.7.12.1)
- 58) 社内資料：生殖発生毒性試験：ラットにおける胚・胎児発生試験 (2013 年
3 月 25 日承認、CTD2.6.7.13.1)
- 59) 社内資料：生殖発生毒性試験：ウサギにおける胚・胎児発生試験 (2013 年
3 月 25 日承認、CTD2.6.7.13.2)
- 60) 社内資料：生殖発生毒性試験：ラットにおける出生前後発生試験 (2013 年
3 月 25 日承認、CTD2.6.7.14.1)
- 61) 社内資料：遺伝毒性試験：細菌復帰突然変異試験(2013 年 3 月 25 日承認、
CTD2.6.7.8.2)
- 62) 社内資料：主要活性代謝物の遺伝毒性試験：細菌復帰突然変異試験 (2013
年 3 月 25 日承認、CTD2.6.7.8.3)
- 63) 社内資料：遺伝毒性試験：染色体異常試験 (2013 年 3 月 25 日承認、
CTD2.6.7.8.4)
- 64) 社内資料：遺伝毒性試験：ラット骨髓小核試験 (2013 年 3 月 25 日承認、
CTD2.6.7.9.1)
- 65) 社内資料：遺伝毒性試験：ラット DNA 修復試験 (2013 年 3 月 25 日承認、
CTD2.6.7.9.2)
- 66) 社内資料：遺伝毒性試験：ラット末梢リンパ球における染色体異常 (2013
年 3 月 25 日承認、CTD2.6.7.9.3)
- 67) 社内資料：マウスにおけるがん原性試験 (2013 年 3 月 25 日承認、
CTD2.6.6.5.2)
- 68) 社内資料：ラットにおけるがん原性試験 (2013 年 3 月 25 日承認、
CTD2.6.6.5.4)
- 69) 社内資料：局所刺激性試験：ウシ角膜における眼刺激性 (2013 年 3 月 25
日承認、CTD2.6.7.16)
- 70) 社内資料：局所刺激性試験：ウサギにおける皮膚刺激性 (2013 年 3 月 25
日承認、CTD2.6.7.16)

71) 社内資料：その他の毒性試験：マウスにおける抗原性試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.7.17)

72) 社内資料：その他の毒性試験：ラットにおける免疫毒性試験 (2013 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.7.17)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

サキサグリプチンは、欧州等で承認されている（2023 年 12 月現在）。

なお、本邦における承認された効能又は効果、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。

本邦における承認状況			
効能又は効果 2 型糖尿病 効能又は効果に関連する注意 本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。			
用法及び用量 通常、成人にはサキサグリプチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 2.5mg を 1 日 1 回経口投与することができる。 用法及び用量に関連する注意 中等度以上の腎機能障害患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、2.5mg に減量すること。[9.2.1、9.8、16.6.1 参照]			
	血清クレアチニン ^注 (mg/dL)	クレアチニンクリアランス (Ccr, mL/min)	投与量
中等度以上の 腎機能障害患者	男性：> 1.4 女性：> 1.2	< 50	2.5mg、 1 日 1 回
注）クレアチニンクリアランスに相当する換算値（年齢 60 歳、体重 65kg）			

以下に、米国及び欧州での効能又は効果、用法及び用量等を示す。

米国での効能又は効果、用法及び用量等

	米国添付文書（2023 年 8 月）
販売名	Saxagliptin tablets
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE 1.1 Monotherapy and Combination Therapy Saxagliptin tablets are indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus [see <i>Clinical Studies (14)</i>]. 1.2 Limitation of Use Saxagliptin tablets are not indicated for the treatment of type 1 diabetes mellitus or diabetic ketoacidosis, as it would not be effective in these settings.
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Recommended Dosage The recommended dosage of saxagliptin tablets is 2.5 mg or 5 mg once daily taken regardless of meals. Saxagliptin tablets must not be split or cut.

	米国添付文書（2023 年 8 月）
用法及び用量	2.2 Dosage in Patients with Renal Impairment No dosage adjustment for saxagliptin tablets is recommended for patients with eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m². The dosage of saxagliptin tablets is 2.5 mg once daily (regardless of meals) for patients with eGFR < 45 mL/min/1.73 m² (which includes a subset of moderate or severe renal impairment, or with end-stage renal disease (ESRD) requiring hemodialysis) [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3) and <i>Clinical Studies</i> (14.2)]. Saxagliptin tablets should be administered following hemodialysis. Saxagliptin tablets have not been studied in patients undergoing peritoneal dialysis. Because the dosage of saxagliptin tablets should be limited to 2.5 mg based upon renal function, assessment of renal function is recommended prior to initiation of saxagliptin tablets and periodically thereafter. 2.3 Dosage Adjustment with Concomitant Use of Strong CYP3A4/5 Inhibitors The dosage of saxagliptin tablets is 2.5 mg once daily when coadministered with strong cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5) inhibitors (e.g., ketoconazole, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, and telithromycin) [see <i>Drug Interactions</i> (7.1) and <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)]. 2.4 Concomitant Use with an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonylurea) or with Insulin When saxagliptin tablets are used in combination with an insulin secretagogue (e.g., sulfonylurea) or with insulin, a lower dose of the insulin secretagogue or insulin may be required to minimize the risk of hypoglycemia [see <i>Warnings and Precautions</i> (5.3)].

米国添付文書（Saxagliptin tablets : 2023 年 8 月）の詳細は下記を参照のこと

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e286ffd4-c598-47fb-af06-2e15f7e6f99f>
(2023 年 12 月 1 日アクセス)

欧州での効能又は効果、用法及び用量等

	欧州の SmPC（2023 年 4 月）
販売名	Onglyza 2.5 mg film-coated tablets Onglyza 5 mg film-coated tablets
効能又は効果	4.1 Therapeutic indications Onglyza is indicated in adult patients with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control: • as monotherapy when metformin is inappropriate due to intolerance or contraindications • in combination with other medicinal products for the treatment of diabetes, including insulin, when these do not provide adequate glycaemic control (see sections 4.4, 4.5 and 5.1 for available data on different combinations).
用法及び用量	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> The recommended dose of Onglyza is 5 mg once daily. When Onglyza is used in combination with insulin or a sulphonylurea, a lower dose of the insulin or sulphonylurea may be required to reduce the risk of hypoglycaemia (see section 4.4). The safety and efficacy of saxagliptin as triple oral therapy in combination with metformin and a thiazolidinedione have not been established. <u>Special populations</u> <u>Elderly (≥ 65 years)</u> No dose adjustment is recommended based solely on age (see also sections 5.1 and 5.2).

	欧州の SmPC (2023 年 4 月)
用法及び用量	Renal impairment No dose adjustment is recommended for patients with mild renal impairment or in patients with moderate renal impairment that have GFR $\geq$ 45 mL/min. The dose should be reduced to 2.5 mg once daily in patients with moderate renal impairment that have GFR < 45 mL/min and in patients with severe renal impairment. Onglyza is not recommended for patients with end-stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis (see section 4.4). Because the dose should be limited to 2.5 mg based upon renal function, assessment of renal function is recommended prior to initiation of treatment, and, in keeping with routine care, renal assessment should be done periodically thereafter (see sections 4.4 and 5.2). Hepatic impairment No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate hepatic impairment (see section 5.2). Saxagliptin should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment, and is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (see section 4.4). Paediatric population The safety and efficacy of Onglyza in children aged birth to < 18 years have not yet been established. No data are available. Method of administration The tablets can be taken with or without a meal at any time of the day. Tablets must not be split or cut. If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. A double dose should not be taken on the same day.

欧州の SmPC (Onglyza : 2023 年 4 月) の詳細は下記を参照のこと

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onglyza-epar-product-information_en.pdf
(2023 年 12 月 1 日アクセス)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に対する海外情報

本邦における電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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すること。

ラット及びウサギを用いた本剤単独投与による生殖発生毒性試験においては、催奇形性も母動物毒性も認められていないが、メトホルミンとの併用投与による生殖発生毒性試験において、ラットでは本剤との関連性は不明であるが胎児に催奇形性（頭蓋脊椎破裂）が、ウサギでは母動物毒性（致死、流産）が認められた。

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。動物試験（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
米国の添付文書 (2023 年 8 月)	8.1 Pregnancy Risk Summary Limited data with saxagliptin in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects or miscarriages. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy [see <i>Clinical Considerations</i>]. No adverse developmental effects independent of maternal toxicity were observed when saxagliptin was administered to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis and in pregnant and lactating rats during the pre- and postnatal period [see <i>Data</i>]. The estimated background risk of major birth defects is 6 to 10% in women with pre-gestational diabetes with an HbA1c greater than 7 and has been reported to be as high as 20 to 25% in women with an HbA1c greater than 10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 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, still birth and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia related morbidity. Data Animal Data In embryo-fetal development studies, saxagliptin was administered to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis, corresponding to the first trimester of human pregnancy. No adverse developmental effects were observed in either species at exposures 1503- and 152-times the 5 mg clinical dose in rats and rabbits, respectively, based on AUC. Saxagliptin crosses the placenta into the fetus following dosing in pregnant rats. In a prenatal and postnatal development study, no adverse developmental effects were observed in maternal rats administered saxagliptin from gestation day 6 through lactation day 21 at exposures up to 470-times the 5 mg clinical dose, based on AUC. 8.2 Lactation Risk Summary There is no information regarding the presence of saxagliptin in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Saxagliptin is present in the milk of lactating rats [see <i>Data</i>]. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for saxagliptin and any potential adverse effects on the breastfed infant from saxagliptin or from the underlying maternal condition. Data Saxagliptin is secreted in the milk of lactating rats at approximately a 1:1 ratio with plasma drug concentrations.

	分類
オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2022 年 5 月 database)

※saxagliptin について検索した結果

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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
米国の添付文書 (2023 年 8 月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of saxagliptin in pediatric patients under 18 years of age have not been established. Additionally, studies characterizing the pharmacokinetics of saxagliptin in pediatric patients have not been performed.

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎：

粉碎投与は承認外の用法・用量のため避けること。粉碎後の安定性試験では、1 か月で温度（40℃）、湿度（75%相対湿度）、光（1000 ルクス）のいずれの条件下でも経時的に類縁物質の増加が認められる。また、粉碎した状態での有効性、安全性は検討していない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

個別に照会すること。

照会先：協和キリン株式会社 くすり相談窓口

2.その他の関連資料

●患者向け説明資料

※下記の資材は、医療関係者から本薬剤を処方される患者様に説明して手渡し頂く資材です。

- ・オングリザ錠の服用をはじめる方へ
- ・オングリザ錠を服用されている皆様へ

Memo

[illegible]

協和キリン株式会社

ONG0034DAA24A