

※※2015年12月改訂(第6版・効能・効果追加等に伴う改訂)
 ※2015年7月改訂

- 貯法■：気密容器・室温保存
 ■使用期限■：製造後3年(外装に表示の使用期限内に使用すること)

日本標準商品分類番号	873969
承認番号	22400AMX01387000
薬価収載	2012年11月
販売開始	2012年11月
効能追加	2015年12月

選択的DPP-4阻害剤
 -2型糖尿病治療剤-
 ●処方箋医薬品^{注)}

スイニー[®]錠 100mg

SUINY[®]

(アナグリプチン錠)

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

■禁忌(次の患者には投与しないこと)■

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

■組成・性状■

1.組成

スイニー錠100mgは、下記の成分・分量を含有する製剤である。

商品名		アナグリプチン
スイニー錠100mg	1錠中	100mg

添加物として、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、クロスポビドン、フマル酸ステアリルNa、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三酸化鉄、カルナウバロウを含有する。

2.製剤の性状

スイニー錠100mgは、片面に割線を有する淡黄色のフィルムコーティング錠である。

	表	裏	側面
外形			
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc312	8.1	3.4	155

※※■効能・効果■

2型糖尿病

■用法・用量■

通常、成人にはアナグリプチンとして1回100mgを1日2回朝夕に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を200mgまで増量することができる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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、重度以上の腎機能障害患者では、下表を目安に用量調節すること。「(薬物動態)」の項参照

	クレアチニンクリアランス(mL/分)	血清クレアチニン値(mg/dL) ^{※1)}	投与量
重度腎機能障害患者/末期腎不全患者	Ccr<30	男性：Cr>2.4 女性：Cr>2.0	100mg、1日1回

末期腎不全患者については、血液透析との時間関係は問わない。
 注1)クレアチニンクリアランスに相当する換算値(年齢60歳、体重65kg)

■使用上の注意■

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 重度腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)
- ※※2)スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤を投与中の患者
 [低血糖のリスクが増加するおそれがある。「(重要な基本的注意)」、「相互作用」、「副作用」の項参照]
- 次に掲げる患者又は状態
 [低血糖を起こすおそれがある。]
 1)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 2)栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 3)激しい筋肉運動
 4)過度のアルコール摂取者
- ※(4)腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者
 [腸閉塞を起こすおそれがある。「(重大な副作用)」の項参照]

※※2.重要な基本的注意

- 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。「(慎重投与)」、「相互作用」、「副作用」の項参照)
- 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- 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2~3カ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。
- 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。
- インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対する本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。したがって、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断すること。

3.相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体又は代謝物として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推定される。「(薬物動態)」の項参照

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※※ 糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 ピグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1受容体作動薬	糖尿病用薬と本剤を併用する場合には、低血糖症状を発現するおそれがあるため、慎重に投与すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。「(慎重投与)」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)	糖尿病用薬との併用により血糖降下作用が増強され、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。
※ α-グルコシダーゼ阻害剤 インスリン製剤等	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ショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸製剤 モノアミン酸化酵素阻害薬 フィブレート系薬剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下するおそれがあるので、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがあるので、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。
ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕	機序不明

※※4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、1179例中282例(23.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は低血糖症79例(6.7%)、便秘33例(2.8%)、便潜血陽性20例(1.7%)等であった。〔効能追加承認時〕

(1) 重大な副作用

※※1) **低血糖**：本剤の投与により低血糖があらわれることがある。スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、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。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照〕

※2) **腸閉塞**(頻度不明)：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」の項参照〕

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満
※※ 消化器	便秘、下痢、胃炎、腹部膨満、腹痛、腹部不快感、血中アマラーゼ上昇、悪心・嘔吐、腸炎、鼓腸、消化性潰瘍、消化不良、胃食道逆流性疾患
過敏症注2)	発疹、痒疹
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇
精神神経系	めまい
血液	貧血、白血球数増加
※※ その他	便潜血陽性、鼻咽頭炎、浮腫、CK(CPK)上昇、尿中血陽性、血中尿酸上昇、血中クレアチニン上昇、蜂巣炎、腎囊胞

注2) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与を考慮すること。

〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には投与することを選び、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

9. その他の注意

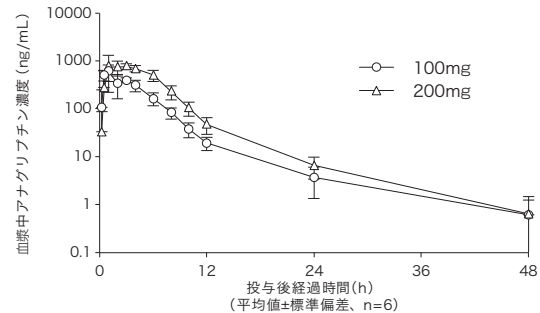
雌雄ラットに本剤200、600、2000mg/kg/日(2000mg/kg/日群の雄は投与71週以降1000mg/kg/日に減量)を104週間反復経口投与したががん原性試験において、2000/1000mg/kg/日群の雄で肝臓の血管肉腫の発生頻度が増加し、2000mg/kg/日群の雌(60例中1例)で同様の血管肉腫が認められた。また、2000/1000mg/kg/日群の雄で膀胱の移行上皮乳頭腫の発生頻度が増加傾向が認められた。ラットに本剤2000又は1000mg/kg/日を反復経口投与したときの曝露量(AUC)は、臨床での最大投与量(1回200mg、1日2回)の200倍以上又は140倍以上であった。なお、マウスを用いたがん原性試験では、腫瘍の発生頻度増加は認められなかった。

■薬物動態■

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人男子(6例)に本剤100又は200mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータを以下に示す。



投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)
100mg	624 ± 176	0.92 ± 0.20	2650 ± 586	202 ± 0.208	6.20 ± 3.11
200mg	1040 ± 291	1.8 ± 1.2	5360 ± 457	1.87 ± 0.296	5.75 ± 1.34

平均値±標準偏差、n=6

(2) 反復投与²⁾

健康成人男子(6例)に本剤200mgを1日2回、食直前に7日間反復経口投与したとき、血漿中濃度は投与2日目には定常状態に達した。投与7日目におけるC_{max}及びAUC_{0-72h}の累積係数はそれぞれ0.96及び1.03であり、蓄積性は認められなかった。

(3) 食事の影響³⁾

健康成人男子(11例)に本剤100mgを食後に単回経口投与したとき、C_{max}及びAUC_{0-24h}は空腹時投与と比較してそれぞれ15%及び12%減少した。

2. 吸収(外国人における成績)⁴⁾

健康成人男子(6例)に¹⁴C]アナグリプチン100mgを単回経口投与したとき、総放射能の尿中排泄率から本剤の吸収率は少なくとも73.2%と見積もられた。

3. 分布(in vitroにおける成績)⁵⁾

¹⁴C]アナグリプチンを10~100000ng/mLの濃度でヒト血清に添加したとき、たん白結合率は37.1~48.2%であった。

4. 代謝

(1) (外国人における成績)⁴⁾健康成人男子(6例)に¹⁴C]アナグリプチン100mgを単回経口投与したとき、血漿中及び尿中にはアナグリプチン及びシアノ基が加水分解された不活性代謝物(SK-L-12320)が存在した。糞中にはアナグリプチン及びSK-L-12320の他に5種の微量代謝物(投与量の1%未満)が検出された。尿糞の総計における存在比は、アナグリプチンが投与量の50.7%、SK-L-12320が29.2%であった。

(2) (in vitroにおける成績)⁶⁾アナグリプチンはヒト肝S9による代謝をほとんど受けなかった。アナグリプチンは100μg/mLにおいてCYP1A2、CYP2C8/9、CYP2C19及びCYP3A4に対するわずかな誘導を示したが、10μg/mLではいずれに対しても誘導を示さなかった。また、アナグリプチンはCYP1A、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4に対する阻害を示さなかった。アナグリプチンのSK-L-12320への代謝においては、DPP-4、コリンエステラーゼ、カルボキシルエステラーゼが関与することが示唆された。

5. 排泄

(1) 健康成人男子(6例)に本剤100mgを単回経口投与したとき、投与72時間後までのアナグリプチンの尿中排泄率は49.9%であり、投与24時間後までの腎クリアランスは315mL/h/kgであった¹⁾。

(2) 健康成人男子(6例)に本剤200mgを1日2回、7日間反復経口投与したとき、投与216時間後までのアナグリプチンの累積尿中排泄率は54.2%であった²⁾。

(3) (外国人における成績)⁴⁾健康成人男子(6例)に¹⁴C]アナグリプチン100mgを単回経口投与したとき、総放射能の73.2%が尿中に、25.0%が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄されたアナグリプチンの割合はそれぞれ投与量の46.6%及び4.1%であった。

(4) (in vitro)における成績) アナグリプチンはヒトP糖たん白及び有機アニオントランスポーター(hOAT1、hOAT3)等の基質であることが示された。また、有機アニオントランスポーター(hOAT3)及び有機カチオントランスポーター(hOCT2)に対する弱い阻害作用が認められた(C₅₀値: 25.2及び33.8μg/mL)。

6.腎機能障害患者(外国人における成績)⁹⁾

軽度、中等度、重度腎機能障害患者、血液透析治療中の末期腎不全患者及び健康成人(各6例)に本剤400mg^{注3)}を単回経口投与したときの、アナグリプチンのC_{max}、AUC_{0-∞}及びt_{1/2}の比(腎機能障害患者/健康成人)を以下に示す。腎機能の低下に伴うAUC_{0-∞}の増加が認められた。

	軽度	中等度	重度	末期
C _{max}	1.40 (0.96~2.03)	1.15 (0.79~1.68)	1.25 (0.85~1.82)	1.41 (0.97~2.06)
AUC _{0-∞}	1.65 (1.22~2.25)	1.76 (1.28~2.43)	2.70 (1.99~3.66)	3.22 (2.37~4.38)
t _{1/2}	0.75 (0.50~1.11)	0.71 (0.47~1.08)	0.76 (0.51~1.13)	0.89 (0.60~1.33)

幾何平均値の比(90%信頼区間)

軽度: 60≤Cr<90mL/min/1.73m²、中等度: 30≤Cr<60mL/min/1.73m²、
重度: 15≤Cr<30mL/min/1.73m²

7.肝機能障害患者(外国人における成績)⁹⁾

中等度肝機能障害患者(Child-Pugh Class B)及び健康成人(各8例)に本剤400mg^{注3)}を単回経口投与したとき、アナグリプチンのC_{max}、AUC_{0-∞}及びt_{1/2}の比(肝機能障害患者/健康成人)はそれぞれ1.07(90%信頼区間: 0.78~1.48)、1.17(0.93~1.47)及び0.71(0.48~1.04)であった。

8.高齢者¹⁰⁾

2型糖尿病の高齢者(65歳以上、13例)及び非高齢者(65歳未満、56例)に本剤100mgを1日2回、12週間投与したとき、アナグリプチンのC_{max}及びAUC_{0-24h}の比(高齢者/非高齢者)はそれぞれ0.97及び1.05であった。

9.薬物間相互作用

(1)ミグリトール¹¹⁾

2型糖尿病患者(18例)に本剤100mg、1日2回とミグリトール50mg、1日3回を3日間併用投与したとき、アナグリプチンのC_{max}及びAUC_{0-24h}は単独投与時と比較してそれぞれ58.4%及び22.9%減少し、ミグリトールはそれぞれ14.2%及び27.0%増加した。

(2)メトホルミン¹²⁾

2型糖尿病患者(18例)に本剤100mg、1日2回とメトホルミン500mg、1日2回を3日間併用投与したとき、アナグリプチンのC_{max}及びAUC_{0-24h}は単独投与時と比較してそれぞれ7.2%及び6.2%増加し、メトホルミンはそれぞれ1.3%減少及び10.5%増加した。

(3)グリベンクラミド(外国人における成績)¹³⁾

健康成人(15例)に本剤400mg^{注3)}を1日1回、5日間単独投与した後、グリベンクラミド5mgと単回併用投与したとき、アナグリプチンのC_{max}及びAUC_{0-24h}は単独投与時と比較してそれぞれ1%増加及び5%減少し、グリベンクラミドのC_{max}及びAUC_{0-∞}はそれぞれ44%及び7%増加した。

(4)ピオグリタゾン(外国人における成績)¹⁴⁾

健康成人(16例)にピオグリタゾン45mgを1日1回、7日間単独投与した後、本剤400mg^{注3)}、1日1回と5日間併用投与したとき、アナグリプチンのC_{max}及びAUC_{0-24h}は単独投与時と比較してそれぞれ15%及び7%増加し、ピオグリタゾンはそれぞれ20%及び7%、ピオグリタゾン代謝物M-IIはそれぞれ11%及び9%、M-IIIはそれぞれ7%及び2%、M-IVはそれぞれ3%及び3%減少した。

(5)プロベネシド³⁾

健康成人(11例)にプロベネシド1000mgを1日2回、3日間単独投与した後、本剤100mgと単回併用投与したとき、アナグリプチンのC_{max}及びAUC_{0-24h}は単独投与時と比較してそれぞれ53.9%及び80.6%増加した。

(6)ジゴキシン(外国人における成績)¹⁵⁾

健康成人(20例)に定常状態のジゴキシン(0.25mg、1日1回)と併用して本剤400mg^{注3)}を1日1回、5日間反復経口投与したとき、ジゴキシンのC_{max}及びAUC_{0-24h}は単独投与時と比較してそれぞれ49%及び18%増加した。

(7)シクロスポリン(外国人における成績)¹⁶⁾

健康成人(19例)に本剤400mg^{注3)}を1日1回、4日間単独投与した後、シクロスポリン600mgと単回併用投与したとき、アナグリプチンのC_{max}及びAUC_{0-24h}は単独投与時と比較してそれぞれ25%及び20%増加した。

注3) 本剤の承認された用法・用量は、通常、アナグリプチンとして1回100mgを1日2回、最大投与量は1回200mgを1日2回である。
(「用法・用量」の項参照)

■臨床成績■

1.単剤療法

(1)二重盲検比較試験(用量設定試験)¹⁰⁾

食事療法又は食事療法・運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤25、50、100、200mg又はプラセボを1日2回(朝食直前)、12週間投与した。投与12週間後における結果を以下に示す。本剤の投与により、血糖コントロールが有意に改善した。(本剤の承認された用法・用量は、通常、アナグリプチンとして1回100mgを1日2回、最大投与量は1回200mgを1日2回である。「用法・用量」の項参照)

投与群	HbA1c (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの 変化量	プラセボ との差	投与前からの 変化量	プラセボ との差	投与前からの 変化量	プラセボ との差
プラセボ	0.10 ± 0.63 (n=63)	-	-11.7 ± 45.2 (n=63)	-	-4.1 ± 29.8 (n=63)	-
アナグリプチン 25mg 1日2回	-0.53 ± 0.55 (n=67)	-0.63*** [-0.84~ -0.43]	-42.7 ± 45.0 (n=67)	-31.0*** [-51.2~ -10.8]	-16.0 ± 22.1 (n=67)	-11.8* [-23.4~ -0.3]
アナグリプチン 50mg 1日2回	-0.62 ± 0.77 (n=68)	-0.72*** [-0.92~ -0.52]	-44.0 ± 45.1 (n=68)	-32.3*** [-52.5~ -12.2]	-20.5 ± 26.6 (n=68)	-16.4** [-27.9~ -4.9]
アナグリプチン 100mg 1日2回	-0.74 ± 0.49 (n=69)	-0.84*** [-1.05~ -0.64]	-41.3 ± 50.7 (n=69)	-29.6** [-49.7~ -9.6]	-19.5 ± 27.8 (n=69)	-15.4** [-26.8~ -4.0]
アナグリプチン 200mg 1日2回	-0.80 ± 0.46 (n=68)	-0.91*** [-1.11~ -0.70]	-52.6 ± 48.8 (n=68)	-40.9*** [-61.1~ -20.8]	-23.5 ± 27.1 (n=68)	-19.4*** [-30.9~ -8.0]

投与前からの変化量: 平均値±標準偏差(症例数)、プラセボとの差: 点推定[95%信頼区間]

*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001 (HbA1c: 対比検定(閉手順)、血糖値: Dunnett 型多重比較)

(2)二重盲検比較試験¹⁷⁾

食事療法又は食事療法・運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤100又は200mgを1日2回(朝食前)、ボグリボース0.2mgを1日3回(食直前、参考対照)、又はプラセボを12週間投与した。最終評価時における結果を以下に示す。本剤の投与により、血糖コントロールが有意に改善した。

投与群	HbA1c (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの 変化量	プラセボ との差	投与前からの 変化量	プラセボ との差	投与前からの 変化量	プラセボ との差
プラセボ	0.06 ± 0.58 (n=58)	-	-5.8 ± 37.3 (n=54)	-	-1.6 ± 40.6 (n=58)	-
アナグリプチン 100mg 1日2回	-0.65 ± 0.49 (n=63)	-0.71*** [-0.91~ -0.52]	-38.4 ± 39.3 (n=62)	-32.6*** [-50.0~ -15.1]	-16.1 ± 18.2 (n=63)	-14.5** [-25.8~ -3.3]
アナグリプチン 200mg 1日2回	-0.74 ± 0.54 (n=58)	-0.80*** [-1.00~ -0.61]	-37.5 ± 42.5 (n=55)	-31.7*** [-49.6~ -13.8]	-21.5 ± 23.0 (n=57)	-19.8*** [-31.4~ -8.3]

投与前からの変化量: 平均値±標準偏差(症例数)、プラセボとの差: 点推定[95%信頼区間]

** : p<0.01, *** : p<0.001 (HbA1c: 対比検定(閉手順)、血糖値: Dunnett 型多重比較)

参考対照であるボグリボース群については、最終評価時におけるHbA1cの投与前からの変化量は-0.32±0.37%(平均値±標準偏差、n=65)であった。本剤100mg、1日2回及び200mg、1日2回投与群におけるHbA1c変化量のボグリボース群との差はそれぞれ-0.33%(95%信頼区間: -0.49~-0.17%)及び-0.42%(-0.59~-0.25%)であった。

(3)長期投与試験¹⁸⁾

食事療法又は食事療法・運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤100mgを1日2回(朝食前又は食後)、52週間投与した。効果不十分な場合、治療期16週以降で本剤200mg、1日2回に増量した。治療期12週までの最終評価時におけるHbA1c変化量は、食前投与群-0.62±0.67%(平均値±標準偏差、n=80)、食後投与群-0.55±0.56%(n=70)、全例-0.59±0.62%(いずれもp<0.001、1標本t検定)であり、食前投与群と食後投与群の変化量は同程度であった。また、治療期52週(最終評価時)におけるHbA1c変化量は、食前投与群-0.66±0.85%(n=80)、食後投与群-0.58±0.82%(n=70)、全例-0.62±0.84%であり、本剤のHbA1c低下作用は治療期52週まで効果が持続した。

2.α-グルコシダーゼ阻害剤¹⁹⁾、ピグアナイド系薬剤²⁰⁾、スルホニルウレア剤²⁰⁾、チアゾリジン系薬剤¹⁹⁾との併用試験

(1)二重盲検比較試験

食事療法又は食事療法・運動療法に加えて、経口血糖降下剤(α-グルコシダーゼ阻害剤、ピグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤又はチアゾリジン系薬剤)による治療で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤100mg又はプラセボを1日2回(朝食前)、12週間併用投与した。最終評価時における結果を以下に示す。本剤はいずれの経口血糖降下剤との併用においても、血糖コントロールを有意に改善した。

■薬効薬理■

1.作用機序

アナグリプチンはジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)の競合的かつ可逆的な選択的阻害剤である。インクレチンであるグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)はグルコース依存的なインスリン分泌促進作用等を有するが²³⁾、DPP-4により分解されて活性を失う²⁴⁾。アナグリプチンはDPP-4の阻害によって内因性インクレチンの分解を抑制し、その作用を高めることで血糖コントロールを改善する。

2.薬理作用

(1)DPP-4阻害作用²⁵⁾

ヒトDPP-4(組換え体、血漿及びCaco-2細胞由来)の活性を選択的に阻害する(IC₅₀値: 3.3、5.4及び3.5nmol/L)(*in vitro*)。

(2)インクレチンに対する作用¹²⁾

2型糖尿病患者において、アナグリプチン100mgを1日2回、3日間反復経口投与したところ、血漿中のDPP-4活性を阻害し、食後の活性型GLP-1及びGIP濃度を増加させた。

(3)耐糖能及び糖代謝改善作用

1)2型糖尿病患者において、アナグリプチン100mgを1日2回、12週間反復経口投与したところ、空腹時血糖値及び食後血糖値を低下させた¹⁰⁾。

2)肥満・インスリン抵抗性動物(Zucker fatty ラット)²⁶⁾及び非肥満・糖尿病動物(GK ラット)²⁷⁾において、アナグリプチンは単回経口投与により糖負荷後の血漿インスリン濃度を増加させ、血糖値上昇を抑制した。

■有効成分に関する理化学的知見■

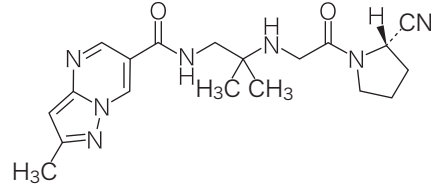
一般名: Anagliptin アナグリプチン

化学名: N-[2-((2S)-2-Cyanopyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amino)-2-methylpropyl]-2-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxamide

分子式: C₁₉H₂₅N₇O₂

分子量: 383.45

構造式:



性状: アナグリプチンは白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、アセトニトリル又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、2-プロパノールに溶けにくく、ヘキサンに極めて溶けにくい。

融点: 117～119℃

分配係数: 0.46(1-オクタノール/水)

※※承認条件■

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

■包装■

100錠(PTP10錠×10)、140錠(PTP14錠×10)、500錠(PTP10錠×50、バラ)

■主要文献■

- (株)三和化学研究所 社内資料(健康成人における薬物動態: 単回投与試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(健康成人における薬物動態: 反復投与試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(健康成人における薬物動態に及ぼす食事の影響及びプロベネシドとの薬物相互作用)
- (株)三和化学研究所 社内資料(健康成人におけるマスバランス)
- (株)三和化学研究所 社内資料(非臨床試験—薬物動態試験: 分布)
- (株)三和化学研究所 社内資料(非臨床試験—薬物動態試験: 代謝)
- (株)三和化学研究所 社内資料(非臨床試験—薬物動態試験: 排泄)
- (株)三和化学研究所 社内資料(腎機能障害患者における薬物動態)
- (株)三和化学研究所 社内資料(肝機能障害患者における薬物動態)
- (株)三和化学研究所 社内資料(第II相試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(ミグリトールとの薬物相互作用)
- (株)三和化学研究所 社内資料(メトホルミンとの薬物相互作用)
- (株)三和化学研究所 社内資料(グリベンクラミドとの薬物相互作用)
- (株)三和化学研究所 社内資料(ピオグリタゾンとの薬物相互作用)
- (株)三和化学研究所 社内資料(ジゴキシンとの薬物相互作用)
- (株)三和化学研究所 社内資料(シクロスポリンとの薬物相互作用)
- (株)三和化学研究所 社内資料(第II/III相試験 単独療法)
- (株)三和化学研究所 社内資料(第III相試験 単独療法長期投与)
- (株)三和化学研究所 社内資料(α-グルコシダーゼ阻害剤又はチアゾリジン系薬剤併用試験)
- (株)三和化学研究所 社内資料(スルホニルウレア剤又はピグアナイド系薬剤併用試験)
- ※※21) (株)三和化学研究所 社内資料(速効型インスリン分泌促進剤併用試験)
- ※※22) (株)三和化学研究所 社内資料(インスリン製剤併用試験)
- 23) Drucker DJ, et al : Lancet 368 (9548) : 1696, 2006
- 24) Vilsbøll T, et al : J Clin Endocrinol Metab 88 (1) : 220, 2003
- 25) (株)三和化学研究所 社内資料(DPP-4に対する阻害作用の検討)

投与群	HbA1c (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	群間差	投与前からの変化量	群間差	投与前からの変化量	群間差
α-グルコシダーゼ阻害剤併用試験						
α-グルコシダーゼ阻害剤単独投与	0.12 ± 0.57 (n=32)	-0.94*** [-1.18~]	5.9 ± 47.5 (n=32)	-49.0*** [-67.0~]	5.9 ± 39.5 (n=32)	-24.4** [-37.9~]
アナグリプチン併用投与	-0.81 ± 0.57 (n=62)	-0.69 [-]	-43.1 ± 38.3 (n=62)	-31.0 [-]	-18.5 ± 25.7 (n=62)	-11.0 [-]
ピグアナイド系薬剤併用試験						
ピグアナイド系薬剤単独投与	0.45 ± 0.91 (n=36)	-1.06*** [-1.37~]	15.6 ± 43.5 (n=36)	-46.1*** [-64.4~]	10.9 ± 35.2 (n=36)	-24.5*** [-36.7~]
アナグリプチン併用投与	-0.60 ± 0.68 (n=69)	-0.74 [-]	-30.4 ± 45.1 (n=67)	-27.8 [-]	-13.6 ± 26.8 (n=69)	-12.3 [-]
スルホニルウレア剤併用試験						
スルホニルウレア剤単独投与	0.24 ± 0.58 (n=45)	-0.76*** [-0.95~]	1.9 ± 40.6 (n=45)	-27.0*** [-41.6~]	2.0 ± 27.8 (n=45)	-12.4* [-22.8~]
アナグリプチン併用投与	-0.52 ± 0.47 (n=90)	-0.58 [-]	-25.1 ± 40.1 (n=90)	-12.5 [-]	-10.3 ± 29.2 (n=90)	-2.0 [-]
チアゾリジン系薬剤併用試験						
チアゾリジン系薬剤単独投与	0.32 ± 0.67 (n=31)	-0.83*** [-1.12~]	10.5 ± 38.1 (n=31)	-44.9*** [-65.8~]	6.3 ± 21.3 (n=31)	-22.2*** [-35.6~]
アナグリプチン併用投与	-0.51 ± 0.68 (n=71)	-0.54 [-]	-34.4 ± 52.7 (n=69)	-24.0 [-]	-15.9 ± 34.9 (n=71)	-8.7 [-]

投与前からの変化量: 平均値±標準偏差(症例数)、群間差: 点推定[95%信頼区間]

*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001(2標本t検定)

(2)長期投与試験

2.(1)の二重盲検比較試験に引き続き、各群の経口血糖降下剤と本剤100mg、1日2回を併用して40週間投与した。効果不十分な場合、治療期28週以降で本剤200mg、1日2回に増量した。治療期52週(最終評価時)におけるHbA1c変化量は、α-グルコシダーゼ阻害剤併用-0.86±0.82%(平均値±標準偏差、n=62)、ピグアナイド系薬剤併用-0.49±1.15%(n=69)、スルホニルウレア剤併用-0.25±0.76%(n=90)、チアゾリジン系薬剤併用-0.73±0.78%(n=71)であり、いずれの併用療法においても、本剤のHbA1c低下作用は治療期52週まで効果が持続した。

※※3.速効型インスリン分泌促進剤との併用試験²¹⁾

食事療法又は食事療法・運動療法に加えて、速効型インスリン分泌促進剤による治療で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤100mgを1日2回(朝夕食前)、52週間併用投与した。効果不十分な場合、治療期28週以降で本剤200mg、1日2回に増量した。治療期52週までの最終評価時におけるHbA1c変化量は、-0.87±0.71%(平均値±標準偏差、n=63)であった。

※※4.インスリン製剤との併用試験²²⁾

(1)二重盲検比較試験

食事療法又は食事療法・運動療法に加えて、インスリン製剤による治療^{4)注5)}で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤100mg又はプラセボを1日2回(朝夕食前)、12週間併用投与した。最終評価時における結果を以下に示す。本剤はインスリン製剤との併用において血糖コントロールを有意に改善した。

投与群	HbA1c (%)		食後2時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	群間差	投与前からの変化量	群間差	投与前からの変化量	群間差
インスリン製剤単独投与 ^{注5)}	0.11 ± 0.70 (n=60)	-0.82 ^{注8)} *** [-1.06~]	4.5 ± 52.5 (n=58)	-37.6*** [-55.7~]	-0.1 ± 34.9 (n=60)	-11.0 [-22.8~]
アナグリプチン併用投与 ^{注5)}	-0.71 ± 0.63 (n=61)	-0.58 [-]	-33.0 ± 47.5 (n=61)	-19.4 [-]	-11.1 ± 30.8 (n=61)	0.9 [-]

投与前からの変化量: 平均値±標準偏差(症例数)、群間差: 点推定[95%信頼区間]

注4) 持効型又は混合型の製剤単独、あるいは速効型(超速効型含む)と持効型の製剤併用等

注5) 基礎治療としてα-グルコシダーゼ阻害剤又はピグアナイド系薬剤を併用する症例を含む

注6) 併用する経口血糖降下薬の有無及び種類で調整した変化量の差

***: p<0.001(分散分析)、**: p<0.001(2標本t検定)

(2)長期投与試験

4.(1)の二重盲検比較試験に引き続き、インスリン製剤と本剤100mg、1日2回を併用して40週間投与した。効果不十分な場合、治療期28週以降で本剤200mg、1日2回に増量した。治療期52週(最終評価時)におけるHbA1c変化量は、-0.72±0.64%(平均値±標準偏差、n=61)であり、インスリン製剤との併用療法において、本剤のHbA1c低下作用は治療期52週まで効果が持続した。

26) (株)三和化学研究所 社内資料(Zucker fatty ラットにおける耐糖能改善作用の検討)

27) (株)三和化学研究所 社内資料(GK ラットにおける耐糖能改善作用の検討)

■文献請求先■

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター

〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地

TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305

製造販売元
 株式会社 三和化学研究所
SKK 名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631