

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

選択的DPP-4阻害剤
－2型糖尿病治療剤－
アナグリプチン錠
処方箋医薬品
スイニー[®]錠 100mg
SUINY[®] Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中アナグリプチン 100mg
一般名	和名：アナグリプチン(JAN) 洋名：Anagliptin(JAN, r-INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年9月28日 薬価基準収載年月日：2012年11月22日 販売開始年月日：2012年11月30日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305 受付時間：9時～17時（土、日、祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けウェブサイト https://med.skk-net.com/

本IFは2022年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. I Fとは

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

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

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	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，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. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	10
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	35
2. 薬理作用	35
VII. 薬物動態に関する項目	

1.	血中濃度の推移	41
2.	薬物速度論的パラメータ	46
3.	母集団（ポピュレーション）解析	46
4.	吸収	46
5.	分布	47
6.	代謝	48
7.	排泄	49
8.	トランスポーターに関する情報	50
9.	透析等による除去率	50
10.	特定の背景を有する患者	50
11.	その他	52
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	53
2.	禁忌内容とその理由	53
3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	53
4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	53
5.	重要な基本的注意とその理由	53
6.	特定の背景を有する患者に関する注意	54
7.	相互作用	55
8.	副作用	57
9.	臨床検査結果に及ぼす影響	63
10.	過量投与	63
11.	適用上の注意	63
12.	その他の注意	63
IX. 非臨床試験に関する項目		
1.	薬理試験	65
2.	毒性試験	66
X. 管理的事項に関する項目		
1.	規制区分	70
2.	有効期間	70
3.	包装状態での貯法	70
4.	取扱い上の注意	70
5.	患者向け資材	70
6.	同一成分・同効薬	70
7.	国際誕生年月日	70
8.	製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日	70
9.	効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	71
10.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	71
11.	再審査期間	71
12.	投薬期間制限医薬品に関する情報	71
13.	各種コード	71
14.	保険給付上の注意	71

X I. 文献	
1. 引用文献	72
2. その他の参考文献	73
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	74
2. 海外における臨床支援情報	74
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	75
2. その他の関連資料	75

本インタビューフォームにおける速効型インスリン分泌促進剤併用試験及びインスリン製剤併用試験以外の HbA1c については、「日常臨床及び特定健診・保健指導における HbA1c 国際標準化の基本方針及び HbA1c 表記の運用指針」（日本糖尿病学会 平成 24 年 4 月 11 日修正）に基づき、JDS 値から換算した NGSP 値を記載した。

参考文献

Kashiwagi A ,et al. : Diabetol Int. 2012 ; 3 : 8-10

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

スイニー[®]錠100mg（一般名：アナグリプチン）は、株式会社三和化学研究所で創製されたジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害剤であり、DPP-4を選択的に阻害する。

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、食物摂取により消化管から分泌されるインクレチンホルモンであり、糖代謝の恒常性の維持に重要な役割を果たしている。GLP-1は生理的に最も重要なインクレチンと考えられており、グルコース依存的なインスリン分泌促進及びグルカゴン分泌抑制、胃排出能抑制、食欲抑制などの作用を示す。また、動物モデルでは膵β細胞機能の改善効果も報告されている。しかし、分泌されたインクレチンは生体内に広く分布する分解酵素であるDPP-4によって速やかに分解・不活化されるため、インクレチン作用の増強を目的とするDPP-4阻害剤の探索が進められた。

スイニー[®]錠100mgの開発は株式会社三和化学研究所により開始され、非臨床試験においてDPP-4阻害作用、活性型GLP-1量の増加作用及び血糖上昇抑制作用が認められた。また、臨床試験は第Ⅱ相試験まで株式会社三和化学研究所が行い、第Ⅲ相試験からは興和株式会社と共同で実施した。その結果、食事療法・運動療法のみ、あるいは食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤又はチアゾリジン系薬剤を使用して十分な効果が得られない2型糖尿病に対する有効性及び安全性が審査され、2012年9月に製造販売承認を受けた。

その後、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及びインスリン製剤を使用して十分な効果が得られない2型糖尿病に対する有効性及び安全性が審査され、2015年12月に効能又は効果を「2型糖尿病」とする承認を受けた。

2021年12月、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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) アナグリプチンはDPP-4を高選択的に阻害する（*in vitro*）。（「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (2) 1日2回投与で朝・夕ともに食後活性型GLP-1上昇作用及び食後グルカゴン抑制作用を示した。（「Ⅴ. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）
- (3) 血糖日内変動を改善した。（「Ⅴ. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）
- (4) 優れたHbA1c低下作用を発揮し、その効果は52週にわたり持続した。（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (5) 重大な副作用として低血糖、腸閉塞、急性膵炎、類天疱瘡があらわれることがある。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
主な副作用は低血糖症、便秘、便潜血陽性等であった。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作 成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

承認条件として、医薬品リスク管理計画の策定と実施が付されていた。再審査において、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたとPMDAに判断され、承認条件を継続すべきとの判断はなされなかったため、2022年2月に添付文書の「21. 承認条件」の記載を削除した。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

スイニー[®]錠 100mg

(2) 洋名

SUINY[®] Tablets 100mg

(3) 名称の由来

糖尿病患者の膵β細胞機能を保持する治療（膵に良い治療）ができればという願いを込めて命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アナグリプチン（JAN）

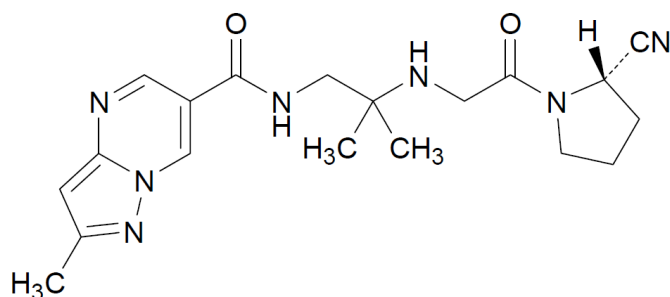
(2) 洋名（命名法）

Anagliptin（JAN, r-INN）

(3) ステム（stem）

-gliptin ジペプチジルペプチダーゼ（DPP）-4 阻害薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₂₅N₇O₂

分子量：383.45

5. 化学名（命名法）又は本質

N-[2-({2-[(2*S*)-2-Cyanopyrrolidin-1-yl]-2-oxoethyl} amino)-2-methylpropyl]-2-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carboxamide (IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

SK-0403

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～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性 (20±5℃)

溶媒	溶解度	「日局」による溶解性の表現
アセトニトリル	>1g/3mL、<3g/3mL	溶けやすい
メタノール	>1g/3mL、<3g/3mL	溶けやすい
エタノール (99.5)	>0.1g/3mL、<0.3g/3mL	やや溶けやすい
2-プロパノール	>0.03g/30mL、<0.3g/3mL	溶けにくい
ヘキサン	<0.03g/30mL	極めて溶けにくい

2) 水溶液に対する溶解性 (20±5℃)

溶媒	溶解度	「日局」による溶解性の表現
水	>1g/mL	極めて溶けやすい
溶出試験第1液 (pH1.2)	>1g/mL	極めて溶けやすい
0.05mol/L酢酸・酢酸 ナトリウム緩衝液 (pH4.0)	>1g/mL	極めて溶けやすい
溶出試験第2液 (pH6.8)	>1g/mL	極めて溶けやすい

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 117~119℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=6.71

(6) 分配係数

0.46 (1-オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -107 \sim -113^\circ$ (脱水物に換算したもの 0.25g、水、50mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	48カ月	内：ポリエチレン袋 (二重) 外：パウードラム	規格内	
加速試験	40℃、75%RH	6カ月	内：ポリエチレン袋 (二重) 外：パウードラム	規格内	
苛酷試験	温度	60℃	3カ月	褐色ガラス瓶	規格内
	湿度	60℃、75%RH	3カ月	褐色ガラス瓶	性状、旋光度、類縁物質、水分、定量に変化が認められた。
		40℃、75%RH	6カ月	褐色ガラス瓶	規格内
	光	25℃、D65光源、2000lx	25日	石英シャーレ	規格内

測定項目：性状、確認試験、旋光度、類縁物質、水分、定量

参考として結晶形（苛酷試験のみ）

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法

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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		スイニー錠100mg
色・剤形		片面に割線を有する淡黄色のフィルムコーティング錠
外形	表	
	裏	
	側面	
直径		8.1mm
厚さ		3.4mm
重量		155mg

(3) 識別コード

スイニー錠 100mg : Sc312 (本体及び PTP 包装に表示)

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	スイニー錠 100mg
有効成分	1 錠中アナグリプチン 100mg
添加剤	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ナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウを含有する。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の加水分解物及び合成中間体などの類縁物質が混入する可能性がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
長期保存試験	25°C、60%RH	36カ月	PTP包装+アルミピロー	規格内	
			ポリエチレン瓶包装 (密栓)	規格内	
加速試験	40°C、75%RH	6カ月	PTP包装+アルミピロー	規格内	
			ポリエチレン瓶包装 (密栓)	規格内	
苛酷試験	温度	60°C	21日	ガラス瓶+ブリキ製 キャップ (気密容器)	規格内
	湿度	40°C、75%RH	60日	ガラス瓶 (開放容器)	規格内
	光	25°C、D65蛍 光ランプ、 2000lx	25日	石英シャーレ (開放容器)	規格内

測定項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量、類縁物質

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
無包装 安定性 試験	温度	40±2°C	3カ月	遮光・気密容器 (瓶)	規格内
	湿度	25±2°C、 75±5%RH	3カ月	遮光・開放	30以上の硬度の低下 が認められたが規格内 であった。
	光	D65光源、 2000lx	25日 (曝光量 120万lx・h)	気密容器	規格内

測定項目：性状、定量、硬度、溶出性

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

「日局」溶出試験法 (パドル法) により試験を行う。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100錠 (PTP10錠×10)、140錠 (PTP14錠×10)、500錠 (PTP10錠×50)、500錠 (バラ、乾燥剤入り)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<PTP包装>

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

バンディング：ポリプロピレン

アルミ袋ピロー包装：ポリエチレン、アルミ箔

個装箱：紙

<バラ包装>

キャップ：ポリプロピレン、ポリエチレン (乾燥剤入り)

ボトル：ポリエチレン

詰め物：ポリエチレン

個装箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

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（358例）を対象に、本剤25、50^注、100、200mg又はプラセボを1日2回（朝夕食直前）、12週間投与したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果、本剤の有効性が確認された。また安全性に関して特に問題となる所見はなく、忍容性は良好であったことから、至適用法・用量は1回100mg、1日2回と判断した。（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

注）本剤の承認された用法及び用量は、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。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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。[9. 2. 1、16. 6. 1 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) ^注	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）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)

海外で実施された臨床試験において、軽度（ $60 \leq Ccr < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）、中等度（ $30 \leq Ccr < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）、重度腎機能障害患者（ $15 \leq Ccr < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）及び末期腎不全患者にアナグリプチンとして400mgを単回経口投与した際の未変化体のAUC_{0-∞}は、健康成人と比較してそれぞれ1.65倍、1.76倍、2.70倍及び3.22倍であった（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）。本剤は主に腎排泄されるため、腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇するので、重度以上の腎機能障害のある患者では本剤の用量を減量する必要があることから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 単独療法、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法、ビグアナイド系薬剤との併用療法、スルホニルウレア剤との併用療法及びチアゾリジン系薬剤との併用療法 (承認時資料)

国内臨床試験一覧 (評価資料)

試験名		試験番号	対象	概要
第 I 相	単回投与	DP0001	健康成人 48 例	単回経口投与における安全性、薬物動態、薬力学的効果 (プラセボ対照二重盲検比較試験)
第 I 相	反復投与	DP0002	健康成人 9 例	反復経口投与 (7 日) における安全性、薬物動態、薬力学的効果 (プラセボ対照二重盲検比較試験)
第 II 相	第 II 相	DP1001	2 型糖尿病 358 例	2 型糖尿病患者における用量探索試験 (プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験、12 週)
第 II/III 相 第 III 相	第 II/III 相	DP1003	2 型糖尿病 244 例	2 型糖尿病患者における二重盲検比較試験 (プラセボ及び実薬対照二重盲検並行群間比較試験、12 週)
	長期投与	SK-0403-01	2 型糖尿病 151 例	単独療法における長期投与試験 (非盲検並行群間比較試験、52 週)
	α -グルコシダーゼ阻害剤又はピオグリタゾン併用	DP1002	2 型糖尿病 196 例	α -グルコシダーゼ阻害剤又はピオグリタゾンとの併用療法における長期投与試験 (第 1 期: プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験、12 週 第 2 期: 非盲検試験、40 週)
第 II/III 相 第 III 相	スルホニルウレア剤又はビグアナイド系薬剤併用	SK-0403-02	2 型糖尿病 241 例	スルホニルウレア剤又はビグアナイド系薬剤との併用療法における長期投与試験 (第 1 期: プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験、12 週 第 2 期: 非盲検試験、40 週)
生物 薬剤学	生物学的同等性(1)	DP0003	健康成人 12 例	単回経口投与における治験製剤と市販予定製剤の生物学的同等性試験 (非盲検、2 期クロスオーバー試験)
	生物学的同等性(2)	DP0005	健康成人 20 例	単回経口投与における治験製剤と市販予定製剤の生物学的同等性試験 (非盲検、2 期クロスオーバー試験)
	食事の影響	DP0004	健康成人 12 例	単回経口投与における薬物動態、安全性評価 (食事の影響) (非盲検、2 期クロスオーバー試験)
プロベネシド	単回経口投与におけるプロベネシドとの薬物相互作用試験における薬物動態 (非盲検試験)			
薬物相互 作用	ミグリトール	DP1004	2 型糖尿病 18 例	ミグリトールとの薬物相互作用試験における薬物動態 (非盲検、3 期クロスオーバー試験、3 日)
	メトホルミン	DP1005	2 型糖尿病 18 例	メトホルミンとの薬物相互作用試験における薬物動態 (非盲検、3 期クロスオーバー試験、3 日)
	臨床薬理	DP1006	2 型糖尿病 20 例	臨床薬理試験 (非盲検、2 期クロスオーバー試験、3 日)

海外臨床試験一覧 (評価資料)

試験名		試験番号	対象	概要
特殊 安全性	Thorough QT	SK-0403-1.03US (米国)	健康成人 56 例	単回経口投与における QTc 間隔への影響試験 (プラセボ及び陽性対照二重盲検、ランダム化、クロスオーバー試験)

海外臨床試験一覧（参考資料）

試験名		試験番号	対象	概要
特殊集団における薬物動態	腎機能障害患者 薬物動態	SK-0403-1.02US (米国)	腎機能障害患者 及び健康成人 31例	腎機能障害患者に対する安全性、薬物動態（非盲検、単回投与試験）
	肝機能障害患者 薬物動態	SK-0403-1.03EU (欧州)	肝機能障害患者 及び健康成人 16例	肝機能障害患者に対する安全性、薬物動態（非盲検、単回投与、並行群間比較試験）
薬物相互作用	ジゴキシシン	SK-0403-1.04US (米国)	健康成人 20例	ジゴキシシンとの薬物相互作用試験における薬物動態（非盲検試験、5日）
	シクロスポリン	SK-0403-1.05US (米国)	健康成人 20例	シクロスポリンとの薬物相互作用における薬物動態試験（非盲検試験、5+5日）
	グリベンクラミド ^{※1}	SK-0403-1.06US (米国)	健康成人 16例	グリベンクラミドとの薬物相互作用試験における薬物動態（非盲検試験、6日）
	ピオグリタゾン	SK-0403-1.07US (米国)	健康成人 16例	ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験における薬物動態（非盲検試験、5+5日）
薬物動態	マスバランス	SNW0019 and 08-009 (欧州)	健康成人 6例	単回経口投与における吸収・代謝・排泄（非盲検試験）

※1 グリプリドの国内での一般名

2)速効型インスリン分泌促進剤及びインスリン製剤との併用療法（効能追加承認時資料）

国内臨床試験一覧（評価資料）

試験名		試験番号	対象	概要
第Ⅲ相	速効型インスリン 分泌促進剤併用	DP1007	2型糖尿病 63例	速効型インスリン分泌促進剤との併用療法における長期投与試験（非盲検試験、52週）
	インスリン製剤 併用	DP1008	2型糖尿病 123例	インスリン製剤との併用療法における長期投与試験（第1期：プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験、12週 第2期：非盲検試験、40週）
第Ⅱ相	第Ⅱ相	DP1001 ^{※2}	2型糖尿病 358例	2型糖尿病患者における用量探索試験（プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験、12週）
第Ⅱ/Ⅲ相 第Ⅲ相	第Ⅱ/Ⅲ相	DP1003 ^{※2}	2型糖尿病 244例	2型糖尿病患者における二重盲検比較試験（プラセボ及び実薬対照二重盲検並行群間比較試験、12週）
	長期投与	SK-0403-01 ^{※2}	2型糖尿病 151例	単独療法における長期投与試験（非盲検並行群間比較試験、52週）
	α-グルコシダーゼ 阻害剤又はピオグ リタゾン併用	DP1002 ^{※2}	2型糖尿病 196例	α-グルコシダーゼ阻害剤又はピオグリタゾンとの併用療法における長期投与試験（第1期：プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験、12週 第2期：非盲検試験、40週）
	スルホニルウレア 剤又はビグアナイ ド系薬剤併用	SK-0403-02 ^{※2}	2型糖尿病 241例	スルホニルウレア剤又はビグアナイド系薬剤との併用療法における長期投与試験（第1期：プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験、12週 第2期：非盲検試験、40週）

※2 既提出資料（承認時）

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与 (DP0001) ¹⁾

日本人健康成人男性 48 例を対象として、アナグリプチン 10、25、50、100、200、400mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与 (50、100、200mg では食直前単回経口投与も実施) した結果、空腹時投与における有害事象として、下痢 4 例、潜血陽性 2 例、食直前投与における有害事象として、咽頭炎 1 例など認められた。その他特記すべき異常所見は認められず、忍容性は良好であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

2) 反復投与 (DP0002) ²⁾

日本人健康成人男性 9 例を対象として、アナグリプチン 200mg 又はプラセボを 1 日 2 回 (朝夕食直前)、7 日間経口投与した結果、有害事象として、下痢 1 例、潜血陽性 2 例が認められた。その他特記すべき異常所見は認められず、忍容性は良好であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

3) QTc 間隔への影響試験 (海外データ) (SK-0403-1. 03US)

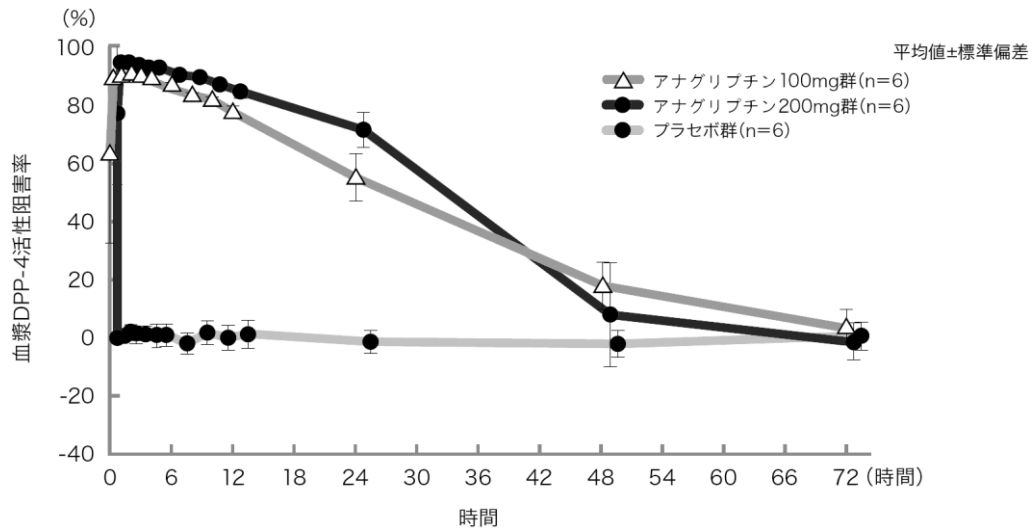
健康成人 (男性 28 例、女性 28 例) を対象として、心室再分極 (QTc 間隔) に対する 400mg (海外臨床用量) 及び 1600mg でのアナグリプチンの影響を検討した結果、アナグリプチン 400mg 及び 1600mg 単回投与は、QTc 間隔に影響を及ぼさなかった。(承認時資料)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

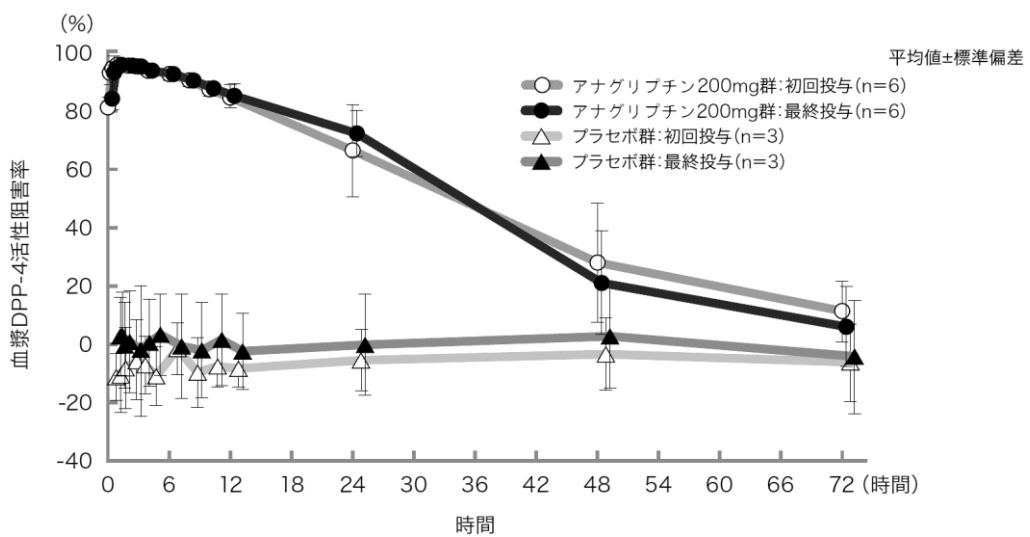
4) 血漿 DPP-4 活性に対する作用

①健康成人男性における血漿 DPP-4 活性阻害率 (DP0001、DP0002)

健康成人男性を対象とし、アナグリプチン 100、200mg 又はプラセボを食直前に単回経口投与したところ、投与量の増加に伴い血漿 DPP-4 活性阻害率が増加した ¹⁾。また、健康成人男性を対象とし、アナグリプチン 200mg を 1 日 2 回 (朝夕食直前)、7 日間反復経口投与 (但し、7 日目は 1 日 1 回朝食直前に投与) したところ、投与 7 日目における血漿 DPP-4 活性阻害率の推移は初回投与と同様であり、朝食時投与 12 時間後における血漿 DPP-4 活性阻害率は 80%以上であった ²⁾。



血漿 DPP-4 活性阻害率 (単回投与)



血漿 DPP-4 活性阻害率 (反復投与 7 日目-投与終了時)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

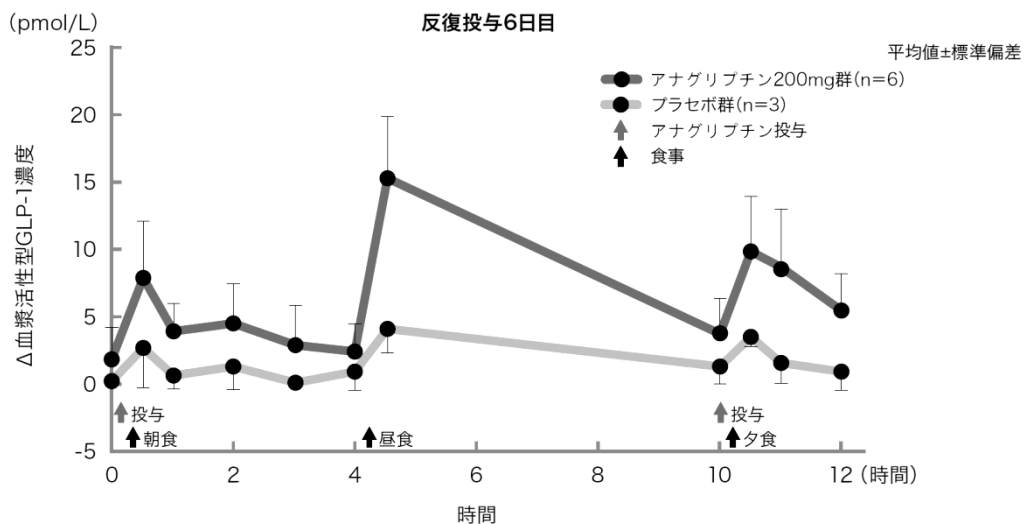
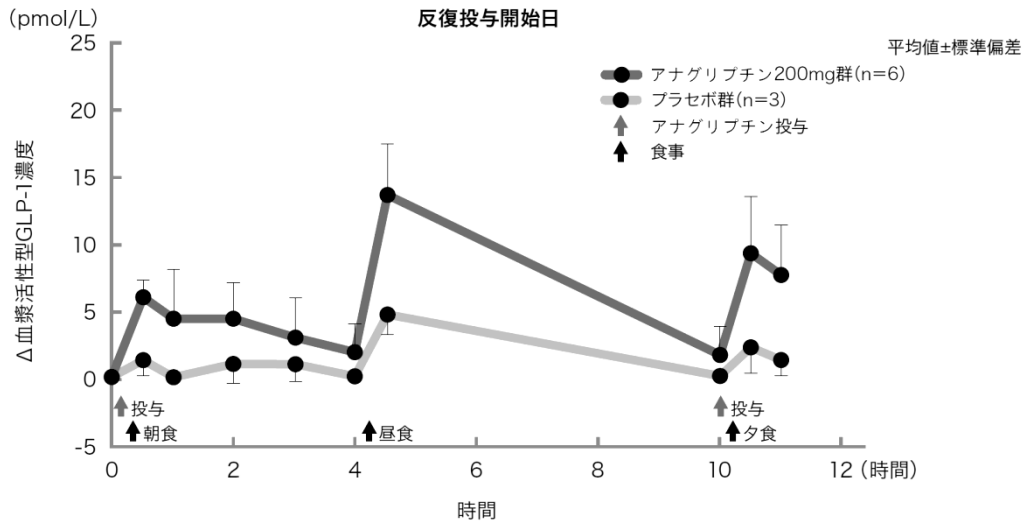
② 2型糖尿病患者における血漿 DPP-4 活性阻害率 (DP1005) ³⁾

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18例を対象として、アナグリプチン 100mg を1日2回(朝夕食直前)、3日間経口投与したとき、朝食開始前(3日目)の血漿 DPP-4 活性阻害率は80%程度であり、DPP-4 活性阻害は投与12時間後まで維持した。

5) インクレチンに対する作用

①健康成人男性における血漿活性型 GLP-1 濃度上昇作用 (DP0002) ²⁾

健康成人男性を対象とし、アナグリプチン 200mg を 1 日 2 回 (朝夕食直前)、7 日間反復経口投与 (但し、7 日目は 1 日 1 回朝食直前に投与) したところ、血漿活性型 GLP-1 濃度は、投与開始日、投与 6 日目のいずれにおいても、毎食後に上昇し、これらは同様に推移した。



Δ血漿活性型GLP-1濃度: 反復投与開始前値からの血漿活性型GLP-1濃度変化量

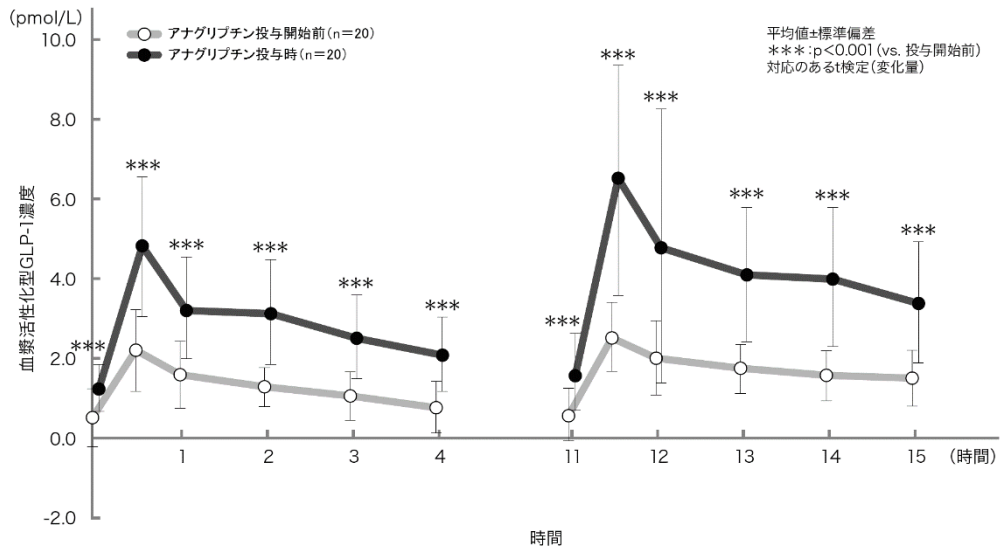
血漿活性型 GLP-1 濃度推移

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

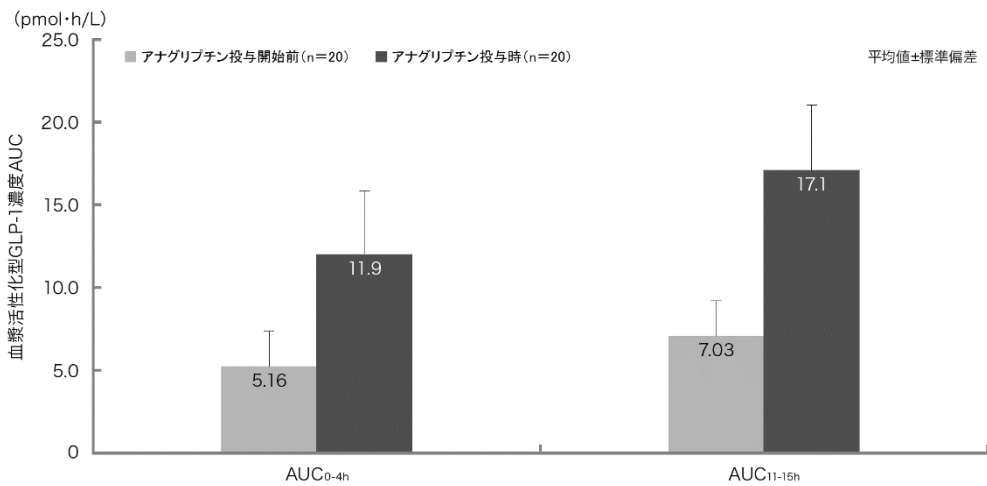
② 2型糖尿病患者における血漿活性型 GLP-1 濃度上昇作用

<臨床薬理試験> (DP1006) ⁴⁾

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 (HbA1c : 6.9%以上 10.5%未満、年齢:20歳以上 70歳未満) 20例を対象として、アナグリプチン 100mg を1日2回 (朝夕食直前)、3日間反復経口投与したところ、血漿活性型 GLP-1 濃度は投与開始前と比較してアナグリプチン投与時で有意に上昇した。また、血漿活性型 GLP-1 濃度 AUC 変化量は、AUC_{0-4h} で 6.77pmol・h/L、AUC_{11-15h} で 10.0pmol・h/L であり、いずれにおいても有意に増加した。



血漿活性型 GLP-1 濃度推移 (投与 3 日目)



血漿活性型 GLP-1AUC_{0-4h} 及び AUC_{11-15h} (投与 3 日目)

	アナグリプチン投与時	
	AUC _{0-4h}	AUC _{11-15h}
アナグリプチン投与開始前との差 (pmol・h/L) 点推定値* [95%信頼区間] 対応のある t 検定	6.77 [5.51~8.02] p<0.0001	10.0 [7.91~12.1] p<0.0001

※アナグリプチン投与によるアナグリプチン投与開始前に対する変化量の平均値

<ミグリトール併用試験> (DP1004) ⁵⁾

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 (HbA1c : 6.9%以上 10.5%未満、年齢:20歳以上 70歳未満) 18例を対象として、アナグリプチン 100mg を1日2回 (朝夕食直前)、ミグリトール 50mg を1日3回 (毎食直前)、3日間単独又は併用経口投与した。その結果、投与3日目の朝食前の血漿活性型 GLP-1 濃度は、試験薬投与前では 0.768 ± 0.757 pmol/L (平均値±標準偏差)、アナグリプチン単独投与時では 1.81 ± 0.630 pmol/L、ミグリトール単独投与時では 0.472 ± 0.551 pmol/L、併用投与時では 1.72 ± 0.946 pmol/L であり、試験薬投与前と比較してアナグリプチン単独投与時及び併用投与時で有意に上昇した (混合効果モデルを用いた分散分析: $p < 0.0001$)。また、アナグリプチン単独投与時及び併用投与時は、ミグリトール単独投与時と比較していずれも有意に高かった (混合効果モデルを用いた分散分析: $p < 0.0001$)。

血漿活性型 GLP-1 濃度 AUC_{0-4h} は、試験薬投与前では 7.09 ± 2.02 pmol·h/L、アナグリプチン単独投与時では 15.3 ± 4.32 pmol·h/L、ミグリトール単独投与時では 8.75 ± 2.60 pmol·h/L、併用投与時では 20.3 ± 5.95 pmol·h/L であり、試験薬投与前と比較してアナグリプチン単独投与時及び併用投与時で有意に上昇した (混合効果モデルを用いた分散分析: $p < 0.0001$)。

また、併用投与時はアナグリプチン単独投与時及びミグリトール単独投与時と比較して有意に上昇した (混合効果モデルを用いた分散分析: $p < 0.001$)。

<メトホルミン併用試験> (DP1005) ³⁾

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 (HbA1c : 6.9%以上 10.5%未満、年齢:20歳以上 65歳未満) 18例を対象として、アナグリプチン 100mg を1日2回 (朝夕食直前)、メトホルミン 500mg を1日2回 (朝夕食直前)、3日間単独又は併用経口投与した。その結果、投与3日目の朝食前の血漿活性型 GLP-1 濃度は、試験薬投与前では 0.957 ± 0.535 pmol/L (平均値±標準偏差)、アナグリプチン単独投与時では 1.76 ± 0.759 pmol/L、メトホルミン単独投与時では 1.90 ± 1.21 pmol/L、併用投与時では 4.11 ± 1.57 pmol/L であり、試験薬投与前と比較していずれの投与時でも有意に上昇した (混合効果モデルを用いた分散分析: $p < 0.05$)。また、併用投与時はアナグリプチン単独投与時及びメトホルミン単独投与時と比較して有意に高かった (混合効果モデルを用いた分散分析: $p < 0.0001$)。

血漿活性型 GLP-1 濃度 AUC_{0-6h} は、試験薬投与前では 11.4 ± 2.93 pmol·h/L、アナグリプチン単独投与時では 24.6 ± 4.51 pmol·h/L、メトホルミン単独投与時では 25.6 ± 9.45 pmol·h/L、併用投与時では 56.5 ± 20.4 pmol·h/L であり、試験薬投与前と比較して有意に上昇した (混合効果モデルを用いた分散分析: $p < 0.001$)。また、併用投与時はアナグリプチン単独投与時及びメトホルミン単独投与時と比較して有意に上昇した (混合効果モデルを用いた分散分析: $p < 0.0001$)。

③2型糖尿病患者における血漿活性型 GIP 濃度上昇作用 (DP1005) ³⁾

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 18例を対象として、アナグリプチン 100mg を1日2回 (朝夕食直前)、3日間経口投与したとき、血漿活性型 GIP 濃度 AUC_{0-4h} は、アナグリプチン投与前では 35.6 ± 40.9 pmol·h/L (平均値±標準偏差)、アナグリプチン投与3日目では 108 ± 83.4 pmol·h/L であり、アナグリプチン投与前と比較して食後の血漿活性型 GIP 濃度が有意に上昇した (混合効果モデルを用いた分散分析: $p = 0.0001$)。

6) 耐糖能及び糖代謝改善作用

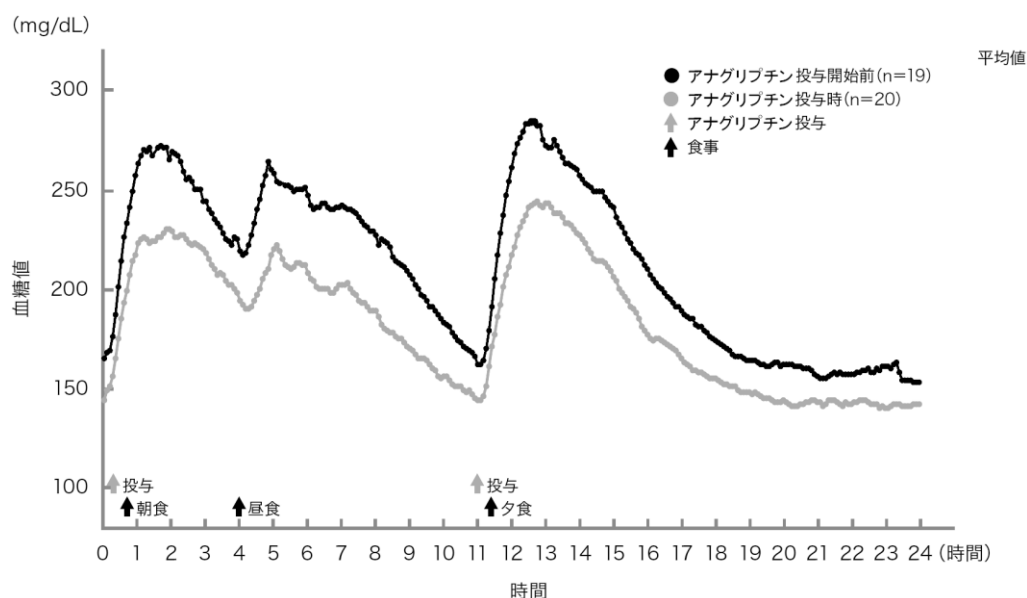
① 2 型糖尿病患者における血糖上昇抑制作用 (DP1001) ⁶⁾

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 型糖尿病患者において、アナグリプチン 25、50、100、200mg 又はプラセボを 1 日 2 回 (朝夕食直前)、12 週間にわたり経口投与した結果、空腹時血糖値及び食後血糖値を有意に低下させた (Dunnett 型多重比較: $p < 0.05$)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

② 血糖値の 24 時間推移 (CGM) (DP1006) ⁴⁾

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 (HbA1c : 6.9%以上 10.5%未満、年齢: 20 歳以上 70 歳未満) 20 例を対象として、アナグリプチン 100mg を 1 日 2 回 (朝夕食直前)、3 日間反復経口投与したところ、毎食後及び夜間の血糖値を低下させた。また、CGM により算出した血糖 AUC_{0-24h} 、24 時間平均血糖、M 値及び MAGE が有意に低下した。



血糖値の 24 時間平均推移 (CGM、投与 3 日目)

CGM により測定した血糖のパラメータ (投与 3 日目)

	アナグリプチン投与開始前 (n=16)	アナグリプチン投与时 (n=18)	変化量 (n=14)
AUC_{0-24h} (mg · h/dL)	4906.0 ± 924.9	4421.9 ± 1187.0	-727.3 ± 470.9***
24 時間平均血糖 (mg/dL)	204.25 ± 38.53	184.10 ± 49.39	-30.27 ± 19.61***
M 値	39.54 ± 26.27	29.40 ± 32.70	-17.30 ± 10.96***
MAGE (mg/dL)	126.50 ± 19.03	104.97 ± 32.71	-24.38 ± 18.59***

平均値 ± 標準偏差

***: $p < 0.001$ (vs. アナグリプチン投与開始前) 対応のある t 検定

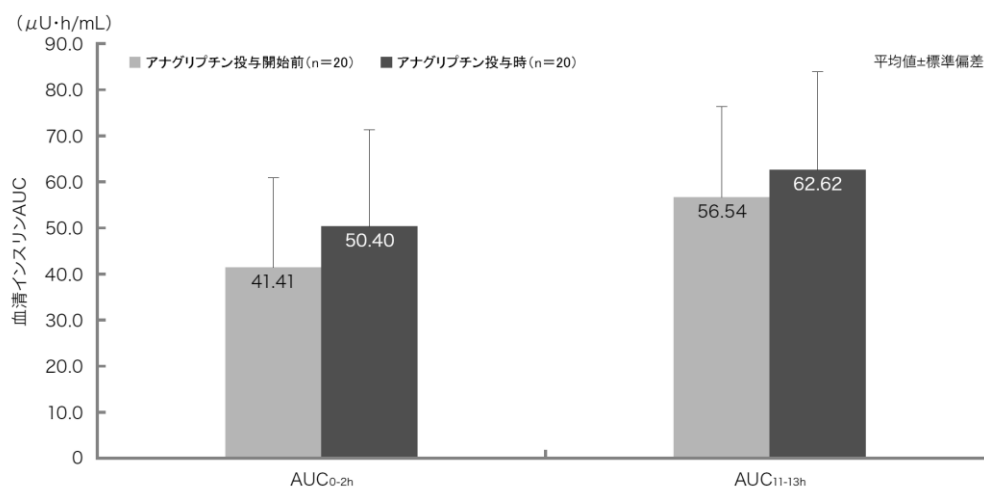
M 値: Morbus 値 (血糖値の変動を表す指標)

MAGE: mean amplitude of glycemic excursion (血糖値の変動を表す指標)

7) インスリン及びグルカゴンに対する影響

① 血清インスリンへの影響 (DP1006) ⁴⁾

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 (HbA1c : 6.9%以上 10.5%未満、年齢: 20歳以上 70歳未満) 20例を対象として、アナグリプチン 100mg を1日2回 (朝夕食直前)、3日間反復経口投与したところ、血清インスリン AUC 変化量は、 AUC_{0-2h} で $8.99 \mu U \cdot h/mL$ 、 AUC_{11-13h} で $6.08 \mu U \cdot h/mL$ であり、 AUC_{0-2h} で有意に増加した。



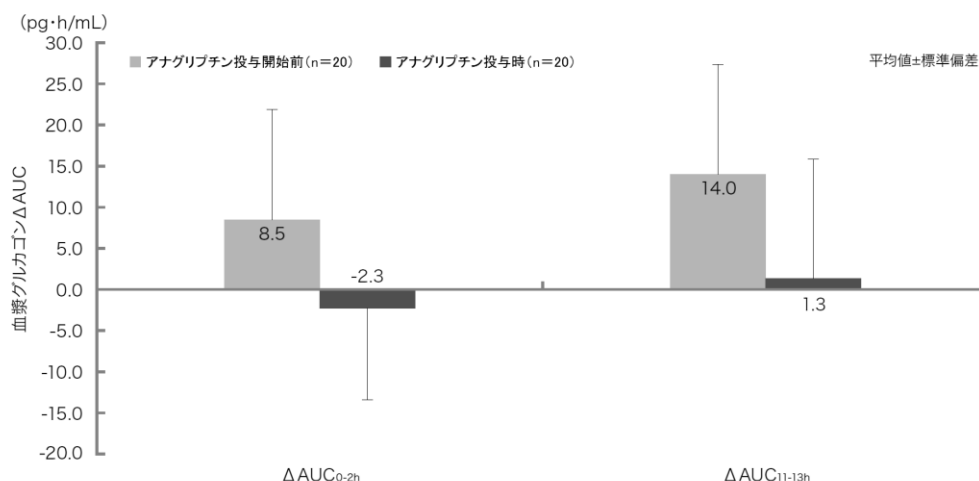
血清インスリン AUC_{0-2h} 及び AUC_{11-13h} (投与3日目)

	アナグリプチン投与時	
	AUC_{0-2h}	AUC_{11-13h}
アナグリプチン投与前との差 ($\mu U \cdot h/mL$) 点推定値* [95%信頼区間] 対応のある t 検定	8.99 [5.25~12.72] p<0.0001	6.08 [-1.41~13.57] p=0.1054

※アナグリプチン投与によるアナグリプチン投与前に対する変化量の平均値

② 血漿グルカゴンへの影響 (DP1006) ⁴⁾

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 (HbA1c : 6.9%以上 10.5%未満、年齢: 20歳以上 70歳未満) 20例を対象として、アナグリプチン 100mg を1日2回 (朝夕食直前)、3日間反復経口投与したところ、血漿グルカゴン ΔAUC 変化量は、 ΔAUC_{0-2h} で $-10.8 pg \cdot h/mL$ 、 ΔAUC_{11-13h} で $-12.7 pg \cdot h/mL$ であり、いずれにおいても有意に減少した。



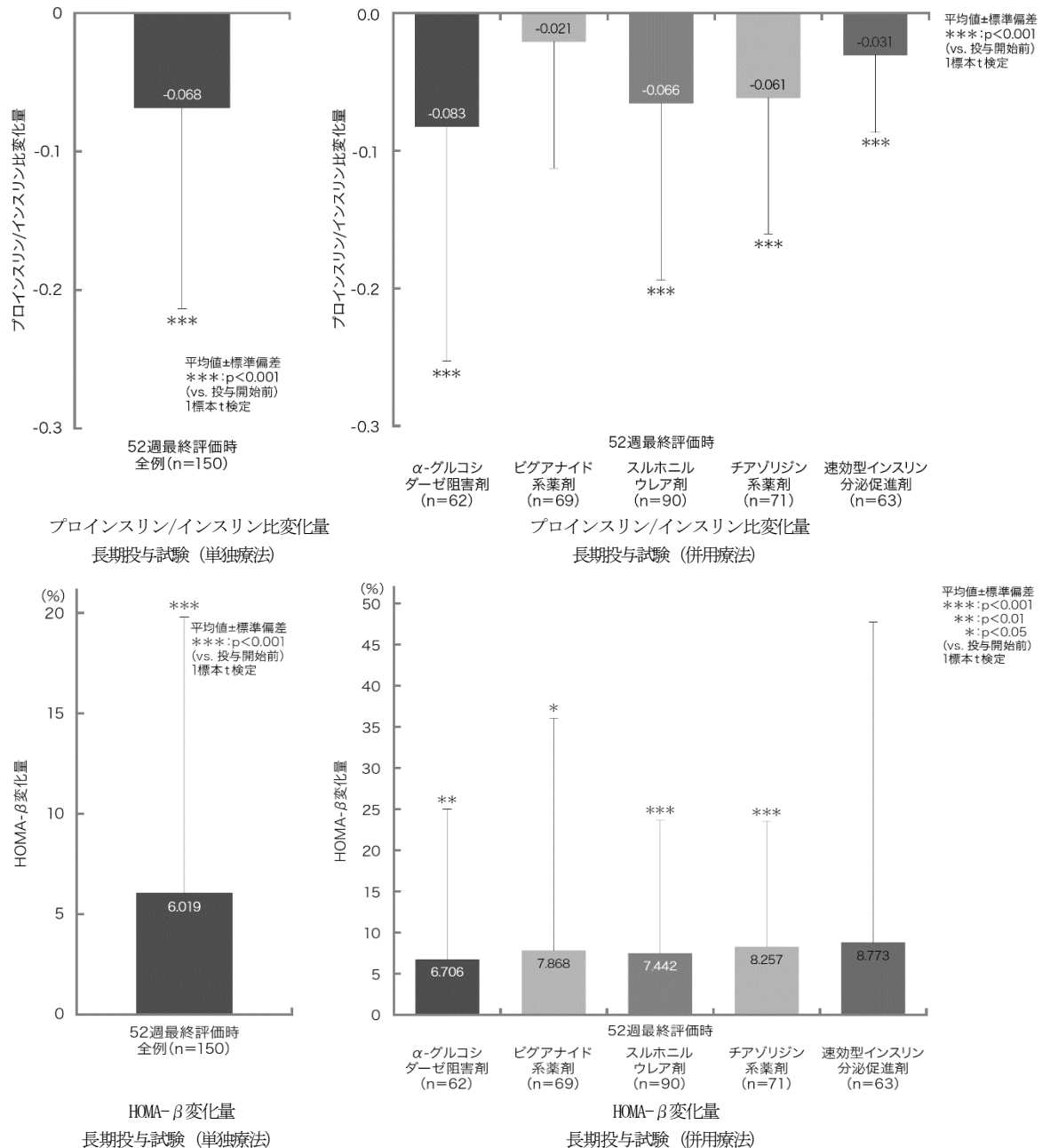
血漿グルカゴン ΔAUC_{0-2h} 及び ΔAUC_{11-13h} (投与 3 日目)

	アナグリプチン投与時	
	ΔAUC_{0-2h}	ΔAUC_{11-13h}
アナグリプチン投与開始前との差 (pg · h/mL) 点推定値* [95%信頼区間] 対応のある t 検定	-10.8 [-19.3~-2.3] p=0.0156	-12.7 [-25.0~-0.4] p=0.0431

※アナグリプチン投与によるアナグリプチン投与開始前に対する変化量の平均値

8) 膵 β 細胞機能への影響 (SK-0403-01、DP1002、SK-0403-02、DP1007) ⁷⁻¹⁰⁾

膵 β 細胞機能の指標であるプロインスリン/インスリン比及び HOMA- β の変化について、第 III 相試験 (単独療法における長期投与試験、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用試験、ビッグアナイド系薬剤との併用試験、スルホニルウレア剤との併用試験、チアゾリジン系薬剤との併用試験、速効型インスリン分泌促進剤との併用試験) において検討した。その結果、プロインスリン/インスリン比は、ビッグアナイド系薬剤との併用試験以外の各試験のアナグリプチン投与 52 週最終評価時において、投与開始前と比較して有意に低下した。また、HOMA- β は、速効型インスリン分泌促進剤との併用試験以外の各試験のアナグリプチン投与 52 週最終評価時において、投与開始前と比較して有意に増加した。(試験方法は「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)



(3) 用量反応探索試験

第Ⅱ相試験 (DP1001) ⁶⁾

試験の目的	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型糖尿病患者に対し、アナグリプチン25、50、100、200mgを1日2回、12週間経口投与したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検討する。また、有効性については用量反応性も検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
対象	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
主な登録基準	(1) 観察期開始の8週間以上前より食事療法を実施している患者 (2) 観察期のHbA1cが6.9%以上、10.5%未満の患者 (3) 満20歳以上75歳未満の患者 等
主な除外基準	(1) 1型糖尿病患者 (2) インスリン製剤が継続的に投与されている患者 (3) 観察期開始前8週間以内に経口糖尿病用剤が投与された患者 等
試験方法	アナグリプチン25、50、100、200mg又はプラセボを1日2回(朝夕食直前)、12週間にわたり経口投与した。
主要評価項目	治療期12週のHbA1c変化量
解析計画	主要評価項目(主要解析)は、アナグリプチン投与群のプラセボ群に対する優越性を以下の閉手順に従って検討する。 手順1: アナグリプチン200mg群のプラセボ群に対する優越性を検討する。 優越性が認められた場合には手順2に進む。 手順2: アナグリプチン100mg群のプラセボ群に対する優越性を検討する。 優越性が認められた場合には手順3に進む。 手順3: アナグリプチン50mg群のプラセボ群に対する優越性を検討する。 優越性が認められた場合には手順4に進む。 手順4: アナグリプチン25mg群のプラセボ群に対する優越性を検討する。 また、投与開始前HbA1cによる層別解析を行う。
結果	治療期12週のHbA1c変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群が $0.10 \pm 0.63\%$ (n=63)、25mg1日2回投与群が $-0.53 \pm 0.55\%$ (n=67)、50mg1日2回投与群が $-0.62 \pm 0.77\%$ (n=68)、100mg1日2回投与群が $-0.74 \pm 0.49\%$ (n=69)、200mg1日2回投与群が $-0.80 \pm 0.46\%$ (n=68)であり、アナグリプチン群とプラセボ群の差はいずれも有意であった(いずれも対比検定(閉手順): $p < 0.0001$)。 以上の結果より、最小有効用量は25mg1日2回投与群であることが確認された。また、プラセボ群に対する25mg1日2回投与群、50mg1日2回投与群、100mg1日2回投与群及び200mg1日2回投与群の有意性、並びに用量反応性が確認でき、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型糖尿病患者に対するアナグリプチンの有効性が確認された。 また安全性に関して特に問題となる所見はなく、忍容性は良好であったことから、至適用法・用量は1回100mg、1日2回と判断した。
	副作用 副作用の発現率は、プラセボ群が10.1%(7/69例)、25mg1日2回投与群が6.8%(5/74例)、50mg1日2回投与群が8.3%(6/72例)、100mg1日2回投与群が12.5%(9/72例)、200mg1日2回投与群が7.0%(5/71例)であった。低血糖症の発現率はプラセボ群が1.4%(1/74例)、50mg1日2回投与群が1.4%(1/72例)、100mg1日2回投与群が1.4%(1/72例)であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①第Ⅱ/Ⅲ相試験 -2型糖尿病患者における二重盲検比較試験- (DP1003)¹¹⁾

試験の目的	[1] 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型糖尿病患者に対し、アナグリプチン100、200mgを1日2回、12週間経口投与したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検討する。 [2] ボグリボース(0.2mgを1日3回経口投与)を対照とした比較を探索的に検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ及び実薬対照二重盲検並行群間比較試験
対象	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
主な登録基準	(1) 観察期開始の8週間以上前より一定の指示内容で食事療法又は食事療法・運動療法を実施している患者 (2) 観察期のHbA1c値が6.9%以上、10.5%未満の患者 (3) 満20歳以上75歳未満の患者 等
主な除外基準	(1) 1型糖尿病患者 (2) インスリン製剤による治療が必要と判断される患者 (3) 観察期開始前8週間以内に経口血糖降下薬が投与された患者 等
試験方法	アナグリプチン100mg1日2回(朝夕食前)投与群、アナグリプチン200mg1日2回(朝夕食前)投与群、ボグリボース0.2mg1日3回(毎食直前)投与群及びプラセボ群に無作為割付し、治験薬を12週間投与した。
主要評価項目	最終評価時(治療期12週又は中止時)のHbA1c変化量(=最終評価時のHbA1c値-治療期0週のHbA1c値)
解析計画	主要評価項目(主要解析)は、アナグリプチン100mg群、200mg群のプラセボ群に対する優越性を以下の閉手順に従って検証する。 手順1: アナグリプチン200mg群のプラセボ群に対する優越性を検討する。 優越性が認められた場合には手順2に進む。 手順2: アナグリプチン100mg群のプラセボ群に対する優越性を検討する。 主要評価項目(副次解析)は、アナグリプチン100mg群、200mg群とボグリボース群の群間比較を探索的に行う。 なお、欠損値は観察期の評価データ及びLOCF法で補填する。
結果	主要評価(主要解析) 最終評価時のHbA1c変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群が $0.06 \pm 0.58\%$ ($n=58$)、100mg1日2回投与群が $-0.65 \pm 0.49\%$ ($n=63$)、200mg1日2回投与群が $-0.74 \pm 0.54\%$ ($n=58$)であった。200mg1日2回投与群とプラセボ群の差は -0.80% であり有意であった(対比検定(閉手順): $p < 0.0001$ 、95%信頼区間: $-1.00 \sim -0.61$)。100mg1日2回投与群とプラセボ群の差は -0.71% であり有意であった(対比検定(閉手順): $p < 0.0001$ 、95%信頼区間: $-0.91 \sim -0.52$) 主要評価(副次解析) 最終評価時のHbA1c変化量(平均値±標準偏差)は、100mg1日2回投与群が $-0.65 \pm 0.49\%$ ($n=63$)、200mg1日2回投与群が $-0.74 \pm 0.54\%$ ($n=58$)、ボグリボース群が $-0.32 \pm 0.37\%$ ($n=65$)であった。100mg1日2回投与群とボグリボース群の差は -0.33% であり有意であった(対比検定: $p < 0.0001$ 、95%信頼区間: $-0.49 \sim -0.17$)。200mg1日2回投与群とボグリボース群の差は -0.42% であり有意であった(対比検定: $p < 0.0001$ 、95%信頼区間: $-0.59 \sim -0.25$)。 副作用 副作用の発現率は、プラセボ群が20.7%(12/58例)、100mg1日2回投与群が25.4%(16/63例)、200mg1日2回投与群が24.1%(14/58例)、ボグリボース群が35.4%(23/65例)であった。低血糖症の発現率は200mg1日2回投与群が3.4%(2/58例)、ボグリボース群が1.5%(1/65例)であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

②第Ⅲ相試験 - α -グルコシダーゼ阻害剤との併用試験 - (DP1002)⁸⁾

試験の目的	<p>[1] 食事療法、運動療法に加えて α-グルコシダーゼ阻害剤 (α-GI) で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対し、アナグリプチン100mgを1日2回、12週間経口投与(治療期第1期)したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検討する。</p> <p>[2] 引き続き、アナグリプチン100mgを1日2回、40週間経口投与(治療期第2期)したときの安全性及び有効性を検討する。なお、効果不十分な場合は、治療期28週以降200mg、1日2回に増量したときの安全性及び有効性を検討する。</p>
試験デザイン	<p>[1] 多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験</p> <p>[2] 多施設共同、非盲検試験</p>
対象	食事療法、運動療法に加えて α -GI で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者
主な登録基準	<p>(1) 観察期開始の8週間以上前より一定の指示内容で食事療法又は食事療法・運動療法を実施している患者</p> <p>(2) 観察期開始の8週間以上前より α-GI による治療を受け、観察期開始前8週間以内に α-GI の種類及び用法・用量を変更していない患者</p> <p>(3) 観察期のHbA1c値が6.9%以上、10.5%未満の患者</p> <p>(4) 満20歳以上75歳未満の患者 等</p>
主な除外基準	<p>(1) 1型糖尿病患者</p> <p>(2) インスリン製剤による治療が必要と判断される患者</p> <p>(3) 同意取得時において α-GI を含め経口血糖降下薬を3剤以上併用している患者</p> <p>(4) 観察期開始前8週間以内に α-GI 以外の経口血糖降下薬が投与された患者 等</p>
試験方法	<p>[1] アナグリプチン100mg、1日2回(朝夕食前)投与群及びプラセボ1日2回(朝夕食前)投与群に無作為割付し、治療期第1期(治療期0週~12週)を実施した。</p> <p>[2] 治療期第1期終了後は、各投与群1回100mg、1日2回(朝夕食前)投与に移行し、治療期第2期(治療期12週~52週)を実施した。治療期28週以降は、効果不十分(治療期24週~36週のHbA1cが6.9%以上)の患者に対して1回200mg、1日2回(朝夕食前)投与へ増量した。</p>
主要評価項目	治療期第1期の最終評価時におけるHbA1c変化量
副次評価項目	各時期におけるHbA1c等
解析計画	欠損値は観察期の評価データ及びLOCF法で補填する。
結果	<p>目的 [1] の結果を以下に記載する。 (目的 [2] の結果についてはV.5. (4) 2) ②参照)</p>
	<p>主要評価</p> <p>最終評価時のHbA1c変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群が$0.12 \pm 0.57\%$ (n=32)、アナグリプチン群が$-0.81 \pm 0.57\%$ (n=62)であった。アナグリプチン群とプラセボ群の差は-0.94% (95%信頼区間: $-1.18 \sim -0.69$)であり、アナグリプチン群はプラセボ群と比較して有意な低下を示した(2標本t検定: $p < 0.0001$)。</p>
	<p>副作用</p> <p>治療期第1期(12週)における副作用の発現率は、プラセボ群が0.0% (0/32例)、アナグリプチン群が4.8% (3/62例)であった。</p> <p>アナグリプチン群で認められた主な副作用(2%以上)は「ヘマトクリット減少」、「ヘモグロビン減少」がいずれも3.2% (2/62例)であった。</p>

③第Ⅲ相試験 — ビグアナイド系薬剤との併用試験 — (SK-0403-02) ⁹⁾

試験の目的	<p>[1] 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤 (BG 剤) で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対し、アナグリプチン 100mg を 1 日 2 回、12 週間経口投与 (治療期第 1 期) したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検討する。</p> <p>[2] 引き続き、アナグリプチン 100mg を 1 日 2 回、40 週間経口投与 (治療期第 2 期) したときの安全性及び有効性を検討する。なお、効果不十分な場合は、治療期 28 週以降 200mg、1 日 2 回に増量したときの安全性及び有効性を検討する。</p>
試験デザイン	<p>[1] 多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験</p> <p>[2] 多施設共同、非盲検試験</p>
対象	食事療法、運動療法に加えて BG 剤で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者
主な登録基準	<p>(1) 観察期開始の 8 週間以上前より一定の指示内容で食事療法又は食事療法・運動療法を実施している患者</p> <p>(2) 観察期開始の 8 週間以上前より BG 剤単剤で治療中*の患者 *観察期開始前 8 週間から薬剤の種類及び用法・用量を変更していないこと</p> <p>(3) 観察期の HbA1c 値が 6.9%以上、10.5%未満の患者</p> <p>(4) 満 20 歳以上 75 歳未満の患者 等</p>
主な除外基準	<p>(1) 1 型糖尿病患者</p> <p>(2) インスリン製剤による治療が必要と判断される患者</p> <p>(3) 観察期開始前 8 週間以内に BG 剤以外の糖尿病治療薬が投与された患者 等</p>
試験方法	<p>[1] アナグリプチン 100mg、1 日 2 回 (朝夕食前) 投与群及びプラセボ 1 日 2 回 (朝夕食前) 投与群に無作為割付し、治療期第 1 期 (治療期 0 週～12 週) を実施した。</p> <p>[2] 治療期第 1 期終了後は、各投与群 1 回 100mg、1 日 2 回 (朝夕食前) 投与に移行し、治療期第 2 期 (治療期 12 週～52 週) を実施した。治療期 28 週以降は、効果不十分 (治療期 24 週～36 週の HbA1c が 6.9%以上) の患者に対して 1 回 200mg、1 日 2 回 (朝夕食前) 投与へ増量した。</p> <p>注) 使用された BG 剤はメトホルミンのみであり、その 1 日用量は 500 又は 750mg であった。</p>
主要評価項目	治療期第 1 期の最終評価時における HbA1c 変化量
副次評価項目	各時期における HbA1c 等
解析計画	欠損値は観察期の評価データ及び LOCF 法で補填する。
結果	<p>目的 [1] の結果を以下に記載する。 (目的 [2] の結果については V.5. (4) 2) ③参照)</p>
	<p>主要評価</p> <p>最終評価時の HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群が 0.45±0.91% (n=36)、アナグリプチン群が -0.60±0.68% (n=69) であった。アナグリプチン群とプラセボ群の差は -1.06% (95%信頼区間: -1.37~-0.74) であり、アナグリプチン群はプラセボ群と比較して有意な低下を示した (2 標本 t 検定: p=0.000)。</p>
	<p>副作用</p> <p>治療期第 1 期 (12 週) における副作用の発現率は、プラセボ群が 11.1% (4/36 例)、アナグリプチン群が 8.7% (6/69 例) であった。</p> <p>アナグリプチン群で認められた副作用は「便秘」、「浮腫」、「尿中血陽性」、「便潜血陽性」、「高アマラーゼ血症」、「全身性皮疹」がいずれも 1.4% (1/69 例) であった。</p>

④第Ⅲ相試験 —スルホニルウレア剤との併用試験— (SK-0403-02) ⁹⁾

試験の目的	[1] 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤 (SU 剤) で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対し、アナグリプチン 100mg を 1 日 2 回、12 週間経口投与 (治療期第 1 期) したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検討する。 [2] 引き続き、アナグリプチン 100mg を 1 日 2 回、40 週間経口投与 (治療期第 2 期) したときの安全性及び有効性を検討する。なお、効果不十分な場合は、治療期 28 週以降 200mg、1 日 2 回に増量したときの安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	[1] 多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験 [2] 多施設共同、非盲検試験
対象	食事療法、運動療法に加えて SU 剤で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者
主な登録基準	(1) 観察期開始の 8 週間以上前より一定の指示内容で食事療法又は食事療法・運動療法を実施している患者 (2) 観察期開始の 8 週間以上前より SU 剤単剤で治療中*の患者 *観察期開始前 8 週間から薬剤の種類及び用法・用量を変更していないこと (3) 観察期の HbA1c 値が 6.9%以上、10.5%未満の患者 (4) 満 20 歳以上 75 歳未満の患者 等
主な除外基準	(1) 1 型糖尿病患者 (2) インスリン製剤による治療が必要と判断される患者 (3) 観察期開始前 8 週間以内に SU 剤以外の糖尿病治療薬が投与された患者 等
試験方法	[1] アナグリプチン 100mg、1 日 2 回 (朝夕食前) 投与群及びプラセボ 1 日 2 回 (朝夕食前) 投与群に無作為割付し、治療期第 1 期 (治療期 0 週～12 週) を実施した。 [2] 治療期第 1 期終了後は、各投与群 1 回 100mg、1 日 2 回 (朝夕食前) 投与に移行し、治療期第 2 期 (治療期 12 週～52 週) を実施した。治療期 28 週以降は、効果不十分 (治療期 24 週～36 週の HbA1c が 6.9%以上) の患者に対して 1 回 200mg、1 日 2 回 (朝夕食前) 投与へ増量した。
主要評価項目	治療期第 1 期の最終評価時における HbA1c 変化量
副次評価項目	各時期における HbA1c 等
解析計画	欠損値は観察期の評価データ及び LOCF 法で補填する。
結果	目的 [1] の結果を以下に記載する。 (目的 [2] の結果については V.5. (4) 2) ④参照)
	主要評価 最終評価時の HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群が 0.24±0.58% (n=45)、アナグリプチン群が-0.52±0.47% (n=90) であった。アナグリプチン群とプラセボ群の差は-0.76% (95%信頼区間: -0.95~-0.58) であり、アナグリプチン群はプラセボ群と比較して有意な低下を示した (2 標本 t 検定: p=0.000)。
	副作用 治療期第 1 期 (12 週) における副作用の発現率は、プラセボ群が 13.0% (6/46 例)、アナグリプチン群が 13.3% (12/90 例) であった。 アナグリプチン群で認められた主な副作用 (2%以上) は「低血糖症」5.6% (5/90 例)、「便秘」2.2% (2/90 例)、「便潜血陽性」2.2% (2/90 例) であった。

⑤第Ⅲ相試験 —チアゾリジン系薬剤との併用試験— (DP1002) ⁸⁾

試験の目的	<p>[1] 食事療法、運動療法に加えてピオグリタゾンで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対し、アナグリプチン 100mg を1日2回、12週間経口投与（治療期第1期）したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検討する。</p> <p>[2] 引き続き、アナグリプチン 100mg を1日2回、40週間経口投与（治療期第2期）したときの安全性及び有効性を検討する。なお、効果不十分な場合は、治療期28週以降200mg、1日2回に増量したときの安全性及び有効性を検討する。</p>
試験デザイン	<p>[1] 多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験</p> <p>[2] 多施設共同、非盲検試験</p>
対象	食事療法、運動療法に加えてピオグリタゾンで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者
主な登録基準	<p>(1) 観察期開始の8週間以上前より一定の指示内容で食事療法又は食事療法・運動療法を実施している患者</p> <p>(2) 観察期開始の8週間以上前よりピオグリタゾンによる治療を受け、観察期開始前8週間以内にピオグリタゾンの種類及び用法・用量を変更していない患者</p> <p>(3) 観察期のHbA1c値が6.9%以上、10.5%未満の患者</p> <p>(4) 満20歳以上75歳未満の患者 等</p>
主な除外基準	<p>(1) 1型糖尿病患者</p> <p>(2) インスリン製剤による治療が必要と判断される患者</p> <p>(3) 同意取得時においてピオグリタゾンを含め経口血糖降下薬を3剤以上併用している患者</p> <p>(4) 観察期開始前8週間以内にピオグリタゾン以外の経口血糖降下薬が投与された患者 等</p>
試験方法	<p>[1] アナグリプチン 100mg、1日2回（朝夕食前）投与群及びプラセボ1日2回（朝夕食前）投与群に無作為割付し、治療期第1期（治療期0週～12週）を実施した。</p> <p>[2] 治療期第1期終了後は、各投与群1回100mg、1日2回（朝夕食前）投与に移行し、治療期第2期（治療期12週～52週）を実施した。治療期28週以降は、効果不十分（治療期24週～36週のHbA1cが6.9%以上）の患者に対して1回200mg、1日2回（朝夕食前）投与へ増量した。</p>
主要評価項目	治療期第1期の最終評価時におけるHbA1c変化量
副次評価項目	各時期におけるHbA1c等
解析計画	欠損値は観察期の評価データ及びLOCF法で補填する。
結果	<p>目的 [1] の結果を以下に記載する。 (目的 [2] の結果についてはV.5. (4) 2) ⑤参照)</p>
	<p>主要評価 最終評価時のHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群が0.32±0.67%（n=31）、アナグリプチン群が-0.51±0.68%（n=71）であった。アナグリプチン群とプラセボ群の差は-0.83%（95%信頼区間：-1.12～-0.54）であり、アナグリプチン群はプラセボ群と比較して有意な低下を示した（2標本t検定：p<0.0001）。</p> <p>副作用 治療期第1期（12週）における副作用の発現率は、プラセボ群が6.5%（2/31例）、アナグリプチン群が8.5%（6/71例）であった。 アナグリプチン群で認められた主な副作用（2%以上）は「低血糖症」が2.8%（2/71例）であった。</p>

⑥第Ⅲ相試験 —インスリン製剤との併用試験— (DP1008) ¹²⁾

試験の目的	<p>[1] 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤[*]で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対し、アナグリプチン 100mg を1日2回、12週間経口投与(治療期第1期)したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検討する。</p> <p>[2] 引き続き、アナグリプチン 100mg を1日2回、40週間経口投与(治療期第2期)したときの安全性及び有効性を検討する。なお、効果不十分な場合は、治療期28週以降200mg、1日2回に増量したときの安全性及び有効性を検討する。 [*]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</p>
試験デザイン	<p>[1] 多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験</p> <p>[2] 多施設共同、非盲検試験</p>
対象	食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者
主な登録基準	<p>(1) 観察期開始の8週間以上前より一定の指示内容で食事療法又は食事療法・運動療法を実施している患者</p> <p>(2) 観察期開始の8週間以上前よりインスリン製剤による治療を受け、観察期開始前8週間以内にインスリン製剤の種類及び用法・用量を変更していない患者。なお、インスリン製剤の種類は2種類以下、1日あたりのインスリン投与量は40単位以下とする。</p> <p>(3) 観察期のHbA1c値が7.0%以上、11.0%未満の患者</p> <p>(4) 満20歳以上の患者 等</p>
主な除外基準	<p>(1) 1型糖尿病患者</p> <p>(2) 同意取得時において、wash outが必要な薬剤が2剤以上ある患者 等</p>
試験方法	<p>[1] アナグリプチン 100mg、1日2回(朝夕食前)投与群及びプラセボ1日2回(朝夕食前)投与群に無作為割付し、治療期第1期(治療期0週~12週)を実施した。</p> <p>[2] 治療期第1期終了後は、各投与群1回100mg、1日2回(朝夕食前)投与に移行し、治療期第2期(治療期12週~52週)を実施した。治療期28週以降は、効果不十分(治療期24週~36週のHbA1cが7.0%以上)の患者に対して1回200mg、1日2回(朝夕食前)投与へ増量した。</p> <p>注) インスリン製剤に加え、α-GI又はBG剤のうち1剤のみ併用可とした。</p>
主要評価項目	治療期第1期の最終評価時におけるHbA1c変化量
副次評価項目	各時期におけるHbA1c等
解析計画	欠損値は観察期の評価データ及びLOCF法で補填する。また、インスリン製剤の種類による部分集団解析を行う。
結果	<p>目的 [1] の結果を以下に記載する。 (目的 [2] の結果についてはV.5. (4) 2) ⑦参照)</p> <p>主要評価 最終評価時のHbA1c変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群が$0.11 \pm 0.70\%$ (n=60)、アナグリプチン群が$-0.71 \pm 0.63\%$ (n=61)であった。アナグリプチン群とプラセボ群の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は-0.82% (95%信頼区間: $-1.06 \sim -0.58$) であり、アナグリプチン群はプラセボ群と比較して有意な低下を示した(分散分析: $p < 0.001$)。</p> <p>副作用 治療期第1期(12週)における副作用の発現率は、プラセボ群が29.5% (18/61例)、アナグリプチン群が32.3% (20/62例)であった。 アナグリプチン群で認められた主な副作用(2%以上)は「低血糖症」24.2% (15/62例)、「腹部膨満」4.8% (3/62例)、「便秘」3.2% (2/62例)であった。</p>

2) 安全性試験

①第Ⅲ相試験 ー単独療法における長期投与試験ー (SK-0403-01) ⁷⁾

試験の目的	<p>[1] 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型糖尿病患者に対し、アナグリプチン100mgを1日2回、食前又は食後で12週間経口投与（治療期第1期）したときの有効性及び安全性を検討する。</p> <p>[2] 引き続き、アナグリプチン100mgを1日2回、食前又は食後で40週間経口投与（治療期第2期）したときの安全性及び有効性を検討する。なお、効果不十分な場合は、治療期16週以降200mg、1日2回に増量したときの安全性及び有効性を検討する。</p>
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検並行群間比較試験
対象	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
主な登録基準	<p>(1) 観察期開始の8週間以上前より一定の指示内容で食事療法又は食事療法・運動療法を実施している患者</p> <p>(2) 観察期のHbA1c値が6.9%以上、10.5%未満の患者</p> <p>(3) 満20歳以上75歳未満の患者 等</p>
主な除外基準	<p>(1) 1型糖尿病患者</p> <p>(2) インスリン製剤による治療が必要と判断される患者</p> <p>(3) 観察期開始前8週間以内に糖尿病治療薬が投与された患者 等</p>
試験方法	<p>[1] 治療期第1期：アナグリプチン100mg、1日2回（朝夕）、食前又は食後に経口投与した。</p> <p>[2] 治療期第2期：アナグリプチン100mg（増量時は1回200mg）、1日2回（朝夕）、食前又は食後に経口投与した。</p>
主要評価項目	治療期第1期の最終評価時におけるHbA1c変化量
副次評価項目	各時期におけるHbA1c等
解析計画	欠損値は観察期の評価データ及びLOCF法で補填する。
結果	<p>主要評価</p> <p>治療期第1期最終評価時のHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は、食前投与群が$-0.62 \pm 0.67\%$（n=80）、食後投与群が$-0.55 \pm 0.56\%$（n=70）、全例が$-0.59 \pm 0.62\%$（n=150）であり、各投与群及び全例で治療期0週と比較して有意な低下を示した（1標本t検定：p=0.000）。食前投与群と食後投与群のHbA1c変化量は同程度であった。</p>
	<p>副次評価</p> <p>HbA1c</p> <p>治療期52週（最終評価時）のHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は、食前投与群が$-0.66 \pm 0.85\%$（n=80）、食後投与群が$-0.58 \pm 0.82\%$（n=70）、全例が$-0.62 \pm 0.84\%$（n=150）であり、各投与群及び全例で治療期0週と比較して有意な低下を示した（1標本t検定：p=0.000）。また、各投与群及び全例で治療期0週と比較して投与後のすべての時期で有意な低下を示し（1標本t検定：p=0.000）、治療期52週まで効果が持続することが確認された。食前投与群と食後投与群のHbA1c変化量は同程度であった。増量後、HbA1cが更に低下した割合は、食前投与群で51.4%（36/70例）、食後投与群で61.4%（35/57例）、全例で55.9%（71/127例）であった。</p>

結果	<p>副作用</p> <p>安全性解析対象集団（151例）を対象とした投与期間（平均値±標準偏差）は、食前投与群で342.7±71.6日、食後投与群で326.2±89.0日、全例で335.0±80.3日であった。200mg1日2回投与に増量された患者の割合は、食前投与群70例（89.7%）、食後投与群57例（85.1%）、全例で127例（87.6%）であった。</p> <p>治療期（52週）における副作用の発現率は、食前投与群が23.5%（19/81例）、食後投与群が15.7%（11/70例）であった。治療期の主な副作用（2%以上）は「便秘」3.3%（5/151例）、「胃炎」2.6%（4/151例）であった。低血糖症の発現率は0.7%（1/151例）であった。</p>
----	--

②第Ⅲ相試験 －α-グルコシダーゼ阻害剤との併用療法における長期投与試験－（DP1002）⁸⁾

試験の目的	<p>[1] 食事療法、運動療法に加えてα-GIで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対し、アナグリプチン100mgを1日2回、12週間経口投与（治療期第1期）したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検討する。</p> <p>[2] 引き続き、アナグリプチン100mgを1日2回、40週間経口投与（治療期第2期）したときの安全性及び有効性を併用薬剤別に検討する。なお、効果不十分な場合は、治療期28週以降200mg、1日2回に増量したときの安全性及び有効性を検討する。</p>
試験デザイン等	「V.5.（4）1）②第Ⅲ相試験 －α-グルコシダーゼ阻害剤との併用試験－」の項参照
結果	<p>目的 [2] の結果を以下に記載する。 （目的 [1] の結果についてはV.5.（4）1）②参照）</p> <p>副次評価 HbA1c 治療期52週（最終評価時）におけるHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は、-0.86±0.82%（n=62）であった。各投与群ともにアナグリプチン投与後のすべての時期で有意な低下（1標本t検定：p<0.0001）を示し、治療期52週まで効果が持続することが確認された。増量後にHbA1cが更に低下した割合は47.4%（27/57例）であった。</p> <p>副作用 安全性解析対象集団（94例）を対象とした投与期間（平均値±標準偏差）は、プラセボ/アナグリプチン群（以下P/A群）で335.7±77.0日、アナグリプチン/アナグリプチン群（以下A/A群）で356.0±40.3日であった。試験期間中に200mg1日2回投与に増量された患者の割合は、P/A群19例（59.4%）、A/A群38例（61.3%）、全例で57例（60.6%）であった。治療期（52週）における副作用の発現率は23.4%（22/94例）であった。治療期の主な副作用（2%以上）は、「ヘモグロビン減少」4.3%（4/94例）、「ヘマトクリット減少」3.2%（3/94例）、「便秘」、「鼻咽頭炎」、「赤血球数減少」がいずれも2.1%（2/94例）であった。低血糖症の発現率は1.1%（1/94例）であった。</p>

③第Ⅲ相試験 – ビグアナイド系薬剤との併用療法における長期投与試験 – (SK-0403-02) ⁹⁾

試験の目的	<p>[1] 食事療法、運動療法に加えて BG 剤で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対し、アナグリプチン 100mg を 1 日 2 回、12 週間経口投与（治療期第 1 期）したときの有効性及び安全性について、併用薬剤別にプラセボを比較対照として検討する。</p> <p>[2] 引き続き、アナグリプチン 100mg を 1 日 2 回、40 週間経口投与（治療期第 2 期）したときの安全性及び有効性を併用薬剤別に検討する。なお、効果不十分な場合は、治療期 28 週以降 200mg、1 日 2 回に増量したときの安全性及び有効性を検討する。</p>
試験デザイン等	「V. 5. (4) 1) ③第Ⅲ相試験 – ビグアナイド系薬剤との併用試験 –」の項参照
結果	<p>目的 [2] の結果を以下に記載する。 (目的 [1] の結果については V. 5. (4) 1) ③参照)</p>
	<p>副次評価</p> <p>HbA1c</p> <p>治療期 52 週（最終評価時）における HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、 -0.49±1.15% (n=69) であった。各投与群ともにアナグリプチン投与後のすべての時期で有意な低下（1 標本 t 検定：p<0.01）を示し、治療期 52 週まで効果が持続することが確認された。増量後に HbA1c が更に低下した割合は 51.4% (37/72 例) であった。</p> <p>副作用</p> <p>安全性解析対象集団（105 例）を対象とした投与期間（平均値±標準偏差）は、P/A 群で 349.3±66.1 日、A/A 群で 345.6±69.7 日であった。治験期間中に 200mg 1 日 2 回投与に増量された患者の割合は、P/A 群 26 例 (74.3%)、A/A 群 46 例 (68.7%)、全例で 72 例 (68.6%) であった。治療期（52 週）における副作用の発現率は、24.0% (25/104 例) であった。副作用による中止は 4.8% (5/104 例) であった。治療期の主な副作用（2%以上）は、「便潜血陽性」4.8% (5/104 例)、「ALT 増加」3.8% (4/104 例)、「AST 増加」2.9% (3/104 例)、「血中アミラーゼ増加」2.9% (3/104 例)、「便秘」2.9% (3/104 例) であった。低血糖症の発現率は 1.0% (1/104 例) であった。</p>

④第Ⅲ相試験 – スルホニルウレア剤との併用療法における長期投与試験 – (SK-0403-02) ⁹⁾

試験の目的	<p>[1] 食事療法、運動療法に加えて SU 剤で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対し、アナグリプチン 100mg を 1 日 2 回、12 週間経口投与（治療期第 1 期）したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検討する。</p> <p>[2] 引き続き、アナグリプチン 100mg を 1 日 2 回、40 週間経口投与（治療期第 2 期）したときの安全性及び有効性を併用薬剤別に検討する。なお、効果不十分な場合は、治療期 28 週以降 200mg、1 日 2 回に増量したときの安全性及び有効性を検討する。</p>
試験デザイン等	「V. 5. (4) 1) ④第Ⅲ相試験 – スルホニルウレア剤との併用試験 –」の項参照
結果	<p>目的 [2] の結果を以下に記載する。 (目的 [1] の結果については V. 5. (4) 1) ④参照)</p>
	<p>副次評価</p> <p>HbA1c</p> <p>治療期 52 週（最終評価時）における HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、 -0.25±0.76% (n=90) であった。各投与群ともにアナグリプチン投与後のすべての時期で有意な低下（1 標本 t 検定：p<0.01）を示し、治療期 52 週まで効果が持続することが確認された。増量後に HbA1c が更に低下した割合は 37.6% (41/109 例) であった。</p>

結果	<p>副作用</p> <p>安全性解析対象集団（136例）を対象とした投与期間（平均値±標準偏差）は、P/A群で350.0±61.3日、A/A群で350.9±54.7日であった。治験期間中に200mg 1日2回投与に増量された患者の割合は、P/A群39例（86.7%）、A/A群70例（78.7%）、全例で109例（80.1%）であった。治療期（52週）における副作用の発現率は、31.9%（43/135例）であった。副作用による中止はなかった。</p> <p>治療期の主な副作用（2%以上）は、「低血糖症」7.4%（10/135例）、「便秘」5.2%（7/135例）、「ALT増加」4.4%（6/135例）、「便潜血陽性」3.7%（5/135例）、「γ-GTP増加」2.2%（3/135例）であった。</p>
----	---

⑤第Ⅲ相試験 —チアゾリジン系薬剤との併用療法における長期投与試験— (DP1002)⁸⁾

試験の目的	<p>[1] 食事療法、運動療法に加えてピオグリタゾンで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対し、アナグリプチン100mgを1日2回、12週間経口投与（治療期第1期）したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検討する。</p> <p>[2] 引き続き、アナグリプチン100mgを1日2回、40週間経口投与（治療期第2期）したときの安全性及び有効性を検討する。なお、効果不十分な場合は、治療期28週以降200mg、1日2回に増量したときの安全性及び有効性を検討する。</p>
試験デザイン等	「V.5. (4) 1) ⑤第Ⅲ相試験 —チアゾリジン系薬剤との併用試験—」の項参照
結果	<p>目的 [2] の結果を以下に記載する。 （目的 [1] の結果についてはV.5. (4) 1) ⑤参照）</p>
	<p>副次評価</p> <p>HbA1c</p> <p>治療期52週（最終評価時）におけるHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は、$-0.73 \pm 0.78\%$（n=71）であった。各投与群ともにアナグリプチン投与後のすべての時期で有意な低下（1標本t検定：$p < 0.0001$）を示し、治療期52週まで効果が持続することが確認された。増量後にHbA1cが更に低下した割合は59.7%（40/67例）であった。</p> <p>副作用</p> <p>安全性解析対象集団（102例）を対象とした投与期間（平均値±標準偏差）は、P/A群で356.8±40.3日、A/A群で343.7±76.0日であった。治験期間中に200mg 1日2回投与に増量された患者の割合は、P/A群20例（64.5%）、A/A群47例（66.2%）、全例で67例（65.7%）であった。治療期（52週）における副作用の発現率は22.5%（23/102例）であった。治療期の主な副作用（2%以上）は、「低血糖症」2.9%（3/102例）、「腹部膨満」、「便秘」がいずれも2.0%（2/102例）であった。</p>

⑥第Ⅲ相試験 —速効型インスリン分泌促進剤との併用療法における長期投与試験— (DP1007)¹⁰⁾

試験の目的	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で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対し、アナグリプチン100mgを1日2回、効果不十分な場合は治療期28週以降200mg、1日2回に増量し、52週間経口投与したときの安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	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で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者

主な登録基準	(1) 観察期開始の8週間以上前より一定の指示内容で食事療法又は食事療法・運動療法を実施している患者 (2) 観察期開始の8週間以上前より速効型インスリン分泌促進剤による治療を受け、観察期開始前8週間以内に速効型インスリン分泌促進剤の種類及び用法・用量を変更していない患者 (3) 観察期のHbA1c値が6.9%以上、10.5%未満の患者 (4) 満20歳以上の患者 等
主な除外基準	(1) 1型糖尿病患者 (2) インスリン製剤による治療が必要と判断される患者 (3) 同意取得時において速効型インスリン分泌促進剤を含め血糖降下薬を3剤以上併用している患者 (4) 観察期開始前8週間以内に速効型インスリン分泌促進剤以外の血糖降下薬が投与された患者 等
試験方法	アナグリプチン100mg、1日2回（朝夕食前）を52週間にわたり経口投与した。治療期28週以降は、効果不十分（治療期24週～36週のHbA1cが6.9%以上）の患者に対して1回200mg、1日2回（朝夕食前）投与へ増量した。
主要評価項目	最終評価時におけるHbA1c変化量
副次評価項目	各時期におけるHbA1c等
解析計画	欠損値は観察期の評価データ及びLOCF法で補填する。
結果	<p>主要評価 治療期52週までの最終評価時におけるHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は、$-0.87 \pm 0.71\%$（$n=63$）であり、最終評価時において、治療期0週と比較して有意な低下が認められた（1標本t検定：$p<0.001$、95%信頼区間：$-1.05 \sim -0.69$）。</p> <p>副次評価 HbA1c アナグリプチン投与後のすべての時期で有意な低下（1標本t検定：$p<0.001$）を示し、治療期52週まで効果が持続することが確認された。増量後にHbA1cが更に低下した割合は54.3%（25/46例）であった。</p>
	<p>副作用 安全性解析対象集団（63例）を対象とした投与期間（平均値±標準偏差）は、356.1 ± 55.8日であった。試験期間中に200mg1日2回投与に増量された患者の割合は、46例（73.0%）であった。治療期（52週）における副作用の発現率は27.0%（17/63例）であった。治療期の主な副作用（2%以上）は、「低血糖症」9.5%（6/63例）、「下痢」3.2%（2/63例）であった。</p>

⑦第Ⅲ相試験 —インスリン製剤との併用療法における長期投与試験—（DP1008）¹²⁾

試験の目的	<p>[1] 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤※で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対し、アナグリプチン100mgを1日2回、12週間経口投与（治療期第1期）したときの有効性及び安全性について、プラセボを比較対照として検討する。</p> <p>[2] 引き続き、アナグリプチン100mgを1日2回、40週間経口投与（治療期第2期）したときの安全性及び有効性を検討する。なお、効果不十分な場合は、治療期28週以降200mg、1日2回に増量したときの安全性及び有効性を検討する。 ※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</p>
試験デザイン等	「V.5. (4) 1) ⑥第Ⅲ相試験 —インスリン製剤との併用試験—」の項参照

結果	目的 [2] の結果を以下に記載する。 (目的 [1] の結果についてはV.5. (4) 1) ⑥参照)
	副次評価 HbA1c 治療期 52 週（最終評価時）における HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、 -0.72±0.64%（n=61）であった。各投与群ともにアナグリプチン投与後のす べての時期で有意な低下（1 標本 t 検定：p<0.001）を示し、治療期 52 週ま で効果が持続することが確認された。増量後に HbA1c が更に低下した割合は 37.8%（31/82 例）であった。
	副作用 安全性解析対象集団（120 例）を対象とし、治験期間中に 200mg1 日 2 回投与に 増量された患者の割合は、P/A 群 37 例（63.8%）、A/A 群 45 例（72.6%）、全例 で 82 例（68.3%）であった。治療期（52 週）における副作用の発現率は 55.8% （67/120 例）であった。治療期の主な副作用（2%以上）は、「低血糖症」44.2% （53/120 例）、「便秘」5.0%（6/120 例）、「腹部膨満」2.5%（3/120 例）であ った。なお、重篤な副作用は、「低血糖症」0.8%（1/120 例）が認められた。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

「V.5. (6)2 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「2 型糖尿病」への効能又は効果変更時に次の承認条件が付された。

「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」

承認条件に基づき、以下の特定使用成績調査を実施した。

①長期使用に関する特定使用成績調査¹³⁾

試験の目的	2 型糖尿病患者に対し、本剤を使用実態下にて長期使用した時の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	低血糖、腸閉塞、急性膵炎、重篤な皮膚障害、類天疱瘡*、感染症、悪性腫瘍、腎機能障害患者への投与時の安全性、肝機能障害患者への投与時の安全性、高齢者への投与時の安全性、心血管系リスクへの影響 ※類天疱瘡については、平成 30 年 3 月に追加された。
有効性に関する検討事項	長期投与時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験がなく、長期観察が可能な 2 型糖尿病患者（収集症例数:6472 例、安全性解析対象例数:6324 例、有効性解析対象例数:6007 例）
実施期間等	実施期間：平成 25 年 6 月から平成 30 年 8 月 観察期間：本剤の投与開始日から 3 年間

結果	<p>安全性</p> <p>安全性解析対象症例 6324 例において副作用の発現率は 9.49% (600/6324 例) であり、その発現件数は 785 件であった。おもな副作用は、低血糖 1.08% (68/6324 例)、便秘 0.81% (51/6324 例)、肝機能異常 0.51% (32/6324 例)、高血圧 0.33% (21/6324 例)、腎機能障害 0.28% (18/6324 例)、体重増加 0.25% (16/6324 例)、浮動性めまいおよび血中尿素増加が各 0.24% (各 15/6324 例)、ならびに脳梗塞および血中クレアチニン増加が各 0.21% (各 13/6324 例) であった。</p> <p>重篤な副作用の発現率は 1.85% (117/6324 例) であり、その発現件数は 132 件であった。おもな重篤な副作用は、脳梗塞 0.21% (13/6324 例)、死亡 0.09% (6/6324 例)、心筋梗塞 0.08% (5/6324 例)、胃癌および脳出血が各 0.06% (各 4/6324 例)、肺炎および結腸癌が各 0.05% (各 3/6324 例)、ならびに虫垂炎、乳癌、食欲減退、狭心症、心房細動、急性心不全、うっ血性心不全、間質性肺疾患、胃腸出血および肝障害が各 0.03% (各 2/6324 例) であった。</p> <p>副作用 (785 件) の発現後、31.21% (245/785 件) が本剤の投与を中止し、1.27% (10/785 件) が減量した。</p>
	<p>有効性</p> <p>日常用量群* (5874 例) の HbA1c (平均値±標準偏差) は、投与開始時の 7.83±1.48% に対し、最終評価時は 7.13±1.13%、最終評価時の変化量は -0.70±1.43% であり、投与開始時と比較して有意差が認められた (1 標本 t 検定: $p < 0.001$) 。</p> <p>*: 本剤の効能又は効果および用法及び用量を遵守した症例についての検討を行うため、本剤投与理由が 2 型糖尿病の症例で、かつ投与開始時の 1 日投与量が本剤の用法及び用量を下回る 50mg 使用症例を除いた 100mg から 400mg の使用症例を日常用量群と定義し、解析を実施した。</p>

②速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査¹⁴⁾

試験の目的	本剤と速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬又はグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬を併用した際の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	低血糖、腸閉塞、急性膵炎、重篤な皮膚障害、類天疱瘡*、感染症、腎機能障害患者への投与時の安全性、肝機能障害患者への投与時の安全性、高齢者への投与時の安全性 ※類天疱瘡については、平成 30 年 3 月に追加された。
有効性に関する検討事項	速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2阻害薬等との併用時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験がなく、かつ速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬又は GLP-1 受容体作動薬を併用し、さらに長期観察が可能な 2 型糖尿病患者 (収集症例数:1527 例、安全性解析対象例数:1473 例、有効性解析対象例数:1448 例)
実施期間等	実施期間:平成 28 年 3 月から令和元年 8 月 観察期間:本剤の投与開始日から 1 年間

結果	<p>安全性</p> <p>安全性解析対象症例 1473 例において副作用の発現率は 7.40% (109/1473 例) であり、その発現件数は 131 件であった。おもな副作用は、低血糖 2.44% (36/1473 例)、体重増加 0.34% (5/1473 例)、便秘および血中トリグリセリド増加が各 0.27%(各 4/1473 例)、ならびに肝機能異常および腎機能障害が各 0.20%(各 3/1473 例) であった。グリニド薬が併用された 345 例における副作用の発現率は 5.22% (18/345 例) であり、その発現件数は 22 件であった。インスリン製剤が併用された 637 例における副作用の発現率は 10.52% (67/637 例) であり、その発現件数は 77 件であった。SGLT2 阻害薬が併用された 512 例における副作用の発現率は 4.88% (25/512 例) であり、その発現件数は 29 件であった。GLP-1 受容体作動薬が併用された 10 例において副作用は発現しなかった。</p> <p>重篤な副作用の発現率は 1.36% (20/1473 例) であり、その発現件数は 21 件であった。おもな重篤な副作用は、胃癌、肝細胞癌および低血糖が各 0.14% (各 2/1473 例) であった。グリニド薬が併用された 345 例における重篤な副作用の発現率は 0.87% (3/345 例) であり、その発現件数は 3 件であった。インスリン製剤が併用された 637 例における重篤な副作用の発現率は 1.41% (9/637 例) であり、その発現件数は 9 件であった。SGLT2 阻害薬が併用された 512 例における重篤な副作用の発現率は 0.98% (5/512 例) であり、その発現件数は 5 件であった。</p> <p>副作用 (131 件) の発現後、27.48% (36/131 件) で本剤の投与が中止となり、0.76% (1/131 件) で減量した。中止の理由となったおもな副作用の内訳は、低血糖が 3 件、ならびにコントロール不良の糖尿病、高血糖および便秘が各 2 件であった。</p>
	<p>有効性</p> <p>日常用量群* (1431 例) の HbA1c (平均値±標準偏差) は、投与開始時の 8.09±1.52% に対し、最終評価時は 7.50±1.23%、最終評価時の変化量は -0.59±1.49% であり、投与開始時と比較して有意差が認められた (1 標本 t 検定: $p < 0.001$) 。</p> <p>*: 本剤の効能又は効果および用法及び用量を遵守した症例についての検討を行うため、本剤投与理由が 2 型糖尿病の症例で、かつ投与開始時の 1 日投与量が本剤の用法及び用量を下回る 50mg 使用症例を除いた 100mg から 400mg の使用症例を日常用量群と定義し、解析を実施した。</p>

(7) その他

該当資料なし

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

DPP-4 阻害剤 (シタグリプチンリン酸塩水和物、ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩、リナグリプチン、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、サキサグリプチン水和物、トレラグリプチンコハク酸塩、オマリグリプチン)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

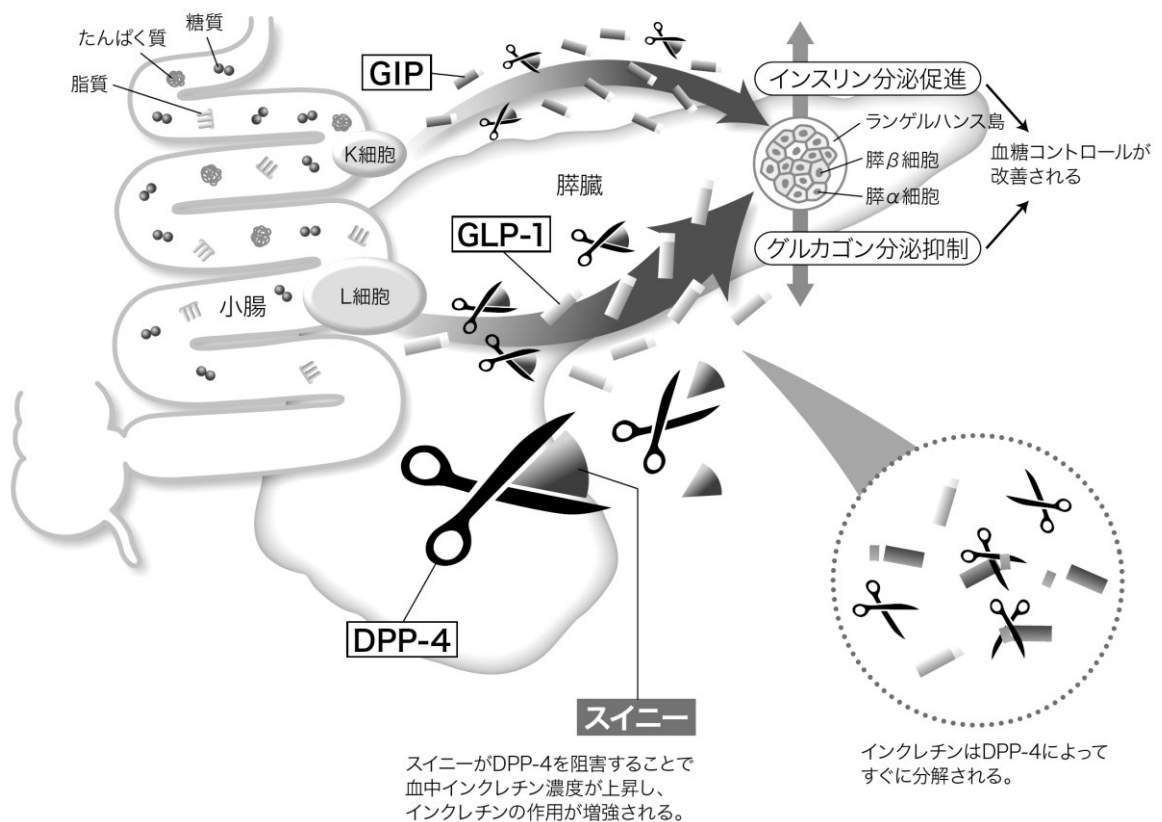
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

スイニー錠 (一般名：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やグルカゴン分泌抑制作用等 (主に GLP-1 の作用) を有するが¹⁵⁾、DPP-4 により分解されて活性を失う¹⁶⁾。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。

●アナグリプチンの作用機序

インクレチン (GLP-1、GIP) は糖質や脂質など食事由来の刺激によって、小腸や大腸から分泌される。

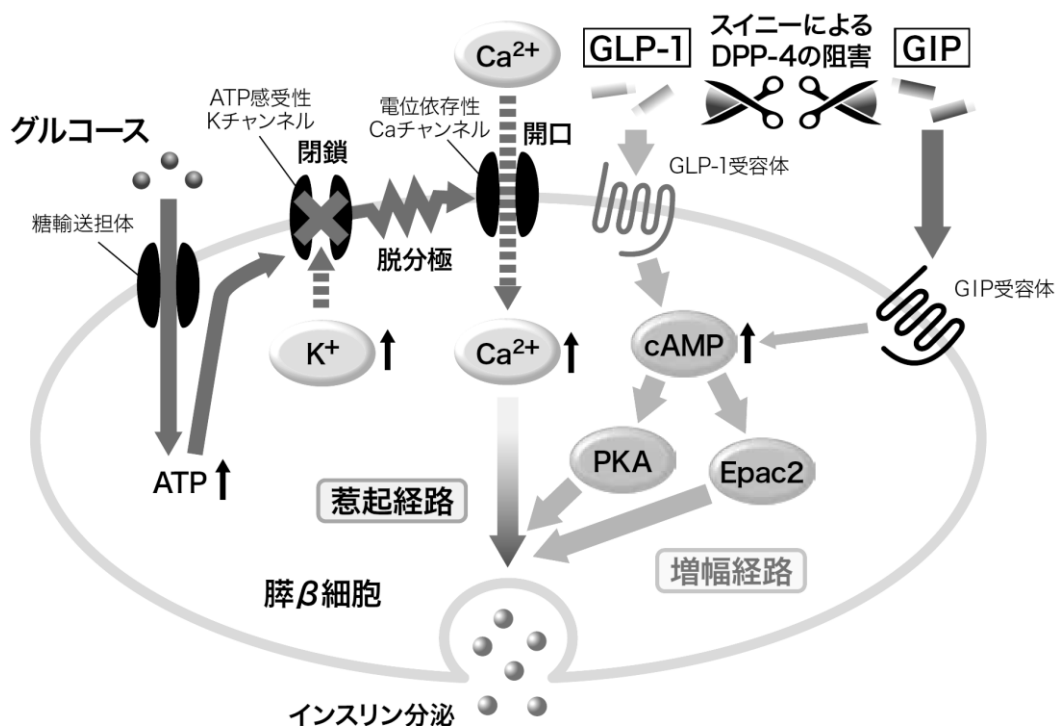


グルコースは膵β細胞内に糖輸送担体を介して取り込まれて代謝され、ATPが産生される。その結果、ATP感受性Kチャンネルの閉鎖、細胞膜の脱分極、電位依存性Caチャンネルの開口、細胞内Ca²⁺濃度の上昇が起こり、インスリンが分泌される。これをインスリン分泌の惹起経路と呼ぶ。

インクレチンは膵β細胞に発現する各々の受容体に作用し、細胞内cAMP濃度を上昇させる。cAMPはPKAやEpac2を活性化し、インスリン分泌の効率を高める。これをインスリン分泌の増幅経路と呼ぶ。

アナグリプチンはDPP-4を阻害し、血中インクレチン濃度を上昇させることで増幅経路を活性化し、グルコース刺激による惹起経路を増強する。そのため、グルコース依存的にインスリンが分泌される。

●膵β細胞に対するインクレチンの作用（アナグリプチン投与時）



2型糖尿病患者では、グルコース代謝によるATP産生及びGIPによるインスリン分泌が減少している。

監修：関西電力病院 副院長 山田 祐一郎

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) DPP-4 阻害作用 (*in vitro*)¹⁷⁾

アナグリプチンの DPP-4 阻害作用について評価したところ、アナグリプチンはラット血漿 DPP-4、イヌ血漿 DPP-4 及びヒト DPP-4 (血漿、Caco-2 細胞分画及び組換え) 活性を濃度に依存して阻害した。

また、アナグリプチンの DPP-4 に対する阻害様式について、ヒト組換え DPP-4 を用いて検討したところ、slow-binding inhibitor であることが示された。

DPP-4 に対する阻害作用

酵素源	IC ₅₀ (nmol/L)
ラット血漿	5.8±0.4
イヌ血漿	6.4±0.1
ヒト血漿	5.4±0.2
Caco-2細胞分画	3.5±0.3
ヒト組換え	3.3±0.3

平均値±標準偏差、n=3

[試験方法]

DPP-4 活性は、合成基質である Gly-Pro-MCA を用い、DPP-4 により切断され遊離した蛍光物質 AMC の濃度を定量することにより測定した。

2) 酵素選択性 (*in vitro*)¹⁷⁾

DPP-4 と類似した基質特異性を有するプロリン特異性ペプチダーゼに対するアナグリプチンの阻害作用を評価したところ、DPP-4 類縁酵素に対するアナグリプチンの IC₅₀ 値はいずれも 50 μmol/L 以上であった。各酵素に対する IC₅₀ 値をヒト組換え DPP-4 に対する IC₅₀ 値 (0.0033 μmol/L) を 1 として比較すると、最も低い値を示した DPP-9 に対する IC₅₀ 値でも 17000 倍であり、アナグリプチンは DPP-4 に対して高い選択性を有していることが示された。

DPP-4 類縁酵素に対する阻害作用

酵素	IC ₅₀ (μmol/L)		
	アナグリプチン	ビルダグリプチン	シタグリプチン
DPP-8	84.7±9.8 [25700]	6.4±0.8 [2560]	84.8±11.6 [5730]
DPP-9	56.1±5.3 [17000]	1.1±0.1 [440]	299.4±17.1 [20200]
FAP	72.7±1.2 [22000]	54.6±0.5 [21800]	>500
DPP-2	176.7±16.1 [53500]	>500	129.3±4.5 [8740]
POP	229.2±31.8 [69500]	>500	>500
APP	>500	>500	>500
Prolidase	>500	>500	>500
ACE	>500	>500	>500
LAP	>500	>500	>500
参考 ヒト組換え DPP-4 IC ₅₀ (μmol/L)	0.0033±0.0003	0.0025±0.0003	0.0148±0.0006

平均値±標準偏差 (n=3、ただし IC₅₀>500 μmol/L の場合は n=1)

[]: 各 IC₅₀ 値をヒト組換え DPP-4 に対する IC₅₀ 値を 1 として比較した相対強度。次式に従って算出。

相対強度=DPP-4 類縁酵素に対する IC₅₀/ヒト組換え DPP-4 に対する IC₅₀

DPP-8:ジペプチジルペプチダーゼ-8(ヒト組換え)、DPP-9:ジペプチジルペプチダーゼ-9(ヒト組換え)、FAP:繊維芽細胞活性化タンパク質 α (ヒト組換え)、DPP-2:ジペプチルペプチダーゼ-2(Caco-2細胞分画)、POP:プロリルオリゴペプチダーゼ(微生物由来)、APP:アミノペプチダーゼP(ヒト血漿)、prolidase(ブタ腎臓由来)、ACE:アンジオテンシンI変換酵素(ブタ腎臓由来)、LAP:ロイシルアミノペプチダーゼ(ブタ腎臓由来)

[試験方法]

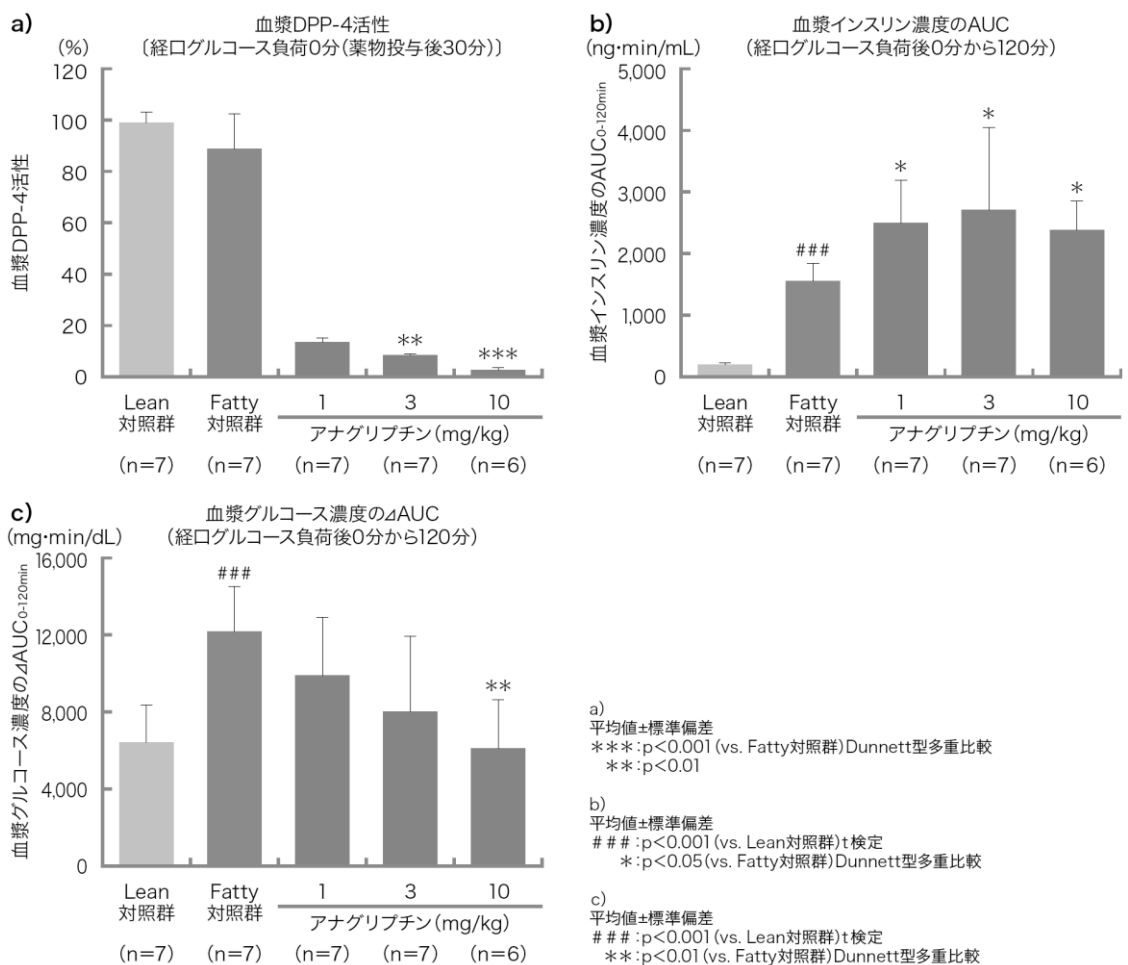
アナグリプチン、ビルダグリプチン又はシタグリプチンに各基質を加え混和して各酵素を添加し、生成した物質を蛍光法又は吸光度法により測定した。

3)耐糖能及び糖代謝改善作用

①肥満インスリン抵抗性モデルにおける血糖低下作用(ラット)¹⁸⁾

肥満インスリン抵抗性モデルである Zucker fatty ラットを用いて経口グルコース負荷試験を行ったところ、アナグリプチンは血漿 DPP-4 活性を用量依存的に阻害し、アナグリプチンを 3mg/kg 以上投与した群では Fatty 対照群と比較して有意な血漿 DPP-4 活性抑制作用を示した。

また、アナグリプチンの単回経口投与によりグルコース負荷後 0~120 分の血漿インスリン濃度の AUC が増加し、血漿グルコース濃度変化量の AUC ($\Delta AUC_{0-120min}$) は用量依存的に減少した。



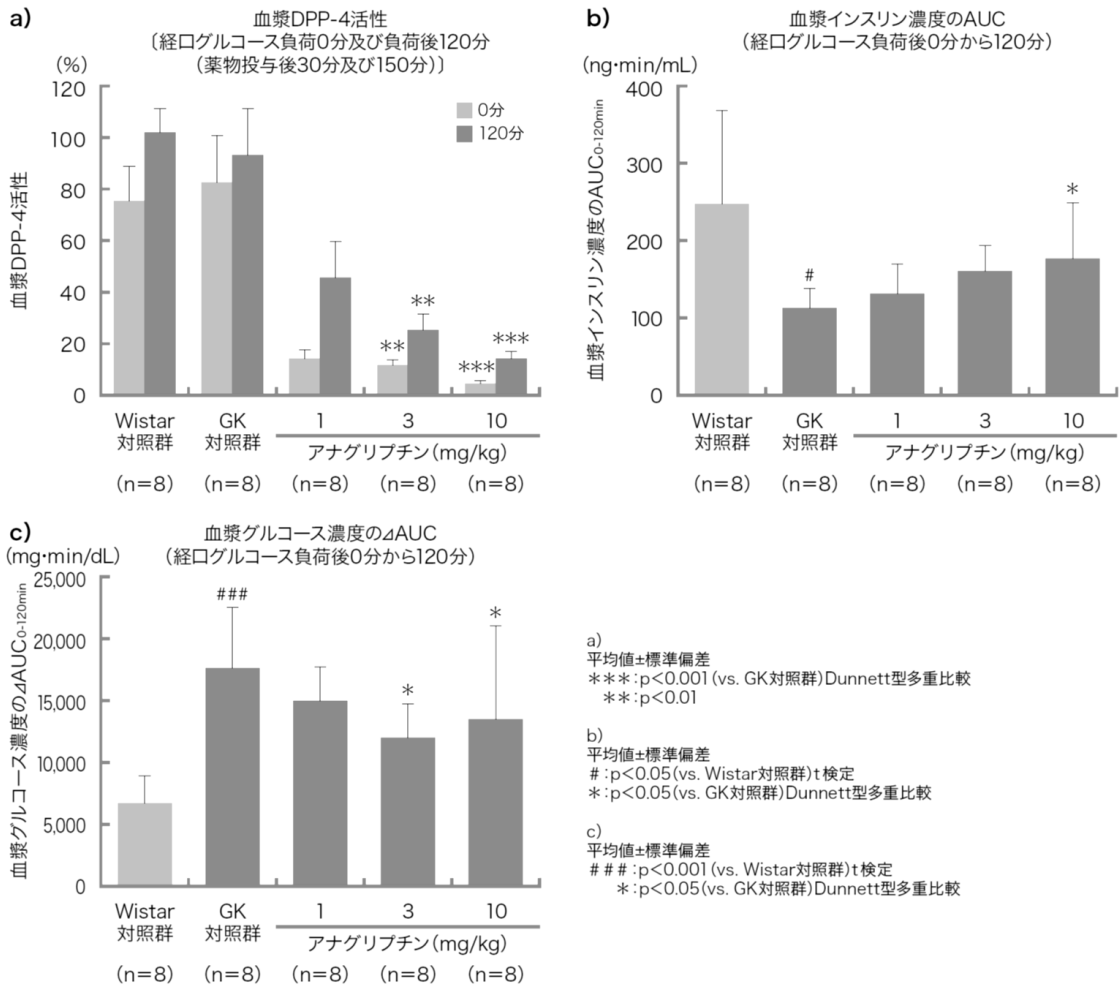
[試験方法]

一晚絶食した雄性 Zucker fatty ラット (12 週齢、各群 6 又は 7 例) にアナグリプチン (1、3、10mg/kg) 又は Fatty 対照群として精製水を単回経口投与し、30 分後に経口グルコース負荷試験を行った。正常対照群 (Lean 対照群) として雄性 Zucker Lean ラット (12 週齢、7 例) を使用した。

②自然発症糖尿病モデルにおける血糖低下作用（ラット）¹⁹⁾

自然発症糖尿病モデルである GK ラットを用いて経口グルコース負荷試験を行ったところ、アナグリプチンはグルコース負荷時の血漿 DPP-4 活性を用量依存的に阻害し、アナグリプチンを 3mg/kg 以上投与した群では GK 対照群に比べて有意な抑制作用を示した。

また、アナグリプチンの単回経口投与によりグルコース負荷後 0~120 分の血漿インスリン濃度の AUC が用量依存的に増加し、血漿グルコース濃度変化量の AUC ($\Delta AUC_{0-120min}$) は減少した。

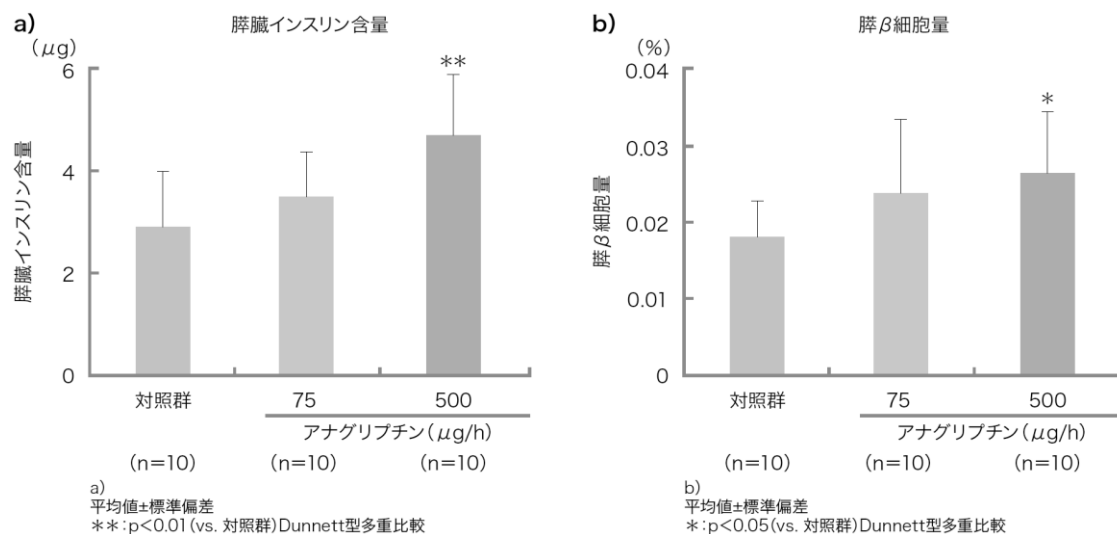


[試験方法]

一晩絶食した GK ラット (10 週齢、各群 8 例) にアナグリプチン (1、3 及び 10mg/kg)、又は GK 対照群として精製水を単回経口投与し、30 分後に経口グルコース負荷試験を行った。正常対照群 (Wistar 対照群) として雄性 Wistar 系ラット (10 週齢、8 例) を使用した。

4) 膵β細胞に対する作用 (ラット)²⁰⁾

STZ 誘発糖尿病ラットにアナグリプチンを 4 週間持続皮下投与したところ、膵臓インスリン含量及び膵β細胞量は用量依存的に増加し、アナグリプチン 500 μg/h 投与群では対照群と比較していずれも有意に増加した。



[試験方法]

STZ 誘発糖尿病ラット (8 週齢、各群 10 例) に浸透圧ポンプを用いてアナグリプチン (75、500 μg/h) 又は対照群として生理食塩水を 4 週間持続的に皮下投与した。投与開始後 4 週間のラットより膵臓を採取し、膵臓を破砕して調製した膵臓抽出液のインスリン濃度を ELISA 法にて測定した。膵β細胞量は抗インスリン抗体を用いて免疫染色を行った病理標本の膵臓総面積に対するインスリン陽性面積比 (%) を測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間¹⁾

健康成人男性にアナグリプチン 100、200mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿 DPP-4 活性は速やかに阻害され、投与後 0.5 時間で 80%以上の阻害を示した。(「V. 5. (2)4 血漿 DPP-4 活性に対する作用①」の項参照)

作用持続時間⁶⁾

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 型糖尿病患者にアナグリプチン 100、200mg を 1 日 2 回 (朝夕食直前)、12 週間経口投与したとき、朝食前 (投与前) においても 80%以上の血漿 DPP-4 活性阻害率を示したことから、1 日 2 回 (1 回 100mg 以上) 投与により血漿 DPP-4 活性を 24 時間阻害できると推定された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

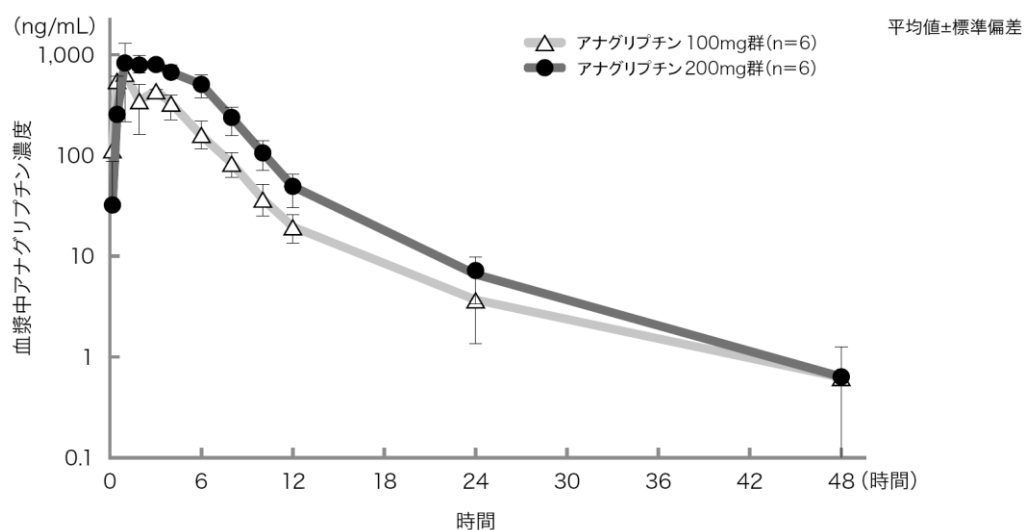
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（健康成人男性）¹⁾

健康成人男性（6例）にアナグリプチン100又は200mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中アナグリプチン濃度は、投与後約1～2時間で C_{max} に達した後、二相性の消失を示し、 $t_{1/2\alpha}$ は約2時間、 $t_{1/2\beta}$ は約6時間であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴って増加した。



血漿中アナグリプチン濃度推移

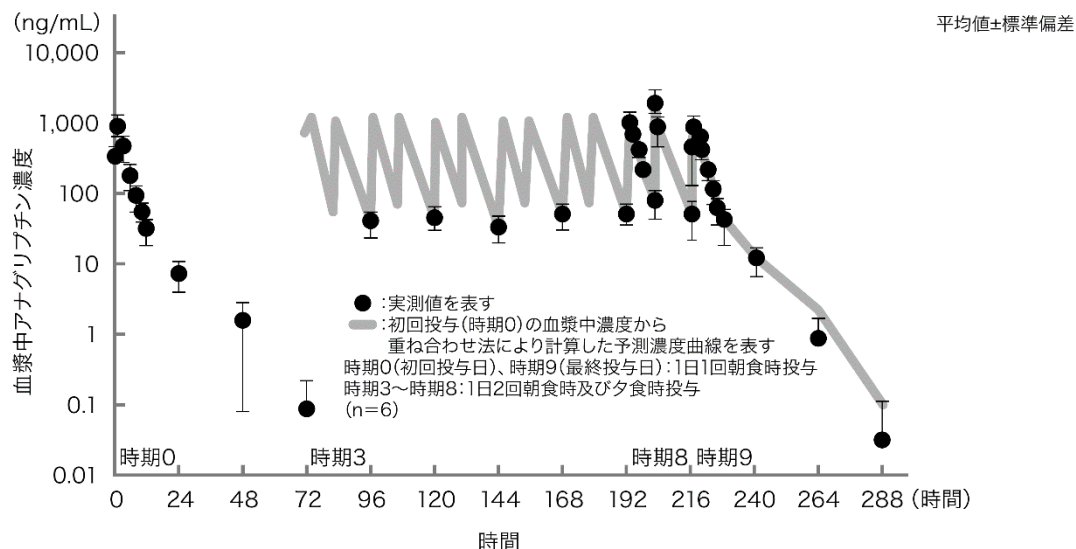
投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)
100mg	624 ± 176	0.92 ± 0.20	2650 ± 586	2.02 ± 0.208	6.20 ± 3.11
200mg	1040 ± 291	1.8 ± 1.2	5360 ± 457	1.87 ± 0.296	5.75 ± 1.34

平均値±標準偏差、1用量あたりn=6

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

2) 反復投与（健康成人男性）²⁾

健康成人男性（6例）にアナグリプチン200mgを1日2回（朝夕食直前）、7日間反復経口投与した結果、血漿中アナグリプチン濃度は投与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。



投与日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)
初回投与	1280±214	1.2±0.68	4740±582	2.08±0.301	7.93±2.97
最終投与	1200±284	1.2±0.68	4890±820	2.19±0.347	7.03±1.38

平均値±標準偏差、n=6

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響²¹⁾

健康成人男性11例にアナグリプチン100mgを空腹時又は食後(食事開始30分後)に単回経口投与したとき、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比〔食後投与/空腹時投与〕(90%信頼区間)は、それぞれ0.845(0.655~1.091)及び0.882(0.782~0.995)であった。

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
食後投与	405 (34.3)	2.0 (0.50, 3.0)	1910 (17.5)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	0.845 (0.655~1.091)	—	0.882 (0.782~0.995)
空腹時投与	471 (36.6)	1.0 (0.50, 6.0)	2160 (18.8)

幾何平均値 (CV%) [T_{max} は中央値 (最小値, 最大値)], n=11

2) ミグリトールとの薬物相互作用⁵⁾

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18例にアナグリプチン100mgを1日2回とミグリトール50mgを1日3回、それぞれ単独又は併用し3日間経口投与したとき、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。(「VIII.7.相互作用」の項参照)

血漿中アナグリプチン濃度

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
併用投与時	228 (66.3)	1310 (30.5)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	0.416 (0.376~0.459)	0.771 (0.723~0.822)
アナグリプチン単独投与時	550 (42.6)	1700 (24.3)

幾何平均値 (CV%)、n=18

血漿中ミグリトール濃度

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
併用投与時	935 (31.0)	4900 (36.7)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.142 (1.050~1.243)	1.270 (1.160~1.390)
ミグリトール単独投与時	818 (28.1)	3860 (28.3)

幾何平均値 (CV%)、n=18

3) メトホルミンとの薬物相互作用³⁾

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18例にアナグリプチン100mg、1日2回とメトホルミン500mg、1日2回を3日間、それぞれ単独又は併用し3日間経口投与したとき、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。

(「VIII.7.相互作用」の項参照)

血漿中アナグリプチン濃度

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
併用投与時	781 (35.7)	2190 (21.5)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.072 (0.951~1.208)	1.062 (1.018~1.108)
アナグリプチン単独投与時	729 (31.7)	2060 (19.6)

幾何平均値 (CV%)、n=18

血漿中メトホルミン濃度

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
併用投与時	1020 (27.5)	7850 (24.5)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	0.987 (0.913~1.068)	1.105 (1.054~1.157)
メトホルミン単独投与時	1040 (21.3)	7110 (20.5)

幾何平均値 (CV%)、n=18

4) グリベンクラミドとの薬物相互作用

<参考：外国人データ>²²⁾

健康成人15例にアナグリプチン400mgを1日1回、5日間単独投与した後、グリベンクラミド5mgと単回併用経口投与したとき、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 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ44%及び7%増加した。(「VIII.7.相互作用」の項参照)

血漿中アナグリプチン濃度

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
併用投与時	2717.00 (28.7)	9242.19 (14.7)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.01 (0.91~1.13)	0.95 (0.93~0.98)
アナグリプチン単独投与時	2677.46 (34.0)	9690.03 (15.6)

幾何平均値 (CV%)、n=15

血漿中グリベンクラミド濃度

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
併用投与時	177.75 (31.1)	879.04 (19.8)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.44 (1.26~1.64)	1.07 (0.98~1.16)
グリベンクラミド単独投与時	123.55 (37.3)	808.17 (24.4)

幾何平均値 (CV%)、n=14 [併用投与時AUC_{0-∞} : n=13]

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

5) ピオグリタゾンとの薬物相互作用

<参考：外国人データ>²³⁾

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、アナグリプチン400mg、1日1回と5日間併用経口投与したとき、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。(「VIII.7.相互作用」の項参照)

血漿中アナグリプチン濃度

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
併用投与時	3256.84 (38.8)	11892.73 (30.6)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.15 (1.01~1.31)	1.07 (1.01~1.13)
アナグリプチン単独投与時	2839.81 (33.0)	11106.03 (31.8)

幾何平均値 (CV%)、n=16

血漿中ピオグリタゾン及びピオグリタゾン代謝物濃度

		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
未変化体	併用投与時	1511.80 (44.4)	14756.64 (25.4)
	幾何平均値の比 (90%信頼区間)	0.80 (0.68~0.94)	0.93 (0.84~1.03)
	ピオグリタゾン単独投与時	1887.03 (28.1)	15889.73 (18.4)
M-II	併用投与時	63.67 (27.9)	946.87 (24.0)
	幾何平均値の比 (90%信頼区間)	0.89 (0.79~1.01)	0.91 (0.82~1.00)
	ピオグリタゾン単独投与時	71.25 (26.1)	1044.39 (28.6)
M-III	併用投与時	701.42 (29.9)	13555.78 (31.7)
	幾何平均値の比 (90%信頼区間)	0.93 (0.84~1.03)	0.98 (0.90~1.06)
	ピオグリタゾン単独投与時	755.97 (33.2)	13850.87 (31.8)
M-IV	併用投与時	1745.77 (24.3)	34054.73 (22.5)
	幾何平均値の比 (90%信頼区間)	0.97 (0.89~1.04)	0.97 (0.90~1.05)
	ピオグリタゾン単独投与時	1808.79 (29.6)	35096.91 (27.9)

幾何平均値 (CV%)、n=16

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

6) プロベネシドとの薬物相互作用²¹⁾

健康成人 11 例にアナグリプチン 100mg 単回単独投与後、プロベネシド 1000mg を 1 日 2 回、3 日間単独投与した後、アナグリプチン 100mg と単回併用経口投与したとき、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。

血漿中アナグリプチン濃度

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
併用投与時	725 (40.3)	3900 (17.0)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.539 (1.228~1.928)	1.806 (1.652~1.976)
アナグリプチン単独投与時	471 (36.6)	2160 (18.8)

幾何平均値 (CV%)、n=11

7) ジゴキシンの薬物相互作用

<参考：外国人データ>²⁴⁾

健康成人 20 例に定常状態のジゴキシンの (0.25mg、1 日 1 回) と併用してアナグリプチン 400mg 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。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

血漿中ジゴキシンの濃度

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
併用投与時	2.40 (25)	21.2 (24)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.49 (1.386~1.603)	1.18 (1.125~1.231)
ジゴキシンの単独投与時	1.61 (28)	18.1 (31)

幾何平均値 (CV%)、n=20

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

8) シクロスポリンとの薬物相互作用

<参考：外国人データ>²⁵⁾

健康成人 19 例にアナグリプチン 400mg を 1 日 1 回、4 日間単独投与した後、シクロスポリン 600mg と単回併用経口投与したとき、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。

血漿中アナグリプチン濃度

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
併用投与時	3195.35 (28.2)	12503.25 (19.0)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.25 (1.092~1.440)	1.20 (1.153~1.249)
アナグリプチン単独投与時	2547.78 (52.4)	10420.32 (21.1)

幾何平均値 (CV%)、n=19

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス¹⁾

健康成人男性 6 例にアナグリプチン 100mg を空腹時単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの腎クリアランスは 315 ± 34.3 mL/h/kg (平均値 \pm 標準偏差) であった。

(5) 分布容積^{1,2)}

健康成人男性 6 例にアナグリプチン 10~400mg を空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の定常状態における見かけの分布容積 (V_{dss}/F) は 2.59~4.20L/kg であった。また、健康成人男性 6 例にアナグリプチン 200mg を 1 日 2 回 (朝夕食直前)、7 日間反復経口投与したとき、未変化体の V_{dss}/F は 3.08L/kg であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

<参考：外国人データ>²⁶⁾

健康成人男性 6 例に [¹⁴C] アナグリプチン 100mg を空腹時単回経口投与したとき、総放射能の尿中排泄率からアナグリプチンの吸収率は少なくとも 73.2% と見積もられた。

<参考：動物試験データ ラット、イヌ、サル>²⁷⁾

経口投与及び静脈投与時の AUC から求めた絶対的バイオアベイラビリティは、雄性ラット (経口投与：3、10、30mg/kg、静脈投与：10mg/kg) で 24.9~54.0%、雌性ラット (経口投与：10mg/kg、静脈投与：10mg/kg) で 61.2%、雄性イヌ (経口投与：10mg/kg、静脈投与：10mg/kg) で 77.7%、雄性サル (経口投与：3mg/kg、静脈投与：1mg/kg) で 50.2% であった。

<参考：動物試験データ ラット>²⁷⁾

絶食下雄性ラットの胃、十二指腸、小腸上部、小腸中部、小腸下部及び結腸を結紮してループを形成後、ループ内に [¹⁴C] アナグリプチン (2mg/mL) を注入し 1 時間までの放射能の吸収率を評価した。その結果、放射能の吸収率はそれぞれ 2.5、49.3、48.6、10.9、30.9 及び 9.2% であり、 [¹⁴C] アナグリプチンは胃でほとんど吸収されず、十二指腸及び小腸上部で高い吸収率を示した。また、小腸の各部位において、小腸中部は十二指腸、小腸上部及び小腸下部に比べて吸収率が低く吸収部位特異性が認められた。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>²⁸⁾

雌雄アルビノラットに [¹⁴C] アナグリプチンを 10mg/kg で単回経口投与したとき、中枢神経系への放射能移行は極めて低かった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>²⁸⁾

妊娠ラットに [¹⁴C] アナグリプチンを 10mg/kg で単回経口投与したとき、胎児組織に移行した放射能の AUC_{0-48h} は母体血漿の 0.51 倍以下であった。また、移行した放射能は母体血漿と同様に経時的に消失した。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>²⁹⁾

哺育中ラットに [¹⁴C] アナグリプチンを 10mg/kg で単回経口投与したとき、放射能の乳汁中への移行が認められ、乳汁/血漿中濃度比は 3.35~14.25 であった。乳汁中に移行した放射能は血漿中濃度の低下に対応して消失した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>²⁸⁾

雌雄アルビノラットに [¹⁴C] アナグリプチンを 10mg/kg で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、脳脊髄液中の放射能濃度は投与後 6 時間 (雄) 又は 30 分 (雌) に最高濃度 (雄 88.4±15.5ng eq./mL、雌 53.4±19.6ng eq./mL) を示した。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>²⁸⁾

雄性ラットに [¹⁴C] アナグリプチンを 10mg/kg で単回経口投与したとき、組織内放射能濃度は投与後 30 分又は 6 時間に最高濃度を示した。胃、小腸、腎臓、肝臓及び膀胱などの組織内放射能濃度が高く、眼球、中枢組織、白色脂肪の放射能濃度は低かった。各組織に移行した

放射能は、投与後72時間では最高濃度の10%以下に、投与後120時間では最高濃度の7%以下に減少した。一方、雌性ラットに ^{14}C アナグリプチンを10mg/kgで単回経口投与したとき、雄性ラットと同様な組織内分布を示したが、各組織からの消失は雄性ラットよりも速やかであった。また、雌雄ともに生殖器への特異的な分布は認められなかった。

雄性有色ラットに ^{14}C アナグリプチンを10mg/kgで単回経口投与したとき、メラニン非含有組織の放射能濃度はアルビノラットと同様であったが、メラニン含有組織においては、虹彩・毛様体、網膜・脈絡膜及び強膜の放射能濃度が高く、各組織からの消失はメラニン非含有組織と比較して遅延した。

<参考：in vitro>²⁸⁾

^{14}C アナグリプチンを10~100000ng/mLの濃度でヒト血液に添加したとき、血球移行率は21.3~24.9%であった。

(6) 血漿蛋白結合率²⁸⁾

<参考：in vitro>

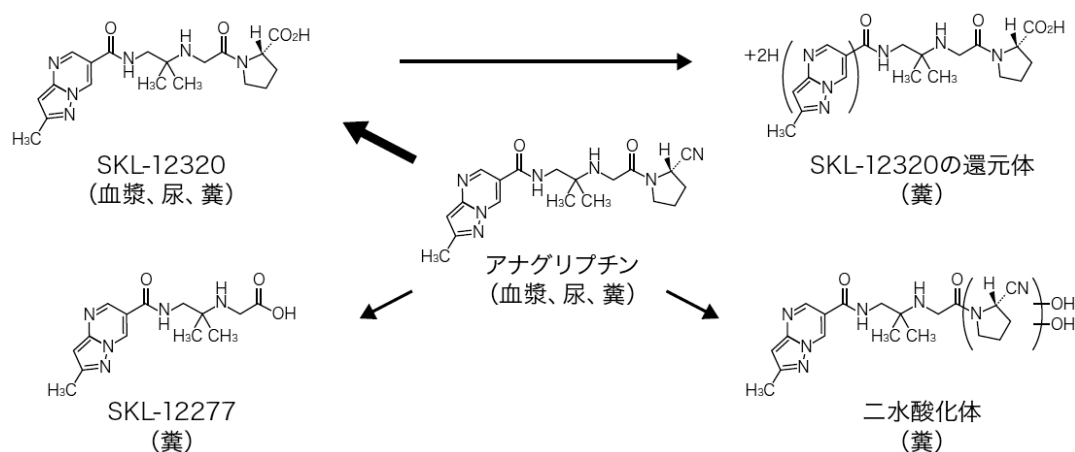
^{14}C アナグリプチンを10~100000ng/mLの濃度でヒト血清に添加したとき、たん白結合率は37.1~48.2%であった。また、ヒト血清アルブミン溶液(40mg/mL)及びヒト α_1 -酸性糖たん白溶液(1mg/mL)に ^{14}C アナグリプチンの10~100000ng/mLの濃度で添加したときの結合率は、それぞれ13.2~15.3及び6.9~10.0%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考：外国人データ>²⁶⁾

健康成人男性6例に ^{14}C アナグリプチン100mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿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(SKL-12320)が存在した(12時間後までの血漿中の存在割合はアナグリプチン66.0%、SKL-1232022.3%)。投与後72時間までの尿中及び糞中にはアナグリプチン及びSKL-12320が認められ(投与量に対する割合として、尿中ではそれぞれ46.55%、17.45%、糞中ではそれぞれ4.14%、11.73%)、また糞中ではこれら以外にSKL-12277(0.79%)、二水酸化体(0.24%)、SKL-12320の還元体(0.05%)及び未同定代謝物2種類(0.27%及び0.15%)が認められた。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50.69%、SKL-12320が29.18%であった。



アナグリプチンのヒトにおける推定代謝経路

<参考：in vitro>³⁰⁾

[¹⁴C]アナグリプチンをヒト肝 S9 と 37°C で 2 時間インキュベーションした結果、[¹⁴C]アナグリプチンの明確な減少は認められず、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。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

<参考：in vitro>³⁰⁾

1) 肝薬物代謝酵素の誘導

ヒト肝細胞にアナグリプチンを添加した結果、アナグリプチン 100 μ g/mL における陽性対照に対する CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2C19 及び CYP3A4 の誘導割合は、それぞれ 0、43、29 及び 17% であり、わずかな誘導を示したが、アナグリプチン 10 μ g/mL 添加ではいずれに対しても 1.20 倍以下であり、誘導を示さなかった。

2) チトクローム P450 に対する相互作用

アナグリプチン及び SKL-12320 がチトクローム P450 分子種 (CYP1A^{注1)}、CYP1A2^{注2)}、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の各典型基質の代謝に与える影響についてヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験にて検討した結果、IC₅₀ 値は 100 μ g/mL 以上であり、併用他剤の代謝を阻害する可能性は低いと推察された。

注1) アナグリプチンのみ評価、注2) SKL-12320のみ評価

3) アナグリプチンから SKL-12320 への代謝に関与する酵素

ヒト組換え DPP-4 又はヒト血液と [¹⁴C] アナグリプチンを各種阻害剤と反応させ、*in vitro* で検討した結果、アナグリプチンから不活性代謝物である SKL-12320 への代謝には、DPP-4、セリン残基を有する加水分解酵素コリンエステラーゼ及び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。

(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活性比, 存在比率

<参考：in vitro>¹⁷⁾

アナグリプチンの加水分解代謝物である SKL-12320 について、ヒト組換え DPP-4 及び類縁酵素 (ヒト組換え DPP-8、DPP-9 及び FAP、ヒト Caco-2 細胞分画 DPP-2、微生物由来 POP、ヒト血漿 APP、並びにブタ腎臓由来 prolidase、ACE 及び LAP) に対する阻害活性を評価した結果、SKL-12320 は DPP-4 及び類縁酵素に対して阻害作用を示さなかった (IC₅₀ 値 > 500 μ mol/L)。

7. 排泄

健康成人男性 6 例にアナグリプチン 100mg を空腹時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 49.87 \pm 8.39% (平均値 \pm 標準偏差) であった¹⁾。

健康成人男性 6 例にアナグリプチン 200mg を 1 日 2 回 (朝夕食直前)、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 \pm 5.74% (平均値 \pm 標準偏差) であった²⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

<参考：外国人データ>²⁶⁾

健康成人男性6例に [¹⁴C] アナグリプチン100mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後168時間までに総放射能の73.20%が尿中に、24.98%が糞中に排泄され、回収率は98.18%であった。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46.55%及び4.14%であった。

8. トランスポーターに関する情報

<参考：in vitro>²⁹⁾

・ヒトP糖たん白の関与①

hMDR1 (ヒトP糖たん白) 発現細胞を介した [¹⁴C] アナグリプチンの経細胞輸送試験の結果、アナグリプチンはヒトP糖たん白の基質であることが示唆された。

・ヒトP糖たん白の関与②

hMDR1 (ヒトP糖たん白) を介する [³H] ジゴキシン (ヒトP糖たん白の基質) の経細胞輸送に対する、アナグリプチンの阻害作用を *in vitro* にて検討した結果、アナグリプチンは極めて高濃度(1000 μ mol/L)において、ヒトP糖たん白によるジゴキシン輸送を31.2%阻害した。

・腎トランスポーターの関与

アナグリプチンの腎排泄におけるトランスポーターの関与を *in vitro* にて検討した結果、アナグリプチンはhOAT1、hOAT3、hOAT4 及びhMRP2の基質であることが示唆された。

・腎トランスポーターに与える影響

腎臓に発現するトランスポーター^{注)}を介した各典型基質輸送に対するアナグリプチン阻害作用について、*in vitro* にて検討した結果、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 (IC₅₀値：25.2及び33.8 μ g/mL)。

注) hOAT1、hOAT3、hOAT4、hOCT2、hBCRP、hMRP2、hMRP4

9. 透析等による除去率

<参考：外国人データ>³¹⁾

血液透析：血液透析治療中の末期腎不全患者にアナグリプチン400mgを単回経口投与し、投与後に血液透析を実施したとき、投与量の12.6%が透析液中に除去された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者における血漿中濃度⁶⁾

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型糖尿病患者にアナグリプチン100mgを1日2回(朝夕食直前)、12週間投与し、年齢(高齢者：65歳以上、非高齢者：65

歳未満)による層別解析を実施した。その結果、高齢者の非高齢者に対する血漿中アナグリプチン濃度の C_{max} 及び AUC_{0-2h} の幾何平均値の比(90%信頼区間)はそれぞれ0.969(0.647~1.451)及び1.054(0.718~1.548)であった。(「VIII. 6. (8)高齢者」の項参照)

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-2h} (ng·h/mL)
高齢者 (n=13)	653 (49.0)	0.5 (0, 2)	908 (46.8)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	0.969 (0.647~1.451)	—	1.054 (0.718~1.548)
非高齢者 (n=56)	674 (44.1)	0.5 (0, 2)	861 (37.7)

幾何平均値 (CV%) [T_{max} は中央値 (最小値, 最大値)]

(2)腎機能障害患者における血漿中濃度

<参考：外国人データ>³¹⁾

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 (ESRD) 患者及び健康成人 (各6例) にアナグリプチン400mgを空腹時単回経口投与したとき、各腎機能障害患者群 (軽度、中等度、重度、ESRD) の健康成人に対する血漿中アナグリプチン濃度の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間) はそれぞれ1.65 (1.22~2.25)、1.76 (1.28~2.43)、2.70 (1.99~3.66)、3.22 (2.37~4.38) であり、腎機能の低下に伴う $AUC_{0-\infty}$ の増加が認められた。 C_{max} の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、それぞれ、1.40 (0.96~2.03)、1.15 (0.79~1.68)、1.25 (0.85~1.82)、1.41 (0.97~2.06) であった。ESRD患者がアナグリプチン投与後に血液透析を実施したとき、投与量の12.6%が透析中に除去された。

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
軽度 (n=6)	3349 (26.1)	1.0 (0.5, 2.0)	12533 (27.1)	7.17 (45.6)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.40 (0.96~2.03)	—	1.65 (1.22~2.25)	0.75 (0.50~1.11)
中等度 (n=6)	2769 (42.6)	2.0 (0.5, 3.0)	13370 (36.0)	6.84 (44.5)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.15 (0.79~1.68)	—	1.76 (1.28~2.43)	0.71 (0.47~1.08)
重度 (n=6)	2991 (32.0)	0.8 (0.5, 3.0)	20446 (26.1)	7.25 (20.4)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.25 (0.85~1.82)	—	2.70 (1.99~3.66)	0.76 (0.51~1.13)
ESRD患者 (n=6)	3396 (38.6)	1.0 (0.5, 4.0)	24437 (28.5)	8.54 (18.0)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.41 (0.97~2.06)	—	3.22 (2.37~4.38)	0.89 (0.60~1.33)
健康成人 (n=6)	2401 (34.6)	1.5 (0.5, 2.0)	7582 (25.5)	9.58 (39.9)

幾何平均値 (CV%) [T_{max} は中央値 (最小値, 最大値)]

軽度： $60 \leq Ccr < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、中等度： $30 \leq Ccr < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、

重度： $15 \leq Ccr < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、ESRD：血液透析で治療中

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

(3) 肝機能障害患者における血漿中濃度

<参考：外国人データ>³²⁾

中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh Class B) 及び健康成人 (各 8 例) にアナグリプチン 400mg を空腹時単回経口投与したとき、肝機能障害患者の健康成人に対する血漿中アナグリプチン濃度の C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、それぞれ 1.07 (0.78 ~ 1.48)、1.17 (0.93 ~ 1.47) 及び 0.71 (0.48 ~ 1.04) であった。

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
肝機能障害患者 (n=8)	2704.5 (31.0)	1.5 (0.5, 3.0)	11294 (29.7)	5.99 (58.6)
幾何平均値の比 (90%信頼区間)	1.07 (0.78~1.48)	—	1.17 (0.93~1.47)	0.71 (0.48~1.04)
健康成人 (n=8)	2522.9 (38.4)	1.0 (0.5, 2.0)	9650 (18.7)	8.45 (29.3)

幾何平均値 (CV%) [T_{max} は中央値 (最小値, 最大値)]

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重症ケト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。〕
- 2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

（解説）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性が高いため設定した。
- 2.2 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であり、本剤の投与は適さないため設定した。
- 2.3 インスリンによる血糖管理が望まれ、本剤の投与は適さないため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。〔9.1.1、11.1.1 参照〕
- 8.2 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。〔11.1.3 参照〕
- 8.3 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。
- 8.4 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。〔11.1.1 参照〕
- 8.5 本剤と GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

（解説）

- 8.1 本剤服用の際にめまい、空腹感、脱力感、冷汗、眠気、動悸、手指のふるえ等の低血糖症状があらわれた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うよう、患者及びその家族に対し十分に説明すること。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、必ずブドウ糖を摂取するように説明すること。

- 8.2 市販後において、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、注意事項を設定した。
- 8.3 糖尿病治療における一般的な注意事項として設定した。
- 8.4 総務省による「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22日付）に基づき、低血糖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（「使用上の注意」の改訂について）により設定した。
- 8.5 本剤とGLP-1受容体作動薬がいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有しており、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ことから効能追加時に設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・栄養不良状態、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]

9.1.2 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。[11.1.2 参照]

(解説)

- 9.1.1 糖尿病治療において、これらの患者又は状態は低血糖を起こすおそれがあることから、一般的な注意事項として設定した。
- 9.1.2 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者では腸閉塞を起こすおそれがあることから設定した。（「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全の患者

用量調節すること。排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇する。[7.、16.6.1 参照]

(解説)

本剤は主に腎排泄されるため、腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、重度以上の腎機能障害のある患者では本剤の用量を減量する必要があることから設定した（「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」、「Ⅶ.薬物動態に関する項目」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。動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。

(解説)

ラットを用いた非臨床試験において本剤の胎児への移行が報告されていること、及び妊婦に使用した経験がなく、妊婦に対する安全性は確立していないことから設定した。

(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。
動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

ラットを用いた非臨床試験において本剤の乳汁中への移行が報告されてい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試験を実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者では生理機能が低下していることがあることから、高齢者に対する一般的な注意として設定した。

7. 相互作用

10. 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。[16.4、16.5 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 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 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤等 [11.1.1 参照]	低血糖症状を発現するおそれがある。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。	血糖降下作用が増強され、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸製剤 モノアミン酸化酵素阻害薬 フィブラート系薬剤等	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。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。	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	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。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。	血糖降下作用が減弱されるおそれがある。
ジゴキシシン [16.7 参照]	ジゴキシシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告がある。	機序不明

(解説)

糖尿病用薬

本剤による DPP-4 阻害作用に加えて、他の糖尿病用薬の作用が相加的に作用し、低血糖症状が発現しやすくなるおそれがあることから設定した。特に、スルホニルウレア剤との併用については、他の DPP-4 阻害剤において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）を参考にして設定した。また、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においても低血糖のリスクが増加するおそれがあることから、効能追加時に記載を追加した。

ジゴキシシン

海外で実施された臨床試験において、アナグリプチンとして 400mg をジゴキシシン 0.25mg と併用投与した際、ジゴキシシンの AUC には変化が認められなかったものの、C_{max} には軽微な上昇が認められた（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）。ジゴキシシンは治療域が狭く、作用が増強した場合には重大な有害事象を発現するおそれがあることから、適切な観察を行う必要があるため設定した。

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

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。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。[8.1、8.4、9.1.1、10.2、17. 参照]

11.1.2 腸閉塞（頻度不明）

高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]

11.1.3 急性膵炎（頻度不明）

持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

11.1.4 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 国内臨床試験において因果関係が否定できない低血糖症が認められていることから設定した。特に、スルホニルウレア剤との併用については、他の DPP-4 阻害剤において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）を参考にして設定した。また、市販後において、本剤と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。

11.1.2-4 市販後において、因果関係が否定できない腸閉塞、急性膵炎、類天疱瘡が認められていることから設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
消化器	便秘、下痢、胃炎、腹部膨満、腹痛、腹部不快感、血中アミラーゼ上昇、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	発疹、そう痒	
肝臓	ALT 上昇、AST 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 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、腎嚢胞	倦怠感

(解説)

既承認時の国内臨床試験成績に速効型インスリン分泌促進剤併用試験及びインスリン製剤併用試験の成績を累積し再集計した結果に基づき設定した。また、市販後において集積された副作用を頻度不明として設定した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 副作用発現状況一覧 (効能追加承認時)

対象症例数	1179例
副作用発現症例数	282例 (23.9%)

副作用の種類	発現例数 (%)
【血液及びリンパ系障害】	2 (0.2)
鉄欠乏性貧血	1 (0.1)
リンパ節症	1 (0.1)
【心臓障害】	3 (0.3)
心房細動	1 (0.1)
動悸	1 (0.1)
発作性頻脈	1 (0.1)
【耳及び迷路障害】	4 (0.3)
耳鳴	2 (0.2)
耳そう痒症	1 (0.1)
突発難聴	1 (0.1)
【内分泌障害】	1 (0.1)
甲状腺炎	1 (0.1)
【眼障害】	5 (0.4)
白内障	1 (0.1)
霰粒腫	1 (0.1)
糖尿病網膜症	1 (0.1)
網膜出血	1 (0.1)
硝子体出血	1 (0.1)
【胃腸障害】	107 (9.1)
便秘	33 (2.8)
腹部膨満	11 (0.9)
下痢	10 (0.8)
胃炎	7 (0.6)
腹部不快感	5 (0.4)
消化不良	5 (0.4)
上腹部痛	4 (0.3)
硬便	4 (0.3)
萎縮性胃炎	4 (0.3)
悪心	4 (0.3)
軟便	4 (0.3)
十二指腸潰瘍	3 (0.3)
放屁	3 (0.3)
胃食道逆流性疾患	3 (0.3)
下腹部痛	2 (0.2)
大腸炎	2 (0.2)
嘔吐	2 (0.2)
心窩部不快感	2 (0.2)
口唇炎	1 (0.1)
十二指腸ポリープ	1 (0.1)
十二指腸炎	1 (0.1)
腸炎	1 (0.1)
変色便	1 (0.1)
胃ポリープ	1 (0.1)
胃潰瘍	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
びらん性胃炎	1 (0.1)
胃十二指腸潰瘍	1 (0.1)
胃腸障害	1 (0.1)
裂孔ヘルニア	1 (0.1)
過敏性腸症候群	1 (0.1)
嚥下痛	1 (0.1)
大腸ポリープ	1 (0.1)
消化管運動障害	1 (0.1)
肛門そう痒症	1 (0.1)
【一般・全身障害及び投与部位の状態】	13 (1.1)
末梢性浮腫	5 (0.4)
空腹	2 (0.2)
浮腫	2 (0.2)
胸痛	1 (0.1)
不快感	1 (0.1)
冷感	1 (0.1)
倦怠感	1 (0.1)
【肝胆道系障害】	3 (0.3)
胆石症	1 (0.1)
肝嚢胞	1 (0.1)
胆嚢ポリープ	1 (0.1)
【感染症及び寄生虫症】	17 (1.4)
鼻咽頭炎	5 (0.4)
蜂巣炎	3 (0.3)
歯肉炎	2 (0.2)
歯髄炎	2 (0.2)
膀胱炎	1 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.1)
中耳炎	1 (0.1)
歯周炎	1 (0.1)
【臨床検査】	67 (5.7)
便潜血陽性	20 (1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.8)
ヘモグロビン減少	9 (0.8)
ヘマトクリット減少	7 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (0.5)
赤血球数減少	6 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (0.4)
アマラーゼ増加	4 (0.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
血中尿酸増加	4 (0.3)
尿中血陽性	4 (0.3)
血中クレアチニン増加	3 (0.3)
白血球数増加	3 (0.3)
血中ビリルビン増加	2 (0.2)
血中カリウム増加	2 (0.2)
遊離脂肪酸増加	2 (0.2)
血小板数減少	2 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.2)
血中クロール減少	1 (0.1)
血中コリンエステラーゼ増加	1 (0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1)
血中ナトリウム減少	1 (0.1)
心電図T波逆転	1 (0.1)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.1)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.1)
神経伝導検査異常	1 (0.1)
体重減少	1 (0.1)
心電図異常T波	1 (0.1)
尿中蛋白陽性	1 (0.1)
【代謝及び栄養障害】	81 (6.9)
低血糖症	79 (6.7)
食欲減退	1 (0.1)
高アマラーゼ血症	1 (0.1)
【筋骨格系及び結合組織障害】	7 (0.6)
背部痛	2 (0.2)
関節痛	1 (0.1)
変形性関節症	1 (0.1)
四肢痛	1 (0.1)
滑液嚢腫	1 (0.1)
腱鞘炎	1 (0.1)
【良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）】	1 (0.1)
肝臓血管腫	1 (0.1)
大腸腺腫	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
【神経系障害】	14 (1.2)
浮動性めまい	4 (0.3)
味覚異常	2 (0.2)
頭痛	2 (0.2)
感覚鈍麻	2 (0.2)
手根管症候群	1 (0.1)
神経痛	1 (0.1)
傾眠	1 (0.1)
パーキンソン病	1 (0.1)
【腎及び尿路障害】	8 (0.7)
腎嚢胞	3 (0.3)
頻尿	2 (0.2)
尿管結石	1 (0.1)
腎石灰沈着症	1 (0.1)
腎結石症	1 (0.1)
尿閉	1 (0.1)
腎機能障害	1 (0.1)
【呼吸器、胸郭及び縦隔障害】	4 (0.3)
上気道の炎症	2 (0.2)
咳嗽	1 (0.1)
口腔咽頭不快感	1 (0.1)
【皮膚及び皮下組織障害】	15 (1.3)
湿疹	4 (0.3)
そう痒症	4 (0.3)
発疹	2 (0.2)
皮膚炎	1 (0.1)
過角化	1 (0.1)
神経皮膚炎	1 (0.1)
全身性皮疹	1 (0.1)
白斑症	1 (0.1)
【血管障害】	4 (0.3)
高血圧	2 (0.2)
起立性低血圧	1 (0.1)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.1)

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 17.0) の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計した。

2) 副作用発現状況一覧 (長期使用に関する特定使用成績調査)¹³⁾

安全性解析対象症例	6324例
副作用発現症例数	600例 (9.49%)

副作用の種類	発現例数 (%)
【感染症および寄生虫症】	37 (0.59)
アニサキス症	1 (0.02)
虫垂炎	2 (0.03)
気管支炎	1 (0.02)
壊疽性蜂巣炎	1 (0.02)
膀胱炎	3 (0.05)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.02)
胃腸炎	7 (0.11)
帯状疱疹	2 (0.03)
インフルエンザ	1 (0.02)
上咽頭炎	3 (0.05)
中耳炎	1 (0.02)
咽頭炎	1 (0.02)
肺炎	3 (0.05)

副作用の種類	発現例数 (%)
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.02)
肺結核	1 (0.02)
尿路感染	2 (0.03)
副鼻腔気管支炎	1 (0.02)
大腸菌性尿路感染	1 (0.02)
ヘリコバクター性胃炎	2 (0.03)
細菌性肺炎	1 (0.02)
細菌性膀胱炎	1 (0.02)
口腔ヘルペス	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）】	29 (0.46)
基底細胞癌	1 (0.02)
乳癌	2 (0.03)

副作用の種類	発現例数 (%)
胆管細胞癌	1 (0.02)
結腸癌	3 (0.05)
胃癌	4 (0.06)
肺大細胞癌	1 (0.02)
喉頭癌	1 (0.02)
脂肪腫	1 (0.02)
髄膜腫	1 (0.02)
膵癌	1 (0.02)
直腸癌	1 (0.02)
腎癌	1 (0.02)
後腹膜癌	1 (0.02)
肺扁平上皮癌	1 (0.02)
子宮癌	1 (0.02)
ワルデンストローム・マクログロブリン血症	1 (0.02)
単クローン性免疫グロブリン血症	1 (0.02)
消化器新生物	1 (0.02)
腹膜の悪性新生物	1 (0.02)
膵神経内分泌腫瘍	1 (0.02)
膵管内乳頭粘液性腫瘍	1 (0.02)
再発肝癌	1 (0.02)
膵管内乳頭粘液性癌	1 (0.02)
【血液およびリンパ系障害】	3 (0.05)
貧血	1 (0.02)
内出血発生の増加傾向	1 (0.02)
鉄欠乏性貧血	1 (0.02)
【免疫系障害】	1 (0.02)
季節性アレルギー	1 (0.02)
【代謝および栄養障害】	109 (1.72)
糖尿病	6 (0.09)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.02)
高コレステロール血症	3 (0.05)
高血糖	3 (0.05)
高カリウム血症	2 (0.03)
高トリグリセリド血症	2 (0.03)
高尿酸血症	11 (0.17)
低血糖	68 (1.08)
脂質異常症	7 (0.11)
食欲障害	1 (0.02)
脂質代謝障害	1 (0.02)
食欲減退	3 (0.05)
高脂血症	5 (0.08)
高クレアチニン血症	1 (0.02)
【精神障害】	10 (0.16)
無感情	1 (0.02)
うつ病	1 (0.02)
摂食障害	1 (0.02)
不眠症	6 (0.09)
身体症状症	1 (0.02)
【神経系障害】	63 (1.00)
頸動脈狭窄	1 (0.02)
小脳梗塞	2 (0.03)
脳出血	4 (0.06)
脳梗塞	13 (0.21)
認知症	4 (0.06)
浮動性めまい	15 (0.24)
味覚異常	2 (0.03)
出血性脳梗塞	1 (0.02)
頭部不快感	1 (0.02)

副作用の種類	発現例数 (%)
頭痛	3 (0.05)
感覚鈍麻	4 (0.06)
第3脳神経麻痺	1 (0.02)
意識消失	1 (0.02)
末梢性ニューロパチー	2 (0.03)
正常圧水頭症	1 (0.02)
パーキンソニズム	1 (0.02)
坐骨神経痛	1 (0.02)
傾眠	1 (0.02)
振戦	1 (0.02)
頸動脈閉塞	1 (0.02)
ラクナ梗塞	2 (0.03)
低血糖性意識消失	1 (0.02)
血栓性脳梗塞	1 (0.02)
【眼障害】	7 (0.11)
白内障	1 (0.02)
糖尿病網膜症	1 (0.02)
眼瞼下垂	1 (0.02)
黄斑浮腫	1 (0.02)
眼窩周囲浮腫	1 (0.02)
視力障害	1 (0.02)
硝子体出血	1 (0.02)
【耳および迷路障害】	3 (0.05)
耳鳴	2 (0.03)
頭位性回転性めまい	1 (0.02)
【心臓障害】	31 (0.49)
急性心筋梗塞	1 (0.02)
狭心症	3 (0.05)
不安定狭心症	1 (0.02)
不整脈	1 (0.02)
冠動脈硬化症	1 (0.02)
心房細動	7 (0.11)
第二度房室ブロック	1 (0.02)
徐脈	2 (0.03)
心不全	1 (0.02)
急性心不全	2 (0.03)
うっ血性心不全	3 (0.05)
心筋梗塞	5 (0.08)
動悸	2 (0.03)
上室性期外収縮	2 (0.03)
頻脈	1 (0.02)
心室性期外収縮	1 (0.02)
【血管障害】	32 (0.51)
高血圧	21 (0.33)
低血圧	4 (0.06)
末梢冷感	1 (0.02)
末梢動脈閉塞性疾患	5 (0.08)
腸骨動脈閉塞	1 (0.02)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	8 (0.13)
しゃっくり	1 (0.02)
間質性肺疾患	2 (0.03)
肺臓炎	1 (0.02)
上気道の炎症	3 (0.05)
喉頭不快感	1 (0.02)
【胃腸障害】	100 (1.58)
腹部不快感	2 (0.03)
腹部膨満	5 (0.08)
腹痛	3 (0.05)
上腹部痛	1 (0.02)

副作用の種類	発現例数 (%)
慢性胃炎	2 (0.03)
便秘	51 (0.81)
下痢	8 (0.13)
十二指腸潰瘍	1 (0.02)
消化不良	6 (0.09)
腸炎	1 (0.02)
鼓腸	1 (0.02)
胃潰瘍	3 (0.05)
胃炎	6 (0.09)
胃食道逆流性疾患	11 (0.17)
胃腸出血	2 (0.03)
メレナ	1 (0.02)
悪心	2 (0.03)
食道狭窄	1 (0.02)
食道静脈瘤出血	1 (0.02)
口内炎	2 (0.03)
嘔吐	3 (0.05)
胃十二指腸炎	1 (0.02)
大腸ポリープ	1 (0.02)
下部消化管穿孔	1 (0.02)
【肝胆道系障害】	53 (0.84)
胆管結石	1 (0.02)
胆管炎	1 (0.02)
急性胆管炎	1 (0.02)
硬化性胆管炎	1 (0.02)
急性胆嚢炎	1 (0.02)
肝機能異常	32 (0.51)
脂肪肝	5 (0.08)
肝障害	12 (0.19)
脂肪性肝炎	1 (0.02)
【皮膚および皮下組織障害】	31 (0.49)
脱毛症	2 (0.03)
湿疹	9 (0.14)
類天疱瘡	1 (0.02)
そう痒症	9 (0.14)
発疹	8 (0.13)
蕁麻疹	4 (0.06)
【筋骨格系および結合組織障害】	13 (0.21)
関節痛	2 (0.03)
関節炎	1 (0.02)
背部痛	2 (0.03)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.02)
筋痙攣	1 (0.02)
筋骨格痛	1 (0.02)
四肢痛	1 (0.02)
関節周囲炎	1 (0.02)
関節リウマチ	2 (0.03)
椎間板突出	1 (0.02)
筋骨格硬直	1 (0.02)
【腎および尿路障害】	40 (0.63)
尿道結石	1 (0.02)
緊張性膀胱	1 (0.02)
腎結石症	1 (0.02)
頻尿	2 (0.03)
蛋白尿	6 (0.09)
腎障害	1 (0.02)
尿閉	1 (0.02)
糖尿病性腎症	6 (0.09)
腎機能障害	18 (0.28)

副作用の種類	発現例数 (%)
慢性腎臓病	3 (0.05)
急性腎障害	1 (0.02)
【生殖系および乳房障害】	5 (0.08)
良性前立腺肥大症	3 (0.05)
子宮頸部上皮異形成	1 (0.02)
卵巣嚢胞	1 (0.02)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	35 (0.55)
胸部不快感	2 (0.03)
胸痛	1 (0.02)
死亡	6 (0.09)
顔面浮腫	1 (0.02)
疲労	1 (0.02)
異常感	3 (0.05)
冷感	1 (0.02)
空腹	2 (0.03)
低体温	1 (0.02)
倦怠感	5 (0.08)
浮腫	3 (0.05)
末梢性浮腫	5 (0.08)
突然死	1 (0.02)
口渇	4 (0.06)
廃用症候群	1 (0.02)
【臨床検査】	100 (1.58)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.02)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (0.17)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.02)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (0.13)
血中コレステロール増加	5 (0.08)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.03)
血中クレアチニン減少	1 (0.02)
血中クレアチニン増加	13 (0.21)
血中ブドウ糖減少	1 (0.02)
血中ブドウ糖増加	5 (0.08)
血圧上昇	9 (0.14)
血中トリグリセリド減少	2 (0.03)
血中トリグリセリド増加	10 (0.16)
血中尿素増加	15 (0.24)
フルクトサミン増加	1 (0.02)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.02)
グリコヘモグロビン増加	6 (0.09)
高比重リポ蛋白減少	2 (0.03)
肝機能検査異常	1 (0.02)
低比重リポ蛋白減少	2 (0.03)
低比重リポ蛋白増加	11 (0.17)
体重増加	16 (0.25)
心電図 ST-T 部分異常	1 (0.02)
尿中蛋白陽性	3 (0.05)
肝酵素上昇	1 (0.02)
腎機能検査異常	1 (0.02)
腓酵素増加	1 (0.02)
血中トリプシン増加	1 (0.02)
肝機能検査値上昇	1 (0.02)

副作用の種類	発現例数 (%)
【傷害、中毒および処置合併症】	6 (0.09)
事故	1 (0.02)
凍瘡	1 (0.02)
靭帯捻挫	1 (0.02)

副作用の種類	発現例数 (%)
過量投与	1 (0.02)
脊椎圧迫骨折	2 (0.03)
【外科および内科処置】	2 (0.03)
入院	2 (0.03)

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 21.0) の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計した。

3) 副作用発現状況一覧 (速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤、SGLT2 阻害薬等との併用に関する特定使用成績調査) ¹⁴⁾

安全性解析対象症例	1473例
副作用発現症例数	109例 (7.40%)

副作用の種類	発現例数 (%)
【感染症および寄生虫症】	5 (0.34)
膀胱炎	1 (0.07)
食道カンジダ症	1 (0.07)
肺炎	1 (0.07)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.07)
偽膜性大腸炎	1 (0.07)
【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)】	5 (0.34)
胆管細胞癌	1 (0.07)
胃癌	2 (0.14)
肝細胞癌	2 (0.14)
【代謝および栄養障害】	45 (3.05)
コントロール不良の糖尿病	2 (0.14)
高コレステロール血症	1 (0.07)
高血糖	2 (0.14)
高カリウム血症	1 (0.07)
高トリグリセリド血症	1 (0.07)
低血糖	36 (2.44)
脂質異常症	1 (0.07)
食欲減退	1 (0.07)
高脂血症	1 (0.07)
【神経系障害】	3 (0.20)
脳梗塞	1 (0.07)
浮動性めまい	1 (0.07)
失神	1 (0.07)
【耳および迷路障害】	1 (0.07)
耳管狭窄	1 (0.07)
【心臓障害】	4 (0.27)
急性心筋梗塞	1 (0.07)
狭心症	1 (0.07)
不安定狭心症	1 (0.07)
うっ血性心不全	1 (0.07)
【血管障害】	2 (0.14)
高血圧	2 (0.14)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	1 (0.07)
誤嚥性肺炎	1 (0.07)
【胃腸障害】	11 (0.75)
腹部不快感	1 (0.07)
腹部膨満	1 (0.07)
虚血性大腸炎	1 (0.07)
便秘	4 (0.27)
胃炎	1 (0.07)

副作用の種類	発現例数 (%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.07)
大腸ポリープ	1 (0.07)
心窩部不快感	1 (0.07)
自己免疫性膵炎	1 (0.07)
【肝胆道系障害】	8 (0.54)
急性胆嚢炎	1 (0.07)
肝機能異常	3 (0.20)
脂肪肝	2 (0.14)
肝障害	2 (0.14)
【皮膚および皮下組織障害】	6 (0.41)
湿疹	1 (0.07)
多形紅斑	1 (0.07)
寝汗	1 (0.07)
そう痒症	1 (0.07)
発疹	2 (0.14)
【筋骨格系および結合組織障害】	3 (0.20)
関節痛	1 (0.07)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.07)
変形性脊椎症	1 (0.07)
【腎および尿路障害】	6 (0.41)
蛋白尿	1 (0.07)
糖尿病性腎症	1 (0.07)
腎機能障害	3 (0.20)
慢性腎臓病	1 (0.07)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	4 (0.27)
無力症	1 (0.07)
倦怠感	1 (0.07)
浮腫	1 (0.07)
末梢性浮腫	1 (0.07)
【臨床検査】	17 (1.15)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.14)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.07)
血中クレアチニン増加	1 (0.07)
血中ブドウ糖増加	1 (0.07)
血圧上昇	1 (0.07)
血中トリグリセリド増加	4 (0.27)
血中尿素増加	1 (0.07)
グリコヘモグロビン増加	2 (0.14)
体重減少	1 (0.07)

副作用の種類	発現例数 (%)
体重増加	5 (0.34)
尿中蛋白陽性	2 (0.14)
肝機能検査値上昇	1 (0.07)

副作用の種類	発現例数 (%)
【傷害、中毒および処置合併症】	2 (0.14)
脊椎圧迫骨折	1 (0.07)
挫傷	1 (0.07)

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 22.0) の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計した。

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

血液透析治療中の末期腎不全患者にアナグリプチン 400mg^{注)}を単回経口投与し、投与後に血液透析を実施したとき、投与量の 12.6%が透析液中に除去された²¹⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。

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)

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号 (PTP の誤飲対策について) により設定した。

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. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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に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。

(解説)

本剤のラットを用いた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 1 例で同様の血管肉腫が認められたこと、及び2000/1000mg/kg/日群の雄で膀胱の移行上皮乳頭腫の発生頻度に増加傾向が認められたことから設定した。(「IX. 2. (4)がん原性試験」の項参照)

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³³⁾

試験項目		動物種 (性、動物数)	投与経路 投与量	試験成績
中枢神経系	一般症状及び行動に及ぼす作用 (Irwinの変法)	ラット (雄、6)	経口、単回 500、1000、2000 mg/kg	影響なし
呼吸器系	呼吸数、1回換気量及び分時換気量に及ぼす作用	ラット (雄、6)	経口、単回 500、1000、2000 mg/kg	影響なし
心血管系	hERG電流に及ぼす作用 (パッチクランプ法)	ヒト胎児 腎細胞株 HEK293	<i>in vitro</i> 30、100、300 μ g/mL	IC ₅₀ : >300 μ g/mL 30 μ g/mL : 影響なし 100、300 μ g/mL : hERG電流抑制
	心筋活動電位持続時間に及ぼす作用 (微小電極法)	モルモット 摘出乳頭筋 標本	<i>in vitro</i> 30、100、300 μ g/mL	30 μ g/mL : 影響なし 100 μ g/mL : APD ₃₀₋₉₀ 相対値の高値 300 μ g/mL : APA、V _{max} 、APD ₃₀ 、APD ₅₀ 及びAPD ₉₀ 相対値の低値、並びにAPD ₃₀₋₉₀ 相対値の高値
	血圧、心拍数及び心電図に及ぼす作用 (テレメトリー法)	無麻酔イヌ (雄、4)	経口、単回 30、100、300 mg/kg	30、100mg/kg : 影響なし 300mg/kg : 可逆性のQRS時間の延長
腎・泌尿器系	尿量、尿中電解質及び尿浸透圧に及ぼす作用	ラット (雄、8)	経口、単回 200、600、2000 mg/kg	200mg/kg : 尿中ナトリウム及びカリウム排泄量の軽度な増加 600、2000mg/kg : 尿量の増加、並びに尿中ナトリウム、カリウム及び塩素排泄量の増加 いずれの用量においても、尿浸透圧に影響なし
	糸球体濾過量、腎血漿流量及び濾過率に及ぼす作用	ラット (雄、8)	経口、単回 200、600、2000 mg/kg	200mg/kg : 影響なし 600mg/kg : 糸球体濾過量の低下 2000mg/kg : 糸球体濾過量及び腎血漿流量の低下

試験項目		動物種 (性、動物数)	投与経路 投与量	試験成績
胃腸管系	胃排出能に及ぼす作用	ラット (雄、8)	経口、単回 200、600、2000 mg/kg	200mg/kg：影響なし 600、2000mg/kg：胃排出率の低下
	小腸輸送能に及ぼす作用	ラット (雄、8)	経口、単回 200、600、2000 mg/kg	200、600mg/kg：影響なし 2000mg/kg：小腸輸送能の抑制
	胃液分泌に及ぼす作用	ラット (雄、8)	経口、単回 200、600、2000 mg/kg	200、600mg/kg：影響なし 2000mg/kg：pHの上昇及びペプシン活性の低下傾向
自律神経系	各種アゴニストによる 収縮反応に及ぼす作用 (アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム、セロトニン)	モルモット 摘出回腸 標本	<i>in vitro</i> 38.3、115、 383 μ g/mL (100、300、 1000 μ mol/L)	38.3 μ g/mL：影響なし 115 μ g/mL：ヒスタミン収縮高比率の低下 383 μ g/mL：ヒスタミン及びアセチルコリン収縮高比率の低下 塩化バリウム及びセロトニン収縮に対する作用並びにアナグリプチン単独の作用はなし

APA：活動電位振幅、 V_{max} ：最大立ち上がり速度、 APD_{30} ：30%再分極時活動電位持続時間、 APD_{50} ：50%再分極時活動電位持続時間、 APD_{90} ：90%再分極時活動電位持続時間、 APD_{30-90} ： APD_{90} と APD_{30} との差

(3) その他の薬理試験³⁴⁾ (参考情報)

アナグリプチン及びヒトでの主代謝物であるSKL-12320は、100及び500 μ mol/Lで評価したいずれのプロテアーゼ (32種類) に対しても阻害作用を示さなかった。また、アナグリプチン及びSKL-12320は、10 μ mol/Lで評価したいずれの受容体及びイオンチャンネルと特異的リガンドとの結合 (60種類) に対して阻害作用を示さなかった。

アナグリプチンは、50 μ mol/Lで抗CD3 ϵ 抗体刺激によるマウス脾臓由来T細胞の増殖及びLPS刺激によるマウス脾臓由来B細胞の増殖に対して阻害作用を示さなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁵⁾

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	経口	2000	雌雄：>2000
	静脈内	125、250、500、1000、2000	雌雄：500~1000
イヌ	経口	100、300、1000	雌雄：>1000
サル	経口	30、100、300、1000	雌雄：>1000

(2) 反復投与毒性試験³⁶⁾

動物種	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	4週 経口	200、600、2000	雌雄：200	600mg/kg/日以上：肝臓重量の増加、(雄) 甲状腺濾胞上皮の肥大、(雄) 摂水量の増加を伴う尿検査値の変動 2000mg/kg/日：大脳の脈絡叢上皮の空胞化、縮腫、小葉中心帯肝細胞の肥大、(雌) 甲状腺重量の増加、(雌) 摂水量の増加を伴う尿検査値の変動、(雄) 精細管上皮の変性、(雄) 精巣上体で管腔内細胞残屑
ラット	13週 経口	100、400、2000	雌雄：100	400mg/kg/日以上（主として2000mg/kg/日）：摂水量の増加を伴う尿検査値の変動、(雄) 貧血所見、(雄) 脾臓での髄外造血の亢進 2000mg/kg/日：大脳及び小脳の脈絡叢上皮の空胞化、縮腫、肝臓重量の増加、小葉中心帯肝細胞の肥大、(雄) 甲状腺重量の増加、甲状腺濾胞上皮の肥大、血漿中T ₄ 濃度の減少傾向及びTSH濃度の増加傾向、(雄) 精細管の萎縮及び空胞化、(雄) 精巣上体で管腔内細胞残屑及び精子数の減少、(雌) 卵巣重量の増加、(雌) 子宮重量の減少、(雌) 卵巣黄体の大型化、(雌) 子宮内膜間質の萎縮、(雌) 膣粘膜上皮の粘液変性、(雌) 貧血所見、(雌) 脾臓での髄外造血の亢進、網赤血球率の増加、小型球状赤血球の出現
	26週 経口	100、300、1000	雌雄：300	1000mg/kg/日：大脳及び小脳の脈絡叢上皮の空胞化、摂水量の増加を伴う尿検査値の変動、(雌) 膣粘膜上皮の粘液変性、(雌) 性周期異常、貧血所見
イヌ	4週 経口	30、100、300	雌雄：100	300mg/kg/日：心拍数の増加、QRS時間及びQTc間隔の延長、縮腫、軟便又は粘液便、便潜血反応陽性、腸管粘膜固有層に好酸球の増加
サル	4週 経口	60、200、600	雄：60 雌：<60	60mg/kg/日以上：(雌) 軽度な胃粘膜障害 200mg/kg/日以上：QRS時間の延長、(雄) 軽度な胃粘膜障害 600mg/kg/日（一部200mg/kg/日）：肝臓重量の増加を伴うびまん性肝細胞の脂肪化
	13週 経口	10、50、300	雌雄：50	300mg/kg/日：QTc間隔の延長
	52週 経口	10、50、300	雌雄：50	300mg/kg/日：PR間隔の延長

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*, *in vivo*)³⁷⁾

In vitro 試験である細菌を用いた復帰突然変異試験、及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、並びに *in vivo* 試験であるラットを用いた小核試験及び不定期 DNA 合成 (UDS) 試験を実施した。染色体異常試験において、短時間処理法の代謝活性化系非存在下で陽性を示したが、極めて高用量 (3835 μ g/mL) での変化であり、また他の試験では陰性であったことから、アナグリプチンが生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

(4) がん原性試験 (マウス、ラット)³⁷⁾

マウスを用いて104週間反復経口投与がん原性試験 (200、600及び2000^{*1}mg/kg/日) を実施したところ、アナグリプチンにがん原性は認められなかった。

また、ラットを用いた104週間反復経口投与がん原性試験 (200、600^{*2}及び2000^{*3}mg/kg/日) を実施したところ、2000^{*3}mg/kg/日の雄で肝臓の血管肉腫の発生頻度の増加が見られ、2000mg^{*3}/kg/日の雌1例の肝臓にも同様の血管肉腫が見られた。また、2000^{*3}mg/kg/日の雄の膀胱において、結石及び移行上皮の単純性過形成の発生頻度が増加し、移行上皮乳頭腫の発生頻度の増加傾向が見られた。(「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照)

※1: 雄は74週以降1000mg/kg/日に減量し、102週で剖検した。

※2: 雌は101週で剖検した。

※3: 雌は99週で剖検した。雄は71週以降1000mg/kg/日に減量し、84週で剖検した。

(5) 生殖発生毒性試験³⁸⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

<雄投与試験 (200、600及び2000mg/kg/日) >

一般毒性学的影響として、2000mg/kg/日で体重増加抑制、摂餌量の減少、摂水量の増加、肝臓重量の増加、精巣の小型化、精巣及び精巣上体重量の減少、精細管の萎縮及び空胞化、並びに精巣上体の管腔内精子の減少及び管腔内細胞残屑が見られた。雄動物の生殖機能に及ぼす影響として、2000mg/kg/日で精子数及び運動精子率の低下が見られ、それにより受胎能は消失した。初期胚発生に及ぼす影響は600mg/kg/日まで認められなかった。一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に関する無毒性量、並びに初期胚発生に関する無毒性量は、いずれも600mg/kg/日と推定された。

<雌投与試験 (200、600及び2000mg/kg/日) >

一般毒性学的影響として、600mg/kg/日以上で肝臓重量の増加、2000mg/kg/日で体重増加量及び摂餌量の減少、並びに摂水量の増加が見られた。生殖機能に及ぼす影響として、2000mg/kg/日で性周期の延長が見られた。初期胚発生に及ぼす影響は認められなかった。雌動物の一般毒性学的無毒性量は200mg/kg/日、生殖機能に関する無毒性量は600mg/kg/日、初期胚発生に関する無毒性量は2000mg/kg/日と推定された。

2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ)

<ラット (200、600及び2000mg/kg/日) >

母動物に及ぼす一般毒性学的影響として、600mg/kg/日以上で摂水量の増加、2000mg/kg/日で体重増加量及び摂餌量の減少、並びに肝臓重量の増加が見られた。しかし、生殖機能に及ぼす影響は認められなかった。胚・胎児発生に及ぼす影響として、2000mg/kg/日で胎

児の発育遅延を示唆する生存胎児体重の減少、並びに仙尾椎骨の骨化数の減少及び第5胸骨核骨化率の減少傾向が見られた。しかし、催奇形性作用は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は200mg/kg/日、母動物の生殖機能に関する無毒性量は2000mg/kg/日、胚・胎児発生に関する無毒性量は600mg/kg/日と推定された。

<ウサギ (150、300 及び 600mg/kg/日) >

母動物に及ぼす一般毒性学的影響として、600mg/kg/日で排糞量の減少、無排便、体重増加抑制及び摂餌量の減少が見られた。母動物の生殖機能に及ぼす影響として、600mg/kg/日で流産が見られた。胚・胎児発生に及ぼす影響は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に関する無毒性量は300mg/kg/日、胚・胎児発生に関する無毒性量は600mg/kg/日と推定された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ラット)

<ラット (200、600 及び 2000mg/kg/日) >

母動物に及ぼす一般毒性学的影響として、600mg/kg/日以上で摂餌量の減少、体重増加抑制及び摂水量の増加、2000mg/kg/日で肝臓重量の増加が見られた。しかし、生殖機能に及ぼす影響は認められなかった。出生児に及ぼす影響として 600mg/kg/日以上で発育抑制 (体重増加抑制) が見られた。しかし、外表分化、感覚・反射機能、行動・学習及び生殖機能に対する影響は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は 200mg/kg/日、母動物の生殖機能に関する無毒性量は 2000mg/kg/日、出生児に関する無毒性量は 200mg/kg/日と推定された。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性³⁷⁾

1) 抗原性試験 (モルモット、マウス)

モルモットを用いて能動全身性アナフィラキシー (ASA) 反応及び同種受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応を、マウスを用いて異種 (ラット) PCA反応を行った結果、いずれの反応も陰性であり、アナグリプチンが抗原性を示す可能性は低いと考えられた。

2) 免疫毒性試験 (ラット)

ラットを用いて4週間反復経口投与による免疫毒性試験 (200、600及び2000mg/kg/日) を実施した。T細胞依存性抗原に対する特異抗体産生能及びリンパ球サブセットに対する影響を指標にした。その結果、いずれの指標においてもアナグリプチン投与による影響は認められず、アナグリプチンが免疫毒性を示す可能性は低いと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：スイニー錠 100mg 処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：アナグリプチン 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：スイニー錠100mgを服用される患者様へ（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

7. 国際誕生年月日

2012年9月28日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
スイニー錠 100mg	2012年9月28日	22400AMX01387000	2012年11月22日	2012年11月30日

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2015年12月21日

	新	旧
効能又は効果	2型糖尿病	2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 ④食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ⑤食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

※下線部の変更

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

<再審査結果>

再審査結果通知年月日：2021年12月8日

内容：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(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年：2012年9月28日～2020年9月27日（終了）

12. 投与期間制限に関する情報

療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
スイニー錠 100mg	3969016F1023	3969016F1023	122017901	622201701

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：健康成人における薬物動態：単回投与試験（承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.1)
- 2) 社内資料：健康成人における薬物動態：反復投与試験（承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.2)
- 3) 社内資料：メトホルミンとの薬物相互作用(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.9)
- 4) 社内資料：2型糖尿病患者における薬力学的検討（承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.7.6.4.2)
- 5) 社内資料：ミグリトールとの薬物相互作用(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.8)
- 6) 社内資料：第Ⅱ相試験(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.7.6.5.1及びCTD 2.7.2.3.2.5)
- 7) 社内資料：第Ⅲ相試験 単独療法長期投与(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.7.6.5.3)
- 8) 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（承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.7.6.5.4)
- 9) 社内資料：スルホニルウレア剤又はビグアナイド系薬剤併用試験（承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.7.6.5.5)
- 10) 社内資料：速効型インスリン分泌促進剤併用試験（承認年月日：2015年12月21日、CTD 2.7.6.5.7)
- 11) 社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相試験 単独療法（承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.7.6.5.2)
- 12) 社内資料：インスリン製剤併用試験（承認年月日：2015年12月21日、CTD 2.7.6.5.1)
- 13) 石田 力 他：薬理と治療. 2021；49(10)：1589-1626
- 14) 石田 力 他：薬理と治療. 2021；49(12)：2027-2057
- 15) Drucker DJ, et al. : Lancet. 2006；368(9548)：1696-1705 (PMID:17098089)
- 16) Vilsbøll T, et al. : J Clin Endocrinol Metab. 2003；88(1)：220-224 (PMID:12519856)
- 17) 社内資料：DPP-4に対する阻害作用の検討(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.6.2.2.1)
- 18) 社内資料：Zucker fatty ラットにおける耐糖能改善作用の検討（承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.6.2.2.9)
- 19) 社内資料：GK ラットにおける耐糖能改善作用の検討（承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.6.2.2.10)
- 20) 社内資料：膵 β 細胞に対する作用（承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.6.2.2.11)
- 21) 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（承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.7.6.1.1及びCTD 2.7.6.3.7)
- 22) 社内資料：グリベンクラミドとの薬物相互作用（承認年月日：2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.12)
- 23) 社内資料：ピオグリタゾンとの薬物相互作用(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.13)
- 24) 社内資料：ジゴキシンの薬物相互作用(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.10)
- 25) 社内資料：シクロスポリンとの薬物相互作用(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.11)
- 26) 社内資料：健康成人におけるマスバランス(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.3)
- 27) 社内資料：非臨床試験-薬物動態試験:吸収(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.6.4.3)
- 28) 社内資料：非臨床試験-薬物動態試験:分布(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.6.4.4)
- 29) 社内資料：非臨床試験-薬物動態試験:排泄(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.6.4.6、CTD 2.6.4.7.2及びCTD 2.6.4.7.3)
- 30) 社内資料：非臨床試験-薬物動態試験:代謝(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.6.4.5)

及びCTD 2.6.4.7.1)

- 3 1) 社内資料:腎機能障害患者における薬物動態(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.6)
- 3 2) 社内資料:肝機能障害患者における薬物動態(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.7.6.3.5)
- 3 3) 社内資料:安全性薬理試験(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.6.2.4)
- 3 4) 社内資料:副次的薬理試験(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.6.2.3)
- 3 5) 社内資料:単回投与毒性試験(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.6.6.2)
- 3 6) 社内資料:反復投与毒性試験(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.6.6.3)
- 3 7) 社内資料:その他の特殊毒性(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.6.6.4、CTD 2.6.6.5、
CTD 2.6.6.8.1 及びCTD 2.6.6.8.2)
- 3 8) 社内資料:生殖発生毒性試験(承認年月日:2012年9月28日、CTD 2.6.6.6)

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

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

効能又は効果

2 型糖尿病

用法及び用量

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。

用法及び用量に関連する注意

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。[9.2.1、16.6.1 参照]

	クレアチンクリアランス (mL/分)	血清クレアチニン値 (mg/dL) 注)	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) クレアチンクリアランスに相当する換算値 (年齢 60 歳、体重 65kg)

外国での発売状況 (2022 年 2 月現在)

国名	韓国
販売名	GUARDLET Tab. 100mg
会社名	JW Pharmaceutical
発売年月	2015 年 10 月
剤形	フィルムコーティング錠
含量	100mg
効能又は効果	本剤は、2 型糖尿病患者の血糖コントロールを向上させるために、食事療法と運動療法の補助剤として投与する。 1. 本剤は、単独療法として投与する。 2. 本剤は、次の場合、併用療法として投与する。 －メトホルミンの単独療法で十分な血糖コントロールができない場合、本剤を併用投与する。
用法及び用量	本剤は、単独療法または併用療法時、1 回 100mg を 1 日 2 回朝夕に投与する。 本剤は、食事と関係なく投与することができる。 ・腎機能障害患者 －軽度及び中等度の腎機能障害患者 (クレアチンクリアランス ≥ 30 mL/min) : 用量調節する必要はない。 －重度の腎機能障害患者 (クレアチンクリアランス < 30 mL/min) 又は末期腎不全 (ESRD) 患者 : 100mg を 1 日 1 回投与することが推奨される。 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ず、投与することができる。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口にて個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口にて個別に照会すること。

2. その他の関連資料

患者用使用説明書

「スイニー錠 100mg を服用される患者様へ」(2022年2月改訂)

1日に飲む回数は医師の指示通りに。毎日続けましょう。

飲み方について

- 1回1錠(または2錠)
- 1日2回(朝と夕)

服用のタイミングは、食事の前か後どちらでも構いません。腎臓にご病気のある方は1日1回の服用となる場合もあります。

もし飲み忘れたら...

決して2回分を一度に飲まないでください。気づいた時に1回分を飲んでください。ただし、次の飲む時間が近い場合は1回とばして次の時間に1回分飲んでください。

服用後のご注意

スイニー錠の服用をはじめると、「便秘」などの症状があらわれることがあります。
※ほかにも気になる症状がありましたら、かかりつけの医師または薬剤師にご相談ください。

株式会社 三和化学研究所

スイニー®錠 100mg を服用される患者様へ

スイニー錠は血糖値に応じてインスリン分泌を促すなどの作用により、血糖コントロールを改善するおクスリです。

◎このしおりの内容は、ご家族やまわりの方にもお知らせください。

低血糖について

血糖値の低くなりすぎた状態が「低血糖」です。低血糖は、進行すると意識を失うこともありますので、徴候が現れましたら早めに対策をとる必要があります。

低血糖は、なぜ起こる?

お薬の種類・量の間違い	食事の遅れ・量不足
長時間の運動	お酒の飲みすぎ

など

このような症状にご注意

強い空腹感、脱力感、冷や汗、顔が青白い、手足のふるえ、動悸、気分が悪い など

頭痛、眠気、強い疲労感、めまい、言葉が出ない、動作がぎこちない、物が見えにくい など

意識を失う、けいれん、昏睡状態になる

どのような対策が必要?

早めに気づいて対処することで、重い低血糖症状を避けることができます。まずは糖分(角砂糖、アメなど)を補給しましょう。それでも症状がおさまらない場合は、すぐに医療機関に連絡することが大切です。