

選択的DPP-4阻害剤／選択的SGLT2阻害剤配合剤

◎2型糖尿病治療剤◎

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋
により使用すること

スージャヌ® 配合錠

SUJANU® Combination Tablets

シタグリプチンリン酸塩水和物／イブラグリフロジン L-プロリン配合錠

承認番号	23000AMX00452000
薬価収載	2018年5月
販売開始	2018年5月
国際誕生	2018年3月

貯法：室温保存
有効期間：30箇月



【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液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。〕
- (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

25mg 1日1回であることから、本剤を投与しないこと。
〔「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕

- (5) 中等度の腎機能障害のある患者ではイブラグリフロジンの効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕

【組成・性状】

販売名		スージャヌ®配合錠
剤形・色調		円形、フィルムコーティング錠、淡黄赤色
有効成分の名称		シタグリプチンリン酸塩水和物 イブラグリフロジン L-プロリン
含量		シタグリプチンとして50mg イブラグリフロジンとして50mg
添加物		結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
外形	表面	 直径：9.6mm
	裏面	
	側面	 厚さ：4.6mm
重量		約350mg
識別コード		JS 431

【効能・効果】

2 型糖尿病

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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- (2) 本剤は、原則として以下の場合に使用を検討すること。
 - 1) 既にシタグリプチン50mg 1日1回及びイブラグリフロジン50mg 1日1回を併用し状態が安定している場合
 - 2) シタグリプチン50mg 1日1回の単剤治療により効果不十分な場合
 - 3) イブラグリフロジン50mg 1日1回の単剤治療により効果不十分な場合
- (3) 本剤投与中において、本剤の投与がシタグリプチン及びイブラグリフロジンの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。
- (4) 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者ではイブラグリフロジンの効果が期待できず、また、これらの患者に対するシタグリプチンの最大投与量は

【用法・用量】

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 中等度の腎機能障害のある患者では、シタグリプチンの用量調節が必要であることから、以下の場合に本剤の使用を検討すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕
 - 1) シタグリプチン25mg 1日1回（中等度の腎機能障害のある患者での開始用量）及びイブラグリフロジン50mg 1日1回の併用により効果不十分な場合
 - 2) シタグリプチン50mg 1日1回（中等度の腎機能障害のある患者での最大投与量）の単剤治療により効果不十分な場合
 - 3) 既にシタグリプチン50mg 1日1回及びイブラグリフロジン50mg 1日1回を併用し状態が安定している場合
- (2) 重度の肝機能障害のある患者では、イブラグリフロジンの使用経験がなく安全性が確立していないため、シタグリプチン治療中の患者にイブラグリフロジンを併用する場合は、本剤を使用せず、イブラグリフロジンの低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 中等度の腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照〕
- (2) 重度の肝機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕
- (3) 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニル尿素剤又は速効型インスリン分泌促進薬）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすことがある。〕〔「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照〕
- (4) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
 - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2) 栄養不良状態、嘔吐、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 3) 激しい筋肉運動
 - 4) 過度のアルコール摂取者
 - 5) 高齢者
- (5) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔シタグリプチンにより腸閉塞を起こすおそれがある。〕〔「重大な副作用」の項参照〕
- (6) 尿路感染、性器感染のある患者〔イブラグリフロジンにより症状を悪化させるおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕

- (7)脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿薬併用患者等）〔イブラグリフロジンの利尿作用により脱水を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕
- (2)糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (3)本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4)本剤投与中は、血糖値等を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (5)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、不十分となったりする場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (6)イブラグリフロジンにより血清クレアチニンの上昇又は推定糸球体濾過量（eGFR）の低下がみられることがあり、また、腎機能障害のある患者ではシタグリプチンの排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある。したがって、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。〔「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕
- (7)シタグリプチンにより急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。〔「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照〕
- (8)インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対するシタグリプチン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。
- (9)イブラグリフロジンにより尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。〔「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕
- (10)イブラグリフロジンの利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕
- (11)イブラグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトosisがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
 - 1)悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中

又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2)特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
- 3)患者に対し、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。
- (12)イブラグリフロジンは、尿中グルコース排泄促進作用を有する。排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- (13)イブラグリフロジンによる体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
- (14)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。
- (15)本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。
- (16)シタグリプチンとGLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

3. 相互作用

シタグリプチン

シタグリプチンは主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推察される。〔「薬物動態」の項参照〕

イブラグリフロジン

イブラグリフロジンは主としてUGT2B7によるグルクロン酸抱合代謝を受ける。〔「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： インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 GLP-1受容体作動薬等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。 特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬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。 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」及び「重大な副作用」の項参照〕	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）との併用時には、本剤の血糖降下作用が加わることににより、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤： β -遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系薬剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分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可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。
利尿作用を有する薬剤：ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬等	左記薬剤とイブラグリフロジンの併用により、利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。
ジゴキシン	シタグリプチンとの併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕	機序不明

4. 副作用

臨床試験（治験）

国内臨床試験（シタグリプチン50mg及びイブラグリフロジン50mgを1日1回併用投与）において、220例中28例（12.7%）に副作用が認められた。主なものは頻尿13例（5.9%）、口渇6例（2.7%）、便秘6例（2.7%）であった。〔承認時〕

以下の副作用は、上記の試験又はシタグリプチン、イブラグリフロジンの各薬剤で認められているものである。

(1) 重大な副作用

- 低血糖（頻度不明）：他の糖尿病用薬（特にインスリン製剤、スルホニルウレア剤や速効型インスリン分泌促進薬）との併用で低血糖があらわれることがある。シタグリプチンとインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。したがって、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。また、シタグリプチン及びイブラグリフロジンにおいて、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。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。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕
- アナフィラキシー反応（頻度不明）：アナフィラキシー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕
- 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕
- 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、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。
- 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全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。

6) 急性膵炎（頻度不明）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。シタグリプチンの海外の自発報告においては、出血性膵炎又は壊死性膵炎も報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

7) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

8) 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〕

9) 横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 血小板減少（頻度不明）：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) 類天疱瘡（頻度不明）：類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

12) 腎盂腎炎、敗血症（いずれも頻度不明）：腎盂腎炎があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

13) 脱水（頻度不明）：脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕

14) ケトアシドーシス（頻度不明）：ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類／頻度	5%以上	1～5%未満	頻度不明 ^{注1)}
神経系障害			浮動性めまい、感覚鈍麻、糖尿病性ニューロパチー、体位性めまい、頭痛
血液及びリンパ系障害			貧血
眼障害			糖尿病網膜症、糖尿病網膜症の悪化、眼瞼浮腫
耳及び迷路障害			回転性めまい
心臓障害			上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			上気道の炎症、上気道感染
感染症			膀胱炎、外陰部膣カンジダ症、鼻咽頭炎

胃腸障害		便秘	腹部不快感（胃不快感を含む）、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、悪心、下痢、鼓腸、胃ポリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、胃食道逆流性疾患、口内炎、嘔吐
肝胆道系障害			肝機能異常
腎及び尿路障害	頻尿		多尿、尿管結石、腎結石症
生殖系及び乳房障害			陰部そう痒症
皮膚及び皮下組織障害			発疹 ^{注2)} 、湿疹 ^{注2)} 、冷汗、多汗症、蕁麻疹 ^{注2)} 、皮膚血管炎、血管浮腫、そう痒症 ^{注2)}
筋骨格系及び結合組織障害			関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、RS3PE症候群
全身障害及び投与局所様態		口渇	空腹、浮腫、倦怠感、体重減少、顔面浮腫、脱力感
血管障害			高血圧
臨床検査			心電図T波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、 γ -GTP増加、血中ビリルビン増加、血中LDH増加、CK（CPK）増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖減少、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、尿中 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿潜血陽性、尿中アルブミン／クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加、尿中 α_1 ミクログロブリン増加

注1) いずれかの有効成分（シタグリブチンあるいはイブラグリフロジン）の自発報告あるいは海外又は国内臨床試験で認められている。
 注2) イブラグリフロジンの投与初期に比較的多く発現していることから、本剤投与後は十分な観察を行い、症状がみられた場合は投与を中止するなどし、必要に応じて皮膚科医と相談して適切な処置を行うこと。

- 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ため、腎機能が低下していることが多く、また脱水症状（口渇等）の認知が遅れるなどのおそれがあることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「薬物動態」の項参照〕
- 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イブラグリフロジンを含む本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。イブラグリフロジンの類薬の動物実験（ラット）でヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。イブラグリフロジンの動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている¹⁾。なお、シタグリブチンの動物実験（ラット）で1,000mg/kg/日（シタグリブチンの臨床での最大投与量100mg/日の約100倍の曝露量に相当する）経口投与により、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率の軽度増加が認められたとの報告がある。〕
 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）でシタグリブチンの乳汁中への移行が報告されている。また、動物実験（ラット）でイブラグリフロジンの乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている¹⁾、²⁾。〕
- 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本剤の安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕
- 臨床検査結果に及ぼす影響
 イブラグリフロジンの作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖、血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。
- 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、更には穿孔を起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。〕
- その他の注意
 (1) 雌雄ラットにシタグリブチン50、150及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、500mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝腺腫及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量は、臨床でのシタグリブチンの最大投与量100mg/日の約58倍の曝露量に相当する。雌雄マウスにシタグリブチン50、125、250及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、シタグリブチン500mg/kg/日（臨床での最大投与量100mg/日の約68倍の曝露量に相当する）までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。
 (2) 雌雄ラットにイブラグリフロジン12.5、40、125、250mg/kg/日（250mg/kg/日群は雌のみで実施）を104週間反復経口投与したがん原性試験において、40mg/kg/日以上雄及び125mg/kg/日以上雌で副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。ラットにイブラグリフロジン40mg/kg/日（雄）又は125mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（AUC_{0-24hr}）は、イブラグリフロジンの最大臨床推奨用量（1日1回100mg）の約10倍又は約60倍であった³⁾。

【薬物動態】

- 血漿中濃度
 (1) 生物学的同等性試験
 健康成人男性（40例）に本剤1錠又は同用量のシタグリブチン（50mg 1錠）及びイブラグリフロジン（50mg 1錠）の単剤併用を無作為化クロスオーバー法により空腹時単回経口投与した。本剤又は併用でシタグリブチン50mg及びイブラグリフロジン50mg投与時のシタグリブチン及びイブラグリフロジンの血漿中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータは、それぞれ図1及び表1のとおりであった。本剤又は併用で同用量のシタグリブチン及びイブラグリフロジンの単剤を投与したとき、生物学的同等性が認められた。

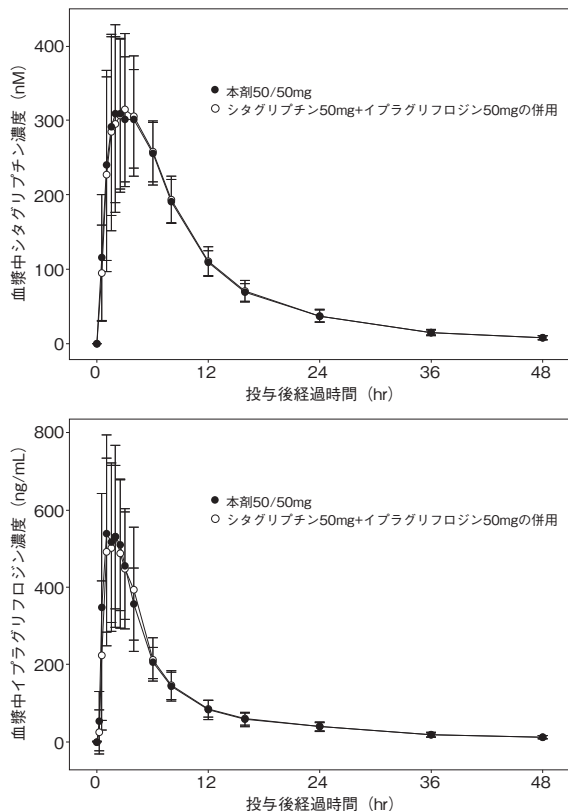


図1 本剤又は併用でシタグリブチン50mg及びイブラグリフロジンを単回経口投与した際のシタグリブチン（上図）及びイブラグリフロジン（下図）の血漿中薬物濃度推移（平均値±標準偏差、n=40）

表1 本剤又は併用でシタグリブチン50mg及びイブラグリフロジンを単回経口投与した際のシタグリブチン及びイブラグリフロジンの薬物動態パラメータ

	シタグリブチン	イブラグリフロジン
本剤		
AUC _{0-∞}	3.88 ± 0.50 μM·hr	4360 ± 820 ng·hr/mL
C _{max}	382 ± 103 nM	723 ± 188 ng/mL
T _{max}	2.00 (1.00, 6.00) hr	1.75 (0.50, 4.00) hr
t _{1/2}	10.1 ± 1.41 hr	13.1 ± 3.22 hr
単剤併用		
AUC _{0-∞}	3.93 ± 0.56 μM·hr	4400 ± 866 ng·hr/mL
C _{max}	393 ± 112 nM	709 ± 195 ng/mL
T _{max}	3.00 (1.00, 6.00) hr	2.00 (0.50, 4.00) hr
t _{1/2}	10.4 ± 1.41 hr	13.3 ± 2.96 hr

平均値±標準偏差、n=40
T_{max}：中央値（最小値、最大値）

(2) 食事の影響

健康成人男性（12例）に本剤を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、シタグリブチンの空腹時投与に対する食後投与のAUC_{0-t}及びC_{max}の幾何平均値の比（90%信頼区間）は0.98（0.95, 1.02）及び1.04（0.88, 1.23）、イブラグリフロジンの空腹時投与に対する食後投与のAUC_{0-t}及びC_{max}の幾何平均値の比（90%信頼区間）は1.02（0.97, 1.08）及び0.96（0.70, 1.31）であった。

2. 吸収（外国人データ）

シタグリブチン

健康成人男女（12例）を対象に、シタグリブチン100mg単剤の空腹時2時間持続静脈内投与と空腹時単回経口投与を比較したときの絶対バイオアベイラビリティは約87%であった⁴⁾。

イブラグリフロジン

健康成人男女（14例）を対象に、イブラグリフロジン25mg単剤の空腹時1時間持続静脈内投与と100mg単剤の空腹時単回経口投与を比較したときの絶対バイオアベイラビリティは90.2%であった⁵⁾。

3. 分布

シタグリブチン

シタグリブチンの血漿蛋白結合率は38%であった（*in vitro*試験）。

イブラグリフロジン

イブラグリフロジンの血漿蛋白結合率は94.6～96.5%であった。主要な結合蛋白質はアルブミンであった（*in vitro*試験）^{6), 7)}。

4. 代謝

シタグリブチン

- (1)シタグリブチンは、代謝を受けにくく、主に未変化体として尿中に排泄される。健康成人男性（外国人、6例）に¹⁴C-シタグリブチンの経口投与後、放射能の約16%がシタグリブチンの代謝物として排泄された⁸⁾。6種類の代謝物が検出されたが、微量であり⁸⁾、シタグリブチンの血漿中ジペプチジルペプチダーゼ4（DPP-4）阻害活性に影響しないと考えられる。
- (2)シタグリブチンの消失において代謝の関与は少ない。シタグリブチンの主代謝酵素はCYP3A4であり、CYP2C8も寄与することが示された（*in vitro*試験）。また、シタグリブチンはCYP3A4、2C8、2C9、2D6、1A2、2C19及び2B6に対する阻害作用を示さず、CYP3A4に対する誘導作用を示さなかった（*in vitro*試験）。

イブラグリフロジン

- (1)イブラグリフロジンは主にグルクロン酸抱合代謝を受け、ヒト血漿中には4種のグルクロン酸抱合代謝物が認められた⁹⁾。また、1種の硫酸抱合代謝物が少量認められた。
- (2)イブラグリフロジンの主代謝酵素はUGT2B7であり、UGT2B4、1A8及び1A9も寄与することが示された（*in vitro*試験）¹⁰⁾。イブラグリフロジンの各種CYP及びUGT分子種に対する阻害作用は弱く、CYP1A2及びCYP3A4に対する誘導作用もほとんど示さなかった（*in vitro*試験）^{11)～13)}。

5. 排泄

シタグリブチン

- (1)健康成人男性にシタグリブチン25～100mg単剤（各6例）を空腹時単回経口投与したとき、シタグリブチンの79～88%（推測値）は尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは397～464 mL/minであった¹⁴⁾。
- (2)健康成人男性（外国人、6例）に¹⁴C-シタグリブチンを経口投与後、1週間以内に投与放射能の約87%が尿中に、13%が糞中に排泄された⁸⁾。
- (3)シタグリブチンの消失は主に腎排泄によるもので、能動的な尿細管分泌に関与する。シタグリブチンはP-糖蛋白質及び有機アニオントランスポーター（hOAT3）の基質である¹⁵⁾。P-糖蛋白質を介するシタグリブチンの輸送はシクロスポリンにより阻害され、hOAT3を介するシタグリブチンの取込みは、プロベネシド、イブプロフェン、フロセミド、フェノフィブリック酸、キナプリル、インダパミド及びシメチジンで阻害された（*in vitro*試験）。また、シタグリブチンは500 μMまでの濃度では、P-糖蛋白質を介するジゴキシンの輸送を阻害しなかったが、hOAT3を介するシメチジンの取込みには弱い阻害作用を示した（IC₅₀：160 μM）。

イブラグリフロジン

- (1)健康成人男性にイブラグリフロジン1～300mg単剤（各6例）を空腹時単回経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率は約1%であった¹⁶⁾。
- (2)健康成人男性（外国人、6例）に¹⁴C-イブラグリフロジン100mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後48時間までに投与放射能の84.4%が排泄された。投与後144時間までに投与放射能の68%が尿中に、33%が糞中に排泄された。呼吸中には放射能は検出されなかった¹⁷⁾。
- (3)イブラグリフロジンはP-糖蛋白質の基質であった（*in vitro*試験）¹⁸⁾。

6. 腎機能障害患者

シタグリブチン（外国人データ）

軽度（クレアチニンクリアランス [CrCL]：50～80 mL/min/1.73 m²、6例）、中等度（CrCL：30～50 mL/min/1.73 m²、6例）及び重度（CrCL：<30 mL/min/1.73 m²、6例）の腎機能障害患者、血液透析が必要な末期腎不全患者（6例）にシタグリブチン50mg単剤を空腹時単回経口投与したときのAUC_{0-∞}の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、正常腎機能を有する健康成人（CrCL：>80 mL/min/1.73 m²、82例）に対して、それぞれ1.61（1.43, 1.81）、2.26（2.02, 2.53）、3.77（3.37, 4.22）、4.50（4.03, 5.03）であり、腎機能障害の程度に応じて上昇した。C_{max}の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、正常腎機能を有する健康成人（82例）に対して、それぞれ1.35（1.15, 1.58）、1.43（1.23,

1.67)、1.75 (1.51, 2.03)、1.42 (1.22, 1.65) であった。血液透析が必要な末期腎不全患者では、投与後4時間から3～4時間の血液透析により、透析液中に投与量の13.5%が除去された¹⁹⁾。なお、腎機能障害患者を対象とした反復投与による薬物動態試験は実施されていない。

イブラグリフロジン
軽度 (eGFR：60～90mL/min/1.73m²、9例) 及び中等度 (eGFR：30～60mL/min/1.73m²、8例) の腎機能障害を有する2型糖尿病患者にイブラグリフロジン50mg単剤を食前単回経口投与したときのAUC_{0-∞}の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、正常腎機能患者 (8例) に対して、それぞれ0.94 (0.69, 1.26) 及び1.21 (0.89, 1.65) であった。C_{max}の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、正常腎機能患者 (8例) に対して、それぞれ1.12 (0.83, 1.52) 及び1.17 (0.85, 1.60) であった。1日あたりの尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量は、正常腎機能患者で約71g、軽度腎機能障害患者で約61g、中等度腎機能障害患者で約38gであり、腎機能障害患者で低かった²⁰⁾。また、イブラグリフロジン100mg単剤を2型糖尿病を有する重度腎機能障害患者 (外国人、8例) に空腹時単回経口投与したときのAUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、正常腎機能患者 (8例) に対して、それぞれ1.47 (1.12, 1.92) 及び1.05 (0.85, 1.31) であった。20時間あたりの尿中グルコース排泄量は、正常腎機能患者で約49g (ベースライン値：約1g) であったのに対し、重度腎機能障害患者では約12g (ベースライン値：約2g) であった²⁰⁾。

7. 肝機能障害患者 (外国人データ)
シタグリブチン
中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B、スコア7～9、10例) にシタグリブチン100mg単剤を空腹時単回経口投与したとき、健康成人 (10例) に対するAUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、それぞれ1.21 (1.01, 1.46) 及び1.13 (0.91, 1.42) であった²¹⁾。重度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C、スコア9超) での臨床経験はない。
イブラグリフロジン
中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類B、スコア7～9、8例) にイブラグリフロジン100mg単剤を空腹時単回経口投与したとき、健康成人 (8例) に対するAUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、それぞれ1.25 (0.94, 1.66) 及び1.27 (0.93, 1.73) であった²²⁾。
重度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C、スコア9超) での臨床経験はない。

8. 高齢者 (外国人データ)
シタグリブチン
健康な高齢者 (65～80歳、16例) 及び非高齢者 (18～45歳、12例) 男女にシタグリブチン50mg単剤を空腹時単回経口投与したとき、非高齢者に対する高齢者のAUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、それぞれ1.31 (1.19, 1.43) 及び1.23 (1.04, 1.46) であった。腎クリアランスは高齢者では非高齢者に比べて31%低下していた。
イブラグリフロジン
健康な高齢者 (65歳以上、25例) 及び非高齢者 (18～45歳、24例) 男女にイブラグリフロジン100mg単剤を食前反復経口投与したとき、非高齢男性に対する高齢男性のAUC_{0-24hr}及びC_{max}の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、それぞれ1.21 (1.06, 1.38) 及び0.99 (0.84, 1.16) であった。一方、非高齢女性に対する高齢女性のAUC_{0-24hr}及びC_{max}の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、それぞれ1.45 (1.27, 1.67) 及び1.25 (1.06, 1.49) であった²⁰⁾。

9. 薬物相互作用 (外国人データ)
シタグリブチン
(1) シタグリブチンが及ぼす影響
シタグリブチンはジゴキシンの血漿中濃度をわずかに増加させた。
表2 シタグリブチンが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

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

シタグリブチンは以下の薬物の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。
イブラグリフロジン²³⁾、メトホルミン²⁴⁾、ロシグリタゾン²⁵⁾、グリベンクラミド²⁶⁾、シンバスタチン²⁷⁾、ワルファリン²⁸⁾

及び経口避妊薬 (ノルエチステロン／エチニルエストラジオール)²⁹⁾

(2) シタグリブチンが受ける影響
以下の薬物はシタグリブチンの薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。
イブラグリフロジン²³⁾、ボグリボース^{注)}、シクロスポリン³⁰⁾、メトホルミン²⁴⁾

イブラグリフロジン
(1) イブラグリフロジンが及ぼす影響
イブラグリフロジンは以下の薬物の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。
シタグリブチン²³⁾、メトホルミン³¹⁾、ミグリトール^{注)} ²⁰⁾、ピオグリタゾン²³⁾、グリメビリド²³⁾、ミチグリニド^{注)} ²⁰⁾、フロセミド²⁰⁾
(2) イブラグリフロジンが受ける影響
以下の薬物はイブラグリフロジンの薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。
シタグリブチン²³⁾、ミグリトール^{注)} ²⁰⁾、ピオグリタゾン²³⁾、グリメビリド²³⁾、ミチグリニド^{注)} ²⁰⁾
注) 日本人データ

(注) 本剤の承認された1回用量はシタグリブチン／イブラグリフロジン50mg/50mgである。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験
(1) イブラグリフロジンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象としたシタグリブチン追加投与試験
食事・運動療法に加えイブラグリフロジン50mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象に、シタグリブチン50mg又はプラセボを経口で1日1回24週間追加投与 (朝食前又は朝食後) した。結果は表3のとおりであった。低血糖の副作用は、プラセボ追加投与群で1.4% (1/71例)、シタグリブチン追加投与群で0.0% (0/70例) に認められた。
表3 イブラグリフロジンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象としたシタグリブチン追加投与試験 (24週時) の結果

	例数	投与前 (標準偏差)	投与前からの 変化量 (95% 信頼区間)	群間差 (95%信頼区間)
HbA1c値 (%)				
プラセボ追加投与	71	8.1 (0.8)	0.1 (-0.0, 0.3)	—
シタグリブチン追加投与	70	8.0 (0.8)	-0.7 (-0.8, -0.5)	-0.8 (-1.0, -0.6) †
空腹時血糖値 (mg/dL)				
プラセボ追加投与	71	151.2 (27.0)	-0.6 (-5.0, 3.8)	—
シタグリブチン追加投与	70	148.8 (25.4)	-11.8 (-16.3, -7.4)	-11.2 (-17.2, -5.2) †
食後2時間血糖値 (mg/dL)				
プラセボ追加投与	71	215.3 (47.0)	3.4 (-5.5, 12.3)	—
シタグリブチン追加投与	70	211.9 (49.8)	-39.0 (-48.1, -29.9)	-42.5 (-53.7, -31.2) †

投与前：平均値、投与前からの変化量及び群間差：最小二乗平均値
† p<0.001

(2) シタグリブチンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象としたイブラグリフロジン追加投与試験
食事・運動療法に加えシタグリブチン50mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象に、イブラグリフロジン50mg又はプラセボを経口で1日1回24週間追加投与 (朝食前又は朝食後) した。結果は表4のとおりであった。いずれの投与群でも低血糖の副作用は認められなかった。

表4 シタグリブチンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象としたイブラグリフロジン追加投与試験（24週時）の結果

	例数	投与前 (標準偏差)	投与前からの 変化量 (95% 信頼区間)	群間差 (95%信頼区間)
HbA1c値 (%)				
プラセボ追加投与	70	8.0 (0.6)	-0.1 (-0.2, 0.1)	—
イブラグリフロジン追加投与	73	8.1 (0.8)	-0.8 (-1.0, -0.7)	-0.8 (-1.0, -0.6) [†]
空腹時血糖値 (mg/dL)				
プラセボ追加投与	70	163.0 (26.2)	-2.1 (-7.6, 3.3)	—
イブラグリフロジン追加投与	73	158.0 (33.2)	-30.3 (-35.5, -25.0)	-28.1 (-34.8, -21.5) [†]
食後2時間血糖値 (mg/dL)				
プラセボ追加投与	70	231.5 (48.9)	-3.8 (-13.3, 5.7)	—
イブラグリフロジン追加投与	73	225.3 (59.9)	-52.4 (-61.5, -43.2)	-48.5 (-59.6, -37.5) [†]

投与前：平均値、投与前からの変化量及び群間差：最小二乗平均値

† p<0.001

2. 長期併用投与試験

食事・運動療法に加えシタグリブチン50mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者（77例）を対象に、イブラグリフロジン50mgを経口で1日1回52週間追加投与（朝食前又は朝食後）した。投与52週時の投与前からのHbA1c値変化量の平均値（95%信頼区間）は-0.8%（-1.0, -0.6）であった。低血糖の副作用は認められなかった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

シタグリブチン

インクレチンであるglucagon-like peptide 1（GLP-1）及びglucose-dependent insulintropic polypeptide（GIP）は、グルコース恒常性の維持にかかわるホルモンである。シタグリブチンは、DPP-4酵素を阻害し、インクレチンのDPP-4による分解を抑制する。活性型インクレチン濃度を上昇させることにより、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用並びにグルカゴン濃度低下作用を増強し血糖コントロールを改善する^{32)～34)}。

イブラグリフロジン

Na⁺/グルコース共輸送担体（SGLT：Na⁺-glucose cotransporter）は、Na⁺の濃度勾配を駆動力としてグルコースを細胞内へ能動輸送するトランスポーターである。ヒトにおけるSGLT1とSGLT2の機能について、消化管におけるグルコース吸収はSGLT1が、腎近位尿細管におけるグルコース再吸収はSGLT2が、それぞれ主たる役割を担っていることが明らかになっている³⁵⁾。イブラグリフロジンは腎近位尿細管に発現するSGLT2を阻害し、血液中の過剰なグルコースを体外に排出することで血糖降下作用を発揮する。

2. 薬理作用

シタグリブチン

(1) ヒトDPP-4阻害作用

シタグリブチンは、ヒトDPP-4（組換え体、血清由来、CACO-2細胞由来）の活性を選択的に阻害する（*in vitro*）³⁶⁾。

(2) 耐糖能及び糖代謝改善作用

- 1) 2型糖尿病患者において、シタグリブチンはDPP-4活性を阻害し、血漿中の活性型GLP-1及びGIP濃度の約2倍の上昇、インスリン及びC-ペプチドの血漿中濃度の上昇、グルカゴン濃度の低下、空腹時血糖値の低下、経口グルコース負荷後又は食後過血糖の抑制をもたらした^{34)、37)}。
- 2) 正常マウスを用いたグルコース負荷試験において、シタグリブチンは血糖値の上昇を抑制する。また、このとき血漿中DPP-4の阻害及び血漿中GLP-1濃度の上昇が認められる³³⁾。

- 3) 高脂肪食により肥満、高血糖及び高インスリン血症を呈し、耐糖能異常を示す食餌負荷肥満マウス（DIOマウス）において、シタグリブチンはグルコース負荷による血糖値の上昇を正常マウスと同程度まで抑制する³³⁾。
- 4) インスリン抵抗性と高血糖を特徴とする2型糖尿病モデルのdb/dbマウスにおいて、シタグリブチンは血糖値を正常マウスと同程度まで正常化させる³⁶⁾。

イブラグリフロジン

(1) ヒトSGLT2阻害作用

イブラグリフロジンは、ヒトSGLT2に対して選択的な阻害作用を示し、その50%阻害濃度（IC₅₀値）は、7.38nmol/Lであった。SGLT1に対するIC₅₀値は、1880nmol/Lであった³⁸⁾。

(2) 尿中グルコース排泄促進作用及び血糖降下作用

イブラグリフロジンは、正常マウス、ニコチンアミド／ストレプトゾトシン誘発軽症2型糖尿病マウス及び2型糖尿病KK-A^yマウスにおいて単回経口投与により投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量を増加させた³⁹⁾。また、イブラグリフロジンは、それらのマウスにおいて単回経口投与により液体栄養剤負荷後の血糖値上昇を抑制した⁴⁰⁾。更に、イブラグリフロジンは2型糖尿病KK-A^yマウス並びにdb/dbマウスにおいて、1日1回28日間の反復経口投与によりHbA1c低下作用を示した^{41)、42)}。

2型糖尿病患者を対象に、イブラグリフロジン50mg、100mg又はプラセボを1日1回14日間投与したところ、イブラグリフロジン投与群において最終投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量が増加し、また、空腹時血糖値は減少した⁴³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

シタグリブチンリン酸塩水和物

一般名：シタグリブチンリン酸塩水和物

(Sitagliptin Phosphate Hydrate)

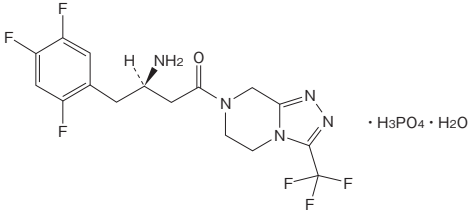
化学名：(3R)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3- α]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl) butan-1-one monophosphate monohydrate

分子式：C₁₆H₁₅F₆N₅O・H₃PO₄・H₂O

分子量：523.32

性状：シタグリブチンリン酸塩水和物は白色の粉末で、吸湿性はない。水又は*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール、アセトン又はアセトニトリルに極めて溶けにくく、2-プロパノール又は酢酸2-プロピルにほとんど溶けない。

構造式：



イブラグリフロジン L-プロリン

一般名：イブラグリフロジン L-プロリン

(Ipragliflozin L-Proline)

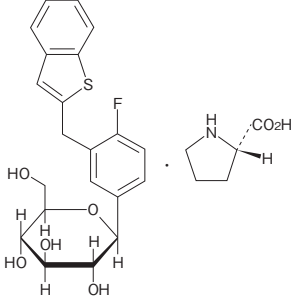
化学名：(1S)-1,5-Anhydro-1-C-[3-[(1-benzothiophen-2-yl)methyl]-4-fluorophenyl]-D-glucitol-(2S)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1:1)

分子式：C₂₁H₂₁FO₅S・C₅H₉N₂O₂

分子量：519.58

性状：イブラグリフロジン L-プロリンは白色～微帯褐白色の結晶又は粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



【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】

スージャス[®]配合錠：PTP 100錠（10錠×10）
瓶 300錠

【主要文献】

- 1) アステラス社内報告書（薬物動態試験）[DIR130167]
- 2) アステラス社内報告書（生殖発生毒性試験）[DIR130171]
- 3) アステラス社内報告書（がん原性試験）[DIR130170]
- 4) Bergman, A. J. et al. : Biopharma Drug Disp, 28 : 315, 2007
- 5) アステラス社内報告書（健康成人・絶対バイオアベイラビリティ試験）[DIR130185]
- 6) アステラス社内報告書（血漿蛋白結合率・薬物動態）[DIR130172]
- 7) アステラス社内報告書（血漿中主要結合蛋白の推定・薬物動態）[DIR130173]
- 8) Vincent, S. H. et al. : Drug Metab Disposition, 35 : 533, 2007
- 9) アステラス社内報告書（代謝物の検索及び同定・薬物動態）[DIR130174]
- 10) アステラス社内報告書（UGT分子種同定・薬物動態）[DIR130175]
- 11) アステラス社内報告書（CYP阻害作用・薬物動態）[DIR130176]
- 12) アステラス社内報告書（UGT阻害作用・薬物動態）[DIR130177]
- 13) アステラス社内報告書（CYP誘導作用・薬物動態）[DIR130178]
- 14) Herman, G. A. et al. : Br J Clin Pharmacol, 71 : 429, 2011
- 15) Chu, X. et al. : J Pharmacol Exp Ther, 321 : 673, 2007
- 16) Kadokura, T. et al. : Diabetol. Int. 2 (4) : 172, 2011 [SGL-00020]
- 17) アステラス社内報告書（健康成人・マスバランス試験）[DIR130187]
- 18) アステラス社内報告書（P-gp基質性・薬物動態）[DIR130212]
- 19) Bergman, A. J. et al. : Diabetes Care, 30 : 1862, 2007
- 20) Kadokura, T. et al. : Clin. Pharmacokinet. 53 (11) : 975, 2014 [SGL-00170]
- 21) Migoya, E. M. et al. : Can J Clin Pharmacol, 16 : e165, 2009
- 22) Zhang, W. et al. : Clin. Drug Investig. 33 (7) : 489, 2013 [SGL-00015]
- 23) Smulders, R.A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 14 (10) : 937, 2012 [SGL-00018]
- 24) Herman, G. A. et al. : Curr Med Res Opin, 22 : 1939, 2006
- 25) Mistry, G. C. et al. : J Clin Pharmacol, 47 : 159, 2007
- 26) Mistry, G. C. et al. : Br J Clin Pharmacol, 66 : 36, 2008
- 27) Bergman, A. J. et al. : J Clin Pharmacol, 49 : 483, 2009
- 28) Wright, D. H. et al. : J Clin Pharmacol, 49 : 1157, 2009
- 29) Migoya, E. et al. : J Clin Pharmacol, 51 : 1319, 2011
- 30) Krishna, R. et al. : J Clin Pharmacol, 47 : 165, 2007
- 31) Veltkamp, S.A. et al. : Clin. Ther. 34 (8) : 1761, 2012 [MED-01740]
- 32) Drucker, D. J. : Diabetes Care, 26 : 2929, 2003
- 33) Kim, D. et al. : J Med Chem, 48 : 141, 2005
- 34) Herman, G. A. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 91 : 4612, 2006
- 35) Wright, E.M. et al. : J. Intern. Med. 261 (1) : 32, 2007 [SGL-00028]
- 36) MSD社内報告書（シタグリブチンの*in vitro*及び*in vivo*薬理試験）
- 37) Nonaka, K. et al. : Diab Res Clin Pract, 79 : 291, 2008
- 38) Tahara, A. et al. : Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 385 (4) : 423, 2012 [SGL-00019]
- 39) アステラス社内報告書（尿中グルコース排泄促進作用・薬理試験）[DIR130161]
- 40) アステラス社内報告書（液体栄養剤負荷後高血糖の改善作用・薬理試験）[DIR130162]
- 41) アステラス社内報告書（KK-A^yマウス反復投与試験・薬理試験）[DIR130163]
- 42) アステラス社内報告書（db/dbマウス反復投与試験・薬理試験）[DIR130164]
- 43) Kadokura, T. et al. : Diabetes Res. Clin. Pract. 106 (1) : 50, 2014 [SGL-00089]

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-189-371

製造販売元 **M S D 株 式 会 社**
東京都千代田区九段北 1-13-12

発売元 **アステラス製薬株式会社**
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

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

SUJANU及びスーギャヌはアステラス製薬株式会社の登録商標であり、許可を得て使用しています。

18.3 C
39513AsC
SJN31101Z03