

**2012年4月改訂(第3版)
*2011年7月改訂(第2版)

日本標準商品分類番号
873969

貯法	室温保存
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示
規制区分	処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)

承認番号	22300AMX00605000
薬価収載	2011年9月
販売開始	2011年9月
国際誕生	2011年5月

胆汁排泄型選択的DPP-4阻害剤 - 2型糖尿病治療剤 -

トラゼンタ®錠5mg Trazenta® Tablets 5mg

(リナグリプチン製剤)

®=登録商標



【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) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者
[輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤を投与すべきでない。]
- (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。]

【組成・性状】

販売名	トラゼンタ錠5mg
成分・含量	1錠中 リナグリプチン 5mg
添加物	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、トウモロコシデンプン、コポリビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000NF、三二酸化鉄
剤形	淡赤色のフィルムコート錠
外形	
直径	約8mm
厚さ	約3.5mm
重さ	約185mg
識別コード	D5

【効能・効果】

2型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)

【用法・用量】

通常、成人にはリナグリプチンとして5mgを1日1回経口投与する。

【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) 次に掲げる患者又は状態
[低血糖を起こすおそれがある。]
 - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 3) 激しい筋肉運動
 - 4) 過度のアルコール摂取者

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。本剤とスルホニルウレア剤との併用における臨床効果及び安全性は確立されていないが、DPP-4阻害剤とスルホニルウレア剤を併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。DPP-4阻害剤とスルホニルウレア剤を併用する場合にはスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。
[「慎重投与」、「重大な副作用」及び「相互作用」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、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (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、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進薬、ビッグuanid系薬剤、チアゾリジン系薬剤及び α -グルコシダーゼ阻害剤との併用についての臨床効果及び安全性は確立されていない。

3. 相互作用

本剤は主に糞中に未変化体のまま排泄される。尿中に排泄される割合は少量である(5%)。
[「薬物動態」の項参照]

【併用注意】(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬： スルホニルアミド系薬剤 スルホニルウレア剤 ピグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 ヒトGLP-1アナログ製剤等	糖尿病用薬との併用時には、特に低血糖症状の発現に注意すること。 【「慎重投与」の項参照】 特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。 【「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照】 インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること(外国人の高度の腎機能障害のある患者において、インスリン製剤と併用した場合は、低血糖のリスクの増加が認められている)。 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	糖尿病用薬とは、本剤の血糖コントロール改善により、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： サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 リトナビル等	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。 【「薬物動態」の項参照】	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 リファンピシシ等	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。 【「薬物動態」の項参照】	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。

4. 副作用

* 国内で実施された臨床試験では、720例中86例(11.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は便秘14例(1.9%)、鼓腸11例(1.5%)、腹部膨満7例(1.0%)等であった。

* (1) 重大な副作用

低血糖症(0.7%)：

本剤の投与により低血糖症があらわれることがある。なお、他のDPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症があらわれ、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。
【「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照】

** (2) 重大な副作用(類薬)

腸閉塞：

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。

* (3) その他の副作用

	0.3%以上	頻度不明 ^(*)
過敏症		蕁麻疹、血管浮腫、気管支収縮
代謝及び栄養障害		高トリグリセリド血症、高脂血症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻咽頭炎	咳嗽
胃腸障害	腹部膨満、便秘、鼓腸	痔炎
全身障害及び投与局所様態	浮腫	
臨床検査	体重増加	

注)海外で認められている副作用のため、頻度不明

5. 高齢者への投与

高齢者への使用経験が少ないため、副作用発現に留意し、経過を十分観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット及びウサギ)で、胎児への移行が報告されている。]

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

[動物実験(ラット)で、乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

(1) 症状

海外の臨床試験において、健康成人に600mg(通常の1日投与量の120倍)まで単回投与したところ、忍容性は良好であった。ヒトにおいて1回600mgを超える用量が投与された経験はない。

(2) 処置

過量投与が生じた場合は、一般的な対症療法(未吸収薬物を消化管から除去するなど)を行い、臨床症状をモニタリングしながら、必要に応じて適切な処置を行うこと。

9. 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。]

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与⁽¹⁾

日本人健康成人男性に、本剤1、2.5、5、10mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度推移を図1に、血漿中未変化体の薬物動態パラメータを表1に示す。C_{max}及びAUC_{0-12h}は用量比以下の上昇を示した(本剤の国内承認用量は5mgである)。

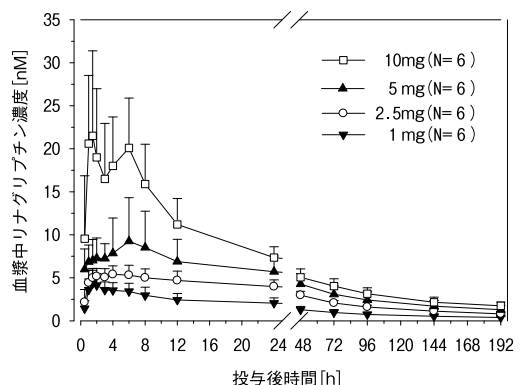


図1 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移(算術平均値+標準偏差)

表1 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ名[単位]	1mg n=6	2.5mg n=6	5mg n=6	10mg n=6
AUC _{0-24h} [nM·h]	196(28.8)	404(15.7)	582(32.8)	847(21.5)
C _{max} [nM]	4.27(32.1)	5.92(18.3)	9.00(40.6)	23.1(32.1)
t _{max} [h]	1.77(1.50-4.00)	2.00(1.00-8.00)	6.00(2.00-8.00)	1.50(1.00-6.00)
t _{1/2} [h]	104(14.0)	96.9(13.3)	105(8.26)	113(18.4)

幾何平均値(幾何変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

(2) 反復投与¹⁾

日本人健康成人男性に、本剤5mgを空腹時1日1回12日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移を図2に示す。投与3日後には見かけ上一定濃度となり、C_{max}及びAUC_{τ,ss}から算出した累積係数は1.4以下であった。

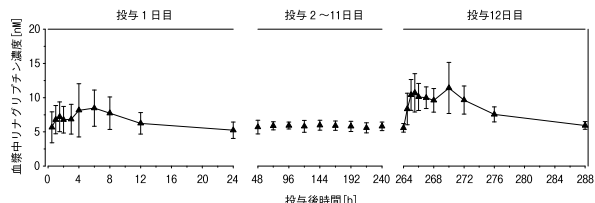


図2 健康成人男性に5mg空腹時反復経口投与後の平均血漿中濃度推移(算術平均値±標準偏差、n=6)

日本人2型糖尿病患者(159例)に本剤5mgを1日1回26週間投与したときのトラフ時の血漿中濃度の幾何平均値(幾何変動係数%)は6.42nM(33.0%)~7.15nM(30.5%)であった。²⁾

(3) 食事の影響(外国人データ)³⁾

健康成人に、本剤5mgを食後に単回投与したとき、C_{max}は約15%低下した。空腹時投与に比べてt_{max}は延長し、AUC_{0-72h}には食事の影響はみられなかった。

表2 本剤5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ名[単位]	空腹時 n=31	食後 n=32
AUC _{0-72h} [nM·h]	229(25.9)	236(20.0)
C _{max} [nM]	7.04(34.0)	5.97(19.5)
t _{max} [h]	1.02(0.517-8.00)	2.99(0.500-8.00)

幾何平均値(幾何変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

2. 吸収(外国人データ)⁴⁾

外国人健康成人男性に、本剤10mgを錠剤として経口投与したとき及び5mgを静脈内投与したとき(各10例)のデータを用いて絶対バイオアベイラビリティを算出した結果、約30%であった(母集団薬物動態解析による推定値)(本剤の国内承認用量は5mgである)。

3. 分布

リナグリプチンのin vitro血漿蛋白結合率は濃度依存的であり、2nMでの98.8%から20nMでの84%へと減少した。30nM以上では蛋白結合率はほぼ一定であった。⁵⁾

4. 代謝

(1) (in vitroデータ) ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞による¹⁴C-リナグリプチンの代謝は極めて弱いが、主たる代謝物の生成にはCYP3A4が関与しており、他のCYP酵素の関与はなかった。⁶⁾ リナグリプチンはヒト肝ミクロソームのCYP3A4活性を競合的に阻害するがその程度は弱く(Ki=115μM)、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、4A11を阻害しなかった。また、ヒト肝ミクロソームのCYP3A4を弱~中程度に不可逆的に阻害した。⁷⁾ 酵素誘導試験においてCYP1A2、2B6、3A4の誘導はみられなかった。⁸⁾

(2) (外国人データ) 健康成人に¹⁴C-リナグリプチン10mgを経口投与したとき(6例)、血漿中には主に未変化体が認められ(血漿中放射能に対する割合は約62%)、主な代謝物はCYP3A4によって生成するピベリジニル基の水酸化体であった(血漿中放射能に対する割合は約5%)⁹⁾(本剤の国内承認用量は5mgである)。

5. 排泄

(1) 日本人健康成人(6例)に本剤5mgを単回経口投与したときの投与24時間後までの尿中未変化体排泄率は約0.6%であった。腎クリアランスは、単回経口投与時は7.09mL/minであった。¹⁾

(2) (外国人データ) 外国人健康成人(6例)に¹⁴C-リナグリプチン10mgを単回経口投与したとき⁹⁾、投与後96時間までに投与放射能の約5%が尿中に、約80%が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄された放射能に対する未変化体の割合はそれぞれ71%及び91%であった¹⁰⁾(本剤の国内承認用量は5mgである)。

(3) (in vitroデータ) リナグリプチンはP-糖蛋白の基質であり、弱い阻害剤であった(IC₅₀: 約55μM)。¹¹⁾

6. 腎機能障害患者(外国人データ)¹²⁾

健康被験者及び軽度、中等度腎機能障害患者に本剤5mg単回及び反復投与、ならびに高度及び末期腎機能障害患者に本剤5mg単回投与を行った(表3)。単回投与後のAUC_{0-24h}は健康被験者に比べて、軽度、中等度、高度、末期腎機能障害患者でそれぞれ約1.3倍、1.6倍、1.4倍、1.5倍であり、C_{max}はそれぞれ約1.3倍、1.6倍、1.5倍、1.5倍であった。反復投与後のAUC_{τ,ss}は健康被験者に比べて、軽度及び中等度腎機能障害患者でそれぞれ約1.1倍及び1.7倍であり、C_{max,ss}はそれぞれ約1.0倍及び1.5倍であった。腎機能正常及び高度腎機能障害を有する2型糖尿病患者に本剤5mg反復投与を行った(表4)。高度腎機能障害を有する2型糖尿病患者における反復投与後のAUC_{τ,ss}及びC_{max,ss}は腎機能正常2型糖尿病患者に比べて、ともに約1.4倍であった。腎機能障害患者の累積係数は健康被験者と同程度であり、尿中排泄率は腎機能障害の程度によらず全群で低かった。

表3 健康被験者及び腎機能障害患者に本剤5mg単回投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ[単位]	健康被験者 ^{注)} n=6	軽度腎機能障害 ^{注)} n=6	中等度腎機能障害 ^{注)} n=6	高度腎機能障害 ^{注)} n=6	末期腎機能障害 ^{注)} n=6
AUC _{0-24h} [nM·h]	101(32.6)	130(11.0)	158(44.3)	142(26.3)	155(16.8)
C _{max} [nM]	7.32(62.7)	9.20(18.1)	11.5(89.1)	10.8(55.0)	11.0(28.6)
fe _{0-24h} [%]	0.232(183)	0.332(117)	0.368(391)	0.308(104)	---
CL _{R,0-24h} [mL/min]	4.06(119)	4.50(132)	4.12(208)	3.83(77.0)	---

幾何平均値(幾何変動係数%)、--: 算出せず

注) 健康被験者: クレアチンクリアランス(Ccr)>80mL/min、
軽度腎機能障害: Ccr>50~≤80mL/min、
中等度腎機能障害: Ccr>30~≤50mL/min、
高度腎機能障害: Ccr≤30mL/min、
末期腎機能障害: Ccr≤30mL/minで血液透析が必要

表4 腎機能正常及び高度腎機能障害を有する2型糖尿病患者に本剤5mg反復投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ[単位]	腎機能正常 ^{注)} n=11	高度腎機能障害 ^{注)} n=10
AUC _{τ,ss} [nM·h]	185(22.8)	262(43.8)
C _{max,ss} [nM]	16.7(32.1)	22.6(60.8)

幾何平均値(幾何変動係数%)

注) 腎機能正常: Ccr>80mL/min、高度腎機能障害: Ccr≤30mL/min

7. 肝機能障害患者(外国人データ)¹³⁾

健康被験者(n=8)及び軽度(Child-Pughスコア6、n=8)、中等度(Child-Pughスコア7~9、n=9)、高度(Child-Pughスコア10~15、n=8)肝機能障害患者に本剤5mg単回投与、ならびに健康被験者及び軽度、中等度肝機能障害患者に本剤5mg1日1回7日間反復投与を行った。反復投与後のAUC_{τ,ss}は健康被験者に比べて軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ約0.8倍及び0.9倍であり、C_{max,ss}は約0.6倍及び0.9倍であった。また、高度肝機能障害患者のAUC_{0-24h}は健康被験者に比べて1.0倍、C_{max}は0.8倍であった。肝機能障害患者におけるリナグリプチンの曝露は健康被験者よりやや低く(最大36%: 軽度肝機能障害患者のC_{max,ss})、肝機能の低下に伴う曝露の増加はみられなかった。

8. 高齢者²⁾

日本人2型糖尿病患者(159例)に本剤5mgを1日1回26週間投与したときのトラフ時の血漿中濃度の幾何平均値(幾何変動係数%)は65歳未満で6.57nM(31.1%)、65歳以上で7.66nM(26.9%)であった。

9. 薬物相互作用

薬物相互作用のin vitroにおける評価については4. 代謝の項を参照。

in vivoにおける結果

(1) リトナビルとの併用(外国人データ)¹⁴⁾

健康成人(12例)に本剤5mgとリトナビル(強力なP-糖蛋白及びCYP3A4の阻害剤)200mg1日2回を併用投与した場合、リナグリプチンのAUC_{0-24h}及びC_{max}は本剤単独投与に比べて2倍及び3倍上昇した。

(2) リファンピシンの併用(外国人データ)¹⁵⁾

健康成人(16例)に本剤5mg1日1回及びリファンピシン(強力なP-糖蛋白及びCYP3A4の誘導剤)600mg1日1回6日間併用投与した場合、リナグリプチンのAUC_{τ,ss}及びC_{max,ss}は、それぞれ40%及び44%低下した。

(3) シンバスタチンとの併用(外国人データ)¹⁶⁾

健康成人(20例)に本剤10mg1日1回とシンバスタチン(CYP3A4の基質)40mg1日1回6日間併用投与した場合、シンバスタチン及びシンバスタチン酸のAUC_{τ,ss}及びC_{max,ss}は本剤併用投与により10%~34%上昇した(本剤の国内承認用量は5mgである)。

(4) メトホルミンとの併用(外国人データ)¹⁷⁾

健康成人(16例)に本剤10mg 1日1回とメトホルミン(有機カチオントランスポーターで輸送される)850mg 1日3回(2550mg/日)3日間併用投与した場合、メトホルミンのAUC_{0-∞}に本剤併用投与の影響はみられなかったが、C_{max,ss}は11%低下した。リナグリプチンのC_{max,ss}にメトホルミン併用投与の影響はみられなかったが、AUC_{0-∞}は20%上昇した(本剤の国内承認用量は5mgである)。

(5) ビオグリタゾンとの併用(外国人データ)¹⁸⁾

健康成人(20例)に本剤10mg 1日1回とビオグリタゾン(CYP2C8及び3A4で代謝される)45mg 1日1回7日間併用投与した場合、リナグリプチンの薬物動態に対するビオグリタゾン併用投与の影響はみられなかった。ビオグリタゾンのAUC_{0-∞}に本剤併用投与の影響はみられなかったが、C_{max,ss}は14%低下した。ビオグリタゾンの活性代謝物であるM-III及びM-IVのAUC_{0-∞}及びC_{max,ss}に本剤併用投与の影響はみられなかった(本剤の国内承認用量は5mgである)。

(6) グリベンクラミドとの併用(外国人データ)¹⁹⁾

健康成人(20例)に本剤5mg 1日1回とグリベンクラミド(CYP2C9で代謝される)1.75mg単回併用投与した場合、リナグリプチンの薬物動態に対するグリベンクラミド併用投与の影響はみられなかった。グリベンクラミドのAUC_{0-∞}及びC_{max}は本剤併用投与により14%低下した。

(7) その他の薬剤との併用(外国人データ)

ワルファリン(CYP2C9の基質)²⁰⁾、ジゴキシリン(P-糖蛋白で輸送される)²¹⁾、経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル)²²⁾との薬物相互作用試験の結果、本剤との併用投与による、これらの薬剤の薬物動態に対する影響はみられなかった。

【臨床成績】

* * 単独療法試験²⁾

日本人の2型糖尿病患者で、グリタゾン系薬剤以外の経口血糖降下薬(1剤または2剤)を中止し、ウォッシュアウトした患者、もしくは経口血糖降下薬による治療を受けていない患者を対象とした。本剤5mgまたは10mgを1日1回12週間及び26週間投与したときの有効性、安全性、忍容性のプラセボ及びボグリボースとの比較検討及び52週継続投与時の長期安全性の検討を行った。

投与12週後のHbA1c(NGSP)のベースラインからの平均変化量は、下表のとおりであり、本剤5mg群はプラセボ群に対して、統計学的に有意な差が認められた。

表5 投与12週におけるHbA1c(NGSP)(%)のベースラインからの平均変化量

	リナグリプチン5mg群 n=159	プラセボ群 n=80
ベースラインからの平均変化量(SE)	-0.49(0.06)	0.39(0.10)
リナグリプチン調整平均値(SE) ^{a)}	-0.87(0.09)	
95%信頼区間	(-1.04, -0.70)	
ボグリボース群との比較		
p-value		<0.0001

a) 共分散分析: 薬剤、ベースラインHbA1c(NGSP)、糖尿病の前治療薬の数をモデルに含む

投与26週後のHbA1c(NGSP)のベースラインからの平均変化量は、本剤5mg群(n=159)及びボグリボース群(n=162)で、それぞれ-0.44±0.07%(平均値±標準誤差)及び-0.10±0.08%(平均値±標準誤差)であった。本剤5mg群のボグリボース群に対する調整平均変化量の差は、-0.32±0.09%(調整平均値±標準誤差、[95%信頼区間: -0.49~-0.15%])であった。

本剤5mgを52週間投与した時のHbA1c(NGSP)は、投与開始4週後から有意な低下が認められ、18週後まで更に低下し(-0.55±0.09%[平均値±標準誤差])、52週後でも効果が持続していた。

【薬効薬理】

1. 作用機序²³⁾

リナグリプチンはジペプチルジペプチダーゼ-4(DPP-4)の競合的かつ可逆的な選択的阻害剤である。DPP-4は膜結合型プロテアーゼのひとつで、腎臓、肝臓、腸、リンパ球及び血管内皮細胞など多くの組織において広く発現している。DPP-4の生理的基質のうち重要なものはインクレチンと呼ばれるグルカゴン様ペプチド1(GLP-1)とグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)である。DPP-4のペプチダーゼ活性を阻害することにより、これらの内因性インクレチンホルモンレベルの上昇によりインスリン分泌が上昇し、グルカゴン放出が抑制される。²³⁾GLP-1とGIPはいずれも、強力なグルコース依存性インスリン分泌刺激作用を発揮し、この作用により食後の血糖コントロールを改善する。

2. 薬理作用

(1) DPP-4阻害作用^{1, 24)}

- 1) ヒトDPP-4(血漿、Caco-2細胞由来)の活性を選択的に阻害する(IC₅₀値: 1~3.6nM) *(in vitro)*。²⁴⁾
- 2) リナグリプチンの持つ薬物動態特性により、血漿中のDPP-4活性に対する阻害作用(80%以上)は24時間持続する。¹⁾

(2) 耐糖能及び糖代謝改善作用^{24, 25, 26)}

- 1) 正常動物において、GLP-1とインスリンの分泌を増大し、グルコース負荷試験による血糖値上昇を有意に抑制した。²⁴⁾
- 2) 2型糖尿病を示す数種の糖尿病モデル動物(*db/db*マウス、肥満Zucker Fattyラット、ZDFラット)においても、グルコース負荷試験による血糖値上昇を有意に抑制した。²⁴⁾
- 3) 重度のインスリン抵抗性を持つ*db/db*マウスにおいて、HbA1cを有意に低下した。²⁵⁾
- 4) 日本人の2型糖尿病患者において、血中GLP-1濃度を増加させ、血糖値を低下させた。²⁶⁾

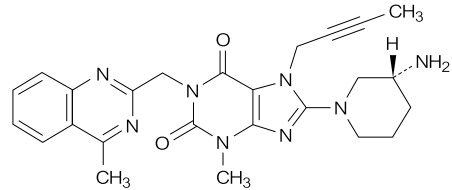
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: リナグリプチン(JAN)

Linagliptin(JAN, INN)

化学名: 8-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-7-(but-2-yn-1-yl)-3-methyl-1-[[4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

化学構造式:



分子式: C₂₅H₂₈N₈O₂

分子量: 472.54

性状: 白色~帯黄白色の粉末である。

融点: 約202~209°C

分配係数: logD=0.4(pH7.4)

【包装】

トラゼンタ錠 5mg: 100錠(10錠×10)PTP
500錠(10錠×50)PTP
700錠(14錠×50)PTP
500錠 瓶

【主要文献】

- 1) 林直之ほか: 社内資料 健康成人を対象とした単回および反復投与試験
- 2) 林直之ほか: 社内資料 検証試験
- 3) Gießmann T. et al: 社内資料 健康成人を対象とした食事の影響による薬物動態への影響検討試験
- 4) Hüttner S. et al: 社内資料 健康成人を対象とした単回投与試験(経口および静脈内投与)
- 5) Fuchs H.: 社内資料 非臨床薬物動態試験(血漿蛋白結合)
- 6) Ludwig-Schwellinger E. et al: 社内資料 非臨床薬物動態試験(代謝)
- 7) Ludwig-Schwellinger E. et al: 社内資料 非臨床薬物動態試験(代謝)
- 8) Zhang G.: 社内資料 非臨床薬物動態試験(代謝)
- 9) Hüttner S. et al: 社内資料 健康成人を対象とした¹⁴C標識単回投与試験
- 10) Blech S. et al: 社内資料 ヒトでの代謝物検討試験
- 11) Plototto T.: 社内資料 非臨床薬物動態試験(トランスポーター)
- 12) Florit A. et al: 社内資料 腎機能障害患者における薬物動態試験
- 13) Rose P. et al: 社内資料 肝機能障害患者における薬物動態試験
- 14) Brand T. et al: 社内資料 リトナビルとの薬物相互作用試験
- 15) Gießmann T. et al: 社内資料 リファンピシンの薬物相互作用試験
- 16) Hüttner S. et al: 社内資料 シンバスタチンとの薬物相互作用試験
- 17) Drda K. et al: 社内資料 メトホルミンとの薬物相互作用試験
- 18) Jungnik A. et al: 社内資料 ビオグリタゾンとの薬物相互作用試験
- 19) Rose P. et al: 社内資料 グリベンクラミドとの薬物相互作用試験
- 20) Brand T. et al: 社内資料 ワルファリンとの薬物相互作用試験
- 21) Hanrieder K. et al: 社内資料 ジゴキシリンとの薬物相互作用試験
- 22) Port A. et al: 社内資料 経口避妊薬との薬物相互作用試験
- 23) Rauch T. et al: 社内資料 2型糖尿病患者を対象としたバイオマーカー検討試験
- 24) Tadayyon M. et al: 社内資料 非臨床薬効薬理試験
- 25) Blüher M. et al: 社内資料 非臨床薬効薬理試験
- 26) 林直之ほか: 社内資料 第II相試験

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

ThinkPark Tower

フリーダイヤル: 0120-189-779

(受付時間) 9:00~18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)



【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は、新医薬品であるため、厚生労働省告示第76号(平成22年3月5日付)に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまで1回14日分を超える投薬は認められていません。

製造販売

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

販売提携

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

06-01 ①②

