

市販直後調査

2011年9月15日～2012年3月14日

2011年9月（改訂第2版）

日本標準商品分類番号

873969

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 2008 に準拠して作成

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

剤 形	淡赤色のフィルムコート錠
製 剤 の 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）
規 格 ・ 含 量	1 錠中リナグリプチンとして 5 mg 含有する
一 般 名	和 名：リナグリプチン（JAN） 洋 名：Linagliptin（JAN, INN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日	製造販売承認年月日：2011 年 7 月 1 日
薬 価 基 準 収 載 年 月 日	薬価基準収載年月日：2011 年 9 月 12 日
発 売 年 月 日	発 売 年 月 日：2011 年 9 月 15 日
開 発 ・ 製 造 販 売 ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 販売提携：日本イーライリリー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DI センター TEL：0120-189-779, FAX：0120-189-255 医療関係者向けホームページ http://www.boehringer-ingenelheim.co.jp/

本 IF は 2011 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

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

2. IF とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引の概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「IF 記載要領 2008」により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことのできない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目

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

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果..... 8
2. 用法及び用量..... 8
3. 臨床成績..... 8

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群..... 13
2. 薬理作用..... 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法..... 14
2. 薬物速度論的パラメータ..... 18
3. 吸収..... 19
4. 分布..... 19
5. 代謝..... 20
6. 排泄..... 20
7. 透析等による除去率..... 21

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..... 22

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)..... 22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由..... 23
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由..... 23
5. 慎重投与内容とその理由..... 23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法..... 24
7. 相互作用..... 26
8. 副作用..... 29
9. 高齢者への投与..... 32
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与..... 33
11. 小児等への投与..... 33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響..... 33
13. 過量投与..... 34
14. 適用上の注意..... 34
15. その他の注意..... 34
16. その他..... 34

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験..... 35
2. 毒性試験..... 37

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分..... 40
2. 有効期間又は使用期限..... 40
3. 貯法・保存条件..... 40
4. 薬剤取扱い上の注意点..... 40
5. 承認条件等..... 40
6. 包装..... 40
7. 容器の材質..... 40
8. 同一成分・同効薬..... 40
9. 国際誕生年月日..... 41
10. 製造販売承認年月日及び承認番号..... 41
11. 薬価基準収載年月日..... 41
12. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容..... 41
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容..... 41
14. 再審査期間..... 41
15. 投与期間制限医薬品に関する情報..... 41
16. 各種コード..... 41
17. 保険給付上の注意..... 41

XI. 文 献

1. 引用文献..... 42
2. その他の参考文献..... 42

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況..... 43
2. 海外における臨床支援情報..... 44

XIII. 備 考

- その他の関連資料..... 46

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リナグリプチンは、ペーリンガーインゲルハイム社で創製されたキサントニン骨格構造を有する経口選択的 DPP-4 阻害薬である。

炭水化物、脂肪などを摂取すると、消化管のインクレチンホルモンであ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) の分泌が促進される。GLP-1 は、グルコース刺激によりインスリン分泌を増強し血糖値を低下させるのに加え、グルカゴン分泌の阻害、胃排出の遅延、満腹感の誘発などの作用も有する。GLP-1 はジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) と呼ばれる蛋白分解酵素により急速に分解され血漿中での半減期はわずか数分で、DPP-4 を阻害すると、活性型 GLP-1 の分解が抑制され、血漿中インスリン濃度の上昇と血糖値の低下が生じるといわれている。

リナグリプチンは、DPP-4 に対して高い選択性を示し、本薬の効果は長時間持続することから、1 日 1 回投与での効果が期待できる。リナグリプチンは主に糞中に未変化体として排泄される。国内外における非臨床、臨床試験の結果によりリナグリプチンの有効性及び安全性が実証されたことから、2 型糖尿病治療剤として米国では 2011 年 5 月に、欧州では 2011 年 8 月に承認された。なお、本邦では 2011 年 7 月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) トラゼンタ 5mg1 日 1 回 12 週間投与により、HbA1c はプラセボに比し 0.9%の低下を示しました。

(V.3. 臨床成績 参照)

- (2) トラゼンタはベースライン BMI に関わらず、HbA1c 値低下効果を示しました。

(V.3. 臨床成績 参照)

- (3) 国内で実施された臨床試験において、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ます。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%) 等でした。

重大な副作用として、低血糖症が報告されています。

(VIII.8. 副作用 参照)

- (4) トラゼンタは、初めての胆汁排泄型選択的 DPP-4 阻害薬です。

(VII.6. 排泄 参照)

- (5) トラゼンタは、1 日 1 回 1 錠の服用です。

(V.2. 用法及び用量 参照)

II. 名称に関する項目

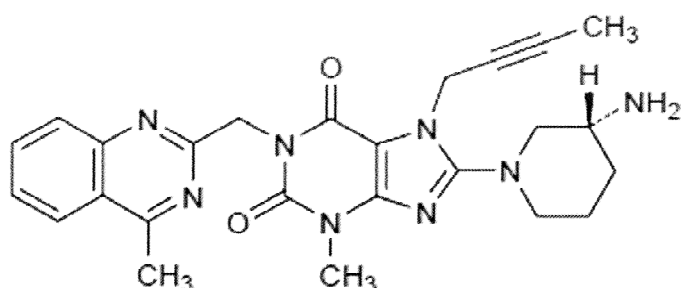
1. 販売名

- (1) 和名 トラゼンタ[®]錠 5 mg
(2) 洋名 Trazenta[®] Tablets 5 mg
(3) 名称の由来 特になし

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) リナグリプチン (JAN)
(2) 洋名 (命名法) Linagliptin (JAN, INN)
(3) ステム DPP-4 阻害薬 -gliptin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₅H₂₈N₈O₂

分子量：472.54

5. 化学名 (命名法)

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

(日本名) 8-[(3*R*)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-(ブタ-2-イン-1-イル)-3-メチル-1-[(4-メチルキナゾリン-2-イル)メチル]-3,7-ジヒドロ-1*H*-プリン-2,6-ジオン (JAN)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号：BI 1356BS

7. CAS 登録番号

668270-12-0

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～帯黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

本品は、エタノールにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

わずかに吸湿性がある。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点：202～209°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=1.9, pKa₂=8.6

(6) 分配係数

1-オクタノール/pH7.4 の緩衝液系における本品の分配係数 (1-オクタノール中の本品の濃度) / (水相中の本品の濃度) は logD=0.4 である。

(7) その他の主な示性値

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保 存 条 件		保存期間	保 存 形 態	結 果	
長期保存試験	25°C, 60%RH	36 カ月	二重のポリエチレン袋 + ファイバードラム	性状がわずかに黄変した (規格内)	
加 速 試 験	40°C, 75%RH	6 カ月	二重のポリエチレン袋 + ファイバードラム	性状がわずかに黄変した (規格内) 分解物がわずかに増加した (規格内)	
苛 酷 試 験	温 度	70°C	4 週	ガラス容器 (密栓)	性状がわずかに黄変した (規格内)
	湿 度	40°C, 75%RH	3 カ月	無包装	変化なし
		70°C, 90%RH	3 日	無包装	変化なし
光	キセノンランプ 照射	1.2×10 ⁶ lux·h	石英ガラス皿	性状がわずかに黄変した (規格内)	

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

キラル液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別，規格及び性状

販 売 名	トラゼンタ錠 5 mg
剤形	淡赤色のフィルムコート錠
外形	
直径	約 8 mm
厚さ	約 3.5 mm
重さ	約 185 mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

D5

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 錠中リナグリプチンとして 5 mg を含有する。

(2) 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 6000 NF, 三二酸化鉄

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存状態	結果	
長期保存試験	25°C, 60%RH	24 カ月	PTP+ アルミピロー包装 ^{注1)} 褐色ガラス瓶包装 ^{注2)}	変化なし	
加速試験	40°C, 75%RH.	6 カ月	PTP+ アルミピロー包装 ^{注1)} 褐色ガラス瓶包装 ^{注2)}	変化なし	
苛酷試験	温度	50°C	3 カ月	両面アルミニウム ブリスター包装	変化なし
	湿度	25°C, 60%RH 30°C, 75%RH 40°C, 75%RH	6 カ月	無包装	乾燥減量が増加した (規格内)
	光	キセノンランプ 照射	1.2×10 ⁶ lux·h 以上	石英ガラス皿	変化なし

注 1) PTP シート (10 錠シート又は 14 錠シートの 2 種類) を 10 シート毎にアルミピロー包装したもの

注 2) 褐色ガラス瓶/プラスチックキャップ包装 (乾燥剤入り, 500 錠包装)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

日局溶出試験法回転バスケット法により試験を行う。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の合成副生成物, 分解物が混入する可能性がある。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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。）

2. 用法及び用量

通常、成人にはリナグリプチンとして5 mgを1日1回経口投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	対象	方法
第Ⅰ相試験	健康成人男性 56 例 国内第Ⅰ相試験 ¹⁾	単回投与（1, 2.5, 5, 10 mg）又は 12日間反復投与（2.5, 5, 10 mg） （プラセボ対照）
第Ⅱ相試験	2型糖尿病患者 72 例 国内第Ⅱ相単独療法試験 ²⁾	本剤 0.5, 2.5, 10 mg を1日1回, 28 日間経口投与 （プラセボ対照）
第Ⅲ相試験	2型糖尿病患者 561 例 国内第Ⅲ相単独療法試験 ³⁾	本剤 5 mg 又は 10 mg を1日1回 12週間 及び 26週間経口投与, さらに 52週間継 続投与 （プラセボ, ボグリボース対照）
	2型糖尿病患者 380 例 国際共同ピオグリタゾン併用試 験 ⁴⁾	ピオグリタゾン 30 mg と本剤 5 mg を1 日1回 24週間併用投与 （プラセボ対照）
	2型糖尿病患者 240 例 国際共同スルホニル尿素薬併用 試験 ⁵⁾	スルホニル尿素薬の基礎治療に追加治 療として本剤 5 mg 1日1回を 18週間経 口投与 （プラセボ対照）
	2型糖尿病患者 2121 例 国際共同長期安全性試験 ⁶⁾	本剤 5 mg を1日1回 78週間投与

(2) 臨床効果

単独療法試験³⁾

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剤又は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て、本剤5mg又は10mgを1日1回投与したときの、12週間のプラセボ及び26週間の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値)のベースラインからの平均変化量において、本剤5mg群はプラセボ群に対して、有意差が認められた。

投与26週後のHbA1c(NGSP値)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 $-0.44 \pm 0.07\%$ (平均値±標準誤差)及び $-0.10 \pm 0.08\%$ (平均値±標準誤差)であり、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、 $-0.32 \pm 0.09\%$ (調整平均値±標準誤差, [95%信頼区間: $-0.49 \sim -0.15\%$])であった。

本剤5mgを52週間投与した時のHbA1c(NGSP値)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($-0.55 \pm 0.09\%$ [平均値±標準誤差]), 52週後でも効果が持続していた。

林直之ほか：社内資料 検証試験

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

国内第I相試験¹⁾

健康成人男子56例を対象とし、そのうち32例に本剤1, 2.5, 5, 10mgあるいはプラセボを10時間以上の絶食後の朝に単回経口投与した結果、副作用は認められなかった。次に24例に対し本剤2.5, 5, 10mgあるいはプラセボを10時間以上の絶食後の朝に1日1回12日間反復経口投与した結果、副作用は認められなかった。

単回及び12日間反復投与とも、臨床検査値、バイタルサイン、心電図に臨床的に問題となる異常は認められなかった。

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

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

国内第II相単独療法試験²⁾

2型糖尿病患者72例を対象とし、本剤0.5, 2.5, 10mgを一晩絶食後の朝に1日1回28日間投与したところ、用量依存的なDPP-4阻害作用、空腹時(一晩絶食後の朝)血糖及びHbA1c(JDS値)の低下が認められた。

林直之ほか：社内資料 第II相試験

注) 本剤の承認された用法・用量は以下の通りである。

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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

国内第Ⅲ相単独療法試験³⁾

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剤又は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 561 例を対象とした。本剤 5 mg 又は 10 mg を朝食直前に 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 値) のベースラインからの調整平均変化量は、本剤 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群で、それぞれ-0.24%、-0.25%及び 0.63%であった。本剤 5 mg 群、10 mg 群のプラセボ群に対する調整平均変化量の差は、それぞれ-0.87% (95%信頼区間：-1.04~-0.70%) 及び-0.88% (95%信頼区間：-1.05~-0.71%) であり、いずれも統計学的に有意な差が認められた (共分散分析：p<0.0001)。

投与 12 週における HbA1c (NGSP 値) (%) のベースラインからの調整平均変化量

	リナグリプチン 5 mg 群	リナグリプチン 10 mg 群	プラセボ群
患者数	159	160	80
ベースラインからの変化量			
平均値 (SE)	-0.49 (0.06)	-0.50 (0.05)	0.39 (0.10)
調整平均値 (SE) ^{a)}	-0.24 (0.06)	-0.25 (0.06)	0.63 (0.08)
リナグリプチン群とプラセボ群の比較			
調整平均値 (SE) ^{a)}	-0.87 (0.09)	-0.88 (0.09)	
95%信頼区間	(-1.04, -0.70)	(-1.05, -0.71)	
p-value	<0.0001	<0.0001	

a) 共分散分析：薬剤，ベースライン HbA1c (NGSP 値)，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 値) のベースラインからの調整平均変化量は、本剤 5 mg 群、10 mg 群及びボグリボース群で、それぞれ-0.13、-0.19 及び 0.19%であった。本剤 5 mg 群、10 mg 群のボグリボース群に対する調整平均変化量の差は、それぞれ-0.32% (95%信頼区間：-0.49~-0.15%) 及び-0.39% (95%信頼区間：-0.56~-0.21%) であり、いずれも統計学的に有意な差が認められた (共分散分析：それぞれ、p = 0.0003 及び p<0.0001)。

注) 本剤の承認された用法・用量は以下の通りである。

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。

投与 26 週における HbA1c (NGSP 値) (%) のベースラインからの調整平均変化量

	リナグリプチン 5 mg 群	リナグリプチン 10 mg 群	ボグリボース群
患者数	159	160	162
ベースラインからの変化量			
平均値 (SE)	-0.44 (0.07)	-0.48 (0.06)	-0.10 (0.08)
調整平均値 (SE) ^{a)}	-0.13 (0.07)	-0.19 (0.07)	0.19 (0.07)
リナグリプチン群とボグリボース群の比較			
調整平均値 (SE) ^{a)}	-0.32 (0.09)	-0.39 (0.09)	
95%信頼区間	(-0.49, -0.15)	(-0.56, -0.21)	
p-value	0.0003	<0.0001	

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

また，ベースラインの BMI が 25kg/m²未満又は 25kg/m²以上の患者に対して解析を行ったところ，投与 12 週後では，本剤 5mg 群および 10mg 群はプラセボ群に対し BMI の分類によらず統計学的に有意な差を示し，BMI の分類による効果 (HbA1c 低下作用) に違いは認められなかった (HbA1c : -0.78~-0.92%)。

本剤の忍容性は良好で，52 週間の長期投与において安全性に特に問題は認められなかった。

林直之ほか：社内資料 検証試験

3) 安全性試験

国内第Ⅲ相単独療法試験³⁾

第Ⅲ相単独療法試験の無作為化二重盲検比較試験の継続として本剤 5mg あるいは 10mg を 52 週間まで投与し，長期投与による安全性を検討した。その結果，52 週間投与における有害事象の発現率は，本剤 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 76.7%，81.8%であった。副作用発現率は 5mg 及び 10mg 群でそれぞれ 10.2%，10.6%であり，主な副作用は胃腸障害 (鼓腸，便秘など) であった。死亡例，致死の有害事象及び生命を脅かす有害事象の発現は認められなかった。

林直之ほか：社内資料 検証試験

国際共同ピオグリタゾン併用試験⁴⁾

日本人及び外国人の 2 型糖尿病患者 389 例を対象とし，本剤 5mg あるいはプラセボを 1 日 1 回 24 週間，ピオグリタゾンを併用して投与した結果，有害事象の発現率は，本剤 5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 52.5 %，53.1 %であり，副作用発現率は 5mg 及びプラセボ群でそれぞれ 6.2 %，4.6 %であった。日本人部分集団 97 例における有害事象の発現率は，本剤 5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 63.1 %，59.4 %であり，副作用発現率は 5mg 及びプラセボ群でそれぞれ 20.0 %，6.3 %であった。

Espadero RM et al：社内資料 国際共同ピオグリタゾン併用試験

注) 本剤の承認された用法・用量は以下の通りである。

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。

国際共同スルホニル尿素薬併用試験⁵⁾

日本人及び外国人の 2 型糖尿病患者 245 例を対象とし、本剤 5mg あるいはプラセボを 1 日 1 回 18 週間、スルホニル尿素薬を併用して投与した結果、有害事象の発現率は、本剤 5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 42.2 %、42.9 %であり、副作用発現率は 5mg 及びプラセボ群でそれぞれ 8.1 %、9.5 %であった。日本人部分集団 52 例における有害事象の発現率は、本剤 5 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 44.1 %、38.9 %であり、副作用発現率は 5mg 及びプラセボ群でそれぞれ 11.8 %、5.6 %であった。

Arvay L et al : 社内資料 国際共同スルホニル尿素併用試験

注) 本剤の承認された用法・用量は以下の通りである。

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。

4) 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・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

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）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤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。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⁷⁾。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) 薬効を裏付ける試験成績

1) DPP-4 阻害作用

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: 1~3.6 nM) (*in vitro*)⁸⁾。
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

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⁸⁾。
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⁸⁾。
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 を有意に低下させた⁹⁾。
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²⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

日本人健康成人男性に本剤 5mg を空腹時単回経口投与したときの t_{max} は 6 時間であった¹⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

日本人健康成人男性に、本剤 1, 2.5, 5, 10 mg 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-tz} は用量比以下の上昇を示した¹⁾。

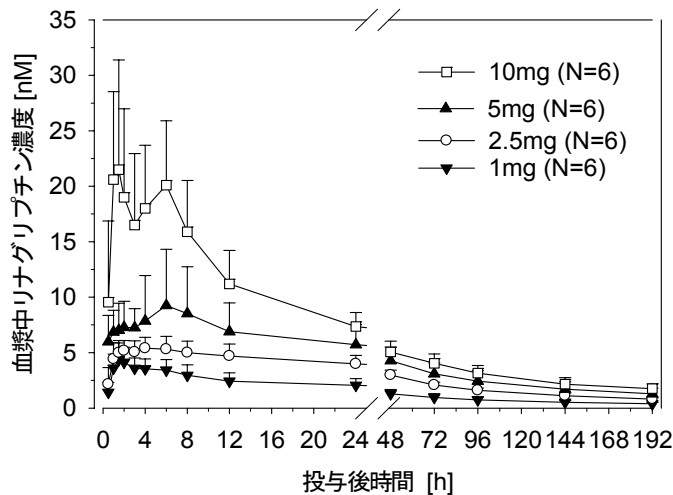


図 1 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移（算術平均値 + 標準偏差）

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]	1 mg n = 6	2.5 mg n = 6	5 mg n = 6	10 mg n = 6
AUC_{0-tz} [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）

AUC_{0-tz} : 定量可能最終時点 t_z までの血漿中濃度－時間曲線下面積

注) 本剤の承認された用法・用量は以下の通りである。

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。

2) 反復投与

日本人健康成人男性に、本剤 5 mg 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。見かけ上一定濃度となり、 C_{max} 及び AUC_{τ} から算出した累積係数は 1.4 以下であった¹⁾。

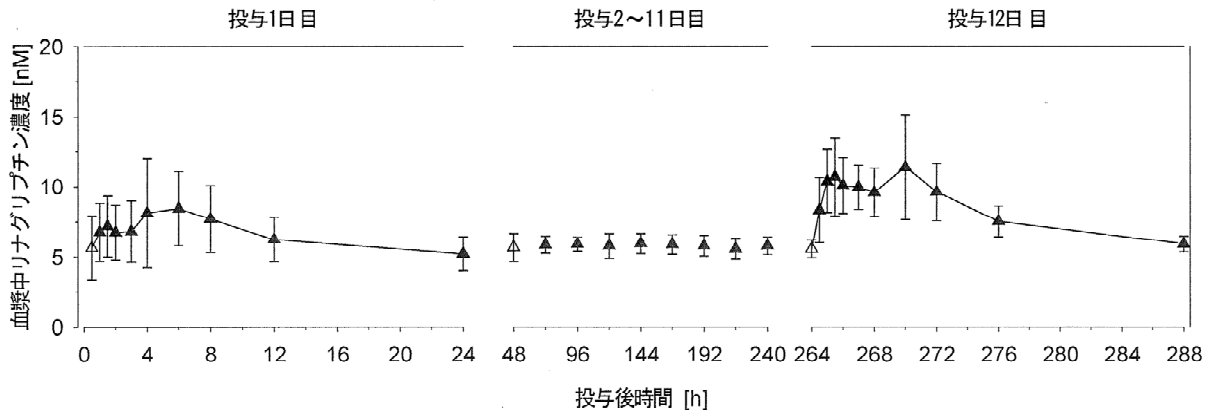


図 2 健康成人男性に 5 mg 空腹時反復経口投与後の平均血漿中濃度推移 (算術平均値 ± 標準偏差, n = 6)

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 6.42 nM (33.0%) ~ 7.15 nM (30.5%) であった³⁾。

3) 腎機能障害患者 (外国人データ)

健康被験者及び軽度, 中等度腎機能障害患者に本剤 5 mg 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 5 mg 単回投与を行った (表 2)。単回投与後の $AUC_{0-24\text{ h}}$ 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 $AUC_{\tau,ss}$ 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 5 mg 反復投与を行った (表 3)。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 $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は腎機能正常 2 型糖尿病患者に比べて, とともに約 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¹⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

表 2 健康被験者及び腎機能障害患者に本剤 5 mg 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 n = 6	軽度 腎機能障害 n = 6	中等度 腎機能障害 n = 6	高度 腎機能障害 n = 6	末期 腎機能障害 n = 6
	単回	単回	単回	単回	単回
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：クレアチニククリアランス（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 3 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 5 mg 反復投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	腎機能正常 n = 11	高度腎機能障害 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 > 80 mL/min，高度腎機能障害：Ccr ≤30 mL/min

4) 肝機能障害患者への投与（外国人データ）

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 5 mg 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 5mg 1 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¹¹⁾。

5) 高齢者

日本人 2 型糖尿病患者（159 例）に本剤 5 mg 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 6.57 nM（31.1%），65 歳以上で 7.66 nM（26.9%）であった³⁾。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）

健康成人に、本剤 5 mg を食後に単回投与したとき、 C_{max} は 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 4）¹²⁾。

表 4 本剤 5 mg 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) 併用薬の影響

1. リトナビルとの併用（外国人データ）

健康成人（12 例）に本剤 5 mg とリトナビル（強力な P-糖蛋白及び CYP3A4 の阻害剤）200 mg 1 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¹³⁾。

2. リファンピシンの併用（外国人データ）

健康成人（16 例）に本剤 5 mg 1 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）600 mg 1 日 1 回 6 日間併用投与した場合、リナグリプチンの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は、それぞれ 40% 及び 44% 低下した¹⁴⁾。

3. シンバスタチンとの併用（外国人データ）

健康成人（20 例）に本剤 10 mg 1 日 1 回とシンバスタチン（CYP3A4 の基質）40 mg 1 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 $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は本剤併用投与により 10~34% 上昇した¹⁵⁾。

4. メトホルミンとの併用（外国人データ）

健康成人（16 例）に本剤 10 mg 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）850 mg 1 日 3 回（2550mg/日）3 日間併用投与した場合、メトホルミンの $AUC_{\tau,ss}$ 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、 $AUC_{\tau,ss}$ は 20% 上昇した¹⁶⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は以下の通りである。

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。

5. ピオグリタゾンとの併用（外国人データ）

健康成人（20例）に本剤 10 mg 1 日 1 回とピオグリタゾン（CYP2C8 及び 3A4 で代謝される）45 mg 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ピオグリタゾン併用投与の影響はみられなかった。ピオグリタゾンの $AUC_{\tau,ss}$ 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。ピオグリタゾンの活性代謝物である M-III 及び M-IV の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ に本剤併用投与の影響はみられなかった¹⁷⁾。

6. グリベンクラミドとの併用（外国人データ）

健康成人（20例）に本剤 5 mg 1 日 1 回とグリベンクラミド（CYP2C9 で代謝される）1.75 mg 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 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は本剤併用投与により 14%低下した¹⁸⁾。

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）¹⁹⁾、ジゴキシン（P-糖蛋白で輸送される）²⁰⁾、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）²¹⁾ 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。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

外国人を対象とした母集団薬物動態解析の結果、メトホルミン併用、体重、 γ グルタミルトランスフェラーゼ、投与前の DPP-4 活性、製剤、年齢、体重、性別及び BMI が統計的に有意な共変量であることが明らかになったが、個々の共変量による影響は小さく（20%未満）、いずれの共変量の影響も臨床的に問題となるものでないと考えられた²²⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

外国人又は日本人を対象とした臨床試験から得られた血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析を行った。これらの解析から得られた最終モデルは中央コンパートメントおよび末梢コンパートメントにおける飽和的蛋白結合（高親和性/低結合能）を組み込んだ 2 コンパートメントモデルであった²²⁾、²³⁾。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ（外国人データ）

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）²⁴⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は以下の通りである。

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。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

日本人健康成人男性に本剤 5mg を 12 日間反復投与した定常状態における見かけのクリアランス (CL/F_{ss}) は 913mL/min であった¹⁾。

(6) 分布容積

日本人健康成人男性に本剤 5mg を 12 日間反復投与した定常状態における見かけの分布容積 (V_z/F_{ss}) は 11300L であった¹⁾。

(7) 血漿蛋白結合率

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、2 nM での 98.8% から 20 nM での 84% へと減少した。30 nM 以上では蛋白結合率はほぼ一定であった²⁵⁾。

3. 吸 収

吸収部位：該当資料なし

吸収率：外国人健康男性に ¹⁴C-リナグリプチン 5 mg を静脈内投与および ¹⁴C-リナグリプチン 10mg を経口投与したときの血漿中総放射能の曝露量の比較に基づく吸収率は 36.7% であった²⁶⁾。

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参 考>

通過しなかった (ラット及びマウス, 経口投与)²⁷⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参 考>

血液胎盤関門を通過し、胚にまで分布することが示された (ラット^{28), 29)} 及びウサギ³⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参 考>

30 mg/kg の ¹⁴C-リナグリプチンをラットに経口投与すると、投与関連放射能の 0.35% (平均値) が 24 時間以内に乳汁中に移行した³¹⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路（外国人データ）

健康成人に ^{14}C -リナグリプチン 10 mg 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 によって生成するペ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%）²⁶⁾。

注）本剤の承認された用法・用量は以下の通りである。

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。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

(*in vitro* データ) ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞による ^{14}C -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。³²⁾

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 ($K_i = 115 \mu\text{M}$)、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³³⁾。酵素誘導試験において CYP1A2, 2B6, 3A4 の誘導はみられなかった³⁴⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

リナグリプチンの主要代謝物（CD1790）は $1 \mu\text{M}$ においてヒトの DPP-4 に対し有意な阻害作用を示さなかった (*in vitro* 試験)³⁵⁾。従って、投与後体内での代謝物がリナグリプチンの DPP-4 阻害作用に寄与する可能性はないことが示された。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

主に糞中に未変化体として排泄される（外国人データ）³⁶⁾。

(2) 排泄率

- 1) 日本人健康成人（6例）に本剤 5 mg 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 7.09 mL/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 10 mg を単回経口投与したとき²⁶⁾、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³⁶⁾。
- 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 55 μM)³⁷⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は以下の通りである。

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。

(3) 排泄速度

日本人健康成人男性に本剤 5mg を 12 日間反復投与した定常状態における消失半減期 ($t_{1/2,ss}$) は 143 時間であった¹⁾。

7. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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。〕

（解説）

(1)の解説：

本剤の成分に対して過敏症の既往歴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あることから，一般的な注意として設定した。本剤の投与に際しては問診等を行い，本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には，本剤を投与しない。

(2)の解説：

糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡のような急性代謝失調の状態に対しては，輸液による脱水の補正と経静脈的なインスリンの速やかな投与による高血糖の是正が必要であり，経口血糖降下剤は無効とされている。

また，1型糖尿病は，膵β細胞よりインスリンがほとんど分泌されず，急性期においては高血糖にケトアシドーシスを伴って発症することが多いため，上記，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡と同様に，輸液とインスリン投与による集中的な治療が必要となる。β細胞に作用してインスリン分泌を促進する経口血糖降下剤は無効と考えられる。

(3)の解説：

糖尿病患者の代謝調整は，感染を機に急速に悪化し，コントロールが困難になりやすいといわれているため，重症感染症時にはインスリン投与による治療が適応となる。また，手術や重篤な外傷のストレスは，副腎髄質からのアドレナリン分泌を増加し，グリコーゲン及び脂肪の分解が促進され，インスリン分泌が抑制される。さらに，視床下部からの刺激により脳下垂体前葉から ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）の分泌が生じ，副腎皮質ホルモンの分泌が増加する。これらのコルチゾールは蛋白，アミノ酸からの糖新生を促進し，高血糖を起こす方向に作用するため，手術前後や重篤な外傷のある糖尿病患者は，インスリン注射による血糖管理が適しているため，本剤を投与しない。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由**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, 不規則な食事制限, 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

(解説)

(1)の解説:

糖尿病の薬物治療における共通の注意事項として、低血糖を起こしやすい患者及び状態を記載した。

- 1) 脳下垂体から分泌される成長ホルモン, 副腎皮質刺激ホルモンや, 副腎から分泌されるエピネフリン (髄質), 糖質コルチコイド (皮質) は血糖を上昇させる作用を持つため, これらの分泌不全は低血糖を起こすおそれがある。
- 2) 食事量が少ないこと, 食事時間の遅れ等は低血糖を起こしやすくなるおそれがある。
- 3) 通常より運動量・労働量が多い, あるいは空腹時に激しい運動を行うと低血糖を起こすおそれがある。
- 4) アルコールは肝臓での糖新生を抑制するため, 日頃炭水化物を控えて肝臓のグリコーゲン蓄積が減少している糖尿病患者では, 食事を摂取せず大量に飲酒すると低血糖が起こりやすくなるおそれがある。また, 酩酊状態では低血糖が見逃されやすくなるため, 注意が必要となる。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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、ビッグアナイド系薬剤、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。

(解説)

(1)の解説：

低血糖症発現時に対する基本的な注意事項として、本剤を投与する場合には、患者に対し低血糖症状やその対処方法について十分説明するよう記載した。低血糖症の症状としてはふらつき、冷汗、空腹感、動悸、手足のふるえ等を認めるが、このような症状があらわれた場合は、糖質を含む食品を摂取するなど、適切な対処を行うこと。

(医薬品医療機器総合機構の医薬品関連情報＞重篤副作用疾患別対応マニュアル（医療関係者向け＞「低血糖」(http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html)を参照すること。)

本剤の効能・効果は単独療法のみで、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験でスルホニルウレア剤（SU 剤）と併用した検討症例は限られているが、SU 剤との併用時に本剤群で低血糖イベントの発現率が高い傾向がみられていることから、他のDPP-4 阻害剤と同様に添付文書において適切な注意喚起を記載した。

なお、SU 剤の用量に関しては、「インクレチン（GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬）の適正使用に関する委員会」の注意喚起

(http://www.jds.or.jp/jds_or_jp0/uploads/photos/698.pdf) を参考に、患者の年齢、投与前の血糖コントロール状態、腎機能等を十分に考慮して検討すること。

(2)の解説：

経口糖尿病用剤、インスリン製剤共通の注意事項として設定した。糖尿病の診断については日本糖尿病学会の糖尿病の分類と診断基準を参照すること。

(3)の解説：

2型糖尿病の治療においては、まず食事療法、運動療法を十分に行ったうえで、血糖値がコントロールできない場合に薬物療法を行う必要があることから記載した。

(4)の解説：

本剤の投与中には、血糖値を定期的に検査するなど経過を十分観察すると共に、一定期間使用しても食後血糖値に対して十分な効果が得られない場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮するよう注意事項を記載した。

(5)の解説：

経口血糖降下剤の投与継続中に、十分な血糖コントロールが得られ、投与の必要がなくなる場合や、減量が必要となることがある。また、患者の不養生や感染症の合併等により、効果が不十分となる場合がある。このため、食事の摂取、血糖値、感染症の有無等に注意し、常に投与継続の可否、投与量の増量や減量等に注意する必要があるため注意事項として記載した。

(6)の解説：

本剤の効能・効果は単独療法のみである。現在、本剤との併用試験が実施されているが、併用時の臨床効果及び安全性の評価が全て終了していないことから記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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 ビグアナイド系薬剤 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、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。	糖尿病用薬との併用時には、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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用を増強する薬剤： 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。[「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。

(解説)

^{14}C -リナグリプチン 10 mg を経口投与したとき、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、糞中の未変化体の割合は 91% であった³⁶⁾。また、血漿中には主に未変化体が認められ(約 62%)、主な代謝物は CYP3A4 により生成し、その割合は約 5% であった(外国人データ)²⁶⁾。本剤は代謝を受ける割合が低く、腎臓からの排泄は、本剤の主要な排泄経路ではないことが示された。

■糖尿病用薬

糖尿病用薬と併用する場合には、低血糖症の発現に注意が必要である。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必要がある。なお、 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、ブドウ糖の投与が必要である。

低血糖については、医薬品医療機器総合機構の医薬品関連情報 > 重篤副作用疾患別対応マニュアル(医療関係者向け) > 「低血糖」(http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html) を参照すること。

グリベンクラミド (スルホニルウレア系薬剤)

本剤 5 mg/日 1 回反復投与時にグリベンクラミド 1.75 mg を単回経口併用投与した場合、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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び C_{max} はリナグリプチン併用投与により 14% 低下した(外国人のデータ)¹⁸⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

メトホルミン塩酸塩（以下、メトホルミン、ビグアナイド系薬剤）

本剤 10 mg を 1 日 1 回とメトホルミン 850 mg を 1 日 3 回（2550 mg/日）3 日間経口併用投与した場合、メトホルミンの $AUC_{\tau,ss}$ に本剤併用投与の影響はみられなかったが、 $C_{max,ss}$ が 11% 低下した。また、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、 $AUC_{\tau,ss}$ が 20% 上昇した（外国人のデータ）¹⁶⁾。

ピオグリタゾン塩酸塩（以下、ピオグリタゾン、チアゾリジン系薬剤）

本剤 10 mg を 1 日 1 回とピオグリタゾン 45 mg 1 日 1 回 7 日間併用経口投与した場合、リナグリプチンの薬物動態に対するピオグリタゾン併用投与の影響はみられなかった。ピオグリタゾンの $AUC_{\tau,ss}$ にリナグリプチン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。また、ピオグリタゾンの活性代謝物である M-III 及び M-IV の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ にリナグリプチン併用投与の影響はみられなかった（外国人のデータ）¹⁷⁾。

■血糖降下作用を増強する薬剤

血糖降下作用が増強されることにより、さらに血糖が低下する可能性がある。併用する場合には、血糖値や患者の状態を十分に観察しながら投与することが必要である。

リトナビル（P 糖タンパク及び CYP3A4 阻害剤）

リトナビル 200 mg を 1 日 2 回（400 mg/日）3 日間反復経口投与、2 日目に本剤 5 mg を 1 日 1 回投与した場合、リナグリプチンの AUC_{0-24} 及び C_{max} は、本剤単独投与時と比較してそれぞれ、2 倍及び 3 倍上昇した（外国人のデータ）¹³⁾。

■血糖降下作用を減弱する薬剤

血糖降下作用が減弱されることにより、血糖が上昇する可能性がある。併用する場合には、血糖値や患者の状態を十分に観察しながら投与することが必要である。

リファンピシン（P 糖タンパク及び CYP3A4 誘導剤）

本剤 5 mg 1 日 1 回とリファンピシン 600 mg 1 日 1 回 6 日間併用投与した場合、リナグリプチンの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ はそれぞれ、40% 及び 44% 低下した（外国人のデータ）¹⁴⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

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]

（解説）

本剤単独投与時における低血糖イベント（低血糖症及び低血糖の症状に関連する有害事象）の発現率は低く、重症度が高度の事象は認められなかったことから、本剤単独療法の低血糖のリスクは低いと考えられる。一方、国内外で実施したプラセボ対照試験のうち、SU 剤と併用された試験、特に SU 剤及びメトホルミンと併用投与された試験において本剤投与群で低血糖イベントの発現率が高い傾向がみられている³⁸⁾ こと、他の DPP-4 阻害剤において SU 剤との併用時に重篤な低血糖症の発現が報告されていることから、適切な注意喚起をするために記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) その他の副作用

	0.3%以上	頻度不明 ^{注1)}
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	脾炎
全身障害及び投与局所様態	浮腫	
臨床検査	体重増加	

注1) 海外で認められている副作用のため, 頻度不明。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

臨床試験における副作用発現状況

安全性評価対象例数	720 例
副作用発現例数	86 例
副作用発現率(%)	11.9%
副作用発現件数	120 件

副作用の種類別発現頻度

副作用発現部位	副作用名	発現件数	頻度(%)
血液およびリンパ系障害	貧血	1	0.14
	鉄欠乏性貧血	1	0.14
	赤血球増加症	1	0.14
	血小板減少症	1	0.14
心臓障害	心房細動	1	0.14
	動悸	1	0.14
	心室性期外収縮	1	0.14
耳および迷路障害	耳鳴	1	0.14
	回転性めまい	2	0.28
眼障害	眼瞼痙攣	1	0.14
胃腸障害	腹部不快感	2	0.28
	腹部膨満	7	0.97
	腹部ヘルニア	1	0.14
胃腸障害	腹痛	1	0.14
	下腹部痛	1	0.14
	上腹部痛	1	0.14
	便秘	14	1.94
	下痢	1	0.14

副作用発現部位	副作用名	発現件数	頻度(%)
	消化不良	2	0.28
	硬便	2	0.28
	鼓腸	11	1.53
	排便回数増加	1	0.14
	びらん性胃炎	1	0.14
	排便回数減少	1	0.14
	悪心	1	0.14
	食道炎	1	0.14
	逆流性食道炎	1	0.14
	全身障害および投与局所様態	無力症	1
早期満腹		1	0.14
顔面浮腫		2	0.28
全身性浮腫		1	0.14
限局性浮腫		1	0.14
倦怠感		1	0.14
末梢性浮腫		6	0.83
疼痛		1	0.14
肝胆道系障害		肝機能異常	2
	肝障害	1	0.14
感染症および寄生虫症	気管支炎	1	0.14
	せつ	1	0.14
	胃腸炎	1	0.14
	鼻咽頭炎	3	0.42
	トリコフィトン感染症	1	0.14
傷害, 中毒および処置合併症	皮膚裂傷	1	0.14
臨床検査	赤血球数減少	1	0.14
	体重増加	7	0.97
代謝および栄養障害	体液貯留	2	0.28
	高アマラーゼ血症	1	0.14
	高リパーゼ血症	1	0.14
	高脂血症	1	0.14
	低血糖症	5	0.69
神経系障害	注意力障害	1	0.14
	浮動性めまい	2	0.28
	頭痛	1	0.14
	感覚鈍麻	1	0.14
腎および尿路障害	尿管結石	1	0.14
	糖尿病性腎症	1	0.14
	頻尿	1	0.14
	腎機能障害	1	0.14
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	口腔咽頭痛	1	0.14

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用発現部位	副作用名	発現件数	頻度(%)
皮膚および皮下組織障害	冷汗	1	0.14
	そう痒症	2	0.28
	発疹	2	0.28
	蕁麻疹	2	0.28

国際試験を含む5試験（1218.12, 1218.15, 1218.23, 1218.35, 1218.40）の日本人データ
MedDRA version 12.1

- (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

- (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 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。

（解説）

国内実施試験の結果について、50歳以下、51～64歳、65～74歳、75歳以上の4つの年齢層に分けて、本剤を52週間投与したときの安全性を検討した。日本人患者においては、年齢と本剤長期投与時の有害事象の発現との間に一定の傾向は認められなかったが、75歳以上での検討例数が少なく、評価には限界があった³⁾。また、国内外のプラセボ対象試験の併合解析で外国人データを含めた解析結果では、年齢が高くなるにつれて低血糖等の有害事象の発現率が高くなる傾向がみられた。

したがって、高齢者への投与においては、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 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（ラット及びウザギ）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。]

（解説）

(1)の解説：

本剤の妊婦あるいは産婦への投与は検討されていないため，安全性は確立していないことから記載した。なお，動物実験（ラット^{28, 29}）及びウサギ³⁰）において，本剤の胎盤通過と胎児への移行が認められている。

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る場合のみ投与すること。

(2)の解説：

本剤を授乳婦へ投与した例はなく，安全性は確立していないことから記載した。なお，動物実験（ラット）において，本剤の乳汁中への移行が認められている³¹）。

授乳中の婦人に投与することは避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止するよう指導すること。

11. 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)。

（解説）

承認時までに国内外で実施された臨床試験において，小児における使用経験は無く，安全性が確立されていないことから記載した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

13. 過量投与

(1) 症状

海外の臨床試験において、健康成人に 600 mg（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 600 mg 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（未吸収薬剤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。

（解説）

(1)の解説：

海外で健康成人に 1 回最大 600mg を投与した臨床試験において、有害事象と投与量に直接的な関連は認められず、臨床検査値や心電図にも臨床的に問題となる変化はみられなかった。

(2)の解説：

リナグリプチンの急激な過量投与による生体内機能への影響あるいは致死的な低血糖症を引き起こす可能性は低いと考えられるが、過量投与時には迅速な対応が望まれる。

低血糖症の症状としてはふらつき、冷汗、空腹感、動悸、手足のふるえ等を認めるが、このような症状があらわれた場合は、糖質を含む食品を摂取するなど、適切な対処を行うこと。（医薬品医療機器総合機構の医薬品関連情報＞重篤副作用疾患別対応マニュアル（医療関係者向け）＞「低血糖」

（http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html）を参照すること。）

14. 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]。

（解説）

患者が PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートのまま飲み込む誤飲事例があり、日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日付)の申し合わせ事項により設定した。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する影響

リナグリプチンの 6, 60 及び 600 mg/kg をラットに単回経口投与し、Irwin 変法により中枢神経系に対する作用を検討した。行動又は生理機能に対して明らかで一貫した変化は認められなかった。さらに、体温や自発運動量に対する有意な作用も認められなかった。

2) 心血管系に対する影響

心血管系に対するプロファイリングを *in vitro* と *in vivo* で実施した。10 µM までのリナグリプチンは、hERG カリウム電流に対して影響しなかった。モルモット心室乳頭筋に 10 µM までのリナグリプチンを適用したところ、静止膜電位、活動電位幅、オーバーシュート及び最大立ち上がり速度に影響は認められなかったが、活動電位持続時間の濃度依存的な短縮が認められた（10 µM で APD₉₀ を 6.9%短縮）。これら *in vitro* 試験により、リナグリプチンは、心室再分極遅延に基づく不整脈誘発作用を示す可能性は低いことが示唆された。カニクイザルに 12, 60 及び 150 mg/kg のリナグリプチンを経口投与し、心血管系に対する作用を検討した。150 mg/kg までの用量で、心電図（第 II 誘導）に対して変化を認めなかった。反復投与毒性試験においても心血管系への影響を検討した。イヌの 4 週間毒性試験で 9 mg/kg/日までの用量を経口投与したとき、血圧、心拍数及び心電図に臨床的に意味のある作用は認められなかった。

3) 呼吸系に対する影響

ラットに 6, 60 及び 600 mg/kg のリナグリプチンを単回経口投与し、検討した。6 及び 60 mg/kg のリナグリプチン投与は呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に作用しなかった。600 mg/kg のリナグリプチン投与により、Wistar ラットでは 1 回換気量の増加が、Wistar Han ラットでは、呼吸数と分時換気量に低下が認められた。

(3) フォローアップ及び補足的安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する影響

マウスに最高 30 mg/kg のリナグリプチンを経口投与し、Irwin 変法を用いて、中枢神経系に対する作用を検討した。リナグリプチンによる作用は認められず、検討した用量では行動に影響しないことが示唆された。

2) 心血管系及び呼吸系に対する影響

ラットに最高 30 mg/kg のリナグリプチンを経口投与するとともに、イヌに最高 10 mg/kg を投与し、心血管系に対する作用を検討した。その結果、リナグリプチンは血圧、左心室内圧及び心電図に対して影響を与えないことが示された。ラットで測定した呼吸パラメータにも、影響はみられなかった。

3) 腎、肝機能及び代謝に対する影響

腎機能及び臨床生化学パラメータに対する影響を評価するため、ラットに 3, 10 及び 30 mg/kg のリナグリプチンを経口投与した。試験の評価項目において、リナグリプチンは腎機能、肝機能及び代謝に明らかな影響を示さなかった。

4) 胃腸管系に対する作用

胃腸管系に対して作用がわずかに認められた。ラットの胃液分泌に対して、リナグリプチン 3 mg/kg の十二指腸内投与は影響しなかった。リナグリプチン 10 及び 30 mg/kg の十二指腸内投与は胃液量をわずかに抑制し、それによって胃酸分泌量も低下した。ラットの胃排出能に、最高 30 mg/kg の経口投与は影響しなかった。リナグリプチンの経口投与 (3, 10 及び 30 mg/kg) により消化管輸送能にわずかであるが有意な低下がみられた。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットの単回経口投与による概略の致死量はそれぞれ 1000~2000 mg/kg であり、リナグリプチンの急性毒性は弱いと考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

動物種/ 系統	投与経路/ 投与期間/ 投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	安全域 ^a
マウス/ CrI:CD-1 (ICR)	経口/ 13 週間/ 0, 100, 300, 600	100	300 mg/kg : ビリルビン増加, グルコース・コレステロール・トリグリセリド減少, 肝細胞淡明化頻度減少, 前胃上皮過形成 600 mg/kg : 死亡, 摂餌量・体重増加量減少, ALP・ALT・AST・ビリルビン増加, グルコース・コレステロール・トリグリセリド減少, 腎重量増加, 肝・心・唾液腺・卵巣重量減少, 肝細胞淡明化頻度減少, 腎: 尿細管肥大・好塩基性尿細管・尿細管上皮空胞化・尿細管上皮単細胞壊死, 前胃: 穿孔性潰瘍, 上皮過形成・上皮下炎症	390
ラット/ CrI:WI (Han)	経口/ 26 週間/ 0, 7, 30, 100, 300	30	100 mg/kg : 活動性低下, ALT・GLDH 増加 300 mg/kg : 活動性低下, ALT・AST・GLDH 増加, 腎: 好塩基性尿細管・尿細管色素沈着・間質炎症・円柱・腎盂腎炎, 肝: 肝細胞淡明化・小葉中心性肝細胞肥大・小葉中心性リポフスチン沈着・胆管過形成, 肺: 泡沫細胞集簇, 腺胃: び爛・粘膜表層炎症・腺萎縮, 甲状腺: 小濾胞性肥大, 卵巣: 生殖索-間質過形成, 膣: 粘膜の変化(ムコイド変化・剥離), 前立腺: 過形成	54
カニク イザル	経口/ 52 週間/ 0, 1, 10, 100	10	100 mg/kg : 低タンパク血症, 尿中タンパク増加, 流涎, 体重増加量減少, 嘔吐, 脾臓過形成, 肝細胞淡明化	32

a : 最大推奨臨床用量 (MRHD) におけるリナグリプチンの AUC_{0-24h,ss} に対する比率

IX. 非臨床試験に関する項目

リナグリプチンの反復投与毒性をマウス（最長 13 週間）、ラット（最長 26 週間）、ビーグル犬（最長 4 週間）及びカニクイザル（最長 52 週間）で臨床予定投与経路である経口投与により評価した。反復経口投与で生じる毒性所見は最大推奨臨床用量（MRHD）におけるヒトの血漿中濃度を著しく超える高用量を投与したときにのみ観察され、広い安全域が示された。ラットの 26 週間反復経口投与毒性試験及びカニクイザルの 52 週間反復経口投与毒性試験における無毒性量はそれぞれ 30 mg/kg/日（MRHD におけるリナグリプチンの $AUC_{0-24h,ss}$ の 54 倍、主代謝物である CD1790 の $AUC_{0-24h,ss}$ の 21 倍）及び 10 mg/kg/日（MRHD におけるリナグリプチンの $AUC_{0-24h,ss}$ の 32 倍、CD1790 の $AUC_{0-24h,ss}$ の 69 倍）であった。

(3) 生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種/ 系統	投与経路/ 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	
				親動物 (安全域 ^a)	F1 動物 (安全域 ^a)
受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット/ CrI:WI(Han)	経口/ 雄：交配前 29 日間及び交配期間 雌：交配前 15 日間、交配期間、妊娠 6 日まで	0, 10, 30, 240	30 (40)	240 (772)
胚・胎児発生	ラット/ CrI:WI(Han)	経口/ 妊娠 7～16 日	0, 10, 30, 240	30 (40)	30 (40)
	ウサギ/ CrI:CHBB (HM)	経口/ 妊娠 6～18 日	0, 4, 25, 150	4 (1.8)	25 (64)
出生前・出生後の発生・母動物の機能	ラット/ CrI:WI(Han)	経口/ 妊娠 6～出生後 21 日	0, 10, 30, 300	30 (40)	30 (40)

a : MRHD におけるリナグリプチンの $AUC_{0-24h,ss}$ に対する比率

妊娠ラット及び妊娠ウサギのトキシコキネティクス試験によりリナグリプチン及び主代謝物 CD1790 は胎盤を通過して胚・胎児に分布することが明らかとなった。また、リナグリプチンは乳汁中に移行することが明らかとなった。これらの成績からリナグリプチンの生殖発生毒性試験において、胚・胎児及び出生児はリナグリプチンに曝露されていたものと考えられた。

ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験で、それぞれ 240 mg/kg/日（MRHD におけるリナグリプチンの $AUC_{0-24h,ss}$ の 772 倍）及び 150 mg/kg/日（MRHD におけるリナグリプチンの $AUC_{0-24h,ss}$ の 1591 倍）の用量においてもリナグリプチンに特異的な催奇形性はみられなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) がん原性

マウスにリナグリプチンの 8, 25 及び 80 mg/kg/日を、また、ラットにリナグリプチンの 6, 18 及び 60 mg/kg/日を経口投与した 2 年間のがん原性試験を実施した。その結果、マウスおよびラットともにがん原性は認められなかった。

2) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験), ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びラットの骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験において、リナグリプチンおよび主代謝物 CD1790 は遺伝毒性を示さなかった。

3) 偽アレルギー

リナグリプチンを投与したビーグル犬に薬物誘発性過敏症が生じた。この所見は事前感作なしでリナグリプチンの初回投与で生じること、血漿中ヒスタミン濃度の増加に一致して生じること、及びリナグリプチンの投与用量の増加に伴って生じることから偽アレルギーに分類されたと考えられた。カニクイザルにおいては 300 mg/kg/日 (MRHD におけるリナグリプチンの $C_{max,ss}$ の 2967 倍) でも偽アレルギーあるいは血漿中ヒスタミン濃度の増加はみられなかった。また、健康成人における臨床試験で、ビーグル犬では偽アレルギーを生じる血漿中濃度においても同様の所見はみられなかった。

4) 免疫毒性

リナグリプチンを 0, 6, 60 及び 600 mg/kg/日で投与したラットの 4 週間反復経口投与毒性試験で免疫毒性を評価した。その結果、免疫系に対する特異的な影響は認められなかった。

5) 光毒性評価

リナグリプチンの光毒性の有無を臨床試験で評価した。その結果、リナグリプチンの光毒性を示唆する所見はみられなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

処方せん医薬品（注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

本剤は処方せん医薬品に指定されている。

（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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。]

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

トラゼンタ錠 5 mg : 100 錠（10 錠×10）PTP

500 錠（10 錠×50）PTP

700 錠（14 錠×50）PTP

500 錠 瓶

7. 容器の材質

PTP包装：PTPシート（ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビリニデン及びラミネートアルミニウム）、アルミニウム袋

瓶包装：ガラス瓶（褐色ガラス）、キャップ（ポリプロピレン）、中敷（ポリエチレンシート、ポリエチレンフィルム）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：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、ボグリボース など

9. 国際誕生年月日

2011年5月2日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2011年7月1日

承認番号：22300AMX00605000

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日：2011年9月12日

12. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

2011年7月1日～2019年6月30日

15. 投与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。

16. 各種コード

	HOT番号（9桁）	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 コード
トラゼンタ錠 5mg	120935801	3969014F1024	622093501

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 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 第II相試験
- 3) 林直之ほか：社内資料 検証試験
- 4) Espadero RM et al：社内資料 国際共同ピオグリタゾン併用試験
- 5) Arvay L et al：社内資料 国際共同スルホニル尿素併用試験
- 6) Schlosser A et al：社内資料 国際共同長期安全性試験
- 7) 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
- 8) Tadayyon M et al：社内資料 非臨床薬効薬理試験
- 9) Blüher M et al：社内資料 非臨床薬効薬理試験
- 10) Port A et al：社内資料 腎機能障害患者における薬物動態試験
- 11) 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
- 12) 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
- 13) Brand T et al：社内資料 リトナビルとの薬物相互作用試験
- 14) Gießmann T et al：社内資料 リファンピシンの薬物相互作用試験
- 15) 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
- 16) Drda K et al：社内資料 メトホルミンとの薬物相互作用試験
- 17) Jungnik A et al：社内資料 ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験
- 18) 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
- 19) Brand T et al：社内資料 ワルファリンとの薬物相互作用試験
- 20) Hanrieder K et al：社内資料 ジゴキシンの薬物相互作用試験
- 21) Port A et al：社内資料 経口避妊薬との薬物相互作用試験
- 22) Retlich S et al：社内資料 母集団薬物動態解析
- 23) Tadayasu y：社内資料 日本人患者における母集団薬物動態／薬力学解析
- 24) 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）
- 25) Fuchs H：社内資料 非臨床薬物動態試験（血漿蛋白結合）
- 26) Hüttner S et al：社内資料 健康成人を対象とした¹⁴C 標識体単回投与試験
- 27) Binder R et al：社内資料 非臨床薬物動態試験（分布）
- 28) Binder R et al：社内資料 非臨床薬物動態試験（分布）
- 29) Holger F et al：社内資料 非臨床薬物動態試験（分布）
- 30) Gersprach R et al：社内資料 非臨床薬物動態試験（TK）
- 31) Binder R et al：社内資料 非臨床薬物動態試験（代謝・排泄）
- 32) Ludwig-Schwellinger E et al：社内資料 非臨床薬物動態試験（代謝）
- 33) Ludwig-Schwellinger E et al：社内資料 非臨床薬物動態試験（代謝）
- 34) Zhang G：社内資料 非臨床薬物動態試験（代謝）
- 35) Klein T et al：社内資料 非臨床薬効薬理試験（代謝物の薬理試験）
- 36) Blech S et al：社内資料 ヒトでの代謝物検討試験
- 37) Flototto T：社内資料 非臨床薬物動態試験（トランスポーター）
- 38) Swallow R：社内資料 国際共同メトホルミン及びSU 剤併用試験

* 社内資料：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社社内資料

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国では2011年5月に承認され、発売されている。EUでは2011年8月に承認された。

本邦における承認された効能・効果は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

【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。）

外国における発売状況（2011年9月現在）

国名	米国
販売名	Tradjenta tablets (5 mg)
承認年月	2011年5月2日
剤形・含量	錠剤 フィルムコート錠 1錠中リナグリプチンとして5mg含有する
効能・効果	単剤療法及び併用療法 Tradjenta錠は、成人2型糖尿病患者において血糖コントロールを改善するために食事療法及び運動療法の補助療法として適応される。
用法・用量	推奨用量 Tradjentaの推奨用量は1日1回5mgである。Tradjenta錠は空腹時及び食後のいずれでも服用可能である。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA 分類)

本邦における使用上の注意「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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。]

承認された米国の添付文書

出典	記載内容
米国の添付文書 (2011年5月)	<p>妊婦：</p> <p>Pregnancy Category B</p> <p>ラット及びウサギを用いて生殖試験が実施されている。しかしながら，妊娠女性を対象とした，適切な対照を置いた適切なデザインの試験は実施されていない。動物生殖試験は必ずしもヒトでの反応を予測するものではないため，本剤の妊娠中の使用は，明確な必要性がある場合に限るべきである。</p> <p>リナグリプチンを器官形成期に投与した結果，ラットで30mg/kgまで及びウサギで150mg/kgまでの用量（AUCに基づく臨床用量の約49倍及び1943倍）で催奇形性は示されなかった。ラット及びウサギで母体毒性を引き起こすリナグリプチン用量では，ラット（臨床用量の1000倍）で胎児の骨格骨化遅延とわずかな胚・胎児死亡の増加及びウサギ（臨床用量の1943倍）で吸収胚ならびに内臓及び骨格変異の増加が認められた。</p> <p>リナグリプチンを雌性ラットに妊娠6日目から授乳21日目まで投与した結果，母体毒性用量（臨床用量の1000倍以上）で雌雄の出生児の体重減少及び身体及び行動発達の遅延が認められた。臨床用量の49倍投与で，ラット出生児の機能的，行動的及び生殖毒性は認められなかった。</p> <p>リナグリプチンは，妊娠ラット及び妊娠ウサギに経口投与後，胎盤を通過して胎児に移行した。</p> <p>授乳婦：</p> <p>動物で，リナグリプチンが乳汁中に移行するデータが得られている（血漿中に1に対して乳汁中に4の割合）。リナグリプチンがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。ヒト乳汁中に移行する薬剤は多いため，授乳婦にTradjentaを投与する際には注意が必要である。</p>

リナグリプチン

	分類	参考：分類の概要
FDA： Pregnancy Category	B (2011年5月)	<p>B：</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controlled studies done on animals in reproduction do not indicate risk to the fetus. • No adequate and well-controlled studies done on pregnant women.

小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の記載は以下の通りである。

【使用上の注意】「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）。

承認された米国の添付文書

出典	記載内容
米国の添付文書 (2011年5月)	小児患者におけるTradjentaの安全性及び有効性は確立されていない。

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

【資料請求先】

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, FAX：0120-189-255

(受付時間) 9:00～18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)

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