

—— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。——

## 添付文書改訂のお知らせ

2020年7月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

胆汁排泄型選択的 DPP-4 阻害剤

—2 型糖尿病治療剤—

リナグリプチン製剤

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# トラゼンタ<sup>®</sup>錠 5mg

## Trazenta<sup>®</sup> Tablets 5mg

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

謹啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は、弊社製品につきましてご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度、トラゼンタ<sup>®</sup>錠 5mg において、インスリン製剤との併用療法試験（製造販売後臨床試験）結果に基づき、また、医療用医薬品添付文書の記載要領が改正されたことに伴い、本剤の添付文書を改訂いたしましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しまして、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

謹言

### 1. 自主改訂

改訂内容

( \_\_\_\_\_ 部 追加・改訂, \_\_\_\_\_ 部 削除)

改訂後 (新記載要領)	改訂前 (旧記載要領)
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1~8.4 略</p> <p>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。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)~(7) 略</p> <p>(8) 本剤とインスリン製剤との併用についての有効性及び安全性は検討されていない。</p> <p>(9) 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。</p>

改訂後（新記載要領）	改訂前（旧記載要領）																		
<p>10. 相互作用</p> <p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="164 259 780 860"> <thead> <tr> <th data-bbox="164 259 371 327">薬剤名等</th> <th data-bbox="376 259 576 327">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="580 259 780 327">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="164 333 371 860">           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            GLP-1 受容体作動薬            SGLT2 阻害剤等         </td> <td data-bbox="376 333 576 860">           低血糖症状の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア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。         </td> <td data-bbox="580 333 780 860">           糖尿病用薬との併用時には、本剤の血糖降下作用が増強される。         </td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="164 866 780 898" style="text-align: center;">以下略</td> </tr> </tbody> </table>	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 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤等	低血糖症状の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア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。	糖尿病用薬との併用時には、本剤の血糖降下作用が増強される。	以下略			<p>3. 相互作用</p> <p>〔併用注意〕（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="877 259 1426 958"> <thead> <tr> <th data-bbox="877 259 1062 327">薬剤名等</th> <th data-bbox="1067 259 1251 327">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1256 259 1426 327">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="877 333 1062 958">           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            GLP-1 受容体作動薬            SGLT2 阻害剤等         </td> <td data-bbox="1067 333 1251 958">           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。以下略         </td> <td data-bbox="1256 333 1426 958">           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。         </td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="877 965 1426 996" style="text-align: center;">以下略</td> </tr> </tbody> </table>	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 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤等	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。以下略	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。	以下略		
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 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤等	低血糖症状の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア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。	糖尿病用薬との併用時には、本剤の血糖降下作用が増強される。																	
以下略																			
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 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤等	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。以下略	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。																	
以下略																			
<p>11. 副作用</p> <p>中略</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 低血糖（2.1%）</p> <p>低血糖症があらわれることがある。特にスルホニルウレア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。スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖があらわれ、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。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。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>中略</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖症（2.1%）：</p> <p>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。</p>																		
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験 略</p> <p>17.2 製造販売後調査等</p> <p>17.2.1 <u>インスリン製剤との併用療法 国際共同製造販売後臨床試験</u></p> <p>基礎インスリン製剤（中間型、持効型溶解）のみによる治療、もしくは基礎インスリン製剤に加えてメホルミン及び/又は α-グルコシダーゼ阻害薬併用による治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 302 例（日本人 102 例を含む）を対象に、本剤 5mg1 日 1 回 24 週間（日本人のみ 52 週間）投与して有効性、安全性並びに忍容性のプラセボとの比較検討を行った。24 週における HbA1c（主要評価項目：NGSP）のベースラインからの調整平均変化量は下表のとおりであった。また、52 週における HbA1c（NGSP）のベースラインからの調整平均変化量（日本人患者のみの結果）は、本剤 5mg 群（n=51）及びプラセボ群（n=50）で、それぞれ <math>-0.86 \pm 0.08\%</math>（調整平均値±標準誤差）及び <math>-0.29 \pm 0.09\%</math>（調整平均値±標準誤差）、本剤 5mg 群のプラセボ群に対する調整平均変化量の差は <math>-0.58 \pm 0.12\%</math>（調整平均値±標準誤差、〔95%信頼区間：-0.82～-0.34%〕）であった。</p> <p>24 週までの低血糖の副作用発現割合は本剤 5mg 群で 13.9%（21/151 例）、プラセボ群で 9.3%（14/151 例）であった。また、52 週までの低血糖の副作用発現割合（日本人患者のみの結果）は、本剤</p>	<p>【臨床成績】</p> <p>1.～2. 略</p> <p>← 新設</p>																		

改訂後（新記載要領）		改訂前（旧記載要領）																			
<p>5mg 群で 26.9% (14/52 例)、プラセボ群で 18.0% (9/50 例)であった。<sup>24)</sup> [11.1.1 参照]</p> <p>表 7 投与 24 週における HbA1c (NGSP) (%) のベースラインからの調整平均変化量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">全体集団</th> <th>リナグリプチン 5mg 群 n=147</th> <th>プラセボ群 n=145</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">ベースラインからの調整平均変化量 (SE)</td> <td>-1.01 (0.06)</td> <td>-0.38 (0.07)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">リナグリプチン群と プラセボ群の比較</td> <td>調整平均値 (SE)</td> <td colspan="2">-0.63 (0.09)</td> </tr> <tr> <td>95% 信頼区間</td> <td colspan="2">(-0.81, -0.46)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td colspan="2">&lt;0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>MMRM (mixed-effect model for repeated measures) : 治療、週、週と治療の交互作用、ベースラインの HbA1c (NGSP)、ベースラインのインスリン投与量、及び週とベースラインの HbA1c (NGSP) の交互作用をモデルに含む。</p>		全体集団		リナグリプチン 5mg 群 n=147	プラセボ群 n=145	ベースラインからの調整平均変化量 (SE)		-1.01 (0.06)	-0.38 (0.07)	リナグリプチン群と プラセボ群の比較	調整平均値 (SE)	-0.63 (0.09)		95% 信頼区間	(-0.81, -0.46)		p-value	<0.0001			
全体集団		リナグリプチン 5mg 群 n=147	プラセボ群 n=145																		
ベースラインからの調整平均変化量 (SE)		-1.01 (0.06)	-0.38 (0.07)																		
リナグリプチン群と プラセボ群の比較	調整平均値 (SE)	-0.63 (0.09)																			
	95% 信頼区間	(-0.81, -0.46)																			
	p-value	<0.0001																			
<p>23. 主要文献</p> <p>1)～23) 略</p> <p>24) 社内資料：インスリン併用療法試験</p> <p>25)～28) 現行 24)～27) のとおり</p>		<p>【主要文献】</p> <p>1)～27) 略</p>																			

## 改訂理由

改訂理由
<p><b>インスリン併用療法試験結果（製造販売後臨床試験）に基づく自主改訂</b></p> <p>「8. 重要な基本的注意（旧記載要領、2. (8)）」</p> <p>トラゼンタ錠とインスリン製剤との併用療法試験が終了したことから、試験結果を踏まえて「有効性及び安全性は検討されていない」ことの記載を削除しました。</p> <p>「10. 相互作用、10.2 併用注意」及び「11. 副作用、11.1.1 低血糖」</p> <p>トラゼンタ錠とインスリン製剤との併用療法試験の結果から、インスリン製剤との併用により、プラセボ群と比較して低血糖の発現割合が高い傾向がみられたことから、インスリン製剤併用時の注意喚起を追記するとともに記載整備を行いました。</p> <p>「17.2 製造販売後調査等」</p> <p>トラゼンタ錠とインスリン製剤との併用療法試験の成績を踏まえて記載を変更しました。</p> <p>「23. 主要文献」</p> <p>トラゼンタ錠とインスリン製剤との併用療法試験の情報を追記しました。</p>

## 2. 新記載要領に伴う改訂

### 改訂内容

( 部 追加・改訂, ——部 削除)

改訂後（新記載要領）	改訂前（旧記載要領）
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1～8.2 略</p> <p>8.3～8.5 略</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(2) 略</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4)～(5) 略</p> <p>(6) 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。</p> <p>(7)～(9) 略</p>

改訂後（新記載要領）	改訂前（旧記載要領）
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1～9.3 略</p> <p>9.5 妊婦 略</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>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。実験動物（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている。</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 略</p> <p>(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。]</p>
<p>該当記載なし</p>	<p><del>8. 過量投与</del></p> <p><del>(1) 症状</del></p> <p><del>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。</del></p> <p><del>(2) 処置</del></p> <p><del>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。</del></p>

## 改訂理由

添付文書記載要領の改正※
<p>医療用医薬品添付文書の記載要領の改正に伴い様式を変更したものであり、本剤の安全性情報に変更はございません。</p> <p>「8. 重要な基本的注意（旧記載要領、2. (3)）」</p> <p>効能・効果は「2型糖尿病」であるため、糖尿病以外への使用について添付文書上で注意する必要性は高くないため削除しました。</p> <p>「8. 重要な基本的注意（旧記載要領、2. (6)）」</p> <p>薬剤ごとに特有の注意事項ではなく、糖尿病の薬物療法において一般的な注意事項であるため削除しました。</p> <p>「9. 特定の背景を有する患者に関する注意、9.6 授乳婦」</p> <p>新記載要領では、授乳婦に対する注意事項は、「授乳を避けさせること」、「授乳しないことが望ましい」又は「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」を基本として記載することとされています。リナグリプチンの非臨床試験においてラット乳汁中への移行が認められているものの、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから、「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」に改訂しました。</p> <p>「13. 過量投与」</p> <p>新記載要領では、中毒症状の事例がない場合や典型的な中毒症状が知られていない場合は、記載を要さないこと、となっていることから、13項は設定していません。</p>

※「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成29年6月8日付、薬生発0608第1号）及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成29年6月8日付、薬生安発0608第1号）

自主改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報 No.291」（2020年8月発送予定）に掲載されます。また、「医薬品医療機器情報提供ホームページ」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に最新添付文書が掲載されます。

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

015109-B