

—— 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

2012年4月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

日本イーライリリー株式会社

胆汁排泄型選択的 DPP-4 阻害剤

2 型糖尿病治療剤，処方せん医薬品^注

トラゼンタ[®]錠 5mg Trazenta[®] Tablets 5mg

(リナグリプチン製剤) ®=登録商標

注) 注意-医師等の処方せん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[®]錠 5mg の添付文書を厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（平成 24 年 4 月 24 日付）および自主改訂により下記のとおり改訂いたしましたので、お知らせ申し上げます。

つきましては、今後の使用に際しまして遵守して頂きますようお願い申し上げます。

謹言

改訂内容（ _____ 部 追加、 _____ 部 変更）

改 訂 後	改 訂 前
<p>4. 副作用 (中略：現行のとおり)</p> <p>(1) 重大な副作用 (中略：現行のとおり)</p> <p>(2) 重大な副作用（類薬） <u>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。</u></p> <p>(3) その他の副作用 (以下略：現行のとおり)</p>	<p>4. 副作用 (中略)</p> <p>(1) 重大な副作用 (中略)</p> <p>(2) その他の副作用 (以下略)</p>

改訂内容 (部 追加)

改 訂 後		改 訂 前																			
<p>【臨床成績】 単独療法試験 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。</p> <p>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</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>リナグリプチン 5 mg 群 n=159</th> <th>プラセボ群 n=80</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースラインからの平均変化量(SE)</td> <td>-0.49 (0.06)</td> <td>0.39 (0.10)</td> </tr> <tr> <td>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)^{a)} 95% 信頼区間 p-value</td> <td>-0.87 (0.09) (-1.04, -0.70) <0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p> <p>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。</p> <p>本剤5mg を52週間投与した時のHbA1c (NGSP) は、投与開始4週間後から有意な低下が認められ、18週間後まで更に低下し (-0.55±0.09% [平均値±標準誤差])、52週間後でも効果が持続していた。</p>			リナグリプチン 5 mg 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)	リナグリプチン群とプラセボ群の比較	調整平均値 (SE) ^{a)} 95% 信頼区間 p-value	-0.87 (0.09) (-1.04, -0.70) <0.0001	<p>【臨床成績】 単独療法試験 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 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。</p> <p>表5 投与12週におけるHbA1c (%) のベースラインからの平均変化量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>リナグリプチン 5 mg 群 n=159</th> <th>プラセボ群 n=80</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースラインからの平均変化量(SE)</td> <td>-0.49 (0.06)</td> <td>0.39 (0.10)</td> </tr> <tr> <td>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)^{a)} 95% 信頼区間 p-value</td> <td>-0.87 (0.09) (-1.04, -0.70) <0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 共分散分析：薬剤、ベースラインHbA1c、糖尿病の前治療薬の数をモデルに含む</p> <p>投与26週後のHbA1c 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。</p> <p>本剤5mg を52週間投与した時のHbA1c は、投与開始4週間後から有意な低下が認められ、18週間後まで更に低下し (-0.55±0.09% [平均値±標準誤差])、52週間後でも効果が持続していた。</p>			リナグリプチン 5 mg 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)	リナグリプチン群とプラセボ群の比較	調整平均値 (SE) ^{a)} 95% 信頼区間 p-value	-0.87 (0.09) (-1.04, -0.70) <0.0001
	リナグリプチン 5 mg 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)																			
リナグリプチン群とプラセボ群の比較	調整平均値 (SE) ^{a)} 95% 信頼区間 p-value	-0.87 (0.09) (-1.04, -0.70) <0.0001																			
	リナグリプチン 5 mg 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)																			
リナグリプチン群とプラセボ群の比較	調整平均値 (SE) ^{a)} 95% 信頼区間 p-value	-0.87 (0.09) (-1.04, -0.70) <0.0001																			

改訂理由

4. 副作用 (2) 重大な副作用 (類薬) の項

他の DPP-4 阻害剤において、因果関係が否定できない「腸閉塞」が認められたため、[重大な副作用 (類薬)] の項に記載し注意喚起することといたしました。

(厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知/平成 24 年 4 月 24 日付)

【臨床成績】の項

日本糖尿病学会が決定した HbA1c 国際標準化の基本方針に基づき、HbA1c 表記運用指針の改訂が行われたことによる記載整備として、添付文書中に記載している HbA1c が National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) 値であることを明記いたしました。

(自主改訂)

P. 4 にトラゼンタ[®]錠 5mg の改訂後の【使用上の注意】全文を掲載しておりますので、併せてご参照ください。

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 医薬品安全対策情報 No.209 (2012 年 5 月中旬発送予定)」に掲載されます。

< 「医薬品医療機器情報提供ホームページ」 (<http://www.info.pmda.go.jp/>) に最新添付文書ならびに医薬品安全対策情報 (DSU) が掲載されます。 >

【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。]

【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、ピグアナイド系薬剤、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。

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、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。

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(0.7%)：

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 ^(注)
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、胸部及び縦隔障害	鼻咽頭炎	咳嗽
胃腸障害	腹部膨満、便秘、鼓腸	肺炎
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。

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。]

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

011135
TRZ-N004(R0)