

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 2018 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	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋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
販売開始年月日	販売開始年月：2011年9月15日
製造販売（輸入）・ 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
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 医療関係者向けホームページ http://www.bij-kusuri.jp/

本 IF は 2020 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等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医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988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IFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

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。

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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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、その取り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ができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018年10月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的特性..... 1
3. 製品の製剤学的特性..... 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性..... 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... 2
6. RMP の概要..... 2

II. 名称に関する項目

1. 販 売 名..... 3
2. 一 般 名..... 3
3. 構造式又は示性式..... 3
4. 分子式及び分子量..... 3
5. 化 学 名 (命名法) 又は本質..... 3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号..... 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質..... 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 4
3. 有効成分の確認試験法, 定量法..... 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形..... 6
2. 製剤の組成..... 6
3. 添付溶解液の組成及び容量..... 6
4. 力価..... 7
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 7
6. 製剤の各種条件下における安定性..... 7
7. 調製法及び溶解後の安定性..... 7
8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)..... 7
9. 溶出性..... 7
10. 容器・包装..... 7
11. 別途提供される資材類..... 8
12. その他..... 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果..... 9
2. 効能又は効果に関連する注意..... 9
3. 用法及び用量..... 9
4. 用法及び用量に関連する注意..... 9
5. 臨床成績..... 10

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..... 31
2. 薬理作用..... 31

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移..... 32
2. 薬物速度論的パラメータ..... 35
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析..... 35
4. 吸 収..... 35
5. 分 布..... 36
6. 代 謝..... 36
7. 排 泄..... 37
8. トランスポーターに関する情報..... 37
9. 透析等による除去率..... 38

10. 特定の背景を有する患者..... 38
11. その他..... 39

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..... 40
2. 禁忌内容とその理由..... 40
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..... 41
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..... 41
5. 重要な基本的注意とその理由..... 41
6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... 42
7. 相互作用..... 44
8. 副 作 用..... 47
9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... 52
10. 過量投与..... 52
11. 適用上の注意..... 52
12. その他の注意..... 52

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験..... 53
2. 毒性試験..... 55

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分..... 58
2. 有効期間..... 58
3. 包装状態での貯法..... 58
4. 取扱い上の注意..... 58
5. 患者向け資材..... 58
6. 同一成分・同効薬..... 58
7. 国際誕生年月日..... 58
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準
収載年月日, 販売開始年月日..... 58
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等
の年月日及びその内容..... 58
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容..... 58
11. 再審査期間..... 58
12. 投薬期間制限に関する情報..... 59
13. 各種コード..... 59
14. 保険給付上の注意..... 59

XI. 文 献

1. 引用文献..... 60
2. その他の参考文献..... 61

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況..... 62
2. 海外における臨床支援情報..... 63

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあた
っての参考情報..... 66
2. その他の関連資料..... 66

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サンチ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 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）に対して承認された。

一方、2 型糖尿病治療の基本は食事療法及び運動療法であり、これらを実施しても十分な血糖コントロールが得られない場合に薬物療法が適応されるが、個々の患者の状態を考慮し、種々の血糖降下薬が選択されている。経口血糖降下薬の単独投与で投与開始初期に良好な血糖コントロールが得られても、次第に悪化することが多く、作用機序の異なる経口血糖降下薬の併用又は変更が考慮されている。経口血糖降下薬が処方された患者のうち約半数は 2 剤以上の経口血糖降下薬が使用されており、作用機序の異なる経口血糖降下薬を組合せて投与したときの安全性及び有効性が確立していることが重要である。そこで、2010 年 7 月 9 日付で発出された「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発 0709 第 1 号）で提示された血糖降下薬の併用時の評価方法に基づき、リナグリプチンを既存の経口血糖降下薬（スルホニルウレア剤、 α -グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、ビッグアナイド薬及びチアゾリジン薬）1 剤と 52 週間併用した国内臨床試験を実施した。その結果、リナグリプチンの併用療法に対する安全性及び有効性が確認されたことから、2013 年 3 月に効能又は効果から（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）が削除されて、「2 型糖尿病」となった。そして、2020 年 9 月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハマまでのいずれにも該当しないことを確認したとの再審査結果通知書を得た。

2. 製品の治療学的特性

1) トラゼンタ 5 mg 1 日 1 回 12 週間投与により、HbA1c (NGSP) はプラセボに比し 0.9% の有意な低下を示した。

(V.5. 臨床成績 参照)

2) トラゼンタは、食事療法・運動療法に血糖降下薬を処方しても十分な血糖コントロールが得られない患者に対する血糖降下薬との併用療法において、追加投与した 52 週間にわたって HbA1c (NGSP) の低下効果を持続した。

(V.5. 臨床成績 参照)

I. 概要に関する項目

3) トラゼンタは、血糖降下薬（インスリンを含む）との併用が可能である。

(V.5. 臨床成績 参照)

4) トラゼンタは、主に胆汁から未変化体で排泄されるため、腎機能・肝機能の程度によらず同一用量である。

(VII.7. 排泄 参照)

5) トラゼンタは、1日1回1錠の服用である。

(V.3. 用法及び用量 参照)

6) 国内で実施された臨床試験において、1170 例中 134 例 (11.5%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は低血糖症 24 例 (2.1%)、便秘 20 例 (1.7%)、鼓腸 12 例 (1.0%)、腹部膨満 7 例 (0.6%) 等であった。重大な副作用として低血糖症 (2.1%)、腸閉塞 (頻度不明)、肝機能障害 (頻度不明)、類天疱瘡 (頻度不明)、間質性肺炎 (頻度不明) 及び急性膵炎 (頻度不明) が発現することがある。

(VIII.8. 副作用 参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

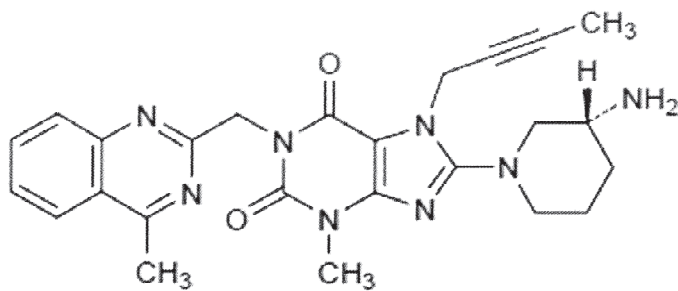
1. 販売名

- (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 : $C_{25}H_{28}N_8O_2$

分子量 : 472.54

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(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

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℃

(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 2.5 (logD=0.4)である。

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

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℃, 60%RH	60 ヶ月	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℃, 75%RH	6 ヶ月	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℃	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℃, 75%RH	3 ヶ月	無包装	変化なし
		70℃, 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, 定量法

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

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

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

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	トラゼンタ錠 5 mg
外形	
直径	約 8 mm
厚さ	約 3.5 mm
重さ	約 185 mg

(3) 識別コード

 D5

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	トラゼンタ錠 5 mg
有効成分	1 錠中 リナグリプチン 5 mg
添加剤	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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 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。

6. 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	36 ヶ月	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 ヶ月	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 ヶ月	両面アルミニウム プリスター包装	変化なし
	湿度	25°C, 60%RH 30°C, 75%RH 40°C, 75%RH	6 ヶ月	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）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 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。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

700錠 [14錠 (PTP) ×50]

500錠 [瓶, 乾燥剤入り]

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：PTPシート（表：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン、裏：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）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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

4. 効能又は効果
2 型糖尿病

(解説)

本剤は、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成 22 年 7 月 9 日, 薬食審査発 0709 第 1 号) に沿って臨床試験を実施し, 単独療法及び併用療法における有効性並びに安全性が示されていると判断されたことから, 本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」とした。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

(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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用量決定には, DPP-4 阻害率の結果及び HbA1c (NGSP) のベースラインからの変化量の結果を用いた。本剤 5mg が日本人及び外国人にとっての臨床至適用量であり, 10mg に増量しても有効性において意味のある効果の増加は得られなかったため, 本剤のリスク-ベネフィットのバランスから, 臨床用量として 5mg の 1 日 1 回投与が最適であると判断した。

国内第 I 相臨床試験 (単回及び反復投与試験) の結果から, 本剤 5mg を 1 日 1 回反復投与することにより投与 3 日後には見かけ上一定濃度となり, 累積係数から求めた半減期は 11.4 時間であること, 定常状態における最終投与 24 時間後の DPP-4 阻害率 (中央値) は 86.0% であることから, 1 日 1 回が適切であると判断された。

また, 食事条件 (空腹時、食後) を規定し, 本剤 5mg を投与した臨床試験の結果に対して, 投与タイミング (食前, 食後) の影響を検討した結果, HbA1c (NGSP) 変化量, 空腹時血糖の変化量及び DPP-4 阻害率には投与タイミングの影響はみられず, 有害事象の発現率にも投与タイミングによる差異は認められなかったことから, 本剤の 1 日 1 回投与において, 投与タイミングは規定していない。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 単独療法

日本人を対象とした国内臨床試験及び日本人患者が参加した国際共同試験（評価資料）一覧

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象	目的	投与期間
第 I 相試験 1218.11 ¹⁾ (国内)	ランダム化，二重 盲検，プラセボ対 照，単回投与及び 反復投与試験（群 漸増法）	健康成人男性 56 例	安全性，忍容性，薬物 動態及び薬力学の検 討	1 日間 (単回投与) 12 日間 (反復投与)
第 II 相試験 1218.12 ²⁾ (国内)	ランダム化，二重 盲検，プラセボ対 照，反復投与，並 行群間比較試験	2 型糖尿病患者 72 例	安全性，忍容性，薬物 動態及び薬力学の検 討	28 日間
第 III 相試験 1218.23 ³⁾ (国内)	ランダム化，二重 盲検，プラセボ及 びボグリボース対 照，並行群間比較 試験	2 型糖尿病患者 561 例	12 週間及び 26 週間投 与（単独療法）におけ る有効性，安全性， 忍容性の検討 52 週間継続投与時の 長期安全性の検討	52 週間
第 III 相試験 1218.15 ⁴⁾ (国際共同)	ランダム化，二重 盲検，プラセボ対 照，並行群間比較 試験	2 型糖尿病患者 389 例	ピオグリタゾンとの 併用投与における有 効性，安全性及び忍容 性の検討	24 週間
第 III 相試験 1218.35 ⁵⁾ (国際共同)	ランダム化，二重 盲検，プラセボ対 照，並行群間比較 試験	2 型糖尿病患者 245 例	スルホニルウレア剤の 基礎治療への追加投与 における有効性，安全 性及び忍容性の検討	18 週間
第 III 相試験 1218.40 ⁶⁾ (国際共同)	非盲検， 長期安全性試験 (国際共同試験 4 試験の継続試験)	2 型糖尿病患者 2121 例	長期投与における安 全性及び忍容性の検 討	78 週間

(承認時資料：2011 年 7 月)

2) 併用療法

日本人を対象とした国内臨床試験（評価資料）一覧

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象	目的	投与期間
第 III 相試験 1218.23 ³⁾ (国内)	ランダム化, 二重 盲検, プラセボ及 びボグリボース対 照, 並行群間比較 試験	2 型糖尿病患者 561 例	12 週間及び 26 週間投 与 (単独療法) におけ る有効性, 安全性, 忍容性の検討 52 週間継続投与時の 長期安全性の検討	52 週間
第 III 相試験 1218.78 ⁷⁾ (国内)	非盲検, ランダム 化, 並行群間試験	2 型糖尿病患者 574 例	経口血糖降下薬の基 礎治療への追加投与 における安全性, 有効 性の検討	52 週間

日本人患者が参加した国際共同試験及び外国人を対象とした国際共同試験（参考資料）一覧

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象	目的	投与期間
第 III 相試験 1218.40 ⁶⁾ (国際共同)	非盲検, 長期安全性試験 (国際共同試験 4 試験の継続試験)	2 型糖尿病患者 2121 例	経口血糖降下薬併用 時の長期投与におけ る安全性及び有効性 の検討	78 週間
第 III 相試験 1218.36 ⁸⁾ (外国)	ランダム化, 二重 盲検, プラセボ対 照, 並行群間比較 試験	2 型糖尿病患者 1261 例	基礎インスリン療法 への追加投与におけ る有効性, 安全性の検 討	52 週間以上

(承認時資料 : 2013 年 3 月)

(2) 臨床薬理試験

国内第 I 相試験 (1218.11 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, 10 mg 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, 10 mg 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, 12 誘導心電図に臨床的に問題となる異常は認められなかった。

Sarashina A. *et al.* : Clin Ther. 2010; 32(6): 1188-204.

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 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(3) 用量反応探索試験

国内第 II 相単独療法試験 (1218.12 試験)²⁾

目的	日本人 2 型糖尿病患者を対象としたリナグリプチン 0.5, 2.5, 10 mg を 1 日 1 回, 28 日間経口投与したときの安全性, 忍容性, 薬物動態及び薬力学の検討
試験デザイン	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 反復投与, 並行群間比較試験
対象	2型糖尿病患者 72例
主な選択基準	下記の条件を満たす日本人2型糖尿病患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ グリタゾン系薬剤以外の経口血糖降下薬 (1剤又は2剤) で治療されている患者, 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 ・ 年齢: 21~70歳 ・ HbA1c (JDS): 8.5%以下 (前治療薬なし又は1剤), 8.0%以下 (2剤) ・ BMI 17.6~35 kg/m²以下
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎機能不全, 心不全 (NYHA II~IV), 高血圧 (超150/95 mmHg), 脳卒中又は一過性脳虚血発作を有する患者 ・ 胃腸障害, 肝障害, 腎障害, 呼吸器系障害, 心血管障害, 代謝障害, 免疫系障害又は内分泌障害 (2型糖尿病, 高脂血症, 治療中の高血圧を除く) を有する患者 ・ 中枢神経系疾患, 精神障害又は重大な神経系障害を有する患者
投与方法	リナグリプチン0.5, 2.5, 10 mg錠又はプラセボ錠を1日1回, 28日間, 一晩の絶食後, 午前8時前後に水とともに服用した。入院期間中は服用後1時間を絶食とした。また入院期間中は, 服用前後1時間は水の摂取を控え, その後は自由に摂取してよいものとした。
主要評価項目	安全性と忍容性を次の項目の記述統計量を算出して評価: 有害事象, バイタルサイン, 臨床検査, 治験担当医師判定による忍容性
主な副次評価項目	DPP-4阻害率, 空腹時血糖, HbA1c (JDS)
結果 (有効性)	<u>DPP-4 阻害率</u> DPP-4 阻害率は用量依存的に増加した。定常状態時の最大 DPP-4 阻害率の中央値はリナグリプチン 0.5 mg 群, 2.5 mg 群及び 10 mg でそれぞれ, 68.5%, 91.0%及び 93.0%であった。最終投与 24 時間後の DPP-4 阻害率は, リナグリプチン 0.5 mg 群, 2.5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ, 47.0%, 80.0%及び 90.0%であった。最終投与 24 時間後の DPP-4 阻害率が 80%以上であった患者は, リナグリプチン 0.5 mg 群で 0/17 例, 2.5 mg 群で 9/17 例 (53%), 10 mg 群で 18/18 例 (100%) であった。

<p>結果 (有効性)</p>	<p><u>空腹時血糖</u></p> <p>空腹時血糖は用量依存的に低下し、投与期間が長くなるとともにより低下した。最終投与 24 時間後の空腹時血糖のベースラインからの変化量は、リナグリプチン 0.5 mg 群, 2.5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ, -11.5 mg/dL, -13.6 mg/dL 及び -25.0 mg/dL であった。また, すべてのリナグリプチン群においてプラセボ群 (-3.2 mg/dL) との間に有意差が認められた。</p> <p><u>HbA1c (JDS)</u></p> <p>本試験の投与期間は 28 日間と短かったものの, HbA1c (JDS) は低下を示した。最終投与 24 時間後の HbA1c (JDS) のベースラインからの変化量は, リナグリプチン 0.5 mg 群, 2.5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ, -0.31%, -0.20% 及び -0.44% であった。また, リナグリプチン 0.5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群 (0.04%) との間に有意差が認められた。</p>
<p>結果 (安全性)</p>	<p><u>治験担当医師判定による忍容性</u></p> <p>治験担当医師が有害事象及び臨床検査値から, 患者ごとに忍容性を「良好」, 「十分」, 「不十分」及び「不良」の 4 段階で評価した。リナグリプチン群の計 55 例中 51 例 (92.7%) で忍容性は「良好」, 3 例 (5.5%) で「十分」と評価された。</p> <p><u>副作用</u></p> <p>副作用は, リナグリプチン 2.5 mg 群で 2 例 (早期満腹, 排便回数減少), 0.5 mg 群で 1 例 (便秘) 発現した。</p>

Horie Y. *et al.* : Clin Ther. 2011; 33(7): 973-89.

注) 本剤の承認された用法・用量は以下の通りである。

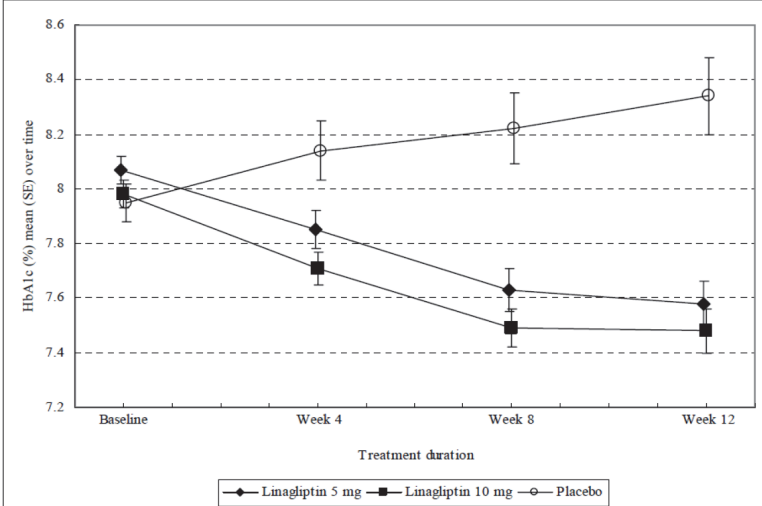
通常, 成人にはリナグリプチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第 III 相単独療法試験 (1218.23 試験) ³⁾

目的	<ul style="list-style-type: none"> ・血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とし、リナグリプチン 5 mg 又は 10 mg 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、忍容性をプラセボ及びボグリボースと比較検討する。 ・リナグリプチンを 52 週間投与したときの長期安全性を検討する。
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ及びボグリボース対照、並行群間比較試験
対象	2型糖尿病患者 561例
主な選択基準	<p>下記の条件を満たす日本人2型糖尿病患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・グリタゾン系薬剤以外の経口血糖降下薬（1剤又は2剤）で治療されている患者、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 ・年齢：20～80歳 ・HbA1c（NGSP）：7.0～10.0% ・BMI：40 kg/m²以下
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・同意取得前6ヵ月以内に、心筋梗塞、脳卒中又は一過性脳虚血発作を発現した患者 ・ALT、AST又はALPが基準値上限の3倍を超える肝機能障害の患者 ・空腹時血糖が 240 mg/dL (=13.3 mmol/L) を超えた患者
投与方法	<p>ウォッシュアウト期・プラセボ導入期、二重盲検治療期（前期12週間、後期14週間）及び継続治療期（26週間）に分けて、プラセボ、リナグリプチン5 mg、10 mg（朝食直前、1日1回）及びボグリボース0.6 mg（0.2 mg 1日3回毎食直前）を投与した。なお、二重盲検治療期の盲検性を保つために、継続治療期でも二重盲検法を用いた。</p> <p>The diagram illustrates the study timeline across three main phases:</p> <ul style="list-style-type: none"> Observation phase (4 weeks including 2-week wash-out): All groups receive Placebo. Double-blind treatment phase: <ul style="list-style-type: none"> 1st stage (12 weeks): Placebo (N=80), Linagliptin 5 mg (N=159), and Linagliptin 10 mg (N=160) continue with Placebo. The Voglibose group (N=162) receives Voglibose. 2nd stage (14 weeks): The Placebo, Linagliptin 5 mg, and Linagliptin 10 mg groups are randomized to either their respective active treatments (Linagliptin 5 mg or 10 mg) or Placebo. The Voglibose group continues with Voglibose. Extension treatment phase (26 weeks): The groups are further randomized to either their respective active treatments (Linagliptin 5 mg or 10 mg) or Placebo. The Voglibose group continues with Voglibose.

<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・12週間投与時のHbA1c (NGSP) のベースラインからの変化量 (プラセボとの比較) ・26週間投与時のHbA1c (NGSP) のベースラインからの変化量 (ボグリボースとの比較) ・52週間投与時の長期安全性 																																																								
<p>主な副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・HbA1c (NGSP) のベースラインからの変化量の推移 ・空腹時血糖のベースラインからの変化量 																																																								
<p>結果 (有効性)</p>	<p><u>プラセボとの比較 (12 週間投与)</u></p> <p>投与 12 週後の HbA1c (NGSP) 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)。</p> <p>投与 12 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" data-bbox="518 884 1388 1344"> <thead> <tr> <th></th> <th>リナグリプチン 5 mg 群</th> <th>リナグリプチン 10 mg 群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者数</td> <td>159</td> <td>160</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td colspan="4">ベースラインからの変化量</td> </tr> <tr> <td>平均値 (SE)</td> <td>-0.49 (0.06)</td> <td>-0.50 (0.05)</td> <td>0.39 (0.10)</td> </tr> <tr> <td>調整^{a)}平均値 (SE)</td> <td>-0.24 (0.06)</td> <td>-0.25 (0.06)</td> <td>0.63 (0.08)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">リナグリプチン群とプラセボ群の比較</td> </tr> <tr> <td>調整^{a)}平均値 (SE)</td> <td>-0.87 (0.09)</td> <td>-0.88 (0.09)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>(-1.04, -0.70)</td> <td>(-1.05, -0.71)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> <td></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>12週間投与におけるリナグリプチン群とプラセボ群のHbA1c (NGSP) (%) の推移</p>  <table border="1" data-bbox="566 1512 1332 2016"> <caption>12週間投与におけるHbA1c (NGSP) (%) の推移 (推定値)</caption> <thead> <tr> <th>治療期間</th> <th>Linagliptin 5 mg</th> <th>Linagliptin 10 mg</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン</td> <td>~8.0</td> <td>~8.0</td> <td>~8.0</td> </tr> <tr> <td>Week 4</td> <td>~7.7</td> <td>~7.7</td> <td>~8.15</td> </tr> <tr> <td>Week 8</td> <td>~7.5</td> <td>~7.5</td> <td>~8.2</td> </tr> <tr> <td>Week 12</td> <td>~7.5</td> <td>~7.5</td> <td>~8.35</td> </tr> </tbody> </table>		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 ^{a)} 平均値 (SE)	-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 ^{a)} 平均値 (SE)	-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		治療期間	Linagliptin 5 mg	Linagliptin 10 mg	Placebo	ベースライン	~8.0	~8.0	~8.0	Week 4	~7.7	~7.7	~8.15	Week 8	~7.5	~7.5	~8.2	Week 12	~7.5	~7.5	~8.35
	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 ^{a)} 平均値 (SE)	-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 ^{a)} 平均値 (SE)	-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																																																							
治療期間	Linagliptin 5 mg	Linagliptin 10 mg	Placebo																																																						
ベースライン	~8.0	~8.0	~8.0																																																						
Week 4	~7.7	~7.7	~8.15																																																						
Week 8	~7.5	~7.5	~8.2																																																						
Week 12	~7.5	~7.5	~8.35																																																						

結果

(有効性)

ボグリボースとの比較 (26週間投与)

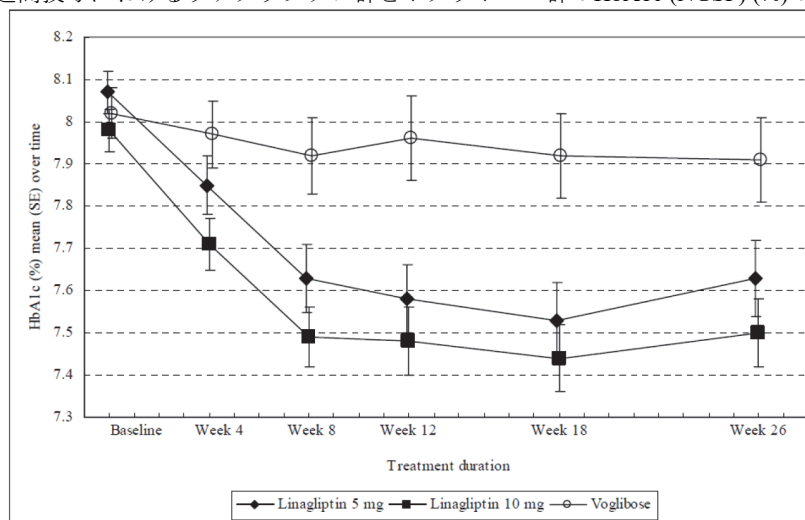
投与 26 週後の HbA1c (NGSP) のベースラインからの調整平均変化量は、本剤 5 mg 群, 10 mg 群及びボグリボース群で、それぞれ-0.13%, -0.19%及び 0.19%であった。本剤 5 mg 群, 10 mg 群のボグリボース群に対する調整平均変化量の差は、それぞれ-0.32% (95%信頼区間: -0.49~-0.15%) 及び -0.39% (95%信頼区間: -0.56~-0.21%) であり、いずれも統計学的に有意な差が認められた (共分散分析: それぞれ, $p=0.0003$ 及び $p<0.0001$)。

投与 26 週における HbA1c (NGSP) (%) 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 ^{a)} 平均値 (SE)	-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 ^{a)} 平均値 (SE)	-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), 糖尿病の前治療薬の数をモデルに含む

26週間投与におけるリナグリプチン群とボグリボース群のHbA1c (NGSP) (%)の推移



HbA1c (NGSP) のベースラインからの変化量の推移 (52 週間投与)

本剤 5 mg 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。

<p>結果 (有効性)</p>	<p><u>空腹時血糖</u></p> <p>投与12週後の空腹時血糖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-12.3 mg/dL、-13.0 mg/dL及び7.4 mg/dL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-19.7 mg/dL (95%信頼区間：-25.4~-14.0 mg/dL) 及び-20.4 mg/dL (95%信頼区間：-26.2~-14.7 mg/dL) 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)。</p>																						
<p>結果 (安全性)</p>	<p><u>副作用</u></p> <p style="text-align: center;">12週間投与／副作用発現率</p> <table border="1" data-bbox="515 604 1390 792"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>発現率 (発現例数/評価対象症例数)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リナグリプチン5 mg群</td> <td>9.4% (15/159)</td> </tr> <tr> <td>リナグリプチン10 mg群</td> <td>8.8% (14/160)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>10.0% (8/ 80)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">26週間投与／副作用発現率</p> <table border="1" data-bbox="515 882 1390 1070"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>発現率 (発現例数/評価対象症例数)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リナグリプチン5 mg群</td> <td>11.3% (18/159)</td> </tr> <tr> <td>リナグリプチン10 mg群</td> <td>10.6% (17/160)</td> </tr> <tr> <td>ボグリボース群</td> <td>18.5% (30/162)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>52週間投与時の長期安全性</u></p> <p>52 週間投与における副作用発現率は 5 mg 群及び 10 mg 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、致死的有害事象及び生命を脅かす副作用の発現は認められなかった。本剤 5mg の 52 週間投与における主な副作用は便秘 1.9% (5/266 例)、腹部膨満 1.9% (5/266 例)、鼓腸 1.5% (4/266 例) であり、低血糖は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">52週間投与／副作用発現率</p> <table border="1" data-bbox="515 1496 1390 1635"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>発現率 (発現例数/評価対象症例数)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リナグリプチン5 mg群</td> <td>10.2% (27/266)</td> </tr> <tr> <td>リナグリプチン10 mg群</td> <td>10.6% (29/274)</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)	リナグリプチン5 mg群	9.4% (15/159)	リナグリプチン10 mg群	8.8% (14/160)	プラセボ群	10.0% (8/ 80)	投与群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)	リナグリプチン5 mg群	11.3% (18/159)	リナグリプチン10 mg群	10.6% (17/160)	ボグリボース群	18.5% (30/162)	投与群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)	リナグリプチン5 mg群	10.2% (27/266)	リナグリプチン10 mg群	10.6% (29/274)
投与群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)																						
リナグリプチン5 mg群	9.4% (15/159)																						
リナグリプチン10 mg群	8.8% (14/160)																						
プラセボ群	10.0% (8/ 80)																						
投与群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)																						
リナグリプチン5 mg群	11.3% (18/159)																						
リナグリプチン10 mg群	10.6% (17/160)																						
ボグリボース群	18.5% (30/162)																						
投与群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)																						
リナグリプチン5 mg群	10.2% (27/266)																						
リナグリプチン10 mg群	10.6% (29/274)																						

林直之ほか：社内資料 検証試験

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 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

V. 治療に関する項目

② 国際共同ピオグリタゾン併用試験 (1218.15 試験) ⁴⁾

目的	血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象とし、ピオグリタゾン 30 mg とリナグリプチン 5 mg (1 日 1 回) を 24 週間併用投与したときの安全性、有効性及び忍容性をプラセボと比較検討する。																			
試験デザイン	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較試験																			
試験実施国	オーストリア, ギリシャ, ハンガリー, 日本, ポルトガル, ルーマニア, スペイン																			
対象	2型糖尿病患者 389例																			
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢: 18~80歳 (日本の試験では年齢が20~80歳) ・HbA1c (NGSP): 7.5~11.0% ・BMI: 40kg/m²以下 																			
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・同意取得前6ヵ月以内に, 心筋梗塞, 脳卒中又は一過性脳虚血発作を発現した患者 ・ALT, AST又はALPが基準値上限の3倍を超える肝機能障害の患者 ・空腹時血糖が240 mg/dL (=13.3 mmol/L) を超えた患者 ・NYHA III~IVの心不全患者又は心不全の既往歴のある患者 ・血液透析を受けている患者 																			
投与方法	<p><u>ウォッシュアウト期・導入期</u></p> <p>経口糖尿病治療薬による治療を受けている患者には最後の2週間をプラセボ導入期とする。6週間のウォッシュアウトを行った。プラセボ導入期の2週間には, 全患者がリナグリプチンのプラセボ及びピオグリタゾンのプラセボを1日1回服用した。</p> <p><u>投与期</u></p> <p>リナグリプチン群に割り付けられた患者はリナグリプチン5 mg錠を, プラセボ群に割り付けられた患者はプラセボ錠を, 1日1回, 水150 mLとともに, 24 週間服用した。また, 投与期開始時点から全期間を通して, 両群ともカプセル入りのピオグリタゾン30 mg錠を1日1回併用投与した。</p>																			
結果 (有効性)	<p>投与24週後のHbA1c (NGSP) のベースラインからの平均変化量において, 本剤5 mg群はプラセボ群に対して, 有意差が認められた。</p> <p>投与24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=252</th> <th>プラセボ群 n=128</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースラインからの平均変化量 (SE)</td> <td>-1.25 (0.07)</td> <td>-0.75 (0.11)</td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの調整^{a)}平均変化量 (SE)</td> <td>-1.07 (0.06)</td> <td>-0.56 (0.09)</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^{a)} 平均値 (SE)</td> <td>-0.51 (0.10)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>95%信頼区間</td> <td>(-0.71, -0.30)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p-value</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 共分散分析: 薬剤, ベースラインHbA1c (NGSP), ベースラインFPG, 糖尿病の前治療薬の数をモデルに含む</p>			リナグリプチン 5 mg群 n=252	プラセボ群 n=128	ベースラインからの平均変化量 (SE)	-1.25 (0.07)	-0.75 (0.11)	ベースラインからの調整 ^{a)} 平均変化量 (SE)	-1.07 (0.06)	-0.56 (0.09)	リナグリプチン群 とプラセボ群の 比較	調整 ^{a)} 平均値 (SE)	-0.51 (0.10)		95%信頼区間	(-0.71, -0.30)		p-value	<0.0001
	リナグリプチン 5 mg群 n=252	プラセボ群 n=128																		
ベースラインからの平均変化量 (SE)	-1.25 (0.07)	-0.75 (0.11)																		
ベースラインからの調整 ^{a)} 平均変化量 (SE)	-1.07 (0.06)	-0.56 (0.09)																		
リナグリプチン群 とプラセボ群の 比較	調整 ^{a)} 平均値 (SE)	-0.51 (0.10)																		
	95%信頼区間	(-0.71, -0.30)																		
	p-value	<0.0001																		

結果 (安全性)	副作用発現率は、本剤5 mg群及びプラセボ群でそれぞれ6.2%、4.6%であり、主な副作用は、体重増加（本剤5 mg群：2.3%、プラセボ群：0.8%）、低血糖症（本剤5 mg群：1.2%、プラセボ群：0.0%）であった。死亡例は認められなかった。重篤な副作用は本剤5 mg群に1例（感覚鈍麻）認められた。	
	また、日本人部分集団97例における副作用発現率は、本剤5 mg群及びプラセボ群でそれぞれ20.0%、6.3%であった。	
	副作用発現率	
	発現率（発現例数/評価対象症例数）	
投与群	全体 n=389	日本人部分集団 n=97
リナグリプチン群	6.2% (16/259)	20.0% (13/65)
プラセボ群	4.6% (6/130)	6.3% (2/32)

Gomis R. *et al.* : Diabetes Obes Metab. 2011; 13(7): 653-61.

③ 国際共同スルホニルウレア剤併用試験（1218.35 試験）⁵⁾

目的	スルホニルウレア剤の基礎治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象とし、追加治療としてリナグリプチン5 mg 1日1回を18週間経口投与したときの安全性、有効性及び忍容性をプラセボと比較検討する。
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
試験実施国	アルゼンチン、ハンガリー、インド、日本、ポーランド、ロシア、米国
対象	2型糖尿病患者 245例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スルホニルウレア剤単剤、又はスルホニルウレア剤とその他の糖尿病治療薬1剤による併用治療を受けている患者 ・年齢：18～79歳（日本の試験では年齢が20～79歳） ・HbA1c（NGSP）：7.5～10.0% ・BMI：40 kg/m²以下
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・同意取得前6ヵ月以内に、心筋梗塞、脳卒中又は一過性脳虚血発作を発現した患者 ・ALT、AST又はALPが基準値上限の3倍を超える肝機能障害の患者 ・腎不全又は腎障害を有する患者（GFR<30 mL/min） ・不安定又は急性うっ血性心不全を有する患者 ・遺伝性ガラクトース不耐症を有する患者

<p>投与方法</p>	<p><u>ウォッシュアウト期・導入期</u></p> <p>スルホニルウレア剤及びそれ以外の糖尿病治療薬1剤による治療を受けている患者は最後の2週間をプラセボ導入期間とする6週間のウォッシュアウトを行い、スルホニルウレア剤単剤による治療を受けている患者は2週間のプラセボ導入のみ行った。</p> <p><u>投与期</u></p> <p>リナグリプチン群に割り付けられた患者はリナグリプチン5 mg錠を、プラセボ群に割り付けられた患者はプラセボ錠を、1日1回、水150 mLとともに、18週間服用した。スルホニルウレア剤は、全治験期間（ウォッシュアウト及びプラセボ導入期を含む）を通して治験前の用法、用量を変更せずに服用した。</p>																
<p>結果 (有効性)</p>	<p>投与18週後のHbA1c (NGSP) のベースラインからの平均変化量において、本剤5 mg群はプラセボ群に対して、有意差が認められた。</p> <p>投与18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" data-bbox="496 824 1399 1167"> <thead> <tr> <th></th> <th>リナグリプチン 5 mg群 n=158</th> <th>プラセボ群 n=82</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースラインからの平均変化量 (SE)</td> <td>-0.58 (0.07)</td> <td>-0.11 (0.08)</td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの調整^{a)}平均変化量 (SE)</td> <td>-0.54 (0.07)</td> <td>-0.07 (0.10)</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^{a)} 平均値 (SE)</td> <td>-0.47 (0.12)</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>(-0.70, -0.24)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td><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>		リナグリプチン 5 mg群 n=158	プラセボ群 n=82	ベースラインからの平均変化量 (SE)	-0.58 (0.07)	-0.11 (0.08)	ベースラインからの調整 ^{a)} 平均変化量 (SE)	-0.54 (0.07)	-0.07 (0.10)	リナグリプチン群 とプラセボ群の 比較	調整 ^{a)} 平均値 (SE)	-0.47 (0.12)	95%信頼区間	(-0.70, -0.24)	p-value	<0.0001
	リナグリプチン 5 mg群 n=158	プラセボ群 n=82															
ベースラインからの平均変化量 (SE)	-0.58 (0.07)	-0.11 (0.08)															
ベースラインからの調整 ^{a)} 平均変化量 (SE)	-0.54 (0.07)	-0.07 (0.10)															
リナグリプチン群 とプラセボ群の 比較	調整 ^{a)} 平均値 (SE)	-0.47 (0.12)															
	95%信頼区間	(-0.70, -0.24)															
	p-value	<0.0001															
<p>結果 (安全性)</p>	<p>副作用発現率は、本剤5 mg群及びプラセボ群でそれぞれ8.1%，9.5%であり、主な副作用は、低血糖症（本剤5 mg群：4.3%，プラセボ群：4.8%）であった。本剤5 mg群で死亡例が1例（突然死）認められたが、本剤との因果関係はないと判定された。重篤な副作用は認められなかった。</p> <p>また、日本人部分集団52例における副作用発現率は、本剤5 mg群及びプラセボ群でそれぞれ11.8%，5.6%であった。</p> <p>副作用発現率</p> <table border="1" data-bbox="512 1576 1399 1787"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">発現率（発現例数/評価対象症例数）</th> </tr> <tr> <th>全体 n=245</th> <th>日本人部分集団 n=52</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リナグリプチン群</td> <td>8.1% (13/161)</td> <td>11.8% (4/34)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>9.5% (8/ 84)</td> <td>5.6% (1/18)</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	発現率（発現例数/評価対象症例数）		全体 n=245	日本人部分集団 n=52	リナグリプチン群	8.1% (13/161)	11.8% (4/34)	プラセボ群	9.5% (8/ 84)	5.6% (1/18)					
投与群	発現率（発現例数/評価対象症例数）																
	全体 n=245	日本人部分集団 n=52															
リナグリプチン群	8.1% (13/161)	11.8% (4/34)															
プラセボ群	9.5% (8/ 84)	5.6% (1/18)															

Lewin A.J. *et al.* : Clin Ther. 2012; 34(9): 1909-19.e15.

④ 国内併用療法長期投与試験 (1218.78 試験) 7)

目的	<p>既存の経口血糖降下薬であるビグアナイド薬，速効型インスリン分泌促進薬，チアゾリジン薬，スルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害薬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日本人 2 型糖尿病患者にリナグリプチン 5 mg 1 日 1 回 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討する。このうちスルホニルウレア剤，又はα-グルコシダーゼ阻害薬を基礎治療薬とし，スクリーニング時の eGFR が 60 mL/分以上の患者を対象として，メトホルミンが投与される対照群を設け，リナグリプチンの安全性及び有効性をメトホルミンと比較検討する。</p>
試験デザイン	非盲検，ランダム化，並行群間比較試験
試験実施国	日本
対象	2型糖尿病患者 574例
主な選択基準	<p>下記の条件を満たす日本人2型糖尿病患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 食事療法及び運動療法を実施中の男女患者で経口血糖降下薬（スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進薬，ビグアナイド薬，α-グルコシダーゼ阻害薬又はチアゾリジン薬）1剤による治療を受けている者 ・ チアゾリジン薬：薬剤及び用法・用量を同意取得前18週間変更していないこと。他の経口血糖降下薬：薬剤及び用法・用量を同意取得前10週間変更していないこと。 ・ 年齢：20歳以上 ・ HbA1c (NGSP)：7.0～10.5% ・ BMI 40 kg/m²以下
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同意取得前 12 週間以内に，心筋梗塞，脳卒中，一過性脳虚血発作又は肺塞栓を発現した患者 ・ ALT, AST, ALP のいずれかが基準値上限の 3 倍を超える肝機能障害の患者
投与方法	<p>2週間のプラセボ導入期後，52週以上の治療期にリナグリプチン5 mg又はメトホルミンを基礎治療薬（ビグアナイド薬，速効型インスリン分泌促進薬，チアゾリジン薬，スルホニルウレア剤，α-グルコシダーゼ阻害薬の5種のいずれか）に追加投与した。リナグリプチンは1日1回投与し，用法・用量は治験期間を通して一定とした。メトホルミンの用法・用量は1日500 mgより開始し，1日2～3回（朝夕又は朝昼夕）に分割して食前又は食後に投与した。維持用量は担当医師が判断したが，1日最高用量は2250 mgまでとした。</p> <p>The diagram illustrates the trial timeline. It starts with a 10-week run-in period for five drug classes: Biguanide (N=82), Glinide (N=66), Glitazone (N=74), Sulfonylurea (N=206), and Alpha-glucosidase inhibitor (Alpha-GI) (N=146). This is followed by a 2-week placebo run-in period. At the end of the placebo run-in, randomisation occurs. The 52-week open-label treatment period begins, where patients receive either Linagliptin or Metformin. The Sulfonylurea group is further divided into Linagliptin (N=143) and Metformin (N=63). The Alpha-GI group is divided into Linagliptin (N=85) and Metformin (N=61). The trial concludes with a 1-week follow-up period.</p>

結果 (有効性)	<u>リナグリプチンの追加投与</u>																																																																								
	<p>本剤投与52週後のHbA1c (NGSP) のベースラインからの平均変化量は、ビッグアナイド薬+本剤群：-0.88% (95%信頼区間：-1.02~-0.74)，速効型インスリン分泌促進薬+本剤群：-0.73% (95%信頼区間：-0.89~-0.57)，チアゾリジン薬+本剤群：-0.79% (95%信頼区間：-0.90~-0.67)，スルホニルウレア剤+本剤群：-0.70% (95%信頼区間：-0.82~-0.59)，α-グルコシダーゼ阻害薬+本剤群：-0.91% (95%信頼区間：-1.04~-0.78) であった。いずれの群においても、本剤を追加投与した52週間にわたってHbA1c (NGSP) の低下効果を持続した。</p> <p>投与52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>併用薬剤</th> <th></th> <th>n</th> <th>HbA1c (NGSP) (%) 平均値(SD)</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">ビッグアナイド薬</td> <td>ベースライン</td> <td>82</td> <td>7.98 (0.75)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>投与52週後</td> <td>82</td> <td>7.10 (0.82)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの平均変化量</td> <td>82</td> <td>-0.88 (0.64)</td> <td>(-1.02, -0.74)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">速効型インスリン分泌促進薬</td> <td>ベースライン</td> <td>63</td> <td>7.92 (0.82)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>投与52週後</td> <td>63</td> <td>7.19 (0.75)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの平均変化量</td> <td>63</td> <td>-0.73 (0.65)</td> <td>(-0.89, -0.57)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">チアゾリジン薬</td> <td>ベースライン</td> <td>73</td> <td>7.86 (0.83)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>投与52週後</td> <td>73</td> <td>7.07 (0.74)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの平均変化量</td> <td>73</td> <td>-0.79 (0.50)</td> <td>(-0.90, -0.67)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">スルホニルウレア剤</td> <td>ベースライン</td> <td>140</td> <td>8.12 (0.78)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>投与52週後</td> <td>140</td> <td>7.42 (0.91)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの平均変化量</td> <td>140</td> <td>-0.70 (0.70)</td> <td>(-0.82, -0.59)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">α-グルコシダーゼ阻害薬</td> <td>ベースライン</td> <td>85</td> <td>7.87 (0.75)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>投与52週後</td> <td>85</td> <td>6.96 (0.75)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの平均変化量</td> <td>85</td> <td>-0.91 (0.61)</td> <td>(-1.04, -0.78)</td> </tr> </tbody> </table>				併用薬剤		n	HbA1c (NGSP) (%) 平均値(SD)	95%信頼区間	ビッグアナイド薬	ベースライン	82	7.98 (0.75)		投与52週後	82	7.10 (0.82)		ベースラインからの平均変化量	82	-0.88 (0.64)	(-1.02, -0.74)	速効型インスリン分泌促進薬	ベースライン	63	7.92 (0.82)		投与52週後	63	7.19 (0.75)		ベースラインからの平均変化量	63	-0.73 (0.65)	(-0.89, -0.57)	チアゾリジン薬	ベースライン	73	7.86 (0.83)		投与52週後	73	7.07 (0.74)		ベースラインからの平均変化量	73	-0.79 (0.50)	(-0.90, -0.67)	スルホニルウレア剤	ベースライン	140	8.12 (0.78)		投与52週後	140	7.42 (0.91)		ベースラインからの平均変化量	140	-0.70 (0.70)	(-0.82, -0.59)	α -グルコシダーゼ阻害薬	ベースライン	85	7.87 (0.75)		投与52週後	85	6.96 (0.75)		ベースラインからの平均変化量	85	-0.91 (0.61)
併用薬剤		n	HbA1c (NGSP) (%) 平均値(SD)	95%信頼区間																																																																					
ビッグアナイド薬	ベースライン	82	7.98 (0.75)																																																																						
	投与52週後	82	7.10 (0.82)																																																																						
	ベースラインからの平均変化量	82	-0.88 (0.64)	(-1.02, -0.74)																																																																					
速効型インスリン分泌促進薬	ベースライン	63	7.92 (0.82)																																																																						
	投与52週後	63	7.19 (0.75)																																																																						
	ベースラインからの平均変化量	63	-0.73 (0.65)	(-0.89, -0.57)																																																																					
チアゾリジン薬	ベースライン	73	7.86 (0.83)																																																																						
	投与52週後	73	7.07 (0.74)																																																																						
	ベースラインからの平均変化量	73	-0.79 (0.50)	(-0.90, -0.67)																																																																					
スルホニルウレア剤	ベースライン	140	8.12 (0.78)																																																																						
	投与52週後	140	7.42 (0.91)																																																																						
	ベースラインからの平均変化量	140	-0.70 (0.70)	(-0.82, -0.59)																																																																					
α -グルコシダーゼ阻害薬	ベースライン	85	7.87 (0.75)																																																																						
	投与52週後	85	6.96 (0.75)																																																																						
	ベースラインからの平均変化量	85	-0.91 (0.61)	(-1.04, -0.78)																																																																					
<u>メトホルミンとの比較 (スクリーニング時のeGFRが60 mL/分以上の患者)</u>																																																																									
<p>スルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害薬に本剤5 mgを追加投与した群における、ベースラインからのHbA1c (NGSP) (%) 平均変化量は、メトホルミンを追加投与した群の平均変化量と同程度の低下を示した。</p>																																																																									

<p>結果 (安全性)</p>	<p><u>リナグリプチンの追加投与</u></p> <p>52 週間投与における副作用発現率は 10.7%であり、主な副作用は低血糖症（19 例, 4.2%）であった。スルホニルウレア剤と本剤 5 mg を併用した群で副作用の発現率が最も高かった（20 例, 14.0%）。スルホニルウレア剤と本剤 5 mg を併用した群で死亡例が 1 例（脳出血）認められたが、本剤との因果関係はないと判定された。</p> <p style="text-align: center;">副作用発現率</p> <table border="1" data-bbox="513 495 1399 824"> <thead> <tr> <th>併用薬剤</th> <th>発現率（発現例数/評価対象症例数）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>合計</td> <td>10.7% (48/450)</td> </tr> <tr> <td>ビグアナイド薬</td> <td>11.0% (9/ 82)</td> </tr> <tr> <td>速効型インスリン分泌促進薬</td> <td>10.6% (7/ 66)</td> </tr> <tr> <td>チアゾリジン薬</td> <td>5.4% (4/ 74)</td> </tr> <tr> <td>スルホニルウレア剤</td> <td>14.0% (20/143)</td> </tr> <tr> <td>α-グルコシダーゼ阻害薬</td> <td>9.4% (8/ 85)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>メトホルミンとの比較（スクリーニング時のeGFRが60 mL/分以上の患者）</u></p> <p>スルホニルウレア剤を基礎治療とし、本剤5 mgを追加投与した群の副作用発現率は13.7%であり、メトホルミンを追加投与した群の副作用発現率は19.0%であった。最も多かった副作用は低血糖症で、スルホニルウレア剤 + リナグリプチン群で11.3%、スルホニルウレア剤 + メトホルミン群で14.3%にみられた。</p> <p style="text-align: center;">スルホニルウレア剤を基礎治療とし、スクリーニング時の eGFRが60 mL/分以上の患者の副作用発現率</p> <table border="1" data-bbox="513 1234 1399 1464"> <thead> <tr> <th></th> <th>発現率（発現例数/評価対象症例数）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>スルホニルウレア剤 + リナグリプチン群</td> <td>13.7% (17/124)</td> </tr> <tr> <td>スルホニルウレア剤 + メトホルミン群</td> <td>19.0% (12/ 63)</td> </tr> </tbody> </table> <p>一方、α-グルコシダーゼ阻害薬を基礎治療とし、本剤5 mgを追加投与した群の副作用発現率は8.2%であり、メトホルミンを追加投与した群の副作用発現率は3.3%であった。いずれの群にも2例以上に発現した副作用はなかった。</p> <p style="text-align: center;">α-グルコシダーゼ阻害薬を基礎治療とし、スクリーニング時の eGFRが60 mL/分以上の患者の副作用発現率</p> <table border="1" data-bbox="513 1771 1399 2002"> <thead> <tr> <th></th> <th>発現率（発現例数/評価対象症例数）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>α-グルコシダーゼ阻害 薬+ リナグリプチン群</td> <td>8.2% (5/ 61)</td> </tr> <tr> <td>α-グルコシダーゼ阻害 薬+ メトホルミン群</td> <td>3.3% (2/ 61)</td> </tr> </tbody> </table>	併用薬剤	発現率（発現例数/評価対象症例数）	合計	10.7% (48/450)	ビグアナイド薬	11.0% (9/ 82)	速効型インスリン分泌促進薬	10.6% (7/ 66)	チアゾリジン薬	5.4% (4/ 74)	スルホニルウレア剤	14.0% (20/143)	α -グルコシダーゼ阻害薬	9.4% (8/ 85)		発現率（発現例数/評価対象症例数）	スルホニルウレア剤 + リナグリプチン群	13.7% (17/124)	スルホニルウレア剤 + メトホルミン群	19.0% (12/ 63)		発現率（発現例数/評価対象症例数）	α -グルコシダーゼ阻害 薬+ リナグリプチン群	8.2% (5/ 61)	α -グルコシダーゼ阻害 薬+ メトホルミン群	3.3% (2/ 61)
併用薬剤	発現率（発現例数/評価対象症例数）																										
合計	10.7% (48/450)																										
ビグアナイド薬	11.0% (9/ 82)																										
速効型インスリン分泌促進薬	10.6% (7/ 66)																										
チアゾリジン薬	5.4% (4/ 74)																										
スルホニルウレア剤	14.0% (20/143)																										
α -グルコシダーゼ阻害薬	9.4% (8/ 85)																										
	発現率（発現例数/評価対象症例数）																										
スルホニルウレア剤 + リナグリプチン群	13.7% (17/124)																										
スルホニルウレア剤 + メトホルミン群	19.0% (12/ 63)																										
	発現率（発現例数/評価対象症例数）																										
α -グルコシダーゼ阻害 薬+ リナグリプチン群	8.2% (5/ 61)																										
α -グルコシダーゼ阻害 薬+ メトホルミン群	3.3% (2/ 61)																										

村井雅子ほか：社内資料 国内併用療法長期投与試験

V. 治療に関する項目

<参 考> 外国インスリン併用試験 (1218.36 試験)⁸⁾

目的	血糖コントロール不良の2型糖尿病患者を対象に、基礎インスリン療法への追加治療としてリナグリプチン5 mgを52週以上投与した時の有効性及び安全性をプラセボと比較し検討する。																
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験																
試験実施国	アルゼンチン、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ共和国、フィンランド、ドイツ、ギリシャ、イタリア、韓国、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ペルー、ロシア、スロバキア、スペイン、台湾、アメリカ合衆国																
対象	2型糖尿病患者 1261例																
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 前治療として基礎インスリン単独療法又は基礎インスリンとメトホルミン及び/又はピオグリタゾンとの併用療法を受けている患者 認められる基礎インスリン療法は、インスリングラルギン、インスリンデテミル、又は作用時間が24時間以内の中間型インスリン 年齢：18歳以上 HbA1c (NGSP)：7.0～10.0% BMI 45 kg/m²以下 																
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得前6ヵ月以内に、心筋梗塞、脳卒中又は一過性脳虚血発作を発現した患者 ALT、AST又はALPが基準値上限の3倍を超える肝機能障害の患者 空腹時血糖が240 mg/dL (=13.3 mmol/L)を超えた患者 																
投与方法	2週間のプラセボ導入期後、52週以上のランダム化二重盲検期にリナグリプチン5 mg又はプラセボを1日1回経口投与した。基礎インスリンの投与量はランダム化二重盲検期の最初の24週間では一定とし(ただし、基礎インスリンの投与量の変更はベースラインの投与量の10%以内であることとした)、その後は空腹時血糖値110 mg/dLを治療目標として担当医師の判断で投与量を調節できることとした。経口糖尿病治療薬(メトホルミン及び/又はピオグリタゾン)の投与量は試験期間中一定とした。																
結果 (有効性)	<p>投与24週後のHbA1c (NGSP)のベースラインからの平均変化量において、本剤5 mg群はプラセボ群に対して、有意差が認められた。</p> <p>投与24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=618</th> <th>プラセボ群 n=617</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースラインからの平均変化量 (SE)</td> <td>-0.62 (0.04)</td> <td>0.04 (0.04)</td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの調整^{a)}平均変化量 (SE)</td> <td>-0.58 (0.08)</td> <td>0.07 (0.08)</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^{a)} 平均値 (SE)</td> <td>-0.65 (0.05)</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>(-0.74, -0.55)</td> </tr> <tr> <td>p-value</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 共分散分析：ベースラインHbA1c (NGSP)、投与群、併用経口糖尿病治療薬、ベースラインの腎機能障害分類をモデルに含む</p>		リナグリプチン 5 mg群 n=618	プラセボ群 n=617	ベースラインからの平均変化量 (SE)	-0.62 (0.04)	0.04 (0.04)	ベースラインからの調整 ^{a)} 平均変化量 (SE)	-0.58 (0.08)	0.07 (0.08)	リナグリプチン 群とプラセボ群 の比較	調整 ^{a)} 平均値 (SE)	-0.65 (0.05)	95%信頼区間	(-0.74, -0.55)	p-value	<0.0001
	リナグリプチン 5 mg群 n=618	プラセボ群 n=617															
ベースラインからの平均変化量 (SE)	-0.62 (0.04)	0.04 (0.04)															
ベースラインからの調整 ^{a)} 平均変化量 (SE)	-0.58 (0.08)	0.07 (0.08)															
リナグリプチン 群とプラセボ群 の比較	調整 ^{a)} 平均値 (SE)	-0.65 (0.05)															
	95%信頼区間	(-0.74, -0.55)															
	p-value	<0.0001															

結果 (安全性)	副作用発現率は本剤5 mg群及びプラセボ群でそれぞれ18.7%, 22.2%であり、主な副作用は低血糖症（本剤5 mg群：13.2%, プラセボ群：15.1%）であった。重篤な副作用は7例にみられた（本剤5 mg群4例, プラセボ群3例）。本剤5 mg群の4例は、入院を要する高度の低血糖症, 入院を要する高度の不安定狭心症, 入院を要する中等度の膵炎及び軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。プラセボ群の3例は、生命を脅かす中等度の低血糖症, 入院を要する高度の膵炎, 致死的な高度のうっ血性心不全及び高度の慢性閉塞性肺疾患であった。10例の死亡が確認された。内訳は本剤5 mg群5例, プラセボ群5例で、いずれも本剤との因果関係はないと判定された。	
	副作用発現率	
	投与群	発現率（発現例数/評価対象症例数）
	リナグリプチン5 mg群	18.7% (118/631)
	プラセボ群	22.2% (140/630)

Pinnetti S. *et al.* : 社内資料 外国インスリン併用試験

注) 本剤とインスリン製剤との併用について、日本人を対象とした有効性及び安全性は検討されていない。

2) 安全性試験

① 国内第Ⅲ相単独療法試験（1218.23 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5 mgあるいは10 mg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5 mg及び10 mg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。

（試験の詳細は、「V. 治療に関する項目 5.臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有用性検証試験」参照）

林直之ほか：社内資料 検証試験

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5 mgを1日1回経口投与する。

② 国際共同ピオグリタゾン併用試験（1218.15 試験）⁴⁾

血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者にピオグリタゾン30 mgと本剤5 mgを併用投与し、安全性を検討した。その結果、24週間投与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52.5%, 53.1%であった。副作用発現率は本剤5 mg群及びプラセボ群でそれぞれ6.2%, 4.6%であり、主な副作用は体重増加、低血糖症であった。死亡例は認められなかった。重篤な副作用は本剤5 mg群に1例（感覚鈍麻）認められた。

（試験の詳細は、「V. 治療に関する項目 5.臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有用性検証試験」参照）

Gomis R. *et al.* : *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13(7): 653-61.

V. 治療に関する項目

③ 国際共同スルホニルウレア剤併用試験（1218.35 試験）⁵⁾

スルホニルウレア剤の基礎治療にもかかわらず、血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に追加治療として本剤5mgを経口投与し、安全性を検討した。その結果、18週間投与における有害事象の発現率は、本剤5mg群及びプラセボ群でそれぞれ42.2%、42.9%であった。副作用発現率は本剤5mg群及びプラセボ群でそれぞれ8.1%、9.5%であり、主な副作用は低血糖症であった。本剤5mg群で死亡例が1例（突然死）認められたが、本剤との因果関係はないと判定された。重篤な副作用は認められなかった。

（試験の詳細は、「V. 治療に関する項目 5.臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有用性検証試験」参照）

Lewin A.J. *et al.* : Clin Ther. 2012; 34(9): 1909-19.e15.

④ 国際共同長期安全性試験（1218.40 試験）⁶⁾

目的	非盲検長期投与時（78週間）のリナグリプチン5mgの安全性及び有効性の検討
試験デザイン	非盲検、継続投与試験（先に実施した二重盲検試験4試験からの継続投与）
試験実施国	欧州、北米、南米、アジア32ヵ国
対象	2型糖尿病患者 2121例
主な選択基準	副作用処置を目的とした治療薬の使用の有無にかかわらず、先行の二重盲検試験の全投与期間を完了している患者
主な除外基準	先行の二重盲検試験の中止基準に1つ以上該当する患者
投与方法	<p>投与方法は、患者が参加した先行の二重盲検試験に準じた。なお、先行の二重盲検試験でプラセボが投与されていた患者には、本試験でリナグリプチン5mg1日1回が新たに投与された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国際共同単独療法試験から本試験に移行：リナグリプチン5mg1日1回の単剤投与 ・国際共同ピオグリタゾン併用試験から移行：リナグリプチン5mg1日1回とピオグリタゾン30mgとの2剤併用投与 ・国際共同メトホルミン併用試験から移行：リナグリプチン5mg1日1回と基礎治療薬のメトホルミンの2剤併用投与 ・国際共同メトホルミン/スルホニルウレア剤併用試験から移行：リナグリプチン5mg1日1回と基礎治療薬のメトホルミン及びスルホニルウレア剤の3剤併用投与

結果	<p>先行の二重盲検試験でリナグリプチンが投与されていた患者群を「継続投与群」，プラセボが投与されていて本試験でリナグリプチンが新たに投与された患者群を「新規投与群」として集計した。</p> <p>最終解析における暴露期間は，中央値で継続投与群が547日，新規投与群が547日であり，平均値ではそれぞれ513日及び520日であった。副作用発現率は，継続投与群及び新規投与群でそれぞれ14.4%，14.1%であり，主な副作用は，低血糖症（継続投与群：6.6%，新規投与群：7.6%）であった。</p> <p style="text-align: center;">副作用発現率</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>発現率（発現例数/評価対象症例数）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>継続投与群</td> <td>14.4%（220/1532）</td> </tr> <tr> <td>新規投与群</td> <td>14.1%（83/589）</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	発現率（発現例数/評価対象症例数）	継続投与群	14.4%（220/1532）	新規投与群	14.1%（83/589）
投与群	発現率（発現例数/評価対象症例数）						
継続投与群	14.4%（220/1532）						
新規投与群	14.1%（83/589）						

Gomis R. *et al.* : Int J Clin Pract. 2012;66(8):731-740.

⑤ 国内経口血糖降下薬併用試験（1218.78 試験）⁷⁾

既承認の経口血糖降下薬であるビグアナイド薬，速効型インスリン分泌促進薬，チアゾリジン薬，スルホニルウレア剤又は α -グルコシダーゼ阻害薬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日本人2型糖尿病患者に本剤5mgを1日1回投与し，長期投与による安全性を検討した。その結果，52週間本剤を投与された患者における有害事象の発現率は82.4%で，各基礎治療薬群の発現率は同程度であった。副作用発現率は10.7%であり，主な副作用は低血糖症であった。スルホニルウレア剤と本剤5mgを併用した群で副作用の発現率が最も高かった（20例，14.0%）。スルホニルウレア剤と本剤5mgを併用した群で死亡例が1例（脳出血）認められたが，本剤との因果関係はないと判定された。

（試験の詳細は，「V. 治療に関する項目 5.臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有用性検証試験」参照）

村井雅子ほか：社内資料 国内併用療法長期投与試験

V. 治療に関する項目

<参 考> 外国インスリン併用試験 (1218.36 試験)⁸⁾

基礎インスリンの単独治療, あるいは基礎インスリンとメトホルミン及び/又はピオグリタゾンの併用治療を受けているにもかかわらず, 血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に本剤5 mgを52週以上追加投与し, 長期投与による安全性を検討した。その結果, 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78.4%, 81.4%であった。副作用発現率は本剤5 mg群及びプラセボ群でそれぞれ18.7%, 22.2%であり, 主な副作用は低血糖症であった。重篤な副作用は7例にみられた(本剤5 mg群4例, プラセボ群3例)。本剤5 mg群の4例は, 入院を要する高度の低血糖症, 入院を要する高度の不安定狭心症, 入院を要する中等度の膵炎及び軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。プラセボ群の3例は, 生命を脅かす中等度の低血糖症, 入院を要する高度の膵炎, 致命的な高度のうっ血性心不全及び高度の慢性閉塞性肺疾患であった。10例の死亡が確認された。内訳は本剤5 mg群5例, プラセボ群5例で, いずれも本剤との因果関係はないと判定された。

(試験の詳細は, 「V. 治療に関する項目 5.臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」参照)

Pinnetti S. *et al.* : 社内資料 外国インスリン併用試験

注) 本剤とインスリン製剤との併用について, 日本人を対象とした有効性及び安全性は検討されていない。

(5) 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 (一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

① 使用成績調査

A) 長期使用に関する特定使用成績調査 (終了)

試験の目的	2型糖尿病に対するトラゼンタ錠 (単独療法) の使用実態下での長期使用に関する安全性・有効性について確認した。トラゼンタ錠と他の経口糖尿病薬 (単独療法) が投与された2型糖尿病患者のベースラインデータを評価した。
調査方式	連続調査方式
症例数	トラゼンタ錠群 : 調査票回収症例数 2415例 (目標症例数 安全性評価対象1500例) 他の経口糖尿病薬群 : 調査票回収症例数 2281例 (目標症例数 1500例)
調査期間等	調査期間 : 2012年7月～2017年10月, 観察期間 : 156週 (36ヵ月)
主な観察項目	安全性 副作用の発現状況 有効性 HbA1cのベースラインからの変化量 (終了時点-ベースライン)
主な試験結果	トラゼンタ錠群と他の経口糖尿病薬群における患者背景の比較 他の経口糖尿病薬群で多く投与されたのは, トラゼンタ錠を除くDPP-4阻害薬が64.76% (1378/2128例) で最も多く, 次いでビッグアナイド薬が14.10% (300/2128例) であった。eGFRの平均値はトラゼンタ錠群が 70.81 ± 24.23 mL/min/1.73m ² , 他の経口糖尿病薬群が 76.46 ± 22.55 mL/min/1.73m ² であり, 他の経口糖尿病薬群

	<p>が高かった。また、心血管疾患の既往歴をもつ患者割合がトラゼンタ錠群にて高かった。</p> <p>安全性 本調査の安全性解析対象症例2235例において、副作用発現割合は10.74% (240例) であった。</p> <p>主な副作用は、「糖尿病 (報告事象名は糖尿病の悪化, 糖尿病の増悪, 糖尿病の一過性悪化, 糖尿病の進行)」1.57% (35例), 「便秘」0.94% (21例), 「コントロール不良の糖尿病」及び「高血圧」の各0.58% (13例) であった。「便秘」は使用上の注意に記載しており、「糖尿病」は原疾患に関連した事象であった。「低血糖」は本調査での発現割合が0.13% (3例) であり、承認時までの発現割合 (2.1%) より低かった。</p> <p>重篤な副作用発現割合は1.57% (35例) であった。</p> <p>主な重篤な副作用は、「脳梗塞」0.18% (4例), 「膵癌」, 「心筋梗塞」及び「死亡」が各0.13% (3例) であった。</p> <p>有効性 有効性解析対象症例2054例において、投与開始前のHbA1cは、$7.43 \pm 1.36\%$ (平均値 \pm 標準偏差, 以下同様), 終了時点のHbA1cは$6.76 \pm 0.97\%$, 変化量は$-0.67 \pm 1.27\%$であった。</p>
--	---

B) 併用療法における長期使用に関する特定使用成績調査(終了)

試験の目的	2型糖尿病に対するトラゼンタ錠 (併用療法) の使用実態下での長期使用に関する安全性・有効性について確認した。
調査方式	連続調査方式
症例数	調査票回収症例数 3940例 (目標症例数 安全性評価対象3000例)
調査期間等	調査期間: 2013年7月~2018年12月, 観察期間: 156週 (36ヵ月)
主な観察項目	安全性 副作用の発現状況 有効性 HbA1cのベースラインからの変化量 (終了時点-ベースライン)
主な試験結果	<p>安全性 本調査の安全性解析対象症例3372例において、副作用発現割合は11.39% (384例) であった。</p> <p>主な副作用は、「糖尿病 (報告事象名は2型糖尿病の悪化, 糖尿病の悪化, 2型糖尿病増悪, 糖尿病増悪, 糖尿病急性増悪)」1.25% (42例), 「高血圧」0.83% (28例), 「低血糖」0.80% (27例), 「便秘」0.59% (20例), 「グリコヘモグロビン増加」及び「高尿酸血症」の各0.53% (18例) であった。「便秘」及び「低血糖」は、いずれも承認時までの発現割合 (1.7%及び2.1%) より低かった。「糖尿病」は原疾患に関連した事象であった。</p> <p>主な糖尿病併用薬群別の副作用の発現割合は、スルホニル尿素薬群で10.91% (142/1301例), ビグアナイド薬群で10.41% (125/1201例), α-グルコシダーゼ阻害薬群で13.93% (102/732例), インスリン群で14.29% (102/714例) であった。</p> <p>重篤な副作用発現割合は2.49% (84例) であった。</p> <p>主な重篤な副作用は、「低血糖」0.18% (6例), 「うっ血性心不全」及び「糖尿病性腎症」が各0.12% (4例) であった。</p> <p>有効性 有効性解析対象症例3029例において、投与開始前のHbA1cは、$7.76 \pm 1.37\%$ (平均値 \pm 標準偏差, 以下同様), 終了時点のHbA1cは$7.26 \pm 1.19\%$, 変化量は$-0.49 \pm 1.33\%$であった。</p>

② 製造販売後臨床試験

A) 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⁹⁾

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トホルミン及び/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 5 mg 1 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本剤 5 mg 群（n=147）及びプラセボ群（n=145）で，それぞれ $-1.01\pm 0.06\%$ （調整平均値 \pm 標準誤差）及び $-0.38\pm 0.07\%$ （調整平均値 \pm 標準誤差），本剤 5 mg 群のプラセボ群に対する調整平均変化量の差は $-0.63\pm 0.09\%$ （調整平均値 \pm 標準誤差，[95%信頼区間： $-0.81\sim -0.46\%$]）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 5 mg 群（n=51）及びプラセボ群（n=50）で，それぞれ $-0.86\pm 0.08\%$ （調整平均値 \pm 標準誤差）及び $-0.29\pm 0.09\%$ （調整平均値 \pm 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 $-0.58\pm 0.12\%$ （調整平均値 \pm 標準誤差，[95%信頼区間： $-0.82\sim -0.34\%$]）であった。24 週までの低血糖の副作用発現割合は本剤 5 mg 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 5 mg 群で 26.9%（14/52 例），プラセボ群で 18.0%（9/50 例）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

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、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、アナグリプチン）

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¹⁰⁾。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*)¹¹⁾。
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¹¹⁾。
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¹¹⁾。
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¹²⁾。
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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 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¹³⁾。

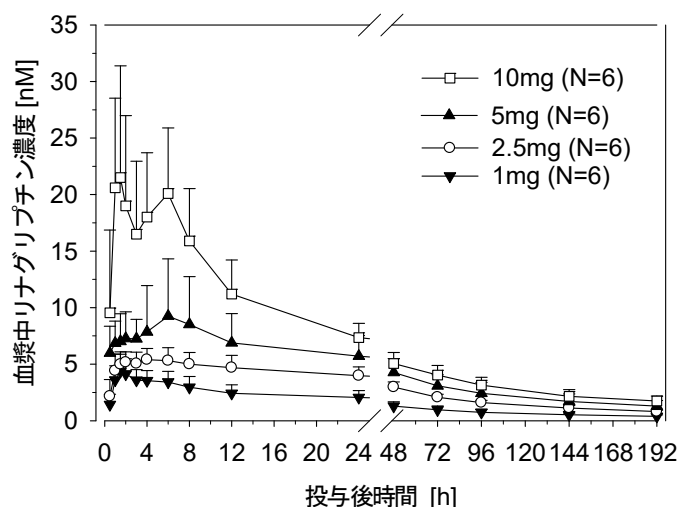


図 1 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移（算術平均値 + 標準偏差）

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 tz までの血漿中濃度-時間曲線下面積

t_{1/2}: 終末相での半減期

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 5 mg 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。投与 3 日後には見かけ上一定濃度となった。AUC_r から算出した累積係数は 1.28 であり、終末相での長い半減期は本剤の累積には寄与していないと考えられる（表 2）¹⁾。

本薬の薬物動態的な特徴を表すと考えられる AUC の累積係数から算出した半減期は 12.2 時間であった¹²⁾。

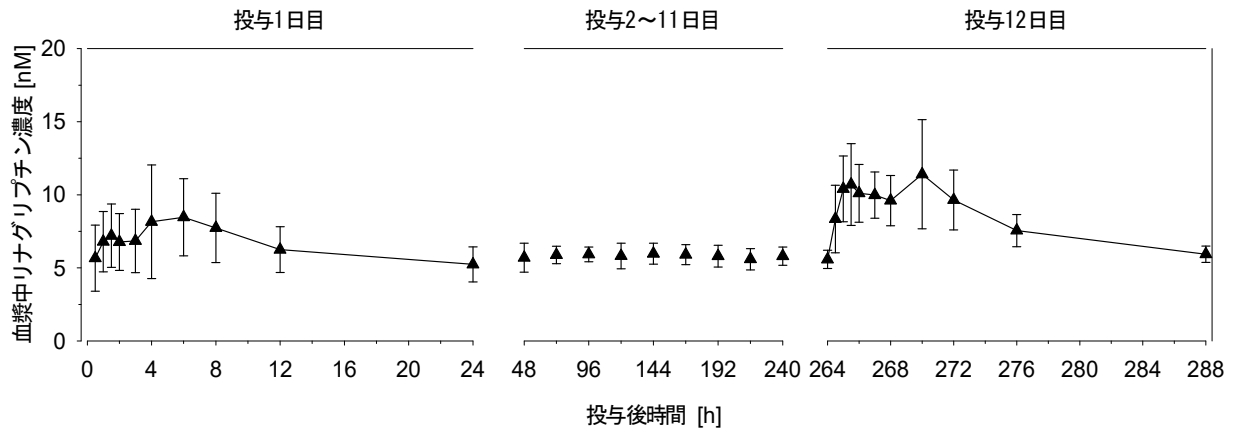


図2 健康成人男性に 5 mg 空腹時反復経口投与後の平均血漿中濃度推移 (算術平均値±標準偏差, n = 6)

表2 健康成人男性に 5 mg 空腹時反復経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

	AUC _τ [nM*h]	C _{max} [nM]	t _{max} [h]	t _{1/2} [h]
投与1日目	151 (26.6)	8.71 (35.3)	5.00 (0.500-6.00)	NC
投与12日目	193 (16.2)	12.0 (29.1)	2.25 (0.500-6.00)	143 (16.5)

n=6, NC=算出せず, 幾何平均値 (幾何変動係数%), t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

t_{1/2}: 終末相での半減期

表2の AUC_τ から算出した累積係数は, 1.28 (14.1) である。

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 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3)¹⁴⁾。

表3 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5mgとリトナビル（強力なP-糖蛋白及びCYP3A4の阻害剤）200mg 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¹⁵⁾。

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5mg 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）600mg 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¹⁶⁾。

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10mg 1日1回とシンバスタチン（CYP3A4の基質）40mg 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¹⁷⁾。

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 $AUC_{\tau,ss}$ 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¹⁸⁾。

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10mg 1日1回とピオグリタゾン（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¹⁹⁾。

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 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は本剤併用投与により14%低下した²⁰⁾。

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）²¹⁾、ジゴキシン（P-糖蛋白で輸送される）²²⁾、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）²³⁾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。

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. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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及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^{24), 25)}。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

日本人健康成人男性に本剤 5 mg 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 913 mL/min であった¹⁾。

(5) 分布容積

日本人健康成人男性に本剤 5 mg 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 11300 L であった¹⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析²⁴⁾

(1) 解析方法

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

NONMEM ソフトウェアシステムを用いて、非線形混合効果モデルによる母集団解析を実施した。薬物動態に対する共変量の影響の検討は、変数増加/変数減少法を用いて行った。

Quantitative predictive check により、モデルの推定精度を評価した。また、シミュレーションにより、リナグリプチンの薬物動態に対する統計学的に有意であった共変量の影響を評価した。

(2) パラメータ変動要因

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。

4. 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 を静脈内投与及び¹⁴C-リナグリプチン 10 mg 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⁾。

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 10 mg を錠剤として経口投与したとき及び 5 mg 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）²⁷⁾。

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 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

5. 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）²⁸⁾。

(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²⁹⁾・³⁰⁾及びウサギ³¹⁾）。

(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³²⁾。

(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

(6) 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³³⁾。

6. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人に¹⁴C-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 によって生成するピ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 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

(*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、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³⁴⁾。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 μM)、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³⁵⁾。酵素誘導試験において CYP1A2, 2B6, 3A4 の誘導はみられなかった³⁶⁾。

(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活性比、存在比率

リナグリプチンの主要代謝物 (CD1790) は 1 μM 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)³⁷⁾。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。

7. 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)³⁸⁾。

(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¹³⁾。
- 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、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³⁸⁾。

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 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

(*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 値: 約 55 μM)³⁹⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 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 4）。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、 $C_{\text{max},ss}$ 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 5）。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 $C_{\text{max},ss}$ 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⁴⁰⁾。

表 4 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

パラメータ名 [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
$AUC_{0-24\text{ h}}$ [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)
$fc_{0-24\text{ h}}$ [%]	0.232 (183)	0.332 (117)	0.368 (391)	0.308 (104)	---
$CL_{R,0-24\text{ h}}$ [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：クレアチニンクリアランス (C_{cr}) > 80 mL/min, 軽度腎機能障害： C_{cr} > 50 ~ ≤ 80 mL/min, 中等度腎機能障害： C_{cr} > 30 ~ ≤ 50 mL/min, 高度腎機能障害： C_{cr} ≤ 30 mL/min, 末期腎機能障害： C_{cr} ≤ 30 mL/min で血液透析が必要

表 5 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
$AUC_{\tau,ss}$ [nM*h]	185 (22.8)	262 (43.8)
$C_{\text{max},ss}$ [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： C_{cr} > 80 mL/min, 高度腎機能障害： C_{cr} ≤ 30 mL/min

(2) 肝機能障害患者（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 5 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与を行った。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⁴⁾。

(3) 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⁾。

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。]

2.3 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)

2.1

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。

2.2

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。

2.3

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。更に、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注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由**8. 重要な基本的注意**

- 8.1 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。[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 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。[11.1.6 参照]
- 8.3 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。
- 8.4 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。[11.1.1 参照]
- 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。

(解説)

8.1

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。)

スルホニルウレア剤又はインスリン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、スルホニルウレア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/modules/important/index.php?page=article&storyid=7>)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。

8.2

市販後において本剤の投与により急性膵炎が報告されたことから、注意事項を記載した。急性膵炎の初期症状である持続的な激しい腹痛、嘔吐等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を指導すること。

8.3

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。

8.4

本剤の投与により、ふらつき、めまい、手足のふるえ、脱力感、動悸、眼のかすみ、複視、集中力の減退等の低血糖及び低血糖症状が起こるおそれがある。そのため、高所作業、自動車の運転等に従事する患者は注意が必要であることから注意事項として記載した。

8.5

本剤と GLP-1 受容体作動薬との併用時における、有効性及び安全性は確認されていないことから注意事項として記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・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
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取者

[8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者

腸閉塞を起こすおそれがある。[11.1.2 参照]

(解説)

9.1.1

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

- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。

9.1.2

腹部手術あるいは腸閉塞の既往のある患者では、本剤の投与により腸閉塞を起こすおそれがある

ることから、慎重に投与することを記載した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。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。

（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²⁹⁾・³⁰⁾及びウサギ³¹⁾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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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。動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている。

（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³²⁾。

授乳中の女性には治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は本剤の投与の中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

（解説）

これまでに国内外で、小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

7. 相互作用

10. 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%)。

[16.5.2 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤等 [11.1.1 参照]	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。
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 [16.7.1 参照]	更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。	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 [16.7.2 参照]	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。	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³⁸⁾。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 1 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 $AUC_{0-\infty}$ 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）²⁰⁾。

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）¹⁸⁾。

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）¹⁹⁾。

■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、更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-糖蛋白及び 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）¹⁵⁾。

■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-糖蛋白及び 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）¹⁶⁾。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

【参考】副作用の概要

国内で実施された臨床試験において、1170 例中 134 例（11.5%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は低血糖症 24 例（2.1%）、便秘 20 例（1.7%）、鼓腸 12 例（1.0%）、腹部膨満 7 例（0.6%）等であった。重大な副作用として低血糖症（2.1%）、腸閉塞（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、類天疱瘡（頻度不明）、間質性肺炎（頻度不明）及び急性膵炎（頻度不明）が発現することがある。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（2.1%）

低血糖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。[8.1、8.4、9.1.1、10.2、17.1.2、17.2.1 参照]

11.1.2 腸閉塞（頻度不明）

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。[9.1.2 参照]

11.1.3 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.4 類天疱瘡（頻度不明）

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。

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.6 急性膵炎（頻度不明）

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。[8.2 参照]

(解説)

11.1.1

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。また、国内で実施したビッグアナイド系薬剤、速効型インスリン分泌促進薬、チアゾリジン系薬剤、スルホニルウレア剤及び α -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法長期投与試験では、低血糖

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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）のうち本剤と因果関係のある低血糖症が19例で報告され、その内訳はスルホニルウレア剤と本剤との併用群で17例、速効型インスリン分泌促進薬あるいは α -グルコシダーゼ阻害剤との併用投与群で1例ずつであった。いずれも軽度であり、高度な低血糖事象及び他者の介助が必要となる重度低血糖発作の発現はみられなかった⁷⁾。一方、国内外で実施したプラセボ対照試験のうち、スルホニルウレア剤と併用された試験、特にスルホニルウレア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⁴²⁾こと、他のDPP-4阻害剤においてスルホニルウレア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。

11.1.2

市販後、本剤投与症例において重篤な腸閉塞の発現が報告されたことから、注意喚起をするために記載した（厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知/平成25年8月6日付）。

11.1.3

市販後、本剤投与症例において重篤な肝機能障害関連事象の発現が報告されたことから、注意喚起をするために記載した（厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知/平成27年1月9日付）。

11.1.4

市販後、本剤投与症例において重篤な類天疱瘡の発現が報告されたことから、注意喚起をするために記載した（厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知/平成28年11月22日付）。

11.1.5

市販後、本剤投与症例において重篤な間質性肺炎の発現が報告されたことから、注意喚起をするために記載した（厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知/平成29年10月17日付）。

11.1.6

市販後、本剤投与症例において重篤な急性膵炎の発現が報告されたことから、注意喚起をするために記載した（厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知/平成30年3月20日付）。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.3%以上	頻度不明
過敏症		じん麻疹、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
神経系障害	浮動性めまい	
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、胃腸炎	口内炎
皮膚及び皮下組織障害		発疹
全身障害及び投与局所様態	浮腫	
臨床検査	体重増加、膵酵素（血中アミラーゼ、リパーゼ）増加、肝酵素（AST、ALT）上昇	

（解説）

国内で実施した単独療法及び併用療法の臨床試験において、安全性評価対象となった日本人患者 1170 例で発現した副作用のうち、発現割合が 0.30 以上となった事象を「0.3%以上」の欄に記載した。

また、国内外で実施したプラセボを対照とした 18 臨床試験（本剤 5 mg 単独投与及び併用投与）、あるいは国外市販後において認められ、本剤の企業中核データシート（Company Core Data Sheet : CCDS）に記載されている副作用、並びに国内市販後において認められた副作用を「頻度不明」の欄に記載した。

このような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

過敏症：

本剤の CCDS にじん麻疹、血管浮腫、気管支収縮が記載されている。

代謝及び栄養障害：

本剤の CCDS に高トリグリセリド血症、高脂血症が記載されている。

神経系障害：

日本人において、浮動性めまい 4 件（0.34%）みられた。

呼吸器、胸郭及び縦隔障害：

日本人において、鼻咽頭炎 6 件（0.51%）がみられた。また、本剤の CCDS に咳嗽が記載されている。

胃腸障害：

日本人において、腹部膨満 7 件（0.60%）、便秘 20 件（1.71%）、鼓腸 12 件（1.03%）がみられた。びらん性胃炎 1 件、胃十二指腸炎 1 件、胃腸障害 1 件、胃腸炎 2 件は、「胃腸炎」5 件（0.43%）として記載した。

国内市販後において口内炎が報告されている。

皮膚及び皮下組織障害：

本剤の CCDS に発疹が記載されている。

また、国内市販後において発疹が報告されている。

全身障害及び投与局所様態：

日本人において、顔面浮腫 2 件、全身性浮腫 1 件、限局性浮腫 1 件、末梢性浮腫 6 件がみられ、これらを「浮腫」10 件（1.39%）として記載した。

臨床検査：

日本人において、体重増加 7 件（0.97%）がみられた。

膵酵素に関連する、血中アミラーゼ増加 1 件、リパーゼ増加 2 件、膵酵素増加 1 件、高アミラーゼ血症 1 件、高リパーゼ血症 1 件は「膵酵素（血中アミラーゼ、リパーゼ）増加」6 件（0.51%）として記載した。肝酵素異常として報告された 3 件のうち肝酵素上昇がみられた 2 件、肝障害 1 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加 2 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 2 件は、まとめて「肝酵素（AST, ALT 上昇）7 件（0.6%）として記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆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	1170 例
副作用発現例数	134 例
副作用発現率 (%)	11.5%

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	0.1
	鉄欠乏性貧血	1	0.1
	赤血球増加症	1	0.1
	血小板減少症	1	0.1
心臓障害	心房細動	2	0.2
	動悸	2	0.2
	心室性期外収縮	2	0.2
耳および迷路障害	耳鳴	1	0.1
	回転性めまい	2	0.2
眼障害	眼瞼痙攣	1	0.1
胃腸障害	腹部不快感	2	0.2
	腹部膨満	7	0.6
	腹部ヘルニア	1	0.1
	腹痛	1	0.1
	下腹部痛	1	0.1
	上腹部痛	1	0.1
	便秘	20	1.7
	下痢	1	0.1
	消化不良	3	0.3
	硬便	2	0.2
	鼓腸	12	1.0
	排便回数増加	1	0.1
	びらん性胃炎	1	0.1
	胃十二指腸炎	1	0.1
	胃腸障害	1	0.1
	歯肉炎	1	0.1
	排便回数減少	1	0.1
	悪心	1	0.1
	食道炎	1	0.1
	急性膵炎	1	0.1
	逆流性食道炎	3	0.3
	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	1
早期満腹		1	0.1
顔面浮腫		2	0.2
疲労		1	0.1
全身性浮腫		1	0.1
空腹		1	0.1
限局性浮腫		1	0.1
倦怠感		2	0.2

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 (%)
	末梢性浮腫	7	0.6
	疼痛	1	0.1
肝胆道系障害	肝機能異常	3	0.3
	肝障害	1	0.1
免疫系障害	季節性アレルギー	1	0.1
感染症および寄生虫症	気管支炎	2	0.2
	せつ	1	0.1
	胃腸炎	2	0.2
	感染	1	0.1
	鼻咽頭炎	6	0.5
	トリコフィトン感染症	1	0.1
傷害, 中毒および処置合併症	裂傷	1	0.1
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.2
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.2
	血中アミラーゼ増加	1	0.1
	リパーゼ増加	2	0.2
	膵酵素増加	1	0.1
	赤血球数減少	1	0.1
	体重増加	7	0.6
	代謝および栄養障害	体液貯留	2
	高アミラーゼ血症	1	0.1
	高カリウム血症	1	0.1
	高リパーゼ血症	1	0.1
	高脂血症	1	0.1
	低血糖症	24	2.1
	筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	1
神経系障害	糖尿病性ニューロパチー	1	0.1
	注意力障害	1	0.1
	浮動性めまい	4	0.3
	頭痛	1	0.1
	感覚鈍麻	1	0.1
腎および尿路障害	尿管結石	1	0.1
	糖尿病性腎症	1	0.1
	頻尿	1	0.1
	腎機能障害	1	0.1
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	喘息	1	0.1
	口腔咽頭痛	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	冷汗	1	0.1
	そう痒症	2	0.2
	発疹	2	0.2
	蕁麻疹	2	0.2

国際共同試験を含む6試験（1218.12, 1218.15, 1218.23, 1218.35, 1218.40, 1218.78）の日本人データ

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）の申し合わせ事項により設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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。更に, 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 μ M 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 μ M 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 μ M 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) その他の薬理試験

フォローアップ及び補足的な安全性薬理試験

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。

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 : 低蛋白血症, 尿中蛋白増加, 流涎, 体重増加量減少, 嘔吐, 膝島過形成, 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) 遺伝毒性試験

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、リナグリプチン及び主代謝物 CD1790 は遺伝毒性を示さなかった。

(4) がん原性試験

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、マウス及びラットとものがん原性は認められなかった。

(5) 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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 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。

2) 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。

3) 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

製 剤：処方箋医薬品（注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り

6. 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,
テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物, アナグリプチン, サキサグリプチン水和物,
オマリグリプチン, トレラグリプチンコハク酸塩

7. 国際誕生年月日

2011年5月2日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
トラゼンタ錠 5mg	2011年7月1日	22300AMX00605000	2011年9月12日	2011年9月15日

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加年月日：2013年3月25日

[効能・効果] 2型糖尿病

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2020年9月23日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない（承認事項に変更なし）

11. 再審査期間

8年間：2011年7月1日～2019年6月30日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
トラゼンタ錠 5 mg	3969014F1024	3969014F1024	120935801	622093501

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Sarashina A. *et al.* : Clin Ther. 2010 ; 32(6) : 1188-204. (PMID: 20637971)
- 2) Horie Y. *et al.* : Clin Ther. 2011 ; 33(7) : 973-89. (PMID: 21723606)
- 3) 社内資料 検証試験 (1218.23 試験) (2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.7.6.4.9)
- 4) Gomis R. *et al.* : Diabetes Obes Metab. 2011 ; 13(7) : 653-61. (PMID: 21410628)
- 5) Lewin A.J. *et al.* : Clin Ther. 2012 ; 34(9) : 1909-19.e15. (PMID: 22939034)
- 6) Gomis R. *et al.* : Int J Clin Pract. 2012 ; 66(8) : 731-740. (PMID: 22691164)
- 7) 社内資料 国内併用療法長期投与試験(1218.78 試験) (2013 年 3 月 25 日承認, CTD 2.7.6.2)
- 8) 社内資料 外国インスリン併用試験(1218.36 試験) (2013 年 3 月 25 日承認, CTD 2.7.6.1)
- 9) 社内資料 インスリン併用療法試験
- 10) Rauch T. *et al.* : Diabetes Ther. 2012 ; 3(1) : 10. (PMID: 22986920)
- 11) 社内資料 非臨床薬効薬理試験(2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.6.2.2.2)
- 12) 社内資料 非臨床薬効薬理試験(2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.6.2.2.3)
- 13) 社内資料 日本人健康成人への単回および反復投与時の薬物動態解析
- 14) Graefe-Mody U. *et al.* : Clin Ther. 2011 ; 33(8) : 1096-103. (PMID: 21672124)
- 15) 社内資料 リトナビルとの薬物相互作用試験 (1218.31 試験) (2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.7.2.2)
- 16) 社内資料 リファンピシンの薬物相互作用試験 (1218.67 試験) (2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.7.2.2)
- 17) Graefe-Mody U. *et al.* : Int J Clin Pharmacol Ther. 2010 ; 48(6) : 367-74. (PMID: 20497745)
- 18) Graefe-Mody EU. *et al.* : Curr Med Res Opin. 2009 ; 25(8) : 1963-72. (PMID: 19552619)
- 19) Graefe-Mody EU. *et al.* : Int J Clin Pharmacol Ther. 2010 ; 48(10) : 652-61. (PMID: 20875371)
- 20) Graefe-Mody U. *et al.* : Drug Metab Pharmacokinet. 2011 ; 26(2) : 123-9. (PMID: 21084763)
- 21) Graefe-Mody EU. *et al.* : Int J Clin Pharmacol Ther. 2011 ; 49(5) : 300-10. (PMID: 21543033)
- 22) Friedrich C. *et al.* : Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2011 ; 36(1) : 17-24. (PMID: 21340661)
- 23) Friedrich C. *et al.* : Clin Drug Investig. 2011 ; 31(9) : 643-53. (PMID: 21714581)
- 24) 社内資料 母集団薬物動態解析(2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.7.2.2.23)
- 25) 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(2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.7.2.2.25)
- 26) 社内資料 健康成人を対象とした ¹⁴C 標識体単回投与試験 (1218.7 試験) (2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.7.6.2.2)
- 27) Retlich S. *et al.* : Clin Pharmacokinet. 2010 ; 49(12) : 829-40. (PMID: 21053992)
- 28) 社内資料 非臨床薬物動態試験 (分布) (2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.4.3.3)
- 29) 社内資料 非臨床薬物動態試験 (分布) (2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.6.4.4.4)
- 30) 社内資料 非臨床薬物動態試験 (分布) (2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.6.4.4.4)
- 31) 社内資料 非臨床薬物動態試験 (TK) (2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.6.4.4.4)
- 32) 社内資料 非臨床薬物動態試験 (代謝・排泄) (2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.6.4.6.2)
- 33) 社内資料 非臨床薬物動態試験 (血漿蛋白結合) (2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.6.4.4.1)
- 34) 社内資料 非臨床薬物動態試験 (代謝) (2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.6.4.5.1)
- 35) 社内資料 非臨床薬物動態試験 (代謝) (2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.7.2.3.1)
- 36) 社内資料 非臨床薬物動態試験 (代謝) (2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.6.4.5.3)
- 37) 社内資料 非臨床薬効薬理試験 (代謝物の薬理試験) (2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.6.2.2.3.3)
- 38) 社内資料 ヒトでの代謝物検討試験(2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.6.4.5.2)
- 39) 社内資料 非臨床薬物動態試験 (トランスポーター) (2011 年 7 月 1 日承認, CTD 2.6.4.4.5)
- 40) Graefe-Mody U. *et al.* : Diabetes Obes Metab. 2011 ; 13(10) : 939-46. (PMID: 22242621)
- 41) Graefe-Mody U. *et al.* : Br J Clin Pharmacol. 2012 ; 74(1) : 75-85. (PMID: 21803422)

42) Owens DR. *et al.* : Diabet Med. 2011 ; 28(11) : 1352-61. (PMID: 21781152)

* 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、イギリス、デンマーク、アイルランド、スペイン、オーストリアなどで発売されている。2020 年 11 月現在、日本を含む世界 96 ヶ国で発売されている。

なお、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。

効能又は効果

2 型糖尿病

主な外国での発売状況（2020 年 11 月現在）

国名	米国
販売名	Tradjenta tablets (5 mg)
発売年	2011 年
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 5 mg 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 5 mg 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。

国名	EU
販売名	Trajenta 5 mg film-coated tablets
発売年	2011 年（イギリス）、他
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 5 mg 含有する
効能・効果	Trajenta 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。 単剤療法 ● 食事療法及び運動療法のみでは十分な血糖コントロールが得られず、なおかつ忍容性がないためにメトホルミンが適さない、あるいは腎機能障害のためにメトホルミンが禁忌の患者。 併用療法 ● インスリンを含む他の糖尿病治療薬による治療では十分な血糖コントロールが得られない患者に対して、これらの療法に追加する。
用法・用量	Trajenta の用量は 1 日 1 回 5 mg である。Trajenta をメトホルミンに追加する場合は、メトホルミンの用量は維持したまま Trajenta を併用すべきである。 Trajenta をスルホニルウレア剤もしくはインスリン製剤と併用する場合、低血糖症のリスクを低減するため、スルホニルウレア剤もしくはインスリン製剤の用量減量を検討する。 Trajenta は 1 日のうちいずれの時間帯でも食事の有無にかかわらず服用可能である。服用を忘れた場合は、思い出した時点で直ちに服用すること。同じ日に 2 回服用してはならない。

国名	オーストラリア
販売名	Trajenta
発売年	2012年
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	Trajenta 錠は、成人2型糖尿病患者における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とともに適応される。忍容性がない、もしくは、禁忌のためにメトホルミン、あるいはスルホニルウレア剤が適さない場合には単独療法として、もしくは、メトホルミン、スルホニルウレア剤、メトホルミン＋スルホニルウレア剤、インスリン製剤（±メトホルミン）、もしくは、メトホルミン＋SGLT2阻害剤への併用療法として適応される。
用法・用量	成人に対しては、Trajentaの推奨用量は1日1回5mgである。 Trajentaは1日のうちいずれの時間帯でも食事の有無にかかわらず服用可能である。服用を忘れた場合は、思い出した時点で直ちに服用すること。同じ日に2回服用してはならない。 高齢者において用量の調節は不要である。 18歳未満の小児に対しては、安全性、有効性のデータが得られていないので、Trajentaの投与は推奨できない。 腎機能障害のある患者において用量の調節は不要である。 肝機能障害のある患者において用量の調節は不要である。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦，9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり，FDA，オーストラリアの添付文書とは異なる。

特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。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。

9.6 授乳婦

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。動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年3月)	<p>Pregnancy</p> <p>Risk Summary</p> <p>The limited data with TRADJENTA use in pregnant women are not sufficient to inform of drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy.</p> <p>In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed when linagliptin was administered to pregnant rats during the period of organogenesis at doses similar to the maximum recommended clinical dose, based on exposure.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects is 6-10% in women with pre-gestational diabetes with a HbA1c>7 and has been reported to be as high as 20-25% in women with HbA1c>10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p>Clinical Considerations</p> <p><i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i></p> <p>Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, still birth, and macrosomia related morbidity.</p> <p>Data</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>No adverse developmental outcome was observed when linagliptin was administered to pregnant Wistar Han rats and Himalayan rabbits during the period of organogenesis at doses up to 240 mg/kg and 150 mg/kg, respectively. These doses represent approximately 943 times (rats) and 1943 times (rabbits) the 5 mg clinical dose, based on exposure. No adverse functional, behavioral, or reproductive outcome was observed in offspring following administration of linagliptin to Wistar Han rats from gestation day 6 to lactation day 21 at a dose 49 times the 5 mg clinical dose, based on exposure.</p> <p>Lactation</p> <p>Risk Summary</p> <p>There is no information regarding the presence of linagliptin in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, linagliptin is present in rat milk. Therefore, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TRADJENTA and any potential adverse effects on the breastfed child from TRADJENTA or from the underlying maternal condition.</p>

出典	記載内容
オーストラリアの添付文書 (2020年8月)	<p>Use in Pregnancy (Category B3*¹)</p> <p>There are limited data from the use of linagliptin in pregnant women. Linagliptin was shown to cross the placenta in rats and rabbits.</p> <p>In animal embryofetal development studies, linagliptin was shown to be not teratogenic in rats at oral doses up to 240 mg/kg/day (approximately 1000 times the exposure in patients at the MRHD, based on plasma AUC) and up to 150 mg/kg/day in the rabbit (approximately 2000 times human exposure). However, postimplantation loss was increased in both species at these upper dose levels (together with maternotoxicity), and there was an increase in runts and a slight increase in the incidence of fetal visceral variations in the rabbit. No adverse effects on embryofetal development were observed at up to 30 mg/kg/day in the rat (50 times human exposure) and up to 25 mg/kg/day in the rabbit (78 times human exposure). However, as animal studies are not always predictive of human response, as a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of TRAJENTA during pregnancy.</p> <p>Use in Lactation</p> <p>Linagliptin and its metabolites were shown to be readily excreted in the milk of lactating rats. A risk to the newborns / infants cannot be excluded. TRAJENTA should not be used during breast-feeding.</p> <p>* 1 : Drugs that have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.</p>

(2) 小児等に関する記載

本邦における「9.7 小児等への投与」の記載は以下のとおりである。

特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験はしていない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年3月)	18歳未満の小児患者におけるTradjentaの安全性及び有効性は確立されていない。
EUの添付文書 (2020年7月)	小児及び青年におけるリナグリプチンの安全性及び有効性はまだ確立されていない。データも得られていない。

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報その他の関連資料

(1) 粉碎

個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. 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

TEL : 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