

## 再審査報告書

令和2年7月30日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	トラゼンタ錠 5 mg
有 効 成 分 名	リナグリプチン
申 請 者 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	2型糖尿病
承 認 の 用 法 ・ 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。
承 認 年 月 日	1. 平成 23 年 7 月 1 日※ 2. 平成 25 年 3 月 25 日（「2 型糖尿病」へ承認事項一部変更承認）
再 審 査 期 間	1. 8 年 2. 1.の残余期間（平成 25 年 3 月 25 日～平成 31 年 6 月 30 日）
承 認 条 件	なし
備 考	※ 初回承認時の効能・効果は「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）」

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

トラゼンタ錠5 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び表 2 に示す特定使用成績調査、表 3 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査 I（単独療法における長期使用調査）	
目的	2 型糖尿病に対する本剤（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する。
重点調査項目	低血糖症、膵炎、過敏症、腸閉塞、肝機能障害、皮膚病変、感染症、腎機能悪化、膵がん、心不全、間質性肺炎、類天疱瘡に該当する副作用
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤を単独療法として初めて服用する患者又は本剤以外の経口糖尿病薬が単独療法として新規投与、若しくは、他剤からの切替え投与が開始された患者
実施期間	平成 24 年 7 月～平成 29 年 10 月
目標症例数	1,500 例（本剤投与症例） 1,500 例（他の経口糖尿病薬投与症例）
観察期間	本剤投与開始から 156 週（36 カ月）間
実施施設数	596 施設
収集症例数	本剤投与症例：2,415 例 他の経口糖尿病薬投与症例：2,281 例
安全性解析対象症例数	2,235 例
有効性解析対象症例数	2,054 例
備考	

表 2 特定使用成績調査 II の概要

特定使用成績調査 II（併用療法における長期使用調査）	
目的	2 型糖尿病に対する本剤（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する。
重点調査項目	低血糖症、膵炎、過敏症、腸閉塞、肝機能障害、皮膚病変、感染症、腎機能悪化、膵がん、心不全、間質性肺炎、類天疱瘡に該当する副作用
調査方法	連続調査方式
対象患者	2 型糖尿病の治療を目的として、本剤を併用療法として初めて服用する患者
実施期間	平成 25 年 7 月～平成 30 年 12 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤投与開始から 156 週（36 カ月）間
実施施設数	658 施設
収集症例数	3,940 例
安全性解析対象症例数	3,372 例
有効性解析対象症例数	3,029 例
備考	

なお、特定使用成績調査 I（単独療法における長期使用調査）に本剤投与開始時点で併用療法の患者 108 例が含まれており、特定使用成績調査 II（併用療法における長期使用調査）に本剤投与開始時点で単独療法の患者が 565 例含まれていたことから、両調査を併合した併合集団から本剤単独療法患者及び併用療法患者を抽出してそれぞれを単独療法集団及び併用療法集団とし、安全性・有効性について解析・評価した。

表 3 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験	
目的	基礎インスリンによる治療では血糖コントロール不十分な高齢（60歳以上）2型糖尿病患者を対象に、一定用量の基礎インスリンに本剤（5mgを1日1回経口投与）を24週間併用投与したときの有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較検討する。
試験デザイン	基礎インスリン、メトホルミン（任意）及び/又は $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（任意）による一定用量の基礎治療に24週間の追加療法として実施する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。なお、日本において、その後の継続投与期が設定された（日本人患者の治療期間：52週間）。
対象患者	血糖コントロール不十分な高齢（60歳以上）2型糖尿病患者
実施期間	平成26年10月～平成29年4月
用法・用量	本剤群：本剤5mgを1日1回経口投与する。 対照群：プラセボ錠を1日1回経口投与する。
観察期間	・プラセボ導入期：1週間 ・二重盲検治療期：24週間（日本では52週間）
予定症例数	300例（各群150例）
評価項目	有効性：投与24週間後のHbA1cのベースラインからの変化量 安全性：有害事象、低血糖事象
投与症例数	302例（各群151例）
安全性解析対象症例数	302例（各群151例）
有効性解析対象症例数	292例（被験薬群：147例、プラセボ群：145例）
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1. 特定使用成績調査Ⅰ及びⅡの併合解析

##### 4.1.1. 副作用発現状況

単独療法集団及び併用療法集団における副作用発現割合はそれぞれ10.7%（295/2,749例）及び11.5%（399/3,480例）であった。これは承認時の国内単独療法試験における副作用発現割合11.3%（18/159例、本剤投与26週）及び併用療法長期投与試験（52週間）におけるメトホルミン併用11.0%（9/82例）、ピオグリタゾン併用5.4%（4/74例）、グリニド薬併用10.6%（7/66例）、スルホニルウレア剤併用14.0%（20/143例）及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用9.4%（8/85例）の合算10.7%（48/450例）と比較して高くなる傾向は認められず、また、副作用の発現傾向に著しい違いはなかったことから、安全性上特記すべき事項はないと考えた。

単独療法集団及び併用療法集団における主な副作用（基本語別でいずれかの集団で副作用発現割合0.3%以上）の発現状況は表4のとおりであった。

表 4 主な副作用の発現状況

副作用名	単独療法集団 (2,749 例)		併用療法集団 (3,480 例)	
	発現症例数 (発現割合%)		発現症例数 (発現割合%)	
代謝および栄養障害	97	(3.5)	134	(3.9)
糖尿病	38	(1.4)	43	(1.2)
低血糖	6	(0.2)	28	(0.8)
高尿酸血症	13	(0.5)	18	(0.5)
コントロール不良の糖尿病	14	(0.5)	13	(0.4)
神経系障害	27	(1.0)	30	(0.9)
浮動性めまい	10	(0.4)	4	(0.1)
血管障害	19	(0.7)	31	(0.9)
高血圧	16	(0.6)	28	(0.8)
胃腸障害	56	(2.0)	54	(1.6)
便秘	27	(1.0)	21	(0.6)
肝胆道系障害	15	(0.5)	13	(0.4)
肝機能異常	13	(0.5)	9	(0.3)
臨床検査	51	(1.9)	66	(1.9)
グリコヘモグロビン増加	7	(0.3)	18	(0.5)

MedDRA/J version 21.1

#### 4.1.2. 重点調査項目

併合集団の安全性解析対象症例 6,229 例<sup>1)</sup>において、重点項目とした副作用の発現症例数及び発現割合は、それぞれ低血糖症<sup>2)</sup> 35 例 (0.6%)、膵炎<sup>3)</sup> 2 例 (0.03%)、過敏症<sup>4)</sup> (血管性浮腫、蕁麻疹、気管支収縮) 24 例 (0.4%)、腸閉塞<sup>5)</sup> 5 例 (0.1%)、肝機能障害<sup>6)</sup> 41 例 (0.7%)、皮膚病変<sup>7)</sup> 1 例 (0.02%)、感染症<sup>8)</sup> 3 例 (0.05%)、腎機能悪化<sup>9)</sup> 17 例 (0.3%)、膵がん<sup>10)</sup> 7 例 (0.1%)、心不

<sup>1)</sup> 特定使用成績調査 I の調査報告書 (表 1) では、本剤投与開始時点で単独療法ではない 109 例を除外した 2,235 例を、特定使用成績調査 II の調査報告書 (表 2) では、本剤投与開始時点で併用療法ではない 565 例を除外した 3,372 例を安全性解析対象症例としたが、併合解析においては特定使用成績調査 I の服薬なしの 1 例を除いた 2,343 例及び特定使用成績調査 II の初回以降来院なしの 51 例を除いた 3,886 例を安全性解析対象症例として評価した。

<sup>2)</sup> MedDRA SMQ 「低血糖 狭義」に該当する事象 (以下、MedDRA は省略)

<sup>3)</sup> SMQ 「急性膵炎 狭義」及び PT 慢性膵炎のいずれかに該当する事象

<sup>4)</sup> SMQ 「過敏症 狭義」に該当する事象

<sup>5)</sup> PT 十二指腸閉塞、十二指腸穿孔、消化管穿孔、回腸穿孔、イレウス、麻痺性イレウス、痙攣性イレウス、腸閉塞、腸管穿孔、大腸閉塞整復、大腸穿孔、胃閉塞、食道閉塞症、小腸閉塞、小腸穿孔、亜イレウス、機械的イレウス、末端腸閉塞症候群、偽性腸閉塞、胃イレウス、閉塞、胃腸管閉塞、大腸閉塞、直腸閉塞のいずれかに該当する事象

<sup>6)</sup> sub SMQ 「肝臓関連臨床検査、徴候および症状 狭義」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 狭義」、「非感染性肝炎 狭義」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 狭義」のいずれかに該当する事象

<sup>7)</sup> SMQ 「重症皮膚副作用 狭義」に該当する事象

<sup>8)</sup> SOC 「感染症および寄生虫症」に該当する事象

<sup>9)</sup> SMQ 「急性腎不全 狭義」に該当する事象

<sup>10)</sup> PT 膵腺房細胞癌、膵腺癌、ランゲルハンス島の良性新生物、膵臓の良性新生物、膵生検、膵生検異常、膵臓近距離照射療法、膵のカルチノイド腫瘍、膵腺管癌、膵臓電子照射療法、膵癌、遠隔転移を伴う膵癌、再発膵癌、膵癌第 0 期、膵癌第 1 期、膵癌第 2 期、膵癌第 3 期、膵癌第 4 期、膵嚢胞、膵嚢胞破裂、膵臓 $\gamma$ 線療法、ガストリノーマ、悪性ガストリノーマ、消化管膵神経内分泌腫瘍疾患、グルカゴン産生腫瘍、インスリノーマ、膵管内乳頭粘液性腫瘍、膵管内乳頭粘液性癌、ランゲルハンス島の悪性新生物、遠隔転移を伴うグルカゴン産生腫瘍、膵嚢胞腺癌、多発性内分泌新生物、多発性内分泌腺腫症 1 型、多発性内分泌腺腫症 2 型、多発性内分泌腺腫症 2A 型、多発性内分泌腺腫症 2B 型、ニューロテンシノーマ、膵切除、膵酵素補充療法、膵島過形成、膵病変部切除、膵新生物、膵神経内分泌腫瘍、遠隔転移を伴う膵神経内分泌腫瘍、膵肉腫、膵芽腫、腹膜播種係数、ポイツ・イエガース症候群、膵臓光子照射療法、膵臓放射線療法、膵の充実性偽乳頭状腫瘍、ソマトスタチノーマ、膵超音波検査異常、ピポーマ、膵臓レントゲン照射療法、膵超音波検査のいずれかに該当する事象

全<sup>11)</sup> 14 例 (0.2%)、間質性肺炎<sup>12)</sup> 2 例 (0.03%) 及び類天疱瘡<sup>13)</sup> 2 例 (0.03%) であり、副作用発現割合はいずれも 1.0%以下と低く、新たな対応は不要と考えた。

#### 4.2. 製造販売後臨床試験

安全性解析対象症例(本剤群 151 例、プラセボ群 151 例、うち日本人患者集団はそれぞれ 52 例、50 例)における有害事象発現状況は、本剤群 67.5% (102/151 例)、プラセボ群 64.9% (98/151 例) であり、主な有害事象(基本語別で発現割合 5.0%以上)の発現状況は表 5 のとおりであった。また、日本人患者集団において 2 件以上発現した副作用は低血糖(本剤群 14 例、プラセボ群 9 例)のみであった。

表 5 製造販売後臨床試験における主な有害事象の発現状況

有害事象	発現症例数 (発現割合%)	
	本剤群 (151 例)	プラセボ群 (151 例)
感染症および寄生虫症	38 (25.2)	34 (22.5)
鼻咽喉炎	11 (7.3)	7 (4.6)
尿路感染	11 (7.3)	9 (6.0)
代謝および栄養障害	55 (36.4)	42 (27.8)
低血糖	51 (33.8)	38 (25.2)
日本人患者集団における有害事象	本剤群 (52 例)	プラセボ群 (50 例)
感染症および寄生虫症	22 (42.3)	9 (18.0)
気管支炎	5 (9.6)	0 (0)
ウィルス性上気道感染	11 (21.2)	3 (6.0)
代謝および栄養障害	21 (40.4)	16 (32.0)
低血糖	20 (38.5)	14 (28.0)
胃腸障害	11 (21.2)	2 (4.0)
便秘	3 (5.8)	0 (0)
大腸ポリープ切除術	3 (5.8)	0 (0)
生殖系および乳房障害	3 (5.8)	0 (0)
良性前立腺肥大症	3 (5.8)	0 (0)

MedDRA/J version 19.1

#### 4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)に報告した副作用のうち、添付文書の「使用上の注意」から予測できない(以下、「未知」)・重篤な副作用は 343 例 484 件、予測できる(以下、「既知」)・重篤な副作用は 288 例 303 件、未知・非重篤な副作用は 1,161 例 1,553 件であった。致死的な転帰に至った副作用は 61 例であり、3 例以上集積された副作用は死亡 19 例、突然死 4 例、心不全、類天疱瘡及び膀胱癌が各 3 例であった。これらは、患者情報の詳細が得られない、死因の特定ができない、合併症による影響が考えられる等、本剤との因果関係が不明であったことから、新たな対応は不要と考えた。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点の未知の副作用のうち、基本語別で総数 30 件以上の副作用の発現状況は表 6 のとおりであった。いずれも、原疾患の影響によるものや情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であることから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

<sup>11)</sup> SMQ「心不全 狭義」に該当する事象

<sup>12)</sup> SMQ「間質性肺疾患 狭義」に該当する事象

<sup>13)</sup> PT 類天疱瘡に該当する事象

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数 <sup>*1</sup>		重篤 <sup>*1</sup>		非重篤 <sup>*1</sup>	
	症例数	件数 <sup>*2</sup>	症例数	件数 <sup>*2</sup>	症例数	件数 <sup>*2</sup>
合計	1,742	2,414	380	523	1,458	1,891
代謝および栄養障害	310	334	33	37	281	297
糖尿病	88	92	4	4	84	88
コントロール不良の糖尿病	57	59	5	5	52	54
高尿酸血症	33	33	0	0	33	33
食欲減退	50	50	7	7	43	43
血管障害	78	81	8	8	70	73
高血圧	48	51	0	0	48	51
胃腸障害	329	380	33	41	299	339
下痢	59	59	0	0	59	59
嚥下障害	64	64	0	0	64	64
悪心	45	47	3	3	42	44
皮膚および皮下組織障害	145	162	13	14	133	148
そう痒症	31	35	0	0	31	35
臨床検査	294	327	13	15	281	312
血中ブドウ糖増加	52	52	3	3	49	49
グリコヘモグロビン増加	41	45	2	2	39	43

MedDRA/J version 21.1

<sup>\*1</sup> 総数、重篤及び非重篤の症例数については、それぞれ計算した。総数の件数については、重篤と非重篤の和とした。

<sup>\*2</sup> 同一症例において、基本語が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の件数は発現回数にて計算した。

なお、製造販売後臨床試験とは別に、心血管イベント（心臓血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞）の発現に関して、2つの国際共同試験（プラセボを対照とした1218.22試験及びグリメピリドを対照とした1218.74試験）を実施しており、1218.22試験における心血管イベントの発現割合は、本剤群12.4%（434/3,494例）、プラセボ群12.1%（420/3,485例）であり、1218.74試験における心血管イベントの発現割合は、本剤群11.8%（356/3,023例）、グリメピリド群12.0%（362/3,010例）であった。これらの結果より、心血管系リスクに関して、新たな対応は不要と判断した。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1. 特定使用成績調査I及びIIの併合解析

単独療法集団及び併用療法集団におけるHbA1c値（NGSP値）及びその変化量の推移は表7のとおりであった。これらは患者背景、試験期間等が異なるものの、承認時までの有効性〔国内第III相試験の26週時にHbA1cは開始時より $0.44 \pm 0.86\%$ （平均値±標準偏差）低下し、国内併用療法長期投与試験の52週時にHbA1cは開始時より併用する糖尿病薬によって $0.70 \pm 0.70\%$ から $0.91 \pm 0.61\%$ （平均値±標準偏差）の範囲で低下〕と類似の結果であり、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

表 7 HbA1c 値及び変化量の推移

評価時期	単独療法集団			併用療法集団		
	症例数	HbA1c 測定値 <sup>※1</sup>	変化量 <sup>※1</sup>	症例数	HbA1c 測定値 <sup>※1</sup>	変化量 <sup>※1</sup>
開始時	2,514	7.40±1.37	—	3,123	7.76±1.38	—
12 週後	2,327	6.87±1.01	-0.54±1.07	2,961	7.29±1.16	-0.47±1.05
26 週後	2,102	6.70±0.91	-0.70±1.22	2,799	7.20±1.10	-0.56±1.21
40 週後	1,650	6.69±0.84	-0.67±1.16	2,370	7.18±1.08	-0.58±1.22
52 週後	1,598	6.70±0.87	-0.66±1.19	2,263	7.18±1.01	-0.59±1.23
64 週後	1,523	6.67±0.85	-0.69±1.22	2,184	7.16±1.04	-0.58±1.28
78 週後	1,595	6.63±0.81	-0.71±1.22	2,195	7.12±1.02	-0.60±1.28
104 週後	1,381	6.66±0.77	-0.71±1.25	1,872	7.20±1.08	-0.53±1.29
130 週後	1,316	6.64±0.78	-0.73±1.25	1,750	7.17±1.03	-0.55±1.28
156 週後	1,311	6.69±0.79	-0.64±1.23	1,688	7.14±1.00	-0.56±1.24
最終調査時 <sup>※2</sup>	2,514	6.77±0.98	-0.64±1.28	3,123	7.26±1.20	-0.50±1.33

※1 平均値±標準偏差

※2 登録された症例ごとの最終評価時のデータを集計した。

## 5.2. 製造販売後臨床試験

有効性解析対象症例（本剤群 147 例、プラセボ群 145 例）における投与 24 週時の HbA1c 変化量は表 8 のとおりであった。また、日本人患者集団（本剤群 51 例、プラセボ群 50 例）における有効性も、本試験の全体集団と同様の結果であった。

表 8 24 週時又は 52 週時の HbA1c の変化量

全体集団	本剤群			プラセボ群		
	症例数	測定値 <sup>※1</sup>	変化量 <sup>※2</sup>	症例数	測定値 <sup>※1</sup>	変化量 <sup>※2</sup>
評価時期	147	8.17±0.07	—	145	8.15±0.06	—
開始時						
24 週後			-1.01±0.06			-0.38±0.07
日本人患者集団	本剤群			プラセボ群		
評価時期	症例数	測定値 <sup>※1</sup>	変化量 <sup>※2</sup>	症例数	測定値 <sup>※1</sup>	変化量 <sup>※2</sup>
開始時	51	8.07±0.11	—	50	8.04±0.09	—
24 週後			-1.00±0.09			-0.29±0.09
52 週後			-0.86±0.08			-0.29±0.09

※1 平均値±標準誤差

※2 ベースラインからの調整平均変化量（平均値±標準誤差）

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 5 件、研究報告は 3 件であった。その概要は表 9 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 米国添付文書に膝炎に関する情報が追記された（平成 25 年 6 月）。</li> <li>② 米国添付文書にリナグリプチン・メトフォルミンの配合剤を服用した患者における重篤な副作用（過敏症）の発現が追記された（平成 26 年 6 月）。</li> <li>③ DPP-4 阻害薬のクラス作用として、米国添付文書に、重度かつ障害を来すおそれのある関節痛が追記されることが通知された（平成 27 年 9 月）。</li> <li>④ カナダ保健省は、重度かつ障害を来すおそれのある関節痛について、DPP-4 阻害薬を含む市販薬の安全性情報の改訂について検討中と公表した（平成 29 年 5 月）。</li> <li>⑤ 米国食品医薬品局は DPP-4 阻害薬の添付文書に心不全を追記するよう指示した（平成 29 年 8 月）。</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① DPP-4 阻害薬に関する大規模試験のメタ解析により、心不全の発現が DPP-4 阻害薬による可能性に関する報告（平成 27 年 3 月）。</li> <li>② DPP-4 阻害薬の長期投与は心血管系死亡率、総死亡率及び脳卒中の発生に影響を与えないが、心不全発症リスクを有意に増大させるという報告（平成 27 年 4 月）。</li> <li>③ DPP-4 阻害薬使用と膵癌には統計学的に関連性があるという報告（平成 27 年 11 月）。</li> </ul>
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上