

調査結果報告書

令和元年 8 月 21 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

- [販売名] ザファテック錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg
[一般名] トレラグリプチンコハク酸塩
[承認取得者] 武田薬品工業株式会社
[効能・効果] 2 型糖尿病
[用法・用量] 通常、成人にはトレラグリプチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。
[調査担当部] 医薬品安全対策第一部

II. 今回の調査の経緯

ザファテック錠（以下、「本剤」）50 mg 及び 100 mg は、ジペプチジルペプチダーゼ-4（Dipeptidyl peptidase-4、以下、「DPP-4」）阻害作用を有する週 1 回投与の経口血糖降下剤であり、本邦では 2015 年 3 月に「2 型糖尿病」の効能・効果で製造販売承認されている。

本剤 50 mg 及び 100 mg の製造販売承認申請までに実施された本剤の臨床薬理試験（腎機能障害者における薬物動態試験（101 試験））において、高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に対し、本剤 50 mg を単回経口投与したときのトレラグリプチン（以下、「本薬」）未変化体の血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「AUC」）は、腎機能正常者と比較し、3.01 倍及び 3.68 倍であった。この結果を踏まえ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は当該申請に係る審査において「高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者については、本剤は腎排泄型であり、申請された製剤¹は曝露量の増加に応じた用量での投与ができず、血中濃度上昇時の安全性が不明であること、また本剤は週 1 回投与の経口血糖降下薬であり作用が持続することから、現時点では禁忌とすることが適切との申請者の説明は受入れ可能である。」²と考へ、承認取得者は「高度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者」を禁忌としている。

今般、承認取得者は、高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 25 mg を週 1 回投与したときの有効性及び安全性を検討する臨床試験（以下、「SYR-472-3003 試験」）の結果が得られたこと、本剤 25 mg の製造販売承認申請を行ったことから、厚生労働省に対し、禁忌から「高度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者」を削除したい旨申し出た。機構は、当該申出を受け厚生労働省から発出された「トレラグリプチンコハ

¹ ザファテック錠 50mg 及び同錠 100mg を示している。

² 平成 27 年 1 月 13 日付けザファテック錠審査報告書より抜粋

ク酸塩の高度腎機能障害及び末期腎不全患者への投与に関する調査について」(令和元年7月4日付け薬生安発0704第1号医薬・厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知)に基づき本調査を行った。なお、本剤25 mgは、令和元年8月21日に製造販売承認された。

機構は、本調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により指名した。

III. 承認取得者より提出された資料等の概要

1. 高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する2型糖尿病患者を対象とした第III相試験(SYR-472-3003試験)

高度腎機能障害(観察期開始時のクレアチニンクリアランス(以下、「Ccr」)が30 mL/min未満で、血液透析又は腹膜透析を受けていない状態)又は末期腎不全(血液透析を受けている状態)³を合併する2型糖尿病患者⁴(目標症例数:1群53例、計106例)を対象に、本剤25 mgを週1回投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的に、二重盲検期(プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験)及び非盲検期(非盲検長期投与試験)で構成される臨床試験が国内51施設で実施された(図1)。

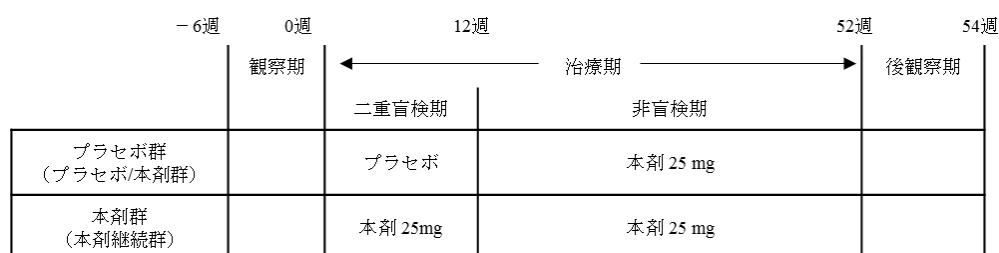


図1 試験デザインの概略

試験期間は、観察期(6週間)、治療期(二重盲検期12週間、非盲検期40週間、計52週間)及び後観察期(2週間)から構成された。

用法・用量は、二重盲検期にプラセボ又は本剤25 mgを週1回、朝食前に経口投与(以下、それぞれを「プラセボ群」又は「本剤群」)、非盲検期に本剤25 mgを週1回、朝食前に経口投与することとされた(以下、二重盲検期におけるプラセボ群及び本剤群から移行した集団を

³ SYR-472-3003 試験においては末期腎不全患者の中でも同意取得 6 か月以上前から血液透析を受けており、臨床的に安定していると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者に限定した。

⁴ 主な選択基準:

- ・ 満 20 歳以上(同意取得時)の 2 型糖尿病患者。
- ・ 高度腎機能障害患者又は末期腎不全患者。
- ・ 観察期開始時の 6 週間以上前から①糖尿病治療薬(インスリン製剤を含む)を使用していない患者、②経口血糖降下薬 1 剤(ミチグリニドカルシウム水和物、レパグリニド、アカルボース、ミグリトール又はボグリボースのいずれか 1 剤)を一定の用法・用量で使用している患者、又は③インスリン製剤 1 剤[混合型(速効型インスリン又は超速効型インスリンの含有割合が 30% 以下)、中間型又は持続型溶解のいずれか 1 剤]を一定の用法・用量で使用している患者。

それぞれ「プラセボ/本剤群」及び「本剤継続群」。

糖尿病治療薬の併用について、経口血糖降下薬に関しては、観察期及び二重盲検期では用法・用量の変更、中止、中断は行わないこととされ、非盲検期及び後観察期では用法・用量の変更、中止、中断は可能とされた。また、二重盲検期に糖尿病治療薬を併用していない場合（プラセボ又は本剤のみを投与している場合）は、治療期第16週以降は経口血糖降下薬1剤の追加が可能とされた。インスリン製剤に関しては、その種類は試験期間を通して変更しないこととされた。インスリン製剤の用法・用量は、観察期では変更しないこととされ、二重盲検期では原則として変更しないがインスリン製剤の減量基準⁵又は増量基準⁶に合致する場合は変更可能とされ、非盲検期及び後観察期ではインスリン製剤の減量基準又は増量基準に合致する場合には用法・用量の変更が許容された。

無作為割付けされた107例（本剤群55例、プラセボ群52例）全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、「FAS」）とされ、FASが主たる有効性及び薬物動態の解析対象集団とされた。安全性解析対象集団107例のうち、高度腎機能障害患者は28例（本剤群15例、プラセボ群13例）、末期腎不全患者は79例（本剤群40例及びプラセボ群39例）であった。ベースライン（観察期終了時）における安全性解析対象集団のCcr（平均値±標準偏差）は、高度腎機能障害患者で23.3±6.55mL/min、末期腎不全患者で6.6±2.10 mL/minであった。

有効性について、主要評価項目であるベースライン（観察期終了時）から治療期第12週時（二重盲検期終了時）までのHbA1c変化量は表1のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された（有意水準両側5%、 $p < 0.0001$ ；投与群及びベースラインのHbA1cを因子とした共分散分析モデルに基づく比較）。

⁵ インスリン製剤の減量基準：以下の①、②の基準のいずれかを満たす場合。なお、二重盲検期においては、観察期開始時の1日投与量を最大4単位まで減量可能とされた。

① 低血糖症状が認められ、治験責任（分担）医師により安全性の観点からインスリン製剤の減量が必要と判断された場合。

② 血糖自己測定値が2回以上連続して70 mg/dL以下であり、低血糖症状が疑われ、治験責任（分担）医師に低血糖発症リスクが高い状態と判断された場合。

⁶ インスリン製剤の増量基準：血糖自己測定値が2回以上連続して240 mg/dL（二重盲検期）又は200 mg/dL（非盲検期及び後観察期）を超え、治験責任（分担）医師により安全性の観点からインスリン製剤の増量が必要と判断された場合。なお、二重盲検期においては、観察期開始時の1日投与量を最大4単位まで増量可能とされた。

表1 ベースライン（観察期終了時）から治療期第12週時（二重盲検期終了時）までのHbA1c変化量（FAS）

投与群	ベースライン (観察期終了時)	治療期第12週時 ^{a)} (二重盲検期終了時)	ベースラインか らの変化量 ^{b)}	プラセボ群との群間差 ^{b)} [95%信頼区間]
本剤群 (55例)	7.57 ± 0.85	6.87 ± 0.75	-0.71 ± 0.09	-0.72 [-0.97, -0.47]
プラセボ 群 (52例)	7.74 ± 1.05	7.74 ± 1.31	0.01 ± 0.09	

単位：%、() 内は評価例数

各時点の値：平均値±標準偏差、変化量：調整済み平均値±標準誤差、変化量の群間差：調整済み平均値

a) 二重盲検期の最終投与日から7日後に最も近いデータを採用

b) 投与群及びベースラインのHbA1cを因子とした共分散分析モデル

腎機能別のベースライン（観察期終了時）から治療期第12週時（二重盲検期終了時）までのHbA1c変化量のプラセボ群との群間差 [両側95%信頼区間] は、高度腎機能障害患者では-0.78 [-1.193, -0.367] %、末期腎不全患者では-0.67 [-0.982, -0.366] %であった。

なお、日本人2型糖尿病患者⁷を対象に、本剤100 mgを週1回投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的に実施された第III相試験（プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（CCT-002試験）：本剤50 mg及び100 mgの製造販売承認申請評価資料）において、ベースライン（観察期終了時）から投与第24週時（二重盲検期終了時）までのHbA1c変化量のプラセボ群との群間差 [両側95%信頼区間] は、-0.56 [-0.753, -0.367] %であった。

ベースライン（観察期終了時）から治療期第52週時（非盲検期終了時）までのHbA1c変化量の推移は図2のとおりであり、治療期第52週時のHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は本剤継続群で-0.76±0.824%、プラセボ/本剤群で-0.74±0.843%であった。

⁷ 高度腎機能障害又は腎不全のある者（例えば、観察期開始時のCcrが30 mL/min未満の者）は除外されていた。

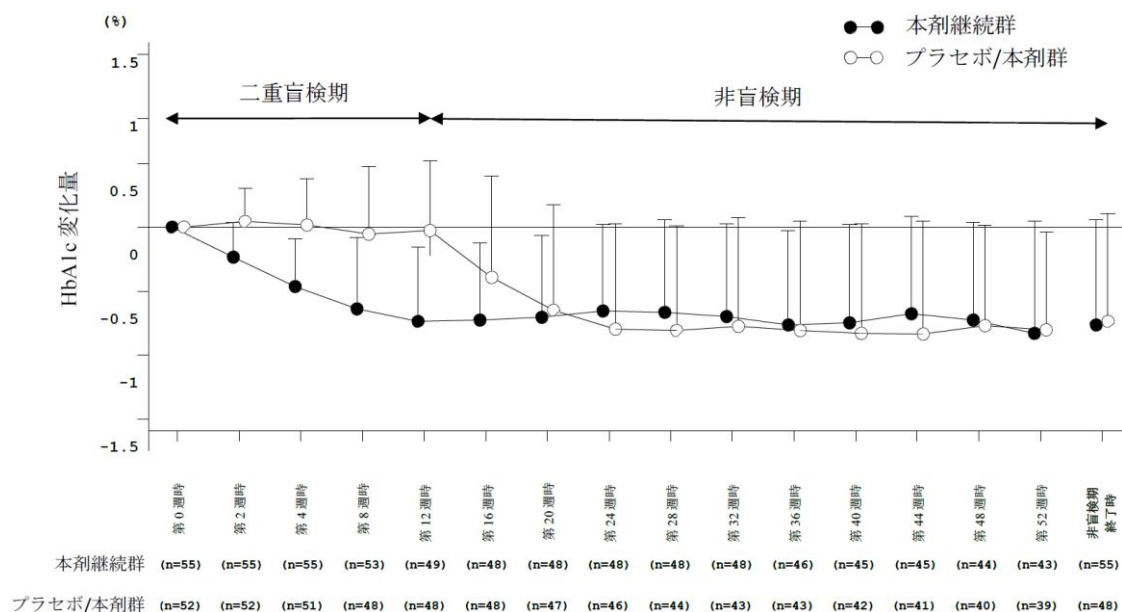


図2 ベースライン（観察期終了時）から治療期第52週時（非盲検期終了時）までのHbA1c変化量の推移（FAS、平均値±標準偏差）

腎機能別のベースライン（観察期終了時）から治療期第52週時（非盲検期終了時）までのHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は、高度腎機能障害患者では本剤継続群で $-0.69 \pm 0.489\%$ 、プラセボ/本剤群で $-0.80 \pm 0.940\%$ 、末期腎不全患者では本剤継続群で $-0.79 \pm 0.923\%$ 、プラセボ/本剤群で $-0.72 \pm 0.824\%$ であった。

薬物動態について、治療期第4週時及び治療期第12週時における本剤群の血漿中本薬未変化体濃度⁸は、表2のとおりであった。

表2 本剤群の治療期第4週時及び治療期第12週時における血漿中本薬未変化体濃度（FAS）

評価時点	本剤群		
	全体	高度腎機能障害患者	末期腎不全患者
治療期第4週時	20.00 ± 12.18 (54例)	10.12 ± 3.92 (14例)	23.46 ± 12.22 (40例)
治療期第12週時 (二重盲検期終了時)	21.60 ± 12.95 (49例)	11.94 ± 8.00 (13例)	25.09 ± 12.68 (36例)

単位：ng/mL、平均値±標準偏差、()内は評価例数

安全性について、二重盲検期に発現した有害事象及び本剤又はプラセボ（以下、「被験薬」）との因果関係を否定できない有害事象（以下、「副作用」）の発現割合は、それぞれ本剤群で72.7%（40/55例）及び18.2%（10/55例）、プラセボ群で61.5%（32/52例）及び7.7%（4/52例）であった。いずれかの群で5%以上に認められた有害事象及びその副作用を表3に示した。

⁸ 測定は、評価時点と服薬日が同一の場合は投与前に実施された。

表3 二重盲検期にいずれかの群における発現割合5%以上の有害事象及び副作用の発現状況

事象名 (PT)	本剤群 (55例)		プラセボ群 (52例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	40 (72.7)	10 (18.2)	32 (61.5)	4 (7.7)
上咽頭炎	15 (27.3)	0 (0)	5 (9.6)	0 (0)
挫傷	4 (7.3)	0 (0)	3 (5.8)	0 (0)
転倒	4 (7.3)	0 (0)	3 (5.8)	0 (0)
低血糖	8 (14.5)	7 (12.7)	4 (7.7)	3 (5.8)
高カリウム血症	0 (0)	0 (0)	3 (5.8)	0 (0)
筋痙縮	0 (0)	0 (0)	4 (7.7)	0 (0)
頭痛	3 (5.5)	0 (0)	1 (1.9)	0 (0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J (ver.21.0)、PT: 基本語

プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が5%以上の有害事象は上咽頭炎 (27.3%) と低血糖 (14.5%) であったが、いずれも事象の程度⁹は軽度又は中等度であり、高度のものは認められなかった。

本剤継続群の治療期 (二重盲検期と非盲検期の52週間) 及び後観察期における有害事象及び副作用の発現割合は98.2% (54/55例) 及び23.6% (13/55例) であった。認められた副作用は、低血糖が10例 (18.2%)、心房細動、心室性期外収縮、心電図QT延長、リパーゼ増加、低カルシウム血症、無自覚性低血糖、感覚鈍麻が各1例 (1.8%) であった。重篤な有害事象は23例 (41.8%) (白内障、糖尿病性網膜症が各3例 (5.5%)、転倒、シャント閉塞、慢性腎臓病が各2例 (3.6%)、狭心症、急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、冠動脈狭窄、消化管壊死、胆嚢炎、肺炎、憩室炎、敗血症、シャント狭窄、大腿骨頸部骨折、シャント機能不全、血管アクセス機能不全、水分過負荷、変形性関節症、四肢痛、大腸腺腫、結腸癌、意識消失、末梢動脈閉塞性疾患、鎖骨下静脈狭窄が各1例 (1.8%)) に認められたが、いずれも被験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤継続群で7例 (12.7%) (憩室炎、敗血症、転倒、大腿骨頸部骨折、心電図QT延長、低血糖、感覚鈍麻、譫妄、慢性腎臓病、腎機能障害が各1例 (1.8%)) に認められたが、2例以上で発現した投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、死亡に至った有害事象は認められなかった。

なお、プラセボ/本剤群の治療期 (非盲検期の40週間) 及び後観察期における有害事象及び副作用の発現割合は、100% (48/48例) 及び12.5% (6/48例) であり、認められた副作用は低血糖が5例 (10.4%)、心電図QT延長が2例 (4.2%)、意識変容状態が1例 (2.1%) であった。投与中止に至った有害事象は5例 (10.4%) (嘔吐、急性胆管炎、感染性胆管炎、心電図QT延長、意識変容状態、脊髄症、皮膚潰瘍が各1例 (2.1%)) に認められたが、2例以上で発現した投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は16例 (33.3%) (狭心症、完全房室ブロック、冠動脈閉塞、突発性難聴、胃食道逆流性疾患、大腸ポリープ、嘔吐、末梢性浮腫、血管ステント狭窄、急性胆管炎、アナフィラキシーショック、肺炎、感染性胆管

⁹ 軽度：一過性で容易に耐えられるもの、中等度：通常の活動に支障をきたす程度のもの、高度：通常の活動を不可能にする程度のもの

炎、シャント狭窄、水分過負荷、腰部脊柱管狭窄症、意識消失、脊髄症、レヴィ小体型認知症、糖尿病性腎症、睡眠時無呼吸症候群、皮膚潰瘍、末梢動脈閉塞性疾患が各1例（2.1%）に認められたが、いずれも被験薬との因果関係は否定された。また、死亡に至った有害事象は認められなかった。

特に注目すべき有害事象として、表4のとおり、本剤の医薬品リスク管理計画書に設定されたリスク、及び本試験の対象を考慮して腎機能障害関連有害事象が設定された。

表4 特に注目すべき有害事象の定義

特に注目すべき有害事象	定義
低血糖関連有害事象	「低血糖」が含まれる事象 (PT)
皮膚障害関連有害事象	SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象 (PT)
急性膵炎関連有害事象	SMQ「急性膵炎」の狭域検索に該当する事象 (PT)、又はSMQ「急性膵炎」の広域検索に分類されるPTのうち臨床検査値（血液・尿検査）に関連する事象 (PT)
QT/QTc間隔延長に伴う 催不整脈関連有害事象	トルサード ド ポアント、突然死、心臓死、心突然死、心停止、心肺停止、心室性頻脈、心室性頻脈性不整脈、心室性不整脈、心室細動、心細動、心室粗動、意識変容状態、失神、意識消失、痙攣、てんかん、心電図QT 延長、QT 延長症候群、先天性QT 延長症候群、心電図QT 間隔異常、心電図再分極異常、心電図U 波異常（いずれもPT）
腸閉塞関連有害事象	SMQ「消化管の閉塞」の狭域検索に該当する事象 (PT)
感染症関連有害事象	SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象 (PT)
悪性腫瘍関連有害事象	SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に該当する事象 (PT)
過敏症関連有害事象	SMQ「過敏症」の狭域検索又はSMQ「血管浮腫」の狭域検索に該当する事象のうち、SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当しない事象 (PT)
心血管系有害事象	SMQ「心筋梗塞」の広域検索又はSMQ「中枢神経系出血および脳血管性疾患」の広域検索に分類される事象 (PT)
類天疱瘡関連有害事象	類天疱瘡、眼類天疱瘡（いずれもPT）
腎機能障害関連有害事象	HLGT「腎症」又は「腎障害（腎症を除く）」若しくはHLT「腎機能検査」に該当する事象 (PT)。ただし、尿路系疾患及び腎結石を除く。

MedDRA/J (ver.21.0)

SMQ：標準検索式、SOC：器官別大分類、HLGT：高位グループ語、HLT：高位語

二重盲検期、治療期及び後観察期における特に注目すべき有害事象の発現割合は表5のとおりであり、二重盲検期においてプラセボ群に比べ本剤群で発現割合が5%以上高かった事象は、低血糖関連事象及び感染症関連事象であった。

表5 二重盲検期、治療期及び後観察期に発現した特に注目すべき有害事象の概要

事象名	例数 (%)			
	二重盲検期		治療期及び後観察期 ^{a)}	
	本剤群 (55例)	プラセボ群 (52例)	本剤継続群 (55例)	プラセボ/本剤群 (48例)
低血糖関連有害事象	9 (16.4)	4 (7.7)	13 (23.6)	7 (14.6)
皮膚障害関連有害事象	4 (7.3)	5 (9.6)	15 (27.3)	16 (33.3)
急性膵炎関連有害事象	2 (3.6)	1 (1.9)	2 (3.6)	0 (0)
QT/QTc間隔延長に伴う 不整脈関連有害事象	1 (1.8)	4 (7.7)	4 (7.3)	5 (10.4)
腸閉塞関連有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感染症関連有害事象	17 (30.9)	10 (19.2)	32 (58.2)	27 (56.3)
悪性腫瘍関連有害事象	0 (0)	0 (0)	3 (5.5)	1 (2.1)
過敏症関連有害事象	0 (0)	1 (1.9)	1 (1.8)	5 (10.4)
心血管系有害事象	2 (3.6)	1 (1.9)	3 (5.5)	2 (4.2)
類天疱瘡関連有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎機能障害関連有害事象	1 (1.8)	3 (5.8)	5 (9.1)	3 (6.3)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J (ver.21.0)

a) 本剤継続群は治療期 (二重盲検期と非盲検期の52週間) 及び後観察期、プラセボ/本剤群は治療期 (非盲検期の40週間) 及び後観察期

本剤継続群に認められた低血糖関連事象 (23.6% (13/55例)) は無自覚性低血糖1例を除きいずれも低血糖であり、事象の程度はいずれも軽度であった。プラセボ/本剤群に認められた低血糖関連事象 (14.6% (7/48例)) はいずれも低血糖であり、事象の程度はいずれも軽度であった。本剤継続群に認められた感染症関連有害事象 (58.2% (32/55例)) のうち、5%以上に認められた事象は上咽頭炎43.6% (24/55例) であった。認められた事象の程度は、憩室炎及び敗血症各1例 (1.8%) が高度、上咽頭炎、憩室炎、肺炎各1例 (1.8%) が中等度であり、その他の事象はいずれも軽度であった。プラセボ/本剤群に認められた感染症関連有害事象 (56.3% (27/48例)) のうち、5%以上に認められた事象は上咽頭炎33.3% (16/48例) 及びインフルエンザ8.3% (4/48例) であった。認められた事象の程度は、感染性胆管炎1例 (2.1%) が高度、インフルエンザ、肺炎、皮下組織膿瘍、尿路感染各1例 (2.1%) が中等度であり、その他の事象はいずれも軽度であった。本剤継続群及びプラセボ/本剤群で認められた感染症関連事象は、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

特に注目すべき有害事象のうち、高度腎機能障害患者と末期腎不全患者で発現割合に差異が認められたものは、二重盲検期では低血糖関連事象及び感染症関連事象であり、治療期及び後観察期では感染症関連事象と腎機能関連事象であった。

低血糖関連事象について、二重盲検期の本剤群での発現割合は、高度腎機能障害患者で26.7% (4/15例)、末期腎不全患者で12.5% (5/40例) であった。感染症関連事象について、二重盲検期の本剤群における発現割合は、高度腎機能障害患者で26.7% (4/15例)、末期腎不全患者で32.5% (13/40例) であり、治療期及び後観察期の本剤継続群と本剤/プラセボ投与群の併合における発現割合は、高度腎機能障害患者で42.3% (11/26例)、末期腎不全患者で62.3% (48/77例) であった。腎機能関連事象について、治療期及び後観察期の本剤継続群と本剤/

プラセボ投与群の併合における発現割合は、高度腎機能障害患者で23.1% (6/26例)、末期腎不全患者で2.6% (2/77例) であった。腎機能関連事象のうち2例以上に認められた事象は、慢性腎臓病3例 (11.5%)、腎性貧血及び腎機能障害各2例 (7.7%) であり、いずれも高度腎機能障害患者に認められた。腎機能関連事象は、いずれも、事象の程度は軽度又は中等度であり、本剤との因果関係は否定されている。

2. 腎機能障害合併例における国内自発報告

2015年5月28日の販売開始から2019年2月20日までに承認取得者が国内自発報告として収集した本剤の副作用報告症例 (重篤例、非重篤例) から、腎障害機能障害を合併している症例¹⁰を抽出した結果、32例が抽出され、うち高度腎機能障害患者又は末期腎不全患者に該当する症例は高度腎機能障害患者における1例のみであった。当該高度腎機能障害患者¹¹は、本剤50 mgと高用量のスルホニルウレア剤の併用下で重篤な低血糖を発現した症例であり、低血糖の発現に併用薬の影響が否定されなかった。

3. 特定使用成績調査 (長期投与に関する調査)

軽度及び中等度の腎機能障害患者を含む2型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査 (観察期間3年間、予定症例数3,000例) が、調査期間2016年5月～2021年10月の予定で実施されている。当該特定使用成績調査における2019年3月25日時点の安全性集計対象症例1,258例について、腎機能の程度による安全性が検討された。

安全性集計対象症例のうち、腎機能正常患者及び軽度の腎機能障害患者 (Ccr (mL/min) 50以上) (以下、「軽度の腎機能障害患者等」) は730例、中等度の腎機能障害患者 (Ccr 30以上50未満) は107例、高度の腎機能障害患者 (Ccr 30未満) は3例であった。

有害事象及び副作用の発現割合は、軽度の腎機能障害患者等では5.1% (37/730例) 及び2.7% (20/730例)、中等度の腎機能障害患者では6.5% (7/107例) 及び1.9% (2/107例)、高度の腎機能障害患者ではいずれも0% (0/3例) であった。重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合は、軽度の腎機能障害患者等では0.96% (7/730例) 及び0.27% (2/730例)、中等度の腎機能障害患者では3.74% (4/107例) 及び0% (0/107例)、高度の腎機能障害患者ではいずれも0% (0/3例) であった。中等度の腎機能障害患者で認められた重篤な有害事象は、肺炎、喘息/心不全、尿管結石症/腎後性腎不全、突然死各1例 (0.93%) であったが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。有害事象及び副作用について、腎機能の程度により有害事象及び副作用の発現頻度が高くなる特段の傾向は認められなかった。

¹⁰ 副作用症例報告書の合併症欄に以下①～③を含む症例：①HLGT「腎症」又は「腎障害 (腎症を除く)」若しくは HLT「腎機能検査」のうち本剤使用前から発現していた先天性腎疾患を除くもの、②HLT「腎治療手技」に該当する PT の中で「透析」を含むもの、③腎機能障害に対して行う治療手技 (血液濾過等)。

¹¹ 副作用症例報告に担当医等の意見として高度腎機能低下状況であった旨が記載されている症例であるが、本剤投与時の腎機能検査値は不明。

4. 腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験（101試験：本剤50 mg及び100 mgの製造販売承認申請参考資料）

外国人成人男女を対象に、本剤50 mg単回投与時の薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす腎機能の影響を検討するための臨床薬理試験において、本薬の薬物動態に及ぼす血液透析の影響が検討された。4時間の血液透析で除去された本薬量の平均値（4例）は、投与量の9.2%（変動係数5.8%）であった。

IV. 機構における調査の概略

1. 薬物動態、有効性及び安全性に関する調査結果

機構は禁忌から「高度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者」を削除する可否について以下のとおり、薬物動態、有効性及び安全性の観点から調査を行った。

1-1. 高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者における本剤の薬物動態

承認取得者は、高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本剤25 mgを週1回投与したときの曝露量について、以下のように説明した。本剤50 mg及び100 mgの製造販売承認時までに国内で実施された3試験（第I相単回投与試験（CPH-001試験）、第II相用量設定試験（CCT-001試験）、第III相単独又は併用長期投与試験（OCT-001試験））のデータに基づく既存の母集団薬物動態モデルを用いて、高度腎機能障害患者又は末期腎不全患者に本剤25 mgを週1回投与したときの定常状態における本薬の曝露量を推定した。（表6）

表6 腎機能正常患者に本剤100 mg、週1回経口投与及び高度腎障害患者及び末期腎不全患者に本剤25 mg週1回経口投与したときの定常状態における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-168h} の推定値^{a)}

腎機能障害の程度（ C_{cr}^b ）	投与量（mg）	C_{max} （ng/mL）	AUC_{0-168h} （ng・h/mL）
腎機能正常患者（104.64 mL/min）	100	536	6972
高度腎機能障害患者（22 mL/min）	25	143	4172
末期腎不全患者（6 mL/min）	25	158	8000

a) 括弧内で示した C_{cr} における推定値

b) 腎機能正常患者の C_{cr} :母集団薬物動態解析時の C_{cr} の中央値、高度腎機能障害及び末期腎不全患者の C_{cr} :SYR-472-3003試験における各集団の C_{cr} の中央値

母集団薬物動態モデルによる推定の結果、腎機能正常患者に本剤100 mgを投与したときと比較して、高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本剤25 mgを投与したときの定常状態における C_{max} の推定値は低値を示した（それぞれ26.7%及び29.5%）。また、高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本剤25 mgを投与したときの定常状態における AUC_{0-168h} の推定値は高度腎機能障害患者では低値（59.8%）を示し、末期腎不全患者では同程度（114.7%）であった。

機構は、母集団薬物動態モデルによる推定の結果、腎機能正常患者に本剤100 mg週1回経口投与時と高度腎機能障害患者又は末期腎不全患者に本剤25 mg週1回投与時の定常状態における本薬の曝露量に差がある可能性が示唆されていることも踏まえ、高度腎機能障害患

者及び末期腎不全患者に対する本剤25 mgの週1回投与の妥当性について、薬物動態の観点に加えて有効性及び安全性の観点も合わせて総合的に判断することが適切と考える。

1-2. 高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本剤25 mgを投与した際の有効性について

機構は、SYR-472-3003試験から得られた以下の結果を踏まえ、高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に対して本剤25 mgを週1回投与することで一定の有効性が示されたと考える。

- 二重盲検期の主要評価項目であるHbA1c変化量について本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されたこと。
- 本剤継続群においてベースラインから低下したHbA1cの変化量は非盲検期を含む52週間にわたり維持されたこと。
- 高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者のいずれの部分集団においても全体集団と同様の傾向が認められたこと。

なお、SYR-472-3003試験の二重盲検期のHbA1c変化量は、高度腎機能障害又は腎不全のある患者を除外した2型糖尿病患者を対象として本剤100 mgを週1回投与したCCT-002試験の結果と同様であった。

1-3. 高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本剤25 mgを投与した際の安全性について

機構は、以下の理由から、高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本剤25 mg、週1回投与した際の安全性は許容可能と考えた。

- SYR-472-3003試験において、プラセボ群に比べ本剤群で低血糖関連事象及び感染症関連事象の発現割合が高かったが、低血糖関連事象についてはいずれも軽度であり、感染症関連事象については高度（憩室炎及び敗血症各1例）及び中等度（上咽頭炎、憩室炎、肺炎各1例）の事象を含め、いずれも本剤との因果関係が否定されていること。また、腎機能正常患者及び中等度以下の腎機能障害患者の安全性プロファイルと比較して、臨床的に特段の問題は認められなかったこと。
- SYR-472-3003試験において、高度腎機能障害患者と末期腎不全患者の安全性プロファイルについて、臨床的に特段の問題となる差異は認められなかったこと。
- 現時点で得られている本剤の製造販売後における安全性情報（特定使用成績調査、国内自発報告）からは、高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者への本剤25 mg、週1回投与について安全性上特段の問題を示唆する情報は得られなかったこと。

1-4. 調査の結果を踏まえた機構の判断について

機構は、高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に対する本剤25 mg、週1回投与の有効性が確認され、安全性上特段の懸念が認められなかったことから、本剤の添付文書において、高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者では投与量を25 mgへ減量することが必要である

旨を示したうえで、「禁忌」の項から「高度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者」を削除することは可能であると判断した。

なお、承認取得者は、「禁忌」の項から「高度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者」を削除後に、追加の安全性監視活動として「低血糖」及び「腎機能障害患者への投与時の安全性」を安全性検討事項とした特定使用成績調査（高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する2型糖尿病患者での長期使用に関する調査）の実施を予定している。

2. 承認取得者より提出された資料の信頼性について

承認取得者より提出された資料は、本剤25 mg錠の承認申請にあたり提出された資料と同一である。承認申請資料に対しては、適合性書面調査及びGCP実地調査を実施した。その結果を踏まえ、今般提出された資料に基づいて本調査を実施することについて支障はないものと機構は判断した。

3. 専門協議

3-1. 高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本剤25 mgを投与した際の有効性について

高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に対して本剤25 mgを週1回投与することで一定の有効性が示されたとする機構の判断は、専門委員に支持された。

3-2. 高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本剤25 mgを投与した際の安全性について

高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本剤25 mg、週1回投与した際の安全性は許容可能とする機構の判断は、専門委員に支持された。

一方、専門委員から、以下のような意見が出された。

- ・ SYR-472-3003試験において、重篤な有害事象ではないが、上咽頭炎の発現割合がプラセボ群に比べ本剤群で高い傾向が示されている。上咽頭炎が薬剤による有害事象と認識されることは稀であることも踏まえると、高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本剤25 mgを投与した際の感染症リスクについては、注意深い安全性監視が必要と考える。
- ・ 本剤50 mg及び本剤100 mgの製造販売承認時までに国内で実施された第III相試験（CCT-002試験）及び第III相単独又は併用長期投与試験（OCT-001試験）において、本剤単独投与時に低血糖を認めたのは1例のみであったこと、SYR-472-3003試験において認められた副作用のほとんどが低血糖であったことを踏まえると、高度腎機能障害患者又は末期腎不全患者では低血糖が発現しやすいとも考えられ、適切な注意喚起が必要と考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、以下のように考える。

高度腎機能障害患者又は末期腎不全患者では、本剤25 mg投与中は患者の状態を慎重に観察する旨注意喚起するとともに、自発報告のみならず、特定使用成績調査、研究報告等の情

報も踏まえ、低血糖及び感染症の発現状況に注視し、必要に応じて適切な注意喚起が必要と考える。

3-3. 「高度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者」を禁忌から削除することの適切性について

添付文書において、高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者では投与量を25 mgへ減量することが必要である旨を示したうえで、「禁忌」の項から「高度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者」を削除することは可能であるとする機構の判断は、専門委員に支持された。

V. 総合評価

機構は、以上の検討を踏まえ、別添改訂案のとおり、本剤の添付文書において、高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者では投与量を25 mgへ減量することが必要である旨、投与中は患者の状態を慎重に観察する旨を注意喚起したうえで、「禁忌」の項から「高度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者」を削除することは可能であると判断した。これに伴って、高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者における低血糖及び感染症を含めた本剤の安全性については特定使用成績調査（高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する2型糖尿病患者での長期使用に関する調査）等にて、情報収集することが適切と判断した。

現行（第6版、2019年8月改訂）	改訂案
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、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の投与は適さない。〕</p> <p>(2) 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。〕</p> <p>(3) <u>高度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者〔本剤は主に腎臓で排泄されるため、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〕</u>（【薬物動態】の項参照）</p> <p>(4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、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の投与は適さない。〕</p> <p>(2) 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。〕 (削除)</p> <p>(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>
<p>【用法・用量】</p> <p>通常、成人にはトレラグリプチンとして100mgを1週間に1回経口投与する。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>(1) 中等度腎機能障害患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、下表を参考に投与量を減量すること。（【薬物動態】の項参照）</p>	<p>【用法・用量】</p> <p>通常、成人にはトレラグリプチンとして100mgを1週間に1回経口投与する。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>(1) 中等度<u>以上</u>の腎機能障害患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、<u>腎機能の程度に応じて</u>、下表を参考に投与量を減量すること。（【薬物動態】の項参照）</p>

中等度腎機能障害患者における投与量

	血清クレアチニン (mg/dL) ※	クレアチニン クリアランス (Ccr, mL/min)	投与量
中等度腎 機能障害 患者	男性 : 1.4 < ~ ≤ 2.4 女性 : 1.2 < ~ ≤ 2.0	30 ≤ ~ < 50	50mg、 週 1 回

※ : Ccr に相当する換算値 (年齢 60 歳、体重 65kg)

(2) 略

【使用上の注意】

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
次に掲げる患者又は状態
(1) 中等度の腎機能障害のある患者 (<用法・用量に関連する使用上の注意>、【薬物動態】の項参照)

中等度以上の腎機能障害患者における投与量

	血清クレアチニン (mg/dL) ※	クレアチニン クリアランス (Ccr, mL/min)	投与量
中等度腎 機能障害 患者	男性 : 1.4 < ~ ≤ 2.4 女性 : 1.2 < ~ ≤ 2.0	30 ≤ ~ < 50	50mg、 週 1 回
高度腎機 能障害患 者 / 末期 腎不全患 者	男性 : > 2.4 女性 : > 2.0	< 30	25mg、 週 1 回

末期腎不全患者については、本剤投与と血液透析との時間関係は問わない。

※ : Ccr に相当する換算値 (年齢 60 歳、体重 65kg)

(2) 略

【使用上の注意】

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
次に掲げる患者又は状態
(1) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者 [腎機能の程度に応じて本剤の血中濃度が増加する。本剤の投与量を減量し、患者の状態を慎重に観察すること。] (<用

(2) ~ (6) 略	法・用量に関連する使用上の注意>、【薬物動態】の項参照) (2) ~ (6) 略											
<p>【臨床成績】</p> <p>1.~2. (略)</p> <p>(新設)</p>	<p>【臨床成績】</p> <p>1.~2. (略)</p> <p>3. 高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する2型糖尿病(検証的・<u>長期投与試験</u>)¹⁹⁾</p> <p>(1) <u>二重盲検期</u></p> <p><u>食事療法、運動療法を実施しても、又は食事療法、運動療法に加え、速効型インスリン分泌促進剤、α-グルコシダーゼ阻害剤又はインスリン製剤を投与してもなお血糖コントロールが不十分な高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する2型糖尿病患者を対象にトレラグリプチンとして25mg(週1回朝食前)を12週間投与した。結果は次表のとおりであった。なお、投与前のHbA1c(NGSP値)の平均値(標準偏差)はトレラグリプチン25mg群で7.57(0.85)％、プラセボ群で7.74(1.05)％であった。</u></p> <table border="1" data-bbox="1182 1034 1966 1329"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">HbA1c(NGSP値)(%)</th> </tr> <tr> <th>投与前からの変化量</th> <th>プラセボとの差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>プラセボ</u> <u>(n=52)</u></td> <td><u>0.01(0.09)</u></td> <td><u>-0.72[#]</u></td> </tr> <tr> <td><u>トレラグリプ</u> <u>チン25mg</u></td> <td><u>-0.71(0.09)</u></td> <td><u>[-0.97, -0.47]</u></td> </tr> </tbody> </table>	投与群	HbA1c(NGSP値)(%)		投与前からの変化量	プラセボとの差	<u>プラセボ</u> <u>(n=52)</u>	<u>0.01(0.09)</u>	<u>-0.72[#]</u>	<u>トレラグリプ</u> <u>チン25mg</u>	<u>-0.71(0.09)</u>	<u>[-0.97, -0.47]</u>
投与群	HbA1c(NGSP値)(%)											
	投与前からの変化量	プラセボとの差										
<u>プラセボ</u> <u>(n=52)</u>	<u>0.01(0.09)</u>	<u>-0.72[#]</u>										
<u>トレラグリプ</u> <u>チン25mg</u>	<u>-0.71(0.09)</u>	<u>[-0.97, -0.47]</u>										

	<p>(n=55)</p> <p>投与前の HbA1c (NGSP 値) で調整した上での調整済み平均値、 () は標準誤差、[]は両側 95%信頼区間</p> <p># : p<0.0001 (投与前の HbA1c (NGSP 値) を共変量とした共分散分析モデルに基づく、母平均の差の検定)</p> <p>n : 解析対象集団の例数</p> <p>(2) 継続非盲検長期投与期</p> <p>二重盲検期終了後、プラセボからトレラグリプチン 25mg への切り替え群を含め、トレラグリプチン 25mg 継続投与において、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。継続非盲検長期投与期終了時における HbA1c (NGSP 値) の投与前からの変化量の平均値 (標準偏差) はトレラグリプチン 25mg 継続投与群で -0.76 (0.82) %、切り替え群で -0.74 (0.84) %であった。継続非盲検長期投与期終了までの低血糖の副作用発現割合は、トレラグリプチン 25mg 継続投与群で 18.2% (10 例/55 例)、切り替え群で 10.4% (5 例/48 例) であった。</p>
<p>【主要文献】</p> <p>1) ~18) (略)</p> <p>(新設)</p>	<p>【主要文献】</p> <p>1) ~18) (略)</p> <p>19) <u>トレラグリプチンの臨床試験成績⑥ (社内資料)</u></p> <p>(以降文献番号繰り下げ)</p>