

平成 31 年 1 月 17 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

リナグリプチンの「使用上の注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	リナグリプチン	トラゼンタ錠 5 mg （日本ベーリンガーインゲル ハイム株式会社）
効能・効果	2 型糖尿病	
改訂の概要	「重要な基本的注意」の項のインスリン製剤との併用についての有効性及び安全性は検討されていない旨の記載を削除し、「臨床成績」の項に、インスリン製剤併用試験の結果を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	製造販売後に実施されたインスリン製剤併用試験（1218.149 試験）の結果を踏まえ、改訂することが適切と判断した。	

【新旧対照表】

下線は変更箇所

u003cbru003e

改訂前			改訂後		
2.重要な基本的注意 (1) ~ (7) (略) <u>(8) 本剤とインスリン製剤との併用に</u> <u>ついての有効性及び安全性は検</u> <u>討されていない。</u> <u>(9) (略)</u>			2.重要な基本的注意 (1) ~ (7) (略) (削除) <u>(8) (略)</u>		
3.相互作用 [併用注意]			3.相互作用 [併用注意]		
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名	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	<u>糖尿病用薬との併用時には、特に低血糖症状の発現に注意すること。</u> <u>〔「慎重投与」の項参照〕</u> 特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する <u>おそれがある。</u> スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。 [「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照] インスリン製剤と併用する <u>場合、低血糖のリスクが増</u>	糖尿病用薬との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加する <u>おそれがある。</u>	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	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、 <u>これらの薬剤の減量を検討すること。</u> [「慎重投与」]、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照] (略)	糖尿病用薬との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加する <u>おそれがある。</u>

<p>等</p> <p>加するおそれがある。低血糖のリスクを軽減するために、インスリン製剤の減量を検討すること（外国人の高度の腎機能障害のある患者において、インスリン製剤と併用した場合、低血糖のリスク増加が認められている）。</p> <p>(略)</p>				<p>等</p>			
<p>(略)</p>	<p>(略)</p>	<p>(略)</p>		<p>(略)</p>	<p>(略)</p>	<p>(略)</p>	
<p>4.副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖症 (2.1%) :</p> <p>本剤の投与により低血糖症があらわれることがある。なお、他の DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症があらわれ、意識消失を来たす例も報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕</p> <p>2) ～6) (略)</p>				<p>4.副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖症 (2.1%) :</p> <p>本剤の投与により低血糖症があらわれることがある。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。なお、他の DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症があらわれ、意識消失を来たす例も報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕</p> <p>2) ～6) (略)</p>			
<p>【臨床成績】</p> <p>(新設)</p>				<p>【臨床成績】</p> <p>3.インスリン製剤との併用療法国際共同試験</p> <p>基礎インスリン製剤（中間型、持効型溶解）のみによる治療、もしくは基礎インスリン製剤に加えてメトホルミン及び/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</p>			

して有効性、安全性並びに忍容性のプラセボとの比較検討を行った。24 週における HbA1c (主要評価項目: NGSP) のベースラインからの調整平均変化量は下表のとおりであった。

また、52 週における HbA1c (NGSP) のベースラインからの調整平均変化量 (日本人のみの結果) 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 5 mg 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。²⁴⁾

表 7 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

全体集団	リナグリ プチン 5 mg 群 n=147	プラセボ 群 n=145
ベースライン からの調整平 均変化量 (SE)	-1.01 (0.06)	-0.38 (0.07)
リナグ リプチ ン群と 調整平 均 値 (SE)	-0.63 (0.09)	
プラセ ボ群の 比較 95% 信頼区 間	$(-0.81, -0.46)$	
p- value	<0.0001	

MMRM (mixed-effect model for repeated measures) : 治療、週、週と治療の交互作用、ベースラインの HbA1c (NGSP)、ベースラインのインスリン投与量、及び週とベースラインの HbA1c (NGSP) の交互作用をモデルに含む。