

## トレラグリプチンコハク酸塩における禁忌「腎機能障害」等に係る 「使用上の注意」の改訂について

令和元年8月27日  
医薬安全対策課

### 1. 品目の概要

- [一般名] トレラグリプチンコハク酸塩
- [販売名] ザファテック錠 25mg、同錠 50mg、同錠 100mg
- [承認取得者] 武田薬品工業株式会社
- [効能・効果] 2型糖尿病

### 2. 経緯

- トレラグリプチンコハク酸塩(以下、「本剤」)は、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害作用を有する週1回投与の経口血糖降下剤である。
- 平成27年3月、本邦において本剤 50mg 錠及び 100mg 錠が製造販売承認された。  
本剤は腎排泄型であり、臨床薬理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本剤 50mg を投与した時の AUC が腎機能正常者と比較して三倍以上高かった。この結果を踏まえ、50mg 錠及び 100mg 錠では、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等から、添付文書において「高度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者」が禁忌とされた。
- 今般、禁忌とされている腎機能障害患者に対し、本剤 25mg/週を投与した際の有効性及び安全性を検討する臨床試験(SYR-472-3003 試験。以下「第Ⅲ相試験」という。)の結果が得られ、令和元年8月21日に本剤 25mg 錠が製造販売承認されたことから、当該腎機能障害患者に関する注意喚起についての見直しを検討することとした。

### 3. 調査結果

#### (1) 第Ⅲ相試験の概要

- 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(目標症例数: 1群 53例、計 106例)を対象に本剤 25mgを週1回投与した臨床試験であり、有効性及び安全性を検討することを目的に、本剤投与開始後 12週までの二重盲検期(プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験)及び投与開始後 12週から 52週までの非盲検期(非盲検長期投与試験)で構成された。

#### (2) 腎機能障害患者への有効性について

- 第Ⅲ相試験において、主要評価項目であるベースラインから二重盲検期終了時までのHbA1c変化量(平均値±標準偏差)はプラセボ群で $0.01 \pm 0.09\%$ 、本剤群で $-0.71 \pm 0.09\%$ であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示され、非盲検期終了時まで薬効は維持された。
- これらの結果は、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。

#### (3) 腎機能障害患者への安全性について

- 第Ⅲ相試験において、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有害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。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。
- 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。
- 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)からは安全性上特段の問題を示唆する情報は得られなかった。

#### 4. 対応方針

上記の調査結果を踏まえ、下記のとおり「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とともに、用法・用量に関する使用上の注意において、当該腎機能障害患者に対しては、本剤 25 mg、週1回投与とすること等を記載してはどうか。

記

下線は変更箇所

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</u>〔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。〕（【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。〕</p> <p>(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>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>(1) 中等度腎機能障害患者では、排泄の遅</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>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>(1) 中等度<u>以上</u>の腎機能障害患者では、排</p>

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)

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

泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、腎機能の程度に応じて、下表を参考に投与量を減量すること。(【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	男性 : > 2.4 女性 : > 2.0	< 30	25mg、 週1回

<p>※：Cer に相当する換算値（年齢 60 歳、体重 65kg）</p> <p>(2) 略</p> <p><b>【使用上の注意】</b></p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>次に掲げる患者又は状態</p> <p>(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）</p> <p>(2) ～ (6) 略</p>	<table border="1" data-bbox="815 188 1337 584"> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">末 期 腎 不 全 患 者</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>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。</p> <p>※：Cer に相当する換算値（年齢 60 歳、体重 65kg）</p> <p>(2) 略</p> <p><b>【使用上の注意】</b></p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>次に掲げる患者又は状態</p> <p>(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。]（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【薬物動態】の項参照）</p> <p>(2) ～ (6) 略</p>	末 期 腎 不 全 患 者			
末 期 腎 不 全 患 者					
<p><b>【臨床成績】</b></p> <p>1.~2. (略)</p> <p>(新設)</p>	<p><b>【臨床成績】</b></p> <p>1.~2. (略)</p> <p>3. <u>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・長期投与試験）<sup>19)</sup></u></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、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ</u></p>				

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。

投与群	HbA1c (NGSP 値) (%)	
	投与前から の変化量	プラセボ との差
プラセボ (n=52)	0.01 (0.09)	-0.72#
トレラグリ プチン 25mg (n=55)	-0.71 (0.09)	[-0.97, -0.47]

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

# :  $p < 0.0001$  (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)

n : 解析対象集団の例数

## (2) 継続非盲検長期投与期

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

	<p><u>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。</u></p> <p><u>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。</u></p>
<p><b>【主要文献】</b></p> <p>1) ~18) (略)</p> <p>(新設)</p>	<p><b>【主要文献】</b></p> <p>1) ~18) (略)</p> <p><u>19) 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>