

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

令和元年度第6回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 審議案件

令和元年 11 月 18 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. 背景

- 平成27年3月、本邦においてトレラグリプチンコハク酸塩(以下、「本剤」)は、週1回投与の経口血糖降下剤として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した。

3. 調査会での検討結果 (別紙1)

トレラグリプチンコハク酸塩に関する、第Ⅲ相試験、特定使用成績調査、国内副作用報告等を踏まえ、以下の対応を行うことで差し支えないと判断された。

「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

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。

4. 調査会の結果を受けて実施した措置（別紙2）

上記結果を踏まえ、厚生労働省では、本剤について添付文書の改訂指示通知を令和元年9月6日に発出した。

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ップチンとして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ップチンとして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. <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)¹⁹⁾</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、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 1962 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>トレラグリプチン25mg</u>	<u>-0.71(0.09)</u>	<u>[-0.97, -0.47]</u>										

	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; text-align: center;">(n=55)</td> <td style="width: 30%;"></td> <td style="width: 40%;"></td> </tr> </table> <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 # : $p < 0.0001$ (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</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>	(n=55)		
(n=55)				
<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> (以降文献番号繰り下げ)</p>			



薬生安発0906第1号
令和元年9月6日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長

「使用上の注意」の改訂について

令和元年度第6回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（令和元年8月27日開催）における審議結果等を踏まえ、医薬品の「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、下記のとおり必要な措置を講ずるよう関係業者に対し周知徹底方お願い申し上げます。

記

別紙のとおり、できるだけ早い時期に添付文書を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。

また、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（昭和35年法律第145号）第52条の2第1項に規定する届出が必要な医薬品の添付文書を改訂する場合については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛て同項の規定に基づく届出を行うこと。

別紙

【薬効分類】 396 糖尿病用剤

【医薬品名】 トレラグリプチンコハク酸塩

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付け薬発第606号局長通知）に基づく改訂（旧記載要領）

下線は変更箇所

u003e

現行				改訂案																			
<p>禁忌</p> <p><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></p>				<p>禁忌</p> <p>(削除)</p>																			
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>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。</p>				<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>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。</p>																			
<p>中等度腎機能障害患者における投与量</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>血清クレアチニン (mg/dL) ※</td> <td>クレアチニン クリアランス</td> <td>投与量</td> <td></td> <td>血清クレアチニン (mg/dL) ※</td> <td>クレアチニン クリアランス</td> <td>投与量</td> </tr> </table>					血清クレアチニン (mg/dL) ※	クレアチニン クリアランス	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	投与量	<p>中等度<u>以上</u>の腎機能障害患者における投与量</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>血清クレアチニン (mg/dL) ※</td> <td>クレアチニン クリアランス</td> <td>投与量</td> <td></td> <td>血清クレアチニン (mg/dL) ※</td> <td>クレアチニン クリアランス</td> <td>投与量</td> </tr> </table>					血清クレアチニン (mg/dL) ※	クレアチニン クリアランス	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	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	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	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	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	投与量																

		(Ccr, mL/min)	
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）

慎重投与

次に掲げる患者又は状態

中等度の腎機能障害のある患者

		(Ccr, mL/min)	
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）

慎重投与

次に掲げる患者又は状態

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。〕