



持続性選択的DPP-4阻害剤  
—2型糖尿病治療剤—

処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

日本標準商品分類番号 873969

\*\*2018年7月改訂(第5版)  
\*2018年4月改訂

**ザファテック<sup>®</sup>錠100mg**  
**ザファテック<sup>®</sup>錠50mg**

「タケダ」

**Zafatek<sup>®</sup> Tablets 100mg. & 50mg.**

トレラグリプチンコハク酸塩錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
100mg	22700AMX00643	2015年5月	2015年5月
50mg	22700AMX00642	2015年5月	2015年5月

**貯法**：室温保存  
**使用期限**：外箱に表示の使用期限内に使用すること。  
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

**【禁忌】**(次の患者には投与しないこと)

- (1)重症ケトosis、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。]
- (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。]
- (3)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。](【薬物動態】の項参照)
- (4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(2)次の点を患者に指導すること。

- 1)本剤は**週1回服用**する薬剤であり、同一曜日に服用すること。
- 2)本剤の服用を忘れた場合は、気づいた時点で**決められた用量のみを服用**し、その後はあらかじめ定められた曜日に服用すること。

**【使用上の注意】**

1. **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)

\* (2)スルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者[低血糖のリスクが増加するおそれがある。](「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)

(3)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全[低血糖を起こすおそれがある。]

(4)栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態[低血糖を起こすおそれがある。]

(5)激しい筋肉運動[低血糖を起こすおそれがある。]

(6)過度のアルコール摂取者[低血糖を起こすおそれがある。]

2. **重要な基本的注意**

(1)本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖を起こすおそれがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。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おそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。(「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)

(2)本剤は1週間に1回経口投与する薬剤であり、投与中止後も作用が持続するので、血糖値や副作用の発現について十分留意すること。(【薬物動態】及び【薬効薬理】の項参照)

また、本剤投与中止後に他の糖尿病用薬を使用するときは、血糖管理状況等を踏まえ、その投与開始時期及び用量を検討すること。

(3)糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。

(4)本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

(5)本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を2~3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

(6)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。

(7)低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。(「重大な副作用」の項参照)

**【組成・性状】**

	ザファテック錠100mg	ザファテック錠50mg
1錠中の有効成分	トレラグリプチンコハク酸塩として133mg (トレラグリプチンとして100mg)	トレラグリプチンコハク酸塩として66.5mg (トレラグリプチンとして50mg)
剤形	両面割線入りフィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
錠剤の色	淡赤色	淡黄赤色
識別コード	⊕D389	⊕D388
形状	上面	
	下面	
	側面	
長径(mm)	11.0	8.2
短径(mm)	5.6	4.7
厚さ(mm)	約3.8	約3.1
質量(mg)	約187	約93

添加物：D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、三二酸化鉄(以上、全製剤に含有)、黄色三二酸化鉄(錠50mgにのみ含有)

**【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100mgを1週間に1回経口投与する。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

- (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)

**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)

注1) 処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

(8)本剤とGLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

### 3. 相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には通常の糸球体ろ過で尿中排泄されることが推定される。【薬物動態】の項参照)

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
<b>糖尿病用薬</b> スルホニルウレア剤 グリメピリド、 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド 等 速効型インスリン分泌促進薬 ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物、 レバグリニド α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、 アカルボース、 ミグリトール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、 プホルミン塩酸塩 チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 GLP-1受容体作動薬 <sup>注2)</sup> リラグルチド、 エキセナチド、 リキシセナチド SGLT2阻害剤 イブラグリフロジン L-プロリン、 ダバグリフロジンプロピレングリ コール水和物、 トホグリフロジン水和物、 ルセオグリフロジン水和物 等 インスリン製剤	・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖を発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。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おそれがある。これらの薬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又はインスリン製剤の減量を検討すること。 ・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。
<b>血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合</b> ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬、 サリチル酸製剤、 モノアミン酸化酵素阻害薬、 フィブラート系の高脂血症治療薬 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン 等	左記の薬剤と併用する場合には、本剤のインスリン分泌促進作用が加わることによる影響に十分に注意すること。

注2)「重要な基本的注意(8)」の項参照

### 4. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では、901例中の103例(11.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主なものは、低血糖、鼻咽頭炎、リパーゼ上昇等であった。

#### (1)重大な副作用

\*1) **低血糖**(0.1~5%未満)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

\*2) **類天疱瘡**(頻度不明)があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (2)重大な副作用(類薬)

1) **急性膵炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **腸閉塞**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### (3)その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満
1)過敏症	発疹、痒痒
2)循環器	心房細動
3)肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇
4)その他	血中アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇、CK(CPK)上昇、尿潜血陽性、鼻咽頭炎

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下していることが多いので、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照)

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験(ラット)において、胎盤通過が報告されている。]

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

### 8. 過量投与

過量投与時の安全性情報は十分に集積できていないが、食事・運動療法又はメトホルミン単独療法を実施してもなお血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤100mgを12週間連日経口投与した海外臨床試験において、本剤の連日投与で認められた副作用は、プラセボ群と同様であった。<sup>1)</sup>

### 9. 適用上の注意

**薬剤交付時**：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

### 10. その他の注意

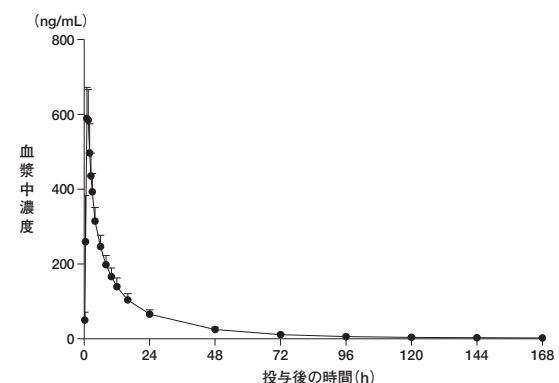
海外臨床試験においてトレラグリプチンとして800mgを単回投与したときにQT延長が報告されている。(【薬物動態】の項参照)  
(本剤の承認用法・用量は、通常、トレラグリプチンとして100mgを1週間に1回経口投与である。)

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1)単回投与<sup>2)</sup>

健康成人(8例)にトレラグリプチンとして100mgを朝食開始30分前に単回投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであり、投与168時間後の血漿中濃度の平均値は2.1ng/mLであった。



投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (0-72) (h)	T <sub>1/2</sub> (0-168) (h)
100mg	619.4(77.3)	1.3(0.4)	6,601.7(845.4)	18.5(1.9)	54.3(7.9)

平均値(標準偏差)

## (2)反復投与<sup>3)</sup>

健康成人(9例)にトレラグリブチンとして100mgを朝食開始30分前に1日1回単回投与し、その3日後から朝食開始30分前に1日1回11日間反復投与した時、投与1日目のC<sub>max</sub>及びAUC(0-inf)はそれぞれ544.3(122.0)ng/mL及び5,572.3(793.2)ng·h/mL、投与14日目のC<sub>max</sub>及びAUC(0-tau)の平均値(標準偏差)はそれぞれ602.6(149.5)ng/mL及び5,292.9(613.8)ng·h/mLであった。

(本剤の承認用法・用量は、通常、トレラグリブチンとして100mgを1週間に1回経口投与である。)

## (3)食事の影響<sup>4)</sup>

健康成人(12例)にトレラグリブチンとして100mgを朝食開始30分後に投与した時のC<sub>max</sub>及びAUC(0-inf)は、朝食絶食下に投与した時と比較して、それぞれ16.8%増加、2.5%減少した。

## 2. 蛋白結合率<sup>5)</sup>

[<sup>14</sup>C]トレラグリブチンを0.1~10µg/mLの濃度でヒト血漿に添加した時の蛋白結合率は、22.1~27.6%であった(*in vitro*)。

## 3. 代謝<sup>6)</sup>

(1)トレラグリブチンは主にCYP2D6によるN-脱メチル化により活性代謝物M-Iに代謝される。なお、ヒト血漿中の活性代謝物M-Iはトレラグリブチン未変化体の1%未満であった。

(2)トレラグリブチンはCYP3A4/5に対して弱い阻害作用を示したが(直接阻害作用IC<sub>50</sub>値:100µmol/L以上、代謝由来阻害作用IC<sub>50</sub>値:12µmol/L(ミダゾラム1'-水酸化活性)及び28µmol/L(テストステロン6β-水酸化活性))、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP2D6を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4を誘導しなかった(*in vitro*)。

## 4. 排泄<sup>4,7)</sup>

(1)健康成人(12例)にトレラグリブチンとして100mgを朝食絶食下又は朝食開始30分後に単回投与した時、投与168時間までのトレラグリブチンの累積尿中排泄率は、それぞれ76.6%、76.1%であった。

(2)トレラグリブチンはP-糖蛋白質の基質であり、P-糖蛋白質を介するジゴキシンの輸送をわずかに阻害した(IC<sub>50</sub>値:500µmol/L以上)。また、トレラグリブチンは有機カチオントランスポーターOCT2の基質であるメトホルミンの取り込みに対して阻害作用を示した(IC<sub>50</sub>値:55.9µmol/L)(*in vitro*)。

## 5. 腎障害時の動態(外国人データ)<sup>8)</sup>

腎機能障害者及び健康成人にトレラグリブチンとして50mgを単回投与した時のAUC(0-t<sub>1/2c</sub>)及びC<sub>max</sub>は、年齢、性別、人種及び体重を対応させた健康成人と比較して軽度腎機能障害者(Ccr=50~80mL/min、6例)で55.7%増加、36.3%増加、中等度腎機能障害者(Ccr=30~50mL/min、6例)で105.7%増加、12.9%増加、高度腎機能障害者(Ccr<30mL/min、6例)で201.4%増加、9.1%増加、末期腎不全患者(6例)で268.1%増加、13.8%低下した。また、トレラグリブチンは4時間の血液透析で投与量の9.2%が除去された。(【禁忌】、<用法・用量に関連する使用上の注意>、「慎重投与」の項参照)

(本剤の承認用法・用量は、通常、トレラグリブチンとして100mgを1週間に1回経口投与である。)

## 6. 肝障害時の動態(外国人データ)<sup>9)</sup>

中等度肝機能障害者(Child-Pugh<sup>®</sup>スコアが7~9、8例)及び健康成人(8例)にトレラグリブチンとして50mgを単回投与した時のAUC(0-inf)及びC<sub>max</sub>は、年齢、性別、人種、喫煙歴及び体重を対応させた健康成人と比較して5.1%増加、4.3%減少した。

※:ビリルビン、アルブミン、PT又はINR、肝性脳症、腹水症の状態でスコア化する分類

(本剤の承認用法・用量は、通常、トレラグリブチンとして100mgを1週間に1回経口投与である。)

## 7. 薬物間相互作用

### \* (1)グリメピリド<sup>®</sup>、メトホルミン(外国人データ)<sup>10,11)</sup>

トレラグリブチンとグリメピリド又はメトホルミンを併用した時、トレラグリブチン及びこれら併用薬剤の薬物動態に明らかな影響は認められなかった。

※:グリメピリドは日本人のデータ

### \* (2)カフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン、ミダゾラム(外国人データ)<sup>12)</sup>

トレラグリブチンとカフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン又はミダゾラムを併用した時、これら併用薬剤の薬物動態に明らかな影響は認められなかった。

## 8. 心電図に対する影響(外国人データ)<sup>13)</sup>

健康成人にトレラグリブチンとして200mg(66例)又は800mg(65例)を単回経口投与した時、QTcF間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量のプラセボ群との差の最大値(両側90%信頼区間の上限値)は、200mg群では投与6時間後に3.5(5.85)msec、800mg群では投与2時間後に11.0(13.77)msecであった(800mg群では投与1.5~8時間後に信頼区間の上限値が10msecを超えた)。

(本剤の承認用法・用量は、通常、トレラグリブチンとして100mgを1週間に1回経口投与である。)

## 【臨床成績】

### 1. 単独療法

#### \* (1)プラセボ対照二重盲検比較試験(用量設定試験)<sup>14)</sup>

食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にトレラグリブチンとして100mg(週1回朝食前)を12週間投与した。治療期終了時のHbA1c(NGSP値)の投与前からの変化量の調整済み平均値(標準偏差)は、トレラグリブチン100mg群(55例、解析対象集団)で-0.54(0.068)%、プラセボ群(55例、解析対象集団)で0.35(0.068)%であり、トレラグリブチン100mg群でプラセボ群と比べ有意なHbA1cの低下が認められた(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、対比検定による対比較:p<0.0001)。なお、投与前のHbA1c(NGSP値)の平均値(標準偏差)はトレラグリブチン100mg群で8.41(0.97)%、プラセボ群で8.15(0.95)%であった。

低血糖の副作用はトレラグリブチン100mg群及びプラセボ群ともにみられなかった。

#### \* (2)アログリブチン対照二重盲検比較試験(検証試験)<sup>15)</sup>

食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にトレラグリブチンとして100mg(週1回朝食前)、アログリブチンとして25mg(1日1回朝食前)を24週間投与した。結果は次表のとおりであり、治療期終了時のHbA1c(NGSP値)の投与前からの変化量の調整済み平均値の群間差において、トレラグリブチン100mg群のアログリブチン25mg群に対する非劣性(許容限界:0.40%)が検証された。なお、投与前のHbA1c(NGSP値)の平均値(標準偏差)はトレラグリブチン100mg群で7.73(0.85)%、アログリブチン25mg群で7.87(0.86)%であった。

低血糖の副作用発現割合はトレラグリブチン100mg群で0.0%(0例/101例)、アログリブチン25mg群で1.1%(1例/92例)であった。

投与群	HbA1c(NGSP値) <sup>*</sup> (%)		空腹時血糖値 <sup>**</sup> (mg/dL)		食後血糖2時間値 <sup>**</sup> (mg/dL)	
	投与前からの変化量	アログリブチンとの差	投与前からの変化量	アログリブチンとの差	投与前からの変化量	アログリブチンとの差
アログリブチン25mg (n=92)	-0.45 (0.06)	0.11	-14.9 (27.0)	8.6	-29.2 (42.2)	12.1
トレラグリブチン100mg (n=101)	-0.33 (0.06)	[-0.05, 0.28]	-6.4 (21.2)	[1.7, 15.5]	-17.2 (47.7)	[-0.9, 25.1]

※: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

※※:平均値、( )は標準偏差、[ ]は両側95%信頼区間  
n:解析対象集団の例数

#### \* (3)長期投与試験<sup>16)</sup>

食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(248例、解析対象集団)を対象にトレラグリブチンとして100mg(週1回朝食前)を52週間投与した。治療期終了時のHbA1c(NGSP値)の投与前からの変化量の平均値(標準偏差)は-0.57(0.88)%であり、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

本剤は食事の経口摂取刺激により腸管から血中に分泌されるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) を不活性化するジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 活性を阻害することにより、GLP-1の血中濃度を上昇させ、糖濃度依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させる。<sup>19)</sup>

### 2. 薬理作用

#### (1) DPP-4に対する阻害作用

1) ヒト血漿中DPP-4活性を選択的に阻害した (IC<sub>50</sub>値: 4.2nmol/L) (*in vitro*)。また、トレラグリプチン及びアログリプチンのDPP-4阻害活性を比較するため、同一条件下 (*in vitro*) でIC<sub>50</sub>値 (nmol/L) を比較したところ、それぞれ1.3及び5.3であった。<sup>20)</sup>

2) 食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にトレラグリプチンとして100mgを12週間経口投与 (週1回朝食前) したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、最終投与7日後のDPP-4活性阻害率の平均値はトレラグリプチン100mg群で77.4%であった。<sup>14)</sup>

#### (2) 活性型GLP-1濃度増加作用<sup>14)</sup>

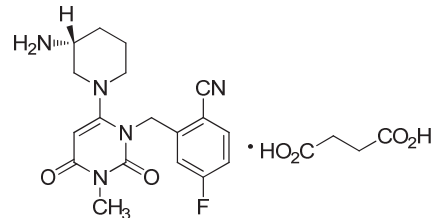
食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にトレラグリプチンとして100mgを12週間経口投与 (週1回朝食前) したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、投与12週後の食事負荷試験における活性型GLP-1濃度はプラセボ群と比べて有意に増加した。

#### (3) 耐糖能改善作用<sup>19)</sup>

一晚絶食した肥満2型糖尿病モデル (Wister fattyラット) 及び非肥満2型糖尿病モデル (N-STZ-1.5ラット) にトレラグリプチンを単回経口投与し、投与1時間後にグルコースを経口投与した糖負荷試験において耐糖能改善作用が認められた。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式:



一般名: トレラグリプチンコハク酸塩  
(Trelagliptin Succinate) [JAN]

化学名: 2-[(6-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl] methyl)-4-fluorobenzonitrile monosuccinate

分子式: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

分子量: 475.47

融点: 187.1°C

性状: トレラグリプチンコハク酸塩は白色～ほとんど白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)、テトラヒドロフラン又はジエチルアミンに溶けにくく、アセトニトリル又は2-プロパノールに極めて溶けにくい。

## 【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 【包装】

患者さん用パッケージ付PTP

錠100mg : 20錠 (2錠シート×10)

錠50mg : 20錠 (2錠シート×10)

なお、投与前のHbA1c (NGSP値) の平均値 (標準偏差) は7.87 (0.87)%であった。

低血糖の副作用発現割合は0.4% (1例/248例)であった。

### \* (4) DPP-4阻害剤 (1日1回投与) からの変更試験<sup>17)</sup>

食事療法、運動療法に加え、既存のDPP-4阻害剤を1日1回投与している2型糖尿病患者 (14例、解析対象集団) を対象に、トレラグリプチンとして100mg (週1回朝食前) に変更後12週間投与した。結果は次表のとおりであった。

低血糖の副作用はみられなかった。

	変更前値	変更前からの変化量
朝食後血糖2時間値 (mg/dL)	202.1 (38.3)	-8.7 (25.4)*
空腹時血糖値 (mg/dL)	140.5 (23.3)	-1.6 (13.9)
HbA1c (NGSP値) (%)	7.06 (0.49)	0.04 (0.36)

平均値、( ) は標準偏差

\* : トレラグリプチンに変更7日後

## 2. 併用療法

### \* (1) 経口血糖降下薬 (長期投与試験)<sup>16)</sup>

食事療法、運動療法に加え経口血糖降下薬を併用しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にトレラグリプチンとして100mg (週1回朝食前) を52週間投与した。結果は次表のとおりであり、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。

低血糖の副作用発現割合は、スルホニルウレア系薬剤併用で3.2% (5例/158例)、速効型インスリン分泌促進剤併用で1.5% (1例/67例)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用で0.0% (0例/65例)、ピグアナイド系薬剤併用で1.4% (1例/70例)、チアゾリジン系薬剤併用で1.4% (1例/72例)であった。

	HbA1c (NGSP値) (%)	
	投与前値	投与前からの変化量
スルホニルウレア系薬剤併用例 (n=158)	8.09 (0.84)	-0.37 (0.90)
速効型インスリン分泌促進剤併用例 (n=67)	7.87 (0.78)	-0.25 (0.78)
$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用例 (n=65)	8.07 (0.98)	-0.67 (0.74)
ピグアナイド系薬剤併用例 (n=70)	7.82 (0.94)	-0.31 (0.82)
チアゾリジン系薬剤併用例 (n=72)	7.91 (0.96)	-0.74 (0.65)

平均値、( ) は標準偏差

n : 解析対象集団の例数

### (2) インスリン製剤 (検証的・長期投与試験)<sup>18)</sup>

#### \* 1) 二重盲検期

食事療法、運動療法に加え、インスリン製剤 [混合型 (速効型又は超速効型のインスリン含有率が30%以下)、中間型、持効型溶解のいずれか単剤を使用、1日投与量は8単位以上40単位以下、原則として二重盲検期を通して変更しない] を投与しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にトレラグリプチンとして100mg (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100mg併用群で8.42 (0.68)%、インスリン製剤単独群で8.50 (0.68)%であった。

投与群	HbA1c (NGSP値) (%)	
	投与前からの変化量	インスリン製剤単独との差
インスリン製剤単独 (n=124)	0.07 (0.07)	-0.63* [-0.83, -0.44]
トレラグリプチン100mg併用 (n=116)	-0.56 (0.07)	

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、インスリン製剤単独群からトレラグリプチン100mg併用への切り替え群を含め、トレラグリプチン100mg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100mg継続併用群で-0.43 (0.83)%、切り替え群で-0.60 (0.83)%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100mg継続併用群で12.9% (15例/116例)、切り替え群で10.9% (13例/119例)であった。

## 【主要文献】

- 1) トレラグリプチンの臨床試験成績①(社内資料)
- 2) トレラグリプチンの薬物動態試験成績①(社内資料)
- 3) トレラグリプチンの薬物動態試験成績②(社内資料)
- 4) トレラグリプチンの食事の影響試験成績(社内資料)
- 5) トレラグリプチンの蛋白結合に関する検討(社内資料)
- 6) トレラグリプチンの代謝に関する検討(社内資料)
- 7) トレラグリプチンの薬物動態試験成績③(社内資料)
- 8) 腎機能障害患者における薬物動態試験成績(社内資料)
- 9) 肝機能障害患者における薬物動態試験成績(社内資料)
- 10) グリメピリドとの薬物間相互作用試験成績(社内資料)
- 11) メトホルミンとの薬物間相互作用試験成績(社内資料)
- 12) カフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン、ミダゾラムとの薬物間相互作用試験成績(社内資料)
- 13) トレラグリプチンのQT/QTc間隔に関する検討(社内資料)
- 14) トレラグリプチンの臨床試験成績②(社内資料)
- 15) トレラグリプチンの臨床試験成績③(社内資料)
- 16) トレラグリプチンの臨床試験成績④(社内資料)
- 17) トレラグリプチンの臨床試験成績⑤(社内資料)
- \* 18) トレラグリプチンの製造販売後臨床試験成績(社内資料)
- 19) トレラグリプチンの耐糖能改善作用に関する検討(社内資料)
- 20) トレラグリプチンの酵素阻害活性に関する検討(社内資料)

### \*\*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

**武田薬品工業株式会社**

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号