

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

胆汁排泄型選択的 DPP-4 阻害剤
－2 型糖尿病治療剤－
リナグリプチン錠

リナグリプチン錠 5mg「ダイト」

LINAGLIPTIN TABLETS「DAITO」

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 錠中 リナグリプチン水和物 5.1mg（リナグリプチンとして 5mg）
一般名	和名：リナグリプチン水和物（JAN） 洋名：Linagliptin Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2026 年 8 月 17 日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・提携・販売 会社名	製造販売元：ダイト株式会社 販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本 IF は 2026 年 8 月作成（第 1 版）の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領 2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬

剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目.....	1	8. トランスポーターに関する情報	20
1. 開発の経緯.....	1	9. 透析等による除去率	20
2. 製品の治療学的特性.....	1	10. 特定の背景を有する患者	20
3. 製品の製剤学的特性.....	1	11. その他	21
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2		
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
6. RMPの概要.....	2	1. 警告内容とその理由	22
		2. 禁忌内容とその理由	22
II. 名称に関する項目.....	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
1. 販売名.....	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
2. 一般名.....	3	5. 重要な基本的注意とその理由	22
3. 構造式又は示性式.....	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
4. 分子式及び分子量.....	3	7. 相互作用	24
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	8. 副作用	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
		10. 過量投与	26
III. 有効成分に関する項目.....	4	11. 適用上の注意	26
1. 物理化学的性質.....	4	12. その他の注意	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性..	4		
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目.....	27
		1. 薬理試験	27
IV. 製剤に関する項目.....	5	2. 毒性試験	27
1. 剤形.....	5		
2. 製剤の組成.....	5	X. 管理的事項に関する項目.....	28
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	1. 規制区分	28
4. 力価.....	6	2. 有効期間	28
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	3. 包装状態での貯法	28
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	4. 取扱い上の注意	28
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	5. 患者向け資材	28
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..	7	6. 同一成分・同効薬	28
9. 溶出性.....	8	7. 国際誕生年月日	28
10. 容器・包装.....	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価	
11. 別途提供される資材類.....	9	基準収載年月日、販売開始年月日	28
12. その他.....	9	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追	
		加等の年月日及びその内容	28
V. 治療に関する項目.....	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び	
1. 効能又は効果.....	10	その内容	28
2. 効能又は効果に関連する注意.....	10	11. 再審査期間	29
3. 用法及び用量.....	10	12. 投薬期間制限に関する情報	29
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10	13. 各種コード	29
5. 臨床成績.....	10	14. 保険給付上の注意	29
VI. 薬効薬理に関する項目.....	14	X I. 文献	30
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14	1. 引用文献	30
2. 薬理作用	14	2. その他の参考文献	31
VII. 薬物動態に関する項目.....	15	X II. 参考資料	32
1. 血中濃度の推移.....	15	1. 主な外国での発売状況	32
2. 薬物速度論的パラメータ	18	2. 海外における臨床支援情報	32
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	18		
4. 吸収.....	18	X III. 備考	33
5. 分布.....	18	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う	
6. 代謝.....	19	にあたっての参考情報	33
7. 排泄.....	19	2. その他の関連資料	35

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リナグリプチン錠 5mg「ダイト」は、ダイト株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成 26 年 11 月 21 日 薬食発 1121 第 2 号）」に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2026 年 8 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) リナグリプチンはジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) の競合的かつ可逆的な選択的阻害剤である。

【「VI－2. 薬理作用」の項参照】

- (2) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

重大な副作用として、低血糖、イレウス、肝機能障害、類天疱瘡、間質性肺炎、急性膵炎が報告されている。

【「VIII－8. 副作用」の項参照】

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 錠剤には「成分名」、「規格」および「会社名」を両面印字することにより識別性を高めている。

【「IV－1. 剤形」の項参照】

- (2) PTP シート表面には、1 錠単位で「成分名」、「規格」を、2 錠単位で「糖尿病用薬」、「1 日 1 回服用」を表記している。

- (3) PTP シート裏面には、1 錠単位で「成分名」、「規格」および「会社名」を、2 錠単位で「糖尿病用薬」および「1 日 1 回服用」を表記している。また、薬剤の判別を容易にするため 1 錠単位で「GS1 コード」を表記している。

- (4) 個装箱（100 錠 PTP・500 錠 PTP）には、切り離し可能な製品情報カード（薬効表示、製品名、規格、製造番号、使用期限、GS1 データバー）を薬剤棚等、残シート管理に活用することができる。

- (5) 個装箱には、錠剤イメージを掲載し、開封前に錠剤の外観を確認することができる。

- (6) 個装箱を開封して、「切取りタグ」を外すと「開封済」の印刷が現れる。再度、ふたを閉じて「開封済」が確認できる。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リナグリプチン錠 5mg 「ダイト」

(2) 洋名

LINAGLIPTIN TABLETS 「DAITO」

(3) 名称の由来

「有効成分名」＋「剤形」＋「規格」＋「屋号」より命名した

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リナグリプチン水和物（JAN）

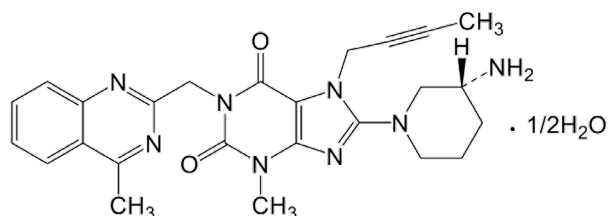
(2) 洋名（命名法）

Linagliptin Hydrate（JAN）

(3) ステム(stem)

-gliptin：DPP-4 阻害薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₅H₂₈N₈O₂ · 1/2H₂O

分子量：481.55

5. 化学名（命名法）又は本質

8-[(3*R*)-3-Aminopiperidin-1-yl]-7-(but-2-yn-1-yl)-3-methyl-1-[(4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione hemihydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
メタノール	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	やや溶けにくい
水	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 207℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3．有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

性状	淡赤色のフィルムコーティング錠		
外形	表	裏	側面
			
直径	8.1mm		
厚さ	3.5mm		
質量	175mg		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1錠中 リナグリプチン水和物 5.1mg（リナグリプチンとして 5mg）
添加剤	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、クロスポビドン、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、ステアリン酸カルシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、その他 1 成分

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

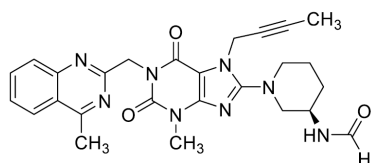
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

予想される類縁物質として、ホルミル化体がある。



6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験¹⁾

リナグリプチン錠 5mg 「ダイト」について、6 ヶ月の加速試験を実施した。

保存形態	①PTP包装：PTP（ポリプロピレン、アルミニウム箔）、アルミピロー（ポリエステル・アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）、紙箱 ②バラ包装：ポリエチレン製瓶、ポリプロピレン製キャップ、紙箱
保存条件	40℃±2℃、75%RH±5%RH
試験項目	性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性試験、溶出性、含量

①PTP 包装

試験項目	判定規格		試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	淡赤色のフィルムコーティング錠		適合	適合	適合	適合
確認試験	液体クロマトグラフ法		適合	—	—	適合
純度試験 類縁物質	個々の類縁物質量の最大	0.2%以下	0.01	0.01	0.02	0.03
	総類縁物質量	0.4%以下	0.03	0.05	0.06	0.07
製剤均一性	15.0%を超えない		0.92	—	—	1.34
溶出性	15分間 85%以上		92～101	93～101	94～101	95～101
含量	95.0～105.0%		100.6	100.7	100.3	100.5

②バラ包装

試験項目	判定規格		試験開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	淡赤色のフィルムコーティング錠		適合	適合	適合	適合
確認試験	液体クロマトグラフ法		適合	—	—	適合
純度試験 類縁物質	個々の類縁物質量の最大	0.2%以下	0.01	0.01	0.02	0.03
	総類縁物質量	0.4%以下	0.03	0.04	0.05	0.06
製剤均一性	15.0%を超えない		0.92	—	—	0.96
溶出性	15分間 85%以上		92～101	93～100	90～100	93～101
含量	95.0～105.0%		100.6	100.8	100.0	100.4

(2) 無包装状態での安定性試験²⁾

①温度に対する安定性

保存条件：40℃、なりゆき湿度、遮光、気密容器

試験項目	判定規格		試験開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後
性状	淡赤色の フィルムコーティング錠		適合	適合	適合	適合
純度試験 類縁物質	個々の類縁物質量の最大	0.2%以下	0.01	0.01	0.02	0.03
	総類縁物質量	0.4%以下	0.02	0.04	0.04	0.08
溶出性	15分間 85%以上		93～99	92～99	91～97	90～98
含量	95.0～105.0%		99.7	98.8	99.1	99.7

②湿度に対する安定性

保存条件：25℃、75%RH、シャーレ開放

試験項目	判定規格		試験開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後
性状	淡赤色の フィルムコーティング錠		適合	適合	適合	適合
純度試験 類縁物質	個々の類縁物質量の最大	0.2%以下	0.01	0.03	0.04	0.04
	総類縁物質量	0.4%以下	0.02	0.08	0.10	0.11
溶出性	15分間 85%以上		93～99	98～100	94～96	92～99
含量	95.0～105.0%		99.7	98.9	99.5	99.3

③光に対する安定性

保存条件：光照射（D65-2500lx）、25℃、45%RH、シャーレ開放

試験項目	判定規格		試験開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	淡赤色の フィルムコーティング錠		適合	適合	適合	適合
純度試験 類縁物質	個々の類縁物質量の最大	0.2%以下	0.01	0.02	0.02	0.02
	総類縁物質量	0.4%以下	0.02	0.04	0.04	0.04
溶出性	15分間 85%以上		93～99	96～100	96～99	97～99
含量	95.0～105.0%		99.7	99.7	99.1	99.1

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

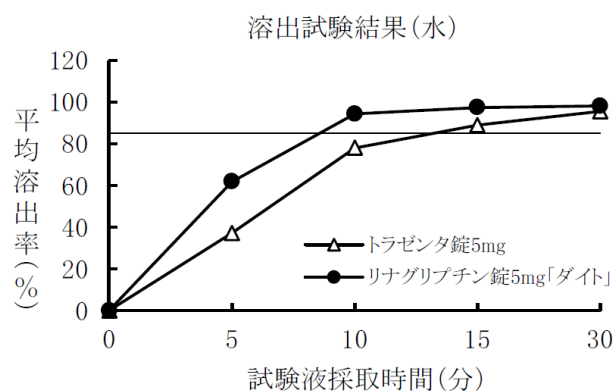
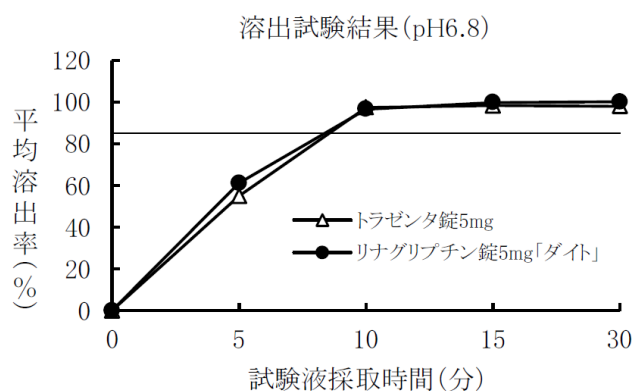
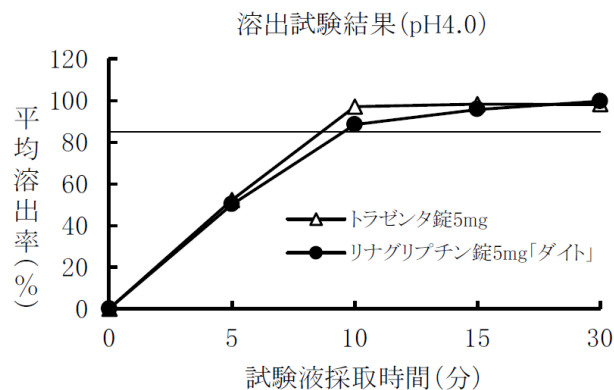
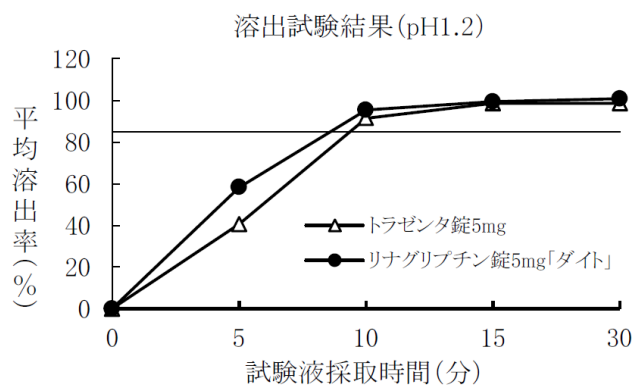
9. 溶出性

溶出挙動における類似性³⁾

すべての試験条件において、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（令和2年3月19日付薬生薬審発0319第1号 別紙1）」に示された基準に適合し、リナグリプチン錠5mg「ダイト」と標準製剤（トラゼンタ錠5mg）の溶出挙動の類似性が確認された。

溶出挙動の類似性の判定結果

回転数		50rpm			
試験液		pH1.2	pH4.0	pH6.8	水
判定時点（分）		15	15	15	15
平均溶出率（%）	標準製剤	98.6	98.3	98.3	89.0
	試験製剤	99.5	95.8	99.9	97.5
判定基準		85%以上 又は ±15%以内	85%以上 又は ±15%以内	85%以上 又は ±15%以内	85%以上 又は ±15%以内
判定		適合	適合	適合	適合



10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

500 錠 [瓶、バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シ ー ト：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

アルミピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

バ ラ 包 装：ポリエチレン製瓶、ポリプロピレン製キャップ

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

2 型糖尿病

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはリナグリプチンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相単独療法試験

日本人の 2 型糖尿病患者で、グリタゾン系薬剤以外の経口血糖降下薬（1 剤又は 2 剤）を中止し、ウォッシュアウトした患者、もしくは経口血糖降下薬による治療を受けていない患者を対象とした。リナグリプチン 5mg 又は 10mg を 1 日 1 回 12 週間及び 26 週間投与したとき^{注)}の有効性、安全性、忍容性のプラセボ及びボグリボースとの比較検討及び 52 週継続投与時の長期安全性の検討を行った。

投与 12 週後の HbA1c (NGSP) のベースラインからの平均変化量は、下表のとおりであった。

表 投与 12 週における HbA1c (NGSP) (%) のベースラインからの平均変化量

		リナグリプチン 5mg 群 n=159	プラセボ群 n=80
ベースラインからの平均変化量(SE)		-0.49 (0.06)	0.39 (0.10)
リナグリプチン群と プラセボ群の比較	調整平均値 (SE) ^{a)}	-0.87 (0.09)	
	95%信頼区間	(-1.04, -0.70)	
	p-value	<0.0001	

a) 共分散分析：薬剤、ベースライン HbA1c (NGSP)、糖尿病の前治療薬の数をモデルに含む

投与 26 週後の HbA1c (NGSP) のベースラインからの平均変化量は、リナグリプチン 5mg 群 (n=159) 及びボグリボース群 (n=162) で、それぞれ $-0.44 \pm 0.07\%$ (平均値 $\pm$ 標準誤差) 及び $-0.10 \pm 0.08\%$ (平均値 $\pm$ 標準誤差) であった。リナグリプチン 5mg 群のボグリボース群に対する調整平均変化量の差は、 $-0.32 \pm 0.09\%$ (調整平均値 $\pm$ 標準誤差、[95%信頼区間： $-0.49 \sim -0.15\%$]) であった。

リナグリプチン 5mg を 52 週間投与した時の HbA1c (NGSP) は、投与開始 4 週後から有意な低下が認められ、18 週後まで更に低下し ($-0.55 \pm 0.79\%$ [平均値 $\pm$ 標準偏差])、52 週後でも効果が持続していた。

リナグリプチン 5mg の 52 週間投与における副作用の発現割合は 10.2% (27/266 例) であった。主な副作用は便秘 1.9% (5/266 例)、腹部膨満 1.9% (5/266 例)、鼓腸 1.5% (4/266 例) であり、低血糖は認められなかった^{4), 5)}。

注) 本剤の国内承認用量は 5mg である。

②国内第Ⅲ相併用療法長期投与試験

既存の経口血糖降下薬であるビグアナイド薬、速効型インスリン分泌促進薬、チアゾリジン薬、スルホニルウレア剤又は α -グルコシダーゼ阻害薬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日本人 2 型糖尿病患者にリナグリプチン 5mg 1 日 1 回 52 週間投与したときの安全性及び有効性を評価した。このうちスルホニルウレア剤、又は α -グルコシダーゼ阻害薬を基礎治療薬とし、スクリーニング時の eGFR が 60mL/分以上の患者を対象として、メトホルミンが投与される対照群を設け、リナグリプチンの安全性及び有効性をメトホルミンと比較した。主要評価項目は長期投与時の安全性を確認することとした。

副作用の発現割合は、ビグアナイド薬併用時 11.0% (9/82 例)、速効型インスリン分泌促進薬併用時 10.6% (7/66 例)、チアゾリジン薬併用時 5.4% (4/74 例)、スルホニルウレア剤併用時 14.0% (20/143 例)、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用時 9.4% (8/85 例) であった。低血糖症の副作用発現割合は、ビグアナイド薬併用時 0% (0/82 例)、速効型インスリン分泌促進薬併用時 0% (0/66 例)、チアゾリジン薬併用時 1.4% (1/74 例)、スルホニルウレア剤併用時 11.9% (17/143 例)、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用時 1.2% (1/85 例) であった。その他の安全性は、各基礎治療薬群でほぼ同等であった。

また、いずれの群においても、リナグリプチンの追加投与 52 週後の HbA1c (NGSP) の平均値及びベースラインからの平均変化量は、下表のとおりであった⁶⁾。[11.1.1 参照]

表 投与 52 週における HbA1c (NGSP) (%) のベースラインからの平均変化量

併用薬剤		n	HbA1c (NGSP) (%) 平均値 (SD)	95%信頼区間
ビグアナイド薬	ベースライン	82	7.98 (0.75)	
	投与 52 週後	82	7.10 (0.82)	
	ベースラインからの平均変化量	82	-0.88 (0.64)	(-1.02, -0.74)
速効型インスリン 分泌促進薬	ベースライン	63	7.92 (0.82)	
	投与 52 週後	63	7.19 (0.75)	
	ベースラインからの平均変化量	63	-0.73 (0.65)	(-0.89, -0.57)
チアゾリジン薬	ベースライン	73	7.86 (0.83)	
	投与 52 週後	73	7.07 (0.74)	
	ベースラインからの平均変化量	73	-0.79 (0.50)	(-0.90, -0.67)
スルホニルウレア 剤	ベースライン	140	8.12 (0.78)	
	投与 52 週後	140	7.42 (0.91)	
	ベースラインからの平均変化量	140	-0.70 (0.70)	(-0.82, -0.59)
α -グルコシダー ゼ阻害薬	ベースライン	85	7.87 (0.75)	
	投与 52 週後	85	6.96 (0.75)	
	ベースラインからの平均変化量	85	-0.91 (0.61)	(-1.04, -0.78)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

インスリン製剤との併用療法 国際共同製造販売後臨床試験

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、リナグリプチン 5mg1 日 1 回 24 週間（日本人のみ 52 週間）投与して有効性、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（日本人患者のみの結果）は、リナグリプチン 5mg 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）であった。

52 週までの低血糖の副作用発現割合（日本人患者のみの結果）は、リナグリプチン 5mg 群で 26.9%（14/52 例）、プラセボ群で 18.0%（9/50 例）であった。⁷⁾ [11.1.1 参照]

表 投与 24 週における HbA1c (NGSP) (%) のベースラインからの調整平均変化量

全体集団	リナグリプチン 5mg 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)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

DPP-4 阻害剤（アナグリプチン、アログリプチン安息香酸塩、オマリグリプチン、サキサグリプチン水和物、シタグリプチンリン酸塩水和物、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、トレラグリプチンコハク酸塩、ビルダグリプチン）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

リナグリプチンはジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) の競合的かつ可逆的な選択的阻害剤である。DPP-4 は膜結合型プロテアーゼのひとつで、腎臓、肝臓、腸、リンパ球及び血管内皮細胞など多くの組織において広く発現している。DPP-4 の生理的基質のうち重要なものはインクレチンと呼ばれるグルカゴン様ペプチド 1 (GLP-1) とグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) である。DPP-4 のペプチダーゼ活性を阻害することにより、これらの内因性インクレチンホルモンレベルの上昇によりインスリン分泌が上昇し、グルカゴン放出が抑制される⁸⁾⁻¹⁰⁾。GLP-1 と GIP はいずれも、強力なグルコース依存性インスリン分泌刺激作用を発揮し、この作用により食後の血糖コントロールを改善する¹¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

DPP-4 阻害作用

- ①ヒト DPP-4（血漿、Caco-2 細胞由来）の活性を選択的に阻害する（IC₅₀ 値：1～3.6nM）⁹⁾（*in vitro*）。
- ②リナグリプチンの持つ薬物動態特性により、血漿中の DPP-4 活性に対する阻害作用（80% 以上）は 24 時間持続する¹²⁾。

耐糖能及び糖代謝改善作用

- ①正常動物において、GLP-1 とインスリンの分泌を増大し、グルコース負荷試験による血糖値上昇を有意に抑制した⁹⁾。
- ②2 型糖尿病を示す数種の糖尿病モデル動物（*db/db* マウス、肥満 Zucker Fatty ラット、ZDF ラット）においても、グルコース負荷試験による血糖値上昇を有意に抑制した⁹⁾。
- ③重度のインスリン抵抗性を持つ *db/db* マウスにおいて、HbA1c を有意に低下した¹³⁾。
- ④日本人の 2 型糖尿病患者において、血中 GLP-1 濃度を増加させ、血糖値を低下させた¹⁴⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

日本人健康成人男性に、リナグリプチン 1、2.5、5、10mg を空腹時単回経口投与したとき^{注)}の血漿中未変化体の薬物動態パラメータを下表に示す。C_{max} 及び AUC_{0-tz} は用量比以下の上昇を示した¹²⁾。

表 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	1mg n=6	2.5mg n=6	5mg n=6	10mg n=6
AUC _{0-tz} [nM・hr]	196 (28.8)	404 (15.7)	582 (32.8)	847 (21.5)
C _{max} [nM]	4.27 (32.1)	5.92 (18.3)	9.00 (40.6)	23.1 (32.1)
T _{max} [hr]	1.77 (1.50-4.00)	2.00 (1.00-8.00)	6.00 (2.00-8.00)	1.50 (1.00-6.00)
t _{1/2} [hr]	104 (14.0)	96.9 (13.3)	105 (8.26)	113 (18.4)

幾何平均値（幾何変動係数%）、T_{max} は中央値（最小値-最大値）

注）本剤の国内承認用量は 5mg である。

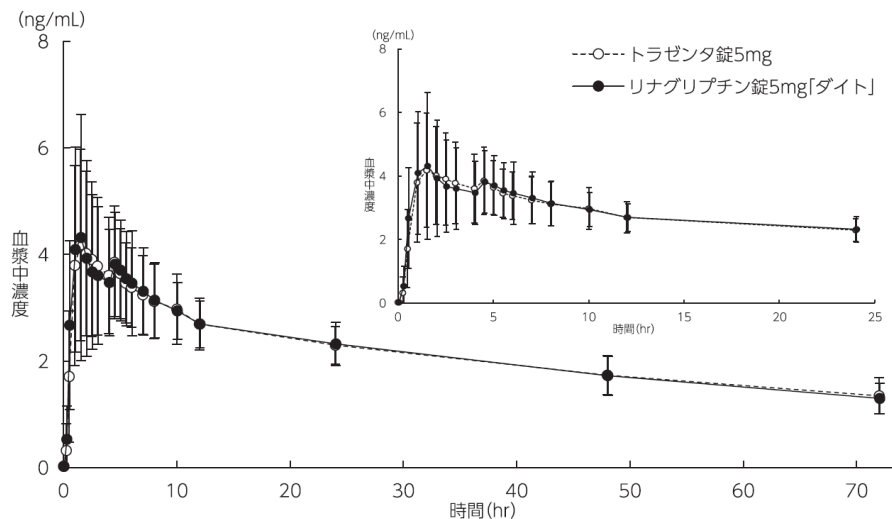
2) 反復投与

日本人健康成人男性に、リナグリプチン 5mg を空腹時 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの血漿中濃度は、投与 3 日後には見かけ上一定濃度となり、C_{max} 及び AUC_τ から算出した累積係数は 1.4 以下であった¹²⁾。

日本人 2 型糖尿病患者（159 例）にリナグリプチン 5mg を 1 日 1 回 26 週間投与したときのトラフ時の血漿中濃度はほぼ一定であった⁴⁾。

3) 生物学的同等性試験¹⁵⁾

リナグリプチン錠 5mg「ダイト」とトラゼンタ錠 5mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（リナグリプチンとして 5mg）健康成人男性に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ～log (1.25) の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
リナグリプチン錠 5mg「ダイト」	154.07±28.73	4.96±2.15	2.8±2.2	57.7±13.3
トラゼンタ錠5mg	154.00±29.21	4.83±1.72	2.8±1.9	65.0±24.7

(平均値±標準偏差、n=27)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両製剤の判定パラメータの対数値の平均値の差及び 90%信頼区間

	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の 90%信頼区間
AUCt	log(1.0003)	log(0.9637)～log(1.0383)
Cmax	log(1.0083)	log(0.8886)～log(1.1442)

AUCt、Cmax とともに生物学的同等性の基準 (log(0.80)～log(1.25)) の範囲内であった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人に、リナグリプチン 5mg を食後に単回投与したとき、Cmax は約 15%低下した。空腹時投与に比べて Tmax は延長し、AUC_{0-72hr} には食事の影響はみられなかった^{16), 17)}。(外国人データ)

表 リナグリプチン5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	空腹時 n=31	食後 n=32
AUC _{0-72hr} [nM・hr]	229(25.9)	236(20.0)
Cmax [nM]	7.04(34.0)	5.97(19.5)
Tmax [hr]	1.02(0.517-8.00)	2.99(0.500-8.00)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、Tmaxは中央値 (最小値-最大値)

2) 併用薬の影響

①リトナビルとの併用

健康成人 (12 例) にリナグリプチン 5mg とリトナビル (強力な P-糖蛋白及び CYP3A4 の阻害剤) 200mg 1 日 2 回を併用投与した場合、リナグリプチンの AUC_{0-24hr} 及び C_{max} はリナグリプチン単独投与に比べて 2 倍及び 3 倍上昇した¹⁸⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

②リファンピシンとの併用

健康成人 (16 例) にリナグリプチン 5mg 1 日 1 回及びリファンピシン (強力な P-糖蛋白及び CYP3A4 の誘導剤) 600mg 1 日 1 回 6 日間併用投与した場合、リナグリプチンの $AUC_{\tau, ss}$ 及び $C_{max, ss}$ は、それぞれ 40% 及び 44% 低下した¹⁹⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

③シンバスタチンとの併用

健康成人 (20 例) にリナグリプチン 10mg^{注)} 1 日 1 回とシンバスタチン (CYP3A4 の基質) 40mg 1 日 1 回 6 日間併用投与した場合、シンバスタチン及びシンバスタチン酸の $AUC_{\tau, ss}$ 及び $C_{max, ss}$ はリナグリプチン併用投与により 10%~34% 上昇した²⁰⁾ (外国人データ)。

④メトホルミンとの併用

健康成人 (16 例) にリナグリプチン 10mg^{注)} 1 日 1 回とメトホルミン (有機カチオントランスポーターで輸送される) 850mg 1 日 3 回 (2550mg/日) 3 日間併用投与した場合、メトホルミンの $AUC_{\tau, ss}$ にリナグリプチン併用投与の影響はみられなかったが、 $C_{max, ss}$ は 11% 低下した。リナグリプチンの $C_{max, ss}$ にメトホルミン併用投与の影響はみられなかったが、 $AUC_{\tau, ss}$ は 20% 上昇した²¹⁾ (外国人データ)。

⑤ピオグリタゾンとの併用

健康成人 (20 例) にリナグリプチン 10mg^{注)} 1 日 1 回とピオグリタゾン (CYP2C8 及び 3A4 で代謝される) 45mg 1 日 1 回 7 日間併用投与した場合、リナグリプチンの薬物動態に対するピオグリタゾン併用投与の影響はみられなかった。ピオグリタゾンの $AUC_{\tau, ss}$ にリナグリプチン併用投与の影響はみられなかったが、 $C_{max, ss}$ は 14% 低下した。ピオグリタゾンの活性代謝物である M-III 及び M-IV の $AUC_{\tau, ss}$ 及び $C_{max, ss}$ にリナグリプチン併用投与の影響はみられなかった²²⁾。(外国人データ)

⑥グリベンクラミドとの併用

健康成人 (20 例) にリナグリプチン 5mg 1 日 1 回とグリベンクラミド (CYP2C9 で代謝される) 1.75mg 単回併用投与した場合、リナグリプチンの薬物動態に対するグリベンクラミド併用投与の影響はみられなかった。グリベンクラミドの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はリナグリプチン併用投与により 14% 低下した²³⁾。(外国人データ)

⑦その他の薬剤との併用

ワルファリン (CYP2C9 の基質)²⁴⁾、ジゴキシン (P-糖蛋白で輸送される)²⁵⁾、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル)²⁶⁾ との薬物相互作用試験の結果、リナグリプチンとの併用投与による、これらの薬剤の薬物動態に対する影響はみられなかった (外国人データ)。

注) 本剤の国内承認用量は 5mg である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

0.0125 ± 0.0024 (hr^{-1}) (健康成人男性絶食単回経口投与)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

外国人健康成人男性に、リナグリプチン 10mg を錠剤として経口投与したとき^{注)}及び 5mg を静脈内投与したとき（各 10 例）のデータを用いて絶対バイオアベイラビリティを算出した結果、約 30% であった（母集団薬物動態解析による推定値）²⁷⁾（外国人データ）。

注）本剤の国内承認用量は 5mg である。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

リナグリプチンの *in vitro* 血漿蛋白結合率は濃度依存的であり、2nM での 98.8% から 20nM での 84% へと減少した。30nM 以上では蛋白結合率はほぼ一定であった²⁸⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人に ¹⁴C-リナグリプチン 10mg を経口投与したとき^{注)} (6 例)、血漿中には主に未変化体が認められ (血漿中放射能に対する割合は約 62%)、主な代謝物は CYP3A4 によって生成するピペリジニル基の水酸化体であった (血漿中放射能に対する割合は約 5%)^{29), 30)} (外国人データ)。

注) 本剤の国内承認用量は 5mg である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞による ¹⁴C-リナグリプチンの代謝は極めて弱い、主たる代謝物の生成には CYP3A4 が関与しており、他の CYP 酵素の関与はなかった³¹⁾。リナグリプチンはヒト肝ミクロソームの CYP3A4 活性を競合的に阻害するがその程度は弱く ($K_i=115\mu\text{M}$)、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、4A11 を阻害しなかった。また、ヒト肝ミクロソームの CYP3A4 を弱～中程度に不可逆的に阻害した³²⁾。酵素誘導試験において CYP1A2、2B6、3A4 の誘導はみられなかった³³⁾。 (*in vitro*)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

- ・日本人健康成人 (6 例) にリナグリプチン 5mg を単回経口投与したときの投与 24 時間後までの尿中未変化体排泄率は約 0.6% であった。腎クリアランスは、単回経口投与時は 7.09mL/min であった¹²⁾。
 - ・外国人健康成人 (6 例) に ¹⁴C-リナグリプチン 10mg^{注)} を単回経口投与したとき²⁹⁾、投与後 96 時間までに投与放射能の約 5% が尿中に、約 80% が糞中に排泄された³⁴⁾。 (外国人データ)
 - ・リナグリプチンは P-糖蛋白の基質であり、弱い阻害剤であった (IC_{50} : 約 $55\mu\text{M}$)³⁵⁾。 (*in vitro*)
- 注) 本剤の国内承認用量は 5mg である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

健康被験者及び軽度、中等度腎機能障害患者にリナグリプチン 5mg 単回及び反復投与、並びに高度及び末期腎機能障害患者にリナグリプチン 5mg 単回投与を行った（表①）。単回投与後の AUC_{0-24hr} は健康被験者に比べて、軽度、中等度、高度、末期腎機能障害患者でそれぞれ約 1.3 倍、1.6 倍、1.4 倍、1.5 倍であり、 C_{max} はそれぞれ約 1.3 倍、1.6 倍、1.5 倍、1.5 倍であった。反復投与後の $AUC_{\tau, ss}$ は健康被験者に比べて、軽度及び中等度腎機能障害患者でそれぞれ約 1.1 倍及び 1.7 倍であり、 $C_{max, ss}$ はそれぞれ約 1.0 倍及び 1.5 倍であった。

腎機能正常及び高度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者にリナグリプチン 5mg 反復投与を行った（表②）。高度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者における反復投与後の $AUC_{\tau, ss}$ 及び $C_{max, ss}$ は腎機能正常 2 型糖尿病患者に比べて、ともに約 1.4 倍であった。腎機能障害患者の累積係数は健康被験者と同程度であり、尿中排泄率は腎機能障害の程度によらず全群で低かった³⁶⁾。（外国人データ）

表① 健康被験者及び腎機能障害患者にリナグリプチン 5mg 単回投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ [単位]	健康被験者 ^{注)} n=6	軽度 腎機能障害 ^{注)} n=6	中等度 腎機能障害 ^{注)} n=6	高度 腎機能障害 ^{注)} n=6	末期 腎機能障害 ^{注)} n=6
AUC_{0-24hr} [nM・hr]	101 (32.6)	130 (11.0)	158 (44.3)	142 (26.3)	155 (16.8)
C_{max} [nM]	7.32 (62.7)	9.20 (18.1)	11.5 (89.1)	10.8 (55.0)	11.0 (28.6)
fe_{0-24hr} [%]	0.232 (183)	0.332 (117)	0.368 (391)	0.308 (104)	—
$CL_{R, 0-24hr}$ [mL/min]	4.06 (119)	4.50 (132)	4.12 (208)	3.83 (77.0)	—

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず

注) 健康被験者：クレアチニンクリアランス (C_{cr}) > 80 mL/min、

軽度腎機能障害： C_{cr} > 50 ~ ≤ 80 mL/min、

中等度腎機能障害： C_{cr} > 30 ~ ≤ 50 mL/min、

高度腎機能障害： C_{cr} ≤ 30 mL/min、

末期腎機能障害： C_{cr} ≤ 30 mL/min で血液透析が必要

表② 腎機能正常及び高度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者にリナグリプチン 5mg 反復投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ [単位]	腎機能正常 ^{注)} n=11	高度腎機能障害 ^{注)} n=10
$AUC_{\tau, ss}$ [nM・hr]	185 (22.8)	262 (43.8)
$C_{max, ss}$ [nM]	16.7 (32.1)	22.6 (60.8)

幾何平均値（幾何変動係数%）

注) 腎機能正常： C_{cr} > 80 mL/min、高度腎機能障害： C_{cr} ≤ 30 mL/min

(2) 肝機能障害患者

健康被験者 (n=8) 及び軽度 (Child-Pugh スコア 6、n=8)、中等度 (Child-Pugh スコア 7~9、n=9)、高度 (Child-Pugh スコア 10~15、n=8) 肝機能障害患者にリナグリプチン 5mg 単回投与、並びに健康被験者及び軽度、中等度肝機能障害患者にリナグリプチン 5mg 1 日 1 回 7 日間反復投与を行った。反復投与後の $AUC_{\tau, ss}$ は健康被験者に比べて軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ約 0.8 倍及び 0.9 倍であり、 $C_{max, ss}$ は約 0.6 倍及び 0.9 倍であった。また、高度肝機能障害患者の AUC_{0-24hr} は健康被験者に比べて 1.0 倍、 C_{max} は 0.8 倍であった。

肝機能障害患者におけるリナグリプチンの曝露は健康被験者よりやや低く (最大 36% : 軽度肝機能障害患者の $C_{max, ss}$)、肝機能の低下に伴う曝露の増加はみられなかった³⁷⁾。(外国人データ)

(3) 高齢者

日本人 2 型糖尿病患者 (159 例) にリナグリプチン 5mg を 1 日 1 回 26 週間投与したときのトラフ時の血漿中濃度の幾何平均値 (幾何変動係数%) は 65 歳未満で 6.57nM (31.1%)、65 歳以上で 7.66nM (26.9%) であった⁴⁾。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者

〔輸液及び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を投与すべきでない。〕

2.3 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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V－2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、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すること。〔9.1.1、11.1.1 参照〕

8.2 急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。〔11.1.6 参照〕

8.3 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、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

8.4 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。〔11.1.1 参照〕

8.5 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - ・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
 - ・激しい筋肉運動
 - ・過度のアルコール摂取者
- [8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。[11.1.2 参照]

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与を考慮すること。動物実験（ラット及びウサギ）で、胎児への移行が報告されている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

副作用発現に留意し、経過を十分観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に糞中に未変化体のまま排泄される。尿中に排泄される割合は少量である（5%）。
[16.5.2 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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・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 阻害剤等 [11.1.1 参照]	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、これらの薬剤の減量を検討すること。	糖尿病用薬との併用時には、本剤の血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 リトナビル等 [16.7.1 参照]	更に血糖が低下する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強されるおそれがある。
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 リファンピシン等 [16.7.2 参照]	血糖が上昇する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱されるおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖 (2.1%)

低血糖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。スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖があらわれ、意識消失を来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。 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。[8.1、8.4、9.1.1、10.2、17.1.2、17.2.1 参照]

11.1.2 イレウス (頻度不明)

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。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。[9.1.2 参照]

11.1.3 肝機能障害 (頻度不明)

AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.4 類天疱瘡 (頻度不明)

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。

11.1.5 間質性肺炎 (頻度不明)

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 急性膵炎 (頻度不明)

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。[8.2 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.3%以上	頻度不明
過敏症		じん麻疹、血管性浮腫、気管支収縮
代謝及び栄養障害		高トリグリセリド血症、高脂血症
神経系障害	浮動性めまい	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻咽頭炎	咳嗽
胃腸障害	腹部膨満、便秘、鼓腸、胃腸炎	口内炎
皮膚及び皮下組織障害		発疹
全身障害及び投与局所様態	浮腫	
臨床検査	体重増加、膵酵素(血中アミラーゼ、リパーゼ)増加、肝酵素(AST、ALT)上昇	

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔を起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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：作成予定

くすりのしおり：作成予定

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：トラゼンタ錠 5mg

同 効 薬：シタグリプチンリン酸塩水和物、ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩、
テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、アナグリプチン、サキサグリプチン水和物、
オマリグリプチン、トレラグリプチンコハク酸塩

7. 国際誕生年月日

2011 年 5 月 2 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
リナグリプチン 錠 5mg「ダイト」	2026 年 8 月 17 日	30800AMX00291000	薬価基準未収載	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算コード
リナグリプチン 錠 5mg「ダイト」	薬価基準未収載			

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験に関する資料（リナグリプチン錠 5mg「ダイト」）
- 2) 社内資料：無包装状態における安定性に関する資料（リナグリプチン錠 5mg「ダイト」）
- 3) 社内資料：溶出試験に関する資料（リナグリプチン錠 5mg「ダイト」）
- 4) 検証試験（トラゼンタ錠：2011 年 7 月 1 日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
- 5) 効果の持続、耐薬性（トラゼンタ錠：2011 年 7 月 1 日承認、申請資料概要 2.7.3.5）
- 6) 国内併用療法長期投与試験（トラゼンタ錠：2013 年 3 月 25 日承認、審査報告書）
- 7) インスリン併用療法試験（トラゼンタ錠：2020 年 9 月 23 日公表、再審査報告書）
- 8) Rauch T, et al. : Diabetes Ther. 2012 ; 3(1) : 10
- 9) 非臨床薬効薬理試験①（トラゼンタ錠：2011 年 7 月 1 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 10) 非臨床薬効薬理試験②（トラゼンタ錠：2011 年 7 月 1 日承認、申請資料概要 2.6.2.6）
- 11) 薬理試験の概要文 まとめ（トラゼンタ錠：2011 年 7 月 1 日承認、申請資料概要 2.6.2.1）
- 12) 健康成人を対象とした単回および反復投与試験（トラゼンタ錠：2011 年 7 月 1 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
- 13) 非臨床薬効薬理試験③（トラゼンタ錠：2011 年 7 月 1 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
- 14) Horie Y, et al. : Clin Ther. 2011 ; 33(7) : 973-989
- 15) 社内資料：生物学的同等性試験に関する資料（リナグリプチン錠 5mg「ダイト」）
- 16) Graefe-Mody U, et al. : Clin Ther. 2011 ; 33(8) : 1096-1103
- 17) 健康成人を対象とした単回投与時のバイオアベイラビリティおよび薬物動態に及ぼす食事の影響（トラゼンタ錠：2011 年 7 月 1 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
- 18) リトナビルとの薬物相互作用試験（トラゼンタ錠：2011 年 7 月 1 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 19) リファンピシンとの薬物相互作用試験（トラゼンタ錠：2011 年 7 月 1 日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 20) Graefe-Mody U, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2010 ; 48(6) : 367-374
- 21) Graefe-Mody EU, et al. : Curr Med Res Opin. 2009 ; 25(8) : 1963-1972
- 22) Graefe-Mody EU, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2010 ; 48(10) : 652-661
- 23) Graefe-Mody U, et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2011 ; 26(2) : 123-129
- 24) Graefe-Mody EU, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2011 ; 49(5) : 300-310
- 25) Friedrich C, et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2011 ; 36(1) : 17-24
- 26) Friedrich C, et al. : Clin Drug Investig. 2011 ; 31(9) : 643-653
- 27) Retlich S, et al. : Clin Pharmacokinet. 2010 ; 49(12) : 829-840
- 28) 非臨床薬物動態試験（血漿蛋白結合）（トラゼンタ錠：2011 年 7 月 1 日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
- 29) 健康成人を対象とした ¹⁴C 標識体単回投与試験（トラゼンタ錠：2011 年 7 月 1 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
- 30) 薬物動態試験の概要文 代謝（トラゼンタ錠：2011 年 7 月 1 日承認、申請資料概要 2.6.4.5）
- 31) 非臨床薬物動態試験①（代謝）（トラゼンタ錠：2011 年 7 月 1 日承認、申請資料概要 2.6.4.5）
- 32) 非臨床薬物動態試験②（代謝）（トラゼンタ錠：2011 年 7 月 1 日承認、申請資料概要 2.7.2.3）
- 33) 非臨床薬物動態試験③（代謝）（トラゼンタ錠：2011 年 7 月 1 日承認、申請資料概要 2.6.4.5）

- 34) ヒトでの代謝物検討試験（トラゼンタ錠：2011年7月1日承認、申請資料概要2.7.2.2）
- 35) 非臨床薬物動態試験（トランスポーター）（トラゼンタ錠：2011年7月1日承認、申請資料概要2.6.4.4）
- 36) Graefe-Mody U, et al. : Diabetes Obes Metab. 2011 ; 13(10) : 939-946
- 37) Graefe-Mody U, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2012 ; 74(1) : 75-85
- 38) 社内資料：粉碎後の安定性に関する資料（リナグリプチン錠 5mg 「ダイト」）
- 39) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験に関する資料（リナグリプチン錠 5mg 「ダイト」）

2. その他の参考文献

特になし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等への投与に関する海外情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について

(その 3)」令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課
事務連絡

(1) 粉砕³⁸⁾

リナグリプチン錠 5mg「ダイト」について、粉砕後における各種条件下での安定性を検討した。

温度：40℃、なりゆき湿度、遮光、気密容器

試験項目	判定規格		開始時	7日	14日	30日	90日
性状	—		淡赤色の粉末であった	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験 類縁物質	個々の類縁物質量の最大	0.2%以下	0.01	0.01	0.02	0.04	0.06
	総類縁物質量	0.4%以下	0.02	0.03	0.03	0.09	0.21
含量	95.0～105.0%		100.6	101.1	101.1	98.9	97.4

湿度：25℃、75%RH、シャーレ開放

試験項目	判定規格		開始時	7日	14日	30日	90日
性状	—		淡赤色の粉末であった	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験 類縁物質	個々の類縁物質量の最大	0.2%以下	0.01	0.03	0.04	0.05	0.07
	総類縁物質量	0.4%以下	0.02	0.08	0.08	0.11	0.26
含量	95.0～105.0%		100.6	98.4	98.0	97.1	96.5

光：光照射 (D65-2500lx)、25℃、45%RH、シャーレ開放

試験項目	判定規格		開始時	1万 lx・hr	2.5万 lx・hr	15万 lx・hr	30万 lx・hr
性状	—		淡赤色の粉末であった	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験 類縁物質	個々の類縁物質量の最大	0.2%以下	0.01	0.02	0.07	0.23	0.28
	総類縁物質量	0.4%以下	0.02	0.06	0.13	0.46	0.81
含量	95.0～105.0%		100.6	98.3	98.4	96.8	95.4

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性³⁹⁾

リナグリプチン錠 5mg「ダイト」について、「内服薬 経管投与ハンドブック 第4版（じほう）」を参考に、簡易懸濁試験を実施した。

【試験方法】

①崩壊懸濁試験

注入器の押し子部を抜き取り、注入器内に錠剤をそのまま1個入れて押し子部を戻し注入器に55℃のお湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置した。5分後に、崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、注入器を手で180度15往復横転して攪拌し崩壊・懸濁の状況を再度確認した。

②通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液の入った注入器を経管チューブ（8Fr.）に接続し約2～3mL/秒（10秒で20mL）の速度で注入した。チューブは体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットした。経管チューブ（サイズ8Fr.、長さ120cm）に注入し通過性を観察した。懸濁液を注入後、適量の水（20mL程度）を同じ注入器で吸い取り、チューブを洗うこととした。

③懸濁液の安定性

リナグリプチン錠 5mg「ダイト」5錠に水100mLを加えてよくかき混ぜ、懸濁液とし、55℃になるまで温めた後、室温で10分間放置し、液体クロマトグラフィーによりリナグリプチンの含量を測定した。

④懸濁液のpH

55℃のお湯20mLを入れたビーカーに錠剤を1個入れて良くかき混ぜ懸濁液とし、室温に戻した後、この液のpHを測定する。

【試験結果】

①崩壊懸濁試験：5分時点で崩壊せず、追加で5分静置し、攪拌後に崩壊・懸濁した。

②通過性試験：8Fr. チューブを通過した。

温度	経管投与の適否 ^{*1}	崩壊懸濁試験	通過性試験 (通過サイズ)
		10分	
55℃	適1	○	8Fr. チューブ

○：完全崩壊または注入器に吸い取り可能

×：投与困難

△：時間をかければ完全崩壊または通過しそうな状況。またはフィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性あり

*1：崩壊懸濁試験、通過性試験の結果より、経管投与の適否を以下の判定基準により判定した。

<経管投与可否判定基準>

適1：10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブを通過

適2：錠剤のコーティングに亀裂を入れる、あるいはカプセルを開封すれば、10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブを通過

適3：投与直前にコーティングに亀裂を入れれば使用可能

条1：条件付通過（経鼻チューブサイズにより通過の状況が異なる）

条 2：条件付通過（腸溶錠のため経鼻チューブが腸まで挿入されているか、腸瘻であれば使用可能）
条 3：条件付通過（備考欄参照）
不適：経管投与に適さない

出典：内服薬 経管投与ハンドブック 第4版（じほう）

③懸濁液の安定性：10 分後の含量は 97.7%

④懸濁液の pH：pH8.4

2. その他の関連資料

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601