医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ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－
リナグリプチン水和物製剤

リナグリプチン錠5mg「日新」

Linagliptin Tablets 5mg “NISSIN”

剤形	錠剤（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)]　注）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）含有
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：　－ 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：　日新製薬株式会社 販　売　元：　日本ケミファ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ケミファ株式会社　くすり相談室 TEL：0120-47-9321　03-3863-1225／FAX：03-3861-9567 受付時間：9:00～17:30（土日、祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.nc-medical.com/

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。

最新の電子添文は、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－

（2020年4月改訂）

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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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IF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IF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、「IF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．IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IF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IF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。

IF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．IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDA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

IF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。IF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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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IF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、IFを利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。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
1. 開発の経緯…… 1
2. 製品の治療学的特性…… 1
3. 製品の製剤学的特性…… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…… 1
6. RMPの概要…… 1

Ⅱ．名称に関する項目
1. 販売名…… 2
2. 一般名…… 2
3. 構造式又は示性式…… 2
4. 分子式及び分子量…… 2
5. 化学名（命名法）又は本質…… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…… 2

Ⅲ．有効成分に関する項目
1. 物理化学的性質…… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性…… 3
3. 有効成分の確認試験法、定量法…… 3

Ⅳ．製剤に関する項目
1. 剤形…… 4
2. 製剤の組成…… 4
3. 添付溶解液の組成及び容量…… 4
4. 力価…… 4
5. 混入する可能性のある夾雑物…… 4
6. 製剤の各種条件下における安定性…… 5
7. 調製法及び溶解後の安定性…… 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…… 7
9. 溶出性…… 8
10. 容器・包装…… 9
11. 別途提供される資材類…… 9
12. その他…… 9

Ⅴ．治療に関する項目
1. 効能又は効果…… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…… 10
3. 用法及び用量…… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…… 10
5. 臨床成績…… 10

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…… 13
2. 薬理作用…… 13

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移…… 14
2. 薬物速度論的パラメータ…… 16
3. 母集団（ポピュレーション）解析…… 16
4. 吸収…… 17
5. 分布…… 17
6. 代謝…… 17
7. 排泄…… 18
8. トランスポーターに関する情報…… 18
9. 透析等による除去率…… 18
10. 特定の背景を有する患者…… 18
11. その他…… 19

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…… 20
2. 禁忌内容とその理由…… 20
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…… 20
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…… 20
5. 重要な基本的注意とその理由…… 20
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…… 20
7. 相互作用…… 21
8. 副作用…… 22
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…… 23
10. 過量投与…… 23
11. 適用上の注意…… 23
12. その他の注意…… 23

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験…… 24
2. 毒性試験…… 24

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1. 規制区分…… 25
2. 有効期間…… 25
3. 包装状態での貯法…… 25
4. 取扱い上の注意…… 25
5. 患者向け資材…… 25
6. 同一成分・同効薬…… 25
7. 国際誕生年月日…… 25
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…… 25
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…… 25
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…… 25
11. 再審査期間…… 25
12. 投薬期間制限に関する情報…… 26
13. 各種コード…… 26
14. 保険給付上の注意…… 26

ⅩⅠ．文献
1. 引用文献…… 27
2. その他の参考文献…… 27

ⅩⅡ．参考資料
1. 主な外国での発売状況…… 28
2. 海外における臨床支援情報…… 28

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…… 29
2. その他の関連資料…… 29

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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。
日新製薬株式会社は『リナグリプチン錠5mg「日新」』を後発医薬品として企画・開発し、薬食発1121第2号（平成26年11月21日）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月に承認を取得した。
なお、本剤は後発医薬品として、日新製薬株式会社が単独開発にて承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

本剤はリナグリプチン水和物を有効成分とし、胆汁排泄型選択的DPP-4阻害剤に分類される2型糖尿病治療剤である。

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、急性膵炎があらわれることがある。（「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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「日新」

(2) 洋名

Linagliptin Tablets 5mg “NISSIN”

(3) 名前の由来

「一般名」＋「剤形」＋「規格（含量)」＋「屋号」より命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リナグリプチン水和物（JAN)

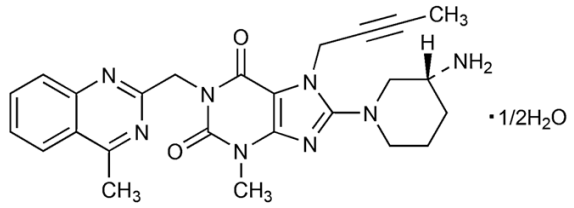
(2) 洋名（命名法）

Linagliptin Hydrate（JAN)

(3) ステム

ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬：-gliptin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{25}H_{28}N_8O_2$・1/2H_2O

分子量：481.55

5. 化学名（命名法）又は本質

8-[(3*R*)-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

メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(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

確認試験法：

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

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

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状	外形	大きさ
リナグリプチン錠5mg「日新」	淡赤色のフィルムコーティング錠		錠径：　6.6mm 錠厚：　3.0mm 重量：103.9mg

(3) 識別コード

販売名	本体表示
リナグリプチン錠5mg「日新」	NS リナグリプチン 5

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
リナグリプチン錠5mg「日新」	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)	カルナウバロウ、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、D-マンニトール

(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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

リナグリプチン錠5mg「日新」の加速試験結果[31)]

PTP包装品：PTP包装し、ポリエチレンラミネートアルミニウムフィルムでピロー包装し、紙箱に入れたもの
バラ包装品：直接ポリエチレン製容器に充てんし、乾燥剤と共にポリプロピレン製栓で装栓し、紙箱に入れたもの
保存条件：40℃（±1℃）、75%R.H.（±5%）
試験期間：6ヵ月
測定時期：開始時、1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後の4時点

試験項目			経過年月			
			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	PTP包装品	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠
		バラ包装品		淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠
確認試験	紫外可視吸光度測定法	PTP包装品	適合	適合	適合	適合
		バラ包装品		適合	適合	適合
純度試験	類縁物質	PTP包装品	適合	適合	適合	適合
		バラ包装品		適合	適合	適合
製剤試験	製剤均一性 （含量均一性試験） 判定値：15.0%を超えない	PTP包装品	4.4 %	2.9 %	1.9 %	3.8 %
		バラ包装品		1.9 %	2.0 %	3.0 %
	溶出性	PTP包装品	適合	適合	適合	適合
		バラ包装品		適合	適合	適合
定量試験	リナグリプチン 95.0～105.0%	PTP包装品	99.4 %	99.1 %	99.1 %	98.7 %
		バラ包装品		98.7 %	99.1 %	99.7 %

リナグリプチン錠5mg「日新」の長期保存試験結果[31)]

PTP包装品：PTP包装し、ポリエチレンラミネートアルミニウムフィルムでピロー包装し、紙箱に入れたもの
バラ包装品：直接ポリエチレン製容器に充てんし、乾燥剤と共にポリプロピレン製栓で装栓し、紙箱に入れたもの
保存条件：25℃（±2℃）、60%R.H.（±5%）
試験期間：24ヵ月（継続中）
測定時期：開始時、3ヵ月後、6ヵ月後、9ヵ月後、12ヵ月後、18ヵ月後、24ヵ月後の7時点

試験項目			経過年月				
			開始時	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後
性状	淡赤色のフィルムコーティング錠	PTP包装品	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠
		バラ包装品		淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠
確認試験	紫外可視吸光度測定法	PTP包装品	適合	－	適合	－	適合
		バラ包装品		－	適合	－	適合
純度試験	類縁物質	PTP包装品	適合	適合	適合	適合	適合
		バラ包装品		適合	適合	適合	適合
製剤試験	製剤均一性（含量均一性試験）判定値：15.0%を超えない	PTP包装品	4.4 %	－	3.6 %	－	4.1 %
		バラ包装品		－	3.3 %	－	2.6 %
	溶出性	PTP包装品	適合	適合	適合	適合	適合
		バラ包装品		適合	適合	適合	適合
定量試験	リナグリプチン 95.0～105.0%	PTP包装品	99.4 %	98.9 %	100.1 %	100.0 %	99.2 %
		バラ包装品		99.4 %	99.8 %	99.4 %	99.8 %

試験項目			経過年月	
			18ヵ月後	24ヵ月後
性状	淡赤色のフィルムコーティング錠	PTP包装品	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠
		バラ包装品	淡赤色のフィルムコーティング錠	淡赤色のフィルムコーティング錠
確認試験	紫外可視吸光度測定法	PTP包装品	－	適合
		バラ包装品	－	適合
純度試験	類縁物質	PTP包装品	適合	適合
		バラ包装品	適合	適合
製剤試験	製剤均一性（含量均一性試験）判定値：15.0%を超えない	PTP包装品	－	3.6 %
		バラ包装品	－	3.4 %
	溶出性	PTP包装品	適合	適合
		バラ包装品	適合	適合
定量試験	リナグリプチン 95.0～105.0%	PTP包装品	98.7 %	97.8 %
		バラ包装品	99.0 %	97.7 %

試験の結果は以上のとおりであり、加速試験において、いずれの項目も規格を満たすものであった。
従って、本剤は最終包装形態・室温保存の状態で、有効期間の3年は安定な製剤であることが推定された。
また、長期保存試験24ヵ月後時点においても、いずれの項目も規格を満たすものであった。

リナグリプチン錠5mg「日新」の無包装状態における安定性試験（参考情報）[32)]

保存条件（保存形態）	保存期間	試験項目				
		外観*1	含量（規格：95.0～105.0%）	溶出性	純度試験（類縁物質）	硬度
開始時		淡赤色のフィルムコーティング錠	99.4 %	適合	適合	63 N
〔温度〕40℃（開放）	1ヵ月	－	99.9 %	適合	適合	－
	3ヵ月	淡赤色のフィルムコーティング錠	99.4 %	適合	適合	39 N
〔湿度〕30℃75%R.H.（開放）	1ヵ月	淡赤色のフィルムコーティング錠	99.1 %	適合	適合	31 N
	3ヵ月	淡赤色のフィルムコーティング錠	99.2 %	適合	適合	31 N
	6ヵ月	淡赤色のフィルムコーティング錠	98.3 %	適合	適合	33 N
〔光〕D65 ランプ 1000lx（開放）	総照射量：60 万 lx･hr（25 日）	－	99.5 %	適合	適合	－
	総照射量：120 万 lx･hr（50 日）	退色が認められたが、淡赤色の範疇であった。	98.9 %	適合	適合	45 N

リナグリプチン錠5mg「日新」の一次包装状態（PTPシート又はバラ容器*2）の安定性試験（参考情報）[32)]

保存条件（保存形態）	保存期間	試験項目				
		外観*1	含量（規格：95.0～105.0%）	溶出性	純度試験（類縁物質）	硬度
開始時		淡赤色のフィルムコーティング錠	99.4 %	適合	適合	63 N
〔湿度〕30℃75%R.H.（PTP シート）	6ヵ月	淡赤色のフィルムコーティング錠	99.7 %	適合	適合	37 N
〔光〕D65 ランプ 1000lx（PTPシート）	総照射量：120 万 lx･hr（50 日）	淡赤色のフィルムコーティング錠	97.9 %	適合	適合	54 N
〔光〕D65 ランプ 1000lx（バラ容器）	総照射量：120 万 lx･hr（50 日）	淡赤色のフィルムコーティング錠	98.4 %	適合	適合	58 N

＊1 リナグリプチン錠 5mg「日新」の性状は、淡赤色のフィルムコーティング錠である。

＊2 バラ容器：直接ポリエチレン製容器に充てんし、乾燥剤と共にポリプロピレン製栓で装栓したもの

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

リナグリプチン錠5mg「日新」の溶出挙動における類似性[3)]

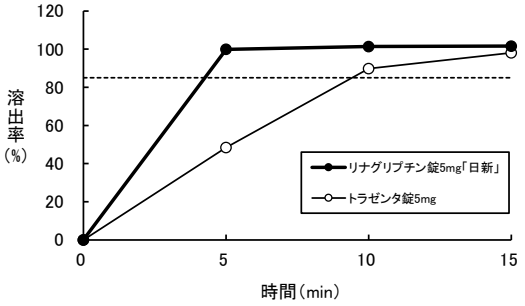
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（一部改正：令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号）に従い、標準製剤（トラゼンタ錠5mg）との溶出挙動の比較を行った。

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法
試験条件：
　試験液量：900mL
　温度　　：37±0.5℃
　試験液　：pH1.2　日本薬局方溶出試験第1液
　　pH4.0　薄めたMcIlvaineの緩衝液
　　pH6.8　日本薬局方溶出試験第2液
　回転数　：50rpm
試験回数：各12ベッセル
試験時間：pH1.2では2時間、その他の試験液では6時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。
分析法　：液体クロマトグラフィー
判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の項目に従って類似性を判定した。

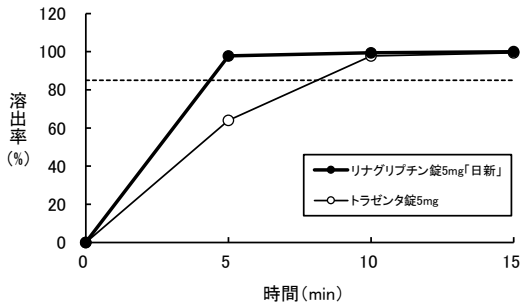
【pH1.2(50rpm)、pH4.0(50rpm)、pH6.8(50rpm)】
　標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合
　試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

結果：いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。

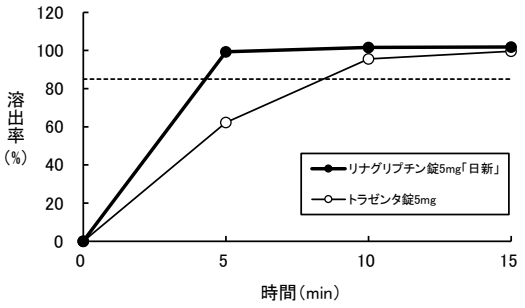
pH1.2　50rpm



pH4.0　50rpm



pH6.8　50rpm



表：溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件			標準製剤(トラゼンタ錠5mg)	リナグリプチン錠5mg「日新」	判定
回転数	試験液	ポイント	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
50rpm	pH1.2	15分	98.1	101.6	適合
	pH4.0	15分	99.4	100.0	適合
	pH6.8	15分	99.6	101.8	適合

(n=12)

パドル法、100rpmでの溶出試験について、全ての試験液において、パドル法、50rpmの溶出試験で、30分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均85%以上溶出したため、試験を省略した。

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

該当しない

(2) 包装

100錠［10錠（PTP）×10］
300錠［バラ、乾燥剤入り］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装　PTP：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン多層フィルム、アルミニウム
ピロー：ポリエチレンラミネートアルミニウム
化粧箱：紙

バラ包装　容器：ポリエチレン
キャップ：ポリプロピレン
化粧箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

6. 用法及び用量
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

該当しない

(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

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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、ウオ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6　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±0.07%（平均値±標準誤差）及び-0.10±0.08%（平均値±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±0.09%（調整平均値±標準誤差、［95%信頼区間：-0.49～-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±0.79%［平均値±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。[2)]

注）本剤の国内承認用量は5mgである。

17.1.2 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5mg1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。[25)]［11.1.1参照］

表7　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

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 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±0.08%（調整平均値±標準誤差）及び-0.29±0.09%（調整平均値±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。[26]［11.1.1参照］

表8　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阻害薬（インクレチン関連薬）

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、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、リナグリプチン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、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

18.1 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。[27] 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[28]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 薬理作用

18.2.1 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（IC_{50}値：1～3.6nM）[28]（*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[1]。

18.2.2 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[28]。

(2) 2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[28]。

(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[29]。

(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[30]。

(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

16.1 血中濃度

16.1.1 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表1に示す。Cmax及びAUC_{0-tz}は用量比以下の上昇を示した。[1)]

表1　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・h]	196 (28.8)	404 (15.7)	582 (32.8)	847 (21.5)
Cmax [nM]	4.27 (32.1)	5.92 (18.3)	9.00 (40.6)	23.1 (32.1)
tmax [h]	1.77 (1.50-4.00)	2.00 (1.00-8.00)	6.00 (2.00-8.00)	1.50 (1.00-6.00)
$t_{1/2}$ [h]	104 (14.0)	96.9 (13.3)	105 (8.26)	113 (18.4)

幾何平均値（幾何変動係数%）、tmax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。

16.1.2 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、Cmax及びAUCτから算出した累積係数は1.4以下であった。[1)]
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。[2)]

16.1.3 生物学的同等性試験

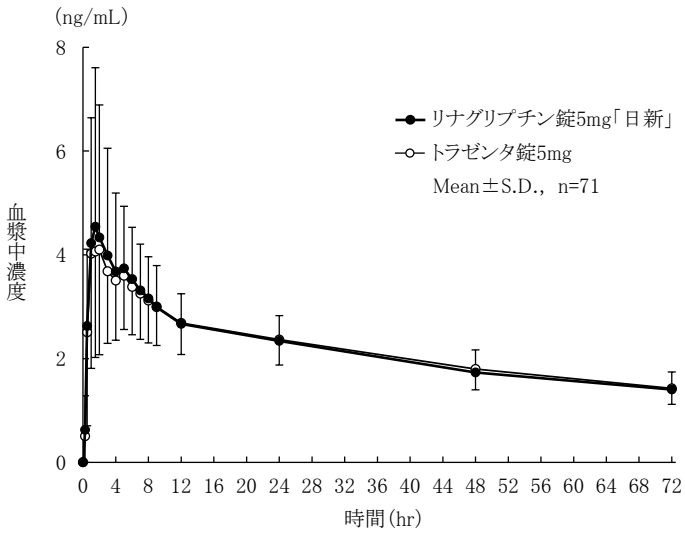
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（一部改正：令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号）

リナグリプチン錠5mg「日新」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、Cmax）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。[3)]

表2　薬物動態パラメータ（生物学的同等性試験）

	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「日新」	156.85±33.06	5.37±3.02	3.0±2.2	68.31±18.29
トラゼンタ錠5mg	157.82±30.07	5.07±2.31	3.1±2.3	68.88±23.47

(Mean±S.D., n=71)



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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ.7.相互作用」の項参照

16.2 吸収

16.2.2 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_{0-72h}には食事の影響はみられなかった。[5)、6)]（外国人データ）

表3　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_{0-72h} ［nM・h］	229（25.9）	236（20.0）
Cmax ［nM］	7.04（34.0）	5.97（19.5）
tmax ［h］	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）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 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）200mg1日2回を併用投与した場合、リナグリプチンのAUC_{0-24h}及びCmax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[16)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 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5mg1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）600mg1日1回6日間併用投与した場合、リナグリプチンのAUCτ,ss及びCmax,ssは、それぞれ40%及び44%低下した[17)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 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10mg1日1回とシンバスタチン（CYP3A4の基質）40mg1日1回6日間併用投与した[注)]場合、シンバスタチン及びシンバスタチン酸のAUCτ,ss及びCmax,ssはリナグリプチン併用投与により10%～34%上昇した[18)]（外国人データ）。

16.7.4 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）850mg1日3回（2550mg/日）3日間併用投与した場合、メトホルミンのAUCτ,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、Cmax,ssは11%低下した。リナグリプチンのCmax,ssにメトホルミン併用投与の影響はみられなかったが、AUCτ,ssは20%上昇した[19]（外国人データ）。

16.7.5 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)45mg1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AUCτ,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、Cmax,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AUCτ,ss及びCmax,ssにリナグリプチン併用投与の影響はみられなかった。[20]（外国人データ）

16.7.6 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5mg1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Cmaxはリナグリプチン併用投与により14%低下した。[21]（外国人データ）

16.7.7 その他の薬剤との併用

ワルファリン（CYP2C9の基質）[22]、ジゴキシン（P-糖蛋白で輸送される）[23]、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）[24]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

該当資料なし

(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

16.2 吸収

16.2.1 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）[4]（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

「Ⅷ.6.(5)妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ.6.(6)授乳婦」の項参照

(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

16.3分布

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。[7]

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

16.4.2 健康成人に^{14}C-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%）[11]（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

16.4 代謝

16.4.1 ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞による^{14}C-リナグリプチンの代謝は極めて弱いが、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[8]。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（Ki=115μM）、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。[9] 酵素誘導試験においてCYP1A2、2B6、3A4の誘導はみられなかった[10]。（*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
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%）。（「Ⅷ.7.相互作用」の項参照）

16.5 排泄

16.5.1 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。[1)]

16.5.2 外国人健康成人（6例）に^{14}C-リナグリプチン10mg[注)]を単回経口投与したとき[11)]、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[12)]。（外国人データ）

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
16.5 排泄

16.5.3 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55μM）[13)]。（*in vitro*）

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
16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 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4）。単回投与後のAUC_{0-24h}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、Cmax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5）。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。[14)]（外国人データ）

表4　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_{0-24h}［nM・h］	101（32.6）	130（11.0）	158（44.3）	142（26.3）	155（16.8）
Cmax［nM］	7.32（62.7）	9.20（18.1）	11.5（89.1）	10.8（55.0）	11.0（28.6）
fe_{0-24h}［%］	0.232（183）	0.332（117）	0.368（391）	0.308（104）	―
$CL_{R,0-24h}$［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（Ccr）＞80mL/min、
軽度腎機能障害：Ccr＞50～≤80mL/min、
中等度腎機能障害：Ccr＞30～≤50mL/min、
高度腎機能障害：Ccr≤30mL/min、
末期腎機能障害：Ccr≤30mL/minで血液透析が必要

表5　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・h］	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：Ccr＞80mL/min、高度腎機能障害：Ccr≤30mL/min

16.6.2 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5mg1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_{0-24h}は健康被験者に比べて1.0倍、Cmax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。[15]（外国人データ）

16.6.3 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[2)]。

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」を参照すること。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。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. 2. 薬理作用」の項参照

(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：リナグリプチン錠5mg「日新」　処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：リナグリプチン水和物　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

患者向け医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：　トラゼンタ錠5mg

同　効　薬：　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、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、リナグリプチン

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「日新」	2026年8月17日	30800AMX00246000	―	―

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	レセプト電算処理 システム用コード
リナグリプチン錠5mg「日新」	―	―	―	―

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。

ＸⅠ．文献

1. 引用文献

1)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)
2) 検証試験（トラゼンタ錠：2011年7月1日承認、申請資料概要2.7.3.5、2.7.6.4）
3) 社内資料：生物学的同等性試験
4) Retlich S,et al.：Clin Pharmacokinet.2010；49（12）：829-840.
5) Graefe-Mody U,et al.：Clin Ther.2011；33（8）：1096-1103.
6) 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）
7) 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）
8) 非臨床薬物動態試験（代謝）①（トラゼンタ錠：2011年7月1日承認、申請資料概要2.6.4.5）
9) 非臨床薬物動態試験（代謝）②（トラゼンタ錠：2011年7月1日承認、申請資料概要2.7.2.3）
10) 非臨床薬物動態試験（代謝）③（トラゼンタ錠：2011年7月1日承認、申請資料概要2.6.4.5）
11)健康成人を対象とした^{14}C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)
12) 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）
13) 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）
14) Graefe-Mody U, et al.：Diabetes Obes Metab. 2011；13（10）：939-946.
15) Graefe-Mody U, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2012；74（1）：75-85.
16) 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）
17) 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）
18) Graefe-Mody U,et al.：Int J Clin Pharmacol Ther.2010；48（6）：367-374.
19) Graefe-Mody EU,et al.：Curr Med Res Opin.2009；25（8）：1963-1972.
20) Graefe-Mody EU,et al.：Int J Clin Pharmacol Ther.2010；48（10）：652-661.
21) Graefe-Mody U,et al.：Drug Metab Pharmacokinet.2011；26（2）：123-129.
22) Graefe-Mody EU,et al.：Int J Clin Pharmacol Ther.2011；49（5）：300-310.
23) Friedrich C,et al.：Eur J Drug Metab Pharmacokinet.2011；36（1）：17-24.
24) Friedrich C,et al.：Clin Drug Investig.2011；31（9）：643-653.
25) 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）
26) 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）
27) Rauch T, et al.：Diabetes Ther. 2012；3（1）：10.
28) 非臨床薬効薬理試験（トラゼンタ錠：2011年7月1日承認、申請資料概要2.6.2.2）
29) 非臨床薬効薬理試験（トラゼンタ錠：2011年7月1日承認、申請資料概要2.6.2.2）
30) Horie Y, et al.：Clin Ther. 2011；33（7）：973-989.
31) 社内資料：安定性試験
32) 社内資料：無包装状態及び一次包装状態の安定性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ. 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

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

（1）粉砕あるいは脱カプセル

個別に照会すること。

照会先：日本ケミファ株式会社 くすり相談室

TEL.0120-47-9321 03-3863-1225／FAX.03-3861-9567

受付時間：9:00～17:30（土日、祝日および当社休業日を除く）

医療関係者向けホームページ

https://www.nc-medical.com/

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

照会先：日本ケミファ株式会社 くすり相談室

TEL.0120-47-9321 03-3863-1225／FAX.03-3861-9567

受付時間：9:00～17:30（土日、祝日及び当社休業日を除く）

医療関係者向けホームページ

https://www.nc-medical.com/

2. その他の関連資料

該当資料なし