

## 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

選択的DPP-4阻害剤-2型糖尿病治療剤-  
テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物錠テネリア<sup>®</sup>錠 20mgテネリア<sup>®</sup>錠 40mgTENELIA<sup>®</sup> TABLETS

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物口腔内崩壊錠

テネリア<sup>®</sup>OD錠 20mgテネリア<sup>®</sup>OD錠 40mgTENELIA<sup>®</sup> OD TABLETS

剤形	普通錠：フィルムコーティング錠 OD錠：素錠（口腔内崩壊錠）			
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	テネリア錠	20mg	1錠中テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 31mg （テネリグリプチンとして 20mg）含有	
		40mg	1錠中テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 62mg （テネリグリプチンとして 40mg）含有	
	テネリア OD錠	20mg	1錠中テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 31mg （テネリグリプチンとして 20mg）含有	
		40mg	1錠中テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 62mg （テネリグリプチンとして 40mg）含有	
一般名	和名：テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物（JAN） 洋名：Teneligliptin Hydrobromide Hydrate（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	販売名	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	テネリア錠 20mg	2012年6月29日	2012年8月28日	2012年9月10日
	テネリア錠 40mg	2018年8月27日	2018年11月28日	2018年12月3日
	テネリア OD錠 20mg	2021年2月5日	2021年6月18日	2021年6月18日
テネリア OD錠 40mg	2021年2月5日	2021年6月18日	2021年6月18日	
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.mt-pharma.co.jp/">https://medical.mt-pharma.co.jp/</a>			

本IFはテネリア錠：2024年9月改訂及びテネリア OD錠：2024年9月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。

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。

(01)14987081102614  
テネリア錠(01)14987081105929  
テネリア OD錠

「添文ナビ（アプリ）」を使ってGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子化された添付文書を閲覧いただけます。

## 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て、「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、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

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	7	VI. 薬効薬理に関する項目	33
1. 開発の経緯	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	33
2. 製品の治療学的特性	7	2. 薬理作用	33
3. 製品の製剤学的特性	8		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	8	VII. 薬物動態に関する項目	38
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	8	1. 血中濃度の推移	38
6. RMPの概要	8	2. 薬物速度論的パラメータ	42
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	43
II. 名称に関する項目	9	4. 吸収	43
1. 販売名	9	5. 分布	44
2. 一般名	9	6. 代謝	44
3. 構造式又は示性式	9	7. 排泄	46
4. 分子式及び分子量	10	8. トランスポーターに関する情報	46
5. 化学名（命名法）又は本質	10	9. 透析等による除去率	47
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	10	10. 特定の背景を有する患者	47
		11. その他	48
III. 有効成分に関する項目	11		
1. 物理化学的性質	11	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	49
2. 有効成分の各種条件下における安定性	11	1. 警告内容とその理由	49
3. 有効成分の確認試験法、定量法	11	2. 禁忌内容とその理由	49
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	49
IV. 製剤に関する項目	12	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	49
1. 剤形	12	5. 重要な基本的注意とその理由	49
2. 製剤の組成	12	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	50
3. 添付溶解液の組成及び容量	13	7. 相互作用	53
4. 力価	13	8. 副作用	55
5. 混入する可能性のある夾雑物	13	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	62
6. 製剤の各種条件下における安定性	13	10. 過量投与	62
7. 調製法及び溶解後の安定性	14	11. 適用上の注意	63
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	14	12. その他の注意	63
9. 溶出性	14		
10. 容器・包装	15	IX. 非臨床試験に関する項目	64
11. 別途提供される資材類	16	1. 薬理試験	64
12. その他	16	2. 毒性試験	65
V. 治療に関する項目	17	X. 管理的事項に関する項目	69
1. 効能又は効果	17	1. 規制区分	69
2. 効能又は効果に関連する注意	17	2. 有効期間	69
3. 用法及び用量	17		
4. 用法及び用量に関連する注意	17		
5. 臨床成績	17		

3. 包装状態での貯法	69
4. 取扱い上の注意	69
5. 患者向け資材	69
6. 同一成分・同効薬	69
7. 国際誕生年月日	69
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	69
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	70
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	70
11. 再審査期間	70
12. 投薬期間制限に関する情報	70
13. 各種コード	70
14. 保険給付上の注意	71
<b>X I . 文献</b>	<b>72</b>
1. 引用文献	72
2. その他の参考文献	73
<b>X II . 参考資料</b>	<b>75</b>
1. 主な外国での発売状況	75
2. 海外における臨床支援情報	76
<b>X III . 備考</b>	<b>77</b>
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	77
2. その他の関連資料	82

## 略語表

略語	略語内容
AUC	血漿中時間曲線下面積
Ccr	クレアチニンクリアランス
CRP	C-反応性蛋白
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
DPP8	ジペプチジルペプチダーゼ 8
DPP9	ジペプチジルペプチダーゼ 9
FAP	線維芽細胞活性化たん白質
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
hERG	human ether-a-go-go related gene
LDH	乳酸脱水素酵素
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
OAT1	有機アニオントランスポーター 1
OAT3	有機アニオントランスポーター 3
OCT2	有機カチオントランスポーター 2
OD	口腔内崩壊
ZF	Zucker Fatty
ZL	Zucker Lean

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

テネリア錠（一般名：テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物）は、田辺三菱製薬株式会社で創製された初の日本オリジンのジペプチジルペプチダーゼ-4（以下、DPP-4）阻害薬である。テネリア錠は活性型グルカゴン様ペプチド-1（以下、GLP-1）の血中濃度を上昇させることにより、血糖依存的なインスリン分泌促進・グルカゴン分泌抑制をもたらす血糖降下作用を発揮する2型糖尿病治療剤である。

テネリア錠は、非臨床試験において選択的なDPP-4阻害作用を示した。臨床試験においては、食事療法・運動療法のみ、並びに食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤又はチアゾリジン系薬剤を使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、テネリア錠を1日1回投与したところ、いずれの試験においても優れた血糖コントロール効果が認められた。

また、臨床薬理試験において、1日1回投与により朝食、昼食、夕食後の血糖値並びに空腹時血糖値を改善した。

以上の非臨床・臨床試験により、テネリア錠の2型糖尿病に対する有効性と安全性が確認されたことから、2011年8月に承認申請を行い、2型糖尿病（①食事療法、運動療法のみ、②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用、③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用、のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る）を効能・効果として2012年6月にテネリア錠20mgの製造販売承認を取得し、同年9月に販売を開始した。その後、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬食審査発0709第1号、平成22年7月9日）」に従い国内で実施した併用試験において、2型糖尿病患者にグリニド系薬剤、ビグアナイド系薬剤又は $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤にテネリア錠を併用投与した場合の安全性及び有効性が確認されたことから、効能・効果を「2型糖尿病」として2013年12月に承認を取得した。

その後、医療現場において、患者の利便性向上に貢献し、治療の選択の幅を広げることができる製剤として高用量製剤が望まれていたことから、テネリア錠40mgの開発を行い、2018年8月に製造販売承認を取得し、同年12月に販売を開始した。

また、高齢者、テネリア錠（普通錠）服用が困難な患者、水分の摂取制限が必要な患者等における利便性の向上や服薬コンプライアンスの向上が期待できることから、口腔内崩壊錠の開発を行い、2021年2月にテネリアOD錠20mg及びテネリアOD錠40mgの製造販売承認を取得し、同年6月に販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 1日1回投与により、HbA1c低下作用を発揮する。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
- (2) 普通錠の血漿中濃度の半減期は20mgで24.2時間、40mgで20.8時間である。（単回投与時）（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- (3) 1日1回投与により、3食後の食後高血糖及び翌朝の空腹時血糖値を改善する。（「VI. 2. (2) 3 臨床薬理試験」の項参照）
- (4) 肝臓・腎臓より2ルートで消失する。（「VII. 7. 排泄」の項参照）
- (5) 2型糖尿病患者を対象とした国内全臨床試験（効能追加承認時）における副作用（臨床検査値の異常も含む）は、総症例数1,645例中156例（9.5%）232件に認められた。主な副作用は、低血糖症43例（2.6%）、便秘14例（0.9%）等であった。重大な副作用として特に他の糖尿病用薬との併用で重篤な低血糖症状があらわれることがある。また、腸閉

## I. 概要に関する項目

---

塞、肝機能障害、間質性肺炎、類天疱瘡、急性膵炎があらわれることがある。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

普通錠と OD 錠の 2 つの剤形を有する。OD 錠では、普通錠との生物学的同等性が確認されている。〔「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照〕

### 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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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 :

テネリア錠 20mg  
 テネリア錠 40mg  
 テネリア OD 錠 20mg  
 テネリア OD 錠 40mg

## (2) 洋名 :

TENELIA TABLETS 20mg  
 TENELIA TABLETS 40mg  
 TENELIA OD TABLETS 20mg  
 TENELIA OD TABLETS 40mg

## (3) 名称の由来 :

Tenere (イタリア語 ; 保つ)、Liaison (フランス語 ; つなぎ) より。1日1回投与の本剤が、24時間効果を保ち、糖尿病治療の目標への懸け橋になるようにとの願いを込めて命名した。

## 2. 一般名

## (1) 和名 (命名法) :

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 (JAN)

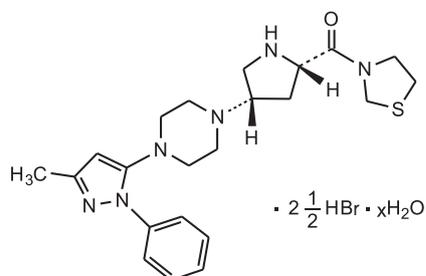
## (2) 洋名 (命名法) :

Teneligliptin Hydrobromide Hydrate (JAN)  
 teneligliptin (INN)

## (3) ステム (s t e m) :

ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬 : -gliptin

## 3. 構造式又は示性式

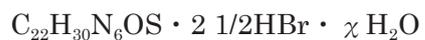


## II. 名称に関する項目

---

### 4. 分子式及び分子量

分子式：



分子量：

628.86 (無水物)

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

{(2*S*,4*S*)-4-[4-(3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-yl}(1,3-thiazolidin-3-yl)methanone hemipentahydrobromide hydrate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：MP-513

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の粉末である。

(2) 溶解性：

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくい。

(3) 吸湿性：

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：約 201℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

pKa：1.7、3.8、7.3

(6) 分配係数：

LogD：pH 依存性があり、酸性領域では LogD は小さい。

(7) その他の主な示性値：

旋光性：光学活性体であり、左旋性を示す。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験 <sup>*1</sup>	25℃/60%RH		密閉容器	3年	規格内
加速試験 <sup>*1</sup>	40℃/75%RH		密閉容器	6ヵ月	規格内
苛酷試験 <sup>*2</sup>	温度	60℃	ガラス容器 (開放)	30日	規格内
	湿度	25℃/85%RH	ガラス容器 (開放)	3ヵ月	規格内
	光	D65 ランプ	シャーレ (開放)	120万 lx・hr <sup>*3</sup>	規格内

\*1.試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、含量、旋光度、pH

\*2.試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、含量、pH

\*3.総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m<sup>2</sup>

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）

(3) 臭化物の定性反応 (1)

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：

テネリア錠：フィルムコーティング錠  
 テネリア OD 錠：素錠（口腔内崩壊錠）

#### (2) 製剤の外観及び性状：

販売名	テネリア錠 20mg			テネリア錠 40mg		
性状・剤形	うすい赤色 フィルムコーティング錠			やわらかい黄みの赤色 フィルムコーティング錠		
外形						
規格	直径 (mm) 7.1	厚さ (mm) 3.1	重量 (mg) 125	直径 (mm) 8.6	厚さ (mm) 4.5	重量 (mg) 248

販売名	テネリア OD 錠 20mg			テネリア OD 錠 40mg		
性状・剤形	帯黄白色・素錠 (口腔内崩壊錠)			微黄色・素錠 (口腔内崩壊錠)		
外形						
規格	直径 (mm) 7.5	厚さ (mm) 3.1	重量 (mg) 140	直径 (mm) 9.0	厚さ (mm) 4.4	重量 (mg) 280

#### (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：

販売名	テネリア錠 20mg	テネリア錠 40mg
有効成分 (1錠中)	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 31mg (テネリグリプチンとして 20mg)	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 62mg (テネリグリプチンとして 40mg)
添加剤	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 400、酸化チタン、三二酸化鉄、硬化油	

販売名	テネリア OD 錠 20mg	テネリア OD 錠 40mg
有効成分 (1錠中)	テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物 31mg (テネリグリブチンとして 20mg)	テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物 62mg (テネリグリブチンとして 40mg)
添加剤	軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、エチルセルロース、セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム、クエン酸トリエチル、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール（完全けん化物）、クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、スクラロース、香料、黄色三二酸化鉄、トコフェロール	

## (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

テネリア錠 20mg

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25°C/60%RH		PTP+紙箱	3年	規格内
			樹脂製ボトル	3年	規格内
	30°C/65%RH		PTP+紙箱	5年	規格内（類縁物質の増加が認められ、わずかに水分（規格値なし）の増加及び硬度（規格値なし）の低下が認められた）
			樹脂製ボトル	5年	規格内（類縁物質の増加が認められ、わずかに水分（規格値なし）の増加が認められた）
加速試験*1	40°C/75%RH		PTP+紙箱	6ヵ月	規格内（類縁物質の増加が認められ、わずかに水分（規格値なし）の増加及び硬度（規格値なし）の低下が認められた）
			樹脂製ボトル	6ヵ月	規格内
苛酷試験*1	光	D65 ランプ	シャーレ (開放)	120万 lx・hr*2	規格内（類縁物質の増加が認められた）

\*1.試験項目：性状、確認試験、純度試験、硬度、水分、溶出試験、含量

\*2.総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m<sup>2</sup>以上

#### IV. 製剤に関する項目

##### テネリア錠 40mg

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25°C/60%RH		PTP + 紙箱	3年	規格内
加速試験*1	40°C/75%RH		PTP + 紙箱	6ヵ月	規格内（類縁物質の増加が認められ、わずかに水分（規格値なし）の増加及び硬度（規格値なし）の低下が認められた）
苛酷試験*1	光	D65 ランプ	シャーレ （開放）	120万 lx・hr*2	規格内（類縁物質の増加が認められた）

\*1.測定項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法

参考測定項目：純度試験（鏡像異性体）、硬度、水分

\*2.総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m<sup>2</sup>以上

##### テネリア OD 錠 20mg、OD 錠 40mg

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25°C/60%RH		PTP/乾燥剤/ アルミニウム袋	3年	規格内（純度試験（類縁物質）において類縁物質のわずかな増加が認められた）
加速試験*1	40°C/75%RH		PTP/乾燥剤/ アルミニウム袋	6ヵ月	規格内（純度試験（類縁物質）において類縁物質のわずかな増加が認められ、崩壊試験において崩壊時間の減少が認められた）
苛酷試験*1	光	D65 ランプ	シャーレ （開放）	120万 lx・hr*2	規格内（類縁物質の増加が認められた）
			PTP 包装		
			PTP/乾燥剤/ アルミニウム袋		規格内

\*1.測定項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、溶出性、崩壊性、定量法

参考測定項目：純度試験（鏡像異性体）、硬度、水分

\*2.総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m<sup>2</sup>以上

#### 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

溶出試験法（パドル法）

<参考>

普通錠：

下記の条件について溶出試験を実施した結果、判定基準に適合し、テネリア錠 40mg と標準製剤（テネリア錠 20mg）の溶出挙動は同等であると判定された<sup>1)</sup>。（含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインによる）

検体	試験製剤：テネリア錠 40mg 標準製剤：テネリア錠 20mg
試験法	パドル法
回転数	50rpm
判定基準	平均溶出率：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±10%の範囲にある。 個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

## OD 錠：

下記の条件について溶出試験を実施した結果、判定基準に適合し、テネリア OD 錠 40mg（標準製剤）とテネリア OD 錠 20mg（試験製剤）の溶出挙動は同等であると判定された<sup>2)</sup>。（含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインによる）

検体	試験製剤：テネリア OD 錠 20mg 標準製剤：テネリア OD 錠 40mg
試験法	パドル法
回転数	50rpm
判定基準	平均溶出率：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±10%の範囲にある。 個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

## 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：

テネリア錠 20mg：100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]、  
140 錠 [14 錠 (PTP) × 10]、700 錠 [14 錠 (PTP) × 50]、  
500 錠 [バラ]

テネリア錠 40mg：100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

テネリア OD 錠 20mg：100 錠 [10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

テネリア OD 錠 40mg：100 錠 [10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

## (3) 予備容量：

該当しない

## (4) 容器の材質：

普通錠：

PTP 包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔）＋紙箱

バラ包装：ポリエチレン製ボトル、ポリプロピレン製キャップ＋紙箱

#### IV. 製剤に関する項目

---

OD錠：

PTP包装：PTP（ポリ塩化ビニル／ポリクロトリフルオロエチレンフィルム、アルミニウム箔）、アルミニウム袋（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）  
＋乾燥剤

#### 11. 別途提供される資材類

該当しない

#### 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

## &lt;解説&gt;

本剤の有効成分であるテネリグリプチンは、選択的で持続性に優れた DPP-4 阻害作用を示し、2 型糖尿病患者に対して血糖コントロール改善作用を示した。

## 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

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。

## &lt;解説&gt;

糖尿病用薬の一般的な注意事項として設定した。

## 3. 用法及び用量

## (1) 用法及び用量の解説：

通常、成人にはテネリグリプチンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40mg 1 日 1 回に増量することができる。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

本剤は 20mg 1 日 1 回投与により、投与 24 時間後まで十分な DPP-4 阻害効果を示した。また、本剤の血漿中濃度について、血漿中時間曲線下面積（以下、AUC）及び投与後 24 時間値への食事の影響は小さく、空腹時投与、食後投与のいずれでも有効性が期待できる。本剤は 2 型糖尿病患者に対して、臨床推奨用量である 20mg で、血糖コントロール改善作用を示した。また、20mg で効果が不十分な 2 型糖尿病患者に対して、40mg への増量後に血糖コントロールの改善を示した。

なお、40mg への増量に際しては、腎機能障害者及び肝機能障害者の臨床試験での使用経験は限られていること、医療現場では複数の薬剤と併用される可能性や様々な合併症を持つ患者に使用される可能性があることに留意し、可否を慎重に判断する必要がある。

## 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：

1) 単独療法、スルホニルウレア系薬剤との併用療法及びチアゾリジン系薬剤との併用療法  
(2012 年 6 月承認)

V. 治療に関する項目

地域	試験区分	試験名	資料区分
国内	第Ⅰ相	第Ⅰ相単回投与試験	評価資料
		第Ⅰ相反復投与試験	評価資料
	第Ⅱ相	探索的試験	評価資料
		用量設定試験	評価資料
	第Ⅲ相	検証的試験	評価資料
		スルホニルウレア系薬剤併用試験	評価資料
		チアゾリジン系薬剤併用試験	評価資料
		長期投与試験	評価資料
	臨床薬理	生物学的同等性試験	評価資料
		グリメピリドとの薬物相互作用試験	評価資料
		ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験	評価資料
		2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験	評価資料
		食事の影響試験	評価資料
	国外	第Ⅰ相	第Ⅰ相単回投与試験
第Ⅰ相反復投与試験			参考資料
第Ⅱ相		第Ⅱ相メトホルミン併用試験	参考資料
臨床薬理		男女比較、高齢者非高齢者比較薬物動態試験	参考資料
		2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験	参考資料
		マスバランス試験	参考資料
		メトホルミンとの薬物相互作用試験	参考資料
		ケトコナゾールとの薬物相互作用試験	参考資料
		腎機能障害者を対象とした薬物動態試験	参考資料
		肝機能障害者を対象とした薬物動態試験	参考資料
QT/QTc 評価試験		評価資料	

2) 単独療法、グリニド系薬剤との併用療法、ビグアナイド系薬剤との併用療法及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法 (2013年12月承認)

地域	試験区分	試験名	資料区分
国内	第Ⅲ相	単独及び併用療法長期投与試験	評価資料
		検証的試験*	評価資料
		スルホニルウレア系薬剤併用試験*	評価資料
		チアゾリジン系薬剤併用試験*	評価資料
		長期投与試験*	評価資料
国外	臨床薬理	メトホルミンとの薬物相互作用試験*	参考資料

※：2012年6月承認時にも提出

## (2) 臨床薬理試験：

1) 第 I 相単回投与試験<sup>3)</sup>

日本人健康成人男性 48 例（プラセボ 12 例、本剤 36 例）を対象に、本剤単回経口投与時の安全性、薬物動態、及び薬力学的作用を検討するため、本剤 2.5、10、20、40、80 又は 160mg を空腹時単回経口投与した。副作用はプラセボ群の 3/12 例に 3 件（下痢、傾眠及び体位性めまい、各 1 件）、本剤群の 5/36 例に 6 件（10mg 群：下痢 2 件、上腹部痛、体位性めまい、各 1 件、40mg 群：頭痛、腹痛、各 1 件）認められた。バイタルサイン及び心電図において、特に問題となる変動は認められず、死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例も認められなかった。

薬物動態の結果は「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはテネリグリプチンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40mg 1 日 1 回に増量することができる。」である。

2) 第 I 相反復投与試験<sup>4)</sup>

日本人健康成人男性 20 例（プラセボ 6 例、本剤 14 例）を対象に、本剤単回及び反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、本剤 20mg 又は 80mg を朝食 30 分前に単回経口投与し、その 72 時間後から同量を 1 日 1 回朝食 30 分前に 7 日間経口投与した。副作用はプラセボ群の 3/6 例に 9 件（下痢、顎痛、貧血、動悸、倦怠感、傾眠、食欲不振、各 1 件、腹痛 2 件）、本剤群の 4/14 例に 5 件（20mg 群：心室性期外収縮 2 件、傾眠 1 件、80mg 群：心室性期外収縮/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、各 1 件）認められた。死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

薬物動態の結果は「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはテネリグリプチンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40mg 1 日 1 回に増量することができる。」である。

## (3) 用量反応探索試験：

探索的試験<sup>5)</sup>

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照
対象	2 型糖尿病患者
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 年齢：20 歳以上 75 歳以下</li> <li>・ HbA1c (NGSP 値)：6.8%以上 9.8%未満の患者</li> <li>・ 空腹時血糖：126mg/dL 以上 240mg/dL 以下の患者</li> <li>・ 治療期開始前 12 週間以上にわたって食事療法・運動療法を実施している患者</li> </ul>
試験方法	4 週間の観察期間にプラセボを 1 日 1 回朝食前（朝食 30 分前）に経口投与後、プラセボ、本剤 2.5、10 又は 40mg を 1 日 1 回朝食前（朝食 30 分前）に 12 週間経口投与した。
主な評価項目	主要評価項目：HbA1c (NGSP 値) 副次評価項目：空腹時血糖、食後血糖

## V. 治療に関する項目

結果	<p>&lt;有効性&gt;            主要評価項目である観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時）までの HbA1c（NGSP 値）変化量は次表のとおりであり、本剤群ではいずれもプラセボ群に対して有意な HbA1c（NGSP 値）の低下を示した。            副次評価項目の血糖値は、本剤群ではいずれもプラセボ群に対して有意な低下を示した。            なお、解析対象集団は PPS（per protocol set）とした。</p> <p>観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時）までの HbA1c（NGSP 値）変化量（PPS）</p>																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>例数</th> <th>投与前からの変化量<sup>a)</sup></th> <th>プラセボ群との差<sup>b)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>43</td> <td>0.36±0.08</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>2.5mg 群</td> <td>47</td> <td>-0.30±0.08</td> <td>-0.65* [-0.89,-0.42]</td> </tr> <tr> <td>10mg 群</td> <td>39</td> <td>-0.64±0.09</td> <td>-0.99* [-1.23,-0.75]</td> </tr> <tr> <td>40mg 群</td> <td>45</td> <td>-0.75±0.08</td> <td>-1.11* [-1.34,-0.87]</td> </tr> </tbody> </table>				投与群	例数	投与前からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup>	プラセボ群	43	0.36±0.08	—	2.5mg 群	47	-0.30±0.08	-0.65* [-0.89,-0.42]	10mg 群	39	-0.64±0.09	-0.99* [-1.23,-0.75]	40mg 群	45	-0.75±0.08	-1.11* [-1.34,-0.87]									
	投与群	例数	投与前からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup>																													
	プラセボ群	43	0.36±0.08	—																													
	2.5mg 群	47	-0.30±0.08	-0.65* [-0.89,-0.42]																													
	10mg 群	39	-0.64±0.09	-0.99* [-1.23,-0.75]																													
	40mg 群	45	-0.75±0.08	-1.11* [-1.34,-0.87]																													
	<p>a) 最小二乗平均値±標準誤差、b) [ ] は両側 95%信頼区間            *p&lt;0.0001</p>																																
	<p>観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時）までの血糖値変化量（PPS）</p>																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>投与群</th> <th>投与前からの変化量<sup>a)</sup></th> <th>プラセボ群との差<sup>b)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">空腹時血糖 (mg/dL)</td> <td>プラセボ群 (n=43)</td> <td>7.2±3.0</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>2.5mg 群 (n=47)</td> <td>-12.3±2.9</td> <td>-19.5* [-27.8,-11.2]</td> </tr> <tr> <td>10mg 群 (n=39)</td> <td>-19.5±3.2</td> <td>-26.7* [-35.4,-18.0]</td> </tr> <tr> <td>40mg 群 (n=45)</td> <td>-19.1±3.0</td> <td>-26.3* [-34.7,-17.9]</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">食後 2 時間血糖 (mg/dL)</td> <td>プラセボ群 (n=42)</td> <td>4.0±6.1</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>2.5mg 群 (n=47)</td> <td>-31.0±5.8</td> <td>-35.1* [-51.7,-18.4]</td> </tr> <tr> <td>10mg 群 (n=38)</td> <td>-60.9±6.5</td> <td>-65.0* [-82.4,-47.6]</td> </tr> <tr> <td>40mg 群 (n=45)</td> <td>-52.6±5.9</td> <td>-56.7* [-73.4,-39.9]</td> </tr> </tbody> </table>				評価項目	投与群	投与前からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup>	空腹時血糖 (mg/dL)	プラセボ群 (n=43)	7.2±3.0	—	2.5mg 群 (n=47)	-12.3±2.9	-19.5* [-27.8,-11.2]	10mg 群 (n=39)	-19.5±3.2	-26.7* [-35.4,-18.0]	40mg 群 (n=45)	-19.1±3.0	-26.3* [-34.7,-17.9]	食後 2 時間血糖 (mg/dL)	プラセボ群 (n=42)	4.0±6.1	—	2.5mg 群 (n=47)	-31.0±5.8	-35.1* [-51.7,-18.4]	10mg 群 (n=38)	-60.9±6.5	-65.0* [-82.4,-47.6]	40mg 群 (n=45)	-52.6±5.9
評価項目	投与群	投与前からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup>																														
空腹時血糖 (mg/dL)	プラセボ群 (n=43)	7.2±3.0	—																														
	2.5mg 群 (n=47)	-12.3±2.9	-19.5* [-27.8,-11.2]																														
	10mg 群 (n=39)	-19.5±3.2	-26.7* [-35.4,-18.0]																														
	40mg 群 (n=45)	-19.1±3.0	-26.3* [-34.7,-17.9]																														
食後 2 時間血糖 (mg/dL)	プラセボ群 (n=42)	4.0±6.1	—																														
	2.5mg 群 (n=47)	-31.0±5.8	-35.1* [-51.7,-18.4]																														
	10mg 群 (n=38)	-60.9±6.5	-65.0* [-82.4,-47.6]																														
	40mg 群 (n=45)	-52.6±5.9	-56.7* [-73.4,-39.9]																														
<p>a) 最小二乗平均値±標準誤差、b) [ ] は両側 95%信頼区間            *p&lt;0.0001</p>																																	
<p>&lt;安全性&gt;            副作用の発現割合は、プラセボ群 2.2%（1/45 例：湿疹）、2.5mg 群 0.0%（0/49 例）、10mg 群 4.4%（2/45 例：発疹、血中トリグリセリド増加、各 1 例）、40mg 群 2.1%（1/47 例：悪心）であった。</p>																																	

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはテネリグリプチンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40mg 1 日 1 回に増量することができる。」である。

## (4) 検証的試験：

## 1) 有効性検証試験：

## 無作為化並行用量反応試験

用量設定試験<sup>6,7)</sup>

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照																						
対象	2型糖尿病患者																						
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 ・年齢：20歳以上75歳以下 ・HbA1c (NGSP値)：6.8%以上9.8%未満の患者 ・空腹時血糖：240mg/dL以下の患者 ・治療開始前12週間以上にわたって食事療法・運動療法を実施している患者																						
試験方法	4週間の観察期間にプラセボを1日1回朝食前(朝食30分前)に経口投与後、プラセボ、本剤10、20又は40mgを1日1回朝食前(朝食30分前)に12週間経口投与した。																						
主な評価項目	主要評価項目：HbA1c (NGSP値) 副次評価項目：空腹時血糖、食後血糖																						
結果	<p>&lt;有効性&gt;          主要評価項目である観察期終了時(ベースライン)から治療期終了時(投与12週時)までのHbA1c (NGSP値)変化量は次表のとおりであり、本剤群ではいずれもプラセボ群に対して有意なHbA1c (NGSP値)の低下を示した。          副次評価項目の血糖値は、本剤群ではいずれもプラセボ群に対して有意な低下を示した。          なお、解析対象集団はFAS (full analysis set) とした。</p> <p>観察期終了時(ベースライン)から治療期終了時(投与12週時)までのHbA1c (NGSP値)変化量 (FAS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>例数</th> <th>投与前からの変化量<sup>a)</sup></th> <th>プラセボ群との差<sup>b)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>80</td> <td>0.11±0.05</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>10mg群</td> <td>84</td> <td>-0.77±0.05</td> <td>-0.88* [-1.03,-0.73]</td> </tr> <tr> <td>20mg群</td> <td>79</td> <td>-0.80±0.05</td> <td>-0.90* [-1.06,-0.75]</td> </tr> <tr> <td>40mg群</td> <td>81</td> <td>-0.91±0.05</td> <td>-1.01* [-1.16,-0.86]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 最小二乗平均値±標準誤差、b) [ ] は両側95%信頼区間          *p&lt;0.0001</p>			投与群	例数	投与前からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup>	プラセボ群	80	0.11±0.05	—	10mg群	84	-0.77±0.05	-0.88* [-1.03,-0.73]	20mg群	79	-0.80±0.05	-0.90* [-1.06,-0.75]	40mg群	81	-0.91±0.05	-1.01* [-1.16,-0.86]
投与群	例数	投与前からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup>																				
プラセボ群	80	0.11±0.05	—																				
10mg群	84	-0.77±0.05	-0.88* [-1.03,-0.73]																				
20mg群	79	-0.80±0.05	-0.90* [-1.06,-0.75]																				
40mg群	81	-0.91±0.05	-1.01* [-1.16,-0.86]																				

## V. 治療に関する項目

結果	観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時）までの血糖値変化量（FAS）		
	評価項目	投与群	投与前からの変化量 <sup>a)</sup> プラセボ群との差 <sup>b)</sup>
空腹時血糖 (mg/dL)	プラセボ群 (n=80)	2.8±2.0	—
	10mg 群 (n=84)	-15.0±2.0	-17.8* [-23.4,-12.1]
	20mg 群 (n=78)	-14.1±2.1	-16.9* [-22.6,-11.2]
	40mg 群 (n=81)	-17.2±2.0	-20.0* [-25.7,-14.3]
食後 2 時間血糖 (mg/dL)	プラセボ群 (n=76)	7.3±4.5	—
	10mg 群 (n=83)	-43.3±4.3	-50.6* [-62.8,-38.4]
	20mg 群 (n=76)	-49.4±4.5	-56.8* [-69.2,-44.3]
	40mg 群 (n=76)	-51.3±4.5	-58.6* [-71.1,-46.1]

a) 最小二乗平均値±標準誤差、b) [ ] は両側 95%信頼区間  
\*p<0.0001

<安全性>  
副作用の発現割合は、プラセボ群 7.5% (6/80 例：低血糖症 2 例、頭痛、鼓腸、発汗障害、尿中蛋白陽性、各 1 例)、10mg 群 4.8% (4/84 例：便秘 2 例、腹痛、血中尿酸増加/尿中蛋白陽性、各 1 例)、20mg 群 2.5% (2/79 例：湿疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、各 1 例)、40mg 群 13.6% (11/81 例：低血糖症、高脂血症、回転性めまい、十二指腸潰瘍、消化管運動障害、腹痛、腹部膨満/低血糖症、便秘/低血糖症、尿管結石、血中カリウム増加、尿中蛋白陽性、各 1 例) であった。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはテネリグリプチンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40mg 1 日 1 回に増量することができる。」である。

### 比較試験

#### ① 検証的試験<sup>8)</sup>

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照
対象	2 型糖尿病患者
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・ 年齢：20 歳以上 76 歳未満 ・ HbA1c (NGSP 値)：6.8%以上 10.3%未満の患者 ・ 空腹時血糖：270mg/dL 以下の患者 ・ 治療期開始前 12 週間以上にわたって食事療法・運動療法を実施している患者
試験方法	4 週間の観察期間にプラセボを 1 日 1 回朝食前（朝食 30 分前）に経口投与後、プラセボ又は本剤 20mg を 1 日 1 回朝食前（朝食 30 分前）に 12 週間経口投与した。
主な評価項目	主要評価項目：HbA1c (NGSP 値) 副次評価項目：空腹時血糖、食後血糖

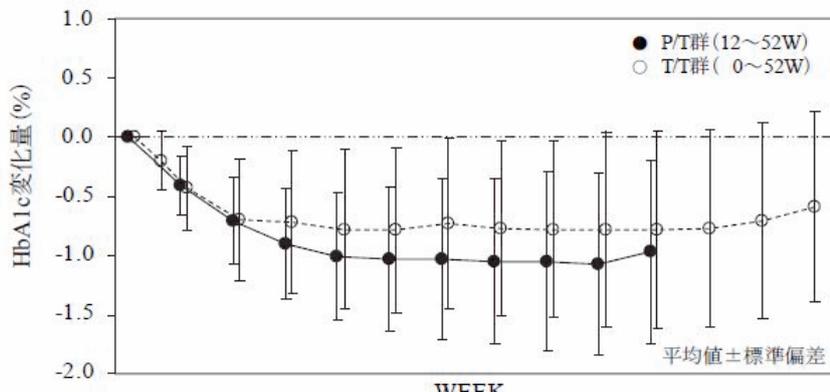
結果	<p>&lt;有効性&gt;                  主要評価項目である観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時）までの HbA1c（NGSP 値）変化量は次表のとおりであり、20mg 群とプラセボ群の変化量の群間差（最小二乗平均値）とその 95%信頼区間は 0.79 [0.64-0.94]（%）であり、20mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。なお、解析対象集団は FAS とした。                  副次評価項目の血糖値は、プラセボ群に対して有意な低下を示した。</p> <p>観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時）までの HbA1c（NGSP 値）変化量（FAS）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>例数</th> <th>投与前からの変化量<sup>a)</sup></th> <th>プラセボ群との差<sup>b)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>104</td> <td>0.17±0.05</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>20mg 群</td> <td>99</td> <td>-0.62±0.05</td> <td>-0.79* [-0.94,-0.64]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 最小二乗平均値±標準誤差、b) [ ] は両側 95%信頼区間 *p&lt;0.0001</p> <p>観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時）までの血糖値変化量（FAS）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>投与群</th> <th>投与前からの変化量<sup>a)</sup></th> <th>プラセボ群との差<sup>b)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">空腹時血糖 (mg/dL)</td> <td>プラセボ群 (n=102)</td> <td>-0.2±1.8</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>20mg 群 (n=99)</td> <td>-19.2±1.8</td> <td>-19.0* [-24.0,-13.9]</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">食後 2 時間血糖 (mg/dL)</td> <td>プラセボ群 (n=96)</td> <td>-3.2±3.6</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>20mg 群 (n=97)</td> <td>-47.9±3.5</td> <td>-44.7* [-54.6,-34.8]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 最小二乗平均値±標準誤差、b) [ ] は両側 95%信頼区間 *p&lt;0.0001</p>			投与群	例数	投与前からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup>	プラセボ群	104	0.17±0.05	—	20mg 群	99	-0.62±0.05	-0.79* [-0.94,-0.64]	評価項目	投与群	投与前からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup>	空腹時血糖 (mg/dL)	プラセボ群 (n=102)	-0.2±1.8	—	20mg 群 (n=99)	-19.2±1.8	-19.0* [-24.0,-13.9]	食後 2 時間血糖 (mg/dL)	プラセボ群 (n=96)	-3.2±3.6	—	20mg 群 (n=97)	-47.9±3.5	-44.7* [-54.6,-34.8]
	投与群	例数	投与前からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup>																													
	プラセボ群	104	0.17±0.05	—																													
	20mg 群	99	-0.62±0.05	-0.79* [-0.94,-0.64]																													
	評価項目	投与群	投与前からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup>																													
	空腹時血糖 (mg/dL)	プラセボ群 (n=102)	-0.2±1.8	—																													
		20mg 群 (n=99)	-19.2±1.8	-19.0* [-24.0,-13.9]																													
	食後 2 時間血糖 (mg/dL)	プラセボ群 (n=96)	-3.2±3.6	—																													
		20mg 群 (n=97)	-47.9±3.5	-44.7* [-54.6,-34.8]																													
	<p>&lt;安全性&gt;                  副作用の発現割合は、プラセボ群 4.8%（5/104 例：低血糖症、高血圧、十二指腸炎、便秘、尿中蛋白陽性、各 1 例）、20mg 群 1.0%（1/99 例：便秘）であった。</p>																																

② スルホニルウレア系薬剤併用試験<sup>9)</sup>

試験デザイン	I 期：多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照 II 期：多施設共同、非盲検、長期投与
対象	2 型糖尿病患者
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 ・年齢：20 歳以上 76 歳未満 ・HbA1c（NGSP 値）：7.3%以上 10.3%未満の患者 ・空腹時血糖：270mg/dL 以下の患者 ・治療期開始前 12 週間以上にわたって食事療法・運動療法に加えてグリメピリド投与（1～4mg/日）をしている患者
試験方法	グリメピリドは継続投与し、4 週間の観察期にプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与後、I 期（12 週間の二重盲検期）にプラセボ又は本剤 20mg、II 期（40 週間の非盲検期）に本剤 20mg を 1 日 1 回朝食前（朝食 30 分前）に経口投与した。なお、治療期 24 週後以降での HbA1c（NGSP 値）が 7.3%以上を示し、医師が安全性に問題がないと判断した場合は、本剤 20mg から 40mg へ増量した。
主な評価項目	主要評価項目：HbA1c（NGSP 値）（12 週時） 副次評価項目：空腹時血糖、食後血糖（12 週時）

V. 治療に関する項目

結果	<p>&lt;有効性&gt;                  主要評価項目である観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時）までの HbA1c（NGSP 値）変化量は次表のとおりであり、20mg 群とプラセボ群の変化量の群間差（最小二乗平均値）とその 95%信頼区間は 1.00 [0.84-1.16]（%）であり、20mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。なお、解析対象集団は FAS とした。                  副次評価項目の血糖値は、プラセボ群に対して有意な低下を示した。</p>		
	<p>観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時）までの HbA1c（NGSP 値）変化量（FAS）</p>		
	投与群	例数	投与前からの変化量 <sup>a)</sup> プラセボ群との差 <sup>b)</sup>
	プラセボ群	98	0.29±0.06 —
	20mg 群	96	-0.71±0.06 -1.00* [-1.16,-0.84]
	<p>a) 最小二乗平均値±標準誤差、b) [ ] は両側 95%信頼区間                  *p&lt;0.0001</p>		
	<p>観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時）までの血糖値変化量（FAS）</p>		
	評価項目	投与群	投与前からの変化量 <sup>a)</sup> プラセボ群との差 <sup>b)</sup>
	空腹時血糖 (mg/dL)	プラセボ群 (n=98)	9.8±2.2 —
		20mg 群 (n=96)	-17.3±2.2 -27.1* [-33.2,-21.0]
食後 2 時間血糖 (mg/dL)	プラセボ群 (n=92)	6.0±4.4 —	
	20mg 群 (n=93)	-43.1±4.4 -49.1* [-61.4,-36.7]	
<p>a) 最小二乗平均値±標準誤差、b) [ ] は両側 95%信頼区間                  *p&lt;0.0001</p>			

<p>結果</p>	<p>ベースライン (P/T 群 (I 期プラセボ→II 期テネリグリプチン) : 治療期 12 週、T/T 群 (I、II 期ともテネリグリプチン) : 治療期 0 週 (観察期終了時)) から治療期 52 週時までの HbA1c (NGSP 値) 変化量 (平均値) は P/T 群-0.93%、T/T 群-0.56%で、HbA1c (NGSP 値) 変化量の推移は次図のとおりであり、いずれの投与群でもベースラインからの低下が認められた (p&lt;0.0001、対応のある t 検定)。</p>  <table border="1" data-bbox="502 772 1388 862"> <thead> <tr> <th>症例数</th> <th>2W</th> <th>4W</th> <th>8W</th> <th>12W</th> <th>16W</th> <th>20W</th> <th>24W</th> <th>28W</th> <th>32W</th> <th>36W</th> <th>40W</th> <th>44W</th> <th>48W</th> <th>52W</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P/T 群 (12~52W)</td> <td>—</td> <td>93</td> <td>93</td> <td>92</td> <td>91</td> <td>90</td> <td>90</td> <td>88</td> <td>87</td> <td>87</td> <td>86</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T/T 群 (0~52W)</td> <td>96</td> <td>96</td> <td>95</td> <td>95</td> <td>95</td> <td>94</td> <td>93</td> <td>93</td> <td>91</td> <td>91</td> <td>90</td> <td>88</td> <td>86</td> <td>85</td> </tr> </tbody> </table> <p>HbA1c (NGSP 値) (%) 変化量の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)</p> <p>&lt;安全性&gt;                  二重盲検期における副作用の発現割合は、プラセボ群 6.1% (6/98 例)、20mg 群 8.3% (8/96 例) であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた副作用は低血糖症のみであり、その発現割合はプラセボ群 2.0% (2/98 例)、20mg 群 1.0% (1/96 例) であった。                  治療期 52 週時における副作用の発現割合は、P/T 群 (I 期プラセボ→II 期テネリグリプチン) 21.1% (20/95 例)、T/T 群 (I、II 期ともテネリグリプチン) 17.7% (17/96 例) であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた副作用は低血糖症 (P/T 群 10.5% (10/95 例)、T/T 群 7.3% (7/96 例))、便秘 (P/T 群 0.0% (0/95 例)、T/T 群 2.1% (2/96 例))、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (P/T 群 0.0% (0/95 例)、T/T 群 2.1% (2/96 例)) であった。</p>	症例数	2W	4W	8W	12W	16W	20W	24W	28W	32W	36W	40W	44W	48W	52W	P/T 群 (12~52W)	—	93	93	92	91	90	90	88	87	87	86				T/T 群 (0~52W)	96	96	95	95	95	94	93	93	91	91	90	88	86	85
症例数	2W	4W	8W	12W	16W	20W	24W	28W	32W	36W	40W	44W	48W	52W																																
P/T 群 (12~52W)	—	93	93	92	91	90	90	88	87	87	86																																			
T/T 群 (0~52W)	96	96	95	95	95	94	93	93	91	91	90	88	86	85																																

③ チアゾリジン系薬剤併用試験<sup>10)</sup>

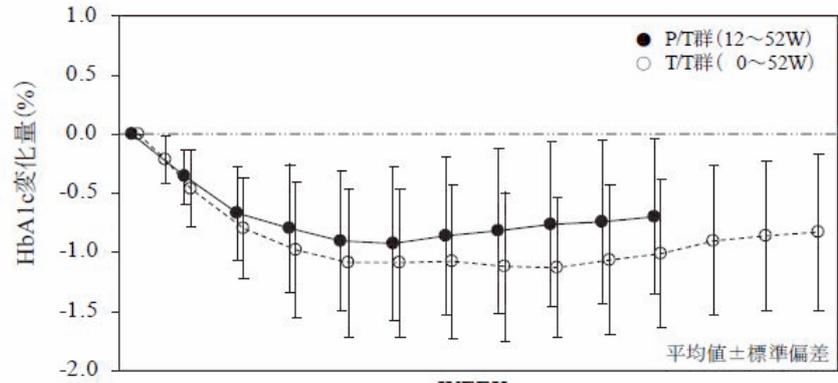
<p>試験デザイン</p>	<p>I 期：多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照                  II 期：多施設共同、非盲検、長期投与</p>
<p>対象</p>	<p>2 型糖尿病患者</p>
<p>主な登録基準</p>	<p>下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者                  ・年齢：20 歳以上 76 歳未満                  ・HbA1c (NGSP 値)：6.8%以上 10.3%未満の患者                  ・空腹時血糖：270mg/dL 以下の患者                  ・治療期開始前 16 週間以上にわたって食事療法・運動療法に加えてピオグリタゾン投与 (15~30mg/日) している患者</p>
<p>試験方法</p>	<p>ピオグリタゾンは継続投与し、4 週間の観察期にプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与後、I 期 (12 週間の二重盲検期) にプラセボ又は本剤 20mg、II 期 (40 週間の非盲検期) に本剤 20mg を 1 日 1 回朝食前 (朝食 30 分前) に経口投与した。なお、治療期 24 週後以降での HbA1c (NGSP 値) が 7.3%以上を示し、医師が安全性に問題がないと判断した場合は、本剤 20mg から 40mg へ増量した。</p>
<p>主な評価項目</p>	<p>主要評価項目：HbA1c (NGSP 値) (12 週時)                  副次評価項目：空腹時血糖、食後血糖 (12 週時)</p>

V. 治療に関する項目

結果	<p>&lt;有効性&gt;                  主要評価項目である観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時）までの HbA1c（NGSP 値）変化量は次表のとおりであり、20mg 群とプラセボ群の変化量の群間差（最小二乗平均値）とその 95%信頼区間は 0.74 [0.62-0.87]（%）であり、20mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。なお、解析対象集団は FAS とした。                  副次評価項目の血糖値は、プラセボ群に対して有意な低下を示した。</p>		
	<p>観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時）までの HbA1c（NGSP 値）変化量（FAS）</p>		
	投与群	例数	投与前からの変化量 <sup>a)</sup> プラセボ群との差 <sup>b)</sup>
	プラセボ群	101	-0.20±0.05 —
	20mg 群	103	-0.94±0.04 -0.74* [-0.87,-0.62]
	<p>a) 最小二乗平均値±標準誤差、b) [ ] は両側 95%信頼区間                  *p&lt;0.0001</p>		
	<p>観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時）までの血糖値変化量（FAS）</p>		
	評価項目	投与群	投与前からの変化量 <sup>a)</sup> プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
	空腹時血糖 (mg/dL)	プラセボ群 (n=101)	-4.5±2.0 —
		20mg 群 (n=103)	-21.0±1.9 -16.4* [-21.9,-11.0]
食後 2 時間血糖 (mg/dL)	プラセボ群 (n=98)	-5.6±3.6 —	
	20mg 群 (n=98)	-56.9±3.6 -51.3* [-61.4,-41.1]	
<p>a) 最小二乗平均値±標準誤差、b) [ ] は両側 95%信頼区間                  *p&lt;0.0001</p>			

結果

ベースライン (P/T 群 (I 期プラセボ→II 期テネリグリブチン) : 治療期 12 週、T/T 群 (I、II 期ともテネリグリブチン) : 治療期 0 週 (観察期終了時) から治療期 52 週時までの HbA1c (NGSP 値) 変化量 (平均値) は P/T 群-0.72%、T/T 群-0.86%で、HbA1c (NGSP 値) 変化量の推移は次図のとおりであり、いずれの投与群でもベースラインからの有意な低下が認められた (p<0.0001、対応のある t 検定)。



症例数	2W	4W	8W	12W	16W	20W	24W	28W	32W	36W	40W	44W	48W	52W
P/T 群 (12~52W)	—	98	97	96	96	96	95	93	90	91	91			
T/T 群 (0~52W)	102	102	98	98	96	96	96	95	94	93	92	89	88	88

HbA1c (NGSP 値) (%) 変化量の推移 (FAS) (平均値 ± 標準偏差)

<安全性>

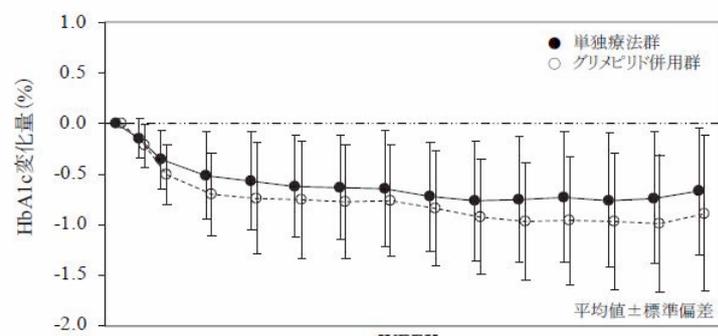
二重盲検期における副作用の発現割合は、プラセボ群 2.0% (2/101 例)、20mg 群 11.7% (12/103 例) であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた副作用はアレルギー性皮膚炎のみで、その発現割合はプラセボ群 0.0% (0/101 例)、20mg 群 1.9% (2/103 例) であった。

治療期 52 週時における副作用の発現割合は、P/T 群 (I 期プラセボ→II 期テネリグリブチン) 8.2% (8/98 例)、T/T 群 (I、II 期ともテネリグリブチン) 14.6% (15/103 例) であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた副作用は、低血糖症 (P/T 群 1.0% (1/98 例)、T/T 群 1.9% (2/103 例))、腹部膨満 (P/T 群 0.0% (0/98 例)、T/T 群 1.9% (2/103 例))、便秘 (P/T 群 1.0% (1/98 例)、T/T 群 1.9% (2/103 例))、アレルギー性皮膚炎 (P/T 群 0.0% (0/98 例)、T/T 群 1.9% (2/103 例))、湿疹 (P/T 群 0.0% (0/98 例)、T/T 群 1.9% (2/103 例))、発疹 (P/T 群 0.0% (0/98 例)、T/T 群 1.9% (2/103 例)) であった。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験：

① 長期投与試験<sup>11)</sup>

試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与																																																														
対象	2型糖尿病患者																																																														
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 ・年齢：20歳以上76歳未満 ・HbA1c (NGSP値)： 単独療法群：6.8%以上10.3%未満の患者 グリメピリド併用群：7.3%以上10.3%未満の患者 ・空腹時血糖：270mg/dL以下の患者 ・治療期開始前12週間以上にわたって食事療法・運動療法を実施している患者 ・治療期開始前12週間以上にわたってグリメピリド投与（1～4mg/日）している患者（グリメピリド併用群）																																																														
試験方法	4週間の観察期にプラセボを1日1回朝食前に経口投与後、治療期に本剤20mgを1日1回朝食前（朝食30分前）に52週間経口投与した。グリメピリド投与している患者は、グリメピリドは継続投与した。なお、治療期24週時以降にHbA1c (NGSP値)が7.3%以上を示し、かつ安全性に問題がないと医師が判断した場合は、本剤20mgから40mgへ増量した。																																																														
主な評価項目	HbA1c (NGSP値)																																																														
結果	<p>&lt;有効性&gt;            観察期終了時（ベースライン）から各評価時点のHbA1c (NGSP値)変化量の推移は、次図のとおりであり、ベースラインから治療期52週までのHbA1c (NGSP値)の変化量（平均値）は単独療法群で-0.63%、グリメピリド併用群で-0.81%であり、いずれの投与群においてもベースラインからの有意な低下が認められた（<math>p&lt;0.0001</math>、対応のあるt検定）。なお、解析対象集団はFASとした。</p>  <table border="1" data-bbox="558 1444 1324 1523"> <thead> <tr> <th>症例数</th> <th>2W</th> <th>4W</th> <th>8W</th> <th>12W</th> <th>16W</th> <th>20W</th> <th>24W</th> <th>28W</th> <th>32W</th> <th>36W</th> <th>40W</th> <th>44W</th> <th>48W</th> <th>52W</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>単独療法群</td> <td>151</td> <td>151</td> <td>151</td> <td>150</td> <td>149</td> <td>147</td> <td>144</td> <td>142</td> <td>140</td> <td>138</td> <td>138</td> <td>137</td> <td>135</td> <td>135</td> </tr> <tr> <td>グリメピリド併用群</td> <td>88</td> <td>87</td> <td>87</td> <td>85</td> <td>85</td> <td>83</td> <td>82</td> <td>81</td> <td>79</td> <td>78</td> <td>78</td> <td>78</td> <td>76</td> <td>75</td> </tr> </tbody> </table> <p>HbA1c (NGSP値) (%) 変化量の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)</p> <p>&lt;安全性&gt;            副作用の発現割合は、単独療法群9.9% (15/151例)、グリメピリド併用群18.0% (16/89例)であった。いずれかの投与群で2例以上に認められた副作用は、低血糖症（単独療法群2.6% (4/151例)、グリメピリド併用群9.0% (8/89例)）であった。</p> <p>副作用発現割合</p> <table border="1" data-bbox="510 1769 1388 1937"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">例数</th> <th rowspan="2">発現例数</th> <th colspan="2">発現割合 (%)</th> </tr> <tr> <th>推定値</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>単独療法群</td> <td>151</td> <td>15</td> <td>9.9</td> <td>5.7～15.9</td> </tr> <tr> <td>グリメピリド併用群</td> <td>89</td> <td>16</td> <td>18.0</td> <td>10.6～27.5</td> </tr> </tbody> </table>	症例数	2W	4W	8W	12W	16W	20W	24W	28W	32W	36W	40W	44W	48W	52W	単独療法群	151	151	151	150	149	147	144	142	140	138	138	137	135	135	グリメピリド併用群	88	87	87	85	85	83	82	81	79	78	78	78	76	75	投与群	例数	発現例数	発現割合 (%)		推定値	95%信頼区間	単独療法群	151	15	9.9	5.7～15.9	グリメピリド併用群	89	16	18.0	10.6～27.5
症例数	2W	4W	8W	12W	16W	20W	24W	28W	32W	36W	40W	44W	48W	52W																																																	
単独療法群	151	151	151	150	149	147	144	142	140	138	138	137	135	135																																																	
グリメピリド併用群	88	87	87	85	85	83	82	81	79	78	78	78	76	75																																																	
投与群	例数	発現例数	発現割合 (%)																																																												
			推定値	95%信頼区間																																																											
単独療法群	151	15	9.9	5.7～15.9																																																											
グリメピリド併用群	89	16	18.0	10.6～27.5																																																											

② 単独療法、及び併用療法（グリニド系薬剤、ビグアナイド系薬剤あるいはα-グルコシダーゼ阻害剤）長期投与試験<sup>12)</sup>

試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与															
対象	2型糖尿病患者															
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 年齢：20歳以上</li> <li>・ HbA1c (NGSP 値)：6.9%以上 10.4%未満の患者</li> <li>・ 空腹時血糖：270mg/dL 以下の患者</li> <li>・ 治療開始前 12 週間以上にわたって食事療法・運動療法を実施している患者 (単独療法)</li> <li>・ 治療開始前 12 週間以上にわたって食事療法・運動療法に加えてグリニド系薬剤、ビグアナイド系薬剤あるいはα-グルコシダーゼ阻害剤を投与している患者 (併用療法)</li> </ul>															
試験方法	4 週間の観察期にプラセボを1日1回朝食前に経口投与後、治療期に本剤 20mg を1日1回朝食前（朝食 30 分前）に 52 週間経口投与した。グリニド系薬剤、ビグアナイド系薬剤あるいはα-グルコシダーゼ阻害剤を投与している患者は継続投与した。なお、治療期 24 週時以降に HbA1c (NGSP 値) が 7.4%以上を示し、かつ安全性に問題がないと医師が判断した場合は、本剤 20mg から 40mg へ増量した。															
主な評価項目	HbA1c (NGSP 値)															
結果	<p>&lt;有効性&gt;            観察期終了時（ベースライン）から各評価時点の HbA1c (NGSP 値) 変化量は次表、変化量推移は次図のとおりであった。HbA1c (NGSP 値) はいずれの投与群でも治療期 2 週後より有意に低下した。治療期 52 週終了時における観察期終了日からの HbA1c (NGSP 値) の変化量の平均値は、単独療法群で-0.63%、グリニド系薬剤併用群では-0.76%、ビグアナイド系薬剤併用群では-0.78%、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群では-0.89%であり、いずれの投与群も観察期終了日に対して有意な低下を認め、効果は 52 週間に亘り維持された (p&lt;0.0001, paired t 検定)。なお、解析対象集団は FAS とした。</p> <p>観察期終了時（ベースライン）から投与 52 週終了時までの HbA1c (NGSP 値) 変化量 (FAS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>例数</th> <th>観察期終了時からの変化量<sup>a)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>単独療法群</td> <td>212</td> <td>-0.63±0.64 [-0.72,-0.55]</td> </tr> <tr> <td>グリニド系薬剤併用群</td> <td>80</td> <td>-0.76±0.70 [-0.92,-0.61]</td> </tr> <tr> <td>ビグアナイド系薬剤併用群</td> <td>95</td> <td>-0.78±0.75 [-0.93,-0.63]</td> </tr> <tr> <td>α-グルコシダーゼ阻害剤併用群</td> <td>75</td> <td>-0.89±0.64 [-1.04,-0.74]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 平均値±標準偏差、[ ] は両側 95%信頼区間</p> <p>HbA1c (NGSP 値) (%) 変化量の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)</p>	投与群	例数	観察期終了時からの変化量 <sup>a)</sup>	単独療法群	212	-0.63±0.64 [-0.72,-0.55]	グリニド系薬剤併用群	80	-0.76±0.70 [-0.92,-0.61]	ビグアナイド系薬剤併用群	95	-0.78±0.75 [-0.93,-0.63]	α-グルコシダーゼ阻害剤併用群	75	-0.89±0.64 [-1.04,-0.74]
投与群	例数	観察期終了時からの変化量 <sup>a)</sup>														
単独療法群	212	-0.63±0.64 [-0.72,-0.55]														
グリニド系薬剤併用群	80	-0.76±0.70 [-0.92,-0.61]														
ビグアナイド系薬剤併用群	95	-0.78±0.75 [-0.93,-0.63]														
α-グルコシダーゼ阻害剤併用群	75	-0.89±0.64 [-1.04,-0.74]														

## V. 治療に関する項目

結果	<安全性> 副作用の発現割合は、単独療法群 7.5% (16/212 例)、グリニド系薬剤併用群 12.5% (10/80 例)、ビグアナイド系薬剤併用群 7.4% (7/95 例) 及びα-グルコシダーゼ阻害剤併用群 6.7% (5/75 例) で、いずれの併用療法群においても、単独療法群における発現割合と同程度であった。程度別の有害事象及び副作用発現割合は、いずれの投与群においても同程度であった。QTc 延長に起因する有害事象は認められなかった。低血糖症状の発現割合は、単独療法群 1.4% (3/212 例)、グリニド系薬剤併用群 3.8% (3/80 例)、ビグアナイド系薬剤併用群 1.1% (1/95 例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群 1.3% (1/75 例) であった。低血糖症は、いずれの投与群も重症度は軽度で、重篤な低血糖症又は治験薬投与中止に至った低血糖症は認めなかった。					
		単独療法群	グリニド系薬剤併用群	ビグアナイド系薬剤併用群	α-グルコシダーゼ阻害剤併用群	
	解析対象集団被験者数	212	80	95	75	
	発現被験者数 (%)	16(7.5)	10(12.5)	7(7.4)	5(6.7)	
	発現件数	19	13	8	8	
	程度別	軽度 (%)	15(7.1)	9(11.3)	6(6.3)	3(4.0)
		中等度 (%)	1(0.5)	1(1.3)	0	2(2.7)
		高度 (%)	0	0	1(1.1)	0
	低血糖症の副作用数 (%)	3(1.4)	3(3.8)	1(1.1)	1(1.3)	

### (5) 患者・病態別試験：

腎機能障害者、肝機能障害者及び高齢者を対象とした薬物動態試験を実施した（いずれも海外データ）。試験結果は「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。

### (6) 治療的使用：

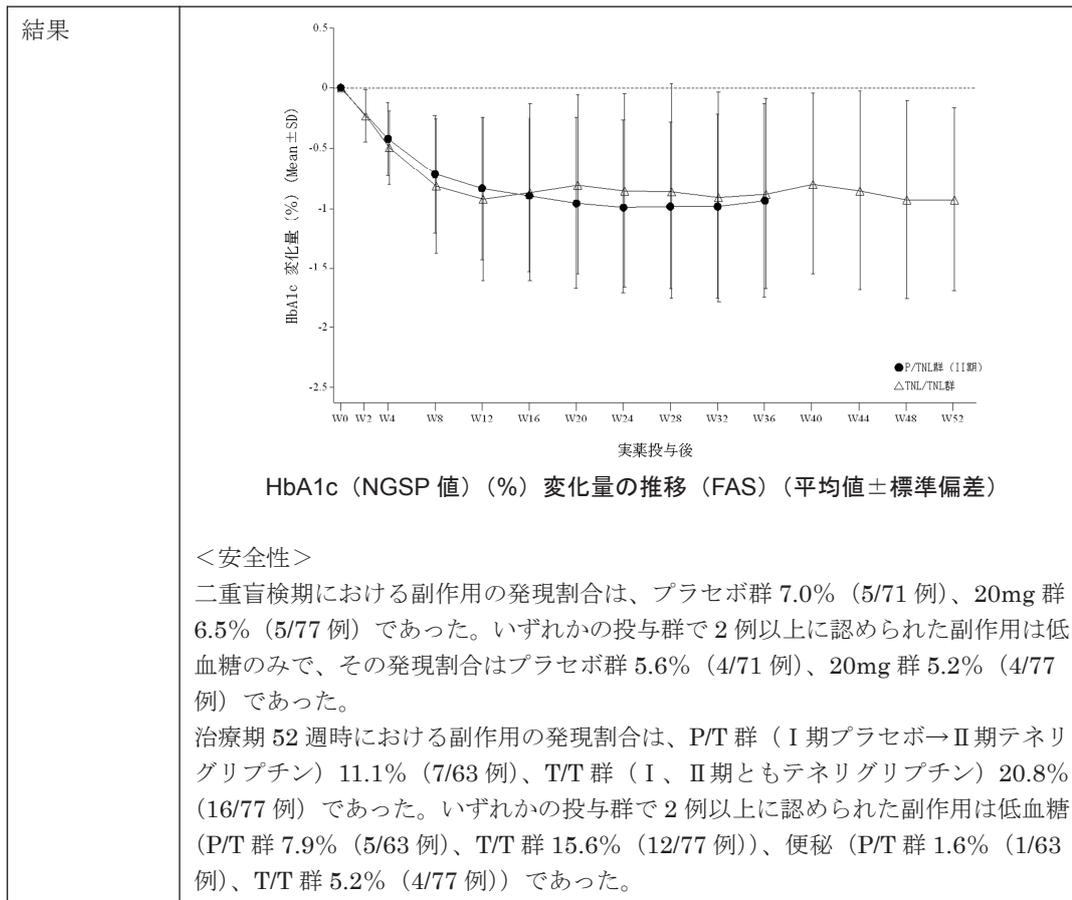
#### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

##### ① インスリン製剤との併用療法 長期投与試験<sup>13)</sup>：製造販売後臨床試験

試験デザイン	治療期Ⅰ期：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 治療期Ⅱ期：多施設共同、非盲検、長期投与
対象	2型糖尿病患者
主な登録基準	下記の条件を満たす2型糖尿病患者 ・年齢：20歳以上 ・HbA1c (NGSP値)：7.5%以上10.5%未満の患者 ・空腹時血糖：270mg/dL以下の患者 ・治療期開始前12週間以上にわたって食事療法・運動療法に加えてインスリン製剤を投与（1日投与量：8単位以上40単位以下）している患者
試験方法	インスリン製剤は継続投与し、4週間の観察期にプラセボを1日1回朝食前に経口投与後、Ⅰ期（16週間の二重盲検期）にプラセボ又は本剤20mg、Ⅱ期（36週間の非盲検期）に本剤20mgを1日1回朝食前に経口投与した。なお、治療期28週後以降にHbA1c (NGSP値)が7.5%以上を示し、かつ安全性に問題がないと医師が判断した場合は、本剤20mgから40mgへ増量した。
主な評価項目	HbA1c (NGSP値)

結果	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>主要評価項目である観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 16 週時）までの HbA1c（NGSP 値）変化量は次表のとおりである。20mg 群とプラセボ群の変化量の群間差（最小二乗平均値）とその 95%信頼区間は 0.80 [0.58-1.02]（%）であり、20mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。なお、解析対象集団は FAS とした。</p> <p>副次評価項目の血糖値は、プラセボ群に対して有意な低下を示した。</p> <p>観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 16 週時）までの HbA1c（NGSP 値）変化量（FAS）</p>																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>例数</th> <th>投与前からの変化量<sup>a)</sup></th> <th>プラセボ群との差<sup>b)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>71</td> <td>-0.07±0.08</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>20mg 群</td> <td>77</td> <td>-0.87±0.08</td> <td>-0.80* [-1.02,-0.58]</td> </tr> </tbody> </table> <p>評価時点：投与 16 週（Last Observation Carried Forward）  a) 最小二乗平均値±標準誤差、b) [ ] は両側 95%信頼区間  *p&lt;0.001</p> <p>観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 16 週時）までの血糖値変化量（FAS）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>投与群</th> <th>投与前からの変化量<sup>a)</sup></th> <th>プラセボ群との差 [95%信頼区間]<sup>b)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">空腹時血糖 (mg/dL)</td> <td>プラセボ群 (n=70)</td> <td>8.0±4.6</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>20mg 群 (n=77)</td> <td>-5.4±4.4</td> <td>-13.4* [-25.9,-0.9]</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">食後 2 時間血糖 (mg/dL)</td> <td>プラセボ群 (n=63)</td> <td>3.0±7.6</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>20mg 群 (n=74)</td> <td>-42.9±7.0</td> <td>-45.9** [-66.3,-25.5]</td> </tr> </tbody> </table> <p>評価時点：投与 16 週（Last Observation Carried Forward）  a) 最小二乗平均値±標準誤差、b) [ ] は両側 95%信頼区間  *p=0.036  **p&lt;0.001</p> <p>ベースライン（P/T 群（I 期プラセボ→II 期テネリグリブチン）：治療期 16 週、T/T 群（I、II 期ともテネリグリブチン）：治療期 0 週（観察期終了時））から治療期 52 週時までの HbA1c（NGSP 値）変化量（平均値）は P/T 群-0.88%、T/T 群-0.81%で、HbA1c（NGSP 値）変化量の推移は次図のとおりであり、いずれの投与群でもベースラインからの有意な低下が認められた（p&lt;0.001、対応のある t 検定）。</p>			投与群	例数	投与前からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup>	プラセボ群	71	-0.07±0.08	—	20mg 群	77	-0.87±0.08	-0.80* [-1.02,-0.58]	評価項目	投与群	投与前からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	空腹時血糖 (mg/dL)	プラセボ群 (n=70)	8.0±4.6	—	20mg 群 (n=77)	-5.4±4.4	-13.4* [-25.9,-0.9]	食後 2 時間血糖 (mg/dL)	プラセボ群 (n=63)	3.0±7.6	—	20mg 群 (n=74)	-42.9±7.0
投与群	例数	投与前からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 <sup>b)</sup>																													
プラセボ群	71	-0.07±0.08	—																													
20mg 群	77	-0.87±0.08	-0.80* [-1.02,-0.58]																													
評価項目	投与群	投与前からの変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>																													
空腹時血糖 (mg/dL)	プラセボ群 (n=70)	8.0±4.6	—																													
	20mg 群 (n=77)	-5.4±4.4	-13.4* [-25.9,-0.9]																													
食後 2 時間血糖 (mg/dL)	プラセボ群 (n=63)	3.0±7.6	—																													
	20mg 群 (n=74)	-42.9±7.0	-45.9** [-66.3,-25.5]																													

## V. 治療に関する項目



### ② テネリア錠 20mg 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) (実施中)

2 型糖尿病患者を対象とし、使用実態下における長期使用例での安全性及び有効性を検討する。

### 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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

DPP-4 阻害薬（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、リナグリプチン、アナグリプチン、サキサグリプチン水和物）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

## 2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序<sup>14~17</sup>：

インクレチンのひとつである GLP-1 は、食物摂取に伴い消化管から分泌されるホルモンで、膵臓に到達した活性型 GLP-1 は、血糖値上昇に応じてインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制する。活性型 GLP-1 は、DPP-4 により速やかに分解・不活化される。テネリグリプチンは、DPP-4 活性の阻害により活性型 GLP-1 の分解を抑制し、その血中濃度を増加させることにより血糖低下作用を発揮する。



テネリグリプチンの作用機序

## (2) 薬効を裏付ける試験成績：

## 1) DPP-4 阻害作用及び GLP-1 分解抑制作用

① ヒト血漿中の DPP-4 阻害作用 (*in vitro*)<sup>15, 16)</sup>

テネリグリプチンはヒト血漿中 DPP-4 活性を濃度依存的に阻害し、その IC<sub>50</sub> 値 (95% 信頼区間) は 1.75 (1.62~1.89) nmol/L であった。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ② ヒト組換え DPP-4 阻害作用 (*in vitro*)<sup>15, 16)</sup>

テネリグリプチンはヒト組換え DPP-4 活性を濃度依存的に阻害し、その IC<sub>50</sub> 値 (95% 信頼区間) は 0.889 (0.812~0.973) nmol/L であった。

### ③ ヒト組換え DPP-4 阻害作用の類薬比較 (*in vitro*)<sup>15, 16)</sup>

テネリグリプチンのヒト組換え DPP-4 に対する阻害作用について、類薬であるシタグリプチン、ビルダグリプチン及びサキサグリプチンと比較検討した結果を下表に示す。

ヒト組換え DPP-4 阻害作用

試験物質	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L) <sup>a)</sup>	95%信頼区間	IC <sub>50</sub> 比
テネリグリプチン	1.01	0.940~1.08	1
シタグリプチン	6.74	6.26~7.25	6.69 (6.08~7.36)
ビルダグリプチン	10.5	9.76~11.2	10.4 (9.47~11.4)
サキサグリプチン	2.51	2.35~2.69	2.50 (2.28~2.73)

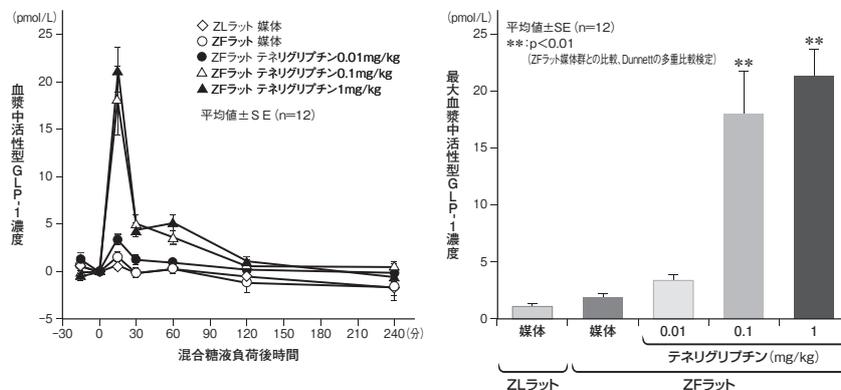
a) IC<sub>50</sub> 値は非線形回帰により算出 (n = 1)

### ④ ラット血漿中での活性型 GLP-1 分解抑制作用 (*in vitro*)<sup>15, 16)</sup>

テネリグリプチンのラット血漿中での活性型 GLP-1 分解抑制作用を検討した。テネリグリプチンは、ラット血漿中での GLP-1 (7-36) アミド分解を濃度依存的に抑制し、その IC<sub>50</sub> 値は 2.92 nmol/L であった。

### ⑤ Zucker Fatty (以下、ZF) ラットにおける経口混合糖液負荷試験での血漿中活性型 GLP-1 濃度に対する作用<sup>15, 17)</sup>

インスリン抵抗性及び耐糖能異常を示す肥満モデルである ZF ラットを用いて、経口混合糖液負荷試験における血漿中活性型 GLP-1 濃度変化に対するテネリグリプチンの作用を検討した。絶食下の雄性 ZF ラットに媒体又はテネリグリプチンを単回経口投与し、その 15 分後に経口混合糖液負荷試験を行った。経時的に尾静脈から採血し、血漿中活性型 GLP-1 濃度を測定した。正常対照として、Zucker Lean (以下、ZL) ラットを用いた。テネリグリプチンは 0.1 mg/kg 以上の投与量において、混合糖液負荷後の最大血漿中活性型 GLP-1 濃度を有意に増加させた。



ZF ラットにおける経口混合糖液負荷試験での血漿中活性型 GLP-1 濃度の経時変化 (左) 及び最大血漿中活性型 GLP-1 濃度 (右)

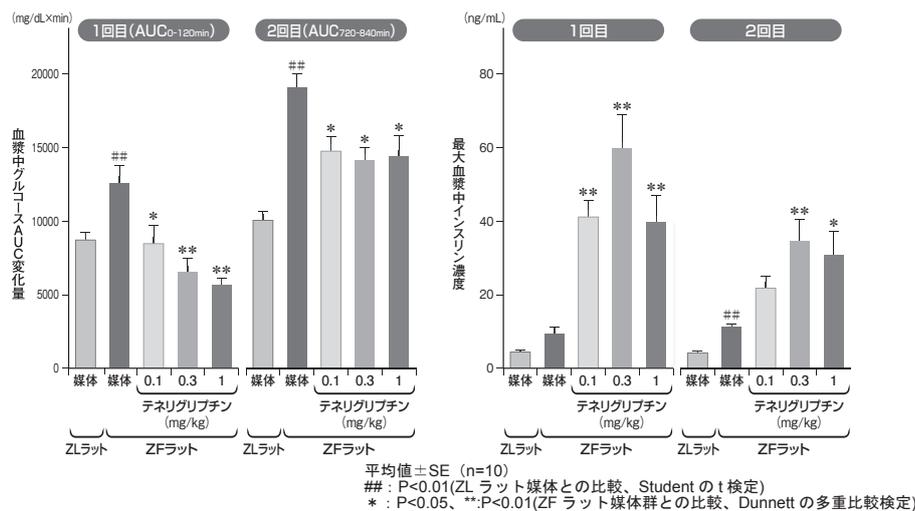
## 2) 耐糖能改善作用

① ZF ラットでの経口グルコース負荷試験での血糖上昇抑制作用<sup>15, 17)</sup>

インスリン抵抗性及び耐糖能異常を示す肥満モデルである ZF ラットを用いて、経口グルコース負荷試験における血漿中グルコース濃度変化に対するテネリグリプチンの作用を検討した。媒体又はテネリグリプチンを、絶食下の雄性 ZF ラットに単回経口投与し、その 30 分後にグルコース溶液を経口投与した。尾静脈から経時的に採血し、血漿中グルコース濃度、血漿中インスリン濃度及び血漿中 DPP-4 活性を測定した。正常対照として、ZL ラットを用いた。テネリグリプチンは 0.03mg/kg 以上の投与量において、グルコース負荷後 60 分間の血漿中グルコース変化の AUC を有意に低下させた。0.03mg/kg 投与群の DPP-4 阻害率はグルコース溶液投与後 240 分まで 40% 程度の DPP-4 阻害作用が持続した。0.1mg/kg 以上の投与量においては、最大血漿中インスリン濃度を有意に増加させた。

② Zucker Fatty ラットにおける 12 時間間隔で 2 回実施した経口混合糖液負荷試験での血糖上昇抑制作用<sup>15, 17)</sup>

ZF ラットを用いて、12 時間間隔で 2 回経口混合糖液負荷試験を実施し、耐糖能異常の改善効果を指標とし、テネリグリプチンの作用持続を検討した。絶食下の雄性 ZF ラットに媒体又はテネリグリプチンを単回経口投与し、その 15 分後（1 回目）及び 12 時間 15 分後（2 回目）にそれぞれ経口混合糖液負荷試験を行った。尾静脈から経時的に採血し、血漿中グルコース濃度、血漿中インスリン濃度及び血漿中 DPP-4 活性を測定した。正常対照として、ZL ラットを用いた。テネリグリプチンは最大血漿中インスリン濃度を有意に増加させ、0.1mg/kg 以上の投与量において、1 回目及び 2 回目の混合糖液負荷後 120 分間の血漿中グルコース変化の AUC を有意に低下させ、耐糖能異常の改善効果が持続した。なお、試験期間中（1 回目の混合糖液負荷後 15 時間まで）、テネリグリプチン投与により 40% 以上の血漿中 DPP-4 阻害作用が持続した。



ZF ラットにおける 12 時間間隔で 2 回実施した経口混合糖液負荷試験での血漿中グルコース変化の AUC (左) 及び最大血漿中インスリン濃度 (右)

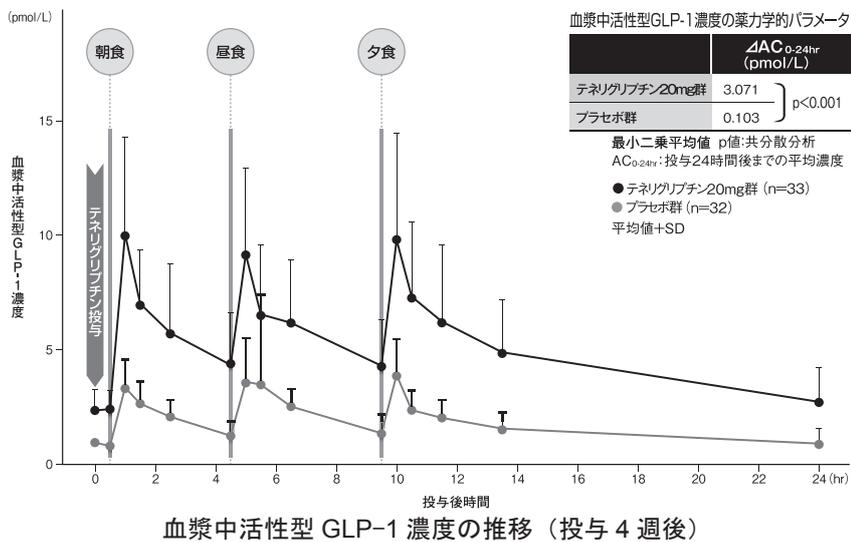
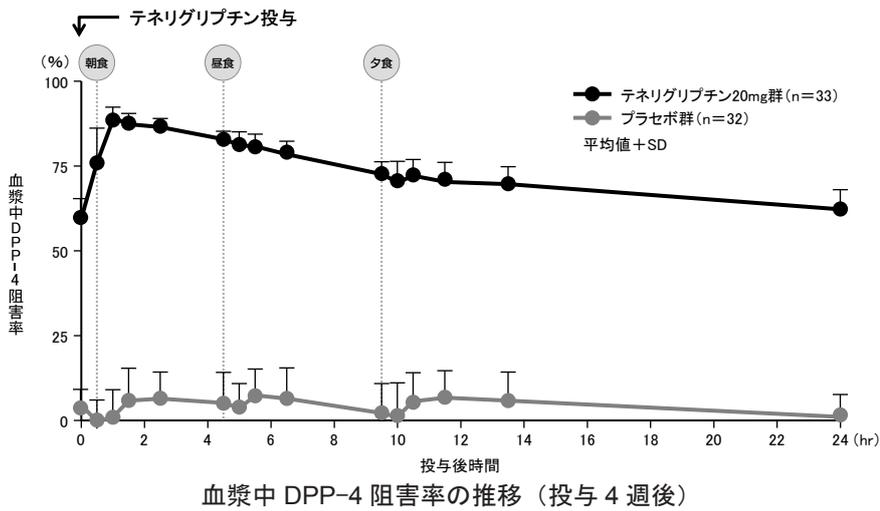
VI. 薬効薬理に関する項目

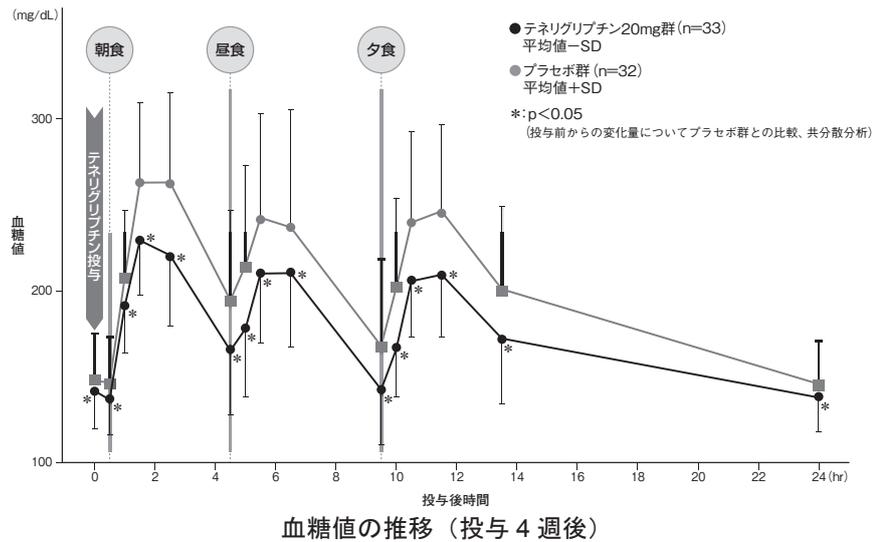
3) 臨床薬理試験<sup>18, 19)</sup>

食事療法・運動療法のみで血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤の血糖コントロールに対する影響を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

その結果、テネリグリプチン 20mg の 1 日 1 回 4 週間投与は血漿中 DPP-4 活性を阻害し、血漿中活性型 GLP-1 濃度を増加させた。

また、朝食、昼食及び夕食後血糖並びに空腹時血糖を改善した。





(3) 作用発現時間・持続時間：

食事療法・運動療法のみで血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者を対象にした臨床薬理試験の結果、1日1回投与で朝食、昼食及び夕食後血糖並びに空腹時血糖を改善した<sup>18)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

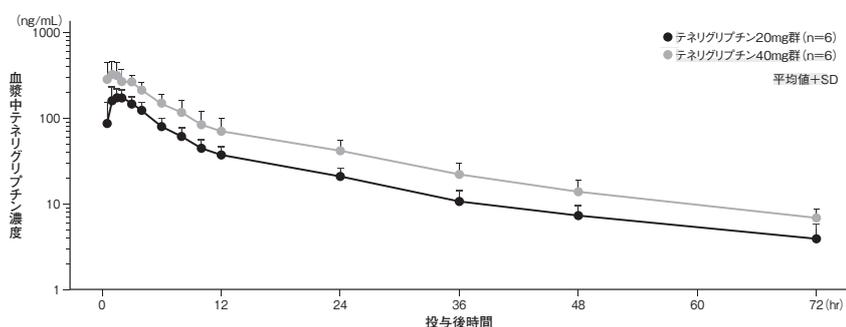
#### (1) 治療上有効な血中濃度：

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

健康成人に、テネリグリプチンとして 20mg 及び 40mg を空腹時に単回経口投与したときのテネリグリプチンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである<sup>3)</sup>。



健康成人における単回経口投与時の血漿中濃度推移

健康成人における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
20mg	187.20 ± 44.70	2028.9 ± 459.5	1.8 (1.0–2.0)	24.2 ± 5.0
40mg	382.40 ± 89.83	3705.1 ± 787.0	1.0 (0.5–3.0)	20.8 ± 3.2

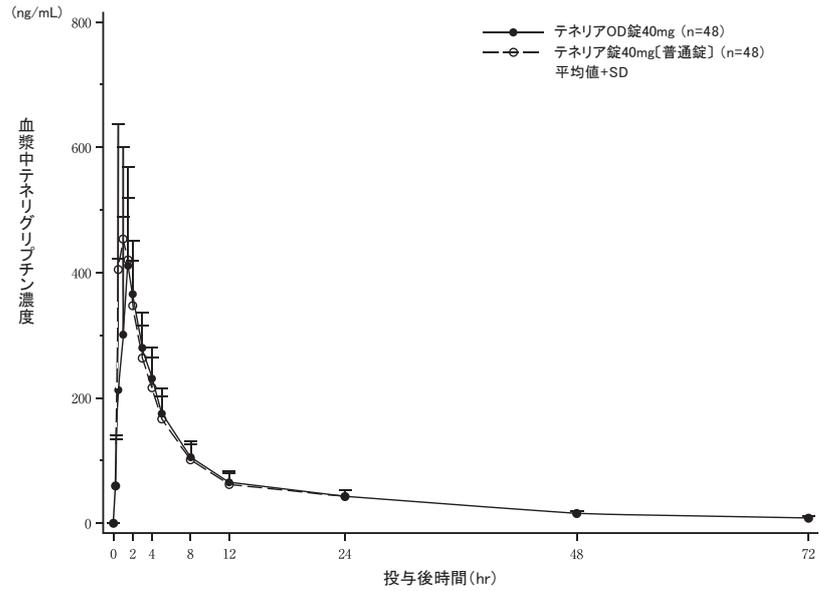
n=6、平均値±標準偏差

$t_{max}$ ：中央値（最小値–最大値）、 $t_{1/2}$ ：末端消失相の半減期

##### 2) テネリア OD錠とテネリア錠の生物学的同等性試験

健康成人に、テネリア OD錠 40mg（水なし及び水ありで服用）とテネリア錠 40mg〔普通錠〕を絶食単回経口投与したときのテネリグリプチンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、両製剤の生物学的同等性が確認された<sup>20)</sup>。

テネリア OD錠 20mg は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日付 薬生薬審発 0319 第 1 号）」に基づき、テネリア OD錠 40mg を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等性の判断基準に適合し、生物学的に同等とみなされた<sup>2)</sup>。

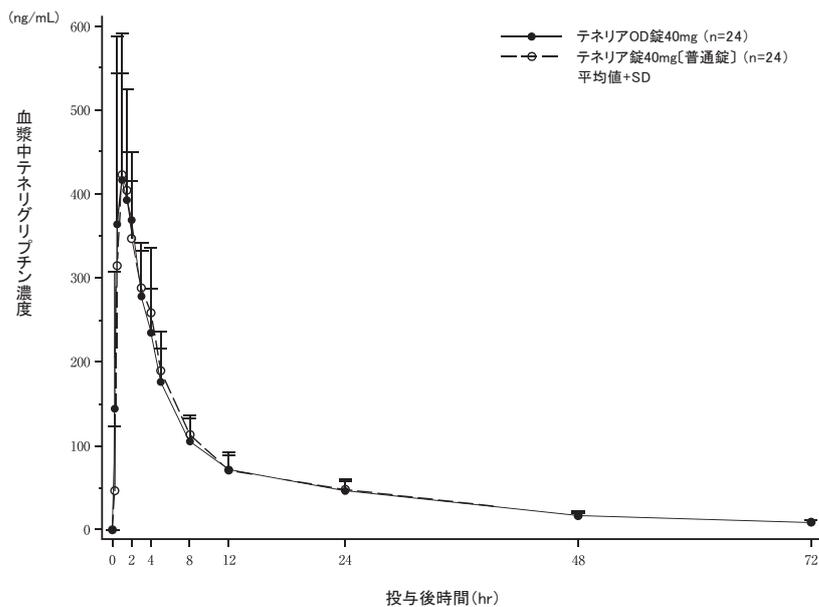


テネリア OD錠 40mg（水なし）とテネリア錠 40mg〔普通錠〕を絶食単回経口投与したときの血漿中濃度推移

テネリア OD錠 40mg（水なし）とテネリア錠 40mg〔普通錠〕を絶食単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-72hr}$ (ng · hr/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
テネリア OD錠 40mg	497.7 ± 133.1	3705.7 ± 671.7	1.50 (0.50-3.00)	20.2 ± 5.1
テネリア錠 40mg 〔普通錠〕	560.8 ± 145.3	3742.1 ± 685.7	1.00 (0.50-2.00)	19.9 ± 4.2

n=48、平均値±標準偏差、 $t_{max}$ ：中央値（最小値-最大値）、 $t_{1/2}$ ：末端消失相の半減期



テネリア OD錠 40mg（水あり）とテネリア錠 40mg〔普通錠〕を絶食単回経口投与したときの血漿中濃度推移

VII. 薬物動態に関する項目

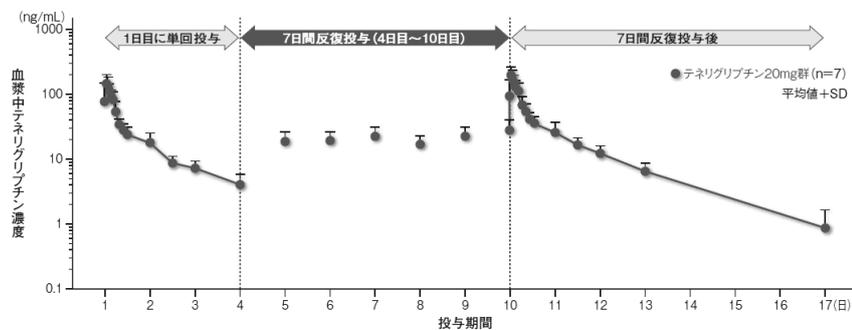
テネリア OD錠 40mg（水あり）とテネリア錠 40mg〔普通錠〕を  
絶食単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-72hr</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
テネリア OD錠 40mg	490.9±104.3	3990.3±808.9	1.00 (0.50-2.00)	19.3±2.9
テネリア錠 40mg 〔普通錠〕	516.2±159.6	4048.7±757.8	1.00 (0.50-4.00)	19.5±3.5

n=24、平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>：中央値（最小値-最大値）、t<sub>1/2</sub>：末端消失相の半減期

3) 反復投与

健康成人に、テネリグリブチンとして 20mg を 1 日 1 回 7 日間朝食開始 30 分前に反復経口投与したときのテネリグリブチンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。反復投与によりテネリグリブチンの薬物動態は変化せず、7 日間以内に定常状態に達するものと考えられた<sup>4)</sup>。



健康成人における反復経口投与時の血漿中濃度推移

健康成人における反復経口投与時の薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
初回投与後	160.60±47.26	1057.2±283.9	1627.9±427.8	1.0 (0.4-2.0)	25.8±4.9
7 日間投与後	220.14±59.86	1514.6±370.5	2641.4±594.7	1.0 (1.0-1.0)	30.2±6.9

n=7、平均値±標準偏差

t<sub>max</sub>：中央値（最小値-最大値）、t<sub>1/2</sub>：末端消失相の半減期

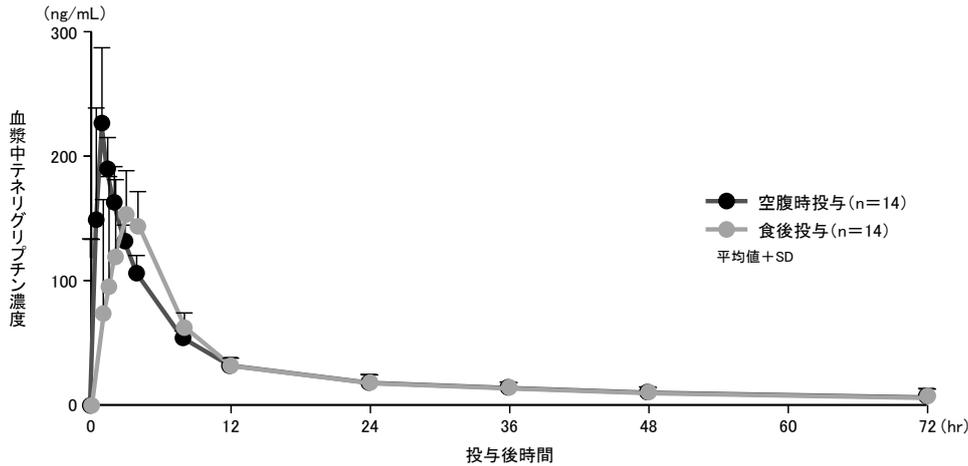
(3) 中毒域：

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 14 例に、テネリグリブチンとして 20mg を食後に単回経口投与した場合、空腹時に比べて C<sub>max</sub> は 20%低下し、t<sub>max</sub> は 1.1 時間から 2.6 時間に延長したが、AUC に差は認められなかった<sup>21)</sup>。



健康成人における空腹時及び食後投与時の血漿中濃度推移

健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-72hr}$ (ng · hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
空腹時	232.2 (236.2 ± 43.77)	1855.5 (1861.1 ± 148.1)	2090.3 (2094.6 ± 138.5)	1.1 ± 0.4	26.5 (27.8 ± 9.3)
食後	184.9 (187.5 ± 33.55)	1806.6 (1814.6 ± 183.3)	2044.0 (2056.1 ± 230.9)	2.6 ± 1.1	26.9 (28.3 ± 9.5)

n=14、幾何平均値（算術平均値±標準偏差）

$t_{max}$ ：算術平均値±標準偏差、 $t_{1/2}$ ：末端消失相の半減期

## 2) 併用薬の影響

### ① カナグリフロジンとの併用

健康成人（18例）に、テネリグリプチン 40mg を単独投与又はテネリグリプチン 40mg 及びカナグリフロジン 200mg を併用投与したときのテネリグリプチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72hr}$  の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、テネリグリプチンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 0.976（0.903 - 1.056）及び 0.983（0.940 - 1.028）であった。また、健康成人（25例）に、カナグリフロジン 200mg を単独投与又はカナグリフロジン 200mg 及びテネリグリプチン 40mg を併用投与したときのカナグリフロジンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72hr}$  の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、カナグリフロジンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 0.982（0.880 - 1.095）及び 0.982（0.955 - 1.011）であった<sup>22)</sup>。

### ② グリメピリドとの併用

健康成人（16例）に、グリメピリド 1mg を4日間反復投与及びテネリグリプチンとして 40mg を単回併用投与（グリメピリド投与2日目）したときのテネリグリプチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、テネリグリプチンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 0.971（0.866 - 1.088）及び 0.926（0.894 - 0.959）であった。また、健康成人（19例）に、テネリグリプチンとして 40mg を7日間反復投与及びグリメピリド 1mg を単回併用投与（テネリグリプチン投与7日目）したときのグリメピリドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、グリメピリドを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 1.016（0.932 - 1.106）及び 1.023（0.978 - 1.071）であった<sup>23)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

### ③ ピオグリタゾンとの併用

健康成人（16例）に、ピオグリタゾン 30mg を9日間反復投与及びテネリグリブチンとして 40mg を単回併用投与（ピオグリタゾン投与7日目）したときのテネリグリブチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、テネリグリブチンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 1.117（0.984 - 1.266）及び 1.005（0.967 - 1.045）であり、テネリグリブチンの  $C_{max}$  は併用により 11.7%増加した。また、健康成人（24例）に、テネリグリブチンとして 40mg を9日間反復投与及びピオグリタゾン 30mg を単回併用投与（テネリグリブチン投与7日目）したときのピオグリタゾンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、ピオグリタゾンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 1.004（0.917 - 1.100）及び 1.134（1.060 - 1.213）であった。同様に、ピオグリタゾンの活性代謝物（M-III及びM-IV）の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、M-IIIでそれぞれ 1.041（0.975 - 1.113）及び 1.116（1.056 - 1.180）、M-IVでそれぞれ 1.028（0.963 - 1.096）及び 1.088（1.032 - 1.147）であった<sup>24)</sup>。

### ④ メトホルミンとの併用（外国人のデータ）

健康成人（19例）に、テネリグリブチンとして 40mg を1日1回8日間反復投与及びメトホルミン 850mg を1日2回反復併用投与（テネリグリブチン投与6～8日目）したときのテネリグリブチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24hr}$  の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、テネリグリブチンのみを反復投与したときに対し、それぞれ 0.907（0.853 - 0.965）及び 1.042（0.997 - 1.089）であった。また、健康成人（19例）に、メトホルミン 850mg を1日2回8日間及びテネリグリブチンとして 40mg を1日1回反復併用投与（メトホルミン投与4～8日目）したときのメトホルミンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12hr}$  の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、メトホルミンのみを反復投与したときに対し、それぞれ 1.057（0.974 - 1.148）及び 1.209（1.143 - 1.278）であり、メトホルミンの  $AUC_{0-12hr}$  は併用により 20.9%増加した<sup>25)</sup>。

### ⑤ ケトコナゾールとの併用（外国人のデータ）

テネリグリブチンは CYP3A4 および P-糖蛋白質の基質である。健康成人（14例）に、CYP3A4 および P-糖蛋白質阻害作用を有するケトコナゾール 400mg を6日間反復投与及びテネリグリブチンとして 20mg を単回併用投与（ケトコナゾール投与4日目）したときのテネリグリブチンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、テネリグリブチンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 1.37（1.25 - 1.50）及び 1.49（1.39 - 1.60）であり、併用により 37%及び 49%増加した<sup>26)</sup>。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法：

日本人及び外国人にテネリグリブチンとして 40mg 及び 160mg を単回経口投与したときの血漿中濃度は、1次吸収（タイムラグあり）のある2コンパートメントモデルで解析した。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはテネリグリプチンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40mg 1 日 1 回に増量することができる。」である。

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) 消失速度定数：

見かけの消失速度定数：0.0273hr<sup>-1</sup>

(健康成人に 20mg を空腹時投与、平均値、n=14) <sup>21)</sup>

(4) クリアランス：

見かけの全身クリアランス：169mL/hr/kg

腎クリアランス：37mL/hr/kg 及び 39mL/hr/kg

(健康成人にテネリグリプチンとして 20mg 及び 40mg を単回経口投与、平均値、n=6) <sup>3)</sup>

(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

ラット及びサルにおける経口投与時のバイオアベイラビリティはそれぞれ 62.9～85.9%及び 44.1～83.2%であった。

吸収率

雄性ラット（4例）及び雄性サル（4例）に<sup>14</sup>C標識テネリグリプチンを単回経口（1mg/kg）及び単回静脈内投与（1mg/kg）したときの総放射能の AUC<sub>0-∞</sub>比から算出した吸収率（平均値±標準偏差）は、ラットで 79.0±6.5%、サルで 71.0±7.4%であった <sup>27)</sup>。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性：

雄性ラット（4例/時点）に $^{14}\text{C}$ 標識テネリグリプチン 1mg/kg を単回経口投与したとき、放射能の脳への移行が認められ、脳及び血漿中放射能濃度は、投与 0.5 時間後に最高値を示し、脳/血漿中放射能濃度比は 0.1 であった<sup>28)</sup>。

(2) 血液—胎盤関門通過性：

妊娠ラット（妊娠 18 日目、3 例/時点）に $^{14}\text{C}$ 標識テネリグリプチン 1mg/kg を単回経口投与したとき、母体の血液、血漿、脳、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、乳腺、卵巣及び胎盤の放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高値を示したのに対し、子宮、羊水及び胎膜の放射能濃度は投与 5 時間後に最高値を示した。胎盤、羊水、胎膜の放射能濃度は投与 0.5 及び 5 時間後において、母体の血漿中放射能濃度の 1.7 及び 4.1 倍（胎盤）、0.3 倍未満（羊水）、3.1 倍及び 14.3 倍（胎膜）であった。投与 0.5 及び 5 時間後における胎児の血液中放射能濃度は、母体の血液中放射能濃度の 0.15～0.31 倍であった<sup>29)</sup>。

(3) 乳汁への移行性：

分娩後 12 日の授乳ラットに $^{14}\text{C}$ 標識テネリグリプチン 1mg/kg を単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度とほぼ同様な推移を示し、 $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  の乳汁/血漿比はそれぞれ 0.92 及び 1.00 であった<sup>30)</sup>。

(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：

雄性ラット（4例/時点）に $^{14}\text{C}$ 標識テネリグリプチン 1mg/kg を単回経口投与したときの放射能濃度は、大腸では投与 12 時間後、精巣、精巣上体及び盲腸では投与 5 時間後、その他の組織では投与 0.5 時間後に最高値を示した。消化管以外では腎臓及び肝臓で高い放射能が検出され、 $t_{1/2}$  は 68.3 及び 69.0 時間であった。放射能濃度は最高値に達した後、大部分の組織において経時的に低下したが、投与 168 時間後においても腎臓、肝臓、小腸、脾臓、肺、精巣上体、胸腺、皮膚、腸間膜リンパ節、大腸、骨髄、顎下腺、副腎、盲腸、膵臓、褐色脂肪、前立腺、胃、大腿骨の順に高い放射能が検出され、腎臓では最高値の 13% の放射能濃度であり、その他の組織は 3% 以下であった<sup>28)</sup>。

(6) 血漿蛋白結合率：

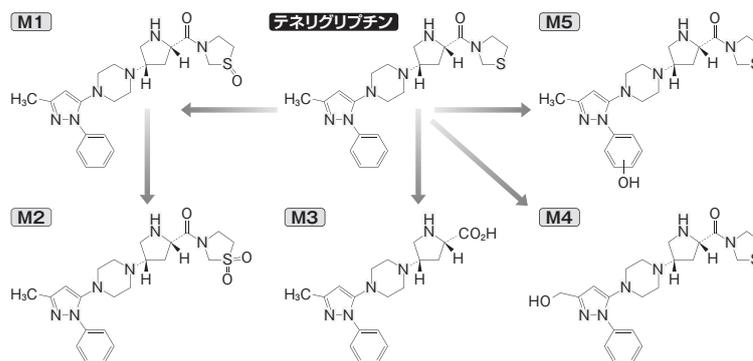
$^{14}\text{C}$ 標識テネリグリプチン（20、100 及び 500ng/mL）をヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は 77.6～82.2% であった（*in vitro*）<sup>31)</sup>。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

健康成人（外国人、6 例）に、 $^{14}\text{C}$ 標識テネリグリプチン 20mg を単回経口投与したとき、血漿中に未変化体、及び代謝物 M1、M2、M3、M4 及び M5 が認められた。また、投与後 72 時間までの血漿中放射能濃度から算出した  $\text{AUC}_{0-\infty}$  に対する未変化体、M1、M2、M3、

M4 及び M5 の  $AUC_{0-\infty}$  の割合はそれぞれ 71.1%、14.7%、1.3%、1.3%、0.3% 及び 1.1% であった<sup>32)</sup>。



テネリグリプチンの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率：

テネリグリプチンの代謝には主に CYP3A4、フラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO1 及び FMO3）が関与する。また、テネリグリプチンは CYP2D6、CYP3A4 及び FMO に対して弱い阻害作用を示したが（ $IC_{50}$  値：489.4、197.5 及び 467.2  $\mu\text{mol/L}$ ）、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2E1 に対して阻害作用を示さず、CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導しなかった（*in vitro*）<sup>33)</sup>。

(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：

テネリグリプチン並びにその代謝物（M1、M2、M3、M4 及び M5）のヒト組換え DPP-4 阻害作用を評価した。テネリグリプチンとその代謝物 M1、M2、M4 及び M5 はヒト組換え DPP-4 活性を濃度依存的に阻害した。M3 は 1000nmol/L まで DPP-4 阻害作用を示さなかった。テネリグリプチンの  $IC_{50}$  値を 1 とした場合、ヒト血漿中に最も多く存在する代謝物である M1 の DPP-4 阻害作用（ $IC_{50}$  比）は、38.5 であった<sup>16)</sup>。

テネリグリプチン及びその代謝物のヒト組換え DPP-4 阻害作用

試験物質	$IC_{50}$ 値 (nmol/L) <sup>a)</sup>	95%信頼区間	$IC_{50}$ 比 [95%信頼区間]
テネリグリプチン	0.889	0.812~0.973	1
M1	34.3	30.9~37.9	38.5 [33.8~43.9]
M2	35.7	31.9~39.9	40.1 [34.9~46.1]
M3	> 1000	— <sup>b)</sup>	— <sup>b)</sup>
M4	0.951	0.865~1.05	1.07 [0.943~1.21]
M5	5.06	4.56~5.62	5.69 [4.98~6.51]

a)  $IC_{50}$  値は非線形回帰により算出 (n = 1)

b) — : Not calculated

## VII. 薬物動態に関する項目

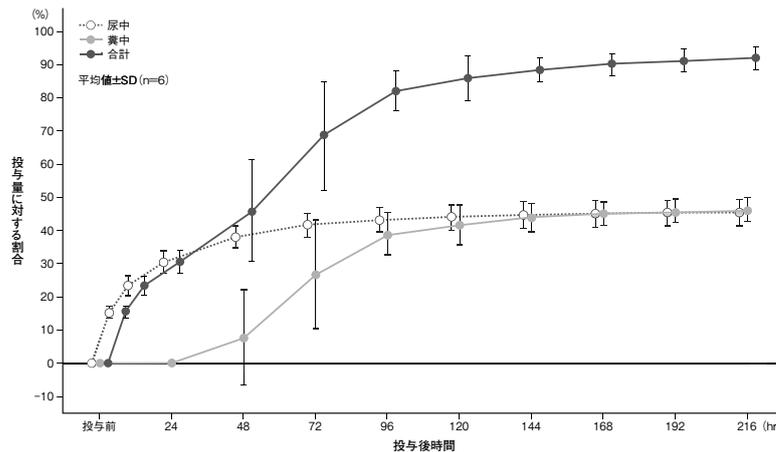
### 7. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

健康成人に、テネリグリプチンとして 20 及び 40mg を空腹時に単回経口投与したとき（各 6 例）、投与後 72 時間までに投与量の 21.0～22.1%が尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは 37～39mL/hr/kg であった<sup>3)</sup>。

外国人のデータ

健康成人（外国人、6 例）に、<sup>14</sup>C 標識テネリグリプチン 20mg を単回経口投与したとき、投与後 216 時間までに投与放射能の 45.4%が尿中に、46.5%が糞中に排泄された<sup>32)</sup>。



[<sup>14</sup>C]標識テネリグリプチン単回投与時の尿中・糞中の放射能累積排泄率の推移

健康成人（外国人）に、<sup>14</sup>C 標識テネリグリプチン 20mg を単回経口投与したとき、投与後 120 時間までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は未変化体、M1、M2 及び M3 で 14.8%、17.7%、1.4% 及び 1.9% であり、糞中の累積排泄率は未変化体、M1、M3、M4 及び M5 で 26.1%、4.0%、1.6%、0.3% 及び 1.3% であった<sup>32)</sup>。

#### (2) 排泄率および排泄速度

上記 (1) 項参照

### 8. トランスポーターに関する情報

トランスポーターに関する検討 (*in vitro*)

テネリグリプチンは P-糖蛋白質の基質であり、99  $\mu\text{mol/L}$  の濃度で P-糖蛋白質を介するジゴキシンの輸送を 42.5% まで阻害した<sup>34)</sup>。また、テネリグリプチンは、腎臓に発現している有機アニオントランスポーター 3（以下、OAT3）に対して弱い阻害作用を示した ( $\text{IC}_{50}$  値：99.2  $\mu\text{mol/L}$ ) が、有機アニオントランスポーター 1（以下、OAT1）及び有機カチオントランスポーター 2（以下、OCT2）に対し阻害作用を示さなかった<sup>35)</sup>。

健康成人（14 例）に、CYP3A4 および P-糖蛋白質阻害作用を有するケトコナゾール 400mg を 6 日間反復投与及びテネリグリプチンとして 20mg を単回併用投与（ケトコナゾール投与 4 日目）したときのテネリグリプチンの  $\text{C}_{\text{max}}$  および  $\text{AUC}_{0-\infty}$  の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、テネリグリプチンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 1.37 (1.25 - 1.50) 及び 1.49 (1.39 - 1.60) であり、併用により 37% 及び 49% 増加した<sup>26)</sup>。

（「VII. 1. (4) 2) ⑤ケトコナゾールとの併用（外国人のデータ）」の項参照）

## 9. 透析等による除去率

末期腎不全罹患患者におけるテネリグリプチンの血液透析による除去率は投与量の 15.6% (平均値、n=8) であった<sup>36)</sup>。

## 10. 特定の背景を有する患者

## 腎機能障害者 (外国人及び普通錠のデータ)

腎機能障害者に、テネリグリプチンとして 20mg を単回経口投与したとき、テネリグリプチンの  $C_{max}$  及び  $t_{1/2}$  は腎機能障害の程度に応じた顕著な変化は認められなかった。一方、 $AUC_{0-\infty}$  は健康成人と比較して、軽度腎機能障害者 ( $50 \leq Ccr \leq 80 \text{ mL/min}$ )、中等度腎機能障害者 ( $30 \leq Ccr < 50 \text{ mL/min}$ ) 及び高度腎機能障害者 ( $Ccr < 30 \text{ mL/min}$ ) でそれぞれ約 1.25 倍、約 1.68 倍及び約 1.49 倍であり、末期腎不全罹患患者の  $AUC_{0-43hr}$  は健康成人と比較して、約 1.16 倍であった。また、血液透析によってテネリグリプチンは投与量の 15.6% が除去された<sup>36)</sup>。

腎機能障害者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
健康成人 n=8	178.93 (176.50 ± 38.42)	1748.39 (1772.7 ± 657.3)	25.64 (26.1 ± 5.0)
軽度 n=8	193.15 (207.96 ± 53.31)	2178.90 (2234.2 ± 278.6)	25.60 (27.7 ± 7.9)
健康成人との比 (%) [90%信頼区間]	107.95 [86.24-135.12]	124.62 [100.97-153.82]	99.84 [75.94-131.27]
中等度 n=8	199.55 (203.63 ± 42.33)	2930.17 (3090.3 ± 868.6)	34.93 (36.0 ± 11.0)
健康成人との比 (%) [90%信頼区間]	111.53 [89.10-139.60]	167.59 [135.78-206.86]	136.19 [103.59-179.06]
高度 n=8	186.39 (191.63 ± 49.07)	2603.17 (2833.3 ± 652.3)	26.26 (29.8 ± 11.0)
健康成人との比 (%) [90%信頼区間]	104.17 [82.10-132.18]	148.89 [119.10-186.13]	102.41 [76.61-136.89]
腎機能障害の程度	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-43hr}$ (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
健康成人 n=8	192.69 (195.75 ± 43.28)	1568.38 (1569.5 ± 345.5)	17.41 (18.3 ± 5.7)
末期腎不全罹患患者：透析後投与 <sup>a)</sup> n=8	211.26 (219.00 ± 118.91)	1826.06 (1820.9 ± 285.4)	22.85 (23.6 ± 5.8)
健康成人との比 (%) [90%信頼区間]	109.64 [82.30-146.06]	116.43 [98.10-138.19]	131.20 [98.26-175.18]
末期腎不全罹患患者：透析前投与 <sup>b)</sup> n=8	163.10 (164.45 ± 78.85)	1533.41 (1520.4 ± 298.0)	20.72 (22.7 ± 7.7)
健康成人との比 (%) [90%信頼区間]	84.65 [63.54-112.77]	97.77 [82.38-116.04]	118.99 [89.12-158.88]

幾何最小二乗平均値 (算術平均値 ± 標準偏差)

健康成人： $Ccr > 80 \text{ mL/min}$ 、軽度： $50 \leq Ccr \leq 80 \text{ mL/min}$

中等度： $30 \leq Ccr < 50 \text{ mL/min}$ 、高度： $Ccr < 30 \text{ mL/min}$

$t_{1/2}$ ：末端消失相の半減期

a：6時に朝食、7時30分から11時30分まで透析、12時に本剤 20mg 服用

b：23時に軽食、5時30分に本剤 20mg 服用、6時に朝食、7時30分から11時30分まで透析

## VII. 薬物動態に関する項目

### 肝機能障害者（外国人及び普通錠のデータ）

肝機能障害者に、テネリグリプチンとして 20mg を単回経口投与したとき、テネリグリプチンの  $C_{max}$  は健康成人と比較して、軽度肝機能障害者（Child-Pugh 分類で合計スコア 5～6）及び中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類で合計スコア 7～9）でそれぞれ約 1.25 倍及び約 1.38 倍であり、 $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ約 1.46 倍及び約 1.59 倍であった<sup>37)</sup>。なお、高度肝機能障害者（Child-Pugh 分類で合計スコア 9 超）での臨床経験はない。

肝機能障害者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
健康成人 n=8	200.58 (185.88±84.65)	1610.10 (1548.8±209.1)	21.95 (24.8±6.4)
軽度 n=8	251.64 (229.25±86.16)	2348.28 (2207.9±790.0)	26.69 (27.9±7.1)
健康成人との比 (%) [90%信頼区間]	125.45 [97.07-162.14]	145.85 [122.13-174.17]	121.56 [94.13-156.99]
中等度 n=8	276.24 (247.63±112.95)	2566.69 (2418.9±505.8)	30.21 (30.9±6.6)
健康成人との比 (%) [90%信頼区間]	137.72 [106.56-177.99]	159.41 [133.49-190.37]	137.59 [106.54-177.68]

幾何最小二乗平均値（算術平均値±標準偏差）

軽度：Child-Pugh 分類で合計スコアが 5～6、中等度：Child-Pugh 分類で合計スコアが 7～9

$t_{1/2}$ ：末端消失相の半減期

### 高齢者における薬物動態（外国人及び普通錠のデータ）

健康な高齢者（65 歳以上 75 歳以下、12 例）と非高齢者（45 歳以上 65 歳未満、12 例）に、テネリグリプチンとして 20mg を空腹時に単回経口投与したとき、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  及び  $t_{1/2}$  の非高齢者に対する高齢者の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.006（0.871 - 1.163）、1.090（0.975 - 1.218）及び 1.054（0.911 - 1.219）であり、ほぼ同様であった<sup>38)</sup>。

## 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 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の投与は適さない。〕
- 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。〕

<解説>

- 2.1 重篤な過敏症状が発現する可能性を考慮し設定した。
- 2.2 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であるため設定した。
- 2.3 インスリン注射による血糖管理が望まれるため設定した。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」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。〔9.1.2、11.1.1 参照〕
- 8.2 本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
- 8.3 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〕
- 8.4 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立されていない。
- 8.5 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〕

<解説>

- 8.1 インスリン製剤又はスルホニルウレア系薬剤との併用時に重篤な低血糖症状が報告されていることから設定した。
- 8.2 糖尿病用薬の一般的な注意事項として設定した。
- 8.3 本剤は副作用として低血糖を注意喚起しており、意識レベルの低下等の低血糖症状は自動車運転等に影響を及ぼすことが想定されるため設定した。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.4 GLP-1 受容体作動薬と併用した臨床試験を実施していないことから設定した。
- 8.5 本剤との関連性が否定できない急性膵炎を発現した症例が報告されていることから設定した。急性膵炎の初期症状である持続的な激しい腹痛、嘔吐等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。

### 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：

<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 心不全（NYHA 分類Ⅲ～Ⅳ）のある患者 使用経験がなく、安全性が確立していない。</p> <p>9.1.2 次に掲げる患者又は状態 低血糖を起こすおそれがある。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</li><li>・ 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</li><li>・ 激しい筋肉運動</li><li>・ 過度のアルコール摂取者</li></ul> <p>[8.1、11.1.1 参照]</p> <p>9.1.3 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 腸閉塞を起こすおそれがある。[11.1.2 参照]</p> <p>9.1.4 QT 延長を起こしやすい患者（先天性 QT 延長症候群等 QT 延長の既往歴又は Torsades de pointes の既往歴のある患者、重度の徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者、うっ血性心不全等の心疾患のある患者、低カリウム血症の患者等） QT 延長を起こすおそれがある。海外臨床試験において本剤 160mg を 1 日 1 回投与したときに QT 延長が報告されている。[17.3.1 参照] 本剤の承認用量は通常、20mg/日であり、最大用量は 40mg/日である。</p>
---

#### <解説>

- 9.1.1 国内臨床試験では、NYHA 分類Ⅲ～Ⅳを除外基準としていたため、使用経験がなく安全性が確立していないため設定した。
- 9.1.2 低血糖を起こしやすい患者又は状態に本剤を投与すると、低血糖のリスクを増加させるおそれがあることから設定した。
- ・ グルココルチコイド分泌不全により低血糖が起こるおそれがあることから設定した。
  - ・ 栄養摂取不足により低血糖が起こるおそれがあることから設定した。
  - ・ 筋肉での過度な血糖の消費により、低血糖が起こるおそれがあることから設定した。
  - ・ アルコールによる肝臓での糖新生抑制作用により、低血糖が起こるおそれがあることから設定した。
- 9.1.3 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者では腸閉塞を起こすおそれがあることから設定した。
- 9.1.4 国内及び海外で実施した 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験では、1 日 1 回 40mg までの投与において臨床的に意義のある QTc 間隔延長は認められなかった。また、QT 延長関連症状の副作用は、認められなかった。

一方、海外で健康成人を対象に、本剤の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した QT/QTc 評価試験<sup>注1)</sup>の結果、テネリグリブチンとして 40mg 又は 160mg<sup>注2)</sup>を 1日1回4日間、反復経口投与したときのプラセボ補正した QTcI（個人ごとに補正した QTc<sup>注3)</sup>）間隔変化の最大平均値（及び 90%信頼区間上限値）は、40mg 群の投与終了後 3 時間で 3.9 (7.6) msec、160mg<sup>注2)</sup> 群の投与終了後 1.5 時間で 9.3 (13.0) msec であった<sup>39)</sup>。本剤 40mg 投与時では QTc 間隔延長は認められなかったが、160mg<sup>注2)</sup>を投与したときの t<sub>max</sub> 付近における高濃度域で一過性に軽度の QTc 間隔延長が認められた。

以上より、本剤は、承認された臨床最大用量である 1日1回 40mg までは臨床的に意義のある QT 延長を起こさず、関連症状の副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

本剤 40mg、本剤 160mg 及びモキシフロキサシン 400mg 投与時プラセボ補正した QTcI 間隔変化の最大平均値及び 90%両側信頼区間

投与群	測定時期	ddQTcI の最大値 (msec)	90%両側信頼区間
テネリグリブチン 40mg	3hr	3.9	[0.2, 7.6]
テネリグリブチン 160mg <sup>注2)</sup>	1.5hr	9.3	[5.6, 13.0]
モキシフロキサシン 400mg	2hr	10.1	[6.5, 13.7]

しかしながら、本剤の第Ⅲ相臨床試験では、不整脈の治療を受けている患者、心室頻拍等の既往がある患者、観察期開始日及び観察期終了日の安静時標準 12 誘導心電図の異常等が認められた患者等が除外されていたことから、これらの患者における QTc 間隔延長及び催不整脈リスクは検討されていない。また、第Ⅲ相臨床試験においても、QTc 間隔延長に対する影響を十分に検討できているとは言い難いと考えた。更に、糖尿病患者の中には不整脈や虚血性心疾患等を合併している患者も存在し、本剤は当該患者に長期間投与される可能性のある薬剤であること等も踏まえ、注意喚起のため設定した。

注 1) QT/QTc 評価試験は、基本的に多数の健康人を対象として被験薬に QT 延長作用のリスクがあるか否かを検出するために行う試験である。本来問題となるのは TdP のリスクであるが、TdP 自体は発現頻度が少ないため QT/QTc の延長という surrogate marker（代替マーカー）を用いて Tdp のリスクを予想するものである。個人で発現するまれな事象を全体のわずかな平均値の変化で予測することとなるため、その予測精度には問題があるという意見もあるが、ある程度の信頼性はあるものと考えられている<sup>a)</sup>。

注 2) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはテネリグリブチンとして 20mg を 1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40mg 1日1回に増量することができる。」である。

注 3) QT 間隔は心拍数の影響を受けるため、RR 間隔により補正される。本試験では被験者別の補正法により算出した。

$QTcI = QT/RR^\gamma$   $\gamma$ : 被験者ごとに投与開始前日における logQT と logRR 間隔の直線回帰により算出した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<参考>

QT/QTc 試験における催不整脈の潜在リスク評価基準<sup>b)</sup>

平均 QT/QTc 間隔の延長の程度	催不整脈作用の潜在リスク
5msec 前後、あるいはそれ未満の薬剤	Torsades de pointes を引き起こさないようである。
5msec 程度から 20msec 未満の薬剤	結論は出ていないが、中には催不整脈リスクとの関連を示しているものもある。
20msec を超える薬剤	催不整脈リスクがある可能性が実質的に高く、医薬品開発期間中に不整脈の事象が臨床的に認められる可能性がある。
<p>QT/QTc 評価試験（Thorough QT/QTc 試験）が陰性とは、その薬剤の QTc 間隔への時間を一致させた平均効果の最大値に対する 95%片側（90%両側）信頼区間の上限が 10msec を下回る場合を指す。この定義は、被験薬の QT/QTc 間隔への作用の平均がおよそ 5msec を超えないことを合理的に保証するために選択されている。時間を一致させた差の最大値がこの基準値を超える場合は、試験結果は陽性とされている。試験結果が陽性であれば、その後の医薬品の開発段階における評価方法には影響を与えるが、この試験結果はその薬剤が催不整脈性であることを意味するものではない。</p>	

(2) 腎機能障害患者：

設定されていない

(3) 肝機能障害患者：

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 高度の肝機能障害のある患者

これらの患者（Child-Pugh 分類で合計スコア 9 超）を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

<解説>

高度の肝機能障害のある患者への使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。（「VII. 10. 特定の患者背景を有する患者」の項参照）

(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る場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。

<解説>

生殖発生毒性試験において懸念すべき所見は認められていないが、妊婦、産婦、授乳婦に対する臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

また、動物実験において、胎児への移行が認められたことから設定した。（「VII. 5. (2) 血液-胎盤関門通過性」「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

## (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。

## &lt;解説&gt;

動物実験において、乳汁中への移行が認められたことから設定した。（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

## (7) 小児等：

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## &lt;解説&gt;

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

## (8) 高齢者：

## 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

## &lt;解説&gt;

海外臨床試験において、健康な高齢者（65歳以上75歳以下）と非高齢者（45歳以上65歳未満）に本剤を投与したとき、 $C_{max}$ 及びAUCはほぼ同様であった<sup>38)</sup>。しかしながら、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、高齢者へ投与する場合の一般的注意として設定した。（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

## 7. 相互作用

## 10. 相互作用

本剤は、主としてCYP3A4及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO1及びFMO3）により代謝される。[16.4.2 参照]

## &lt;解説&gt;

本剤の代謝には主にCYP3A4、フラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO1及びFMO3）が関与する。また、本剤はCYP2D6、CYP3A4及びFMOに対して弱い阻害作用を示したが（ $IC_{50}$ 値：489.4、197.5及び467.2 $\mu$ mol/L）、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2E1に対して阻害作用を示さず、CYP1A2及びCYP3A4を誘導しなかった（*in vitro*）<sup>33)</sup>。

排泄については、健康成人に、テネリグリプチンとして20及び40mgを空腹時に単回経口投与したとき（各6例）、投与量の21.0～22.1%が尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは37～39mL/hr/kgであった<sup>3)</sup>。

また、健康成人（外国人、6例）に、 $[^{14}C]$ 標識テネリグリプチン20mgを単回経口投与したとき、投与後120時間までの未変化体の累積尿中排泄率は投与量の14.8%であった<sup>32)</sup>。

テネリグリプチンはP-糖蛋白質の基質であり、99 mmol/Lの濃度でP-糖蛋白質を介するジゴキシンの輸送を42.5%まで阻害した<sup>34)</sup>。また、テネリグリプチンは、腎臓に発現しているOAT3

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

に対して弱い阻害作用を示した（IC<sub>50</sub> 値：99.2 mmol/L）が、OAT1 及び有 OCT2 に対し阻害作用を示さなかった<sup>35)</sup>。（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）

### (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 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤等 [11.1.1 参照]	低血糖症状が起こるおそれがある ので、患者の状態を十分観察しながら 投与すること。特に、スルホニルウレ ア系薬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。	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 β-遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	更に血糖が低下する可能性があるた め、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	血糖が上昇する可能性があるため、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。
QT 延長を起こすことが知られて いる薬剤 クラス I A 抗不整脈薬 キニジン硫酸塩水和物、プ ロカインアミド塩酸塩等 クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン塩酸塩、ソタ ロール塩酸塩等	QT 延長等が起こるおそれがある。	これらの薬剤では単独投 与でも QT 延長がみられ ている。

#### <解説>

#### 1) 糖尿病用薬

作用機序の異なる糖尿病用薬の併用により、血糖降下作用が相加的に増強されるおそれがあることから設定した。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

#### 2) 血糖降下作用を増強する薬剤

これらの薬剤との併用により、本剤の血糖降下作用が増強され、低血糖が起こるおそれがあることから設定した。

#### 3) 血糖降下作用を減弱する薬剤

これらの薬剤との併用により、本剤の血糖降下作用が減弱され、血糖コントロールが不良になるおそれがあることから設定した。

#### 4) QT 延長を起こすことが知られている薬剤

これらの薬剤は単独投与でも QT 延長がみられる。本剤は、海外の QT/QTc 評価試験で 40mg 投与時には QT 延長は認められなかったが、160mg を投与した時の t<sub>max</sub> 付近における高濃度領域で一過性に軽度の QT 延長が報告されており、これらの薬剤との併用

により、QT延長が起こるおそれがあることから設定した。（「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはテネリグリプチンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40mg 1 日 1 回に増量することができる。」である。

## 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（1.1～8.9%）

低血糖があらわれることがある。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア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。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。ただし、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用時にはブドウ糖を投与すること。[8.1、8.3、9.1.2、10.2、17.1.2、17.1.3、17.2.1 参照]

###### 11.1.2 腸閉塞（0.1%）

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。[9.1.3 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 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。

###### 11.1.5 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。

###### 11.1.6 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。[8.5 参照]

#### <解説>

11.1.1 本剤との関連性が否定できない低血糖が認められたこと、インスリン製剤、スルホニルウレア系薬剤との併用時に重篤な低血糖症状があらわれた例が報告されていることから、重大な副作用として設定した。

#### 早期発見と早期対応のポイント

インスリン製剤や経口糖尿病治療薬を使って治療している場合は常に低血糖の可能性を念頭において、血糖値を速やかに測定して対応する必要がある。通常、血糖値が 60-70mg/dL 未満になると自律神経症状を自覚するが、低血糖を繰り返している場合や乳幼児・高齢者では自覚症状があらわれない場合も多い。血糖値が

30mg/dL 未満になると中枢神経症状があらわれる。このような状況が数時間以上続くと脳の重大な後遺症や生命の危険が生じることがある。

低血糖が疑われる場合は簡易血糖測定器を用いて速やかに血糖を測定して診断し、治療を開始することが重要である。

<参考>独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「重篤副作用疾患別対応マニュアル：低血糖」より抜粋<sup>o</sup>

11.1.2 本剤との関連性が否定できないイレウスが認められたことから設定した。

#### 早期発見と早期対応のポイント

##### ① 副作用の好発時期

麻痺性イレウスは徐々に症状が出現するため、発症の時期を明確に判定することが難しい。また発症時期も、医薬品投与開始後すぐにみられる場合も、一定期間投与を続けた後に発症する場合もある。

##### ② 患者例のリスク因子

麻痺性イレウスを誘発しうる医薬品を複数内服する場合には、リスクが高くなる。また、腸管運動が低下しやすい原疾患（糖尿病、パーキンソン症候群、強皮症等）を有する例や手術後、腹部手術歴がある場合などでは、麻痺性イレウスが発症しやすいと考えられるが、これを示す明確な知見はまだない。

##### ③ 投薬上のリスク因子

###### a. 薬物間相互作用

麻痺性イレウスをおこしうる医薬品を2種以上使用すると、相加的に麻痺性イレウスをおこしうる。

###### b. 投与量、投与間隔、服薬時間等

投与量等との関連については、十分な情報が得られていない。

##### ④ 患者若しくは家族が早期に認識しうる症状

排便・排ガスの減少、腹部膨満、嘔気

##### ⑤ 早期発見に必要な検査と検査実施の手順、時期等

麻痺性イレウスを誘発しやすい医薬品を使用している症例に上記のような症状が出現した場合には、まず腹部単純X線検査を実施し、腹部ガス像の状態をチェックする必要がある。X線写真は、臥位のX線写真に加えて立位での写真を撮影する。また立位となることが困難な場合には横臥位でのdecubitus X線写真を撮影し、鏡面像（ニボー）の有無を検索するようにする。腹部単純X線検査で少しでも異常を疑う場合には、腹部CT検査を行い腹水の有無や腸壁の肥厚の有無を検索し機械的イレウスとの鑑別を行うことも必要である。

<参考>独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「重篤副作用疾患別対応マニュアル：麻痺性イレウス」より抜粋<sup>d</sup>

11.1.3 本剤との関連性が否定できないAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害が認められたことから設定した。

#### 早期発見と早期対応のポイント

薬物性肝障害の既往のある患者が、肝障害の原因となった薬物を再度服用した場合、より重篤な肝障害が発現する可能性があることを十分に患者へ説明し、薬物性肝障害の既往の有無について、詳細に聴取することが肝要である。

**【定期的検査による早期発見が第一の鍵】**

薬物性肝障害の重篤化を予防するには、その徴候をいかに早く把握するかが重要である。早期発見のためには、投与薬物が初回投与の場合、投与後定期的に肝機能検査を実施し、肝障害の早期発見に努める。多くの薬物性肝障害は薬物服用後60日以内に起こることが多いが、90日以降の発症もみられる（約20%）。また、問診では、全身倦怠感など、次項に示す症状の有無を聴取し、肝障害を示唆する症状があれば肝機能検査を行う。

**【初発症状】**

薬物性肝障害はアレルギー性特異体質によることが多く、発熱やかゆみ、発疹などの皮膚症状が早期にでることがある。黄疸が初発症状のこともある。最も頻度が高いのは全身倦怠感、食思不振である。しかし、何も症状がでないこともあるので、定期的肝機能検査（服用開始後2ヵ月間は2～3週に1回）がすすめられる。

**【危険因子】**

慢性飲酒者においては健常者よりも薬物性肝障害を起こしやすいともいわれている。肝細胞内での脂質過酸化が起こりやすい環境が形成されているので、慢性飲酒者には注意を促すよう指導する。肝疾患をもつ患者では、薬物性肝障害が起きた場合、重症化することがあるので注意を要する。

**【薬物性肝障害における重要な検査と予防】**

AST(GOT)、ALT(GPT)の変動に注意し、肝障害を早期に検出する。肝障害の重症化の予知には、プロトロンビン時間、血清アルブミン、コリンエステラーゼの測定が有用である。肝機能検査の異常を判断するには、投与前の初期値が重要で、肝障害を起こす確率が高い薬物を使用する場合はあらかじめ肝機能検査を実施しておく必要がある。医薬品の添付文書に服用後定期的な肝機能検査の指示があれば、それに従う。

肝障害の原因と考えられる薬物はその可能性を除外できない限り、再度使用しないことが原則である。化学療法薬など肝障害を起こしやすい薬物をやむを得ず使用する場合、肝機能検査値に十分注意しながら投薬する。肝障害が発現した場合、慎重に継続投与し、重症化の徴候がみられた場合、直ちに投与を中止する。

**【肝臓専門医との連携強化を】**

投与薬物が初回の場合、投与開始後定期的に肝機能検査を実施し、早期発見に努めることが重要である。薬物性肝障害が発現した場合、被疑薬投与を中止するとともに、重篤化しないか見極め、早急に適切な治療を開始する必要がある。治療を迅速かつ適切に行うためには、一般臨床医と肝臓専門医との連携強化が必要である。一般臨床医の日常診療における細心のフォローアップによって患者さんの異常を早期に発見し、タイミングを逃さず専門医による適切な治療を受けることで、薬物性肝障害の重篤化を阻止することが可能となる。

**【患者指導のポイント】**

多くの薬物は肝臓で代謝されるため肝障害を起こす可能性がある。薬物服用歴は重要な確認事項であり、発症までの期間、経過および肝障害の報告などが起因物質の特定には重要な要素となる。したがって、薬物性肝障害の報告がある薬物の服用開始時には定期的な肝機能検査が行われるように留意するなど、より早期発見に努める必要がある。また、検査が実施できない場合には肝障害に伴う症状（倦怠感、食欲低下、嘔気、茶褐色尿、黄疸）に気づいた場合には、すぐに主治医に受診するよう指導する。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

アレルギー性特異体質による肝障害の初期症状としては、発熱（38～39℃）、発疹等のアレルギー症状が早期に現れ、次第に強くなる全身倦怠感と嘔気・嘔吐等の消化器症状が出現する。代謝性特異体質による場合には、常用量であっても、服用期間依存的に肝細胞障害が発現するとされている。薬物代謝酵素を誘導する薬物（フェニトイン、フェノバルビタールなど）との併用により症状が悪化した報告があるので併用薬を含めて患者に応じた指導が必要である。

肝細胞障害型では肝機能検査値に異常はあるものの、臨床は無症状であることが多い。胆汁うっ滞型では、胆汁うっ滞に関連して黄疸が出現する。特異体質による薬物性肝障害を事前に予測することは困難であるが、起因薬物の中止で速やかに治癒する例が多い。肝細胞障害が主体の肝障害（肝細胞障害型）は肝障害に気づかず、起因薬物の服用を継続した場合、肝不全に陥ることがある。胆汁うっ滞が主体の肝障害（胆汁うっ滞型）では、起因薬物を継続投与した場合には閉塞性黄疸に匹敵するほどの高度の黄疸を呈し、胆汁性肝硬変に進展する例もある。したがって予後は原因薬物の中止に大きく左右され、より早期の症状に気づいて、主治医と連絡をとり、適切な処置を受けられるように指導する必要がある。

＜参考＞独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「重篤副作用疾患別対応マニュアル：薬物性肝障害」より抜粋<sup>6)</sup>

11.1.4 本剤との関連性が否定できない間質性肺炎が認められたことから設定した。

### 早期発見と早期対応のポイント

投与から間質性肺炎の発症までの期間は、一般的には、抗悪性腫瘍薬など細胞傷害性薬剤では数週間から数年の慢性の経過で、免疫反応の関与が考えられるその他の製剤では1～2週間で急速に発症するとされる。

抗悪性腫瘍薬を用いる際、患者の全身状態が悪い場合や、肺に線維化などの障害がもともと見られる場合は、間質性肺炎発症のリスクが高いと考えて慎重な経過観察が必要である。

治療中、患者が予想外の発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳などを訴えた場合は、血液検査（C-反応性蛋白（以下、CRP）、乳酸脱水素酵素（以下、LDH）、KL-6、SP-D）、胸部 X 線写真、胸部 CT、動脈血ガス分析などを早急に進める。

#### ① 副作用の好発時期

投与から間質性肺炎の発症までの期間は、一般的には、免疫反応の関与が考えられる抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗不整脈薬（アミオダロン）、抗リウマチ薬（金製剤、メトトレキサート）、インターフェロン、漢方薬（小柴胡湯）などでは1～2週間、細胞傷害性薬剤である抗悪性腫瘍薬では数週間から数年で発症することが多いとされる。ただし、これに当てはまらない場合もあり、抗悪性腫瘍薬でも早期に発症する場合がある。癌分子標的治療薬であるゲフィチニブでは4週間（特に2週間）以内にみられる事が多いことが知られている。

#### ② 患者側のリスク因子

抗悪性腫瘍薬を用いる際、患者の全身状態が悪い場合や、肺に線維化などの所見があり炎症の素地があると考えられる場合は、間質性肺炎発症のリスクが高く、重篤な病像を取りうるので、慎重な経過観察を要する。免疫反応の関与する間質性肺炎では、発症の予測は難しいことも多い。

#### ③ 投薬上のリスク因子

抗悪性腫瘍薬の投与量と肺毒性に関してはブレオマイシンやマイトマイシン C で報告がある。

**ブレオマイシン**：個人差はあるが全投与量が 450～500mg/m<sup>2</sup> を超えると毒性が急速に上がるとされる。腎排泄が 80%以上なので腎機能評価も重要である。また、放射線照射の併用あるいは既往もリスクを上昇させる。高濃度酸素投与や顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）の併用もリスクであるとする報告がある。

**マイトマイシン C**：ブレオマイシンほど確立してはいないが、間質性肺炎例の多くが全投与量 10mg/m<sup>2</sup> 以上との報告がある。

シクロホスファミドやブスルファン®の肺毒性は投与量に依存せず、少量の場合でも発症することがある。パクリタキセルなどのタキサン系抗腫瘍薬や Ara-C 類似化合物のゲムシタビンなどによる間質性肺炎も良く知られているが、その投与量と発症の関係は不明である。

**抗不整脈薬のアミオダロン**：肺毒性報告例は 1 日量 400mg 以上の場合が多いとされる。

④ 患者もしくは家族等が早期に認識しうる症状

治療中、患者が予想外の発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳（空咳）などを訴えた場合は、間質性肺炎の発症を考える。

⑤ 早期発見に必要な検査と実施時期

医薬品の服用後、1～2 週程度で、患者が予想外の発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳などを訴えた場合は、ただちに、血液検査を行い、CRP、LDH、KL-6、SP-D 等のマーカーを検索すると同時に、胸部 X 線写真、胸部 CT、動脈血ガス分析などを早急に進める。抗悪性腫瘍薬を投与する際および投与後の経過観察では、定期的に、血液検査、胸部 X 線写真を撮影し、息切れ、咳などの症状が出現した場合には、すぐに動脈血ガス分析、胸部 CT を行う。ことに高分解能 CT（HRCT）を含む胸部 CT は病型や病変の広がりを判断する上で重要である。

<参考>独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「重篤副作用疾患別対応マニュアル：間質性肺炎」より抜粋<sup>9)</sup>

11.1.5 本剤との関連性が否定できない類天疱瘡が認められたことから設定した。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。

11.1.6 本剤との関連性が否定できない急性膵炎を発現した症例が報告されていることから設定した。急性膵炎の初期症状である持続的な激しい腹痛、嘔吐等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。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用			
	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神・神経系			浮動性めまい
消化器	便秘、腹部膨満、腹部不快感、悪心、腹痛、鼓腸、口内炎、胃ポリープ、結腸ポリープ、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、下痢、食欲減退、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇	ALP 上昇	
腎臓・泌尿器系	蛋白尿、尿ケトン体陽性、尿潜血		
皮膚	湿疹、発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎		
筋骨格系			関節痛
その他	CK 上昇、血清カリウム上昇、倦怠感、アレルギー性鼻炎、血清尿酸上昇		末梢性浮腫

<解説>

2 型糖尿病患者を対象にした本剤の国内臨床試験成績に基づいて記載した。また、国内市販後で報告されている副作用は、頻度不明として設定した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

2 型糖尿病患者を対象とした国内全臨床試験における副作用発現割合（臨床検査値異常含む）

	効能追加承認時	
対象症例数	1,645	
副作用等の発現症例数 (%)	156 (9.5)	
副作用等の発現件数	232	
副作用の種類*	発現例数 (%)	発現件数
<b>感染症及び寄生虫症</b>		
胃腸炎	1 (0.1)	1
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）</b>		
甲状腺癌	1 (0.1)	1
子宮癌	1 (0.1)	1
精巣新生物	1 (0.1)	1
大腸癌	1 (0.1)	1
卵巣癌	1 (0.1)	1
<b>血液およびリンパ系障害</b>		
鉄欠乏性貧血	1 (0.1)	1
<b>内分泌障害</b>		
甲状腺機能亢進症	1 (0.1)	1
<b>代謝および栄養障害</b>		
高脂血症	1 (0.1)	1
食欲減退	2 (0.1)	2
低血糖症	43 (2.6)	81
<b>精神障害</b>		
不安	1 (0.1)	1
<b>神経系障害</b>		
感覚鈍麻	1 (0.1)	1
頭痛	1 (0.1)	1
浮動性めまい	1 (0.1)	1
<b>眼障害</b>		
糖尿病網膜症	1 (0.1)	2
網膜裂孔	1 (0.1)	1
<b>耳および迷路障害</b>		
回転性めまい	1 (0.1)	1
<b>心臓障害</b>		
動悸	1 (0.1)	1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類*	発現例数 (%)	発現件数
<b>血管障害</b>		
高血圧	1 (0.1)	1
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>		
アレルギー性鼻炎	2 (0.1)	2
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.1)	1
喀血	1 (0.1)	1
<b>胃腸障害</b>		
イレウス	1 (0.1)	1
マロリー・ワイス症候群	1 (0.1)	1
悪心	4 (0.2)	4
胃ポリープ	2 (0.1)	2
胃食道逆流性疾患	3 (0.2)	3
胃潰瘍	1 (0.1)	1
下痢	2 (0.1)	2
結腸ポリープ	2 (0.1)	2
鼓腸	3 (0.2)	3
口唇炎	1 (0.1)	1
口内炎	3 (0.2)	3
硬便	1 (0.1)	1
歯周炎	1 (0.1)	1
歯肉炎	1 (0.1)	1
痔核	1 (0.1)	1
十二指腸潰瘍	2 (0.1)	2
消化管運動障害	1 (0.1)	1
腹痛	2 (0.1)	2
腹部不快感	3 (0.2)	3
腹部膨満	4 (0.2)	4
便秘	14 (0.9)	15
嘔吐	1 (0.1)	1
<b>肝胆道系障害</b>		
肝機能異常	1 (0.1)	1
<b>皮膚および皮下組織障害</b>		
そう痒症	2 (0.1)	2
アレルギー性皮膚炎	2 (0.1)	2
光線過敏性反応	1 (0.1)	1
湿疹	6 (0.4)	6
中毒性皮疹	1 (0.1)	1
頭部秕糠疹	1 (0.1)	1
発疹	4 (0.2)	4
蕁麻疹	1 (0.1)	1
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>		
関節リウマチ	1 (0.1)	1
関節滲出液	1 (0.1)	1
筋骨格硬直	1 (0.1)	1
筋痙縮	1 (0.1)	1
<b>腎および尿路障害</b>		
尿管結石	1 (0.1)	1
<b>生殖系および乳房障害</b>		
良性前立腺肥大症	1 (0.1)	1

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類*	発現例数 (%)	発現件数
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>		
倦怠感	2 (0.1)	2
口渇	1 (0.1)	1
末梢性浮腫	1 (0.1)	1
<b>臨床検査</b>		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.2)	3
アミラーゼ増加	2 (0.1)	2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.2)	3
ヘマトクリット減少	1 (0.1)	1
ヘモグロビン減少	1 (0.1)	1
リパーゼ増加	2 (0.1)	2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.1)	2
血圧上昇	1 (0.1)	1
血小板数増加	1 (0.1)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)	1
血中カリウム増加	2 (0.1)	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.2)	3
血中トリグリセリド増加	1 (0.1)	1
血中リン増加	1 (0.1)	1
血中尿酸増加	3 (0.2)	3
好酸球数増加	1 (0.1)	1
赤血球数減少	1 (0.1)	1
尿中ケトン体陽性	2 (0.1)	3
尿中血陽性	3 (0.2)	4
尿中蛋白陽性	4 (0.2)	4
白血球数減少	1 (0.1)	1
便潜血陽性	1 (0.1)	1

※副作用の分類名、副作用名は、MedDRA/J ver.15.0 の器官別大分類、基本語を用いて表示。

### 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

#### 13. 過量投与

##### 13.1 処置

末期腎不全患者では、血液透析によってテネリグリプチンは投与量の 15.6%が除去されたとの報告がある。[16.6.1 参照]

11. 適用上の注意

普通錠

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

OD 錠

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 本剤は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

<解説>

普通錠14.1、OD 錠14.1.1 PTP シートの誤飲により、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おり、誤飲を防止するため、平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に準拠して設定した。

OD 錠 14.1.2 OD 錠の服用に関する一般的な注意（平成 31 年 1 月 17 日付、日薬連発 第 54 号）に準拠して設定した。

OD 錠 14.1.3 臥位状態の患者が投与対象に含まれる可能性を考慮し、臥位で服用する際の注意を記載した。なお、寝たままの状態での服薬は誤嚥の原因となる。

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：

15.2 非臨床試験に基づく情報

カニクイザルを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験において、75mg/kg/日投与で尾、四肢及び耳介等に表皮剥脱・痂皮・潰瘍等の皮膚症状が認められた。このときの  $AUC_{0-24hr}$  は、1 日 40mg をヒトに投与したときの約 45 倍に達していた。なお、同様の毒性所見は、他の動物種（ラット、マウス及びウサギ）及びヒトでは報告されていない。

<解説>

カニクイザルを用いた毒性試験において表皮剥脱・痂皮・潰瘍などの皮膚症状が認められたことから設定した。（「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）

## Ⅹ. 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>40)</sup>：

##### 1) 中枢神経系に対する作用

ラットにおいて一般症状及び行動、自発運動量、痙攣誘発作用（電撃誘発痙攣及びペンチレンテトラゾール誘発痙攣）、協調運動への影響（回転棒法）、体温への影響を検討した結果、テネリグリプチンは100mg/kg（経口投与）まで影響を及ぼさなかった。

##### 2) 心血管系に対する作用

心血管系に対しては、テネリグリプチンは human ether-a-go-go related gene（以下、hERG）電流を濃度依存的に抑制し、IC<sub>50</sub> 値は 3.45 μmol/L（1.47 μg/mL）であったが、M1 の hERG 電流抑制は、100 μmol/L（44.26 μg/mL）で 19.0%に過ぎなかった。また、テネリグリプチンは 10 μmol/L（4.27 μg/mL）以上の濃度でモルモット摘出乳頭筋における 50%及び 90%再分極時の活動電位持続時間を延長させた。In vivo ではサルテレメトリー試験において 30mg/kg の経口投与時に一過性に QT 間隔及び QTc を延長させ、麻酔イヌにおいても 7mg/kg の静脈内投与時に QTc、90%再分極時単相性活動電位持続時間及び有効不応期を延長させた。

##### 3) 呼吸器系に対する作用

ラットにおいて呼吸数、一回換気量及び分時換気量への影響を検討した結果、テネリグリプチンは 100mg/kg（経口投与）まで影響を及ぼさなかった。

##### 4) 腎/泌尿器系に対する作用

ラットにおいて尿量及び尿電解質排泄への影響を検討した結果、テネリグリプチンは 100mg/kg（経口投与）まで影響を及ぼさなかった。

##### 5) 胃腸管系に対する作用

ラットにおいて胃排泄能への影響を検討した結果、テネリグリプチンは 100mg/kg（経口投与）で胃排出を抑制した。

#### (3) その他の薬理試験：

##### 副次的薬理試験<sup>41)</sup>（参考情報）

テネリグリプチン及びヒト血漿中に最も多く存在する代謝物である M1 の副次的薬理試験として、DPP-4 類縁酵素を始めとする種々酵素に対する阻害作用及び各種受容体、イオンチャンネル、輸送体のリガンド結合能に及ぼす影響について、in vitro で検討した。

##### 1) DPP-4 類縁酵素に対する選択性

DPP-4 の類縁酵素であるジペプチジルペプチダーゼ 8（以下、DPP8）、ジペプチジルペプチダーゼ 9（以下、DPP9）及び線維芽細胞活性化たん白質（以下、FAP）に対するテネリグリプチンの IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 0.189、0.150 及び > 10 μmol/L であり、いずれもヒト組換え DPP-4 に対するテネリグリプチンの IC<sub>50</sub> 値の 160 倍以上であった。一方、M1 の DPP8、DPP9 及び FAP に対する IC<sub>50</sub> 値は 6.96、2.72 及び > 10 μmol/L であった。

## 2) 種々の酵素及び受容体等に対する作用

DPP-4 を除く 173 種類の酵素に対して、テネリグリプチン及び M1 は 10  $\mu\text{mol/L}$  の濃度で 50%以上の阻害作用を示さなかった。

164 種類の受容体、イオンチャネル及び輸送体のリガンド結合能に及ぼす影響について検討した結果、テネリグリプチンは Histamine  $H_1$  受容体及び Sigma 1 受容体に対して、 $[^3\text{H}]$ Pyrilamine 及び  $[^3\text{H}]$ Haloperidol 結合阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 0.775 及び 16.2  $\mu\text{mol/L}$  であった。M1 は Histamine  $H_1$  受容体に対して  $[^3\text{H}]$ Pyrilamine 結合阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値は 5.19  $\mu\text{mol/L}$  であった。その他の受容体等に対しては、テネリグリプチン及び M1 のいずれも、10  $\mu\text{mol/L}$  の濃度で 50%以上の結合阻害作用を示さなかった。

## 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>42)</sup> :

ラット及びカニクイザルを用いて実施した単回経口投与毒性試験では、2000mg/kg の投与によって、ラットでは投与後 5 日から円背位、反応性の低下及び呼吸緩徐等の一般状態の悪化、サルでは投与後 22 分から激しい痙攣が認められた。したがって、テネリグリプチンの概略の致死量は、ラット、サルともに 2000mg/kg であった。

(2) 反復投与毒性試験<sup>43)</sup> :

## 1) ラットを用いた 13 週間経口投与毒性試験

ラットにテネリグリプチン 10、30、100 及び 200mg/kg/日の投与量で 13 週間経口投与した。その結果、200mg/kg/日群において消瘦や不活発等の一般状態の悪化、雄の体重増加抑制が認められ、消瘦や脱毛等の被毛状態の異常、白血球数の高値、副腎皮質の炎症性細胞浸潤及び単細胞死等、肺の肺泡マクロファージの集簇、皮膚の表皮肥厚、精巢の精子細胞離出遅延及び精子形成細胞の変性/剥離等の変化並びに胃の壁細胞の減少/腫脹や十二指腸の単細胞死の増加等の消化管の病理組織学的変化が認められた。これらの変化は 4 週間の休薬により回復性を示した。100mg/kg/日群では被毛粗造、副腎の腫大及び肺泡マクロファージの集簇が認められた。10 及び 30mg/kg/日群では投薬に起因する毒性変化は認められず、無毒性量は 30mg/kg/日と結論した。

## 2) ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験

ラットにテネリグリプチン 10、30 及び 150mg/kg/日の投与量で 26 週間経口投与した。その結果、150mg/kg/日群において立毛、被毛粗造等の一般状態の変化、体重増加抑制、白血球数の高値、血小板数の低値や赤血球数の高値等、肺泡マクロファージの集簇、精巢の精子細胞離出遅延、精囊のコロイドの減少及び皮膚の表皮肥厚が認められた。30mg/kg/日群では軽度な白血球数の高値が認められた。10mg/kg/日群では投薬に起因する毒性変化は認められず、無毒性量は 10mg/kg/日と結論した。

## 3) サルを用いた 13 週間経口投与毒性試験

サルにテネリグリプチン 10、30 及び 100mg/kg/日の投与量で 13 週間経口投与した。その結果、100mg/kg/日群の雄 1 例で投与 40 日に尾及び耳介端部に表皮剥脱が認められ、投与の継続により皮膚症状が悪化した。また、100mg/kg/日群の別の雄 1 例においても投与 21 日より尾及び耳介に表皮剥脱が認められ、その症状が悪化したため、投与 12 週より投薬を中止したが、中止 2 週間後においても症状は回復しなかった。これらの動物の皮膚症状発現部位では、皮膚の壊死、出血、痂皮、表皮過形成及び皮下の炎症

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

が認められた。この他に 100mg/kg/日群では、投与後 1 時間に一過性の QTc の延長（雄の 1 例）、胸腺の重量低値、小型化及び退縮／萎縮が認められた。10 及び 30mg/kg/日群では投薬に起因した毒性変化は認められず、無毒性量は 30mg/kg/日と結論した。

### 4) サルを用いた 52 週間経口投与毒性試験

サルにテネリグリプチン 10、30 及び 75mg/kg/日の投与量で 52 週間経口投与した。その結果、投与 6 週に 75mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 2 例において尾、四肢及び耳介に表皮剥脱・痂皮・潰瘍等の皮膚症状が認められた。そこでこれらの動物については投与を中止し、他の動物については投与 46 日より投与量を 60mg/kg/日に変更した。皮膚症状の認められた動物のうち、雄の 1 例では投与 40 日から 18 日間の休薬により皮膚症状が消失し、投与量を 60mg/kg/日に減じて投与を再開した後には症状は再発しなかった。雌の 2 例では 27 日あるいは 23 日間の休薬により症状が回復したため、投与量を 60mg/kg/日に変更して投薬を再開したところ、12 日あるいは 18 日間投与後に再び症状が悪化したため再度投与を中止した。その後 146 日あるいは 130 日間の休薬により症状の回復を確認し、投与量を 45mg/kg/日に変更して投薬を再開したが 30 日あるいは 44 日間の投薬により再び症状が悪化したため、投与 254 日に 2 例とも投与中止した。この雌 2 例では皮膚の炎症や状態悪化に関連すると考えられる血液学的及び血液生化学的パラメータの変動が認められた。病理検査では、尾あるいは生殖器部位の皮膚に陥凹などが認められ、対応する病理組織変化として炎症性細胞浸潤、潰瘍、表皮過形成、及び血管増生が認められた。更に皮膚の炎症に関連すると考えられる腰部リンパ節の濾胞及び傍皮質の細胞密度増加、リンパ洞の赤血球増多あるいは赤血球貪食像及び形質細胞増加が認められた。皮膚症状の認められなかった個体では、いずれの投与量においても病理組織学的変化は認められなかった。この他に 75 あるいは 60mg/kg/日の投与後 2 時間に一過性の QTc の延長が認められた。10 及び 30mg/kg/日群では投薬に起因した毒性変化は認められず、無毒性量は 30mg/kg/日と結論した。

### (3) 遺伝毒性試験<sup>44)</sup> :

遺伝毒性は、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株を用いた染色体異常試験、ラット小核試験及びラット不定期 DNA 合成試験で評価した。染色体異常試験において、著しい細胞毒性の二次的変化と考えられる構造異常の増加が認められたが、生物学的に意義のない変化と考えた。他の 3 試験では陰性であった。これらの結果を総合的に判断し、テネリグリプチンは遺伝毒性を有しないと考えた。

### (4) がん原性試験<sup>45)</sup> :

#### ① ラットを用いた 104 週間経口投与がん原性試験

ラットを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験は、75mg/kg/日（雄）及び 100mg/kg/日（雌）を高用量とし、10、25 及び 75mg/kg/日（雄）あるいは 10、30 及び 100mg/kg/日（雌）の投与量で実施した。雌雄の高用量群では体重増加抑制及び摂餌量の減少が軽度に認められ、投与期間を通じた体重増加量は、雄では媒体対照群の 80%、雌では 92%であった。いずれの投与量においても投薬に起因すると考えられる腫瘍の発生及び統計学的に有意な腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。非腫瘍性病変では、雄の 75mg/kg/日及び雌の 100mg/kg/日群で肺に泡沫状肺泡マクロファージの発現例数の増加が認められ、雄の 25mg/kg/日以上群では腎乳頭及び腎盂上皮の鉍質沈着の発現例数の増加が認められた。この他に雌の 100mg/kg/日群で尿細管円柱及び慢性進行性腎症の発現頻度増加、雌の 30mg/kg/日以上群で胸腺に上皮の過形成の発現頻度増加が認められた。

② CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験

CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間反復経口投与がん原性試験は、20、60、200 及び 600mg/kg/日の投与量で実施した。いずれの投与量においても投薬に起因すると考えられる腫瘍の発生及び統計学的に有意な腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。非腫瘍性病変としては、200 及び 600mg/kg/日群で前胃に扁平上皮の限局性過形成が認められ、更に 600mg/kg/日群で、膀胱に粘膜上皮のびまん性過形成、肝細胞のびまん性肥大、脾臓に髓外造血亢進、雄で副腎に束状帯細胞のびまん性空胞化、雌で胆嚢に粘膜上皮の限局性過形成が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験<sup>46)</sup> :

1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は、雄投与試験（30、70 及び 150mg/kg/日）と雌投与試験（30、100 及び 200mg/kg/日）に分けて実施し、それぞれ無処置動物と交配させた。雄投与では、150mg/kg/日群で雄動物の体重増加抑制が認められ、交尾後の膣栓数、着床数及び生存胚数、精巣上体重量及び精巣上体尾部精子数の低値並びに異常精子率の高値が認められたことから、雄ラットにおける一般毒性学的無毒性量、生殖機能及び初期胚発生における無毒性量はいずれも 70mg/kg/日と結論した。雌投与では 200mg/kg/日群において母動物の体重増加抑制並びに着床数及び生存胚数の低値が認められたため、雌ラットにおける一般毒性学的無毒性量、生殖機能及び初期胚発生における無毒性量はいずれも 100mg/kg/日と結論した。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験は、10、30 及び 100mg/kg/日で実施した。その結果、胎児への影響として、100mg/kg/日群で頸肋の出現頻度の増加並びに胸骨分節及び中手骨の骨化数減少が認められたが、催奇形性を示唆する所見は認められなかった。したがって、胚・胎児発生に対する無毒性量は 30mg/kg/日と結論した。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

ウサギを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験は、10、30 及び 60mg/kg/日で実施した。その結果、胎児への影響として、60mg/kg/日群で第 5 胸骨分節の不完全骨化の軽微な増加が認められたが、催奇形性を示唆する所見は認められなかった。したがって、胚・胎児発生に対する無毒性量は 30mg/kg/日と結論した。

4) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に及ぼす影響に関する試験（10、30 及び 100mg/kg/日）では、100mg/kg/日群で F1 出生児の離乳前の軽度な体重増加抑制が認められたが、生存性、発育分化状態、機能・行動及び生殖能並びに各段階における剖検所見には投薬の影響は認められなかった。したがって、F1 出生児に対する無毒性量は 30mg/kg/日と結論した。

(6) 局所刺激性試験 :

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性 :

1) 抗原性試験<sup>47)</sup>

テネリグリプチンはモルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー反応、感作モルモット血清を用いたモルモットの受身皮膚アナフィラキシー反応及び感作マウス血清を用いたラットの受身皮膚アナフィラキシー反応で陰性であり、抗原性を示さなかった。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### 2) 免疫毒性試験<sup>48)</sup>

#### ① リンパ球の増殖に及ぼす影響

*In vitro*における抗 CD3 抗体誘発 T リンパ球増殖試験及びリンパ球混合培養試験において、テネリグリプチンは 0.1~10000nmol/L の濃度範囲でリンパ球の増殖に影響を与えなかった。

#### ② ラットを用いた 4 週間反復経口投与免疫毒性試験

ラットを用いた 4 週間反復経口投与免疫毒性試験（10、30 及び 100mg/kg/日）では、30 及び 100mg/kg/日群においてリンパ球を中心とした白血球数の高値、末梢血における T 及び B リンパ球数の高値、脾臓における T リンパ球比率の低値と B リンパ球比率の高値並びにリンパ節における傍皮質の細胞密度増加が認められた。しかし、これらの変化はいずれも軽微であり、免疫機能を評価するプラーク形成応答試験では影響は認められなかったことから、テネリグリプチンは免疫毒性を示さないと結論した。

### 3) 光毒性試験<sup>49)</sup>

テネリグリプチンの光吸収スペクトルを測定した結果、テネリグリプチンは UV 及び可視光領域（290nm~700nm）において極大吸収を示さず、290nm におけるモル吸光係数は低値であったため、光毒性試験は不要と判断した。

## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

(1) 製剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：該当しない

## 2. 有効期間

有効期間：錠 20mg ; 5 年、錠 40mg ; 3 年

OD 錠 ; 36 ヶ月

## 3. 包装状態での貯法

室温保存

## 4. 取扱い上の注意

該当資料なし

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

## 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

## 7. 国際誕生年月日

2012 年 6 月 29 日 (国内開発)

## 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
テネリア錠 20mg	2012 年 6 月 29 日	22400AMX00728000	2012 年 8 月 28 日	2012 年 9 月 10 日
テネリア錠 40mg	2018 年 8 月 27 日	23000AMX00795000	2018 年 11 月 28 日	2018 年 12 月 3 日
テネリア OD 錠 20mg	2021 年 2 月 5 日	30300AMX00034000	2021 年 6 月 18 日	2021 年 6 月 18 日
テネリア OD 錠 40mg	2021 年 2 月 5 日	30300AMX00035000	2021 年 6 月 18 日	2021 年 6 月 18 日

X. 管理的事項に関する項目

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

一部変更承認年月日：2013年12月20日

内容：

効能又は効果追加承認時	初回承認時
<b>【効能・効果】</b> 2型糖尿病	<b>【効能・効果】</b> 2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
<b>【用法・用量】</b> (変更なし)	<b>【用法・用量】</b> 通常、成人にはテネリグリプチンとして20mgを1日1回経口投与する。 なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら40mg1日1回に増量することができる。

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

8年：2012年6月29日～2020年6月28日

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(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
テネリア錠20mg	3969015F1029	3969015F1029	100錠(10錠×10)： 1218268020101 500錠(10錠×50)： 1218268020102 140錠(14錠×10)： 1218268020201 700錠(14錠×50)： 1218268020202 500錠(バラ)： 1218268020301	622182601
テネリア錠40mg	3969015F2025	3969015F2025	100錠(10錠×10)： 1266061010101	622660601
テネリアOD錠20mg	3969015F3021	3969015F3021	100錠(10錠×10)： 1286120010101	622861201
テネリアOD錠40mg	3969015F4028	3969015F4028	100錠(10錠×10)： 1286137010101	622861301

14. 保険給付上の注意  
該当しない

**1. 引用文献**

- 1) 田辺三菱製薬 (株) : 生物学的同等性試験 (溶出試験) (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.1.2.1.2)
- 2) 田辺三菱製薬 (株) : OD錠及び普通錠の生物学的同等性試験 (溶出試験) (社内資料)
- 3) 田辺三菱製薬 (株) : 健康成人を対象とした単回投与試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.3)
- 4) 田辺三菱製薬 (株) : 健康成人を対象とした反復投与試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.4)
- 5) 田辺三菱製薬 (株) : 探索的試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.18)
- 6) Kadowaki T, et al. : Diabetes obes metab. 2013 ; 15 (9) : 810-818 (PMID: 23464664)
- 7) 田辺三菱製薬 (株) : 用量設定試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.19)
- 8) 田辺三菱製薬 (株) : 検証的試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.20)
- 9) 田辺三菱製薬 (株) : スルホニルウレア系薬剤併用試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.21)
- 10) 田辺三菱製薬 (株) : チアゾリジン系薬剤併用試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.22)
- 11) 田辺三菱製薬 (株) : 長期投与試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.24)
- 12) 田辺三菱製薬 (株) : 単独及び併用療法長期投与試験 (社内資料)
- 13) 田辺三菱製薬 (株) : インスリン製剤併用試験 (社内資料)
- 14) Kreyman B, et al. : Lancet 1987 ; 2 (8571) : 1300-1304 (PMID: 2890903)
- 15) Fukuda-Tsuru S, et al. : Eur J Pharmacol. 2012 ; 696 (1-3) : 194-202 (PMID: 23022337)
- 16) 田辺三菱製薬 (株) : *in vitro* 薬理作用 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 17) 田辺三菱製薬 (株) : *in vivo* 薬理作用 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 18) Eto T, et al. : Diabetes obes metab. 2012 ; 14 (11) : 1040-1046 (PMID: 22776014)
- 19) 田辺三菱製薬 (株) : 2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.2.2.2.2)
- 20) 田辺三菱製薬 (株) : 健康成人を対象とした OD錠及び普通錠の生物学的同等性試験 (社内資料)
- 21) 田辺三菱製薬 (株) : 健康成人を対象とした食事の影響試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.1)
- 22) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの薬物相互作用試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.7.2.2.5.1)
- 23) 田辺三菱製薬 (株) : グリメピリドとの薬物相互作用試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
- 24) 田辺三菱製薬 (株) : ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
- 25) Nakamaru Y, et al. : Clin Ther. 2015 ; 37 (9) : 2007-2018 (PMID: 26212570)
- 26) Nakamaru Y, et al. : Clin Ther. 2014 ; 36 (5) : 760-769 (PMID: 24726088)
- 27) 田辺三菱製薬 (株) : ラット、サルでの吸収 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.4.1.1)

- 28) 田辺三菱製薬 (株) : ラットでの分布 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.4.1.2)
- 29) 田辺三菱製薬 (株) : 妊娠ラットでの分布 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.5.7.1)
- 30) 田辺三菱製薬 (株) : ラット乳汁中への移行性 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.4.1.4)
- 31) 田辺三菱製薬 (株) : 蛋白結合に関する検討 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 32) Nakamaru Y, et al. : *Xenobiotica*. 2014 ; 44 (3) : 242-253 (PMID: 23855261)
- 33) 田辺三菱製薬 (株) : 代謝に関する検討 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.4.5.6、2.6.4.7.1、2.6.4.7.2)
- 34) 田辺三菱製薬 (株) : P-糖蛋白に関する検討 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.4.7.3、2.6.4.7.4)
- 35) 田辺三菱製薬 (株) : トランスポーターに関する検討 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.4.7.5)
- 36) 田辺三菱製薬 (株) : 腎機能障害者における薬物動態試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.9)
- 37) 田辺三菱製薬 (株) : 肝機能障害者における薬物動態試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.10)
- 38) 田辺三菱製薬 (株) : 高齢者における薬物動態試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.8)
- 39) 田辺三菱製薬 (株) : QTc 間隔への影響試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.15)
- 40) 田辺三菱製薬 (株) : 安全性薬理試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.2.4)
- 41) 田辺三菱製薬 (株) : 副次的薬理試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.2.3)
- 42) 田辺三菱製薬 (株) : 単回投与毒性試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.6.2)
- 43) 田辺三菱製薬 (株) : 反復投与毒性試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.6.3)
- 44) 田辺三菱製薬 (株) : 遺伝毒性試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.6.4)
- 45) 田辺三菱製薬 (株) : がん原性試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.6.5)
- 46) 田辺三菱製薬 (株) : 生殖発生毒性試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.6.6)
- 47) 田辺三菱製薬 (株) : 抗原性試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.6.8.1)
- 48) 田辺三菱製薬 (株) : 免疫毒性試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.6.8.2)
- 49) 田辺三菱製薬 (株) : 光毒性試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.6.8.6)

## 2. その他の参考文献

- a) 熊谷雄治 : 日本薬理学雑誌 2009 ; 133 : 8-13
- b) 薬食審査発 1023 第 1 号 : 「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」 平成 21 年 10 月 23 日 ; 1-15

## X I . 文献

---

- c) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 低血糖 2011；1-31
- d) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 麻痺性イレウス 2008；1-25
- e) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害 2008；1-80
- f) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎 2006；1-33

a,b)：Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

c,d,e,f)：Ⅷ. 8. 副作用

## X II. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

テネリグリプチンは、2024年9月現在、韓国、タイ及び中国にて販売している。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

本邦での効能又は効果、用法及び用量

## 4. 効能又は効果

## 2 型糖尿病

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはテネリグリプチンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40mg 1 日 1 回に増量することができる。

## 外国における発売状況（2024年9月現在）

国名	販売名	会社名	発売年月	剤形	含量	効能または効果	用法および用量
韓国	Tenelia	Handok	2015年8月	普通錠	20mg	成人2型糖尿病患者の血糖コントロールの改善のため、食事療法及び運動療法の補助療法として投与する。 1. 単独療法 2. 併用療法	通常、単独療法もしくは併用療法にて1日1回20mgを投与する。食事の有無にかかわらず投与することができる。低血糖のリスクを軽減するため、スルホニル尿素薬の減量を考慮してもよい。腎機能障害患者への用量調整は必要ない。軽度から中等度の肝機能障害患者への用量調整は必要ない。
タイ	Tenelia	Mitsubishi Tanabe Pharma (Thailand)	2020年9月	普通錠	20mg	成人2型糖尿病患者の血糖コントロールの改善のため、食事療法及び運動療法の補助療法として投与する。 1. 単独療法として投与する。 2. 以下の場合は併用療法として投与する メトホルミン、スルホニル尿素薬、PPAR 作動薬（チアゾリジン薬）、速効型インスリン分泌促進薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、SGLT2 阻害薬またはインスリン投与と食事・運動療法で十分な血糖コントロールが得られない場合	通常、成人にはテネリグリプチンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 1 日 1 回 40mg に増量することができる。

## X II. 参考資料

国名	販売名	会社名	発売年月	剤形	含量	効能または効果	用法および用量
中国	Tenelia	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation	2022年7月	普通錠	20mg	<p>成人2型糖尿病患者の血糖コントロール改善のために投与する。</p> <p>1. 単独療法： 成人2型糖尿病患者の血糖コントロール改善のために食事療法及び運動療法の補助療法として投与する。</p> <p>2. 併用療法： メトホルミン単独療法で十分な血糖コントロールが得られない場合、血糖コントロールの改善のため、食事療法及び運動療法に加えて、メトホルミンと併用して成人2型糖尿病患者に投与する。</p>	<p>通常、成人にはテネグリプチンとして20mgを1日1回経口投与する。効果が不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1日1回40mgに増量することができる。</p>

### 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

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。

## (1) 粉碎：

## 粉碎後の安定性

テネリア錠 20mg・40mg・OD錠 20mg・40mg の粉碎後の安定性は、以下のとおりであった。

## 【保存条件】

- 1) 温度：40°C±2°C、褐色ガラス瓶/密栓（暗所）
- 2) 湿度：25°C±2°C/75%RH±5%RH、褐色ガラス瓶/開栓（暗所）
- 3) 光：白色蛍光ランプ、温湿度なりゆき、シャーレ

## 【測定項目】

性状、純度試験 類縁物質、定量法（含量）、水分

## 【結果】

<テネリア錠 20mg >

- 1) 温度：40°C±2°C、褐色ガラス瓶/密栓（暗所）

測定項目	保存期間				
	試験開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
性状 <sup>1)</sup>	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合	適合
定量法（含量）（%）	100.5	99.5	99.1	99.7	99.0
水分（%）	2.20	2.54	2.88	2.71	2.76

(1ロット)

- 2) 湿度：25°C±2°C/75%RH±5%RH、褐色ガラス瓶/開栓（暗所）

測定項目	保存期間				
	試験開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
性状 <sup>1)</sup>	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合	適合
定量法（含量）（%）	100.5	98.6	98.7	99.4	98.0
水分（%）	2.20	4.02	3.35	3.88	3.87

(1ロット)

### ⅩⅢ. 備考

#### 3) 光：白色蛍光ランプ（1000lx）、温湿度なりゆき、シャーレ

測定項目	保存期間				
	試験開始時	曝光 (lx・hr)		対照 (遮光*、lx・hr)	
		60 万	120 万	60 万	120 万
性状 <sup>1)</sup>	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験 類縁物質	適合	適合	不適**	適合	適合
定量法 (含量) (%)	100.5	99.5	98.4	99.9	100.5
水分 (%)	2.20	2.32	2.41	2.26	2.58

(1ロット)

1) フィルムを除いた色調及び形状

\*：アルミホイルで包んで遮光、\*\*：錠剤での規格値を超える類縁物質を含む

#### <テネリア錠 40mg >

##### 1) 温度：40℃±2℃、褐色ガラス瓶/密栓（暗所）

測定項目	保存期間				
	試験開始時	2 週間	1 箇月	2 箇月	3 箇月
性状 <sup>1)</sup>	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合	適合
定量法 (含量) (%)	100.6	100.5	101.0	100.8	100.3
水分 (%)	1.75	1.69	1.62	1.60	1.65

(1ロット)

##### 2) 湿度：25℃±2℃/75%RH±5%RH、褐色ガラス瓶/開栓（暗所）

測定項目	保存期間				
	試験開始時	2 週間	1 箇月	2 箇月	3 箇月
性状 <sup>1)</sup>	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合	適合
定量法 (含量) (%)	100.6	98.4	98.2	98.2	97.9
水分 (%)	1.75	3.99	3.84	3.86	3.93

(1ロット)

#### 3) 光：白色蛍光ランプ（4000lx）、温湿度なりゆき、シャーレ

測定項目	保存期間				
	試験開始時	曝光 (lx・hr)		対照 (遮光*、lx・hr)	
		60 万	120 万	60 万	120 万
性状 <sup>1)</sup>	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合	適合
定量法 (含量) (%)	100.6	99.3	98.9	100.5	100.3
水分 (%)	1.75	2.20	2.12	2.11	2.09

(1ロット)

1) フィルムを除いた色調及び形状

\*：アルミホイルで包んで遮光

## &lt;テネリア OD錠 20mg &gt;

1) 温度：40℃±2℃、褐色ガラス瓶/密栓（暗所）

測定項目	保存期間				
	試験開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
性状	帯黄白色の粉末	帯黄白色の粉末	帯黄白色の粉末	帯黄白色の粉末	帯黄白色の粉末
純度試験（類縁物質）	適合	適合	適合	適合	適合
定量法（含量）（%）	99.9	98.6	98.3	99.0	97.3
水分（%）	1.4	1.8	1.8	1.9	1.9

(1ロット)

2) 湿度：25℃±2℃/75%RH±5%RH、褐色ガラス瓶/開栓（暗所）

測定項目	保存期間				
	試験開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
性状	帯黄白色の粉末	帯黄白色の粉末	帯黄白色の粉末	帯黄白色の粉末	帯黄白色の粉末
純度試験（類縁物質）	適合	適合	適合	適合	適合
定量法（含量）（%）	99.9	96.9	97.4	96.6	97.1
水分（%）	1.4	3.4	3.9	3.9	3.4

(1ロット)

3) 光：白色蛍光ランプ（4000lx）、温湿度なりゆき、シャーレ

測定項目	保存期間				
	試験開始時	曝光（lx・hr）		対照（遮光*、lx・hr）	
		60万	120万	60万	120万
性状	帯黄白色の粉末	帯黄白色の粉末	帯黄白色の粉末	帯黄白色の粉末	帯黄白色の粉末
純度試験（類縁物質）	適合	適合	不適 <sup>1)</sup>	適合	適合
定量法（含量）（%）	99.9	98.6	98.7	100.0	99.3
水分（%）	1.4	1.5	1.6	1.6	1.6

(1ロット)

1) 個々の類縁物質において錠剤での規格値を超える項目が認められ、類縁物質の総量が錠剤での規格値を超えた

\*：アルミホイルで包んで遮光

## &lt;テネリア OD錠 40mg &gt;

1) 温度：40℃±2℃、褐色ガラス瓶/密栓（暗所）

測定項目	保存期間				
	試験開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
性状	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末
純度試験（類縁物質）	適合	適合	適合	適合	適合
定量法（含量）（%）	99.9	99.3	98.7	99.1	98.3
水分（%）	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9

(1ロット)

### ⅩⅢ. 備考

#### 2) 湿度：25℃±2℃/75%RH±5%RH、褐色ガラス瓶/開栓（暗所）

測定項目	保存期間				
	試験開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
性状	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末
純度試験（類縁物質）	適合	適合	適合	適合	適合
定量法（含量）（%）	99.9	96.5	97.0	97.5	97.2
水分（%）	1.5	3.3	3.6	3.6	3.6

（1ロット）

#### 3) 光：白色蛍光ランプ（4000lx）、温湿度なりゆき、シャーレ

測定項目	保存期間				
	試験開始時	曝光（lx・hr）		対照（遮光*、lx・hr）	
		60万	120万	60万	120万
性状	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末	微黄色の粉末
純度試験（類縁物質）	適合	適合	適合	適合	適合
定量法（含量）（%）	99.9	98.5	98.5	100.6	98.9
水分（%）	1.5	1.6	1.5	1.6	1.5

（1ロット）

\*：アルミホイルで包んで遮光

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

##### 1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

###### 【試験方法】

###### ・崩壊懸濁試験（錠 20mg）

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に錠剤をそのまま 1 個入れてピストンを戻し、シリンジに 55℃のお湯 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間自然放置した。5 分後にシリンジを手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5 分後に崩壊・懸濁が不十分な場合は、更に 5 分間放置後に同様の操作を行った。計 10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、錠剤 1 個に亀裂を入れて（シートの上から錠剤を乳棒で 15 回叩く）から同様の操作を行い、崩壊・懸濁状況を観察した。

###### ・崩壊懸濁試験（錠 40mg）

シリンジに本品 1 錠を入れ、プランジャーを取り付けて 55℃の温湯を約 20mL 吸い取った。その後、シリンジ先端にキャップをして 5 分間自然放置した。5 分後にシリンジ先端を支点にして、水平の状態から扇を描くように 90 度反転 15 往復横転し、崩壊および懸濁の状況を確認した。崩壊・懸濁が不十分な場合は、更に 5 分間自然放置後に同様の操作を行った。計 10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、コーティングを破壊（シートの上から錠剤を乳棒で数回叩く）してから同様の操作を行い、崩壊・懸濁状況を観察した。

###### ・崩壊懸濁試験（OD 錠 20mg、OD 錠 40mg）

シリンジに本品 1 錠を入れ、プランジャーを取り付けて 55℃の温湯を約 20mL 吸い取った。その後、シリンジ先端にキャップをして 5 分間自然放置した。5 分後にシリンジ先端を支点にして、水平の状態から扇を描くように 90 度反転 15 往復横転し、

崩壊および懸濁の状況を確認した。崩壊・懸濁が不十分な場合は、更に5分間自然放置後に同様の操作を行った。

- ・ 通過性試験（錠 20mg、錠 40mg、OD 錠 20mg、OD 錠 40mg）

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をチューブの注入端より約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットして注入操作を行い、通過性を観察した。懸濁液注入後、懸濁液の注入に使用したシリンジを用いて20mLの水でフラッシングするとき、シリンジ及びチューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

#### 【試験結果】

##### <テネリア錠 20mg >

簡易懸濁法						備考
適否*	通過サイズ	水(約 55℃)		亀裂→水(約 55℃)		
		5分	10分	5分	10分	
適2	8Fr.	×	×	○		

適2：錠剤のコーティングに亀裂を入れれば、10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する。

##### <テネリア錠 40mg >

簡易懸濁法						備考
適否**	通過サイズ	水(約 55℃)		亀裂→水(約 55℃)		
		5分	10分	5分	10分	
条3	8Fr.	×	×	×	○	20mLの水でフラッシングしたときチューブ内に残存物が認められた。追加で40mLの水でフラッシングした後もチューブ内にごくわずかな残存物が認められた。

条3：条件付通過（備考欄参照）。

##### <テネリア OD 錠 20mg >

簡易懸濁法						備考
適否**	通過サイズ	水(約 55℃)		亀裂→水(約 55℃)		
		5分	10分	5分	10分	
適1	8Fr.	○				

適1：10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する。

##### <テネリア OD 錠 40mg >

簡易懸濁法						備考
適否**	通過サイズ	水(約 55℃)		亀裂→水(約 55℃)		
		5分	10分	5分	10分	
適1	8Fr.	○				

適1：10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する。

\* 藤島一郎監修「内服薬 経管投与ハンドブック第4版」（2020年）表9 経管投与可否判定基準に基づく判定結果。

\*\* 藤島一郎監修「内服薬 経管投与ハンドブック第3版」（2015年）表9 経管投与可否判定基準に基づく判定結果。

### XⅢ. 備考

---

#### 2) 懸濁液の安定性

該当資料なし

#### 2. その他の関連資料

該当資料なし

