

# テネリア®錠 20 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は田辺三菱製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

田辺三菱製薬株式会社

---

テネリア<sup>®</sup>錠 20 mg  
製造販売承認申請書添付資料  
第 1 部（モジュール 1）

1.4 特許状況

田辺三菱製薬株式会社

## 1.4 特許状況

[Redacted text]

[Redacted text]

---

テネリア<sup>®</sup>錠 20 mg  
製造販売承認申請書添付資料  
第 1 部（モジュール 1）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

田辺三菱製薬株式会社

## 目次

目次 .....	2
略語・略号一覧.....	3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2 開発の経緯.....	4
1.5.2.1 品質に関する試験.....	7
1.5.2.1.1 原薬.....	7
1.5.2.1.2 製剤.....	7
1.5.2.2 薬理試験.....	7
1.5.2.2.1 効力を裏付ける試験.....	7
1.5.2.2.2 副次的薬理試験.....	8
1.5.2.2.3 安全性薬理試験.....	8
1.5.2.3 薬物動態試験.....	8
1.5.2.4 毒性試験.....	8
1.5.2.4.1 単回投与毒性試験.....	8
1.5.2.4.2 反復投与毒性試験.....	8
1.5.2.4.3 遺伝毒性試験.....	9
1.5.2.4.4 がん原性試験.....	9
1.5.2.4.5 生殖発生毒性試験.....	9
1.5.2.4.6 その他の毒性試験.....	9
1.5.2.5 臨床試験.....	9
1.5.2.5.1 第Ⅰ相試験 .....	9
1.5.2.5.2 第Ⅱ相試験 .....	9
1.5.2.5.3 第Ⅲ相試験.....	10
1.5.2.5.4 生物学的同等性試験.....	10
1.5.2.5.5 薬物相互作用試験.....	10
1.5.2.5.6 臨床薬理試験.....	10
1.5.2.5.7 食事の影響試験.....	10
1.5.2.5.8 Thorough QT/QTc 試験（海外） .....	10
1.5.2.6 申請効能・効果及び用法・用量.....	11

## 略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
FMO	Flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
LC-MS/MS	Liquid chromatograph-mass spectrometer	液体クロマトグラフ質量分析計
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
SU	Sulfonylurea	スルホニル尿素
TZD	Thiazolidinedione	チアゾリジン

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

テネリア<sup>®</sup>錠の有効成分であるテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物は、田辺三菱製薬株式会社が創製されたジペプチジルペプチダーゼ-4（以下、DPP-4）阻害薬である〔図 1.5.1—1〕。DPP-4 阻害薬は、活性型グルカゴン様ペプチド-1（以下、GLP-1）の分解を抑制して血中濃度を上昇させ、血糖依存的にインスリン分泌を促進すると共にグルカゴン分泌を抑制することで血糖低下作用を発揮する 2 型糖尿病治療薬であり、本邦では、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチンが市販されている。

本剤を開発した根拠は、〔2.5.1〕及び〔2.5.6〕に記す。

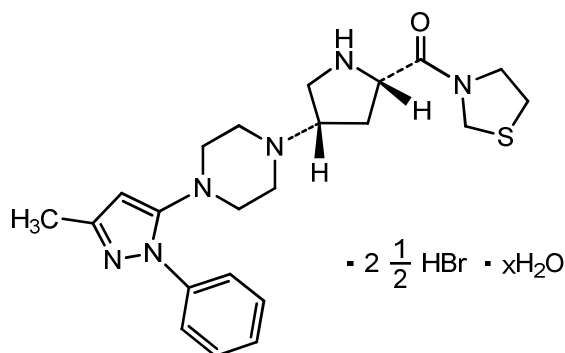


図 1.5.1—1 テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物の構造式

### 1.5.2 開発の経緯

本剤の開発の経緯図を表 1.5.2—1 に示す。

図 1.5.2-1 開発の経緯図 (1/2)

試 験 項 目			20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
品 質	原 薬	物理的・化学的性質											
		製造方法											
		規格/試験方法											
		安定性											
	製 剤	製造方法											
		規格/試験方法											
		安定性											
薬 理	効力薬理												
	副次的薬理												
	安全性薬理												
薬 物 動 態	吸収												
	分布												
	代謝												
	排泄												
	薬物動態的薬物相互作用												
毒 性	単回投与毒性												
	反復投与毒性												
	遺伝毒性												
	がん原性												
	生 殖 発 生 毒 性	受胎能／初期胚											
		胚・胎児発生											
		出生前／後の発生											
	そ の 他	抗原性											
		免疫毒性											
		代謝物の毒性											



図 1.5.2—1 開発の経緯図 (2/2)

試 験 項 目			20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
臨床試験	1相	健康成人 単回・食事の影響	3000-A1									
		健康成人 反復	3000-A2									
	2相	2型糖尿病 探索的試験	3000-A3									
		2型糖尿病 検証的試験	3000-A4									
	3相	2型糖尿病 検証的試験	3000-A5									
		2型糖尿病 スルホニル尿素併用	3000-A6									
		2型糖尿病 チアゾリジン併用	3000-A7									
		2型糖尿病 長期投与試験	3000-A8									
	臨床薬理	健康成人 生物学的同等性	3000-A9									
		健康成人 薬物相互作用(グリメピリド)	3000-A10									
		健康成人 薬物相互作用(ピオグリタゾン)	3000-A11									
		2型糖尿病 臨床薬理試験	3000-A12									
		健康成人 食事の影響	3000-A13									
		健康成人 Thorough QT/QTc(海外)	MP-513-A01									

### 1.5.2.1 品質に関する試験

#### 1.5.2.1.1 原薬

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物の物理的・化学的性質の解明、製造方法、規格及び試験方法の検討は 20 年 月～20 年 月に行った。安定性試験については、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付薬審 422 号）に準拠して、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を 20 年 月から実施した。その結果、長期保存試験 18 箇月及び加速試験 6 箇月まで経時的な変化及び変動をほとんど示さず安定であったことから、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物を密閉容器で室温保存するときのリテスト期間を 18 箇月とした。また、苛酷試験において温度、湿度及び光に対する安定性を評価した結果、いずれの苛酷条件においても試験開始時と比較して明確な品質の変化を認めず、安定であった。なお、長期保存試験は現在も継続して実施中である [2.3.S.7]。

#### 1.5.2.1.2 製剤

製剤の製造方法及び規格及び試験方法の検討は、20 年 月～20 年 月に行った。安定性試験については、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付薬審 422 号）に準拠して、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を 20 年 月から実施した。その結果、本剤は、長期保存試験 18 箇月及び加速試験 6 箇月まで経時的な変化及び変動をほとんど示さなかった。また、苛酷試験の結果、本剤は遮光保存の対応をとる必要はないと考えられた。このことから、PTP 包装品、又は樹脂製ボトル包装品は、市場流通期間中 3 年間は安定であると推定した。ただし、長期保存試験が継続中であることから、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603004 号）に従い、有効期間は、長期保存試験で安定性を確認した期間（18 箇月）プラス 12 箇月である 30 箇月とした [2.3.P.8]。

### 1.5.2.2 薬理試験

#### 1.5.2.2.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験は、20 年 月～20 年 月に実施した。*in vitro* 試験として、ヒト組換え DPP-4、及びヒト並びにラット血漿中の DPP-4 を用いて、テネリグリプチンの DPP-4 阻害作用を検討し、更にヒト組換え DPP-4 を用いて阻害様式を、ラット血漿を用いて作用機序を検討した。DPP-4 阻害作用については、テネリグリプチンの代謝物についても検討した。また、*in vivo* 試験としては、正常動物（ラット、カンクイザル）、モデル動物（マウス、ラット）を用いて、DPP-4 阻害作用や耐糖能異常の改善作用を検討し、正常ラットを用いて空腹時血糖に対する作用について検討した。試験結果の概略は [2.4.2.1] のとおりである。

#### 1.5.2.2.2 副次的薬理試験

副次的薬理試験は、20■年■月～20■年■月に実施した。DPP-4 類縁酵素に対する選択性及び種々酵素並びに受容体等に対する選択性を *in vitro* において検討した。同時に、ヒト血漿中に最も多く存在する代謝物である M1 についても検討した。試験結果の概略は [2.4.2.2] のとおりである。

#### 1.5.2.2.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験は、20■年■月～20■年■月に実施した。中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎／泌尿器系及び胃腸管系に及ぼす影響について評価した。また M1 について、*in vitro* での human ether-a-go-go related gene（以下、hERG）チャンネルへの作用を評価した。試験結果の概略は [2.4.2.3] のとおりである。

#### 1.5.2.3 薬物動態試験

薬物動態試験は、20■年■月～20■年■月に実施した。テネリグリプチンのラット及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄について、非標識体及び<sup>14</sup>C標識体を用い、*in vivo* 及び *in vitro* において検討した。また、生体試料中テネリグリプチン及びその立体異性体（2R4R 体、2R4S 体及び 2S4R 体）を測定した。ヒトとの種差を検討するために、*in vitro* におけるテネリグリプチンの血漿たん白結合率、血液血漿中濃度比、血球移行率、生体試料中代謝物及び肝ミクロソームを用いた代謝の検討を行った。また、テネリグリプチンの代謝に関与するチトクロム P450（CYP）及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO）分子種を同定した。臨床での薬物相互作用の可能性を検討するため、CYP 及び FMO 代謝活性、P-糖たん白質（P-gp）、有機アニオントランスporter-1（OAT1）、有機アニオントランスporter-3（OAT3）及び有機カチオントランスporter-2（OCT2）の輸送活性に対するテネリグリプチンの阻害作用並びに CYP に対する誘導作用を評価した。試験結果の概略は [2.4.3] のとおりである。

#### 1.5.2.4 毒性試験

##### 1.5.2.4.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は、ラット及びサルを用いて 20■年■月～20■年■月に実施した。試験結果の概略は [2.4.4.1] のとおりである。

##### 1.5.2.4.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラットを用いた 13 週間及び 26 週間反復経口投与試験、サルを用いた 13 週間及び 52 週間反復経口投与試験を 20■年■月～20■年■月に実施した。試験結果の概略は [2.4.4.2] のとおりである。

#### 1.5.2.4.3 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、*in vitro* では復帰突然変異試験及び染色体異常試験を、*in vivo* ではラット小核試験及びラット不定期 DNA 合成試験を 20 年 月～20 年 月に実施した。試験結果の概略は [2.4.4.3] のとおりである。

#### 1.5.2.4.4 がん原性試験

がん原性試験として、ラットを用いた 104 週間反復経口投与試験及び CB6F1-Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間反復経口投与試験を 20 年 月～20 年 月に実施した。試験結果の概略は [2.4.4.4] のとおりである。

#### 1.5.2.4.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、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、ラット及びウサギを用いた胚及び胎児発生に関する試験、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関する試験を 20 年 月～20 年 月に実施した。試験結果の概略は [2.4.4.5] のとおりである。

#### 1.5.2.4.6 その他の毒性試験

モルモット及びラットを用いた抗原性試験を 20 年 月～20 年 月に、*in vitro* におけるリンパ球増殖能への影響試験及びラットを用いた免疫毒性試験を 20 年 月～20 年 月に実施した。また、代謝物 M1 及び M2 について、細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験を 20 年 月～20 年 月に実施した。試験結果の概略は [2.4.4.6, 2.4.4.7, 2.4.4.8] のとおりである。

### 1.5.2.5 臨床試験

評価資料とした国内臨床試験 13 試験及び海外 Thorough QT/QTc 試験の実施期間を以下に示す。なお、経緯の詳細は [2.5.1.4] のとおりである。

#### 1.5.2.5.1 第Ⅰ相試験

健康成人男性を対象とした単回投与試験 (3000-A1 試験) を 20 年 月～20 年 月に、反復投与試験 (3000-A2 試験) を 20 年 月～20 年 月に実施した。これらの試験結果の概略は [2.7.6.3, 2.7.6.4] のとおりである。

#### 1.5.2.5.2 第Ⅱ相試験

2 型糖尿病患者を対象にした第Ⅱ相探索的試験 (3000-A3 試験；本剤 2.5, 10, 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与) を 20 年 月～20 年 月に、第Ⅱ相検証的試験 (3000-A4 試験；本剤 10, 20, 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与) を 20 年 月～20 年 月に実施した。これらの試験結果の概略は [2.7.6.18, 2.7.6.19] のとおりである。

### 1.5.2.5.3 第 III 相試験

単独療法、スルホニル尿素（以下、SU）薬との併用療法、チアゾリジン（以下、TZD）薬との併用療法の効能・効果を目指し、用法・用量を 1 日 1 回 20 mg として、2 型糖尿病患者を対象にした検証的試験（3000-A5 試験；12 週間投与）を 20 年 月～20 年 月に、SU 薬併用試験（3000-A6 試験；52 週間投与）を 20 年 月～20 年 月、TZD 薬併用試験（3000-A7 試験；52 週間投与）を 20 年 月～20 年 月、長期投与試験（3000-A8 試験；単独療法群と SU 薬併用群 52 週間投与）を 20 年 月～20 年 月に実施した。これらの試験結果の概略は [2.7.6.20, 2.7.6.21, 2.7.6.22, 2.7.6.24] のとおりである。

### 1.5.2.5.4 生物学的同等性試験

第 II 相検証的試験で用いた MP-513 錠 10 mg と第 III 相臨床試験で用いた MP-513 錠 20 mg の同等性の検討を目的とした生物学的同等性試験（3000-A9 試験）を、20 年 月～20 年 月に実施した。試験結果の概略は [2.7.6.2] のとおりである。

### 1.5.2.5.5 薬物相互作用試験

健康成人男性を対象としたグリメピリドとの薬物相互作用試験（3000-A10 試験）を 20 年 月～20 年 月に、ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験（3000-A11 試験）を 20 年 月～20 年 月に実施した。これらの試験結果の概略は [2.7.6.11, 2.7.6.12] のとおりである。

### 1.5.2.5.6 臨床薬理試験

2 型糖尿病患者を対象に、本剤 10, 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間投与したときの終日の血糖コントロールに対する影響を検討する臨床薬理試験（3000-A12 試験）を、20 年 月～20 年 月に実施した。試験結果の概略は [2.7.6.16] のとおりである。

### 1.5.2.5.7 食事の影響試験

健康成人男性を対象に、申請製剤を投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する試験（3000-A13 試験）を 20 年 月～20 年 月に実施した。試験結果の概略は [2.7.6.1] のとおりである。

### 1.5.2.5.8 Thorough QT/QTc 試験（海外）

海外にて、健康成人男女を対象とした Thorough QT/QTc 試験（MP-513-A01）を 20 年 月～20 年 月に実施した。試験結果の概略は [2.7.6.15] のとおりである。

#### 1.5.2.6 申請効能・効果及び用法・用量

以上の検討結果を踏まえ、以下の内容で本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

##### <効能・効果>

##### 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

##### <用法・用量>

通常，成人にはテネリグリプチンとして 20 mg 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 40 mg 1 日 1 回に増量することができる。

---

テネリア<sup>®</sup>錠 20 mg  
製造販売承認申請書添付資料  
第 1 部（モジュール 1）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

田辺三菱製薬株式会社

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は外国において承認申請されていない。



---

テネリア<sup>®</sup>錠 20 mg  
製造販売承認申請書添付資料  
第 1 部（モジュール 1）

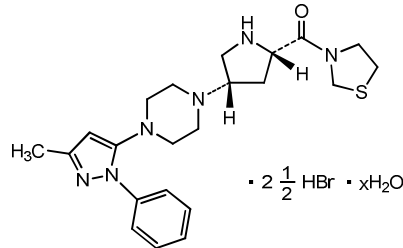
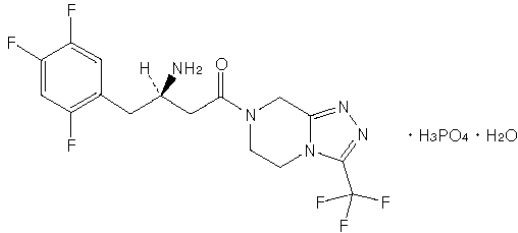
1.7 同種同効品一覧表

田辺三菱製薬株式会社

## 1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、本邦で市販されている DPP-4 阻害剤を表 1.7—1、表 1.7—2 及び表 1.7—3 に記載した。

表 1.7—1 同種同効品一覧表 (1/7)

販売名	テネリア錠 20 mg	ジャヌビア錠 25 mg／同 50 mg／同 100 mg [1] グラクティブ錠 25 mg／同 50 mg／同 100 mg [2]								
会社名	田辺三菱製薬株式会社	MSD 株式会社 [1] 小野薬品工業株式会社 [2]								
承認年月	－	2009 年 10 月								
再審査年月	－	－								
添付文書 作成年月	2012 年 3 月	2011 年 9 月								
規制区分	－	処方せん医薬品								
一般名	テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物	シタグリブチンリン酸塩水和物								
構造式										
剤型・含量	フィルムコーティング錠：テネリグリブチンとして 20 mg	フィルムコーティング錠：シタグリブチンとして 25 mg, 50 mg, 100 mg								
効能・効果	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	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 ④食事療法，運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 ⑤食事療法，運動療法に加えて α-グルコシダーゼ阻害剤を使用 ⑥食事療法，運動療法に加えてインスリン製剤を使用								
用法・用量	通常，成人にはテネリグリブチンとして 20 mg 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 40 mg 1 日 1 回に増量することができる．	通常，成人にはシタグリブチンとして 50 mg 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 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる． <b>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</b> 本剤は主に腎臓で排泄されるため，中等度腎機能障害のある患者では，下表を目安に用量調節すること． 〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕 <table border="1"><thead><tr><th>腎機能障害</th><th>クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL) *</th><th>通常 投与量</th><th>最大 投与量</th></tr></thead><tbody><tr><td>中等度</td><td>30 ≤ CrCl &lt; 50 男性：1.5 &lt; Cr ≤ 2.5 女性：1.3 &lt; Cr ≤ 2.0</td><td>25 mg 1 日 1 回</td><td>50 mg 1 日 1 回</td></tr></tbody></table>	腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL) *	通常 投与量	最大 投与量	中等度	30 ≤ CrCl < 50 男性：1.5 < Cr ≤ 2.5 女性：1.3 < Cr ≤ 2.0	25 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回
腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL) *	通常 投与量	最大 投与量							
中等度	30 ≤ CrCl < 50 男性：1.5 < Cr ≤ 2.5 女性：1.3 < Cr ≤ 2.0	25 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回							

\* クレアチニンクリアランスに概ね相当する値

\* クレアチニンクリアランスに概ね相当する値

表 1.7—1 同種同効品一覧表 (2/7)

販売名	テネリア錠 20 mg	ジャヌビア錠 25 mg/同 50 mg/同 100 mg グラクティブ錠 25 mg/同 50 mg/同 100 mg
使用上の注意	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液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.〕</p> <p>(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.〕</p> <p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 高度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない.（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(2) 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>(3) スルホニルウレア系薬剤を投与中の患者〔他のDPP-4阻害剤で、併用により重篤な低血糖症状が報告されている.（「重要な基本的注意」,「相互作用」,「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(4) 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> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>2) 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</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p> <p>(5) QT延長を起こしやすい患者（重度の徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者、うつ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.（「重要な基本的注意」,「薬物動態」の項参照）〕</p>	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤を投与すべきでない.〕</p> <p>(3) 血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する.（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(4) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない.〕</p> <p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 中等度腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(2) 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすことがある.（「重要な基本的注意」,「相互作用」,「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）〕</p> <p>(3) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態</p> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>2) 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</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p> <p>5) 高齢者</p>

表 1.7—1 同種同効品一覧表 (3/7)

販売名	テネリア錠 20 mg	ジャヌビア錠 25 mg/同 50 mg/同 100 mg グラクティブ錠 25 mg/同 50 mg/同 100 mg
使用上の注意 (続き)	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(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。特に、スルホニルウレア系薬剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア系薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア系薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア系薬剤の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 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。</p> <p>(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(6) QT延長等の副作用が発現するおそれがあるので、QT延長又はその既往のある患者（先天性QT延長症候群等）、Torsades de pointesの既往のある患者では投与を避けることが望ましい。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(7) 速効型インスリン分泌促進剤、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤及びビグアナイド系薬剤との併用についての臨床効果及び安全性は確立されていない。</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(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。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。インスリン製剤又はスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕</p> <p>(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。</p> <p>(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(6) 腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(7) 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。〔「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照〕</p> <p>(8) インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対する本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。したがって、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断すること。</p> <p>(9) 速効型インスリン分泌促進薬、GLP-1 アナログ製剤との併用についての有効性及び安全性は確立されていない。</p>
	<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>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、未変化体の尿中排泄率は14.8～22.1%であった。〔「薬物動態」の項参照〕</p>	<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推察される。〔「薬物動態」の項参照〕</p>

表 1.7—1 同種同効品一覧表 (4/7)

販売名	テネリア錠 20 mg			ジャヌビア錠 25 mg/同 50 mg/同 100 mg グラクティブ錠 25 mg/同 50 mg/同 100 mg		
使用上の注意 (続き)	【併用注意】(併用に注意すること)			【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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	<b>糖尿病用薬</b> <b>スルホニルウレア系薬剤</b> <b>速効型インスリン分泌促進剤</b> <b>α-グルコシダーゼ阻害剤</b> <b>ビグアナイド系薬剤</b> <b>チアゾリジン系薬剤</b> <b>GLP-1 アナログ製剤</b> <b>インスリン製剤等</b>	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と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア系薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア系薬剤の減量を検討すること。           「[慎重投与]」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]           低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、α-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。	血糖降下作用が増強される。	<b>糖尿病用薬：</b> インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 <sup>注)</sup> GLP-1 アナログ製剤 <sup>注)</sup> 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。           「[慎重投与]」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照]	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。
	<b>血糖降下作用を増強する薬剤</b> <b>β-遮断剤</b> <b>サリチル酸剤</b> <b>モノアミン酸化酵素阻害剤等</b>	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。	血糖降下作用が増強される。	ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。           「[薬物動態]」の項参照]	機序不明
	<b>血糖降下作用を減弱する薬剤</b> <b>アドレナリン</b> <b>副腎皮質ホルモン</b> <b>甲状腺ホルモン等</b>	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。	<b>血糖降下作用を増強する薬剤：</b> β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
	<b>QT 延長を起こすことが知られている薬剤</b> <b>クラスⅠA 抗不整脈薬</b> <b>キニジン硫酸塩水和物、プロカイナム塩酸塩等</b> <b>クラスⅢ 抗不整脈薬</b> <b>アミオダロン塩酸塩、ソタロール塩酸塩等</b>	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。	<b>血糖降下作用を減弱する薬剤：</b> エピネフリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。

注)「重要な基本的注意」の項参照

表 1.7—1 同種同効品一覧表 (5/7)

販売名	テネリア錠 20 mg	ジャヌビア錠 25 mg/同 50 mg/同 100 mg グラクティブ錠 25 mg/同 50 mg/同 100 mg
使用上の注意 (続き)	<p><b>4. 副作用</b> 国内の臨床試験では、総症例数1183例中118例(10.0%) 184件の副作用(臨床検査値の異常も含む)が認められた。主な副作用は、低血糖症35例(3.0%)、便秘11例(0.9%)等であった。(承認時)</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b> <b>低血糖症状：</b>他の糖尿病用薬との併用で低血糖症があらわれることがある(グリメピリド併用時8.9%、ピオグリタゾン併用時1.5%)。特に、他のDPP-4阻害剤で、スルホニルウレア系薬剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア系薬剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病薬を併用しない場合でも低血糖症(1.0%)が報告されている。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。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照〕</p>	<p><b>4. 副作用</b> <b>臨床試験(治験)</b> 国内で実施された臨床試験において、1,581例中181例(11.4%)の副作用が認められた。主なものは低血糖症63例(4.0%)、便秘17例(1.1%)、空腹9例(0.6%)、腹部膨満8例(0.5%)等であった。また、関連の否定できない臨床検査値の異常変動は1,579例中62例(3.9%)に認められ、主なものはALT(GPT)増加20例/1,579例(1.3%)、AST(GOT)増加12例/1,579例(0.8%)、<math>\gamma</math>-GTP増加12例/1,579例(0.8%)等であった。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b> 1) <b>アナフィラキシー反応</b>(頻度不明)<sup>注)</sup>：アナフィラキシー反応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し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕 2) <b>皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎</b>(いずれも頻度不明)<sup>注)</sup>：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕 3) <b>低血糖症</b>：経口糖尿病用薬との併用で低血糖症(グリメピリド併用時5.3%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%、ボグリボース併用時0.8%)があらわれることがある。また、インスリン製剤併用時に低血糖症(17.4%)が多くみられている。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ことから、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症(1.0%)が報告されている。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、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕 4) <b>肝機能障害、黄疸</b>(いずれも頻度不明)<sup>注)</sup>：AST(GOT)、ALT(GPT)等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸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。 5) <b>急性腎不全</b>(頻度不明)<sup>注)</sup>：急性腎不全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。 6) <b>急性膵炎</b>(頻度不明)<sup>注)</sup>：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。海外の自発報告においては、出血性膵炎又は壊死性膵炎も報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 7) <b>間質性肺炎</b>(頻度不明)<sup>注)</sup>：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、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。 注) 自発報告あるいは海外において認められている。</p>

表 1.7—1 同種同効品一覧表 (6/7)

販売名	テネリア錠 20 mg			ジャヌビア錠 25 mg／同 50 mg／同 100 mg グラクティブ錠 25 mg／同 50 mg／同 100 mg		
使用上の注意 (続き)	(2) その他の副作用 副作用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。			(2) その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。		
	頻度 種類	0.1～1%未満	0.1%未満	種類／頻度	0.1～2%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
	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、急性膵炎 <sup>注)</sup>		神経系障害	浮動性めまい、感覚鈍麻	頭痛
	肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇	Al-P 上昇	眼障害	糖尿病性網膜症の悪化	
	腎臓・泌尿器系	蛋白尿、尿ケトン体陽性、尿潜血		耳及び迷路障害	回転性めまい	
	皮膚	湿疹、発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎		心臓障害	上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸	
	その他	CK (CPK) 上昇、血清カリウム上昇、倦怠感		呼吸、胸郭及び縦隔障害	鼻咽頭炎	上気道感染
	注) 海外でのみ報告された副作用。			胃腸障害	腹部不快感(胃不快感を含む)、腹部膨満、腹痛、悪心、便秘、下痢、鼓腸、胃ポリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、逆流性食道炎、口内炎	嘔吐
				肝胆道系障害	肝機能異常	
				皮膚及び皮下組織障害	発疹、湿疹、冷汗、多汗症	皮膚血管炎、蕁麻疹、血管浮腫
			全身障害	空腹、浮腫、倦怠感		
			臨床検査	心電図T波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、 $\gamma$ -GTP増加、血中ビリルビン増加、血中LDH増加、CK (CPK) 増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖減少、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性		
注) 自発報告あるいは海外において認められている。						



表 1.7—1 同種同効品一覧表 (7/7)

販売名	テネリア錠 20 mg	ジャヌビア錠 25 mg/同 50 mg/同 100 mg グラクティブ錠 25 mg/同 50 mg/同 100 mg
使用上の注意 (続き)	<p><b>5. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b> 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p><b>8. 適用上の注意</b> 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p> <p><b>9. その他の注意</b> (1) 海外臨床試験において本剤 160 mg を 1 日 1 回投与したときに QT 延長が報告されている。〔「薬物動態」の項参照〕（本剤の承認された用量は、通常、テネリグリブチンとして 20 mg 1 日 1 回であり、最大投与量は 40 mg 1 日 1 回である。〔【用法・用量】の項参照〕） (2) 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、75 mg/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 <math>AUC_{0-24hr}</math> は、1 日 40 mg 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。</p>	<p><b>5. 高齢者への投与</b> 高齢者では腎機能が低下していることが多い。高齢者では腎機能に注意し、腎機能障害がある場合には適切な用量調節を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）において、1,000 mg/kg/日（臨床での最大投与量 100 mg/日の約 100 倍の曝露量に相当する）経口投与により、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率の軽度増加が認められたとの報告がある。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b> 小児等に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p> <p><b>8. 適用上の注意</b> 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p> <p><b>9. その他の注意</b> 雌雄ラットに本剤 50、150 及び 500 mg/kg/日を 2 年間経口投与したががん原性試験では、500 mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝腺腫及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量は、臨床での最大投与量 100 mg/日の約 58 倍の曝露量に相当する。 雌雄マウスに本剤 50、125、250 及び 500 mg/kg/日を 2 年間経口投与したががん原性試験では、本剤 500 mg/kg/日（臨床での最大投与量 100 mg/日の約 68 倍の曝露量に相当する）までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。</p>

表 1.7—2 同種同効品一覧表 (1/7)

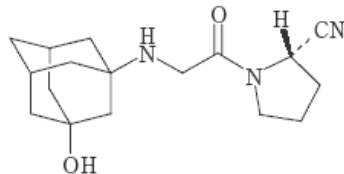
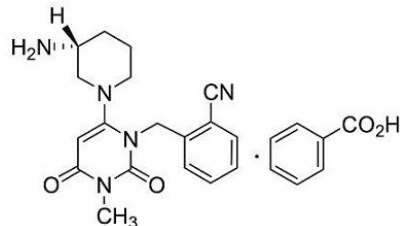
販売名	エクア錠 50 mg	ネシーナ錠 6.25 mg／同 12.5 mg／同 25 mg											
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	武田薬品工業株式会社											
承認年月日	2010 年 1 月	2010 年 4 月											
再審査年月	－	－											
添付文書 作成年月	2011年1月	2011年7月											
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品											
一般名	ビルダグリブチン	アログリブチン安息香酸塩											
構造式													
剤型・含量	素錠：ビルダグリブチンとして 50 mg	フィルムコーティング錠：アログリブチンとして 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg											
効能・効果	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剤を使用	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 α-グルコシダーゼ阻害剤を使用 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 ④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 ⑤食事療法，運動療法に加えてビッグアニド系薬剤を使用 <b>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;</b> 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等，糖尿病類似の症状（腎性糖尿，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。											
用法・用量	通常，成人には，ビルダグリブチンとして 50 mg を 1 日 2 回朝，夕に経口投与する。なお，患者の状態に応じて 50 mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。	通常，成人にはアログリブチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。 <b>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</b> <b>中等度以上の腎機能障害患者</b> では，排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため， <b>腎機能の程度に応じて，投与量を適宜減量すること。</b> （【薬物動態】の項参照）  <b>中等度以上の腎機能障害患者における投与量</b> <table><tr><td>血清クレアチニン ニン(mg/dL)*</td><td>クレアチニン クリアランス (Ccr, mL/min)</td><td>投与量</td></tr><tr><td><b>中等度腎機能障害患者</b></td><td>男性:1.4&lt;～≤2.4 女性:1.2&lt;～≤2.0</td><td>30≤～&lt;50</td><td>12.5 mg, 1 日 1 回</td></tr><tr><td><b>高度腎機能障害患者／ 末期腎不全患者</b></td><td>男性:&gt;2.4 女性:&gt;2.0</td><td>&lt;30</td><td>6.25 mg, 1 日 1 回</td></tr></table> 末期腎不全患者については，血液透析との時間関係は問わない。 ※：Ccr に相当する換算値（年齢 60 歳，体重 65 kg）	血清クレアチニン ニン(mg/dL)*	クレアチニン クリアランス (Ccr, mL/min)	投与量	<b>中等度腎機能障害患者</b>	男性:1.4<～≤2.4 女性:1.2<～≤2.0	30≤～<50	12.5 mg, 1 日 1 回	<b>高度腎機能障害患者／ 末期腎不全患者</b>	男性:>2.4 女性:>2.0	<30	6.25 mg, 1 日 1 回
血清クレアチニン ニン(mg/dL)*	クレアチニン クリアランス (Ccr, mL/min)	投与量											
<b>中等度腎機能障害患者</b>	男性:1.4<～≤2.4 女性:1.2<～≤2.0	30≤～<50	12.5 mg, 1 日 1 回										
<b>高度腎機能障害患者／ 末期腎不全患者</b>	男性:>2.4 女性:>2.0	<30	6.25 mg, 1 日 1 回										

表 1.7—2 同種同効品一覧表 (2/7)

販売名	エクア錠 50 mg	ネシーナ錠 6.25 mg/同 12.5 mg/同 25 mg
使用上の注意	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. 糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡，1型糖尿病の患者〔インスリンの適用である．〕</li> <li>3. 重度の肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある．〕</li> <li>4. 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者〔インスリンの適用である．〕</li> </ol> <p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある．〕</li> <li>(2) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者〔使用経験が少なく安全性が確立していない．〕</li> <li>(3) 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．〕</li> <li>(4) スルホニルウレア剤を投与中の患者〔低血糖のリスクが増加するおそれがある．（「2. 重要な基本的注意」，「3. 相互作用」，「4. 副作用」の項参照）〕</li> <li>(5) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある．〕 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</li> <li>2) 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>3) 激しい筋肉運動</li> <li>4) 過度のアルコール摂取者</li> </ol> </li> </ol>	<p><b>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 重症ケトosis，糖尿病性昏睡又は前昏睡，1型糖尿病の患者〔輸液，インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない．〕</li> <li>(2) 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない．〕</li> <li>(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> </ol> <p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b> 次に掲げる患者又は状態</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者（＜用法・用量に関する使用上の注意＞，【薬物動態】の項参照）</li> <li>(2) 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．〕</li> <li>(3) スルホニルウレア剤を投与中の患者〔他の DPP-4 阻害剤で，併用により重篤な低血糖症が報告されている．（「重要な基本的注意」，「相互作用」，「副作用」の項参照）〕</li> <li>(4) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全〔低血糖を起こすおそれがある．〕</li> <li>(5) 栄養不良状態，飢餓状態，不規則な食事摂取，食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある．〕</li> <li>(6) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある．〕</li> <li>(7) 過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある．〕</li> </ol>

表 1.7—2 同種同効品一覧表 (3/7)

販売名	エクア錠 50 mg	ネシーナ錠 6.25 mg/同 12.5 mg/同 25 mg
使用上の注意 (続き)	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(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。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。（「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」、「4. 副作用」の項参照）</p> <p>(2) 肝機能障害（肝炎を含む）があらわれることがあるので、本剤投与開始前、投与開始後1年間は少なくとも3ヵ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT (GPT) 又はAST (GOT) 等の肝機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、その後回復した場合でも再投与しないこと。（「4. 副作用」の項参照）</p> <p>(3) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(4) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(5) 本剤投与中は、血糖、尿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。</p> <p>(6) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(7) 低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるので、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。</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすおそれがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。特にスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を2～3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。</p> <p>(4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(5) チアゾリジン系薬剤との併用により循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が発現することがあるので観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、患者の状態に応じてチアゾリジン系薬剤を減量あるいは中止し、ループ利尿剤（フロセミド等）を投与するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 速効型インスリン分泌促進薬、GLP-1 アナログ製剤及びインスリン製剤との併用についての臨床効果及び安全性は確立されていない。</p>

表 1.7—2 同種同効品一覧表 (4/7)

販売名	エクア錠 50 mg		ネシーナ錠 6.25 mg／同 12.5 mg／同 25 mg		
使用上の注意 (続き)	<b>3. 相互作用</b> 本剤は主に代謝により消失し、未変化体の尿中排泄率は23%であった。（【薬物動態】の項参照） <b>併用注意（併用に注意すること）</b>		<b>3. 相互作用</b> 本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推定される。（【薬物動態】の項参照） <b>併用注意（併用に注意すること）</b>		
	<b>薬剤名等</b>	<b>臨床症状・措置方法</b>	<b>機序・危険因子</b>	<b>薬剤名等</b>	<b>臨床症状・措置方法・機序等</b>
	血糖降下作用を増強する薬剤 糖尿病用剤 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤 ビッグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 食後血糖降下剤等 β-遮断剤 サリチル酸剤 MAO阻害剤 フィブラート系薬剤等	低血糖症状が起こるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。（「1. 慎重投与」、 「2. 重要な基本的注意」、 「4. 副作用」の項参照） 低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。	血糖降下作用の増強による。	<b>糖尿病用薬</b> スルホニルウレア剤 グリメピリド、 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド 等 速効型インスリン分泌促進薬 <sup>注2)</sup> ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物 α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、 アカルボース、 ミグリトール ビッグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、 ブホルミン塩酸塩 チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 GLP-1アナログ製剤 <sup>注2)</sup> リラグルチド、 エキセナチド インスリン製剤 <sup>注2)</sup>	・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。 ・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。 ・チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。
	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	血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。	<b>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合</b> ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬、 サリチル酸製剤、 モノアミン酸化酵素阻害薬、 フィブラート系の高脂血症治療薬、 ワルファリン 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、 福神皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン 等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン分泌促進作用が加わることによる影響に十分に注意すること。
	アンジオテンシン変換酵素阻害剤	アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。	機序は不明である。		
	注2)「重要な基本的注意（6）」の項参照				

表 1.7—2 同種同効品一覧表 (5/7)

販売名	エクア錠 50 mg	ネシーナ錠 6.25 mg／同 12.5 mg／同 25 mg																																																			
使用上の注意 (続き)	<p><b>4. 副作用</b> 国内で実施された臨床試験において、883例中240例(27.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は空腹30例(3.4%)、便秘27例(3.1%)、無力症19例(2.2%)等であった。(承認時までの集計)</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) <b>肝炎、肝機能障害</b> (いずれも頻度不明)<sup>注)</sup> : ALT (GPT) 又はAST (GOT) の上昇等を伴う肝炎又は肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>2) <b>血管浮腫</b> (頻度不明)<sup>注)</sup> : アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告があるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「3. 相互作用」の項参照)</p> <p>3) <b>低血糖症</b> : 本剤の投与により低血糖症があらわれることがある。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ことから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。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。(「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」、「【臨床成績】」の項参照)</p> <p><b>(2) その他の副作用</b></p> <table><tr><th></th><th>頻度不明<sup>注)</sup></th><th>1%～5%未満</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td>—</td><td>—</td><td>血小板数減少</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>—</td><td>めまい、振戦</td><td>頭痛</td></tr><tr><td>心臓障害</td><td>—</td><td>動悸</td><td>—</td></tr><tr><td>血管障害</td><td>—</td><td>—</td><td>高血圧</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>腭炎</td><td>便秘、腹部膨満、血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加</td><td>鼓腸、上腹部痛、腹部不快感、胃炎、悪心、下痢、消化不良</td></tr><tr><td>肝胆道系障害</td><td>—</td><td>—</td><td>ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、ALP 増加</td></tr><tr><td>皮膚障害</td><td>—</td><td>多汗症</td><td>湿疹、発疹、そう痒症、蕁麻疹</td></tr><tr><td>その他</td><td>—</td><td>空腹、無力症、血中CK (CPK) 増加、血中CK (CPK)-MB 増加</td><td>CRP増加、末梢性浮腫</td></tr></table> <p>注) 海外において認められている。</p>		頻度不明 <sup>注)</sup>	1%～5%未満	1%未満	血液及びリンパ系障害	—	—	血小板数減少	神経系障害	—	めまい、振戦	頭痛	心臓障害	—	動悸	—	血管障害	—	—	高血圧	胃腸障害	腭炎	便秘、腹部膨満、血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加	鼓腸、上腹部痛、腹部不快感、胃炎、悪心、下痢、消化不良	肝胆道系障害	—	—	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、ALP 増加	皮膚障害	—	多汗症	湿疹、発疹、そう痒症、蕁麻疹	その他	—	空腹、無力症、血中CK (CPK) 増加、血中CK (CPK)-MB 増加	CRP増加、末梢性浮腫	<p><b>4. 副作用</b> 承認時までの国内の臨床試験では、1,427例中の293例(20.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主なものは、低血糖症状、便秘、浮腫等であった。</p> <p>外国の臨床試験では、396例中の78例(19.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主なものは、浮動性めまい、頭痛、発疹等であった。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p><b>低血糖症状</b> (0.1～5%未満) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。他のDPP-4阻害剤で、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ことから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。</p> <p><b>(2) その他の副作用</b></p> <table><tr><th></th><th>0.1～5%未満<sup>注3)</sup></th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>1) 過敏症<sup>注4)</sup></td><td>発疹、痒疹、蕁麻疹</td><td></td></tr><tr><td>2) 消化器</td><td>腹部膨満、鼓腸、腹痛、胃腸炎、便秘</td><td>腭炎</td></tr><tr><td>3) 精神神経系</td><td>頭痛、めまい、四肢のしびれ</td><td></td></tr><tr><td>4) その他</td><td>倦怠感、鼻咽頭炎、浮腫、動悸、関節痛、筋肉痛、貧血</td><td></td></tr></table> <p>注3) 頻度は国内及び外国臨床試験の集計結果に基づく。</p> <p>注4) このような場合には投与を中止すること。</p>		0.1～5%未満 <sup>注3)</sup>	頻度不明	1) 過敏症 <sup>注4)</sup>	発疹、痒疹、蕁麻疹		2) 消化器	腹部膨満、鼓腸、腹痛、胃腸炎、便秘	腭炎	3) 精神神経系	頭痛、めまい、四肢のしびれ		4) その他	倦怠感、鼻咽頭炎、浮腫、動悸、関節痛、筋肉痛、貧血	
	頻度不明 <sup>注)</sup>	1%～5%未満	1%未満																																																		
血液及びリンパ系障害	—	—	血小板数減少																																																		
神経系障害	—	めまい、振戦	頭痛																																																		
心臓障害	—	動悸	—																																																		
血管障害	—	—	高血圧																																																		
胃腸障害	腭炎	便秘、腹部膨満、血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加	鼓腸、上腹部痛、腹部不快感、胃炎、悪心、下痢、消化不良																																																		
肝胆道系障害	—	—	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、ALP 増加																																																		
皮膚障害	—	多汗症	湿疹、発疹、そう痒症、蕁麻疹																																																		
その他	—	空腹、無力症、血中CK (CPK) 増加、血中CK (CPK)-MB 増加	CRP増加、末梢性浮腫																																																		
	0.1～5%未満 <sup>注3)</sup>	頻度不明																																																			
1) 過敏症 <sup>注4)</sup>	発疹、痒疹、蕁麻疹																																																				
2) 消化器	腹部膨満、鼓腸、腹痛、胃腸炎、便秘	腭炎																																																			
3) 精神神経系	頭痛、めまい、四肢のしびれ																																																				
4) その他	倦怠感、鼻咽頭炎、浮腫、動悸、関節痛、筋肉痛、貧血																																																				

表 1.7—2 同種同効品一覧表 (6/7)

販売名	エクア錠 50 mg	ネシーナ錠 6.25 mg/同 12.5 mg/同 25 mg
使用上の注意 (続き)	<p><b>5. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット及びウサギ）で、胎児への移行が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b> 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p><b>8. 過量投与</b> <b>徴候、症状：</b>外国人健康成人を対象とした反復投与試験において、以下の症状及び検査所見が確認されている。 本剤 400 mg 投与で、筋痛、錯感覚、発熱、浮腫、リパーゼ増加（基準値上限の2倍以上）、600 mg 投与で、手足の浮腫、CK（CPK）増加、AST（GOT）増加、CRP 増加、ミオグロビン増加等が認められた。全ての症状及び検査所見は本剤投与中止後に回復した。 <b>処置：</b>過量投与が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析により除去されない。</p> <p><b>9. 適用上の注意</b> <b>薬剤交付時：</b>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）</p>	<p><b>5. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では腎機能が低下していることが多いので、腎機能に注意し、腎機能障害の程度に応じて適切な用量調整を行うこと。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照）</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験（ラット）において、胎盤通過が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物試験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b> 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p><b>8. 適用上の注意</b> <b>薬剤交付時：</b>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>

表 1.7—2 同種同効品一覧表 (7/7)

販売名	エクア錠 50 mg	ネシーナ錠 6.25 mg／同 12.5 mg／同 25 mg
使用上の注意 (続き)	<p><b>10. その他の注意</b></p> <p>(1) マウスを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験において、1,000 mg/kg/日 (50 mg 1 日 2 回用量でのヒト暴露量 (AUC) の 199 倍) 群の雌で乳腺腺癌の発生例数が増加し、1,000 mg/kg/日群の雌及び 250 mg/kg/日以上群の雄で血管肉腫の発生例数が増加した。</p> <p>(2) カニクイザルの 13 週間経口投与毒性試験において、50 mg 1 日 2 回用量でのヒト暴露量 (AUC) に相当する 5 mg/kg/日以上で、四肢、耳及び尾部等の皮膚病変 (5 mg/kg/日で投与期間中に消失した一過性の水疱、20 mg/kg/日以上で落屑、痂皮等、80 mg/kg/日以上で壊死等) が報告されている。</p> <p>また、カニクイザルの他の経口投与毒性試験において、20 mg/kg/日以上で、個体により初回投与後に急性毒性徴候として、骨格筋壊死、血液生化学的パラメータ (LDH, CK (CPK), ALT (GPT) 及び AST (GOT) ) の上昇、体温低下、血圧低下又は頻脈を伴う体の先端部分の浮腫が報告されている。40 mg/kg/日以上で、一部の個体で瀕死もしくは死亡が認められた一方で、生存例では症状は一過性で投与期間中に回復した。</p> <p>なお、同様の毒性所見は他の動物種 (マウス、ラット、イヌ及びウサギ) 及びヒトでは報告されていない。</p>	



表 1.7—3 同種同効品一覧表 (1/3)

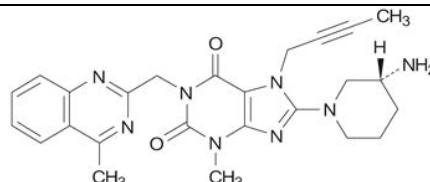
販売名	トラゼンタ錠 5 mg
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認年月日	2011 年 7 月
再審査年月	—
添付文書 作成年月	2011 年 7 月
規制区分	処方せん医薬品
一般名	リナグリプチン
構造式	
剤型・含量	フィルムコート錠：リナグリプチンとして 5 mg
効能・効果	2 型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）
用法・用量	通常、成人にはリナグリプチンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。
使用上の注意	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤を投与すべきではない。〕</p> <p>(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。〕</p> <p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 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> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>2) 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</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(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。本剤とスルホニルウレア剤との併用における臨床効果及び安全性は確立されていないが、DPP-4 阻害剤とスルホニルウレア剤を併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。DPP-4 阻害剤とスルホニルウレア剤を併用する場合にはスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「重大な副作用」及び「相互作用」の項参照〕</p> <p>(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を 3 ヶ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。</p> <p>(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(6) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進薬、ビッグアニド系薬剤、チアゾリジン系薬剤及び <math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤との併用についての臨床効果及び安全性は確立されていない。</p>

表 1.7—3 同種同効品一覧表 (2/3)

販売名	トラゼンタ錠 5 mg		
使用上の注意 (続き)	<b>3. 相互作用</b> 本剤は主に糞中に未変化体のまま排泄される。尿中に排泄される割合は少量である（5％）。〔「薬物動態」の項参照〕 <b>併用注意（併用に注意すること）</b>		
	<b>薬剤名等</b>	<b>臨床症状・措置方法</b>	<b>機序・危険因子</b>
	糖尿病用薬： スルホニルアミド系薬剤 スルホニルウレア剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 ヒトGLP-1アナログ製剤等	糖尿病用薬との併用時には、特に低血糖症状の発現に注意すること。〔「慎重投与」の項参照〕 特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。〔「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕 インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること（外国人の高度の腎機能障害のある患者において、インスリン製剤と併用した場合、低血糖のリスクの増加が認められている）。 α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	糖尿病用薬との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
	血糖降下作用を増強する薬剤： サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 リトナビル等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
	血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン リファンピシン等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。
	<b>4. 副作用</b> 国内で実施された臨床試験では、720例中86例（11.9％）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は便秘14例（1.9％）、鼓腸11例（1.5％）、腹部膨満7例（1.0％）等であった。 <b>(1) 重大な副作用</b> <b>低血糖症（0.7％）：</b> 本剤の投与により低血糖症があらわれることがある。なお、他のDPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症があらわれ、意識消失を来した事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。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照〕 <b>(2) その他の副作用</b>		
		0.3%以上	頻度不明 <sup>注)</sup>
	過敏症		蕁麻疹、血管浮腫、気管支収縮
	代謝及び栄養障害		高グリセリド血症、高脂血症
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻咽頭炎	咳嗽
	胃腸障害	腹部膨満、便秘、鼓腸	睪炎
	全身障害及び投与局所様態	浮腫	
	臨床検査	体重増加	
	注) 海外で認められている副作用のため、頻度不明。		

表 1.7—3 同種同効品一覧表 (3/3)

販売名	トラゼンタ錠 5 mg
使用上の注意 (続き)	<p><b>5. 高齢者への投与</b> 高齢者への使用経験が少ないため、副作用発現に留意し、経過を十分観察しながら慎重に投与すること。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与を考慮すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット及びウサギ）で、胎児への移行が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b> 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p><b>8. 過量投与</b> (1) 症状 海外の臨床試験において、健康成人に 600 mg（通常の 1 日投与量の 120 倍）まで単回投与したところ、忍容性は良好であった。ヒトにおいて 1 回 600 mg を超える用量が投与された経験はない。 (2) 処置 過量投与が生じた場合は、一般的な対症療法（未吸収薬剤を消化管から除去するなど）を行い、臨床症状をモニタリングしながら、必要に応じて適切な処置を行うこと。</p> <p><b>9. 適用上の注意</b> 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>

---

テネリア<sup>®</sup>錠 20 mg  
製造販売承認申請書添付資料  
第 1 部（モジュール 1）

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること。

田辺三菱製薬株式会社

## 目次

目次 .....	2
略語・略号一覧.....	3
1.8 添付文書（案） .....	4
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.1.1 効能・効果（案） .....	4
1.8.1.2 設定根拠.....	4
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	9
1.8.2.1 用法・用量（案） .....	9
1.8.2.2 設定根拠.....	9
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定の根拠.....	13
1.8.4 添付文書（案） .....	20

## 略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
$C_{\max}$	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
FMO	Flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HOMA- $\beta$	Homeostasis model assessment-beta cell index	インスリン分泌能指標
LSMean	Least squares mean	最小二乗平均値
SU	Sulfonylurea	スルホニル尿素
$T_{1/2}$	Terminal elimination half-life	末端消失相の半減期
$t_{\max}$	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TZD	Thiazolidinedione	チアゾリジン

## 1.8 添付文書（案）

1.8.1 項に効能・効果（案）の設定根拠を，1.8.2 項に用法・用量（案）の設定根拠を，1.8.3 項に使用上の注意（案）設定の根拠を，1.8.4 項に添付文書（案）を示した。

### 1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

#### 1.8.1.1 効能・効果（案）

##### 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

#### 1.8.1.2 設定根拠

##### (1) 作用機序

DPP-4 阻害薬は，活性型グルカゴン様ペプチド-1（以下，GLP-1）の分解を抑制して血中濃度を上昇させ，血糖依存的にインスリン分泌を促進すると共にグルカゴン分泌を抑制することで血糖低下作用を発揮する 2 型糖尿病治療薬である。本剤の有効成分であるテネリグリブチン臭化水素酸塩水和物は，非臨床試験において，選択的で持続性に優れた DPP-4 阻害作用を示した。

##### (2) 食事療法，運動療法のみで十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者に対する単独療法

##### 1) プラセボ対照二重盲検比較試験（3000-A5 試験）

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，ランダム化二重盲検並行群間比較法により，本剤 20 mg を 1 日 1 回 12 週間投与したときのプラセボを対照とした有効性を検証すると共に，安全性を検討した。

主要評価項目である治療期終了時における観察期終了日からの HbA1c 変化量（最小二乗平均値，以下 LSMean）は，プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 0.17% 及び -0.62% であった。HbA1c 変化量のプラセボ群との差（LSMean）は 0.79% であり，本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された（ $p < 0.0001$ ）。

治療期終了時における観察期終了日からの空腹時血糖変化量（LSMean）は，プラセボ群及び本剤群でそれぞれ -0.2 mg/dL 及び -19.2 mg/dL であった。空腹時血糖変化量の本剤群とプラセボ群との差（LSMean）は 19.0 mg/dL であり，プラセボ群と比較して有意に低下した（ $p < 0.0001$ ）。

治療期終了時における観察期終了日からの食後 2 時間血糖変化量（LSMean）は，プラセボ

群及び本剤群でそれぞれ-3.2 mg/dL 及び-47.9 mg/dL であった。食後 2 時間血糖変化量の本剤群とプラセボ群との差 (LSMean) は 44.7 mg/dL であり、プラセボ群と比較して有意に低下した ( $p<0.0001$ ) [表 1.8.1.2—1]。

有害事象発現率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 63.5% (66/104 名) 及び 62.6% (62/99 名) であり、本剤群の有害事象発現率はプラセボ群と比較して有意な差を認めなかった。副作用発現率についても、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 4.8% (5/104 名) 及び 1.0% (1/99 名) であり、本剤群の副作用発現率はプラセボ群と比較して有意な差を認めなかった [表 2.7.4.2—5]。

表 1.8.1.2—1 治療期終了時における観察期終了日からの HbA1c, 空腹時血糖及び食後 2 時間血糖の変化量 (3000-A5 試験)

投与群	解析対象 被験者数	変化量		変化量のプラセボ群との差			
		LSMean	SE	LSMean	SE	LSMean の 95%信頼区間	p 値
HbA1c (%)							
プラセボ	104	0.17	0.05	—	—	—	—
20 mg	99	-0.62	0.05	0.79	0.07	0.64 ～ 0.94	p<.0001
空腹時血糖 (mg/dL)							
プラセボ	102	-0.2	1.8	—	—	—	—
20 mg	99	-19.2	1.8	19.0	2.5	13.9 ～ 24.0	p<.0001
食後 2 時間血糖 (mg/dL)							
プラセボ	96	-3.2	3.6	—	—	—	—
20 mg	97	-47.9	3.5	44.7	5.0	34.8 ～ 54.6	p<.0001

LSMean：最小二乗平均値，SE：標準誤差

観察期終了日の HbA1c, 空腹時血糖及び食後 2 時間血糖を共変量とした共分散分析を用いて投与群間を比較した。

## 2) 長期投与試験 (3000-A8 試験：単独療法群)

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に本剤 20 mg 又は 40 mg (増量時) を 1 日 1 回 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討した。

HbA1c, 空腹時血糖及び食後 2 時間血糖は、治療期 52 週間までのすべての評価時点において本剤投与前の値と比べ有意な低下を示した [表 2.5.4.7—1]。有害事象発現率は 90.1% (136/151 名) であり、発現率が 5% 以上の有害事象は、「鼻咽頭炎」37.1% (56/151 名), 「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」及び「尿中蛋白陽性」がそれぞれ 9.3% (14/151 名), 「関節痛」及び「尿中血陽性」がそれぞれ 7.3% (11/151 名), 「気管支炎」, 「上気道の炎症」, 「尿中ブドウ糖陽性」及び「挫傷」がそれぞれ 6.0% (9/151 名), 「咽頭炎」, 「高血圧」及び「湿疹」がそれぞれ 5.3% (8/151 名) であった。副作用発現率は 9.9% (15/151 名) であり、発現率が 2% 以上の副作用は、「低血糖症」2.6% (4/151 名) であった [2.5.5.4.1 (2)]



**(3) 食事療法、運動療法に加えてスルホニル尿素薬又はチアゾリジン薬を使用しても十分な効果が得られない2型糖尿病患者に対する併用療法**

食事療法及び運動療法に加え、3000-A6 試験ではスルホニル尿素（以下、SU）薬であるグリメピリドで、3000-A7 試験ではチアゾリジン（以下、TZD）薬であるピオグリタゾンで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、二重盲検期（I期）ではランダム化二重盲検並行群間比較法により、本剤 20 mg を1日1回12週間投与したときのプラセボを対照とした有効性を検証すると共に、安全性を検討した。また、非盲検期（II期）では、I期を終了した患者を対象に非盲検下で本剤 20 mg 又は 40 mg（増量時）を1日1回40週間投与し、I期とII期を合わせた52週間で長期投与時の安全性及び有効性を評価した。

3000-A8 試験の併用療法群では、食事療法及び運動療法に加えてグリメピリドで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、非盲検下で本剤 20 mg 又は 40 mg（増量時）を1日1回52週間投与したときの安全性及び有効性を検討した。

**1) プラセボとの有効性比較（3000-A6 試験：I期，3000-A7 試験：I期）**

SU 薬併用試験（3000-A6 試験）、TZD 薬併用試験（3000-A7 試験）のいずれにおいても、12週間投与（I期）終了時、本剤群はプラセボ群と比較して、HbA1c、空腹時血糖及び食後2時間血糖を有意に低下させた（ $p<0.0001$ ）[表 1.8.1.2—2]。

表 1.8.1.2—2 I 期終了時における観察期終了日からの HbA1c, 空腹時血糖及び

食後 2 時間血糖の変化量（3000-A6 試験：I 期, 3000-A7 試験：I 期）

投与群	解析対象 被験者数	変化量		変化量のプラセボ群との差			
		LSMean	SE	LSMean	SE	LSMean の 95%信頼区間	p 値
HbA1c (%)							
SU 薬併用 (3000-A6)							
プラセボ	98	0.29	0.06	—	—	—	—
20 mg	96	-0.71	0.06	1.00	0.08	0.84 ~ 1.16	p<.0001
TZD 薬併用 (3000-A7)							
プラセボ	101	-0.20	0.05	—	—	—	—
20 mg	103	-0.94	0.04	0.74	0.06	0.62 ~ 0.87	p<.0001
空腹時血糖 (mg/dL)							
SU 薬併用 (3000-A6)							
プラセボ	98	9.8	2.2	—	—	—	—
20 mg	96	-17.3	2.2	27.1	3.1	21.0 ~ 33.2	p<.0001
TZD 薬併用 (3000-A7)							
プラセボ	101	-4.5	2.0	—	—	—	—
20 mg	103	-21.0	1.9	16.4	2.8	11.0 ~ 21.9	p<.0001
食後 2 時間血糖 (mg/dL)							
SU 薬併用 (3000-A6)							
プラセボ	92	6.0	4.4	—	—	—	—
20 mg	93	-43.1	4.4	49.1	6.2	36.7 ~ 61.4	p<.0001
TZD 薬併用 (3000-A7)							
プラセボ	98	-5.6	3.6	—	—	—	—
20 mg	98	-56.9	3.6	51.3	5.2	41.1 ~ 61.4	p<.0001

LSMean：最小二乗平均値，SE：標準誤差

観察期終了日の HbA1c, 空腹時血糖及び食後 2 時間血糖を共変量とした共分散分析を用いて投与群間を比較した。

## 2) 長期投与時の有効性（3000-A6 試験, 3000-A7 試験, 3000-A8 試験：SU 薬併用療法群）

3000-A6 試験, 3000-A7 試験, 3000-A8 試験 (SU 薬併用療法群) のいずれにおいても, HbA1c, 空腹時血糖及び食後 2 時間血糖は, 治療期 52 週間までのすべての評価時点において本剤投与前の値と比べ有意な低下を示した [表 2.5.4.7—2, 3, 4, 5, 6].

## 3) 長期投与時の安全性（3000-A6 試験, 3000-A7 試験, 3000-A8 試験：SU 薬併用療法群）

SU 薬併用療法及び TZD 薬併用療法における有害事象発現率は, それぞれ 95.0% (266/280 名) 及び 88.6% (178/201 名) であった. 発現率が 5%以上の有害事象は, SU 薬併用療法では「鼻咽頭炎」31.1% (87/280 名), 「尿中ブドウ糖陽性」15.7% (44/280 名), 「尿中蛋白陽性」15.0% (42/280 名), 「低血糖症」10.7% (30/280 名), 「上気道の炎症」9.3% (26/280 名), 「咽頭炎」7.1% (20/280 名), 「気管支炎」6.8% (19/280 名), 「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」及び「尿中血陽性」がそれぞれ 6.4% (18/280 名), 「挫傷」5.4% (15/280 名), 「関節痛」5.0% (14/280 名) であった. TZD 薬併用療法では「鼻咽頭炎」32.8% (66/201 名), 「上気道の炎症」10.9% (22/201 名), 「尿中血陽性」8.5% (17/201 名), 「背部痛」, 「血中クレアチンホ

スホキナーゼ増加」及び「尿中ブドウ糖陽性」がそれぞれ 6.5%（13/201 名）,「尿中蛋白陽性」6.0%（12/201 名）,「胃炎」及び「湿疹」がそれぞれ 5.0%（10/201 名）であった。副作用発現率は、SU 薬併用療法及び TZD 薬併用療法でそれぞれ 18.9%（53/280 名）及び 11.4%（23/201 名）であった。発現率が 2%以上の副作用は、SU 薬併用療法では「低血糖症」8.9%（25/280 名）であったが、TZD 薬併用療法では認められなかった [2.5.5.4.1 (2)]。

これらの試験で発現した「低血糖症」の重症度はすべて軽度であった。SU 薬併用療法における「低血糖症」の有害事象及び副作用の発現率は、単独療法及び TZD 薬併用療法と比較して高かったが、併用薬であるグリメピリドの用量の増加に応じて発現率が増加する傾向はなかった [2.5.5.4.5.1 (2)]。

#### (4) まとめ

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 阻害作用を示した。また、食事療法、運動療法のみで十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者、並びに食事療法、運動療法に加えて SU 薬又は TZD 薬を使用しても十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者に対して、本剤は、血糖コントロール改善作用を示し、その作用は投与後 52 週まで持続した。また、安全性上特に問題となる事象は認められなかった。

以上のことから、本剤の効能・効果（案）を 1.8.1.1 のとおり設定した。

## 1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

### 1.8.2.1 用法・用量（案）

通常，成人にはテネリグリブチンとして 20 mg 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 40 mg 1 日 1 回に増量することができる．

### 1.8.2.2 設定根拠

#### (1) 用法

##### 1) 投与回数

Zucker Fatty ラットを用いた経口グルコース負荷試験において，テネリグリブチン 0.03 mg/kg 以上の投与量で有意な血糖上昇抑制効果が認められており，このときの血漿中 DPP-4 阻害率はグルコース投与後 240 分まで約 40%程度で持続した [2.6.2.2.3]．

第 I 相単回投与試験（3000-A1 試験）において，日本人健康成人男性に本剤 2.5～160 mg を単回経口投与したところ，投与後 24 時間における血漿中 DPP-4 阻害率は 22.30～83.63%であり，本剤 10 mg 以上の用量では 40%以上阻害されている（20 mg 投与時：53.85%）ことから，1 日 1 回投与による血糖低下作用が期待された [表 2.7.2.2—35]．

2 型糖尿病患者を対象に本剤 10, 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間投与した臨床薬理試験（3000-A12 試験）において，終日の血糖コントロールに与える本剤の影響を検討した．その結果，本剤 10 mg 又は 20 mg 1 日 1 回投与による朝食，昼食及び夕食後の食後血糖並びに空腹時血糖は，プラセボ群と比較して有意に低下し，1 日 1 回投与で終日の血糖コントロール改善作用を示すと考えられた [2.7.3.2.3]．なお，投与後 24 時間での血漿中 DPP-4 阻害率は 10 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 53.1%及び 61.8%であった [表 2.7.2.2—46]．また，血漿中活性型 GLP-1 濃度は，朝食，昼食及び夕食後のいずれにおいてもプラセボ群と比較して 10 mg 群及び 20 mg 群で有意に上昇した [表 2.7.2.2—47]．

以上の結果，並びに 2 型糖尿病患者を対象として実施した 1.8.1 に記した各臨床試験において，本剤 1 日 1 回投与による有効性が確認されていることを踏まえると，本剤は 1 日 1 回投与が推奨されると考えた．

##### 2) 食事の影響

国内申請製剤である MP-513 錠 20 mg を用いて，日本人健康成人男性を対象に本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した（3000-A13 試験）．

テネリグリブチンの最高血漿中濃度（以下， $C_{max}$ ）及び 0～72 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（以下， $AUC_{0-72hr}$ ）について，空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間はそれぞれ 0.796（0.718～0.883）及び 0.974（0.931～1.018）であり， $C_{max}$  の低下が認められたが， $AUC_{0-72hr}$  に差は認められなかった．テネリグリブチンの最高血漿中濃度到達時間（以下， $t_{max}$ ）について，空腹時投与に対する食後投与の算術平均値の差及びその 90%

信頼区間は 1.6 時間（0.9～2.2 時間）であり、 $t_{\max}$  の遅延が認められ、食事による本剤の吸収の遅延が示唆された。しかしながら、 $AUC_{0-72hr}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  及び末端消失相の半減期（ $t_{1/2}$ ）に差が認められなかったこと、更に、投与後 24 時間の血漿中テネリグリプチン濃度は食事の有無にかかわらず同程度であったことから、定常状態におけるテネリグリプチンの 1 日あたりの AUC 及びトラフ濃度は食事により大きな影響を受けないと考えられた [表 2.7.1.2—4]。また、安全性に問題はなく忍容性は良好であった [2.7.6.1.3]。

以上より、食事による本剤の吸収の遅延が示唆されたものの、定常状態におけるテネリグリプチンの 1 日あたりの AUC 及びトラフ濃度は食事により大きな影響を受けないと考えられたことから、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響に臨床的意義はなく、本剤は空腹時投与又は食後投与のいずれでも可能と考えた。

## (2) 用量

### 1) 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（3000-A12 試験）

本剤 10 mg、20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 4 週間投与し、終日の血糖コントロールに対する影響を検討した。血糖関連項目である、各食後 2 時間血糖変化量、各食後血糖  $AUC_{0-2hr}$  変化量、24 時間平均血糖変化量及び空腹時血糖変化量は、いずれもプラセボ群と比較して本剤群で有意に低下し、その変化量は 10 mg 群と 20 mg 群でほぼ同程度であった [表 2.7.3.2—8, 9, 10, 11]。

一方、食後グルカゴン  $AUC_{0-2hr}$  変化量は、朝食後及び昼食後ではいずれの本剤群においてもプラセボ群と比較して有意に低下し、20 mg 群では夕食後もプラセボ群と比較して有意に低下した [表 2.7.3.3—10]。また、各食後血漿中活性型 GLP-1  $AUC_{0-2hr}$  変化量は、いずれの本剤群においてもプラセボ群と比較して有意に上昇した [表 2.7.6.16—77]。

以上より、本剤 10 mg 以上の用量では、朝食後のみならず夕食後においても血糖低下作用が示され、終日の血糖コントロール改善作用が確認された。また、血糖関連項目に用量間で顕著な差は認められなかったものの、血漿中テネリグリプチン濃度が低下する夕食後では 20 mg 投与でやや高い効果が期待できると考えられた。

### 2) 第 II 相検証的試験（3000-A4 試験）

本剤 10 mg、20 mg、40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与したところ、主要評価項目である HbA1c 変化量のプラセボ群との差（LSMean）は、10 mg 群、20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ 0.88%、0.90% 及び 1.01% と本剤群間で有意な差を認めなかったものの、いずれの本剤群においてもプラセボ群と比較して、有意な低下作用を認め、40 mg 群で最大の低下作用を示した [表 2.7.3.2—5]。また、副次評価項目である空腹時血糖においても同様に、本剤群間で有意な差を認めなかったものの、10 mg、20 mg 群に比し、40 mg 群でやや高い効果が示唆された [表 2.7.3.2—6]。一方、食後 2 時間血糖 [表 2.7.3.2—7]、食後血糖  $AUC_{0-2hr}$  [表 2.7.6.19—48]、HbA1c コントロール指標達成率 [表 2.7.6.19—42, 表 2.7.6.19—43]、食後インスリン  $AUC_{0-2hr}$  [表 2.7.6.19—54]、HOMA- $\beta$  [表 2.7.6.19—34]、プロインスリン/インスリン比 [表

2.7.6.19—37]などの項目は、10 mg 群に比し、20 mg 群でやや高い効果を示した。

このように、有効性では主要評価項目である HbA1c 変化量に用量間で顕著な差は認められないものの、主要評価項目、副次評価項目を総合的にみると効果は用量依存的に増強される傾向を認め、10 mg 投与に比べ、20 mg、40 mg 投与ではより高い効果が期待できると考えられた。

安全性においては、有害事象発現率及び副作用発現率のいずれにおいても、プラセボ群に対し有意な差は認められなかったものの、副作用発現率はプラセボ群、10 mg 群、20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ 7.5%（6/80 名）、4.8%（4/84 名）、2.5%（2/79 名）及び 13.6%（11/81 名）と 40 mg 群でやや高値を示した [表 2.7.6.19—70, 表 2.7.6.19—71]。また、いずれの投与群においても 12 誘導心電図検査に関連した有害事象は認められなかったが、本剤が QT 延長のポテンシャルを有することを勘案し、より安全域が広い低用量を選択することが望ましいと考えられた。

以上より、有効性では 40 mg 投与でより高い効果が期待できるものの、長期に亘り投与されることから安全性も考慮し、本剤の臨床推奨用量は 20 mg が適切であると判断した。また、本剤 20 mg で効果が不十分な場合など、より高い効果を期待する場合には、経過を十分に観察しながら本剤 40 mg へ増量することにより血糖コントロールが改善されるものと考えられた。

### 3) 第 III 相検証的試験

第 III 相臨床試験として、単独療法の二重盲検比較試験（3000-A5 試験）及び他の経口血糖降下薬 {SU 薬（3000-A6 試験）、TZD 薬（3000-A7 試験）} との併用療法に関する二重盲検比較試験を実施した。1.8.1.2 に示したとおり、すべての試験において本剤 20 mg はプラセボ群と比較して HbA1c を有意に低下させ、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、空腹時血糖及び食後 2 時間血糖もプラセボ群と比較して、有意に低下した。

### 4) 40 mg への増量の検討

単独療法の長期投与試験（3000-A8 試験の単独療法群）及び他の経口血糖降下薬 {SU 薬（3000-A6 試験及び 3000-A8 試験の SU 薬併用療法群）、TZD 薬（3000-A7 試験）} との併用療法に関する長期投与試験では、本剤 20 mg 1 日 1 回で効果が不十分で、かつ安全性に問題がない場合は、本剤 40 mg 1 日 1 回へ増量した。その結果、HbA1c 及び空腹時血糖の低下が認められ、HbA1c 7.0%未満の血糖コントロール指標を達成できた被験者も認められたことから、本剤 40 mg 1 日 1 回への増量は臨床的に意義のあるものと考えられた。

### (3) まとめ

本剤は、10 mg 以上の用量を 1 日 1 回投与することにより、終日の血糖コントロールを改善した。また、服用に際して食事の影響を考慮する必要はなく、空腹時投与、食後投与のいずれでも可能と考えた。10 mg、20 mg、40 mg の用量間で有効性に顕著な差は認められなかったものの、主要評価項目、副次的評価項目を総合的にみると、10 mg に比べ 20 mg、40 mg ではよ

り高い効果が期待できると考えられた。一方、安全性においては、10 mg 又は 20 mg に比べ、40 mg で副作用発現率がやや高値を示した。また、40 mg へ増量することにより、HbA1c 及び空腹時血糖の低下が認められ、HbA1c 7.0%未満の血糖コントロール指標を達成できた被験者も認められた。これらのことから、本剤の臨床推奨用量は 20 mg であり、20 mg で効果が不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40 mg に増量することは可能と判断し、本剤の用法・用量（案）を 1.8.2.1 のとおり設定した。

なお、海外において、腎機能障害者、肝機能障害者及び高齢者に対して、本剤 20 mg を投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、これらの集団に対する用法・用量の調整は必要ないと考えられた [2.7.6.9, 2.7.6.10, 2.7.6.8]。

## 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定の根拠

使用上の注意(案)	設定根拠
<p><b>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</b></p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(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.]</p> <p>(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.]</p>	<p>(1) 重篤な過敏症状が発現する可能性を考慮し設定した.</p> <p>(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.</p> <p>(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.</p>
<p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 高度の肝機能障害のある患者 [使用経験がなく安全性が確立していない.（「薬物動態」の項参照）]</p> <p>(2) 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>(3) スルホニルウレア系薬剤を投与中の患者 [他の DPP-4 阻害剤で, 併用により重篤な低血糖症状が報告されている.（「重要な基本的注意」,「相互作用」,「重大な副作用」の項参照）]</p> <p>(4) 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> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>2) 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</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p> <p>(5) QT 延長を起こしやすい患者（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</p>	<p>(1), (2) 使用経験がなく安全性が確立していないため設定した.</p> <p>(3) 他の DPP-4 阻害剤で, SU 薬との併用時に重篤な低血糖症状が報告されており, 本剤においても同様のリスクが増加するおそれがあるため設定した.</p> <p>(4) 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ため設定した.</p> <p>1) 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.</p> <p>2) 栄養摂取不足により低血糖が起こるおそれがある.</p> <p>3) 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.</p> <p>4) 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.</p> <p>(5) 高用量において, QT 延長が認められた [2.7.6.15] ため設定した.</p>



ある。（「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）	
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(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。特に、スルホニルウレア系薬剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア系薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア系薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア系薬剤の減量を検討すること。  「慎重投与」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 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。</p> <p>(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(6) QT 延長等の副作用が発現するおそれがあるので、QT 延長又はその既往のある患者（先天性 QT 延長症候群等）、Torsades de pointes の既往のある患者では投与を避けることが望ましい。【「薬物動態」の項参照】</p> <p>(7) 速効型インスリン分泌促進剤、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤及びビグアナイド系薬剤との併用についての臨床効果及び安全性は確立されていない。</p>	<p>(1) 他の DPP-4 阻害剤で、SU 薬との併用時に重篤な低血糖症状が報告されており、本剤においても同様のリスクが増加するおそれがあると考えため設定した。</p> <p>(2)～(5) 糖尿病薬の一般的な注意事項として設定した。</p> <p>(6) 高用量において、QT 延長が認められた[2.7.6.15]ため設定した。</p> <p>(7) これらの薬剤との併用についての臨床効果及び安全性は確立されていないため設定した。</p>

### 3. 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、未変化体の尿中排泄率は 14.8～22.1%であった。[「薬物動態」の項参照]

#### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>糖尿病用薬</b> <b>スルホニルウレア系薬剤</b> <b>速効型インスリン分泌促進剤</b> <b>α-グルコシダーゼ阻害剤</b> <b>ビグアナイド系薬剤</b> <b>チアゾリジン系薬剤</b> <b>GLP-1 アナログ製剤</b> <b>インスリン製剤等</b>	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と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア系薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア系薬剤の減量を検討すること。[「慎重投与」、 「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照] 低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、α-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。	血糖降下作用が増強される。
<b>血糖降下作用を増強する薬剤</b> <b>β-遮断剤</b> <b>サリチル酸剤</b> <b>モノアミン酸化酵素阻害剤等</b>	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。	血糖降下作用が増強される。
<b>血糖降下作用を減弱する薬剤</b> <b>アドレナリン</b> <b>副腎皮質ホルモン</b> <b>甲状腺ホルモン等</b>	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。
<b>QT 延長を起こすことが知られている薬剤</b> <b>クラス IA 抗不整脈薬</b> <b>キニジン硫酸塩水和物、プロカインアミド塩酸塩等</b> <b>クラス III 抗不整脈薬</b> <b>アミオダロン塩酸塩、ソタロール塩酸塩等</b>	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。

糖尿病用薬：

作用機序の異なる糖尿病薬の併用により、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。

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。

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。

QT 延長を起こすことが知られている薬剤：

高用量において、QT 延長が認められた [2.7.6.15] ため設定した。

#### 4. 副作用

国内の臨床試験では、総症例数 1183 例中 118 例（10.0%）184 件の副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた。主な副作用は、低血糖症 35 例（3.0%）、便秘 11 例（0.9%）等であった。（承認時）

##### (1) 重大な副作用

**低血糖症：**他の糖尿病用薬との併用で低血糖症があらわれることがある（グリメピリド併用時 8.9%、ピオグリタゾン併用時 1.5%）。特に、他の DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア系薬剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア系薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア系薬剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病薬を併用しない場合でも低血糖症（1.0%）が報告されている。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。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照]

##### (2) その他の副作用

副作用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。

頻度 種類	0.1～1%未満	0.1%未満
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、急性膵炎 <sup>注)</sup>	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇	Al-P 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	
その他	CK (CPK) 上昇、血清カリウム上昇、倦怠感	

注) 海外でのみ報告された副作用。

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。

なお、3000-A3 試験は、臨床検査値を異常変動の有無としてデータを取得していたため、2.7.4 の統合解析では 3000-A3 試験の臨床検査値を除いて集計した〔表 2.7.4.7—24〕。そこで、本項は、これらを副作用に読み替え別途集計したデータ〔表 1.8.3—1〕を基に記載した。

本剤の臨床試験において低血糖症が認められたこと、他の DPP-4 阻害剤で、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。

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き記載した。なお、「急性膵炎」は海外臨床試験でのみ報告されたが、他の DPP-4 阻害剤でも注意喚起されている副作用であることから記載した。

<p><b>5. 高齢者への投与</b></p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。</p>	<p>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、<math>C_{max}</math> 及び AUC はほぼ同様であった [2.7.6.8]。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。</p>
<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕</p>	<p>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、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 [2.6.6.6] ことを踏まえて設定した。また、動物実験において、胎児への移行 [2.6.4.4.3] 及び乳汁中への移行 [2.6.4.6.2] が認められたことを、注意喚起として記載した。</p>
<p><b>7. 小児等への投与</b></p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>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。</p>
<p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p><b>薬剤交付時:</b> PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>	<p>PTP 包装の薬剤服用時の一般的注意喚起として、日薬連発日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付）に基づき設定した。</p>
<p><b>9. その他の注意</b></p> <p>(1) 海外臨床試験において本剤 160 mg を 1 日 1 回投与したときに QT 延長が報告されている。〔「薬物動態」の項参照〕（本剤の承認された用量は、通常、テネリグリブチンとして 20 mg 1 日 1 回であり、最大投与量は 40 mg 1 日 1 回である。〔【用法・用量】の項参照〕</p> <p>(2) 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、75 mg/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 <math>AUC_{0-24hr}</math> は、1 日 40 mg 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。</p>	<p>(1) 高用量において、QT 延長が認められた [2.7.6.15] ため、本項に記載した。</p> <p>(2) 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 [2.6.6.3.2] ため、本項に記載した。</p>

表 1.8.3—1 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率（3000-A3  
試験の臨床検査値異常変動含む）（1/2）

投与群		本剤		
		全投与例		
解析対象被験者数		1183		
MedDRA ver. 13.1		発現 例数	(%)	発現 件数
SOC分類	PT分類			
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）	精巣新生物	1	(0.1)	1
	大腸癌	1	(0.1)	1
	卵巣癌	1	(0.1)	1
血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	1	(0.1)	1
代謝および栄養障害	高脂血症	1	(0.1)	1
	食欲減退	1	(0.1)	1
	低血糖症	35	(3.0)	71
精神障害	不安	1	(0.1)	1
神経系障害	感覚鈍麻	1	(0.1)	1
	浮動性めまい	1	(0.1)	1
耳および迷路障害	回転性めまい	1	(0.1)	1
心臓障害	動悸	1	(0.1)	1
血管障害	高血圧	1	(0.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	アレルギー性鼻炎	1	(0.1)	1
	喀血	1	(0.1)	1
胃腸障害	悪心	3	(0.3)	3
	胃ポリープ	2	(0.2)	2
	下痢	1	(0.1)	1
	逆流性食道炎	1	(0.1)	1
	結腸ポリープ	2	(0.2)	2
	鼓腸	2	(0.2)	2
	口唇炎	1	(0.1)	1
	口内炎	2	(0.2)	2
	硬便	1	(0.1)	1
	歯周炎	1	(0.1)	1
	歯肉炎	1	(0.1)	1
	十二指腸潰瘍	2	(0.2)	2
	消化管運動障害	1	(0.1)	1
	腹痛	2	(0.2)	2
	腹部不快感	3	(0.3)	3
	腹部膨満	4	(0.3)	4
	便秘	11	(0.9)	12
	嘔吐	1	(0.1)	1

\*：本剤40 mg 投与時（増量時）に発現した副作用を含めて集計した。

表 1.8.3—1 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率（3000-A3 試験の臨床検査値異常変動含む）（2/2）

投与群		本剤		
		全投与例		
解析対象被験者数		1183		
MedDRA ver. 13.1		発現 例数	(%)	発現 件数
SOC分類	PT分類			
肝胆道系障害	肝機能異常	1	(0.1)	1
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	2	(0.2)	2
	アレルギー性皮膚炎	2	(0.2)	2
	光線過敏性反応	1	(0.1)	1
	湿疹	5	(0.4)	5
	頭部皰瘡疹	1	(0.1)	1
	発疹	4	(0.3)	4
筋骨格系および結合組織障害	関節滲出液	1	(0.1)	1
	筋骨格硬直	1	(0.1)	1
	筋痙攣	1	(0.1)	1
腎および尿路障害	尿管結石	1	(0.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	2	(0.2)	2
	末梢性浮腫	1	(0.1)	1
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.3)	3
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.3)	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
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.2)	2
	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	(0.2)	2
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(0.3)	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	1	(0.1)	1
	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	(0.2)	3
	尿中血陽性	2	(0.2)	3
	尿中蛋白陽性	4	(0.3)	4
	白血球数減少	1	(0.1)	1
	便潜血陽性	1	(0.1)	1
合計		118	(10.0)	184

\*：本剤40 mg 投与時（増量時）に発現した副作用を含めて集計した。

#### 1.8.4 添付文書（案）

添付文書（案）は次ページ以降に示した.

# 添付文書（案）

201●年●月作成（第1版）D1

日本標準商品分類番号

873969

選択的 DPP-4 阻害剤 —2 型糖尿病治療剤—

処方せん医薬品<sup>注)</sup>

## テネリア<sup>®</sup>錠 20 mg

TENELIA<sup>®</sup> tablets 20 mg

（テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物錠）

貯 法：室温保存

使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	
薬価収載	201●年●月
販売開始	201●年●月
国際誕生	

### 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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。〕
- (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。〕

### 【組成・性状】

販売名	テネリア錠 20 mg
有効成分・含量 (1 錠中)	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 31 mg (テネリグリプチンとして 20 mg)
添加物	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、三酸化鉄、硬化油
性状・剤形	うすい赤色・フィルムコーティング錠
外形	図省略
規格	直径：7.1 mm 厚さ：3.1 mm 重量：125 mg

### 【効能・効果】

#### 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

### 【用法・用量】

通常、成人にはテネリグリプチンとして 20 mg 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 40 mg 1 日 1 回に増量することができる。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 高度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- (2) 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。〕
- (3) スルホニルウレア系薬剤を投与中の患者〔他の DPP-4 阻害剤で、併用により重篤な低血糖症状が報告されている。〔「重要な基本的注意」, 「相互作用」, 「重大な副作用」の項参照〕〕

- (4) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕

- 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- 2) 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
- 3) 激しい筋肉運動
- 4) 過度のアルコール摂取者

- (5) QT 延長を起こしやすい患者（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。〔「重要な基本的注意」, 「薬物動態」の項参照〕〕

#### 2. 重要な基本的注意

- (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。特に、スルホニルウレア系薬剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア系薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア系薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア系薬剤の減量を検討すること。〔「慎重投与」, 「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (3) 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。
- (4) 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 ヶ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。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) QT 延長等の副作用が発現するおそれがあるので、QT 延長又はその既往のある患者（先天性 QT 延長症候群等）、Torsades de pointes の既往のある患者では投与を避けることが望ましい。〔「薬物動態」の項参照〕
- (7) 速効型インスリン分泌促進剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤及びビグアナイド系薬剤との併用についての臨床効果及び安全性は確立されていない。

#### 3. 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、未変化体の尿中排泄率は 14.8～22.1%であった。〔「薬物動



態」の項参照]

#### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>糖尿病用薬</b> <b>スルホニルウレア系薬剤</b> <b>速効型インスリン分泌促進剤</b> <b>α-グルコシダーゼ阻害剤</b> <b>ビグアナイド系薬剤</b> <b>チアゾリジン系薬剤</b> <b>GLP-1 アナログ製剤</b> <b>インスリン製剤等</b>	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と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア系薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア系薬剤の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕 低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、α-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。	血糖降下作用が増強される。
<b>血糖降下作用を増強する薬剤</b> <b>β-遮断剤</b> <b>サリチル酸剤</b> <b>モノアミン酸化酵素阻害剤等</b>	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。	血糖降下作用が増強される。
<b>血糖降下作用を減弱する薬剤</b> <b>アドレナリン</b> <b>副腎皮質ホルモン</b> <b>甲状腺ホルモン等</b>	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。
<b>QT 延長を起こすことが知られている薬剤</b> <b>クラスⅠA 抗不整脈薬</b> <b>キニジン硫酸塩水和物、プロカイナムド塩酸塩等</b> <b>クラスⅢ 抗不整脈薬</b> <b>アミオダロン塩酸塩、ソタロール塩酸塩等</b>	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。

#### 4. 副作用

国内の臨床試験では、総症例数 1183 例中 118 例 10.0%) 184 件の副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた。主な副作用は、低血糖症 35 例（3.0%）、便秘 11 例（0.9%）等であった。（承認時）

#### (1) 重大な副作用

**低血糖症**：他の糖尿病用薬との併用で低血糖症があらわれることがある（グリメピリド併用時 8.9%、ピオグリタゾン併用時 1.5%）。特に、他の DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア系薬剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア系薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア系薬剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病薬を併用しない場合でも低血糖症（1.0%）が報告されている。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。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照〕

#### (2) その他の副作用

副作用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。

頻度 種類	0.1～1%未満	0.1%未満
<b>消化器</b>	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、急性膵炎 <sup>注)</sup>	
<b>肝臓</b>	AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、γ-GTP 上昇	Al-P 上昇
<b>腎臓・泌尿器系</b>	蛋白尿、尿ケトン体陽性、尿潜血	
<b>皮膚</b>	湿疹、発疹、そう痒、アレルギー性皮膚炎	
<b>その他</b>	CK (CPK) 上昇、血清カリウム上昇、倦怠感	

注) 海外でのみ報告された副作用。

#### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら投与すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

#### 7. 小児等への投与

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

#### 8. 適用上の注意

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

#### 9. その他の注意

- (1) 海外臨床試験において本剤 160 mg を 1 日 1 回投与したときに QT 延長が報告されている。〔「薬物動態」の項参照〕（本剤の承認された用量は、通常、テネリグ

リブチンとして 20 mg 1 日 1 回であり、最大投与量は 40 mg 1 日 1 回である。〔【用法・用量】の項参照〕

- (2) 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、75 mg/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 40 mg 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。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

#### (1) 単回投与

健康成人に、テネリグリブチンとして 20 mg 及び 40 mg を空腹時に単回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る。<sup>1)</sup>

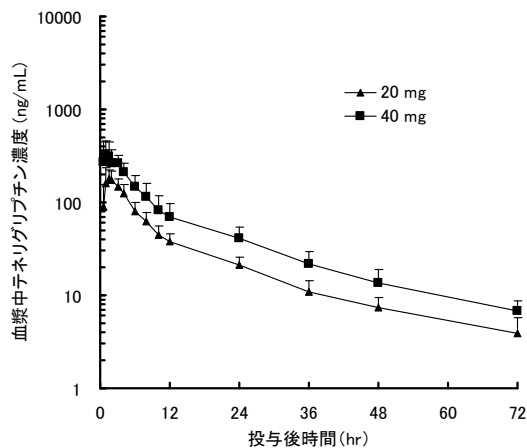


図 健康成人における単回経口投与時の血漿中濃度推移  
(平均値±標準偏差, n=6)

表 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)
20 mg	187.20±44.70	2028.9±459.5	1.8(1.0-2.0)	24.2±5.0
40 mg	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)

#### (2) 反復投与

健康成人に、テネリグリブチンとして 20 mg 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薬物動態パラメータは以下のとおりであり、7 日間以内に定常状態に達するものと考えられた。<sup>2)</sup>

表 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

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24hr}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (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  
 $t_{max}$ : 中央値 (最小値-最大値)

#### (3) 食事の影響

健康成人に、テネリグリブチンとして 20 mg を食後に単回経口投与した場合、空腹時に比べて  $C_{max}$  は 20% 低下し、 $t_{max}$  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>3)</sup>

表 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

### 2. 蛋白結合率

[<sup>14</sup>C]標識テネリグリブチン (20, 100 及び 500 ng/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>4)</sup>

### 3. 代謝

- (1) 健康成人 (外国人, 6 例) に、[<sup>14</sup>C]標識テネリグリブチン 20 mg 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の  $AUC_{0-\infty}$  に対するテネリグリブチン, 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>5)</sup>
- (2) テネリグリブ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、テネリグリブチンは 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  $\mu$ 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>6)</sup>

### 4. 排泄

- (1) 健康成人に、テネリグリブチンとして 20 及び 40 mg 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 37~39 mL/hr/kg であった。<sup>1)</sup>
- (2) 健康成人 (外国人, 6 例) に、[<sup>14</sup>C]標識テネリグリブチン 20 mg 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。また、投与後 120 時間までの投与量に対する未変化体, M1, M2 及び M3 の累積尿中排泄率は、それぞれ 14.8%, 17.7%, 1.4%, 1.9% であり、未変化体, M1, M3, M4 及び M5 の累積糞中排泄率は、それぞれ 26.1%, 4.0%, 1.6%, 0.3% 及び 1.3% であった。<sup>5)</sup>
- (3) テネリグリブチンは P-糖たん白質の基質であり、99  $\mu$ mol/L の濃度で P-糖たん白質を介するジゴキシンの輸送を 42.5% まで阻害した。<sup>7)</sup> また、テネリグリブチンは、腎臓に発現している有機アニオントランスポーター OAT3 に対して弱い阻害作用を示した ( $IC_{50}$  値: 99.2  $\mu$ mol/L) が、OAT1 及び有機カチオントランスポーター OCT2 に対し阻害作用を示さなかった (*in vitro*)。<sup>8)</sup>

### 5. 腎機能障害者 (外国人のデータ)

腎機能障害者に、テネリグリブチンとして 20 mg を単回経口投与したとき、テネリグリブチンの  $C_{max}$  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 ( $50 \leq Ccr \leq 80$  mL/min), 中等度腎機能障害者

( $30 \leq \text{Ccr} < 50 \text{ mL/min}$ ) 及び高度腎機能障害者 ( $\text{Ccr} < 30 \text{ mL/min}$ ) でそれぞれ約 1.25 倍, 約 1.68 倍及び約 1.49 倍であり, 末期腎不全罹患者の  $\text{AUC}_{0-43\text{hr}}$  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ブチンは投与量の 15.6% が除去された。<sup>9)</sup>

表 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)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (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)	$\text{AUC}_{0-43\text{hr}}$ (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)
末期腎不全罹患者 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]

幾何最小二乗平均値 (算術平均値±標準偏差)

健康成人:  $\text{Ccr} > 80 \text{ mL/min}$ , 軽度:  $50 \leq \text{Ccr} \leq 80 \text{ mL/min}$ , 中等度:  $30 \leq \text{Ccr} < 50 \text{ mL/min}$ , 高度:  $\text{Ccr} < 30 \text{ mL/min}$

## 6. 肝機能障害者 (外国人のデータ)

肝機能障害者に, テネリグリブチンとして 20 mg を単回経口投与したとき, テネリグリブチンの  $C_{\max}$  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,  $\text{AUC}_{0-\infty}$  はそれぞれ約 1.46 倍及び約 1.59 倍であった。<sup>10)</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。

表 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)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (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

## 7. 高齢者における薬物動態 (外国人のデータ)

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, テネリグリブチンとして 20 mg を空腹時に単回経口投与したとき,  $C_{\max}$ ,  $\text{AUC}_{0-\infty}$  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>11)</sup>

## 8. 薬物相互作用

### (1) グリメピリドとの併用

健康成人 (16 例) に, グリメピリド 1 mg を 4 日間反復投与及びテネリグリブチンとして 40 mg 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ブチンの  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  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 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, テネリグリブチンとして 40 mg を 7 日間反復投与及びグリメピリド 1 mg を単回併用投与 (テネリグリブチン投与 7 日目) したときのグリメピリドの  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  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>12)</sup>

### (2) 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 30 mg を 9 日間反復投与及びテネリグリブチンとして 40 mg 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  $\text{AUC}_{0-\infty}$  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 40 mg を 9 日間反復投与及びピオグリタゾン 30 mg 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  $\text{AUC}_{0-\infty}$  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  $\text{AUC}_{0-\infty}$  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>13)</sup>

### (3) 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 40 mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与及びメトホルミン 850 mg 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  $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$  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 850 mg を 1 日 2 回 8 日間及びテネリグリブチンとして 40 mg 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  $\text{AUC}_{0-12\text{hr}}$  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  $\text{AUC}_{0-12\text{hr}}$  は併用により 20.9% 増加した。<sup>14)</sup>

### (4) ケトコナゾールとの併用 (外国人のデータ)

健康成人 (14 例) に, ケトコナゾール 400 mg を 6 日間反復投与及びテネリグリブチンとして 20 mg 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>15)</sup>

## 9. 心電図に対する影響 (外国人のデータ)

健康成人にテネリグリブチンとして 40 mg 又は 160 mg 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) 間隔変化の最大平均値 (及び 90%信頼区間上限値) は、40 mg 群の投与終了後 3 時間で 3.9 (7.6) msec, 160 mg 群の投与終了後 1.5 時間で 9.3 (13.0) msec であった。<sup>16)</sup> (本剤の承認された用量は、通常、テネリグリブチンとして 20 mg 1 日 1 回であり、最大投与量は 40 mg 1 日 1 回である。[【用法・用量】の項参照])

## 【臨床成績】

### 1. 単独療法

#### (1) プラセボ対照二重盲検比較試験 (用量設定試験)

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (324 例) を対象に、テネリグリブチンとして 10 mg, 20 mg, 40 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与した。テネリグリブチンはプラセボに比べ、投与開始初期より HbA1c 値を有意に低下させ、血糖コントロールを改善させた。<sup>17)</sup>

表 プラセボ対照二重盲検比較試験 (12 週時) の結果

	HbA1c (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後 2 時間血糖 (mg/dL)	
	投与前からの 変化量	プラセボ との差	投与前からの 変化量	プラセボ との差	投与前からの 変化量	プラセボ との差
プラセボ N=80	0.11±0.05	—	2.8±2.0	—	7.3±4.5	—
テネリグリブチン 20mg N=79	-0.80±0.05	0.90* [0.75-1.06]	-14.1±2.1	16.9* [11.2-22.6]	-49.4±4.5	56.8* [44.3-69.2]
テネリグリブチン 40mg N=81	-0.91±0.05	1.01* [0.86-1.16]	-17.2±2.0	20.0* [14.3-25.7]	-51.3±4.5	58.6* [46.1-71.1]

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

#### (2) プラセボ対照二重盲検比較試験 (検証的試験)

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (203 例) を対象に、テネリグリブチンとして 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与した。テネリグリブチンはプラセボに比べ、投与開始初期より HbA1c 値を有意に低下させ、血糖コントロールを改善させた。<sup>18)</sup>

表 プラセボ対照二重盲検比較試験 (12 週時) の結果

	HbA1c (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後 2 時間血糖 (mg/dL)	
	投与前からの 変化量	プラセボ との差	投与前からの 変化量	プラセボ との差	投与前からの 変化量	プラセボ との差
プラセボ n=104	0.17±0.05	—	-0.2±1.8	—	-3.2±3.6	—
テネリグリブチン n=99	-0.62±0.05	0.79* [0.64-0.94]	-19.2±1.8	19.0* [13.9-24.0]	-47.9±3.5	44.7* [34.8-54.6]

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

#### (3) 長期投与試験

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (151 例) を対象に、テネリグリブチンとして 20 mg 又は 40 mg (増量時) を 1 日 1 回 52 週間投与した。テネリグリブチンは投与開始初期より HbA1c 値を有意に低下させ、52 週時における投与開始からの

HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は -0.63±0.67% であり、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52 週までの低血糖症の副作用発現率は、2.6% (4 例/151 例) であった。<sup>19)</sup>

## 2. スルホニルウレア系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用試験

### (1) プラセボ対照二重盲検比較試験

食事療法及び運動療法に加えてグリメピリド (194 例) 又はピオグリタゾン (204 例) で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、テネリグリブチンとして 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与した。テネリグリブチン併用投与はグリメピリド単独投与又はピオグリタゾン単独投与に比べ、HbA1c 値を有意に低下させ、血糖コントロールを改善させた。<sup>20), 21)</sup>

表 グリメピリド又はピオグリタゾンとの併用試験 (12 週時) の結果

	HbA1c (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後 2 時間血糖 (mg/dL)	
	投与前からの 変化量	両群の差	投与前からの 変化量	両群の差	投与前からの 変化量	両群の差
グリメピリド併用試験 n=194						
グリメピリド 単独投与群 n=98	0.29±0.06	—	9.8±2.2	—	6.0±4.4	—
グリメピリド 併用投与群 n=96	-0.71±0.06	1.00* [0.84-1.16]	-17.3±2.2	27.1* [21.0-33.2]	-43.1±4.4	49.1* [36.7-61.4]
ピオグリタゾン併用試験 n=204						
ピオグリタゾン 単独投与群 n=101	-0.20±0.05	—	-4.5±2.0	—	-5.6±3.6	—
ピオグリタゾン 併用投与群 n=103	-0.94±0.04	0.74* [0.62-0.87]	-21.0±1.9	16.4* [11.0-21.9]	-56.9±3.6	51.3* [41.1-61.4]

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

### (2) 長期投与試験

上記(1)の二重盲検比較試験に参加した患者を対象に、テネリグリブチンとして 20 mg 又は 40 mg (増量時) を継続投与したとき、52 週時における投与開始からの HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) はグリメピリドを併用しテネリグリブチンを 40 週間投与した群で -0.93±0.76%, 52 週間投与した群で -0.56±0.87%, ピオグリタゾンを併用しテネリグリブチンを 40 週間投与した群で -0.72±0.67%, 52 週間投与した群で -0.86±0.66% であり、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52 週までの併用投与時における低血糖症の副作用発現率は、グリメピリド併用時 8.9% (17 例/191 例), ピオグリタゾン併用時 1.5% (3 例/201 例) であった。<sup>20), 21)</sup>

また、食事療法及び運動療法に加えてグリメピリドで血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (89 例) を対象に、テネリグリブチンとして 20 mg 又は 40 mg (増量時) を 1 日 1 回 52 週間投与した。テネリグリブチンは投与開始初期より HbA1c 値を有意に低下させ、52 週時における投与開始からの HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は -0.81±0.76% であり、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52 週までの併用投与時における低血糖症の副作用発現率は、9.0% (8 例/89 例) であった。<sup>19)</sup>

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、食事に応答して消化管から分泌され、膵臓からのインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制することで、食後血糖を調節

している。<sup>22)</sup> テネリグリプチンは、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 活性の阻害により GLP-1 の分解を抑制し、活性型 GLP-1 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。<sup>23), 24)</sup>

## 2. DPP-4 阻害作用及び GLP-1 分解抑制作用

- (1) 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 (*in vitro*)。 <sup>23)</sup>
- (2) テネリグリプチンはラット血漿中の活性型 GLP-1 の分解を濃度依存的に抑制した (*in vitro*)。 <sup>23)</sup>
- (3) 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 Zucker Fatty ラットを用いた糖負荷試験において、テネリグリプチンは単回投与により血漿中活性型 GLP-1 濃度及び血漿中インスリン濃度を増加させた。 <sup>24)</sup>
- (4) 2 型糖尿病患者において、テネリグリプチン 20 mg の 1 日 1 回投与は血漿中 DPP-4 活性を阻害し、血漿中活性型 GLP-1 濃度を増加させた。 <sup>25)</sup>

## 3. 耐糖能改善作用

- (1) 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 Zucker Fatty ラットを用いた糖負荷試験において、テネリグリプチンは単回投与により血糖値上昇を抑制した。 <sup>24)</sup>
- (2) 2 型糖尿病患者において、テネリグリプチン 20 mg の 1 日 1 回投与は、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>25)</sup>

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物  
(Teneligliptin Hydrobromide Hydrate)

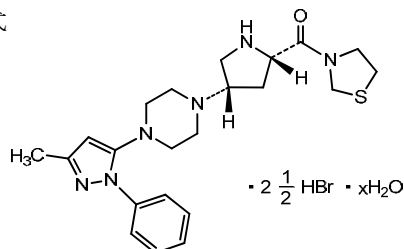
化学名：

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

分子式： $C_{22}H_{30}N_6OS \cdot 2\frac{1}{2}HBr \cdot xH_2O$

分子量：628.86 (無水物)

構造式



性状：

- ・ 白色の粉末である。
- ・ 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) にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくい。

融点：約 201℃ (分解)

## 【包装】

テネリア錠 20 mg：100 錠 (10 錠×10)  
140 錠 (14 錠×10)  
500 錠 (10 錠×50)  
500 錠 (バラ)

## 【主要文献及び文献請求先】

### 1. 主要文献

- 1) 社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験
- 2) 社内資料：健康成人を対象とした反復投与試験
- 3) 社内資料：健康成人を対象とした食事の影響試験
- 4) 社内資料：蛋白結合に関する検討
- 5) 社内資料：マスバランス試験
- 6) 社内資料：代謝に関する検討
- 7) 社内資料：P-糖たん白に関する検討
- 8) 社内資料：トランスポーターに関する検討
- 9) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態試験
- 10) 社内資料：肝機能障害者における薬物動態試験
- 11) 社内資料：高齢者における薬物動態試験
- 12) 社内資料：グリメピリドとの薬物相互作用試験
- 13) 社内資料：ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験
- 14) 社内資料：メトホルミンとの薬物相互作用試験
- 15) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験
- 16) 社内資料：QTc 間隔への影響試験
- 17) 社内資料：用量設定試験
- 18) 社内資料：検証的試験
- 19) 社内資料：長期投与試験
- 20) 社内資料：スルホニルウレア系薬剤併用試験
- 21) 社内資料：チアゾリジン系薬剤併用試験
- 22) Kreymann B, et al. The Lancet. 1987;330:1300-4
- 23) 社内資料：*in vitro* 薬理作用
- 24) 社内資料：*in vivo* 薬理作用
- 25) 社内資料：2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験

### 2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター  
〒541-8505 大阪市中央区北浜 2-6-18  
電話 0120-753-280

製造販売元

**田辺三菱製薬株式会社**

大阪市中央区北浜 2-6-18

---

テネリア<sup>®</sup>錠 20 mg  
製造販売承認申請書添付資料  
第 1 部（モジュール 1）

1.9 一般的名称に係る文書

田辺三菱製薬株式会社

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 INN

Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (r-INN) として、WHO Drug Information, Vol.23, No.1, 2009, List 61 (p.78)に以下のとおり示された。

r-INN : teneligliptin

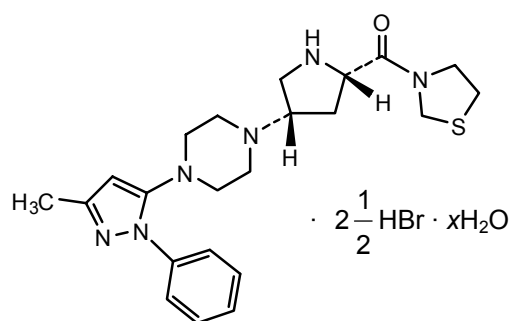
化学名 : {(2*S*,4*S*)-4-[4-(3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-yl}  
(1,3-thiazolidin-3-yl)methanone

### 1.9.2 JAN

本邦における医薬品一般的名称 (JAN) は、「医薬品の一般的名称について (平成 22 年 11 月 11 日薬食審査発 1111 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)」により、以下のとおり定められた。

JAN (日本名) : テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物

JAN (英名) : Teneligliptin Hydrobromide Hydrate



# International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

---

## RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 61

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–96) and Recommended (1–57) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 12, 2007* (available in CD-ROM only).

## Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

### Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 61

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–96) et recommandées (1–57) dans la *Liste récapitulative No. 12, 2007* (disponible sur CD-ROM seulement).

## Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

### Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 61

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–96) y Recomendadas (1–57) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 12, 2007* (disponible sólo en CD-ROM).



**tecovirimatum**

tecovirimat

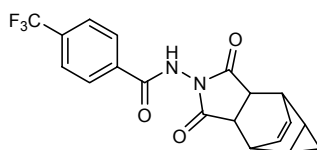
*N*-[1,3-dioxo-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahydro-4,6-ethenocyclopropa[*f*]isoindol-2(1*H*)-yl]-4-(trifluoromethyl)benzamide

técovirimat

*N*-(1,3-dioxo-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahydro-4,6-éthénocyclopropa[*f*]isoindol-2(1*H*)-yl)-4-(trifluorométhyl)benzamide

tecovirimat

*N*-(1,3-dioxo-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-4,6-etenociclopropa[*f*]isoindol-2(1*H*)-il)-4-(trifluorometil)benzamida

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**teneligliptinum**

teneligliptin

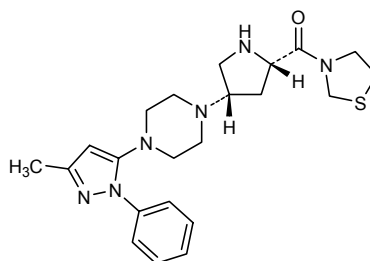
{(2*S*,4*S*)-4-[4-(3-methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-yl}(1,3-thiazolidin-3-yl)methanone

ténéligliptine

{(2*S*,4*S*)-4-[4-(3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-5-yl)pipérazin-1-yl]pyrrolidin-2-yl}(thiazolidin-3-yl)méthanone

teneligliptina

{(2*S*,4*S*)-4-[4-(1-fenil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-il}(1,3-tiazolidin-3-il)metanona

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>OS**tildipirosinum**

tildipirosin

(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,11*E*,13*E*,15*R*,16*R*)-16-ethyl-4-hydroxy-5,9,13-trimethyl-7-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]-15-[(piperidin-1-yl)methyl]-2,10-dioxooxacyclohexadeca-11,13-dien-6-yl β-D-glucopyranoside

tildipirosine

(+)-(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,11*E*,13*E*,15*R*,16*R*)-6-[[3,6-didésoxy-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-16-éthyl-4-hydroxy-5,9,13-triméthyl-7-[2-(pipéridin-1-yl)éthyl]-15-(pipéridin-1-ylméthyl)oxacyclohexadéca-11,13-diène-2,10-dione

tildipirosina

β-D-glucopiranosido de (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,11*E*,13*E*,15*R*,16*R*)-16-etil-4-hidroxi-5,9,13-trimetil-7-[2-(piperidin-1-il)etil]-15-[(piperidin-1-il)metil]-2,10-dioxooxaciclohexadeca-11,13-dien-6-ilo



薬食審査発 1111 第 1 号  
平成 22 年 11 月 11 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

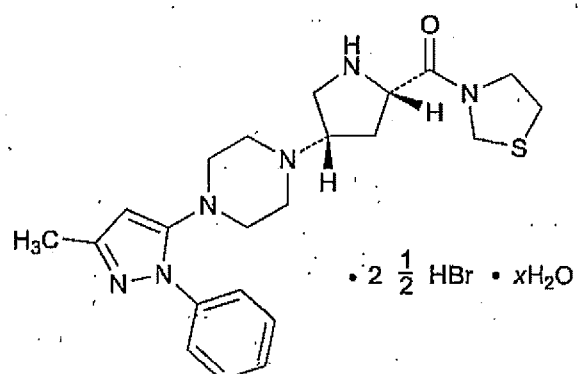
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号： 21-3-B4

JAN（日本名）：テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物

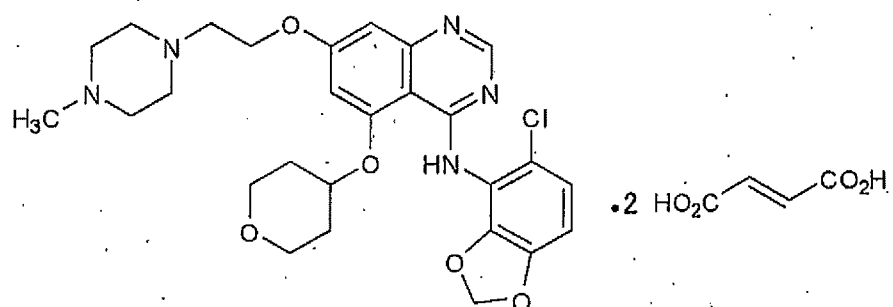
JAN（英名）：Teneligliptin Hydrobromide Hydrate



登録番号： 21-4-B3

JAN（日本名）：サラカチニブフマル酸塩

JAN（英名）：Saracatinib Fumarate



---

テネリア<sup>®</sup>錠 20 mg  
製造販売承認申請書添付資料  
第 1 部（モジュール 1）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

田辺三菱製薬株式会社

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	{(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-[4-(3-Methyl-1-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-yl}(1,3-thiazolidin-3-yl)methanone (別名：テネリグリブチン)，その塩類及びその製剤					
構造式						
効能・効果	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					
用法・用量	通常，成人にはテネリグリブチンとして 20 mg 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 40 mg 1 日 1 回に増量することができる．					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	テネリア錠 20 mg（1 錠中テネリグリブチンとして 20 mg 含有）					
毒性	【単回投与毒性試験】					
	動物種	投与経路	性	概略の致死量（mg/kg）		
	ラット	経口	雄，雌	2000		
	サル	経口	雄，雌	2000*		
	*雄で概略の致死量が把握できたため，雌には 2000 mg/kg の投与は実施しなかった。					
	【反復投与毒性試験】					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
	ラット	13 週間	経口	10, 30, 100, 200	30	200 mg/kg/日：円背位，削瘦等の一般状態の悪化，体重増加抑制（雄），白血球数の高値，副腎皮質の炎症性細胞浸潤，単細胞死及びコレステリン結晶，網状帯細胞の泡沫状空胞，類洞内皮細胞の過形成，球状帯の肥厚，肺の肺胞マクロファージの集簇，表皮の肥厚，精巣の精子細胞離出遅延，精子形成細胞の変性／剥離及び精細管の萎縮，精巣上体の変性精子形成細胞の増加，前立腺及び精囊のコロイドの減少及び胃の壁細胞の減少／腫脹，前胃粘膜上皮の過形成及び十二指腸の絨毛肥厚と単細胞死の増加。 100 mg/kg/日：被毛粗造，副腎の腫大及び肺胞マクロファージ

						ジの集簇.
	ラット	26 週間	経口	10, 30, 150	10	150 mg/kg/日：立毛，被毛粗造及び脱毛，体重増加抑制，白血球数の高値，血小板数の低値や赤血球系パラメータの変動，肺の肺胞マクロファージの集簇，精子細胞離出遅延，精囊のコロイドの減少及び表皮の肥厚. 30 mg/kg/日：白血球数の高値.
	サル	13 週間	経口	10, 30, 100	30	100 mg/kg/日：尾，後肢及び耳介等に表皮剥脱，壊死，潰瘍，痂皮，出血，表皮過形成及び皮下炎症等，散発的な嘔吐，投与 12 週目の投与後 1 時間に QTc の延長（雄の 1 例），胸腺の重量低値／小型化／退縮・萎縮.
	サル	52 週間	経口	10, 30, 75/60/45*	30	75 mg/kg/日：尾，四肢及び耳介等に表皮剥脱・痂皮・潰瘍等の皮膚症状. 75/60/45 mg/kg/日：尾・生殖器周囲等の皮膚症状発現部位における炎症性細胞浸潤，潰瘍，表皮過形成，壊死，肉芽及び血管増生，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，赤血球貪食像，形質細胞増加. 75/60 mg/kg/日：投与 12, 25 及び 51 週の投与 2 時間後に一過性の QTc の延長.
	*動物の状態悪化のため，75 mg/kg 日→60 mg/kg/日，もしくは 75 mg/kg 日→60 mg/kg →45 mg/kg 日に減量					
副作用	副作用発現率 118 例／1183 例＝10.0% 副作用の種類                      例数                      (発現率) 低血糖症                      35 例                      (3.0%) 便秘                              11 例                      (0.9%) 湿疹                                5 例                      (0.4%) 発疹                                4 例                      (0.3%) 腹部膨満                      4 例                      (0.3%) 腹部不快感                      3 例                      (0.3%) 悪心                                3 例                      (0.3%) 臨床検査値異常 尿中蛋白陽性                      4 例                      (0.3%) AST (GOT) 上昇                      3 例                      (0.3%) ALT (GPT) 上昇                      3 例                      (0.3%) CK (CPK) 上昇                      3 例                      (0.3%) 等					
会社	田辺三菱製薬株式会社					

テネリア<sup>®</sup>錠20 mg  
製造販売承認申請書添付資料

第1部（モジュール1）

1.12 添付資料一覧

田辺三菱製薬株式会社

### 第3部(モジュール3)品質に関する文書

#### 3.2 データ又は報告書

##### 3.2.S 原薬(テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, ██████████)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
3.2.S.1 一般情報(テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, ██████████)						
3.2.S.1.1	名称 (テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, ██████████)	████████	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2	構造 (テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, ██████████)	████████	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3	一般特性 (テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, ██████████)	████████	20██年██月～ 20██年██月	国内	社内資料	評価
3.2.S.2 製造(テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, 田辺三菱製薬工場株式会社)						
3.2.S.2.1	製造業者 (テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, ██████████)	████████	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール (テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, ██████████)	████████	20██年██月～ 20██年██月	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理 (テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, ██████████)	████████	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理 (テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, ██████████)	████████	20██年██月～ 20██年██月	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価 (テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, ██████████)	████████	20██年██月～ 20██年██月	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯 (テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, ██████████)	████████	20██年██月～ 20██年██月	国内	社内資料	評価
3.2.S.3 特性(テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, ██████████)						
3.2.S.3.1	構造及びその他の特性の解明 (テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, ██████████)	████████	20██年██月～ 20██年██月	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.2	不純物 (テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, ██████████)	████████	20██年██月～ 20██年██月	国内	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理(テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, ██████████)						
3.2.S.4.1	規格及び試験方法 (テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, ██████████)	████████	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2	試験方法 (分析方法) (テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, ██████████)	████████	—	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション (テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物, ██████████)	████████	20██年██月～ 20██年██月	国内	社内資料	評価



3.2.S.4.4	ロット分析（テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、 ）		20 年 月～ 20 年 月	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、 ）		20 年 月～ 20 年 月	国内	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質（テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、 ）						
3.2.S.5.1	規格及び試験方法（テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、 ）		—	国内	社内資料	評価
3.2.S.5.2	試験方法（分析方法）（テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、 ）		—	国内	社内資料	評価
3.2.S.5.3	試験成績（テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、 ）		20 年 月～ 20 年 月	国内	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系（テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、 ）						
3.2.S.6	容器及び施栓系（テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、 ）		20 年 月～ 20 年 月	国内	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性（テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、 ）						
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論（テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、 ）		20 年 月～ 20 年 月	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、 ）		20 年 月～ 20 年 月	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3	安定性データ（テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物、 ）		20 年 月～ 20 年 月	国内	社内資料	評価

### 3.2.P 製剤(MP-513, 錠剤)

資料番号	表題	著者	試験実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
3.2.P.1 製剤及び処方(MP-513, 錠剤)						
3.2.P.1	製剤及び処方 (MP-513, 錠剤)	—	20 年 月～ 20 年 月	—	—	—
3.2.P.2 製剤開発の経緯(MP-513, 錠剤)						
3.2.P.2.1	製剤成分 (MP-513, 錠剤)	—	—	—	—	—
3.2.P.2.2	製剤 (MP-513, 錠剤)	—	—	—	—	—
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯 (MP-513, 錠剤)	—	20 年 月～ 20 年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系 (MP-513, 錠剤)	—	20 年 月～ 20 年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴 (MP-513, 錠剤)	—	—	—	—	—
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性 (MP-513, 錠剤)	—	—	—	—	—
3.2.P.3 製造(MP-513, 錠剤)						
3.2.P.3.1	製造者 (MP-513, 錠剤)	—	—	—	—	—
3.2.P.3.2	製造処方 (MP-513, 錠剤)	—	20 年 月～ 20 年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール (MP-513, 錠剤)	—	20 年 月～ 20 年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理 (MP-513, 錠剤)	—	20 年 月～ 20 年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価 (MP-513, 錠剤)	—	20 年 月～ 20 年 月	国内	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理(MP-513, 錠剤)						
3.2.P.4.1	規格及び試験方法 (MP-513, 錠剤)	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2	試験方法 (分析方法) (MP-513, 錠剤)	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション (MP-513, 錠剤)	—	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性 (MP-513, 錠剤)	—	—	国内	社内資料	評価

3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（MP-513，錠剤）	■■■■	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤（MP-513，錠剤）	■■■■	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理(MP-513, 錠剤)						
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（MP-513，錠剤）	■■■■	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（MP-513，錠剤）	■■■■	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（MP-513，錠剤）	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	ロット分析（MP-513，錠剤）	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性（MP-513，錠剤）	■■■■	—	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（MP-513，錠剤）	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	国内	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質(MP-513, 錠剤)						
3.2.P.6	標準品又は標準物質（MP-513，錠剤）	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	国内	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系(MP-513, 錠剤)						
3.2.P.7	容器及び施栓系（MP-513，錠剤）	■■■■ ■■■■ ■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性(MP-513, 錠剤)						
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（MP-513，錠剤）	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（MP-513，錠剤）	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	安定性データ（MP-513，錠剤）	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	国内	社内資料	評価

### 3.2.A その他

#### 3.2.A.1 製造施設及び設備

(テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物, MP-513, [REDACTED], [REDACTED])

該当する資料なし

#### 3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

(テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物, MP-513, 錠剤, [REDACTED], [REDACTED])

該当する資料なし

#### 3.2.A.3 添加剤

該当する資料なし

### 3.2.R 各極の要求資料

該当する資料なし

### 3.3 参考文献

該当する資料なし

#### 第4部(モジュール4)非臨床試験報告書

##### 4.2 試験報告書

##### 4.2.1 薬理試験

##### 4.2.1.1 効力を裏付ける薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.1.1-1	Comparison of MP-513 and its metabolites on the inhibitory effect of human DPP-IV	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
4.2.1.1-2	Enzyme inhibition property of MP-513 in recombinant human DPP-IV	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
4.2.1.1-3	Comparison of the inhibitory effects on human DPP-IV activity between MP-513 and other DPP-IV inhibitors	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
4.2.1.1-4	Inhibitory effect of MP-513 on human plasma DPP-IV activity in vitro(1)	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
4.2.1.1-5	In vitro inhibitory effects of MP-513, LAF237 and MK-0431 on human plasma dipeptidyl peptidase IV activity	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
4.2.1.1-6	In vitro inhibitory effects of MP-513, LAF237 and MK-0431 on rat plasma dipeptidyl peptidase IV activity	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
4.2.1.1-7	Effect of MP-513 on glucagon-like peptide-1(7-36)amide degradation in rat plasma in vitro	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
4.2.1.1-8	In vivo inhibitory effects of MP-513, LAF237 and MK-0431 on plasma dipeptidyl peptidase IV activity in normal rats	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
4.2.1.1-9	Effects of MP-513 and LAF237 on plasma DPP-IV activity in cynomolgus monkeys: Study with single oral administration	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
4.2.1.1-10	Evaluation of the efficacy of MP-513 in Zucker fatty rats subjected to an oral glucose tolerance test (1): Study with single oral administration	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
4.2.1.1-11	Effects of MP-513 on hyperglycemia induced by two successive oral mixed carbohydrates loads at a 12 hours interval in Zucker fatty rats	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価

4.2.1.1-12	Effects of MP-513 on plasma active glucagon-like peptide-1 levels after an oral mixed carbohydrates load in Zucker fatty rats		20 年 月～ 20 年 月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
4.2.1.1-13	Evaluation of the efficacy of MP-513 in KK-A <sup>y</sup> mice subjected to an oral glucose tolerance test: Study with single oral administration		20 年 月～ 20 年 月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
4.2.1.1-14	MP-513の正常ラットの空腹時血糖値に対する作用		20 年 月～ 20 年 月	三菱ウェルファーマ株式会社 (国内)	社内資料	評価
4.2.1.1-15	Effect of nateglinide on plasma glucose levels in fasting normal rats		20 年 月～ 20 年 月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価

\* : Mitsubishi Pharma Corporation及び三菱ウェルファーマ株式会社の現社名は田辺三菱製薬株式会社である。

#### 4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.1.2-1	Evaluation of MP-513 and its metabolite M1 on DPP8, DPP9 and FAP enzyme activities in vitro		20 年 月～ 20 年 月	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
4.2.1.2-2	An investigation of MP-513 and its metabolite, M1 on in vitro pharmacological actions on 174 enzyme assays listed in		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.1.2-3	An investigation of MP-513 and its metabolite, M1 on in vitro pharmacological actions on 164 receptor binding assays listed in		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価

\* : の現社名は である。

#### 4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.1.3-1	Safety pharmacology studies of MP-513 Effects on general condition and behaviour in rats		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.1.3-2	Safety pharmacology studies of MP-513 Effects on spontaneous locomotor activity in rats		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価

4.2.1.3-3	Safety pharmacology studies of MP-513 Proconvulsive effects; electroshock-induced convulsion in rats		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.1.3-4	Safety pharmacology studies of MP-513 Proconvulsive effects; pentylenetetrazole-induced convulsion in rats		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.1.3-5	Safety pharmacology studies of MP-513 Effects on motor coordination in rats		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.1.3-6	Safety pharmacology studies of MP-513 Effects on body temperature in rats		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.1.3-7	Safety pharmacology studies of MP-513 Effects on hERG current		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.1.3-8	Effects of 4522, a metabolite of MP-513, on hERG current		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.1.3-9	Safety pharmacology studies of MP-513 Effects on action potential parameters in the isolated guinea pig papillary muscle		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.1.3-10	Safety pharmacology studies of MP-513 Effects on cardiovascular systems in conscious monkeys		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.1.3-11	Cardiohemodynamic and electrophysiological effects of MP-513 Assessed by the halothane-anesthetized in vivo canine model		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	参考
4.2.1.3-12	Safety pharmacology studies of MP-513 Effects on respiratory system in conscious rats		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.1.3-13	Safety pharmacology studies of MP-513 Effects on excretions of urine and urinary electrolytes in rats		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価

4.2.1.3-14	Safety pharmacology studies of MP-513 Effects on gastric emptying in rats		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
------------	--	--	-------------------	------	------	----

\*： の現社名は である。

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験  
該当する資料なし



## 4.2.2 薬物動態試験

### 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.1-1	Validation study of an analytical procedure for the determination of MP-513 in mouse plasma using LC-MS/MS		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.1-2	Analytical method validation for the determination of MP-513 and its metabolite 4522 in mice plasma		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.1-3	Analytical method validation for the determination of MP-513 and its metabolite 4522 in Tg rasH2 mice plasma		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.1-4	Analytical method validation for the determination of 4950 (metabolite of MP-513) in mice plasma		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.1-5	Validation study of an analytical procedure for the determination of MP-513 in rat plasma using LC-MS/MS		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.1-6	Partial validation study of an analytical procedure for the determination of MP-513 in Zucker fatty rat plasma using LC-MS/MS		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.1-7	Validation study of an analytical procedure for the determination of MP-513 and its stereoisomers in rat plasma using LC-MS/MS		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.1-8	Validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for measurement of MP-513 in rat plasma		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1-9	Validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for measurement of MP-513 and 4522 in rat plasma		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1-10	Validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for measurement of MP-513 in rabbit plasma		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価

4.2.2.1-11	Validation of an LC-MS/MS method for measurement of MP-513 and metabolite 4522 in rabbit plasma		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1-12	Validation study of an analytical procedure for the determination of MP-513 in monkey plasma using LC-MS/MS		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.1-13	Validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for measurement of MP-513 in cynomolgus monkey plasma		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.1-14	Validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for measurement of MP-513 and 4522 in cynomolgus monkey plasma		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価

\*: の現社名は である。

#### 4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.2-1	Pharmacokinetic study on MP-513 in SD rats: Plasma concentrations of MP-513 after oral and intravenous administration		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.2-2	Pharmacokinetic study on MP-513 in Zucker fatty rats: Plasma concentrations of MP-513 after oral administration		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.2-3	Pharmacokinetic study on MP-513 in SD rats: Absorption, distribution, and excretion of [ <sup>14</sup> C] after single administration of [ <sup>14</sup> C]MP-513		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.2-4 (4.2.3.2-4 と 同一)	MP-513; Toxicity study by oral gavage administration to Han Wistar rats for 26 weeks		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-5	Absorption, distribution, and excretion after repeated administration of [ <sup>14</sup> C]MP-513 in SD Rats		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.2-6	Pharmacokinetic study on MP-513 in SD rats: Plasma concentrations of MP-513 and its stereoisomers after oral administration		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価

4.2.2.2-7	Pharmacokinetic study on MP-513 in cynomolgus monkeys: Plasma concentrations of MP-513 after oral and intravenous administration		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.2-8	Pharmacokinetic study on MP-513 in cynomolgus monkeys: Absorption and excretion of [ <sup>14</sup> C] after single administration of [ <sup>14</sup> C]MP-513		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.2-9 (4.2.3.2-8 と 同一)	MP-513; Toxicity study by oral gavage administration to cynomolgus monkeys for 52 weeks followed by a 6-week recovery period		20 年 月～ 20 年 月	海外)	社内資料	評価
4.2.2.2-10	Pharmacokinetic study on MP-513 in KK-A <sup>y</sup> mouse: Plasma concentrations of MP-513 after oral administration		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	参考

\*: の現社名は である。

#### 4.2.2.3 分布

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.3-1 (4.2.2.2-3 と 同一)	Pharmacokinetic study on MP-513 in SD rats: absorption, distribution, and excretion of [ <sup>14</sup> C] after single administration of [ <sup>14</sup> C]MP-513		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.3-2	Pharmacokinetic study on MP-513 in pigmented rats: Tissue distribution of [ <sup>14</sup> C] after single administration of [ <sup>14</sup> C]MP-513		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.3-3	Whole body autoradiography in F344 rats after single oral administration of [ <sup>14</sup> C]MP-513 – Comparison of DPP-IV activity (+) and (–) in rats –		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.3-4 (4.2.2.2-5 と同 一)	Absorption, distribution, and excretion after repeated administration of [ <sup>14</sup> C]MP-513 in SD rats		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.3-5	In vitro plasma protein binding and distribution in blood cells of [ <sup>14</sup> C]MP-513		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.3-6	Feto-placental transfer after single oral administration of [ <sup>14</sup> C]MP-513 in SD rats		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価

\*: の現社名は である。

#### 4.2.2.4 代謝

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.4-1	Structural determination of MP-513 metabolites in rat and monkey after administration of [ <sup>14</sup> C] MP-513		20 年 月～ 20 年 月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
4.2.2.4-2	Pharmacokinetic study on MP-513 in SD rats: Metabolism of [ <sup>14</sup> C]MP-513		20 年 月～ 20 年 月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
4.2.2.4-3	Pharmacokinetic study on MP-513 in cynomolgus monkeys: Metabolism of [ <sup>14</sup> C]MP-513		20 年 月～ 20 年 月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
4.2.2.4-4	In vitro metabolism study of MP-513 -Species differences in the metabolism of MP-513-		20 年 月～ 20 年 月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
4.2.2.4-5	In vitro metabolism study of MP-513: Identification of enzymes involved in the metabolism of [ <sup>14</sup> C]MP-513		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.4-6	In vitro metabolism study of MP-513: Determination of metabolic clearance of [ <sup>14</sup> C]MP-513 in human CYP and FMO isoforms		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価

\*: の現社名は  
Mitsubishi Pharma Corporationの現社名は田辺三菱製薬株式会社である。

#### 4.2.2.5 排泄

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.5-1 (4.2.2.2-3と 同一)	Pharmacokinetic study on MP-513 in SD rats: Absorption, distribution, and excretion of [ <sup>14</sup> C] after single administration of [ <sup>14</sup> C]MP-513		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.5-2 (4.2.2.2-8と 同一)	Pharmacokinetic study on MP-513 in cynomolgus monkeys: Absorption and excretion of [ <sup>14</sup> C] after single administration of [ <sup>14</sup> C]MP-513		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.5-3 (4.2.2.2-5と 同一)	Absorption, distribution, and excretion after repeated administration of [ <sup>14</sup> C]MP-513 in SD rats		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.5-4	Excretion into milk after single oral administration of [ <sup>14</sup> C]MP-513 in SD rats		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価

\*: の現社名は である。

#### 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.6-1	In vitro metabolism study of MP-513: Enzyme inhibition study using human liver microsomes		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.6-2	In vitro metabolism study of MP-513: Enzyme inhibition study using human Liver microsomes (2)		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.6-3	In vitro evaluation of MP-513 as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.2.6-4	Investigation on involvement of P-gp in transcellular transport of MP-513 and inhibitory effect of MP-513 on digoxin transport Mediated by P-gp		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.2.6-5	Inhibition study of MP-513 using human OAT1, OAT3 and OCT2-expressing S2 cells (2)		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価

\*: の現社名は である.

#### 4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当する資料なし

#### 4.2.3 毒性試験

##### 4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.1-1	MP-513; Single dose toxicity study by oral gavage administration to Han Wistar rats		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.1-2	MP-513; Single dose toxicity study by oral gavage administration to cynomolgus monkeys		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価

##### 4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.2-1	A 2-week oral repeated dose toxicity study of 7498, 0013 and 0022 in rats		20 年 月～ 20 年 月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	参考
4.2.3.2-2	MP-513; Preliminary toxicity study by oral gavage administration to Wistar rats for 2 weeks		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	参考
4.2.3.2-3	MP-513; Toxicity study by oral gavage administration to Han Wistar rats for 13 weeks followed by a 4-week recovery period		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.2-4	MP-513; Toxicity study by oral gavage administration to Han Wistar rats for 26 weeks		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.2-5	Repeated dose toxicity study of 2088 administered orally to cynomolgus monkeys for 4 weeks		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	参考
4.2.3.2-6	MP-513; Preliminary toxicity study by oral gavage administration to cynomolgus monkeys for 4 weeks		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	参考
4.2.3.2-7	MP-513; Toxicity study by oral gavage administration to cynomolgus monkeys for 13 weeks		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.2-8	MP-513; Toxicity study by oral gavage administration to cynomolgus monkeys for 52 weeks followed by a 6-week recovery period		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価

\* : Mitsubishi Pharma Corporationの現社名は田辺三菱製薬株式会社である。

#### 4.2.3.3 遺伝毒性試験

##### 4.2.3.3.1 In Vitro試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.3.1-1	Bacterial reverse mutation study of MP-513		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	Chromosomal aberration study of MP-513 in cultured mammalian cells		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価

\*: の現社名は である。

##### 4.2.3.3.2 In Vivo試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.3.2-1	Micronucleus test of MP-513 using rats		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.3.3.2-2	In vivo/in vitro unscheduled DNA synthesis (UDS) test of MP-513 in rat hepatocytes		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価

\*: の現社名は である。

#### 4.2.3.4 がん原性試験

##### 4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.4.1-1	MP-513: Carcinogenicity study by oral gavage administration to Han Wistar rats for 104 weeks		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価

##### 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.4.2-1	A Preliminary 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study for a Dose Range-Finding Study for a Carcinogenicity Study of MP-513 in mice		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	参考

4.2.3.4.2-2	A 4-week repeated dose range-finding oral gavage toxicity and toxicokinetic study with MP-513 in CB6F1-nonTg rasH2 mice		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
4.2.3.4.2-3	A 26-week carcinogenicity study of MP-513 in CB6F1-Tg rasH2 mice		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価

\*: の現社名は である。

#### 4.2.3.4.3 その他の試験

該当する資料なし

#### 4.2.3.5 生殖発生毒性試験

##### 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.5.1-1	MP-513; Male fertility and early embryonic development study in the Han Wistar rat by oral gavage administration		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.5.1-2	MP-513; Female fertility and early embryonic development study in the Han Wistar rat by oral gavage administration		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価

##### 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.5.2-1	A dose-finding study by oral administration of MP-513 in Br/Han: WIST@Jcl (GALAS) rats for embryo-fetal development study		20 年 月～ 20 年 月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2	An embryo-fetal development study of MP-513 administered orally to Br/Han: WIST@Jcl (GALAS) rats		20 年 月～ 20 年 月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
4.2.3.5.2-3	MP-513; Preliminary embryo-fetal toxicity study by oral gavage administration to rabbit		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	参考
4.2.3.5.2-4	MP-513; Embryo-fetal toxicity study in the rabbit by oral gavage administration		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.5.2-5	MP-513: Supplementary toxicokinetic study to support an embryo-fetal toxicity study in the rabbit		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価

\*: Mitsubishi Pharma Corporationの現社名はMitsubishi Tanabe Pharma Corporationである。



#### 4.2.3.5.3 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

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.5.3-1	MP-513: Pre- and post-natal development study in the Han Wistar rat by gavage (once daily) administration		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価

#### 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当する資料なし

#### 4.2.3.6 局所刺激試験

該当する資料なし

#### 4.2.3.7 その他の毒性試験

##### 4.2.3.7.1 抗原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.7.1-1	Antigenicity study of MP-513		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価

##### 4.2.3.7.2 免疫毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.7.2-1	Immunomodulatory properties of MP-513 on in vitro lymphocyte proliferation		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
4.2.3.7.2-2	MP-513; Immunotoxicity study in the Han Wistar rat by oral gavage administration for 28 days		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価

##### 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

該当する資料なし

##### 4.2.3.7.4 依存性試験

該当する資料なし

#### 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.7.5-1	Bacterial reverse mutation study of ■■■ 4522	■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ (国内)	社内資料	評価
4.2.3.7.5-2	Chromosomal aberration study of ■■■ 4522 in cultured mammalian cells	■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ (国内)	社内資料	評価
4.2.3.7.5-3	Micronucleus test of ■■■ 4522 using mice	■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ (国内)	社内資料	評価
4.2.3.7.5-4	Bacterial reverse mutation study of ■■■ 4950	■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ (国内)	社内資料	評価
4.2.3.7.5-5	Chromosomal aberration study of ■■■ 4950 in cultured mammalian cells	■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ (国内)	社内資料	評価
4.2.3.7.5-6	Micronucleus test of ■■■ 4950 using mice	■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	■■■■■■■■■■ (国内)	社内資料	評価

#### 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当する資料なし

#### 4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.7.7-1	UV-VIS absorption spectral analysis of MP-513	■■■	20■■年■月～ 20■■年■月	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (国内)	社内資料	参考

#### 4.3 参考文献

資料番号	表題, 著者名, 出典	モジュール番号	文献番号
4.3-1	Kreymann B, Williams G, Ghatel MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. Lancet. 1987;330:1300-4.	2.4 2.6.1	[1]
4.3-2	Hare KJ, Vilsboll T, Asmar M, Deacon CF, Knop FK, Holst JJ. The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action. Diabetes. 2010;59:1765-70.	2.4 2.6.1	[2]
4.3-3	Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia. 1993;36:741-4.	2.4 2.6.1	[3]
4.3-4	Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycemic control, insulin sensitivity, and $\beta$ -cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. Lancet. 2002;359:824-30.	2.4 2.6.1	[4]
4.3-5	Holst JJ, Deacon CF. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. Diabetes. 1998;47:1663-70.	2.4 2.6.1	[5]
4.3-6	Vilsboll T, Agero H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:220-4.	2.4 2.6.1	[6]
4.3-7	Lambeir AM, Durinx C, Scharpe S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. Crit Rev Clin Lab Sci. 2003;40:209-94.	2.4	[7]
4.3-8	De Meester I, Korom S, Van Damme J, Scharpe S. CD26, let it cut or cut it down. Immunology Today. 1999;20:367-75.	2.4	[8]
4.3-9	Kirby M, Yu DMT, O'connor SP, Gorrell MD. Inhibitor selectivity in the clinical application of dipeptidyl peptidase-4 inhibition. Clin Sci. 2010;118:31-41.	2.4	[9]
4.3-10	Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharmaceutical Research. 1993;10(7):1093-5.	2.6.4	[1]
4.3-11	Mitani H, Takimoto M, Hughes TE and Kimura M. Dipeptidyl peptidase IV inhibition improves impaired glucose tolerance in high-fat diet-fed rats: study using a Fischer 344 rat substrain deficient in its enzyme activity. Jpn J Pharmacol. 2002;88:442-50.	2.6.4	[2]
4.3-12	Fukasawa KM, Fukasawa K, Sahara N, Harada M, Kondo Y, Nagatsu I. Immunohistochemical localization of dipeptidyl aminopeptidase IV in rat kidney, liver, and salivary glands. J Histochem Cytochem. 1981;29(3):337-43.	2.6.4	[3]
4.3-13	Hop CECA, Wang Z, Chen Q, Kwei G. Plasma-pooling methods to increase throughput for in vivo pharmacokinetic screening. J Pharm Sci. 1998;87(7):901-3.	2.6.4	[4]

## 第5部(モジュール5)臨床試験報告書

### 5.2 全臨床試験一覧表

### 5.3 試験報告書及び関連情報

#### 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

##### 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.1.1-1	総括報告書 MP-513の健康成人男性志願者を対象とした臨床薬理試験（食事の影響試験）		20 年 月～ 20 年 月	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価

##### 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.1.2-1	総括報告書 MP-513錠10 mgとMP-513錠20 mgの健康成人男性志願者を対象とした臨床薬理試験（生物学的同等性試験）		20 年 月～ 20 年 月	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価

##### 5.3.1.3 In Vitro－In Vivoの関連を検討した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.1.3-1	第I相臨床試験製剤（2.5 mg錠，10 mg錠及び40 mg錠）と第II相臨床試験製剤（10 mg錠）の溶出性の確認		20 年 月 日 （報告書署名日）	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	参考
5.3.1.3-2	MP-513錠10 mg及び錠20 mgの溶出挙動の類似性の確認		20 年 月 日 （報告書署名日）	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	参考

#### 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.1.4-1	Validation study of the method for the determination of DPP-IV activity in human plasma		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
5.3.1.4-2	Verification of storage stability of DPP-IV activity in human plasma		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
5.3.1.4-3	Validation study of the method for the determination of GLP-1 concentration in human plasma		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
5.3.1.4-4	Verification of storage stability of GLP-1 in human plasma and buffer		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
5.3.1.4-5	Influences of plasma separation conditions on DPP-IV activity in human plasma		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
5.3.1.4-6	Validation study of an analytical procedure for the determination of MP-513 and M1 in human plasma using LC-MS/MS		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
5.3.1.4-7	Additional validation study of M1 (metabolite of MP-513) assay in human plasma using LC-MS/MS		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
5.3.1.4-8	Validation study of an analytical procedure for the determination of MP-513 and its stereoisomers in human plasma using LC-MS/MS		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
5.3.1.4-9	Validation study of an analytical procedure for the determination of MP-513 and M1 in human urine using LC-MS/MS		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
5.3.1.4-10	Long-term stability of MP-513 and M1 in human plasma		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
5.3.1.4-11	The stability of MP-513 in blood during plasma preparation		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価

5.3.1.4-12	Long-term stability of MP-513 and M1 in human urine	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ (国内)	社内資料	評価
5.3.1.4-13	Validation of a method for determination of glimepiride in human plasma by LC-MS/MS	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ (国内)	社内資料	評価
5.3.1.4-14	Validation of a method for simultaneous determination of pioglitazone and its two metabolites in human plasma by LC-MS/MS	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ (国内)	社内資料	評価
5.3.1.4-15	Adaptation and validation of an LC-MS/MS method for the quantitative determination of MP-513 in human plasma	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ (海外)	社内資料	参考
5.3.1.4-16	Validation of a plasma protein binding assay for MP-513 in human plasma by ultrafiltration with LC-MS/MS quantification	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████████ (海外)	社内資料	参考

\*: ████████の現社名は██████████, ████████の現社名は██████████である.

### 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

#### 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.2.1-1 (4.2.2.3-5 と同一)	In vitro plasma protein binding and distribution in blood cells of [ <sup>14</sup> C]MP-513		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価

\*: の現社名は である。

#### 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.2.2-1 (4.2.2.4-4 と同一)	In vitro metabolism study of MP-513 -Species differences in the metabolism of MP-513-		20 年 月～ 20 年 月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価
5.3.2.2-2 (4.2.2.4-5 と同一)	In vitro metabolism study of MP-513: Identification of enzymes involved in the metabolism of [ <sup>14</sup> C]MP-513		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
5.3.2.2-3 (4.2.2.6-1 と同一)	In vitro metabolism study of MP-513: Enzyme inhibition study using human liver microsomes		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
5.3.2.2-4 (4.2.2.6-2 と同一)	In vitro metabolism study of MP-513: Enzyme inhibition study using human liver microsomes (2)		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
5.3.2.2-5 (4.2.2.6-3 と同一)	In vitro evaluation of MP-513 as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes		20 年 月～ 20 年 月	(海外)	社内資料	評価
5.3.2.2-6 (4.2.2.6-4 と同一)	Investigation on involvement of P-gp in transcellular transport of MP-513 and inhibitory effect of MP-513 on digoxin transport mediated by P-gp		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
5.3.2.2-7 (4.2.2.6-5 と同一)	Inhibition study of MP-513 using human OAT1, OAT3 and OCT2-expressing S2 cells (2)		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
5.3.2.2-8 (4.2.2.4-1 と同一)	Structural determination of MP-513 metabolites in rat and monkey after administration of [ <sup>14</sup> C] MP-513		20 年 月～ 20 年 月	Mitsubishi Pharma Corporation (国内)	社内資料	評価

\*: Mitsubishi Pharma Corporationの現社名はMitsubishi Tanabe Pharma Corporation,

の現社名は である。

### 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当する資料なし

### 5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

#### 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.3.1-1	総括報告書 健康成人男性を対象としたMP-513錠の臨床薬理試験（第I相：単回投与試験）	██████	20██年██月～ 20██年██月	三菱ウェルファーマ（株）（国内）	社内資料	評価
5.3.3.1-2	総括報告書 健康成人男性を対象としたMP-513錠の臨床薬理試験（第I相：反復投与試験）	██████	20██年██月～ 20██年██月	田辺三菱製薬（株）（国内）	社内資料	評価
5.3.3.1-3	Clinical study report:A phase I, oral dose study to determine the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of MP-513 in healthy male subjects;Part 1 after single ascending doses and Part 2 with and without food	██████	20██年██月～ 20██年██月	Mitsubishi Pharma Corporation（海外）	社内資料	参考
5.3.3.1-4	Clinical study report:A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group, ascending dose, phase I study to determine the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of MP-513 after multiple oral doses in two age populations of male subjects	██████	20██年██月～ 20██年██月	Mitsubishi Pharma Corporation（海外）	社内資料	参考
5.3.3.1-5	Clinical study report:A phase I, open label, mass balance study to investigate the absorption, metabolism, and excretion of [ <sup>14</sup> C]MP-513 after a single oral dose in healthy male subjects	██████	20██年██月～ 20██年██月	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation（海外）	社内資料	参考
5.3.3.1-6	Determination of DPP-IV activity in human plasma for “A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group, ascending dose, Phase I study to determine the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of MP-513 after multiple oral doses in two age populations of male subjects”	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████（国内）	社内資料	参考
5.3.3.1-7	Determination of MP-513 and M1 concentration in urine: A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group, ascending dose,Phase I study to determine the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of MP-513 after multiple oral doses in two age populations of male subjects	██████	20██年██月～ 20██年██月	██████（国内）	社内資料	参考

\*：Mitsubishi Pharma Corporation（三菱ウェルファーマ（株））の現社名はMitsubishi Tanabe Pharma Corporation（田辺三菱製薬（株）），  
██████の現社名は██████である。



### 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当する資料なし

### 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.3.3-1	Clinical study report:A phase I, randomised, double-blind, parallel group study to determine the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single dose of MP-513 in male and female subjects in two age populations		20 年 月 ~ 20 年 月	Mitsubishi Pharma Corporation (海外)	社内資料	参考
5.3.3.3-2	Clinical study report:An open-label, single-dose study to evaluate MP-513 pharmacokinetics in subjects with renal impairment		20 年 月 ~ 20 年 月	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (海外)	社内資料	参考
5.3.3.3-3	Clinical study report:An open-label, single-dose study to evaluate MP-513 pharmacokinetics and safety in subjects with hepatic impairment		20 年 月 ~ 20 年 月	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (海外)	社内資料	参考
5.3.3.3-4	Determination of DPP-IV activity in human plasma for “A phase I, randomised, double-blind, parallel group study to determine the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single dose of MP-513 in male and female subjects in two age populations.”		20 年 月 ~ 20 年 月	(国内)	社内資料	参考
5.3.3.3-5	Bioanalytical report: Determination of MP-513 in human plasma and ultrafiltrate from MP-513-E09 study by LC-MS/MS Part A: Determination of MP-513 in human plasma		20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	参考
5.3.3.3-6	Bioanalytical report: Determination of MP-513 in human plasma and ultrafiltrate from MP-513-E09 study by LC-MS/MS Part B: Determination of MP-513 in ultrafiltrate		20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	参考
5.3.3.3-7	Bioanalytical report: Determination of MP-513 in human plasma and ultrafiltrate from clinical study MP-513-E10 by LC-MS/MS Part A: Determination of MP-513 in human plasma		20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	参考
5.3.3.3-8	Bioanalytical report: Determination of MP-513 in human plasma and ultrafiltrate from clinical study MP-513-E10 by LC-MS/MS Part B: Determination of MP-513 in ultrafiltrate		20 年 月 ~ 20 年 月	(海外)	社内資料	参考

\* : Mitsubishi Pharma Corporationの現社名はMitsubishi Tanabe Pharma Corporation, の現社名は である。

#### 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所* (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.3.4-1	総括報告書 MP-513とグリメピリドの健康成人男性志願者を対象とした臨床薬理試験（薬物相互作用試験）		20 年 月～ 20 年 月	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価
5.3.3.4-2	総括報告書 MP-513とピオグリタゾンの健康成人男性志願者を対象とした臨床薬理試験（薬物相互作用試験）		20 年 月～ 20 年 月	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価
5.3.3.4-3	Clinical Study Report:A phase I, open-label, parallel group study to investigate potential interactions between MP-513 and metformin at steady state when co-administered in adult healthy male and female subjects		20 年 月～ 20 年 月	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation （海外）	社内資料	参考
5.3.3.4-4	Clinical Study Report:An open-label, drug-drug interaction study to evaluate the effect of multiple doses of ketoconazole on the pharmacokinetics and safety of a single dose of MP-513 in healthy subjects		20 年 月～ 20 年 月	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation （海外）	社内資料	参考
5.3.3.4-5	Analytical study report: Determination of MP-513 in human plasma samples by LC-MS/MS and determination of metformin in human plasma samples by HPLC-UV detection PART I: MP-513		20 年 月～ 20 年 月	（海外）	社内資料	参考
5.3.3.4-6	Analytical study report: Determination of MP-513 in human plasma samples by LC-MS/MS and determination of metformin in human plasma samples by HPLC-UV detection PART II: Metformin		20 年 月～ 20 年 月	（海外）	社内資料	参考

\*： の現社名は である。

#### 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当する資料なし

#### 5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

##### 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.4.1-1	Clinical study report:A randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, parallel-group, phase 1 evaluation of the effect of MP-513 at two dose levels of 40 mg and 160 mg on the QT interval in healthy adult subjects		20 年 月～ 20 年 月	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (海外)	社内資料	評価
5.3.4.1-2	Determination of MP-513 and M1 concentration in plasma: A randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, parallel-group, phase 1 evaluation of the effect of MP-513 at two dose levels of 40 mg and 160 mg on the QT interval in healthy adult subjects		20 年 月～ 20 年 月	(国内)	社内資料	評価
5.3.4.1-3	“健康成人男性を対象としたMP-513錠の臨床薬理試験（第Ⅰ相：単回投与試験）における薬理学的指標の評価（試験番号05C0007）”の追加解析		20 年 月～ 20 年 月	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.4.1-4	“健康成人男性を対象としたMP-513錠の臨床薬理試験（第Ⅰ相：反復投与試験）における薬理学的指標の評価（試験番号05C0024）”の追加解析		20 年 月～ 20 年 月	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価

##### 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.4.2-1	総括報告書 MP-513の2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験		20 年 月～ 20 年 月	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.4.2-2	Clinical Study Report:A double blind, placebo controlled, parallel group study to determine the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and multiple doses of MP-513 in type 2 diabetic subjects		20 年 月～ 20 年 月	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (海外)	社内資料	参考

### 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

#### 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.5.1-1	総括報告書 2型糖尿病を対象としたMP-513の二重盲検群間比較による探索的試験（第II相）	██████	20██年██月～ 20██年██月	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価
5.3.5.1-2	総括報告書 2型糖尿病を対象としたMP-513の二重盲検群間比較による検証的試験（第II相）	██████	20██年██月～ 20██年██月	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価
5.3.5.1-3	総括報告書 2型糖尿病を対象としたMP-513の二重盲検群間比較による検証的試験（第III相）	██████	20██年██月～ 20██年██月	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価
5.3.5.1-4	総括報告書 2型糖尿病を対象としたMP-513のスルフォニル尿素系製剤併用試験（第III相）	██████	20██年██月～ 20██年██月	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価
5.3.5.1-5	総括報告書 2型糖尿病を対象としたMP-513のチアゾリジン製剤併用試験（第III相）	██████	20██年██月～ 20██年██月	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価
5.3.5.1-6	Clinical Study Report:A phase IIb, double-blind, parallel group, multi-centre, dose-finding study to investigate the efficacy and safety of 4 doses of MP-513 when added to ongoing metformin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus, with an open label extension	██████	20██年██月～ 20██年██月	田辺三菱製薬（株） （海外）	社内資料	参考

#### 5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.5.2-1	総括報告書 2型糖尿病を対象としたMP-513の長期投与試験（第III相）	██████	20██年██月～ 20██年██月	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価

#### 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.5.3-1	統計解析計画書 2型糖尿病を対象としたMP-513のCTD作成に関する追加解析（対象：治療期24週後までのデータ）	██████	20██年██月██日 （計画書署名日）	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価
5.3.5.3-2	統計解析報告書 2型糖尿病を対象としたMP-513のCTD作成に関する追加解析（対象：治療期24週後までのデータ）	██████	20██年██月██日 （報告書署名日）	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価
5.3.5.3-3	統計解析計画書 2型糖尿病を対象としたMP-513のCTD用統合解析（対象：治療期24週後までのデータ）	██████	20██年██月██日 （計画書署名日）	田辺三菱製薬（株） （国内）	社内資料	評価

5.3.5.3-4	統計解析報告書 2型糖尿病を対象としたMP-513のCTD用統合解析（対象：治療期24週後までのデータ）		20 年 月 日 (報告書署名日) 20 年 月 日 (改訂版報告書署名日)	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.5.3-5	追加統計解析計画書 2型糖尿病を対象としたMP-513のCTD用統合解析（対象：治療期24週後までのデータ）		20 年 月 日 (計画書署名日)	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.5.3-6	追加統計解析報告書 2型糖尿病を対象としたMP-513のCTD用統合解析（対象：治療期24週後までのデータ）		20 年 月 日 (報告書署名日) 20 年 月 日 (改訂版報告書署名日)	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.5.3-7	薬物動態等解析計画書 MP-513のCTD作成に関する追加薬物動態等解析		20 年 月 日 (計画書署名日)	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.5.3-8	薬物動態等解析報告書 MP-513のCTD作成に関する追加薬物動態等解析		20 年 月 日 (報告書署名日)	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.5.3-9	統計解析計画書 2型糖尿病を対象としたMP-513のCTD作成に関する追加解析（対象：治療期52週後までのデータ）		20 年 月 日 (計画書署名日)	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.5.3-10	統計解析報告書 2型糖尿病を対象としたMP-513のCTD作成に関する追加解析（対象：治療期52週後までのデータ）		20 年 月 日 (報告書署名日)	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.5.3-11	追加統計解析計画書1 2型糖尿病を対象としたMP-513のCTD作成に関する追加解析（対象：治療期52週後までのデータ）		20 年 月 日 (計画書署名日)	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.5.3-12	追加統計解析報告書1 2型糖尿病を対象としたMP-513のCTD作成に関する追加解析（対象：治療期52週後までのデータ）		20 年 月 日 (報告書署名日)	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.5.3-13	統計解析計画書 2型糖尿病を対象としたMP-513のCTD用統合解析（対象：治療期52週後までのデータ）		20 年 月 日 (計画書署名日)	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.5.3-14	統計解析報告書 2型糖尿病を対象としたMP-513のCTD用統合解析（対象：治療期52週後までのデータ）		20 年 月 日 (報告書署名日)	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.5.3-15	追加統計解析計画書 2型糖尿病を対象としたMP-513のCTD用統合解析（対象：治療期52週後までのデータ）		20 年 月 日 (計画書署名日)	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.5.3-16	追加統計解析報告書 2型糖尿病を対象としたMP-513のCTD用統合解析（対象：治療期52週後までのデータ）		20 年 月 日 (報告書署名日)	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価

#### 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当する資料なし

### 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当する資料なし

### 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	—	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.7-2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—	—	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.7-3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	—	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.7-4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	—	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価
5.3.7-5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	—	—	田辺三菱製薬（株） (国内)	社内資料	評価

#### 5.4 参考文献

資料番号	表題, 著者名, 出典	モジュール番号	文献番号
5.4-1	清野裕, 南條輝志男, 田嶋尚子, 門脇孝, 柏木厚典, 荒木栄一, 他. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病. 2010;53:450-67.	2.5 2.7.3	[1] [7]
5.4-2	Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 1995;28:103-17.	2.5 2.7.3	[4] [6]
5.4-3	Balkau B, Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyörälä K, et al. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. Diabetologia. 2004;47:2118-28.	2.5 2.7.3	[5] [9]
5.4-4	Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care. 1999;22:920-4.	2.5	[6]
5.4-5	Nakagami T, DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. Diabetologia. 2004;47:385-94.	2.5	[7]
5.4-6	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-53.	2.5 2.7.3	[9] [4]
5.4-7	United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. BMJ. 1995;310:83-8.	2.5	[10]
5.4-8	Blaum CS, Velez L, Hiss RG, Halter JB. Characteristics related to poor glycemic control in NIDDM patients in community practice. Diabetes Care. 1997;20:7-11.	2.5	[11]
5.4-9	Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006;355:2427-43.	2.5	[12]
5.4-10	DeFronzo RA, Goodman AM, the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1995;333:541-9.	2.5	[13]
5.4-11	Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM: Meta-analysis. Diabetes Care. 1999;22:33-7.	2.5	[14]
5.4-12	Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2009;52:17-30.	2.5	[15]
5.4-13	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352:854-65.	2.5 2.7.3	[16] [5]
5.4-14	Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. Arch Intern Med. 2008;168:2070-80.	2.5	[17]
5.4-15	加来浩平, 田嶋尚子, 河盛隆造. 2型糖尿病治療におけるメトホルミンの使用実態に関する観察研究 (MORE study) . 糖尿病. 2006;49:325-31.	2.5	[18]

5.4-16	Nagasaka S, Aiso Y, Yoshizawa K, Ishibashi S. Comparison of pioglitazone and metformin efficacy using homeostasis model assessment. <i>Diabet Med.</i> 2004;21:136-41.	2.5	[19]
5.4-17	Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. <i>Eur Heart J.</i> 2004;25:10-6.	2.5	[20]
5.4-18	Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. <i>Ann Intern Med.</i> 1994;121:928-35.	2.5	[21]
5.4-19	Kawamori R, Kadowaki T, Onji M, Seino Y, Akanuma Y; PRACTICAL Study Group. Hepatic safety profile and glycemic control of pioglitazone in more than 20,000 patients with type 2 diabetes mellitus: postmarketing surveillance study in Japan. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2007;76:229-35.	2.5	[22]
5.4-20	Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2005;366:1279-89.	2.5	[23]
5.4-21	Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. <i>JAMA.</i> 2007;298:1180-8.	2.5	[24]
5.4-22	Tan MH, Baksi A, Krahulec B, Kubalski P, Stankiewicz A, Urquhart R, et al. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care.</i> 2005;28:544-50.	2.5	[25]
5.4-23	Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. <i>Diabetes Care.</i> 2000;23:1605-11.	2.5	[26]
5.4-24	Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. <i>CMAJ.</i> 2009;180:32-9.	2.5	[27]
5.4-25	Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. <i>Diabetes Care.</i> 2000;23:202-7.	2.5	[28]
5.4-26	Yokoyama H, Kawai K, Kobayashi M, Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Microalbuminuria is common in Japanese type 2 diabetic patients: a nationwide survey from the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM 10). <i>Diabetes Care.</i> 2007;30:989-92.	2.5	[32]
5.4-27	Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto Y, Kobayashi M, et al. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2009;24:1212-9.	2.5	[33]
5.4-28	FDA レター. 23 Feb 2007.	2.5 2.7.4	[34] [14]
5.4-29	Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. <i>Arch Intern Med.</i> 2006;166:1871-7.	2.5 2.7.4	[36] [16]
5.4-30	Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. <i>CA Cancer J Clin.</i> 2010;60:207-21.	2.5 2.7.4	[37] [17]



5.4-31	堀田饒, 中村二郎, 岩本安彦, 大野良之, 春日雅人, 吉川隆一, 他. アンケート調査による日本人糖尿病の死因－1991-2000年の10年間, 18,385名での検討－. 糖尿病. 2007;50:47-61.	2.5 2.7.4	[38] [18]
5.4-32	Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. Diabetes Care. 2010;33:2349-54.	2.5	[39]
5.4-33	日本糖尿病学会・日本糖尿病協会 インクレチン測定標準化ワーキンググループ. インクレチン（GIP及びGLP-1）測定についての勧告. 平成22年2月17日.	2.7.2	[1]
5.4-34	Noel GJ, Natarajan J, Chien S, Hunt TL, Goodman DB, Abels R. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses. Clin Pharmacol Ther. 2003;73:292-303.	2.7.2	[2]
5.4-35	The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-86.	2.7.2	[3]
5.4-36	Müller WA, Faloon GR, Aguilar-Parada E, Unger RH. Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion. N Engl J Med. 1970;283:109-15.	2.7.3	[10]
5.4-37	Knop FK, Vilsbøll T, Madsbad S, Holst JJ, Krarup T. Inappropriate suppression of glucagon during OGTT but not during isoglycaemic i.v. glucose infusion contributes to the reduced incretin effect in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2007;50:797-805.	2.7.3	[11]
5.4-38	Hare KJ, Vilsbøll T, Asmar M, Deacon CF, Knop FK, Holst JJ. The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action. Diabetes. 2010;59:1765-70.	2.7.3	[12]
5.4-39	三菱化学メディエンス株式会社. 検査法変更のご連絡. 2010年2月1日.	2.7.3	[13]