

## 再審査報告書

令和3年8月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① テネリア錠 20 mg ② テネリア錠 40 mg
有 効 成 分 名	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物
申 請 者 名	田辺三菱製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	2型糖尿病*
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	① 平成 24 年 6 月 29 日* ① 平成 25 年 12 月 20 日（承認事項一部変更承認） ② 平成 30 年 8 月 27 日（剤形追加）
再 審 査 期 間	① 8 年 ② ①の残余期間（平成 30 年 8 月 27 日～令和 2 年 6 月 28 日）
承 認 条 件	なし
備 考	* 初回承認時の効能・効果は以下のとおり。 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

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

テネリア錠 20 mg 及び同錠 40 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査及び表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)	
目的	本剤の使用実態下における長期使用例での安全性及び有効性を検討する。
重点調査項目	以下の副作用・有害事象を重点調査項目とした。 低血糖、皮膚及び皮下組織障害 (過敏症反応を含む)、胃腸障害 (膵炎及び腸閉塞を含む)、筋骨格系及び結合組織障害、肝機能障害、腎機能障害、心血管系イベント (虚血性心疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患、心血管死等)、催不整脈作用を示唆している可能性のある有害事象 (トルサード ド ポアント、突然死、心室性頻脈、心室細動、心室粗動、失神等)、腫瘍
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて服用する 2 型糖尿病患者のうち、本剤を長期使用し、長期観察が可能な患者
実施期間	平成 25 年 5 月から平成 30 年 8 月
目標症例数	10,000 例
観察期間	3 年間
実施施設数	1,755 施設
収集症例数	11,355 例
安全性解析対象症例数	10,696 例
有効性解析対象症例数	10,249 例
備考	

表 2 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験 (インスリン製剤併用試験)	
目的	食事療法・運動療法に加えてインスリン製剤単剤治療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、プラセボを対照とした本剤の有効性を検証するとともに安全性を検討する。また、長期投与時の安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	本試験は多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であり、観察期 (4 週間、単盲検)、治療 I 期 (16 週間、二重盲検)、治療 II 期 (36 週間、非盲検) 及び治療期終了後観察期 (2 週間) で構成される。
対象患者	2 型糖尿病患者
実施期間	平成 26 年 1 月から平成 28 年 3 月
用法・用量 (対照群がある場合は対照群含む)	観察期：プラセボ 1 錠を 1 日 1 回朝食前に経口投与する。 治療 I 期：本剤群：本剤 20 mg 1 錠を 1 日 1 回朝食前に経口投与する。 プラセボ群：プラセボ 1 錠を 1 日 1 回朝食前に経口投与する。 治療 II 期：本剤群及びプラセボ群に本剤 20 mg 1 錠を 1 日 1 回朝食前に経口投与する。なお、増量基準を満たした症例に増量する場合は本剤 20 mg 2 錠を経口投与する。 治療期終了後観察期：製造販売後臨床試験用薬の投与は行わない。

表 2 製造販売後臨床試験の概要（続き）

観察期間	観察期：4週間 治療Ⅰ期：16週間 治療Ⅱ期：36週間 治療期終了後観察期：2週間
予定症例数	治療Ⅰ期開始例として140例（1群70例）
評価項目	安全性：有害事象、低血糖症状、臨床検査値、心電図検査、バイタルサイン 有効性（主要評価項目）：治療Ⅰ期終了時のHbA1c変化量
投与症例数	148例（プラセボ群71例、本剤群77例）
安全性解析対象症例数	治療Ⅰ期：148例（プラセボ群71例、本剤群77例） 治療Ⅰ+Ⅱ期：140例（プラセボ群／本剤群63例、本剤群／本剤群77例）
有効性解析対象症例数	治療Ⅰ期：148例（プラセボ群71例、本剤群77例） 治療Ⅰ+Ⅱ期：140例（プラセボ群／本剤群63例、本剤群／本剤群77例）
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1. 特定使用成績調査

##### 4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は3.9%（412/10,696例）、副作用発現件数は489件であった。承認時までのすべての臨床試験における副作用発現割合9.5%（156/1,645例）を上回ることにはなかった。また、副作用の種類に著しい違いはなく、特徴的な副作用は認められなかったことから、安全性上特記すべき事項はないと考えた。

本調査における主な副作用（MedDRA基本語別で発現割合0.1%以上）の発現状況は表3のとおりであった。

表 3 特定使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数	発現割合%
代謝および栄養障害	44	0.4
低血糖	28	0.3
神経系障害	37	0.3
浮動性めまい	11	0.1
胃腸障害	73	0.7
便秘	29	0.3
肝胆道系障害	39	0.4
肝機能異常	28	0.3
皮膚および皮下組織障害	44	0.4
発疹	13	0.1

MedDRA/J version 21.1

##### 4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目のうち、心血管系イベント、催不整脈作用を示唆している可能性のある有害事象及び腫瘍に関しては、長期間の観察が必要となるイベントであり、本剤との因果関係を評価し副作用と判定することが困難であるため、副作用ではなく有害事象として検討した。重点調査項目

とした有害事象又は副作用の発現状況は表4のとおりであった。患者背景等が異なるため直接比較は困難であるものの、承認時までの国内第III相長期投与試験（以下、「長期投与試験」）における肝機能障害以外の有害事象又は副作用については、いずれも長期投与試験における発現割合を大きく上回るものはなく、新たな安全対策は不要と考えた。肝機能障害については、長期投与試験における副作用は肝機能異常の1例、発現割合は0.1%（1/1,094例）であり、今回の調査ではこれを上回ったが、観察期間の違い（本調査は3年間、長期投与試験は52週間）が影響した可能性が考えられた。

表4 重点調査項目とした有害事象又は副作用の発現状況

重点調査項目	有害事象		副作用	
	発現症例数	発現割合%	発現症例数	発現割合%
低血糖 <sup>※1</sup>	—	—	38	0.4
皮膚および皮下組織障害（過敏症反応を含む） <sup>※2</sup>	—	—	44	0.4
胃腸障害（膵炎及び腸閉塞を含む） <sup>※3</sup>	—	—	73	0.7
筋骨格系および結合組織障害 <sup>※4</sup>	—	—	7	0.1
肝機能障害 <sup>※5</sup>	—	—	47	0.4
腎機能障害 <sup>※6</sup>	—	—	34	0.3
心血管系イベント（虚血性心疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患、心血管死等） <sup>※7</sup>	85	0.8	—	—
催不整脈作用を示唆している可能性のある有害事象（トルサード・ド・ポアント、突然死、心室性頻脈、心室細動、心室粗動、失神等） <sup>※8</sup>	16	0.1	—	—
腫瘍 <sup>※9</sup>	111	1.0	—	—

下記各リスクの定義において、MedDRAを省略し、器官別大分類をSOC、基本語をPT、MedDRA標準検索式をSMQと略す。

※1：SMQ「低血糖（狭域）」に該当する事象

※2：SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象

※3：SOC「胃腸障害」に該当する事象

※4：SOC「筋骨格系および結合組織障害」に該当する事象

※5：SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）」、「非感染性肝炎（狭域）」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」、「肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域）」、「明確にアルコール関連と報告された肝障害（狭域）」、「肝感染（狭域）」及び「妊娠関連の肝障害（狭域）」のいずれかに該当する事象

※6：SMQ「急性腎不全（広域）」、「慢性腎臓病（広域）」、「腎血管障害（広域）」及びPT腎障害のいずれかに該当する事象

※7：SMQ「心筋梗塞（広域）」及び「中枢神経系出血および脳血管性疾患（広域）」に該当する有害事象

※8：SMQ「トルサード・ド・ポアント/QT延長（広域）」に該当する有害事象

※9：SMQ「悪性腫瘍（狭域）」に該当する有害事象

## 4.2. 製造販売後臨床試験

治療I期（16週間、プラセボ対照二重盲検期）の安全性解析対象集団において、本剤群の副作用発現割合は6.5%（5/77例）、副作用発現件数は15件であり、プラセボ群の副作用発現割合は7.0%（5/71例）、副作用発現件数は12件であった。主な副作用（基本語別で3件以上）は、本剤群の低血糖4例（5.2%）であった。

治療I期＋治療II期（36週間、非盲検期）の通期（52週間）における安全性解析対象集団において、本剤／本剤群の副作用発現割合は20.8%（16/77例）、副作用発現件数は66件であり、プラセボ／本剤群のII期のみの副作用発現割合は11.1%（7/63例）、副作用発現件数は15件であった。主な副作用（基本語別で3件以上）は、本剤／本剤群では低血糖12例（15.6%）、便秘4例（5.2%）、プラセボ／本剤群では低血糖5例（7.9%）であった。本試験において、プラセボ／本剤群より本剤／本剤群の低血糖の副作用発現割合が高かったが、2群間の本剤投薬期間に差異（36週間と52週間）があるため、2群間の副作用発現割合の単純比較はできない。本剤投薬期間の差異を考慮す

れば低血糖の副作用発現割合に大きな差はないと考えた。

#### 4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 355 例 386 件、予測できない（以下、「未知」）重篤な副作用は 225 例 275 件、未知・非重篤な副作用は 465 例 583 件であった。なお、感染症報告はなかった。

未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 10 件以上の副作用の発現状況は表 5 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数*	症例数	件数*	症例数	件数*
合計	675	862	226	276	468	586
神経系障害	89	96	23	26	67	70
頭痛	15	15	1	1	14	14
傾眠	14	14	1	1	13	13
胃腸障害	61	71	20	23	42	48
嘔吐	15	16	2	2	13	14
皮膚および皮下組織障害	53	54	8	8	45	46
水疱	10	10	2	2	8	8
筋骨格系および結合組織障害	51	62	12	13	40	49
筋肉痛	11	11	0	0	11	11
腎および尿路障害	60	67	17	21	43	46
頻尿	12	12	1	1	11	11
腎機能障害	18	19	5	5	13	14
一般・全身障害および投与部位の状態	77	81	15	17	62	64
異常感	16	16	0	0	16	16
臨床検査	94	104	12	13	82	91
血中クレアチニン増加	15	16	2	2	13	14

MedDRA/J version 23.0

\*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数として計算した。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1. 特定使用成績調査

有効性解析対象症例 10,249 例における HbA1c 及びその変化量の推移は表 6 のとおりであった。患者背景等が異なるため直接比較は困難であるものの、承認時までの長期投与試験における 52 週時の HbA1c の変化量は、本剤単独投与では  $-0.63 \pm 0.67\%$ 、他の 2 型糖尿病治療薬との併用では、併用薬剤の種類によって  $-0.56 \pm 0.87\%$ （スルホニルウレア系薬剤）から  $-0.89 \pm 0.64\%$ （ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬）の範囲にあり、本調査結果と大きな差は認められなかったことから、本剤の有効性に特段の問題はないと考えた。

表 6 HbA1c 値及びその変化量の推移

評価時期	症例数 <sup>*1</sup>	測定値 <sup>*2</sup>	変化量 <sup>*2</sup>
開始時	9,477	7.75±1.52	—
3 カ月後	7,393	7.10±1.11	-0.67±1.29
6 カ月後	8,121	6.97±1.05	-0.76±1.35
1 年後	7,166	6.97±1.02	-0.73±1.33
1 年 6 カ月後	5,096	6.97±0.99	-0.75±1.39
2 年後	5,991	6.95±0.98	-0.73±1.36
2 年 6 カ月後	4,141	6.96±0.93	-0.76±1.40
3 年後	5,027	6.97±0.93	-0.70±1.36
最終評価時	9,477	7.06±1.16	-0.69±1.45

<sup>\*1</sup> 開始時と開始後の双方の HbA1c 測定値のある症例を解析対象とした。

<sup>\*2</sup> 測定値及び変化量は平均値±標準偏差 (%) で示す。また、変化量は開始時を基準とした。

## 5.2. 製造販売後臨床試験

治療 I 期（16 週間、プラセボ対象二重盲検期）の有効性解析対象症例における治療 I 期終了時の HbA1c 変化量は表 7 に示すとおりであった。

表 7 治療 I 期終了時における HbA1c 変化量

	インスリン製剤 +本剤 20 mg 群	インスリン製剤 +プラセボ群
症例数	77	71
HbA1c 変化量 (%) *	-0.87±0.08	-0.07±0.08

\* 治療 I 期終了時 (LOCF) の投与開始時からの変化量を最小二乗平均値±標準誤差で示す。LOCF は Last Observation Carried Forward の略であり、試験計画上の最終評価時点が欠測値の場合、最後に観測された値で補完する方法。

治療 I 期+治療 II 期（36 週間、非盲検期）における HbA1c 値及びその変化量の推移は表 8 のとおりであった。治療 I 期終了後、プラセボ群のプラセボ投与を本剤投与に切り替えた後（治療 II 期）の HbA1c 値及びその変化量の推移は、治療 I 期の本剤群の経時的推移と同様であった。本試験における結果は、承認時までの国内第 III 相試験の有効性（12 週時の HbA1c の変化量-0.62±0.53%）を下回るものではなく、また、長期投与試験における 52 週時の有効性（本剤単独投与では-0.63±0.67%、他の 2 型糖尿病治療薬との併用では、併用薬剤の種類によって-0.56±0.87%（スルホニルウレア系薬剤）から-0.89±0.64%（ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬）の範囲）を下回るものではなく、本剤の有効性に特段の問題はないと考えた。

表 8 治療 I+II 期における HbA1c 値及びその変化量の推移

治療期	測定時期	本剤/本剤群			プラセボ/本剤群			
		症例数	測定値 <sup>*1</sup>	変化量 <sup>*1</sup>	切替え後 <sup>*2</sup>	症例数	測定値 <sup>*1</sup>	変化量 <sup>*1</sup>
I 期	投与開始時	77	8.70±0.81	—	—	71	8.73±0.81	—
	4 週時	77	8.20±0.84	-0.49±0.31	—	68	8.63±0.95	-0.09±0.35
	8 週時	77	7.88±0.89	-0.82±0.56	—	66	8.61±0.98	-0.15±0.51
	16 週時	75	7.82±0.97	-0.87±0.74	—	63	8.76±0.97	-0.03±0.64
	16 週時 (LOCF)	77	7.83±0.97	-0.86±0.73	—	71	8.66±0.99	-0.07±0.63
II 期	20 週時	74	7.90±1.05	-0.81±0.75	4 週時	63	8.33±0.97	-0.43±0.30
	24 週時	74	7.85±1.08	-0.86±0.81	8 週時	63	8.04±0.97	-0.72±0.49
	32 週時	74	7.80±1.11	-0.91±0.87	16 週時	62	7.90±0.99	-0.89±0.64
	40 週時	73	7.82±1.06	-0.88±0.80	24 週時	59	7.78±0.95	-0.99±0.72
	52 週時	71	7.77±1.08	-0.93±0.77	36 週時	57	7.84±1.02	-0.94±0.81
	52 週時 (LOCF)	77	7.89±1.19	-0.81±0.93	36 週時 (LOCF)	63	7.88±1.06	-0.88±0.80

<sup>\*1</sup> 測定値及び変化量は平均値±標準偏差 (%) で示す。また、変化量は治療 I 期の投与開始時を基準とした。

<sup>\*2</sup> プラセボを本剤に切替えた後の週数（本剤投与期間）を示す。

なお、本製造販売後臨床試験の主な結果は本剤の添付文書に反映済み（令和元年 6 月改訂版）である。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 4 件、研究報告は 3 件であった。その概要は表 9 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"><li>① 米国において、DPP-4 阻害薬の使用が重篤化し、かつ機能障害となる可能性のある関節痛の原因となることについて、DPP-4 阻害薬の添付文書が改訂された。これに伴い、韓国における本剤の添付文書も改訂された（平成 27 年 9 月）。</li><li>② 米国において、DPP-4 阻害薬の添付文書が改訂され、心不全に関する記述が追記された（平成 29 年 9 月）。</li><li>③ 韓国において、本剤の添付文書に類天疱瘡に関する記述が追記された（平成 30 年 5 月）。</li><li>④ 韓国において、本剤の添付文書に急性膵炎に関する記述が追記された（平成 30 年 5 月）。</li></ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"><li>① 機構の医薬品副作用データベース（Japanese Adverse Drug Event Report database : JADER）を用いた研究において、本剤と水疱性類天疱瘡が関連している可能性に関する報告（平成 30 年 7 月）。</li><li>② JADER を用いた研究において、本剤の単剤使用、バルニジピン併用又はウラピジル併用による低血糖シグナルに関する報告（平成 30 年 11 月）。</li><li>③ JADER を用いた研究において、本剤による尿細管間質性腎炎シグナルに関する報告（平成 31 年 2 月）。</li></ul>
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上