

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

持続性選択的DPP-4阻害剤 - 2型糖尿病治療剤 -
トレラグリプチンコハク酸塩錠**ザファテック[®]錠 100mg****ザファテック[®]錠 50mg****ザファテック[®]錠 25mg****Zafatek[®] Tablets 100mg, 50mg & 25mg**

剤形	100 mg : 両面割線入りフィルムコーティング錠 50 mg : フィルムコーティング錠 25 mg : フィルムコーティング錠		
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)		
規格・含量	1錠中トレラグリプチンとして100 mg、50 mg及び25 mg含有		
一般名	和名:トレラグリプチンコハク酸塩(JAN) 洋名:Trelagliptin Succinate(JAN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		100 mg、50 mg	25 mg
	製造販売承認年月日	2015年3月26日	2019年8月21日
	薬価基準収載年月日	2015年5月20日	2019年11月27日
	販売開始年月日	2015年5月28日	2019年12月3日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元: 帝人ファーマ株式会社 販 売 : 武田薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の 連絡先			
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ TEL:0120-189-315 FAX:03-5512-6707 医療関係者向けホームページ https://medical.teijin-pharma.co.jp/		

本IFは2023年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

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

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………6
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………7
3. 有効成分の確認試験法, 定量法……………7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………8
2. 製剤の組成……………9
3. 添付溶解液の組成及び容量……………9
4. 力価……………9
5. 混入する可能性のある夾雑物……………9
6. 製剤の各種条件下における安定性……………10
7. 調製法及び溶解後の安定性……………13
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………13
9. 溶出性……………14
10. 容器・包装……………14
11. 別途提供される資材類……………14
12. その他……………14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………15
2. 効能又は効果に関連する注意……………15
3. 用法及び用量……………15
4. 用法及び用量に関連する注意……………16
5. 臨床成績……………19

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……………44
2. 薬理作用……………44

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………53
2. 薬物速度論的パラメータ……………57
3. 母集団(ポピュレーション)解析……………58
4. 吸収……………58
5. 分布……………59
6. 代謝……………63
7. 排泄……………64
8. トランスポーターに関する情報……………64
9. 透析等による除去率……………65
10. 特定の背景を有する患者……………65
11. その他……………67

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……………68
2. 禁忌内容とその理由……………68
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………68
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………68
5. 重要な基本的注意とその理由……………69
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………70
7. 相互作用……………74
8. 副作用……………76
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………81
10. 過量投与……………82
11. 適用上の注意……………82
12. その他の注意……………83

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験84
2. 毒性試験84

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分88
2. 有効期間88
3. 包装状態での貯法88
4. 取扱い上の注意88
5. 患者向け資材88
6. 同一成分・同効薬88
7. 国際誕生年月日88
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準
収載年月日, 販売開始年月日89
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等
の年月日及びその内容89
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容89
11. 再審査期間89
12. 投薬期間制限に関する情報89
13. 各種コード89
14. 保険給付上の注意89

XI. 文献

1. 引用文献90
2. その他の参考文献91

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況92
2. 海外における臨床支援情報92

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
の参考情報93
2. その他の関連資料98

略 語 表

略語	略語内容
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	0 時間から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-tau}	投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t_{lq}}	0 時間から定量可能な薬物濃度を示す最後の観測時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
Ccr	クレアチニンクリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	グリコヘモグロビン
IC ₅₀	50 %阻害濃度
LOQ	定量限界値
RH	相対湿度
SD	標準偏差
SE	標準誤差
T _{1/2}	半減期
T _{max}	最高血中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トラグリプチンコハク酸塩は、武田カリフォルニア株式会社が創製したジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害薬であり、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)濃度上昇を介した血糖依存性のインスリン分泌促進作用を有する2型糖尿病治療薬である。本剤投与によりDPP-4阻害活性が1週間持続することが国内臨床成績で確認され、週1回投与による服薬回数の減少により良好な服薬アドヒアランスが期待できる。

ザファテック[®]錠(以下、本剤、100 mg 錠及び50 mg 錠)は、食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に行ったネシーナ[®]錠(アログリプチン安息香酸塩)に対する非劣性試験を含む各種臨床試験における有効性・安全性が審査され、2015年3月に「2型糖尿病」の効能又は効果にて製造販売承認を取得した。

さらに、2019年8月に本剤25 mg 錠の製造販売承認を取得した。

また、2021年4月より帝人ファーマ株式会社に販売移管され、2023年12月より帝人ファーマ株式会社が製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 世界初、週1回投与の経口血糖降下薬である。

(2) 週1回の投与で血糖降下作用を示した。

第III相二重盲検比較試験において、治療期終了時(24週)における観察期終了時(0週)からのHbA1c変化量は、トラグリプチン100 mg 群で-0.33%、アログリプチン25 mg 群で-0.45%であり、トラグリプチン100 mg 群のアログリプチン25 mg に対する非劣性が検証された(群間差の点推定値(両側95%信頼区間):0.11%(-0.05,0.28)、両側95%信頼区間の上側信頼限界が0.40%を下回った)。

(「V.5.(4)検証的試験」の項参照)

(3) 週1回の投与でDPP-4阻害活性を示した。

第II相二重盲検比較試験において、プラセボ又はトラグリプチン100 mg を週1回、12週間投与したとき、最終投与7日後の血漿中DPP-4阻害率はプラセボ群で2.4%、トラグリプチン100 mg 群で77.4%であった。

(「V.5.(3)用量反応探索試験」の項参照)

(4) 重大な副作用として、低血糖、類天疱瘡、急性膵炎、腸閉塞があらわれることがある。主な副作用は、発疹、そう痒、心房細動、ALT上昇、AST上昇、 γ -GTP上昇、血中アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇、CK上昇、尿潜血陽性、鼻咽頭炎であった。

(「VIII.8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材 ・医療従事者向け資材 ザファテック錠を服用される患者さんへ ・患者向け資材 ザファテック錠を服用される患者さんへ	有
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年12月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I.6. RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

■ 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・低血糖 	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚障害 ・急性膵炎 ・QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈 ・腸閉塞 ・感染症 ・悪性腫瘍 ・過量投与・過量服用に関連する事象 ・類天疱瘡 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性 ・高齢者への投与時の安全性 ・心血管系リスクへの影響
有効性に関する検討事項		
使用実態下における長期投与時の有効性		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常 of 医薬品安全性監視活動
追加 of 医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ザファテック錠 特定使用成績調査「2 型糖尿病 長期投与」 ・ザファテック錠 特定使用成績調査「高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する2型糖尿病患者での長期使用に関する調査」
有効性に関する調査・試験の計画の概要
<ul style="list-style-type: none"> ・ザファテック錠 特定使用成績調査「2 型糖尿病 長期投与」

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常 of リスク最小化活動
追加 of リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・患者向け資材 [ザファテック錠を服用される患者さんへ(患者服薬注意書:低血糖)及びザファテック錠を服用される患者さんへ(患者服薬注意書:過量投与・過量服用に関連する事象)]の作成及び提供 ・医療従事者向け資材 [ザファテック錠を服用される患者さんへ(患者説明用資材:過量投与・過量服用に関連する事象)]の作成及び提供 ・本剤の包装形態の工夫

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

Ⅱ.名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ザファテック®錠 100 mg

ザファテック®錠 50 mg

ザファテック®錠 25 mg

(2) 洋名

Zafatek® Tablets 100 mg

Zafatek® Tablets 50 mg

Zafatek® Tablets 25 mg

(3) 名称の由来

経口糖尿病治療薬では初めてとなる 1 週間 1 回投与製剤であることから、The first technology of weekly DPP-4i を由来としている。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

トレラグリプチンコハク酸塩 (JAN)

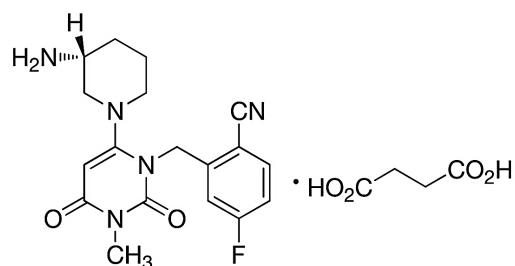
(2) 洋名(命名法)

Trelagliptin Succinate (JAN)、trelagliptin (r-INN)

(3) ステム

DPP-4 阻害薬 : -gliptin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{18}H_{20}FN_5O_2 \cdot C_4H_6O_4$

分子量 : 475.47

Ⅱ.名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

2-({6-[(3*R*)-3-Aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl}methyl)-4-fluorobenzonitrile monosuccinate

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発コード : SYR-472

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～ほとんど白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)、テトラヒドロフラン又はジエチルアミンに溶けにくく、アセトニトリル又は2-プロパノールに極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

なし(25 °C/75 % RH で7日間保存)

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 187.1 °C

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 8.6(滴定法)

(6) 分配係数

■1-オクタノールと各種 pH 水系溶液との分配係数(25 °C)

pH	分配係数 $\log P (\log Co/Cw)^a$
3.0	-2.6
5.0	-1.9
7.0	-0.99
9.0	0.55
11.0	0.75

a) : $Co/Cw = 1\text{-オクタノール相中のトレラグリブチンコハク酸塩濃度} / \text{水相中のトレラグリブチンコハク酸塩濃度}$

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +16.7° (0.25g、ジメチルスルホキシド、25 mL、100 mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
長期保存試験	25 °C	60 % RH	ポリエチレン袋(密閉)	36 ヶ月	規格内

〈試験項目〉

長期保存試験:性状、確認試験、純度試験(類縁物質、エナンチオマー)、水分、定量法(含量)、結晶形、微生物限度

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

■ 確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (3) 定性反応(コハク酸塩)

■ 定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形




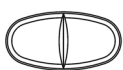





(1) 剤形の区別

ザファテック®錠 100 mg : 両面割線入りフィルムコーティング錠

ザファテック®錠 50 mg : フィルムコーティング錠

ザファテック®錠 25 mg : フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

		ザファテック®錠 100 mg	ザファテック®錠 50 mg	ザファテック®錠 25 mg
錠剤の色		淡赤色	淡黄赤色	黄色
形状	上面			
	下面			
	側面			
大きさ(mm)		長径 11.0 短径 5.6	長径 8.2 短径 4.7	直径 6.1
厚さ(mm)		約 3.8	約 3.1	約 3.3
質量(mg)		約 187	約 93	約 93

(3) 識別コード

販売名	ザファテック®錠 100 mg	ザファテック®錠 50 mg	ザファテック®錠 25 mg
識別コード	⊕D389	⊕D388	なし
製剤表示	なし	なし	なし (ザファテック 25 と表示)
錠剤/PTP シート表示	あり	あり	あり

(4) 製剤の物性

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ザファテック [®] 錠 100 mg	ザファテック [®] 錠 50 mg	ザファテック [®] 錠 25 mg
有効成分	1錠中 トレラグリプチンコハク酸塩として 133 mg (トレラグリプチンとして 100 mg)	1錠中 トレラグリプチンコハク酸塩として 66.5 mg (トレラグリプチンとして 50 mg)	1錠中 トレラグリプチンコハク酸塩として 33.25 mg (トレラグリプチンとして 25 mg)
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアрилナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、三二酸化鉄	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアрилナトリウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアрилナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

ザファテック®錠 50 mg 及び 25 mg の安定性はいずれも以下のとおりであった。

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25 °C	60 % RH	—	PTP+紙箱	36 ヶ月	規格内
光安定性試験	なりゆき	なりゆき	D65 光源 (2,500lx)	包装なし:シャーレ	120 万 lx・h	規格内

ザファテック®錠 100 mg の安定性は以下のとおりであった。

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25 °C	60 % RH	—	PTP+紙箱	48 ヶ月	規格内
光安定性試験	なりゆき	なりゆき	D65 光源 (2,500lx)	包装なし:シャーレ	120 万 lx・h	規格内

〈ザファテック錠 100 mg、50 mg 及び 25 mg 測定項目〉

長期保存試験:性状、確認試験、純度試験(類縁物質、エナンチオマー)、溶出性、定量法(含量)、乾燥減量、崩壊性、硬度、微生物限度

光安定性試験:性状、確認試験、純度試験(類縁物質、エナンチオマー)、溶出性、定量法(含量)、乾燥減量、崩壊性、硬度

■錠剤分割時の安定性

ザファテック®錠 100 mg を分割後、25 °C/75 % RH、白色蛍光灯の条件下で観察した結果、100 日後まで、外観、含量、溶出性などについて特に問題となる変化は認められなかった。

〈保存条件:25 °C/75 % RH、白色蛍光灯(500 lx×24 h=12,000 lx・h)(プラスチックプレート)〉

ザファテック®錠 100 mg (Lot No.Z643C01)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	100 日
外観(色調・形状)	(半錠フィルム部分)淡赤色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	(分割面)白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.46	0.44	0.43	0.44	0.43
含量(%)	99.0	98.7	96.5	97.8	98.4
〔()内は残存率〕	(100.0)	(99.7)	(97.5)	(98.8)	(99.4)
溶出性	適合	適合	適合	適合	適合

IV. 製剤に関する項目

■ 無包装状態の安定性

ザファテック®錠 100 mg、50 mg 及び 25 mg を 25 °C/75 % RH、暗所(褐色ガラス瓶、開栓)、あるいは 40 °C/75 % RH、暗所(ガラス瓶、開栓)の条件下で保存した場合、いずれも 6 ヶ月後まで、外観、含量、溶出性などについて特に問題となる変化は認められなかった。

< 保存条件: 25 °C/75 % RH、暗所(ガラス瓶、開栓) >

ザファテック®錠 25 mg (Lot No.Z643K01)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.48	0.50	0.49	0.49
含量(%) [()内は残存率]	99.0 (100.0)	98.3 (99.3)	98.6 (99.6)	98.7 (99.7)
乾燥減量(%)	0.9	3.6	3.6	3.6
エナンチオマー(%)	定量限界未満	—	—	定量限界未満
硬度(N)	95	63	63	60
溶出性	適合	適合	適合	適合

ザファテック®錠 50 mg (Lot No.Z643B01)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	淡黄赤色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.45	0.45	0.44	0.44
含量(%) [()内は残存率]	99.4 (100.0)	99.2 (99.8)	98.7 (99.3)	98.9 (99.5)
乾燥減量(%)	1.1	3.6	3.6	3.5
エナンチオマー(%)	定量限界未満	—	—	定量限界未満
硬度(N)	103	78	83	77
溶出性	適合	適合	適合	適合

IV. 製剤に関する項目

ザファテック®錠 100 mg (Lot No.Z643C01)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	淡赤色の両面割線入りのフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.44	0.45	0.43	0.44
含量(%) [()内は残存率]	98.4 (100.0)	98.8 (100.4)	98.6 (100.2)	98.7 (100.3)
乾燥減量(%)	1.0	3.6	3.6	3.5
エナンチオマー(%)	定量限界未満	—	—	定量限界未満
硬度(N)	147	108	111	107
溶出性	適合	適合	適合	適合

<保存条件:40 °C/75 % RH、暗所(ガラス瓶、開栓)>

ザファテック®錠 25 mg (Lot No.Z643K01)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.48	0.50	0.59	0.66
含量(%) [()内は残存率]	99.0 (100.0)	98.8 (99.8)	98.5 (99.5)	98.5 (99.5)
乾燥減量(%)	0.9	3.4	3.5	3.3
エナンチオマー(%)	定量限界未満	—	—	定量限界未満
硬度(N)	95	75	75	70
溶出性	適合	適合	適合	適合

IV. 製剤に関する項目

ザファテック®錠 50 mg (Lot No.Z643B01)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	淡黄赤色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.45	0.45	0.49	0.53
含量(%) [()内は残存率]	99.4 (100.0)	99.5 (100.1)	98.6 (99.2)	98.8 (99.4)
乾燥減量(%)	1.1	3.2	3.2	3.2
エナンチオマー(%)	定量限界未満	—	—	定量限界未満
硬度(N)	103	84	88	81
溶出性	適合	適合	適合	適合

ザファテック®錠 100 mg (Lot No.Z643C01)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	淡赤色の両面割線入りのフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.44	0.45	0.48	0.52
含量(%) [()内は残存率]	98.4 (100.0)	98.5 (100.1)	98.7 (100.3)	98.1 (99.7)
乾燥減量(%)	1.0	3.2	3.2	3.2
エナンチオマー(%)	定量限界未満	—	—	定量限界未満
硬度(N)	147	122	121	112
溶出性	適合	適合	適合	適合

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

溶出試験法:パドル法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

患者さん用パッケージ付 PTP

ザファテック[®]錠 100 mg : 20 錠(2 錠シート×10)

ザファテック[®]錠 50 mg : 20 錠(2 錠シート×10)

ザファテック[®]錠 25 mg : 20 錠(2 錠シート×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP:ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
2 型糖尿病

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
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。

<解説>

食事療法、運動療法は糖尿病治療の基本であり、本剤投与中も必ず行うよう指導すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
通常、成人にはトレラグリプチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。

<解説>

腎機能障害患者における投与量の減量については、「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

日本人健康成人男子を対象とした第I相単回投与試験(CPH-001 試験)において、本剤 100 mg を単回投与した結果、投与 1 週間後まで DPP-4 活性阻害の持続が確認された。

また、2 型糖尿病患者を対象とした海外第II相用量設定試験(007 試験:本剤 100 mg を週 1 回、006 試験:本剤 100 mg を 1 日 1 回)において、12 週間投与した結果、有効性評価項目である HbA1c 変化量(プラセボとの群間差の点推定値)は、007 試験で-0.50 %[-0.70,-0.30]、006 試験で-0.56 %[-0.80,-0.31]で、副作用の発現頻度は 007 試験で本剤群 20.3 % (15/74 例)、プラセボ群 12.2 % (9/74 例)、006 試験で本剤群 21.5 % (14/65 例)、プラセボ群 12.7 % (8/63 例)であった。

これらの結果を踏まえ、2 型糖尿病患者を対象とし、本剤を週 1 回 12.5~200 mg を投与する国内第II相用量設定試験(CCT-001 試験)を実施した。その結果、治療終了時の HbA1c 変化量について、ほぼ投与量の増加に応じた低下が認められたが、本剤 100 mg 群の HbA1c 変化量は本剤 200 mg 群と大きな違いは認められなかった。また、本剤 100 mg 群における本剤最終投与 7 日後の DPP-4 活性阻害率の平均値は 77.43 %と 70 %を維持しており、既存の連日投与の DPP-4 阻害剤におけるトラフ値(投与直前)の DPP-4 阻害率(約 70 %以上)と同程度であることが確認された。

V. 治療に関する項目

一方、副作用の発現頻度は本剤 12.5 mg 群 7.4 % (4/54 例)、25 mg 群 9.6 % (5/52 例)、50 mg 群 11.8 % (6/51 例)、100 mg 群 9.1 % (5/55 例)、200 mg 群 5.6 % (3/54 例) 及びプラセボ群 3.6 % (2/55 例) であった。

この国内第II相用量設定試験 (CCT-001 試験) の結果から、第III相試験における本剤の用量は、より曝露量の少ない 100 mg が適切と判断し、本剤 100 mg を週 1 回投与にて、国内第III相検証試験 (CCT-002 試験) 及び第III相単独長期又は併用長期投与試験 (OCT-001 試験) を実施した。CCT-002 試験において、本剤 100 mg 群のアログリプチン 25 mg 群に対する非劣性が検証され、副作用の発現頻度は、本剤 100 mg 群 5.0 % (5/101 例)、アログリプチン 25 mg 群 7.6 % (7/92 例)、プラセボ群 6.0 % (3/50 例) であった。

また、OCT-001 試験においても、単独療法及び併用療法で、本剤 100 mg の週 1 回投与による長期の有効性が確認され、DPP-4 活性阻害の持続が認められた。副作用発現頻度は、単独長期投与例で 15.7 % (39/248 例)、スルホニルウレア系薬剤併用群で 10.8 % (17/158 例)、速効型インスリン分泌促進剤併用群で 11.9 % (8/67 例)、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用群で 6.2 % (4/65 例)、ビグアナイド系薬剤併用群で 11.4 % (8/70 例)、チアゾリジン系薬剤併用群で 13.9 % (10/72 例) であった。

さらに、日本人健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験及び食事の影響試験 (CPH-009 試験) において、本剤の薬物動態及び薬力学的作用に食事の影響はないと考えられた。

以上の結果から、単独療法及び併用療法のいずれにおいても、本剤の用法及び用量を「通常、成人にはトセラグリプチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 中等度以上の腎機能障害患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、腎機能の程度に応じて、下表を参考に投与量を減量すること。[9.2.1、9.8、16.6.1 参照]

中等度以上の腎機能障害患者における投与量

	血清クレアチニン (mg/dL) ^{注1)}	クレアチニンクリアランス (Ccr, mL/min)	投与量
中等度腎機能障害患者	男性: 1.4 < ~ ≤ 2.4 女性: 1.2 < ~ ≤ 2.0	30 ≤ ~ < 50	50 mg、週 1 回
高度腎機能障害患者 / 末期腎不全患者 ^{注2)}	男性: > 2.4 女性: > 2.0	< 30	25 mg、週 1 回

注 1) Ccr に相当する換算値 (年齢 60 歳、体重 65kg)

注 2) 末期腎不全患者については、本剤投与と血液透析との時間関係は問わない。

7.2 投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- ・本剤は週 1 回服用する薬剤であり、同一曜日に服用すること。
- ・本剤の服用を忘れた場合は、気づいた時点で決められた用量のみを服用し、その後はあらかじめ定められた曜日に服用すること。

V. 治療に関する項目

<解説>

7.1 海外において腎機能障害者を対象に、トレラグリプチンとして 50 mg を単回投与したときの薬物動態を検討した結果、軽度腎機能障害者 ($50 < \text{Ccr} \leq 80 \text{ mL/min}$)、中等度腎機能障害者 ($30 \leq \text{Ccr} \leq 50 \text{ mL/min}$)、高度腎機能障害者 ($\text{Ccr} < 30 \text{ mL/min}$) 及び末期腎不全患者(血液透析を要する患者)(各群 6 例)で、その性別、年齢(± 10 歳)、体重(± 20 %)及び人種を一致させた健康成人に比べ、トレラグリプチン未変化体の曝露量 ($\text{AUC}_{0-t_{1/2c}}$ ^{注 a)} がそれぞれ約 1.56 倍、2.06 倍、3.01 倍及び 3.68 倍であった。(「VII.10. (1) 腎機能障害患者での検討」の項参照) このことから、軽度腎機能障害者に対しては、本剤の投与量の調節は不要とし、中等度腎機能障害者に対しては、健康成人と同程度の曝露量とするために通常用量 (100 mg) の半量 (50 mg) とした。

一方、高度腎機能障害及び末期腎不全患者に対しては、通常用量の 1/4 量 (25 mg) の投与が適切と考えられるものの、高度以上の腎機能障害患者に対する本剤の使用経験がなく、本剤は禁忌とされていた。しかしながら、その後実施された高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する 2 型糖尿病患者を対象に本剤 25 mg 錠を週 1 回投与した国内臨床試験において、本剤 25 mg 錠週 1 回投与の有効性及び安全性が検討された。この試験の結果から、高度腎機能障害及び末期腎不全患者に対しては、通常用量の 1/4 量 (25 mg 週 1 回投与) の投与が適切と考えられた。(「V.5. (4) 検証的試験」の項参照)

なお、2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験の併合解析 (トレラグリプチンとして 50 mg 51 例及び 100 mg 850 例、投与期間 12~52 週) で安全性に及ぼす腎機能障害の影響を検討した結果、中等度以上の腎機能障害 ($\text{Ccr} < 50 \text{ mL/min}$) の患者数は少なかったものの (トレラグリプチンとして 50 mg 0 例及び 100 mg 16 例)、腎機能障害者 (Ccr 別) に特有な有害事象及びそれらの発現頻度に明らかな傾向は認められなかった。

注 a : 0 時間から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの血漿中濃度時間曲線下面積

<参考> クレアチンクリアランス (Ccr)

次式によりクレアチンクリアランスを血清クレアチニン値、性別、年齢及び体重から概算できる (Cockcroft - Gault の式)。

$$\text{Ccr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)} \times 72}$$

上記式は男性の場合で、女性はこの値に 0.85 を乗じる。

V. 治療に関する項目

7.2 本剤は週 1 回服用する薬剤であり、毎日服用する薬剤ではない。毎週同じ曜日に服用すること、また、決められた用量を超えて服用することのないよう指導すること。もし用法や用量を間違えたとの相談があった場合は、以下を参考に指導すること。

①本剤の服用を忘れた場合

気づいた時点で決められた用量を服用し、その後はあらかじめ定められた曜日に服用する。次の予定日以降に気づいた場合は、気づいたときに 1 錠のみ、以降は予定通り服用するように指導すること。絶対に 2 錠まとめて服用しないこと。

②次回予定日より前に服用してしまった、又は 2 錠同時に服用してしまった場合

気になる症状があらわれた場合は、すぐに医師や薬剤師に相談するよう指導すること。次からは予定通りあらかじめ決めた曜日に服用すること。

なお、海外において本剤を連日投与したときの安全性情報については、「VIII.8.(2)その他の副作用」の項参照。

- ・ 本剤は、経口糖尿病用薬で初めて週 1 回服用する薬剤である。患者への十分な服薬指導を行うこと。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはトレグリブチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

■初回承認時(100 mg 錠及び 50 mg 錠)

評価参考	実施地域	相	試験の目的	対象	試験デザイン
◎	国内	I	単回投与試験	健康成人男子(110例)	二重盲検、無作為割付、プラセボ対照、並行群間比較(CPH-001試験)
◎			反復投与試験	健康成人男子(24例)	二重盲検、無作為割付、プラセボ対照、並行群間比較(CPH-002試験)
◎		II	用量設定試験	2型糖尿病患者(321例)	二重盲検、無作為割付、プラセボ対照、並行群間比較(CCT-001試験)
◎			グリメピリドとの薬物相互作用試験	健康成人男子(12例)	非盲検(CPH-006試験)
◎		III	単独長期投与又は併用長期投与試験	2型糖尿病患者(680例)	非盲検(OCT-001試験)
◎			検証試験	2型糖尿病患者(243例)	二重盲検、無作為割付、アログリプチン対照及びプラセボ参考対照、並行群間比較(CCT-002試験)
◎			非盲検試験	2型糖尿病患者(14例)	非盲検(OCT-002試験)
◎			生物学的同等性及び食事の影響試験	健康成人男子 (生物学的同等性試験:24例 食事の影響試験:12例)	非盲検、無作為割付、2×2クロスオーバー(CPH-009試験)
◎	豪州	I	QT/QTc 評価試験	健康成人(260例)	二重盲検(陽性対照を除く)、層別無作為割付、プラセボ及び陽性対照、並行群間比較(CPH-005試験)

◎:評価資料

V. 治療に関する項目

評価参考	実施地域	相	試験の目的	対象	試験デザイン
○	米国	I	腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験	健康成人(24例) 腎機能障害患者(24例)	非盲検、並行群間比較 (101試験)
○			肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験	健康成人(8例) 肝機能障害患者(8例)	非盲検、並行群間比較 (102試験)
○			メトホルミンとの薬物相互作用試験	健康成人男子(48例)	非盲検、無作為割付、 2×2クロスオーバー (003試験)
○			カフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン、ミダゾラムとの薬物相互作用試験	健康成人(18例)	非盲検(004試験)
○	米国、メキシコ	II	用量設定試験(連日投与)	2型糖尿病患者(385例)	二重盲検、層別無作為割付、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較 (006試験)

○:参考資料

■ 剤形追加承認(25 mg錠)及び使用上の注意改訂(高度腎機能障害及び末期腎不全患者への投与禁忌解除)時

評価参考	実施地域	相	試験の目的	対象	試験デザイン
◎	国内	I	生物学的同等性試験	健康成人男子(24例)	非盲検、無作為割付、 2×2クロスオーバー (1005試験)
◎		III	検証的・長期投与試験	高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する2型糖尿病患者(107例)	多施設共同、二重盲検、無作為割付、プラセボ対照、並行群間比較及び多施設共同、非盲検(3003試験)

◎:評価資料

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①単回投与試験¹⁾

健康成人男子(110例)を対象に、トレラグリプチンとして3.125 mg、6.25 mg、12.5 mg、25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、400 mg、800 mg又はプラセボを朝食開始30分前又は朝食絶食下に単回経口投与した。1件以上の有害事象を発現した被験者は、200 mg群で1/8例(12.5%)、100 mg(朝食絶食下投与)群で1/8例(12.5%)であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。その他の群で有害事象は認められなかった。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはトレラグリプチンとして100 mgを1週間に1回経口投与する。

②反復投与試験²⁾

健康成人男子(24例)を対象に、トレラグリプチンとして100 mg、200 mg又はプラセボを朝食開始30分前に単回投与し(1日目)、その3日後から朝食開始30分前に1日1回11日間反復投与(4日目～14日目)した。有害事象を発現した被験者は、プラセボ群で1/6例(16.7%)、200 mg群で1/9例(11.1%)であり、100 mg群では認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は発疹が1例(200 mg群)であった。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはトレラグリプチンとして100 mgを1週間に1回経口投与する。

2) QT/QTc 評価試験[海外データ]³⁾

健康成人(260例)を対象に、トレラグリプチンとして200 mg、800 mg、プラセボ又は陽性対照としてモキシフロキサシン400 mgを朝食摂取1～1.5時間後に単回経口投与した。

QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差(トレラグリプチン200 mg群－プラセボ群)の両側90%信頼区間の上限は、いずれの評価時点も10 msecを超えず、最大値は投与6時間後の5.85 msecであった。

QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差(トレラグリプチン800 mg群－プラセボ群)の両側90%信頼区間の上限は、投与1.5～8時間後に10 msecを超え、最大値は投与2時間後の13.77 msecであった。

QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値の群間差(モキシフロキサシン400 mg群－プラセボ群)の両側90%信頼区間の下限は、投与2～6時間後に5 msecを超え、本試験は分析感度があることが示された。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはトレラグリプチンとして100 mgを1週間に1回経口投与する。

V. 治療に関する項目

3) 生物学的同等性試験⁴⁾

健康成人男子(24 例)を対象に 2×2 クロスオーバー法にて、トレラグリプチン 25 mg 錠(試験製剤)2 錠又はトレラグリプチン 50 mg 錠(標準製剤)1 錠をそれぞれ朝食絶食下で単回経口投与したときの生物学的同等性を検討した。

主要評価項目であるトレラグリプチンの AUC_{0-168} (平均値)は、トレラグリプチン 25 mg 錠 2 錠で 2767 ng・h/mL、トレラグリプチン 50 mg 錠 1 錠で 2811 ng・h/mL であった。同様に主要評価項目である C_{max} (平均値)は、トレラグリプチン 25 mg 錠 2 錠で 203.2 ng/mL、トレラグリプチン 50 mg 錠 1 錠で 233.5 ng/mL であった。

AUC_{0-168} 及び C_{max} における自然対数変換した調整済み平均値の差(25 mg 錠 2 錠－50 mg 錠 1 錠)の点推定値[両側 90 %信頼区間]は、それぞれ $\ln(0.983)$ [$\ln(0.966)$, $\ln(1.000)$] 及び $\ln(0.879)$ [$\ln(0.804)$, $\ln(0.960)$] であり、両側 90 %信頼区間は、いずれも $\ln(0.80)$ ～ $\ln(1.25)$ の範囲内であった。

■血漿中薬物動態パラメータの解析

パラメータ	点推定値 ^{a)}	両側 90 %信頼区間 ^{b)} [下限 — 上限]
AUC_{0-168} (ng・h/mL)	−0.0170 $\ln(0.983)$	−0.0344 — 0.0004 [$\ln(0.966)$ — $\ln(1.000)$]
C_{max} (ng/mL)	−0.1292 $\ln(0.879)$	−0.2177 — −0.0406 [$\ln(0.804)$ — $\ln(0.960)$]

a) :トレラグリプチン 25 mg 錠 2 錠投与時とトレラグリプチン 50 mg 錠 1 錠投与時の調整済み平均値の差(トレラグリプチン 25 mg 錠 2 錠 − トレラグリプチン 50 mg 錠 1 錠)

b) : AUC_{0-168} 及び C_{max} について、自然対数変換した後、これらを従属変数、製剤、群(投与順)、時期を固定効果とした分散分析

本治験では、有害事象、死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。また、特に注目すべき有害事象として規定した低血糖関連有害事象、腸閉塞関連有害事象、急性膵炎関連有害事象及び QT/QTc 間隔延長関連有害事象も認められなかった。血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査、バイタルサイン(収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温)、体重及び 12 誘導心電図のいずれの項目についても臨床的に意義のある変化は認められなかった。

以上のように、日本人の健康成人男子にトレラグリプチン 25 mg 錠 2 錠及びトレラグリプチン 50 mg 錠 1 錠を絶食下で単回経口投与したときの安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。また、これらの製剤は生物学的に同等であることが示された。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはトレラグリプチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。

V. 治療に関する項目

1) HbA1c の変化量

治療期終了時の対照観察期終了時(0週)からのHbA1c変化量は以下のとおりであり、ほぼ投与量に応じたHbA1cの低下がみられ、100 mg群のHbA1c変化量は200 mg群と大きな違いはなかった。すべてのトレラグリプチン群でプラセボ群と比較して有意なHbA1cの低下が認められた。

■HbA1c 変化量(治療期終了時)

投与群	プラセボ	トレラグリプチン				
		12.5 mg	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg
n	55	54	52	51	55	54
観察期終了時(0週)の測定値 ^{a)} (%)	7.74 (0.937)	7.78 (0.889)	7.59 (0.770)	7.67 (0.852)	8.00 (0.956)	7.44 (0.769)
観察期終了時(0週)からの変化量 ^{b)} (%)	0.34 (0.067)	-0.37 (0.068)	-0.32 (0.070)	-0.42 (0.070)	-0.54 (0.068)	-0.55 (0.068)
プラセボとの群間差の点推定(%)	—	-0.71 [-0.924, -0.501]	-0.66 [-0.867, -0.445]	-0.76 [-0.965, -0.547]	-0.89 [-1.102, -0.679]	-0.88 [-1.085, -0.680]
p 値 ^{c)}	—	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

a): 平均(SD)、b): 調整済み平均(SE)、c) p 値: vs プラセボ群、共分散分析モデルを適用した対比検定
[]は両側 95%信頼区間

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはトレラグリプチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。

2) 副作用

副作用の発現頻度は、トレラグリプチン 12.5 mg 群 7.4 % (4/54 例)、25 mg 群 9.6 % (5/52 例)、50 mg 群 11.8 % (6/51 例)、100 mg 群 9.1 % (5/55 例)、200 mg 群 5.6 % (3/54 例) 及びプラセボ群 3.6 % (2/55 例) であった。副作用は、トレラグリプチン 12.5 mg 群で心室性期外収縮、高血圧、口腔咽頭不快感、消化不良、湿疹が各 1.9 % (1/54 例)、25mg 群で心室性期外収縮、上室性頻脈、高血圧、便秘、筋骨格硬直が各 1.9 % (1/52 例)、50 mg 群で貧血、糖尿病性ニューロパチー、心房細動、高血圧、上腹部痛、肝機能異常、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 2.0 % (1/51 例)、100 mg 群で胃炎、湿疹、中毒性皮疹、血中グルカゴン増加、尿中血陽性が各 1.8 % (1/55 例)、200 mg 群で便秘、消化不良、消化管運動障害が各 1.9 % (1/54 例)、プラセボ群で悪心、心電図 T 波逆転が各 1.8 % (1/55 例) であった。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはトレラグリプチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①アログリプチン対照二重盲検比較試験(検証試験)⁶⁾

治験の目的	食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤(トレラグリプチンとして100 mg)を週1回投与したときの有効性及び安全性をアログリプチン安息香酸塩(アログリプチンとして25 mg)を対照に検討した。														
治験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為割付、アログリプチン対照及びプラセボ参考対照、並行群間比較														
治験の種類	第III相、検証試験、非劣性試験														
対象	食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分な日本人の2型糖尿病患者														
主な選択基準	(1) 観察期開始4週後のHbA1c(JDS値)が6.5%以上10.0%未満の者 (2) 観察期開始時及び観察期開始4週後のHbA1cの差が、観察期開始時のHbA1cの10%以内の者 (3) 観察期開始前4週間以前から観察期終了時まで、一定の食事療法、運動療法(実施している場合)を実施している者														
主な除外基準	観察期開始前4週以内及び観察期中に糖尿病治療薬(注射剤を含む)の投与を受けたことがある者														
例数	243例 トレラグリプチン100 mg群 : 101例 アログリプチン25 mg群 : 92例 プラセボ群 : 50例														
投与方法	本剤又はプラセボを週1回、朝食前に24週間経口投与した。アログリプチン安息香酸塩又はプラセボを1日1回、朝食前に24週間経口投与した(ダブルダミー法)。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>観察期(8週間)</th> <th>治療期(24週)</th> <th>後観察期(1週間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トレラグリプチン100 mg群</td> <td rowspan="3" style="text-align: center;">—</td> <td>トレラグリプチン100 mg 週1回</td> <td rowspan="3" style="text-align: center;">—</td> </tr> <tr> <td>アログリプチン25 mg群</td> <td>アログリプチン25 mg 1日1回</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群(参考対照群)</td> <td>プラセボ</td> </tr> </tbody> </table>			投与群	観察期(8週間)	治療期(24週)	後観察期(1週間)	トレラグリプチン100 mg群	—	トレラグリプチン100 mg 週1回	—	アログリプチン25 mg群	アログリプチン25 mg 1日1回	プラセボ群(参考対照群)	プラセボ
投与群	観察期(8週間)	治療期(24週)	後観察期(1週間)												
トレラグリプチン100 mg群	—	トレラグリプチン100 mg 週1回	—												
アログリプチン25 mg群		アログリプチン25 mg 1日1回													
プラセボ群(参考対照群)		プラセボ													
主要評価項目	治療期終了時のHbA1c変化量[治療期終了時－観察期終了時(0週)]														
副次評価項目	HbA1c、空腹時血糖、食事負荷試験における血糖														

HbA1c:HbA1c(NGSP値) = 1.02 × HbA1c(JDS値) + 0.25 で換算した。

V. 治療に関する項目

(a) HbA1c の変化量

治療期終了時の HbA1c 変化量の調整済み平均値は、トレラグリプチン 100 mg 群及びアログリプチン 25 mg 群で、それぞれ -0.33 % 及び -0.45 % であった。治療期終了時の HbA1c 変化量の調整済み平均値の群間差(トレラグリプチン 100 mg 群 - アログリプチン 25 mg 群)の点推定値 [両側 95 % 信頼区間] は、0.11 % [-0.054, 0.281] であり、両側 95 % 信頼区間の上側信頼限界が事前に設定した許容限界値である 0.40 % を下回ったことから、トレラグリプチン 100 mg 群のアログリプチン 25 mg 群に対する非劣性が検証された。

■ HbA1c 変化量 (治療期終了時)

投与群	トレラグリプチン 100 mg	アログリプチン 25 mg
n	101	92
観察期終了時 (0 週) の測定値 ^{a)} (%)	7.73 (0.849)	7.87 (0.856)
観察期終了時 (0 週) からの変化量 ^{b)} (%)	-0.33 (0.059)	-0.45 (0.061)
アログリプチン 25 mg 群との群間差の点推定値 (%)	0.11 [-0.054, 0.281]	—

a) : 平均 (SD) b) : 調整済み平均 (SE)、[] は両側 95 % 信頼区間

(b) HbA1c のコントロール指標達成率

治療期終了時において HbA1c が 7.0 % 未満となった被験者の割合は、以下のとおりであった。

■ HbA1c のコントロール指標 (7.0 % 未満) 達成率 (治療期終了時)

投与群	トレラグリプチン 100 mg	アログリプチン 25 mg
n	89	83
HbA1c 7.0 % 未満の達成例数 (達成率)	26 (29.2 %)	30 (36.1 %)
アログリプチン 25 mg 群との群間差の点推定値 (%)	-6.9 [-20.934, 7.072]	—

[] は両側 95 % 信頼区間

V. 治療に関する項目

(c) 空腹時血糖の変化量

トレラグリプチン 100 mg 群及びアログリプチン 25 mg 群の治療期終了時の空腹時血糖値の観察期終了時(0 週)からの変化量は、以下のとおりであった。

■ 空腹時血糖の変化量(治療期終了時)

投与群	トレラグリプチン 100 mg	アログリプチン 25 mg
n	101	92
観察期終了時(0 週)の測定値(mg/dL)	157.3(30.19)	165.9(41.25)
観察期終了時(0 週)からの変化量(mg/dL)	-6.4(21.20)	-14.9(27.04)
アログリプチン 25 mg 群との群間差の点推定値(mg/dL)	8.6[1.71, 15.45]	—

平均(SD)、[]は両側 95 %信頼区間

(d) 食事負荷試験における食後血糖 2 時間値の変化量

トレラグリプチン 100 mg 群及びアログリプチン 25 mg 群の治療期終了時の食後血糖値の観察期終了時(0 週)からの 2 時間値変化量は、以下のとおりであった。

■ 食事負荷試験における食後血糖 2 時間値の変化量(治療期終了時)

投与群	トレラグリプチン 100 mg	アログリプチン 25 mg
n	101	92
観察期終了時(0 週)の測定値(mg/dL)	239.7(50.91)	251.4(58.13)
n	97	90
観察期終了時(0 週)からの変化量(mg/dL)	-17.2(47.65)	-29.2(42.24)
アログリプチン 25 mg 群との群間差の点推定値(mg/dL)	12.1 [-0.94, 25.12]	—

平均(SD)、[]は両側 95 %信頼区間

(e) 副作用

副作用の発現頻度は、トレラグリプチン 100 mg 群 5.0 % (5/101 例)、アログリプチン 25 mg 群 7.6 % (7/92 例) 及びプラセボ群 6.0 % (3/50 例) であった。主な副作用は、トレラグリプチン 100 mg 群で脂質異常症 2.0 % (2/101 例)、アログリプチン 25 mg 群で便秘、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数増加、高リパーゼ血症、低血糖症、湿疹、蕁麻疹が各 1.1 % (1/92 例)、プラセボ群で便秘、胸部不快感、痒痒症、高血圧が各 2.0 % (1/50 例) であった。

V. 治療に関する項目

②DPP-4 阻害剤(1日1回投与)からの変更試験(比較試験)⁷⁾

治験の目的	食事療法、運動療法に加え、DPP-4 阻害剤*を1日1回投与している2型糖尿病患者を対象に、本剤(トレラグリプチンとして100 mg)週1回投与に変更したときの血糖に及ぼす影響を検討するとともに、有効性及び安全性を探索的に検討した。								
治験デザイン	単一施設、非盲検								
治験の種類	第Ⅲ相、一般臨床試験								
対象	食事療法、運動療法に加え、DPP-4 阻害剤*を1日1回投与している日本人の2型糖尿病患者								
主な選択基準	(1) 観察期開始時の HbA1c (JDS 値) が 5.8 % 以上 8.0 % 未満の者 (2) 観察期開始前の HbA1c と観察期開始時の HbA1c との差が、観察期開始前の HbA1c の 5.0 % 以内の者 (3) 観察期開始前 10 週以前から観察期終了時まで、一定の食事療法、運動療法(実施している場合)を実施している者 (4) 観察期開始前 10 週以前から観察期終了時まで、継続して DPP-4 阻害剤*を1日1回投与している者								
主な除外基準	(1) 観察期開始時の空腹時血糖値が 70 mg/dL 未満又は 250 mg/dL 以上の者 (2) 観察期開始前 10 週以内及び観察期中に DPP-4 阻害剤*以外の糖尿病治療薬(注射剤を含む)の投与を受けたことがある者								
例数	14 例								
投与方法	本剤を週1回、朝食前に12週間経口投与した。 <table border="1" data-bbox="523 1077 1361 1200"> <thead> <tr> <th>観察期(2週間)</th> <th>治療期(12週)</th> <th>後観察期(1週間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DPP-4 阻害剤* 1日1回</td> <td>トレラグリプチン 100 mg 週1回</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> 治験薬の投与開始日を1日目(Day1)として起算した。			観察期(2週間)	治療期(12週)	後観察期(1週間)	DPP-4 阻害剤* 1日1回	トレラグリプチン 100 mg 週1回	—
観察期(2週間)	治療期(12週)	後観察期(1週間)							
DPP-4 阻害剤* 1日1回	トレラグリプチン 100 mg 週1回	—							
主要評価項目	食事負荷試験における血糖								
その他の評価項目	HbA1c、空腹時血糖、有害事象 等								

HbA1c: $HbA1c(NGSP \text{ 値}) = 1.02 \times HbA1c(JDS \text{ 値}) + 0.25$ で換算した。

*: 1日1回投与の DPP-4 阻害剤(特定の国内承認薬剤1剤を常用量で投与)

V. 治療に関する項目

(a) 食事負荷試験における血糖の変化量

入院下で実施した食事負荷試験におけるトレラグリプチン投与開始前日 (Day-1) からの血糖の変化量は以下のとおりであった。

■ 食事負荷試験における血糖の変化量

評価期	変更前	変更後 (Day-1 からの変化量)			
	Day-1	Day1	Day2	Day3	Day7
n	14	14	14	14	14
朝食前 (mg/dL)	140.9 (23.70)	-0.4 (6.71) [-4.23, 3.52]	-6.2 (5.42) [-9.35, -3.08]	-3.0 (7.98) [-7.61, 1.61]	-1.7 (13.21) [-9.34, 5.91]
朝食開始 2 時間後 (mg/dL)	202.1 (38.30)	-4.4 (17.88) [-14.75, 5.89]	-1.6 (30.78) [-19.41, 16.13]	7.0 (31.93) [-11.43, 25.43]	-8.7 (25.38) [-23.37, 5.94]
昼食前 (mg/dL)	139.9 (39.19)	-3.7 (22.33) [-16.61, 9.18]	0.4 (17.98) [-9.95, 10.81]	-4.1 (12.99) [-11.57, 3.43]	—
昼食開始 2 時間後 (mg/dL)	217.4 (49.07)	-10.6 (18.13) [-21.11, -0.17]	-36.4 (24.81) [-50.68, -22.03]	-28.1 (27.58) [-44.07, -12.22]	—
夕食前 (mg/dL)	141.2 (40.82)	-4.6 (19.76) [-15.98, 6.84]	-10.4 (25.41) [-25.10, 4.24]	3.4 (23.71) [-10.33, 17.04]	—
夕食開始 2 時間後 (mg/dL)	229.1 (55.70)	12.1 (17.67) [1.87, 22.27]	-16.4 (26.89) [-31.95, -0.90]	-13.2 (35.11) [-33.49, 7.06]	—

平均(SD)、[]は両側 95%信頼区間

(b) 治療期終了時の HbA1c 及び空腹時血糖の変化量

治療期終了時における Day1 からの HbA1c 変化量及び空腹時血糖変化量は以下のとおりであった。

■ HbA1c 及び空腹時血糖の変化量 (治療期終了時)

評価期	変更前 (Day1)	変更後 (治療期終了時) Day1 からの変化量
n	14	14
HbA1c (%)	7.06 (0.493)	0.04 (0.359) [-0.164, 0.250]
空腹時血糖値 (mg/dL)	140.5 (23.25)	-1.6 (13.93) [-9.61, 6.47]

平均(SD)、[]は両側 95%信頼区間

(c) 副作用

副作用の発現頻度は 7.1 % (1/14 例) であり、副作用はリパーゼ増加 7.1 % (1/14 例) であった。

V. 治療に関する項目

③高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する2型糖尿病(検証的・長期投与試験)^{8,9)}

治験の目的	食事療法、運動療法(実施している場合)を実施、又は食事療法、運動療法に加えて糖尿病治療薬1剤を投与してもなお血糖コントロールが不十分な高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する2型糖尿病患者を対象に、本剤(トレラグリプチンとして25 mg)を週1回投与したときの有効性及び安全性を、プラセボ群を対照に検討する(治療期第I期)。 また、同患者におけるトレラグリプチン25 mgを週1回長期投与したときの安全性及び有効性を検討する(治療期第II期)。			
治験デザイン	多施設共同、無作為割付(治療期第I期:二重盲検、治療期第II期:非盲検)			
治験の種類	第III相、治療期第I期:検証試験、治療期第II期:長期投与試験			
対象	食事療法、運動療法(実施している場合)を実施、又は食事療法、運動療法(実施している場合)に加えて糖尿病治療薬1剤を投与してもなお血糖コントロールが不十分な高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する2型糖尿病患者			
主な選択基準	(1)観察期-2週のHbA1cが7.0%以上10.0%未満の者。ただし、血液透析を受けている場合(末期腎不全患者)は、観察期-2週のHbA1cが7.0%未満でもグリオアルブミンが20%以上であれば可とした。 (2)観察期開始時(-6週)のクレアチニンクリアランス(Ccr)が30 mL/min 未満の血液透析もしくは腹膜透析を受けていない高度腎機能障害、又は血液透析を受けている末期腎不全の者 (3)観察期開始時(-6週)の6週間前から、一定の食事療法、運動療法(実施している場合)を実施している者			
主な除外基準	糖尿病治療薬1剤を使用している場合、観察期開始時(-6週)の6週前の前日(観察期開始43日前)の時点で他の糖尿病治療薬を2剤以上使用している者			
例数	107例 トレラグリプチン(トレラグリプチン25 mg/トレラグリプチン25 mg)群: 55例 プラセボ(プラセボ/トレラグリプチン25 mg)群: 52例			
投与方法	治療期第I期では、トレラグリプチン25 mgを週1回経口投与(トレラグリプチン群)又はプラセボ(プラセボ群)のいずれかに無作為に割り付け、トレラグリプチン25 mg又はプラセボのいずれかを1回1錠、週1回、朝食前に12週間経口投与した。 治療期第II期は、治療期第I期でトレラグリプチン群に割り付けられた患者は引き続きトレラグリプチン25 mgを、治療期第I期でプラセボ群に割り付けられた患者はトレラグリプチン25 mgに変更し、1回1錠、週1回、朝食前に40週間経口投与した。			
		治療期(52週)		
	観察期(6週間)	第I期(二重盲検) [*] (12週間)	第II期(非盲検)(40週間)	後観察期(2週間)
	トレラグリプチン群	トレラグリプチン25 mg 週1回		
	プラセボ群	プラセボ 週1回	トレラグリプチン25 mg 週1回	
	[*] 二重盲検期の盲検性は本治療終了時まで継続する。			

V. 治療に関する項目

主要評価項目	有効性評価項目:治療期第 I 期終了時の HbA1c 変化量〔治療期第 I 期終了時－観察期終了時(0 週)〕 安全性評価項目:有害事象
副次評価項目	有効性評価項目:HbA1c、空腹時血糖、グリコアルブミン

HbA1c は NGSP 値を使用した。

(a)HbA1c の変化量

二重盲検期終了時における HbA1c の観察期終了時(0 週)からの変化量の調整済み平均(SE)は、トレラグリプチン群及びプラセボ群でそれぞれ－0.71(0.087)%及び 0.01(0.089)%、調整済み平均値の群間差の点推定値〔両側 95%信頼区間〕は、－0.72%〔－0.966, －0.473〕であり、トレラグリプチン群のプラセボ群に対する優越性が検証された($p < 0.0001$)。

■HbA1c の変化量(二重盲検期終了時)

投与群	トレラグリプチン群	プラセボ群
n	55	52
観察期終了時(0 週)からの変化量の調整済み平均(SE) (%)	－0.71(0.087)	0.01(0.089)
プラセボ群との調整済み平均値の群間差の点推定値 (%)	－0.72〔－0.966, －0.473〕	－
p 値 ^{a)}	<0.0001	－

a): 投与前の HbA1c(NGSP 値)を共変量とした共分散分析モデルに基づく母平均の差の検定

[]は両側 95%信頼区間

V. 治療に関する項目

非盲検期終了時の HbA1c の測定値及び観察期終了時(0 週)からの変化量は、以下のとおりであった。

■ HbA1c の変化量(非盲検期終了時)

投与群	トレラグリプチン群	プラセボ群
n	55	52
観察期終了時(0 週)の測定値	7.57(0.849)	7.74(1.049)
n	55	48
非盲検期終了時の測定値	6.81(0.877)	6.91(1.044)
n	55	48
非盲検期終了時の観察期終了時(0 週)からの変化量	-0.76(0.824)	-0.74(0.843)

平均(SD) (%)

また、血液透析実施の有無別に解析した観察終了時(0 週)からの HbA1c の変化量は以下のとおりであり、トレラグリプチン群ではプラセボ群より HbA1c が低下する傾向が認められた。

■ 血液透析実施の有無別の HbA1c の変化量(二重盲検期終了時)

投与群	トレラグリプチン群	プラセボ群
n	40	39
血液透析の実施あり(末期腎不全)	-0.71(0.580)	-0.04(0.782)
n	15	13
血液透析の実施なし(高度腎機能障害)	-0.68(0.500)	0.10(0.564)

平均(SD) (%)

V. 治療に関する項目

(b) HbA1c のコントロール目標達成率

二重盲検期終了時における HbA1c のコントロール目標達成率は、以下のとおりであった。

■ HbA1c のコントロール目標達成率(二重盲検期終了時)

HbA1c のコントロール目標達成率		トレラグリプチン群 (n=55)	プラセボ群 (n=52)
HbA1c 6.0 %未満	例数(達成率)	3/53 (5.7 %)	2/50 (4.0 %)
	群間差の点推定値	1.7[-6.598, 9.919]	—
HbA1c 7.0 %未満	例数(達成率)	22/44 (50.0 %)	7/41 (17.1 %)
	群間差の点推定値	32.9[14.194, 51.660]	—
HbA1c 8.0 %未満	例数(達成率)	10/15 (66.7 %)	5/19 (33.3 %)
	群間差の点推定値	45.6[15.528, 75.700]	—

[]は両側 95 %信頼区間

非盲検期終了時における HbA1c のコントロール目標達成率は、以下のとおりであった。

■ HbA1c のコントロール目標達成率(非盲検期終了時)

HbA1c のコントロール目標達成率	トレラグリプチン群 (n=55)	プラセボ群 (n=52)
HbA1c 6.0 %未満	7/53 (13.2 %)	8/46 (17.4 %)
HbA1c 7.0 %未満	22/44 (50.0 %)	18/37 (48.6 %)
HbA1c 8.0 %未満	11/15 (73.3 %)	8/15 (53.3 %)

例数(達成率)

V. 治療に関する項目

(c) 空腹時血糖の変化量

二重盲検期終了時の空腹時血糖の測定値及び観察期終了時(0 週)からの変化量は、以下のとおりであった。

■ 空腹時血糖の変化量(二重盲検期終了時)

投与群	トレラグリプチン群	プラセボ群
n	55	52
観察期終了時(0 週)の測定値	143.1 (32.58)	151.1 (39.30)
n	55	52
二重盲検期終了時の測定値	128.3 (26.64)	151.9 (45.21)
n	55	52
二重盲検期終了時の観察期終了時(0 週)からの変化量 群間差の点推定値	-14.8 (31.51) -15.6[-26.67, -4.62]	0.8 (25.50) —

平均(SD) (mg/dL)、[]は両側 95 %信頼区間

非盲検期終了時の空腹時血糖の測定値及び観察期終了時(0 週)からの変化量は、以下のとおりであった。

■ 空腹時血糖の変化量(非盲検期終了時)

投与群	トレラグリプチン群	プラセボ群
n	55	52
観察期終了時(0 週)の測定値	143.1 (32.58)	151.1 (39.30)
n	55	48
非盲検期終了時の測定値	128.7 (32.26)	139.1 (36.36)
n	55	48
非盲検期終了時の観察期終了時(0 週)からの変化量	-14.3 (37.48)	-7.3 (34.31)

平均(SD) (mg/dL)

V. 治療に関する項目

(d) グリコアルブミンの変化量

二重盲検期終了時のグリコアルブミンの測定値及び観察期終了時(0 週)からの変化量は、以下のとおりであった。

■グリコアルブミンの変化量(二重盲検期終了時)

投与群	トレラグリプチン群	プラセボ群
n	55	52
観察期終了時(0 週)の測定値	23.21 (4.091)	24.29 (4.565)
n	55	52
二重盲検期終了時の測定値	20.40 (2.885)	24.15 (4.837)
n	55	52
二重盲検期終了時の観察期終了時(0 週)からの変化量 群間差の点推定値	-2.81 (2.401) -2.6[-3.608, -1.715]	-0.15 (2.537) -

平均(SD) (%), []は両側 95 %信頼区間

非盲検期終了時のグリコアルブミンの測定値及び観察期終了時(0 週)からの変化量は、以下のとおりであった。

■グリコアルブミンの変化量(非盲検期終了時)

投与群	トレラグリプチン群	プラセボ群
n	55	52
観察期終了時(0 週)の測定値	23.21 (4.091)	24.29 (4.565)
n	55	48
非盲検期終了時の測定値	20.09 (3.168)	21.01 (3.767)
n	55	48
非盲検期終了時の観察期終了時(0 週)からの変化量	-3.12 (2.580)	-3.06 (2.604)

平均(SD) (%)

V. 治療に関する項目

(e) 副作用

二重盲検期に発現した副作用の発現頻度は、トレラグリプチン群及びプラセボ群でそれぞれ 18.2 % (10/55 例) 及び 7.7 % (4/52 例) であった。

主な副作用は、トレラグリプチン群で低血糖が 12.7 % (7/55 例)、プラセボ群で低血糖が 5.8 % (3/52 例)、心電図 QT 延長が 3.8 % (2/52 例) であった。いずれの事象も程度は軽度であった。

非盲検期終了までに発現した副作用の発現頻度は、トレラグリプチン群(継続投与群)及びプラセボ群(切り替え群)でそれぞれ 23.6 % (13/55 例) 及び 12.5 % (6/48 例) であった。

主な副作用は、トレラグリプチン群(継続投与群)で低血糖が 18.2 % (10/55 例)、プラセボ群(切り替え群)で低血糖が 10.4 % (5/48 例)、心電図 QT 延長が 4.2 % (2/48 例)、意識変容状態が 2.1 % (1/48 例) であった。プラセボ群(切り替え群)の心電図 QT 延長 1 例が高度であったが、その他の事象は軽度又は中等度であった。

(f) 血液透析実施の有無別の安全性

内因性要因として血液透析実施の有無〔あり(末期腎不全)、なし(高度腎機能障害)〕について評価した。

二重盲検期終了時において、血液透析実施あり(末期腎不全)の被験者の有害事象の発現頻度は、トレラグリプチン群及びプラセボ群でそれぞれ 70.0 % (28/40 例) 及び 66.7 % (26/39 例) であった。血液透析実施なし(高度腎機能障害)の被験者の有害事象の発現頻度は、トレラグリプチン群及びプラセボ群でそれぞれ 80.0 % (12/15 例) 及び 46.2 % (6/13 例) であった。血液透析実施なし(高度腎機能障害)の層では例数が少なく評価は困難であったが、血液透析あり(末期腎不全)の層では投与群間で大きな違いは認められなかった。

非盲検期終了時において、血液透析実施あり(末期腎不全)の被験者の有害事象の発現頻度は、98.7 % (76/77 例) であった。血液透析実施なし(高度腎機能障害)の被験者の有害事象の発現頻度は、100.0 % (26/26 例) であった。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

①長期投与試験(単独投与又は併用投与)^{10,11)}

治験の目的	<p><単独長期投与例> 食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤(トラグリプチンとして 100 mg)を週 1 回長期投与したときの安全性及び有効性を検討した。</p> <p><併用長期投与例> 食事療法、運動療法に加え、既存の経口血糖降下剤(以下、基礎糖尿病治療薬)のいずれか 1 剤を投与しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、基礎糖尿病治療薬に加え本剤(トラグリプチンとして 100 mg)を週 1 回長期投与したときの安全性及び有効性を検討した。</p>												
治験デザイン	多施設共同、非盲検												
治験の種類	第III相、長期投与試験												
対象	<p><単独長期投与例> 食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者</p> <p><併用長期投与例> 食事療法、運動療法に加え、基礎糖尿病治療薬を投与しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者</p>												
主な選択基準	<p><共通></p> <p>(1) 観察期開始時の HbA1c (JDS 値) が 6.5 %以上、10.0 %未満の者</p> <p>(2) 観察期開始前 10 週以前から観察期終了時まで、一定の食事療法、運動療法(実施している場合)を実施している者</p> <p><併用長期投与例></p> <p>(1) 観察期開始前 10 週以前(チアゾリジン系薬剤併用長期投与例の場合は観察期開始前 14 週以前)から観察期終了時まで、基礎糖尿病治療薬を一定の用法及び用量で使用している者</p> <p>(2) 観察期開始時において、基礎糖尿病治療薬の治療により十分な効果が得られていないものの、治験責任医師又は治験分担医師が基礎糖尿病治療薬の増量が不適当と判断した者</p>												
主な除外基準	<p><単独長期投与例> 観察期開始前 10 週以内及び観察期中に糖尿病治療薬(注射剤を含む)の投与を受けたことがある者</p> <p><併用長期投与例> 観察期開始前 10 週以内(チアゾリジン系薬剤長期投与例の場合は観察期開始 14 週以内)及び観察期中に基礎糖尿病治療薬以外の糖尿病治療薬(注射剤を含む)の投与を受けたことがある者</p>												
例数	<p>680 例</p> <table style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>トラグリプチン単独群</td> <td>: 248 例</td> </tr> <tr> <td>スルホニルウレア系薬剤併用群</td> <td>: 158 例</td> </tr> <tr> <td>速効型インスリン分泌促進剤併用群</td> <td>: 67 例</td> </tr> <tr> <td>α-グルコシダーゼ阻害剤併用群</td> <td>: 65 例</td> </tr> <tr> <td>ビグアナイド系薬剤併用群</td> <td>: 70 例</td> </tr> <tr> <td>チアゾリジン系薬剤併用群</td> <td>: 72 例</td> </tr> </table>	トラグリプチン単独群	: 248 例	スルホニルウレア系薬剤併用群	: 158 例	速効型インスリン分泌促進剤併用群	: 67 例	α-グルコシダーゼ阻害剤併用群	: 65 例	ビグアナイド系薬剤併用群	: 70 例	チアゾリジン系薬剤併用群	: 72 例
トラグリプチン単独群	: 248 例												
スルホニルウレア系薬剤併用群	: 158 例												
速効型インスリン分泌促進剤併用群	: 67 例												
α-グルコシダーゼ阻害剤併用群	: 65 例												
ビグアナイド系薬剤併用群	: 70 例												
チアゾリジン系薬剤併用群	: 72 例												

V. 治療に関する項目

投与方法	<p><共通> 本剤を週 1 回、朝食前に 52 週間経口投与した。</p> <table border="1" data-bbox="499 353 1374 707"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>観察期 (2 週間)</th> <th>治療期(52 週)</th> <th>後観察期 (1 週間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トレラグリプチン単独群</td> <td rowspan="6">—</td> <td rowspan="6">トレラグリプチン 100 mg 週 1 回</td> <td rowspan="6">—</td> </tr> <tr> <td>スルホニルウレア系薬剤併用群</td> </tr> <tr> <td>速効型インスリン分泌促進剤併用群</td> </tr> <tr> <td>α-グルコシダーゼ阻害剤併用群</td> </tr> <tr> <td>ビグアナイド系薬剤併用群</td> </tr> <tr> <td>チアゾリジン系薬剤併用群</td> </tr> </tbody> </table> <p><併用長期投与例> 基礎糖尿病治療薬は治験期間中、同一の薬剤を投与し、観察期開始時の用法及び用量を継続して投与した。 本治験において基礎糖尿病治療薬として併用可能な既存の経口血糖降下薬の一覧</p> <table border="1" data-bbox="512 907 1366 1182"> <thead> <tr> <th>種類</th> <th>薬剤名(一般名)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>スルホニルウレア系薬剤</td> <td>グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド</td> </tr> <tr> <td>速効型インスリン分泌促進剤</td> <td>ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物</td> </tr> <tr> <td>α-グルコシダーゼ阻害剤</td> <td>アカルボース、ミグリトール、ボグリボース</td> </tr> <tr> <td>ビグアナイド系薬剤</td> <td>メホルミン塩酸塩、ブホルミン塩酸塩</td> </tr> <tr> <td>チアゾリジン系薬剤</td> <td>ピオグリタゾン塩酸塩</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	観察期 (2 週間)	治療期(52 週)	後観察期 (1 週間)	トレラグリプチン単独群	—	トレラグリプチン 100 mg 週 1 回	—	スルホニルウレア系薬剤併用群	速効型インスリン分泌促進剤併用群	α-グルコシダーゼ阻害剤併用群	ビグアナイド系薬剤併用群	チアゾリジン系薬剤併用群	種類	薬剤名(一般名)	スルホニルウレア系薬剤	グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド	速効型インスリン分泌促進剤	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	アカルボース、ミグリトール、ボグリボース	ビグアナイド系薬剤	メホルミン塩酸塩、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
投与群	観察期 (2 週間)	治療期(52 週)	後観察期 (1 週間)																							
トレラグリプチン単独群	—	トレラグリプチン 100 mg 週 1 回	—																							
スルホニルウレア系薬剤併用群																										
速効型インスリン分泌促進剤併用群																										
α-グルコシダーゼ阻害剤併用群																										
ビグアナイド系薬剤併用群																										
チアゾリジン系薬剤併用群																										
種類	薬剤名(一般名)																									
スルホニルウレア系薬剤	グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド																									
速効型インスリン分泌促進剤	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	アカルボース、ミグリトール、ボグリボース																									
ビグアナイド系薬剤	メホルミン塩酸塩、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																									
主要評価項目	<p><共通> 有害事象 等 <スルホニルウレア系薬剤併用> 自己血糖測定による血糖</p>																									
副次評価項目	HbA1c、空腹時血糖																									

HbA1c: HbA1c(NGSP 値) = 1.02 × HbA1c(JDS 値) + 0.25 で換算した。

V. 治療に関する項目

(a) HbA1c 及び空腹時血糖の変化量

治療期の各評価時点における観察期終了時(0 週)からの HbA1c 及び空腹時血糖変化量は、以下のとおりであった。

■ HbA1c の変化量(治療期終了時)

投与群	トレラグリプチン単独群	併用群				
		スルホニルウレア系薬剤	速効型インスリン分泌促進剤	α-グルコシダーゼ阻害剤	ビグアナイド系薬剤	チアゾリジン系薬剤
n	248	158	67	65	70	72
観察期終了時(0 週)の測定値(%)	7.87 (0.871)	8.09 (0.837)	7.87 (0.778)	8.07 (0.975)	7.82 (0.943)	7.91 (0.959)
n	248	158	66	65	70	72
治療期終了時の測定値(%)	7.30 (0.940)	7.72 (1.098)	7.61 (1.168)	7.40 (0.968)	7.51 (1.356)	7.18 (0.913)
観察期終了時(0 週)からの変化量の点推定値(%)	-0.57 (0.883) [-0.679, -0.458]	-0.37 (0.902) [-0.511, -0.228]	-0.25 (0.784) [-0.446, -0.060]	-0.67 (0.739) [-0.849, -0.483]	-0.31 (0.816) [-0.502, -0.113]	-0.74 (0.654) [-0.891, -0.584]

平均(SD)、[]は両側 95 %信頼区間

■ 空腹時血糖の変化量(治療期終了時)

投与群	トレラグリプチン単独群	併用群				
		スルホニルウレア系薬剤	速効型インスリン分泌促進剤	α-グルコシダーゼ阻害剤	ビグアナイド系薬剤	チアゾリジン系薬剤
n	248	158	67	65	70	72
観察期終了時(0 週)の測定値(mg/dL)	160.5 (35.56)	168.5 (33.07)	173.1 (33.64)	170.4 (37.74)	157.8 (36.13)	157.8 (34.92)
n	248	158	66	65	70	72
治療期終了時の測定値(mg/dL)	150.6 (33.39)	167.6 (41.52)	167.7 (42.21)	156.9 (35.92)	155.4 (39.00)	147.2 (32.11)
観察期終了時(0 週)からの変化量の点推定値(mg/dL)	-10.0 (31.17) [-13.88, -6.09]	-0.8 (35.53) [-6.42, 4.75]	-4.8 (33.38) [-13.01, 3.40]	-13.5 (31.39) [-21.27, -5.71]	-2.4 (29.32) [-9.39, 4.59]	-10.6 (22.65) [-15.91, -5.26]

平均(SD)、[]は両側 95 %信頼区間

(b) 副作用

<単独長期投与例>

副作用の発現頻度は、15.7 % (39/248 例)であった。主な副作用は、鼻咽頭炎 3.2 % (8/248 例)であった。

<併用長期投与例>

副作用の発現頻度は、スルホニルウレア系薬剤併用群で 10.8 % (17/158 例)、速効型インスリン分泌促進剤併用群で 11.9 % (8/67 例)、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用群で 6.2 % (4/65 例)、ビグアナイド系薬剤併用群で 11.4 % (8/70 例)、チアゾリジン系薬剤併用群で 13.9 % (10/72 例)であった。主な副作用は、スルホニルウレア系薬剤併用群で低血糖症 3.2 % (5/158 例)、速効型インスリン分泌促進剤併用群で湿疹 3.0 % (2/67 例)、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用群で鼻咽頭炎、リパーゼ増加、筋痙縮、良性前立腺肥大症が各 1.5 % (1/65 例)、ビグアナイド系薬剤併用群で心房細動、胆嚢炎、創傷感染、血中トリグリセリド増加、低血糖症等が各 1.4 % (1/70 例)、チアゾリジン系薬剤併用群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 2.8 % (2/72 例)であった。

重篤な副作用は、速効型インスリン分泌促進剤併用群でイレウス 1.5 % (1/67 例)、ビグアナイド系薬剤併用群で胆嚢炎 1.4 % (1/70 例)、チアゾリジン系薬剤併用群で膀胱癌 1.4 % (1/72 例)で、いずれも投与中止となった。

V. 治療に関する項目

②インスリン製剤(検証的・長期投与試験)^{12,13)}

治験の目的	インスリンの追加療法として、週 1 回のトレラグリプチン 100 mg 投与の有効性及び安全性について検討する。
治験デザイン	プラセボ対照、無作為化、多施設共同、第I期:二重盲検、第II期:非盲検
対象	食事療法、運動療法に加え、インスリン製剤を投与してもなお血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 240 例
投与方法	インスリン/トレラグリプチン併用療法群は治療期第I期・II期ともにトレラグリプチン 100 mg を、インスリン/プラセボ併用群は治療期第I期はプラセボ、治療期第II期はトレラグリプチン 100 mg を投与した。治療期第I期では、トレラグリプチン 100 mg 又はプラセボのいずれか 1 錠を週 1 回、朝食前に経口投与した。治療期第II期では、トレラグリプチン 100 mg 1 錠を週 1 回、朝食前に経口投与した。観察終了時(0 週)のすべての検査・観察終了後から投与を開始した。
主要評価項目	有効性評価項目:治療期第I期終了時の HbA1c 変化量[治療期第I期終了-観察期終了時(0 週)] 安全性評価項目:有害事象
副次評価項目	有効性評価項目:HbA1c の推移、空腹時血糖の推移、食後血糖 2 時間値

(a) HbA1c、空腹時血糖及び食後血糖 2 時間値

二重盲検期の結果は次表のとおりであった。なお、投与前の HbA1c(NGSP 値)の平均(SD)はトレラグリプチン 100 mg 併用群で 8.42 (0.68)%, インスリン製剤単独群で 8.50 (0.68)%であった。

投与群	HbA1c(NGSP 値) [*] (%)		空腹時血糖 ^{**} (mg/dL)		食後血糖 2 時間値 ^{**} (mg/dL)	
	投与前からの 変化量	インスリン製剤 単独との差	投与前からの 変化量	インスリン製剤 単独との差	投与前からの 変化量	インスリン製剤 単独との差
インスリン製剤 単独(n=124)	0.07 (0.07)	-0.63 [#]	0.8 (42.4)	-3.6	2.3 (59.9)	-32.2
トレラグリプチン 100 mg 併用(n=116)	-0.56 (0.07)	[-0.83, -0.44]	-2.8 (39.4)	[-14.0, 6.9]	-29.9 (42.2)	[-48.5, -15.9]

※:投与前の HbA1c(NGSP 値)で調整した上での調整済み平均値、()は SE、[]は両側 95%信頼区間

※※:平均値、()は SD、[]は両側 95%信頼区間

#:p<0.0001(投与前の HbA1c(NGSP 値)を共変量とした共分散分析モデルに基づく、母平均の差の検定)

n:解析対象集団の例数

継続非盲検長期投与期終了時における HbA1c(NGSP 値)の投与前からの変化量の平均値(標準偏差)はトレラグリプチン 100 mg 継続併用群で-0.43 (0.83)%, 切り替え群で-0.60 (0.83)%であった。

V. 治療に関する項目

(b) 副作用

副作用の発現頻度は、トレラグリプチン 100 mg 併用群 15.5 % (18/116 例)、プラセボ併用群 16.8 % (20/119 例)であった。このうち主な副作用は、トレラグリプチン 100 mg 併用群で低血糖 12.9 % (15/116 例)、プラセボ併用群で低血糖 10.9 % (13/119 例)であった。重篤な副作用はプラセボ併用群の慢性骨髄性白血病 1 例であった。

③ 高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する 2 型糖尿病 (検証的・長期投与試験)^{8,9)}

(a) 二重盲検期

食事療法、運動療法を実施しても、又は食事療法、運動療法に加え、速効型インスリン分泌促進剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤又はインスリン製剤を投与してもなお血糖コントロールが不十分な高度腎機能障害又は末期腎不全を合併する 2 型糖尿病患者を対象にトレラグリプチンとして 25 mg (週 1 回朝食前)を 12 週間投与した。結果は次表のとおりであった。なお、投与前の HbA1c (NGSP 値)の平均(SD)はトレラグリプチン 25 mg 群で 7.57(0.85)%, プラセボ群で 7.74(1.05)%であった。

投与群	HbA1c(NGSP 値) (%)	
	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ (n=52)	0.01 (0.09)	-0.72 [#] [-0.97, -0.47]
トレラグリプチン 25 mg (n=55)	-0.71 (0.09)	

投与前の HbA1c(NGSP 値)で調整した上での調整済み平均値、()は SE、[]は両側 95 %信頼区間

[#]: p<0.0001 (投与前の HbA1c(NGSP 値)を共変量とした共分散分析モデルに基づく、母平均の差の検定)

n: 解析対象集団の例数

(b) 継続非盲検長期投与期

二重盲検期終了後、プラセボからトレラグリプチン 25 mg への切り替え群を含め、トレラグリプチン 25 mg 継続投与において、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。継続非盲検長期投与期終了時における HbA1c(NGSP 値)の投与前からの変化量の平均(SD)はトレラグリプチン 25 mg 継続投与群で-0.76(0.82)%, 切り替え群で-0.74(0.84)%であった。

継続非盲検長期投与期終了までの低血糖の副作用発現割合は、トレラグリプチン 25 mg 継続投与群で 18.2 % (10/55 例)、切り替え群で 10.4 % (5/48 例)であった。

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤 (DPP-4 阻害剤)

注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は食事の経口摂取刺激により腸管から血漿中に分泌されるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) を不活性化する DPP-4 活性を阻害することにより、GLP-1 の血漿中濃度を上昇させ、糖濃度依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させる¹⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) DPP-4 に対する阻害作用

① DPP-4 に対する阻害活性 (*in vitro*)¹⁴⁾

ヒト結腸腺癌由来細胞由来のヒト型 DPP-4 及びヒト、イヌ、ラットの血漿中 DPP-4 に対して阻害活性を示した。

■ DPP-4 に対する阻害活性

酵素源		IC ₅₀ [両側 95 %信頼区間] (nmol/L)
ヒト結腸腺癌由来細胞		5.4[5.2, 5.7]
血漿	ヒト	4.2[4.1, 4.3]
	イヌ	6.2[6.0, 6.4]
	ラット	9.7[8.0, 11.8]

[試験方法]

ヒト結腸腺癌由来細胞粗抽出液を部分精製して得られた DPP-4 画分又はヒト、イヌ、ラット血漿を酵素源として用いた。基質として Gly-Pro-pNA・Tos を用い、反応 1 時間後に生成する pNA の吸光度 (405 nm) を指標に酵素活性を測定した。IC₅₀ 値はロジスティック曲線を用いて算出した。

VI. 薬効薬理に関する項目

②類縁酵素に対する阻害活性 (*in vitro*)¹⁴⁾

DPP-4 の類縁酵素 (DPP-II、DPP-8、DPP-9、PEP、FAP α) に対する阻害活性はいずれも低かった。

■DPP-4 類縁酵素に対する阻害活性

類縁酵素	IC ₅₀ (nmol/L)
DPP-II	> 100,000
DPP-8	> 100,000
DPP-9	> 100,000
PEP	> 100,000
FAP α	> 100,000

PEP: prolyl endopeptidase (プロリンエンドペプチダーゼ)

FAP α : fibroblast activation protein α (線維芽細胞活性化タンパク質 α)

【試験方法】

DPP-II活性は、ラット腎臓抽出液の活性画分を酵素源とし、H-Lys-Ala-pNA \cdot 2HClを基質として測定した。PEP活性は、ラット脳から得られた活性画分を酵素源とし、Suc-Ala-Pro-pNAを基質として測定した。DPP-8、DPP-9及びFAP α は、ヒト型遺伝子発現細胞抽出液を部分精製して得られた活性画分を酵素源とし DPP-8 及び DPP-9 は Gly-Pro-pNA \cdot Tos を、FAP α は H-Ala-Pro-pNA \cdot HCl を基質として酵素活性を測定した。DPP-II及びFAP α は反応 60 分後、その他酵素は反応 90 分後に生成する pNA の吸光度 (405 nm) を指標に酵素活性を測定した。IC₅₀ 値はロジスティック曲線を用いて算出した。

③血漿中 DPP-4 阻害率 (健康成人男子)¹⁾

トレラグリブチン 100 mg を単回投与したとき、最高血漿中 DPP-4 阻害率 (E_{max}) 及び T_{max} は以下のとおりであった。

■血漿中 DPP-4 阻害率に関するパラメータ

投与群	プラセボ	トレラグリブチン 100 mg
n	18	8
E _{max} (% inhibition)	7.1 (2.90)	99.3 (0.14)
T _{max} (h)	114.3 (57.36)	1.2 (0.37)

平均 (SD)

【試験方法】

対象 : 健康成人男子 (26 例)

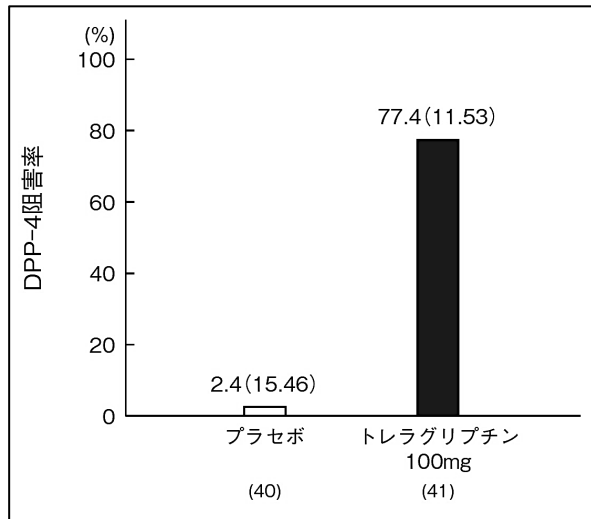
投与方法: トレラグリブチンとして 100 mg 又はプラセボを朝食 30 分前に単回経口投与した。

VI. 薬効薬理に関する項目

④最終投与 1 週間後の DPP-4 阻害率(2 型糖尿病患者)⁵⁾

トレラグリプチン 100 mg を週 1 回、12 週間投与したとき、最終投与 1 週間後の血漿中 DPP-4 阻害率は 77.4 %であった。

■最終投与 1 週間後の血漿中 DPP-4 阻害率



平均 (SD)、図下 () 内は例数

[試験方法]

対象 : 食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者
(最大解析対象集団: 110 例)

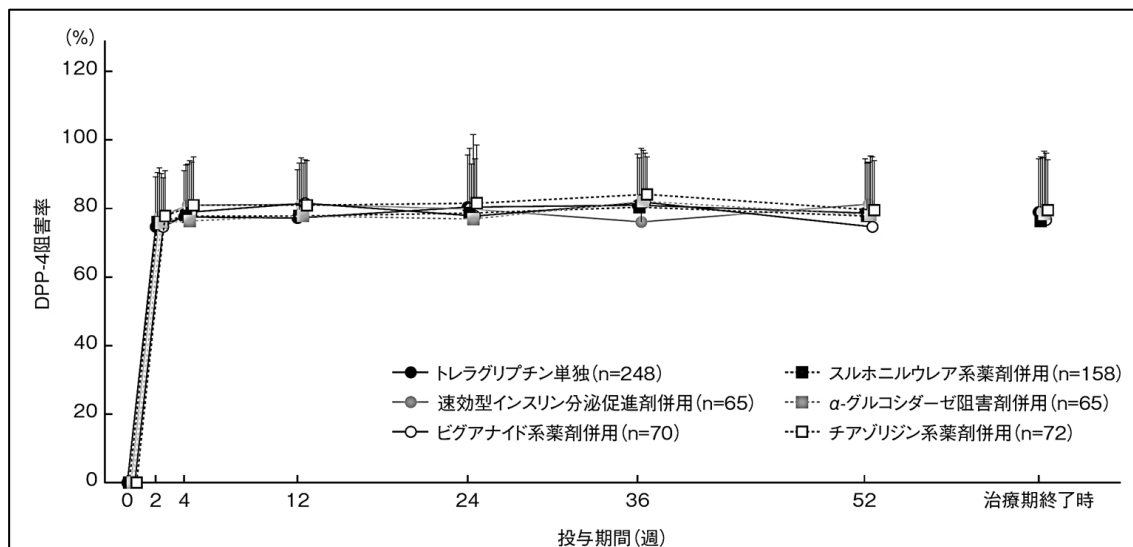
投与方法:トレラグリプチンとして 100 mg 又はプラセボを週 1 回、朝食前に 12 週間経口投与した。

VI. 薬効薬理に関する項目

⑤長期投与時の血漿中 DPP-4 阻害率(2 型糖尿病患者)¹⁰⁾

トレラグリプチン 100 mg を週 1 回、52 週間単独又は併用投与したとき、治療期終了時の血漿中 DPP-4 阻害率はトレラグリプチン単独群、スルホニルウレア系薬剤併用群、速効型インスリン分泌促進剤併用群、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用群、ビグアナイド系薬剤併用群及びチアゾリジン系薬剤併用群でそれぞれ 79.0 %、76.5 %、78.9 %、78.3 %、76.6 %及び 79.6 %であった。

■血漿中 DPP-4 阻害率の推移



平均+SD

【試験方法】

対象 : 食事療法、運動療法に加え基礎糖尿病治療薬を投与しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者(最大解析対象集団:680 例)

投与方法:トレラグリプチン 100 mg 単独又は基礎糖尿病治療薬に加えトレラグリプチン 100 mg を週 1 回、朝食前に 52 週間経口投与した。

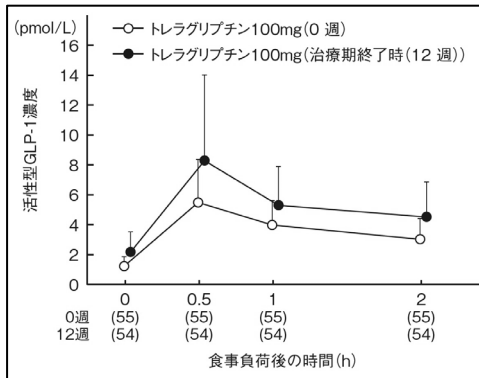
VI. 薬効薬理に関する項目

2) 耐糖能及び糖代謝改善作用

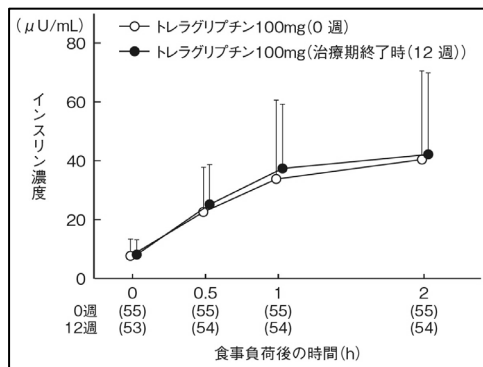
① 食事負荷試験(2型糖尿病患者)⁵⁾

食事負荷試験におけるトレラグリプチン 100 mg 群の活性型 GLP-1 濃度、インスリン濃度及び血糖値の推移並びにそれぞれの治療期終了時(12週)の AUC₀₋₂ 変化量は、以下のとおりであった。

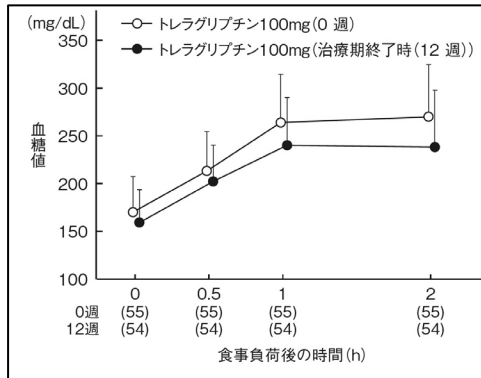
■ 活性型 GLP-1 濃度の推移



■ インスリン濃度の推移



■ 血糖値の推移



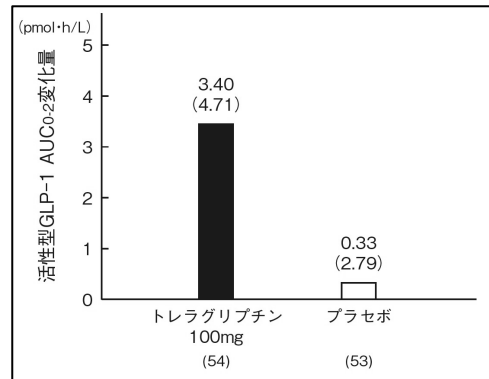
平均 ± SD、図下 () 内は例数

[試験方法]

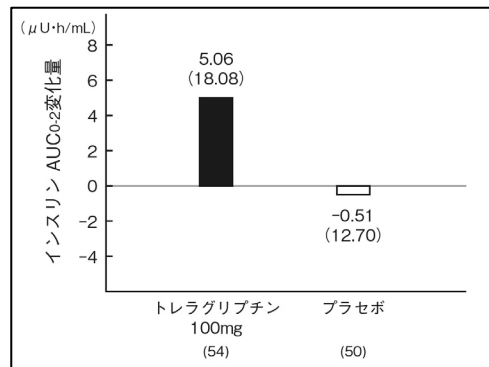
対象 : 食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (110 例)

投与方法: トレラグリプチンとして 100 mg 又はプラセボを週 1 回、朝食前に 12 週間投与した。対照観察期終了時 (0 週) 及び治療期終了時 (12 週) に食事負荷試験を行った。

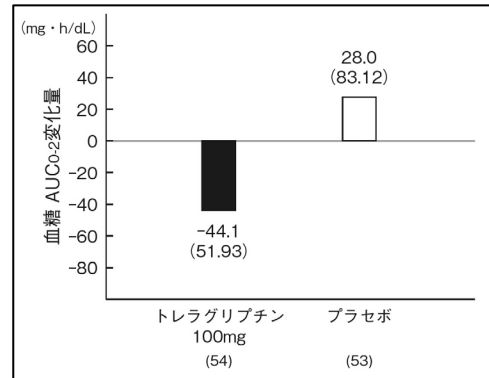
■ 活性型 GLP-1 AUC₀₋₂ 変化量 (治療期終了時(12 週))



■ インスリン AUC₀₋₂ 変化量 (治療期終了時(12 週))



■ 血糖 AUC₀₋₂ 変化量 (治療期終了時(12 週))



平均 (SD)、図下 () 内は例

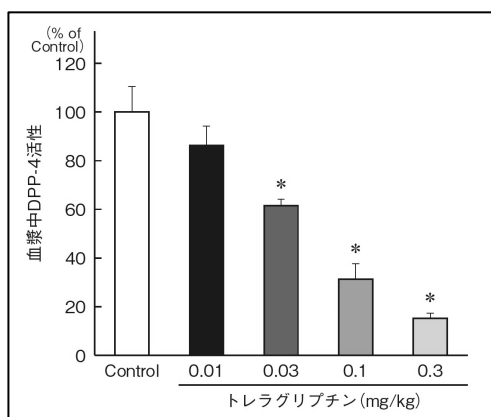
VI. 薬効薬理に関する項目

②非肥満 2 型糖尿病／インスリン分泌低下モデルにおける耐糖能改善作用(N-STZ-1.5 ラット)¹⁴⁾

(a) 血漿中 DPP-4 活性抑制及び活性型 GLP-1 増加作用

トレラグリプチン投与により、血漿中 DPP-4 活性の用量依存的な低下及び活性型 GLP-1 濃度の用量依存的な増加を認めた。

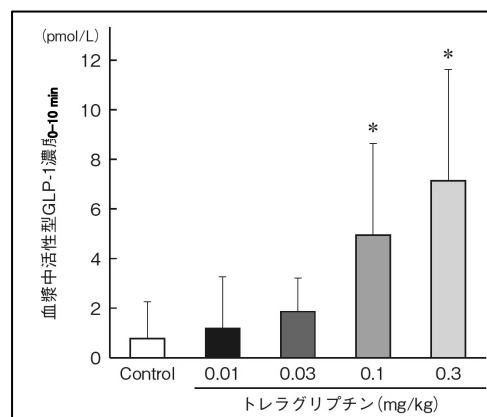
■グルコース負荷 30 分後の血漿中 DPP-4 活性



平均+SD (n=6)

* : $p \leq 0.025$ (vs Control 群、片側 Shirley-Williams 検定)

■グルコース負荷 10 分後の血漿中活性型 GLP-1 濃度



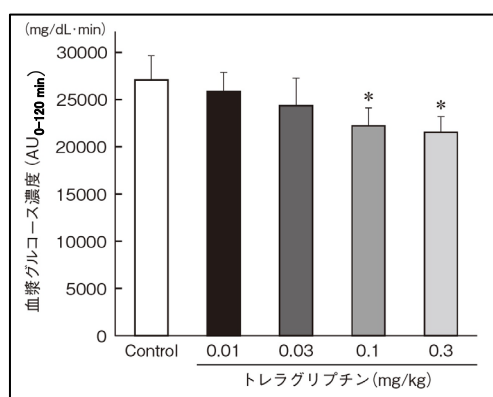
平均+SD (n=6)

* : $p \leq 0.025$ (vs Control 群、片側 Shirley-Williams 検定)

(b) 血漿グルコース低下及び血漿インスリン濃度増加作用

トレラグリプチン投与により、グルコース負荷後 120 分間の血漿グルコース濃度の AUC_{0-120 min} は 0.1 mg/kg 以上で有意に低下し、グルコース負荷 10 分後の血漿インスリン濃度は 0.03 mg/kg 以上で有意に増加した。

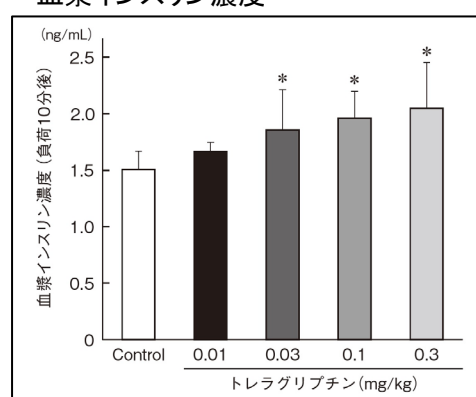
■血漿グルコース濃度の AUC_{0-120min}



平均+SD (n=6)

* : $p \leq 0.025$ (vs Control 群、片側 Williams 検定)

■グルコース負荷 10 分後の血漿インスリン濃度



平均+SD (n=6)

* : $p \leq 0.025$ (vs Control 群、片側 Shirley-Williams 検定)

[試験方法]

26 週齢の雄性 N-STZ-1.5 ラット (各群 6 例) を一晩絶食後、トレラグリプチンとして 0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg を単回経口投与し、投与 1 時間後に 1g/kg のグルコースを経口投与した。

グルコース負荷後 30 分に血漿中 DPP-4 活性を測定した。また、グルコース負荷前から負荷後 10 分までの血漿中の活性型 GLP-1 濃度の増加量を算出した。

グルコース負荷前及び負荷後 10、30、60 及び 120 分に採血を行い、血漿グルコース及び血漿インスリン濃度を測定した。

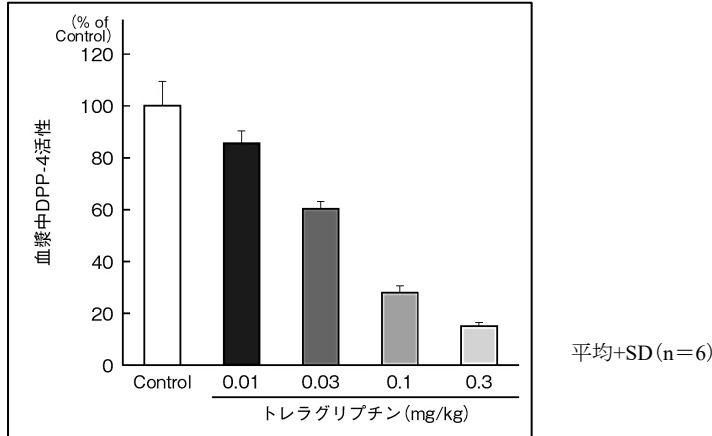
VI. 薬効薬理に関する項目

③肥満 2 型糖尿病／インスリン抵抗性モデルにおける耐糖能改善作用 (Wistar Fatty ラット)¹⁴⁾

(a) 血漿中 DPP-4 活性抑制作用

トレラグリブチン投与により、用量依存的な血漿中 DPP-4 活性の低下が認められた。

■ 血漿中 DPP-4 活性

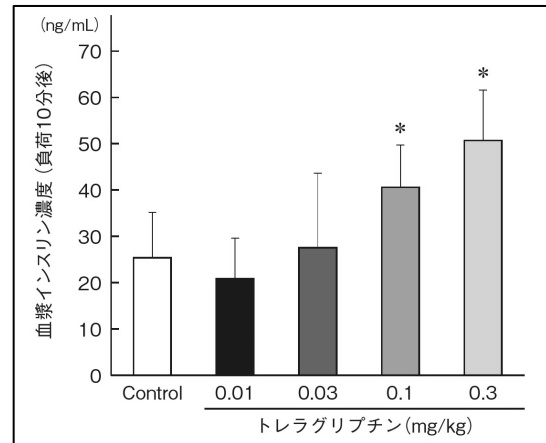
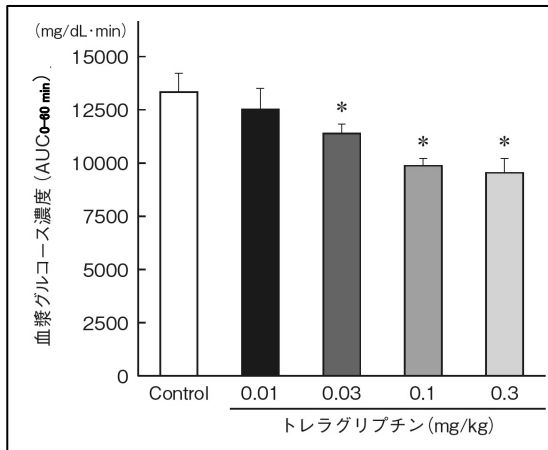


(b) 血漿グルコース低下作用及び血漿インスリン濃度増加作用

トレラグリブチン投与により、グルコース負荷後 60 分間の血漿グルコース濃度の $AUC_{0-60 \text{ min}}$ は 0.03 mg/kg 以上で有意に低下し、グルコース負荷 10 分後の血漿インスリン濃度は 0.1 mg/kg 以上で有意に増加した。

■ グルコース負荷 10 分後の血漿インスリン濃度

■ 血漿グルコース濃度の $AUC_{0-60 \text{ min}}$



[試験方法]

12 週齢の雌性 Wistar fatty ラット (各群 6 例) を一晩絶食後、トレラグリブチンとして 0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg を単回投与し、投与 1 時間後に 1g/kg のグルコースを経口投与した。

トレラグリブチン投与 40 分後の血漿中 DPP-4 活性を測定した。

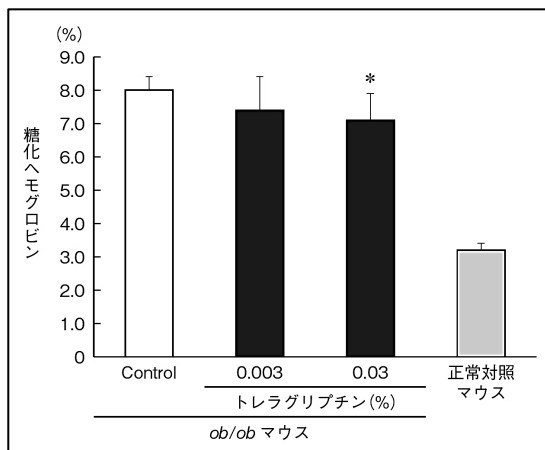
グルコース負荷前及び負荷後 10、30 及び 60 分に採血を行い、血漿グルコース及び血漿インスリン濃度を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

④肥満 2 型糖尿病モデルにおける糖尿病改善作用 (*ob/ob* マウス)¹⁴⁾

トレラグリプチン 0.03 %投与群で 0.9 %の糖化ヘモグロビン量の低下、血漿インスリン濃度の 1.9 倍増加及び膵インスリン含量の 1.8 倍増加を認めた。

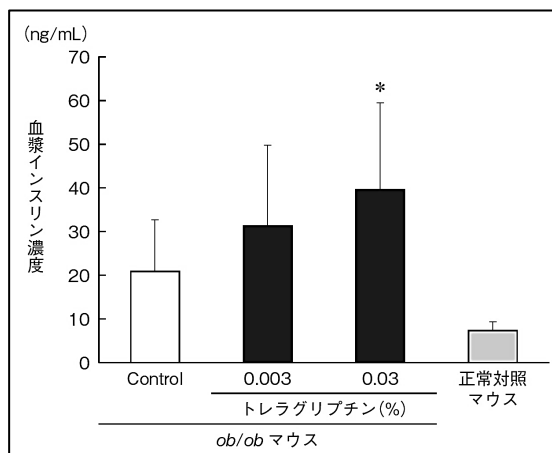
■糖化ヘモグロビン量



平均+SD (*ob/ob* マウス: n=8、正常対照マウス: n=5)

* : p<0.025 (vs Control 群、片側 Williams 検定)

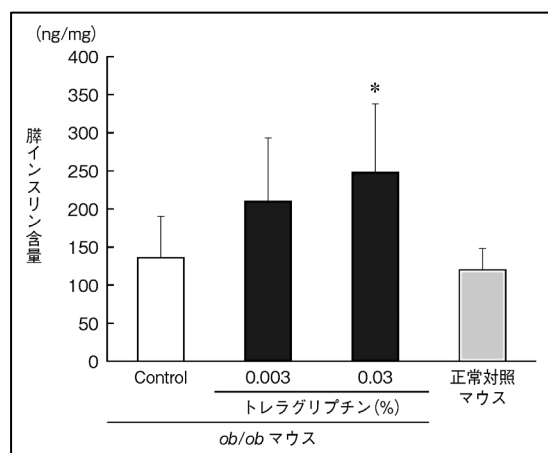
■血漿インスリン濃度



平均+SD (*ob/ob* マウス: n=8、正常対照マウス: n=5)

* : p<0.025 (vs Control 群、片側 Williams 検定)

■膵インスリン含量



平均+SD (*ob/ob* マウス: n=8、正常対照マウス: n=5)

* : p<0.025 (vs Control 群、片側 Williams 検定)

【試験方法】

7 週齢の雄性 *ob/ob* マウス(各群 8 例)及び正常対照マウス(5 例)を用いた。トレラグリプチンとして 0.003 及び 0.03 % (w/w) (投与量は 5.7 及び 51.9 mg/kg/日に相当)を 4 週間混餌投与した。4 週間混餌投与後の午前中に採血を行い、非絶食条件の血漿パラメータを測定した。その後、一晩絶食の後に膵臓を単離して膵臓中のインスリン含量を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

3) DPP-4 阻害薬(1日1回投与製剤)との比較

①DPP-4 に対する阻害活性の比較 (*in vitro*)¹⁴⁾

トレラグリプチンコハク酸塩は、アログリプチン安息香酸塩と比較して強い DPP-4 阻害活性を示した。

■ヒト DPP-4 阻害活性の IC₅₀ 値

対象	トレラグリプチンコハク酸塩	アログリプチン安息香酸塩
IC ₅₀ [95%信頼区間] (nmol/L)	1.3[1.1, 1.5]	5.3[5.0, 5.7]

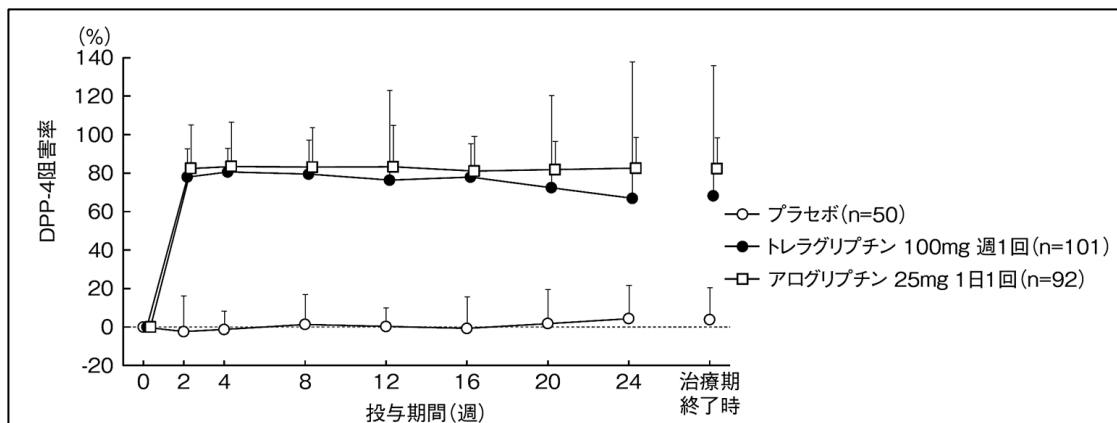
[試験方法]

組換え型ヒト DPP-4 タンパクを酵素源として使用した。Gly-Pro-AMC を基質として 15 分間反応を行い、生成する AMC (7-amino-4-methylcoumarin) の蛍光強度 (Ex:380nm/Em:460nm) を指標に酵素活性を測定した。IC₅₀ 値はロジスティック曲線を用いて算出した。

②血漿中 DPP-4 阻害率の比較 (2 型糖尿病患者)⁶⁾

トレラグリプチン 100 mg を週 1 回又はアログリプチン 25 mg を 1 日 1 回、24 週間投与したときの血漿中 DPP-4 阻害率の推移は、以下のとおりであった。

■血漿中 DPP-4 阻害率の推移



平均±SD

[試験方法]

対象 : 食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (最大解析対象集団:243 例)

投与方法:トレラグリプチンとして 100 mg 又はプラセボを週 1 回、アログリプチンとして 25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、朝食前に 24 週間経口投与した。

(3) 作用発現時間・持続時間

健康成人男子 (8 例) にトレラグリプチンとして 100 mg を単回経口投与した時の血漿中 DPP-4 阻害率は 1.2 (0.37) 時間後にピークに達し、投与 1 週間後まで DPP-4 阻害活性の持続が認められた (平均 (SD))¹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

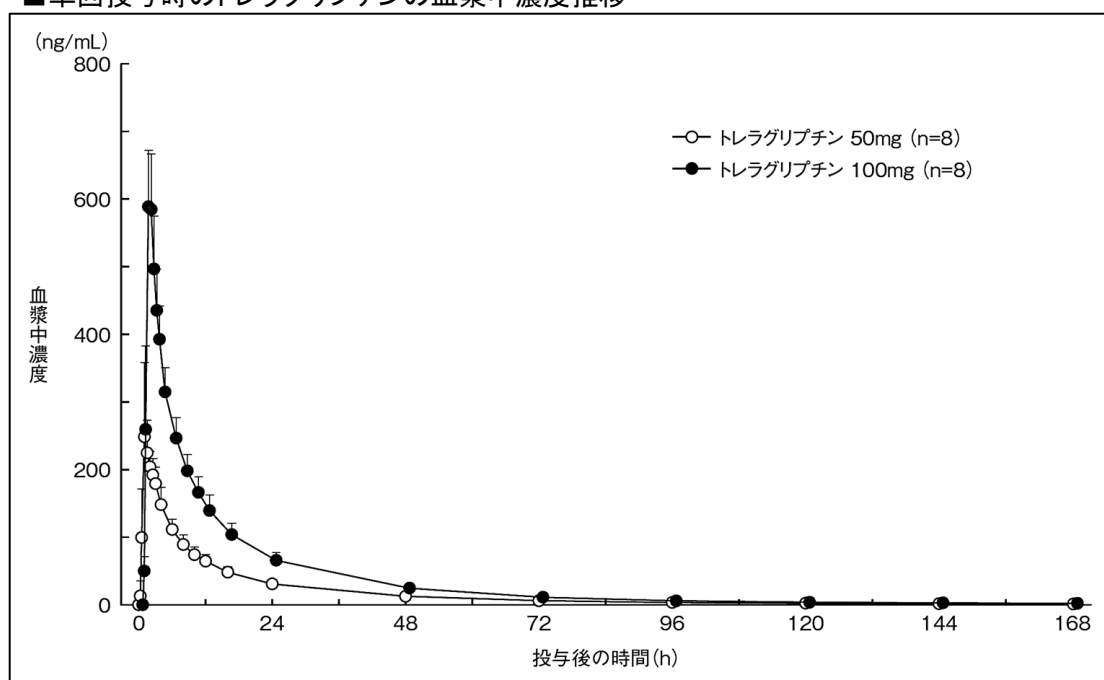
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与¹⁾

健康成人男子(16例)を対象に、トレラグリプチンとして50 mg又は100 mgを朝食開始30分前に単回投与したとき、血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

トレラグリプチン100 mg群における投与168時間後の血漿中濃度の平均値は2.1 ng/mLであった。

■単回投与時のトレラグリプチンの血漿中濃度推移



平均+SD

■薬物動態パラメータ

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2(0-72)} (h)	T _{1/2(0-168)} (h)
50 mg	8	268.3 (88.8)	1.5 (0.7)	3,106.7 (329.3)	20.0 (2.6)	53.9 (6.6)
100 mg	8	619.4 (77.3)	1.3 (0.4)	6,601.7 (845.4)	18.5 (1.9)	54.3 (7.9)

平均(SD)

注意: 本剤の用法及び用量

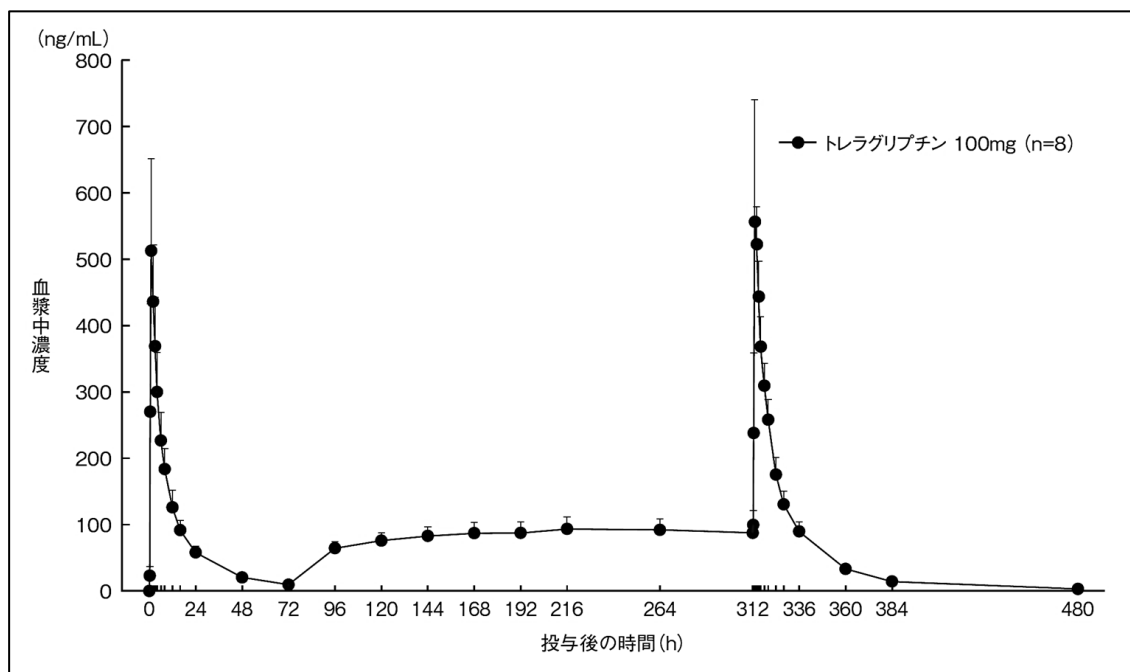
通常、成人にはトレラグリプチンとして100 mgを1週間に1回経口投与する。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与²⁾

健康成人男子(9例)を対象に、トレラグリプチンとして100mgを朝食開始30分前に単回投与(1日目)した後、4日目より14日目まで1日1回、11日間連続投与した。投与1日目及び投与14日目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、投与14日目までにはほぼ定常状態に達しているものと考えられた。

■反復投与時のトレラグリプチンの血漿中濃度推移



平均+SD

■薬物動態パラメータ

投与量	n	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} [*] (ng·h/mL)	T _{1/2(0-72)} (h)
100 mg	8	1日目	544.3 (122.0)	1.3 (0.5)	5,572.3 (793.2)	17.9 (2.1)
		14日目	602.6 (149.5)	1.5 (0.8)	5,292.9 (613.8)	17.6 (1.3)

平均(SD)、※14日目はAUC_{0-tau}

■累積係数(R)と蓄積性評価(AI)

投与量	n	R(AUC) ^{a)}	R(C _{max}) ^{b)}	AI(AUC) ^{c)}	AI(T _{1/2}) ^{d)}
100 mg	8	1.321 (0.1056)	1.141 (0.3153)	0.953 (0.0734)	0.994 (0.1198)

平均(SD)

a) : R(AUC) = AUC_{0-tau}(14日目) / AUC₀₋₂₄(1日目)

c) : AI(AUC) = AUC_{0-tau}(14日目) / AUC_{0-inf}(1日目)

b) : R(C_{max}) = C_{max}(14日目) / C_{max}(1日目)

d) : AI(T_{1/2}) = T_{1/2}(14日目) / T_{1/2}(1日目)

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはトレラグリプチンとして100mgを1週間に1回経口投与する。

VII. 薬物動態に関する項目

3) 活性代謝物の速度論的パラメータ¹⁾

健康成人男子(8例)を対象にトレラグリプチンとして100mgを朝食30分前に単回投与した時の代謝物 M-I の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	T _{1/2} ^{a)} (h)
代謝物 M-I	8	0.7(0.5)	1.6(0.5)	21.9(13.7)	22.1(5.7)

平均(SD)、a): n=7

(3) 中毒域

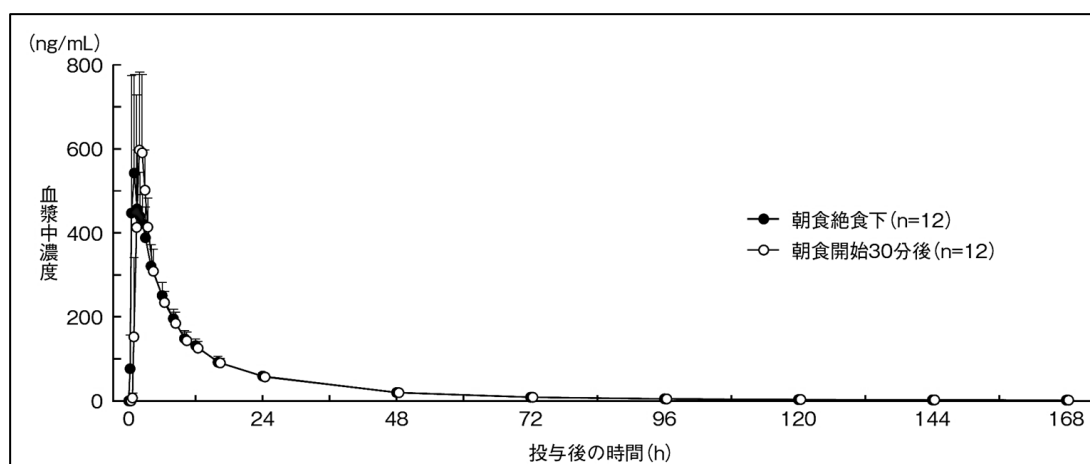
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響¹⁵⁾

健康成人男子(12例)を対象に、トレラグリプチンとして100mgをクロスオーバー法で朝食絶食下又は朝食開始30分後に単回投与したとき、血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。朝食開始30分後投与は、朝食絶食下投与と比較して、C_{max}は16.8%増加、AUC_{0-inf}は2.5%減少した。

■絶食下及び食後単回投与時のトレラグリプチンの血漿中濃度推移



平均+SD

■薬物動態パラメータ

投与条件	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	T _{1/2(0-168)} (h)
朝食絶食下	12	640.1(189.0)	1.3(0.9)	6,047.5(634.1)	56.4(6.7)
朝食開始30分後	12	734.3(159.0)	1.6(0.5)	5,890.0(553.8)	53.4(6.1)

平均(SD)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 薬物間相互作用

①グリメピリド※、メトホルミン[外国人データ]^{16,17)}

トレラグリプチンとグリメピリド又はメトホルミンを併用した時、トレラグリプチン及びこれら併用薬剤の薬物動態に明らかな影響は認められなかった。

健康成人(12例)にトレラグリプチンとして200 mgを1日1回11日間反復投与し、投与11日目にグリメピリド1 mgを単回併用投与した時、単独投与時と比較して、トレラグリプチン及びグリメピリド未変化体のAUC_{0-inf}及びC_{max}の調整済み平均値の比の点推定値[両側90%信頼区間]は、それぞれトレラグリプチンで99.6%[97.0, 102.3]、104.3%[94.5, 115.1]、グリメピリド未変化体で103.5%[99.1, 108.1]、121.5%[109.6, 134.8]であった。

健康成人(48例)にトレラグリプチンとして100 mgを1日1回及びメトホルミンとして1,000 mgを1日2回12日間反復投与(クロスオーバー試験)した時、単独投与時と比較して、トレラグリプチン及びメトホルミンのAUC_{0-tau}及びC_{max}の調整済み平均値の比の点推定値[両側90%信頼区間]は、それぞれトレラグリプチンで105.0%[102.3, 107.8]、108.5%[100.6, 117.0]、メトホルミンで90.4%[84.1, 97.2]、73.3%[66.6, 80.6]であった。

※グリメピリドは日本人のデータ

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはトレラグリプチンとして100 mgを1週間に1回経口投与する。

②カフェイン、トルブタミド、デキストロメルフアン、ミダゾラム[外国人データ]¹⁸⁾

トレラグリプチンとカフェイン、トルブタミド、デキストロメルフアン又はミダゾラムを併用した時、これら併用薬剤の薬物動態に明らかな影響は認められなかった。

健康成人(18例)に、対照として1日目にチトクロム P-450 の基質(カフェイン 200 mg、トルブタミド 500 mg、デキストロメルフアン 30 mg 及びミダゾラム 4 mg のカクテル)を単回経口投与した後、4日目より14日目までの11日間にトレラグリプチンとして100 mgを1日1回反復経口投与するとともに、14日目にチトクロム P-450 の基質カクテルを単回併用投与した。

カフェイン、トルブタミド、ミダゾラム及び各代謝物のAUC_{0-tlqc}、AUC_{0-inf}及びC_{max}の調整済み平均値の比(併用投与/単独投与)の両側90%信頼区間はいずれも80~125%の範囲内であった。

デキストロメルフアンのAUC_{0-tlqc}、AUC_{0-inf}及びC_{max}の調整済み平均値の比の点推定値[両側90%信頼区間]は、それぞれ117.9%[98.8, 140.7]、110.5%[95.2, 128.2]及び111.3%[95.5, 129.8]であったが、代謝物デキストルフアンのAUC_{0-tlqc}、AUC_{0-inf}及びC_{max}の調整済み平均値の比の両側90%信頼区間は80~125%の範囲内であった。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはトレラグリプチンとして100 mgを1週間に1回経口投与する。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

コンパートメントモデルによらない解析(ノンコンパートメントモデル)

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数¹⁾

健康成人(各8例)に、トラグリプチンとして100 mgを単回投与したとき、みかけの消失相の消失速度の平均(SD)は朝食30分前投与0.0129(0.00196)h⁻¹、朝食絶食下投与0.0115(0.00120)h⁻¹であった。

(4) クリアランス¹⁾

健康成人(各8例)に、トラグリプチンとして100 mgを単回投与したとき、みかけの全身クリアランスの平均(SD)は、朝食30分前投与15.35(1.743)L/h、朝食絶食下投与15.38(1.203)L/hであった。

腎クリアランスは、朝食30分前投与11.63(1.357)L/h、朝食絶食下投与12.07(0.982)L/hであった。

(5) 分布容積^{19,20)}

[外国人データ]

健康成人(31例)を対象に、トラグリプチンとして50 mgを経口投与した時の消失相における見かけの分布容積は689.32~1334.46 Lであった(平均値)。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはトラグリプチンとして100 mgを1週間に1回経口投与する。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析²¹⁾

(1) 解析方法

国内で実施した第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相単独長期投与又は併用長期投与試験及び第Ⅰ相単回投与試験で測定されたトレラグリプチンの血漿中濃度を併合し、母集団薬物動態解析を実施した。解析には、2 コンパートメントモデルを選択した。

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析を行った結果、クレアチニンクリアランス、体表面積の低下、又はLDHの増加によりトレラグリプチンの血漿中濃度が上昇する傾向が示された。

4. 吸収²²⁾

■吸収率

<参考> [ラット、イヌ]

ラット又はイヌに¹⁴Cトレラグリプチンコハク酸塩を経口及び静脈内投与したときの血漿中総放射能濃度のAUC比から、吸収率はそれぞれ67.1%及び96.1%であった。

■吸収部位・吸収経路

<参考> [ラット]

¹⁴Cトレラグリプチンコハク酸塩を空腸ループ形成ラットに投与した結果、消化管内に投与されたトレラグリプチンコハク酸塩はほとんどがトレラグリプチンとして門脈から吸収されると考えられた。また、¹⁴Cトレラグリプチンコハク酸塩を胸管ろう形成ラットに経口投与した結果、トレラグリプチンコハク酸塩はリンパ経由でほとんど吸収されないと考えられた。

■バイオアベイラビリティ

<参考> [ラット、イヌ]

ラット又はイヌにトレラグリプチンコハク酸塩を経口及び静脈内投与した時の血漿中トレラグリプチン濃度のAUC比から求めたバイオアベイラビリティの平均(SD)は、ラットで50.3(8.2)%、イヌで129.8(37.6)%であった。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

「VII.5.(5)その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液-胎盤関門通過性

<参考>[ラット]²³⁾

妊娠18日目のラットに[¹⁴C]トレラグリプチンコハク酸塩(トレラグリプチンとして3 mg/kg)を経口投与したとき、濃度は低いトレラグリプチン及びその由来成分の一部は胎児血漿に移行し、胎児血漿中の主成分はトレラグリプチンであると考えられた。

■胎児への移行性

試料	化合物	濃度(µg/mL、トレラグリプチン換算値)				
		1時間	4時間	8時間	24時間	48時間
母体血漿	総放射能	0.168(0.016) [100.0]	0.197(0.038) [100.0]	0.082(0.009) [100.0]	0.006(0.001)	0.002(0.000)
	トレラグリプチン	0.137 [81.5]	0.157 [79.7]	0.063 [76.8]	—	—
	代謝物 M-I	0.008 [4.8]	0.009 [4.6]	<LOQ [0.0]	—	—
	その他	0.023 [13.7]	0.031 [15.7]	0.019 [23.2]	—	—
胎盤 ^{a)}	総放射能	0.590(0.039)	0.833(0.100)	0.571(0.009)	0.051(0.004)	0.017(0.006)
羊水	総放射能	0.012(0.003)	0.045(0.014)	0.065(0.006)	0.010(0.002)	<LOQ
胎児血漿	総放射能	0.042(0.003) [100.0]	0.057(0.010) [100.0]	0.033(0.001) [100.0]	<LOQ	<LOQ
	トレラグリプチン	0.037 [88.1]	0.049 [86.0]	0.029 [87.9]	—	—
	代謝物 M-I	<LOQ [0.0]	<LOQ [0.0]	<LOQ [0.0]	—	—
	その他	0.005 [11.9]	0.008 [14.0]	0.004 [12.1]	—	—
胎児 ^{a)}	総放射能	0.125(0.007)	0.166(0.025)	0.108(0.002)	0.014(0.001)	0.006(0.001)

総放射能は平均(SD)(n=3)、トレラグリプチン及び代謝物はプール試料の値(n=3)

LOQ:定量下限値、—:測定せず、[]内は放射能に対する%

a): µg/g

(3) 乳汁への移行性

<参考>[ラット]²⁴⁾

出産14日目の授乳ラットに[¹⁴C]トレラグリプチンコハク酸塩(トレラグリプチンとして3 mg/kg)を経口投与したとき、トレラグリプチン由来成分の一部は乳汁へ移行し、乳汁中の主要成分はトレラグリプチンであると考えられた。

VII. 薬物動態に関する項目

■乳汁への移行性

試料	化合物	濃度 (µg/mL、トセラグリプチン換算値)			
		1 時間	4 時間	24 時間	48 時間
血漿	総放射能	0.307 (0.049) [100.0]	0.284 (0.042) [100.0]	0.008 (0.001) [100.0]	0.003 (0.001)
	トセラグリプチン	0.278 [90.6]	0.244 [85.9]	0.005 [62.5]	—
	代謝物 M-I	0.005 [1.6]	0.010 [3.5]	<LOQ [0.0]	—
	その他	0.024 [7.8]	0.030 [10.6]	0.003 [37.5]	—
乳汁	総放射能	0.373 (0.057) [100.0]	0.298 (0.060) [100.0]	0.017 (0.008) [100.0]	0.002 (0.001)
	トセラグリプチン	0.339 [90.9]	0.229 [76.8]	0.006 [35.3]	—
	代謝物 M-I	0.016 [4.3]	0.041 [13.8]	<LOQ [0.0]	—
	その他	0.018 [4.8]	0.028 [9.4]	0.011 [64.7]	—

総放射能は平均 (SD) (n=4)、トセラグリプチン及び代謝物はプール試料の値 (n=4)

LOQ: 定量下限値、—: 測定せず、[]内は総放射能に対する%

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

＜参考＞[ラット]²³⁾

ラットに[¹⁴C]トレラグリプチンコハク酸塩(トレラグリプチンとして 3 mg/kg)を経口投与したとき、総放射能の組織内濃度は全ての組織において投与後 1 時間又は 6 時間で最大値を示した。投与後 1 時間における組織内総放射能濃度は、腸壁、腎臓、胃壁、肝臓、肺、下垂体、顎下腺、副腎、膀胱、膵臓、脾臓において血漿よりも高かった。一方、精巣、脳、脊髄では血漿よりも低かった。

■各組織への移行性

組織	放射能濃度(μg/g、トレラグリプチン換算値)					
	15 分	1 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血液 ^{a)}	0.049(0.013)	0.099(0.004)	0.091(0.019)	0.006(0.001)	0.002(0.000)	0.001(0.001)
血漿 ^{a)}	0.056(0.011)	0.114(0.005)	0.104(0.021)	0.007(0.001)	0.002(0.001)	<LOQ
脳	0.005(0.001)	0.017(0.004)	0.022(0.001)	0.003(0.001)	0.001(0.000)	0.000(0.001)
脊髄	0.005(0.001)	0.011(0.002)	0.018(0.002)	0.004(0.001)	<LOQ	<LOQ
下垂体	0.091(0.083)	0.648(0.112)	1.331(0.140)	0.098(0.047)	<LOQ	<LOQ
眼球	0.017(0.002)	0.071(0.011)	0.125(0.015)	0.008(0.002)	0.001(0.001)	<LOQ
ハーダー腺	0.071(0.012)	0.371(0.028)	0.649(0.088)	0.018(0.005)	0.008(0.002)	0.002(0.001)
顎下腺	0.181(0.029)	0.637(0.064)	0.891(0.210)	0.034(0.004)	0.006(0.000)	0.003(0.001)
甲状腺	0.154(0.042)	0.432(0.096)	0.402(0.075)	0.021(0.037)	<LOQ	<LOQ
胸腺	0.044(0.009)	0.203(0.014)	0.287(0.024)	0.050(0.005)	0.007(0.002)	0.001(0.000)
心臓	0.119(0.011)	0.268(0.021)	0.273(0.067)	0.024(0.002)	0.009(0.002)	0.005(0.001)
肺	0.496(0.045)	0.907(0.067)	1.366(0.165)	0.279(0.032)	0.108(0.010)	0.051(0.008)
肝臓	0.886(0.234)	1.895(0.314)	1.572(0.291)	0.204(0.007)	0.037(0.002)	0.010(0.001)
脾臓	0.207(0.037)	0.537(0.066)	0.534(0.083)	0.081(0.003)	0.013(0.002)	0.005(0.002)
膵臓	0.173(0.028)	0.567(0.059)	0.654(0.112)	0.035(0.003)	0.011(0.001)	0.004(0.002)
副腎	0.257(0.055)	0.635(0.061)	0.500(0.085)	0.060(0.013)	0.004(0.008)	<LOQ
腎臓	1.075(0.178)	2.725(0.258)	3.125(0.086)	1.561(0.104)	0.523(0.046)	0.065(0.027)
精巣	0.008(0.002)	0.046(0.006)	0.270(0.059)	0.186(0.041)	0.037(0.005)	0.003(0.000)
骨格筋	0.023(0.003)	0.118(0.013)	0.170(0.025)	0.004(0.001)	0.001(0.000)	<LOQ
皮膚	0.039(0.010)	0.135(0.016)	0.167(0.031)	0.025(0.002)	0.009(0.000)	0.003(0.001)
白色脂肪	0.007(0.006)	0.056(0.019)	0.070(0.025)	<LOQ	<LOQ	<LOQ
大腿骨	0.015(0.008)	0.068(0.021)	0.067(0.022)	0.004(0.003)	<LOQ	<LOQ

平均(SD)(n=3)、LOQ: 定量下限値

a) : μg/mL

VII. 薬物動態に関する項目

組織	放射能濃度 (µg/g、トレラグリプチン換算値)					
	15 分	1 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間
骨髄	0.103 (0.013)	0.376 (0.040)	0.405 (0.050)	0.042 (0.004)	0.005 (0.004)	<LOQ
膀胱	0.068 (0.013)	0.588 (0.200)	0.477 (0.062)	0.120 (0.014)	0.091 (0.005)	0.080 (0.008)
胃壁	1.804 (0.173)	2.044 (0.163)	0.613 (0.146)	0.022 (0.004)	0.007 (0.001)	0.004 (0.001)
腸壁	1.256 (0.422)	3.253 (0.865)	1.274 (0.049)	0.068 (0.004)	0.028 (0.006)	0.021 (0.004)

平均 (SD) (n=3)、LOQ: 定量下限値

a) : µg/mL

(6) 血漿蛋白結合率

[外国人データ]¹⁹⁾

健康成人 (24 例) を対象に、トレラグリプチンとして 50 mg を単回投与したとき、トレラグリプチンの血漿中蛋白非結合型の割合は 0.76~0.79 であった。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはトレラグリプチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。

<参考> [in vitro]²³⁾

ラット、イヌ及びヒトの血漿に [¹⁴C]トレラグリプチンコハク酸塩を添加したとき、血漿蛋白結合率は以下のとおりであった。

トレラグリプチン 血漿中濃度 (µg/mL)	血漿蛋白結合率 (%)		
	ラット	イヌ	ヒト
0.1	54.7	25.2	27.6
1	42.6	22.8	26.5
10	24.1	22.9	22.1

3 回測定 の 平均値

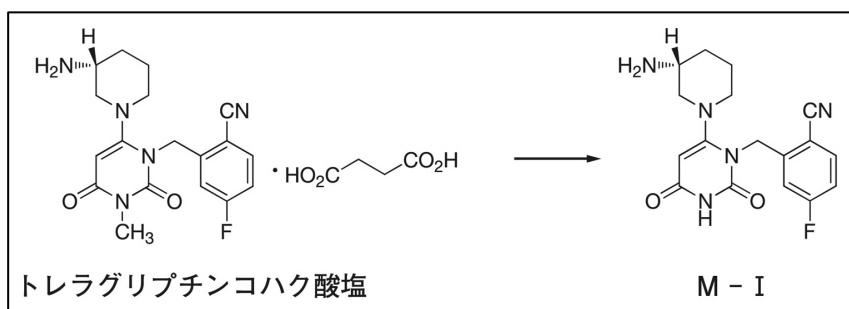
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

＜参考＞[ラット、イヌ]²⁵⁾

トレラグリプチンコハク酸塩は生体内において N-脱メチル化により生成し薬理活性を有する M-I に代謝されると考えられた。

■ 推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

＜参考＞[*in vitro*]²⁵⁾

- (1) 各種ヒト CYP 分子種発現ミクロソームを用いた代謝試験の結果、代謝物 M-I は主に CYP2D6、その他複数の代謝物は主に CYP3A4 により生成した。
- (2) ヒト肝ミクロソームを用いて各種 CYP 分子種に対する阻害作用を調べた結果、トレラグリプチンは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 に対し阻害作用を示さなかった(直接阻害作用及び代謝由来阻害作用 IC₅₀ 値: 100 μmol/L 以上)。CYP3A4/5 に対しては弱い阻害活性を示した[直接阻害作用 IC₅₀ 値: 100 μmol/L 以上、代謝由来阻害作用 IC₅₀ 値: 12 μmol/L (ミダゾラム 1'-水酸化活性) 及び 28 μmol/L (テストステロン 6β-水酸化活性)]。
- (3) ヒト初代肝細胞を用いて各種 CYP 分子種に対する誘導作用を調べた結果、トレラグリプチンの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用は認められなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

＜参考＞[ラット、イヌ]²²⁾

初回通過効果は受けにくいと推察された。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及びその結合

ヒト血漿中の活性代謝物 M-1 はトレラグリプチン未変化体の 1%未満であった²⁶⁾。

<参考> [ラット]¹⁴⁾

代謝物 M-I の IC₅₀ 値は 6.9 nmol/L であった。

7. 排泄

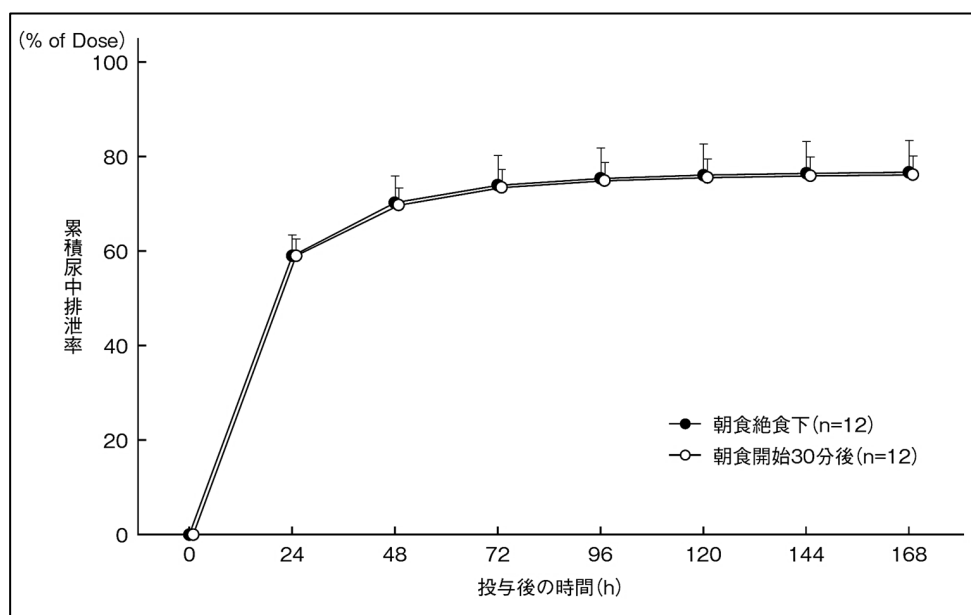
■ 排泄部位及び経路¹⁾

主に尿中に排泄される。

■ 排泄率¹⁵⁾

健康成人男子 (12 例) を対象に、トレラグリプチンとして 100 mg を朝食絶食下又は朝食開始 30 分後に単回経口投与したとき、投与 168 時間後までのトレラグリプチンの累積尿中排泄率はそれぞれ 76.6%、76.1%であった。

■ トレラグリプチンの累積尿中排泄率の推移



平均+SD

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

8. トランスポーターに関する情報

＜参考＞[*in vitro*]²⁷⁾

- (1)トレラグリプチンコハク酸塩の P 糖蛋白質(P-gp)阻害作用を検討するため、P-gp 基質である[³H]ジゴキシンの Caco-2 細胞透過に対する影響を検討した。トレラグリプチンは[³H]ジゴキシンの輸送をわずかに阻害した(IC₅₀値:500 μmol/L 以上)。
- (2)BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する阻害作用を検討した。トレラグリプチンは有機カチオントランスポーターOCT2 の基質であるメトホルミンの取り込みに対して阻害作用を示した(IC₅₀値:55.9 μmol/L)。

9. 透析等による除去率

血液透析[外国人データ]¹⁹⁾

末期腎不全患者(6 例)を対象に、トレラグリプチンとして 50 mg を単回投与したとき、4 時間の血液透析で投与量の 9.2 % (平均値、n=4)が除去された。

注意:本剤の用法及び用量

通常、成人にはトレラグリプチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。

10. 特定の背景を有する患者

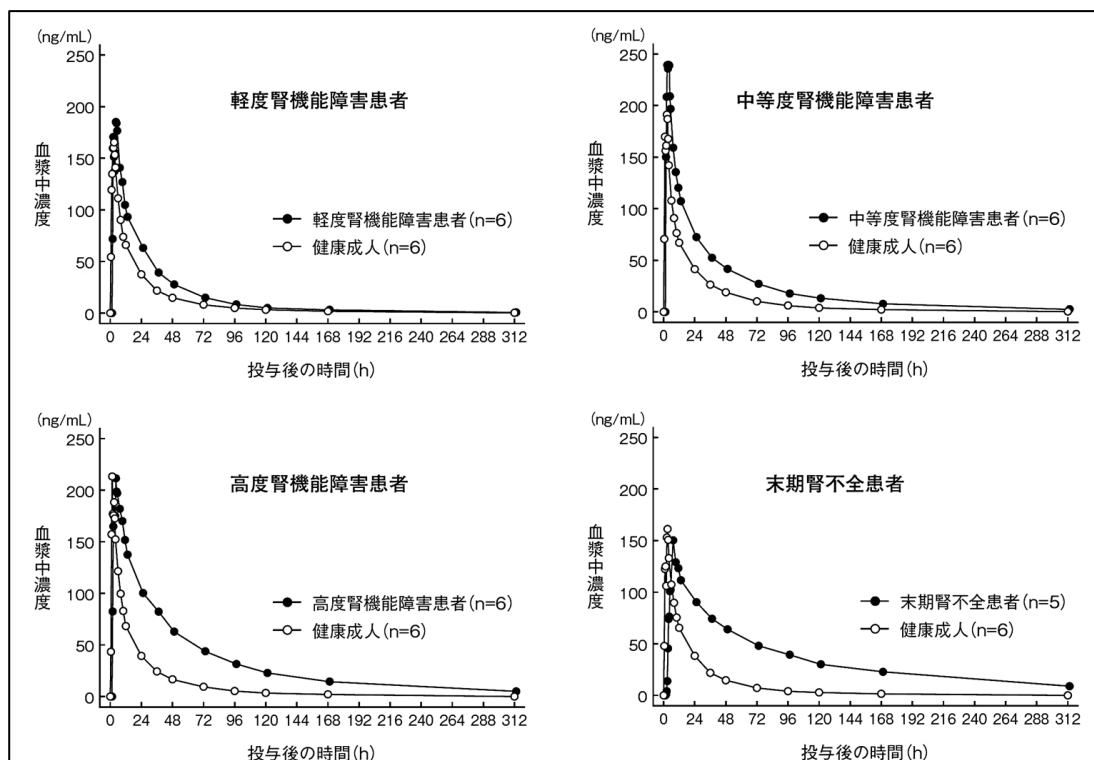
(1) 腎機能障害患者での検討[外国人データ]¹⁹⁾

軽度腎機能障害患者(Ccr:50<~<=80)、中等度腎機能障害患者(Ccr:30<~<=50)、高度腎機能障害患者(Ccr:<30)、末期腎不全患者及び年齢、性別、人種及び体重を対応させた健康成人(各 6 例)を対象に、トレラグリプチンとして 50 mg を絶食下で単回投与したとき、血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

AUC_{0-t_{1/2c}} 及び C_{max} は健康成人と比較して軽度腎機能障害患者で 55.7 %増加、36.3 %増加、中等度腎機能障害患者で 105.7 %増加、12.9 %増加、高度腎機能障害患者で 201.4 %増加、9.1 %増加、末期腎不全患者で 268.1 %増加、13.8 %低下した。

VII. 薬物動態に関する項目

■ 腎機能障害患者のトレラグリプチンの血漿中濃度推移



平均値

■ 薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	軽度	健康成人	中等度	健康成人	高度	健康成人	末期腎不全	健康成人
n	6	6	6	6	6	6	5	6
C_{max} (ng/mL)	236.36	173.36	264.35	234.07	240.62	220.55	154.24	178.89
T_{max} (h) ^{a)}	3.25	2.75	1.75	2.00	3.00	2.25	6.00	2.50
$AUC_{0-t_{1/2}}$ (ng·h/mL)	4,807.22	3,087.08	7,209.65	3,505.31	10,344.81	3,431.79	10,837.04	2,944.16
$T_{1/2(0-312)}$ (h) ^{b)}	67.82	55.56	82.60	64.68	88.45	56.43	107.97	56.75

調整済み平均値、a) : 中央値、b) : 平均値

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはトレラグリプチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 肝機能障害患者での検討[外国人データ]²⁰⁾

中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh^{*}スコア 7~9、8 例) 及び年齢、性別、人種、喫煙歴及び体重を対応させた健康成人 (8 例) を対象にトレラグリブチンとして 50 mg を絶食下で単回投与したとき、薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

健康成人と比較して、中等度肝機能障害患者では AUC_{0-inf} は 5.1 % 増加、 C_{max} は 4.3 % 低下した。

※ ビリルビン、アルブミン、PT(プロトロンビン時間) 又は INR(国際標準比)、肝性脳症、腹水症の状態からスコア化する分類

■薬物動態パラメータ

	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h) ^{a)}	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$T_{1/2(0-72)}$ (h) ^{b)}
中等度肝機能障害患者	8	148.83	2.00	2596.14	24.92
健康成人	7	155.50	3.00	2471.04	22.60

調整済み平均値、a): 中央値、b): 平均値

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはトレラグリブチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- 2.2 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。]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

2.1 経口糖尿病用薬共通の注意事項である。

重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡のような急性代謝失調の状態に対しては、インスリン療法が絶対的適応であり、また、1型糖尿病は本剤の効能ではない。

重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者では、その基本的病態である細胞内外の脱水、ケトアシドーシス、電解質喪失、高血糖に対する是正を行わなければならない、経時的に得られる検査結果を参考に、適切なインスリンの投与、水分及び電解質の補給を積極的に行うことが必要である。

2.2 経口糖尿病用薬共通の注意事項である。

重症感染症を合併する糖尿病では、感染によるインスリン抵抗性の増大等により血糖値が著しく上昇し、糖尿病性昏睡に至ることもあり、インスリン注射による的確な血糖管理が望まれる。手術前後の患者では、精神的なストレス、手術侵襲による身体的ストレス、術後の感染症等による血糖コントロール状況の変化が考えられることから、安定した血糖値が得られるまでインスリン注射による的確な血糖管理が望まれる。

重篤な外傷のある患者では、外傷による身体的・精神的なストレスによる血糖コントロール状況の変化が考えられることから、インスリン注射による的確な血糖管理が望まれる。

2.3 医薬品における一般的な注意事項である。

このような患者では過敏症が再発する可能性が高いと考えられるため、本剤による過敏症が発現した患者には、本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4. 用法又は用量に関連する注意」を参照すること。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 低血糖を起こすおそれがあるので、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し、注意を喚起すること。[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[11.1.3 参照]
- 8.3 本剤は 1 週間に 1 回経口投与する薬剤であり、投与中止後も作用が持続するので、血糖値や副作用の発現について十分留意すること。
また、本剤投与中止後に他の糖尿病用薬を使用するときは、血糖管理状況等を踏まえ、その投与開始時期及び用量を検討すること。[16.1.1、16.1.2、18.2.2 参照]
- 8.4 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、本剤を 2～3 ヶ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。
- 8.5 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1 参照]
- 8.6 本剤と GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

<解説>

- 8.1 糖尿病用薬による糖尿病治療において、低血糖は重要で基本的な注意事項である。患者に対し低血糖症状及びその対処法について十分説明すること。
- 8.2 市販後の調査において急性膵炎の症例が報告されていることから記載している。持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状がみら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。
- 8.3 本剤は週 1 回服用する薬剤である。国内健康成人を対象に、トラグリプチンとして 50 mg 又は 100 mg を朝食 30 分前に単回経口投与したとき、投与 168 時間後の血漿中濃度の平均値は、それぞれ 1.2 ng/mL 及び 2.1 ng/mL であった。(「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)
また、国内 2 型糖尿病患者を対象に、トラグリプチンとして 100 mg、週 1 回を朝食前に 12 週間経口投与したとき、トラグリプチン最終投与 7 日後の平均血漿中 DPP-4 阻害率は 77.4 % であった。(「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
このことから、本剤投与 7 日後も血漿中 DPP-4 阻害率を維持しているため、血糖値、副作用の発現について十分注意すること。本剤を中止し他の糖尿病用薬を使用する際には、患者の血糖管理状況等も踏まえて、次の薬剤の投与開始時期や用法及び用量などを検討すること。
- 8.4 一般的に糖尿病の治療変更を行ったときには、約 2～3 ヶ月間経過を観察し、効果が不十分な場合には、他剤との併用も含め、他の治療法を考慮する必要がある。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

8.5 糖尿病用薬共通の注意事項である。

低血糖症状を起こすことがあるので、患者の体調や生活状況などに留意し、自動車の運転、機械の操作、また高所作業等を行う際には注意するよう指導すること。

[厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知(平成 26 年 1 月 7 日付)]

8.6 本剤を含む DPP-4 阻害剤と GLP-1 受容体作動薬は同じ GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。本剤と GLP-1 受容体作動薬との併用については、臨床成績がなく、有効性及び安全性は確認されていない。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取者

[8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者

腸閉塞を起こすおそれがある。[11.1.4 参照]

<解説>

9.1.1 糖尿病薬共通の注意事項である。

これらの患者又は状態は低血糖を起こす可能性が考えられる。

(「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」及び「VIII.8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

9.1.2 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者では腸閉塞を起こすおそれがあるため慎重に投与する必要がある。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度以上の腎機能障害患者

投与量を減量し、患者の状態を慎重に観察すること。腎機能の程度に応じて排泄の遅延により本剤の血中濃度が増加する。[7.1、16.6.1 参照]

<解説>

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄されるため、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に投与した場合に、排泄が遅延し、本剤の曝露量が増加する可能性がある。本剤を安全に使用するため、患者の血清クレアチニン値を測定し、性別、年齢、体重の値からクレアチンクリアランスを算出する等、腎機能障害の程度に基づき、投与量を調節すること。「V.4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VII.10. (1) 腎機能障害患者での検討」の項参照)

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験(ラット)において、胎盤通過が報告されている。

<解説>

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験はなく、ヒトの妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。万一、本剤投与中の妊娠が確認された場合には、投与を中止し、食事療法による管理もしくはインスリン療法への切り換えを検討すること。

本剤の標識体(¹⁴C-トレラグリプチン)を妊娠 18 日目のラットに経口投与(3 mg/kg)して胎盤及び胎児へのトレラグリプチン及びその由来成分の移行を調べたところ、母体血漿を含めた組織の中で、全ての採取時点において胎盤が最も高い放射能濃度を示した。羊水及び胎児血漿中の総放射能濃度は、母体血漿中濃度に比べて低いものであったが、胎児ホモジネート中の総放射能濃度は、母体血漿中濃度とほぼ同等であった。このことから、トレラグリプチン及びその由来成分の一部は母体血漿から胎児に移行すると考えられる。「VII.5.(2) 血液-胎盤関門通過性」の項参照)

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

<解説>

授乳ラットにおいて、トレラグリプチンの由来成分の一部が乳汁に移行することが確認されている。
(「VII.5.(3) 乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児においては、本剤の有効性及び安全性を検討する試験を行っていない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に腎機能が低下していることが多い。[7.1、16.6.1 参照]

<解説>

一般に高齢者では腎機能や肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすくなる可能性が考えられる。

本剤は腎排泄型の薬剤であり、高齢者に投与する場合には腎機能に注意し慎重に投与する必要がある。クレアチニンクリアランスを算出する等、腎機能障害の程度に応じて投与量を調節すること。
(「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

【国内の臨床試験の結果】

初回承認時(100 mg 錠及び 50 mg 錠)までの 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験の併合解析(投与期間 12~52 週)において、65 歳未満の非高齢者と 65 歳以上の高齢者にトレラグリプチンとして 50 mg 又は 100 mg を投与したときの有害事象発現状況は、次表のとおりであった。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

■ 初回承認時までの国内臨床試験における年齢別の有害事象発現頻度(併合解析)

	トレラグリプチン 50 mg (n=51)	トレラグリプチン 100 mg (n=850)
65 歳未満	13/31 (41.9 %)	434/572 (75.9 %)
65 歳以上	7/20 (35.0 %)	214/278 (77.0 %)

【高齢者における薬物動態】

初回承認時(100 mg 錠及び 50 mg 錠)までの 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験(トレラグリプチンとして 100 mg を 12~52 週間投与)で測定されたトレラグリプチンの血漿中濃度について、母集団薬物動態解析を実施し、2 型糖尿病患者の定常状態下におけるトレラグリプチンの AUC_{0-168} 及び C_{max} の非高齢者(65 歳未満)に対する高齢者(65 歳以上)の比を推定した結果、それぞれ約 1.2~1.4 倍及び約 1.1~1.3 倍であった。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤 [11.1.1 参照]	低血糖を発現するおそれがある。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。	併用により血糖降下作用が増強するおそれがある。
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 等	血糖が低下するおそれがある。	
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 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	血糖が上昇するおそれがある。	併用により血糖降下作用が減弱するおそれがある。

<解説>

他の糖尿病用薬を併用している患者では、本剤の作用に加えて、併用している糖尿病用薬による血糖降下作用が相加的に作用し、低血糖を起こす可能性が考えられる。

国内における本剤とスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤との併用試験においても、低血糖の副作用が報告されている。

特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用においては、他の DPP-4 阻害剤で重篤な低血糖が報告されている。これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。(「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」及び「VIII.8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

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を投与しても、 α -グルコシダーゼ阻害剤の作用でブドウ糖に分解されず吸収されないため、低血糖症状の処置にはブドウ糖を投与すること。

本項に例示している薬剤と本剤との相互作用については検討されていないが、糖尿病用薬の血糖降下作用を増強又は減弱することが下記のように知られている。

これらの薬剤と併用する際は、本剤の血糖降下作用に影響することに十分留意し、低血糖や血糖コントロールの悪化を来たさないように留意する必要がある。

【血糖降下作用を増強すると考えられる機序】

■ β -遮断薬

非特異的 β -遮断薬は、肝臓での糖新生を抑制するため、低血糖からの回復が遅れたり、遷延すると考えられている。

■サリチル酸製剤

サリチル酸製剤は、それ自体が血糖降下の特性を有していることから、本剤の血糖降下作用を増強するおそれがある。

■モノアミン酸化酵素阻害薬

機序は不明であるが、単独投与でも血糖降下を引き起こすことが報告されている。これは、膵臓へ直接作用し、インスリン分泌を促進することによると推測されている。

■フィブラート系の高脂血症治療薬

機序は不明であるが、フィブラート系の高脂血症治療薬は、それ自体が血糖降下作用を有しており耐糖能を改善することが知られている。

【血糖降下作用を減弱すると考えられる機序】

■アドレナリン

末梢組織のブドウ糖取り込みを抑制し、肝臓での糖新生を促進し、血糖値が上昇する可能性がある。また、インスリン分泌抑制も考えられる。

■副腎皮質ホルモン

ステロイド性糖尿病として知られるように血糖上昇、糖尿病の誘発が知られており、本剤の効果を減弱させるおそれがある。

■甲状腺ホルモン

血糖上昇を示す報告があることから、本剤の効果を減弱させるおそれがある。

(Stockley's Drug interactions 8th ed, : The Pharmaceutical Press, London, 2008.)

本剤でこれまでに検討した薬物相互作用試験について

「VII.1.(4) 食事・併用薬の影響」の項参照

本剤の代謝について

「VII.6.代謝」の項参照

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(0.1～5%未満)

低血糖があらわれることがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取させるなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤の併用時はブドウ糖を投与すること。[8.1、8.5、9.1.1、10.2、17.1、17.2 参照]

11.1.2 類天疱瘡(頻度不明)

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.3 急性膵炎(頻度不明)

持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

11.1.4 腸閉塞(頻度不明)

高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]

<解説>

11.1.1 低血糖が発現した場合には、患者への指導を含め、以下のような一般的な低血糖に対する対応を行うこと。

- ・ 医師が対応する場合は、まず直ちに血糖値を測定(POCT 機器簡易法)し、低血糖症であることを確かめ、20%グルコース注射液 40 mL(50%グルコース注射液の場合は20 mL)を静脈内に投与する。投与後、改めて血糖値を測定し、意識の回復と血糖値の上昇を確認し、意識が回復したら炭水化物の経口摂取を患者に勧め、回復しない場合はグルコースの静脈内投与を繰り返す。
- ・ 経口摂取が不可能な場合、1回使い切りのグルカゴン点鼻粉末剤であるバクスマー®(3 mg)を点鼻する。あるいはグルカゴン注射液があれば1バイアル(1 mg)を筋肉注射するとともに、直ちに医療機関と連絡を取る。
- ・ 低血糖が遷延する場合には、必ず医療機関で治療を受けるように、家族を含めて情報を共有する。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

・ 経口摂取が可能な場合は、ブドウ糖(10 g)、ブドウ糖を含む飲料(150~200 mL)、またはショ糖(砂糖で 20 g)を摂取する。なお、 α -グルコシダーゼ阻害剤を併用している場合は必ずブドウ糖を選択する。

・ 約 15 分後、低血糖がなお持続するようならば再度同一量を摂取する。

(日本糖尿病学会編・著 糖尿病治療ガイド 2022-2023、p.99, 2022 年 文光堂)より一部引用
なお、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用においては、他の DPP-4 阻害剤で重篤な低血糖が報告されている。これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。

同様の注意喚起が「インクレチン(GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬)の適正使用に関する委員会」から発出されている。詳細は日本糖尿病学会ホームページ(<http://www.jds.or.jp/>)あるいは日本糖尿病協会ホームページ(<http://www.nittokyo.or.jp/>)を参照。「VIII.5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII.7. 相互作用」の項参照)

11.1.2 本剤において、重篤例を含む類天疱瘡を発現した症例が報告されている。

11.1.3 本剤投与中、持続する腹痛、嘔吐等の異常がみられた場合には、急性膵炎の発現を疑い、本剤の投与を中止すること。また、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、またアミラーゼ分画などを測定し、腹部超音波検査や腹部 CT 等の画像検査にて確定診断を行うこと。急性膵炎と診断したら、意識状態、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、尿量、酸素飽和度を経時的にモニタリングを実施し、十分な量の輸液を行う等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 本剤投与中に高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。また、腹部 X 線検査や腹部 CT 検査等にて確定診断を行うこと。腸閉塞と診断した場合は、絶飲、絶食、補液、腸管運動改善薬の投与、胃管挿入などの一般的な保存的治療を行う等の適切な処置を行うこと。

なお、本剤の初回承認時(100 mg 錠及び 50 mg 錠)までの国内臨床試験では、中等度のイレウス及び腸閉塞(副作用)が各 1 例にみられた。いずれも第Ⅲ相長期投与試験(トセラグリプチンとして 100 mg を週 1 回、52 週間)で報告された症例であり、速効型インスリン分泌促進剤併用例であった。

イレウス発現例については、精査した結果、全周性の直腸癌及び多発性肝転移が認められたため、低位前方切除術が施行された。本剤を投与中止し、イレウス管挿入による腸管減圧の施行により回復した。なお、直腸癌については、治験開始前から合併していたと考えられることから、治験薬との因果関係は否定されている。

また、腸閉塞発現例については本剤投与後 1 日目に腸閉塞と診断されているが、入院処置は行われず、本剤を投与中止し、腸管運動改善薬及び補液等の投与により回復した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	0.1～5%未満
過敏症	発疹、そう痒
循環器	心房細動
肝臓	ALT 上昇、AST 上昇、 γ -GTP 上昇
その他	血中アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇、CK 上昇、尿潜血陽性、鼻咽頭炎

<解説>

初回承認時(100 mg 錠及び 50 mg 錠)までの国内臨床試験において報告された副作用に準じて設定した。

湿疹 6 例(0.7%)、発疹 4 例(0.4%)、そう痒症、皮膚潰瘍及び蕁麻疹各 2 例(0.2%)、紅斑、丘疹、全身性そう痒症及び中毒性皮疹各 1 例(0.1%)の副作用が報告されている。

湿疹 3 例、発疹 1 例及び皮膚潰瘍 1 例については中等度であったが、それ以外は軽度であった。また、本剤の投与中止が必要な症例もあったが、いずれの症例も回復している。投与開始から発現までの期間は、2 週間以内に発現したものから 10 ヶ月を超えた後に発現したものまでであった。

心房細動 3 例(0.3%)及び動悸 1 例(0.1%)の副作用が報告されている。投与開始から発現までの期間は、2 週間以内に発現したものから 5 ヶ月を超えて発現したものまでであった。いずれも程度は軽度であり、心房細動の 2 例は転帰が未回復であったが、本剤の投与変更を要した症例はなかった。

肝機能異常 4 例(0.4%)、ALT 上昇及び AST 上昇各 3 例(0.3%)、 γ -GTP 上昇 2 例(0.2%)及び肝機能検査異常 1 例(0.1%)の副作用が報告されている。

肝機能異常の 1 例については、本剤の投与期間終了から 1 週間後に発現しており、程度は中等度と報告された。それ以外については、程度は軽度であり、本剤の投与変更を要した症例はなかった。いずれの症例も薬剤による治療は行われずに回復している。

血中アミラーゼ上昇 3 例(0.3%)、リパーゼ上昇 8 例(0.9%)、膵酵素増加 2 例(0.2%)、膵酵素異常 1 例(0.1%)、CK 上昇 5 例(0.6%)、尿潜血陽性 3 例(0.3%)及び鼻咽頭炎 9 例(1.0%)の副作用が報告されている。いずれも程度は軽度と報告されており、尿潜血陽性の 2 例では転帰が未回復であったが、それ以外の症例についてはいずれも回復している。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

■ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用の発現状況[初回承認時(100 mg 錠及び 50 mg 錠)]

解析対象例数	901
副作用発現例数	103
副作用発現件数	151
副作用発現頻度(%)	11.4

副作用の種類	発現例数(%)
感染症および寄生虫症	11 (1.2)
鼻咽喉頭炎	9 (1.0)
気管支炎	1 (0.1)
蜂巣炎	1 (0.1)
細菌性膣炎	1 (0.1)
外陰部炎	1 (0.1)
創傷感染	1 (0.1)
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)	2 (0.2)
副腎新生物	1 (0.1)
膀胱癌	1 (0.1)
形質細胞性骨髄腫	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	2 (0.2)
貧血	2 (0.2)
内分泌障害	1 (0.1)
甲状腺嚢腫	1 (0.1)
代謝および栄養障害	12 (1.3)
低血糖症	9 (1.0)
脂質異常症	2 (0.2)
高カリウム血症	1 (0.1)
神経系障害	1 (0.1)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.1)
眼障害	3 (0.3)
眼乾燥	2 (0.2)
糖尿病網膜症	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数(%)
心臓障害	4 (0.4)
心房細動	3 (0.3)
動悸	1 (0.1)
血管障害	1 (0.1)
高血圧	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.2)
口腔咽喉頭痛	2 (0.2)
胃腸障害	18 (2.0)
便秘	5 (0.6)
胃ポリープ	2 (0.2)
腹痛	1 (0.1)
上腹部痛	1 (0.1)
下痢	1 (0.1)
消化不良	1 (0.1)
胃炎	1 (0.1)
びらん性胃炎	1 (0.1)
痔核	1 (0.1)
イレウス	1 (0.1)
腸閉塞	1 (0.1)
大腸ポリープ	1 (0.1)
悪心	1 (0.1)
膵酵素異常	1 (0.1)
肝胆道系障害	8 (0.9)
肝機能異常	4 (0.4)
胆嚢炎	1 (0.1)

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)
胆石症	1(0.1)
脂肪肝	1(0.1)
高ビリルビン血症	1(0.1)
皮膚および皮下組織障害	16(1.8)
湿疹	6(0.7)
発疹	4(0.4)
癢痒症	2(0.2)
皮膚潰瘍	2(0.2)
蕁麻疹	2(0.2)
円形脱毛症	1(0.1)
紅斑	1(0.1)
丘疹	1(0.1)
全身癢痒症	1(0.1)
中毒性皮疹	1(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	3(0.3)
筋痙縮	1(0.1)
四肢痛	1(0.1)
多発性関節炎	1(0.1)
腎および尿路障害	1(0.1)
尿管結石	1(0.1)
生殖系および乳房障害	2(0.2)
良性前立腺肥大症	1(0.1)
血精液症	1(0.1)

副作用の種類	発現例数(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.1)
口渇	1(0.1)
臨床検査	32(3.6)
リパーゼ増加	8(0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5(0.6)
アラニンアミトランスフェラーゼ増加	3(0.3)
アミラーゼ増加	3(0.3)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	3(0.3)
尿中血陽性	3(0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(0.2)
膵酵素増加	2(0.2)
血中クレアチニン増加	1(0.1)
血中グルカゴン増加	1(0.1)
血中ブドウ糖減少	1(0.1)
血中ブドウ糖増加	1(0.1)
血中トリグリセリド増加	1(0.1)
血中尿酸増加	1(0.1)
肝機能検査異常	1(0.1)
血小板数減少	1(0.1)
血小板数増加	1(0.1)
尿中蛋白陽性	1(0.1)

本表は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.16.0) に記載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。同一症例で同一事象を複数回発現した場合、副作用発現例数(発現例数)は 1 例として集計している。また、副作用発現件数は合計件数を集計している。

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

<参考>トレラグリプチン連日投与試験における副作用発現頻度[海外データ]²⁶⁾

2 型糖尿病患者を対象に、トレラグリプチン 100 mg、daily 製剤^{※1} 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与したとき、いずれかの群で発現頻度が 2 %以上の副作用は以下のとおりであった。

なお、低血糖^{※2} 発現率は、トレラグリプチン 100 mg 群 0% (0/65 例)、daily 製剤^{※1} 群 1.6% (1/61 例)であったが、空腹時血糖値の変化量^{※3} は、トレラグリプチン 100 mg 群 -20.5 (-99.0, 131.0; 166.6) mg/dL、daily 製剤^{※1} 群 -16.6 (-160.0, 141.0; 167.7) mg/dL であった。

※1 1 日 1 回投与の DPP-4 阻害剤

※2 低血糖の発現は、血糖値 60 mg/dL 未満で低血糖症状を有する場合または症状の有無によらず血糖値 50 mg/dL 未満とした。

※3 投与前からの変化量: 最小二乗平均値 (Min, Max; 投与前値 (平均値)) を示す。

■いずれかの群で発現頻度が 2 %以上の副作用

	トレラグリプチン 100 mg	daily 製剤	プラセボ
調査症例数	65	61	63
副作用発現症例数 (%)	14 (21.5)	16 (26.2)	8 (12.7)
胃腸障害			
下痢		2 (3.3)	5 (7.9)
悪心	1 (1.5)	1 (1.6)	4 (6.3)
全身障害および投与局所様態			
疲労	2 (3.1)		
神経系障害			
頭痛		2 (3.3)	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	3 (4.6)		

トレラグリプチン 100 mg、daily 製剤、プラセボのみを表に示した。

MedDRA/J ver.10.0

[試験方法]

対 象: 生活改善(食事療法/運動療法) 又はメトホルミン単独療法を実施しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (385 例)

投与方法: トレラグリプチンとして 3.125 mg、12.5 mg、50 mg、100 mg、daily 製剤 (1 日 1 回投与の DPP-4 阻害剤) 又はプラセボを 1 日 1 回、1 日の最初の食事前に 12 週間経口投与した。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはトレラグリプチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は血液透析による除去は、有用ではないと考えられる。[16.6.1 参照]

<解説>

本剤の透析等による除去率については「Ⅶ.9. 透析等による除去率」の項を参照すること。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<解説>

PTP シートを用いる薬剤共通の注意事項である。

PTP シートを患者が誤って内服してしまう事故が報告されている。PTP シートの誤飲は、消化管裂傷や穿孔など重大な結果を招くことから、厚生労働省や国民生活センター、日本看護協会、日本医療機能評価機構などからも注意喚起されている。

PTP シートの誤飲は、病院内でも自宅でも起こっているため、院内での与薬の際には PTP シートから薬剤を取り出して渡す、また、自宅で内服加療する方や退院する方にも、PTP シートを切り離さず、シートから取り出して内服することを説明するなど、注意すること。

(平成 22 年 9 月 15 日付 医政総発 0915 第 2 号、薬食総発 0915 第 5 号、薬食安発 0915 第 1 号)

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

海外臨床試験においてトレラグリプチンとして 800 mg^{注)}を単回投与したときに QT 延長が報告されている。[17.3.1 参照]

注)本剤の承認用法・用量は、通常、トレラグリプチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与である。

<解説>

「V.5.(2) 臨床薬理試験」の項参照

なお、国内第Ⅲ相試験(トレラグリプチンとして 100 mg、795 例、投与期間 12~52 週間)では、より客観的に精確な心電図評価を実施するため、各治験実施医療機関が同一の心電計で測定し、かつ、その測定結果をセントラルリーディングセンター(院外の中央計測機関)で再読した結果を用いて評価を行った。その結果、QT/QTc 間隔延長に伴う催不整脈関連の有害事象及び心電図の QTcF 間隔を含む各パラメータについて、懸念すべき事項は認められていない*。

*:ICH E14 ガイドラインに基づいた QT/QTc 評価試験の陰性とは、QTc 延長効果の両側 90 %信頼区間の上限が 10 msec を下回る場合を指すと定義されている。

注意:本剤の用法及び用量

通常、成人にはトレラグリプチンとして 100 mg を 1 週間に 1 回経口投与する。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁸⁾

ラットにおける一般症状及び行動に対する作用(機能観察総合評価法)、ラットにおける呼吸器系に対する作用(ホールボディプレチスモグラフィ法)、hERG 電流に対する作用(ホールセルクランプ法)及び無麻酔イヌにおける血圧、心拍数及び心電図に対する作用(テレメトリー法)について検討した。トレラグリプチンコハク酸塩又はトレラグリプチントリフルオロ酢酸塩は *in vitro* 試験において hERG 電流を軽度阻害したが、*in vivo* 試験においては関連した心血管系に対する変化はみられなかった。中枢神経系及び呼吸器系に対する影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験²⁹⁾

DPP-4 阻害以外の活性に起因する薬理作用の可能性を検討する目的で、種々の酵素に対する阻害活性、受容体、イオンチャンネル及び輸送体に対する *in vitro* 作用を検討した。トレラグリプチンコハク酸塩は評価した全ての酵素、受容体、イオンチャンネル及び輸送体に対して 10 µmol/L の濃度において 50 %以上の阻害を示さなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁰⁾

動物種	投与経路	投与量 ^{a)} (mg/kg/日)	概略の致死量 ^{a)} (mg/kg/日)
ラット	経口	0、600、2,000	>2,000
イヌ	経口	30→300→2,000(漸増)	>2,000

a) :トレラグリプチンとして

Ⅸ. 非臨床に関する項目

(2) 反復投与毒性試験³¹⁾

動物種	投与期間	投与経路	投与量 ^{a)} (mg/kg/日)	無毒性量 ^{a)} (mg/kg/日)
ラット	4 週	経口	0、50、250、1,000	250
	13 週		0、80、250、750、1,500	250
	26 週+8 週回復		0、25、75、250、750	250
イヌ	4 週	経口	0、25、75、200	75
	13 週		0、10、30、100、300	100
	39 週+13 週回復		0、15、50、150/100 (Day15 に 150 から 100 に減量)	100

a) :トレラグリブチンとして

1) ラット

4 週間試験では、1,000 mg/kg/日で被毛汚染、好中球数、リンパ球数(雄)及び白血球数の高値(雄)、尿蛋白の増加(雄)、総コレステロール、無機リン及び ALP の高値、ナトリウム、クロライド、アルブミン及び総タンパクの低値、肝臓重量の高値及び小葉中心性肝細胞肥大、胸腺重量の低値並びに胸腺皮質リンパ球減少がみられた。いずれの変化も 2 週間の休薬により消失した。

13 週間試験では 750 mg/kg/日以上で被毛汚染、総コレステロール及び ALP の高値、肝臓において門脈周囲性に肝細胞の空胞化、1,500 mg/kg/日で粗毛及び体重の増加抑制、 γ -GTP の高値がみられた。

26 週間試験では、75 mg/kg/日以上で流涎、250 mg/kg/日以上では飲水量の高値がみられた。750 mg/kg/日で被毛汚染、体重増加抑制(雄)、摂餌量高値(雌)、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の軽度低値、ALP、カルシウム、無機リン、総コレステロールの高値(雌)、尿 pH 低値、肝臓重量高値(雌)、門脈周囲性に肝細胞の空胞化及び小葉中心性肝細胞肥大(雌)がみられた。いずれの変化も 8 週間の休薬により回復した。

2) イヌ

4 週間試験では、25 mg/kg/日以上で摂餌量の低下、耳介/眼球周囲/鼻部/唇の赤色化及び流涎(雌)、75 mg/kg/日の雌及び 200 mg/kg/日で自発運動減少、顔面腫脹、摂餌量低下及び糞量の減少、200 mg/kg/日で体重減少、嘔吐、消瘦、皮膚弾力性低下及び流涎(雄)がみられた。いずれの変化も 2 週間の休薬により回復した。

13 週間試験では、300 mg/kg/日で体重及び摂餌量の減少がみられたため、投与 14 日目に同群の全例を切迫解剖した。同群では流涎、黄色水様便又は粘液便、耳介、鼻部又は眼周囲の赤色化又は灰色化、自発運動減少、皮膚温低下、振戦、嘔吐、眼球周囲の腫脹、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の高値、クロライド、無機リン及びカリウムの低値並びに胸腺委縮がみられた。

39 週間試験では、150 mg/kg/日投与で体重減少及び摂餌量低下がみられたため、投薬 15 日目より 100 mg/kg/日に減量した。50 mg/kg/日以上で顔面腫脹(1 週目のみ)及び皮膚の赤色化、150/100 mg/kg/日で流涎がみられた。150 mg/kg/日投与時(投与 1 週~2 週目)に体重及び摂餌量の減少がみられたが、100 mg/kg/日への減量後には体重及び摂餌量への影響は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床に関する項目

(3) 遺伝毒性試験³²⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験及びマウス小核試験のいずれにおいても陰性であった。

(4) がん原性試験³³⁾

マウス及びラットの24ヵ月強制経口投与ががん原性試験を実施した結果、いずれの種においても発がん性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験³⁴⁾

試験項目	動物種	投与期間	投与量 ^{a)} (mg/kg/日)	無毒性量 ^{a)} (mg/kg/日)	
				親	胚・胎児・ 出生児
受胎能及び 初期胚発生	ラット	雄:交配前14日～剖検 雌:交配前14日～妊娠7日	0、100、 300、1,000	一般毒性:300 生殖能:≥1,000	胚:≥1,000
胚・胎児発生	ラット	妊娠6～17日	0、100、 300、1,000	300	胚・胎児:300
	ウサギ	妊娠6～18日	0、25、80、 250	80	胚・胎児:≥250
出生前後発生	ラット	妊娠6日～哺育20日	0、100、 300、1,000	300	出生児:300

a):トレラグリプチンとして、いずれも経口投与

1) 受胎能及び初期胚発生に関する試験

ラットでは、1,000 mg/kg/日群の雌雄に体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められた。

2) 胚・胎児発生に関する試験

ラットでは、1,000 mg/kg/日群の母動物で体重及び摂餌量の低値がみられ、胎児に体重の低値及びそれに関連すると考えられる骨化遅延が認められた。

ウサギでは、250 mg/kg/日群の母動物で死亡、流産、体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められた。

3) 出生前後発生に関する試験

ラットでは、1,000 mg/kg/日群の母動物で死亡、体重増加抑制及び低値、摂餌量の低値がみられ、出生児については死産率の高値、生存率、離乳率、生存児数及び生存児体重の低値、耳介開展及び陰茎亀頭包皮分離の遅延が認められた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性³⁵⁾

1) 光毒性試験

ヘアレスマウスを用いて *in vivo* 光毒性試験を実施した結果、光毒性は陰性であった。

2) サルの皮膚毒性試験

DPP-4 阻害作用を有する類薬においてサルの皮膚で壊死性病変の発現が報告されたことから、サルの皮膚毒性を誘発する可能性を検討した。皮膚の肉眼観察や病理組織学的検査には異常は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : ザファテック[®]錠 100 mg・50 mg・25 mg
処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
有効成分: トレラグリプチンコハク酸塩 該当しない

2. 有効期間

ザファテック[®]錠 100 mg : 4 年
ザファテック[®]錠 50 mg : 3 年
ザファテック[®]錠 25 mg : 3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : あり
くすりのしおり : あり
その他の患者向け資材: ザファテック錠を服用される患者さんへ

(RMP のリスク最小化のために作成された資材)

「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : なし
同効薬 : 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 等

7. 国際誕生年月日

2015 年 3 月 26 日(日本)

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ザファテック [®] 錠 100 mg	2015年3月26日	22700AMX00643000	2015年5月20日	2015年5月28日
ザファテック [®] 錠 50 mg		22700AMX00642000		
ザファテック [®] 錠 25 mg	2019年8月21日	30100AMX00217000	2019年11月27日	2019年12月3日

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

11. 再審査期間

ザファテック[®]錠 100 mg、50 mg

8年 : 2015年3月26日～2023年3月25日

ザファテック[®]錠 25 mg

上記の残余期間 : 2019年8月21日～2023年3月25日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ザファテック [®] 錠 100 mg	3969024F2024	3969024F2024	124155601	622415501
ザファテック [®] 錠 50 mg	3969024F1028	3969024F1028	124154901	622415401
ザファテック [®] 錠 25 mg	3969024F3020	3969024F3020	126995601	622699501

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) トレラグリプチンの薬物動態試験成績①(2015年3月26日承認:CTD 2.7.6.3)
- 2) トレラグリプチンの薬物動態試験成績②(2015年3月26日承認:CTD 2.7.6.4)
- 3) トレラグリプチンのQT/QTc間隔に関する検討(2015年3月26日承認:CTD 2.7.6.7)
- 4) トレラグリプチンの生物学的同等性試験(2019年8月21日承認:CTD 2.7.6.1)
- 5) トレラグリプチンの臨床試験成績②(2015年3月26日承認:CTD 2.7.6.13)
- 6) トレラグリプチンの臨床試験成績③(2015年3月26日承認:CTD 2.7.6.16)
- 7) トレラグリプチンの臨床試験成績⑤(2015年3月26日承認:CTD 2.7.6.18)
- 8) トレラグリプチンの臨床試験成績⑥(2019年8月21日承認:CTD 2.7.6.2)
- 9) Kaku K et al; J Diabetes Investig., 2020, 11 (2): 373-381 (PMID: 31389201)
- 10) トレラグリプチンの臨床試験成績④(2015年3月26日承認:CTD 2.7.6.17)
- 11) Inagaki N et al; J Diabetes Investig., 2016, 7 (5): 718-726 (PMID: 27181699)
- 12) 社内資料:トレラグリプチンの製造販売後臨床試験成績
- 13) Kaku K et al; Diabetes Obes Metab., 2018, 20 (10): 2490-2493 (PMID: 29862617)
- 14) トレラグリプチンの効力を裏付ける試験(2015年3月26日承認:CTD 2.6.2.2)
- 15) トレラグリプチンの薬物動態試験成績③(2015年3月26日承認:CTD 2.7.6.1)
- 16) グリメピリドとの薬物間相互作用試験成績(2015年3月26日承認:CTD 2.7.6.10)
- 17) メトホルミンとの薬物間相互作用試験成績(2015年3月26日承認:CTD 2.7.6.11)
- 18) カフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン、ミダゾラムとの薬物間相互作用試験成績(2015年3月26日承認:CTD 2.7.6.12)
- 19) 腎機能障害患者における薬物動態試験成績(2015年3月26日承認:CTD 2.7.6.8)
- 20) 肝機能障害患者における薬物動態試験成績(2015年3月26日承認:CTD 2.7.6.9)
- 21) トレラグリプチンの全試験を通しての結果の比較と解析(2015年3月26日承認:CTD 2.7.2.3)
- 22) トレラグリプチンの吸収(2015年3月26日承認:CTD 2.6.4.3)
- 23) トレラグリプチンの蛋白結合に関する検討(2015年3月26日承認:CTD 2.6.4.4)
- 24) トレラグリプチンの排泄(2015年3月26日承認:CTD 2.6.4.6)
- 25) トレラグリプチンの代謝に関する検討(2015年3月26日承認:CTD 2.6.4.5)
- 26) トレラグリプチンの臨床試験成績①(2015年3月26日承認:CTD 2.7.2.1)
- 27) トレラグリプチンの排泄に関する検討(2015年3月26日承認:CTD 2.7.2.2)
- 28) トレラグリプチンの安全性薬理試験(2015年3月26日承認:CTD 2.6.2.4)
- 29) トレラグリプチンの副次的薬理試験(2015年3月26日承認:CTD 2.6.2.3)
- 30) トレラグリプチンの単回投与毒性試験(2015年3月26日承認:CTD 2.6.6.2)
- 31) トレラグリプチンの反復投与毒性試験(2015年3月26日承認:CTD 2.6.6.3)
- 32) トレラグリプチンの遺伝毒性試験(2015年3月26日承認:CTD 2.6.6.4)
- 33) トレラグリプチンのがん原性試験(2015年3月26日承認:CTD 2.6.6.5)

- 34) トレラグリプチンの生殖発生毒性試験(2015年3月26日承認:CTD2.6.6.6)
- 35) トレラグリプチンのその他の毒性試験(2015年3月26日承認:CTD2.6.6.7)

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 粉砕

粉砕後の安定性

ザファテック[®]錠 25 mg、50 mg 及び 100 mg の粉砕後の安定性は、それぞれ以下のとおりであった。

■ 保存条件: 25 °C/75 %RH、室内散乱光 (ガラス瓶、開栓)

ザファテック[®]錠 25 mg (Lot No.58102201)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	100 日
外観 (色調・形状)	微帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 (総量) (%)	0.42	0.42	0.40	0.40	0.39	0.39
含量 (%) [()内は残存率]	98.8 (100.0)	98.9 (100.1)	98.5 (99.7)	98.3 (99.5)	98.0 (99.2)	98.1 (99.3)
乾燥減量 (%)	1.6	3.9	3.7	3.8	3.8	3.7
エナンチオマー (%)	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満

■ 保存条件: 25 °C/75 %RH、白色蛍光灯 (500 lx×24 h=120,00 lx・h/日) (試験用容器、開栓)

ザファテック[®]錠 50 mg (Lot No.002)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	100 日
外観 (色調・形状)	微帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 (総量) (%)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
含量 (%) [()内は残存率]	100.1 (100.0)	99.5 (99.4)	100.2 (100.1)	99.4 (99.3)	99.3 (99.2)	98.8 (98.7)
乾燥減量 (%)	1.6	3.5	3.4	3.6	3.8	3.8
エナンチオマー (%)	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満

XIII. 備考

ザファテック®錠 100 mg (Lot No.001)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	100 日
外観(色調・形状)	微帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5
含量(%) [()内は残存率]	100.0 (100.0)	98.7 (98.7)	99.0 (99.0)	99.1 (99.1)	98.9 (98.9)	98.7 (98.7)
乾燥減量(%)	1.2	3.4	3.3	3.6	3.6	3.6
エナンチオマー(%)	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満

■保存条件:40 °C、暗所(ガラス瓶、密栓)

ザファテック®錠 25 mg (Lot No.58102201)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
外観(色調・形状)	微帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総量)(%)	0.42	0.42	0.41	0.48	0.50
含量(%) [()内は残存率]	98.8 (100.0)	98.4 (99.6)	98.0 (99.2)	98.2 (99.4)	97.5 (98.7)
乾燥減量(%)	1.6	3.4	4.1	4.7	5.0
エナンチオマー(%)	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満

■ 保存条件: 40 °C、暗所 (試験用容器、密栓)

ザファテック®錠 50 mg (Lot No.002)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
外観 (色調・形状)	微帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 (総量) (%)	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5
含量 (%) [()内は残存率]	100.1 (100.0)	98.8 (98.7)	99.8 (99.7)	99.4 (99.3)	99.1 (99.0)
乾燥減量 (%)	1.6	1.9	2.0	2.0	2.0
エナンチオマー (%)	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満

ザファテック®錠 100 mg (Lot No.001)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
外観 (色調・形状)	微帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 (総量) (%)	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5
含量 (%) [()内は残存率]	100.0 (100.0)	98.9 (98.9)	100.0 (100.0)	99.2 (99.2)	99.7 (99.7)
乾燥減量 (%)	1.2	1.7	1.9	1.9	1.8
エナンチオマー (%)	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

ザファテック®錠 25 mg

懸濁条件 : 1 錠に 55 °C の水 20 mL を加えて 37 °C で放置し、5 及び 10 分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した後、試験した。

破壊操作 : コーティング破壊操作あり

結果 : 5 分後に崩壊が確認でき、経管投与チューブの通過性に問題なかった。

ザファテック®錠 25 mg (Lot No.58102201)

測定項目	5 分後	10 分後	試験結果
経鼻チューブ (8Fr.)	完全に崩壊した	完全に崩壊した	通過性に問題なかった
ガストロボタン フィーデングチューブ (18Fr.)	完全に崩壊した	完全に崩壊した	通過性に問題なかった

XIII. 備考

ザファテック[®]錠 50 mg / ザファテック[®]錠 100 mg

懸濁条件 : 1 錠に 55 °C の水 20 mL を加えて室温で放置し、5 及び 10 分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した後、試験した。(注射筒)

破壊操作 : コーティング破壊操作あり

結果 : ザファテック[®]錠 50 mg では 10 分後に崩壊が確認できた(試験結果によっては、5 分後に崩壊した)。ザファテック[®]錠 100 mg では 10 分後に崩壊が確認できた。いずれも経管投与チューブの通過性に問題なかった。

ザファテック[®]錠 50 mg (Lot No.002) 及び ザファテック[®]錠 100 mg (Lot No.001)

	測定項目	5 分後	10 分後	試験結果
ザファテック [®] 錠 50 mg	経管チューブ (8Fr.)	小さな塊がいくつか残っていた	完全に崩壊した	通過性に問題なかった
ザファテック [®] 錠 100 mg	経管チューブ (8Fr.)	小さな塊がいくつか残っていた	完全に崩壊した	通過性に問題なかった
ザファテック [®] 錠 50 mg	ガストロボタン フィーディングチューブ (18Fr.)	完全に崩壊した	—	通過性に問題なかった
ザファテック [®] 錠 100 mg	ガストロボタン フィーディングチューブ (18Fr.)	小さな塊がいくつか残っていた	完全に崩壊した	通過性に問題なかった

2) 懸濁液の安定性

ザファテック[®]錠 25 mg

懸濁条件 : 1 錠に 55 °C の水 20 mL を加えて 37 °C で放置し、5 及び 10 分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した。

保存条件 : 25 °C (ガラス瓶、密栓)

結果 : 4 時間後においても、含量などに特に問題となる変化は認められなかった。

ザファテック[®]錠 25 mg (Lot No.58102201)

測定項目	イニシャル	30 分	1 時間	2 時間	4 時間
類縁物質(総量)(%)	0.42	0.42	0.43	0.43	0.43
含量(%) [()内は残存率]	99.0 (100.0)	98.8 (99.8)	99.0 (100.0)	99.3 (100.3)	99.8 (100.8)

ザファテック[®]錠 50 mg / ザファテック[®]錠 100 mg

懸濁条件 : 1 錠に 55 °C の水 20 mL を加えて 37 °C で放置し、5 及び 10 分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した。

保存条件 : 25 °C (試験用容器、密栓)

結果 : いずれも 4 時間後においても、含量などに特に問題となる変化は認められなかった。

ザファテック[®]錠 50 mg (Lot No.002)

測定項目	イニシャル	30 分	1 時間	2 時間	4 時間
類縁物質(総量)(%)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
含量(%) [()内は残存率]	97.8 (100.0)	97.9 (100.1)	99.9 (102.1)	97.6 (99.8)	97.5 (99.7)

ザファテック[®]錠 100 mg (Lot No.001)

測定項目	イニシャル	30 分	1 時間	2 時間	4 時間
類縁物質(総量)(%)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
含量(%) [()内は残存率]	97.8 (100.0)	98.8 (101.0)	99.3 (101.5)	96.9 (99.1)	96.0 (98.2)

XIII. 備考

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料: ザファテック錠を服用される患者さんへ

(RMP のリスク最小化のために作成された資料)

「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

製造販売元

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号 ☎0120-189-315
文献請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ