

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

選択的DPP-4阻害剤/SGLT2阻害剤 配合剤

- 2型糖尿病治療剤 -

処方箋医薬品

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物・カナグリフロジン水和物配合錠

カナリア[®] 配合錠
CANALIA[®] COMBINATION TABLETS

剤形	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 テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 31mg （テネリグリプチンとして 20mg） / カナグリフロジン水和物 102mg （カナグリフロジンとして 100mg）を含有
一般名	和名：テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物（JAN）、カナグリフロジン水和物（JAN） 洋名：Teneligliptin Hydrobromide Hydrate（JAN）、Canagliflozin Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年7月3日 薬価基準収載年月日：2017年8月30日 販売開始年月日：2017年9月7日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社 販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicallibrary-dsc.info

本IFは2021年7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―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報

等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	7	VI. 薬効薬理に関する項目	26
1. 開発の経緯	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26
2. 製品の治療学的特性	7	2. 薬理作用	26
3. 製品の製剤学的特性	8		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	8	VII. 薬物動態に関する項目	38
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	8	1. 血中濃度の推移	38
6. RMPの概要	8	2. 薬物速度論的パラメータ	44
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	46
II. 名称に関する項目	10	4. 吸収	46
1. 販売名	10	5. 分布	47
2. 一般名	10	6. 代謝	49
3. 構造式又は示性式	10	7. 排泄	52
4. 分子式及び分子量	11	8. トランスポーターに関する情報	53
5. 化学名（命名法）又は本質	11	9. 透析等による除去率	54
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	11	10. 特定の背景を有する患者	54
		11. その他	58
III. 有効成分に関する項目	12		
1. 物理化学的性質	12	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	59
2. 有効成分の各種条件下における安定性	13	1. 警告内容とその理由	59
3. 有効成分の確認試験法、定量法	13	2. 禁忌内容とその理由	59
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	59
IV. 製剤に関する項目	14	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	59
1. 剤形	14	5. 重要な基本的注意とその理由	59
2. 製剤の組成	14	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	63
3. 添付溶解液の組成及び容量	14	7. 相互作用	69
4. 力価	14	8. 副作用	73
5. 混入する可能性のある夾雑物	15	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	76
6. 製剤の各種条件下における安定性	15	10. 過量投与	76
7. 調製法及び溶解後の安定性	15	11. 適用上の注意	76
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	15	12. その他の注意	76
9. 溶出性	15		
10. 容器・包装	15	IX. 非臨床試験に関する項目	78
11. 別途提供される資材類	16	1. 薬理試験	78
12. その他	16	2. 毒性試験	80
V. 治療に関する項目	17	X. 管理的事項に関する項目	88
1. 効能又は効果	17	1. 規制区分	88
2. 効能又は効果に関連する注意	17	2. 有効期間	88
3. 用法及び用量	20		
4. 用法及び用量に関連する注意	20		
5. 臨床成績	20		

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	88
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	88
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
X I . 文献	90
1. 引用文献	90
2. その他の参考文献	93
X II . 参考資料	94
1. 主な外国での発売状況	94
2. 海外における臨床支援情報	96
X III . 備考	100
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	100
2. その他の関連資料	100

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD ₆₀	60%再分極時活動電位持続時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度時間曲線下面積
ΔAUC_Ins _{0-120min}	グルコース負荷後 120 分間の血漿中インスリン濃度変化の時間曲線下面積
ΔAUC_PG _{0-120min}	グルコース負荷後 120 分間の血漿中グルコース濃度変化の時間曲線下面積
Ccr	クレアチニンクリアランス
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
DPP8	ジペプチジルペプチダーゼ 8
DPP9	ジペプチジルペプチダーゼ 9
eGFR	推算糸球体ろ過量
FAP	線維芽細胞活性化蛋白質
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLP-1	活性型グルカゴン様ペプチド-1
GLUT	促通拡散型糖輸送担体
HEK293 細胞	ヒト胎児腎由来細胞 293
hERG	human ether-a-go-go related gene (ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子)
HPMC	Hydroxypropyl Methylcellulose
Max_aGLP-1 _{0-120min}	グルコース負荷後 120 分間の血漿中活性型 GLP-1 濃度の最大変化量
ND	検出限界以下
NOEL	無影響量
OAT1	有機アニオントランスポーター 1
OAT3	有機アニオントランスポーター 3
OCT2	有機カチオントランスポーター 2
SD	標準偏差
SE	標準誤差
SGLT	ナトリウム-グルコース共輸送体
SU	スルホニルウレア剤
TdP	Torsades de pointes
ZDF	Zucker Diabetic Fatty
ZDF-lean	Zucker Diabetic Fatty-lean
ZF	Zucker Fatty
ZL	Zucker Lean

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カナリア配合錠は、ジペプチジルペプチダーゼ-4（以下、DPP-4）阻害薬であるテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物と、ナトリウム-グルコース共輸送体（以下、SGLT）2阻害薬であるカナグリフロジン水和物を含有する医療用配合剤である。

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物は本邦にて田辺三菱製薬株式会社がテネリア®錠 20mg として製造販売承認を取得した DPP-4 阻害薬である。海外においては、Handok 社が、2019 年 6 月現在、韓国において承認を取得している。DPP-4 阻害薬は DPP-4 を阻害することにより、活性型グルカゴン様ペプチド-1（以下、GLP-1）の血中濃度を上昇させ、血糖値依存的にインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制することで血糖降下作用を発揮する 2 型糖尿病治療薬である。

カナグリフロジン水和物は本邦にて田辺三菱製薬株式会社がカナグル®錠 100mg として製造販売承認を取得した SGLT2 阻害薬である。海外においては、共同開発会社である Janssen Research & Development 社が、2019 年 3 月現在、米国、欧州を含む世界 83 ヶ国で承認を取得している。SGLT2 阻害薬は、SGLT2 を選択的に阻害し、腎臓の近位尿細管でのグルコース再吸収を抑制することにより、血中に過剰に存在するグルコースを尿中に排泄する作用を有し、その結果、血糖降下作用を発揮する 2 型糖尿病治療薬である。

本剤はテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物及びカナグリフロジン水和物両製剤の作用機序を有し、配合剤にすることで患者の服薬錠数を減らし、服薬アドヒアランスを向上させることを目的に開発された。国内において本剤の臨床試験を実施し、有効性・安全性が確認されたため、2016 年に製造販売承認申請を行い、2017 年 7 月に「2 型糖尿病：ただし、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物及びカナグリフロジン水和物の併用による治療が適切と判断される場合に限る。」を効能・効果として承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は原則として、既にテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物（テネリグリプチンとして 1 日 20mg）及びカナグリフロジン水和物（カナグリフロジンとして 1 日 100mg）を併用し状態が安定している場合、あるいはテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物（テネリグリプチンとして 1 日 20mg）又はカナグリフロジン水和物（カナグリフロジンとして 1 日 100mg）の単剤治療により効果不十分な場合に、使用を検討する。（「V. 1. 効能又は効果」「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」参照）
- (2) 本剤は、長期（52 週）にわたり、持続した HbA1c 低下効果を示す。（「V. 5. (4) 2) 安全性試験」参照）
- (3) 本剤は、服薬錠数を低減でき、服薬の利便性とアドヒアランスを向上させることで、良好な血糖コントロールが期待できる。（「I. 1. 開発の経緯」参照）
- (4) 国内第Ⅲ相試験において、300 例中 47 例（15.7%）60 件の副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた。主な副作用は、頻尿 10 例（3.3%）、血中ケトン体増加 6 例（2.0%）、外陰部腔カンジダ症 5 例（1.7%）、便秘 5 例（1.7%）、口渇 5 例（1.7%）等であった。（承認時）

重大な副作用として、低血糖、脱水（頻度不明）、ケトアシドーシス（頻度不明）、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症（頻度不明）、腸閉塞（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、間質性肺炎（頻度不明）、類天疱瘡（頻度不明）、急性膵炎（頻度不明）があらわれることがある。（「VIII. 8. 副作用」参照）

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物及びカナグリフロジン水和物を含有した日本初の DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬の配合剤である。（「I. 1. 開発の経緯」参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	有	（「I. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：カナリア配合錠 適正使用ガイド（「I. 6. RMP の概要」「XIII. 備考」の項参照） ・患者向け資料：カナリア配合錠を服用される方へ（「I. 6. RMP の概要」「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

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」参照）

(2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

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】
低血糖	類天疱瘡	高齢者への投与時の安全性
体液量減少に関連する事象	QT 延長	肝機能障害患者への投与時の安全性
多尿・頻尿	皮膚障害	腎機能障害患者への投与時の安全性
ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響	悪性腫瘍	
尿路感染	感染症	
性器感染	腎機能障害	
腸閉塞	骨折	
肝機能障害	体重減少の安全性への影響	
間質性肺炎	下肢切断	
急性膵炎		
有効性に関する検討事項		
使用実態下の長期投与における有効性	本配合剤への切り替えに伴うアドヒアランス向上	

↓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
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
患者向け資材（カナリア配合錠を服用される方へ）の提供
医療従事者向け資材（カナリア配合錠 適正使用ガイド）の作成と提供

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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

カナリア配合錠

(2) 洋名：

CANALIA COMBINATION TABLETS

(3) 名称の由来：

カナリア (CANALIA) は、配合成分であるカナグリフロジンの製品名カナグル (CANAGLU) とテネリグリプチンの製品名テネリア (TENELIA) から命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)：

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 (JAN)

カナグリフロジン水和物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)：

Teneligliptin Hydrobromide Hydrate (JAN)

teneligliptin (INN)

Canagliflozin Hydrate (JAN)

canagliflozin (INN)

(3) ステム (s t e m)：

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物

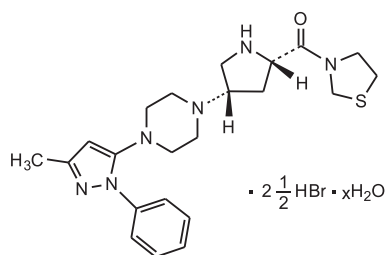
ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬：-gliptin

カナグリフロジン水和物

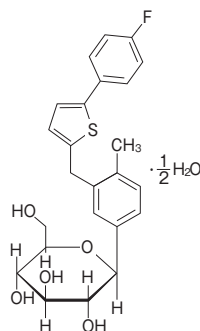
ナトリウムグルコース共輸送体阻害薬、フロリジン誘導体：-gliflozin

3. 構造式又は示性式

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物



カナグリフロジン水和物



4. 分子式及び分子量

分子式 : テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 : $C_{22}H_{30}N_6OS \cdot 2\frac{1}{2}HBr \cdot \gamma H_2O$
 カナグリフロジン水和物 : $C_{24}H_{25}FO_5S \cdot \frac{1}{2}H_2O$
 分子量 : テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 : 628.86 (無水物)
 カナグリフロジン水和物 : 453.52

5. 化学名 (命名法) 又は本質

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 :

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

カナグリフロジン水和物 :

(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-(3-{[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl] methyl}-4-methylphenyl)-*D*-glucitol hemihydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : MT-2412

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物：

白色の粉末である。

カナグリフロジン水和物：

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性：

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物：

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

カナグリフロジン水和物：

ジメチルスルホキシド及びエタノールに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物：

吸湿性はない。

カナグリフロジン水和物：

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物：

融点：約 201℃（分解）

カナグリフロジン水和物：

融点：101.7℃

(5) 酸塩基解離定数：

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物：

pKa：1.7、3.8、7.3

カナグリフロジン水和物：

解離する官能基を有さない。

(6) 分配係数：

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物：

LogD：pH 依存性があり、酸性領域では LogD は小さい。

カナグリフロジン水和物：

3.44（pH7、1-オクタノール／水）

(7) その他の主な示性値：

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物：

旋光性：光学活性体であり、左旋性を示す。

カナグリフロジン水和物：

旋光性：光学活性体であり、右旋性を示す。

2. 有効成分の各種条件下における安定性
テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物

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

* a. 試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、含量、旋光度、pH

* b. 試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、含量、pH

* c. 総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m²

カナグリフロジン水和物

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験 ^{*a}	25°C/60%RH	ポリエチレン袋（二重） ／ファイバードラム	3年	規格内
	30°C/75%RH	ポリエチレン袋（二重） ／ファイバードラム	3年	規格内
加速試験 ^{*b}	40°C/75%RH	ポリエチレン袋（二重） ／ファイバードラム	6ヵ月	規格内
苛酷試験 ^{*c}	光 ^{*d}	ポリエチレン袋（二重） ／ファイバードラム（遮光）	8h	規格内
		（開放）	8h	規格外（着色を認めた）

* a. 試験項目：性状、純度試験、水分、粒子径、含量、微生物限度試験

* b. 試験項目：性状、純度試験、水分、粒子径、含量

* c. 試験項目：性状、純度試験、水分、含量

* d. 総照度 120万 lx・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上（光源：CIE85-ID65 ランプ）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物：

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

カナグリフロジン水和物：

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物：

液体クロマトグラフィー

カナグリフロジン水和物：

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：

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状：

性状・剤形	うすい橙色・フィルムコーティング錠		
外形			
	カナリア		直径 (mm) : 8.6 厚さ (mm) : 4.5 重量 (mg) : 244

(3) 識別コード：

該当しない

(4) 製剤の物性：

該当資料なし

(5) その他：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

有効成分 (1錠中)	テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物 31mg (テネリグリブチンとして 20mg) / カナグリフロジン水和物 102mg (カナグリフロジンとして 100mg)
添加剤	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒ プロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸 化鉄

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験 ^{*a}		25°C/60%RH	PTP/アルミニウム袋	36 ヶ月	規格内
			ポリエチレン製ボトル		
加速試験 ^{*a}		40°C/75%RH	PTP/アルミニウム袋	6 ヶ月	規格内
			ポリエチレン製ボトル		
苛酷試験 ^{*a}	温度	50°C	褐色ガラス瓶・密栓	3 ヶ月	規格内
	湿度	25°C/75%RH	褐色ガラス瓶・開栓	3 ヶ月	規格内
	温湿度	40°C/75%RH	褐色ガラス瓶・開栓	3 ヶ月	規格内
	光 ^{*b}	D65 ランプ	シャーレ（開放）	120 万 lx・h	規格内

*a. 試験項目：性状、確認試験、溶出性、含量、純度試験、水分、硬度

*b. 総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m²

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）

該当しない

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：

カナリア配合錠：100 錠 [10 錠（PTP）×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）＋アルミニウム袋（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）＋紙箱

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

2 型糖尿病

ただし、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物及びカナグリフロジン水和物の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- 5.2 原則として、既にテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物（テネリグリプチンとして1日20mg）及びカナグリフロジン水和物（カナグリフロジンとして1日100mg）を併用し状態が安定している場合、あるいはテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物（テネリグリプチンとして1日20mg）又はカナグリフロジン水和物（カナグリフロジンとして1日100mg）の単剤治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。
- 5.3 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用すること。
- 5.4 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の有効成分であるカナグリフロジン水和物の効果が期待できないため、投与しないこと。[8.7、9.2.1、16.6.1 参照]
- 5.5 中等度腎機能障害患者では本剤の有効成分であるカナグリフロジン水和物の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。[8.7、9.2.2、16.6.1 参照]
- 5.6 本剤投与中において、本剤の投与がテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物及びカナグリフロジン水和物の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。
- 5.7 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>

- 5.1 2型糖尿病治療薬の第一選択薬として位置づけられる薬剤ではないことから設定した。
- 5.2 テネリグリプチン又はカナグリフロジン単剤で効果不十分な場合や、各単剤による併用が事前になされ、血糖コントロールの状態が安定するなど、本剤による治療が適切な患者での投与を考慮したため設定した。
- 5.3 1型糖尿病の患者ではインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須であるため設定した。
- 5.4 カナグリフロジンはSGLT2阻害作用を示し、腎臓でのグルコース再吸収を抑制し、血中に過剰に存在するグルコースの尿中排泄を促進することにより、HbA1c、空腹時血糖値並びに食後血糖値を改善する作用を持つ。カナグリフロジンの作用機序の面からこれらの患者では効果が期待できないため設定した。
- 5.5 中等度腎機能障害患者については有効性及び安全性の観点から、投与の必要性を慎重に判断する必要があるため設定した。

<参考>

カナグリフロジン

日本人データ

中等度腎機能障害（ $30 \leq$ 推算糸球体ろ過量 [以下、eGFR] $< 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）を伴う2型糖尿病患者（12例）に、カナグリフロジンとして100mgを単回経口投与したとき、カナグリフロジンの未変化体血漿中濃度の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は腎機能正常2型糖尿病患者（eGFR

V. 治療に関する項目

≥80mL/min/1.73m²、12例)と比較して約26%上昇した。また、腎機能正常及び中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者における投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量(平均値[95%信頼区間])は86.592g[75.612 - 97.572]及び61.017g[49.362 - 72.671]であった。(「VII. 10. 1)腎機能障害者」参照)

カナグリフロジンの第Ⅲ相検証的試験の投与前値のeGFRを層別因子とした治療期間終了時(24週後)におけるHbA1c変化量の層別解析の結果、eGFR 60mL/min/1.73m²未満の患者層は、プラセボ群5例、カナグリフロジン100mg群2例、200mg群3例と少なかったが、カナグリフロジン群ではいずれの用量においてもプラセボ群と比較してHbA1cは低下した。

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして100mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

カナグリフロジンの第Ⅲ相検証的試験におけるeGFR別のHbA1c変化量(24週)

HbA1c (%)		投与前値からの変化量(24週 LOCF)				
層別因子(投与前値の実測値)	投与群	被験者数	ベースライン 平均値(SD)	調整済み 平均値*	標準 誤差	
eGFR (mL/min/1.73m ²)	45 ≤ < 60	P群	5	7.76 (0.45)	0.85	0.41
		100mg群	2	7.90 (0.42)	-0.79	0.67
		200mg群	3	7.43 (0.42)	-0.65	0.56
		100mg + 200mg群	5	7.62 (0.44)	-0.72	0.42
	60 ≤ < 90	P群	57	8.01 (0.71)	0.15	0.09
		100mg群	65	7.90 (0.73)	-0.69	0.08
		200mg群	50	7.86 (0.64)	-0.57	0.09
		100mg + 200mg群	115	7.89 (0.69)	-0.63	0.06
	90 ≤	P群	31	8.15 (0.71)	0.45	0.13
		100mg群	23	8.20 (0.73)	-0.85	0.15
		200mg群	35	8.35 (0.86)	-1.03	0.12
		100mg + 200mg群	58	8.29 (0.81)	-0.94	0.10

※ 共分散分析モデル(因子:投与群、共変量:HbA1cの投与前値)による。ただし、100mg + 200mg群については各投与群の調整済み平均値の和に対する除数2の計算値。

P群:プラセボ群、LOCF: last observation carried forward、SD:標準偏差、100mg + 200mg群:100mg群と200mg群の合計。

カナグリフロジンの第Ⅲ相単独又は併用療法長期投与試験の投与前値のeGFRを層別因子とした治療期間終了時(52週後)におけるHbA1c変化量の層別解析の結果、eGFR 60mL/min/1.73m²未満の患者層は、カナグリフロジン100mg群28例、200mg群34例と少なかったが、HbA1c変化量は、100mg群及び200mg群でそれぞれ-0.76%及び-0.88%であり、いずれの用量においても投与前値と比較してHbA1cは低下した。

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして100mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

カナグリフロジンの第Ⅲ相単独又は併用療法長期投与試験における eGFR 別の HbA1c 変化量 (52 週)

HbA1c (%)		投与前値からの変化量 (52 週 LOCF)					
層別因子 (投与前値の実測値)	治療群	投与群	被験者数	ベースライン 平均値 (SD)	調整済み 平均値*	標準 誤差	
eGFR (mL/min/1.73m ²)	45 ≤ < 60	単独療法	100mg	8	7.96 (0.37)	-0.79	0.21
			200mg	14	8.06 (0.83)	-0.95	0.16
		併用療法	100mg	20	7.87 (0.91)	-0.75	0.17
			200mg	20	7.86 (0.81)	-0.84	0.17
		合計	100mg	28	7.89 (0.79)	-0.76	0.13
			200mg	34	7.94 (0.81)	-0.88	0.12
	60 ≤ < 90	単独療法	100mg	77	7.73 (0.73)	-0.73	0.06
			200mg	148	7.86 (0.73)	-0.96	0.04
		併用療法	100mg	279	8.01 (0.87)	-0.95	0.03
			200mg	271	8.10 (0.91)	-1.01	0.03
		合計	100mg	356	7.95 (0.85)	-0.90	0.03
			200mg	419	8.02 (0.86)	-1.00	0.03
	90 ≤	単独療法	100mg	42	8.01 (0.69)	-1.05	0.09
			200mg	90	8.08 (0.75)	-1.00	0.06
		併用療法	100mg	158	8.31 (0.96)	-1.08	0.06
			200mg	170	8.32 (0.91)	-1.17	0.05
		合計	100mg	200	8.24 (0.91)	-1.06	0.05
			200mg	260	8.23 (0.86)	-1.12	0.04

※ 共分散分析モデル (因子: 投与群、共変量: HbA1c の投与前値) による。
LOCF: last observation carried forward、SD: 標準偏差。

外国人データ

腎機能障害者 (37 例) に、カナグリフロジンとして 200mg を単回経口投与したとき、軽度腎機能障害者 (eGFR 60~89mL/min/1.73m²、10 例)、中等度腎機能障害者 (eGFR 30~59mL/min/1.73m²、9 例) 及び高度腎機能障害者 (eGFR 15~29mL/min/1.73m²、10 例) のカナグリフロジンの C_{max} は正常腎機能者 (eGFR ≥ 90mL/min/1.73m²、3 例) と比較して、それぞれ約 27%、約 9%及び約 10%低下した。また、AUC_{0-∞}は正常腎機能者と比較して、それぞれ約 15%、約 29%及び約 53%高かった。末期腎不全患者 (8 例) では、4 時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかった。

また、正常腎機能者と軽度、中等度及び高度腎機能障害者における投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量 (調整済み平均値) は、53.04、38.32、17.11 及び 4.27g であった。(「VII. 10. 1) 腎機能障害者」参照)

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

- 5.6 テネリグリプチン又はカナグリフロジン単剤で効果不十分な場合や、各単剤による併用が事前になされ、血糖コントロールの状態が安定するなど、本剤による治療が適切な患者での投与を考慮したため設定した。
- 5.7 糖尿病用薬の一般的な注意事項として設定した。

V. 治療に関する項目

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

通常、成人には1日1回1錠（テネリグリプチン/カナグリフロジンとして20mg/100mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

本剤は、テネリア®錠20mg又はカナグル®錠100mg単剤のみで十分な効果が得られない2型糖尿病患者に対し、テネリグリプチン20mg/カナグリフロジン100mg1日1回朝食前投与による持続した血糖コントロール改善作用を示したこと、本剤1錠を1日1回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響は臨床的に意義のない程度であると考えられたことから、本剤は朝食前及び朝食後のいずれでも投与可能と考えられた。

また、テネリグリプチンとカナグリフロジンの併用による薬物相互作用はないと考えられることから、本剤の用量はテネリグリプチン20mg/カナグリフロジン100mgが妥当であると考えられた。

テネリグリプチン20mg及びカナグリフロジン100mgを1日1回朝食前投与の用法・用量にて長期投与試験（MT-2412-J01試験）¹⁾、テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02試験）²⁾及びカナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03試験）^{3,4)}を実施した。その結果2型糖尿病患者に対し、血糖コントロール改善作用を示し、その効果は投与後52週まで減弱することなく持続した。また、安全性上大きな問題は認められなかった。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

国内で実施した臨床試験は下表のとおり。

評価資料

試験番号	試験名	対象	試験デザイン	投与期間
MT-2412-J02 (国内)	テネリグリプチン 上乗せ検証的試験 (第Ⅲ相)	カナグリフロジン単剤治療で 血糖コントロールが不十分な 2型糖尿病患者 (154例 ^{a)})	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	24週間 ^{o)}
MT-2412-J03 (国内)	カナグリフロジン 上乗せ検証的試験 (第Ⅲ相)	テネリグリプチン単剤治療で 血糖コントロールが不十分な 2型糖尿病患者 (138例 ^{a)})	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	24週間 ^{o)}
MT-2412-J01 (国内)	長期投与試験 (第Ⅲ相)	テネリグリプチン単剤治療で 血糖コントロールが不十分な 2型糖尿病患者 (153例 ^{a)})	多施設共同 非盲検 長期投与	52週間 ^{o)}

試験番号	試験名	対象	試験デザイン	投与期間
MT-2412-J04 (国内)	生物学的同等性試験及び食事の影響試験 (第Ⅲ相)	健康成人男性 (生物学的同等性試験：24例 ^{b)}) (食事の影響試験：13例 ^{b)})	単回投与 ランダム化 非盲検 2群2期クロスオーバー	単回投与

a) 安全性解析対象被験者数

b) 薬物動態解析対象被験者数

c) テネリグリプチン及びカナグリフロジン併用期間

参考資料

試験番号	試験名	対象	試験デザイン	投与期間
3000-A15 (国内)	テネリグリプチンのインスリン製剤併用試験 (第Ⅳ相)	インスリン製剤単剤治療で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者 (148例 ^{a)})	治療期Ⅰ期： 多施設共同、ランダム化、 二重盲検、プラセボ対照、 並行群間比較 治療期Ⅱ期： 多施設共同、非盲検、 長期投与	治療期Ⅰ期：16週 治療期Ⅱ期：36週
TA-7284-11 (国内)	カナグリフロジンのインスリン製剤併用試験 (第Ⅳ相)	インスリン製剤単剤治療で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者 (146例 ^{a)})	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	16週
TA-7284-10 (国内)	カナグリフロジンとテネリグリプチンの薬物相互作用試験 (第Ⅲ相)	健康成人男性 (Group1：25例 ^{b)}) (Group2：18例 ^{b)})	非盲検 上乗せ（被相互作用薬単回投与、相互作用薬反復投与）	[Group 1] 試験期間Ⅰ：カナグリフロジン 200mg、単回投与 試験期間Ⅱ：カナグリフロジン 200mg、単回投与、 テネリグリプチン 40mg、 1日1回（9日間） [Group 2] 試験期間Ⅰ：テネリグリプチン 40mg、単回投与 試験期間Ⅱ：テネリグリプチン 40mg、単回投与、 カナグリフロジン 200mg、 1日1回（9日間）

a) 安全性解析対象被験者数

b) 薬物動態解析対象被験者数

(2) 臨床薬理試験：

生物学的同等性試験及び食事の影響試験（第Ⅲ相）〔試験番号：MT-2412-J04〕⁵⁾

健康成人男性 24 例を対象とし、テネリグリプチン 20mg/カナグリフロジン 100mg 又は本剤 1 錠を単回経口投与して、単剤併用に対する本剤の生物学的同等性を検討した。また、健康成人男性 13 例を対象とし、本剤 1 錠を単回経口投与した際の薬物動態に及ぼす食事の影響について検討した。

生物学的同等性の結果は「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」を、食事の影響の結果は「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」を参照すること。

(3) 用量反応探索試験：

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

比較試験

テネリグリブチン上乘せ検証的試験（第Ⅲ相）〔試験番号：MT-2412-J02〕²⁾

目的	食事療法及び運動療法に加えてカナグリフロジン 100mg 単剤治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対し、テネリグリブチン 20mg 及びカナグリフロジン 100mg を 24 週間併用した際のプラセボを対照として有効性を検証するとともに安全性を検討する
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
対象	2 型糖尿病患者
主な登録基準	下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢：20 歳以上 75 歳未満 ・ HbA1c：7.0%以上 10.5%未満の患者 ・ 空腹時血糖：270mg/dL 以下の患者 ・ 治療開始前 8 週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法を実施している患者 ・ 治療開始前 8 週間以上にわたってカナグリフロジン 100mg 単剤治療を一定の用法・用量で実施している患者
試験方法	(1) 同意取得日翌日以降、観察期間開始日までは、カナグリフロジン 100mg を 1 日 1 回朝食前に水とともに経口投与した。 (2) 観察期間開始日翌日以降、観察期間終了日までは、観察期間用テネリグリブチンプラセボ及びカナグリフロジン 100mg を 1 日 1 回それぞれ朝食前に水とともに経口投与した。 (3) 観察期間終了日翌日以降、治療期間 24 週後までは、治療期間用テネリグリブチン（テネリグリブチン 20mg 又はプラセボ）及びカナグリフロジン 100mg を 1 日 1 回それぞれ朝食前に水とともに経口投与した。 (4) 治療期間 24 週後又は治療期間中止日の翌日から 2 週間は、カナグリフロジン 100mg を 1 日 1 回朝食前に水とともに経口投与した。
主な評価項目	主要評価項目：治療期間終了時の HbA1c 変化量 副次評価項目：各測定時期の HbA1c 変化量、空腹時血糖の変化量、食後 2 時間血糖の変化量等
結果	<有効性> 治療期間終了時における観察期間終了日からの HbA1c 変化量 {LSMean (最小二乗平均) ±標準誤差 (以下、SE)：共変量は観察期間終了日における HbA1c} は、テネリグリブチン群 $-0.94 \pm 0.08\%$ 、プラセボ群 $0.00 \pm 0.08\%$ であった。HbA1c 変化量のプラセボ群との差 (LSMean±SE) は $-0.94 \pm 0.11\%$ であり、テネリグリブチン群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下を認めた ($p < 0.001$)。 治療期間終了時における観察期間終了日からの空腹時血糖変化量 (LSMean±SE：共変量は観察期間終了日における空腹時血糖) は、テネリグリブチン群 $-5.6 \pm 2.7\text{mg/dL}$ 、プラセボ群 $10.0 \pm 2.8\text{mg/dL}$ であった。空腹時血糖変化量のプラセボ群との差 (LSMean±SE) は $-15.6 \pm 3.9\text{mg/dL}$ であり、テネリグリブチン群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下を認めた ($p < 0.001$)。 24 週後における観察期間終了日からの食後 2 時間血糖変化量 (LSMean±SE：共変量は観察期間終了日における食後 2 時間血糖) は、テネリグリブチン群 $-35.3 \pm 4.3\text{mg/dL}$ 、プラセボ群 $2.3 \pm 4.5\text{mg/dL}$ であった。食後 2 時間血糖変化量のプラセボ群との差 (LSMean±SE) は $-37.6 \pm 6.2\text{mg/dL}$ であり、テネリグリブチン群はプラセボ群に対し統計学的に有意な低下を認めた ($p < 0.001$)。

結果	<p><安全性></p> <p>治療期間における有害事象の発現割合及び発現件数はテネリグリプチン群 55.8% (43/77 例) 72 件、プラセボ群 49.4% (38/77 例) 69 件であり、副作用はテネリグリプチン群 6.5% (5/77 例) 5 件、プラセボ群 14.3% (11/77 例) 13 件であった。重篤な有害事象の発現割合及び発現件数はテネリグリプチン群 1.3% (1/77 例) 1 件、プラセボ群 2.6% (2/77 例) 2 件であった。重篤な副作用はいずれの群も認められなかった。中止に至った有害事象の発現割合及び発現件数はプラセボ群 3.9% (3/77 例) 3 件であり、テネリグリプチン群では認められなかった。このうち副作用はプラセボ群 1.3% (1/77 例) 1 件であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。</p>
----	--

カナグリフロジン上乗せ検証的試験（第Ⅲ相）〔試験番号：MT-2412-J03〕^{3,4)}

目的	食事療法及び運動療法に加えてテネリグリプチン 20mg 単剤治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対し、テネリグリプチン 20mg 及びカナグリフロジン 100mg を 24 週間併用した際のプラセボを対照として有効性を検証するとともに安全性を検討する
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
対象	2 型糖尿病患者
主な登録基準	<p>下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢：20 歳以上 75 歳未満 ・ HbA1c：7.0%以上 10.5%未満の患者 ・ 空腹時血糖：270mg/dL 以下の患者 ・ 治療開始前 8 週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法を実施している患者 ・ 治療開始前 8 週間以上にわたってテネリグリプチン 20mg 単剤治療を一定の用法・用量で実施している患者
試験方法	<p>(1) 同意取得日翌日以降、観察期間開始日までは、テネリグリプチン 20mg を 1 日 1 回朝食前に水とともに経口投与した。</p> <p>(2) 観察期間開始日翌日以降、観察期間終了日までは、観察期間用カナグリフロジンプラセボ及びテネリグリプチン 20mg を 1 日 1 回それぞれ朝食前に水とともに経口投与した。</p> <p>(3) 観察期間終了日翌日以降、治療期間 24 週後までは、治療期間用カナグリフロジン（カナグリフロジン 100mg 又はプラセボ）及びテネリグリプチン 20mg を 1 日 1 回それぞれ朝食前に水とともに経口投与した。</p> <p>(4) 治療期間 24 週後又は治療期間中止日の翌日から 2 週間は、テネリグリプチン 20mg を 1 日 1 回朝食前に水とともに経口投与した。</p>
主な評価項目	<p>主要評価項目：治療期間終了時の HbA1c 変化量</p> <p>副次評価項目：各測定時期の HbA1c 変化量、空腹時血糖の変化量、食後 2 時間血糖の変化量等</p>
結果	<p><有効性></p> <p>治療期間終了時における観察期間終了日からの HbA1c 変化量 (LSMean±SE：共変量は観察期間終了日における HbA1c) は、カナグリフロジン群$-0.97 \pm 0.10\%$、プラセボ群$-0.10 \pm 0.10\%$であった。HbA1c 変化量のプラセボ群との差 (LSMean±SE) は$-0.88 \pm 0.14\%$であり、カナグリフロジン群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下を認めた ($p < 0.001$)。</p> <p>治療期間終了時における観察期間終了日からの空腹時血糖変化量 (LSMean±SE：共変量は観察期間終了日における空腹時血糖) は、カナグリフロジン群$-34.9 \pm 3.4\text{mg/dL}$、プラセボ群 $3.9 \pm 3.5\text{mg/dL}$ であった。空腹時血糖変化量のプラセボ群との差 (LSMean±SE) は$-38.8 \pm 4.9\text{mg/dL}$ であり、カナグリフロジン群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下を認めた ($p < 0.001$)。</p>

V. 治療に関する項目

結果	<p>24 週後における観察期間終了日からの食後 2 時間血糖変化量 (LSMean±SE : 共変量は観察期間終了日における食後 2 時間血糖) は、カナグリフロジン群-60.1±4.9mg/dL、プラセボ群-9.2±5.1mg/dLであった。食後 2 時間血糖変化量のプラセボ群との差 (LSMean±SE) は-50.9±7.1mg/dLであり、カナグリフロジン群はプラセボ群に対し統計学的に有意な低下を認めた (p<0.001)。</p> <p><安全性></p> <p>治療期間における有害事象の発現割合及び発現件数はカナグリフロジン群 60.0% (42/70 例) 69 件、プラセボ群 47.1% (32/68 例) 57 件であり、副作用はカナグリフロジン群 10.0% (7/70 例) 10 件、プラセボ群 11.8% (8/68 例) 9 件であった。重篤な有害事象の発現割合及び発現件数はカナグリフロジン群 1.4% (1/70 例) 1 件、プラセボ群 2.9% (2/68 例) 2 件であった。重篤な副作用はプラセボ群 1.5% (1/68 例) 1 件であり、カナグリフロジン群では認められなかった。中止に至った有害事象の発現割合及び発現件数はカナグリフロジン群 2.9% (2/70 例) 5 件、プラセボ群 2.9% (2/68 例) 2 件であり、このうち副作用はカナグリフロジン群 1.4% (1/70 例) 4 件、プラセボ群 1.5% (1/68 例) 1 件であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。</p>
----	---

2) 安全性試験 :

長期投与試験 (第Ⅲ相) [試験番号 : MT-2412-J01] ¹⁾

目的	食事療法及び運動療法に加えてテネリグリブチン 20mg 単剤治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、テネリグリブチン 20mg 及びカナグリフロジン 100mg 併用時の長期の安全性及び有効性を検討する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与
対象	2 型糖尿病患者
主な登録基準	<p>下記の条件を満たす 2 型糖尿病患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 : 20 歳以上 ・ HbA1c : 7.0%以上 10.5%未満の患者 ・ 空腹時血糖 : 270mg/dL 以下の患者 ・ 治療期開始前 12 週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法を実施している患者 ・ 治療期開始前 12 週間以上にわたってテネリグリブチン 20mg 単剤治療を一定の用法・用量で実施している患者
試験方法	<p>(1) 同意取得日翌日以降、ベースライン日までは、テネリグリブチン 20mg を 1 日 1 回朝食前に水とともに経口投与した。</p> <p>(2) ベースライン日翌日以降、治療期間 52 週後までは、カナグリフロジン 100mg 及びテネリグリブチン 20mg を 1 日 1 回朝食前に水とともに経口投与した。</p> <p>(3) 後観察期間は、テネリグリブチン 20mg を 1 日 1 回朝食前に水とともに経口投与した。</p>
主な評価項目	<p>安全性 : 有害事象、低血糖、臨床検査値、心電図検査、バイタルサイン</p> <p>有効性 : HbA1c の変化量、空腹時血糖の変化量、食後 2 時間血糖の変化量等</p>
結果	<p><有効性></p> <p>治療期間終了時におけるベースライン日からの HbA1c 変化量 {平均値±標準偏差 (以下、SD)} は -0.99±0.84%であり、95%信頼区間は -1.12~ -0.85%であった。治療期間終了時におけるベースライン日からの空腹時血糖変化量 (平均値±SD) は-38.6±29.8mg/dL であり、95%信頼区間は -43.4~ -33.9mg/dL であった。52 週後におけるベースライン日からの食後 2 時間血糖変化量 (平均値±SD) は -60.7±55.3mg/dL であり、95%信頼区間は -69.9~ -51.5mg/dL であった。</p>

結果	<p><安全性> 治療期間における有害事象及び副作用の発現割合及び発現件数は 69.9% (107/153 例) 269 件及び 22.9% (35/153 例) 45 件であった。重篤な有害事象並びに副作用の発現割合及び発現件数は 7.2% (11/153 例) 13 件及び 0.7% (1/153 例) 1 件であった。中止に至った有害事象並びに副作用の発現割合及び発現件数は 4.6% (7/153 例) 9 件及び 2.0% (3/153 例) 4 件であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。</p>
----	---

(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：

カナリア配合錠 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）（実施中）

2 型糖尿病患者を対象とし、使用実態下における長期投与時の安全性、有効性並びに配合錠への切替えによるアドヒアランス及び有効性への影響を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

該当しない

(7) その他：

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

テネリグリプチン：

DPP-4 阻害薬（シタグリプチンリン酸塩水和物、ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩、リナグリプチン、アナグリプチン、サキサグリプチン水和物）

カナグリフロジン：

SGLT2 阻害薬（ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、イプラグリフロジン L-プロリン、ルセオグリフロジン水和物、トホグリフロジン水和物、エンパグリフロジン）

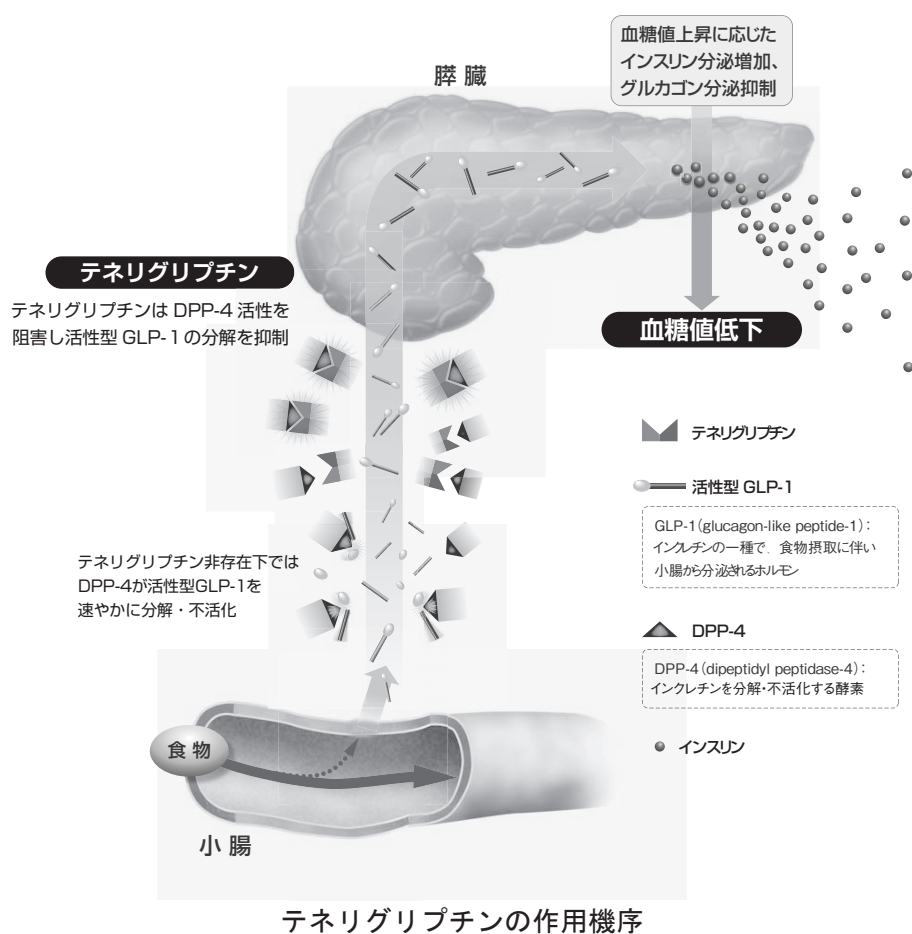
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

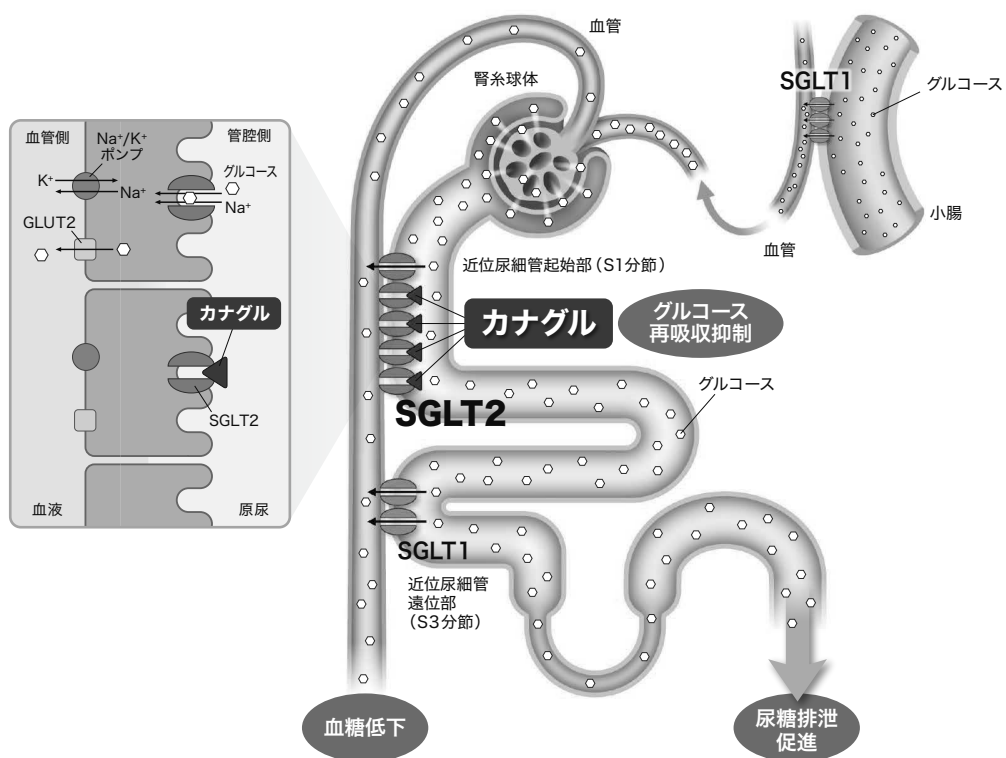
テネリグリプチン^{6~9)}：

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



カナグリフロジン：

健康成人では、糸球体でろ過されたグルコースのほぼ 100%が近位尿細管に存在するナトリウム-グルコース共輸送体 2 および 1 (SGLT2 および SGLT1) により再吸収される。グルコース濃度が高い近位尿細管起始部 (S1 分節) には SGLT2 が、グルコース濃度が低くなる近位尿細管遠位部 (S3 分節) には SGLT1 が局在するが、グルコース再吸収の約 90% は SGLT2 が担っている^{10, 11)}。血糖値が高くなり、SGLT のグルコース再吸収能が限界 (腎糖排泄閾値：renal threshold for glucose excretion ; RT_G) を超えると、尿中にグルコースが排泄される。2 型糖尿病患者では健康成人に比べ SGLT2 の発現が増加し、グルコースの再吸収が上昇しているが¹²⁾、カナグリフロジン (カナグル) は SGLT2 を阻害することによりグルコースの再吸収を抑制し、 RT_G を低下させ、尿糖排泄を増加させることにより血糖低下作用を示す。



カナグリフロジンの作用機序

(監修：大阪大学大学院医学系研究科薬理学講座 生体システム薬理学教授 金井好克 先生)

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

テネリグリプチン・カナグリフロジン併用投与

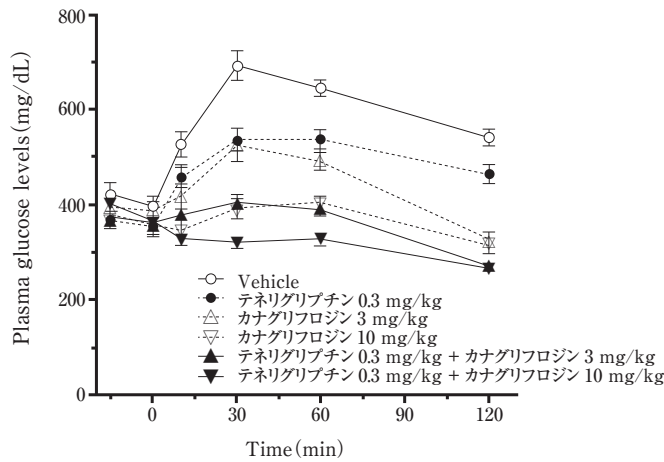
1) ZDF ラットにおける耐糖能改善作用¹³⁾

Zucker Diabetic Fatty (以下、ZDF) ラットに一晩絶食下でテネリグリプチン/カナグリフロジンとして 0/0 (媒体)、0.3/0、0/3、0/10、0.3/3 及び 0.3/10mg/kg それぞれ単回経口投与し、投与 15 分後にグルコース溶液を経口負荷した。グルコース負荷-15、0、10、30、60 及び 120 分後の血漿中グルコース濃度、血漿中活性型 GLP-1 濃度及び血漿中インスリン濃度を測定してテネリグリプチン及びカナグリフロジンの併用による耐糖能改善作用を評価した。結果は次図に示したとおり、血漿中グルコース濃度について、テネリグリプチン単独及びカナグリフロジン単独で、媒体群と比較して有意な上昇抑制が認められた。また、両剤の併用投与では、それぞれの単独投与と比較して、有意

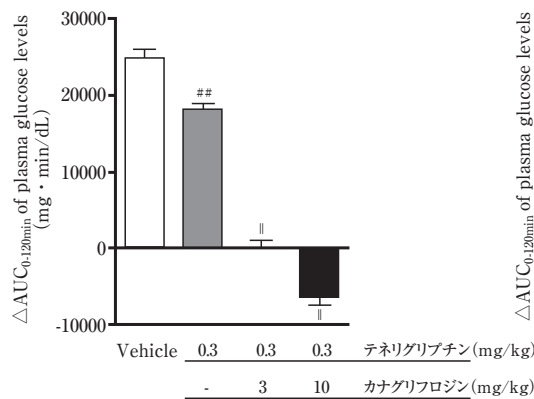
VI. 薬効薬理に関する項目

な上乘せ効果が認められた。血漿中活性型 GLP-1 濃度について、テネリグリプチン単独では、媒体群と比較して有意な上昇が認められた。一方、カナグリフロジン単独では、媒体群と比較して有意な変化は認められなかった。両剤の併用投与では、各々の単独投与群と比較し、有意な上乘せ効果が認められた。血漿中インスリン濃度について、テネリグリプチン単独では、媒体群と比較して有意な上昇が認められた。カナグリフロジン単独では、媒体群と比較して有意な変化は認められなかった。両剤の併用投与では、テネリグリプチン単独との比較においては有意な変化を示さなかったが、カナグリフロジン単独に比較して有意な上乘せ効果が認められた。以上の結果から、2 型糖尿病モデルにおいて、テネリグリプチンとカナグリフロジン併用投与は耐糖能改善作用に有用であることが示唆された。

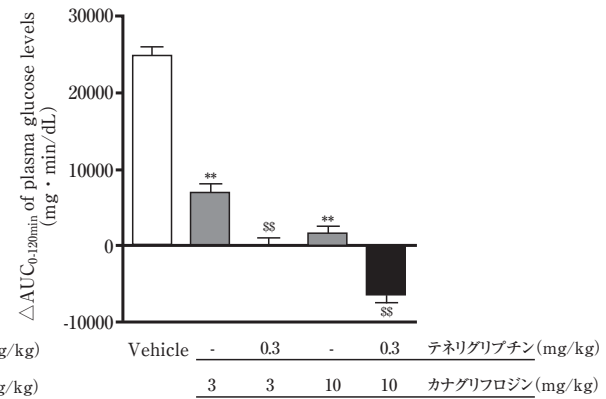
(A) 経時推移



(B) テネリグリプチンへのカナグリフロジンの上乘せ効果



(C) カナグリフロジンへのテネリグリプチンの上乗せ効果



ZDF ラットにおける血糖上昇抑制作用

平均値 ± 標準誤差 (n=8).

Vehicle : 媒体 (0.5%HPMC)

(A) 血漿中グルコース濃度推移

(B) テネリグリプチン単独投与及びカナグリフロジンとの併用投与におけるグルコース負荷後 120 分間の血漿中グルコース濃度変化の時間曲線下面積 (以下、 $\Delta AUC_{PG_{0-120min}}$)

(mg·min/dL)

: $P < 0.01$, 単独投与群の媒体群との比較 (Student の t 検定)

|| : $P < 0.01$, 併用投与群の単独投与群との比較 (Dunnett の多重比較検定)

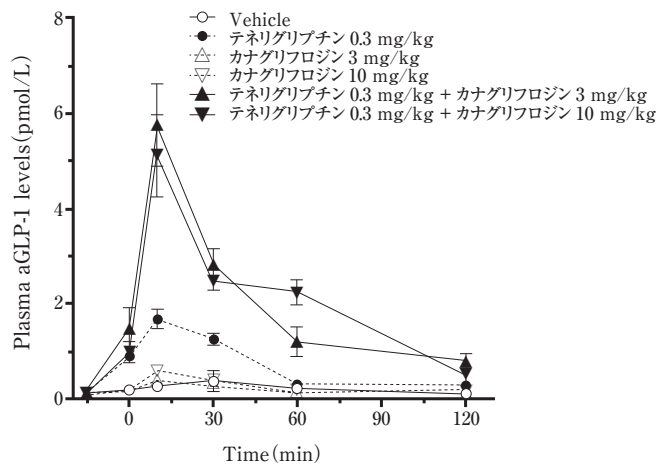
(C) カナグリフロジン単独投与及びテネリグリプチンとの併用投与における $\Delta AUC_{PG_{0-120min}}$

(mg·min/dL)

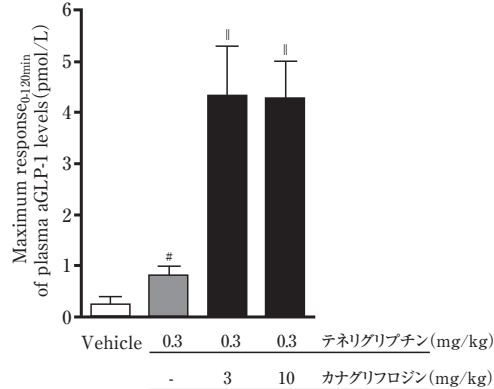
** : $P < 0.01$, 単独投与群の媒体群との比較 (Dunnett の多重比較検定)

\$\$: $P < 0.01$, 併用投与群の単独投与群との比較 (Student の t 検定)

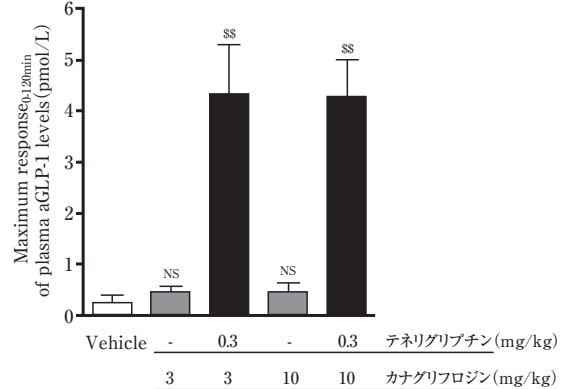
(A) 経時推移



(B) テネグリップチンへの
カナグリフロジンの上乗せ効果



(C) カナグリフロジンへの
テネグリップチンの上乗せ効果



ZDF ラットにおける血漿中活性型 GLP-1 濃度上昇作用

平均値 ± 標準誤差 (n=8).

Vehicle : 媒体 (0.5%HPMC)

(A) 血漿中活性型 GLP-1 濃度推移

(B) テネグリップチン単独投与及びカナグリフロジンとの併用投与におけるグルコース負荷後 120 分間の血漿中活性型 GLP-1 濃度の最大変化量 (以下、Max_aGLP-1_{0-120min})

(pmol/L)

: $P < 0.05$ 、単独投与群の媒体群との比較 (Student の t 検定)

|| : $P < 0.01$ 、併用投与群の単独投与群との比較 (Dunnett の多重比較検定)

(C) カナグリフロジン単独投与及びテネグリップチンとの併用投与における Max_aGLP-1_{0-120min}

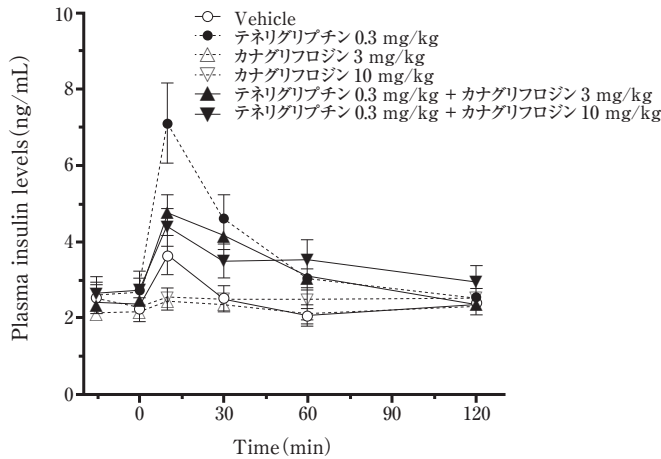
(pmol/L)

NS : 有意差無し、単独投与群の媒体群との比較 (Dunnett の多重比較検定)

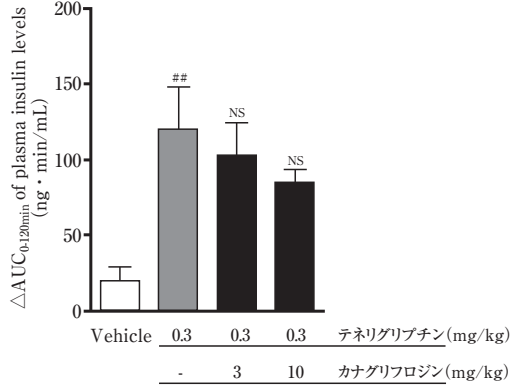
\$\$: $P < 0.01$ 、併用投与群の単独投与群との比較 (Student の t 検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

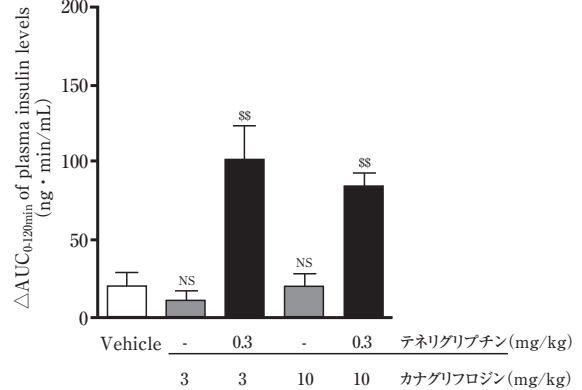
(A) 経時推移



(B) テネリグリプチンへの
カナグリフロジンの上乗せ効果



(C) カナグリフロジンへの
テネリグリプチンの上乗せ効果



ZDF ラットにおける血漿中インスリン濃度上昇作用

平均値 ± 標準誤差 (n=8).

Vehicle : 媒体 (0.5%HPMC)

(A) 血漿中インスリン濃度推移

(B) テネリグリプチン単独投与及びカナグリフロジンとの併用投与におけるグルコース負荷後 120 分間の血漿中インスリン濃度変化の時間曲線下面積 (以下、 $\Delta AUC_Ins_{0-120min}$)

(ng·min/mL)

: $P < 0.01$, 単独投与群の媒体群との比較 (Student の t 検定)

NS : 有意差無し、併用投与群の単独投与群との比較 (Dunnett の多重比較検定)

(C) カナグリフロジン単独投与及びテネリグリプチンとの併用投与における $\Delta AUC_Ins_{0-120min}$

(ng·min/mL)

NS : 有意差無し、単独投与群の媒体群との比較 (Dunnett の多重比較検定)

\$\$: $P < 0.01$, 併用投与群の単独投与群との比較 (Student の t 検定)

2) GLP-1 分解抑制作用

健康成人男性 (18 例) を対象に、カナグリフロジン 200mg を 6 日間経口投与後、絶食下にてカナグリフロジン 200mg 及びテネリグリプチン 40mg を経口投与し、活性型 GLP-1 及び総 GLP-1 を評価した。結果は次表の通りであり、カナグリフロジン 200mg 及びテネリグリプチン 40mg を併用投与した際の活性型 GLP-1 及び総 GLP-1 の血漿中濃度は、いずれも単独投与時と比較して高値で推移した¹⁴⁾。

活性型 GLP-1 及び総 GLP-1 の薬力学的パラメータ

薬力学的パラメータ		テネリグリプチン 40mg 単独投与	カナグリフロジン 200mg 及び テネリグリプチン 40mg 併用投与	テネリグリプチン 40mg 単独投与 に対する カナグリフロジン 200mg 及び テネリグリプチン 40mg 併用投与	
		平均値	平均値	平均値の差 (併用投与時 -単独投与時)	平均値の差の 95%信頼区間
活性型 GLP-1	C _{max} (pmol/L)	4.93	5.89	0.96	-1.03~2.95
	t _{max} (h)	2.0	1.6	-0.4	-0.9~0.2
	AUC _{0-4h} (pmol・h/L)	10.0	12.9	2.9	1.1~4.7
	AUC _{0.5-4h} (pmol・h/L)	9.6	12.5	2.9	1.1~4.7
総 GLP-1	C _{max} (pmol/L)	10.45	13.42	2.98	-0.24~6.19
	t _{max} (h)	2.0	1.3	-0.7	-1.4~0.0
	AUC _{0-4h} (pmol・h/L)	22.8	34.3	11.5	7.8~15.2
	AUC _{0.5-4h} (pmol・h/L)	21.5	32.3	10.8	7.7~14.0

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

<参考>

テネリグリプチン

1) DPP-4 阻害作用及び活性型 GLP-1 分解抑制作用

① ヒト血漿中の DPP-4 阻害作用^{7,8)}

テネリグリプチンはヒト血漿中 DPP-4 活性を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ 値 [95% 信頼区間] は 1.75 [1.62~1.89] nmol/L であった (*in vitro*)。

② ヒト組換え DPP-4 阻害作用^{7,8)}

テネリグリプチンはヒト組換え DPP-4 活性を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ 値 [95% 信頼区間] は 0.889 [0.812~0.973] nmol/L であった (*in vitro*)。

③ ヒト組換え DPP-4 阻害作用の類薬比較^{7,8)}

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

ヒト組換え DPP-4 阻害作用

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

a) IC₅₀ 値は非線形回帰により算出 (n=1)

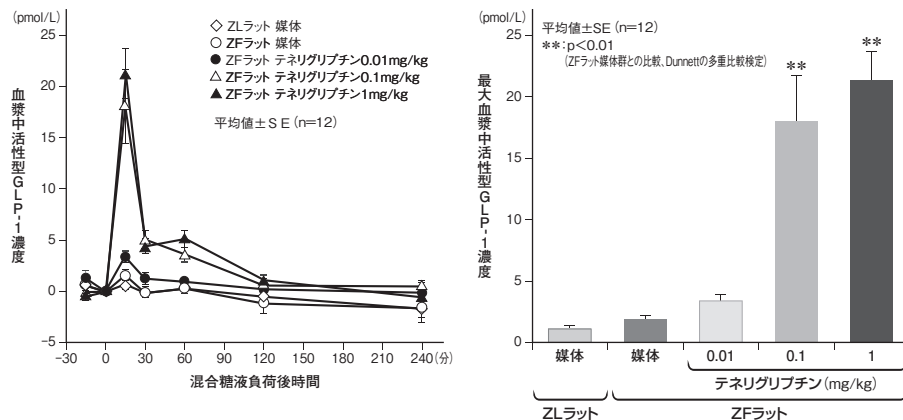
VI. 薬効薬理に関する項目

④ ラット血漿中での活性型 GLP-1 分解抑制作用^{7,8)}

テネリグリプチンのラット血漿中での活性型 GLP-1 分解抑制作用を検討した。テネリグリプチンは、ラット血漿中で基質として添加した GLP-1 (7-36) アミド分解を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀ 値は 2.92nmol/L であった (*in vitro*)。

⑤ Zucker Fatty (以下、ZF) ラットにおける経口混合糖液負荷試験での血漿中活性型 GLP-1 濃度に対する作用^{7,9)}

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



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

2) 耐糖能改善作用

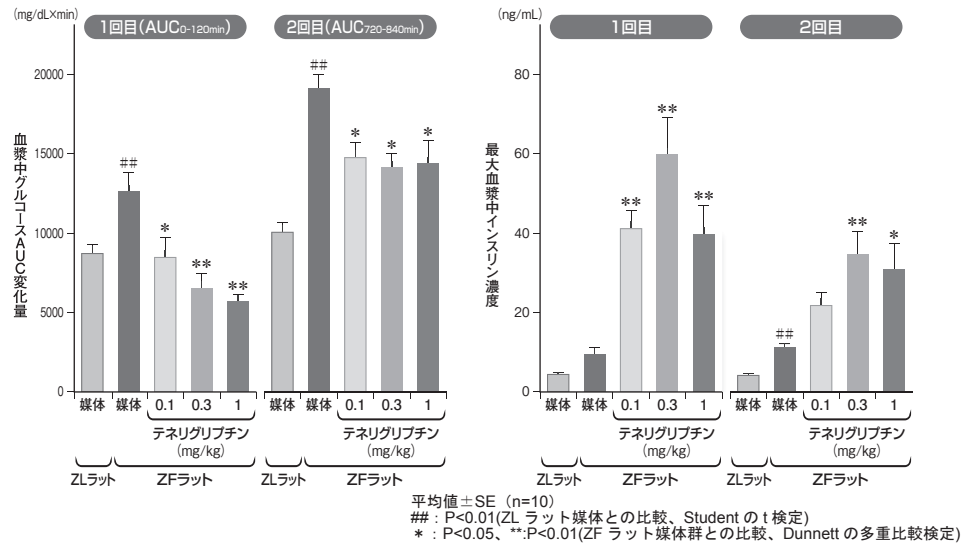
① ZF ラットでの経口グルコース負荷試験での血糖上昇抑制作用^{7,9)}

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

② ZF ラットにおける 12 時間間隔で 2 回実施した経口混合糖液負荷試験での血糖上昇抑制作用^{7,9)}

ZF ラットを用いて、12 時間間隔で 2 回経口混合糖液負荷試験を実施し、耐糖能改善効果を指標としてテネリグリプチンの作用持続を検討した。絶食下の雄性 ZF ラットに媒体又はテネリグリプチンを単回経口投与し、その 15 分後 (1 回目) 及び 12

時間 15 分後（2 回目）にそれぞれ経口混合糖液負荷試験を行った。尾静脈から経時的に採血し、血漿中グルコース濃度、血漿中インスリン濃度及び血漿中 DPP-4 活性を測定した。正常対照として ZL ラットを用いた。テネリグリプチンは最大血漿中インスリン濃度を有意に増加させ、0.1mg/kg 以上の投与量において、1 回目及び 2 回目の混合糖液負荷後 120 分間の血漿中グルコース変化の AUC を有意に低下させ、耐糖能改善効果が持続した。なお、試験期間中（1 回目の混合糖液負荷後 15 時間まで）、テネリグリプチン投与により 40%以上の血漿中 DPP-4 阻害作用が持続した。



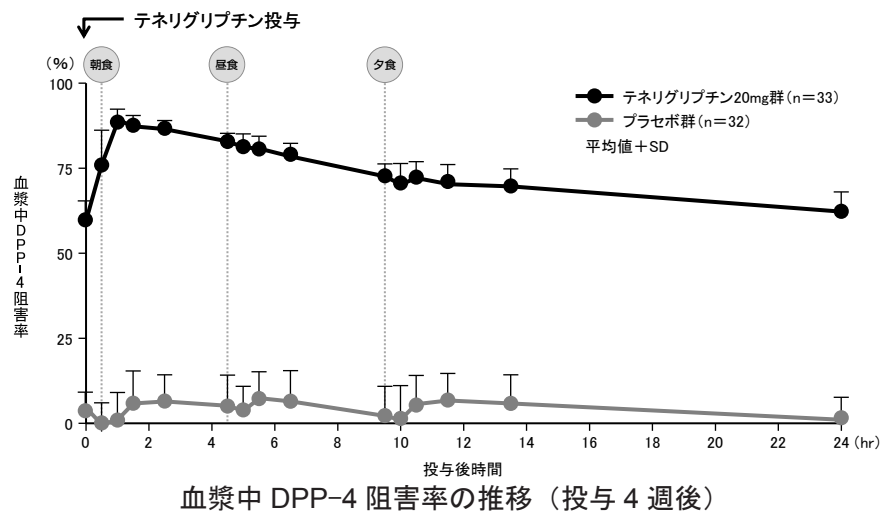
ZF ラットにおける 12 時間間隔で 2 回実施した経口混合糖液負荷試験での血漿中グルコース変化の AUC（左）及び最大血漿中インスリン濃度（右）

3) 臨床薬理試験^{15, 16)}

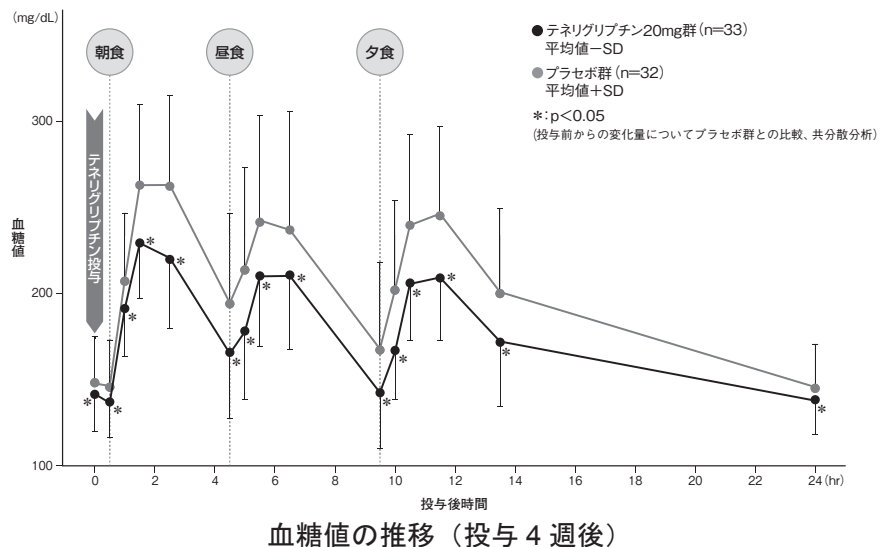
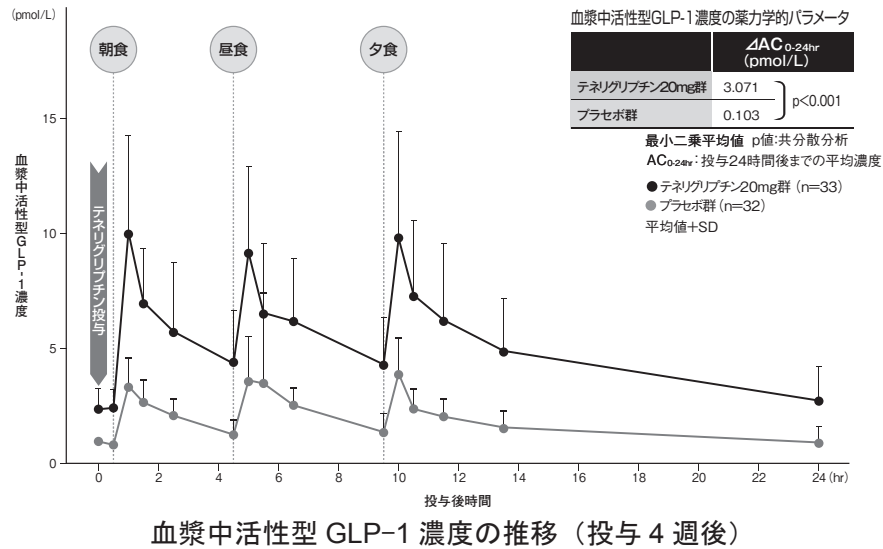
食事療法・運動療法のみで血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤の血糖コントロールに対する影響を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

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

また、朝食、昼食及び夕食後血糖並びに空腹時血糖を改善した。



VI. 薬効薬理に関する項目



カナグリフロジン

1) SGLT2 阻害作用

ヒト SGLT1 又は SGLT2 安定発現チャイニーズハムスター卵巣由来線維芽細胞を用いて、ナトリウム依存性のメチル- α -D-グルコピラノシド取り込みを指標に、カナグリフロジンの SGLT 阻害活性を測定した。カナグリフロジンのヒト SGLT1 及び SGLT2 に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 663nmol/L 及び 4.2nmol/L と算出された。カナグリフロジンのヒト SGLT1 に対する IC₅₀ 値は、ヒト SGLT2 の IC₅₀ 値の 158 倍であり、ヒト SGLT2 に対して選択的な阻害作用を有することが示された。

その他の SGLT サブタイプ (ヒト SGLT3、SGLT4、SGLT6 及びナトリウム-ミオイノシトール共輸送体 1 : SMIT1) 及び促通拡散型糖輸送担体 (以下、GLUT) (ラット骨格筋由来 L6 細胞、ヒト肝腫瘍由来細胞 : HepG2 細胞、ヒト初代培養脂肪細胞における GLUT 及びヒト GLUT5) に対する IC₅₀ 値は、いずれもヒト SGLT2 に対する値の 738~約 12,000 倍以上であった^{17,18)}。(in vitro)

ヒト SGLT に対する阻害作用

SGLT2 IC ₅₀ 値 (nmol/L)	SGLT1 IC ₅₀ 値 (nmol/L)	選択性 (SGLT1/SGLT2)
4.2±1.5	663±180	158

平均値±標準誤差 (n=4)

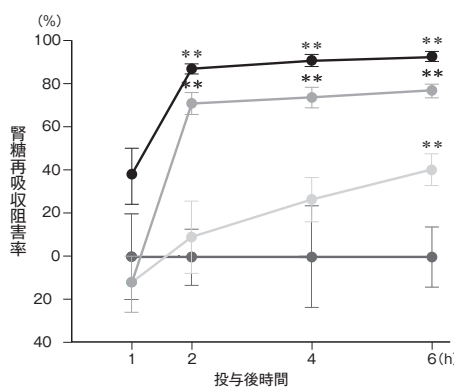
その他の SGLT 及び GLUT サブタイプに対する阻害作用

試験系	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	選択性 (対 SGLT2)
SGLT3	> 10,000	> 2,400
SGLT4	> 10,000	> 2,400
SGLT6	3,100	738
SMIT1	> 10,000	> 2,400
GLUT5	> 20,000	> 4,800
HepG2 細胞糖取り込み (主に GLUT2)	> 50,000	> 12,000
インスリン存在下でのヒト初代培養脂肪細胞糖取り込み (主に GLUT4)	6,800	1,619
L6 細胞糖取り込み (主に GLUT1)	> 10,000	> 2,400

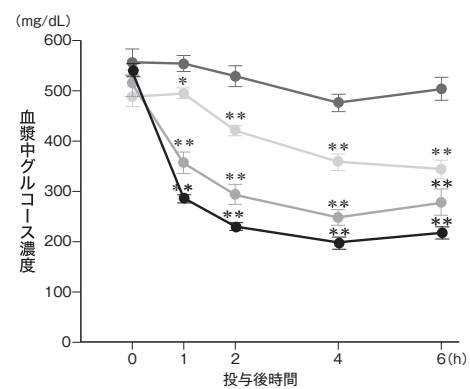
2) 腎糖再吸収阻害作用

① 肥満 2 型糖尿病モデルであり、高血糖を呈する ZDF ラットに、0.3~30mg/kg のカナグリフロジンを単回経口投与すると、用量依存的な腎糖再吸収阻害作用が認められ、投与 2 及び 4 時間後では 3mg/kg 以上の投与量で、投与 6 時間後では 0.3mg/kg 以上の投与量で、腎糖再吸収阻害率が有意に上昇した。また、0.3mg/kg 以上の投与量で、用量依存的な血糖低下作用を認めた。したがって、カナグリフロジンは、2 型糖尿病モデルにおいて、腎糖再吸収を阻害することによって血糖低下作用を発揮することが示唆された^{17, 18)}。

腎糖再吸収阻害率



血漿中グルコース濃度



● 媒体 (n=8) ● カナグリフロジン 0.3mg/kg (n=8)
 ● カナグリフロジン 3mg/kg (n=8) ● カナグリフロジン 30mg/kg (n=9)
 平均値±SE * : p<0.05 ** : p<0.01 (媒体群との比較) Dunnettの多重比較検定

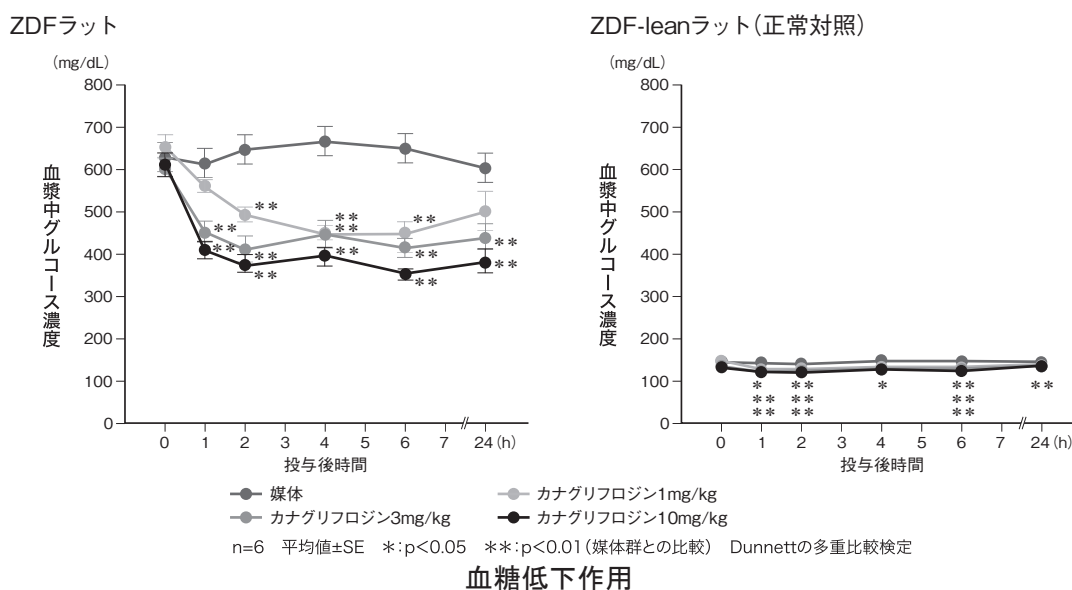
腎糖再吸収阻害作用及び血糖低下作用

② 2 型糖尿病患者にカナグリフロジンとして 100mg を単回経口投与したとき、腎糖再吸収阻害率の上昇及び尿中グルコース排泄量の増加が認められた^{19, 20)}。

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 血糖低下作用

ZDF ラット及びその正常対照である Zucker Diabetic Fatty-lean (以下、ZDF-lean) ラットに、1~10mg/kg のカナグリフロジンを単回経口投与し、血糖低下作用を評価した。ZDF ラットにおいて 1mg/kg 以上の投与量で、有意な血糖低下作用が認められた。一方、ZDF-lean ラットにおいても媒体群に比し有意な血糖低下が認められたが、ZDF ラットに比べてその低下幅は小さかった。このときの各投与量、各時点での血漿中カナグリフロジン濃度は、両系統間で大きな違いは認められなかった。したがって、カナグリフロジンは、正常血糖状態では血糖値への影響が小さいが、高血糖状態で十分な血糖低下作用を発揮するという特徴を有することが示唆された^{17,18)}。



4) 糖代謝改善作用

① ZDF ラットに、3~30mg/kg のカナグリフロジンを 4 週間反復経口投与すると、3mg/kg 以上の投与量で持続的な血糖低下作用及び有意な HbA1c 低下作用が認められ、血漿中インスリン濃度が媒体群に比し有意な高値を示した。

4 週間反復投与後の経口糖負荷試験において、血糖上昇抑制及びインスリン分泌能の改善が認められた。

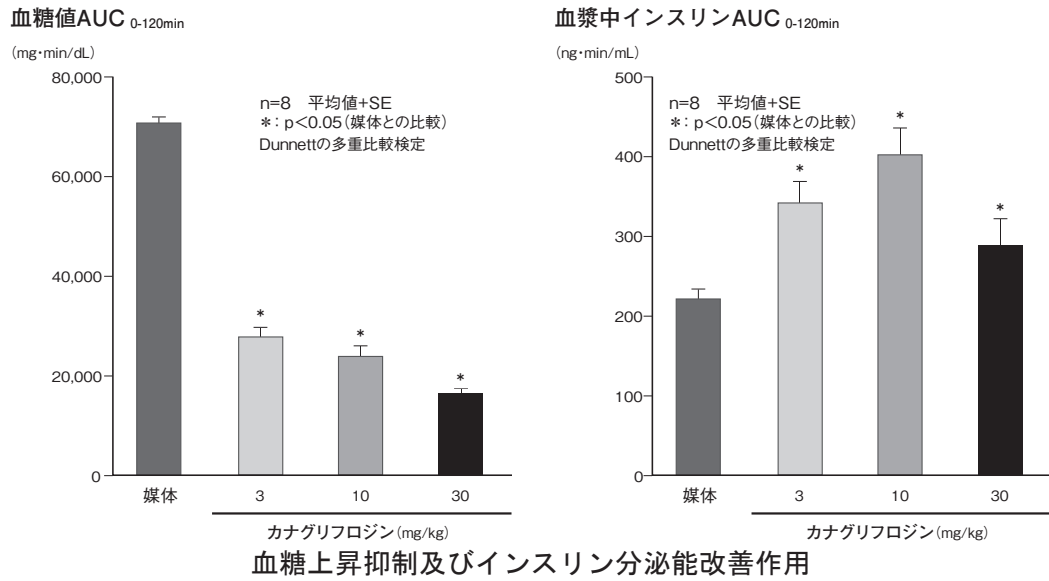
以上の結果から、2 型糖尿病モデルにおいて、カナグリフロジンの反復投与は糖尿病の病態改善に有用であることが示唆された^{17,18)}。

血漿中グルコース濃度、HbA1c、インスリンに対する作用

被験物質	媒体	カナグリフロジン		
		3	10	30
投与量 (mg/kg)	0	3	10	30
n	8	8	8	8
血漿中グルコース濃度 (mg/dl)	598.2±18.0	248.0±13.5*	182.0±7.1*	199.9±14.7*
HbA1c (%)	11.5±0.3	7.1±0.3*	5.6±0.3*	5.5±0.3*
血漿中インスリン濃度 (ng/mL)	5.2±0.4	7.9±0.1*	7.9±0.1*	7.8±0.1*

平均値±標準誤差

* : P<0.05、媒体との比較 (Dunnett の多重比較検定)



② 2型糖尿病患者にカナグリフロジンとして100mgを1日1回24週間反復経口投与したとき、HbA1cの低下及び食後高血糖の改善がみられた^{19, 20)}。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン：

食事療法・運動療法のみで血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者を対象にした臨床薬理試験の結果、1日1回投与で朝食、昼食及び夕食後血糖並びに空腹時血糖を改善した¹⁵⁾。

カナグリフロジン：

2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験で、24時間持続する腎糖再吸収阻害作用が認められた²¹⁾。中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験では、24時間の持続した血糖値低下作用が認められた²²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

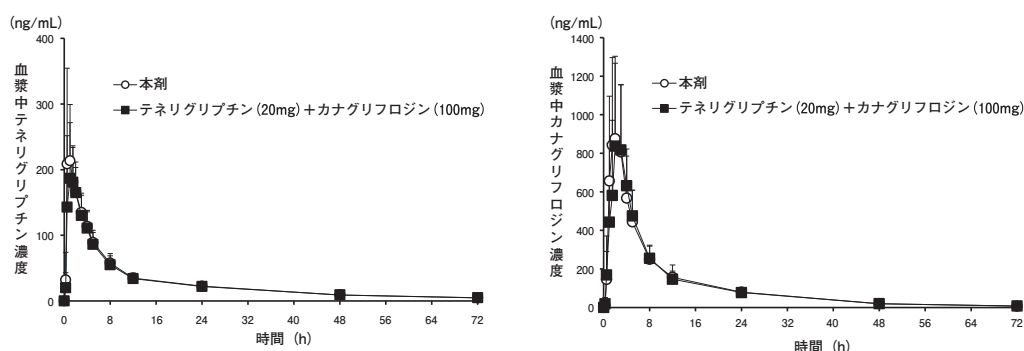
(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与

健康成人男性を対象に本剤又はテネリグリプチン/カナグリフロジン併用投与時の生物学的同等性試験のデータを以下に示す。本剤及び各単剤を単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは図表のとおりであり、生物学的同等性が認められた⁵⁾。



健康成人男性に本剤又はテネリグリプチン 20mg/カナグリフロジン 100mg の併用で単回経口投与したときの血漿中濃度推移 (左：血漿中テネリグリプチン濃度、右：血漿中カナグリフロジン濃度)
(平均値±標準偏差、n=24)

健康成人男性に本剤又はテネリグリプチン/カナグリフロジンの併用を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-72h} (ng · h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
テネリグリプチン				
本剤	268.6 (104.4)	2002.9 (303.2)	1.00 (0.50 - 5.00)	21.5 (4.7)
単剤併用	231.2 (66.45)	1921.6 (285.6)	1.00 (0.50 - 5.00)	22.9 (5.7)
カナグリフロジン				
本剤	1158 (249.8)	7833 (1389)	1.75 (1.00 - 12.00)	13.42 (3.41)
単剤併用	1115 (286.0)	7633 (1616)	2.00 (1.00 - 5.00)	13.83 (3.74)

n=24、平均値 (標準偏差)、 t_{max} は中央値 (最小値 - 最大値)

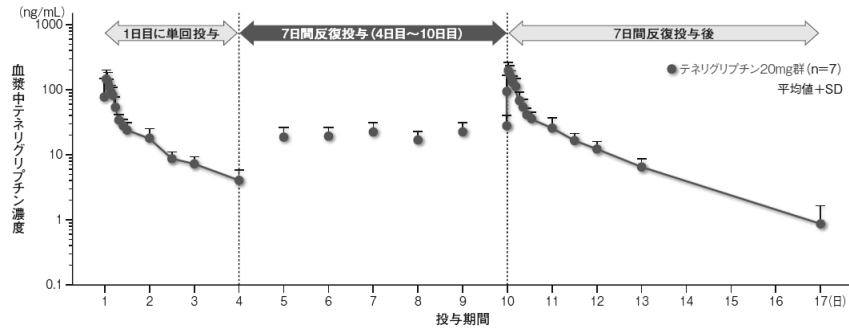
2) 反復投与

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン

健康成人に、テネリグリプチンとして 20mg を 1 日 1 回 7 日間朝食開始 30 分前に反復経口投与したときのテネリグリプチンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。反復投与によりテネリグリプチンの薬物動態は変化せず、7 日間以内に定常状態に達するものと考えられた²³⁾。



健康成人における反復経口投与時の血漿中濃度推移

健康成人における反復経口投与時の薬物動態パラメータ

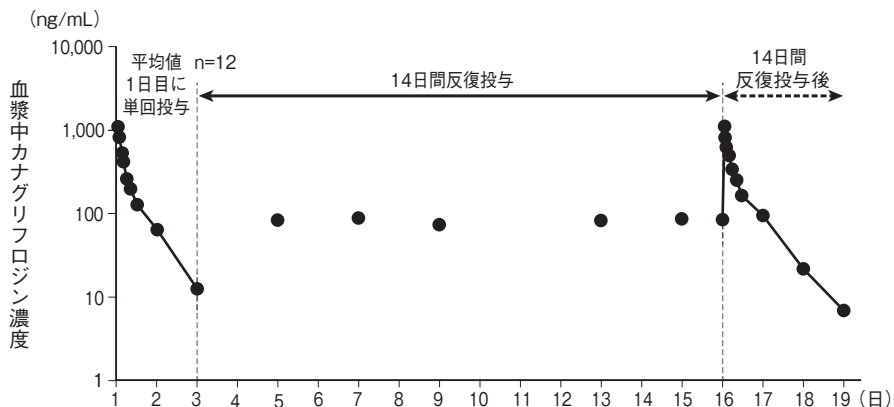
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng · h/mL)	AUC _{0-∞} (ng · h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
初回投与後	160.60 ± 47.26	1057.2 ± 283.9	1627.9 ± 427.8	1.0 (0.4 - 2.0)	25.8 ± 4.9
7 日間投与後	220.14 ± 59.86	1514.6 ± 370.5	2641.4 ± 594.7	1.0 (1.0 - 1.0)	30.2 ± 6.9

n=7、平均値±標準偏差

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

カナグリフロジン

2 型糖尿病患者に、カナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、反復投与開始後 4 日目までに定常状態に到達するものと考えられた²¹⁾。



2 型糖尿病患者にカナグリフロジン 100mg を 14 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移

2 型糖尿病患者にカナグリフロジン 100mg を 14 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng · h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
1136 (330)	6635 (1367)	1.0 (1.0 - 1.5)	11.8 (3.2)

n=12、平均値（標準偏差）、t_{max} は中央値（最小値 - 最大値）

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響

健康成人男性を対象に本剤を空腹時又は食事終了 10 分後（食後投与）に単回経口投与した際の薬物動態に及ぼす影響について検討した（MT-2412-J04 試験）。テネリグリプチン未変化体の薬物動態パラメータは空腹時投与に比べて食後投与で末端消失相の消失速度定数（ kel ）及び末端消失相の半減期（ $t_{1/2}$ ）は有意な差を認めなかったが、 AUC_{0-72h} 、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は低下し、最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）及び平均滞留時間（MRT）は延長した。 C_{max} では 20% を超える低下が認められたが、吸収量の指標となる AUC_{0-72h} 及び $AUC_{0-\infty}$ の低下は 10% 未満であり、食事による大きな影響を受けなかった。食事の摂取により本剤投与後のテネリグリプチン未変化体の吸収速度に影響を与えたと考えられたが、薬物の総吸収量を反映する指標である AUC に大きな影響を与えず、カナグリフロジン未変化体の薬物動態パラメータは食事による明確な影響を受けなかった。以上のことから、本剤を 1 日 1 回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響は臨牀的に意義のない程度であり、食後投与においても食前投与と同様の有効性及び安全性が期待できると考えられた⁵⁾。

健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-72h} (ng · h/mL)	t_{max} (h)
テネリグリプチン			
空腹時	229.3 (65.00)	1968.8 (425.6)	1.00 (0.50 - 2.00)
食後	169.1 (32.52)	1823.5 (415.4)	2.00 (1.50 - 3.00)
カナグリフロジン			
空腹時	757.2 (168.2)	5873 (1204)	3.00 (1.50 - 5.00)
食後	745.2 (186.6)	6088 (1212)	2.00 (1.50 - 5.00)

n=13（薬物動態の解析対象集団）、平均値（標準偏差）、 t_{max} は中央値（最小値 - 最大値）

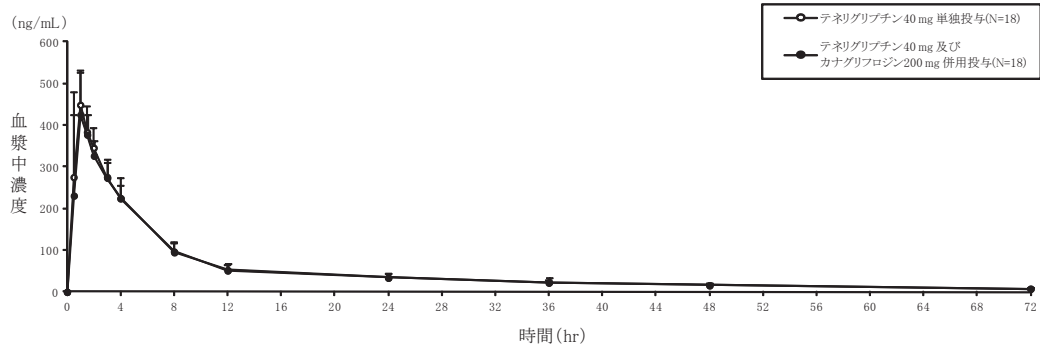
2) 併用薬の影響

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチンとカナグリフロジンの薬物相互作用¹⁴⁾

- 1) テネリグリプチンの薬物動態パラメータに対するカナグリフロジン併用投与の影響
健康成人（18 例）に、テネリグリプチン 40mg を単独投与又はテネリグリプチン 40mg 及びカナグリフロジン 200mg を併用投与した際の血漿中テネリグリプチン濃度推移を下に示す。



血漿中テネリグリプチン濃度推移（平均値＋SD）

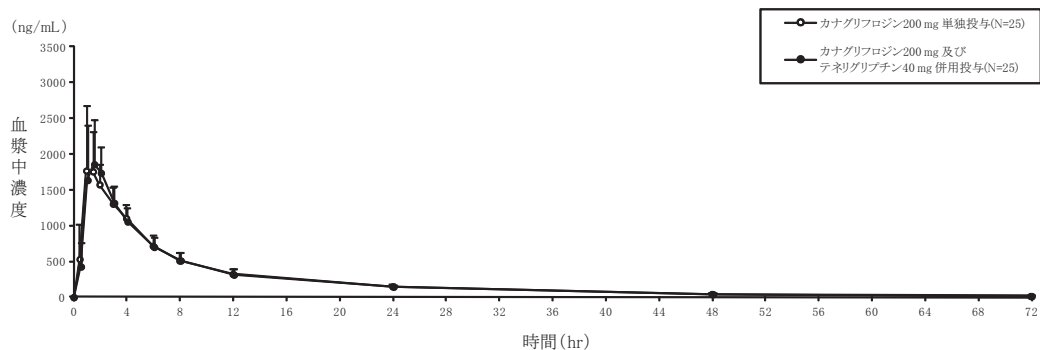
また、テネリグリプチンの AUC_{0-72h} 及び C_{max} の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）及びその 90%信頼区間を下表に示す。 AUC_{0-72h} 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間はそれぞれ 0.940～1.028 及び 0.903～1.056 であり、いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった。

テネリグリプチンの薬物動態パラメータに対する
カナグリフロジン併用投与の影響

薬物動態パラメータ	幾何平均値の比 (併用投与時／単独投与時)	幾何平均値の比の 90%信頼区間
AUC_{0-72h} (ng・h/mL)	0.983	0.940～1.028
C_{max} (ng/mL)	0.976	0.903～1.056

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

- 2) カナグリフロジンの薬物動態パラメータに対するテネリグリプチン併用投与の影響
健康成人（25 例）に、カナグリフロジン 200mg を単独投与又はカナグリフロジン 200mg 及びテネリグリプチン 40mg を併用投与した際の血漿中カナグリフロジン濃度推移を下に示す。



血漿中カナグリフロジン濃度推移（平均値＋SD）

また、カナグリフロジンの AUC_{0-72h} 及び C_{max} の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）及びその 90%信頼区間を下表に示す。 AUC_{0-72h} 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間はそれぞれ 0.955～1.011 及び 0.880～1.095 であり、いずれも 0.80～1.25 の範囲内であった。

VII. 薬物動態に関する項目

カナグリフロジンの薬物動態パラメータに対する テネリグリプチン併用投与の影響

薬物動態パラメータ	幾何平均値の比 (併用投与時/単独投与時)	幾何平均値の比の 90%信頼区間
AUC _{0-72h} (ng・h/mL)	0.982	0.955～1.011
C _{max} (ng/mL)	0.982	0.880～1.095

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

テネリグリプチン

① グリメピリドとの併用

健康成人（16 例）に、グリメピリド 1mg を 4 日間反復投与及びテネリグリプチンとして 40mg を単回併用投与（グリメピリド投与 2 日目）したときのテネリグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、テネリグリプチンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 0.971 [0.866 - 1.088] 及び 0.926 [0.894 - 0.959] であった。また、健康成人（19 例）に、テネリグリプチンとして 40mg を 7 日間反復投与及びグリメピリド 1mg を単回併用投与（テネリグリプチン投与 7 日目）したときのグリメピリドの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、グリメピリドを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 1.016 [0.932 - 1.106] 及び 1.023 [0.978 - 1.071] であった²⁴⁾。

② ピオグリタゾンとの併用

健康成人（16 例）に、ピオグリタゾン 30mg を 9 日間反復投与及びテネリグリプチンとして 40mg を単回併用投与（ピオグリタゾン投与 7 日目）したときのテネリグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、テネリグリプチンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 1.117 [0.984 - 1.266] 及び 1.005 [0.967 - 1.045] であり、テネリグリプチンの C_{max} は併用により 11.7%増加した。また、健康成人（24 例）に、テネリグリプチンとして 40mg を 9 日間反復投与及びピオグリタゾン 30mg を単回併用投与（テネリグリプチン投与 7 日目）したときのピオグリタゾンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、ピオグリタゾンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 1.004 [0.917 - 1.100] 及び 1.134 [1.060 - 1.213] であった。同様に、ピオグリタゾンの活性代謝物（M-III 及び M-IV）の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、M-III でそれぞれ 1.041 [0.975 - 1.113] 及び 1.116 [1.056 - 1.180]、M-IV でそれぞれ 1.028 [0.963 - 1.096] 及び 1.088 [1.032 - 1.147] であった²⁵⁾。

③ メトホルミンとの併用（外国人のデータ）

健康成人（19 例）に、テネリグリプチンとして 40mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与及びメトホルミン 850mg を 1 日 2 回反復併用投与（テネリグリプチン投与 6～8 日目）したときのテネリグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間] は、テネリグリプチンのみを反復投与したときに対し、それぞれ 0.907 [0.853 - 0.965] 及び 1.042 [0.997 - 1.089] であった。また、健康成人（19 例）に、メトホルミン 850mg を 1 日 2 回 8 日間及びテネリグリプチンとして 40mg を 1 日 1 回反復併用投与（メトホルミン投与 4～8 日目）したときのメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間] は、メトホルミンのみを

反復投与したときに対し、それぞれ 1.057 [0.974 - 1.148] 及び 1.209 [1.143 - 1.278] であり、メトホルミンの AUC_{0-12h} は併用により 20.9%増加した²⁶⁾。

④ ケトコナゾールとの併用 (外国人のデータ)

健康成人 (14 例) に、ケトコナゾール 400mg を 6 日間反復投与及びテネリグリプチンとして 20mg を単回併用投与 (ケトコナゾール投与 4 日目) したときのテネリグリプチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間] は、テネリグリプチンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 1.37 [1.25 - 1.50] 及び 1.49 [1.39 - 1.60] であり、併用により 37%及び 49%増加した²⁷⁾。

カナグリフロジン

① リファンピシン (外国人のデータ)

健康成人 (14 例) を対象にリファンピシン 600mg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与及びカナグリフロジンとして 300mg を単回併用投与 (リファンピシン投与 7 日目) したとき、カナグリフロジンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、カナグリフロジンを単独経口投与したときに対して、それぞれ 0.72 [0.61 - 0.84] 及び 0.49 [0.44 - 0.54] であった¹⁴⁾。

② ジゴキシシン (外国人のデータ)

健康成人 (16 例) を対象にジゴキシシン 0.25mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与 (初日はジゴキシシン 0.5mg 投与) 及びカナグリフロジンとして 300mg を反復併用投与したとき、ジゴキシシンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、ジゴキシシンを単独経口投与したときに対して、それぞれ 1.36 [1.21 - 1.53] 及び 1.20 [1.12 - 1.28] であった¹⁴⁾。

③ その他の薬剤 (外国人のデータ)

グリベンクラミド (グリブリド)、メトホルミン、シクロスポリン、プロベネシド、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル)、ヒドロクロロチアジド、シンバスタチン、アセトアミノフェン及びワルファリンとの薬物相互作用を検討したが、いずれも併用投与による明らかな影響は認められなかった¹⁴⁾。

カナグリフロジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬用量	カナグリフロジン用量	カナグリフロジンの薬物動態パラメータ 幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間] 併用/単独	
			C_{max}	AUC_{0-24h}
経口避妊薬	(QD) ^{a)}	200mg (QD)	91.57 [84.63, 99.08]	91.39 [88.42, 94.45]
ヒドロクロロチアジド	25mg (QD)	300mg (QD)	114.86 [105.95, 124.51]	112.24 [107.55, 117.13]
メトホルミン	2000mg (QD)	300mg (QD)	105.17 [95.78, 115.78]	109.76 [104.96, 114.78]
シクロスポリン	400mg (QD)	300mg (QD)	100.81 [91.31, 111.30]	122.98 [118.66, 127.46]
プロベネシド	500mg (QD)	300mg (QD)	113.37 [100.37, 128.06]	120.74 [116.37, 125.27]

QD : 1 日 1 回投与

a) エチニルエストラジオール 0.03mg 及びレボノルゲストレル 0.15mg

VII. 薬物動態に関する項目

併用薬の薬物動態に及ぼすカナグリフロジンの影響

併用薬	併用薬 用量	カナグリ フロジン 用量	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間] 併用/単独	
			C _{max}	AUC _{0-∞}
エチニルエストラジオール	0.030mg	200mg (QD)	122.21 [110.34, 135.36]	106.61 [98.56, 115.32]
レボノルゲストレル	0.150mg	200mg (QD)	122.32 [110.70, 135.16]	106.33 [100.02, 113.03]
シンバスタチン	40mg (QD)	300mg (QD)	シンバスタチン 109.09 [90.68, 131.25] シンバスタチンアシド体 126.10 [109.90, 144.67]	シンバスタチン 112.11 [94.32, 133.25] シンバスタチンアシド体 118.26 [103.25, 135.45]
アセトアミノフェン	1000mg	300mg (BID)	100.32 [92.35, 108.98]	110.87 [96.22, 127.74]
グリブライド	1.25mg (QD)	200mg (QD)	グリブライド 92.89 [85.03, 101.48] 3-cis-ヒドロキシ グリブライド 98.97 [90.76, 107.92] 4-trans-ヒドロキシ グリブライド 95.74 [87.91, 104.26]	グリブライド 102.25 [97.87, 106.81] 3-cis-ヒドロキシ グリブライド 101.04 [95.77, 106.59] 4-trans-ヒドロキシ グリブライド 102.52 [96.85, 108.52]
ワルファリン	30mg (QD)	300mg (QD)	S-ワルファリン 100.98 [90.32, 112.89] R-ワルファリン 102.96 [93.74, 113.09]	S-ワルファリン 106.14 [100.43, 112.18] R-ワルファリン 100.62 [95.98, 105.50]
ヒドロクロロチアジド	25mg (QD)	300mg (QD)	93.93 [86.97, 101.46]	99.46 ^{b)} [94.85, 104.30]
メトホルミン	1000mg (QD)	100mg (QD)	85.6 [72.9, 100.7]	96.5 [81.9, 113.7]
	2000mg (QD)	300mg (QD)	105.80 [93.17, 120.15]	119.95 [107.68, 133.62]

QD : 1日1回投与、BID : 1日2回投与

b) AUC_{0-24h}

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法 :

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン：

日本人及び外国人にテネリグリプチンとして 40mg 及び 160mg を単回経口投与したときの血漿中濃度は、1 次吸収（タイムラグあり）のある 2 コンパートメントモデルで解析した。テネリグリプチンの承認された用法・用量は、「通常、成人にテネリグリプチンとして 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 40mg 1 日 1 回に増量することができる。」である。

カナグリフロジン：

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析により算出した。

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

<参考>

カナグリフロジン：

2.43h⁻¹（母集団薬物動態解析による推定値）

(3) 消失速度定数：

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン：

見かけの消失速度定数：0.0273h⁻¹

（健康成人に 20mg を空腹時投与、平均値、n=14）²⁸⁾

カナグリフロジン：

見かけの消失速度定数（平均値±SD）：0.0621±0.0134h⁻¹（2 型糖尿病患者にカナグリフロジン 200mg を空腹時投与）、0.0635±0.0168h⁻¹（2 型糖尿病患者にカナグリフロジン 200mg を食後投与）²⁹⁾

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

(4) クリアランス：

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン：

見かけの全身クリアランス：169mL/h/kg

腎クリアランス：37mL/h/kg 及び 39mL/h/kg

（健康成人にテネリグリプチンとして 20mg 及び 40mg を単回経口投与、平均値、n=6）³⁰⁾

カナグリフロジン：

見かけの総クリアランス（平均値±SD）：15.78±3.04L/h（2 型糖尿病患者にカナグリフロジン 100mg を単回投与）、15.57±2.72L/h（2 型糖尿病患者にカナグリフロジン 100mg を 14 日間反復投与）

(5) 分布容積：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

<参考>

カナグリフロジン：

見かけの分布容積（平均値±SD）：229±46L（2型糖尿病患者にカナグリフロジン 100mg を単回投与）、260±66L（2型糖尿病患者にカナグリフロジン 100mg を14日間反復投与）

(6) その他：

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法：

該当資料なし

<参考>

カナグリフロジン：

母集団薬物動態解析では、1次吸収過程を伴う吸収ラグタイムを考慮した線形2コンパートメントモデルで解析した。

(2) パラメータ変動要因：

該当資料なし

<参考>

カナグリフロジン：

母集団薬物動態解析の結果、見かけの総クリアランス（CL/F）に対してeGFR、総蛋白及び γ -GTPが、セントラルコンパートメント分布容積（ V_2/F ）に対して体重及び性別が有意な共変量として検出された。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

テネリグリプチン：

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

カナグリフロジン：

健康成人（外国人、9例）に、カナグリフロジンとして300mgを単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約65%であった³¹⁾。

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして100mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

吸収率

テネリグリプチン：

雄性ラット（4例）及び雄性サル（4例）に¹⁴C標識テネリグリプチンを単回経口（1mg/kg）及び単回静脈内投与（1mg/kg）したときの総放射能のAUC_{0-∞}比から算出した吸収率（平均値±標準偏差）は、ラットで79.0±6.5%、サルで71.0±7.4%であった³²⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

テネリグリプチン：

雄性ラットに ^{14}C 標識テネリグリプチン 1mg/kg を単回経口投与したとき、放射能の脳への移行が認められ、脳及び血漿中放射能濃度は、投与 0.5 時間後に最高値を示し、脳/血漿中放射能濃度比は 0.1 であった³³⁾。

カナグリフロジン：

有色ラットに、 ^{14}C 標識カナグリフロジン 5mg/kg を単回経口投与し、投与後 3 、 8 、 24 、 96 及び 336 時間の組織中放射能分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより検討した。脳への移行性は低く、放射能 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は血漿の $1/10$ 程度であった³⁴⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

テネリグリプチン：

妊娠ラット（妊娠 18 日目）に ^{14}C 標識テネリグリプチン 1mg/kg を単回経口投与したとき、母体の血液、血漿、脳、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、乳腺、卵巣及び胎盤の放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高値を示したのに対し、子宮、羊水及び胎膜の放射能濃度は投与 5 時間後に最高値を示した。胎盤、羊水、胎膜の放射能濃度は投与 0.5 及び 5 時間後において、母体の血漿中放射能濃度の 1.7 及び 4.1 倍（胎盤）、 0.3 倍未満（羊水）、 3.1 倍及び 14.3 倍（胎膜）であった。投与 0.5 及び 5 時間後における胎児の血液中放射能濃度は、母体の血液中放射能濃度の $0.15\sim 0.31$ 倍であった³⁵⁾。

カナグリフロジン：

妊娠ラット（妊娠 18 日目）に、 ^{14}C 標識カナグリフロジン 5mg/kg を単回経口投与し、投与後 3 、 8 、 24 及び 48 時間の母体及び胎児中放射能分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより検討した。母体の腎臓皮質及び脾臓中放射能濃度は投与後 3 時間に、胎児を含むその他すべての組織中放射能濃度は投与後 8 時間に最高値を示し、血液からの消失とともに組織内の放射能は低下した。母体の腎臓皮質及びハーダー腺の放射能 $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ は血液の約 13 倍であり、次いで、腎臓、肝臓、副腎、膵臓及び唾液腺が $5\sim 8$ 倍であった。子宮上皮、膣、卵巣、乳腺及び胎盤の放射能 $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ は、それぞれ血液の 8.8 、 4.7 、 3.3 、 1.7 及び 1.7 倍と、いずれも血液よりも高い曝露が認められた。胎児の放射能 $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ は母体の血液と同程度であり、カナグリフロジンもしくはその代謝物の胎盤及び胎児への移行が示唆された³⁶⁾。

(3) 乳汁への移行性：

テネリグリプチン：

分娩後 12 日の授乳ラットに ^{14}C 標識テネリグリプチン 1mg/kg を単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度とほぼ同様な推移を示し、 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の乳汁/血漿比はそれぞれ 0.92 及び 1.00 であった³⁷⁾。

カナグリフロジン：

分娩後 13 日の授乳ラットに ^{14}C 標識カナグリフロジン 5mg/kg を単回経口投与し、乳汁中への排泄を検討した。乳汁/母体血漿中放射能濃度比は試料採取した全ての時点において $1.05\sim 1.55$ であった。血漿中放射能濃度の減少に伴い、乳汁中放射能濃度も減少し、 $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ の乳汁/母体血漿比は 1.40 であった³⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

テネリグリプチン：

雄性ラットに¹⁴C標識テネリグリプチン 1mg/kg を単回経口投与したときの放射能濃度は、大腸では投与 12 時間後、精巣、精巣上体及び盲腸では投与 5 時間後、その他の組織では投与 0.5 時間後に最高値を示した。消化管以外では腎臓及び肝臓で高い放射能が検出され、 $t_{1/2}$ は 68.3 及び 69.0 時間であった。放射能濃度は最高値に達した後、大部分の組織において経時的に低下したが、投与 168 時間後においても腎臓、肝臓、小腸、脾臓、肺、精巣上体、胸腺、皮膚、腸間膜リンパ節、大腸、骨髄、顎下腺、副腎、盲腸、膵臓、褐色脂肪、前立腺、胃、大腿骨の順に高い放射能が検出され、腎臓では最高値の 13% の放射能濃度であり、その他の組織は 3% 以下であった³³⁾。

カナグリフロジン：

有色ラットに¹⁴C標識カナグリフロジン 5mg/kg を単回経口投与し、投与後 3、8、24、96 及び 336 時間の組織中放射能分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより検討した。主な組織中の放射能濃度は投与後 8 時間で最も高く、その後、経時的に減少した。放射能濃度は小腸、腎臓皮質及びハーダー腺で高く、次いで、肝臓、腎臓、副腎、腎臓髄質、眼球血管膜などへの移行性が高かった。メラニン含有組織への特異的な移行性は認められず、また、カナグリフロジン及びその代謝物の組織中の顕著な残留性はないものと考えられた³⁴⁾。

ラットに¹⁴C標識カナグリフロジン 5mg/kg を単回経口投与したときの組織中放射能濃度

組織／臓器	組織中放射能濃度 (mg eq./g or mL)					AUC _{0-24h} (μ g eq. · h/g or mL)	AUC _{0-24h} 組織／血漿比
	3h	8h	24h	96h	336h		
血液 (LSC)	1.15	1.30	0.254	0.006	< 0.002	18.0	0.9
血液	0.93	1.30	0.24	< 0.03	< 0.03	17.0	0.8
血漿 (LSC)	1.27	1.53	0.292	0.005	< 0.003	20.9	1.0
副腎	7.34	9.37	1.38	< 0.03	< 0.03	119.4	5.7
骨髄	2.30	3.02	0.57	< 0.03	< 0.03	40.3	1.9
骨	0.17	0.27	0.03	< 0.03	< 0.03	3.1	0.1
脳	0.08	0.20	0.10	< 0.03	< 0.03	3.1	0.1
眼球 (LSC)	0.68	1.25	0.36	0.03	0.01	17.3	0.8
褐色脂肪	3.22	4.57	0.83	< 0.03	< 0.03	59.3	2.8
白色脂肪	0.41	0.41	0.13	< 0.03	< 0.03	6.5	0.3
ハーダー腺	4.34	12.35	7.43	0.46	< 0.03	203.2	9.7
心臓	4.05	6.08	0.97	< 0.03	< 0.03	76.0	3.6
腎臓皮質	11.95	12.79	4.98	0.33	< 0.03	212.3	10.2
腎臓髄質	6.54	7.38	2.29	0.09	< 0.03	114.3	5.5
腎盂	1.94	1.68	0.32	< 0.03	< 0.03	25.1	1.2
腎臓	8.16	8.60	2.99	0.16	< 0.03	139.1	6.7
大腸	3.35	3.68	1.74	< 0.03	< 0.03	64.0	3.1
肝臓	8.77	11.75	1.99	0.05	< 0.03	152.5	7.3
肺	2.75	3.55	0.63	< 0.03	< 0.03	46.9	2.2
髄膜	0.69	0.59	< 0.03	< 0.03	< 0.03	NC	NC
筋肉	1.78	3.21	0.63	< 0.03	< 0.03	40.5	1.9

組織／臓器	組織中放射能濃度 (mg eq./g or mL)					AUC _{0-24h} (μ g eq. · h/g or mL)	AUC _{0-24h} 組織／血漿比
	3h	8h	24h	96h	336h		
食道	NS	2.22	0.52	< 0.03	< 0.03	27.6	1.3
膵臓	5.94	7.51	1.26	< 0.03	< 0.03	98.5	4.7
松果体	3.22	3.85	0.46	< 0.03	< 0.03	48.1	2.3
下垂体	3.66	4.88	0.74	< 0.03	< 0.03	62.0	3.0
前立腺	1.82	3.99	0.55	0.05	< 0.03	45.0	2.2
唾液腺	3.98	7.76	1.40	< 0.03	< 0.03	94.8	4.5
有色皮膚	0.91	1.56	0.71	< 0.03	< 0.03	24.8	1.2
白色皮膚	0.72	2.36	0.33	< 0.03	< 0.03	25.2	1.2
小腸	28.23	10.40	2.67	< 0.03	< 0.03	222.5	10.6
脾臓	2.77	3.61	0.53	< 0.03	< 0.03	45.8	2.2
胃	1.33	7.39	1.11	< 0.03	< 0.03	76.8	3.7
精巣	0.31	1.08	0.83	< 0.03	< 0.03	19.1	0.9
胸腺	1.36	2.93	0.51	< 0.03	< 0.03	34.8	1.7
甲状腺	3.18	5.12	0.59	< 0.03	< 0.03	59.0	2.8
尿管	1.43	NS	NS	NS	NS	NC	NC
尿	0.60	0.65	0.39	< 0.03	< 0.03	12.2	0.6
膀胱	1.75	6.14	1.66	< 0.03	< 0.03	77.1	3.7
眼球血管膜	2.54	9.59	2.08	0.24	< 0.03	112.7	5.4

n=1

LSC：液体シンチレーションカウンターにより測定

NS：組織分画不可、NC：組織分画できなかったため算出不可

(6) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン：

[¹⁴C]標識テネリグリプチンのヒト血漿蛋白結合率は77.6～82.2%であった (*in vitro*)³⁹⁾。

カナグリフロジン：

[¹⁴C]標識カナグリフロジンのヒト血漿蛋白結合率は約98%であった (*in vitro*)⁴⁰⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

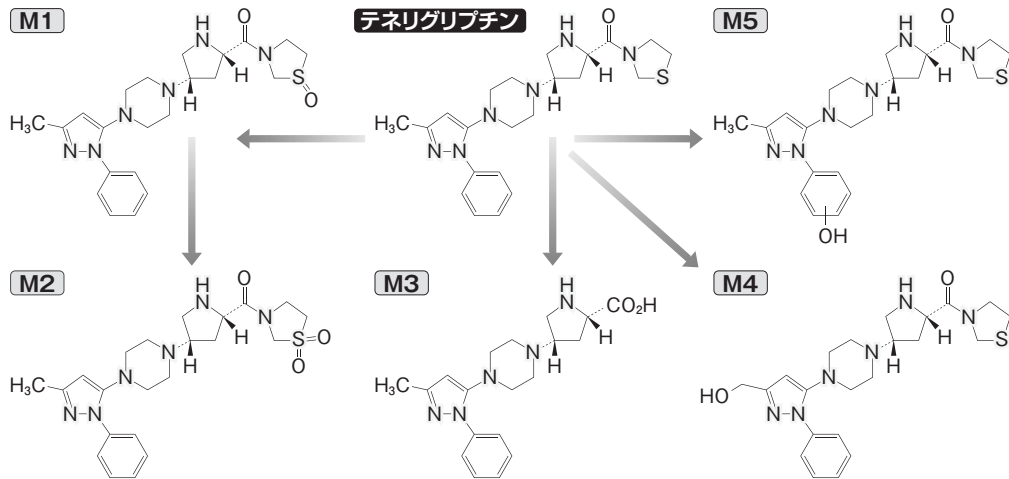
該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン：

健康成人（外国人、6例）に、[¹⁴C]標識テネリグリプチン20mgを単回経口投与したとき、血漿中に未変化体、及び代謝物M1、M2、M3、M4及びM5が認められた。また、投与後72時間までの血漿中放射能濃度から算出したAUC_{0-∞}に対する未変化体、M1、M2、M3、M4及びM5のAUC_{0-∞}の割合はそれぞれ71.1%、14.7%、1.3%、1.3%、0.3%及び1.1%であった⁴¹⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

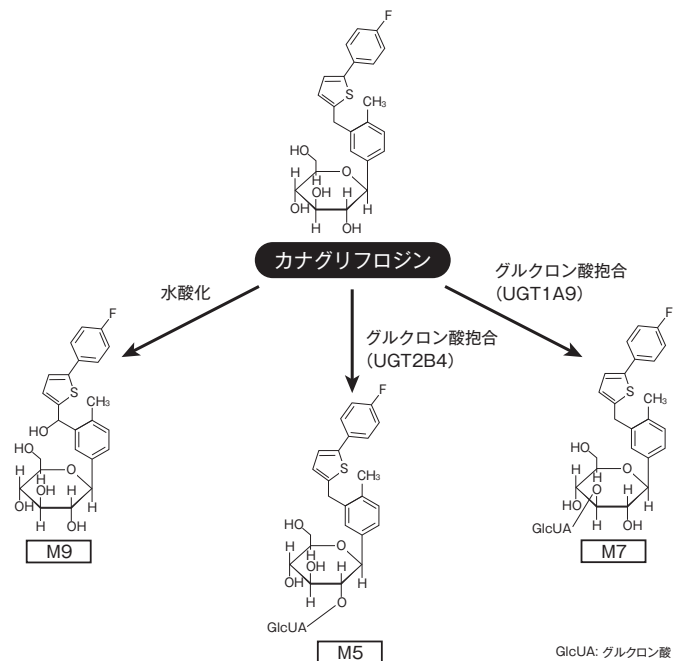


テネリグリプチンの推定代謝経路

カナグリフロジン：

健康成人（外国人、6例）に、 $[^{14}\text{C}]$ 標識カナグリフロジン 192mg を単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの血漿中総放射能に占める未変化体及び代謝物の割合は、カナグリフロジン（45.4～98.7%）、グルクロン酸抱合代謝物 M5（1.9～29.6%）及び M7（16.0～28.8%）及び酸化代謝物 M9（2.42～3.70%）であった⁴²⁾。

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。



ヒトにおけるカナグリフロジンの推定主要代謝経路⁴³⁾

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率：

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン：

テネリグリプチンの代謝には主に CYP3A4、フラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO1 及び FMO3）が関与する。また、テネリグリプチンは CYP2D6、CYP3A4 及び FMO に対して弱い阻害作用を示したが（IC₅₀ 値：489.4、197.5 及び 467.2 μ mol/L）、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2E1 に対して阻害作用を示さず、CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導しなかった（*in vitro*）⁴⁴⁾。

カナグリフロジン：

ヒトにおけるカナグリフロジンのグルクロン酸抱合代謝には、主に UGT1A9 及び UGT2B4 が、酸化代謝には主に CYP3A4、次いで CYP2D6 が関与した。CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A4 に対して弱い阻害作用を示したが（IC₅₀ 値：16、75、80 及び 27 μ mol/L）、CYP1A2、2A6、2C19、2D6 及び 2E1 に対して阻害作用を示さなかった。また、いずれの CYP 分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さず、CYP1A2、2B6、3A4、2C9 及び 2C19 を誘導しなかった。UGT1A1 及び 1A6 に対して弱い阻害作用を示したが（IC₅₀ 値：91 及び 50 μ mol/L）、UGT1A4、1A9 及び 2B7 に対して阻害作用を示さなかった（*in vitro*）⁴³⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン：

テネリグリプチン並びにその代謝物（M1、M2、M3、M4 及び M5）のヒト組換え DPP-4 阻害作用を評価した。テネリグリプチンとその代謝物 M1、M2、M4 及び M5 はヒト組換え DPP-4 活性を濃度依存的に阻害した。M3 は 1000nmol/L まで DPP-4 阻害作用を示さなかった。テネリグリプチンの IC₅₀ 値を 1 とした場合、ヒト血漿中に最も多く存在する代謝物である M1 の DPP-4 阻害作用（IC₅₀ 比）は、38.5 であった（*in vitro*）⁸⁾。

テネリグリプチン及びその代謝物のヒト組換え DPP-4 阻害作用

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

a) IC₅₀ 値は非線形回帰により算出（n=1）

b) —：Not calculated

カナグリフロジン：

カナグリフロジンのヒトにおける主な代謝物である M7 及び M5 のヒト SGLT2 に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 7.6 μ mol/L 及び 1.0 μ mol/L であった（*in vitro*）¹⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

カナグリフロジン及びその代謝物のヒト SGLT2 阻害作用

試験薬剤	IC ₅₀ 値 (μmol/L) ^{a)}	IC ₅₀ 比 ^{b)}
カナグリフロジン	0.0042	1
M7	7.6	1810
M5	1.0	238

a) 平均値、n=2

b) カナグリフロジンの IC₅₀ 値に対する比

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

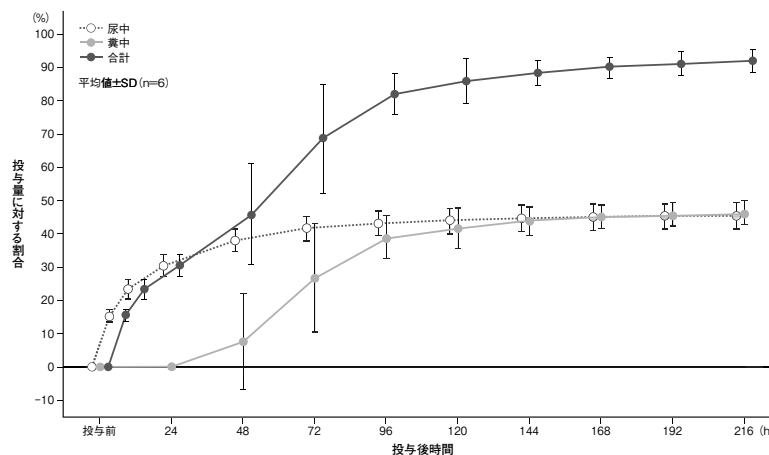
<参考>

テネリグリプチン：

健康成人に、テネリグリプチンとして 20 及び 40mg を空腹時に単回経口投与したとき（各 6 例）、投与後 72 時間までに投与量の 21.0～22.1%が尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは 37～39mL/h/kg であった ³⁰⁾。

外国人のデータ

健康成人（外国人、6 例）に、¹⁴C標識テネリグリプチン 20mg を単回経口投与したとき、投与後 216 時間までに投与放射能の 45.4%が尿中に、46.5%が糞中に排泄された ⁴¹⁾。



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

健康成人（外国人）に、¹⁴C標識テネリグリプチン 20mg を単回経口投与したとき、投与後 120 時間までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は未変化体、M1、M2 及び M3 で 14.8%、17.7%、1.4%及び 1.9%であり、糞中の累積排泄率は未変化体、M1、M3、M4 及び M5 で 26.1%、4.0%、1.6%、0.3%及び 1.3%であった ⁴¹⁾。

カナグリフロジン：

健康成人（外国人、6 例）に、¹⁴C標識カナグリフロジン 192mg を単回経口投与したとき、投与後 168 時間までに、投与された放射能の 32.5%が尿中に、60.4%が糞中に排泄されたことから、主要な排泄経路は、糞中への排泄であると考えられた ⁴²⁾。

なお、 $[^{14}\text{C}]$ 標識カナグリフロジン $10\mu\text{g}$ を単回静脈内投与したとき、投与後 70.25 時間までに投与された放射能の 34.1%が糞中に回収されたことから、胆汁排泄を介した糞中排泄が消失経路の一つであると考えられた³¹⁾。

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

(2) 排泄率および排泄速度

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン：

上記 (1) 項参照

カナグリフロジン：

健康成人（外国人、6 例）に、 $[^{14}\text{C}]$ 標識カナグリフロジン 192mg を単回経口投与したとき、投与後 168 時間までに、投与された放射能の 32.5%が尿中に、60.4%が糞中に排泄された。投与後 48 時間までの尿中にカナグリフロジンは認められず、M5 (13.3%) 及び M7 (17.2%) が認められた。また、糞中には、カナグリフロジン (41.5%)、M7 (3.2%) 及び M9 (7.0%) が認められた⁴²⁾。

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

カナグリフロジン及びその代謝物の排泄率

	総排泄率 (%)	カナグリフロジン及び主な代謝物の排泄率 (%)			
		カナグリフロジン	M5	M7	M9
尿	32.5	ND	13.3	17.2	ND
糞	60.4	41.5	ND	3.2	7.0

n=6、ND：検出限界以下

健康成人（日本人、6 例）に、カナグリフロジン 100mg を単回投与したとき、投与後 96 時間までの尿中に投与量の $0.416 \pm 0.070\%$ （平均値±標準偏差）のカナグリフロジンが認められた⁴⁵⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン：

テネリグリプチンは P-糖蛋白質の基質であり、 $99\mu\text{mol/L}$ の濃度で P-糖蛋白質を 42.5%阻害した⁴⁶⁾。また、テネリグリプチンは、腎臓に発現する有機アニオントランスポーター 3 (OAT3) に対して弱い阻害作用を示した (IC_{50} 値： $99.2\mu\text{mol/L}$) が、OAT1 及び有機カチオントランスポーター 2 (OCT2) に対し阻害作用を示さなかった (*in vitro*)⁴⁷⁾。

健常人（14 例）に、CYP3A4 および P-糖蛋白質阻害作用を有するケトコナゾール 400mg を 6 日間反復投与及びテネリグリプチンとして 20mg を単回併用投与（ケトコナゾール投与 4 日目）したときのテネリグリプチンの C_{max} および $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間] は、テネリグリプチンを単独で単回投与したときに対し、それぞれ 1.37 [1.25 - 1.50] 及び 1.49 [1.39 - 1.60] であり、併用により 37%及び 49%増加した²⁷⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

カナグリフロジン：

カナグリフロジンは P-糖蛋白質 (P-gp)、多剤耐性関連蛋白質 2 (MRP2) 及び乳がん耐性蛋白質 (BCRP) の基質であり、P-gp 及び MRP2 に対して弱い阻害作用 (IC₅₀ 値：19.3μmol/L 及び 21.5μmol/L) を示した (*in vitro*)⁴⁸⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン：

末期腎不全罹患患者におけるテネリグリプチンの血液透析による除去率は投与量の 15.6% (平均値、n=8) であった⁴⁹⁾。

カナグリフロジン：

末期腎不全患者では、4 時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかった²²⁾。

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害者

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン (外国人のデータ)

腎機能障害者 (32 例) に、テネリグリプチンとして 20mg を単回経口投与したとき、テネリグリプチンの C_{max} 及び t_{1/2} は腎機能障害の程度に応じた顕著な変化は認められなかった。一方、AUC_{0-∞} は健康成人 (Ccr>80mL/min、8 例) と比較して、軽度腎機能障害者 (50 ≤ Ccr ≤ 80mL/min、8 例)、中等度腎機能障害者 (30 ≤ Ccr < 50mL/min、8 例) 及び高度腎機能障害者 (Ccr < 30mL/min、8 例) でそれぞれ約 1.25 倍、約 1.68 倍及び約 1.49 倍であり、末期腎不全罹患患者 (8 例) の AUC_{0-43h} は健康成人 (8 例) と比較して、約 1.16 倍であった。また、血液透析によってテネリグリプチンは投与量の 15.6% が除去された⁴⁹⁾。

腎機能障害者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng · h/mL)	t _{1/2} (h)
健康成人 n=8	178.93 (176.50 ± 38.42)	1748.39 (1772.7 ± 657.3)	25.64 (26.1 ± 5.0)
軽度 n=8	193.15 (207.96 ± 53.31)	2178.90 (2234.2 ± 278.6)	25.60 (27.7 ± 7.9)
	健康成人との比 (%) [90%信頼区間]	107.95 [86.24-135.12]	124.62 [100.97-153.82]
中等度 n=8	199.55 (203.63 ± 42.33)	2930.17 (3090.3 ± 868.6)	34.93 (36.0 ± 11.0)
	健康成人との比 (%) [90%信頼区間]	111.53 [89.10-139.60]	167.59 [135.78-206.86]
高度 n=8	186.39 (191.63 ± 49.07)	2603.17 (2833.3 ± 652.3)	26.26 (29.8 ± 11.0)
	健康成人との比 (%) [90%信頼区間]	104.17 [82.10-132.18]	148.89 [119.10-186.13]

腎機能障害の程度	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-43h} (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
健康成人 n=8	192.69 (195.75±43.28)	1568.38 (1569.5±345.5)	17.41 (18.3±5.7)
末期腎不全罹患者：透析後 投与 ^{a)} n=8	211.26 (219.00±118.91)	1826.06 (1820.9±285.4)	22.85 (23.6±5.8)
健康成人との比 (%) [90%信頼区間]	109.64 [82.30-146.06]	116.43 [98.10-138.19]	131.20 [98.26-175.18]
末期腎不全罹患者：透析前 投与 ^{b)} n=8	163.10 (164.45±78.85)	1533.41 (1520.4±298.0)	20.72 (22.7±7.7)
健康成人との比 (%) [90%信頼区間]	84.65 [63.54-112.77]	97.77 [82.38-116.04]	118.99 [89.12-158.88]

幾何最小二乗平均値 (算術平均値±標準偏差)

健康成人：Ccr > 80mL/min、軽度：50 ≤ Ccr ≤ 80mL/min

中等度：30 ≤ Ccr < 50mL/min、高度：Ccr < 30mL/min

$t_{1/2}$ ：末端消失相の半減期

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

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

カナグリフロジン

(1) 腎機能障害を伴う2型糖尿病患者

中等度腎機能障害 (30 ≤ eGFR < 50mL/min/1.73m²) を伴う2型糖尿病患者 (12例) に、カナグリフロジンとして100mgを単回経口投与したとき、カナグリフロジンの未変化体血漿中濃度の $AUC_{0-∞}$ は腎機能正常2型糖尿病患者 (eGFR ≥ 80mL/min/1.73m², 12例) と比較して約26%上昇した。また、腎機能正常及び中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者における投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量 (平均値 [95%信頼区間]) は 86.592g [75.612 - 97.572] 及び 61.017g [49.362 - 72.671] であった²²⁾。

腎機能障害を伴う2型糖尿病患者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	n	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-∞}$ (ng · h/mL)
正常腎機能患者	12	1214 (338)	6929 (1734)
中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者 (eGFR 30~49mL/min/1.73m ²)	12	1197 (311)	8766 (2551)
正常腎機能患者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]		98 [82, 117]	126 [106, 149]

平均値 (標準偏差)

(2) 腎機能障害者 (外国人のデータ)

腎機能障害者 (37例) に、カナグリフロジンとして200mgを単回経口投与したとき、軽度腎機能障害者 (eGFR 60~89mL/min/1.73m², 10例)、中等度腎機能障害者 (eGFR 30~59mL/min/1.73m², 9例) 及び高度腎機能障害者 (eGFR 15~29mL/min/1.73m², 10例) のカナグリフロジンの C_{max} は正常腎機能者 (eGFR ≥ 90mL/min/1.73m², 3例) と比較して、それぞれ約27%、約9%及び約10%低下した。また、 $AUC_{0-∞}$ は正常腎機能者と比較して、それぞれ約15%、約29%及び約53%高かった。末期腎不全患者 (8例) では、4時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

また、正常腎機能者と軽度、中等度及び高度腎機能障害者における投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、53.04、38.32、17.11 及び 4.27g であった²²⁾。

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

腎機能障害者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
正常腎機能者	3	1880 (475)	14862 (5380)
軽度腎機能障害者 (eGFR 60~89mL/min/1.73m ²)	10	1469 (669)	17172 (6075)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]		73 [50, 108]	115 [84, 159]
中等度腎機能障害者 (eGFR 30~59mL/min/1.73m ²)	9	1717 (427)	18715 (4504)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]		91 [61, 134]	129 [93, 178]
高度腎機能障害者 (eGFR 15~29mL/min/1.73m ²)	10	1746 (665)	22304 (5566)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]		90 [61, 133]	153 [111, 211]
末期腎不全患者（透析後）	8	1287 (277)	13587 (3216)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]		69 [52, 90]	94 [67, 131]
末期腎不全患者（透析前）	8	1433 (509)	14205 (3648)
正常腎機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]		75 [52, 107]	97 [67, 141]

平均値（標準偏差）

2) 肝機能障害者

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン（外国人のデータ）

肝機能障害者（16 例）に、テネリグリプチンとして 20mg を単回経口投与したとき、テネリグリプチンの C_{max} は健康成人（8 例）と比較して、軽度肝機能障害者（Child-Pugh 分類で合計スコア 5~6）（8 例）及び中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類で合計スコア 7~9）（8 例）でそれぞれ約 1.25 倍及び約 1.38 倍であり、AUC_{0-∞}はそれぞれ約 1.46 倍及び約 1.59 倍であった⁵⁰⁾。なお、高度肝機能障害者（Child-Pugh 分類で合計スコア 9 超）での臨床試験は行われていない。

肝機能障害者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-43h} (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
健康成人	n=8	200.58 (185.88±84.65)	1610.10 (1548.8±209.1)	21.95 (24.8±6.4)
軽度	n=8	251.64 (229.25±86.16)	2348.28 (2207.9±790.0)	26.69 (27.9±7.1)
	健康成人との比 (%) [90%信頼区間]	125.45 [97.07-162.14]	145.85 [122.13-174.17]	121.56 [94.13-156.99]
中等度	n=8	276.24 (247.63±112.95)	2566.69 (2418.9±505.8)	30.21 (30.9±6.6)
	健康成人との比 (%) [90%信頼区間]	137.72 [106.56-177.99]	159.41 [133.49-190.37]	137.59 [106.54-177.68]

幾何最小二乗平均値 (算術平均値±標準偏差)

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

$t_{1/2}$ ：末端消失相の半減期

カナグリフロジン (外国人のデータ)

肝機能障害者 (16 例) に、カナグリフロジンとして 300mg を単回経口投与したとき、軽度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類で合計スコア 5~6) (8 例) 及び中等度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類で合計スコア 7~9) (8 例) のカナグリフロジンの C_{max} は正常肝機能者 (8 例) と比較して、それぞれ約 7%の上昇と約 4%の低下が認められた。また、 $AUC_{0-\infty}$ は正常肝機能者 (7 例) と比較して、それぞれ約 10%及び約 11%高かった⁵¹⁾。なお、高度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類で合計スコア 9 超) での臨床試験は行われていない。

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

肝機能障害者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	n	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)
正常肝機能者	8 ^{a)}	2844 (794)	24632 (7132)
軽度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類で合計スコア 5~6)	8	3038 (670)	27162 (8609)
正常肝機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]		107 [84, 137]	110 [86, 140]
中等度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類で合計スコア 7~9)	8	2810 (1037)	26866 (5788)
正常肝機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]		96 [75, 122]	111 [87, 141]

平均値 (標準偏差) a) $AUC_{0-\infty}$ は n=7

3) 高齢者における薬物動態

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン (外国人のデータ)

健康な高齢者 (65 歳以上 75 歳以下、12 例) と非高齢者 (45 歳以上 65 歳未満、12 例) に、テネリグリプチンとして 20mg を空腹時に単回経口投与したとき、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ の非高齢者に対する高齢者の幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ

VII. 薬物動態に関する項目

1.006 [0.871 - 1.163]、1.090 [0.975 - 1.218] 及び 1.054 [0.911 - 1.219] であり、ほぼ同様であった⁵²⁾。

カナグリフロジン

2型糖尿病患者を対象とした用量設定試験から、高齢者（65歳以上、71～73例）と非高齢者（65歳未満、217～225例）において用量補正した血漿中カナグリフロジン濃度のトラフ値及び投与12週後のAUC_{0-2.17h}を比較した。その結果、高齢者のトラフ濃度の平均値は非高齢者よりも約10～30%高い値を示した⁵³⁾。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
- 2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

<解説>

- 2.1 重篤な過敏症状が発現する可能性を考慮し設定した。
- 2.2 輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須であるため設定した。
- 2.3 インスリン注射による血糖管理が望まれるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。〔9.1.2、11.1.1 参照〕
- 8.2 本剤の有効成分であるカナグリフロジンの利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。〔9.1.3、9.2.2、9.8.2、10.2、11.1.2 参照〕
- 8.3 本剤の有効成分であるカナグリフロジンの投与により、尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。〔9.1.4、11.1.4 参照〕
- 8.4 本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
- 8.5 本剤と他の糖尿病薬の併用における安全性は検討されていない。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.6 本剤の有効成分であるテネリグリプチンと 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。両剤を併用した臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確立されていない。
- 8.7 本剤の有効成分であるカナグリフロジンの投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m² 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。[5.4、5.5、9.2.1、9.2.2 参照]
- 8.8 本剤の有効成分であるカナグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトosis があらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。
- ・ 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。
 - ・ 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
 - ・ 患者に対し、以下の点を指導すること。
 - ・ ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。
 - ・ ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
 - ・ 血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。
- [11.1.3 参照]
- 8.9 本剤の有効成分であるカナグリフロジンは、尿中グルコース排泄促進作用を有する。排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- 8.10 本剤の有効成分であるカナグリフロジンの投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
- 8.11 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は注意すること。[11.1.1 参照]
- 8.12 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。[11.1.9 参照]

<解説>

- 8.1 国内外のテネリグリプチンまたはカナグリフロジンの臨床試験において、他の糖尿病薬と併用時に重篤な低血糖症状が報告されていることから設定した。
- 8.2 カナグリフロジンによる薬理作用から浸透圧利尿を引き起こすと考えられ、脱水や血圧低下などの体液量減少に関連する事象が発現する可能性が考えられる。カナグリフロジンをを用いた国内臨床試験ではカナグリフロジン群ではプラセボ群と同程度の発現割合であったが、カナグリフロジンの海外試験の安全性統合解析では対照群より発現割合が高かったため設定した。
- なお、本剤の承認申請に係る国内第Ⅲ相臨床試験におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用投与群では、体液量減少に関連する有害事象（起立性低血圧）が1.0%（3/300例）認められた。

＜参考＞

日本人データ

カナグリフロジンを用いた国内臨床試験における体液量減少に関する有害事象の発現割合及び内訳は次表のとおりである。

有害事象発現割合は 100mg 群よりも 200mg 群で高かった。

有害事象の大部分は軽度であった。中止に至った有害事象は 200mg 群の脱水 1 例のみであり、重篤な有害事象はなかった。200mg 群では投与後の比較的早期に有害事象が発現する傾向がみられたが、100mg 群ではそのような傾向はみられなかった。

	100mg 群 (748 例)	200mg 群 (881 例)	100mg + 200mg 群 (1629 例)
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
計	8 (1.1)	16 (1.8)	24 (1.5)
代謝及び栄養障害	1 (0.1)	4 (0.5)	5 (0.3)
脱水	1 (0.1)	4 (0.5)	5 (0.3)
神経系障害	4 (0.5)	8 (0.9)	12 (0.7)
体位性めまい	3 (0.4)	8 (0.9)	11 (0.7)
失神	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害	3 (0.4)	3 (0.3)	6 (0.4)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
起立性低血圧	3 (0.4)	2 (0.2)	5 (0.3)
臨床検査	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
血圧低下	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)

外国人データ

カナグリフロジンの海外臨床試験では、体液量減少に関する有害事象は、100mg 群及び 300mg 群において、プラセボ群よりやや発現割合が高く、用量依存性が認められた。

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

- 8.3 カナグリフロジンによる尿中グルコース排泄量増加が尿路感染、性器感染を悪化させる可能性がある。カナグリフロジンの国内外の臨床試験において、尿路感染及び性器感染に関する有害事象の発現割合は対照群と比較して高く、尿路感染から腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがあるため設定した。また、国内外において、SGLT2 阻害薬との因果関係が否定できない外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を認めた症例が報告されているため設定した。

本剤の承認申請に係る国内第Ⅲ相臨床試験（テネリグリプチン 20mg 及びカナグリフロジン 100mg 併用試験）では、尿路感染においては、MT-2412-J02 試験²⁾において腎盂腎炎を含む「尿路感染症」に関する有害事象がカナグリフロジン単独投与群 1.3% (1/77 例) に認められ、テネリグリプチン/カナグリフロジン併用投与群では認められなかった。MT-2412-J03 試験^{3,4)}においてはテネリグリプチン単独群 1.5% (1/68 例) に認められ、テネリグリプチン/カナグリフロジン併用投与群では認められなかった。MT-2412-J01 試験（テネリグリプチン/カナグリフロジン併用長期投与試験）¹⁾においては 1.3% (2/153 例) に認められた。また、いずれの臨床試験においても、敗血症は認められなかった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

一方、性器感染においては、MT-2412-J02 試験²⁾ 及び MT-2412-J03 試験^{3,4)} において「外陰腔感染症」及び「男性生殖器感染症」に関する有害事象は認められなかった。MT-2412-J02 試験²⁾ では、カナグリフロジン単独投与群で性器感染が 5.3% (1/19 例) に認められた。MT-2412-J01 試験（テネリグリプチン／カナグリフロジン併用長期投与試験）¹⁾ において「外陰腔感染症」及び「男性生殖器感染症」に関する有害事象がそれぞれ 11.1% (5/45 例) 0.9% (1/108 例) に認められた。

<参考>

日本人データ

カナグリフロジンを用いた国内臨床試験では、外陰腔感染症の有害事象は 100mg 群 17/216 例 (7.9%) 及び 200mg 群 27/255 例 (10.6%) に認められた。

外陰腔感染症の有害事象は、100mg 群及び 200mg 群でそれぞれ 13 例、17 例が投与 12 週後までに発現し、それ以降の発現は減少した。最も発現割合が高かった有害事象は、外陰部腔カンジダ症であった。200mg 群の中等度 1 例を除き、有害事象は軽度で、中止に至った有害事象は 200mg 群の腔感染 1 例のみであり、重篤な有害事象はなかった。外陰腔感染症の有害事象を繰り返し発現した被験者の割合は低く、平均持続期間は 100mg 群 91.6 日、200mg 群 98.7 日であり、大部分は抗真菌薬又は抗菌薬の投薬処置により、回復又は軽快した。

	100mg 群 (216 例)	200mg 群 (255 例)	100mg + 200mg 群 (471 例)
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
感染症及び寄生虫症	17 (7.9)	27 (10.6)	44 (9.3)
性器カンジダ症	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)
腔感染	1 (0.5)	2 (0.8)	3 (0.6)
外陰部炎	2 (0.9)	2 (0.8)	4 (0.8)
外陰部腔カンジダ症	12 (5.6)	18 (7.1)	30 (6.4)
外陰部腔炎	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.4)
真菌性性器感染	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.4)
外陰腔真菌感染	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)

外国人データ

海外臨床試験*（プラセボ群 646 例、100mg 群 833 例、300mg 群 834 例）では、外陰腔感染症の有害事象の発現割合は、プラセボ群 (3.2%) と比較して 100mg 群 (10.4%) 及び 300mg (11.4%) で高かった。外陰腔感染症の有害事象を繰り返し発現した被験者の割合はいずれの投与群でも低かった。最も発現割合が高かった有害事象は、外陰腔真菌感染であった。有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、中止に至った有害事象はほとんどなく、重篤な有害事象もなかった。有害事象の大部分は抗真菌薬（経口又は局所）によって治療され、大部分が回復した。

* プラセボを対象とした試験：DIA3002、DIA3005、DIA3006 及び DIA3012

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

- 8.4 糖尿病用薬の一般的な注意事項として設定した。
- 8.5 本剤と他の糖尿病用薬との併用における安全性は検討されていないことから設定した。
- 8.6 GLP-1 受容体作動薬と併用した臨床試験を実施していないことから設定した。

- 8.7 カナグリフロジン投与中に腎機能の低下が認められることがあるので、腎機能の定期的検査を設定した。また eGFR が 45mL/min/1.73m² を継続的に下回った場合はリスクベネフィットバランスを評価し投与継続の必要性を検討する必要があるため設定した。
- 8.8 カナグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトosis があらわれ、ケトアシドーシスに至ることがあるため設定した。
- 8.9 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、カナグリフロジンの効果が十分に発揮できない可能性があるため、その治療を優先するとともに、他剤での治療を考慮すべきと考え設定した。
- 8.10 カナグリフロジン投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意するよう設定した。
- 8.11 低血糖により意識消失等を起こすことがあり、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は注意が必要なため設定した。
- 8.12 テネリグリプチンとの関連性が否定できない急性膵炎を発現した症例が報告されていることから設定した。急性膵炎の初期症状である持続的な激しい腹痛、嘔吐等があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心不全（NYHA 心機能分類Ⅲ～Ⅳ）のある患者

使用経験がなく、安全性が確立していない。

9.1.2 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

低血糖を起こすおそれがある。

- ・ 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]

9.1.3 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）

本剤の成分であるカナグリフロジンの利尿作用により脱水を起こすおそれがある。[8.2、10.2、11.1.2 参照]

9.1.4 尿路感染、性器感染のある患者

症状を悪化させるおそれがある。[8.3、11.1.4 参照]

9.1.5 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。[11.1.5 参照]

9.1.6 QT 延長を起こしやすい患者（先天性 QT 延長症候群等 QT 延長の既往歴又は Torsades de pointes の既往歴のある患者、重度の徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者、うっ血性心不全等の心疾患のある患者、低カリウム血症の患者等）

QT 延長を起こすおそれがある。海外臨床試験において本剤の有効成分であるテネリグリプチン 160mg を 1 日 1 回投与したときに QT 延長が報告されている。[17.3.1 参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤の有効成分であるテネリグリプチンの承認用量は通常、20mg/日であり、最大用量は40mg/日である。

<解説>

- 9.1.1 テネリグリプチンおよびカナグリフロジンの国内臨床試験では、NYHA 分類Ⅲ～Ⅳを除外基準としており、使用経験がなく安全性が確立していないため設定した。
- 9.1.2 低血糖を起こしやすい患者又は状態に本剤を投与すると、低血糖のリスクを増加させるおそれがあるため設定した。
- ・ グルココルチコイド分泌不全により低血糖が起こるおそれがある。
 - ・ 栄養摂取不足により低血糖が起こるおそれがある。
 - ・ 筋肉での過度な血糖の消費により、低血糖が起こるおそれがある。
 - ・ アルコールによる肝臓での糖新生抑制作用により、低血糖が起こるおそれがある。
- 9.1.3 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者、腎機能障害患者等）にカナグリフロジンを投与すると、カナグリフロジンの利尿作用により脱水を起こすおそれがあるため設定した。
- 9.1.4 尿路感染、性器感染のある患者にカナグリフロジンを投与すると症状を悪化させるおそれがあるため設定した。
- 9.1.5 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者にテネリグリプチンを投与すると腸閉塞を起こすおそれがあることから設定した。
- 9.1.6 テネリグリプチンを用いて国内及び海外で実施した2型糖尿病患者を対象とした臨床試験では、1日1回40mgまでの投与において臨床的に意義のあるQTc間隔延長は認められなかった。
- また、QT延長関連症状の副作用は、認められなかった。
- 一方、海外で健康成人を対象に、テネリグリプチンのQT/QTc間隔に及ぼす影響を検討したQT/QTc評価試験^{註1)}の結果、テネリグリプチンとして40mg又は160mgを1日1回4日間、反復経口投与したときのプラセボ補正したQTcI（個人ごとに補正したQTc^{註2)}）間隔変化の最大平均値〔及び90%信頼区間上限値〕は、40mg群の投与終了後3時間で3.9〔7.6〕msec、160mg群の投与終了後1.5時間で9.3〔13.0〕msecであった⁵⁴⁾。テネリグリプチン40mg投与時ではQTc間隔延長は認められなかったが、160mgを投与したときの t_{max} 付近における高濃度域で一過性に軽度のQTc間隔延長が認められた。
- 以上より、テネリグリプチンは、承認された臨床最大用量である1日1回40mgまでは臨床的に意義のあるQT延長を起こさず、関連症状の副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

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

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

しかしながら、テネリグリプチンの第Ⅲ相臨床試験では、不整脈の治療を受けている患者、心室頻拍等の既往がある患者、観察期開始日及び観察期終了日の安静時標準12誘導心電図の異常等が認められた患者等が除外されていたことから、これら

の患者における QTc 間隔延長及び催不整脈リスクは検討されていない。また、第Ⅲ相臨床試験においても、QTc 間隔延長に対する影響を十分に検討できているとは言い難いと考えた。更に、糖尿病患者の中には不整脈や虚血性心疾患等を合併している患者も存在し、本剤は当該患者に長期間投与される可能性のある薬剤であること等も踏まえ、注意喚起のため設定した。

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

注 1) QT/QTc 評価試験は、基本的に多数の健康人を対象として被験薬に QT 延長作用のリスクがあるか否かを検出するために行う試験である。本来問題となるのは Torsades de pointes (TdP) のリスクであるが、TdP 自体は発現頻度が少ないため QT/QTc の延長という surrogate marker (代替マーカー) を用いて TdP のリスクを予想するものである。個人で発現するまれな事象を全体のわずかな平均値の変化で予測することとなるため、その予測精度には問題があるという意見もあるが、ある程度の信頼性はあるものと考えられている⁵⁵⁾。

注 2) QT 間隔は心拍数の影響を受けるため、RR 間隔により補正される。本試験では被験者別の補正法により算出した。

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

<参考>

QT/QTc 試験における催不整脈の潜在リスク評価基準⁵⁶⁾

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

(2) 腎機能障害患者：

<p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者 投与しないこと。カナグリフロジン水和物の効果が期待できない。[5.4、8.7、16.6.1 参照]</p> <p>9.2.2 中等度腎機能障害患者 投与の必要性を慎重に判断すること。カナグリフロジン水和物の効果が十分に得られない可能性がある。[5.5、8.2、8.7、16.6.1 参照]</p>

<解説>

9.2.1 カナグリフロジンは SGLT2 阻害作用を示し、腎臓でのグルコース再吸収を抑制し、血中に過剰に存在するグルコースの尿中排泄を促進することにより、HbA1c、空腹時血糖値並びに食後血糖値を改善する作用を持つ。カナグリフロジンの作用機

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

序の面からこれらの患者では効果が期待できないため設定した。（「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

- 9.2.2 中等度腎機能障害患者については有効性及び安全性の観点から、投与の必要性を慎重に判断する必要があるため設定した。（「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

<参考>

カナグリフロジン

日本人データ

中等度腎機能障害（ $30 \leq$ 推算糸球体ろ過量 [以下、eGFR] $< 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）を伴う 2 型糖尿病患者（12 例）に、カナグリフロジンとして 100mg を単回経口投与したとき、カナグリフロジンの未変化体血漿中濃度の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は腎機能正常 2 型糖尿病患者（eGFR $\geq 80 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、12 例）と比較して約 26% 上昇した。また、腎機能正常及び中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者における投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量（平均値 [95% 信頼区間]）は $86.592 \text{ g} [75.612 - 97.572]$ 及び $61.017 \text{ g} [49.362 - 72.671]$ であった。（「Ⅶ. 10. 1）腎機能障害者」参照）

カナグリフロジンの第Ⅲ相検証的試験の投与前値の eGFR を層別因子とした治療期間終了時（24 週後）における HbA1c 変化量の層別解析の結果、eGFR $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満の患者層は、プラセボ群 5 例、カナグリフロジン 100mg 群 2 例、200mg 群 3 例と少なかったが、カナグリフロジン群ではいずれの用量においてもプラセボ群と比較して HbA1c は低下した。

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

カナグリフロジンの第Ⅲ相検証的試験における eGFR 別の HbA1c 変化量（24 週）

HbA1c (%)		投与前値からの変化量（24 週 LOCF）				
層別因子（投与前値の実測値）	投与群	被験者数	ベースライン 平均値 (SD)	調整済み 平均値*	標準 誤差	
eGFR (mL/min/1.73m^2)	$45 \leq < 60$	P 群	5	7.76 (0.45)	0.85	0.41
		100mg 群	2	7.90 (0.42)	-0.79	0.67
		200mg 群	3	7.43 (0.42)	-0.65	0.56
		100mg + 200mg 群	5	7.62 (0.44)	-0.72	0.42
	$60 \leq < 90$	P 群	57	8.01 (0.71)	0.15	0.09
		100mg 群	65	7.90 (0.73)	-0.69	0.08
		200mg 群	50	7.86 (0.64)	-0.57	0.09
		100mg + 200mg 群	115	7.89 (0.69)	-0.63	0.06
	$90 \leq$	P 群	31	8.15 (0.71)	0.45	0.13
		100mg 群	23	8.20 (0.73)	-0.85	0.15
		200mg 群	35	8.35 (0.86)	-1.03	0.12
		100mg + 200mg 群	58	8.29 (0.81)	-0.94	0.10

※ 共分散分析モデル（因子：投与群、共変量：HbA1c の投与前値）による。ただし、100mg + 200mg 群については各投与群の調整済み平均値の和に対する除数 2 の計算値。
P 群：プラセボ群、LOCF：last observation carried forward、SD：標準偏差、100mg + 200mg 群：100mg 群と 200mg 群の合計。

カナグリフロジンの第Ⅲ相単独又は併用療法長期投与試験の投与前値の eGFR を層別因子とした治療期間終了時（52 週後）における HbA1c 変化量の層別解析の結果、eGFR 60mL/min/1.73m² 未満の患者層は、カナグリフロジン 100mg 群 28 例、200mg 群 34 例と少なかったが、HbA1c 変化量は、100mg 群及び 200mg 群でそれぞれ-0.76%及び-0.88%であり、いずれの用量においても投与前値と比較して HbA1c は低下した。

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

カナグリフロジンの第Ⅲ相単独又は併用療法長期投与試験における eGFR 別の HbA1c 変化量（52 週）

HbA1c (%)		投与前値からの変化量（52 週 LOCF）					
層別因子（投与前値の実測値）	治療群	投与群	被験者数	ベースライン 平均値 (SD)	調整済み 平均値*	標準 誤差	
eGFR (mL/min/1.73m ²)	45 ≤ < 60	単独療法	100mg	8	7.96 (0.37)	-0.79	0.21
			200mg	14	8.06 (0.83)	-0.95	0.16
		併用療法	100mg	20	7.87 (0.91)	-0.75	0.17
			200mg	20	7.86 (0.81)	-0.84	0.17
		合計	100mg	28	7.89 (0.79)	-0.76	0.13
			200mg	34	7.94 (0.81)	-0.88	0.12
	60 ≤ < 90	単独療法	100mg	77	7.73 (0.73)	-0.73	0.06
			200mg	148	7.86 (0.73)	-0.96	0.04
		併用療法	100mg	279	8.01 (0.87)	-0.95	0.03
			200mg	271	8.10 (0.91)	-1.01	0.03
		合計	100mg	356	7.95 (0.85)	-0.90	0.03
			200mg	419	8.02 (0.86)	-1.00	0.03
	90 ≤	単独療法	100mg	42	8.01 (0.69)	-1.05	0.09
			200mg	90	8.08 (0.75)	-1.00	0.06
		併用療法	100mg	158	8.31 (0.96)	-1.08	0.06
			200mg	170	8.32 (0.91)	-1.17	0.05
		合計	100mg	200	8.24 (0.91)	-1.06	0.05
			200mg	260	8.23 (0.86)	-1.12	0.04

※ 共分散分析モデル（因子：投与群、共変量：HbA1c の投与前値）による。
LOCF：last observation carried forward、SD：標準偏差。

外国人データ

腎機能障害者（37 例）に、カナグリフロジンとして 200mg を単回経口投与したとき、軽度腎機能障害者（eGFR 60～89mL/min/1.73m²、10 例）、中等度腎機能障害者（eGFR 30～59mL/min/1.73m²、9 例）及び高度腎機能障害者（eGFR 15～29mL/min/1.73m²、10 例）のカナグリフロジンの C_{max} は正常腎機能者（eGFR ≥ 90mL/min/1.73m²、3 例）と比較して、それぞれ約 27%、約 9%及び約 10%低下した。また、AUC_{0-∞}は正常腎機能者と比較して、それぞれ約 15%、約 29%及び約 53%高かった。末期腎不全患者（8 例）では、4 時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

また、正常腎機能者と軽度、中等度及び高度腎機能障害者における投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、53.04、38.32、17.11 及び 4.27g であった。（「VII. 10. 1）腎機能障害者」参照）カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

(3) 肝機能障害患者：

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度肝機能障害患者

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

<解説>

高度の肝機能障害のある患者への使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。

(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本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。本剤の成分であるテネリグリプチン及びカナグリフロジンの動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。また、カナグリフロジンの動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露により、幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。

<解説>

妊婦に対する臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。また、動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露により、幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が報告されていること、また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されていることを注意喚起として設定した。（「VII. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」参照）

(6) 授乳婦：

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤の成分であるテネリグリプチン及びカナグリフロジンの動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。また、カナグリフロジンの動物実験（ラット）では哺育期間中に出生児の体重増加抑制や幼若動物の腎盂の拡張、尿細管の拡張が認められている。

<解説>

授乳婦に対する臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。また、動物実験において、乳汁中への移行が認められたことを注意喚起として設定した。（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」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>

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

(8) 高齢者：

9.8 高齢者

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

9.8.2 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので注意すること。
[8.2、11.1.2 参照]

<解説>

9.8.1 テネリグリプチンを用いた海外臨床試験において、健康な高齢者（65歳以上75歳以下）と非高齢者（45歳以上65歳未満）に本剤を投与したとき、 C_{max} 及びAUCはほぼ同様であった⁵²⁾。（「VII. 10. 3 高齢者における薬物動態」参照）

カナグリフロジンをを用いた2型糖尿病患者を対象とした用量設定試験から、高齢者（65歳以上、71～73例）と非高齢者（65歳未満、217～225例）において用量補正した血漿中カナグリフロジン濃度のトラフ値及び投与12週後の $AUC_{0-2.17h}$ を比較した結果、高齢者のトラフ濃度の平均値は非高齢者よりも約10～30%高い値を示したが、 $AUC_{0-2.17h}$ の平均値は同程度であった⁵³⁾。しかしながら、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、高齢者へ投与する場合の一般的注意として設定した。（「VII. 10. 3 高齢者における薬物動態」参照）

9.8.2 高齢者では喉の渇きを自覚しにくいいため、脱水症状の認知が遅れるおそれがあることより設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

テネリグリプチンは、主としてCYP3A4及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO1及びFMO3）により代謝される。また、カナグリフロジンは、主としてUGT1A9及びUGT2B4により代謝される。テネリグリプチン及びカナグリフロジンはP-糖蛋白質の基質であり、弱い阻害作用を示した。[16.4.1、16.4.2、16.5.1、16.5.2 参照]

<解説>

テネリグリプチンの代謝には主にCYP3A4、フラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO1及びFMO3）が関与する。また、テネリグリプチンはCYP2D6、CYP3A4及びFMOに対して弱い阻害作用を示したが（ IC_{50} 値：489.4、197.5及び467.2 μ mol/L）、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2E1に対して阻害作用を示さず、CYP1A2及びCYP3A4を誘導しなかった（*in vitro*）⁴⁴⁾。排泄については、健康成人に、テネリグリプチンとして20及び40mgを空腹時に単回経口投与したとき（各6例）、投与量の21.0～22.1%が尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは37～39mL/h/kgであった³⁰⁾。また、健

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

康成人（外国人、6例）に、 $[^{14}\text{C}]$ 標識テネリグリプチン 20mg を単回経口投与したとき、投与後 120 時間までの未変化体の累積尿中排泄率は投与量の 14.8%であった⁴¹⁾。（「Ⅶ. 6. (2) 代謝に關与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」「Ⅶ. 7. (1) 排泄部位及び経路」参照）

テネリグリプチンは P-糖蛋白質の基質であり、99mmol/L の濃度で P-糖蛋白質を介するジゴキシンの輸送を 42.5%まで阻害した⁵⁷⁾。また、テネリグリプチンは、腎臓に発現している OAT3 に対して弱い阻害作用を示した（ IC_{50} 値：99.2mmol/L）が、OAT1 及び OCT2 に対し阻害作用を示さなかった⁴⁷⁾。（*in vitro*）。

カナグリフロジンは主に UGT1A9 及び UGT2B4 により代謝される。CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A4 に対して弱い阻害作用を示したが（ IC_{50} 値：16、75、80 及び $27\mu\text{mol/L}$ ）、CYP1A2、2A6、2C19、2D6 及び 2E1 に対して阻害作用を示さなかった。また、いずれの CYP 分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さず、CYP1A2、2B6、3A4、2C9 及び 2C19 を誘導しなかった（*in vitro*）⁴³⁾。（「Ⅶ. 6. (2) 代謝に關与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」参照）また、カナグリフロジンは P-糖蛋白質の基質であり、P-糖蛋白質に対して弱い阻害作用（ IC_{50} 値： $19.3\mu\text{mol/L}$ ）を示した（*in vitro*）⁴⁸⁾。（「Ⅶ. 8. トランスポーターに関する情報」参照）

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α -グルコシダーゼ阻害薬 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 インスリン製剤等 [11.1.1 参照]	低血糖症状が起こるおそれがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β -遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 クラス IA 抗不整脈薬 キニジン硫酸塩水和物、プロカインアミド塩酸塩等 クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン塩酸塩、ソタロール塩酸塩等	QT 延長等が起こるおそれがある。	これらの薬剤では単独投与でも QT 延長がみられている。
ジゴキシシン [16.7.3 参照]	カナグリフロジン 300mg との併用によりジゴキシシンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 36%及び 20%上昇したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。	カナグリフロジンの P-糖蛋白質阻害作用による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、リトナビル等 [16.7.2 参照]	カナグリフロジンとリファンピシンとの併用によりカナグリフロジンのC _{max} 及びAUCがそれぞれ28%及び51%低下したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。	カナグリフロジンの代謝酵素であるUGT1A9及びUGT2B4をこれらの薬剤が誘導することにより、カナグリフロジンの代謝が促進される。
利尿作用を有する薬剤 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等 [8.2、9.1.3、11.1.2 参照]	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。

<解説>

1) 糖尿病用薬

作用機序の異なる糖尿病用薬との併用により、血糖降下作用が相加的に増強されるおそれがあることから設定した。（「Ⅶ. 1. (4) 2) 併用薬の影響」「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由-8.1」参照）

<参考>

テネリグリブチン：

日本人データ

テネリグリブチンとインスリン製剤を併用した国内臨床試験（3000-A15 試験⁵⁸⁾）における人年あたりの低血糖の事象発生割合のまとめは次表のとおりである。

人年あたりの低血糖の事象発生割合

	プラセボ群	テネリグリブチン群
16 週間後 ^{a)}	0.74	0.93
52 週間後 ^{b)}	0.38	1.19

a) 安全性解析対象被験者数はプラセボ群で 71 例、テネリグリブチン群で 77 例

b) 安全性解析対象被験者数はプラセボ群（16 週間まではプラセボを投与し、以降はテネリグリブチンを投与）で 63 例、テネリグリブチン群（52 週間まで一貫してテネリグリブチンを投与）で 77 例

カナグリフロジン：

日本人データ

カナグリフロジンを用いた国内臨床試験（TA-7284-04 試験、TA-7284-05 試験、TA-7284-06 試験、TA-7284-11 試験⁵⁹⁾）における人年あたりの低血糖事象（低血糖症及び無症候性低血糖）の発生割合のまとめは次表のとおりである。

TA-7284-06 試験の結果、併用療法における人年あたりの低血糖の事象発生割合は、100mg 群 0.41、200mg^{注)} 群 0.39 であり、単独療法群の 100mg 群 0.19、200mg 群 0.24 と比較して、わずかに高かったが、用量依存性は認められなかった。

併用療法別ではスルホニルウレア剤（以下、SU）併用群の人年あたりの事象発生割合は 100mg 群 0.84、200mg 群 0.79 と、他の併用療法群と比べて高かったが、低血糖の発現状況から SU を減量した被験者（100mg 群 7 例、200mg 群 8 例）の減量前後の人年あたりの事象発生割合は、減量前 100mg 群 4.28、200mg 群 8.57 から、減量後 100mg 群 2.24、200mg 群 3.09 に低下した。SU を減量した被験者において、低血糖の有害事象を理由とした投与中止はなかった。

TA-7284-11 試験の結果、人年あたりの低血糖の事象発生割合は、インスリン製剤＋プラセボ群が 4.51、インスリン製剤＋カナグリフロジン群が 7.97 であり、インスリン製剤＋カナグリフロジン群が高かった。インスリン製剤を減量した被験者の減量前後の人年あたりの低血糖の事象発生割合は、減量前はインスリン製剤＋プラセボ群が 22.31、

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

インスリン製剤+カナグリフロジン群が 46.88 であったが、減量後はインスリン製剤+プラセボ群が 27.26、インスリン製剤+カナグリフロジン群が 24.27 であり、インスリン製剤+カナグリフロジン群の人年あたりの低血糖の事象発生割合はインスリン製剤の減量により低下した。インスリン製剤+カナグリフロジン群では、インスリン製剤の種類にかかわらず、人年あたりの低血糖の事象発生割合はインスリン製剤の減量により低下した。

人年あたりの低血糖の事象発生割合

	プラセボ群	カナグリフロジン群		
		100mg 群	200mg 群	100mg + 200mg 群
TA-7284-04 試験+ TA-7284-05 試験 ^{a)}	0.05	0.25	0.32	0.28
TA-7284-06 試験 ^{b)}				
単独療法	—	0.19	0.24	—
併用療法	—	0.41	0.39	—
スルホニルウレア剤	—	0.84	0.79	—
速効型インスリン分泌促進薬	—	0.32	0.20	—
α -グルコシダーゼ阻害薬	—	0.08	0.14	—
ビグアナイド系薬剤	—	0.24	0.23	—
チアゾリジン系薬剤	—	0.48	0.24	—
DPP-4 阻害薬	—	0.16	0.42	—
TA-7284-11 試験 ^{c)}				
インスリン製剤+プラセボ	4.51	—	—	—
インスリン製剤+カナグリフロジン	—	7.97	—	—

a) 安全性解析対象被験者数はプラセボ群で 168 例、カナグリフロジン群で 330 例

b) 安全性解析対象被験者数は単独療法で 380 例、併用療法で 919 例

c) 安全性解析対象被験者数はプラセボ群で 71 例、カナグリフロジン群で 75 例

外国人データ

カナグリフロジンの海外臨床試験（DIA3002、DIA3008 及び DIA3010 試験）のグルコース非依存性インスリン分泌促進薬（SU 及び速効型インスリン分泌促進薬）又はインスリンを併用した被験者（プラセボ群 2171 例、カナグリフロジン群 4440 例）における人年あたりの低血糖の事象発生割合は、プラセボ群 0.37～5.26、100mg 群 0.58～7.21、300mg 群 0.59～8.44 であった。プラセボ群と比較して、カナグリフロジン群の低血糖の事象発生割合は高かった。

カナグリフロジンの承認された用法・用量は、「通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。

2) 血糖降下作用を増強する薬剤

これらの薬剤との併用により、テネリグリプチンおよびカナグリフロジンの血糖降下作用が増強され、低血糖が起こるおそれがあることから設定した。

3) 血糖降下作用を減弱する薬剤

これらの薬剤との併用により、テネリグリプチンおよびカナグリフロジンの血糖降下作用が減弱され、血糖コントロールが不良になるおそれがあることから設定した。

4) QT 延長を起こすことが知られている薬剤

これらの薬剤は単独投与でも QT 延長がみられる。テネリグリプチンは、海外の QT/QTc 評価試験で 40mg 投与時には QT 延長は認められなかったが、160mg を投与した時の t_{max} 付近における高濃度領域で一過性に軽度の QT 延長が報告されており、こ

これらの薬剤との併用により、QT 延長が起こるおそれがあることから設定した。（「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」参照）

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

5) ジゴキシン

カナグリフロジンとの併用によりジゴキシンの血漿中濃度が増加したとの報告があるため設定した。（「VII. 1. (4) 2) 併用薬の影響」参照）

6) リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、リトナビル等

これらの薬剤との併用によりカナグリフロジンの血漿中濃度が低下するとの報告があるため設定した。（「VII. 1. (4) 2) 併用薬の影響」参照）

7) 利尿作用を有する薬剤

併用により利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため設定した。

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

低血糖症状が発現するおそれがある。他の DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例やカナグリフロジンの海外臨床試験では、インスリン製剤との併用で低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行い、 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。[8.1、8.11、9.1.2、10.2、17.1.3 参照]

11.1.2 脱水（頻度不明）

口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。[8.2、9.1.3、9.8.2、10.2 参照]

11.1.3 ケトアシドーシス（頻度不明）

ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがある。[8.8 参照]

11.1.4 腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症（頻度不明）

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがある。[8.3、9.1.4 参照]

11.1.5 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。[9.1.5 参照]

11.1.6 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.8 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。

11.1.9 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。[8.12 参照]

<解説>

2 型糖尿病患者を対象にした本剤の第Ⅲ相試験成績並びにテネリア®錠及びカナグル®錠の添付文書に合わせて設定した。

11.1.1 は、両剤の添付文書に合わせて設定した。11.1.2～4 は、カナグル®錠の添付文書に合わせて設定した。11.1.5～9 は、テネリア®錠の添付文書に合わせて設定した。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用			
	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明
精神・神経系		浮動性めまい、感覚鈍麻	
消化器	口渇、便秘	裂肛、消化器カンジダ症	
循環器		心筋梗塞、高血圧、起立性低血圧	
泌尿器	頻尿、多尿	膀胱炎、尿閉	
皮膚	湿疹	発疹、酒さ、足部白癬	そう痒症
耳		耳不快感	
生殖器	外陰部腔カンジダ症	亀頭包皮炎、外陰腔そう痒症、陰部そう痒症	
臨床検査	血中ケトン体増加	血中ブドウ糖減少	
全身症状		疲労	
筋骨格系			関節痛
その他		熱中症	

<解説>

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

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

	承認時
対象症例数	300
副作用等の発現症例数 (%)	47 (15.7)
副作用等の発現件数	60
副作用の種類*	発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	8 (2.7)
外陰部膣カンジダ症	5 (1.7)
膀胱炎	2 (0.7)
消化器カンジダ症	1 (0.3)
足部白癬	1 (0.3)
代謝および栄養障害	2 (0.7)
低血糖	2 (0.7)
神経系障害	2 (0.7)
浮動性めまい	1 (0.3)
感覚鈍麻	1 (0.3)
耳および迷路障害	1 (0.3)
耳不快感	1 (0.3)
心臓障害	1 (0.3)
心筋梗塞	1 (0.3)
血管障害	2 (0.7)
高血圧	1 (0.3)
起立性低血圧	1 (0.3)
胃腸障害	6 (2.0)
便秘	5 (1.7)
裂肛	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	6 (2.0)
湿疹	4 (1.3)
発疹	1 (0.3)
酒さ	1 (0.3)
腎および尿路障害	11 (3.7)
頻尿	10 (3.3)
多尿	3 (1.0)
尿閉	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	3 (1.0)
亀頭包皮炎	1 (0.3)
陰部そう痒症	1 (0.3)
外陰膣そう痒症	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (2.0)
口渇	5 (1.7)
疲労	1 (0.3)
臨床検査	7 (2.3)
血中ケトン体増加	6 (2.0)
血中ブドウ糖減少	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)
熱中症	1 (0.3)

* 副作用の分類名、副作用名は、MedDRA/J ver.18.1 の器官別大分類、基本語を用いて表示。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

カナグリフロジンの作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清 1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖及び血清 1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

<解説>

カナグリフロジンの作用機序に基づき設定した。カナグリフロジンは選択的な SGLT2 阻害作用を示し、腎臓でのグルコース再吸収を抑制し、血中に過剰に存在するグルコースの尿中排泄を促進する。カナグリフロジン投与中は尿糖陽性及び血清 1,5-AG 低下（尿糖排泄量が多いほど低下）がみられるため、糖尿病治療における血糖コントロールの参考にならないため設定した。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

13.1.1 テネリグリプチン

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

13.1.2 カナグリフロジン

末期腎不全患者では、4 時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかったとの報告がある。[16.6.1 参照]

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 シートの誤飲により、鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されており、誤飲を防止するため、平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に準拠して設定した。

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

海外で行われた脳・心血管疾患の既往又は高いリスクを有する、血糖コントロール不良な 2 型糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験において、本剤の有効成分であるカナグリフロジンとして 100 又は 300mg を 1 日 1 回投与された患者では、プラセボを

投与された患者よりも、下肢切断の発現頻度が有意に高かった（ハザード比:1.97、95%信頼区間 1.41-2.75）との報告がある⁶⁰⁾。

本剤の有効成分であるカナグリフロジンの承認用量は 100mg/日である。

<解説>

脳・心血管疾患の既往又は高いリスクを有する患者を対象とした 2 つの海外大規模臨床試験（CANVAS Program）⁶⁰⁾ において発現割合が高かった結果が得られたため、本項に設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

15.2.2 雌雄ラットを用いたカナグリフロジンの 2 年間反復投与がん原性試験（10、30 及び 100mg/kg/日）において、10mg/kg/日以上雄で精巣に間細胞腫、100mg/kg/日の雌雄で副腎に褐色細胞腫及び腎臓に尿管腫瘍の発生頻度の増加が認められた。ラットにカナグリフロジン 10mg/kg/日（雄）又は 100mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（ AUC_{0-24h} ）は、最大臨床推奨用量（1 日 1 回 100mg）の約 6 倍又は約 84 倍であった。

<解説>

15.2.1 カニクイザルを用いたテネリグリプチンの毒性試験において表皮剥脱・痂皮・潰瘍などの皮膚症状が認められたことから設定した。（「IX. 2. (1) 単回投与毒性試験」参照）

15.2.2 ラットを用いたカナグリフロジンのがん原性試験において、副腎褐色細胞腫、腎尿管腫瘍及び精巣間細胞腫の発現頻度の増加が認められたため、本項に設定した。ラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験（10、30 及び 100mg/kg/日）において、副腎褐色細胞腫、腎尿管腫瘍及び精巣間細胞腫の発現頻度の増加が認められたが、種差の検討や臨床薬理試験の検討から、ヒトへの投与でこれらの腫瘍の発症リスクが上昇する可能性は極めて低いと考えられた。国内臨床試験において、これらの腫瘍は報告されず、海外臨床試験では腎腫瘍の報告はあるものの発現割合は対照群と差はなく、副腎褐色細胞腫及び精巣間細胞腫は認められなかった。他剤で対照群と比較して発現が多い傾向が認められた乳癌・膀胱癌については、国内臨床試験においては乳癌が 2 例認められたが、カナグリフロジンとの因果関係は否定されている。海外臨床試験においては、これらの腫瘍の発現割合は全対照群と比較して差は認められなかった。国内・海外の臨床試験におけるカナグリフロジン投与による全悪性腫瘍の発現割合は、対照群と差は認められていない。（「IX. 2. (4) がん原性試験」参照）

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験：

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン⁶¹⁾

1) 中枢神経系に対する作用

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

2) 心血管系に対する作用

心血管系に対しては、テネリグリプチンは human ether-a-go-go related gene（以下、hERG）電流を濃度依存的に抑制し、IC₅₀ 値は3.45μmol/L（1.47μg/mL）であったが、M1のhERG電流抑制は、100μmol/L（44.26μg/mL）で19.0%に過ぎなかった。

また、テネリグリプチンは10μmol/L（4.27μg/mL）以上の濃度でモルモット摘出乳頭筋における50%及び90%再分極時の活動電位持続時間を延長させた。*In vivo*ではサルテレメトリー試験において30mg/kgの経口投与時に一過性にQT間隔及びQTcを延長させ、麻酔イヌにおいても7mg/kgの静脈内投与時にQTc、90%再分極時単相性活動電位持続時間及び有効不応期を延長させた。

3) 呼吸器系に対する作用

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

4) 腎／泌尿器系に対する作用

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

5) 胃腸管系に対する作用

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

カナグリフロジン⁶²⁾

カナグリフロジンの一般症状及び行動に及ぼす影響について、ラットを用いてIrwin変法で評価した結果（250、500及び1000mg/kg、ただし、カナグリフロジン水和物として）、最高用量の1000mg/kgにおいても中枢神経症状及び体温に影響が認められなかったが、すべての投薬群で便の異常（便量減少、軟便、水様便）及び体重増加抑制が認められた。また、カナグリフロジンのhERG電流に及ぼす影響について、ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（以下、hERG）導入ヒト胎児腎由来細胞293（以下、HEK293細胞）を用いてホールセルパッチクランプ法で検討した結果、3μmol/LまでhERG電流への影響は認められなかった。ウサギのランゲンドルフ灌流心標本における活動電位及び冠血流量に対しては、3μmol/L以上で60%再分極時活動電位持続時間（以下、APD₆₀）を有意に短縮させ、10μmol/Lでは冠血流量の増加傾向が認められた。他の評価項目については10μmol/Lまで影響は認められなかった。麻酔下モルモットを用いて心血管系への影響を評価したと

ころ、累積投与量 9.86mg/kg（最終投与後 5 分の血漿中濃度 12,749ng/mL）まで影響は認められなかった。覚醒下イヌを用いたテレメトリー試験（4、40 及び 400mg/kg、ただし、カナグリフロジン水和物として）において、体温、血圧、心拍数、心電図パラメータ、一回換気量、分時換気量及び呼吸数への影響を評価した。その結果、400mg/kg まで心血管系及び呼吸器系に対して影響を及ぼさなかった。また、すべての投与量において嘔吐が、40 及び 400mg/kg 投与時に便の異常（軟便及び水様便など）が認められた。体温については、対照群と比較して高用量群で軽度低下が認められたが、投与 18 時間後には回復した。そのため、体温に対する無影響量（以下、NOEL）は 40mg/kg、心血管系及び呼吸器系に対する NOEL は 400mg/kg と判断した。

(3) その他の薬理試験：

副次的薬理試験（参考情報）

テネリグリプチン⁶³⁾

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

1) DPP-4 類縁酵素に対する選択性

DPP-4 の類縁酵素であるジペプチジルペプチダーゼ 8（以下、DPP8）、ジペプチジルペプチダーゼ 9（以下、DPP9）及び線維芽細胞活性化蛋白質（以下、FAP）に対するテネリグリプチンの IC₅₀ 値は、それぞれ 0.189、0.150 及び > 10µmol/L であり、いずれもヒト組換え DPP-4 に対するテネリグリプチンの IC₅₀ 値の 160 倍以上であった。一方、M1 の DPP8、DPP9 及び FAP に対する IC₅₀ 値は 6.96、2.72 及び > 10µmol/L であった。

2) 種々の酵素及び受容体等に対する作用

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

164 種類の受容体、イオンチャネル及び輸送体のリガンド結合能に及ぼす影響について検討した結果、テネリグリプチンは Histamine H₁ 受容体及び Sigma1 受容体に対して、³H]Pyrilamine 及び³H]Haloperidol 結合阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.775 及び 16.2µmol/L であった。M1 は Histamine H₁ 受容体に対して³H]Pyrilamine 結合阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 5.19µmol/L であった。その他の受容体等に対しては、テネリグリプチン及び M1 のいずれも、10µmol/L の濃度で 50%以上の結合阻害作用を示さなかった。

カナグリフロジン⁶⁴⁾

カナグリフロジンの副次的薬理試験として、種々の受容体、イオンチャネル及び輸送体の各リガンド結合に対する阻害作用を評価した。カナグリフロジンは 10µmol/L の濃度で、アデノシン A₁ 受容体、ノルエピネフリン輸送体及び 5-HT_{2A} 受容体に対する各リガンドの結合を、それぞれ 62、51 及び 56%阻害した。1µmol/L の濃度では 50%以上の結合阻害を示さなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン⁶⁵⁾

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

カナグリフロジン⁶⁶⁾

ICRマウス、SDラット及びビーグル犬を用いて急性毒性を評価した。単回経口投与試験において、マウスでは2000mg/kg（ただし、カナグリフロジン水和物として）の投与量まで死亡例は認められず、ラットでは2000mg/kg（ただし、カナグリフロジン水和物として）の雌で死亡例が認められた。したがって、単回経口投与による概略の致死量はマウスでは2000mg/kg超、ラットでは2000mg/kgであった。単回腹腔内投与試験において、マウスでは500mg/kgまで死亡例が認められず、ラットでは250及び500mg/kg群の雄で死亡例が認められた。したがって、腹腔内投与による概略の致死量は、マウスでは500mg/kg超、ラットでは250mg/kgであった。単回投与による主な毒性変化は、経口投与及び腹腔内投与ともに軟便、水様便などの消化器症状であった。

ビーグル犬を用いた5日間反復経口投与試験において、初回投与時には死亡／瀕死例はみられなかったことから、単回投与における概略の致死量は800mg/kg超（ただし、カナグリフロジン水和物として）と推定された。初回投与時にはすべての投薬群で嘔吐及び便の異常がみられ、単回投与による主な毒性変化は消化器症状であると判断された。

(2) 反復投与毒性試験：

ラットを用いた13週間反復併用経口投与毒性試験⁶⁷⁾

SD系ラットを用いた13週間反復併用経口投与毒性試験を実施した。投与量は、臨床において予定している両薬剤の配合比（テネリグリプチン：カナグリフロジン＝1：5）と両薬剤のラットにおける毒性試験結果から、0/0（媒体対照群、それぞれの薬剤の媒体を投与）、0.8/4（テネリグリプチン／カナグリフロジン）、4/20、20/100mg/kg/日とした。また、テネリグリプチン（20mg/kg/日）又はカナグリフロジン（100mg/kg/日）を単剤で投与し、併用投与時の毒性との比較を行った。

その結果、カナグリフロジンの薬理作用に基づく変化である、尿中グルコース排泄量、尿量及び尿比重の高値、並びに血清中グルコースの低値が認められた。そのほか、血清中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）及び尿素窒素の高値、尿量増加に伴った二次的な変化と考えられる γ グルタミルトランスフェラーゼ、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ及び蛋白排泄量の高値、並びにカルシウムを含む電解質排泄量の高値などの変化が認められた。病理組織学的検査において腺胃及び十二指腸のびらん、骨（大腿骨及び胸骨）の骨梁の増加、腎臓の尿細管の拡張、膵臓の腺房細胞におけるチモーゲン顆粒の減少が認められた。テネリグリプチン及びカナグリフロジンの併用投与で認められた変化はすべてカナグリフロジン単剤においても認められる変化であり、併用投与による新たな毒性の発現や毒性の増強は認められなかった。

<参考>

テネリグリプチン⁶⁸⁾

1) ラットを用いた 13 週間経口投与毒性試験

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

2) ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験

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

3) サルを用いた 13 週間経口投与毒性試験

サルにテネリグリプチン 10、30 及び 100mg/kg/日の投与量で 13 週間経口投与した。その結果、100mg/kg/日群の雄 1 例で投与 40 日に尾及び耳介端部に表皮剥脱が認められ、投与の継続により皮膚症状が悪化した。また、100mg/kg/日群の別の雄 1 例においても投与 21 日より尾及び耳介に表皮剥脱が認められ、その症状が悪化したため、投与 12 週より投薬を中止したが、中止 2 週間後においても症状は回復しなかった。これらの動物の皮膚症状発現部位では、皮膚の壊死、出血、痂皮、表皮過形成及び皮下の炎症が認められた。この他に 100mg/kg/日群では、投与後 1 時間に一過性の QTc の延長 (雄の 1 例)、胸腺の重量低値、小型化及び退縮/萎縮が認められた。10 及び 30mg/kg/日群では投薬に起因した毒性変化は認められず、無毒性量は 30mg/kg/日と結論した。

4) サルを用いた 52 週間経口投与毒性試験

サルにテネリグリプチン 10、30 及び 75mg/kg/日の投与量で 52 週間経口投与した。その結果、投与 6 週に 75mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 2 例において尾、四肢及び耳介に表皮剥脱・痂皮・潰瘍等の皮膚症状が認められた。そこでこれらの動物については投与を中止し、他の動物については投与 46 日より投与量を 60mg/kg/日に変更した。皮膚症状の認められた動物のうち、雄の 1 例では投与 40 日から 18 日間の休薬により皮膚症状が消失し、投与量を 60mg/kg/日に減じて投与を再開した後には症状は再発しなかった。雌の 2 例では 27 日あるいは 23 日間の休薬により症状が回復したため、投与量を 60mg/kg/日に変更して投薬を再開したところ、12 日あるいは 18 日間投与後に再び症状が悪化したため再度投与を中止した。その後 146 日あるいは 130 日間の休薬により症状の回復を確認し、投与量を 45mg/kg/日に変更して投薬を再開したが 30 日あるいは 44 日間の投薬により再び症状が悪化したため、投与 254 日に 2 例とも投与中止した。この雌 2 例では皮膚の炎症や状態悪化に関連すると考えられる血液学的及び血液生化学的パラメータの変動が認められた。病理検査では、尾あるいは生殖器部位の皮膚に陥凹などが認められ、対応する病理組織変化として炎症性細胞浸潤、潰瘍、表皮過形

IX. 非臨床試験に関する項目

成、及び血管増生が認められた。更に皮膚の炎症に関連すると考えられる腰部リンパ節の濾胞及び傍皮質の細胞密度増加、リンパ洞の赤血球増多あるいは赤血球貪食像及び形質細胞増加が認められた。皮膚症状の認められなかった個体では、いずれの投与量においても病理組織学的変化は認められなかった。この他に 75 あるいは 60mg/kg/日の投与後 2 時間に一過性の QTc の延長が認められた。10 及び 30mg/kg/日群では投薬に起因した毒性変化は認められず、無毒性量は 30mg/kg/日と結論した。

カナグリフロジン⁶⁹⁾

1) マウスを用いた 2 週間及び 13 週間経口投与毒性試験

ICR マウスを用いた反復経口投与毒性試験として、2 週間及び 13 週間の反復投与試験を実施した。2 週間投与用量設定試験（50、250、500 及び 1000mg/kg/日、ただし、カナグリフロジン水和物として）では、500mg/kg/日以上群において投薬に起因する死亡がみられた。250mg/kg/日以上群では軟便などの消化器症状、貧血傾向、並びに AST、ALT 及び尿素窒素の高値などの所見がみられた。また、50mg/kg/日以上群では貧血傾向が見られた。50、250mg/kg/日群でみられた変化は軽度であったため、13 週間投与試験は 30、100 及び 300mg/kg/日の投与量（ただし、カナグリフロジン水和物として）で実施した。その結果、300mg/kg/日群の雄 1 例で瀕死となり剖検したほか、軟便などの消化器症状、並びに貧血傾向などの所見が認められた。100mg/kg/日群でみられた変化は変動の程度が軽微であり毒性学的な意義が低いと判断し、無毒性量は 100mg/kg/日と結論した。

2) ラットを用いた 2 週間、13 週間及び 6 ヶ月間経口投与毒性試験

SD ラットを用いた反復経口投与毒性試験として、2 週間、13 週間及び 6 ヶ月間の反復投与試験を実施した。2 週間投与試験（3、20 及び 150mg/kg/日、ただし、カナグリフロジン水和物として）では、薬理作用に基づく変化として、尿中グルコース排泄量、尿量及び尿比重の高値、並びに血清中グルコースの低値も認められた。そのほか、血清中の AST、ALT 及び尿素窒素の高値、尿中カルシウム排泄量の高値などが認められた。なお、剖検及び病理組織学的検査において胃のびらん（変色・赤色巣／領域）が認められたが、投薬による血糖値の低下と剖検前の絶食が組み合わさることによって誘発されたもので、カナグリフロジンの胃への直接作用に起因するものでないと判断した。150mg/kg/日群では過骨症が認められ、無毒性量は 20mg/kg/日と結論した。13 週間投与試験（4、20 及び 100mg/kg/日、ただし、カナグリフロジン水和物として）では、2 週間投与試験と同様の所見に加え、尿検査では、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、GGT）、N-アセチルグルコサミニダーゼ及び蛋白排泄量の高値、並びにカルシウムを含む電解質排泄量の高値などの変化がみられたが、これらのパラメータのうち GGT 及びカルシウムを除き、尿中濃度は対照群と同等かもしくは低い濃度であったことから、これらの変化は尿量の増加に伴った二次的変化であると判断した。また、2 週間投与試験において過骨症がみられたことから、骨代謝に関連するバイオマーカーを測定した。測定したすべてのパラメータが低値であったことから、ラットでみられた過骨症は、骨代謝回転が低下した中で骨吸収が骨形成よりも相対的に低下したことにより、発現した可能性が示唆された。無毒性量は明らかな過骨症が認められなかった雄の 4mg/kg/日及び雌の 20mg/kg/日と結論した。なお、本試験で認められた変化はおおむね 8 週間の休薬により回復した。6 ヶ月間投与試験（4、20 及び 100mg/kg/日）では、2 週間及び 13 週間投与試験と同様の所見がみられた。過骨症に関連して Dual energy x-ray absorptiometry による骨密度の測定及び骨強度測定を行った。その結果、100mg/kg/日群において大腿骨及び腰椎の骨塩量の低下が認められたものの骨密度に変化はな

く、本変化は体重増加抑制に伴う骨の成長抑制を示唆する変化であると考えられた。なお、20mg/kg/日以上群で明らかな過骨症が認められたこと、4mg/kg/日群でみられた変化はいずれも毒性学的意義が乏しいと判断し、無毒性量は雌雄とも4mg/kg/日と結論した。

3) イヌを用いた5日間、2週間、13週間及び12ヵ月間経口投与毒性試験

ビーグル犬を用いた反復経口投与毒性試験として、5日間、2週間、13週間及び12ヵ月間の毒性試験を実施した。なお、用量設定試験として実施した5日間投与用量設定試験(25、100、400及び800mg/kg/日、ただし、カナグリフロジン水和物として)では、800mg/kg/日投与の雌1例で状態悪化(ケトosis及び脱水を伴う低血糖)が認められたため瀕死期解剖を行った。そのほか、薬理作用に起因した尿中グルコース排泄量の高値などの変化がみられたが、400mg/kg/日まで忍容性に問題がなかったことから、2週間投与試験は4、40及び400mg/kg/日の投与量(ただし、カナグリフロジン水和物として)で実施した。その結果、薬理作用に基づく尿中グルコース排泄量、尿量及び尿中カルシウム排泄量の高値、並びに血清中グルコースの低値などの変化が認められた。これらは薬理作用に起因した変化、又は組織学的所見を伴わない軽微な変化であり、無毒性量は雌雄とも400mg/kg/日と結論した。13週間投与試験は、4、30及び200mg/kg/日の投与量(ただし、カナグリフロジン水和物)として開始したが、200mg/kg/日群において一般状態が著しく悪化したため、途中で100mg/kg/日に投与量を減じた。200mg/kg/日投与時には活動性低下、脱水、血便及び紅斑などの症状が認められたが、投与量を100mg/kg/日に減じて以降、これらの症状は消失した。30mg/kg/日群で認められた変化は、2週間投与試験と同様の薬理作用に起因した変化、又は組織学的所見を伴わない軽微な変化であり、無毒性量は雌雄とも30mg/kg/日と結論した。なお、本試験で認められた変化はいずれも4週間の休薬期間中に回復した。12ヵ月間投与試験(4、30及び100mg/kg/日)で認められた変化は13週間投与試験とおおむね同様であった。ラットに過骨症がみられたことから、イヌでの骨への影響を評価するために骨代謝に関連するバイオマーカーを測定した。測定したパラメータにわずかな変動がみられたが、骨密度、骨強度及び骨形態計測において明らかな所見は認められなかったことから、これらの変化に毒性学的意義はないと判断し、無毒性量は100mg/kg/日と結論した。

(3) 遺伝毒性試験：

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン⁷⁰⁾

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

カナグリフロジン⁷¹⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマアッセイ、ラット骨髄小核試験及びラット肝コメットアッセイにて評価した。マウスリンフォーマアッセイの代謝活性化法において突然変異頻度の増加が認められたが、被験物質の析出がみられる用量のみでの変化

IX. 非臨床試験に関する項目

であったことから、本結果の毒性学的意義は低いと考えられた。他の試験では陰性であったことから、カナグリフロジンは遺伝毒性を有しないと結論した。

(4) がん原性試験：

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン⁷²⁾

1) ラットを用いた 104 週間経口投与がん原性試験

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

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

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

カナグリフロジン⁷³⁾

1) マウスを用いた 2 年間がん原性試験

ICR マウスを用いた 2 年間反復経口投与がん原性試験（10、30 及び 100mg/kg/日）では、投薬に起因した腫瘍所見は認められなかった。

2) ラットを用いた 2 年間がん原性試験

SD ラットを用いた 2 年間反復経口投与がん原性試験（10、30 及び 100mg/kg/日）では、投薬に起因して、副腎褐色細胞腫、腎尿管腫瘍及び精巣間細胞腫の発現頻度が増加したが、いずれの腫瘍も以下の理由でラット特有の現象であると考えている。a.カナグリフロジンは非遺伝毒性物質と判断されており、ラットにおける腫瘍発生増加は非遺伝毒性メカニズムによるものであると考えられる。b.マウスがん原性試験では、薬物曝露レベルはラットがん原性試験と同等であったが、投薬に起因する腫瘍は認められなかった。c.いずれの腫瘍もラット特異的に腫瘍を発生させるメカニズムが存在すると考えられる。したがって、カナグリフロジンは非遺伝毒性的な機序によりラットにがん原性を示すものの、いずれの腫瘍についてもヒトへの外挿性は低いと考えられる。ラットにみられた腫瘍発生メカニズムを検証するために機序検討試験を実施した結果、ラットがん原性試験でみられた 3 種の腫瘍発生には、投薬に起因した糖質吸収不全に続発する

カルシウムインバランスが関与しており、精巣間細胞腫については、更にホルモンインバランスが関与していることが示唆された。

(5) 生殖発生毒性試験：

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン⁷⁴⁾

1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

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

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

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

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

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

4) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

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

カナグリフロジン⁷⁵⁾

1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4、20 及び 100mg/kg/日）では、100mg/kg/日まで雌雄親動物の生殖機能及び初期胚発生に影響は認められなかった。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（10、30 及び 100mg/kg/日、ただし、カナグリフロジン水和物として）では、100mg/kg/日まで胚・胎児毒性や催奇形性を示す所見はみられなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（10、40及び160mg/kg/日、ただし、カナグリフロジン水和物として）では、160mg/kg/日まで胚・胎児毒性や催奇形性を示す所見はみられなかった。

4) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（10、30及び100mg/kg/日）では、30及び100mg/kg/日群で妊娠期間中に母動物の体重増加抑制、又は体重減少が、哺育期間中に出生児の体重増加抑制がみられた。出生児に対する無毒性量は10mg/kg/日と結論した。

5) 幼若ラットを用いた試験

幼若ラットを用いた10週間反復投与毒性試験（4、20、65及び100mg/kg/日）では、ラットを用いた反復投与毒性試験と同様の変化が認められ、幼若動物に特異的な毒性の発現は認められなかった。また、尺骨長の発育、性成熟の指標は遅延したものの、体重増加の抑制に伴うものと判断され、器官・機能の発達に対する直接的な影響ではないと判断した。

病理組織学的検査では、すべての投薬群の雄及び20mg/kg/日以上群の雌で胸骨及び膝関節の過骨症がみられた。すべての投薬群で腎盂の拡張、20mg/kg/日以上群の雄及びすべての投薬群の雌で尿細管の拡張がみられた。20mg/kg/日以上群で十二指腸の粘膜肥大／絨毛伸長がみられた。65mg/kg/日以上群の雌で脾臓の髓外造血の増加がみられた。4週間の回復期間終了時には、20mg/kg/日以上群の雄の腎盂の拡張は回復傾向を示したものの完全には回復しなかった。その他の変化は完全な回復性を示した。なお、胸骨及び膝関節で認められた過骨症は、成熟ラットで認められた変化と同様にラット特異的なカルシウムインバランスに基づくものと考えられ、回復期間終了後に完全な回復性を示したことを考え合わせ、毒性学的意義は低いものと判断された。幼若ラットにおける無毒性量は4mg/kg/日と結論した。

(6) 局所刺激性試験：

該当資料なし

<参考>

カナグリフロジン⁷⁶⁾

ウシ摘出角膜を用いた眼刺激性試験を実施し、局所刺激性を評価した。カナグリフロジンの眼刺激性は、非眼刺激性又は軽度の眼刺激性に分類された。同様にCBA/Jマウスを用いて耳介リンパ節のリンパ球増殖反応を指標にした局所リンパ節試験を実施し、皮膚感作性を評価した。カナグリフロジンは皮膚感作物質ではないと結論した。

(7) その他の特殊毒性：

該当資料なし

<参考>

テネリグリプチン

1) 抗原性試験⁷⁷⁾

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

2) 免疫毒性試験⁷⁸⁾

① リンパ球の増殖に及ぼす影響

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

② ラットを用いた 4 週間反復経口投与免疫毒性試験

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

3) 光毒性試験⁷⁹⁾

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

カナグリフロジン

1) 光細胞毒性試験、光毒性試験、光遺伝毒性試験⁸⁰⁾

光安全性評価として、Balb/c3T3 細胞を用いた光細胞毒性試験で陽性であったことから、カナグリフロジンは光毒性のポテンシャルを有するものと結論した。Long-Evans ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験（5、50 及び 500mg/kg）では、眼への影響は認められなかったが、皮膚では紅斑及び浮腫が認められ、無毒性量は 5mg/kg と結論した。なお、光遺伝毒性について細菌を用いた光復帰突然変異試験を実施した結果、陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物：該当しない

カナグリフロジン水和物：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：カナリア配合錠を服用される方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）「I. 概要に関する項目」「XIII. 備考」の項参照

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

単剤製品名：カナグル錠 100mg、テネリア錠 20mg・40mg、テネリア OD 錠 20mg・40mg

7. 国際誕生年月日

2017年7月3日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
カナリア配合錠	2017年7月3日	22900AMX00578000	2017年8月30日	2017年9月7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

該当しない

11. 再審査期間

カナグル錠 100mg の残余期間（2017年7月3日～2022年7月3日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
カナリア配合錠	3969106F1028	3969106F1028	1257366010101	622573601

14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) Kadowaki T, et al. : Diabetes Obes Metab. 2018 ; 20 (1) : 77-84 (PMID: 28608617)
- 2) Kadowaki T, et al. : Diabetes Obes Metab. 2018 ; 20 (2) : 453-457 (PMID: 28786530)
- 3) Kadowaki T, et al. : Diabetes Obes Metab. 2017 ; 19 (6) : 874-882 (PMID: 28177187)
- 4) 田辺三菱製薬 (株) : 2型糖尿病患者を対象とした検証的試験 (2) (社内資料) (カナリア、2017年7月3日承認、CTD2.7.3.1.1.2)
- 5) 田辺三菱製薬 (株) : 健康成人男性を対象とした臨床薬理試験 (社内資料) (カナリア、2017年7月3日承認、CTD2.7.1.2.2)
- 6) Kreyman B, et al. : Lancet. 1987 ; 330 (8571) : 1300-1304 (PMID: 2890903)
- 7) Fukuda-Tsuru S, et al. : Eur J Pharmacol. 2012 ; 696 (1-3) : 194-202 (PMID: 23022337)
- 8) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの *in vitro* 薬理作用 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.2.2.1.4)
- 9) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの *in vivo* 薬理作用 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.2.2.2.5)
- 10) Abdul-Ghani M A, DeFronzo R A : Endocr Pract. 2008 ; 14 (6) : 782-790 (PMID: 18996802)
- 11) Mather A, Pollock C : Kidney Int. 2011 ; 79 (suppl.120) : S1-S6 (PMID: 21358696)
- 12) Rahmoune H, et al. : Diabetes. 2005 ; 54 (12) : 3427-3434 (PMID: 16306358)
- 13) Oguma T, et al. : J Pharmacol Sci. 2015 ; 127 (4) : 456-461 (PMID: 25892328)
- 14) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの薬物相互作用試験 (社内資料) (カナリア、2017年7月3日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 15) Eto T, et al. : Diabetes Obes Metab. 2012 ; 14 (11) : 1040-1046 (PMID: 22776014)
- 16) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.2.2.2.2)
- 17) Kuriyama C, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ; 351 (2) : 423-431 (PMID: 25216746)
- 18) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの *in vitro* 及び *in vivo* 薬理作用 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.6.2.2.1、2.6.2.2.2)
- 19) Inagaki N, et al. : Expert Opin Pharmacother. 2014 ; 15 (11) : 1501-1515 (PMID: 25010793)
- 20) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの2型糖尿病患者を対象とした検証的試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.7.6.42)
- 21) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.7.6.12)
- 22) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの腎機能障害者における薬物動態試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.7.6.14)
- 23) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの健康成人を対象とした反復投与試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.4)
- 24) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンとグリメピリドとの薬物相互作用試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
- 25) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンとピオグリタゾンとの薬物相互作用試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
- 26) Nakamaru Y, et al. : Clin Ther. 2015 ; 37 (9) : 2007-2018 (PMID: 26212570)
- 27) Nakamaru Y, et al. : Clin Ther. 2014 ; 36 (5) : 760-769 (PMID: 24726088)

- 28) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの健康成人を対象とした食事の影響試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.1)
- 29) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの健康成人を対象とした食事の影響試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.7.6.1)
- 30) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの健康成人を対象とした単回投与試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.3)
- 31) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの絶対バイオアベイラビリティ検討試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.7.6.2)
- 32) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンのラット、サルでの吸収 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.4.1.1)
- 33) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンのラットでの分布 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.4.1.2)
- 34) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンのラットでの分布 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD 2.6.4.1.2)
- 35) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの妊娠ラットでの分布 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD 2.6.4.1.2)
- 36) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの妊娠ラットでの分布 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD 2.6.4.1.2)
- 37) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンのラット乳汁中への移行性 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.4.1.4)
- 38) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンのラット乳汁中への移行性 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD 2.6.4.1.4)
- 39) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの蛋白結合に関する検討 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 40) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの蛋白結合に関する検討 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 41) Nakamaru Y, et al. : *Xenobiotica*. 2014 ; 44 (3) : 242-253 (PMID: 23855261)
- 42) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンのマスバランス試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.7.6.11)
- 43) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの代謝に関する検討 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.6.4.5.5、2.6.4.7.1)
- 44) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの代謝に関する検討 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.4.5.6、2.6.4.7.1、2.6.4.7.2)
- 45) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの健康成人を対象とした単回投与試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.7)
- 46) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンのP糖蛋白に関する試験 (社内資料)
- 47) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンのトランスポーターに関する検討 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.4.7.5)
- 48) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンのトランスポーターに関する検討 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.6.4.7.2)
- 49) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの腎機能障害者における薬物動態試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.9)
- 50) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの肝機能障害者における薬物動態試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.10)

- 51) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの肝機能障害者における薬物動態試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.7.6.15)
- 52) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの高齢者における薬物動態試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.8)
- 53) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの第Ⅱ相用量設定試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.7.6.41)
- 54) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンのQTc間隔への影響試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.7.6.15)
- 55) 熊谷雄治 : 日本薬理学雑誌 2009 ; 133 : 8-13 (PMID: 19145044)
- 56) 薬食審査発 1023 第 1 号 : 「非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」平成21年10月23日より引用
- 57) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンのP-糖蛋白に関する試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.4.7.3、2.6.4.7.4)
- 58) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンのインスリン製剤併用試験 (社内資料)
- 59) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンのインスリン製剤併用試験 : 二重盲検比較試験 (社内資料)
- 60) Neal B, et al. : N Engl J Med. 2017 ; 377 (7) : 644-657 (PMID: 28605608)
- 61) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの安全性薬理試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.2.4)
- 62) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの安全性薬理試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.6.2.4)
- 63) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの副次的薬理試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.2.3)
- 64) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの副次的薬理試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.6.2.3)
- 65) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの単回投与毒性試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.6.2)
- 66) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの単回投与毒性試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.6.6.2)
- 67) 田辺三菱製薬 (株) : 反復併用投与毒性試験 (社内資料)
- 68) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの反復投与毒性試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.6.3)
- 69) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの反復投与毒性試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.6.6.3)
- 70) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの遺伝毒性試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.6.4)
- 71) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの遺伝毒性試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.6.6.4)
- 72) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンのがん原性試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.6.5)
- 73) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンのがん原性試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.6.6.5)
- 74) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの生殖発生毒性試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.6.6)

- 75) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの生殖発生毒性試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.6.6.6)
- 76) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの局所刺激性試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.6.6.7)
- 77) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの抗原性試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.6.8.1)
- 78) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの免疫毒性試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.6.8.2)
- 79) 田辺三菱製薬 (株) : テネリグリプチンの光毒性試験 (社内資料) (テネリア、2012年6月29日承認、CTD2.6.6.8.6)
- 80) 田辺三菱製薬 (株) : カナグリフロジンの光細胞毒性試験、光毒性試験、光遺伝毒性試験 (社内資料) (カナグル、2014年7月4日承認、CTD2.6.6.8)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

<参考>

テネリグリプチン

テネリグリプチンは、2021年7月現在、韓国及びタイにて承認を取得している。

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

本邦での効能又は効果、用法及び用量

<p>4. 効能又は効果 2型糖尿病</p> <p>6. 用法及び用量 通常、成人にはテネリグリプチンとして20mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら40mg 1日1回に増量することができる。</p>

外国における発売状況（2021年7月現在）

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

カナグリフロジン

カナグリフロジンは日本、米国、欧州、オーストラリアなども含め世界 83 カ国で承認されている。(2021 年 3 月現在)

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

2 型糖尿病

6. 用法及び用量

通常、成人にはカナグリフロジンとして 100mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

海外での承認状況

国名	アメリカ										
販売名	INVOKANA										
会社名	Janssen Pharmaceuticals, Inc.										
承認年月	2013 年 3 月										
剤形	錠剤										
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> 成人 2 型糖尿病患者の血糖コントロールの改善のための食事療法及び運動療法の補助療法として適応される。 成人 2 型糖尿病で脳・心血管疾患を既往とする患者において、主要な脳・心血管系有害事象（脳・心血管死、非致性心筋梗塞あるいは非致死性脳卒中）のリスクを低下させる。 アルブミン尿が 300mg/日を超える 2 型糖尿病および糖尿病性腎症の成人患者において、末期腎疾患（ESRD）、血清クレアチニンの倍加、心血管（CV）死および心不全による入院リスクを低下させる。 										
用法及び用量	<p>推算糸球体ろ過量（eGFR）に基づく推奨用量は表 1 を参照のこと。</p> <p>表 1：推奨用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>推算糸球体ろ過量 eGFR(mL/分/1.73m²)</th> <th>推奨用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>eGFR：60 以上</td> <td>1 日 1 回 100 mg をその日の最初の食事の前に服用する。追加の血糖コントロールのため、用量を 1 日 1 回 300 mg に増量してもよい。</td> </tr> <tr> <td>eGFR：30～60 未満</td> <td>100mg 1 日 1 回</td> </tr> <tr> <td>eGFR：30 未満</td> <td>投与開始は推奨されないが、300mg/日を超えるアルブミン尿の患者は、ESKD、血清クレアチニンの倍増、CV 死、及び心不全による入院のリスクを減らすために、1 日 1 回 100mg を継続することができる。</td> </tr> <tr> <td>透析時</td> <td>禁忌</td> </tr> </tbody> </table>	推算糸球体ろ過量 eGFR(mL/分/1.73m ²)	推奨用量	eGFR：60 以上	1 日 1 回 100 mg をその日の最初の食事の前に服用する。追加の血糖コントロールのため、用量を 1 日 1 回 300 mg に増量してもよい。	eGFR：30～60 未満	100mg 1 日 1 回	eGFR：30 未満	投与開始は推奨されないが、300mg/日を超えるアルブミン尿の患者は、ESKD、血清クレアチニンの倍増、CV 死、及び心不全による入院のリスクを減らすために、1 日 1 回 100mg を継続することができる。	透析時	禁忌
推算糸球体ろ過量 eGFR(mL/分/1.73m ²)	推奨用量										
eGFR：60 以上	1 日 1 回 100 mg をその日の最初の食事の前に服用する。追加の血糖コントロールのため、用量を 1 日 1 回 300 mg に増量してもよい。										
eGFR：30～60 未満	100mg 1 日 1 回										
eGFR：30 未満	投与開始は推奨されないが、300mg/日を超えるアルブミン尿の患者は、ESKD、血清クレアチニンの倍増、CV 死、及び心不全による入院のリスクを減らすために、1 日 1 回 100mg を継続することができる。										
透析時	禁忌										

DailyMed [INVOKANA (Janssen Pharmaceuticals, Inc.) , 2020 年 8 月 21 日改訂 (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b9057d3b-b104-4f09-8a61-c61ef9d4a3f3) 2021 年 6 月 30 日アクセス] より

X II. 参考資料

国名	EU										
販売名	INVOKANA										
会社名	Napp Pharmaceuticals Limited										
承認年月	2013年11月										
剤形	錠剤										
効能又は効果	2型糖尿病を有する18歳以上の成人における血糖コントロールの改善 単剤療法：不耐容又は禁忌のためにメトホルミンの使用が不適切と判断された患者において、食事療法及び運動療法のみでは十分な血糖コントロールが得られない場合 追加療法：食事療法及び運動療法に加えてインスリンを含む他の血糖降下薬を使用しても十分な血糖コントロールが得られない場合の追加療法										
用法及び用量	<p>カナグリフロジンの推奨開始用量は、1日1回100mgである。カナグリフロジンの1日1回100mg投与に忍容性を示し、eGFRが60mL/min/1.73m²以上又はCrClが60mL/min以上であり、かつ、より厳密な血糖コントロールが必要な患者には用量を1日1回300mgに増量してもよい。eGFRに基づく推奨用量は表1を参照のこと。75歳以上の患者、心疾患のある患者、本剤による利尿作用が危険をもたらす患者では増量には注意が必要である。血液量減少が認められる患者では、投与開始前にこの状態を是正しておくことが推奨される。</p> <p>インスリン又はインスリン分泌促進薬（スルホニルウレア剤等）と併用する場合、低血糖のリスクを減らすためにインスリン又はインスリン分泌促進薬の減量を検討する。</p> <p>表1：推奨用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>eGFR(mL/min/1.73m²) 又はCrCl(mL/min)</th> <th>カナグリフロジンの1日服薬量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60以上</td> <td>開始用量：100mg。 100mgに耐え、追加の血糖コントロールが必要な患者では、用量を300mgに増やすことができる。</td> </tr> <tr> <td>45～60未満^a</td> <td>開始用量：100mg。 すでにInvokanaを服用している患者は100mgを継続する。</td> </tr> <tr> <td>30～45未満^{a,b}</td> <td>開始用量：100mg。 すでにInvokanaを服用している患者は100mgを継続する。</td> </tr> <tr> <td>30未満^{a,b}</td> <td>すでにInvokanaを服用している患者は100mgを継続する^c。 Invokanaの投与を開始するべきではない。</td> </tr> </tbody> </table> <p>a：さらなる血糖コントロールが必要な場合は、他の抗高血糖剤の追加を検討する必要がある。</p> <p>b：尿中アルブミン/クレアチニン比>300mg/g</p> <p>c：透析または腎移植まで投与を続ける。</p>	eGFR(mL/min/1.73m ²) 又はCrCl(mL/min)	カナグリフロジンの1日服薬量	60以上	開始用量：100mg。 100mgに耐え、追加の血糖コントロールが必要な患者では、用量を300mgに増やすことができる。	45～60未満 ^a	開始用量：100mg。 すでにInvokanaを服用している患者は100mgを継続する。	30～45未満 ^{a,b}	開始用量：100mg。 すでにInvokanaを服用している患者は100mgを継続する。	30未満 ^{a,b}	すでにInvokanaを服用している患者は100mgを継続する ^c 。 Invokanaの投与を開始するべきではない。
eGFR(mL/min/1.73m ²) 又はCrCl(mL/min)	カナグリフロジンの1日服薬量										
60以上	開始用量：100mg。 100mgに耐え、追加の血糖コントロールが必要な患者では、用量を300mgに増やすことができる。										
45～60未満 ^a	開始用量：100mg。 すでにInvokanaを服用している患者は100mgを継続する。										
30～45未満 ^{a,b}	開始用量：100mg。 すでにInvokanaを服用している患者は100mgを継続する。										
30未満 ^{a,b}	すでにInvokanaを服用している患者は100mgを継続する ^c 。 Invokanaの投与を開始するべきではない。										

eMC [INVOKANA (Napp Pharmaceuticals Limited), 2020年7月6日改訂 (https://www.medicines.org.uk/emc/product/8855/smpe) 2021年6月30日アクセス] より

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

<参考>

カナグリフロジン

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載並びに米国の添付文書、欧州製品概要（SPC）及びオーストラリアの分類の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されており、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露により、幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されており、哺育期間中に出生児の体重増加抑制や幼若動物の腎盂の拡張、尿細管の拡張が認められている。

海外情報

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書*1	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on animal data showing adverse renal effects, INVOKANA is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy. Limited data with INVOKANA in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy [see <i>Clinical Considerations</i>].</p> <p>In animal studies, adverse renal pelvic and tubule dilatations that were not reversible were observed in rats when canagliflozin was administered during a period of renal development corresponding to the late second and third trimesters of human pregnancy, at an exposure 0.5-times the 300 mg clinical dose, based on AUC.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects is 6-10% in women with pre-gestational diabetes with a HbA1c >7 and has been reported to be as high as 20-25% in women with a HbA1c >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i></p> <p>Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, preeclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, stillbirth and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia related morbidity.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of INVOKANA in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Canagliflozin is present in the milk of lactating rats [see <i>Data</i>]. Since human kidney maturation occurs <i>in utero</i> and during the first 2 years of life when lactational exposure may occur, there may be risk to the developing human kidney.</p> <p>Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, advise women that use of INVOKANA is not recommended while breastfeeding.</p>

X II. 参考資料

出典	記載内容 (抜粋)
欧州製品概要 (SPC) *2	<p>4. Clinical particulars 4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u> There are no data from the use of canagliflozin in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Canagliflozin should not be used during pregnancy. When pregnancy is detected, treatment with canagliflozin should be discontinued.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether canagliflozin and/or its metabolites are excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of canagliflozin/metabolites in milk, as well as pharmacologically mediated effects in breast-feeding offspring and juvenile rats exposed to canagliflozin (see section 5.3). A risk to newborns/ infants cannot be excluded. Canagliflozin should not be used during breast-feeding.</p> <p><u>Fertility</u> The effect of canagliflozin on fertility in humans has not been studied. No effects on fertility were observed in animal studies (see section 5.3).</p>

- * 1. DailyMed [INVOKANA (Janssen Pharmaceuticals, Inc.) , 2020 年 8 月 21 日改訂 (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b9057d3b-b104-4f09-8a61-c61ef9d4a3f3) 2021 年 6 月 30 日アクセス] より
 * 2. eMC [INVOKANA (Napp Pharmaceuticals Limited) , 2020 年 7 月 6 日改訂 (https://www.medicines.org.uk/emc/product/8855/smpc) 2021 年 6 月 30 日アクセス] より

出典	分類
オーストラリアの分類 Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	C (2021 年 4 月) *3

- * 3. Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) (http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm) 2021 年 6 月 30 日アクセスより

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：C

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載並びに米国の添付文書及び欧州製品概要 (SPC) の記載は以下のとおりである。

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。

海外情報

出典	記載内容 (抜粋)
米国の添付文書* ¹	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness of INVOKANA in pediatric patients under 18 years of age have not been established.</p>
欧州製品概要 (SPC) * ²	<p>4. Clinical particulars 4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of canagliflozin in children under 18 years of age have not yet been established. No data are available.</p> <p>5. Pharmacological properties 5.1 Pharmacodynamic properties</p> <p><u>Clinical efficacy and safety</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with canagliflozin in one or more subsets of the paediatric population in type 2 diabetes (see section 4.2 for information on paediatric use).</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>A paediatric Phase 1 study examined the pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin in children and adolescents ≥ 10 to < 18 years of age with type 2 diabetes mellitus. The observed pharmacokinetic and pharmacodynamic responses were consistent with those found in adult subjects.</p>

* 1. DailyMed [INVOKANA (Janssen Pharmaceuticals, Inc.) , 2020 年 8 月 21 日改訂 〈<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b9057d3b-b104-4f09-8a61-c61ef9d4a3f3>〉 2021 年 6 月 30 日アクセス] より

* 2. eMC [INVOKANA (Napp Pharmaceuticals Limited) , 2020 年 7 月 6 日改訂 〈<https://www.medicines.org.uk/emc/product/8855/smhc>〉 2021 年 6 月 30 日アクセス] より

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎：

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当資料なし

2. その他の関連資料

RMP のリスク最小化活動のために作成された資材

- ・カナリア配合錠を服用される方へ
- ・カナリア配合錠適正使用ガイド

田辺三菱製薬株式会社 製品情報ホームページ：<https://medical.mt-pharma.co.jp/di/product/cnl/>

