

審議結果報告書

平成 29 年 6 月 13 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] カナリア配合錠
[一 般 名] 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
[申 請 者 名] 田辺三菱製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 8 月 4 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 6 月 9 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は残余期間（平成 34 年 7 月 3 日まで）、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

平成 29 年 5 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] カナリア配合錠
- [一 般 名] テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物/カナグリフロジン水和物
- [申 請 者] 田辺三菱製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 8 月 4 日
- [剤形・含量] 1 錠中にテネリグリブチン臭化水素酸塩水和物を 31 mg（テネリグリブチンとして 20 mg）及びカナグリフロジン水和物を 102 mg（カナグリフロジンとして 100 mg）含有する錠剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（2）新医療用配合剤
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第一部
- [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

2 型糖尿病

ただし、テネリグリブ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。

[用法及び用量]

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

[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。

審査報告 (1)

平成 29 年 4 月 11 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] カナリア配合錠
- [一 般 名] 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
- [申 請 者] 田辺三菱製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 8 月 4 日
- [剤形・含量] 1 錠中にテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物を 31 mg（テネリグリプチンとして 20 mg）及びカナグリフロジン水和物を 102 mg（カナグリフロジンとして 100 mg）含有する錠剤
- [申請時の効能又は効果] 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。）
- [申請時の用法及び用量] 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 20 mg/100 mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する。

[目 次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	36
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	36

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BG	Biguanide	ビグアナイド系薬剤
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LOCF	Last observation carried forward	－（該当なし）
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
SGLT	Sodium glucose co-transporter	ナトリウム・グルコース共輸送担体
SU	Sulfonylurea	スルホニルウレア系薬剤
t _{max}	Time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	－（該当なし）	治療薬との因果関係が否定できない有害事象
BE ガイドライン	－（該当なし）	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日付け医薬審第 487 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）
本配合剤	－（該当なし）	カナリア配合錠

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

カナリア配合錠（本配合剤）は、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害剤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・グルコース共輸送担体 2（SGLT2）阻害剤であるカナグリフロジン水和物との配合剤である。本邦において、いずれの有効成分も申請者が製造販売しており、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物製剤（販売名：テネリア錠 20 mg）は、2012 年 6 月に「2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用」の効能・効果にて承認されている。その後、2013 年 12 月に「2 型糖尿病」の効能・効果¹⁾で承認されている。カナグリフロジン水和物製剤（販売名：カナグル錠 100 mg）については、2014 年 7 月に「2 型糖尿病」の効能・効果で承認されている。

テネリグリプチンは、DPP-4 を阻害することにより、食事摂取により消化管から血中に分泌される活性型グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）の分解を抑制し、血中の活性型 GLP-1 濃度を維持させることで、血糖依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させ血糖降下作用を発揮する。一方、カナグリフロジンは、腎臓の近位尿細管に分布する SGLT2 を阻害することにより、グルコース再吸収を阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進させることで、血糖降下作用を発揮する。申請者は、本配合剤では異なる作用機序による相補的な血糖降下作用が期待されると考え、本配合剤の開発を開始した。なお、DPP-4 阻害剤及び SGLT2 阻害剤の配合剤について、海外では、リナグリプチンとエンパグリフロジンの配合剤並びにサキサグリプチン水和物とダパグリフロジンプロピレングリコール水和物の配合剤が承認されている²⁾。

今般、申請者は、臨床試験成績等により本配合剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

2016 年 12 月現在、本配合剤は、海外のいずれの国・地域においても開発・承認されていない。なお、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物製剤については韓国で承認されており、カナグリフロジン水和物製剤については 75 カ国以上の国・地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬（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）は、それぞれ既承認製剤である「テネリア錠 20 mg」（承認番号：22400AMX00728000）及び「カナグル錠 100 mg」（承認番号：22600AMX00744000）に用いられている原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中にテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 31 mg（テネリグリプチンとして 20 mg）及びカナグリフロジン水和物 102 mg（カナグリフロジンとして 100 mg）を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシ

¹⁾ 『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付け薬食審査発第 0709 第 1 号）に基づき、効能・効果を「2 型糖尿病」に変更する製造販売承認事項一部変更承認申請がなされ承認された。

²⁾ リナグリプチンとエンパグリフロジンの配合剤は米国で 2015 年 1 月、欧州で 2016 年 11 月に承認され、サキサグリプチン水和物とダパグリフロジンプロピレングリコール水和物の配合剤は欧州で 2016 年 7 月、米国で 2017 年 2 月に承認されている。

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、黄色三二酸化鉄及び三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、コーティング、包装・表示からなる工程により製造される。重要工程として、XXXX工程が設定されている。その他XXXX工程及びXXXX工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（高速液体クロマトグラフィー（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（HPLC）、定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	PTP/アルミニウム袋包装又はポリエチレン製 ボトル（ポリプロピレン製キャップ）包装	18 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、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）包装又はポリエチレン製ボトル（ポリプロピレン製キャップ）包装で室温保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXXカ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤の製造方法について

申請者は、以下のように説明している。テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物とカナグリフロジン水和物のXXXXXXXXXX試験においてXXXXXXXXXXが認められたことから、本配合剤では、XXXXXXXXXXをXXXXするために、XXXXXXXXXXをXXXXするXXXXXXXXXXの製造方法を採用した。また、本配合剤はXXXXXXXXXXであり、本配合剤中にXXXXXXXXXXとXXXXXXXXXXのXXXXが大きいことから、XXXXの A が異なる場合にはXXXXやXXXXを確保することが困難になる可能性があると考えた。したがって、XXXXの A が一定の範囲となり、XXXXがXXXXできること等を考慮した製造方法の検討を行った。

機構は、XXXXの A に影響を及ぼす工程パラメータ及び A の管理について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本配合剤の製造工程において、[]の A には []が影響し、[]の A には []が影響することが確認されている。[]である「[]」では、[]の A が製剤の製造及び品質に及ぼす影響を考慮し、[]がよく、製剤の []に影響を及ぼさない範囲で []工程における []が設定されている。「[]」及び本配合剤において、設定した条件では []の A のロット間変動が小さかったことから、頑健性の高い製造方法であると考え、本配合剤の []の製造工程においても「[]」の []条件をそのまま採用することとした。また、[]の []工程における []については、[]の A に対して []の A を変化させて []を評価し、問題のない結果が得られる []の範囲を確認した。本配合剤の []の []工程における []は、当該結果を踏まえて設定された。以上より、これらの工程パラメータの設定条件により []の A を適切な範囲に管理し、本配合剤の []を確保することは可能であると考え。

機構は、プロセス評価において []の A が []ロットが認められたことから、その原因についての考察及び []の A が大きく異ならないようにするためにどのような方策を講じているのかについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。[]の A が []ロットが認められた原因について、当該ロットにおける []の A や []には違いが認められなかったことから、明確な理由は不明である。しかしながら、当該ロットにおいても []及び []は良好であり、製剤の []やその他の錠剤特性への影響は認められなかった。したがって、本配合剤の製造方法は頑健性が高いと考えているが、実生産においては []及び []の []をモニタリングし、製造方法が頑健であることを検証する。また、モニタリングの結果、[]に影響が認められた場合は原因調査及び品質への影響を確認し、必要に応じパラメータを変更する等適切に対応する。

機構は、申請者の回答を了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験として、テネリグリプチンとカナグリフロジンとの併用効果が検討された。なお、本項において、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用量は、フリー体であるテネリグリプチン及びカナグリフロジンとしての量で表記した。

3.1.1 テネリグリプチンとカナグリフロジンとの併用効果 (CTD4.2.1.1-1)

雄性 ZDF ラット (13 週齢、各群 8 例) に、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 (溶媒³⁾)、0.3/0、0/3、0/10、0.3/3 及び 0.3/10 mg/kg が単回経口投与され、投与 15 分後にグルコース (2 g/kg) が経口負荷された。その結果、糖負荷後 120 分間の血漿中グルコース濃度変化の時間曲線下面積⁴⁾ (平均値±標準誤差) は、0/0、0.3/0、0/3、0/10、0.3/3 及び 0.3/10 mg/kg 群でそれぞれ 24846.0±1100.7、

³⁾ 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液

⁴⁾ 血漿中グルコース濃度がベースラインより低下した場合は負の値を示す。

18207.4±554.4、6935.3±1178.7、1622.4±847.8、21.3±963.2 及び -6215.8±1129.4 mg・min/dL であり、各単独投与時と比較して併用投与時で有意な減少が認められた。また、糖負荷後 120 分間の血漿中インスリン濃度変化の時間曲線下面積は、カナグリフロジンの各単独投与時と比較して併用投与時で有意な増加が認められたが、テネリグリブチンの単独投与時と比較して有意な差は認められなかった。さらに、血漿中活性型 GLP-1 濃度の最大変化量は、各単独投与時と比較して併用投与時で有意な上昇が認められた。なお、DPP-4 阻害率は、テネリグリブチンの単独投与時と併用投与時で同程度であった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、テネリグリブチンとカナグリフロジンとの併用効果は、提出された資料において示されていると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

テネリグリブチン及びカナグリフロジンを併用してラットに単回経口投与したときの薬物動態が検討された。血漿中濃度の測定には、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法が用いられ、テネリグリブチン未変化体の定量下限は 0.5 ng/mL、カナグリフロジン未変化体の定量下限は 1 ng/mL であった。なお、本項において、テネリグリブ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用量は、フリー体であるテネリグリブチン及びカナグリフロジンとしての量で表記した。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-1)

雄性ラット (各群 4 例) にテネリグリブチン/カナグリフロジンとして 0.3/0、0/3、0/10、0.3/3 及び 0.3/10 mg/kg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表 2 のとおりであった。

表 2 ラットにテネリグリブチン及びカナグリフロジンを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量 ^{a)} (mg/kg)	テネリグリブチン				カナグリフロジン			
	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
0.3/0	76.7±14.2	0.42±0.00	8.98±0.63	448±99	—	—	—	—
0/3	—	—	—	—	884.6±91.3	2.44±1.14	6.08±0.49	10671±1628
0/10	—	—	—	—	3440.5±350.2	3.13±1.01	6.31±0.14	44153±7220
0.3/3	86.4±17.7	0.38±0.09	10.12±0.91	375±45	1052.5±110.9	4.00±0.00	6.51±0.45	13480±1207
0.3/10	129.8±118.3	0.59±0.45	9.02±1.07	895±1064	3479.8±371.5	4.00±0.00	6.80±1.26	49671±15041

平均値±標準偏差 (各群 4 例)、—: 測定せず

C_{max}: 最高血漿中濃度、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期、AUC_{0-∞}: 投与開始から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

a) テネリグリブチン/カナグリフロジンの各用量

4.R 機構における審査の概略

機構は、ラット単回投与試験において、テネリグリブチン 0.3 mg/kg とカナグリフロジン 10 mg/kg を併用投与したときのテネリグリブチン未変化体の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-∞}) がテネリグリブチン 0.3 mg/kg を単独投与したときと比較して高い傾向が認められたことから、薬物相互作用の懸念がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットにおける単回投与試験でテネリグリブチン/カナグリフロジンとして 0.3/10 mg/kg を投与した 4 例中 1 例において、テネリグリブチン未変化体の曝露量 (C_{max}: 307.2 ng/mL、AUC_{0-∞}: 2490 ng・h/mL) が他の 3 例の曝露量 (C_{max}: 66.5、71.4 及び 73.9 ng/mL、AUC_{0-∞}:

383、357 及び 349 ng・h/mL) と比較して高い傾向が認められたため、テネリグリプチン 0.3 mg/kg 単独投与時の曝露量よりも高値を示したと考えられた。当該 1 例のラットの曝露量が高値を示したことについて、投与量や投与前後のラットの一般状態、テネリグリプチン未変化体濃度を測定したときのクロマトグラム等を確認したところ、特段の問題は認められず、原因を特定することは困難であった。しかしながら、ヒトにおけるテネリグリプチンとカナグリフロジンの薬物相互作用試験 (TA-7284-10 試験⁵⁾) において、各有効成分の単独投与に対する併用投与の曝露量について、テネリグリプチン未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-72h} の幾何平均値の比 (併用投与/テネリグリプチン単独投与) [90%信頼区間] は 0.976 [0.903, 1.056] 及び 0.983 [0.940, 1.028]、カナグリフロジン未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-72h} の幾何平均値の比 (併用投与/カナグリフロジン単独投与) [90%信頼区間] は 0.982 [0.880, 1.095] 及び 0.982 [0.955, 1.011] であり、テネリグリプチンとカナグリフロジンの薬物相互作用は認められなかった。以上より、テネリグリプチンとカナグリフロジンの併用投与における薬物相互作用の懸念はないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

テネリグリプチン及びカナグリフロジンを併用してラットに反復経口投与したときの毒性試験成績が提出された。GLP 非適用で実施された一部の試験については、参考資料として提出された。なお、本項において、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用量は、フリー体であるテネリグリプチン及びカナグリフロジンとしての量で表記した。以下に、主な試験の成績を記述する。

5.1 反復投与毒性試験

5.1.1 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-2)

雌雄 SD ラットにテネリグリプチン/カナグリフロジンとして 0/0 (溶媒⁶⁾)、20/0、0/100、0.8/4、4/20 及び 20/100 mg/kg/日が 1 日 1 回 13 週間経口投与された。

併用群すべて (0.8/4、4/20 及び 20/100 mg/kg/日群) において、体重及び体重増加量の減少、摂餌量の増加、平均赤血球色素量及び血清尿素窒素の上昇、フィブリノーゲン、血清総蛋白質、血清グルコース、血清ナトリウム、血清カルシウム、血清アルブミン及び血清アルブミン/グロブリン比の低下、尿量、尿比重、尿グルコース、尿電解質、尿クレアチニン及び尿 β -N アセチル D グルコサミニダーゼの上昇、腎重量の増加、胸腺重量の減少、腺胃粘膜のびらん及び出血、腎盂の鉍質沈着、膵臓の腺房細胞のチモーゲン顆粒の減少が認められた。

4/20 及び 20/100 mg/kg/日群では、赤血球数及びヘマトクリット値の低下、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、平均赤血球容積の増加、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ及び血清クレアチンキナーゼの上昇、血清総ビリルビンの低下、尿 γ グルタミルトランスフェラーゼの上昇、十二指腸の粘膜のびらん、骨 (大腿骨及び胸骨) の骨梁の増加、腎臓の尿細管の拡張が認められた。

⁵⁾ TA-7284-10 試験：日本人健康成人男性 (目標被験者数 44 例) を対象に、テネリグリプチン 40 mg とカナグリフロジン 200 mg を経口投与したときの薬物相互作用を検討することを目的とした非盲検非対照試験

⁶⁾ 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液及び 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液を併用投与とされた。

20/100 mg/kg/日群では、軟便、ヘモグロビン濃度の低下、網状赤血球率及び単球数の増加、血清アルカリホスファターゼ及び血清無機リンの上昇、血清グロブリン及び血清 α -1 グロブリンの低下、尿蛋白質の増加、副腎重量及び肝重量の増加、精囊の腺上皮単細胞死が認められた。

テネリグリブチン単独の 20/0 mg/kg/日群では、尿クレアチニン及び尿蛋白質の上昇のみが認められた。

カナグリフロジン単独の 0/100 mg/kg/日群で認められた所見はカナグリフロジンとテネリグリブチンの併用群で認められた所見と同様であった。

併用投与による新たな毒性の発現並びに単独投与時に認められる変化の増強は認められず、カナグリフロジン投与に起因する骨梁増加が毒性学的意義のある変化と判断された。

併用投与時の無毒性量はカナグリフロジンの骨梁増加の発現用量に基づき、雄で 0.8/4 mg/kg/日、雌で 4/20 mg/kg/日と判断された。本試験におけるトキシコキネティクス⁷⁾に基づいた薬物動態の検討から、投与 90 日目における 0.8/4 mg/kg 日群のカナグリフロジン未変化体の曝露量は雄及び雌で 15370 及び 20900 ng·h/mL であり、それぞれ臨床曝露量⁸⁾の 2.3 及び 3.1 倍であった。また、投与 90 日目における 4/20 mg/kg 日群のカナグリフロジン未変化体の曝露量は雄及び雌で 75240 及び 104800 ng·h/mL であり、それぞれ臨床曝露量⁸⁾の 11.3 倍及び 15.8 倍であった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、テネリグリブチン及びカナグリフロジンの併用投与による反復投与毒性試験で認められた所見は、それぞれの単独投与時において認められる所見と比較し、既知の毒性の増強及び新たな毒性発現が認められなかったことから、非臨床毒性評価の観点から本配合剤の臨床使用について特段の懸念はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

評価資料として、生物学的同等性試験及び食事の影響試験 (MT-2412-J04 試験) の成績が提出された。ヒト生体試料中の定量には LC-MS/MS 法が用いられ、テネリグリブチン未変化体及びカナグリフロジン未変化体の定量下限はいずれも 1 ng/mL であった。また、試験番号について、MT-2412-J04 試験を J04 試験と略記した。なお、本項において、テネリグリブ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用量は、フリー体であるテネリグリブチン及びカナグリフロジンとしての量で表記した。

6.1.1 生物学的同等性試験及び食事の影響を検討する試験 (CTD5.3.1.2-1 : J04 試験<20■年■月~20■年■月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 : 生物学的同等性の検討 24 例、各群 12 例、食事の影響の検討 14 例、各群 7 例) を対象に、テネリグリブチン単剤 (テネリア錠) 及びカナグリフロジン単剤 (カナグル錠) の併用投与時と本配合剤投与時の生物学的同等性、並びに本配合剤投与時の食事の影響を検討するため、それぞれ無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

⁷⁾ ラットにテネリグリブチン及びカナグリフロジンを反復経口投与したときのテネリグリブチン及びカナグリフロジンの未変化体の定量下限はともに 10 ng/mL であった。

⁸⁾ 日本人 2 型糖尿病患者にカナグリフロジン 100 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの投与 14 日後の AUC_{0-24h} (6635 ng·h/mL) から算出された (TA-7284-02 試験)。

用法・用量は、生物学的同等性の検討では各期に本配合剤を1錠又はテネリグ錠 20 mg を1錠及びカナグル錠 100 mg を1錠、いずれも空腹時（10 時間以上絶食）に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は14 日間以上とされた。食事の影響の検討では、各期に本配合剤1錠を空腹時（10 時間以上絶食）又は朝食終了10 分後に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は14 日間以上とされた。

生物学的同等性の検討では、総投与例数24 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。食事の影響の検討では、総投与例数14 例全例が安全性解析対象集団とされ、被験者からの申し入れにより治験を中止した1 例を除く13 例が薬物動態解析対象集団とされた。

生物学的同等性の検討について、テネリグプリブチン未変化体の最高血漿中濃度（ C_{max} ）及び投与72 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（ AUC_{0-72h} ）の幾何平均値の比（本配合剤投与時/単剤併用投与時）[90%信頼区間]は、1.13 [1.05, 1.22] 及び1.04 [1.02, 1.06] であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成9 年12 月22 日付け医薬審第487 号、平成24 年2 月29 日付け薬食審査発0229 第10 号により一部改正（BE ガイドライン））における同等性の判定基準内であった。また、カナグリフロジン未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-72h} の幾何平均値の比（本配合剤投与時/単剤併用投与時）[90%信頼区間]は、1.04 [0.97, 1.13] 及び1.03 [1.00, 1.06] であり、BE ガイドラインにおける同等性の判定基準内であった。本配合剤投与時及び単剤併用投与時のテネリグプリブチン未変化体の最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）（平均値±標準偏差、以下同様）は 1.17 ± 1.04 及び 1.31 ± 0.92 時間、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は 21.5 ± 4.7 及び 22.9 ± 5.7 時間であり、本配合剤投与時及び単剤併用投与時のカナグリフロジン未変化体の t_{max} は 2.35 ± 2.25 及び 2.50 ± 1.21 時間、 $t_{1/2}$ は 13.42 ± 3.41 及び 13.83 ± 3.74 時間であった。

食事の影響の検討について、本配合剤投与後のテネリグプリブチン未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-72h} の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）[90%信頼区間]は、0.76 [0.64, 0.89] 及び0.93 [0.89, 0.96] であり、カナグリフロジン未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-72h} の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）[90%信頼区間]は、0.98 [0.79, 1.22] 及び1.04 [0.99, 1.09] であった。空腹時投与及び食後投与のテネリグプリブチン未変化体の t_{max} （平均値±標準偏差、以下同様）は 1.15 ± 0.55 及び 2.23 ± 0.56 時間、 $t_{1/2}$ は 21.2 ± 4.7 及び 22.9 ± 3.7 時間、カナグリフロジン未変化体の t_{max} は 2.96 ± 1.11 及び 2.50 ± 0.98 時間、 $t_{1/2}$ は 13.29 ± 5.09 及び 12.59 ± 2.21 時間であった。

安全性について、生物学的同等性の検討では、有害事象は認められず、食事の影響の検討では、有害事象が空腹時投与時の1/14 例に1 件（胃腸炎）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

参考資料として、「カナグル錠 100 mg」の初回承認申請時に提出済みのテネリグプリブチンとの薬物相互作用試験（TA-7284-10 試験）の成績が提出された。本申請において、新たな資料は提出されていない。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 生物学的同等性について

機構は、提出された生物学的同等性試験及び食事の影響試験（J04 試験）の成績より、テネリグプリブチン及びカナグリフロジン各単剤と本配合剤は生物学的に同等とみなして差し支えないと判断した。

6.R.2 食事の影響について

機構は、生物学的同等性及び食事の影響を検討する試験（J04 試験）において、本配合剤の空腹時投与と比較して食後投与でテネリグリブチン未変化体の $C_{\max}$ が約 24%低下したことから、本配合剤の有効性及び安全性に対する食事の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。J04 試験において、テネリグリブチン未変化体の $AUC_{0-72\text{ h}}$ は食事による影響は認められなかったが、 $C_{\max}$ では空腹時投与と比較して食後投与で約 24%の低下が認められた。このテネリグリブチン未変化体の食事の影響の要因の 1 つとして、胃内容排出速度の遅延による吸収速度の低下が考えられた。

J04 試験では血漿中 DPP-4 阻害率の測定は実施していなかったため、日本人 2 型糖尿病患者を対象としたテネリグリブチンの臨床薬理試験（3000-A12 試験⁹⁾）におけるテネリグリブチン未変化体の血漿中濃度と血漿中 DPP-4 阻害率から、シグモイド $E_{\max}$ モデルに基づいた PK/PD 解析を実施し、当該モデルを用いて、本配合剤の空腹時投与と食後投与のテネリグリブチン未変化体の $C_{\max}$ からテネリグリブチン未変化体の空腹時投与と食後投与における血漿中 DPP-4 阻害率を推定した。その結果、本配合剤の空腹時投与と食後投与におけるテネリグリブチン未変化体の血漿中 DPP-4 阻害率はそれぞれ 87.8%及び 85.5%と推定され、空腹時投与と食後投与で同程度の阻害率であったことから、空腹時投与と食後投与の違いが本配合剤の有効性に影響を及ぼすものではないと考える。また、J04 試験では、空腹時投与時に 1 例 1 件（胃腸炎）の有害事象が認められたが、治験薬との因果関係は否定されており、空腹時投与と食後投与では安全性に大きな違いは認められなかった。

以上のことから、食事は本配合剤の有効性及び安全性に影響しないものとする。

機構は、申請者の回答を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（MT-2412-J02 試験、MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、テネリグリブチン及びカナグリフロジンのインスリン製剤併用試験（3000-A15 試験及び TA-7284-11 試験）の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。なお、以下においてヘモグロビン A1c (HbA1c) は国際標準値 (NGSP 値) で表記した。また、試験番号について、例えば MT-2412-J01 試験を J01 試験と、略記した。本項において、テネリグリブ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用量は、フリー体であるテネリグリブチン及びカナグリフロジンとしての量で表記した。

7.1 国内臨床試験

7.1.1 カナグリフロジンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : J02 試験<2015 年 1 月～2016 年 2 月>)

食事療法・運動療法に加え、カナグリフロジン単剤を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 140 例：各群 70 例）を対象に、カナグリフロジンとテネリグリブチンを併用投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

⁹⁾ 3000-A12 試験：日本人 2 型糖尿病患者（目標被験者数：各群 30 例）を対象に、テネリグリブチン 10 mg 及び 20 mg を 4 週間経口投与したときの血糖コントロールに対する影響及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

主な選択基準は、観察期開始時（治療期開始 4 週間）までの過去 8 週間以上、カナグリフロジン水和物（カナグリフロジンとして 100 mg、1 日 1 回）を使用しており、観察期開始時（治療期開始 4 週間）及び観察期開始 2 週間後（治療期開始 2 週間）の HbA1c が 7.0%以上 10.5%未満かつ、観察期開始時と観察期開始 2 週間後の HbA1c の差が 0.5%以内である 20 歳以上 75 歳未満の 2 型糖尿病患者とされた。同意取得時の推算糸球体ろ過量（eGFR）が 45 mL/min/1.73m² 未満の患者は除外された。

本試験は、観察期（4 週間）、治療期（24 週間）、後観察期（2 週間）から構成された。

用法・用量は、いずれの投与群においても試験期間を通じてカナグリフロジンとして 100 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与とされた。その上で、治療期において、カナグリフロジン単独群ではプラセボを 1 日 1 回朝食前に、テネリグリブチン併用群ではテネリグリブチンとして 20 mg を 1 日 1 回朝食前に 24 週間経口投与とされた。

無作為に割り付けられた 154 例（カナグリフロジン単独群 77 例、テネリグリブチン併用群 77 例）全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（FAS）とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 15 例（カナグリフロジン単独群 11 例、テネリグリブチン併用群 4 例）であり、その内訳は、被験者からの申し入れによる中止 5 例（カナグリフロジン単独群 3 例、テネリグリブチン併用群 2 例）、効果不十分¹⁰⁾4 例（カナグリフロジン単独群）、有害事象 3 例（カナグリフロジン単独群）、治験責任（分担）医師の判断による中止 2 例（カナグリフロジン単独群 1 例、テネリグリブチン併用群 1 例）、妊娠の判明 1 例（テネリグリブチン併用群）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースライン（観察期終了時）から最終評価時（治療期終了時）までの HbA1c 変化量は表 3 のとおりであり、テネリグリブチン併用群ではカナグリフロジン単独群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

表 3 ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量（J02 試験（投与 24 週）：FAS）

投与群	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量 ^{a) b)}	カナグリフロジン単独群との群間差 [両側 95%信頼区間] ^{a) b)}	p 値 ^{b)}
カナグリフロジン単独群（77 例）	8.09±0.85	8.08±1.14	0.00±0.08	-0.94 [-1.16, -0.72]	<0.001
テネリグリブチン併用群（77 例）	7.98±0.80	7.04±0.67	-0.94±0.08		

単位：%、平均値±標準偏差、Last Observation Carried Forward（LOCF）

a) 最小二乗平均値±標準誤差又は最小二乗平均値

b) 投与群を因子、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析モデル、有意水準両側 5.0%

また、ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖変化量は、表 4 のとおりであった。

表 4 ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖変化量（J02 試験（投与 24 週）：FAS）

投与群	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量 ^{a) b)}	カナグリフロジン単独群との群間差 [両側 95%信頼区間] ^{a) b)}
カナグリフロジン単独群（76 例）	151.0±25.0	160.8±35.9	10.0±2.8	-15.6 [-23.3, -7.9]
テネリグリブチン併用群（77 例）	148.5±21.2	143.1±24.5	-5.6±2.7	

単位：mg/dL、平均値±標準偏差、LOCF

a) 最小二乗平均値±標準誤差又は最小二乗平均値

b) 投与群を因子、ベースラインの空腹時血糖値を共変量とした共分散分析モデル

安全性について、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現割合は、カナグリフロジン単独群 49.4%（38/77 例）及び 14.3%（11/77 例）、テネリグリブチン併用群 55.8%（43/77 例）及び 6.5%（5/77 例）であった。いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 5 のとおりであった。

¹⁰⁾ 治療期中の HbA1c が 10.5%以上かつ、観察期終了時の HbA1c との差が 1.5%以上上昇

表 5 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (J02 試験 (投与 24 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	カナグリフロジン単独群 (77 例)		テネリグリブチン併用群 (77 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	49.4 (38)	14.3 (11)	55.8 (43)	6.5 (5)
鼻咽頭炎	10.4 (8)	0 (0)	15.6 (12)	0 (0)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	5.2 (4)	0 (0)
気管支炎	2.6 (2)	0 (0)	3.9 (3)	0 (0)
扁桃炎	1.3 (1)	0 (0)	3.9 (3)	0 (0)
齦歯	1.3 (1)	0 (0)	3.9 (3)	0 (0)
湿疹	0 (0)	0 (0)	3.9 (3)	1.3 (1)
靱帯捻挫	0 (0)	0 (0)	3.9 (3)	0 (0)
挫傷	3.9 (3)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数) / MedDRA/J (ver.18.1)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、カナグリフロジン単独群に 2 例 (結腸癌、膵癌、各 1 例)、テネリグリブチン併用群に 1 例 (大腸ポリープ) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、カナグリフロジン単独群に 3 例 (結腸癌、膵癌、弾発指、各 1 例) 認められ、弾発指は副作用と判断された。

低血糖¹¹⁾は認められなかった。

バイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数) について、臨床的に問題となるような変動は認められなかった。12 誘導心電図について、治療期開始以降に臨床的に問題となる異常と判断された有害事象は、カナグリフロジン単独群に 1 例 (心房細動) 認められたが、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.1.2 テネリグリブチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-2: J03 試験<2015 年 1 月~2016 年 1 月>)

食事療法・運動療法に加え、テネリグリブチン単剤を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 140 例 : 各群 70 例) を対象に、テネリグリブチンとカナグリフロジンを併用投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、観察期開始時 (治療期開始 4 週間前) までの過去 8 週間以上、テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物 (テネリグリブチンとして 20 mg、1 日 1 回) を使用しており、観察期開始時 (治療期開始 4 週間前) 及び観察期開始 2 週間後 (治療期開始 2 週間前) の HbA1c が 7.0%以上 10.5%未満かつ、観察期開始時と観察期開始 2 週間後の HbA1c の差が 0.5%以内である 20 歳以上 75 歳未満の 2 型糖尿病患者とされた。同意取得時の eGFR が 45 mL/min/1.73m² 未満の患者は除外された。

本試験は、観察期 (4 週間)、治療期 (24 週間)、後観察期 (2 週間) から構成された。

用法・用量は、いずれの投与群においても試験期間を通じてテネリグリブチンとして 20 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与とされた。その上で、治療期において、テネリグリブチン単独群ではプラセボを 1 日 1 回朝食前に、カナグリフロジン併用群ではカナグリフロジンとして 100 mg を 1 日 1 回朝食前に 24 週間経口投与とされた。

¹¹⁾ 低血糖の定義 : 治験責任 (分担) 医師は低血糖症状調査票での低血糖症状又は血糖自己測定値に基づき①~⑤を目安として低血糖を分類した。①重大な低血糖 : 低血糖症状発現時の糖質摂取、グルカゴン投与又は他の蘇生処置において他者の補助が必要な低血糖、②症候性低血糖 : 典型的な低血糖症状があり、かつ症状発現時の血糖値が 70 mg/dL 以下、③無症候性低血糖 : 典型的な低血糖症状はないが、血糖値が 70 mg/dL 以下、④推定症候性低血糖 : 血糖値が 70 mg/dL 以下への低下により生じたと推定できる低血糖症状を伴うが、血糖自己測定が未実施、⑤相対的低血糖 : 典型的な低血糖症状があると推定され、かつ症状発現時の血糖値が 70 mg/dL 超。J02 試験、J03 試験及び J01 試験で発現した低血糖のうち、①重大な低血糖、②症候性低血糖、④推定症候性低血糖及び⑤相対的低血糖を「低血糖症」、③無症候性低血糖を「血中ブドウ糖減少」として記載した。

無作為に割り付けられた 138 例（テネリグリブチン単独群 68 例、カナグリフロジン併用群 70 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 10 例（テネリグリブチン単独群 7 例、カナグリフロジン併用群 3 例）であり、その内訳は、有害事象 4 例（テネリグリブチン単独群 2 例、カナグリフロジン併用群 2 例）、被験者の申し入れによる中止 3 例（テネリグリブチン単独群 2 例、カナグリフロジン併用群 1 例）、原疾患の悪化 1 例（テネリグリブチン単独群）、効果不十分¹⁰⁾ 1 例（テネリグリブチン単独群）、被験者の都合により来院なし 1 例（テネリグリブチン単独群）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースライン（観察期終了時）から最終評価時（治療期終了時）までの HbA1c 変化量は表 6 のとおりであり、カナグリフロジン併用群ではテネリグリブチン単独群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

表 6 ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量（J03 試験（投与 24 週）：FAS）

投与群	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量 ^{a) b)}	テネリグリブチン単独群との群間差 [両側 95%信頼区間] ^{a) b)}	p 値 ^{b)}
テネリグリブチン単独群（68 例）	7.87±0.83	7.84±1.15	-0.10±0.10	-0.88 [-1.15, -0.60]	<0.001
カナグリフロジン併用群（70 例）	8.18±0.90	7.14±0.67	-0.97±0.10		

単位：％、平均値±標準偏差、LOCF

a) 最小二乗平均値±標準誤差又は最小二乗平均値

b) 投与群を因子、ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析モデル、有意水準両側 5.0%

また、ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖変化量は、表 7 のとおりであった。

表 7 ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖変化量（J03 試験（投与 24 週）：FAS）

投与群	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量 ^{a) b)}	テネリグリブチン単独群との群間差 [両側 95%信頼区間] ^{a) b)}
テネリグリブチン単独群（67 例）	167.0±33.6	172.3±41.3	3.9±3.5	-38.8 [-48.5, -29.2]
カナグリフロジン併用群（69 例）	173.9±30.6	137.6±24.6	-34.9±3.4	

単位：mg/dL、平均値±標準偏差、LOCF

a) 最小二乗平均値±標準誤差又は最小二乗平均値

b) 投与群を因子、ベースラインの空腹時血糖値を共変量とした共分散分析モデル

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、テネリグリブチン単独群 47.1%（32/68 例）及び 11.8%（8/68 例）、カナグリフロジン併用群 60.0%（42/70 例）及び 10.0%（7/70 例）であった。いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況（J03 試験（投与 24 週）：安全性解析対象集団）

事象名	テネリグリブチン単独群（68 例）		カナグリフロジン併用群（70 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	47.1 (32)	11.8 (8)	60.0 (42)	10.0 (7)
鼻咽頭炎	16.2 (11)	0 (0)	18.6 (13)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	0 (0)	0 (0)	4.3 (3)	0 (0)
背部痛	4.4 (3)	0 (0)	2.9 (2)	0 (0)
節足動物刺傷	0 (0)	0 (0)	4.3 (3)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.18.1）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、テネリグリブチン単独群に 2 例（脳梗塞、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、各 1 例）、カナグリフロジン併用群に 1 例（胃癌）認められ、テネリグリブチン単独群の 1 例（脳梗塞）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、テネリグリブチン単独群に 2 例（脳梗塞、急性心不全、各 1 例）、カナグリフロジン併用群に 2 例（浮動性めまい/陰部そう痒症/発疹/耳不快感、胃癌、各 1 例）認められ、テネリグリブチン単独群の 1 例（脳梗塞）、カナグリフロジン併用群の 1 例（浮動性めまい/陰部そう痒症/発疹/耳不快感）は副作用と判断された。

低血糖¹¹⁾は認められなかった。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）について、臨床的に問題となるような変動は認められなかった。12 誘導心電図について、臨床的に問題となるような変動は認められなかった。

7.1.3 長期投与試験（CTD5.3.5.2-1：J01 試験＜2014 年 8 月～2016 年 2 月＞）

食事療法・運動療法に加え、テネリグリブチン単剤を投与しても血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 120 例）を対象に、テネリグリブチンとカナグリフロジンを長期併用投与したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、治療期開始時（0 週）までの過去 12 週間以上、テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物（テネリグリブチンとして 20 mg、1 日 1 回）を使用しており、治療期開始前 4 週間以内の HbA1c が 7.0%以上 10.5%未満である 20 歳以上の 2 型糖尿病患者とされた。同意取得時の eGFR が 45 mL/min/1.73m² 未満の患者は除外された。

本試験は、治療期（52 週間）、後観察期（2 週間）から構成された。

用法・用量は、試験期間を通じてテネリグリブチンとして 20 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与とされた。その上で、治療期において、カナグリフロジンとして 100 mg を 1 日 1 回朝食前に 52 週間経口投与とされた。

総投与例数 153 例全例（カナグリフロジン併用群）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 11 例であり、その内訳は、有害事象 7 例、被験者からの申し入れ 2 例、本試験の対象ではない疾患を有すると判断された被験者 1 例、治験責任（分担）医師の判断による中止 1 例であった。

有効性について、ベースライン（治療期開始時）から最終評価時（治療期終了時）までの HbA1c 変化量は、表 9 及び図 1 のとおりであった。

表 9 ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量（J01 試験（投与 52 週）：FAS）

投与群	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量
カナグリフロジン併用群（153 例）	8.14±0.94	7.15±0.76	-0.99±0.84

単位：％、平均値±標準偏差、LOCF

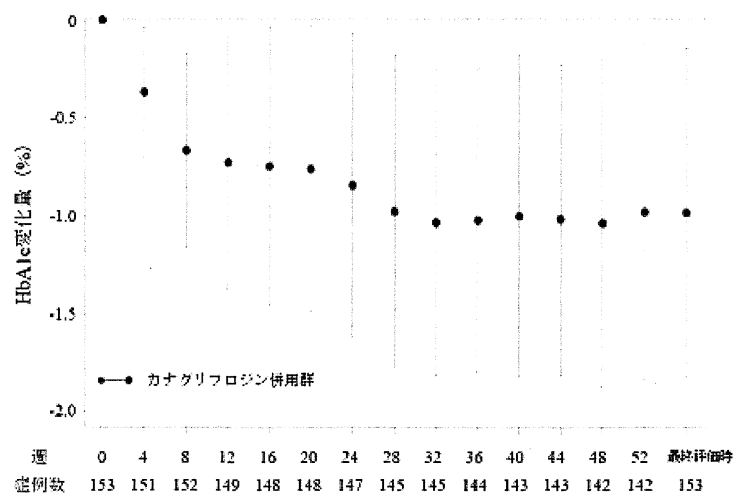


図 1 ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量の推移（J01 試験（投与 52 週）：FAS）（平均値±標準偏差）

また、ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖変化量は、表 10 のとおりであった。

表 10 ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖変化量 (J01 試験 (投与 52 週) : FAS)

投与群	ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量
カナグリフロジン併用群 (152 例)	177.1±34.8	138.4±23.3	-38.6±29.8

単位: mg/dL、平均値±標準偏差、LOCF

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は 69.9% (107/153 例) 及び 22.9% (35/153 例) であった。3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 11 のとおりであった。

表 11 3%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (J01 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	カナグリフロジン併用群 (153 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	69.9 (107)	22.9 (35)
鼻咽頭炎	30.7 (47)	0 (0)
咽頭炎	4.6 (7)	0 (0)
外陰部腔カンジダ症	3.3 (5)	3.3 (5)
便秘	5.2 (8)	2.6 (4)
胃食道逆流性疾患	3.3 (5)	0 (0)
湿疹	5.2 (8)	1.3 (2)
背部痛	4.6 (7)	0 (0)
頻尿	6.5 (10)	6.5 (10)
口渇	3.3 (5)	3.3 (5)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.18.1)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、11 例 (白内障、心筋梗塞、足関節部骨折、各 2 例、インフルエンザ/肺炎、播種性帯状疱疹、直腸癌、肝細胞癌、心房細動/洞結節機能不全、各 1 例) 認められ、心筋梗塞の 1 例は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、7 例 (心筋梗塞 2 例、外陰部腔カンジダ症/湿疹、直腸癌、肝細胞癌、心房細動/洞結節機能不全、龟头包皮炎、各 1 例) 認められ、心筋梗塞、龟头包皮炎、外陰部腔カンジダ症/湿疹は副作用と判断された。

低血糖¹¹⁾は、4 例 (低血糖症 3 例、血中ブドウ糖減少 1 例) 認められたが、重症度はいずれも軽度で、低血糖症 2 例及び血中ブドウ糖減少 1 例は副作用と判断された。

バイタルサイン (収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数) について、臨床的に問題となるような変動は認められなかった。12 誘導心電図について、治療期開始以降に臨床的に問題となる異常と判断された有害事象は 2 例 (心筋梗塞 2 例) 認められ、いずれも重症度は中等度であり、そのうち 1 例は副作用と判断された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下のように考える。カナグリフロジンとして 100 mg の治療で効果不十分な患者に対して、テネリグリプチンとして 20 mg を併用投与したときの有効性について、J02 試験におけるベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量の群間差 [両側 95% 信頼区間] (テネリグリプチン併用群 - カナグリフロジン単独群) は -0.94 [-1.16, -0.72] % であり、テネリグリプチン併用群のカナグリフロジン単独群に対する優越性が示されている (表 3)。

テネリグリプチンとして 20 mg の治療で効果不十分な患者に対するカナグリフロジンとして 100 mg を併用したときの有効性について、J03 試験におけるベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量の群間差 [両側 95% 信頼区間] (カナグリフロジン併用群 - テネリグリプチン単独群) は -0.88 [-1.15, -0.60] % であり、カナグリフロジン併用群のテネリグリプチン単独群に対する優越性が示されている (表 6)。

長期投与時の有効性については、テネリグリブチンとして20 mgの治療で効果不十分な患者を対象としたJ01試験において、カナグリフロジンとして100 mgを併用したとき、ベースラインから最終評価時までのHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は $-0.99 \pm 0.84\%$ であり、テネリグリブチンとして20 mgとカナグリフロジンとして100 mgの併用において、52週間にわたりベースラインからのHbA1cが低下する傾向が認められている（表9、図1）。

さらに、テネリグリブチン及びカナグリフロジン各単剤の併用と本配合剤は生物学的に同等である（「6.R.1 生物学的同等性について」の項を参照）。

以上を踏まえると、カナグリフロジンの治療で効果不十分な患者及びテネリグリブチンの治療で効果不十分な患者、並びに既にテネリグリブチン及びカナグリフロジンを併用している患者のいずれにおいても、本配合剤を投与したときに、カナグリフロジン及びテネリグリブチン各単剤の併用時と同様の有効性及び安全性が得られると判断できる。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 臨床試験成績について

申請者は、以下のように説明している。国内臨床試験（J02 試験、J03 試験及び J01 試験）における有害事象の発現状況は表 12 のとおりであった。J02 試験について、テネリグリブチン併用群における有害事象の発現割合は、カナグリフロジン単独群と比較して高かったが、副作用の発現割合は、テネリグリブチン併用群ではカナグリフロジン単独群と比較して低かった。J03 試験について、カナグリフロジン併用群における有害事象の発現割合は、テネリグリブチン単独群と比較して高かったが、副作用の発現割合は、カナグリフロジン併用群とテネリグリブチン単独群で大きな違いはなかった。いずれの試験においても、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、有害事象のほとんどの重症度は軽度であった。

表 12 国内臨床試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		J02 試験（投与 24 週）		J03 試験（投与 24 週）		J01 試験（投与 52 週）
		カナグリフロジン単独群 (77 例)	テネリグリブチン併用群 (77 例)	テネリグリブチン単独群 (68 例)	カナグリフロジン併用群 (70 例)	カナグリフロジン併用群 (153 例)
すべての有害事象		49.4 (38)	55.8 (43)	47.1 (32)	60.0 (42)	69.9 (107)
すべての副作用		14.3 (11)	6.5 (5)	11.8 (8)	10.0 (7)	22.9 (35)
重篤な有害事象		2.6 (2)	1.3 (1)	2.9 (2)	1.4 (1)	7.2 (11)
投与中止に至った有害事象		3.9 (3)	0 (0)	2.9 (2)	2.9 (2)	4.6 (7)
重症度	軽度	41.6 (32)	50.6 (39)	39.7 (27)	57.1 (40)	60.8 (93)
	中等度	6.5 (5)	5.2 (4)	4.4 (3)	2.9 (2)	7.8 (12)
	高度	1.3 (1)	0 (0)	2.9 (2)	0 (0)	1.3 (2)

発現割合%（発現例数）

国内臨床試験（J02 試験、J03 試験及び J01 試験）において、テネリグリブチン及びカナグリフロジンの医薬品リスク管理計画書等に基づいた注目すべき事象の発現状況は表 13 のとおりであった。注目すべき事象のうち、体重減少、腎機能障害、静脈血栓塞栓症、膵炎、腸閉塞関連症状、間質性肺疾患及びQT 延長に関する事象は認められなかった。

表 13 国内臨床試験における注目すべき事象^{a)}の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	J02 試験（投与 24 週）		J03 試験（投与 24 週）		J01 試験（投与 52 週）
	カナグリフロジン単独群	テネリグリブチン併用群	テネリグリブチン単独群	カナグリフロジン併用群	カナグリフロジン併用群
例数（男性/女性）	77（58/19）	77（64/13）	68（53/15）	70（54/16）	153（108/45）
低血糖	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	2.6（4）
浸透圧利尿	1.3（1）	1.3（1）	0（0）	0（0）	9.8（15）
体液量減少	0（0）	1.3（1）	0（0）	0（0）	1.3（2）
外陰腔感染症 ^{b)}	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	11.1（5）
男性生殖器感染症 ^{c)}	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0.9（1）
尿路感染症	1.3（1）	0（0）	1.5（1）	0（0）	1.3（2）
骨折	0（0）	0（0）	0（0）	1.4（1）	2.0（3）
血中ケトン体増加	2.6（2）	1.3（1）	2.9（2）	2.9（2）	2.0（3）
肝機能障害	2.6（2）	2.6（2）	2.9（2）	0（0）	1.3（2）
皮膚症状	5.2（4）	10.4（8）	2.9（2）	10.0（7）	8.5（13）
胃腸障害	7.8（6）	11.7（9）	1.5（1）	14.3（10）	15.0（23）
心血管イベント関連事象	0（0）	1.3（1）	2.9（2）	1.4（1）	2.0（3）
悪性腫瘍	2.6（2）	0（0）	0（0）	1.4（1）	1.3（2）

発現割合％（発現例数）、MedDRA/J（ver.18.1）

a) 本配合剤の各有効成分の承認申請時に使用した基本語を参考に、申請者が決定した基本語に基づき収集された。

b) 発現割合％は各集団の女性例数を分母として算出

c) 発現割合％は各集団の男性例数を分母として算出

プラセボ対照二重盲検比較試験（J02 試験及び J03 試験）において、単独群と比較して併用群で比較的多く認められた注目すべき事象は皮膚症状及び胃腸障害であった。皮膚症状の併用例で認められた事象は、J02 試験の湿疹 3 例、皮膚炎、皮膚嚢腫、アレルギー性皮膚炎、嵌入爪、乾皮症、各 1 例、J03 試験の湿疹 2 例、皮膚炎、過角化、汗疹、発疹、酒さ、各 1 例であり、そのうち湿疹 2 例（J02 試験 1 例、J03 試験 1 例）、発疹 1 例（J03 試験 1 例）、酒さ 1 例（J03 試験 1 例）は副作用と判断された。重症度は、J03 試験の発疹 1 例が中等度であり、それ以外の事象は軽度であった。J03 試験の発疹 1 例は投与中止に至り、転帰は未回復であったが、非重篤であった。胃腸障害の併用例で認められた事象は、J02 試験の齲歯 3 例、便秘 2 例、下痢、痔核、口内炎、大腸ポリープ、各 1 例、J03 試験の胃食道逆流性疾患 3 例、下痢 2 例、腹痛、上腹部痛、裂肛、痔核、嘔吐、各 1 例であり、J02 試験の便秘 1 例、J03 試験の裂肛 1 例は副作用と判断された。J02 試験の大腸ポリープ 1 例は重篤な有害事象と判断され、中等度であったが、その他の事象はいずれも軽度であり、いずれの事象も投与中止には至らなかった。

J02 試験及び J03 試験において単独群と比較して併用群で多く認められた注目すべき事象である皮膚症状及び胃腸障害について、長期投与試験（J01 試験）での発現状況を確認した。皮膚症状について、湿疹 6 例、湿疹/全身性そう痒症、皮脂欠乏性湿疹/脂漏性皮膚炎/湿疹、全身性そう痒症、皮膚炎、皮下出血、そう痒症、乾皮症、各 1 例が認められ、そのうち湿疹 2 例は副作用と判断された。副作用と判断された湿疹 2 例のうち 1 例は投与中止に至ったが、その後回復した。発現した皮膚症状の重症度はいずれも軽度で、重篤な事象は認められなかった。胃腸障害について、便秘 6 例、下痢 3 例、胃食道逆流性疾患、腹痛、各 2 例、便秘/下痢、裂孔ヘルニア/胃食道逆流性疾患、十二指腸炎/胃食道逆流性疾患、腹部不快感/便秘、痔核/慢性胃炎、胃食道逆流性疾患/胃炎、齲歯、大腸ポリープ、腹部不快感、胃炎、各 1 例が認められ、便秘 4 例は副作用と判断されたが、いずれの事象も軽度で、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

さらに、J02 試験及び J03 試験では認められず J01 試験でのみ発現が認められた注目すべき事象は、低血糖¹¹⁾、外陰腔感染症及び男性生殖器感染症であった。低血糖は、低血糖症 3 例、血中ブドウ糖減少 1 例に認められ、そのうち低血糖症 1 例以外は副作用と判断されたが、いずれの事象も軽度で、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。外陰腔感染症は、外陰部腔カンジダ症 5 例に認められ、いずれも副作用と判断されたが、軽度であり、重篤な事象は認められなかった。そのうち 1 例は投

与中止に至ったが、その後回復した。男性生殖器感染症は、亀頭包皮炎 1 例に認められ、副作用と判断されたが、軽度で非重篤であり、投与中止に至ったが、その後回復した。

J01 試験について、発現時期別の有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、投与 4 週まで有害事象の発現件数 (件/人・年) が高い傾向が認められたが、投与 4 週までに発現した主な事象は浸透圧利尿の多尿、頻尿及び口渴であった。投与期間の延長に伴い有害事象の発現件数が大きく増加することはなかった。

表 14 発現時期別の有害事象の発現状況 (J01 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

0～<4 週	4<～ ≤8 週	8<～ ≤12 週	12<～ ≤16 週	16<～ ≤20 週	20<～ ≤24 週	24<～ ≤28 週	28<～ ≤32 週	32<～ ≤36 週	36<～ ≤40 週	40<～ ≤44 週	44<～ ≤48 週	48<～ ≤52 週	>52 週
47	30	21	19	18	12	12	12	22	15	15	22	15	9
4.007	2.561	1.819	1.662	1.587	1.061	1.067	1.080	1.985	1.359	1.359	1.996	1.368	1.640

上段：発現件数、下段：単位時間あたりの発現件数 (件/人・年)

以上より、テネリグリプチン及びカナグリフロジンの併用による安全性について、国内臨床試験 (J02 試験、J03 試験及び J01 試験) 成績からカナグリフロジン及びテネリグリプチンの各単剤の単独投与時の安全性と比較して、新たな注意喚起が必要となるリスクは認められなかった。

7.R.2.2 市販後の安全性情報 (製造販売後調査結果を含む) について

申請者は、以下のように説明している。テネリグリプチン及びカナグリフロジンにおける市販後の安全性情報について、テネリア錠及びカナグル錠の市販直後調査及び特定使用成績調査に基づいて検討した。

市販直後調査について、テネリア錠の市販直後調査 (実施期間：2012 年 9 月 10 日～2013 年 3 月 9 日) において、28 例 36 件の副作用が報告され、そのうち重篤な副作用は 3 例 3 件 (メレナ、急性膵炎、血中カリウム増加、各 1 件) 認められた。カナグル錠の市販直後調査 (実施期間：2014 年 9 月 3 日～2015 年 3 月 2 日) では 119 例 141 件の副作用が報告され、そのうち重篤な副作用は 5 例 6 件 (脱水、尿路感染、脱水、糖尿病性ケトアシドーシス、ケトアシドーシス、脳梗塞、各 1 件) 認められた。テネリア錠との併用例では 14 例 16 件の副作用が報告され、その内訳はテネリア錠 20 mg との併用例で 13 例 15 件 (発疹、頻尿、亀頭包皮炎、蕁麻疹、各 2 件、股部白癬、便秘、そう痒症、勃起不全、口渴、倦怠感、血中ケトン体増加、各 1 件)、テネリア錠 40 mg との併用例で 1 例 1 件 (口渴) であったが、いずれも重篤な副作用は認められなかった。

特定使用成績調査について、テネリア錠の特定使用成績調査¹²⁾、カナグル錠の特定使用成績調査 (長期投与に関する調査¹³⁾及び高齢者に関する調査¹⁴⁾) における有害事象の発現状況は表 15 のとおりであり、これまでに実施した各有効成分の臨床試験成績で得られた安全性上のプロファイルと大きく異なるものではなく、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

¹²⁾ テネリア錠特定使用成績調査 (実施期間 2013 年 5 月 7 日～2018 年 8 月、調査予定例数 10000 例、中間データ (2016 年 6 月 28 日カットオフ) までの安全性評価対象症例数 9728 例)

¹³⁾ カナグル錠特定使用成績調査「長期投与に関する調査」 (実施期間 2014 年 12 月 17 日～2020 年 12 月 16 日、調査予定例数 10000 例、中間データ (2016 年 3 月 28 日カットオフ) までの安全性評価対象症例数 1182 例)

¹⁴⁾ カナグル錠特定使用成績調査「高齢者に関する調査」 (実施期間 2014 年 9 月～2016 年 9 月、中間データ (2016 年 3 月 28 日カットオフ) までの安全性評価対象症例数 1060 例)

表 15 テネリア錠及びカナグル錠の特定使用成績調査における有害事象の発現状況^{a)}

事象名	テネリア錠	カナグル錠 (長期投与)	カナグル錠 (高齢者)
例数 (男性/女性)	9728 (5865/3863)	1182 (713/469)	1060 (517/543)
すべての有害事象	7.8 (761)	4.3 (51)	12.6 (134)
すべての副作用	3.1 (300)	3.4 (40)	8.3 (88)
重篤な有害事象	3.3 (324)	0.5 (6)	2.2 (23)
重篤な副作用	0.6 (63)	0.2 (2)	0.5 (5)
低血糖	0.4 (36)	0.1 (1)	0.3 (3)
浸透圧利尿	0.04 (4)	0.5 (6)	1.5 (16)
体液量減少	0.1 (11)	0.1 (1)	0.6 (6)
体重減少	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)
外陰腔感染症 ^{a)}	0 (0)	0.4 (2)	0.4 (2)
男性生殖器感染症 ^{b)}	0.02 (1)	0.1 (1)	0 (0)
尿路感染症	0.1 (12)	0.7 (8)	0.6 (6)
骨折	0.2 (19)	0 (0)	0.1 (1)
静脈血栓塞栓症	0.02 (2)	0 (0)	0 (0)
血中ケトン体増加	0.01 (1)	0 (0)	0 (0)
腎機能障害	0.3 (26)	0 (0)	0.1 (1)
肝機能障害	0.6 (56)	0.2 (2)	0.4 (4)
皮膚症状	0.7 (68)	0.3 (3)	2.2 (23)
胃腸障害	1.2 (112)	0.4 (5)	2.2 (23)
心血管イベント関連事象	0.9 (89)	0.1 (1)	0.4 (4)
腸閉塞関連症状	0.1 (5)	0 (0)	0 (0)
間質性肺疾患	0.02 (2)	0 (0)	0 (0)
QT 延長に関する事象	0.1 (5)	0 (0)	0.1 (1)
悪性腫瘍	0.6 (61)	0.1 (1)	0.5 (5)
肺炎	0.03 (3)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.18.1)

a) 発現割合%は各集団の女性例数を分母として算出

b) 発現割合%は各集団の男性例数を分母として算出

テネリア錠の特定使用成績調査において、カナグリフロジンとの併用例は 25 例 (テネリア錠 20 mg との併用 24 例、テネリア錠 40 mg との併用 1 例) であり、当該併用例で有害事象は 1 例 1 件 (湿疹) 認められたが (テネリア錠 20 mg との併用例)、副作用とは判断されなかった。

カナグル錠の長期投与に関する調査において、テネリグリブチンとの併用例は 108 例 (テネリア錠 20 mg との併用 101 例、テネリア錠 40 mg との併用 7 例) であり、当該併用例における有害事象及び副作用の発現割合は 3.7% (4/108) 及び 2.8% (3/108 例) で、併用例で認められた有害事象 4 例 4 件 (気管支炎、膀胱炎、頻脈、多尿、各 1 件) はいずれもテネリア錠 20 mg との併用例で認められた。膀胱炎、頻脈、多尿は副作用とされたが、いずれも非重篤であった。

カナグル錠の高齢者に関する調査において、テネリグリブチンとの併用例は 213 例 (テネリア錠 20 mg との併用 194 例、テネリア錠 40 mg との併用 20 例) であり、当該併用例における有害事象及び副作用の発現割合は、10.3% (22/213 例) 及び 6.6% (14/213 例) で、併用例で認められた有害事象 22 例 34 件 (口渇 3 件、鼻咽頭炎、脱水、便秘、下痢、湿疹、発疹、各 2 件、膀胱炎、咽頭炎、尿道炎、尿路感染、膣感染、感染性腸炎、食道癌、高血圧、痔核、嘔吐、そう痒症、蕁麻疹、尿路結石、夜間頻尿、外陰部膣そう痒症、倦怠感、グリコヘモグロビン増加、体重減少、白内障手術、各 1 件) はいずれもテネリア錠 20 mg との併用例で認められた。そのうち 14 例 18 件 (口渇 3 件、便秘、発疹、各 2 件、膀胱炎、尿道炎、尿路感染、膣感染、脱水、痔核、湿疹、そう痒症、夜間頻尿、外陰部膣そう痒症、倦怠感、各 1 件) が副作用と判断されたが、いずれも非重篤であった。

2016 年 11 月に、国内副作用症例の集積を踏まえ、テネリア錠の添付文書における重大な副作用の項に類天疱瘡が追記された。国内臨床試験 (J02 試験、J03 試験及び J01 試験) 成績において類天疱瘡は認められなかったが、本配合剤でも同様の注意喚起を行い、今後も安全性情報を収集する予定である。その他、最新のテネリグリブチンの「新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 (調査期間: 2015 年 6 月 29

日～2016年6月28日)」及びカナグリフロジンの「新医療用医薬品に関する安全性定期報告書(調査期間:2015年9月29日～2016年3月28日)」において、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び未知の副作用等に関連した新たな注目すべき情報は認められなかった。

海外の市販後の状況について、カナグリフロジン単剤並びにその配合剤(メトホルミン塩酸塩との配合剤)の定期的安全性最新報告(PSUR)¹⁵⁾(調査期間:2016年3月29日～2016年9月28日)において、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び未知の副作用等に関連した新たな注目すべき情報は認められなかった。海外で実施中のカナグリフロジンの心血管系評価臨床試験(CANVAS試験¹⁶⁾)において、カナグリフロジン群で非外傷性下肢切断リスクがプラセボ群と比較して約2倍増加したとする報告が認められた(非外傷性下肢切断リスクの発現割合:カナグリフロジン100mg群0.73/100人・年、カナグリフロジン300mg群0.54/100人・年、プラセボ群0.30/100人・年(平均投与期間:3.7年))。しかしながら、当該試験で認められた非外傷性下肢切断リスクは中間解析の結果であること、他の海外臨床試験では非外傷性下肢切断リスクが認められていないこと、本邦においては臨床試験や市販後報告を含めカナグル錠と因果関係が明確な非外傷性下肢切断の報告はないことから、現時点で特段の注意喚起は不要と考えるが、今後も安全性情報を収集する予定である。

以上のテネリグリプチンとカナグリフロジンの市販後の安全性情報から、テネリグリプチン1日20mgとカナグリフロジン1日100mgを併用した場合の安全性に大きな問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。テネリグリプチン及びカナグリフロジンの併用による安全性について、国内臨床試験(J02試験、J03試験及びJ01試験)成績、国内の市販後の安全性情報において、特段の懸念は認められていない。以上を踏まえると、長期投与時の安全性について許容可能であり、本配合剤投与時の安全性は、テネリグリプチン及びカナグリフロジンの単独投与時と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと判断した。なお、現時点で因果関係は明確ではないものの、海外で実施中のカナグリフロジンの心血管系評価臨床試験の中間報告からカナグリフロジン投与時に非外傷性下肢切断リスクが増加したとする報告が認められていることから、本配合剤においても当該事象も含め安全性について情報収集する必要がある。

7.R.3 本配合剤の配合意義及び臨床的位置付けについて

医療用配合剤の承認要件として、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」(平成17年3月31日付け薬食審査発第0331009号)において、「医療用配合剤については、次のいずれかの事由に該当するものでなければ認められないものである。①輸液等用時調製が困難なもの、②副作用(毒性)軽減又は相乗効果があるもの、③患者の利便性の向上に明らかに資するもの、④その他配合意義に科学的合理性が認められるもの」と記載されている。

申請者は、以下のように説明している。国内におけるDPP-4阻害剤及びSGLT2阻害剤の使用実態について、DPP-4阻害剤及びSGLT2阻害剤が国内で承認された時期を鑑みて、SGLT2阻害剤が処方されている患者における経口血糖降下薬の併用実態を中心に2種類のデータベースを用いて調査した。2015年9月～2016年8月の(出典:)から調査した結果、

¹⁵⁾ PSURでは、これまでにカナグリフロジン単剤は世界で177.4万人・年、メトホルミン塩酸塩との配合剤は海外で12.6万人・年の患者に使用されていると記載されている。

¹⁶⁾ CANVAS試験:外国人の心血管疾患の既往又は心血管リスクの高い2型糖尿病患者を対象(目標被験者数:4330例)に、カナグリフロジンの心血管系イベントを評価することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

経口血糖降下薬を処方されている2型糖尿病患者のうち、SGLT2阻害剤が処方されている患者（ 人）において、併用されている上位3つの経口血糖降下薬の種類とその割合は、DPP-4阻害剤で %（ 人）、ビグアナイド系薬剤（BG剤）で %（ 人）及びSU剤で %（ 人）であり、DPP-4阻害剤との併用割合が一番高かった。また、2016年12月の （出典： ）から調査した結果、経口血糖降下薬を処方されている患者のうち、SGLT2阻害剤が処方されている患者（ 人）において、併用されている上位3つの経口血糖降下薬の種類とその割合は、DPP-4阻害剤で %（ 人）、BG剤で %（ 人）及びSU剤で %（ 人）であり、 を示した。DPP-4阻害剤は、本邦では2009年に初めて承認されて以降、医療現場において幅広く使用されている薬剤の一つであり、経口血糖降下薬を処方されている2型糖尿病患者において、DPP-4阻害剤を使用している割合は %程度である（ %（ 人）による2015年9月～2016年8月の ）、 %及び %（ 人）による2016年1月及び12月の ））。

2016年1月及び12月の （出典： ）において、経口血糖降下薬を処方されている患者のうち、DPP-4阻害剤とSGLT2阻害剤を併用している患者割合はそれぞれ %（ 人）及び %（ 人）であり、1年間で約 倍増加した。なお、2016年1月及び12月の において、テネリグリブチンとカナグリフロジンを併用している患者割合はそれぞれ %（ 人）及び %（ 人）であるが、本邦においてDPP-4阻害剤は9成分、SGLT2阻害剤は6成分が販売されており、その組み合わせは54種類に及ぶためであると考えられる。

また、カナグル錠の特定使用成績調査においてDPP-4阻害剤を併用している割合は、長期投与に関する調査¹³⁾では43.8%（522/1192例）、高齢者に関する調査¹⁴⁾では64.6%（689/1067例）であった。

本配合剤は異なる作用機序を有する有効成分を含み、DPP-4阻害剤であるテネリグリブチンは、食事摂取により小腸から血中に分泌されるGLP-1の分解酵素であるDPP-4を阻害することにより、血中GLP-1濃度を維持させることで血糖濃度依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させ血糖降下作用を示す。SGLT2阻害剤であるカナグリフロジンは、腎臓の近位尿細管に分布するSGLT2を阻害することによりグルコース再吸収を阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進させることで、インスリンとは独立した機序により血糖降下作用を示す。両薬剤を併用投与することにより、相補的な血糖降下作用が発揮されることが考えられ、カナグリフロジン水和物製剤は、2014年7月に「2型糖尿病」の効能・効果を取得した際に、DPP-4阻害剤との併用療法を含めて承認されている。

カナグリフロジンとテネリグリブチンの併用療法の有効性について、カナグリフロジン単剤を投与しても効果不十分な患者を対象とした臨床試験（J02試験）において、カナグリフロジン単剤投与に対するテネリグリブチン併用投与の優越性、テネリグリブチン単剤を投与しても効果不十分な患者を対象とした臨床試験（J03試験）において、テネリグリブチン単剤投与に対するカナグリフロジン併用投与の優越性が示されている。また、臨床試験（J01試験）において、カナグリフロジンとテネリグリブチンの長期併用投与における安全性及び有効性が示されている。

また、本配合剤は1日1回投与であり、服薬錠数を減らすことができることから、患者の利便性の向上に資すると考える。また、糖尿病患者において、アドヒアランスの向上が血糖コントロール改善につながることを報告されている（Diabetes Care 2002; 25: 1015-21、Diabetes Care 2004; 27: 2800-5）。さらに、糖尿病治療ガイド2016-2017では、「配合錠により、各単剤による併用療法と比べ、服薬する製剤の種類及び錠数が減少し、患者のアドヒアランスの向上が期待できる」とされている。

以上より、本配合剤は、科学的合理性及び患者の利便性の向上などの観点から、医療現場に提供する意義があると考ええる。

機構は、以下のように考える。DPP-4 阻害剤と SGLT2 阻害剤は、国内の医療現場で併用して使用されている医薬品の組合せであり、テネリグリプチン及びカナグリフロジンについて、併用療法が既に承認されている。また、製造販売後調査結果等から、当該併用療法が医療現場で特段の問題なく行われている実態が確認されている（「7.R.2.2 市販後の安全性情報（製造販売後調査結果を含む）について」の項を参照）。以上を踏まえると、本配合剤を 2 型糖尿病の治療薬の選択肢の一つとして位置付けることに大きな問題はない。

配合意義の科学的合理性について、J02 試験、J03 試験及び J01 試験から、テネリグリプチンとカナグリフロジンを併用した場合の有効性は示されており（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能である（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。また、本配合剤とテネリグリプチン及びカナグリフロジン各単剤の併用との生物学的同等性が示されており（「6.R.1 生物学的同等性について」の項を参照）、本配合剤においてもテネリグリプチン及びカナグリフロジン各単剤の併用時と同様の有効性及び安全性が得られると判断できる。したがって、本配合剤について、配合意義の科学的合理性は示されている。

患者の利便性の向上について、服薬錠数が減少することで、アドヒアランスが向上し、適切な血糖コントロールが期待できるとする申請者の説明は理解できるが、医療現場において、本配合剤に切り替えた場合、患者の利便性が向上するのか、利便性の向上によって血糖コントロールがどの程度改善するのか等については、製造販売後に情報収集する必要がある。

以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい（配合量の適切性については、「7.R.5 用法・用量について」の項を参照）。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。本配合剤の効能・効果（案）は「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。」としており、テネリグリプチン及びカナグリフロジンの併用による治療が適切と判断される場合に限って投与することが適切と考える。また、配合剤の適正使用の観点から、添付文書（案）の「効能・効果に関連する使用上の注意」には、本配合剤を 2 型糖尿病治療の第一選択薬として用いない旨、原則として、既にテネリグリプチンとして 1 日 20 mg 及びカナグリフロジンとして 1 日 100 mg を併用し状態が安定している場合、あるいは各単剤（テネリグリプチンとして 1 日 20 mg、カナグリフロジンとして 1 日 100 mg）によって効果不十分な場合に本配合剤の使用を検討する旨等の注意喚起を行う。

機構は、提示された本配合剤の効能・効果（案）及び添付文書（案）の注意喚起に対する申請者の説明に特段の問題はないと考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本配合剤の配合量として、テネリグリプチンとして 20 mg とカナグリフロジンとして 100 mg を選択したことの妥当性について、以下のように説明している。

用量について、カナグリフロジン単剤における1日用量は、カナグリフロジンとして100 mgである。テネリグリブチン単剤における1日用量は、テネリグリブチンとして20 mgであるが、効果不十分の場合は40 mgまで増量可能とされている。2015年9月～2016年8月の[](出典:[])から、テネリグリブチンを処方されている2型糖尿病患者における使用用量を調査したところ、20 mgを使用している割合は[]%([]人)、40 mgを使用している割合は[]%([]人)であった。また、当該[]から、テネリグリブチンとカナグリフロジンの併用例([]例)のうち、テネリグリブチンとカナグリフロジンの1日用量としてそれぞれ20 mg及び100 mgを服用している割合は[]%([]例)と推定された。さらに、カナグル錠の長期投与に関する特定使用成績調査¹³⁾における調査票収集症例において、テネリグリブチン併用例108例のうち、20 mgを服用した症例の割合は93.5% (101例)、40 mgを服用した症例の割合は6.5% (7例)であった。また、カナグル錠の高齢者に関する特定使用成績調査¹⁴⁾における調査票収集症例において、テネリグリブチン併用例214例のうち、20 mgを服用した症例の割合は91.1% (195例)、40 mgを服用した症例の割合は8.9% (19例)であった。カナグル錠のいずれの調査においてもテネリグリブチンとして20 mgを服用した症例が多かった。

投与タイミングについて、国内臨床試験(J02試験、J03試験及びJ01試験)での用法は1日1回朝食前投与とされ、テネリグリブチンとカナグリフロジンを併用したときの有効性及び安全性が示された。日本人健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験及び食事の影響を検討する試験(J04試験)において、空腹時投与と比較して食後投与でテネリグリブチン未変化体のC_{max}が約24%低下したが、AUCに違いは認められておらず、DPP-4阻害率に違いは認められなかったことから臨床的に問題となる程度ではないと考えられ、空腹時投与と食後投与で安全性に大きな違いは認められなかった。また、薬物相互作用試験(TA-7284-10試験⁵⁾)成績において、テネリグリブチンとカナグリフロジンの併用における薬物相互作用は認められていない。

テネリグリブチンでは特段の規定はないが、カナグリフロジンでは「朝食前又は朝食後」と規定されていることから、本配合剤では「朝食前又は朝食後」とすることが適切であると考えられる。

以上より、テネリグリブチンとして1日20 mg及びカナグリフロジンとして1日100 mgが医療現場で最も使用されている用量であり、テネリグリブチンとして1日20 mg、カナグリフロジンとして1日100 mgを併用投与した場合の有効性が確認され、安全性に大きな問題は認められなかった。また、本配合剤の投与と各単剤の併用投与が生物学的に同等であった。したがって、本配合剤の1日用量は「テネリグリブチン/カナグリフロジンとして20 mg/100 mg」とし、用法として「1日1回朝食前又は朝食後」に経口投与することが適切であると考えた。

機構は、以下のように考える。国内の市販後使用実態のデータを踏まえると、本配合剤の配合量としてテネリグリブチン/カナグリフロジンを20 mg/100 mgの1種類を選択したことは受入れ可能である。本配合剤の用法については、提出された臨床試験成績を踏まえると、1日1回朝食前又は朝食後投与とすることは妥当である。ただし、本配合剤投与により、テネリグリブチンの投与タイミングが単剤併用療法の際と異なる場合には、変更の影響が生じる可能性も考えられることから、投与タイミングが変更になった場合の有効性及び安全性に関しては、製造販売後調査等において情報収集する必要がある。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 特別な背景を有する患者集団について

7.R.6.1 腎機能障害患者について

申請者は、以下のように説明している。国内臨床試験（J02 試験、J03 試験及び J01 試験）において、腎機能障害の程度別〔ベースラインの eGFR（mL/min/1.73 m²）が正常（90 以上）及び軽度障害（60 以上 90 未満）〕の有害事象の発現状況は表 16 及び表 17 のとおりであった。

J02 試験において、テネリグリプチン併用群の有害事象の発現割合は腎機能正常患者と比較して軽度腎機能障害患者で高かったが、いずれの腎機能障害の程度別においてもカナグリフロジン単独群と発現割合に大きな違いは認められなかった。注目すべき事象について、テネリグリプチン併用群の皮膚症状の発現割合は、腎機能正常患者と比較して軽度腎機能障害患者で高く、軽度腎機能障害患者のカナグリフロジン単独群と比較してもテネリグリプチン併用群で高い傾向が認められたが、テネリグリプチン併用群の軽度腎機能障害患者の皮膚症状はいずれも軽度で重篤な事象は認められなかった。また、テネリグリプチン併用群の胃腸障害の発現割合は、腎機能正常患者と比較して軽度腎機能障害患者で高かったが、いずれの腎機能障害の程度別においてもカナグリフロジン単独群と発現割合に大きな違いは認められなかった。

J03 試験において、軽度腎機能障害患者の有害事象の発現割合は、テネリグリプチン単独群と比較してカナグリフロジン併用群で高かったが、副作用の発現割合は両投与群で大きな違いは認められなかった。注目すべき事象について、皮膚症状及び胃腸障害の発現割合は、テネリグリプチン単独群と比較してカナグリフロジン併用群で高かったが、いずれの腎機能障害の程度別においても同様の傾向であり、腎機能障害の程度別で大きな違いは認められなかった。

表 16 腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況^{a)}（J02 試験及び J03 試験（投与 24 週）：安全性解析対象集団）

事象名	J02 試験				J03 試験			
	正常		軽度障害		正常		軽度障害	
	カナグリフロジン単独群	テネリグリプチン併用群	カナグリフロジン単独群	テネリグリプチン併用群	カナグリフロジン単独群	カナグリフロジン併用群	テネリグリプチン単独群	カナグリフロジン併用群
例数（男性/女性）	36 (24/12)	26 (19/7)	38 (32/6)	48 (42/6)	22 (18/4)	27 (20/7)	44 (34/10)	41 (33/8)
すべての有害事象	41.7 (15)	50.0 (13)	57.9 (22)	60.4 (29)	63.6 (14)	59.3 (16)	36.4 (16)	58.5 (24)
すべての副作用	11.1 (4)	3.8 (1)	18.4 (7)	8.3 (4)	9.1 (2)	3.7 (1)	11.4 (5)	12.2 (5)
重篤な有害事象	2.8 (1)	0 (0)	2.6 (1)	2.1 (1)	0 (0)	3.7 (1)	2.3 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	2.8 (1)	0 (0)	5.3 (2)	0 (0)	0 (0)	3.7 (1)	4.5 (2)	2.4 (1)
浸透圧利尿	0 (0)	0 (0)	2.6 (1)	2.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
体液量減少	0 (0)	3.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿路感染症	2.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
骨折	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)
血中ケトン体増加	2.8 (1)	0 (0)	2.6 (1)	2.1 (1)	0 (0)	3.7 (1)	2.3 (1)	2.4 (1)
肝機能障害	0 (0)	3.8 (1)	5.3 (2)	2.1 (1)	4.5 (1)	0 (0)	2.3 (1)	0 (0)
皮膚症状	5.6 (2)	7.7 (2)	5.3 (2)	12.5 (6)	0 (0)	7.4 (2)	4.5 (2)	9.8 (4)
胃腸障害	5.6 (2)	3.8 (1)	10.5 (4)	16.7 (8)	4.5 (1)	14.8 (4)	0 (0)	14.6 (6)
心血管イベント関連事象	0 (0)	3.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (2)	2.4 (1)
悪性腫瘍	2.8 (1)	0 (0)	2.6 (1)	0 (0)	0 (0)	3.7 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.18.1）

a) 注目すべき事象のうち、低血糖、外陰腔感染症、男性生殖器感染症、腎機能障害、静脈血栓塞栓症、体重減少、肺炎、腸閉塞関連症状、間質性肺疾患及び QT 延長に関する事象は認められなかった。

J01 試験において、腎機能障害の程度別で有害事象や注目すべき事象の発現割合が大きく異なる事象は認められなかった。

表 17 腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況^{a)} (J01 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	正常	軽度障害
	カナグリフロジン併用群	カナグリフロジン併用群
例数 (男性/女性)	64 (41/23)	83 (63/20)
すべての有害事象	70.3 (45)	68.7 (57)
すべての副作用	21.9 (14)	22.9 (19)
重篤な有害事象	3.1 (2)	10.8 (9)
投与中止に至った有害事象	3.1 (2)	6.0 (5)
低血糖	0 (0)	3.6 (3)
浸透圧利尿	6.3 (4)	13.3 (11)
体液量減少	1.6 (1)	1.2 (1)
外陰陰感染症 ^{b)}	8.7 (2)	15.0 (3)
男性生殖器感染症 ^{c)}	0 (0)	1.6 (1)
尿路感染症	1.6 (1)	0 (0)
骨折	0 (0)	3.6 (3)
血中ケトン体増加	3.1 (2)	1.2 (1)
肝機能障害	1.6 (1)	1.2 (1)
皮膚症状	6.3 (4)	10.8 (9)
胃腸障害	17.2 (11)	12.0 (10)
心血管イベント関連事象	0 (0)	3.6 (3)
悪性腫瘍	1.6 (1)	1.2 (1)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J (ver.18.1)

a) 注目すべき事象のうち、腎機能障害、静脈血栓塞栓症、体重減少、肺炎、腸閉塞関連症状、間質性肺疾患及び QT 延長に関する事象は認められなかった。

b) 発現割合%は各集団の女性例数を分母として算出

c) 発現割合%は各集団の男性例数を分母として算出

なお、中等度腎機能障害患者 (ベースラインの eGFR が 45 以上 60 未満) は J02 試験ではカナグリフロジン単独群 3 例、テネリグリブチン併用群 3 例、J03 試験ではテネリグリブチン単独群 2 例、カナグリフロジン併用群 2 例、J01 試験では 6 例のみであった。そのうち有害事象は、J02 試験ではカナグリフロジン単独群 1 例 (挫傷)、テネリグリブチン併用群 1 例 (鼻咽頭炎)、J03 試験ではテネリグリブチン単独群 2 例 (背部痛/痛風、血中ケトン体増加/ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症/擦過傷/咽頭炎、各 1 例)、カナグリフロジン併用群 2 例 (頭痛、湿疹、各 1 例)、J01 試験では 5 例 (口腔熱傷/筋炎/腹痛/消化管粘膜下腫瘍/鼻咽頭炎、痛風/胃食道逆流性疾患/胃腸炎、膀胱炎/鼻咽頭炎、感情障害/創傷/関節脱臼、鼻咽頭炎/白血球数増加/低血糖、各 1 例) に認められた。重症度は口腔熱傷、筋炎、関節脱臼及びピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症を除きいずれも軽度であり、治験薬との因果関係は湿疹、血中ケトン体増加及び膀胱炎を除いて否定された。ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症は重篤な有害事象と判断され、重症度は高度であったが、副作用とは判断されず、転帰は回復した。

また、腎機能障害の程度別の eGFR の推移について、J02 試験では、腎機能正常患者において、テネリグリブチン併用群ではカナグリフロジン単独群と比較して eGFR が低下する傾向が認められたが、ベースラインからの変化率は最大で 6%程度であり、投与終了後までにはベースラインの値まで回復する傾向が認められた。J03 試験では、腎機能正常患者及び軽度腎機能障害患者において、カナグリフロジン併用群ではテネリグリブチン単独群と比較して eGFR が低下する傾向が認められたが、ベースラインからの変化率は最大で腎機能正常患者の 9%程度であり、いずれの腎機能障害の程度別においても、投与終了後までにはベースラインの値まで回復する傾向が認められた。J01 試験では、腎機能正常患者では eGFR が低下する傾向が認められたが、ベースラインからの変化率は最大で 6%程度であり、投与終了後までにはベースラインの値まで回復する傾向が認められた。

テネリア錠の特定使用成績調査¹²⁾、カナグル錠の特定使用成績調査 (長期投与に関する調査¹³⁾及び高齢者に関する調査¹⁴⁾における腎機能障害の程度別 [投与前の eGFR が、正常 (90 以上)、軽度障害 (60 以上 90 未満) 及び中等度障害 (60 未満)] の有害事象の発現状況は表 18 のとおりであり、いずれの特

定使用成績調査による結果においても腎機能障害の程度によって安全性に大きな違いは認められなかった。

表 18 テネリア錠及びカナグル錠の特定使用成績調査における腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況

事象名	テネリア錠			カナグル錠（長期投与）			カナグル錠（高齢者）		
	正常	軽度障害	中等度障害	正常	軽度障害	中等度障害	正常	軽度障害	中等度障害
例数（男性/女性）	1838 (1094/744)	4573 (2846/1727)	2257 (1307/950)	279 (171/108)	486 (298/188)	147 (76/71)	100 (43/57)	494 (259/235)	275 (119/156)
すべての有害事象	5.7 (104)	7.6 (347)	11.6 (262)	3.6 (10)	3.3 (16)	7.5 (11)	13.0 (13)	13.0 (64)	12.0 (33)
すべての副作用	2.7 (50)	3.3 (153)	3.4 (77)	3.2 (9)	1.9 (9)	5.4 (8)	8.0 (8)	8.7 (43)	6.5 (18)
重篤な有害事象	1.7 (31)	2.6 (117)	7.1 (160)	0.4 (1)	0.4 (2)	2.0 (3)	1.0 (1)	1.6 (8)	4.4 (12)
重篤な副作用	0.4 (8)	0.6 (27)	1.2 (26)	0 (0)	0 (0)	1.4 (2)	0 (0)	0.2 (1)	1.1 (3)
低血糖	0.3 (6)	0.3 (14)	0.6 (14)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0.2 (1)	0.4 (1)
浸透圧利尿	0.1 (1)	0.04 (2)	0.04 (1)	0.7 (2)	0.4 (2)	0.7 (1)	1.0 (1)	2.0 (10)	0.4 (1)
体液量減少	0 (0)	0.1 (5)	0.3 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (3)	0.4 (1)
体重減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0.4 (1)
外陰腔感染症 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	0 (0)
男性生殖器感染症 ^{b)}	0 (0)	0.04 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿路感染症	0.1 (1)	0.1 (3)	0.3 (6)	0.7 (2)	0.4 (2)	1.4 (2)	0 (0)	1.0 (5)	0 (0)
骨折	0.1 (2)	0.2 (9)	0.4 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)
静脈血栓塞栓症	0 (0)	0.02 (1)	0.04 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中ケトン体増加	0 (0)	0.02 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎機能障害	0 (0)	0.2 (8)	0.8 (18)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)
肝機能障害	0.4 (7)	0.8 (36)	0.5 (11)	0 (0)	0.2 (1)	0.7 (1)	0 (0)	0.6 (3)	0.4 (1)
皮膚症状	0.7 (12)	0.6 (27)	1.0 (22)	0 (0)	0.2 (1)	0.7 (1)	2.0 (2)	2.0 (10)	2.9 (8)
胃腸障害	0.6 (11)	1.2 (54)	1.7 (39)	0.7 (2)	0.6 (3)	0 (0)	4.0 (4)	1.6 (8)	2.9 (8)
心血管イベント関連事象	0.3 (5)	0.6 (29)	2.2 (49)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0.2 (1)	1.1 (3)
腸閉塞関連症状	0 (0)	0.1 (4)	0.04 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
間質性肺疾患	0 (0)	0.02 (1)	0.04 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
QT 延長に関する事象	0 (0)	0.04 (2)	0.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)
悪性腫瘍	0.4 (7)	0.6 (26)	1.2 (26)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (3)	0.7 (2)
肺炎	0 (0)	0.02 (1)	0.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.18.1）

a) 発現割合%は各集団の女性例数を分母として算出

b) 発現割合%は各集団の男性例数を分母として算出

テネリア錠の特定使用成績調査において、カナグリフロジンとの併用例は 19 例¹⁷⁾（腎機能正常患者 5 例、軽度腎機能障害患者 13 例、中等度腎機能障害患者 1 例）であり、当該併用例で認められた有害事象 1 例 1 件（湿疹）は軽度腎機能障害患者のテネリア錠 20 mg との併用例で認められたが、副作用とは判断されなかった。

カナグル錠の長期投与に関する調査において、テネリグリブチンとの併用例は 90 例¹⁸⁾（腎機能正常患者 30 例、軽度腎機能障害患者 42 例、中等度腎機能障害患者 18 例）であり、当該併用例で認められた有害事象 3 例 3 件（腎機能正常患者 1 例に頻脈、軽度腎機能障害患者 1 例に気管支炎、中等度腎機能障害患者 1 例に膀胱炎）はいずれもテネリア錠 20 mg との併用例で認められ、そのうち頻脈及び膀胱炎は副作用と判断されたが、いずれも非重篤であった。

カナグル錠の高齢者に関する調査において、テネリグリブチンとの併用例は 190 例¹⁹⁾（腎機能正常患者 18 例、軽度腎機能障害患者 95 例、中等度腎機能障害患者 77 例）であり、当該併用例で認められた有

¹⁷⁾ 軽度腎機能障害患者 13 例のうち、テネリア錠 20 mg との併用例は 12 例、テネリア錠 40 mg との併用例は 1 例であり、腎機能正常患者 5 例及び中等度腎機能障害患者 1 例はすべてテネリア錠 20 mg との併用例であった。

¹⁸⁾ 腎機能正常患者 30 例のうち、テネリア錠 20 mg との併用例は 29 例、テネリア錠 40 mg との併用例は 1 例、軽度腎機能障害患者 42 例のうち、テネリア錠 20 mg との併用例は 38 例、テネリア錠 40 mg との併用例は 4 例であり、中等度腎機能障害患者 18 例はすべてテネリア錠 20 mg との併用例であった。

¹⁹⁾ 軽度腎機能障害患者 95 例のうち、テネリア錠 20 mg との併用例は 87 例、テネリア錠 40 mg との併用例は 9 例、中等度腎機能障害患者 77 例のうち、テネリア錠 20 mg との併用例は 69 例、テネリア錠 40 mg との併用例は 8 例であり、腎機能正常患者 18 例はすべてテネリア錠 20 mg との併用例であった。

害事象 18 例 25 件（腎機能正常患者 3 例 3 件（尿路結石、そう痒症、発疹、各 1 件）、軽度腎機能障害患者 10 例 14 件（口渇 3 件、便秘、下痢、倦怠感、膀胱炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、尿路感染、グリコヘモグロビン増加、脱水、夜間頻尿、白内障手術、各 1 件）、中等度腎機能障害患者 5 例 8 件（下痢、嘔吐、感染性腸炎、体重減少、食道癌、湿疹、発疹、蕁麻疹、各 1 件）はいずれもテネリア錠 20 mg との併用例で認められ、そのうち 10 例 11 件（腎機能正常患者 2 例 2 件（そう痒症、発疹、各 1 件）、軽度腎機能障害患者 7 例 8 件（口渇 3 例、便秘、倦怠感、膀胱炎、尿路感染、夜間頻尿、各 1 件）、中等度腎機能障害患者 1 例 1 件（発疹））が副作用と判断されたが、いずれも非重篤であった。

以上より、臨床試験成績及び製造販売後調査成績から腎機能障害の程度別に安全性を検討した結果、本配合剤の投与における腎機能障害患者での安全性に特に懸念すべき問題はないと考えられた。

カナグリフロジンでは腎機能の低下とともに有効性が低下する傾向が認められており、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において、中等度腎機能障害患者ではカナグリフロジン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旨の注意喚起がなされている。したがって、テネリグリブチン単剤を投与しても効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象にカナグリフロジンを併用投与した J03 試験及び J01 試験について、腎機能障害の程度別〔ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) が正常 (90 以上)、軽度障害 (60 以上 90 未満) 及び中等度障害 (45 以上 60 未満)〕の有効性を検討した。その結果、J03 試験におけるベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量の群間差（最小二乗平均値）〔両側 95%信頼区間〕（カナグリフロジン併用群－テネリグリブチン単剤群）について、腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者でそれぞれ -1.08 [-1.55, -0.60] %、-0.79 [-1.16, -0.43] % 及び -1.10 [-6.87, 4.67] % であった。J01 試験におけるカナグリフロジン併用群のベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量（平均値）〔両側 95%信頼区間〕は腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者でそれぞれ -1.18 [-1.39, -0.98] %、-0.87 [-1.05, -0.68] % 及び -0.58 [-1.59, 0.42] % であった。したがって、腎機能障害の程度が低下することで有効性が低下する傾向が認められたが、中等度腎機能障害患者においてもベースラインから臨床的に意義のある低下が認められた。

なお、添付文書において、テネリグリブチンは腎機能障害患者における注意喚起はなされていないが、カナグリフロジンでは、効能・効果に関連する使用上の注意において、高度腎機能障害患者と透析中の末期腎不全患者では効果が期待できないため投与しない旨、中等度腎機能障害患者では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旨が記載され、使用上の注意において中等度腎機能障害患者は慎重投与とすること及び血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下が認められることがあるため、腎機能を定期的に検査すること等の注意喚起がなされている。したがって、本配合剤においても腎機能障害患者に対して同様の注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。テネリグリブチンとカナグリフロジンを併用した臨床試験及び製造販売後調査において、腎機能障害患者では特段の安全性の懸念は認められていない。また、テネリグリブチンとカナグリフロジンを併用した臨床試験において、カナグリフロジン単剤と同様に腎機能障害の程度により有効性が低下する傾向が認められたが、中等度腎機能障害患者においても臨床的に意味のある HbA1c の低下は認められており、併用投与における特段の有効性の懸念は認められていない。したがって、本配合剤においても単剤と同様の注意喚起を行うとする申請者の見解は受入れ可能である。以上については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.2 肝機能障害患者について

申請者は、以下のように説明している。国内臨床試験（J02 試験、J03 試験及び J01 試験）において、肝機能障害の程度別〔正常（ベースラインのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）がいずれも基準値上限以下）、軽度障害（ベースラインの ALT 又は AST のいずれかが基準値上限超かついずれも 2 倍以下）〕の有害事象の発現状況は表 19 及び表 20 のとおりであった。

J02 試験において、軽度肝機能障害患者における有害事象の発現割合はカナグリフロジン単独群と比較してテネリグリブチン併用群で高かったが、テネリグリブチン併用群では副作用は認められなかった。注目すべき事象について、肝機能障害は、軽度肝機能障害患者において、テネリグリブチン併用群のみに 1 例（ALT 増加）認められたが、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

J03 試験において、テネリグリブチン単独群と比較してカナグリフロジン併用群で有害事象の発現割合が高かったが、肝機能障害の程度別で大きな違いは認められなかった。注目すべき事象について、皮膚症状は、軽度肝機能障害患者においてテネリグリブチン単独群では認められなかったが、カナグリフロジン併用群では 2 例（皮膚炎、酒さ、各 1 例）認められ、重症度はいずれも軽度であり、治験薬との因果関係は酒さを除いて否定された。胃腸障害の発現割合は、テネリグリブチン単独群と比較してカナグリフロジン併用群で高かったが、肝機能障害の程度別で大きな違いは認められなかった。

表 19 肝機能障害の程度別の有害事象の発現状況^{a)}（J02 試験及び J03 試験（投与 24 週）：安全性解析対象集団）

事象名	J02 試験				J03 試験			
	正常		軽度障害		正常		軽度障害	
	カナグリフロジン単独群	テネリグリブチン併用群	カナグリフロジン単独群	テネリグリブチン併用群	テネリグリブチン単独群	カナグリフロジン併用群	テネリグリブチン単独群	カナグリフロジン併用群
例数（男性/女性）	70（54/16）	68（56/12）	7（4/3）	9（8/1）	55（44/11）	56（42/14）	12（8/4）	12（10/2）
すべての有害事象	51.4（36）	55.9（38）	28.6（2）	55.6（5）	45.5（25）	57.1（32）	50.0（6）	66.7（8）
すべての副作用	14.3（10）	7.4（5）	14.3（1）	0（0）	10.9（6）	7.1（4）	16.7（2）	16.7（2）
重篤な有害事象	2.9（2）	1.5（1）	0（0）	0（0）	3.6（2）	1.8（1）	0（0）	0（0）
投与中止に至った有害事象	4.3（3）	0（0）	0（0）	0（0）	3.6（2）	3.6（2）	0（0）	0（0）
浸透圧利尿	1.4（1）	1.5（1）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
体液量減少	0（0）	1.5（1）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
尿路感染症	1.4（1）	0（0）	0（0）	0（0）	1.8（1）	0（0）	0（0）	0（0）
骨折	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1.8（1）	0（0）	0（0）
血中ケトン体増加	1.4（1）	1.5（1）	14.3（1）	0（0）	3.6（2）	3.6（2）	0（0）	0（0）
肝機能障害	2.9（2）	1.5（1）	0（0）	11.1（1）	1.8（1）	0（0）	8.3（1）	0（0）
皮膚症状	4.3（3）	10.3（7）	14.3（1）	11.1（1）	3.6（2）	5.4（3）	0（0）	16.7（2）
胃腸障害	8.6（6）	13.2（9）	0（0）	0（0）	1.8（1）	12.5（7）	0（0）	25.0（3）
心血管イベント関連事象	0（0）	1.5（1）	0（0）	0（0）	3.6（2）	1.8（1）	0（0）	0（0）
悪性腫瘍	2.9（2）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	1.8（1）	0（0）	0（0）

発現割合％（発現例数）、MedDRA/J（ver.18.1）

a) 注目すべき事象のうち、低血糖、外陰腔感染症、男性生殖器感染症、腎機能障害、静脈血栓塞栓症、体重減少、膵炎、腸閉塞関連症状、間質性肺炎患者及び QT 延長に関する事象は認められなかった。

J01 試験において、有害事象の発現割合は肝機能障害の程度別で大きな違いは認められなかった。注目すべき事象について、皮膚症状の発現割合は肝機能正常患者と比較して軽度肝機能障害患者で高かった。軽度肝機能障害患者で発現した皮膚症状は 4 例（全身性そう痒症/湿疹、全身性そう痒症、湿疹、皮膚炎、各 1 例）であったが、重症度はいずれも軽度で、治験薬との因果関係は湿疹の 1 例を除いて否定された。

表 20 肝機能障害の程度別の有害事象の発現状況^{a)} (J01 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	正常	軽度障害
	カナグリフロジン併用群	カナグリフロジン併用群
例数 (男性/女性)	127 (89/38)	24 (17/7)
すべての有害事象	70.9 (90)	62.5 (15)
すべての副作用	23.6 (30)	20.8 (5)
重篤な有害事象	7.9 (10)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	3.9 (5)	4.2 (1)
低血糖	3.1 (4)	0 (0)
浸透圧利尿	8.7 (11)	16.7 (4)
体液量減少	0.8 (1)	4.2 (1)
外陰腔感染症 ^{b)}	10.5 (4)	14.3 (1)
男性生殖器感染症 ^{c)}	1.1 (1)	0 (0)
尿路感染症	1.6 (2)	0 (0)
骨折	2.4 (3)	0 (0)
血中ケトン体増加	2.4 (3)	0 (0)
肝機能障害	1.6 (2)	0 (0)
皮膚症状	6.3 (8)	16.7 (4)
胃腸障害	14.2 (18)	16.7 (4)
心血管イベント関連事象	1.6 (2)	4.2 (1)
悪性腫瘍	0.8 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.18.1)

a) 注目すべき事象のうち、腎機能障害、静脈血栓塞栓症、体重減少、肺炎、腸閉塞関連症状、間質性肺疾患及び QT 延長に関する事象は認められなかった。

b) 発現割合%は各集団の女性例数を分母として算出

c) 発現割合%は各集団の男性例数を分母として算出

なお、中等度肝機能障害患者（ベースラインの ALT 又は AST のいずれかが基準値上限の 2 倍超）は J02 試験では認められず、J03 試験ではテネリグリプチン単独群 1 例、カナグリフロジン併用群 2 例、J01 試験では 2 例のみであった。そのうち有害事象は、J03 試験のテネリグリプチン単独群 1 例（アルコール性肝疾患/皮下血腫/不眠症）、カナグリフロジン併用群 2 例（節足動物刺傷/皮膚炎、酒さ、各 1 例）、J01 試験の 2 例（肝細胞癌、挫傷/皮下出血/胃食道逆流性疾患/胃炎、各 1 例）に認められた。いずれも重症度は軽度で、酒さを除き治験薬との因果関係は否定された。肝細胞癌は重篤な有害事象と判断され、投与中止に至ったが、転帰は回復した。

テネリア錠の特定使用成績調査¹²⁾における肝機能障害の程度別〔投与前の ALT、AST が、正常（いずれも基準値上限以下）、軽度障害（いずれかが基準値上限超かついずれも 3 倍以下）、中等度障害（いずれかが基準値上限の 3 倍超かついずれも 5 倍以下）、高度障害（いずれかが基準値上限の 5 倍超）〕の有害事象の発現状況は表 21、カナグル錠の特定使用成績調査（長期投与に関する調査¹³⁾及び高齢者に関する調査¹⁴⁾）における肝機能障害の程度別の有害事象の発現状況は表 22 のとおりであった。テネリア錠及びカナグル錠の特定使用成績調査における高度肝機能障害患者数が少なく、厳密な比較は困難であるが、いずれの特定使用成績調査による結果においても肝機能障害の程度によって安全性に大きな違いは認められなかった。

表 21 テネリア錠の特定使用成績調査における肝機能障害の程度別の有害事象の発現状況

事象名	テネリア錠			
	正常	軽度障害	中等度障害	高度障害
例数 (男性/女性)	7590 (4424/3166)	1728 (1154/574)	218 (162/56)	27 (19/8)
すべての有害事象	7.2 (550)	9.2 (159)	8.7 (19)	40.7 (11)
すべての副作用	2.7 (204)	4.2 (72)	3.2 (7)	18.5 (5)
重篤な有害事象	3.1 (238)	3.6 (62)	3.7 (8)	18.5 (5)
重篤な副作用	0.6 (44)	0.9 (15)	0.9 (2)	0 (0)
低血糖	0.4 (27)	0.5 (8)	0 (0)	0 (0)
浸透圧利尿	0.04 (3)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
体液量減少	0.1 (7)	0.2 (3)	0 (0)	0 (0)
体重減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
外陰腔感染症 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
男性生殖器感染症 ^{b)}	0.02 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿路感染症	0.1 (11)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
骨折	0.2 (15)	0.2 (3)	0 (0)	0 (0)
静脈血栓塞栓症	0.01 (1)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
血中ケトン体増加	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
腎機能障害	0.2 (17)	0.5 (9)	0 (0)	0 (0)
肝機能障害	0.3 (25)	1.2 (21)	1.8 (4)	3.7 (1)
皮膚症状	0.5 (41)	1.2 (20)	1.8 (4)	3.7 (1)
胃腸障害	1.1 (86)	1.1 (19)	0.9 (2)	11.1 (3)
心血管イベント関連事象	0.9 (69)	1.0 (18)	0 (0)	0 (0)
腸閉塞関連症状	0.1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
間質性肺疾患	0.01 (1)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
QT 延長に関する事象	0.1 (4)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	0.6 (45)	0.4 (7)	1.8 (4)	11.1 (3)
肺炎	0.03 (2)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J (ver.18.1)

a) 発現割合%は各集団の女性例数を分母として算出

b) 発現割合%は各集団の男性例数を分母として算出

表 22 カナグル錠の特定使用成績調査における肝機能障害の程度別の有害事象の発現状況

事象名	カナグル錠 (長期投与)				カナグル錠 (高齢者)			
	正常	軽度障害	中等度障害	高度障害	正常	軽度障害	中等度障害	高度障害
例数 (男性/女性)	901 (536/365)	239 (152/87)	25 (17/8)	3 (1/2)	909 (440/469)	112 (54/58)	10 (7/3)	1 (0/1)
すべての有害事象	4.1 (37)	5.0 (12)	0 (0)	0 (0)	11.6 (105)	17.9 (20)	0 (0)	0 (0)
すべての副作用	3.3 (30)	3.3 (8)	0 (0)	0 (0)	7.9 (72)	11.6 (13)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0.6 (5)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	1.8 (16)	3.6 (4)	0 (0)	0 (0)
重篤な副作用	0.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血糖	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
浸透圧利尿	0.7 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.3 (12)	2.7 (3)	0 (0)	0 (0)
体液量減少	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0.6 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
体重減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)
外陰腔感染症 ^{a)}	0.3 (1)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
男性生殖器感染症 ^{b)}	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿路感染症	0.4 (4)	1.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0.6 (5)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)
骨折	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)
静脈血栓塞栓症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中ケトン体増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎機能障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝機能障害	0.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	1.8 (2)	0 (0)	0 (0)
皮膚症状	0.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.3 (21)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)
胃腸障害	0.4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.7 (15)	3.6 (4)	0 (0)	0 (0)
心血管イベント関連事象	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (3)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)
腸閉塞関連症状	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
間質性肺疾患	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
QT 延長に関する事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0.3 (3)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)
肺炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J (ver.18.1)

a) 発現割合%は各集団の女性例数を分母として算出

b) 発現割合%は各集団の男性例数を分母として算出

テネリア錠の特定使用成績調査において、カナグリフロジンとの併用例は 24 例²⁰⁾（肝機能正常患者 14 例、軽度肝機能障害患者 10 例）であり、当該併用例で認められた有害事象 1 例 1 件（湿疹）は肝機能正常患者のテネリア錠 20 mg との併用例で認められたが、副作用とは判断されなかった。

カナグル錠の長期投与に関する調査において、テネリグリブチンとの併用例は 106 例²¹⁾（肝機能正常患者 80 例、軽度肝機能障害患者 23 例、中等度肝機能障害患者 3 例）であり、当該併用例で認められた有害事象 4 例 4 件（肝機能正常患者 1 例 1 件（多尿）、軽度肝機能障害患者 3 例 3 件（頻尿、気管支炎、膀胱炎、各 1 件））はいずれもテネリア錠 20 mg との併用例で認められ、そのうち 3 例 3 件（肝機能正常患者 1 例 1 件（多尿）、軽度肝機能障害患者 2 例 2 件（頻脈、膀胱炎、各 1 件））が副作用と判断されたが、いずれも非重篤であった。

カナグル錠の高齢者に関する調査において、テネリグリブチンとの併用例は 202 例²²⁾（肝機能正常患者 184 例、軽度肝機能障害患者 17 例、中等度肝機能障害患者 1 例）であり、当該併用例で認められた有害事象 16 例 22 件（肝機能正常患者 14 例 20 件（発疹、口渇、鼻咽頭炎、湿疹、各 2 件、脛感染、尿道炎、外陰膣そう痒症、便秘、下痢、倦怠感、膀胱炎、感染性腸炎、グリコヘモグロビン増加、脱水、尿路結石、そう痒症、各 1 件）、軽度肝機能障害患者 2 例 2 件（尿路感染、夜間頻尿、各 1 件））はいずれもテネリア錠 20 mg との併用例で認められ、そのうち 12 例 15 件（肝機能正常患者 10 例 13 件（口渇、発疹、各 2 件、脛感染、尿道炎、外陰膣そう痒症、便秘、倦怠感、膀胱炎、脱水、湿疹、そう痒症、各 1 件）、軽度肝機能障害患者 2 例 2 件（尿路感染、夜間頻尿、各 1 件））が副作用と判断されたが、いずれも非重篤であった。

以上より、臨床試験成績及び製造販売後調査成績から肝機能障害の程度別に安全性を検討した結果、本配合剤の投与における肝機能障害患者での安全性に特に懸念すべき問題はないと考えられた。

なお、添付文書において、テネリグリブチンは高度の肝機能障害患者は慎重投与とされており、カナグリフロジンは高度肝機能障害を有する患者の使用経験がなく安全性は確立していない旨が注意喚起されている。したがって、本配合剤では高度の肝機能障害患者を慎重投与とする旨の注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。テネリグリブチンとカナグリフロジンを併用した臨床試験において、J03 試験及び J01 試験では軽度肝機能障害患者における皮膚症状の発現割合が肝機能正常患者と比較して高い傾向が認められたが、いずれの事象も重症度は軽度であり、併用時において特段の安全性の懸念は認められていない。また、製造販売後調査成績についても、肝機能障害患者におけるテネリグリブチンとカナグリフロジン併用時の安全性に特段の懸念は認められていない。したがって、本配合剤においても単剤と同様の注意喚起を行うとする申請者の見解は受入れ可能である。以上については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

²⁰⁾ 肝機能正常患者 14 例のうち、テネリア錠 20 mg との併用例は 13 例、テネリア錠 40 mg との併用例は 1 例であり、軽度肝機能障害患者 10 例はすべてテネリア錠 20 mg との併用例であった。

²¹⁾ 肝機能正常患者 80 例のうち、テネリア錠 20 mg との併用例は 74 例、テネリア錠 40 mg との併用例は 6 例、軽度肝機能障害患者 23 例のうち、テネリア錠 20 mg との併用例は 22 例、テネリア錠 40 mg との併用例は 1 例であり、中等度肝機能障害患者 3 例はすべてテネリア錠 20 mg との併用例であった。

²²⁾ 肝機能正常患者 184 例のうち、テネリア錠 20 mg との併用例は 169 例、テネリア錠 40 mg との併用例は 16 例、軽度肝機能障害患者 17 例のうち、テネリア錠 20 mg との併用例は 13 例、テネリア錠 40 mg との併用例は 4 例であり、中等度肝機能障害患者 1 例はすべてテネリア錠 20 mg との併用例であった。

7.R.6.3 高齢者について

申請者は、以下のように説明している。国内臨床試験（J02 試験、J03 試験及び J01 試験）において、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現状況は、表 23、表 24 及び表 25 のとおりであった。

J02 試験において、65 歳以上における有害事象の発現割合はカナグリフロジン単独群と比較してテネリグリブチン併用群で高かったが、副作用の発現割合はカナグリフロジン単独群と比較してテネリグリブチン併用群で低かった。注目すべき事象について、胃腸障害の発現割合は、カナグリフロジン単独群と比較してテネリグリブチン併用群で高かったが、65 歳以上の 2 例で認められた事象は重症度が中等度の大腸ポリープ及び軽度の口内炎であり、いずれも副作用とは判断されず、65 歳以上で単独投与時と比べて胃腸障害の発現リスクが増えることは示唆されなかった。

表 23 年齢別の有害事象の発現状況^{a)}（J02 試験（投与 24 週）：安全性解析対象集団）

事象名	65 歳未満		65 歳以上	
	カナグリフロジン 単独群	テネリグリブチン 併用群	カナグリフロジン 単独群	テネリグリブチン 併用群
例数（男性/女性）	61 (46/15)	66 (53/13)	16 (12/4)	11 (11/0)
すべての有害事象	47.5 (29)	50.0 (33)	56.3 (9)	90.9 (10)
すべての副作用	13.1 (8)	6.1 (4)	18.8 (3)	9.1 (1)
重篤な有害事象	1.6 (1)	0 (0)	6.3 (1)	9.1 (1)
投与中止に至った有害事象	1.6 (1)	0 (0)	12.5 (2)	0 (0)
浸透圧利尿	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	9.1 (1)
体液量減少	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)
尿路感染症	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中ケトン体増加	3.3 (2)	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)
肝機能障害	3.3 (2)	3.0 (2)	0 (0)	0 (0)
皮膚症状	3.3 (2)	10.6 (7)	12.5 (2)	9.1 (1)
胃腸障害	8.2 (5)	10.6 (7)	6.3 (1)	18.2 (2)
心血管イベント関連事象	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	1.6 (1)	0 (0)	6.3 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.18.1）

a) 注目すべき事象のうち、低血糖、外陰腔感染症、男性生殖器感染症、骨折、腎機能障害、静脈血栓塞栓症、体重減少、肺炎、腸閉塞関連症状、間質性肺疾患及び QT 延長に関する事象は認められなかった。

J03 試験において、65 歳未満における有害事象の発現割合は、テネリグリブチン単独群と比較してカナグリフロジン併用群で高かったが、副作用の発現割合は両投与群で大きな違いは認められなかった。65 歳以上においても同様の傾向であり、年齢によって有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。注目すべき事象について、胃腸障害の発現割合はテネリグリブチン単独群と比較してカナグリフロジン併用群で高かったが、65 歳未満においても同様の傾向であり、年齢による大きな違いは認められなかった。

表 24 年齢別の有害事象の発現状況^{a)} (J03 試験 (投与 24 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	65 歳未満		65 歳以上	
	テネリグリブチン 単独群	カナグリフロジン 併用群	テネリグリブチン 単独群	カナグリフロジン 併用群
例数 (男性/女性)	52 (42/10)	48 (39/9)	16 (11/5)	22 (15/7)
すべての有害事象	46.2 (24)	60.4 (29)	50.0 (8)	59.1 (13)
すべての副作用	9.6 (5)	8.3 (4)	18.8 (3)	13.6 (3)
重篤な有害事象	1.9 (1)	0 (0)	6.3 (1)	4.5 (1)
投与中止に至った有害事象	3.8 (2)	0 (0)	0 (0)	9.1 (2)
尿路感染症	0 (0)	0 (0)	6.3 (1)	0 (0)
骨折	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)
血中ケトン体増加	1.9 (1)	2.1 (1)	6.3 (1)	4.5 (1)
肝機能障害	3.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚症状	1.9 (1)	10.4 (5)	6.3 (1)	9.1 (2)
胃腸障害	1.9 (1)	12.5 (6)	0 (0)	18.2 (4)
心血管イベント関連事象	3.8 (2)	2.1 (1)	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (1)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J (ver.18.1)

a) 注目すべき事象のうち、低血糖、浸透圧利尿、体液量減少、外陰腔感染症、男性生殖器感染症、腎機能障害、
静脈血栓塞栓症、体重減少、肺炎、腸閉塞関連症状、間質性肺疾患及び QT 延長に関する事象は認められなかった。

J01 試験において、65 歳未満と比較して 65 歳以上で重篤な有害事象の発現割合が高かったが、65 歳以上で発現した重篤な有害事象は 6 例（白内障、播種性帯状疱疹、心筋梗塞、足関節部骨折、インフルエンザ/肺炎、心房細動/洞結節機能不全、各 1 例）、65 歳未満で認められた重篤な有害事象は 5 例（白内障、心筋梗塞、足関節部骨折、肝細胞癌及び直腸癌、各 1 例）であり、65 歳未満で発現した心筋梗塞の 1 例以外はいずれも治験薬との因果関係が否定された。注目すべき事象について、胃腸障害の発現割合は 65 歳未満と比較して 65 歳以上で高かったが、65 歳以上で認められた事象は 9 例（便秘、下痢、各 2 例、腹部不快感/便秘、痔核/慢性胃炎、腹部不快感、腹痛、胃炎、各 1 例）であり、重症度はいずれも軽度で、便秘の 1 例以外はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 25 年齢別の有害事象の発現状況^{a)} (J01 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	65 歳未満 カナグリフロジン併用群	65 歳以上 カナグリフロジン併用群
例数 (男性/女性)	119 (82/37)	34 (26/8)
すべての有害事象	68.9 (82)	73.5 (25)
すべての副作用	24.4 (29)	17.6 (6)
重篤な有害事象	4.2 (5)	17.6 (6)
投与中止に至った有害事象	4.2 (5)	5.9 (2)
低血糖	0.8 (1)	8.8 (3)
浸透圧利尿	10.1 (12)	8.8 (3)
体液量減少	1.7 (2)	0 (0)
外陰腔感染症 ^{b)}	13.5 (5)	0 (0)
男性生殖器感染症 ^{c)}	1.2 (1)	0 (0)
尿路感染症	1.7 (2)	0 (0)
骨折	1.7 (2)	2.9 (1)
血中ケトン体増加	2.5 (3)	0 (0)
肝機能障害	0.8 (1)	2.9 (1)
皮膚症状	8.4 (10)	8.8 (3)
胃腸障害	11.8 (14)	26.5 (9)
心血管イベント関連事象	1.7 (2)	2.9 (1)
悪性腫瘍	1.7 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J (ver.18.1)

a) 注目すべき事象のうち、腎機能障害、静脈血栓塞栓症、体重減少、肺炎、
腸閉塞関連症状、間質性肺疾患及び QT 延長に関する事象は認められなかった。

b) 発現割合%は各集団の女性例数を分母として算出

c) 発現割合%は各集団の男性例数を分母として算出

テネリア錠の特定使用成績調査¹²⁾、カナグル錠の特定使用成績調査（長期投与に関する調査¹³⁾）における年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現割合は表 26 のとおりであり、いずれの特定使用成績調査による結果においても年齢によって安全性に大きな違いは認められなかった。

表 26 テネリア錠及びカナグル錠の特定使用成績調査における年齢別の有害事象の発現状況^{a)}

事象名	テネリア錠		カナグル錠（長期投与）	
	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上
例数（男性/女性）	4213（2875/1338）	5515（2990/2525）	779（504/275）	403（209/194）
すべての有害事象	6.0（254）	9.2（507）	2.7（21）	7.4（30）
すべての副作用	2.7（114）	3.4（186）	2.1（16）	6.0（24）
重篤な有害事象	1.9（78）	4.5（246）	0.1（1）	1.2（5）
重篤な副作用	0.5（21）	0.8（42）	0（0）	0.5（2）
低血糖	0.2（9）	0.5（27）	0（0）	0.2（1）
浸透圧利尿	0（0）	0.1（4）	0.3（2）	1.0（4）
体液量減少	0.1（5）	0.1（6）	0（0）	0.2（1）
外陰腔感染症 ^{b)}	0（0）	0（0）	0.7（2）	0（0）
男性生殖器感染症 ^{c)}	0.03（1）	0（0）	0.2（1）	0（0）
尿路感染症	0.1（4）	0.1（8）	0.4（3）	1.2（5）
骨折	0.1（6）	0.2（13）	0（0）	0（0）
静脈血栓塞栓症	0（0）	0.04（2）	0（0）	0（0）
血中ケトン体増加	0（0）	0.02（1）	0（0）	0（0）
腎機能障害	0.3（11）	0.3（15）	0（0）	0（0）
肝機能障害	0.6（26）	0.5（30）	0（0）	0.5（2）
皮膚症状	0.6（26）	0.8（42）	0.1（1）	0.5（2）
胃腸障害	0.9（36）	1.4（76）	0.4（3）	0.5（2）
心血管イベント関連事象	0.3（12）	1.4（77）	0（0）	0.2（1）
腸閉塞関連症状	0（0）	0.1（5）	0（0）	0（0）
間質性肺疾患	0.02（1）	0.02（1）	0（0）	0（0）
QT 延長に関する事象	0（0）	0.1（5）	0（0）	0（0）
悪性腫瘍	0.2（10）	0.9（51）	0（0）	0.2（1）
肺炎	0（0）	0.1（3）	0（0）	0（0）

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.18.1）

a) 注目すべき事象のうち、体重減少に関連する事象は認められなかった。

b) 発現割合%は各集団の女性例数を分母として算出

c) 発現割合%は各集団の男性例数を分母として算出

テネリア錠の特定使用成績調査において、カナグリフロジンとの併用例は 25 例²³⁾（65 歳未満 15 例、65 歳以上 10 例）であり、当該併用例で認められた有害事象 1 例 1 件（湿疹）は 65 歳以上のテネリア錠 20 mg との併用例に認められたが、副作用とは判断されなかった。

カナグル錠の長期投与に関する調査において、テネリグリプチンとの併用例は 108 例²⁴⁾（65 歳未満 70 例、65 歳以上 38 例）であり、テネリグリプチン併用例で認められた有害事象 4 例 4 件（65 歳未満 2 例 2 件（頻脈、気管支炎、各 1 件）、65 歳以上 2 例 2 件（膀胱炎、多尿、各 1 件））はいずれもテネリア錠 20 mg との併用例で認められ、65 歳未満で認められた頻脈、65 歳以上で認められた膀胱炎及び多尿は副作用とされたが、いずれも非重篤であった。

65 歳以上を対象としたカナグル錠の高齢者に関する調査¹⁴⁾において、テネリグリプチン併用例、非併用例における有害事象の発現状況は表 27 のとおりであり、併用の有無により発現割合に大きな違いは認められなかった。

²³⁾ 65 歳未満 15 例のうち、テネリア錠 20 mg との併用例は 14 例、テネリア錠 40 mg との併用例は 1 例であり、65 歳以上 10 例はすべてテネリア錠 20 mg との併用例であった。

²⁴⁾ 65 歳未満 70 例のうち、テネリア錠 20 mg との併用例は 65 例、テネリア錠 40 mg との併用例は 5 例、65 歳以上 38 例のうち、テネリア錠 20 mg との併用例は 36 例、テネリア錠 40 mg との併用例は 2 例であった。

表 27 テネリグリブチンの併用の有無別における有害事象の発現状況^{a)} (カナグリ錠の特定使用成績調査 (高齢者))

事象名	テネリグリブチン併用例			テネリグリブチン非併用例
	全体	20 mg	40 mg	
例数 (男性/女性)	213 ^{b)} (108/105)	194 (98/96)	20 (10/10)	847 (409/438)
すべての有害事象	10.3 (22)	11.3 (22)	0 (0)	13.1 (111)
すべての副作用	6.6 (14)	7.2 (14)	0 (0)	8.7 (74)
重篤な有害事象	1.4 (3)	1.5 (3)	0 (0)	2.2 (19)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (5)
低血糖	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (3)
浸透圧利尿	1.9 (4)	2.1 (4)	0 (0)	1.4 (12)
体液量減少	0.9 (2)	1.0 (2)	0 (0)	0.5 (4)
体重減少	0.5 (1)	0.5 (1)	0 (0)	0.1 (1)
外陰腔感染症 ^{c)}	1.0 (1)	1.0 (1)	0 (0)	0.2 (1)
尿路感染症	0.9 (2)	1.0 (2)	0 (0)	0.5 (4)
骨折	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
腎機能障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
肝機能障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (4)
皮膚症状	2.8 (6)	3.1 (6)	0 (0)	2.0 (17)
胃腸障害	2.3 (5)	2.6 (5)	0 (0)	2.1 (18)
心血管イベント関連事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (4)
QT 延長に関する事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
悪性腫瘍	0.5 (1)	0.5 (1)	0 (0)	0.5 (4)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.18.1)

a) 注目すべき事象のうち、男性生殖器感染症、血中ケトン体増加、静脈血栓塞栓症、肺炎、腸閉塞関連症状及び間質性肺炎患に関連する事象は認められなかった。

b) テネリア錠 20 mg 併用群及びテネリア錠 40 mg 併用群で 1 例重複

c) 発現割合%は各集団の女性例数を分母として算出

以上より、臨床試験成績から年齢別に安全性を検討した結果、本配合剤の投与における高齢者（65 歳以上）での安全性に特に懸念すべき問題はなく、製造販売後調査成績についても、65 歳以上の患者においてテネリグリブチンとカナグリフロジン併用時の安全性に特段の懸念は認められなかった。

なお、添付文書において、カナグリフロジンでは、高齢者は脱水を起こしやすい患者として慎重投与とされ、脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがある旨の注意喚起がなされており、テネリグリブチンでも高齢者は一般に生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら投与する旨が注意喚起されている。したがって、本配合剤においても同様の注意喚起を行うこととする。

機構は、以下のように考える。テネリグリブチンとカナグリフロジンを併用した臨床試験において、J01 試験では 65 歳以上の胃腸障害の発現割合が 65 歳未満と比較して高い傾向が認められたが、いずれの事象も重症度は軽度であり、併用時において特段の安全性の懸念は認められず、製造販売後調査成績についても、65 歳以上の患者において安全性に特段の懸念は認められていない。したがって、本配合剤においても単剤と同様の注意喚起を行うとする申請者の見解は受入れ可能である。以上については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本配合剤の長期使用実態下における安全性及び有効性について検討することを目的として、調査予定症例数 750 例、観察期間 12 カ月の特定使用成績調査を実施し、有害事象の発現状況やテネリグリブチンとカナグリフロジンを併用投与している患者において、本配合剤への切替えに伴うアドヒアランスと有効性との関連性を検討すると説明している。

機構は、以下のように考える。本配合剤による患者の利便性や利便性の向上による血糖コントロールへの影響、投与タイミングが変更されることによる有効性及び安全性への影響については、製造販売後

に情報収集する必要がある。また、テネリグリプチンとカナグリフロジンにおいては、低血糖、浸透圧利尿、体液量減少、性器感染症（外陰腔感染症、男性生殖器感染症）、尿路感染症、血中ケトン体増加、腎機能障害、肝機能障害、皮膚症状、腸閉塞関連事象、膵炎等に係る情報、並びに腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者等における安全性に関して情報を収集することとされており、本配合剤についても同様の情報収集が必要と考える。以上については、調査項目の詳細も含め専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1、CTD5.3.5.1-2、CTD5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本配合剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本配合剤は、テネリグリプチンとカナグリフロジンの配合剤であり、配合意義の科学的合理性が示され、患者の利便性の向上も期待できると考えることから、2 型糖尿病の治療選択肢の一つになり得ると考える。なお、単剤併用投与から本配合剤への切替えによる有効性、安全性、アドヒアランスへの影響等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 5 月 19 日

申請品目

〔販 売 名〕 カナリア配合錠
〔一 般 名〕 テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物/カナグリフロジン水和物
〔申 請 者〕 田辺三菱製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 28 年 8 月 4 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 本配合剤の配合意義及び臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害剤とナトリウム・グルコース共輸送担体 2 (SGLT2) 阻害剤は、国内の医療現場で併用して使用されている医薬品の組合せであり、テネリグリブチン及びカナグリフロジンについて、併用療法が既に承認されている。また、製造販売後調査結果等から、当該併用療法が医療現場で特段の問題なく行われている実態が確認されている。以上を踏まえると、カナリア配合錠（以下、「本配合剤」）を 2 型糖尿病の治療薬の選択肢の一つとして位置付けることに大きな問題はない。

配合意義の科学的合理性について、国内臨床試験（J01、J02 及び J03 試験）から、テネリグリブチンとカナグリフロジンを併用した場合の有効性は示されており、安全性は許容可能である。また、本配合剤とテネリグリブチン及びカナグリフロジン各単剤の併用との生物学的同等性が示されており、本配合剤においてもテネリグリブチン及びカナグリフロジン各単剤の併用時と同様の有効性及び安全性が得られると判断できる。したがって、本配合剤について、配合意義の科学的合理性は示されている。

患者の利便性の向上について、服薬錠数が減少することで、アドヒアランスが向上し、適切な血糖コントロールが期待できるとする申請者の説明は理解できるが、医療現場において、本配合剤に切り替えた場合、患者の利便性が向上するのか、利便性の向上によって血糖コントロールがどの程度改善するのか等については、製造販売後に情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 効能・効果について

申請者は、本配合剤の効能・効果（案）は「2 型糖尿病 ただし、テネリグリブ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。」としており、テネリグリブチン及びカナグリフロジンの併用による治療が適切と判断される場合に限って投与することが適切であると説明している。

機構は、申請者の効能・効果（案）に特段の問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。国内の市販後使用実態のデータを踏まえると、本配合剤の配合量としてテネリグリブチン/カナグリフロジンを 20 mg/100 mg の 1 種類を選択したことは受入れ可能である。用法について、提出された臨床試験成績を踏まえると、1 日 1 回朝食前又は朝食後投与とすることは妥当である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 特別な背景を有する患者集団について

1.4.1 腎機能障害患者について

機構は、以下のように考えた。テネリグリブチンとカナグリフロジンを併用した臨床試験及び製造販売後調査において、腎機能障害患者では特段の安全性の懸念は認められていない。また、テネリグリブチンとカナグリフロジンを併用した臨床試験において、カナグリフロジン単剤と同様に腎機能障害の程度により有効性が低下する傾向が認められたが、中等度腎機能障害患者においても臨床的に意味のある HbA1c の低下は認められており、併用投与における特段の有効性の懸念は認められていない。したがって、本配合剤においても単剤と同様の注意喚起を行うとする申請者の見解は受入れ可能である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4.2 肝機能障害患者について

機構は、以下のように考えた。テネリグリブチンとカナグリフロジンを併用した臨床試験において、J03 試験及び J01 試験では軽度肝機能障害患者における皮膚症状の発現割合が肝機能正常患者と比較して高い傾向が認められたが、いずれの事象も重症度は軽度であり、併用時において特段の安全性の懸念は認められていない。また、製造販売後調査成績についても、肝機能障害患者におけるテネリグリブチンとカナグリフロジン併用時の安全性に特段の懸念は認められていない。したがって、本配合剤においても単剤と同様の注意喚起を行うとする申請者の見解は受入れ可能である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4.3 高齢者について

機構は、以下のように考える。テネリグリブチンとカナグリフロジンを併用した臨床試験において、J01 試験では 65 歳以上の胃腸障害の発現割合が 65 歳未満と比較して高い傾向が認められたが、いずれの事象も重症度は軽度であり、併用時において特段の安全性の懸念は認められず、製造販売後調査成績についても、65 歳以上の患者において安全性に特段の懸念は認められていない。したがって、本配合剤においても単剤と同様の注意喚起を行うとする申請者の見解は受入れ可能である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本配合剤の医薬品リスク管理計画（案）について、

表 28 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 29 及び表 30 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 28 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 ・体液量減少に関連する事象 ・多尿・頻尿 ・ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響 ・尿路感染 ・性器感染 ・腸閉塞 ・肝機能障害 ・間質性肺炎	・類天疱瘡 ・QT 延長 ・皮膚障害 ・悪性腫瘍 ・急性膵炎 ・感染症 ・腎機能障害 ・骨折 ・体重減少の安全性への影響	・高齢者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性 ・腎機能障害患者への投与時の安全性
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 ・本配合剤への切替えに伴うアドヒアランス向上		

表 29 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・市販直後調査 ・医療従事者向け及び患者向け資材の作成と提供

表 30 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における長期投与時の安全性、有効性及びに本配合剤への切替えによるアドヒアランスと有効性への影響を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	2 型糖尿病患者
観察期間	12 カ月間
予定症例数	750 例
主な調査項目	患者背景、本配合剤の投与状況・服薬アドヒアランス、併用薬の投与状況、有効性評価（HbA1c 等）、安全性評価（低血糖、体液量減少に関連する事象、多尿・頻尿、尿路感染、性器感染、肝機能障害、皮膚障害等）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤としての申請であるものの、既に付与されている本配合剤の有効成分であるカナグリフロジン水和物の再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（平成 34 年 7 月 3 日まで）と設定することが適切と判断する。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

〔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。）－

（申請効能・効果から取消し線部削除）

〔用法及び用量〕

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 20 mg/100 mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する。

[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。

以上