カナリア®配合錠
に関する資料

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

田辺三菱製薬株式会社

カナリア®配合錠
製造販売承認申請書添付資料
第１部（モジュール 1）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

田辺三菱製薬株式会社

目次

目次 2
略語・略号一覧 3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.2 開発の経緯 5
1.5.2.1 品質に関する試験 6
1.5.2.1.1 原薬 6
1.5.2.1.2 製剤 6
1.5.2.2 非臨床試験 6
1.5.2.2.1 薬理試験 6
1.5.2.2.2 薬物動態試験 7
1.5.2.2.3 毒性試験 7
1.5.2.3 臨床試験 7
1.5.2.3.1 第 III 相試験 7
1.5.2.3.2 生物学的同等性試験 7
1.5.2.3.3 その他の試験 7
1.5.3 申請効能・効果及び用法・用量 8

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
SGLT	Sodium glucose co-transporter	ナトリウム - グルコース共輸送体

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

MT-2412（販売名：カナリア®配合錠，以下，本剤）は，有効成分として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を含有する配合剤である．いずれも田辺三菱製薬株式会社で創製され，本邦では，それぞれテネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg として販売中である．

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物はジペプチジルペプチダーゼ-4（以下，DPP-4）阻害薬である（図 1.5.1―1）．DPP-4 阻害薬は，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 の分解を抑制して血中濃度を上昇させ，血糖依存的にインスリン分泌を促進すると共にグルカゴン分泌を抑制することで血糖降下作用を発揮する．

カナグリフロジン水和物はナトリウム - グルコース共輸送体のサブタイプ 2 阻害薬(以下，SGLT2 阻害薬）である（図 1.5.1－2）．SGLT2 阻害薬は，SGLT2 を選択的に阻害して，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．

本剤を開発した根拠は，［2.5.1］に記す．

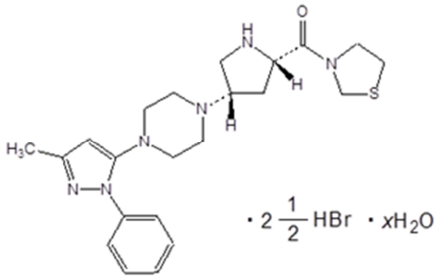


図 1.5.1－1　テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物の構造

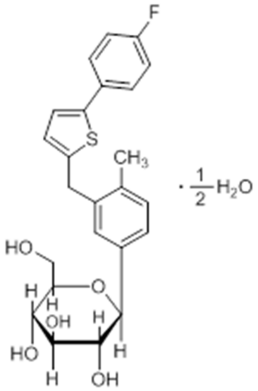


図 1.5.1－2　カナグリフロジン水和物の構造

1.5.2　開発の経緯

本剤の開発の経緯図を図 1.5.2－1 に示す.

図 1.5.2－1　開発の経緯図

1.5.2.1　品質に関する試験

1.5.2.1.1　原薬

本剤の有効成分であるテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物は，テネリア®錠 20 mg（承認番号 22400AMX00728000，平成 24 年 6 月 29 日付承認）と同一原薬を使用し，カナグリフロジン水和物は，カナグル®錠 100 mg（承認番号 22600AMX00744000，平成 26 年 7 月 4 日付承認）と同一原薬を使用する．このことから，本剤の承認申請に際し，新たな試験は実施していない．

1.5.2.1.2　製剤

本剤の製造方法並びに規格及び試験方法の検討は 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に行った．安定性試験は，規格及び試験方法の項目以外の安定性評価項目について試験方法の検討を 20[redacted]年[redacted]月より行った後，「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付薬審 422 号）に準拠し，長期保存試験，加速試験及び苛酷試験を 20[redacted]年[redacted]月から実施した．その結果，本剤は，長期保存試験 18 箇月及び加速試験 6 箇月まで経時的な変化及び変動を示さなかった．また，苛酷試験（光）においても，光の影響による変化及び変動は認められず，光に対しても安定であった．PTP／アルミニウム袋包装品又はボトル包装品は，室温で保存するとき，市場流通期間中 3 年間は安定であると推定した．ただし，長期保存試験が継続中であることから，「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603004 号）に従い，有効期間は長期保存試験で安定性を確認した期間（18 箇月）に 12 箇月を加算した 30 箇月とした［2.3.P.8］.

1.5.2.2　非臨床試験

テネリグリプチン及びカナグリフロジンに関する薬理作用，薬物動態及び毒性プロファイルは，それぞれの初回承認時に実施した試験結果により明らかになっている［1.13.1.1-15, 1.13.1.2-9］．そこで，本剤の承認申請に際しては，本剤の効力を裏付ける試験，本剤を単回及び反復投与した際の薬物動態試験並びに反復投与時の毒性試験を実施した．

1.5.2.2.1　薬理試験

Zucker Diabetic Fatty（ZDF）ラットを用いた効力を裏付ける試験を 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に実施し，耐糖能改善作用について検討した．試験結果の概要は［2.6.2］のとおりである．

1.5.2.2.2　薬物動態試験

ラットを用いた単回経口投与の試験を 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に，13 週間反復経口投与の試験を 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に実施し，各有効成分の血漿中薬物濃度を測定した．試験結果の概要は［2.6.4］のとおりである．

1.5.2.2.3　毒性試験

ラットを用いた 2 週間及び 13 週間反復経口投与毒性試験を 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に実施した．試験結果の概要は［2.6.6］のとおりである．

1.5.2.3　臨床試験

評価資料とした国内臨床試験 6 試験の実施期間を以下に示す. なお, 経緯の詳細は[2.5.1.4]のとおりである．

1.5.2.3.1　第 III 相試験

TA-7284（カナグリフロジンとして 100 mg 含有）単剤治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，MP-513（テネリグリプチンとして 20 mg 含有）併用による検証試験（MT-2412-J02 試験）を 2015 年 1 月～2016 年 2 月に実施した．また，MP-513 単剤治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に, TA-7284 併用による検証試験（MT-2412-J03 試験）を 2015 年 1 月～2016 年 1 月に実施した．更に，MP-513 と TA-7284 併用による長期投与試験（MT-2412-J01 試験）を 2014 年 8 月～2016 年 2 月に実施した. これらの試験結果の概要は[2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.5]のとおりである．

1.5.2.3.2　生物学的同等性試験

本剤と MP-513 錠 20 mg 及び TA-7284 錠 100 mg 併用投与時の同等性の検討を目的として，生物学的同等性試験（MT-2412-J04 試験）を 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に実施した．本試験では，併せて食事の影響を検討した．試験結果の概要は［2.7.6.1］のとおりである．

1.5.2.3.3　その他の試験

本剤の有効成分を含有するテネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg は，いずれも日本人におけるインスリン製剤との併用時の有効性及び安全性を検討していなかった．そこで，製造販売後臨床試験をテネリア®錠 20 mg は 2014 年 2 月～2016 年 1 月（52 週間），カナグル®錠 100 mg は 2014 年 8 月～2015 年 7 月（16 週間，別試験を 52 週間まで継続中）で実施した．試験結果の概要は［2.7.6.6，2.7.6.7］のとおりである．

1.5.3　申請効能・効果及び用法・用量

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

＜効能・効果＞

2 型糖尿病

ただし，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.

＜用法・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.

カナリア®配合錠
製造販売承認申請書添付資料
第１部（モジュール 1）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

田辺三菱製薬株式会社

1.6　外国における使用状況等に関する資料

本剤は外国において承認申請されていない.

カナリア®配合錠
製造販売承認申請書添付資料
第 1 部（モジュール 1）

1.7　同種同効品一覧表

田辺三菱製薬株式会社

1.7　同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として，市販されている本剤の単味成分について表 1.7—1 に記載した.

表 1.7—1　同種同効品一覧表（1／20）

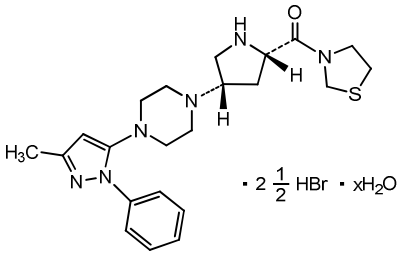
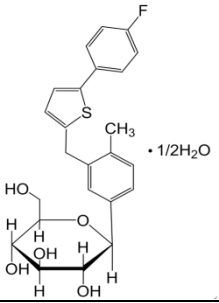
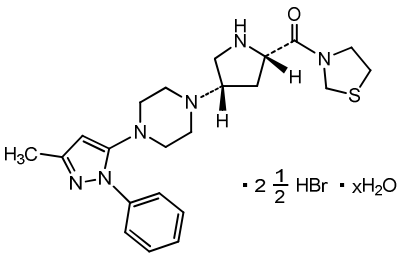
販売名	カナリア配合錠	テネリア錠 20mg
会社名	田辺三菱製薬株式会社	田辺三菱製薬株式会社 第一三共株式会社
承認年月	－	2012 年 6 月
再審査年月	－	－
添付文書 作成年月	2016 年 7 月	2017 年 3 月改訂（第 9 版）
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
一般名	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物/カナグリフロジン水和物	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物
構造式	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物  カナグリフロジン水和物 	
剤型・含量	フィルムコーティング錠 1 錠中にテネリグリプチンとして 20 mg/カナグリフロジンとして 100 mg	フィルムコーティング錠 1 錠中にテネリグリプチンとして 20 mg
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，1 型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない.〕 (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.〕	**（次の患者には投与しないこと）** (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない.〕 (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.〕

表 1.7―2　同種同効品一覧表（2／20）

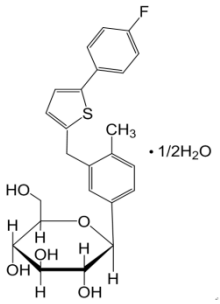
販売名	カナグル錠 100mg
会社名	田辺三菱製薬株式会社
承認年月	2014 年 7 月
再審査年月	－
添付文書 作成年月	2016 年 6 月（第 6 版）D7
規制区分	処方箋医薬品
一般名	カナグリフロジン水和物
構造式	
剤型・含量	フィルムコーティング錠 1 錠中にカナグリフロジンとして 100 mg
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない.〕 (3) 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない.〕

表 1.7―3　同種同効品一覧表（3／20）

販売名	カナリア配合錠	テネリア錠 20mg
効能･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． **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** (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． (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． (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し，1 型糖尿病の患者には投与をしないこと． (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．（「重要な基本的注意 (10)」，「薬物動態」の項参照） (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ので投与の必要性を慎重に判断すること．（「重要な基本的注意（10)」，「薬物動態」，「臨床成績」の項参照） (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．	2 型糖尿病
用法･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．	通常，成人にはテネリグリプチンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する．なお，効果不十分な場合には，経過を十分に観察しながら 40 mg 1 日 1 回に増量することができる．

表 1.7―4　同種同効品一覧表（4／20）

販売名	カナグル錠 100mg
効能･効果	2 型糖尿病 **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** (1) 本剤は 2 型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し，1 型糖尿病の患者には投与をしないこと． (2) 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効果が期待できないため，投与しないこと．（「重要な基本的注意（10）」，「薬物動態」の項参照） (3) 中等度腎機能障害患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること．（「重要な基本的注意（10）」，「薬物動態」，「臨床成績」の項参照）
用法･用量	通常，成人にはカナグリフロジンとして 100 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する．

表 1.7―5　同種同効品一覧表（5／20）

販売名	カナリア配合錠	テネリア錠 20mg
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 高度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない.（「薬物動態」の項参照）〕 (2) 心不全（NYHA 分類 III～IV）のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない.〕 (3) 他の糖尿病用薬（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）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある.（「重要な基本的注意」,「相互作用」,「重大な副作用」の項参照）〕 (4) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある.〕 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 栄養不良状態，飢餓状態，不規則な食事摂取，食事摂取量の不足又は衰弱状態 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者 (5) 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）〔脱水を起こすおそれがある.（「重要な基本的注意」,「相互作用」,「重大な副作用」,「高齢者への投与」の項参照）〕 (6) 中等度腎機能障害患者（「重要な基本的注意（2）及び（10）」,「薬物動態」の項参照） (7) 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.（「重要な基本的注意」の項参照）〕 (8) 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.（「重大な副作用」の項参照）〕 (9) QT 延長を起こしやすい患者（重度の徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者，うっ血性心不全等の心疾患のある患者，低カリウム血症の患者等）〔QT 延長を起こすおそれがある.（「重要な基本的注意」,「薬物動態」の項参照）〕 **2. 重要な基本的注意** (1) 本剤の使用にあたっては，患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること．特に，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おそれがある．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による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤と併用する場合には,これらの薬剤の減量を検討すること.（「慎重投与」,「相互作用」,「重大な副作用」の項参照） (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．脱水，血圧低下等の異常が認められた場合は，休薬や補液等の適切な処置を行うこと．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.（「慎重投与」,「相互作用」,「重大な副作用」,「その他の副作用」,「高齢者への投与」の項参照）	**1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (2) 高度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない.（「薬物動態」の項参照）〕 (3) 心不全（NYHA分類III～IV）のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない.〕 (4) スルホニルウレア系薬剤又はインスリン製剤を投与中の患者〔低血糖のリスクが増加するおそれがある.（「重要な基本的注意」,「相互作用」,「重大な副作用」の項参照）〕 (5) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある.〕 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 栄養不良状態，飢餓状態，不規則な食事摂取，食事摂取量の不足又は衰弱状態 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者 (5) 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.（「重大な副作用」の項参照）〕 (6) QT延長を起こしやすい患者（重度の徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者，うっ血性心不全等の心疾患のある患者，低カリウム血症の患者等）〔QT延長を起こすおそれがある.（「重要な基本的注意」,「薬物動態」の項参照）〕 **2.　重要な基本的注意** (1) 本剤の使用にあたっては，患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること．特に，スルホニルウレア系薬剤又はインスリン製剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある．スルホニルウレア系薬剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤と併用する場合には,スルホニルウレア系薬剤又はインスリン製剤の減量を検討すること.（「慎重投与」,「相互作用」,「重大な副作用」の項参照） (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること．糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等，糖尿病類似の症状（腎性糖尿，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること. (3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法，運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること. (4) 本剤投与中は，血糖を定期的に検査し，薬剤の効果を確かめ,本剤を3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.

表 1.7―6　同種同効品一覧表（6／20）

販売名	カナグル錠 100mg
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 心不全（NYHA 心機能分類 IV）のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない.〕 (2) 他の糖尿病薬（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）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある．（「重要な基本的注意」，「相互作用」，「重大な副作用」の項参照）〕 (3) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある.〕 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 栄養不良状態，飢餓状態，不規則な食事摂取，食事摂取量の不足又は衰弱状態 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者 (4) 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）〔本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある．（「重要な基本的注意」，「相互作用」，「重大な副作用」，「高齢者への投与」の項参照）〕 (5) 中等度腎機能障害患者（「重要な基本的注意（2）及び（10）」，「薬物動態」の項参照） (6) 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．（「重要な基本的注意」の項参照）〕 **2. 重要な基本的注意** (1) 本剤の使用にあたっては，患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること．特に，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おそれがある．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による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤と併用する場合には，これらの薬剤の減量を検討すること．（「慎重投与」，「相互作用」，「重大な副作用」の項参照） (2) 本剤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．脱水，血圧低下等の異常が認められた場合は，休薬や補液等の適切な処置を行うこと．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．（「慎重投与」，「相互作用」，「その他の副作用」，「高齢者への投与」の項参照）

表 1.7―7　同種同効品一覧表（7／20）

販売名	カナリア配合錠	テネリア錠 20mg
	2. 重要な基本的注意 (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，尿路感染を起こし，腎盂腎炎，敗血症等の重篤な感染症に至ることがある．また，腟カンジダ症等の性器感染を起こすことがある．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．（「慎重投与」，「重大な副作用」，「その他の副作用」の項参照） (4) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること．糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等，糖尿病類似の症状（腎性糖尿，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること． (5) 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． (6) 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． (7) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合があり，また，患者の不養生，感染症の合併等により効果がなくなったり，不十分となる場合があるので，食事摂取量，血糖値，感染症の有無等に留意の上，常に投与継続の可否，薬剤の選択等に注意すること． (8) 本剤と他の糖尿病薬の併用における有効性及び安全性は検討されていない． (9) 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． (10) 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/1.73m^2 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること．（「慎重投与」の項参照） (11) 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，ケトーシスがあらわれ，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．（「重大な副作用」，「その他の副作用」の項参照） 1) 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．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． 2) 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．	**2.　重要な基本的注意** (5) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合や，減量する必要がある場合があり，また，患者の不養生，感染症の合併等により効果がなくなったり，不十分となる場合があるので，食事摂取量，血糖値，感染症の有無等に留意の上，常に投与継続の可否，投与量，薬剤の選択等に注意すること． (6) QT延長等の副作用が発現するおそれがあるので，QT延長又はその既往のある患者（先天性QT延長症候群等），Torsades de pointesの既往のある患者では投与を避けることが望ましい．（「薬物動態」の項参照） (7) 低血糖症状を起こすことがあるので，高所作業，自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること． (8) 本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない． (9) 本剤とGLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している．両剤を併用した際の臨床試験成績はなく，有効性及び安全性は確認されていない．

表 1.7―8　同種同効品一覧表（8／20）

販売名	カナグル錠 100mg
	2.　重要な基本的注意 (3) 尿路感染を起こし，腎盂腎炎，敗血症等の重篤な感染症に至ることがある．また，膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある．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．（「慎重投与」，「重大な副作用」，「その他の副作用」の項参照） (4) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること．糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等，糖尿病類似の症状（腎性糖尿，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること． (5) 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． (6) 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． (7) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合があり，また，患者の不養生，感染症の合併等により効果がなくなったり，不十分となる場合があるので，食事摂取量，血糖値，感染症の有無等に留意の上，常に投与継続の可否，薬剤の選択等に注意すること． (8) 高度肝機能障害を有する患者について，使用経験がなく安全性は確立していない． (9) 本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない． (10) 本剤投与により，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/1.73m^2 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること．（「慎重投与」，「その他の副作用」の項参照） (11) 本剤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，ケトーシスがあらわれ，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．（「重大な副作用」，「その他の副作用」の項参照） 1) 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．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． 2) 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． 3) 患者に対し，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）について説明するとともに，これら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よう指導すること．

表 1.7―9　同種同効品一覧表（9／20）

販売名	カナリア配合錠	テネリア錠 20mg
	3) 患者に対し，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）について説明するとともに，これら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よう指導すること． (12) 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． (13) 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． (14) 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．（「重大な副作用」の項参照） (15) 本剤の有効成分であるテネリグリプチンにより，QT 延長等の副作用が発現するおそれがあるので，QT 延長又はその既往のある患者（先天性 QT 延長症候群等），Torsades de pointes の既往のある患者では投与を避けることが望ましい．（「薬物動態」の項参照）	
	3. 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，未変化体の尿中排泄率は 14.8～22.1%であった．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，未変化体の尿中排泄率は 1%未満であった．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．（「薬物動態」の項参照）	**3. 相互作用** 本剤は，主として CYP3A4 及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO1 及び FMO3）により代謝され，未変化体の尿中排泄率は 14.8～22.1%であった．（「薬物動態」の項参照）

表 1.7―10　同種同効品一覧表（10／20）

販売名	カナグル錠 100mg
	(12)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． (13)本剤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． (14)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．（「重大な副作用」の項参照）
	3. 相互作用 本剤は，主として UGT1A9 及び UGT2B4 により代謝され，未変化体の尿中排泄率は 1%未満であった．本剤は P-糖蛋白質，多剤耐性関連蛋白質 2 及び乳がん耐性蛋白質の基質であり，P-糖蛋白質及び多剤耐性関連蛋白質 2 に対して弱い阻害作用を有する．（「薬物動態」の項参照）

表 1.7―11　同種同効品一覧表（11／20）

販売名	カナリア配合錠	テネリア錠 20mg

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**	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おそれがある．これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤の減量を検討すること．（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照） 低血糖症状が認められた場合には，通常はショ糖を投与し，α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること．	血糖降下作用が増強される．
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**	更に血糖が低下する可能性があるため，血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること．	血糖降下作用が増強される．
血糖降下作用を減弱する薬剤 **アドレナリン** **副腎皮質ホルモン** **甲状腺ホルモン等**	血糖が上昇する可能性があるため，血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること．	血糖降下作用が減弱される．
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．

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 **スルホニルウレア系薬剤** **速効型インスリン分泌促進剤** **α-グルコシダーゼ阻害剤** **ビグアナイド系薬剤** **チアゾリジン系薬剤** **GLP-1 受容体作動薬** **SGLT2 阻害剤** **インスリン製剤等**	低血糖症状が起こるおそれがあるので，患者の状態を十分観察しながら投与すること．特に，スルホニルウレア系薬剤又はインスリン製剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある．スルホニルウレア系薬剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため，スルホニルウレア系薬剤又はインスリン製剤の減量を検討すること．（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照） 低血糖症状が認められた場合には，通常はショ糖を投与し，α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時にはブドウ糖を投与すること．	血糖降下作用が増強される．
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**	更に血糖が低下する可能性があるため，血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること．	血糖降下作用が増強される．
血糖降下作用を減弱する薬剤 **アドレナリン** **副腎皮質ホルモン** **甲状腺ホルモン等**	血糖が上昇する可能性があるため，血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること．	血糖降下作用が減弱される．
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．

表 1.7―12　同種同効品一覧表（12／20）

販売名	カナグル錠 100mg

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** **DPP-4 阻害薬** **GLP-1 受容体作動薬** **インスリン製剤等**	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おそれがある．これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤の減量を検討すること．（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照） 低血糖症状が認められた場合には，通常はショ糖を投与し，α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること．	血糖降下作用が増強される．
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**	更に血糖が低下する可能性があるため，血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること．	血糖降下作用が増強される．
血糖降下作用を減弱する薬剤 **アドレナリン** **副腎皮質ホルモン** **甲状腺ホルモン等**	血糖が上昇する可能性があるため，血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること．	血糖降下作用が減弱される．
ジゴキシン	本剤 300mg との併用によりジゴキシンの 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．	本剤の P-糖蛋白質阻害作用による．
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	リファンピシンとの併用により本剤の 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．	本剤の代謝酵素である UGT1A9 及び UGT 2B4 をこれらの薬剤が誘導することにより，本剤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**	左記薬剤と本剤の併用により，利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため，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．

表 1.7―13　同種同効品一覧表（13／20）

<table>
<tr><td>販売名</td><td>カナリア配合錠</td><td>テネリア錠 20mg</td></tr>
<tr><td></td><td>併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ジゴキシン</td><td>カナグリフロジン 300mg との併用によりジゴキシンの Cmax 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．</td><td>カナグリフロジンの P-糖蛋白質阻害作用による．</td></tr>
<tr><td>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</td><td>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．</td><td>カナグリフロジンの代謝酵素である UGT1A9 及び UGT 2B4 をこれらの薬剤が誘導することにより，本剤の代謝が促進される．</td></tr>
<tr><td>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</td><td>左記薬剤とカナグリフロジンの併用により，利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため，必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること．</td><td>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．</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

表 1.7―14　同種同効品一覧表（14／20）

販売名	カナグル錠 100mg

表 1.7―15　同種同効品一覧表（15／20）

販売名	カナリア配合錠	テネリア錠 20mg
	4.　副作用 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，血中ケトン体増加，外陰部カンジダ症，便秘，口渇等であった.（承認時） **(1) 重大な副作用** 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，意識消失を来た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．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おそれがあることから，これらの薬剤の減量を検討すること．また，他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症が報告されている．低血糖症状が認められた場合には，糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと．（「慎重投与」,「重要な基本的注意（1)」,「相互作用」,「臨床成績」の項参照） 2) **脱水**（頻度不明）：脱水があらわれることがあるので，適度な水分補給を行うよう指導し，観察を十分に行うこと．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ので，十分注意すること．（「慎重投与」,「重要な基本的注意」,「相互作用」,「高齢者への投与」の項参照） 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ので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照） 4) **腎盂腎炎，敗血症**（頻度不明）：腎盂腎炎があらわれ，敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意（3)」の項参照） 5) **腸閉塞**（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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．（「慎重投与」の項参照） 6) **肝機能障害**（頻度不明）：AST(GOT)，ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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． 7) **間質性肺炎**（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので，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． 8) **類天疱瘡**（頻度不明）：類天疱瘡があらわれることがあるので，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．	**4.　副作用** 国内の臨床試験では，総症例数1645例中156例（9.5%）232件の副作用（臨床検査値の異常も含む）が認められた．主な副作用は，低血糖症43例（2.6%），便秘14例（0.9%）等であった．（効能追加承認時） **(1) 重大な副作用** 1) **低血糖症**：他の糖尿病用薬との併用で低血糖症があらわれることがある（グリメピリド併用時8.9%，ピオグリタゾン併用時1.5%，グリニド系薬剤併用時3.8%，ビグアナイド系薬剤併用時1.1%，α-グルコシダーゼ阻害剤併用時1.3%）．特に，他のDPP-4 阻害剤で，スルホニルウレア系薬剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ，意識消失を来たす例も報告されていることから，スルホニルウレア系薬剤と併用する場合には，スルホニルウレア系薬剤の減量を検討すること．また，他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症（1.1%）が報告されている．低血糖症状が認められた場合には，糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと．（「慎重投与」,「重要な基本的注意」,「相互作用」の項参照） 2) **腸閉塞**（0.1%）：腸閉塞があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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．（「慎重投与」の項参照） 3) **肝機能障害**（頻度不明）：AST（GOT），ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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． 4) **間質性肺炎**（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので，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． 5) **類天疱瘡**（頻度不明）：類天疱瘡があらわれることがあるので，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．

表 1.7―16　同種同効品一覧表（16／20）

販売名	カナグル錠 100mg
	4.　副作用 国内第 II 相用量設定試験及び第 III 相試験において，1629 例中 474 例（29.1%）953 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，無症候性低血糖，低血糖症，頻尿，血中ケトン体増加，便秘等であった．（承認時） **(1)　重大な副作用** 1)　**低血糖**：他の糖尿病用薬との併用で低血糖があらわれることがある． また，海外の臨床試験において，インスリン製剤との併用で低血糖が報告されている．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おそれがあることから，これらの薬剤の減量を検討すること．また，他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている．低血糖症状が認められた場合には，糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと．（「慎重投与」，「重要な基本的注意（1）」，「相互作用」，「臨床成績」の項参照） 2)　**脱水**（0.1%）：脱水があらわれることがあるので，適度な水分補給を行うよう指導し，観察を十分に行うこと．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ので，十分注意すること．（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「相互作用」，「高齢者への投与」の項参照） 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ので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照） 4)　**腎盂腎炎**（0.1%），**敗血症**：腎盂腎炎があらわれ，敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意（3）」の項参照）

表 1.7―17　同種同効品一覧表（17／20）

<table>
<tr><td>販売名</td><td>カナリア配合錠</td><td>テネリア錠 20mg</td></tr>
<tr><td></td><td>(2) その他の副作用
以下の副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th>頻度
種類</th><th>1%以上</th><th>0.1～1%未満</th></tr>
<tr><td>精神･神経系</td><td></td><td>浮動性めまい，感覚鈍麻</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>口渇，便秘</td><td>裂肛，消化器カンジダ症</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>心筋梗塞，高血圧，起立性低血圧</td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td>頻尿，多尿</td><td>膀胱炎，尿閉</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>湿疹</td><td>発疹，酒さ，足部白癬</td></tr>
<tr><td>耳</td><td></td><td>耳不快感</td></tr>
<tr><td>生殖器</td><td>外陰部腟カンジダ症</td><td>亀頭包皮炎，外陰腟そう痒症，陰部そう痒症</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>血中ケトン体増加</td><td>血中ブドウ糖減少</td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td></td><td>疲労</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>熱中症</td></tr>
</table></td><td>(2) その他の副作用
副作用が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th>頻度
種類</th><th>0.1～1%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td></td><td></td><td>浮動性めまい</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>便秘，腹部膨満，腹部不快感，悪心，腹痛，鼓腸，口内炎，胃ポリープ，結腸ポリープ，十二指腸潰瘍，逆流性食道炎，下痢，食欲減退，アミラーゼ上昇，リパーゼ上昇，急性膵炎注)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST(GOT)上昇，ALT(GPT)上昇，γ-GTP 上昇</td><td>Al-P 上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓･泌尿器系</td><td>蛋白尿，尿ケトン体陽性，尿潜血</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>湿疹，発疹，瘙痒，アレルギー性皮膚炎</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>CK（CPK）上昇，血清カリウム上昇，倦怠感，アレルギー性鼻炎，血清尿酸上昇</td><td></td><td>末梢性浮腫</td></tr>
</table>
注）海外臨床試験で認められた副作用．</td></tr>
</table>

表 1.7―18　同種同効品一覧表（18／20）

販売名	カナグル錠 100mg

(2)　その他の副作用

以下の副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．

種類＼頻度	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明[注)]
精神・神経系		浮動性めまい，体位性めまい，頭痛	失神
消化器	便秘，口渇	歯周炎，腹部膨満，上腹部痛，下痢，胃炎，胃食道逆流性疾患，悪心	
循環器		頻脈，心室性期外収縮，起立性低血圧	低血圧
血液		白血球増加症，赤血球増加症	
泌尿器	膀胱炎，頻尿	尿路感染，緊張性膀胱，夜間頻尿，多尿	
皮膚		接触性皮膚炎，湿疹，そう痒症，発疹，蕁麻疹，中毒性皮疹	
眼		結膜炎	
耳		回転性めまい，突発難聴	
生殖器	外陰部腟カンジダ症	性器カンジダ症，腟感染，外陰部炎，亀頭炎，亀頭包皮炎，良性前立腺肥大症，陰部そう痒症，外陰腟そう痒症	
代謝異常	ケトーシス，無自覚性低血糖		
臨床検査	血中ケトン体増加	血中クレアチニン増加，血中カリウム増加，ヘマトクリット増加，尿中血陽性，赤血球数増加，尿中アルブミン／クレアチニン比増加，尿中ケトン体陽性，尿量増加	
全身症状		無力症，胸部不快感，空腹，倦怠感	
筋骨格系		背部痛	
その他		体重減少	

注）海外のみで報告された副作用は頻度不明とした

表 1.7―19　同種同効品一覧表（19／20）

販売名	カナリア配合錠	テネリア錠 20mg
	5. 高齢者への投与 (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．（「重要な基本的注意（2)」の項参照） (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．	**5. 高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら投与すること．
	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，本剤を投与せず，インスリン製剤等を使用すること．〔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．また，動物実験（ラット）でテネリグリプチン及びカナグリフロジンが胎児へ移行することが報告されている．〕 (2) 授乳中の婦人には，本剤投与中は授乳を避けさせること．〔動物実験（ラット）でテネリグリプチン及びカナグリフロジンの乳汁中への移行が報告されている．〕	**6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．また，動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている．〕 (2) 授乳中の婦人には，本剤投与中は授乳を避けさせること．〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている．〕
	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）．	**7. 小児等への投与** 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）．
	8. 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．	
	9. 適用上の注意 **薬剤交付時：** PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること．〔PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．〕	**8. 適用上の注意** **薬剤交付時**：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること．〔PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．〕
	10. その他の注意 (1) 海外臨床試験においてテネリグリプチン 160mg を 1 日 1 回投与したときに QT 延長が報告されている．（「薬物動態」の項参照） (2) 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，75 mg/kg/日投与で尾，四肢及び耳介等に表皮剥脱・痂皮・潰瘍等の皮膚症状が認められた．このときの AUC0-24hr は，1 日 40 mg をヒトに投与したときの約 45 倍に達していた．なお，同様の毒性所見は，他の動物種（ラット，マウス及びウサギ）及びヒトでは報告されていない． (3) 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 100 mg/kg/日）において，10 mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫，100 mg/kg/日の雌雄で副腎に褐色細胞腫及び腎臓に尿細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 10 mg/kg/日（雄）又は 100 mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（AUC0-24h）は，最大臨床推奨用量（1 日 1 回 100 mg）の約 6 倍又は約 84 倍であった．	**9. その他の注意** (1) 海外臨床試験において本剤160 mgを1日1回投与したときにQT延長が報告されている．（「薬物動態」の項参照）（本剤の承認された用量は，通常，テネリグリプチンとして20 mg 1日1回であり，最大投与量は40 mg 1日1回である．（【用法・用量】の項参照）） (2) カニクイザルを用いた52週間反復経口投与毒性試験において，75 mg/kg/日投与で尾，四肢及び耳介等に表皮剥脱・痂皮・潰瘍等の皮膚症状が認められた．このときの$AUC_{0\text{-}24hr}$は，1日40 mgをヒトに投与したときの約45倍に達していた．なお，同様の毒性所見は，他の動物種（ラット，マウス及びウサギ）及びヒトでは報告されていない．

表 1.7―20　同種同効品一覧表（20／20）

販売名	カナグル錠 100mg
	5. 高齢者への投与 (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．(「重要な基本的注意（2)」の項参照) (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． **6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，本剤を投与せず，インスリン製剤等を使用すること．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．本剤の動物実験（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．また，動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている．〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること．〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている．〕 **7. 小児等への投与** 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない)． **8. 臨床検査結果に及ぼす影響** 本剤の作用機序により，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． **9. 適用上の注意** **薬剤交付時：**PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること．〔PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．〕 **10. その他の注意** 雌雄ラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験（10, 30 及び 100 mg/kg/日）において，10 mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫，100 mg/kg/日の雌雄で副腎に褐色細胞腫及び腎臓に尿細管腫瘍の発生頻度の増加が認められた．ラットに本剤 10 mg/kg/日（雄）又は 100 mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は，最大臨床推奨用量（1 日 1 回 100 mg）の約 6 倍又は約 84 倍であった．

カナリア®配合錠
製造販売承認申請書添付資料
第１部（モジュール 1）

1.8　添付文書（案）

田辺三菱製薬株式会社

1

目次

略語・略号一覧 3
1.8　添付文書（案） 4
1.8.1　効能・効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.1.1　効能・効果（案） 4
1.8.1.2　設定根拠 4
1.8.1.2.1　作用機序 4
1.8.1.2.2　臨床成績 4
1.8.1.3　まとめ 9
1.8.1.4　引用文献 9
1.8.2　用法・用量（案）及びその設定根拠 10
1.8.2.1　用法・用量（案） 10
1.8.2.2　設定根拠 10
1.8.2.2.1　用法の設定根拠 10
1.8.2.2.2　用量の設定根拠 11
1.8.2.3　まとめ 12
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定の根拠 13
1.8.4　添付文書（案） 22

2

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4	－
JRD 社	Janssen Research & Development 社	－
K_{el}	terminal elimination rate constant	末端消失相の消失速度定数
LOCF	last observation carried forward	－
MRT	mean residence time	平均滞留時間
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SGLT	sodium glucose co-transporter	ナトリウム-グルコース共輸送体
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	末端消失相の半減期
t_{max}	time to reach C_{max}	最高濃度到達時間

1.8　添付文書（案）

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

1.8.1　効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1　効能・効果（案）

2 型糖尿病 ただし，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．

1.8.1.2　設定根拠

1.8.1.2.1　作用機序

MT-2412（販売名：カナリア®配合錠，以下，本剤）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をそれぞれ 20 mg 及び 100 mg 含有する医療用配合剤である．

テネリグリプチンは本邦にて田辺三菱製薬株式会社がテネリア®錠 20 mg（テネリグリプチンとして 20 mg を含有）として製造販売承認を取得した DPP-4 阻害薬である．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 [1)]．

カナグリフロジンは本邦にて田辺三菱製薬株式会社がカナグル®錠 100 mg（カナグリフロジンとして 100 mg を含有）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（以下，JRD 社）が，2016 年 4 月現在，米国，欧州を含む世界 70 ヶ国以上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 [2), 3)]．

1.8.1.2.2　臨床成績

国内における第 III 相臨床試験として，「2 型糖尿病」の効能・効果の取得を目的とし，テネリグリプチン 20 mg 又はカナグリフロジン 100 mg で血糖コントロール不十分な患者に対し，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg 併用時の有効性を検証するため，MT-2412-J02 試験及び MT-2412-J03 試験を実施した．また，テネリグリプチン 20 mg 及びカ

ナグリフロジン 100 mg の長期併用時の安全性を検討するため, MT-2412-J01 試験を実施した. 更に本剤（テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg 含有配合剤）1 錠と各単剤｛MP-513（テネリグリプチン 20 mg 含有製剤）1 錠及び TA-7284（カナグリフロジン 100 mg 含有製剤）1 錠｝併用投与時の生物学的同等性について検討するために MT-2412-J04 試験を実施した.

1.8.1.2.2.1　第 III 相検証的試験

1.8.1.2.2.1.1　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

食事療法・運動療法に加えて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 型糖尿病患者を対象に, テネリグリプチン又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間併用投与したときのプラセボを対照とした有効性を検証するとともに，安全性を検討した.

(1) 有効性

治療期間終了時における HbA1c の観察期間終了日からの変化量を表 1.8.1.2－1 に示した. 主要評価項目である治療期間終了時における観察期間終了日からの HbA1c 変化量のプラセボ群との差｛LSMean±標準誤差（以下，SE)｝は，-0.94±0.11%であり，MP-513 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（p<0.001）. また，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）は，MP-513 群 -0.94±0.08%，プラセボ群 0.00±0.08%であった.

表 1.8.1.2－1　治療期間終了時における HbA1c の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）（MT-2412-J02 試験）

HbA1c(%)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (MP-513群-プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の 95%信頼区間 （下限，上限）	p値
W24(LOCF)	プラセボ群	77	0.00	0.08	－	－	－	－
	MP-513群	77	-0.94	0.08	-0.94	0.11	(-1.16, -0.72)	<0.001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の HbA1c）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
表 2.7.6.3－5 より引用

(2) 安全性

安全性データの要約を表 1.8.1.2－2 に示した.

本剤との因果関係は「合理的な可能性あり」「合理的な可能性なし」で評価し，治療期間中に TA-7284 又は MP-513 いずれかとの因果関係が，治験責任（分担）医師により「合理的な可能性あり」と判断された場合，本剤との因果関係は「合理的な可能性あり」とし，副作用とした.

5

治療期間における有害事象の発現割合及び発現件数は MP-513 群 55.8%（43／77 名）72 件，プラセボ群 49.4%（38／77 名）69 件であり，副作用は MP-513 群 6.5%（5／77 名）5 件，プラセボ群 14.3%（11／77 名）13 件であった．

表 1.8.1.2－2　安全性データの要約（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (N=77)			MP-513群 (N=77)		
	n (%)	件数	95%信頼区間	n (%)	件数	95%信頼区間
有害事象	38 (49.4)	69	37.8 ～ 61.0	43 (55.8)	72	44.1 ～ 67.2
副作用	11 (14.3)	13	7.4 ～ 24.1	5 (6.5)	5	2.1 ～ 14.5
重篤な有害事象	2 (2.6)	2	0.3 ～ 9.1	1 (1.3)	1	0.0 ～ 7.0
重篤な副作用	0 (0.0)	0	0.0 ～ 4.7	0 (0.0)	0	0.0 ～ 4.7
中止に至った有害事象	3 (3.9)	3	0.8 ～ 11.0	0 (0.0)	0	0.0 ～ 4.7
中止に至った副作用	1 (1.3)	1	0.0 ～ 7.0	0 (0.0)	0	0.0 ～ 4.7
死亡	0 (0.0)	0	0.0 ～ 4.7	0 (0.0)	0	0.0 ～ 4.7

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
95%信頼区間は Exact な方法を用いて算出
表 2.7.6.3－64 より引用

1.8.1.2.2.1.2　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

食事療法・運動療法に加えて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 型糖尿病患者を対象に，カナグリフロジン又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間併用投与したときのプラセボを対照とした有効性を検証するとともに，安全性を検討した．

(1) 有効性

治療期間終了時における HbA1c の観察期間終了日からの変化量を表 1.8.1.2－3 に示した．

主要評価項目である治療期間終了時における観察期間終了日からの HbA1c 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，-0.88±0.14%であり，TA-7284 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（p<0.001）．また，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）は，TA-7284 群 -0.97±0.10%，プラセボ群 -0.10±0.10%であった．

表 1.8.1.2－3　治療期間終了時における HbA1c の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）（MT-2412-J03 試験）

HbA1c(%)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群-プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24(LOCF)	プラセボ群	68	-0.10	0.10	–	–	–	–
	TA-7284群	70	-0.97	0.10	-0.88	0.14	(-1.15, -0.60)	<0.001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の HbA1c）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
表 2.7.6.4－5 より引用

6

(2) 安全性

安全性データの要約を表 1.8.1.2－4 に示した.

治療期間における有害事象の発現割合及び発現件数は TA-7284 群 60.0%（42／70 名）69 件，プラセボ群 47.1%（32／68 名）57 件であり，副作用は TA-7284 群 10.0%（7／70 名）10 件，プラセボ群 11.8%（8／68 名）9 件であった.

表 1.8.1.2－4　安全性データの要約（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (N=68)			TA-7284群 (N=70)		
	n (%)	件数	95%信頼区間	n (%)	件数	95%信頼区間
有害事象	32 (47.1)	57	34.8 ～ 59.6	42 (60.0)	69	47.6 ～ 71.5
副作用	8 (11.8)	9	5.2 ～ 21.9	7 (10.0)	10	4.1 ～ 19.5
重篤な有害事象	2 (2.9)	2	0.4 ～ 10.2	1 (1.4)	1	0.0 ～ 7.7
重篤な副作用	1 (1.5)	1	0.0 ～ 7.9	0 (0.0)	0	0.0 ～ 5.1
中止に至った有害事象	2 (2.9)	2	0.4 ～ 10.2	2 (2.9)	5	0.3 ～ 9.9
中止に至った副作用	1 (1.5)	1	0.0 ～ 7.9	1 (1.4)	4	0.0 ～ 7.7
死亡	0 (0.0)	0	0.0 ～ 5.3	0 (0.0)	0	0.0 ～ 5.1

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
95%信頼区間は Exact な方法を用いて算出
表 2.7.6.4－68 より引用

1.8.1.2.2.2　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

食事療法・運動療法に加えて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 型糖尿病患者を対象に, カナグリフロジンを 1 日 1 回 52 週間併用投与したときの安全性及び有効性を検討した.

(1) 有効性

各評価時期におけるベースライン日からの HbA1c の変化量を表 1.8.1.2－5 に示した.

治療期間終了時におけるベースライン日からの HbA1c の変化量｛平均値±標準偏差（以下，SD）｝は，-0.99±0.84%であり，95%信頼区間（以下，CI）は-1.12～-0.85%であった（95%CI は 0 を含まなかった）.

HbA1c は 12 週後まで経時的に低下し，その後も 52 週後まで維持した.

7

表 1.8.1.2－5　各評価時期における HbA1c の変化量（FAS）

HbA1c (%)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	153	8.14	0.94	6.1	7.90	10.9	-	-	-	-	-	-	-
W4	151	7.77	0.88	5.9	7.60	10.6	8.14 (0.94)	-0.37	0.33	-1.3	-0.30	0.7	(-0.42, -0.32)
W8	152	7.47	0.74	5.8	7.30	10.2	8.13 (0.94)	-0.67	0.49	-2.1	-0.60	0.4	(-0.75, -0.59)
W12	149	7.38	0.76	5.7	7.30	11.9	8.11 (0.93)	-0.73	0.64	-2.7	-0.70	1.1	(-0.83, -0.62)
W16	148	7.37	0.72	5.9	7.30	11.1	8.12 (0.93)	-0.75	0.71	-3.1	-0.70	0.8	(-0.87, -0.63)
W20	148	7.35	0.70	6.0	7.20	10.4	8.12 (0.93)	-0.76	0.73	-3.3	-0.70	0.8	(-0.88, -0.64)
W24	147	7.27	0.73	6.0	7.10	10.4	8.12 (0.93)	-0.85	0.78	-3.5	-0.70	0.5	(-0.97, -0.72)
W28	145	7.13	0.74	5.8	7.00	10.4	8.11 (0.94)	-0.98	0.80	-3.6	-0.90	0.6	(-1.11, -0.85)
W32	145	7.07	0.72	5.7	6.90	10.3	8.11 (0.94)	-1.04	0.78	-3.7	-0.90	0.6	(-1.17, -0.91)
W36	144	7.09	0.73	5.6	7.00	10.5	8.11 (0.94)	-1.03	0.77	-3.7	-1.00	0.7	(-1.15, -0.90)
W40	143	7.11	0.74	5.3	7.00	10.6	8.11 (0.94)	-1.01	0.82	-4.0	-0.90	0.8	(-1.14, -0.87)
W44	143	7.08	0.75	5.6	7.00	10.8	8.10 (0.93)	-1.02	0.79	-3.5	-0.90	0.7	(-1.15, -0.89)
W48	142	7.07	0.72	5.4	6.90	10.8	8.11 (0.94)	-1.04	0.84	-3.7	-0.90	0.8	(-1.18, -0.90)
W52	142	7.12	0.77	5.2	7.00	10.9	8.11 (0.94)	-0.98	0.86	-3.8	-0.90	1.0	(-1.13, -0.84)
W52(LOCF)	153	7.15	0.76	5.2	7.00	10.9	8.14 (0.94)	-0.99	0.84	-3.8	-0.90	1.0	(-1.12, -0.85)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
表 2.7.6.5－5 より引用

(2) 安全性

治療期間における有害事象の発現割合及び発現件数は 69.9%（107／153 名）269 件，副作用の発現割合及び発現件数は 22.9%（35／153 名）45 件であった.

表 1.8.1.2－6　安全性データの要約（安全性解析対象集団）

	(N=153)		
	n (%)	件数	95%信頼区間
有害事象	107 (69.9)	269	62.0 ～ 77.1
副作用	35 (22.9)	45	16.5 ～ 30.4
重篤な有害事象	11 (7.2)	13	3.6 ～ 12.5
重篤な副作用	1 (0.7)	1	0.0 ～ 3.6
中止に至った有害事象	7 (4.6)	9	1.9 ～ 9.2
中止に至った副作用	3 (2.0)	4	0.4 ～ 5.6
死亡	0 (0.0)	0	0.0 ～ 2.4

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
95%信頼区間は Exact な方法を用いて算出
表 2.7.6.5―36 より引用

1.8.1.2.2.3　申請製剤を用いた臨床薬理試験（MT-2412-J04 試験）

健康成人男性志願者を対象に，本剤 1 錠と各単剤｛MP-513（テネリグリプチン 20 mg 含有製剤）1 錠及び TA-7284（カナグリフロジン 100 mg 含有製剤）1 錠｝併用投与時の生物学的同等性について検討した.

生物学的同等性の評価は，生物学的同等性判定パラメータである血漿中濃度-曲線下面積（以下，AUC）$_{0\text{-}72h}$ 及び最高血漿中濃度（以下，C_{max}）を対数変換し，製剤（本剤又は単剤

8

併用），被験者，試験期及び投与群を要因とした分散分析を行い，LSMean の差（本剤－単剤併用）及びその 90%CI を算出した．テネリグリプチン未変化体の $AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} の対数値の LSMean の差（90%CI）は，それぞれ log（1.042）{log（1.020），log（1.064）} 及び log（1.131）{log（1.047），log（1.223）} であった．カナグリフロジン未変化体の $AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} の対数値の LSMean の差（90%CI）は，それぞれ log（1.031）{log（1.003），log（1.059）} 及び log（1.044）{log（0.968），log（1.126）} であった．したがって，テネリグリプチン未変化体及びカナグリフロジン未変化体の $AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} の対数値の LSMean の差の 90%CI は，生物学的同等性判定基準である log（0.80）～log（1.25）の範囲内にあり，本剤投与と，MP-513 及び TA-7284 の併用投与は生物学的に同等であると判定された．

1.8.1.3　まとめ

テネリグリプチン 20 mg／カナグリフロジン 100 mg は，テネリア®錠 20 mg 又はカナグル®錠 100 mg 単剤のみで十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者において，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，本剤は安全性上大きな問題は認められなかった．更に本剤 1 錠と各単剤（MP-513 1 錠及び TA-7284 1 錠）併用投与は生物学的に同等であることが示された．

以上のこと及び類薬の承認内容を踏まえ，本剤の効能・効果（案）を 1.8.1.1 のとおり「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．」とした．

1.8.1.4　引用文献

1) Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. Diabetes Obes Metab. 2011;13:7-18.［資料番号：5.4―1］
2) Lamos EM, Younk LM, Davis SN. Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9(6):763-75.［資料番号：5.4―2］
3) Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Endocr Rev. 2011;32(4):515-31.［資料番号：5.4―3］

1.8.2　用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法・用量（案）

通常，成人には 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.

1.8.2.2　設定根拠

1.8.2.2.1　用法の設定根拠

(1)　投与回数

テネリア®錠及びカナグル®錠の添付文書を考慮し，投与回数は 1 日 1 回とした.

(2)　投与時期

長期投与試験（MT-2412-J01 試験），テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）及びカナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）における用法は，1 日 1 回朝食前に投与とした. 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, 本剤は安全性上大きな問題は認められなかった［1.8.1.2.2.1.1，1.8.1.2.2.1.2］.

また，日本人健康成人男性を対象に単回投与したときの食事の影響を検討した（MT-2412-J04 試験）. 空腹時投与に対する食後投与のテネリグリプチン未変化体の $AUC_{0\text{-}72h}$, C_{max}，$AUC_{0\text{-}\infty}$，平均滞留時間（以下，MRT）$_{0\text{-}\infty}$，末端消失相の消失速度定数（以下，K_{el}）及び末端消失相の半減期（以下，$t_{1/2}$）の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 0.928（0.894，0.964），0.758（0.643，0.894），0.941（0.904，0.979），1.086（1.004，1.175），0.921（0.831，1.021）及び 1.086（0.980，1.203）であり，最高血漿中濃度到達時間（以下 t_{max}）の LSMean の差（90%信頼区間）は 1.04（0.65，1.43）であった．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 K_{el} 及び $t_{1/2}$ は有意な差を認めなかったが，$AUC_{0\text{-}72h}$，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は低下し，t_{max} 及び $MRT_{0\text{-}\infty}$ 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 $AUC_{0\text{-}72h}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ 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ことから，テネリグリプチンの食事の影響の要因の一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．また，食後投与したとき及び空腹時投与したときのテネリグリプチン未変化体の血漿中濃度は, 投与 12 時間後以降ほぼ類似した経時推移を示した.

空腹時投与に対する食後投与のカナグリフロジン未変化体の $AUC_{0\text{-}72h}$，C_{max}，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$MRT_{0\text{-}\infty}$，K_{el} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，それぞれ 1.039（0.989，1.091），0.984（0.792，1.224），1.032（0.986，1.081），0.949（0.862，1.046），1.017（0.893，1.158）及び 0.983（0.864，1.120）であり，t_{max} の LSMean の差（90%信頼区間）は-0.47（-1.14，0.20）であった．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．また，食後投与したとき及び空腹時投与したときのカナグリフロジン未変化体の血漿中濃度は，投与 12 時間後以降はほぼ類似した経時推移を示した．

以上より，本剤 1 錠投与後のテネリグリプチン未変化体の薬物動態は食事の影響を受けることが示唆されたが，吸収量に大きな影響を与えないと考えられた．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．

これらのことから本剤 1 錠を単回経口投与した際の食事の影響は，テネリグリプチン未変化体の C_{max} の低下を除きわずかであり，本剤は食事により臨床的意義のある影響は受けないと考えられた．

(3)　用法設定根拠のまとめ

テネリグリプチン 20 mg／カナグリフロジン 100 mg は，テネリア®錠 20 mg 又はカナグル®錠 100 mg 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 20 mg／カナグリフロジン 100 mg 1 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．

1.8.2.2.2　用量の設定根拠

テネリア®錠 20 mg 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 20 mg を 1 日 1 回経口投与する．なお，効果不十分な場合には，経過を十分に観察しながら 40 mg 1 日 1 回に増量することができる．」である．一方，カナグル®錠 100 mg 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 100 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する．」である．

テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg 併用時の医療現場における投与量について，カナグル®錠 100 mg の特定使用成績調査（長期使用に関する調査及び高齢者に関する調査）を用いて検討した．

カナグル®錠 100 mg の長期使用に関する特定使用成績調査の中間データ（2015 年 9 月 28 日カットオフ）では，調査票収集被験者において，テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg 併用患者 34 名のうち，テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg をそれぞれ 20 mg/日及び 100 mg/日で服用した被験者は 30 名（88.2%）であり，40 mg/日及び 100 mg/日で服用した被験者は 4 名（11.8%）であった．

カナグル®錠 100 mg の高齢者に関する特定使用成績調査の中間データ（2015 年 9 月 28 日カットオフ）では，調査票収集被験者において，テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg 併用患者 189 名のうち，テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg をそれぞれ 20 mg/日及び 100 mg/日で服用した被験者は 169 名（89.4%）であり，40 mg/日及び 100 mg/日で服用した被験者は 20 名（10.6%）であった．

11

以上より，医療現場において，テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg 併用患者において，テネリア®錠 20 mg を 20 mg/日で服用している患者が多く，カナグリフロジンとテネリグリプチンの併用による薬物相互作用はないことから，本剤の用量はテネリグリプチン 20 mg／カナグリフロジン 100 mg が妥当であると考えた．

テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg 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），テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）及びカナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）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［1.8.1.2.2.1.1，1.8.1.2.2.1.2］．

1.8.2.3　まとめ

テネリグリプチン 20 mg／カナグリフロジン 100 mg は，1 日 1 回朝食前投与により良好な血糖コントロール改善作用が認められた．また，投与に際して食事の影響を考慮する必要はないことから，朝食前及び朝食後投与のいずれでも可能と考えた．テネリア®錠及びカナグル®錠の添付文書を考慮し，本剤の用法・用量（案）を 1.8.2.1 のとおり設定した．

1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定の根拠

使用上の注意(案)	設定根拠
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，1 型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない.〕 (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.〕	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.
＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ (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. (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 20 mg）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 100 mg）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 20 mg）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 100 mg）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. (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し，1 型糖尿病の患者には投与をしないこと. (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.（「重要な基本的注意（9)」,「薬物動態」の項参照） (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ので投与の必要性を慎重に判断すること.（「重要な基本的注意（9)」,「薬物動態」の項参照） (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.	(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 (2),(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，本薬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. (3)～(5) カナグル®錠の添付文書に合わせて設定した.

13

1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)　高度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない.（「薬物動態」の項参照）〕 (2)　心不全（NYHA 分類 III～IV）のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない.〕 (3)　他の糖尿病用薬（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）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある.（「重要な基本的注意」，「相互作用」，「重大な副作用」の項参照）〕 (4)　次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある.〕 1)　脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2)　栄養不良状態，飢餓状態，不規則な食事摂取，食事摂取量の不足又は衰弱状態 3)　激しい筋肉運動 4)　過度のアルコール摂取者 (5)　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）〔脱水を起こすおそれがある.（「重要な基本的注意」，「相互作用」，「重大な副作用」，「高齢者への投与」の項参照）〕 (6)　中等度腎機能障害患者（「重要な基本的注意（2）及び（9）」，「薬物動態」の項参照） (7)　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.（「重要な基本的注意」の項参照）〕 (8)　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.（「重大な副作用」の項参照）〕 (9)　QT 延長を起こしやすい患者（重度の徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者，うっ血性心不全等の心疾患のある患者，低カリウム血症の患者等）〔QT 延長を起こすおそれがある.（「重要な基本的注意」，「薬物動態」の項参照）〕	(1),(2) テネリア®錠の添付文書に合わせて設定した. (3) カナグル®錠の添付文書に合わせて設定した. (4) 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. (5)～(7) カナグル®錠の添付文書に合わせて設定した. (8),(9) テネリア®錠の添付文書に合わせて設定した.
2.　重要な基本的注意 (1)　本剤の使用にあたっては，患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること．特に，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おそれがある．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による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤と併用する場合には，これらの薬剤の減量を検討すること．（「慎重投与」，「相互作用」，「重大な副作用」の項参照） (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．脱水，血圧低下等の異常が認められた場合は，休薬や補液等の適切な処置を行うこと．特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者，腎機	(1) 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. また，テネリア®錠及びカナグル®錠は，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した臨床試験を実施していたが，インスリン製剤を併用した臨床試験は実施していなかった．テネリア®錠とインスリン製剤との併用試験（3000-A15 試験）及びカナグル®錠とインスリン製剤との併用試

14

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．（「慎重投与」,「相互作用」,「重大な副作用」,「その他の副作用」,「高齢者への投与」の項参照）	験（TA-7284-11 試験）の結果が得られたことから，その結果に基づき，本剤とインスリン製剤との併用時の安全性を検討し，注意喚起が必要であると判断した［2.5.5.7.1.3］ため設定した．
(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，尿路感染を起こし，腎盂腎炎，敗血症等の重篤な感染症に至ることがある．また，腟カンジダ症等の性器感染を起こすことがある．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．（「慎重投与」,「重大な副作用」,「その他の副作用」の項参照）	(2),(3) カナグル®錠の添付文書に合わせて設定した．
(4) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること．糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等，糖尿病類似の症状（腎性糖尿，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること．	(4)～(7) 糖尿病薬の一般的な注意事項として設定した．
(5) 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．	
(6) 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．	
(7) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合があり，また，患者の不養生，感染症の合併等により効果がなくなったり，不十分となる場合があるので，食事摂取量，血糖値，感染症の有無等に留意の上，常に投与継続の可否，薬剤の選択等に注意すること．	
(8) 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．	(8) 本剤と他の糖尿病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．
(9) 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．	(9) テネリア®錠の添付文書に合わせて設定した．
(10) 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 45 mL/min/1.73m^2 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること．（「慎重投与」の項参照）	(10)～(13)カナグル®錠の添付文書に合わせて設定した．
(11) 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，ケトーシスがあらわれ，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．（「重大な副作用」,「その他の副作用」の項	

15

参照） 1) 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．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． 2) 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． 3) 患者に対し，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）について説明するとともに，これら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よう指導すること． (12) 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． (13) 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． (14) 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．（「重大な副作用」の項参照） (15) 本剤の有効成分であるテネリグリプチンにより，QT 延長等の副作用が発現するおそれがあるので，QT 延長又はその既往のある患者（先天性 QT 延長症候群等），Torsades de pointes の既往のある患者では投与を避けることが望ましい．（「薬物動態」の項参照）	(14)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． (15)テネリア®錠の添付文書に合わせて設定した．

16

3.　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，未変化体の尿中排泄率は14.8～22.1%であった．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，未変化体の尿中排泄率は1%未満であった．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．（「薬物動態」の項参照）

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．

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**	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おそれがある．これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤の減量を検討すること．（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照） 低血糖症状が認められた場合には，通常はショ糖を投与し，α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること．	血糖降下作用が増強される．
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**	更に血糖が低下する可能性があるため，血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること．	血糖降下作用が増強される．
血糖降下作用を減弱する薬剤 **アドレナリン** **副腎皮質ホルモン** **甲状腺ホルモン等**	血糖が上昇する可能性があるため，血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること．	血糖降下作用が減弱される．
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．
ジゴキシン	カナグリフロジン300mgとの併用によりジゴキシンのC_{max}及びAUCがそれぞれ	カナグリフロジンのP-糖蛋白質阻害作用

17

	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.	による.
リファンピシン，フェニトイン，フェノバルビトール，リトナビル等	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**	左記薬剤とカナグリフロジンの併用により，利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため，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.

18

4.　副作用 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，血中ケトン体増加，外陰部腟カンジダ症，便秘，口渇等であった.（承認時） **(1) 重大な副作用** **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，スルホニルウレア系薬剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ，意識消失を来た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．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剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがあることから，これらの薬剤の減量を検討すること．また，他の糖尿病薬を併用しない場合でも低血糖症状が報告されている．低血糖症状が認められた場合には，糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと.（「慎重投与」,「重要な基本的注意（1）」,「相互作用」,「臨床成績」の項参照） **2)　脱水**（頻度不明）: 脱水があらわれることがあるので，適度な水分補給を行うよう指導し，観察を十分に行うこと．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ので，十分注意すること.（「慎重投与」,「重要な基本的注意」,「相互作用」,「高齢者への投与」の項参照） **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ので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと.（「重要な基本的注意」の項参照） **4)　腎盂腎炎，敗血症**（頻度不明）: 腎盂腎炎があらわれ，敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと.（「重要な基本的注意（3）」の項参照） **5)　腸閉塞**（頻度不明）: 腸閉塞があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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.（「慎重投与」の項参照） **6)　肝機能障害**（頻度不明）: AST(GOT)，ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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. **7)　間質性肺炎**（頻度不明）: 間質性肺炎があらわれるこ	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記載した. (1) 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.

19

とがあるので，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． **8) 類天疱瘡**（頻度不明）：類天疱瘡があらわれることがあるので，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．	8)「「使用上の注意」の改訂について」（平成 28 年 11 月 22 日付け薬生安発 1122 第 1 号別紙 5）に基づき設定した．
(2) その他の副作用 副作用が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと． 頻度／種類 / 1%以上 / 0.1～1%未満 **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 **耳** / / 耳不快感 **生殖器** / 外陰部腟カンジダ症 / 亀頭包皮炎，外陰腟そう痒症 ，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 **その他** / / 熱中症	(2) 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記載した．
5. 高齢者への投与 (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．（「重要な基本的注意（2)」の項参照） (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．	(1) 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． (2) カナグル®錠の添付文書に合わせて設定した．
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，本剤を投与せず，インスリン製剤等を使用すること．〔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．また，動物実験（ラット）でテネリグリプチン及びカナグリフロジンが胎児へ移行することが報告されている．〕 (2) 授乳中の婦人には，本剤投与中は授乳を避けさせること．〔動物実験（ラット）でテネリグリプチン及びカナグリフロジンの乳汁中への移行が報告されている．〕	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．
7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）．	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．

20

8.　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．	カナグル®錠の添付文書に合わせて設定した．
9.　適用上の注意 **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．〔PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．〕	PTP 包装の薬剤服用時の一般的注意喚起として，日薬連発日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付）に基づき設定した．
10.　その他の注意 (1) 海外臨床試験においてテネリグリプチン 160 mg を 1 日 1 回投与したときに QT 延長が報告されている．（「薬物動態」の項参照） (2) 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，75 mg/kg/日投与で尾，四肢及び耳介等に表皮剥脱・痂皮・潰瘍等の皮膚症状が認められた．このときの $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，1 日 40 mg をヒトに投与したときの約 45 倍に達していた．なお，同様の毒性所見は，他の動物種（ラット，マウス及びウサギ）及びヒトでは報告されていない． (3) 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 100 mg/kg/日）において，10 mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫，100 mg/kg/日の雌雄で副腎に褐色細胞腫及び腎臓に尿細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 10 mg/kg/日（雄）又は 100 mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は，最大臨床推奨用量（1 日 1 回 100 mg）の約 6 倍又は約 84 倍であった．	(1),(2) テネリア®錠の添付文書に合わせて設定した． (3) カナグル®錠の添付文書に合わせて設定した．

21

1.8.4　添付文書（案）

添付文書（案）は次ページ以降に示した.

22

＊最新の添付文書をご参照ください

添付文書（案）

2017 年 5 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
873969

選択的 DPP-4 阻害剤/SGLT2 阻害剤 配合剤　—2 型糖尿病治療剤—

処方箋医薬品注)

カナリア®配合錠

CANALIA® Combination Tablets

（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）

承認番号	
薬価収載	201●年●月
販売開始	201●年●月
国際誕生	201●年●月

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，1 型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない．〕
(3) 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない．〕

【組成・性状】

販売名	カナリア配合錠
有効成分・含量（1 錠中）	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 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）
添加物	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
性状・剤形	うすい橙色・フィルムコーティング錠
外形	
規格	直径(mm) 8.6　厚さ(mm) 4.5　重量(mg) 244

【効能・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．

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
(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．
(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．
(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し，1 型糖尿病の患者には投与をしないこと．
(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．（「重要な基本的注意（10）」，「薬物動態」の項参照）
(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ので投与の必要性を慎重に判断すること．（「重要な基本的注意（10）」，「薬物動態」の項参照）
(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．

【用法・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 20mg/100mg）を朝食前又は朝食後に経口投与する．

【使用上の注意】
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 高度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない．（「薬物動態」の項参照）〕
(2) 心不全（NYHA 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．〕
(3) 他の糖尿病用薬（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）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある．（「重要な基本的注意」，「相互作用」，「重大な副作用」の項参照）〕
(4) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある．〕
1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
2) 栄養不良状態，飢餓状態，不規則な食事摂取，食事摂取量の不足又は衰弱状態
3) 激しい筋肉運動
4) 過度のアルコール摂取者
(5) 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）〔脱水を起こすおそれがある．（「重要な基本的注意」，「相互作用」，「重大な副作用」，「高齢者への投与」の項参照）〕
(6) 中等度腎機能障害患者（「重要な基本的注意（2）及び（10）」，「薬物動態」の項参照）
(7) 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．（「重要な基本的注意」の項参照）〕
(8) 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．（「重大な副作用」の項参照）〕
(9) QT 延長を起こしやすい患者（重度の徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者，うっ血性心不全等の心疾患のある患者，低カリウム血症の患者等）〔QT 延長を起こすおそれがある．（「重要な基本的注意」，「薬物動態」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意
(1) 本剤の使用にあたっては，患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること．特に，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おそれがある．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による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤と併用する場合には，これらの薬剤の減量を検討すること．（「慎重投与」，「相互作用」，「重大な副作用」の項参照）
(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．脱水，血圧低下等の異常が認められた場合は，休薬や補液等の適切な処置を行うこと．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．（「慎重投与」，「相互作用」，「重大な副作用」，「その他の副作用」，「高齢者への投与」の項参照）
(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，尿路感染を起こし，腎盂腎炎，敗血症等の重篤な感染症に至ることがある．また，膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある．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．（「慎重投与」，「重大な副作用」，「その他の副作用」の項参照）

(4) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること．糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等，糖尿病類似の症状（腎性糖尿，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること．

(5) 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．

(6) 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．

(7) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合があり，また，患者の不養生，感染症の合併等により効果がなくなったり，不十分となる場合があるので，食事摂取量，血糖値，感染症の有無等に留意の上，常に投与継続の可否，薬剤の選択等に注意すること．

(8) 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．

(9) 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．

(10)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/1.73m^2 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること．（「慎重投与」の項参照）

(11)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，ケトーシスがあらわれ，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．（「重大な副作用」，「その他の副作用」の項参照）

1) 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．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．

2) 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．

3) 患者に対し，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）について説明するとともに，これら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よう指導すること．

(12)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．

(13)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．

(14)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．（「重大な副作用」の項参照）

(15)本剤の有効成分であるテネリグリプチンにより，QT 延長等の副作用が発現するおそれがあるので，QT 延長又はその既往のある患者（先天性 QT 延長症候群等），Torsades de pointes の既往のある患者では投与を避けることが望ましい．（「薬物動態」の項参照）

3. 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，未変化体の尿中排泄率は 14.8～22.1%であった．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，未変化体の尿中排泄率は 1%未満であった．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．（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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**	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おそれがある．これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤の減量を検討すること．（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照） 低血糖症状が認められた場合には，通常はショ糖を投与し，α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること．	血糖降下作用が増強される．
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**	更に血糖が低下する可能性があるため，血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること．	血糖降下作用が増強される．
血糖降下作用を減弱する薬剤 **アドレナリン** **副腎皮質ホルモン** **甲状腺ホルモン等**	血糖が上昇する可能性があるため，血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること．	血糖降下作用が減弱される．
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．
ジゴキシン	カナグリフロジン 300mg との併用によりジゴキシンの 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．
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	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**	左記薬剤とカナグリフロジンの併用により，利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため，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．

4. 副作用

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，血中ケトン体増加，外陰部腟カンジダ症，便秘，口渇等であった．（承認時）

(1) 重大な副作用

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，意識消失を来た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．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

が増加するおそれがあることから，これらの薬剤の減量を検討すること．また，他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症が報告されている．低血糖症状が認められた場合には，糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと．(「慎重投与」，「重要な基本的注意（1）」，「相互作用」，「臨床成績」の項参照)

2) **脱水**（頻度不明）：脱水があらわれることがあるので，適度な水分補給を行うよう指導し，観察を十分に行うこと．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ので，十分注意すること．（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「相互作用」，「高齢者への投与」の項参照）

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ので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意」の項参照）

4) **腎盂腎炎，敗血症**（頻度不明）：腎盂腎炎があらわれ，敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと．（「重要な基本的注意（3）」の項参照）

5) **腸閉塞**（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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．（「慎重投与」の項参照）

6) **肝機能障害**（頻度不明）：AST(GOT)，ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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．

7) **間質性肺炎**（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので，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．

8) **類天疱瘡**（頻度不明）：類天疱瘡があらわれることがあるので，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．

(2) その他の副作用

以下の副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．

種類＼頻度	1%以上	0.1～1%未満
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
耳		耳不快感
生殖器	外陰部腟カンジダ症	亀頭包皮炎，外陰腟そう痒症，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
その他		熱中症

5. 高齢者への投与

(1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．（「重要な基本的注意（2）」の項参照）

(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．

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，本剤を投与せず，インスリン製剤等を使用すること．〔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．また，動物実験（ラット）でテネリグリプチン及びカナグリフロジンが胎児へ移行することが報告されている．〕

(2) 授乳中の婦人には，本剤投与中は授乳を避けさせること．〔動物実験（ラット）でテネリグリプチン及びカナグリフロジンの乳汁中への移行が報告されている．〕

7. 小児等への投与

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

8. 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．

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

(1) 海外臨床試験においてテネリグリプチン 160mg を 1 日 1 回投与したときに QT 延長が報告されている．（「薬物動態」の項参照）

（本剤の有効成分であるテネリグリプチンの承認された用法及び用量は 20mg 又は 40mg を 1 日 1 回である．）

(2) 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 $AUC_{0\text{-}24h}$ 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．

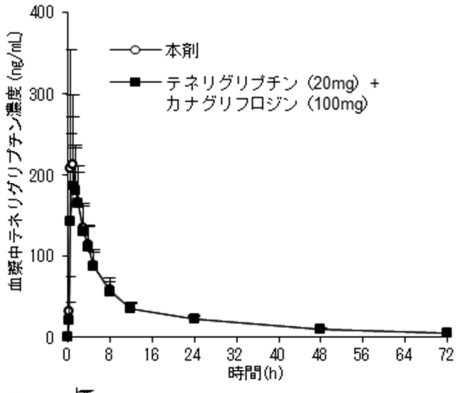
(3) 雌雄ラットを用いたカナグリフロジンの 2 年間反復投与がん原性試験（10, 30 及び 100mg/kg/日）において，10mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫，100mg/kg/日の雌雄で副腎に褐色細胞腫及び腎臓に尿細管腫瘍の発生頻度の増加が認められた．ラットにカナグリフロジン 10mg/kg/日（雄）又は 100mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は，最大臨床推奨用量（1 日 1 回 100mg）の約 6 倍又は約 84 倍であった．

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性を対象に本剤又は単剤併用投与時の生物学的同等性試験のデータは以下の図表のとおりであり，生物学的同等性が認められた [1)]．



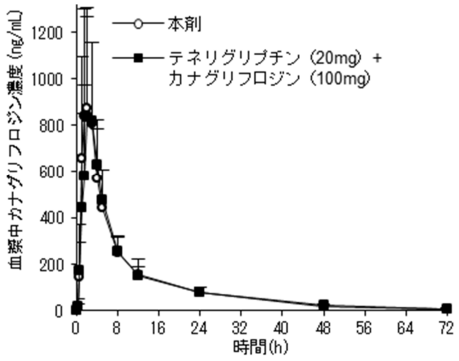


図　健康成人男性に本剤又はテネリグリプチン 20mg/カナグリフロジン 100mg の併用で単回経口投与したときの血漿中濃度推移（上：血漿中テネリグリプチン濃度，下：血漿中カナグリフロジン濃度）（平均値+標準偏差，n=24）

表　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)	$AUC_{0\text{-}72h}$ (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) 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 10 分後（食後投与）に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった．

表　健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max}(ng/mL)	$AUC_{0\text{-}72h}$(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，平均値（標準偏差），t_{max} は中央値（最小値－最大値）

2. 蛋白結合率

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*）[2]．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*）[3]．

3. 代謝

テネリグリプチン

(1) 健康成人(外国人, 6 例)に, [^{14}C]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 $AUC_{0\text{-}\infty}$に対するテネリグリプチン，M1，M2，M3，M4 及び M5 の $AUC_{0\text{-}\infty}$ の割合はそれぞれ 71.1%，14.7%，1.3%，1.3%，0.3%及び 1.1%であった[4]．

(2) テネリグリプチンの代謝には主に CYP3A4 及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO1 及び FMO3）が関与した．また，CYP2D6，3A4 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 467.2μmol/L），CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C8/9，2C19 及び 2E1 に対して阻害作用を示さず，CYP1A2 及び 3A4 を誘導しなかった（*in vitro*）[5]．

カナグリフロジン

(1) 健康成人(外国人, 6 例)に, [^{14}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[6]．

（本剤の有効成分であるカナグリフロジンの承認された用法及び用量は 100mg を 1 日 1 回である．）

(2) 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 2B4 が，酸化代謝には主に CYP3A4 次いで 2D6 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（IC_{50}値：16，75，80 及び 27μmol/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（IC_{50}値：91 及び 50μmol/L），UGT1A4，1A9 及び 2B7 に対して阻害作用を示さなかった（*in vitro*）[7]．

4. 排泄

テネリグリプチン

(1) 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[8]．

(2) 健康成人（外国人，6 例）に，[^{14}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 216 時間までに投与放射能の 45.4%が尿中に，46.5%が糞中に排泄された．また，投与後 120 時間までの投与量に対する未変化体，M1，M2 及び M3 の累積尿中排泄率は，それぞれ 14.8%，17.7%，1.4%，1.9%であり，未変化体，M1，M3，M4 及び M5 の累積糞中排泄率は，それぞれ 26.1%，4.0%，1.6%，0.3%及び 1.3%であった[4]．

(3) テネリグリプチンは P-糖蛋白質の基質であり，弱い阻害作用（99μmol/L で 42.5%阻害）を示した[9]．また，有機アニオントランスポーターOAT3 に対して弱い阻害作用（IC_{50} 値：99.2μmol/L）を示した（*in vitro*）[10]．

カナグリフロジン

(1) 健康成人(外国人, 6 例)に, [^{14}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[6]．

（本剤の有効成分であるカナグリフロジンの承認された用法及び用量は 100mg を 1 日 1 回である．）

(2) カナグリフロジンは P-糖蛋白質, 多剤耐性関連蛋白質 2 及び乳がん耐性蛋白質の基質であり，P-糖蛋白質及び多剤耐性関連蛋白質 2 に対して弱い阻害作用（IC_{50} 値：19.3μmol/L 及び 21.5μmol/L）を示した（*in vitro*）[11]．

5. 腎機能障害者

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，$AUC_{0\text{-}\infty}$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，末期腎不全罹患者（8 例）の $AUC_{0\text{-}43h}$ 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[12]．

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/1.73m^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 $AUC_{0\text{-}\infty}$は腎機能正常 2 型糖尿病患者（eGFR ≥80mL/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 86.592g [75.612 - 97.572]及び 61.017g [49.362 - 72.671]であった[13]．

(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/1.73m^2，10 例），中等度腎機能障害者（eGFR 30～59mL/min/1.73m^2，9 例）及び高度腎機能障害者（eGFR 15～29mL/min/1.73m^2，10 例）のカナグリフロジンの C_{max} は正常腎機能者（eGFR≥90mL/min/1.73m^2，3 例）と比較して，それぞれ約 27%，約 9%及び約 10%低下した．また，$AUC_{0\text{-}\infty}$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[13]．

（本剤の有効成分であるカナグリフロジンの承認された用法及び用量は 100mg を 1 日 1 回である．）

6. 肝機能障害者

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，$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 1.46 倍及び約 1.59 倍であった [14]．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（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 [15]．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．

（本剤の有効成分であるカナグリフロジンの承認された用法及び用量は 100mg を 1 日 1 回である．）

7. 高齢者における薬物動態

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 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 [16]．

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 [17]．

8. 薬物相互作用

テネリグリプチン（外国人のデータ）[18]

表　テネリグリプチンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬用量	テネリグリプチン用量 a)	テネリグリプチ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}
ケトコナゾール	400mg	20mg	1.37 (1.25－1.50)	1.49 (1.39－1.60)

a) 本剤の有効成分であるテネリグリプチンの承認された用法及び用量は 20mg 又は 40mg を 1 日 1 回である．
カナグリフロジン*，ピオグリダゾン*，グリメピリド*及びメトホルミンは，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．
*カナグリフロジン，ピオグリダゾン，グリメピリドは日本人のデータ

カナグリフロジン（外国人のデータ）[19]

表　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 b)	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}	$AUC_{0-\infty}$
リファンピシン	600mg	300mg	0.72 (0.61－0.84)	0.49 (0.44－0.54)

b) 本剤の有効成分であるカナグリフロジンの承認された用法及び用量は 100mg を 1 日 1 回である．
テネリグリプチン*，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）及びヒドロクロロチアジドは，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．
*テネリグリプチンは日本人のデータ

表　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 b)	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_{0-24h}
ジゴキシン	0.25mg	300mg	1.36 (1.21－1.53)	1.20 (1.12－1.28)

b) 本剤の有効成分であるカナグリフロジンの承認された用法及び用量は 100mg を 1 日 1 回である．
テネリグリプチン*，グリベンクラミド（グリブリド），メトホルミン，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カリウムは，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．
*テネリグリプチンは日本人のデータ

9. 心電図に対する影響（外国人のデータ）

健康成人にテネリグリプチンとして 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）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 [20]．

（本剤の有効成分であるテネリグリプチンの承認された用法及び用量は 20mg 又は 40mg を 1 日 1 回である．）

【臨床成績】

1. テネリグリプチン上乗せ検証的試験

食事療法及び運動療法に加えて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）を対象に，テネリグリプチン又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間投与した．結果は次表のとおりであった．本試験において低血糖の副作用は認められなかった [21]．

表　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（24 週時）の結果

	カナグリフロジン 100mg +プラセボ		カナグリフロジン 100mg +テネリグリプチン 20mg		
	投与前	投与前からの変化量	投与前	投与前からの変化量	プラセボとの差
HbA1c(%)	8.09±0.85 (n=77)	0.00±0.08	7.98±0.80 (n=77)	-0.94±0.08	-0.94±0.11# [-1.16, -0.72]
空腹時血糖(mg/dL)	151.0±25.0 (n=76)	10.0±2.8	148.5±21.2 (n=77)	-5.6±2.7	-15.6±3.9# [-23.3, -7.9]
食事負荷後 2 時間血糖(mg/dL)	232.6±45.6 (n=65)	2.3±4.5	232.2±44.7 (n=73)	-35.3±4.3	-37.6±6.2# [-49.9, -25.2]

投与前：平均値±標準偏差，投与前からの変化量及びプラセボとの差：調整済み平均値±標準誤差 #p<0.001，［ ］は両側 95%信頼区間 HbA1c：NGSP 値

2. カナグリフロジン上乗せ検証的試験

食事療法及び運動療法に加えて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）を対象に，カナグリフロジン又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間投与した．結果は次表のとおりであった．本試験において低血糖の副作用は認められなかった [22]．

表　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（24 週時）の結果

	テネリグリプチン 20mg +プラセボ		テネリグリプチン 20mg +カナグリフロジン 100mg		
	投与前	投与前からの変化量	投与前	投与前からの変化量	プラセボとの差
HbA1c(%)	7.87±0.83 (n=68)	-0.10±0.10	8.18±0.90 (n=70)	-0.97±0.10	-0.88±0.14# [-1.15, -0.60]
空腹時血糖(mg/dL)	167.0±33.6 (n=67)	3.9±3.5	173.9±30.6 (n=69)	-34.9±3.4	-38.8±4.9# [-48.5, -29.2]
食事負荷後 2 時間血糖(mg/dL)	247.1±56.0 (n=61)	-9.2±5.1	256.1±45.6 (n=67)	-60.1±4.9	-50.9±7.1# [-64.9, -36.9]

投与前：平均値±標準偏差，投与前からの変化量及びプラセボとの差：調整済み平均値±標準誤差 #p<0.001，［ ］は両側 95%信頼区間 HbA1c：NGSP 値

3. 長期投与試験

食事療法及び運動療法に加えて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）を対象に，カナグリフロジンを 1 日 1 回 52 週間投与した．テネリグリプチン 20mg＋カナグリフロジン 100mg 併用投与により，HbA1c 値（NGSP 値）が低下し 52 週間にわたって安定した血糖コントロールが得られた．52 週時における投与前からの HbA1c 値（NGSP 値）の変化量（平均値±標準偏差）は-0.99±0.84%であった．低血糖の副作用発現率は 1.3%（2 例/153 例）であった [23]．

【薬効薬理】

2 型糖尿病モデルである Zucker Diabetic Fatty（ZDF）ラットを用いた糖負荷試験において，テネリグリプチン及びカナグリフロジンの単回併用投与は，それぞれの単独投与と比較して，血漿中活性型グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）濃度を増加させ，血糖値上昇の抑制を増強した [24]．

テネリグリプチン

1. 作用機序

GLP-1 は，食事に応答して消化管から分泌され，膵臓からのインスリン分泌を促進し，グルカゴン分泌を抑制することで，食後血糖を調節している[25]．テネリグリプチンは，ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）活性の阻害により GLP-1 の分解を抑制し，活性型 GLP-1 の血中濃度を増加させることにより，血糖低下作用を発揮する[26]．

2. 薬理作用

(1) DPP-4 阻害作用及び GLP-1 分解抑制作用

1) テネリグリプチンはヒト血漿中 DPP-4 活性を濃度依存的に阻害し，その IC_{50} 値は 1.75nmol/L であった（*in vitro*）[26]．
2) テネリグリプチンはラット血漿中の活性型 GLP-1 の分解を濃度依存的に抑制した（*in vitro*）[26]．
3) インスリン抵抗性及び耐糖能異常を示す肥満モデルである Zucker Fatty ラットを用いた糖負荷試験において，テネリグリプチンは単回投与により血漿中活性型 GLP-1 濃度及び血漿中インスリン濃度を増加させた[26]．
4) 2 型糖尿病患者において，テネリグリプチン 20mg の 1 日 1 回投与は血漿中 DPP-4 活性を阻害し，血漿中活性型 GLP-1 濃度を増加させた[27]．

(2) 耐糖能改善作用

インスリン抵抗性及び耐糖能異常を示す肥満モデルである Zucker Fatty ラットを用いた糖負荷試験において，テネリグリプチンは単回投与により血糖値上昇を抑制した[26]．

2 型糖尿病患者において，テネリグリプチン 20mg の 1 日 1 回投与は，朝食，昼食及び夕食後血糖並びに空腹時血糖を改善した[27]．

カナグリフロジン

1. 作用機序

ナトリウムーグルコース共輸送体 2（SGLT2）は腎臓で近位尿細管に限局して分布しており，糸球体ろ過されたグルコースの大部分を血液中に再吸収させる役割を担っている[28]．カナグリフロジンは，SGLT2 を選択的に阻害し，腎臓でのグルコースの再吸収を抑制することで，血中に過剰に存在するグルコースを尿糖として排泄し血糖低下作用を発揮する．

2. 薬理作用

(1) SGLT2 阻害作用

カナグリフロジンはヒト SGLT2 を選択的に阻害する（IC_{50} 値：4.2nmol/L）（*in vitro*）[29]．

(2) 腎糖再吸収阻害作用

ZDF ラットにおいて，カナグリフロジンは単回経口投与により，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を示した[29]．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[30]．

※腎糖再吸収量（糸球体グルコースろ過量と尿中グルコース排泄量の差）の媒体投与群に対する阻害率

(3) 糖代謝改善作用

ZDF ラットにおいて，カナグリフロジンは単回経口投与により，血糖低下作用を示した[29]．

同モデルにおいて，カナグリフロジンは 4 週間反復経口投与により，HbA1c 低下作用を示した．反復投与後の経口糖負荷試験では，血糖値上昇の抑制が認められた[31]．

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[32]．

【有効成分に関する理化学的知見】

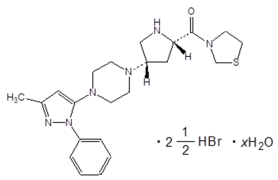
一般名：テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物
(Teneligliptin Hydrobromide Hydrate)

化学名：
{(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

分子式：$C_{22}H_{30}N_6OS \cdot 2\frac{1}{2}HBr \cdot \chi H_2O$

分子量：628.86（無水物）

構造式：



性状：

白色の粉末である．

水に溶けやすく，メタノールにやや溶けやすく，エタノール（99.5）にやや溶けにくく，アセトニトリルに溶けにくい．

融点：約 201℃（分解）

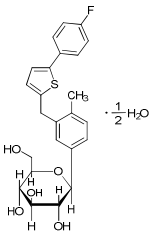
一般名：カナグリフロジン水和物
（Canagliflozin Hydrate）

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

分子式：$C_{24}H_{25}FO_5S \cdot \frac{1}{2}H_2O$

分子量：453.52

構造式：



性状：

白色～微黄白色の粉末である．

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．

融点：101.7℃

【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．

【包装】

カナリア配合錠　：100 錠（10 錠×10）
500 錠（バラ）

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1) 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）
2) 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）
3) 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）
4) Nakamaru, Y., et al. : Xenobiotica. 2014 ; **44**(3): 242-253
5) 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）
6) 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）
7) 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）
8) 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）
9) 田辺三菱製薬（株）：テネリグリプチンの P-糖蛋白関する試験（社内資料）
10) 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）
11) 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）
12) 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）
13) 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）
14) 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）
15) 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）
16) 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）
17) 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）
18) Nakamaru, Y., et al. : Clin Ther. 2014 ; 36(5): 760-769
19) 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）
20) 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）
21) 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(1)（社内資料）
22) 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）
23) 田辺三菱製薬（株）：2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（社内資料）
24) Oguma, T., et al. : J Pharmacol Sci. 2015; 127(4): 456-461
25) Kreymann, B., et al. : Lancet. 1987; 330(8571): 1300-1304
26) Fukuda-Tsuru, S., et al. : Eur J Pharmacol. 2012; 696(1-3): 194-202
27) Eto, T., et al. : Diabetes Obes Metab. 2012; 14 (11): 1040-1046
28) Mather, A., Pollock, C. : Kidney Int. 2011; 79(suppl.120): S1-S6
29) Kuriyama, C., et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014; 351(2): 423-431
30) 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）
31) 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）
32) Inagaki, N., et al. : Expert Opin Pharmacother. 2014; 15(11): 1501-1515

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい.

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町 3-2-10
電話　0120-753-280

製造販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町 3-2-10

カナリア®配合錠
製造販売承認申請書添付資料
第 1 部（モジュール 1）

1.9　一般的名称に係る文書

田辺三菱製薬株式会社

1

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　テネリグリプチン

1.9.1.1　INN

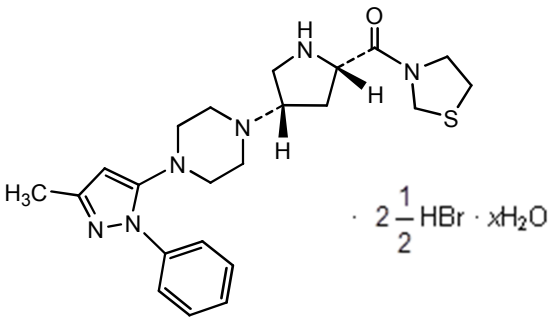
Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances（r-INN）として，WHO Drug Information, Vol.23, No.1, 2009, List 61 (p.78)に以下のとおり示された.

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

1.9.1.2　JAN

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

JAN（日本名）：テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物
JAN（英名）　：Teneligliptin Hydrobromide Hydrate



1.9.2　カナグリフロジン

1.9.2.1　INN

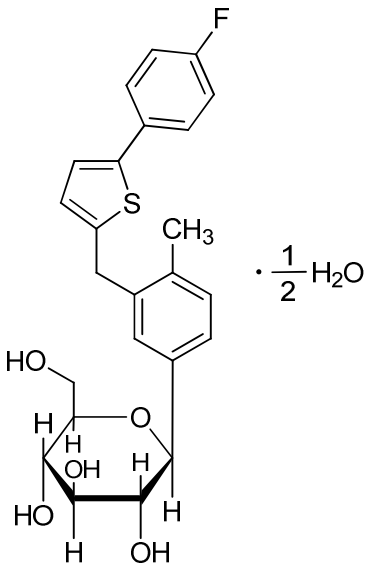
Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (r-INN)として，WHO Drug Information, Vol.24, No.3, 2010, List 64 (p.263)に以下のとおり示された.

r-INN　：canagliflozin
化学名：(1*S*)-1,5-anhydro-1-*C*-(3-{[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl]methyl}-4-methylphenyl)-D-glucitol

1.9.2.2　JAN

本邦における医薬品一般的名称（JAN）は,「医薬品の一般的名称について（平成 23 年 11 月 25 日薬食審査発 1125 第 4 号　厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）」により，以下のとおり定められた.

JAN（日本名）：カナグリフロジン水和物
JAN（英名）　：Canagliflozin Hydrate



3

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 61

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–96) and Recommended (1–57) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 12, 2007* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 61

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–96) et recommandées (1–57) dans la *Liste récapitulative No. 12, 2007* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 61

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–96) y Recomendadas (1–57) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 12, 2007* (disponible sólo en CD-ROM).

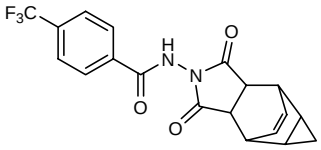
tecovirimatum

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

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

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

$C_{19}H_{15}F_3N_2O_3$



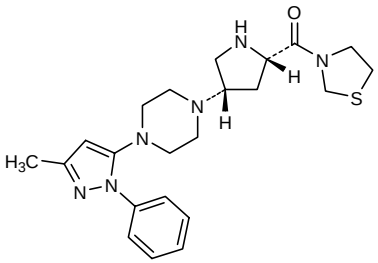
teneligliptinum

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

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

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

$C_{22}H_{30}N_6OS$



tildipirosinum

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

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

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

写

薬食審査発 1111 第 1 号
平成 22 年 11 月 11 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

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

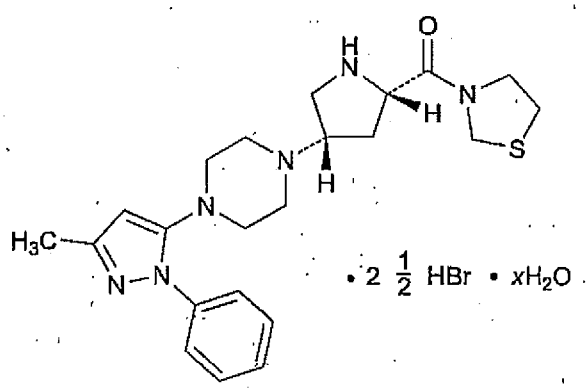
なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

別表２　INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2）

登録番号：　**21-3-B4**

JAN（日本名）：テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物

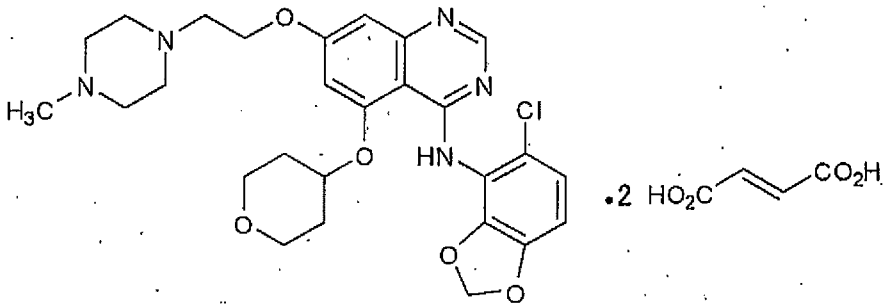
JAN（英　名）：Teneligliptin Hydrobromide Hydrate



登録番号：**21-4-B3**

JAN（日本名）：サラカチニブフマル酸塩

JAN（英　名）：Saracatinib Fumarate



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 64

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–101) and Recommended (1–62) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 13, 2009* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 64

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–101) et recommandées (1–62) dans la *Liste récapitulative No. 13, 2009* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

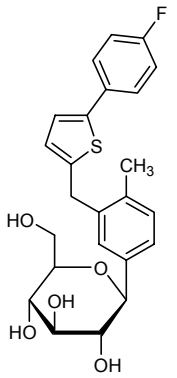
Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 64

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–101) y Recomendadas (1–62) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 13, 2009* (disponible sólo en CD-ROM).

canagliflozinum

canagliflozin	(1*S*)-1,5-anhydro-1-*C*-(3-{[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl]methyl}-4-methylphenyl)-D-glucitol
canagliflozine	(1*S*)-1,5-anhydro-1-*C*-(3-{[5-(4-fluorophényl)thiophén-2-yl]méthyl}-4-méthylphényl)-D-glucitol
canagliflozina	(1*S*)-1,5-anhidro-1-*C*-(3-{[5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il]metil}-4-metilfenil)-D-glucitol

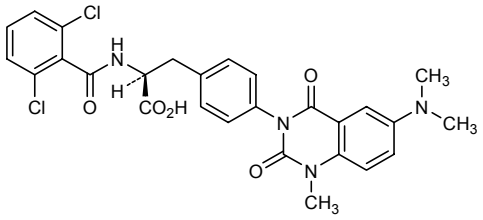
$C_{24}H_{25}FO_5S$



carotegrastum

carotegrast	(2*S*)-2-(2,6-dichlorobenzamido)-3-{4-[6-(dimethylamino)-1-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl]phenyl}propanoic acid
carotégrast	acide (2*S*)-2-(2,6-dichlorobenzamido)-3-{4-[6-(diméthylamino)-1-méthyl-2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl]phényl}propanoïque
carotegrast	ácido (2*S*)-2-(2,6-diclorobenzamido)-3-{4-[6-(dimetilamino)-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2*H*)-il]fenil}propanoico

$C_{27}H_{24}Cl_2N_4O_5$



写

薬食審査発 1125 第 4 号
平成 23 年 11 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

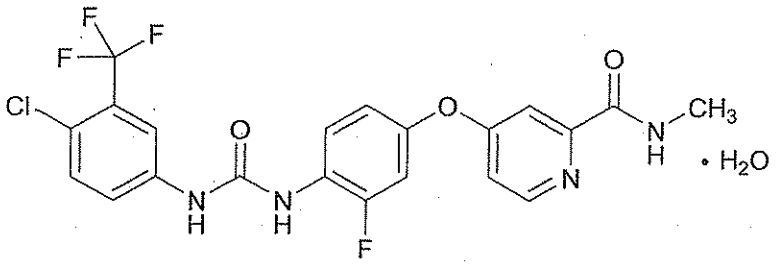
医薬品の一般的名称について

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

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

別表２　INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号：　　22-4-B6
JAN（日本名）：レゴラフェニブ水和物
JAN（英　名）：Regorafenib Hydrate

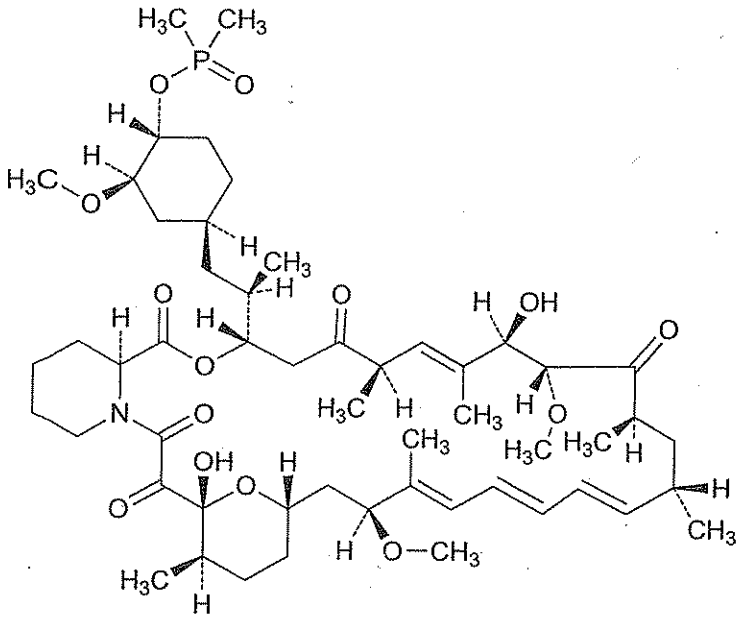


登録番号：　　22-4-B8
JAN（日本名）：バトレプタコグ　アルファ（活性型）（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Vatreptacog Alfa (Activated) (Genetical Recombination)

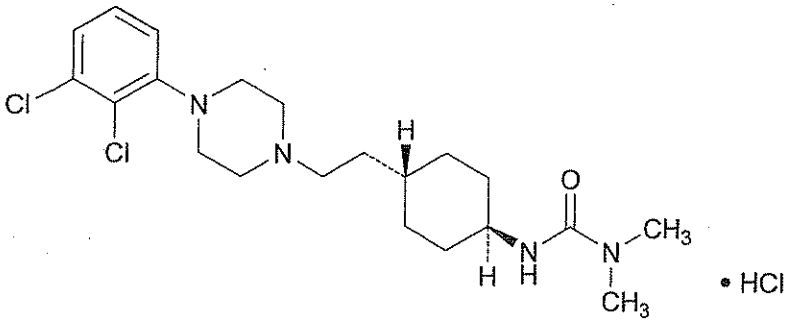
登録番号：　　23-1-B5
JAN（日本名）：ベリムマブ（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Belimumab (Genetical Recombination)

登録番号：　　23-1-B7
JAN（日本名）：ドルナーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Dornase Alfa (Genetical Recombination)

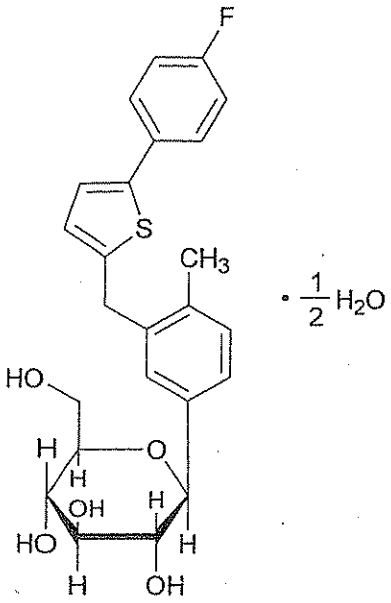
登録番号：　　23-3-B1
JAN（日本名）：リダホロリムス
JAN（英　名）：Ridaforolimus



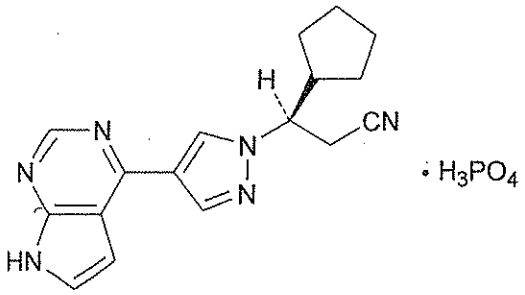
登録番号：　　23-3-B2
JAN（日本名）：カリプラジン塩酸塩
JAN（英　名）：Cariprazine Hydrochloride



登録番号：　　23-3-B3
JAN（日本名）：カナグリフロジン水和物
JAN（英　名）：Canagliflozin Hydrate



登録番号：　　23-3-B4
JAN（日本名）：ルキソリチニブリン酸塩
JAN（英　名）：Ruxolitinib Phosphate



カナリア®配合錠
製造販売承認申請書添付資料
第 1 部（モジュール 1）

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

田辺三菱製薬株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">2 型糖尿病
ただし，テネリグリプチン臭化水素酸塩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．</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">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．</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="6">市販名：カナリア配合錠
有効成分・分量：
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）／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）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">毒性</td><td colspan="6">【反復投与毒性試験】</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量 (mg/kg/日)</td><td>無毒性量 (mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td></td><td>ラット</td><td>13 週間</td><td>経口</td><td>テネリグリプチン/カナグリフロジン

0/0（対照），0.8/4, 4/20, 20/100, 20/0 及び 0/100</td><td>該当せず</td><td>20/100 mg/kg/日：軟便，ヘモグロビン濃度↓，網状赤血球率及び単球数↑，血清中 ALP 及び無機リン↑，血清中グロブリン及び α1-グロブリン↓，尿中たん白質↑，副腎重量↑，肝重量↑，精嚢の腺上皮単細胞壊死
≥4/20 mg/kg/日：赤血球数及びヘマトクリット値↓，MCV↑，PT 及び APTT↓，血清中 AST，ALT 及び CK↑，血清中総ビリルビン↓，尿中 GGT↑，腺胃粘膜上皮の再生，十二指腸粘膜びらん，胸骨及び大腿骨の骨梁増加，腎臓の尿細管拡張
≥0.8/4 mg/kg/日：体重及び体重増加量↓，摂餌量↑，フィブリノーゲン↓，MCH↑，血清中尿素窒素↑，血清中総たん白質，グルコース，ナトリウム，カルシウム，アルブミン及びアルブミン/グロブリン比↓，尿量及び尿比重↑，尿中グルコース，電解質，クレアチニン及び NAG↑，腎重量↑，胸腺重量↓，腺胃の黒色巣，腺胃粘膜のびらん及び出血，腎盂の鉱質沈着，膵臓の腺房細胞におけるチモーゲン顆粒の減少

↑：高値，↓：低値又は短縮</td></tr>
</table>

副作用	副作用発現率　　47 例／300 例＝15.7% 副作用の種類　　例数　　（発現率） 頻尿　　10 例　　（3.3%） 外陰部膣カンジダ症　　5 例　　（1.7%） 便秘　　5 例　　（1.7%） 口渇　　5 例　　（1.7%） 臨床検査値異常 血中ケトン体増加　　6 例　　（2.0%）等
会社	田辺三菱製薬株式会社

カナリア®配合錠

製造販売承認申請書添付資料
第1部（モジュール1）

1.12　添付資料一覧

田辺三菱製薬株式会社

第3部（モジュール3）品質に関する文書

3.2　データ又は報告書

3.2.S　原薬（テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物，田辺三菱製薬工場株式会社，[redacted]）

資料番号	表題	著者	試験実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
3.2.S.1　一般情報（テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物，田辺三菱製薬工場株式会社，[redacted]）						
3.2.S.1	一般情報（テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物，田辺三菱製薬工場株式会社，[redacted]）	[redacted]	—	—	—	—
3.2.S.2　製造（テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物，田辺三菱製薬工場株式会社，[redacted]）						
3.2.S.2.1	製造業者（テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物，田辺三菱製薬工場株式会社，[redacted]）	[redacted]	—	—	—	—

3.2.S.3　特性（テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物）

該当する資料なし

3.2.S.4　原薬の管理（テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物）

該当する資料なし

3.2.S.5　標準品又は標準物質（テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物）

該当する資料なし

3.2.S.6　容器及び施栓系（テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物）

該当する資料なし

3.2.S.7　安定性（テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物）

該当する資料なし

3.2.S　原薬（カナグリフロジン水和物，[redacted]）

資料番号	表題	著者	試験実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
3.2.S.1　一般情報（カナグリフロジン水和物，[redacted]）						
3.2.S.1	一般情報（カナグリフロジン水和物，[redacted]）	[redacted]	—	—	—	—
3.2.S.2　製造（カナグリフロジン水和物，[redacted]）						
3.2.S.2.1	製造業者（カナグリフロジン水和物，[redacted]）	[redacted]	—	—	—	—

3.2.S.3　特性（カナグリフロジン水和物）

該当する資料なし

3.2.S.4　原薬の管理（カナグリフロジン水和物）

該当する資料なし

3.2.S.5　標準品又は標準物質（カナグリフロジン水和物）

該当する資料なし

3.2.S.6　容器及び施栓系（カナグリフロジン水和物）

該当する資料なし

3.2.S.7　安定性（カナグリフロジン水和物）

該当する資料なし

3.2.P　製剤（MT-2412，錠剤）

資料番号	表題	著者	試験実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
3.2.P.1　製剤及び処方（MT-2412，錠剤）						
3.2.P.1	製剤及び処方（MT-2412，錠剤）	[redacted]	—	—	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯（MT-2412，錠剤）						
3.2.P.2.1	製剤成分（MT-2412，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2	製剤（MT-2412，錠剤）	[redacted]	—	—	社内資料	評価
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯（MT-2412，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系（MT-2412，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴（MT-2412，錠剤）	—	—	—	—	—
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性（MT-2412，錠剤）	—	—	—	—	—
3.2.P.3　製造（MT-2412，錠剤）						
3.2.P.3.1	製造者（MT-2412，錠剤）	[redacted]	—	—	—	—
3.2.P.3.2	製造処方（MT-2412，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（MT-2412，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（MT-2412，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（MT-2412，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価

3.2.P.4　添加剤の管理（MT-2412，錠剤）						
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（MT-2412，錠剤）	[redacted]	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（MT-2412，錠剤）	[redacted]	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（MT-2412，錠剤）	[redacted]	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（MT-2412，錠剤）	[redacted]	—	—	社内資料	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（MT-2412，錠剤）	[redacted]	—	—	—	—
3.2.P.4.6	新規添加剤（MT-2412，錠剤）	[redacted]	—	—	—	—
3.2.P.5　製剤の管理（MT-2412，錠剤）						
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（MT-2412，錠剤）	[redacted]	—	—	社内資料	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（MT-2412，錠剤）	[redacted]	—	—	社内資料	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（MT-2412，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	ロット分析（MT-2412，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性（MT-2412，錠剤）	[redacted]	—	—	—	—
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（MT-2412，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質（MT-2412，錠剤）						
3.2.P.6	標準品又は標準物質（MT-2412，錠剤）	[redacted]	—	—	—	—
3.2.P.7　容器及び施栓系（MT-2412，錠剤）						
3.2.P.7	容器及び施栓系（MT-2412，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価

3.2.P.8　安定性（MT-2412，錠剤）						
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（MT-2412，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（MT-2412，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	安定性データ（MT-2412，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価

3.2.A　その他

3.2.A.1　製造施設及び設備

（テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物，カナグリフロジン水和物，MT-2412錠，田辺三菱製薬工場株式会社小野田工場，[redacted]，[redacted]）

該当する資料なし

3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価

（テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物，カナグリフロジン水和物，MT-2412錠，田辺三菱製薬工場株式会社小野田工場，[redacted]，[redacted]）

該当する資料なし

3.2.A.3　添加剤

該当する資料なし

3.2.R　各極の要求資料

該当する資料なし

3.3　参考文献

該当する資料なし

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

添付資料番号	Study No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.1.1-1	[redacted]002	Zucker Diabetic Fatty ラットを用いた経口糖負荷試験におけるMP-513 とTA-7284 の単回投与併用効果	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬株式会社（国内）	社内資料	評価

4.2.1.2　副次的薬理試験

該当する資料なし

4.2.1.3　安全性薬理試験

該当する資料なし

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

該当する資料なし

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	Study No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.1-1 （4.2.2.2-1と同一）	[redacted]139	Plasma Concentrations of MP-513 and TA-7284 in Male Zucker Diabetic Fatty Rats after Single Oral Administration of MP-513, TA-7284 or their Combination under Oral Glucose Tolerance Test Condition	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.2.1-2	[redacted]169	Validation Study of Analytical Methods of MP-513 and TA-7284 in Rat Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価

4.2.2.2　吸収

添付資料番号	Study No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.2-1 （4.2.2.1-1と同一）	[redacted]139	Plasma Concentrations of MP-513 and TA-7284 in Male Zucker Diabetic Fatty Rats after Single Oral Administration of MP-513, TA-7284 or their Combination under Oral Glucose Tolerance Test Condition	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.2.2-2	[redacted]011	Additional Analysis on the data of previous study (Study No.[redacted]139: Plasma Concentrations of MP-513 and TA-7284　Male Zucker Diabetic Fatty Rats after Single Oral Administration of MP-513, TA-7284 or their Combination under Oral Glucose Tolerance Test Condition)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬株式会社（国内）	社内資料	評価
4.2.2.2-3 （4.2.3.2-2と同一）	[redacted]168	A 13-Week Repeated Oral Dose Combination Toxicity Study of MP-513 and TA-7284 in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価

4.2.2.3　分布

該当する資料なし

4.2.2.4　代謝

該当する資料なし

4.2.2.5　排泄

該当する資料なし

4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

該当する資料なし

4.2.2.7　その他の薬物動態試験

該当する資料なし

4.2.3　毒性試験

4.2.3.1　単回投与毒性試験

該当する資料なし

4.2.3.2　反復投与毒性試験

添付資料番号	Study No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.2-1	[redacted]167	A 2-Week Repeated Oral Dose Combination Preliminary Toxicity Study of MP-513 and TA-7284 in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] （国内）	社内資料	参考
4.2.3.2-2 （4.2.2.2-3と同一）	[redacted]168	A 13-Week Repeated Oral Dose Combination Toxicity Study of MP-513 and TA-7284 in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] （国内）	社内資料	評価

4.2.3.3　遺伝毒性試験

該当する資料なし

4.2.3.4　がん原性試験

該当する資料なし

4.2.3.5　生殖発生毒性試験

該当する資料なし

4.2.3.6　局所刺激性試験

該当する資料なし

4.2.3.7　その他の毒性試験

該当する資料なし

4.3 参考文献

資料番号	表題，著者名，出典	モジュール番号	文献番号
4.3-1	American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In: Standards of medical care in diabetes—2016. diabetes Care. 2016;39(Suppl. 1):S52–S59.	2.4 2.6.1	1 1
4.3-2	日本糖尿病学会編．第2 章 糖尿病治療の目標と指針：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013．東京：南江堂; 2013. p. 21-30.	2.4	2
4.3-3	日本糖尿病学会編．第5 章 血糖降下薬による治療（インスリンを除く）：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013．東京： 南江堂; 2013. p. 53-71.	2.4	3
4.3-4	Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. Clin Ther. 2002;24(3):460-7.	2.4	4
4.3-5	Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD. The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population. Diabetes Care. 2002;25(6):1015–21.	2.4	5

第5部（モジュール5）臨床試験報告書
5.2　全臨床試験一覧表

5.3　試験報告書及び関連情報
5.3.1　生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
該当する資料なし
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.1.2-1	MT-2412 の健康成人男性志願者を対象とした臨床薬理試験（生物学的同等性試験及び食事の影響試験）（MT-2412-J04）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬株式会社（国内）	社内資料	評価

5.3.1.3　In Vitro－In Vivoの関連を検討した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.1.3-1	生物学的同等性試験（溶出挙動）（[redacted]）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬株式会社（国内）／田辺三菱製薬工場株式会社　試験分析センター（国内）	社内資料	評価

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.1.4-1	LC/MS/MS 法によるヒト血漿中TA-7284 定量法バリデーション（NB14020V）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書
該当する資料なし

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
該当する資料なし

5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書
該当する資料なし

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当する資料なし

5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当する資料なし

5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書
該当する資料なし

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.3.4-1	TA-7284 とテネリグリプチンの健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（薬物相互作用試験） （TA-7284-10）	[redacted]	2012年9月～ 2012年11月	田辺三菱製薬株式会社 （国内）	社内資料	参考

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書

該当する資料なし

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当する資料なし

5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当する資料なし

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.5.1-1	MT-2412の2型糖尿病患者を対象とした検証的試験 （カナグリフロジン単剤治療で効果不十分な患者を対象としたテネリグリプチン併用試験） （MT-2412-J02）	[redacted]	2015年1月～ 2016年2月	田辺三菱製薬株式会社 （国内）	社内資料	評価
5.3.5.1-2	MT-2412の2型糖尿病患者を対象とした検証的試験 （テネリグリプチン単剤治療で効果不十分な患者を対象としたカナグリフロジン併用試験） （MT-2412-J03）	[redacted]	2015年1月～ 2016年1月	田辺三菱製薬株式会社 （国内）	社内資料	評価

5.3.5.2　非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.5.2-1	MT-2412の2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験 （MT-2412-J01）	[redacted]	2014年8月～ 2016年2月	田辺三菱製薬株式会社 （国内）	社内資料	評価

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.5.3-1	2 型糖尿病患者を対象としたMT-2412 のCTD 用統合解析 統計解析計画書及び統計解析報告書	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書作成日）	田辺三菱製薬株式会社 （国内）	社内資料	評価

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所 （国内／海外）	掲載誌･その他	評価/参考
5.3.5.4-1	テネリグリプチン（MP-513）の2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用試験（第IV相） （3000-A15）	[redacted]	2014年2月～ 2016年1月	田辺三菱製薬株式会社 （国内）	社内資料	参考
5.3.5.4-2	カナグリフロジン（TA-7284）の2型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における二重盲検比較試験（第IV相） （TA-7284-11）	[redacted]	2014年8月～ 2015年7月	田辺三菱製薬株式会社 （国内）	社内資料	参考

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
5.3.6-1	テネリア錠20 mgの市販直後調査実施報告書（調査実施期間：2012年9月～2013年3月）	田辺三菱製薬株式会社	—	—	社内資料	参考
5.3.6-2	カナグル錠100 mgの市販直後調査実施報告書（調査実施期間：2014年9月～2015年3月）	田辺三菱製薬株式会社	—	—	社内資料	参考
5.3.6-3	テネリア錠20 mgの新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（調査単位期間：2015年6月～2016年6月）	田辺三菱製薬株式会社	—	—	社内資料	参考
5.3.6-4	カナグル錠100 mgの新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（調査単位期間：2015年9月～2016年3月）	田辺三菱製薬株式会社	—	—	社内資料	参考
5.3.6-5	Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report for Canagliflozin and Canagliflozin/Metformin Hydrochloride（Reporting period [redacted] 20 [redacted] to [redacted] 20 [redacted]）	Janssen Research & Development, LLC	—	—	社内資料	参考

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

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

5.4　参考文献

資料番号	表題，著者名，出典	モジュール番号	文献番号
5.4-1	Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. Diabetes Obes Metab. 2011;13:7-18.	2.5	1
5.4-2	Lamos EM, Younk LM, Davis SN. Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9(6):763-75.	2.5	2
5.4-3	Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Endocr Rev. 2011;32(4):515-31.	2.5 2.7.3	3 8
5.4-4	日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2016-2017. 東京:文光堂;2016.	2.5 2.7.3	4 1
5.4-5	International Diabetes Federation. 2015 Diabetes atlas executive summary [Internet]. [cited 2016 May 20]. Available from: http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html.	2.5	5
5.4-6	厚生労働省. 結果の概要 第1 部 糖尿病に関する状況: 平成24 年国民健康・栄養調査報告[Internet]. [cited 2016 May 20]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h24-houkoku-03.pdf	2.5	6
5.4-7	Edwards CMB, Todd JF, Mahmoudi M, Wang Z, Wang RM, Ghatei MA, et al. Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans: studies with the antagonist exendin 9-39. Diabetes. 1999;48:86-93.	2.5	7
5.4-8	Buteau J, Foisy S, Rhodes CJ, Carpenter L, Biden TJ, Prentki M. Protein kinase Czeta activation mediates glucagon-like peptide-1–induced pancreatic beta-cell proliferation. Diabetes. 2001;50:2237-43.	2.5	8
5.4-9	Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. Diabetes. 1999;48:2270-6.	2.5	9
5.4-10	Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. Dig Dis Sci. 1993;38:665-73.	2.5	10
5.4-11	Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. J Clin Invest. 1998;101:515-20.	2.5	11
5.4-12	Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. Diabetes. 1995;44:1126-31.	2.5	12
5.4-13	Holst JJ, Deacon CF. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. Diabetes. 1998;47:1663-70.	2.5	13
5.4-14	日本糖尿病学会編. 第5章 血糖降下薬による治療(インスリンを除く): 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013. 東京: 南江堂; 2013 p.53-71.	2.5	14
5.4-15	Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. Endocr Pract. 2015;21(Suppl 1):1-87.	2.5	15

資料番号	表題，著者名，出典	モジュール番号	文献番号
5.4-16	Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2016 executive summary. Endocr Pract. 2016;22(1):84-113.	2.5	16
5.4-17	Oishi M, Yamazaki K, Okuguchi F, Sugimoto H, Kanatsuka A, Kashiwagi A. Changes in oral antidiabetic prescriptions and improved glycemic control during the years 2002-2011 in Japan (JDDM32). J Diabetes Invest. 2014;5(5):581-7.	2.5	17
5.4-18	DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. Med Care. 2004;42(3):200-9.	2.5	18
5.4-19	Lawrence DB, Ragucci KR, Long LB, Parris BS, Helfer LA. Relationship of oral antihyperglycemic (sulfonylurea or metformin) medication adherence and hemoglobin A1c goal attainment for HMO patients enrolled in a diabetes disease management program. J Manag Care Pharm. 2006;12(6):466-71.	2.5	19
5.4-20	Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD. The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population. Diabetes Care. 2002;25:1015-21.	2.5	20
5.4-21	Pladevall M, Williams LK, Potts LA, Divine G, Xi H, Lafata JE. Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. Diabetes Care. 2004;27:2800-5.	2.5	21
5.4-22	Hansen RA, Farley JF, Droege M, Maciejewski ML. A retrospective cohort study of economic outcomes and adherence to monotherapy with metformin, pioglitazone, or a sulfonylurea among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States from 2003 to 2005. Clin Ther. 2010;32(7):1308-19.	2.5	22
5.4-23	Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. Clin Ther. 2002;24(3):460-7.	2.5	23
5.4-24	Pi-Sunyer FX. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Postgrad Med. 2009;121(5):94-107.	2.5	24
5.4-25	Grandy S, Fox KM, Hardy E. Association of weight loss and medication adherence among adults with type 2 diabetes mellitus: SHIELD (Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes). Curr Ther Res Clin Exp. 2013;75:77-82.	2.5	25
5.4-26	稲垣暢也, 植木浩二郎, 加来浩平, 門脇孝, 清野裕, 羽田勝計, 他. SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation [Internet]. 2016年5月12日改訂. [cited 2016 May 20]. Available from: http://www fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_SGLT2.pdf	2.5 2.7.4	26 11
5.4-27	Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. J Clin Invest. 2014;124(2):509-14.	2.5	27
5.4-28	Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J Clin Invest. 2014;124(2):499-508.	2.5	28
5.4-29	Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. Diabet Med. 2010;27(2):136-42.	2.5	29
5.4-30	Nair S, Wilding JPH. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(1):34-42.	2.5	30

資料番号	表題，著者名，出典	モジュール番号	文献番号
5.4-31	Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001;23(8):1296-310.	2.5	31
5.4-32	The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-86.	2.7.3	2
5.4-33	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-53.	2.7.3	3
5.4-34	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352:854-65.	2.7.3	4
5.4-35	Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 1995;28:103-17.	2.7.3	5
5.4-36	Balkau B, Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyörälä K. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. Diabetologia. 2004;47:2118-28.	2.7.3	6
5.4-37	Polidori D, Sha S, Heise T, Natarajan J, Artis E, Wang SS, et al. Effect of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on C-peptide kinetics. Clin Pharmacol Drug Dev. 2015;4(1):12-7.	2.7.3	7
5.4-38	FDA レター. 23 Feb 2007.	2.7.4	9
5.4-39	Merck&Co., Inc. Highlights of prescribing information for Januvia® (sitagliptin) tablets [Internet]. Revised: Aug 2015 [cited 2016 May 20]. Available from: http://www.accessdata fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021995s034lbl.pdf	2.7.4	10
5.4-40	Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. Arch Intern Med. 2006;166:1871-7.	2.7.4	12
5.4-41	Julious SA. Sample size of 12 per group rule of thumb for a pilot study. Pharm Stat. 2005;4:287-91.	2.7.6	14