カナリア®配合錠
製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）

2.4　非臨床試験の概括評価

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.4　非臨床試験の概括評価 4
2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1　薬理試験 5
2.4.1.2　薬物動態試験 5
2.4.1.3　毒性試験 5
2.4.2　薬理試験 5
2.4.3　薬物動態試験 5
2.4.4　毒性試験 6
2.4.5　総括及び結論 6
2.4.5.1　薬理試験 6
2.4.5.2　薬物動態試験 7
2.4.5.3　毒性試験 7
2.4.6　参考文献一覧 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）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hour	0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
GGT	γ-glutamyltransferase	γ グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GLP-1	glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
NAG	β-N acetyl D glucosaminidase	β-N アセチル D グルコサミニダーゼ
SD	Sprague-Dawley	―
SGLT	sodium glucose co-transporter	ナトリウムーグルコース共輸送体
ZDF	Zucker Diabetic Fatty	―

2.4　非臨床試験の概括評価

本剤は，田辺三菱製薬にて創製された，ジペプチジルペプチダーゼ-4（以下，DPP-4）阻害薬のテネリグリプチン，及びナトリウムーグルコース共輸送体（以下，SGLT）2 阻害薬のカナグリフロジンを有効成分とする配合剤である．

2.4.1　非臨床試験計画概略

テネリグリプチンは，1 日 1 回投与で作用を発揮する強力かつ選択的な DPP-4 阻害薬で，本邦で 2 型糖尿病治療薬として市販されている「テネリア®錠 20 mg」の有効成分である．テネリグリプチンは，食事に応じて消化管から分泌されるインクレチンホルモンであるグルカゴン様ペプチド-1（以下，GLP-1）の不活化を行う DPP-4 を選択的に阻害して活性型 GLP-1 の血中濃度を上昇させ，インスリン分泌促進及びグルカゴン分泌抑制を介して血糖低下作用を発揮する．また，作用が血糖値依存的であるため，低血糖リスクが低いという特徴を有する［1］.

カナグリフロジンは，1 日 1 回投与で作用を発揮する強力かつ選択的な SGLT2 阻害薬で，本邦で 2 型糖尿病治療薬として市販されている「カナグル®錠 100 mg」の有効成分である．カナグリフロジンは，腎糸球体でろ過された原尿中グルコースの大部分の再吸収を担う SGLT2 を選択的に阻害して腎糖再吸収を抑制し，血中に過剰に存在するグルコースの尿中排泄を促進することによりインスリン作用を介さない血糖低下作用を発揮する．また，体重減少作用を有するとともに，低血糖リスクが低いという特徴を有する［1］.

2 型糖尿病の治療の目標は，合併症の発症及び増悪を防ぎ，健常人と変わらない寿命を全うすることにある．そのためには，早期から適切な血糖値を維持することが重要である［2］が，1 種類の血糖降下薬によって良好な血糖コントロールが得られない場合には，食事療法，運動療法の徹底を図り，必要であれば作用機序の異なった薬剤を併用することが，「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013」においても推奨されている［3］．また，2 型糖尿病治療において，2 剤併用よりも配合剤で服薬アドヒアランスが向上すること［4］，及び，服薬アドヒアランスの向上によって良好な血糖コントロールが得られること［5］が知られている．

テネリグリプチンとカナグリフロジンは，異なる作用機序を有する経口血糖降下薬であり，相互に併用使用することが認められている．これらを配合剤とすることで，単剤での治療に比べ良好な血糖低下作用を発揮するとともに，利便性改善による服薬アドヒアランス向上により作用が最大限に発揮され，糖尿病をより改善することが期待される．

そこで，本配合剤の申請に際し，非臨床試験では薬理，薬物動態及び毒性の特徴を明らかにすることを目的とし，ラットを用いて各種試験を実施した．試験にはテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物及びカナグリフロジン水和物を用い，投与量はフリー体換算値として示した．

2.4.1.1　薬理試験

本配合剤の効力を裏付ける試験として，肥満 2 型糖尿病モデルであり，高血糖を呈する Zucker Diabetic Fatty（以下，ZDF）ラットを用い，有効成分であるテネリグリプチン及びカナグリフロジンの併用投与時の耐糖能改善作用を評価した.

2.4.1.2　薬物動態試験

本配合剤の薬理試験及び毒性試験に際し，両有効成分の血漿中薬物濃度を測定した.

2.4.1.3　毒性試験

本配合剤の非臨床安全性評価として，ラットを用いた反復併用経口投与毒性試験（2 週間及び 13 週間）を実施した.

本配合剤は，テネリグリプチン及びカナグリフロジンで承認されている効能・効果及び用法・用量の範囲内の組み合わせであり，それぞれ単剤の非臨床試験成績が報告されていることから,「医薬品規制調和国際会議」（以下，ICH）M3(R2) ガイドラインの配合剤に求められる要件に従い，13 週間反復併用投与毒性試験を「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」（以下，GLP）に準拠して実施した.

2.4.2　薬理試験

一晩絶食した ZDF ラットにテネリグリプチン（0.3 mg/kg）及びカナグリフロジン（3 又は 10 mg/kg）を単独又は併用投与し, 経口糖負荷試験を実施した. 血糖上昇抑制作用について, 併用投与群では，それぞれの単独投与群と比較して有意な上乗せ効果が認められた．このとき，併用投与群では，血漿中活性型 GLP-1 濃度上昇作用について，それぞれの単独投与群と比較して有意な上乗せ効果が認められた. また, 血漿中インスリン濃度上昇作用については, 併用投与群において, カナグリフロジン単独投与群に対する有意な上乗せ効果が認められた. したがって，併用による耐糖能改善作用の増強が示された.

2.4.3　薬物動態試験

経口糖負荷条件下の ZDF ラットにテネリグリプチン（0.3 mg/kg）及びカナグリフロジン（3 又は 10 mg/kg）を単回併用経口投与した時，いずれの有効成分においても，単剤投与時と比較して血漿中薬物濃度推移に顕著な変動は認められなかった.

Sprague-Dawley（以下，SD）ラットに非絶食下でテネリグリプチン及びカナグリフロジンを 13 週間反復経口投与した時，最高血漿中濃度（以下，C_{max}）及び 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下，$AUC_{0\text{-}24h}$）は雌雄共に投与量の増加に伴って上昇し，曝露量に明らかな性差はなかった．また，いずれの有効成分においても併用による顕著な曝露量の変動は認められなかった.

2.4.4　毒性試験

SD系ラットを用いた2週間及び13週間反復併用経口投与毒性試験を実施した. 投与量は，臨床において予定している両薬剤の配合比（テネリグリプチン：カナグリフロジン＝1：5）と両薬剤のラットにおける毒性試験結果から，0/0（媒体対照群，それぞれの薬剤の媒体を投与），0.8/4（テネリグリプチン/カナグリフロジン），4/20，20/100 mg/kg/日とした．また，テネリグリプチン（20 mg/kg/日）又はカナグリフロジン（100 mg/kg/日）を単剤で投与し，併用投与時の毒性との比較を行った.

2 週間反復併用経口投与毒性試験は 13 週間反復併用経口投与毒性試験の予備試験として，非 GLP 試験で実施した．併用投与群においては，血清クレアチニンの軽微な高値を除き，すべてカナグリフロジン単剤群と一致した変化が認められ，併用投与による毒性の増強や新たな毒性が発現することはなかった.

2 週間反復併用経口投与毒性試験と同じ用量で実施した 13 週間反復併用経口投与毒性試験では，カナグリフロジンの薬理作用に基づく変化である，尿中グルコース排泄量，尿量及び尿比重の高値，並びに血清中グルコースの低値が認められた．そのほか，血清中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下, AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下，ALT）及び尿素窒素の高値，尿量増加に伴った二次的な変化と考えられる γ グルタミルトランスフェラーゼ（以下，GGT），β-N アセチル D グルコサミニダーゼ（以下，NAG）及びたん白排泄量の高値，並びにカルシウムを含む電解質排泄量の高値などの変化が認められた．病理組織学的検査において腺胃及び十二指腸のびらん，骨（大腿骨及び胸骨）の骨梁の増加，腎臓の尿細管の拡張，膵臓の腺房細胞におけるチモーゲン顆粒の減少が認められた．テネリグリプチン及びカナグリフロジンの併用投与で認められた変化はすべてカナグリフロジン単剤においても認められる変化であり，併用投与による新たな毒性の発現や毒性の増強は認められなかった.

2.4.5　総括及び結論

2.4.5.1　薬理試験

ZDF ラットにテネリグリプチン及びカナグリフロジンを単独又は併用単回投与して経口糖負荷試験を実施した.

血糖上昇抑制作用については，併用投与群において，それぞれの単独投与と比較して有意な上乗せ効果が認められた．このとき，併用投与群では，血漿中活性型 GLP-1 濃度上昇作用について，それぞれの単独投与と比較して有意な上乗せ効果が認められた．血漿中インスリン濃度上昇作用については，カナグリフロジン単独投与群に対する有意な上乗せ効果が認められた．したがって，両剤の併用により，耐糖能改善作用が増強されることが示唆された.

日本人の 2 型糖尿病患者に対する本配合剤の 1 日の予定投与量は，テネリグリプチン/カナグリフロジンとして 20 mg /100 mg である．本試験におけるテネリグリプチンの単独投与又は併用投与における血漿中 DPP-4 阻害率は，臨床使用時と大きく乖離しなかった．また，本

試験と同条件で実施された薬物動態試験でのカナグリフロジンの単独投与又は併用投与における曝露は，臨床使用時と同程度であった．

これらのことから，テネリグリプチン及びカナグリフロジンの併用投与は，それぞれの単独投与に比較し強力な血糖低下作用を示し，2 型糖尿病治療薬として高い有用性を有すると考えられる．

2.4.5.2　薬物動態試験

経口糖負荷条件下の ZDF ラットにテネリグリプチン及びカナグリフロジンを単回併用経口投与した時，いずれの血漿中薬物濃度についても，併用投与による顕著な影響は認められなかった．

SD ラットにテネリグリプチン及びカナグリフロジンを 13 週間反復併用経口投与した時，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は投与量の増加に伴って上昇し，明らかな性差はなかった．また，いずれの有効成分においても併用投与による顕著な曝露量の変動は認められなかった．

これらのことから，併用投与により薬物動態学的相互作用が生じる可能性は小さいと考えられた．

2.4.5.3　毒性試験

テネリグリプチン及びカナグリフロジンの併用投与による2週間及び13週間反復経口投与毒性試験において，併用投与群で認められた変化の多くはカナグリフロジン単剤で認められた変化と一致しており，併用投与による予期し得ない新たな毒性発現や毒性の増強はなく，毒性学的に問題となる交互作用もみられなかった．

ラットを用いた 13 週間反復併用経口投与毒性試験において，骨梁の増加などの毒性と判断した所見が認められなかった 0.8/4 mg/kg/日群の血漿中カナグリフロジン濃度に対し，日本人の 2 型糖尿病患者に対する 1 日投与量（20/100 mg/日）との安全域は 2.3 倍（$AUC_{0\text{-}24h}$）であった．

これらのことから，本配合剤は予定している臨床用量において安全に使用することができ，重篤な副作用を起こす可能性は低いと結論した．

以上の非臨床成績から，テネリグリプチン及びカナグリフロジンの併用投与は，それぞれの単独投与に比較し強力な血糖低下作用が認められ，臨床使用時の薬物相互作用，並びに新たな毒性の発現及び既知の毒性の増強はないことが示唆された．したがって，本配合剤は 2 型糖尿病に対して安全かつ有効な治療薬となることが期待される．

2.4.6　参考文献一覧

［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.［資料番号：4.3-1］

［2］ 第 2 章 糖尿病治療の目標と指針：日本糖尿病学会編．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.［資料番号：4.3-2］

［3］ 第 5 章 血糖降下薬による治療（インスリンを除く）：日本糖尿病学会編．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.［資料番号：4.3-3］

［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.［資料番号：4.3-4］

［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.［資料番号：4.3-5］