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）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1　緒言

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6　非臨床試験の概要文及び概要表 4
2.6.1　緒言 4
2.6.1.1　名称及び化学構造式 4
2.6.1.1.1　テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 4
2.6.1.1.2　カナグリフロジン水和物 5
2.6.1.2　テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物とカナグリフロジン水和物の薬理作用 5
2.6.1.3　予定する効能・効果 5
2.6.1.4　予定する用法・用量 6
参考文献 6

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	ナトリウムーグルコース共輸送体
GLP-1	glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1　緒言

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）阻害薬テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物, 及びナトリウムーグルコース共輸送体（以下, SGLT）2 阻害薬カナグリフロジン水和物の，2 種の既承認成分を有効成分とする配合剤である.

2.6.1.1　名称及び化学構造式

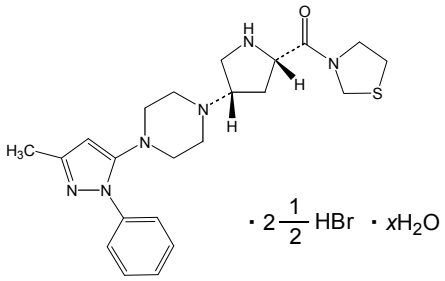
テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物及びカナグリフロジン水和物の名称及び化学構造式は以下のとおりである.

2.6.1.1.1　テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物

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

構造式：



分子式：$C_{22}H_{30}N_6OS \cdot 2\frac{1}{2}HBr \cdot xH_2O$

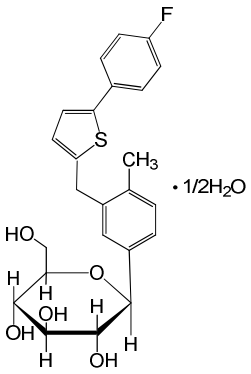
分子量：628.86（無水物）

2.6.1.1.2　カナグリフロジン水和物

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

構造式：



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

分子量：453.52（1/2 水和物）

2.6.1.2　テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物とカナグリフロジン水和物の薬理作用

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物は，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．テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物は，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（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］.

カナグリフロジン水和物は，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．カナグリフロジン水和物は，腎糸球体でろ過された原尿中の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］.

2.6.1.3　予定する効能・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．

2.6.1.4　予定する用法・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．

参考文献

［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］

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）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.2　薬理試験の概要文

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.2　薬理試験の概要文 4
2.6.2.1　まとめ 4
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 4
2.6.2.2.1　ZDF ラットにおける耐糖能改善作用 4
2.6.2.3　副次的薬理試験 9
2.6.2.4　安全性薬理試験 9
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 9
2.6.2.6　考察及び結論 9
2.6.2.7　図表 10

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）
aGLP-1	active glucagon-like peptide-1	活性型グルカゴン様ペプチド-1
$\Delta AUC_Ins_{0\text{-}120min}$	area under the curve for plasma insulin change from time zero to 120 min	グルコース負荷後 120 分間の血漿中インスリン濃度変化の時間曲線下面積
$\Delta AUC_PG_{0\text{-}120min}$	area under the curve for plasma glucose change from time zero to 120 min	グルコース負荷後 120 分間の血漿中グルコース濃度変化の時間曲線下面積
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
$Max_aGLP\text{-}1_{0\text{-}120min}$	maximum response of plasma aGLP-1 from time zero to 120 min	グルコース負荷後 120 分間の血漿中 aGLP-1 濃度の最大変化量
SGLT	sodium glucose co-transporter	ナトリウムーグルコース共輸送体
ZDF	Zucker Diabetic Fatty	―

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

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．試験の一覧を表 2.6.2.1－1 に示した．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，投与量及び濃度はフリー体換算値として示した．

表 2.6.2.1－1　薬理試験一覧

試験内容	試験系	投与方法	被験物質	投与量	添付資料番号
効力を裏付ける試験					
ZDF ラットにおける耐糖能改善作用	ラット/ ZDF-*lepr*^{fa}	経口/単回	テネリグリプチン	0.3 mg/kg	［4.2.1.1-1］
			カナグリフロジン	3 又は 10 mg/kg	

一晩絶食した 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投与し，経口糖負荷試験を実施した．検討には，本配合剤の臨床における予定投与量相当の薬力学的作用又は曝露がラットにおいて得られる投与量を設定した. 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，血漿中活性型グルカゴン様ペプチド-1（以下，aGLP-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．

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　ZDF ラットにおける耐糖能改善作用

［資料番号：4.2.1.1-1，試験番号　[redacted]002］

<u>目的</u>

肥満 2 型糖尿病モデルである ZDF ラットにおいて, テネリグリプチン及びカナグリフロジンの併用による耐糖能改善作用を評価した．

<u>方法</u>

一晩絶食した 13 週齢の雄性 ZDF ラットを 1 群 8 匹として使用した．媒体（0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース，以下，0.5%HPMC）群，テネリグリプチン単独投与（0.3 mg/kg）群，カナグリフロジン単独投与（3 又は 10 mg/kg）群，及び併用投与（0.3/3 又は 0.3/10 mg/kg）群を設定し，被験物質又は媒体をそれぞれ単回経口投与した．投与 15

分後に，グルコース溶液（2 g/kg）を経口負荷し，グルコース負荷−15，0，10，30，60 及び 120 分後の血漿中グルコース濃度，血漿中 aGLP-1 濃度及び血漿中インスリン濃度を測定した．各投与群におけるグルコース負荷後 120 分間の血漿中グルコース濃度変化の時間曲線下面積（以下，$\Delta AUC_PG_{0\text{-}120min}$）及び血漿中インスリン濃度変化の時間曲線下面積（以下，$\Delta AUC_Ins_{0\text{-}120min}$），並びに，グルコース負荷後 120 分間の血漿中 aGLP-1 濃度の最大変化量（以下，$Max_aGLP\text{-}1_{0\text{-}120min}$）をそれぞれ算出した．また，グルコース負荷−15 及び 0 分後の血漿中ジペプチジルペプチダーゼ-4（以下，DPP-4）活性を測定し，被験物質投与前値を基準とした阻害率を算出した．

結果及び結論

ZDF ラットにおける血糖上昇抑制作用を図 2.6.2.2－1 に，血漿中 aGLP-1 濃度上昇作用を図 2.6.2.2－2 に，血漿中インスリン濃度上昇作用を図 2.6.2.2－3 に示した．また，血漿中 DPP-4 阻害作用を表 2.6.2.2－1 に示した．

血漿中グルコース濃度について，テネリグリプチン単独投与（0.3 mg/kg）群及びカナグリフロジン単独投与（3 又は 10 mg/kg）群で，媒体群と比較して有意な上昇抑制が認められた．また，両剤の併用投与（0.3/3 及び 0.3/10 mg/kg）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．

血漿中 aGLP-1 濃度について，テネリグリプチン単独投与（0.3 mg/kg）群では，媒体群と比較して有意な上昇が認められた．一方，カナグリフロジン単独投与（3 又は 10 mg/kg）群では，媒体群と比較して有意な変化は認められなかった．両剤の併用投与（0.3/3 及び 0.3/10 mg/kg）群では，各々の単独投与群と比較し，有意な上乗せ効果が認められた．

血漿中インスリン濃度について，テネリグリプチン単独投与（0.3 mg/kg）群では，媒体群と比較して有意な上昇が認められた．カナグリフロジン単独投与（3 又は 10 mg/kg）群では，媒体群と比較して有意な変化は認められなかった．両剤の併用投与（0.3/3 及び 0.3/10 mg/kg）群では，カナグリフロジン単独投与（3 又は 10 mg/kg）群に比較して有意な上乗せ効果が認められたが，テネリグリプチン単独投与（0.3 mg/kg）群との比較においては有意な変化を示さなかった．

試験時の血漿中 DPP-4 阻害率は，テネリグリプチン単独投与（0.3 mg/kg）群，並びに両剤の併用投与（0.3/3 及び 0.3/10 mg/kg）群で，それぞれ 73.15，　77.45，及び 75.11%であり同程度であった．

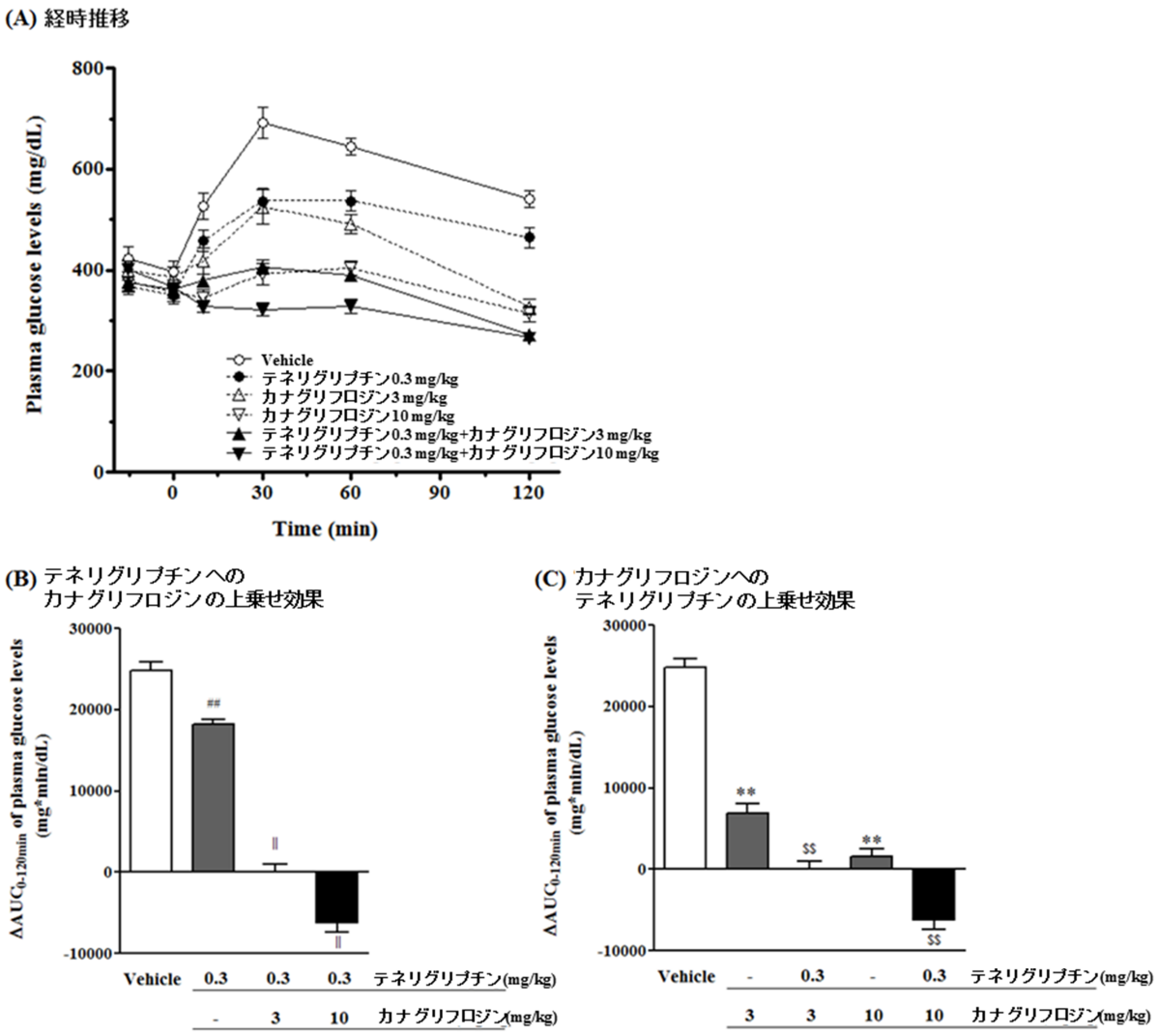


図 2.6.2.2－1　ZDF ラットにおける血糖上昇抑制作用

平均値 ± 標準誤差（n=8）.
Vehicle：媒体（0.5%HPMC）
（A）血漿中グルコース濃度推移
（B）テネリグリプチン単独投与及びカナグリフロジンとの併用投与における $\Delta AUC_PG_{0\text{-}120min}$ (mg·min/dL)
: $P < 0.01$，単独投与群の媒体群との比較（Student の *t* 検定）
‖ : $P < 0.01$，併用投与群の単独投与群との比較（Dunnett の多重比較検定）
（C）カナグリフロジン単独投与及びテネリグリプチンとの併用投与における $\Delta AUC_PG_{0\text{-}120min}$ (mg·min/dL)
** : $P < 0.01$，単独投与群の媒体群との比較（Dunnett の多重比較検定）
$$: $P < 0.01$，併用投与群の単独投与群との比較（Student の *t* 検定）

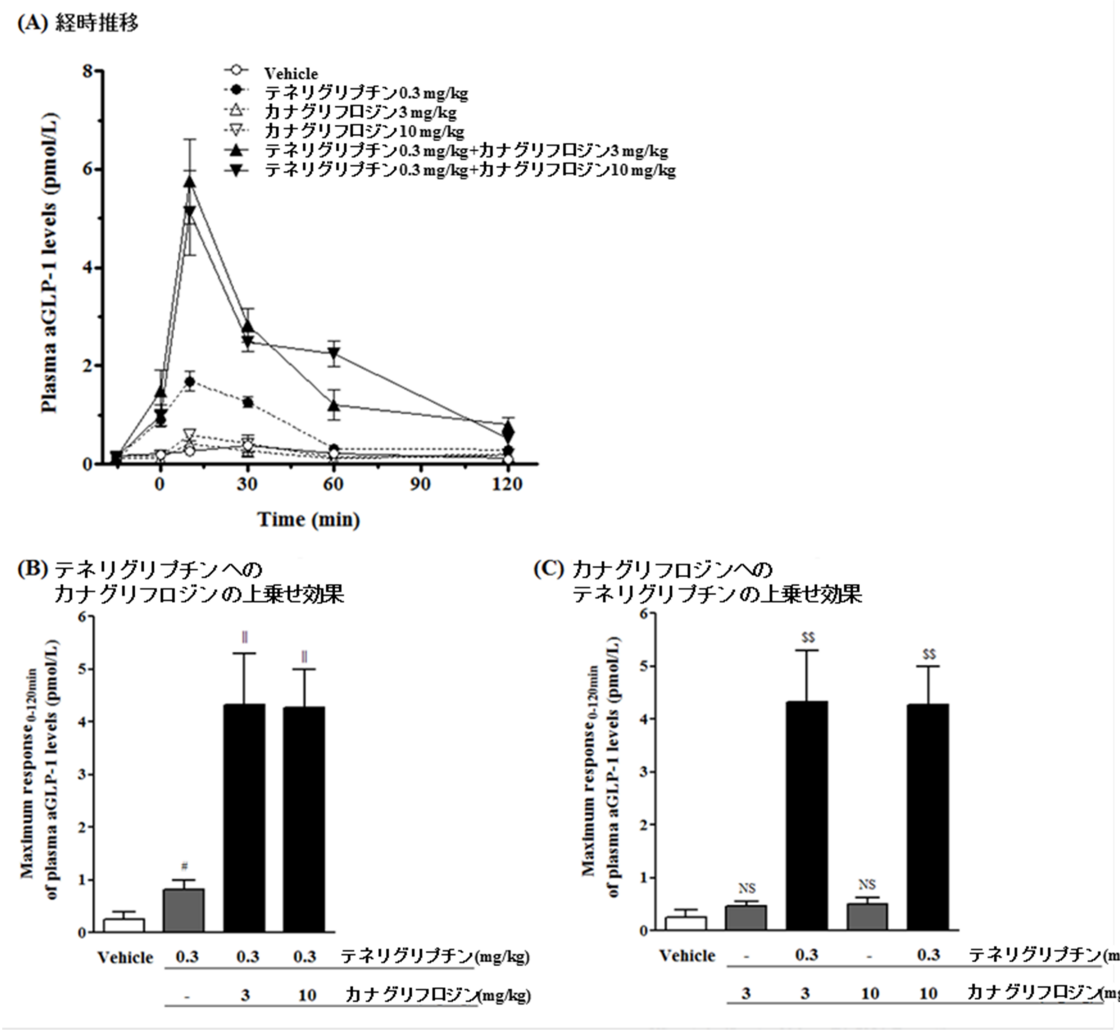


図 2.6.2.2－2　ZDF ラットにおける血漿中 aGLP-1 濃度上昇作用

平均値 ± 標準誤差（n=8）.
Vehicle：媒体（0.5%HPMC）
（A）血漿中 aGLP-1 濃度推移
（B）テネリグリプチン単独投与及びカナグリフロジンとの併用投与における Max_aGLP-$1_{0\text{-}120min}$ (pmol/L)
: P< 0.05，単独投与群の媒体群との比較（Student の t 検定）
|| : P< 0.01，併用投与群の単独投与群との比較（Dunnett の多重比較検定）
（C）カナグリフロジン単独投与及びテネリグリプチンとの併用投与における Max_aGLP-$1_{0\text{-}120min}$ (pmol/L)
NS：有意差無し，単独投与群の媒体群との比較（Dunnett の多重比較検定）
$$: P< 0.01，併用投与群の単独投与群との比較（Student の t 検定）

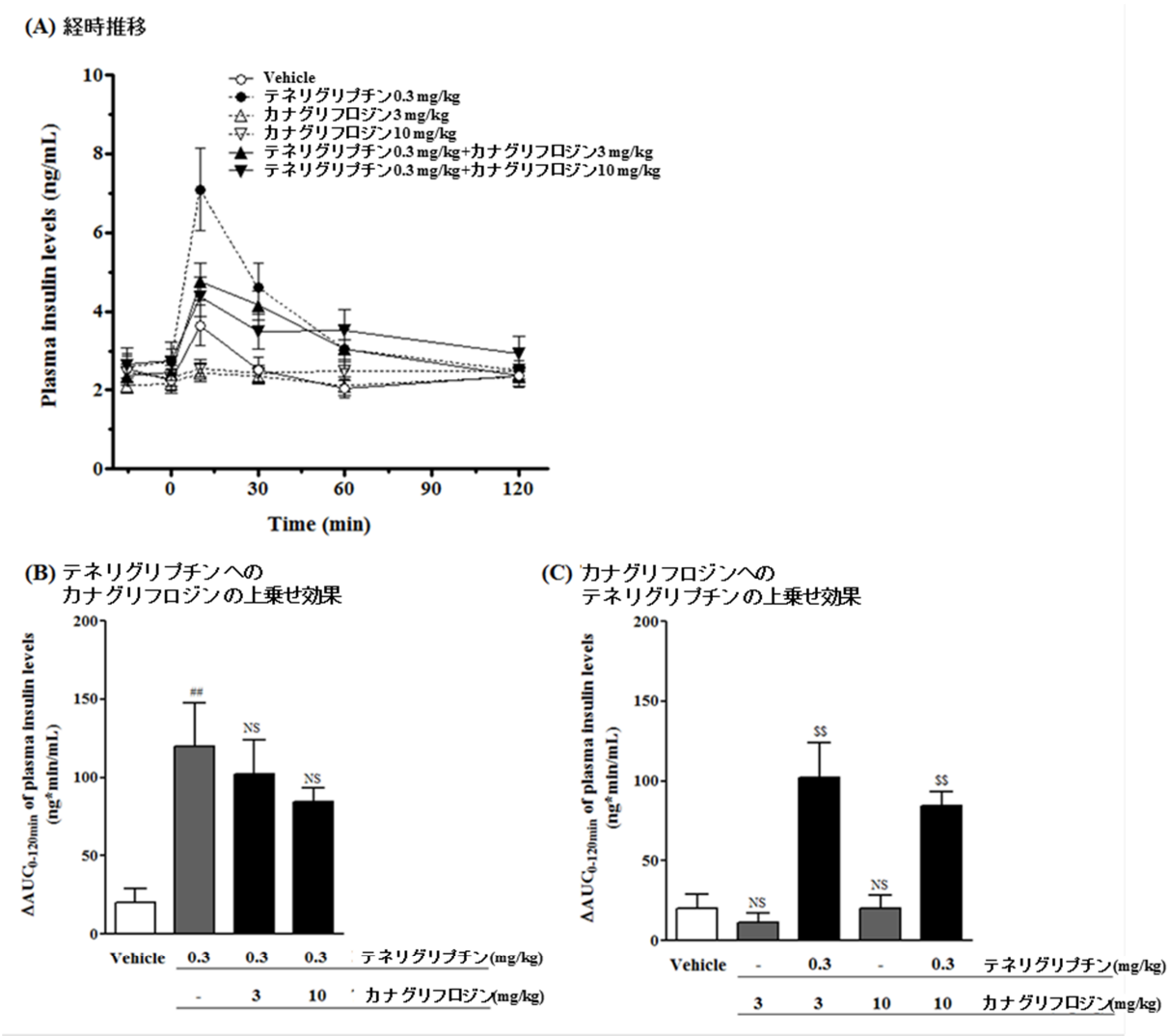


図 2.6.2.2－3　ZDF ラットにおける血漿中インスリン濃度上昇作用

平均値 ± 標準誤差（n=8）.
Vehicle：媒体（0.5%HPMC）
（A）血漿中インスリン濃度推移
（B）テネリグリプチン単独投与及びカナグリフロジンとの併用投与における ΔAUC_Ins$_{0\text{-}120min}$ (ng·min/mL)
##：P< 0.01，単独投与群の媒体群との比較（Student の t 検定）
NS：有意差無し，併用投与群の単独投与群との比較（Dunnett の多重比較検定）
（C）カナグリフロジン単独投与及びテネリグリプチンとの併用投与における ΔAUC_Ins$_{0\text{-}120min}$ (ng·min/mL)
NS：有意差無し，単独投与群の媒体群との比較（Dunnett の多重比較検定）
$$：P< 0.01，併用投与群の単独投与群との比較（Student の t 検定）

表 2.6.2.2－1　ZDF ラットにおける血漿中 DPP-4 阻害作用

グルコース負荷 0 分後における血漿中 DPP-4 阻害率（%）			被験物質（mg/kg）		
			媒体	カナグリフロジン	
			0	3	10
被験物質（mg/kg）	媒体	0	-0.10 ± 1.83	-2.96 ± 2.44	-2.40 ± 2.49
	テネリグリプチン	0.3	73.15 ± 2.39	77.45 ± 0.96	75.11 ± 1.13

平均値 ± 標準誤差（n=8）.

2.6.2.3　副次的薬理試験

該当なし.

2.6.2.4　安全性薬理試験

該当なし.

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし.

2.6.2.6　考察及び結論

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 GLP-1 の不活化を行う DPP-4 を選択的に阻害して aGLP-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. カナグリフロジンは, 腎糸球体でろ過された原尿中のグルコースの大部分の再吸収を担うナトリウムーグルコース共輸送体（以下，SGLT）2 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.

テネリグリプチン及びカナグリフロジンの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 ZDF ラットを用いて，各有効成分の併用投与時の耐糖能改善作用を評価した.

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 aGLP-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.

2 型糖尿病患者にテネリグリプチンとして 20 mg/日を 4 週間反復投与した際の血漿中 DPP-4 阻害率の最大値及び投与 24 時間値は，それぞれ 89.7 及び 61.8%であった［テネリア錠 初回承認時 M2.7.2.2.3.2］. 効力を裏付ける試験での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 73.15～77.45%であり，ラットに 0.3 mg/kg を投与した際の薬力学的作用は，臨床使用時と大きく乖離しないものと考えられた.

また，2 型糖尿病患者にカナグリフロジンとして 100 mg/日を 14 日間反復投与した際の血漿中濃度の最大値, 及び 12 週間反復投与した際のトラフ値は, それぞれ 1,136 及び 111 ng/mL であった［カナグル錠 初回承認時 M2.7.2.2.2.2］. カナグリフロジンのヒト血漿タンパク結合率は 98.30%であり［カナグル錠 初回承認時 M2.6.4.4.2］，非結合型濃度の最大値及びトラフ値は，それぞれ 19.31 ng/mL (=43.4 nmol/L)及び 1.89 ng/mL (=4.3 nmol/L)と計算される. 効力を裏付ける試験と同条件で実施された，薬物動態試験［2.6.4.3.1］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血漿中濃度の最大値は，3 及び 10 mg/kg で，それぞれ 885～1053 及び 3441～3480 ng/mL，投与 24 時間値は，3 及び 10 mg/kg で，それぞれ 86～124 及び 400～493 ng/mL であった［4.2.2.2－1］. カナグリフロジンのラット血漿タンパク結合率は 98.50%であり［カナグル錠 初回承認時 M2.6.4.4.2］，非結合型濃度の最大値は，3 及び 10 mg/kg で, それぞれ 13.28～15.80 ng/mL (=29.9～35.5 nmol/L)及び 51.62～52.20 ng/mL (=116.1～117.4 nmol/L)，投与 24 時間値は，3 及び 10 mg/kg で，それぞれ 1.29～1.86 ng/mL (=2.9～4.2 nmol/L)及び 6.00～7.40 ng/mL (=13.5～16.6 nmol/L)と計算され，ラットに 3 又は 10 mg/kg を投与した際の曝露は，臨床使用時と同程度と考えられた.

以上の結果から，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.

2.6.2.7　図表

本文中に記載した.

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）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.3　薬理試験概要表

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.3　薬理試験概要表 4
2.6.3.1　薬理試験：一覧表 4
2.6.3.2　効力を裏付ける試験 5
2.6.3.3　副次的薬理試験 6
2.6.3.4　安全性薬理試験 6
2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験 6

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）
aGLP-1	active glucagon-like peptide-1	活性型グルカゴン様ペプチド-1
ZDF	Zucker Diabetic Fatty	―

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

一覧表

被験物質：　テネリグリプチン
　　カナグリフロジン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
効力を裏付ける試験					
ZDF ラットにおける耐糖能改善作用	ラット/ZDF-*lepr*^{fa}	経口/単回	田辺三菱製薬株式会社	[redacted]002	4.2.1.1-1

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

被験物質：　テネリグリプチン
　　カナグリフロジン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	摂食条件	投与量（mg/kg）	例数	試験結果	試験番号	記載箇所
ZDF ラットにおける耐糖能改善作用	ラット /ZDF-*lepr*^{fa}	経口/単回	一晩絶食	テネリグリプチン：0.3 カナグリフロジン：3，10 単独及び併用投与	8	併用投与群では，血糖上昇抑制作用について，それぞれの単独投与に対して有意な上乗せ効果が認められた． 血漿中 aGLP-1 濃度上昇作用について，それぞれの単独投与に対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して有意な上乗せ効果が認められた．	[redacted]002	4.2.1.1-1

2.6.3.3　副次的薬理試験

該当なし.

2.6.3.4　安全性薬理試験

該当なし.

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし.