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
2.6.4　薬物動態試験の概要文

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.4　薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1　まとめ 4
2.6.4.2　分析法 4
2.6.4.2.1　テネリグリプチン及びカナグリフロジンの分析 4
2.6.4.2.2　血漿中安定性 5
2.6.4.3　吸収 5
2.6.4.3.1　経口糖負荷条件下の ZDF ラットを用いたテネリグリプチンとカナグリフロジンの単回併用経口投与における血漿中薬物濃度推移 5
2.6.4.3.2　経口糖負荷条件下の ZDF ラットを用いた単回併用経口投与時の血漿中テネリグリプチン濃度におけるカナグリフロジン併用の影響に関する検討 7
2.6.4.3.3　ラットにおける反復投与時の血漿中薬物濃度（トキシコキネティクス） 8
2.6.4.4　分布 9
2.6.4.5　代謝 9
2.6.4.6　排泄 9
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 9
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 10
2.6.4.9　考察及び結論 10
2.6.4.10　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）
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24h}	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
CMC-Na	carboxymethylcellulose sodium	カルボキシメチルセルロースナトリウム
h	hour	時間
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
LC-MS/MS	liquid chromatograph-tandem mass spectrometer	液体クロマトグラフタンデム質量分析計
SD	Sprague-Dawley	—
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to reach C_{max}	最高濃度到達時間
ZDF	Zucker Diabetic Fatty	—

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

本配合剤の非臨床薬物動態試験を表 2.6.4.1－1 に示すとおり実施した. 薬理試験又は毒性試験に使用している動物種であるラットを用い, 絶食又は非絶食条件下において下表に示す投与量を経口投与した．投与液には 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下，HPMC）又は 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム（以下，CMC-Na）を媒体に用いた．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, 投与量及び血漿中薬物濃度はフリー体換算値として示した.

表 2.6.4.1－1　非臨床薬物動態試験一覧

項目	投与回数	動物種	性別	投与経路	被験物質及び投与量（mg/kg）	媒体	添付資料番号
吸収	単回	ZDF ラット	雄	経口	テネリグリプチン：0.3 カナグリフロジン：3 又は 10	0.5%HPMC	［4.2.2.2-1］
	上記試験結果に基づく解析試験						［4.2.2.2-2］
	反復	SD ラット	雌雄	経口	テネリグリプチン/カナグリフロジン：0.8/4，4/20，20/100，20/0，0/100	0.5%CMC-Na 及び 0.5%HPMC	［4.2.2.2-3］

薬理試験に使用している Zucker Diabetic Fatty（以下，ZDF）ラットを一晩絶食させ，テネリグリプチン及びカナグリフロジンを単回経口投与し, 各有効成分の血漿中薬物濃度を測定した. なお，投与量は薬理試験時と同一とし，被験物質投与 15 分後にグルコース溶液を経口負荷した．ZDF ラットにテネリグリプチン及びカナグリフロジンを併用投与した時の血漿中薬物濃度推移は, いずれの有効成分においても単剤投与時と比較して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上表に示す投与量で 13 週間反復経口投与し，各有効成分の血漿中薬物濃度を測定した．ラットに 13 週間併用投与した時，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.

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　テネリグリプチン及びカナグリフロジンの分析

ラットにおける血漿中テネリグリプチン及びカナグリフロジン濃度は, 液体クロマトグラフタンデム質量分析計（LC-MS/MS）により測定した．血漿中薬物濃度測定には内部標準物質としてそれぞれ [redacted]013（テネリグリプチン類縁体）及び[$^{13}C_6$]カナグリフロジンを用いた．各

動物種における定量範囲を表 2.6.4.2－1 に示す.

表 2.6.4.2－1　LC-MS/MS を用いたテネリグリプチン及びカナグリフロジン濃度測定法

測定対象	動物種	定量範囲（ng/mL）	資料番号又は引用資料
テネリグリプチン	ZDF ラット	0.5～250	［4.2.2.1-1］
	SD ラット	0.5～250	［テネリア錠　初回承認時　M2.6.4.2.2］
		10～5000	［4.2.2.1-2］
カナグリフロジン	ZDF ラット	1～1000	［カナグル錠　初回承認時　M2.6.4.2.2］
	SD ラット	10～5000	［4.2.2.1-2］

2.6.4.2.2　血漿中安定性

ラット血漿中におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジンの安定性を表 2.6.4.2－2 に示す.

表 2.6.4.2－2　テネリグリプチン及びカナグリフロジンの血漿中安定性

測定対象	動物種	保存条件	保存期間	資料番号又は引用資料
テネリグリプチン	SD ラット	室温	6 時間	［テネリア錠　初回承認時　M2.6.4.2.3］
		−20°C	3 ヶ月間	
カナグリフロジン	SD ラット	室温	24 時間	［カナグル錠　初回承認時　M2.6.4.2.3］
		−20°C	189 日間	
テネリグリプチン及び カナグリフロジン	SD ラット	室温	25 時間	［4.2.2.1-2］
		−80°C	37 日間	

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　経口糖負荷条件下の ZDF ラットを用いたテネリグリプチンとカナグリフロジンの単回併用経口投与における血漿中薬物濃度推移

［資料番号：4.2.2.2-1，試験番号　[redacted]139］

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それぞれ 0.3 mg/kg 及び 3 mg/kg（又は 10 mg/kg）で単回経口投与した時の血漿中薬物濃度推移を図 2.6.4.3－1 に，この時の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3－1 に示す.

テネリグリプチンを 0.3 mg/kg の用量で単剤投与, カナグリフロジンの 3 mg/kg と併用投与, 又は 10 mg/kg と併用投与した時のテネリグリプチンの C_{max} は, それぞれ 76.7, 86.4, 129.8 ng/mL, $AUC_{0-\infty}$ は 448，375，895 ng· h/mL であった．血漿中テネリグリプチン濃度の推移は，3 mg/kg のカナグリフロジン併用によってほとんど変化せず，カナグリフロジン 10 mg/kg の併用投与群において，C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は単剤投与群に比べて高値を示したが，顕著な変動ではなかった（2.6.4.3.2）.

一方，カナグリフロジンを 3 mg/kg の用量で単剤投与，又はテネリグリプチンの 0.3 mg/kg

と併用投与した時のカナグリフロジンのC_{max}は, それぞれ 884.6, 1052.5 ng/mL, $AUC_{0-\infty}$は 10671, 13480 ng· h/mL であった．また，カナグリフロジンを 10 mg/kg の用量で単剤投与，又はテネリグリプチンの 0.3 mg/kg と併用投与した時のカナグリフロジンの C_{max} は，それぞれ 3440.5, 3479.8 ng/mL，$AUC_{0-\infty}$は 44153，49671 ng· h/mL であった．以上のように，血漿中カナグリフロジンの濃度推移は，テネリグリプチンの併用により大きな影響を受けなかった.

表 2.6.4.3－1　経口糖負荷条件下の ZDF ラットにテネリグリプチンとカナグリフロジンを単剤及び併用経口投与した時の薬物動態パラメータ（単回投与）

A）テネリグリプチン

	テネリグリプチン 0.3 mg/kg		
単剤/併用	単剤	カナグリフロジン 3 mg/kg	カナグリフロジン 10 mg/kg
動物数	4	4	4
C_{max} (ng/mL)	76.7 ± 14.2	86.4 ± 17.7	129.8 ± 118.3
t_{max} (h)	0.42 ± 0.00	0.38 ± 0.09	0.59 ± 0.45
$t_{1/2}$ (h)	8.98 ± 0.63	10.12 ± 0.91	9.02 ± 1.07
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	448 ± 99	375 ± 45	895 ± 1064

B）カナグリフロジン

	カナグリフロジン 3 mg/kg		カナグリフロジン 10 mg/kg	
単剤/併用	単剤	テネリグリプチン 0.3 mg/kg	単剤	テネリグリプチン 0.3 mg/kg
動物数	4	4	4	4
C_{max} (ng/mL)	884.6 ± 91.3	1052.5 ± 110.9	3440.5 ± 350.2	3479.8 ± 371.5
t_{max} (h)	2.44 ± 1.14	4.00 ± 0.00	3.13 ± 1.01	4.00 ± 0.00
$t_{1/2}$ (h)	6.08 ± 0.49	6.51 ± 0.45	6.31 ± 0.14	6.80 ± 1.26
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	10671 ± 1628	13480 ± 1207	44153 ± 7220	49671 ± 15041

各データは平均値 ± 標準偏差で示した.

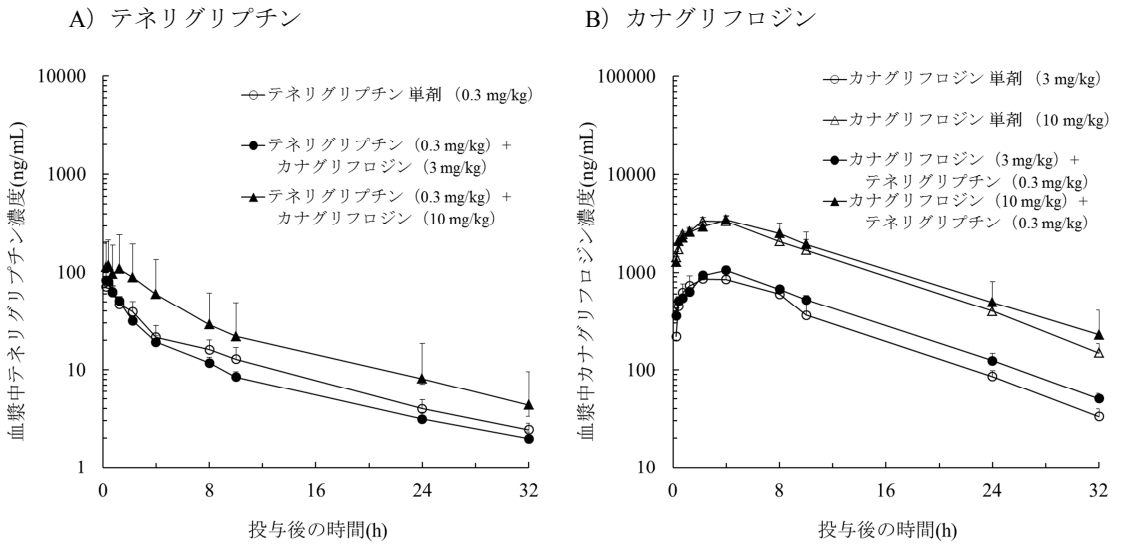


図 2.6.4.3－1　経口糖負荷条件下の ZDF ラットにテネリグリプチンとカナグリフロジンを単剤及び併用経口投与した時の血漿中薬物濃度推移（単回投与）

（平均値 ＋ 標準偏差，n＝4）

2.6.4.3.2　経口糖負荷条件下の ZDF ラットを用いた単回併用経口投与時の血漿中テネリグリプチン濃度におけるカナグリフロジン併用の影響に関する検討

［資料番号：4.2.2.2―2，試験番号　[redacted]011］

10 mg/kg のカナグリフロジン併用投与群において，テネリグリプチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は単剤投与群に比べて高値を示した（2.6.4.3.1）ことから，テネリグリプチンの薬物動態パラメータについて，カナグリフロジン併用による影響を解析した．$AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} に関して，単剤投与群に対する併用投与群の幾何平均値の比と幾何平均値の比の 95%信頼区間を表 2.6.4.3－2 に示した．単剤投与群に対するカナグリフロジン 3 mg/kg 併用投与群の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比は，それぞれ 0.85 及び 1.12，カナグリフロジン 10 mg/kg 併用投与群における幾何平均値の比はそれぞれ 1.33 及び 1.35 であった．また，それら幾何平均値の比の 95%信頼区間はいずれも 1 を含んだことから，血漿中テネリグリプチン濃度に対するカナグリフロジン併用による明らかな影響はないと考えられた．

表 2.6.4.3－2　血漿中テネリグリプチンの薬物動態パラメータにおける単剤投与群に対するカナグリフロジン併用投与群の幾何平均値の比及び 95%信頼区間

薬物動態パラメータ	テネリグリプチン/投与量（mg/kg）	カナグリフロジン/投与量（mg/kg）	幾何平均値の比	95%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	0.3	0	1	N.A.
	0.3	3	0.85	0.34-2.12
	0.3	10	1.33	0.53-3.34
C_{max}	0.3	0	1	N.A.
	0.3	3	1.12	0.54-2.33
	0.3	10	1.35	0.65-2.78

平均に用いたデータ数：4
N.A.：非適用

2.6.4.3.3　ラットにおける反復投与時の血漿中薬物濃度（トキシコキネティクス）

［資料番号：4.2.2.2-3，試験番号 [redacted]168］

非絶食下，雌雄 SD ラットにテネリグリプチン/カナグリフロジンを 0.8/4，4/20，20/100，20/0 及び 0/100 mg/kg/日で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したときの Day 0，Day 27 及び Day 90 の血漿中薬物濃度を測定し，この時の薬物動態パラメータを表 2.6.4.3－3 に示した．

併用投与群におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は，雌雄共に投与量の増加に伴って上昇した．反復投与後（Day 90）における AUC_{0-24h} の比（雌/雄）は 1.05～1.39 であり，曝露量に明らかな性差はなかった．高用量の併用反復経口投与により AUC_{0-24h} は初回投与時に比べて雄で 78～80%に，雌で 84～89%に低下したが，その変化量は顕著なものではなく，反復投与による明らかな曝露量の変動はなかった．

表 2.6.4.3－3　雌雄ラットに 13 週間反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

A）テネリグリプチン

		投与量（テネリグリプチン/カナグリフロジン，mg/kg）							
		0.8 / 4		4 / 20		20 / 100		20 / 0	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	Day 0	38.53	94.85	310.8	427.3	1830	3658	5318	8648
	Day 27	122.1	244.2	473.0	1045	2556	5119	7979	10670
	Day 90	122.3	187.8	1003	1310	3150	4761	8370	11800
t_{max} (h)	Day 0	1.8	1.1	1.8	1.0	1.8	1.6	0.9	0.6
	Day 27	0.9	0.5	0.8	0.5	0.9	0.6	0.6	0.5
	Day 90	0.8	0.5	0.5	0.5	0.8	0.6	0.6	0.5
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	Day 0	382.8	455.8	3302	3200	19650	24750	17140	20740
	Day 27	473.3	664.3	2182	2557	11490	14310	18700	24190
	Day 90	520.1	546.2	2734	3017	15280	20880	26390	34300

B）カナグリフロジン

		投与量（テネリグリプチン/カナグリフロジン，mg/kg）							
		0.8 / 4		4 / 20		20 / 100		0 / 100	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	Day 0	780.6	1079	4618	4626	26490	28250	27210	33150
	Day 27	947.6	417.8	4615	3561	23180	13990	28770	14150
	Day 90	1109	1418	5647	6861	24320	31150	27820	33000
t_{max} (h)	Day 0	7.0	5.8	7.0	7.0	7.0	7.0	6.3	7.0
	Day 27	4.8	3.1	7.0	4.0	6.3	1.6	7.0	5.5
	Day 90	2.0	3.3	3.3	3.1	4.5	2.4	5.5	4.6
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	Day 0	12120	16860	73300	74360	481600	545500	469900	588900
	Day 27	13800	5869	69440	55820	361300	181600	430400	213700
	Day 90	15370	20900	75240	104800	383500	484700	407200	504300

各時点の平均値（n = 4）より算出

2.6.4.4　分布

該当なし

2.6.4.5　代謝

該当なし

2.6.4.6　排泄

該当なし

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

該当なし

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当なし

2.6.4.9　考察及び結論

経口糖負荷条件下において薬効評価動物である 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影響は認められなかった．

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 週間反復併用経口投与したとき，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ 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．

これらのことから，テネリグリプチンとカナグリフロジンの併用において，顕著な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．

2.6.4.10　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
2.6.5　薬物動態試験概要表

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.5　薬物動態試験概要表 4
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 4
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与 6
2.6.5.3.1　ZDF ラット単回併用投与試験 6
2.6.5.3.2　ZDF ラット単回併用投与における解析試験 7
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 8
2.6.5.4.1　ラット反復投与試験（ラット 13 週間反復併用投与毒性試験） 8
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 10
2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合 10
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 10
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 10
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In Vivo 11
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：In Vitro 11
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 11
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 11
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 11
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中 12
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 12
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 12

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）
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24h}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours	0 時間から投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMC-Na	carboxymethylcellulose sodium	カルボキシメチルセルロースナトリウム
h	hour	時間
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
LC-MS/MS	liquid chromatograph-tandem mass spectrometer	液体クロマトグラフタンデム質量分析計
SD	Sprague-Dawley	—
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to reach C_{max}	最高濃度到達時間
ZDF	Zucker Diabetic Fatty	—

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

被験物質：　テネリグリプチン及びカナグリフロジン

試験の種類	試験系	投与方法/投与量	実施施設	試験番号	記載箇所
吸収：単回投与試験	雄ラット/ZDF, 経口糖負荷条件下	経口/テネリグリプチン：0.3 mg/kg カナグリフロジン：3 又は 10 mg/kg	[redacted]	[redacted]139	4.2.2.2-1
吸収：上記試験結果に基づく解析試験			田辺三菱製薬	[redacted]011	4.2.2.2-2
吸収：反復投与試験	雌雄ラット/SD	経口/ テネリグリプチン/カナグリフロジン： 0.8/4，4/20，20/100，20/0，0/100 mg/kg/日	[redacted]	[redacted]168	4.2.2.2-3

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

動物種/系統	方法	測定対象	ｻﾝﾌﾟﾙ量（mL）	定量範囲（ng/mL）	測定内変動		血漿中安定性	試験番号	記載箇所
					真度	精度			
ラット/ZDF	LC-MS/MS	テネリグリプチン	0.05	0.5-250	± 5.3%以内	6.5%以下	—	[redacted]139	4.2.2.1-1
ラット/SD	LC-MS/MS	テネリグリプチン	0.025	10-5000	± 3.6%以内	9.0%以下	室温：25 時間 −80°C：37 日間	[redacted]169	4.2.2.1-2
		カナグリフロジン			± 1.4%以内	7.8%以下			

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1　ZDF ラット単回併用投与試験

被験物質：テネリグリプチン及びカナグリフロジン

試験番号：[redacted]139　　CTD における記載箇所：[4.2.2.2-1]

動物種	ラット/ZDF-*lepr*^{fa} / *lepr*^{fa}			
性別（雄/雌）／動物数	雄／4 例			
給餌	絶食			
溶媒／投与形態	0.5% HPMC／懸濁			
投与方法	単回経口投与（単剤又は併用投与）			
投与量（mg/kg）	0.3/0，0/3，0/10，0.3/3，0.3/10（テネリグリプチン/カナグリフロジン）			
試料（全血，血漿，血清，その他）	血漿			
定量（対象）物質	テネリグリプチン，カナグリフロジン			
定量法	LC-MS/MS			
薬物動態パラメータ：テネリグリプチン	投与量（テネリグリプチン/カナグリフロジン，mg/kg）			
	0.3/0	0.3/3	0.3/10	−
C_{max} (ng/mL)	76.7 ± 14.2	86.4 ± 17.7	129.8 ± 118.3	−
t_{max} (h)	0.42 ± 0.00	0.38 ± 0.09	0.59 ± 0.45	−
$t_{1/2}$ (h)	8.98 ± 0.63	10.12 ± 0.91	9.02 ± 1.07	−
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	448 ± 99	375 ± 45	895 ± 1064	−
薬物動態パラメータ：カナグリフロジン	投与量（テネリグリプチン/カナグリフロジン，mg/kg）			
	0/3	0.3/3	0/10	0.3/10
C_{max} (ng/mL)	884.6 ± 91.3	1052.5 ± 110.9	3440.5 ± 350.2	3479.8 ± 371.5
t_{max} (h)	2.44 ± 1.14	4.00 ± 0.00	3.13 ± 1.01	4.00 ± 0.00
$t_{1/2}$ (h)	6.08 ± 0.49	6.51 ± 0.45	6.31 ± 0.14	6.80 ± 1.26
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	10671 ± 1628	13480 ± 1207	44153 ± 7220	49671 ± 15041

平均値 ± 標準偏差

2.6.5.3.2　ZDF ラット単回併用投与における解析試験

被験物質：テネリグリプチン及びカナグリフロジン

試験番号：[redacted]011　　CTD における記載箇所:［4.2.2.2-2］

対象データ	ZDF ラット単回併用投与試験（2.6.5.3.1）におけるテネリグリプチンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}）			
薬物動態パラメータ	テネリグリプチン/投与量（mg/kg）	カナグリフロジン/投与量（mg/kg）	幾何平均値の比	95%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	0.3	0	1	N.A.
	0.3	3	0.85	0.34-2.12
	0.3	10	1.33	0.53-3.34
C_{max}	0.3	0	1	N.A.
	0.3	3	1.12	0.54-2.33
	0.3	10	1.35	0.65-2.78

N.A.：非適用

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1　ラット反復投与試験（ラット 13 週間反復併用投与毒性試験, 1/2）

被験物質：テネリグリプチン及びカナグリフロジン

試験番号 [redacted]168　CTD における記載箇所：[4.2.2.2-3]

動物種		ラット／SD									
性別（雄/雌）／動物数		雌雄／各 4 例									
給餌		非絶食									
溶媒／投与形態		テネリグリプチン：0.5% CMC-Na／懸濁，カナグリフロジン：0.5% HPMC／懸濁									
投与方法		13 週間反復経口投与（単剤又は併用投与）									
投与量（mg/kg/日）		0.8/4，4/20，20/100，20/0，0/100（テネリグリプチン/カナグリフロジン）									
試料（全血，血漿，血清，その他）		血漿									
定量（対象）物質		テネリグリプチン，カナグリフロジン									
定量法		LC-MS/MS									
薬物動態パラメータ：テネリグリプチン		投与量（テネリグリプチン/カナグリフロジン，mg/kg/日）									
		0.8 / 4		4 / 20		20 / 100		20 / 0		0 / 100	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	Day 0	38.53	94.85	310.8	427.3	1830	3658	5318	8648	−	−
	Day 27	122.1	244.2	473.0	1045	2556	5119	7979	10670	−	−
	Day 90	122.3	187.8	1003	1310	3150	4761	8370	11800	−	−
t_{max} (h)	Day 0	1.8	1.1	1.8	1.0	1.8	1.6	0.9	0.6	−	−
	Day 27	0.9	0.5	0.8	0.5	0.9	0.6	0.6	0.5	−	−
	Day 90	0.8	0.5	0.5	0.5	0.8	0.6	0.6	0.5	−	−
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	Day 0	382.8	455.8	3302	3200	19650	24750	17140	20740	−	−
	Day 27	473.3	664.3	2182	2557	11490	14310	18700	24190	−	−
	Day 90	520.1	546.2	2734	3017	15280	20880	26390	34300	−	−

2.6.5.4.1　ラット反復投与試験（ラット 13 週間反復併用投与毒性試験，2/2）

薬物動態パラメータ：カナグリフロジン		投与量（テネリグリプチン/カナグリフロジン，mg/kg/日）									
		0.8 / 4		4 / 20		20 / 100		20 / 0		0 / 100	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	Day 0	780.6	1079	4618	4626	26490	28250	−	−	27210	33150
	Day 27	947.6	417.8	4615	3561	23180	13990	−	−	28770	14150
	Day 90	1109	1418	5647	6861	24320	31150	−	−	27820	33000
t_{max} (h)	Day 0	7.0	5.8	7.0	7.0	7.0	7.0	−	−	6.3	7.0
	Day 27	4.8	3.1	7.0	4.0	6.3	1.6	−	−	7.0	5.5
	Day 90	2.0	3.3	3.3	3.1	4.5	2.4	−	−	5.5	4.6
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	Day 0	12120	16860	73300	74360	481600	545500	−	−	469900	588900
	Day 27	13800	5869	69440	55820	361300	181600	−	−	430400	213700
	Day 90	15370	20900	75240	104800	383500	484700	−	−	407200	504300

各時点の平均値より算出

−：適用なし

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

該当なし

2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合

該当なし

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当なし

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

該当なし

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In Vivo

該当なし

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：In Vitro

該当なし

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

該当なし

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当なし

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

該当なし

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当なし

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当なし

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当なし