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
2.6.6　毒性試験の概要文

田辺三菱製薬株式会社

目次

2.6.6　毒性試験の概要文 4
2.6.6.1　まとめ 4
2.6.6.2　単回投与毒性試験 5
2.6.6.3　反復投与毒性試験 5
2.6.6.3.1　ラットを用いた 2 週間反復併用経口投与予備試験 5
2.6.6.3.2　ラットを用いた 13 週間反復併用経口投与毒性試験 7
2.6.6.4　遺伝毒性試験 9
2.6.6.5　がん原性試験 9
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 9
2.6.6.7　局所刺激性試験 9
2.6.6.8　その他の毒性試験 9
2.6.6.9　考察及び結論 9
2.6.6.10　図表 11

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）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
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 24hours	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMC-Na	carboxymethylcellulose sodium	カルボキシルメチルセルロースナトリウム
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
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球色素量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球血色素濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
NAG	β-N acetyl D glucosaminidase	β-N アセチル D グルコサミニダーゼ
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

本配合剤の非臨床安全性評価として，表 2.6.6.1－1 に示す毒性試験を実施した．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・効果及び用量・用法の範囲内で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，評価資料とした 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．毒性試験に使用する動物種としては，テネリグリプチン及びカナグリフロジンの毒性試験に使用したラットを選択した．なお，毒性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，投与量あるいは血漿中薬物濃度は全てフリー体換算値として示した．

表 2.6.6.1－1　毒性試験一覧

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	GLP 適用
反復投与毒性試験			
2 週間（予備試験）	経口	ラット	非適用
13 週間	経口	ラット	適用

テネリグリプチンとカナグリフロジンの併用反復投与毒性試験として，SD 系ラットを用いた 2 週間の予備試験及び 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．13 週間反復併用投与試験では，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．

2.6.6.2　単回投与毒性試験

該当なし

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　ラットを用いた 2 週間反復併用経口投与予備試験

［資料番号：4.2.3.2-1（参考資料），試験番号 [redacted]167］

本試験は 13 週間反復併用経口投与毒性試験の予備試験として，テネリグリプチン及びカナグリフロジンのラットへの 2 週間反復経口投与により発現する毒性を明らかにすることを目的として実施した．

SD 系ラット（Crl:CD(SD)）の雌雄各 6 例に，テネリグリプチン/カナグリフロジンの 0.8/4，4/20 及び 20/100 mg/kg/日の用量を 2 週間反復併用経口投与した．対照群には 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液（以下，0.5% CMC-Na）及び 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液（以下，0.5% HPMC）を併用投与した．また，テネリグリプチンの 20 mg/kg/日又はカナグリフロジンの 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．検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査とした［2.6.7.6］．更にトキシコキネティクス（TK）測定群を設けて，初回投与日（Day 0）及び Day 13 に TK 測定を実施した（表 2.6.6.3－1）．

いずれの投薬群にも死亡例はなかった．一般状態において，カナグリフロジン単剤群では軟便が認められたが，その他の群では投薬に起因した変化は認められなかった．20/100 mg/kg/日群では，投与初期に一過性に体重，体重増加量及び摂餌量の低値が認められた．また，投与期間後半にはすべての併用投与群で摂餌量の高値が認められた．体重，体重増加量及び摂餌量の変化はカナグリフロジン単剤群でも併用投与群と同様に認められた．眼科学的検査では，いずれの投薬群にも変化は認められなかった．

血液学的検査では，すべての併用投与群でプロトロンビン時間（以下，PT）の短縮が，4/20 mg/kg/日以上の群で赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値が認められ，20/100 mg/kg/日群では活性化部分トロンボプラスチン時間（以下，APTT）の短縮，血小板数の低値並びに単球数及び平均赤血球血色素濃度（以下，MCHC）の高値が認められた．血液生化学的検査では，すべての併用投与群において血清グルコース及びクロールの低値並びに AST，ALT 及び尿素窒素の高値が認められた．また，20/100 mg/kg/日群で無機リン及びカルシウムの低値並びにアルカリホスファターゼ（以下，ALP）及びクレアチニンの高値が認められた．上記血液・血液生化学的検査項目における変動は，クレアチニンの高値を除き，カナグリフロジン単剤群でも認められた．クレアチニンの高値は，テネリグリプチン及びカナグリフロジン単剤群では認められなかったが，背景値内の軽微な変動であったこと，及び関連する組織学的変化が認められなかったことから，毒性学的意義の低い変化と考えられた．

尿検査では，すべての併用投与群で尿量，尿比重及び電解質の高値，4/20 mg/kg/日以上の

群で尿たん白質の高値が認められ，20/100 mg/kg/日群では尿中 GGT の高値が認められた．カナグリフロジン単剤群でも，上記項目において，併用投与群と同程度の変動が認められた．

器官重量では，4/20 mg/kg/日以上の群で腎重量の高値，20/100 mg/kg/日群では脾臓重量の低値が認められた．カナグリフロジン単剤群でも同様の変化が認められたが，いずれの臓器においても病理組織学的変化を伴わないことから毒性学的意義の低い変化と考えられた．

剖検では，すべての併用投与群及びカナグリフロジン単剤群で腺胃に黒色巣及び白色巣が認められた．病理組織学的検査では，腺胃の粘膜にびらん及び出血，大腿骨の骨梁の増加，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．

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曝露量は，投与量の増加に伴って上昇した．20/100 mg/kg/日群とテネリグリプチン単剤群を比較すると，2 週間反復投与後，20/100 mg/kg/日群においてテネリグリプチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の低値傾向が認められた．一方，20/100 mg/kg/日群とカナグリフロジン単剤群では，カナグリフロジンの曝露量は同程度であった．

以上のように，併用投与群において認められた変化は，血清クレアチニンの軽微な高値を除いて，すべてカナグリフロジン単剤群において認められた変化であり，20/100 mg/kg/日における変化の程度とカナグリフロジン単剤投与群における変化の程度には明確な差は認められなかった．また，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．なお，併用投与群において，テネリグリプチン投与に起因すると考えられる明確な毒性の発現はなかった．

表 2.6.6.3－1　雌雄のラットに 2 週間投与したときの TK パラメータ

測定対象	性	TK パラメータ	時点	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
テネリグリプチン	雄	C_{max}（ng/mL）	初回	37.49	272.0	2272	3938	NC
			2 週	88.61	460.3	2664	4386	NC
		$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	初回	378.6	2550	26340	16300	NC
			2 週	391.5	2575	13610	15980	NC
	雌	C_{max}（ng/mL）	初回	106.9	647.6	6002	9444	NC
			2 週	89.51	587.2	2411	8544	NC
		$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	初回	511.4	3023	29510	23710	NC
			2 週	446.0	2394	16870	25590	NC
カナグリフロジン	雄	C_{max}（ng/mL）	初回	984.6	5622	30730	NC	29340
			2 週	927.3	6045	27830	NC	26970
		$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	初回	15160	82330	508000	NC	521600
			2 週	13810	90090	407200	NC	397900
	雌	C_{max}（ng/mL）	初回	1325	5574	27800	NC	45640
			2 週	1156	5539	24840	NC	28210
		$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	初回	20070	91380	558500	NC	818400
			2 週	16910	86850	377600	NC	435600

各時点の平均値（n=4）より算出
NC：計算せず.

2.6.6.3.2　ラットを用いた 13 週間反復併用経口投与毒性試験

［資料番号：4.2.3.2-2（評価資料），試験番号 [redacted]168］

SD 系ラット(Crl:CD(SD))の雌雄各 12 例に, テネリグリプチン/カナグリフロジンの 0.8/4, 4/20 及び 20/100 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与した．対照群には 0.5% CMC-Na 及び 0.5% HPMC を投与した. また, テネリグリプチンの 20 mg/kg/日又はカナグリフロジンの 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．検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査とした．更に TK 測定群を設けて，初回投与日（Day 0），Day 27 及び Day 90 に TK 測定を実施した［2.6.7.7］.

いずれの投薬群においても死亡例はなかった．20/100 mg/kg/日群の雌の 1 例で軟便が認められた．カナグリフロジン単剤群においても雄 3 例及び雌 5 例において軟便が認められた．また，すべての併用投与群の雄で体重及び体重増加量の低値が，雌雄で摂餌量の高値が認められた．カナグリフロジン単剤群の雄でも体重及び体重増加量の低値が，雌雄で摂餌量の高値が認められ，更にテネリグリプチン単剤群の雄でも摂餌量の高値が認められたが，各単剤群及び併用投与群との間に明確な差は認められなかった．眼科学的検査では，投薬に起因した変化は認められなかった.

血液学的検査では，すべての併用投与群でフィブリノーゲンの低値及び MCH の高値，

4/20 mg/kg/日以上の群で赤血球数及びヘマトクリット値の低値，PT 及び APTT の短縮並びに平均赤血球容積（以下，MCV）の高値が認められ，20/100 mg/kg/日でヘモグロビン濃度の低値並びに網状赤血球率及び単球数の高値が認められた．血液生化学的検査では，すべての併用投与群で尿素窒素の高値並びに総たん白質，血清グルコース，ナトリウム，カルシウム，アルブミン及びアルブミン/グロブリン比の低値，4/20 mg/kg/日以上の群で AST，ALT 及びクレアチンキナーゼ（以下，CK）の高値並びに総ビリルビンの低値，20/100 mg/kg/日で ALP 及び無機リンの高値並びにグロブリン及びα1－グロブリンの低値が認められた．上記血液・血液生化学的検査項目の変動はカナグリフロジン単剤群でも認められ，併用投与群と単剤群との間に変動の程度に明確な差はなかった．

尿検査では，すべての併用投与群で尿量，尿比重，尿中グルコース，電解質，クレアチニン及び NAG の高値，4/20 mg/kg/日以上の群で尿中 GGT の高値，20/100 mg/kg/日で尿中たん白質の高値が認められた．上記尿検査項目の変動は，カナグリフロジン単剤群でも同様に認められた．また，テネリグリプチン単剤群でも尿中クレアチニン及びたん白質の高値が認められた．

器官重量では，すべての併用投薬群で腎重量の高値，雄で胸腺重量の低値が認められた．また，20/100 mg/kg/日群で副腎重量の高値，雌で肝重量の高値が認められた．これらの変化はカナグリフロジン単剤群でも同様に認められた．

剖検では，すべての併用投与群で腺胃に黒色巣が認められた．病理組織学的検査では，すべての併用投薬群で腺胃の粘膜にびらん及び出血が認められ，4/20 mg/kg/日群では腺胃の粘膜上皮の再生が認められた．4/20 mg/kg/日以上の群では，十二指腸においても粘膜にびらん及び骨（大腿骨及び胸骨）の骨梁の増加，並びに腎臓の尿細管の拡張が認められた．また，0.8/4 mg/kg/日以上の群で腎盂の鉱質沈着及び膵臓の腺房細胞におけるチモーゲン顆粒の減少，20/100 mg/kg/日群の 1 例で精嚢の腺上皮単細胞死が認められた．上記剖検及び病理所見はカナグリフロジン単剤群でも認められ，発現頻度も 20/100 mg/kg/日群と同程度であった．

上記所見のうち，20/100 mg/kg/日群における体重，PT，APTT，血清中 ALP，グルコース，グロブリン，アルブミン及びアルブミン／グロブリン比，尿量，尿中たん白質，グルコース，電解質，クレアチニン及び NAG の変動については，テネリグリプチンとカナグリフロジン間の交互作用が有意であった．しかし，これらの変動はいずれもカナグリフロジン単剤投与でも認められており，対照群又は背景値と比較し軽微な変動，又はカナグリフロジン単剤投与群の個別値内の変動であったことから，カナグリフロジン単剤群と併用群において明確な差はないと判断した．

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曝露量は投与量の増加に伴って上昇した．20/100 mg/kg/日群とテネリグリプチン単剤群を比較すると，2 週間反復投与後，20/100 mg/kg/日群においてテネリグリプチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の低値傾向が認められた．一方，20/100 mg/kg/日群とカナグリフロジン単剤群では，カナグリフロジンの曝露量は同程度であった．

以上のように，併用投与群において認められた変化は，すべてカナグリフロジン単剤群に

おいて認められた変化であり，20/100 mg/kg/日と単剤群における変化の程度には明確な差は認められなかった．また，併用投与によって単剤それぞれの毒性の増強や新たな毒性が発現することはなかった．

2.6.6.4　遺伝毒性試験

該当なし．

2.6.6.5　がん原性試験

該当なし．

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

該当なし．

2.6.6.7　局所刺激性試験

該当なし．

2.6.6.8　その他の毒性試験

該当なし

2.6.6.9　考察及び結論

テネリグリプチン及びカナグリフロジンの併用時の安全性評価として，2 週間の予備試験に引き続き，ラットにおける 13 週間併用反復経口投与毒性試験を実施した．

13 週間併用反復毒性試験において，テネリグリプチン及びカナグリフロジンの各単剤群並びに併用投与群で観察された所見を表 2.6.6.9－1 に示す．

テネリグリプチンとカナグリフロジンを併用することにより認められた所見は，腺胃上皮細胞の再生を除き，すべてカナグリフロジン単剤群の所見と一致していた．腺胃上皮細胞の再生は，腺胃粘膜のびらん及び出血と関連するものであることから，併用投与による新たな毒性の発現はないと判断した．なお，尿中クレアチニン及びたん白質の高値のみ，テネリグリプチン単剤投与時にも認められたが，併用による増強は認められなかった．

テネリグリプチン及びカナグリフロジンの併用による影響を確認するため実施した統計学的解析では，血清中及び尿中グルコースを始めとする，いくつかのパラメータで交互作用が有意であった．しかし，これらの所見はカナグリフロジン単剤投与群，対照群又は背景値と

比較し軽微な変動，又はカナグリフロジン単剤投与群の個別値内の変動であったことから，カナグリフロジン単剤群と併用投与群における毒性発現に明確な差はなく，毒性学的に問題となる交互作用はないと判断した.

表 2.6.6.9－1　各単剤群と併用投与群で認められた所見の比較（1/2）

テネリグリプチン単剤	カナグリフロジン単剤	併用投与
	軟便	軟便
	体重の低値	体重の低値
	摂餌量の高値	摂餌量の高値
	赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値	赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値
	MCV，MCH，網状赤血球率及び単球数の高値	MCV，MCH，網状赤血球率及び単球数の高値
	PT 及び APTT の短縮	PT 及び APTT の短縮
	フィブリノーゲンの低値	フィブリノーゲンの低値
	血清中 AST，ALT，ALP，CK，尿素窒素及び無機リンの高値	血清中 AST，ALT，ALP，CK，尿素窒素及び無機リンの高値
	血清中総たん白質，総ビリルビン，グルコース，電解質，アルブミン，グロブリン，α1－グロブリン及びアルブミン／グロブリン比の低値	血清中総たん白質，総ビリルビン，グルコース，電解質，アルブミン，グロブリン，α1－グロブリン及びアルブミン／グロブリン比の低値
	尿量及び尿比重の高値	尿量及び尿比重の高値
尿中クレアチニン及びたん白質の高値	尿中クレアチニン及びたん白質の高値	尿中クレアチニン及びたん白質の高値
	尿中グルコース，電解質，NAG 及び GGT の高値	尿中グルコース，電解質，NAG 及び GGT の高値
	肝，腎及び副腎重量の高値	肝，腎及び副腎重量の高値
	胸腺重量の低値	胸腺重量の低値
	腺胃の黒色巣	腺胃の黒色巣
	盲腸の拡張	
	腺胃及び十二指腸粘膜のびらん	腺胃及び十二指腸粘膜のびらん
	腺胃粘膜の出血	腺胃粘膜の出血
		腺胃粘膜上皮の再生
	大腿骨及び胸骨の骨梁の増加	大腿骨及び胸骨の骨梁の増加

表 2.6.6.9－1　各単剤群と併用投与群で認められた所見の比較（2/2）

テネリグリプチン単剤	カナグリフロジン単剤	併用投与
	尿細管拡張 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 精嚢の腺上皮単細胞死	尿細管拡張 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 精嚢の腺上皮単細胞死

以上のように，テネリグリプチン及びカナグリフロジンについて併用投与毒性試験を実施した結果，認められた変化は，主にカナグリフロジンの単剤の毒性試験で発現した変化と一致しており，併用による新たな毒性は発現しなかった．また，各単剤による諸変化が増強されることもなかった．

日本人の2型糖尿病患者に対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1日投与量を20/100 mg/日を想定している．2型糖尿病患者にテネリグリプチン20 mg/日を4週間反復投与した際の C_{max} は274.5 ng/mL，$AUC_{0\text{-}24h}$ は1625.1 ng·h/mLであった［テネリア錠　初回承認時 M2.7.2.2.2.2］．また，カナグリフロジンの100 mg/日を14日間反復投与した際の C_{max} は1136 ng/mL, $AUC_{0\text{-}24h}$ は6635 ng·h/mLであった［カナグル錠　初回承認時 M2.7.2.2.2.2］．特記すべき毒性が認められなかった0.8/4 mg/kg/日を13週間反復投与した際の血漿中カナグリフロジン濃度は，前述した日本人の1日投与量に対して2.3倍（$AUC_{0\text{-}24h}$）であった．

以上，テネリグリプチン及びカナグリフロジンの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．

2.6.6.10　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
2.6.7　毒性試験概要表

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.7　毒性試験概要表 4
2.6.7.1　毒性試験一覧表 4
2.6.7.2　トキシコキネティクス：試験の一覧表 5
2.6.7.3　トキシコキネティクス：成績の一覧 6
2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧（使用ロット） 8
2.6.7.5　単回投与毒性試験 9
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 10
2.6.7.7　反復投与毒性試験：ラット 13 週間 11
2.6.7.8　*In Vitro* 遺伝毒性試験 18
2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験 18
2.6.7.10　がん原性試験 18
2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 18
2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 18
2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 18
2.6.7.14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 19
2.6.7.15　新生児を用いた試験 19
2.6.7.16　局所刺激性試験 19
2.6.7.17　その他の毒性試験 19

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）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
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 hours	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BW	body weight	体重
Ca	calcium	カルシウム
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
Cl	chloride	クロール
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
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
Glu	glucose	グルコース
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IP	iorganic phosphorus	無機リン
K	potassium	カリウム
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球血色素量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球血色素濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
Mg	magnesium	マグネシウム
NA	not applicable	適用せず
Na	sodium	ナトリウム
NAG	β-N acetyl D glucosaminidase	β-N アセチル D グルコサミニダーゼ
NC	not calculated	計算せず
ND	not detected	検出されず
NE	not examined	検査せず
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験一覧表

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	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 （テネリグリプチン/カナグリフロジン，mg/kg/日）	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
反復投与毒性試験	ラット／SD	経口	2 週間	0.8/4，4/20，20/100，20/0 及び 0/100	非適	[redacted]	[redacted]167	4.2.3.2-1
	ラット／SD	経口	13 週間	0.8/4，4/20，20/100，20/0 及び 0/100	適	[redacted]	[redacted]168	4.2.3.2-2

2.6.7.2　トキシコキネティクス：試験の一覧表

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	投与量 （テネリグリプチン/カナグリフロジン，mg/kg/日）	GLP 適用	試験番号	記載箇所
ラット 2 週間反復併用投与毒性試験	ラット／SD	経口	0.8/4，4/20，20/100，20/0 及び 0/100	非適	[redacted]167	4.2.3.2-1
ラット 13 週間反復併用投与毒性試験	ラット／SD	経口	0.8/4，4/20，20/100，20/0 及び 0/100	適	[redacted]168	4.2.3.2-2

2.6.7.3　トキシコキネティクス：成績の一覧

トキシコキネティクス試験成績の一覧表（1/2）

被験物質：テネリグリプチン
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）	ラット		ヒト
	雄	雌	日本人
テネリグリプチンの $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)			
0.333（20 mg/日）			1625.1[a]
0.8/4	520.1 （13 週）	546.2 （13 週）	
4/20	2734 （13 週）	3017 （13 週）	
20/100	15280 （13 週）	20880 （13 週）	
20/0	26390 （13 週）	34300 （13 週）	
カナグリフロジンの $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)			
1.667（100 mg/日）			6635[b]
0.8/4	15370 （13 週）	20900 （13 週）	
4/20	75240 （13 週）	104800 （13 週）	
20/100	383500 （13 週）	484700 （13 週）	
0/100	407200 （13 週）	504300 （13 週）	

a)　2 型糖尿病患者にテネリグリプチン 20 mg/日を 4 週間反復投与した際の $AUC_{0\text{-}24h}$［テネリア錠　初回承認時 M2.7.2.2.2.2］.
b)　2 型糖尿病患者にカナグリフロジン 100 mg/日を 14 日間反復投与した際の $AUC_{0\text{-}24h}$［カナグル錠　初回承認時 M2.7.2.2.2.2］.

トキシコキネティクス試験成績の一覧表（2/2）

被験物質：テネリグリプチン
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）	ラット		ヒト
	雄	雌	日本人
テネリグリプチンの C_{max}			
0.333（20 mg/日）			274.5[a]
0.8/4	122.3 （13 週）	187.8 （13 週）	
4/20	1003 （13 週）	1310 （13 週）	
20/100	3150 （13 週）	4761 （13 週）	
20/0	8370 （13 週）	11800 （13 週）	
カナグリフロジンの C_{max}			
1.667（100 mg/日）			1136[b]
0.8/4	1109 （13 週）	1418 （13 週）	
4/20	5647 （13 週）	6861 （13 週）	
20/100	24320 （13 週）	31150 （13 週）	
0/100	27820 （13 週）	33000 （13 週）	

a)　2 型糖尿病患者にテネリグリプチン 20 mg/日を 4 週間反復投与した際の $AUC_{0\text{-}24h}$［テネリア錠　初回承認時 M2.7.2.2.2.2］.
b)　2 型糖尿病患者にカナグリフロジン 100 mg/日を 14 日間反復投与した際の $AUC_{0\text{-}24h}$［カナグル錠　初回承認時 M2.7.2.2.2.2］.

2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧（使用ロット）

被験物質：テネリグリプチン

バッチ番号.	純度（%）	不純物		試験番号	試験の種類
		総量（%）	個々の不純物（%）		
申請規格：	[redacted]～[redacted]	<[redacted]	<[redacted]		
C33-05001	[redacted]			[redacted]167 168	ラット 2 週間反復併用投与毒性試験 ラット 13 週間反復併用投与毒性試験

被験物質：カナグリフロジン

バッチ番号.	純度（%）	規格設定された不純物 ：過酸化体（[redacted]）	試験番号	試験の種類
申請規格：	[redacted]～[redacted]	[redacted] 以下		
ZR600348PUA161	[redacted]		[redacted]167 168	ラット 2 週間反復併用投与毒性試験 ラット 13 週間反復併用投与毒性試験

2.6.7.5　単回投与毒性試験

該当なし

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：テネリグリプチン
カナグリフロジン

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（テネリグリプチン/カナグリフロジン, mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号
ラット／SD	経口（0.5% CMC-Na 及び 0.5% HPMC／懸濁液）	2 週間	0.8/4,4/20, 20/100, 20/0 及び 0/100	雄：6 例 雌：6 例	該当せず	20/100 mg/kg/日：↓体重/体重増加量/摂餌量（投与初期），↑MCHC，↓血小板数，↑単球数，↓APTT，↑血清 ALP/クレアチニン，↓血清無機リン/Ca，↑尿中 GGT のクレアチニン補正値，↓脾臓重量，腺胃の白色巣，病理組織学的検査：大腿骨の骨梁増加，腺胃の出血 ≥4/20 mg/kg/日：↓赤血球数/Hb/Ht，↑尿たん白質/Ca 排泄量，↑尿たん白質/無機リンのクレアチニン補正値，↑腎重量，病理組織学的検査：膵臓腺房細胞のチモーゲン顆粒減少 ≥0.8/4 mg/kg/日：↑摂餌量（投与後期），↓PT，↑血清 AST/ALT/UN，↓血清 Glu/Cl，↑尿量/尿比重，↑尿中 Glu/K/Cl/IP/Mg 排泄量，↑尿中 Glu/K/Cl/Ca/Mg のクレアチニン補正値，腺胃の黒色巣，病理組織学的検査：腺胃のびらん	[redacted]167

↑:高値，↓:低値

2.6.7.7　反復投与毒性試験：ラット 13 週間

報告書の題名：A 13-Week Repeated Oral Dose Combination Toxicity Study of MP-513 and TA-7284 in Rats

被験物質：テネリグリプチン及びカナグリフロジン

動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)　　投与期間：13 週間　　試験番号：[redacted]168

試験開始週齢：8 週齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：[4.2.3.2-2]

初回投与年月日：　20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（雄），20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日（雌）　　投与方法：経口投与　　GLP 適用：適

溶媒／投与形態：0.5% CMC-Na 及び 0.5% HPMC／懸濁液

特記事項：なし　　無毒性量：該当せず．併用投与による新たな毒性の発現及び増強は認められなかった．

投与量（mg/kg/日）[a]	0/0（対照）		0.8/4		4/20		20/100		20/0		0/100	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
トキシコキネティクス：												
テネリグリプチン												
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) Day 0	NA	NA	382.8	455.8	3302	3200	19650	24750	17140	20740	NC	NC
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) Day 27	NA	NA	473.3	664.3	2182	2557	11490	14310	18700	24190	NC	NC
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) Day 90	NA	NA	520.1	546.2	2734	3017	15280	20880	26390	34300	NC	NC
C_{max} (ng/mL) Day 0	NA	NA	38.53	94.85	310.8	427.3	1830	3658	5318	8648	NC	NC
C_{max} (ng/mL) Day 27	NA	NA	122.1	244.2	473.0	1045	2556	5119	7979	10670	NC	NC
C_{max} (ng/mL) Day 90	NA	NA	122.3	187.8	1003	1310	3150	4761	8370	11800	NC	NC
カナグリフロジン												
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) Day 0	NA	NA	12120	16860	73300	74360	481600	545500	NC	NC	469900	588900
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) Day 27	NA	NA	13800	5869	69440	55820	361300	181600	NC	NC	430400	213700
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) Day 90	NA	NA	15370	20900	75240	104800	383500	484700	NC	NC	407200	504300
C_{max} (ng/mL) Day 0	NA	NA	780.6	1079	4618	4626	26490	28250	NC	NC	27210	33150
C_{max} (ng/mL) Day27	NA	NA	947.6	417.8	4615	3561	23180	13990	NC	NC	28770	14150
C_{max} (ng/mL) Day 90	NA	NA	1109	1418	5647	6861	24320	31150	NC	NC	27820	33000

NA：適用せず．NC：計算せず．

a)　テネリグリプチンの投与量（0 の時は 0.5% CMC-Na）/カナグリフロジンの投与量（0 の時は 0.5% HPMC）を示す．

2.6.7.7　反復投与毒性試験：ラット 13 週間（[redacted]168：2/7）

投与量（mg/kg/日）[a]	0/0（対照）		0.8/4		4/20		20/100		20/0		0/100	
動物数	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
特記すべき所見												
死亡及び瀕死期解剖動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (g)[b]	557.4	-	0.92x*	-	0.92x*	-	0.90x**$	-	1.10x	-	0.90x	-
摂餌量 (g/日)[b]	21.7	15.7	1.29x**	1.30x**	1.56x**	1.29x**	1.72x**	1.57x**	1.19x	1.18x	1.67x	1.58x
一般状態 [c]												
軟便	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	3	5
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査 [b]												
赤血球数 (10^6/μL)	9.092	7.929	-	-	0.93x**	-	0.92x**	0.92x**	0.99x	0.99x	0.91x	0.91x
ヘモグロビン (g/dL)	-	15.02	-	-	-	-	-	0.91x**	-	0.97x	-	0.91x
ヘマトクリット (%)	45.38	43.05	-	-	0.97x*	0.96x*	0.96x*	0.91x**	1.00x	0.97x	0.97x	0.91x
MCV (fL)	50.01	-	-	-	1.04x*	-	1.04x*	-	1.01x	-	1.06x	-
MCH (pg)	17.08	-	1.04x*	-	1.05x**	-	1.05x**	-	1.02x	-	1.07x	-
網状赤血球率 (%)	-	2.19	-	-	-	-	-	1.25x*	-	1.10x	-	1.26x
単球数 (10^3/μL)	-	0.107	-	-	-	-	-	1.74x**	-	1.21x	-	1.50x
PT (sec)	20.51	-	-	-	0.82x*	-	0.72x**$	-	1.16x	-	0.79x	-
APTT (sec)	27.92	-	-	-	0.86x**	-	0.79x**$	-	1.17x	-	0.82x	-
フィブリノーゲン (mg/dL)	212.76	-	0.90x**	-	0.91x**	-	0.90x**	-	1.02x	-	0.93x	-

-：特記すべき所見なし.

*： p<0.05，**： p<0.01 （対照群に対する Dunnett's test）

$： p<0.05，$$： p<0.01（対照群，20/100，20/0 及び 0/100 mg/kg/日群のデータを二元配置分散分析により検定）

a)　テネリグリプチンの投与量（0 の時は 0.5% CMC-Na）/カナグリフロジンの投与量（0 の時は 0.5% HPMC）を示す

b)　投与期間終了時において，対照群は群平均値を，投薬群は対照群の数値に対する倍率を示す．有意差は実データに基づくもので，倍率に対するものではない.

c)　当該症状を示した動物数を表す.

2.6.7.7　反復投与毒性試験：ラット 13 週間（[redacted]168：3/7）

投与量（mg/kg/日）[a]	0/0（対照）		0.8/4		4/20		20/100		20/0		0/100	
動物数	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
特記すべき所見												
血液生化学的検査[b]												
AST (IU/L)	66.4	-	-	-	1.48x**	-	1.91x**	-	1.30x	-	1.88x	-
ALT (IU/L)	29.8	-	-	-	1.50x**	-	2.11x**	-	1.34x	-	1.98x	-
ALP (IU/L)	270.8	118.2	-	-	-	-	1.46x**	1.48x*$	0.91x	1.06x	1.41x	0.92x
CK (IU/L)	90.4	-	-	-	1.73x**	-	2.15x**	-	0.95x	-	1.89x	-
総ビリルビン (mg/dL)	-	0.058	-	-	-	0.74x*	-	0.72x*	-	0.91x	-	0.83x
総たん白 (g/dL)	5.98	6.47	0.94x**	-	0.95x*	-	0.94x**	0.91x**	1.00x	0.98x	0.96x	0.93x
Glu (mg/dL)	132.8	126.6	0.84x**	-	0.63x**	0.71x**	0.52x**$$	0.58x**	1.06x	1.03x	0.58x	0.60x
UN (mg/dL)	14.20	18.37	1.53x**	1.19x*	2.04x**	1.58x**	2.30x**	1.87x**	0.90x	0.88x	2.32x	1.93x
IP (mg/dL)	7.077	-	-	-	-	-	1.14x**	-	0.96x	-	1.08x	-
Ca (mg/dL)	10.01	10.16	0.97x*	-	0.96x**	0.96x*	0.97x**	0.93x**	1.02x	1.00x	0.95x	0.94x
Na (mEq/L)	147.8	145.1	-	0.99x**	-	0.99x**	0.99x**	0.98x**	0.99x	1.00x	0.99x	0.98x
アルブミン (%)	-	59.67	-	0.95x*	-	0.92x**	-	0.92x**$	-	0.95x	-	0.92x
α_1-グロブリン (%)	22.80	-	-	-	-	-	0.87x**	-	1.01x	-	0.89x	-
アルブミン/グロブリン	-	1.490	-	0.88x*	-	0.83x**	-	0.83x**$	-	0.88x	-	0.82x
アルブミン (g/dL)	-	3.87	-	0.90x*	-	0.87x**	-	0.83x**	-	0.93x	-	0.86x
グロブリン (g/dL)	3.03	-	-	-	-	-	0.89x**$$	-	1.05x	-	0.97x	-
α_1-グロブリン (g/dL)	1.36	-	-	-	-	-	0.82x**	-	1.03x	-	0.88x	-

-：特記すべき所見なし．

*： p<0.05，**： p<0.01 （対照群に対する Dunnett's test）

$： p<0.05（対照群，20/100，20/0 及び 0/100 mg/kg/日群のデータを二元配置分散分析により検定）

a)　テネリグリプチンの投与量（0 の時は 0.5% CMC-Na）/カナグリフロジンの投与量（0 の時は 0.5% HPMC）を示す．

b)　投与期間終了時において，対照群は群平均値を，投薬群は対照群の数値に対する倍率を示す．有意差は実データに基づくもので，倍率に対するものではない．

2.6.7.7　反復投与毒性試験：ラット 13 週間（[redacted]168：4/7）

投与量（mg/kg/日）[a]	0/0（対照）		0.8/4		4/20		20/100		20/0		0/100	
動物数	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
特記すべき所見												
尿検査												
Glu（≥1 g/dL の動物数）	0	0	12††	12††	12††	12††	12††	12††	0##	0##	12	12
尿量 (mL)[b]	13.52	11.71	2.44x**	2.44x**	3.65x**	2.32x**	4.54x**	3.56x**$	0.95x	1.43x	4.23x	3.96x
尿比重 [b]	1.0466	1.0363	1.03x**	1.02x**	1.02x**	1.03x**	1.01x**	1.02x**	1.01x	1.00x	1.02x	1.02x
クレアチニン補正値 [b]												
たん白 (mg/mg)	0.546	-	-	-	-	-	1.85x*$	-	1.86x	-	1.93x	-
Glu (mg/mg)	0.230	0.261	1278.30x**	1105.50x**	1718.68x**	1455.56x**	2114.10x**	1868.27x**$	1.03x	1.11x	1960.79x	2056.90x
Na (mEq/mg)	0.105	0.158	1.57x**	1.34x**	1.48x**	1.36x**	1.47x**	1.31x**$	0.98x	1.08x	1.37x	1.48x
K (mEq/mg)	0.228	0.303	1.40x**	1.42x**	1.50x**	1.42x**	1.75x**	1.51x**$	1.14x	1.17x	1.60x	1.58x
Cl (mEq/mg)	0.145	0.185	1.42x**	1.39x**	1.37x**	1.36x**	1.51x**	1.59x**	1.14x	1.28x	1.32x	1.52x
NAG (U/mg)	0.021	0.025	2.29x**	1.52x**	2.29x**	1.60x**	2.29x**	1.72x**	1.00x	1.04x	2.43x	1.92x
IP (mg/mg)	0.410	0.930	2.68x**	-	4.65x**	1.88x**	7.04x**	3.45x**	1.28x	0.89x	6.04x	3.92x
Ca (mg/mg)	0.060	0.404	5.02x*	2.31x**	9.05x**	2.52x**	18.43x**	4.89x**	1.25x	1.39x	13.60x	5.31x
Mg (mg/mg)	0.253	0.478	2.70x**	1.84x**	4.33x**	2.22x**	6.02x**	3.82x**$	1.25x	1.34x	5.42x	4.16x
GGT (IU/mg)	1.206	-	-	-	1.67x*	-	1.58x*	-	0.99x	-	2.00x	-
総排泄量 [b]												
Glu (mg)	3.0	1.8	1160.80x**	1127.00x**	1616.97x**	1419.22x**	1910.37x**	1835.00x**$	0.97x	1.11x	1825.6x	2047.9x
Na (mEq)	1.318	0.927	1.50x**	1.59x**	1.43x**	1.55x**	1.39x*	1.52x**$$	0.97x	1.31x	1.33x	1.74x
K (mEq)	2.827	1.794	1.34x**	1.67x**	1.49x**	1.61x**	1.67x**	1.74x**$$	1.15x	1.39x	1.57x	1.84x
Cl (mEq)	1.818	1.089	1.34x**	1.65x**	1.33x**	1.55x**	1.42x**	1.82x**$$	1.13x	1.52x	1.28x	1.78x
クレアチニン (mg)	-	5.98	-	1.18x**	-	1.12x*	-	1.14x*$$	-	1.18x	-	1.15x

-：特記すべき所見なし．

*： p<0.05，**： p<0.01（対照群に対する Dunnett's test），††： p<0.01（対照群に対する Steel test），

$： p<0.05，$$： p<0.01（対照群，20/100，20/0 及び 0/100 mg/kg/日群のデータを二元配置分散分析により検定）

##： p<0.01（20/100 日群に対する Steel test）

a)　テネリグリプチンの投与量（0 の時は 0.5% CMC-Na）/カナグリフロジンの投与量（0 の時は 0.5% HPMC）を示す．

b)　投与期間終了時において，対照群は群平均値を，投薬群は対照群の数値に対する倍率を示す．有意差は実データに基づくもので，倍率に対するものではない．

2.6.7.7　反復投与毒性試験：ラット 13 週間（[redacted]168：5/7）

投与量（mg/kg/日）[a]	0/0（対照）		0.8/4		4/20		20/100		20/0		0/100	
動物数	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
特記すべき所見												
尿検査												
総排泄量 [b]												
NAG (U)	0.253	0.148	2.21x**	1.84x**	2.41x**	1.82x**	2.22x**	1.98x**$$	0.99x	1.25x	2.43x	2.20x
IP (mg)	5.14	5.63	2.56x*	1.54x*	4.81x**	2.08x**	6.69x**	3.87x**$	1.26x	1.03x	5.89x	4.45x
Ca (mg)	0.75	2.37	4.80x*	2.76x**	8.97x**	2.90x**	17.33x**	5.65x**	1.24x	1.65x	13.23x	6.21x
Mg (mg)	3.12	2.84	2.60x**	2.17x**	4.34x**	2.54x**	5.76x**	4.37x**$$	1.26x	1.57x	5.33x	4.80x
器官重量 [b]												
副腎(mg)	53.89	64.06	-	-	-	-	1.27x**	1.23x**	1.02x	1.03x	1.29x	1.37x
(mg/100 gBW)	10.14	22.01	-	-	-	-	1.53x**	1.38x**	0.93x	0.97x	1.55x	1.47x
胸腺 (mg)	315.8	260.7	0.69x**	-	0.72x**	-	0.66x**	-	0.91x	-	0.64x	-
(mg/100 gBW)	59.5	89.8	0.77x**	-	0.82x*	-	0.78x*	-	0.85x	-	0.76x	-
肝臓 (g)	-	6.998	-	-	-	-	-	1.10x*$	-	1.08x	-	1.17x
(g/100 gBW)	-	2.402	-	-	-	-	-	1.24x**	-	1.02x	-	1.26x
腎臓 (mg)	3178.6	1855.3	1.22x**	1.13x*	1.28x**	1.18x**	1.33x**	1.30x**$$	1.12x	1.07x	1.28x	1.45x
(mg/100 gBW)	598.9	637.9	1.36x**	1.18x**	1.44x**	1.29x**	1.59x**	1.45x**	1.02x	1.02x	1.53x	1.55x
剖検所見 [d]												
胃												
腺胃黒色巣	0	0	1	2	6	5	2	3	0	0	6	7
盲腸												
拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0

-：特記すべき所見なし.

*： p<0.05，**： p<0.01 （対照群に対する Dunnett's test）

$： p<0.05，$$： p<0.01（対照群，20/100，20/0 及び 0/100 mg/kg/日群のデータを二元配置分散分析により検定）

a)　テネリグリプチンの投与量（0 の時は 0.5% CMC-Na）/カナグリフロジンの投与量（0 の時は 0.5% HPMC）を示す.

b)　投与期間終了時において，対照群は群平均値を，投薬群は対照群の数値に対する倍率を示す．有意差は実データに基づくもので，倍率に対するものではない.

d)　当該所見を示した動物数を表す.

2.6.7.7　反復投与毒性試験：ラット 13 週間（[redacted]168：6/7）

投与量（mg/kg/日）[a]	0/0（対照）		0.8/4		4/20		20/100		20/0		0/100	
動物数	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
特記すべき所見												
病理組織学的検査[d]												
十二指腸												
粘膜びらん, 限局性												
極軽度	0	0	0	0	1	1	3	5	0	0	2	1
大腿骨												
骨梁増加												
極軽度	0	0	0	0	2	1	12	4	0	0	10	6
腎臓												
尿細管拡張												
極軽度	0	0	0	0	1	0	4	2	0	0	8	6
腎盂の鉱質沈着												
極軽度	0	0	1	3	0	0	0	7	0	1	1	6
軽度	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
膵臓												
腺房細胞のチモーゲン顆粒減少												
極軽度	0	0	0	2	4	2	9	8	0	0	7	6
精嚢												
腺上皮単細胞死の増加												
極軽度	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	1	NA

NA：適用せず.

a)　テネリグリプチンの投与量（0 の時は 0.5% CMC-Na）/カナグリフロジンの投与量（0 の時は 0.5% HPMC）を示す.

d)　当該所見を示した動物数を表す.

2.6.7.7　反復投与毒性試験：ラット 13 週間（[redacted]168：7/7）

投与量（mg/kg/日）[a]	0/0（対照）		0.8/4		4/20		20/100		20/0		0/100	
動物数	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
特記すべき所見												
病理組織学的検査[d]												
胸骨												
骨梁増加												
極軽度	0	0	0	0	0	1	3	3	0	0	2	2
腺胃												
粘膜びらん，限局性												
極軽度	0	0	1	0	1	0	2	1	0	0	0	2
軽度	0	0	1	2	2	4	1	2	0	0	5	4
中等度	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	1
粘膜出血，限局性												
極軽度	0	0	0	1	1	0	1	3	0	0	3	4
粘膜上皮再生，限局性												
極軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

a)　テネリグリプチンの投与量（0 の時は 0.5% CMC-Na）/カナグリフロジンの投与量（0 の時は 0.5% HPMC）を示す.

d)　当該所見を示した動物数を表す.

2.6.7.8　*In Vitro* 遺伝毒性試験

該当なし

2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験

該当なし

2.6.7.10　がん原性試験

該当なし

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし

2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当なし

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当なし

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当なし

2.6.7.15　新生児を用いた試験

該当なし

2.6.7.16　局所刺激性試験

該当なし

2.6.7.17　その他の毒性試験

該当なし