カナグル®錠 100mg
製造販売承認事項一部変更承認申請書
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　カナグリフロジンの分析 4
2.6.4.3　吸収 4
2.6.4.4　分布 5
2.6.4.5　代謝 5
2.6.4.6　排泄 5
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 5
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 5
2.6.4.8.1　db/db マウスにおけるカナグリフロジンの血漿中濃度推移 5
2.6.4.9　考察及び結論 7

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
$AUC_{24\text{-}48h}$	area under the plasma concentration-time curve from 24 hours to 48 hours	24 時間から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{48\text{-}72h}$	area under the plasma concentration-time curve from 48 hours to 72 hours	48 時間から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	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
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to last time	0 時間から最終測定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
db/db	BKS.Cg-+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}/Jcl	－
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
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

薬理試験に使用した 2 型糖尿病モデルである BKS.Cg-+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}/Jcl（以下，db/db）マウスにおける薬物動態試験を表 2.6.4.1－1 に示すとおり実施した．

雄性 db/db マウスに 3～30 mg/kg のカナグリフロジン水和物を単回経口投与した．3～30 mg/kg の投与量範囲において，最高血漿中濃度（以下，C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（以下，AUC）は，おおむね用量に比例して増加した．また，雄性 db/db マウスに 0.003～0.03 w/w%のカナグリフロジン水和物を 3 日間混餌投与したときの AUC は，おおむね用量に比例して増加した．

表 2.6.4.1－1　カナグリフロジン水和物の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	投与量	媒体	添付資料番号
その他の薬物動態試験	単回	db/db マウス	雄	経口	3 mg/kg[a)]	0.5 w/w% HPMC	［4.2.2.7-1］
					10 mg/kg[a)]		
					30 mg/kg[a)]		
	反復			混餌	0.003 w/w%[b)]	—	［4.2.2.7-1］
					0.01 w/w%[b)]	—	
					0.03 w/w%[b)]	—	

—：媒体を使用せず
a)　無水物換算
b)　飼料中のカナグリフロジン水和物含量

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　カナグリフロジンの分析

非臨床薬物動態試験における血漿中の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（以下，LC-MS/MS）により測定した．定量範囲と血漿中濃度測定に用いた内標準物質及び前処理方法を以下に示す（表 2.6.4.2－1）．

表 2.6.4.2－1　LC-MS/MS を用いた血漿中カナグリフロジン濃度測定法

動物種	定量範囲（ng/mL）	内標準物質	前処理方法	資料番号
db/db マウス	5～1000	[$^{13}C_6$]カナグリフロジン	固相抽出	［4.2.2.1-1］

2.6.4.3　吸収

該当なし

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

2.6.4.8.1　db/db マウスにおけるカナグリフロジンの血漿中濃度推移

［資料番号：4.2.2.7-1，試験番号：[redacted]］

非絶食下，雄性 db/db マウスに 3，10 及び 30 mg/kg（無水物換算）のカナグリフロジン水和物を単回経口投与したときの血漿中カナグリフロジン濃度を測定した．

経口投与後の血漿中カナグリフロジン濃度は，投与後 0.5～2.0 時間で C_{max} に到達し，終末相における消失半減期（以下，$t_{1/2}$）は 2.4～2.6 時間であった．また，3～30 mg/kg の投与量範囲において C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はおおむね用量に比例して増加した（表 2.6.4.8－1 及び図 2.6.4.8－1）．

表 2.6.4.8－1　雄性 db/db マウスにカナグリフロジン水和物を単回経口投与したときの血漿中カナグリフロジンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)
3	2.0	1002	2.5	5726	5986
10	0.5	4080	2.4	22750	22770
30	0.5	12740	2.6	76730	76900

各時点の平均値（n=4）より算出

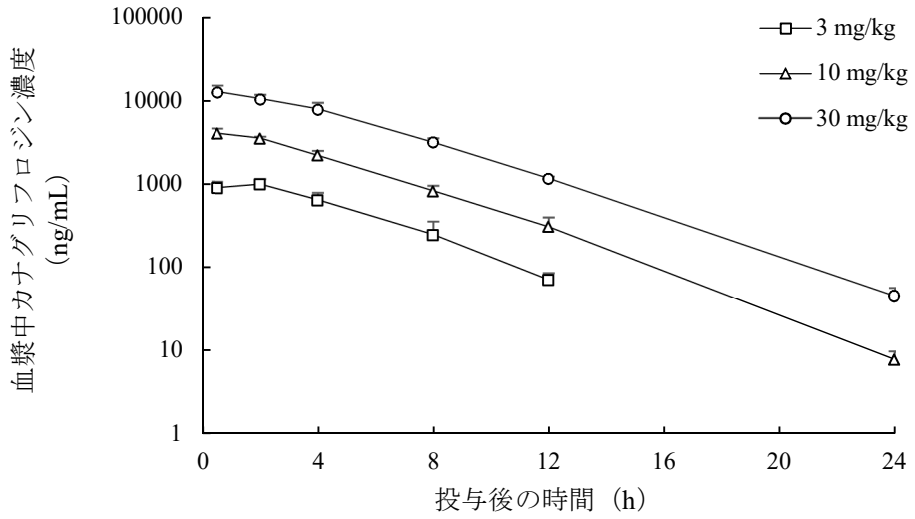


図 2.6.4.8－1　雄性 db/db マウスにカナグリフロジン水和物を単回経口投与したときの血漿中カナグリフロジン濃度推移

（平均値 ＋ 標準偏差，n=4）

雄性 db/db マウスにカナグリフロジン水和物を 0.003，0.01 及び 0.03 w/w%で 3 日間混餌投与したときの血漿中カナグリフロジン濃度を測定した．$AUC_{24\text{-}48h}$ 及び $AUC_{48\text{-}72h}$ は 0.003～0.03 w/w%の投与量範囲においておおむね用量に比例して増加した．またいずれの用量においても血漿中カナグリフロジン濃度は投与開始から 24 時間，48 時間及び 72 時間でほぼ一定であったことから，投与開始から 24 時間後には定常状態に達していることが示唆された（表 2.6.4.8－2 及び図 2.6.4.8－2）．

表 2.6.4.8－2　雄性 db/db マウスにカナグリフロジン水和物を 3 日間混餌投与したときの血漿中カナグリフロジンの薬物動態パラメータ

投与量 (w/w%[a)])	$AUC_{24\text{-}48h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{48\text{-}72h}$ (ng·h/mL)
0.003	6493	6169
0.01	23160	23360
0.03	78580	81940

各時点の平均値（n=4）より算出

a)　飼料中のカナグリフロジン水和物含量

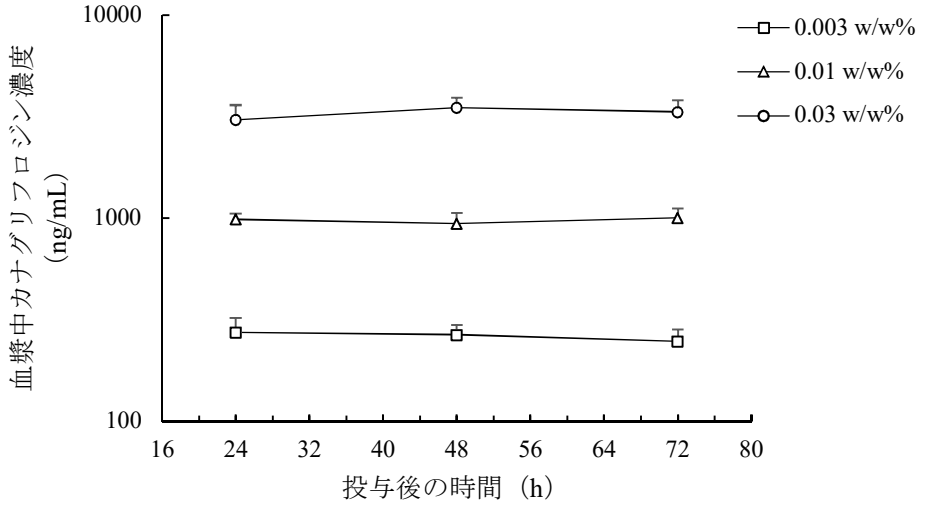


図 2.6.4.8－2　雄性 db/db マウスにカナグリフロジン水和物を 3 日間混餌投与したときの血漿中カナグリフロジン濃度推移

（平均値 + 標準偏差，n=4）

2.6.4.9　考察及び結論

薬理試験に用いた db/db マウスにおけるカナグリフロジン水和物の薬物動態について評価した．単回経口投与後の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は 3～30 mg/kg の投与量範囲においておおむね用量に比例して増加した．また，3 日間混餌投与したときの $AUC_{24\text{-}48h}$ 及び $AUC_{48\text{-}72h}$ は 0.003～0.03 w/w%の投与量範囲においておおむね用量に比例して増加し，いずれの用量においても血漿中カナグリフロジン濃度は投与開始から 24 時間以降でほぼ一定であったことから，投与開始から 24 時間後には定常状態に達していることが示唆された．

カナグル®錠 100mg
製造販売承認事項一部変更承認申請書
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
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 6
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 6
2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合 6
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 6
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 6
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In Vivo 7
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：In Vitro 7
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 7
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 7
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 7
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中 7
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 8
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 9
2.6.5.16.1　マウス単回投与試験 9
2.6.5.16.2　マウス反復投与試験（マウス 3 日間混餌投与試験） 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）
$AUC_{24\text{-}48h}$	area under the plasma concentration-time curve from 24 hours to 48 hours	24 時間から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{48\text{-}72h}$	area under the plasma concentration-time curve from 48 hours to 72 hours	48 時間から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	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
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to last time	0 時間から最終測定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
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
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間

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：カナグリフロジン水和物

試験の種類	試験系	投与量	実施施設	試験番号	記載箇所
その他：単回投与試験	雄マウス／BKS.Cg-+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}/Jcl	経口／3，10，30 mg/kg $	[redacted]	[redacted]	［4.2.2.7-1］
その他：反復投与試験	雄マウス／BKS.Cg-+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}/Jcl	混餌（3 日間）／ 0.003，0.01，0.03 w/w% #	[redacted]	[redacted]	［4.2.2.7-1］

$：無水物換算

#：飼料中のカナグリフロジン水和物含量

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

動物種／ 系統	試料	方法	測定対象	サンプル量(mL)	定量範囲 (ng/mL)	測定内変動		試験番号	記載箇所
						真度	精度		
マウス／ BKS.Cg-+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}/Jcl	血漿	LC-MS/MS	カナグリフロジン	0.04	5～1000	± 0.2%以内	4.9%以下	[redacted] $	［4.2.2.1-1］

$：初回承認時の試験番号[redacted]にて、CD-1 マウス血漿でのバリデーション試験を実施済み

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

該当なし

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

該当なし

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

2.6.5.16.1 マウス単回投与試験

被験物質：カナグリフロジン水和物

CTD における記載箇所：［4.2.2.7-1］

試験番号：[redacted]

動物種／系統	マウス／BKS.Cg-+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}/Jcl		
性別（雄/雌）／動物数	雄／各時点 4 例		
給餌	非絶食		
媒体／投与形態	0.5 w/v% HPMC／懸濁液		
投与方法／投与回数	経口／単回投与		
投与量 a)	3，10，30 mg/kg		
試料（全血，血漿，血清，その他）	血漿		
定量法	LC-MS/MS		
定量（対象）物質	カナグリフロジン		
PK パラメータ	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
C_{max} (ng/mL)	1002	4080	12740
t_{max} (h)	2.0	0.5	0.5
$t_{1/2}$ (h)	2.5	2.4	2.6
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng･h/mL)	5726	22750	76730
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng･h/mL)	5986	22770	76900

各時点の平均値より算出

a) 無水物換算値

2.6.5.16.2 マウス反復投与試験（マウス 3 日間混餌投与試験）

被験物質： カナグリフロジン水和物

CTD における記載箇所：［4.2.2.7-1］

試験番号：[redacted]

動物種／系統	マウス／BKS.Cg-+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}/Jcl		
性別（雄/雌）／動物数	雄／各時点 4 例		
給餌	非絶食		
投与方法／投与期間	混餌／3 日間		
投与量 a)	0.003，0.01，0.03 w/w%		
試料（全血，血漿，血清，その他）	血漿		
定量法	LC-MS/MS		
定量（対象）物質	カナグリフロジン		
PK パラメータ	0.003 w/w%	0.01 w/w%	0.03 w/w%
$AUC_{24\text{-}48h}$ (ng･h/mL)	6493	23160	78580
$AUC_{48\text{-}72h}$ (ng･h/mL)	6169	23360	81940

各時点の平均値より算出

a) 飼料中のカナグリフロジン水和物含量