

teneligliptin hydrobromide hydrate ·

canagliflozin hydrate

**テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 ·
カナグリフロジン水和物**

選択的DPP-4阻害剤/SGLT2阻害剤配合剤 · 2型糖尿病治療剤

396

【基本電子添文】カナリア配合錠 · OD錠2025年2月改訂

【製品】 規制等：[処方], [保険通知] 《カナリア配合錠
2017.07.03承認》

カナリア *Canalia* 配合錠 配合OD口腔内崩壊錠 (田辺三菱第一
一三共)

【組成】 [錠剤(普通錠) · 口腔内崩壊錠] : 1錠中テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物31mg (テネリグリプチンとして20mg) 及びカナグリフロジン水和物102mg (カナグリフロジンとして100mg)

【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

効能関連注意 ①2型糖尿病治療の第一選択薬として用いない
②原則として、既にテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 (テネリグリプチンとして1日20mg) 及びカナグリフロジン水和物 (カナグリフロジンとして1日100mg) を併用し状態が安定している場合、あるいはテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 (テネリグリプチンとして1日20mg) 又はカナグリフロジン水和物 (カナグリフロジンとして1日100mg) の単剤治療により効果不十分な場合に、使用を検討する ③2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用する ④高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の有効成分であるカナグリフロジン水和物の効果が期待できないため、投与しない(重要な基本的注意⑦, 特定背景関連注意②③, 薬物動態⑥③参照) ⑤中等度腎機能障害患者では本剤の有効成分であるカナグリフロジン水和物の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断する(重要な基本的注意⑦, 特定背景関連注意②⑥, 薬物動態⑥③参照) ⑥投与中において、本剤の投与が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各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断する ⑦適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮する

【用法・用量】 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20mg/100mg) を朝食前又は朝食後に経口投与

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②重症ケトアシシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者 [輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない] ③重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない]

【重要な基本的注意】 ①使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明する(特定背景関連注意①⑥, 重大な副作用①参照) ②本剤の有効成分であるカナグリフロジンの利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行う。特に体液量減少を起しやす患者(高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等)においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意する(特定背景関連注意①③②⑥⑦⑦, 相互作用, 重大な副作用⑥参照) ③本剤の有効成分であるカナグリフロジンの投与により、尿路感染及び性器感染を起し、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮する。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明する(特定背景関連注意①④, 重大な副作用①参照) ④投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮する ⑤他の糖尿病薬の併用における安全性は検討されていない ⑥本剤の有効成分であるテネリグリプチンとGLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確立されていない ⑦本剤の有効成分であるカナグリフロジンの投与により、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査する。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は中止を検討する(効能関連注意④⑤, 特定背景関連注意②③⑥参照) ⑧本剤の有効成分であるカナグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトアシシスが現れ、ケトアシドーシスに至ることがある(重大な副作用③参照) ⑨著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、次の点に留意する(重要な基本的注意⑧⑥参照) ⑩悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施する ⑪特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいため、観察を十分に行う ⑫患者に対し、次の点を指導する (1)ケトアシドーシスの症状(悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等) (2)ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診する (3)血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうる ⑬カナグリフロジンを含むSGLT2阻害薬の中止後、血漿中半減期から予想されるより長く尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスが持続した症例が報告されているため、必要に応じて尿糖を測定するなど観察を十分に行う(重要な基本的注意⑧③参照) ⑭本剤の有効成分であるカナグリフロジンは、尿中グルコース排泄促進作用を有する。排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮する ⑮本剤の有効成分であるカナグリフロジンの投与による体重減少が報告されているため、過度の体重

減少に注意する ①低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意する（重大な副作用④参照） ②急性肺炎が現れることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状が現れた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導する（重大な副作用①参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②心不全（NYHA心機能分類Ⅲ～Ⅳ）のある患者：使用経験がなく、安全性が確立していない ③低血糖を起こすおそれのある次の患者又は状態：低血糖を起こすおそれがある（重要な基本的注意①、重大な副作用④参照） ④脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 ⑤栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態 ⑥激しい筋肉運動 ⑦過度のアルコール摂取者 ⑧脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）：本剤の成分であるカナグリフロジンの利尿作用により脱水を起こすおそれがある（重要な基本的注意②、相互作用、重大な副作用⑥参照） ⑨尿路感染、性器感染のある患者：症状を悪化させるおそれがある（重要な基本的注意③、重大な副作用④参照） ⑩腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者：腸閉塞を起こすおそれがある（重大な副作用⑥参照） ⑪QT延長を起こしやすい患者（先天性QT延長症候群等QT延長の既往歴又はTorsade de pointesの既往歴のある患者、重度の徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者、うっ血性心不全等の心疾患のある患者、低カリウム血症の患者等）：QT延長を起こすおそれがある。海外臨床試験において本剤の有効成分であるテネリグリプチン160mgを1日1回投与したときにQT延長が報告されている（臨床成績②参照）。本剤の有効成分であるテネリグリプチンの承認用量は通常、20mg/日であり、最大用量は40mg/日である ⑫腎機能障害患者 ⑬高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者：投与しない。カナグリフロジン水和物の効果が期待できない（効能関連注意④、重要な基本的注意⑦、薬物動態⑥⑧参照） ⑭中等度腎機能障害患者：投与の必要性を慎重に判断する。カナグリフロジン水和物の効果が十分に得られない可能性がある（効能関連注意⑤、重要な基本的注意②⑦、薬物動態⑥⑧参照） ⑮肝機能障害患者 高度肝機能障害患者：これらの患者（Child-Pugh分類で合計スコア9超）を対象とした臨床試験は実施していない（薬物動態⑥⑧参照） ⑯妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用する。本剤の成分であるテネリグリプチン及びカナグリフロジンの動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。また、カナグリフロジンの動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露により、幼若動物に腎盂及び尿管の拡張が報告されている ⑰授乳婦：授乳しないことが望ましい。本剤の成分であるテネリグリプチン及びカナグリフロジンの動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。また、カナグリフロジンの動物実験（ラット）では哺育期間中に出生児の体重増加抑制や幼若動物の腎盂の拡張、尿管の拡張が認められている ⑱小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑲高齢者 ⑳患者の状態を観察しながら投与する。一般に生理機能が低下していることが多い ㉑高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので注意する（重要な基本的注意②、重大な副作用⑥参照）

【相互作用】 テネリグリプチンは、主としてCYP3A4及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO1及びFMO3）により代謝

される。カナグリフロジンは、主としてUGT1A9及びUGT2B4により代謝される。テネリグリプチン及びカナグリフロジンはP-糖蛋白質の基質であり、弱い阻害作用を示した（薬物動態④⑤⑥⑧参照）

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ・スルホニルウレア剤 ・速効型インスリン分泌促進薬 ・ α -グルコシダーゼ阻害薬 ・ビッグアニド系薬剤 ・チアゾリジン系薬剤 ・GLP-1受容体作動薬 ・インスリン製剤等 (重大な副作用④参照)	低血糖症状が起こるおそれがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与する。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討する	血糖降下作用が増強される
血糖降下作用を増強する薬剤 ・ β -遮断剤 ・サリチル酸剤 ・モノアミン酸化酵素阻害剤等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する	
血糖降下作用を減弱する薬剤 ・アドレナリン ・副腎皮質ホルモン ・甲状腺ホルモン等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する	血糖降下作用が減弱される
QT延長を起こすことが知られている薬剤 ・クラスIA抗不整脈薬（キニジン硫酸塩水和物、プロカインアミド塩酸塩等） ・クラスIII抗不整脈薬（アミオダロン塩酸塩、ソタロール塩酸塩等）	QT延長等が起こるおそれがある	これらの薬剤では単独投与でもQT延長がみられている
ジゴキシン (薬物動態⑦⑧参照)	カナグリフロジン300mgとの併用によりジゴキシンの C_{max} 及びAUCがそれぞれ36%及び20%上昇したとの報告があるため、適切な観察を行う	カナグリフロジンのP-糖蛋白質阻害作用による
リファンピシ、フェニトイン、フェノバルビタール、リトナビル等 (薬物動態⑦⑧参照)	カナグリフロジンとリファンピシとの併用によりカナグリフロジンの C_{max} 及びAUCがそれぞれ28%及び51%低下したとの報告があるため、適切な観察を行う	カナグリフロジンの代謝酵素であるUGT1A9及びUGT2B4をこれらの薬剤が誘導することにより、カナグリフロジンの代謝が促進される
利尿作用を有する薬剤 ・ループ利尿薬 ・チアジド系利尿薬等 (重要な基本的注意②、特定背景関連注意①③、重大な副作用⑥参照)	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意する	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある
炭酸リチウム	リチウムの作用が減弱されるおそれがある	血清リチウム濃度が低下する可能性がある

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ④**低血糖**：低血糖症状が発現するおそれがある。他のDPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状が現れ、意識消失を来す例やカナグリフロジンの海外臨床試験では、インスリン製剤との併用で低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖

質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行い、 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与する（重要な基本的注意①①、特定背景関連注意①⑥、相互作用、臨床成績①③参照）④**脱水**（頻度不明）：口渴、多尿、頻尿、血圧低下等の症状が現れ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行う。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている（重要な基本的注意②、特定背景関連注意①③⑦⑧、相互作用参照）⑤**ケトアシドーシス**（頻度不明）：ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）が現れることがある（重要な基本的注意③④⑥参照）⑥**腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症**（頻度不明）：腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）が現れ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがある（重要な基本的注意③、特定背景関連注意①④参照）⑦**腸閉塞**（頻度不明）：高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う（特定背景関連注意①③参照）⑧**肝機能障害**（頻度不明）：AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害が現れることがある⑨**間質性肺炎**（頻度不明）：咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施する。間質性肺炎が疑われた場合には中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う⑩**類天疱瘡**（頻度不明）：水疱、びらん等が現れた場合には、皮膚科医と相談し、中止するなど適切な処置を行う⑪**急性腎炎**（頻度不明）：持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には中止し、適切な処置を行う（重要な基本的注意②参照）

② その他の副作用

	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明
精神・神経系		浮動性めまい、感覚鈍麻	
消化器	口渴、便秘	裂肛、消化器カンジダ症	腹部膨満、上腹部痛、悪心、下痢
循環器		心筋梗塞、高血圧、起立性低血圧	
泌尿器	頻尿、多尿	膀胱炎、尿閉	
皮膚	湿疹	発疹、酒さ、足部白癬	痒疹症
耳		耳不快感	
生殖器	外陰部腔カンジダ症	亀頭包皮炎、外陰腔痒疹症、陰部痒疹症	
臨床検査	血中ケトン体増加	血中ブドウ糖減少	
全身症状		疲労	空腹
筋骨格系			関節痛
その他		熱中症	

【臨床検査結果に及ぼす影響】カナグリフロジンの作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖及び血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意する【過量投与】処置①**テネリグリブチン**：末期腎不全患者では、血液透析によって投与量の15.6%が除去されたとの報告がある（薬物動態⑥②参照）②**カナグリフロジン**：末期腎不全患者では、4時間の透析によってほとんど除去されなかったとの報告がある（薬物動態⑥②参照）【適用上の注意】〔口腔内崩壊錠〕①

本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる②**寝たままの状態では、水なしで服用させない【その他の注意】**①**臨床使用に基づく情報**：海外で行われた脳・心血管疾患の既往又は高いリスクを有する、血糖コントロール不良な2型糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験において、本剤の有効成分であるカナグリフロジンとして100又は300mgを1日1回投与された患者では、プラセボを投与された患者よりも、下肢切断の発現頻度が有意に高かった（ハザード比：1.97、95%信頼区間1.41-2.75）との報告がある。本剤の有効成分であるカナグリフロジンの承認用量は100mg/日である②**非臨床試験に基づく情報**③**カニクイザルを用いたテネリグリブチンの52週間反復経口投与毒性試験**において、75mg/kg/日投与で尾、四肢及び耳介等に表皮剥脱・痂皮・潰瘍等の皮膚症状が認められた。このときのAUC_{0-24h}は、1日40mgをヒトに投与したときの約45倍に達していた。なお、同様の毒性所見は、他の動物種（ラット、マウス及びウサギ）及びヒトでは報告されていない④**雌雄ラットを用いたカナグリフロジンの2年間反復投与がん原性試験**（10、30及び100mg/kg/日）において、10mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫、100mg/kg/日の雌雄で副腎に褐色細胞腫及び腎臓に尿細管腫瘍の発生頻度の増加が認められた。ラットにカナグリフロジン10mg/kg/日（雄）又は100mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（AUC_{0-24h}）は、最大臨床推奨用量（1日1回100mg）の約6倍又は約84倍であった【取扱い上の注意】〔口腔内崩壊錠〕PTP包装開封後は、湿気を避けて保存する【保存等】室温保存。有効期間：〔普通錠〕3年、〔口腔内崩壊錠〕2年

【薬物動態】①**血中濃度**：生物学的同等性試験②**カナリア配合錠（本剤。普通錠）と単剤（普通錠）併用投与**：健康成人男性24例に本剤（普通錠）又は単剤（普通錠）併用で空腹時投与時、テネリグリブチンとカナグリフロジンの血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータ〔平均値（標準偏差）、t_{max}；中央値（最小値-最大値）〕は次表のとおり。単剤（普通錠）に対する本剤（普通錠）のAUC_{0-72h}及びC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもlog（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、生物学的同等性を確認

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-72h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
テネリグリブチン				
本剤（普通錠）	268.6 (104.4)	2,002.9 (303.2)	1.00 (0.50-5.00)	21.5 (4.7)
単剤併用（普通錠）	231.2 (66.45)	1,921.6 (285.6)	1.00 (0.50-5.00)	22.9 (5.7)
カナグリフロジン				
本剤（普通錠）	1,158 (249.8)	7,833 (1,389)	1.75 (1.00-12.00)	13.42 (3.41)
単剤併用（普通錠）	1,115 (286.0)	7,633 (1,616)	2.00 (1.00-5.00)	13.83 (3.74)

③**本剤口腔内崩壊錠（OD錠）と普通錠**：健康成人男性に、OD錠〔水なしで服用（77例）及び水で服用（23例）〕又は普通錠を空腹時投与時、テネリグリブチンとカナグリフロジンの血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータ〔平均値（標準偏差）、t_{max}；中央値（最小値-最大値）〕は次表のとおり。普通錠に対するOD錠のAUC_{0-72h}及びC_{max}の対数値

の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性を確認《水なしで服用(普通錠は水で服用)》

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-72h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
テネリグリブチン				
OD錠	195.0 (49.77)	1,628.7 (296.5)	1.50 (0.50-3.00)	21.5 (5.1)
普通錠	198.9 (52.34)	1,678.2 (298.4)	1.00 (0.50-8.00)	21.1 (4.5)
カナグリフロジン				
OD錠	1,147 (257.3)	7,784 (1,361)	2.00 (1.00-5.00)	11.70 (2.57)
普通錠	1,094 (254.0)	7,808 (1,437)	3.00 (1.00-5.02)	11.53 (2.13)

《水で服用》

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-72h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
テネリグリブチン				
OD錠	215.9 (55.15)	1,613.8 (268.0)	1.00 (0.50-3.00)	23.9 (7.0)
普通錠	227.8 (55.46)	1,730.2 (351.7)	1.00 (0.50-3.00)	23.3 (6.0)
カナグリフロジン				
OD錠	1,105 (244.1)	7,314 (985)	2.00 (1.00-5.00)	12.63 (3.02)
普通錠	1,149 (271.3)	7,409 (988)	2.00 (1.00-5.00)	12.34 (2.20)

②吸収 食事の影響：健康成人男性13例を対象に本剤(普通錠)を空腹時又は食事10分後(食後投与)に単回経口投与時の薬物動態パラメータ〔平均値(標準偏差), t_{max}；中央値(最小値-最大値)〕は次表のとおり

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-72h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)
テネリグリブチン			
空腹時	229.3 (65.00)	1,968.8 (425.6)	1.00 (0.50-2.00)
食後	169.1 (32.52)	1,823.5 (415.4)	2.00 (1.50-3.00)
カナグリフロジン			
空腹時	757.2 (168.2)	5,873 (1,204)	3.00 (1.50-5.00)
食後	745.2 (186.6)	6,088 (1,212)	2.00 (1.50-5.00)

③分布 (in vitro)：テネリグリブチンのヒト血漿蛋白結合率は77.6～82.2%。カナグリフロジンは約98% ④代謝 ⑤テネリグリブチン ⑥健康成人6例(外国人)に、¹⁴C-標識テネリグリブチン20mgを単回経口投与時、血漿中に未変化体、及び代謝物M1、M2、M3、M4及びM5が認められた。また、投与後72時間までの血漿中放射能濃度から算出したAUC_{0-∞}に対するテネリグリブチン、M1、M2、M3、M4及びM5のAUC_{0-∞}の割合はそれぞれ71.1%、14.7%、1.3%、1.3%、0.3%及び1.1% ⑦テネリグリブチンの代謝には主にCYP3A4及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ(FMO1及びFMO3)が関与した。また、CYP2D6、CYP3A4及びFMOに対して弱い阻害作用を示したが(IC₅₀値：489.4、197.5及び467.2μmol/L)、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C8/9、CYP2C19及び

CYP2E1に対して阻害作用を示さず、CYP1A2及びCYP3A4を誘導しなかった(in vitro)(相互作用参照) ⑧カナグリフロジン ⑨健康成人6例(外国人)に、¹⁴C-標識カナグリフロジン192mgを単回経口投与時、投与後24時間までの血漿中総放射能に占める未変化体及び代謝物の割合は、カナグリフロジン(45.4～98.7%)、グルクロン酸抱合代謝物M5(1.9～29.6%)及びM7(16.0～28.8%)及び酸化代謝物M9(2.42～3.70%) ⑩カナグリフロジンのグルクロン酸抱合代謝には主にUGT1A9及びUGT2B4が、酸化代謝には主にCYP3A4次いでCYP2D6が関与した。CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4に対して弱い阻害作用を示したが(IC₅₀値：16、75、80及び27μmol/L)、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6及びCYP2E1に対して阻害作用を示さなかった。また、いずれのCYP分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さず、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4、CYP2C9及びCYP2C19を誘導しなかった。UGT1A1及びUGT1A6に対して弱い阻害作用を示したが(IC₅₀値：91及び50μmol/L)、UGT1A4、UGT1A9及びUGT2B7に対して阻害作用を示さなかった(in vitro)(相互作用参照) ⑪排泄 ⑫テネリグリブチン ⑬健康成人に、テネリグリブチンとして20及び40mgを空腹時単回経口投与時(各6例)、投与量の21.0～22.1%が尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは37～39mL/h/kg ⑭健康成人6例(外国人)に、¹⁴C-標識テネリグリブチン20mgを単回経口投与時、投与後216時間までに投与放射能の45.4%が尿中、46.5%が糞中に排泄。また、投与後120時間までの投与量に対する未変化体、M1、M2及びM3の累積尿中排泄率は、それぞれ14.8%、17.7%、1.4%、1.9%で、未変化体、M1、M3、M4及びM5の累積糞中排泄率は、それぞれ26.1%、4.0%、1.6%、0.3%及び1.3% ⑮テネリグリブチンはP-糖蛋白質の基質で、弱い阻害作用(99μmol/Lで42.5%阻害)を示した。また、有機アニオントランスポーターOAT3に対して弱い阻害作用(IC₅₀値：99.2μmol/L)を示したが、OAT1及び有機カチオントランスポーターOCT2に対して阻害作用を示さなかった(in vitro)(相互作用参照) ⑯カナグリフロジン ⑰健康成人6例(外国人)に、¹⁴C-標識カナグリフロジン192mgを単回経口投与時、投与後168時間までに、投与された放射能の32.5%が尿中、60.4%が糞中に排泄。投与後48時間までの尿中にカナグリフロジンは認められず、M5(13.3%)及びM7(17.2%)が認められた。また、糞中には、カナグリフロジン(41.5%)、M7(3.2%)及びM9(7.0%)が認められた ⑱カナグリフロジンはP-糖蛋白質、多剤耐性関連蛋白質2(MRP2)及び乳癌耐性蛋白質(BCRP)の基質であり、P-糖蛋白質及び多剤耐性関連蛋白質2に対して弱い阻害作用(IC₅₀値：19.3μmol/L及び21.5μmol/L)を示した(in vitro)(相互作用参照) ⑲特定の背景を有する患者 ⑳腎機能障害者 ㉑テネリグリブチン(外国人データ)：腎機能障害者32例に、テネリグリブチンとして20mgを単回経口投与時、テネリグリブチンのC_{max}及びt_{1/2}は腎機能障害の程度に応じた顕著な変化は認められなかった。一方、AUC_{0-∞}は健康成人8例(Ccr>80mL/min)と比較して、軽度腎機能障害者8例(50≤Ccr≤80mL/min)、中等度腎機能障害者8例(30≤Ccr<50mL/min)及び高度腎機能障害者8例(Ccr<30mL/min)でそれぞれ約1.25倍、約1.68倍及び約1.49倍であり、末期腎不全罹患患者8例のAUC_{0-43h}は健康成人8例と比較して、約1.16倍。また、血液透析によってテネリグリブ

チンは投与量の15.6%が除去された（過量投与①参照）④カナグリフロジン（1）腎機能障害を伴う2型糖尿病患者：中等度腎機能障害（ $30 \leq \text{eGFR} < 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）を伴う2型糖尿病患者12例に、カナグリフロジンとして100mgを単回経口投与時、カナグリフロジンの $\text{AUC}_{0-\infty}$ は腎機能正常2型糖尿病患者12例（ $\text{eGFR} \geq 80 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）と比較して約26%上昇。また、腎機能正常及び中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者における投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量（平均値 [95%信頼区間]）は86.592g [75.612-97.572] 及び61.017g [49.362-72.671]（効能関連注意⑤、特定背景関連注意②⑥参照）（2）腎機能障害者（a）腎機能障害者37例に、カナグリフロジンとして200mgを単回経口投与時、軽度腎機能障害者10例（ $\text{eGFR} 60 \sim 89 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）、中等度腎機能障害者9例（ $\text{eGFR} 30 \sim 59 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）及び高度腎機能障害者10例（ $\text{eGFR} 15 \sim 29 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）のカナグリフロジンの C_{max} は正常腎機能者3例（ $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）と比較して、それぞれ約27%、約9%及び約10%低下。また、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は正常腎機能者と比較して、それぞれ約15%、約29%及び約53%高かった。末期腎不全患者8例では、4時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかった（効能関連注意④⑤、特定背景関連注意②a、過量投与②参照）（b）正常腎機能者と軽度、中等度及び高度腎機能障害者における投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、53.04、38.32、17.11及び4.27g（外国人データ）⑥肝機能障害者⑦テネリグリブチン：肝機能障害者16例に、テネリグリブチンとして20mgを単回経口投与時、テネリグリブチンの C_{max} は健康成人8例と比較して、軽度肝機能障害者8例（Child-Pugh分類で合計スコア5～6）及び中等度肝機能障害者8例（Child-Pugh分類で合計スコア7～9）でそれぞれ約1.25倍及び約1.38倍であり、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ約1.46倍及び約1.59倍（外国人データ）。高度肝機能障害者（Child-Pugh分類で合計スコア9超）での臨床試験は行われていない（特定背景関連注意③参照）④カナグリフロジン：肝機能障害者16例に、カナグリフロジンとして300mgを単回経口投与時、軽度肝機能障害者8例（Child-Pugh分類で合計スコア5～6）及び中等度肝機能障害者8例（Child-Pugh分類で合計スコア7～9）のカナグリフロジンの C_{max} は正常肝機能者8例と比較して、それぞれ約7%の上昇と約4%の低下が認められた。また、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は正常肝機能者7例と比較して、それぞれ約10%及び約11%高かった（外国人データ）。高度肝機能障害者（Child-Pugh分類で合計スコア9超）での臨床試験は行われていない（特定背景関連注意③参照）⑤高齢者における薬物動態⑦テネリグリブチン：健康な高齢者12例（65歳以上75歳以下）と非高齢者12例（45歳以上65歳未満）に、テネリグリブチンとして20mgを空腹時単回経口投与時、 C_{max} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ の非高齢者に対する高齢者の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ1.006（0.871-1.163）、1.090（0.975-1.218）及び1.054（0.911-1.219）であり、ほぼ同様（外国人データ）④カナグリフロジン：2型糖尿病患者を対象とした用量設定試験から、高齢者71～73例（65歳以上）と非高齢者217～225例（65歳未満）において用量補正した血漿中カナグリフロジン濃度のトラフ値及び投与12週後の $\text{AUC}_{0-2.17\text{h}}$ を比較。その結果、高

齢者のトラフ濃度の平均値は非高齢者よりも約10～30%高かった⑦薬物相互作用（本剤の有効成分であるカナグリフロジンの承認用量は100mg/日。外国人データ）⑥テネリグリブチンの薬物動態に及ぼす影響⑦ケトコナゾール：ケトコナゾール400mg、テネリグリブチン20mgを併用投与時のテネリグリブチンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比、併用/単独（90%信頼区間）（1） C_{max} ；1.37（1.25-1.50）（2） $\text{AUC}_{0-\infty}$ ；1.49（1.39-1.60）④その他の薬剤：カナグリフロジン^{*}、ピオグリタゾン^{*}、グリメピリド^{*}及びメトホルミンは、いずれも併用投与による明らかな影響は認められなかった（^{*}：日本人データ）⑥カナグリフロジンの薬物動態に及ぼす影響⑦リファンピシン：リファンピシン600mg、カナグリフロジン300mgを併用投与時のカナグリフロジンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比、併用/単独（90%信頼区間）（相互作用参照）（1） C_{max} ；0.72（0.61-0.84）（2） $\text{AUC}_{0-\infty}$ ；0.49（0.44-0.54）④その他の薬剤：テネリグリブチン^{*}、メトホルミン、シクロスポリン、プロベネシド、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）及びヒドロクロロチアジドは、いずれも併用投与による明らかな影響は認められなかった（^{*}：日本人データ）⑥併用薬の薬物動態に及ぼすカナグリフロジンの影響⑦ジゴキシン：ジゴキシン0.25mg、カナグリフロジン300mgを併用投与時の併用薬ジゴキシンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比、併用/単独（90%信頼区間）（相互作用参照）（1） C_{max} ；1.36（1.21-1.53）（2） $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ；1.20（1.12-1.28）④その他の薬剤：テネリグリブチン^{*}、グリベンクラミド（グリブ利多）、メトホルミン、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）、ヒドロクロロチアジド、シンバスタチン、アセトアミノフェン及びワルファリンカリウムは、いずれも併用投与による明らかな影響は認められなかった（^{*}：日本人データ）【臨床成績】①有効性及び安全性に関する試験②国内第Ⅲ相試験（テネリグリブチン上乗せ検証的試験）：食事療法及び運動療法に加えてカナグリフロジン単剤治療で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者154例を対象に、テネリグリブチン又はプラセボを1日1回24週間投与した結果は次表のとおり。本試験において低血糖の副作用は認められなかった

カナグリフロジン 100mg	HbA1c (NGSP値) (%)	空腹時血糖 (mg/dL)	食事負荷後2時間 血糖 (mg/dL)
＋プラセボ 投与前	8.09 ± 0.85 (77 例)	151.0 ± 25.0 (76 例)	232.6 ± 45.6 (65例)
投与前からの変化 量	0.00 ± 0.08	10.0 ± 2.8	2.3 ± 4.5
＋テネリグリブチ ン20mg			
投与前	7.98 ± 0.80 (77 例)	148.5 ± 21.2 (77 例)	232.2 ± 44.7 (73例)
投与前からの変化 量	-0.94 ± 0.08	-5.6 ± 2.7	-35.3 ± 4.3
プラセボとの差	-0.94 ± 0.11* [-1.16, -0.72]	-15.6 ± 3.9* [-23.3, -7.9]	-37.6 ± 6.2* [-49.9, -25.2]

投与前：平均値 ± 標準偏差，投与前からの変化量及びプラセボとの差：調整済み平均値 ± 標準誤差。*：p<0.001，[]は両側95%信頼区間

⑥国内第Ⅲ相試験（カナグリフロジン上乗せ検証的試験）：食事療法及び運動療法に加えてテネリグリブチン単剤治療で血糖コ

ントロールが不十分な2型糖尿病患者138例を対象に、カナグリフロジン又はプラセボを1日1回24週間投与した結果は次表のとおり。本試験において低血糖の副作用は認められなかった

テネリグリプチン20mg	HbA1c (NGSP値) (%)	空腹時血糖 (mg/dL)	食事負荷後2時間血糖 (mg/dL)
＋プラセボ			
投与前	7.87 ± 0.83 (68例)	167.0 ± 33.6 (67例)	247.1 ± 56.0 (61例)
投与前からの変化量	-0.10 ± 0.10	3.9 ± 3.5	-9.2 ± 5.1
＋カナグリフロジン100mg			
投与前	8.18 ± 0.90 (70例)	173.9 ± 30.6 (69例)	256.1 ± 45.6 (67例)
投与前からの変化量	-0.97 ± 0.10	-34.9 ± 3.4	-60.1 ± 4.9
プラセボとの差	-0.88 ± 0.14* [-1.15, -0.60]	-38.8 ± 4.9* [-48.5, -29.2]	-50.9 ± 7.1* [-64.9, -36.9]

投与前：平均値 ± 標準偏差，投与前からの変化量及びプラセボとの差：調整済み平均値 ± 標準誤差。*：p<0.001，[] は両側95%信頼区間

©国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）：食事療法及び運動療法に加えてテネリグリプチン単剤治療で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者153例を対象に、カナグリフロジンを1日1回52週間投与。テネリグリプチン20mg＋カナグリフロジン100mg併用投与により、HbA1c値（NGSP値）が低下し52週間にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52週時における投与前からのHbA1c値（NGSP値）の変化量（平均値 ± 標準偏差）は-0.99 ± 0.84%。低血糖の副作用発現率は1.3%（2/153例）

（重大な副作用①参照）②その他 心電図に対する影響（外国人データ）：健康成人にテネリグリプチンとして40mg又は160mgを1日1回4日間、反復経口投与時のプラセボ補正したQTcI（個人ごとに補正したQTc）間隔変化の最大平均値（及び90%信頼区間上限値）は、40mg群の投与終了後3時間で3.9（7.6）msec，160mg群の投与終了後1.5時間で9.3（13.0）msec（特定背景関連注意①②参照）。本剤の有効成分であるテネリグリプチンの承認用量は通常20mg/日で、最大用量は40mg/日

【薬効薬理】①作用機序 ①テネリグリプチン：グルカゴン様ペプチド（GLP-1）は、食事に応答して消化管から分泌され、膵臓からのインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制することで、食後血糖を調節。ジペプチジルペプチダーゼ-4

（DPP-4）活性の阻害によりGLP-1の分解を抑制し、活性型GLP-1の血中濃度を増加させることにより、血糖低下作用を発揮 ②カナグリフロジン：ナトリウム-グルコース共輸送体2

（SGLT2）は腎臓で近位尿細管に局限して分布し、糸球体ろ過されたグルコースの大部分を血液中に再吸収させる。SGLT2を選択的に阻害し、腎臓でのグルコースの再吸収を抑制することで、血中に過剰に存在するグルコースを尿糖として排泄し血糖低下作用を発揮 ③薬理作用 ③耐糖能改善作用：2型糖尿病モデルであるZucker Diabetic Fatty（ZDF）ラットを用いた糖負荷試験で、テネリグリプチン及びカナグリフロジンの単回併用投与は、それぞれの単剤投与と比較し、血漿中活性型GLP-1濃度を増加させ、血糖値上昇の抑制を増強 ④テネリグリプチン ④DPP-4阻害作用及びGLP-1分解抑制作用（1）ヒト血漿

中DPP-4活性を濃度依存的に阻害し、そのIC₅₀値は

1.75nmol/L（*in vitro*）（2）ラット血漿中の活性型GLP-1の分解を濃度依存的に抑制（*in vitro*）（3）インスリン抵抗性及び耐糖能異常を示す肥満モデルであるZucker Fattyラットを用いた糖負荷試験で、単回投与で血漿中活性型GLP-1濃度及び血漿中インスリン濃度を増加（4）2型糖尿病患者で、テネリグリプチン20mgの1日1回投与は血漿中DPP-4活性を阻害し、血漿中活性型GLP-1濃度を増加 ④耐糖能改善作用（1）インスリン抵抗性及び耐糖能異常を示す肥満モデルであるZucker Fattyラットを用いた糖負荷試験で、単回投与により血糖値上昇を抑制（2）2型糖尿病患者において、テネリグリプチン20mgの1日1回投与は、朝食、昼食及び夕食後血糖並びに空腹時血糖を改善 ⑤カナグリフロジン ⑤SGLT2阻害作用：ヒトSGLT2を選択的に阻害（IC₅₀値：4.2nmol/L）（*in vitro*）④腎糖再吸収阻害作用：ZDFラットで、単回経口投与により、腎糖再吸収阻害率※の上昇及び尿中グルコース排泄量の増加を示した。2型糖尿病患者にカナグリフロジンとして100mgを単回経口投与時、腎糖再吸収阻害率の上昇及び尿中グルコース排泄量の増加が認められた。※：腎糖再吸収量（糸球体グルコースろ過量と尿中グルコース排泄量の差）の媒体投与群に対する阻害率 ⑤糖代謝改善作用（1）ZDFラットで、単回経口投与により、血糖低下作用（2）同モデルで、4週間反復経口投与により、HbA1c低下作用を示した。反復投与後の経口糖負荷試験では、血糖値上昇の抑制が認められた（3）2型糖尿病患者にカナグリフロジンとして100mgを1日1回24週間反復経口投与時、HbA1cを低下及び食後高血糖を改善

【性状】テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物（JAN）は白色の粉末である。水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくい。融点：約201°C（分解）

カナグリフロジン水和物（JAN）は融点：101.7°C

【保険通知】平成29年8月29日保医発0829第8号 薬価基準一部改正に伴う留意事項について カナリア配合錠 ①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。）であること ②保険適用上の取扱い ③糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること ④本製剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと ⑤原則として、既にテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物（テネリグリプチンとして1日20mg）及びカナグリフロジン水和物（カナグリフロジンとして1日100mg）を併用し状態が安定している場合、あるいはテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物（テネリグリプチンとして1日20mg）又はカナグリフロジン水和物（カナグリフロジンとして1日100mg）の単剤治療により効果不十分な場合に、本製剤の使用を検討すること ⑥本製剤投与中において、本製剤の投与が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各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること