



選択的DPP-4阻害剤/SGLT2阻害剤 配合剤  
—2型糖尿病治療剤—

日本標準商品分類番号  
8 7 3 9 6 9

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

処方箋医薬品\*

# カナリア® 配合錠

CANALIA® COMBINATION TABLETS

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配合錠

承認番号	22900AMX00578
* 薬価収載	2017年8月
* 販売開始	2017年9月
国際誕生	2017年7月

※注意—医師等の処方箋により使用すること

## 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (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osis, 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。〕

## 【組成・性状】

販売名	カナリア配合錠		
有効成分・含量 (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) / カナグリフロジン水和物102mg (カナグリフロジンとして100mg)		
添加物	D-マンニトール, ヒドロキシプロピルセルロース, フマル酸ステアリルナトリウム, ヒプロメロース, プロピレングリコール, 酸化チタン, タルク, 黄色 三酸化鉄, 三酸化鉄		
性状・剤形	うすい橙色・フィルムコーティング錠		
外形			
規格	直径(mm) 8.6	厚さ(mm) 4.5	重量(mg) 244

## 【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・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- (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, 使用を検討すること。
- (3) 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し, 1型糖尿病の患者には投与をしないこと。
- (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, 投与をしないこと。〔重要な基本的注意(10)〕, 〔薬物動態〕の項参照)
- (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こと。〔重要な基本的注意(10)〕, 〔薬物動態〕の項参照)
- (6) 本剤投与中において, 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こと。

## 【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20mg/100mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 高度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〔薬物動態〕の項参照〕
- (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) 他の糖尿病用薬(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)を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。〔重要な基本的注意〕, 〔相互作用〕, 〔重大な副作用〕の項参照〕
- (4) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
  - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
  - 2) 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
  - 3) 激しい筋肉運動
  - 4) 過度のアルコール摂取
- (5) 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)〔脱水を起こすおそれがある。〔重要な基本的注意〕, 〔相互作用〕, 〔重大な副作用〕, 〔高齢者への投与〕の項参照〕
- (6) 中等度腎機能障害患者〔重要な基本的注意(2)及び(10)〕, 〔薬物動態〕の項参照)
- (7) 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〕の項参照〕
- (8) 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〕の項参照〕
- (9) QT延長を起こしやすい患者(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。〔重要な基本的注意〕, 〔薬物動態〕の項参照〕

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては, 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こと。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おそれがある。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による低血糖のリスクを軽減するため, これらの薬剤と併用する場合には, これらの薬剤の減量を検討すること。〔慎重投与〕, 〔相互作用〕, 〔重大な副作用〕の項参照)
- (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, 観察を十分行うこと。脱水, 血圧低下等の異常が認められた場合は, 休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者(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こと。〔慎重投与〕, 〔相互作用〕, 〔重大な副作用〕, 〔その他の副作用〕, 〔高齢者への投与〕の項参照)
- (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、尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。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こと。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こと。（「慎重投与」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照）

- (4) 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。
- (5) 本剤の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こと。
- (6) 本剤投与中は、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こと。
- (7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (8) 本剤と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。
- (9) 本剤の有効成分であるテネリグリブチンと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。
- (10) 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こと。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/1.73m<sup>2</sup>未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。（「慎重投与」の項参照）
- (11) 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osisがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。（「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照）
  - 1) 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こと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
  - 2) 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ので、観察を十分に行うこと。
  - 3) 患者に対し、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)について説明するとともに、これら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よう指導すること。
- (12) 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こと。
- (13) 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こと。
- (14) 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こと。（「重大な副作用」の項参照）
- (15) 本剤の有効成分であるテネリグリブチンにより、QT延長等の副作用が発現するおそれがあるので、QT延長又はその既往のある患者(先天性QT延長症候群等)、Torsades de pointesの既往のある患者では投与を避けることが望ましい。（「薬物動態」の項参照）

### 3. 相互作用

テネリグリブチンは、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、未変化体の尿中排泄率は14.8～22.1%であった。また、カナグリフロジンは、主としてUGT1A9及びUGT2B4により代謝され、未変化体の尿中排泄率は1%未満であった。テネリグリブ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」の項参照）

#### 併用注意(併用に注意すること)

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 ピグアナイド系薬剤 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	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こと。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おそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照） 低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、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こと。	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	更に血糖が低下する可能性があるため、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	
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	血糖が上昇する可能性があるため、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	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、プロカイナム塩等 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	カナグリフロジン300mgとの併用によりジゴキシンのCmax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、適切な観察を行うこと。	カナグリフロジンのP-糖蛋白質阻害作用による。
リファンピシン、フェントイン、フェノバルビタール、リトナビル等	カナグリフロジンとリファンピシンとの併用によりカナグリフロジンのCmax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、適切な観察を行うこと。	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 サイアザイド系利尿薬等	左記薬剤とカナグリフロジンの併用により、利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	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。

#### 4. 副作用

国内第Ⅲ相試験において、300例中47例(15.7%)60例の副作用(臨床検査値の異常も含む)が認められた。主な副作用は、頻尿、血中ケトン体増加、外陰部腫カンジダ症、便秘、口渴等であった。(承認時)

##### (1) 重大な副作用

- 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あらわれ、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。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おそれがあることから、これらの薬剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症が報告されている。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うこと。〔慎重投与〕、〔重要な基本的注意(1)〕、〔相互作用〕、〔臨床成績〕の項参照)
- 脱水**(頻度不明)：脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渴、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわ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こと。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ので、十分注意すること。〔慎重投与〕、〔重要な基本的注意〕、〔相互作用〕、〔高齢者への投与〕の項参照)
- 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)があらわ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投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照)
- 腎盂腎炎、敗血症**(頻度不明)：腎盂腎炎があらわれ、敗血症(敗血症性ショックを含む)に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意(3)〕の項参照)
- 腸閉塞**(頻度不明)：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔慎重投与〕の項参照)
- 肝機能障害**(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 間質性肺炎**(頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、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こと。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 類天疱瘡**(頻度不明)：類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

##### (2) その他の副作用

以下の副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	頻度	1%以上	0.1~1%未満
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
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
耳			耳不快感
生殖器		外陰部腫カンジダ症	亀頭包皮炎、外陰腫そう痒症、陰部そう痒症

種類	頻度	1%以上	0.1~1%未満
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
その他			熱中症

##### 5. 高齢者への投与

- 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔重要な基本的注意(2)〕の項参照)
- 高齢者では脱水症状(口渴等)の認知が遅れるおそれがあるので注意すること。

##### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。〔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細管の拡張が報告されている。また、動物実験(ラット)でテネリグリプチン及びカナグリフロジンが胎児へ移行することが報告されている。〕
- 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)でテネリグリプチン及びカナグリフロジンの乳汁中への移行が報告されている。〕

##### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

##### 8. 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こと。

##### 9. 適用上の注意

**薬剤交付時**：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

##### 10. その他の注意

- 海外臨床試験においてテネリグリプチン160mgを1日1回投与したときにQT延長が報告されている。〔薬物動態〕の項参照)  
(本剤の有効成分であるテネリグリプチンの承認された用法及び用量は20mg又は40mgを1日1回である。)
- カニクイザルを用いたテネリグリプチンの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<sub>0-24h</sub>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。
- 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<sub>0-24h</sub>)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。

##### 【薬物動態】

###### 1. 血漿中濃度

###### (1) 単回投与

健康成人男性を対象に本剤又は単剤併用投与時の生物学的同等性試験のデータは以下の図表のとおりであり、生物学的同等性が認められた<sup>1)</sup>。

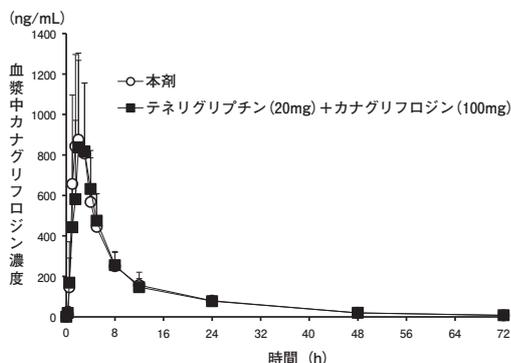
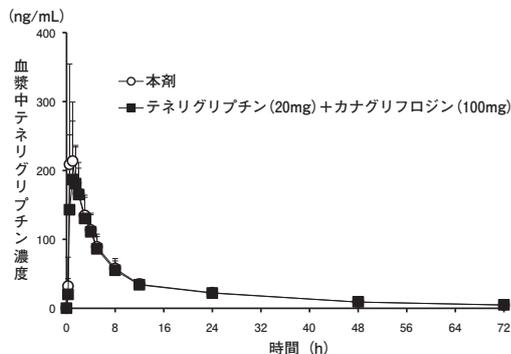


図 健康成人男性に本剤又はテネリグリプチン20mg/カナグリフロジン100mgの併用で単回経口投与したときの血漿中濃度推移(上:血漿中テネリグリプチン濃度, 下:血漿中カナグリフロジン濃度)(平均値+標準偏差, n=24)

表 健康成人男性に本剤又はテネリグリプチン/カナグリフロジンの併用を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-72h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
テネリグリプチン				
本剤	268.6 (104.4)	2002.9 (303.2)	1.00 (0.50-5.00)	21.5 (4.7)
単剤併用	231.2 (66.45)	1921.6 (285.6)	1.00 (0.50-5.00)	22.9 (5.7)
カナグリフロジン				
本剤	1158 (249.8)	7833 (1389)	1.75 (1.00-12.00)	13.42 (3.41)
単剤併用	1115 (286.0)	7633 (1616)	2.00 (1.00-5.00)	13.83 (3.74)

n=24, 平均値(標準偏差), t<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)

## (2) 食事の影響

健康成人男性を対象に本剤を空腹時又は食事10分後(食後投与)に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表 健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-72h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> (h)
テネリグリプチン			
空腹時	229.3 (65.00)	1968.8 (425.6)	1.00 (0.50-2.00)
食後	169.1 (32.52)	1823.5 (415.4)	2.00 (1.50-3.00)
カナグリフロジン			
空腹時	757.2 (168.2)	5873 (1204)	3.00 (1.50-5.00)
食後	745.2 (186.6)	6088 (1212)	2.00 (1.50-5.00)

n=13, 平均値(標準偏差), t<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)

## 2. 蛋白結合率

テネリグリプチンのヒト血漿蛋白結合率は77.6~82.2%であった(*in vitro*)<sup>2)</sup>。カナグリフロジンのヒト血漿蛋白結合率は約98%であった(*in vitro*)<sup>3)</sup>。

## 3. 代謝

### テネリグリプチン

(1)健康成人(外国人, 6例)に, [<sup>14</sup>C]標識テネリグリプチン20mgを単回経口投与したとき, 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<sub>0-∞</sub>に対するテネリグリプチン, M1, M2, M3, M4及びM5のAUC<sub>0-∞</sub>の割合はそれぞれ71.1%, 14.7%, 1.3%, 1.3%, 0.3%及び1.1%であった<sup>4)</sup>。

(2)テネリグリプ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, 3A4及びFMOに対して弱い阻害作用を示したが(IC<sub>50</sub>値: 489.4, 197.5及び467.2μmol/L), CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C8/9, 2C19及び2E1に対して阻害作用を示さず, CYP1A2及び3A4を誘導しなかった(*in vitro*)<sup>5)</sup>。

### カナグリフロジン

(1)健康成人(外国人, 6例)に, [<sup>14</sup>C]標識カナグリフロジン192mgを単回経口投与したとき, 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%)であった<sup>6)</sup>。

(本剤の有効成分であるカナグリフロジンの承認された用法及び用量は100mgを1日1回である。)

(2)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2B4が, 酸化代謝には主にCYP3A4次いで2D6が関与した。CYP2B6, 2C8, 2C9及び3A4に対して弱い阻害作用を示したが(IC<sub>50</sub>値: 16, 75, 80及び27μmol/L), CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6及び2E1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, 2B6, 3A4, 2C9及び2C19を誘導しなかった。UGT1A1及び1A6に対して弱い阻害作用を示したが(IC<sub>50</sub>値: 91及び50μmol/L), UGT1A4, 1A9及び2B7に対して阻害作用を示さなかった(*in vitro*)<sup>7)</sup>。

## 4. 排泄

### テネリグリプチン

(1)健康成人に, テネリグリプチンとして20及び40mgを空腹時に単回経口投与したとき(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であった<sup>8)</sup>。

(2)健康成人(外国人, 6例)に, [<sup>14</sup>C]標識テネリグリプチン20mgを単回経口投与したとき, 投与後216時間までに投与放射能の45.4%が尿中に, 46.5%が糞中に排泄された。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%であり, 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%であった<sup>4)</sup>。

(3)テネリグリプチンはP-糖蛋白質の基質であり, 弱い阻害作用(99μmol/Lで42.5%阻害)を示した<sup>9)</sup>。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(IC<sub>50</sub>値: 99.2μmol/L)を示した(*in vitro*)<sup>10)</sup>。

### カナグリフロジン

(1)健康成人(外国人, 6例)に, [<sup>14</sup>C]標識カナグリフロジン192mgを単回経口投与したとき, 投与後168時間までに, 投与された放射能の32.5%が尿中に, 60.4%が糞中に排泄された。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<sup>6)</sup>。

(本剤の有効成分であるカナグリフロジンの承認された用法及び用量は100mgを1日1回である。)

(2)カナグリフロジンはP-糖蛋白質, 多剤耐性関連蛋白質2及び乳がん耐性蛋白質の基質であり, 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(IC<sub>50</sub>値: 19.3μmol/L及び21.5μmol/L)を示した(*in vitro*)<sup>11)</sup>。

## 5. 腎機能障害者

### テネリグリプチン(外国人のデータ)

腎機能障害者(32例)に, テネリグリプチンとして20mgを単回経口投与したとき, テネリグリプチンのCmax及びt<sub>1/2</sub>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、 $AUC_{0-\infty}$ は健康成人( $C_{cr}>80\text{mL}/\text{min}$ , 8例)と比較して、軽度腎機能障害者( $50\leq C_{cr}\leq 80\text{mL}/\text{min}$ , 8例)、中等度腎機能障害者( $30\leq C_{cr}<50\text{mL}/\text{min}$ , 8例)及び高度腎機能障害者( $C_{cr}<30\text{mL}/\text{min}$ , 8例)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 $AUC_{0-48h}$ は健康成人(8例)と比較して、約1.16倍であった。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<sup>12)</sup>。

### 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( $30\leq eGFR<50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )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を単回経口投与したとき、カナグリフロジンの $AUC_{0-\infty}$ は腎機能正常2型糖尿病患者( $eGFR\geq 80\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , 12例)と比較して約26%上昇した。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 $86.592\text{g}[75.612-97.572]$ 及び $61.017\text{g}[49.362-72.671]$ であった<sup>13)</sup>。

#### (2) 腎機能障害者(外国人のデータ)

腎機能障害者(37例)に、カナグリフロジンとして200mgを単回経口投与したとき、軽度腎機能障害者( $eGFR 60\sim 89\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , 10例)、中等度腎機能障害者( $eGFR 30\sim 59\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , 9例)及び高度腎機能障害者( $eGFR 15\sim 29\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , 10例)のカナグリフロジンの $C_{max}$ は正常腎機能者( $eGFR\geq 90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , 3例)と比較して、それぞれ約27%、約9%及び約10%低下した。また、 $AUC_{0-\infty}$ 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。また、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であった<sup>13)</sup>。

(本剤の有効成分であるカナグリフロジンの承認された用法及び用量は100mgを1日1回である。)

### 6. 肝機能障害者

#### テネリグリブチン(外国人のデータ)

肝機能障害者(16例)に、テネリグリブチンとして20mgを単回経口投与したとき、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(Child-Pugh分類で合計スコア5~6)(8例)及び中等度肝機能障害者(Child-Pugh分類で合計スコア7~9)(8例)でそれぞれ約1.25倍及び約1.38倍であり、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ約1.46倍及び約1.59倍であった<sup>14)</sup>。なお、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。

#### カナグリフロジン(外国人のデータ)

肝機能障害者(16例)に、カナグリフロジンとして300mgを単回経口投与したとき、軽度肝機能障害者(Child-Pugh分類で合計スコア5~6)(8例)及び中等度肝機能障害者(Child-Pugh分類で合計スコア7~9)(8例)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、 $AUC_{0-\infty}$ 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<sup>15)</sup>。なお、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。

(本剤の有効成分であるカナグリフロジンの承認された用法及び用量は100mgを1日1回である。)

### 7. 高齢者における薬物動態

#### テネリグリブチン(外国人のデータ)

健康な高齢者(65歳以上75歳以下, 12例)と非高齢者(45歳以上65歳未満, 12例)に、テネリグリブチンとして20mgを空腹時に単回経口投与したとき、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 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、ほぼ同様であった<sup>16)</sup>。

#### 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(65歳以上, 71~73例)と非高齢者(65歳未満, 217~225例)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 $AUC_{0-2.17h}$ を比較した。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%高い値を示した<sup>17)</sup>。

### 8. 薬物相互作用

#### テネリグリブチン(外国人のデータ)<sup>18)</sup>

表 テネリグリブチンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬用量	テネリグリブチン用量 <sup>a)</sup>	テネリグリブチンの薬物動態パラメータ 幾何平均値の比(90%信頼区間) 併用/単独	
			$C_{max}$	$AUC_{0-\infty}$
ケトコナゾール	400mg	20mg	1.37 (1.25-1.50)	1.49 (1.39-1.60)

a) 本剤の有効成分であるテネリグリブチンの承認された用法及び用量は20mg又は40mgを1日1回である。

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。

\*カナグリフロジン、ピオグリタゾン、グリメピリドは日本人のデータ

#### カナグリフロジン(外国人のデータ)<sup>19)</sup>

表 カナグリフロジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬用量	カナグリフロジン用量 <sup>b)</sup>	カナグリフロジンの薬物動態パラメータ 幾何平均値の比(90%信頼区間) 併用/単独	
			$C_{max}$	$AUC_{0-\infty}$
リファンピシン	600mg	300mg	0.72 (0.61-0.84)	0.49 (0.44-0.54)

b) 本剤の有効成分であるカナグリフロジンの承認された用法及び用量は100mgを1日1回である。

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。

\*テネリグリブチンは日本人のデータ

表 併用薬の薬物動態に及ぼすカナグリフロジンの影響

併用薬	併用薬用量	カナグリフロジン用量 <sup>b)</sup>	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比(90%信頼区間) 併用/単独	
			$C_{max}$	$AUC_{0-24h}$
ジゴキシン	0.25mg	300mg	1.36 (1.21-1.53)	1.20 (1.12-1.28)

b) 本剤の有効成分であるカナグリフロジンの承認された用法及び用量は100mgを1日1回である。

テネリグリブチン\*、グリベンクラミド(グリブライド)、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。

\*テネリグリブチンは日本人のデータ

### 9. 心電図に対する影響(外国人のデータ)

健康成人にテネリグリブチンとして40mg又は160mgを1日1回4日間、反復経口投与したとき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であった<sup>20)</sup>。

(本剤の有効成分であるテネリグリブチンの承認された用法及び用量は20mg又は40mgを1日1回である。)

### 【臨床成績】

#### 1. 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であった。本試験において低血糖の副作用は認められなかった<sup>21)</sup>。

表 テネリグリブチン上乗せ検証的試験(24週時)の結果

	カナグリフロジン100mg +プラセボ		カナグリフロジン100mg +テネリグリブチン20mg		
	投与前	投与前からの 変化量	投与前	投与前からの 変化量	プラセボとの 差
HbA1c (%)	8.09±0.85 (n=77)	0.00±0.08	7.98±0.80 (n=77)	-0.94±0.08	-0.94±0.11 <sup>#</sup> [-1.16, -0.72]
空腹時 血糖(mg/dL)	151.0±25.0 (n=76)	10.0±2.8	148.5±21.2 (n=77)	-5.6±2.7	-15.6±3.9 <sup>#</sup> [-23.3, -7.9]
食事負荷後 2時間血糖 (mg/dL)	232.6±45.6 (n=65)	2.3±4.5	232.2±44.7 (n=73)	-35.3±4.3	-37.6±6.2 <sup>#</sup> [-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 <sup>#</sup>p<0.001, [ ]は両側95%信頼区間  
HbA1c：NGSP値

\*2. 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であった。本試験において低血糖の副作用は認められなかった<sup>22,23</sup>。

表 カナグリフロジン上乗せ検証的試験(24週時)の結果

	テネリグリブチン20mg +プラセボ		テネリグリブチン20mg +カナグリフロジン100mg		
	投与前	投与前からの 変化量	投与前	投与前からの 変化量	プラセボとの 差
HbA1c (%)	7.87±0.83 (n=68)	-0.10±0.10	8.18±0.90 (n=70)	-0.97±0.10	-0.88±0.14 <sup>#</sup> [-1.15, -0.60]
空腹時 血糖(mg/dL)	167.0±33.6 (n=67)	3.9±3.5	173.9±30.6 (n=69)	-34.9±3.4	-38.8±4.9 <sup>#</sup> [-48.5, -29.2]
食事負荷後 2時間血糖 (mg/dL)	247.1±56.0 (n=61)	-9.2±5.1	256.1±45.6 (n=67)	-60.1±4.9	-50.9±7.1 <sup>#</sup> [-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 <sup>#</sup>p<0.001, [ ]は両側95%信頼区間  
HbA1c：NGSP値

3. 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(153例)を対象に，カナグリフロジンを1日1回52週間投与した。テネリグリブチン20mg+カナグリフロジン100mg併用投与により，HbA1c(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(NGSP値)の変化量(平均値±標準偏差)は-0.99±0.84%であった。低血糖の副作用発現割合は1.3%(2例/153例)であった<sup>24</sup>。

【薬効薬理】

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において，テネリグリブチン及びカナグリフロジンの単回併用投与は，それぞれの単独投与と比較して，血漿中活性型グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)濃度を増加させ，血糖値上昇の抑制を増強した<sup>25</sup>。

テネリグリブチン

1. 作用機序

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，食後血糖を調節している<sup>26</sup>。テネリグリブチンは，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する<sup>27</sup>。

2. 薬理作用

(1) DPP-4阻害作用及びGLP-1分解抑制作用

- 1) テネリグリブチンはヒト血漿中DPP-4活性を濃度依存的に阻害し，そのIC<sub>50</sub>値は1.75nmol/Lであった (*in vitro*)<sup>27</sup>。
- 2) テネリグリブチンはラット血漿中の活性型GLP-1の分解を濃度依存的に抑制した (*in vitro*)<sup>27</sup>。
- 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において，テネリグリブチンは単回投与により血漿中活性型GLP-1濃度及び血漿中インスリン濃度を増加させた<sup>27</sup>。
- 4) 2型糖尿病患者において，テネリグリブチン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濃度を増加させた<sup>28</sup>。

(2) 耐糖能改善作用

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において，テネリグリブチンは単回投与により血糖値上昇を抑制した<sup>27</sup>。2型糖尿病患者において，テネリグリブチン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した<sup>28</sup>。

カナグリフロジン

1. 作用機序

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ており，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役割を担っている<sup>29</sup>。カナグリフロジンは，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する。

2. 薬理作用

(1) SGLT2阻害作用

カナグリフロジンはヒトSGLT2を選択的に阻害する(IC<sub>50</sub>値：4.2nmol/L) (*in vitro*)<sup>30</sup>。

(2) 腎糖再吸収阻害作用

ZDFラットにおいて，カナグリフロジンは単回経口投与により，腎糖再吸収阻害率<sup>\*</sup>の上昇及び尿中グルコース排泄量の増加を示した<sup>30</sup>。2型糖尿病患者にカナグリフロジンとして100mgを単回経口投与したとき，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<sup>31</sup>。

\* 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

(3) 糖代謝改善作用

ZDFラットにおいて，カナグリフロジンは単回経口投与により，血糖低下作用を示した<sup>30</sup>。

同モデルにおいて，カナグリフロジンは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<sup>32</sup>。

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週間反復経口投与したとき，HbA1cの低下及び食後高血糖の改善がみられた<sup>33</sup>。

【有効成分に関する理化学的知見】

テネリグリブチン

一般名：テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物

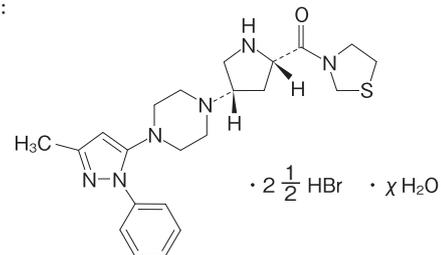
(Teneligliptin Hydrobromide Hydrate)

化学名：{(2S,4S)-4-[4-(3-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-yl} (1,3-thiazolidin-3-yl) methanone hemipentahydrobromide hydrate

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>OS · 2 1/2 HBr · xH<sub>2</sub>O

分子量：628.86(無水物)

構造式：



性状：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)にやや溶けにくく，アセトニトリルに溶けにくい。

融点：約201°C(分解)

カナグリフロジン

一般名：カナグリフロジン水和物

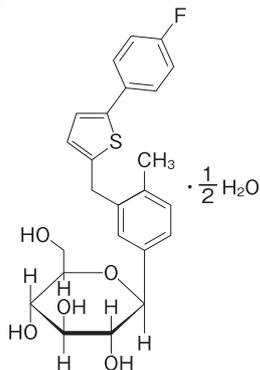
(Canagliflozin Hydrate)

化学名：(1S)-1,5-Anhydro-1-C-(3-{{5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl}methyl}-4-methylphenyl)-D-glucitol hemihydrate

分子式：C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FO<sub>5</sub>S · 1/2 H<sub>2</sub>O

分子量：453.52

構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末である。  
ジメチルスルホキシド及びエタノールに溶けやすく、  
アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶け  
ない。

融点：101.7°C

## 【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 【包装】

カナリア配合錠：100錠(10錠×10)

## 【主要文献及び文献請求先】

### 1. 主要文献

- 1) 田辺三菱製薬(株)：健康成人男性を対象とした臨床薬理試験(社内資料)
- 2) 田辺三菱製薬(株)：テネリグリブチンの蛋白結合に関する検討(社内資料)
- 3) 田辺三菱製薬(株)：カナグリフロジンの蛋白結合に関する検討(社内資料)
- 4) Nakamaru, Y., et al. : Xenobiotica. 2014 ; 44 (3) : 242-253
- 5) 田辺三菱製薬(株)：テネリグリブチンの代謝に関する検討(社内資料)
- 6) 田辺三菱製薬(株)：カナグリフロジンのマスバランス試験(社内資料)
- 7) 田辺三菱製薬(株)：カナグリフロジンの代謝に関する検討(社内資料)
- 8) 田辺三菱製薬(株)：テネリグリブチンの健康成人を対象とした単回投与試験(社内資料)
- 9) 田辺三菱製薬(株)：テネリグリブチンのP-糖蛋白に関する試験(社内資料)
- 10) 田辺三菱製薬(株)：テネリグリブチンのトランスポーターに関する検討(社内資料)
- 11) 田辺三菱製薬(株)：カナグリフロジンのトランスポーターに関する検討(社内資料)
- 12) 田辺三菱製薬(株)：テネリグリブチンの腎機能障害者における薬物動態試験(社内資料)
- 13) 田辺三菱製薬(株)：カナグリフロジンの腎機能障害者における薬物動態試験(社内資料)
- 14) 田辺三菱製薬(株)：テネリグリブチンの肝機能障害者における薬物動態試験(社内資料)
- 15) 田辺三菱製薬(株)：カナグリフロジンの肝機能障害者における薬物動態試験(社内資料)
- 16) 田辺三菱製薬(株)：テネリグリブチンの高齢者における薬物動態試験(社内資料)
- 17) 田辺三菱製薬(株)：カナグリフロジンの第II相用量設定試験(社内資料)
- 18) Nakamaru, Y., et al. : Clin Ther. 2014 ; 36 (5) : 760-769
- 19) 田辺三菱製薬(株)：カナグリフロジンの薬物相互作用試験(社内資料)
- 20) 田辺三菱製薬(株)：テネリグリブチンのQTc間隔への影響試験(社内資料)
- 21) 田辺三菱製薬(株)：2型糖尿病患者を対象とした検証的試験(1)(社内資料)
- \* 22) Kadowaki, T., et al. : Diabetes Obes Metab. 2017 ; 19 (6) : 874-882
- 23) 田辺三菱製薬(株)：2型糖尿病患者を対象とした検証的試験(2)(社内資料)
- 24) 田辺三菱製薬(株)：2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験(社内資料)
- 25) Oguma, T., et al. : J Pharmacol Sci. 2015 ; 127 (4) : 456-461
- 26) Kreyman, B., et al. : Lancet. 1987 ; 330 (8571) : 1300-1304
- 27) Fukuda-Tsuru, S., et al. : Eur J Pharmacol. 2012 ; 696 (1-3) : 194-202
- 28) Eto, T., et al. : Diabetes Obes Metab. 2012 ; 14 (11) : 1040-1046
- 29) Mather, A., Pollock, C. : Kidney Int. 2011 ; 79 (suppl.120) : S1-S6
- 30) Kuriyama, C., et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ; 351 (2) : 423-431
- 31) 田辺三菱製薬(株)：カナグリフロジンの2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験(社内資料)
- 32) 田辺三菱製薬(株)：カナグリフロジンのin vitro及びin vivo薬理作用(社内資料)
- 33) Inagaki, N., et al. : Expert Opin Pharmacother. 2014 ; 15 (11) : 1501-1515

### 2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1  
TEL : 0120-189-132



製造販売元  
**田辺三菱製薬株式会社**  
大阪市中央区道修町3-2-10



販売元  
**第一三共株式会社**  
東京都中央区日本橋本町3-5-1