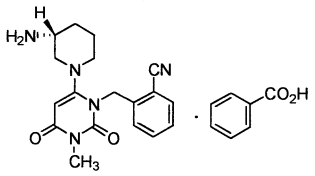
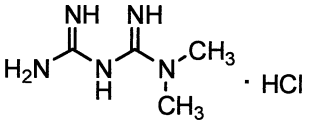
目次

略号一覧表 2
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 4
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 4
2.4.2.2 副次的薬理作用 4
2.4.2.3 薬力学的薬物相互作用試験 4
2.4.2.4 安全性薬理試験 4
2.4.3 薬物動態試験 5
2.4.3.1 吸収 5
2.4.3.2 分布及び排泄 5
2.4.3.3 代謝 5
2.4.4 毒性試験 6
2.4.4.1 単回投与毒性 6
2.4.4.2 反復投与毒性 6
2.4.4.3 遺伝毒性 7
2.4.4.4 がん原性 7
2.4.4.5 生殖発生毒性 7
2.4.4.6 その他の毒性試験 7
2.4.5 総括及び結論 7
2.4.6 参考文献一覧 8

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
SYR-322	アログリプチン安息香酸塩		原薬
MET	メトホルミン塩酸塩		原薬

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
AUC	Area under the plasma concentration-time curve〔血漿中濃度時間曲線下面積〕
BCRP	Breast cancer resistance protein
CYP	チトクローム P450
IC50	50% inhibitory concentration〔50%阻害濃度〕
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
P-gp	P-glycoprotein 〔P-糖蛋白質〕

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

SYR-322-MET 錠（以下、本配合錠）は、ジペプチジルペプチダーゼ-4（以下、DPP-4）阻害剤であるアログリプチン安息香酸塩（以下、SYR-322）とビグアナイド系薬剤であるメトホルミン塩酸塩（以下、メトホルミン）を有効成分とし、アログリプチン/メトホルミンとして 25 mg/500 mg を含有する 2 型糖尿病治療薬である。

SYR-322 は武田カリフォルニア株式会社で見出された DPP-4 阻害剤であり、生体内におけるグルカゴン様ペプチド-1 の血中濃度を上昇させることで、糖濃度依存的にインスリン分泌を促進する。メトホルミンはビグアナイド系薬剤であり、肝臓からのグルコース放出を抑制し、筋肉を中心とした末梢組織でのグルコース利用を促進するとともに、脂肪組織へのグルコース取込みを増加させ、インスリンの感受性を高める。さらに、腸管における糖質吸収抑制作用も有し、これらの作用によって血糖降下作用を示す。いずれの薬剤も既に製造販売承認を取得しており 2 型糖尿病治療薬として幅広く使用されているが、それぞれの作用機序から低血糖を起こしにくく、2 型糖尿病患者のインスリン分泌不全及びインスリン抵抗性の両方を改善する合理的な治療法であることから、本配合錠は汎用性が高く臨床的に重要な治療選択肢の一つであると考えられる。

SYR-322 及びメトホルミンは共に既承認薬であり、非臨床における SYR-322 及びメトホルミンそれぞれの特徴はすでに明らかにされていることから、本配合錠の申請のための新たな非臨床試験は実施しなかった。

2.4.2 薬理試験

SYR-322 製剤であるネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg のビグアナイド系薬剤との併用療法に係る製造販売承認事項一部変更承認申請時に、効力を裏付ける試験として SYR-322 とメトホルミン塩酸塩との併用投与時の薬理作用を、肥満 2 型糖尿病モデルである雌性 Wistar fatty ラットにおける単回投与後の経口糖負荷試験にて検討した。

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

肥満 2 型糖尿病モデルである雌性 Wistar fatty ラットにおける単回投与試験において、SYR-322 とメトホルミン塩酸塩との併用投与は、相乗的な血漿 GLP-1 の増加及び糖負荷後の血漿グルコース面積の相加的な低下が認められた[1]。このことから、SYR-322 とメトホルミン塩酸塩との併用は、単剤による治療に比べてより強い治療効果を発揮すると考えられた。

2.4.2.2 副次的薬理作用

該当なし。

2.4.2.3 薬力学的薬物相互作用試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験 参照。

2.4.2.4 安全性薬理試験

該当なし。

2.4.3 薬物動態試験

既承認のネシーナ錠の製造販売承認申請時に、SYR-322 の薬物間相互作用の検討としてヒト由来酵素、ヒト由来細胞及びヒトトランスポーター発現細胞を用いた種々検討を実施した。それら in vitro 試験の結果、SYR-322 及びメトホルミンをはじめその他の薬剤を併用投与した臨床薬物動態試験の結果、並びに公表論文及び公開資料を用いてこれら薬物の体内動態における相互作用の可能性を考察した。

2.4.3.1 吸収

薬物が消化管から吸収される過程において薬物間相互作用を惹起する可能性のある P-gp については、SYR-322 は P-gp 及び BCRP の基質とならず[2]、P-gp の輸送活性に対する影響は軽微であり（IC50>100 μmol/L）、BCRP の輸送活性には影響しなかった[3][4]。SYR-322 の P-gp 及び BCRP に対する特徴から、これら 2 剤が P-gp 及び BCRP の輸送活性に対する影響を介して薬物間相互作用を惹起する可能性は低いと考えた。

2.4.3.2 分布及び排泄

SYR-322 のヒト血漿蛋白結合率は<40%と中程度であり[5]、メトホルミンはヒト血漿蛋白にほとんど結合しない（約 1%）ことから[6]、血漿蛋白結合の置換を介した薬物間相互作用が惹起される可能性はないと考えた。

SYR-322 のヒトにおける主排泄経路は未変化体としての尿中排泄（>70%）であることから[7]、SYR-322 の肝臓取り込みに寄与するトランスポーターの検討は実施していない。しかしながら、肝臓取り込みに寄与するトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、OCT1 の輸送活性に対する SYR-322 の阻害作用を検討している。SYR-322 は OATP1B1、OATP1B3 の輸送活性に影響を与えないが（IC50>100 μmol/L）、OCT1 の輸送活性に対しては比較的強い阻害活性を有することが示された（IC50 = 6.96 μmol/L）[8]。

また、SYR-322 は腎臓取り込みトランスポーターである OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質とならないことを確認している[9]。また、SYR-322 は OAT1 及び OAT3 の輸送活性に対して影響を及ぼさない（IC50>100 μmol/L）が、OCT2 の輸送活性に対しては弱いながら阻害活性を示すことを確認した（IC50=73.0 μmol/L）[10]。

一方、メトホルミンは肝臓及び腎臓に発現する OCT1 及び OCT2 の基質となることが報告されている[11]。また、SYR-322 及びメトホルミンを併用投与した臨床薬物動態試験の結果、SYR-322 の併用によってメトホルミンの AUC が 18.9%上昇することが確認されている[12]。したがって、肝臓、腎臓に発現する OCT1 及び OCT2 のメトホルミン輸送活性に対する SYR-322 の阻害作用によってメトホルミンの AUC が上昇した可能性が示唆されるが、この変動は in vitro 輸送試験の結果から想定できる現象であり、臨床的に意義のある変動ではないため追加の検討は不要と判断した。

2.4.3.3 代謝

既承認薬のネシーナ錠の製造販売承認申請資料で示したように、SYR-322 は in vitro 代謝試験でほとんど代謝されなかった[13][14]。

また、SYR-322 は in vitro 試験において CYP3A 活性に対し弱い阻害作用及び弱い誘導作用を有したが[15][16]、臨床において CYP3A4 の基質であるミダゾラム[17]、アトルバスタチン[18]並びにエチニルエストラジオール及びノルエチンドロン[19]との薬物間相互作用を検討した結果、いずれの薬物においても SYR-322 による臨床的に意味のある影響は認められなかった。

一方、メトホルミンについてはほとんど代謝されずに未変化体のまま尿中に排泄され、CYP 阻害作用及び CYP 誘導作用を有しないことが報告されている[20][21][22][23]。

以上のことから、2 剤が代謝、CYP 阻害及び CYP 誘導を介して薬物間相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられたため、代謝、CYP 阻害及び CYP 誘導に関する新たな検討は実施しなかった。

以上、ヒト由来酵素、ヒト由来細胞及びヒトトランスポーター発現細胞を用いた種々検討結果、SYR-322 及びメトホルミンを併用投与した臨床薬物動態試験の結果及び公表論文に示された既知の情報から、本配合錠のヒトにおける薬物動態プロファイルは単剤の薬物動態プロファイルに基づいて評価できていると考えたことから、本配合錠の申請において追加の非臨床薬物動態試験は実施しなかった。

2.4.4 毒性試験

既承認薬のネシーナ錠のビグアナイド系薬剤との併用療法に係る製造販売承認事項一部変更承認申請時に、SYR-322 とメトホルミンとの併用投与時の毒性評価用の主要な試験としてラットの 13 週間反復投与毒性試験並びに胚及び胎児発生に関する試験を実施した。

2.4.4.1 単回投与毒性

該当なし。

2.4.4.2 反復投与毒性

ラットの 13 週間反復投与毒性試験（SYR-322/メトホルミン塩酸塩のフリー体としての用量：0/300、0/1000、100/300 及び 100/1000 mg/kg/日）において、メトホルミン塩酸塩単独投与群では死亡、一般状態の悪化、体重増加抑制、摂餌量変動、尿 pH 低下、高乳酸血症、器官重量増加（唾液腺、心臓、副腎、肝臓）、様々な病理組織学的変化（副腎、心臓、十二指腸、盲腸、腎臓、肝臓、顎下腺、舌下腺、胃）等が認められた[24]。一方で、SYR-322 単独投与のラット 13 週毒性試験において、100 mg/kg 群では投薬起因性の変化は認められず[25]、併用投与群ではメトホルミン塩酸塩単独投与群とほぼ同様の所見が発現したが、併用投与群のみで発現した重要所見はなかった。メトホルミン塩酸塩による高乳酸血症が併用投与によって増悪する傾向がみられたが、メトホルミンの 1000 mg/kg を単独投与あるいは SYR-322 と併用投与した群のいずれにおいても代謝性アシドーシスは認められなかった。メトホルミンの 300 mg/kg では単独投与あるいは併用投与のいずれにも高乳酸血症はなく、メトホルミン塩酸塩単独投与で血漿中乳酸濃度が上昇しない用量では併用投与後にも上昇しないことが確認された。副腎、肝臓、心臓及び顎下腺の一部の病理所見は併用投与により発現頻度が軽度増加したが、個々の変化の程度はメトホルミン塩酸塩単独群と同じであった。

以上、13週間の併用投与により、一部の所見ではメトホルミン塩酸塩による毒性がSYR-322によって軽度増強する傾向が認められたが、各単剤投与時には認められなかった毒性変化が併用投与によって新たに発現することはなかった。

2.4.4.3 遺伝毒性

該当なし。

2.4.4.4 がん原性

該当なし。

2.4.4.5 生殖発生毒性

ラットの胚及び胎児発生に関する試験（SYR-322/メトホルミン塩酸塩のフリー体としての用量：0/0、100/0、0/150、0/500、100/150及び100/500 mg/kg/日）において、100/500 mg/kg併用投与群（20母体、269胎児）では、眼部隆起扁平（外表異常）及び小眼球症（内臓異常）が1母体3胎児及び1母体1胎児に観察された。このうちの1胎児には他の外表異常（口蓋裂、小舌、小下顎）もみられ、他の1胎児では尾異常（外表異常）及び仙椎欠損（骨格異常）が観察された。同群の骨化仙尾椎数は0/0及び100/0 mg/kg群と比べて統計学的に有意な低値を示し、子宮内の発育遅延に伴う骨化遅延が示唆された[26]。SYR-322の単独投与によるラット胚及び胎児発生毒性試験では、最高1000 mg/kgまでの用量で催奇形性が認められなかったことに加え[27]、上記の100/500 mg/kg群の変化は100/150 mg/kg群ではみられなかったことから、高用量のメトホルミンを併用投与した際にメトホルミンの曝露量に依存して胎児異常が発現することが示唆された。

2.4.4.6 その他の毒性試験

該当なし。

2.4.5 総括及び結論

薬理試験については、SYR-322とメトホルミン塩酸塩との併用効果について、雌性Wistar fattyラットにおける単回投与後の経口糖負荷試験にて検討しており、相乗的な血漿GLP-1の増加及び糖負荷後の血漿グルコース面積の相加的な低下が認められた。作用メカニズムの異なるSYR-322とメトホルミンの併用効果を示した試験成績により、本配合錠の併用効果を示すことは可能であると考えた。したがって、本配合錠の製造販売承認申請において新たな薬理試験は実施しなかった。

薬物動態試験については、ヒト由来酵素、ヒト由来細胞及びヒトトランスポーター発現細胞を用いた種々検討結果、SYR-322及びメトホルミンを併用投与した臨床薬物動態試験の結果及び公表論文に示された既知の情報から本配合錠のヒトにおける薬物動態プロファイルは単剤の薬物動態プロファイルに基づいて評価できていると考えた。したがって、本配合錠の製造販売承認申請において新たな薬物動態試験は実施しなかった。

毒性試験については、SYR-322とメトホルミン塩酸塩との併用投与毒性試験として、実施したラットの13週間反復投与毒性試験並びに胚及び胎児発生に関する試験では、一部の所見

でメトホルミン塩酸塩による毒性がSYR-322によって軽度増強する傾向が認められた。胚・胎児発生に関する試験では高用量の併用投与群において胎児の外表、内臓及び骨格の異常が観察されたが、SYR-322単独投与試験では催奇形性は認められなかった。一方で、メトホルミン単独投与のラットでの公開成績としては少数例の胎児で頭蓋脊椎破裂や二重体が発生したという報告[28]と、催奇形性はなかったとする報告[29]がある。海外の臨床調査では、メトホルミンのヒトでの催奇形性を示唆するデータは得られていないが[30][31]、国内においては妊婦又は妊娠している可能性のある婦人へのメトホルミンの投与は禁忌となっていることから、本配合錠においても禁忌としている。したがって、本配合錠投与時においては異常所見のリスクを臨床上回避できると考える。また、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（平成22年2月19日付、薬食審査発0219第4号）では、安全性評価の考え方において配合剤と併用療法で本質的な違いがないことが述べられている。以上のことから、本配合錠の製造販売承認申請において新たな毒性試験は実施しなかった。

2.4.6 参考文献一覧

[1] ネシーナ錠6.25 mg、同錠12.5 mg、同錠25 mg製造販売承認申請資料2010年6月申請 CTD4.2.1.1-2（添付なし）
[2] ネシーナ錠6.25 mg、同錠12.5 mg、同錠25 mg製造販売承認申請資料2008年9月申請 CTD4.2.2.2-8（添付なし）
[3] 武田薬品社内資料、Document No. SYR-322-30721（添付なし）
[4] 武田薬品社内資料、Document No. SYR-322-30722（添付なし）
[5] ネシーナ錠6.25 mg、同錠12.5 mg、同錠25 mg製造販売承認申請資料2008年9月申請 CTD4.2.2.3-4（添付なし）
[6] JAPIC医療用医薬品集2012, 丸善出版, p.2734-2738（添付なし）
[7] ネシーナ錠6.25 mg、同錠12.5 mg、同錠25 mg製造販売承認申請資料2008年9月申請 CTD5.3.3.1-4（添付なし）
[8] 武田薬品社内資料、Document No. SYR-322-30720（添付なし）
[9] 武田薬品社内資料、Document No. SYR-322-28910（添付なし）
[10] 武田薬品社内資料、Document No. SYR-322-28911（添付なし）
[11] 医薬品開発と適切な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）2014年7月8日（添付なし）
[12] ネシーナ錠6.25 mg、同錠12.5 mg、同錠25 mg製造販売承認申請資料2008年9月申請 CTD5.3.1.1-3（添付なし）
[13] ネシーナ錠6.25 mg、同錠12.5 mg、同錠25 mg製造販売承認申請資料2008年9月申請 CTD4.2.2.4-7（添付なし）
[14] ネシーナ錠6.25 mg、同錠12.5 mg、同錠25 mg製造販売承認申請資料2008年9月申請 CTD4.2.2.4-8（添付なし）
[15] ネシーナ錠6.25 mg、同錠12.5 mg、同錠25 mg製造販売承認申請資料2008年9月申請 CTD4.2.2.4-9（添付なし）

[16] ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg 製造販売承認申請資料 2008 年 9 月申請 CTD4.2.2.4-10（添付なし）
[17] ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg 製造販売承認申請資料 2008 年 9 月申請 CTD5.3.3.4-2（添付なし）
[18] ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg 製造販売承認申請資料 2008 年 9 月申請 CTD5.3.3.4-9（添付なし）
[19] ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg 製造販売承認申請資料 2008 年 9 月申請 CTD5.3.3.4-8（添付なし）
[20] Scheen A. J. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents An Update: Drug Safety, 2005, 28(7): 601.（添付なし）
[21] メタクト配合錠 LD 及び同錠 HD 添付文書（添付なし）
[22] メトグルコ錠 250 mg、同錠 500 mg 添付文書（添付なし）
[23] Copyright University of Washington 1999-2013. UW Metabolism and Transport Drug Interaction Database accessed: December 9, 2015（添付なし）
[24] ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg 製造販売承認申請資料 2010 年 6 月申請 CTD4.2.3.7.7-3（添付なし）
[25] ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg 製造販売承認申請資料 2008 年 9 月申請 CTD4.2.3.2-6（添付なし）
[26] ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg 製造販売承認申請資料 2010 年 6 月申請 CTD4.2.3.7.7-5（添付なし）
[27] ネシーナ錠 6.25 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg 製造販売承認申請資料 2008 年 9 月申請 CTD4.2.3.5-3（添付なし）
[28] Tuchmann-Duplessis H and Mercier-Parot L. Repercussions of a hypoglycemic drug, N-N-dimethylbiguanide HCl, on gestation and fetal development in rats. C. R. Hebd. Seances. Acad. Sci., 1961;253:321-3.（添付なし）
[29] Glucophage® (metformin hydrochloride). Full Prescribing Information. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; Revised August 2008.（添付なし）
[30] Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. Fertil. Steril. 2006;86: 658-63.（添付なし）
[31] Ekpebegh CO, Coetzee EJ, van der Merwe L, Levitt NS. A 10-year retrospective analysis of pregnancy outcome in pregestational Type 2 diabetes: comparison of insulin and oral glucose-lowering agents. Diabet. Med. 2007;24: 253-8.（添付なし）