CTD 第 2 部

2.4　非臨床試験の概括評価

MSD 株式会社

目次

頁
略号及び用語の定義 2
2.4　非臨床試験の概括評価 3
2.4.1　非臨床試験計画概略 3
2.4.2　薬理試験 4
2.4.3　薬物動態試験 5
2.4.3.1　シタグリプチンの薬物動態 5
2.4.3.2　イプラグリフロジンの薬物動態 5
2.4.4　毒性試験 6
2.4.5　総括及び結論 7
2.4.6　参考文献 8

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
AUC	Area under the blood concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積（血糖値の場合）
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CL_R	Renal clearance	腎クリアランス
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DPP-4	Dipeptidyl peptidase 4	ジペプチジルペプチダーゼ 4
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GIP	Glucose-dependent insulinotropic polypeptide	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	－
MATE	Multidrug and toxin extrusion transporter	－
MRHD	Maximum recommended human dose	最大臨床推奨用量
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase	β-N アセチル D グルコサミニダーゼ
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
SGLT2	Sodium-glucose co-transporter 2	Na^+/グルコース共輸送担体 2

Confidential

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

シタグリプチン／イプラグリフロジン配合剤50 mg/50 mg（以下、本配合剤）は有効成分としてインクレチン分解酵素であるジペプチジルペプチダーゼ4（DPP-4）に対する選択的阻害薬であるシタグリプチンリン酸塩水和物（以下、シタグリプチン）及びヒト Na^+/グルコース共輸送担体2（SGLT2）に対する選択的な阻害薬であるイプラグリフロジン L-プロリン（以下、イプラグリフロジン）を含有する配合剤である。両薬物は既承認医薬品でありそれぞれのプロファイルは既に明らかになっており、また臨床でも併用が認められている。このため、新たな非臨床試験は実施しないこととした。

なお、非臨床薬理試験については、イプラグリフロジンの承認申請時に「正常マウスにおけるイプラグリフロジン及びシタグリプチン併用効果（単回経口投与）」の試験結果が提出され評価されている（eCTD 受付番号[redacted]、2.6.2.5.2 項）。また、イプラグリフロジンの承認申請後、「ニコチンアミド／ストレプトゾトシン誘発軽症2型糖尿病マウスにおけるシタグリプチン及びイプラグリフロジンの併用効果」を検討する試験結果が報告されている[資料4.3: 1]。これらにより、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの併用による薬理作用は既に明らかにされており、両薬物は薬力学的薬物相互作用を示さないと考えられた。

シタグリプチン及びイプラグリフロジンの安全性薬理試験の結果は、それぞれの初回申請時に既に提出されている。「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　薬食審査発0219第4号）において「遺伝毒性、安全性薬理、がん原性について、個々の成分を用いた試験が現在の標準的な試験方法で実施されている場合には、臨床試験の実施や製造販売承認のための配合剤を用いた試験の実施は必要ない」とされており、今回の申請に際し配合剤を用いた新たな安全性薬理試験は必要ないと判断した。

シタグリプチン及びイプラグリフロジン単剤の承認申請時にそれぞれの非臨床の吸収、分布、代謝及び排泄については既に評価されている。それぞれの特徴から薬物動態的な相互作用が生じる可能性は低いと考えられ、イプラグリフロジン承認申請時に実施した健康成人男女におけるシタグリプチンとイプラグリフロジンの薬物相互作用試験において、シタグリプチンとイプラグリフロジンの薬物動態的な相互作用は認められなかった。したがって、シタグリプチン及びイプラグリフロジン単剤の承認申請に含めた非臨床薬物動態試験のデータは、本申請に用いることができると考えられ、新たな非臨床薬物動態試験は実施していない。

上記の非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスにおいて、配合剤のための毒性試験について、「臨床での十分な併用投与経験がある後期開発ステージの2つの被験薬による配合剤のほとんどについて、臨床試験あるいは製造販売承認のための配合剤としての毒性試験は、毒性学的に大きな懸念（例えば、毒性標的器官の類似）がない限り、一般的に必要ない。」とされている。また、新医療用配合剤の承認申請書への添付が必要とされる毒性に関する試験は単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験とされている（「医薬品の承認申請について」平成26年11月21日　薬食発1121第2号）。シタグリプチン及びイプラグリフロジンのそれぞれの初回申請時の単回及び反復投与毒性試験、並びにシタグリプチン申請後に完了したサル反復投与毒性試験において、毒性学的に大

C Confidential

きな懸念は認められなかった。また、本配合剤の有効成分であるシタグリプチン及びイプラグリフロジンの臨床での併用投与時に新たな安全性の懸念は認められていないことから、新たに毒性試験を実施する必要はないと考えた。なお、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施された医薬品[redacted]相談において「[redacted]」との助言を受けた。本申請では省略可能と判断した根拠を記載する。

2.4.2　薬理試験

インクレチンは食後に消化管の上皮細胞から分泌され、インスリンの分泌を促進する消化管ホルモンである。代表的なインクレチンとしてGlucagon-like peptide-1（GLP-1）及びGlucose-dependent insulinotropic polypeptide（GIP）が知られている。特にGLP-1は血糖値に依存したインスリンの分泌促進、グルカゴンの分泌抑制及び胃排出の抑制作用等により血中グルコース濃度の恒常性維持に関与していることが知られている[資料4.3: 2]、[資料4.3: 3]。生体内でインクレチンはDPP-4により急速に不活性化される[資料4.3: 2]。シタグリプチンはDPP-4に高い選択性を持つ阻害薬であり、インクレチンの不活性化を阻害することにより、血糖降下作用を示す。

Na^+/グルコース共輸送担体（SGLT：sodium-glucose co-transporter）は、細胞内外のNa^+の濃度勾配を駆動力としてグルコースを細胞内へ能動輸送するトランスポーターであり、現在までに6つのサブタイプが確認されている。このうちSGLT2は近位尿細管のS1セグメントに主に発現し、尿細管でのグルコース再吸収の約90%を担っており、腎におけるグルコース再吸収の主たる役割を果たしていることが明らかになっている[資料4.3: 4]、[資料4.3: 5]。イプラグリフロジンはSGLT2を選択的に阻害し、血液中の過剰なグルコースを体外に排出することで血糖降下作用を発揮する。このように、シタグリプチン及びイプラグリフロジンはそれぞれ異なる標的分子の活性を特異的に阻害することにより血糖降下作用を示す。また両薬剤の薬物動態的な相互作用は臨床において認められていない。したがって、両薬剤は併用投与することにより、相加的な薬理作用を示すことが予測される。

イプラグリフロジン申請時に提出した「正常マウスにおけるイプラグリフロジン及びシタグリプチン併用効果（単回投与）」試験において、イプラグリフロジン及びシタグリプチンを単独経口投与すると液体栄養剤負荷後の血糖値 AUC は溶媒投与群と比較して低下したが、両薬物の併用経口投与により、各々の単独経口投与群と比較して血糖値 AUC は更に低下した。また、2型糖尿病モデルマウスにおいて両薬物を併用投与すると、液体栄養剤負荷後の血糖値上昇が相加的に抑制されることが報告されている[資料4.3: 1]。この報告で、2型糖尿病マウスにおけるシタグリプチンの血漿中の活性型GLP-1及びインスリン濃度の増加作用、並びにDPP-4活性の低下はイプラグリフロジンとの併用投与による影響を受けず、イプラグリフロジンの投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量の増加作用はシタグリプチンとの併用投与による影響を受けなかった。

C Confidential

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　シタグリプチンの薬物動態

ラットにシタグリプチンを経口投与した際、シタグリプチンは速やかに吸収され、2 mg/kg で投与した際のバイオアベイラビリティは59%であった[2.6.4.3 項]。シタグリプチンの $AUC_{0-\infty}$は検討した用量範囲（2～180 mg/kg）で用量比をわずかに上回って増大し、消失に若干の飽和性が認められた。In vitro にて、シタグリプチン（0.02～200 μM）のラット及びヒトでの平均血漿蛋白結合率はそれぞれ33%及び38%であった[2.6.4.4 項]。ラット及びヒトにて、シタグリプチンの消失における代謝の寄与は小さかった（投与した放射能の5%～16%が代謝物として排泄）[2.6.4.5 項]。ラットで、^{14}C-シタグリプチン由来の放射能は尿中に37%～54%及び糞中に40%～59%排泄され、ヒトでは尿中に87%及び糞中に13%排泄された。シタグリプチンのラットでの CL_R（34 mL/min/kg、蛋白結合率で補正）は、ラットの GFR（約5 mL/min/kg）を上回っていることより、尿細管からの能動的分泌の関与が示唆され[資料1.13.1.1.1の2.7.2.2.1.1.1 項]、ヒトにおいても同様に尿細管からの能動的分泌の関与が示唆された（ヒト CL_R：平均430 mL/min、GFR：約125 mL/min）[2.6.4.6 項]。シタグリプチンは in vitro にて、ヒト P-gp 及び腎の OAT3の基質であり、P-gp 及び OAT1を介した輸送を阻害しなかったが、OAT3を介した輸送に対しては弱い阻害作用を示した（IC_{50}:160 μM）[2.6.4.7 項]。

シタグリプチンは、検討した最大濃度100 μM でも CYP 活性（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4）を阻害せず、さらに10 μM でも CYP3A4活性を誘導しなかった[2.6.4.7 項]。シタグリプチンの臨床用量50 mg を日本人健康被験者に反復投与した際の定常状態時の最高血漿中薬物濃度は401 nM であり[資料1.13.1.1.1の2.7.2.2.1.2.1 項]、臨床で想定される血漿中濃度範囲では、CYP を阻害及び誘導しないと考えられる。

2.4.3.2　イプラグリフロジンの薬物動態

ラット及びカニクイザルにイプラグリフロジンを0.3、1及び3 mg/kg で経口投与した際、イプラグリフロジンの吸収は速やかかつ良好であった[2.6.4.3 項]。ラット及びカニクイザルでの経口投与時のバイオアベイラビリティは、それぞれ72%～91%及び約75%であった。イプラグリフロジンの $AUC_{0-\infty}$は検討した用量範囲（0.3～3 mg/kg）で用量にほぼ比例して増加した。イプラグリフロジンの蛋白結合率は、いずれの動物種においても設定濃度0.05～200 μg/mL の範囲でほぼ一定であり、ラットで94.6%～96.1%、カニクイザルで93.2%～95.3%及びヒトで94.6%～96.5%であった[2.6.4.4 項]。イプラグリフロジンは in vitro にて、ヒト P-gp の基質であり、P-gp、BCRP、MRP2、MATE1、MATE2-K、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1及び OCT2を介した輸送を阻害しなかった[2.6.4.7 項]。マウス、ラット、ウサギ、イヌ、カニクイザル及びヒトの肝ミクロソームあるいは凍結肝細胞を用いた in vitro 代謝物プロファイル試験での結果、ヒトで認められた代謝物は検討したいずれかの動物種においても認められた[2.6.4.5 項]。ラット、カニクイザル及びヒトの in vivo 試料を用い、種々の分析法を用いて、イプラグリフロジンの代謝物を検索し、構造を推定した。計7種の代謝物の構造を同定し、グルクロン酸抱合体4種及び硫酸抱合体 1 種の計5種がヒト血漿中において認められた[2.6.4.5 項]。ヒトに^{14}C-イプラグリフロジンを単回経口投与した

Confidential

際、ヒト血漿中の主成分は未変化体（$AUC_{0\text{-last}}$の49%）であり、次いでM2（2'-*O*-β-グルクロン酸抱合体）及びM4（3'-*O*-β-グルクロン酸抱合体）もが認められ、尿中の主成分はM2、糞中の主成分は未変化体及びM3（6'-*O*-β-グルクロン酸抱合体）であった[2.6.4.5 項]。ヒト血漿、尿及び糞中代謝物の大部分はグルクロン酸抱合体に由来したことから、イプラグリフロジンはヒトにおいて主にグルクロン酸抱合代謝を受けると考えられた。ラット及びカニクイザルに^{14}C-イプラグリフロジンを単回経口投与した際、投与後168時間までの尿及び糞中への放射能の累積排泄率は、ラットではそれぞれ投与量の13.2%及び86.9%、カニクイザルではそれぞれ投与量の44.7%及び48.4%であり、ヒトでは投与量の67.9%及び32.7%であった[2.6.4.6 項]。

以上、ラット又はカニクイザルにて経口投与後のシタグリプチン及びイプラグリフロジンは、いずれも速やかに吸収され、バイオアベイラビリティは比較的良好であった。シタグリプチンの血漿蛋白結合率は低いことから、蛋白結合の置換によってそれぞれの薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性はほとんどないと考えられる。また、シタグリプチンは消失過程にて代謝の関与は小さく、主に腎排泄により消失し、尿細管からの能動的分泌の関与が示唆された。シタグリプチンの腎排泄にはP-gp及びOAT3の関与が示唆された。一方、イプラグリフロジンは、主にグルクロン酸抱合化反応による代謝により消失することが示唆された。両薬剤の消失過程が異なる事から、いずれの薬剤も消失過程で競合することはなく、それぞれの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また、イプラグリフロジンはP-gp及びOAT3を阻害しないことから、トランスポーターを介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。したがって、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの併用投与において、いずれの薬剤もそれぞれのクリアランスに影響を及ぼすとは考えにくく、両薬剤の併用により薬物動態学的相互作用を生じる可能性は低いと考えられる。

健康成人男女におけるシタグリプチンとイプラグリフロジンの薬物相互作用試験（CL-0066試験）（eCTD 受付番号[redacted]、2.7.2.2.2.1.4.5 項）にて、両薬剤を併用投与してもシタグリプチンとイプラグリフロジンのそれぞれの薬物動態が変化しなかったことより、ヒトにおいて両薬剤併用時に薬物動態学的相互作用は認められないことが示された。

2.4.4　毒性試験

反復投与毒性試験成績から、シタグリプチン及びイプラグリフロジンに共通した毒性標的器官は腎臓及び肝臓であった。

シタグリプチンをマウスに反復投与すると腎毒性として500 mg/kg/日以上で雄に腎盂の拡張が認められ、ラットに反復投与すると500 mg/kg/日以上で投与に関連する尿量の増加及び尿pHの低下が認められた。一方、アカゲザル又はカニクイザルにシタグリプチンを100 mg/kg/日まで投与しても、腎の重量及び病理組織所見に変化は認められなかった。この結果、シタグリプチンの腎臓に対する無毒性量はマウスで250 mg/kg/日、ラットで180 mg/kg/日であり、シタグリプチンの最大臨床推奨用量（MRHD、100 mg/日）における曝露量の約26及び約23倍であった。また、アカゲザル及びカニクイザルの無毒性量は共に100 mg/kg/日であり、MRHDの曝露量の約28倍及び約27

C Confidential

倍であった。

イプラグリフロジンのラット反復投与毒性試験において、腎臓に対する主な毒性所見として尿中 NAG 及び β_2ミクログロブリン排泄量の増加、BUN の上昇が認められ、また近位尿細管から集合管までの部位に拡張性の変化がみられた。さらに、カニクイザル反復投与毒性試験において、尿中 NAG 排泄量及び尿中 β_2ミクログロブリン排泄量の増加が認められた。これらの変化は薬物の薬理作用である浸透圧利尿による尿量増加に関連すると思われ、毒性的意義は低いと考えられた。ラット及びカニクイザルの反復投与毒性試験において、それぞれ100及び300 mg/kg/日の投与量で腎臓に細胞障害性を示す病理組織学的変化は認められず、ラット及びカニクイザルにおける腎臓に対する無毒性量はイプラグリフロジンの MRHD（100 mg/日）における曝露量のそれぞれ約15及び約49倍であった。

シタグリプチンをマウスに反復投与すると肝毒性として1,000 mg/kg/日投与で肝細胞肥大が認められた。ラットにおいて、肝臓への影響として500 mg/kg/日以上の投与量で、肝臓重量の増加、肝細胞肥大及び限局性炎症細胞浸潤の増加が認められた。一方、カニクイザルにシタグリプチンを100 mg/kg/日まで投与しても、血清中肝酵素、肝臓の重量及び病理組織所見に変化は認められなかった。この結果、シタグリプチンの肝臓に対する無毒性量はマウスで750 mg/kg/日、ラットで180 mg/kg/日、カニクイザルで100 mg/kg/日であり、シタグリプチン MRHD（100 mg/日）における曝露量のそれぞれ約68倍以上、23及び27倍であった。

イプラグリフロジンのラット及びカニクイザルの反復投与毒性試験において AST 及び ALT の上昇が認められた。これら肝酵素検査値の変化には回復性があり、病理組織学的にはラットで100 mg/kg/日、カニクイザルでは最高用量である300 mg/kg/日を投与しても肝臓に細胞障害性の変化は認められず、毒性学的意義は低いと考えられた。ラット及びサルにおける肝臓に対する無毒性量はイプラグリフロジン MRHD（100 mg/日）における曝露量のそれぞれ約15及び約49倍であった。

本配合剤の各有効成分の1日あたりの投与量は50 mg/日であり、MRHD である100 mg/日の1/2である。このため、配合剤投与後の各臓器に対する安全域は MRHD における曝露量に基づいた安全域よりもさらに増加し、各薬物に共通の標的器官に対して十分な安全域が確保されていると考えられた。また、臨床試験で、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの併用投与で薬物動態学的相互作用が認められていないことから、薬物相互作用に基づき過剰な毒性が発現する可能性は低い。さらに両薬剤を併用投与した臨床試験において、懸念すべき安全性に問題は認められていないことから[2.5.5.6 項]、併用投与時の安全性は十分に担保されていると考え、併用投与時の毒性試験は実施しなかった。本承認申請において評価した安全性に関するデータセットから、シタグリプチン及びイプラグリフロジン併用投与により新たなリスクが生じる可能性はないと考えられる。

2.4.5　総括及び結論

シタグリプチンは DPP-4に高い選択性を持つ阻害薬であり、インクレチンの不活性化を阻害することにより、血糖降下作用を示す薬物である。一方、イプラグリフロジンは SGLT2選択的阻害

C Confidential

薬であり、尿中のグルコースを体外に排出することで血糖降下作用を発現する。作用点の異なる両剤の配合剤は、各々の単剤の使用に比べて、より厳格に血糖をコントロールすることが可能になると期待される。

イプラグリフロジンの初回申請時に提出済みの試験報告書及びイプラグリフロジン製造販売承認取得後に公表された論文の結果からシタグリプチンとイプラグリフロジンの併用経口投与は、各々の薬物の単独投与と比較して、液体栄養剤負荷後の血糖値の上昇を相加的に抑制すること、また両薬物の主作用である DPP-4阻害作用及び尿糖排泄促進作用は両薬物の併用投与により影響を受けない可能性が示された。これらの結果から、両薬物の配合剤は、有用な血糖降下薬剤となることが示唆された。

薬物動態試験において、経口投与後のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの吸収は、いずれもおおむね良好であり、蛋白結合の競合によってそれぞれの血漿中非結合型濃度が変化する可能性は低く、いずれの薬剤もそれぞれのクリアランスに影響を及ぼすとは考えにくいと考えられる。両剤併用による薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられ、健康成人男女におけるシタグリプチンとイプラグリフロジンの薬物相互作用試験（CL-0066試験）において、両剤を併用投与してもそれぞれの薬物動態が変化することはなく、ヒトにおいてもシタグリプチンとイプラグリフロジンの併用時に薬物動態学的相互作用は認められなかった。したがって、シタグリプチン及びイプラグリフロジン単剤の承認申請に含めた非臨床薬物動態試験のデータは、本申請に用いることができると考えられ、新たな非臨床薬物動態試験は実施しなかった。

反復投与毒性試験において、腎臓及び肝臓がシタグリプチン及びイプラグリフロジンに共通する毒性標的器官であったが、各薬物の共通の標的器官に対し十分な安全域が確保されていると考えられた。MRHD 投与時の曝露量と比較したとき、シタグリプチンではマウス、ラット及びサルにおいて23倍以上の安全域が認められている。またイプラグリフロジンではラット及びサルにおいてそれぞれ約15倍及び約49倍の安全域が認められた。本配合剤の各有効成分の1日あたりの投与量は MRHD の半量の50 mg であるため、MRHD に基づき計算した上記安全域はさらに高くなり、各薬物に共通の標的器官に対して十分な安全域が確保されていると考えられた。また、両薬剤併用による薬物動態的相互作用は認められておらず、シタグリプチン及びイプラグリフロジンを併用投与時に新たな安全性の懸念は認められていない[2.5.5.6 項]。以上の結果、本配合剤の安全性は十分に担保されていると考え、両薬物を併用した追加の毒性試験は実施していない。本承認申請において評価した安全性に関するデータセットから、シタグリプチン及びイプラグリフロジン併用投与により新たなリスクが生じる可能性はないと考えられる。

本申請にあたり新たな非臨床試験は実施しなかったが、シタグリプチンとイプラグリフロジンの配合剤は、以上の考察により有用性の面では、それぞれの単剤を服用するよりも厳格な血糖コントロールが可能になることが示唆された。また、薬物動態及び安全性の面からは、薬物相互作用の発現や毒性が増悪される可能性は低いことが示唆された。

2.4.6　参考文献

[資料4.3: 1]　Tahara A, Takasu T, Yokono M et al. Effects of the combination of SGLT2 selective

C Confidential

inhibitor ipragliflozin and various antidiabetic drugs in type 2 diabetic mice. Arch Pharm Res. 2016; 39: 259-70.

[資料4.3: 2] Powers AC, D'Alessio D. Endocrine pancreas and pharmacotherapy of diabetes mellitus and hypoglycemia. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 12th ed. McGraw-Hill: 2011.

[資料4.3: 3] Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metab. 2006; 3: 153-65.

[資料4.3: 4] Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. J Intern Med. 2007; 261: 32-43.

[資料4.3: 5] Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K et al. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. Kidney Int. 2009; 75: 1272-7.

C Confidential