CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1　緒言

MSD 株式会社

目次

頁

図一覧 2
略号及び用語の定義 3
2.6.1　緒言 4

Confidential

図一覧

頁

図2.6.1: 1　　シタグリプチン及びイプラグリフロジンの構造式 4

Confidential

略号及び用語の定義

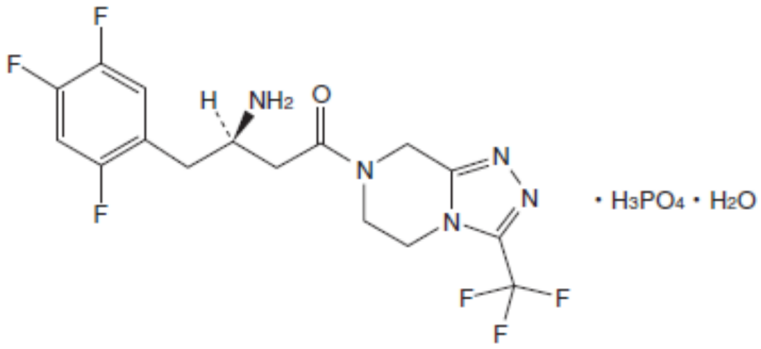
略号	定義	
DPP-4	Dipeptidyl peptidase 4	ジペプチジルペプチダーゼ 4
SGLT2	Sodium-glucose co-transporter 2	Na^+/グルコース共輸送担体 2

C Confidential

2.6.1　　緒言

シタグリプチン／イプラグリフロジン配合剤50 mg/50 mg は有効成分として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り、1日1回経口投与する2型糖尿病治療薬である。両薬物の構造式を[図2.6.1: 1]に示す。

シタグリプチン



イプラグリフロジン

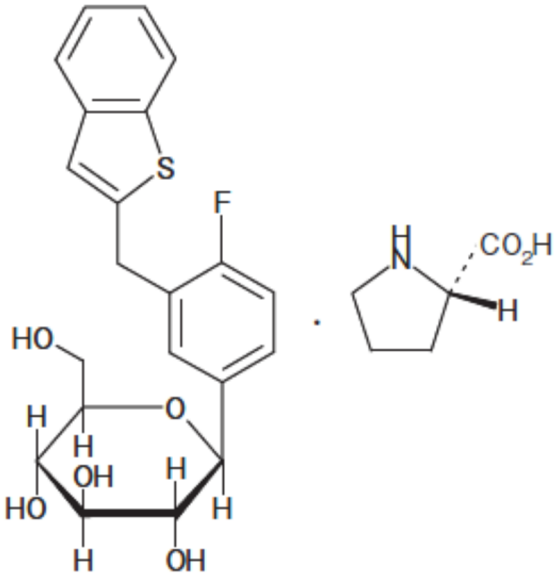


図 2.6.1: 1　　シタグリプチン及びイプラグリフロジンの構造式

インクレチン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

Confidential

抑制作用等によりグルコースの恒常性維持に関与している腸管ホルモンである。シタグリプチンは、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）に高い選択性を持つ阻害薬であり、DPP-4によるインクレチンの不活性化を阻害することにより、血糖値を低下させる。一方、イプラグリフロジンは近位尿細管におけるグルコース再吸収に関与する Na^+/グルコース共輸送担体2（SGLT2）に高い選択性を持つ阻害薬であり、尿中へのグルコース排泄を促進することにより血糖値を低下させる。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作用機序により血糖値を低下させるため、両薬物を配合した本剤投与により、各単剤投与と比較してより良好な血糖値コントロールが可能になるものと期待される。

C Confidential

CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2　薬理試験の概要文

MSD 株式会社

目次

頁

略号及び用語の定義 2
2.6.2　薬理試験の概要文 3
2.6.2.1　まとめ 3
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 4
2.6.2.2.1　シタグリプチン及びイプラグリフロジン併用時の薬理作用 4
2.6.2.3　副次的薬理試験 4
2.6.2.4　安全性薬理試験 4
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 4
2.6.2.6　考察及び結論 4
2.6.2.7　図表 5
2.6.2.8　参考文献 5

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
AUC	Area under the blood concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
DPP-4	Dipeptidyl peptidase 4	ジペプチジルペプチダーゼ 4
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	－
SGLT2	Sodium-glucose co-transporter 2	Na^+/グルコース共輸送担体 2

Confidential

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

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）の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。両薬物の薬理プロファイルは明らかになっており、イプラグリフロジンの初回申請時に両薬物の併用効果を示す薬理試験結果が添付され評価されている（eCTD 受付番号[redacted]、2.6.2.5.2 項）。また、シタグリプチンとイプラグリフロジン併用投与の有効性が臨床試験により示され、両薬剤の併用療法が治療選択肢の一つとして受け入れられている。さらに、公表論文で両薬物を併用した際に薬力学的相互作用を示さないことが明らかにされている[資料4.3: 1]。これらの情報に基づき本配合剤の薬理作用を評価することが可能と考えたため、本配合剤の製造販売承認申請に当たり、新規非臨床薬理試験は実施しなかった。

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試験において認められていない（CL-0066試験）（eCTD 受付番号[redacted]、2.7.2.2.2.1.4.5 項）。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シタグリプチンとイプラグリフロジンを併用することによる薬力学的薬物相互作用については既に論文報告されており、両薬物はそれぞれの薬物の薬理作用に影響を与えないことが示されている[資料4.3: 1]。

Confidential

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　シタグリプチン及びイプラグリフロジン併用時の薬理作用

シタグリプチンとイプラグリフロジンの併用時における薬理作用が報告されている[資料4.3: 1]。雄性マウスに高脂肪食を与え、ニコチンアミド／ストレプトゾトシンを投与して軽症2型糖尿病モデルマウスが作製された。一晩絶食した動物にシタグリプチン（1 mg/kg）若しくはイプラグリフロジン（0.1 mg/kg）が単独で経口投与、又はシタグリプチン（1 mg/kg）及びイプラグリフロジン（0.1 mg/kg）が併用により経口投与された。薬物投与30分後に液体栄養剤を経口負荷し、負荷後0.5時間、1時間、2時間にマウスの尾静脈から血液を採取して血糖値が測定された。また、液体栄養剤負荷後10分に血液をマウスの尾静脈より採取し、血漿中インスリン及び GLP-1レベル並びにDPP-4活性が測定された。さらに投与後24時間の排尿量及び尿中グルコース濃度が測定され、薬物投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量が算出された。

溶媒投与群と比較して、液体栄養剤負荷による血糖値の上昇はシタグリプチン又はイプラグリフロジン単独投与群で有意に抑制され、両薬物の併用投与群で相加的に抑制された。また、溶媒投与群と比較してシタグリプチンの単独投与群で血漿中インスリン濃度及び GLP-1濃度が有意に増加し、血漿中 DPP-4活性が有意に低下した。両薬物を併用投与した場合も有意な血漿中 GLP-1及びインスリン濃度の増加及び DPP-4活性の低下がみられたが、その作用はシタグリプチン単独投与群と同程度であった。イプラグリフロジンはシタグリプチンによるこれらパラメーターに対する作用に影響しないと考えられた。また、溶媒投与群と比較して、イプラグリフロジンは累積尿中グルコース排泄量を有意に増加させた。両薬物を併用投与した際も累積尿中グルコース排泄量は有意に増加したが、その作用はイプラグリフロジン単独投与群と同程度であった。シタグリプチンはイプラグリフロジンによる尿中グルコース排泄量増加に作用しないと考えられた。

2.6.2.3　副次的薬理試験

該当なし。

2.6.2.4　安全性薬理試験

該当なし。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

[2.6.2.2.1 項]参照。

2.6.2.6　考察及び結論

本配合剤は有効成分として DPP-4の選択的阻害薬であるシタグリプチン及びヒト SGLT2に対する選択的な阻害薬であるイプラグリフロジンを含有する配合剤である。両薬剤は異なる作用機序により血糖降下作用を示すことから、いずれかの薬剤単独では効果が不十分な2型糖尿病患者にお

Confidential

いても両薬剤を併用することにより、有効性を示すと考えられる。シタグリプチン及びイプラグリフロジンを軽症2型糖尿病モデルマウスに併用投与した報告によると、液体栄養剤負荷後の血糖値上昇は相加的に抑制された。このマウスモデルにおいて、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、また、イプラグリフロジンによる投与後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り影響を受けなかった。これらの結果から、シタグリプチン及びイプラグリフロジンは、薬力学的薬物相互作用を示さないと考えられた。

2.6.2.7　図表

該当なし。

2.6.2.8　参考文献

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