CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.6　毒性試験の概要文

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 2
略号及び用語の定義 3
2.6.6　毒性試験の概要文 4
2.6.6.1　まとめ 4
2.6.6.2　単回投与毒性試験 5
2.6.6.3　反復投与毒性試験 6
2.6.6.4　遺伝毒性試験 11
2.6.6.5　がん原性試験 11
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 11
2.6.6.7　局所刺激性試験 11
2.6.6.8　その他の毒性試験 11
2.6.6.9　考察及び結論 11
2.6.6.10　参考文献 13

Confidential

表一覧

頁

表 2.6.6-1　単回投与毒性試験 6
表 2.6.6-2　シタグリプチンのマウス反復投与毒性試験 7
表 2.6.6-3　シタグリプチンのラット反復投与毒性試験 8
表 2.6.6-4　イプラグリフロジンのラット反復投与毒性試験 9
表 2.6.6-5　シタグリプチンのアカゲザル反復投与毒性試験 9
表 2.6.6-6　シタグリプチンのカニクイザル反復投与毒性試験 10
表 2.6.6-7　イプラグリフロジンのカニクイザル反復投与毒性試験 10

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
A/G 比	Albumin / globulin ratio	アルブミン／グロブリン比
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
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
SGLT2	Sodium-glucose co-transporter 2	Na+/グルコース共輸送担体 2

C Confidential

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

「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、配合剤のための非臨床試験については、「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であることから（「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それぞれの初回申請時の単回及び反復投与毒性試験成績並びにシタグリプチン申請後に得られたサル反復投与毒性試験成績の結果から、共通の標的器官に対する各薬物の毒性を考察し、また臨床での併用投与経験を踏まえ、新たな試験を実施しなかったことの妥当性を示す。

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倍及び約23倍、本配合剤投与時（各50 mg/日）におけるシタグリプチン曝露量の約57倍及び約49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、それぞれシタグリプチン MRHD における曝露量の約28倍及び約27倍、本配合剤投与時におけるシタグリプチン曝露量の約61倍及び約58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、毒性学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倍及び約49倍、本配合剤投与時（各50 mg/日）におけるイプラグリフロジン曝露量の約32倍及び約104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、

C Confidential

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、約23倍及び約27倍、本配合剤投与時（各50 mg/日）におけるシタグリプチン曝露量のそれぞれ約148倍以上、約49倍及び約58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倍及び約49倍、本配合剤投与時（各50 mg/日）におけるイプラグリフロジン曝露量の約32倍及び約104倍であった。

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4つの第Ⅲ相臨床試験では総計308名が最長1年にわたりシタグリプチン及びイプラグリフロジンの併用投与を受けたが、これらの試験で毒性学的な懸念を含む臨床的に重要な安全性の問題は認められなかった[2.5.5.6 項]。加えて、シタグリプチンは2009年に販売されて7年以上、また、イプラグリフロジンは2014年に販売されて3年以上が経過し、実臨床下での併用投与経験も蓄積されている。2016年の1年間で約[redacted]万人がシタグリプチン及びイプラグリフロジンを併用していると推計されるが（Copyright© [redacted]、[redacted] を基に算出. 無断転載禁止）、各単剤の市販後安全性情報で両薬剤併用に特異的な新たな安全性上の懸念事項はみられていない[2.5.5.5 項]。このように、イプラグリフロジン及びシタグリプチン併用投与の使用経験は十分にあり、これまでに懸念すべき安全性の問題は認められていないことから、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を実施しなかった。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。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

シタグリプチン又はイプラグリフロジンを単回投与したときの毒性所見を[表 2.6.6-1]に示す[資料 1.13.1.1.1の2.6.6.2 項]及び（eCTD 受付番号[redacted]、2.6.6.2 項）。シタグリプチンの概略の致死量はマウス及びラットでそれぞれ2,000 mg/kg、3,000 mg/kg（雌）であった。マウス及びラットのシタグリプチンの概略の致死量における曝露量（C_{max} 及び AUC）はシタグリプチン MRHD（100 mg/日）投与時における曝露量（C_{max}; 0.9 μM、AUC; 8.5 μM･hr）のそれぞれ C_{max} で約234倍及び約148倍、AUC で約385倍及び約270倍、本配合剤投与時（各50 mg/日）におけるシタグリプチン曝露量（C_{max}; 0.37 μM、AUC; 3.9 μM･hr）の C_{max} で約570倍及び約359倍、AUC で約838倍及び約588倍であった。

また、イプラグリフロジンの概略の致死量は雌ラットで1,000 mg/kg、雄ラットで2,000 mg/kg 超

C Confidential

であり、カニクイザルで2,000 mg/kg 超であった。カニクイザルでは単回投与時のトキシコキネティクスデータが得られており、2,000 mg/kg/日投与時の雄及び雌における曝露量（C_{max}及び AUC）はイプラグリフロジン MRHD（100 mg/日）投与時における曝露量（C_{max}; 2,030 ng/mL、AUC; 9,213 ng･hr/mL）のそれぞれ C_{max} で雌雄ともに約54倍、AUC で約242倍及び約137倍、本配合剤投与時（各50 mg/日）におけるイプラグリフロジン曝露量（C_{max}; 696 ng/mL、AUC; 4,288 ng･hr/mL）のそれぞれ C_{max} で雌雄ともに約157倍、AUC で約520倍及び約294倍であった。

表 2.6.6-1　　単回投与毒性試験

	シタグリプチン		イプラグリフロジン	
動物種	マウス	ラット	ラット	カニクイザル
投与経路	経口	経口	経口	経口
投与量（mg/kg）	250~4,000	750~3,000	250~2,000	1,000, 2,000
概略の致死量（mg/kg）	2,000	3,000（雌）、>3,000（雄）	1,000（雌）、>2,000（雄）	>2,000
主な所見	死亡	死亡、活動性低下、努力性呼吸、尿による被毛の着色、半眼、体温低下、鼻からの赤色分泌物、円背位	死亡、自発運動の減少、軟便、失調歩行、呼吸緩徐、粗毛、横臥、腹臥、体温低下、削痩、脾臓の萎縮、胃底部及び幽門部のびらん、前胃の潰瘍、胃底部粘膜の単細胞壊死、体重減少又は増加抑制	嘔吐、軟便、摂餌量の減少

2.6.6.3　　反復投与毒性試験

シタグリプチン及びイプラグリフロジンの反復投与毒性試験の結果を評価した結果、シタグリプチンの主要な標的器官は腎臓及び肝臓であり、イプラグリフロジンの毒性標的器官は主に腎臓、肝臓及び消化管であった[資料 1.13.1.1.1の2.6.6.3 項]及び（eCTD 受付番号[redacted]、2.6.6.3 項）。消化管に対する毒性はシタグリプチンでは認められなかったため、両薬物で共通の標的器官は腎臓及び肝臓であった。

マウス

マウスにシタグリプチンを反復投与した時にみられた毒性所見を[表 2.6.6-2]に示す。500 mg/kg/日以上で腎毒性として腎盂の拡張が認められ、腎臓に対する無毒性量は250 mg/kg/日であった。このときの薬物の曝露量（AUC）は223 μM·hr であり、シタグリプチン MRHD における曝露量（AUC; 8.5 μM･hr）の約26倍、本配合剤投与時におけるシタグリプチン曝露量（AUC; 3.9 μM･hr）の約57倍であった。1,000 mg/kg/日投与で肝細胞肥大が認められ、肝毒性に対する無毒性量は750 mg/kg/日であった。750 mg/kg/日での曝露量データがないため、500 mg/kg/日のシタグリプチン曝露量（576 μM･hr）と MRHD 及び本配合剤投与時におけるシタグリプチン曝露量を比較すると肝臓に対しそれぞれ約68倍及び約148倍以上の安全域が確保されていると考えられる。

C Confidential

表 2.6.6-2　　シタグリプチンのマウス反復投与毒性試験

動物種	マウス
投与期間	14 週
投与量（mg/kg/日）／投与経路	75, 250, 500, 750, 1,000／経口
主な所見	500 mg/kg/日 以上：腎盂の拡張
	750 mg/kg/日：BUN 上昇
	750 mg/kg/日 以上：腎臓の実重量及び相対重量の増加
	1,000 mg/kg/日：死亡、肝細胞肥大

ラット

ラットにシタグリプチン又はイプラグリフロジンを反復投与した際にみられた毒性所見をそれぞれ[表 2.6.6-3]及び[表 2.6.6-4]に示す。

シタグリプチンの14週及び27週反復投与毒性試験で、180 mg/kg/日の投与量までは毒性学的意義のない流涎以外の所見は認められなかった。より高用量を14週間反復投与した別の試験において500 mg/kg/日以上の用量で腎毒性に関連する所見として平均尿量の増加及び尿 pH の低下が認められた。また、病理組織学的変化として1,500 mg/kg/日以上の投与量で腎尿細管壊死が認められた。肝毒性として500 mg/kg/日以上の用量で肝臓重量の増加、並びに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。このため、腎臓及び肝臓に対するシタグリプチンの無毒性量は180 mg/kg/日（AUC；192 μM·hr）であり、シタグリプチン MRHD における曝露量の約23倍、本配合剤投与時におけるシタグリプチン曝露量の約49倍であった。

Confidential

表 2.6.6-3　　シタグリプチンのラット反復投与毒性試験

動物種	ラット		
投与期間	14 週	14 週	27 週
投与量（mg/kg/日）／投与経路	20, 60, 180／経口	500, 1,000, 1,500, 2,000／経口	20, 60, 180／経口
主な所見	180 mg/kg/日：流涎	500 mg/kg/日 以上： 流涎、尿による被毛の着色、脱毛、体重増加量の減少、好酸球数の減少、血清中カルシウム・リン・コレステロールの増加、平均尿量の増加、尿 pH の低下、肝臓重量の増加、肝細胞肥大、限局性炎症細胞浸潤の増加	60, 180 mg/kg/日：流涎
		1,000 mg/kg/日 以上： ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の増加、ALT 及び ALP の増加、尿比重の低下、甲状腺重量の増加、上下切歯のエナメル芽細胞及び象牙芽細胞の変性	
		1,500 mg/kg/日 以上： 死亡、間欠的な振戦、赤血球数の増加、腎尿細管壊死、副腎重量の増加、下垂体重量の減少、脾臓重量の減少、脾臓でのリンパ球減少、心筋の変性、壊死及び炎症細胞浸潤、乳腺小葉の壊死、骨髄の限局性壊死、子宮の萎縮、上下切歯の肥厚、上顎切歯の欠損又は破折、血清中グルコースの減少	
		2,000 mg/kg/日： リンパ球数・MCH 及び MCHC の減少、好中球数・単球数及び大型非染色球数の増加、血清中尿素窒素及びクレアチニンの増加、尿蛋白の陽性反応、尿中グルコースの陽性反応、前立腺重量の減少、心筋の鉱質沈着・出血及び線維化	

イプラグリフロジンの13週及び26週の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1 mg/kg/日以上の投与量で尿中 NAG 排泄量の増加、腎臓重量の増加、尿中 β_2ミクログロブリン排泄量の増加、10 mg/kg/日以上では BUN の上昇、近位尿細管から集合管までの部位で拡張性変化が認められた。100 mg/kg/日では近位尿細管上皮細胞の肥大がみられた。腎尿細管及び集合管の拡張あるいは肥大は浸透圧利尿に関連すると考えられる薬理作用に関連した二次的な影響によると考えられ、いずれも休薬により回復する可逆性変化であった。100 mg/kg/日で細胞障害性を示す病理組織学的変化はみられなかった。

肝臓に対する作用として、10 mg/kg/日以上で AST 及び ALT の上昇が認められたが、肝酵素の上昇は対照群の平均値の2倍を超えることはなく、休薬により正常値となる可逆性変化であった。また、病理組織学的に肝臓に細胞障害性の変化は100 mg/kg/日投与まで認められなかった。

以上、腎臓及び肝臓に対するイプラグリフロジンの無毒性量は100 mg/kg/日（26週試験、雄の AUC；139,000 ng･hr/mL）であり、イプラグリフロジン MRHD における曝露量（AUC；9,213 ng･hr/mL）の約15倍、本配合剤投与時におけるイプラグリフロジン曝露量（AUC；4,288 ng･hr/mL）の約32倍であった。

C Confidential

表 2.6.6-4　　イプラグリフロジンのラット反復投与毒性試験

動物種	ラット		
投与期間	2 週	13 週	26 週
投与量（mg/kg/日）／投与経路	1, 10, 100, 1,000／経口	0.1, 1, 10, 100／経口	0.1, 1, 10, 100／経口
主な所見		1 mg/kg/日以上： 尿中 NAG 排泄量の増加	1 mg/kg/日以上： 尿中 NAG 及び β_2 ミクログロブリン排泄量の増加、腎臓重量の増加
	10 mg/kg/日以上： 血中グルコース及び BUN の上昇、腎臓重量の増加、遠位尿細管及び集合管の拡張、ヘンレ係蹄上行脚細胞の肥大、AST の上昇、胃底部及び幽門部のびらんあるいは出血	10 mg/kg/日以上： 体重の増加抑制、尿中 β_2 ミクログロブリン排泄量の増加、BUN の上昇、腎臓重量の増加、近位尿細管（曲部及び直部）の拡張、ヘンレ係蹄上行太脚の拡張、血中タンパク・グロブリン・グルコース・クレアチニン及び塩素の低下	10 mg/kg/日以上： BUN の上昇、近位尿細管（曲部及び直部）の拡張、ヘンレ係蹄上行太脚の拡張、遠位尿細管及び集合管の拡張、ALT の上昇、十二指腸粘膜上皮の限局性壊死、血中グルコース・アルブミン・A/G 比及びカルシウムの低下
	100 mg/kg/日以上： 腎臓集合管細胞の肥大、腎盂移行上皮の過形成、ALT の上昇、十二指腸粘膜のびらん及び肥厚	100 mg/kg/日： 遠位尿細管及び集合管の拡張、近位尿細管（直部）上皮細胞の肥大、AST 及び ALT の上昇、腺胃粘膜上皮の限局性壊死及び粘膜固有層のうっ血・出血、赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン及びアルブミンの低下	100 mg/kg/日： 体重の増加抑制、胃底腺の拡張、腺胃粘膜上皮の限局性壊死、粘膜固有層のうっ血・出血、腺胃粘膜の再生及び炎症細胞浸潤、赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビン・血中タンパク及びコレステロールの低下
	1,000 mg/kg/日： 死亡（衰弱死）、摂餌量の減少及び体重の増加抑制、腎臓近位尿細管の拡張及び細胞の肥大・壊死、集合管の単細胞壊死・好塩基性変化、腎乳頭部の壊死、尿管漿膜への細胞浸潤、ALP の上昇、肝臓重量の増加及び肝細胞の肥大、胃底部及び幽門部上皮の単細胞壊死、胃底部粘膜固有層の石灰化、盲腸・回腸・空腸の粘膜肥厚		

サル

サルにシタグリプチン又はイプラグリフロジンを反復投与したときにみられた所見を[表 2.6.6-5]、[表 2.6.6-6]及び[表 2.6.6-7]に示す。

アカゲザルを用いたシタグリプチンの反復投与毒性試験の目的は本薬の皮膚疾患への影響を評価し、また、腎毒性検討のため、腎臓の病理組織学的評価を行う限定されたものであった。シタグリプチン100 mg/kg/日投与まで腎の重量及び病理組織所見に変化は認められなかった。

表 2.6.6-5　　シタグリプチンのアカゲザル反復投与毒性試験

動物種	アカゲザル
投与期間	14 週
投与量（mg/kg/日）／投与経路	10, 30, 100／経口
主な所見	影響なし

Confidential

また、シタグリプチンの初回申請後にシタグリプチンをカニクイザルに投与した反復投与毒性試験が完了した。この試験ではシタグリプチンの10、40又は100 mg/kg/日をカニクイザルに13週間投与した。アカゲザルを用いた試験とは異なり、肝臓を含む通常の毒性学的評価が実施された。シタグリプチン100 mg/kg/日投与まで、薬物に関連した毒性所見は認められなかった[資料4.3: 6]。

表 2.6.6-6　　シタグリプチンのカニクイザル反復投与毒性試験

動物種	カニクイザル
投与期間	13 週
投与量（mg/kg/日）／投与経路	10, 40, 100／経口
主な所見	影響なし

シタグリプチンのアカゲザル及びカニクイザルの無毒性量は100 mg/kg（アカゲザル及びカニクイザルの AUC はそれぞれ236 μM·hr 及び227 μM·hr）であり、シタグリプチンの MRHD における曝露量のそれぞれ約28倍及び約27倍、本配合剤投与時におけるシタグリプチン曝露量の約61倍及び約58倍であった。

イプラグリフロジンの13週及び52週のサル反復投与毒性試験において、腎臓に対する毒性所見として10 mg/kg/日以上の投与で尿中 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が、休薬により回復が認められた。また、肝臓に対する毒性所見として、300 mg/kg/日で AST 及び ALT の上昇等が認められたが、投薬中止により回復が認められた。病理組織学的検査では300 mg/kg/日の投与で腎臓、肝臓のいずれの組織にも異常は認められず、これら尿検査値及び肝酵素検査値増加の毒性学的意義は低いと考えられた。腎臓及び肝臓に対するイプラグリフロジンの無毒性量は300 mg/kg/日（13週試験、雌の AUC；448,000 ng·hr/mL）であり、イプラグリフロジン MRHD における曝露量（AUC；9,213 ng·hr/mL）の約49倍、本配合剤投与時におけるイプラグリフロジン曝露量（AUC；4,288 ng·hr/mL）の約104倍であった。

表 2.6.6-7　　イプラグリフロジンのカニクイザル反復投与毒性試験

動物種	カニクイザル		
投与期間	2 週	13 週	52 週
投与量（mg/kg/日）／投与経路	10, 100, 1,000／経口	10, 100, 300／経口	1, 10, 300／経口
主な所見	1,000 mg/kg/日： 死亡（胃の穿孔及び循環障害）、嘔吐、軟便、水様便、摂餌量及び体重の減少、自発運動の減少、削痩、赤血球数・ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、網赤血球数の減少、血中タンパク・アルブミン・BUN 及びトリグリセライドの上昇	100 mg/kg/日： 尿中 NAG 及び β_2 ミクログロブリン排泄量の増加	10 mg/kg/日： 尿中NAG及びβ_2ミクログロブリン排泄量の増加、血中グルコースの低下、トリグリセライドの上昇
		300 mg/kg/日： 尿中 NAG 排泄量の増加	300 mg/kg/日： 尿中NAG及びβ_2ミクログロブリン排泄量の増加、BUN・AST 及び ALT の上昇

C Confidential

2.6.6.4　遺伝毒性試験

該当なし

2.6.6.5　がん原性試験

該当なし

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

該当なし

2.6.6.7　局所刺激性試験

該当なし

2.6.6.8　その他の毒性試験

本配合剤の製剤化に伴う新規の分解生成物又はより高いレベルの分解生成物は認められなかった。[2.3.P.5.5 項]。また、本剤の安定性試験の結果、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験のいずれにおいても、製剤の保管中におけるシタグリプチン・イプラグリフロジン由来の不純物の生成は認められなかった。そのため、平成27年11月10日付薬生審査発1110第3号「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」に則り、潜在的な変異原性不純物として評価すべき不純物はない。したがって、不純物についての新たな毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.9　考察及び結論

シタグリプチン及びイプラグリフロジンの単回投与毒性試験において、各動物の概略の致死量における曝露量と MRHD 及び本配合剤投与時における曝露量に大きな開きが認められた。

シタグリプチン及びイプラグリフロジンの反復投与毒性試験でみられた毒性所見を比較した。両薬物に共通した毒性標的器官は腎臓及び肝臓であった。

マウス、ラット及びサルにおけるシタグリプチンの腎臓及び肝臓に対する安全域はシタグリプチン MRHD における曝露量との比較で約23倍以上、本配合剤投与時におけるシタグリプチン曝露量との比較で約49倍以上であり、臨床においてこれら毒性は問題となっていない。

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1又は10 mg/kg/日以上の投与量で尿中 NAG 排泄量や尿中 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浸透圧利尿による尿量増加に関連すると思われる拡張性の変化がみられた。しかしながら、100 mg/kg/日の投与量で腎臓に障害性を示す病理組織学的変化は認められなかった。サルの13及び52週反復投与毒性試験においても、10 mg/kg/日以上の投与で尿中 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が、病理組織学的検査では300 mg/kg/日の投与量で腎臓の組織に異常は認められなかった。他

C Confidential

の SGLT2阻害薬を投与したラットにおいて、尿中グルコース排泄過多と腎臓の障害性変化を伴わない尿中 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共通して認められ、尿中 NAG 排泄量の増加あるいは尿中 β_2ミクログロブリン排泄量の増加は尿中グルコース排泄促進作用を有す SGLT2阻害薬に共通したクラスエフェクトと考えられている（eCTD 受付番号[redacted]、2.6.6.9.3 項）。

イプラグリフロジンの反復投与毒性試験で ALT 及び AST の軽度な上昇がラットでは10 mg/kg/日以上から、カニクイザルでは300 mg/kg/日で認められたが、投薬中止により回復が認められ、肝臓に病理組織学的な影響は認められなかった。食餌制限により肝臓での糖新生が亢進すると、肝臓での ALT 及び AST の産生が高まることが報告されており[資料4.3: 7]、これら肝機能検査値の上昇はイプラグリフロジンの薬理作用に基づく糖排出により糖新生が亢進した結果と考えられる。

イプラグリフロジンの腎臓及び肝臓に対する器質的（剖検所見、器官重量、病理検査）な無毒性量は、ラットで100 mg/kg/日（26週間）及びカニクイザルで300 mg/kg/日（13及び52週間）であり、イプラグリフロジン MRHD における曝露量と比較してラットで約15倍、カニクイザルで約49倍、本配合剤投与時におけるイプラグリフロジン曝露量と比較してラットで約32倍、カニクイザルで約104倍の安全域が得られた。

非臨床試験では、腎臓と肝臓がシタグリプチン及びイプラグリフロジンの共通の毒性標的器官であったが、これら標的器官における病理組織学的変化に対する各薬物の安全域は十分確保されていることが確認された。シタグリプチン及びイプラグリフロジンの主な消失過程が異なることから、両薬物の併用がそれぞれのクリアランスに影響を及ぼす可能性は低く、両薬物の併用により薬物動態学的相互作用が生じないと考えられている[2.6.4.9 項]。健康成人男女において、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、2薬物併用時に薬物動態学的相互作用により、共通標的器官に過剰な毒性が発現する可能性は低い。本配合剤開発に先立ち実施された CL-0110試験（52週間）、並びに、本配合剤開発のために実施した P842（24週間）、P843（24週間）及び P849試験（52週間）で総計308名が最長1年にわたりシタグリプチン及びイプラグリフロジンの併用投与を受けたが、これらの試験で毒性学的な懸念を含む臨床的に重要な安全性の問題は認められなかった[2.5.5.6 項]。また、シタグリプチンは2009年に販売されて7年以上、また、イプラグリフロジンは2014年に販売されて3年以上が経過し、実臨床下での併用投与経験も蓄積されている。2016年1年間の経口血糖降下薬服用中の患者数を全国で[redacted]万人とした場合[2.5.1.4 項]、約[redacted]万人がシタグリプチン及びイプラグリフロジンを併用していると推計されるが（Copyright© [redacted]を基に算出. 無断転載禁止）、有効成分製剤の定期報告や国内の使用状況から、シタグリプチンとイプラグリフロジンの併用に特異的な新たな安全性上の懸念事項はみられていない[2.5.5.5 項]。さらに、シタグリプチン及びイプラグリフロジン各単剤の特定使用成績調査でも、シタグリプチンとイプラグリフロジンの併用に特異的な安全性の問題は確認されていない。このように、4つの第Ⅲ相臨床試験及び各単剤の市販後において、イプラグリフロジン及びシタグリプチン併用投与の使用経験は十分にあり、これまでに

C Confidential

懸念すべき安全性の問題は認められていないことから、併用投与時の安全性は十分に担保されていると考えた。

以上､両薬物併用により毒性学的に大きな懸念が生じることはないものと考えられることから、新たな併用投与による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。

2.6.6.10　参考文献

[資料 4.3: 6]　Fretton J. MK-0431 Three-month oral toxicity study in cynomolgus monkeys. TT#07-6044（社内資料）

[資料 4.3: 7]　Kobayashi A, Yokoyama H, Kataoka J, et al. Effects of spaced feeding on gene expression of hepatic transaminase and gluconeogenic enzymes in rats. J Toxicol Sci. 2011; 36: 325-37.

C Confidential