目次

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....3
2.4.3 薬物動態試験 4
2.4.4 毒性試験....4
2.4.5 総括及び結論 4
2.4.6 参考文献一覧 4

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
HbA1c	ヘモグロビン A1c
Na	ナトリウム
SGLT2	Na^+/グルコース共輸送担体 2
イプラグリフロジン　L-プロリン	(1S)-1,5-Anhydro-1-C-{3-[(1-benzothiophen-2-yl)methyl]-4-fluorophenyl}-D-glucitol− (2S)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1:1)

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

糖尿病は大きく 1 型糖尿病と 2 型糖尿病に分類される。1 型糖尿病は絶対的インスリン欠乏によるものであり，2 型糖尿病はインスリン分泌の低下とインスリン抵抗性の両因子が関与する。高血糖が持続すると尿糖や多尿を呈するようになり，インスリン分泌の低下やインスリン抵抗性の増悪といった悪循環（糖毒性）が形成される[Rossetti et al, 1990]。また，慢性的な高血糖は，大血管症（脳血管障害，虚血性心疾患及び末梢動脈疾患）や細小血管症（糖尿病腎症，神経障害及び網膜症等）等の糖尿病合併症を引き起こし，日常生活の質（QOL）を更に悪化させる[Stratton et al, 2000]。したがって，厳格な血糖管理が糖尿病治療における最大の目標である。

1 型糖尿病の治療においては，食事療法や運動療法といった生活習慣の改善に加えてインスリン療法が治療の基本となるが，これだけで十分な血糖管理を実現することが困難である場合がある。現在，1 型糖尿病を適応症としてインスリンとの併用が認められている経口血糖降下剤は α-グルコシダーゼ阻害剤のみである。α-グルコシダーゼ阻害剤の効能・効果は食後過血糖の改善だけであるため，良好な血糖管理を可能とする忍容性に優れた新たな選択肢が求められている。

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）は，スーグラ®錠（効能・効果：2 型糖尿病）として製造販売承認を取得している。イプラグリフロジンのプロファイルについては既に明らかになっているため，今回の申請にあたり新たな非臨床試験は実施しなかった。

なお、1 型糖尿病に関連した非臨床薬理試験については，イプラグリフロジンの初回申請時に「ストレプトゾトシン誘発 1 型糖尿病ラットにおける高血糖改善作用（単回経口投与）」の試験結果が提出され評価されている（初回申請時 CTD 2.6.2.2.3.2 項）。また，イプラグリフロジンの初回申請後，「ストレプトゾトシン誘発 1 型糖尿病ラットにおけるイプラグリフロジンの効果」が検討され，結果が報告されている[Tahara et al, 2014]。これらにより，イプラグリフロジンの 1 型糖尿病モデル動物における血糖降下作用は既に明らかにされている。

イプラグリフロジンの効力を裏付ける試験，副次的薬理試験，安全性薬理試験，非臨床薬物動態試験及び毒性試験の結果は，初回申請時に既に提出している。

2.4.2 薬理試験

Na^+/グルコース共輸送担体（SGLT）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外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[Wright et al, 2007]。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[Bakris et al, 2009]。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[Tahara et al, 2012]。イプラグリフロジン初回

申請時に提出した「ストレプトゾトシン誘発 1 型糖尿病ラットにおける高血糖改善作用（単回経口投与）」試験（初回申請時 CTD 2.6.2.2.3.2 項）において，イプラグリフロジンは随時血糖値低下作用を示した。また，4 週間反復投与によりストレプトゾトシン誘発 1 型糖尿病ラットの随時血糖値及び HbA1c 値を低下させることが報告されている[Tahara et al, 2014]。

2.4.3　薬物動態試験

本申請にあたり，新たに実施した非臨床薬物動態試験はない。

2.4.4　毒性試験

本申請にあたり，新たに実施した毒性試験はない。

2.4.5　総括及び結論

イプラグリフロジンは SGLT2 選択的阻害薬であり，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。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イプラグリフロジンが 1 型糖尿病モデル動物においても尿中グルコース排泄を促進し，血糖を降下させる作用が示されている。これらの結果から，イプラグリフロジンが 1 型糖尿病においても血糖管理に有用な薬物となることが示唆された。

2.4.6　参考文献一覧

Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. Kidney Int. 2009;75:1272-7.

Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. Diabetes Care. 1990;13:610-30.

Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405-12.

Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, et al. Pharmacological profile of ipragliflozin (ASP1941), a novel selective SGLT2 inhibitor, in vitro and in vivo. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2012;385:423-36.

Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. J Pharma Pharmacol. 2014;66:975-87.

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