第 2 部　CTD の概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：[redacted]

2.6.1　緒言
フォシーガ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
2.6.1.1 緒言 4

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
FDA	US Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter 2：ナトリウム・グルコース共輸送体 2

2.6.1.1 緒言

ダパグリフロジンは、腎臓でのグルコース再吸収に関与する主要な輸送体であるヒト腎臓のナトリウム・グルコース共輸送体 2（SGLT2）を高い選択性で強力に阻害するよう設計された経口活性阻害剤である。ダパグリフロジン（5 mg/10 mg）は、2 型糖尿病患者の血糖コントロール改善に用いる製剤として現在 90 カ国以上の国で承認を取得している。本邦においても 2014 年 3 月に 2 型糖尿病の効能・効果で承認を取得し、臨床使用されている。上記製造販売承認申請時に提出した薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の成績から、ダパグリフロジンの薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的特性が明らかになっている。

「慢性心不全」を予定効能・効果として製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）を行うにあたり、2 種類の糖尿病性心不全モデルマウスを用いた 2 つの効力を裏付ける試験（試験 Nonclinical HF [redacted]、試験 Nonclinical HF [redacted]）及び米国食品医薬品局（FDA）との Post-approval commitment の一環として実施したダパグリフロジンのラットを用いた 6 カ月間膀胱癌プロモーション試験（試験 8001510）の成績を新たに提出する。上記の 2 つの薬理試験は、心不全における SGLT2 阻害薬の心保護作用を説明する分子メカニズムの研究の一環として実施した。副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬物動態試験については初回申請時以降、新たに試験を実施していないため提出すべき資料はない。

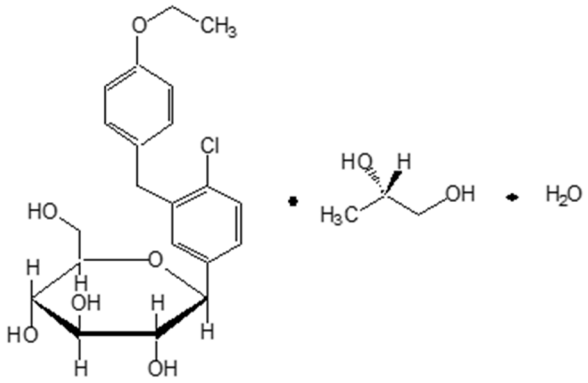
一般名：

rINN： dapagliflozin

JAN： （英名）dapagliflozin propylene glycolate hydrate

（日本語名）ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

化学構造：



分子式： $C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$

分子量： 502.98（ダパグリフロジンとして 408.87）

今回申請するダパグリフロジンプロピレングリコース水和物製剤の予定される効能・効果及び用法・用量を以下に示した（下線部：今回の申請による追加記載）。

【効能・効果】

2 型糖尿病

1 型糖尿病

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

【用法・用量】

2 型糖尿病

通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。

1 型糖尿病

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。

慢性心不全

通常、成人にはダパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

第 2 部　CTD の概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：[redacted]

2.6.2　薬理試験の概要文
フォシーガ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
2.6.2.1 まとめ 6
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 7
2.6.2.2.1 *In vitro* 試験 7
2.6.2.2.2 *In vivo* 試験 7
2.6.2.2.2.1 前糖尿病 ob/ob$^{-/-}$マウスにおける冠動脈微小血管機能及び心収縮性に対するダパグリフロジンの作用（試験番号：Nonclinical HF [redacted]） 7
2.6.2.2.2.2 NLRP3/アポトーシス関連スペック様タンパク質（ASC）インフラマソームの活性化及び T2DM マウスにおける糖尿病性心筋症の発現に対するダパグリフロジンの作用（試験番号：Nonclinical HF [redacted]） 10
2.6.2.3 副次的薬理試験 18
2.6.2.4 安全性薬理試験 19
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 19
2.6.2.6 考察及び結論 19
2.6.2.7 図表 20
2.6.2.8 参考文献 20

表目次

表 1 ダパグリフロジンに関して追加実施した非臨床薬理試験の概略 7
表 2 血中 HbA1c（mmol/mol）に対するダパグリフロジンの作用 9

図目次

図 1 冠動脈血流速度予備能（CFVR）に対するダパグリフロジンの作用 9
図 2 左室収縮機能指標（FAC）に対するダパグリフロジンの作用 10
図 3 WT 及び BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける空腹時の血糖及び血漿中インスリンに対するダパグリフロジン（1mg/kg/日）の作用 13
図 4 WT 及び BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスの ipGTT における血糖変動及び血漿中インスリンプロファイルに対するダパグリフロジンの作用 14
図 5 BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける左室の ESV 及び EDV に対するダパグリフロジンの作用 14

図 6　BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける IVSs 及び IVSd に対するダパグリフロジンの作用 15
図 7　BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける FS に対するダパグリフロジンの作用 15
図 8　BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける LVEF に対するダパグリフロジンの作用 16
図 9　BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける心拍数に対するダパグリフロジンの作用 16
図 10　BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける NLRP3 インフラマソーム活性化に対するダパグリフロジンの作用 17
図 11　BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける心筋の線維化及びアポトーシスに対するダパグリフロジンの作用 18

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ANOVA	analysis of variance：分散分析
ASC	Apoptosis-associated speck-like protein：アポトーシス関連スペック様タンパク質
AUC	Area under the curve：曲線下面積
BTBR	Black and Tan BRachyury
BTBR ob/ob$^{-/-}$	{BTBR.Cg-Lep^{ob}/WiscJ}
CFV	Coronary flow velocity：冠動脈血流速度
CFVR	Coronary flow velocity reserve：冠動脈血流速度予備能
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay：酵素結合免疫吸着測定法
EDV	End-diastolic volume：拡張末期容積
ESV	End-systolic volume：収縮末期容積
FAC	Fractional area change (of left ventricle)：（左室の）面積変化率
FS	Fractional shortening：内径短縮率
GAPDH	Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase：グリセルアルデヒド 3-リン酸デヒドロゲナーゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c：ヘモグロビン A1c
HF	Heart failure：心不全
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction：左室駆出率の保たれた心不全
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction：左室駆出率が低下した心不全
HR	Heart rate：心拍数
IL	Interleukin：インターロイキン
ipGTT	Intraperitoneal glucose tolerance test
IVSd	Interventricular septum thickness at end-diastole：拡張末期での心室中隔壁厚
IVSs	Interventricular septum thickness at end-systole：収縮末期での心室中隔壁厚
LV	Left ventricle：左室
LVEF	Left ventricular ejection fractions：左室駆出率
LVIDd	Left ventricle internal diameters at end diastole：拡張末期左室内径
LVIDs	Left ventricle internal diameters at end systole：収縮末期左室内径
mRNA	Messenger ribonucleic acid：メッセンジャー・リボ核酸
n	Number of animals：動物数
NALP3	NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3 (NALP3), also known as cryopyrin, is a protein that in humans is encoded by the NLRP3 gene：NACHT、LRR 及び PYD ドメインを含むタンパク質 3（NALP3）。別名：クリオピリン。NLRP3 遺伝子でコードされるヒトタンパク質である。
NLRP3	NOD-like receptor protein 3：NOD 様受容体タンパク質 3
ob/ob$^{-/-}$	C57BL/6J-Lep^{ob}
PK/PD	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic：薬物動態／薬力学

略語及び専門用語	用語の説明
RT-PCR	Reverse transcription-polymerase chain reaction：逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SD	Standard deviation：標準偏差
SEM	Standard error of the mean：標準誤差
SGLT	Sodium-glucose cotransporter：ナトリウム・グルコース共輸送体
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病
TUNEL	Terminal deoxynucleotidyl transferase–mediated dUTP-biotin nick end labelling
WT	Wild-type：野生型

2.6.2.1 まとめ

ダパグリフロジン（AZ13219875）は 2 型糖尿病（T2DM）の治療薬として開発された。ダパグリフロジンは、ヒト腎臓に選択的に発現しているナトリウム・グルコース共輸送体（SGLT）2 に対する強力、選択的かつ可逆的な競合的阻害薬である。SGLT2 は腎臓でのグルコース再吸収に関与する主要な SGLT である。

左室駆出率が低下した心不全（HFrEF）の重要な臨床的特性及び左室駆出率の保たれた心不全（HFpEF）の一部の臨床的特性を再現した 2 種類の糖尿病性心不全（HF）モデルマウスを用いて、ダパグリフロジンの心保護作用を評価した。これら 2 種類のモデルマウスにおいて、ダパグリフロジンは左心室の構造的傷害及び機能不全を改善し、さらに線維化及びアポトーシスを抑制した。また、試験結果から、これらの心保護作用は、一部には NOD 様受容体タンパク質 3（NLRP3）インフラマソーム活性化の減弱によるものであることが示唆された。

最初の試験（試験番号：Nonclinical HF [redacted]、Adingupu et al 2017）から、ダパグリフロジンは HFrEF に特徴的な症状である冠動脈微小血管及び心収縮の機能障害を改善することが示された。本試験では前糖尿病様の症状を呈する（以下、前糖尿病性）C57BL/6J-Lep^{ob}（ob/ob$^{-/-}$）マウスモデルを用いた。冠動脈微小血管機能は冠流量予備能（CFVR）として測定した。心収縮機能障害は左室分画領域変化（FAC）を用いて測定した。ダパグリフロジン 1.5 及び 4 mg/kg/日の 10 週間反復投与により、CFVR 及び FAC に統計学的に有意な改善が認められた。以上の結果から、HFrEF 表現型 ob/ob$^{-/-}$マウスモデルにダパグリフロジンを投与することにより、冠動脈微小血管機能、並びに、左心室の駆出率及び収縮能で統計学的に有意な改善が示された。

2 番目の試験（試験番号：Nonclinical HF [redacted]、Ye et al 2017）で、ダパグリフロジンの投与により、{BTBR.Cg-Lep^{ob}/WiscJ}（BTBR ob/ob$^{-/-}$）マウスモデルにおける左心室の構造的及び機能的パラメータが正常 WT 対照マウスと同程度のレベルまで回復した。本マウスモデルにおいて、HFrEF の特徴として心収縮能の指標である左室内径短縮率（FS）及び左室駆出率（LVEF）、並びに、HFpEF の特徴を示す中隔厚（拡張末期での心室中隔壁厚［IVSd］及び収縮末期での心室中隔壁厚［IVSs］）を測定した。ダパグリフロジン 1 mg/kg/日の 8 週間反復投与により、左室の拡張末期容積（EDV）及び収縮末期容積（ESV）、並びに、IVSd 及び IVSs は正常 WT マウスと同程度のレベルまで回復した。上記パラメータでみられた改善は、ダパグリフロジン投与によるものであり、左心室の重要な 2 種の機能的パラメータである FS 及び LVEF の改善に関連していた。左心室の構造的及び機能的パラメータに対するダパグリフロジンの有益な作用は、NLRP3 を介するインフラマソーム活性化の減弱に関連している。さらに、本マウスモデルにおいて、ダパグリフロジン投与により心筋細胞の線維化及びアポトーシスの抑制も認められた。

今回の「慢性心不全」を予定効能・効果として製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）に当たり、初回申請時から新たに実施した非臨床薬理試験の概略を表 1 に示す。

表 1 ダパグリフロジンに関して追加実施した非臨床薬理試験の概略

Type of study	Test system	Method of administration	Study Number	GLP Yes/No
Primary pharmacodynamics - Demonstrate cardioprotective effects in mouse heart failure models				
Cardioprotective effect of dapagliflozin in C57BL/6 J-Lep^{ob} (ob/ob$^{-/-}$) prediabetic mice, a HFrEF-like model	Echocardiography in mice	Dapagliflozin was mixed into drinking water	Nonclinical HF [redacted]	No
Cardioprotective effect of dapagliflozin in BTBR ob/ob$^{-/-}$ diabetic mice, a model consists of features of HFrEF and HFpEF	Echocardiography in mice	Dapagliflozin was mixed into rodent chow	Nonclinical HF [redacted]	No

* These nonclinical studies were conducted under the guideline of the Good Research Practice, but not under that of the Good Laboratory Practice.

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

本項では、マウスを用いて実施した 2 種の *in vivo* 試験の結果を報告する。本項の内容を支持する *in vitro* 試験は実施していない。

2.6.2.2.1 *In vitro* 試験

初回申請時から新たな *in vitro* 試験を実施していないため、本項で報告する情報はない。

2.6.2.2.2 *In vivo* 試験

ダパグリフロジン（AZ13219875）に関する *in vivo* の効力を裏付ける試験では、前糖尿病（ob/ob$^{-/-}$）及び糖尿病（BTBR/ob$^{-/-}$）マウスに単回又は反復投与を行い、心不全モデルマウスにおけるダパグリフロジンの心保護作用を評価した。

本概要文に報告している *n vivo* 試験で使用したダパグリフロジンは、ロット番号 [redacted]（[redacted]）の純度 98.5%のダパグリフロジンプロピレングリコール水和物である。

2.6.2.2.2.1 前糖尿病 ob/ob$^{-/-}$マウスにおける冠動脈微小血管機能及び心収縮性に対するダパグリフロジンの作用（試験番号：Nonclinical HF [redacted]）

目的

ob/ob$^{-/-}$マウスにおける冠動脈微小血管機能及び心収縮性に対するダパグリフロジンの作用を評価した（試験番号：Nonclinical HF [redacted]、Adingupu et al 2017）。

試験方法

試験開始時 10 週齢の ob/ob$^{-/-}$マウスにダパグリフロジン（1.5 及び 4.0 mg/kg/日、各群 18 例）又は溶媒（飲料水、18 例）を 10 週間飲水投与した。ダパグリフロジンの初回投与から 0、5 及び 10 週後に採血し、ヘモグロビン A1c（HbA1c）（[redacted], [redacted], Austria）を測定した。全マウスを対象に、中心周波数 40-MHz のトランスデューサーによる非侵襲的超音波ドップラー画像システム（[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], Canada）を用いて、初回投与か

ら 0、5 及び 10 週後に経胸壁心エコー検査を行った。用量設定は、薬物動態／薬力学（PK/PD）モデリング及びシミュレーションの独立した試験の結果に基づいて行った。ヒトにおける PK/PD の関係は、投与量 10 mg で最大 PD 反応の 75%～83%を示した。マウスにおける PK データ、並びに、モデリング及びシミュレーションに基づき、ヒトにおける投与量 10 mg に相当する投与量として 1.5 mg/kg/日が設定された。高用量として 4 倍高い曝露量を示す投与量を選定した。本試験では血漿中濃度を測定しなかった。また、得られた試験結果について一元配置分散分析（ANOVA）を行い、Bonferroni 補正を用いて多重比較を行った。

結果及び結論

溶媒対照群の HbA1c 値は、ダパグリフロジンの両投与群に比べて顕著に異なる変化を示した。ダパグリフロジンの両投与群で、投与開始 5 週後及び 10 週後の HbA1c は溶媒対照群に比べて有意に低かった（表 2）。この結果から、ダパグリフロジンの SGLT2 阻害により、SGLT2 阻害の作用機序の検証バイオマーカーである血糖コントロールに統計学的に有意な改善がもたらされることが示唆された。

冠動脈血流速度予備能（CFVR）は本モデルマウスにおける微小血管機能の指標である。投与開始 5 週後及び 10 週後、ダパグリフロジン 4.0 mg/kg/日投与群における最大冠拡張前の冠動脈血流速度（CFV）は、溶媒対照群に比較して有意に低かったが、いずれの評価時点においても最大冠拡張時の CFV に各群間で有意差は認められなかった。また、ダパグリフロジン投与群では、溶媒対照群と比較して、投与 5 週後及び 10 週後に CFVR の用量依存的な変化が認められる傾向を示した（図 1）。注目すべき点として、ダパグリフロジン 4.0 mg/kg/日投与群における投与 5 週後及び 10 週後の CFVR は、溶媒対照群と比較して統計学的に有意に高かった。

左室の面積変化率（FAC）は、拡張期と収縮期の左室内腔面積の変化率であり、収縮機能の駆出期指数である。FAC の増加は心収縮機能の改善を示す。投与前の FAC 値に群間差は認められなかったが、投与 5 週後、ダパグリフロジン 4 mg/kg/日投与群で、溶媒対照群に比較して FAC の改善傾向が認められた。投与 10 週後、ダパグリフロジンの両投与群における FAC 値は、溶媒対照群と比較して統計学的に有意に高かった（図 2）。以上の結果から、ダパグリフロジンは左心室機能の指標とした左心室収縮機能を改善することが示された。

ob/ob$^{-/-}$マウスの心臓は、高いインスリン抵抗性、並びに、心収縮機能障害及び左心室肥大を有することが示されている。本試験で、ダパグリフロジンの投与により、ob/ob$^{-/-}$マウスにおける冠動脈微小血管機能を示す CFVR、心収縮機能を示す FAC 及び血糖値に改善が認められた。

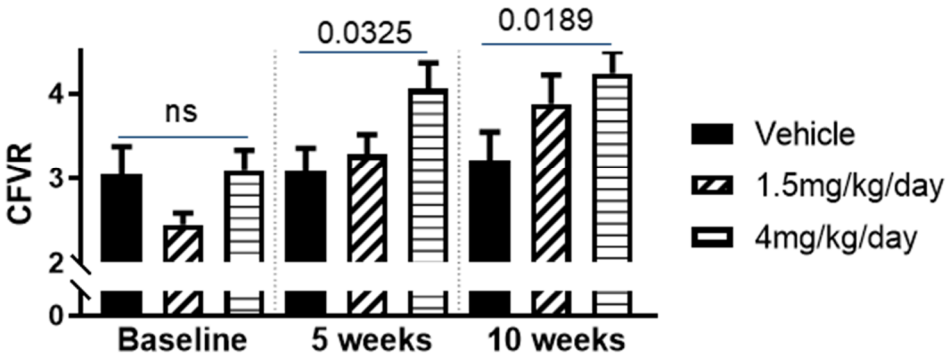
以上の結果から、ob/ob$^{-/-}$マウスにダパグリフロジン 4 mg/kg/日を 10 週間反復投与したところ、左室収縮機能の指標である左室 FAC が統計学的に有意に改善することが示された。同様のダパグリフロジン投与により、ベースライン時と最大冠拡張時の間の平均冠血流速度の比として算出した CFVR にも改善がみられた。ベースライン時の流速は小血管の抵抗によって影響を受ける。また、使用した血管拡張薬に応じて、ある程度は心外膜動脈の抵抗によっても影響を受ける。ダパグリフロジンによる CFVR の増加は、ベースライン時の CFV が経時的に減少した結果であることが示唆された。別の原因として、ダパグリフロジン投与により心臓負荷の減少により心機能が改善されることが考えられた。ダパグリフロジンが全身に血管拡張作用を及ぼし、既知のベネフィットである血圧低下をもたらした場合（Weber et al 2016）、前負荷は充満圧又は静脈貯留に関連して減少し、また後負荷も減少し、さらには心拍出量の増加をもたらすと考えられた。

表 2 血中 HbA1c（mmol/mol）に対するダパグリフロジンの作用

Treatment	Baseline	5 weeks of dapagliflozin treatment	10 weeks of dapagliflozin treatment
Vehicle	51.3 ± 1.9	60.2 ± 3.6	54.1 ± 5.5
1.5 mg/kg/day	53.0 ± 2.7	43.0 ± 1.6 **	41.2 ± 1.5 **
4.0 mg/kg/day	51.4 ± 3.0	41.1 ± 1.4 **	39.7 ± 1.9 **

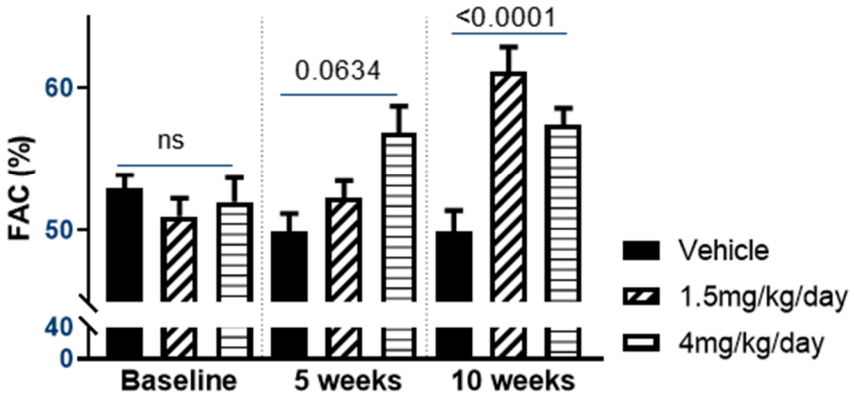
Data analysis used one-way ANOVA, and Bonferroni correction for multiple comparison
The symbol (**) indicates p<0.01 for statistical difference between Vehicle vs 1.5 mg/kg/day dapagliflozin treatment and Vehicle vs 4 mg/kg/day dapagliflozin treatment
Data presented are Mean ± SD for HbA1c measurements.
Source Data: Nonclinical HF [redacted].

図 1 冠動脈血流速度予備能（CFVR）に対するダパグリフロジンの作用



Coronary flow was studied over time in ob/ob$^{-/-}$ mice, treated with either dapagliflozin or vehicle, using non-invasive transthoracic ultrasound (N = 16-19 mice for each treatment group). Absolute CFVR is calculated as the ratio of hyperemic to baseline average peak flow velocity. Statistical significance for the difference of the mean between groups was assessed using ANOVA, and Bonferroni correction for multiple comparisons. Each bar represents Mean ± SEM. ns means no statistical significance. Source Data: Nonclinical HF [redacted].

図 2　　左室収縮機能指標（FAC）に対するダパグリフロジンの作用



FAC was studied over time in ob/ob$^{-/-}$ mice, treated with either dapagliflozin or vehicle, using non-invasive transthoracic ultrasound (N = 16-19 mice for each treatment group).　Statistical significance for the difference of the mean between groups was assessed using ANOVA, and Bonferroni correction for multiple comparisons. Each bar represents Mean ± SEM.　ns means no statistical significance.　Source Data: Nonclinical HF [redacted].

2.6.2.2.2.2　NLRP3/アポトーシス関連スペック様タンパク質（ASC）インフラマソームの活性化及び T2DM マウスにおける糖尿病性心筋症の発現に対するダパグリフロジンの作用（試験番号：Nonclinical HF [redacted]）

目的

BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスの心臓における構造的傷害及び機能不全に対するダパグリフロジンの回復作用を評価し、その心保護作用に関して予想される作用機序を解析した（試験番号：Nonclinical HF [redacted]、Ye et al 2017）。

試験方法

試験開始時 8 週齢の野生型（WT）及び BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスに、ダパグリフロジン（1.0 mg/kg/日、各群 8 例）又は媒体（げっ歯類用固形飼料、各群 8 例）を 8 週間反復投与した。ダパグリフロジンはげっ歯類用固形飼料に混合し、WT 及び BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスに投与した。試験終了時に空腹時の血糖値及び血漿中インスリン濃度を、それぞれ [redacted]（[redacted], [redacted], [redacted], USA）及び [redacted]（[redacted], USA）を用いて測定した。NLRP3 インフラマソームの重要な構成要素を RT-PCR 法により評価した。コラーゲン 1 及びコラーゲン 3 の mRNA レベル、並びに、マッソン・トリクローム染色を用いて左室心筋の線維化を評価し、TUNEL 染色により左心室のアポトーシスを評価した。

小動物の検査を目的としてデザインされた 25 MHz トランスデューサー710B を備えた完全デジタル化 Vevo 770 高解像度超音波装置を用いて心エコー図検査を行った。ケタミン-キシラジンによる麻酔を行い、各個体の乳頭筋レベルで長軸位及び短軸位で標準的な M モード画像を撮影した。それらの画像から、拡張末期左室内径（LVIDd）及び収縮末期左室内径（LVIDs）並びに左

室の内径短縮率（FS）の各パラメータを測定した。2D 傍胸骨長軸画像を用いた single-plane area length 法により LVEF を算出した。

独立した PK/PD モデリング及びシミュレーション試験の結果に基づいて用量選択を行った。ヒトにおける PK/PD の関係は 10 mg で PD 最大反応の 75%～83%を示した。マウスの PK データ並びにモデリング及びシミュレーションに基づいて、ヒトにおける投与量 10 mg に相当する投与量として 1.5 mg/kg/日が設定され、本試験では 1 mg/kg/日を選択した。本試験では血漿中ダパグリフロジン濃度を測定しなかった。また、分散分析法を用いて本試験結果を解析した。

結果及び結論

BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスは遺伝的バックグラウンド Black and Tan Brachyury（BTBR）にホモ接合体 Lep^{ob} 変異を有し、雄性及び雌性マウスは、それぞれ 6 週齢及び 8 週齢で糖尿病を発症する。高血糖は重度かつ進行性であり、10 週時の空腹時血糖値は 400 mg/dL であった。この系統のマウスは極度の肥満及び進行性高トリグリセライド血症を発症する。雄性マウスモデルのインスリン値及び膵島重量は大幅に減少したが、依然として高インスリン値が持続した。本試験に用いたマウスは、加齢とともに進行する心及び腎の機能不全の表現型、並びに、HFrEF 及び HFpEF の幾つかの臨床的特徴を示した。

BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにダパグリフロジン 1 mg/kg/日を 8 週間混餌投与した後、空腹時血糖値は 36%（$p<0.001$）（図 3 A）及び血漿中インスリン値は 43%（$p<0.001$）（図 3 B）の統計学的に有意な減少を示した。これらは、標的分子に直接作用する SGLT2 阻害作用と一致している。

8 週間の投与終了時に各群のマウスに対して腹腔内ブドウ糖負荷試験（ipGTT）を実施した。ipGTT の各測定時点で、血糖値（図 4 A）及び血漿中インスリン値（図 4 B）は、WT マウスの対照群（図中：○）とダパグリフロジン投与群（図中：▽）で同程度であった。ipGTT の各測定時点における対照群の血糖値は、BTBR ob/ob$^{-/-}$マウス（図中：●）で WT マウス（図中：○）に比較して顕著に高かった（図 4 A）。ipGTT における BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスの血糖変動（曲線下面積（AUC）により測定）は、ダパグリフロジン投与群（図中：▼）で対照群（図中：●）に比較して顕著に減少した（図 4 A）。

ipGTT 開始時（測定時点：0）の血漿中インスリン値は、WT マウス対照群（図中：○）に比較して BTBR ob/ob$^{-/-}$マウス対照群（図中：●）で高かった（図 4 B）。ipGTT の実施中（測定時点：30、60 及び 120 分）、血漿中インスリン値は、WT マウス対照群に比較して BTBR ob/ob$^{-/-}$マウス対照群で低かった。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスのダパグリフロジン投与群（図中：▼）の測定時点 30、60 及び 120 分における血漿中インスリン値は、BTBR ob/ob$^{-/-}$マウス対照群に比較して統計学的有意に増加した（図 4 B）。これらの結果から、BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスはインスリン抵抗性が高度で、インスリン分泌機能障害があることが示唆された。測定時点 30、60 及び 120 分における血漿中インスリン値の増加が示すように、ダパグリフロジン投与群（図中：▼）で、BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおけるインスリン分泌機能障害が回復した（図 4 B）。

以上の結果から、重度糖尿病モデルの BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおいて、ダパグリフロジン投与によりグルコース耐性及びインスリン感受性の両方（作用機序の検証バイオマーカー）が改善し、β細胞インスリン分泌機能も回復することが示唆された。本試験に用いた T2DM モデルマウスにおいて示された作用はダパグリフロジンの臨床試験結果と一致していた。

ダパグリフロジン（1 mg/kg/日）又は媒体を 8 週間反復投与した後、全ての投与群の WT 及び BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおいて麻酔下で心エコー検査を実施した。

図 5 に、WT マウスの対照群並びに、BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスの対照群及びダパグリフロジン投与群における、左室（LV）の ESV（LV 収縮機能マーカー）（図 5 A）及び EDV（前負荷の算出に

使用）（図 5 B）を示した。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウス対照群の左室の ESV 及び EDV は、WT マウス対照群に比較して、それぞれ 8.5 倍及び 3.5 倍高かった。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける左室の ESV 及び EDV の上昇は、ダパグリフロジン投与により、対照群のそれぞれ 65%（p<0.001）及び 45%（p<0.001）に低下した。これらの結果から、ダパグリフロジン投与により、BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける左心室の構造的傷害が軽減し、収縮機能が改善することが示唆された。

媒体又はダパグリフロジンを 8 週間反復投与した WT 及び BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスで、収縮末期での心室中隔壁厚（IVSs）及び拡張末期での心室中隔壁厚（IVSd）を測定した。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウス対照群の IVSs 及び IVSd は、WT マウス対照群に比べて、それぞれ 36%（p<0.001）（図 6 A）及び 54%（p<0.001）（図 6 B）高値であった。求心性リモデリングにおける心肥大は、ヒトの HFpEF の特徴であり心室中隔の肥厚を呈する。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおいて、ダパグリフロジン投与群の IVSs 及び IVSd は、対照群に比べて、それぞれ 24%（p<0.001）及び 23%（p<0.001）減少した。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける IVSs 及び IVSd の肥厚化は、ダパグリフロジン投与により抑制され、WT マウス対照群の壁厚と同程度まで回復した。

BTBR ob/ob$^{-/-}$マウス対照群の FS は WT マウス対照群に比較して 42%（p<0.001）低かった（図 7）。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスで、ダパグリフロジン投与群の FS は対照群に比較して 35%（p<0.001）の統計学的有意な上昇を示し、WT マウス対照群にほぼ匹敵する程度であった。また、WT マウス対照群における平均 LVEF は、ヒトで正常と判断される範囲（50～65%）よりも高く 81% ± 1%であった（図 8）。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウス対照群の LVEF は 53% ± 1%であった。ダパグリフロジンの投与により BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスの LVEF は 68% ± 1%に上昇した。これらの結果から、ダパグリフロジンは、BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける左心室の収縮機能を有意に改善することが示唆された。

重要なことに、BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける平均心拍数（HR）では、ダパグリフロジン投与による作用は認められなかった（図 9）。

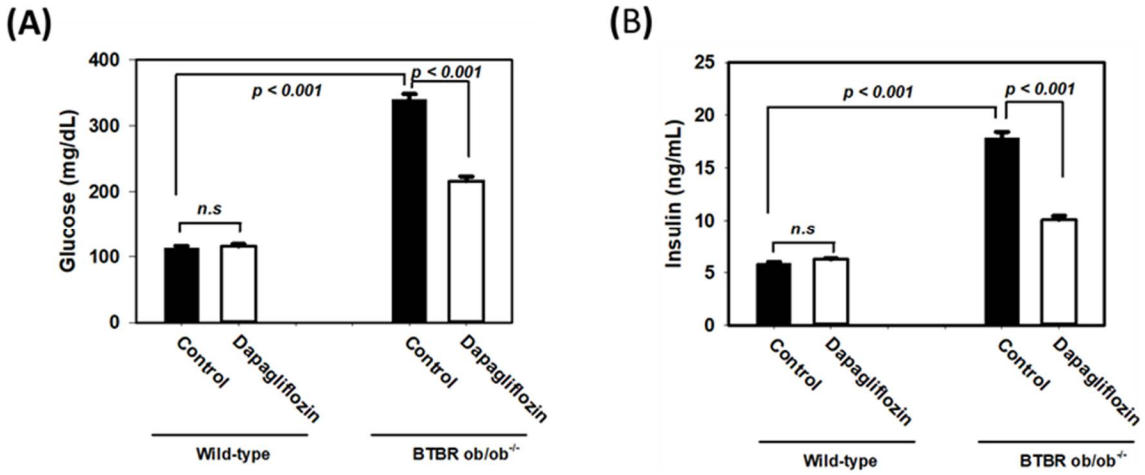
ダパグリフロジンによる心保護作用の機序を推定するため、さらに検討を行った。媒体又はダパグリフロジンを 8 週間反復投与終了時に WT 及び BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスから心臓組織を採取した。NLRP3 インフラマソームに関連するマウス遺伝子について定量的 RT-PCR を実施した。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウス対照群の ASC（図 10 A）、NALP3（ヒト NLRP3 に対するマウス相同分子種）（図 10 B）、インターロイキン（IL）-1β（図 10 C）、IL-6（図 10 D）及び Caspase-1（図 10 E）の心筋 mRNA レベルは、WT マウス対照群に比較して顕著に高く、その 7～12 倍であった。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおいて、ダパグリフロジン投与群の ASC、NALP3、IL-1β、IL-6 及び Caspase-1 の mRNA レベルは、対照群に比較して 1/3～1/2 に減少した。

心不全における心室リモデリングに重要な役割を果たす心筋の線維化に対するダパグリフロジンの作用についても検討した。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウス対照群のコラーゲン-1（図 11 A）及びコラーゲン-3（図 11 B）の心筋 mRNA レベル、並びに、線維化の程度（図 11 C）は、WT マウス対照群に比較して顕著に高かった。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおいて、ダパグリフロジン投与群のコラーゲン-1 及びコラーゲン-3 の mRNA のレベル、並びに、線維化の程度（29% ± 2%（p<0.001）の減少）は対照群に比較して低かった。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウス対照群の心臓組織におけるアポトーシスは、WT マウス対照群の約 6 倍であった（図 11 D）。BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスのダパグリフロジン投与群における左室のアポトーシスは、対照群に比較して 41% ± 2%（p<0.001）の減少を示した。重要なことに、WT マウスにダパグリフロジンを投与した後、左室の線維化マーカーもアポトーシスの状態にも変化は認められなかった。

以上の結果から、BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスで、ダパグリフロジンは心臓の構造的傷害及び機能的不全を回復させるだけでなく、心筋の線維化及びアポトーシスを改善することが示された。NLRP3

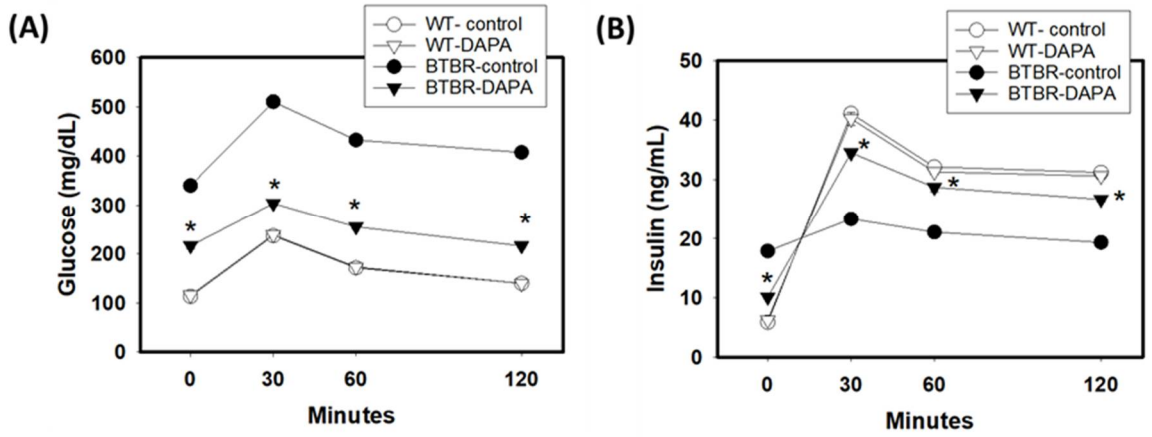
インフラマソームの活性化の減弱は、これらの改善に重要な役割を果たしている可能性がある。したがって、抗炎症作用、抗線維化作用、並びに左室の構造的傷害及び機能的不全の改善は、ダパグリフロジンによる直接的作用と考えられる。

図 3　　WT 及び BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける空腹時の血糖及び血漿中インスリンに対するダパグリフロジン（1mg/kg/日）の作用



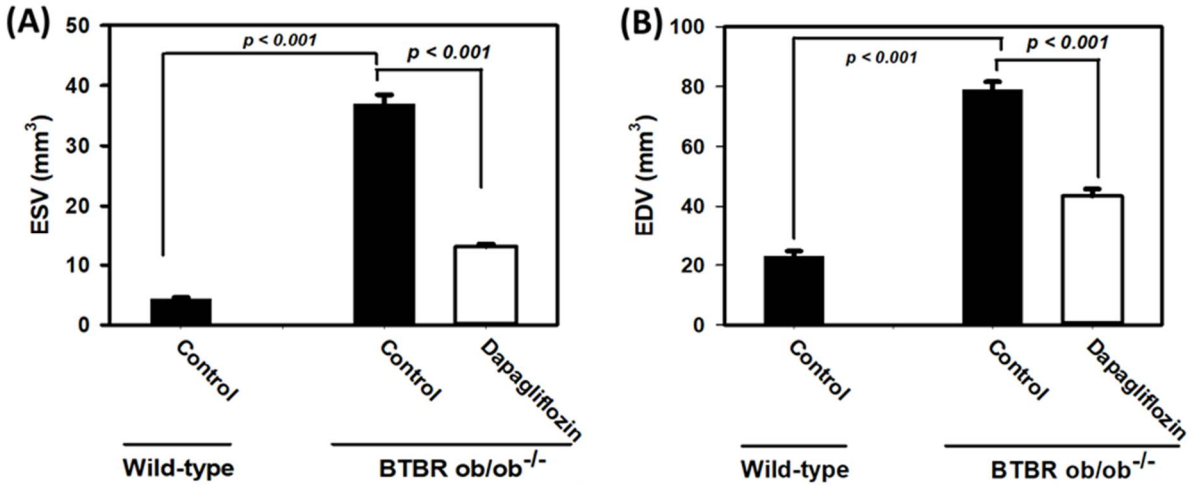
Fasting glucose (A) and insulin (B) in each animal were measured.　Each treatment group consists of 6 animals. Each bar represents Mean ± SEM values.　One-way ANOVA was used for statistical data analysis. n.s. = no statistical significance.　Data source: Nonclinical HF [redacted].

図 4　　WT 及び BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスの ipGTT における血糖変動及び血漿中インスリンプロファイルに対するダパグリフロジンの作用



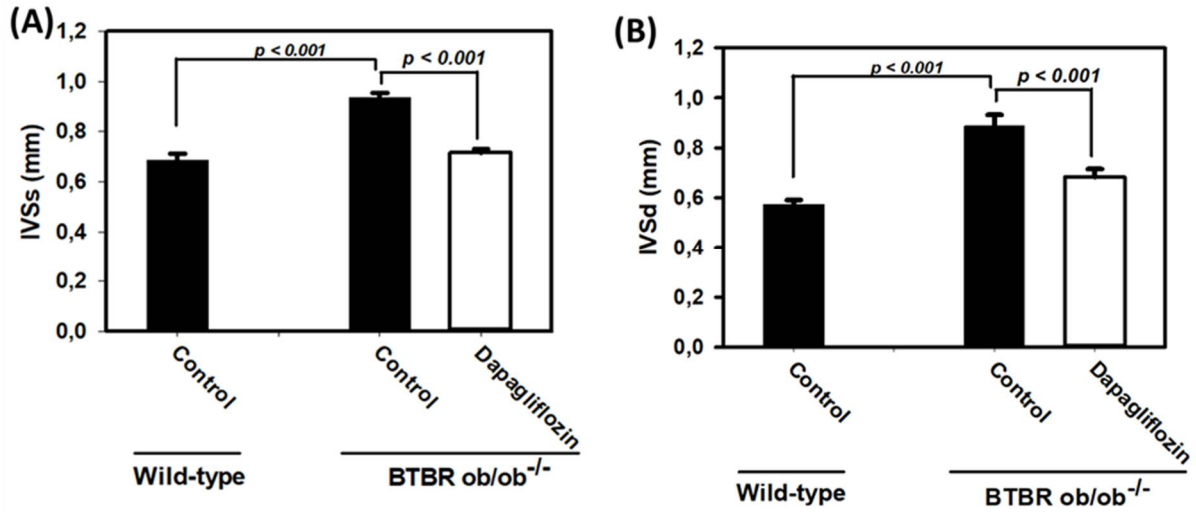
ipGTT was performed after 8 weeks of treatment with either vehicle or dapagliflozin in WT and BTBR ob/ob$^{-/-}$ mice.　Blood was collected at 0, 30, 60 and 120 min after intraperitoneal (i.p.) injection of 1g/kg glucose. Blood glucose (A) was measured by [redacted].　Plasma insulin (B) concentration was measured using ELISA method. WT-Control = WT mice treated with vehicle control; WT-DAPA = WT mice treated with 1 mg/kg/day dapagliflozin; BTBR-Control = BTBR ob/ob$^{-/-}$ mice treated with vehicle control; BTBR-DAPA = BTBR ob/ob$^{-/-}$ mice treated with 1 mg/kg/day dapagliflozin.　Each treatment group consists of 6 animals. Each data point represents Mean ± SEM values.　One-way ANOVA was used for statistical data analysis. * = p < 0.001 for BTBR-Dapagliflozin vs BTBR-Control.　Data source: Nonclinical HF [redacted].

図 5　　BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける左室の ESV 及び EDV に対するダパグリフロジンの作用



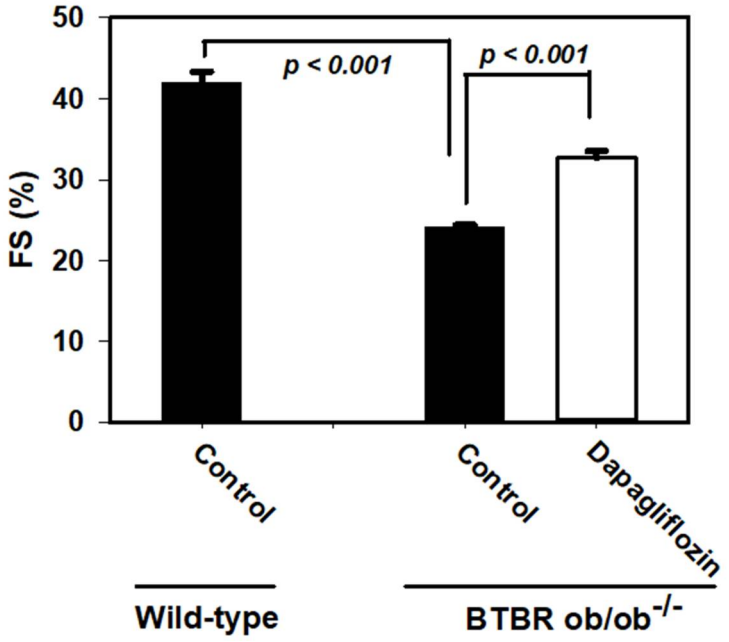
LV ESV (A) and LV EDV (B) were estimated from echocardiography experiment.　Each treatment group consists of 8 animals.　Each bar represents Mean ± SEM values.　One-way ANOVA was used for the statistical data analysis.　Data source: Nonclinical HF [redacted].

図 6 BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける IVSs 及び IVSd に対するダパグリフロジンの作用



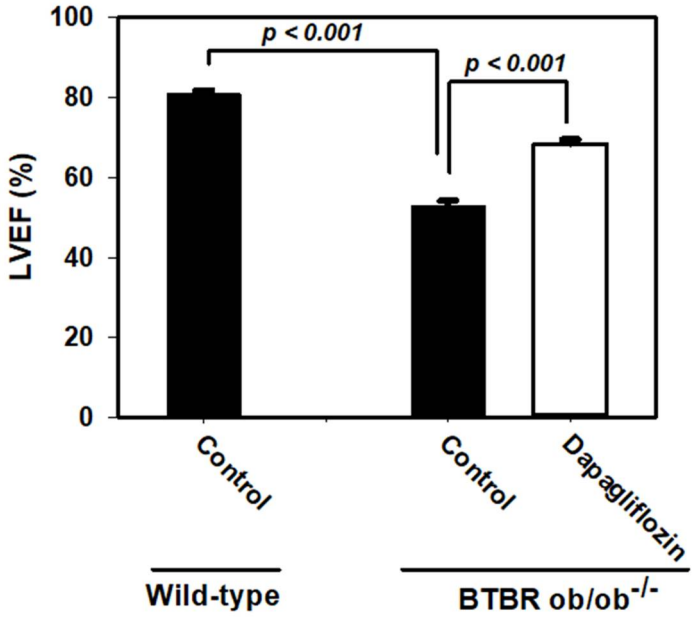
IVSs (A) and IVSd (B) were measured by echocardiography. Each treatment group consists of 8 animals. Each bar represents Mean ± SEM values. One-way ANOVA was used for the statistical data analysis. Data source: Nonclinical HF [redacted].

図 7 BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける FS に対するダパグリフロジンの作用



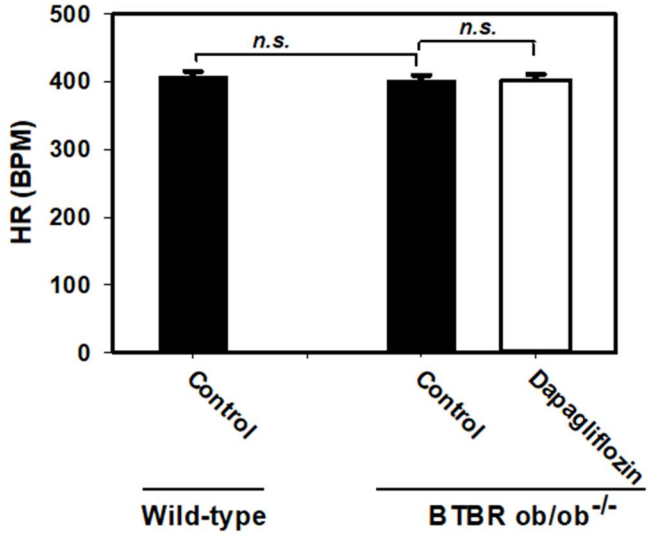
Each treatment group consists of 8 animals. Each bar represents Mean ± SEM values. One-way ANOVA was used for statistical data analysis. Data source: Nonclinical HF [redacted].

図 8 BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける LVEF に対するダパグリフロジンの作用



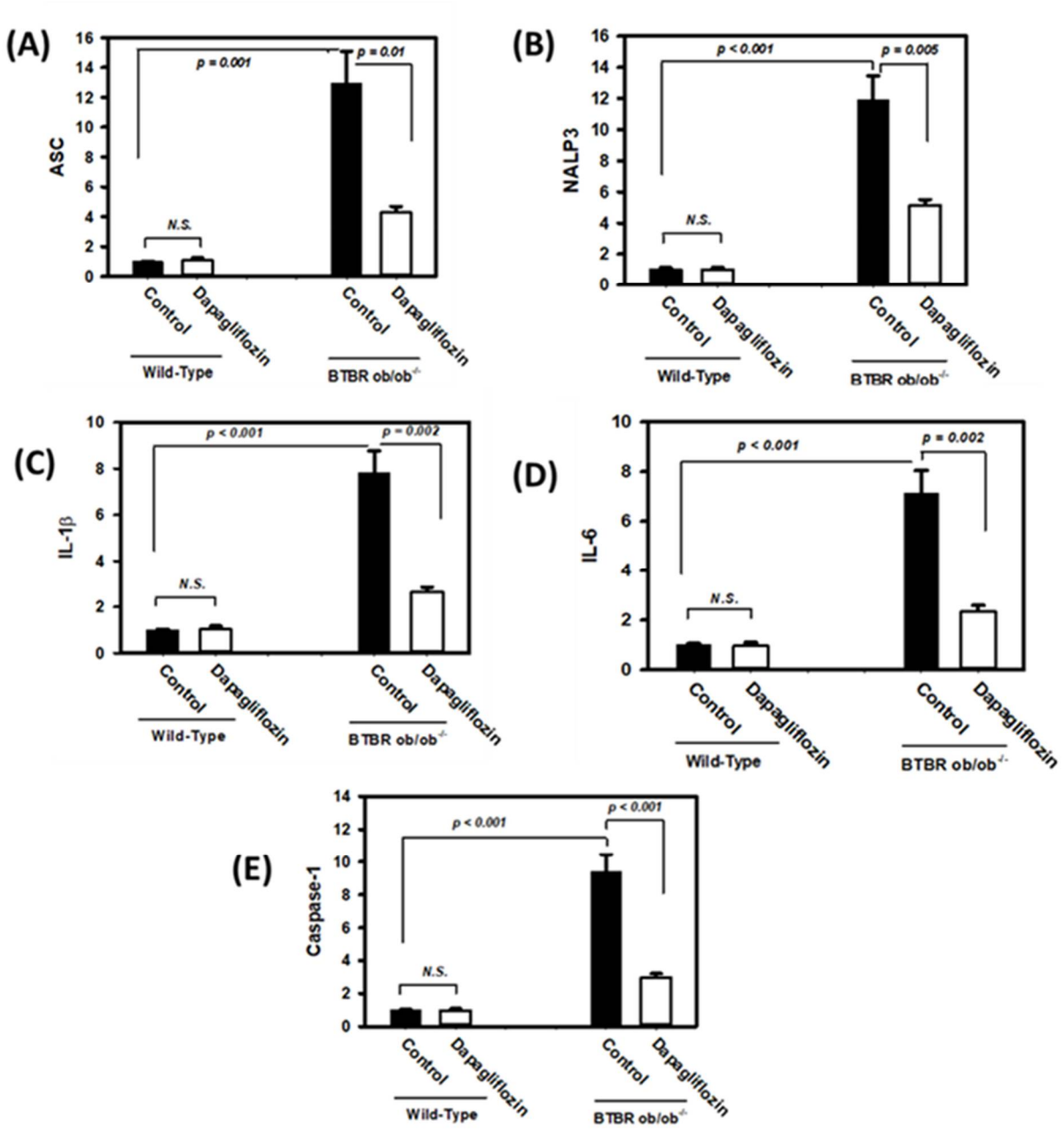
Each treatment group consists of 8 animals. Each bar represents Mean ± SEM values. One-way ANOVA was used for statistical data analysis. Data source: Nonclinical HF [redacted].

図 9 BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける心拍数に対するダパグリフロジンの作用



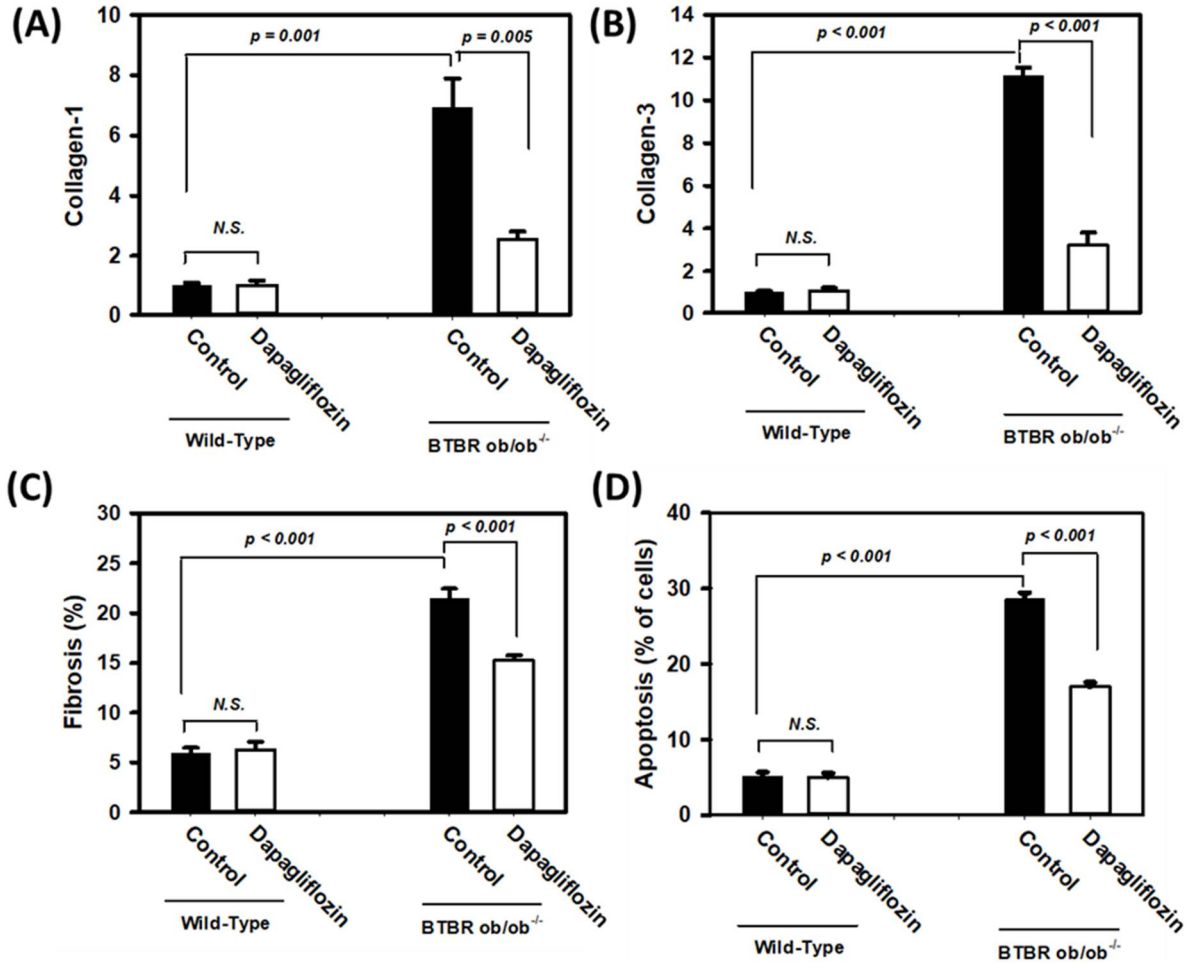
Each treatment group consists of 8 animals. The unit BPM means beats per minute. Each bar represents Mean ± SEM values. One-way ANOVA was used for statistical data analysis. Data source: Nonclinical HF [redacted].

図 10　　BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける NLRP3 インフラマソーム活性化に対するダパグリフロジンの作用



mRNA levels for each inflammasome component were analysed by RT-PCR.　(a) ASC; (b) NALP3; (c) IL-1β; (d) IL-6; (e) Caspase 1.　The expression of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) was used as the housekeeping gene for the normalization of data in quantitative RT-PCR experiments estimating the effect. The Y-axis represents the ratio between normalized mRNA of each gene in the BTBR ob/ob$^{-/-}$ mice and that of the WT-control mice.　There were 4 animals in each group.　Each bar represents Mean ± SEM values.　One-way ANOVA was used for the statistical data analysis.　ns means no statistical significance.　Data source: Nonclinical HF [redacted].

図 11 BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスにおける心筋の線維化及びアポトーシスに対するダパグリフロジンの作用



(a) Collagen-1 (myocardium mRNA quantitated by RT-PCR); (b) Collagen-3 (myocardium mRNA quantitated by RT-PCR); The expression of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) was used as the housekeeping gene for the normalization of data in quantitative RT-PCR experiments estimating the effect. The Y-axis represents the ratio between normalized mRNA of each gene in the BTBR ob/ob$^{-/-}$ mice and that of the WT-control mice. There were 4 animals in each group.

(c) Fibrosis; The degree of fibrosis was analysed by Masson's trichrome staining. The Y-axis represents the percentage of myocardium which are occupied by fibrosis. Each treatment group consists of 4 animals.

(d) Apoptosis (TUNEL staining); The Y-axis represents the percentage of Tunnel positive cells. Each treatment group consists of 10 animals. Each bar represents Mean ± SEM values. ns means no statistical significance. One-way ANOVA was used for the statistical data analysis. Data source: Nonclinical HF [redacted].

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当資料なし。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。

2.6.2.6 考察及び結論

2 種類の異なる非臨床糖尿病性心不全モデルマウスを用いて、ダパグリフロジンの心保護作用について検討した。これら 2 種類のマウスモデルは HFrEF の重要な臨床的特性及び HFpEF の幾つかの臨床的特性を反映している。これら 2 種類のモデルで、ダパグリフロジン投与により左室の構造的傷害及び機能的不全に有意な改善が認められた。

ob/ob$^{-/-}$マウスにダパグリフロジンを投与したとき、HFrEF の特徴である冠動脈微小血管及び心収縮の機能不全を改善した（試験番号：Nonclinical HF [redacted]、Adingupu et al 2017）。冠動脈微小血管機能は CFVR をパラメータとして測定した。本パラメータは、HFrEF で影響を受ける、血管樹全レベルでの冠動脈血管の健全性及び左室の効率の両方を評価する。ダパグリフロジン投与により統計学的に有意な CFVR の改善が認められた。心収縮機能不全は FAC を用いて測定した。左室 FAC は拡張期と収縮期の間の左室横断面積のパーセント変化率で、収縮機能の駆出期指数である。FAC の増加は心収縮性の改善を示す。ダパグリフロジン投与により統計学的に有意かつ用量依存的な FAC の改善が認められた。総合的にみると、HFrEF 表現型の病態を示すマウスモデルへのダパグリフロジンの投与により、冠動脈微小血管機能、並びに左室の効率及び収縮機能において統計学的に有意な改善が認められた。CFVR の改善は、ベースライン時の冠流速が経時的に低下した結果として生じる可能性が高い。あるいは、ダパグリフロジンが全身に血管拡張作用を及ぼし、既知のベネフィットである血圧低下をもたらす場合（Weber et al 2016）、前負荷は充満圧／静脈貯留に関連して減少し、次に心拍出量を増加させると考えられる後負荷の減少が起きると考えられる。

BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスモデルにおける左室の構造的及び機能的パラメータは、ダパグリフロジン投与により正常 WT 対照マウスと同程度のレベルまで回復した（試験番号：Nonclinical HF [redacted]、Ye et al 2017）。本マウスモデルにおける左室の病理学的変化として、同週齢の WT 対照マウスと比較して、EDV、ESV、IVSd 及び IVSs の増加が認められた。これら適応異常の変化は、左室の機能低下、即ち FS 及び LVEF 両方の低下と関連していた。重要な点として、IVSd 及び IVSs の肥厚化は HFpEF 病態における左室リモデリングの特徴を示している。ダパグリフロジン 1 mg/kg/日を 8 週間反復投与することにより、EDV、ESV、IVSd 及び IVSs は正常 WT 対照マウスと同程度のレベルまで回復した。これらのパラメータのダパグリフロジン投与による改善は、左心室の主要な 2 つの機能パラメータである FS 及び LVEF が補正されることに関連していた。左心室の構造的及び機能的パラメータに対するダパグリフロジンの有益な作用は、少なくとも一部は NLRP3 依存性インフラマソーム活性化の減弱によるものであった。また、本マウスモデルにおいて、ダパグリフロジンの投与により心筋の線維化及びアポトーシスの軽減も認められた。これらの結果から、ダパグリフロジンは心室リモデリングに効果を示すことが示唆された。

以上の結果を要約すると、HFrEF 及び HFpEF の混合表現型特徴を有する糖尿病性心筋症 BTBR ob/ob$^{-/-}$マウスモデルにおいて LVEF 及び FS に改善が認められたことから、ダパグリフロジンの投与によって心室の構造的傷害が改善され、その結果、統計学的に有意な機能的不全の改善がもたらされたと考えられる。同様に、HFrEF 表現型 ob/ob$^{-/-}$マウスモデルで、ダパグリフロジン投

与により冠動脈微小血管及び心収縮の機能不全に改善が認められた。ダパグリフロジンの投与による心室の構造的及び機能的な改善は、左室の心筋の線維化及びアポトーシスの軽減にも関連していた。NLRP3 依存性インフラマソームの活性化に対するダパグリフロジンの抑制作用が、心室への有益な作用をもたらす機序の一部である可能性が示された。

したがって、*in vivo* の心不全モデルマウスを用いた試験で示された心保護作用に基づくと、ダパグリフロジンは HFrEF 及び HFpEF 表現型としての心室の構造的傷害及び機能的不全を改善する可能性が示された。また、ダパグリフロジン投与により心室リモデリングに関与する分子過程の一部が抑制された。NLRP3 インフラマソーム活性化の減弱が、ダパグリフロジンによる上記の心機能改善の分子機序の少なくとも一部を説明する可能性が示された。故に、ダパグリフロジンは、HFrEF の治療、加えて、おそらく HFpEF の治療にも新規の作用機序を示す可能性があると考えられた。

2.6.2.7 図表

図表は本文中の適切な場所に示した。

2.6.2.8 参考文献

Adingupu et al 2017

Adingupu D, Hagerstrand L, Palmer M, Karageorgis A, El Hachmane M, Gopel S, et al. Abstract 20522: SGLT2 Inhibition With Dapagliflozin Improves Coronary Vascular Derangement in the Leptin- Deficient ob/ob Mice. Circulation 2017;136:A20522.

Weber et al 2016

Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016;4(3):211-220.

Ye et al 2017

Ye Y, Bajaj M, Yang HC, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the NLRP3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor. Cardiovasc Drugs Ther. 2017;31(2):119-132.

第 2 部　CTD の概要

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：[redacted]

2.6.3　薬理試験概要表
フォシーガ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 4
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.3.3 副次的薬理試験 6
2.6.3.4 安全性薬理試験 6
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 6

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
BTBR	Black and Tan BRachyury
BTBR ob/ob$^{-/-}$	{BTBR.Cg-Lep^{ob}/WiscJ}
CFVR	Coronary flow velocity reserve：冠動脈血流速度予備能
EDV	End-diastolic volume：拡張末期容積
ESV	End-systolic volume：収縮末期容積
FAC	Fractional area change (of left ventricle)：（左室の）面積変化率
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction：左室駆出率の保たれた心不全
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction：左室駆出率が低下した心不全
IVSd	Interventricular septum thickness at end-diastole：拡張末期での心室中隔壁厚
IVSs	Interventricular septum thickness at end-systole：収縮末期での心室中隔壁厚
mRNA	Messenger ribonucleic acid：メッセンジャー・リボ核酸
NLRP3	NOD-like receptor 3：NOD 様受容体
ob/ob$^{-/-}$	C57BL/6 J-Lep^{ob}

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Test Article: Dapagliflozin

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location (Section)
Primary Pharmacodynamics					
Cardioprotective effect of dapagliflozin in C57BL/6 J-Lep^{ob} (ob/ob$^{-/-}$) prediabetic mice, a HFrEF-like model	Echocardiography in mice	Dapagliflozin was mixed into drinking water	AstraZeneca BioPharmaceuticals R&D Mölndal, Sweden	Nonclinical HF [redacted]	4.2.1.1.1
Cardioprotective effect of dapagliflozin in {BTBR.Cg-Lep^{ob}/WiscJ}(BTBR ob/ob$^{-/-}$) diabetic mice, a model consists of features of HFrEF and HFpEF	Echocardiography in mice	Dapagliflozin was mixed into rodent chow	This study was conducted and led by [redacted], USA, and [redacted], USA.	Nonclinical HF [redacted]	4.2.1.1.2
Secondary Pharmacodynamics					
There is no additional study on Secondary Pharmacodynamics.					
Safety Pharmacology					
There is no additional study on Safety Pharmacology.					
Pharmacodynamic Drug Interactions					
There is no additional study on Pharmacodynamic Drug Interactions.					

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

Test Article: Dapagliflozin

Type of Study	Species/ Strain	Doses and Method of Admin.	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number
Cardioprotective effect of dapagliflozin in a HFrEF-like model	C57BL/6J-Lep^{ob} (ob/ob$^{-/-}$) prediabetic mice	0 (vehicle), 1.5, 4.0 mg/kg/day for 10 weeks, delivered in drinking water	Male, n= 18 per group	Treatment of dapagliflozin resulted in statistically significant dose-dependent increase of urinary glucose excretion and reduction of HbA1c at 5- and 10-week time points, and statistically significant improvement in both cardiac contractile function and coronary microvascular function as indicated by changes in FAC and CFVR, respectively, following 10-week treatment	No	Nonclinical HF [redacted]
Cardioprotective effect of dapagliflozin in a model consists of key features of HFrEF and some features of HFpEF	Wild type (C57BL/6J) control mice, and {BTBR.Cg-Lep^{ob}/WiscJ}(BTBR ob/ob$^{-/-}$) diabetic mice	0 (vehicle), 1 mg/kg/day for 8 weeks, mixed with rodent chow	Male, n = 8 per group	Dapagliflozin reversed the left ventricular structural and functional defects of EDV, ESV, IVSd and IVSs in the BTBR ob/ob$^{-/-}$ mouse model restoring both structural and functional performance to similar levels as seen in the healthy wild-type control mice. Treatment with dapagliflozin greatly attenuated, in statistically significant manner, the mRNA level for genes associated with the activation of NLRP3 inflammasome. That treatment also reduced the level of cardiac fibrosis and degree of apoptosis in the left ventricle.	No	Nonclinical HF [redacted]

BTBR ob/ob$^{-/-}$: {BTBR.Cg-Lep^{ob}/WiscJ}, CFVR: Coronary flow velocity reserve, EDV: End-diastolic volume, ESV: End-systolic volume, FAC: Fractional area change (of left ventricle), HFpEF: Heart failure with preserved ejection fraction, HFrEF: Heart failure with reduced ejection fraction, IVSd: Interventricular septum thickness at end-diastole, IVSs: Interventricular septum thickness at end-systole, mRNA: Messenger ribonucleic acid, NLRP3: NOD-like receptor 3

2.6.3.3　副次的薬理試験

There is no additional study on Secondary Pharmacodynamics.

2.6.3.4　安全性薬理試験

There is no additional study on Safety Pharmacology.

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

There is no additional study on Pharmacodynamic Drug Interactions.