

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

第2部 CTDの概要

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

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.....	3
2.6.2.1 まとめ.....	4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験.....	5
2.6.2.2.1 腎虚血再灌流障害を有する非糖尿病マウスにおけるダパグリフロジンの作用.....	5
2.6.2.2.2 タンパク質過負荷蛋白尿を有する非糖尿病マウスにおけるダパグリフロジンの作用.....	5
2.6.2.2.3 進行性腎症を有する糖尿病マウスにおけるダパグリフロジンの作用.....	6
2.6.2.3 副次的薬理試験.....	6
2.6.2.4 安全性薬理試験.....	6
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験.....	6
2.6.2.6 考察及び結論.....	6
2.6.2.7 図表.....	6
2.6.2.8 参考文献.....	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
AMPK	5'-AMP-activated protein kinase : 5'-AMP 活性化プロテインキナーゼ
CKD	Chronic kidney disease : 慢性腎臓病
ACE	Angiotensin-converting enzyme : アンジオテンシン変換酵素
HIF1 α	Hypoxia-inducible factor 1 α : 低酸素誘導因子 1 α
HK2 細胞	Human proximal tubule epithelial cell line : ヒト近位尿細管上皮細胞株
NF κ B	Nuclear factor-kappa B : 核内因子 κ B
NLRP3	NOD-like receptor 3 : NOD 様受容体 3
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter 2 : ナトリウム・グルコース共輸送体 2

2.6.2.1 まとめ

ダパグリフロジンは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、本邦において2014年3月に2型糖尿病の効能・効果で承認を取得し、現在臨床使用されている。近年実施された主なSGLT2阻害剤の臨床試験で、SGLT2阻害剤の腎保護作用が示されている。その作用機序に関連すると考えられる糸球体過剰濾過に対する作用について、ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルラットにダパグリフロジンを反復投与した試験で評価した成績は、ダパグリフロジンの2型糖尿病の当該製造販売承認申請時（初回申請時）に提出されている（初回申請時CTD2.6.2.3.2.2.1項〔報告書930045749、CTD4.2.1.2-9〕）。

非臨床データでは、糖尿病性及び非糖尿病性腎症モデルにおけるダパグリフロジンの腎保護作用が既に報告されている（Chang et al 2016、Cassis et al 2018、Birnbaum et al 2018）。申請者は、ダパグリフロジンのCKDに対する有効性について、これまでに得られているデータで十分に示されており、腎症モデルを用いた追加の薬理試験を実施してもさらなる情報は得られないと考えている。既に報告されている非臨床作用は、ダパグリフロジンの腎保護作用の発現機序について知見を深めるものであると考えられるので、本概要にその要約を示した。

近年実施された主なSGLT2阻害剤の臨床試験で、SGLT2阻害剤による治療のベネフィットが血糖コントロール以外の腎保護作用にも及ぶことが示されたこと、及び、腎臓に対するSGLT2阻害の効果に関連する作用機序に関する考察については、本申請で提出した「臨床に関する概括評価」に記載されている（CTD2.5.1.3項参照）。

要約すると、

- 1 糸球体過剰濾過に対するダパグリフロジンの作用について既に評価し、その試験成績は初回申請時に提出している（初回申請時CTD2.6.2.3.2.2.1項〔報告書930045749、CTD4.2.1.2-9〕）。
- 2 糖尿病性及び非糖尿病性腎症の非臨床モデルにおけるダパグリフロジンの腎保護作用は既に十分に評価されている（Chang et al 2016、Cassis et al 2018、Birnbaum et al 2018）。
- 3 血糖コントロール以外の腎保護作用が示されたこと及び腎臓に対するSGLT2阻害の効果に関連する作用機序についての考察は、本申請で提出した「臨床に関する概括評価」に記載されている（CTD2.5.1.3項参照）。

以上の理由から、本申請においては、CKDに対する効力を裏付ける試験を新たに実施しておらず、効力を裏付ける試験に関する資料を提出しなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

CKD 治療薬としてのダパグリフロジンを支持する非臨床データとして、2 つの非糖尿病性腎症マウスモデルと 1 つの糖尿病性腎症マウスモデルにおいて、ダパグリフロジンの作用が評価され、本薬の腎保護作用の発現機序に関する知見が得られている。以下にその要約を示した。

2.6.2.2.1 腎虚血再灌流障害を有する非糖尿病マウスにおけるダパグリフロジンの作用

非糖尿病 (C57BL/6) マウスに 2 日間ダパグリフロジンを前投与してから腎虚血再灌流障害を発生させたところ、溶媒対照群と比較して腎尿細管損傷及び尿細管間質性損傷が抑制され、腎機能の改善が認められた (Chang et al 2016)。これらの作用は低酸素誘導因子 1 α (HIF1 α) 依存性経路を介するものと考えられた。非糖尿病マウスにおける虚血再灌流により HIF1 α 蛋白質の安定化が顕著に誘導され、また *in vitro* では、HK2 細胞 (ヒト近位尿細管上皮細胞株) において低酸素状態により HIF1 α の安定化が誘導された。ダパグリフロジンは、マウス腎虚血再灌流モデル及び HK2 細胞のいずれにおいても、HIF1 α 蛋白質の安定化を促進し腎尿細管細胞のアポトーシス性損傷を抑制した。ダパグリフロジンの腎保護作用は、正常酸素圧条件下及びアルベンダゾールにより HIF1 α が阻害された状態では著しく減弱したことから、これらの作用は HIF1 α 依存性であることが示された。

上記の試験は、SGLT2 阻害薬の腎保護作用はエリスロポエチンの増加を介するものであるという仮説に機序的な支持 (すなわち、プロリルヒドロキシラーゼドメインの阻害により HIF1 α 蛋白質が安定化し、エリスロポエチン産生が増加する) を示すものである (Singh et al 2015、Stockmann and Fandrey 2006)。この機序は、SGLT2 阻害薬に関する臨床試験でヘマトクリット値及び血清エリスロポエチン値の増加が認められたことと一貫性がある (Heerspink et al 2013、Sano et al 2016)。

2.6.2.2.2 タンパク質過負荷蛋白尿を有する非糖尿病マウスにおけるダパグリフロジンの作用

タンパク質過負荷蛋白尿により誘導した非糖尿病性 CKD の C57BL/6N マウスモデルにダパグリフロジンを投与したところ、蛋白尿が減少し、糸球体の構造的損傷が改善し、アルブミンチャレンジによる有足細胞の機能不全及び喪失が回復した (Cassis et al 2018)。これらの作用は、2 型糖尿病合併及び非合併腎症の標準治療薬として用いられる ACE 阻害薬リシノプリルの投与後に認められる作用と同程度であった。

アルブミンチャレンジ後、有足細胞において SGLT2 の発現がアップレギュレートされ、腎臓の構造的及び機能的損傷が誘導された。有足細胞における SGLT2 発現のアップレギュレーションは、NF κ B-依存性であった。有足細胞の培養株においてダパグリフロジンにより SGLT2 を阻害したところ、アルブミン誘発性の細胞骨格再構成の改善がみられたことから、ダパグリフロジンによる糸球体保護は有足細胞構造に対する直接作用が要因の一つである可能性が示された。細胞骨格再構成に対するダパグリフロジンの当該作用は、アルブミンチャレンジ非処置の細胞ではみられなかった。SGLT2 発現のアップレギュレーションは、特発性膜性腎症で蛋白尿を呈する患者の腎生検で採取した有足細胞においても認められた。

2.6.2.2.3 進行性腎症を有する糖尿病マウスにおけるダパグリフロジンの作用

BTBR ob/ob^{-/-}マウスモデル（進行性糖尿病性腎症モデル）にダパグリフロジンを投与したところ、腎機能が改善し、メサンギウム基質の拡大が減少し、腎臓の線維化が抑制された（Birnbbaum et al 2018）。ダパグリフロジンの作用は、5'-AMP 活性化プロテインキナーゼ（AMPK）のリン酸化及び活性化により NOD 様受容体 3（NLRP3）インフラマソームの活性化が減弱されたことを介するものと考えられる。NLRP3 インフラマソームの活性化は線維症と関連している。

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

ダパグリフロジンは、マウスの糖尿病性及び非糖尿病性腎症モデルにおいて腎保護作用を示した。この作用機序として、HIF1 α 依存性経路を介した尿細管間質性損傷の抑制、有足細胞の構造及び機能の病理学的変化の直接的な改善、並びに NLRP3 インフラマソーム活性化の減弱の可能性が考えられる。

2.6.2.7 図表

該当資料なし。

2.6.2.8 参考文献

Birnbbaum et al 2018

Birnbbaum Y, Bajaj M, Yang HC, Ye Y. Combined SGLT2 and DPP4 Inhibition Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Nephropathy in Mice with Type 2 Diabetes. Cardiovasc Drugs Ther. 2018;32(2):135-45.

Cassis et al 2018

Cassis P, Locatelli M, Cerullo D, Corna D, Buelli S, Zanchi C, et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy. JCI Insight. 2018;3(15):e98720.

Chang et al 2016

Chang YK, Choi H, Jeong JY, Na KR, Lee KW, Lim BJ, et al. Dapagliflozin, SGLT2 Inhibitor, Attenuates Renal Ischemia-Reperfusion Injury. PLoS One. 2016;11(7):e0158810.

Heerspink et al 2013

Heerspink HJL, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(9):853-62.

Sano et al 2016

Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res* 2016;8(12):844-47.

Singh et al 2015

Singh I, Nagiec EE, Thompson JM, Krzyzanski W, Singh P. A Systems Pharmacology Model of Erythropoiesis in Mice Induced by Small Molecule Inhibitor of Prolyl Hydroxylase Enzymes. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2015;4(2):e12.

Stockmann and Fandrey 2006

Stockmann C, Fandrey J. Hypoxia-induced erythropoietin production: a paradigm for oxygen-regulated gene expression. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33(10):968-79.