第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	エンパグリフロジン
剤形・含量：	錠剤・10 mg
文書名：	2.4 非臨床試験の概括評価
文書作成日：	11 October 2021

Proprietary confidential information
© 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
略号一覧表 3
1. 非臨床試験計画概略 4
2. 薬理試験 5
2.1 薬効薬理試験 5
2.1.1 *In vitro* 又は *ex vivo* 薬理試験 5
2.1.2 *In vivo* 薬理試験 5
2.1.2.1 糖尿病モデル動物に対するエンパグリフロジンの効果 5
2.1.2.2 非糖尿病動物に対するエンパグリフロジンの効果 7
3. 薬物動態試験 9
4. 毒性試験 10
5. 総括及び結論 11

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

略号一覧表

3D	3-dimensional	3 次元
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
βOHB	β-hydroxybutyrate	β-ヒドロキシ酪酸
CHF	Chronic heart failure	慢性心不全
CMR	Cardiac magnetic resonance	心臓核磁気共鳴法
DM	Diabetes mellitus	糖尿病
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOX	Doxorubicin	ドキソルビシン
E/A	Ratio between early (E)-to-late (A) diastolic mitral inflow	拡張期早期（E）／後期（A）の僧帽弁流入比
EF	Ejection fraction	駆出率
EMPA-REG OUTCOME®	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients	2 型糖尿病患者を対象としたエンパグリフロジンの心血管アウトカムイベント試験
FS	Fractional shortening	短縮率
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
IVRT	Isovolumetric relaxation time	等容弛緩時間
IVSs	Systolic interventricular septal thickness	収縮期心室中隔厚
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVIDd	Left ventricular internal diastolic diameter	左室拡張期内径
LVIDs	Left ventricular internal systolic diameter	左室収縮期内径
MDA	Malondialdehyde	マロンジアルデヒド
MI	Myocardial infarction	心筋梗塞
p (P)	Probability (significance)	確率（有意性）
PCr	Phosphocreatine	クレアチンリン酸
SGLT2	Sodium-dependent glucose co-transporter 2	ナトリウム-グルコース共役輸送担体 2
T2DM	Type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病
ZDF	Zucker diabetic fatty	Zucker 糖尿病肥満
ZSF1 rat	Zucker diabetic fatty / spontaneously hypertensive heart failure F1 rat	Zucker 糖尿病肥満／自然発症高血圧心不全 F1 ラット

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 非臨床試験計画概略

エンパグリフロジン（BI 10773）はヒトナトリウム-グルコース共役輸送担体 2（SGLT2）に対する強力かつ選択的な阻害剤である。エンパグリフロジンは腎臓の近位尿細管に発現しているSGLT2 を阻害することでグルコース再吸収を抑制し，それによって尿中グルコース排泄が促進され，結果として血中グルコースを低下させる。

エンパグリフロジンは，食事及び運動療法を十分に行った上で効果不十分な場合の，成人 2 型糖尿病（T2DM）患者の血糖コントロールの改善を適応として承認を受け販売されている。国内においても「2 型糖尿病」の効能・効果で承認され，販売されている。また海外では，心血管リスクの高い T2DM 患者を対象とした心血管アウトカム試験（EMPA-REG OUTCOME®）に基づき［CTD 5.3.5.1-02_1245.25 試験_c02695839］，米国，カナダ，オーストラリアなどを含むの 50 カ国（2021 年 9 月時点）で「確定された心血管疾患を合併する 2 型糖尿病患者の心血管死のリスク減少」の効能・効果で承認された。EU を含む 58 カ国（2021 年 9 月時点）では，効能・効果に改訂が加えられたり，国によっては，臨床試験の項に心血管アウトカムの結果が明記されている。

本非臨床試験の概括評価には，慢性心不全（CHF）患者を対象にエンパグリフロジンを開発する科学的根拠を示す非臨床薬理試験について，既公表文献のデータを用いて記載する。毒性，安全性薬理並びに薬物代謝及び薬物動態を含む包括的な非臨床開発プログラムは完了している［CTD1.13.1-01_ジャディアンス錠承認時申請資料］。

EMPA-REG OUTCOME®において，標準治療に上乗せしたエンパグリフロジンは，主要評価項目（心血管死，非致死的心筋梗塞又は非致死的脳卒中からなる複合評価項目）のリスクを低下させ，また，心血管死，心不全による入院（HHF）及び原因を問わない死亡を減少させた［CTD4.3-01_P15-09840］。さらに，これらの心血管への有益な効果は，エンパグリフロジンの血糖低下作用とは関係なく一貫して示された［CTD4.3-02_P18-10152］。

CHF は，心臓が様々な組織の代謝的要求を満たすのに十分な血液供給を行うことができない，又は心臓が左室充満圧を上昇させなければ十分な血液供給を行うことができないことを特徴とする進行性の症候群である。

心血管系に対するエンパグリフロジンの作用を，種々の薬理学的モデル，特にマウス，ラット及びブタといった動物種に様々な刺激によって誘発した心不全（HF）モデルで検討した。試験は正常血糖及び糖尿病（DM）を有するモデル動物両方を用いて実施した。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 薬理試験

2.1 薬効薬理試験

エンパグリフロジンの心血管系に対する効果について，患者由来組織を用いた *ex vivo* 試験及び様々な種類の動物を用いて *in vitro* 及び *in vivo* で行った試験の結果について，まとめて記載する。

臨床試験において心血管への有益な効果は，エンパグリフロジンのグルコース低下作用とは関連しないことが示されていることから［CTD4.3-02_P18-10152］，非臨床試験も DM モデル動物及び非 DM モデル動物の両方で検討された。

2.1.1 *In vitro* 又は *ex vivo* 薬理試験

末期 HF 患者及び対照となる健常ドナーの心室心筋組織を用いて，エンパグリフロジンの効果を *ex vivo* で検討した［CTD4.3-03_P18-09844］。HF 患者の心臓由来肉柱（Trabeculae carneae）の一般的な特徴として，拡張期張力が著しく上昇している。これらを，濃度 0.1，0.5 及び 1 µmol/L のエンパグリフロジンに曝露したところ，ヒト HF 肉柱の異常に上昇した拡張期張力を有意かつ濃度依存的に低下させた。0.5 µmol/L のエンパグリフロジンへの曝露によって，無処置のベースラインと比較して，拡張期張力は約 24.2%低下した。少数の DM 被験者と非 DM 被験者の組織間でも比較を行ったが，拡張期張力に対する作用に差は認められなかった。エンパグリフロジンは，左室駆出率の保たれた心不全（HFpEF）患者由来組織においてトロポニン I，ミオシン結合蛋白質 C 及びタイチンの心筋フィラメントのリン酸化レベルを有意に回復させたが，*in vitro* の心筋カルシウムレベルに対しては作用を示さなかった。

典型的な DM 性心筋症の表現型を示す DM モデルマウス（BKS.Cg-Dock7^{m} +/+ Lepr^{db}/J）由来乳頭筋を用いた *in vitro* 収縮試験を行った。エンパグリフロジンは拡張期張力を有意に約 19.1%低下させた。なお，エンパグリフロジンを wash-out したとき，この作用は可逆的であった［CTD4.3-03_P18-09844］。

また，メタボリックシンドロームのモデルとして実験で使用されている Zucker 糖尿病肥満／自然発症高血圧心不全 F1（ZSF1）ラットを用いてエンパグリフロジンの効果を検討した。このラットは，HFpEF の症状を示し，内皮依存性の弛緩機能不全及び心臓リモデリングが発現する［CTD4.3-04_P20-01824］。エンパグリフロジンは 1 日用量 30 mg/kg で 6 週間混餌投与した。このラットの上腸間膜動脈輪を用いた *ex vivo* 試験において，エンパグリフロジンは内皮依存性の弛緩を回復させ，アセチルコリンに対する内皮依存性収縮反応を抑制した。エンパグリフロジンはさらに，ZSF1 ラットでの心臓重量及び左室容積を有意に減少させた。興味深いこととして，本モデルでは，血管内皮細胞に SGLT2 の発現がみられた。

2.1.2 *In vivo* 薬理試験

2.1.2.1 糖尿病モデル動物に対するエンパグリフロジンの効果

雄の db/db マウスを用いて，心血管障害に対するエンパグリフロジンの作用を検討した［CTD4.3-05_P14-15469］。db/db マウスに 0.03%エンパグリフロジン含有標準飼料を用いて 10 週間混餌投与したとき，心臓間質の線維化（$p<0.05$），冠動脈周囲の線維化（$p<0.05$），冠動脈肥厚（$p<0.05$），

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

心臓間質へのマクロファージ浸潤（p<0.01）及び心臓内スーパーオキシド濃度（p<0.01）が，エンパグリフロジン非含有標準飼料を与えた db/db マウスと比べて有意に改善された。さらに，エンパグリフロジンの投与により，血管内皮機能の低下が有意に改善された。つまり，T2DM モデルマウスにおいて，エンパグリフロジンは心臓線維化，炎症，冠動脈リモデリング及び血管機能不全を改善した。

遺伝的な T2DM モデルである KK-Ay マウスに高脂肪食（HFD）を 8 週間摂取させた疾患モデルを用いて，心筋の酸化ストレス及び線維化に対するエンパグリフロジンの作用を検討した［CTD4.3-06_P19-01258］。このマウスにエンパグリフロジンを 10 mg/kg/日で 8 週間経口投与したとき，空腹時及び食後の血糖値並びに糖化ヘモグロビン A1c（HbA1c）濃度の有意な低下が認められた。さらに，エンパグリフロジンを投与したとき，この T2DM モデルマウスでの駆出率（EF），短縮率（FS），面積変化率（FAC）及び拡張期早期（E）／後期（A）の僧帽弁流入比（E/A 比）の低下が対照群と同程度の値まで大幅に回復した。エンパグリフロジンは，溶媒投与群と比較して，左室拡張期内径（LVIDd）の減少を抑制した。しかし，左室収縮期内径（LVIDs）及び収縮期心室中隔厚（IVSs）の値には，有意差は認められなかった。心筋の酸化ストレスに対してエンパグリフロジンは効果を示し，溶媒投与群では，酸化ストレスのバイオマーカーと考えられる脂質ヒドロペルオキシド濃度及びマロンジアルデヒド（MDA）濃度の正常マウスと比較した有意な上昇（p<0.05）がみられたが，エンパグリフロジンの投与群では溶媒投与群と比べて有意な減少がみられた（p<0.05）。対照的に，抗酸化物質であるスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）及びグルタチオンペルオキシダーゼ（GSHPx）の濃度低下はエンパグリフロジンにより改善した（p<0.05）。また，エンパグリフロジンは心筋の線維化に対して効果を示し，マッソントリクローム染色を用いた組織学的評価及び免疫組織化学的評価において，エンパグリフロジンの投与により，T2DM マウスにおいてみられたトランスフォーミング増殖因子ベータ 1（TGF-β1），I 型コラーゲン，III 型コラーゲン及び結合組織の陽性領域の増加を有意に減少させた（それぞれ p<0.05）。

Zucker DM 肥満ラット（ZDF，Lepr$^{fa+/+}$）の心エコー図評価により，肥満でない対照（Lepr$^{fa+/-}$）と比較して，ZDF ラットは軽度の拡張機能不全を有することが明らかになった［CTD4.3-03_P18-09844］。また，ZDF ラットでは，等容弛緩時間（IVRT）延長，E/A 比低下及び軽度心肥大（壁厚増加）が認められた。エンパグリフロジンを 0.25 mg/kg の用量で静脈内投与したとき，エンパグリフロジンは IVRT を有意に短縮し（27.0 ± 3.6 ms に短縮），E/A 比を上昇させた（1.6 ± 0.4 に上昇）ことから，EF を指標とする収縮機能を変化させず，拡張機能を改善することが示された。つまり，エンパグリフロジンは *in vivo* で HF に関連するパラメータを改善した。

心臓クレアチンリン酸（PCr）／アデノシン三リン酸（ATP）比の低下を特徴とする心臓エネルギー欠乏は，HF の発症に大きな役割を果たすと考えられている。雄の糖尿病 C57BL/Ks db/db マウスを 4 時間絶食させた後，エンパグリフロジン（30 mg/kg）を単回経口投与した［CTD4.3-07_P18-09761］。さらに 2 時間絶食させた後，血漿中グルコース及びケトン体（β-ヒドロキシ酪酸［βOHB］）濃度を測定した。その後，*in vivo* における心臓の PCr／ATP 比及び機能を，それぞれ ^{31}P 磁気共鳴分光法（MRS）及び磁気共鳴画像法（MRI）を用いて測定した。エンパグリフロジンは，溶媒投与マウスと比較して，血漿中グルコースを低下させ（12.1 ± 0.7 mM 対 17.3 ± 1.8 mM，p=0.013），血

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

漿中ケトン体濃度を上昇させた（1.7 ± 0.3 mM 対 0.6 ± 0.1 mM，p=0.002）。エンパグリフロジン投与マウスの心臓における PCr／ATP 比は，プラセボと比較して 45%高かった（0.80 ± 0.05 対 0.55 ± 0.05，p=0.001）。心臓 PCr／ATP 比は血漿中ケトン体濃度と相関したが（r^2=0.34，p=0.011），血漿中グルコース濃度とは相関しなかった（r^2=0.12，p=0.15）。また，エンパグリフロジン投与マウスは，溶媒投与群と比較して，拡張末期容積（EDV）が小さく（35.9 ± 1.7 µL 対 41.1 ± 1.3 µL，p=0.03），1 回拍出量が少なかったが（24.0 ± 0.8 µL 対 28.9 ± 0.9 µL，p=0.002），EF 及び収縮末期容積に有意差は認められなかった。

2.1.2.2 非糖尿病動物に対するエンパグリフロジンの効果

臨床試験において示されたように，エンパグリフロジンの心血管系に対する有益な効果は，グルコース低下作用とは関係なくみられたことから［CTD4.3-02_P18-10152］，非臨床試験でも DM 以外の HF モデルで試験を行った。

ドキソルビシン（DOX）は種々のがんの治療に使用される既承認の薬剤で，重篤な副作用として，うっ血性 HF に至る拡張型心筋症がある。そのため，DOX は実験的な心筋症の誘発に使用される。DOX 誘発性心毒性の特徴は，左室機能不全及び心肥大であり，これによってうっ血性 HF に至る。DOX の単回投与（急性モデル）及び 12 日間反復投与（慢性モデル）による *in vivo* 試験を実施した［CTD4.3-08_P19-10933］。マウスに 300 mg/kg エンパグリフロジン含有標準固形飼料を与えた。エンパグリフロジンは，急性及び慢性モデルのいずれの条件下でも，マッソントリクローム染色で示される，マウス心臓における DOX 誘発の心筋線維化を抑制した。慢性モデルでは，心臓に肥大性変化が認められた。エンパグリフロジンは，DOX 処置群と比較して，FS を有意に改善させ，左室収縮期径を有意に減少させるとともに左室重量を有意に減少させた。ケトン体，すなわち βOHB の血清中濃度は，DOX 単回投与の有無に関係なく，エンパグリフロジン投与マウスにおいて有意に高かった。

ケトン体の作用を検討するため，*in vitro* においてラット由来 H9C2 心筋細胞を βOHB で 2 時間処理した後，5 µM の DOX に 12 時間曝露した。H9C2 細胞での DOX による活性酸素種（ROS）産生の増加が，βOHB 前処理により有意に抑制された。さらに，βOHB 前処理により，DOX 誘発の活動性ミトコンドリアを標識するテトラメチルローダミンメチルエステル（TMRM）標識の低下は認められなかった。この結果から，βOHB は DOX 誘発のミトコンドリア機能不全から心筋細胞を保護することが示唆される。また，βOHB は H9C2 心筋細胞内 ATP 濃度を有意に上昇させた。次に，βOHB の作用を，DOX 急性モデルを用いて *in vivo* で検討した。βOHB は，DOX 投与マウスの左室において筋原線維構造を保持し，心臓線維化を抑制した。

MI を誘発するために冠動脈の永久結紮を行った雄の非 DM の Sprague-Dawley ラットを用いて，エンパグリフロジンの左室不全に対する効果を検討した［CTD4.3-09_P19-03653］。結紮手術の 2 日前（早期）又は 2 週間後（後期）から，平均摂取量が 30 mg/kg/日となるようにエンパグリフロジン含有固形飼料又は対照固形飼料を 10 週間与えた。後期投与では，手術 2 週後に左室駆出率（LVEF）に基づいてラットを分類し，ベースライン心機能が群間で同程度になるように群分けした。左室の平均梗塞サイズは 33%であり，MI を誘導した群間で差は認められなかった。MI によ

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

り左室が有意に拡張し，LVEF が低下した。エンパグリフロジン早期投与群及び後期投与群のいずれにおいても，LVEF は非投与群より有意に高く（$p<0.05$），エンパグリフロジンは MI 後の進行性心機能悪化を抑制した。MI 後には，心室重量が 10%増加し，心筋細胞断面積が 81%増加する顕著な心肥大が認められた。エンパグリフロジンを早期及び後期投与したときのいずれにおいても，対照飼料摂取 MI 群と比較して，左室重量増加が抑制され，心筋細胞断面積が減少した。MI をおこしていない部分の左室でみられた心筋線維化の 3 倍増加も，エンパグリフロジン投与により顕著に抑制された。エンパグリフロジンによる線維化抑制に伴って，線維化マーカーである I 型コラーゲン及びプロコラーゲンの発現も同様に低下した。また，エンパグリフロジンはミトコンドリア DNA（mtDNA）の損傷を回復させ，mtDNA／核 DNA 比を上昇させるとともに，ミトコンドリア生合成の重要なメディエーターであるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマコアクチベーター-1 アルファ（PGC-1α）発現を回復させたことから，心臓におけるミトコンドリア機能不全を抑制することが示唆された。心臓内 ATP 濃度は対照飼料摂取 MI 群で有意に低く，エンパグリフロジン早期投与 MI 群ではこれが有意に回復し（$p<0.05$），エンパグリフロジン後期投与 MI 群では ATP 濃度上昇傾向が認められた（$p=0.08$）。不全心ではグルコース及び脂肪酸の酸化が障害されるが，燃料源としてケトン体の使用が増加する。エンパグリフロジンは，偽手術群及び MI 群両方において，循環血中ケトン体濃度及び尿中ケトン体排泄量を増加させた。同時に，心筋でのケトン体分解に関与する蛋白質の発現を指標とするケトン体利用がエンパグリフロジンにより促進された。

雌の非 DM ヨークシャーブタにおいて，左前下行枝近位部を 2 時間バルーン閉塞して MI を誘発した後に再灌流を行って，二次的な HF を誘発させた［CTD4.3-010_P19-03216］。心筋障害を 3 次元（3D）心エコー法及び心臓核磁気共鳴法（CMR）で確認した。その後，動物を無作為に群分けし，エンパグリフロジン（10 mg/body）又は溶媒のいずれかを 2 カ月間経口投与し，投与期間終了後に，3D エコー図及び CMR を再度測定した。冠動脈と冠静脈洞から同時に血液を採取し，心筋での代謝物消費量を評価するとともに心筋酸素消費量及び心筋仕事効率を算出した。組織検体を採取し，心筋のエネルギー状態及び心代謝の分子マーカーを評価した。エンパグリフロジン投与群の動物で顕著な尿糖が認められたことから，SGLT2 が効果的に阻害されたことが示された。エンパグリフロジンは有害な心臓リモデリング及び HF を改善した。詳細に述べると，CMR 及び 3D 心エコー法において，エンパグリフロジンは左室収縮末期及び拡張末期容積を減少させた。さらに，エンパグリフロジン投与群では，対照群と比較して，CMR 及び剖検直後の直接重量測定の両方で得られた平均左室重量並びに 3D sphericity index が有意に小さかった。MI の 2 カ月後に，対照群では，MI 処置をしていない群と比較して，遊離脂肪酸の顕著な低下及びグルコース消費量の増加を特徴とする心筋の代謝変化が認められた。心筋での乳酸産生量が増加していたことから，グルコースは主に嫌気性代謝により代謝されていることが確認された。エンパグリフロジンの投与は，エネルギー源をグルコースからケトン体及び遊離脂肪酸に切り替えることにより，心臓エネルギー代謝を変化させた。エンパグリフロジン投与群では対照群と比べて心筋 ATP 含量がより高かった。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 薬物動態試験

新たな薬物動態試験のデータはない。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 毒性試験

新たな毒性試験のデータはない。

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5. 総括及び結論

心血管系の病態生理過程に対するエンパグリフロジンの作用を，患者由来組織を用いた *ex vivo* 試験及び種々の実験条件，具体的には様々な刺激により誘発した HF モデルを用いた試験で検討した。これらの試験にはマウス，ラット及びブタといった様々な動物種を使用した。また，正常血糖動物及び DM を有する動物両方を用いて試験を行った。

In vitro においては，エンパグリフロジンは，末期 HF 患者由来組織及び DM 性心筋症マウス由来組織の両方で心筋の硬度を有意に改善した。このエンパグリフロジンの作用は心筋フィラメントリン酸化の回復を介したものである可能性が示唆された。DM 性高血圧ラットから採取した血管では，*ex vivo* で，エンパグリフロジンによって内皮機能が保持された。

In vivo では，DM 動物において，エンパグリフロジンは心臓リモデリングを有意に改善し，これを示す所見として，心臓及び冠動脈周囲の線維化の抑制並びに左室容積の低下が認められた。さらに，エンパグリフロジンは抗炎症特性を示し，内因性抗酸化物質の濃度を有意に改善させることにより心臓の酸化ストレスを抑制した。また，血管内皮機能の低下には有意な改善が認められた。さらに，心臓のエネルギー供給がエンパグリフロジンにより改善された。この有益な効果は，血漿中のケトン体濃度の上昇に伴って認められた。より重要なこととして，エンパグリフロジンはげっ歯類 T2DM モデルの心機能パラメータを回復させた。

さらに，非 DM 動物に様々な刺激により誘発した HF モデルを用いてエンパグリフロジンの有益な効果が確認された。マウスの DOX 誘発 HF において，エンパグリフロジンは心臓リモデリングを抑制し，心機能を改善した。エンパグリフロジンは血漿中 βOHB 濃度を上昇させ，βOHB は *in vitro* で心筋細胞において抗酸化作用を示した。冠動脈の永久結紮を行ったラットにおいて，エンパグリフロジンは進行性の心機能悪化を抑制し，さらに心臓リモデリング及び酸化ストレスも抑制した。エンパグリフロジン投与によって心臓内 ATP 濃度が回復し，ケトン体の血漿中濃度が上昇し，心臓でのケトン体利用が促進された。ブタ MI モデルにおいて，エンパグリフロジンは左室収縮及び拡張機能と心臓リモデリングを改善した。エネルギー代謝は，グルコースからケトン体の利用に切り替わり，心筋内 ATP は，偽投与対照と比較して高かった。つまり，これらの非臨床試験において，エンパグリフロジンは，エネルギー源をグルコースからケトン体の利用に切り替えてエネルギー代謝を変化させることによって，心筋内 ATP 濃度を改善したと考えられる。

ヒト HF は，心臓の機能不全のほか，炎症，線維化過程及び酸化ストレスを特徴とする疾患である。エンパグリフロジンは *in vitro* 及び *in vivo* の様々な実験条件において HF の機能パラメータに対して有益な効果を示した。また同様に，様々な *in vivo* モデルにおいてエンパグリフロジンは，抗炎症，心臓の線維化及び酸化ストレスを抑制した。不全心はエネルギーが欠乏していると考えられており，興味深いこととして，エンパグリフロジンは心臓へのエネルギー供給を改善することが示された。臨床試験では，血漿中ケトン体濃度が中等度に上昇したと報告されている。ケトン体は，心臓を含む種々の器官の代替エネルギー源と考えられている。*In vivo* 試験において，エ

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ンパグリフロジンは血漿中ケトン体を上昇させることが示された。エネルギー源としてのケトン体の供給が HF 患者におけるエンパグリフロジンの有益な効果に寄与している可能性がある。

メタボリックシンドロームのモデルラットの血管内皮細胞で，SGLT2 の発現が検出されたが，種々のストレス条件下での SGLT2 の発現について現在検討されており，これらの発現によって尿中へのグルコース排泄促進作用以外のエンパグリフロジンの作用を説明できうる可能性がある。

また，エンパグリフロジンは SGLT2 を介して，グルコースだけでなくナトリウムの再吸収も抑制するため，遠位尿細管へのナトリウム送達が増加する［CTD4.3-11_P19-10736］。その結果として，尿細管糸球体フィードバックの活性化によって，いくつかの生理学的機能に変化がみられる可能性があり，それには糸球体内圧の低下，心臓の前負荷及び後負荷の減少並びに交感神経活性の低下などの効果が考えられる［CTD4.3-12_P18-07484，CTD4.3-13_P20-04404］。

このように，非臨床試験によってエンパグリフロジンの心血管系への様々な効果が示されているが，明確な作用機序についてはまだ議論がなされているところであり，進行中の複数の非臨床及び臨床試験で検討中である。

総合すると，エンパグリフロジンは *in vitro* 及び DM を有する又は正常血糖の動物を用いた *in vivo* 試験で心血管系に対して有益な効果を示した。これは臨床試験で得られた結果を明確に再現するものである。これらの結果から，HF 患者にエンパグリフロジンを有望な治療薬として使用することが支持される。