カナグル®錠 100mg
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.1　緒言

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6　非臨床試験の概要文及び概要表 4
2.6.1　緒言 4
2.6.1.1　名称及び化学構造式 4
2.6.1.2　カナグリフロジン水和物の薬理作用 4
2.6.1.3　予定する効能・効果 5
2.6.1.4　予定する用法・用量 5
2.6.1.5　参考文献 5

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
SGLT	Sodium Glucose co-transporter	ナトリウムーグルコース共輸送体
TGF	Tubuloglomerular feedback	尿細管糸球体フィードバック

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1　緒言

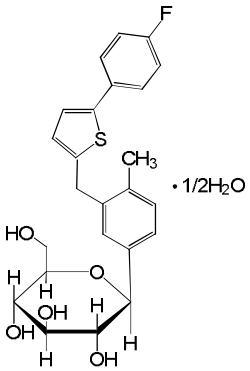
2.6.1.1　名称及び化学構造式

カナグリフロジン水和物の名称及び化学構造式は以下のとおりである.

一般名：カナグリフロジン水和物（Canagliflozin Hydrate）

化学名：(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-(3-{[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl]methyl-4-methylphenyl)-D-glucitol hemihydrate

構造式：



分子式：$C_{24}H_{25}FO_5S \cdot 1/2H_2O$

分子量：453.52

2.6.1.2　カナグリフロジン水和物の薬理作用

カナグリフロジン水和物は，田辺三菱製薬株式会社にて創製された，1 日 1 回の経口投与で効力を発揮する，ナトリウムーグルコース共輸送体（以下，SGLT）2 阻害薬である．SGLT2 は腎臓の近位尿細管に限局して分布しており，糸球体ろ過されたグルコースの約 90%を血液中に再吸収させる役割を担っている（Abdul-Ghani 2011）．糖尿病では近位尿細管に存在する SGLT2 の発現が増加しており（Wang 2017），それに伴って糸球体で濾過されたグルコースの再吸収が増加し（Abdul-Ghani 2011），同時に共輸送によって近位尿細管でのナトリウムの再吸収も促進される．そのため遠位尿細管部位に到達するナトリウム及びクロール濃度が減少しており，尿細管糸球体フィードバック（以下，TGF）の破綻により，輸入細動脈が拡張し糸球体内圧が上昇する．糸球体内圧の上昇は糸球体過剰濾過，糸球体肥大，ポドサイトの脱落等を引き起こし（Kriz 2015），糸球体のバリア機能低下によって生じる蛋白尿が尿細管障害を引き起こすことでさらに腎機能障害を悪化させる．カナグリフロジン水和物は SGLT2 を阻害することでグルコースの再吸収を阻害するだけでなく，同時に近位尿細管でのナトリウムの再吸収を低下させ，遠位尿細管に到達するナトリウム及びクロール濃度を上昇することで，TGF の破綻で生じた輸入細動脈拡張を是正し糸球体内圧を低下させることが期待される．それによって，糸球体内圧上昇によって生じた過剰濾過等による尿中アルブミン排泄の増加が軽減され，2 型糖尿病を伴う慢性腎臓病（以下，CKD）に対して有用性を示すことが期待される．

2.6.1.3　予定する効能・効果

2 型糖尿病を伴う CKD

2.6.1.4　予定する用法・用量

通常，成人にはカナグリフロジンとして 100 mg を 1 日 1 回経口投与する．

2.6.1.5　参考文献

Abdul-Ghani 2011; Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Endocr Rev. 2011;32(4):515-31.

Kriz 2015; Kriz W, Lemley KV. A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and the progression of CKD. J Am Soc Nephrol. 2015;26(2):258-69.

Wang 2017; Wang XX, Levi J, Luo Y, Myakala K, Herman-Edelstein M, Qiu L, et al. SGLT2 Protein Expression Is Increased in Human Diabetic Nephropathy: SGLT2 protein inhibition decreases renal lipid accumulation, inflammation, and the development of nephropathy in diabetic mice. J Biol Chem. 2017;292(13):5335-48.

カナグル®錠 100mg
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.2　薬理試験の概要文

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.2　薬理試験の概要文 4
2.6.2.1　まとめ 4
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 4
2.6.2.2.1　カナグリフロジン水和物の db/db マウスにおける腎糖再吸収阻害作用 4
2.6.2.2.2　カナグリフロジン水和物の db/db マウスにおける糖尿病性腎症に対する作用 8
2.6.2.3　副次的薬理試験 12
2.6.2.4　安全性薬理試験 13
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 13
2.6.2.6　考察及び結論 13
2.6.2.7　図表 14
2.6.2.8　参考文献 14

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{24\text{-}48h}$	area under the plasma concentration-time curve from 24 hours to 48 hours	24 時間から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{48\text{-}72h}$	area under the plasma concentration-time curve from 48 hours to 72 hours	48 時間から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to last time	0 時間から最終測定時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
db/db	BKS.Cg-+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}/Jcl	－
GFR	Glomerular Filtration Rate	糸球体濾過量
h	hour	時間
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
SGLT	Sodium Glucose co-transporter	ナトリウムーグルコース共輸送体
SNGFR	Single Nephron Glomerular Filtration Rate	単一ネフロン糸球体濾過量
TGF	Tuburoglomerular feedback	尿細管糸球体フィードバック

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

カナグリフロジン水和物の効力を裏付ける試験として，2 型糖尿病モデル動物を用いて，カナグリフロジン水和物の単回経口投与による腎糖再吸収阻害作用と血糖降下作用，また長期混餌投与による尿中アルブミン排泄量に対する作用を検討した．薬理試験の一覧を表 2.6.2.1－1 に示す．

表 2.6.2.1－1　カナグリフロジン水和物の薬理試験一覧

試験内容	試験系	投与方法	資料番号
効力を裏付ける試験			
db/db マウスにおける腎糖再吸収阻害作用	マウス/ BKS.Cg-+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}/Jcl	経口/単回	4.2.1.1-1
db/db マウスにおける糖尿病性腎症に対する作用	マウス/ BKS.Cg-+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}/Jcl	混餌 12 週間投与	4.2.1.1-2

2 型糖尿病モデルであり，アルブミン尿を排泄する BKS.Cg-+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}/Jcl（以下，db/db）マウスにカナグリフロジン水和物を 0.3～30 mg/kg 単回経口投与した．その結果，3 mg/kg 以上の投与量で，投与 2 時間後以降において，媒体群と比較し有意な腎糖再吸収阻害作用を示した（図 2.6.2.2-1）．血糖値は，0.3 mg/kg では投与 3 及び 5 時間後で有意に低下し，3 及び 30 mg/kg では 3 mg/kg の投与 24 時間後を除く全ての採血時点において，媒体群と比較してそれぞれ有意に低値を示した（図 2.6.2.2-2）．

db/db マウスにカナグリフロジン水和物を 0.003 及び 0.03 w/w%で 12 週間反復混餌投与すると，12 週後の血糖値は対照群と比較し，両群とも有意に低値を示した（図 2.6.2.2-6）．対照群では尿中アルブミン排泄量の増加が認められたが，カナグリフロジン水和物投与群では 0.03 w/w%群の投与 6 週間後を除く全ての時点において，対照群と比較して，尿中アルブミン排泄量の増加が有意に抑制された（図 2.6.2.2-7）．

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　カナグリフロジン水和物の db/db マウスにおける腎糖再吸収阻害作用

（資料番号：4.2.1.1-1，試験番号：[redacted]）

目的

db/db マウスにおけるカナグリフロジン水和物の腎糖再吸収阻害率を評価した．

方法

9 週齢の雄性 db/db マウスを使用した．代謝ケージに 2 日間馴化させ，馴化期間の体重変化を計測した．その後，24 時間採尿を実施し，尿量を測定した．採尿後，尾静脈から採血を行い，投与前の血漿中グルコース濃度を測定した．代謝ケージでの馴化中の体重変化，投与 2 日前の血漿中グルコース濃度，及び投与日の体重の 3 項目を用いて群分けを実施し，カナグリフロジン水和物（0.3，3 及び 30 mg/kg．用量は無水物換算）又は媒体を単回経口投与した．採血

は投与直前，投与後 1，3，5，8 及び 24 時間にそれぞれ尾静脈から実施した．代謝ケージを用いて投与後 0～1，1～3，3～5，5～8 及び 8～24 時間の尿を採取し，尿量を測定した．24 時間の採尿後，イソフルラン吸入麻酔下で後大静脈から採血した後，後大静脈及び腹大動脈を切断して放血し安楽死処置した. 各時点の尿中及び血漿中のグルコース濃度及びクレアチニン濃度を測定し，これらの測定値から，以下の式に基づいて腎糖再吸収阻害率を算出した．各時点のデータは各採尿区間の中間時点のデータとして表記した.

＜算出式＞

UGE（g/kg）= UG（mg/dL）/ 100 × {UV（mL）/ 1000} / {BW（g）/ 1000}

Urinary glucose excretion（UGE）：　尿糖排泄量
Urinary glucose concentration（UG）：　尿中グルコース濃度
Urinary volume（UV）：　尿量
Body weight（BW）：　投与日の体重

CLcr（L/kg）=UCRE（mg/dL）/ PCRE（mg/dL）× {UV（mL）/ 1000} / {BW（g）/ 1000}

Creatinine clearance（CLcr）：　クレアチニンクリアランス
Urinary creatinine concentration（UCRE）：　尿中クレアチニン濃度
Plasma creatinine concentration（PCRE）：　血漿中クレアチニン濃度
Urinary volume（UV）：　尿量
Body weight（BW）：　投与日の体重

RGF（g/kg）= PG（mg/dL）/ 100 × CLcr（L/kg）

Renal glucose filtration（RGF）：　グルコース濾過量
Plasma glucose（PG）：　血漿中グルコース濃度
Creatinine clearance（CLcr）：　クレアチニンクリアランス

TG（g/kg）= RGF（g/kg）− UGE（g/kg）

Transport of glucose（TG）：　各個体の腎糖再吸収量
Renal glucose filtration（RGF）：　グルコース濾過量
Urinary glucose excretion（UGE）：　尿糖排泄量

腎糖再吸収阻害率 = {TG_vehicle（g/kg）− TG（g/kg）} / TG_vehicle（g/kg）× 100

Transport of glucose（TG）：　各個体の腎糖再吸収量
TG in the vehicle group（TG_vehicle）：　媒体群の腎糖再吸収量（平均値）

結果及び結論

db/db マウスにおいて，カナグリフロジン水和物は，3 mg/kg 以上の投与量で，投与 2 時間後以降の時点及び 24 時間の AUC において，媒体群と比較して有意な腎糖再吸収阻害作用を示した（$P<0.01$）（図 2.6.2.2-1，図 2.6.2.2-3）．血漿中グルコース濃度は 0.3 mg/kg では投与 3 及び 5 時間後の採血時点で，3 及び 30 mg/kg では 3 mg/kg の投与 24 時間後を除く全ての採血時点において，媒体群と比較して有意に低値を示し（$P < 0.01$），血漿中グルコース濃度の 24 時間の AUC は 3 mg/kg 以上の投与量で有意に低値であった（$P<0.01$）（図 2.6.2.2-2, 図 2.6.2.2-4）.

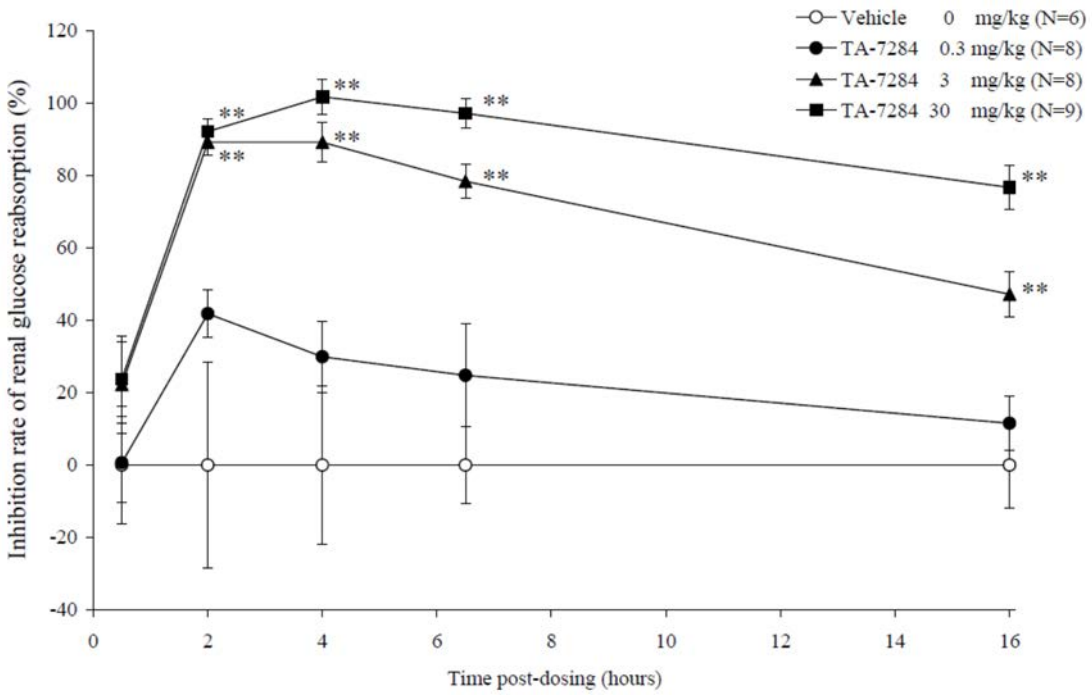


図 2.6.2.2-1　db/db マウスにおける腎糖再吸収阻害作用（単回投与）
平均値 ± 標準誤差 (n=6-9)．TA-7284：カナグリフロジン水和物
** : $P < 0.01$，媒体（Vehicle）群との比較（Dunnett の多重比較検定）

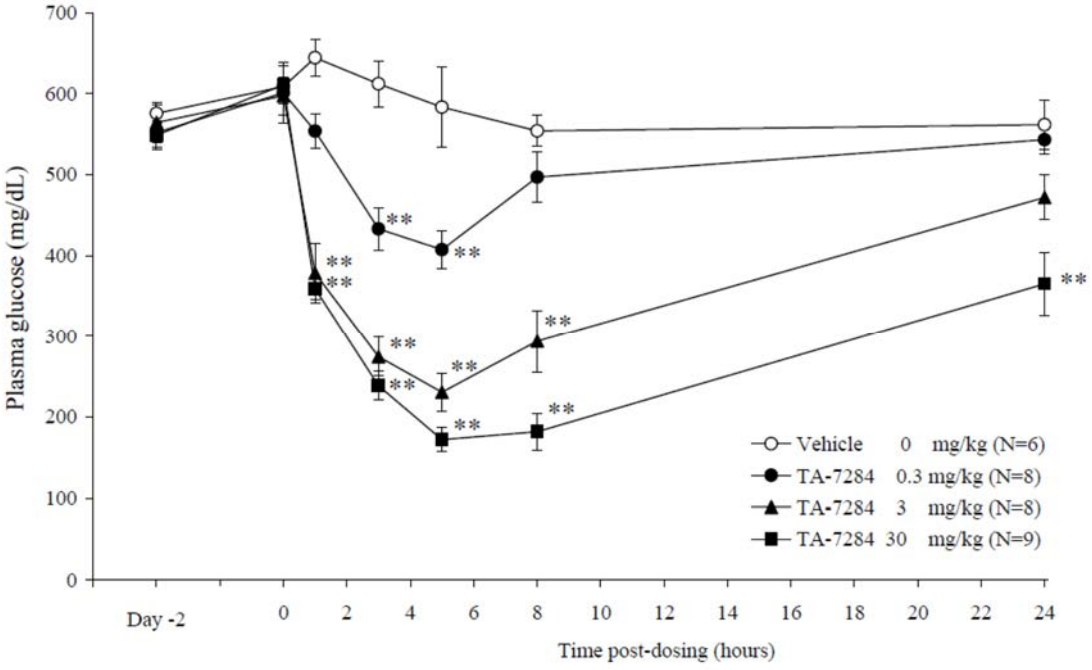


図 2.6.2.2-2　db/db マウスにおける血糖低下作用（単回投与）
平均値 ± 標準誤差 (n=6-9)．TA-7284：カナグリフロジン水和物
** : $P < 0.01$，媒体（Vehicle）群との比較（Dunnett の多重比較検定）

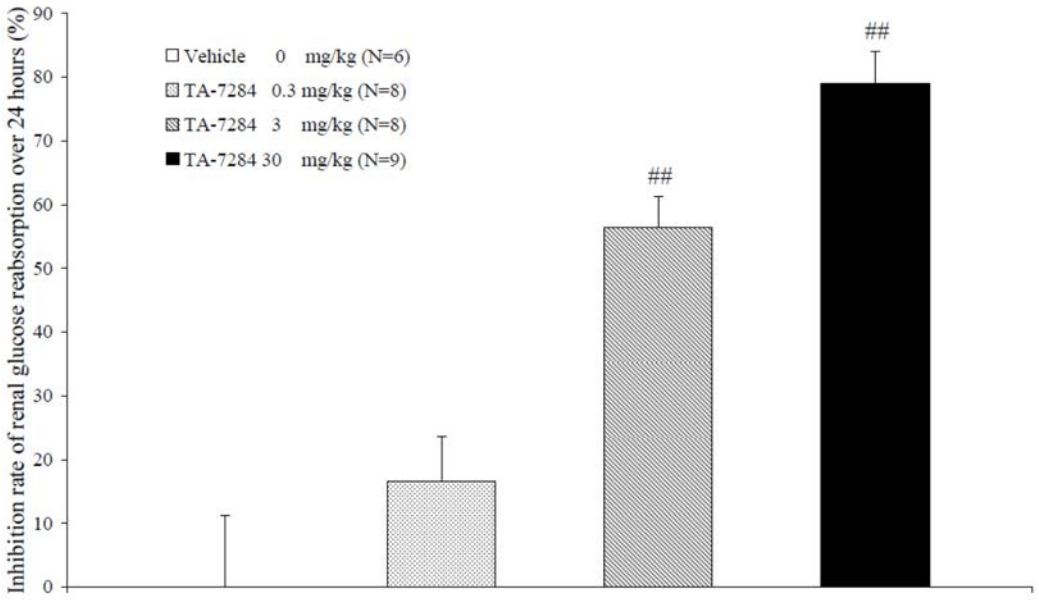


図 2.6.2.2-3　db/db マウスにおける腎糖再吸収阻害作用（単回投与，$AUC_{0\text{-}24h}$）
平均値 ± 標準誤差 (n=6-9)．TA-7284：カナグリフロジン水和物
: $P < 0.01$，媒体（Vehicle）群との比較（Dunnett の多重比較検定）

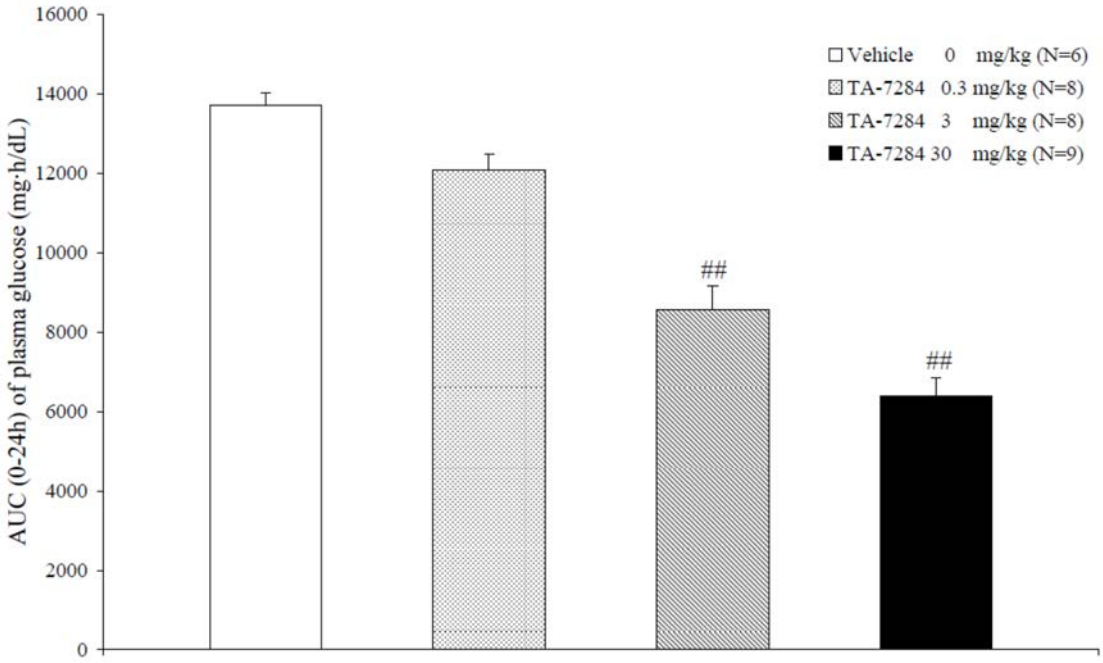


図 2.6.2.2-4　db/db マウスにおける血糖低下作用（単回投与，$AUC_{0\text{-}24h}$）
平均値 ± 標準誤差 (n=6-9)．TA-7284：カナグリフロジン水和物
: $P < 0.01$，媒体（Vehicle）群との比較（Dunnett の多重比較検定）

2.6.2.2.2　カナグリフロジン水和物の db/db マウスにおける糖尿病性腎症に対する作用

（資料番号：4.2.1.1-2，試験番号：[redacted]）

目的

db/db マウスにおけるカナグリフロジン水和物の糖尿病性腎症の改善作用を 12 週間反復混餌投与にて評価した.

方法

7 週齢の雄性 db/db マウスを使用した．投与開始前に代謝ケージに 2 日間馴化させ，馴化期間の体重変化を計測した．その後，24 時間採尿を実施し，尿量を測定した．採尿後，尾静脈から採血を行い，投与前の血漿中グルコース濃度及びヘモグロビン A1c（以下，HbA1c）を測定した．代謝ケージでの馴化中の体重変化，投与前血漿中グルコース濃度，投与前尿中アルブミン排泄量及び投与開始前日の体重の 4 項目を用いて群分けを実施し，通常の餌若しくはカナグリフロジン水和物含有の餌（0.003, 0.03 w/w%. 用量は無水物換算）を用い 12 週間飼育した．摂餌量を測定し，摂餌量から計算された平均投与量を算出した．さらに 3 週毎に各個体から採尿ケージで 24 時間採尿を実施した．採取した尿サンプルから，尿量と尿中アルブミン濃度を測定し，尿中アルブミン排泄量を算出した．体重は投与開始日から 1 週間に 1 度の測定に加え，腎糖再吸収阻害率算出用に 12 週の採尿直前にも実施した．12 週時点では群分け時と同様に採尿及び尾静脈からの採血を行い，血漿中グルコース濃度及び HbA1c を測定した．12 週時点の採尿翌日にイソフルラン吸入麻酔下で後大静脈から採血後，後大静脈及び腹大動脈を切断して放血し安楽死処置後，腎臓を摘出し，腎重量を測定した．また採血したサンプルを用いて血漿中クレアチニン濃度を測定した. 尿中及び血漿中グルコース濃度及びクレアチニン濃度と体重から 2.6.2.2.1 と同様の算出式を用いて腎糖再吸収阻害率を算出した.

結果及び結論

db/db マウスにおいて，カナグリフロジン水和物の 12 週間反復混餌投与により，投与開始後 12 週の時点で対照群と比較して有意な腎糖再吸収阻害作用（$P < 0.01$）（図 2.6.2.2-5），及び有意な血漿中グルコース濃度低下作用が確認された（$P < 0.01$）（図 2.6.2.2-6）．また，カナグリフロジン水和物は，0.003 及び 0.03 w/w%の混餌投与により，対照群と比較して尿中アルブミン排泄量の経時的増加を有意に抑制した（0.03 w/w%カナグリフロジン水和物群の投与開始 6 週時点を除く全ての時点）（$P < 0.05, 0.01$）（図 2.6.2.2-7）.

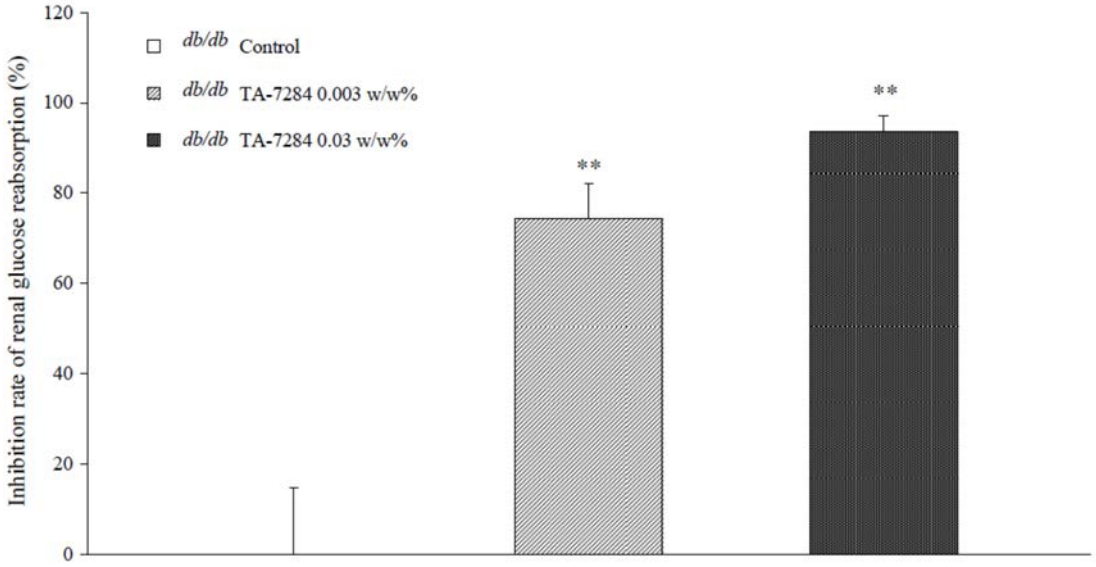


図 2.6.2.2-5　db/db マウスにおける腎糖再吸収阻害作用（12 週間混餌投与後）

平均値 ± 標準誤差 (n=9)．TA-7284：カナグリフロジン水和物
** : $P < 0.01$，対照群（Control）との比較（Dunnett の多重比較検定）

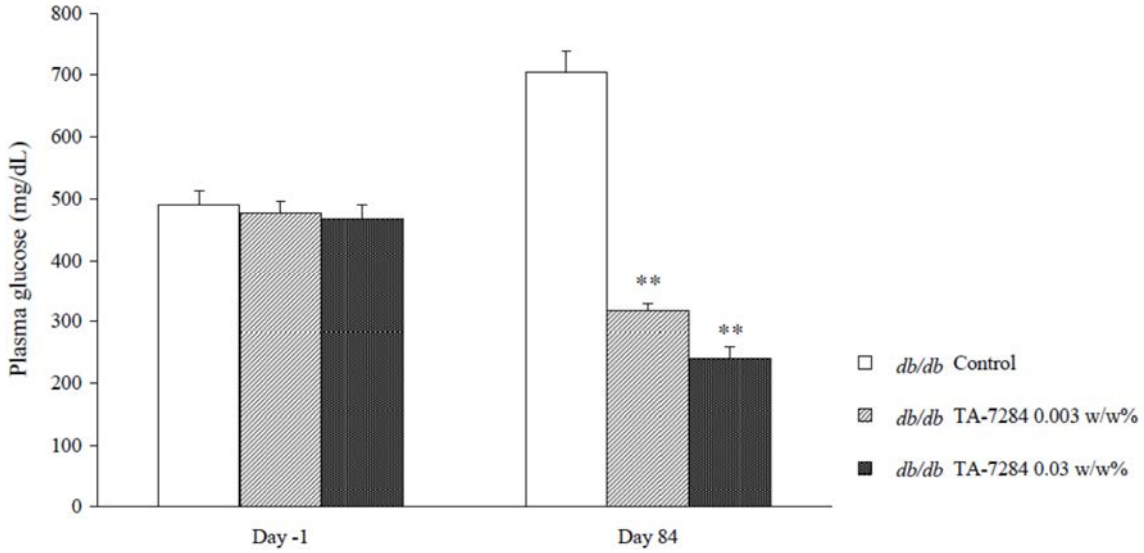


図 2.6.2.2-6　db/db マウスにおける血糖低下作用（混餌投与前，投与 12 週後）

平均値 ± 標準誤差 (n=9)．TA-7284：カナグリフロジン水和物
** : $P < 0.01$，対照群（Control）との比較（Dunnett の多重比較検定）

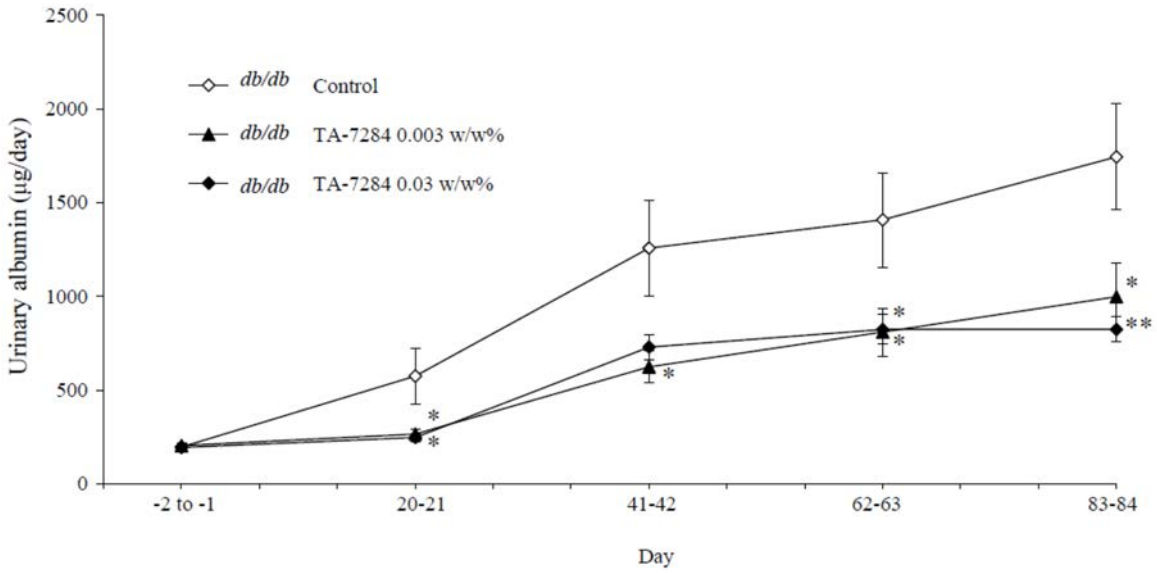


図 2.6.2.2-7　db/db マウスの尿中アルブミン排泄量に対する作用（12 週間混餌投与）
平均値 ± 標準誤差 (n=9)．TA-7284：カナグリフロジン水和物
** : *P*< 0.01，* : *P*< 0.05，対照群（Control）との比較（Dunnett の多重比較検定）

本試験の全ての群において，一般状態に変化は認められなかった．混餌投与開始日の体重は対照群で 33.5 ± 0.4 g, カナグリフロジン水和物 0.003 w/w%混餌投与群で 33.7 ± 0.4 g, 0.03 w/w%混餌投与群で 33.7 ± 0.4 g，投与 85 日後の体重は対照群で 39.7 ± 2.2 g，カナグリフロジン水和物 0.003 w/w%混餌投与群で 54.4 ± 1.0 g，0.03 w/w%混餌投与群で 54.3 ± 0.8 g であった（平均値±標準誤差，図 2.6.2.2-8）．

投与開始 1～85 日後の蓄積摂餌量は対照群で 510.92 ± 8.15 g，カナグリフロジン水和物 0.003 w/w%混餌投与群で 586.05 ± 15.40 g，0.03 w/w%混餌投与群で 588.52 ± 16.34 g であり（図 2.6.2.2-9），摂餌量から計算された平均投与量はカナグリフロジン水和物 0.003 w/w%混餌投与群で 4.8 ± 0.1 mg/kg/day，カナグリフロジン水和物 0.03 w/w%混餌投与群で 48.2 ± 1.0 mg/kg/day であった（平均値±標準誤差）．

HbA1c は対照群で 8.4 ± 0.3%, カナグリフロジン水和物 0.003 w/w%混餌投与群で 4.2 ± 0.1%, 0.03 w/w%混餌投与群で 3.2 ± 0.1%であった（平均値±標準誤差，図 2.6.2.2-10）．

体重補正した腎重量はカナグリフロジン水和物投与群では対照群と比較して低値であった（図 2.6.2.2-11）．

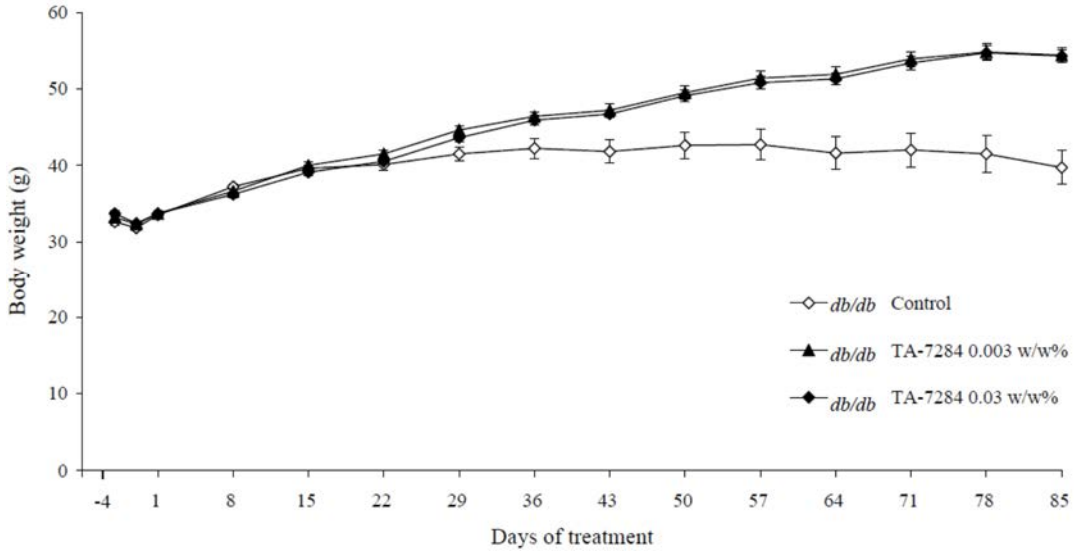


図 2.6.2.2-8　db/db マウスの体重変化（12 週間混餌投与）
平均値 ± 標準誤差 (n=9)．TA-7284：カナグリフロジン水和物

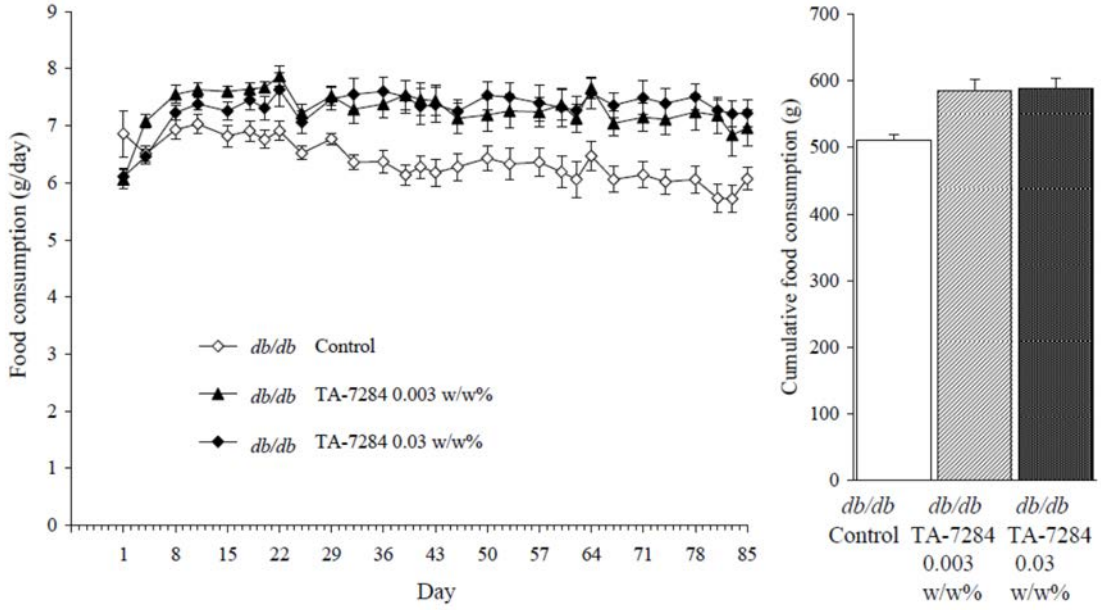


図 2.6.2.2-9　db/db マウスの摂餌量変化及び蓄積摂餌量（12 週間混餌投与）
平均値 ± 標準誤差 (n=9)．TA-7284：カナグリフロジン水和物

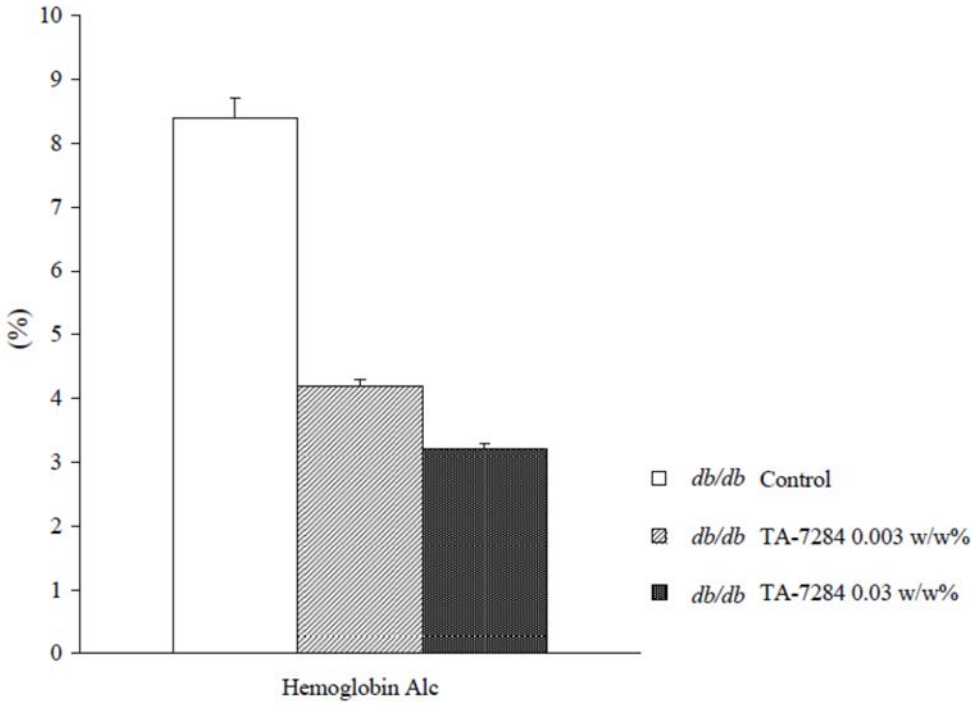


図 2.6.2.2-10　投与 84 日後の db/db マウスの HbA1c（12 週間混餌投与）
平均値 ± 標準誤差 (n=9)．TA-7284：カナグリフロジン水和物

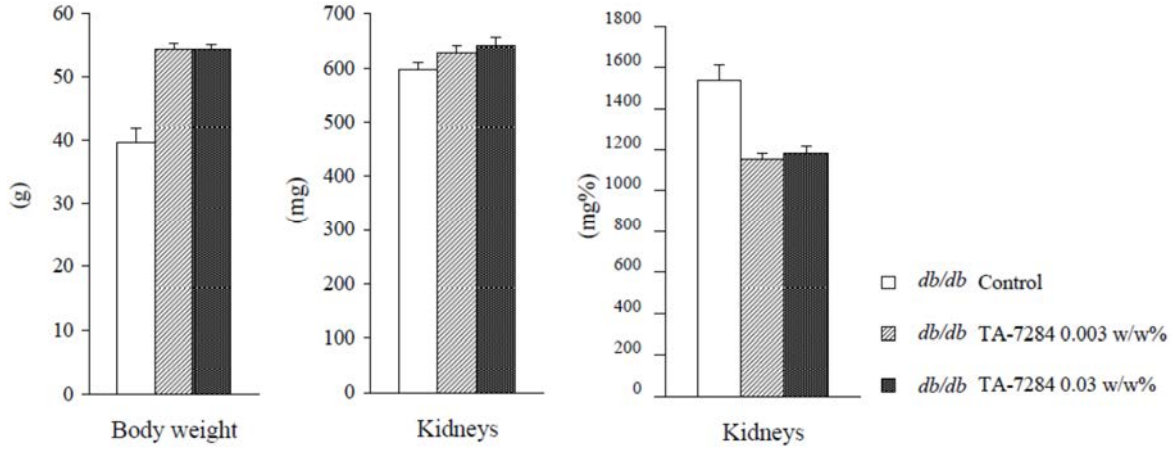


図 2.6.2.2-11　投与 85 日後の db/db マウスの腎重量及び体重補正値（12 週間混餌投与）
平均値 ± 標準誤差 (n=9)．TA-7284：カナグリフロジン水和物

2.6.2.3　副次的薬理試験

該当なし.

2.6.2.4　安全性薬理試験

該当なし.

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし.

2.6.2.6　考察及び結論

カナグリフロジン水和物の効力を裏付ける試験として 2 型糖尿病モデルマウスを用いて，カナグリフロジン水和物の単回経口投与による腎糖再吸収阻害作用及び血糖降下作用を確認し，12 週間反復混餌投与による尿中アルブミン排泄量に対する作用を検討することにより，2 型糖尿病を伴う慢性腎臓病（以下，CKD）に対する影響を評価した.

日本人の 2 型糖尿病患者に対する 1 日投与量は 100 mg である．2 型糖尿病患者にカナグリフロジン 100 mg/日を 16 日間投与した際の血漿中カナグリフロジン濃度の $AUC_{0\text{-}24h}$ は 6635 ng·h/mL であった（初回承認時申請資料 M2.7.6.12）．以下，ヒト曝露量と非臨床成績を比較する場合には，これらの数値に基づいた.

2 型糖尿病モデルでアルブミン尿を呈する db/db マウスにおいて，カナグリフロジン水和物の単回投与により，用量依存的な腎糖再吸収阻害作用及び血糖低下作用が認められた．カナグリフロジン水和物はヒトナトリウムーグルコース共輸送体（以下，SGLT）2 に対する阻害作用と同様, マウス SGLT2 に対する阻害作用を示すことから（初回承認時申請資料 2.6.2.2.1.1.3），db/db マウスにおいてカナグリフロジン水和物は，SGLT2 を阻害することによって，腎におけるグルコースの再吸収を阻害し，尿糖としての排泄を促進した結果，血糖を低下したと考えられた．また，db/db マウスにおける血漿中曝露を確認したところ，有意な腎糖再吸収阻害作用及び血糖低下作用が認められた単回投与の 3 mg/kg の血漿中カナグリフロジン濃度の $AUC_{0\text{-}last}$ は 5726 ng·h/mL であった（2.6.4.8.1）．さらに，長期連投試験を実施するにあたり，混餌投与での血漿中曝露を確認したところ，0.003 w/w%の 3 日間混餌投与の血漿中カナグリフロジン濃度の $AUC_{24\text{-}48h}$ は 6493 ng·h/mL，$AUC_{48\text{-}72h}$ は 6169 ng·h/mL であった（2.6.4.8.1）．本混餌投与量は臨床で使用されている投与量での血漿中曝露と同等の曝露であり, 単回投与試験の血漿中曝露との比較から, 腎糖再吸収阻害作用及び血糖低下作用が期待できる投与量であると示唆された．そこで、カナグリフロジン水和物の 0.003 w/w%及び 0.03 w/w%混餌投与により、db/db マウスの連投試験を実施した．db/db マウスの尿中アルブミン排泄量は対照群では試験期間中経時的に増加したが，カナグリフロジン水和物の 0.003 w/w%の混餌投与により，この増加は有意に抑制された. 糖尿病では近位尿細管に存在する SGLT2 の発現が増加しており（Wang 2017），糸球体でろ過された過剰な糖の再吸収が促進される結果，ナトリウム吸収も促進される．そのため，糸球体濾過量（GFR）の低下を伴うことなく，遠位尿細管部位に到達するナトリウム及びクロール濃度が減少する．これにより，遠位尿細管傍糸球体部位に存在する緻密斑では，細胞内へのナトリウム流入が減少し，ATP 消費及びそれに伴うアデノシン産生が低下する．アデノシンは，アデノシン A1 及び A2 受容体を介して輸入細動脈収縮及び輸出細動脈拡張をそれ

ぞれもたらし（Vallon 2020），糸球体内圧を低下させることで恒常性を維持している．したがって，アデノシン放出量低下によるシグナル抑制は糸球体内圧を上昇させ，結果として，GFR の上昇が惹起される．この尿細管糸球体フィードバック（以下，TGF）の破綻による過剰ろ過は，糸球体肥大，及びポドサイトの脱落等を引き起こし（Kriz 2015），糸球体のバリア機能低下によって生じる蛋白尿が尿細管障害を引き起こすことでさらに腎機能障害を悪化させる．SGLT2 阻害薬によって SGLT2 を阻害するとグルコースの再吸収が阻害され，尿中へのグルコース排出が増加し血糖値が低下するが（Abdul-Ghani 2011），同時に近位尿細管でのナトリウムの再吸収が低下し，遠位尿細管に到達するナトリウム及びクロール濃度が上昇する．緻密斑がそれを感知すると，TGF の破綻で生じた輸入細動脈拡張が是正されて糸球体内圧が低下し，過剰ろ過等による尿中アルブミン排泄の増加が軽減され，長期的な腎機能低下の抑制に働くことが期待される．実際に，SGLT2 阻害薬は拡張した輸入細動脈径を減少させることで，糖尿病モデルマウスで上昇している単一ネフロン糸球体濾過量（以下，SNGFR）を低下させ，アルブミンの透過率を下げること（Kidokoro 2019），アルブミン尿の低下，メサンギウム領域の拡大の抑制，腎の炎症抑制等の作用が報告されている（Wang 2017）．よって本非臨床試験の結果は，臨床におけるカナグリフロジン水和物の 2 型糖尿病を伴う CKD に対する有用性を支持するものと考えられた．

2.6.2.7　図表

本文中に記載した．

2.6.2.8　参考文献

Abdul-Ghani 2011; Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Endocr Rev. 2011;32(4):515-31.

Kidokoro 2019; Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, Nagasu H, Satoh M, Kanda E, et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging. Circulation. 2019;140(4):303-15.

Kriz 2015; Kriz W, Lemley KV. A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and the progression of CKD. J Am Soc Nephrol. 2015;26(2):258–69.

Vallon 2020; Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2020; 16:317-336.

Wang 2017; Wang XX, Levi J, Luo Y, Myakala K, Herman-Edelstein M, Qiu L, et al. SGLT2 Protein Expression Is Increased in Human Diabetic Nephropathy: SGLT2 protein inhibition decreases renal lipid accumulation, inflammation, and the development of nephropathy in diabetic mice. J Biol Chem. 2017;292(13):5335-48.

カナグル®錠 100mg
製造販売承認事項一部変更承認申請書
添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.3　薬理試験概要表

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.3　薬理試験概要表 4
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・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
db/db	BKS.Cg-+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}/Jcl	－

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

一覧表

被験物質：カナグリフロジン水和物

試験内容	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号
効力を裏付ける試験					
db/db マウスにおける腎糖再吸収阻害作用	雄マウス／BKS.Cg-+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}/Jcl	経口/単回	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-1
db/db マウスにおける糖尿病性腎症に対する作用	雄マウス／BKS.Cg-+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}/Jcl	混餌 12 週間投与	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-2

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

被験物質：カナグリフロジン水和物

試験の種類	動物種/系統	投与方法	摂食条件	投与量	例数	試験結果	試験番号	記載箇所
db/db マウスにおける腎糖再吸収阻害作用	雄マウス／BKS.Cg-+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}/Jcl	経口/単回	自由摂食	0.3 ～ 30 mg/kg（無水物換算値）	6-9	3 mg/kg 以上の投与量で，投与 2 時間後以降の時点及び 24 時間の AUC において，媒体群と比較して有意な腎糖再吸収阻害作用を示した． 血漿中グルコース濃度は 0.3 mg/kg では投与 3 及び 5 時間後の採血時点で，3 及び 30 mg/kg では 3 mg/kg の投与 24 時間後を除く全ての採血時点において，媒体群と比較して有意に低値を示し，血漿中グルコース濃度の 24 時間の AUC は 3 mg/kg 以上の投与量で有意に低値であった．	[redacted]	4.2.1.1-1
db/db マウスにおける糖尿病性腎症に対する作用	雄マウス／BKS.Cg-+*Lepr*^{db}/+*Lepr*^{db}/Jcl	混餌 12 週間	自由摂食	0.003, 0.03 w/w %（無水物換算値）	9	12 週間反復混餌投与により，投与開始後 12 週の時点で対照群と比較して有意な腎糖再吸収阻害作用，及び有意な血漿中グルコース濃度低下作用を示した．また，尿中アルブミン排泄量の経時的増加を有意に抑制した（0.03 w/w%カナグリフロジン水和物群の投与開始 6 週時点を除く全ての時点）	[redacted]	4.2.1.1-2

2.6.3.3　副次的薬理試験

該当なし

2.6.3.4　安全性薬理試験

該当なし

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし