ルセフィ錠 2.5 mg
ルセフィ錠 5 mg
ルセフィ OD フィルム 2.5 mg
（小児用法追加）

CTD 第 2 部

2.6.6 毒性試験の概要文

大正製薬株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 4
2.6.6.3 反復投与毒性試験 4
2.6.6.4 遺伝毒性試験 4
2.6.6.5 がん原性試験 4
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 4
2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 4
2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験 4
2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 4
2.6.6.6.4 新生児を用いた試験 5
2.6.6.7 局所刺激性試験 7
2.6.6.8 その他の毒性試験 7
2.6.6.9 考察及び結論 7
2.6.6.10 図表 9
2.6.6.11 参考文献 10

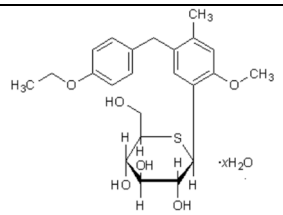
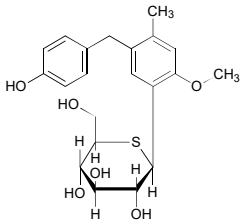
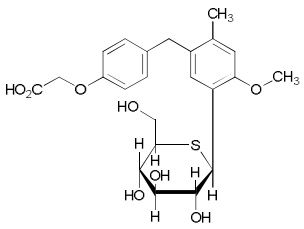
表

表 2.6.6-1 毒性試験一覧 4
表 2.6.6-2 幼若ラットの 10 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復性試験における血漿中ルセオグリフロジン曝露 7
表 2.6.6-3 幼若ラットの 10 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復性試験における血漿中 M2 及び M17 曝露 7
表 2.6.6-4 幼若及び成熟ラットにおけるルセオグリフロジン水和物投与により認められた主な所見の比較 8
表 2.6.6-5 幼若ラットのルセオグリフロジン $AUC_{0\text{-}24h}$ と小児との曝露量比較 9

略号一覧

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	AUC from time 0 to 24 hours	投与後 24 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}\infty}$	AUC extrapolated to infinity	無限大（∞）時間までの AUC
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMC-Na	carboxymethyl cellulose sodium salt	カルボキシメチルセルロースナトリウム
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
SD	Sprague Dawley	－
SGLT1	sodium glucose cotransporter 1	ナトリウム-グルコース共輸送担体 1
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

化学構造式一覧

略号	一般名	化学構造式	由来
－	ルセオグリフロジン水和物		原薬
M2 （*O*-脱エチル体）	－		代謝物
M17 （カルボン酸体）	－		代謝物

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

本申請に際し、幼若ラットを用いた 10 週間反復経口投与毒性試験を実施した。毒性試験の概略を表 2.6.6-1 に示す。

表 2.6.6-1 毒性試験一覧

試験の種類	動物種	投与方法	投与量 b)（mg/kg/日）	GLP	資料番号
生殖発生毒性試験					
幼若ラットを用いた反復投与毒性	ラット a)	経口	0、4、20、100	適用	4.2.3.5.4-1

a) 投与開始時 21 日齢
b) 投与量はルセオグリフロジン換算値、下線は無毒性量を示す。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.5 がん原性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.6.4 新生児を用いた試験

(1) 幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験

資料番号 4.2.3.5.4-1

ルセオグリフロジン水和物を 0（対照：0.5%CMC-Na 水溶液）、4、20 及び 100 mg/kg/日（無水物として）の用量で雌雄幼若 SD ラット（投与開始時 21 日齢、15 例/性/群）に 10 週間反復経口投与し、その毒性を評価した。全群の雌雄各 5 例について、投与期間終了後に 8 週間の回復期間を設けた。検査項目は、一般状態、外表分化観察（陰茎亀頭包皮分離、膣開口）、体重、摂餌量、摂水量、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、大腿骨長測定、剖検、器官重量及び病理組織学的検査とした。また、TK サテライト動物から採血を行い、血漿中ルセオグリフロジン及びその代謝物（M2 及び M17）濃度を測定し、全身曝露を評価した。

投与量は、ラットの 13 週間反復経口投与毒性試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月承認、CTD 2.6.6.3.1(4)項）の結果に基づき、成熟ラット（投与開始時：6 週齢）との毒性比較が可能な用量として設定した。

投与期間及び回復期間を通して雌雄ともに死亡は認められなかった。

一般状態では、100 mg/kg/日の雄 2 例で軟便が投与 1 週目に発現したが、一過性の変化であり、毒性学的意義の低い変化と考えられた。

外表分化観察では、ルセオグリフロジン水和物投与の影響は認められなかった。

体重では、20 及び 100 mg/kg/日の雄で、それぞれ投与 71 日及び投与 49 日以降に低値が認められた。

摂餌量では、20 mg/kg/日以上の雌雄で、投与 7～21 日以降、投与期間を通して高値が認められたが、薬理作用の尿糖排泄亢進に起因した二次的な変化であると考えられた。

尿検査（摂水量を含む）では、投与 10 週の検査において、4 mg/kg/日以上の雌雄で、尿量の高値、尿中グルコース、カルシウム及び無機リン排泄量、NAG 指数の高値、4 mg/kg/日以上の雄及び 20 mg/kg/日以上の雌で総タンパク排泄量の高値、4 mg/kg/日以上の雄及び 100 mg/kg/日の雌で摂水量の高値、カリウム及びマグネシウム排泄量の高値、100 mg/kg/日の雌でナトリウム及び塩素排泄量の高値、20 mg/kg/日以上の雄及び 100 mg/kg/日の雌でクレアチニン濃度の低値が認められた。また、20 mg/kg/日以上の雌雄で尿比重の高値、100 mg/kg/日の雄及び 4 mg/kg/日以上の雌で尿 pH の低値が認められた。投与 4 週の検査でも同様の変化が認められた。これらは、薬理作用又は薬理作用に関連した尿量増加及び浸透圧利尿に関連する変化と考えられた。

血液学的検査では、20 mg/kg/日以上の雄で網状赤血球数及び比率の低値が認められたが、薬理作用の尿糖排泄亢進に起因した栄養不足に関連した変化であると考えられた。

血液生化学的検査では、4 mg/kg/日以上の雌雄で ALT の高値、20 mg/kg/日以上の雌雄で AST の高値、20 mg/kg/日以上の雄及び 100 mg/kg/日の雌で尿素窒素の高値、グルコースの低値が認められた。これらの変化は、薬理作用又は尿糖排泄亢進に起因した栄養不足に関連した変化であると考えられた。また、100 mg/kg/日の雄で ALP の高値、100 mg/kg/日の雌でクレアチニンの低値

が認められたが、関連する病理組織学的変化は認められず、毒性学的意義の低い変化であると考えられた。

大腿骨長測定では、ルセオグリフロジン水和物投与の影響は認められなかった。

器官重量では、20 mg/kg/日以上の雌雄で盲腸及び腎臓重量の高値、100 mg/kg/日の雌で肝臓重量の高値が認められた。

剖検では、盲腸において、20 mg/kg/日以上の雄で拡張が認められた。胃において、100 mg/kg/日の雄で腺胃の暗赤色巣が認められた。腎臓において、100 mg/kg/日の雄 1 例で腎盂拡張、雌 1 例で退色が認められた。

病理組織学的検査では、大腿骨及び胸骨において 100 mg/kg/日の雌雄で骨梁の増加が認められた。胃において、20 mg/kg/日以上の雌雄で腺胃のびらんが認められ、十二指腸においては 100 mg/kg/日の雄でびらんが認められた。盲腸において、100 mg/kg/日の雌雄で盲腸粘膜固有層の炎症性細胞浸潤及び粘膜の肥厚、雄で粘膜上皮細胞の単細胞壊死が認められた。腎臓において、4 mg/kg/日以上の雄及び 20 mg/kg/日以上の雌で乳頭管の肥大、20 mg/kg/日以上の雄及び 100 mg/kg/日の雌で集合管の腫大及び間質鉱質沈着、100 mg/kg/日の雌で近位尿細管の空胞増加、100 mg/kg/日の雄で腎盂拡張が認められた。副腎において 100 mg/kg/日の雄で球状帯の肥大が認められた。肝臓において 100 mg/kg/日の雌で小葉周辺帯の肝細胞の空胞化、膵臓において 100 mg/kg/日の雌雄でチモーゲン顆粒の減少、腸間膜リンパ節において 100 mg/kg の雄で類洞内赤血球が認められた。

器官重量、剖検及び病理組織学的検査で認められたこれらの変化は、薬理作用に関連した尿量増加及び浸透圧利尿に関連する変化、又は尿糖排泄亢進に起因した栄養不足、腸内環境変化に関連した変化であると考えられた。

8 週間の回復期間後、100 mg/kg/日の雄において認められた腎盂拡張を除き、投与期間中に認められた変化はいずれも消失又は軽減した。

TK 測定の結果、血漿中ルセオグリフロジン、M2、M17 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与量の増加に伴い上昇し、初回投与時（21 日齢）及び 10 週間反復投与後（13 週齢）のいずれにおいてもルセオグリフロジン、M2、M17 の順で高かった。ルセオグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} には反復投与による明らかな差は認められなかったが、M2 のそれらは反復投与により雄で減少傾向を、雌で増加傾向を示し、M17 は反復投与により雄で C_{max} 及び AUC_{0-24h} が増加傾向を、雌で AUC_{0-24h} が減少傾向を示した。初回投与時のルセオグリフロジン、M2、M17 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} に明らかな雌雄差は認められなかった。反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24h} については、ルセオグリフロジンでは雌雄差は認められなかったが、M2 では雄より雌で高値を、M17 では雌より雄で高値を示した。

以上の結果から、ルセオグリフロジン水和物による毒性変化として、20 mg/kg/日以上の雄で体重の低値、雌雄で腺胃のびらん、100 mg/kg/日の雄で十二指腸のびらんが認められた。したがって、本試験におけるルセオグリフロジン水和物の無毒性量は雌雄ともに 4 mg/kg/日と判断した。

表 2.6.6-2　幼若ラットの 10 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復性試験における血漿中ルセオグリフロジン曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-24h}（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
4	初回投与日	343	455	1720	1820
	投与 10 週	238	518	890	1330
20	初回投与日	1970	1680	9580	9830
	投与 10 週	1430	2630	6190	8950
100	初回投与日	6860	7870	54400	62800
	投与 10 週	6700	9240	36600	44300

各採血ポイント n=3 の平均値よりパラメータを算出

表 2.6.6-3　幼若ラットの 10 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復性試験における血漿中 M2 及び M17 曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-24h}（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
M2					
4	初回投与日	48.8	67.9	373	389
	投与 10 週	13.1	189	58.7	529
20	初回投与日	286	264	2140	1790
	投与 10 週	149	803	431	3630
100	初回投与日	815	932	9820	10300
	投与 10 週	454	2030	2640	13400
M17					
4	初回投与日	1.93	2.63	13.6	15.1
	投与 10 週	6.63	2.81	38.0	6.65
20	初回投与日	14.6	13.2	128	108
	投与 10 週	32.2	13.7	219	77.8
100	初回投与日	43.3	46.9	516	641
	投与 10 週	115	33.8	690	253

各採血ポイント n=3 の平均値よりパラメータを算出

2.6.6.7　局所刺激性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.8　その他の毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.9　考察及び結論

幼若ラット（幼若ラットを用いた 10 週間反復経口投与毒性試験、投与開始時 21 日齢）と成熟ラット（ラット 13 週間反復経口投与毒性試験、投与開始時 6 週齢）で認められた主な所見の比較を表 2.6.6-4 に示す。幼若ラットでは、毒性所見として、腺胃／十二指腸のびらん及び体重低値が認められた。ルセオグリフロジン水和物投与に関連したその他の変化として、薬理作用の尿

糖排泄に伴うエネルギー不足に関連した所見、浸透圧利尿及び尿量増加に関連した所見、腸内環境変化に関連した所見が認められた。幼若ラットで認められたいずれの所見も、その発生機序及び毒性学的意義については、成熟ラットと明らかな違いはなかった。

表 2.6.6-4　幼若及び成熟ラットにおけるルセオグリフロジン水和物投与により認められた主な所見の比較

項目		幼若ラット（10 週間投与）[a]	成熟ラット（13 週間投与）[b]
無毒性量		4 mg/kg/日	4 mg/kg/日
主な毒性所見		体重低値、腺胃のびらん	体重低値、腺胃のびらん
薬理作用に関連した所見	浸透圧利尿関連	摂水量・尿量の高値 尿中排泄量の高値（Na、K、Cl、カルシウム、無機リン） 尿比重の高値、尿 pH の低値 副腎球状帯の肥大	摂水量・尿量の高値 尿中排泄量の高値（Na、K、Cl、カルシウム、無機リン） 浸透圧の低値、尿 pH の低値 副腎球状帯の肥大
	尿量増加関連	尿中 NAG 指数の高値 腎重量の高値 集合管の腫大、乳頭管の肥大 腎盂拡張	尿中 NAG 指数の高値 腎重量の高値 集合管の腫大、乳頭管の肥大
エネルギー不足に関連した所見		摂餌量の高値 血中 AST・ALT・尿素窒素の高値	摂餌量の高値 血中 AST・ALT・尿素窒素の高値
腸内環境変化に関連した所見		大腿骨・胸骨の骨梁増加 盲腸重量の高値、盲腸拡張 盲腸粘膜上皮細胞の単細胞壊死、 盲腸粘膜固有層の炎症性細胞浸潤	大腿骨・胸骨の骨梁増加 盲腸重量の高値、盲腸拡張

下線：幼若動物でのみ認められた所見
a) 幼若ラットの 10 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復性試験（2.6.6.6.4(1)）
b) ラットの 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月承認、CTD 2.6.6.3.1(4)項、添付資料番号 4.2.3.2-04）

表 2.6.6-4 に示すとおり、盲腸粘膜固有層の炎症性細胞浸潤及び粘膜上皮細胞の単細胞壊死、腎盂拡張が幼若ラットでのみ認められた。

幼若ラットの盲腸では、成熟ラットでも認められた所見（重量の高値、拡張）に加えて、100 mg/kg/日で粘膜固有層の炎症性細胞浸潤及び粘膜上皮細胞の単細胞壊死が認められた。本薬は弱いながらも SGLT1 阻害作用（ルセフィ錠 2014 年 3 月承認、CTD2.6.2.2.1(1)項）を有することから、幼若ラットにおいても、本作用により腸管上皮のグルコース吸収が阻害され、消化管内の水分含量増加及び下部消化管への未吸収の糖質流入による腸内環境の変化に関連して盲腸の変化が生じた可能性が高いと考えられた。したがって、幼若ラットのみで認められた盲腸の所見も、成熟ラットの盲腸所見と同様に、薬効の過大発現に関連して二次的に発現した可能性が考えられた。盲腸所見はいずれも回復期間終了後には消失し、回復性が認められたことから、小児の安全性に問題となる可能性は低いと考えられた。

幼若ラットの腎臓では、100 mg/kg/日の雄で腎盂拡張が認められた。本所見は、成熟ラットでも認められた腎臓の所見（重量の高値、集合管の腫大及び乳頭管の肥大）と同様に、尿量増加に関連して認められた変化と考えられた。ラットにおける腎臓の発達は 6 週齢まで継続することが知られており[1,2,3]、本試験に用いた 21 日齢の幼若ラットの腎臓は、投与期間中、発達過程にあっ

たと考えられた。腎臓の発達が完了した 6 週齢以降に投与を開始した成熟ラットの試験では腎盂拡張が認められていないことから、発達途中の腎臓では、ルセオグリフロジン水和物投与による尿量増加の負荷に対して十分に適応できず、幼若ラットにのみ腎盂拡張が発生した可能性が高いと考えられた。ヒトにおける腎臓の発達は生後 1～2 年で完了することが知られており [1,2,3]、本剤は腎臓発達が完了した小児へ投与されるため、腎盂拡張が発現する可能性は極めて低いと考えられること、薬理作用に由来した尿量増加に関連するその他の所見は成熟ラットと同様に回復性が認められたことから、本所見が小児の安全性に問題となる可能性は低いと考えられた。

幼若ラットの 10 週間反復経口投与毒性試験におけるルセオグリフロジンの $AUC_{0\text{-}24h}$ と臨床推奨用量（2.5 mg）及び最大臨床推奨用量（5 mg）投与時の小児における $AUC_{0\text{-}\infty}$との比較を表 2.6.6-5 に示す。100 mg/kg/日では、幼若ラットにのみ盲腸粘膜固有層の炎症性細胞浸潤及び粘膜上皮細胞の単細胞壊死、腎盂拡張が認められたが、そのときの $AUC_{0\text{-}24h}$ は、臨床推奨用量における $AUC_{0\text{-}\infty}$の 46.5～79.8 倍、最大臨床推奨用量における $AUC_{0\text{-}\infty}$の 24.4～41.9 倍であり、十分な乖離が認められた。無毒性量（4 mg/kg/日）における $AUC_{0\text{-}24h}$ は、臨床推奨用量における $AUC_{0\text{-}\infty}$の 1.1～2.3 倍、最大臨床推奨用量における $AUC_{0\text{-}\infty}$の 0.6～1.2 倍であった。成熟ラットと同様に、幼若ラットでも無毒性量における曝露量比較で十分な安全域は得られなかったが、無毒性量設定の根拠となった毒性所見は成熟ラットと同じであり、成熟動物における評価と同様に、これらの所見が小児でリスクとなる可能性は低いと考えられた。

表 2.6.6-5　幼若ラットのルセオグリフロジン $AUC_{0\text{-}24h}$ と小児との曝露量比較

動物種	**幼若ラット・$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）**			
投与量	**雄**		**雌**	
（mg/kg/日）	**初回投与**	**10 週間反復**	**初回投与**	**10 週間反復**
4	1720 (2.2/1.1)	890 (1.1/0.6)	1820 (2.3/1.2)	1330 (1.7/0.9)
20	9580 (12.2/6.4)	6190 (7.9/4.1)	9830 (12.5/6.6)	8950 (11.4/6.0)
100	54400 (69.1/36.3)	36600 (46.5/24.4)	62800 (79.8/41.9)	44300 (56.3/29.5)

( )：小児の $AUC_{0\text{-}\infty}$の値（2.7.6.1.2.2(1)項）を 1 としたときの幼若ラット雌雄の各用量における $AUC_{0\text{-}24h}$ との比
左側に 2.5 mg 投与時の小児の $AUC_{0\text{-}\infty}$（787 h*ng/mL）との比、
右側に 5 mg 投与時の小児の $AUC_{0\text{-}\infty}$（1500 h*ng/mL）との比を記載

以上、ルセオグリフロジンの幼若ラットにおける毒性を評価した結果、小児の安全性上問題となるような所見は認められず、本剤の小児適応追加にあたり、新たなリスクはないものと考えられた。

2.6.6.10　図表

図表は本文中に挿入した。

2.6.6.11 参考文献

[1] Bowman CJ, Halpern WG. The Role of Pathology in Evaluation of Reproductive, Developmental, and Juvenile Toxicity. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, Bolon B, editors. Haschek and Rousseaux's handbook of toxicologic pathology Volume I: Principles and practice of toxicologic pathology. 4th ed. MA, United States: Academic Press; 2022. p. 182-3.

[2] Frazier KS. Species Differences in Renal Development and Associated Developmental Nephrotoxicity. Birth Defects Res. 2017; 109: 1243-56.

[3] Bueters R, Bael A, Gasthuys E, Chen C, Schreuder MF, Frazier KS. Ontogeny and Cross-species Comparison of Pathways Involved in Drug Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion in Neonates (Review): Kidney. Drug Metab Dispos. 2020; 48: 353-67.

ルセフィ錠 2.5 mg
ルセフィ錠 5 mg
ルセフィ OD フィルム 2.5 mg
（小児用法追加）

CTD 第 2 部

2.6.7 毒性試験概要表

大正製薬株式会社

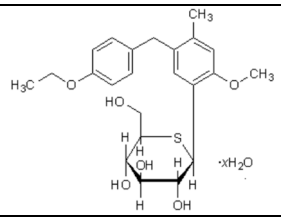
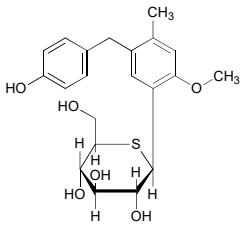
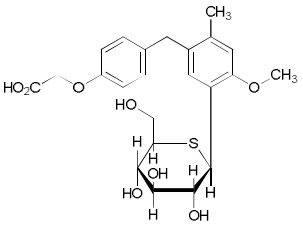
目次

2.6.7 毒性試験概要表 4
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 5
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 6
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（ロット毎）一覧 8
2.6.7.5 単回投与毒性試験 9
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 9
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 9
2.6.7.8 *in vitro* 遺伝毒性試験 9
2.6.7.9 *in vivo* 遺伝毒性試験 9
2.6.7.10 がん原性試験 9
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 9
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 9
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 9
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 9
2.6.7.15 新生児を用いた試験 10
2.6.7.16 局所刺激性試験 18
2.6.7.17 その他の毒性試験 18

略号一覧

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	AUC from time 0 to 24 hours	投与後 24 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}\infty}$	AUC extrapolated to infinity	無限大（∞）時間までの AUC
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMC-Na	carboxymethyl cellulose sodium salt	カルボキシメチルセルロースナトリウム
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
SD	Sprague Dawley	－
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

化学構造式一覧

略号	一般名	化学構造式	由来
－	ルセオグリフロジン水和物		原薬
M2 （*O*-脱エチル体）	－		代謝物
M17 （カルボン酸体）	－		代謝物

2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

被験物質：ルセオグリフロジン水和物

試験の種類	動物種/系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量（mg/kg/日）a),b)	GLP適用	実施施設	試験番号	資料番号
単回投与毒性試験	該当試験なし							
反復投与毒性試験	該当試験なし							
遺伝毒性試験	該当試験なし							
がん原性試験	該当試験なし							
生殖発生毒性試験	ラット（幼若動物）/Crl:CD(SD)	経口/0.5%CMC-Na 水溶液	10 週間（回復 8 週間）	0、4、20、100	適用	[redacted]	[redacted]8481	4.2.3.5.4-1
局所刺激性試験	該当試験なし							
その他の毒性試験	該当試験なし							

a) 投与量はルセオグリフロジン換算値
b) 下線は無毒性量を示す。

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：ルセオグリフロジン水和物

試験の種類	試験系	投与方法/ 媒体	投与量 （mg/kg/日）[a)]	GLP 適用	試験番号	資料番号
生殖発生毒性試験						
幼若ラットを用いた反復投与毒性	ラット/Crl:CD(SD)	経口/0.5%CMC-Na 水溶液	0、4、20、100	適用	[redacted]8481	4.2.3.5.4-1

a) 投与量はルセオグリフロジン換算値

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

2.6.7.3.1 トキシコキネティクス試験成績の一覧（AUC）

被験物質：ルセオグリフロジン水和物

ルセオグリフロジンの AUC（h*ng/mL）			
1 日投与量（mg/kg）	**幼若ラット [a)]**		**小児 [b)]**
	雄	**雌**	
4	1720 890	1820 1330	2.5 mg/日投与 787 ± 193 5 mg/日投与 1500 ± 365
20	9580 6190	9830 8950	
100	54400 36600	62800 44300	
M2 の AUC（h*ng/mL）			
1 日投与量（mg/kg）	**幼若ラット [a)]**		**小児 [b)]**
	雄	**雌**	
4	373 58.7	389 529	2.5 mg/日投与 131 ± 36.3 5 mg/日投与 266 ± 36.1
20	2140 431	1790 3630	
100	9820 2640	10300 13400	
M17 の AUC（h*ng/mL）			
1 日投与量（mg/kg）	**幼若ラット [a)]**		**小児 [b)]**
	雄	**雌**	
4	13.6 38.0	15.1 6.65	2.5 mg/日投与 52.7 ± 21.2 5 mg/日投与 167 ± 114
20	128 219	108 77.8	
100	516 690	641 253	

投与量はルセオグリフロジン換算値、　ラットは $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値、ヒトは $AUC_{0\text{-}\infty}$ の平均値±標準偏差を記載

a) 幼若ラットにおける 10 週間反復経口投与毒性試験（試験番号 [redacted]8481、2.6.7.15.1 項）上段：初回投与日、下段：投与 10 週（投与最終週）

b) 小児 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（TS071ped-01-01、朝食直前に投与、2.7.6.1 項）

2.6.7.3.2　トキシコキネティクス試験成績の一覧（C_{max}）

被験物質：ルセオグリフロジン水和物

ルセオグリフロジンの C_{max}（ng/mL）			
1 日投与量（mg/kg）	**幼若ラット [a)]**		**小児 [b)]**
	雄	**雌**	
4	343 238	455 518	2.5 mg/日投与 114 ± 34.6 5 mg/日投与 226 ± 70.0
20	1970 1430	1680 2630	
100	6860 6700	7870 9240	
M2 の C_{max}（ng/mL）			
1 日投与量（mg/kg）	**幼若ラット [a)]**		**小児 [b)]**
	雄	**雌**	
4	48.8 13.1	67.9 189	2.5 mg/日投与 4.55 ± 1.49 5 mg/日投与 8.91 ± 4.03
20	286 149	264 803	
100	815 454	932 2030	
M17 の C_{max}（ng/mL）			
1 日投与量（mg/kg）	**幼若ラット [a)]**		**小児 [b)]**
	雄	**雌**	
4	1.93 6.63	2.63 2.81	2.5 mg/日投与 2.54 ± 1.43 5 mg/日投与 7.27 ± 7.92
20	14.6 32.2	13.2 13.7	
100	43.3 115	46.9 33.8	

投与量はルセオグリフロジン換算値、　ラットは平均値、ヒトは平均値±標準偏差を記載

a) 幼若ラットにおける 10 週間反復経口投与毒性試験（試験番号 [redacted]8481、2.6.7.15.1 項）上段：初回投与日、下段：投与 10 週（投与最終週）

b) 小児 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（TS071ped-01-01、朝食直前に投与、2.7.6.1 項）

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（ロット毎）一覧

被験物質：ルセオグリフロジン水和物

ロット番号	含量（%）	規格設定された類縁物質（%）		試験番号	試験の種類
		[redacted] a)	[redacted]		
申請規格	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] b)	[redacted]8481	幼若ラットにおける 10 週間反復経口投与毒性試験

a) [redacted]

b) ルセフィ錠 2014 年 3 月承認、CTD 2.3.S 表 2.3.S.4-10 参照

2.6.7.5　単回投与毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.8　*in vitro* 遺伝毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.9　*in vivo* 遺伝毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.10　がん原性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.15　新生児を用いた試験

2.6.7.15.1　幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験

報告書の題名：SGL0176 hydrate: 10-week oral toxicity study in 21-day old juvenile rats with a recovery period of 8 weeks

被験物質：ルセオグリフロジン水和物

動物種/系統：　ラット/Crl:CD(SD)　　投与期間：10 週間　　試験番号：[redacted]8481

投与開始週齢：3 週齢（21 日齢）　　休薬期間：8 週間　　資料番号：4.2.3.5.4-1

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口　　GLP 適用：適用

溶媒/投与形態：　0.5%CMC-Na 水溶液

特記事項：　トキシコキネティクス成績あり（血漿中薬物濃度測定のため、対照群は雌雄各 7 例、ルセオグリフロジン水和物投与群は雌雄各 25 例からなるサテライト群を別途設けた。各採血ポイントの採血及び測定は 3 例から実施した。投与初日は各動物につき 1 ポイントの採血のみとし、投与 10 週目は、各動物につき 3～4 ポイントの採血を実施した。）

無毒性量：　4 mg/kg（雌雄）

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**4**		**20**		**100**	
動物数（休薬例数）	**雄:15 (5)**	**雌:15 (5)**	**雄:15 (5)**	**雌:15 (5)**	**雄:15 (5)**	**雌:15 (5)**	**雄:15 (5)**	**雌:15 (5)**
TK：例数	3	3	3	3	3	3	3	3
ルセオグリフロジン								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	343	455	1970	1680	6860	7870
投与 10 週	NC	NC	238	518	1430	2630	6700	9240
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	1720	1820	9580	9830	54400	62800
投与 10 週	NC	NC	890	1330	6190	8950	36600	44300
M2								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	48.8	67.9	286	264	815	932
投与 10 週	NC	NC	13.1	189	149	803	454	2030
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	373	389	2140	1790	9820	10300
投与 10 週	NC	NC	58.7	529	431	3630	2640	13400

2.6.7.15.1 幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		4		20		100	
動物数（休薬例数）		雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)
M17									
C_{max}（ng/mL）									
初回投与日		NC	NC	1.93	2.63	14.6	13.2	43.3	46.9
投与 10 週		NC	NC	6.63	2.81	32.2	13.7	115	33.8
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）									
初回投与日		NC	NC	13.6	15.1	128	108	516	641
投与 10 週		NC	NC	38.0	6.65	219	77.8	690	253
特記すべき所見									
死亡及び瀕死動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態									
軟便（投与 1 週）		0	0	0	0	0	0	2	0
外表分化観察									
陰茎亀頭包皮分離		–	NA	–	NA	–	NA	–	NA
膣開口		NA	–	NA	–	NA	–	NA	–
体重（g）	投与 49 日	419	–	410	–	405	–	389*	–
	投与 52 日	433	–	423	–	415	–	401*	–
	投与 56 日	453	–	440	–	432	–	414*	–
	投与 59 日	466	–	452	–	441	–	422**	–
	投与 63 日	484	–	470	–	456	–	432**	–
	投与 66 日	491	–	474	–	459	–	439**	–
	投与 71 日	511	–	492	–	474*	–	445**	–
体重増加量（g）	投与 1～71 日	458	–	439	–	420*	–	391**	–
摂餌量（g）	投与 7 日	13	12	13	12	14	13*	14	13
	投与 10 日	15	13	15	14	16	15	17**	15**
	投与 14 日	19	16	19	16	20	18**	21*	18**
	投与 17 日	21	17	21	17	23	19**	24**	20**
	投与 21 日	24	18	25	19	26*	21**	27*	22**
	投与 28 日	26	18	28	19	30**	21**	33**	24**
	投与 35 日	31	20	33	23	35**	23##	40**	26##
	投与 42 日	31	20	33	21	36**	23**	41**	26**
	投与 49 日	31	20	33	20	36**	23**	40**	25**

2.6.7.15.1 幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		4		20		100	
動物数（休薬例数）		雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)
摂餌量（g）	投与 56 日	31	20	32	21	36**	23**	41**	26**
	投与 63 日	31	20	33	21	37**	23**	40**	26**
	投与 71 日	30	19	32	20	35**	22**	38**	25**
摂水量（mL/24h）	4 週	39	40	47##	39	64##	43#	83##	59##
	10 週	41	35	60**	43	84**	42	106**	66**
尿検査　4 週（例数）		(15)	(15)	(15)	(15)	(15)	(15)	(15)	(15)
pH（定性検査）									
7.0		0	1	0	1	0	1	2	2
7.5-8.5		0	4	0	9	11	4	11	11
9.0≦		15	10	15	5	4	10	2	2
尿糖（定性検査）									
－		14	15	0	0	0	0	0	0
1+		1	0	0	0	0	0	0	0
2+		0	0	2	0	1	1	0	0
3+		0	0	7	4	2	0	1	4
4+		0	0	6	11	12	14	14	11
尿比重（定性検査）									
≦1.005		10	6	7	4	2	4	0	1
1.010		3	9	8	10	12	10	11	10
1.015		2	0	0	1	1	1	4	3
1.020		0	0	0	0	0	0	0	1
尿量（mL/24h）		6.3	5.6	12.0##	8.0	29.1##	13.4**	31.6##	22.0**
ナトリウム排泄量（mmol/24h）		−	0.9	−	0.9	−	1.2#	−	1.3##
カリウム排泄量（mmol/24h）		−	1.8	−	2.0	−	2.8**	−	3.2**
塩素排泄量（mmol/24h）		−	1.3	−	1.4	−	1.8*	−	1.9**
カルシウム排泄量（mg/24h）		2.5	1.2	3.9#	2.7#	6.6##	3.0##	8.6##	4.9##
無機リン排泄量（mg/24h）		1.1	1.0	3.5##	1.9	7.5##	4.9##	7.9##	7.7##
マグネシウム排泄量（mg/24h）		8.9	4.5	9.5	5.1	17.0**	8.1**	18.3**	11.7**
グルコース排泄量（mg/24h）		0.7	0.4	806.1##	324.6##	2583.3##	1384.5##	3177.7##	2340.2##
総タンパク排泄量（mg/24h）		1.8	1.0	3.1#	1.3	4.2##	2.4##	6.0##	5.7##
クレアチニン濃度（mg/dL）		26	21	18	26	9##	16	10##	10##
NAG（IU/g-Cr）		19.9	20.0	32.1##	29.8*	34.6##	32.8**	51.0##	37.3**

2.6.7.15.1　幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		4		20		100	
動物数（休薬例数）	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)
尿検査　10 週（例数）	(15)	(15)	(15)	(15)	(15)	(15)	(15)	(15)
pH（定性検査）								
≦6.5	0	0	0	1	0	1	0	0
7.0-8.0	0	1	0	4	0	2	5	4
≧8.5	15	14	15	10	15	12	10	11
尿糖（定性検査）								
－	14	15	0	0	0	0	0	0
1+	1	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	4	0	2	0	2	0
3+	0	0	5	4	10	6	9	6
4+	0	0	6	11	3	9	4	9
尿比重（定性検査）								
≦1.015	15	14	15	14	10	12	4	10
1.020	0	1	0	0	4	3	8	5
1.025	0	0	0	1	1	0	3	0
尿量（mL/24h）	12.4	8.8	28.7$^{\#\#}$	15.0$^{\#\#}$	46.4$^{\#\#}$	17.6$^{\#\#}$	56.9$^{\#\#}$	33.6$^{\#\#}$
ナトリウム排泄量（mmol/24h）	−	1.4	−	1.6	−	1.5	−	1.9**
カリウム排泄量（mmol/24h）	4.3	2.7	5.6**	3.4	5.6**	3.4	6.0**	4.1**
塩素排泄量（mmol/24h）	−	2.0	−	2.3	−	2.2	−	2.7*
カルシウム排泄量（mg/24h）	1.6	1.7	3.8$^{\#\#}$	3.6$^{\#\#}$	4.8$^{\#\#}$	2.8	11.8$^{\#\#}$	7.4$^{\#\#}$
無機リン排泄量（mg/24h）	3.5	1.3	12.6**	4.6$^{\#\#}$	14.3**	9.4$^{\#\#}$	20.3**	11.5$^{\#\#}$
マグネシウム排泄量（mg/24h）	6.0	3.3	12.6$^{\#\#}$	4.4	15.9$^{\#\#}$	4.5	22.3$^{\#\#}$	11.1$^{\#\#}$
グルコース排泄量（mg/24h）	3.0	0.5	2457.1$^{\#\#}$	779.9$^{\#\#}$	4602.3$^{\#\#}$	1996.2$^{\#\#}$	5940.8$^{\#\#}$	3326.7$^{\#\#}$
総タンパク排泄量（mg/24h）	6.7	1.5	10.5**	2.3	13.7**	3.3$^{\#\#}$	12.8**	5.4$^{\#\#}$
クレアチニン濃度（mg/dL）	31	51	27	39	16$^{\#\#}$	23	18$^{\#\#}$	16$^{\#\#}$
NAG（IU/g-Cr）	9.2	12.9	20.8**	19.0*	21.7**	18.9*	38.5**	21.0**
血液学的検査（例数）	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
網状赤血球（%）	2.4	−	2.0	−	1.9*	−	1.8**	−
（10^9/L）	204.6	−	173.1	−	167.2*	−	150.2**	−

2.6.7.15.1　幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		4		20		100	
動物数（休薬例数）	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)
血液生化学的検査	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
AST（IU/L）	61	57	64	61	78$^{\#\#}$	65*	88$^{\#\#}$	73**
ALT（IU/L）	31	25	38$^{\#\#}$	33$^{\#\#}$	53$^{\#\#}$	39$^{\#\#}$	61$^{\#\#}$	49$^{\#\#}$
ALP（IU/L）	432	–	469	–	504	–	697$^{\#\#}$	–
グルコース（mg/dL）	142	128	137	137	117**	133	84**	96*
尿素窒素（mg/dL）	20	20	21	17	29**	25	37**	34**
クレアチニン（mg/dL）	–	0.29	–	0.25	–	0.25	–	0.24*
器官重量（例数）	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
肝臓								
絶対重量（g）	–	6.57	–	6.57	–	7.09	–	7.36*
相対重量（g/100g）	–	2.55	–	2.60	–	2.72*	–	2.86**
腎臓								
絶対重量（g）	3.30	1.80	3.42	1.95	3.86**	2.19**	3.70*	2.21**
相対重量（g/100g）	0.68	0.70	0.73	0.77*	0.87**	0.84**	0.90**	0.86**
盲腸								
絶対重量（g）	5.34	2.94	5.76	3.90	7.59$^{\#}$	4.33*	11.90$^{\#\#}$	5.97**
相対重量（g/100g）	1.12	1.14	1.23	1.54	1.70*	1.64*	2.84**	2.32**
卵巣								
絶対重量（mg）	NA	77.6	NA	79.1	NA	79.1	NA	94.8*
相対重量（mg/100g）	NA	30.2	NA	31.5	NA	30.5	NA	36.9*
骨長（右大腿骨）	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検（例数）	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
盲腸　拡張	0	–	0	–	3	–	7	–
腎臓　腎盂　拡張（片側性）	0	–	0	–	0	–	1	–
腎臓　退色（両側性）	–	0	–	0	–	0	–	1
胃　　腺胃　暗赤色巣	0	–	2	–	3	–	5	–

2.6.7.15.1 幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		4		20		100	
動物数（休薬例数）	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)
病理組織学的検査（例数）	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
大腿骨　骨梁　増加								
軽微	0	0	0	0	0	0	4	3
胸骨　骨梁　増加								
軽微	0	0	0	0	0	0	5	2
胃　腺胃　びらん								
軽微	1	0	2	0	2	3	2	3
軽度	0	0	0	0	1	0	3	0
十二指腸　びらん								
軽微	0	−	0	NE	0	NE	4	−
盲腸								
粘膜固有層　炎症性細胞浸潤								
軽微	0	0	0	0	0	0	3	0
軽度	0	0	1	0	0	1	4	2
粘膜上皮細胞　単細胞壊死								
軽微	0	−	0	−	0	−	2	−
軽度	0	−	0	−	0	−	1	−
粘膜　肥厚								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	2
軽度	0	0	0	0	0	0	6	0
腎臓								
集合管　腫大								
軽微	0	0	0	0	1	0	2	1
腎盂　拡張（片側性）								
軽微	1	−	1	−	0	−	5	−
軽度	0	−	0	−	0	−	1	−
近位尿細管　空胞増加								
軽微	−	0	−	0	−	0	−	2
軽度	−	0	−	0	−	0	−	1
間質鉱質沈着								
軽微	0	0	0	0	3	0	3	1
軽度	0	0	0	0	0	0	3	1
乳頭管　肥大								
軽微	0	0	1	0	3	3	3	4

2.6.7.15.1 幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		4		20		100	
動物数（休薬例数）	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)
副腎								
球状帯　肥大								
軽微	0	−	0	NE	0	NE	1	−
肝臓								
小葉周辺帯　肝細胞空胞化								
軽微	−	0	NE	0	NE	0	−	3
膵臓								
チモーゲン顆粒　減少								
軽微	0	0	0	0	0	0	3	4
腸間膜リンパ節								
類洞内赤血球								
軽微	0	−	0	NE	0	NE	3	−
軽度	0	−	0	NE	0	NE	2	−
8 週間回復期間								
動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
死亡及び瀕死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	−	−	−	−	−	−	−	−
体重	−	−	−	−	−	−	−	−
摂餌量（g）　回復 7 日	31	−	30	−	30	−	36*	−
回復 14 日	32	−	30	−	31	−	34	−
摂水量	−	−	−	−	−	−	−	−
尿検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血液生化学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
器官重量	−	−	−	−	−	−	−	−
骨長（右大腿骨）	−	−	−	−	−	−	−	−
剖検（例数）	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
腎臓　腎盂　拡張（片側性）	0	−	0	−	1	−	2	−

2.6.7.15.1　幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		4		20		100	
動物数（休薬例数）	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)	雄:15 (5)	雌:15 (5)
病理組織学的検査（例数）	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
腎臓								
腎盂　拡張（片側性）								
軽微	0	−	0	−	1	−	1	−
軽度	0	−	0	−	0	−	2	−
間質鉱質沈着								
軽微	0	−	0	−	0	−	2	−

投与量はルセオグリフロジン換算値
血漿中曝露は各採血ポイント n=3 の平均値よりパラメータ算出した値　　特記すべき所見の数字は測定値（平均値）又は発現例数
NC：算出せず、－：特記すべき所見なし、NA：該当せず、NE：実施せず
統計学的処理：Bartlett 法＋Dunnett 法による平均値の検定（*p≦0.05、**p≦0.01）、Bartlett 法+Steel 法による平均値の検定（$^{\#}$：p<0.05、$^{\#\#}$：p≦0.01）

2.6.7.16　局所刺激性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.17　その他の毒性試験

新たな試験は実施していない。