

安全性薬理試験及び毒性試験

1.安全性薬理試験

アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩はいずれも既承認薬であり、本剤はそれぞれの承認用量・用法の範囲内での組み合わせである。アナグリプチン及びメトホルミンの非臨床における両剤の特徴は既に明らかにされていることから、新たな安全性薬理試験は実施しなかった。

2.毒性試験

アナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩はいずれも既承認薬であり、本剤はそれぞれの承認用量・用法の範囲内での組み合わせであるため、新たな毒性試験は実施しなかった。

なお、アナグリプチンでの単回投与毒性試験及びがん原性試験の結果は下記の通りであった。

(1)単回投与毒性試験(ラット、イヌ、サル)[アナグリプチン]⁴²⁾

動物種	投与経路	投与量(mg/kg)	概略の致死量(mg/kg)
ラット	経口	2,000	雌雄:>2,000
	静脈内	125、250、500、1,000、2,000	雌雄:500~1,000
イヌ	経口	100、300、1,000	雌雄:>1,000
サル	経口	30、100、300、1,000	雌雄:>1,000

(2)がん原性試験(マウス、ラット)[アナグリプチン]⁴³⁾

マウスを用いて104週間反復経口投与がん原性試験(200、600及び2,000^{*1}mg/kg/日)を実施したところ、アナグリプチンにがん原性は認められなかった。

また、ラットを用いた104週間反復経口投与がん原性試験(200、600^{*2}及び2,000^{*3}mg/kg/日)を実施したところ、2,000^{*3}mg/kg/日の雄で肝臓の血管肉腫の発生頻度の増加が見られ、2,000^{*3}mg/kg/日の雌1例の肝臓にも同様の血管肉腫が見られた。また、2,000^{*3}mg/kg/日の雄の膀胱において、結石及び移行上皮の単純性過形成の発生頻度が増加し、移行上皮乳頭腫の発生頻度の増加傾向が見られた。

※1: 雄は74週以降1,000mg/kg/日に減量し、102週で剖検した。

※2: 雌は101週で剖検した。

※3: 雌は99週で剖検した。雄は71週以降1,000mg/kg/日に減量し、84週で剖検した。