

審議結果報告書

平成 25 年 12 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] スーグラ錠 25 mg、同錠 50 mg
[一 般 名] イプラグリフロジン L-プロリン
[申請者名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 13 日

[審議結果]

平成 25 年 11 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

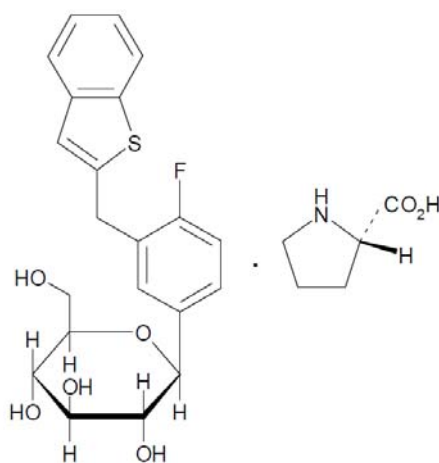
平成 25 年 11 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	スーグラ錠 25 mg、同錠 50 mg
[一 般 名]	イプラグリフロジン L-プロリン
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 13 日
[剤形・含量]	1 錠中にイプラグリフロジン L-プロリンをイプラグリフロジンとして 25 mg 又は 50 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式： $C_{21}H_{21}FO_5S \cdot C_5H_9NO_2$

分子量： 519.58

化学名：

(日 本 名) (1*S*)-1,5-アンヒドロ-1-*C*-{3-[(1-ベンゾチオフェン-2-イル)メチル]-4-フルオロフェニル}-*D*-グルシトール-(2*S*)-ピロリジン-2-カルボン酸(1:1)

(英 名) (1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-{3-[(1-benzothiophen-2-yl)methyl]-4-fluorophenyl}-*D*-glucitol-(2*S*)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1:1)

[特 記 事 項] 医薬品事前評価相談実施品目

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 25 年 11 月 8 日

[販 売 名] スーグラ錠 25 mg、同錠 50 mg
[一 般 名] イプラグリフロジン L-プロリン
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 13 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、中等度以上の腎機能障害患者への本剤の適応、併用する経口血糖降下薬の用量及び種類による安全性への影響、低血糖、尿路感染症、性器感染症、頻尿、多尿、体重（体液量）及び電解質への影響、尿中ケトン体に関連する有害事象、骨代謝、心血管系リスク及び悪性腫瘍に関する影響の有無、腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者における安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 2 型糖尿病
[用法・用量] 通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。

審査報告 (1)

平成 25 年 9 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名]	スーグラ錠 25 mg、同錠 50 mg
[一 般 名]	イプラグリフロジン L-プロリン
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 13 日
[剤形・含量]	1 錠中にイプラグリフロジン L-プロリンをイプラグリフロジンとして 25 mg 又は 50 mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病
[申請時用法・用量]	通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

スーグラ錠 25 mg、同錠 50 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるイプラグリフロジン L-プロリン（以下、「本薬」）は、アステラス製薬株式会社及び寿製薬株式会社による共同研究により開発されたヒト Na⁺/グルコース共輸送担体（Sodium glucose cotransporter、以下、「SGLT」）2 選択的阻害薬である。SGLT はナトリウムの濃度勾配を駆動力として、グルコースを細胞内へ能動輸送するトランスポーターである。ヒトにおいて、SGLT1 と SGLT2 の機能が明らかになっており、消化管におけるグルコース吸収は SGLT1、腎近位尿細管におけるグルコース再吸収は SGLT2 が主に担っている（Wright EM *et al.*, *J Intern Med*, 2007; 261: 32-43）。これまでに SGLT2 選択的阻害薬が糖尿病モデル動物において尿糖排泄を促進することにより、高血糖やインスリン抵抗性の改善、膵臓の疲弊や糖尿病性腎症の進行を抑制することが報告されている¹。SGLT2 選択的阻害薬は、インスリン非依存性に血糖降下作用を発現するため、低血糖症を起こしにくいことが期待されている。

今般、申請者は 2 型糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

2013 年 8 月現在、本剤は海外のいずれの国・地域においても承認されていない。なお、台湾及び韓国で開発中である。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

¹ Blondel O *et al.*, *Metabolism*, 1990; 39: 787-93, Khan A *et al.*, *Am J Physiol*, 1995; 269: E623-626, Krook A *et al.*, *Diabetes*. 1997; 46: 2110-2114

原薬は白色の結晶であり、性状、融点、酸解離定数、旋光度、分配比、溶解性、吸湿性、結晶多形、粒度分布について検討されている。なお、[REDACTED] は認められていない。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (^1H 、 ^{13}C -NMR)、マスペクトル (MS)、単結晶 X 線回折により確認されている。

2) 製造方法

原薬は、[REDACTED] を出発物質として合成される。

クオリティ・バイ・デザイン (QbD) の手法を利用し、重要品質特性 (CQA) として、類縁物質 (類縁物質 1*、類縁物質 2*) を特定し、品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく重要工程パラメータ (CPP) の特定、管理戦略の決定についての検討もなされている。

重要工程として、反応工程、精製工程が設定されている。また、反応工程で単離される [REDACTED] 及び [REDACTED] が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV、IR)、旋光度、純度試験 (1) 重金属、(2) 類縁物質 (高速液体クロマトグラフィー (HPLC))、(3) 残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー (GC))、水分、強熱残分、L-プロリン含量 (HPLC) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60 %RH	ポリエチレン袋 (二重) +ファイバードラム	12 ヶ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75 %RH		6 ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」) に基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、24 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] ヶ月まで継続予定 ([REDACTED] ヶ月のデータに基づき継続の要否を判断) である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 32.15 mg 又は 64.3 mg (イプラグリフロジンとして 25 mg 又は 50 mg) を含有する即放性の錠剤 (フィルムコート錠) である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、

2 [REDACTED]
3 [REDACTED]
4 [REDACTED]

ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄（25 mg 錠）、三二酸化鉄（50 mg 錠）、黒酸化鉄（50 mg 錠）が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、打錠、フィルムコーティング、充てん、包装・表示からなる工程により製造される。重要工程として、工程が設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、CQA としてが特定され に影響を及ぼす として、 が特定され、 、 に基づき CQA と関連する製造パラメータが特定され、管理戦略として が提案された。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV)、製剤均一性 (含量均一性試験 (HPLC))、溶出性 (HPLC)、微生物限度試験及び定量法 (HPLC) が設定され、 に対して、 として実施されるリアルタイムリリース試験 (RTRT) (に対して により実施) が本剤の として設定されている。

RTRT が に適用できない場合、 及び に基づいて、 が実施され、 がなされる。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60 %RH	PTP 包装	24 ヶ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75 %RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP (ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔) 包装で室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 原薬における管理戦略の妥当性について

機構は、出発物質の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した は広く使用されている化学物質であり、原薬中に に由来する %を超える類縁物質は確認されていない。また、エナンチオマー及びジアステレオマーを含む類縁物質については の規格として管理している。 は、化学的性質及び構造が明確にされており、物理的、化学的に安定な化合物である。原薬中に

に由来する %を超える類縁物質は確認されていない。また、類縁物質は原薬規格と同レベルで管理されている。は の管理値を参考に管理されている。

機構は、CQA 及び CPP と判断されなかった項目の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。添加実験を行った結果から、製造工程における除去能力が十分であることが確認できたことから 類縁物質 1* 及び類縁物質 2*以外の有機不純物は CQA とは判断しなかった。また、操作範囲を考慮した十分な検討範囲において不適合境界が存在しなかった、反応工程における の 以外のパラメータは CPP とは判断しなかった。

機構は、回答を了承した。

(2) 製剤における管理戦略の妥当性について

機構は、製剤の CQA である の管理戦略について、に関連する製造パラメータである の 及び である を管理することの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。製剤の開発過程の検討において、に影響を及ぼす として、 が特定された。このうち、 については、 、 の と には相関性が確認されていることを踏まえ、 の を管理することとした。 については、そのメカニズムは明確ではないものの、 の 顆粒を用いて製造された錠剤は が良好であり、 は との相関性が複数の検討において多角的に認められたことから、 を により管理することとした。 については、 における が に影響を与えることが確認され、 は と相関していることから、 を管理することとした。 により構築した の予測モデルは、実測値と大きな相違はなく、製造工程においてこれら により を管理し、規格及び試験方法に を設定することは妥当と考える。

機構は、 に対する RTRT を行うことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。 と の の試験結果に違いは認められないこと、及び の 試験結果を踏まえ が 、 等を経て されるまでに に大きな影響は受けないことから、 が に及ぼす影響は極めて小さいと考えられる。また、 に用いる と の相関性が検証されており、 に対する RTRT を行うことに問題はないと考える。

機構は、回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* において作用機序、*in vivo* において正常動物及び糖尿病モデル動物を用いて尿糖排泄促進作用及び血糖降下作用等が検討された。副次的薬理試験として、消化管におけるグルコース吸収に対する作用等が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響が GLP 下で検討された。薬力学的薬物相互作用試験として、各種経口血糖降下薬との併用効果が検討された。なお、イプラグリフロジン L-プロリン（以下、「本薬」）及び薬力学的薬物相互作用試験で用いた経口血糖降下薬の用量は、フリー体としての量で表記した。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

① ヒト SGLT2 及び SGLT1 に対する阻害作用 (4.2.1.1-1)

ヒト Na⁺/グルコース共輸送担体 (Sodium glucose cotransporter、以下、「SGLT」) 2 又は SGLT1 発現 CHO 細胞を用いて、ナトリウム依存的な ¹⁴C-methyl- α -D-glucopyranoside (以下、「¹⁴C-AMG」) の取込みを指標とし、SGLT2 及び SGLT1 に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、IC₅₀ (幾何平均値とその 95 %信頼区間) はそれぞれ 7.38 [6.75, 8.07] 及び 1880 [1570, 2240] nmol/L であった。

② ヒト GLUT に対する阻害作用 (4.2.1.1-2)

ヒト大腸癌由来の Caco-2 細胞では、グルコース輸送担体 (glucose transporter、以下、「GLUT」) 1、2 及び 3、又はヒト肝臓癌由来の HepG2 細胞では GLUT1 及び 2 の発現が確認されていることから⁵、これらの細胞を用いて、GLUT の基質である ¹⁴C-2-deoxy-D-glucose (以下、「2DG」) の取込み活性を指標とし、本薬 (0.3、1 及び 3 μ mol/L) の GLUT に対する阻害作用が検討された結果、いずれの細胞においても 2DG の取込み低下は認められなかった。

③ 各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する阻害作用 (4.2.1.1-3、4)

54 種類の各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び 3 種類の酵素に対する本薬 (10 μ mol/L) の阻害作用が検討された結果、特異的リガンド結合に対する阻害率はドパミントランスポーターで 71.35 %、セロトニン 5-HT_{2B} 受容体で 57.97 %であり、それら以外はいずれも 50 %未満であった。ドパミントランスポーター及びセロトニン 5-HT_{2B} 受容体に対する本薬の IC₅₀ は、それぞれ 5.54 及び 9.21 μ mol/L であった⁶。

2) *In vivo* 試験

① 正常マウスにおける血糖上昇抑制作用 (単回投与) (4.2.1.1-5)

絶食下の雄性マウス (各群 4 例) に本薬 (0.03、0.1、0.3、1、3、10、30 及び 100 mg/kg) 又は溶媒⁷が単回経口投与され、0.5 時間後にグルコース溶液 (2 g/kg) が経口負荷 (以下、「OGTT」) された。その結果、OGTT 6 時間後までの血糖値 AUC が用量依存的に減少し、0.1 mg/kg 以上の用量では対照群と比べて有意に減少した。また、OGTT を実施せず、絶食下で本薬が同様に投与された結果、本薬投与 6 時間後までの血糖値 AUC は用量依存的に減少し、10 mg/kg 以上の用量

⁵ Harris DS *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992; 89: 7556-7560, Hah J *et al.*, *J Cell Physiol*, 1992; 152: 56-63, Pessin JE *et al.*, *Annu Rev Physiol*, 1992; 54: 911-930

⁶ 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした血糖日内変動試験 (CL-0070 試験) における最大臨床推奨用量 (100 mg/日) 投与時の C_{max} (2030 ng/mL) 及びヒトの血漿蛋白結合率 (94.6~96.5 %) から算出された血漿中非結合型濃度 C_{max} (0.18~0.27 μ mol/L) のそれぞれ 21~31 及び 34~51 倍である。

⁷ 0.5 %メチルセルロース溶液

では対照群と比べて有意に減少した。さらに、非絶食下で本薬が同様に投与された結果、投与 0～12 時間後及び投与 12～24 時間後の尿量⁸が用量依存的に増加し、投与 0～12 時間後では 3 mg/kg 以上、投与 12～24 時間後では 10 mg/kg 以上の用量で対照群と比べて有意に増加した。同様に、尿中グルコース排泄量⁹が用量依存的に増加し、投与 0～12 時間後では 1 mg/kg 以上、投与 12～24 時間後では 10 mg/kg 以上の用量で対照群と比べて有意に増加した。

② 正常及び糖尿病モデルマウスにおける尿糖排泄促進作用（単回投与）（4.2.1.1-6）

雄性正常マウス（各群4例）、ニコチンアミド/ストレプトゾトシン投与マウス¹⁰（以下、「NA/STZ マウス」）（8週齢、各群4例）及び KK-A^y マウス（11週齢、各群4例）にそれぞれ非絶食下で本薬（0.01、0.03、0.1、0.3、1、3及び10 mg/kg）又は溶媒⁷が単回経口投与された。その結果、投与 24時間後までの尿量⁸について、正常マウス及び NA/STZ マウスにおいて用量依存的な増加が認められ、3 mg/kg 以上の用量では対照群と比べて有意に増加したが、KK-A^y マウスでは有意な増加は認められなかった。投与24時間後までの6時間毎の尿量について、正常マウス及び NA/STZ マウスでは投与6～12時間後に、KK-A^y マウスでは投与12～18時間後に最も大きくなる傾向が認められた。正常マウス及び NA/STZ マウスにおける投与6～12時間後の尿量は、1 mg/kg 以上の用量で対照群と比べて有意に増加した。KK-A^y マウスにおける投与12～18時間後の尿量は、対照群と比べて有意差は認められなかった。また、いずれのマウスにおいても投与18～24時間後の尿量が最も小さくなる傾向が認められ、対照群に比べて有意差は認められなかった。投与24時間後までの尿中グルコース排泄量⁹について、いずれのマウスにおいても用量依存的な増加が認められ、0.3 mg/kg 以上の用量では対照群と比べて有意に増加した。投与24時間後までの6時間毎の尿中グルコース排泄量⁹について、いずれのマウスにおいても投与6～12時間後に最も大きく、投与18～24時間後に最も小さい傾向が認められた。投与6～12時間後の尿中グルコース排泄量は、正常マウス及び NA/STZ マウスでは0.3 mg/kg 以上の用量、KK-A^y マウスでは1 mg/kg 以上の用量で対照群と比べて有意に増加した。また、投与18～24時間後の尿中グルコース排泄量は、正常マウス、NA/STZ マウス及び KK-A^y マウスにおいてそれぞれ3、3及び10 mg/kg 以上の用量で対照群と比べて有意に増加した。

③ KK-A^y マウスにおける血糖降下作用（単回投与）（4.2.1.1-7）

雄性 KK-A^y マウス（8 週齢、各群 6 例）に本薬（0.1、0.3 及び 1 mg/kg）又は溶媒⁷が単回経口投与された結果、本薬投与 8 時間後までの絶食下の血糖値 AUC が用量依存的に減少し、いずれの用量においても対照群と比べて有意に減少した。さらにその 1 週間後、本薬又は溶媒⁷が同様に投与され、その後 12 時間絶食した後に OGTT が実施された結果、OGTT 2 時間後までの血糖値 AUC の増加量¹¹は用量依存的に減少し、いずれの用量においても対照群と比べて有意に減少した。

④ STZ 投与ラットにおける血糖降下作用（単回投与）（4.2.1.1-8）

雄性ラット（10 週齢、各群 6 例）に STZ（50 mg/kg）が静脈内投与された。その 8 日後に本薬（0.1、0.3 及び 1 mg/kg）又は溶媒⁷が単回経口投与された結果、本薬投与 8 時間後までの絶食下の血糖値 AUC は用量依存的に減少し、いずれの用量においても対照群と比べて有意に減少した。さらにその 6 日後、本薬又は溶媒⁷が同様に投与され、その後 12 時間絶食した後に OGTT が実施

⁸ 尿の比重を 1 と仮定し、重量から換算

⁹ 尿中グルコース濃度と尿量の積

¹⁰ 一晚絶食後にニコチンアミド（1000 mg/10 mL/kg）が腹腔内投与され、その 90 分後にストレプトゾトシン（150 mg/10 mL/kg）（pH 4.5）が腹腔内投与された 7 日後に使用された。

¹¹ グルコース又は液体栄養剤負荷前値との差

された結果、OGTT 2 時間後までの血糖値 AUC の増加量¹¹は用量依存的に減少し、0.3 mg/kg 以上の用量において対照群と比べて有意に減少した。

⑤ 正常及び糖尿病モデルマウスにおける血糖上昇抑制作用（単回投与）（4.2.1.1-9）

雄性正常マウス（各群4例）、NA/STZ マウス¹⁰（8週齢、各群4例）及びKK-A^yマウス（11週齢、各群4例）にそれぞれ絶食下で本薬（0.1、0.3及び1 mg/kg）又は溶媒⁷が単回経口投与され、0.5、6 及び12時間後に液体栄養剤¹²が経口投与された。その結果、液体栄養剤負荷が実施されたいずれの時点においても、各モデルにおける液体栄養剤負荷2時間後までの血糖値 AUC の増加量¹¹は用量依存的に減少し、本薬のいずれの用量においても対照群と比べて有意に減少した。

⑥ KK-A^yマウスにおけるHbA1c低下作用（反復投与）（4.2.1.1-10）

雄性KK-A^yマウス（8 週齢、各群 7 例）に本薬（0.3 及び 1 mg/kg）又は溶媒⁷が 1 日 1 回 30 日間反復経口投与された。その結果、投与 28 日目における投与 12 時間後の非絶食下での血糖値は 1 mg/kg 群で対照群と比べて有意に低下し、HbA1c はいずれの用量群でも対照群と比べて有意に低下した。血漿中インスリン値に有意な変化は認められなかった。また、投与 30 日目における投与後 24 時間までの尿量⁸について、対照群と比べて有意な変化は認められなかったが、尿中グルコース排泄量⁹は 1 mg/kg 群で対照群と比べて有意に増加した。なお、体重及び摂餌量が週 1 回経時的に測定された結果、対照群と比べて体重、体重増加量及び摂餌量の有意な変化は認められなかった。

⑦ KK-A^yマウスにおける膵臓に対する作用（反復投与）（4.2.1.1-14、参考資料）

雄性KK-A^yマウス（7 週齢、各群 6 例）に本薬（0.03、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg）又は溶媒⁷が 1 日 1 回 21 日間反復経口投与された。その結果、HbA1c 及び血漿中インスリン値は 0.3 mg/kg 以上の用量で対照群と比べて有意に低下した。また、1 mg/kg 以上の用量で膵インスリン含量が対照群と比べて有意に増加した。

⑧ db/db マウスにおける膵臓に対する作用（反復投与）（4.2.1.1-11）

雄性db/dbマウス（7 週齢、各群 7～8 例）に本薬（0.1、0.3 及び 1 mg/kg）又は溶媒⁷が 1 日 1 回 28 日間反復経口投与された結果、膵インスリン含量は 1 mg/kg 群で対照群と比べて有意に増加した。また、膵臓の組織切片においてインスリンが免疫染色され、盲検下で評価（5 段階¹³にスコア化）された結果、対照群で認められたインスリン陽性顆粒の減少が改善し、いずれの用量においてもスコアの中央値が対照群と比べて有意に低下した。HbA1c は用量依存的に低下し、いずれの用量においても対照群と比べて有意に低下した（対照群、0.1、0.3 及び 1 mg/kg 群（平均値±標準誤差）でそれぞれ 7.1±0.2、6.3±0.4、6.1±0.1 及び 5.5±0.1 %）。血漿中インスリン値は 1 mg/kg 群で対照群と比べて有意に増加し、非絶食下での血糖値はいずれの用量においても対照群と比べて有意に低下した。なお、体重増加量及び摂餌量について、対照群と比べて有意な変化は認められなかった。

3) ヒト代謝物の薬理作用（4.2.1.1-12、13）

ヒト SGLT2 又は SGLT1 発現 CHO 細胞を用いて、ナトリウム依存的な ¹⁴C-AMG の取込みを指

¹² エンシュア・H 20 mL/kg

¹³ 0 : negative、1+ : minimal、2+ : mild、3+ : moderate、4+ : severe

標とし、ヒトにおける本薬の代謝物¹⁴ (M1、M2、M3、M4、M5 及び M6、以下同順) の SGLT2 及び SGLT1 に対する阻害作用が検討された。その結果、SGLT2 に対する IC₅₀ (幾何平均値とその 95 %信頼区間) は、それぞれ 686 [167, 2820]、1870 [179, 19600]、7110 [1280, 39500]、3690 [532, 25700]、392 [166, 926] 及び 399 [303, 525] nmol/L であり、本薬の IC₅₀ (7.38 nmol/L) の約 53~963 倍であった。また、SGLT1 に対する IC₅₀ は、いずれの代謝物も 47500 nmol/L 以上であった。さらに、ヒト血漿中の主代謝物である M2 の 54 種類の各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーター並びに 3 種類の酵素に対する阻害作用が検討された結果、10 µmol/L の濃度で阻害率はいずれも 50 %未満であった。

(2) 副次的薬理試験

1) 高脂肪食負荷ラットにおける体重及び脂肪重量に対する作用 (反復投与) (4.2.1.2-1)

雄性ラット (各群 7~8 例) に 22 日間高脂肪食 (脂質 45 %含有) が負荷された後、高脂肪食継続下で本薬 (1、3 及び 10 mg/kg) 又は溶媒⁷ が 1 日 1 回 30 日間反復経口投与された。また、高脂肪食の代わりに通常食が給餌された群 (8 例) には、溶媒⁷ が同様に投与された (以下、「通常食群」)。その結果、体重増加量及び副睾丸周囲脂肪重量について、高脂肪食負荷の対照群では通常食群と比べて有意に増加し、10 mg/kg 群では対照群と比べて有意に減少した。また、投与 3 週間後の 24 時間における尿量⁸、尿中グルコース排泄量⁹ 及び尿中 3-ヒドロキシ酪酸について、本薬のいずれの用量においても対照群と比べて有意に増加した。血糖値、血漿中 3-ヒドロキシ酪酸及び血漿中遊離脂肪酸について、非絶食下では変化は認められなかったが、絶食下ではそれぞれ 10、10 及び 3 mg/kg 以上で対照群と比べて増加した。血漿中インスリン値は、絶食下、非絶食下ともに、いずれの用量においても低下した。

2) 正常マウスの消化管におけるグルコース吸収に対する作用 (単回投与) (4.2.1.2-2)

雄性マウス (各群12例) に絶食下で本薬 (0.3、1、3、10及び30 mg/kg) 又は溶媒⁷ が単回経口投与され、その15分後に液体栄養剤¹² が負荷された。液体栄養剤負荷の0.5、1及び2時間後 (各ポイントにおいて各群4例) に摘出された消化管 (胃、十二指腸+空腸、回腸、盲腸、結腸+直腸) における糖類 (グルコース、フルクトース、マルトース及びスクロース) 含量が測定された結果、0.5及び1時間後の摘出ポイントにおいて、30 mg/kg 群で対照群と比べて有意なグルコース含量の増加が認められた。その他の糖類含量に有意な変化は認められなかった。また、血糖値は用量依存的に低下し、その低下は液体栄養剤負荷の1時間後までいずれの用量においても対照群と比べて有意であった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1)

雄性ラット (各群 6 例) に本薬 (10、100 及び 1000 mg/kg) 又は溶媒⁷ が単回経口投与され、投与 24 時間後まで Irwin 変法により一般症状及び行動が観察された結果、いずれの用量においても

¹⁴ ベンゾチオフェン環の 6-水酸化及びグルコース環の 2'-O-β-グルクロン酸抱合体 (M1)、グルコース環の 2'-O-β-グルクロン酸抱合体 (M2)、グルコース環の 6'-O-β-グルクロン酸抱合体 (M3)、グルコース環の 3'-O-β-グルクロン酸抱合体 (M4)、ベンゾチオフェン環の 6-O-β-グルクロン酸抱合体 (M5)、ベンゾチオフェン環の 6-O-硫酸抱合体 (M6)

影響は認められなかった。なお、1000 mg/kg 投与時の血漿中薬物濃度 C_{\max} は 73300 ng/mL¹⁵であり、最大臨床推奨用量（100 mg/日）投与時の C_{\max} （2030 ng/mL）¹⁶の約 36 倍（血漿中の非結合型濃度 C_{\max} から算出した場合は約 26～56 倍）である。

2) 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

① hERG 電流に対する作用 (4.2.1.3-2)

hERG チャンネルを発現させた HEK293 細胞を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬（0.1、1 及び 10 μ M）又は溶媒¹⁷の作用が検討された。その結果、本薬（0.1、1 及び 10 μ M、以下同順）処置による hERG 電流の抑制率（平均値 \pm 標準偏差）はそれぞれ 9.1 \pm 4.3、18.8 \pm 7.0 及び 17.4 \pm 3.0 % であり、溶媒処置時の抑制率（9.7 \pm 3.8 %）で補正すると、それぞれ-0.6 \pm 4.8、10.1 \pm 7.7 及び 8.5 \pm 3.4 % となった。1 μ M では溶媒処置時（0.0 \pm 4.2 %）に比べて補正抑制率が有意に上昇したが、10 μ M では有意な変化は認められず、用量依存性は認められなかった。なお、10 μ M は最大臨床推奨用量（100 mg/日）投与時の非結合型濃度 C_{\max} （71～110 ng/mL）¹⁵の約 37～56 倍である。

② 心筋活動電位に対する作用 (4.2.1.3-3)

モルモット摘出乳頭筋標本を溶媒¹⁷及び本薬（0.1、1 及び 10 μ M）の各濃度で順に灌流し、心筋活動電位に対する影響が検討された。その結果、活動電位持続時間（APD₃₀ 及び APD₉₀）、活動電位振幅、最大立ち上がり速度及び静止膜電位に影響は認められなかった。

③ 心血管系及び呼吸系に対する作用 (4.2.1.3-4)

無麻酔雄性サル（4例）に本薬（10、100及び1000 mg/kg）又は溶媒⁷がそれぞれ7日間隔でラテン方格法により単回経口投与され、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響がテレメトリーを用いて経時的に検討された。その結果、血圧、心拍数、心電図（PR、QRS、RR、QT、QTc¹⁸）、呼吸数及び血液ガスについて、1000 mg/kg まで明らかな影響は認められなかった。QRS 間隔について、各群の投与前、投与2時間後及び4時間後の平均値 \pm 標準偏差は、対照群でそれぞれ36.0 \pm 1.8、34.5 \pm 1.9 及び34.5 \pm 2.5 msec、10 mg/kg 群で35.0 \pm 2.4、35.5 \pm 1.9及び36.5 \pm 3.4 msec、1000 mg/kg 群で35.3 \pm 2.4、36.0 \pm 3.3及び37.5 \pm 2.5 msec であり、10 mg/kg 群における投与4時間後並びに1000 mg/kg 群における投与2及び4時間後に、対照群と比べて有意に延長した¹⁹。また、10 mg/kg 群における投与0.5時間後に、対照群と比べて有意な呼吸数の増加が認められたが、用量依存性は認められなかった。一般症状について、1000 mg/kg 群のうち投与24時間後において全例に、48時間後において2例に便色調の異常（白色）²⁰が認められたが、その他の影響は認められなかった。なお、本薬10、100及び1000 mg/kg 投与時の C_{\max} はそれぞれ3990 \pm 730、36900 \pm 4000及び75100 \pm 13200 ng/mL であり、最大臨床推奨用量（100 mg/日）投与時の C_{\max} （2030 ng/mL）¹⁶のそれぞれ約2、18及び37倍（血漿中の非結合型濃度 C_{\max} から算出した場合はそれぞれ約1.7～3.8、16～35及び32～72倍）である。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

¹⁵ ラットを用いた2週間経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）の結果

¹⁶ 日本人2型糖尿病患者を対象とした血糖日内変動試験（CL-0070 試験）の結果

¹⁷ 0.1 % ジメチルスルホキシド

¹⁸ Fridericia の補正式によって補正した QT 間隔

¹⁹ 投与前値からの変化は軽度でばらつきの範囲内であり、用量依存性も認められないことから、本薬に関連する変化ではないと申請者は考察している。

²⁰ 便色調の異常について、本薬の混入によるものと申請者は考察している。

1) KK-A^yマウスにおけるボグリボース併用効果（単回投与）（4.2.1.4-1）

絶食下の雄性 KK-A^yマウス（7 週齢、各群 8 例）に本薬（0.3 mg/kg）及びボグリボース（0.3 mg/kg）（各単独又は併用）又は溶媒⁷が単回経口投与され、その投与 0.5 時間後に液体栄養剤¹²が負荷された。その結果、液体栄養剤負荷 2 時間後までの血糖値 AUC の増加量¹¹は、各単独群において対照群と比べて有意に減少し、併用群では各単独群と比べて有意に減少した。

2) 正常マウスにおけるシタグリブチン併用効果（単回投与）（4.2.1.4-2）

絶食下の雄性マウス（各群 10 例）に本薬（0.3 mg/kg）及びシタグリブチン²¹（1 mg/kg）（各単独又は併用）又は溶媒⁷が単回経口投与され、その投与 0.5 時間後に液体栄養剤¹²が負荷された。その結果、液体栄養剤負荷 2 時間後までの血糖値 AUC は、各単独群において対照群と比べて有意に減少し、併用群では各単独群と比べて有意に減少した。

3) 正常マウスにおけるナテグリニド併用効果（単回投与）（4.2.1.4-3）

絶食下の雄性マウス（各群 8 例）に本薬（0.3 mg/kg）及びナテグリニド（25 mg/kg）（各単独又は併用）又は溶媒⁷が単回経口投与され、その 0.5 時間後に OGTT が実施された。その結果、OGTT 2 時間後までの血糖値 AUC は、各単独群において対照群と比べて有意に減少し、併用群では各単独群と比べて有意に減少した。

4) KK-A^yマウスにおけるメトホルミン併用効果（反復投与）（4.2.1.4-4）

雄性 KK-A^yマウス（8 週齢、各群 8 例）に本薬（0.3 mg/kg、1 日 1 回投与）及びメトホルミン塩酸塩（100 mg/kg/回、1 日 2 回投与）（各単独又は併用）又は溶媒⁷が 28 日間反復経口投与された。その結果、HbA1c は、各単独群において対照群と比べて有意に低下し、併用群では各単独群と比べて有意に低下した。非絶食時の血糖値については、併用群と各単独群との間に違いは認められなかった。

5) KK-A^yマウスにおけるピオグリタゾン併用効果（反復投与）（4.2.1.4-5）

雄性 KK-A^yマウス（8 週齢、各群 8 例）に本薬（0.3 mg/kg）及びピオグリタゾン塩酸塩（10 mg/kg）（各単独又は併用）又は溶媒⁷が 1 日 1 回 28 日間反復経口投与された。その結果、HbA1c は、各単独群において対照群と比べて有意に低下し、併用群では各単独群と比べて有意に低下した。非絶食時の血糖値は、併用群において本薬単独群と比べて有意に低下したが、ピオグリタゾン塩酸塩単独群と比べて違いは認められなかった。

6) 正常マウスにおけるグリベンクラミド併用効果（単回投与）（4.2.1.4-6, 7）

雄性マウス（各群 4 例）に本薬（0.3 mg/kg）単独、本薬（0.3 mg/kg）とグリベンクラミド（0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg）の各用量との併用又は溶媒⁷が単回経口投与され、その 0.5 時間後に OGTT が実施された。その結果、併用群での OGTT 6 時間後までの血糖値 AUC はグリベンクラミドの用量に依存して減少し、1 mg/kg 以上の用量において本薬単独群と比べて有意に減少した。また、OGTT を実施せず、絶食下で同様の投与が行われた結果、単回投与 6 時間後までの血糖値 AUC は

²¹ メルクから購入し、抽出して使用された。

グリベンクラミドの用量に依存して減少し、3 mg/kg 以上の用量において本薬単独群と比べて有意に減少した。

雄性マウス（各群4例）にグリベンクラミド（3 mg/kg）単独、グリベンクラミド（3 mg/kg）と本薬の各用量（0.03、0.1、0.3、1、3、10及び30 mg/kg）との併用又は溶媒⁷が単回経口投与され、同様に OGTT が実施された結果、併用群での OGTT 6時間後までの血糖値 AUC は本薬の用量に依存して減少し、0.1 mg/kg 以上の用量においてグリベンクラミド単独群と比べて有意に減少した。また、OGTT を実施せず、絶食下で同様の投与が行われた結果、併用群での単回投与6時間後までの血糖値 AUC は本薬の用量に依存して減少し、10 mg/kg 以上の用量においてグリベンクラミド単独群と比べて有意に減少した。

7) KK-A^y マウスにおけるメトホルミン併用時の絶食時血糖値に対する作用（単回又は反復投与） (4.2.1.4-8)

雄性 KK-A^y マウス（11 週齢、各群 4～5 例）に本薬（0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg、1 日 1 回投与）及びメトホルミン塩酸塩（200 mg/kg/回、1 日 2 回投与）（各単独又は併用）又は溶媒⁷が単回又は 28 日間反復経口投与され、投与 6 時間後までの絶食時血糖値について検討された。その結果、単回及び反復投与における併用群の血糖値はメトホルミン塩酸塩単独群と比べて低下し、70 mg/dL 以下を示す個体数は本薬単独群と比べて多かった。また、40 mg/dL 以下の血糖値を示す個体数についても、本薬単独群では 1 例（本薬 10 mg/kg 単独反復投与）であったのに対し、併用群では 5 例（本薬 10 mg/kg との併用単回投与 2 例、本薬 30 mg/kg との併用反復投与 3 例）であった。なお、低血糖症状（痙攣及び昏睡）は、血糖値が低下した個体を含む全例において認められなかった。

<審査の概略>

(1) 作用機序について

申請者は、本薬の作用機序について、腎尿細管の SGLT2 を阻害することによりグルコース再吸収が抑制され、その結果、尿糖排泄促進作用により、血糖値の低下を引き起こすと説明している。

機構は、SGLT アイソフォームの生体内分布、機能及び SGLT2 との相同性、並びに SGLT2 に対する本薬の選択性等を説明した上で、非臨床試験で用いた動物との種差も踏まえて本薬のヒトに対する薬理作用を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒト、ラット及びマウスにおいて SGLT2 は腎臓の近位尿細管に特異的に発現していることが報告されている²²。また、ヒトでの SGLT2 に変異を有する腎性糖尿の症例（Santer R *et al.*, *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14（11）：2873-2882）及び SGLT2 ノックアウトマウス（Vallon V *et al.*, *J Am Soc Nephrol*, 2011; 22（1）：104-112）を用いた解析から、SGLT2 の機能は尿細管におけるグルコースの再吸収であり、ヒト、ラット及びマウスにおいて SGLT2 の機能及び分布に関して種差はないと考えられている。SGLT2 に対する本薬の IC₅₀（幾何平均値とその 95 %信頼区間）は、ヒト、ラット及びマウスにおいて、それぞれ 7.38 [6.75, 8.07]、6.73 [4.07, 11.1] 及び 5.64 [3.76, 8.47] nmol/L であり、同程度の阻害作用を示す(4.2.1.1-1, Tahara A *et al.*, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2012; 385（4）：423-436）。

²² Kanai Y *et al.*, *J Clin Invest*, 1994; 93: 397-404、You G *et al.*, *J Biol Chem*, 1995; 270: 29365-29371、Chen J *et al.*, *Diabetes Ther*, 2010; 1: 57-92、Vallon V *et al.*, *J Am Soc Nephrol*, 2011; 22: 104-112

SGLT2 以外のアイソフォームについて、SGLT1 の機能は主に小腸におけるグルコースの吸収及び腎尿細管におけるグルコースの再吸収であり、SGLT2 との相同性は 59 % である。SGLT2 又は SGLT1 発現 CHO 細胞を用いた検討の結果、本薬の SGLT1 に対する SGLT2 への選択性は 254 倍であった (4.2.1.1-1)。SGLT3 の機能について、ヒト SGLT3 は細胞内へのナトリウム取り込み能を有す一方、グルコース輸送能を有していないことが報告されている (Kothinti RK *et al.*, *Eur J Pharmacol*, 2012; 690 (1-3) : 77-83)。SGLT5 の機能について、ヒト SGLT5 を過剰発現させたヒト胎児腎細胞由来 HEK293 細胞において単糖類の取り込みが促進されたこと (Grempler R *et al.*, *FEBS Lett*, 2012; 586 (3) : 248-253)、SGLT5 が腎臓におけるフルクトースの再吸収を担う主要なトランスポーターであることが報告されている (Fukuzawa T *et al.*, *PLoS One*, 2013; 8 (2) : e56681)。SGLT4 及び 6 の機能については、いずれも現時点において十分な解明がなされておらず詳細は不明であると考え。なお、SGLT3~6 と SGLT2 との相同性はそれぞれ 49~58 % であることが報告されている²³。また、すべてのアイソフォームについて検討していないものの、SGLT4 及び SGLT5 に対する本薬の阻害作用を予備的に検討した結果、IC₅₀ (幾何平均値とその 95 % 信頼区間) はそれぞれ 3790 [217, 66200] 及び 3110 [565, 17100] nmol/L であり、本薬の SGLT4 及び SGLT5 に対する SGLT2 への選択性はそれぞれ 514 及び 421 倍であった。

以上より、SGLT2 はヒト、ラット及びマウスにおいて腎尿細管に特異的に発現し、グルコース再吸収を担うトランスポーターであり、本薬は SGLT2 を選択的に阻害することにより、ヒトにおいても尿糖排泄促進作用を介した血糖降下作用を示すと考え。

機構は、現時点で機能等の詳細が不明な SGLT アイソフォームが存在し、本薬による阻害作用が検討されていないアイソフォームが存在するものの、検討されたアイソフォームについては本薬の SGLT2 に対する選択性が認められていることから、回答を了承した。

(2) 効果の持続性について

機構は、本薬の効果の持続性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。尿糖排泄に対する本薬の効果について、正常マウス、NA/STZ マウス及び KK-A^y マウスを用いて投与 24 時間後まで 6 時間毎に採尿を行った試験 (4.2.1.1-6) において、正常マウス及び NA/STZ マウスでは投与 6~12 時間後に尿量が最大となり、1 mg/kg 以上の用量で対照群と比べて有意に増加した。KK-A^y マウスでは投与 12~18 時間後に最大となったが、対照群と比べて有意な増加は認められなかった。いずれのマウスにおいても投与 18~24 時間後に尿量が最小となり、対照群と比べて有意な差は認められなかった。また、本薬は正常マウス及び NA/STZ マウスでは 3 mg/kg 以上の用量で、KK-A^y マウスでは 10 mg/kg の用量で、投与 18~24 時間後の尿中グルコース排泄量を対照群と比べて有意に増加させた。このときの血漿中薬物濃度に関して、正常マウス、NA/STZ マウス及び KK-A^y マウスにおける本薬 3 mg/kg 経口投与 24 時間後の血漿中非結合型薬物濃度は 0.15~1.26 ng/mL の範囲内と算出される²⁴。一方、正常マウス及び KK-A^y マウスにおける本薬の SGLT2 阻害活性の IC₅₀ は 2.28 ng/mL であった (Tahara A *et al.*, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2012; 385: 423-436)。これらの結果から、本薬 3~10 mg/kg の用量では投与後 18~

²³ Wright EM *et al.*, *Pflugers Arch*, 2004; 447 (5) : 510-518、Chen J *et al.*, *Diabetes Ther*, 2010; 1 (2) : 57-92、Mather A *et al.*, *Kidney Int*, 2011; 79 (Suppl 120) : S1-6

²⁴ 正常マウス、NA/STZ マウス及び KK-A^y マウスにおける本薬 3 mg/kg 経口投与 24 時間後の血中薬物濃度に関する予備検討結果 (本薬 3 mg/kg 経口投与後の血中薬物濃度の 24 時間値は 3.2~18.5 ng/mL の範囲内) 及びマウスにおける血漿中蛋白結合率 93.2~95.4 % (4.2.2.3-6) から算出

24 時間においても SGLT2 阻害作用による尿糖排泄促進作用及びそれに基づく血糖降下作用を示す可能性が示唆された。また、血糖に対する本薬の効果について、正常マウス、NA/STZ マウス及び KK-A^y マウスを用いて本薬の血糖上昇抑制作用を検討した試験において、単回経口投与 12 時間後においても本薬 0.1 mg/kg 以上の用量で対照群と比べて有意な血糖降下作用が認められた(4.2.1.1-9)。さらに、げっ歯類では主に摂食活動する夜間（暗期）での血糖コントロールを検討する必要があると考え、KK-A^y マウス及び db/db マウスを用いた反復経口投与試験において、夕刻に本薬を 1 日 1 回投与し本薬の効果を評価した結果、KK-A^y マウスにおいて、投与 28 日目の投与 12 時間後の随時血糖値及び HbA1c はそれぞれ本薬 1 mg/kg 及び 0.3 mg/kg 以上の用量で対照群と比べて有意に低下した(4.2.1.1-10、4.2.1.1-11)。db/db マウスを用いた試験においては、28 日間の反復投与により随時血糖値及び HbA1c は本薬 0.1、0.3 及び 1 mg/kg のいずれの用量においても対照群と比べて有意に低下した(4.2.1.1-11、4.2.1.1-14)。以上より、本薬は 1 日 1 回投与で十分な作用が期待できると判断した。

機構は、回答を了承した（ヒトにおける効果の持続性については、「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (5) 用法・用量について 1) 用法」の項を参照）。

(3) 尿糖排泄促進作用以外の作用について

機構は、本薬の作用機序から想定される尿糖排泄促進作用以外の作用について、SGLT1 の阻害によって生じる作用も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。SGLT2 及び SGLT1 ノックアウトマウスを用いた知見²⁵及び非臨床試験成績を踏まえ、SGLT2 の阻害により想定される作用として、尿糖排泄促進に伴う尿量増加、体液量減少、血中電解質の変動並びに尿路・性器感染症、腎機能、骨代謝及びケトン体代謝への影響について考察した。また、SGLT1 の阻害により想定される作用として下痢について考察した。

尿量増加、体液量減少及び血中電解質の変動について、糸球体において濾過されたグルコースは、近位尿細管の主に S1 及び S2 に存在する SGLT2 で約 90 %、主に S3 に存在する SGLT1 で残りの約 10 %が再吸収される (Mather A *et al.*, *Kidney Int*, 2011; 79 (Suppl 120) : S1-6)。Na⁺/グルコース共輸送担体である SGLT2 の阻害により、尿中のグルコース及びナトリウム濃度が上昇して浸透圧利尿により尿量が増加し、体液量の減少、カリウムや塩素等の電解質排泄量の増加及びその結果として血漿中電解質濃度の減少が想定される。ICR マウス、NA/STZ マウス及び KK-A^y マウスを用いて本薬の尿中グルコース排泄量及び尿量に対する作用を検討した結果、0.3 mg/kg 以上の用量で尿中グルコース排泄量が対照群と比べて有意に増加した。また、いずれの動物においても 3 mg/kg 以上の用量で対照群と比べて有意な尿量増加あるいは尿量増加傾向が認められた(4.2.1.1-6)。一方、非臨床試験において体液量減少及び血中電解質の変動を示唆する知見は得られなかった。尿路及び性器感染症について、マウスを用いた 104 週間がん原性試験で泌尿生殖器病変の増加が認められたが(4.2.3.4.1-3)、これは本薬の尿糖排泄促進作用により飼育ケージ床面が高い粘性の糖尿で汚染され、衛生状態が悪化したことに起因した二次的な影響であると考ええる。腎機能への影響について、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、尿中 NAG 排泄量及びβ2 ミクログロブリン排泄量の増加が認められた(4.2.3.2-4、4.2.3.2-8)。これらは尿中グルコース排泄促進作用を有する他の SGLT2 阻害薬にも認められる変化であり(4.2.3.7.7-1~4)、主に尿細管上皮細胞が SGLT2 阻害薬

²⁵ Gorboulev V *et al.*, *Diabetes*, 2012; 61: 187-196、Jurczak MJ *et al.*, *Diabetes*, 2011; 60: 890-898、Ly JP *et al.*, *J Am Soc Nephrol*, 2011; 22: 113-123

誘発性の高濃度の糖尿に曝露されることにより生じるものとする。しかしながら、本薬の投与期間の延長により増悪することはなく、休薬により回復する可逆性変化であること、腎臓で障害性変化を伴わないことが確認されている。また、ラットを用いた 104 週間がん原性試験において、腎臓の石灰沈着の増加を除き特記すべき所見は認められなかったことから (4.2.3.4.1-6)、本薬の長期投与により腎機能に影響を及ぼす懸念は小さいと考える。骨代謝への影響について、ラットを用いた 13 週間経口投与試験 (投与量設定試験) において 250 mg/kg/日以上 の用量で血中リンの上昇、胸骨及び大腿骨の骨梁の増加、500 mg/kg/日以上 の用量で血中カルシウムの上昇が認められた (4.2.3.4.1-5)。ラットを用いた 104 週間がん原性試験では、非腫瘍性変化として心臓、舌、肺の動脈壁、腎臓、眼球角膜等への鉍質 (石灰) 沈着並びに胸骨及び大腿骨の過骨症が 12.5 mg/kg/日以上 の用量で認められた (4.2.3.4.1-6)。これらの全身性の転移性石灰沈着及び過骨症は、本薬の尿中グルコース排泄促進作用の代償性変化である摂餌量の増加に伴うリン及びカルシウムの摂取過多によるものとする。ケトン体代謝への影響について、本薬を高脂肪食負荷肥満ラットに 3 週間反復投与した試験において、本薬は対照群と比べて有意に尿中グルコース排泄量を増加させ、10 mg/kg 群は対照群と比べて有意に体重増加量及び副睾丸周囲脂肪重量を減少させた。また、本薬は脂肪酸酸化の指標である空腹時の血漿中遊離脂肪酸及び血漿中 3-ヒドロキシ酪酸濃度を増加させた (4.2.1.2-1)。これらのパラメータの増加は、本薬により生体内における脂肪の利用が高まったことを示唆するものとする。下痢について、消化管におけるグルコース吸収は主に SGLT1 が関与しており、SGLT1 遺伝子異常を有するヒトでは出生時より重篤な下痢が発現する²⁶。近年 SGLT1 ノックアウトマウスが作製され、当該マウスでは離乳後、グルコース及びガラクトースのいずれも含まない餌でのみ生存が可能であり、生後 2 ヶ月齢で標準の餌に変更した場合、ヒトの先天性グルコース-ガラクトース吸収不良症候群と同様の下痢症状を呈し、給餌後 7~12 日間で体重減少及び衰弱のため死亡に至ることが報告されている (Gorboulev V *et al.*, *Diabetes*, 2012; 61: 187-196)。正常マウスに本薬 30 mg/kg を単回経口投与した結果、対照群と比べて消化管内グルコース含量が増加した (4.2.1.2-2)。この結果は本薬 30 mg/kg 群のみで認められたことから、この用量では SGLT1 の阻害によるグルコース吸収阻害作用が発現したと考える。サルを用いた反復投与毒性試験において本薬 1000 mg/kg を経口投与した結果、軟便・水様便等の便性状の異常が半数以上の動物で観察されたものの、その他の試験において特記すべき消化器症状は観察されなかった (4.2.3.2-6)。ヒトについては、比較試験併合²⁷の結果、本剤 50 mg 群 (2.9%) の下痢の発現割合はプラセボ群 (3.0%) と同程度であった (5.3.5.3-4)。以上より、本薬の SGLT1 阻害に起因する下痢に関する安全性上の懸念は小さいと考える。

機構は、回答を了承した (ヒトにおける影響については、「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について」の項を参照)。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬又は本薬の ¹⁴C 標識体をラット及びサルに静脈内又は経口投与したときの薬物動態が検討さ

²⁶ Wright EM *et al.*, *J Intern Med*, 2007; 261: 32-43、Turk E *et al.*, *Nature*, 1991; 350: 354-356

²⁷ 国内第 II 相用量設定試験 (CL-0103 試験)、国内第 III 相単独投与試験 (CL-0105 試験)、メトホルミン併用試験 (CL-0106 試験)、ピオグリタゾン併用試験 (CL-0107 試験)、スルホニルウレア剤併用試験 (CL-0109 試験)、腎機能低下患者試験 (CL-0072 試験) の 6 試験の併合解析

れた。また、毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づく反復経口投与時の薬物動態も検討された。血漿中の本薬未変化体濃度及び代謝物（M1、M2、M3、M4 及び M6）の測定には、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法が用いられ、ラット及びサルにおける血漿中本薬未変化体及び代謝物の定量下限は、1 ng/mL²⁸であった。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法、放射能検出高速液体クロマトグラフィー法、全身オートラジオグラフィー法が用いられた。また、代謝物の同定には LC-MS 法が用いられた。以下に主な試験の成績を記述する。なお、本薬の用量は、フリー体としての量で表記した。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.4-6、4.2.2.4-7)

雄性ラット及び雄性サルに本薬を単回静脈内及び単回経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

表 3 単回投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

動物種 (例数)	投与 経路	用量 (mg/kg)	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL _{tot} (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	BA (%)
ラット ^{a)} (n=3)	i.v.	0.3	—	—	3.85	692	0.433	1.68	—
		0.3	0.500	114	4.43	541	—	—	78.2
	p.o.	1	1.00	331	3.61	1654	—	—	71.7
		3	0.500	832	3.93	6277	—	—	90.7
サル ^{b)} (n=4)	i.v.	0.3	—	—	9.45±2.02	1271±367	0.252±0.072	2.32±0.76	—
		0.3	2.00±0.00	133±12	8.65±0.65	952±343	—	—	74.5±8.5
	p.o.	1	1.75±0.50	444±144	10.1±1.1	3231±1204	—	—	75.3±7.1
		3	1.75±0.50	1358±380	9.56±1.23	9564±3184	—	—	74.8±5.0

i.v.：静脈内投与、p.o.：経口投与、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{max}：最高血漿中濃度、t_{1/2}：半減期、AUC_{inf}：血漿中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、CL_{tot}：全身クリアランス、V_{ss}：定常状態における分布容積、BA：バイオアベイラビリティ、—：算出せず

a) 平均値

b) 平均値±標準偏差

また、雌雄のラット及びサルに本薬を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

表 4 反復経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

動物種		用量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)			AUC _{24h} (ng·h/mL)		
			初回	7 日目	14 日目	初回	7 日目	14 日目
ラット ^{a)}	雄 (n=3)	10	2070	1810	1270	18300	13800	7870
		100	14500	12300	8500	157000	147000	77600
		1000	53200	73300	53500	936000	1050000	805000
	雌 (n=3)	10	3690	3250	3000	26100	26200	15300
		100	21700	29000	16100	265000	258000	179000
		1000	92200	94600	75400	1930000	1590000	1170000
サル ^{b)}	雄 (n=3)	10	3260±220	3750±650	3160±660	27400±2500	32900±900	27400±200
		100	19000±3500	24300±7400	22300±5500	219000±38000	276000±24000	255000±23000
		300	35800±17400	33400±15300	21900±5100	453000±302000	446000±331000	280000±48000
		1000	44400±13000	71900±12600	61100±29300	736000±263000	981000±375000	804000±673000
	雌 (n=3)	10	3910±820	3960±460	3690±1380	32800±6000	36400±6200	33300±12400
		100	21500±4300	29200±8700	25500±7400	258000±59000	339000±146000	318000±113000
		300	41900±6300	38900±9400	40700±16400	597000±12000	414000±150000	422000±229000
		1000	63300±8200	63600±21400	67100±16200	972000±224000	903000±328000	795000±241000

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{24h}：0～24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積

a) 平均値

b) 平均値±標準偏差

(2) 分布 (4.2.2.3-1～4.2.2.3-7)

雄性白色ラット（3 例/時点）に本薬の ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの放射能濃度は、小腸、胸腺、ハーダー腺及び精巣で投与後 4 時間、その他の組織では投与後 1 時間以内に最高

²⁸ F344 ラットの血漿中の本薬未変化体濃度の定量下限は、5 ng/mL であった。

値を示した。投与後 1 時間の放射能濃度は消化管以外では腎臓で最も高く（血漿中放射能濃度の 9.49 倍）、次いで肝臓、副腎、心臓、顎下腺、膵臓、肺、脳下垂体、ハーダー腺、脾臓及び骨髄の順に血漿中放射能濃度よりも高値を示した（6.17～1.16 倍）。放射能濃度は最高値に達した後、大部分の組織において経時的に低下し、投与後 24 時間において最高値の 10 %未満であったが、精巣では最高値の 21 %であった。雄性有色ラット（1 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの放射能濃度は白色ラットと類似していたが、眼球の放射能濃度は投与後 168 時間に最高値の約 2 %に低下した後、602 時間の半減期で消失し、投与後 672 時間で検出限界未満となった。白色皮膚及び有色皮膚の放射能濃度は投与後 1 時間で血漿中放射能濃度の 0.52 及び 0.56 倍、投与後 24 時間で 1.12 及び 2.54 倍であった。有色ラットに本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの眼球内の放射能の局在化を全身オートラジオグラフィー法によって検討した結果、放射能は特にメラニン高含有の虹彩、毛様体、網膜及び脈絡膜に分布した。雄性白色ラット（3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、放射能濃度は投与 14 日目と投与 21 日目で類似していた。最終投与後 168 時間に腎臓、顎下腺、肝臓、皮膚、ハーダー腺、血液、眼球、脾臓、肺及び大腸の順で最高値の 5 %以下の放射能が認められた。

妊娠ラット（妊娠 14 日目、3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、母体の血液、血漿、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、卵巣及び子宮の放射能濃度は投与後 0.5 時間で最高値を示し、脳、乳腺、羊水、胎盤及び胎児の放射能濃度は投与後 4 時間に最高値を示した。母体の大部分の組織において放射能濃度は血漿中放射能濃度より高く、脳、羊水及び胎児では血漿中濃度より低値であった。胎盤及び胎児の投与後 4 時間における放射能濃度は血漿中放射能濃度の 1.22 及び 0.36 倍であり、投与後 48 時間における胎盤及び胎児の放射能濃度は最高値の 3 及び 2 %まで低下した。

授乳中のラット（分娩後 13 日目、3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 4 時間に最高値を示し、投与後 48 時間では最高値の 2 %未満まで低下した。投与後 4、24 及び 48 時間の哺乳児の血液、血漿及び組織（脳、肺、心臓、肝臓及び腎臓）に放射能が認められ、投与後 24 及び 48 時間における哺乳児の腎臓の放射能濃度は母体の血漿中放射能濃度の 16 及び 88 倍であった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける本薬の ^{14}C 標識体（0.05～200 $\mu\text{g/mL}$ ）の血漿タンパク結合率（平均値、限外濾過法）は、93.2～95.4、94.6～96.1、92.2～94.0、93.8～95.7 及び 93.2～95.3 %であった。マウス、ラット及びサルにおける本薬の ^{14}C 標識体（0.02～200 $\mu\text{g/mL}$ ）の血球移行率（平均値）は、32.2～38.7、41.7～44.5 及び 24.3～27.5 %であった。

(3) 代謝 (4.2.2.4-1、4.2.2.4-3、4.2.2.4-5～4.2.2.4-7)

NADPH 存在下におけるマウス、ラット、イヌ及びサル肝ミクロソームと本薬（0.05 $\mu\text{mol/L}$ ）をインキュベーションした結果、代謝速度 ($\text{CL}_{\text{int, in vitro}}$) は、それぞれ 0.0046、0.0142、0.0033 及び 0.0062 mL/min/mg protein であった。

本薬の代謝物として、ベンゾチオフェン環の 6-水酸化及びグルコース環の 2'-*O*- β -グルクロン酸抱合体 (M1)、グルコース環の 2'-*O*- β -グルクロン酸抱合体 (M2)、グルコース環の 6'-*O*- β -グルクロン酸抱合体 (M3)、グルコース環の 3'-*O*- β -グルクロン酸抱合体 (M4)、ベンゾチオフェン環の 6-*O*- β -グルクロン酸抱合体 (M5)、ベンゾチオフェン環の 6-*O*-硫酸抱合体 (M6)、ベンゾチオフェン環

の *S*-オキシド体 (M7)、ベンゾチオフェン環の *O*-硫酸抱合体 (M8) 及びグルコース環の *O*-硫酸抱合体 (M9) が検出された。

雄性ラット (3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 0.25 及び 4 時間の血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合は 82.6 及び 82.2 %、M2 の割合は 1.5 及び 0.4 %、M3 の割合は 4.1 及び 1.0 %、M7 の割合は 0.9 及び 1.9 %であった。投与後 6 時間まで及び投与後 6～24 時間までの尿中の総放射能に対する割合は、未変化体で 35.7 及び 47.8 %、M2 で 0.8 及び 0.8 %、M3 で 0.5 及び 0.4 %、M7 で 55.3 及び 40.3 %であり、胆汁中の総放射能に対する割合は、未変化体で 1.9 及び 4.7 %、M2 で 58.0 及び 55.4 %、M3 で 7.6 及び 5.5 %、M4 で 3.5 及び 4.3 %、M5 で 7.5 及び 9.3 %、M7 で 9.5 及び 4.0 %であった。

雌雄ラット (各 3 例/時点) に本薬 10、100 及び 1000 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、初回、7 日目及び 14 日目投与時の各日における $\text{AUC}_{24\text{h}}$ はいずれも本薬未変化体が最も高値であり、 $\text{AUC}_{24\text{h}}$ の比較において雄では本薬未変化体及び各代謝物の合計 (以下、同様) の 82.3～92.9 %、雌では 90.3～96.7 %であった。代謝物の中では M2 が最も高値であり、雄では 3.1～10.9 %、雌では 1.3～5.1 %、次いで M3 が雄では 3.2～5.6 %、雌では 1.7～4.1 %であった (M1 は雄では 0.0～0.1 %、雌では 0.0 %、M4 は雄で 0.4 %～0.8 %、雌では 0.2～0.5 %、M6 は雄では 0.1～0.9 %、雌では 0.0 %²⁹⁾)。

雄性サル (3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 0.5～24 時間の血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合は 47.6～69.5 %であり、M2、M3、M4、M6 及び M7 の割合は 2.3～7.9、0.9～3.3、6.2～16.9、0.5～1.5 及び 1.8～3.4 %であった。尿中の総放射能に対する割合³⁰⁾は、未変化体で 1.8～2.7 %、M2、M3、M4、M6 及び M7 で 42.9～48.7、4.4～6.2、11.1～14.6、1.4～1.9 及び 14.7～19.7 %であり、胆汁中の総放射能に対する割合³⁰⁾は、未変化体で 8.7～67.8 %、M2、M3、M4、M5、M6 及び M7 で 2.7～36.1、0.7～0.9、6.0～33.3、0.3～0.4、7.0～8.5 及び 1.5～2.2 %であった。

雌雄サル (各 3 例/時点) に本薬 10、100、300 及び 1000 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、初回、7 日目及び 14 日目投与時の各日における $\text{AUC}_{24\text{h}}$ はいずれも本薬未変化体が最も高値であり、 $\text{AUC}_{24\text{h}}$ の比較において雄では本薬未変化体及び各代謝物の合計 (以下、同様) の 71.5～80.2 %、雌では 75.5～83.2 %であった。代謝物の中では M2 が最も高値であり、雄では 7.6～15.0 %、雌では 5.0～12.6 %、次いで M4 が雄では 6.9～11.6 %、雌では 5.7～11.2 %であった (M1 は雌雄ともに 0.1 %、M3 は雌雄ともに 1.3～3.0 %、M6 は雄では 0.8～1.5 %、雌では 0.7～1.6 %)。

(4) 排泄 (4.2.2.3-1、4.2.2.5-1)

雄性ラット (4 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 24 及び 168 時間までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率 (平均値±標準偏差、以下同様) は 12.5±0.7 及び 13.2±0.7 %、糞中の累積排泄率は 82.8±3.2 及び 86.9±2.6 %であった。

雄性サル (3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 24 及び 168 時間までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率 (平均値±標準偏差、以下同様) は 36.7±5.8 及び 44.7±8.2 %、糞中の累積排泄率は 22.1±10.4 及び 48.4±11.6 %であった。

²⁹⁾ 0.05 %未満は 0.0 %と表記

³⁰⁾ 投与後 0～8、8～24、24～48 及び 48～72 時間までの尿中及び胆汁中の割合

胆管カニュレーションを施した雄性ラット（4例/時点）に本薬の¹⁴C標識体1 mg/kgを単回経口投与したとき、投与後72時間までの投与放射能に対する尿及び胆汁中の累積排泄率は13.7±4.6及び83.6±7.4%であった。

胆管カニュレーションを施した雄性サル（3例/時点）に本薬の¹⁴C標識体1 mg/kgを単回経口投与したとき、投与後72時間までの投与放射能に対する尿及び胆汁中の累積排泄率は45.6±8.8及び32.3±14.2%であった。

胆管カニュレーションを施した雄性ラット（4例/時点）に本薬の¹⁴C標識体1 mg/kgを経口投与し、投与後6時間までに回収された胆汁（0.5 mL）を別の雄性ラット（4例/時点）の十二指腸内に投与したとき、投与後72時間までの投与放射能に対する尿及び胆汁中の累積排泄率は6.5±1.2及び55.3±8.5%であった。

<審査の概略>

機構は、有色ラットを用いた分布試験において本薬の眼球からの消失が他の組織よりも遅く、メラニン含有組織（虹彩、毛様体、網膜及び脈絡膜）の放射能濃度が高く本薬のメラニン親和性が認められていることを踏まえ、本薬のヒトにおける安全性（特に日本人における長期投与時の眼及び皮膚に対する安全性）について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬はメラニン親和性が認められているが、メラニン親和性があることが直ちに毒性学的な意義を持つことはなく、薬物の眼内メラニンへの結合能と眼毒性には直接的な関連性がないことが報告されている³¹。また、これまで実施した本薬の毒性試験において光毒性を示唆するような変化は認められていない。

一方、ヒトにおける安全性に関して、比較試験併合²⁷について、器官別大分類「眼障害」及び「皮膚および皮下組織障害」の有害事象、並びに「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリプを含む）」のうち眼及び皮膚に関する有害事象の内訳を検討した結果、プラセボ群と本薬各群との間に明らかな違いは認められなかった。

長期投与時の安全性については、52週試験併合³²の本剤50 mg群（100 mg/日への増量も含む）で2%以上に認められた有害事象は、湿疹（3.3%：34/1017例）及び糖尿病網膜症（2.2%：22/1017例）であった。

以上のように、日本人の2型糖尿病患者に本剤を52週まで長期投与したとき、眼及び皮膚に対する安全性に大きな問題はないと考えられた。

機構は、回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、その他の毒性試験の成績が提出された。一部の試験についてはGLP非適用であったため、

³¹ Leblanc B *et al.*, *Regul Toxicol Pharmacol*, 1998; 28: 124-132、Rubin LF *et al.*, *Manual of oculotoxicity*, 1992; 177-191

³² 国内単独長期投与試験（CL-0121試験）、メトホルミン併用試験（CL-0106試験）、ピオグリタゾン併用試験（CL-0107試験）、スルホニルウレア剤併用試験（CL-0109試験）、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用試験（CL-0108試験）、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤併用試験（CL-0110試験）、ナテグリニド併用試験（CL-0111試験）、腎機能低下患者試験（CL-0072試験）の52週投与の8試験の併合解析

機構は参考資料として扱った。なお、本薬及び併用経口投与毒性試験で用いたメトホルミン塩酸塩の用量は、フリー体としての量で表記した。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1～2、4.2.3.1-4)

単回投与毒性試験については、雌雄 SD ラット及び雌雄カニクイザルを用いた経口投与試験が実施された。ラットでは、1000 mg/kg 以上の雌 (1000 mg/kg : 1/5 例、2000 mg/kg : 2/5 例) で死亡が認められ、当該動物では自発運動の減少、呼吸緩徐、横臥、消瘦、脾臓の萎縮、胃底部及び幽門部のびらん、前胃の潰瘍、胃底部粘膜の壊死等が認められた。1000 及び 2000 mg/kg の生存例では軟便、粗毛、体重増加抑制等が認められた。カニクイザルでは、雌雄とも 2000 mg/kg まで死亡は認められず、1000 及び 2000 mg/kg で嘔吐、軟便、摂餌量の減少が認められた。概略の致死量は、ラットで 2000 mg/kg 超 (雄) 又は 1000 mg/kg (雌)、カニクイザルで 2000 mg/kg 超と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、SD ラット (2 週間、13 週間、26 週間) 及びカニクイザル (2 週間、13 週間、52 週間) を用いた経口投与試験が実施された。主な標的臓器は、腎臓 (血中尿素窒素 (以下、「BUN」) 及び尿中 N-アセチルグルコサミニダーゼ (以下、「NAG」) の排泄量増加、尿細管障害)、肝臓 (血漿中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) の増加) 及び消化管 (びらん) であった。ラット (26 週間) 及びカニクイザル (52 週間) における無毒性量 (ラット : 0.1 mg/kg/日、カニクイザル : 10 mg/kg/日 (雄) 又は 1 mg/kg/日 (雌)) での曝露量は、最大臨床推奨用量 (100 mg/日) を投与したときの曝露量 (AUC_{24h} : 9213 ng·h/mL)¹⁶ と比較して、ラットで約 0.02 倍 (雄) 又は約 0.05 倍 (雌)、カニクイザルで約 5 倍 (雄) 又は約 0.4 倍 (雌) と推定されている。

1) ラットを用いた 2 週間経口投与試験 (4.2.3.2-2)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁷⁾)、1、10、100 及び 1000 mg/kg/日を 1 日 1 回 2 週間経口投与する試験が実施され、1000 mg/kg/日の雄 (1/18 例) で死亡が認められた。1 mg/kg/日以上でヘンレ係蹄・遠位尿細管へのグリコーゲン沈着、10 mg/kg/日以上で尿量及び摂水量の増加、尿浸透圧の低下、血漿中 AST 及び BUN の増加、腎臓重量の増加、ヘンレ係蹄上行太脚における尿細管上皮細胞の肥大、遠位尿細管及び集合管の拡張、胃底部及び幽門部のびらん・出血、脾臓のチモーゲン顆粒減少、100 mg/kg/日以上で血漿中 ALT の増加、集合管上皮細胞の肥大、腎盂移行上皮の過形成、十二指腸のびらん及び肥厚等、1000 mg/kg/日で体重増加抑制、血漿中アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) の増加、近位尿細管の拡張、近位尿細管上皮細胞の肥大・壊死、集合管上皮細胞及び腎乳頭部の壊死、尿管漿膜への細胞浸潤、肝臓重量の増加、肝細胞の肥大、胃底部及び幽門部上皮細胞の壊死、胃底部粘膜固有層の石灰化、空腸・回腸・盲腸の粘膜肥厚等が認められた。なお、2 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。1 mg/kg/日以上で副腎皮質の肥大が認められたが、本薬の薬理作用である尿中グルコース濃度及び尿中グルコース排泄量の増加に伴う浸透圧利尿による変化とされ、後述するラットを用いた 13 週間及び 26 週間経口投与試験では観察されなかったことから毒性学的意義は低いと判断されている。本薬の無毒性量は、1 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットを用いた 13 週間経口投与試験 (4.2.3.2-3)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁷⁾)、0.1、1、10 及び 100 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間経口投与する試験が実施された。1 mg/kg/日以上で摂水量の増加、尿中 NAG 及び電解質排泄量の増加、10 mg/kg/日以上で体重増加抑制、尿量の増加、尿浸透圧の低下、尿中 β_2 ミクログロブリン排泄量及びクレアチニンクリアランスの増加、BUN の増加、腎臓重量の増加、近位尿細管及びヘンレ係蹄上行太脚の拡張、100 mg/kg/日で赤血球パラメータ (赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度) の減少、血漿中 AST 及び ALT の増加、遠位尿細管及び集合管の拡張、近位尿細管上皮細胞の肥大、腺胃粘膜上皮細胞の壊死及び粘膜固有層のうっ血・出血等が認められた。なお、4 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。本薬の無毒性量は、0.1 mg/kg/日と判断されている。

3) ラットを用いた 26 週間経口投与試験 (4.2.3.2-4)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁷⁾)、0.1、1、10 及び 100 mg/kg/日を 1 日 1 回 26 週間経口投与する試験が実施された。0.1 mg/kg/日以上で尿量の増加、1 mg/kg/日以上で尿中 NAG 及び尿中 β_2 ミクログロブリン排泄量の増加、尿中電解質排泄量の増加、腎臓重量の増加、膵臓のチモーゲン顆粒減少、10 mg/kg/日以上で摂水量の増加、尿浸透圧の低下、クレアチニンクリアランスの増加、血漿中 ALT 及び BUN の増加、近位尿細管、ヘンレ係蹄上行太脚、遠位尿細管及び集合管の拡張、十二指腸粘膜上皮細胞の壊死、100 mg/kg/日で体重増加抑制、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度) の減少、胃底腺の拡張、腺胃粘膜上皮細胞の壊死及び粘膜固有層のうっ血・出血、腺胃粘膜への炎症細胞の浸潤等が認められた。本薬の無毒性量は、0.1 mg/kg/日と判断されている。

4) サルを用いた 2 週間経口投与試験 (4.2.3.2-6)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁷⁾)、10、100 及び 1000 mg/kg/日を 1 日 1 回 2 週間経口投与する試験が実施された。1000 mg/kg/日の雌 (1/6 例) で死亡が認められ、当該動物では胃の穿孔、胃粘膜の白色・赤色巣及び全身性の皮下組織浮腫が認められた。1000 mg/kg/日群の生存例では嘔吐、軟便・水様便、摂餌量の減少、消瘦、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度) の増加、BUN の増加等が認められたが、2 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。本薬の無毒性量は、100 mg/kg/日と判断されている。

5) サルを用いた 13 週間経口投与試験 (4.2.3.2-7)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁷⁾)、10、100 及び 300 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間経口投与する試験が実施された。100 mg/kg/日以上の群で尿中 NAG 排泄量の増加が認められたが、4 週間の休薬により回復性が認められた。なお、本薬投与により、腎臓、肝臓及び消化管を含むいずれの組織にも病理組織学的変化は認められなかった。本薬の無毒性量は、10 mg/kg/日と判断されている。

6) サルを用いた 52 週間経口投与試験 (4.2.3.2-8)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁷⁾)、1、10 及び 300 mg/kg/日を 1 日 1 回 52 週間経口投与する試験が実施された。10 mg/kg/日以上の雌で尿中 NAG 排泄量の増加、300 mg/kg/日群で尿中 NAG 排泄量の増加、血漿中 AST、ALT 及び BUN の増加が認められた。なお、本薬投与により、腎臓、肝

臓及び消化管を含むいずれの組織にも病理組織学的変化は認められなかった。本薬の無毒性量は、雄で 10 mg/kg/日、雌で 1 mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1～2、4.2.3.3.2-1～2)

遺伝毒性試験については、*in vitro* 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験として、ラット骨髓を用いた小核試験及びラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験が実施された。CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系 (S9) 非存在下の本薬 210 µg/mL (細胞増殖率: 51.6 %)、240 µg/mL (細胞増殖率: 39.9 %)、及び S9 存在下の本薬 270 µg/mL (細胞増殖率: 34.9 %) で染色体構造異常細胞の出現頻度増加が認められたが、細菌を用いた復帰突然変異試験及び *in vivo* 試験 (ラット骨髓を用いた小核試験及びラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験) での結果は陰性であり、*in vivo* 試験における最大投与量 (2000 mg/kg) での曝露量は最大臨床推奨用量 (100 mg/日) を投与したときの曝露量 (AUC_{24h} : 9213 ng·h/mL)¹⁶ の約 340～475 倍と推定されることから、本薬は生体内で遺伝毒性を示さないと判断されている。

(4) がん原性試験

マウス及びラットを用いた 104 週間経口投与試験が実施され、ラットでは副腎髄質褐色細胞腫が認められた。非発がん量は、雄で 12.5 mg/kg/日、雌で 40 mg/kg/日と判断されている。

1) マウスを用いた 13 週間経口投与試験 (投与量設定試験) (4.2.3.4.1-2)

雌雄 B6C3F1 マウスに本薬 0 (溶媒⁷)、250、500 及び 1000 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間経口投与する試験が実施された。250 mg/kg/日以上群で血漿中 AST 及び ALT の増加、肝臓及び腎臓重量の増加、遠位尿細管及び集合管の拡張、500 mg/kg/日以上群で血漿中 ALP の増加、胸腺重量の減少、BUN の増加、1000 mg/kg/日群で体重の増加、脾臓及び胸腺重量の減少、骨梁 (大腿骨) の増加等が認められた。

2) マウスを用いたがん原性試験 (4.2.3.4.1-1)

雌雄 B6C3F1 マウスに本薬 0 (溶媒⁷)、50、150 及び 500 mg/kg/日を 1 日 1 回 104 週間経口投与する試験が実施された。生存率の低下により、500 mg/kg/日群の雄は投与 49 週で試験から除外され、150 mg/kg/日群の雄は投与 91 週以降の投与が中止され、投与 97 週で全例が剖検された。本薬投与により腫瘍性病変の発生頻度増加は認められず、がん原性を示唆する所見は認められなかった。非腫瘍性病変として、雄に腎盂拡張及び腎盂腎炎、前立腺の炎症、雌に末梢神経線維病変 (舌神経、坐骨神経及び迷走神経の変性) が認められた。非腫瘍性病変のうち、雄での所見は尿路感染症に関連する二次的な影響であり、雌での所見は老齢マウスに好発する変化が促進されたものと判断されている。

3) ラットを用いた 13 週間経口投与試験 (投与量設定試験) (4.2.3.4.1-5)

雌雄 F344 ラットに本薬 0 (溶媒⁷)、250、500 及び 1000 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間経口投与する試験が実施された。1000 mg/kg/日群の雄 11 例中 9 例及び雌 11 例中 4 例が死亡又は一般状態の悪化により切迫殺された。250 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、血漿中 AST、ALT、ALP 及び

BUN の増加、肝臓及び腎臓重量の増加、腺胃及び十二指腸のびらん、肝細胞の空胞化、尿細管の拡張、尿細管上皮細胞の空胞化及び壊死、腎盂結石、腎盂移行上皮の過形成、骨梁（胸骨、大腿骨）の増加、500 mg/kg/日群で盲腸の上皮過形成等が認められた。

4) ラットを用いたがん原性試験 (4.2.3.4.1-6)

雌雄 F344 ラットに本薬 0（溶媒⁷⁾）、12.5、40、125 及び 250 mg/kg/日³³を 1 日 1 回 104 週間経口投与する試験が実施された。生存率低下により、250 mg/kg/日群は投与 99 週以降の投与が中止され、投与 104 週まで観察が継続された。40 mg/kg/日以上雄及び 125 mg/kg/日以上雌で副腎髄質褐色細胞腫（雄：9/55（対照群）、17/55（12.5 mg/kg/日）、22/55（40 mg/kg/日）及び 36/55 例（125 mg/kg/日）、雌：4/55（対照群）、3/55（12.5 mg/kg/日）、5/55（40 mg/kg/日）、24/55（125 mg/kg/日）及び 29/55 例（250 mg/kg/日））の発生頻度増加が認められた。非腫瘍性病変として、近位尿細管の空胞化、遠位尿細管の嚢胞状拡張、集合管の拡張、膀胱移行上皮の過形成、腺胃のびらん、食道の角化亢進、骨髄の顆粒球系造血亢進、過骨症、その他として心臓、舌、肺の動脈壁、腎臓、眼球（角膜）等の全身性石灰沈着が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験については、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された。胚・胎児発生に関する試験では、ラットにおいて胚・胎児の発育遅延に関連した変化（胎児体重及び胎盤重量の減少等）が認められたが、催奇形性及び胚・胎児致死作用は認められなかった。胚・胎児発生における無毒性量（ラット及びウサギ：300 mg/kg/日）での曝露量（AUC_{24h}）は、最大臨床推奨用量（100 mg/日）における曝露量（AUC_{24h}：9213 ng・h/mL）¹⁶と比較して、ラットで約 142 倍、ウサギで約 254 倍と推定されている。なお、ラットにおいて胎盤通過性及び乳汁移行性（4.2.2.3-5）が示された。

1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1)

雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒⁷⁾）、100、300 及び 1000 mg/kg/日を雄に交配 2 週前から剖検前日まで、雌に交配 2 週前から妊娠 7 日まで 1 日 1 回経口投与する試験が実施された。1000 mg/kg/日群では、交配前に死亡及び瀕死（雄：12/20 例、雌：16/20 例）が認められたため、投与 8 日目に残りの全例が剖検され、生殖機能及び初期胚発生への影響は評価されなかった。100 mg/kg/日群の雄及び 300 mg/kg/日群の雌（各 1/20 例）で死亡、100 mg/kg/日以上雄で体重増加抑制が認められたが、雌雄の生殖機能（性周期、交尾率、受胎率、交尾までに要した日数、黄体数、着床数）及び初期胚発生（生存胎児数、着床前死亡率、着床後死亡率）に対する影響は認められなかった。本薬の無毒性量は、親動物の一般毒性について 100 mg/kg/日未満（雄）又は 100 mg/kg/日（雌）、生殖機能及び初期胚発生について 300 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-2)

³³ 250 mg/kg/日群は、雌性 F344 ラットのみで実施された。

妊娠 SD ラットに本薬 0（溶媒⁷⁾）、100、300 及び 600 mg/kg/日を妊娠 7～17 日まで 1 日 1 回経口投与する試験が実施された。母動物への影響として、600 mg/kg/日群で死亡（3/18 例）が認められ、300 mg/kg/日以上で体重増加抑制が認められた。胎児への影響として、600 mg/kg/日群で発育遅延に関連した変化（胎児体重及び胎盤重量の減少等）が認められたが、催奇形性及び胚・胎児致死作用は認められなかった。本薬の無毒性量は、母動物について 100 mg/kg/日、胚・胎児発生について 300 mg/kg/日と判断されている。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-4）

妊娠 NZW ウサギに本薬 0（溶媒⁷⁾）、30、100 及び 300 mg/kg/日を妊娠 6～18 日まで 1 日 1 回経口投与する試験が実施された。母動物への影響として、300 mg/kg/日群で死亡（3/22 例）及び流産（5/22 例）が認められ、摂餌量の減少及び体重増加抑制も認められた。胚・胎児発生への影響は認められず、催奇形性は認められなかった。本薬の無毒性量は、母動物について 100 mg/kg/日、胚・胎児発生について 300 mg/kg/日と判断されている。

4) ラットを用いた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（4.2.3.5.3-1）

妊娠 SD ラットに本薬 0（溶媒⁷⁾）、30、100 及び 300 mg/kg/日を妊娠 7 日から分娩後 21 日まで 1 日 1 回経口投与する試験が実施された。その結果、母動物では 300 mg/kg/日群で死亡（2/20 例）及び全児死亡が認められ、死亡発生の数日前には、自発運動の減少、消瘦、体重及び摂餌量の減少が認められた。また、出生児では 300 mg/kg/日群で出生率、出生日の生存率に減少傾向が認められたが、身体的発達、感覚機能及び反射、行動、生殖機能への影響は認められなかった。本薬の無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖機能、並びに出生児について 100 mg/kg/日と判断されている。

（6）局所刺激性試験

1) ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験（4.2.3.6-1：参考資料）

雄性 JW ウサギの結膜嚢内に本薬 100 mg³⁴⁾を単回投与する試験が実施された。本薬投与により角膜上皮欠損、結膜の発赤及び浮腫等が認められ、本薬はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があると判断されている。

2) ウサギを用いた血管局所刺激性試験（4.2.3.6-2）

雄性 JW ウサギに本薬（0.05 mg/mL）を静脈内（10 mL/kg）及び静脈周囲皮下（0.2 mL/部位）に投与する試験が実施された。いずれの投与部位及び周辺組織においても本薬投与に関連した変化は認められず、本薬に血管局所刺激性はないと判断されている。

（7）その他の毒性試験

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験（4.2.3.7.1-1：参考資料）

雄性 Hartley モルモットに、本薬及びフロイント完全アジュバントの皮内注射による一次感作及び本薬の閉塞貼付による二次感作が実施され、本薬感作群において皮膚反応は認められず、本薬に皮膚感作性はないと判断されている。

³⁴⁾ 粉末が用いられた。

2) SGLT2 阻害薬の尿検査値への影響に関する検討試験 (4.2.3.7.7-1～2 : 参考資料)

雄性 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁷)、10 mg/kg/日、SGLT2 阻害作用を有する 化合物 1* 30 mg/kg/日又は 化合物 2* 1 mg/kg/日を 1 日 1 回 1 週間経口投与する試験が実施された。いずれの薬物でも尿量の増加、尿浸透圧の低下、尿中グルコース濃度及び排泄量の増加、並びに尿中 NAG 及び尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン排泄量の増加が認められたが、腎臓に病理組織学的変化は認められなかった。

3) 化合物 2* の 4 週間経口投与毒性との比較試験 (4.2.3.7.7-3～4 : 参考資料)

雄性 SD ラットに、本薬 0 (溶媒⁷)、1、10 及び 100 mg/kg/日、又は 化合物 2* 0.1、1、10 及び 100 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間経口投与する試験が実施された。本薬及び 化合物 2* ともに、体重増加抑制、尿量の増加、尿浸透圧の低下、尿中電解質及び尿中尿酸排泄量の増加、尿中 NAG 及び尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン排泄量の増加、血漿中 AST、ALT 及び BUN の増加、腎臓重量の増加、尿細管の拡張、集合管上皮細胞の肥大、胃のびらん等の共通した変化が認められ、本薬と 化合物 2* の毒性プロファイルは類似していると判断されている。

4) メトホルミン塩酸塩との 13 週間併用経口投与毒性試験 (4.2.3.7.7-5～6 : 参考資料)

雌雄 SD ラットに本薬及びメトホルミン塩酸塩 0/0 (溶媒⁷: 本薬/メトホルミン塩酸塩の用量、以下同様)、0/100、100/0、0.1/100、1/100、10/100 及び 100/100 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間経口投与する試験が実施された。本薬とメトホルミンとの併用投与群で認められた毒性所見は、本薬単独投与群でも認められ、毒性の程度に大きな違いが認められないことから、本薬とメトホルミンとの併用投与による毒性学的な懸念は小さいと判断されている。

5) *In vitro* ヒト溶血性試験 (4.2.3.7.7-7)

ヒト末梢血を用いて本薬の溶血性が検討され、本薬 (0.05 mg/mL) はヒト血液に対して溶血性を示さないと判断されている。

6) ラットを用いた副腎髄質に関する検討 (4.2.3.7.7-9)

ラットを用いたがん原性試験において副腎髄質褐色細胞腫が認められたことから、発生機序を検討するために、雄性 F344 ラットに標準飼料、又はカルシウム及びビタミン D₃ の含量を変えた飼料 (以下、「カルシウム・ビタミン D₃ 高配合飼料」) の給餌下で、本薬 0 (溶媒) 及び 125 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間経口投与する試験が実施された。標準飼料及びカルシウム・ビタミン D₃ 高配合飼料条件下では、いずれも本薬投与群で摂餌量の増加、体重増加抑制、尿中カルシウム、無機リン及びカテコールアミン代謝物 (メタネフリン、ノルメタネフリン及びバニルマンデル酸) 排泄量の増加、副腎重量の増加、副腎髄質における PCNA 陽性細胞数の増加等が認められた。これらのうち、副腎髄質における PCNA 陽性細胞数については、標準飼料と比較してカルシウム・ビタミン D₃ 高配合飼料条件下で有意な増加が認められたことから、本薬投与による副腎髄質での増殖性変化はカルシウム増加を介した二次的な変化と判断されている。これらの結果から、ラットを用いたがん原性試験での副腎髄質褐色細胞腫の発生頻度増加は、カルシウム摂取量の増加により惹起されたと判断されている。

<審査の概略>

機構は、以下の(1)～(6)について検討を行い、毒性学的観点から申請者の回答を了承した。ただし、本薬の腎毒性、尿路感染症及び性器感染症については、臨床の項で引き続き検討したいと考える(「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 2) 尿路感染症及び性器感染症に関連する有害事象」及び「(6) 特別な患者集団について 1) 腎機能低下患者」の項を参照)。

(1) 腎臓への影響について

機構は、反復投与毒性試験で認められた尿中 NAG 及び尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン排泄量の増加について、毒性学的意義を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬投与で認められた尿中 NAG 及び尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン排泄量の増加は、尿糖排泄促進作用を有する SGLT2 阻害薬に共通して認められる変化であり、主に尿細管上皮細胞が SGLT2 阻害薬誘発性の高濃度グルコース尿に曝露されることで惹起されると考える。ラットでは、2 週間経口投与試験において 1000 mg/kg/日の雌 1 例に近位尿細管の壊死が認められたが、13 週間及び 26 週間経口投与試験では、1 mg/kg/日以上で群で尿中 NAG 及び尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン排泄量の増加並びに BUN の増加が認められたものの、尿細管上皮細胞に病理組織学的変化は認められなかった。また、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験では、10 mg/kg/日以上で群で尿中 NAG 及び尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン排泄量の増加が認められたが、52 週間経口投与試験では最高用量である 300 mg/kg/日群において腎臓に病理組織学的変化は認められなかった。以上のことから、本薬投与で認められた尿中 NAG 及び尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン排泄量の増加については、毒性学的な意義に乏しい所見と考える。

機構は、本薬の腎臓に対する毒性学的影響を考察し、ヒトにおける安全性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の腎臓に対する毒性学的影響は、尿中グルコース排泄量及び尿量の増加に依存すると考えられる。すなわち、ラットでは尿糖排泄促進作用が強いために腎臓に対する負荷が大きくなり、腎臓に対する無毒性量は 0.1 mg/kg/日 (ラットを用いた 26 週間経口投与試験) と低値であった。一方、尿糖排泄促進作用の弱いカニクイザルでは 300 mg/kg/日を 52 週間経口投与しても腎臓に毒性学的な影響は認められず、最大臨床推奨用量 (100 mg/日) を投与したときのヒトでの曝露量 (AUC_{24h} : 9213 ng·h/mL)¹⁶ と比較して約 87 倍の安全域が確保された。本薬の臨床用量におけるヒトでの 1 日尿中グルコースの排泄量 (体重 50 kg の場合で約 1~2.38 g/kg/日) は、カニクイザルと同程度であったことを勘案すると、本薬投与によるヒトでの腎毒性のリスクは低いと考えられる。また、本薬の臨床試験では、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン排泄量の増加及び腎障害に関連する有害事象が認められたものの、重篤な腎障害には回復性が確認され、推算糸球体濾過量 (以下、「eGFR」) の低下も軽度かつ一過性であったことから、本薬をヒトに投与することで腎機能に不可逆的な障害を与える可能性は低いと考える。

(2) 石灰沈着及び過骨症について

機構は、ラットを用いたがん原性試験で認められた全身性石灰沈着及び過骨症について、ヒトにおける安全性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットを用いたがん原性試験には石灰沈着及び過骨症を発症しやすい F344 ラットを使用したことから、SGLT2 阻害作用の代償性変化である摂餌量増加に伴ってカルシウム及び無機リンの摂取過多となり、全身性石灰沈着及び過骨症が惹起されたと考える。また、他の SGLT2 阻害薬（ダパグリフロジン及びカナグリフロジン）では、ラットの腸管内における SGLT1 阻害作用によって腸管からのグルコースの吸収抑制が生じることで、腸内細菌叢の活性化による腸管内 pH の低下に伴って、腸管からのカルシウム吸収が増加することが報告されている³⁵。本薬、ダパグリフロジン及びカナグリフロジンにおいては、ラットの SGLT1 に対する SGLT2 の選択性に大きな違いは認められないことから、本薬でも SGLT1 阻害作用により腸管からのグルコースの吸収抑制が惹起され、腸管からのカルシウム吸収が増加した結果、F344 ラットを用いたがん原性試験において全身性石灰沈着及び過骨症が発現した可能性も考えられる。一方、マウス及びカニクイザルでは、本薬投与による血中カルシウム及び無機リンの増加は認められず、全身性石灰沈着及び過骨症の発現も認められなかった。マウスやカニクイザルと同様に、ヒトでは本薬投与により血中カルシウム及び無機リン濃度に臨床問題となるような影響は認められず、骨代謝マーカーに対する明らかな影響も認められなかった。骨折の発現割合はプラセボ群と本薬群で同程度であった。以上のことから、ヒトにおいて石灰沈着及び骨に対する安全性上の懸念は少ないと考える。

(3) 膀胱の移行上皮過形成について

機構は、ラットを用いたがん原性試験における膀胱移行上皮の過形成について、ヒトにおける安全性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットを用いた 13 週間経口投与試験（投与量設定試験）では 250 mg/kg/日以上用量群で腎盂結石が認められたことから、ラットを用いたがん原性試験における膀胱移行上皮の過形成は、結石又は結晶の物理的刺激に伴う二次的変化である可能性が考えられる。しかしながら、ラットを用いたがん原性試験には F344 ラットを使用したことから、全身性の石灰沈着及び過骨症と同様の機序で、腎盂結石の形成が促進された可能性が考えられ、ヒトでは血中カルシウム及び無機リン濃度に臨床問題となるような影響は認められなかったことを踏まえると、F344 ラットにおける腎盂結石はヒトへの外挿性が低い変化と考える。その他の発現機序として、本薬の浸透圧利尿作用による膀胱粘膜の反応性変化によって移行上皮の過形成が惹起される可能性も考えられるが、ラットを用いたがん原性試験では、膀胱移行上皮の過形成が認められなかった 125 mg/kg/日群の曝露量（AUC_{24h}）は、最大臨床推奨用量（100 mg/日）を日本人に投与したときの曝露量（AUC_{24h} : 9213 ng・h/mL）¹⁶と比較して約 62 倍の安全域が確保されていること、また本薬の非臨床試験及び臨床試験では膀胱癌の発生は認められていないことから、ラットを用いたがん原性試験で認められた膀胱移行上皮の過形成がヒトで問題となる可能性は低いと考える。

(4) 副腎髄質褐色細胞腫について

申請者は、ラットを用いたがん原性試験で認められた副腎髄質褐色細胞腫の発生頻度増加について以下のように説明している。

ラットを用いた副腎髄質に関する検討試験では、摂餌量増加に起因する血中カルシウム及び無機リンの増加に伴って、副腎髄質で細胞増殖活性の増加が認められた。したがって、本薬投与による

³⁵ Foxiga: EPAR-Public assessment report (EMA/H/C/002322)、FDA Briefing Document Briefing Information for the January 10, 2013 Meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC)

ラットでの副腎髄質の増殖性変化は、本薬の直接作用ではなく血中カルシウムの増加を介した二次的な影響によるものと考える。ビタミン D、ポリオール類又は乳糖をラットに投与すると、腸管からのカルシウム吸収増加に伴って副腎髄質の増殖性変化が惹起されるが、これらをマウス、イヌ及びヒトに長期投与しても副腎髄質褐色細胞腫は発生しないことから、カルシウムの恒常性変化を介した副腎髄質の増殖性変化はラットに特異的な所見と考えられている³⁶。以上のことから、本薬投与によりラットでは副腎髄質褐色細胞腫の発生頻度増加が惹起されるものの、当該所見はカルシウム摂取過多に起因したラットの副腎髄質に特異的な所見と考えられ、ヒトへの外挿性には乏しい所見と考える。

機構は、副腎髄質褐色細胞腫について、ヒトにおける安全性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験では、副腎髄質褐色細胞腫の発生は認められておらず、ヒト褐色細胞腫のスクリーニング検査として尿中メタネフリン及びノルメタネフリンの検査(検査例数はそれぞれ、589 例、592 例)を実施した一部の第 III 相臨床試験³⁷においてもスクリーニング基準(クレアチニン補正值>基準値上限の 3 倍)を超える異常は認められなかった。以上のことから、ヒトにおいて副腎髄質褐色細胞腫に対する安全性上の懸念は小さいと考える。

(5) 尿路感染症及び性器感染症について

機構は、マウスを用いたがん原性試験において泌尿生殖器病変の増加が認められたことから、ヒトにおける安全性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。マウスを用いたがん原性試験では、50 mg/kg/日以上で泌尿生殖器病変の増加が認められたが、これは本薬の尿糖排泄促進作用により飼育ケージ床面が糖尿で汚染され、マウスの陰茎が床に接触して生じた二次的な影響と考える。また、当該所見は、雌性マウス、雌雄のラット及びカニクイザルでは認められないことから、雄性マウス特有の変化と考える。糖尿病患者では尿路感染症や皮膚感染症等の感染症にかかりやすいこと、他の SGLT2 阻害薬(ダパグリフロジン、カナグリフロジン)の臨床試験では尿路感染症及び性器感染症の発現割合が増加する傾向にあるとの報告もある³⁸。しかしながら、本剤の臨床試験では、尿路感染症に関連する有害事象の発現割合においてプラセボ群と本剤群との間で明らかな違いは認められず、投与期間の延長に伴って発現割合が増加する傾向も認められていない。一方、性器感染症に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群と比べて本剤群で高かったが、いずれの有害事象も軽度であった。以上のことから、本薬の尿糖排泄促進作用により、ヒトで問題となる尿路感染症及び性器感染症が発現する懸念は小さいと考える。

(6) 消化管毒性について

機構は、ラットを用いた反復投与毒性試験で認められた消化管毒性について、ヒトにおける安全性を説明するよう求めた。

³⁶ Roe FJC, *Human Toxicol*, 1989; 8: 87-98, WHO Technical Report Series. Toxicological significance of proliferative lesions of the adrenal medulla in rats fed on polyols and other poorly digestible carbohydrates 1997; 868:8 -12.

³⁷ 国内第 II 相用量設定試験 (CL-0103 試験)、国内第 III 相単独投与試験 (CL-0105 試験)、国内単独長期投与試験 (CL-0121 試験) 及びメトホルミン併用試験 (CL-0106 試験) を除く 7 試験 (CL-0122、CL-0107、CL-0109、CL-0108、CL-0110、CL-0111 及び CL-0072 試験) の実施中にメタネフリン及びノルメタネフリンを臨床検査項目に含めた。

³⁸ FDA Briefing Document. NDA 202293, Dapagliflozin Tablets, 5 and 10 mg. Sponsor: Bristol-Myers Squibb. Advisory Committee Meeting, July 19, 2011, Nyirjesy P *et al.*, *Curr Med Res Opin*, 2012; 28 (7) : 1173-1178

申請者は、以下のように回答した。ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験において本薬に粘膜刺激作用が認められたことから、ラットでの消化管毒性は局所刺激作用に起因すると考えられるが、投与期間の延長に伴って増悪する傾向は認められず、回復性も確認されている。また、マウス及びカンクイザルを用いた長期毒性試験では消化管毒性は認められず、臨床試験でも消化管への重篤な影響は認められていない。以上のことから、ラットを用いた反復投与毒性試験で認められた消化管毒性がヒトで問題となる可能性は低いと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本薬の臨床開発においては、6種類の製剤（1 mg 錠、10 mg 錠、12.5 mg 錠、50 mg 錠（申請製剤を含む2種類）、100 mg 錠）が使用され、国内臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 5 のとおりであった。

表 5 国内臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名（試験番号）
1 mg 錠、10 mg 錠、100 mg 錠	国内第 I 相試験（CL-0101 試験）
12.5 mg 錠、50 mg 錠	国内第 II 相用量設定試験（CL-0103 試験） ミグリトールとの薬物相互作用試験（CL-0062 試験） 血糖日内変動試験（CL-0070 試験） 腎機能低下患者 PK/PD 試験（CL-0073 試験）
50 mg 錠（申請製剤）	国内第 III 相単独投与試験（CL-0105 試験） 国内単独長期投与試験（CL-0121 試験、CL-0122 試験） メトホルミン併用試験（CL-0106 試験） ピオグリタゾン併用試験（CL-0107 試験） α -グルコシダーゼ阻害剤併用試験（CL-0108 試験） スルホニルウレア剤併用試験（CL-0109 試験） ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤併用試験（CL-0110 試験） ナテグリニド併用試験（CL-0111 試験） 食事の影響試験（CL-0071 試験） 腎機能低下患者試験（CL-0072 試験） ミチグリニドとの薬物相互作用試験（CL-0074 試験）

ヒト生体試料中の定量には、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法が用いられ、血漿中未変化体濃度の定量下限は 0.2³⁹、1、2 又は 5 ng/mL、血漿中の M1、M3、M4 及び M6 濃度の定量下限は 1 ng/mL、血漿中の M2 濃度の定量下限は 1 又は 5 ng/mL、尿中未変化体濃度の定量下限は 2 又は 25 ng/mL、尿中の M1 及び M6 濃度の定量下限は 25 ng/mL、尿中の M2、M3 及び M4 濃度の定量下限は 50 ng/mL であった。

生物薬剤学に関する評価資料として、国内で実施した第 I 相試験（CL-0101 試験）、海外で実施した第 I 相試験（CL-0001 試験）、国内の最終製剤を用いた食事の影響試験（CL-0071 試験）及び海外の絶対バイオアベイラビリティ試験（CL-0057 試験）の成績が提出された（第 I 相試験（CL-0101 試験）成績の概要については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略>」の項を参照）。

(1) 食事の影響試験（5.3.1.1-1：CL-0071 試験<2010 年 10 月～11 月>）

³⁹ 測定対象：非結合型本薬濃度、対象試験：CL-0058、CL-0063、CL-0064 試験

日本人健康成人男性（目標被験者数 30 例）を対象に本剤単回投与時の薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 6 群 3 用法 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1～3 期に、本剤 50 mg を空腹時（絶食下）、食前（本剤投与 5 分後から朝食を開始し、20 分以内に朝食を終了）又は食後（朝食後 10 分以内に投与）に経口投与とされた。各期の休薬期間は 6 日以上とされた。

総投与例数 30 例（各群 5 例）全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、空腹時投与に対する食前投与の C_{\max} 及び AUC_{last} の幾何平均比（食前投与/空腹時投与）とその 90 %信頼区間は 1.23 [1.14, 1.33] 及び 1.04 [1.01, 1.07] であった。空腹時投与に対する食後投与の C_{\max} 及び AUC_{last} の幾何平均比（食後投与/空腹時投与）とその 90 %信頼区間は 0.82 [0.76, 0.89] 及び 1.00 [0.97, 1.03] であった。 t_{\max} の最小二乗平均の変化率（食前又は食後投与-空腹時投与）とその 90 %信頼区間は、食前投与で -0.48 [-0.66, -0.30]、食後投与で 0.73 [0.55, 0.91] であった。

薬力学的作用について、投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量（平均値±標準偏差）は、空腹時投与、食前投与及び食後投与（以下同順）でそれぞれ、44016±8703、51908±9010 及び 49248±9172 mg であった。投与 72 時間後までの累積尿中グルコース排泄量（平均値±標準偏差）は、それぞれ 58930±13799、69083±16132 及び 67245±15522 mg であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

(2) 絶対的バイオアベイラビリティ試験 (5.3.1.1-2 : CL-0057 試験<2011 年 6 月～7 月>)

外国人健康成人（目標被験者数 14 例、男女各 5 例以上）を対象に本剤単回投与時の絶対的バイオアベイラビリティを検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、投与期 1 及び投与期 2 に本剤 100 mg⁴⁰を空腹時単回経口投与又は本薬 25 mg を空腹時静脈内点滴投与とされた。各期の休薬期間は 7 日以上とされた。

総投与例数 14 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、単回経口投与及び単回静脈内点滴投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、本剤経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（平均値±標準偏差）は 90.2±5.3 %であった。

表 6 単回経口投与及び単回静脈内点滴投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	100 mg 経口投与 (n=14)	25 mg 静脈内点滴投与 (n=14)
C_{\max} (ng/mL)	1406±338	612±90 ^{a)}
AUC_{inf} (ng·h/mL)	8457±1320	2374±429
t_{\max} (h)	1.50±0.88	0.97±0.004
$t_{1/2}$ (h)	16.3±5.5	16.8±5.0
$CL^b)$ (L/h)	12.1±2.0	10.9±2.0
Ae_{last} (%dose)	1.13±0.28	1.32±0.30
CL_r (L/h)	0.14±0.03	0.15±0.03

平均値±標準偏差

C_{\max} : 最高血漿中濃度、 AUC_{inf} : 無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積、

t_{\max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 半減期、 CL : クリアランス、 Ae_{last} : 尿中排泄率、

CL_r : 腎クリアランス

a) n=13

b) 静脈内点滴投与時は全身クリアランス (CL_{tot})、経口投与時は経口クリアランス (CL/F)

⁴⁰ 本剤 50 mg 錠を用いた。

安全性について、有害事象は経口投与時の 3/14 例に 8 件、静脈内点滴投与時の 7/14 例に 15 件認められた。そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は経口投与時の 1/14 例に 5 件、静脈内点滴投与時の 4/14 例に 8 件認められた。死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内臨床試験 (CL-0101、CL-0070 及び CL-0073 試験) 及び海外臨床試験 (CL-0001、CL-0002、CL-0050、CL-0052、CL-0054、CL-0055、CL-0056、CL-0058、CL-0059、CL-0060、CL-0062、CL-0063、CL-0064、CL-0066 及び CL-0074 試験) の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験の成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する

(1) ヒト生体試料を用いた試験 (4.2.2.3-6、4.2.2.3-7、4.2.2.4-1、5.3.2.2-1、5.3.2.2-3～5.3.2.2-10、5.3.2.3-1～5.3.2.3-10)

ヒトにおける本薬の ^{14}C 標識体 (0.05～200 $\mu\text{g/mL}$) の血漿タンパク結合率 (平均値、限外濾過法) は、94.6～96.5 %であった。

ヒト血清アルブミン (40 mg/mL)、 α_1 -酸性糖タンパク (1 mg/mL)、高密度リポタンパク (3 mg/mL)、低密度リポタンパク (3 mg/mL) 及び γ -グロブリン (10 mg/mL) と本薬の ^{14}C 標識体 (2 $\mu\text{g/mL}$) の結合率 (平均値、限外濾過法) は、89.8、48.3、75.7、56.9 及び 7.8 %であった。

ヒトにおける本薬の ^{14}C 標識体 (0.02～200 $\mu\text{g/mL}$) の血球移行率 (平均値) は、16.9～19.1 %であった。

NADPH 存在下におけるヒト肝ミクロソームと本薬 (0.05 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベーションした結果、代謝速度 ($\text{CL}_{\text{int, in vitro}}$) は 0.0067 mL/min/mg protein であった。

NADPH 存在下におけるヒト肝ミクロソームによる本薬 (0.05 $\mu\text{mol/L}$) の代謝活性を検討した結果、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5 及び 4A11) 及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) のマーカー活性とも有意な相関を示さなかった ($R^2=0.000497\sim0.0882$, $p=0.3026\sim0.9397$)。ヒトウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 発現系 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17) を用いて本薬 (2 及び 100 $\mu\text{g/mL}$) の主代謝物である M2 の生成活性を検討した結果、本薬の代謝には UGT2B7 が主に関与すると考えられ、その他 UGT2B4、1A8 及び 1A9 も寄与することが示唆された。

ヒトの肝、腎及び小腸ミクロソームと本薬 (2 又は 20 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベーションし、グルクロン酸抱合代謝物である M2、M3 及び M4 の生成速度を検討した結果、各代謝物の生成速度は、いずれのミクロソームにおいても、M2、M4 及び M3 の順で速かった⁴¹。M2 及び M4 の生成速度は、腎ミクロソームにおいて最も速く、それぞれ肝ミクロソームの値の 1.3～1.4 倍及び 2.7～2.9 倍であった。M3 の生成速度は、肝ミクロソームにおいて最も速く、腎ミクロソームの値の 3.8 倍であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬 (1.03～250 $\mu\text{mol/L}$) の各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A11) に対する阻害作用を検討した結果、CYP2B6、2C8、

⁴¹ 本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ 添加時の代謝物生成速度は、M2、M3 及び M4 (以下同順) で肝ミクロソームでは 49.40、2.28 及び 11.45 $\text{pmol/min/mg protein}$ 、腎ミクロソームでは 67.93、0.60 及び 33.18 $\text{pmol/min/mg protein}$ 、小腸ミクロソームでは 3.77、NA (検出限界である 0.21 $\text{pmol/min/mg protein}$ 未満) 及び 1.61 $\text{pmol/min/mg protein}$ であった。

2C9、2C19、2D6 及び 3A4 活性に対する本薬の IC_{50} は 58.4、129、218、183、206 及び 116 $\mu\text{mol/L}$ であり、その他の分子種の活性に対する本薬の IC_{50} は 250 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。検討した各 CYP 分子種では、本薬による時間依存的な阻害作用はほとんど認められなかった。

ヒト初代培養肝細胞を用いて本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) の CYP1A2 及び 3A4 に対する誘導能を検討した結果、CYP 誘導作用に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示唆された⁴²。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) の各 UGT 分子種 (UGT1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7) に対する阻害作用を検討した結果、各分子種に対して阻害作用はほとんど認められなかった ($IC_{50}>100 \mu\text{mol/L}$)。

ヒトの P-糖タンパク質 (P-gp) を発現させたイヌ尿細管上皮細胞由来 MDCKII 細胞を用いて、本薬の ^{14}C 標識体 (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の経細胞輸送を検討した結果、コントロール細胞で補正した透過係数比 ($B \rightarrow A$ (基底膜側から頂側膜側) / $A \rightarrow B$ (頂側膜側から基底膜側)) は各用量で 3.2 及び 3.6 であり、P-gp の阻害剤であるベラパミル及びケトコナゾールの添加により、透過係数比 ($B \rightarrow A/A \rightarrow B$) はともに各用量で 1.3 及び 1.2 に低下したことから、本薬は P-gp の基質と考えられた。ヒトの P-gp を発現させたイヌ尿細管上皮細胞由来 MDCKII 細胞において、ジゴキシンの ^3H 標識体の輸送に対する本薬 (0.412~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用は認められなかった ($IC_{50}>100 \mu\text{mol/L}$)。

ヒト Breast cancer resistance protein (BCRP) 及び Multidrug resistance-associated protein (MRP) 2 を発現させた膜ベシクルを用いて本薬の ^{14}C 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) の各基質性を検討した結果、本薬は BCRP 及び MRP2 の基質ではないことが示唆された⁴³。本薬 (0.3~100 $\mu\text{mol/L}$) はヒト BCRP 及び MRP2 を発現させた膜ベシクルにおいて、メトトレキサート及びエストラジオール 17 β -D-グルクロン酸抱合体の ^3H 標識体の ATP 依存的な膜ベシクル内取り込み活性に対して影響を及ぼさなかった ($IC_{50}>100 \mu\text{mol/L}$)。

ヒト Multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1 又は MATE2-K を発現させたヒト胎児腎臓由来の HEK293 細胞を用いて、両トランスポーターの典型的基質であるメトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$) の細胞内取り込みに対する本薬 (0.3~100 $\mu\text{mol/L}$) の影響を検討した結果、本薬が併用薬剤に対して、MATE1 及び MATE2-K を介した薬物輸送阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示唆された ($IC_{50}>100 \mu\text{mol/L}$)。

ヒト Organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 又は OATP1B3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞を用いて本薬の ^{14}C 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) の細胞内取り込み活性を検討した結果、本薬は OATP1B1 及び 1B3 の基質ではないと考えられた⁴⁴。同様の細胞を用いてエストラジオール 17 β -D-グルクロン酸抱合体の ^3H 標識体に対する本薬 (0.3~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、OATP1B1 及び 1B3 の IC_{50} は 23.2 及び 96.1 $\mu\text{mol/L}$ であった。ヒト Organic anion transporter (OAT) 1 及び OAT3 を発現させたマウス近位尿細管由来 S2 細胞を用いてパラミノ馬尿酸及び硫酸エスト

⁴² CYP1A2 の酵素活性及び mRNA 量の誘導倍率は 0.866~1.87 及び 0.822~1.65 倍、CYP3A4 では 0.943~2.39 及び 0.970~8.36 倍であり、本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ における CYP1A2 の誘導能は陽性対照である β -ナフトフラボンの 1% 以下、CYP3A4 では陽性対照であるリファンピシンの 12% 以下であった。

⁴³ ヒト BCRP を発現させた膜ベシクルを用いた検討における本薬の ^{14}C 標識体の ATP 依存的な膜ベシクル内取り込み活性はインキュベーション時間 1、2、5 及び 10 分 (以下同順) で 72.3、84.1、88.5 及び 82.6 $\mu\text{L/mg protein}$ 、ATP 非依存的な取り込み活性は 69.4、90.2、94.8 及び 93.3 $\mu\text{L/mg protein}$ であった。ヒト MRP2 を発現させた膜ベシクルを用いた検討における本薬の ^{14}C 標識体の ATP 依存的な膜ベシクル内取り込み活性は 29.1、29.7、46.9 及び 60.5 $\mu\text{L/mg protein}$ 、ATP 非依存的な取り込み活性は 30.4、22.4、48.7 及び 68.5 $\mu\text{L/mg protein}$ であった。

⁴⁴ 本薬の ^{14}C 標識体のヒト OATP1B1 発現細胞の細胞内取り込み活性はインキュベーション時間 1、2、5 及び 10 分 (以下同順) で 55.0、103.6、176.6 及び 249.7 $\mu\text{L/mg protein}$ 、ヒト OATP1B3 発現細胞の細胞内取り込み活性は 60.7、94.0、191.0 及び 217.7 $\mu\text{L/mg protein}$ 、コントロール細胞の細胞内取り込み活性は 54.1、95.8、161.6 及び 212.4 $\mu\text{L/mg protein}$ であった。

ロンの ^3H 標識体に対する本薬 (0.3~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、OAT1 及び OAT3 の IC_{50} は 100 超及び 28.5 $\mu\text{mol/L}$ であった。ヒト Organic cation transporter (OCT) 1 及び OCT2 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞を用いてメトホルミンの ^{14}C 標識体に対する本薬 (10~500 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、OCT1 及び OCT2 の IC_{50} は 70.9 及び 500 超 $\mu\text{mol/L}$ であった。

(2) 健康成人における検討

1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.1-1 : CL-0101 試験<2006 年 12 月~2007 年 7 月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 : 第一部 48 例、第二部 36 例) を対象に、本薬単回及び反復経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用並びに本薬 100 mg 単回経口投与時の食事の影響を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された。

用法・用量は、第一部ではプラセボ、本薬 1、3、10、30、100 又は 300 mg を空腹時に単回経口投与、本薬 100 mg 群では空腹時投与の検討の後観察 7~10 日後、朝食 30 分後に単回経口投与とされた。第二部ではプラセボ、本薬 20、50 又は 100 mg を朝食 30 分後に単回経口投与し、1 日の休薬期間の後、同用量を 1 日 1 回 7 日間朝食 30 分後に反復経口投与とされた。第一部の各用量群の被験者 (8 例) のうち、プラセボ群に 2 例、本薬群に 6 例、第二部の各用量群の被験者 (12 例) のうち、プラセボ群に 4 例、本薬群に 8 例が無作為に割り付けられた。

第一部の総投与例数 48 例全例が薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 36 例が薬物動態解析対象集団⁴⁵とされた。治験中止例は第一部の 300 mg 群の 1 例 (本人の都合) であった。

薬物動態について、単回投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。本薬 100 mg の空腹時及び食後投与における血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比 (食後/空腹時) とその両側 90 %信頼区間は、1.162 [0.867, 1.557] 及び 0.975 [0.727, 1.308] であった。

表 7 単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	1 mg (n=6)	3 mg (n=6)	10 mg (n=6)	30 mg (n=6)	100 mg ^{a)} (n=6)	100 mg ^{b)} (n=6)	300 mg (n=5)
C_{max} (ng/mL)	17.89 ±4.00	53.72 ±15.55	174.34 ±14.26	523.63 ±103.36	1392.39 ±422.99	1593.68 ±379.98	3421.41 ±690.45
AUC_{last} (ng·h/mL)	50.81 ±9.91	212.48 ±25.76	826.43 ±162.18	2848.77 ±373.41	9569.73 ±2169.51	9355.89 ±2164.68	27121.21 ±4494.74
t_{max} (h)	0.75 ±0.27	0.92 ±0.20	0.92 ±0.20	1.58 ±1.11	2.33 ±1.21	1.58 ±0.20	2.60 ±1.34
$t_{1/2}$ (h)	4.35 ±1.05	10.01 ±2.28	13.34 ±4.99	12.43 ±5.05	11.71 ±2.00	16.81 ±7.97	10.34 ±1.59
CL/F (L/h)	17.45 ±3.05	12.49 ±1.92	12.14 ±2.80	10.49 ±1.27	11.00 ±3.64	11.09 ±4.04	11.26 ±2.00
Ae_{last} (%dose)	0.65 ±0.19	0.75 ±0.07	0.75 ±0.14	1.18 ±0.21	1.11 ±0.24	1.16 ±0.26	1.11 ±0.09
CL_r (L/h)	NA	0.10 ±0.01	0.09 ±0.02	0.12 ±0.01	0.11 ±0.01	0.12 ±0.01	0.13 ±0.01

平均値±標準偏差、NA : 算出せず

C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_{last} : 濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 半減期、CL/F : 経口クリアランス、 Ae_{last} : 濃度測定が可能な最終測定時点までの尿中排泄率、 CL_r : 腎クリアランス

a) 空腹時投与

b) 朝食 30 分後投与

⁴⁵ 本薬が投与された 36 例のうち 300 mg 群の 1 例が同意の撤回により治験を中止したため、薬物動態パラメータは 35 例を対象に値が算出された。薬力学的パラメータについては、本薬投与開始から 6 時間以降は当該被験者を除く 5 例を対象に値が算出された。

第二部における単回及び反復経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 単回及び反復経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	用法	20 mg (n=8)	50 mg (n=8)	100 mg (n=8)
C _{max} (ng/mL)	単回投与	338.99±58.04	878.84±132.00	1419.93±326.13
	反復投与	398.05±60.14	975.53±187.54	1731.61±229.83
AUC _{last} (ng·h/mL)	単回投与	1749.03±443.25	4400.26±1057.35	8476.24±1741.27
AUC _{24 h} (ng·h/mL)	反復投与	1894.04±323.89	4693.11±1074.39	9113.99±1326.31
t _{max} (h)	単回投与	1.25±0.27	1.25±0.27	1.81±0.80
	反復投与	1.25±0.27	1.25±0.38	1.38±0.44
t _{1/2} (h)	単回投与	13.43±2.95	9.81±1.63	12.55±4.12
	反復投与	13.93±3.52	11.24±3.34	15.36±5.03
CL/F (L/h)	単回投与	11.32±2.63	11.50±2.28	11.68±2.66
	反復投与	10.82±1.75	11.05±2.04	11.17±1.56
Ae _{last} (%dose)	単回投与	1.24±0.17	1.02±0.26	0.98±0.21
Ae ₂₄ (%dose)	反復投与	1.44±0.23	1.35±0.28	1.29±0.25
CL _r (L/h)	単回投与	0.15±0.02	0.12±0.01	0.12±0.01
	反復投与	0.15±0.02	0.15±0.03	0.14±0.02

平均値±標準偏差

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{last}：濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積、AUC_{24 h}：投与後 24 時間までの濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：半減期、CL/F：経口クリアランス、Ae_{last}：濃度測定が可能な最終測定時点までの尿中排泄率、Ae₂₄ (%dose)：投与後 24 時間までの尿中排泄率、CL_r：腎クリアランス

薬力学的作用について、第一部におけるプラセボ、本薬 1、3、10、30、100 及び 300 mg 投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量（平均値±標準偏差、以下同様）は 79±221、547±420、4261±1353、19569±3778、38259±8241、55737±8777 及び 70803±7853 mg、投与後 72 時間までの累積尿中グルコース排泄量は 138±306、547±420、4474±1562、21014±4124、49416±11497、107233±26666 及び 143053±20523 mg であり、第二部におけるプラセボ、本薬 20、50 及び 100 mg 投与後 48 時間までの累積尿中グルコース排泄量は単回及び 7 回反復経口投与後でそれぞれ 183±274 及び 136±311、43542±9719 及び 42865±11054、66937±21927 及び 64026±23676、87756±20773 及び 73497±22015 mg であった。

安全性について、第一部において有害事象はプラセボ群の 4/12 例に 4 件、1 mg 群の 1/6 例に 1 件、3 mg 群の 3/6 例に 4 件、10 mg 群の 5/6 例に 8 件、30 mg 群の 1/6 例に 1 件、100 mg 群の 3/6 例に 3 件、及び 300 mg 群の 3/6 例に 3 件認められ、100 mg 群（食後投与）では 2/6 例に 3 件認められた。そのうち副作用は 3 mg 群の 2/6 例に 3 件、10 mg 群の 5/6 例に 8 件、100 mg 群の 2/6 例に 2 件、300 mg 群の 3/6 例に 3 件認められ、100 mg 群（食後投与）では 2/6 例に 3 件認められた。第二部において有害事象はプラセボ群の 1/12 例に 1 件、20 mg 群の 5/8 例に 11 件、50 mg 群の 8/8 例に 11 件、100 mg 群の 3/8 例に 3 件認められた。そのうち副作用は本薬 20 mg 群の 5/8 例に 10 件、50 mg 群の 8/8 例に 10 件、100 mg 群の 3/8 例に 3 件認められた。第一部及び第二部とも、死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

2) マスバランス試験 (5.3.3.1-4 : CL-0055 試験<2008 年 5 月～10 月>)

外国人健康成人男性（目標被験者数 6 例）を対象に、本薬 ¹⁴C 標識体単回投与時の体内動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 ¹⁴C 標識体 100 mg を空腹時に単回経口投与とされた。

総投与例数 6 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中放射能濃度、全血中放射能濃度及び血漿中本薬未変化体の C_{\max} （平均値±標準偏差、以下同様）は 2724 ± 133 、 1863 ± 58.4 ng eq/mL 及び 1688 ± 185 ng/mL、 AUC_{last} は 14880 ± 1654 、 8313 ± 795 ng eq·h/mL 及び 7229 ± 1365 ng·h/mL、 t_{\max} は 1.00 ± 0.00 、 1.00 ± 0.00 及び 0.75 ± 0.27 h、 $t_{1/2}$ は 12.6 ± 4.55 、 10.0 ± 2.81 及び 11.1 ± 3.57 h であり、血漿中放射能 AUC_{last} に対する本薬未変化体の AUC_{last} の割合は 48.5 %、血漿中放射能 C_{\max} に対する本薬未変化体の C_{\max} の割合は 61.9 % であった。本薬投与後 144 時間までの投与放射能に対する尿中放射能の累積排泄率は 67.9 %、糞中放射能の累積排泄率は 32.7 % であり、呼気中の放射能は認められなかった。本薬投与後 144 時間までの尿中未変化体排泄率は 1.0 ± 0.3 % であり、 CL_r は 0.133 ± 0.0293 L/h であった。

安全性について、有害事象は 5/6 例に 11 件認められ、このうち副作用は 4/6 例に 8 件認められた。死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

(3) 患者における検討

1) 血糖日内変動試験（5.3.4.2-1：CL-0070 試験＜2009 年 11 月～2010 年 3 月＞）

日本人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 24 例、各群 8 例）を対象に、本薬反復経口投与時の薬力学的作用、薬物動態及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、単盲検下にて前観察期（ベースライン）にプラセボを単回経口投与した後、二重盲検下にてプラセボ、本薬 50 又は 100 mg を 1 日 1 回 14 日間朝食前に反復経口投与とされた。

総投与例数 30 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち有害事象により治験を中止した 2 例（中毒性皮疹及び発疹）を除く 28 例が薬力学的作用及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬 50 及び 100 mg 最終投与後の C_{\max} （平均値±標準偏差、以下同様）は 1225.35 ± 255.05 及び 2030.44 ± 654.37 ng/mL、 AUC_{last} は 4806.00 ± 1460.75 及び 9210.37 ± 3939.28 ng·h/mL、 t_{\max} は 0.7 ± 0.3 及び 0.9 ± 0.3 h、 $t_{1/2}$ は 11.3 ± 3.3 及び 10.5 ± 2.6 h、 CL/F は 11.26 ± 3.29 及び 12.14 ± 3.64 L/h、 Ae_{24h} は 1.24 ± 0.21 及び 1.22 ± 0.52 %dose、 CL_r は 0.14 ± 0.04 及び 0.13 ± 0.02 L/h であった。

薬力学的作用について、プラセボ、本薬 50 及び 100 mg 最終投与後の各薬力学パラメータのベースライン⁴⁶からの変化量は表 9 のとおりであった。

表 9 各薬力学パラメータのベースラインからの変化量

パラメータ	プラセボ (n=10)	50 mg (n=9)	100 mg (n=9)
24 時間累積尿中グルコース排泄量 (mg)	5282.9±19323.06	80614.9±22202.41	89660.7±12309.47
24 時間累積排尿量 (mL)	-61.0±688.37	224.4±656.79	203.3±1059.53
24 時間飲水量 (mL)	43.0±471.81	156.7±607.66	81.1±763.04
血糖値 AUC_{3h} (mg·h/dL)	2.33±99.514	-172.63±106.603	-174.58±92.041
血糖値 AUC_{24h} (mg·h/dL)	63.81±732.486	-1103.68±693.903	-919.91±636.034
空腹時血糖値 (mg/dL)	0.3±20.54	-31.6±24.29	-35.8±29.12
空腹時インスリン (μU/mL)	0.54±2.076 ^{a)}	-1.31±1.213	-2.38±1.876

平均値±標準偏差

血糖値 AUC_{th} ：プラセボ、本薬 50 又は 100 mg 最終投与後 t 時間までの AUC

a) n=9

⁴⁶ プラセボ、本薬 50 及び 100 mg 最終投与後 24 時間における累積尿中グルコース排泄量、累積排尿量及び飲水量のベースライン値（平均値±標準偏差）は各群で 26977.3±35157.28、29102.1±33154.66 及び 23536.3±29372.16 mg、2177.0±817.65、2034.4±800.99 及び 2557.2±1422.54 mL、2038.0±738.12、1790.0±846.91 及び 2362.2±1310.38 mL であった。プラセボ、本薬 50 及び 100 mg 最終投与後 3 時間まで及び 24 時間までの AUC のベースライン値は各群で 877.84±162.053、838.03±132.522 及び 781.86±155.051 mg·h/dL、5787.42±1594.371、5532.06±834.910 及び 5180.82±1290.698 mg·h/dL であった。プラセボ、本薬 50 及び 100 mg 最終投与後の空腹時血糖値及び空腹時インスリンのベースライン値は各群で 177.5±33.80、172.9±25.47 及び 165.3±35.09 mg/dL、7.23±4.074、5.48±2.229 及び 7.27±3.826 μU/mL であった。

安全性について、有害事象は 50 mg 群の 5/10 例に 7 件、100 mg 群の 3/10 例に 3 件認められた。そのうち副作用は 50 mg 群の 4/10 例に 5 件、100 mg 群の 2/10 例に 2 件認められた。有害事象により 2 例（50 mg 群：中毒性皮疹、100 mg 群：発疹）が治験を中止した。死亡例は認められなかった。治験薬投与中に重篤な有害事象は認められなかったが、50 mg 群で認められた心筋梗塞（1 例）が試験終了後に重篤な有害事象の基準に該当した⁴⁷。

2) 母集団薬物動態解析（5.3.3.5-1 及び 5.3.3.5-2：PK-0001 及び 0006 試験）

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした CL-0070 試験及び CL-0073 試験における 534 点の血漿中薬物濃度（CL-0070 試験：50 mg 投与時 108 点、100 mg 投与時 108 点、CL-0073 試験：50 mg 投与時 318 点）を用いて、本薬の薬物動態に及ぼす変動要因の探索及びその影響の定量的評価を行うため、2-コンパートメントモデルを基本モデルとした非線形混合効果モデル法（ソフトウェア：NONMEM（version 7.1.0））による母集団薬物動態（以下、「PPK 解析」）モデルが構築され、さらに、CL-0103 試験、CL-0105 試験、CL-0121 試験及び CL-0072 試験における 3714 点の血漿中薬物濃度（トラフ値）（CL-0103 試験：12.5 mg 投与時 271 点、25 mg 投与時 280 点、50 mg 投与時 269 点、100 mg 投与時 274 点、CL-0105 試験：50 mg 投与時 229 点、CL-0121 試験：50/50 mg 投与時 1246 点、50/100 mg 投与時 818 点、CL-0072 試験：50 mg 投与時 327 点）を加えてモデルの更新を行い PPK 解析が行われた。トラフ値におけるモデルの更新では、個体間変動は CL/F への変量効果として解析した。解析対象は 683 例であった。経ロクリアランス（以下、「CL/F」）に対する共変量がステップワイズ法により検討された結果、体表面積（BSA）、糸球体濾過量（以下、「GFR」）（ $eGFR \times BSA/1.73$ ）、総タンパク濃度（TPRO）及び総ビリルビン濃度（TBIL）が最終モデルに組み込まれた。CL/F の母集団平均値は、各共変量の典型値（体表面積=1.73 m²、GFR=90 mL/min、総タンパク濃度=7 g/dL、総ビリルビン濃度=0.8 mg/dL）において 9.47 L/h と推定された。CL/F の個体間変動の CV（%）は 23.4 %であった。最終モデルより、体表面積が 10 %小さくなると、CL/F は約 6 %低下することが示唆された。GFR については、GFR=45 mL/min の患者（中等度腎機能低下患者）では、GFR=90 mL/min の患者（腎機能正常患者）と比較して 15 %程度 CL/F が低下することが示唆された。総タンパク濃度、総ビリルビン濃度については、典型的な患者（総タンパク濃度：7 g/dL、総ビリルビン濃度：0.8 mg/dL）と比較して、正常範囲内（総タンパク濃度：6.7～8.3 g/dL、総ビリルビン濃度：0.2～1.2 mg/dL）の変動であれば CL/F はいずれも±10 %以内の変動であると推察された。

3) PPK/薬力学解析（5.3.3.5-3：PK-0005 試験）

日本人健康成人及び 2 型糖尿病患者を対象とした CL-0070 試験、CL-0073 試験及び CL-0101 試験における 155 点の AUC_{24 h} 及び投与後 24 時間の尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量（以下、「 ΔUGE_{24h} 」）（CL-0070 試験：21 点、CL-0073 試験：25 点、CL-0101 試験：109 点）を用いて、本薬の曝露量と尿中グルコース排泄の関係を検討するため、E_{max} モデルを基本モデルとした非線形混合効果モデル法（ソフトウェア：NONMEM（version 7.1.0））による PPK/薬力学解析（以下、「PPK/PD 解析」）が実施された。 ΔUGE_{24h} 値が 1 症例 1～2 点に限定されていたため、E_{max} 及び EC₅₀ の個体間変動の推定は行わなかった。解析対象は 111 例（健康成人 65 例、2 型糖尿

⁴⁷ 治験薬投与開始 6 日目に胸部症状を発症し、15 日目（治験薬の投与は 14 日目まで）に心電図異常が確認されたため、17 日目に循環器科を受診した。本治験は 21 日目に後観察が行われ終了した。その後、25 日目に入院したため、重篤な有害事象とされた。26 日目に冠動脈造影検査の結果、経皮的冠動脈インターベンションが施行された。27 日目に退院し、51 日目の時点で軽快と判断された。

病患者 46 例)であった。 $\Delta\text{UGE}_{24\text{h}}$ 値には空腹時血糖 (以下、「FPG」) と GFR が大きく影響すると考えられたことから、投与前の E_{max} 値にはあらかじめこれらの影響を組み込んだ。さらに、FAC⁴⁸ 値として 16000-18000 前後を境に本薬曝露量と尿中グルコース排泄量との関係が変化すると予想されたことから、FAC に応じてそれぞれ E_{max} をモデル化し、最終モデルは、 $\Delta\text{UGE}_{24\text{h}}(\text{mg}) = E_{\text{max}} \times \text{AUC}_{24\text{h}} / (\text{EC}_{50} + \text{AUC}_{24\text{h}})$ とされた⁴⁹。最終モデルでの PPK/PD 解析の結果、 E_{max} の母集団平均値は $\text{FAC} \leq 18000$ のときは 72.3 g (FPG を 100 mg/dL、GFR を 90 mL/min と仮定した場合)、 $\text{FAC} > 18000$ のときは 107 g と推定された。 EC_{50} は 1590 ng·h/mL と推定された。

(4) 内因性要因の検討

1) 高齢者・性差検討試験 (5.3.3.3-1 : CL-0052 試験<2007 年 11 月～2008 年 1 月>)

外国人健康成人 (目標被験者数 64 例、非高齢男女各 16 例、高齢男女各 16 例) を対象に、本薬単回及び反復経口投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす年齢及び性差の影響を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、非高齢 (18 歳以上 45 歳以下) 及び高齢 (65 歳以上) の男女にプラセボ又は本薬 100 mg を朝食 5 分前に単回経口投与とされ、3 日の休薬期間の後、1 日 1 回 14 日間プラセボ又は本薬 100 mg を朝食 5 分前に反復経口投与とされた。

総投与例数 65 例⁵⁰ (非高齢者 32 例 (男性 16 例、女性 16 例)、高齢者 33 例 (男性 16 例、女性 17 例)) 全例が薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされ、このうち本薬が投与された 49 例が薬物動態解析対象集団とされた。治験中止例は 4 例で、内訳は非高齢者 2 例 (追跡不能、有害事象、各 1 例)、高齢者 2 例 (追跡不能、その他、各 1 例) であった。

薬物動態について、男女における血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC ⁵¹ の幾何平均比 (女性/男性) とその 90 %信頼区間 (以下同様) は、非高齢者の単回投与時で 1.31 [1.07, 1.60] 及び 1.13 [0.99, 1.30]、非高齢者の反復投与時で 1.06 [0.89, 1.25] 及び 1.16 [1.01, 1.33]、高齢者の単回投与時で 1.32 [1.09, 1.61] 及び 1.34 [1.17, 1.53]、高齢者の反復投与時で 1.35 [1.15, 1.58] 及び 1.39 [1.22, 1.59] であった。年齢における血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC ⁵¹ の幾何平均比 (高齢者/非高齢者) とその 90 %信頼区間は、男性の単回投与時で 1.20 [0.98, 1.46] 及び 1.20 [1.05, 1.38]、男性の反復投与時で 0.99 [0.84, 1.16] 及び 1.21 [1.06, 1.38]、女性の単回投与時で 1.21 [1.00, 1.47] 及び 1.42 [1.24, 1.63]、女性の反復投与時で 1.25 [1.06, 1.49] 及び 1.45 [1.27, 1.67] であった。

薬力学的作用について、男女における投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量の幾何平均比 (女性/男性) とその 90 %信頼区間は単回及び反復投与時で 0.75 [0.68, 0.82] 及び 0.71 [0.61, 0.82] であり、年齢における投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量の幾何平均比 (高齢者/非高齢者) とその 90 %信頼区間は単回及び反復投与時で 0.73 [0.66, 0.80] 及び 0.69 [0.59, 0.80] であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群の 1/16 例に 1 件、本薬群の 9/49 例に 14 件認められた。そのうち副作用はプラセボ群の 1/16 例に 1 件 (非高齢男性)、本薬群の 6/49 例に 8 件 (非高齢男性 1 件、高齢女性 2 件、非高齢女性 4 件、非高齢男性 1 件) 認められた。全身性皮疹/そう痒症/眼

⁴⁸ $\text{FPG} \times \text{GFR}$

⁴⁹ $\text{FAC} \leq 8000$ の場合: $E_{\text{max},i}(\text{mg}) = 72300 \times (\text{FPG}/100)^{1.37} \times (\text{GFR}/90)^{0.623}$ 、 $\text{FAC} > 18000$ の場合 $E_{\text{max},i}(\text{mg}) = 107000$ とされた。

⁵⁰ 非高齢男性 16 例 (本薬群: 12 例、プラセボ群: 4 例)、非高齢女性 16 例 (本薬群: 12 例、プラセボ群: 4 例)、高齢男性 16 例 (本薬群: 12 例、プラセボ群: 4 例)、高齢女性 17 例 (本薬群: 13 例、プラセボ群: 4 例)

⁵¹ AUC_{last} : 単回投与時、 $\text{AUC}_{24\text{h}}$: 反復投与時

窩周辺浮腫を発現した非高齢女性の1例は治験を中止した。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) 腎機能低下患者 PK/PD 試験 (5.3.3.3-2 : CL-0073 試験<2010年2月~6月>)

日本人2型糖尿病患者(目標被験者数18例、腎機能低下の重症度分類ごとに各6例)を対象に、本薬単回投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす腎機能の影響を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、腎機能正常患者($eGFR^{52} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、軽度腎機能低下患者($60 \leq eGFR < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、中等度腎機能低下患者($30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)に本薬50 mgを朝食10分前以内に単回経口投与とされた。

総投与例数25例全例(腎機能正常患者8例、軽度腎機能低下患者9例、中等度腎機能低下患者8例)が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬50 mg単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表10のとおりであった。

表10 本薬50 mg単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能正常患者 (n=8)	軽度腎機能低下患者 (n=9)		中等度腎機能低下患者 (n=8)	
	平均値 ±標準偏差	平均値 ±標準偏差	幾何平均比 [90%CI] ^{a)}	平均値 ±標準偏差	幾何平均比 [90%CI] ^{a)}
C _{max} (ng/mL)	1044.74±347.55	1088.77±223.40	1.122 [0.827, 1.522]	1160.97±357.94	1.168 [0.853, 1.599]
AUC _{inf} (ng·h/mL)	4821.35±1558.49	4482.28±1587.80	0.936 [0.694, 1.261]	5947.60±2461.76	1.213 [0.892, 1.649]
t _{max} (h)	1.43±1.86	0.84±0.26	—	0.95±0.32	—
t _{1/2} (h)	14.97±4.58	15.37±8.46	0.955 [0.671, 1.360]	17.08±7.79	1.096 [0.762, 1.576]
CL/F (L/h)	11.65±4.85	12.16±3.35	1.069 [0.793, 1.441]	9.64±3.63	0.825 [0.606, 1.121]
Ae _{last} (%dose)	1.05±0.25	0.86±0.15	—	0.84±0.40	—
CL _r (L/h)	0.12±0.03	0.10±0.02	0.885 [0.712, 1.099]	0.07±0.02	0.623 [0.498, 0.778]

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{inf}: 血漿中濃度-時間曲線下面積(無限大までの外挿値)、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 半減期、CL/F: 経口クリアランス、Ae_{last}: 濃度測定が可能な最終測定時点までの尿中排泄率、CL_r: 腎クリアランス
—: 算出せず

a) 腎機能正常患者に対する幾何平均値の比(腎機能低下患者/腎機能正常患者)、CI=信頼区間

薬力学的作用について、本薬50 mg単回経口投与時の各薬力学パラメータ⁵³は、表11のとおりであった。

⁵² 腎機能低下の程度はスクリーニング時の血清クレアチニンを用いた日本人用糸球体濾過量推算式($eGFR (\text{mL/min/1.73 m}^2) = 194 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ (女性の場合: $194 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$))に基づき分類された。

⁵³ 本薬投与前24時間~本薬投与時まで(ベースライン)の累積尿中グルコース排泄量(平均値±標準偏差)は腎機能正常患者で56745±82414 mg、軽度腎機能低下患者で6873±7008 mg、中等度腎機能低下患者で4820±11252 mgであった。本薬投与前(ベースライン)の空腹時血糖値(平均値±標準偏差)は腎機能正常患者で159.9±57.49 mg/dL、軽度腎機能低下患者で133.3±29.81 mg/dL、中等度腎機能低下患者で121.5±29.35 mg/dLであった。本薬投与前24時間~本薬投与時まで(ベースライン)の排尿量(平均値±標準偏差)は腎機能正常患者で2677.5±1317.31 mL、軽度腎機能低下患者で1915.9±794.44 mL、中等度腎機能低下患者で2183.3±920.66 mLであった。

表 11 本薬 50 mg 単回経口投与時の各薬力学パラメータ

パラメータ	測定時点	腎機能正常患者 (n=8)	軽度腎機能低下患者 (n=9)	中等度腎機能低下患者 (n=8)
累積尿中グルコース排泄量 (mg)	0～24 時間	127851±85489	68069±29170	43280±16951
	0～48 時間	203064±147715	96871±48674	63430±32767
	0～72 時間	253424±205428	110681±61604	71139±39248
空腹時血糖値 ^{a)} (mg/dL)	24 時間	-24.9±22.67	-11.9±11.10	-4.1±10.44
	48 時間	-14.6±19.67	-6.7±12.78	-4.1±11.10
	72 時間	-14.6±18.47	-5.9±13.18	-7.5±8.12
	後観察期 ^{b)}	-4.5±11.74	5.9±8.40	4.3±13.02
排尿量 ^{a)} (mL)	0～24 時間	475.6±620.34	573.0±541.83	446.4±471.38
	24～48 時間	-193.8±846.76	-179.2±283.60	-116.0±690.07
	48～72 時間	-551.5±661.69	-117.1±499.07	-316.1±708.68

平均値±標準偏差

a) ベースラインからの変化量

b) 本薬投与後 11～18 日目

安全性について、有害事象は腎機能正常患者の 3/8 例に 5 件、軽度腎機能低下患者の 3/9 例に 5 件、中等度腎機能低下患者の 3/8 例に 4 件認められ、そのうち副作用は腎機能正常患者の 3/8 例に 4 件、軽度腎機能低下患者の 2/9 例に 2 件、中等度腎機能低下患者の 1/8 例に 1 件認められた。死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

3) 海外腎機能低下患者試験 (5.3.3.3-3 : CL-0064 試験<2010 年 1 月～6 月>)

外国人の健康成人及び 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 40 例、各群 8 例) を対象に、本薬単回投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす腎機能の影響を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、健康成人及び腎機能正常患者 ($eGFR^{54} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、各 8 例)、軽度腎機能低下患者 ($60 \leq eGFR < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、8 例)、中等度腎機能低下患者 ($30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、8 例)、重度腎機能低下患者 ($15 \leq eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、8 例) に本薬 100 mg を空腹時に単回経口投与とされた。

総投与例数 40 例全例 (健康成人 8 例、腎機能正常患者 8 例、軽度腎機能低下患者 8 例、中等度腎機能低下患者 8 例、重度腎機能低下患者 8 例) が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬 100 mg 単回経口投与時の本薬未変化体及び各代謝物⁵⁵の薬物動態パラメータは、表 12 及び表 13 のとおりであった。健康成人に対する腎機能正常患者、軽度、中等度及び重度腎機能低下患者 (以下同順) の本薬未変化体の薬物動態パラメータについて、 AUC_{inf} の最小二乗平均の比とその 90 %信頼区間は 1.141 [0.873, 1.492]、1.432 [1.095, 1.872]、1.599 [1.212, 2.110] 及び 1.673 [1.279, 2.186]、 C_{max} の最小二乗平均の比とその 90 %信頼区間は 1.174 [0.945, 1.460]、1.281 [1.031, 1.593]、1.126 [0.905, 1.400] 及び 1.238 [0.996, 1.539]、 CL_r の最小二乗平均の比とその 90 %信頼区間は 0.967 [0.711, 1.316]、0.775 [0.569, 1.054]、0.706 [0.519, 0.960] 及び 0.432 [0.317, 0.587] であった。

⁵⁴ 腎機能低下の程度はスクリーニング時の血清クレアチニンを用いた MDRD 式 ($eGFR \text{ (mL/min/1.73 m}^2) = 32788 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} \times [1.210 \text{ (黒人の場合)} \times [0.742 \text{ (女性の場合)}]]$) に基づき分類された。

⁵⁵ ベンゾチオフェン環の 6-水酸化及びグルコース環の 2'-O-β-グルクロン酸抱合体 (M1)、グルコース環の 2'-O-β-グルクロン酸抱合体 (M2)、グルコース環の 6'-O-β-グルクロン酸抱合体 (M3)、グルコース環の 3'-O-β-グルクロン酸抱合体 (M4)、ベンゾチオフェン環の 6-O-硫酸抱合体 (M6)

表 12 本薬 100 mg 単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	健康成人	2 型糖尿病患者			
		腎機能 正常患者	軽度腎機能 低下患者	中等度腎機能 低下患者	重度腎機能 低下患者
C _{max} (ng/mL)	1277±360	1456±156	1626±417	1448±420	1576±404
AUC _{inf} (ng·h/mL)	7326±2037	8241±1812	10506±3165	12104±4906 ^{a)}	12687±4840
t _{max} (h)	1.56±0.68	1.20±0.45	1.06±0.32	1.31±0.70	1.50±0.80
t _{1/2} (h)	15.2±7.7	19.2±6.2	20.6±8.1	20.8±9.8 ^{a)}	21.2±9.2
CL/F (L/h)	14.6±3.9	12.6±2.4	10.2±2.6	9.4±3.4 ^{a)}	9.1±3.8
Ae _{last} (%dose)	0.92±0.12	1.03±0.26	1.09±0.57	1.05±0.39	0.68±0.21
CL _r (L/h)	0.13±0.02	0.13±0.04	0.11±0.04	0.10±0.03	0.06±0.03
V _z /F (L)	318.42±196.98	335.46±73.76	289.16±106.06	257.20±104.76 ^{a)}	254.23±79.45
fu _{2h}	0.030±0.0040	0.028±0.0042	0.028±0.0028	0.034±0.0072	0.030±0.0034
fu _{6h}	0.033±0.0031	0.035±0.0033	0.032±0.0044	0.038±0.0054	0.034±0.0028

平均値±標準偏差、各群 n=8

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{inf}：血漿中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：半減期、CL/F：経口クリアランス、Ae_{last}：濃度測定が可能な最終測定時点までの尿中排泄率、CL_r：腎クリアランス、V_z/F：見かけの分布容積、fu_{2h}：投与後 2 時間の非結合型分率、fu_{6h}：投与後 6 時間の非結合型分率

a) n=7

表 13 本薬 100 mg 単回経口投与時の各代謝物の薬物動態パラメータ

代謝物	パラメータ	健康成人	2 型糖尿病患者			
			腎機能 正常患者	軽度腎機能 低下患者	中等度腎機能 低下患者	重度腎機能 低下患者
M1	C _{max} (ng/mL)	62.4±17.3	37.3±14.4	53.0±32.5	56.7±23.1	99.4±51.2
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	524±184 ^{a)}	354±157 ^{a)}	582±464	1075±585 ^{b)}	2111±1261
	Ae _{last} (%dose)	3.98±0.78	2.08±0.37	3.17±1.88	2.68±1.01	2.29±1.25
	CL _r (L/h)	12.8±4.0	11.1±4.0	9.2±1.9	4.4±1.9	1.9±0.7
M2	C _{max} (ng/mL)	858±263	995±276	1115±328	1258±311	1953±475
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	5065±1430	5594±1434	8107±3575	14993±5335	27504±9611
	Ae _{last} (%dose)	39.4±5.5	36.2±8.8	44.0±17.4	38.2±11.0	34.7±10.5
	CL _r (L/h)	12.2±3.9	10.1±3.8	8.4±2.2	3.9±0.9	1.9±0.7
M3	C _{max} (ng/mL)	165±46	177±54	179±54	205±54	338±249
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	1404±551	1601±574	2016±869	4623±1135 ^{a)}	9095±5174
	Ae _{last} (%dose)	3.66±0.50	3.08±0.86	3.57±1.82	3.61±0.92	3.14±1.26
	CL _r (L/h)	4.27±1.41	3.23±1.30	2.70±0.63	1.25±0.28	0.58±0.23
M4	C _{max} (ng/mL)	168±44	229±77	233±74	279±91	384±125
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	1064±53	1423±463	1679±705	2977±1093 ^{a)}	4979±2919
	Ae _{last} (%dose)	10.7±2.2	11.7±3.4	11.3±3.7	8.9±2.4	5.6±2.0
	CL _r (L/h)	14.7±3.2	13.5±7.7	10.8±3.8	5.0±2.0	2.0±1.0
M6	C _{max} (ng/mL)	48.9±25.1	55.3±34.4	66.6±47.0	45.1±33.9	40.9±15.4
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	678±265	863±456	1140±745	1133±666 ^{a)}	1080±473
	Ae _{last} (%dose) ^{c)}	0.94±0.14	1.32±NA	1.51±NA	NA±NA	NA±NA
	CL _r (L/h) ^{c)}	1.53±0.34	1.41±NA	0.80±NA	NA±NA	NA±NA

平均値±標準偏差、各群 n=8、NA：該当せず

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{inf}：血漿中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、

Ae_{last}：濃度測定が可能な最終測定時点までの尿中排泄率、CL_r：腎クリアランス

a) n=7

b) n=6

c) 健康成人：n=3、腎機能正常患者及び軽度腎機能低下患者：n=1、中等度腎機能低下患者及び重度腎機能低下患者：n=0

薬力学的作用について、ベースライン（本薬投与前 20 時間～本薬投与時まで）及び本薬投与後 4 から 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量（平均値±標準偏差、以下同様）は健康成人で 157±251 及び 43740±18000 mg、腎機能正常患者で 1107±2720 及び 48780±19440 mg、軽度腎機能低下患者で 3564±7848 及び 64980±36000 mg、中等度腎機能低下患者で 1057±1633 及び 22320±16920 mg、重度腎機能低下患者で 1615±2956 及び 12024±8748 mg であった。

安全性について、有害事象は健康成人の 1/8 例に 3 件、中等度腎機能低下患者の 2/8 例に 4 件認められた。副作用、死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

4) 海外肝機能低下患者試験 (5.3.3.3-4 : CL-0063 試験<2010 年 5 月～8 月>)

外国人成人男女 (目標被験者数 16 例、各群 8 例) を対象に、本薬単回投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす肝機能の影響を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、健康成人及び中等度肝機能低下患者 (Child-Pugh スコアによる肝機能障害の分類: スコア 7～9) に本薬 100 mg を空腹時に単回経口投与とされた。

総投与例数 16 例全例 (健康成人 8 例、中等度肝機能低下患者 8 例) が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬 100 mg 単回経口投与時の本薬未変化体及び各代謝物⁵⁵の薬物動態パラメータは、表 14 及び表 15 のとおりであった。健康成人に対する中等度肝機能低下患者の本薬未変化体の薬物動態パラメータについて、AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均の比とその 90 %信頼区間は 1.249 [0.938, 1.662] 及び 1.268 [0.928, 1.732] であった。

表 14 本薬 100 mg 単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	健康成人	中等度肝機能低下患者
C _{max} (ng/mL)	1398±445.0	1761±511.1
AUC _{inf} (ng・h/mL)	9104±2418.8 ^{a)}	11814±3529.2
t _{max} (h)	1.94±0.904	1.38±0.354
t _{1/2} (h)	16.2±3.55 ^{a)}	15.8±10.40
CL/F (L/h)	11.71±3.243 ^{a)}	9.25±3.099
Ae _{last} (%dose)	0.93±0.216	1.35±0.678
CL _r (L/h)	0.109±0.0369	0.115±0.0397
V _z /F (L)	270.65±91.01 ^{a)}	203.79±125.35
fu	0.032±0.0036	0.037±0.0028

平均値±標準偏差、各群 n=8

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{inf}: 血漿中濃度-時間曲線下面積 (無限大までの外挿値)、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 半減期、CL/F: 経口クリアランス、Ae_{last}: 濃度測定が可能な最終測定時点までの尿中排泄率、CL_r: 腎クリアランス、V_z/F: 見かけの分布容積、fu: 非結合型分率

a) n=7

表 15 本薬 100 mg 単回経口投与時の各代謝物の薬物動態パラメータ

代謝物	パラメータ	健康成人	中等度肝機能低下患者
M1	C _{max} (ng/mL)	84±41.5	69±45.8
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	656±343.8	691±458.4
	Ae _{last} (%dose)	6.04±1.214	6.82±4.248
	CL _r (L/h)	11.83±4.221	11.83±4.067
M2	C _{max} (ng/mL)	966±433.8	907±280.9
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	6416±2636.7	6655±2422.3
	Ae _{last} (%dose)	59.45±4.042	64.79±27.710
	CL _r (L/h)	10.43±3.030	9.96±2.766
M3	C _{max} (ng/mL)	159±68.7	177±63.0
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	1565±755.5	1943±554.1
	Ae _{last} (%dose)	4.73±1.575	5.88±1.916
	CL _r (L/h)	3.40±1.153	3.16±1.113
M4	C _{max} (ng/mL)	197±96.5	338±129.3
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	1476±797.2 ^{a)}	2922±1562.8
	Ae _{last} (%dose)	16.89±1.364	31.72±13.373
	CL _r (L/h)	14.46±5.176	11.72±3.333
M6	C _{max} (ng/mL)	60±29.9	81±31.1
	AUC _{inf} (ng・h/mL)	865±452.3 ^{a)}	1377±606.0
	Ae _{last} (%dose)	0.97±0.608	1.08±0.698
	CL _r (L/h)	1.10±0.442	0.83±0.423

平均値±標準偏差、各群 n=8

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{inf}: 血漿中濃度-時間曲線下面積 (無限大までの外挿値)、Ae_{last}: 濃度測定が可能な最終測定時点までの尿中排泄率、CL_r: 腎クリアランス

a) n=7

薬力学的作用について、本薬投与後 24 時間まで及び本薬投与後 144 時間までの累積尿中グルコース排泄量（平均値±標準偏差、以下同様）は健康成人で 28080±10494 及び 44280±17118 mg、中等度肝機能低下患者で 23580±10026 及び 37080±17082 mg であった。

安全性について、有害事象は健康成人の 1/8 例に 2 件、中等度肝機能低下患者の 3/8 例に 6 件認められた。そのうち副作用は、健康成人の 1/8 例に 2 件、中等度肝機能低下患者の 3/8 例に 6 件認められた。死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

(5) 薬物相互作用の検討

1) メトホルミンとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1 : CL-0056 試験<2009 年 2 月～12 月>)

外国人 2 型糖尿病患者⁵⁶（目標被験者数 36 例、各群 18 例）を対象に、本剤とメトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）の併用投与時の薬物動態、薬力学的相互作用及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、メトホルミン 850、1000 又は 1500 mg/回を 1 日 2 回朝夕食時に 14 日間反復経口投与後、メトホルミン 850、1000 又は 1500 mg/回（1 日 2 回朝夕食時投与）とプラセボ又は本剤 300 mg（1 日 1 回朝食 5 分前投与）を 14 日間反復併用経口投与とされた。

総投与例数 36 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。

メトホルミンの薬物動態について、メトホルミン単独投与群に対する本剤併用投与群の C_{max} 及び AUC_{10h} の幾何平均比（本剤併用投与/メトホルミン単独投与）とその両側 90 %信頼区間は 1.11 [1.03, 1.19] 及び 1.18 [1.08, 1.28] であった。

薬力学的作用について、併用投与 14 日目の尿中グルコース排泄量（平均値±標準偏差）は、プラセボ併用投与群で 19.8±22.2 mmol（3564±3996 mg）、本剤併用投与群で 415.9±174.8 mmol（74862±31464 mg）であった。

安全性について、有害事象はプラセボ併用投与群の 8/18 例に 19 件、本剤併用投与群の 7/18 例に 15 件認められた。そのうち副作用はプラセボ併用投与群の 5/18 例に 9 件、本剤併用投与群の 3/18 例に 7 件認められた。死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

2) グリメピリドとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-2 : CL-0059 試験<2009 年 12 月～2010 年 4 月>)

外国人健康成人（目標被験者数 52 例、各群 13 例）を対象に、本剤とグリメピリドの併用投与時の薬物動態、薬力学的相互作用及び安全性を検討するため、無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤反復投与+グリメピリド単回投与例では、グリメピリド 2 mg を投与 1 日目の空腹時に単回経口投与後、本剤 150 mg を 1 日 1 回朝食 5 分前に投与 4～10 日目まで反復経口投与し、投与 8 日目にはグリメピリド 2 mg を併用経口投与、又は本剤 150 mg を 1 日 1 回朝食前に投与 1～7 日目に反復経口投与し、グリメピリド 2 mg を投与 5 日目に併用経口投与後、グリメピリド 2 mg を投与 10 日目の空腹時に単回経口投与とされた。本剤単回投与+グリメピリド反復投与例では、本剤 150 mg を投与 1 日目の空腹時に単回経口投与後、グリメピリド 1 mg を 1 日 1 回朝食前に投与 4～8 日目まで反復経口投与し、投与 6 日目には本剤 150 mg を併用経口投与、又はグリメ

⁵⁶ 主な選択基準：メトホルミン単独療法（1500～3000 mg/日）又はメトホルミン（1500～3000 mg/日）とスルホニルウレア剤併用療法で 3 ヶ月以上病状が安定している患者

ピリド 1 mg を 1 日 1 回朝食前に投与 1～5 日目に反復経口投与し、本剤 150 mg を投与 3 日目に併用経口投与後、本剤 150 mg を投与 8 日目の空腹時に単回経口投与とされた。

総投与例数 52 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。

グリメピリドの薬物動態について、グリメピリド単独投与時に対する本剤併用投与時の C_{\max} 及び AUC_{\inf} の幾何平均比（本剤併用投与/グリメピリド単独投与）とその両側 90 %信頼区間は 1.10 [1.02, 1.19] 及び 1.05 [1.01, 1.09] であった。本薬の薬物動態について、本剤単独投与時に対するグリメピリド併用投与時の C_{\max} 及び AUC_{\inf} の幾何平均比（グリメピリド併用投与/本剤単独投与）とその両側 90 %信頼区間は 0.97 [0.89, 1.06] 及び 0.99 [0.97, 1.02] であった。

薬力学的作用について、本剤単独投与時に対するグリメピリド併用投与時の尿中グルコース排泄量の幾何平均比（グリメピリド併用投与/本剤単独投与）とその両側 90 %信頼区間は 0.92 [0.88, 0.96] であった。

安全性について、有害事象は、本剤反復投与+グリメピリド単回投与例では、本剤単独投与時の 17/26 例に 42 件、グリメピリド単独投与時の 17/26 例に 36 件、併用投与時の 18/26 例に 39 件認められた。本剤単回投与+グリメピリド反復投与例では、本剤単独投与時の 6/26 例に 9 件、グリメピリド単独投与時の 13/26 例に 18 件、併用投与時の 11/26 例に 15 件認められた。そのうち副作用は、本剤反復投与+グリメピリド単回投与例では、本剤単独投与時の 12/26 例に 21 件、グリメピリド単独投与時の 12/26 例に 17 件、併用投与時の 13/26 例に 17 件認められた。本剤単回投与+グリメピリド反復投与例では、本剤単独投与時の 0/26 例、グリメピリド単独投与時の 8/26 例に 12 件、併用投与時の 2/26 例に 3 件認められた。死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

3) ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-3 : CL-0060 試験<2009 年 12 月>)

外国人健康成人（目標被験者数 64 例、各群 16 例）を対象に、本剤とピオグリタゾン塩酸塩（以下、「ピオグリタゾン」）の併用投与時の薬物動態、薬力学的相互作用及び安全性を検討するため、無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤反復投与+ピオグリタゾン単回投与例では、ピオグリタゾン 30 mg を投与 1 日目の朝食直前に単回経口投与後、本剤 150 mg を 1 日 1 回朝食直前に投与 5～12 日目まで反復経口投与し、投与 9 日目にはピオグリタゾン 30 mg を併用経口投与、又は本剤 150 mg を 1 日 1 回朝食直前に投与 1～8 日目に反復経口投与し、ピオグリタゾン 30 mg を投与 5 日目に併用経口投与後、ピオグリタゾン 30 mg を投与 13 日目の朝食直前に単回経口投与とされた。本剤単回投与+ピオグリタゾン反復投与例では、本剤 150 mg を投与 1 日目の朝食直前に単回経口投与後、ピオグリタゾン 30 mg を 1 日 1 回朝食直前に投与 5～14 日目まで反復経口投与し、投与 11 日目には本剤 150 mg を併用経口投与、又はピオグリタゾン 30 mg を 1 日 1 回朝食直前に投与 1～10 日目に反復経口投与し、本剤 150 mg を投与 7 日目に併用経口投与後、本剤 150 mg を投与 17 日目の朝食直前に単回経口投与とされた。

総投与例数 64 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。本剤単回投与+ピオグリタゾン反復投与例のうちの 1 例が有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）により治験を中止した。

ピオグリタゾンの薬物動態について、ピオグリタゾン単独投与時に対する本剤併用投与時の C_{\max} 及び AUC_{\inf} の幾何平均比（本剤併用投与/ピオグリタゾン単独投与）とその両側 90 %信頼区間は

0.99 [0.88, 1.11] 及び 1.02 [0.97, 1.07] であった。本薬の薬物動態について、本剤単独投与時に対するピオグリタゾン併用投与時の C_{\max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（ピオグリタゾン併用投与/本剤単独投与）とその両側 90 %信頼区間は 0.93 [0.86, 1.01] 及び 1.00 [0.98, 1.02] であった。

薬力学的作用について、本剤単独投与時に対するピオグリタゾン併用投与時の尿中グルコース排泄量の幾何平均比（ピオグリタゾン併用投与/本剤単独投与）とその両側 90 %信頼区間は 1.09 [0.97, 1.24] であった。

安全性について、有害事象は、本剤反復投与+ピオグリタゾン単回投与例では、15/32 例に 25 件認められた。本剤単回投与+ピオグリタゾン反復投与例では、14/32 例に 21 件認められ、本剤単回投与+ピオグリタゾン反復投与例の 1 例 1 件を除き、副作用と判断された。本剤単回投与+ピオグリタゾン反復投与例のうちの 1 例が血中クレアチンホスホキナーゼ増加により治験を中止した。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

4) ミグリトールとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-4 : CL-0062 試験<2010 年 1 月～3 月>)

日本人健康成人男性（目標被験者数 30 例）を対象に、本剤とミグリトールの併用投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化非盲検 6 群 3 用法 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期～第 3 期に本剤 100 mg を空腹時に単独経口投与、ミグリトール 75 mg を空腹時に単独経口投与又は本剤 100 mg とミグリトール 75 mg を空腹時に併用経口投与とされた。各期の間の休薬期間は 6 日以上とされ、第 2 期及び第 3 期の投与の可否は除外基準を参考に治験担当医師が判定することとされた。

総投与例数 30 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

ミグリトールの薬物動態について、ミグリトール単独投与時に対する本剤併用投与時の C_{\max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（本剤併用投与/ミグリトール単独投与）とその両側 90 %信頼区間は 0.76 [0.67, 0.86] 及び 0.80 [0.72, 0.88] であった。本薬の薬物動態について、本剤単独投与時に対するミグリトール併用投与時の C_{\max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（ミグリトール併用投与/本剤単独投与）とその両側 90 %信頼区間は 1.03 [0.94, 1.13] 及び 1.02 [0.99, 1.04] であった。

安全性について、有害事象は、本剤単独投与時の 3/30 例に 3 件、ミグリトール単独投与時の 2/30 例に 2 件、併用投与時の 2/30 例に 2 件認められた。そのうち副作用は、本剤単独投与時の 1/30 例に 1 件、ミグリトール単独投与時の 2/30 例に 2 件、併用投与時の 1/30 例に 1 件認められた。死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

5) シタグリブチンとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-5 : CL-0066 試験<2010 年 2 月～3 月>)

外国人健康成人（目標被験者数 64 例、各群 16 例）を対象に、本剤とシタグリブチンリン酸塩水和物（以下、「シタグリブチン」）の併用投与時の薬物動態、薬力学的相互作用及び安全性を検討するため、無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤反復投与+シタグリブチン単回投与例では、シタグリブチン 100 mg を投与 1 日目の朝食直前に単回経口投与後、本剤 150 mg を 1 日 1 回朝食直前に投与 4～10 日目まで反復経口投与し、投与 8 日目にはシタグリブチン 100 mg を併用経口投与、又は本剤 150 mg を 1 日 1 回朝食直前に投与 1～7 日目に反復経口投与し、シタグリブチン 100 mg を投与 5 日目に併用経口投与後、シタグリブチン 100 mg を投与 12 日目の朝食直前に単回経口投与とされた。本剤単回投与+シタグリブチン反復投与例は、本剤 150 mg を投与 1 日目の朝食直前に単回経口投与後、シタグリブ

チン 100 mg を 1 日 1 回朝食直前に投与 5～11 日目まで反復経口投与し、投与 8 日目には本剤 150 mg を併用経口投与、又はシタグリプチン 100 mg を 1 日 1 回朝食直前に投与 1～7 日目に反復経口投与し、本剤 150 mg を投与 4 日目に併用経口投与後、本剤 150 mg を投与 11 日目の朝食直前に単回経口投与とされた。

総投与例数 64 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。

シタグリプチンの薬物動態について、シタグリプチン単独投与時に対する本剤併用投与時の C_{\max} 及び AUC_{\inf} の幾何平均比（本剤併用投与/シタグリプチン単独投与）とその両側 90 %信頼区間は 0.92 [0.83, 1.03] 及び 1.00 [0.97, 1.03] であった。本薬の薬物動態について、本剤単独投与時に対するシタグリプチン併用投与時の C_{\max} 及び AUC_{\inf} の幾何平均比（シタグリプチン併用投与/本剤単独投与）とその両側 90 %信頼区間は 0.97 [0.90, 1.03] 及び 0.95 [0.93, 0.97] であった。

薬力学的作用について、本剤単独投与時に対するシタグリプチン併用投与時の尿中グルコース排泄量の幾何平均比（シタグリプチン併用投与/本剤単独投与）とその両側 90 %信頼区間は 0.77 [0.68, 0.86] であった。

安全性について、有害事象は、本剤反復投与+シタグリプチン単回投与例では、本剤反復投与時の 5/32 例に 8 件、シタグリプチン単回投与時の 3/32 例に 3 件、併用投与時の 4/32 例に 6 件認められた。本剤単回投与+シタグリプチン反復投与例では、本剤単回投与時の 3/32 例に 3 件、シタグリプチン反復投与時の 5/32 例に 6 件、併用投与時の 5/32 例に 6 件認められた。そのうち本剤単回投与+シタグリプチン反復投与例の 1 例 1 件を除き、副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

6) ミチグリニドとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-6 : CL-0074 試験<2011 年 6 月～8 月>)

日本人健康成人男性（目標被験者数 60 例、各群 15 例）を対象に、本剤とミチグリニドカルシウム水和物（以下、「ミチグリニド」）の併用投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、ミチグリニド反復投与+本剤単回投与例では、本剤 100 mg を投与 1 日目の朝食 5 分前単回経口投与後、ミチグリニド 10 mg を 1 日 3 回毎食 5 分前に投与 5～8 日目まで反復経口投与し、投与 6 日目には本剤 100 mg を併用経口投与、又はミチグリニド 10 mg を 1 日 3 回毎食 5 分前に投与 1～4 日目に反復経口投与し、本剤 100 mg を投与 2 日目に併用経口投与後、本剤 100 mg を投与 7 日目に朝食 5 分前に単回経口投与とされた。本剤反復投与+ミチグリニド単回投与例は、ミチグリニド 10 mg を投与 1 日目の朝食 5 分前に単回経口投与後、本剤 100 mg を 1 日 1 回朝食 5 分前に投与 3～5 日目まで反復経口投与し、投与 5 日目にはミチグリニド 10 mg を併用経口投与、又は本剤 100 mg を 1 日 1 回朝食 5 分前に投与 1～3 日目に反復経口投与し、ミチグリニド 10 mg を投与 3 日目に併用経口投与後、ミチグリニド 10 mg を投与 8 日目の朝食 5 分前に単回経口投与とされた。

総投与例数 30 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

ミチグリニドの薬物動態について、ミチグリニド単独投与時に対する本剤併用投与時の C_{\max} 及び AUC_{\inf} の幾何平均比（本剤併用投与/ミチグリニド単独投与）とその両側 90 %信頼区間は 0.87 [0.77, 0.99] 及び 1.01 [0.99, 1.03] であった。本薬の薬物動態について、本剤単独投与時に対するミチグリニド併用投与時の C_{\max} 及び AUC_{\inf} の幾何平均比（ミチグリニド併用投与/本剤単独投与）とその両側 90 %信頼区間は 0.95 [0.90, 1.00] 及び 1.00 [0.98, 1.03] であった。

安全性について、有害事象は、ミチグリニド反復投与+本剤単回投与例では、本剤単回投与時の2/30例に3件認められた。本剤反復投与+ミチグリニド単回投与例では、ミチグリニド単回投与時の2/30例に2件認められた。そのうち本剤反復投与+ミチグリニド単回投与例の1例1件を除き、副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

7) フロセミドとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-7 : CL-0054 試験<2011年7月~10月>)

外国人健康成人（目標被験者数64例、男女各8例以上）を対象に、本剤とフロセミドの併用投与時の薬物動態、薬力学的相互作用及び安全性を検討するため、無作為化非盲検3期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第1期~第3期に本剤150mgを朝食2時間前に1日1回5日間反復投与、フロセミド40mgを朝食2時間前に1日1回5日間反復投与又は本剤150mgを朝食2時間前に1日1回5日間反復投与とフロセミド40mgを朝食2時間前に1日1回7日間反復経口投与（5日間併用投与）とされた。各期の休薬期間は7日以上とされた。

総投与例数24例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされた。

フロセミドの薬物動態について、フロセミド単独投与時に対する本剤併用投与時の C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均比（本剤併用投与/フロセミド単独投与）とその両側90%信頼区間は1.07 [0.88, 1.30] 及び1.06 [0.95, 1.19] であった。本薬の薬物動態について、本剤単独投与時に対するフロセミド併用投与時の C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均比（フロセミド併用投与/本剤単独投与）とその両側90%信頼区間は1.13 [1.05, 1.23] 及び1.07 [1.03, 1.10] であった。

薬力学的作用について、投与5日目の本剤単独投与時に対するフロセミド併用投与時の尿中グルコース排泄量の幾何平均比（フロセミド併用投与/本剤単独投与）とその両側90%信頼区間は0.87 [0.81, 0.93] であった。投与5日目のフロセミド単独投与時に対する本剤併用投与時の尿中電解質量の幾何平均比（本剤併用投与/フロセミド単独投与）とその両側90%信頼区間は、Na、Ca、Cl、K、P及びMgについてそれぞれ、0.99 [0.93, 1.07]、1.00 [0.94, 1.06]、0.98 [0.87, 1.12]、1.04 [0.99, 1.08]、1.04 [0.98, 1.10] 及び1.01 [0.95, 1.07] であった。血清中電解質濃度についても同様に本剤併用による影響は認められなかった。

安全性について、有害事象は、本剤単独投与時の18/24例に65件、フロセミド単独投与時の19/24例に65件、併用投与時の19/24例に134件認められた。そのうち副作用は、本剤単独投与時の17/24例に54件、フロセミド単独投与時の17/24例に59件、併用投与時の19/24例に120件認められた。死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。

(6) 薬力学試験

QT/QTc 評価試験 (5.3.4.1-1 : CL-0058 試験<2010年9月~2011年2月>)

外国人健康成人（目標被験者数88例、各群22例（うち男性10例、女性12例））を対象に、本薬を反復投与したときのQT/QTc間隔への影響を検討するため、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照とした無作為化二重盲検4期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬100、600mg及びモキシフロキサシン400mg（陽性対照）を絶食下で1日1回7日間反復経口投与とされた。各期の休薬期間は7日以上とされた。

総投与例数88例全例がQT及び安全性解析対象集団とされ、このうち評価可能な薬物動態データが得られた86例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬 100 及び 600 mg を単回経口投与したときの C_{max} （平均値±標準偏差、以下同様）は 1710 ± 524 及び 8627 ± 1883 ng/mL、 t_{max} は 1.94 ± 0.94 及び 1.80 ± 0.90 h であった。

心電図について、投与 7 日目における QTcF¹⁸ の本薬群とプラセボ群との最小二乗平均の差とその両側 90 %信頼区間は、本薬 100 mg 投与時には投与 2 時間後に最大値 $1.77 [0.15, 3.39]$ ms、本薬 600 mg 投与時には投与 10 時間後に最大値 $2.81 [1.19, 4.44]$ ms となり、信頼区間の上限値は 10 ms を下回った。一方、モキシフロキサシン投与時では QTcF の本薬群とプラセボ群との最小二乗平均の差とその両側 90 %信頼区間は、投与 3 時間後に最大値 $13.35 [11.72, 14.99]$ ms となり、投与後 1 ～12 時間のすべての時点で信頼区間の下限値は 5 ms を上回った。

安全性について、有害事象は、プラセボ投与時の 27/84 例に 66 件、本薬 100 mg 投与時の 32/85 例に 59 件、本薬 600 mg 投与時の 26/84 例に 53 件、モキシフロキサシン投与時の 29/83 例に 63 件認められた。そのうち副作用は、プラセボ投与時の 22/84 例に 52 件、本薬 100 mg 投与時の 25/85 例に 43 件、本薬 600 mg 投与時の 22/84 例に 39 件、モキシフロキサシン投与時の 21/83 例に 45 件認められた。プラセボ投与時の 3 例が頻脈（1 例）及び尿路感染（2 例）、本薬 100 mg 投与時の 1 例が膣感染、本薬 600 mg 投与時の 1 例が薬物過敏症により治験を中止した。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態（PK）及び薬力学的作用（PD）について

機構は、本薬の作用機序を踏まえ、薬物動態（PK）及び薬力学的作用（PD）の関係について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。健康成人では、腎糸球体において血液中から原尿中へ濾過されたグルコースが腎近位尿細管において主に Na^+ /グルコース共輸送担体 2（Sodium glucose cotransporter 2、以下、「SGLT2」）によって血液中へと再吸収され、尿中へのグルコース排泄はほとんど認められない。本薬は、腎近位尿細管における SGLT2 を介したグルコースの再吸収を阻害し、尿中へのグルコースの排泄を亢進させる作用を有する。この作用機序を踏まえ、本薬の PK 及び PD の関係を考察する際には、本薬の SGLT2 阻害作用に加え、腎糸球体におけるグルコース濾過量を考慮する必要がある。本薬の曝露の影響について考察するために、国内第 I 相試験（CL-0101 試験）の結果を用い、単回投与後の AUC_{inf} 及び C_{max} と本薬の薬理作用の指標である 72 時間までの累積尿中グルコース排泄量の関係を検討し、さらに CL-0101 試験から得られたデータに、腎機能低下患者 PK/PD 試験（CL-0073 試験）及び血糖日内変動試験（CL-0070 試験）を加えた AUC_{24h} 及び ΔUGE_{24h} との関係を検討した結果、本薬の曝露量の増加に依存した薬理作用（尿中グルコース排泄の亢進）が認められた。このことから、本剤投与後の薬理作用の考察において曝露量が重要な要因の一つであることが示唆された。また、CL-0073 試験及び CL-0070 試験から得られたベースラインの FPG 及び投与後 24 時間の累積尿中グルコース排泄量⁵⁷（ UGE_{24h} ）との関係を検討した結果、尿中グルコース排泄量は血糖値の影響を強く受けることが示唆された。さらに、クレアチニンクリアランスや eGFR で示される腎機能の尿糖排泄作用への影響を検討するため、CL-0073 試験の結果を用い、eGFR と尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量との関係を検討した結果、尿中グルコース排泄量は腎機能の影響を強く受けることが示唆された。また、腎機能の低下に伴い腎糸球体における

⁵⁷ CL-0073 試験は単回投与後、CL-0070 試験は反復投与後

グルコース濾過量は大きく低下していたものの、尿中グルコース排泄率⁵⁸は腎機能が異なる投与群間で大きな違いは認められなかった（腎機能正常患者 50.7 %、腎機能軽度低下患者 53.1 %、腎機能中等度低下患者 57.7 %）。腎機能が低下した 2 型糖尿病患者における本薬の曝露量は腎機能正常 2 型糖尿病患者と同程度又は若干増加していたことを考慮すると、腎機能が低下した 2 型糖尿病患者で認められた尿中グルコース排泄量の低下は、主に腎糸球体におけるグルコース濾過量の低下に起因しているものと推察された。

以上より、本薬投与後の PK/PD の関係に影響する要因としては、本薬の曝露量に加え、腎糸球体におけるグルコース濾過量が考えられ、特に、同一用量（曝露量がほぼ一定範囲）かつ血中グルコース濃度に大きな違いがない患者間での比較においては、eGFR やクレアチニンクリアランスなどで表される腎機能が本薬投与後の尿中グルコース排泄量に大きく影響するものと考えられた。

機構は、高齢者・性差検討試験（CL-0052 試験）において、単回・反復投与時の曝露量が男性よりも女性、非高齢者よりも高齢者において高値を示した理由及び曝露量と累積尿中グルコース排泄量との関係について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該試験の被験者背景及び試験条件を検討した結果⁵⁹、及び患者試験データを対象とした PPK 解析においても体表面積が CL/F 共変量の一つとして最終モデルに組み込まれた一方、性別は有意な共変量として組み込まれなかったことより、女性では体重や体表面積あたりに換算した用量が男性と比べて高く、曝露量がやや高値を示したものと推測された。また、高齢者では体表面積あたりに換算した用量が非高齢者に比べ高く、曝露量がやや高値を示したものと推測された。なお、患者試験データを対象とした PPK 解析においても体表面積が CL/F の共変量の一つとして最終モデルに組み込まれた一方、年齢は有意な共変量として組み込まれなかった。CL-0052 試験では、非高齢者群や男性群と比べて高齢者群や女性群で曝露が高値を示したにもかかわらず、尿中グルコース排泄量は非高齢者群、男性群でそれぞれ高かった。本試験における反復投与後の AUC_{24h} の平均値は各群で 8231～14027 ng・h/mL であったが、これらの値は血中曝露量-尿中グルコース排泄量関係のモデリングにおける EC₅₀ 値（1590 ng・h/mL）を大きく上回り、尿糖排泄作用としてほぼ頭打ち傾向が認められる曝露量に相当し、わずかな曝露量の差異が薬理作用に大きく影響する領域ではないと考えられる。したがって、被験者間の曝露量の違い以上に、血中グルコース濃度及び腎機能によって決まる腎糸球体におけるグルコース濾過量の違いが尿中グルコース排泄量に大きく寄与しているものと推測され、実際に当該試験では性別間及び年齢間の比較において、グルコースの AUC_{24h} や本薬未変化体の AUC_{24h} の違い⁶⁰以上にクレアチニンクリアランス⁶¹に大きな違いが認められており、クレアチニンクリアランスと累積尿中グルコース排泄量には相関性が認められていることから、クレアチニンクリアランスの性別及び年齢による違いが、累積尿中グルコース排泄量に影響している可能性が考えられた。

機構は、回答を了承した。

⁵⁸ 尿中グルコース排泄量と腎糸球体におけるグルコース濾過量の比

⁵⁹ BMI（男性（平均値±標準偏差、以下同様）：27.2±2.2 kg/m²、女性：27.6±2.0 kg/m²、高齢者：28.2±1.8 kg/m²、非高齢者：26.6±2.2 kg/m²）、体重（男性：76.7±7.7 kg、女性：67.9±6.3 kg、高齢者：71.2±7.7 kg、非高齢者：73.3±8.8 kg）、身長（男性：168.0±7.5 cm、女性：156.7±5.4 cm、高齢者：158.8±7.2 cm、非高齢者：165.8±8.6 cm）、体表面積（男性：1.86±0.13 m²、女性：1.68±0.10 m²、高齢者：1.73±0.13 m²、非高齢者：1.81±0.15 m²）

⁶⁰ グルコースの AUC_{24h}（男性：135.6±12.2 mmol・h/L、女性：130.4±8.89 mmol・h/L、高齢者：138.3±10.6 mmol・h/L、非高齢者：127.6±8.48 mmol・h/L）、本薬未変化体の AUC_{24h}（男性：9141±1927 ng・h/mL、女性：12007±3309 ng・h/mL、高齢者：12039±3235 ng・h/mL、非高齢者：8846±1573 ng・h/mL）

⁶¹ クレアチニンクリアランス（男性：120.3±68.0 mL/min、女性：74.5±24.4 mL/min、高齢者：70.5±19.8 mL/min、非高齢者：124.5±66.3 mL/min）

(2) 腎機能低下患者への投与について

機構は、腎機能低下患者における本薬投与の可否及び用量調節の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎機能低下患者 PK/PD 試験 (CL-0073 試験) において本薬 50 mg を単回経口投与したとき、腎機能正常患者に対する軽度腎機能低下患者の未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} は約 1.12 倍及び約 0.94 倍であり、中等度腎機能低下患者で約 1.17 倍及び約 1.21 倍であった。また、海外腎機能低下患者試験 (CL-0064 試験) において本薬 100 mg を単回経口投与したとき、腎機能正常患者に対する未変化体の C_{max} は軽度腎機能低下患者、中等度腎機能低下患者及び重度腎機能低下患者で約 1.09、約 0.96 及び約 1.05 倍と腎機能の低下に伴う顕著な違いは認められなかったが、 AUC_{inf} はそれぞれ約 1.25、約 1.40 及び約 1.47 倍と腎機能の低下に伴い増加する傾向が認められた。中等度までの腎機能低下患者における本剤の安全性について、比較試験併合²⁷において、本剤 50 mg 群での有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、「中等度低下」のサブグループで⁶²それぞれ 83.3、5.6 及び 9.7 %であり、これらは、eGFR のベースライン値が「中等度低下」のサブグループで最も高かった。一方、プラセボ群では、「中等度低下」のサブグループでそれぞれ 71.0、3.2 及び 12.9 %であり、eGFR のベースライン値のサブグループ間で同程度であった。さらに、52 週試験併合³²において、eGFR のベースライン値の低下に伴い腎障害に関連する有害事象の発現割合も高くなったが（「正常」、「軽度低下」及び「中等度低下」の 3 区分でそれぞれ、0.3、1.2 及び 6.3 %）、eGFR の平均値の推移からは、腎機能低下の程度に関わらず腎機能への不可逆的な影響は認められなかった。日本人重度腎機能低下患者において本剤投与後の曝露量を検討した結果はないが、日本人中等度腎機能低下患者における曝露量が腎機能正常患者の約 1.21 倍であったことを考えると、さらなる曝露量の増加も想定される。実際、外国人重度腎機能低下患者においては、腎機能正常患者と比較して本薬の曝露量の増加が認められている。しかしながら、外国人重度腎機能低下患者における本薬の曝露量の増加は腎機能正常患者の約 1.47 倍程度であったこと、健康成人においては本剤 600 mg/日を 7 日間又は 10 日間反復投与したときの忍容性が確認されていること（海外第 I 相試験 (CL-0002 試験)、QT/QTc 評価試験 (CL-0058 試験)）、2 型糖尿病患者対象試験においては、本剤 50 mg/日から 100 mg/日へ増量したときに臨床上大きな問題となるような安全性の懸念は認められていないこと、海外で実施した第 II 相試験（海外第 II 相用量設定試験 (CL-0004 試験)、海外第 II 相メトホルミン併用試験 (CL-0005 試験)）において、本剤 300 mg 1 日 1 回 12 週間反復投与試験の安全性及び忍容性が良好であったことを考慮すると、日本人重度腎機能低下患者における曝露量の増加は安全性に大きく影響する程度ではないと考える。

以上より、腎機能低下患者に対して薬物動態学的及び安全性の観点から本薬を減量することなく投与することは可能と考える。

腎機能低下患者における本剤の有効性について、日本人 2 型糖尿病患者に本剤を単回投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量は腎機能正常、軽度及び中等度腎機能低下患者で、それぞれ約 71、約 61 及び約 38 g であり、中等度腎機能低下患者で腎機能正常患者及び軽度腎機能低下患者と比較して低値を示した (CL-0073 試験)。また、比較試験併合結果

⁶² 「正常」「軽度低下」「中等度低下」の 3 区分

及び腎機能低下患者試験（CL-0072 試験）においては、腎機能の低下に伴い本薬の血糖降下作用が減弱する傾向が認められたものの、軽度から中等度の腎機能低下患者に対しては臨床上意義のある血糖降下作用が期待できると考える。さらに、本剤 50 mg/日で十分な血糖降下作用が得られなかった患者に対して、100 mg/日に増量することでベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) が 30 以上 60 未満の中等度腎機能低下患者を除き、HbA1c が 7.0 %未満となった患者の割合が増加した。一方、HbA1c 及び空腹時血糖値が増量前の値と比較して低下した患者の割合に腎機能障害の重症度による明らかな違いは認められず、本剤の増量効果はすべてのサブグループで期待できると考える。

以上より、腎機能低下患者に対しても本剤の投与により有効性が期待できると考える。また、本剤 50 mg/日で十分な血糖降下作用が得られない患者に対して、100 mg/日に増量することも可能と考える。一方、薬力学作用の指標である尿中グルコース排泄量は腎機能低下の程度に応じて減少する傾向が認められ、血糖降下作用の減弱も認められていることから、添付文書において注意喚起が必要と考える。さらに、重度腎機能低下患者においては、長期投与時の有効性の検討は実施しておらず、尿中グルコース排泄量の腎機能低下に伴う低下の程度からその血糖降下作用は大きく減弱すると推測され、臨床的な有効性は低いものと考えことから、添付文書において注意喚起が必要と考える。

機構は、以下のように考える。薬物動態学的観点からの回答を了承するが、腎機能障害者への投与及び添付文書における注意喚起の必要性等については臨床の項（「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 特別な患者集団について 1) 腎機能低下患者」）において引き続き検討したいと考える。

(3) 肝機能低下患者への投与について

機構は、肝機能低下患者における本薬投与の可否及び用量調節の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外肝機能低下患者試験（CL-0063 試験）において本薬 100 mg を投与したとき、健康成人と比べて中等度肝機能低下患者における未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} は約 1.27 及び約 1.25 倍であった。軽度肝機能低下患者における本薬の薬物動態に及ぼす検討は実施していないものの、本薬は主に肝臓での代謝により消失することから軽度肝機能低下患者における曝露量が中等度肝機能低下患者を超えるとは考えづらい。一方、高度肝機能低下患者における本剤の薬物動態に及ぼす検討も実施しておらず、中等度肝機能低下患者以上の曝露量の増加が推定されるものの、中等度肝機能低下患者における未変化体の曝露量の増加が約 27 %程度であったこと、さらに本薬の消失には腎臓での代謝も一部、寄与が示唆されていることを考慮すると、高度肝機能低下患者における曝露量の増加は安全性に大きく影響する程度ではないと考える。

肝機能低下患者に対する有効性については、CL-0063 試験における健康成人と中等度肝機能低下者の投与後 24 時間までの尿中グルコース排泄量（平均値±標準偏差）はそれぞれ 28080±10476 及び 23580±10026 mg であるが、各個体間のばらつきが大きく、健康成人と中等度肝機能低下者との間に明らかな違いはないと考える。本剤投与後の尿中グルコース排泄量に影響を及ぼす要因として未変化体曝露量、腎機能及び血糖値が考えられるが、未変化体の曝露量は中等度肝機能低下者で健康成人より高い傾向を示したものの、中等度肝機能低下者で健康成人より腎機能が低い傾向は認められなかった。さらに、血糖値にも健康成人と中等度肝機能低下者で違いは認められず、中等度肝機能低下者で健康成人より尿中グルコース排泄量が低下する要因は想定できない。実際、比較試験併合

²⁷で二重盲検期最終時点における HbA1c のベースラインからの変化量の平均値は、「肝胆道系障害」の合併の有無により、プラセボ群で 0.27 及び 0.34 %、本剤 50 mg 群で -0.82 及び -0.66 %であり、プラセボとの違いを考慮すると HbA1c の変化量に肝機能低下の有無による明らかな影響は認められていない。

肝機能低下患者に対する安全性について、比較試験併合²⁷における「肝胆道系障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群（1.9 %）より本剤 50 mg 群（1.0 %）で低く、52 週試験併合³²で、「肝胆道系障害」の有害事象の発現割合が投与期間に伴い増加する傾向も認められなかった。さらに、肝機能に関連する臨床検査値（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）及び総ビリルビン）の治療期最終時の平均値は本剤 50 mg 群で AST 及び ALT がベースライン時から減少し、総ビリルビンにも明らかな変化は認められなかった。第 II/III 相試験併合⁶³の全用量群においても基準値上限の 3 倍を超える AST 又は ALT の異常、かつ基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビンの異常に該当した症例はなかった。

以上より、中等度までの肝機能低下患者において安全性の観点から本剤を減量することなく投与することに問題はないと考える。一方、本薬は主に肝臓で代謝を受けると考えられることから、高度肝機能低下患者においては中等度肝機能低下患者以上の曝露量の増加が推定されるものの、中等度肝機能低下患者における未変化体の曝露量（AUC_{inf}）の増加が約 25 %にとどまること、さらに本薬の消失に対して腎臓での代謝も一部、寄与が示唆されていることを考慮すると、高度肝機能低下患者における曝露量の増加は安全性に大きく影響する程度ではないと考える。しかしながら、高度肝機能低下患者に対しては使用経験がなく安全性が確立していないことから添付文書において注意喚起が必要と考える。

機構は、薬物動態学的観点からの回答を了承するが、添付文書における注意喚起の必要性等については臨床の項（「4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（6）特別な患者集団について 2）肝機能障害患者」）において引き続き検討したいと考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、国内第 I 相試験及び臨床薬理試験（CL-0101、CL-0071、CL-0062、CL-0074、CL-0073 及び CL-0070 試験）、海外第 I 相試験及び臨床薬理試験（CL-0001、CL-0002、CL-0055、CL-0057、CL-0058、CL-0052、CL-0063、CL-0064、CL-0054、CL-0059、CL-0060、CL-0066 及び CL-0056 試験）、国内第 II 相用量設定試験（CL-0103 試験）及び第 III 相試験（CL-0105、CL-0121、CL-122、CL-0106、CL-0107、CL-0109、CL-0108、CL-0110、CL-0111 及び CL-0072 試験）の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。なお、HbA1c は JDS 値⁶⁴で表記されている。

（1）臨床薬理試験

国内第 I 相試験及び臨床薬理試験（CL-0101、CL-0071、CL-0062、CL-0074、CL-0073 及び CL-0070 試験）、海外第 I 相試験及び臨床薬理試験（CL-0001、CL-0002、CL-0055、CL-0057、CL-0058、CL-0052、

⁶³ 国内第 II 相用量設定試験（CL-0103 試験）、国内第 III 相単独投与試験（CL-0105 試験）、国内単独長期投与試験（CL-0121 及び CL-0122 試験）、メトホルミン併用試験（CL-0106 試験）、ピオグリタゾン併用試験（CL-0107 試験）、スルホニルウレア剤併用試験（CL-0109 試験）、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用試験（CL-0108 試験）、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤併用試験（CL-0110 試験）、ナテグリニド併用試験（CL-0111 試験）、腎機能低下患者試験（CL-0072 試験）の 11 試験の併合解析（投与期間 12～52 週間）

⁶⁴ 日本糖尿病学会（Japan Diabetes Society）に基づく値

CL-0063、CL-0064、CL-0054、CL-0059、CL-0060、CL-0066 及び CL-0056 試験) の主な試験の概略及び安全性試験成績については、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照。

(2) 国内第 II 相用量設定試験 (5.3.5.1-1 : CL-0103 試験<2008 年 3 月~2009 年 3 月>)

日本人 2 型糖尿病患者⁶⁵ (目標被験者数 310 例、各群 62 例) を対象に、本剤の有効性、安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、観察期 (4 週間のスクリーニング期と 2 週間の単盲検プラセボ投与期) 後の治療期にプラセボ、本剤 12.5、25、50 又は 100 mg を 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与とされた。

総投与例数 361 例 (プラセボ群 69 例、12.5 mg 群 74 例、25 mg 群 74 例、50 mg 群 72 例、100 mg 群 72 例) が安全性解析対象集団とされた。投与後の有効性データが存在しない 12.5 mg 群の 1 例を除く 360 例が最大の解析対象集団 (Full Analysis Set、以下、「FAS」) とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 30 例であり、内訳はプラセボ群 10 例 (対象疾患の悪化 4 例、その他 4 例、有害事象 2 例)、12.5 mg 群 7 例 (対象疾患の悪化 3 例、同意の撤回 3 例、その他 1 例)、25 mg 群 4 例 (同意の撤回 2 例、有害事象 1 例、対象疾患の悪化 1 例)、50 mg 群 5 例 (同意の撤回 3 例、有害事象 2 例)、100 mg 群 4 例 (有害事象 3 例、効果不十分 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースライン (治療期開始時) から治療期最終時点 (投与 12 週時あるいは中止時) の HbA1c 変化量は表 16 のとおりであった。いずれの本剤群でもプラセボ群に対する HbA1c の統計学的に有意な低下が認められた (いずれも $p<0.001$ 、共分散分析モデル、有意水準両側 5 %、閉検定手順により検定の多重性を調整)。

表 16 ベースライン (治療期開始時) から治療期最終時点 (投与 12 週時あるいは中止時) の HbA1c 変化量 (FAS)

投与群	例数	ベースライン	治療期最終時点	治療期最終時点 の変化量	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}	p 値 ^{a), c)}
プラセボ群	n=69	7.96±0.779	8.44±1.341	0.48±0.975	—	—
12.5 mg 群	n=73	7.98±0.887	7.86±1.104	-0.12±0.758	-0.60 [-0.837, -0.353]	$p<0.001$
25 mg 群	n=74	7.92±0.831	7.46±0.815	-0.47±0.693	-0.95 [-1.192, -0.709]	$p<0.001$
50 mg 群	n=71 ^{b)}	7.93±0.795	7.15±0.759	-0.79±0.567	-1.27 [-1.517, -1.030]	$p<0.001$
100 mg 群	n=72	7.85±0.758	7.05±0.726	-0.79±0.713	-1.29 [-1.534, -1.048]	$p<0.001$

単位 : %, 平均値±標準偏差、— : 該当せず

a) ベースラインの HbA1c を共変量、投与群を固定効果とした共分散分析モデル

b) 治療期最終時点のデータ欠測により 1 例が除外された。

c) 有意水準両側 5 %、閉検定手順 (100 mg 群から順にプラセボ群と対比較) により検定の多重性を調整。

主要評価項目の副次的な解析の一つである治療期最終時点で HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は、プラセボ群で 1.4 % (1/69 例)、12.5 mg 群で 1.4 % (1/73 例)、25 mg 群で 6.8 % (5/74 例)、50 mg 群で 14.1 % (10/71 例)、100 mg 群で 19.4 % (14/72 例) であった。

副次評価項目であるベースラインから治療期最終時点の空腹時血糖値及び体重の変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群で 9.8±26.17 mg/dL 及び-0.35±1.488 kg、12.5 mg 群で-17.9±29.60 mg/dL

⁶⁵ 主な選択基準 : スクリーニング時の空腹時血中 C-ペプチドが 0.6 ng/mL を超えており、治験薬投与開始 2 週間前の BMI が 20.0 kg/m² 以上 45.0 kg/m² 以下、HbA1c が 7.0 % 以上 10.0 % 以下であり、食事・運動療法のみ又は単剤又は低用量の 2 剤 (それぞれ薬剤の投与量は最大承認用量の 50 % 以下) の経口血糖降下薬を服薬している 20 歳以上 75 歳未満の患者 (経口血糖降下薬を服薬していた場合は同意取得後から治療期終了までその服薬が中止された)

及び-1.44±1.311 kg、25 mg 群で-23.0±33.17 mg/dL 及び-1.72±1.774 kg、50 mg 群で-31.4±28.67 mg/dL 及び-1.81±1.508 kg、100 mg 群で-45.9±29.68 mg/dL 及び-2.11±1.733 kg であった。

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 68.1 % (47/69 例)、12.5 mg 群 63.5 % (47/74 例)、25 mg 群 63.5 % (47/74 例)、50 mg 群 72.2 % (52/72 例)、100 mg 群 56.9 % (41/72 例) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）の発現割合はプラセボ群 18.8 % (13/69 例)、12.5 mg 群 16.2 % (12/74 例)、25 mg 群 25.7 % (19/74 例)、50 mg 群 26.4 % (19/72 例)、100 mg 群 25.0 % (18/72 例) であった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象は、表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	プラセボ群 (n=69)	12.5 mg 群 (n=74)	25 mg 群 (n=74)	50 mg 群 (n=72)	100 mg 群 (n=72)
有害事象全体	47 (68.1)	47 (63.5)	47 (63.5)	52 (72.2)	41 (56.9)
便秘	4 (5.8)	1 (1.4)	3 (4.1)	3 (4.2)	1 (1.4)
下痢	2 (2.9)	3 (4.1)	3 (4.1)	3 (4.2)	2 (2.8)
口渇	4 (5.8)	3 (4.1)	3 (4.1)	2 (2.8)	3 (4.2)
膀胱炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)	1 (1.4)
鼻咽頭炎	17 (24.6)	9 (12.2)	14 (18.9)	18 (25.0)	11 (15.3)
挫傷	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (4.2)
尿中 β 2 ミクログロブリン増加	1 (1.4)	6 (8.1)	5 (6.8)	3 (4.2)	1 (1.4)
β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	0 (0.0)	4 (5.4)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中アルブミン/クレアチニン比増加	2 (2.9)	2 (2.7)	3 (4.1)	2 (2.8)	3 (4.2)
尿中ケトン体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.1)	1 (1.4)	3 (4.2)
尿中細菌検出	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)
尿中 α 1 ミクログロブリン増加	1 (1.4)	3 (4.1)	3 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病 ^{a)}	6 (8.7)	4 (5.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	4 (5.8)	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.4)
頻尿	2 (2.9)	2 (2.7)	4 (5.4)	6 (8.3)	4 (5.6)
上気道の炎症	2 (2.9)	3 (4.1)	3 (4.1)	1 (1.4)	3 (4.2)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.10.1

a) 糖尿病の悪化として報告された。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 3 例（冠動脈狭窄、突発難聴、急性心筋梗塞、各 1 例）、12.5 mg 群の 1 例（白内障）に認められたが、いずれも軽快又は回復し、急性心筋梗塞を除き治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 7 例（糖尿病 4 例、糖尿症/口渇、突発難聴、急性心筋梗塞、各 1 例）、12.5 mg 群の 3 例（糖尿病 2 例、糖尿病/口渇/多尿/頻尿 1 例）、25 mg 群の 1 例（糖尿病/尿中ケトン体陽性）、50 mg 群の 2 例（湿疹、心室性期外収縮、各 1 例）、100 mg 群の 3 例（発疹/口唇腫脹、感覚鈍麻、頻尿、各 1 例）に認められ、プラセボ群の 2 例（急性心筋梗塞、糖尿病、各 1 例）、25 mg 群の 1 例（糖尿病/尿中ケトン体陽性）、50 mg 群の 2 例（湿疹、心室性期外収縮、各 1 例）、100 mg 群の 2 例（発疹/口唇腫脹、頻尿、各 1 例）については副作用と判断された。

低血糖関連の有害事象⁶⁶は、プラセボ群の 2/69 例、25 mg 群の 1/74 例、50 mg 群の 1/72 例、100 mg 群の 1/72 例に認められ、100 mg 群の 1 例については副作用と判断された。

尿路感染症関連の有害事象⁶⁶は、プラセボ群の 1/69 例、50 mg 群の 3/72 例、100 mg 群の 1/72 例に認められ、事象はすべて膀胱炎であった。このうち、プラセボ群の 1 例、50 mg 群の 2 例については副作用と判断された。

性器感染症関連の有害事象⁶⁷は、12.5 mg 群の 2/74 例（膣カンジダ症、陰部そう痒症、各 1 例）、50 mg 群の 2/72 例（膣カンジダ症/細菌性膣炎、陰部そう痒症、各 1 例）、100 mg 群の 1/72 例（陰

⁶⁶ 治験担当医師が関連していると判断した有害事象

部そう痒症)に認められ、50 mg 群の 1 例(膣カンジダ症/細菌性膣炎)、100 mg 群の 1 例(陰部そう痒症)については副作用と判断された。

頻尿及び多尿関連の有害事象⁶⁸は、プラセボ群の 2/69 例(頻尿)、12.5 mg 群の 2/74 例(頻尿、頻尿/多尿、各 1 例)、25 mg 群の 5/74 例(頻尿 4 例、多尿 1 例)、50 mg 群の 6/72 例(頻尿)、100 mg 群の 6/72 例(頻尿 4 例、夜間頻尿、多尿、各 1 例)に認められ、プラセボ群の 2 例(頻尿)、25 mg 群の 2 例(頻尿)、50 mg 群の 3 例(頻尿)、100 mg 群の 4 例(頻尿 3 例、多尿 1 例)については副作用と判断された。

12 誘導心電図の有害事象は、プラセボ群の 1 例(急性心筋梗塞)、50 mg 群の 2 例(心房細動、心室性期外収縮、各 1 例)に認められ、いずれも副作用と判断された。

バイタルサインについて、収縮期血圧が低下する傾向が認められたが、拡張期血圧及び脈拍数に大きな変動は認められなかった。

(3) 第 III 相試験

1) 国内第 III 相単独投与試験(5.3.5.1-2: CL-0105 試験<2010 年 1 月~11 月>)

日本人 2 型糖尿病患者⁶⁹(目標被験者数 120 例、各群 60 例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、観察期(4 週間のスクリーニング期と 2 週間の単盲検プラセボ投与期)後にプラセボ又は本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に 16 週間経口投与とされた。

総投与例数 129 例(プラセボ群 67 例、50 mg 群 62 例)全例が安全性解析集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は治療期用治験薬投与前の中止例 1 例を含む 14 例であり、内訳はプラセボ群 10 例(原疾患の悪化 6 例、有害事象、効果不十分、同意の撤回、観察継続不能、各 1 例)、50 mg 群 4 例(有害事象 2 例、原疾患の悪化 1 例、その他 1 例)であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースライン(治療期開始時)から治療期最終時点(投与 16 週あるいは中止時)の HbA1c 変化量は表 18 のとおりであり、50 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された($p<0.001$ 、共分散分析モデル、有意水準両側 5%)。

表 18 ベースライン(治療期開始時)から治療期最終時点(投与 16 週あるいは中止時)の HbA1c 変化量(FAS)

投与群	例数	ベースライン	治療期最終時点	治療期最終時点 の変化量	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	p 値 ^{a), b)}
プラセボ群	67	7.85±0.678	8.38±1.231	0.52±0.980	-1.23	$p<0.001$
50 mg 群	62	8.00±0.849	7.24±0.839	-0.76±0.694	[-1.515, -0.938]	

単位: %、平均値±標準偏差

a) ベースラインの HbA1c を共変量、投与群とスクリーニング期開始前 8 週以内の経口血糖降下薬投与の有無を固定効果とした共分散分析モデル

b) 有意水準両側 5%

主要評価項目の副次的な解析の一つである治療期最終時点で HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は、プラセボ群で 1.5 % (1/67 例)、50 mg 群で 12.9 % (8/62 例)であった。

⁶⁷ CL-0103 試験のみ MedDRA 基本語: 陰部そう痒症、膣カンジダ症、細菌性膣炎

⁶⁸ MedDRA 基本語: 夜間頻尿、頻尿、多尿、尿量増加

⁶⁹ 主な選択基準: 治験薬開始 2 週間前の BMI が 20.0 kg/m² 以上 45.0 kg/m² 以下、HbA1c が 7.0 %以上 10.0 %以下であり、食事・運動療法のみ又は単剤又は低用量の 2 剤(それぞれ薬剤の投与量は最大承認用量の 50 %以下)の経口血糖降下薬を服薬している 20 歳以上の患者(経口血糖降下薬を服薬していた場合は同意取得後から治療期終了までその服薬が中止された)

副次評価項目であるベースラインから治療期最終時点の空腹時血糖値及び体重の変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群で 6.3±30.05 mg/dL 及び-1.03±1.961 kg、50 mg 群で-40.2±33.34 mg/dL 及び-2.31±1.743 kg であった。

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 59.7 % (40/67 例)、本剤 50 mg 群 53.2 % (33/62 例)、副作用の発現割合はプラセボ群 9.0 % (6/67 例)、本剤 50 mg 群 16.1 % (10/62 例) であった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象は、表 19 のとおりであった。なお、いずれかの投与群で 3 例以上に発現した副作用は認められなかった。

表 19 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	プラセボ群 (n=67)	50 mg 群 (n=62)
有害事象全体	40 (59.7)	33 (53.2)
便秘	1 (1.5)	3 (4.8)
鼻咽頭炎	9 (13.4)	7 (11.3)
足部白癬	2 (3.0)	3 (4.8)
糖尿病 ^{a)}	6 (9.0)	0 (0.0)
背部痛	4 (6.0)	1 (1.6)
頭痛	4 (6.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (1.5)	3 (4.8)

発現例数 (発現割合%) MedDRA/J ver.12.1

a) 糖尿病の悪化として報告された。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例 (硬膜下血腫) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 6 例 (糖尿病 4 例、糖尿病/糖尿病性ニューロパチー、硬膜下血腫、各 1 例)、50 mg 群の 2 例 (湿疹、発疹、各 1 例) に認められ、50 mg 群の 2 例については副作用と判断された。

低血糖関連の有害事象は、50 mg 群の 1/62 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

尿路感染症関連の有害事象は、プラセボ群の 1/67 例 (膀胱炎) に認められ、副作用と判断された。

性器感染症関連の有害事象⁷⁰は、50 mg 群の 2/62 例 (陰部そう痒症、感染性亀頭包皮炎、各 1 例) に認められ、陰部そう痒症については副作用と判断された。

頻尿及び多尿関連の有害事象は、プラセボ群の 2/67 例 (頻尿)、50 mg 群の 2/62 例 (頻尿、多尿、各 1 例) に認められ、50 mg 群の 2 例で認められた事象については副作用と判断された。

12 誘導心電図⁷¹について、臨床的に重要な異常は認められなかった。

バイタルサインについて、収縮期血圧が低下する傾向が認められたが、拡張期血圧及び脈拍数に大きな変動は認められなかった。

2) 国内単独長期投与試験 (5.3.5.2-4 : CL-0121 試験<2010 年 1 月~2011 年 7 月>)

日本人 2 型糖尿病患者⁷² (目標被験者数 150 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検長期投与試験が実施された。

⁷⁰ CL-0105 試験以降の第 III 相試験においては、治験担当医師が関連していると判断した有害事象

⁷¹ 「正常」、「臨床的に重要でない異常」、「臨床的に重要な異常」の 3 段階で判定

⁷² 主な選択基準: 治験薬開始 2 週間前の BMI が 20.0 kg/m² 以上 45.0 kg/m² 以下、HbA1c が 6.5 % 以上 9.5 % 以下であり、食事・運動療法のみ又は単剤又は低用量の 2 剤 (それぞれ薬剤の投与量は最大承認用量の 50 % 以下) の経口血糖降下薬を服薬している 20 歳以上の患者 (経口血糖降下薬を服薬していた場合は同意取得後から治療期終了までその服薬が中止された)

用法・用量は、観察期（6週間）後に、本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に 52 週間経口投与とされた。なお、治療期開始時及び投与 16 週の HbA1c に基づき⁷³、投与 20 週に本剤 50 mg から 100 mg へ増量するとされた。

総投与例数 182 例（朝食前投与例 94 例、朝食後投与例 88 例）全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち、治験薬投与後の有効性データが得られなかった 1 例（朝食後投与）を除外した 181 例が FAS とされ、FAS が有効性の主たる解析対象集団とされた。治験中止例は 41 例であり、内訳は朝食前投与群 17 例（有害事象 4 例、効果不十分 3 例、原疾患の悪化 2 例、同意の撤回 2 例、観察継続不能 1 例、その他 5 例）、朝食後投与群 24 例（有害事象 9 例、効果不十分 5 例、原疾患の悪化 3 例、同意の撤回 3 例、その他 4 例）であった。本剤 100 mg に増量された被験者（50/100 mg）は朝食前投与群で 35 例、朝食後投与群で 35 例であった。

有効性について、FAS におけるベースライン（治療期開始時）から投与 20 週（LOCF）及び治療期最終時点の HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ朝食前投与例で -0.58 ± 0.686 %（n=94）及び -0.56 ± 0.827 %（n=94）、朝食後投与例で -0.49 ± 0.650 %（n=87）及び -0.46 ± 0.773 %（n=87）であり、50/50 mg 投与例で -0.66 ± 0.603 %（n=111）及び -0.58 ± 0.663 %（n=111）、50/100 mg 投与例で -0.33 ± 0.723 %（n=70）及び -0.40 ± 0.977 %（n=70）であった。HbA1c 変化量の推移は、図 1 のとおりであった。

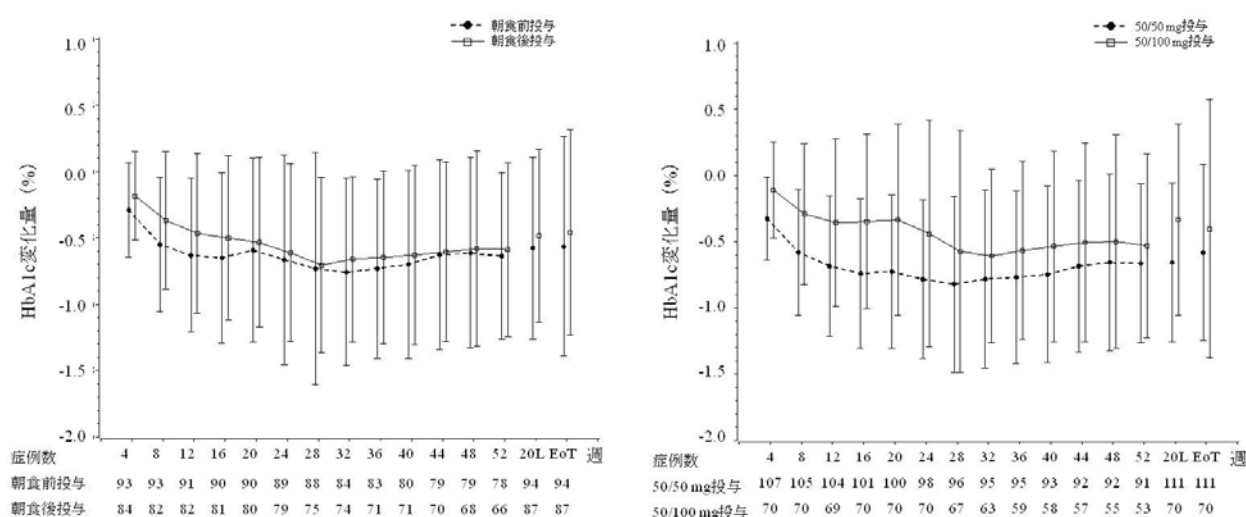


図 1 HbA1c 変化量 (%) の推移 (FAS) (左：用法別、右：用量別) (平均値±標準偏差)
20L：投与 20 週 (LOCF)、EoT：治療期最終時点

治療期最終時点で HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は、朝食前投与例で 20.2 %（19/94 例）、朝食後投与例で 27.6 %（24/87 例）であり、50/50 mg 投与例で 36.7 %（36/98 例）、50/100 mg 投与例で 7.1 %（5/70 例）であった。ベースラインから治療期最終時点の空腹時血糖値及び体重の変化量（平均値±標準偏差）は、朝食前投与例で -32.9 ± 29.61 mg/dL 及び -3.51 ± 2.476 kg、朝食後投与例で -32.4 ± 34.07 mg/dL 及び -3.31 ± 2.094 kg、50/50 mg 投与例で -26.7 ± 29.23 mg/dL 及び -3.19 ± 1.999 kg、50/100 mg 投与例で -42.0 ± 33.42 mg/dL 及び -3.77 ± 2.679 kg であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、全体で 90.1 %（164/182 例）、副作用の発現割合は 49.5 %（90/182 例）であった。いずれか（用法別又は用量別）で 3 例以上に発現した有害事象は、表 20

⁷³ 増量基準：治療期開始時の HbA1c が 7.0 %以上かつ投与 16 週の HbA1c が 7.0 %以上又は開始時において HbA1c が 7.0 %未満かつ投与 16 週の HbA1c が 6.5 %以上で、安全性に問題がないと治験担当医師が判断した場合

のとおりであった。また、いずれか（用法別又は用量別）で3例以上に発現した副作用は、便秘（朝食前投与例 4.3 %（4/94 例）、朝食後投与例 5.7 %（5/88 例）、全体 4.9 %（9/182 例）、50/50 mg 投与例 3.1 %（3/98 例）、50/100 mg 投与例 7.1 %（5/70 例））、口渇（朝食前投与例 10.6 %（10/94 例）、朝食後投与例 8.0 %（7/88 例）、全体 9.3 %（17/182 例）、50/50 mg 投与例 11.2 %（11/98 例）、50/100 mg 投与例 7.1 %（5/70 例））、膀胱炎（朝食前投与例 2.1 %（2/94 例）、朝食後投与例 4.5 %（4/88 例）、全体 3.3 %（6/182 例）、50/50 mg 投与例 1.0 %（1/98 例）、50/100 mg 投与例 7.1 %（5/70 例））、体重減少（朝食前投与例 4.3 %（4/94 例）、朝食後投与例 11.4 %（10/88 例）、全体 7.7 %（14/182 例）、50/50 mg 投与例 8.2 %（8/98 例）、50/100 mg 投与例 4.3 %（3/70 例））、食欲亢進（朝食前投与例 0.0 %（0/94 例）、朝食後投与例 3.4 %（3/88 例）、全体 1.6 %（3/182 例）、50/50 mg 投与例 2.0 %（2/98 例）、50/100 mg 投与例 0.0 %（0/70 例））、頻尿（朝食前投与例 22.3 %（21/94 例）、朝食後投与例 22.7 %（20/88 例）、全体 22.5 %（41/182 例）、50/50 mg 投与例 21.4 %（21/98 例）、50/100 mg 投与例 20.0 %（14/70 例））、多尿（朝食前投与例 3.2 %（3/94 例）、朝食後投与例 4.5 %（4/88 例）、全体 3.8 %（7/182 例）、50/50 mg 投与例 5.1 %（5/98 例）、50/100 mg 投与例 2.9 %（2/70 例））であった。

表 20 いずれか（用法別又は用量別）で3例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	用法別		全体 (n=182)	用量別 ^{a)}	
	朝食前投与 (n=94)	朝食後投与 (n=88)		50/50 mg (n=98)	50/100 mg (n=70)
有害事象全体	83 (88.3)	81 (92.0)	164 (90.1)	88 (89.8)	64 (91.4)
鼻咽頭炎	33 (35.1)	33 (37.5)	66 (36.3)	31 (31.6)	32 (45.7)
頻尿	21 (22.3)	20 (22.7)	41 (22.5)	21 (21.4)	14 (20.0)
体重減少	4 (4.3)	10 (11.4)	14 (7.7)	8 (8.2)	3 (4.3)
口渇	10 (10.6)	9 (10.2)	19 (10.4)	11 (11.2)	7 (10.0)
背部痛	8 (8.5)	7 (8.0)	15 (8.2)	10 (10.2)	5 (7.1)
齲歯	7 (7.4)	5 (5.7)	12 (6.6)	6 (6.1)	6 (8.6)
便秘	6 (6.4)	5 (5.7)	11 (6.0)	4 (4.1)	6 (8.6)
膀胱炎	4 (4.3)	6 (6.8)	10 (5.5)	4 (4.1)	6 (8.6)
上気道の炎症	6 (6.4)	4 (4.5)	10 (5.5)	6 (6.1)	4 (5.7)
挫傷	6 (6.4)	2 (2.3)	8 (4.4)	4 (4.1)	4 (5.7)
頭痛	5 (5.3)	5 (5.7)	10 (5.5)	6 (6.1)	4 (5.7)
インフルエンザ	4 (4.3)	4 (4.5)	8 (4.4)	4 (4.1)	4 (5.7)
多尿	3 (3.2)	5 (5.7)	8 (4.4)	5 (5.1)	3 (4.3)
腹部不快感	2 (2.1)	5 (5.7)	7 (3.8)	3 (3.1)	4 (5.7)
胃腸炎	2 (2.1)	4 (4.5)	6 (3.3)	2 (2.0)	4 (5.7)
関節痛	5 (5.3)	2 (2.3)	7 (3.8)	4 (4.1)	2 (2.9)
紅色汗疹	5 (5.3)	1 (1.1)	6 (3.3)	4 (4.1)	2 (2.9)
季節性アレルギー	2 (2.1)	4 (4.5)	6 (3.3)	4 (4.1)	2 (2.9)
筋痙攣	0 (0.0)	4 (4.5)	4 (2.2)	3 (3.1)	1 (1.4)
咽頭炎	4 (4.3)	3 (3.4)	7 (3.8)	4 (4.1)	3 (4.3)
下痢	4 (4.3)	3 (3.4)	7 (3.8)	3 (3.1)	3 (4.3)
消化不良	3 (3.2)	0 (0.0)	3 (1.6)	1 (1.0)	2 (2.9)
気管支炎	4 (4.3)	2 (2.3)	6 (3.3)	3 (3.1)	3 (4.3)
上腹部痛	4 (4.3)	2 (2.3)	6 (3.3)	3 (3.1)	2 (2.9)
胃炎	2 (2.1)	3 (3.4)	5 (2.7)	4 (4.1)	0 (0.0)
節足動物刺傷	1 (1.1)	3 (3.4)	4 (2.2)	3 (3.1)	1 (1.4)
腱鞘炎	1 (1.1)	3 (3.4)	4 (2.2)	3 (3.1)	1 (1.4)
浮動性めまい	1 (1.1)	3 (3.4)	4 (2.2)	2 (2.0)	1 (1.4)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (1.6)	3 (3.1)	0 (0.0)
食欲亢進	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (1.6)	2 (2.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (1.6)	3 (3.1)	0 (0.0)
不眠症	3 (3.2)	2 (2.3)	5 (2.7)	3 (3.1)	2 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (3.2)	0 (0.0)	3 (1.6)	2 (2.0)	1 (1.4)
糖尿病	2 (2.1)	4 (4.5)	6 (3.3)	1 (1.0)	4 (5.7)
歯肉炎	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)	3 (3.1)	0 (0.0)
発疹	3 (3.2)	0 (0.0)	3 (1.6)	2 (2.0)	1 (1.4)

表 20 いずれか（用法別又は用量別）で3例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

有害事象名	用法別		全体 (n=182)	用量別 ^{a)}	
	朝食前投与 (n=94)	朝食後投与 (n=88)		50/50 mg (n=98)	50/100 mg (n=70)
蕁麻疹	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)	3 (3.1)	0 (0.0)
外陰部膣カンジダ症	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)	3 (3.1)	0 (0.0)
筋肉痛	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)	3 (3.1)	0 (0.0)

発現例数（発現割合） MedDRA/J ver. 12.1

a) 投与 20 週に増量判断を実施した被験者について集計

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、8 例（脊椎圧迫骨折 2 例、上室性頻脈、虹彩毛様体炎/角膜変性/白内障手術、結腸癌/転移性肝癌/肝の悪性新生物、排便障害、鼠径ヘルニア、肺結核、各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、18 例（糖尿病 5 例、薬疹 2 例、頻尿 2 例、体重減少/倦怠感、尿中アルブミン/クレアチニン比増加/尿中蛋白陽性/尿中血陽性/尿中赤血球陽性、脊椎圧迫骨折、頻尿/食欲亢進/冷汗/浮動性めまい、体重減少、水腎症/尿管結石、結腸癌/転移性肝癌/肝の悪性新生物、浮動性めまい/高血圧、糖尿病/肝機能異常、各 1 例）に認められ、11 例（薬疹 2 例、頻尿 2 例、体重減少/倦怠感、尿中アルブミン/クレアチニン比増加/尿中蛋白陽性/尿中血陽性/尿中赤血球陽性、頻尿/食欲亢進/冷汗/浮動性めまい、体重減少、水腎症/尿管結石、浮動性めまい/高血圧、肝機能異常、各 1 例）については副作用と判断された。

低血糖関連の有害事象は、3/182 例に認められ、2 例については副作用と判断された。

尿路感染症関連の有害事象は、11/182 例（膀胱炎 10 例、尿路感染 1 例）に認められ、7 例（膀胱炎 6 例、尿路感染 1 例）については副作用と判断された。

性器感染関連の有害事象は、4/182 例（外陰部膣カンジダ症 3 例、陰部ヘルペス/性器カンジダ症 1 例）に認められ、1 例（外陰部膣カンジダ症）を除き副作用と判断された。

頻尿及び多尿関連の有害事象は、45/182 例（頻尿 36 例、多尿/頻尿 5 例、多尿 3 例、夜間頻尿 1 例）に認められ、1 例（多尿）を除き副作用と判断された。

12 誘導心電図について、臨床的に重要な異常は認められなかった。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

3) 国内単独長期投与試験（5.3.5.2-5 : CL-0122 試験＜2012 年 5 月～2013 年 4 月＞）

日本人 2 型糖尿病患者⁷⁴（目標症例数 145 例）に本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、観察期（6 週間）後に、本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に 24 週間経口投与とされた。

総投与例数 174 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち、治験薬投与後の有効性データが得られなかった 1 例を除いた 173 例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 13 例（効果不十分 5 例、有害事象 4 例、原疾患の悪化 2 例、同意撤回 1 例、観察継続不能 1 例）であった。

⁷⁴ 主な選択基準：治験薬開始 2 週間前の BMI が 20.0 kg/m² 以上 45.0 kg/m² 以下、HbA1c が 6.5 % 以上 9.5 % 以下であり、食事・運動療法のみ又は単剤又は低用量の 2 剤（それぞれ薬剤の投与量は最大承認用量の 50 % 以下）の経口血糖降下薬を服薬している 20 歳以上の患者（経口血糖降下薬を服薬していた場合は同意取得後から治療期終了までその服薬が中止された）

有効性について、FASにおけるベースライン（治療期開始時）から治療期最終時点のHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は $-0.32 \pm 0.671\%$ （n=173）であり、HbA1c変化量の推移は図2のとおりであった。

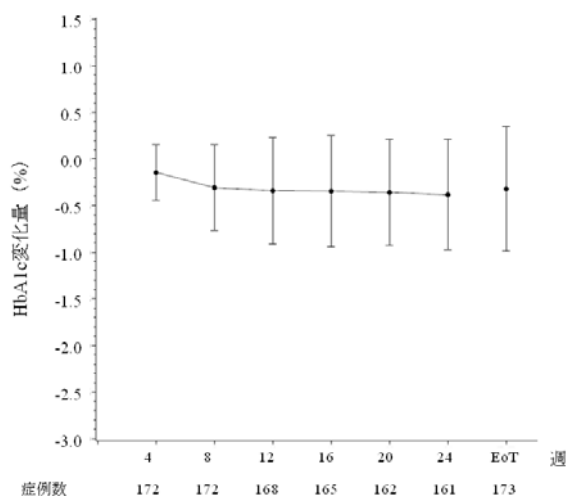


図2 HbA1c変化量(%)の推移(FAS)(平均値±標準偏差)
EoT: 治療期最終時点

治療期最終時点でHbA1cが6.5%未満に達した被験者の割合は、26.6%（46/173例）であった。ベースラインから治療期最終時点の空腹時血糖値及び体重の変化量（平均値±標準偏差）は、 -17.5 ± 24.07 mg/dL（n=172）及び -2.38 ± 1.943 kg（n=173）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は70.7%（123/174例）、副作用の発現割合は31.6%（55/174例）であった。3例以上に発現した有害事象は、表21のとおりであった。また、3例以上に発現した副作用は、尿中β2ミクログロブリン増加（4.0%：7/174例）、頻尿（6.9%：12/174例）、多尿（2.9%：5/174例）、口渇（3.4%：6/174例）、便秘（2.3%：4/174例）、外陰部膣カンジダ症（2.3%：4/174例）であった。

表21 3例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	全体 (n=174)
有害事象全体	123 (70.7)
鼻咽頭炎	54 (31.0)
頻尿	12 (6.9)
尿中β2ミクログロブリン増加	11 (6.3)
便秘	7 (4.0)
口渇	7 (4.0)
胃腸炎	7 (4.0)
頭痛	6 (3.4)
多尿	5 (2.9)
湿疹	5 (2.9)
下痢	4 (2.3)
外陰部膣カンジダ症	4 (2.3)
浮動性めまい	4 (2.3)
腹痛	3 (1.7)
齦菌	3 (1.7)
歯肉炎	3 (1.7)
インフルエンザ	3 (1.7)
靱帯捻挫	3 (1.7)
糖尿病	3 (1.7)
口腔咽頭痛	3 (1.7)

発現例数（発現割合%） MedDRA/J ver. 15.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、4 例（脳梗塞、貧血、冠動脈狭窄、頸髄症、各 1 例）に認められ、1 例（脳梗塞）については副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、6 例（糖尿病 2 例、脳梗塞、嘔吐/悪心/頭痛、蕁麻疹、冠動脈狭窄、各 1 例）に認められ、3 例（脳梗塞、嘔吐/悪心/頭痛、蕁麻疹、各 1 例）については副作用と判断された。

低血糖関連の有害事象は、3 例に認められ、いずれも副作用と判断された。

尿路感染症関連の有害事象は、4/174 例（膀胱炎 2 例、尿路感染 1 例、無症候性細菌尿 1 例）に認められ、いずれも副作用と判断された。

性器感染症関連の有害事象は、6/174 例（外陰部腫カンジダ症 4 例、外陰部炎、萎縮性外陰膣炎、各 1 例）に認められ、いずれも副作用と判断された。

頻尿及び多尿関連の有害事象は、17/174 例（頻尿 12 例、多尿 5 例）に認められ、いずれも副作用と判断された。

12 誘導心電図について、3/174 例（心房細動、心室性期外収縮、三尖弁閉鎖不全症、各 1 例）に臨床的に重要な異常が認められ、1 例（心室性期外収縮）は副作用と判断された。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

4) メトホルミン併用試験 (5.3.5.1-3 : CL-0106 試験<2010 年 5 月～2011 年 11 月>)

メトホルミンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者⁷⁵（目標被験者数 150 例、本剤群 100 例、プラセボ群 50 例）を対象に、本剤とメトホルミン併用時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、観察期（4 週間のスクリーニング期と 2 週間の単盲検プラセボ投与期）後に、治療Ⅰ期（二重盲検期）では、プラセボ又は本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に 24 週間経口投与とされた。治療Ⅱ期では、治療Ⅰ期（二重盲検期）の投与 20 週の HbA1c が 8.0 %未満、かつ治療期開始時の HbA1c より低い被験者に対して、本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に 28 週間経口投与とされた。なお、増量基準⁷⁶に基づき、本剤 50 mg から 100 mg へ増量するとされた。メトホルミンの用法・用量は、スクリーニング前 6 週以降一定とされた。

治療Ⅰ期（二重盲検期）では、総投与例数 168 例（プラセボ群 56 例、本剤群 112 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。治療Ⅰ期（二重盲検期）を完了した 152 例（プラセボ群 42 例、本剤群 110 例）のうち 106 例（プラセボ群 10 例、本剤群 96 例）が治療Ⅱ期に移行した。治療Ⅱ期では、試験期間を通じて、本剤が 1 回以上投与され、本剤投与後の有効性データが得られた 122 例（プラセボ/本剤群 10 例、本剤継続群 112 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、治療Ⅰ期（二重盲検期）及びⅡ期ともに FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は、治療Ⅰ期（二重盲検期）では 16 例であり、内訳はプラセボ群 14 例（糖尿病の悪化 7 例、同意の撤回 4 例、有害事象 1 例、効果不十分 2 例）、本剤群 2 例（糖尿病の悪化、有害事象、各 1 例）であり、治療Ⅱ期では 6 例（有害事象 2 例、効果不十分 2 例、その他 2 例）であった。本剤 100 mg に増量された被験者は治療Ⅰ期（二重盲検期）プラセボ群で 9 例、治療Ⅰ期（二重盲検期）本剤群で 43 例であった。

⁷⁵ 主な選択基準：治験薬開始 2 週間前の BMI が 20.0 kg/m² 以上 45.0 kg/m² 以下、HbA1c が 7.0 %以上 9.5 %以下であり、スクリーニング時点で 6 週以上メトホルミンを単独で一定用量服薬している 20 歳以上の患者（他の経口血糖降下薬による治療を受けている場合は、中止後 6 週以降に治験薬投与が開始された）

⁷⁶ 増量基準：治療Ⅰ期の投与 20 週の HbA1c が 7.0 %以上 8.0 %未満、かつ治療期開始時の HbA1c より低く、安全性に問題がないと治験担当医師が判断した場合

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースラインから治療 I 期（二重盲検期）最終時点の HbA1c 変化量は表 22 のとおりであり、本剤群のプラセボに対する優越性が示された（ $p<0.001$ 、共分散分析モデル、有意水準両側 5 %）。

表 22 ベースラインから治療 I 期（二重盲検期）最終時点（投与 24 週時又は中止時）の HbA1c 変化量（FAS）

投与群	例数	ベースライン	治療 I 期（二重盲検期）最終時点	治療 I 期（二重盲検期）最終時点の変化量	群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}	p 値 ^{a), b)}
プラセボ群	56	7.98±0.738	8.36±0.902	0.38±0.703	-1.29 [-1.497, -1.092]	$p<0.001$
本剤群	112	7.85±0.714	6.98±0.707	-0.87±0.655		

単位：%、平均値±標準偏差

a) ベースラインの HbA1c を共変量、投与群を固定効果とした共分散分析モデル

b) 有意水準両側 5 %

主要評価項目の副次的な解析の一つである治療 I 期（二重盲検期）最終時点で HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は、プラセボ群で 0.0 %（0/56 例）、本剤群で 19.6 %（22/112 例）であった。

副次評価項目であるベースラインから治療 I 期（二重盲検期）最終時点の空腹時血糖値及び体重の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 10.7±27.46 mg/dL 及び-0.63±1.679 kg、本剤群で-22.2±26.72 mg/dL 及び-2.33±1.798 kg であった。

ベースラインから治療期最終時点の HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ/本剤群で-0.90±0.262 %（n=10）、本剤継続群で-0.95±0.671 %（n=112）であり、HbA1c 変化量の推移は図 3 のとおりであった。

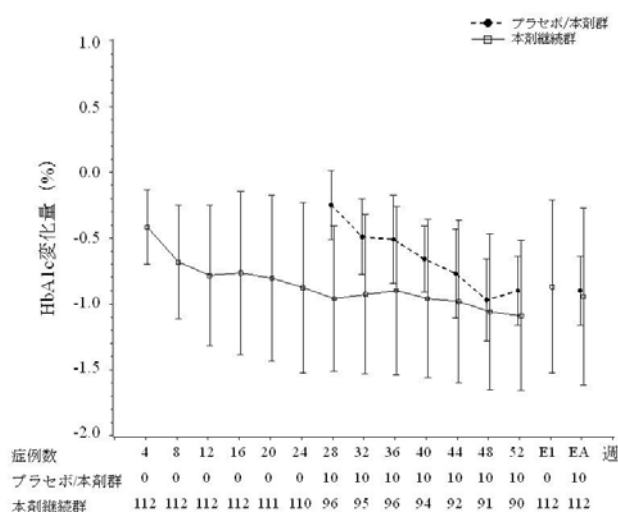


図 3 HbA1c 変化量 (%) の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)
E1：治療 I 期（二重盲検期）最終時点、EA：治療期最終時点

治療 I 期（二重盲検期）における安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 80.4 %（45/56 例）、本剤群 71.4 %（80/112 例）、副作用の発現割合は、プラセボ群 21.4 %（12/56 例）、本剤群 29.5 %（33/112 例）であった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象は、表 23 のとおりであった。また、いずれかの投与群で 3 例以上に発現した副作用は、頻尿（プラセボ群 1.8 %：1/56 例、本剤群 5.4 %：6/112 例）であった。

表 23 いずれかの投与群で3例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（24週）

有害事象名	プラセボ群 (n=56)	本剤群 (n=112)
有害事象全体	45 (80.4)	80 (71.4)
便秘	1 (1.8)	5 (4.5)
消化不良	0 (0.0)	4 (3.6)
悪心	0 (0.0)	3 (2.7)
歯周病	2 (3.6)	3 (2.7)
嘔吐	0 (0.0)	3 (2.7)
気管支炎	0 (0.0)	5 (4.5)
鼻咽頭炎	20 (35.7)	29 (25.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (5.4)	1 (0.9)
糖尿病	8 (14.3)	1 (0.9)
背部痛	2 (3.6)	6 (5.4)
浮動性めまい	1 (1.8)	3 (2.7)
頭痛	1 (1.8)	4 (3.6)
頻尿	1 (1.8)	6 (5.4)
上気道の炎症	3 (5.4)	4 (3.6)
湿疹	1 (1.8)	3 (2.7)
高血圧	3 (5.4)	1 (0.9)

発現例数（発現割合％） MedDRA/J ver. 12.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の2例（白内障、肛門膿瘍、各1例）、本剤群の2例（糖尿病、手根管症候群、各1例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の8例（糖尿病7例、肛門膿瘍1例）、本剤群の2例（陰部そう痒症、糖尿病、各1例）に認められ、プラセボ群1例（糖尿病）及び本剤群1例（陰部そう痒症）については副作用と判断された。

低血糖症関連の有害事象は認められなかった。

尿路感染症関連の有害事象は、プラセボ群の2/56例（いずれも膀胱炎）、本剤群の2/112例（いずれも膀胱炎）に認められ、プラセボ群、本剤群の各1例については副作用と判断された。

性器感染症関連の有害事象は、プラセボ群では認められなかったが、本剤群の5/112例（外陰部膺カンジダ症2例、陰部そう痒症、びらん性亀頭炎、真菌性性器感染、各1例）に認められ、いずれも副作用と判断された。

頻尿及び多尿関連の有害事象は、プラセボ群の1/56例（頻尿）、本剤群の6/112例（頻尿4例、頻尿/多尿、頻尿/尿量増加、各1例）に認められ、いずれも副作用と判断された。

12誘導心電図について、臨床的に重要な異常は認められなかった。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

52週投与における安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ/本剤群 90.0 % (9/10 例)、本剤継続群 86.6 % (97/112 例)、副作用の発現割合は、プラセボ/本剤群 60.0 % (6/10 例)、本剤継続群 42.9 % (48/112 例) であった。いずれかの投与群で3例以上に発現した有害事象は、表 24 のとおりであった。また、いずれかの投与群で3例以上に発現した副作用は、便秘（プラセボ/本剤群 10.0 % : 1/10 例、本剤継続群 3.6 % : 4/112 例）、肝機能異常（プラセボ/本剤群 0.0 % : 0/10 例、本剤継続群 2.7 % : 3/112 例）、外陰部膺カンジダ症（プラセボ/本剤群 10.0 % : 1/10 例、本剤継続群 2.7 % : 3/112 例）、体重減少（プラセボ/本剤群 0.0 % : 0/10 例、本剤継続群 5.4 % : 6/112 例）、頻尿（プラセボ/本剤群 10.0 % : 1/10 例、本剤継続群 6.3 % : 7/112 例）、陰部そう痒症（プラセボ/本剤群 10.0 % : 1/10 例、本剤継続群 2.7 % : 3/112 例）、上気道の炎症（プラセボ/本剤群 0.0 % : 0/10 例、本剤継続群 2.7 % : 3/112 例）であった。

表 24 いずれかの投与群で3例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（52 週）

有害事象名	プラセボ/本剤群 ^{a)} (n=10)	本剤継続群 (n=112)
有害事象全体	9 (90.0)	97 (86.6)
糖尿病性網膜症	0 (0.0)	4 (3.6)
腹部不快感	0 (0.0)	3 (2.7)
上腹部痛	0 (0.0)	3 (2.7)
口唇炎	0 (0.0)	3 (2.7)
便秘	2 (20.0)	8 (7.1)
齲歯	0 (0.0)	4 (3.6)
下痢	0 (0.0)	3 (2.7)
消化不良	0 (0.0)	5 (4.5)
胃炎	0 (0.0)	3 (2.7)
悪心	0 (0.0)	4 (3.6)
歯周病	1 (10.0)	4 (3.6)
嘔吐	0 (0.0)	4 (3.6)
口渇	0 (0.0)	3 (2.7)
肝機能異常	0 (0.0)	3 (2.7)
季節性アレルギー	0 (0.0)	4 (3.6)
気管支炎	0 (0.0)	6 (5.4)
膀胱炎	1 (10.0)	3 (2.7)
胃腸炎	0 (0.0)	3 (2.7)
鼻咽頭炎	2 (20.0)	39 (34.8)
爪真菌症	0 (0.0)	3 (2.7)
咽頭炎	0 (0.0)	5 (4.5)
外陰部膣カンジダ症	1 (10.0)	3 (2.7)
挫傷	0 (0.0)	3 (2.7)
体重減少	0 (0.0)	6 (5.4)
背部痛	1 (10.0)	8 (7.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	4 (3.6)
頭痛	0 (0.0)	8 (7.1)
不眠症	0 (0.0)	4 (3.6)
頻尿	1 (10.0)	7 (6.3)
陰部そう痒症	1 (10.0)	3 (2.7)
上気道の炎症	0 (0.0)	6 (5.4)
湿疹	0 (0.0)	4 (3.6)

発現例数（発現割合％） MedDRA/J ver. 12.1

a) 本剤投与開始後に発現した有害事象

なお、治療Ⅱ期については、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ/本剤群の1例（白内障）、本剤継続群の3例（硬膜下血腫/肝の悪性新生物、関節リウマチ、胃腸炎、各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤継続群の2例（硬膜下血腫、体重減少、各1例）に認められ、1例（体重減少）については副作用と判断された。

低血糖関連の有害事象は認められなかった。

尿路感染症関連の有害事象は、本剤継続群の2例（尿路感染、膀胱炎、各1例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

性器感染症関連の有害事象は、プラセボ/本剤群の2例（外陰部膣カンジダ症、カンジダ性亀頭炎、各1例）、本剤継続群3例（陰部そう痒症2例、外陰部膣カンジダ症1例）に認められ、いずれも副作用と判断された。

頻尿及び多尿関連の有害事象は、プラセボ/本剤群の1例（頻尿）、本剤継続群2例（頻尿、多尿、各1例）に認められ、いずれも副作用と判断された。

12誘導心電図について、1例（心電図T波逆転）に臨床的に重要な異常が認められた。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

5) ピオグリタゾン併用試験 (5.3.5.1-4 : CL-0107 試験<2010 年 9 月～2012 年 4 月>)

ピオグリタゾンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者⁷⁷ (目標被験者数 150 例、本剤群 100 例、プラセボ群 50 例) を対象に、本剤とピオグリタゾン併用時の有効性と安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、観察期 (4 週間のスクリーニング期と 2 週間の単盲検プラセボ投与期) 後に、治療 I 期 (二重盲検期) では、プラセボ又は本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に 24 週間経口投与とされた。治療 II 期では、治療 I 期 (二重盲検期) の投与 20 週の HbA1c が 8.0 %未満、かつ治療期開始時の HbA1c より低い被験者に対して、本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に 28 週間経口投与とされた。なお、増量基準⁷⁶に基づき、本剤 50 mg から 100 mg へ増量するとされた。ピオグリタゾンの用法・用量は、スクリーニング前 4 週以降一定とされた。

治療 I 期 (二重盲検期) では、総投与症例数 151 例⁷⁸ (プラセボ群 54 例、本剤群 97 例) が安全性解析対象集団及び FAS とされた。治療 I 期 (二重盲検期) を完了した 133 例 (プラセボ群 44 例、本剤群 89 例) のうち 84 例 (プラセボ群 15 例、本剤群 69 例) が治療 II 期に移行した。治療 II 期では、試験期間を通じて、本剤が 1 回以上投与され、本剤投与後の有効性データが得られた 112 例 (プラセボ/本剤群 15 例、本剤継続群 97 例) が安全性解析対象集団及び FAS とされ、治療 I 期 (二重盲検期) 及び II 期ともに FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は、治療 I 期 (二重盲検期) では 19 例であり、内訳はプラセボ群 10 例 (糖尿病の悪化 6 例、有害事象 1 例、同意の撤回 1 例、効果不十分 2 例)、本剤群 9 例 (糖尿病の悪化 1 例、有害事象 3 例、同意の撤回 3 例、観察継続不能 1 例、治験実施計画書からの逸脱 1 例) であり、治療 II 期では、3 例 (有害事象 1 例、同意の撤回 2 例) であった。本剤 100 mg に増量された被験者は治療 I 期 (二重盲検期) プラセボ群で 10 例、治療 I 期 (二重盲検期) 本剤群で 33 例であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースラインから治療 I 期 (二重盲検期) 最終時点の HbA1c 変化量は表 25 のとおりであり、本剤群のプラセボに対する優越性が示された ($p<0.001$ 、共分散分析モデル、有意水準両側 5 %)。

表 25 ベースラインから治療 I 期 (二重盲検期) 最終時点 (投与 24 週時又は中止時) の HbA1c 変化量 (FAS)

投与群	例数	ベースライン	治療 I 期 (二重盲検期) 最終時点	治療 I 期 (二重盲検期) 最終時点の変化量	群間差 [95 %信頼区間] a)	p 値 a)、b)
プラセボ群	54	7.99±0.638	8.20±1.051	0.21 ±0.799	-0.87 [-1.100, -0.646]	P<0.001
本剤群	97	7.84±0.666	7.21±0.750	-0.64±0.602		

単位：%、平均値±標準偏差

a) ベースラインの HbA1c を共変量、投与群を固定効果とした共分散分析モデル

b) 有意水準両側 5 %

主要評価項目の副次的な解析の一つである治療 I 期 (二重盲検期) 最終時点で HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は、プラセボ群で 0.0 % (0/54 例)、本剤群で 8.2 % (8/97 例) であった。

副次評価項目であるベースラインから治療 I 期 (二重盲検期) 最終時点の空腹時血糖値及び体重の変化量 (平均値±標準偏差) は、プラセボ群で 6.1±30.99 mg/dL 及び 0.51±2.186 kg、本剤群で -36.4±33.35 mg/dL 及び -2.29±2.050 kg であった。

⁷⁷ 主な選択基準：治験薬開始 2 週間前の BMI が 20.0 kg/m² 以上 45.0 kg/m² 以下、HbA1c が 7.0 %以上 9.5 %以下であり、スクリーニング時点で 4 週以上ピオグリタゾンを単独で一定用量服薬している 20 歳以上の患者 (他の経口血糖降下薬による治療を受けている場合は、中止後 4 週以降に観察期が開始された)

⁷⁸ 治験薬が処方された 152 例のうち、1 例は治験薬投与の有無が不明のため除外

ベースラインから治療期最終時点の HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ/本剤群で -0.45 ± 0.334 % (n=15)、本剤継続群で -0.74 ± 0.688 % (n=97) であり、HbA1c 変化量の推移は図 4 のとおりであった。

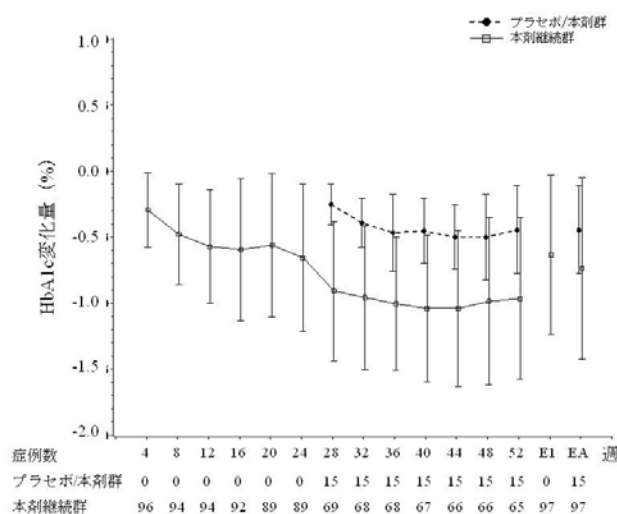


図 4 HbA1c 変化量 (%) の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)
E1：治療 1 期（二重盲検期）最終時点、EA：治療期最終時点

治療 1 期(二重盲検期)における安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 68.5 % (37/54 例)、本剤群 72.2 % (70/97 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 9.3 % (5/54 例)、本剤群 25.8 % (25/97 例) であった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象は、表 26 のとおりであった。また、いずれかの投与群で 3 例以上に発現した副作用は、口渇（プラセボ群 0.0 % : 0/54 例、本剤群 5.2 % : 5/97 例）、頻尿（プラセボ群 0.0 % : 0/54 例、本剤群 11.3 % : 11/97 例）、多尿（プラセボ群 0.0 % : 0/54 例、本剤群 3.1 % : 3/97 例）であった。

表 26 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）(24 週)

有害事象名	プラセボ群 (n=54)	本剤群 (n=97)
有害事象全体	37 (68.5)	70 (72.2)
齲歯	3 (5.6)	3 (3.1)
下痢	4 (7.4)	1 (1.0)
胃炎	0 (0.0)	3 (3.1)
口渇	0 (0.0)	5 (5.2)
鼻咽頭炎	10 (18.5)	25 (25.8)
挫傷	3 (5.6)	2 (2.1)
糖尿病	8 (14.8)	1 (1.0)
背部痛	0 (0.0)	3 (3.1)
頻尿	0 (0.0)	12 (12.4)
多尿	0 (0.0)	3 (3.1)
湿疹	0 (0.0)	4 (4.1)

発現例数（発現割合%） MedDRA/J ver. 12.1

死亡例は 1 例認められた⁷⁹。重篤な有害事象は、プラセボ群の 2 例（日光性角化症/ボーエン病、白内障手術、各 1 例）、本剤群の 1 例（鎖骨骨折）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 6 例（糖尿病 5 例、日光性角化症/ボーエン病 1 例）、本剤群 2 例（全身性そう痒症/尿路感染、糖尿病、各 1 例）に認められ、本剤群の 1 例（全身性そう痒症/尿路感染）については副作用と判断された。

⁷⁹ 津波による被害を受けた患者であり、治験薬投与の有無が不明のため安全性解析対象集団から除外された。

低血糖症関連の有害事象は、プラセボ群では認められなかったが、本剤群の 1/97 例に認められ、副作用と判断された。

尿路感染症関連の有害事象は、プラセボ群の 1/54 例（膀胱炎）、本剤群の 3/97 例（膀胱炎 2 例、尿路感染 1 例）に認められ、本剤群の 1 例（膀胱炎）を除き副作用と判断された。

性器感染症関連の有害事象は、プラセボ群では認められなかったが、本剤群の 2/97 例（陰部そう痒症、外陰部膣カンジダ症、各 1 例）に認められ、副作用と判断された。

頻尿及び多尿関連の有害事象は、プラセボ群では認められなかったが、本剤群の 13/97 例（頻尿 10 例、頻尿/多尿 2 例、多尿 1 例）に認められ、1 例（頻尿）を除き副作用と判断された。

12 誘導心電図について、臨床的に重要な異常は認められなかった。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

52 週投与における安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ/本剤群 73.3 % (11/15 例)、本剤継続群 81.4 % (79/97 例)、副作用の発現割合は、プラセボ/本剤群 6.7 % (1/15 例)、本剤継続群 30.9 % (30/97 例) であった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象は、表 27 のとおりであった。また、いずれかの投与群で 3 例以上に発現した副作用は、口渇（プラセボ/本剤群 0.0 % : 0/15 例、本剤継続群 5.2 % : 5/97 例）、頻尿（プラセボ/本剤群 6.7 % : 1/15 例、本剤継続群 11.3 % : 11/97 例）、多尿（プラセボ/本剤群 0.0 % : 0/15 例、本剤継続群 3.1 % : 3/97 例）であった。

表 27 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（52 週）

有害事象名	プラセボ/本剤群 ^{a)} (n=15)	本剤継続群 (n=97)
有害事象全体	11 (73.3)	79 (81.4)
糖尿病性網膜症	0 (0.0)	3 (3.1)
齲歯	1 (6.7)	4 (4.1)
下痢	1 (6.7)	3 (3.1)
胃炎	0 (0.0)	4 (4.1)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (3.1)
口渇	0 (0.0)	5 (5.2)
膀胱炎	0 (0.0)	3 (3.1)
インフルエンザ	0 (0.0)	3 (3.1)
鼻咽頭炎	4 (26.7)	34 (35.1)
挫傷	2 (13.3)	4 (4.1)
関節痛	0 (0.0)	6 (6.2)
背部痛	0 (0.0)	5 (5.2)
頻尿	1 (6.7)	12 (12.4)
多尿	0 (0.0)	3 (3.1)
陰部そう痒症	0 (0.0)	3 (3.1)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	4 (4.1)
湿疹	0 (0.0)	6 (6.2)

発現例数（発現割合%） MedDRA/J ver. 12.1

a) 本剤投与開始後に発現した有害事象

なお、治療 II 期については、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ/本剤群の 1 例（挫傷/肩回旋筋腱板症候群）、本剤継続群の 2 例（多発骨折、腎盂腎炎、各 1 例）に認められ、本剤継続群の 1 例（腎盂腎炎）については副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤継続群の 1 例（腎盂腎炎）に認められ、副作用と判断された。

低血糖症関連の有害事象は認められなかった。

尿路感染症関連の有害事象は、本剤継続群の 1 例（細菌尿/膀胱炎/腎盂腎炎）に認められ、副作用と判断された。

性器感染症関連の有害事象は、プラセボ/本剤群の 1 例（外陰部膣カンジダ症）、本剤継続群の 2 例（陰部そう痒症、外陰部膣カンジダ症、各 1 例）に認められ、本剤継続群の 2 例は副作用と判断された。

頻尿及び多尿関連の有害事象は、プラセボ/本剤群の 1 例（頻尿）に認められ、副作用と判断された。

12 誘導心電図について、1 例（洞性頻脈）に臨床的に重要な異常が認められた。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

6) スルホニルウレア剤併用試験 (5.3.5.1-5 : CL-0109 試験<2010 年 9 月～2012 年 4 月>)

スルホニルウレア剤（以下、「SU 剤」）で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者⁸⁰（目標被験者数 225 例、本剤群 150 例、プラセボ群 75 例）を対象に、本剤と SU 剤併用時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、観察期（4 週間のスクリーニング期と 2 週間の単盲検プラセボ投与期）後に、治療 I 期（二重盲検期）では、プラセボ又は本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に 24 週間経口投与とされた。治療 II 期では、治療 I 期（二重盲検期）の投与 20 週の HbA1c が 8.0 %未満、かつ治療期開始時の HbA1c より低い被験者に対して、本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に 28 週間経口投与とされた。なお、増量基準⁷⁶に基づき、本剤 50 mg から 100 mg へ増量するとされた。SU 剤の用法・用量は、スクリーニング前 4 週以降一定とされた。

治療 I 期（二重盲検期）では、総投与症例数 242 例⁸¹（プラセボ群 76 例、本剤群 166 例）が安全性解析対象集団とされ、このうち、治験薬投与後の有効性データが得られなかった 2 例を除いた 240 例（プラセボ群 75 例、本剤群 165 例）が FAS とされた。治療 I 期（二重盲検期）を完了した 212 例（プラセボ群 57 例、本剤群 155 例）のうち 141 例（プラセボ群 13 例、本剤群 128 例）が治療 II 期に移行した。治療 II 期では、試験期間を通じて、本剤が 1 回以上投与された 179 例（プラセボ/本剤群 13 例、本剤継続群 166 例）が安全性解析対象集団とされ、本剤投与後の有効性データのなかった 1 例を除いた 178 例（プラセボ/本剤群 13 例、本剤継続群 165 例）が FAS とされ、治療 I 期（二重盲検期）及び II 期ともに FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は、治療 I 期（二重盲検期）では 31 例であり、内訳はプラセボ群 20 例（有害事象 4 例、糖尿病の悪化 8 例、効果不十分 5 例、同意の撤回 2 例、その他 1 例）、本剤群 11 例（有害事象 6 例、糖尿病の悪化 1 例、同意の撤回 2 例、その他 1 例、観察継続不能 1 例）であり、治療 II 期では 10 例（有害事象 7 例、効果不十分 1 例、同意の撤回 1 例、その他 1 例）であった。本剤 100 mg に増量された被験者は治療 I 期（二重盲検期）プラセボ群で 7 例、治療 I 期（二重盲検期）本剤群で 71 例であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースラインから治療 I 期（二重盲検期）最終時点の HbA1c 変化量は表 28 のとおりであり、本剤群のプラセボに対する優越性が示された ($p<0.001$ 、共分散分析モデル、有意水準両側 5 %)。

⁸⁰ 主な選択基準：治験薬開始 2 週間前の BMI が 20.0 kg/m² 以上 45.0 kg/m² 以下、空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上、HbA1c が 7.0 %以上 9.5 %以下であり、スクリーニング時点で 4 週以上 SU 剤（グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドのいずれか 1 剤）を単独で一定用量服薬している 20 歳以上の患者（他の経口血糖降下薬による治療を受けている場合は、中止後 4 週以降に観察期が開始された）

⁸¹ 治験薬が処方された 243 例のうち、1 例は治験薬投与の有無が不明のため除外

表 28 ベースラインから治療 I 期（二重盲検期）最終時点（投与 24 週時又は中止時）の HbA1c 変化量（FAS）

投与群	例数	ベースライン	治療 I 期（二重盲検期）最終時点	治療 I 期（二重盲検期）最終時点の変化量	群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}	p 値 ^{a), b)}
プラセボ群	75	7.94±0.727	8.26±1.106	0.32 ±0.954	-1.14 [-1.340, -0.932]	p<0.001
本剤群	165	7.98±0.641	7.14±0.671	-0.83±0.715		

単位：%、平均値±標準偏差

a) ベースラインの HbA1c を共変量、投与群を固定効果とした共分散分析モデル

b) 有意水準両側 5 %

主要評価項目の副次的な解析の一つである治療 I 期（二重盲検期）最終時点の HbA1c が 6.5 % 未満に達した被験者の割合は、プラセボ群で 5.3 %（4/75 例）、本剤群で 13.3 %（22/165 例）であった。

副次評価項目であるベースラインから治療 I 期（二重盲検期）最終時点の空腹時血糖値及び体重の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で -1.0±40.20 mg/dL 及び -0.88±1.785kg、本剤群で -41.4±30.80 mg/dL 及び -2.33±2.154 kg であった。

ベースラインから治療期最終時点の HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ/本剤群で -0.61±0.482 %（n=13）、本剤継続群で -0.84±0.712 %（n=165）であり、HbA1c 変化量の推移は図 5 のとおりであった。

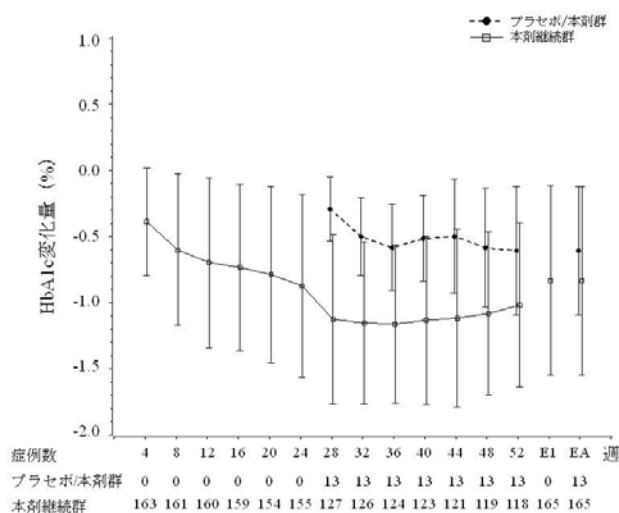


図 5 HbA1c 変化量 (%) の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)

E1：治療 I 期（二重盲検期）最終時点、EA：治療期最終時点

治療 I 期（二重盲検期）における安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 61.8 %（47/76 例）、本剤群 75.9 %（126/166 例）、副作用の発現割合は、プラセボ群 23.7 %（18/76 例）、本剤群 23.5 %（39/166 例）であった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象は、表 29 のとおりであった。また、いずれかの投与群で 3 例以上に発現した副作用は、便秘（プラセボ群 1.3 %：1/76 例、本剤群 2.4 %：4/166 例）、口渇（プラセボ群 1.3 %：1/76 例、本剤群 6.0 %：10/166 例）、膀胱炎（プラセボ群 3.9 %：3/76 例、本剤群 0.6 %：1/166 例）、β2 ミクログロブリン増加（プラセボ群 0.0 %：0/76 例、本剤群 1.8 %：3/166 例）、糖尿病（プラセボ群 3.9 %：3/76 例、本剤群 0.0 %：0/166 例）、頻尿（プラセボ群 1.3 %：1/76 例、本剤群 8.4 %：14/166 例）、多尿（プラセボ群 1.3 %：1/76 例、本剤群 3.0 %：5/166 例）であった。

表 29 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（24 週）

有害事象名	プラセボ群 (n=76)	本剤群 (n=166)
有害事象全体	47 (61.8)	126 (75.9)
糖尿病性網膜症	1 (1.3)	3 (1.8)
上腹部痛	3 (3.9)	5 (3.0)
便秘	1 (1.3)	9 (5.4)
齲歯	0 (0.0)	5 (3.0)
下痢	2 (2.6)	7 (4.2)
胃炎	2 (2.6)	3 (1.8)
口内炎	0 (0.0)	7 (4.2)
倦怠感	3 (3.9)	1 (0.6)
口渇	1 (1.3)	12 (7.2)
気管支炎	1 (1.3)	3 (1.8)
膀胱炎	3 (3.9)	1 (0.6)
胃腸炎	1 (1.3)	4 (2.4)
インフルエンザ	0 (0.0)	4 (2.4)
鼻咽頭炎	18 (23.7)	45 (27.1)
咽頭炎	1 (1.3)	3 (1.8)
尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加	0 (0.0)	3 (1.8)
糖尿病	15 (19.7)	1 (0.6)
背部痛	0 (0.0)	3 (1.8)
椎間板突出	0 (0.0)	3 (1.8)
筋骨格硬直	3 (3.9)	0 (0.0)
頸腕症候群	0 (0.0)	3 (1.8)
頻尿	1 (1.3)	14 (8.4)
多尿	1 (1.3)	5 (3.0)
上気道の炎症	2 (2.6)	3 (1.8)
湿疹	1 (1.3)	3 (1.8)

発現例数（発現割合％） MedDRA/J ver. 12.1

死亡例は 1 例認められた⁸²。重篤な有害事象は、プラセボ群の 3 例（胃ポリープ、視床梗塞、糖尿病、各 1 例）、本剤群の 6 例（脊柱管狭窄症、増殖性網膜症、椎間板突出、パーキンソン病、骨髓炎/皮下組織膿瘍/過角化、特発性血小板減少性紫斑病⁸³、各 1 例）に認められたが、視床梗塞を除いて、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 11 例（糖尿病 8 例、胃ポリープ、視床梗塞、腹部不快感/陰部そう痒症、各 1 例）、本剤群の 12 例（脊柱管狭窄症、過角化、口渇/胸部不快感/多尿/頻尿、健忘、増殖性網膜症、糖尿病、メニエール病、低血糖症、アルコール性肝疾患⁸⁴、特発性血小板減少性紫斑病⁸⁴、鉄欠乏性貧血⁸⁴、パーキンソン病、各 1 例）に認められ、プラセボ群の 3 例（陰部そう痒症、糖尿病、視床梗塞、各 1 例）、本剤群の 3 例（口渇/胸部不快感/多尿/頻尿、メニエール病、鉄欠乏性貧血、各 1 例）については副作用と判断された。

低血糖症関連の有害事象は、プラセボ群の 1/76 例、本剤群の 2/166 例に認められ、本剤群の 1 例を除き副作用と判断された。

尿路感染症関連の有害事象は、プラセボ群の 3/76 例（いずれも膀胱炎）、本剤群の 2/166 例（膀胱炎、前立腺炎、各 1 例）に認められ、いずれも副作用と判断された。

性器感染症関連の有害事象は、プラセボ群の 3/76 例（陰部そう痒症、子宮頸管炎、亀頭包皮炎、各 1 例）、本剤群の 1/166 例（細菌性膣炎）に認められ、プラセボ群の 2 例（陰部そう痒症、亀頭包皮炎、各 1 例）については副作用と判断された。

⁸² 自然災害による被害を受けた患者であり、治験薬投与の有無が不明のため安全性解析対象集団から除外された。

⁸³ 治療Ⅱ期に重篤な有害事象と判断された。

⁸⁴ 治療Ⅰ期に発現し、治療Ⅱ期に中止した。

頻尿及び多尿関連の有害事象は、プラセボ群の 2/76 例（頻尿、多尿、各 1 例）、本剤群の 16/166 例（頻尿 10 例、頻尿/多尿 4 例、夜間頻尿、多尿、各 1 例）に認められ、本剤群の 1 例（夜間頻尿）を除き副作用と判断された。

12 誘導心電図について、本剤群の 1/166 例（心電図 2 相性 T 波）で臨床的に重要な異常が認められた。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

52 週投与における安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ/本剤群 76.9 % (10/13 例)、本剤継続群 86.7 % (144/166 例)、副作用の発現割合は、プラセボ/本剤群 23.1 % (3/13 例)、本剤継続群 31.3 % (52/166 例) であった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象は、表 30 のとおりであった。また、いずれかの投与群で 3 例以上に発現した副作用は、便秘（プラセボ/本剤群 7.7 % : 1/13 例、本剤継続群 3.6 % : 6/166 例）、口渇（プラセボ/本剤群 0.0 % : 0/13 例、本剤継続群 6.0 % : 10/166 例）、膀胱炎（プラセボ/本剤群 0.0 % : 0/13 例、本剤継続群 2.4 % : 4/166 例）、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加（プラセボ/本剤群 0.0 % : 0/13 例、本剤継続群 2.4 % : 4/166 例）、体重減少（プラセボ/本剤群 0.0 % : 0/13 例、本剤継続群 2.4 % : 4/166 例）、頻尿（プラセボ/本剤群 0.0 % : 0/13 例、本剤継続群 9.0 % : 15/166 例）、多尿（プラセボ/本剤群 0.0 % : 0/13 例、本剤継続群 3.0 % : 5/166 例）であった。

表 30 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（52 週）

有害事象名	プラセボ/本剤群 (n=13) ^{a)}	本剤継続群 (n=166)
有害事象全体	10 (76.9)	144 (86.7)
結膜炎	0 (0.0)	3 (1.8)
糖尿病性網膜症	0 (0.0)	6 (3.6)
腹部不快感	0 (0.0)	3 (1.8)
上腹部痛	0 (0.0)	7 (4.2)
便秘	2 (15.4)	14 (8.4)
齲歯	0 (0.0)	7 (4.2)
下痢	0 (0.0)	8 (4.8)
胃炎	0 (0.0)	5 (3.0)
歯肉炎	0 (0.0)	3 (1.8)
歯周炎	0 (0.0)	4 (2.4)
口内炎	0 (0.0)	8 (4.8)
歯痛	0 (0.0)	3 (1.8)
口渇	0 (0.0)	12 (7.2)
脂肪肝	0 (0.0)	3 (1.8)
気管支炎	0 (0.0)	5 (3.0)
膀胱炎	0 (0.0)	4 (2.4)
胃腸炎	1 (7.7)	8 (4.8)
帯状疱疹	0 (0.0)	4 (2.4)
麦粒腫	0 (0.0)	5 (3.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	5 (3.0)
鼻咽頭炎	4 (30.8)	64 (38.6)
咽頭炎	0 (0.0)	5 (3.0)
挫傷	0 (0.0)	3 (1.8)
歯芽破折	0 (0.0)	3 (1.8)
尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加	1 (7.7)	5 (3.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	3 (1.8)
体重減少	0 (0.0)	4 (2.4)
低血糖症	0 (0.0)	3 (1.8)
関節痛	0 (0.0)	3 (1.8)
背部痛	1 (7.7)	6 (3.6)
筋肉痛	0 (0.0)	5 (3.0)
弾発指	0 (0.0)	3 (1.8)
頸腕症候群	0 (0.0)	4 (2.4)

表 30 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（52 週）（続き）

有害事象名	プラセボ/本剤群 (n=13) ^{a)}	本剤継続群 (n=166)
浮動性めまい	0 (0.0)	4 (2.4)
感覚鈍麻	1 (7.7)	3 (1.8)
不眠症	0 (0.0)	3 (1.8)
頻尿	0 (0.0)	15 (9.0)
多尿	0 (0.0)	5 (3.0)
上気道の炎症	1 (7.7)	7 (4.2)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	5 (3.0)
湿疹	0 (0.0)	8 (4.8)

発現例数（発現割合％） MedDRA/J ver. 12.1

a) 本剤投与開始後に発現した有害事象

なお、治療 II 期については、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤継続群の 6 例（狭心症、前立腺癌、ラクナ梗塞、結腸ポリープ、腸炎/マロリー・ワイス症候群、半月板障害/靱帯断裂、各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤継続群の 4 例（狭心症、腸炎/マロリー・ワイス症候群、ラクナ梗塞、良性前立腺肥大症、各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

低血糖症関連の有害事象は、本剤継続群の 5 例に認められ、1 例を除き副作用と判断された。

尿路感染症関連の有害事象は、プラセボ/本剤群の 1 例（尿道炎）、本剤継続群の 3 例（いずれも膀胱炎）に認められ、いずれも副作用と判断された。

性器感染症関連の有害事象は、本剤継続群の 2 例（外陰部膣カンジダ症、亀頭包皮皮炎、各 1 例）に認められ、1 例（外陰部膣カンジダ症）については副作用と判断された。

頻尿及び多尿関連の有害事象は、本剤継続群の 1 例（頻尿）に認められ、副作用と判断された。

12 誘導心電図について、本剤継続群の 2 例（心電図 2 相性 T 波、狭心症/頻脈、各 1 例）で臨床的に重要な異常が認められた。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7) α -グルコシダーゼ阻害剤併用試験（5.3.5.2-1：CL-0108 試験＜2010 年 10 月～2012 年 5 月＞）

α -グルコシダーゼ阻害剤（以下、「 α -GI」）で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者⁸⁵（目標被験者数本剤群 100 例）を対象に、本剤と α -GI 併用時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照長期投与試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に 52 週間経口投与とされた。治療期開始時及び投与 16 週の HbA1c に基づき⁷³、投与 20 週に本剤 50 mg から 100 mg へ増量するとされた。 α -GI の用法・用量は、観察期開始時前 4 週以降一定とされた。

総投与症例数 113 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 26 例（選択・除外基準抵触 2 例、有害事象 10 例、効果不十分 1 例、同意の撤回 2 例、観察継続不能 1 例、その他 10 例）であった。本剤 100 mg に増量された被験者は 42 例であった。

有効性について、FAS におけるベースライン（治療期開始時）から投与 20 週（LOCF）の HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、 -0.72 ± 0.614 %（n=109）であった。HbA1c 変化量の推移は、図 6 のとおりであった。

⁸⁵ 主な選択基準：治験薬開始 2 週間前の BMI が 20.0 kg/m² 以上 45.0 kg/m² 以下、HbA1c が 6.5 % 以上 9.5 % 以下であり、スクリーニング時点で 4 週以上 α -GI を単独で一定用量服薬している 20 歳以上の患者（他の経口血糖降下薬による治療を受けている場合は、中止後 4 週以降に観察期が開始された）

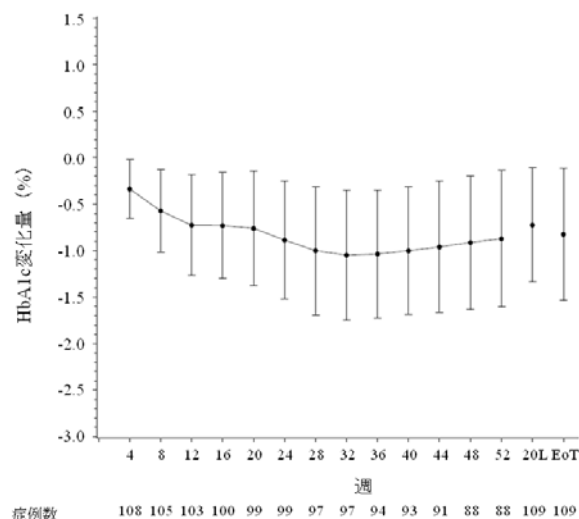


図 6 HbA1c 変化量 (%) の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)
20L : 投与 20 週 (LOCF) 、EoT : 治療期最終時点

治療期最終時点で HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は、42.2 % (46/109 例) であった。ベースラインから治療期最終時点の空腹時血糖値及び体重の変化量 (平均値±標準偏差) は、 -35.7 ± 29.95 mg/dL (n=109) 及び -2.78 ± 2.321 kg (n=113) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は全体で 77.0 % (87/113 例)、副作用の発現割合は 33.6 % (38/113 例) であった。全体で 3 例以上に発現した有害事象は、表 31 のとおりであった。また、全体で 3 例以上に発現した副作用は、便秘 (2.7 % : 3/113 例)、口渴 (6.2 % : 7/113 例)、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加 (3.5 % : 4/113 例)、体重減少 (4.4 % : 5/113 例)、頻尿 (8.8 % : 10/113 例) であった。

表 31 全体で 3 例以上に発現した有害事象 (安全性解析対照集団)

有害事象名	有害事象 (n=113)
有害事象全体	87 (77.0)
便秘	6 (5.3)
齲歯	4 (3.5)
下痢	4 (3.5)
逆流性食道炎	3 (2.7)
口内炎	5 (4.4)
口渴	8 (7.1)
気管支炎	3 (2.7)
胃腸炎	4 (3.5)
鼻咽頭炎	46 (40.7)
尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加	4 (3.5)
体重減少	5 (4.4)
関節痛	5 (4.4)
背部痛	7 (6.2)
頻尿	10 (8.8)
上気道の炎症	5 (4.4)
湿疹	5 (4.4)

発現例数 (発現割合%) MedDRA/J ver. 12.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、12 例 (急性心筋梗塞、鼠径ヘルニア、腎盂腎炎/尿管結石、疼痛、前立腺特異性抗原増加、胃癌第 0 期、アニサキス症、椎間板突出、带状疱疹、前立腺癌、胆管癌、腎結石症、各 1 例) に認められ、4 例 (急性心筋梗塞、疼痛、腎盂腎炎/尿管結石、腎結石症、各 1 例) については副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 10 例 (発疹、薬疹、急性心筋梗塞、体重減少、腎盂腎炎/尿管結石/水腎症、疼痛、胃癌第 0 期、椎

間板突出、前立腺癌、胆管癌、各 1 例)に認められ、6 例(発疹、薬疹、急性心筋梗塞、体重減少、腎盂腎炎/尿管結石/水腎症、疼痛、各 1 例)については副作用と判断された。

低血糖症関連の有害事象は認められなかった。

尿路感染症関連の有害事象は、2/113 例(腎盂腎炎、膀胱炎、各 1 例)に認められ、いずれも副作用と判断された。

性器感染症関連の有害事象は、3/113 例(陰部そう痒症 2 例、外陰部膺カンジダ症 1 例)に認められ、いずれも副作用と判断された。

頻尿及び多尿関連の有害事象は、10/113 例(頻尿 9 例、頻尿/多尿 1 例)に認められ、いずれも副作用と判断された。

12 誘導心電図について、1/113 例(ST 上昇)に臨床的に重要な異常が認められ、重篤な有害事象と判断された。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

8) ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤併用試験 (5.3.5.2-2 : CL-0110 試験<2010 年 10 月~2012 年 6 月>)

ジペプチジルペプチダーゼ-4 (以下、「DPP-4」) 阻害剤で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者⁸⁶ (目標被験者数本剤群 100 例) を対象に、本剤と DPP-4 阻害剤併用時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照長期投与試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に 52 週間経口投与とされた。治療期開始時及び投与 16 週の HbA1c に基づき⁷³、投与 20 週に本剤 50 mg から 100 mg へ増量するとされた。DPP-4 阻害剤の用法・用量は、観察期開始時前 4 週以降一定とされた。

総投与症例数 106 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 13 例(有害事象 6 例、同意撤回 6 例、その他 1 例)であった。本剤 100 mg に増量された被験者は 35 例であった。

有効性について、FAS におけるベースライン(治療期開始時)から投与 20 週(LOCF)の HbA1c 変化量(平均値±標準偏差)は、 $-0.75 \pm 0.596\%$ (n=105)であった。HbA1c 変化量の推移は、図 7 のとおりであった。

⁸⁶ 主な選択基準：治療開始 2 週間前の BMI が 20.0 kg/m^2 以上 45.0 kg/m^2 以下、HbA1c が 6.5 %以上 9.5 %以下であり、スクリーニング時点で 4 週以上 DPP-4 阻害剤を単独で一定用量服薬している 20 歳以上の患者(他の経口血糖降下薬による治療を受けている場合は、中止後 4 週以降に観察期が開始された)

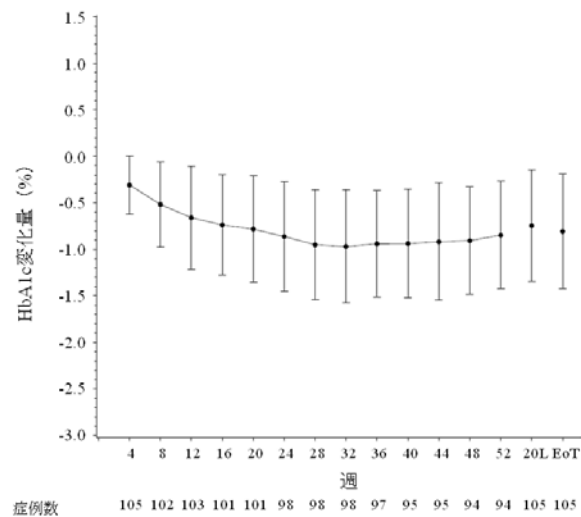


図 7 HbA1c 変化量 (%) の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)
20L：投与 20 週 (LOCF)、EoT：治療期最終時点

治療期最終時点で HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は、43.8 % (46/105 例) であった。ベースラインから治療期最終時点の空腹時血糖値及び体重の変化量 (平均値±標準偏差) は、 -34.1 ± 27.55 mg/dL (n=106) 及び -2.70 ± 2.427 kg (n=106) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は全体で 83.0 % (88/106 例)、副作用の発現割合は 43.4 % (46/106 例) であった。全体で 3 例以上に発現した有害事象は、表 32 のとおりであった。また、全体で 3 例以上に発現した副作用は、便秘 (3.8 % : 4/106 例)、口渇 (4.7 % : 5/106 例)、鼻咽頭炎 (2.8 % : 3/106 例)、頭痛 (2.8 % : 3/106 例)、頻尿 (15.1 % : 16/106 例) であった。

表 32 全体で 3 例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	有害事象 (n=106)
有害事象全体	88 (83.0)
眼精疲労	3 (2.8)
結膜炎	3 (2.8)
便秘	7 (6.6)
齲齒	3 (2.8)
下痢	3 (2.8)
歯周炎	4 (3.8)
歯痛	3 (2.8)
末梢性浮腫	3 (2.8)
口渇	5 (4.7)
脂肪肝	3 (2.8)
鼻咽頭炎	52 (49.1)
足部白癬	3 (2.8)
関節捻挫	4 (3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.8)
体重減少	3 (2.8)
関節痛	4 (3.8)
背部痛	10 (9.4)
筋肉痛	3 (2.8)
関節周囲炎	6 (5.7)
筋骨格硬直	3 (2.8)
頭痛	5 (4.7)
感覚鈍麻	4 (3.8)
不眠症	4 (3.8)
頻尿	17 (16.0)
アレルギー性鼻炎	3 (2.8)

発現例数 (発現割合%) MedDRA/J ver. 12.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、5 例（腎障害、胸部不快感、イレウス、腱断裂、肋骨骨折/脛骨骨折/腓骨骨折/外傷性肝損傷/深部静脈血栓症、各 1 例）に認められ、1 例（腎障害）については副作用と判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、6 例（筋肉痛、脈絡膜の良性新生物、体重減少、排尿困難、腎障害、多発性外傷/肋骨骨折/脛骨骨折/腓骨骨折/外傷性肝損傷、各 1 例）に認められ、3 例（体重減少、排尿困難、腎障害、各 1 例）については副作用と判断された。

低血糖症関連の有害事象は、1/106 例に認められ、副作用と判断された。

尿路感染症関連の有害事象は、1/106 例（尿道炎）に認められ、副作用と判断された。

性器感染症関連の有害事象は認められなかった。

頻尿及び多尿関連の有害事象は、19/106 例（頻尿 16 例、頻尿/多尿、夜間頻尿、多尿、各 1 例）に認められ、1 例（頻尿）を除き副作用と判断された。

12 誘導心電図について、1/106 例（心房細動）に臨床的に重要な異常が認められ、有害事象と判断された。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

9) ナテグリニド併用試験（5.3.5.2-3：CL-0111 試験＜2011 年 1 月～2012 年 10 月＞）

ナテグリニドで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者⁸⁷（目標被験者数本剤群 100 例）を対象に、本剤とナテグリニド併用時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照長期投与試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に 52 週間経口投与とされた。治療期開始時及び投与 16 週の HbA1c に基づき⁷³、投与 20 週に本剤 50 mg から 100 mg へ増量するとされた。ナテグリニドの用法・用量は、観察期開始時前 4 週以降一定とされた。

総投与症例数 122 例全例が安全性解析対照集団とされ、治験薬投与後の有効性データのなかった 2 例を除いた 120 例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 18 例（有害事象 8 例、効果不十分 2 例、糖尿病の悪化 1 例、同意の撤回 2 例、治験実施計画書からの逸脱 2 例、その他 3 例）であった。本剤 100 mg に増量された被験者は 47 例であった。

有効性について、FAS におけるベースライン（治療期開始時）から投与 20 週（LOCF）の HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、 $-0.78 \pm 0.662\%$ （ $n=118$ ）であった。HbA1c 変化量の推移は、図 8 のとおりであった。

⁸⁷ 主な選択基準：治験薬開始 2 週間前の BMI が 20.0 kg/m^2 以上 45.0 kg/m^2 以下、HbA1c が 6.5 %以上 9.5 %以下であり、スクリーニング時点で 4 週以上ナテグリニドを単独で一定用量服薬している 20 歳以上の患者（他の経口血糖降下薬による治療を受けている場合は、中止後 4 週以降に観察期が開始された）

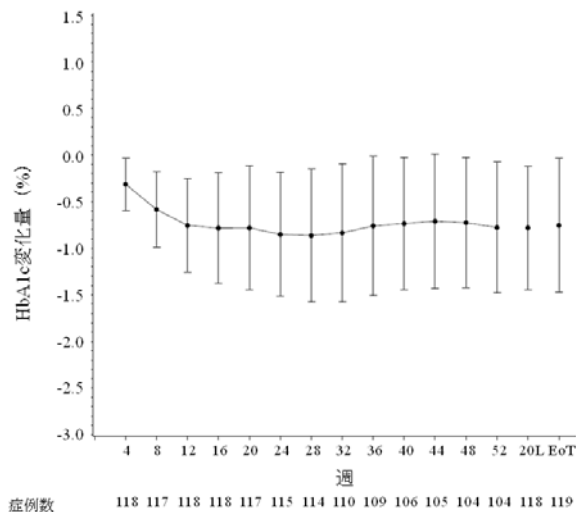


図 8 HbA1c 変化量 (%) の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)
20L：投与 20 週 (LOCF)、EoT：治療期最終時点

治療期最終時点で HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は、30.5 % (36/118 例) であった。ベースラインから治療期最終時点の空腹時血糖値及び体重の変化量 (平均値±標準偏差) は、 -31.1 ± 33.27 mg/dL (n=120) 及び -2.41 ± 2.538 kg (n=120) であった。安全性について、有害事象の発現割合は全体で 86.9 % (106/122 例)、副作用の発現割合は 28.7 % (35/122 例) であった。全体で 3 例以上に発現した有害事象は、表 33 のとおりであった。また、全体で 3 例以上に発現した副作用は口渇 (5.7 % : 7/122 例)、頻尿 (5.7 % : 7/122 例)、多尿 (2.5 % : 3/122 例)、陰部そう痒症 (2.5 % : 3/122 例) であった。

表 33 全体で 3 例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象名	有害事象 (n=122)
有害事象全体	106 (86.9)
白内障	4 (3.3)
便秘	5 (4.1)
齲歯	4 (3.3)
下痢	5 (4.1)
胃炎	3 (2.5)
逆流性食道炎	3 (2.5)
口内炎	3 (2.5)
歯痛	4 (3.3)
口渇	8 (6.6)
気管支炎	9 (7.4)
胃腸炎	3 (2.5)
鼻咽頭炎	42 (34.4)
咽頭炎	3 (2.5)
挫傷	8 (6.6)
尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加	4 (3.3)
血中トリグリセリド増加	3 (2.5)
脂質異常症	4 (3.3)
背部痛	8 (6.6)
筋肉痛	4 (3.3)
四肢痛	4 (3.3)
筋骨格硬直	3 (2.5)
浮動性めまい	4 (3.3)
頻尿	9 (7.4)
多尿	3 (2.5)
陰部そう痒症	3 (2.5)
アレルギー性鼻炎	3 (2.5)
湿疹	5 (4.1)

表 33 全体で 3 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

有害事象名	有害事象 (n=122)
発疹	3 (2.5)
蕁麻疹	4 (3.3)

発現例数（発現割合％） MedDRA/J ver. 12.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、9 例（狭心症 2 例 3 件、非小細胞肺癌、上腕骨骨折、大腿骨頸部骨折、前立腺癌、胃癌、ラクナ梗塞、食道癌、各 1 例）に認められ、1 例（前立腺癌）は副作用とされた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、9 例（蕁麻疹 2 例、陰部そう痒症、非小細胞肺癌、上腕骨骨折、大腿骨頸部骨折、前立腺癌、糖尿病、頻尿、各 1 例）に認められ、5 例（蕁麻疹 2 例、頻尿、陰部そう痒症、前立腺癌、各 1 例）については副作用と判断された。

低血糖症関連の有害事象は、5/122 例に認められ、3 例については副作用と判断された。

尿路感染症関連の有害事象は、3/122 例（膀胱炎 2 例、非感染性膀胱炎 1 例）に認められ、2 例（膀胱炎、非感染性膀胱炎、各 1 例）については副作用と判断された。

性器感染症関連の有害事象は、2/122 例（股部白癬、外陰部膣カンジダ症、各 1 例）に認められ、1 例（外陰部膣カンジダ症）については副作用と判断された。

頻尿及び多尿関連の有害事象は、12/122 例（頻尿 8 例、多尿 2 例、夜間頻尿、頻尿/多尿、各 1 例）に認められ、10 例（頻尿 6 例、多尿 2 例、夜間頻尿、頻尿/多尿、各 1 例）については副作用と判断された。

12 誘導心電図について、1/122 例（右軸偏位/左脚後枝ヘミブロック）に臨床的に意義のある異常が認められたが、治験薬投与開始前にも認められていたため、有害事象と判断されなかった。

バイタルサインについて、血圧は収縮期圧及び拡張期圧の平均値がやや低下したが脈拍の平均値には明らかな変化はなかった。

10) 腎機能低下患者試験（5.3.5.1-6：CL-0072 試験＜2011 年 1 月～2012 年 11 月＞）

軽度から中等度の腎機能低下を伴う日本人 2 型糖尿病患者⁸⁸（目標被験者数 150 例、本剤群 100 例、プラセボ群 50 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性、並びにそれらに対する腎機能の影響を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。なお、腎機能低下の重症度（軽度、中等度）を割付因子とした層別割付が実施された。

用法・用量は、観察期（4 週間のスクリーニング期と 2 週間の単盲検プラセボ投与期）後に、治療Ⅰ期（二重盲検期）では、プラセボ又は本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に 24 週間経口投与とされた。治療Ⅱ期では、本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前に 28 週間経口投与とされた。なお、増量基準⁸⁹に基づき、本剤 50 mg から 100 mg へ増量するとされた。経口血糖降下薬（ α -GI、SU 剤、ピオグリタゾン）の用法・用量は、スクリーニング前 12 週以降一定とされた。

治療Ⅰ期（二重盲検期）では、総投与例数 165 例（プラセボ群 46 例、本剤群 119 例）全例が安全性解析対象集団とされ、このうち治験薬投与後の有効性データが得られなかった 1 例を除いた 164 例（プラセボ 46 例、本剤群 118 例）が FAS とされた。治療Ⅰ期（二重盲検期）を完了した 149 例（プラセボ 42 例、本剤群 107 例）のうち 143 例（プラセボ群 41 例、本剤群 102 例）が治療Ⅱ

⁸⁸ 主な選択基準：治験薬開始 2 週間前の BMI が 20.0 kg/m² 以上 45.0 kg/m² 以下、HbA1c が 6.5 % 以上 8.5 % 以下であり、スクリーニング時点で 12 週以上食事・運動療法のみ又は経口血糖降下薬 1 剤（ α -GI、SU 剤、ピオグリタゾン）を一定用量服薬している 20 歳以上 75 歳未満の患者

⁸⁹ 増量基準：治療期開始時の HbA1c が 7.0 % 以上かつ投与 20 週の HbA1c が 7.0 % 以上又は開始時において HbA1c が 7.0 % 未満かつ投与 20 週の HbA1c が 6.5 % 以上で、安全性に問題がないと治験担当医師が判断した場合

期に移行した。治療Ⅱ期では、試験期間を通じて、本剤が1回以上投与された160例（プラセボ/本剤群41例、本剤継続群119例）が安全性解析対象集団とされ、本剤投与後の有効性データのなかった1例を除いた159例（プラセボ/本剤群41例、本剤継続群118例）がFASとされ、治療Ⅰ期（二重盲検期）及びⅡ期ともにFASが主たる有効性解析対象集団とされた。試験中止例は、治療Ⅰ期（二重盲検期）では16例であり、内訳はプラセボ群4例（有害事象3例、対象疾患の悪化1例）、本剤群12例（選択基準逸脱又は除外基準抵触1例、有害事象9例、効果不十分1例、その他1例）であり、治療Ⅱ期では13例（有害事象9例、対象疾患の悪化1例、同意の撤回3例）であった。本剤100 mgに増量された被験者は治療Ⅰ期（二重盲検期）プラセボ群で26例、治療Ⅰ期（二重盲検期）本剤群で34例であった。

有効性について、FASにおけるベースラインから治療Ⅰ期（二重盲検期）最終時点のHbA1c変化量は表34のとおりであった。

表34 ベースラインから治療Ⅰ期（二重盲検期）最終時点（投与24週時又は中止時）のHbA1c変化量（FAS）

	投与群	例数	ベースライン	治療Ⅰ期（二重盲検期）最終時点	治療Ⅰ期（二重盲検期）最終時点の変化量	群間差 [95%信頼区間]
全体	プラセボ群	46	7.12±0.536	6.95±0.671	-0.17±0.516	-0.25 [-0.414, -0.082] ^{a)}
	本剤群	118	7.12±0.550	6.70±0.659	-0.42±0.510	
軽度腎機能障害	プラセボ群	23	7.17±0.523	6.92±0.618	-0.26±0.522	-0.35 [-0.545, -0.153] ^{b)}
	本剤群	60	7.05±0.485	6.49±0.462	-0.56±0.397	
中等度腎機能障害	プラセボ群	23	7.07±0.554	6.97±0.732	-0.09±0.507	-0.17 [-0.448, 0.099] ^{b)}
	本剤群	58	7.19±0.605	6.91±0.762	-0.28±0.575	

単位：％、平均値±標準偏差

軽度腎機能障害：60≤eGFR<90 mL/min/1.73 m²、中等度腎機能障害：30≤eGFR<60 mL/min/1.73 m²

a) ベースラインのHbA1cを共変量、投与群及び腎機能低下の重症度を固定効果とした共分散分析モデル

b) ベースラインのHbA1cを共変量、投与群を固定効果とした共分散分析モデル

治療Ⅰ期（二重盲検期）最終時点でHbA1cが6.5%未満に達した被験者の割合は、プラセボ群で23.9%（11/46例）、本剤群で41.5%（49/118例）であり、腎機能別では、軽度腎機能障害のプラセボ群で21.7%（5/23例）、本剤群で56.7%（34/60例）、中等度腎機能障害のプラセボ群で26.1%（6/23例）、本剤群で25.9%（15/58例）であった。

ベースラインから治療Ⅰ期（二重盲検期）最終時点の空腹時血糖値及び体重の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で-4.2±20.17 mg/dL 及び-0.06±1.470 kg、本剤群で-12.4±22.66 mg/dL 及び-1.87±1.584 kg であり、腎機能別では、軽度腎機能障害のプラセボ群で-3.2±21.06 mg/dL 及び-0.19±1.746 kg、本剤群で-16.2±20.24 mg/dL 及び-1.88±1.730 kg、中等度腎機能障害のプラセボ群で-5.2±19.66 mg/dL 及び0.07±1.157 kg、本剤群で-8.6±24.51 mg/dL 及び-1.85±1.431 kg であった。

ベースラインから治療期最終時点のHbA1c変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ/本剤群-0.33±0.500%（n=41）、本剤継続群で-0.44±0.592%（n=118）、腎機能別では、軽度腎機能障害のプラセボ/本剤群で-0.40±0.580%（n=22）、本剤継続群で-0.54±0.478%（n=60）、中等度腎機能障害のプラセボ/本剤群で-0.25±0.388%（n=19）、本剤継続群で-0.33±0.678%（n=58）であり、HbA1c変化量の推移は図9及び図10のとおりであった。

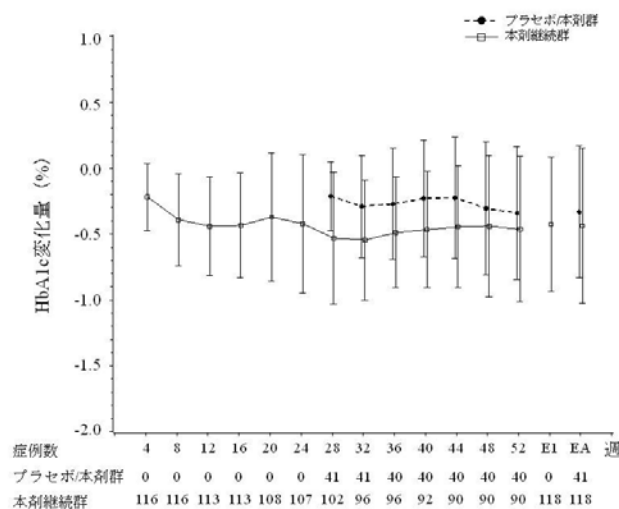


図 9 HbA1c 変化量 (%) の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)
E1 : 治療 I 期 (二重盲検期) 最終時点、EA : 治療期最終時点

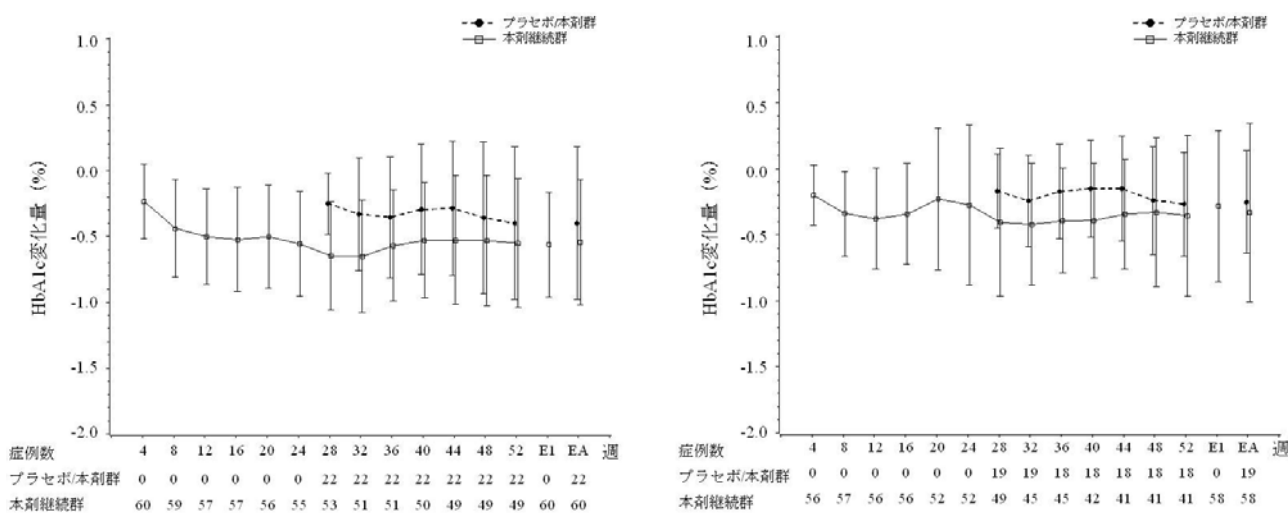


図 10 HbA1c 変化量 (%) の推移 (FAS) (左: 軽度腎機能障害、右: 中等度腎機能障害) (平均値±標準偏差)
E1 : 治療 I 期 (二重盲検期) 最終時点、EA : 治療期最終時点

治療 I 期 (二重盲検期) における安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 73.9 % (34/46 例)、本剤群 81.5 % (97/119 例)、副作用の発現割合は、プラセボ群 17.4 % (8/46 例)、本剤群 27.7 % (33/119 例) であった。いずれかの投与群 (全体のプラセボ群又は本剤群) で 3 例以上に発現した有害事象は、表 35 のとおりであった。また、いずれかの投与群 (全体のプラセボ群又は本剤群) で 3 例以上に発現した副作用は、便秘 (プラセボ群 0 % : 0/46 例、本剤群 5.0 % : 6/119 例)、口渇 (プラセボ群 2.2 % : 1/46 例、本剤群 2.5 % : 3/119 例)、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加 (プラセボ群 0 % : 0/46 例、本剤群 2.5 % : 3/119 例)、体重減少 (プラセボ群 0 % : 0/46 例、本剤群 3.4 % : 4/119 例)、頻尿 (プラセボ群 4.3 % : 2/46 例、本剤群 8.4 % : 10/119 例) であった。

表 35 いずれかの群 (全体のプラセボ群又は本剤群) で 3 例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団) (24 週)

有害事象名	全体		軽度腎機能障害		中等度腎機能障害	
	プラセボ群 (n=46)	本剤群 (n=119)	プラセボ群 (n=23)	本剤群 (n=61)	プラセボ群 (n=23)	本剤群 (n=58)
有害事象全体	34 (73.9)	97 (81.5)	18 (78.3)	49 (80.3)	16 (69.6)	48 (82.8)
貧血	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
上腹部痛	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.4)
便秘	2 (4.3)	9 (7.6)	1 (4.3)	5 (8.2)	1 (4.3)	4 (6.9)
齲歯	1 (2.2)	3 (2.5)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)

表 35 いずれかの群（全体のプラセボ群又は本剤群）で 3 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（24 週）（続き）

有害事象名	全体		軽度腎機能障害		中等度腎機能障害	
	プラセボ群 (n=46)	本剤群 (n=119)	プラセボ群 (n=23)	本剤群 (n=61)	プラセボ群 (n=23)	本剤群 (n=58)
下痢	0 (0.0)	4 (3.4)	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
胃炎	1 (2.2)	3 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (4.3)	2 (3.4)
口渇	1 (2.2)	3 (2.5)	1 (4.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
胃腸炎	1 (2.2)	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (4.3)	1 (1.7)
鼻咽頭炎	16 (34.8)	25 (21.0)	5 (21.7)	13 (21.3)	11 (47.8)	12 (20.7)
尿中 β 中ミクログロブリン増加	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
体重減少	1 (2.2)	4 (3.4)	1 (4.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.4)
糖尿病	1 (2.2)	4 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	4 (6.9)
背部痛	4 (8.7)	5 (4.2)	2 (8.7)	3 (4.9)	2 (8.7)	2 (3.4)
四肢痛	1 (2.2)	4 (3.4)	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (4.3)	2 (3.4)
浮動性めまい	0 (0.0)	5 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	4 (6.9)
頭痛	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
感覚鈍麻	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
不眠症	3 (6.5)	1 (0.8)	1 (4.3)	0 (0.0)	2 (8.7)	1 (1.7)
頻尿	2 (4.3)	10 (8.4)	2 (8.7)	5 (8.2)	0 (0.0)	5 (8.6)
接触性皮膚炎	1 (2.2)	5 (4.2)	1 (4.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	3 (5.2)

発現例数（発現割合％） MedDRA/J ver. 12.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 2 例（完全房室ブロック、穿孔性虫垂炎/腹膜炎/術後創感染/腹部膿瘍、各 1 例）、本剤群の 9 例（肝の悪性新生物、脊椎靱帯骨化症、小腸癌、甲状腺癌、骨関節炎/術後血栓症、脳梗塞、心房粗動/上部消化管出血、溶血性貧血/糖尿病⁸³、結腸ポリープ、各 1 例）に認められたが、プラセボ群 1 例（完全房室ブロック）、本剤群 2 例（溶血性貧血、上部消化管出血）を除き、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 4 例（完全房室ブロック、腹部膿瘍、倦怠感、糖尿病、各 1 例）、本剤群の 14 例（そう痒症 2 例、胃腸炎、脊椎靱帯骨化症、血中クレアチニン増加、小腸癌、甲状腺癌、骨関節炎、脳梗塞、頻脈、糖尿病性網膜症、糖尿病⁸⁴、上部消化管出血、溶血性貧血⁸⁴、各 1 例）に認められ、プラセボ群 2 例（完全房室ブロック、倦怠感、各 1 例）及び本剤群 5 例（そう痒症 2 例、胃腸炎、上部消化管出血、溶血性貧血、各 1 例）については副作用と判断された。

低血糖症関連の有害事象は、本剤群の 1/119 例に認められ、副作用と判断された。

尿路感染症関連の有害事象は、プラセボ群の 2/46 例（無症候性細菌尿、膀胱炎、各 1 例）、本剤群の 1/119 例（膀胱炎）に認められた、プラセボ群の 2 例については副作用と判断された。

性器感染症関連の有害事象は、プラセボ群では認められなかったが、本剤群の 1/119 例（外陰部膣カンジダ症）に認められ、副作用と判断された。

頻尿及び多尿関連の有害事象は、プラセボ群の 2/46 例（いずれも頻尿）、本剤群の 10/119 例（頻尿 9 例、頻尿/多尿 1 例）に認められ、副作用と判断された。

12 誘導心電図について、プラセボ群の 1/46 例（心室性期外収縮）、本剤群の 2/119 例（陰性 T 波、心房細動、各 1 例）に臨床的に重要な異常が認められた。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

52 週投与における安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ/本剤群 68.3 % (28/41 例)、本剤継続群 93.3 % (111/119 例)、副作用の発現割合は、プラセボ/本剤群 19.5 % (8/41 例)、本剤継続群 39.5 % (47/119 例) であった。いずれかの投与群（全体のプラセボ/本剤群又は本剤継続群）で 3 例以上に発現した有害事象は、表 36 のとおりであった。また、いずれかの投与群（全体のプラセボ/本剤群又は本剤継続群）で 3 例以上に発現した副作用は、貧血（プラセボ/本剤群 0.0 % : 0/41 例、本剤継続群 2.5 % : 3/119 例）、便秘（プラセボ/本剤群 2.4 % : 1/41 例、本剤継続群 7.6 % :

9/119 例)、口渇(プラセボ/本剤群 4.9 % : 2/41 例、本剤継続群 3.4 % : 4/119 例)、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加(プラセボ/本剤群 0.0 % : 0/41 例、本剤継続群 3.4 % : 4/119 例)、体重減少(プラセボ/本剤群 0.0 % : 0/41 例、本剤継続群 4.2 % : 5/119 例)、浮動性めまい(プラセボ/本剤群 0.0 % : 0/41 例、本剤継続群 3.4 % : 4/119 例)、振戦(プラセボ/本剤群 0.0 % : 0/41 例、本剤継続群 2.5 % : 3/119 例)、頻尿(プラセボ/本剤群 7.3 % : 3/41 例、本剤継続群 9.2 % : 11/119 例)であった。

表 36 いずれかの投与群(全体のプラセボ/本剤群又は本剤継続群)で3例以上に発現した有害事象(安全性解析対象集団)(52週)

有害事象名	全体		軽度腎機能障害		中等度腎機能障害	
	プラセボ/本剤群 (n=41) ^{a)}	本剤継続群 (n=119)	プラセボ/本剤群 (n=22) ^{a)}	本剤継続群 (n=61)	プラセボ/本剤群 (n=19) ^{a)}	本剤継続群 (n=58)
有害事象全体	28 (68.3)	111 (93.3)	16 (72.7)	57 (93.4)	12 (63.2)	54 (93.1)
貧血	0 (0.0)	5 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	4 (6.9)
結膜炎	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.4)
上腹部痛	0 (0.0)	4 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (5.2)
便秘	1 (2.4)	14 (11.8)	0 (0.0)	7 (11.5)	1 (5.3)	7 (12.1)
齲歯	0 (0.0)	6 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	5 (8.6)
下痢	0 (0.0)	5 (4.2)	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	2 (3.4)
消化不良	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.4)
胃炎	1 (2.4)	6 (5.0)	1 (4.5)	2 (3.3)	0 (0.0)	4 (6.9)
痔核	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
歯周病	0 (0.0)	4 (3.4)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.4)
歯周炎	0 (0.0)	4 (3.4)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.4)
逆流性食道炎	0 (0.0)	5 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	4 (6.9)
嘔吐	1 (2.4)	3 (2.5)	1 (4.5)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
脂肪肝	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
口渇	2 (4.9)	6 (5.0)	2 (9.1)	4 (6.6)	0 (0.0)	2 (3.4)
気管支炎	0 (0.0)	5 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.6)
胃腸炎	0 (0.0)	5 (4.2)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	3 (5.2)
インフルエンザ	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
鼻咽頭炎	16 (39.0)	42 (35.3)	9 (40.9)	24 (39.3)	7 (36.8)	18 (31.0)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
引っかき傷	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
挫傷	0 (0.0)	5 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	4 (6.9)
尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加	0 (0.0)	4 (3.4)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.4)
体重減少	0 (0.0)	6 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	4 (6.9)
糖尿病	0 (0.0)	5 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.6)
高尿酸血症	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
関節炎	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.4)
背部痛	1 (2.4)	6 (5.0)	0 (0.0)	4 (6.6)	1 (5.3)	2 (3.4)
四肢痛	0 (0.0)	4 (3.4)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.4)
変形性脊椎炎	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.4)
椎間板突出	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
筋骨格硬直	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)
浮動性めまい	1 (2.4)	7 (5.9)	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (5.3)	5 (8.6)
頭痛	2 (4.9)	4 (3.4)	1 (4.5)	3 (4.9)	1 (5.3)	1 (1.7)
感覚鈍麻	1 (2.4)	4 (3.4)	1 (4.5)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.4)
振戦	0 (0.0)	4 (3.4)	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
頻尿	3 (7.3)	12 (10.1)	3 (13.6)	6 (9.8)	0 (0.0)	6 (10.3)
腎機能障害	1 (2.4)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	3 (5.2)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	6 (5.0)	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (5.2)
皮膚乾燥	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
湿疹	1 (2.4)	3 (2.5)	1 (4.5)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.4)
そう痒症	0 (0.0)	4 (3.4)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.4)
発疹	0 (0.0)	4 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (5.2)
起立性低血圧	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)

発現例数(発現割合%) MedDRA/J ver. 12.1

a) 本剤投与開始後に発現した有害事象

治療Ⅱ期において、死亡例はプラセボ/本剤群で1例（死亡⁹⁰）認められ、副作用と判断された⁹¹。重篤な有害事象は、プラセボ/本剤群の2例（死亡、肩回旋筋腱板症候群、各1例）、本剤継続群の11例（穿孔性虫垂炎、子宮癌、脳梗塞、良性前立腺肥大症、不安定狭心症、大腸癌、出血性膀胱炎/炎症、肺炎球菌性肺炎、熱中症、成人発症スチル病、白内障、各1例）に認められたが、プラセボ/本剤群の1例（死亡）、本剤継続群の3例（子宮癌、不安定狭心症、大腸癌、各1例）を除き治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ/本剤群の1例（死亡）、本剤継続群の7例（浮腫/腎機能障害、子宮癌、脳梗塞、不安定狭心症、肺炎球菌性肺炎、外陰部炎、成人発症スチル病、各1例）に認められ、プラセボ/本剤群の1例（死亡）、本剤継続群の3例（子宮癌、不安定狭心症、外陰部炎、各1例）については副作用と判断された。

低血糖関連の有害事象は、本剤継続群の6例に認められ、1例を除き副作用と判断された。

尿路感染症関連の有害事象は、本剤継続群の2例（膀胱炎、前立腺炎、各1例）に認められ、1例（前立腺炎）については副作用と判断された。

性器感染症関連の有害事象は、本剤継続群の1例（外陰部炎）に認められ、副作用と判断された。

頻尿及び多尿関連の有害事象は、プラセボ/本剤群の3例（いずれも頻尿）、本剤継続群の3例（頻尿2例、夜間頻尿1例）に認められ、本剤継続群の1例（頻尿）を除き副作用と判断された。

12誘導心電図について、本剤継続群の1例（完全左脚ブロック/心室性期外収縮/心房細動）に臨床的に重要な異常が認められ、副作用と判断された。

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置づけについて

申請者は、以下のように説明している。本剤は Na^+ /グルコース共輸送担体（Sodium glucose cotransporter、以下、「SGLT」）2選択的阻害薬であり、腎近位尿細管における SGLT2 によるグルコース再吸収を阻害し、尿中へグルコースを排泄させることによって血糖値を低下させる新規作用機序の経口血糖降下薬である。インスリン作用に依存することなく血糖値を低下させるため、本剤投与時の低血糖の発現リスクは低いと考えられる。また、本剤の投与回数は1日1回であることから、良好な服薬コンプライアンスが期待される。さらに、SU剤ではインスリンの同化作用による体重増加、チアゾリジン系薬剤では Peroxisome proliferator-Activated receptor γ を刺激して脂肪細胞の分化を促進することによる体重増加が知られているのに対し、本剤はグルコースを体外に排出させるため体重減少が期待される。以上の特徴から、本剤は2型糖尿病治療薬の新たな選択肢となることが期待される。

機構は、本剤の単独療法、各併用療法について臨床試験により有効性及び安全性が確認されたこと（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項を参照）から、本剤は2型糖尿病治療薬の新たな選択肢の1つになり得ると考える。

(2) 有効性について

1) 単独療法の有効性について

⁹⁰ 死体検案書には急性心不全と記載された。

⁹¹ 治験担当医師は死亡と治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判定したが、申請者は合併症等の患者素因による影響が極めて高いとの理由で死亡と治験薬との因果関係は「否定できる」と判定している。

機構は、以下のように考える。国内第 III 相単独投与試験（CL-0105 試験）の主要評価項目とされたベースライン（治療期開始時）から治療期最終時点（投与 16 週あるいは中止時）の HbA1c 変化量について、本剤 50 mg 群とプラセボ群の群間差とその 95 %信頼区間は-1.23 [-1.515, -0.938] であり、プラセボ群に対する本剤 50 mg 群の優越性が検証されている（表 18）。治療期最終時点の HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合（プラセボ群 1.5 %、本剤 50 mg 群 12.9 %）及び空腹時血糖値の変化量（プラセボ群 6.3 ± 30.05 mg/dL、本剤 50 mg 群 -40.2 ± 33.34 mg/dL）についても、本剤 50 mg 群の方がプラセボ群を上回っていた。また、ベースラインの HbA1c の違いによる有効性への影響について確認したところ、ベースライン（治療期開始時）から治療期最終時点（投与 16 週あるいは中止時）の HbA1c 変化量について、本剤 50 mg 群とプラセボ群の群間差とその 95 %信頼区間は、ベースラインの HbA1c が 8.0 %未満のサブグループで-1.04 [-1.346, -0.736]、8.0 %以上のサブグループで-1.45 [-2.052, -0.850] と、いずれのサブグループにおいても有効性はみられていた。さらに、国内単独長期投与試験（CL-0121 及び CL-0122 試験）において、選択基準における HbA1c (6.5～9.5 %) が CL-0105 試験 (7.0～10.0 %) とは異なることが HbA1c 変化量に影響を与えた可能性はあるものの、投与 24 及び 52 週までの効果の持続性が示されていることも含め、単独療法の有効性は示されていると考える。

2) 併用療法の有効性について

申請者は、以下のように説明している。24 週間の二重盲検期（プラセボ対照）が設定されたメトホルミン併用試験（CL-0106 試験）、ピオグリタゾン併用試験（CL-0107 試験）及び SU 剤併用試験（CL-0109 試験）において、主要評価項目とされたベースライン（治療期開始時）から治療 I 期（二重盲検期）最終時点の HbA1c 変化量について、本剤群とプラセボ群の群間差とその 95 %信頼区間はそれぞれ-1.29 [-1.497, -1.092]、-0.87 [-1.100, -0.646] 及び-1.14 [-1.340, -0.932] であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されている（表 22、表 25、表 28）。また、ベースラインの HbA1c 別のベースライン（治療期開始時）から治療 I 期最終時点（投与 24 週あるいは中止時）の HbA1c 変化量について、50 mg 群とプラセボ群の群間差とその 95 %信頼区間は、それぞれ 8.0 %未満のサブグループで-1.21 [-1.450, -0.974]、-0.74 [-0.948, -0.528] 及び-0.91 [-1.157, -0.655]、8.0 %以上のサブグループで-1.41 [-1.755, -1.067]、-1.06 [-1.537, -0.584] 及び-1.41 [-1.733, -1.086] と、いずれのサブグループにおいても有効性はみられていた。さらに、併用療法別の治療期（52 週間）終了時における有効性評価項目のベースラインからの変化量は表 37 のとおりであり、効果の持続性が確認された。

表 37 併用療法別の治療期（52 週間）終了時における有効性評価項目のベースラインからの変化量（FAS）

評価項目	メトホルミン 併用 ^{a)} (CL-0106 試験)	ピオグリタゾン 併用 ^{a)} (CL-0107 試験)	SU 剤併用 ^{a)} (CL-0109 試験)	α -GI 併用 (CL-0108 試験)	DPP-4 阻害剤 併用 (CL-0110 試験)	ナテグリニド 併用 (CL-0111 試験)
HbA1c 変化量 (%)	-0.95 \pm 0.671 (n=112)	-0.74 \pm 0.688 (n=97)	-0.84 \pm 0.712 (n=165)	-0.82 \pm 0.712 (n=109)	-0.81 \pm 0.617 (n=105)	-0.75 \pm 0.720 (n=118)
空腹時血糖値変化量 (mg/dL)	-30.0 \pm 26.82 (n=112)	-35.4 \pm 33.47 (n=97)	-37.7 \pm 30.35 (n=165)	-35.7 \pm 29.95 (n=109)	-34.1 \pm 27.55 (n=106)	-31.1 \pm 33.27 (n=120)
HbA1c 6.5 %未満に達した被験者の割合 (%) (達成例数/評価例数)	19.6 (22/112)	15.5 (15/97)	14.5 (24/165)	42.2 (46/109)	43.8 (46/105)	30.5 (36/118)

平均値 \pm 標準偏差

a) 本剤継続群

機構は、各併用療法における HbA1c 変化量に相違はあるものの、6 つの臨床試験の結果から各併用療法の有効性は確認されていると考える。

(3) 安全性について

機構は、併合解析別の有害事象及び副作用の発現状況（表 38）、療法別の有害事象及び副作用の発現状況（表 39）について検討した結果、本剤の安全性上の大きな懸念はみられていないと考える。

表 38 併合解析別^{a)}の有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	比較試験併合		52 週試験併合	第 II/III 相試験併合
	プラセボ群 (n=368)	本剤 50 mg 群 (n=628)	本剤 50 mg 群 ^{b)} (n=1017)	本剤全用量群 ^{c)} (n=1624)
有害事象	250 (67.9) [3961.9]	458 (72.9) [3840.6]	876 (86.1) [3414.0]	1277 (78.6) [3480.8]
副作用	62 (16.8) [560.3]	159 (25.3) [935.3]	386 (38.0) [734.0]	537 (33.1) [771.2]
重篤な有害事象	13 (3.5) [113.4]	16 (2.5) [73.6]	73 (7.2) [94.9]	82 (5.0) [84.4]
治験薬の投与中止に至った有害事象	42 (11.4) [306.8]	29 (4.6) [121.5]	87 (8.6) [114.3]	105 (6.5) [112.3]

発現例数（発現割合％） [単位時間あたりの発現件数（件/1000 人年）]

a) 各併合解析の対象試験については、脚注 27、32、63 を参照

b) 100 mg/日への増量も含む

c) 12.5～100 mg 投与例

表 39 療法別^{a)}の有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（52 週）

	単独 (CL-0121 試験) (n=182)	メトホルミン併用 (CL-0106 試験) (n=112)	ピオグリタゾン併用 (CL-0107 試験) (n=97)	SU 剤併用 (CL-0109 試験) (n=166)	α-GI 併用 (CL-0108 試験) (n=113)	DPP-4 阻害剤併用 (CL-0110 試験) (n=106)	ナテグリニド併用 (CL-0111 試験) (n=122)
有害事象	164 (90.1)	97 (86.6)	79 (81.4)	144 (86.7)	87 (77.0)	88 (83.0)	106 (86.9)
副作用	90 (49.5)	48 (42.9)	30 (30.9)	52 (31.3)	38 (33.6)	46 (43.4)	35 (28.7)
重篤な有害事象	8 (4.4)	5 (4.5)	3 (3.1)	12 (7.2)	12 (10.6)	5 (4.7)	9 (7.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	18 (9.9)	4 (3.6)	3 (3.1)	16 (9.6)	10 (8.8)	6 (5.7)	9 (7.4)

発現例数（発現割合％）

a) 100 mg/日への増量も含む

併用する経口血糖降下薬の用量又は種類による安全性への影響については、以下のように考える。

メトホルミン併用試験（CL-0106 試験）の治療 I 期（二重盲検期：24 週間）における有害事象の発現割合は、メトホルミン 500 mg/日併用例で 71.4 %（35/49 例）、750 mg/日併用例で 71.0 %（44/62 例）、750 mg/日超併用例で 100 %（1/1 例）であり、用量による相違は認められなかった。また、投与 52 週までにおいても同様の傾向であった。ピオグリタゾン併用試験（CL-0107 試験）の治療 I 期（二重盲検期）における有害事象の発現割合は、ピオグリタゾン 30 mg/日未満併用例で 70.2 %（33/47 例）、30 mg/日以上併用例で 74.0 %（37/50 例）であり、用量による相違は認められなかった。投与 52 週までの有害事象の発現割合は、ピオグリタゾン 30 mg/日未満併用例の 50/50 mg 群で 100 %（14/14 例）、50/100 mg 群で 87.5 %（14/16 例）、30 mg/日以上併用例の 50/50 mg 群で 81.8 %（18/22 例）、50/100 mg 群で 82.4 %（14/17 例）であり、ピオグリタゾンの用量増加に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。SU 剤併用試験（CL-0109 試験）の治療 I 期（二重盲検期）における SU 剤の種類別の有害事象の発現割合は、グリベンクラミド併用例で 53.8 %（7/13 例）、グリクラジド併用例で 73.7 %（14/19 例）、グリメピリド併用例で 78.4 %（105/134 例）であった。投与 52 週までの有害事象の発現割合は、グリベンクラミド併用例の 50/50 mg 群で 0.0 %（0/1 例）、50/100 mg 群で 63.6 %（7/11 例）、グリクラジド併用例の 50/50 mg 群で 81.8 %（9/11 例）、50/100 mg 群で 100 %（4/4 例）、グリメピリド併用例の 50/50 mg 群で 91.1 %（41/45 例）、50/100 mg

群で 89.3 % (50/56 例) であった。52 週間投与 (非盲検) の試験については、 α -GI 併用試験 (CL-0108 試験) における α -GI の種類別の有害事象の発現割合は、アカルボース併用例で 66.7 % (10/15 例)、ボグリボース併用例で 90.0 % (36/40 例)、ミグリトール併用例で 70.7 % (41/58 例) であった。DPP-4 阻害剤併用試験 (CL-0110 試験) における DPP-4 阻害剤の種類別の有害事象の発現割合は、シタグリプチンリン酸塩水和物 85.2 % (75/88 例)、アログリプチン安息香酸塩 72.7 % (8/11 例)、ビルダグリプチン 71.4 % (5/7 例) であった。SU 剤、 α -GI 及び DPP-4 阻害剤については、薬剤別に相違が認められるが、被験者数に偏りがあるため評価には限界があると考ええる。

以上より、単独療法及び各併用療法における有害事象及び副作用の発現状況から適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考える。併用する経口血糖降下薬の用量及び種類による安全性への影響についても特段の問題はみられていないと考えるが、750 mg/日超の高用量メトホルミンとの併用例が少なかったことや、併用する経口血糖降下薬の種類による安全性への影響について検討例数が少なかった薬剤がある点を含め、製造販売後調査において引き続き安全性に関して情報収集する必要があると考える。なお、安全性を評価する上で注目すべき以下の事象について、機構はさらに検討した。

1) 低血糖

申請者は、以下のように説明している。比較試験併合²⁷において、低血糖に関連する有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群 0.8 % (3/368 例) 及び 26.7 件/1000 人年、本剤 50 mg 群 1.0 % (6/628 例) 及び 25.8 件/1000 人年と、両群で同程度であった。52 週試験併合³²の本剤 50 mg 群 (100 mg/日への増量も含む) 及び第 II/III 相試験併合⁶³の本剤全用量群 (12.5～100 mg 投与例) では、それぞれ 2.4 % (24/1017 例) 及び 33.7 件/1000 人年、1.9 % (31/1624 例) 及び 32.8 件/1000 人年であった。重度の事象は認められず、中等度であった 3 例を除き軽度の事象であった。投与中止に至った低血糖に関連する有害事象は SU 剤併用試験 (CL-0109 試験) での 1 例 (50 mg 投与中、軽度) のみであった。試験別の低血糖に関連する有害事象の発現状況は表 40 のとおりであり、低血糖リスクが高いとされる SU 剤との併用においても、プラセボ群と比較して低血糖リスクが高くなる傾向は認められなかった。52 週試験併合では、低血糖に関連する有害事象の発現時期に特徴的な傾向は認められなかった (表 41)。

表 40 試験別の低血糖に関連する有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

試験名 (試験番号)	16 週又は 24 週 ^{a)}		52 週
	プラセボ群	本剤 50 mg 群	本剤 50 mg 群 ^{b)}
単独療法			
国内第 III 相単独投与試験 (CL-0105 試験)	0/67 (0.0)	1/62 (1.6)	—
国内単独長期投与試験 (CL-0121 試験)	—	—	3/182 (1.6)
国内単独長期投与試験 (CL-0122 試験)	—	3/174 (1.7)	—
併用療法			
メトホルミン併用 (CL-0106 試験)	0/56 (0.0)	0/112 (0.0)	0/112 (0.0)
ピオグリタゾン併用 (CL-0107 試験)	0/54 (0.0)	1/97 (1.0)	1/97 (1.0)
SU 剤併用 (CL-0109 試験)	1/76 (1.3)	2/166 (1.2)	7/166 (4.2)
α -GI 併用 (CL-0108 試験)	—	—	0/113 (0.0)
DPP-4 阻害剤併用 (CL-0110 試験)	—	—	1/106 (0.9)
ナテグリニド併用 (CL-0111 試験)	—	—	5/122 (4.1)

発現例数/評価例数 (発現割合%)

a) CL-0105 試験のみ 16 週

b) 100 mg/日への増量も含む

表 41 発現時期別の低血糖に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（52 週試験併合^{a)}）

有害事象名	発現時期（日） ^{b)}					合計 (n=1017)
	1～84 (n=1017)	85～168 (n=990)	169～252 (n=951)	253～336 (n=847)	337～ (n=811)	
低血糖に関連する有害事象	10 (1.0)	3 (0.3)	9 (0.9)	3 (0.4)	2 (0.2)	24 (2.4)
霧視	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
空腹	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
低血糖症	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	10 (1.0)
無自覚性低血糖	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
浮動性めまい	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)
冷汗	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)

発現例数（発現割合）、MedDRA/J version 15.0

a) 本剤 50 mg 群（100 mg/日への増量も含む）

b) 治験薬初回処方日を 1 日目とした。

以上より、本剤の単独療法及び併用療法において重大な低血糖を引き起こす可能性は低いと考えられた。

機構は、申請者の説明を了承するが、単独療法と比べて SU 剤併用及びナテグリニド併用においては低血糖に関連する有害事象の発現割合が高い傾向が認められたことについて情報提供する必要があると考える。また、低血糖は患者の予後に影響するとされていることから、製造販売後調査において引き続き低血糖に関して情報収集する必要があると考える。

2) 尿路感染症及び性器感染症に関連する有害事象

申請者は、以下のように説明している。尿路感染症に関連する有害事象の発現割合は、比較試験併合ではプラセボ群 2.7 %（10/368 例）、本剤 50 mg 群 1.8 %（11/628 例）と、本剤群で低かった。性別では男性のプラセボ群 0.4 %（1/250 例）、本剤 50 mg 群 0.7 %（3/431 例）、女性のプラセボ群 7.6 %（9/118 例）、本剤 50 mg 群 4.1 %（8/197 例）と、女性の方が高かったが、プラセボ群と比べて本剤群で高い傾向はみられなかった。なお、比較試験併合と投与期間が異なるものの、52 週試験併合の本剤 50 mg 群（100 mg/日への増量も含む）及び第 II/III 相試験併合の本剤全用量群（12.5～100 mg 投与例）では、男女合計でそれぞれ 3.2 %（33/1017 例）及び 2.6 %（43/1624 例）であった。重度の腎盂腎炎が 2 例に認められたが、投与中止後に回復した。その他の事象は軽度であった。

性器感染症に関連する有害事象の発現割合は、比較試験併合ではプラセボ群 0.8 %（3/368 例）、本剤 50 mg 群 2.1 %（13/628 例）と、本剤群で高かった。性別では男性のプラセボ群 0.4 %（1/250 例）、本剤 50 mg 群 0.7 %（3/431 例）、女性のプラセボ群 1.7 %（2/118 例）、本剤 50 mg 群 5.1 %（10/197 例）と、女性の方が高かった。なお、比較試験併合と投与期間が異なるものの、52 週試験併合の本剤 50 mg 群（100 mg/日への増量も含む）及び第 II/III 相試験併合の本剤全用量群（12.5～100 mg 投与例）では、男女合計でそれぞれ 2.5 %（25/1017 例）及び 2.5 %（41/1624 例）であった。いずれの事象も軽度であった。

以上より、尿路感染症に関する有害事象の発現割合は、プラセボ群と本剤群で明らかな違いはなく、投与期間に伴って発現が増大する傾向も認められなかった。一方、性器感染症は、特に女性でプラセボ群に比べ本剤群で発現割合が高かったものの、すべて軽度の事象であり、臨床的に問題となるような性器感染症を引き起こす可能性は低いと考えられた。

機構は、尿路感染症及び性器感染症が重篤化する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 II/III 相試験における本剤群の 43 例で認められた尿路感染症の 41 例は非重篤であり、また、40 例では投与継続されたが重篤化はみられなかった（1 例は投与中止）。一方、重篤な腎盂腎炎が 2 例に認められ、うち 1 例は下部尿路感染症から上部尿路感染症に進展した⁹²。当該 2 例における本剤の寄与は不明であるが、本剤の作用機序から起炎菌の増殖を促進する可能性もあることから、尿路感染症の重篤化を防ぐため本剤投与中は尿路感染症の有無を確認すること、上部尿路感染症の治療が完了するまで本剤の投与を控えることが望ましいと考え、その旨を注意喚起する。性器感染症については、臨床試験において重篤化した症例はなく、本剤により性器感染症が増加したとしても全身感染症に至ることは想定しがたく、重篤化に対する安全対策の必要性は低いと考える。

機構は、尿路感染症のみではなく性器感染症においても適切な対応が必要と考えられることから、尿路感染症及び性器感染症について適切に対応する旨を注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後調査において引き続き尿路感染症及び性器感染症に関して情報収集する必要があると考える。

3) 頻尿及び多尿に関連する有害事象（排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉を含む）

申請者は、以下のように説明している。頻尿及び多尿に関連する有害事象は、比較試験併合ではプラセボ群 2.4 % (9/368 例)、本剤 50 mg 群 8.4 % (53/628 例) と、本剤群で高かった。52 週試験併合の本剤 50 mg 群（100 mg/日への増量も含む）及び第 II/III 相試験併合の本剤全用量群（12.5～100 mg 投与例）では、それぞれ 13.5 % (137/1017 例) 及び 11.1 % (180/1624 例) であった。重度の事象は認められず、ほとんどが軽度の事象であった。また、尿量増加が安全性に影響を与える可能性のある良性前立腺肥大症、神経因性膀胱、緊張性膀胱及び膀胱頸部硬化症について、下部尿路疾患合併の有無による影響を比較試験併合により検討した結果、頻尿及び多尿に関連する有害事象の発現割合は、合併ありのサブグループではプラセボ群 9.1 % (1/11 例)、本剤 50 mg 群 25.0 % (6/24 例)、合併なしのサブグループではプラセボ群 2.2 % (8/357 例)、本剤 50 mg 群 7.8 % (47/604 例) と、合併の有無によらず本剤群で高かった。

以上より、本剤投与時に頻尿及び多尿に関連する有害事象が多く認められるものの、事象のほとんどは軽度であり、臨床的に問題となるような頻尿及び多尿に関連する有害事象を引き起こす可能性は低いと考えられた。

機構は、排尿困難、尿閉、無尿及び乏尿を有する患者に対する本剤投与の可否について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。排尿困難に関しては、本剤投与による顕著な尿量増加は認められておらず、利尿薬の添付文書において特段注意喚起されていないこと、排尿困難に起因する膀胱炎などの感染症については、本剤投与により有害事象の発現割合の増加が認められていないことから、特段の注意喚起は不要と考える。一方、未治療の尿閉に関しては、病態を悪化させるおそれがあること、無尿及び乏尿を有する患者では本剤の有効性が著しく損なわれることを踏まえ、尿閉、無尿及び乏尿を有する患者では他剤での治療を考慮する旨を注意喚起する。

⁹² 本剤投与開始 218 日目に細菌尿、271 日目に膀胱炎が発現し、いずれの事象も経過観察が行われ、本剤投与は継続された。その後、本剤投与 278 日目に腎盂腎炎が発現し薬物治療が行われ、本剤投与は中止された。なお、腎盂腎炎は本剤投与開始から 299 日目に回復した。

機構は、以下のように考える。適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、頻尿及び多尿に関連するリスクは許容可能と考える。ただし、頻尿及び多尿に関連する有害事象が投与の比較的早期(投与開始 14 日目まで)に発現する傾向が認められていること、また、血糖日内変動試験(CL-0070 試験)の 1 例(50 mg 群)において投与 6 日目に心筋梗塞が認められ、治験担当医師は尿量増加に伴う体液量の変動が関与した可能性もあると判断していることから、頻尿及び多尿について投与開始前後の患者の状態を十分観察する旨を注意喚起する必要があると考える。尿閉、無尿及び乏尿に対して注意喚起するとの申請者の対応は適切と考える。なお、製造販売後調査において引き続き頻尿及び多尿に関連する有害事象に関して情報収集する必要があると考える。

4) 体重(体液量)及び電解質への影響

申請者は、以下のように説明している。国内第 II 相用量設定試験(CL-0103 試験: 12 週間投与)におけるベースラインから治療期最終時点の体重の変化量(平均値±標準偏差)はプラセボ群 -0.35 ± 1.488 kg、本剤 12.5 mg 群 -1.44 ± 1.311 kg、25 mg 群 -1.72 ± 1.774 kg、50 mg 群 -1.81 ± 1.508 kg、100 mg 群 -2.11 ± 1.733 kg であり、同様に国内第 III 相単独投与試験(CL-0105 試験: 16 週間投与)ではプラセボ群 -1.03 ± 1.961 kg、本剤 50 mg 群 -2.31 ± 1.743 kg と、プラセボ群よりも本剤 50 mg 群で体重が低下した。また、メトホルミン併用試験(CL-0106 試験)、ピオグリタゾン併用試験(CL-0107 試験)及び SU 剤併用試験(CL-0109 試験)においても、治療 I 期(二重盲検期: 24 週間投与)最終時点では、プラセボ群と比べて本剤 50 mg 群で体重が低下した。

本剤は、腎近位尿細管でのグルコース再吸収を抑制することで、血液中の過剰なグルコースを体外に排出させる薬剤であり、尿糖排泄促進作用により尿浸透圧が上昇し、浸透圧利尿による尿量増加によって体液量を減少させる可能性がある。CL-0103 及び CL-0105 試験では、体液量が減少したときに上昇すると考えられるパラメータ(ヘマトクリット、血中尿素窒素(以下、「BUN」)、赤血球数、ヘモグロビン)は本剤投与中に上昇する傾向を示したが、投与終了後にベースライン値に回復する傾向が認められた。収縮期血圧について、本剤投与中に低下傾向を示したが、投与終了後にベースライン値に回復する傾向が認められた。以上のパラメータの推移から、体液量の減少が示唆された。一方、本剤投与中に減少した体重は、後観察期間において減少量の約半量が回復したことから、体重減少には体液量減少以外の要因も関係していることが示唆された。また、血糖日内変動試験(CL-0070 試験)で血中ケトン体分画を探索的に測定した結果、本剤群で投与後に明らかな各分画の上昇が認められ、脂肪酸代謝が亢進した可能性が示唆されたことから、脂肪酸代謝の亢進による脂肪利用の増加も体重減少の一因と推察された(「(3) 安全性について 5) 尿中ケトン体に関連する有害事象」の項を参照)。

さらに、比較試験併合においてヘマトクリット、BUN、血清 Mg、血清 P、尿中 Ca、尿中 Mg 及び尿中 P の増加傾向が投与 2 週時から認められ投与期間中持続したが、これらの変化はわずかであり、本剤投与終了後の後観察時に回復する傾向が認められた。体液量減少に関連する有害事象⁹³の発現割合は、プラセボ群 1.6 % (6/368 例)、本剤 50 mg 群 4.6 % (29/628 例)と、本剤群で高かった。なお、比較試験併合と投与期間が異なるものの、52 週試験併合の本剤 50 mg 群(100 mg/日への増量も含む)及び第 II/III 相試験併合の本剤全用量群(12.5~100 mg 投与例)では、それぞれ 7.6 % (77/1017 例)及び 6.3 % (103/1624 例)であった。重度の事象は認められず、中等度であっ

⁹³ 口渇、血圧低下、血中尿素増加、尿量減少、脱水、失神寸前の状態、失神、低血圧、起立性低血圧(血中尿素増加と低血圧は 52 週試験で発現がなかった。)

た1例を除き軽度であった。発現時期別にみると、投与1日目から84日目の間に最も多く発現していた（表42）。

表42 発現時期別の体液量減少に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（52週試験併合^{a)}）

有害事象名	発現時期（日） ^{b)}					合計（n=1017）
	1～84 (n=1017)	85～168 (n=990)	169～252 (n=951)	253～336 (n=847)	337～ (n=811)	
体液量減少に関連する有害事象	58 (5.7)	7 (0.7)	11 (1.2)	5 (0.6)	2 (0.2)	77 (7.6)
口渇	54 (5.3)	4 (0.4)	9 (0.9)	1 (0.1)	0 (0.0)	66 (6.5)
血圧低下	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
脱水	3 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.2)
起立性低血圧	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.5)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J version 15.0

a) 本剤50 mg群（100 mg/日への増量も含む）

b) 治験薬初回処方日を1日目とした。

ベースラインのHbA1c別（8.0 %未満、8.0 %以上）に体液量が減少したときに影響を受ける可能性があるパラメータについてもサブグループ解析を行った結果、ベースラインのHbA1cが体液量減少に与える明らかな影響は認められなかった。

機構は、年齢及び利尿剤の併用の有無が体液量減少に関連する有害事象の発現に影響していないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。年齢別（65歳以上、65歳未満）、利尿剤（ループ利尿薬、サイアザイド利尿薬、サイアザイド類似薬又はカリウム保持性利尿薬）併用の有無別の体液量⁹⁴及び電解質への影響⁹⁵を比較試験併合データを用いて検討した。体液量への影響について、いずれのサブグループでも比較試験併合の本剤50 mg群でプラセボ群と比べてヘマトクリットとBUNの増加、収縮期血圧と拡張期血圧の低下がみられたが、年齢及び利尿剤併用の明らかな影響はみられなかった。また、体液量減少に関連する有害事象の発現割合も、年齢及び利尿剤併用の明らかな影響はみられなかった。電解質への影響についても同様であった。以上より、本剤投与による体液量及び電解質への影響に関して、注意喚起の必要性は低いと考える。しかしながら、本剤による浸透圧利尿作用に基づく軽度の体液喪失が発現する傾向がみられたことから、潜在的に体液喪失のリスクを有する患者において脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖高浸透圧昏睡等の発現を未然に防ぐため、添付文書において注意喚起する。また、高齢者への投与の項においても同様に注意喚起する。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を了承するが、臨床試験の除外基準に該当するような血糖コントロール不良の患者では本剤投与による尿量増加により脱水状態の増悪が懸念されること、年齢や併用薬（利尿薬等）、季節等の外的環境により脱水のリスクが増大する可能性もあること等から、申請者の提案するような内容を含め適切な注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き体重（体液量）及び電解質への影響に関して情報収集する必要があると考える。以上の点については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

⁹⁴ ヘマトクリット、BUN、収縮期血圧、拡張期血圧の変動及び体液量減少に関連する有害事象

⁹⁵ 血清電解質（Na、K、Cl、Ca、Mg、P）及び尿中電解質（Na、K、Cl、Ca、Mg、P）の推移

5) 尿中ケトン体に関連する有害事象

申請者は、以下のように説明している。比較試験併合では、本剤投与後に尿中ケトン体が陽性化（±以上）した患者の割合がすべての用量群で投与2週後に最も高かったが、本剤の用量の増加に伴う発現割合の明らかな上昇は認められなかった。52週試験併合においても比較試験併合と同様に推移し、本剤投与終了後の後観察時にはベースラインと同程度に戻った。一般に、尿中ケトン体が陽性の場合、糖尿病の管理は不良とされていることから、第II/III相試験併合で本剤投与後に尿中ケトン体4+を呈した10例を対象に、空腹時血糖値、遊離脂肪酸及び体重との関係を検討した。その結果、尿中ケトン体が4+の際の空腹時血糖値は1例、1時点を除き、130 mg/dL未満⁹⁶であった。遊離脂肪酸は8例でベースラインより高く、同時点の体重は7例で直前の値より1.5 kg以上低かった。

血糖日内変動試験（CL-0070試験）における血清総ケトン体の推移は表43のとおりであり、本剤群で上昇が認められたが、ケトアシドーシス時の検査所見とされる「3000 µmol/L 以上」より低かった。

表 43 血糖日内変動試験（CL-0070試験）における血清総ケトン体の推移（安全性解析対象集団）

評価時期	プラセボ群 (n=10)	本剤 50 mg 群 (n=10)	本剤 100 mg 群 (n=10)
投与 1 日目	110.92±140.696	78.16±52.898	98.81±75.087
投与 15 日目	125.26±170.368	268.77±174.564 ^{a)}	365.11±264.306 ^{a)}
最終評価時点	125.26±170.368	268.77±174.564 ^{a)}	347.60±255.269
後観察時	80.79±68.425 ^{a)}	51.16±26.533	44.71±16.537

単位：µmol/L、平均値±標準偏差

a) n=9（投与中止1例を除く）

以上より、本剤投与時に認められた尿中ケトン体の陽性化は血糖コントロール不良を伴うものではなく、本剤の尿糖排泄促進作用によりエネルギーの一部が体外に排出され、補完的に脂肪酸の代謝が亢進することで尿中ケトン体が増加する可能性が示唆されたが、増加の程度は臨床上問題とならない程度と考えられた。なお、添付文書において、尿中ケトン体陽性となることがある旨、インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断し、患者の状態が不良と判断される場合には適切な処置を行う旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承するが、インスリン分泌能が低下している2型糖尿病患者においては、本剤投与による体液量減少とともにケトン体増加を伴った糖尿病急性合併症を誘発する懸念も否定できないことから、製造販売後調査において引き続き尿中ケトン体に関連する有害事象に関して情報収集する必要があると考える。

6) 骨代謝への影響について

申請者は、以下のように説明している。国内単独長期投与試験（CL-0122試験）を除く第III相試験では骨代謝の主な6つの指標（血清骨型アルカリホスファターゼ、血清I型コラーゲン架橋C-テロペプチド、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド、25-ヒドロキシビタミンD及びインタクト副甲状腺ホルモン）を用いて骨代謝への影響を評価した。その結果、比較試験併合における閉経後女性において、血中及び尿中の一部の指標で変動が認められたものの、骨代謝への明らかな影響は認められなかった。52週試験併合においても比較試験併

⁹⁶ 日本糖尿病学会では、合併症予防のための目標として、HbA1c 7%未満に対応する血糖値を130 mg/dL未満としている（日本糖尿病学会 編 「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013」）。

合と同程度の変動であった。男性及び閉経前女性においても、閉経後女性の結果と大きな違いはみられなかった。

骨折の有害事象の発現割合は、比較試験併合ではプラセボ群 0.8 % (3/368 例)、本剤 50 mg 群 0.5 % (3/628 例) と、両群で同程度であった。なお、比較試験併合と投与期間が異なるものの、52 週試験併合の本剤 50 mg 群 (100 mg/日への増量も含む) 及び第 II/III 相試験併合の本剤全用量群 (12.5 ~ 100 mg 投与例) では、それぞれ 1.6 % (16/1017 例) 及び 1.4 % (23/1624 例) であった。以上より、骨代謝への明らかな影響はみられなかった。

機構は、申請者の説明を了承するが、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていることから、製造販売後調査において引き続き骨代謝への影響に関して情報収集する必要があると考える。

7) 心血管系リスクについて

申請者は、以下のように説明している。心血管イベントを MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「中枢神経系出血および脳血管性疾患」及び「心筋梗塞」(広域検索) で抽出して検討した結果、比較試験併合での心血管イベントの発現割合はプラセボ群 2.7 % (10/368 例)、本剤 50 mg 群 1.1 % (7/628 例) と、本剤 50 mg で低かった。心血管イベントのプラセボに対するハザード比 [95 % 信頼区間] は、50 mg 群で 0.41 [0.150, 1.101] であった。また、単位時間あたりの発現件数はプラセボ群 66.7 件/1000 人年、本剤 50 mg 群 29.5 件/1000 人年であった。

52 週試験併合では、心血管イベントの発現割合は 2.3 % (23/1017 例) であった。心血管イベントの発現割合は、投与開始から 12 週ごとに 0.3 %、0.4 %、0.8 %、0.7 % と推移した。単位時間あたりの発現件数は 26.5 件/1000 人年であった。第 II/III 相試験併合の全用量群 (12.5 ~ 100 mg 投与例) での心血管イベントの発現割合は 1.5 % (25/1624 例) であり、単位時間あたりの発現件数は 22.9 件/1000 人年であった。このうち、5 例 (0.3 %) が投与中止に至った。中等度 (6 例) 及び重度 (2 例) の事象を除き軽度であった。以上より、心血管イベントの発現割合が明らかに増加する傾向はみられなかった。

表 44 心血管イベントの発現状況 (安全性解析対象集団)

	比較試験併合		52 週試験併合	第 II/III 相試験併合
	プラセボ群 (n=368)	本剤 50 mg 群 (n=628)	本剤 50 mg 群 ^{a)} (n=1017)	本剤全用量群 ^{b)} (n=1624)
有害事象	10 (2.7)	7 (1.1)	23 (2.3)	25 (1.5)
副作用	3 (0.8)	0	3 (0.3)	4 (0.2)
心血管イベントのプラセボに対するハザード比の推定値 [95 % 信頼区間]	—	0.41 [0.150, 1.101]	—	—
有害事象の件数	10	8	26	28
副作用の件数	3	0	3	4
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.4)	5 (0.3)
治験薬の投与中止に至った副作用	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)
程度別の有害事象				
軽度	8 (2.2)	6 (1.0)	16 (1.6)	17 (1.0)
中等度	0 (0.0)	1 (0.2)	5 (0.5)	6 (0.4)
重度	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)

発現例数 (発現割合%)

a) 100 mg/日への増量も含む

b) 12.5 ~ 100 mg 投与例

また、心血管系疾患のリスク予知因子と考えられる低血糖、体重増加、血圧、脂質代謝パラメータ (総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及び中性脂肪) 及び心電図所

見への影響についても検討した。その結果、低血糖に関連する有害事象の発現割合は、比較試験併合の本剤 50 mg 群とプラセボ群で同程度であり（「1）低血糖」の項を参照）、重度な低血糖はみられなかった。体重は、各比較試験の本剤群でベースラインから 1.44～2.33 kg 減少し、プラセボ群と比べて低下が認められた。血圧について、比較試験併合における最終時のベースラインからの平均変化量は、収縮期血圧ではプラセボ群-0.7 及び本剤 50 mg 群-4.1 mmHg、拡張期血圧ではプラセボ群-0.4 及び本剤 50 mg 群-2.6 mmHg と、いずれも本剤 50 mg 群で低下傾向であった。脂質代謝パラメータについて、比較試験併合の本剤 50 mg 群では総コレステロール及び LDL コレステロールに変化はみられず、HDL コレステロールの増加傾向及び中性脂肪の低下傾向がみられたが、いずれもリスクを増大させる変化ではなかった。心電図所見について、本剤投与により異常所見が明らかに増える傾向はなく、健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（CL-0058 試験）でも本剤投与による QTc 間隔への影響はみられなかった。52 週試験併合でも、心血管系疾患のリスクを増大させる変化はみられなかった。

以上より、本剤投与時に心血管系リスクを増大させる変化は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承するが、本剤投与による体液減少の可能性が示唆されていること（「4）体重（体液量）及び電解質への影響」の項を参照）、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていることから、製造販売後調査において引き続き心血管系リスクに関して情報収集する必要があると考える。

8) 悪性腫瘍について

申請者は、以下のように説明している。比較試験併合での悪性腫瘍の発生割合は、プラセボ群 0.3 %（1/368例）、本剤50 mg群0.5 %（3/628例）及び本剤全用量群0.4 %（3/848例）と、各群で同程度であった。プラセボ群に対する悪性腫瘍のハザード比 [95 %信頼区間] は、本剤50 mg群で1.60 [0.165, 15.414]、本剤全用量群で1.27 [0.132, 12.236] であった。器官別大分類の「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に分類される有害事象の発生割合は、プラセボ群（1.1 % : 4/368例）より本剤50 mg群（0.6 % : 4/628例）及び本剤全用量群（0.5 % : 4/848例）で低かった。52週試験併合の本剤50 mg群（100 mg/日への増量も含む）での悪性腫瘍の発生割合は 1.5 %（15/1017例）であり、投与期間に伴って明らかに増加する傾向はみられなかった。プラセボ群に対する悪性腫瘍のハザード比は2.11 [0.261, 17.140] であった。第II/III相試験併合の本剤全用量群（12.5～100 mg投与例）での発生割合は0.9 %（15/1624例）であり（表 45）、プラセボ群に対する悪性腫瘍のハザード比は1.45 [0.180, 11.702] であった。第II/III相試験併合において、悪性腫瘍が肝臓、前立腺（各3例）、胃、大腸（各2例）を含む計10の臓器でみられたが、臓器別の悪性腫瘍の発生時期に特徴的な傾向はみられなかった。また、一部の臨床試験で尿中メタネフリン又は尿中ノルメタネフリンを測定したが、スクリーニング基準である基準値上限の3倍を超える異常はみられなかった。

表 45 悪性腫瘍の発生状況（安全性解析対象集団）

	比較試験併合			52週試験併合	第II/III相試験併合
	プラセボ群 (n=368)	本剤50 mg群 (n=628)	本剤全用量群 ^{b)} (n=848)	本剤50 mg群 ^{c)} (n=1017)	本剤全用量群 ^{b)} (n=1624)
有害事象 ^{a)}	1 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.4)	15 (1.5)	15 (0.9)
	1 [6.7]	3 [11.1]	3 [9.1]	17 [15.3]	17 [12.3]
副作用 ^{a)}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.2)
	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	3 [3.1]	3 [2.5]

表 45 悪性腫瘍の発生状況（安全性解析対象集団）（続き）

	比較試験併合			52週試験併合	第II/III相試験併合
	プラセボ群 (n=368)	本剤50 mg群 (n=628)	本剤全用量群 ^{b)} (n=848)	本剤50 mg群 ^{c)} (n=1017)	本剤全用量群 ^{b)} (n=1624)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.2)	9 (0.9)	9 (0.6)
治験薬の投与中止に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)

発生例数（発生割合%）

a) 上段：発生例数（発生割合%）、下段：発生件数 [発生件数/1000人・年]

b) 12.5～100 mg投与例

c) 100 mg/日への増量も含む

さらに、疫学データを用いた解析⁹⁷で、本剤による悪性腫瘍の明らかな増加がみられなかったこと（期待発生患者数の比 [95 %信頼区間]：プラセボ群0.602 [0.0152, 3.3558]、本剤全用量群1.087 [0.6083, 1.7927]）も含め、本剤投与と悪性腫瘍の発生が関連している可能性は低いと考えられた。

機構は、申請者の説明を了承するが、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていることから、製造販売後調査において引き続き悪性腫瘍に関して情報収集する必要があると考える。

（4）効能・効果について

機構は、以下のように考える。『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）（以下、「OAD ガイドライン」）において、OAD ガイドラインに基づき既承認の経口血糖降下薬と治験薬の 2 剤併用療法（医療現場で併用が想定される組み合わせ）の臨床試験を実施する等して治験薬の有用性が確認された場合、効能・効果の記載は「2 型糖尿病」とすることが適当である旨が示されている。本申請では、OAD ガイドラインに準じた臨床試験により単独療法及び併用療法の有効性が示され（「（2）有効性について」の項を参照）、それらの安全性も許容可能と考えること（「（3）安全性について」の項を参照）から、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」とすることに問題はないと考える。

（5）用法・用量について

1) 用法

申請者は、以下のように説明している。第 I 相試験（CL-0101 試験）の結果から、本剤を朝食後に反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度の半減期は約 11～15 時間であり、投与後 24 時間までの尿糖排泄促進作用が確認された。また、血糖日内変動試験（CL-0070 試験）では、1 日 1 回 14 日間投与により血糖降下作用が 24 時間持続することが示された。さらに、国内第 II 相用量設定試験（CL-0103 試験）において 1 日 1 回朝食前投与での本剤の有効性が確認され、その後に実施した国内第 III 相単独投与試験（CL-0105 試験）においても本剤 1 日 1 回朝食前投与での有効性が確認された。国内単独長期投与試験（CL-0121 試験）では、朝食前又は朝食後投与での有効性が検討された結果、投与タイミングによる本剤投与前後の HbA1c の変化量に違いはみられなかった（投与 20 週 LOCF：朝食前投与-0.58±0.686 %（n=94）、朝食後投与-0.49±0.650 %（n=87））。以上より、本剤の用法を 1 日 1 回経口投与とすることが適切であると判断した。

⁹⁷ 日本人における悪性腫瘍の性別及び年齢別の罹患率（Matsuda T *et al.*, *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42: 139-47）より、第 II/III 相試験に参加した患者と同じ性別及び年齢構成の日本人集団における悪性腫瘍の期待発生例数を投与群別に算出した。糖尿病を有さない日本人に対する日本人糖尿病患者における悪性腫瘍罹患率のハザード比は 1.21～1.3 と報告されていることから（Inoue M *et al.*, *Arch Intern Med.* 2006; 166: 1871-7）、算出した期待発生例数の 1.2 倍した値を国内第 II/III 相試験における期待発生患者数とした。実際に国内第 II/III 相試験で発生した悪性腫瘍患者数と算出した期待発生患者数の比を投与群ごとに算出した。

機構は、本剤の用法を1日1回経口投与とすることに問題はないと考えるが、投与タイミングを規定しないことについては、本剤の作用機序及び薬物動態から、昼食後又は夕食後に本剤が投与された場合に朝食前又は朝食後投与と同程度の有効性が得られるのか否かが不明であること、夕食後投与では就寝中に本剤の効果が最大となることについて安全性の観点等から留意する必要がある等、投与タイミングを規定する必要性については、専門協議を踏まえ最終的に判断したいと考える。

2) 用量

申請者は、以下のように説明している。国内第II相用量設定試験（CL-0103試験）における本剤の各投与群の治療期最終時点でのベースラインからのHbA1c変化量のプラセボ群との群間差（調整済み平均値）は、12.5 mg群で-0.60%、25 mg群で-0.95%、50 mg群で-1.27%、100 mg群で-1.29%と、50 mg群と100 mg群で群間差は同程度であった（表16）。また、本剤の各投与群の安全性に大きな問題はみられなかった。国内第III相単独投与試験（CL-0105試験）における本剤50 mg群の治療期最終時点でのベースラインからのHbA1c変化量のプラセボ群との群間差（調整済み平均値）は-1.23%であり、プラセボ群に対する優越性が示され（表18）、本剤50 mg群の安全性に大きな問題はみられなかった。以上より、本剤の中心用量を1日50 mgとすることが適切であると判断した。

増量時の有効性について、CL-0103試験における治療期最終時点のHbA1cが7.0%未満又は6.5%未満に達した患者の割合は、50 mg群に比べ100 mg群で高かったこと（7.0%未満に達した患者の割合はそれぞれ46.5及び54.2%、6.5%未満に達した患者の割合はそれぞれ14.1及び19.4%）等から、50 mg/日投与で効果不十分な場合に100 mg/日へ増量することは有用と考えられた。国内単独長期投与試験（CL-0121試験）における増量の有無別のHbA1cの推移とベースライン及び増量判断時（20週）からのHbA1c変化量は、表46のとおりであった。また、増量前から増量後12週までのHbA1c変化量について、0.3%以上又は0.5%以上低下した被験者の割合は、それぞれ42.9%（27/63例）及び20.6%（13/63例）であり、50 mg/日で効果不十分な場合に100 mg/日へ増量することは有用と考えられた。併用療法により実施されたその他の試験においても、同様に100 mg/日へ増量することの有用性が確認された。

表 46 増量の有無別のHbA1cの推移とベースライン及び増量判断時（20週）からのHbA1c変化量（FAS）

	50/50 mg 群				50/100 mg 群			
	n	HbA1c	ベースラインからの 変化量	20週 LOCF からの 変化量	n	HbA1c	ベースラインからの 変化量	20週 LOCF からの 変化量
ベースライン	98	7.31±0.692	—	—	70	7.82±0.847	—	—
治療期 20 週時	98	6.58±0.421	-0.73±0.577	—	70	7.49±0.639	-0.33±0.723	—
治療期 52 週時	91	6.62±0.472	-0.66±0.601	0.06±0.312	53	7.21±0.471	-0.53±0.695	-0.12±0.452
20 週 LOCF	98	6.58±0.421	-0.73±0.577	—	70	7.49±0.639	-0.33±0.723	—
治療期最終時点	98	6.67±0.581	-0.64±0.657	0.08±0.386	70	7.42±0.829	-0.40±0.977	-0.07±0.547

平均値±標準偏差（%）、—：該当されず

増量時の安全性について、52週試験併合における50/100 mg群は375例で、増量後の投与期間の中央値は204.0日であった。有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、器官別又は症候群別の有害事象、低血糖に関連する有害事象等注目した有害事象の時期別（増量可否の判断前と判断後）の発現状況は、50/50 mg群と50/100 mg群で同様であった（表47）。

表 47 増量前後の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	50/50 mg 群 (n=503)		50/100 mg 群 (n=375)	
	増量前	増量後	増量前	増量後
全事象	3631.7 (333)	2892.4 (380)	3895.0 (278)	3181.7 (265)
重篤な有害事象	38.1 (7)	86.2 (26)	44.3 (6)	95.2 (16)
治験薬の投与中止に至った有害事象	9.5 (2)	55.4 (16)	44.3 (7)	77.9 (13)
便秘	71.5 (14)	36.9 (12)	107.7 (17)	82.2 (17)
口渇	147.7 (30)	15.4 (5)	133.0 (20)	21.6 (5)
尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加	28.6 (6)	27.7 (9)	38.0 (5)	17.3 (4)
頻尿	266.9 (56)	6.2 (2)	291.3 (45)	34.6 (8)
湿疹	33.4 (7)	36.9 (12)	44.3 (7)	21.6 (5)
器官別又は症候群別の有害事象				
低血糖に関連する有害事象	33.4 (6)	21.5 (6)	19.0 (3)	51.9 (6)
尿路感染症に関連する有害事象	14.3 (3)	58.5 (14)	31.7 (5)	26.0 (6)
性器感染症に関連する有害事象	38.1 (7)	15.4 (5)	44.3 (7)	43.3 (7)
頻尿又は多尿に関連する有害事象	338.4 (64)	12.3 (4)	329.3 (45)	47.6 (11)
体液量減少に関連する有害事象	157.3 (32)	46.2 (13)	145.7 (20)	26.0 (5)
心血管イベント	14.3 (2)	18.5 (6)	19.0 (3)	43.3 (9)
腎障害に関連する有害事象	4.8 (1)	18.5 (6)	0.0 (0)	13.0 (3)
骨折	9.5 (2)	33.8 (9)	0.0 (0)	26.0 (4)
悪性腫瘍	0.0 (0)	18.5 (6)	6.3 (1)	13.0 (3)

件/1000 人年（発現例数）、MedDRA/J ver. 15.0

なお、100 mg/日への増量後に 50 mg/日への減量を必要とした症例が 8 例認められたことについて、被験者の背景因子等には特定の傾向は認められなかったものの、安全性に留意して増量の必要性を慎重に判断することが必要と考えられた。

機構は、以下のように考える。本剤の通常の用量を 50 mg/日とすることに問題はないと考える。効果不十分な場合に 100 mg/日への増量を可能とすることについては、増量前から増量後 12 週までの HbA1c 変化量が 0.3 % 以上改善した症例が相当数認められることから大きな問題はないと考えるが、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。なお、肝機能障害患者における用量の適切性については、（6）特別な患者集団について 2) 肝機能障害患者の項において検討したいと考える。

（6）特別な患者集団について

1) 腎機能低下患者

申請者は、腎機能低下と有効性の関係について、以下のように説明している。国内で実施した腎機能低下患者 PK/PD 試験（CL-0073 試験）では、腎機能正常患者（ $eGFR \geq 90$ mL/min/1.73 m^2 ）、軽度腎機能低下患者（ $60 \leq eGFR < 90$ mL/min/1.73 m^2 ）、中等度腎機能低下患者（ $30 \leq eGFR < 60$ mL/min/1.73 m^2 ）に本剤 50 mg を単回経口投与し、尿中グルコース排泄量を検討した。その結果、投与後 24 時間までの尿中グルコース排泄量のベースラインからの平均変化量は、腎機能正常患者で約 71 g、軽度腎機能低下患者で約 61 g、中等度腎機能低下患者で約 38 g であり、中等度腎機能低下患者で最も低値であった。また、腎機能低下患者試験（CL-0072 試験）では、ベースラインから治療 I 期（二重盲検期：24 週間投与）最終時点の HbA1c 変化量（平均値 \pm 標準偏差）は、軽度腎機能低下患者のプラセボ群 -0.26 ± 0.522 %、本剤 50 mg 群 -0.56 ± 0.397 %、中等度腎機能低下患者のプラセボ群 -0.09 ± 0.507 %、本剤 50 mg 群 -0.28 ± 0.575 %であった。また、比較試験併合²⁷において腎機能障害の程度別に検討した結果、ベースラインから治療 I 期（二重盲検期）最終時点の HbA1c 変化量のプラセボ群との差（調整済み平均値）は、軽度腎機能低下集団（ $60 \leq eGFR < 90$ mL/min/1.73 m^2 ）で -0.98 %、中等度腎機能低下集団（ $30 \leq eGFR < 60$ mL/min/1.73 m^2 ）で -0.37 %であり、本剤群で HbA1c の低下が認められた。

機構は、ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) を 90 以上、60 以上 90 未満、45 以上 60 未満、30 以上 45 未満に分け、腎機能障害の程度による有効性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎機能障害の程度別主な有効性指標の結果は、表 48 のとおりであった。ベースラインの eGFR が 90 以上、60 以上 90 未満及び 45 以上 60 未満の集団では、本剤群で治療 I 期（二重盲検期）最終時点における HbA1c が 7.0 %未満又は 6.5 %未満となった被験者の割合が増加し、その増加はプラセボ群よりも大きかった。また、eGFR が 30 以上 45 未満の集団については、プラセボ群が 3 例と少数であったため、有効性を検討するには限界があったものの、本剤が有効な症例が存在すると考えられた。

表 48 腎機能障害の程度別主な有効性指標の結果（比較試験併合）（FAS）

	eGFR (mL/min/1.73 m ²)								
	90 以上		60 以上 90 未満		45 以上 60 未満		30 以上 45 未満 ^{a)}		30 未満 ^{a)}
	プラセボ 群 (n=146)	本剤 50 mg 群 (n=206)	プラセボ 群 (n=190)	本剤 50 mg 群 (n=347)	プラセボ 群 (n=28)	本剤 50 mg 群 (n=56)	プラセボ 群 (n=3)	本剤 50 mg 群 (n=16)	本剤 50 mg 群 (n=1)
HbA1c (%)									
ベースライン	8.06± 0.752	8.01± 0.740	7.75± 0.691	7.72± 0.726	7.37± 0.681	7.33± 0.644	6.97± 0.723	7.23± 0.756	7.80
治療 I 期（二重盲検 期）最終時点	8.44± 1.089	7.11± 0.789	8.06± 1.207	7.02± 0.666	7.50± 1.137	7.00± 0.931	6.60± 0.520	6.99± 0.815	7.50
治療 I 期（二重盲検 期）最終時点における HbA1c のベースライ ンからの変化量	0.38± 0.817	-0.89± 0.693	0.31± 0.939	-0.70± 0.571	0.13± 0.827	-0.33± 0.730	-0.37± 0.208	-0.24± 0.633	-0.30
プラセボとの差の調 整済み平均値[95 % 信頼区間] ^{b)}	-1.29 [-1.445, -1.131]		-0.98 [-1.108, -0.855]		-0.44 [-0.799, -0.088]		0.20 [-0.582, 0.981]		
空腹時血糖値 (mg/dL)									
ベースライン	181.8± 35.11	176.0± 35.17	169.5± 34.04	166.1± 34.00	149.2± 27.16	154.9± 33.64	128.3± 47.92	139.6±2 1.06	172.0
治療 I 期（二重盲検 期）最終時点	188.5± 38.02	137.5± 25.22	172.2± 41.99	137.3± 22.96	156.1± 43.32	134.7± 29.00	115.0± 35.68	141.7± 28.17	125.0
治療 I 期（二重盲検 期）最終時点における 空腹時血糖値のベー スラインからの変化 量	7.4±32.49	-38.5± 31.15	2.8±29.98	-28.8± 29.93	7.0±27.72	-20.2± 27.18	-13.3± 12.90	2.1±32.86	-47.0
HbA1c 7.0 %未満の被験者									
ベースラインでの例 数 (%)	2 (1.4)	8 (3.9)	17 (8.9)	41 (11.8)	8 (28.6)	19 (33.9)	2 (66.7)	6 (37.5)	0 (0.0)
治療 I 期（二重盲検 期）最終時点の例数 (%)	5 (3.4)	94 (45.6)	32 (16.8)	172 (49.6)	10 (35.7)	36 (65.5)	2 (66.7)	10 (62.5)	0 (0.0)
HbA1c 6.5 %未満の被験者									
ベースラインでの例 数 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)
治療 I 期（二重盲検 期）最終時点の例数 (%)	1 (0.7)	32 (15.5)	10 (5.3)	70 (20.2)	4 (14.3)	13 (23.6)	2 (66.7)	4 (25.0)	0 (0.0)

平均値±標準偏差

a) CL-0072 試験では、プラセボ run-in 期開始時の eGFR によって軽度又は中等度腎機能低下集団に割り付けられたが、本併合解析では本剤投与開始時の eGFR に基づいて検討されたため、CL-0072 試験の腎機能中等度低下被験者のうち本剤 50 mg 群の 1 例が eGFR30 未満に分類された。プラセボ群は 0 例であった。

b) ベースラインの HbA1c を共変量、投与群及び試験を固定効果とした共分散分析モデル

腎機能低下を伴う 2 型糖尿病患者で認められた尿中グルコース排泄量の低下は、主に腎糸球体におけるグルコース濾過量の低下に起因しているものと推察されることから、中等度の腎機能障害患者であっても、ベースラインにおける HbA1c が高く、腎糸球体におけるグルコース濾過量が多いと推定される患者では、本剤投与による血糖降下作用が期待できるものと考えられた。一方、重度

(高度)を含む腎機能障害患者において、薬物動態及び安全性の観点から本剤を減量する必要はないと考えるものの、尿中グルコース排泄量は腎機能低下の程度に応じて減少する傾向が認められ、血糖降下作用の減弱もみられている。そのため、重度(高度)腎機能障害患者への投与は望ましくない旨を添付文書において注意喚起する。

また、申請者は、本剤の腎機能障害に対する安全性について、以下のように説明している。国内第Ⅱ相用量設定試験(CL-0103試験)における治療期最終時点のeGFRのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群3.02、12.5 mg群2.80、25 mg群1.66、50 mg群0.37、100 mg群-1.66 mL/min/1.73 m²であり、高用量群においてわずかに減少する傾向が認められた。国内第Ⅲ相単独投与試験(CL-0105試験)では、プラセボ群2.11、50 mg群-1.22 mL/min/1.73 m²であり、50 mg群でわずかな減少が認められた。しかしながら、これらの減少量は小さく、投与期間に伴いより減少することはなく、また、後観察期間に回復する傾向が認められたことから、糸球体濾過量に及ぼす本剤の影響は小さいと考えられた。一方、CL-0073試験での中等度腎機能低下患者における曝露量(AUC_{inf})は腎機能正常患者の約1.21倍であり、日本人高度腎機能低下患者において本剤投与後の曝露量を検討した結果はないが、外国人高度腎機能低下患者においては腎機能正常患者に比べ本剤の曝露量の増加(腎機能正常患者の約1.47倍程度)が認められた。健康成人においては本剤600 mg/日を7日間又は10日間反復投与したときの忍容性が確認されていること(海外第Ⅰ相試験(CL-0002試験)、QT/QTc評価試験(CL-0058試験))、本剤50 mg/日から100 mg/日へ増量したときに临床上大きな問題となるような安全性の懸念は認められていないことを考慮すると、日本人腎機能低下患者における曝露量の増加は安全性に大きく影響する程度ではないと考えられた。

本剤投与時の腎機能への影響について、比較試験併合では、ベースラインeGFRが90以上、60以上90未満、30以上60未満の集団のいずれにおいても、本剤50 mg群における2週時のeGFRの平均値はベースラインからわずかに減少したが、この変化は一過性で、腎機能低下の程度にかかわらず、治療Ⅰ期(二重盲検期)最終時点のeGFR変化量には、プラセボ群と本剤50 mg群の間で明らかな違いはみられなかった。また、52週試験併合では、腎機能低下の程度にかかわらず、本剤は治療期最終時点のeGFR変化量に明らかな影響を及ぼさなかったことから、eGFRの平均値の推移からは、中等度の腎機能低下を伴っていても、本剤投与による腎機能への不可逆的な影響はみられないと考えられた。

有害事象については、比較試験併合では、治療Ⅰ期(二重盲検期)最終時点での有害事象の発現割合は、本剤50 mg群でベースラインeGFRが45以上60未満の患者で85.7%と最も高かった(表49)。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、ベースラインeGFRの低下に伴い増加する傾向がみられたものの、プラセボ群の発現割合を超えるものはほとんどなかった。一方、プラセボ群での有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合は、ベースラインeGFRの明らかな影響はみられなかった。本剤50 mg群でよくみられた有害事象のうち、「尿中β₂ミクログロブリン増加」がベースラインeGFR値の低下に伴い増える傾向がみられた。腎機能、尿管及び糸球体の障害に関連する臨床検査値では、尿中β₂ミクログロブリン及び尿中α₁ミクログロブリンの治療期最終時の変化量の平均値が、ベースラインeGFRが30以上45未満の集団で大きかった。

52週試験併合(表50)における本剤50 mg群(100 mg/日への増量も含む)の有害事象の発現割合は、ベースラインのeGFRが90以上の患者(86.3%)及び60以上90未満の患者(84.8%)に比べ、45以上60未満の患者(95.2%)及び30以上45未満の患者(94.1%)で高かった。重篤

な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、ベースラインの eGFR の低下に伴い増加した。腎障害に関連する有害事象の発現割合は、ベースラインの eGFR の低下に伴い増加した（90 以上の患者、60 以上 90 未満の患者、45 以上 60 未満の患者及び 30 以上 45 未満の患者でそれぞれ 0.3 %、1.2 %、3.2 %及び 17.6 %）。eGFR が 30 以上 45 未満の患者でみられた腎障害に関連する有害事象は、水腎症（1 例）及び腎機能障害（2 例）であったが、治験薬との因果関係は否定された。腎機能、尿細管及び糸球体の障害に関連する臨床検査値では、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン及び尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリンの治療期最終時の変化量の平均値は、ベースラインの eGFR が 30 以上 45 未満の患者で大きかった。単独療法、併用薬別の検討においては、ベースラインの eGFR 別の有害事象の発現状況について、単独療法、併用薬間で異なる傾向は認められなかった。

表 49 ベースラインの eGFR 別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（比較試験併合）

	eGFR (mL/min/1.73 m ²)								
	90 以上		60 以上 90 未満		45 以上 60 未満		30 以上 45 未満		30 未満 ^{a)}
	プラセボ群 (n=146)	本剤 50 mg 群 (n=207)	プラセボ群 (n=191)	本剤 50 mg 群 (n=348)	プラセボ群 (n=28)	本剤 50 mg 群 (n=56)	プラセボ群 (n=3)	本剤 50 mg 群 (n=16)	本剤 50 mg 群 (n=1)
有害事象	96 (65.8)	148 (71.5)	132 (69.1)	249 (71.6)	19 (67.9)	48 (85.7)	3 (100)	12 (75.0)	1 (100)
重篤な有害事象	4 (2.7)	4 (1.9)	8 (4.2)	8 (2.3)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	18 (12.3)	8 (3.9)	20 (10.5)	14 (4.0)	3 (10.7)	5 (8.9)	1 (33.3)	2 (12.5)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）

a) プラセボ群は 0 例であった。

表 50 ベースラインの eGFR 別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（52 週試験併合）

	eGFR (mL/min/1.73 m ²)				
	90 以上	60 以上 90 未満	45 以上 60 未満	30 以上 45 未満	30 未満
	本剤 50 mg 群 ^{a)} (n=350)	本剤 50 mg 群 ^{a)} (n=586)	本剤 50 mg 群 ^{a)} (n=63)	本剤 50 mg 群 ^{a)} (n=17)	本剤 50 mg 群 ^{a)} (n=1)
有害事象	302 (86.3)	497 (84.8)	60 (95.2)	16 (94.1)	1 (100)
重篤な有害事象	20 (5.7)	41 (7.0)	7 (11.1)	5 (29.4)	0 (0.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	26 (7.4)	48 (8.2)	7 (11.1)	6 (35.3)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）

a) 100 mg/日への増量も含む

機構は、以下のように考える。有効性について、本剤投与時の尿中グルコース排泄量が腎機能低下の程度に応じて減少していること、結果の解釈には限界があるものの CL-0072 試験の eGFR30 以上 45 未満のサブグループにおける HbA1c 及び空腹時血糖値の変化についてプラセボ群と本剤群との間に違いがみられていないことを考慮すると、中等度以上の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者では本剤の十分な有効性は期待できないと考える。申請者は、重度（高度）腎機能障害患者への投与は望ましくない旨を添付文書において注意喚起するとしているが、特に eGFR が 45 未満の集団で HbA1c 及び空腹時血糖値で有効性がみられなかった点を考慮すると、中等度以上の腎機能低下患者についても腎機能の低下に伴う有効性の減弱について情報提供する必要があると考える。

安全性については、腎機能低下を伴った被験者で有害事象が増加する、腎機能がさらに低下する、あるいは、腎機能障害関連の臨床検査値の変動について、明らかなリスクが増大する傾向は認められなかったとの申請者の説明を了承する。ただし、中等度以上の腎機能低下患者については有効性の減弱が認められていることを踏まえ、投与の可否を慎重に判断する必要があると考える。なお、臨床試験における検討例数は限られているため、製造販売後調査において引き続き本剤が腎機能に

及ぼす影響及び腎機能低下患者における安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考
える。以上の点については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

2) 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。国内第 II 相及び第 III 相臨床試験では、アスパラギン酸
アミノトランスフェラーゼ (AST) 値及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値が基準値
上限の 2 倍 (CL-0103、CL-0105 及び CL-0121 では 3 倍) を超える患者を除外したことから、これ
らの患者集団の安全性は評価されていない。

比較試験併合、52 週試験併合及び第 II/III 相試験併合における有害事象、重篤な有害事象及び投
与中止に至った有害事象の発現割合について、肝機能障害の合併症の有無により検討した (表 51)。

比較試験併合における有害事象の発現割合は、肝機能障害の合併症なしのサブグループでは本剤
50 mg 群 (73.7 %) の方がプラセボ群 (66.4 %) よりわずかに高かったが、合併症ありのサブグル
ープでは両群で同程度であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象について、プラセ
ボ群より本剤 50 mg 群で低い傾向がみられ、肝機能障害の合併の有無による明らかな影響もみられ
なかった。なお、52 週試験併合において 100 mg/日から 50 mg/日に減量された 8 例のうち 3 例が
SOC「肝胆道系障害」合併例 (脂肪肝 2 例、胆嚢ポリープ 1 例) であった。

表 51 肝機能障害の合併症の有無別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	肝機能障害の合併症なし				肝機能障害の合併症あり			
	比較試験併合		52 週試験併 合	第 II/III 相試 験併合	比較試験併合		52 週試験併 合	第 II/III 相試 験併合
	プラセボ群 (n=244)	本剤 50 mg 群 (n=395)	本剤 50 mg 群 a) (n=632)	本剤全用量群 b) (n=1028)	プラセボ群 (n=124)	本剤 50 mg 群 (n=233)	本剤 50 mg 群 a) (n=385)	本剤全用量群 b) (n=596)
有害事象	162 (66.4)	291 (73.7)	541 (85.6)	794 (77.2)	88 (71.0)	167 (71.7)	335 (87.0)	483 (81.0)
重篤な有害事象	8 (3.3)	11 (2.8)	52 (8.2)	57 (5.5)	5 (4.0)	5 (2.1)	21 (5.5)	25 (4.2)
治験薬の投与中止 に至った有害事象	26 (10.7)	19 (4.8)	54 (8.5)	62 (6.0)	16 (12.9)	10 (4.3)	33 (8.6)	43 (7.2)

発現例数 (発現割合%)

a) 100 mg/日への増量も含む

b) 12.5~100 mg 投与例

52 週試験併合における有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合について、肝機能障
害の合併の有無による明らかな影響はみられなかった。重篤な有害事象の発現割合は、肝機能障害
の合併症なしのサブグループ (8.2 %) の方が合併症ありのサブグループ (5.5 %) よりわずかに高
かった。また、52 週試験で用いられた併用薬ごとについての検討において、ピオグリタゾンが併
用された集団では重篤な有害事象が肝胆道系障害の合併「あり」の方が「なし」より多かったが、
その他の併用薬では有害事象の発現に対する肝胆道系障害の合併の有無の明らかな影響は認めら
れなかった (表 52)。

表 52 併用薬別の SOC「肝胆道系障害」の合併の有無による有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団) (52 週試験併合)

	「肝胆 道系障 害」の合 併の有 無	単独療法	メトホルミン 併用	ピオグリタゾ ン併用	SU 剤併用	α-GI 併用	DPP-4 阻害剤 併用	ナテグリニド 併用
有害事象	なし	112/127 (88.2)	54/62 (87.1)	62/75 (82.7)	124/138 (89.9)	67/84 (79.8)	49/62 (79.0)	73/84 (86.9)
	あり	84/91 (92.3)	43/50 (86.0)	32/37 (86.5)	71/80 (88.8)	33/45 (73.3)	39/44 (88.6)	33/38 (86.8)

表 52 併用薬別の SOC「肝胆道系障害」の合併の有無による有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（52 週試験併合）（続き）

	「肝胆道系障害」の合併の有無	単独療法	メトホルミン併用	ピオグリタゾン併用	SU 剤併用	α -GI 併用	DPP-4 阻害剤併用	ナテグリニド併用
重篤な有害事象	なし	11/127 (8.7)	3/62 (4.8)	0/75 (0.0)	16/138 (11.6)	10/84 (11.9)	5/62 (8.1)	7/84 (8.3)
	あり	3/91 (3.3)	2/50 (4.0)	5/37 (13.5)	5/80 (6.3)	4/45 (8.9)	0/44 (0.0)	2/38 (5.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	なし	14/127 (11.0)	3/62 (4.8)	3/75 (4.0)	17/138 (12.3)	7/84 (8.3)	4/62 (6.5)	6/84 (7.1)
	あり	10/91 (11.0)	1/50 (2.0)	3/37 (8.1)	8/80 (10.0)	6/45 (13.3)	2/44 (4.5)	3/38 (7.9)

有害事象又は副作用が発現した患者数/該当患者数 (%)

中等度肝機能低下患者での安全性について、海外肝機能低下患者試験（以下、「CL-0063 試験」）において、外国人に本剤 100 mg を空腹時単回経口投与したとき、健康成人に対する中等度肝機能低下患者（Child-Pugh 分類 B、スコア 7～9）における未変化体の C_{\max} 及び AUC_{inf} の投与群を固定効果、年齢、BMI を共変量として調整した最小二乗平均比は、それぞれ 1.268 及び 1.249 であり、中等度肝機能低下患者でわずかに高かった。なお、中等度肝機能低下患者でみられた有害事象はすべて一過性で、程度は軽度であった。以上より、中等度までの肝機能低下患者において、安全性の観点から本剤を減量する必要はないと考えられた。

非臨床毒性試験の毒性所見から懸念される消化管及び肝臓に対する影響について、比較試験併合における器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群 (14.7 %) より本剤 50 mg 群 (21.7 %) で高かった。本剤 50 mg 群で 2 % 以上みられた有害事象は便秘 (4.8 %)、下痢 (2.9 %) 及び齲歯 (2.4 %) であり、このうち便秘はプラセボ群 (2.4 %) の 2 倍の発現割合であったが、いずれも軽度であり、投与中止に至った症例はなかった。また、52 週試験併合における「胃腸障害」の有害事象及び便秘の発現割合について、投与期間に伴い増加する傾向はみられなかった。

一方、「肝胆道系障害」の有害事象の発現割合は、比較試験併合のプラセボ群 (1.9 %) より本剤 50 mg 群 (1.0 %) で低かった。また、52 週試験併合における「肝胆道系障害」の有害事象の発現割合について、投与期間に伴い増加する傾向はみられなかった。肝機能に関連する臨床検査値（AST、ALT、総ビリルビン）の治療期最終時の平均値は、本剤 50 mg 群で AST 及び ALT がベースライン時から減少し、総ビリルビンの平均値には明らかな変化はみられなかった。また、個々の患者での変動が本剤群で増加することはなく、第 II/III 相試験併合の全用量群において、基準値上限の 3 倍を超える AST 又は ALT の異常、かつ基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビンの異常に該当した症例もなかった。

有効性について、比較試験併合でベースラインから治療 I 期（二重盲検期）最終時点までの HbA1c 変化量の平均値は、肝機能障害の合併の有無により、それぞれプラセボ群で 0.27 及び 0.34 %、本剤 50 mg 群で -0.82 及び -0.66 % と、肝機能障害合併の有無による明らかな影響はみられなかった。また、CL-0063 試験の結果から、肝機能低下の尿中グルコース排泄量に及ぼす影響は顕著ではないと考えられた。

以上より、中等度までの肝機能障害患者における本剤 50 及び 100 mg/日投与時の安全性に大きな問題はないと考えられた。一方、高度の肝機能低下患者については、本剤が主に肝臓で代謝されること、曝露量の増加が懸念されること、使用経験がないことを考慮して慎重投与とするとともに、低用量（25 mg/日）から投与開始する旨を添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を概ね了承するが、中等度の肝機能障害患者については国内臨床試験では検討されていないことから、100 mg/日への増量時の安全性も含めて、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考える。なお、高度の肝機能障害患者における開始用量（25 mg/日）を含めた用量の適切性や注意喚起の必要性については、さらに検討する必要があると考える。以上の点については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

3) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合に及ぼす年齢（65歳未満、65歳以上）の明らかな影響はみられなかった（表 53）。また、52週試験併合での併用薬ごとの有害事象発現状況は表 54 のとおりで、年齢層による有害事象の発現状況は単独療法と併用療法で明らかな違いは認めなかった。52週試験併合で 100 mg から 50 mg に減量された 8 例のうち 6 例が 65 歳以上であった。

表 53 年齢別（65歳未満、65歳以上）の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	65歳未満			65歳以上		
	比較試験併合		52週試験併合	比較試験併合		52週試験併合
	プラセボ (n=250)	本剤 50 mg 群 (n=421)	本剤 50 mg 群 ^{a)} (n=690)	プラセボ群 (n=118)	本剤 50 mg 群 (n=207)	本剤 50 mg 群 ^{a)} (n=327)
有害事象	169 (67.6)	304 (72.2)	593 (85.9)	81 (68.6)	154 (74.4)	283 (86.5)
重篤な有害事象	5 (2.0)	9 (2.1)	35 (5.1)	8 (6.8)	7 (3.4)	38 (11.6)
投与中止に至った有害事象	27 (10.8)	15 (3.6)	44 (6.4)	15 (12.7)	14 (6.8)	43 (13.1)

発現例数（発現割合）

a) 100 mg/日への増量も含む

表 54 併用薬及び年齢別（65歳未満、65歳以上）の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（52週試験併合）

	年齢 (歳)	単独療法	メトホルミン 併用	ビオグリタゾン 併用	SU 剤併用	α-GI 併用	DPP-4 阻害剤 併用	ナテグリニド 併用
有害事象	65>	136/149 (91.3)	72/86 (83.7)	67/79 (84.8)	120/134 (89.6)	66/90 (73.3)	66/76 (86.8)	66/76 (86.8)
	65≤	60/69 (87.0)	25/26 (96.2)	27/33 (81.8)	75/84 (89.3)	34/39 (87.2)	22/30 (73.3)	40/46 (87.0)
副作用	65>	70/149 (47.0)	36/86 (41.9)	28/79 (35.4)	42/134 (31.3)	29/90 (32.2)	35/76 (46.1)	21/76 (27.6)
	65≤	36/69 (52.2)	12/26 (46.2)	9/33 (27.3)	30/84 (35.7)	13/39 (33.3)	11/30 (36.7)	14/46 (30.4)
重篤な 有害事象	65>	5/149 (3.4)	3/86 (3.5)	3/79 (3.8)	7/134 (5.2)	9/90 (10.0)	4/76 (5.3)	4/76 (5.3)
	65≤	9/69 (13.0)	2/26 (7.7)	2/33 (6.1)	14/84 (16.7)	5/39 (12.8)	1/30 (3.3)	5/46 (10.9)
治験薬の投 与中止に至 った有害事 象	65>	11/149 (7.4)	3/86 (3.5)	3/79 (3.8)	10/134 (7.5)	8/90 (8.9)	3/76 (3.9)	6/76 (7.9)
	65≤	13/69 (18.8)	1/26 (3.8)	3/33 (9.1)	15/84 (17.9)	5/39 (12.8)	3/30 (10.0)	3/46 (6.5)

比較試験併合では、注目した有害事象のうち、性器感染症に関連する有害事象のプラセボ群に対する 50 mg 群の発現割合が 65 歳以上 (0.8 %に対して 0.5 %) に比べ 65 歳未満 (0.8 %に対して 2.9 %) で高かった。また、口渇のプラセボ群に対する 50 mg 群の発現割合が、65 歳以上 (2.5 %に対して 2.9 %) に比べ 65 歳未満 (1.2 %に対して 4.5 %) で高かったが、体液量減少に関連する有害事象はサブグループ間で同程度であった。一方、尿中 β2 ミクログロブリン増加の発現割合が、65 歳未満 (0.8 %に対して 1.0 %) に比べ 65 歳以上 (0.0 %に対して 3.4 %) で高かった。体液量減少に関連しうると考えられるヘマトクリットと BUN の増加、収縮期血圧と拡張期血圧の低下は、年齢のサブグループ間で同程度であった。

なお、薬物動態への加齢の影響は、体表面積の違いに起因して非高齢者より高齢者で曝露量が高い傾向があるが、その程度は大きくないと考えられた。以上のように、臨床試験成績からは、高齢者における安全性に関して問題ないと考えられたが、一般に高齢者では生理機能が低下しているこ

とが多く、口渇への感受性が低下しているなど脱水症状を来しやすく、本剤の尿中グルコース排泄促進作用に伴う浸透圧利尿のはたらきも考慮し、患者の状態を観察しながら投与する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。表 53 から、52 週試験併合では 65 歳以上のサブグループでは、65 歳未満のサブグループと比べて重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向がみられている。この点については、認められた事象に一定の傾向はみられていないこと、比較試験併合ではプラセボ群と本剤 50 mg 群との間に大きな違いはみられていないことから、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、大きな問題はないと考える。なお、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。以上の点については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。長期投与における安全性及び有効性について検討することを目的に調査予定症例数 10000 例、観察期間 3 年間の製造販売後調査を実施する。本調査においては、栄養不良状態の患者における安全性、体液量減少に関連する有害事象、低血糖、悪性腫瘍、心血管系への影響、インスリン、GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性について重点調査項目とする。

機構は、以下のように考える。併用薬の用量（特に 750 mg/日超のメトホルミン併用）及び種類による安全性への影響、尿路感染症及び性器感染症に関連する有害事象、頻尿及び多尿に関連する有害事象、尿中ケトン体に関連する有害事象、骨代謝、腎機能、肝機能障害を有する患者及び高齢者における安全性及び有効性等についても情報収集する必要があると考える。なお、本剤は新規作用機序の薬剤であり、海外においても同一作用機序の薬剤が承認されて間もないこと、体液量減少に伴う有害事象は季節等の外的環境の影響により治験環境下よりも増加する懸念があること、尿路感染症について早期に発見されない場合は重篤化する懸念があるが、実臨床においては治験環境下よりも発見が遅れる可能性があること等から、適切な安全対策を講じる必要があると考える。製造販売後調査の詳細については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.3.1-1、5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.1-5、5.3.5.1-6、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3、5.3.5.2-4) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱事例（選択基準を満たしていない被験者及び除外基準に抵触する被験者の組み入れ、中止基準の不遵守、臨床検査項目の一部欠測等）及びスクリーニング検査が同意日前に実施されていた事例が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱の一部等をモニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の2型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は新規作用機序の経口血糖降下薬であり、2型糖尿病における新たな治療の選択肢を提供するものである。また、機構は、中等度以上の腎機能障害患者への本剤の適応、併用する経口血糖降下薬の用量及び種類による安全性への影響、低血糖、尿路感染症、性器感染症、頻尿、多尿、体重（体液量）及び電解質への影響、尿中ケトン体に関連する有害事象、骨代謝、心血管系リスク、悪性腫瘍、腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者における安全性等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 11 月 6 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	スーグラ錠 25 mg、同錠 50 mg
〔一 般 名〕	イプラグリフロジン L-プロリン
〔申 請 者 名〕	アステラス製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 3 月 13 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

1) 単独療法の有効性について

機構は、国内第 III 相単独投与試験 (CL-0105 試験) 及び国内単独長期投与試験 (CL-0121 及び CL-0122 試験) の結果から、単独療法の有効性は示されていると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

2) 併用療法の有効性について

機構は、メトホルミン併用試験 (CL-0106 試験)、ピオグリタゾン併用試験 (CL-0107 試験)、SU 剤併用試験 (CL-0109 試験)、 α -GI 併用試験 (CL-0108 試験)、DPP-4 阻害剤併用試験 (CL-0110 試験) 及びナテグリニド併用試験 (CL-0111 試験) の結果から、各併用療法の有効性は確認されていると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、以下のように考えた。単独療法及び各併用療法における有害事象及び副作用の発現状況から適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考えた。また、安全性を評価する上で注目すべき事象（低血糖、尿路感染症及び性器感染症に関連する有害事象、頻尿及び多尿に関連する有害事象、体重（体液量）及び電解質への影響等）についても検討し、現時点で大きな問題はみられていないものの、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考えた。さらに、併用する経口血糖降下薬の用量及び種類による安全性への影響についても、製造販売後調査において情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は申請者に対応を求め、添付文書における注意喚起の内容に関して適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については、「（6）医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

（3）効能・効果について

機構は、OAD ガイドラインに準じた臨床試験により単独療法及び併用療法の有効性が示され、それらの安全性も許容可能と考えたことから、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」とすることに問題はないと考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

（4）用法・用量について

機構は、以下のように考えた。用法については、1 日 1 回経口投与とすることに問題はないと考えた。投与タイミングについては、夕食後投与では就寝中に本剤の効果が最大となることについて安全性の観点等から留意する必要がある等、臨床試験で有効性及び安全性が検討された投与タイミング（朝食前又は朝食後）を用法・用量として明記することが適切と考えた。

用量については、本剤の通常の用量を 50 mg/日とすることに問題はなく、また、効果不十分な場合に 100 mg/日への増量を可能とすることにも大きな問題はないと考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は以下のように用法・用量を修正するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように用法・用量を修正すると回答した。

【用法・用量】

通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。

（下線部追加）

（5）特別な患者集団について

1) 腎機能低下患者

機構は、以下のように考えた。有効性について、中等度以上の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者では本剤の十分な有効性は期待できず、腎機能の低下に伴う有効性の減弱について情報提供が必要であると考えた。また、臨床試験における検討例数は限られているため、製造販売後調査において引き続き本剤が腎機能に及ぼす影響及び腎機能低下患者における安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項に中等度以上の腎機能障害を有する患者に対する投与について注意喚起するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については、「（6）医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

2) 肝機能障害患者

機構は、中等度の肝機能障害患者については国内臨床試験では検討されていないことから、100 mg/日への増量時の安全性も含めて、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考えた。なお、高度の肝機能障害患者における開始用量を 25 mg/日とする旨の注意喚起を用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載することについては、支持するデータはなく「25 mg/日」を削除することが適切と考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は用法・用量に関連する使用上の注意の項を整備するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については、「(6) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

3) 高齢者

機構は、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、高齢者における安全性について大きな問題はないが、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された（製造販売後の検討事項については、「(6) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

(6) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「(7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、医薬品リスク管理計画において以下の点を追加で検討すべきと考えた。

- ・ 併用薬の用量（特に 750 mg/日超のメトホルミン併用）及び種類による安全性への影響
- ・ 尿路感染症及び性器感染症に関連する有害事象
- ・ 頻尿及び多尿に関連する有害事象
- ・ ケトン体に関連する有害事象
- ・ 骨代謝への影響
- ・ 腎機能障害患者、肝機能障害患者における安全性及び有効性
- ・ 本剤投与による腎機能への影響
- ・ 高齢者全例を対象とした有害事象の重点的な調査

機構は、以上の点について申請者に対応を求めたところ、申請者から以下の医薬品リスク管理計画（表 55、表 56）及び特定使用成績調査の骨子（案）が示され、それらの内容に問題はないことを確認した。

表 55 医薬品リスク管理計画における安全性及び有効性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・低血糖 ・性器感染 ・尿路感染 ・多尿・頻尿 ・体液量減少に関連する事象 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少の安全性への影響 ・ケトン体増加による影響 ・腎障害 ・骨折 ・悪性腫瘍 ・心血管系疾患 	<ul style="list-style-type: none"> ・高齢者への投与時の安全性 ・腎機能障害患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性 ・インスリン製剤又は GLP-1 アナログ製剤併用時の安全性
有効性検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・長期投与における有効性 		

表 56 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・市販直後調査と同様の安全性監視活動（情報収集・評価） ・製造販売後臨床試験^{a)} ・長期特定使用成績調査 ・特定使用成績調査（高齢者） 	<ul style="list-style-type: none"> ・適正使用のための資材（医療関係者向け適正使用ガイド、患者及びその家族向けパンフレット）の作成及び配布 ・市販直後調査による情報提供 ・市販直後調査と同様の情報提供

a) 本剤の承認取得後にインスリン製剤との併用療法にかかる臨床試験及び GLP-1 アナログ製剤との併用療法にかかる臨床試験を実施予定

表 57 長期特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤の 3 年間の長期投与における安全性及び有効性について確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	2 型糖尿病患者
観察期間	3 年間
予定症例数	10000 例
主な調査項目	患者の背景因子、本剤の投与状況、併用薬剤、有効性評価（HbA1c 等）、安全性評価（心血管系への影響、悪性腫瘍、その他の有害事象等）

表 58 特定使用成績調査（高齢者）計画の骨子（案）

目 的	高齢者における本剤の安全性を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	65 歳以上の 2 型糖尿病患者
観察期間	1 年間
予定症例数	発売日から 3 ヶ月間に本剤を服用した全例（約 6000 例と推定）
主な調査項目	患者の背景因子、本剤の投与状況、併用薬剤、安全性評価（体液量減少に関する有害事象、尿路感染症、その他の有害事象等）

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
54	上 5	治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）	副作用
72	下 17	（心電図 2 相性 T 波、狭心症/頻脈、各 1 例）	（狭心症、頻脈、各 1 例）
81	下 9	（陰性 T 波、心房細動、各 1 例）	（陰性 T 波/肢誘導低電位、心房細動、各 1 例）
83	下 15	Na ⁺ /グルコース共輸送担体（Sodium glucose cotransporter、以下、「SGLT」）2	SGLT2

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	2型糖尿病
[用法・用量]	通常、成人にはイプラグリフロジンとして50 mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100 mg 1日1回まで増量することができる。