

審議結果報告書

平成 26 年 3 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] デベルザ錠 20 mg、 アプルウェイ錠 20 mg
[一 般 名] トホグリフロジン水和物
[申 請 者 名] 興和株式会社、 サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 4 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 2 月 24 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。

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。

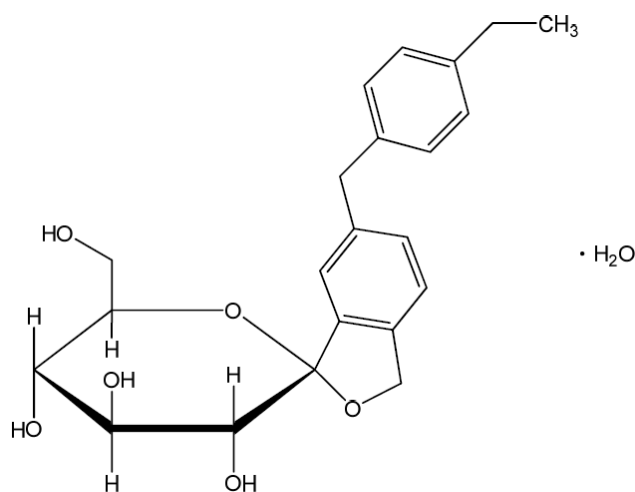
審査報告書

平成 26 年 1 月 28 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] ①デベルザ錠 20 mg、②アプルウェイ錠 20 mg
[一般名] トグリフロジン水和物
[申請者名] ①興和株式会社、②サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 4 月 26 日
[剤形・含量] 1 錠中にトグリフロジン水和物をトグリフロジンとして 20 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： C₂₂H₂₆O₆·H₂O

分子量： 404.45

化学名：

(日本名) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-6-[(4-エチルフェニル)メチル]-6'-(ヒドロキシメチル)-3',4',5',6'-テトラヒドロ-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,2'-ピラン]-3',4',5'-トリオール水和物

(英名) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-6-[(4-Ethylphenyl)methyl]-6'-(hydroxymethyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-3H-spiro[2-benzofuran-1,2'-pyran]-3',4',5'-triol monohydrate

[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 26 年 1 月 28 日

[販 売 名] ①デベルザ錠 20 mg、②アプルウェイ錠 20 mg
[一 般 名] トホグリフロジン水和物
[申 請 者 名] ①興和株式会社、②サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 4 月 26 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、低血糖、尿路感染症、性器感染症、多尿症、体液量減少、体重減少、ケトン体増加、骨代謝、心血管系リスク、悪性腫瘍、腎機能障害患者（中等度腎機能障害患者への本剤の適応を含む）、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、成人にはトホグリフロジンとして 20 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

審査報告 (1)

平成 25 年 11 月 29 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①デベルザ錠 20 mg、②アプルウェイ錠 20 mg (アプルート錠 20 mg から変更)
[一 般 名]	トホグリフロジン水和物
[申 請 者 名]	①興和株式会社、②サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 4 月 26 日
[剤形・含量]	1 錠中にトホグリフロジン水和物をトホグリフロジンとして 20 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、成人にはトホグリフロジンとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

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

デベルザ錠 20 mg 及びアプルウェイ錠 20 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるトホグリフロジン水和物（以下、「本薬」）は、中外製薬株式会社で創製されたナトリウム・グルコース共輸送体 (Sodium glucose cotransporter、以下、「SGLT」) 2 の選択的阻害薬である。

原尿に含まれる大部分のグルコースは、近位尿細管に発現している SGLT2 により再吸収され、残りのグルコースも遠位側の SGLT1 により再吸収される。本剤投与により SGLT2 を選択的に阻害することにより、インスリン非依存的な血糖降下作用が得られ、また、低血糖を起こしにくいことが期待される。本剤の国内開発は、2007 年 9 月から中外製薬株式会社により行われた。

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 11 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、海外における開発については中外製薬株式会社により検討されている。

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

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、pH、解離定数、分配係数、比旋光度、結晶多形について検討されている。原薬には 3 種類の結晶形（結晶形 I、II、III）及び非晶質が認められており、実生産における製造方法では [REDACTED] が生成されるが、いずれも [REDACTED] の [REDACTED] 及び [REDACTED] に影響しないことが確認されている。

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

2) 製造方法

原薬は

を出発物質として合成される。

重要工程として、工程及び工程が設定されているが、重要中間体は設定されていない。

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（1：赤外吸収スペクトル（IR）、2：
）、純度試験（1：重金属、2：類縁物質（超高速液体クロマトグラフィー（UPLC））、水分、強熱残分、微生物限度、
、定量法（UPLC）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、原薬は光に不安定であった。

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	実生産 3ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋+アルミ袋	18ヵ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6ヵ月

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、遮光した気密容器（一次容器としてポリエチレン袋、二次容器としてアルミ袋）に入れて室温保存するとき、ヵ月と設定された。なお、長期保存試験はヵ月まで継続予定である。

(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 20.94 mg（トログリフロジンとして 20.00 mg）を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、硬化油、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は混合、打錠、コーティング、包装からなる工程により製造される。なお、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。

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（UPLC）、純度試験 類縁物質（UPLC）、製剤均一性（含量均一性試験（UPLC））、微生物限度、溶出性、定量法（UPLC）が設定されている。

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、 ボトル包 装	18 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/アルミニウム箔）で包装又はプラスチックボトルで包装し室温保存するとき、30 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 18 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) 原薬における光学純度について

機構は、原薬における光学純度の管理方針について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。出発物質である [] を用いた合成経路及び製造実績等から光学異性体が原薬に混入するリスクは低く、第 [] 工程の [] において [] が生成するものの、適切な [] ([]) の設定によりトホグリフロジンにおける [] の立体配置を制御することは可能である。以上から、原薬における光学純度について特段の管理は不要と考えたが、第 [] 工程 ([] 工程) で得られる [] について [] 量を管理することとする。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 製剤における光安定性について

機構は、原薬における光安定性試験において光曝露による影響（類縁物質の増加）が認められていることから、製剤の素錠における光安定性について説明を求めた。

申請者は、素錠の光安定性試験（白色蛍光ランプ照射：積算照度 120 万 lx・h、紫外線照射：積算照度 200 W・h/m²）において含量はほぼ 100 % であり、[] においても規格に適合していたと回答した。

機構は、素錠における光安定性試験において、光曝露により [] の増加が認められており、フィルムコートによる遮光が製剤の品質に影響を与えられられることから、フィルムコートの均一性について管理項目を設定するよう求めた。

申請者は、[] 及び [] について管理する旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

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た尿糖排泄促進作用、血糖降下作用等が検討された。副次的薬理試験として、トホグリフロジン水和物（以下、「本薬」）のヒト代謝物の SGLT1 及び SGLT2 に対する阻害作用、本薬及び本薬のヒト代謝物の各種受容体に対する結合活性等が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に及ぼす影響が GLP 下で検討された。なお、薬理試験における用量はトホグリフロジンとしての用量で表記した。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

SGLT1、SGLT2 並びにその他の SGLT アイソフォームに対する阻害作用 (4.2.1.1-1) (4.2.1.1-2、参考資料)

ヒト及びマウスの SGLT1 及び SGLT2 をそれぞれ発現させた CHO 細胞を用いて、ナトリウム依存的な methyl- α -D-glucopyranoside（以下、「MGP」）の取り込みを指標とし、本薬及びフロリジン（陽性対照）の SGLT1 及び SGLT2 に対する阻害作用が検討された。その結果、SGLT1 及び SGLT2 に対する本薬の K_i 値（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）はヒトでは 6.0 ± 0.7 及び 0.0029 ± 0.0002 $\mu\text{mol/L}$ 、マウスでは 1.2 ± 0.1 及び 0.0064 ± 0.0008 $\mu\text{mol/L}$ であった。フロリジンについて、ヒトでは 0.15 ± 0.01 及び 0.014 ± 0.001 $\mu\text{mol/L}$ 、マウスでは 0.27 ± 0.03 及び 0.014 ± 0.001 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ラットの SGLT1 及び SGLT2 をそれぞれ発現させたアフリカミドリザル腎臓由来の COS-7 細胞を用いて、ナトリウム依存的な MGP の取り込みを指標とし、本薬及びフロリジン（陽性対照）のラット SGLT1 及び SGLT2 に対する阻害作用が検討された。その結果、ラット SGLT1 及び SGLT2 に対する本薬の IC_{50} 値（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）は 8.2 ± 1.9 及び 0.0145 ± 0.0019 $\mu\text{mol/L}$ であり、フロリジンの IC_{50} 値は 0.97 ± 0.18 及び 0.0482 ± 0.0114 $\mu\text{mol/L}$ であった。

また、ヒト SGLT アイソフォームをそれぞれ発現させた細胞¹を用いて、ナトリウム依存的な糖²取り込みを指標とし、本薬のヒト SGLT アイソフォームに対する阻害作用が検討された。その結果、ヒト SGLT アイソフォームに対する本薬の IC_{50} 値は、SGLT1、SGLT2、SGLT3、SGLT4、SGLT5、SGLT6 及びナトリウム・ミオイノシトール共輸送体（Sodium-myoinositol cotransporter、以下、「SMIT」）1 でそれぞれ 8.44 ± 2.31 、 0.0029 ± 0.0007 、 54.34 ± 20.04 、 4.41 ± 2.58 、 1.56 ± 0.46 、 18.00 ± 4.39 及び 80.01 ± 22.43 $\mu\text{mol/L}$ であった。

2) *In vivo* 試験

① db/db マウスにおける血糖降下作用（単回投与） (4.2.1.1-3)

非絶食下の雄性 db/db マウス（9 週齢、各群 6 例）に本薬（0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg）又は溶媒³（対照）が単回経口投与され、投与 24 時間後まで経時的に血糖値が測定された。その結果、随時血糖値について、0.1 mg/kg 群では投与 2～6 時間後まで、0.3 mg/kg 群では投与 1～6 時間後まで対照群と比較して有意な低下が認められたが、両群ともに投与 8 時間後以降は有意な変化は認められなかった。1、3 及び 10 mg/kg 群では投与 1～12 時間後まで対照群と比較して有意な低下が認められたが、投与 24 時間後では有意な変化は認められなかった。なお、0.1、0.3 及び 1 mg/kg

¹ CHO 細胞、HEK293 細胞又は COS-7 細胞

² MGP、フルクトース又はミオイノシトール

³ 0.5 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液

群では投与 4 時間後に、3 及び 10 mg/kg 群では投与 6 時間後に随時血糖値が最低となった。また、投与 24 時間後までの血糖値曲線下面積（以下、「Glu AUC_{0-24 h}」）について、本薬 0.3 mg/kg 以上の群では対照群と比較して有意な低下が認められ、その効果は用量依存的であった。

② ZDF ラットにおける血糖降下作用及び尿糖排泄促進作用（単回投与）（4.2.1.1-4）

非絶食下の雄性 ZDF ラット（10 週齢、各群 6 例）に本薬（0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg）又は溶媒³（対照）が単回経口投与され、投与 24 時間後まで経時的に血糖値が測定された。その結果、随時血糖値について、0.1 mg/kg 群では投与 2～8 時間後まで、0.3 mg/kg 群では投与 1～8 時間後まで対照群と比較して有意な低下が認められたが、両群ともに投与 12 時間後以降は有意な変化は認められなかった。1、3 及び 10 mg/kg 群では投与 1～12 時間後まで対照群と比較して有意な低下が認められたが、投与 24 時間後では有意な変化は認められなかった。なお、0.1 mg/kg 群では投与 6 時間後に、0.3、1、3 及び 10 mg/kg 群では投与 4 時間後に随時血糖値が最低となった。Glu AUC_{0-24 h}について、本薬 0.3 mg/kg 以上の群では対照群と比較して有意な低下が認められ、その効果は用量依存的であった。また、本薬又は溶媒投与直後から 12 時間後まで 4 時間ごとに 3 回の蓄尿が実施され、血糖あたりの尿糖排泄を表す腎グルコースクリアランス⁴が算出された。その結果、尿量について、3 及び 10 mg/kg 群では投与 0～4 時間後において対照群と比較して有意な増加が認められた。いずれの投与群においても投与 8～12 時間後に尿量が最も多くなる傾向が認められた。さらに、腎グルコースクリアランスについて、1 mg/kg 群では投与 0～4 時間後に、3 及び 10 mg/kg 群ではすべての採尿期間において対照群と比較して有意な上昇が認められた。

③ 正常ラットにおける血糖値及び尿中グルコース排泄量への影響（単回投与）（4.2.1.1-5） （4.2.1.1-2、参考資料）

非絶食下の雄性ラット（各群 6 例）に本薬（0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg）又は溶媒³（対照）が単回経口投与され、投与 24 時間後まで経時的に血糖値が測定された。その結果、随時血糖値について、いずれの測定時点においても本薬群では対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

また、非絶食下の雄性ラット（各群 6 例）に本薬（1、3 及び 10 mg/kg）又は溶媒³（対照）が単回経口投与され、尿中グルコース排泄及び血糖値が経時的に測定された。その結果、投与 6 時間後まではすべての本薬群において、投与 6～12 時間後では 3 及び 10 mg/kg 群において、投与 12～24 時間後では 10 mg/kg 群において対照群と比較して尿中グルコース排泄量の有意な上昇が認められた。一方、投与 24 時間後まで経時的に血糖値が測定された結果、いずれの測定時点においても本薬群では対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

④ GK ラットにおける食後過血糖改善作用（単回投与）（4.2.1.1-6）

絶食下の雄性 GK ラット（9 週齢、各群 6 例）に本薬（1、3 及び 10 mg/kg）、ボグリボース（陽性対照、0.1、0.3 及び 1 mg/kg）又は溶媒³（対照）が単回経口投与され、その 5 分後に液体飼料⁵

⁴ 各採尿期間（4 時間の蓄尿）での尿糖排泄量を対応する 4 時間の血糖値曲線下面積（Glu AUC_{0-4 h}、Glu AUC_{4-8 h}又は Glu AUC_{8-12 h}）で除した値

⁵ 100 g 中、マルトース・デキストリン等量混合物 53.8 g、カゼイン 19.2 g、オリーブ油 13.2 g、コーン油 4.2 g、サフラワー油 1.0 g、ミネラル混合 4.6 g、ビタミン混合 2.3 g、L システイン 0.2 g、DL メチオニン 0.1 g、セルロース 1.4 g を含む飼料 42 g に水を加え、最終濃度を 3.5 g/10 mL としたもので、負荷量は 10 mL/kg とされた。

が経口負荷された。液体飼料負荷の 10 分前（投与 0 時間）、15 分、30 分、1、2、3 及び 4 時間後の血糖値が経時的に測定された。その結果、投与 4 時間後までの血糖値曲線下面積（以下、「Glu AUC_{0-4h}」）（平均値±標準誤差、以下同様）について、すべての本薬群では溶媒対照群（864±18 mg·h/dL）と比較して有意な低下が認められ、本薬 1、3 及び 10 mg/kg 群における Glu AUC_{0-4h} はそれぞれ 649±11、614±15 及び 526±8 mg·h/dL であった。また、ボグリボース 0.3 及び 1 mg/kg 群では対照群と比較して Glu AUC_{0-4h} の有意な低下が認められ、Glu AUC_{0-4h} はそれぞれ 686±16 及び 670±12 mg·h/dL であった。

⑤ db/db マウスにおける血糖降下作用（反復投与）（4.2.1.1-7）

雄性 db/db マウス（8 週齢、各群 10 例）に本薬（0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg/日）又は溶媒³（対照）が 1 日 1 回 28 日間反復経口投与され、初回投与日の 1 日前及び投与開始後 28 日目における糖化ヘモグロビン値、随時血糖値及び血漿中インスリン値が測定された。また、投与開始後 28 日目以降に休薬し、投与開始後 30 日目から約 17 時間絶食後の投与開始後 31 日目に経口糖負荷試験（以下、「OGTT」）が実施された。なお、試験期間を通じて体重及び 1 日平均摂餌量が測定された。その結果、投与開始後 28 日目における糖化ヘモグロビン値（平均値±標準偏差）について、本薬 0.3 mg/kg 以上の群では対照群（7.68±0.56 %）と比較して有意な低下が認められ、本薬 0.3、1、3 及び 10 mg/kg 群における糖化ヘモグロビン値はそれぞれ 6.48±1.08、6.10±0.56、5.13±0.89 及び 5.18±0.64 % であった。投与開始後 28 日目における随時血糖値（平均値±標準偏差）について、本薬 3 mg/kg 以上の群では対照群（418±34 mg/dL）と比較して有意な低下が認められ、本薬 3 及び 10 mg/kg 群における随時血糖値は 350±40 及び 311±39 mg/dL であった。投与開始後 28 日目における血漿中インスリン値（平均値±標準偏差）について、本薬 3 mg/kg 以上の群では対照群（6.57±2.30 ng/mL）と比較して有意な上昇が認められ、本薬 3 及び 10 mg/kg 群における血漿中インスリン値は 16.69±4.70 及び 13.76±7.96 ng/mL であった。OGTT 後 4 時間における Glu AUC_{0-4h}（平均値±標準偏差）について、本薬 3 mg/kg 以上の群では対照群（1717.49±195.20 mg·h/dL）と比較して有意な低下が認められ、本薬 3 及び 10 mg/kg 群における Glu AUC_{0-4h} は 1322.18±155.81 及び 1410.92±351.11 mg·h/dL であった。体重について、投与開始後 28 日目及び 30 日目の本薬 3 mg/kg 群では対照群と比較して有意な増加が認められた。1 日平均摂餌量について、投与開始後 10 日目から 14 日目の本薬 10 mg/kg 群では対照群と比較して有意な増加が認められた。

(2) 副次的薬理試験

1) 本薬の代謝物の SGLT1 及び SGLT2 に対する阻害作用（4.2.1.2-1）

ヒト SGLT1 及び SGLT2 をそれぞれ発現させた CHO 細胞を用いて、ナトリウム依存的な MGP の取り込みを指標とし、フロリジン（陽性対照）、本薬及び本薬の代謝物のヒト SGLT1 及び SGLT2 に対する阻害作用が検討された。その結果、ヒト SGLT1 に対するフロリジン、本薬、脱水素体、ケトン体、二級水酸化体エピマー1、二級水酸化体エピマー2、一級水酸化体及びカルボン酸体の IC₅₀ 値（2 回の測定の平均値、以下同様）はそれぞれ 0.20、13、6.6、44、42、45、17 及び >200 µmol/L、ヒト SGLT2 に対する IC₅₀ 値はそれぞれ 0.015、0.0039、0.0046、0.016、0.015、0.014、0.0049 及び 2.7 µmol/L であった。

2) 本薬及び本薬の代謝物の各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する結合活性 (4.2.1.2-2、参考資料)

79 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬及び本薬の代謝物（二級水酸化体エピマー1、二級水酸化体エピマー2、一級水酸化体及びカルボン酸体）（10 $\mu\text{mol/L}$ ）の結合活性が検討された結果、二級水酸化体エピマー2は σ 受容体に対し64%の阻害作用を示したが、その他については50%を超える影響を示すものはなかった。なお、申請者は、二級水酸化体エピマー2の10 $\mu\text{mol/L}$ は本薬の臨床用量を投与したときの曝露量⁶（0.026 $\mu\text{mol/L}$ ）の385倍であり、臨床試験において σ 受容体阻害を示唆する中枢神経系への影響は認められていないことから、ヒトにおける安全性は担保されていると説明している。

3) GLUTに対する阻害作用 (4.2.1.1-2、参考資料)

骨格筋や脂肪由来細胞株におけるインスリン依存的なグルコース取り込みは、主にグルコース輸送担体（glucose transporter、以下、「GLUT」）1及びGLUT4が担っていることが確認されている⁷。本薬のGLUT1及びGLUT4に対する阻害作用を評価するため、ヒト骨格筋由来のXM13A1細胞、ラット骨格筋由来のL6細胞及びマウス脂肪由来の3T3-L1細胞を用いて³H標識2-デオキシグルコースの取り込みに対する本薬（100 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。その結果、いずれの細胞においても本薬の阻害作用（IC₅₀値）は100 $\mu\text{mol/L}$ 以上であり、³H標識2-デオキシグルコースの取り込みに対する強い阻害作用は認められなかった。

(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SDラット（各群6例）に本薬（10、80及び640 mg/kg）又は溶媒⁸（対照）が単回経口投与され、投与前、投与0.5、2、4及び8時間後にIrwin変法により一般症状及び行動が観察された。その結果、本薬10 mg/kg以上の群では本薬の薬理作用に伴う尿量の増加が認められ、640 mg/kg群では投与4時間後に体温低下、投与2及び4時間後に眼瞼閉塞が認められた。なお、ラット1ヵ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）における本薬40及び160 mg/kg/日投与時の曝露量⁹を踏まえ、尿量の増加を除き他に影響が認められなかった最大の用量である本薬80 mg/kgを投与したときの曝露量は、ヒトに本薬の臨床用量を投与したときの曝露量¹⁰の約20倍以上である。

2) 呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.1.3-2)

雄性SDラット（各群8例）に本薬（10、80及び640 mg/kg）又は溶媒⁸（対照）が単回経口投与され、投与前、投与0.5、2及び4時間後における呼吸数、1回換気量及び毎分換気量に対する作用が検討された。その結果、いずれの本薬群においても呼吸数、1回換気量及び毎分換気量に対する影響は認められなかった。なお、ラット1ヵ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）における本

⁶ 臨床試験においてはエピマー1とエピマー2を区別して測定することができないため、その合計の濃度

⁷ Liao W, et al., *Endocrinology*, 2006; 147: 2245-2252, Estrada DE, et al., *Diabetes*, 1996; 45: 1798-1804

⁸ 0.2 w/v%ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油含有0.5 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム

⁹ 雄性ラットに本薬40、160及び640 mg/kg/日を投与したときの初回投与日におけるC_{max}はそれぞれ10.9、26.0及び50.2 $\mu\text{g/mL}$ 、AUC₀₋₂₄はそれぞれ50.1、210及び841 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$

¹⁰ 食事の影響試験（CSG010JP試験、5.3.1.1-1）において日本人健康成人男性に絶食下で本薬20 mgを単回経口投与したときのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ0.509±0.118 $\mu\text{g/mL}$ 及び2.14±0.656 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$

薬 640 mg/kg/日を投与したときの曝露量⁹を踏まえると、本薬 640 mg/kg を投与したときの曝露量はヒトに本薬の臨床用量を投与したときの曝露量¹⁰の約 100 倍以上である。

3) 心血管系に及ぼす影響

① hERG 電流に対する作用 (4.2.1.3-4、4.2.1.3-5)

hERG チャネルを発現させた HEK293 細胞を用いて、hERG 電流に対する本薬 (10、30、100、300 及び 1000 µmol/L) 及び E-4031¹¹ (陽性対照、0.1 µmol/L) の作用が検討された。その結果、陽性対照では溶媒¹²処置時と比較して有意な阻害が認められ、阻害率 (平均値±標準偏差、以下同様) は 92.0±2.5 %であった。一方、本薬では 300 µmol/L 以上の濃度では溶媒処置時と比較して有意な阻害が認められ、阻害率は本薬 300 及び 1000 µmol/L でそれぞれ 9.8±2.4 及び 35.3±6.5 %であった。なお、作用が認められなかった本薬 100 µmol/L はヒトに本薬の臨床用量を投与したときの本薬未変化体遊離型最高血漿中濃度¹³の約 450 倍である。

また、本薬のヒト代謝物であるカルボン酸体 (100、300 及び 1000 µmol/L) 及び二級水酸化体 (30、100、300 及び 1000 µmol/L) について同様に検討された結果、陽性対照では溶媒¹²処置時と比較して有意な阻害が認められ、阻害率は 91.0±2.2 %であった。カルボン酸体では 1000 µmol/L まで影響を及ぼさなかったが、二級水酸化体では 1000 µmol/L において溶媒処置時と比較して有意な阻害が認められ、阻害率は 8.7±8.9 %であった。なお、カルボン酸体について、無作用量である 1000 µmol/L はヒトに本薬の臨床用量を投与したときのカルボン酸体遊離型最高血漿中濃度¹⁴の約 5700 倍である。また、二級水酸化体について、無作用量である 300 µmol/L はヒトに本薬の臨床用量を投与したときの二級水酸化体遊離型最高血漿中濃度¹⁵の約 11500 倍である。

② 血圧、心拍数、心電図及び体温に及ぼす影響 (4.2.1.3-3)

覚醒下雄性サル (4 例) に本薬 (10、30 及び 100 mg/kg) 及び溶媒⁸ (対照) がそれぞれ 7 日間隔で単回経口投与され、テレメトリー法により心血管系に及ぼす影響が検討された。血圧、心拍数、心電図及び体温の解析は、投与 1 時間前、投与 1、2、4、8 及び 24 時間後に実施された。その結果、本薬はいずれの用量においても血圧、心拍数、心電図 (PR、QRS、RR、QT、QTc¹⁶) 及び体温に影響を及ぼさなかった。なお、本薬 100 mg/kg を投与したときの曝露量¹⁷はヒトに本薬の臨床用量を投与したときの曝露量¹⁰の約 45 倍である。

<審査の概略>

(1) 作用機序について

¹¹ N-[4-[[1-[2-(6-Methyl-2-pyridinyl)ethyl]-4-piperidinyl]carbonyl]phenyl]methanesulfonamide dihydrochloride

¹² 溶媒の組成: 137 mmol/L NaCl, 4 mmol/L KCl, 10 mmol/L HEPES, 1.8 mmol/L CaCl₂, 1 mmol/L MgCl₂, 10 mmol/L Glucose (pH7.4±0.1)

¹³ 食事の影響試験 (CSG010JP 試験, 5.3.1.1-1) において日本人健康成人男性に絶食下に本薬 20 mg を単回経口投与したときの C_{max} 及びヒトでの非結合画分 17%から算出 (0.224 µmol/L)

¹⁴ 食事の影響試験 (CSG010JP 試験, 5.3.1.1-1) において日本人健康成人男性に絶食下に本薬 20 mg を単回経口投与したときのカルボン酸体の C_{max} 及びヒトでの非結合画分 45%から算出 (0.175 µmol/L)

¹⁵ マスバランス試験 (BP22320 試験, 5.3.3.1-4) において健康成人男性に本薬 20 mg を単回経口投与したときの二級水酸化体の C_{max} 及びヒトでの非結合画分 68%から算出 (0.026 µmol/L)

¹⁶ QTc=QT/ (RR)^{1/2}

¹⁷ 本薬 100 mg/kg 投与 4 時間後の C_{max} (22.8 µg/mL)

機構は、SGLT アイソフォームの生体内分布、機能及び SGLT2 とのアミノ酸配列の相同性（以下、「相同性」）並びに本薬の SGLT2 に対する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について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。SGLT2 はヒト、ラット及びマウスにおいて腎臓特異的に発現し、腎臓内では特に近位尿細管 S1 分節の管腔側に発現していることが報告されている¹⁸。また、ヒト及びラット SGLT2 を強制発現させたアフリカツメガエル卵母細胞及びラット SGLT2 を強制発現させた哺乳類由来細胞株での糖取り込み評価系や電気生理学的解析¹⁹により、ヒト及びラット SGLT2 はナトリウム依存的にグルコースとナトリウムを共輸送するトランスポーターであることが確認されている。さらに、遺伝的変異により SGLT2 機能不全となったヒト²⁰及び SGLT2 ノックアウトマウス²¹を用いた解析から、SGLT2 の機能は腎尿細管におけるグルコースの再吸収であることが確認されている。以上より、SGLT2 は腎尿細管で尿からのグルコース再吸収を担うトランスポーターであり、ヒトとげっ歯類の SGLT2 の分布及び機能に差はないと考えられる。

SGLT2 以外のアイソフォーム（SGLT1、SGLT3～6 及び SMIT1）の主な機能と相同性について、SGLT1 は主に消化管におけるグルコース及びガラクトースの吸収に関わるとされ、SGLT2 との相同性は 59% である。SGLT3 及び SGLT4 についてはいずれも現時点において詳細な機能は不明であるが、SGLT2 との相同性は 57 及び 58% である。SGLT5 は腎臓におけるフルクトース再吸収の主体であることが確認されており、SGLT2 との相同性は 55% である。SGLT6 はミオイノシトールの腸管における吸収及び腎尿細管における再吸収、SMIT1 はミオイノシトールの腸管及び様々な組織における吸収に関わるとされ、SGLT6 及び SMIT1 の SGLT2 との相同性はそれぞれ 49 及び 45% である²²。また、本薬のヒト SGLT1、SGLT3、SGLT4、SGLT5、SGLT6 及び SMIT1 に対する SGLT2 選択性について、いずれの SGLT アイソフォームについても 500 倍以上の SGLT2 選択性が確認されている（4.2.1.1-2）。

以上より、SGLT2 の生体内における機能は腎尿細管でのグルコース再吸収であり、SGLT2 選択的阻害薬である本薬を糖尿病患者に投与したとき、グルコース再吸収阻害に起因する腎グルコースクリアランス及び尿糖排泄の促進作用を示すものと考えられる。

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 選択性が認められていることから申請者の回答を了承した。

(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。正常ラットにおいて本薬は投与 0～6 時間後では 1、3 及び 10 mg/kg、6～12 時間では 3 及び 10 mg/kg、12～24 時間では 10 mg/kg の投与で有意な尿糖排泄促進作用を示した（4.2.1.1-2）。ZDF ラットにおいては、本薬は投与 0～4 時間後では 1、3 及び 10 mg/kg、

¹⁸ Kanai Y, et al., *J Clin Invest*, 1994; 93: 397-404, Chen J, et al., *Diabetes Ther*, 2010; 1: 57-92, You G, et al., *J Biol Chem*, 1995; 270: 29365-29371, Sabolic I, et al., *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012; 302: C1174-1188, Vallon V, et al., *J Am Soc Nephrol*, 2011; 22: 104-112

¹⁹ Kanai Y, et al., *J Clin Invest*, 1994; 93: 397-404, You G, et al., *J Biol Chem*, 1995; 270: 29365-29371, Suzuki M, et al., *J Pharmacol Exp Ther*, 2012; 341: 692-701

²⁰ Magen D, et al., *Kidney Int*, 2005; 67: 34-41, Kleta R, et al., *Mol Genet Metab*, 2004; 82: 56-58, Santer R, et al., *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14: 2873-2882

²¹ Vallon V, et al., *J Am Soc Nephrol*, 2011; 22: 104-112

²² Chen J, et al., *Diabetes Ther*, 2010; 1: 57-92, Aouameur R, et al., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G1300-1307, Lahjouji K, et al., *Biochim Biophys Acta* 2007; 1768: 1154-1159, Fukuzawa T, et al., *Plos One*, 2013; 8: e56681

4～8 時間及び 8～12 時間では 3 及び 10 mg/kg の投与で尿糖排泄促進作用の指標である腎グルコースクリアランス値を上昇させた (4.2.1.1-4)。本薬のヒトにおける尿糖排泄促進作用の持続性²³と比較した場合、ZDF ラットにおいて、ヒトに本薬の臨床用量を投与したときの曝露量¹⁰と同程度²⁴となる 1 mg/kg 投与での腎グルコースクリアランス値増加作用は投与 8～12 時間後には認められないこと、正常ラットにおける 1 mg/kg 投与での尿糖排泄促進作用は投与 12～24 時間にはほとんど認められないことから、本薬の尿糖排泄促進作用はラットよりもヒトで持続しやすいものと考えられるが、この要因としては、ラットよりもヒトの方が本薬の $t_{1/2}$ が長いことが主因であると考え²⁵。また、本薬の血糖に対する効果について、db/db マウス²⁶及び ZDF ラットにおいて本薬は 0.1 及び 0.3 mg/kg では投与 6 又は 8 時間後まで、1、3 及び 10 mg/kg では投与 12 時間後まで対照群と比較して有意な血糖降下作用を示し、いずれの試験においてもグルコース AUC_{0-24h} に対して本薬群では対照群と比較して 0.3 mg/kg 以上の投与で有意な低下が認められ、その作用は用量依存的であった (4.2.1.1-3、4.2.1.1-4)。さらに、db/db マウスにおいては、本薬の 1 日 1 回投与によって投与 4 週間後の糖化ヘモグロビン値が 0.3 mg/kg 以上の投与量で用量依存的に低下し、その作用は 3 mg/kg 以上でほぼ頭打ちとなった (4.2.1.1-7)。なお、db/db マウスにおいて、本薬 0.3 mg/kg 群での血糖降下作用の持続時間は 6 時間程度であるが、本薬 1、3 及び 10 mg/kg 群における血糖降下作用の持続時間は 12 時間まで延長しており (4.2.1.1-3)、上述の糖化ヘモグロビン値の用量依存的な低下には、用量の増加による血糖降下作用の持続時間の延長が寄与しているものと考え。以上より、本薬の 1 日 1 回投与でも、投与後 12 時間程度血糖降下作用を持続させる用量により、長期間に亘る血糖コントロールが可能であると考え。

機構は、申請者の回答を了承した (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)。

(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れた。また、マウス、ラット、ウサギ及びサルを用い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。血漿中本薬未変化体及び代謝物 (カルボン酸体及びアシルグルクロナイド²⁷) 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、血漿中本薬未変化体の定量下限はマウス及びラットでは 2 ng/mL、ウサギ及びサルでは 8 ng/mL であり、カルボン酸体はいずれの動物種も 5 ng/mL、アシルグルクロナイドはマウス、ラット及びサルでそれぞれ 3、2 及び 1 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレ

²³ 健康成人を対象とした反復投与試験 (5.3.3.1-2) において、プラセボ群及び本剤 2.5 mg 群と比較して本剤 20 mg 以上の群では高い平均尿糖排泄速度を示し、臨床用量においては投与後 16～24 時間においてもプラセボ群及び本剤 2.5 mg 群と比較して平均尿糖排泄速度が増加する傾向が認められた。また、2 型糖尿病患者を対象とした反復投与試験 (5.3.3.2-1) において、投与 1 日目における本剤 20 mg 以上の群の平均尿糖排泄速度はベースライン又はプラセボ群の値より高く、臨床用量において投与後 16～24 時間に平均尿糖排泄速度が増加する傾向が認められた。

²⁴ ZDF ラットに本薬 1 mg/kg を単回経口投与したときの C_{max} は 0.415 μ g/mL、 AUC_{inf} は 2.090 μ g·h/mL (4.2.2.7-2)

²⁵ 正常ラット及び ZDF ラットにおける本薬 1 mg/kg 経口投与時の $t_{1/2}$ は 2.56 及び 2.82 時間 (4.2.2.2-1、4.2.2.7-2) であるのに対し、健康成人及び 2 型糖尿病患者における本剤の臨床用量投与時の $t_{1/2}$ は 5.40 及び 4.75 時間 (5.3.1.1-1、5.3.3.2-1)

²⁶ db/db マウスに本薬 1～3 mg/kg を投与したときの曝露量 (C_{max} : 0.348～1.170 μ g/mL、 AUC_{inf} : 0.943～3.170 μ g·h/mL) (4.2.2.7-1) は、ヒトに本剤の臨床用量を投与したときの曝露量と同程度になると申請者は説明している。

²⁷ カルボン酸体のグルクロン酸抱合体

ーションカウンター法、組織中放射能濃度の測定には全身オートラジオグラフィー法が用いられた。さらに、代謝物のプロファイル検討には Radio-高速液体クロマトグラフィー又は高速液体クロマトグラフィー-固体シンチレーション分析法が用いられた。なお、薬物動態試験における用量及び濃度は、トログリフロジンとしての値で表記した。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.3.2-1、4.2.3.2-2、4.2.3.2-4、4.2.3.5.2-3)

雄性ラット (3 例) 及び雄性サル (3 例) に本薬 1 mg/kg 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 本薬 1 mg/kg 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

投与経路	パラメータ	ラット	サル
静脈内投与	AUC _{inf} (ng·h/mL)	869±125	4690±920
	CL (mL/min/kg)	19.4±2.6	3.65±0.68
	t _{1/2} (h)	1.15±0.06	5.02±0.87
	V _{d,ss} (L/kg)	1.15±0.06	0.919±0.201
経口投与	AUC _{inf} (ng·h/mL)	807±445	2750±230
	C _{max} (ng/mL)	221±49	550±94
	t _{max} (h)	1±0	1±0
	t _{1/2} (h)	2.56±0.64	10.5±4.4
	F (%)	75.0±32.3 ^{a)}	58.6±12.5

平均値±標準偏差、n=3

AUC_{inf}: 無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、CL: クリアランス、t_{1/2}: 消失半減期、V_{d,ss}: 定常状態の分布容積、C_{max}: 最高血漿中濃度、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、F: 生物学的利用率

a) AUC_{0-7h} を用いて算出

雌雄マウス (各 3 例/時点) に本薬を 1 日 1 回 3 ヶ月間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。C_{max} 及び AUC_{0-24h} の蓄積率 (最終投与時/初回投与時) は、それぞれ 0.8~1.4 及び 0.9~1.5 であった。

表 4 本薬を 1 日 1 回 3 ヶ月間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

投与量 (mg/kg/日)	評価時期	性別	t _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
20	投与 0 週目	雄	1.0	3.38	10.2	2.87
		雌	1.0	4.56	11.5	3.14
	投与 13 週目	雄	1.0	4.25	14.9	3.87
		雌	1.0	3.54	9.94	3.91
80	投与 0 週目	雄	1.0	12.4	45.5	2.53
		雌	1.0	13.3	36.0	3.50
	投与 13 週目	雄	1.0	14.6	48.0	3.13
		雌	1.0	14.1	42.0	2.88
320	投与 0 週目	雄	1.0	33.0	259	2.67
		雌	1.0	31.3	237	2.21
	投与 13 週目	雄	1.0	36.9	243	2.87
		雌	1.0	43.7	262	3.51
640	投与 0 週目	雄	1.0	47.3	456	4.55
		雌	1.0	40.0	393	2.90
	投与 6 週目 ^{a)}	雄	4.0	45.8	460	3.46
		雌	8.0	40.4	382	2.14

3 例/時点で採血し、平均値を用いてパラメータを算出。

t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{0-24h}: 0~24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}: 消失半減期

a) 長期間投与した場合、低血糖による死亡が増加することが示唆されたため 6 週で投与中止とされた。

雌雄ラット (各 3 例/群) に本薬を 1 日 1 回 1 ヶ月間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 5 のとおりであった。C_{max} 及び AUC_{0-24h} の蓄積率 (最終投与時/初回投与時) は、それぞれ 0.6~1.2 及び 0.6~1.1 であった。

表 5 本薬を1日1回1ヵ月間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

投与量 (mg/kg/日)	評価時期	性別	t _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
10	投与0日目	雄	1.3±0.6	2.96±0.24	14.9±1.3	2.55±0.19
		雌	1.3±0.6	2.80±0.64	12.4±0.4	2.65±0.08
	投与27日目	雄	0.67±0.29	2.83±0.10	11.3±2.4	2.20±0.52
		雌	0.67±0.29	3.32±0.47	13.6±1.8	2.50±0.16
40	投与0日目	雄	1.0±0.0	10.9±3.4	50.1±15.7	2.15±0.08
		雌	1.0±0.0	14.1±2.8	64.2±8.5	2.59±0.26
	投与27日目	雄	1.0±0.9	7.22±1.34	31.7±4.4	2.43±0.15
		雌	1.2±0.8	12.0±2.6	53.0±5.5	2.52±0.25
160	投与0日目	雄	3.3±1.2	26.0±6.2	210±69	1.80±0.05
		雌	4.0±3.5	29.4±2.1	271±22	2.10±0.13
	投与27日目	雄	6.0±3.5	16.6±4.5	131±40	1.72±0.12
		雌	5.5±4.3	24.5±4.7	217±57	2.17±0.17
640/480 ^{a)}	投与0日目	雄	3.3±1.2	50.2±8.3	841±187	—
		雌	12±11	45.6±9.3	783±116	—
	投与27日目	雄	3.5±4.0	39.3±7.7	405±31	3.51±0.47
		雌	5.0 ^{b)}	66.9 ^{b)}	613 ^{b)}	3.51 ^{b)}

平均値±標準偏差、n=3、—：算出できず

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24h}：0～24時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期

a) 投与6日目まで640 mg/kg/日、投与7日以降は480 mg/kg/日

b) n=2

妊娠ウサギ（妊娠6日目、3例/群）に本薬を1日1回13日間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6のとおりであった。C_{max}及びAUC_{0-24h}の蓄積率（最終投与時/初回投与時）は、それぞれ0.9～1.5及び0.9～1.1であった。

表 6 本薬を1日1回13日間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

投与量 (mg/kg/日)	評価時期	t _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
20	投与0日目	0.67±0.29	6.59±1.93	18.8±2.9	1.59±0.23
	投与12日目	0.67±0.29	5.92±2.38	19.1±6.1	2.12±0.48
60	投与0日目	1.7±0.6	23.1±1.7	100±8	2.67±0.26
	投与12日目	1.7±0.6	22.6±1.6	111±16	2.77±0.26
200	投与0日目	6.0±3.5	51.9±3.4	763±111	7.33±2.31
	投与12日目	3.3±1.2	76.3±7.5	686±78	3.46±0.11

平均値±標準偏差、n=3

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24h}：0～24時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期

雌雄サル（各5例/群）に本薬を1日1回1ヵ月間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7のとおりであった。C_{max}及びAUC_{0-24h}の蓄積率（最終投与時/初回投与時）は、それぞれ1.2～1.5及び1.1～2.2であった。

表 7 本薬を1日1回1ヵ月間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

投与量 (mg/kg/日)	評価時期	性別	t _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
30 ^{a)}	投与0日目	雄	2.0±0.0	16.1±7.1	82.5±15.3	4.44±0.19
		雌	2.0±0.0	20.3±13.2	95.7±49.3	4.29±0.43
	投与26日目	雄	2.0±0.0	24.2±11.6	121±24	4.75±0.54
		雌	1.7±0.6	24.7±6.0	110±23	4.96±0.79
100	投与0日目	雄	4.0±0.0	38.3±5.7	304±48	5.10±1.46
		雌	4.0±2.4	38.7±14.4	309±89	5.46±1.48
	投与26日目	雄	3.6±0.9	48.6±8.2	464±61	5.60±0.58
		雌	3.2±1.1	55.8±9.7	419±59	4.96±0.93
300	投与0日目	雄	4.4±2.2	80.4±17.1	704±330	8.00±7.02
		雌	3.2±1.1	79.3±40.7	803±564	7.82±4.19
	投与26日目	雄	6.4±2.2	114±35	1570±490	7.73±0.88
		雌	5.2±2.7	96.1±22.9	1160±450	6.17±1.55

平均値±標準偏差、n=5

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24h}：0~24時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期

a) n=3

(2) 分布 (4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、4.2.2.3-5、4.2.2.3-10、5.3.2.1-1)

雄性白色ラット (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の放射能濃度は、大部分の組織で投与 30 分後、膀胱、ハーダー腺、精巣上体及び精巣では投与 2 時間後、盲腸及び大腸では投与 8 時間後に最高値となった。肝臓、腎臓、小腸及び胃中放射能濃度は、血漿中放射能濃度と比較して高値であり (投与 30 分後でそれぞれ血漿中放射能濃度の 12.4、5.38、5.69 及び 4.72 倍)、眼球、脂肪及び大腿骨中濃度は低値であった (投与 30 分後でそれぞれ血漿中放射能濃度の 0.15、0.24 及び 0.24 倍)。また、盲腸、大腸、腎臓及び膀胱において血漿中放射能濃度に対する比が最高値となったのは投与 8 時間後であり、それぞれ 126、68.1、24.8 及び 6.76 倍であった。投与 168 時間後においては肝臓及び腎臓を除くほとんどの組織で放射能濃度は検出限界未満であった。雄性有色ラット (1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組織分布は、白色ラットと同様であり、皮膚及び眼球等の有色組織への特異的な放射能の分布は認められなかった。雄性ラット (3例/時点) に本薬の ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの放射能濃度は、単回経口投与時と同様に、肝臓及び腎臓中放射能濃度は血漿中と比較して高値であった (7 回目投与の 24 時間後でそれぞれ血漿中放射能濃度の 3.86 及び 13.29 倍)。大部分の組織中放射能濃度は 7 回目投与でほぼ定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。肝臓における 7 回目投与 24 時間後の放射能濃度は初回投与 24 時間後の約 9 倍であったが、単回経口投与時の消失速度より算出した蓄積係数 (9.4) から、7 回目投与でほぼ定常状態に達していると考えられた。

妊娠ラット (妊娠 18 日目、1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、母体の血漿を含む大部分の組織では投与 2 時間後に最高値となり、腎臓及び副腎では投与 0.5 時間後、脳及び眼球では投与 8 時間後に最高値となった。卵巣、子宮、胎盤及び胎膜における放射能濃度は血漿中放射能濃度と同程度以上であった (投与 2 時間後でそれぞれ血漿中濃度の 1.28、1.14、1.00 及び 0.96 倍)。胎盤の投与 8 時間後における放射能濃度は血漿中放射能濃度の 1.45 倍、胎児の投与 24 時間後における放射能濃度は血漿中放射能濃度の 1.36 倍であった。

マウス、ラット及びサルにおける本薬の ¹⁴C 標識体 (0.1~10 µg/mL) の血漿タンパク結合率 (平均値、平衡透析法) は、それぞれ 77.3~78.2、83.0~83.8 及び 76.2~76.9% であった。マウス、ラット及びサルにおける本薬の ¹⁴C 標識体 (0.1~10 µg/mL) の血球移行率 (平均値) は、55.0~55.8、42.7~43.7 及び 30.4~32.7% であった。

(3) 代謝 (4.2.2.4-1~3)

雄性ラット (4 例) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの血漿、腎臓、肝臓、尿及び糞中の代謝物を検討した結果、主要代謝物は二級水酸化体及びケトン体代謝物であり、本薬未変化体とこれら 2 つの代謝物で試料中の放射能の 80~100 % を占めた。

雄性サル (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中の代謝物を検討した結果、血漿中の未変化体の割合 (未変化体及び代謝物の AUC の合計に対する割合、以下同様) は 64.4 % であり、主な代謝物は二級水酸化体のグルクロン酸抱合体 (10.9 %) 及び未変化体のグルクロン酸抱合体 (8.5 %) であった。尿中の未変化体の総放射能に対する割合 (以下同様) は 33.3 % であり、主な代謝物は二級水酸化体 (18.0 %)、二級水酸化体のグルクロン酸抱合体 (11.1 %) 及び未変化体のグルクロン酸抱合体 (9.3 %) であった。糞中の未変化体は 22.3 % であり、主な代謝物はカルボン酸体 (52.1 %)、二級水酸化体 (15.0 %) 及びケトン体代謝物 (9.3 %) であった。

雄性サル (2 例) に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの投与 24 時間後までの胆汁中の未変化体の総放射能に対する割合 (2 例それぞれの値、以下同様) は 0.73 及び 0.21% であり、主な代謝物は未変化体のグルクロン酸抱合体 (12.07 及び 16.33 %)、カルボン酸体のグルクロン酸抱合体 (5.20 及び 6.28 %) 及び二級水酸化体のグルクロン酸抱合体 (2.67 及び 3.40 %) であった。

(4) 排泄 (4.2.2.5-1~4)

雄性ラット (4 例) 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 24 時間後までに尿及び糞中に投与放射能の 43.6 ± 9.3 及び 49.3 ± 6.7 % (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、投与 168 時間後までに 44.6 ± 9.0 及び 52.7 ± 7.5 % が排泄され、総排泄量は 97.4 ± 1.9 %、体内残留量は 0.1 ± 0.1 % であった。

雄性サル (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までに尿及び糞中に投与放射能の 38.8 ± 4.91 及び 27.5 ± 4.27 %、投与 168 時間後までに 42.9 ± 5.13 及び 44.7 ± 4.11 % が排泄され、ケージ洗浄を含む総回収率は 94.1 ± 5.94 % であった。

雄性サル (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに尿及び糞中に投与放射能の 28.6 ± 8.04 及び 26.4 ± 13.8 %、投与 168 時間後までに 33.0 ± 8.09 及び 44.9 ± 7.67 % が排泄され、ケージ洗浄を含む総回収率は 89.7 ± 7.58 % であった。

胆管カニューレーションを施した雄性サル (2 例) に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 8 時間後までに投与放射能の 22.4 % (2 例の平均値、以下同様)、投与 24 時間後までに 28.2 % が胆汁中に排泄された。

授乳中のラット (分娩後 11 日目、3 例) 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/血漿中放射能濃度比は投与 0.5 時間後で 0.28~0.48、投与 2 時間後で 0.74~0.77、投与 8 時間後で 1.58~1.84 であった。

(5) その他の薬物動態試験 (4.2.2.7-1~2)

雄性 db/db マウス (3 例/時点) 及び雄性 ZDF ラット (6 例/群) に本薬を単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは、表 8 及び表 9 のとおりであった。

表 8 雄性 db/db マウスに本薬を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

投与量 (mg/kg)	t _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.1	0.25	0.0267	0.0808	2.61
0.3	0.50	0.0796	0.248	2.42
1	0.25	0.348	0.943	2.66
3	0.25	1.17	3.17	3.07
10	0.25	4.38	10.1	2.67

3 例/時点で採血し、平均値を用いてパラメータを算出

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

t_{1/2} : 消失半減期

表 9 雄性 ZDF ラットに本薬を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

投与量 (mg/kg)	t _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.1	2.50±1.22	0.0328±0.0037	0.171 ^{a)}	2.41 ^{a)}
0.3	1.00±0.00	0.137±0.027	0.580±0.049	2.36±1.03
1	2.00±1.10	0.415±0.084	2.09±0.21	2.82±1.13
3	1.42±0.66	1.39±0.25	6.51±0.55	2.91±0.34
10	2.33±1.37	4.63±1.27	23.1±3.1	2.99±0.62

平均値±標準偏差、n=6

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

t_{1/2} : 消失半減期

a) n=1

<審査の概略>

本薬の腎臓への蓄積について

機構は、反復投与時の組織分布試験において、腎臓での放射能濃度が増加する傾向が認められたことから、本薬長期投与時の有効性及び安全性に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の腎臓への蓄積性について、ラットに本薬の ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、初回投与 24 時間後の腎臓中放射能濃度と比較して 3 回及び 7 回投与 24 時間後の腎臓中放射能濃度は高値を示し、経時的な増加傾向が認められた。しかしながら、その増加傾向は顕著なものではなく、初回、3 回及び 7 回投与 24 時間後の腎臓中濃度/血漿中濃度比はそれぞれ 3.40、15.60 及び 13.29 であり、3 回投与後以降変わっていないこと及び 7 日間反復投与 168 時間後における腎臓中濃度は検出限界未満であり腎臓からの消失が確認されていることから、長期投与による腎臓への蓄積性の懸念はないと考える。

有効性について、臨床試験では単独療法長期投与試験 (CSG004JP 試験) において、ベースラインから投与 24 週時及び 52 週時の HbA1c 変化量及び空腹時血糖値変化量を検討したところ、投与 24 週時の血糖降下作用は 52 週時まで持続していた。併用療法長期投与試験 (CSG005JP 試験) においても同様に、全被併用薬との併用で血糖降下作用が投与 52 週時まで持続していた。

安全性について、非臨床試験における腎臓の変化は、マウス、ラット及びサルを用いた反復経口投与毒性試験において尿細管の拡張及び腎臓重量の増加が投与期間に関わらず共通してみられ、これらの変化は本薬の薬理作用、すなわち、低用量から誘発される尿中グルコース排泄量及び尿量の増加に起因する変化と考えられた。ラットの高用量群では腎皮質及び髄質における鉍質沈着及び腎尿細管上皮の再生がみられ、鉍質沈着については、生体内の電解質の変化に起因する転移性鉍質沈着と考えられた。

また、臨床試験における有害事象の初発時期²⁸を検討したところ、CSG004JP 試験及び CSG005JP 試験において、投与期間に依存して初発の有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、投与期間に依存して発現割合が増加する有害事象も認められなかった。さらに、いずれの試験においても腎

²⁸ 試験期間を 3 ヶ月ごとに区切り集計し、同一事象が複数回発現した有害事象については、初発時のみを集計対象とした。

機能パラメータ（クレアチニン、尿中 N-アセチル-β-D グルコサミニダーゼ（以下、「NAG」）、β2 ミクログロブリン及び微量アルブミン）はいずれの群でもベースライン値からフォローアップ時までほぼ一定の値で推移した。

以上より、本薬長期投与時に腎臓へ蓄積する懸念はないことから、有効性及び安全性に及ぼす影響はないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(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、その他の毒性試験（毒性発現機序に関する試験、代謝物の毒性試験、不純物の毒性試験、光安全性評価）の成績が提出された。毒性試験における用量はトログリフロジンとしての用量で表記した。なお、GLP 非適用であった一部の試験については、機構は参考資料として扱った。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁸)、1000 又は 2000 mg/kg が単回経口投与された試験では、1000 mg/kg 群では投与 3 日後に雌雄各 1/5 例、2000 mg/kg 群では投与 2 日後から 5 日後に雄の 4/5 例及び雌の 1/5 例が死亡し、これらの動物では死亡前に無便、口、鼻周囲及び下腹部の汚れ、赤色尿、体温低下、うずくまり等の変化が認められた。以上より、概略の致死量は 1000 mg/kg と判断されている。

非げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は実施されていないものの、サル 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験（「(2) 反復投与毒性試験 4) サル 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験」の項を参照）において 300 mg/kg/日の初回投与日に嘔吐以外に異常は認められなかったことから、概略の致死量は 300 mg/kg 超と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

1) マウス 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

雌雄 ICR マウスに本薬 0 (溶媒⁸)、20、80、320 又は 640 mg/kg/日が 1 日 1 回 13 週間経口投与された。320 mg/kg/日群では投与 83 日目及び 84 日目に雄の 2/10 例、640 mg/kg/日群では投与 42 日目までに雄の 1/10 例及び雌の 3/10 例が死亡又は切迫屠殺され、640 mg/kg/日群の残りの動物は投与 43 日目に剖検された。死亡又は切迫屠殺例の病理組織学的検査では、近位尿細管の空胞形成、遠位尿細管の拡張及び大腿筋線維の空胞形成が認められた。

20 mg/kg/日以上群で摂餌量、尿量及び尿中グルコース排泄量の高値、80 mg/kg/日以上群で血漿アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、乳酸デヒドロゲナーゼ及びクレアチンキナーゼの高値、320 mg/kg/日以上群で自発運動の低下、体温低下、肝臓及び腎臓重量の増加、尿細管上皮細胞の肥大が認められた。

以上より、無毒性量は 20 mg/kg/日と判断されている。なお、投与 13 週における 20 mg/kg/日群の曝露量 (AUC_{0-24h}) は雄で 14.9、雌で 9.94 µg・h/mL であり、それぞれ臨床用量 (20 mg) 投与時の血漿中本薬未変化体の AUC_{inf} (2140 ng・h/mL)²⁹の 7.0 倍及び 4.6 倍であった。

²⁹ 日本人健康成人男性に本薬 20 mg を単回経口投与した食事の影響試験 (CSG010JP 試験) における本薬未変化体の AUC_{inf}

2) ラット1ヵ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

雌雄SDラットに本薬0(溶媒⁸)、10、40、160又は640 mg/kg/日が1日1回1ヵ月間経口投与された。また、1ヵ月間の経口投与後、1ヵ月間休薬する回復性試験が実施された。640 mg/kg/日では軟便、下痢及び下腹部の汚れが認められ、投与2~6日に雄の5/10例、雌の3/10例が死亡し、体重減少及び摂餌量減少も認められたため、投与7日に480 mg/kg/日に減量された(以下、「640/480 mg/kg/日群」)。

10 mg/kg/日以上群で尿量、尿比重、尿中グルコース排泄量の高値、40 mg/kg/日以上群で摂餌量の高値、血清アラニン・アミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)及び尿素窒素(以下、「BUN」)の高値、肝臓及び腎臓重量の増加、肝細胞のグリコーゲン増加、160 mg/kg/日以上群で赤血球数及びヘモグロビン濃度の低値、血清総蛋白質、 α_1 グロブリン分画及び血漿遊離脂肪酸の低値、血清 α_2 グロブリン分画の高値、尿浸透圧の低値、盲腸の肥大、副腎重量の増加、盲腸の腺上皮過形成及び粘膜上皮剥離、遠位尿細管の拡張、640/480 mg/kg/日群で軟便、下痢、下腹部の汚れ、腹部膨満、自発運動の減少、失調性歩行、体重減少、ヘマトクリット値及び血小板数の低値、好中球比率の高値、血清アルブミン、グルコース、トリグリセリド及び血漿総ケトン体の低値、血清カルシウム、 β グロブリン分画の高値、尿pHの低値、精嚢及び子宮の小型、精嚢、前立腺、下垂体及び唾液腺重量の減少、骨梁(大腿骨及び胸骨)の増加、腎皮質及び腎盂の鉍質沈着が認められた。腎臓の鉍質沈着以外の所見には、1ヵ月間の休薬により回復性が認められた。

以上より、無毒性量は40 mg/kg/日と判断されている。なお、投与28日における40 mg/kg/日群の曝露量(AUC_{0-24h})は雄で31.7、雌で53.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

3) ラット6ヵ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

雌雄SDラットに本薬0(溶媒⁸)、5、40又は320 mg/kg/日が1日1回6ヵ月間経口投与された。また、0及び320 mg/kg/日群については、6ヵ月間の経口投与後、1ヵ月間休薬する回復性試験が実施された。320 mg/kg/日群では雌の2/12例が死亡し、当該動物において一般状態の変化として自発運動の減少及び顔面周囲の汚れ、病理組織学的検査では、遠位尿細管上皮の淡明化、大腿筋線維の空胞形成、大腿骨及び胸骨の破骨細胞活性化が認められた。

5 mg/kg/日以上群で摂餌量の高値、血清ASTの高値、血漿遊離脂肪酸の低値、尿量、尿比重、尿中グルコース排泄量及び尿中電解質排泄量の高値、腎臓重量の増加、網膜萎縮(対照群を含む全群)、40 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、赤血球数及びヘモグロビン濃度の低値、血清ALT、BUN、アルカリホスファターゼ(以下、「ALP」)及び血漿総ケトン体の高値、血清総蛋白質及びアルブミンの低値、尿浸透圧の低値、腎臓の肥大、肝臓重量の増加、骨梁(大腿骨及び胸骨)増加、肝細胞のグリコーゲン増加、320 mg/kg/日群で平均赤血球ヘモグロビン濃度及びリンパ球数の低値、血清総コレステロールの低値、尿pHの低値、盲腸の肥大及び大腸の拡張、副腎重量の増加、近位・遠位尿細管の拡張、腎髄質における鉍質沈着、尿細管上皮細胞の再生が認められた。これらの所見には、1ヵ月間の休薬により回復又は回復傾向が認められた。以上より、無毒性量は5 mg/kg/日と判断されている。なお、投与181日目における5 mg/kg/日群の曝露量(AUC_{0-24h})は雄で4.84、雌で9.13 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、それぞれ臨床用量(20 mg)投与時の血漿中本薬未変化体のAUC_{inf}(2140 ng \cdot h/mL)²⁹の2.3倍及び4.3倍であった。

4) サル 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁸)、30、100 又は 300 mg/kg/日が 1 日 1 回 1 ヶ月間経口投与された。0、100 及び 300 mg/kg/日群については、1 ヶ月間の経口投与後、1 ヶ月間休薬する回復性試験が実施された。

30 mg/kg/日以上群で尿中グルコース排泄量の高値、300 mg/kg/日群で嘔吐、血清 BUN、トリグリセリド、グルコース及び血漿総ケトン体の高値、肝臓及び腎臓重量の増加、遠位尿細管及びヘンレループの拡張、近位尿細管上皮の空胞形成、肝細胞のグリコーゲン蓄積が認められた。これらの所見には、1 ヶ月間の休薬により回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断されている。なお、投与 26 日目における 100 mg/kg/日群の曝露量 (AUC_{0-24h}) は雄で 464、雌で 419 µg・h/mL であった。

5) サル 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁸)、30、100 又は 300 mg/kg/日が 1 日 1 回 3 ヶ月間経口投与された。300 mg/kg/日で一般状態の悪化により雄の 1/5 例が投与 24 日に切迫屠殺されたため、同群の投与量は 200 mg/kg/日に減量された (以下、「300/200 mg/kg/日群」)。減量後にも同群の雄の 1/5 例 (投与 53 日) 及び雌の 2/5 例 (投与 34 及び 55 日) が死亡又は切迫屠殺され、剖検時に低血糖が認められたことから、本薬の薬理作用による栄養状態の悪化と考えられた。

30 mg/kg/日以上群で尿量の高値、100 mg/kg/日以上群で嘔吐及び体重減少、好中球比率の高値、リンパ球比率の低値、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低値、血漿 BUN、トリグリセリド及び総ケトン体の高値、腎臓重量の増加及び胸腺重量の減少、300/200 mg/kg/日群で体温低下、尿中ナトリウム排泄量及び尿中塩素排泄量の高値、尿浸透圧の低値、胃体部・幽門部の暗赤色点、副腎及び肝臓重量の増加、腎臓において遠位尿細管の拡張、肝細胞の空胞形成、肥大、褐色顆粒、細胆管の拡張が認められた。

以上より、無毒性量は 30 mg/kg/日と判断されている。なお、投与 91 日目における 30 mg/kg/日群の曝露量 (AUC_{0-24h}) は雄で 82.5、雌で 74.1 µg・h/mL であった。

6) サル 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-6)

カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁸)、10、30 又は 100 mg/kg/日が 1 日 1 回 12 ヶ月間経口投与された (雌雄各 5 例/対照群及び 100 mg/kg/日群、雌雄各 4 例/10 及び 30 mg/kg/日群)。また、0 及び 100 mg/kg/日群については、12 ヶ月間の経口投与後、1 ヶ月間休薬する回復性試験が実施された (雌雄各 2 例/群)。100 mg/kg/日群では投与 218 日に雌の 1 例が死亡した。当該個体では体重減少、体温低下が認められ、病理組織学的検査では、各種臓器に萎縮性変化が認められたため、本薬の薬理作用による栄養状態の悪化と考えられた。

本薬群で、尿中グルコース排泄量及び尿量の高値、腎臓重量の増加、100 mg/kg/日群で嘔吐、体重増加抑制又は体重減少、総ケトン体の高値が認められたが、いずれの変化も 4 週間の休薬により回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 30 mg/kg/日と判断されている。なお、投与 364 日目における 30 mg/kg/日群の曝露量 (AUC_{0-24h}) は雄で 76.7、雌で 76.4 µg・h/mL であり、それぞれ臨床用量 (20 mg) 投与時の血漿中本薬未変化体の AUC_{inf} (2140 ng・h/mL)²⁹ の 35.8 倍及び 35.7 倍であった。

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

サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来（以下、「CHL」）細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施され、いずれの試験においても本薬は遺伝毒性を示さないと判断されている。

(4) がん原性試験

1) マウスがん原性試験 (4.2.3.4.1-1)

雌雄 ICR マウスに本薬 0（水対照）、0（溶媒⁸）、10、40、80（雄）又は 125 mg/kg/日（雌）が 1 日 1 回 104 週間経口投与された。40 及び 80 mg/kg/日群では生存率の低下が認められたため、80 mg/kg/日群では投与 41 週に中途剖検され、40 mg/kg/日群の雄については投与 39 及び 40 週に休薬された後、投与 41 週から 30 mg/kg/日に減量して投与が再開された（以下、「40/30 mg/kg/日群」）。死亡例の病理組織学的検査では、鼻腔及び鼻咽腔において管腔内の好酸性物質及び炎症性細胞並びに呼吸粘膜及び嗅粘膜の変性及び再生が認められたことから、胃内容物（投与液を含む）の逆流による呼吸不全が死因と考えられた。

104 週間の投与終了時における各群の生存例数は、雄で 32/60、33/60、29/60、24/60、0/60 例、雌で 26/60、23/60、29/60、20/60、26/60 例であった。本薬投与群における腫瘍性病変の発生率は対照群と同程度であった。非腫瘍性病変として、10 及び 40/30 mg/kg/日群の雄で腎臓嚢胞の発現率及び重症度の増加、並びに 40/30 mg/kg/日群の雄で膀胱拡張の発現率増加が認められた。

以上のように、マウスにおいては本薬投与に起因する腫瘍発生が増加は認められなかった。なお、投与 52 週における 40/30 mg/kg/日群（雄）の曝露量（AUC_{0-24h}）は 23.9、125 mg/kg/日群（雌）の曝露量は 82.0 µg・h/mL であり、それぞれ臨床用量（20 mg）投与時の血漿中本薬未変化体の AUC_{inf}（2140 ng・h/mL）²⁹ の 11.2 倍及び 38.3 倍であった。

2) ラットがん原性試験 (4.2.3.4.1-2)

雌雄 SD ラットに本薬 0（水対照）、0（溶媒⁸）、15、35 又は 100 mg/kg/日が 1 日 1 回 104 週間経口投与された。雌で生存率の低下が認められたため、全群が投与 97 週に中途剖検された。また、毒性評価用動物群が設定され、1 年間の経口投与後に本薬の毒性が評価された。

97 又は 104 週間の投与終了時における各群の生存例数は、雄で 24/55、28/55、25/55、30/55、38/55 例、雌で 19/55、26/55、28/55、21/55、24/55 例であった。腫瘍性所見として、統計学的に有意ではないものの、100 mg/kg/日群の雄で副腎褐色細胞腫の増加傾向が認められ、100 mg/kg/日群の雄では副腎髄質における限局性過形成の増加も認められた。その他の腫瘍性病変の発生率は対照群と同程度であった。非腫瘍性所見として、35 mg/kg/日以上群で舌の動脈壁、腎臓の皮質及び髄質における鉍質沈着、100 mg/kg/日群で大腿骨及び胸骨における骨梁の増加（雄）、心臓及び精巣の動脈壁における鉍質沈着が認められた。

毒性評価用動物（投与開始 1 年後剖検）では、15 mg/kg/日以上群で摂餌量の高値、尿量、尿中グルコース排泄量、尿中カルシウム排泄量、尿中リン排泄量及びクレアチニン補正 NAG 排泄量の高値、尿中電解質排泄量（ナトリウム、カリウム及び塩素）、β₂ ミクログロブリン及びデオキシピリジノリンの高値、肝臓及び腎臓重量の高値、35 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、血漿クレアチンキナーゼ及び血清 BUN の高値、血清 N-terminal propeptide of type I procollagen（以下、「PINP」）、オステオカルシン、ビタミン D₃ (1,25 (OH)₂D₃) 及び PTH の低値、副腎重量の高

値、100 mg/kg/日群で血漿総ケトン体の高値、腎臓の皮質及び髄質における鉍質沈着、胸骨及び大腿骨における骨梁の増加、副腎球状帯細胞肥大(雄)が認められた。骨密度検査、骨強度検査及び骨組織形態計測検査では毒性所見は認められなかった。

以上より、ラットに増殖性病変を生じない用量は雄で 35 mg/kg/日、雌で 100 mg/kg/日と判断されている。なお、投与 52 週における 35 mg/kg/日群(雄)の曝露量(AUC_{0-24h})は 29.7、100 mg/kg/日群(雌)の曝露量は 163.0 µg·h/mL であり、それぞれ臨床用量(20 mg)投与時の血漿中本薬未変化体の AUC_{inf}(2140 ng·h/mL)²⁹の 13.9 倍及び 76.2 倍であった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット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⁸)、20、80 又は 320 mg/kg/日が、雄には 50~52 日間(交配 4 週前から剖検まで)、雌には交配 2 週前から妊娠 7 日目まで経口投与され、同じ用量群の雌雄が交配された。320 mg/kg/日群の雌の 4/20 例に一般状態の悪化(自発運動減少、円背位、体温低下等)が認められ、投与 4~5 日目に死亡した。死亡例の剖検では、胸腺及び脾臓の小型、副腎の大型、小腸のタール様内容物が認められた。親動物への影響として、20 mg/kg/日以上で摂餌量の高値、320 mg/kg/日群で体重増加抑制がみられたが、生殖機能及び初期胚発生への影響は認められなかった。

以上より、親動物の一般毒性に対する無毒性量は 80 mg/kg/日、生殖機能及び初期胚発生に対する無毒性量は 320 mg/kg/日と判断されている。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験(4.2.3.5.2-1)

妊娠 SD ラットに本薬 0(溶媒⁸)、20、80 又は 320 mg/kg/日が妊娠 7~17 日に経口投与され、妊娠 20 日目に帝王切開された。320 mg/kg/日群の 4/20 例に一般状態の悪化(被毛の汚れ、自発運動減少、円背位等)及び摂餌量減少が認められ、妊娠 12~13 日目に死亡した。死亡例の剖検では、胃の出血、空回腸のタール様内容物、子宮の出血、副腎の大型が認められた。母動物への影響として、20 mg/kg/日以上で摂餌量の高値、320 mg/kg/日群で摂餌量の一過性の低値(妊娠 9 及び 11 日目)、体重減少及び体重増加抑制、胚・胎児発生への影響として、320 mg/kg/日群で胎児体重の低値及び骨化遅延が認められた。

以上より、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 80 mg/kg/日と判断されている。なお、妊娠 17 日目における 80 mg/kg/日群の曝露量(AUC_{0-24h})は 125 µg·h/mL であり、臨床用量(20 mg)投与時の血漿中本薬未変化体の AUC_{inf}(2140 ng·h/mL)²⁹の 58.4 倍であった。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験(4.2.3.5.2-3)

妊娠 NZW ウサギに本薬 0(溶媒⁸)、20、60 又は 200 mg/kg/日が妊娠 6~18 日目に経口投与され、妊娠 28 日目に帝王切開された。200 mg/kg/日群の 3/23 例が妊娠 8~15 日目に死亡、2/23 例が妊娠 18 又は 28 日目に流産又は早産した。母動物への影響として、60 mg/kg/日以上で体重減少及び体重増加抑制、200 mg/kg/日群で摂餌量の低値(妊娠 8~12 日)、胚・胎児発生への影響として、200 mg/kg/日群で胎児体重の低値、骨化遅延、迷走右鎖骨下動脈、大静脈後尿管、肋骨又は胸骨分節の融合が認められた。胎児異常は母動物の死亡等がみられた用量で認められたことから、母動物の状態悪化に伴う変化と考察されている。

以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 20 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 60 mg/kg/日と判断されている。なお、妊娠 18 日における 20 mg/kg/日群の曝露量 (AUC_{0-24h}) は 19.1 µg·h/mL、60 mg/kg/日群の曝露量 (AUC_{0-24h}) は 111 µg·h/mL であり、それぞれ臨床用量 (20 mg) 投与時の血漿中本薬未変化体の AUC_{inf} (2140 ng·h/mL)²⁹ の 8.93 倍及び 51.9 倍であった。

4) ラット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⁸)、20、80 又は 200 mg/kg/日が妊娠 7 日目から授乳 20 日目まで経口投与された。母動物への影響として、200 mg/kg/日群で投与開始翌日 (妊娠 8 日) に一過性の体重減少が認められたものの、その後の体重変化に本薬投与による影響は認められなかった。また、20 mg/kg/日以上群で妊娠 10 日目から授乳期間に摂餌量の高値が認められたが、出産率、妊娠期間、着床痕数、出生児数及び出生率に本薬投与による影響は認められなかった。出生児への影響として、出生時の体重に本薬投与の影響は認められなかったものの、200 mg/kg/日群で生後 7~21 日目に体重の低値が認められた。また、200 mg/kg/日群の雄で生後 42 日に身体発達の指標となる陰茎亀頭包皮分離の遅滞が認められ、体重の低値に関連した身体発達の一時的遅滞と判断された。反射及び感覚機能、行動、学習及び記憶、生殖機能、並びに剖検所見に本薬投与による影響は認められなかった。本薬は乳汁中に移行することが確認されていること (「(ii) 薬物動態試験成績の概要」提出された資料の概略) (4) 排泄」の項を参照) 並びに出生日及び離乳後の出生児体重に影響が認められていないことを踏まえると、生後 7~21 日目に認められた出生児体重の低値は、本薬が乳汁を介して出生児に移行し、発育に影響を及ぼしたものと判断されている。なお、ヒトにおいても、授乳中の患者が本薬を服用した場合、乳児の発育に影響を及ぼす可能性が否定できないことから、本薬の服用中は授乳を避けさせる旨を添付文書で注意喚起する予定とされている。

以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 80 mg/kg/日、母動物の生殖機能に対する無毒性量は 200 mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 80 mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

本薬の臨床での投与経路は経口であるため、局所刺激性試験は実施されていない。

(7) その他の毒性試験

1) 毒性発現の機序に関する試験

① 有色ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.7.3-1)

ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験において網膜萎縮が観察されたため (「(2) 3) ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験」の項を参照)、本薬の網膜への影響及びその回復性を検討するため、雌の有色 (BN) 又はアルビノ (SD) ラットに本薬 0 (溶媒⁸)、40 又は 200 mg/kg/日が 3 ヶ月又は 6 ヶ月間経口投与され、回復性試験群については投与終了後 1 ヶ月間休薬された。アルビノラットにおいて、13 週では 40 mg/kg/日以上群、26 週では対照群を含む全群に眼科学的検査で眼底部の反射亢進及び病理組織学的検査で網膜萎縮が認められたが、有色ラットでは認められなかった。これらの変化は休薬後にも認められた。萎縮性変化は、アルビノラットにおいて長期光曝露で誘発される自然発生病変と同様に視神経乳頭付近における網膜外顆粒層の菲薄化として認められたこと、網膜外顆粒層の厚さ及び病変の発現頻度に用量相関は認められていないこと、病変が認められた多くの動物はラックの高段で飼育されていたこと及び有色ラットで病変が認め

られていないことから、当該変化はアルビノラットに特有であり、本薬投与に起因する変化ではないと判断されている。

② 低照度条件下におけるラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.7.3-2)

本薬の網膜への影響及びその回復性を検討するため、低照度条件下 (60 lux 以下) で、雌 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁸)、40 又は 200 mg/kg/日が 3 ヶ月又は 6 ヶ月間経口投与され、回復性試験群については投与終了後 1 ヶ月間休薬された。本試験において、いずれの群においても眼科学的検査及び病理組織学的検査で眼球に異常は認められなかった。以上から、ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験において認められた網膜萎縮は、アルビノラットにおいて長期光曝露により誘発される自然発生病変であり、本薬投与に起因する変化ではないと判断されている。なお、40 mg/kg/日以上で尿量、尿比重、尿中グルコース排泄量、電解質排泄量、 $\beta 2$ ミクログロブリン及びクレアチニン補正 NAG 排泄量の高値、200 mg/kg/日群で血清腸管由来 ALP の高値及び尿浸透圧の低値も認められたが、これらの変化には回復性が認められた。なお、骨関連マーカー (血清オステオカルシン及び尿中デオキシピリジノリン) に本薬投与による影響は認められなかった。

③ 低照度条件下におけるラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験のサンプルを用いた骨における病理組織学的検査 (4.2.3.7.3-3、参考資料)

低照度条件下におけるラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.7.3-2) の 3 ヶ月試験群、6 ヶ月試験群及び回復性試験群のサンプルを用いて本薬の骨への影響が病理組織学的に検討された。本薬投与により、3 ヶ月試験群で大腿骨又は胸骨の骨梁増加、6 ヶ月及び回復性試験群で大腿骨の骨梁増加が認められた。以上から、本薬 40 mg/kg/日の 3 ヶ月間投与によりラットにおいて骨への影響が認められることが示された。

2) 代謝物の毒性試験

① ラット 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (代謝物：カルボン酸体) (4.2.3.7.5-1)

雌雄 SD ラットに本薬のヒト主要代謝物であるカルボン酸体 0 (溶媒³⁰)、125、500 又は 2000 mg/kg/日が 3 ヶ月間反復経口投与された試験では、一般状態の変化として 2000 mg/kg/日群の雄で軟便が認められたが、その他の毒性所見は認められなかった。

以上より、カルボン酸体の無毒性量は 2000 mg/kg/日と判断されている。なお、投与 13 週における 2000 mg/kg/日群のカルボン酸体曝露量 (AUC_{0-24h}) は雄で 24.0、雌で 25.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

② 細菌を用いた復帰突然変異試験 (代謝物：カルボン酸体) (4.2.3.7.5-2)

カルボン酸体についてサルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、カルボン酸体は遺伝子突然変異を誘発しないと判断されている。

③ 哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 (代謝物：カルボン酸体) (4.2.3.7.5-3)

カルボン酸体について CHL 細胞を用いた染色体異常試験が実施され、カルボン酸体は染色体異常を誘発しないと判断されている。

³⁰ 注射用水

3) 不純物の毒性試験

安全性確認の必要な閾値を超える個別規格値が設定された 2 種の類縁物質（*類縁物質A 及び *類縁物質B）について、安全性が評価された。

*類縁物質B の安全性については、ラット単回投与毒性試験（4.2.3.1-1）、ラット 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）及び遺伝毒性試験（4.2.3.3.1-1～2、4.2.3.3.2-1）において評価され、安全性上の懸念はないと判断されている。

*類縁物質A の安全性については、以下の試験が実施され、安全性上の懸念はないと判断されている。

① ラット 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験（ 不純物添加ロット）（4.2.3.7.6-1）

雌雄 SD ラットに 5 種の不純物³¹を添加した原薬ロット（各不純物含有量 0.11～0.22 %）0（溶媒⁸）、40 又は 160 mg/kg/日が 1 ヶ月間経口投与された試験では、40 mg/kg/日以上で摂餌量の高値、血清 AST、ALT 及び BUN の高値、尿比重、尿量、尿中電解質、尿中グルコース、 β 2 ミクログロブリン及びクレアチニン補正 NAG 排泄量の高値、肝臓及び腎臓重量の増加、肝細胞のグリコーゲン増加、160 mg/kg/日群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値及び平均赤血球容積の高値、血清 α 1-グロブリン分画の低値、尿浸透圧の低値が認められた。

以上より、無毒性量は 40 mg/kg/日と判断されている。なお、投与 27 日目における 40 mg/kg/日群の曝露量（AUC_{0-24h}）は雄で 27.4、雌で 45.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。本試験における毒性所見及び薬物曝露量についてラット 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-2）との違いはみられなかったことから、不純物により新たな毒性が発現する可能性は低いと判断されている。

② 細菌を用いた復帰突然変異試験（ 不純物添加ロット）（4.2.3.7.6-2）

原薬に 5 種の不純物³¹を添加したロット（各不純物含有量 1.55～2.92 %）についてサルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験が実施された結果、添加した 5 種の不純物は遺伝子突然変異を誘発しないと判断されている。

③ 哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験（ 不純物添加ロット）（4.2.3.7.6-3）

原薬に 5 種の不純物³¹を添加したロット（各不純物含有量 1.55～2.92 %）について CHL 細胞を用いた染色体異常試験が実施された結果、代謝活性化系非存在下の短時間処理条件において、染色体構造異常を有する細胞の出現頻度の増加（主試験の 500 $\mu\text{g/mL}$ で 6.5 %、確認試験の 550 $\mu\text{g/mL}$ で 5.5 %）が認められたが、当該濃度では細胞増殖抑制がみられていたことから、染色体構造異常は細胞毒性に起因した二次的変化であり、添加した 5 種の不純物は染色体異常を誘発しないと判断されている。

4) 光安全性評価

本薬は 290～700 nm において光吸収を示さないことから、光安全性についての懸念はないと判断されている。

³¹ 不純物の毒性試験（4.2.3.7.6-1～3）には、安全性確認の必要な閾値を超える個別規格値が設定された不純物のうち、*類縁物質Aを含む 5 種の不純物が添加された被験物質が用いられた。なお、添加された 5 種類の不純物は各試験で共通である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討を踏まえ、毒性学的観点から申請者の回答を了承した。ただし、本薬の腎臓への影響については、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> (6) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害患者」の項を参照）。

(1) 腎臓への影響について

機構は、本薬の薬理的標的が腎尿細管であることを踏まえ、本薬が直接的に腎障害を生じる可能性について、非臨床試験及び臨床試験の成績に基づいて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。低照度条件下におけるラット6ヵ月間反復経口投与毒性試験(4.2.3.7.3-2)において尿中NAG及びβ2ミクログロブリンの高値、ラット6ヵ月間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2-3)においては腎臓に組織学的変化が認められた。天然の糖アルコールであり、甘味料として使用されているエリスリトールではラットへの投与において浸透圧利尿による尿量の増加及び尿中NAGの増加が認められるが、腎臓に傷害性的変化は認められないと報告されている³²ことを踏まえると、本薬投与により認められた腎臓の変化は、本薬の薬理作用に伴う尿量の増加による適応性的変化を示唆していると考えられる。本薬のラットがん原性試験では投与12ヵ月及び23/24ヵ月において尿検査が実施され、尿中NAG及びβ2ミクログロブリンの増加が投与12ヵ月の時点で認められたが、投与23/24ヵ月の時点では認められなかった。病理組織学的検査においても、腎臓において鉍質沈着以外に本薬群で明らかに発現頻度が増加している所見は認められなかった。また、サル12ヵ月間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2-6)においても腎障害を示唆する所見は得られていない。

第II/III相単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験(CSG003JP試験)、単独療法長期投与試験(CSG004JP試験)、併用療法長期投与試験(CSG005JP試験)及び腎機能障害を有する2型糖尿病患者における24週間投与試験(CSG006JP試験)では、クレアチニン、尿中NAG、β2ミクログロブリン、微量アルブミン及びシスタチンCに臨床的に意味のある変化は認められなかった。また、臨床用量(20mg)投与時の腎機能の悪化が疑われる有害事象として、CSG003JP及びCSG004JP試験ではeGFR(mL/min/1.73m²)が60以上90未満の被験者で尿中蛋白陽性が1.3%(1/75例)、CSG005JP試験ではeGFRが45以上60未満の患者で尿中β2ミクログロブリン増加が8.3%(1/12例)、eGFRが60以上90未満の患者で腎石灰沈着症が1.1%(1/91例)認められたが、いずれの有害事象も軽度と判断されている。

以上を踏まえると、現在までに得られている非臨床試験及び臨床試験の成績からは、腎機能が低下した患者への本薬投与による影響は完全には否定できないものの、本薬投与が腎臓に与える影響は小さいと考えられる。

(2) 骨への影響について

機構は、ラット6ヵ月間反復投与毒性試験(4.2.3.2-3)及びがん原性試験(4.2.3.4.1-2)において認められた骨梁増加の発現機序並びにヒトへの外挿性について説明を求めた。

³² Lina BA, et al., *Regul Toxicol Pharmacol* 1996; 24: S264-S279

申請者は、以下のように回答した。ラット6ヵ月間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2-3)において、大腿骨及び胸骨の骨梁増加及び破骨細胞活性化が認められた。低照度条件下におけるラット6ヵ月間反復経口投与毒性試験(4.2.3.7.3-2、4.2.3.7.3-3)において、骨関連マーカーに本薬投与に関連した変化はみられなかったが、病理組織学的検査で大腿骨及び胸骨の骨梁増加が認められた。また、ラットがん原性試験(4.2.3.4.1-2)において、毒性評価用動物(投与開始12ヵ月後剖検例)で尿中カルシウム排泄量、尿中リン排泄量、尿中電解質排泄量(ナトリウム、カリウム及び塩素)、デオキシピリジノリンの高値、オステオカルシン、ビタミンD₃(1,25(OH)₂D₃)、PINP及びPTHの低値が認められたものの、骨密度検査、骨強度検査及び骨組織形態計測検査で異常は認められなかった。がん原性評価用動物(投与開始23/24ヵ月後剖検)では尿中カルシウム排泄量及び尿中リン排泄量の高値、PTHの低値が認められた。以上から、ラットがん原性試験においては、骨吸収又は骨形成の傾向を示す一定の変化は認められなかった。他のSGLT2阻害薬であるダパグリフロジンの非臨床試験においても、骨梁の増加が高用量でみられていること、当該変化はラット特異的であること、尿中カルシウム排泄量増加が認められたこと、他臓器における鈣質沈着がみられていることが報告されており、当該変化の発現機序として、SGLT1阻害により腸管内での糖吸収が抑制され、腸内細菌による発酵が促進されたことにより、カルシウム吸収が増加すると考えられている³³。本薬の非臨床試験においてもダパグリフロジンと同様の所見が認められていることを踏まえると、ダパグリフロジンと同様の発現機序により、本薬により骨変化が生じた可能性があると考えられる。本薬のSGLT1に対するSGLT2選択性はラットでは560倍、ヒトでは2100倍であり、ヒトにおいてSGLT2選択性が高いことも踏まえると、ラットで認められた骨所見のヒトへの外挿性は低いと考えられる。

CSG003JP、CSG004JP及びCSG005JP試験では、カルシウム及びI型コラーゲン架橋N-テロペプチドには変化は認められず、リン、iPTH、骨型ALP及び25-OHビタミンDに増加傾向が認められたものの、臨床上問題となるほどの変化ではないと判断されている。また、骨折に関連する有害事象が17例に17件みられたものの、本薬との因果関係は否定されている。

以上より、現在までに得られている非臨床試験及び臨床試験の成績からは、本薬投与により骨に与える影響は小さいと考えられる。

(3) 副腎髄質の増殖性変化について

機構は、ラットがん原性試験(4.2.3.4.1-2)において認められた副腎髄質の限局性過形成及び褐色細胞腫の発現機序並びにヒトへの外挿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。ビタミンD₃、ラクトース、ポリオール等の長期投与により、血清中カルシウムの増加に起因する褐色細胞腫の増加が報告されているが、ラットで認められるクロム親和性細胞の分裂反応はヒトではほとんど認められないこと³⁴及びカルシウム増加に起因する副腎髄質の増殖性変化がラットと比較してヒトでは発現頻度が低いこと³⁵から、本病変はラット特異的であることも知られている。本薬を投与されたラットでは尿中カルシウム排泄量の高値が認められており、カルシウム吸収が増加していた可能性が示唆されていることを踏まえると、ラットが

³³ Brommage R, et al., *J Nutr* 1993; 123: 2186-2194, Tirmenstein M, Nonclinical bone effects of sodium glucose transporter-2 inhibitors due to off-target sodium glucose transporter-1 inhibition. Annual meeting of the American College of Toxicology, November 2010, Whaley JM, et al., *Targets and Therapy* 2012; 5: 135-148

³⁴ Capen CC, Chapter 21 Toxic responses of the endocrine system. In: Casarett and Doull's Toxicology 6 ed., Klaassen CD editor. New York, Mc Graw-Hill, 2001; 720-723

³⁵ Greim H, et al., *Crit Rev Toxicol* 2009;39:695-718, Tischler AS, et al., *Toxicol Appl Pharmacol*. 1996;140:115-123, Ikezaki S, et al., *J Toxicol Sci*. 1999;24:133-139, Tischler AS, et al., *Toxicol Sci*. 1999;51:9-18, Lynch BS, et al., *Regul Toxicol Pharmacol*. 1996;23:256-297

ん原性試験で認められた副腎髄質の限局性過形成及び褐色細胞腫は、本薬投与に伴う血清中カルシウムの増加により生じた可能性がある。

以上より、本試験で認められた副腎髄質の増殖性変化は本薬投与による変化であるものの、ラット特異的であり、ヒトへの外挿性は低いと考える。

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>

本剤の臨床開発においては██████████（第 I 相試験製剤）及びフィルムコーティング錠（第 III 相試験製剤）が使用され、第 III 相試験製剤の処方変更を行ったフィルムコーティング錠 20 mg が申請製剤とされた。臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 10 のとおりであった。なお、第 III 相試験製剤と申請製剤については、溶出試験により生物学的同等性が確認されている。

表 10 臨床試験で使用された製剤

製剤	試験番号	
██████████（第 I 相試験製剤）	2.5 mg、20 mg、80 mg	CSG002JP、BP21549 ^{a)}
	2.5 mg、10 mg、20 mg	BC21587 ^{b)}
	2.5 mg、20 mg	BP22764 ^{a)}
	10 mg	BP21758 ^{a)}
	10 mg、20 mg、80 mg	CSG001JP
	20 mg	BP22321 ^{a)}
	20 mg、80 mg	BP22464 ^{a)}
フィルムコーティング錠（第 III 相試験製剤）	10 mg、20 mg、40 mg	CSG003JP
	20 mg、40 mg	CSG004JP、CSG005JP、CSG010JP
	40 mg	CSG006JP、CSG007JP、CSG008JP、CSG009JP

a) 海外試験

b) 日本人を含む国際共同試験

ヒト血漿及び尿中の本薬未変化体及び代謝物（カルボン酸体、ケトン体代謝物及びアシルグルクロナイド²⁷⁾）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、血漿中の本薬未変化体の定量下限は 0.2 ng/mL、カルボン酸体及びケトン体代謝物の定量下限は 0.2 又は 0.5 ng/mL、アシルグルクロナイドの定量下限は 1.0 ng/mL であった。尿中の本薬未変化体及びカルボン酸体の定量下限は 5 又は 10 ng/mL、ケトン体代謝物の定量下限は 10 ng/mL であった。なお、██████████及びフィルムコーティング錠の用量はトホグリフロジンとしての用量で表記した。一部の生物薬剤学試験は臨床薬理試験の一部として実施されたため、資料の概略は「(ii) 臨床薬理試験の概要」に記載した。

食事の影響試験 (5.3.1.1-1 : CSG010JP 試験<2012年5月~6月>)

日本人健康成人男性（目標被験者数 30 例）を対象に、第 III 相試験製剤である 20 mg 及び 40 mg 錠の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、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、本剤 20 mg 又は 40 mg を絶食下、食前又は食後に単回経口投与とされた。各期の間の休薬期間は 7 日間とされた。

総投与例数 30 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 20 mg 又は 40 mg を単回経口投与したときの幾何平均の比は表 11 のとおりであった。

表 11 本剤 20 mg 又は 40 mg を単回経口投与したときの幾何平均の比

用量	測定対象	比	幾何平均の比 [90%信頼区間]		
			C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
20 mg	本薬未変化体	食前/絶食	0.879 [0.763, 1.01]	0.885 [0.846, 0.926]	0.886 [0.846, 0.927]
		食後/絶食	0.672 [0.566, 0.797]	0.925 [0.885, 0.968]	0.926 [0.886, 0.969]
		食後/食前	0.765 [0.676, 0.865]	1.05 [0.980, 1.12]	1.05 [0.981, 1.12]
	カルボン酸体	食前/絶食	0.803 [0.740, 0.872]	0.884 [0.835, 0.936]	0.885 [0.837, 0.936]
		食後/絶食	0.810 [0.751, 0.874]	0.928 [0.898, 0.959]	0.930 [0.900, 0.961]
		食後/食前	1.01 [0.947, 1.07]	1.05 [1.00, 1.10]	1.05 [1.00, 1.10]
40 mg	本薬未変化体	食前/絶食	1.07 [0.963, 1.18]	0.923 [0.882, 0.965]	0.923 [0.882, 0.966]
		食後/絶食	0.748 [0.664, 0.843]	0.907 [0.856, 0.962]	0.908 [0.856, 0.962]
		食後/食前	0.706 [0.636, 0.784]	0.986 [0.964, 1.01]	0.986 [0.964, 1.01]
	カルボン酸体	食前/絶食	0.922 [0.863, 0.985]	0.963 [0.927, 1.00]	0.964 [0.927, 1.00]
		食後/絶食	0.907 [0.855, 0.962]	0.986 [0.951, 1.02]	0.986 [0.952, 1.02]
		食後/食前	0.982 [0.945, 1.02]	1.02 [0.997, 1.05]	1.02 [0.997, 1.05]

n=15

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{last}: 定量可能な時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{inf}: 無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積

薬力学について、本剤 20 mg 又は 40 mg を単回経口投与したときの累積尿糖排泄量は表 12 のとおりであった。

表 12 本剤 20 mg 又は 40 mg を単回経口投与したときの累積尿糖排泄量

用量	測定時間	絶食下	食前	食後
20 mg	0~24 時間	42.4±6.65	47.0±5.13	47.5±6.71
	0~48 時間	53.4±11.9	57.2±9.70	58.7±11.2
40 mg	0~24 時間	50.7±8.38	54.5±8.70	53.5±10.4
	0~48 時間	68.1±14.6	69.3±14.9	69.1±16.2

平均値±標準偏差、n=15、単位: g

安全性について、有害事象は本剤 20 mg 群で食後投与時の 2/15 例に 3 件、本剤 40 mg 群で絶食下投与時の 1/15 例に 1 件、食前投与時の 1/14 例に 2 件認められた。こ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、本剤 20 mg 群で食後投与時の 2/15 例に 3 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（以下、「AST 増加」）/アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（以下、「ALT 増加」）、鼻咽頭炎、各 1 例）、本剤 40 mg 群の空腹投与時の 1/15 例に 1 件（鼻咽頭炎）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象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 10 試験 (CSG001JP~CSG010JP 試験)、国際共同試験 1 試験 (BC21587 試験) 及び海外 QT/QTc 試験 1 試験 (BP22464 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。なお、ヒト生体試料を用いた試験の用量はトホグリフロジンとしての用量で表記した。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 (5.3.2.1-1~2、5.3.2.2-1~7、5.3.2.3-1~4)

ヒトにおける本薬の ¹⁴C 標識体 (0.1~10 µg/mL) の血漿タンパク結合率 (平均値、平衡透析法、以下同様) は 82.3~82.6 % であり、カルボン酸体 (0.1~10 µg/mL) については 52.7~55.0 % であった。

ヒトにおける本薬の ^{14}C 標識体 (0.1~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の血球移行率 (平均値) は、24.8~29.1 %であった。

ヒト凍結肝細胞を用いた代謝プロファイルの検討の結果、主代謝物としてカルボン酸体 (検出された総放射能に対する割合として 30.9%、以下同様) が検出され、その他の代謝物として一級水酸化体 (1.1%)、二級水酸化体 (0.6%) 及びケトン体代謝物 (3.7%) が検出された。ヒト肝細胞で認められたすべての代謝物は、ラット、マウス又はサル肝細胞中のいずれかで検出されており、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

ヒト CYP 発現系³⁶及びヒト凍結肝細胞を用いて、各 CYP 分子種に選択的な阻害剤を併用して本薬の代謝に関与する酵素を検討した結果、一級水酸化体への代謝には CYP2C18、4A11 及び 4F3B、二級水酸化体への代謝には CYP2C18、3A4 及び 3A5 が関与していることが示唆された。

ヒト血漿中の主要代謝物であるカルボン酸体は一級水酸化体から生成すると考えられるが、この関連酵素は肝臓の可溶性画分とミクロソーム画分の両方に存在し、可溶性画分では補酵素として NAD^+ を要求し、4-methylpyrazole 添加により生成が阻害されることからアルコール脱水素酵素 (ADH) と推察されたが、ミクロソーム画分の代謝酵素は推定されなかった。

ヒト凍結肝細胞を用いて本薬 (0.5~50 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の CYP1A2 及び 3A4 に対する誘導能を検討した結果、CYP1A2 について、陽性対照である β -ナフトフラボン (5 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の CYP1A2 活性は陰性対照である Dimethyl sulfoxide (以下、「DMSO」) の 141.6~220.2 倍であった一方、本薬では DMSO の 0.7~1.4 倍であった。CYP3A4 について、陽性対照であるリファンピシン (10 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の CYP3A4 活性は陰性対照である DMSO の 3.9~8.7 倍であった一方、本薬では DMSO の 0.6~1.5 倍であった。ヒト非凍結肝細胞を用いて本薬 (0.5~50 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の CYP2B6 に対する誘導能を検討した結果、陽性対照であるフェノバルビタール (500 又は 1000 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の mRNA 誘導率は陰性対照である DMSO の 9.8~17.4 倍であった一方、本薬では DMSO の 0.8~1.1 倍であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬 (0.2~50 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の各 CYP 分子種³⁷ に対する阻害作用を検討した結果、検討した CYP 分子種の活性に対する本薬の IC_{50} は $>50 \mu\text{mol}/\text{L}$ であった。ヒト肝ミクロソームを用いて代謝物であるカルボン酸体 (0.2~50 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の各 CYP 分子種³⁷ に対する阻害作用を検討した結果、CYP2C19 活性に対する IC_{50} が 27.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ であった以外はすべて $>50 \mu\text{mol}/\text{L}$ であった。

ヒト有機アニオントランスポーター (以下、「OAT」) 1 又は有機カチオントランスポーター (以下、「OCT」) 2 を発現させた CHO 細胞を用いて本薬 (5 又は 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$) の細胞内取り込みを検討した結果、本薬の能動的な輸送は認められなかった。ヒト OAT1 を発現させた CHO 細胞を用いて OAT1 の基質であるパラアミノ馬尿酸 (5 $\mu\text{mol}/\text{L}$) に対する本薬及びカルボン酸体の阻害作用を検討した結果、本薬及びカルボン酸体ともに 300 $\mu\text{mol}/\text{L}$ までパラアミノ馬尿酸の取り込みを阻害しなかった。また、ヒト OCT2 を発現させた CHO 細胞を用いて OCT2 の基質である MPP^+ (methylphenylpyridinium⁺) 及びメトホルミン (各 5 $\mu\text{mol}/\text{L}$) に対する本薬及び代謝物であるカルボン酸体の阻害作用を検討した結果、本薬及びカルボン酸体ともに MPP^+ の取り込みを 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ まで、メトホルミンの取り込みを 300 $\mu\text{mol}/\text{L}$ まで阻害しなかった。

³⁶ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5、4A11、4F2 及び 4F3B 発現系を用いて検討された。

³⁷ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5 について検討された。なお、CYP2B6 について、本薬は 0.8~50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ の条件下で検討された。

ヒト OAT3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞を用いて本薬 (5 $\mu\text{mol/L}$) の細胞内取り込みを検討した結果、本薬の能動的な輸送は認められなかった。

有機アニオントランスポーターポリペプチド (以下、「OATP」) 1B1 又は OATP1B3 を発現させた CHO 細胞を用いて本薬 (5 $\mu\text{mol/L}$) の細胞内取り込みを検討した結果、本薬の能動的な輸送は認められなかった。本薬は OATP1B1 の基質 (シンバスタチン及びフルバスタチン (各 1 $\mu\text{mol/L}$)) の取り込みを阻害したが、 IC_{50} はそれぞれ 480 及び 370 $\mu\text{mol/L}$ であり、カルボン酸体の IC_{50} はいずれも 500 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

ヒト多剤耐性蛋白質 1 (以下、「MDR1」) を発現させたブタ腎上皮細胞由来 LLC-PK1 細胞を用いて、本薬 (7.5 $\mu\text{mol/L}$) 及びカルボン酸体 (4.5 $\mu\text{mol/L}$) の頂側膜 (Apical) 側から基底膜 (Basal) 側への輸送能 (A \rightarrow B 輸送) 及びその逆の輸送 (B \rightarrow A 輸送) について検討した結果、透過係数比 (B \rightarrow A/A \rightarrow B 輸送比) は本薬では 8.87、カルボン酸体では 0.57 であった。また、MDR1 の阻害剤であるエラクリダール (0.5 $\mu\text{mol/L}$) により本薬の透過係数比は 1.07 に低下した。MDR1 の基質であるジゴキシン (tracer concentration) に対する本薬及びカルボン酸体 (1~30 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、本薬及びカルボン酸体ともにジゴキシンの輸送を阻害しなかった。

(2) 健康成人における検討

1) 第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-1 : CSG001JP 試験<2007 年 9 月~12 月>)

日本人及び外国人健康成人男性 (目標被験者数 : 日本人 56 例、外国人 24 例) を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び食事の影響を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、日本人被験者はステップ 1 において、プラセボ又は本剤 10 mg を空腹時に単回経口投与とされ、次ステップへの移行が妥当と判断された場合には移行することとされた。ステップ 2~7 にはそれぞれプラセボ又は本剤 20、40、80、160、320 及び 640 mg が空腹時に単回経口投与された。外国人被験者はステップ 1'~3'にそれぞれプラセボ又は本剤 20、80 及び 10 mg が空腹時に単回経口投与された。食事の影響は、ステップ 3 において検討され、同一被験者に本剤 40 mg が空腹時、食事 15 分前、食事開始 30 分後 (以下、「食事 30 分後」) に経口投与とされ、各投与の間隔は 7~14 日間とされた。各ステップの被験者 8 例のうち、プラセボ群に 2 例、本剤群に 6 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 80 例 (日本人 56 例、外国人 24 例) 全例が薬力学及び安全性の解析対象集団とされ、本剤が投与された 60 例 (日本人 42 例、外国人 18 例) が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を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 13 のとおりであった。

表 13 本剤を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

用量 (mg)	被験者	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} ^{b)} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)	f _e (%)
10	日本人	310±63.7	1330±444	1.00 (0.50-1.50)	5.71±0.68	9.06±5.66	70.2±29.7	24.5±6.13
	外国人	220±39.6	1040±329	1.00 (1.00-1.00)	6.09±0.73	10.4±3.13	89.4±19.9	19.1±3.83
20	日本人	506±61.4	1900±264	1.00 (1.00-1.00)	5.29±0.51	10.7±1.58	81.0±8.94	18.2±2.56
	外国人	394±52.4	1820±394	1.00 (0.50-1.50)	5.70±0.33	11.4±2.56	93.7±18.7	19.4±4.98
40 ^{a)}	日本人	1210±133	5640±1170	1.00 (1.00-1.00)	5.77±0.60	7.34±1.43	60.2±7.58	25.5±5.81
80	日本人	1930±420	8830±1670	1.00 (0.50-1.50)	5.73±0.70	9.33±1.82	75.9±9.43	23.2±4.72
	外国人	1570±310	7090±2260	1.00 (0.50-1.50)	5.36±0.58	12.3±3.85	92.9±23.1	17.1±1.72
160	日本人	3710±1240	21800±5580	1.00 (1.00-1.00)	5.63±0.52	7.72±1.78	61.9±11.3	26.6±4.46
320	日本人	6740±598	38100±7680	1.00 (1.00-2.00)	5.53±0.36	8.71±1.97	68.9±12.4	24.7±3.29
640	日本人	11900±1130	99100±26800	2.00 (1.00-3.00)	6.06±0.67	6.77±1.42	58.2±8.82	27.4±3.77

平均値±標準偏差、n=6

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{inf} : 無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期、CL/F : 経口クリアランス、V/F : みかけの分布容積、f_e : 尿中排泄率

a) 食事の影響の検討 (ステップ 3) における空腹時投与時の値

b) 中央値 (最小値-最大値)

本薬の代謝物であるケトン体代謝物の薬物動態について、t_{max} (中央値) 及び t_{1/2} (平均値) は日本人で 1.25~3.00 及び 7.42~10.9 h、外国人で 1.5 及び 7.59~11.0 h であった。本薬未変化体に対するケトン体代謝物の AUC_{inf} の比はすべての投与量で 5 %程度であった。日本人及び外国人で本薬未変化体とケトン体代謝物の AUC_{inf} の比に違いは認められなかった。投与 48 時間後までのケトン体代謝物の累積尿中排泄率の投与群ごとの平均値は日本人では投与量の 4.73~5.52 %、外国人では 4.49~5.39 %であった。

食事の影響について、本剤 40 mg を空腹時、食事 15 分前及び食事 30 分後に投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。

表 14 本剤 40 mg を空腹時、食事 15 分前及び食事 30 分後に投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

投与タイミング	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
空腹時	1210±133	5640±1170	1.00 (1.00-1.00)	5.77±0.60
食事 15 分前	857±173	4780±754	1.00 (0.50-1.50)	5.83±0.61
食事 30 分後	620±36.3	4920±707	3.00 (2.00-5.00)	5.69±0.42

平均値±標準偏差、n=6

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{inf} : 無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期

a) 中央値 (最小値-最大値)

C_{max} 及び AUC_{inf} の空腹時投与時に対する比とその 90 %信頼区間は、食事 15 分前投与時で 0.70 [0.60, 0.81] 及び 0.85 [0.79, 0.92]、食事 30 分後投与時で 0.51 [0.44, 0.60] 及び 0.88 [0.82, 0.95] であった。

薬力学について、本剤を単回経口投与したときの累積尿糖排泄量は表 15 のとおりであった。

表 15 本剤を単回経口投与したときの累積尿糖排泄量

用量 (mg)	被験者	投与 24 時間後までの 累積尿糖排泄量 (g)	投与 48 時間後までの 累積尿糖排泄量 (g)
10	日本人	45.2±9.1	53.5±13.4
	外国人	44.6±7.7	54.6±15.1
20	日本人	56.8±5.4	69.9±11.0
	外国人	47.3±10.9	55.9±15.5
40 ^{a)}	日本人	59.1±10.9	89.4±22.7
80	日本人	66.2±11.2	117.1±20.2
	外国人	66.2±8.1	96.8±8.0
160	日本人	64.2±8.6	118.3±18.8
320	日本人	73.3±9.9	137.1±22.2
640	日本人	78.8±10.9	149.2±24.2

平均値±標準偏差、n=6

a) 食事の影響の検討（ステップ3）における空腹時投与時の値

また、空腹時、食事 15 分前及び食事 30 分後に本剤 40 mg を投与したときの 1 日累積尿糖排泄量（平均値±標準偏差）は 59.1±10.9、59.6±7.1 及び 60.2±9.7 g であった。

安全性について、有害事象は日本人では、プラセボ群の 6/14 例に 6 件、10 mg 群の 4/6 例に 4 件、40 mg 群（食事の影響の検討（ステップ3）における空腹時投与時）の 5/6 例に 5 件、20、80、160 及び 320 mg 群の各 6/6 例に各 6 件認められた。なお、いずれの有害事象も血中ケトン体増加であり、軽度であったが、副作用と判断された。外国人では、プラセボ群の 5/6 例に 6 件（血中ケトン体増加 4 例、血中ケトン体増加/C-反応性蛋白増加 1 例）、10 mg 群の 6/6 例に 7 件（血中ケトン体増加 5 例、AST 増加/ALT 増加 1 例）、20 及び 80 mg の各 6/6 例に各 6 件（血中ケトン体増加 6 例）認められた。いずれの有害事象も軽度であったが、副作用と判断された。食事の影響の検討での有害事象は、空腹時投与時でプラセボ群の 2/2 例に 2 件、本剤群の 5/6 例に 5 件、食事 15 分前投与時でプラセボ群 0/2 例、本剤群 0/6 例、食事 30 分後投与時でプラセボ群 0/2 例、本剤群の 2/6 例に 2 件認められた。いずれの有害事象も血中ケトン体増加であり、軽度であったが、副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン及び心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2) 第 I 相反復投与試験（5.3.3.1-2 : CSG002JP 試験<2008 年 4 月～6 月>）

日本人健康成人男性（目標被験者数 24 例）を対象に、本剤を反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1 では、プラセボ又は本剤 2.5 mg を朝食 15 分前に 1 日 1 回 7 日間経口投与とされた。ステップ 2 ではプラセボ又は本剤 20 mg、ステップ 3 ではプラセボ又は本剤 80 mg を朝食 15 分前に 1 日 1 回 7 日間経口投与とされた。各ステップの被験者 8 例のうち、プラセボ群に 2 例、本剤群に 6 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 24 例全例が薬力学及び安全性の解析対象集団とされ、本剤が投与された 18 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を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 16 のとおりであった。

表 16 本剤を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

用量 (mg/日)	評価時期	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} ^{b)} (h)	f _e ^{c)} (%)
2.5	投与 1 日目	69.3±21.2	204±34.8	0.50 (0.50-1.00)	4.37±0.324	—
	投与 7 日目	59.9±20.0	192±41.7	0.50 (0.50-1.00)	4.35±0.290	18.4±2.90
	累積係数	0.886±0.233	0.937±0.068	—	—	—
20	投与 1 日目	484±186	1680±211	0.50 (0.50-3.00)	4.14±0.342	—
	投与 7 日目	391±164	1550±244	0.75 (0.50-3.00)	3.81±0.206	18.1±3.77
	累積係数	0.861±0.313	0.924±0.067	—	—	—
80	投与 1 日目	1810±504	7240±1640	1.00 (0.50-2.00)	4.07±0.383	—
	投与 7 日目	1660±641	6740±1680	0.75 (0.50-4.00)	3.98±0.520	17.1±2.29
	累積係数	0.914±0.20	0.931±0.088	—	—	—

平均値±標準偏差、n=6、—：算出せず

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24h}：0～24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、f_e：尿中排泄率

a) 中央値（最小値-最大値）

b) 最終投与 24 時間後までの血漿中濃度より算出

c) 最終観察時までの総排泄量及び総投与量から算出

本薬未変化体の AUC_{0-24h} に対するカルボン酸体及びケトン体代謝物の AUC_{0-24h} の比（各代謝物/本薬未変化体、平均値±標準偏差）は 2.5 mg 群で 1.31±0.20 及び 0.0476±0.0063、20 mg 群で 1.23±0.17 及び 0.0612±0.0087、80 mg 群で 1.16±0.26 及び 0.0504±0.0105 であった。

薬力学について、本剤の反復投与期間中（投与 1～7 日目）及び最終投与 48 時間後（投与 8 日目）の 1 日累積尿糖排泄量は表 17 のとおりであった。

表 17 本剤の反復投与期間中（投与 1～7 日目）及び最終投与 48 時間後（投与 8 日目）の 1 日累積尿糖排泄量

用量 (mg/日)	投与 1 日目	投与 2 日目	投与 3 日目	投与 4 日目	投与 5 日目	投与 6 日目	投与 7 日目	投与 8 日目
2.5	27.8±4.53	24.6±5.69	23.1±5.72	23.1±5.31	24.4±5.66	22.8±4.00	22.1±4.82	0.3±0.43
20	53.8±9.37	50.6±9.27	48.0±10.71	46.7±8.63	50.7±9.49	43.7±7.68	46.0±7.53	2.9±1.81
80	66.1±5.88	65.8±8.03	68.0±8.97	62.3±8.75	63.3±11.66	60.4±11.47	59.6±11.01	16.5±6.80

平均値±標準偏差、n=6、単位：g

最終投与 24 時間後（投与 7 日目）までの累積尿糖排泄量（平均値±標準偏差）は、2.5、20 及び 80 mg 群でそれぞれ 167.8±35.11、339.5±60.55 及び 445.4±60.50 g であった。

本剤の腎糖再吸収阻害率³⁸を検討した結果、最も高い再吸収阻害率は、2.5、20 及び 80 mg 群でそれぞれ 23.45、33.39 及び 32.70 %であった。

安全性について、有害事象は、20 mg 群の 2/6 例に 2 件（好酸球百分率増加、尿中白血球陽性、各 1 例）のみ認められた。いずれの有害事象も軽度であったが、副作用と判断された。プラセボ群、2.5 mg 群及び 80 mg 群では有害事象は認められなかった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン及び心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

³⁸ 腎糖再吸収阻害率 (%) = (糖の腎クリアランス/GFR) × 100

糖の腎クリアランス：尿糖排泄量/血糖の AUC、GFR：クレアチニンクリアランス (CLcr) から算出した糸球体濾過量

3) マスバランス試験 (5.3.3.1-3、4 : BP22320 試験<2009年11月~12月>参考資料)

外国人健康成人男性（目標被験者数 6 例）を対象に、本薬の $^{12}\text{C}/^{14}\text{C}$ 標識体及び ^{13}C 標識体を投与したときの薬物動態及び代謝を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬の $^{12}\text{C}/^{14}\text{C}$ 標識体を含む経口用溶液 20 mg を空腹時に単回経口投与とされ、経口投与の 45 分後に 0.1 mg の本薬の ^{13}C 標識体を 15 分間定速静脈内投与とされた。

総投与例数 6 例全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の $^{12}\text{C}/^{14}\text{C}$ 標識体経口投与 168 時間後までに投与放射能の 98.7%（平均値、以下同様）が回収され、このうち 77.0%が尿中、21.7%が糞中に回収された。尿中及び糞中への放射能の排泄はほとんどが投与 48 時間後及び 96 時間後までに認められ、それぞれの時点で投与放射能の 76.2%及び 21.4%が回収された。

本薬の $^{12}\text{C}/^{14}\text{C}$ 標識体 20 mg を単回経口投与及び 0.1 mg の本薬の ^{13}C 標識体を 15 分間定速静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（血漿中）は、表 18 のとおりであった。

表 18 本薬の $^{12}\text{C}/^{14}\text{C}$ 標識体 20 mg を単回経口投与及び 0.1 mg の本薬の ^{13}C 標識体を 15 分間定速静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（血漿中）

測定対象	投与経路	C_{\max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{\max}^{\text{a)}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL (静脈内) · CL/F (経口) (L/h)	V_{ss} (静脈内) · V/F (経口) (L)
総放射能	経口	511±69.3 ^{b)}	4540±718 ^{c),d),e)}	0.75 (0.50-1.00)	6.83±0.30 ^{d)}	4.42±0.84 ^{d),e)}	43.6±8.84 ^{d),e)}
本薬未変化体	静脈内	4.47±0.75	9.57±1.26	0.25 (0.25-0.25)	4.65±0.84	9.96±1.25	50.6±6.74
	経口	489±78.8	1970±496	0.75 (0.50-1.00)	6.33±1.99	10.4±2.31	92.6±30.4
カルボン酸体	経口	189±54.9	2450±579	4.00 (4.00-4.02)	6.39±1.53	—	—
ケトン体代謝物	経口	20.2±2.43	137±15.8	1.25 (0.75-1.50)	7.03±0.47	—	—
アシル グルクロナイド	経口	18.9±8.97	207±94.6	4.00 (3.00-4.00)	6.79±0.28	—	—

平均値±標準偏差、n=6、—：算出せず

C_{\max} ：最高血漿中濃度、 AUC_{inf} ：無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、 t_{\max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、CL：クリアランス、CL/F：経口クリアランス、 V_{ss} ：定常状態の分布容積、V/F：みかけの分布容積

a) 中央値（最小値-最大値）

b) 単位は ng equivalent/g

c) 単位は ng equivalent·h/g

d) 投与 36 時間後までのデータから算出

e) ng equivalent/g は ng/mL に等しいとして算出

本薬未変化体の $AUC_{0-24\text{h}}$ に対するカルボン酸体、ケトン体代謝物及びアシルグルクロナイドの $AUC_{0-24\text{h}}$ の比（各代謝物/本薬未変化体、平均値±標準偏差）は、それぞれ 1.15±0.38、0.067±0.016 及び 0.070±0.038 であった。本薬の AUC_{inf} を用いて算出した絶対的バイオアベイラビリティは 97.5±12.3%（平均値±標準偏差）であった。

本薬の $^{12}\text{C}/^{14}\text{C}$ 標識体 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（尿中）は、表 19 のとおりであった。

表 19 本薬の $^{12}\text{C}/^{14}\text{C}$ 標識体 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（尿中）

測定対象	投与経路	CL_{R} (mL/min)	f_{e} (%)
本薬未変化体	経口	25.7±5.01	0.155±0.051
カルボン酸体	経口	46.4±8.34	0.312±0.050 ^{a)}
ケトン体代謝物	経口	119±24.6	0.047±0.005 ^{a)}

平均値±標準偏差、n=6、—：算出せず

CL_{R} ：腎クリアランス、 f_{e} ：尿中排泄率

a) 分子量で補正

総放射能の AUC_{0-24h} に対する本薬未変化体及び代謝物の AUC_{0-24h} の比（平均値）は、本薬未変化体、カルボン酸体、ケトン体代謝物及びアシルグルクロナイドでそれぞれ 0.461、0.503、0.030 及び 0.030 であった。

本薬の代謝プロファイルを検討した結果、血漿中に存在する総放射能の AUC_{1-24h} に対する本薬未変化体、カルボン酸体、二級水酸化体、ケトン体代謝物及びアシルグルクロナイドの AUC_{1-24h} の割合は、それぞれ 42、52、5.2、3.2 及び 2.6 %（平均値、以下同様）であり、尿中についてはそれぞれ投与量の 16.1、38.4、4.4、5.8 及び 1.4 %、糞中については本薬未変化体、カルボン酸体、二級水酸化体及びケトン体代謝物が認められ、それぞれ 0.87、15.4、1.8 及び 1.8 %であった。

安全性について、有害事象は 4/6 例に 6 件認められ、このうち無力症（1 件）、浮動性めまい（1 件）、頭痛（2 件）は副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(3) 患者における検討

反復投与試験（5.3.3.2-1：BP21549 試験＜2008 年 5 月～10 月＞参考資料）

外国人 2 型糖尿病患者³⁹（目標被験者数 77 例⁴⁰）を対象に、本剤反復経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 2.5、5、20、60 及び 120 mg を朝食 15 分前に 1 日 1 回 14 日間経口投与とされた。

総投与例数 55 例全例が薬力学及び安全性の解析対象集団とされ、本剤が投与された 40 例が薬物動態解析対象集団とされた。治験中止例は 2 例（有害事象⁴¹及びプロトコル不遵守）であった。

薬物動態について、本剤を 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 20 のとおりであった。

表 20 本剤を 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg/日)	評価時期	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
2.5	投与 1 日目 (n=8)	35.6±15.0	184±42.0	1.50 (0.50-4.00)	4.71±0.33	13.7±2.47	93.4±19.1
	投与 14 日目 (n=8)	36.7±11.4	179±25.6	1.00 (1.00-3.00)	5.08±0.77	13.7±2.45	99.0±14.6
5	投与 1 日目 (n=8)	89.4±30.3	380±116	1.00 (0.50-1.00)	5.19±0.88	13.8±4.48	100±20.1
	投与 14 日目 (n=7)	77.0±11.2	387±132	1.00 (0.50-3.00)	4.80±0.88	14.0±5.33	92.4±24.3

平均値±標準偏差

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24h}：0～24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：経口クリアランス、V/F：みかけの分布容積

a) 中央値（最小値-最大値）

³⁹ 主な選択基準：食事療法及び運動療法のみ又は 4 週間以上安定した用量のメトホルミン塩酸塩による治療を実施しており、スクリーニング時の HbA1c（NGSP 値）が >6.5-10.0 %（米国）/ >6.5-8.5 %（ドイツ）の 18 歳以上 65 歳以下の男性又は閉経後の 2 型糖尿病患者

⁴⁰ 本試験計画時には最大 7 コホート（11 例/コホート）設定可能とされたが、最終的に 5 コホートで実施された。

⁴¹ 投与 3 日目に血中 β-ヒドロキシ酪酸濃度がドイツの施設のみでプロトコルに設定した中止基準（1100 μmol/L）を超えたため治験中止とされた。

表 21 本剤を1日1回14日間経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ（続き）

用量 (mg/日)	評価時期	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
20	投与1日目 (n=8)	355±157	1500±307	1.00 (0.50-1.50)	4.75±0.77	13.5±2.73	91.2±19.0
	投与14日目 (n=8)	340±78.2	1380±236	1.00 (0.50-1.50)	4.34±0.67	14.6±2.31	91.4±18.8
60	投与1日目 (n=8)	939±297	4620±878	1.01 (0.50-1.50)	4.74±0.66	13.0±2.33	90.6±28.3
	投与14日目 (n=7)	1000±260	4740±1100	1.00 (1.00-2.00)	4.44±0.59	12.9±3.00	82.2±17.7
120	投与1日目 (n=8)	2030±373	10900±1470	1.00 (1.00-3.00)	4.98±0.71	10.8±1.37	77.3±13.0
	投与14日目 (n=8)	1610±332	9690±1610	1.25 (1.00-3.00)	4.75±0.83	12.3±2.24	82.2±5.27

平均値±標準偏差

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24h}：0～24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：経口クリアランス、V/F：みかけの分布容積

a) 中央値（最小値-最大値）

本剤の AUC_{0-24h} の累積係数（投与14日目/投与1日目、平均値±標準偏差、以下同様）は、2.5、5、20、60及び120mg投与群（以下同順）でそれぞれ1.00±0.188、1.04±0.071、0.930±0.132、1.02±0.037及び0.890±0.109であった。カルボン酸体の AUC_{0-24h} の累積係数は、1.14±0.178、1.16±0.126、1.12±0.075、1.12±0.148及び1.02±0.118であり、投与1日目及び投与14日目のカルボン酸体の AUC_{0-24h} の本薬の AUC_{0-24h} に対する割合は71～106%であった。ケトン体代謝物の AUC_{0-24h} の累積係数は、0.978±0.439、1.10±0.087、1.09±0.188、1.05±0.109及び0.983±0.135であり、投与1日目及び投与14日目のケトン体代謝物の AUC_{0-24h} の本薬の AUC_{0-24h} に対する割合は10%未満であった。

本剤を1日1回14日間経口投与したときの尿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表22のとおりであった。

表 22 本剤を1日1回14日間経口投与したときの尿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg/日)	評価時期	CL _R (mL/min)	f _e (%)
2.5	投与1日目 (n=8)	27.8±6.49	0.120±0.024
	投与14日目 (n=8)	26.3±8.80	0.112±0.035
5	投与1日目 (n=8)	26.8±7.44	0.121±0.044
	投与14日目 (n=7)	39.1±9.42	0.174±0.044
20	投与1日目 (n=8)	37.8±15.3	0.165±0.055
	投与14日目 (n=8)	31.4±15.6	0.125±0.053
60	投与1日目 (n=8)	31.8±8.01	0.143±0.033
	投与14日目 (n=7)	29.3±9.35	0.134±0.043
120	投与1日目 (n=8)	28.9±5.35	0.158±0.040
	投与14日目 (n=8)	31.7±8.65	0.157±0.062

平均値±標準偏差

CL_R：腎クリアランス、f_e：尿中排泄率

薬力学について、本剤の投与1日前及び反復投与期間中（投与1、2、13及び14日目）の1日累積尿中糖排泄量は表23のとおりであった。

表 23 本剤の投与1日前及び反復投与期間中（投与1、2、13及び14日目）の1日累積尿糖排泄量

用量 (mg/日)	投与1日前	投与1日目	投与2日目	投与13日目	投与14日目
2.5	4.5±5.33	40.0±19.3	44.5±11.6	34.7±11.2	34.2±9.49
5	2.41±4.32	57.4±13.6 ^{a)}	63.2±12.5	58.5±16.9 ^{a)}	60.7±16.7 ^{a)}
20	10.8±14.2	95.2±35.1	97.4±37.1	73.8±27.7	77.4±35.1
60	2.90±2.95	116±28.6	121±27.5 ^{a)}	97.4±32.2 ^{a)}	108±43.6 ^{a)}
120	0.756±1.09	96.3±17.0	95.9±24.1 ^{a)}	85.9±26.8 ^{b)}	98.1±34.7

平均値±標準偏差、n=8、単位：g

a) n=7

b) n=6

投与 14 日目の 1 日平均腎糖再吸収阻害率⁴²は、それぞれ 12、24、33、42 及び 45 %であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群の 6/15 例に 10 件、2.5 mg 群の 2/8 例に 2 件、5 mg 群の 4/8 例に 4 件、20 mg 群の 7/8 例に 12 件、60 mg 群の 3/8 例に 3 件、120 mg 群の 4/8 例に 6 件認められ、このうち副作用は、プラセボ群の 6/15 例に 8 件（頭痛 2 例、起立性調節障害、排尿困難、下痢、悪心/尿失禁/尿路感染、各 1 例）、2.5 mg 群の 1/8 例に 1 件（悪心）、5 mg 群の 3/8 例に 3 件（頭痛 3 例）、20 mg 群の 6/8 例に 8 件（便秘、腹部膨満/頭痛、頭痛、起立性低血圧/体位性めまい、上腹部痛、冷汗、各 1 例）、60 mg 群の 2/8 例に 2 件（低血糖、血中ケトン上昇、各 1 例）、120 mg 群の 1/8 例に 1 件（背部痛）認められた。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。有害事象により 1 例（60 mg 群：血中 β -ヒドロキシ酪酸濃度上昇）が治験中止となった。バイタルサイン及び心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(4) 内因性要因の検討

1) 腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者における 24 週間投与試験 (5.3.5.2-3: CSG006JP 試験 <2011 年 7 月 ~ 2012 年 7 月 >)

腎機能が正常又は中程度に低下した日本人 2 型糖尿病患者（目標被験者数、腎機能正常患者 10 例、中等度腎機能障害患者 30 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。また、薬物動態及び薬力学についても併せて検討された（試験デザイン、有効性及び安全性成績については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <資料の概略 > (2) 第 II 相試験 1) 腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者における 24 週間投与試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤 40 mg を初回投与後の血漿中本薬未変化体の C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} の腎機能正常患者に対する中等度腎機能障害患者の幾何平均の比とその 90 %信頼区間は、1.33 [1.02, 1.75]、1.38 [1.08, 1.77] 及び 1.48 [1.10, 2.00] であった。また、反復投与時の血漿中本薬未変化体及び代謝物のトラフ濃度は、腎機能の程度によらずほぼ一定の値で推移し、腎機能正常患者及び中等度腎機能障害患者における投与 24 週時での血漿中本薬未変化体濃度（平均値±標準偏差）は 29.8 ± 18.7 及び 41.8 ± 50.3 ng/mL、血漿中ケトン体代謝物濃度は 2.37 ± 1.51 及び 8.37 ± 6.19 ng/mL、カルボン酸体濃度は 54.5 ± 39.7 及び 119 ± 71.9 ng/mL であった。

薬力学について、腎機能正常患者及び中等度腎機能障害患者における初回投与前後の 1 日累積尿糖排泄量（平均値±標準偏差）は、腎機能正常患者で 38.62 ± 40.45 及び 138.33 ± 41.68 g、中等度腎機能障害患者で 2.46 ± 3.17 及び 47.04 ± 14.52 g であった。

2) 腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者における単回投与試験 (5.3.3.3-2 : BP22321 試験 <2009 年 6 月 ~ 2010 年 3 月 > 参考資料)

腎機能が正常及び腎機能障害を有する外国人 2 型糖尿病患者⁴³（目標被験者数 36 例）を対象に、本剤を単回経口投与したときの薬物動態、薬力学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。

⁴² 1 日平均腎糖再吸収阻害率 (%) = (1 日平均の糖の腎クリアランス/GFR) × 100

1 日平均の糖の腎クリアランス : 1 日累積尿糖排泄量/24 時間血漿中平均グルコース濃度、GFR : iohexol クリアランスから算出した GFR

⁴³ 主な選択基準 : スクリーニング時の HbA1c (NGSP 値) が 6.0 以上 10.5 % 以下で、腎機能が正常又は腎機能障害を有する 40 歳以上 80 歳以下の 2 型糖尿病患者

用法・用量は、腎機能正常患者（ $eGFR_{MDRD}^{44} > 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）、軽度腎機能障害患者（ $50 \leq eGFR_{MDRD} \leq 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）、中等度腎機能障害患者（ $30 \leq eGFR_{MDRD} < 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）、重度腎機能障害患者（ $eGFR_{MDRD} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）に本剤 20 mg を空腹時に単回経口投与とされた。

総投与例数 36 例全例（腎機能正常患者 11 例、軽度腎機能障害患者 8 例、中等度腎機能障害患者 9 例、重度腎機能障害患者 8 例）が薬物動態、薬力学及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、表 24 のとおりであった。

表 24 本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{max}^{a)}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
正常 (n=11)	410±107	1740±628	1.00 (0.50-1.50)	6.21±0.965	13.0±5.01	119±60.6
軽度 (n=8)	391±148	2070±984	0.992 (0.97-1.58)	5.65±0.851	11.2±3.89	88.6±26.4
中等度 (n=9)	399±91.2	2040±419	0.967 (0.50-1.50)	6.06±1.23	10.2±2.31	88.6±22.1
重度 (n=8)	360±118	1970±484	1.23 (0.50-1.50)	6.52±3.43	10.7±2.51	101±63.2

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血漿中濃度-時間曲線下面積、 t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、CL/F：経口クリアランス、V/F：みかけの分布容積

a) 中央値（最小値-最大値）

腎機能正常患者に対する各腎機能障害患者の C_{max} の幾何平均の比とその 90 % 信頼区間は、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者（以下同順）でそれぞれ 0.92 [0.70, 1.20]、0.98 [0.81, 1.19] 及び 0.86 [0.68, 1.09]、 AUC_{inf} はそれぞれ 1.16 [0.85, 1.59]、1.22 [0.96, 1.56] 及び 1.17 [0.91, 1.53] であった。

本剤 20 mg を単回経口投与したときの尿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 25 のとおりであった。

表 25 本剤 20 mg を単回経口投与したときの尿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	CL_R (mL/min)	f_e (%)
正常 (n=11)	22.7±8.00	0.122±0.076
軽度 (n=8)	15.2±7.53	0.088±0.050
中等度 (n=9)	6.71±2.08	0.041±0.014
重度 (n=8)	3.70±1.54	0.020±0.007

平均値±標準偏差

CL_R ：腎クリアランス、 f_e ：尿中排泄率

血漿中カルボン酸体の薬物動態について、 C_{max} は腎機能正常患者に対してそれぞれ約 1.4、約 1.8 及び約 2.1 倍、 AUC_{inf} はそれぞれ約 1.6、約 2.5 及び約 3.6 倍であった。尿中排泄率はそれぞれ約 1/0.95、約 1/1.06 及び約 1/1.7、腎クリアランスはそれぞれ約 1/1.5、約 1/2.4 及び約 1/5.4 であった。

血漿中ケトン体代謝物の薬物動態について、 C_{max} は腎機能正常患者に対してそれぞれ約 0.9、約 1.0 及び約 1.2 倍、 AUC_{inf} はそれぞれ約 1.3、約 2.0 及び約 4.1 倍であった。尿中排泄率はそれぞれ約 1/1.2、約 1/1.5 及び約 1/2.3、腎クリアランスはそれぞれ約 1/1.5、約 1/2.6 及び約 1/6.9 であった。

⁴⁴ 腎機能障害の程度はスクリーニング時の血清クレアチニンを用いて MDRD 式 ($GFR \text{ (mL/min/1.73 m}^2) = 175 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} \times [1.212 \text{ (黒人の場合)}] \times [0.742 \text{ (女性の場合)}]$) で算出された GFR 値 ($eGFR$) に基づき分類された。

非結合型分率（平衡透析法）について、本薬未変化体は腎機能正常患者、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ 16.9、15.1、15.6 及び 19.7 %（平均値、以下同様）であり、カルボン酸体は 47.4～57.1 %、ケトン体代謝物は 54.6～58.5 %であった。

薬力学について、本剤 20 mg を単回経口投与したときの 1 日累積尿糖排泄量は、表 26 のとおりであった。

表 26 本剤 20 mg を単回経口投与したときの 1 日累積尿糖排泄量

腎機能障害の程度	投与前日	投与日	投与翌日
正常 (n=11)	6.7±8.8	81.5±34.0	23.9±21.2
軽度 (n=8)	8.8±17.0	47.2±29.9	14.1±20
中等度 (n=9)	2.0±3.8	21.2±8.9	7.4±7.0
重度 (n=8)	0.55±0.25	11.9±7.3	6.5±3.2

平均値±標準偏差、単位：g

本剤の投与日の 1 日腎糖再吸収阻害率⁴⁵（平均値）を検討した結果、腎機能正常患者、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ 32.0、32.6、27.4 及び 36.7 %であった。

安全性について、有害事象は腎機能正常患者の 3/11 例に 3 件、中等度腎機能障害患者の 3/9 例に 4 件認められ、このうち副作用は腎機能正常患者の 1/11 例に 1 件（下痢）、中等度腎機能障害患者の 1/9 例に 1 件（低血糖）認められた。軽度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者では有害事象は認められなかった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン及び心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

3) 肝機能障害者における単回投与試験（5.3.3.3-1：CSG007JP 試験＜2011 年 10 月～2012 年 4 月＞）

肝機能が正常及び肝機能障害を有する日本人被験者（目標被験者数：肝機能正常者 8 例、肝機能障害者 8 例）を対象に、本剤を単回経口投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性に及ぼす肝機能の影響を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、肝機能正常者及び肝機能障害者（Child-Pugh 分類 Class B（moderate））に本剤 40 mg を朝食 15 分前に単回経口投与とされた。

総投与例数 17 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、肝機能障害者における薬物動態パラメータは、表 27 のとおりであった。

⁴⁵ 1 日腎糖再吸収阻害率 (%) = (1 日平均の糖の腎クリアランス/GFR) × 100

1 日平均の糖の腎クリアランス：1 日累積尿糖排泄量/24 時間血漿中平均グルコース濃度、GFR：MDRD 式で算出された eGFR_{MDRD}

表 27 肝機能障害者における薬物動態パラメータ

	測定対象	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
肝機能正常者	本薬未変化体	846±206	3830±879	1.00 (0.50-1.50)	11.5±8.47	11.0±2.65	177±132
	ケトン体代謝物	28.1±7.32	188±30.0	1.25 (1.00-2.00)	6.73±1.12	—	—
	カルボン酸体	262±84.1	3300±925	4.00 (4.00-10.0)	10.8±10.2	—	—
肝機能障害者	本薬未変化体	1230±253	6720±2460	0.517 (0.50-1.00)	9.01±0.767	6.60±2.05	86.2±30.1
	ケトン体代謝物	28.9±8.09	257±95.0	1.00 (0.95-2.00)	8.06±1.59	—	—
	カルボン酸体	236±76.8	3760±1180	4.00 (2.83-10.0)	7.51±1.72	—	—

平均値±標準偏差、—：算出せず

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{inf}：無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：経口クリアランス、V/F：みかけの分布容積

a) 中央値（最小値-最大値）

肝機能正常者に対する肝機能障害者の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比とその 90% 信頼区間はそれぞれ 1.47 [1.19, 1.80]、1.70 [1.32, 2.19] 及び 1.70 [1.32, 2.19] であった。また、投与 24 時間後までの本薬未変化体の累積尿中排泄率（平均値±標準偏差、以下同様）は、肝機能正常者及び肝機能障害者で 20.7±5.44 及び 24.8±7.59%、同様にケトン体代謝物では 4.59±0.560 及び 4.72±1.17%、カルボン酸体では 29.6±5.37 及び 31.4±4.43% であった。

薬力学について、本剤 40 mg を単回経口投与したときの累積尿糖排泄量は、表 28 のとおりであった。

表 28 本剤 40 mg を単回経口投与したときの累積尿糖排泄量

測定時間	肝機能正常者 (n=8)	肝機能障害者 (n=9)
投与後 0-24 時間	64.4±12.8	53.5±20.7
投与後 0-48 時間	84.5±22.1	82.8±30.9
投与後 0-72 時間	85.1±22.3	87.8±33.0

平均値±標準偏差、単位：g

空腹時血糖値は、本剤投与直前において肝機能正常者及び肝機能障害者で 87.4±5.6 及び 99.3±16.9 mg/dL、投与 1 日後では 78.8±3.8 及び 88.8±9.7 mg/dL、投与 2 日後では 88.5±4.7 及び 93.1±12.4 mg/dL であった。

安全性について、有害事象は肝機能正常者の 3/8 例に 4 件、肝機能障害者の 1/9 例に 1 件認められた。副作用は、肝機能正常者の 2/8 例に 2 件（血中尿酸増加、ALT 増加、各 1 例）、肝機能障害者の 1/9 例に 1 件（血中ケトン体増加）認められた。死亡例、その他重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサイン及び心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(5) 薬物相互作用の検討

1) プロベネシド又はケトコナゾールとの併用試験 (5.3.3.4-3：BP21758 試験<2008 年 5 月～7 月>参考資料)

外国人健康成人男性（目標被験者数 15 例）を対象に、プロベネシド（OAT1/3 阻害剤）又はケトコナゾール（CYP3A 阻害剤）を投与したときの本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、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、投与期 1（本剤単独投与期）では本剤 10 mg を朝食 15 分前に単回経口投与とされた。投与期 2（プロベネシド併用投与期）ではプロベネシド 1000 mg/回を 1 日目の夕食時、2 日目の朝食 2 時間 15 分前及び夕食時、3 日目の朝食時及び夕食時に経口投与とされ、本剤 10 mg が 2 日目の朝食 15 分前に経口投与とされた。投与期 3（ケトコナゾール併用投与期）ではケトコナゾール 400 mg/回を朝食時に 5 日間経口投与とされ、本剤 10 mg が 4 日目の朝食 15 分前に経口投与とされた。各投与期の間のウォッシュアウト期間は 7 日以上とされた。

総投与例数 15 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均の比（併用投与時/本剤単独投与時）とその 90%信頼区間は、プロベネシド併用投与時では 2.33 [2.22, 2.44] 及び 1.22 [1.06, 1.40]、ケトコナゾール併用投与時では 1.26 [1.20, 1.32] 及び 1.22 [1.06, 1.40] であった。

薬力学について、本剤 10 mg を単回経口投与したときの 1 日累積尿糖排泄量は、表 29 のとおりであった。

表 29 本剤 10 mg を単回経口投与したときの 1 日累積尿糖排泄量

測定時間	本剤単独投与時 (n=14) ^{a)}	プロベネシド併用投与時 (n=15)	ケトコナゾール併用投与時 (n=15)
併用投与後 0-24 時間	45.0±8.97	54.2±6.79	47.6±8.91
併用投与後 24-48 時間	1.9±2.25	14.7±8.12	2.79±2.12

単位：g

a) 8-12 時間の尿検体を得ることができなかった 1 例を除外

安全性について、有害事象は本剤単独投与期の 2/15 例に 2 件、プロベネシド併用投与期の 4/15 例に 6 件、ケトコナゾール併用投与期の 4/15 例に 4 件認められた。このうち副作用は、本剤単独投与期の 1/15 例に 1 件（頭痛）、プロベネシド併用投与期の 4/15 例に 6 件（頭痛 2 件、腹痛、鼓腸、嘔吐、筋肉痛、各 1 件）、ケトコナゾール併用投与期の 3/15 例に 3 件（頭痛）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン及び心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2) その他の薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1 : CSG008JP <2011 年 9 月～12 月>、5.3.3.4-2 : CSG009JP <2012 年 2 月～4 月>)

日本人健康成人を対象に、薬物相互作用試験が実施された。それらの結果は、表 30 のとおりであった。

表 30 薬物相互作用試験の結果

試験番号	本剤の用量	併用薬とその用量	測定対象	併用薬投与時と非投与時の本薬又は併用薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均の比とその90%信頼区間	
				C _{max}	AUC _{inf}
CSG008JP ^{a)}	40 mg	グリメピリド 1 mg	本薬未変化体	1.09 [0.963, 1.22]	1.01 [0.973, 1.06]
			グリメピリド	0.990 [0.905, 1.08]	1.09 [1.06, 1.13]
		ナテグリニド 90 mg	本薬未変化体	0.959 [0.891, 1.03]	1.08 [1.04, 1.11]
			ナテグリニド	1.01 [0.841, 1.22]	1.00 [0.961, 1.05]
		メトホルミン塩酸塩 750 mg	本薬未変化体	1.08 [0.967, 1.20]	1.02 [0.975, 1.07]
			メトホルミン	1.09 [1.00, 1.19]	1.08 [1.01, 1.16]
		ピオグリタゾン塩酸塩 45 mg	本薬未変化体	1.04 [0.915, 1.19]	1.01 [0.983, 1.04]
			ピオグリタゾン	1.14 [1.01, 1.29]	1.08 [0.981, 1.18]
			ピオグリタゾン代謝物 (M-III)	1.20 [1.07, 1.35]	1.11 [1.02, 1.21]
			ピオグリタゾン代謝物 (M-IV)	1.14 [1.03, 1.27]	1.08 [0.986, 1.18]
		ボグリボース 0.3 mg	本薬未変化体	1.03 [0.932, 1.13]	0.996 [0.956, 1.04]
		シタグリブチン塩酸塩水和物 100 mg	本薬未変化体	0.956 [0.860, 1.06]	1.02 [0.998, 1.05]
シタグリブチン	0.877 [0.783, 0.982]		1.03 [1.00, 1.05]		
CSG009JP ^{b)}	40 mg	ミグリトール 75 mg	本薬未変化体	0.935 [0.892, 0.980]	0.972 [0.946, 0.999]
		バルサルタン 160 mg	本薬未変化体	1.02 [0.908, 1.14]	1.01 [0.979, 1.05]
		フロセミド 80 mg	本薬未変化体	1.00 [0.900, 1.11]	1.14 [1.10, 1.19]
		アトルバスタチンカルシウム 40 mg	本薬未変化体	1.08 [0.986, 1.18]	1.02 [0.980, 1.06]
		ワルファリンカリウム 5 mg	本薬未変化体	1.12 [0.998, 1.26]	0.999 [0.975, 1.02]

幾何平均比 [90%信頼区間]、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{inf}：0時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積

a) 薬物動態解析対象集団は、90例（各コホート18例）であった。用法・用量はコホート1～4のI～III期に、本剤40mg、経口血糖降下薬（グリメピリド1mg（コホート1）、メトホルミン塩酸塩750mg（コホート2）、シタグリブチン塩酸塩水和物100mg（コホート3）及びピオグリタゾン塩酸塩45mg（コホート4））又は本剤40mg及び経口血糖降下薬が朝食15分前に単回経口投与とされた。コホート5のI～III期に、本剤、ナテグリニド90mg又は本剤40mg及びナテグリニド90mgを朝食10分前に単回経口投与とされ、IV期に本剤40mg及びボグリボース0.3mgを朝食10分前に単回経口投与とされた。各投与期の間のウォッシュアウト期間は、コホート1～3及び5では7日間、コホート4では14日間とされた。カルボン酸体のC_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}の幾何平均の比とその90%信頼区間は0.8～1.25の範囲内であった。

b) 薬物動態解析対象集団は、87例（コホート1～4は18例、コホート5は15例）で、コホート1で認められた有害事象による中止例（1例）及びコホート2で認められた投薬拒否による中止例（1例）を除いて解析した場合も同様の結果であった。用法・用量はコホート1～4の第I～III期に、薬物間相互作用検討薬（ミグリトール75mg（コホート1）、バルサルタン160mg（コホート2）、フロセミド80mg（コホート3）及びアトルバスタチンカルシウム40mg（コホート4））、又は薬物相互作用検討薬及び本剤40mgを併用して朝食15分前に単回経口投与とされた。コホート5の第I期にワルファリン5mgを単回経口投与、第II期に本剤40mgを1日1回9日間反復経口投与とされ、投与4日目にワルファリンカリウム5mgが単回経口投与とされた。各投与期の間のウォッシュアウト期間はコホート1～4において7日間、コホート5において21日間とされた。カルボン酸体のC_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（併用投与時/本剤単独投与時）とその90%信頼区間は0.8～1.25の範囲内であった。

薬力学について、CSG008JP試験において、本剤10mg単独投与及び経口血糖降下薬併用投与時の1日累積尿糖排泄量は、表31のとおりであった。薬剤投与前及び投与24時間後の空腹時血糖値は、いずれのコホートでも投与前と比較して投与24時間後に低値となり、本剤単独投与時と併用投与時で空腹時血糖値推移に大きな違いは認められなかった。

⁴⁶ ミグリトールは朝食10分前に経口投与された。

表 31 本剤 10 mg 単独投与及び経口血糖降下薬併用投与時の 1 日累積尿糖排泄量 (CSG008JP 試験)

併用薬	本剤単独投与時	経口血糖降下薬単独投与時	併用投与時
グリメピリド	55.71±11.11	0.104±0.120	53.23±11.72
メトホルミン塩酸塩	57.29±11.68	0.068±0.019	52.84±11.47
シタグリブチン塩酸塩水和物	55.37±11.39	0.061±0.013	49.17±11.08
ピオグリタゾン塩酸塩	53.49±7.95	0.074±0.024	53.68±5.61
ナテグリニド	55.34±12.91	0.063±0.011	53.86±14.31
ボグリボース		—	54.81±12.43

平均値±標準偏差、n=18、単位：g、—：該当せず

CSG009JP 試験において、本剤 40 mg 単独投与及び薬物相互作用検討薬併用投与時の 1 日累積尿糖排泄量は表 32 のとおりであった。空腹時血糖値は、本剤単独投与時、薬物相互作用検討薬単独投与時、併用投与時のいずれも投与前と比較して投与 24 時間後に低下傾向が認められ、本剤単独投与時と併用投与時の空腹時血糖値に大きな違いは認められなかった。

表 32 本剤 40 mg 単独投与及び薬物相互作用検討薬併用投与時の 1 日累積尿糖排泄量 (CSG009JP 試験)

併用薬	例数	本剤単独投与時	薬物相互作用検討薬単独投与時	併用投与時
ミグリトール	18	55.26±9.72	0.072±0.011 ^{a)}	56.32±10.57 ^{a)}
バルサルタン	18	55.56±8.07 ^{a)}	0.093±0.097	56.24±9.88 ^{a)}
フロセミド	18	56.60±9.38	0.093±0.021	49.44±10.11
アトルバスタチンカルシウム	18	57.87±10.00	0.073±0.016	59.70±11.54
ワルファリンカリウム	15	53.25±12.44	0.135±0.174	54.29±11.70

平均値±標準偏差、単位：g

a) n=17

安全性について、CSG008JP 試験における有害事象はコホート 1 の本剤単独投与時に 2/18 例に 2 件、グリメピリド単独投与時の 1/18 例に 1 件、併用投与時の 3/18 例に 3 件、コホート 2 の本剤単独投与時の 1/18 例に 2 件、メトホルミン塩酸塩単独投与時の 1/18 例に 1 件、併用投与時の 1/18 例に 2 件、コホート 3 の本剤単独投与時の 1/18 例に 1 件、シタグリブチン塩酸塩水和物単独投与時の 2/18 例に 2 件、併用投与時の 1/18 例に 1 件、コホート 4 の本剤単独投与時の 1/18 例に 1 件、ピオグリタゾン塩酸塩単独投与時の 2/18 例に 3 件、併用投与時の 4/18 例に 4 件、コホート 5 のナテグリニド単独投与時の 1/18 例に 1 件、本剤及びナテグリニド併用投与時の 2/18 例に 2 件、本剤及びボグリボース併用投与時の 3/18 例に 5 件認められた。このうち、副作用はコホート 2 の本剤単独投与時の 1/18 例に 2 件（頭痛/冷感）、併用投与時の 1/18 例に 2 件（腹痛/下痢 1 例）、コホート 4 の併用投与時の 1/18 例に 1 件（下痢）、コホート 5 のナテグリニド併用投与時の 2/18 例に 2 件（血中ブドウ糖増加、下痢、各 1 例）、ボグリボース併用投与時の 1/18 例に 1 件（白血球数増加）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサイン及び心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

CSG009JP 試験において、有害事象はコホート 1 の本剤単独投与時の 3/18 例に 7 件、併用投与時の 4/17 例に 4 件、コホート 2 の本剤単独投与時の 2/17 例に 3 件、コホート 3 の本剤単独投与時の 1/18 例に 1 件、フロセミド単独投与時の 5/18 例に 5 件、併用投与時の 8/18 例に 11 件、コホート 5 の本剤単独投与時の 2/15 例に 2 件、ワルファリンカリウム単独投与時の 2/15 例に 3 件認められた。このうち、副作用はコホート 1 の本剤単独投与時の 2/18 例に 2 件（鼻咽頭炎、腹部不快感、各 1 件）、併用投与時の 3/17 例に 3 件（頭痛、腹部不快感、腹痛、各 1 例）、コホート 2 の本剤単独投与時の 1/17 例に 2 件（ALT 増加/ γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加）、コホート 3 の本剤単独投与時の 1/18 例に 1 件（口腔咽頭痛）、併用投与時の 8/18 例に 11 件（血中尿素増加 3 例、悪心/血中尿素増加、点状出血/鼻咽頭炎、腹痛、嘔吐、血中クレアチニン増加/血中尿素増加、各 1 例）、コホート 5 の本剤単独投与時の 1/15 例に 1 件（下痢）認められた。死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象はコホート1において1例(第2度熱傷)に認められ、治験中止となったが、因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサイン及び心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(6) 薬力学試験

1) QT/QTc 試験 (5.3.3.1-5 : BP22464 試験<2009年8月~11月>)

外国人健康成人男女(目標被験者数52例)を対象に、本剤40及び400mgを単回経口投与したときの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、本剤40、400mg及びモキシフロキサシン(陽性対照)400mgを投与期1~4に単回経口投与とされた。各投与期の間のウォッシュアウト期間は7日間以上とされた。

総投与例数52例全例が薬物動態⁴⁷、薬力学及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤40及び400mg投与時の血漿中本薬未変化体のC_{max}(平均値±標準偏差、以下同様)は912±266及び7650±1750ng/mL、AUC_{inf}は4000±1370及び47800±15800ng・h/mL、t_{max}(中央値(最小値-最大値)、以下同様)は1.20(0.50-4.18)及び1.84(0.50-3.13)hであった。カルボン酸体のC_{max}は270±86.6及び2230±730ng/mL、AUC_{inf}は3312±856及び30842±7941ng・h/mL、t_{max}は4.18(3.13-10.0)及び4.18(4.18-10.1)hであった。

心電図について、QTcS⁴⁸間隔のベースラインからの変化量(最小二乗平均)における本剤群とプラセボ群との差(ΔΔQTcS)とその95%片側信頼区間は、本剤40mg投与時では投与4時間後に最大値2.76[0.84, 4.67]ms、本剤400mg投与時では投与4時間後に最大値0.02[-1.89, 1.93]msとなり、いずれの用量においても信頼区間の上限は10msを下回った。一方、モキシフロキサシン投与時では投与4時間後に最大値13.26[11.34, 15.18]msとなり、信頼区間の下限は5msを上回った。なお、モキシフロキサシン投与時の投与2、3及び4時間後のΔΔQTcSとその片側98.33%信頼区間⁴⁹は、それぞれ12.79[10.29, 15.29]ms、11.99[9.50, 14.48]ms及び13.26[10.77, 15.75]msであり、いずれの時点においても信頼区間の下限は5ms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9/52例に11件、本剤40mg投与時の16/52例に19件、本剤400mg投与時の11/52例に11件、モキシフロキサシン投与時の8/51例に11件認められた。このうち副作用は、プラセボ投与時の4/52例に4件(無力症、頭痛、下痢、口渇、各1例)、本剤40mg投与時の9/52例に9件(頭痛4例、無力症2例、下痢、消化不良、鼻出血、各1例)、本剤400mg投与時の5/52例に5件(腎盂腎炎、頭痛、失神、下肢静止不能症候群、適用部位紅斑各1例)、モキシフロキサシン投与時の5/51例に5件(無力症、頭痛、下痢、口渇、消化不良、各1例)認められ、本剤400mg投与時に中等度の腎盂腎炎を発現した1例は治験中止となった。死亡例及び重篤な有害事象は認められず、バイタルサイン及び心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

⁴⁷ 投与期3に1例が有害事象により治験中止となったため、モキシフロキサシンの薬物動態解析対象は51例となった。

⁴⁸ QT間隔は、各期の1日目の投与前のQT間隔とRR間隔を非線形回帰することにより算出された補正係数を用いた補正式(QTcS=QT/RR^{0.75})で補正された。

⁴⁹ 感度分析として、モキシフロキサシン投与時の投与2、3及び4時間後のΔΔQTcSが5msを上回ることが設定された。検定の多重性を考慮し、片側信頼区間として1.667%が用いられた。

2) 24 時間血糖推移試験 (5.3.4.2-1 : BP22764 試験<2009 年 9 月~2010 年 6 月>参考資料)

外国人 2 型糖尿病患者⁵⁰ (目標症例数 18 例) を対象に、24 時間血糖推移に対する本剤の影響について検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検 3 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、本剤 5 mg 及び 20 mg を朝食 1 時間前に単回経口投与とされた。各投与期間のウォッシュアウト期間は 7 日以上とされた。

総投与例数 22 例全例が安全性、薬物動態解及び薬力学の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 5 mg 及び 20 mg 投与時の C_{max} (平均値±標準偏差、以下同様) は、119±35.1 及び 446±127 ng/mL、 AUC_{inf} は 425±113 及び 1680±433 ng·h/mL、 t_{max} (中央値 (最小値-最大値)) は 0.833 (0.500-1.62) 及び 0.833 (0.500-1.50) h、 $t_{1/2}$ は 4.79±0.848 及び 4.32±0.719 h、CL/F は 12.5±2.91 及び 12.7±3.20 L/h であった。

薬力学について、平均グルコース濃度の 24 時間推移は図 1、ベースラインから食後 180 分までの血糖 AUC の変化量は表 33 のとおりであった。

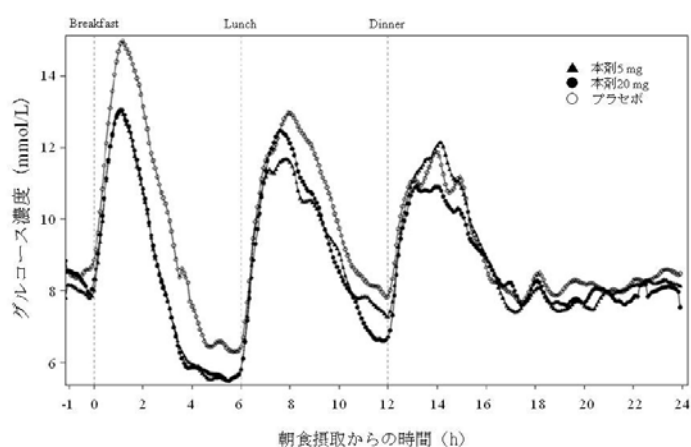


図 1 平均グルコース濃度の 24 時間推移

表 33 ベースラインから食後 180 分までの血糖 AUC の変化量

	例数	朝食後	昼食後	夕食後
プラセボ	20	13273.38±4193.64	15857.82±5286.78 ^{a)}	8411.40±4626.18
本剤 5 mg	20	8275.86±3275.28	15930.72±4120.56	10149.12±4430.34 ^{a)}
本剤 20 mg	21	7642.32±3000.78	16501.68±4303.44	10808.28±5796.72

平均値±標準偏差、単位：mg·min/dL

a) n=19

安全性について、有害事象はプラセボ投与時の 5/21 例に 6 件、本剤 5 mg 投与時の 7/22 例に 8 件、本剤 20 mg 投与時の 6/22 例に 8 件認められた。このうち、副作用はプラセボ投与時の 4/21 例に 5 件 (下痢 2 例、下痢/頭痛、頭痛、各 1 例)、本剤 5 mg 投与時の 7/22 例に 8 件 (下痢 4 例、膀胱炎、頭痛/悪心、嘔吐、各 1 例)、本剤 20 mg 投与時の 2/22 例に 2 件 (下痢、頭痛、各 1 例) 認められた。試験期間を通じて、14~17 例の被験者に高い収縮期/拡張期血圧が認められた⁵¹。心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態と薬力学の関係について

⁵⁰ 主な選択基準：安定した用量のメトホルミン治療を行っており、スクリーニング時の HbA1c (NGSP 値) が 7.0 以上 9.5 % 以下、BMI が 27 超 40 kg/m² 以下の 18 歳以上 75 歳以下の 2 型糖尿病患者

⁵¹ 多くの被験者でベースライン時に既に高血圧であった。

機構は、本薬の薬物動態（以下、「PK」）及び薬力学（以下、「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。本剤の尿糖排泄促進作用を評価するために有用な PD の指標としては尿糖排泄速度が挙げられる。しかし、実際には、尿糖排泄速度は本剤の曝露量の増加に伴い増加するが、血糖値の上昇及び糸球体濾過速度の影響を受けることから血漿中本薬濃度との関係を直接的に検討することは困難である。そこで、腎糖再吸収阻害率を尿糖排泄促進作用の指標として PK/PD の関係を考察した。腎臓での糖の消失過程は糸球体濾過及び再吸収から成り立ち、糖の再吸収が完全に止まった場合には糖は糸球体濾過速度に依存して消失すると考えると、腎糖再吸収阻害率は測定時間内の糸球体濾過速度が一定として、クレアチニンクリアランス（CLcr）を用いた場合、腎糖再吸収阻害率（%）＝糖の腎クリアランス/GFR×100（糖の腎クリアランス：尿糖排泄量/血糖の AUC、GFR：CLcr から算出した GFR）で表される。そこで、腎糖再吸収阻害率が sigmoid E_{max} model で表されると仮定⁵²して、PK/PD の関係を解析した結果、モデルから得られたあてはめ曲線は実測値に対して良好なフィッティングを示した。なお、sigmoid E_{max} model から得られたパラメータは、E_{max}（最大阻害率）：33.0 %、EC₅₀（50 %阻害濃度）：13.0 ng/mL、γ（Hill 係数）：1.53 であった。血漿中本薬濃度が高くなっても腎糖再吸収阻害率が 33 %で飽和する理由は、SGLT2 以外のトランスポーター（主として SGLT1）がグルコースを再吸収するためであると考えられる。以上から、血漿中本薬濃度が上昇するにつれ、腎糖再吸収阻害率は sigmoid E_{max} model にしたがって上昇すると考えられる。

また、血漿中本薬未変化体トラフ濃度と尿糖排泄量の関係性を検討したところ、トラフ濃度が 10 ng/mL を超えれば 1 日累積尿糖排泄量は最大になると考えられ、本薬における PK/PD の関係は、C_{max} よりもむしろトラフ濃度の方がより明瞭であると考えられた。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 腎機能障害患者における薬物動態について

申請者は、本薬の標的部位が腎臓である一方、本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）に腎機能障害の著明な影響がみられなかったことについて、以下のように説明している。

マスバランス試験（BP22320 試験）の結果より、本薬の消失には腎クリアランス及び代謝クリアランスが寄与しており、本薬の糞中排泄率は用量の約 1 %であることから、胆汁排泄の寄与は小さいと考える。当該試験における静脈内投与時の本薬の全身クリアランスは 166 mL/min（9.96 L/h）であるが、腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした単回投与試験（BP22321 試験）における腎クリアランスは、腎機能正常患者群でも 22.7 mL/min であり、本薬の薬物動態学的特徴として、消失においては腎クリアランスの寄与は小さく、代謝の寄与が大きいことが示唆された。また、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者の本薬の腎クリアランスはそれぞれ 15.2、6.71 及び 3.70 mL/min と腎機能障害の程度に依存して低下するが、本薬の消失における腎クリアランスの寄与が小さいため、代謝過程による消失で補完され、腎機能障害の程度に依存した本薬の曝露量の増加は認められなかったと考える。一方、腎機能の障害の程度に依存して、カルボン酸体及びケトン体代謝物の曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）は増加した。しかしながら、本薬の主要代謝物であるカルボン酸体の SGLT2 阻害作用は本薬の 1/700 倍であり、毒性試験（4.2.3.7.5-1）において臨床推奨用量を腎機能障害患者

⁵² 腎糖再吸収阻害率 = $E_{max} \times C_{av}^{\gamma} / (EC_{50}^{\gamma} + C_{av}^{\gamma})$ 、E_{max}：最大阻害率、C_{av}：平均血漿中本薬濃度、EC₅₀：50 %阻害濃度、γ：Hill 係数

に投与したときの曝露量と同程度の曝露量で毒性所見は認められていない。また、ケトン体代謝物の SGLT2 阻害作用は本薬の 1/3～1/4 倍程度であるが、BP22320 試験の結果より、ケトン体代謝物の AUC_{0-24h} は総放射能の約 3 %と血漿中に占める割合が小さいことが示されている。したがって、これらの代謝物の曝露量の増加が安全性に及ぼす影響はないと考える。

機構は、腎機能低下と尿糖排泄量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。腎機能の低下により本薬の曝露量はやや増加するが、BP22321 試験及び腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者における 24 週間投与試験 (CSG006JP 試験) における曝露量の増加は最大でも腎機能正常患者の 1.48 倍程度であった。臨床推奨用量である 20 mg の投与では平均血漿中本薬未変化体濃度は 10 ng/mL を超えることから、ほぼ十分な曝露量に達しており、曝露量が 1.48 倍増加しても尿糖排泄量はほとんど変わらないと考えられた。BP22321 試験において、本剤 20 mg 単回投与時の 1 日累積尿糖排泄量と $eGFR_{MDRD}$ の関係を検討した結果、腎機能の低下に伴い尿糖排泄量が低下することが示唆され、上昇する傾向は認められなかった。

また、腎機能に影響を与える可能性のある因子として年齢と性別についても検討した結果、PPK 解析において、年齢及び性別は共変量として組入れられず、薬物動態に大きな影響を与える因子ではないと考えられた。

機構は、申請者の説明及び回答を了承するが、腎機能障害患者への本薬の投与については、有効性及び安全性の観点も含めて、臨床の項で引き続き検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性の臨床成績<審査の概略> (5) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害患者」の項を参照）。

(3) OAT3 の基質となる薬剤との薬物相互作用について

機構は、ヒト生体試料を用いた試験 (5.3.2.3-3) において本薬は OAT3 の基質ではないことが示唆された一方、プロベネシド又はケトコナゾールとの併用試験 (BP21758 試験) において、OAT1/3 の阻害剤であるプロベネシドとの併用時に本薬及び代謝物 (カルボン酸体及びケトン体代謝物) の曝露量が増加 (本薬では AUC_{inf} が約 2.33 倍) した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬のヒト主要代謝物であるカルボン酸体の生成経路での必須中間体である一級水酸化体の生成には主として CYP4A11、CYP4F3B 及び CYP2C18、副次的な代謝経路でのケトン体代謝物の生成における必須中間体である二級水酸化体の生成には CYP3A4/5 及び CYP2C18 が関与していることがヒト生体試料を用いた試験 (5.3.2.2-2 及び 5.3.2.2-3) により示唆された。本薬は P-糖タンパク (P-gp) の基質であると考えられるが、OAT3 の基質ではないことがヒト生体試料を用いた試験 (5.3.2.3-3) から示唆されており、OAT1/3 阻害剤であるプロベネシドとの併用時に本薬及び代謝物の曝露量が本薬単独投与時と比較して増加した理由は現時点では不明である。本薬の尿中排泄率は約 20 %であること及び BP22320 試験の成績より本薬の糞中排泄はわずかなことから、本薬は主として代謝を受け生体内から消失すると推察される。また、プロベネシドとの併用時にカルボン酸体の t_{max} (中央値) の延長が認められており、血漿中カルボン酸体の濃度推移からカルボン酸体の生成速度が低下していることも示唆されている。以上を踏まえ、プロベネシドが何らかの機序により本薬の代謝的消失過程若しくは代謝部位への移行に影響を及ぼしている可能性が考えられる。

機構は、追加で実施された *in vitro* 試験の結果を踏まえ、OAT3 の基質となる薬剤との薬物相互作用について、併用投与時の安全性を含め説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。プロベネシドが本薬の代謝に影響する可能性を検討するため、*in vitro* 試験⁵³を実施した結果、ヒト肝細胞懸濁液を用いた検討では、プロベネシドは濃度依存的に本薬の代謝を阻害し、本薬からカルボン酸体、水酸化体（一級水酸化体及び二級水酸化体）、ケトン体代謝物への代謝を 30 µmol/L の濃度でそれぞれ 51.4、23.5、18.9 %阻害した。しかし、ヒト肝 S9 を用いた検討では、プロベネシド（30 µmol/L）は一級水酸化体からカルボン酸体への代謝を阻害せず、ヒト CYP 発現系⁵⁴を用いた検討でも、プロベネシド（30 µmol/L）は本薬から水酸化体（一級水酸化体及び二級水酸化体）への代謝をほとんど阻害しなかった。以上の結果より、プロベネシドはカルボン酸体生成に関わる代謝経路のいずれかを阻害していると考えられたが、阻害する酵素の特定等、詳細な機序は判明しなかった。

プロベネシドは本薬との併用投与時にカルボン酸体及びケトン体代謝物の AUC を増加させるものの、カルボン酸体及びケトン体代謝物の $t_{1/2}$ が延長していることを考慮すると、いずれも尿中排泄以外の消失速度が低下していることが原因と推察されるが、その詳細については不明である。また、このときケトン体代謝物の AUC の増加の程度がカルボン酸体よりも大きいのは、*in vitro* 試験で認められたプロベネシドのケトン体代謝物生成阻害作用よりもカルボン酸体生成阻害作用の方が大きいことが一因と推察される。

本薬の OAT に対する作用について、*in vitro* 試験より、本薬が OAT1 及び OAT3 の基質にならないこと及び OAT1 による取り込みを阻害しないことが示されている。また、薬物相互作用を検討した CSG009JP 試験において、本薬をフロセミド（OAT1 及び OAT3 の基質）と併用した場合の薬物動態への影響を評価した結果、本薬はフロセミドの薬物動態にほとんど影響しなかったことから、OAT1 及び OAT3 の基質となる薬剤と相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

以上のことから、本薬について、OAT1 及び OAT3 の基質となる他の薬剤との併用時に注意喚起をする必要はないと考える。しかしながら、プロベネシドとの併用試験において本薬の AUC_{inf} が 2.33 倍まで増加したことは、本薬の単独療法で安全性を確認した 40 mg での曝露量をやや上回るものと推定されることから、添付文書の使用上の注意の項において、プロベネシドとの併用について追加で注意喚起を行う必要があると考える。

機構は、プロベネシドとの併用について、追加で注意喚起を行うことは妥当と考え、申請者の回答を了承した。

(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（CSG001JP、CSG002JP、CSG007JP、CSG008JP、CSG009JP、CSG010JP 及び BP22464 試験）、第 II 相国際共同試験（BC21587 試験）、国内第 II 相試験（CSG006JP 試験）、国内第 II/III 相試験（CSG003JP 試験）、国内第 III 相試験 2 試験（CSG004JP 及び CSG005JP 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外 5 試験（BP21549、BP21758、BP22320、BP22321 及び BP22764 試験）の成績が提出された。なお、以下に記述する主な試験の成績において、HbA1c は特に記載がない限り JDS 値で表記されている。

⁵³ ヒト肝細胞懸濁液を用いた、プロベネシド（最終濃度：30～2000 µmol/L）が本薬の ¹⁴C 標識体（最終濃度：10 µmol/L）の代謝に及ぼす影響、ヒト肝 S9 を用いた、プロベネシド（最終濃度：30、300、2000 µmol/L）が一級水酸化体（CH5108987、最終濃度：2 µmol/L）の代謝に及ぼす影響、及び発現系ヒト P450（rhCYP2C18、rhCYP3A、4rhCYP4A11、rhCYP4F3B）を用いた、プロベネシド（最終濃度：30、300、2000 µmol/L）が本薬の ¹⁴C 標識体（最終濃度：10 µmol/L）の代謝に及ぼす影響が検討された。

⁵⁴ rhCYP2C18、rhCYP3A、rhCYP4A11、rhCYP4F3B

(1) 臨床薬理試験

国内第 I 相試験及び臨床薬理試験（CSG001JP、CSG002JP、CSG007JP、CSG008JP、CSG009JP、CSG010JP 及び BP22464 試験）の概略については、「(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) 臨床薬理試験の概要」の項を参照。

(2) 第 II 相試験

1) 腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者における 24 週間投与試験(5.3.5.2-3:CSG006JP 試験<2011 年 7 月~2012 年 7 月>)

腎機能が正常又は中程度に低下した日本人 2 型糖尿病患者⁵⁵（目標被験者数、腎機能正常患者 10 例、中等度腎機能障害患者 30 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。また、薬物動態及び薬力学についても併せて検討された（薬物動態及び薬力学の成績については「(ii) 臨床薬理試験の概要 (4) 内因性要因の検討 1) 腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者における 24 週間投与試験」の項を参照）。

本試験はスクリーニング期（最低 4 週間）、非盲検期（24 週間）から構成された。

用法・用量は、本剤 40 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 43 例（腎機能正常患者 13 例、中等度腎機能障害患者 30 例）全例が安全性解析対象集団とされ、投与後の HbA1c が得られなかった腎機能正常患者 1 例を除く 42 例が最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、「FAS」）とされ、有効性の主要な解析対象集団は FAS とされた。

投与中止例は 3 例で、内訳は腎機能正常患者 2 例（有害事象、治療拒否、各 1 例）、中等度腎機能障害患者 1 例（治療拒否）であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS におけるベースラインから投与 24 週時の HbA1c 変化量は、表 34 のとおりであった。

表 34 ベースラインから投与 24 週時の HbA1c 変化量 (FAS)

	腎機能正常患者 (n=12)	中等度腎機能障害患者 (n=30)
ベースライン	7.93±0.779	7.33±0.984
投与 24 週時	7.24±0.74	7.10±0.80
ベースラインから投与 24 週時 までの変化量 [95%信頼区間]	-0.68±0.88 [-1.24, -0.13]	-0.24±0.66 [-0.48, 0.01]

平均値±標準偏差 (%)、LOCF

主な副次評価項目について、ベースラインから投与 24 週時の空腹時血糖値の変化量（平均値±標準偏差、以下同様）及び体重の変化量は、腎機能正常患者及び中等度腎機能障害患者（以下同順）で-31.9±31.4 mg/dL 及び-2.27±3.31 kg、-16.3±22.0 mg/dL 及び-1.73±1.97 kg であった。投与 24 週時に HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は、16.7 % (2/12 例) 及び 13.3 % (4/30 例) であった。

⁵⁵ 主な選択基準: 仮登録検査時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満 (中等度腎機能障害患者群) 又は 90 mL/min/1.73 m² 以上 (腎機能正常患者群) で、仮登録検査前 8 週間以上食事療法及び運動療法のみで治療中、又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤 (グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド) 又はジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤 (シタグリブチンリン酸塩水和物、アログリブチン安息香酸塩、ビルダグリブチン) のいずれか 1 剤を処方変更することなく投与されており、仮登録及び本登録時の HbA1c が 6.5 %以上 10.0 %未満、BMI が 18.5 kg/m² 以上 45.0 kg/m² 未満の 20 歳以上 75 歳未満の 2 型糖尿病患者

安全性について、有害事象の発現割合は 61.5 % (8/13 例) 及び 53.3 % (16/30 例)、副作用の発現割合は 23.1% (3/13 例) 及び 13.3% (4/30 例) であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	腎機能正常患者 (n=13)		中等度腎機能障害患者 (n=30)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	61.5 (8)	23.1 (3)	53.3 (16)	13.3 (4)
鼻咽頭炎	23.1 (3)	0.0 (0)	16.7 (5)	0.0 (0)
上気道感染	15.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
変形性関節症	0.0 (0)	0.0 (0)	6.7 (2)	0.0 (0)
頻尿	0.0 (0)	0.0 (0)	10.0 (3)	10.0 (3)
脂漏性皮膚炎	0.0 (0)	0.0 (0)	6.7 (2)	0.0 (0)
糖尿病性網膜症	0.0 (0)	0.0 (0)	6.7 (2)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 13.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は腎機能正常患者及び中等度腎機能障害患者の各 1 例 (直腸癌 (腎機能正常患者)、変形性関節症 (中等度腎機能障害患者)) に認められ、直腸癌は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、直腸癌のみであった。

低血糖症関連の有害事象は、7.7 % (1/13 例: 低血糖症) 及び 3.3 % (1/30 例: 低血糖症) 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、腎機能正常患者の 7.7 % (1/13 例: 尿路感染) 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。

多尿症関連の有害事象は、中等度腎機能障害患者の 10.0 % (3/30 例: 頻尿 3 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、収縮期血圧のベースラインから投与 24 週時の変化量は、 -5.6 ± 18.7 mmHg (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び -0.9 ± 16.6 mmHg、拡張期血圧の変化量は -6.5 ± 13.6 mmHg 及び -1.8 ± 9.5 mmHg であった。血圧に関連する有害事象は、血圧低下が中等度腎機能障害患者の 3.3 % (1/30 例) に認められた。体温及び脈拍数の平均値に大きな変化は認められなかった。

12 誘導心電図について、投与開始後、異常と判定された被験者は腎機能正常患者では認められず、中等度腎機能障害患者の 3.3 % (1/30 例: ST-T 変化を伴う左室肥大⁵⁶) に認められた。

2) 国際共同第 II 相試験 (5.3.5.1-2 : BC21587 試験<2009 年 1 月~10 月>)

2 型糖尿病患者⁵⁷ (目標被験者数 300 例、各群 50 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。

本試験は、スクリーニング期 (最大 2 週間)、導入期 (4 週間) 及び二重盲検期 (12 週間) から構成された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 2.5、5、10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与とされた。メトホルミン塩酸塩はスクリーニング時の用法・用量を変更しないとされた。総投与例数 394 例 (プラセボ群 66 例、2.5 mg 群 66 例、5 mg 群 65 例、10 mg 群 66 例、20 mg 群 64 例、40 mg

⁵⁶ 本異常所見は投与開始前にも認められていたものであった。

⁵⁷ 主な選択基準: スクリーニング期間前 3 ヶ月以上、一定量のメトホルミンを併用し、スクリーニング時の HbA1c (NGSP 値) が 7.0 % 以上 10.0 % 未満、BMI が 22 kg/m² 超 45 kg/m² 以下の 18 歳以上 75 歳未満の 2 型糖尿病患者

群 67 例⁵⁸) 全例が安全性解析対象集団とされ、投与後に評価可能な HbA1c が得られなかったプラセボ群の 1 例、2.5 mg 群の 2 例、40 mg 群の 1 例を除く 390 例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。投与中止例は 28 例であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS におけるベースラインから投与 12 週時の HbA1c 変化量は、表 36 のとおりであった。

表 36 ベースラインから投与 12 週時の HbA1c 変化量 (NGSP 値) (FAS)

全集団	プラセボ群 (n=65)	2.5 mg 群 (n=64)	5 mg 群 (n=65)	10 mg 群 (n=66)	20 mg 群 (n=64)	40 mg 群 (n=66)
ベースライン	7.872±0.090	7.939±0.091	8.006±0.090	7.998±0.089	7.919±0.091	7.933±0.089
ベースラインから投与 12 週時までの変化量	-0.269±0.074	-0.440±0.075	-0.617±0.074	-0.694±0.074	-0.768±0.075	-0.832±0.073
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	—	-0.171 [-0.367, 0.024]	-0.348 [-0.543, -0.153]	-0.426 [-0.620, -0.232]	-0.499 [-0.694, -0.304]	-0.563 [-0.757, -0.369]
日本人集団	プラセボ群 (n=12)	2.5 mg 群 (n=11)	5 mg 群 (n=12)	10 mg 群 (n=12)	20 mg 群 (n=11)	40 mg 群 (n=13)
ベースライン	8.200±0.211	7.927±0.221	8.083±0.211	8.242±0.211	8.136±0.221	7.908±0.203
ベースラインから投与 12 週時までの変化量	-0.178±0.153	-0.763±0.160	-0.674±0.152	-1.092±0.153	-0.765±0.159	-1.004±0.147
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	—	-0.585 [-1.027, -0.142]	-0.496 [-0.926, -0.066]	-0.914 [-1.344, -0.484]	-0.587 [-1.027, -0.147]	-0.826 [-1.251, -0.401]

単位：%、最小二乗平均±標準誤差、—：該当せず、LOCF

a) 投与群、地域及び併用療法の有無を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とする共分散分析モデル

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 37.9% (25/66 例)、2.5 mg 群 36.4% (24/66 例)、5 mg 群 46.2% (30/65 例)、10 mg 群 37.9% (25/66 例)、20 mg 群 35.9% (23/64 例)、40 mg 群 46.3% (31/67 例)、副作用の発現割合はプラセボ群 9.1% (6/66 例)、2.5 mg 群 12.1% (8/66 例)、5 mg 群 12.3% (8/65 例)、10 mg 群 21.2% (14/66 例)、20 mg 群 15.6% (10/64 例)、40 mg 群 16.4% (11/67 例) であった。日本人において認められた副作用はプラセボ群 1 例 (便秘)、10 mg 群 1 例 (鼓腸)、40 mg 群 3 例 (便秘、不正子宮出血、倦怠感、各 1 例) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2 例 (高血糖、腎機能障害、各 1 例)、2.5 mg 群 1 例 (前立腺癌)、10 mg 群 2 例 (低血糖、筋骨格痛、各 1 例)、40 mg 群 1 例 (嘔吐/頭痛) であった。バイタルサイン及び心電図において臨牀的に問題となる変化は認められなかった。

(3) 第 II/III 相試験

第 II/III 相単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験 (5.3.5.1-1: CSG003JP 試験 <2010 年 10 月～2012 年 2 月>)

日本人 2 型糖尿病患者⁵⁹ (目標被験者数 220 例、各群 55 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。

本試験は、スクリーニング期 (最大 8 週間) 及び二重盲検期 (24 週間) から構成された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 10、20 又は 40 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 230 例 (プラセボ群 56 例、10 mg 群 58 例、20 mg 群 58 例、40 mg 群 58 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、投与後に評価可能な HbA1c が得られなかった 10 mg 群の 1 例を除く 229 例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。投与中止例は 17 例であり、内訳は

⁵⁸ 日本人症例数の内訳は、プラセボ群 12 例、2.5 mg 群 11 例、5 mg 群 12 例、10 mg 群 12 例、20 mg 群 11 例、40 mg 群 13 例

⁵⁹ 主な選択基準：スクリーニング期間前 8 週間以上食事療法及び運動療法のみを行い、スクリーニング時の HbA1c が 7.0% 以上 10.0% 未満、BMI が 18.5 kg/m² 以上 45.0 kg/m² 未満の 20 歳以上 75 歳未満の 2 型糖尿病患者

プラセボ群 8 例（有害事象 1 例、効果不十分 4 例、治療拒否 2 例、その他 1 例）、10 mg 群 4 例（有害事象 2 例、治験実施計画違反 1 例、治療拒否 1 例）、20 mg 群 1 例（同意撤回）、40 mg 群 4 例（有害事象 3 例、治験実施計画違反 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS におけるベースラインから投与 24 週時の HbA1c 変化量は、表 37 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統計学的に有意な低下が認められた（いずれも $p < 0.0001$ 、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 37 ベースラインから投与 24 週時の HbA1c 変化量 (FAS)

	プラセボ群 (n=56)	10 mg 群 (n=57)	20 mg 群 (n=58)	40 mg 群 (n=58)
ベースライン	8.11±0.78	8.15±0.75	8.04±0.81	8.07±0.77
投与 24 週時	8.07±0.95	7.33±0.65	7.05±0.60	7.21±0.80
ベースラインから投与 24 週時 までの変化量 ^{a)}	-0.028±0.083	-0.797±0.083	-1.017±0.082	-0.870±0.082
プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] ^{b)}	—	-0.769 [-1.000, -0.538]	-0.990 [-1.220, -0.759]	-0.842 [-1.072, -0.612]
p 値 ^{b),c)}	—	<0.0001	<0.0001	<0.0001

単位：%、平均値±標準偏差、—：該当せず、LOCF

a) 最小二乗平均±標準誤差

b) 投与群を固定効果、ベースラインの HbA1c 及び性別を共変量とする共分散分析モデル

c) 有意水準両側 5 %、閉検定手順により検定の多重性を調整

主な副次評価項目について、ベースラインから投与 24 週時の空腹時血糖値の変化量（平均値±標準偏差、以下同様）及び体重の変化量はプラセボ群で-10.0±23.2 mg/dL 及び-0.27±1.66 kg、10 mg 群で-31.9±23.8 mg/dL 及び-2.28±1.55 kg、20 mg 群で-35.2±29.9 mg/dL 及び-2.85±1.94 kg、40 mg 群で-32.2±28.0 mg/dL 及び-3.11±2.03 kg であった。投与 24 週時に HbA1c が 6.5%未満に達した被験者の割合はプラセボ群 0.0 % (0/56 例)、10 mg 群 1.8 % (1/57 例)、20 mg 群 12.1 % (7/58 例) 及び 40 mg 群 13.8 % (8/58 例) 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 44.6 % (25/56 例)、10 mg 群 60.3 % (35/58 例)、20 mg 群 53.4 % (31/58 例)、40 mg 群 53.4 % (31/58 例)、副作用の発現割合はプラセボ群 7.1 % (4/56 例)、10 mg 群 27.6 % (16/58 例)、20 mg 群 25.9 % (15/58 例)、40 mg 群 27.6 % (16/58 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及びその副作用は、表 38 のとおりであった。

表 38 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象及びその副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (n=56)		10 mg 群 (n=58)		20 mg 群 (n=58)		40 mg 群 (n=58)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	44.6 (25)	7.1 (4)	60.3 (35)	27.6 (16)	53.4 (31)	25.9 (15)	53.4 (31)	27.6 (16)
鼻咽頭炎	21.4 (12)	0.0 (0)	15.5 (9)	0.0 (0)	10.3 (6)	0.0 (0)	10.3 (6)	0.0 (0)
上気道感染	1.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.2 (3)	0.0 (0)	3.4 (2)	0.0 (0)
血中ケトン体増加	1.8 (1)	1.8 (1)	3.4 (2)	3.4 (2)	12.1 (7)	12.1 (7)	13.8 (8)	13.8 (8)
尿中ケトン体陽性	0.0 (0)	0.0 (0)	1.7 (1)	1.7 (1)	5.2 (3)	5.2 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加	1.8 (1)	1.8 (1)	5.2 (3)	3.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
背部痛	5.4 (3)	0.0 (0)	5.2 (3)	0.0 (0)	3.4 (2)	0.0 (0)	1.7 (1)	0.0 (0)
頻尿	1.8 (1)	1.8 (1)	5.2 (3)	5.2 (3)	6.9 (4)	6.9 (4)	10.3 (6)	10.3 (6)
頭痛	0.0 (0)	0.0 (0)	5.2 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.7 (1)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 13.1

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（腓骨骨折、結腸癌/食道癌、

各 1 例)、10 mg 群の 2 例(半月板障害、意識消失、各 1 例)、40 mg 群の 3 例(むち打ち損傷/挫傷、胃腸間質性腫瘍、心筋虚血、各 1 例)に認められ、40 mg 群の 1 例(心筋虚血)は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象はプラセボ群の 1 例(腓骨骨折)、10 mg 群の 1 例(回転性めまい)及び 40 mg 群の 2 例(悪心、体重減少、各 1 例)に認められ、このうち 10 mg 群の 1 例(回転性めまい)及び 40 mg 群の 1 例(体重減少)は副作用と判断された。

低血糖症関連の有害事象は、10 mg 群の 1.7% (1/58 例:低血糖症)及び 40 mg 群の 1.7% (1/58 例:低血糖症)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、40 mg 群の 1.7% (1/58 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は、40 mg 群の 1.7% (1/58 例:外陰部炎)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

多尿症関連の有害事象は、プラセボ群の 1.8% (1/56 例:頻尿)、10 mg 群の 5.2% (3/58 例:頻尿 3 例)、20 mg 群の 8.6% (5/58 例:頻尿 4 例、尿量増加 1 例)、40 mg 群の 10.3% (6/58 例:頻尿 5 例、頻尿/尿量増加 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、血圧はプラセボ群と比較して本剤群で低下が認められた。血圧に関連する有害事象は、プラセボ群の 1 例(高血圧)、20 mg 群の 1 例(高血圧)、40 mg 群の 1 例(高血圧)、40 mg 群の 1 例(起立性低血圧)に認められた。体温及び脈拍数の平均値は、いずれの投与群においても大きな変化は認められなかった。

12 誘導心電図について、投与開始後、プラセボ群の 1.8% (1/55 例:心室性期外収縮)、10 mg 群の 3.4% (2/58 例:洞性除脈、二相性 P 波、各 1 例)、20 mg 群の 1.7% (1/58 例:徐脈)、40 mg 群の 1.7% (1/58 例:心室性期外収縮)に異常が認められ、このうち 20 mg 群及び 40 mg 群の各 1 例(徐脈、心室性期外収縮)は副作用と判断された。

(4) 第 III 相試験

1) 単独療法長期投与試験 (5.3.5.2-1 : CSG004JP 試験<2010 年 11 月~2012 年 6 月>)

日本人 2 型糖尿病患者⁶⁰ (目標被験者数 192 例)を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検無作為化並行群間試験が実施された。

本試験は、スクリーニング期(最大 4 週間)、非盲検期(52 週間)から構成された。

用法・用量は、本剤 20 又は 40 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。

総投与例数 191 例(20 mg 群:朝食前投与 33 例、朝食後投与 31 例、40 mg 群:朝食前投与 64 例、朝食後投与 63 例)全例が安全性解析対象集団とされ、投与後に評価可能な HbA1c が得られなかった 20 mg 群の 1 例(朝食前投与)を除く 190 例が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団は FAS とされた。投与中止例は 22 例であり、内訳は 20 mg 朝食前投与群 10 例(有害事象 1 例、効果不十分 2 例、その他の治験実施計画違反 2 例、治療拒否 3 例、同意撤回 2 例)、20 mg 朝食後投与群 2 例(有害事象 1 例、その他 1 例)、40 mg 朝食前投与群 6 例(有害事象 1 例、効果不十分 1 例、その他の治験実施計画違反 1 例、治療拒否 3 例)、40 mg 朝食後投与群 4 例(有害事象 2 例、死亡 1 例、被験者不来院 1 例)であった。

⁶⁰ 主な選択基準:スクリーニング検査前 8 週間以上食事療法及び運動療法のみを実施しており、スクリーニング時の HbA1c が 6.5%以上 10.0%未満、BMI が 18.5 kg/m²以上 45.0 kg/m²未満の 20 歳以上の 2 型糖尿病患者

有効性について、主要評価項目は設定されなかった。FASにおける投与52週時の主な副次評価項目の結果は表39のとおりであり、投与タイミング別のベースラインからのHbA1c変化量の推移は図2のとおりであった。

表 39 投与52週時の主な副次評価項目の結果 (FAS)

	20 mg 群		40 mg 群	
	朝食前投与 (n=32)	朝食後投与 (n=31)	朝食前投与 (n=64)	朝食後投与 (n=63)
HbA1c (%)				
ベースライン	7.71±1.163 (n=32)	7.35±0.673 (n=31)	7.64±0.920 (n=64)	7.42±0.822 (n=63)
投与52週時	6.84±0.70 (n=22)	6.80±0.52 (n=29)	7.02±0.85 (n=58)	6.68±0.56 (n=59)
ベースラインから投与52週時までの変化量	-0.79±0.86 (n=22)	-0.58±0.48 (n=29)	-0.65±0.80 (n=58)	-0.66±0.60 (n=59)
空腹時血糖値 (mg/dL)				
ベースライン	161.8±49.98 (n=32)	152.3±32.04 (n=31)	158.9±37.70 (n=64)	152.2±33.28 (n=63)
投与52週時	132.2±19.2 (n=22)	128.4±19.4 (n=29)	128.7±22.1 (n=58)	125.2±20.7 (n=59)
ベースラインから投与52週時までの変化量	-18.8±30.1 (n=22)	-26.3±24.1 (n=29)	-29.7±26.7 (n=58)	-23.6±27.2 (n=59)
体重 (kg)				
ベースライン	68.13±13.28 (n=32)	69.79±13.59 (n=31)	68.98±15.78 (n=64)	68.16±15.96 (n=63)
投与52週時	65.20±14.14 (n=22)	67.92±12.40 (n=29)	66.22±15.45 (n=58)	64.23±14.75 (n=59)
ベースラインから投与52週時までの変化量	-2.54±2.39 (n=22)	-3.46±1.89 (n=29)	-3.54±2.39 (n=58)	-3.33±2.80 (n=59)
HbA1c 6.5%未満達成割合 ^{a)} (%)	25.0 (8/32例)	22.6 (7/31例)	25.0 (16/64例)	33.3 (21/63例)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与52週時にHbA1cが6.5%未満に達した被験者の割合

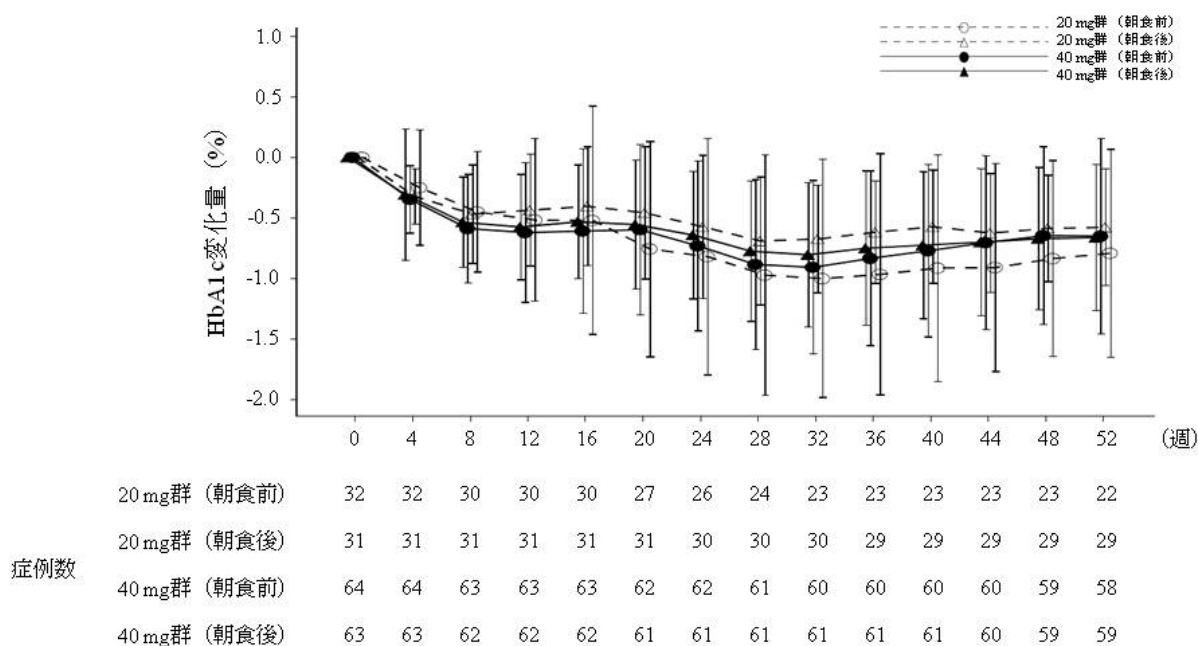


図 2 投与タイミング別のベースラインからのHbA1c変化量の推移 (平均値±標準偏差) (FAS)

安全性について、有害事象の発現割合は20mg群76.6% (49/64例)、40mg群86.6% (110/127例)、副作用の発現割合は20mg群39.1% (25/64例)、40mg群51.2% (65/127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及びその副作用は、表40のとおりであった。

表 40 いずれかの投与群で3例以上に発現した有害事象及びその副作用（安全性解析対象集団）

事象名	20 mg 群 (n=64)		40 mg 群 (n=127)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	76.6 (49)	39.1 (25)	86.6 (110)	51.2 (65)
鼻咽頭炎	25.0 (16)	0.0 (0)	33.1 (42)	0.0 (0)
上気道感染	12.5 (8)	0.0 (0)	5.5 (7)	0.0 (0)
胃腸炎	3.1 (2)	0.0 (0)	3.9 (5)	0.0 (0)
咽頭炎	3.1 (2)	0.0 (0)	3.9 (5)	0.0 (0)
膀胱炎	4.7 (3)	3.1 (2)	2.4 (3)	2.4 (3)
気管支炎	0.0 (0)	0.0 (0)	3.9 (5)	0.0 (0)
血中ケトン体増加	6.3 (4)	6.3 (4)	20.5 (26)	20.5 (26)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	0.0 (0)	2.4 (3)	0.0 (0)
便秘	4.7 (3)	4.7 (3)	3.9 (5)	3.1 (4)
歯肉炎	1.6 (1)	0.0 (0)	3.1 (4)	0.0 (0)
頻尿	12.5 (8)	12.5 (8)	14.2 (18)	14.2 (18)
背部痛	4.7 (3)	0.0 (0)	3.9 (5)	0.8 (1)
口渇	10.9 (7)	10.9 (7)	12.6 (16)	11.8 (15)
白内障	0.0 (0)	0.0 (0)	2.4 (3)	0.0 (0)
関節捻挫	1.6 (1)	0.0 (0)	2.4 (3)	0.0 (0)
節足動物刺傷	1.6 (1)	0.0 (0)	2.4 (3)	0.0 (0)
低血糖症	6.3 (4)	6.3 (4)	3.9 (5)	3.1 (4)
不眠症	3.1 (2)	0.0 (0)	3.1 (4)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver. 13.1

死亡例は40 mg 群の1例（自殺既遂）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、20 mg 群の6例（突発難聴、前立腺癌、狭心症、頭蓋内動脈瘤、蜂巣炎、結腸癌第2期、各1例）、40 mg 群の5例（白内障2例、眼瞼下垂/緑内障性毛様体炎発症、脛骨骨折、自殺既遂、各1例）に認められ、緑内障性毛様体炎発症は副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象は、20 mg 群の2例（前立腺癌、体重減少、各1例）、40 mg 群の4例（緑内障性毛様体炎発症、頻尿/そう痒症、自殺既遂、高血糖、各1例）に認められ、このうち20 mg 群の1例（体重減少）及び40 mg 群の3例（緑内障性毛様体炎発症、頻尿/そう痒症、高血糖、各1例）は副作用と判断された。

低血糖症関連の有害事象は、20 mg 群の6.3%（4/64例：低血糖症）及び40 mg 群の3.9%（5/127例：低血糖症）に認められ、40 mg 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、20 mg 群の6.3%（4/64例：膀胱炎3例、尿路感染1例）及び40 mg 群の3.1%（4/127例：膀胱炎3例、尿路感染1例）に認められた。20 mg 群の2例（膀胱炎、尿路感染、各1例）及び40 mg 群の1例（膀胱炎）を除き、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、40 mg 群の1.6%（2/127例：外陰部炎、外陰部腫カンジダ症、各1例）に認められ、外陰部腫カンジダ症は副作用と判断された。

多尿症関連の有害事象は、20 mg 群の15.6%（10/64例：頻尿8例、尿量増加2例）及び40 mg 群の17.3%（22/127例：頻尿18例、尿量増加2例、夜間頻尿2例）に認められ、40 mg 群の1例（尿量増加）を除き副作用と判断された。

バイタルサインについて、収縮期血圧及び拡張期血圧の低下が認められた。血圧に関連する有害事象は、血圧低下が40 mg 群の0.8%（1/127例）、高血圧が40 mg 群の1.6%（2/127例）、起立性低血圧が20 mg 群の1.6%（1/64例）に認められた。体温及び脈拍数について、いずれの投与群においても大きな変化は認められなかった。脈拍数に関する有害事象は、頻脈が40 mg 群の0.8%（1/127例）に認められた。

12誘導心電図について、投与開始後、異常と判定された被験者は20 mg 群の1.6%（1/64例：心室性期外収縮）、40 mg 群の1.6%（2/126例：R波の増高不良、平低T波、各1例）に認められた。

2) 併用療法長期投与試験 (5.3.5.2-2 : CSG005JP 試験<2010年10月~2012年8月>)

日本人2型糖尿病患者⁶¹を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は、スクリーニング期 (最大4週間)、非盲検期 (52週間) から構成された。被併用薬は、治験期間を通じて原則として用法・用量を変更しないとされたが、容認できない低血糖が発現した場合に、承認用法・用量の範囲内でスルホニルウレア剤 (以下、「SU」) の減量は可とされた。

用法・用量は、本剤 20 又は 40 mg を 1 日 1 回朝に 52 週間経口投与とされた。

総投与例数 593 例 (20 mg 群 175 例 : SU 併用 34 例、速効型インスリン分泌促進薬 (以下、「グリニド」) 併用 8 例、ビッグアナイド剤 (以下、「BG」) 併用 33 例、チアゾリジン系薬剤 (以下、「TZD」) 併用 33 例、 α -グルコシダーゼ阻害剤 (以下、「 α -GI」) 併用 32 例、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤 (以下、「DPP-4」) 併用 35 例、40 mg 群 418 例 : SU 併用 134 例、グリニド併用 14 例、BG 併用 68 例、TZD 併用 68 例、 α -GI 併用 66 例、DPP-4 併用 68 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、投与後に評価可能な HbA1c が得られなかった 20 mg 群の 3 例 (BG 併用、TZD 併用、 α -GI 各 1 例) 及び 40 mg 群の 5 例 (SU 併用 2 例、BG 併用、TZD 併用、 α -GI 併用各 1 例) を除く 585 例が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団は FAS とされた。投与中止例は 70 例であり、その内訳は 20 mg 群において、SU 併用 5 例、グリニド併用 3 例、BG 併用 4 例、TZD 併用 3 例、 α -GI 併用 4 例、DPP-4 併用 2 例、40 mg 群において、SU 併用 18 例、グリニド併用 1 例、BG 併用 5 例、TZD 併用 10 例、 α -GI 併用 9 例、DPP-4 併用 6 例であった。

有効性について、主要評価項目は設定されなかった。FAS における投与 52 週時の主な副次評価項目の結果は表 41 のとおりであり、ベースラインからの HbA1c 変化量の推移は図 3 のとおりであった。

表 41 投与 52 週時の主な副次評価項目の結果 (FAS)

	用量	SU 併用	グリニド併用	BG 併用	TZD 併用	α -GI 併用	DPP-4 併用
HbA1c (%)							
ベースライン	20 mg	7.94±0.82 (n=34)	7.88±0.68 (n=8)	7.40±0.69 (n=32)	7.83±1.06 (n=32)	7.84±1.06 (n=31)	8.08±0.95 (n=35)
	40 mg	7.92±0.85 (n=132)	8.32±0.90 (n=14)	7.68±0.91 (n=67)	7.67±0.93 (n=67)	7.72±0.86 (n=65)	7.89±0.89 (n=68)
投与 52 週時	20 mg	7.20±0.79 (n=29)	7.26±0.55 (n=5)	6.73±0.54 (n=29)	7.05±0.79 (n=30)	6.97±0.61 (n=27)	7.31±0.78 (n=32)
	40 mg	7.08±0.72 (n=115)	7.22±0.78 (n=13)	6.86±0.56 (n=63)	6.81±0.68 (n=58)	6.74±0.59 (n=57)	7.01±0.68 (n=60)
ベースラインから投与 52 週時までの変化量	20 mg	-0.70±0.60 (n=29)	-0.74±0.48 (n=5)	-0.71±0.55 (n=29)	-0.84±0.85 (n=30)	-0.84±0.72 (n=27)	-0.78±0.88 (n=32)
	40 mg	-0.85±0.78 (n=115)	-1.11±1.07 (n=13)	-0.80±0.73 (n=63)	-0.82±0.60 (n=58)	-0.93±0.65 (n=57)	-0.93±0.86 (n=60)
空腹時血糖値 (mg/dL)							
ベースライン	20 mg	170.9±39.4 (n=34)	170.5±28.6 (n=8)	150.2±24.8 (n=32)	160.0±40.0 (n=32)	164.2±42.4 (n=31)	171.1±43.0 (n=35)
	40 mg	167.8±38.0 (n=132)	172.2±39.0 (n=14)	157.7±34.4 (n=67)	152.2±30.1 (n=67)	158.5±36.3 (n=65)	165.2±35.1 (n=68)

平均値±標準偏差

a) 投与 52 週時に HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合

⁶¹ 主な選択基準 : 20 歳以上、スクリーニング検査前 8 週間以上、食事療法及び運動療法に加えて、SU、グリニド、BG、TZD、 α -GI 又は DPP-4 のいずれか 1 剤を承認された用法・用量で処方変更することなく投与されており、スクリーニング時の HbA1c が 6.5 %以上 10.0 %未満、BMI が 18.5 kg/m² 以上 45.0 kg/m² 未満の 2 型糖尿病患者。20 mg 群目標被験者数 167 例 : SU/グリニド併用 39 例、BG、TZD、 α -GI 及び DPP-4 併用各 32 例、40 mg 群目標被験者数 398 例 : SU/グリニド併用 142 例、BG、TZD、 α -GI 又は DPP-4 併用各 64 例

表 42 投与 52 週時の主な副次評価項目の結果 (FAS) (続き)

	用量	SU 併用	グリニド併用	BG 併用	TZD 併用	α -GI 併用	DPP-4 併用
空腹時血糖値 (mg/dL)							
投与 52 週時	20 mg	138.2 \pm 32.1 (n=29)	134.0 \pm 26.9 (n=5)	128.0 \pm 19.0 (n=29)	131.0 \pm 22.2 (n=30)	131.1 \pm 20.9 (n=26)	134.8 \pm 26.6 (n=32)
	40 mg	128.0 \pm 23.8 (n=115)	136.5 \pm 24.2 (n=13)	126.4 \pm 16.8 (n=63)	124.4 \pm 15.6 (n=58)	124.1 \pm 16.0 (n=57)	131.3 \pm 19.3 (n=60)
ベースラインから投与 52 週時までの変化量	20 mg	-31.5 \pm 28.5 (n=29)	-33.6 \pm 8.5 (n=5)	-22.9 \pm 17.4 (n=29)	-30.4 \pm 28.5 (n=30)	-32.6 \pm 31.7 (n=26)	-37.6 \pm 30.5 (n=32)
	40 mg	-37.9 \pm 29.0 (n=115)	-36.7 \pm 38.3 (n=13)	-29.9 \pm 30.1 (n=63)	-27.4 \pm 22.3 (n=58)	-31.3 \pm 22.8 (n=57)	-36.4 \pm 30.8 (n=60)
体重 (kg)							
ベースライン	20 mg	63.90 \pm 9.28 (n=34)	65.54 \pm 6.46 (n=8)	67.28 \pm 12.24 (n=32)	72.78 \pm 14.11 (n=32)	66.73 \pm 13.86 (n=31)	70.44 \pm 16.78 (n=35)
	40 mg	66.20 \pm 12.98 (n=132)	66.74 \pm 13.80 (n=14)	72.21 \pm 15.66 (n=67)	72.33 \pm 15.35 (n=67)	66.82 \pm 11.52 (n=65)	67.23 \pm 15.00 (n=68)
投与 52 週時	20 mg	62.89 \pm 9.66 (n=29)	61.46 \pm 4.14 (n=5)	62.81 \pm 11.76 (n=29)	71.60 \pm 14.07 (n=30)	64.77 \pm 14.28 (n=27)	68.15 \pm 16.90 (n=32)
	40 mg	63.15 \pm 11.95 (n=115)	63.85 \pm 13.08 (n=13)	68.15 \pm 14.85 (n=63)	70.42 \pm 15.73 (n=58)	63.23 \pm 11.02 (n=57)	65.47 \pm 15.50 (n=61)
ベースラインから投与 52 週時までの変化量	20 mg	-1.50 \pm 2.27 (n=29)	-2.46 \pm 1.61 (n=5)	-2.94 \pm 2.05 (n=29)	-2.42 \pm 2.76 (n=30)	-3.03 \pm 2.34 (n=27)	-2.69 \pm 2.81 (n=32)
	40 mg	-2.85 \pm 2.19 (n=115)	-2.35 \pm 2.16 (n=13)	-3.88 \pm 3.31 (n=63)	-2.05 \pm 3.01 (n=58)	-3.86 \pm 2.52 (n=57)	-2.50 \pm 1.86 (n=61)
HbA1c 6.5 %未満達成割合 ^{a)} (%)	20 mg	11.8 (4/34 例)	12.5 (1/8 例)	34.4 (11/32 例)	21.9 (7/32 例)	12.9 (4/31 例)	20.0 (7/35 例)
	40 mg	18.2 (24/132 例)	7.1 (1/14 例)	20.9 (14/67 例)	32.8 (22/67 例)	32.3 (21/65 例)	19.1 (13/68 例)

平均値 \pm 標準偏差

a) 投与 52 週時に HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合

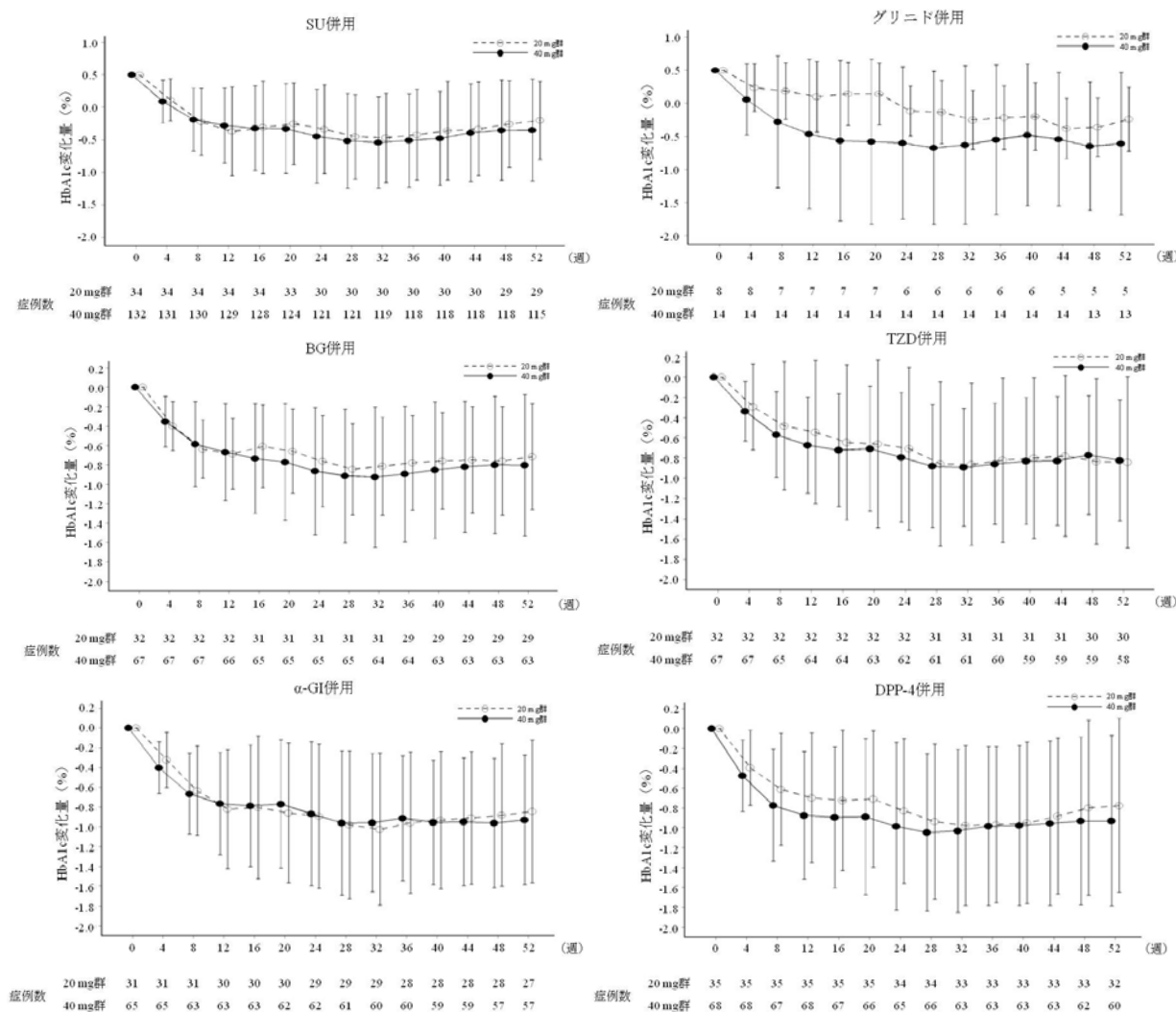


図 3 ベースラインからの HbA1c 変化量の推移 (平均値 \pm 標準偏差) (FAS)

安全性について、有害事象の発現割合は、20 mg 群ではSU 併用 88.2% (30/34 例)、グリニド併用 87.5% (7/8 例)、BG 併用 84.8% (28/33 例)、TZD 併用 90.9% (30/33 例)、 α -GI 併用 78.1% (25/32 例)、DPP-4 併用 88.6% (31/35 例)、40 mg 群ではSU 併用 87.3% (117/134 例)、グリニド併用 85.7% (12/14 例)、BG 併用 89.7% (61/68 例)、TZD 併用 85.3% (58/68 例、167 件)、 α -GI 併用 77.3% (51/66 例)、DPP-4 併用 80.9% (55/68 例)であった。副作用の発現割合は、20 mg 群ではSU 併用 52.9% (18/34 例)、グリニド併用 25.0% (2/8 例)、BG 併用 27.3% (9/33 例)、TZD 併用 63.6% (21/33 例)、 α -GI 併用 28.1% (9/32 例)、DPP-4 併用 34.3% (12/35 例)、40 mg 群ではSU 併用 41.0% (55/134 例)、グリニド併用 21.4% (3/14 例)、BG 併用 39.7% (27/68 例)、TZD 併用 54.4% (37/68 例)、 α -GI 併用 40.9% (27/66 例)、DPP-4 併用 42.6% (29/68 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及びその副作用は、表 43 及び表 44 のとおりであった。

表 43 いずれかの投与群で3例以上に発現した有害事象及びその副作用 (20 mg 群) (安全性解析対象集団)

事象名	SU 併用 (n=34)		グリニド併用 (n=8)		BG 併用 (n=33)		TZD 併用 (n=33)		α -GI 併用 (n=32)		DPP-4 併用 (n=35)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全有害事象	88.2 (30)	52.9 (18)	87.5 (7)	25.0 (2)	84.8 (28)	27.3 (9)	90.9 (30)	63.6 (21)	78.1 (25)	28.1 (9)	88.6 (31)	34.3 (12)
鼻咽頭炎	26.5 (9)	0.0 (0)	62.5 (5)	0.0 (0)	24.2 (8)	0.0 (0)	48.5 (16)	0.0 (0)	31.3 (10)	0.0 (0)	45.7 (16)	0.0 (0)
上気道感染	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	21.2 (7)	0.0 (0)	12.1 (4)	0.0 (0)	6.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
胃腸炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.0 (1)	0.0 (0)	3.0 (1)	0.0 (0)	9.4 (3)	0.0 (0)	2.9 (1)	0.0 (0)
便秘	8.8 (3)	5.9 (2)	25.0 (2)	12.5 (1)	3.0 (1)	3.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
齲蝕	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.0 (1)	0.0 (0)	6.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	8.6 (3)	0.0 (0)
背部痛	5.9 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	9.1 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (1)	0.0 (0)	5.7 (2)	0.0 (0)
血中ケトン体増加	11.8 (4)	11.8 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.0 (1)	3.0 (1)	36.4 (12)	36.4 (12)	6.3 (2)	6.3 (2)	11.4 (4)	11.4 (4)
尿量増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	12.1 (4)	12.1 (4)	3.1 (1)	3.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
口渇	8.8 (3)	8.8 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.0 (1)	0.0 (0)	12.1 (4)	12.1 (4)	6.3 (2)	6.3 (2)	11.4 (4)	11.4 (4)
頻尿	17.6 (6)	17.6 (6)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.0 (1)	3.0 (1)	6.1 (2)	6.1 (2)	6.3 (2)	3.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
低血糖症	14.7 (5)	14.7 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.0 (1)	3.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.9 (1)	2.9 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 13.1

表 44 いずれかの投与群で3例以上に発現した有害事象及びその副作用 (40 mg 群) (安全性解析対象集団)

事象名	SU 併用 (n=134)		グリニド併用 (n=14)		BG 併用 (n=68)		TZD 併用 (n=68)		α -GI 併用 (n=66)		DPP-4 併用 (n=68)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全有害事象	87.3 (117)	41.0 (55)	85.7 (12)	21.4 (3)	89.7 (61)	39.7 (27)	85.3 (58)	54.4 (37)	77.3 (51)	40.9 (27)	80.9 (55)	42.6 (29)
鼻咽頭炎	41.0 (55)	0.7 (1)	50.0 (7)	7.1 (1)	22.1 (15)	1.5 (1)	29.4 (20)	0.0 (0)	27.3 (18)	0.0 (0)	44.1 (30)	0.0 (0)
上気道感染	4.5 (6)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	17.6 (12)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	9.1 (6)	0.0 (0)	8.8 (6)	0.0 (0)
気管支炎	3.0 (4)	0.0 (0)	7.1 (1)	7.1 (1)	4.4 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
インフルエンザ	3.0 (4)	0.0 (0)	7.1 (1)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	3.0 (2)	0.0 (0)	2.9 (2)	0.0 (0)
胃腸炎	2.2 (3)	0.0 (0)	7.1 (1)	7.1 (1)	1.5 (1)	1.5 (1)	1.5 (1)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	4.4 (3)	0.0 (0)
咽頭炎	2.2 (3)	0.0 (0)	7.1 (1)	0.0 (0)	1.5 (1)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)
膀胱炎	0.7 (1)	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	1.5 (1)	2.9 (2)	2.9 (2)	6.1 (4)	6.1 (4)	1.5 (1)	0.0 (0)
足部白癬	1.5 (2)	0.0 (0)	7.1 (1)	0.0 (0)	4.4 (3)	1.5 (1)	2.9 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)
便秘	9.0 (12)	3.7 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.4 (3)	2.9 (2)	4.4 (3)	0.0 (0)	6.1 (4)	0.0 (0)	2.9 (2)	2.9 (2)
下痢	6.7 (9)	1.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	3.0 (2)	1.5 (1)	2.9 (2)	2.9 (2)
胃炎	5.2 (7)	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	4.4 (3)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 13.1

表 45 いずれかの投与群で3例以上に発現した有害事象及びその副作用 (40 mg 群) (安全性解析対象集団) (続き)

事象名	SU 併用 (n=134)		グリニド併用 (n=14)		BG 併用 (n=68)		TZD 併用 (n=68)		α-GI 併用 (n=66)		DPP-4 併用 (n=68)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
逆流性食道炎	3.7 (5)	0.0 (0)	14.3 (2)	0.0 (0)	2.9 (2)	1.5 (1)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
腹部不快感	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.5 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
歯肉炎	2.2 (3)	0.0 (0)	7.1 (1)	7.1 (1)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
上腹部痛	3.0 (4)	0.7 (1)	7.1 (1)	0.0 (0)	1.5 (1)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	6.1 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
齲歯	3.7 (5)	0.0 (0)	7.1 (1)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	6.1 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
嘔吐	3.0 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
関節周囲炎	2.2 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.0 (2)	0.0 (0)	2.9 (2)	1.5 (1)
関節痛	2.2 (3)	0.0 (0)	7.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	2.9 (2)	0.0 (0)
変形性脊椎症	2.2 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
四肢痛	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.9 (2)	1.5 (1)	4.5 (3)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)
背部痛	4.5 (6)	0.0 (0)	7.1 (1)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	4.4 (3)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	4.4 (3)	0.0 (0)
血中ケトン体増加	9.7 (13)	9.7 (13)	0.0 (0)	0.0 (0)	7.4 (5)	5.9 (4)	29.4 (20)	29.4 (20)	1.5 (1)	1.5 (1)	11.8 (8)	11.8 (8)
尿中ケトン体陽性	0.7 (1)	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	2.9 (2)	2.9 (2)	1.5 (1)	1.5 (1)	5.9 (4)	5.9 (4)
尿中β2ミクログロブリン増加	3.7 (5)	1.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.9 (2)	0.0 (0)	1.5 (1)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中ビリルビン増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.4 (3)	4.4 (3)
尿量増加	0.7 (1)	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	1.5 (1)	1.5 (1)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.4 (3)	4.4 (3)
口渇	10.4 (14)	10.4 (14)	7.1 (1)	7.1 (1)	7.4 (5)	7.4 (5)	10.3 (7)	10.3 (7)	10.6 (7)	10.6 (7)	11.8 (8)	11.8 (8)
頻尿	8.2 (11)	8.2 (11)	7.1 (1)	7.1 (1)	5.9 (4)	5.9 (4)	7.4 (5)	7.4 (5)	6.1 (4)	6.1 (4)	4.4 (3)	4.4 (3)
低血糖症	9.0 (12)	9.0 (12)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.9 (2)	2.9 (2)	2.9 (2)	2.9 (2)	4.5 (3)	3.0 (2)	1.5 (1)	1.5 (1)
挫傷	3.0 (4)	0.0 (0)	7.1 (1)	0.0 (0)	4.4 (3)	0.0 (0)	5.9 (4)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)
熱傷	2.2 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.9 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.9 (2)	0.0 (0)
節足動物刺傷	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.4 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)
湿疹	4.5 (6)	3.0 (4)	7.1 (1)	0.0 (0)	2.9 (2)	1.5 (1)	1.5 (1)	0.0 (0)	3.0 (2)	0.0 (0)	7.4 (5)	0.0 (0)
浮動性めまい	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	6.1 (4)	6.1 (4)	1.5 (1)	0.0 (0)
頸動脈硬化症	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.9 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)
頭痛	3.0 (4)	1.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)
回転性めまい	2.2 (3)	1.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)
結膜炎	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	4.4 (3)	0.0 (0)
高血圧	3.7 (5)	1.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	1.5 (1)	1.5 (1)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)
不眠症	2.2 (3)	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 13.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、20 mg 群では SU 併用の 2 例 (結腸ポリープ/結腸癌第 0 期、脂肪腫、各 1 例)、BG 併用の 4 例 (胃癌、大腸癌、白内障、歯周炎、各 1 例)、TZD 併用の 2 例 (ストレス心筋症、脊椎炎、各 1 例)、α-GI 併用の 4 例 (胃腸炎、子宮内膜癌、腸炎、唾液腺腫、各 1 例)、DPP-4 併用の 3 例 (前立腺癌、憩室炎、足関節部骨折、各 1 例) に認められた。40 mg 群では SU 併用の 10 例 (狭心症 2 例、脊椎圧迫骨折、胆管癌、気管支炎/敗血症、腸骨動脈閉塞/冠動脈狭窄/腸骨動脈狭窄/出血性貧血、結腸ポリープ、直腸癌、脊柱管狭窄症、白内障、各 1 例)、グリニド併用の 1 例 (冠動脈狭窄)、BG 併用の 5 例 (筋損傷、包茎、腰部脊柱管狭窄症、一過性脳虚血発作、狭心症、各 1 例)、TZD 併用の 6 例 (急性扁桃炎、前立腺炎、外傷性脳出血、子宮平滑筋腫、脳幹梗塞、腎結石症、各 1 例)、α-GI 併用の 3 例 (変形性関節症、結腸ポリープ、硝子体出血、各 1 例)、DPP-4 併用の 3 例 (脳梗塞、兎径ヘルニア、プリンツメタル

狭心症、各1例)に認められた。20 mg 群ではTZD併用の1例(ストレス心筋症)、 α -GI併用の1例(唾液腺腫)、DPP-4併用の1例(憩室炎)、40 mg 群ではSU併用の2例(結腸ポリープ、直腸癌、各1例)、BG併用の1例(一過性脳虚血発作)、TZD併用の2例(前立腺炎、腎結石症、各1例)、DPP-4併用の1例(脳梗塞)は副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象は、20 mg 群ではSU併用の2例(結腸癌第0期、喘息、各1例)、グリニド併用の1例(肝機能異常)、BG併用の4例(胃癌、大腸癌、上腹部痛、第7脳神経麻痺、各1例)、TZD併用の1例(ストレス心筋症)、 α -GI併用の1例(子宮内膜癌)、DPP-4併用の1例(体重減少)に認められた。40 mg 群ではSU併用の4例(胆管癌、出血性貧血、体重減少、アルコール性肝炎、各1例)、グリニド併用0例、BG併用の2例(血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性、一過性脳虚血発作、各1例)、TZD併用の4例(前立腺炎、脳幹梗塞、貧血、慢性蕁麻疹、各1例)、 α -GI併用の6例(心房細動、女性化乳房、浮動性めまい、網膜出血、傾眠/注意力障害/倦怠感、血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性、各1例)、DPP-4併用の3例(尿管結石、脳梗塞、アルコール性肝炎、各1例)に認められた。このうち20 mg 群ではBG併用の2例(上腹部痛、第7脳神経麻痺、各1例)、TZD併用の1例(ストレス心筋症)、DPP-4併用の1例(体重減少)、40 mg 群ではSU併用の1例(体重減少)、BG併用の1例(一過性脳虚血発作)、TZD併用の3例(前立腺炎、貧血、慢性蕁麻疹、各1例)、 α -GI併用の5例(女性化乳房、浮動性めまい、網膜出血、傾眠/注意力障害/倦怠感、血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性、各1例)、DPP-4併用の1例(脳梗塞)は副作用と判断された。

低血糖症関連の有害事象の発現割合は、20 mg 群ではSU併用14.7% (5/34例)、TZD併用3.0% (1/33例)、DPP-4併用2.9% (1/35例)、40 mg 群ではSU併用9.0% (12/134例)、BG併用で2.9% (2/68例)、TZD併用2.9% (2/68例)、 α -GI併用4.5% (3/66例)、DPP-4併用1.5% (1/68例)であった。40 mg 群のSU併用1例及び α -GI併用1例を除き、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の発現割合は、20 mg 群ではBG併用6.1% (2/33例：尿路感染、膀胱炎、各1例)、TZD併用6.1% (2/33例：膀胱炎2例)、 α -GI併用3.1% (1/32例：膀胱炎)、DPP-4併用5.7% (2/35例：尿路感染、膀胱炎、各1例)、40 mg 群ではSU併用0.7% (1/134例：膀胱炎)、BG併用2.9% (2/68例：尿路感染、膀胱炎、各1例)、TZD併用2.9% (2/68例：膀胱炎2例)、 α -GI併用7.6% (5/66例：膀胱炎4例、尿路感染1例)、DPP-4併用2.9% (2/68例：尿道炎、膀胱炎、各1例)であった。このうち、40 mg 群のDPP-4併用1例(膀胱炎)を除き、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の発現割合は、20 mg 群ではSU併用5.9% (2/34例：外陰部炎、前立腺炎、各1例)、TZD併用3.0% (1/33例：前立腺炎)、DPP-4併用8.6% (3/35例：前立腺炎、外陰部真菌感染、外陰部膣カンジダ症、各1例)、40 mg 群ではSU併用1.5% (2/134例：外因部膣カンジダ症、前立腺炎、各1例)、グリニド併用7.1% (1/14例：外陰部膣カンジダ症)、BG併用で7.4% (5/68例：亀頭包皮炎症2例、バルトリン腺膿瘍、陰部ヘルペス、外陰部膣カンジダ、各1例)、TZD併用で4.4% (3/68例：前立腺炎、外陰部膣カンジダ症、細菌性膣炎、各1例)、 α -GI併用で3.0% (2/66例：外陰部炎2例)であった。このうち、20 mg 群のSU併用2例(外陰部炎、前立腺炎、各1例)、DPP-4併用1例(前立腺炎)、40 mg 群のBG併用1例(陰部ヘルペス)、TZD併用1例(細菌性膣炎)を除き、いずれも副作用と判断された。

多尿症関連の有害事象の発現割合は、20 mg 群ではSU併用17.6% (6/34例：頻尿6例)、BG併用3.0% (1/33例：頻尿)、TZD併用21.2% (7/33例：尿量増加4例、頻尿2例、夜間頻尿1

例)、 α -GI併用 9.4% (3/32 例: 頻尿 2 例、尿量増加 1 例)、40 mg 群では SU 併用 9.7% (13/134 例: 頻尿 11 例、尿量増加、夜間頻尿、各 1 例)、グリニド併用 7.1% (1/14 例: 頻尿)、BG 併用 7.4% (5/68 例: 頻尿 4 例、尿量増加 1 例)、TZD 併用 8.8% (6/68 例: 頻尿 5 例、尿量増加 1 例)、 α -GI 併用 6.1% (4/66 例: 頻尿 4 例)、DPP-4 併用 10.3% (7/68 例: 尿量増加、頻尿、各 3 例、夜間頻尿 1 例) であり、このうち 20 mg 群の α -GI 併用 1 例 (頻尿) を除き、いずれも副作用と判断された。

バイタルサインについて、血圧は、収縮期血圧、拡張期血圧とも投与 4 週時から低下し、その後 52 週時まで低下が継続した。血圧に関する有害事象は、起立性低血圧が 40 mg 群の 1.0% (4/418 例: SU 併用、グリニド併用、TZD 併用、 α -GI 併用、各 1 例)、低血圧が 40 mg 群の 0.2% (1/418 例: α -GI 併用)、高血圧が 20 mg 群の 2.3% (4/175 例: TZD 併用 2 例、BG 併用、 α -GI 併用、各 1 例)、40 mg 群の 1.9% (8/418 例: SU 併用 5 例、TZD 併用、 α -GI 併用、DPP-4 併用、各 1 例)、血圧上昇が 40 mg 群の 0.2% (1/418 例: SU 併用) に認められた。体温及び脈拍数の平均値は、いずれの投与群においても大きな変化は認められなかった。

12 誘導心電図について、投与開始後に異常ありと判定された被験者は 20 mg 群の 1.7% (3/175 例:PVC (BG 併用)、陰性 T/QT 延長 (TZD 併用)、QT 延長 (TZD 併用)、各 1 例)、40 mg 群の 3.6% (15/417 例: 心室性期外収縮 4 例 (SU 併用、BG 併用、TZD 併用、 α -GI 併用)、心房細動 2 例 (SU 併用、 α -GI 併用)、狭心症 (SU 併用)、ウェンケバッハ型 2 度 AV ブロック (SU 併用)、期外収縮 (SU 併用)、異所性期外収縮 (SU 併用)、I, aVL での T 波の平定化 (BG 併用)、PVC (BG 併用)、頻脈性心房細動 (α -GI 併用)、洞性徐脈 (α -GI 併用)、心室性期外収縮/心室性二段脈 (DPP-4 併用)、各 1 例) に認められた。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤は新規作用機序 (SGLT2 阻害薬) を有する薬剤であり、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」、「(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

申請者は、以下のように説明している。国内第 II/III 相単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験 (CSG003JP 試験) の主要評価項目とされたベースラインから投与 24 週時の HbA1c 変化量について、プラセボ群に対する本剤各用量群の優越性が検証されている (表 37)。また、ベースラインの HbA1c 別 (8%未満、8%以上) の有効性への影響について検討した。その結果、ベースラインから投与 24 週時の HbA1c 変化量 (最小二乗平均 [95%信頼区間]) について、8%未満のサブグループでは、プラセボ群 0.040 [-0.126, 0.206] %、10 mg 群-0.513 [-0.680, -0.347] %、20 mg 群-0.603 [-0.761, -0.445] %、40 mg 群-0.637 [-0.800, -0.474] %、8%以上のサブグループでは、プラセボ群 -0.096 [-0.379, 0.187] %、10 mg 群-1.089 [-1.367, -0.810] %、20 mg 群-1.457 [-1.745, -1.169] %、40 mg 群-1.117 [-1.396, -0.839] %と、いずれのサブグループにおいても、本剤群ではプラセボ群に

比べて改善した。さらに、単独療法長期投与試験（CSG004JP 試験）において、投与 52 週までの血糖降下作用の持続が確認されていることも踏まえ、単独療法の有効性は示されていると考える。

機構は、以下のように考える。国際共同第 II 相試験（BC21587 試験）においては、全集団と日本人集団とで主要評価項目であるベースラインからの投与 12 週時の HbA1c 変化量について、一貫した結果は認められていない。本試験成績から日本人における臨床推奨用量は明確にはならなかったものの、日本人集団における本剤の有効性は示唆されたこと、CSG003JP 試験において単独療法における臨床推奨用量（1 日 1 回 20 mg）投与時の有効性が検証されたこと、CSG004JP 試験において投与 52 週までの血糖降下作用の持続が確認されたことから、単独療法における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。併用療法長期投与試験（CSG005JP 試験）におけるベースラインから投与 52 週時の HbA1c 変化量について、いずれの併用薬群においてもベースラインからの低下が確認されたことから、各併用療法の有効性は確認されたと考える（表 41）。また、ベースラインの HbA1c 別（8%未満、8%以上）の有効性への影響について検討した。その結果、ベースラインから投与 24 週時及び 52 週時の HbA1c 変化量は、表 46 のとおりであり、いずれのサブグループにおいても、本剤群ではベースラインに比べて改善した。以上を踏まえ、各併用療法の有効性は確認されたと考える。

表 46 ベースラインの HbA1c 別（8%未満、8%以上）のベースラインから投与 24 週時又は 52 週時の HbA1c 変化量（20 mg 群）

	SU 併用	グリニド併用	BG 併用	TZD 併用	α -GI 併用	DPP-4 併用
HbA1c（8%未満）						
ベースライン	7.41±0.32 (n=20)	7.23±0.64 (n=3)	7.03±0.38 (n=23)	7.19±0.37 (n=21)	7.13±0.46 (n=19)	7.21±0.42 (n=16)
ベースラインから投与 24 週時までの変化量	-0.49±0.29 (n=18)	-0.60±0.28 (n=2)	-0.57±0.35 (n=22)	-0.34±0.43 (n=21)	-0.42±0.37 (n=18)	-0.39±0.51 (n=16)
ベースラインから投与 52 週時までの変化量	-0.52±0.44 (n=18)	-0.80 (n=1)	-0.52±0.46 (n=20)	-0.52±0.41 (n=19)	-0.38±0.37 (n=17)	-0.29±0.58 (n=15)
HbA1c（8%以上）						
ベースライン	8.70±0.72 (n=14)	8.26±0.31 (n=5)	8.33±0.28 (n=9)	9.07±0.81 (n=11)	8.97±0.68 (n=12)	8.82±0.56 (n=19)
ベースラインから投与 24 週時までの変化量	-1.34±0.79 (n=12)	-0.62±0.46 (n=4)	-1.23±0.39 (n=9)	-1.41±0.89 (n=11)	-1.66±0.45 (n=11)	-1.22±0.68 (n=18)
ベースラインから投与 52 週時までの変化量	-1.00±0.72 (n=11)	-0.72±0.56 (n=4)	-1.16±0.48 (n=9)	-1.40±1.11 (n=11)	-1.63±0.42 (n=10)	-1.20±0.88 (n=17)

単位：%、平均値±標準偏差

機構は、以下のように考える。各併用療法により HbA1c 変化量に相違があるものの、有効性に大きな問題はみられていないと考える。なお、グリニド併用については検討例数が少なかったものの、有効性に問題は認められていないこと、ベースラインの HbA1c が 8%未満の DPP-4 併用では、ベースラインから投与 52 週時の HbA1c 変化量が他の併用療法と比較し小さかったものの、投与 24 週時においては、他の併用療法と同程度の HbA1c 変化量を示していることから、併用療法の有効性は示されていると考える。

(3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。有害事象及び副作用の発現状況は表 47 及び表 48 のとおりであり、単独療法と併用療法において大きな違いは認められなかった。

表 47 単独療法における有害事象及び副作用の発現状況 (CSG003JP 試験、CSG004JP 試験)

	プラセボ群 (n=56)	10 mg 群 (n=58)	20 mg 群 (n=122)	40 mg 群 (n=185)
有害事象	44.6 (25) 1.55	60.3 (35) 2.87	65.6 (80) 2.36	76.2 (141) 2.45
副作用	7.1 (4) 0.23	27.6 (16) 0.86	32.8 (40) 0.84	43.8 (81) 0.85
重篤な有害事象	3.6 (2) 0.12	3.4 (2) 0.07	4.9 (6) 0.07	4.3 (8) 0.06
投与中止に至った有害事象	1.8 (1) 0.04	1.7 (1) 0.04	1.6 (2) 0.02	3.2 (6) 0.05

発現割合 (%) (発現例数) 単位時間当たりの発現件数 (件数/人年)

表 48 併用療法における有害事象及び副作用の発現状況 (CSG005JP 試験)

	SU 併用		グリニド併用		BG 併用		TZD 併用		α-GI 併用		DPP-4 併用	
	20 mg (n=34)	40 mg (n=134)	20 mg (n=8)	40 mg (n=14)	20 mg (n=33)	40 mg (n=68)	20 mg (n=33)	40 mg (n=68)	20 mg (n=32)	40 mg (n=66)	20 mg (n=35)	40 mg (n=68)
有害事象	88.2 (30)	87.3 (117)	87.5 (7)	85.7 (12)	84.8 (28)	89.7 (61)	90.9 (30)	85.3 (58)	78.1 (25)	77.3 (51)	88.6 (31)	80.9 (55)
副作用	52.9 (18)	41.0 (55)	25.0 (2)	21.4 (3)	27.3 (9)	39.7 (27)	63.6 (21)	54.4 (37)	28.1 (9)	40.9 (27)	34.3 (12)	42.6 (29)
重篤な有害事象	5.9 (2)	7.5 (10)	0.0 (0)	7.1 (1)	12.1 (4)	7.4 (5)	6.1 (2)	8.8 (6)	12.5 (4)	4.5 (3)	8.6 (3)	4.4 (3)
投与中止に至った有害事象	5.9 (2)	3.0 (4)	12.5 (1)	0.0 (0)	12.1 (4)	2.9 (2)	3.0 (1)	5.9 (4)	3.1 (1)	9.1 (6)	2.9 (1)	4.4 (3)

発現割合 (%) (発現例数)

機構は、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説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。SU 併用における種類別の有害事象の発現割合は、グリクラジドでは 20 mg 群及び 40 mg 群 (以下同順) で 100.0 % (6/6 例) 及び 88.9 % (16/18 例)、グリベンクラミドでは 100.0 % (2/2 例) 及び 88.9 % (8/9 例)、グリメピリドでは 84.6 % (22/26 例) 及び 86.9 % (93/107 例) であり、検討例数に偏りがあるものの、大きな違いは認められなかった。

グリニド併用における種類別の有害事象の発現割合は、ナテグリニドでは 75.0 % (3/4 例) 及び 75.0 % (6/8 例)、ミチグリニドカルシウム水和物では 100.0 % (4/4 例) 及び 100.0 % (6/6 例) であり、検討例数が少ないものの、大きな違いは認められなかった。

BG 併用におけるメトホルミンの用量別の有害事象の発現割合は、750 mg/日以下併用例では 78.3 % (18/23 例) 及び 90.9 % (50/55 例)、750 mg/日超併用例では 100.0 % (10/10 例) 及び 84.6 % (11/13 例) であり、750 mg/日超併用例は少数ではあるものの、大きな違いは認められなかった。

TZD 併用におけるピオグリタゾンの用量別の有害事象の発現割合は、15 mg/日以下併用例では 94.4 % (17/18 例) 及び 87.0 % (40/46 例)、15 mg/日超併用例では 86.7 % (13/15 例) 及び 81.8 % (18/22 例) であり、浮腫についても 15 mg/日以下併用例の 40 mg 群、15 mg/日超併用例の 40 mg 群の各 1 例に認められたのみであり、大きな違いは認められなかった。

α-GI 併用における種類別の有害事象の発現割合は、アカルボースでは 33.3 % (1/3 例) 及び 60.0 % (3/5 例)、ボグリボースでは 90.9 % (10/11 例) 及び 73.7 % (28/38 例)、ミグリトールでは 77.8 % (14/18 例) 及び 87.0 % (20/23 例) であり、検討例数に偏りがあるものの、大きな違いは認められなかった。

DPP-4 併用における種類別の有害事象の発現割合は、アログリプチン安息香酸塩では 100.0 % (1/1 例) 及び 66.7 % (4/6 例)、シタグリプチンリン酸塩水和物では 89.7 % (26/29 例) 及び 80.7 % (46/57 例)、ビルダグリプチンでは 80.0 % (4/5 例) 及び 100.0 % (5/5 例) であり、検討例数に偏りがあるものの、大きな違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。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は特段認められないが、検討例数が少なかった用量又は種類の薬剤がある点を踏まえ、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。低血糖に関連する有害事象の発現割合は表 49 のとおりであり、用量の増加に伴い発現割合が高くなる傾向は認められなかった。一方、併用療法別では、SU 併用では単独療法及び他の併用療法に比べ発現割合が高かった。

表 49 低血糖に関連する有害事象の発現割合

試験番号		投与 24 週間				投与 52 週間	
		プラセボ群	10 mg 群	20 mg 群	40 mg 群	20 mg 群	40 mg 群
CSG003JP 試験	単独療法	0.0 (0/56)	1.7 (1/58)	0.0 (0/58)	1.7 (1/58)	—	—
CSG004JP 試験	単独療法	—	—	—	—	6.3 (4/64)	3.9 (5/127)
CSG005JP 試験	SU 併用	—	—	—	—	14.7 (5/34)	9.0 (12/134)
	グリニド併用	—	—	—	—	0.0 (0/8)	0.0 (0/14)
	BG 併用	—	—	—	—	0.0 (0/33)	2.9 (2/68)
	TZD 併用	—	—	—	—	3.0 (1/33)	2.9 (2/68)
	α-GI 併用	—	—	—	—	0.0 (0/32)	4.5 (3/66)
	DPP-4 併用	—	—	—	—	2.9 (1/35)	1.5 (1/68)

発現割合% (発現例数/該当例数)

発現時期については、投与期間に依存して発現が増加する傾向は認められなかった (表 45)。

表 50 発現時期別の低血糖症^{a)}の発現状況 (CSG004JP 試験)

用量	発現時期 (日)					合計
	1~85	86~169	170~253	254~365	366~	
20 mg 群	2 (3.1)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.3)
	n=64	n=61	n=58	n=53	n=52	n=64
40 mg 群	3 (2.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	5 (3.9)
	n=127	n=125	n=123	n=121	n=117	n=127

発現例数 (発現割合%)

a) 発現した低血糖に関連する有害事象は低血糖症のみであった。

被併用薬が減量された症例は、20 mg 群ではSU 併用 1 例 (手術に伴う低血糖予防のための減量)、α-GI 併用 1 例⁶² (有害事象 (腸炎) に伴う減量)、40 mg 群ではSU 併用 12 例 (低血糖症又は低血糖予防のための減量 10 例、検査に伴う減量 1 例、手術前絶食のための減量 1 例)、BG 併用 1 例⁶³ (検査予定のための減量) であった。

以上から、本剤が低血糖を引き起こすリスクは低いことが確認された。

機構は、以下のように考える。単独療法に比べてSU 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、低血糖症又は低血糖予防のための減量が規定され、結果として減量例が認められたことから、この点については適切な注意喚起が必要と考える。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。

⁶² 実施計画書においてはSU のみ減量が可能とされているが、本症例におけるα-GI 減量は逸脱とされなかった。

⁶³ ヨード造影剤を用いた検査のため服用中止が指示された。実際には検査は実施されなかったが、服用中止の指示は取り消されず、休薬したことにより逸脱とされた。

2) 尿路感染症及び性器感染症関連の有害事象

申請者は、以下のように説明している。尿路感染症関連の有害事象の発現割合は、単独療法併合⁶⁴では、プラセボ群 0.0 % (0/56 例)、10 mg 群 0.0 % (0/58 例)、20 mg 群 3.3% (4/122 例) 及び 40 mg 群 2.7 % (5/185 例) であった。また、CSG005JP 試験では、20 mg 群 4.0 % (7/175 例)、40 mg 群 2.9 % (12/418 例) であった。

性器感染症関連の有害事象の発現割合は、単独療法併合では、プラセボ群 0.0 % (0/56 例)、10 mg 群 0.0 % (0/58 例)、20 mg 群 0.0 % (0/122 例)、40 mg 群で 1.6% (3/185 例) であった。また、CSG005JP 試験では、20 mg 群 3.4 % (6/175 例)、40 mg 群 3.1 % (13/418 例) であった。

背景因子別の有害事象の発現割合を検討したところ、単独療法及び併用療法のいずれにおいても、膀胱炎の発現割合が男性に比べ女性で 5 %以上高かった(単独療法併合: 20 mg 群男性 0.0 % (0/81 例)、女性 7.3 % (3/41 例)、40 mg 群男性 0.0 % (0/123 例)、女性 6.5 % (4/62 例)、CSG005JP 試験: 20 mg 群男性 0.9 % (1/114 例)、女性 6.6 % (4/61 例)、40 mg 群男性 0.4 % (1/276 例)、女性 5.6 % (8/142 例))。

尿路感染症及び性器感染症関連の有害事象の多くが軽度のもので、回復又は軽快が確認されている。しかしながら、本剤が過剰な血中グルコースを尿中に排泄する作用を有すること、尿路感染症及び性器感染症が発現するリスクについて留意する必要があると考えることから、使用実態下において特に女性での尿路感染症及び性器感染症の発現に留意した上で情報収集する。

機構は、以下のように考える。国内で実施された臨床試験において、重篤な尿路感染症及び性器感染症は認められていないものの、適切な対応が行われない場合にそれらが重篤化する可能性が否定できないと考えることから、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) 多尿症関連の有害事象

申請者は、以下のように説明している。多尿症関連の有害事象の発現割合は、単独療法併合では、プラセボ群 1.8 % (1/56 例)、10 mg 群 5.2 % (3/58 例)、20 mg 群 12.3 % (15/122 例) 及び 40 mg 群 15.1 % (28/185 例) であった。また、CSG005JP 試験では、20 mg 群 9.7 % (17/175 例)、40 mg 群 8.6 % (36/418 例) であった。

本剤の国内臨床試験では、多尿症関連の有害事象が比較的高頻度で認められた。発現した事象の多くは軽度で回復又は軽快が確認されているが、CSG004JP 試験では日常生活に影響する程度の頻尿により治験を中止した被験者が 1 例認められた。多尿、頻尿の発現により QOL 低下が懸念されるとともに、特に脱水への感受性が低下している高齢の患者での投与においては、多尿、頻尿により、脱水を引き起こすことがないよう留意が必要と考える。

また、前立腺肥大、過活動膀胱、神経因性膀胱など下部尿路系の合併症を有している患者では、尿量や排尿回数の増加に留意が必要と考えるため、添付文書において注意喚起を行う。

機構は、乏尿の患者に対する本剤投与の可否について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎前性の乏尿については、本剤投与により尿量が増加することで体液量が減少し、症状を悪化させるおそれがあることから、これらの状態の患者ではその治療

⁶⁴ 単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験 (CSG003JP 試験) と単独療法長期投与試験 (CSG004JP 試験) の併合解析

を優先し、回復したことを確認してから本剤を投与することが適切と考える。腎性の乏尿については、重度腎機能障害患者への投与に準ずると考える。

機構は、以下のように考える。申請者が提示した注意喚起の内容を含めて、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、多尿及び頻尿に関連するリスクは許容可能と考える。頻尿に関しては、投与早期において発現が多い傾向が認められていることから、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。また、製造販売後調査において引き続き多尿症関連の有害事象に関して情報収集する必要があると考える。

4) 体液量及び電解質への影響（体重減少を含む）

申請者は、以下のように説明している。脱水症状に関連する有害事象は、単独療法併合では認められなかった。CSG005JP 試験における発現割合は、20 mg 群 0.0 % (0/175 例)、40 mg 群 0.7 % (3/418 例) であった。

口渇及び多飲症に関連する有害事象の発現割合は、単独療法併合では、プラセボ群 1.8 % (1/56 例)、10 mg 群 1.7 % (1/58 例)、20 mg 群 6.6 % (8/122 例)、40 mg 群 8.6 % (16/185 例) であった。CSG005JP 試験では、20 mg 群 8.0 % (14/175 例)、40 mg 群 10.0 % (42/418 例) であった。

低血圧に関連する有害事象の発現割合は、単独療法併合では、プラセボ群 0.0 % (0/56 例)、10 mg 群 0.0 % (0/58 例)、20 mg 群 0.8 % (1/122 例)、40 mg 群 1.1 % (2/185 例) であった。CSG005JP 試験では、20 mg 群 0.0 % (0/175 例)、40 mg 群 1.2 % (5/418 例) であった。

また、電解質については、いずれの試験においてもナトリウム、カリウム及びクロールに大きな変化はなく、マグネシウムは投与 4 週時から増加が認められ、その後ほぼ一定の値で推移し、投与終了後は速やかにベースライン値に戻った。CSG003JP 試験におけるベースラインから投与 24 週時の体重変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群-0.27±1.66 kg、10 mg 群-2.28±1.55 kg、20 mg 群-2.85±1.94 kg 及び 40 mg 群-3.11±2.03 kg であった。ベースラインから投与 52 週時の体重変化量（平均値±標準偏差）は、CSG004JP 試験では 20 mg 群-3.06±2.15 kg、40 mg 群-3.44±2.60 kg であり、CSG005JP 試験では 20 mg 群-2.51±2.47 kg、40 mg 群-2.98±2.63 kg であった。併用療法により減少の程度に違いが認められたものの、いずれの試験においても本剤による体重減少が認められた。なお、CSG001JP、CSG002JP 及び BP21549 試験において、24 時間の飲水量から尿量を減じた体液バランスは本剤群で負の傾向を示したことから、初回投与時に利尿作用が体重減少に影響を与える可能性はあると考える。しかしながら、長期投与時にヘマトクリット変化量と体重変化量との間に強い負の相関は認められなかったことから、本剤の利尿作用が体重減少に与える影響は小さいと考えられ、また、高脂肪食負荷ラット肥満モデルを用いた非臨床試験結果から、尿糖排泄に伴うカロリー消失による脂肪量減少が主な要因であると考えられる。以上の結果から、本剤の作用機序からは体液量減少のリスクはあるものの、临床上重大な問題となることはないと考ええる。

機構は、年齢や利尿剤の併用の有無が体液量の減少に影響を与えないか説明を求めた。

申請者は、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）及び利尿剤併用の有無別に 20 mg 及び 40 mg 群の赤血球数、ヘマトクリット、血清クレアチニン及び血中尿素窒素の変化量、血清中ナトリウム、カリウム及びクロールの変化量を検討したが、大きな違いは認められなかったと回答した。

機構は、申請者の説明及び回答は了承するが、年齢や併用薬（利尿剤等）、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液量及び電解質への影響（体重減少を含む）に関して情報収集する必要があると考える。

5) ケトン体増加

申請者は、以下のように説明している。各被験者における総ケトン体の投与後最高値（平均値±標準偏差）は、CSG003JP 試験では、プラセボ群 190.70±159.802 µmol/L、10 mg 群 281.96±225.873 µmol/L、20 mg 群 387.21±332.159 µmol/L 及び 40 mg 群 487.76±383.914 µmol/L であった。CSG004JP 試験では、20 mg 群 411.23±342.421 µmol/L 及び 40 mg 群 500.63±347.963 µmol/L であった。CSG005JP 試験では、20 mg 群 457.79±359.324 µmol/L 及び 40 mg 群 536.64±533.006 µmol/L であった。いずれの試験でも、総ケトン体の投与後最高値の平均値は、用量に伴い増加した。血中ケトン体増加が高頻度（CSG003JP 試験：20 mg 群 12.1 %（7/58 例）、40 mg 群 13.8 %（8/58 例）、CSG004JP 試験：20 mg 群 6.3 %（4/64 例）、40 mg 群 20.5 %（26/127 例）、CSG005JP 試験：20 mg 群 13.1 %（23/175 例）、40 mg 群 11.2 %（47/418 例））で認められたが、ケトン体増加に伴う臨床症状は報告されていない。本剤投与によるケトン体増加が安全性に及ぼす影響は不明であるが、インスリン濃度は保持された状態であることから、極度のインスリン欠乏によって起こる糖尿病性ケトアシドーシスの状態とは異なると考えられた。したがって、本剤投与により認められた尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加等について、糖尿病ケトアシドーシスの場合と適切に鑑別する旨を注意喚起する。

機構は、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、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可能性が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ケトン体増加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

申請者は、以下のように説明している。CSG003JP、CSG004JP 及び CSG005JP 試験において、骨関連パラメータ（カルシウム、リン、副甲状腺ホルモン intact（以下、「PTH-intact」））、25 位水酸化ビタミン D（以下、「25 (OH) D」）、骨型アルカリフォスファターゼ（以下、「BAP」）及び I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（以下、「NTX」））を検討した。

カルシウム及び NTX は、いずれの試験でも大きな変化は認められなかった。リンは、いずれの試験でも本剤群では投与後にベースラインと同様の値で推移又はわずかな増加が認められ、投与終了後フォローアップ時にベースライン値に戻る傾向が認められた。

PTH-intact 及び BAP は、CSG004JP 及び CSG005JP 試験ではいずれの投与群でも大きな変化は認められなかった。CSG003JP 試験では、BAP はプラセボ群ではほぼ一定であったのに比べ、本剤群では投与 12 週時から減少が認められ、投与 24 週時までほぼ一定の値であった。また、投与終了後は速やかにベースライン値に戻った。PTH-intact は、プラセボ群では投与 24 週まで減少が認められた一方、10 mg 群ではベースライン値から投与 24 週時までほぼ一定の値であった。20 mg 群及び 40 mg 群は投与 12 週時に増加が認められ、投与 24 週時にはベースライン値に戻った。

25 (OH) D は、いずれの試験でも投与 24 週まで増加が認められた。CSG004JP 及び CSG005JP 試験では、その後 36 週までほぼ一定又は緩やかに減少した後、フォローアップ時にかけてベースライン値に戻る傾向が認められた。用量により推移に大きな違いは認められなかった。

骨折の有害事象は、17 例に認められ、内訳は CSG003JP 試験のプラセボ群で 1.8 %（1/56 例）、10 mg 群で 1.7 %（1/58 例）、CSG004JP 試験の 20 mg 群で 1.6 %（1/64 例）、40 mg 群で 1.6 %（2/127

例)、CSG005JP 試験の 20 mg 群で 0.6 % (1/175 例)、40 mg 群で 2.6 % (11/418 例) であった。以上の結果から、変化が認められたパラメータがあるものの、変化の程度は小さかったことから、本剤による骨関連パラメータの変化が臨床的に大きな影響を与えないと考えられた。

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

申請者は、以下のように説明している。CSG003JP、CSG004JP、CSG005JP、CSG006JP 及び BC21587 試験を併合した結果から、心血管系の有害事象の単位時間あたりの発現件数 (件数/人年) を検討した。脳血管障害の単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群では 0.023/人年、本剤群では 2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群では発現がなく、20 mg 群では 0.007/人年、40 mg 群では 0.022/人年であった。また、本剤併合群では 0.016/人年であった。同様に、虚血性心疾患及び心不全はプラセボ群では 0.047/人年、本剤群では 2.5 mg 群では発現がなく、5 mg 群で 0.057/人年、10 mg 群で 0.022/人年、20 mg 群が 0.004/人年、40 mg 群が 0.012/人年であった。本剤併合群では 0.011/人年であった。さらに、心血管系有害事象のうち、明らかにイベント発症を伴うと考えられた事象⁶⁵の単位時間あたりの発現件数 (件数/人年) を検討した。脳血管障害はプラセボ群では 0.023/人年、本剤群では 2.5 mg 群、5 mg 群、10 mg 群及び 20 mg 群では発現がなく、40 mg 群では 0.007/人年であった。本剤併合群では 0.004/人年であった。同様に、虚血性心疾患及び心不全はプラセボ群、本剤の 2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群では発現がなく、20 mg 群では 0.004/人年、40 mg 群では 0.012/人年であった。本剤併合群では 0.008/人年であった。脳血管障害、虚血性心疾患及び心不全を合わせたプラセボ群での発現件数は 0.023/人年、本剤併合群では 0.013/人年であった。以上より、各投与群の例数が少なく評価は困難であるが、本剤の心血管系有害事象の発現リスクはプラセボと同程度であり、心血管系有害事象のリスクが上昇する懸念はないと考えられた。

機構は、申請者の説明を了承するが、体液量の減少の可能性が示唆されていることから、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

申請者は、以下のように説明している。CSG003JP、CSG004JP、CSG005JP、CSG006JP 及び BC21587 試験を併合した結果から、良性・悪性腫瘍の有害事象の単位時間あたりの発現件数 (件数/人年) を検討した⁶⁶。プラセボ群では 0.047 件/人年、本剤群の 2.5 mg 群では 0.059 件/人年、5 mg 群及び 10 mg 群では発現がなく、20 mg 群では 0.037 件/人年、40 mg 群では 0.012 件/人年であった。本剤併合群では 0.019 件/人年であった。Incidence rate⁶⁷はプラセボ群では 0.023 件/人日、本剤群の 2.5 mg 群では 0.143 件/人日、5 mg 群及び 10 mg 群では発現がなく、20 mg 群では 0.006 件/人日、40 mg

⁶⁵ 心血管系有害事象のうち、検査等で動脈硬化や血管狭窄、動脈瘤等が判明した事象、イベント判定委員会により否定された事象 (BC21587 試験のみ)、ただし陳旧性として報告されたラクナ梗塞は除外

⁶⁶ 単位時間あたりの発現件数は、投与群ごとに発現したすべての有害事象の発現件数/すべての被験者の観察期間の総和として算出された。なお、40 mg 群で治験期間終了後に、肝細胞癌 (医師記載名) 1 例、及び胃癌 (医師記載名) 1 例の発現がそれぞれ報告されたが、症例報告書に記載されなかったため、集計には含まれていない。

⁶⁷ 発現件数で解析し、良性・悪性腫瘍発現件数/初回良性・悪性腫瘍発現までの期間の総和として算出された。なお、期間の総和には有害事象を起こさなかった被験者の観察期間は含まれていない。

群では 0.005 件/人日、本剤併合群では 0.006 件/人日であった。各投与群の例数が少なく評価は困難であるが、本剤の良性・悪性腫瘍の発現件数はプラセボと同程度であり、本剤が発がんを促進する結果は得られていない。また、本剤では前立腺癌及び下部消化管腫瘍（大腸癌、直腸癌、結腸癌）の発現が認められているが、直腸癌以外は本剤との因果関係が否定されている。

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、グリニド併用の症例数が少ないことについて、安全性及び有効性を評価する上で適切であったのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。グリニドは、SU と同様に膵β細胞膜上の SU 受容体に結合しインスリン分泌を促進し、服用後短時間で血糖降下作用を発揮する。また、グリニドは SU に比べ吸収と血中からの消失が速い。よって、その作用機序からグリニドについては SU と併合して評価できると考えた。また、安全性について、より高用量である 40 mg 群の成績で忍容性に懸念がない結果であったことから、20 mg 群の安全性は 40mg 群の安全性の成績も含めて評価可能であると考えた。SU 併用では低血糖の発現が高かったものの、グリニド併用においては SU 以外の併用療法と同程度であった（表 48 及び表 49）。有効性については、グリニド併用については例数が限られているものの、SU 併用と同様な有効性を示した（表 41）。以上より、グリニド併用について CSG005JP 試験により評価可能と判断した。

機構は、臨床推奨用量である 20 mg 投与例が申請用量ではない 40 mg 投与例の半分程度となったことについて、有効性及び安全性を評価する上で適切であったのか説明を求めた。

有効性の観点からは、最終時点の HbA1c がベースライン値と比較して低下することを確認するために必要な症例数として、第 II 相臨床試験成績を基に、臨床的に意義のある効果の差を -0.5 %、標準偏差を 0.73 とした時に、有意水準を片側 0.025、検出力を 90 % とすると 25 例必要となり、試験中の脱落率を 20 % と見込み、各併用療法の有効性評価に必要な投与例数として 32 例、単独療法では投与タイミングによる影響を評価するため 64 例を設定した。

安全性の観点からは、20 mg 群と 40 mg 群において安全性に重大な違いがない場合には、20 mg 群と 40 mg 群の投与例数を合わせた投与例数で評価できると考え、その場合には『「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」）において例示されている投与例数（50 例～100 例）を上回る投与例数で評価できていると考えた。臨床試験の結果からは、20 mg 群における有効性が確認され、高用量である 40 mg 群の成績で忍容性に懸念はなく、用量による安全性の大きな違いも認められないことから、20 mg 群の安全性を 40 mg 群の安全性の成績も含めて評価することに問題はないと考えた。

機構は、以下のように考える。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。一方、本申請では、グリニド併用の検討例数が OAD ガイドラインで示された 50 例を満たしていない。また、OAD ガイドラインにおいては II 相試験により決定された用法・用量を用いる旨が示されているが、本剤の開発においては、臨床推奨用量を決定する

前に CSG004JP 及び CSG005JP 試験（いずれも第 III 相試験）を開始したため、最終的に臨床推奨用量とされた 20 mg の長期投与例が単独療法では 64 例、併用療法では各 30 例程度（グリニド併用は 8 例）と少なかった。本来であれば、OAD ガイドラインに基づき、グリニド併用の投与例数を確保し、CSG004JP 及び CSG005JP 試験については、CSG003JP 試験に基づき臨床推奨用量を決定後に実施することが適切であったと考える。しかしながら、単独療法については 20 mg 投与時の有効性が示されていると考えること、併用療法の有効性は示されていると考えること（「(2) 有効性について」の項を参照）、安全性については単独療法及び併用療法とも 40 mg 投与例を含めて評価することに問題はなく、安全性は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」とすることに大きな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。本剤の薬力学的作用である尿糖排泄作用は、10 mg 以上のすべての用量で投与 24 時間後においても認められている（CSG001JP 試験）。また、CSG004JP 試験の成績から朝食前投与例と朝食後投与例の有効性は同様であり、安全性についても有害事象、副作用、重篤な有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。尿糖排泄速度の推移は、血糖の推移と関連しており、朝・昼・夕の食後のピークとなる血糖が低下するだけでなく、ピーク間の血糖も低下している（BP22764 試験）。この結果から、本剤を 2 型糖尿病患者に投与した場合には、血糖の変化に応じて、尿糖排泄作用及び血糖降下作用を示すと考えられ、本剤を昼又は夜投与した場合にも、朝投与と同様に、特に食後において作用が最大になることが推察される一方で、食間においても血糖降下作用は示していることから、夜間特に就寝時に高血糖の状態にあれば尿糖排泄作用と血糖降下作用を示すことも推測される。このことは夜間低血糖が起こる可能性を完全には否定できないものの、本剤のように SGLT2 に高い選択性を持つ薬剤は SGLT1 によるグルコース再吸収を阻害せず、グルコース再吸収能を保持しているため低血糖が生じ難いと考える。夜間頻尿について、国内で健康成人を対象に実施した CSG001JP 試験において、本剤 20 mg 及び 40 mg 投与群ではいずれもプラセボ群に比べて尿量は増加する傾向にあったが、食後の尿糖排泄が増加する時間帯に顕著に尿量が増加する傾向は認められなかった。また、就寝時間帯は単位時間あたりの尿量が少なかった。これらの結果から本剤による尿糖排泄と排尿との時間的關係は明確ではなかったが、他には飲水量が尿量に対して影響する可能性が考えられ、就寝時間帯は飲水量が少ないことから、本剤を朝以外の投与タイミングで服用しても夜間頻尿が増加する可能性は小さいと考える。以上から、1 日のいずれのタイミング（朝、昼又は夜）で投与しても有効性及び安全性は同様と考えられた。

機構は、以下のように考える。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（朝、昼又は夕）を規定しないことについては、昼又は夕投与の経験はなく、本剤の作用機序から昼又は夕に投与した場合に、朝投与した場合と同程度の有効性が得られるかが不明であること、夕投与では就寝中に本剤の効果が最大となり安全性の観点等から留意する必要があると考えられ、臨床試験において検討された用法である 1 日 1 回朝投与とすることが適切と考える。

2) 用量

機構は、用量を1日1回20 mg とすることの妥当性について、単独療法及び各併用療法における20 mg と40 mg 投与時の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性を比較した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。BC21587 試験における日本人2型糖尿病患者における血漿中本薬未変化体のトラフ濃度と1日累積尿糖排泄量の関係性を検討したところ、トラフ濃度が10 ng/mL を超えれば、1日累積尿糖排泄量はほぼ最大になるものと考えられた。また、CSG003JP 試験での10、20及び40 mg 反復投与時の血漿中本薬未変化体濃度の平均値は20 mg 群で10 ng/mL を上回っていることが観察された。以上のことから、薬物動態及び薬力学的特徴の観点からは、20 mg 以上の用量であれば、ほぼ最大の薬理作用（尿糖排泄促進作用）を示すものと考えられた。有効性について、単独療法における20 mg 群と40 mg 群で明らかな違いは認められなかった（表37及び表39）。併用療法では、SU併用、BG併用、TZD併用、 α -GI併用及びDPP-4併用における20 mg 群と40 mg 群で有効性に明らかな違いは認められなかった。グリニド併用においては、HbA1c 変化量が20 mg 群に比べて40 mg 群で大きいものの、ベースライン値が40 mg 群で20 mg 群と比較し高かったことが影響していると考えられ、明らかな違いは認められていないと考えられた。安全性について、単独療法における、有害事象及び副作用の発現割合は20 mg 群と比較し40 mg 群で高かったが、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び関心のある有害事象（低血糖、尿路・性器感染症、多尿・頻尿・脱水、虚血性心疾患及び心不全・脳血管障害に関連する有害事象、悪性新生物）の発現割合は、20 mg 群及び40 mg 群で同様であり、発現した事象に大きな違いは認められなかった。また、臨床検査値も、20 mg 群及び40 mg 群で同様の結果であった。以上の結果から、単独療法における20 mg 群と40 mg 群の安全性の結果に明らかな違いはないと判断した。各併用療法において、有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現割合は被併用薬によって異なるものの、いずれの被併用薬でも20 mg 群及び40 mg 群で大きな違いは認められなかった。また、発現した事象に大きな違いは認められなかった。虚血性心疾患及び心不全に関連する有害事象はすべて40 mg 群で発現し、脳血管障害に関連する有害事象は、頸動脈硬化症1例以外は、いずれの事象も40 mg 群で発現したが、その多くは生活習慣又は合併症の影響として、治験薬との因果関係は否定された。それ以外の関心のある有害事象（低血糖、尿路・性器感染症、多尿・頻尿・脱水、悪性新生物）及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、20 mg 群及び40 mg 群で同様であり、発現した事象に大きな違いは認められなかった。また、臨床検査値も、20 mg 群及び40 mg 群で同様の結果であった。

以上の結果から、各併用療法における20 mg 群と40 mg 群の安全性の結果に明らかな違いはないと判断した。

これらを踏まえ、本剤の用量を1日1回20 mg とすることは適切と考える。

機構は、本剤の用量を1日1回20 mg とすることに大きな問題はないと考える。

(6) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。CSG006JP 試験の結果から、40 mg 投与時の0時間から定量可能な時間までのAUC(以下、「AUC_{last}」)、0時間から無限大時間までのAUC(以下、「AUC_{inf}」)及びC_{max}の幾何平均値における腎機能正常患者に対する中等度腎機能障害患者の比は、それぞれ1.38倍、1.48倍及び1.33倍であった。中等度腎機能障害患者の尿中排泄率は腎機能正常患者の約

1/2 に、腎クリアランスは約 1/3 に低下し、中等度腎機能障害患者では腎機能正常患者と比較して平均滞留時間 (MRT) 及び消失半減期 ($t_{1/2}$) は延長した (それぞれ中等度腎機能障害患者 10.3±3.78 h、8.44±2.66 h、腎機能正常患者 7.56±1.04 h、6.08±0.571 h (平均値±標準偏差))。中等度腎機能障害患者では腎機能正常患者と比較して、ベースラインである投与前の 1 日累積尿糖排泄量は少なく、ベースライン値の差を考慮しても、40 mg 投与後の 1 日累積尿糖排泄量は、中等度腎機能障害患者では腎機能正常患者と比較して低値であった (中等度腎機能障害患者 47.0±14.5 g、腎機能正常患者 138±41.7 g (平均値±標準偏差))。CSG003JP、CSG004JP、CSG005JP 及び CSG006JP 試験について腎機能別に統合解析した結果から、ベースラインから投与 24 週の HbA1c 変化量は中等度腎機能障害患者 (30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満) の 20 mg 群及び 40 mg 群では -0.54±0.86 (n=19) 及び -0.49±0.65 % (n=67) (平均値±標準偏差)、軽度腎機能障害患者 (60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満) の 20 mg 群及び 40 mg 群では -0.73±0.73 (n=155) 及び -0.79±0.68 % (n=345) (平均値±標準偏差) であり、中等度腎機能障害患者で効果の減弱が認められた。BP22321 試験の結果からも、eGFR の低下に伴い 1 日累積尿糖排泄量は減少した。しかしながら、eGFR が低下しても、腎糖再吸収阻害率は低下せず、本薬の薬力学的作用は認められた。具体的には、腎機能に関係なく、ベースラインの食事負荷試験後 1.25 時間から 4 時間までの血糖 AUC (以下、「血糖 AUC_{1.25-4}」) が高いほど本剤単回投与後の血糖 AUC_{1.25-4} が減少し、ベースライン時の 24 時間平均血糖値が高いほど投与後の 24 時間平均血糖値が低下することが示された。以上から中等度又は軽度腎機能障害患者でも本剤の有効性は期待されると判断した。

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及び安全性への影響について説明するとともに、重度腎機能障害における有効性及び安全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。有効性について、CSG003JP、CSG004JP、CSG005JP 及び CSG006JP 試験を併合した集団における eGFR 別のベースラインから投与 24 週時の HbA1c 変化量及び空腹時血糖値の変化量は表 51 のとおりであった。

表 51 eGFR 別のベースラインから投与 24 週時の HbA1c 変化量及び空腹時血糖値変化量 (CSG003JP、CSG004JP、CSG005JP 及び CSG006JP 試験)

		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
HbA1c (%)					
ベースライン	プラセボ群	8.53±0.83 (n=14)	7.88±0.68 (n=37)	8.56±0.78 (n=5)	—
	10 mg 群	8.41±0.60 (n=17)	8.08±0.77 (n=37)	7.57±0.90 (n=3)	—
	20 mg 群	7.94±0.85 (n=108)	7.68±0.93 (n=163)	8.06±1.25 (n=19)	8.07±0.67 (n=3)
	40 mg 群	7.98±0.93 (n=206)	7.69±0.84 (n=361)	7.56±0.86 (n=53)	7.42±1.03 (n=18)
投与 24 週時	プラセボ群	8.12±0.88 (n=13)	7.72±0.69 (n=31)	8.65±1.14 (n=4)	—
	10 mg 群	7.59±0.48 (n=16)	7.20±0.65 (n=35)	7.00±0.36 (n=3)	—
	20 mg 群	6.93±0.58 (n=100)	6.95±0.62 (n=155)	7.39±0.72 (n=16)	7.53±0.45 (n=3)
	40 mg 群	6.95±0.64 (n=192)	6.89±0.60 (n=345)	7.01±0.67 (n=49)	7.11±0.84 (n=18)
ベースラインから投与 24 週時の変化量	プラセボ群	-0.37±0.92 (n=13)	-0.09±0.46 (n=31)	0.10±0.49 (n=4)	—
	10 mg 群	-0.79±0.67 (n=16)	-0.84±0.59 (n=35)	-0.57±0.55 (n=3)	—
	20 mg 群	-0.99±0.68 (n=100)	-0.73±0.73 (n=155)	-0.54±0.91 (n=16)	-0.53±0.71 (n=3)
	40 mg 群	-1.02±0.79 (n=192)	-0.79±0.68 (n=345)	-0.56±0.71 (n=49)	-0.31±0.39 (n=18)

平均値±標準偏差、—：該当せず

表 52 eGFR 別のベースラインから投与 24 週時の HbA1c 変化量及び空腹時血糖値変化量 (CSG003JP、CSG004JP、CSG005JP 及び CSG006JP 試験) (続き)

		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
空腹時血糖値 (mg/dL)					
ベースライン	プラセボ群	182.1±27.8 (n=14)	163.5±22.5 (n=37)	170.2±24.3 (n=5)	—
	10 mg 群	185.3±31.4 (n=17)	165.7±30.6 (n=37)	141.0±33.1 (n=3)	—
	20 mg 群	169.6±37.8 (n=108)	158.5±34.5 (n=163)	169.3±54.3 (n=19)	167.3±68.1 (n=3)
	40 mg 群	168.9±39.5 (n=206)	159.1±33.9 (n=361)	147.6±24.2 (n=53)	144.0±28.0 (n=18)
投与 24 週時	プラセボ群	158.2±24.4 (n=13)	156.4±20.9 (n=31)	165.5±32.2 (n=4)	—
	10 mg 群	147.6±17.3 (n=16)	134.5±19.4 (n=35)	122.0±8.0 (n=3)	—
	20 mg 群	131.9±20.8 (n=100)	125.3±18.6 (n=155)	134.2±21.1 (n=16)	131.7±36.7 (n=3)
	40 mg 群	127.6±21.3 (n=192)	124.2±19.3 (n=344)	126.1±21.5 (n=49)	124.0±18.1 (n=18)
ベースラインから投与 24 週時の変化量	プラセボ群	-22.8±32.1 (n=13)	-5.0±17.7 (n=31)	-6.8±14.8 (n=4)	—
	10 mg 群	-36.1±30.5 (n=16)	-31.1±20.3 (n=35)	-19.0±25.2 (n=3)	—
	20 mg 群	-37.7±33.6 (n=100)	-32.7±29.1 (n=155)	-30.4±34.8 (n=16)	-35.7±60.0 (n=3)
	40 mg 群	-40.1±32.3 (n=192)	-34.2±27.1 (n=344)	-21.8±21.2 (n=49)	-20.0±16.9 (n=18)

平均値±標準偏差、—：該当せず

30 以上 45 未満のサブグループにおいて、ベースラインと比べて HbA1c が 0.5 %以上低下した被験者は 20 mg 群と 40 mg 群で合わせて 21 例中 9 例認められ、本剤の投与が有効な被験者も認められた。

安全性について、CSG003JP、CSG004JP、CSG005JP 及び CSG006JP 試験を併合した集団における eGFR 別の有害事象の発現状況は、表 53 のとおりであった。

表 53 eGFR 別の有害事象の発現状況 (CSG003JP、CSG004JP、CSG005JP 及び CSG006JP 試験)

		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
有害事象	プラセボ群	21.4 (3/14)	48.6 (18/37)	80.0 (4/5)	—
	10 mg 群	47.1 (8/17)	65.8 (25/38)	66.7 (2/3)	—
	20 mg 群	80.6 (87/108)	77.1 (128/166)	73.7 (14/19)	50.0 (2/4)
	40 mg 群	78.9 (165/209)	83.2 (303/364)	66.0 (35/53)	83.3 (15/18)
副作用	プラセボ群	7.1 (1/14)	2.7 (1/37)	40.0 (2/5)	—
	10 mg 群	29.4 (5/17)	28.9 (11/38)	0.0 (0/3)	—
	20 mg 群	42.6 (46/108)	34.9 (58/166)	31.6 (6/19)	25.0 (1/4)
	40 mg 群	44.5 (93/209)	42.6 (155/364)	26.4 (14/53)	22.2 (4/18)
重篤な有害事象	プラセボ群	0.0 (0/14)	5.4 (2/37)	0.0 (0/5)	—
	10 mg 群	0.0 (0/17)	2.6 (1/38)	33.3 (1/3)	—
	20 mg 群	3.7 (4/108)	8.4 (14/166)	15.8 (3/19)	0.0 (0/4)
	40 mg 群	4.8 (10/209)	6.3 (23/364)	7.5 (4/53)	5.6 (1/18)
投与中止に至った有害事象	プラセボ群	0.0 (0/14)	2.7 (1/37)	0.0 (0/5)	—
	10 mg 群	0.0 (0/17)	2.6 (1/38)	0.0 (0/3)	—
	20 mg 群	3.7 (4/108)	4.8 (8/166)	0.0 (0/19)	0.0 (0/4)
	40 mg 群	4.3 (9/209)	3.3 (12/364)	7.5 (4/53)	5.6 (1/18)

発現割合 (%) (有害事象の発現例数/該当例数)、—：該当せず

30 以上 45 未満のサブグループにおいて、本剤群で発現割合が高い血中ケトン体増加が 20 mg 群と 40 mg 群で合わせて 22 例中 1 例、頻尿が 22 例中 2 例認められているが、eGFR が 30 以上 45 未満の被験者で発現頻度が高い傾向は認められなかった。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は、同一被験者に各 1 例 (脳幹梗塞) 認められたものの、本剤との因果関係は否定された。

以上から、eGFR が 30 以上 45 未満の被験者においても HbA1c の改善が得られる可能性があり、安全性上のリスクが高くなる結果は得られていないと考える。また、重度腎機能障害患者について、CSG006JP 試験に組み入れられた 2 例 (eGFR 22.8 mL/min/1.73 m²、28.0 mL/min/1.73 m²) に本剤が 24 週間投与された結果、ベースラインから投与 24 週時の HbA1c 変化量は 0.1 及び 1.2 %、空腹時血糖値の変化量は -28 及び 14 mg/dL であった。有害事象は 1 例に糖尿病性網膜症の悪化が認められた

が、治験薬との因果関係は否定された。海外 BP22321 試験において、本剤 20 mg 投与時の 1 日累積尿糖排泄量は腎機能正常患者で 81.6 g、軽度腎機能障害患者で 47.2 g、中等度腎機能障害患者で 21.3 g、重度腎機能障害患者で 11.9 g であった。食事負荷後の血糖 AUC_{1.25-4} 及び 24 時間平均血糖値についても、重度腎機能障害では効果の減弱が認められた。以上を踏まえると、少数例での検討であることから評価は困難であるが、重度腎機能障害患者における薬剤の選択肢が限定されていること、有効性を示す患者を投与前に特定することは困難であることから、慎重投与とした上で投与を可能とし、効果が得られなくなった場合は他の治療に切り替える必要があると考える。

また、申請者は、本剤投与による腎機能への影響について以下のように説明している。CSG004JP 及び CSG005JP 試験において、クレアチニン、尿中 N-アセチルグルコサミニダーゼ(以下、「NAG」)、 β_2 ミクログロブリン及び微量アルブミンは、20 mg 群及び 40 mg 群のいずれにおいてもベースライン値からフォローアップ時までほぼ一定の値であった。血中尿素窒素は 20 mg 群及び 40 mg 群のいずれにおいても増加傾向を示し、投与終了時までほぼ一定の値であったことについて、血中尿素窒素は脱水で高値になることが知られており、本剤投与による尿量増加の影響を受けた可能性があると考えられる。シスタチン C は、20 mg 群及び 40 mg 群のいずれにおいても投与 24 週時まで増加が認められ、その後 52 週時までほぼ一定の値であったが、CSG003JP 試験の本剤群で認められたシスタチン C の増加はプラセボ群で認められた増加と同程度であり、本剤投与の影響によるものではないと考えられた。

CSG006JP 試験においては、クレアチニン、尿中 NAG、 β_2 ミクログロブリン、微量アルブミン、血中尿素窒素は、中等度腎機能障害患者と腎機能正常患者では同程度に推移した。シスタチン C は、腎機能正常患者では明らかな変化がなかったのに対し、中等度腎機能障害患者の 40 mg 群では、投与 12 週時から 52 週時まで増加した。

以上から、臨床試験における腎機能パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかったと考えるが、腎機能障害患者に本剤を長期に投与した場合の腎機能への影響について引き続き情報収集する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。CSG006JP 試験において中等度腎機能障害患者では意義のある HbA1c の低下が認められなかったこと、併合解析結果においても腎機能の程度により有効性の減弱傾向が認められたことから、中等度以上の腎機能障害患者では本剤の十分な有効性は期待できないと考える。この点については、適切に注意喚起を行う必要があると考える。また、重度腎機能障害患者については、本剤の作用機序を踏まえると本剤の有効性は期待できないことから、投与を推奨することはできないと考える。

安全性について、本剤投与により腎機能障害関連の臨床検査値が著しく悪化する、又は腎機能障害患者で有害事象が増加する等の傾向は認められていないが、有効性が減弱することを踏まえ、中等度腎機能障害患者においては、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ことから、製造販売後調査において引き続き腎機能への影響及び腎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。以上については、専門協議を踏まえて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。2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験では、AST 又は ALT が臨床検査中央測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上の被験者を除外したため、重度肝機能

障害患者における本剤の有効性及び安全性は評価されていない。しかしながら、ベースラインの AST 及び ALT のいずれかが基準値上限 (AST 40 IU/L/37°C、ALT 45 IU/L/37°C) を超えていた被験者といずれも基準値内であった被験者別に検討した。CSG003JP、CSG004JP、CSG005JP 及び CSG006JP 試験を併合した集団のベースラインから投与 24 週時の HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差、以下同様) は、肝機能基準値内及び基準値超の被験者 (以下同順) では、20 mg 群で-0.79±0.71 % 及び-0.97±0.82 %、40 mg 群で-0.78±0.73 % 及び-1.06±0.69 % であった。同様に、空腹時血糖値変化量は、20 mg 群で-34.6±31.6 mg/dL 及び-33.2±30.7 mg/dL、40 mg 群で-34.0±28.3 mg/dL 及び-37.8±30.7 mg/dL であった。以上のように、肝機能基準値内及び基準値超で一定の傾向はみられなかったことから、有効性に大きな違いはないと考える。

安全性について、同様に 4 試験を併合した集団における肝機能基準値内及び基準値超別の有害事象の発現状況は表 54、CSG004JP 及び CSG005JP 試験における肝機能基準値内及び基準値超別の療法毎の有害事象の発現状況は表 55 のとおりであった。これらの検討において、肝機能障害の有無による有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。

表 54 肝機能基準値内及び基準値超別の有害事象の発現状況 (CSG003JP、CSG004JP、CSG005JP 及び CSG006JP 試験)

	肝機能	プラセボ群	10 mg 群	20 mg 群	40 mg 群
有害事象	>ULN	25.0 (2/8)	88.9 (8/9)	77.3 (34/44)	87.0 (80/92)
	≤ULN	47.9 (23/48)	55.1 (27/49)	77.9 (197/253)	79.2 (439/554)
副作用	>ULN	0.0 (0/8)	33.3 (3/9)	36.4 (16/44)	33.7 (31/92)
	≤ULN	8.3 (4/48)	26.5 (13/49)	37.5 (95/253)	42.4 (235/554)
重篤な有害事象	>ULN	0.0 (0/8)	0.0 (0/9)	9.1 (4/44)	4.3 (4/92)
	≤ULN	4.2 (2/48)	4.1 (2/49)	6.7 (17/253)	6.1 (34/554)
投与中止に至った有害事象	>ULN	0.0 (0/8)	0.0 (0/9)	6.8 (3/44)	3.3 (3/92)
	≤ULN	2.1 (1/48)	2.0 (1/49)	3.6 (9/253)	4.2 (23/554)

>ULN : AST 及び ALT のいずれかが基準値上限超、≤ULN : AST 及び ALT のいずれも基準値内
発現割合% (有害事象の発現例数/該当例数)

表 55 療法別の肝機能基準値内及び基準値超別の有害事象の発現状況 (CSG004JP 及び CSG005JP 試験)

	肝機能	用量	単独療法	SU 併用	グリニド併用	BG 併用	TZD 併用	α-GI 併用	DPP-4 併用
有害事象	>ULN	20 mg	80.0 (8/10)	75.0 (3/4)	—	88.9 (8/9)	100.0 (4/4)	100.0 (2/2)	71.4 (5/7)
		40 mg	85.7 (12/14)	95.2 (20/21)	100.0 (1/1)	82.4 (14/17)	85.7 (6/7)	90.9 (10/11)	100.0 (8/8)
	≤ULN	20 mg	75.9 (41/54)	90.0 (27/30)	87.5 (7/8)	83.3 (20/24)	89.7 (26/29)	76.7 (23/30)	92.9 (26/28)
		40 mg	86.7 (98/113)	85.8 (97/113)	84.6 (11/13)	92.2 (47/51)	85.2 (52/61)	74.5 (41/55)	78.3 (47/60)
副作用	>ULN	20 mg	60.0 (6/10)	50.0 (2/4)	—	33.3 (3/9)	25.0 (1/4)	50.0 (1/2)	28.6 (2/7)
		40 mg	42.9 (6/14)	23.8 (5/21)	0.0 (0/1)	29.4 (5/17)	57.1 (4/7)	45.5 (5/11)	25.0 (2/8)
	≤ULN	20 mg	35.2 (19/54)	53.3 (16/30)	25.0 (2/8)	25.0 (6/24)	69.0 (20/29)	26.7 (8/30)	35.7 (10/28)
		40 mg	52.2 (59/113)	44.2 (50/113)	23.1 (3/13)	43.1 (22/51)	54.1 (33/61)	40.0 (22/55)	45.0 (27/60)
重篤な有害事象	>ULN	20 mg	10.0 (1/10)	0.0 (0/4)	—	33.3 (3/9)	0.0 (0/4)	0.0 (0/2)	0.0 (0/7)
		40 mg	7.1 (1/14)	4.8 (1/21)	0.0 (0/1)	11.8 (2/17)	0.0 (0/7)	0.0 (0/11)	0.0 (0/8)
	≤ULN	20 mg	9.3 (5/54)	6.7 (2/30)	0.0 (0/8)	4.2 (1/24)	6.9 (2/29)	13.3 (4/30)	10.7 (3/28)
		40 mg	3.5 (4/113)	8.0 (9/113)	7.7 (1/13)	5.9 (3/51)	9.8 (6/61)	5.5 (3/55)	5.0 (3/60)
投与中止に至った有害事象	>ULN	20 mg	0.0 (0/10)	0.0 (0/4)	—	33.3 (3/9)	0.0 (0/4)	0.0 (0/2)	0.0 (0/7)
		40 mg	7.1 (1/14)	4.8 (1/21)	0.0 (0/1)	0.0 (0/17)	0.0 (0/7)	0.0 (0/11)	12.5 (1/8)
	≤ULN	20 mg	3.7 (2/54)	6.7 (2/30)	12.5 (1/8)	4.2 (1/24)	3.4 (1/29)	3.3 (1/30)	3.6 (1/28)
		40 mg	2.7 (3/113)	2.7 (3/113)	0.0 (0/13)	3.9 (2/51)	6.6 (4/61)	10.9 (6/55)	3.3 (2/60)

>ULN : AST 及び ALT のいずれかが基準値上限超、≤ULN : AST 及び ALT のいずれも基準値内、— : 該当せず
発現割合% (有害事象の発現例数/該当例数)

機構は、申請者の説明を概ね了承するが、国内臨床試験において AST 又は ALT が臨床検査中央測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上の被験者が除外されたことから、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に関して情報収集する必要があると考える。

3) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。安全性について、CSG003JP、CSG004JP、CSG005JP 及び CSG006JP 試験を併合した集団における年齢別の有害事象の発現状況は表 56、CSG004JP 及び CSG005JP 試験における年齢別の療法毎の有害事象の発現状況は、表 57 のとおりであった。

表 56 年齢別の有害事象の発現状況 (CSG003JP、CSG004JP、CSG005JP 及び CSG006JP 試験)

	年齢 (歳)	プラセボ群	10 mg 群	20 mg 群	40 mg 群
有害事象	<65	38.1 (16/42)	62.5 (25/40)	78.3 (162/207)	79.0 (350/443)
	≥65	64.3 (9/14)	55.6 (10/18)	76.7 (69/90)	83.3 (169/203)
副作用	<65	9.5 (4/42)	32.5 (13/40)	38.6 (80/207)	42.9 (190/443)
	≥65	0.0 (0/14)	16.7 (3/18)	34.4 (31/90)	37.4 (76/203)
重篤な有害事象	<65	0.0 (0/42)	2.5 (1/40)	4.8 (10/207)	5.2 (23/443)
	≥65	14.3 (2/14)	5.6 (1/18)	12.2 (11/90)	7.4 (15/203)
投与中止に至った有害事象	<65	0.0 (0/42)	2.5 (1/40)	3.4 (7/207)	3.8 (17/443)
	≥65	7.1 (1/14)	0.0 (0/18)	5.6 (5/90)	4.4 (9/203)

発現割合% (発現例数/該当例数)

表 57 療法及び年齢別の療法毎の有害事象の発現状況 (CSG004JP 及び CSG005JP 試験)

	年齢 (歳)	用量	単独療法	SU 併用	グリニド併用	BG 併用	TZD 併用	α-GI 併用	DPP-4 併用
有害事象	<65	20 mg	79.1 (34/43)	88.0 (22/25)	83.3 (5/6)	84.0 (21/25)	90.9 (20/22)	73.7 (14/19)	91.7 (22/24)
		40 mg	84.9 (73/86)	86.4 (70/81)	80.0 (8/10)	86.5 (45/52)	88.0 (44/50)	75.6 (31/41)	77.4 (41/53)
	≥65	20 mg	71.4 (15/21)	88.9 (8/9)	100.0 (2/2)	87.5 (7/8)	90.9 (10/11)	84.6 (11/13)	81.8 (9/11)
		40 mg	90.2 (37/41)	88.7 (47/53)	100.0 (4/4)	100.0 (16/16)	77.8 (14/18)	80.0 (20/25)	93.3 (14/15)
副作用	<65	20 mg	48.8 (21/43)	40.0 (10/25)	16.7 (1/6)	36.0 (9/25)	59.1 (13/22)	36.8 (7/19)	37.5 (9/24)
		40 mg	54.7 (47/86)	39.5 (32/81)	30.0 (3/10)	40.4 (21/52)	56.0 (28/50)	51.2 (21/41)	39.6 (21/53)
	≥65	20 mg	19.0 (4/21)	88.9 (8/9)	50.0 (1/2)	0.0 (0/8)	72.7 (8/11)	15.4 (2/13)	27.3 (3/11)
		40 mg	43.9 (18/41)	43.4 (23/53)	0.0 (0/4)	37.5 (6/16)	50.0 (9/18)	24.0 (6/25)	53.3 (8/15)
重篤な有害事象	<65	20 mg	7.0 (3/43)	8.0 (2/25)	0.0 (0/6)	8.0 (2/25)	0.0 (0/22)	5.3 (1/19)	8.3 (2/24)
		40 mg	2.3 (2/86)	7.4 (6/81)	10.0 (1/10)	3.8 (2/52)	10.0 (5/50)	7.3 (3/41)	1.9 (1/53)
	≥65	20 mg	14.3 (3/21)	0.0 (0/9)	0.0 (0/2)	25.0 (2/8)	18.2 (2/11)	23.1 (3/13)	9.1 (1/11)
		40 mg	7.3 (3/41)	7.5 (4/53)	0.0 (0/4)	18.8 (3/16)	5.6 (1/18)	0.0 (0/25)	13.3 (2/15)
投与中止に至った有害事象	<65	20 mg	2.3 (1/43)	4.0 (1/25)	16.7 (1/6)	8.0 (2/25)	0.0 (0/22)	5.3 (1/19)	4.2 (1/24)
		40 mg	2.3 (2/86)	3.7 (3/81)	0.0 (0/10)	1.9 (1/52)	6.0 (3/50)	9.8 (4/41)	1.9 (1/53)
	≥65	20 mg	4.8 (1/21)	11.1 (1/9)	0.0 (0/2)	25.0 (2/8)	9.1 (1/11)	0.0 (0/13)	0.0 (0/11)
		40 mg	4.9 (2/41)	1.9 (1/53)	0.0 (0/4)	6.3 (1/16)	5.6 (1/18)	8.0 (2/25)	13.3 (2/15)

発現割合% (発現例数/該当例数)

65 歳以上において重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められたため、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象、投与中止に至った重篤な有害事象、関心のある有害事象の重篤な有害事象に分類し、発現した事象を検討した。65 歳未満の被験者で治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、直腸癌 2 例、憩室炎 1 例、心筋虚血 1 例、腎結石症 1 例であり、65 歳以上の被験者で治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、ストレス心筋症 1 例、唾液腺腫 1 例、緑内障性毛様体炎発症 1 例、結腸ポリープ 1 例、一過性脳虚血発作 1 例、前立腺炎 1 例、脳梗塞 1 例であった。以上より、因果関係が否定されなかった重篤な有害事象に一定の傾向はないと判断した。65 歳未満の被験者で投与中止に至った重篤な有害事象は、前立腺癌 1 例、結腸癌第 0 期 1 例、子宮内膜癌 1 例、自殺既遂 1 例、胆管癌 1 例、出血性貧血 1 例、脳幹梗塞 1 例、直腸癌 1 例であり、65 歳以上の被験者で投与中止に至った重篤な有害事象は、腓骨骨折 1 例、胃癌 1 例、大腸癌 1 例、ストレス心筋症 1 例、緑内障性毛様体炎発症 1 例、一過性脳虚血発作 1 例、前立腺炎 1 例、脳梗塞 1 例であった。なお、腓骨骨折 1 例はプラセボ群の被験者であった。以上より、中止に至った重篤な有害事象に一定の傾向はないと判断した。虚血性心疾患及び心不全・脳血管障害に関する重篤な有害事象について、65 歳未満の被験者で虚血性心疾患及び心不全・脳血管障害に関する重篤な有害事象は、冠動脈狭窄 2 例、心筋虚血 1 例、狭心症 1 例、脳幹

梗塞 1 例、プリンツメタル狭心症 1 例、頭蓋内動脈瘤 1 例であり、65 歳以上の被験者で虚血性心疾患及び心不全・脳血管障害に関する重篤な有害事象は、狭心症 3 例、一過性脳虚血発作 1 例、脳梗塞 1 例であった。悪性新生物について、65 歳未満の被験者で発現した悪性新生物は、直腸癌 2 例、前立腺癌 1 例、結腸癌第 0 期 1 例、子宮内膜癌 1 例、胆管癌 1 例であり、65 歳以上の被験者で発現した悪性新生物は、結腸癌/食道癌 1 例、結腸癌第 2 期 1 例、胃癌 1 例、大腸癌 1 例、前立腺癌 1 例、胃腸間質性腫瘍 1 例であった。なお、結腸癌及び食道癌 1 例はプラセボ群の被験者であった。

以上から、65 歳以上で発現した重篤な有害事象の内容に一定の傾向は認められなかった

機構は、65 歳以上において重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められた点について、発現した事象に一定の傾向は認められない旨の申請者の説明は了承するが、本剤については作用機序による脱水が懸念され、高齢者では生理機能の低下、口渇への感受性低下等により脱水症状をきたしやすいことが想定されることから、これらについて注意喚起するとともに、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。

(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を検討することを目的に、目標症例数を 1 年間投与症例として 3000 例以上、観察期間を 3 年間とした製造販売後調査を実施する。本調査においては、多尿・頻尿、SU 併用時の低血糖、尿路感染症・性器感染症、インスリン併用時の安全性、低体重者の安全性への影響、骨代謝・心血管系疾患発症・悪性腫瘍発現への影響、腎機能障害患者、肝機能障害患者における安全性等を検討する。

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（特にグリニド併用）による安全性への影響、体液量及び電解質への影響（体重減少を含む）、ケトン体増加に関連する有害事象、高齢者における安全性等についても情報収集する必要があると考える。なお、目標症例数については心血管系疾患発症への影響等を検討するために 3 年間投与症例として適切と考えられる症例数を確保す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、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(8) 販売名について

機構は、類似する販売名の既承認薬があることから、予定されている本剤の販売名（アプルート錠 20 mg）を変更するよう求めた。

申請者は、販売名を「アプルウェイ錠 20 mg」に変更すると回答した。

機構は、回答を了承した。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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。なお、機構は、低血糖、尿路感染症、性器感染症、多尿症、体液量減少、体重減少、ケトン体増加、骨代謝、心血管系リスク、悪性腫瘍、腎機能障害患者（中等度以上の腎機能障害患者への本剤の適応を含む）、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 26 年 1 月 23 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①デベルザ錠 20 mg、②アプルウェイ錠 20 mg
[一 般 名]	トホグリフロジン水和物
[申 請 者 名]	①興和株式会社、②サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 4 月 26 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、国際共同第 II 相試験（BC21587 試験）成績から日本人集団における本剤の有効性が示唆されたこと、CSG003JP 試験において単独療法における本剤 1 日 1 回 20 mg 投与時の有効性が検証されたこと、CSG004JP 試験において投与 52 週までの血糖降下作用の持続が確認されたことから、単独療法における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、各併用療法により HbA1c 変化量に相違があるものの、併用療法長期投与試験（CSG005JP 試験）の結果から、各併用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) 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。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は特段認められていないが、検討例数が少なかった用量又は種類の薬剤がある点を踏まえ、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関連の有害事象、多尿症関連の有害事象、体液量及び電解質への影響等）については、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。

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、機構は添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、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) 効能・効果について

機構は、単独療法及び併用療法の有効性は示されたこと、単独療法及び併用療法の安全性は許容可能と考えたことから、『「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）に準じ、本剤の効能・効果を「2型糖尿病」とすることに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。

(4) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。本剤の用法を1日1回経口投与とすること、本剤の用量を1日1回20 mg とすることに大きな問題はないと考えた。ただし、投与タイミング（朝、昼又は夕）を規定しないことについては、昼又は夕投与の経験はなく、本剤の作用機序から昼又は夕に投与した場合に、朝投与した場合と同程度の有効性が得られるかが不明であること、夕投与では就寝中に本剤の効果が最大となり安全性の観点等から留意が必要と考えられたことから、臨床試験において検討された用法である1日1回朝投与と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、機構は以下のように用法・用量を修正するよう申請者に求めた。

【用法・用量】

通常、成人にはトログリフロジンとして20 mg を1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。

（下線部追加）

申請者は、上記の用法・用量に修正すると回答した。

(5) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

機構は、以下のように考えた。有効性について、重度腎機能障害患者では本剤の有効性は期待できず、投与を推奨することはできないと考えた。安全性について、本剤投与により腎機能障害関連の臨床検査値が著しく悪化する、又は腎機能障害患者で有害事象が増加する等の傾向は認められていないが、有効性が大きく減弱することを踏まえ、中等度腎機能障害患者においては、投与の可否を慎重に判断する必要があると考えた。なお、臨床試験における検討例数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腎機能への影響及び腎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。

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、以下のように考えた。国内臨床試験において AST 又は ALT が臨床検査中央測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上の被験者が除外されたことから、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に関して情報収集する必要があると考えた。また、中等度肝機能障害患者において肝機能正常者と比べて AUC は約 70 % 増加することが認められていることも踏まえ、重度肝機能障害患者は慎重投与と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、機構は重度肝機能障害患者を慎重投与と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、本剤については作用機序による脱水が懸念され、高齢者では生理機能の低下、口渇への感受性低下等により脱水症状をきたしやすいことが想定されることから、これらについて注意喚起するとともに、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。

以上を踏まえ、機構は添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、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）。

(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「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> (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は、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 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（特にグリニド併用）による安全性への影響
- ・ 体液量及び電解質への影響（体重減少を含む）
- ・ ケトン体増加に関連する有害事象
- ・ 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 58、表 59）及び特定使用成績調査の骨子（案）（表 60、表 61）が示され、それらの内容に問題がないことを確認した。

表 58 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 ・多尿・頻尿 ・体液量減少に関連する事象 	<ul style="list-style-type: none"> ・性器感染 ・尿路感染 ・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 受容体作動薬併用時の安全性
有効性検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・長期投与における有効性 ・高齢者における有効性 ・インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時における有効性 		

表 59 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 ・特定使用成績調査（長期使用） ・特定使用成績調査（高齢者） ・製造販売後臨床試験^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・適正使用のための資材（医療従事者向け適正使用のお願い、患者向け資材）の作成及び配布 ・市販直後調査による情報提供

a) 本剤の承認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 受容体作動薬との併用療法にかかる臨床試験を実施予定

表 60 特定使用成績調査（長期使用）計画の骨子（案）

目的	使用実態下での長期投与における安全性及び有効性を検討する。
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	3 年経過症例として 3000 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（低血糖、心血管系への影響、その他の有害事象等）

表 61 特定使用成績調査（高齢者）計画の骨子（案）

目的	製造販売後早期の使用実態下での高齢者における安全性及び有効性を検討する。
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	本剤発売時から 3 ヶ月以内に本剤の投与が開始された全例
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（多尿・頻尿、体液量減少に関連する事象、尿路感染症、低血糖症、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

1. 適合性書面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。

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(5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3)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（除外基準に抵触する被験者の組み入れ）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ていたことから、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. 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
69	下から2行目	Incidence rate ⁶⁷ はプラセボ群では0.023 件/人日、本剤群の2.5 mg 群では0.143 件/人日、5 mg 群及び10 mg 群では発現がなく、20 mg 群では0.006 件/人日、40 mg 群では0.005 件/人日、本剤併合群では0.006 件/人日であった。	Incidence rate ⁶⁷ はプラセボ群では0.024 例/人年、本剤群の2.5 mg 群では0.059 例/人年、5 mg 群及び10 mg 群では発現がなく、20 mg 群では0.037 例/人年、40 mg 群では0.012 例/人年、本剤併合群では0.019 例/人年であった。
69	脚注67	発現件数で解析し、良性・悪性腫瘍発現件数/初回良性・悪性腫瘍発現までの期間の総和として算出された。なお、期間の総和には有害事象を起こさなかった被験者の観察期間は含まれていない。	全ての被験者の良性/悪性腫瘍発現までの期間（良性/悪性腫瘍が認められなかった被験者はフォローアップ終了までの期間）の総和を分母、発現例数を分子として算出された。

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、成人にはトホグリフロジンとして20 mg を1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。