

審議結果報告書

平成 26 年 5 月 28 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] カナグル錠 100 mg
[一 般 名] カナグリフロジン水和物
[申 請 者 名] 田辺三菱製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 25 年 5 月 24 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 4 月 25 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

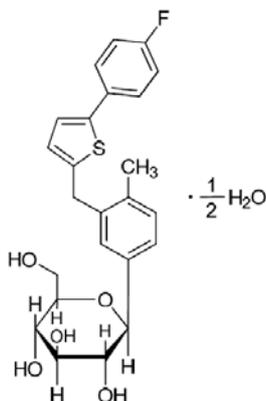
平成 26 年 4 月 3 日

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]	カナグル錠 100 mg
[一 般 名]	カナグリフロジン水和物
[申 請 者 名]	田辺三菱製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 25 年 5 月 24 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中にカナグリフロジン水和物をカナグリフロジンとして 100 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式： $C_{24}H_{25}FO_5S \cdot \frac{1}{2}H_2O$

分子量： 453.52

化学名：

(日 本 名) (1S)-1,5-アンヒドロ-1-C-(3-{{5-(4-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル}メチル}-4-メチルフェニル)-D-グルシトール ヘミ水和物

(英 名) (1S)-1,5-anhydro-1-C-(3-{{5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl}methyl}-4-methylphenyl)-D -D -glucitol hemihydrate

[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 4 月 3 日

[販 売 名] カナグル錠 100 mg
[一 般 名] カナグリフロジン水和物
[申 請 者 名] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 5 月 24 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・頻尿、体液量減少、ケトン体増加、体重減少、腎障害、骨代謝、消化器症状、心血管系リスク、悪性腫瘍における安全性、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び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、成人にはカナグリフロジンとして 100 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 26 年 2 月 20 日

I. 申請品目

[販 売 名]	カナグル錠 100 mg
[一 般 名]	カナグリフロジン水和物
[申 請 者 名]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 24 日
[剤形・含量]	1 錠中にカナグリフロジン水和物をカナグリフロジンとして 100 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、成人にはカナグリフロジンとして 100 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

カナグル錠 100 mg（以下、「本剤」）は、田辺三菱製薬株式会社で創製されたナトリウム・グルコース共輸送担体（Sodium-glucose co-transporter、以下、「SGLT」）2 の選択的阻害薬であるカナグリフロジン水和物（以下、「本薬」）を有効成分とする錠剤である。腎臓の近位尿細管にはグルコースに高親和性の SGLT1 と低親和性の SGLT2 が発現しており、尿中のグルコースの大部分は腎臓の近位尿細管起始部に発現している SGLT2 により血液中に再吸収され、残りのグルコースは近位尿細管遠位部に発現している SGLT1 によってほぼ完全に再吸収される^{1, 2}。SGLT2 遺伝子変異を有する腎性糖尿病の患者では、血糖値は正常であるにもかかわらず尿糖が陽性となることが報告されている³。以上の機序から、SGLT2 の選択的阻害薬は、インスリン非依存的に血糖コントロールを改善させ、低血糖リスクが小さいと期待されている。

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

本剤は 2013 年 3 月に米国、同年 11 月に欧州で承認され、2014 年 1 月現在、世界 36 カ国において承認されている。

なお、国内においては、SGLT2 阻害薬としてイプラグリフロジン L-プロリンが 2014 年 1 月に承認されている。

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

¹ Kanai Y, *et al.*, *J Clin Invest*, 1994; 93: 397-404

² Abdul-Ghani MA, *et al.*, *Endocr Rev*, 2011; 32: 515-31

³ Santer R, *et al.*, *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14: 2873-82

原薬は白色～微黄白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、解離定数、分配係数、施光性、結晶多形について検討されている。結晶形は2種類（Form I 及び II）認められているが、実生産における製造方法では [REDACTED] が生成される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、赤外吸収スペクトル（IR）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-、¹³C-NMR）、紫外可視吸収スペクトル（UV）及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は [REDACTED] を出発物質として合成される。

重要工程として、 [REDACTED] 工程が設定されている。また、重要中間体として [REDACTED] が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（重金属、類縁物質（液体クロマトグラフィー（HPLC））、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、 [REDACTED]（HPLC））、水分、強熱残分、定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

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

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	パイロット3ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（二重） +	24 ヶ月
		30℃	75%RH		24 ヶ月
加速試験	パイロット3ロット	40℃	75%RH	ファイバードラム	6 ヶ月

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

(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 102 mg（カナグリフロジンとして 100 mg）含有する即放性の錠剤である。製剤には、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール、マクロゴール 4000、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、[]からなる工程により製造される。重要工程として、[]工程が設定され、工程管理が設定されている。

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 (UV)、純度試験 ([] (HPLC))、製剤均一性 (質量偏差試験)、溶出性 (HPLC)、定量法 (HPLC) 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/アルミニウム袋	24 ヶ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75 %RH	又はポリエチレン製ボトル	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 (ポリプロピレンフィルム/アルミ箔)/アルミニウム袋又はポリエチレン製ボトルで包装し室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は [] ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

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

(1) 原薬及び製剤における過酸化体の管理について

機構は、復帰突然変異試験において陽性を示した過酸化体の生成経路、及び過酸化体の管理の妥当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。過酸化体は [] の [] における [] で増加が認められること、原薬の安定性試験において過酸化体の増加は認められないこと等から、[] の [] 工程において生成すると考えられる。実生産において、当該工程は [] で実施されること、これまでの製造実績では過酸化体量は継続的に [] 以下に制御できていることから、過酸化体の生成量は制御可能と考える。製剤の製造工程では過酸化体量に変化は認められず、苛酷試験 ([]、[]) において過酸化体量の増加が認められたものの、長期保存試験及び加速試験においてはほとんど変化が認められなかったことから、製剤の流通段階で過酸化体が生成する可能性は低いと考える。原薬における規格値に関しては、ロット分析等から規格値は [] 以下としており、リスク最小化の観点からも適切と考える。製剤における規格値に関しては、リスク最小化の観点及び製剤のロット分析、安定性試験結果を踏まえ、[] 以下 (申請時) から [] 以下に変更する。

機構は、提出された実測値及び検討結果を踏まえ、[] の [] 工程を [] で実施することを規定するよう指導した上で、回答を了承した (過酸化体の遺伝毒性については、「3.非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要<審査の概略> (3) 不純物の遺伝毒性について」の項を参照)。

(2) 原薬及び製剤の光安定性について

機構は、原薬の光安定性試験において着色が認められた原因、及び原薬を遮光保存とする必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。原薬の光安定性試験において、定量限界以上の分解物は認められず着色の原因は特定できなかった。しかしながら、「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成9年5月28日 薬審第422号（ICH Q1B ガイドライン））の条件下において■■■■で光に曝露された場合は着色したものの、■■■■で着色せず、■■■■及び■■■■に■■■■で■■■■曝露しても着色は認められず、その他の試験項目（■■■■）においても品質は安定であった。以上のことから、遮光保存とする必要はないと考える。

機構は、製剤では遮光を目的としてフィルムコートがなされていることについて、フィルムコートの■■■■の管理方法を説明するよう求めた。

申請者は、フィルムコーティングの■■■■に関連するパラメータである■■■■を管理し、また、フィルムコーティング工程において、フィルムコーティングによる■■■■及び■■■■を管理すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(3) 製剤の混合均一性の管理について

機構は、造粒工程及び混合工程における混合均一性の管理方法を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。造粒工程においては■■■■をすることで混合均一性を担保している。また、混合工程においては、■■■■を管理することで恒常的に■■■■の含量均一性を確保する。さらに、■■■■を一定とし、品質特性に影響を及ぼさない範囲の■■■■を設定したことから、■■■■についても管理する。

機構は、回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro*において作用機序、*in vivo*において正常動物及び糖尿病モデル動物を用いた尿中グルコース排泄促進作用及び血糖降下作用等が検討された。副次的薬理試験として、各種受容体等に対する阻害作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響が検討された。hERG電流への影響検討試験については、非GLP下で実施された⁴。なお、薬理試験におけるカナグリフロジン水和物（以下、「本薬」）の用量及び濃度はカナグリフロジンとしての用量及び濃度で表記した。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

① SGLT2 及び SGLT1 に対する阻害作用 (4.2.1.1-1~4.2.1.1-3)

⁴ 試験実施当時は「ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価について」（平成21年10月23日 薬食審査発1023第4号）が適用されていなかったことから、非GLP下で実施された。

ヒトナトリウム-グルコース共輸送担体 (Sodium-glucose co-transporter、以下、「SGLT」) 2 又は SGLT1 を発現させた CHO 細胞を用いて、ヒト SGLT2 及び SGLT1 に対する本薬の阻害作用⁵が検討された結果、IC₅₀ 値 (平均値±標準誤差) は 4.2±1.5 及び 663±180 nmol/L であった。

同様に、ラット SGLT2 及び SGLT1 では 3.7±0.2 及び 555±31 nmol/L (平均値±標準誤差)、マウス SGLT2 及び SGLT1 では 5.6±2.0 及び 613±97 nmol/L (平均値±標準偏差) であった。

② 他の SGLT アイソフォームに対する阻害作用 (4.2.1.1-4~4.2.1.1-7)

ヒト SGLT3 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞を用いて、SGLT3 に対する本薬 (10 µmol/L) 又は溶媒⁶の阻害作用が検討された結果、阻害率⁷ (平均値±標準誤差) は本薬群及び溶媒群で 23.5±4.3 及び 12.4±1.9% であった。

ヒト SGLT4 を発現させた CHO 細胞を用いて本薬の阻害作用⁵が検討された結果、IC₅₀ 値は>10 µmol/L であった。

ヒト SGLT6 又はヒト Sodium myo-inositol co-transporter (以下、「SMIT」) 1 を発現させた CHO 細胞を用いて、SGLT6 及び SMIT1 に対する本薬の阻害作用⁸が検討された結果、IC₅₀ 値は 3.1±0.3 (平均値±標準偏差) 及び>10 µmol/L であった。

③ GLUT に対する阻害作用 (4.2.1.1-8~4.2.1.1-10、4.2.1.1-21)

Glucose transporter (以下、「GLUT」) 1 の発現が確認されている⁹ラット骨格筋 L6 細胞及び GLUT2 の発現が確認されている¹⁰ヒト肝癌由来 HepG2 細胞を用いて、本薬の阻害作用¹¹が検討された結果、IC₅₀ 値は>10 µmol/L¹²及び>50 µmol/L であった。

ヒト初代培養脂肪細胞¹³を用いて、インスリン (10 nmol/L) 存在下における主に GLUT4 を介した本薬の阻害作用¹⁴及びインスリン非存在下における主に GLUT1 を介した本薬の阻害作用が検討された結果、IC₅₀ 値は 6.8±2.6 µmol/L (平均値±標準偏差) 及び>50 µmol/L であった。

ヒト GLUT5 を発現させた CHO 細胞を用いて、GLUT5 に対する本薬の阻害作用¹⁵が検討された結果、IC₅₀ 値は>20 µmol/L であった。

④ ヒトにおける主代謝物 M7 及び M5 のヒト SGLT2 及び SGLT1 に対する阻害作用 (4.2.1.1-11、4.2.1.1-12)

ヒト SGLT2 又は SGLT1 を発現させた CHO 細胞を用いて、SGLT2 及び SGLT1 に対する本薬のヒトにおける主代謝物¹⁶ (M7 及び M5) の阻害作用⁵が検討された結果、IC₅₀ 値 (平均値) は M7 では 7.6 µmol/L 及び>10 µmol/L¹⁷、M5 では 1.0 µmol/L 及び>5 µmol/L であった¹⁸。

⁵ ナトリウム依存的な ¹⁴C 標識 methyl- α -D-glucopyranoside の取り込みが指標とされた。

⁶ 0.1% dimethylsulfoxide (以下、「DMSO」)

⁷ 1-デオキシノジリマイシン誘導性電流を指標とし、二極電圧クランプ法により測定された。阻害率 (%) = $100 \times (I_{\text{DNJ}} - I_{\text{com}}) / I_{\text{DNJ}}$ [I_{DNJ} : 50 µmol/L の 1-デオキシノジリマイシン処置時の電流 (ベースラインからの変化量)、 I_{com} : 本薬又は 0.1% DMSO 処置時の電流 (ベースラインからの変化量)]

⁸ ナトリウム依存的な ³H 標識ミオイノシトールの取り込みが指標とされた。

⁹ Mitsumoto Y, et al., *Biochem Biophys Res Commun*, 1991; 175: 652-9

¹⁰ Wu CH, et al., *Int J Cancer*, 2009; 124: 2210-19

¹¹ ³H 標識 2-deoxy-D-glucose (以下、「2-DG」) の取り込みが指標とされた。

¹² 阻害率は 50 µmol/L サイトカラシン B 処置時の 2-DG 取り込み阻害率を 100%、被験物質非存在下の 2-DG 取り込み阻害率を 0% とし て算出

¹³ Pederson T, et al., *Biochem Biophys Res Commun*, 2000; 276: 162-8

¹⁴ ¹⁴C 標識 2-DG の取り込みが指標とされた。

¹⁵ ¹⁴C 標識 D-フルクトースの取り込みが指標とされた。

¹⁶ 本薬のグルクロン酸抱合体

¹⁷ 2 回の試験の結果、SGLT2 に対する IC₅₀ 値はそれぞれ 5.9 及び 9.4 µmol/L、SGLT1 に対する IC₅₀ 値はいずれも>10 µmol/L であった。

2) *In vivo* 試験

① 正常動物における検討

i) 正常ラットにおける腎尿糖再吸収阻害作用 (4.2.1.1-13)

雄性ラット (各群 10 例) に本薬 (1、3、10 及び 30 mg/kg) 又は溶媒¹⁹が単回経口投与された結果、本薬群では投与後 0~24 時間の尿中グルコース排泄量²⁰及び腎尿糖再吸収阻害率²¹の用量依存的な上昇が認められ、いずれの本薬群においても溶媒群に比べ有意な上昇が認められた。

ii) 正常ラットにおける尿中グルコース排泄促進作用 (4.2.1.1-14)

雄性ラット (各群 4 例) に本薬 (0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg) 又は溶媒¹⁹が単回経口投与された結果、本薬群では投与後 0~24 時間の尿中グルコース排泄量²⁰の用量依存的な上昇が認められ、1 mg/kg 以上の群において溶媒群に比べ有意な上昇が認められた。

iii) 正常イヌにおける尿中グルコース排泄促進作用 (4.2.1.1-15、4.2.1.1-16)

雄性イヌ (4 例) に本薬 (0.3、1 及び 3 mg/kg) 又は溶媒¹⁹が 1 週間間隔でクロスオーバー法により単回経口投与された結果、本薬投与時では投与後 0~24 時間の尿中グルコース排泄量²⁰の用量依存的な上昇が認められ、いずれの用量においても溶媒投与時に比べ有意な上昇が認められた。また、尿中グルコース排泄量と血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} との相関係数とその 95%信頼区間はそれぞれ 0.951 [0.832, 0.987] 及び 0.962 [0.867, 0.990] であった。

iv) 正常マウスにおける尿中グルコース排泄促進作用 (4.2.1.1-17)

雄性マウス (各群 4 例) に本薬 (0.3、1、3、10、30 及び 100 mg/kg) 又は溶媒¹⁹が単回経口投与された結果、本薬群では 30 mg/kg まで投与後 0~24 時間の尿中グルコース排泄量²⁰の用量依存的な上昇が認められたが、30 mg/kg と 100 mg/kg では同程度であった。10 mg/kg 以上の群において溶媒群に比べ有意な上昇が認められ、尿中グルコース排泄量の ED_{50} 値とその 95%信頼区間は 8.174 [4.388, 15.22] mg/kg であった。

② 糖尿病モデル動物における検討

i) ZDF ラットにおける血糖降下作用及び腎尿糖再吸収阻害作用 (4.2.1.1-18)

雄性 ZDF ラット (9~10 週齢、各群 8~9 例) に本薬 (0.3、3 及び 30 mg/kg) 又は溶媒¹⁹が単回経口投与され、投与 1、2、4 及び 6 時間後に血糖値が測定され、また、投与後 0~1、1~2、2~4 及び 4~6 時間に蓄尿が実施された。その結果、本薬群ではいずれの時点においても血糖値の用量依存的な低下が認められ、いずれの本薬群においても溶媒群に比べ有意な低下が認められた。投与 6 時間後までの血糖値 AUC_{0-6h} について、いずれの本薬群においても溶媒群に比べ有意な低下が認められた (溶媒群、本薬 0.3、3 及び 30 mg/kg 群における血糖値 AUC_{0-6h} は 3092.4 ± 98.4 、 2439.9 ± 59.6 、 1836.0 ± 92.9 及び 1518.5 ± 48.1 mg·h/dL (平均値 \pm 標準誤差))。

また、投与後 0~6 時間の尿中グルコース排泄量²⁰について、本薬群では用量依存的な上昇が認められ、30 mg/kg 群において溶媒群に比べ有意な上昇が認められた。さらに、投与 1、2、4 及び 6 時間後の腎尿糖再吸収阻害率²¹について、本薬群ではいずれの時点においても用量依存的な上昇

¹⁸ 2 回の試験の結果、SGLT2 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 0.948 及び 1.080 $\mu\text{mol/L}$ 、SGLT1 に対する IC_{50} 値はいずれも >5 $\mu\text{mol/L}$ であった。

¹⁹ 0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液

²⁰ 尿中グルコース濃度と体重当たりの尿量の積

²¹ グルコース濾過量 (血漿中グルコース濃度とクレアチニンクリアランスの積) と尿中グルコース排泄量の差を腎尿糖再吸収量とし、溶媒群に対する阻害率を算出

が認められ、投与2及び4時間後では3 mg/kg以上の群において、投与6時間後ではいずれの本薬群においても溶媒群に比べ有意な上昇が認められた。

ii) ZDF ラットにおける血糖降下作用 (4.2.1.1-19)

雄性ZDFラット及びZDF-leanラット(13週齢、各群6例)に本薬(1、3及び10 mg/kg)又は溶媒¹⁹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、ZDFラットの本薬群では投与24時間後まで血糖値の用量依存的な低下が認められ、投与2～6時間後までは1 mg/kg以上の群において、投与24時間後では3 mg/kg以上の群において溶媒群に比べ有意な低下が認められた。投与24時間後の血糖値(平均値±標準誤差、以下同様)は、溶媒群、本薬1、3及び10 mg/kg群で605.92±24.11、505.27±44.88、442.02±27.21及び384.45±27.77 mg/dLであった。また、投与24時間後までの血糖値AUC_{0-24 h}に用量依存的な低下が認められ、いずれの本薬群においても溶媒群に比べ有意な低下が認められた(溶媒群、本薬1、3及び10 mg/kg群における血糖値AUC_{0-24 h}は15223.27±389.53、11563.15±615.41、10424.88±563.14及び9105.90±381.06 mg・h/dL)。一方、ZDF-leanラットの本薬群では投与1～2時間後に血糖値の低下が最大となったが、低下の程度はZDFラットに比べ小さかった(溶媒群及び本薬10 mg/kg群における投与2時間後の血糖値は141.35±2.65及び118.37±1.78 mg/dL)。また、投与24時間後までの血糖値AUC_{0-24 h}はいずれの本薬群においても溶媒群に比べ有意な低下が認められたものの、その程度はZDFラットに比べ小さかった(溶媒群、本薬1、3及び10 mg/kg群における血糖値AUC_{0-24 h}は3487.22±44.55、3212.37±34.33、3185.47±55.53及び3046.25±27.68 mg・h/dL)。

iii) ZDF ラットにおける HbA1c 低下作用 (4.2.1.1-20)

雄性 ZDF ラット(10～11週齢、各群8例)に本薬(3、10及び30 mg/kg)又は溶媒¹⁹が1日1回28日間反復経口投与され、経時的に血糖値が測定された。その結果、本薬群では投与後9日目以降に血糖値の用量依存的な低下が認められ、いずれの本薬群においても溶媒群に比べ有意な低下が認められた。また、本薬群では投与後28日目の HbA1c の用量依存的な低下が認められ、いずれの本薬群においても溶媒群に比べ有意な低下が認められた(溶媒群、本薬3、10及び30 mg/kg 群における投与後28日目の HbA1c (平均値±標準誤差)は11.5±0.3、7.1±0.3、5.6±0.3及び5.5±0.3%)。さらに、血漿中インスリン濃度について、いずれの本薬群においても溶媒群に比べ有意な上昇が認められた。投与後26日目に一晚絶食下で本薬又は溶媒の投与1時間後に経口グルコース負荷試験(以下、「OGTT」)(2 g/kg)が実施された結果、本薬群では OGTT 後120分までの血糖値 AUC_{0-120 min}の用量依存的な低下が認められ、いずれの本薬群においても溶媒群に比べ有意な低下が認められた。また、OGTT 後120分までの血漿中インスリン濃度 AUC_{0-120 min}について、いずれの本薬群においても溶媒群に比べ有意な上昇が認められた。体重について、投与後11日目以降ではいずれの本薬群においても溶媒群に比べ有意な増加が認められた。なお、体重と同日に測定された摂餌量については、本薬投与による変化は認められなかった。

(2) 副次的薬理試験

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阻害作用 (4.2.1.2-1)

50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²²(1及び10 µmol/L)の阻害作用が検討された。その結果、本薬10 µmol/Lはアデノシン A₁受容体、ノルエピネフリン

²² フリー体

ランスポーター及び5-HT_{2A}受容体をそれぞれ62、51及び56%阻害したが、1 µmol/Lでは50%以上の阻害は認められなかった。他の受容体等に対しては、本薬10 µmol/Lまで50%以上の阻害は認められなかった。なお、本薬1 µmol/L (444.5 ng/mL)は、臨床推奨用量(1回100 mg、1日1回、以下同様)を投与したときの血漿中非結合型本薬未変化体濃度のC_{max}(19.31 ng/mL)²³の約23倍である。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1)

雄性ラット(各群5例)に本薬(245、490及び980 mg/kg)又は溶媒¹⁹が単回経口投与され、投与2、4、6、24時間後及び投与後8日目にIrwin変法により一般症状及び行動が観察された結果、いずれの本薬群においても影響は認められなかった。なお、980 mg/kg投与6時間後の血漿中非結合型本薬未変化体濃度は1530 ng/mL²⁴であり、臨床推奨用量(1回100 mg、1日1回)投与時の血漿中非結合型本薬未変化体濃度のC_{max}(19.31 ng/mL)²³の約79倍である。

その他、投与2時間後に全例で便量減少が認められたが、投与4及び6時間後の観察では980 mg/kg群を除き認められなかった。投与後2~3日目では全群、投与後4日目では490及び980 mg/kg群、投与後5~6日目では980 mg/kg群において軟便及び水様便が認められた。なお、245 mg/kg投与時の血漿中非結合型本薬未変化体濃度(565.5 ng/mL)²⁵は、臨床推奨用量投与時の血漿中非結合型本薬未変化体濃度のC_{max}(19.31 ng/mL)²³の約29倍である。

2) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

① hERG電流に対する作用 (4.2.1.3-2 : 参考資料)

hERGチャネルを発現させたHEK293細胞を用いて、本薬(0.1、0.3及び3 µmol/L)又はアステミゾール(陽性対照:3、10及び30 nmol/L)のhERG電流に対する影響が検討された。その結果、陽性対照では濃度依存的な阻害²⁶が認められたが、本薬では検討された濃度(3 µmol/L)²⁷まで影響は認められなかった。なお、本薬3 µmol/L(1334 ng/mL)は臨床推奨用量投与時の血漿中非結合型本薬未変化体濃度のC_{max}(19.31 ng/mL)²³の約69倍である。

② 心筋活動電位に対する作用 (4.2.1.3-3 : 参考資料)

雌性ウサギ心標本(n=6)を用いて、本薬(0.1、0.3、1、3及び10 µmol/L)又は溶媒⁶の活動電位持続時間(APD₃₀、APD₆₀及びAPD₉₀)に対する影響等が検討された。その結果、APD₆₀について、3 µmol/L以上で溶媒処置時に比べ有意な短縮が認められた。なお、本薬1 µmol/L(444.5 ng/mL)は臨床推奨用量投与時の血漿中非結合型本薬未変化体濃度のC_{max}(19.31 ng/mL)²³の約23倍である。

③ 麻酔下モルモットにおける血圧、心拍数及び心電図に対する作用 (4.2.1.3-4 : 参考資料)

²³ 日本人2型糖尿病患者に本薬100 mgを1日1回14日間経口投与したときの投与14日目の血漿中本薬未変化体濃度のC_{max}(1136 ng/mL)(TA-7284-02試験)及びヒト血漿たん白結合率98.30%(4.2.2.3-2)より算出

²⁴ ラット単回経口投与トキシコキネティクス試験(4.2.3.7.7-6)及び血漿タンパク結合率(4.2.2.3-2)より算出

²⁵ ラット単回経口投与トキシコキネティクス試験(4.2.3.7.7-6)における投与6時間後の血漿中本薬未変化体濃度から線形性を仮定して推定された。

²⁶ 溶媒(0.1% DMSO)処置時に対する阻害率(平均値±標準誤差)は0.1、0.3及び3 µmol/Lでそれぞれ69.7±2.3、96.0±0.6及び98.0±0.6%であった。

²⁷ 各処置溶液中の本薬濃度がLC-MS法にて確認されたが、3 µmol/L処置溶液については定量できず、この原因は不明であると申請者は説明している。

麻酔下雌性モルモット（6例）に本薬（0.16、0.31、0.62、1.23、2.45及び4.90 mg/kg）又は溶媒²⁸が15分間隔で低用量から順に累積静脈内投与され、血圧、心拍数及び心電図（QRS、PR 及びQT/QTc²⁹間隔）に対する本薬の影響が検討された。その結果、血圧、心拍数及び心電図について、いずれの本薬群においても影響は認められなかった。なお、4.90 mg/kg 投与5分後における血漿中本薬未変化体濃度は12749 ng/mL（総濃度³⁰）であり、臨床推奨用量投与時の血漿中本薬未変化体濃度の C_{max}（1136 ng/mL（総濃度））²³の約11倍である。

④ 覚醒下イヌにおける心血管系及び呼吸器系に対する作用（4.2.1.3-5）

覚醒下雄性イヌ（4例）に本薬（3.92、39.2及び392 mg/kg）又は溶媒¹⁹が1週間間隔で低用量から順に単回経口投与され、投与20時間後までの血圧、心拍数、体温及び心電図（RR、PR、QRS 及びQT/QTc³¹間隔）に対する影響が検討された。その結果、血圧、心拍数及び心電図について、いずれの本薬群においても影響は認められなかった。体温について、392 mg/kg 群で軽度の低下が認められたが投与18時間後に回復した³²。

同一個体に同様の投与方法で本薬が単回経口投与され、投与4時間後までの一回換気量、分時換気量及び呼吸数に対する影響が検討された結果、いずれの本薬群においても影響は認められなかった。

なお、本薬392 mg/kg 投与3時間後の血漿中非結合型本薬未変化体濃度は671 ng/mL³³であり、臨床推奨用量投与時の血漿中非結合型本薬未変化体濃度の C_{max}（19.31 ng/mL）²³の約35倍である。

その他、心血管系に対する検討時の本薬3.92 mg/kg 投与中に1例、39.2 mg/kg 投与4時間後に1例、392 mg/kg 投与4時間後に3例で嘔吐が認められた。また、本薬39.2 mg/kg 投与20時間後に軟便又は水様便が3例、392 mg/kg 投与4時間後及び投与20時間後に水様便がそれぞれ3例及び4例で認められた。さらに、呼吸器系に対する検討時の本薬392 mg/kg 投与直後に1例で嘔吐が認められた。

<審査の概略>

(1) 作用機序について

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

申請者は、以下のように回答した。SGLT2 は、ヒト及びげっ歯類において腎近位尿細管起始部の管腔側刷子縁膜に特異的に高発現している^{1, 34}。SGLT2 は、低親和性高輸送能のナトリウム・グルコース共輸送担体であり、糸球体濾過されたグルコースの約 90 %を再吸収すると考えられており²、SGLT2 遺伝子に変異を有する腎性糖尿を呈するヒト及び SGLT2 ノックアウトマウスでは、持続性の尿糖を呈することが報告されている³⁵。また、本薬の SGLT2 結合部位については検討されていないが、ヒト、マウス、ラット及びイヌの SGLT2 のアミノ酸配列の相同性はいずれも 90 %以上であ

²⁸ 10%ポリエチレングリコール（15）-ヒドロキシステアリン酸を添加した5%グルコース水溶液

²⁹ Bazett の補正式

³⁰ モルモットのタンパク結合率は算出されていないため、総濃度で算出された。

³¹ 個体毎に補正係数を算出して補正した（Miyazaki H, *et al.*, *Exp Anim*, 2002; 51: 465-75）。

³² 発現機序の詳細は不明であるものの、血糖低下に付随して生じた代償性変化である可能性があると申請者は説明している。

³³ イヌ単回経口投与トキシコキネティクス試験（4.2.3.7.7-7）及び血漿タンパク結合率（4.2.2.3-2）より算出

³⁴ Chen J, *et al.*, *Diabetes Ther*, 2010; 1: 57-92、Santer R, *et al.*, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010; 5: 133-41

³⁵ Santer R, *et al.*, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010; 5: 133-41、Vallon V, *et al.*, *J Am Soc Nephrol*, 2011; 22: 104-12

り³⁶、ヒト、マウス及びラットにおいて本薬の SGLT2 阻害作用に種差は認められず (4.2.1.1-1~4.2.1.1-3)、正常マウス、ラット及びイヌにおいて本薬による用量依存的な尿中グルコース排泄促進作用が確認されている (4.2.1.1-14、4.2.1.1-15 及び 4.2.1.1-17)。以上より、SGLT2 の生体内分布及び機能に関して種差は認められないと考える。

SGLT2 以外の SGLT アイソフォームについて、SGLT1 は主に消化管上皮に発現する高親和性低輸送能のナトリウム依存性のグルコース/ガラクトースの共輸送担体であり、腎近位尿細管にも発現が認められ、正常血糖時には SGLT2 により再吸収されなかった約 10 %の尿中グルコースを完全に再吸収すると報告されており²、SGLT2 との相同性は 59 %である。本薬のヒト SGLT2 に対する IC₅₀ 値は 4.2 nmol/L、SGLT1 に対する IC₅₀ 値は 663 nmol/L であり、類薬と比較して SGLT1 に対する SGLT2 選択性が低いことが報告されているものの³⁷、臨床推奨用量である本剤 100 mg 投与時の血漿中非結合型本薬未変化体濃度の C_{max} は 19.31 ng/mL (43.4 nmol/L)²³ であり、ヒト SGLT1 に対する本薬の IC₅₀ 値 663 nmol/L (294.7 ng/mL) (4.2.1.1-1) を下回る。

SGLT3 は小腸、筋肉、腎臓、子宮及び精巣に発現しており³⁸、ナトリウム依存性のグルコースセンサーとして報告されている³⁹。さらに、SGLT3 は腎近位尿細管にも発現が認められ、新規のナトリウムトランスポーターとして寄与する可能性が報告されている⁴⁰。SGLT4 は主に小腸及び腎臓に発現し、低親和性のグルコーストランスポーターとして、D-マンノースを輸送することが報告されている⁴¹。SGLT5 は腎臓 (皮質) に高発現しており、ナトリウム依存的なマンノース/フルクトーストランスポーターであることが報告されている³⁸。SGLT6 は甲状腺、脳、心臓、筋肉、脾臓、肝臓及び肺に発現しており、ミオイノシトールを特異的な基質とするトランスポーターである³⁸。SMIT は普遍的に発現しているが、脳、心臓、腎臓及び肺に最も多く発現が認められ、細胞内において浸透圧の維持に重要な役割を果たすと考えられている^{38, 39}。SGLT3~6 及び SMIT1 の SGLT2 との相同性は 45~58 %と報告されている³⁹。本薬の SGLT3~6 及び SMIT1 に対する IC₅₀ 値はいずれも >3 μmol/L であることから、本薬はこれらの SGLT アイソフォームに対して高い SGLT2 選択性を有している。なお、ヒト SGLT5 発現細胞を用いてマンノース取り込みを指標として本薬の阻害作用が検討された結果、その IC₅₀ 値は 1700 nmol/L (SGLT2 に対する IC₅₀ 値は 2.7 nmol/L) と報告されている⁴²。さらに、臨床推奨用量投与時の血漿中非結合型本薬未変化体濃度の C_{max} は 19.31 ng/mL (43.4 nmol/L) であり²³、SGLT2 以外の SGLT アイソフォームに対する IC₅₀ 値を下回る。

以上より、ヒトに本薬を投与した場合、SGLT2 を選択的に阻害することにより尿中グルコース排泄促進作用を介した血糖降下作用を示すことが期待される。

機構は、以下のように考える。現時点で機能等が明らかにされていないアイソフォームが存在するものの、検討された SGLT アイソフォームに対する本薬の SGLT2 選択性は認められていると考える。なお、本薬の SGLT1 に対する SGLT2 選択性が低いことによる影響については、「(3) 消化器系に及ぼす影響について」において検討したい。

³⁶ Protein BLAST による相同性検索

³⁷ Kurosaki E, *et al.*, *Pharmacol Ther*, 2013; 139: 51-9

³⁸ Wright EM, *et al.*, *Mol Aspects Med*, 2013; 34: 183-96

³⁹ Chen J, *et al.*, *Diabetes Ther*, 2010; 1: 57-92

⁴⁰ Kothinti RK, *et al.*, *Eur J Pharmacol*, 2012; 690: 77-83

⁴¹ Wright EM, *et al.*, *Physiol Rev*, 2011; 91: 733-94

⁴² Grempler R, *et al.*, *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14: 83-90

(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。非臨床試験において、投与 24 時間後までの尿中グルコース排泄促進作用の経時推移は検討していない。尿中グルコース排泄量は血漿中グルコース濃度の影響を受けるため、薬力学的作用の指標として溶媒群に対する腎尿糖再吸収阻害率²¹を用いて効果の持続性を検討した。正常ラット及び ZDF ラットに本薬 0~30 mg/kg を投与したとき、血漿中本薬未変化体濃度の曝露量は用量依存的に上昇し、正常ラットでは投与 24 時間後の腎尿糖再吸収阻害率は 10~30 mg/kg で最大に達し(4.2.1.1-13)、ZDF ラットでは投与 6 時間後の腎尿糖再吸収阻害率は 3 mg/kg を超える用量で最大に達すると推察された(4.2.1.1-18)。正常ラット及び ZDF ラットに本薬 3 mg/kg を投与したときの 24 時間後の血漿中非結合型本薬未変化体濃度は 1.60 及び 1.53 ng/mL であり(4.2.2.2-5、4.2.2.2-6)、ラット SGLT2 に対する IC₅₀ 値 (3.7 nmol/L=1.64 ng/mL) と同程度であった。ZDF ラットに本薬 3 mg/kg 以上の用量を投与したとき、投与 24 時間後においても溶媒群に対して有意な血糖降下作用が認められたことから(4.2.1.1-19)、本薬はラットにおいて 3 mg/kg 以上で SGLT2 阻害作用に基づく腎尿糖再吸収阻害作用が投与 24 時間後も継続し、高血糖条件下においては血糖降下作用を示すと考えられた。また、ZDF ラットに本薬 3~30 mg/kg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、HbA1c が溶媒群と比較して有意に低下しており、1 日 1 回投与による本薬の効果が確認されている(4.2.1.1-20)。ヒトにおいては、24 時間の持続した腎尿糖再吸収阻害作用が認められた(TA-7284-02 試験)。臨床推奨用量投与時の 24 時間後の血漿中非結合型本薬未変化体濃度は 1.60 ng/mL であり、ヒト SGLT2 に対する IC₅₀ 値 (4.2 nmol/L=1.87 ng/mL) と同程度であったことから、血漿中非結合型本薬未変化体濃度がヒト SGLT2 に対する IC₅₀ 値と同程度以上であれば本薬の腎尿糖再吸収阻害作用が持続すると考えられる。

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

(3) 消化器系に及ぼす影響について

機構は、ラット及びイヌにおける安全性薬理試験(4.2.1.3-1 及び 4.2.1.3-5)において、本薬群で便の異常(軟便、水様便等)及び嘔吐が認められていることから、それらの発現機序及びヒトにおける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。発現機序について、本薬は SGLT2 を選択的に阻害する一方、SGLT1 に対しても阻害作用を有しており、SGLT1 は主に消化管に発現しているため、本薬の経口投与により消化管内の本薬濃度が一過性に高まった場合、SGLT1 阻害作用が生じる可能性がある。軟便及び水様便について、SGLT1 は消化管におけるグルコースの吸収に関与しており、SGLT1 阻害によるグルコース吸収不全が下痢の原因と推察される^{41, 43}。安全性薬理試験において、ラットでは最低用量である 245 mg/kg から軟便が認められたこと(4.2.1.3-1)、245 mg/kg 投与時の血漿中非結合型本薬未変化体濃度の C_{max} は 565.5 ng/mL と推定され²⁵、ラット SGLT1 に対する IC₅₀ (555 nmol/L=246.7 ng/mL)(4.2.1.1-2)を上回っていることから、消化管内においても同様に SGLT1 阻害作用が生じていた可能性が考えられる。また、イヌにおいても 39.2 mg/kg 以上の用量で軟便等が認められており

⁴³ Gorboulev V, et al., *Diabetes*, 2012; 61: 187-96

(4.2.1.3-5)、本薬のイヌSGLT1阻害作用は不明であるものの、ヒト、マウス、ラット及びイヌのSGLT1のアミノ酸配列の相同性は85%以上であり、ヒト、マウス及びラットに対する本薬の阻害作用に種差がほとんどみられていないことから、イヌにおいても高用量ではSGLT1阻害作用が生じていた可能性があると考えられる。なお、ヒト、ラット及びマウスSGLT1に対するIC₅₀値は、SGLT2に対する値のそれぞれ158倍、150倍及び109倍である。ヒトに対する影響について、ヒトSGLT1に対する本薬のIC₅₀値663 nmol/L (294.7 ng/mL) (4.2.1.1-1) は、臨床推奨用量投与時の血漿中非結合型本薬未変化体濃度のC_{max} (19.31 ng/mL)²³の約15倍であること、臨床試験においてSGLT1欠損患者における典型的な事象である下痢⁴¹の本剤100 mg投与時の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であることから、本薬のSGLT1阻害作用は弱く、ヒトにおいて大きな影響が生じる可能性は低いと考える。

イヌで認められた嘔吐は、本薬投与時のみに認められているため、本薬に起因した変化と考える。本薬は嘔吐に関連するオピオイドやドパミン D2 受容体に対する結合活性を有さないこと、嘔吐は投与途中を含む投与早期に認められていることから、本薬が消化管粘膜を刺激し、迷走神経の内臓求心路を介して孤束核及び嘔吐中枢を刺激することにより嘔吐が誘発された可能性が考えられる。嘔吐はすべての用量群で認められ、最低用量である4 mg/kg投与時の血漿中非結合型本薬未変化体濃度 (34.4 ng/mL)⁴⁴は、ヒト臨床推奨用量である100 mg投与時の血漿中非結合型本薬未変化体濃度のC_{max} (19.31 ng/mL)²³の1.8倍であった。なお、国内のプラセボを対照とした臨床試験において、嘔吐の発現は本剤100 mg群の1例しか認められず、海外のプラセボ対照試験の統合解析 (DS1)⁴⁵においても発現割合は、プラセボ群0.8% (5/646例)、本剤100 mg群1.2% (10/833例)、300 mg群0.5% (4/834例)と、プラセボ群と同程度であったことから、ヒトにおいて嘔吐が大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承するが、ヒトの消化器系に及ぼす本剤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> (3) 安全性について (10) 消化器症状」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標識体をマウス、ラット、イヌ及びサルに単回静脈内又は単回経口投与したときの薬物動態が検討された。また、毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づく反復経口投与時の薬物動態も検討された。血漿中の本薬未変化体濃度の測定には、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濃度の定量下限は、マウスで5又は50 ng/mL、ラットで1又は5 ng/mL、イヌで5又は10 ng/mL、サルで10又は50 ng/mLであった。生体試料中の放射能の測定には、液体シンチレーションカウンター (LSC) 法、定量的全身オートラジオグラフィー法、放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC-RI) 法、放射能検出器付き及び質量分析計付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC-RI-MS) 法が用いられた。なお、特記のない限り、薬物動態試験における本薬の用量はカナグリフロジンとしての用量で表記した。以下に主

⁴⁴ イヌ単回経口投与トキシコキネティクス試験 (4.2.3.7.7-7) における投与3時間後の血漿中本薬未変化体濃度

⁴⁵ 特別な患者集団を含まない2型糖尿病患者を対象とした海外のプラセボ対照試験4試験の統合解析 (DIA3002 (メトホルミン+SUとの併用療法)、DIA3005 (単独療法)、DIA3006 (メトホルミンとの併用療法) 及び DIA3012 試験 (メトホルミン+ピオグリタゾンとの併用療法))

な試験の成績を記述する。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1~4.2.2.2-10, 4.2.2.2-12~4.2.2.2-14)

雌雄マウス、雌雄ラット、雌雄イヌ及び雄性サルにおける本薬単回静脈内又は単回経口投与時の血漿中総放射能又は血漿中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 本薬単回投与時の血漿中総放射能又は血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL _{tot} (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)	BA (%)
マウス	i.v.	2	雄	3	—	—	3.27	3116	642	2466	—
			雌	3	—	—	2.99	4202	476	1908	—
	p.o.	10 ^{a)}	雄	3	2640	1.00	4.91	19483	—	—	125
			雌	3	3470	1.00	4.14	22831	—	—	109
		0.3	雄	3	93.41	2.0	2.4	469.1	639	2250	—
		1	雄	3	351.8	2.0	2.7	1784	561	2194	—
		3	雄	3	1139	2.0	3.1	6981	430	1925	—
		10	雄	3	4119	2.0	4.3	30200	331	2059	—
		30 ^{b)}	雄	3	13530	0.5	3.3	96270	312	1477	—
		100	雄	3	43300	2.0	4.3	395800	253	1578	—
ラット	i.v.	2 ^{c)}	雄	4	—	—	6.27±0.44	8740±892	231±24	1780±171	—
			雌	4	—	—	7.47±0.88	12700±2280	161±28	1610±152	—
	p.o.	2	雄	4	182±28.8	5.00±2.00	6.88±0.627	3050±401	—	—	34.9
			雌	4	244±37	5.50±3.00	7.57±1.06	4330±879	—	—	34.1
		3 ^{d)}	雄	2	1213	8	5.70	—	—	—	—
			雌	2	933	4	6.81	—	—	—	—
		0.3 ^{e)}	雄	4	64.40±6.64	5.5±1.9	7.2±0.9	1046±100	288±27	3002±522	—
		1	雄	4	221.4±34.2	4.5±1.0	7.1±0.9	3662±286	274±20	2849±540	—
		3 ^{e)}	雄	4	709.0±97.0	5.5±1.9	6.5±0.7	11380±1870	268±40	2500±267	—
		10 ^{f)}	雄	4	2566±228	7.0±1.2	6.4	41020	246	2280	—
30 ^{f)}	雄	4	9099±650	6.5±1.0	7.1±1.2	149600±16400	202±22	2058±184	—		
イヌ	i.v.	1	雄	4	—	—	6.83±0.866	11400±1270	88.3±8.85	755±13.6	—
			雌	4	—	—	6.63±0.439	14100±1950	72.0±10.1	596±43.2	—
	p.o.	1	雄	4	561±43.0	2.75±1.50	8.31±1.52	7200±854	—	—	63.0±2.2
			雌	4	744±98.5	2.00±0.00	8.10±0.831	9470±1120	—	—	67.6±8.2
		4 ^{d)}	雄	3	5487	1.00	13.2	—	—	—	—
		0.3	雄	4	149.5±33.4	3.5±1.9	9.8±1.2	2489±467	124±24	1715±183	—
1	雄	4	566.7±59.0	3.0±1.2	10.7±1.5	10250±920	98±8	1501±98	—		
3	雄	4	1625±552	3.1±1.8	12.6±1.5	32700±6470	94±16	1691±255	—		
サル	i.v.	2	雄	4	—	—	6.06±1.33	7340±1270	280±56.2	1980±370	—
	p.o.	2	雄	4	321±141	3.50±2.89	7.29±0.917	3620±1200	—	—	48.8±12.7

平均値又は平均値±標準偏差、—：算出せず

C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、AUC_{0-∞}：血漿中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、CL_{tot}：全身クリアランス（経口投与：CL/F（見かけの全身クリアランス））、V_{ss}：定常状態における分布容積（経口投与：V_z/F（見かけの定常状態における分布容積））、BA：バイオアベイラビリティ

a) 雌の投与24時間後のデータは1例

b) 投与8時間後のデータは2例

c) 雄の投与32及び48時間後のデータは3例

d) 本薬の¹⁴C標識体 (C_{max}：ng eq./mL)

e) 0.3、3及び30 mg/kg群の1例でt_{1/2}が算出できなかったため、t_{1/2}、AUC_{0-∞}、CL/F及びV_z/Fのデータは3例

f) 2例でt_{1/2}が算出できなかったため、t_{1/2}、AUC_{0-∞}、CL/F及びV_z/Fのデータは2例

雄性ZDFラット及び雄性ZDF-leanラット（各群6例）における本薬（1、3及び10 mg/kg）単回経口投与時の血漿中本薬未変化体濃度は、表4のとおりであった。

表4 本薬単回経口投与時の血漿中本薬未変化体濃度

測定時点	ZDF ラット			ZDF-lean ラット		
	1 mg/kg (n=6)	3 mg/kg (n=6)	10 mg/kg (n=6)	1 mg/kg (n=6)	3 mg/kg (n=6)	10 mg/kg (n=6)
投与 2 時間後	370.8±70.7	1194±171	3466±883	225.2±63.7	710.6±272.7	2417±842
投与 6 時間後	300.8±64.5	962.9±91.1	3505±719	239.0±36.6	793.5±258.5	2815±770
投与 24 時間後	33.01±6.37	101.7±20.2	345.2±83.5	37.32±7.85	147.6±36.6	579.7±134.0

単位：ng/mL、平均値±標準偏差

反復投与毒性試験において薬物動態が検討された結果（雌雄マウス：30～300 mg/kg/日⁴⁶（1日1回、13週間）、雌雄ラット：4～100 mg/kg/日（1日1回、6ヵ月間）、雌雄イヌ：4～100 mg/kg/日（1日1回、12ヵ月間））、マウス及びラットに本薬を反復経口投与したときの最高用量におけるAUC_{0-24h}は初回投与時のAUC_{0-∞}に比べて約60～75%に低下し、イヌでは本薬を反復経口投与したときの最高用量におけるAUC_{0-24h}は初回投与時のAUC_{0-24h}の約1.19～1.33倍であった。

(2) 分布 (4.2.2.3-1～4.2.2.3-5)

雄性有色ラット（1例/時点）に本薬の¹⁴C標識体5 mg/kgを単回経口投与したときの放射能濃度について、腎盂、髄膜及び小腸中の放射能濃度は投与3時間後に、血液中及び血漿中を含むその他すべての組織中の放射能濃度は投与8時間後に最高値を示した。小腸、腎臓皮質及びハーダー腺の放射能AUC_{0-24h}は血漿中の約10倍であり、次いで、肝臓、腎臓、副腎、腎臓髄質、眼球血管膜、膵臓、唾液腺、膀胱、胃、心臓、大腸及び下垂体の順に高く、約3～8倍であった。有色皮膚及び白色皮膚の放射能AUC_{0-24h}はいずれも血漿中の約1.2倍であり、眼球では約0.8倍であった。また、脳及び骨の放射能AUC_{0-24h}は血漿中の約0.1倍であった。ほとんどの組織中の放射能濃度は血漿中放射能濃度の消失とともに低下し、投与96時間後以降はほとんどの組織で定量下限未満であった。

雄性有色ラット（1例/時点）に本薬の¹⁴C標識体54 mg/kgを単回経口投与したときの放射能濃度は、本薬の¹⁴C標識体5 mg/kgを単回経口投与したときと同様の分布を示し、有色皮膚、白色皮膚及び眼球の放射能AUC_{0-96h}は、それぞれ血漿中の約1.2、約1.0及び約0.7倍であった。眼球血管膜の放射能AUC_{0-96h}は血漿の約3.1倍であり、血漿中よりも眼球血管膜の放射能濃度は高く推移したものの経時的に低下傾向を示した。

妊娠ラット（妊娠18日目、1例/時点）に本薬の¹⁴C標識体5 mg/kgを単回経口投与したときの母体の腎臓皮質及び脾臓中放射能濃度は投与3時間後に、胎児を含むその他すべての組織中の放射能濃度は投与8時間後に最高値を示した。母体の腎臓皮質及びハーダー腺の放射能AUC_{0-48h}は血液中の約13倍であり、腎臓、肝臓、副腎、膵臓及び唾液腺では約5～8倍であった。子宮上皮、膣、卵巣、乳腺及び胎盤の放射能AUC_{0-48h}は、それぞれ血液中の約8.8、約4.7、約3.3、約1.7及び約1.7倍であり、いずれも血液よりも高い曝露が認められた。胎児の放射能AUC_{0-48h}は母体の血液中と同程度であり、本薬又はその代謝物の胎盤及び胎児への移行が示唆された。

雌雄ラット（雌雄各2例/時点）に本薬の¹⁴C標識体3 mg/kgを単回経口投与したときの放射能の血液/血漿濃度比は、投与1、2、4、8及び24時間後でそれぞれ0.72～0.82、0.78～0.89、0.79～0.95、0.69～0.94及び0.80～1.00であった。雄性イヌ（3例）に本薬の¹⁴C標識体4 mg/kgを単回経口投与したときの放射能の血液/血漿濃度比は、投与0.5、1、4、8、24及び48時間後でそれぞれ0.54、0.51～0.69、0.48～0.54、0.48～0.62、0.50～0.53及び0.40～0.63であった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける本薬の¹⁴C標識体（200及び20000 ng/mL、以下

⁴⁶ カナグリフロジン水和物の用量で記載されている（カナグリフロジンとしての用量は、29.4～294 mg/kg/日）。

同順)の血漿タンパク結合率(平均値、限外濾過法)は、マウスで98.96及び98.95%、ラットで98.50及び98.61%、ウサギで98.24及び98.22%、イヌで98.87及び98.85%、サルで98.30及び98.19%であった。

(3) 代謝 (4.2.2.4-1~4.2.2.4-7)

本薬の各動物種及びヒトにおける代謝物として、グルクロン酸抱合体(M5、M7及びM17)、酸化体(M3、M4、M8、M9、M10、M12、M18及びM19)、カルボン酸体(M6)及び酸化体のグルクロン酸抱合体(M1、M2、M13、M14、M15及びM16)が認められた。

雌雄マウス⁴⁷に本薬の¹⁴C標識体100 mg/kgを単回経口投与したとき、投与24時間後までの血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合は、雄及び雌で94.2及び93.9%、M7の割合は2.6及び1.6%、M9の割合は1.6及び2.2%であった。投与48時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は、雄及び雌で5.04及び6.24%であり、そのうち本薬未変化体は0.25及び0.2%、M1は0.7及び0.14%、M7は1.25及び1.1%、M8は0.24及び1.0%、M9は2.3及び3.3%であり、M2は雄のみに0.3%、M4は雌のみに0.4%、M5は雌のみに0.1%認められた。投与48時間後までの投与放射能に対する糞中の累積排泄率は雄及び雌で85.4及び85.8%であり、本薬未変化体は32.5及び10.1%、M4は2.7及び9.3%、M5は0.8及び2.4%、M6は1.8及び3.7%、M7は6.4及び14.0%、M8は13.6及び17.3%、M9は27.6及び29.0%であった。投与24時間後までの投与放射能に対する胆汁中の累積排泄率は48.2%であり、そのうち本薬未変化体は4.4%、M7は36.9%、M8は6.9%であった。

雌雄ラット(雌雄各4例⁴⁸)に本薬の¹⁴C標識体3 mg/kgを単回経口投与したとき、投与24時間後までの血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合は雄及び雌で97.7及び96.5%であった。投与48時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は雄及び雌で4.04及び5.30%であり、M6は0.94及び0.40%、M8は2.70及び4.10%、M9は0.40及び0.60%であり、本薬未変化体は雌のみに0.20%認められた。投与48時間後までの投与放射能に対する糞中の累積排泄率は91.2及び93.5%であり、本薬未変化体は3.50及び5.30%、M1は5.50及び18.0%、M6は10.1及び7.90%、M8は51.9及び58.8%、M9は17.6及び2.10%、M10は2.60及び1.40%であった。投与24時間後までの投与放射能に対する胆汁中の累積排泄率は47.37%であり、未変化体は2.17%、M1は2.41%、M5は4.01%、M5B(M5の構造異性体)は2.13%、M6は5.93%、M7は12.26%、M8は7.12%、M12は1.52%、M14は1.56%、M15は2.69%、M16は1.27%、M17は0.82%、M18は1.93%、M19は1.55%であった。

雄性イヌ(3例)に本薬の¹⁴C標識体4 mg/kgを単回経口投与したとき、投与24時間後までの血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合は96.9%であった。投与48時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は1.97%であり、本薬未変化体は0.25%、M4は0.40%、M8は0.81%、M9は0.51%であった。投与72時間後までの投与放射能に対する糞中の累積排泄率は93.7%であり、本薬未変化体は11.1%、M4は11.2%、M7は7.13%、M8は41.8%、M9は22.5%であった。

マウス、ラット、イヌ及びウサギの凍結肝細胞を用いて本薬の¹⁴C標識体の代謝について検討した結果、ラット及びイヌ肝細胞ではM6、ウサギ肝細胞ではM9、マウス肝細胞ではM7が最も多く生成した。

⁴⁷ 各組織データにおける例数は血漿が雌雄各10例/時点、尿及び糞が雌雄各16例、胆汁が雄5例であった。

⁴⁸ 胆汁における検討は雄のみで行われた。

(4) 排泄 (4.2.2.5-1~4.2.2.5-6)

雌雄マウス (雌雄各 4 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) は雄及び雌で 5.81 \pm 0.52 及び 6.46 \pm 0.47 %、糞中の累積排泄率は 91.76 \pm 1.90 及び 91.65 \pm 0.69 %であった。

雌雄ラット (雌雄各 4 例) に本薬の ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 120 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は雄及び雌で 3.99 \pm 0.90 及び 5.14 \pm 1.17 %、糞中の累積排泄率は 88.5 \pm 1.77 及び 89.9 \pm 4.06 %であった。

雄性イヌ (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 4 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 144 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は 1.90 \pm 0.25 %、糞中の累積排泄率は 93.6 \pm 0.23 %であった。

胆管カニュレーションを施した雄性マウス (4 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 時間後までの投与放射能に対する尿、糞及び胆汁中の累積排泄率は 4.5 \pm 3.9、0.1 \pm 0.1 及び 34.4 \pm 8.5 %であり、投与 24 時間後の消化管内容物及び屍体中の放射能は投与放射能の 21.1 \pm 5.5 及び 36.5 \pm 9.7 %であった。投与 24 時間後までに回収された胆汁を十二指腸内に投与した結果、投与 24 時間後までの投与放射能に対する尿、糞及び胆汁中の累積排泄率は 2.6 \pm 1.9、16.0 \pm 31.7 及び 15.6 \pm 4.4 %、投与 24 時間後の消化管内容物及び屍体中の放射能は投与放射能の 47.1 \pm 26.0 及び 18.1 \pm 14.3 %であった。

胆管カニュレーションを施した雄性ラット (4 例) に本薬の ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの投与放射能に対する尿、糞及び胆汁中の累積排泄率は 4.46 \pm 1.33、22.4 \pm 2.68 及び 52.2 \pm 1.35 %であった。

胆管カニュレーションを施した雄性ラット (3 例) に本薬 100 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 日間、14 日目には本薬の ^{14}C 標識体 100 mg/kg/日を経口投与したとき、反復投与後 312~336 時間 (投与後 13~14 日目) までの投与放射能に対する尿、糞及び胆汁中の累積排泄率は 4.09 \pm 0.57、18.4 \pm 1.68 及び 48.3 \pm 3.23 %であった。

授乳ラット (分娩後 13 日目、3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 3~48 時間後までの乳汁/母体血漿中放射能濃度比は 1.05~1.55 であり、AUC_{0-48h} の乳汁/母体血漿中放射能濃度比は 1.40 であった。

<審査の概略>

機構は、SGLT2 及び SGLT アイソフォームの生体内分布と各組織における本薬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。SGLT は、SGLT1、2、3、4、5、6 及び SMIT1 のアイソフォームがある (SGLT アイソフォームの生体内分布、機能及び SGLT2 との相同性、並びに SGLT2 に対する本薬の選択性等については、「(i) 薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 作用機序について」の項を参照)。SGLT2 及びその他の SGLT アイソフォームについて、これらの局在が認められたヒト組織における本薬の推定最大非結合型濃度⁴⁹と、これらのアイソフォームに対する IC₅₀ 値との比を検討した。その結果、本薬の腎臓中推定最大非結合型濃度は SGLT2 に対する IC₅₀ 値を大きく上回り、小腸中推定最大非結合型濃度は SGLT1 に対する IC₅₀ 値に近い値であった。一方、SGLT

⁴⁹ 本薬を静脈内投与したときの定常状態における分布容積は、雄性ラットで 1780 mL/kg、雌性ラットで 1610 mL/kg であり、健康成人男性の 1522 mL/kg (119 L/78.2 kg) と同程度であるため、ヒトにおける本薬の組織移行性はラットと同様であると仮定し、推定された (ヒト組織中推定最大非結合型濃度=ヒト C_{max} (2556 nmol/L) ×ヒト血漿中非結合型分率 (0.017) ×ラット組織中放射能濃度の血漿中放射能濃度に対する AUC 比)。

アイソフォームの局在が報告されたその他の組織では、本薬の推定最大非結合型濃度は、各アイソフォームに対する IC₅₀ 値には達しなかった。以上を踏まえ、腎臓における SGLT2 阻害及び小腸における SGLT1 阻害の非臨床及び臨床における安全性を検討した。

本薬の作用機序は腎臓に局在する SGLT2 を阻害することであるが、本薬の薬理作用に起因して尿中グルコース排泄量が増加し、浸透圧利尿作用によって尿量が増加することに伴い、カルシウムをはじめとする電解質、タンパク及び尿酵素の尿中排泄量が増加すると考える。一方、SGLT2 遺伝子変異を有する家族性腎性糖尿においては、尿糖排泄以外に特記すべき臨床症状がないことが知られている⁴¹ことから、SGLT2 阻害薬により SGLT2 の機能を抑制しても大きな影響を生じる可能性は低いと考える。

SGLT1 は主に消化管粘膜上皮に発現しており、グルコースの吸収に関与している。これまでに得られている非臨床試験成績から、SGLT1 阻害による影響を示唆する変化として、軟便及び水様便などの消化器症状が主にラットで観察された。ラットを用いた反復経口投与毒性試験のトキシコキネティクスの結果から、中・高用量群では SGLT1 阻害が生じ得る血漿中濃度に達していたと考えられ、小腸局所ではより高濃度と考えられることから、小腸の SGLT1 に対し阻害作用を示した可能性が考えられる。ラットでは本薬の SGLT1 阻害作用による消化管からのグルコース吸収阻害に起因してカルシウム吸収が亢進し、尿中へのカルシウム排泄が増加し、それに起因して腎尿細管の軽微な傷害が認められた。ヒトでは、本剤投与により小腸管腔内での本薬濃度が SGLT1 の IC₅₀ 値よりも一過性に高くなる可能性が推察されることから、小腸での SGLT1 阻害による糖質の吸収に及ぼす本剤の影響について検討した。海外 DIA1007 試験⁵⁰において、経口ブドウ糖負荷試験下で水素呼吸試験を実施し、炭水化物吸収に与える本剤の影響を評価した。その結果、本剤 100 mg を 1 日 1 回 (100 mg/日) 又は 300 mg を 1 日 2 回 (600 mg/日) 27 日間反復経口投与した後の水素呼吸試験値に上昇はみられず、炭水化物の吸収不良は認められなかった。また、海外 DIA1022 試験⁵¹において、本剤投与 (300 mg 単回経口投与) し標準混合食事負荷試験を行ったとき、食後 2 時間後までの短時間において消化管でのグルコースの吸収に遅延がみられたが、グルコースの総吸収量には変化はみられず、吸収不全は生じないことが示された。以上の臨床試験の結果から、ヒトでは消化管において一時的に糖質の吸収遅延が認められるものの、吸収不全を引き起こすことはなかった。国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²において、下痢の有害事象はプラセボ群では発現しなかったが、本剤 100 mg 群で 1 例 (0.6%)、200 mg 群で 2 例 (1.2%) に認められ、国内第 II/III 相試験の統合解析⁵³では本剤 100 mg 群 1.7% (13/748 例)、200 mg 群 3.0% (26/881 例) と、いずれの用量においても発現割合が低かった。したがって、本剤投与時に SGLT1 阻害を介して有害事象が発現するリスクは低いと考える。

以上より、本薬は、腎臓の SGLT2 を主に阻害し、消化管においては一過性に SGLT1 を阻害する可能性があるが、その他の局在が認められた組織における SGLT アイソフォームをほとんど阻害しないと考えられることから、ヒトにおいて本薬が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

⁵⁰ DIA1007 試験：固定用量のインスリン治療を受けている 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 1 回 100 mg を 1 日 1 回又は 1 回 300 mg を 1 日 2 回 27 日間反復経口投与したときの薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性を評価するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。また、探索的に食事負荷試験中の消化管ホルモン分泌の変化量、水素呼吸試験値の変化量の測定による SGLT1 活性、胃内容物排出速度 (アセトアミノフェンを標準物質として使用) の変化量がプラセボと比較された。

⁵¹ DIA1022 試験：健康成人を対象に、本剤 300 mg を単回経口投与したときの標準混合食事負荷試験における経口グルコース出現速度に及ぼす本剤の影響を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験

⁵² TA-7284-04 及び TA-7284-05 試験の統合データ

⁵³ TA-7284-04、TA-7284-05 及び TA-7284-06 試験の統合データ

機構は、申請者の回答を了承するが、各組織における毒性所見及びヒトにおける安全性については、毒性及び臨床の項で引き続き検討したいと考える（「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要<審査の概略> (1) ~ (6)」及び「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について」の項を参照）。

(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、その他の毒性試験の成績が提出された。非 GLP 下で実施された一部の試験については、機構は参考資料として扱った。なお、特記のない限り、毒性試験における本薬の用量はカナグリフロジンとしての用量で表記した。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1、4.2.3.1-2)

雌雄の ICR マウス及び SD ラットを用いた単回投与毒性試験⁵⁴が実施された。マウスに本薬 0 (溶媒¹⁹)、250、500、1000 及び 2000 mg/kg を単回経口投与した試験では、500 mg/kg 以上の群で水様便及び軟便、2000 mg/kg 群で粘液便、便の減少、腹部膨満、眼瞼下垂等が認められた。ラットに本薬 0 (溶媒¹⁹)、250、500、1000 及び 2000 mg/kg を単回経口投与した試験では、250 mg/kg 以上の群で便の異常 (便減少/無便、粘液便、水様便及び軟便等)、1000 mg/kg 以上の群で体重減少、2000 mg/kg 群で腹部膨満、円背位、立毛及び活動性低下等が認められた。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が、イヌを用いた反復経口投与毒性試験における初回投与後に、嘔吐及び便の異常 (軟便、水様便、粘液便、無便) が認められた。単回経口投与による概略の致死量は、マウスで 2000 mg/kg 超、ラットで 2000 mg/kg 超 (雄) 及び 2000 mg/kg (雌) と判断されている。他の投与経路については、マウス及びラットを用いた単回腹腔内投与毒性試験が実施され、単回腹腔内投与による概略の致死量は、マウスで 500 mg/kg 超、ラットで 250 mg/kg (雄) 及び 500 mg/kg 超 (雌) と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

ICR マウス (13 週間)、SD ラット (2 週間、13 週間、6 ヶ月間) 及びビーグル犬 (2 週間、13 週間、12 ヶ月間) を用いた反復経口投与毒性試験が実施された。主な標的臓器は、腎臓 (間質及び腎盂の鉍質沈着、尿細管変性、尿細管拡張、移行上皮過形成、血中尿素窒素 (以下、「BUN」) の増加、尿中 N-アセチルグルコサミニダーゼ (以下、「NAG」) 排泄量の増加)、骨 (過骨症)、胃 (びらん)、肝臓 (血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加) であった。なお、マウス (13 週間)、ラット (6 ヶ月間) 及びイヌ (12 ヶ月間) の無毒性量 (マウス: 100 mg/kg/日、ラット: 4 mg/kg/日、イヌ: 100 mg/kg/日) における曝露量は、日本人 2 型糖尿病患者に臨床推奨用量 (1 回 100 mg、1 日 1 回) 投与時の血漿中本薬未変化体濃度の曝露量 (AUC_{0-24h} : 6635 ng·h/mL⁵⁵) と比較して、マウスで

⁵⁴ カナグリフロジン水和物の用量で記載されている (カナグリフロジンとしての用量は、経口投与では 245、490、980、1960 mg/kg、腹腔内投与では 61.2、122、245、490 mg/kg)。

⁵⁵ 日本人 2 型糖尿病患者に本薬 100 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの投与 14 日目の血漿中本薬未変化体濃度の AUC_{0-24h} (TA-7284-02 試験)

約 35.4 倍（雄）又は約 53.4 倍（雌）、ラットで約 2.1 倍（雄）又は約 3.3 倍（雌）、イヌで約 79.7 倍（雄）又は約 75.8 倍（雌）である。

1) マウスを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

雌雄 ICR マウスに本薬 0 (溶媒¹⁹)、30、100 及び 300 mg/kg/日⁵⁶が 1 日 1 回 13 週間経口投与され、300 mg/kg/日群の雄 (1/10 例) が一般状態の悪化 (低体温、活動性低下、軟便、直腸脱、腹部膨満等) により切迫殺された。100 mg/kg/日群で肝臓重量の増加、300 mg/kg/日群で体重増加量の増加、便の異常 (軟便、便減少)、血中 ALT 及び BUN の増加、腎臓重量の増加、盲腸における拡張等が認められた。無毒性量は、100 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットを用いた 2 週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¹⁹)、3、20 及び 150 mg/kg/日⁵⁷が 1 日 1 回 2 週間経口投与され、3 mg/kg/日以上群で胃のびらん、腎臓重量の増加、血中 ALT の増加、20 mg/kg/日以上群で血中 AST 及び BUN の増加、血中カルシウムの減少、150 mg/kg/日群で体重増加量の減少、血小板数の減少、網状赤血球数の増加、尿中カルシウム排泄量の増加、尿 pH の低下、胸腺重量の減少、盲腸の拡張、骨 (膝関節) における過骨症等が認められた。なお、血中 AST、ALT 及び BUN の増加、並びに腎臓重量の増加については、肝臓及び腎臓における病理組織学的変化や腎機能への影響が認められないこと、また、胃のびらんについては本薬投与による低血糖と剖検前の絶食により発現したこと (4.2.3.7.3-1) から、いずれも毒性学的意義は低いと判断された。無毒性量は、20 mg/kg/日と判断されている。

3) ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒¹⁹)、4、20 及び 100 mg/kg/日⁵⁸が 1 日 1 回 13 週間経口投与され、4 mg/kg/日以上群で血中 ALT、AST 及び BUN の増加、尿中 γ グルタミルトランスフェラーゼ (以下、「 γ -GTP」) 及びカルシウム排泄量の増加、胃のびらん、腎臓重量の増加、間質及び腎盂の鉍質沈着、20 mg/kg/日以上群で体重増加量の減少、尿中 NAG 及びリン排泄量の増加、尿 pH の低下、血中 1,25-ジヒドロキシビタミン D (以下、「1,25(OH)₂D」) 及びオステオカルシンの減少、肝臓及び副腎重量の増加、20 mg/kg/日以上群の雄及び 100 mg/kg/日群の雌で胸骨における過骨症、骨髄における造血細胞の増加、100 mg/kg/日群で赤血球パラメータ (赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度) の減少、血中 25-ヒドロキシビタミン D (以下、「25(OH)D」) 及び副甲状腺ホルモン (以下、「PTH」) の減少、尿中デオキシピリジノリンのクレアチニン比 (以下、「尿中 DPD/Cre」) の減少、脛骨における海綿骨量の増加及び類骨面の減少等が認められた。4 及び 20 mg/kg/日群で認められた過骨症以外の所見のうち、尿中パラメータの増加は本薬の薬理作用に起因する変化と考えられ、その他の変化についても、病理組織学的変化及び腎機能への影響の検討結果、胃のびらんに関する機序検討試験結果 (4.2.3.7.3-1) を踏まえ、毒性学的意義は低いと判断された。なお、8 週間の休薬により、骨髄における造血細胞の増加及び腎臓における間質の鉍質沈着以外の所見には回復性が認められた。無毒性量は、雄で 4 mg/kg/日、雌で 20 mg/kg/日と判断されている。

⁵⁶ カナグリフロジン水和物の用量で記載されている (カナグリフロジンとしての用量は、29.4、98.0 及び 294 mg/kg/日)。

⁵⁷ カナグリフロジン水和物の用量で記載されている (カナグリフロジンとしての用量は、2.94、19.6 及び 147 mg/kg/日)。

⁵⁸ カナグリフロジン水和物の用量で記載されている (カナグリフロジンとしての用量は、3.92、19.6 及び 98.0 mg/kg/日)。

4) ラットを用いた6ヵ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

雌雄SDラットに本薬0(溶媒¹⁹)、4、20及び100 mg/kg/日が1日1回6ヵ月間経口投与され、4 mg/kg/日以上で体重増加量の減少、血中ALT、AST、アルカリホスファターゼ(以下、「ALP」)及びBUNの増加、尿中カルシウム及びリン排泄量の増加、尿pHの低下、腎臓重量の増加、尿細管拡張、20 mg/kg/日以上で単球数及び好酸球数の減少、血中1,25(OH)₂D、PTH及びオステオカルシンの減少、腎臓の腫大、腎盂拡張、膀胱の拡張、膝関節における過骨症、100 mg/kg/日群で軟便、赤血球数、白血球数及びリンパ球数の減少、尿沈渣における不定形物の増加、血中25(OH)Dの減少、尿中DPD/Creの減少、肝臓及び副腎重量の増加、胸腺重量の減少、腎臓における腎盂結石、移行上皮過形成、胸骨における過骨症、大腿骨における骨面積、骨塩量及び骨強度の低下等が認められた。無毒性量は、4 mg/kg/日と判断されている。

5) イヌを用いた2週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-7)

雌雄ビーグル犬に本薬0(溶媒¹⁹)、4、40及び400 mg/kg/日⁵⁹が1日1回2週間経口投与され、4 mg/kg/日以上で体重増加量の減少、40 mg/kg/日以上で便の異常(軟便、水様便、粘液便等)、尿中カルシウム排泄量の増加等が認められた。本薬群で認められた変化は、薬理作用に起因する変化又は病理組織学的所見を伴わない変化とされ、毒性学的意義は低いと判断された。無毒性量は、400 mg/kg/日と判断されている。

6) イヌを用いた13週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-8)

雌雄ビーグル犬に本薬0(溶媒¹⁹)、4、30及び200 mg/kg/日が1日1回13週間経口投与され、200 mg/kg/日群で一般状態の悪化(活動性低下、脱水、血便、紅斑)が認められたため、同群の雄では投与9日目、雌では投与8日目から100 mg/kg/日に減量された(以下、「200/100 mg/kg/日」)⁶⁰。その結果、4 mg/kg/日以上で尿中カルシウム、 γ -GTP及びNAG排泄量の増加、200/100 mg/kg/日群で白血球数の増加、血中AST及びBUNの増加、腎臓重量の増加、尿細管の再生・変性、尿細管拡張等が認められた。4 mg/kg/日群で認められた所見は、病理組織学的所見に影響が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。なお、4週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、30 mg/kg/日と判断されている。

7) イヌを用いた12ヵ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-9)

雌雄ビーグル犬に本薬0(溶媒¹⁹)、4、30及び100 mg/kg/日が1日1回12ヵ月間経口投与され、4 mg/kg/日以上で尿中NAG排泄量の増加、下垂体重量の増加、大腿骨の骨密度の減少、100 mg/kg/日群でALP及び骨型アルカリホスファターゼの増加、尿中カルシウム排泄量の増加等が認められた。4 mg/kg/日以上で認められた所見については、骨強度、骨形態、病理組織学的所見に影響が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。無毒性量は、100 mg/kg/日と判断されている。

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

⁵⁹ カナグリフロジン水和物の用量で記載されている(カナグリフロジンとしての用量は、3.92、39.2及び392 mg/kg/日)。

⁶⁰ カナグリフロジン水和物の用量で記載されている(カナグリフロジンとしての用量は、3.92、29.4及び196/98.0 mg/kg/日)。

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験(4.2.3.3.1-1)、マウスリンフォーマ(L5178Y/*tk*⁺細胞)を用いた遺伝子突然変異試験(4.2.3.3.1-2)、*in vivo* 試験としてラット骨髄細胞を用いた小核試験(4.2.3.3.2-1)、ラット肝細胞を用いたコメットアッセイ(4.2.3.3.2-2)が実施された。細菌を用いた復帰突然変異試験及び*in vivo* 試験について、結果は陰性と判定されたが、マウスリンフォーマを用いた遺伝子突然変異試験では代謝活性化系(S9)存在下の3時間処理において変異コロニーの増加が認められた。マウスリンフォーマを用いた遺伝子突然変異試験における変異コロニーの増加は、本薬が析出する濃度(30 µg/mL)でのみ認められていることから非生理的条件下で生じた非特異的な反応と考えられること、他の*in vitro* 及び*in vivo* 試験ではいずれも陰性であったことを踏まえ、本薬の遺伝毒性は陰性と判断された。

(4) がん原性試験

マウス及びラットを用いた2年間反復経口投与試験が実施され、ラットでは副腎に褐色細胞腫、腎臓に尿細管腫瘍(尿細管腺腫及び尿細管がん)、精巣間細胞腫が認められた。非発がん量は、褐色細胞腫及び尿細管腫瘍について30 mg/kg/日、精巣間細胞腫について10 mg/kg/日未満と判断されている。

1) マウスを用いたがん原性試験(4.2.3.4.1-1)

雌雄ICRマウスに本薬0(溶媒¹⁹)、10、30及び100 mg/kg/日を1日1回2年間経口投与したとき、本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかったことから、マウスにおいて本薬はがん原性を示さないと判断された。なお、非腫瘍性病変として、腎臓に腎盂拡張及び水腎症、尿管及び膀胱に拡張、陰茎及び周辺組織に細菌塊が認められた。

2) ラットを用いたがん原性試験(4.2.3.4.1-2)

雌雄SDラットに本薬0(溶媒¹⁹)、10、30及び100 mg/kg/日が1日1回2年間経口投与され、10 mg/kg/日以上群で精巣間細胞腫(良性)(雄:1/65例(溶媒投与群)、8/65例(10 mg/kg/日群)、20/64例(30 mg/kg/日群)及び24/65例(100 mg/kg/日群)、以下同順)、100 mg/kg/日群で副腎に良性褐色細胞腫(雄:4/65、4/64、7/64及び26/65例、雌:2/65、1/63、3/62及び7/64例)及び悪性褐色細胞腫(雄:0/65、0/64、1/64及び2/65例)、腎臓に好塩基性の尿細管腺腫(雄:0/65、0/65、0/64及び8/65例、雌:0/65、0/64、0/65及び7/65例)及び尿細管がん(雄:0/65、0/65、0/64及び4/65例、雌:0/65、0/64、0/65及び2/65例)の発生頻度の増加が認められた。非腫瘍性病変として、腎臓に慢性進行性腎症、鉍質沈着、移行上皮過形成、嚢胞、腎盂拡張、尿細管肥大及び尿細管過形成、膀胱に炎症及び移行上皮過形成、尿管に炎症、結石及び移行上皮過形成、副腎に髓質過形成、精巣に間細胞過形成、前立腺、精囊及び凝固腺に萎縮、胸骨及び膝関節に過骨症、その他として大動脈、肺、胃、心臓及び腸間膜リンパ節に鉍質沈着等が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雄に精子運動性の低下、雌に着床数及び生存胚数の減少が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

では、中足骨の未骨化、痕跡状過剰肋骨の発生頻度の増加が認められた。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、F₁ 出生児に体重増加量の減少が認められた。なお、胚・胎児発生に関する試験の無毒性量（ラット：100 mg/kg/日、ウサギ：160 mg/kg/日）における曝露量（AUC）は、日本人2型糖尿病患者に臨床推奨用量（1回100 mg、1日1回）を投与したときの血漿中本薬未変化体濃度の曝露量（AUC_{0-24 h}：6635 ng・h/mL⁵⁵）の約76.5倍（ラット）及び約73.3倍（ウサギ）である。

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

雌雄SDラットに雄は交配4週間前から雌の受胎確認まで、雌は交配2週間前から妊娠7日まで本薬0（溶媒¹⁹）、4、20及び100 mg/kg/日が1日1回経口投与され、100 mg/kg/日群の雄で体重増加量の減少、結腸及び盲腸の膨満、雌で軟便が認められた。生殖能に対する影響として、100 mg/kg/日群の雄で精子運動性の低下、雌で妊娠黄体数、着床数及び生存胚数の減少がみられたが、施設背景値並びに性周期、交尾所要日数、交尾率、受胎率、吸収胚数及び着床前・着床後死亡率への影響を踏まえ、毒性学的意義は低いと判断された。無毒性量は、親動物の一般毒性について雄で20 mg/kg/日、雌で100 mg/kg/日、生殖能について雌雄ともに100 mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットを用いた試験（4.2.3.5.2-2）

妊娠SDラットに妊娠6～17日まで本薬0（溶媒¹⁹）、10、30及び100 mg/kg/日⁶¹が1日1回経口投与され、母動物では30 mg/kg/日以上群で体重増加量の減少が認められた。胎児では100 mg/kg/日群で骨格異常（中足骨の未骨化、痕跡状過剰肋骨）の発生頻度の増加が認められたが、当該所見は母体毒性（体重増加量の減少）に関連した二次的な変化と考えられること⁶²、また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-2）において機能発達に影響がみられなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。無毒性量は、母動物について10 mg/kg/日、胚・胎児発生について100 mg/kg/日と判断されている。

② ウサギを用いた試験（4.2.3.5.2-5）

妊娠NZWウサギに妊娠6～19日まで本薬0（溶媒¹⁹）、10、40及び160 mg/kg/日⁶³が1日1回経口投与され、母動物では160 mg/kg/日群の1例が著しい体重減少により切迫殺され、同群の生存例（19例）で早産、摂餌量及び体重増加量の減少、赤色の膣分泌物が認められた。胚・胎児では、死亡、発育抑制及び催奇形性は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性について40 mg/kg/日、胚・胎児発生について160 mg/kg/日と判断されている。

3) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-2）

妊娠SDラットに妊娠6日から分娩後20日まで本薬0（溶媒¹⁹）、10、30及び100 mg/kg/日が1日1回経口投与され、母動物では30 mg/kg/日以上群で便の異常（淡色便、軟便）、体重増加量の減少、100 mg/kg/日群で消化管拡張が認められた。F₁ 出生児では30 mg/kg/日以上群で体重増加量の減少が認められた。100 mg/kg/日群のF₁ 出生児で空中正向反射の獲得遅延、性成熟の遅延、黄

⁶¹ カナグリフロジン水和物の用量で記載されている（カナグリフロジンとしての用量は、9.80、29.4及び98.0 mg/kg/日）。

⁶² Carney EW & Kimmel CA, *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2007; 80: 473-96、Khera KS, *Teratology*, 1985; 31: 129-53

⁶³ カナグリフロジン水和物の用量で記載されている（カナグリフロジンとしての用量は、9.80、39.2及び157 mg/kg/日）。

体数及び着床数の減少、着床前死亡率の増加がみられたが、いずれも F₁ 出生児の低体重に起因した二次的な変化と判断された。無毒性量は、母動物及び F₁ 出生児の発育について 10 mg/kg/日、F₁ 出生児の機能発達及び生殖能について 100 mg/kg/日と判断されている。

4) 幼若ラットを用いた試験 (4.2.3.5.4-1)

雌雄 SD 幼若ラット (生後 21 日) に本薬 0 (溶媒¹⁹)、4、20、65 及び 100 mg/kg/日が 1 日 1 回 10 週間経口投与され、4 mg/kg/日以上で体重増加量の減少、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度) の減少、血中 ALT、AST 及び BUN の増加、尿中 γ -GTP 排泄量の増加、腎臓及び肝臓重量の増加、胸骨及び膝関節における過骨症、尿細管拡張、腎盂拡張、20 mg/kg/日以上で血中クレアチンキナーゼの増加、副腎重量の増加、尺骨長の短縮、65 mg/kg/日以上で脾臓重量の増加、100 mg/kg/日の群で APTT の減少、前立腺重量の減少等が認められた。なお、本試験で認められた腎臓の形態学的変化には完全な回復性が確認されていないこと、及びラットでは胎盤・胎児への移行及び乳汁への排泄が認められること (4.2.2.3-5) を踏まえると、ヒトで発達時期にある腎臓⁶⁴が本薬に曝露された場合のリスクは否定できないことから、幼若動物での腎臓の発達時期に相当する妊娠期間での影響について添付文書で注意喚起する旨を申請者は説明している。無毒性量は、4 mg/kg/日と判断されている。

(6) その他の毒性試験

毒性発現の機序に関する試験 (胃のびらんに関する機序検討試験、過骨症の機序検討試験、腫瘍発生の機序検討試験)、光毒性試験及び光遺伝毒性試験が実施された。

1) 胃のびらんに関する機序検討試験 (4.2.3.7.3-1 : 参考資料)

反復経口投与毒性試験で認められた胃のびらんの発現機序を検討するため、雄性 SD ラットに本薬 0 (溶媒¹⁹)、20 及び 150 mg/kg/日⁶⁵を 1 日 1 回 2 週間経口投与し、剖検前の絶食、麻酔下での採血、又はその両方の処置が胃粘膜に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬群では絶食した場合にのみ胃のびらんが認められたことから、胃のびらんは投与による低血糖及び絶食が原因で発現したと判断された。

2) 過骨症の機序検討試験

ラットを用いた反復経口投与毒性試験で認められた過骨症について、週齢並びにカルシウムの吸収及び排泄に関する試験が実施された。

① ラットを用いた週齢に関する検討 (4.2.3.7.3-3 : 参考資料)

8週齢 (骨代謝が活発な成長期) 又は 6ヵ月齢 (成長が終了する時期) の雌性 SD ラットに、本薬 0 (溶媒¹⁹) 及び 150 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間経口投与したとき、投与 5 日目に 150 mg/kg/日群で死亡 (1/10 例) が認められたことから、投与 6 日目から同群の用量が 100 mg/kg/日に減量された。骨代謝関連マーカーへの影響として、8週齢のラットで血中 1,25(OH)₂D、25(OH)D、PTH、インスリン、オステオカルシン、I 型プロコラーゲン N-プロペプチド (以下、「PINP」) 及び尿中 DPD/Cre

⁶⁴ ラットでは腎臓の発達が生後約 6 週齢まで継続するが、ヒトでは妊娠 35 週に子宮内で完了することが知られている (Zoetis T, *et al.*, *Birth Defects Res (part B)*, 2003; 68:111-20)。

⁶⁵ カナグリフロジン水和物の用量で記載されている (カナグリフロジンとしての用量は、19.6 及び 147 mg/kg/日)。

の減少、6ヵ月齢のラットで血中25(OH)D、PTH、インスリン、オステオカルシン、PINP 及びカルシトニンの減少が認められた。また、8週齢のラットにのみ過骨症（大腿骨、胸骨）が認められたが、骨形態計測の結果から石灰化過程に異常はないと判断された。

② ラットを用いたカルシウムの吸収及び排泄に関する検討（4.2.3.7.3-4：参考資料）

雄性 SD ラットに本薬0（溶媒¹⁹）及び100 mg/kg/日を1日1回2週間経口投与し、投与初日及び投与14日目には放射性塩化カルシウム（⁴⁵CaCl₂）が本薬と同時に経口投与された。その結果、本薬群で血中カルシウム及び尿中カルシウム排泄量の増加が認められたことから、本薬は消化管からのカルシウム吸収及び尿中へのカルシウム排泄を促進すると判断された。

3) 腫瘍発生の機序検討試験

ラットを用いたがん原性試験において、副腎に褐色細胞腫、腎臓に尿細管腺腫及び尿細管がん、精巣に間細胞腫が認められたことから、当該腫瘍の発生機序を検討するため、カルシウム及びホルモンのインバランスに関する試験が実施された。

① フルクトース含有飼料給餌ラットを用いた6ヵ月間反復経口投与試験（4.2.3.7.3-9）

本薬投与によるカルシウムのインバランスと SGLT1阻害による消化管からのグルコース吸収不全との関連性を検討するため、雄性 SD ラットに標準飼料又はフルクトース含有飼料⁶⁶の給餌下で、本薬0（溶媒¹⁹）、65及び100 mg/kg/日が1日1回6ヵ月間経口投与された。標準飼料条件下では、本薬群で尿中カルシウム排泄量の増加、尿沈渣における酵母及び不定形物の増加、血中 PTH の減少、胸骨及び膝関節骨における過骨症、副腎髄質におけるブロムデオキシウリジン（以下、「BrdU」）陽性細胞数の増加、腎臓における尿細管上皮の腫大/空胞化、脱落、BrdU 陽性細胞数及び腎傷害分子-1（以下、「KIM-1」）陽性領域の増加が認められたが、フルクトース含有飼料条件下ではいずれの所見も抑制された。これらの結果から、飼料中のグルコース/ガラクトースをフルクトースに置換することで、グルコース吸収不全に起因する消化管からのカルシウム吸収が是正され、カルシウムのインバランスに伴う副腎髄質の細胞増殖、腎尿細管の傷害及び細胞増殖が抑制されると判断された。

② 低カルシウム飼料給餌ラットを用いた6ヵ月間反復経口投与試験（4.2.3.7.3-10）

カルシウムのインバランスに関する機序を検討するため、雄性 SD ラットに標準飼料又は低カルシウム飼料⁶⁷の給餌下で、本薬0（溶媒¹⁹）及び100 mg/kg/日が1日1回6ヵ月間経口投与された。標準飼料条件下と比較して低カルシウム飼料条件下では、本薬群で尿中カルシウム排泄量が減少し、胸骨及び膝関節骨における過骨症は抑制されたが、腎臓における尿細管上皮の腫大/空胞化、脱落、BrdU 陽性細胞数及び KIM-1陽性領域の増加は抑制されなかった。

③ ラットを用いた2週間反復経口投与試験（4.2.3.7.3-11、4.2.3.7.3-12：参考資料）

カルシウムのインバランスに関する機序を検討するため、雄性 SD ラットに本薬0（溶媒¹⁹）及び100 mg/kg/日が1日1回2週間経口投与され、腸管内 pH 及びグルコース吸収への影響を検討する試験が実施された。本薬群では腸管内におけるグルコース量の増加、pH の低下及びグルコース吸収の抑制が認められた。腸管内の pH 低下により、カルシウムの溶解性及び吸収が増加するとの

⁶⁶ 標準飼料中のグルコース/ガラクトースを40%フルクトースに置換した飼料

⁶⁷ 0.1%カルシウム濃度飼料

報告⁶⁸から、ラットでは本薬投与によりグルコースの吸収不全によって腸管内で異常発酵が生じ、腸管内 pH の低下に伴い腸管からのカルシウム吸収が増加したと申請者は判断している。

④ ラットを用いた7ヵ月間反復経口投与試験 (4.2.3.7.3-13)

視床下部-下垂体-精巣系におけるホルモンのインバランスにより発生するラットの精巣間細胞腫は、ヒトへの外挿性が低いと報告されている⁶⁹ことから、雄性 SD ラットに本薬0 (溶媒¹⁹) 及び100 mg/kg/日を1日1回7ヵ月間経口投与し、血中のテストステロン及び黄体形成ホルモン (以下、「LH」) が測定された。その結果、本薬群では血中 LH の増加が認められたことから、ラットを用いたがん原性試験における精巣間細胞腫は、血中 LH の増加を介した二次的影響 (ホルモンのインバランス) により発生したと判断された。

4) 不純物の毒性試験 (4.2.3.7.6-1 : 参考資料)

原薬及び製剤における不純物の含量は、いずれも「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成14年12月16日 医薬審発第1216001号 (ICH Q3A ガイドライン)) 及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成15年6月24日 医薬審発第0624001号 (ICH Q3B ガイドライン)) で規定された「安全性確認の必要な閾値」未満であったが、不純物 [REDACTED] が本薬の過酸化体であり、*in silico* 毒性評価で当該不純物のヒドロペルオキシド部分に変異原性に関する構造アラートを示したことから、当該不純物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。その結果、S9 存在下及び非存在下において復帰変異コロニー数の増加が認められ、当該不純物の遺伝子突然変異誘発性は陽性と判断された。

5) 光毒性試験

① *In vitro* 光毒性試験 (4.2.3.7.7-3 : 参考資料)

Balb/c3T3マウス線維芽細胞を用いた本薬のニュートラルレッド取り込み試験が実施され、本薬は光毒性を有する可能性があるとして判断された。

② *In vivo* 光毒性試験 (4.2.3.7.7-4)

雌雄 LE ラットに本薬0 (溶媒¹⁹)、5、50及び500 mg/kg を単回経口投与後、約30分間光照射 (紅斑を惹起する UV 量の1/2) する試験が実施され、50 mg/kg 以上の群で紅斑、500 mg/kg 群で浮腫が認められた。光毒性に関する無毒性量は、5 mg/kg と判断されている。

6) 光遺伝毒性試験 (4.2.3.7.7-5)

細菌を用いた光復帰突然変異試験が実施された結果、UV 照射により復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、以下の(1)～(6)について検討を行い、毒性学的観点からヒトへの安全性上の懸念は低いと考え、申請者の回答を了承した。ただし、本薬の腎臓への影響、腫瘍発生、骨への影響及び尿路

⁶⁸ Ammann P, et al., *J Nutr*, 1988; 118: 793-5, Kishino E, et al., *Biosci Biotechnol Biochem*, 2006; 70: 1485-8

⁶⁹ Clegg ED, et al., *Reprod Toxicol*, 1997; 11: 107-21, Alison RH, et al., *Toxicol Pathol*, 1994; 22: 179-86, Cook JC, et al., *Crit Rev Toxicol*, 1999; 29: 169-261

感染症のリスクについては、臨床の項で引き続き検討したいと考える（「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について」の項を参照）」

(1) 腎臓への影響について

機構は、反復投与毒性試験で認められた尿中 NAG 排泄量の増加の毒性学的意義を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。尿中 NAG 排泄量の増加は、腎尿細管が傷害された際に認められる。浸透圧利尿により尿量の増加を惹起するエリスリトールでは、ラットを用いた亜急性毒性試験（13 週間混餌投与毒性試験）及び慢性毒性試験（104 週間混餌投与毒性試験）において、尿中 NAG 排泄量の増加が認められるものの、腎臓に病理組織学的変化は惹起されていないことから、エリスリトールによる尿中 NAG 排泄量の増加は、腎尿細管の傷害に起因するものではなく、尿量の増加に伴う二次的な変化と報告されている⁷⁰。また、ラットにおいて尿量の増加により尿中 NAG 排泄量の増加が惹起されるとの報告もある⁷¹。本薬のフルクトース含有飼料給餌ラットを用いた 6 ヶ月間反復経口投与試験（4.2.3.7.3-9）では、標準飼料の給餌下でみられた本薬による腎尿細管への影響（尿細管上皮細胞の腫大/空胞化及び脱落）が、飼料中のグルコース/ガラクトースをフルクトースに置換することで抑制されたが、フルクトース含有飼料摂取群においても本薬による尿量及び尿中 NAG 排泄量の増加は認められており、標準飼料摂取群との間に差は認められなかった。以上を踏まえると、本薬による尿中 NAG 排泄量の増加は尿細管上皮の傷害を反映したのではなく、尿量の増加に伴う変化である可能性が高く、毒性学的意義は低いと考える。

機構は、イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験において尿細管の変性が認められたことから、本薬の尿中グルコース排泄促進作用によるヒトの腎における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。当該試験の 200/100 mg/kg/日群（雌）において腎臓に病理組織学的変化（尿細管の再生・変性、尿細管拡張）がみられ、BUN 及び尿中タンパク排泄量の増加が認められたことから、本薬投与により軽度な腎障害が発現したと考える。同群では 200 mg/kg/日を投与している期間中に一般状態の悪化が認められたことから、最大耐量又はそれに近い用量で腎障害が発現したと考える。一方、イヌを用いた 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験では、本薬が 100 mg/kg/日の用量まで投与され、本薬群で尿量、尿中グルコース及び NAG 排泄量の増加が認められたが、BUN、尿中タンパク排泄量及び病理組織学的所見に変化は認められなかった。したがって、尿中グルコース排泄促進作用はイヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験における腎臓の病理組織学的変化に直接関与していないと考える。なお、イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量（30 mg/kg/日）における曝露量は、日本人 2 型糖尿病患者に臨床推奨用量投与時の血漿中本薬未変化体濃度の曝露量（AUC_{0-24h}: 6635 ng・h/mL⁵⁵）と比較して約 40 倍の安全域があると考えられる。また、SGLT2 遺伝子変異を有する家族性腎性糖尿患者において 20 年以上にわたり腎機能検査値が調査され、クレアチニンクリアランス、尿中アルブミン及びタンパクへの影響は認められなかったことが報告されている⁷²ことから、ヒトにおいて本薬の尿中グルコース排泄促進作用により腎障害が惹起される可能性は低いと考える。

⁷⁰ Til HP, et al., *Regul Toxicol Pharmacol*, 1996; 24: S221-31、Lina BA, et al., *Regul Toxicol Pharmacol*, 1996; 24: S264-79

⁷¹ Bomhard E, et al., *Eur J Clin Chem Biochem*, 1991; 29: 775-82

⁷² Scholl-Bürgi S, et al., *Nephrol Dial Transplant*, 2004; 19: 2394-6、Francis J, et al., *Nephrol Dial Transplant*, 2004; 19: 2893-5、Santer R, et al., *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14: 2873-82

(2) がん原性について

機構は、ラットを用いたがん原性試験における腎尿管腫瘍（尿管腺腫及び尿管がん）の発生頻度の増加について、カルシウムのインバランスに起因すると仮定した場合のヒトにおける安全性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。マウスを用いたがん原性試験では、ラットを用いた毒性試験で認められた顕著なカルシウムのインバランスは認められず、尿管腫瘍も惹起されなかった。また、国内外の臨床試験では血中及び尿中カルシウムのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してわずかであり、臨床的意義は認められなかった。したがって、ラットを用いた毒性試験で認められたカルシウムのインバランスはラット特有の変化と考える。また、国内の臨床試験において腎癌に関する有害事象は認められず、海外臨床試験でも腎癌に関する有害事象の発現割合について本薬群と対照群で大きな違いは認められていない。

機構は、ラットを用いた毒性試験で認められた腎臓、尿管及び膀胱における結石、並びに移行上皮過形成の毒性学的意義を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬のラットを用いた6ヵ月間反復経口投与毒性試験及びがん原性試験において、下部尿路（腎盂、尿管、膀胱）に認められた結石及び移行上皮過形成は、尿量の増加、尿 pH の低下、尿中カルシウム、リン及びナトリウム等の排泄量の増加が長期間にわたり複数関与することで惹起されたと考える。非遺伝毒性メカニズムによる膀胱の増殖性変化は、ラット以外の動物種では認められないと報告されており⁷³、本薬を投与したマウス及びイヌでは当該変化は認められていない。また、国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²において、腎臓、尿管及び膀胱の結石はみられず、国内第 II/III 相試験の統合解析⁵³では 100 mg 群で尿管結石 1 例 (0.1%)、腎結石症 1 例 (0.1%) が認められたのみであった。海外のプラセボ対照試験の統合解析 (DS1)⁴⁵において、腎、膀胱及び尿路の結石に関する有害事象はプラセボ群で腎結石症が 1 例 (0.2%)、本剤 100 mg 群で尿管結石が 1 例 (0.1%) 認められたのみであった。海外臨床試験の広範データセットの統合解析 (DS3)⁷⁴においても、腎結石症の発現割合が全対照群 0.3% (11/3262 例)、本剤 100 mg 群 0.5% (15/3092 例)、本剤 300 mg 群 0.2% (5/3085 例)、尿管結石については全対照群 1 例 (0.03%)、本剤 100 mg 群 2 例 (0.06%)、尿路結石については本剤 100mg 群 1 例 (0.03%) に認められたのみであった。いずれの統合解析においても腎、膀胱及び尿路の結石に関する有害事象の発現割合は低く、プラセボ群又は全対照群と比較して本剤群での発現割合の増加は認められなかった。したがって、ラットの下部尿路に認められた所見はヒトへの外挿性が低く、毒性学的意義は低いと考える。

(3) 不純物の遺伝毒性について

機構は、復帰突然変異試験において本剤に含まれる不純物である過酸化体（不純物 [REDACTED]）が陽性を示したことから、ヒトにおける安全性について説明するよう求めた。

⁷³ Anderson RL, *Mutat Res*, 1991; 248: 261-70

⁷⁴ 2 型糖尿病患者を対象とした海外の全実薬又はプラセボ対照試験 8 試験 (DIA3002 (メトホルミン+SU との併用療法)、DIA3004 (中等度腎機能障害患者を対象とした試験)、DIA3005 (単独療法)、DIA3006 (メトホルミンとの併用療法)、DIA3008 (心血管疾患の既往又は心血管リスクの高い患者を対象とした試験、2011 年 9 月 15 日までの集計)、DIA3009 (メトホルミンとの併用療法)、DIA3010 (高齢 (55 歳以上 80 歳以下) の患者を対象とした試験) 及び DIA3012 試験 (メトホルミン+ピオグリタゾンとの併用療法)) の 26 週間又は 52 週間 (DIA3009 試験のみ) の統合解析

申請者は、以下のように回答した。本薬と過酸化体の化学構造上の相違点はヒドロペルオキシド基の有無であり、本薬の復帰突然変異試験が陰性であること、及び DEREK Nexus による過酸化体の構造アラートがヒドロペルオキシド部分にあることを踏まえると、過酸化体の復帰突然変異試験における陽性結果はヒドロペルオキシド構造に起因するものと考えられる。ヒドロペルオキシド構造を有する既知化合物の復帰突然変異試験成績を調査したところ、復帰突然変異試験において陽性となる菌株 (TA100 及び TA98) が類似していること、復帰変異コロニー数の増加が陰性対照値の 2~4 倍程度に留まることから、脂質ヒドロペルオキシド類と過酸化体の復帰突然変異試験成績は類似していると考えられる。脂質ヒドロペルオキシドの 1 日あたりの経口摂取量は、米国での 1 日あたりの脂質摂取量 (50 g/日) 及び脂質中に含まれるヒドロペルオキシド量 (2.665 mmol/kg) から約 0.13 mmol/日と推定される。当該摂取量に安全係数 () を乗じた (過酸化体 に相当) であればヒトでのヒドロペルオキシド摂取量として安全な量と考えられることから、製剤の規格値「以下」から算出される過酸化体の 1 日最大摂取量 () は十分に低いと考える。また、本薬のがん原性試験では、上記の 1 日最大摂取量を上回る過酸化体が投与されたが、マウスでは腫瘍の発生頻度の増加は認められず、ラットでは副腎褐色細胞腫、腎尿細管腫瘍、精巣間細胞腫が認められたものの、いずれもラット特異的に腫瘍を発生させる機序が存在すると考えられることから、過酸化体に起因する可能性は低いと考える。以上を踏まえると、本剤に含まれる当該不純物による遺伝毒性がヒトにおいて問題となる可能性は低いと考える。なお、製剤の規格値を「以下」と設定しても安全性上の懸念は小さいと考えるが、リスク最小化等の観点から「以下」に変更する (規格値の妥当性については、「2.品質に関する資料<審査の概略> (1) 原薬及び製剤における過酸化体の管理について」の項を参照)。

(4) 骨への影響について

機構は、ラットを用いた反復経口投与毒性試験で認められた過骨症に関連して、げっ歯類と非げっ歯類における骨の生理に関する種差が本薬の安全性評価に影響する可能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。ヒトとげっ歯類では骨代謝様式 (リモデリングの有無) に種差が認められるものの、骨組織の基本構造、骨形成、骨吸収に関与する細胞及び骨代謝の調節機構は同様と考えられていること、過骨症がラットのみで発現したことから、本薬の骨への影響について主にラットを用いて評価した。ラットを用いた過骨症の機序検討試験結果から、本薬投与によりラットではカルシウムのインバランスが惹起され、カルシウムの恒常性を維持するために骨代謝が低下したと考える。一方、マウスでは、ラットと比較して約 8~9 倍の曝露量 (AUC) においても過骨症は認められず、ヒトと同様の骨代謝様式 (リモデリング) を示すイヌを用いた 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験においても骨に毒性学的意義のある変化は認められなかった。

機構は、イヌを用いた 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験で骨代謝関連マーカー (血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 及び尿中 DPD/Cre) 及び骨密度の減少が認められたことから、ヒトにおける安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該試験の 30 mg/kg/日群以上の雄及び本薬群の雌において、投与 17 週目に血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 及び尿中 DPD/Cre の減少が認められた。しかしながら、これらの変動は試験実施施設の背景データの範囲内であり、投与 52 週目には統計学的に有意な変動は認められなかった。また、本薬群の雄では骨密度の減少がみられたが、用量相関性に乏しく、骨強度測定及び骨形態測定では本薬投与による影響は認められなかった。以上を踏まえると、イヌを用いた 12

ヵ月間反復経口投与毒性試験における骨代謝関連マーカー（血中 1,25(OH)₂D 及び尿中 DPD/Cre）及び骨密度の減少は、毒性学的意義が低い変化と考える。また、国内外の臨床試験では、骨への悪影響を示唆する所見等は認められていない。したがって、ヒトの骨に対する安全上の懸念は小さいと考える。

(5) 尿路感染症について

機構は、マウスを用いたがん原性試験において陰茎及び周辺組織に細菌塊が認められたこと、また、フルクトース含有飼料給餌ラットを用いた 6 ヶ月間反復経口投与試験において尿中に酵母が認められたことから、ヒトにおける尿路感染症のリスク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。尿中グルコース排泄量が増加することで会陰部の細菌増殖が促進され、尿路感染症のリスク因子である無症候性細菌尿が増加する可能性が報告されている⁷⁵。しかしながら、マウスを用いたがん原性試験で認められた陰茎及び周辺組織の細菌塊については、ヒトへの外挿性が低いとされるマウス泌尿器症候群に関連する所見と考えられる⁷⁶。また、フルクトース含有飼料給餌ラットを用いた 6 ヶ月間反復経口投与試験で認められた尿中の酵母については、グルコースの豊富な尿が蓄積された採尿瓶中で室内に常在する酵母が増殖した可能性が考えられる。したがって、いずれの所見もヒトにおける尿路感染症のリスクを示唆するものではないと考える。

(6) 光安全性について

機構は、本薬の光安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の非臨床試験（*in vitro* 光毒性試験（4.2.3.7.7-3）及び *in vivo* 光毒性試験（4.2.3.7.7-4））において光毒性の懸念が示唆されたことから、本薬投与後の遅発性及び即時性の光過敏性反応を検討する目的で臨床薬理試験（海外 NAP1005、DIA1011、DIA1019 及び DIA1020 試験）を実施した。その結果、本薬 1 日 1 回 300 mg 以下の投与では、通常的生活環境下では遅発性及び即時性の光過敏性反応は惹起されないことが示唆された。また、国内臨床試験（TA-7284-04、TA-7284-05 及び TA-7284-06 試験）及び海外臨床試験（DIA3002、DIA3004、DIA3005、DIA3006、DIA3008、DIA3009、DIA3010 及び DIA3012 試験）では、本薬群における光過敏性反応に関連する皮膚の有害事象の発現割合は低く、対照群との違いはほとんど認められなかった。以上を踏まえると、本薬投与によりヒトにおいて光過敏性反応が問題となる可能性は低いと考える。

4. 臨床に関する資料

臨床試験における本剤の用量はカナグリフロジンとしての用量で表記した。

(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、6 種類の製剤（懸濁剤、素錠、フィルムコーティング錠 4 種類）が使用され、臨床試験（評価資料）で使用された製剤の内訳は、表 5 のとおりであった。

⁷⁵ Chen SL, *et al.*, *J Urol*, 2009; 182: S51-6

⁷⁶ Son WC, *Toxicol Lett*, 2003; 145: 88-98

表5 臨床試験（評価資料）で使用された製剤

製剤の種類	試験番号
懸濁剤（5及び50 mg）	国内 TA-7284-01 試験
素錠（25、100、200及び300 mg）	国内 TA-7284-02 試験、国内 TA-7284-03 試験、海外 DIA1010 試験
フィルムコーティング錠 a（50、100及び300 mg）	海外 DIA3004 試験、海外 DIA3010 試験
フィルムコーティング錠 b（25及び200 mg）	国内 TA-7284-03 試験
フィルムコーティング錠 c（50、100及び200 mg）	国内 TA-7284-04 試験
フィルムコーティング錠 d（100 ^{a)} 及び200 mg）	国内 TA-7284-05 試験、国内 TA-7284-06 試験、国内 TA-7284-07 試験、国内 TA-7284-08 試験、国内 TA-7284-10 試験

a) 申請製剤

ヒト生体試料中の本薬未変化体及び代謝物⁷⁷⁾（M5及びM7）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、血漿中及び尿中の本薬未変化体の定量下限は1 ng/mL、血漿中代謝物（M5及びM7）では5 ng/mLであった。ヒト生体試料中の代謝物分析にはLC-MS/MS法が用いられた。

生物薬剤学に関する評価資料として、相対的バイオアベイラビリティ試験（TA-7284-03 試験）及び食事の影響試験（TA-7284-08 試験）、参考資料として海外製剤の相対的バイオアベイラビリティ試験（DIA1017 試験）、絶対的バイオアベイラビリティ試験（DIA1021 試験）及び海外製剤の食事の影響試験（DIA1043 試験）の成績が提出された。以下に主な試験成績を記述する。

(1) 食事の影響試験（5.3.1.1-1：TA-7284-08 試験＜2012年3月～5月＞）

日本人健康成人男性（目標被験者数20例）を対象に、本剤単回経口投与時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2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期に本剤200 mgを10時間の絶食後（空腹時投与）又は朝食10分後（食後投与）に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は14日間以上とされた。

総投与例数24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⁷⁸⁾について、空腹時投与及び食後投与における血漿中本薬未変化体のC_{max}（平均値±標準偏差、以下同様）は2026±458及び1740±435 ng/mL、AUC_{0-∞}は15316±3135及び15140±3572 ng・h/mL、t_{max}は2.2±1.2及び3.1±1.2 h、t_{1/2}は11.71±2.74及び11.70±3.35 hであった。C_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均値の比（食後/空腹時）とその90%信頼区間は、0.843 [0.790, 0.900] 及び0.977 [0.945, 1.011]であった。

安全性について、有害事象は空腹時投与の6/24例に6件、食後投与の1/24例に2件認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は空腹時投与の2/24例に2件（尿中血陽性、頭痛、各1件）認められた。有害事象により空腹時投与の1例（鼻咽頭炎）が治験を中止した。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 国内相対的バイオアベイラビリティ試験（5.3.1.2-1：TA-7284-03 試験＜2008年10月～11月＞）

日本人健康成人男性（目標被験者数20例、各群10例）を対象に、本薬の素錠及びフィルムコーティング錠を単回投与したときの薬物動態を検討するため、無作為化非盲検2群2期クロスオーバー試験が実施された。

⁷⁷⁾ 血漿中及び尿中の代謝物（M5及びM7）の定量（LC-MS/MS）では、一部のバリデーション項目のみが取得された方法（Qualified Analytical Method）も用いられ、定量下限は血漿中M5で3.75、5.00又は10.0 ng/mL、血漿中M7で3.56、5.00又は20.0 ng/mL、尿中M5で20.0又は37.5 ng/mL、尿中M7で10.0、20.0又は35.6 ng/mLであった。その他、尿中代謝物（M5及びM7）を血漿で希釈後に測定する方法も用いられた（測定範囲：100～100000 ng/mL）。

⁷⁸⁾ 食後投与における薬物動態解析対象集団は23例、そのうちt_{1/2}及びAUC_{0-∞}の薬物動態解析対象集団は22例であった。

用法・用量は、各期に 25 mg 投与群では素錠 25 mg 又はフィルムコーティング錠 b 25 mg、200 mg 投与群では素錠 200 mg 又はフィルムコーティング錠 b 200 mg を朝食 10 分前に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 14 日間以上とされた。

総投与例数 20 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比（フィルムコーティング錠/素錠）とその 90 %信頼区間は、25 mg で 0.965 [0.894, 1.040] 及び 0.975 [0.945, 1.006]、200 mg で 0.950 [0.899, 1.004] 及び 0.906 [0.856, 0.958] であった。

薬力学的作用について、素錠及びフィルムコーティング錠の投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量（平均値±標準偏差）は、25 mg で 23.82±5.90 及び 24.98±7.733 g、200 mg で 60.44±7.13 及び 62.48±13.50 g であった。

安全性について、有害事象は素錠 25 mg 投与時の 3/10 例に 4 件、フィルムコーティング錠 25 mg 投与時の 2/10 例に 3 件、素錠 200 mg 投与時の 3/10 例に 3 件及びフィルムコーティング錠 200 mg 投与時の 4/10 例に 5 件認められ、そのうち副作用は素錠 25 mg 投与時の 2/10 例に 3 件（ β -N アセチル D グルコサミニダーゼ（以下、「NAG」）増加 2 件、悪心 1 件）、フィルムコーティング錠 25 mg 投与時の 2/10 例に 2 件（NAG 増加 2 件）、素錠 200 mg 投与時の 2/10 例に 2 件（NAG 増加、腎クレアチニンクリアランス減少、各 1 件）及びフィルムコーティング錠 200 mg 投与時の 1/10 例に 1 件（NAG 増加）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 絶対的バイオアベイラビリティ試験 (5.3.1.1-2 : DIA1021 試験<2010 年 5 月~6 月>参考資料)

外国人健康成人男性（目標被験者数 9 例）を対象に、本薬の絶対的バイオアベイラビリティを検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、10 時間の絶食後に本剤 300 mg を単回経口投与とされ、その 105 分後に本薬の ^{14}C 標識体 10 μ g (200 nCi) /15 mL を 15 分間かけて単回静脈内投与とされた。

総投与例数 9 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、血漿中本薬未変化体の絶対的バイオアベイラビリティが $AUC_{0-\infty}$ の比から算出され、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（経口投与/静脈内投与）とその 90 %信頼区間は 64.92 [55.41, 76.07] % であった。静脈内投与 70.25 時間後までの総放射能の累積排泄率（平均値）は尿中で 34.5 %、糞中では 34.1 % であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内臨床試験 5 試験（TA-7284-01、TA-7284-02、TA-7284-04、TA-7284-07 及び TA-7284-10 試験）、海外臨床試験 1 試験（DIA1010 試験）、参考資料として、海外臨床試験 29 試験⁷⁹の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績も提出された。以下に主な試験成績を記述する。

⁷⁹ DIA1001~DIA1004、DIA1007、DIA1009、DIA1011、DIA1013~DIA1016、DIA1019、DIA1020、DIA1022、DIA1023、DIA1025、DIA1028~DIA1031、DIA1034、DIA1045、DIA1047、DIA1048、NAP1001、NAP1002、NAP1004~NAP1006 試験

(1) ヒト生体試料を用いた試験 (5.3.2.1-1、5.3.2.2-1~5.3.2.2-15、5.3.2.2-17、5.3.2.2-18、5.3.2.3-1)

Caco-2 細胞単層膜を用いて本薬の ^{14}C 標識体 (5~150 $\mu\text{mol/L}$) の膜透過性を検討した結果、120 分処理したときの頂側膜側から基底膜側 (A→B) 及び基底膜側から頂側膜側 (B→A) への見かけの膜透過係数 (P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)) は、4.5~7.4 及び 14~19 であった。一方、対照として用いた低膜透過性のアルニジタンの ^{14}C 標識体 (20 $\mu\text{mol/L}$) の A→B 及び B→A への P_{app} は 0.83 及び 0.75、高膜透過性のレボカバスタチンの ^3H 標識体 (20 $\mu\text{mol/L}$) では 14 及び 29 であった。

ヒトにおける本薬の ^{14}C 標識体 (200 及び 20000 ng/mL) の血漿タンパク結合率 (平均値、限外濾過法) は、98.30 及び 98.46 % であった。ヒト血清アルブミン溶液 (4%)、ヒト α_1 -酸性糖タンパク溶液 (0.1%) 及びそれらの混合溶液に、本薬の ^{14}C 標識体 (20000 ng/mL) を添加したときの結合率 (平均値、限外濾過法) は、97.34、39.75 及び 97.44 % であった。

ヒトの凍結肝細胞を用いて本薬の ^{14}C 標識体の代謝物について検討した結果、M7 が最も多く生成し、その他の代謝物として M5、M6 及び M9 が認められた。ヒト肝ミクロソームを用いて本薬の ^{14}C 標識体の代謝物について検討した結果、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (以下、「NADPH」) 存在下では M8 及び M9 が認められ、NADPH 及びウリジン-5'-二リン酸- α -D-グルクロン酸 (以下、「UDPGA」) 存在下では M5、M7、M8 及び M9 が認められた。

ヒトの CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5) の発現系ミクロソームを用いて本薬の ^{14}C 標識体の代謝について検討した結果、主に CYP3A4 において 2 種類の酸化体 (生成率: 35.7 及び 4.0 %) が、次いで CYP2D6 において 1 種類の酸化体 (生成率: 3.8 %) が認められた。ヒト肝ミクロソームを用いて本薬の ^{14}C 標識体の代謝に及ぼす CYP 分子種の特異的阻害剤における影響を検討した結果、CYP3A4 の阻害剤であるケトコナゾール及び CYP2D6 の阻害剤であるキニジン硫酸塩により代謝活性が 82.08 及び 26.99 % 阻害された。

ヒトの UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17) の発現系ミクロソームを用いて本薬の ^{14}C 標識体の代謝について検討した結果、M7 の生成には UGT1A9、M5 の生成には UGT2B4 の関与が示唆された。UDPGA 存在下ヒト肝、腎及び小腸ミクロソームを用いて本薬の ^{14}C 標識体の代謝について検討した結果、ヒト肝ミクロソームでは M5 及び M7、ヒト腎ミクロソームでは M7 のみが認められ、ヒト小腸ミクロソームではいずれのグルクロン酸抱合体も認められなかった。UDPGA 存在下、ヒト肝ミクロソームを用いて UGT 分子種 (UGT1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7) の代謝活性に及ぼす本薬 (0~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、UGT1A1 及び 1A6 に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 91 及び 50 $\mu\text{mol/L}$ であり、その他の分子種の阻害作用は認められなかった (IC_{50} 値 > 100 $\mu\text{mol/L}$)。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬 (0~100 $\mu\text{mol/L}$)、M5 (0~100 $\mu\text{mol/L}$) 及び M7 (0~100 $\mu\text{mol/L}$) の各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) に対する阻害作用を検討した。その結果、CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A4 に対する本薬の IC_{50} 値は 16、75、80 及び 27 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2B6 及び 2C8 に対する M7 の IC_{50} 値は 55 及び 64 $\mu\text{mol/L}$ であり、その他の分子種に対して本薬及び M7 の阻害作用は認められず (IC_{50} 値 > 100 $\mu\text{mol/L}$)、M5 はいずれの分子種に対しても阻害作用は認められなかった (IC_{50} 値 > 100 $\mu\text{mol/L}$)。ヒト肝ミクロソームを用いて本薬 (0.8~50 $\mu\text{mol/L}$) の各 CYP 分子種 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対する時間依存的な阻害作用を検討した結果、いずれの分子種においても 50 $\mu\text{mol/L}$ の濃度まで阻害作用は増強されなかった。

ヒト凍結肝細胞を用いて本薬 (0.4~15 $\mu\text{mol/L}$)、M5 及び M7 (3~75 $\mu\text{mol/L}$) の誘導能を検討した結果、本薬は CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4、M5 及び M7 は CYP1A2、2B6 及び 3A4 を誘導しないことが示唆された⁸⁰。

P-糖タンパク質 (以下、「P-gp」) 又は多剤耐性関連タンパク質 (以下、「MRP」) 2 発現 MDCKII 細胞の単層膜を用いて本薬の ¹⁴C 標識体 (5 $\mu\text{mol/L}$) の細胞輸送を検討した結果、頂側膜側から基底膜側 (A→B) 及び基底膜側から頂側膜側 (B→A) への見かけの膜透過係数比 (B→A/A→B) は、P-gp における検討では、本薬及び対照であるジゴキシンの ³H 標識体 (0.05 $\mu\text{mol/L}$) で 11.6 及び 26、MRP2 における検討では、本薬及び対照であるエトポシドの ³H 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) で 6.5 及び 7.9 であった。P-gp の阻害剤であるシクロスポリン (10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下では、本薬の頂側膜側から基底膜側 (A→B) への見かけの膜透過係数 ($P_{\text{app A to B}}$ ($\times 10^{-7}$ cm/sec)) は非存在下の 15.2 から 82.1 に上昇し、見かけの膜透過係数比 (B→A/A→B) は非存在下の 11.6 から 0.8 に低下した。また、MRP2 の阻害剤であるスルホプロモフタレイン及びシスプラチン (いずれも 100 $\mu\text{mol/L}$) 存在下では、本薬の $P_{\text{app A to B}}$ は非存在下の 27.8 からそれぞれ 38.4 及び 61.6 に上昇し、見かけの膜透過係数比 (B→A/A→B) は非存在下の 6.5 からそれぞれ 3.2 及び 1.8 に低下した。P-gp 発現 MDCKII 細胞単層膜におけるジゴキシンの ³H 標識体 (0.05 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 (0.3~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、本薬は濃度依存的な阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 19.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。MRP2 発現 MDCKII 細胞単層膜におけるエトポシドの ³H 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 (0.3~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、本薬は濃度依存的な阻害作用を示し、 IC_{50} 値は 21.5 $\mu\text{mol/L}$ であった。P-gp 発現 LLC-PK1 細胞単層膜を用いて、M5 及び M7 (5 $\mu\text{mol/L}$) の経細胞輸送を検討した結果、M5 及び M7 はいずれも輸送されず、ジゴキシンの ³H 標識体 (0.03 $\mu\text{mol/L}$) の輸送を検討した上限濃度 (30 $\mu\text{mol/L}$) まで阻害作用は認められなかった。

乳がん耐性タンパク質 (以下、「BCRP」) 発現 MDCKII 細胞の単層膜を用いて本薬の ¹⁴C 標識体 (3 $\mu\text{mol/L}$) の細胞輸送を検討した結果、見かけの膜透過係数比 (B→A/A→B) は、本薬及び対照であるトポテカンの ³H 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) で 14.53 及び 4.97 であった。BCRP の阻害剤である KO143 (1 $\mu\text{mol/L}$) 存在下では、本薬の見かけの膜透過係数 ($P_{\text{app A to B}}$ ($\times 10^{-7}$ cm/sec)) は非存在下の 23.3 から 86.0 に上昇し、見かけの膜透過係数比 (B→A/A→B) は非存在下の 14.53 から 1.19 に低下した。BCRP 発現 MDCKII 細胞単層膜におけるトポテカンの ³H 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する本薬 (0.41~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、本薬はトポテカンの輸送を 16 $\mu\text{mol/L}$ (実測濃度 10.5 $\mu\text{mol/L}$) の濃度まで阻害しなかった⁸¹。

有機アニオントランスポーターポリペプチド (以下、「OATP」) 1B1、ナトリウム/タウロコール酸共輸送ポリペプチド (以下、「NTCP」)、有機アニオントランスポーター (以下、「OAT」) 1、OAT3、有機カチオントランスポーター (以下、「OCT」) 1 及び OCT2 発現アフリカツメガエル卵母細胞を用いて本薬の ¹⁴C 標識体 (3 及び 30 $\mu\text{mol/L}$) の取り込み作用及び各トランスポーターの基質の取り込みに対する本薬 (100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、コントロール細胞と比較し

⁸⁰ ヒト凍結肝細胞を用いて本薬 (0.4、2 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A4 に対する誘導能を検討した結果、各分子種の代謝活性の上昇率は陽性対照 (β -ナフトフラボン及びリファンピシン、以下同様) の 10%未満であり、CYP1A2、2C9 及び 3A4 の mRNA 発現量の上昇率は陽性対照の 10%未満、CYP2C19 の mRNA 発現量の上昇率は陽性対照の 23.3%であった。さらに高濃度である本薬 (3、15 及び 75 $\mu\text{mol/L}$) の検討結果では、15 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度範囲において、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の代謝活性及び mRNA 発現量の上昇率は陽性対照の 10%未満であった。ヒト凍結肝細胞を用いて M5 及び M7 (3、15 及び 75 $\mu\text{mol/L}$) の CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導能を検討した結果、代謝活性及び mRNA 発現量の上昇率は、検討した上限濃度 (75 $\mu\text{mol/L}$) において陽性対照の 10%未満であった。

⁸¹ 本薬 (0.41~100 $\mu\text{mol/L}$) の濃度のうち、40 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ における検討では細胞毒性が認められたため、評価は不可とされた。

て取り込み活性比はいずれも 2 未満であり、また明確な阻害作用⁸²は認められなかった。同様に、OATP1B3 発現 HEK293 細胞を用いて検討した結果、本薬は OATP1B3 で輸送されず、OATP1B3 の基質の取り込みに対して明確な阻害作用⁸³は認められなかった。OATP1B1、NTCP、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 発現アフリカツメガエル卵母細胞を用いて M5 及び M7 (3 及び 30 $\mu\text{mol/L}$) の取り込み作用及び各基質の取り込みに及ぼす M5 及び M7 (100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、M5 及び M7 のコントロール細胞及び OATP1B1、NTCP、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 発現細胞の取り込み活性は低く、いずれのトランスポーターにおいても M5 及び M7 の細胞内への取り込みは 0.2 $\mu\text{mol/L}/\text{細胞}/\text{h}$ 未満であった。M5 の各トランスポーターの基質への阻害は認められなかったが、M7 の OATP1B1、NTCP 及び OAT3 に対する阻害率⁸⁴は 65、86 及び 54 %であった。

(2) 健康成人における検討

1) 国内単回投与試験 (5.3.3.1-1 : TA-7284-01 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 48 例、単回投与パート 40 例、食事の影響パート 8 例) を対象に、本剤単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験、また、食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、単回投与パートではステップ 1~5 において、プラセボ又は本剤 30、100、200、400、800 mg を朝食 30 分前に単回経口投与とされた⁸⁵。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。また、食事の影響パートでは、各期に本剤 200 mg を 10 時間の絶食後 (空腹時投与) 又は朝食 30 分後 (食後投与) に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 14 日間以上とされた⁸⁶。

総投与例数 48 例全例が薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされ、このうち本剤が投与された 40 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤単回経口投与時の血漿中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。本剤 200 mg の空腹時投与及び食後投与における血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 (食後/空腹時) とその 90 %信頼区間は、0.675 [0.567, 0.803] 及び 0.987 [0.942, 1.034] であった。

⁸² OATP1B1 基質 (^3H 標識エストロン-3-サルフェート) における本薬及びリファマイシンの阻害率は 24 及び 90 %、NTCP 基質 (^3H 標識タウロコール酸) における本薬、タウロケノデオキシコール酸 (100 及び 200 $\mu\text{mol/L}$) の阻害率は 24、83 及び 94 %、OAT1 基質 (^3H 標識パラアミノ馬尿酸) における本薬及びプロベネシドの阻害率は 11 及び 98 %、OAT3 基質 (^3H 標識エストロン-3-サルフェート) における本薬及びシメチジンの阻害率は 18 及び 73 %、OCT1 基質 (^{14}C 標識テトラエチルアンモニウム) における本薬及びシメチジンの阻害率は 5.2 及び 100 %、OCT2 基質 (^{14}C 標識テトラエチルアンモニウム) における本薬及びシメチジンの阻害率は 44 及び 86 %であった。

⁸³ OATP1B3 基質 (^3H 標識エストラジオール-17 β -グルクロナイド) における本薬 (100 $\mu\text{mol/L}$)、リファンピシン及びシクロスポリンの阻害率は 32.6、81.4 及び 76.5 %であった。

⁸⁴ OATP1B1、NTCP 及び OAT3 の対照阻害剤であるリファマイシン、タウロケノデオキシコール酸及びブメタニドの阻害率は 95、99 及び 93 %であった。

⁸⁵ 各ステップの投与間隔はそれぞれ 14 日間以上とされ、治験責任医師及び治験依頼者が直前のステップでの安全性及び薬物動態を確認し、ステップ移行の可否が判断された。

⁸⁶ 単回投与パートのステップ 4 ので安全性及び薬物動態が確認された後、食事の影響パートが実施された。

表6 本剤単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	30 mg (n=6)	100 mg (n=6)	200 mg (n=6)	400 mg (n=6)	800 mg (n=6)	200 mg (空腹時) (n=8)	200 mg (食後) (n=8)
C _{max} (ng/mL)	205±81	528±189	1586±856	3626±703	6269±722	1989±531	1325±268
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	2019±365	5257±595	16799±2085	35090±4799	74796±11338	15274±2573	15044±2339
t _{max} (h)	1.50 (1.00, 6.00)	3.75 (1.00, 10.00)	1.25 (1.00, 6.00)	1.50 (1.00, 1.50)	1.50 (1.00, 2.50)	1.75 (1.00, 2.50)	3.25 (2.00, 6.00)
t _{1/2} (h)	9.26±1.09	11.65±4.94	14.74±6.97	13.11±4.49	11.67±1.92	11.61±3.61	12.04±2.95
Vd/F (L)	204±48	326±148	249±91	215±62	183±36	220±53	232±54
CL/F (L/h)	15.34±3.17	19.22±2.09	12.06±1.47	11.59±1.67	10.94±1.92	13.40±2.10	13.55±1.91
Ae _{0-96 h} (%)	0.765±0.293	0.416±0.070	0.515±0.092	0.489±0.133	0.453±0.065	0.660±0.285	0.471±0.115
CL _R (L/h)	0.123±0.061	0.081±0.020	0.062±0.011	0.056±0.010	0.049±0.008 ^{a)}	0.088±0.038	0.063±0.018 ^{b)}

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値（最小値、最大値）

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-∞}：血漿中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、Vd/F：見かけの分布容積、CL/F：見かけの総クリアランス、Ae_{0-96 h}：投与96時間後までの累積尿中排泄率、CL_R：腎クリアランス

a) n=5

b) n=7

薬力学的作用について、単回投与パートでプラセボ、本剤30、100、200、400及び800mgを単回投与したときの投与24時間後までの累積尿中グルコース排泄量（平均値±標準偏差）は0.06±0.01、35.89±4.95、51.14±10.56、55.39±11.94、78.68±8.65及び80.52±9.06gであった。また、食事の影響パートで本剤200mgを空腹時投与及び食後投与したとき、63.99±10.41及び60.39±10.03gであった。

安全性について、有害事象は単回投与パートではプラセボ投与時の2/10例に2件、本剤（30～800mg）投与時の10/30例に16件、食事の影響パートでは本剤200mgの空腹時投与の1/8例に1件及び食後投与の2/8例に4件認められた。そのうち、単回投与パートではプラセボ投与時の1/10例に1件（潜血陽性）、本剤投与時の8/30例に13件（100mg投与時：尿中β2ミクログロブリン増加1件、200mg投与時：アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、尿中β2ミクログロブリン増加、各1件、400mg投与時：血中リン増加2件、潜血陽性1件、800mg投与時：下痢3件、ALT増加2件、AST増加1件）、食事の影響パートでは本剤200mg食後投与時の2/8例に4件（潜血陽性2件、腹痛、血中リン増加、各1件）認められた事象は副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

2) マスバランス試験（5.3.3.1-5：NAP1006試験＜2007年9月～10月＞）

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

用法・用量は、本薬の¹⁴C標識体192mgを8時間以上の絶食後に単回経口投与とされた。

総投与例数6例全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中及び血液中の総放射能のC_{max}（平均値±標準偏差）は、3738±951及び2331±630 ng-base eq./mL、AUC_{0-24 h}は28195±8150及び16662±6069 ng-base eq.·h/mL、t_{max}（中央値（最小値、最大値））は2.00（1.50, 4.00）及び1.50（1.50, 4.00）hであった。投与1週間後における総放射能の糞中及び尿中排泄量（平均値）の合計は投与放射能の92.9%であり、その内訳は糞中及び尿中で60.4（糞抽出物中には55.2%）及び32.5%であった。投与24時間後までの血漿中総放射能に対する本薬未変化体の割合は45.4～98.7%であり、投与1.5～12時間後までの血漿中総放射能に対するM5の割合は1.9～29.6%、M7の割合は16.0～28.8%、M9の割合は2.42～3.70%で

あった。投与 48 時間後までの投与放射能に対する M5 及び M7 の尿中排泄率は 13.3 及び 17.2 % であり、本薬未変化体は認められなかった。糞中では本薬未変化体が最も多く、投与放射能に対する回収率（平均値）は 41.5% であり、M7 及び M9 は 3.2 及び 7.0 % が糞中に排泄された。

安全性について、有害事象は 3/6 例に 4 件認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 患者における検討

1) 国内反復投与試験 (5.3.3.2-1 : TA-7284-02 試験<2008 年 6 月~2009 年 2 月>)

日本人 2 型糖尿病患者⁸⁷（目標被験者数 60 例）を対象に、本剤単回及び反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、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 1~4 において、投与 0 日目にプラセボを単回経口投与、投与 1 日目及び投与 3~16 日目にプラセボ又は本剤 25、100、200、400 mg を朝食 10 分前に経口投与とされた⁸⁸。各ステップの被験者（15~16 例）のうち、ステップ 1（25 mg 投与）及び 2（100 mg 投与）ではプラセボ群に 3 例、本剤群に 12 例、ステップ 3（200 mg 投与）ではプラセボ群に 2 例、本剤群に 14 例、ステップ 4（400 mg 投与）ではプラセボ群に 2 例、本剤群に 13 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 61 例全例が薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされ、このうち本剤が投与された 51 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤反復経口投与時の血漿中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。

表 7 本剤反復経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	25 mg (n=12)		100 mg (n=12)		200 mg (n=14)		400 mg (n=13)	
	1 日目	16 日目	1 日目	16 日目	1 日目	16 日目	1 日目	16 日目
C _{max} (ng/mL)	248±55	263±91	1126±228	1136±330	2304±539	2688±805	5028±1733	5236±1123
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	1295±240	1556±387	5468±899	6635±1367	11991±3042	16716±5464	21836±4983	30766±7916
t _{max} (h)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 3.0)	1.0 (1.0, 1.5)	1.0 (1.0, 1.5)	1.0 (1.0, 1.5)	1.3 (1.0, 1.5)	1.0 (1.0, 3.0)	1.0 (1.0, 1.5)
t _{1/2} (h)	10.70±1.76	14.21±7.46	10.22±1.89	11.81±3.22	13.26±4.96	16.16±5.87 ^{a)}	12.15±2.34	15.76±5.56 ^{b)}
Vd/F (L)	255±45	338±178	229±46	260±66	279±150	304±142 ^{a)}	269±62	319±155 ^{b)}
CL/F (L/h)	16.78±3.27	17.00±4.25	15.78±3.04	15.57±2.72	14.37±3.89	13.14±4.08	15.61±3.65	13.86±3.85
Ae _{0-24h} (%)	0.387±0.070 ^{c)}	0.599±0.183	0.384±0.084	0.641±0.204	0.424±0.107	0.614±0.195	0.385±0.097	0.495±0.153
CL _R (L/h)	0.081±0.023	0.107±0.039	0.074±0.022	0.103±0.037	0.076±0.027	0.080±0.023	0.074±0.024	0.075±0.032

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値（最小値、最大値）

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24h}：投与 24 時間後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、

Vd/F：見かけの分布容積、CL/F：見かけの総クリアランス、Ae_{0-24h}：投与 24 時間後までの累積尿中排泄率、CL_R：腎クリアランス

a) n=13

b) n=12

c) n=11

薬力学的作用について、プラセボ、本剤 25、100、200 及び 400 mg 投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量のベースライン⁸⁹からの変化量（平均値±標準偏差）は 1 日目では-2.22±4.51、58.54±10.84、93.34±11.88、82.12±30.67 及び 109.81±21.40 g、16 日目では-0.42±13.95、62.34±17.86、98.51±20.58、71.78±14.06 及び 80.63±29.06 g であった。

⁸⁷ 主な選択基準：スクリーニング日における HbA1c が 6.5 % 以上 10.0 % 以下の 25 歳以上 65 歳以下の 2 型糖尿病患者。スクリーニング日から治験薬投与 2 日前までの期間は、糖尿病治療薬を使用していない場合は 6 日間以上、糖尿病治療薬を使用している場合はウォッシュアウト期間として 12 日間以上と設定された。

⁸⁸ 治験依頼者が各ステップの投与終了後、投与 19 日目までの安全性及び薬物動態を確認し、ステップ移行の可否が判断された。

⁸⁹ プラセボ又は本剤投与 1 日目のプラセボ投与時

安全性について、投与1日目以降に認められた有害事象⁹⁰はプラセボ投与時の8/10例に15件、本剤(25~400mg)投与時の28/51例に48件認められ、そのうちプラセボ投与時の3/10例に7件(下痢4件、歯痛、尿中アルブミン陽性、便潜血陽性、各1件)、本剤投与時の10/51例に15件(25mg投与時:便潜血陽性6件、下痢、尿中N-テロペプチド増加、尿中デオキシピリジノリン増加、浮動性めまい、各1件、100mg投与時:便潜血陽性2件、上腹部痛1件、200mg投与時:尿中β2ミクログロブリン増加1件、400mg投与時:尿中ケトン体陽性1件)が副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 国内第II相用量設定試験(5.3.5.1-1:TA-7284-04試験<2009年10月~2010年8月>)

日本人2型糖尿病患者(目標被験者数375例、各群75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(試験デザインの詳細、有効性及び安全性成績については、「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<提出された資料の概略>(2)国内第II相用量設定試験」の項を参照)。

薬物動態について、本剤反復投与時の血漿中本薬未変化体濃度及びAUCは、表8のとおりであった。また、年齢及び性別による影響についても検討され、その結果は表9のとおりであった。

表8 本剤反復経口投与時の血漿中本薬未変化体濃度及びAUC

治療期	測定時期又はパラメータ	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg
4週	トラフ値	56±47 ^{a)}	113±94 ^{c)}	262±241 ^{f)}	350±189 ^{f)}
8週	トラフ値	57±70 ^{a)}	104±67 ^{d)}	347±540 ^{e)}	330±193 ^{e)}
12週	トラフ値	78±138 ^{b)}	111±73 ^{e)}	274±335 ^{f)}	383±352 ^{d)}
	投与40分後	313±258 ^{b)}	651±434 ^{d)}	1220±798 ^{e)}	1821±1172 ^{d)}
	投与70分後	463±236 ^{b)}	954±379 ^{d)}	1892±783 ^{f)}	2617±1242 ^{d)}
	投与100分後	469±197 ^{b)}	927±292 ^{d)}	1932±721 ^{f)}	2590±992 ^{d)}
	投与130分後	429±167 ^{b)}	821±237 ^{d)}	1777±647 ^{f)}	2340±813 ^{d)}
	AUC _{0-2.17h} (ng·h/mL)	769±390 ^{b)}	1546±561 ^{d)}	3119±1199 ^{e)}	4331±1847 ^{d)}

平均値±標準偏差 (ng/mL)、a) n=78、b) n=75、c) n=72、d) n=70、e) n=71、f) n=74、g) n=73

表9 本剤反復経口投与時の血漿中本薬未変化体濃度及びAUC(年齢及び性別の影響)

因子	治療期	測定時期又はパラメータ	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg
年齢 ^{a)}	4週	トラフ値	1.625 [1.231, 2.145]	1.207 [0.898, 1.623]	1.238 [0.875, 1.750]	1.417 [1.110, 1.807]
	8週	トラフ値	1.267 [0.960, 1.671]	1.199 [0.960, 1.498]	1.351 [0.925, 1.972]	1.702 [1.340, 2.163]
	12週	トラフ値	1.166 [0.832, 1.634]	1.144 [0.920, 1.422]	1.282 [0.953, 1.725]	1.400 [1.040, 1.884]
		AUC _{0-2.17h} (ng·h/mL)	1.009 [0.785, 1.297]	0.844 [0.702, 1.015]	0.750 [0.575, 0.979]	0.966 [0.751, 1.244]
性別 ^{b)}	4週	トラフ値	1.398 [1.080, 1.809]	0.954 [0.711, 1.280]	0.758 [0.565, 1.017]	1.403 [1.121, 1.757]
	8週	トラフ値	1.171 [0.909, 1.509]	1.178 [0.939, 1.478]	0.934 [0.671, 1.298]	1.322 [1.043, 1.676]
	12週	トラフ値	1.178 [0.875, 1.586]	1.012 [0.813, 1.260]	0.970 [0.745, 1.263]	1.403 [1.069, 1.843]
		AUC _{0-2.17h} (ng·h/mL)	1.197 [0.963, 1.489]	1.082 [0.895, 1.308]	1.334 [1.059, 1.682]	1.250 [0.995, 1.571]

a)血漿中本薬未変化体濃度の幾何平均値の比(高齢者(65歳以上)/非高齢者(65歳未満))とその90%信頼区間

b)血漿中本薬未変化体濃度の幾何平均値の比(女性/男性)とその90%信頼区間

(4) 内因性要因の検討

1) 国内臨床薬理試験(5.3.4.2-1:TA-7284-07試験<2012年1月~9月>)

⁹⁰ ベースラインにおける有害事象は6/61例に6件認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

日本人 2 型糖尿病患者⁹¹（目標被験者数 24 例）を対象に、本剤単回投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす腎機能の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 及び 200 mg を朝食 10 分前に単回経口投与とされた。各期の休薬期間は 14 日間以上とされた。

総投与例数 24 例（腎機能正常患者（ $eGFR^{92} \geq 80$ mL/min/1.73 m²、12 例）又は中等度腎機能低下患者（ $30 \leq eGFR < 50$ mL/min/1.73 m²、12 例）全例が薬物動態、薬力学的作用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 100 及び 200 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。腎機能正常患者に対する中等度腎障害患者の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータについて、 C_{max} の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間は、本剤 100 及び 200 mg 投与時（以下同順）で 0.982 [0.821, 1.173] 及び 0.989 [0.827, 1.182]、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間は、1.258 [1.061, 1.490] 及び 1.216 [1.026, 1.441] であった。

表 10 本剤 100 及び 200 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能正常患者 (n=12)		中等度腎機能障害患者 (n=12)	
	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg
C_{max} (ng/mL)	1214±338	2416±740	1197±311	2333±415
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	6929±1734	14815±4162	8766±2551	17835±4434
t_{max} (h)	1.0 (1.0, 3.0)	1.0 (1.0, 6.0)	1.0 (1.0, 3.0)	1.0 (1.0, 2.0)
$t_{1/2}$ (h)	12.58±3.14	12.10±2.66	15.50±4.35	15.15±6.68
Vd/F (L)	269±66	244±53	264±81	242±67
CL/F (L/h)	15.24±3.65	14.43±3.73	12.15±2.87	11.73±2.36
Ae_{0-72h} (%)	0.541±0.168	0.559±0.182	0.538±0.229	0.480±0.143
CL _R (L/h)	0.085±0.037	0.080±0.029	0.064±0.021	0.058±0.022

平均値±標準偏差、 t_{max} ：中央値（最小値，最大値）

C_{max} ：最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$ ：血漿中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、 t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、

$t_{1/2}$ ：消失半減期、Vd/F：見かけの分布容積、CL/F：見かけの総クリアランス、 Ae_{0-72h} ：投与 72 時間後までの累積尿中排泄率、

CL_R：腎クリアランス

薬力学的作用について、腎機能正常患者に本剤 100 及び 200 mg を投与したときの投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量のベースライン（治験薬投与前日）からの変化量（平均値 [95 % 信頼区間]）は、86.59 [75.61, 97.57] 及び 103.05 [88.95, 117.15] g、中等度腎機能障害患者では 61.02 [49.36, 72.67] 及び 70.90 [59.18, 82.62] g であり、中等度腎機能障害患者では腎機能正常患者と比較して、累積尿中グルコース排泄量が低下する傾向が認められた。

安全性について、有害事象は腎機能正常患者では本剤 100 mg 投与時の 2/12 例に 3 件、本剤 200 mg 投与時の 3/12 例に 4 件、中等度腎機能障害患者では本剤 100 mg 投与時の 3/12 例に 3 件、本剤 200 mg 投与時の 1/12 例に 1 件認められ、そのうち副作用は腎機能正常患者では本剤 100 mg 投与時の 1/12 例に 1 件（下痢）、中等度腎機能障害患者では本剤 100 mg 投与時の 1/12 例に 1 件（頻尿）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

⁹¹ 主な選択基準：スクリーニング日（治験薬投与から 28 日以内）における HbA1c が 6.5 % 以上 10.5 % 以下、BMI が 18.5 kg/m² 以上 39.9 kg/m² 以下の 40 歳以上 79 歳以下の 2 型糖尿病患者。糖尿病治療薬を使用している場合はスクリーニング日までに 14 日間以上のウォッシュアウト期間が設定された。

⁹² 腎機能低下の程度は事前検査時の血清クレアチニンを用いた日本人用糸球体濾過量推算式（ $eGFR$ (mL/min/1.73 m²) = $194 \times$ 血清クレアチニン^{-1.094} × 年齢^{-0.287}（女性の場合： $194 \times$ 血清クレアチニン^{-1.094} × 年齢^{-0.287} × 0.739））に基づき分類された。

2) 腎機能障害者を対象とした海外臨床薬理試験 (5.3.3.3-1 : DIA1003 試験<2008年3月~11月> 参考資料)

外国人成人男女 (目標被験者数 40 例) を対象に、本剤単回投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす腎機能の影響を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 200 mg を経口投与⁹³とされた。

総投与例数 40 例 (腎機能正常者 (eGFR⁹⁴≥90 mL/min/1.73 m²、3 例)、軽度腎機能障害者 (60≤eGFR<90 mL/min/1.73 m²、10 例)、中等度腎機能障害者 (30≤eGFR<60 mL/min/1.73 m²、9 例)、高度腎機能障害者 (15≤eGFR<30 mL/min/1.73 m²、10 例) 及び血液透析を必要とする末期腎不全患者 (eGFR<15 mL/min/1.73 m²、8 例)) 全例が薬物動態、薬力学的作用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 200 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであった。血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータについて、C_{max} 及び AUC_{0-∞} の腎機能正常者に対する腎機能障害者の幾何平均値の比 (%) とその 90 %信頼区間は、軽度腎機能障害者では 73.18 [49.74, 107.67] 及び 115.48 [83.84, 159.05]、中等度腎機能障害者では 90.68 [61.33, 134.07] 及び 128.98 [93.27, 178.38]、高度腎機能障害者では 90.42 [61.46, 133.04] 及び 153.10 [111.15, 210.87]、末期腎不全患者 (透析前) では 74.77 [52.44, 106.60] 及び 97.42 [67.24, 141.14]、末期腎不全患者 (透析後) では 68.76 [52.41, 90.23] 及び 93.86 [67.04, 131.40] であった。

表 11 本剤 200 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能正常者 (n=3)	軽度 腎機能障害者 (n=10)	中等度 腎機能障害者 (n=9)	高度 腎機能障害者 (n=10)	末期腎不全患者 (n=8)	
					血液透析前投与	血液透析後投与
C _{max} (ng/mL)	1880±475	1469±669	1717±427	1746±665	1433±509	1287±277
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	14862±5380	17172±6075	18715±4504	22304±5566	14205±3648	13587±3216
t _{max} (h)	1.00 (0.50, 2.00)	3.50 (1.00, 5.00)	1.50 (1.00, 5.00)	1.50 (1.00, 5.00)	2.25 (1.00, 6.00)	2.00 (1.50, 5.00)
t _{1/2} (h)	14.2±5.21	22.8±9.34	17.5±6.11	23.9±10.6	21.4±12.0	17.2±4.9
Vd/F (L)	277±23.7	427±205	279±94.2	322±148	428±205	365±68.8
CL/F (L/h)	14.9±6.12	12.8±3.78	11.2±2.56	9.51±2.46	15.0±4.05	15.4±3.22
Ae _{0-72h} (%)	0.74±0.37	0.40±0.13	0.32±0.16	0.19±0.09	—	—
CL _R (L/h)	0.13±0.11	0.05±0.03	0.04±0.02	0.02±0.01	—	—

平均値±標準偏差、t_{max} : 中央値 (最小値, 最大値)、— : 算出せず

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-∞} : 血漿中濃度-時間曲線下面積 (無限大までの外挿値)、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、

t_{1/2} : 消失半減期、Vd/F : 見かけの分布容積、CL/F : 見かけの総クリアランス、Ae_{0-72h} : 投与 72 時間後までの累積尿中排泄率、

CL_R : 腎クリアランス

血漿タンパク結合率について、本薬の ¹⁴C 標識体 3 μg/mL を用いて検討した結果、腎機能正常者、軽度、中等度及び高度腎機能障害者の血漿タンパク結合率 (平均値±標準偏差) は、99.07±0.12、99.12±0.07、99.07±0.20 及び 99.05±0.14 % であった。

薬力学的作用について、本剤 200 mg 投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量のベースライン (治験薬投与前日) からの変化量 (最小二乗平均値) は、腎機能正常者、軽度、中等度及び高度腎障害者で 53.04、38.32、17.11 及び 4.27 g であり、腎機能障害の程度に応じて累積尿中グルコース排泄量が低下する傾向が認められた。

⁹³ 投与タイミングは腎機能正常者及び軽度~高度腎機能障害者では 10 時間絶食後の朝食 10 分前に本剤 200 mg を単回経口投与とされた。末期腎不全患者では血液透析終了 1 時間後の食事 10 分前に本剤 200 mg を経口投与、約 10 日後の血液透析開始 2 時間前の食事 10 分前に本剤 200 mg を経口投与とされた。

⁹⁴ 腎機能低下の程度はスクリーニング時の血清クレアチニンを用いた MDRD 式 (eGFR (mL/min/1.73 m²) =175×血清クレアチニン^{-1.154}×年齢^{-0.203}× [1.212 (黒人の場合) × [0.742 (女性の場合)]]) に基づき分類された。

安全性について、有害事象は腎機能正常者の2/3例に3件、軽度腎機能障害者の2/10例に6件、中等度腎機能障害者の4/9例に4件、高度腎機能障害者の4/10例に6件及び末期腎不全患者（透析後）の2/8例に2件認められ、そのうち副作用は腎機能正常者の1/3例に2件（悪心、浮動性めまい、各1件）、軽度腎機能障害者の2/10例に5件（悪心、冷汗、各2件、ヘモグロビン減少1件）、中等度腎機能障害者の3/9例に3件（腹部不快感、上腹部痛、悪心、各1件）及び高度腎機能障害者の3/10例に3件（下痢、疲労、浮動性めまい、各1件）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 肝機能障害者を対象とした海外臨床薬理試験（5.3.3.3-2：DIA1013試験<2010年9月～2011年4月>参考資料）

外国人成人男女（目標被験者数24例）を対象に、本剤単回投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす肝機能の影響を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤300mgを10時間の絶食後の朝食10分前に単回経口投与とされた。

総投与例数24例全例（肝機能正常者（8例）、軽度肝機能障害者（8例）及び中等度肝機能障害者（8例）（Child-Pughスコアによる肝機能障害の分類：スコア5～6（軽度）、スコア7～9（中等度））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、本剤300mg単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表12のとおりであった。血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータについて、肝機能正常者に対する軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者の C_{max} の幾何平均値の比（%）とその90%信頼区間は、107.49 [84.17, 137.28] 及び95.79 [75.01, 122.33]、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（%）とその90%信頼区間は、109.57 [85.84, 139.84] 及び110.83 [86.83, 141.46] であった。

表12 本剤300mg単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能正常者 (n=8)	軽度肝機能障害者 (n=8)	中等度肝機能障害者 (n=8)
C_{max} (ng/mL)	2844±794	3038±670	2810±1037
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	24632±7132 ^{a)}	27162±8609	26866±5788
t_{max} (h)	1.75 (1.00, 5.00)	2.00 (1.00, 5.00)	2.00 (1.00, 5.00)
$t_{1/2}$ (h)	14.8±2.72 ^{a)}	17.6±4.17	13.1±3.05
Vd/F (L)	270±59.1 ^{a)}	308±131	217±61.7
CL/F (L/h)	13.1±3.70 ^{a)}	12.0±3.62	11.6±2.40
Ae (%)	0.479±0.120	0.534±0.126	1.47±0.329 ^{b)}
CL _R (L/h)	0.063±0.015	0.067±0.015	0.169±0.046 ^{b)}

平均値±標準偏差、 t_{max} ：中央値（最小値、最大値）

C_{max} ：最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$ ：血漿中濃度時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、

t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、Vd/F：見かけの分布容積、CL/F：見かけの総クリアランス、

Ae：投与48時間後までの累積尿中排泄率、CL_R：腎クリアランス

a) n=7

b) n=6

血漿タンパク結合率について、本薬の¹⁴C標識体3µg/mLを用いて検討した結果、肝機能正常者、軽度及び中等度肝機能障害者の血漿タンパク結合率（平均値±標準偏差）は、98.98±0.13、98.96±0.13及び98.78±0.19%であった。

安全性について、有害事象は肝機能正常者の1/8例に1件、軽度肝機能障害者の4/8例に6件及び中等度肝機能障害者の2/8例に6件認められ、そのうち副作用は軽度肝機能障害者の3/8例に4件（頭痛2件、上腹部痛、多汗症、各1件）及び中等度肝機能障害者の1/8例に4件（悪心、嘔吐、

頭痛、多汗症、各1件)認められた。死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

(5) 薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1 : TA-7284-10 試験<2012年9月~11月>、5.3.3.4-2 : DIA1029 試験<2011年7月~9月>、5.3.3.4-3 : DIA1031 試験<2011年3月~4月>参考資料、5.3.3.4-4 : DIA1048 試験<2011年9月~10月>参考資料、5.3.3.4-5 : DIA1002 試験<2008年2月~3月>参考資料、5.3.3.4-6 : DIA1004 試験<2008年8月~9月>参考資料、5.3.3.4-7 : DIA1009 試験<2008年8月~9月>参考資料、5.3.3.4-8 : DIA1014 試験<2009年6月~9月>参考資料、5.3.3.4-9 : DIA1016 試験<2010年9月~12月>参考資料、5.3.3.4-10 : DIA1028 試験<2010年12月~2011年2月>参考資料、5.3.3.4-11 : DIA1034 試験<2011年3月~7月>参考資料、5.3.3.4-12 : NAP1004 試験<2007年10月~11月>参考資料)

薬物相互作用試験の結果は表13のとおりであった。日本人健康成人男性を対象に実施された試験はTA-7284-10試験であり、それ以外の試験は外国人健康成人を対象に実施された。

表13 薬物相互作用試験の結果

試験番号	本剤の用量	被併用薬とその用量	血漿中における測定対象	単独投与時と併用投与時の血漿中薬物動態パラメータの比較	
				C _{max}	AUC _(0-∞) ^{m)}
TA-7284-10 ^{a)}	200 mg	テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物 40 mg	本薬未変化体 (25例)	0.982 [0.880, 1.095]	0.982 [0.955, 1.011]
			テネリグリブチン未変化体 (18例)	0.976 [0.903, 1.056]	0.983 [0.940, 1.028]
DIA1029 ^{b)}	300 mg	リファンピシン 600 mg	本薬未変化体 (14例)	0.7175 [0.6113, 0.8421]	0.4876 [0.4369, 0.5443]
DIA1031 ^{c)}	300 mg	シクロスポリン 400 mg	本薬未変化体 (17例)	1.0081 [0.9131, 1.1130]	1.2298 [1.1866, 1.2746]
DIA1048 ^{d)}	300 mg	プロベネシド 500 mg	本薬未変化体 (11例)	1.1337 [1.0037, 1.2806]	1.2074 [1.1637, 1.2527]
DIA1002 ^{e)}	200 mg	経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 0.030 mg 及びレボノルゲストレル 0.150 mg)	本薬未変化体 (24例)	0.9157 [0.8463, 0.9908]	0.9139 [0.8842, 0.9445]
			エチニルエストラジオール未変化体 (24例)	1.2221 [1.1034, 1.3536]	1.0661 [0.9856, 1.1532]
			レボノルゲストレル未変化体 (24例)	1.2232 [1.1070, 1.3516]	1.0633 [1.0002, 1.1303]
DIA1004 ^{e)}	200 mg	グリブリド ^{k)} 1.25 mg	グリブリド未変化体 (29例)	0.9289 [0.8503, 1.0148]	1.0225 ⁿ⁾ [0.9787, 1.0681]
			3-cis-ヒドロキシグリブリド (29例)	0.9897 [0.9076, 1.0792]	1.0104 ⁿ⁾ [0.9577, 1.0659]
			4-trans-ヒドロキシグリブリド (29例)	0.9574 [0.8791, 1.0426]	1.0252 ^{p)} [0.9685, 1.0852]
DIA1009 ^{l)}	300 mg	シンバスタチン 40 mg	シンバスタチン未変化体 (22例)	1.0909 [0.9068, 1.3125]	1.1211 [0.9432, 1.3325]
			シンバスタチンアシド体 (活性代謝物) (22例)	1.2610 [1.0990, 1.4467]	1.1826 ^{q)} [1.0325, 1.3545]
DIA1014 ^{s)}	300 mg	ジゴキシン 0.25 mg	ジゴキシン未変化体 (16例)	1.3582 [1.2085, 1.5264]	1.1951 [1.1202, 1.2751]
DIA1016 ^{h)}	300 mg	ワルファリン 30 mg	S-ワルファリン (13例)	1.0098 [0.9032, 1.1289]	1.0614 [1.0043, 1.1218]
			R-ワルファリン (13例)	1.0296 [0.9374, 1.1309]	1.0062 [0.9598, 1.0550]
DIA1028 ⁱ⁾	300 mg	メトホルミン塩酸塩 2000 mg	本薬未変化体 (16例)	1.0517 [0.9578, 1.1578]	1.0976 [1.0496, 1.1478]
			メトホルミン未変化体 (16例)	1.0580 [0.9317, 1.2015]	1.1995 ^{j)} [1.0768, 1.3362]

表 13 薬物相互作用試験の結果 (続き)

DIA1034 ^{d)}	300 mg	ヒドロクロロチアジド 25 mg	本薬未変化体 (28 例)	1.1486 [1.0595, 1.2451]	1.1224 [1.0755, 1.1713]
			ヒドロクロロチアジド未変化体 (28 例)	0.9393 [0.8697, 1.0146]	0.9946 [0.9485, 1.0430]
NAP1004 ^{b)}	100 mg	メトホルミン塩酸塩 1000 mg	メトホルミン未変化体 (18 例) ^り	0.856 [0.729, 1.007]	0.965 [0.819, 1.137]

単独投与時に対する併用投与時の血漿中本薬未変化体又は被併用薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比とその 90%信頼区間

- a) 試験期間 I として、本剤又はテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 (以下、「テネリグリプチン」) 単独投与 (絶食下朝食 30 分前)、試験期間 II (試験期間 I に本剤を投与した場合はテネリグリプチンを反復投与) として、1~6 日目、8 及び 9 日目にテネリグリプチン又は本剤投与 (朝食 30 分前)、7 日目に両剤の併用投与 (絶食下朝食 30 分前)。
- b) 1 日目に本剤、4~9 日目にリファンピシン、10 日目に両剤の併用、11 及び 12 日目にリファンピシンを単独 (絶食下)。
- c) 1~7 日目に本剤、8 日目に両剤の併用 (1~6 日目は朝食 10 分前、7 及び 8 日目は絶食下)。
- d) 1~14 日目に本剤、15~17 日目に両剤の併用 (絶食下で本剤は 1 日 1 回、プロベネシドは 1 回 500 mg を 1 日 2 回経口投与)。
- e) 1 日目に被併用薬、4~8 日目に本剤、9 日目に両剤の併用 (絶食下)。
- f) 1 日目にシンバスタチン、2~6 日目に本剤、7 日目に両剤の併用 (2~6 日目は朝食 10 分前、1 及び 7 日目は絶食下)。
- g) 試験期間 I として、1 日目にジゴキシン 0.5 mg、2~7 日目にジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回単独投与、試験期間 II として、1 日目に本剤とジゴキシン 0.5 mg、2~7 日目に本剤とジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回併用投与、各期の休薬期間は 14 日間以上 (薬物動態パラメータは各期の投与 7 日目の絶食投与時の値)。
- h) 試験期間 I として、1~12 日目に本剤、6 日目に両剤の併用、試験期間 II として、1 日目にワルファリン投与、各期の休薬期間は 14 日間以上 (絶食下)。
- i) 1 日目にメトホルミン塩酸塩 (以下、「メトホルミン」)、4~7 日目に本剤、8 日目に両剤の併用 (朝食 10 分前)。
- j) 試験期間 I として、1~7 日目に本剤、試験期間 II として、1~28 日目にヒドロクロロチアジド、29~35 日目に両剤の併用、各期の休薬期間は 14 日間 (絶食下)。
- k) 国内の一般名 (JAN) はグリベンクラミド。グリブライドの代謝物 (3-*cis*-ヒドロキシグリブライド及び 4-*trans*-ヒドロキシグリブライド)
- l) メトホルミン単独投与時の AUC_{0-∞} (n=17)、C_{max} (n=18)、併用投与時の AUC_{0-∞} (n=11)、C_{max} (n=16)
- m) テネリグリプチンとの相互作用試験 (血漿中本薬未変化体) : AUC_{0-72 h}、シクロスポリンとの相互作用試験 (血漿中本薬未変化体) : AUC、経口避妊薬との相互作用試験 (血漿中本薬未変化体) : AUC_{0-24 h}、ジゴキシンとの相互作用試験 (血漿中ジゴキシン未変化体) : AUC_{0-24 h}、メトホルミンとの相互作用試験 (血漿中本薬未変化体) : AUC_{0-24 h}、ヒドロクロロチアジドとの相互作用試験 (血漿中ヒドロクロロチアジド未変化体及び血漿中本薬未変化体) : AUC_{0-24 h}
- n) n=26
- o) n=25
- p) n=28
- q) n=20
- r) n=15

薬力学的作用について、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 (以下、「テネリグリプチン」) との薬物相互作用試験 (TA-7284-10 試験) において、活性型グルカゴン様ペプチド-1 (以下、「GLP-1」) 及び総 GLP-1 の AUC_{0-4 h} のテネリグリプチン単独投与時に対する本剤との併用投与時の平均値の差 (併用投与時-単独投与時) とその 95%信頼区間は 2.9 [1.1, 4.7] 及び 11.5 [7.8, 15.2] pmol・h/L と、併用投与により増加傾向が認められた。

グリブライドとの薬物相互作用試験 (DIA1004 試験) において、併用投与時の血糖値の AUC_{0-4 h}、AUC_{0-10 h} 及び AUC_{0-24 h} の併用投与前からの低下量は各単独投与時の低下量の和よりも小さく、併用投与による相乗効果又は相加効果は認められなかった。

ワルファリンとの薬物相互作用試験 (DIA1016 試験) において、INR_{max} 及び INR AUC_{0-last} のワルファリン単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、1.0525 [0.9923, 1.1164] 及び 1.0033 [0.9821, 1.0250] であった。

メトホルミン塩酸塩 (以下、「メトホルミン」) との薬物相互作用試験 (DIA1028 試験) において、本剤単独投与時と併用投与時での 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量の幾何平均値の差 (併用投与時-単独投与時) とその 90%信頼区間は、-7.41 [-11.97, -2.91] g であった。メトホルミン単独投与、本剤単独投与及び併用投与で平均血糖値は同様の推移を示した。

ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用試験 (DIA1034 試験) において、本剤単独投与時と併用投与時での 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量の幾何平均値の差 (併用投与時-単独投与時) とその 90 %信頼区間は、-1.00 [-3.09, 1.09] g であった。

メトホルミンとの薬物相互作用試験 (NAP1004 試験) において、本剤単独投与と併用投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量の幾何平均値の差 (併用投与-単独投与) とその 90 %信頼区間は、-1.88 [-4.5, 8.31] g であった。

(6) 薬力学試験

Thorough QT/QTc試験 (5.3.4.1-1 : DIA1010試験<2008年7月~9月>)

外国人健康成人男女 (目標被験者数 52 例) を対象に、本剤単回投与時の QT/QTc 間隔への影響を検討するため、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、各期においてプラセボ、本剤 300、1200 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg (陽性対照) を絶食下に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 10 日間以上とされた。

総投与例数 60 例全例が薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされ、58 例 (本剤 300 mg : 56 例、本剤 1200 mg : 55 例、モキシフロキサシン : 58 例) が薬物動態解析対象集団とされた。治験中止例は 5 例で、中止理由の内訳は有害事象 (3 例)、その他 (2 例) であった。

薬物動態について、本剤 300 及び 1200 mg を単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の C_{max} (平均値±標準偏差) は 2408 ± 565 及び 6408 ± 2034 ng/mL、 $AUC_{0-24 h}$ (平均値±標準偏差) は 18857 ± 4094 及び 61196 ± 17789 ng·h/mL、 t_{max} (中央値 (最小値, 最大値)) は 2.05 (1.05, 5.07) 及び 3.05 (1.55, 6.05) h であった。

心電図について、QTcP⁹⁵間隔のベースラインとの変化量におけるプラセボ投与時との差 (以下、「 $\Delta\Delta QTcP$ 」) とその両側 90 %信頼区間は、本剤 300 mg 投与時では投与 3 時間後に最大値 0.5 [-1.55, 2.56] msec、本剤 1200 mg 投与時では投与 24 時間後に最大値 -0.7 [-2.80, 1.34] msec となり、いずれの用量においても信頼区間の上限値は 10 msec を下回った。一方、モキシフロキサシン投与時のプラセボ投与時との差とその両側 97.5 %信頼区間は、投与 3 時間後に最大値 12.2 [9.45, 15.01] msec となり、投与 1.5、2、3 及び 4 時間後の信頼区間の下限値は 5 msec 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 5/58 例に 13 件、本剤 300 mg 投与時の 7/57 例に 29 件、本剤 1200 mg 投与時の 8/56 例に 22 件、モキシフロキサシン投与時の 7/58 例に 19 件認められた。そのうち、プラセボ投与時の 1/58 例に 2 件 (嘔吐、浮動性めまい、各 1 件)、本剤 300 mg 投与時の 5/57 例に 27 件 (頭痛 4 件、錯感覚 3 件、上腹部痛、悪心、感覚鈍麻、多汗症、各 2 件、羞明、霧視、視覚障害、顔面痛、熱感、食欲減退、背部痛、筋痛、四肢痛、浮動性めまい、皮膚疼痛、潮紅、各 1 件)、本剤 1200 mg 投与時の 4/56 例に 17 件 (嘔吐 6 件、浮動性めまい 3 件、悪心、頭痛、錯感覚、2 件、呼吸困難、蒼白、各 1 件)、モキシフロキサシン投与時の 5/58 例に 15 件 (悪心 5 件、下腹部痛、浮動性めまい、各 2 件、動悸、霧視、下痢、嘔吐、熱感、異物感、各 1 件) 認められた事象は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は、プラセボ投与時の 1 例 (浮動性めまい/背部痛/排尿困難)、本剤 300 mg 投与時の 2 例 (筋痛/潮紅/錯感覚、血中クレアチンホスホキナーゼ増加) に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

⁹⁵ ベースラインの QT 間隔と RR 間隔の両変数を対数変換し、心拍数で補正した QTc 間隔と RR 間隔との間に線形混合効果モデルを当てはめたとき、本試験集団データの直線回帰に基づく補正法 (QTcP) 間隔では回帰直線の傾きが最も 0 に近かったことから、QT 間隔の補正法として QTcP が用いられた。

(7) その他の検討

母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-1)

国内で実施された3試験から得られた3837点⁹⁶の血漿中本薬未変化体濃度データを用いて一次吸収過程を伴う2-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法(ソフトウェア:NONMEM(ver.7.1.2))による母集団薬物動態(PPK)解析が実施された。PPK解析対象は373例(男性264例、女性109例)であり、年齢(平均値(最小値~最大値)、以下同様)は54.9(21~78)歳、体重は68.7(37.6~125)kg、BMIは25.3(17.1~41.6)kg/m²、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(γ -GTP)は46.1(8~403)IU/L、総タンパク質(TP)は7.49(6.3~8.8)g/dL、クレアチニンクリアランス(CLcr)は115(53~318)mL/min、eGFRは87.3(53~155)mL/min/1.73m²であった。性別、体重、年齢、BMI、AST、ALT、アルカリホスファターゼ(以下、「ALP」)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(以下、「 γ -GTP」)、総タンパク質、アルブミン、総ビリルビン、クレアチニンクリアランス(以下、「CLcr」)及びeGFRがCL/Fに対する共変量として、性別、体重、年齢、BMI及びアルブミンがセントラルコンパートメント分布容積(以下、「V₂/F」)及び末梢コンパートメント分布容積(以下、「V₃/F」)に対する共変量として、年齢及び性別が吸収速度定数(以下、「K_a」)に対する共変量としてステップワイズ法により検討された。その結果、CL/Fには γ -GTP、総タンパク質及びeGFR、V₂/Fには性別及び体重が最終モデルに組み込まれたが、V₃/F及びK_aに影響を与える共変量はなかった。各共変量がCL/Fに与える影響を検討した結果、解析対象集団の各検査値の中央値に対する最小値~最大値の範囲におけるCL/Fの変動範囲は、 γ -GTP、総タンパク質及びeGFRでそれぞれ0.888~1.242倍(γ -GTP:8~403IU/L)、1.095~0.920倍(総たん白質:6.3~8.8g/dL)及び0.869~1.195倍(eGFR:53~155mL/min/1.73m²)であり、いずれもその変動範囲は大きくなかった。 γ -GTPの影響について、一般的に肝機能障害により γ -GTP高値を示すような場合には薬物クリアランスが低下すると考えられるが、本解析では γ -GTP上昇に伴いCL/Fが増加する方向の影響を示唆しており、その関係性を説明することが困難であった。各共変量がV₂/Fに与える影響を検討した結果、解析対象集団の体重の中央値に対する最小値~最大値の範囲におけるV₂/Fの変動範囲は、0.796~1.279倍(体重:37.6~125kg)であり、性別については女性で分布容積が10.9%小さくなることが示唆されたが、いずれの共変量においてもその変動範囲は大きくなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態と薬力学的作用について

申請者は、本薬の薬力学的作用について、以下のように説明している。尿中グルコース排泄量は本薬のSGLT2阻害作用を反映した有用な指標となるが、血糖値や腎機能により影響を受けることが考えられ、特に糖尿病患者では血糖値の変動が大きいことから、尿中グルコース排泄量に加え、本薬の薬力学的指標として、血糖値及び糸球体ろ過量の変動も考慮した腎尿糖再吸収阻害率及び腎糖排泄閾値(尿中にグルコースが検出され始める血糖値、以下、「RT_G」)についても評価した。

⁹⁶ TA-7284-02(51例1479点)、TA-7284-03(20例280点)及びTA-7284-04(302例2078点)試験

腎尿糖再吸収阻害率について、日本人健康成人男性を対象に本剤 30、100、200、400 及び 800 mg を単回経口投与した TA-7284-01 試験⁹⁷において、投与後 0～4、4～10、10～13、13～24 時間に蓄尿期間を設けた結果、腎尿糖再吸収は本剤投与後 0～4 又は 4～10 時間で最大に阻害されており、腎尿糖再吸収阻害率の平均値が最大であった蓄尿区間での腎尿糖再吸収阻害率の平均値は本剤 30、100、200、400 及び 800 mg 投与時でそれぞれ 39.9、52.9、48.9、68.2 及び 66.7 % であった。投与 13～24 時間後の蓄尿区間における腎尿糖再吸収阻害率の平均値はそれぞれ 8.1、21.4、29.9、47.7 及び 48.5 % であり、100 mg 以上において再吸収の阻害は概ね 24 時間持続した。日本人 2 型糖尿病患者を対象に本剤 25、100、200、及び 400 mg を反復経口投与した TA-7284-02 試験⁹⁸において、投与後 0～4.5、4.5～10.5、10.5～13、13～24 時間に蓄尿期間を設けた結果、投与 1 及び 16 日目のいずれにおいても腎尿糖再吸収は本剤投与後 0～4.5 又は 4.5～10.5 時間で最大に阻害されており、投与 16 日目の腎尿糖再吸収阻害率の平均値が最大であった蓄尿区間での腎尿糖再吸収阻害率の平均値は、本剤 25、100、200 及び 400 mg 投与時で 61.9、75.1、74.0 及び 79.6 % であり、100～400 mg 投与では用量に応じた上昇はみられず、また、健康成人よりも高い値となった。投与 16 日目の投与 13～24 時間後の蓄尿区間における腎尿糖再吸収阻害率の平均値はそれぞれ 35.1、42.2、57.9 及び 64.5 % であり、いずれの用量においても再吸収の阻害は 24 時間持続した。投与 1 日目及び 16 日目における 24 時間平均腎尿糖再吸収阻害率は、本剤 25 mg 投与時で 41.1 及び 47.9 %、100 mg 投与時で 51.0 及び 57.1 %、200 mg 投与時で 56.7 及び 65.6 %、400 mg 投与時で 69.8 及び 71.3 % と、用量に応じて上昇し、投与 1 日目より 16 日目でわずかに高値となり、反復投与による再吸収阻害作用の減弱はみられなかった。

RT_G は腎でのグルコース再吸収能を上回って尿中にグルコースが検出され始める血糖値であり、尿中グルコース排泄量は血糖値が RT_G を下回る場合は検出されないが、RT_G を上回る場合は血糖値の上昇に伴い直線的に増加する⁹⁹。本薬は SGLT2 を阻害することにより RT_G を低下させ、尿中グルコース排泄量を増加させると考えられる。そこで、国内の健康成人及び 2 型糖尿病患者における RT_G を算出した。TA-7284-01 試験（健康成人）における RT_G は本剤投与後 0～4 時間で低下しており、RT_G の平均値が最低であった蓄尿期間での RT_G（平均値、以下同様）は本剤 30、100、200、400 及び 800 mg 投与時でそれぞれ 56.0、48.9、46.5、34.5 及び 33.7 mg/dL であった。投与 10～24 時間後の蓄尿区間における RT_G はそれぞれ 91.4、75.4、69.2、51.1 及び 48.6 mg/dL であり、30 mg では正常空腹時血糖値（約 100 mg/dL）に近い値であったが、100 mg 以上の用量では低値を維持していた。24 時間平均 RT_G はそれぞれ 78.3、65.0、61.6、45.0 及び 44.4 mg/dL であり、用量に応じて低下したが、400 及び 800 mg では同程度であった。TA-7284-02 試験（2 型糖尿病患者）における RT_G は投与 1 及び 16 日目のいずれにおいても本剤投与後 0～4.5 時間の時点で低下しており、投与 16 日目の RT_G の平均値が最低であった蓄尿期間での RT_G は本剤 25、100、200 及び 400 mg 投与時でそれぞれ 81.8、57.1、61.9 及び 50.7 mg/dL であり、100～400 mg 投与では用量に応じた変化はみられなかった。投与 10.5～24 時間後の蓄尿区間における RT_G はそれぞれ 128、107、88.4 及び 79.5 mg/dL であった。

⁹⁷ 各蓄尿時間の腎尿糖再吸収阻害率 (%) = 投与日の尿中グルコース排泄量 (g) / 投与日の糸球体ろ過量 (g) × 100 (糸球体ろ過量 (g) : 血漿中グルコース AUC (mg·h/dL) × eGFR (mL/min/1.73m²) × (体表面積 (m² : Du Bois の式) / 1.73) × 60 / (100×1000))

24 時間平均腎尿糖再吸収阻害率 (%) = (投与 0～4 時間後の阻害率 (%) × 4 + 投与 4～10 時間後の阻害率 (%) × 6 + 投与 10～13 時間後の阻害率 (%) × 3 + 投与 13～24 時間後の阻害率 (%) × 11) / 24

⁹⁸ 各蓄尿時間の腎尿糖再吸収阻害率 (%) = (プラセボ投与日の腎尿糖再吸収量 (g) - 投与日の腎尿糖再吸収量 (g) / プラセボ投与日の腎尿糖再吸収量 (g) × 100 (腎尿糖再吸収量 (g) = 糸球体ろ過量 (g) - 尿中グルコース排泄量 (g)、糸球体ろ過量 (g) : 血漿中グルコース AUC (mg·h/dL) × eGFR (mL/min/1.73m²) × (体表面積 (m² : Du Bois の式) / 1.73) × 60 / (100×1000))

24 時間平均腎尿糖再吸収阻害率 (%) = (投与 0～4.5 時間後の阻害率 (%) × 4.5 + 投与 4.5～10.5 時間後の阻害率 (%) × 6 + 投与 10.5～13 時間後の阻害率 (%) × 2.5 + 投与 13～24 時間後の阻害率 (%) × 11) / 24

⁹⁹ 尿中グルコース排泄速度 (mg/min) = 0 (血糖値 ≤ RT_G の場合)、GFR (dL/min) × (血糖値 - RT_G (mg/dL)) (血糖値 > RT_G の場合)

投与1日目及び16日目における24時間平均RT_Gは、本剤25mg投与時で126及び109mg/dL、100mg投与時で98.1及び86.5mg/dL、200mg投与時で96.4及び77.1mg/dL、400mg投与時で71.8及び67.5mg/dLと、投与1日目より16日目でわずかに低くなり、反復投与によるRT_G低下作用の減弱はみられなかった。投与16日目における24時間平均RT_Gは用量に応じて低下した。

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

申請者は、以下のように回答した。各蓄尿区間で算出したRT_Gと同区間での本薬の平均血漿中未変化体濃度（AUC/時間）の関係を検討した結果、TA-7284-01試験（健康成人）ではE_{max}モデル¹⁰⁰の関係性が認められ、血漿中本薬未変化体濃度に依存したRT_Gの低下が認められた。E_{max}モデルでのEC₅₀（平均値 [95%信頼区間]、以下同様）は20.7 [14.9, 26.6] ng/mL、RT_{G min}（RT_Gの最大低下値、平均値 [95%信頼区間]）は43.0 [39.1, 46.8] mg/dLであった。また、TA-7284-02試験（2型糖尿病患者）も同様にE_{max}モデル¹⁰¹の関係性が認められ、血漿中本薬未変化体濃度に依存したRT_Gの低下が認められた。投与1日目と16日目において反復投与による変化は認められなかった。投与16日目におけるE_{max}モデルでのEC₅₀は26.9 [20.3, 33.4] ng/mL、ΔRT_{Gmax}（RT_Gの投与前値¹⁰²からの最大低下率、平均値 [95%信頼区間]）は73.8 [71.5, 76.0] %であった。このように、血漿中本薬未変化体濃度推移の変動に伴ってRT_Gの変動も認められた。

機構は、回答を了承した。

(2) 腎機能障害患者への投与について

機構は、腎機能障害患者への本剤投与について、PK及びPDを踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。外国人腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験（DIA1003試験）において、軽度腎機能障害者では腎機能正常者と比較してAUC_{0-∞}では15%の上昇、投与24時間後までの累積尿中グルコース排泄量（以下、「UGE_{0-24h}」）では約30%の低下が認められた。腎機能障害の低下に伴い血漿中の本薬未変化体、代謝物M5及びM7の曝露量は上昇するものの、本剤100mgを軽度腎機能障害患者に投与したときの曝露量は、52週間投与したときの安全性及び忍容性が確認されている本剤200mg投与時の曝露量を超える可能性は低く、安全性の懸念も小さいと推察される。DIA1003試験において中等度腎障害者では腎機能正常者と比較してAUC_{0-∞}は約29%の上昇、UGE_{0-24h}は約70%の低下が認められた。また、中等度腎障害を伴う日本人2型糖尿病患者を対象とした国内臨床薬理試験（TA-7284-07試験）において、中等度腎機能障害患者のUGE_{0-24h}は腎機能正常患者と比較して約30%低下した。軽度腎機能障害と同様に、本剤100mgを中等度腎機能障害患者に投与したときの曝露量は、52週間投与したときの安全性及び忍容性が確認されている本剤200mg投与時の曝露量を超える可能性は低く、安全性の懸念も小さいと推察される。

一方、DIA1003試験における高度腎機能障害者では、腎機能正常者と比較してAUCは約53%の上昇、UGE_{0-24h}は約90%の低下が認められた。また、末期腎不全患者においてもeGFRの低下に伴うUGEの低下が予想されることから、薬力学的観点から本剤の有効性は期待できないと考える。

¹⁰⁰ RT_G (mg/dL) = 180 - (180 - RT_{Gmin}) × [平均血漿中未変化体濃度] / ([平均血漿中未変化体濃度] + EC₅₀)、EC₅₀: 50%最大効果の血漿中本薬未変化体濃度、RT_{Gmin}: RT_Gの最大低下値。なお、健康成人では本剤非投与時のUGEがほとんど検出されず、RT_Gが算出できないため、公表文献 (Gerich JE, et al., *Diabet Med*, 2010; 91: 136-42, Nair S, et al., *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95: 32-42) から健康成人のRT_Gの本剤非投与時の値として180mg/dLが用いられた。

¹⁰¹ ΔRT_G (%) = -ΔRT_{Gmax} × [平均血漿中未変化体濃度] / ([平均血漿中未変化体濃度] + EC₅₀)、EC₅₀: 50%最大効果の血漿中本薬未変化体濃度、ΔRT_{Gmax}: RT_Gの本剤非投与時の値からの最大低下率

¹⁰² 本剤投与1日目のプラセボ投与時の値

したがって、高度腎機能障害患者、末期腎不全患者、透析中の患者に対する本剤の有効性が期待できない旨を添付文書において注意喚起する予定である。

なお、腎機能の程度に応じて曝露量が上昇する傾向が認められたが、これは腎機能障害により腎臓での老廃物の除去能が低下し、増加した尿毒素が肝代謝酵素やトランスポーター活性を低下させることにより肝クリアランスが低下すること、代謝物 M5 及び M7 の胆汁排泄率増加に伴う本薬の再吸収量の増加が原因と考えられるが、尿中グルコース排泄量は低下していることから、腎機能低下に伴う曝露量の上昇による尿中グルコース排泄量増加作用は、糸球体ろ過量の低下による尿中グルコース排泄量の低下を上回らないものとする。

機構は、以下のように考える。DIA1003 及び TA-7284-07 試験成績より軽度腎機能障害患者において血漿中本薬未変化体の薬物動態が大きく変動しないことが認められているものの、腎機能の程度に応じて曝露量が上昇する傾向が認められており、腎機能障害の程度に応じて本薬の効果の減弱が認められていることから、中等度以上の腎機能障害患者に対する投与について適切な注意喚起を行う必要があると考える。なお、有効性及び安全性については、次項において検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<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）。

(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、国内単回投与試験 (TA-7284-01 試験)、国内反復投与試験 (TA-7284-02 試験)、国内相対的バイオアベイラビリティ試験 (TA-7284-03 試験)、国内臨床薬理試験 (TA-7284-07 試験)、食事の影響試験 (TA-7284-08 試験)、国内薬物相互作用試験 (TA-7284-10 試験)、国内第 II 相用量設定試験 (TA-7284-04 試験)、国内第 III 相試験 (TA-7284-05 及び TA-7284-06 試験)、Thorough QT/QTc 試験 (DIA1010 試験) 及び海外第 III 相試験 (DIA3004 及び DIA3010 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験 33 試験、海外第 II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 8 試験の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。なお、以下において HbA1c は特記のない限り NGSP 値で表記されている。

(1) 臨床薬理試験

国内 TA-7284-01、TA-7284-02、TA-7284-03、TA-7284-07、TA-7284-08 及び TA-7284-10 試験、海外 DIA1010 試験の主な試験の概略及び安全性試験成績については、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照。

(2) 国内第 II 相用量設定試験 (5.3.5.1-1 : TA-7284-04<2009 年 10 月~2010 年 8 月>)

日本人 2 型糖尿病患者¹⁰³ (目標被験者 375 例、各群 75 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、観察期 (4 週間)、二重盲検治療期 (12 週間)、後観察期 (2 週間) から構成された。

¹⁰³ 主な選択・除外基準：食事療法・運動療法を観察期開始前 8 週間以上同一の内容で実施し、糖尿病治療薬を観察期開始 8 週間以上前から使用しておらず (使用している場合は 8 週間以上のウォッシュアウト後に観察期開始)、観察期開始時及び観察期 2 週後の HbA1c (JDS 値) が 6.5 %以上 9.5 %以下の 20 歳以上 80 歳以下の 2 型糖尿病患者。観察期開始日の eGFR が 60 mL/min/1.73m² 未満の患者は除外された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 50、100、200 又は 300 mg を 1 日 1 回朝食直前に 12 週間経口投与とされた。

総投与例数 383 例（プラセボ群 75 例、本剤 50 mg 群 82 例、100 mg 群 74 例、200 mg 群 77 例、300 mg 群 75 例）全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、投与後の有効性データがない本剤 200 mg 群の 1 例を除く 382 例が最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、「FAS」）とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 22 例であり、その内訳はプラセボ群 10 例（空腹時血糖値の中止基準¹⁰⁴に該当 7 例、原疾患の悪化 1 例、同意撤回 1 例、その他 1 例）、本剤 50 mg 群 3 例（有害事象、原疾患の悪化、空腹時血糖値の中止基準に該当、各 1 例）、本剤 100 mg 群 3 例（有害事象 2 例、同意撤回 1 例）、本剤 200 mg 群 3 例（同意撤回 2 例、その他 1 例）、本剤 300 mg 群 3 例（同意撤回 2 例、有害事象 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS における観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与 12 週時）までの HbA1c 変化量は表 14 のとおりであった。いずれの本剤群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（いずれも $p < 0.0001$ 、ANCOVA モデルの下での対比検定、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14 観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与12週時）までのHbA1c変化量（TA-7284-04試験：FAS）

投与群	観察期終了時 (ベースライン)	治療期終了時 ^{a)} (投与 12 週時)	調整済み変化量 ^{b)}	プラセボ群との 群間差 [95 %信頼区間] ^{b)}	プラセボ群と各 本剤群の対比較 の p 値 ^{b)c)}
プラセボ群 (n=75)	7.99±0.77	8.14±1.01	0.11±0.06	—	—
本剤 50 mg 群 (n=82)	8.13±0.78	7.50±0.75	-0.61±0.06	-0.72 [-0.88, -0.55]	$p < 0.001$
本剤 100 mg 群 (n=74)	8.05±0.86	7.27±0.65	-0.80±0.06	-0.91 [-1.08, -0.74]	$p < 0.001$
本剤 200 mg 群 (n=75)	8.11±0.88	7.30±0.69	-0.79±0.06	-0.90 [-1.07, -0.73]	$p < 0.001$
本剤 300 mg 群 (n=75)	8.17±0.81	7.26±0.65	-0.88±0.06	-0.99 [-1.16, -0.82]	$p < 0.001$

単位：%、平均値±標準偏差（調整済み変化量については調整済み平均値±標準誤差）、—：該当せず

- Last Observation Carried Forward (LOCF) による欠測値の補完（200 mg群1例については、本剤200 mg投与開始後の有効性データがないため解析から除かれている（n=75））
- 投与群を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量として含むANCOVA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。プラセボ群、本剤50 mg群、本剤100 mg群、本剤200 mg群、本剤300 mg群に対して対比係数（4, -1, -1, -1, -1）を用いた対比検定を実施し、統計学的な有意差が認められた場合に対比係数（1, 0, 0, 0, -1）を用いた対比検定を実施し、統計学的な有意差が認められた場合に対比係数（1, 0, -1, 0, 0）を用いた対比検定を実施する計画とされた。さらに統計学的な有意差が認められ場合には対比係数（1, 0, -1, 0, 0）を用いた対比検定を実施し、またさらに統計学的な有意差が認められた場合には対比係数（1, -1, 0, 0, 0）を用いた対比検定を実施する計画とされた。

主な副次評価項目について、ベースラインから投与 12 週時までの空腹時血糖値の変化量（LOCF、調整済み平均値±標準誤差）は、プラセボ群-3.0±2.2、本剤 50 mg 群-24.7±2.1、本剤 100 mg 群-33.1±2.2、本剤 200 mg 群-36.1±2.2、本剤 300 mg 群-38.3±2.2 mg/dL であった。ベースラインから投与 12 週時までの体重変化量（LOCF、平均値±標準偏差）は、プラセボ群-0.85±1.40、本剤 50 mg 群-1.89±1.59、本剤 100 mg 群-2.49±1.72、本剤 200 mg 群-2.38±1.41、本剤 300 mg 群-3.23±1.66 kg であった。投与 12 週時に HbA1c が 7 %未満に到達した被験者の割合は、プラセボ群 5.7 %（4/70 例）、本剤 50 mg 群 21.0 %（17/81 例）、本剤 100 mg 群 33.8 %（24/71 例）、本剤 200 mg 群 29.2 %（21/72 例）、本剤 300 mg 群 40.5 %（30/74 例）であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群 34.7 %（26/75 例）及び 4.0 %（3/75 例）、本剤 50 mg 群 45.1 %（37/82 例）及び 11.0 %（9/82 例）、本剤 100 mg 群 45.9 %（34/74 例）及び 21.6 %（16/74 例）、本剤 200 mg 群 49.4 %（38/77 例）及び 20.8 %（16/77 例）、本剤 300 mg

¹⁰⁴ 空腹時血糖値に関する中止基準：観察期開始日から治療期 4 週後の来院日までの空腹時血糖値が 270 mg/dL 超、又は治療期 4 週後の来院日翌日から 12 週後来院日までの空腹時血糖値が 240 mg/dL 超

群 45.3 % (34/75 例) 及び 22.7 % (17/75 例) であった。いずれかの投与群で 3 % 以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの投与群で 3 % 以上に発現した有害事象及びその副作用 (TA-7284-04 試験 : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (n=75)		本剤50 mg群 (n=82)		本剤100 mg群 (n=74)		本剤200 mg群 (n=77)		本剤300 mg群 (n=75)	
	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
すべての事象	26 (34.7)	3 (4.0)	37 (45.1)	9 (11.0)	34 (45.9)	16 (21.6)	38 (49.4)	16 (20.8)	34 (45.3)	17 (22.7)
鼻咽頭炎	10 (13.3)	0 (0.0)	8 (9.8)	0 (0.0)	10 (13.5)	0 (0.0)	8 (10.4)	0 (0.0)	9 (12.0)	0 (0.0)
血中ケトン体増加	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (4.9)	4 (4.9)	5 (6.8)	5 (6.8)	9 (11.7)	9 (11.7)	6 (8.0)	6 (8.0)
無自覚性低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (3.9)	3 (3.9)	2 (2.7)	1 (1.3)
低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.7)	2 (2.4)	2 (2.7)	2 (2.7)	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
胃炎	3 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.8)	0 (0.0)	3 (3.9)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.13.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 50 mg 群の 1 例に 1 件 (肺腺癌) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤 50 mg 群の 2 例に 2 件 (頻尿、肺腺癌)、本剤 100 mg 群の 2 例に 2 件 (頻尿、口腔内不快感)、本剤 300 mg 群の 1 例に 1 件 (そう痒症) 認められ、そのうち肺腺癌以外の事象は副作用と判断された。

低血糖¹⁰⁵は、本剤 50 mg 群の 4 例 (無自覚性低血糖 1 例、低血糖症 3 例)、本剤 100 mg 群の 3 例 (無自覚性低血糖 1 例、低血糖症 2 例)、本剤 200 mg 群の 4 例 (無自覚性低血糖 3 例、低血糖症 2 例)、本剤 300 mg 群の 3 例 (無自覚性低血糖 2 例、低血糖症 1 例) に認められたが、いずれも軽度であった。

生殖器感染症関連の有害事象として、外陰膣感染症の有害事象は、プラセボ群では認められず、本剤 100 mg 群、本剤 200 mg 群、本剤 300 mg 群の各 1 例に認められた。外陰膣感染症の関連事象は、本剤 50 mg 群、本剤 200 mg 群、本剤 300 mg 群の各 1 例にのみ認められた。男性生殖器感染症の関連事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

尿路感染症の有害事象は、認められなかった。尿路感染症の関連事象は本剤 50 mg 群、本剤 100 mg 群、本剤 300 mg 群の各 1 例に認められた。

バイタルサインについて、本剤群では血圧が低下傾向を示したが、脈拍数はいずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

12 誘導心電図について、本剤 50 mg 群の 1 例 (Brugada 型心電図)、本剤 200 mg 群の 1 例 (発作性心房細動) に異常所見が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

(3) 第 III 相試験

1) 国内第 III 相検証的試験 (単独療法) (5.3.5.1-2 : TA-7284-05 試験 < 2011 年 7 月 ~ 2012 年 8 月 >)

¹⁰⁵ 低血糖の定義 : 治験責任 (分担) 医師は患者日誌での低血糖症状又は血糖自己測定値に基づき①~④を目安として低血糖を分類した。①症候性低血糖 : 典型的な低血糖症状があり、かつ症状発現時の血糖値が 70 mg/dL 以下、②無症候性低血糖 : 典型的な低血糖症状はないが、血糖値が 70 mg/dL 以下、③症候性低血糖の疑い : 典型的な低血糖症状があるが、血糖自己測定が未実施、④相対的低血糖 : 典型的な低血糖症状があり、かつ症状発現時の血糖値が 70 mg/dL 超。申請者は国内 TA-7284-04、TA-7284-05 及び TA-7284-06 試験においては、①~④のすべてを低血糖として集計し、そのうち①症候性低血糖、③症候性低血糖の疑い及び④相対的低血糖を「低血糖症」、②の無症候性低血糖を「無自覚性低血糖」とした。国内 TA-7284-05 及び TA-7284-06 試験においては、後観察中に発現した低血糖は集計から除外された。

日本人2型糖尿病患者¹⁰⁶（目標被験者数240例、各群80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、観察期（4週間）、二重盲検治療期（24週間）、後観察期（2週間）から構成された。

用法・用量は、プラセボ、本剤100mg又は200mgを1日1回朝食前に24週間経口投与とされた。

総投与症例272例（プラセボ群93例、本剤100mg群90例、本剤200mg群89例）全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、本剤投与後の有効性データがない本剤200mg群の1例を除く271例がFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は31例であり、その内訳はプラセボ群19例（空腹時血糖値の中止基準¹⁰⁷に該当10例、同意撤回4例、有害事象2例、治験担当医師の判断2例、本試験の対象として不適格と判明1例）、本剤100mg群6例（治験担当医師の判断3例、同意撤回、有害事象、空腹時血糖値の中止基準に該当、各1例）、本剤200mg群6例（同意撤回4例、有害事象2例）であった。

有効性について、主要評価項目であるFASにおける観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与24週時）までのHbA1c変化量は表16のとおりであった。いずれの本剤群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（いずれも $p<0.001$ 、ANCOVAモデルの下での対比検定、有意水準両側5%、閉検定手順により検定の多重性を調整）。

表16 観察期終了時（ベースライン）から治療期終了時（投与24週時）までのHbA1c変化量（TA-7284-05試験：FAS）

投与群	観察期終了時 (ベースライン)	治療期終了時 ^{a)} (投与24週時)	調整済み変化量 ^{b)}	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	プラセボ群と各 本剤群の対比較 のp値 ^{b), c)}
プラセボ群 (n=93)	8.04±0.70	8.33±1.09	0.29±0.07	—	—
100 mg 群 (n=90)	7.98±0.73	7.26±0.61	-0.74±0.07	-1.03 [-1.23, -0.83]	$p<0.001$
200 mg 群 (n=88)	8.04±0.77	7.28±0.64	-0.76±0.07	-1.05 [-1.25, -0.85]	$p<0.001$

単位：%、平均値±標準偏差（調整済み変化量については、調整済み平均値±標準誤差）、—：該当せず

a) LOCFによる欠測値の補完

b) 投与群を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量として含むANCOVA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。プラセボ群、本剤100mg群、本剤200mg群に対して対比係数(2, -1, -1)を用いた対比検定を実施し、統計学的な有意差が認められた場合に対比係数(1, 0, -1)を用いた対比検定を実施し、統計学的な有意差が認められた場合に対比係数(1, -1, 0)を用いた対比検定を実施する計画とされた。

主な副次評価項目の解析結果は、表17のとおりであった。

表17 主な副次評価項目の解析結果（TA-7284-05試験：FAS）

評価項目	投与群	観察期終了時 (ベースライン)	治療期終了時 ^{a)} (投与24週時)	調整済み変化量 ^{b)}	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
空腹時 血糖値 (mg/dL)	プラセボ群 (n=93)	163.0±32.6	166.1±39.7	3.7±2.7	—
	100 mg 群 (n=90)	157.7±35.7	128.5±26.2	-31.6±2.8	-35.3 [-43.0, -27.6]
	200 mg 群 (n=88)	165.2±34.5	131.5±22.0	-31.9±2.8	-35.5 [-43.3, -27.8]
体重 (kg)	プラセボ群 (n=93)	68.57±15.15	67.98±14.79	-0.62±0.26	—
	100 mg 群 (n=90)	69.10±14.48	66.43±13.76	-2.67±0.26	-2.05 [-2.78, -1.32]
	200 mg 群 (n=88)	69.88±14.22	67.19±14.44	-2.66±0.27	-2.05 [-2.78, -1.31]

平均値±標準偏差（調整済み変化量については調整済み平均値±標準誤差）、—：該当せず

a) LOCFによる欠測値の補完

b) 投与群を固定効果、ベースライン値を共変量として含むANCOVAモデル

¹⁰⁶ 主な選択・除外基準：食事療法・運動療法を観察期開始日の55日以上前から同一の内容で実施し、糖尿病治療薬を観察期開始日の55日以上前から使用しておらず（使用している場合は55日以上ウォッシュアウト後に観察期開始）、観察期開始時及び観察期2週後のHbA1cが7.0%以上10.0%以下の20歳以上の2型糖尿病患者。観察期開始日のeGFRが50 mL/min/1.73m²未満の患者は除外された。

¹⁰⁷ 空腹時血糖値に関する中止基準：同意取得日から治療期4週後の来院日までの空腹時血糖値が270 mg/dL超、治療期4週後の来院日翌日から12週後の来院日までの空腹時血糖値が240 mg/dL超、又は治療期12週後の来院日翌日から24週後の来院日までの空腹時血糖値が200 mg/dL超が評価期間に連続して2回以上認められた場合

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群 59.1 % (55/93 例) 及び 15.1 % (14/93 例)、本剤 100 mg 群 65.6 % (59/90 例) 及び 24.4 % (22/90 例)、本剤 200 mg 群 61.8 % (55/89 例) 及び 28.1 % (25/89 例) であった。いずれかの投与群で 3 % 以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの投与群で 3 % 以上に発現した有害事象及びその副作用 (TA-7284-05 試験：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (n=93)		本剤100 mg群 (n=90)		本剤200 mg群 (n=89)	
	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	55 (59.1)	14 (15.1)	59 (65.6)	22 (24.4)	55 (61.8)	25 (28.1)
インフルエンザ	2 (2.2)	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	27 (29.0)	0 (0.0)	19 (21.1)	0 (0.0)	16 (18.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (1.1)	0 (0.0)	6 (6.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
無自覚性低血糖	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (4.4)	3 (3.3)	5 (5.6)	5 (5.6)
高血圧	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.5)	1 (1.1)
胃炎	3 (3.2)	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
菌周炎	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (1.1)	3 (3.4)	1 (1.1)
湿疹	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.4)	0 (0.0)
頻尿	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.4)	4 (4.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
血圧上昇	4 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.3)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
血中ケトン体増加	2 (2.2)	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.2)	7 (7.9)	6 (6.7)
尿中ケトン体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.4)	2 (2.2)
挫傷	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	4 (4.5)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 2 例に 3 件 (胃癌、肝の悪性新生物、前立腺癌)、本剤 100 mg 群の 1 例に 1 件 (乳癌)、本剤 200 mg 群の 1 例に 1 件 (中咽頭癌) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 2 例に 3 件 (胃癌、肝の悪性新生物、急性膵炎)、本剤 100 mg 群の 1 例に 1 件 (乳癌)、本剤 200 mg 群の 2 例に 3 件 (帯状疱疹、ヘルペス後神経痛、中毒性皮疹) 認められ、中毒性皮疹は副作用と判断された。

低血糖¹⁰⁵はプラセボ群の 3 例、本剤 100 mg 群の 6 例、本剤 200 mg 群の 6 例に認められたが、いずれも軽度であった。

生殖器感染症関連の有害事象として、外陰膣感染症の有害事象が本剤 100 mg 群の 2 例 (外陰部炎、外陰膣真菌感染)、本剤 200 mg 群の 1 例 (外陰部膣カンジダ症) に認められたが、プラセボ群では認められなかった。外陰膣感染症の関連事象は認められなかった。男性生殖器感染症は、プラセボ群の 1 例 (亀頭包皮皮炎) にのみ認められ、男性生殖器感染症の関連事象は認められなかった。

尿路感染症の有害事象は、プラセボ群の 1 例 (膀胱炎)、本剤 100 mg 群の 1 例 (腎盂腎炎)、本剤 200 mg 群の 1 例 (膀胱炎) に認められた。尿路感染症の関連事象は本剤 100 mg 群の 1 例 (細菌尿) に認められた。

バイタルサインについて、本剤群で血圧が低下傾向を示したが、脈拍数はいずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

12 誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2) 国内第 III 相長期投与試験 (単独及び併用療法) (5.3.5.2-1: TA-7284-06 試験 <2011 年 4 月 ~ 2012 年 12 月 >)

食事・運動療法又はいずれかの血糖降下薬（スルホニル尿素薬（以下、「SU」）、速効型インスリン分泌促進薬（以下、「グリニド」）、 α -グルコシダーゼ阻害薬（以下、「 α -GI」）、メトホルミン塩酸塩（以下、「BG」）、チアゾリジン薬（以下、「TZD」）又はジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬（以下、「DPP-4」））で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者¹⁰⁸（目標被験者数 1200 例、単独療法群 360 例（本剤 100 mg 群 120 例、本剤 200 mg 群 240 例）、併用療法群 840 例（SU 併用群：本剤 100 mg 群、本剤 200 mg 群各 120 例、グリニド、 α -GI、BG、TZD、DPP-4 併用群：本剤 100 mg 群、本剤 200 mg 群各 60 例））を対象に、本剤単独療法又は併用療法における安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照長期投与試験が実施された。

本試験は、スクリーニング期（最大 4 週間）、治療期（52 週間）、後観察期（2 週間）から構成された。

用法・用量は、本剤 100 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回朝食前に 52 週間経口投与とされた。併用療法群における被併用薬の用法・用量は、治療期開始日の 83 日前から後観察期終了まで一定とされたが、治療期又は後観察期に空腹時血糖値が中止基準¹⁰⁹に合致した場合は、後観察期の被併用薬の用法・用量の変更が可とされた。また、SU 及びグリニドについてのみ、低血糖の発現状況から治験担当医師が安全性に問題があると判断した場合、治療期開始日以降は減量が可とされた。

総投与例数 1299 例（単独療法群 380 例（本剤 100 mg 群 127 例、200 mg 群 253 例）、併用療法群 919 例（SU 併用¹¹⁰：本剤 100 mg 群 124 例、200 mg 群 125 例、グリニド併用¹¹¹：本剤 100 mg 群 65 例、200 mg 群 64 例、 α -GI 併用¹¹²：本剤 100 mg 群 62 例、200 mg 群 61 例、BG 併用¹¹³：本剤 100 mg 群 72 例、200 mg 群 76 例、TZD 併用¹¹⁴：本剤 100 mg 群 63 例、200 mg 群 62 例、DPP-4 併用¹¹⁵：本剤 100 mg 群 71 例、200 mg 群 74 例）全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、投与後の有効性データがない 2 例（本剤 200 mg の単独療法群、 α -GI 併用群、各 1 例）を除く 1297 例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。1173 例（90.3%）が 52 週間の治療期間を完了した。治験中止例は 126 例であり、その内訳は単独療法群 37 例¹¹⁶、併用療法群 89 例¹¹⁷であった。

¹⁰⁸ 主な選択・除外基準：食事療法・運動療法を治療期開始日の 83 日以上前から同一の内容で実施し、スクリーニング日（治療期開始日の前 4 週間以内の任意日）の 3 ヶ月以上前に 2 型糖尿病と診断された 20 歳以上の患者で以下を満たす者。単独療法群ではスクリーニング日の HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下（治療期開始日の 83 日以上前に糖尿病治療薬を使用している場合は、83 日間以上のウォッシュアウト後に治療期開始）、併用療法群ではスクリーニング日の HbA1c が 7.0%以上 10.6%以下（治療期開始日の 83 日以上前に被併用薬以外の 2 型糖尿病治療薬を使用している場合は、83 日間以上のウォッシュアウト後に治療期開始）とされた。スクリーニング日の eGFR が 50 mL/min/1.73m²未満の患者は除外された。

¹⁰⁹ 空腹時血糖値に関する中止基準：空腹時血糖値が 270 mg/dL 超が評価期間に連続して 2 回以上認められた場合

¹¹⁰ 100 mg 群ではグリメピリド：0.5 mg（1 日量、以下同様）8 例、1 mg 38 例、1.5 mg 7 例、2 mg 27 例、3 mg 16 例、4 mg 7 例、6 mg 5 例、グリベンクラミド：1.25 mg 1 例、2.5 mg 5 例、5 mg 4 例、7.5 mg 1 例、グリクラジド：40 mg 4 例、80 mg 1 例。200 mg 群ではグリメピリド：0.5 mg 8 例、1 mg 35 例、1.5 mg 2 例、2 mg 31 例、3 mg 13 例、4 mg 7 例、5 mg 1 例、6 mg 9 例、グリベンクラミド：2.5 mg 6 例、3.75 mg 1 例、5 mg 4 例、7.5 mg 1 例、10 mg 1 例、グリクラジド：40 mg 4 例、80 mg 1 例、160 mg 1 例。

¹¹¹ 100 mg 群ではミチグリニドカルシウム水和物（以下、「ミチグリニド」）：15 mg 4 例、20 mg 1 例、30 mg 46 例、ナテグリニド：270 mg 13 例、360 mg 1 例。200 mg 群ではミチグリニド：15 mg 5 例、30 mg 38 例、35 mg 1 例、60 mg 1 例、ナテグリニド：90 mg 1 例、270 mg 17 例、360 mg 1 例。

¹¹² 100 mg 群ではボグリボース：0.6 mg 22 例、0.9 mg 14 例、ミグリトール：75 mg 1 例、150 mg 17 例、225 mg 3 例、アカルボース：150 mg 1 例、300 mg 4 例。200 mg 群ではボグリボース：0.6 mg 16 例、0.9 mg 22 例、ミグリトール：75 mg 1 例、150 mg 11 例、225 mg 1 例、アカルボース：150 mg 4 例、300 mg 6 例。

¹¹³ 100 mg 群ではメトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）：500 mg 20 例、750 mg 27 例、1000 mg 11 例、1500 mg 14 例。200 mg 群ではメトホルミン：500 mg 19 例、750 mg 31 例、1000 mg 9 例、1500 mg 17 例。

¹¹⁴ 100 mg 群ではピオグリタゾン塩酸塩（以下、「ピオグリタゾン」）：15 mg 36 例、30 mg 27 例。200 mg 群ではピオグリタゾン：15 mg 35 例、30 mg 25 例、45 mg 2 例。

¹¹⁵ 100 mg 群ではシタグリブチンリン酸塩水和物（以下、「シタグリブチン」）：50 mg 47 例、100 mg 13 例、ビルダグリブチン：50 mg 2 例、100 mg 7 例、アログリブチン安息香酸塩（以下、「アログリブチン」）：25 mg 2 例。200 mg 群ではシタグリブチン：50 mg 43 例、100 mg 21 例、ビルダグリブチン：50 mg 2 例、100 mg 4 例、アログリブチン：25 mg 4 例。

¹¹⁶ 同意撤回 21 例、有害事象 15 例、治験担当医師の判断 1 例

有効性について、主要評価項目は設定されず、複数設定された評価項目のうち FAS における治療期開始日（ベースライン）から治療期終了時（投与 52 週時）までの HbA1c 変化量は表 19、HbA1c 変化量の推移は図 1 及び図 2 のとおりであった。

表19 治療期開始日（ベースライン）から治療期終了時（投与52週時）までのHbA1c変化量（TA-7284-06試験：FAS）

投与群		例数	治療期開始日 (ベースライン)	治療期終了時 ^{a)} (投与52週時)	調整済み変化量 ^{b)}
本剤 100 mg群	単独療法群	n=127	7.84±0.71	7.04±0.62	-0.84±0.05
	SU併用群	n=124	8.18±0.99	7.22±0.83	-0.98±0.05
	グリニド併用群	n=65	8.25±0.91	7.19±1.01	-0.96±0.10
	α-GI併用群	n=62	8.02±0.84	7.11±0.72	-0.95±0.08
	BG併用群	n=72	7.87±0.75	7.00±0.72	-0.92±0.06
	TZD併用群	n=63	8.10±1.04	7.06±0.66	-1.08±0.08
	DPP-4併用群	n=71	8.19±0.85	7.15±0.72	-1.07±0.07
本剤 200 mg群	単独療法群	n=252	7.95±0.74	6.95±0.60	-0.98±0.03
	SU併用群	n=125	8.27±0.88	7.23±0.79	-1.02±0.05
	グリニド併用群	n=64	7.89±0.76	6.96±0.73	-1.03±0.10
	α-GI併用群	n=60	8.15±0.96	6.98±0.66	-1.13±0.08
	BG併用群	n=76	8.07±0.90	7.03±0.71	-1.00±0.06
	TZD併用群	n=62	8.22±1.09	7.18±0.82	-1.00±0.08
	DPP-4併用群	n=74	8.33±0.89	7.07±0.65	-1.23±0.06

単位：%、平均値±標準偏差（調整済み変化量については調整済み平均値±標準誤差）

a) LOCFによる欠測値の補完

b) 投与群を固定効果、ベースラインHbA1cを共変量として含むANCOVAモデル

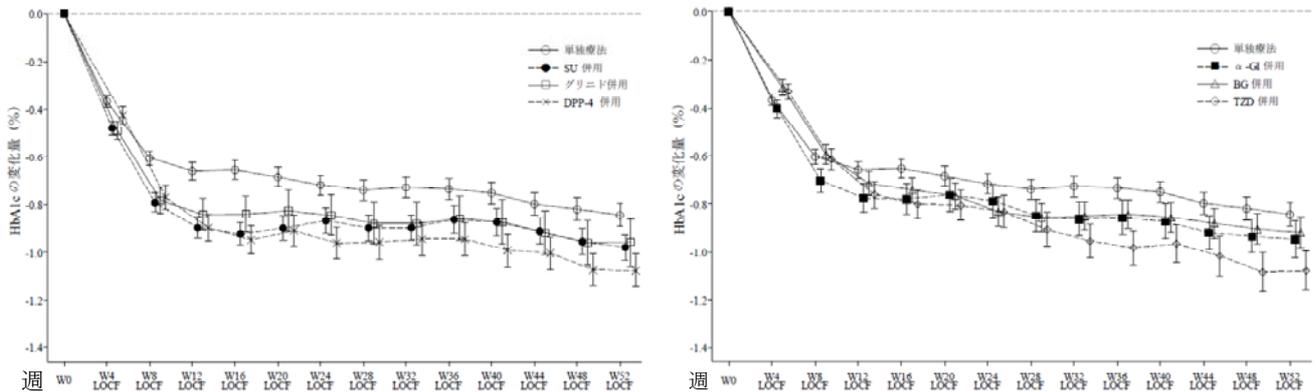


図1 本剤100 mgにおけるベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量の推移（LOCF）
（調整済み平均値±標準誤差）（TA-7284-06試験：FAS）

¹¹⁷ SU併用群 29例（本剤100 mg：同意撤回10例、有害事象2例、治験担当医師の判断2例、本治験の対象として不適格1例、本剤200 mg：有害事象8例、治験担当医師の判断3例、本治験の対象として不適格2例、同意撤回1例）、グリニド併用群 13例（本剤100 mg：同意撤回2例、有害事象2例、原疾患の悪化1例、本剤200 mg：有害事象4例、同意撤回3例、治験担当医師の判断1例）、α-GI併用群 9例（本剤100 mg：有害事象3例、同意撤回1例、本剤200 mg：有害事象3例、本治験の対象として不適格1例、治験担当医師の判断1例）、BG併用群 14例（本剤100 mg：有害事象5例、同意撤回2例、本剤200 mg：同意撤回3例、有害事象3例、治験担当医師の判断1例）、TZD併用群 10例（本剤100 mg：同意撤回3例、有害事象1例、治験担当医師の判断1例、本剤200 mg：同意撤回4例、有害事象1例）、DPP-4併用群 14例（本剤100 mg：同意撤回3例、有害事象2例、本剤200 mg：同意撤回5例、治験担当医師の判断3例、有害事象1例）

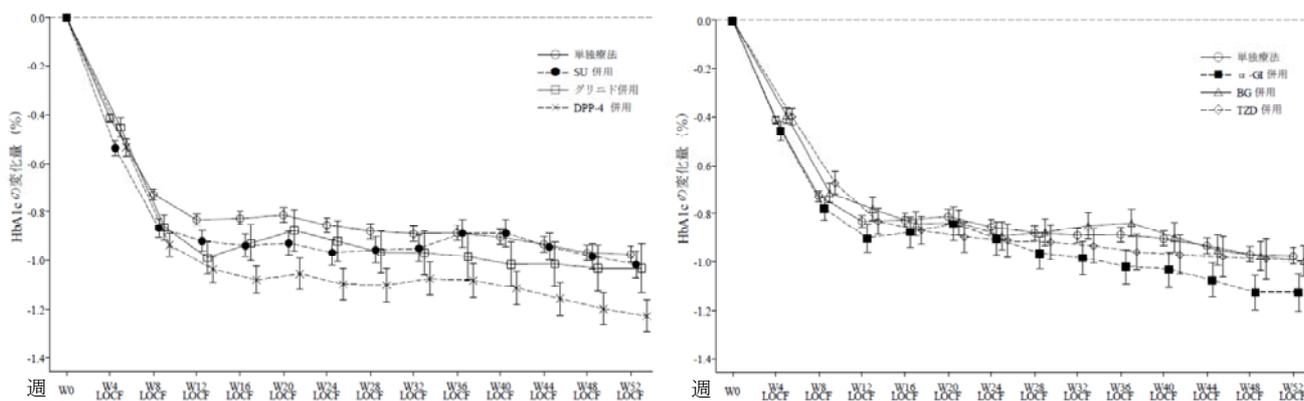


図2 本剤200 mgにおけるベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量の推移 (LOCF)
(調整済み平均値±標準誤差) (TA-7284-06試験：FAS)

他の主な評価項目の解析結果は、表 20 のとおりであった。

表20 治療期開始日（ベースライン）から治療期終了時（投与52週時）までの空腹時血糖値及び体重の変化量（TA-7284-06試験：FAS）

投与群	空腹時血糖値 (mg/dL)				体重 (kg)				
	例数	ベースライン	投与52週時 ^{a)}	調整済み変化量 ^{b)}	例数	ベースライン	投与52週時 ^{a)}	調整済み変化量 ^{b)}	
本剤100 mg群	単独療法群	n=127	151.9±29.3	127.7±22.7	-24.3±1.5	n=127	68.54±15.97	65.56±15.74	-2.96±0.21
	SU併用群	n=123	160.2±40.2	130.8±33.1	-31.4±2.5	n=124	70.30±14.79	68.24±14.58	-2.04±0.21
	グリニド併用群	n=65	171.0±36.4	139.0±42.3	-27.7±4.3	n=65	69.19±12.22	66.41±11.83	-2.77±0.33
	α-GI併用群	n=62	153.6±31.0	126.8±21.3	-30.4±2.4	n=62	69.27±20.45	66.53±19.97	-2.75±0.31
	BG併用群	n=72	155.2±32.6	126.7±27.8	-29.0±2.3	n=72	74.45±16.32	71.26±16.56	-3.14±0.35
	TZD併用群	n=63	157.8±38.5	123.3±19.3	-34.3±2.3	n=63	73.81±14.87	71.37±14.71	-2.45±0.36
	DPP-4併用群	n=71	167.7±35.2	130.3±18.8	-37.4±2.1	n=71	69.23±12.98	66.44±12.59	-2.81±0.34
本剤200 mg群	単独療法群	n=251	152.3±30.5	121.1±18.0	-31.1±1.1	n=252	67.57±12.85	64.39±12.41	-3.20±0.15
	SU併用群	n=125	166.4±36.7	130.8±28.4	-33.6±2.5	n=125	68.63±14.91	66.24±14.74	-2.41±0.21
	グリニド併用群	n=64	158.2±30.5	126.8±28.2	-35.8±4.4	n=64	68.83±14.38	65.88±14.30	-2.96±0.33
	α-GI併用群	n=60	165.7±41.1	125.1±25.5	-36.8±2.4	n=60	69.94±13.25	66.34±11.97	-3.58±0.32
	BG併用群	n=75	156.8±35.4	123.4±16.0	-32.9±2.2	n=76	72.58±16.24	68.49±14.98	-4.13±0.34
	TZD併用群	n=62	157.3±34.9	126.6±20.2	-30.9±2.3	n=62	76.06±18.79	73.65±19.20	-2.41±0.36
	DPP-4併用群	n=74	167.4±35.0	126.5±23.2	-41.0±2.1	n=74	71.32±14.10	68.34±14.45	-2.96±0.33

平均値±標準偏差（調整済み変化量については調整済み平均値±標準誤差）

a) LOCFによる欠測値の補完

b) 投与群を固定効果、ベースライン空腹時血糖値、体重を共変量として含むANCOVAモデル

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤 100 mg の単独療法群 79.5 % (101/127 例) 及び 33.9 % (43/127 例)、SU 併用群 83.9 % (104/124 例) 及び 33.1 % (41/124 例)、グリニド併用群 83.1 % (54/65 例) 及び 30.8 % (20/65 例)、α-GI 併用群 72.6 % (45/62 例) 及び 22.6 % (14/62 例)、BG 併用群 83.3 % (60/72 例) 及び 34.7 % (25/72 例)、TZD 併用群 82.5 % (52/63 例) 及び 34.9 % (22/63 例)、DPP-4 併用群 87.3 % (62/71 例) 及び 31.0 % (22/71 例)、本剤 200 mg の単独療法群 81.4 % (206/253 例) 及び 29.6 % (75/253 例)、SU 併用群 80.8 % (101/125 例) 及び 34.4 % (43/125 例)、グリニド併用群 84.4 % (54/64 例) 及び 31.3 % (20/64 例)、α-GI 併用群 85.2 % (52/61 例) 及び 21.3 % (13/61 例)、BG 併用群 77.6 % (59/76 例) 及び 26.3 % (20/76 例)、TZD 併用群 88.7 % (55/62 例) 及び 27.4 % (17/62 例)、DPP-4 併用群 87.8 % (65/74 例) 及び 27.0 % (20/74 例) であった。本剤 100 mg 群又は 200 mg 群のいずれかの投与群で 5 % 以上に発現した有害事象は表 21、副作用は表 22 のとおりであった。

表 21 本剤 100 mg 群又は 200 mg 群のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象 (TA-7284-06 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤100 mg						
	単独療法群 (n=127)	SU併用群 (n=124)	グリニド併 用群 (n=65)	α-GI併用群 (n=62)	BG併用群 (n=72)	TZD併用群 (n=63)	DPP-4併用群 (n=71)
すべての有害事象	101 (79.5)	104 (83.9)	54 (83.1)	45 (72.6)	60 (83.3)	52 (82.5)	62 (87.3)
鼻咽頭炎	31 (24.4)	48 (38.7)	18 (27.7)	21 (33.9)	23 (31.9)	17 (27.0)	18 (25.4)
気管支炎	4 (3.1)	7 (5.6)	3 (4.6)	1 (1.6)	1 (1.4)	3 (4.8)	4 (5.6)
胃腸炎	4 (3.1)	7 (5.6)	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.4)
咽頭炎	8 (6.3)	3 (2.4)	2 (3.1)	1 (1.6)	2 (2.8)	7 (11.1)	8 (11.3)
インフルエンザ	3 (2.4)	0 (0.0)	4 (6.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (2.8)
便秘	6 (4.7)	4 (3.2)	6 (9.2)	3 (4.8)	4 (5.6)	4 (6.3)	1 (1.4)
下痢	0 (0.0)	3 (2.4)	2 (3.1)	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)	4 (5.6)
齲蝕	3 (2.4)	2 (1.6)	3 (4.6)	2 (3.2)	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (2.8)
胃炎	5 (3.9)	4 (3.2)	2 (3.1)	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
低血糖症	8 (6.3)	22 (17.7)	4 (6.2)	0 (0.0)	4 (5.6)	3 (4.8)	3 (4.2)
無自覚性低血糖	8 (6.3)	18 (14.5)	5 (7.7)	2 (3.2)	7 (9.7)	8 (12.7)	6 (8.5)
ケトーシス	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (11.3)
背部痛	2 (1.6)	4 (3.2)	2 (3.1)	3 (4.8)	2 (2.8)	1 (1.6)	2 (2.8)
関節痛	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (6.2)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
湿疹	6 (4.7)	4 (3.2)	2 (3.1)	4 (6.5)	5 (6.9)	4 (6.3)	4 (5.6)
挫傷	7 (5.5)	5 (4.0)	2 (3.1)	2 (3.2)	2 (2.8)	1 (1.6)	0 (0.0)
上気道の炎症	8 (6.3)	9 (7.3)	7 (10.8)	1 (1.6)	7 (9.7)	5 (7.9)	7 (9.9)
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.6)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
頻尿	10 (7.9)	6 (4.8)	3 (4.6)	2 (3.2)	1 (1.4)	1 (1.6)	1 (1.4)
血中ケトン体増加	3 (2.4)	0 (0.0)	4 (6.2)	2 (3.2)	1 (1.4)	2 (3.2)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	2 (3.2)	0 (0.0)
事象名	本剤200 mg						
	単独療法群 (n=253)	SU併用群 (n=125)	グリニド併 用群 (n=64)	α-GI併用群 (n=61)	BG併用群 (n=76)	TZD併用群 (n=62)	DPP-4併用群 (n=74)
すべての有害事象	206 (81.4)	101 (80.8)	54 (84.4)	52 (85.2)	59 (77.6)	55 (88.7)	65 (87.8)
鼻咽頭炎	75 (29.6)	41 (32.8)	18 (28.1)	16 (26.2)	22 (28.9)	26 (41.9)	25 (33.8)
気管支炎	7 (2.8)	6 (4.8)	3 (4.7)	3 (4.9)	5 (6.6)	4 (6.5)	1 (1.4)
胃腸炎	2 (0.8)	6 (4.8)	1 (1.6)	3 (4.9)	6 (7.9)	3 (4.8)	1 (1.4)
咽頭炎	14 (5.5)	6 (4.8)	1 (1.6)	2 (3.3)	2 (2.6)	5 (8.1)	7 (9.5)
インフルエンザ	4 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (1.4)
便秘	14 (5.5)	8 (6.4)	4 (6.3)	2 (3.3)	6 (7.9)	3 (4.8)	3 (4.1)
下痢	10 (4.0)	4 (3.2)	3 (4.7)	3 (4.9)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (2.7)
齲蝕	3 (1.2)	4 (3.2)	2 (3.1)	2 (3.3)	5 (6.6)	3 (4.8)	5 (6.8)
胃炎	8 (3.2)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖症	8 (3.2)	18 (14.4)	4 (6.3)	1 (1.6)	8 (10.5)	2 (3.2)	3 (4.1)
無自覚性低血糖	22 (8.7)	17 (13.6)	4 (6.3)	5 (8.2)	7 (9.2)	5 (8.1)	6 (8.1)
ケトーシス	6 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.1)
背部痛	14 (5.5)	3 (2.4)	3 (4.7)	4 (6.6)	2 (2.6)	5 (8.1)	2 (2.7)
関節痛	2 (0.8)	3 (2.4)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	4 (5.4)
湿疹	11 (4.3)	7 (5.6)	0 (0.0)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.1)
挫傷	4 (1.6)	2 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.3)	3 (3.9)	4 (6.5)	1 (1.4)
上気道の炎症	24 (9.5)	11 (8.8)	2 (3.1)	8 (13.1)	8 (10.5)	1 (1.6)	5 (6.8)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (6.5)	0 (0.0)
頻尿	13 (5.1)	3 (2.4)	3 (4.7)	3 (4.9)	3 (3.9)	2 (3.2)	2 (2.7)
血中ケトン体増加	6 (2.4)	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (3.3)	2 (2.6)	2 (3.2)	0 (0.0)
不眠症	4 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (2.6)	4 (6.5)	2 (2.7)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.1

表22 本剤100 mg群又は200 mg群のいずれかの投与群で5%以上に発現した副作用 (TA-7284-06試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤100 mg						
	単独療法群 (n=127)	SU併用群 (n=124)	グリニド併 用群 (n=65)	α-GI併用群 (n=62)	BG併用群 (n=72)	TZD併用群 (n=63)	DPP-4併用群 (n=71)
すべての副作用	43 (33.9)	41 (33.1)	20 (30.8)	14 (22.6)	25 (34.7)	22 (34.9)	22 (31.0)
低血糖症	5 (3.9)	20 (16.1)	3 (4.6)	0 (0.0)	4 (5.6)	3 (4.8)	2 (2.8)
無自覚性低血糖	7 (5.5)	17 (13.7)	5 (7.7)	2 (3.2)	6 (8.3)	7 (11.1)	4 (5.6)
ケトーシス	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (11.3)
頻尿	10 (7.9)	6 (4.8)	2 (3.1)	2 (3.2)	1 (1.4)	1 (1.6)	1 (1.4)
血中ケトン体増加	3 (2.4)	0 (0.0)	4 (6.2)	2 (3.2)	1 (1.4)	2 (3.2)	0 (0.0)
事象名	本剤200 mg						
	単独療法群 (n=253)	SU併用群 (n=125)	グリニド併 用群 (n=64)	α-GI併用群 (n=61)	BG併用群 (n=76)	TZD併用群 (n=62)	DPP-4併用群 (n=74)
すべての副作用	75 (29.6)	43 (34.4)	20 (31.3)	13 (21.3)	20 (26.3)	17 (27.4)	20 (27.0)
低血糖症	8 (3.2)	15 (12.0)	3 (4.7)	0 (0.0)	6 (7.9)	1 (1.6)	3 (4.1)
無自覚性低血糖	18 (7.1)	13 (10.4)	4 (6.3)	3 (4.9)	6 (7.9)	4 (6.5)	4 (5.4)
ケトーシス	5 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.1)
頻尿	11 (4.3)	3 (2.4)	3 (4.7)	3 (4.9)	3 (3.9)	2 (3.2)	2 (2.7)
血中ケトン体増加	6 (2.4)	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (3.3)	1 (1.3)	2 (3.2)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.1

死亡例は、本剤 100 mg のグリニド併用群で 1 例 (心筋虚血)、DPP-4 併用群で 1 例 (急性心筋梗塞)、本剤 200 mg の SU 併用群で 1 例 (心筋梗塞)、α-GI 併用群で 1 例 (同一症例に肺炎及びレンサ球菌性敗血症)、BG 併用群で 1 例 (急性心筋梗塞) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、単独療法群¹¹⁸では本剤 100 mg で 7 例に 7 件、200 mg で 10 例に 11 件、SU 併用群¹¹⁹では本剤 100 mg で 5 例に 7 件、200 mg で 9 例に 10 件、グリニド併用群¹²⁰では本剤 100 mg で 6 例に 7 件、200 mg で 3 例に 3 件、α-GI 併用群¹²¹では本剤 100 mg で 2 例に 2 件、200 mg で 3 例に 5 件、BG 併用群¹²²では本剤 100 mg で 3 例に 3 件、200 mg で 2 例に 2 件、TZD 併用群¹²³では本剤 100 mg で 2 例に 2 件、200 mg で 2 例に 2 件、DPP-4 併用群¹²⁴では本剤 100 mg で 5 例に 5 件、200 mg で 3 例に 4 件認められた。そのうち、本剤 100 mg の単独療法群の陰部ヘルペス、意識消失、α-GI 併用群のラクナ梗塞、本剤 200 mg の単独療法群の上室性頻脈は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、単独療法群¹²⁵では本剤 100 mg で 5 例に 6 件、200 mg で 10 例に 13 件、SU 併用群¹²⁶では本剤 100 mg で 2 例に 2 件、200 mg で 8 例に 8 件、グリニド併用群¹²⁷では本剤 100 mg で 2 例に 2 件、200 mg で 4 例に 4 件、α-GI 併用群¹²⁸では本剤 100 mg で 3

¹¹⁸ 100 mg 群：結腸ポリープ 2 件、乳癌、セミノーマ、虫垂炎、陰部ヘルペス、意識消失、各 1 件、200 mg 群：大腸癌、胃癌、大腸腺腫、慢性副鼻腔炎、肺膿瘍、上室性頻脈、肩回旋筋腱板症候群、結腸ポリープ、脊髄症、子宮頸部上皮異形成、急性胆嚢炎、各 1 件

¹¹⁹ 100 mg 群：半月板障害、靭帯損傷、熱中症、直腸癌、節外周辺帯 B 細胞リンパ腫 (MALT 型)、胃腸炎、糖尿病性ケトアシドーシス、各 1 件、200 mg 群：足関節部骨折、橈骨骨折、四肢外傷性切断、膝癌、心筋梗塞、前庭神経炎、椎間板突出、脳梗塞、自己免疫性膵炎、皮膚嚢腫、各 1 件

¹²⁰ 100 mg 群：胆管癌、声帯新生物、心筋虚血、狭心症、後天性陰嚢水腫、良性前立腺肥大症、外尿道口狭窄、各 1 件、200 mg 群：足関節部骨折、胃食道癌、心筋虚血、各 1 件

¹²¹ 100 mg 群：ラクナ梗塞、尿管結石、各 1 件、200 mg 群：大腸癌、虫垂炎、憩室炎、肺炎、レンサ球菌性敗血症、各 1 件

¹²² 100 mg 群：胃癌、肩回旋筋腱板症候群、結腸ポリープ、各 1 件、200 mg 群：肝の悪性新生物、急性心筋梗塞、各 1 件

¹²³ 100 mg 群：喉頭蓋炎、抜糸、各 1 件、200 mg 群：結腸癌、虫垂炎、各 1 件

¹²⁴ 100 mg 群：結腸癌、急性心筋梗塞、咽頭炎、腫瘤、胆管結石、各 1 件、200 mg 群：半月板障害、腰部脊柱管狭窄症、脊椎すべり症、亜急性甲状腺炎、各 1 件

¹²⁵ 100 mg 群：乳癌、セミノーマ、湿疹、頻尿、膀胱炎、心電図異常 P 波、各 1 件、200 mg 群：下痢 2 件、胃癌、眼窩の良性新生物、大腸腺腫、大腸癌、中毒性皮疹、上室性頻脈、無自覚性低血糖、子宮頸部上皮異形成、眼球突出症、眼運動障害、肝機能異常、各 1 件

¹²⁶ 100 mg 群：直腸癌、胃腸炎、各 1 件、200 mg 群：下痢、自己免疫性膵炎、膵癌、薬疹、心筋梗塞、脱水、体重減少、糖尿病性腎症、各 1 件

¹²⁷ 100 mg 群：胆管癌、心筋虚血、各 1 件、200 mg 群：胃食道癌、中毒性皮疹、膿感染、陰部そう痒症、各 1 件

例に3件、200 mg で3例に4件、BG併用群¹²⁹では本剤100 mg で5例に7件、200 mg で3例に3件、TZD併用群¹³⁰では本剤100 mg で1例に1件、200 mg で1例に1件、DPP-4併用群¹³¹では本剤100 mg で2例に2件、200 mg で1例に1件認められた。そのうち、本剤100 mg の単独療法群の湿疹、頻脈、心電図異常P波、膀胱炎、 α -GI併用群の蕁麻疹、血中カリウム増加、ラクナ梗塞、BG併用群の無自覚性低血糖（1例に3件）、中毒性皮疹、亀頭炎、胸部不快感、本剤200 mg の単独療法群の下痢（2例に2件）、中毒性皮疹、無自覚性低血糖、上室性頻脈、SU併用群の薬疹、脱水、体重減少、下痢、糖尿病性腎症、グリニド併用群の中毒性皮疹、陰部そう痒症、膣感染、BG併用群の発疹、DPP-4併用群の低血糖症は副作用と判断された。

低血糖¹⁰⁵の発現割合は、本剤100 mg の単独療法群11.8%（15/127例）、SU併用群25.8%（32/124例）、グリニド併用群13.8%（9/65例）、 α -GI併用群3.2%（2/62例）、BG併用群15.3%（11/72例）、TZD併用群15.9%（10/63例）、DPP-4併用群11.3%（8/71例）、本剤200 mg の単独療法群11.1%（28/253例）、SU併用群24.0%（30/125例）、グリニド併用群12.5%（8/64例）、 α -GI併用群9.8%（6/61例）、BG併用群15.8%（12/76例）、TZD併用群8.1%（5/62例）、DPP-4併用群8.1%（6/74例）であった。高度な低血糖¹³²は認められず、中等度の事象は本剤100 mg のSU併用群及びグリニド併用群の各1例であり、他は軽度であった。

生殖器感染症関連の有害事象として、外陰膣感染症の有害事象の発現割合は、本剤100 mg の単独療法群5.0%（2/40例）、SU併用群9.1%（3/33例）、グリニド併用群11.1%（2/18例）、 α -GI併用群0.0%（0/20例）、BG併用群10.0%（2/20例）、TZD併用群13.3%（2/15例）、DPP-4併用群17.6%（3/17例）、本剤200 mg の単独療法群13.3%（11/83例）、SU併用群8.3%（3/36例）、グリニド併用群15.0%（3/20例）、 α -GI併用群7.1%（1/14例）、BG併用群13.0%（3/23例）、TZD併用群18.8%（3/16例）、DPP-4併用群5.0%（1/20例）であった。外陰膣感染症の関連事象の発現割合は、本剤100 mg のSU併用群3.0%（1/33例）、BG併用群5.0%（1/20例）、TZD併用群6.7%（1/15例）、DPP-4併用群17.6%（3/17例）、本剤200 mg の単独療法群4.8%（4/83例）、SU併用群8.3%（3/36例）、グリニド併用群5.0%（1/20例）、BG併用群4.3%（1/23例）、DPP-4併用群10.0%（2/20例）であり、その他の群では発現が認められなかった。男性生殖器感染症の有害事象の発現割合は本剤100 mg の単独療法群1.1%（1/87例）、SU併用群0.0%（0/91例）、グリニド併用群0.0%（0/47例）、 α -GI併用群0.0%（0/42例）、BG併用群3.8%（2/52例）、TZD併用群0.0%（0/48例）、DPP-4併用群0.0%（0/54例）、本剤200 mg の単独療法群1.2%（2/170例）、SU併用群0.0%（0/89例）、グリニド併用群0.0%（0/44例）、 α -GI併用群0.0%（0/47例）、BG併用群0.0%（0/53例）、TZD併用群2.2%（1/46例）、DPP-4併用群0.0%（0/54例）であった。男性生殖器感染症の関連事象は、本剤100 mg のBG併用群1.9%（1/52例）にのみ認められた。

尿路感染症の有害事象の発現割合は、本剤100 mg の単独療法群1.6%（2/127例）、SU併用群4.0%（5/124例）、グリニド併用群1.5%（1/65例）、 α -GI併用群6.5%（4/62例）、BG併用群2.8%（2/72例）、TZD併用群1.6%（1/63例）、DPP-4併用群5.6%（4/71例）、本剤200 mg の単

¹²⁸ 100 mg 群：蕁麻疹、血中カリウム増加、ラクナ梗塞、各1件、200 mg 群：憩室炎、肺炎、レンサ球菌性敗血症、本態性振戦、各1件

¹²⁹ 100 mg 群：無自覚性低血糖3件、胃癌、中毒性皮疹、亀頭炎、胸部不快感、各1件、200 mg 群：肝の悪性新生物、発疹、急性心筋梗塞、各1件

¹³⁰ 100 mg 群：脳梗塞、200 mg 群：結腸癌

¹³¹ 100 mg 群：結腸癌、急性心筋梗塞、各1件、200 mg 群：低血糖症

¹³² 国内臨床試験における定義：高度：その事象が原因で日常生活ができない、中等度：その事象が原因で日常生活に多少の支障がある、軽度：日常生活に影響がない

独療法群 2.0 % (5/253 例)、SU 併用群 1.6 % (2/125 例)、グリニド併用群 3.1 % (2/64 例)、 α -GI 併用群 1.6 % (1/61 例)、BG 併用群 0.0 % (0/76 例)、TZD 併用群 4.8 % (3/62 例)、DPP-4 併用群 4.1 % (3/74 例) であった。尿路感染症の関連事象は本剤 200 mg の TZD 併用群 1.6 % (1/62 例) にのみ認められた。

バイタルサインについて、本剤群では血圧は低下傾向を示したが、脈拍数はいずれの投与群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

12 誘導心電図について、治療期開始以降に新たに臨床的に意味があると判断された有害事象は、心室性期外収縮 5 例 (本剤 100 mg の単独療法群で 1 例、SU 併用群で 1 例、DPP-4 併用群で 1 例、本剤 200 mg の単独療法群で 2 例)、心電図 T 波逆転 1 例 (本剤 100 mg の SU 併用群)、心電図 QT 延長 1 例 (本剤 100 mg の SU 併用群)、上室性期外収縮 2 例 (本剤 100 mg の DPP4 併用群 2 例)、心房細動 2 例 (本剤 100 mg の DPP-4 併用群、本剤 200 mg の SU 併用群、各 1 例)、心電図異常 P 波 1 件 (本剤 100 mg の単独療法群) であった。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。本剤は、SGLT2 選択的阻害薬であり、尿中へのグルコース排泄促進というインスリン作用を介さない新規の作用機序を有することから、インスリン抵抗性及びインスリン分泌能の程度にかかわらず、2 型糖尿病の幅広い患者層が投与対象になることが期待される。また、単独療法だけでなく、既存の糖尿病治療薬との併用療法においても有効性及び安全性が示されたことから、糖尿病治療薬の新たな選択肢となることが期待される。

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

(2) 有効性について

1) 単独療法の有効性について

申請者は、以下のように説明している。eGFR (mL/min/1.73 m²) が 50 以上の 2 型糖尿病患者を対象とした単独療法の国内第 III 相検証的試験 (TA-7284-05 試験) において、主要評価項目である観察期終了時 (ベースライン) から治療期終了時 (投与 24 週時) までの HbA1c 変化量について、プラセボ群との群間差とその 95 %信頼区間は、本剤 100 mg 群で -1.03 [-1.23, -0.83] %、本剤 200 mg 群で -1.05 [-1.25, -0.85] % であり、プラセボ群に対する両群の優越性が検証された (表 16)。ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量について、ベースラインの HbA1c 別での本剤 100 mg 群及び 200 mg 群のプラセボ群との群間差とその 95 %信頼区間は、8 %未満では -0.58 [-0.79, -0.38] % (n=49) 及び -0.65 [-0.85, -0.45] % (n=49)、8 %以上 9 %未満では -1.37 [-1.76, -0.99] % (n=32) 及び -1.36 [-1.77, -0.96] % (n=26)、9 %以上では -1.59 [-2.26, -0.92] % (n=9) 及び -1.53 [-2.14, -0.93] % (n=13) であり、ベースラインの HbA1c が高いほど HbA1c 変化量は大きかった。同様に、ベースラインの eGFR 別¹³³では 60 以上 90 未満では -0.84 [-1.08, -0.61] % (n=65) 及び -0.73 [-0.98, -0.47] % (n=50)、90 以上では -1.30 [-1.69, -0.91] % (n=23) 及び -1.48 [-1.83, -1.13] % (n=35) であり、

¹³³ eGFR が 60 未満の被験者はプラセボ群 5 例、本剤 100mg 群 2 例、200mg 群 3 例のみのため、eGFR が 60 以上の HbA1c 変化量を記載した。

ベースラインの eGFR が低い方が HbA1c 変化量は小さかった。また、eGFR が 50 以上の 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相長期投与試験 (TA-7284-06 試験) の単独療法群における治療期開始日 (ベースライン) から治療期終了時 (投与 52 週時) までの HbA1c 変化量 (調整済み平均値±標準誤差) は、本剤 100 mg 群で-0.84±0.05 %、本剤 200mg 群で-0.98±0.03 %であった (表 19)。

機構は、以下のように考える。単独療法の TA-7284-05 試験において、主要評価項目である観察期終了時 (ベースライン) から治療期終了時 (投与 24 週時) までの HbA1c 変化量について、プラセボ群に対する本剤 100 mg 群及び 200 mg 群の優越性が示されている (表 16)。また、TA-7284-06 試験の単独療法群における治療期開始日 (ベースライン) からの HbA1c 変化量について、投与 52 週まで効果 (HbA1c 低下) が維持されていること (表 19、図 1、図 2) 及び TA-7284-04 試験成績 (表 14) も含め、単独療法の有効性は示されていると考える。

2) 併用療法の有効性について

機構は、国内 TA-7284-06 試験における治療期開始日 (ベースライン) からの HbA1c 変化量について、いずれの併用療法群においても投与 52 週まで効果 (HbA1c 低下) が維持されていること (表 19、図 1、図 2) から、各併用療法の有効性は確認されていると考える。

(3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²における有害事象の発現状況 (表 23)、TA-7284-06 試験における有害事象の発現状況 (表 24) について検討した結果、本剤の安全性上の大きな懸念はみられなかった。

表 23 国内プラセボ対照比較試験の統合解析における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (n=168)	本剤 100 mg 群 (n=164)	本剤 200 mg 群 (n=166)
すべての有害事象	81 (48.2)	93 (56.7)	93 (56.0)
すべての副作用	17 (10.1)	38 (23.2)	41 (24.7)
重篤な有害事象	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)
投与中止に至った有害事象	2 (1.2)	3 (1.8)	2 (1.2)

発現例数 (発現割合%)

表 24 TA-7284-06 試験における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	単独療法群		SU 併用群		グリニド併用群		α-GI 併用群	
	本剤 100 mg 群 (n=127)	本剤 200 mg 群 (n=253)	本剤 100 mg 群 (n=124)	本剤 200 mg 群 (n=125)	本剤 100 mg 群 (n=65)	本剤 200 mg 群 (n=64)	本剤 100 mg 群 (n=62)	本剤 200 mg 群 (n=61)
すべての有害事象	101 (79.5)	206 (81.4)	104 (83.9)	101 (80.8)	54 (83.1)	54 (84.4)	45 (72.6)	52 (85.2)
すべての副作用	43 (33.9)	75 (29.6)	41 (33.1)	43 (34.4)	20 (30.8)	20 (31.3)	14 (22.6)	13 (21.3)
重篤な有害事象	7 (5.5)	10 (4.0)	5 (4.0)	9 (7.2)	6 (9.2)	3 (4.7)	2 (3.2)	3 (4.9)
投与中止に至った有害事象	5 (3.9)	10 (4.0)	2 (1.6)	8 (6.4)	2 (3.1)	4 (6.3)	3 (4.8)	3 (4.9)
	BG 併用群		TZD 併用群		DPP-4 併用群			
	本剤 100 mg 群 (n=72)	本剤 200 mg 群 (n=76)	本剤 100 mg 群 (n=63)	本剤 200 mg 群 (n=62)	本剤 100 mg 群 (n=71)	本剤 200 mg 群 (n=74)		
すべての有害事象	60 (83.3)	59 (77.6)	52 (82.5)	55 (88.7)	62 (87.3)	65 (87.8)		
すべての副作用	25 (34.7)	20 (26.3)	22 (34.9)	17 (27.4)	22 (31.0)	20 (27.0)		
重篤な有害事象	3 (4.2)	2 (2.6)	2 (3.2)	2 (3.2)	5 (7.0)	3 (4.1)		
投与中止に至った有害事象	5 (6.9)	3 (3.9)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (2.8)	1 (1.4)		

発現例数 (発現割合%)

機構は、併用された糖尿病治療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。有害事象の発現割合について、国内 TA-7284-06 試験の SU 併用群における本剤 100 mg 及び 200 mg (以下同順) のグリメピリドの用量別では、2 mg/日以下で

80.0% (64/80 例) 及び 77.6% (59/76 例)、2 mg/日超で 85.7% (24/28 例) 及び 83.3% (25/30 例) と、グリメピリド 2 mg/日超で発現割合がやや高かった。グリニド併用群における種類別では、ナテグリニド 71.4% (10/14 例) 及び 84.2% (16/19 例)、ミチグリニド 86.3% (44/51 例) 及び 84.4% (38/45 例) と、本剤 100 mg 群ではミチグリニドでの発現割合が高かったが、200 mg 群では同程度であった。α-GI 併用群における種類別では、アカルボース 60.0% (3/5 例) 及び 80.0% (8/10 例)、ボグリボース 66.7% (24/36 例) 及び 86.8% (33/38 例)、ミグリトール 85.7% (18/21 例) 及び 84.6% (11/13 例) と、ボグリボース及びミグリトールで発現割合がやや高かったものの、アカルボースの例数が少なく、判断が困難であった。なお、例数が最も多いボグリボースの用量別では、0.6 mg/日以下で 77.3% (17/22 例) 及び 93.8% (15/16 例)、0.6 mg/日超で 50.0% (7/14 例) 及び 81.8% (18/22 例) と、ボグリボースの用量に依存した発現割合の増加は認められなかった。BG 併用群におけるメトホルミンの用量別では、750 mg/日以下で 87.2% (41/47 例) 及び 74.0% (37/50 例)、750 mg/日超で 76.0% (19/25 例) 及び 84.6% (22/26 例) と、本剤 200 mg 群ではメトホルミン 750 mg/日以下と比べて 750 mg/日超での発現割合がやや高かったものの、本剤 100 mg 群ではメトホルミンの用量に依存した発現割合の増加は認められなかった。TZD 併用群におけるピオグリタゾンの用量別では、15 mg/日以下で 86.1% (31/36 例) 及び 91.4% (32/35 例)、15 mg/日超で 77.8% (21/27 例) 及び 85.2% (23/27 例) と、ピオグリタゾンの用量に依存した発現割合の増加は認められず、浮腫の有害事象も認められなかった。DPP-4 併用群における種類別では、シタグリプチン 88.3% (53/60 例) 及び 85.9% (55/64 例)、ビルダグリプチン 77.8% (7/9 例) 及び 100.0% (6/6 例)、アログリプチン 100.0% (2/2 例) 及び 100.0% (4/4 例) であった。なお、例数が最も多いシタグリプチンの用量別では、50 mg/日で 85.1% (40/47 例) 及び 88.4% (38/43 例)、100 mg/日で 100.0% (13/13 例) 及び 81.0% (17/21 例) であった。100 mg/日の例数が少なく評価には限界があるものの、本剤 100 mg 群ではシタグリプチン 50 mg/日と比べて 100 mg/日で発現割合がやや高い傾向が認められたが、本剤 200 mg 群では同様の傾向は認められなかった。

インスリンとの併用について、海外 DIA3008 試験¹³⁴のインスリンサブ試験における投与 18 週までの有害事象の発現割合は、プラセボ群 58.9% (333/565 例)、本剤 100 mg 群 63.4% (359/566 例)、300 mg 群 65.1% (382/587 例) と本剤群でやや高かったが、重篤な有害事象の発現割合は、投与群間で大きな違いは認められなかった (プラセボ群 6.4% (36/565 例)、本剤 100 mg 群 5.5% (31/566 例)、300 mg 群 4.9% (29/587 例))。

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の発現状況を踏まえると、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。また、併用された糖尿病治療薬の用量及び種類による安全性への影響についても特段の問題はみられていないと考えるが、併用された糖尿病治療薬の種類や用量による安全性への影響について検討例数が少なかつたものがある点を含め、製造販売後調査において引き続き安全性に関して情報収集する必要があると考える。なお、安全性を評価する上で注目すべき以下の事象について、機構はさらに検討した。

¹³⁴ 海外 DIA3008 試験 (CANVAS 試験) : 心血管疾患の既往又は高いリスクを有する、血糖コントロール不良な 2 型糖尿病患者を対象に、標準的治療に本剤を追加投与したときの心血管リスクに及ぼす影響を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。インスリンサブ試験においては、インスリン 20 単位/日以上 (主要解析は 30 単位/日以上サブグループで実施) で単独療法又はその他の糖尿病治療薬との併用療法を実施している被験者における本剤の有効性、安全性及び忍容性が評価された (主要解析は投与 18 週時)。SU サブ試験においては、SU 単独療法を実施している被験者における本剤の有効性、安全性及び忍容性が評価された (主要解析は投与 18 週時)。

1) 低血糖

申請者は、以下のように説明している。国内 TA-7284-05 試験における低血糖¹⁰⁵の発現割合はプラセボ群 3.2 % (3/93 例、無自覚性低血糖 2 例、低血糖症 1 例)、本剤 100 mg 群 6.7 % (6/90 例、無自覚性低血糖 4 例、低血糖症 2 例)、本剤 200 mg 群 6.7 % (6/89 例、無自覚性低血糖 5 例、低血糖症 1 例)であった。程度は、いずれも軽度であった。国内 TA-7284-06 試験における本剤 100 mg 群及び 200 mg 群の低血糖の発現割合は、単独療法群 11.8 % (15/127 例、無自覚性低血糖 8 例、低血糖症 8 例)及び 11.1 % (28/253 例、無自覚性低血糖 22 例、低血糖症 8 例)、SU 併用群 25.8 % (32/124 例、無自覚性低血糖 18 例、低血糖症 22 例)及び 24.0 % (30/125 例、無自覚性低血糖 16 例、低血糖症 18 例)、グリニド併用群 13.8 % (9/65 例、無自覚性低血糖 5 例、低血糖症 4 例)及び 12.5 % (8/64 例、無自覚性低血糖 4 例、低血糖症 4 例)、 α -GI 併用群 3.2 % (2/62 例、無自覚性低血糖 2 例)及び 9.8 % (6/61 例、無自覚性低血糖 5 例、低血糖症 1 例)、BG 併用群 15.3 % (11/72 例、無自覚性低血糖 7 例、低血糖症 4 例)及び 15.8 % (12/76 例、無自覚性低血糖 7 例、低血糖症 8 例)、TZD 併用群 15.9 % (10/63 例、無自覚性低血糖 8 例、低血糖症 3 例)及び 8.1 % (5/62 例、無自覚性低血糖 4 例、低血糖症 2 例)、DPP-4 併用群 11.3 % (8/71 例、無自覚性低血糖 6 例、低血糖症 3 例)及び 8.1 % (6/74 例、無自覚性低血糖 5 例、低血糖症 3 例)であった。高度な低血糖¹³²は認められず、中等度の事象は本剤 100 mg の SU 併用群及びグリニド併用群の各 1 例であった。国内 TA-7284-06 試験における本剤 100 mg 群及び 200 mg 群の低血糖の人年あたりの事象発現率(発現件数/人・年、以下同様)は、単独療法群 0.19 及び 0.24、SU 併用群 0.84 及び 0.79、グリニド併用群 0.32 及び 0.20、 α -GI 併用群 0.08 及び 0.14、BG 併用群 0.24 及び 0.23、TZD 併用群 0.48 及び 0.24、DPP-4 併用群 0.16 及び 0.42 であった。SU 併用群で高かったが、本剤の用量依存性は認められなかった。SU 併用群における低血糖の発現又は発現のおそれにより SU を減量した被験者の減量前及び減量後の人年あたり事象発現率は、本剤 100 mg 群では 4.28 及び 2.24、200mg 群では 8.57 及び 3.09 であった。減量前の事象発現率は高値で本剤の用量依存性も認められたが、SU の減量により事象発現率は低下した。SU の減量を要した被験者について、年齢、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、SU の用量に関連性はなかったが、多くは投与開始から約 8 週間以内に SU が減量された(本剤 100 mg 群では 7 例中 5 例、200mg 群では 8 例中 5 例)。国内 TA-7284-06 試験の本剤 100 mg 群及び 200 mg 群において複数回低血糖が発現した被験者の割合は、単独療法群 3.9 % (5/127 例)及び 5.5 % (14/253 例)、SU 併用群 14.5 % (18/124 例)及び 16.0 % (20/125 例)、TZD 併用群 6.3 % (4/63 例)及び 4.8 % (3/62 例)、グリニド併用群 10.8 % (7/65 例)及び 3.1 % (2/64 例)、 α -GI 併用群 3.2 % (2/62 例)及び 1.6 % (1/61 例)、BG 併用群 2.8 % (2/72 例)及び 3.9 % (3/76 例)、DPP-4 併用群 2.8 % (2/71 例)及び 2.7 % (2/74 例)と、本剤 100 mg 群では SU 併用群とグリニド併用群で高く、200 mg 群では SU 併用群で高かった。グリメピリドの用量別(2 mg/日未満、2 mg/日以上)では、本剤 100 mg 群の 2 mg/日未満では 5.7 % (3/53 例)、2 mg/日以上では 20.0 % (11/55 例)、200 mg 群の 2 mg/日未満では 13.3 % (6/45 例)、2 mg/日以上では 16.4 % (10/61 例)と、本剤のいずれの用量においても 2 mg/日以上で発現割合が高かった。

国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²において、単独療法での低血糖の発現割合はプラセボ群 1.8 % (3/168 例)、本剤 100 mg 群 5.5 % (9/164 例)及び 200 mg 群 6.0 % (10/166 例)と、本剤群で高かったがいずれも軽度の事象であった。また、低血糖の人年あたりの事象発現率は、プラセボ群 0.05、本剤 100 mg 群 0.25 及び 200 mg 群 0.32 であった。

海外 DIA3008 試験の SU サブ試験における投与 18 週までの低血糖の発現割合は、プラセボ群 5.8 % (4/69 例)、本剤 100 mg 群 4.1 % (3/74 例)、300 mg 群 12.5 % (9/72 例) であった。人年あたりの事象発現率は、プラセボ群 0.37、本剤 100 mg 群 0.58、300 mg 群 0.59 と、本剤群で高かったが用量依存性はなかった。高度な低血糖¹³⁵は認められなかった。海外 DIA3008 試験のインスリンサブ試験における投与 18 週までの低血糖の発現割合は、プラセボ群 36.8 % (208/565 例)、本剤 100 mg 群 49.3 % (279/566 例)、300 mg 群 48.6 % (285/587 例)、人年あたりの事象発現率は、プラセボ群 5.26、本剤 100 mg 群 7.21、300 mg 群 8.44 であった。プラセボ群と比較して、本剤群で低血糖の発現割合及び人年あたりの事象発現率は高かった。高度の低血糖¹³⁵の発現割合は、プラセボ群 2.5 % (14/565 例)、本剤 100 mg 群 1.8 % (10/566 例)、300 mg 群 2.7 % (16/587 例)、人年あたりの事象発現率は、プラセボ群 0.12、本剤 100 mg 群 0.05、300 mg 群 0.13 と大きな違いはなかった。

機構は、申請者の説明を了承するが、国内臨床試験では単独療法群と比較して SU 併用群で低血糖の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたこと、海外臨床試験においてインスリン併用時にプラセボ群と比較して本剤群で低血糖の発現割合が高い傾向が認められたこと等から、低血糖について適切に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低血糖に関して情報収集する必要があると考える。

2) 多尿・頻尿に関連する有害事象

申請者は、以下のように説明している。国内 TA-7284-05 試験における浸透圧利尿関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.2 % (2/93 例、頻尿、口渇、各 1 例)、本剤 100 mg 群 5.6 % (5/90 例、頻尿 4 例、尿量増加 1 例)、200 mg 群 3.4 % (3/89 例、頻尿、尿量増加、口内乾燥、各 1 例) であった。本剤群の事象はいずれも副作用と判断されたが、軽度で無処置で回復した。国内 TA-7284-06 試験では本剤 100 mg 群の単独療法群 11.0 % (14/127 例、頻尿 10 例、口渇 6 例、多尿 2 例、夜間頻尿、口内乾燥、尿量増加、各 1 例)、SU 併用群 4.8 % (6/124 例、頻尿 6 例、口渇 2 例、多尿 1 例)、グリニド併用群 6.2 % (4/65 例、頻尿 3 例、夜間頻尿、口渇、各 1 例)、 α -GI 併用群 4.8 % (3/62 例、頻尿 2 例、多尿 1 例)、BG 併用群 2.8 % (2/72 例、頻尿、多尿、口渇、各 1 例)、TZD 併用群 3.2 % (2/63 例、頻尿、口渇、各 1 例)、DPP-4 併用群 5.6 % (4/71 例、口渇 3 例、頻尿、多尿、各 1 例)、本剤 200 mg 群の単独療法群 6.3 % (16/253 例、頻尿 13 例、口渇 7 例、夜間頻尿 1 例)、SU 併用群 5.6 % (7/125 例、口渇 5 例、頻尿 3 例、多尿 2 例)、グリニド併用群 6.3 % (4/64 例、頻尿 3 例、多尿、口渇、各 1 例)、 α -GI 併用群 6.6 % (4/61 例、頻尿 3 例、口渇 1 例)、BG 併用群 5.3 % (4/76 例、頻尿 3 例、夜間頻尿 1 例)、TZD 併用群 4.8 % (3/62 例、頻尿 2 例、口渇 1 例)、DPP-4 併用群 8.1 % (6/74 例、頻尿、多尿、口渇、各 2 例、夜間頻尿 1 例) であった。これらの多くが副作用と判断されたが、重篤又は高度の事象はなく、中等度の事象は頻尿(本剤 100 mg の単独療法群 1 例、SU 併用群 1 例、本剤 200 mg の単独療法群 2 例、グリニド併用群 1 例)及び口渇(本剤 100 mg の単独療法群、200 mg 群の単独療法群、各 1 例)であった。

国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²では、プラセボ群 1.8 % (3/168 例、口渇 2 例、頻尿 1 例)、本剤 100 mg 群 3.7 % (6/164 例、頻尿 5 例、尿量増加 1 例)、200 mg 群 2.4 % (4/166 例、口内乾燥、頻尿、口渇、尿量増加、各 1 例)と本剤群で高かった。重篤な事象はなく、本剤 100 mg

¹³⁵ 海外臨床試験における定義：低血糖症状発現時の糖質摂取、グルカゴン投与又は他の処置において他者の補助が必要であった場合に「高度の低血糖」とされた。

群の1例(頻尿)が中等度の事象であり、他は軽度であった。人年あたりの発現率(発現例数/人・年、以下同様)は、プラセボ群 0.0549、本剤 100 mg 群 0.1069、200 mg 群 0.0710 であった。発現時期については、プラセボ群では時期による発現頻度の違いはなかったが、本剤群では投与開始後 1~28 日が大部分(本剤 100 mg 群 5/6 例、200 mg 群 3/4 例)であった。

国内第 II/III 相試験の統合解析⁵³では、本剤 100 mg 群 5.5 % (41/748 例、頻尿 29 例、口渇 14 例、多尿 6 例、夜間頻尿、尿量増加、各 2 例、口内乾燥 1 例)及び 200 mg 群 5.4 % (48/881 例、頻尿 30 例、口渇 18 例、多尿 5 例、夜間頻尿 3 例、口内乾燥、尿量増加、各 1 例)と用量依存性はなかった。人年あたりの発現率は、本剤 100 mg 群 0.0676 及び 200 mg 群 0.0663 であった。重篤な事象はなく、中等度の事象は頻尿(本剤 100 mg 群 3 例、200 mg 群 3 例)及び口渇(本剤 100 mg 群 1 例、200 mg 群 1 例)であり、他はすべて軽度であった。発現時期については、投与開始後 1~28 日に多かった(本剤 100 mg 群 30/41 例、200 mg 群 39/48 例)。

海外のプラセボ対照試験の統合解析(DS1)⁴⁵では、プラセボ群 0.8 % (5/646 例)、本剤 100 mg 群 6.7 % (56/833 例)、300 mg 群 5.6 % (47/834 例)と本剤群で高かったが、用量依存性はなかった。人年あたりの発現率は、プラセボ群 0.02、本剤 100 mg 群 0.14、300 mg 群 0.12 であった。発現時期については、浸透圧利尿関連の有害事象の最初の発現までの Kaplan-Meier 曲線を検討した結果、投与開始から 6 週以内に多く認められた。

以上より、本剤投与時に浸透圧利尿関連の有害事象が多く認められるものの、事象の大部分は軽度であり、また、用量依存性は認められなかった。

機構は、浸透圧利尿関連の有害事象が本剤群でプラセボ群より高いことから、多尿及び頻尿について適切に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多尿及び頻尿に関連する有害事象に関して情報収集する必要があると考える。

3) 尿路感染症

申請者は、以下のように説明している。国内 TA-7284-05 試験における尿路感染症の有害事象の発現割合はプラセボ群 1.1 % (1/93 例、膀胱炎)、本剤 100 mg 群 1.1 % (1/90 例、腎盂腎炎)、200 mg 群 1.1 % (1/89 例、膀胱炎)であった。いずれも女性の発現で、副作用と判断されたが軽度であり、経過観察(プラセボ群)又は抗菌薬の投与(本剤群)により回復又は軽快した。国内 TA-7284-06 試験では本剤 100 mg 群の単独療法群 1.6 % (2/127 例、膀胱炎 2 例)、SU 併用群 4.0 % (5/124 例、膀胱炎 4 例、尿路感染 1 例)、グリニド併用群 1.5 % (1/65 例、尿路感染)、 α -GI 併用群 6.5 % (4/62 例、膀胱炎 3 例、尿路感染 1 例)、BG 併用群 2.8 % (2/72 例、膀胱炎 2 例)、TZD 併用群 1.6 % (1/63 例、膀胱炎 1 例)、DPP-4 併用群 5.6 % (4/71 例、膀胱炎 3 例、尿路感染 2 例)、本剤 200 mg 群の単独療法群 2.0 % (5/253 例、膀胱炎 5 例)、SU 併用群 1.6 % (2/125 例、膀胱炎 2 例)、グリニド併用群 3.1 % (2/64 例、膀胱炎、尿路感染、各 1 例)、 α -GI 併用群 1.6 % (1/61 例、膀胱炎 1 例)、BG 併用群 0.0 % (0/76 例)、TZD 併用群 4.8 % (3/62 例、膀胱炎 3 例)、DPP-4 併用群 4.1 % (3/74 例、膀胱炎、尿路感染、腎盂腎炎、各 1 例)であった。これらの多くが副作用と判断されたが、中等度の事象は本剤 100 mg 群の DPP-4 併用群の尿路感染 1 例のみで(抗生剤の投与等により回復)、他はいずれも軽度であった。

国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²では、プラセボ群 0.6 % (1/168 例)、本剤 100 mg 群 0.6 % (1/164 例)、200 mg 群 0.6 % (1/166 例)と、いずれの投与群においても発現割合は低かった。人年あたりの発現率は、プラセボ群 0.0183、本剤 100 mg 群 0.0178、200 mg 群 0.0177 であった。

国内第II/III相試験の統合解析⁵³では、本剤100mg群2.7% (20/748例)、200mg群1.9% (17/881例)と、用量間で大きな違いはなかった。人年あたりの発現率は、本剤100mg群0.0330、200mg群0.0235であった。尿路感染症の有害事象を2回以上繰り返し発現した被験者の割合は、本剤100mg群0.5% (4/748例)、200mg群0.1% (1/881例)と、いずれの用量でも低く重篤な事象はなかった。男女別では、本剤100mg群の男性で0.8% (4/532例)、女性で7.4% (16/216例)、200mg群の男性で0.5% (3/626例)、女性で5.5% (14/255例)と、いずれの用量においても女性の方が高かった。

海外のプラセボ対照試験の統合解析 (DS1)⁴⁵では、プラセボ群4.0% (26/646例)、本剤100mg群5.9% (49/833例)、300mg群4.3% (36/834例)であった。人年あたりの発現率は、プラセボ群0.09、本剤100mg群0.13、300mg群0.09であった。これらの被験者の多くは抗菌薬で治療された。男女別では、男性ではプラセボ群0.6% (2/334例)、本剤100mg群0.5% (2/408例)、300mg群2.2% (9/404例)、女性ではプラセボ群7.7% (24/312例)、本剤100mg群11.1% (47/425例)、300mg群6.3% (27/430例)と、女性の方が高かった。症候性の尿路感染症の有害事象を発現した被験者 (プラセボ群17例、本剤100mg群32例、300mg群27例)の発現回数別の例数について、1回のみではプラセボ群14例、本剤100mg群27例、300mg群25例、2回ではプラセボ群1例、本剤100mg群5例、300mg群2例、3回以上ではプラセボ群2例で本剤群では認められなかった。ベースラインのHbA1c別及びBMI別の尿路感染症の有害事象の発現割合を検討した結果、一定の傾向はみられなかった。

海外臨床試験の長期投与広範データセットの統合解析 (DS3-LT2)¹³⁶では、全対照群6.7% (218/3262例)、本剤100mg群8.2% (254/3092例)、300mg群8.1% (250/3085例)と本剤群で高かった。人年あたりの発現率は、全対照群0.054、本剤100mg群0.062、300mg群0.063であった。全対照群、本剤100mg群及び300mg群における腎感染の発現例数は、1例、2例及び2例、尿路系敗血症では4例、6例及び2例、急性腎盂腎炎では4例、0例及び2例、腎盂腎炎では1例、8例及び0例、慢性腎盂腎炎では1例、4例及び4例と、いずれも少なかった。

機構は、国内臨床試験においては尿路感染症の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であったものの、海外統合解析において尿路感染症の発現割合が対照群と比較して本剤群で高い傾向が認められていることから、尿路感染症について適切に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尿路感染症に関して情報収集する必要があると考える。

4) 性器感染症

申請者は、以下のように説明している。国内TA-7284-05試験における外陰膺感染症の有害事象の発現割合は本剤100mg群6.5% (2/31例、外陰部炎、外陰膺真菌感染、各1例)、200mg群6.3% (1/16例、外陰部膺カンジダ症)であり、プラセボ群では認められなかった。いずれも副作用と判断されたが軽度であり、抗真菌薬等の投与によりいずれも回復し、本剤の投与継続による再発は認められなかった。男性生殖器感染症の発現割合はプラセボ群1.7% (1/60例、亀頭包皮皮炎)であり、本剤群では認められなかった。国内TA-7284-06試験における外陰膺感染症の有害事象の発現割合

¹³⁶ 2012年7月1日カットオフデータ。2型糖尿病患者を対象とした海外の長期投与試験8試験 (DIA3002 (メトホルミン+SUとの併用療法)、DIA3004 (中等度腎機能障害患者を対象とした試験)、DIA3005 (単独療法)、DIA3006 (メトホルミンとの併用療法)、DIA3008 (心血管疾患の既往又は高いリスクを有する患者を対象とした試験)、DIA3009 (メトホルミンとの併用療法)、DIA3010 (高齢 (55歳以上80歳以下)の患者を対象とした試験)及びDIA3012試験 (メトホルミン+ピオグリタゾンとの併用療法))の統合解析

は本剤 100 mg 群の単独療法群 5.0 % (2/40 例、外陰部膣カンジダ症 2 例)、SU 併用群 9.1 % (3/33 例、外陰部膣カンジダ症、膣感染、外陰部炎、各 1 例)、グリニド併用群 11.1 % (2/18 例、外陰部膣カンジダ症 2 例)、 α -GI 併用群 0.0 % (0/20 例)、BG 併用群 10.0 % (2/20 例、外陰部膣カンジダ症、性器カンジダ症、各 1 例)、TZD 併用群 13.3 % (2/15 例、外陰部膣カンジダ症 2 例)、DPP-4 併用群 17.6 % (3/17 例、外陰部膣カンジダ症 3 例) であった。本剤 200 mg 群では単独療法群 13.3 % (11/83 例、外陰部膣カンジダ症 9 例、外陰部膣炎、真菌性性器感染、各 1 例)、SU 併用群 8.3 % (3/36 例、外陰部膣カンジダ症 2 例、外陰部膣炎 1 例)、グリニド併用群 15.0 % (3/20 例、外陰部膣カンジダ症、膣感染、外陰部炎、各 1 例)、 α -GI 併用群 7.1 % (1/14 例、外陰部膣カンジダ症)、BG 併用群 13.0 % (3/23 例、外陰部膣カンジダ症 2 例、膣感染 1 例)、TZD 併用群 18.8 % (3/16 例、外陰部膣カンジダ症、性器カンジダ症、真菌性性器感染、各 1 例)、DPP-4 併用群 5.0 % (1/20 例、外陰部膣カンジダ症) であった。これらの多くが副作用と判断されたが、中等度の事象は本剤 200 mg 群の単独療法群の外陰部膣カンジダ症 1 例のみであり (抗真菌薬の投与により回復)、他はいずれも軽度であった。男性生殖器感染症の有害事象の発現割合は本剤 100 mg 群では単独療法群 1.1 % (1/87 例、亀頭包皮炎)、SU 併用群 0.0 % (0/91 例)、グリニド併用群 0.0 % (0/47 例)、 α -GI 併用群 0.0 % (0/42 例)、BG 併用群 3.8 % (2/52 例、亀頭炎 2 例)、TZD 併用群 0.0 % (0/48 例)、DPP-4 併用群 0.0 % (0/54 例) であった。本剤 200 mg 群では単独療法群 1.2 % (2/170 例、亀頭包皮炎 2 例)、SU 併用群 0.0 % (0/89 例)、グリニド併用群 0.0 % (0/44 例)、 α -GI 併用群 0.0 % (0/47 例)、BG 併用群 0.0 % (0/53 例)、TZD 併用群 2.2 % (1/46 例、包皮炎)、DPP-4 併用群 0.0 % (0/54 例) であった。いずれの事象も軽度であったが、本剤 200 mg 群の単独療法群の亀頭包皮炎 1 例を除き、すべて副作用と判断された。

国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²において、外陰膣感染症の有害事象の発現割合は本剤 100 mg 群 5.7 % (3/53 例)、200 mg 群 4.7 % (2/43 例) であり、プラセボ群では認められなかった。重篤な事象はなく、すべて軽度であった。人年あたりの発現率は、プラセボ群 0.0000、本剤 100 mg 群 0.1606、200 mg 群 0.1517 であった。男性生殖器感染症の有害事象の発現割合はプラセボ群 0.9 % (1/114 例) であり、本剤群では認められなかった。人年あたりの発現率は、プラセボ群 0.0277 であった。

国内第 II/III 相試験の統合解析⁵³において、外陰膣感染症の有害事象の発現割合は、本剤 100 mg 群 7.9 % (17/216 例)、200 mg 群 10.6 % (27/255 例) と、本剤 200 mg 群でやや高かった。人年あたりの発現率は、本剤 100 mg 群 0.0986、200 mg 群 0.1291 であった。外陰膣感染症の有害事象を 2 回以上繰り返し発現した被験者の割合は、本剤 100 mg 群 0.9 % (2/216 例) 及び 200 mg 群 1.6 % (4/255 例) と、いずれの用量でも発現割合は低く重篤な事象もなかった。年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、BMI (25 kg/m² 未満、25 kg/m² 以上) 及び閉経前後で層別した外陰膣感染症の有害事象の発現割合は、本剤 100 mg 群では 65 歳未満 9.4 % (14/149 例)、65 歳以上 4.5 % (3/67 例)、BMI 25 kg/m² 未満 4.0 % (4/99 例)、25 kg/m² 以上 11.1 % (13/117 例)、閉経前 10.8 % (8/74 例)、閉経後 6.3 % (9/142 例)、本剤 200 mg 群では 65 歳未満 11.2 % (19/169 例)、65 歳以上 9.3 % (8/86 例)、BMI 25 kg/m² 未満 8.6 % (11/128 例)、25 kg/m² 以上 12.6 % (16/127 例)、閉経前 14.3 % (11/77 例)、閉経後 9.0 % (16/178 例) と、年齢 65 歳未満、BMI 25 kg/m² 以上、閉経前の被験者で高い傾向がみられた。男性生殖器感染症の有害事象の発現割合は、本剤 100 mg 群 0.6 % (3/532 例) 及び 200 mg 群 0.5 % (3/626 例) と同程度であった。人年あたりの発現率は、本剤 100 mg 群 0.0069 及び 200 mg 群 0.0058 であった。重篤な事象はなく、すべて軽度であった。

海外のプラセボ対照試験の統合解析 (DS1)⁴⁵において、外陰膣感染症の有害事象の発現割合は、プラセボ群 3.2 % (10/312 例、11 件)、本剤 100 mg 群 10.4 % (44/425 例、57 件)、300 mg 群 11.4 % (49/430 例、62 件) であった。人年あたりの発現率は、プラセボ群 0.07、本剤 100 mg 群 0.22、300 mg 群 0.25 であった。これらの被験者の多くは抗真菌薬で治療された。外陰膣感染症を発現した被験者の発現回数別の例数について、1 回のみではプラセボ群 9 例、本剤 100 mg 群 34 例、300 mg 群 39 例、2 回ではプラセボ群 1 例、本剤 100 mg 群 9 例、300 mg 群 8 例、3 回以上では本剤 100 mg 群 1 例、300 mg 群 2 例でプラセボ群では認められなかった。外陰膣感染症の有害事象が発現した被験者の大部分は 1 回のみでの発現であり、再発した被験者 20 例 (本剤 100 mg 群 10 例、300 mg 群 10 例) と 1 回のみ発現した被験者 73 例 (本剤 100 mg 群 34 例、300 mg 群 39 例) で治療の種類及び治療期間に明確な違いはみられなかった。男性生殖器感染症の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.6 % (2/334 例、2 件)、本剤 100 mg 群 4.2 % (17/408 例、19 件)、300 mg 群 3.7 % (15/404 例、22 件) であった。人年あたりの発現率は、プラセボ群 0.01、本剤 100 mg 群 0.09 及び 300 mg 群 0.08 であった。これらの被験者の多くは抗真菌薬で治療された。男性生殖器感染症を発現した被験者の発現回数別の例数について、1 回のみではプラセボ群 2 例、本剤 100 mg 群 15 例、300 mg 群 10 例、2 回ではプラセボ群では認められず、本剤 100 mg 群 2 例、300 mg 群 4 例、3 回以上ではプラセボ群及び本剤 100 mg 群では認められず、300 mg 群 1 例にのみ認められた。

ベースラインの HbA1c 別では外陰膣感染症及び男性生殖器感染症の有害事象の発現割合に一定の傾向はみられなかった。外陰膣感染症の BMI (kg/m²) 別では、25 未満でプラセボ群 3.2 % (1/31 例)、本剤 100 mg 群 4.7 % (2/43 例)、300 mg 群 9.8 % (4/41 例)、25 以上 30 未満でプラセボ群 1.2 % (1/86 例)、本剤 100 mg 群 8.4 % (10/119 例)、300 mg 群 6.8 % (9/132 例)、30 以上 35 未満でプラセボ群 3.3 % (3/91 例)、本剤 100 mg 群 12.2 % (15/123 例)、300 mg 群 12.9 % (16/124 例)、35 以上でプラセボ群 4.8 % (5/104 例)、本剤 100 mg 群 12.1 % (17/140 例)、300 mg 群 15.2 % (20/132 例) と、ベースラインの BMI が 25 未満及び 25 以上 30 未満と比較して 30 以上 35 未満及び 35 以上で高かった。男性生殖器感染症の有害事象の発現について、ベースラインの BMI による明らかな違いは認められなかった。

既往歴との関連について、外陰膣感染症の発現例における既往歴があった被験者の割合は、プラセボ群 30.0 % (3/10 例)、本剤 100 mg+300 mg 群 29.0 % (27/93 例)、外陰膣感染症の発現が認められなかった被験者における既往歴があった被験者の割合はプラセボ群 11.6 % (35/302 例)、本剤 100 mg+300 mg 群 11.8 % (90/762 例) であった。男性生殖器感染症の発現例における亀頭炎/亀頭包皮炎の既往歴があった被験者の割合は、プラセボ群 0.0 % (0/2 例)、本剤 100 mg+300 mg 群 25.0 % (8/31 例)、男性生殖器感染症の発現が認められなかった被験者における既往歴があった被験者の割合はプラセボ群 1.5 % (5/327 例)、本剤 100 mg+300 mg 群 2.3 % (18/755 例) であった。外陰膣感染症及び亀頭炎/亀頭包皮炎の既往を有する被験者では、本剤投与により外陰膣感染症及び男性生殖器感染症の有害事象の発現が高くなる傾向がみられた。しかしながら、本剤群で発現した外陰膣感染症及び男性生殖器感染症の有害事象の大部分が軽度又は中等度であり、投与中止に至った有害事象はほとんどなく、重篤な有害事象もなかった。また、本剤投与により発現した外陰膣感染症及び男性生殖器感染症の有害事象の大部分は抗真菌薬の治療で大部分が回復したことから、再発により重症度の悪化や回復困難には至らないと考える。

機構は、国内臨床試験において本剤群の女性でプラセボ群と比較して性器感染関連事象の発現割合が高い傾向が認められており、男性においても海外臨床試験の統合解析でプラセボ群と比較して

性器感染関連事象の発現割合が高い傾向が認められたことから、性器感染症について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性器感染症に関して情報収集する必要があると考える。

5) 体液量減少

申請者は、以下のように説明している。国内 TA-7284-05 試験における体液量減少に関する有害事象¹³⁷の発現割合は、プラセボ群 1.1 % (1/93 例、体位性めまい)、本剤 100 mg 群 1.1 % (1/90 例、体位性めまい) 及び 200 mg 群 1.1 % (1/89 例、起立性低血圧) であった。起立性低血圧は副作用と判断されたが、いずれの事象も軽度であり、無処置又は併用薬剤（特に降圧薬）の変更（減量又は投与中止）等により回復した。国内 TA-7284-06 試験では、本剤 100 mg 群の単独療法群 1.6 % (2/127 例、体位性めまい、失神、各 1 例)、SU 併用群 0.8 % (1/124 例、起立性低血圧)、 α -GI 併用群 1.6 % (1/62 例、起立性低血圧)、TZD 併用群 4.8 % (3/63 例、脱水、体位性めまい、起立性低血圧、各 1 例) であり、グリニド併用群、BG 併用群、DPP-4 併用群では認められなかった。200 mg 群では単独療法群 3.2 % (8/253 例、体位性めまい 6 例、起立性低血圧、低血圧、各 1 例)、SU 併用群 1.6 % (2/125 例、脱水 2 例)、グリニド併用群 1.6 % (1/64 例、体位性めまい)、 α -GI 併用群 1.6 % (1/61 例、脱水)、BG 併用群 2.6 % (2/76 例、脱水、体位性めまい、各 1 例)、TZD 併用群 1.6 % (1/62 例、血圧低下) であり、DPP-4 併用群では認められなかった。このうち、本剤 100 mg 群の SU 併用群 1 例（起立性低血圧）、TZD 併用群 1 例（起立性低血圧）、本剤 200 mg 群の単独療法群 4 例（体位性めまい 3 例、低血圧 1 例）、SU 併用群 2 例（脱水）、グリニド併用群 1 例（体位性めまい）、BG 併用群 1 例（体位性めまい）では副作用と判断された。中等度の事象は、脱水（本剤 100 mg 群の TZD 併用群 1 例、200 mg 群の SU 併用群 2 例、200 mg 群の α -GI 併用群 1 例）及び起立性低血圧（本剤 200 mg 群の単独療法群 1 例）であり、治療薬及び併用薬剤（降圧薬）の投与中止（200 mg 群の SU 併用群の脱水 1 例）又は無処置等により回復した。他の事象はいずれも軽度であった。

国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²では、プラセボ群 0.6 % (1/168 例)、本剤 100 mg 群 0.6 % (1/164 例)、200 mg 群 0.6 % (1/166 例) と、いずれの投与群でも発現割合は低かった。人年あたりの発現率は、プラセボ群 0.0183、本剤 100 mg 群 0.0178、200 mg 群 0.0177 であった。

国内第 II/III 相試験の統合解析⁵³において、体液量減少に関する有害事象の発現割合は、本剤 100 mg 群 1.1 % (8/748 例)、200 mg 群 1.8 % (16/881 例) と、本剤 200 mg 群で高かった。人年あたりの発現率は、本剤 100 mg 群 0.0132、200 mg 群 0.0221 であった。体液量減少のリスク因子を検討するため、ベースラインの患者背景（性別、年齢（65 歳未満/65 歳以上、75 歳未満/75 歳以上）、BMI (25 kg/m² 未満、25 kg/m² 以上)、HbA1c (8 % 未満、8 % 以上)、腎機能 (eGFR (mL/min/1.73m²) が 60 未満、60 以上 90 未満、90 以上)、糖尿病罹病期間 (1 年未満、1 年以上 5 年未満、5 年以上)、糖尿病合併症の有無、収縮期血圧 (110 mmHg 未満、110 mmHg 以上)、降圧薬の併用の有無、アンジオテンシン変換酵素（以下、「ACE」）阻害薬及び/又はアンジオテンシン受容体拮抗薬（以下、「ARB」）の併用の有無、利尿薬の併用の有無、及びループ利尿薬の併用の有無）別に部分集団解析を実施した。その結果、体液量減少に関する有害事象の発現割合は、本剤 200 mg 群の降圧薬併用ありの集団で高く（本剤 100 mg 群の降圧薬併用あり：1.2 % (3/250 例)、降圧薬併用な

¹³⁷ 血圧低下、脱水、体位性めまい、低血圧、血液量減少症、血液量減少性ショック、起立性低血圧、失神寸前の状態、ショック、失神、尿量減少、起立性頻脈症候群、起立不耐性、拡張期低血圧

し：1.0 % (5/498 例)、200 mg 群の降圧薬併用あり：3.2 % (9/283 例)、降圧薬併用なし：1.2 % (7/598 例)、また、本剤 100 mg 群及び 200 mg 群の収縮期血圧が 110 mmHg 未満の集団において高かった (本剤 100 mg 群の 110 mmHg 未満：3.6 % (2/55 例)、110 mmHg 以上：0.9 % (6/693 例)、200 mg 群の 110 mmHg 未満：2.9 % (2/70 例)、110 mmHg 以上：1.7 % (14/811 例))。高齢者 (又は後期高齢者)、腎機能低下者、ACE 阻害薬及び/又は ARB の併用者、利尿薬の併用者で明らかな発現割合の増加はみられなかった。

臨床検査値への影響について、国内 TA-7284-05 試験では、BUN が本剤群で経時的に上昇し、ベースラインから 24 週時までの変化量 (mg/dL、平均値±標準誤差) はプラセボ群 0.10±0.26 (n=74)、本剤 100 mg 群 2.46±0.32 (n=84)、200 mg 群 1.98±0.41 (n=82) であった。ヘモグロビンは、12 週時まで本剤群で経時的に上昇し、その後、24 週時まで同程度で推移し、ベースラインから 24 週時までの変化量 (g/dL、平均値±標準誤差) はプラセボ群 0.10±0.07 (n=74)、本剤 100 mg 群 0.72±0.09 (n=84)、200 mg 群 0.85±0.07 (n=82) であった。ヘマトクリットは 12 週時まで本剤群で経時的に上昇し、その後 24 週時まで同程度で推移し、ベースラインから 24 週時までの変化量 (%、平均値±標準誤差) は、プラセボ群 0.07±0.21 (n=74)、本剤 100 mg 群 2.38±0.27 (n=84)、200 mg 群 2.60±0.20 (n=82) であった。国内 TA-7284-06 試験の単独療法群では、BUN は 28 週時まで経時的に上昇し、その後は同程度で推移した。ベースラインから 52 週時までの変化量 (平均値±標準誤差) は本剤 100 mg 群 2.33±0.27 mg/dL (n=116)、200 mg 群 2.28±0.25 mg/dL (n=227) であった。ヘモグロビン及びヘマトクリットは 16 週時まで経時的に上昇し、その後 52 週時まで維持した。ベースラインから 52 週時までの変化量 (平均値±標準誤差) は、ヘモグロビンでは本剤 100 mg 群 0.73±0.07 g/dL (n=116)、200 mg 群 0.76±0.05 g/dL (n=227) であり、ヘマトクリットでは、100 mg 群 2.11±0.20 % (n=116)、200 mg 群 2.33±0.15 % (n=227) であった。なお、併用療法群は単独療法群と同様の推移を示した。

海外臨床試験の広範データセットの統合解析 (DS3)⁷⁴において、体液量減少に関する有害事象の発現割合は、全対照群 1.5 % (49/3262 例)、本剤 100 mg 群 2.3 % (71/3092 例)、300 mg 群 3.4 % (105/3085 例) と、本剤群で高く用量依存性が認められた。人年あたりの発現率は、全対照群 0.022、本剤 100 mg 群 0.031、300 mg 群 0.048 であった。重篤な事象の発現割合は、全対照群 0.3 % (9/3262 例)、本剤 100 mg 群 0.2 % (6/3092 例) 及び 300 mg 群 0.1 % (4/3085 例) と、投与群間で大きな違いはなかった。また、体液量減少のリスク因子を検討するため、ベースラインの患者背景 (性別、年齢 (65 歳未満/65 歳以上、75 歳未満/75 歳以上)、HbA1c (8 %未満、8 %以上)、腎機能 (eGFR が 60 未満、60 以上 90 未満、90 以上)、糖尿病罹病期間 (10 年未満、10 年以上)、利尿薬の併用の有無、ループ利尿薬の併用の有無、ACE 阻害薬/ARB 又は利尿薬の併用の有無) 別に部分集団解析を実施した。その結果、本剤 300 mg 群では年齢 75 歳以上、ループ利尿薬の使用、及び低 eGFR (60 未満) がリスク因子として特定され、本剤 100 mg 群については年齢 75 歳以上及び低 eGFR (60 未満) が全対照群より高い傾向であった。eGFR 別の体液量減少に関する有害事象の発現割合は、60 未満の全対照群 2.5 % (11/436 例)、本剤 100 mg 群 4.7 % (18/382 例)、300 mg 群 8.1 % (33/405 例)、60 以上 90 未満の全対照群 1.5 % (26/1788 例)、本剤 100 mg 群 2.4 % (40/1686 例)、300 mg 群 2.9 % (48/1680 例)、90 以上の全対照群 1.2 % (12/1035 例)、本剤 100 mg 群 1.3 % (13/1021 例)、300 mg 群 2.4 % (24/999 例) であった。年齢別では、75 歳未満の全対照群 1.4 % (45/3107 例)、本剤 100 mg 群 2.2 % (63/2929 例)、300 mg 群 3.1 % (90/2913 例)、75 歳以上の全対照群 2.6 % (4/155 例)、本剤 100 mg 群 4.9 % (8/163 例)、300 mg 群 8.7 % (15/172 例) であった。ル

一ブ利尿薬の併用の有無別では、併用なしの全対照群 1.2 % (37/3006 例)、本剤 100 mg 群 2.2 % (64/2876 例)、300 mg 群 2.9 % (83/2835 例)、併用ありの全対照群 4.7 % (12/256 例)、本剤 100 mg 群 3.2 % (7/216 例)、300 mg 群 8.8 % (22/250 例) であった。

本剤は浸透圧利尿作用を有することから、これに関連して発現する可能性のある静脈血栓塞栓症についても検討したが、国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²、国内第 II/III 相試験の統合解析⁵³のいずれにおいても発現はみられなかった。海外臨床試験の長期投与広範データセットの統合解析 (DS3-LT2)¹³⁶において、社外エンドポイント委員会により静脈血栓塞栓症と判定された事象の発現割合は全対照群 0.2 % (6/3262 例)、本剤 100 mg 群 0.2 % (6/3092 例)、300 mg 群 0.3 % (8/3085 例) と同程度であり、1000 人年あたりの発現率は全対照群 1.49、本剤 100 mg 群 1.47、300 mg 群 2.01 であった。

心血管リスクの高い患者を対象とした海外 DIA3008 試験¹³⁴において、体液量減少に関する有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.9 % (27/1441 例)、本剤 100 mg 群 2.8 % (41/1445 例)、300 mg 群 4.6 % (66/1441 例) と、本剤群で高く用量依存性が認められた。発現時期については、プラセボ及び本剤 100 mg 群と比較して 300 mg 群で認められた事象の多くは投与 6~12 週までにみられた。

機構は、体液喪失のリスク因子 (高齢、高温多湿環境下、利尿薬使用等) を有する患者に対して、脱水及びそれに付随する糖尿病急性合併症 (糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群等) について注意喚起する必要がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 II/III 相試験の統合解析⁵³及び海外臨床試験の長期投与広範データセットの統合解析 (DS3-LT2)¹³⁶では、高齢者や利尿薬併用患者も組み入れられており、また、投与期間が 52 週間以上の試験もあることから夏季の高温多湿下で本剤を服用していた患者も含まれている。それらの統合解析のうち報告された糖尿病急性合併症は、国内では TA-7284-06 試験の本剤 100 mg 群 (SU 併用群) の糖尿病性ケトアシドーシス 1 例のみであった。当該症例は 62 歳男性で、投与 126 日目に嘔吐、腹痛、下痢、口喝を発現し、127 日目の血糖値が 555 mg/dL であったことから治験薬投与を中止しインスリン治療を含む処置を行った。治験薬投与中止 13 日後に糖尿病性ケトアシドーシスを発現しており、何らかのウイルス感染から 1 型糖尿病に移行したことによるものと判断され、治験薬との因果関係は否定された。海外臨床試験の長期投与広範データセットの統合解析 (DS3-LT2) において、糖尿病性高浸透圧性昏睡が全対照群の 1 例 (0.1 %未満) に認められたが、本剤群では認められなかった。糖尿病性ケトアシドーシスは、全対照群の 1 例 (0.1 %未満)、本剤 100 mg 群の 3 例 (0.1 %)、300 mg 群の 2 例 (0.1 %) に認められたが、用量依存性は認められず、全対照群とも大きな違いはなかった。副作用と判断されたのは、DIA3008 試験¹³⁴の本剤 100 mg 群の 1 例 (76 歳白人男性) で、本剤投与 21 日目に嘔吐、悪心及び下痢が発現し、翌日、脱水及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した。脱水及び糖尿病性ケトアシドーシスは投与 27 日目に回復したが、投与 48 日目に治験中止となった。その他の糖尿病急性合併症はいずれの投与群でも報告されなかった。糖尿病急性合併症を発現した患者背景に一定の傾向はみられなかった。なお、海外臨床試験の長期投与広範データセットの統合解析 (DS3-LT2) における脱水の発現割合は全対照群 13 例 (0.4 %)、本剤 100 mg 群 6 例 (0.2 %)、300 mg 群 13 例 (0.4 %) と同程度であった。国内外ともに糖尿病急性合併症の発現割合は非常に低いことから、脱水に付随する糖尿病急性合併症が発現する可能性は低いと考える。体液量減少に関しては、既に添付文書案

の重要な基本的注意の項で注意喚起しており、付随する糖尿病急性合併症についてのさらなる注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験の本剤群における体液量減少に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であるものの、海外臨床試験の統合解析では本剤群で高い傾向が認められている。年齢や併用薬（利尿薬等）、季節等の外的環境により脱水のリスクが増大する可能性もあること等から、体液量減少について適切に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減少に関して情報収集する必要があると考える。

6) 体重減少

申請者は、以下のように説明している。体重について、国内 TA-7284-05 試験におけるベースラインから投与 24 週までの調整済み平均変化量における本剤 100 mg 群及び 200 mg 群のプラセボ群との群間差とその 95 %信頼区間はそれぞれ-2.05 [-2.78, -1.32] kg 及び-2.05 [-2.78, -1.31] kg、調整済み平均変化率は、それぞれ-3.00 [-3.97, -2.02] %及び-3.26 [-4.24, -2.28] %であった。国内 TA-7284-06 試験における本剤 100 mg 群及び 200 mg 群のベースラインから投与 52 週時までの変化率（調整済み平均値±標準誤差）について、単独療法群では-4.42±0.30 % (n=127) 及び-4.70±0.21 % (n=252)、SU 併用群では-2.95±0.32 % (n=124) 及び-3.50±0.31 % (n=125)、グリニド併用群では-3.97±0.47 % (n=65) 及び-4.37±0.47 % (n=64)、α-GI 併用群では-4.03±0.41 % (n=62) 及び-4.98±0.42 % (n=60)、BG 併用群では-4.43±0.43 % (n=72) 及び-5.53±0.42 % (n=76)、TZD 併用群では-3.33±0.45 % (n=63) 及び-3.48±0.45 % (n=62)、DPP-4 併用群では-3.96±0.48 % (n=71) 及び-4.40±0.47 % (n=74) であった。国内 TA-7284-06 試験の単独療法群における本剤 100 及び 200 mg 群の BMI (kg/m²) 別のベースラインから 52 週までの体重変化率（調整済み平均値±標準誤差）について、BMI が 22 未満では-3.86±0.66 % (n=28) 及び-4.09±0.54 % (n=42)、22 以上 25 未満では-4.68±0.50 % (n=40) 及び-5.33±0.32 % (n=95)、25 以上では-4.50±0.46 % (n=59) 及び-4.40±0.33 % (n=115) であった。一般的に BMI が低い患者の例数が少ないものの、一定の傾向はないと考える。また、有害事象についても、BMI 別に検討した結果、BMI の低い患者で有害事象が高くなる傾向はみられなかった。

体組成評価を行った海外 DIA3010 試験¹³⁸におけるベースラインから投与 26 週までの体重変化量（調整済み平均値±標準誤差）は、プラセボ群-0.20±0.392 kg (n=74)、本剤 100 mg 群-2.47±0.407 kg (n=63)、300 mg 群-3.21±0.397 kg (n=71) であった。DXA を用いて検討されたベースラインから投与 26 週までの脂肪量変化量（調整済み平均値±標準誤差）は、プラセボ群-0.28±0.336 kg (n=55)、本剤 100 mg 群-1.87±0.332 kg (n=58)、300 mg 群-2.38±0.323 kg (n=63)、除脂肪量変化量（調整済み平均値±標準誤差）は、プラセボ群-0.32±0.265 kg (n=55)、本剤 100 mg 群-0.94±0.260 kg (n=58)、300 mg 群-1.21±0.253 kg (n=63) であった。したがって、体重減少量のうち、脂肪量の減少が 2/3、除脂肪量の減少（体液量減少を含む）が 1/3 と推察された。また、DIA3009 試験¹³⁹においてコンピュータ断層撮影（CT）を用いて腹部の内臓脂肪及び皮下脂肪が測定された結果、本剤 100 mg 群

¹³⁸ DIA3010 試験：55 歳以上 80 歳以下の 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 100 mg 及び 300 mg を投与したときの有効性を比較するプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（主要解析は投与 26 週時）。副次目的として二重エネルギー X 線吸収測定法（以下、「DXA」）を用いた骨密度等の骨への影響、探索的目的として体組成（DXA を用いた体脂肪量及び除脂肪量）への影響が検討された。

¹³⁹ DIA3009 試験：メトホルミン単剤（2000 mg/日以上（忍容性がない場合は 1500 mg/日以上））治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、グリメピリドを対照として本剤 100 mg 及び 300 mg を投与したときの有効性を比較する実薬対照二重盲検並行群間比較試験（主要解析は投与 52 週時）。探索的目的として、体組成（DXA を用いた体脂肪量及び除脂肪量並びに腹部 CT を用いた内臓脂肪及び皮下脂肪）が測定された。

及び 300 mg 群のベースラインから投与 52 週時までの調整済み平均変化率は内臓脂肪では-7.3%及び-8.1%、皮下脂肪では-5.4%及び-5.6%と、いずれの用量においても減少の割合は皮下脂肪よりも内臓脂肪の方が大きかった。

機構は、本剤による体重減少作用が認められており、また、BMI が低い患者については検討例数が限られていること等から、製造販売後調査において引き続き体重減少に関して情報収集する必要があると考える。

7) 腎機能障害

申請者は、以下のように説明している。国内 TA-7284-05 試験における腎関連の有害事象¹⁴⁰の発現割合は、本剤 100 mg 群 1.1 % (1/90 例、血中クレアチニン増加) であり、その他の投与群では認められなかった。当該事象は副作用と判断されたが軽度であり、無処置で回復した。国内 TA-7284-06 試験では、本剤 100 mg 群のグリニド併用群 1.5 % (1/65 例、血中クレアチニン増加)、BG 併用群 1.4 % (1/72 例、糸球体濾過率減少) であり、その他の投与群では認められなかった。程度はいずれも軽度であったが、血中クレアチニン増加は副作用と判断された。

国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²では、プラセボ群 0.0% (0/168 例)、本剤 100 mg 群 0.6 % (1/164 例)、200 mg 群 0.0 % (0/166 例) であった。

国内第 II/III 相試験の統合解析⁵³では、本剤 100 mg 群 0.4 % (3/748 例)、200 mg 群 0.0 % (0/881 例) であった。

eGFR について、国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²において、本剤投与後早期 (4 週が最初の観察時点) から低下を認め、その後、本剤 100 mg 群では回復傾向、200 mg 群ではほぼ一定の値で推移した。ベースラインからの変化量 (mL/min/1.73 m²、平均値±標準誤差、以下同様) は、投与 4 週時でプラセボ群-0.1±0.6 (n=161)、本剤 100 mg 群-2.1±0.6 (n=160)、200 mg 群-3.1±0.6 (n=162)、投与 24 週でプラセボ群-0.5±0.9 (n=74)、本剤 100 mg 群-1.1±0.9 (n=84)、200 mg 群-3.9±1.0 (n=82) であった。

国内第 II/III 相試験の統合解析⁵³においては、本剤投与後 4 週に eGFR が最も低下し、その後、やや回復傾向を示し、ベースラインからの変化量は、投与 4 週時で本剤 100 mg 群-2.4±0.3 (n=736)、200 mg 群-2.9±0.3 (n=863)、投与 52 週時で本剤 100 mg 群-2.0±0.4 (n=531)、200 mg 群-1.9±0.4 (n=639) であった。

海外臨床試験の広範データセットの統合解析 (DS3)⁷⁴について、腎関連の有害事象の発現割合は、全対照群 1.3 % (42/3262 例)、本剤 100 mg 群 2.0 % (61/3092 例)、300 mg 群 2.6 % (79/3085 例) と、本剤群で高かった。eGFR のベースラインからの変化量¹⁴¹は、本剤群では投与 4 週時/6 週時に低下したが、その後投与 26 週時まで回復傾向がみられ、投与 36 週時/39 週時に再び低下したものの投与 52 週時にわずかに回復した。ベースラインからの変化量 (平均値±標準誤差) は、投与 4 週時/6 週時では全対照群-1.42±0.19 (n=3108)、本剤 100 mg 群-4.03±0.22 (n=2958)、300 mg 群-5.73±0.19 (n=2918)、投与 26 週時では全対照群-2.28±0.28 (n=1522)、本剤 100 mg 群-2.07±0.30

¹⁴⁰ SMQ「急性腎不全」狭域検索に該当する基本語及び血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少

¹⁴¹ データセットを構成する DS3 の各試験の測定時点が異なるため、測定時点が共通の試験 (DIA3002、DIA3005、DIA3006、DIA3010 及び DIA3012 試験) の測定時点の基本とし、測定時点が異なる DIA3004、DIA3008 及び DIA3009 試験については、投与 26 週時までは基本とした測定時点に最も近い測定時点のデータを、それ以降は DIA3008 試験と DIA3009 試験の最も近い測定時点のデータが統合された。なお、DIA3004 試験の投与 3 週時及び DIA3009 試験の投与 44 週時のデータは、統合可能な他の測定時点が存在しないため本集計に含められなかった。

(n=1427)、300 mg 群-3.09±0.30 (n=1423)、投与 52 週時では全対照群-4.02±0.39 (n=847)、本剤 100 mg 群-3.59±0.41 (n=881)、300 mg 群-4.59±0.40 (n=855) であった。いずれの測定時点においても 100 mg 群より 300 mg 群の方が変化量が大きかった。投与 26 週時以降では本剤 100 mg 群と全対照群は同程度の値で推移した。

また、「治験薬の投与開始後いずれかの時点で eGFR が 80 未満かつベースラインから 30 % を超えて低下」の基準に該当する割合も検討した。国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²では、プラセボ群 0.6 % (1/166 例)、本剤 100 mg 群 0.6 % (1/163 例)、200 mg 群 0.0 % (0/164 例) であった。国内第 II/III 相試験の統合解析⁵³では、本剤 100 mg 群 0.8 % (6/742 例) 及び 200 mg 群 1.5 % (13/868 例) であった。いずれも投与中に eGFR の回復が認められた。

海外臨床試験の広範データセットの統合解析 (DS3)⁷⁴では、全対照群 3.9 % (124/3160 例)、本剤 100 mg 群 4.2 % (126/3017 例) 及び 300 mg 群 6.3 % (188/2970 例) と、本剤 300 mg 群で高かった。基準に該当した被験者のうち、eGFR の回復が認められなかった¹⁴²被験者数は、全対照群では 20 例 (16.1 %)、本剤 100 mg 群では 9 例 (7.1 %)、300 mg 群では 24 例 (12.8 %) であった。当該基準のリスク因子を検討するため、ベースラインの患者背景 (腎機能 (eGFR が 60 未満、60 以上 90 未満、90 以上)、性別、年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、HbA1c (8 %未満、8 %以上)、ACE 阻害薬/ARB 併用の有無、利尿薬併用の有無、ループ利尿薬併用の有無、ACE 阻害薬/ARB 又は利尿薬併用の有無、糖尿病罹病期間 (10 年未満、10 年以上)、糖尿病合併症の有無) 別に部分集団解析を実施した。その結果、投与前の eGFR が 60 未満、ループ利尿薬の併用、年齢 65 歳以上がリスク因子として特定された。eGFR 別の当該基準に該当した被験者の発現割合は、60 未満の全対照群 4.1 % (18/436 例)、本剤 100 mg 群 8.4 % (32/382 例)、300 mg 群 10.9 % (44/405 例)、60 以上 90 未満の全対照群 3.3 % (59/1788 例)、本剤 100 mg 群 3.6 % (61/1686 例)、300 mg 群 4.9 % (83/1680 例)、90 以上の全対照群 4.5 % (47/1035 例)、本剤 100 mg 群 3.2 % (33/1021 例)、300 mg 群 6.1 % (61/999 例) であった。年齢別では、65 歳未満の全対照群 3.9 % (89/2285 例)、本剤 100 mg 群 3.8 % (80/2110 例)、300 mg 群 5.4 % (115/2114 例)、65 歳以上の全対照群 3.6 % (35/977 例)、本剤 100 mg 群 4.7 % (46/982 例)、300 mg 群 7.5 % (73/971 例) であった。ループ利尿薬併用の有無別では、併用なしの全対照群 3.5 % (104/3006 例)、本剤 100 mg 群 3.4 % (98/2876 例)、300 mg 群 5.4 % (154/2835 例)、併用ありの全対照群 7.8 % (20/256 例)、本剤 100 mg 群 13.0 % (28/216 例)、300 mg 群 13.6 % (34/250 例) であった。

投与中止後の eGFR の変化については、海外 DIA3008 試験において投与中止となり、治験薬投与中止後 6 日目以降に eGFR が測定された 396 例 (プラセボ群 140 例、本剤 100 mg 群 126 例、200 mg 群 130 例) より検討した。その結果、投与中止後の eGFR の平均値は、本剤 100 mg 群及び 300 mg 群でベースライン付近まで回復した (ベースラインから最終投与までの期間の中央値はプラセボ群、本剤 100 mg 群及び 300 mg 群で 130 日、184 日及び 128 日、最終投与から中止後の測定までの期間の中央値は 68 日、66 日及び 61 日)。

最新の海外臨床試験の長期広範データセットの統合解析 (DS3-31DEC2012)¹⁴³について、腎イ

¹⁴² 当該基準に該当後、30 %超の変動が継続した場合

¹⁴³ 2012 年 12 月 31 日カットオフデータ。2 型糖尿病患者を対象とした海外の全実薬又はプラセボ対照試験 8 試験 (DIA3002 (メトホルミン+SU との併用療法)、DIA3004 (中等度腎機能障害患者を対象とした試験)、DIA3005 (単独療法)、DIA3006 (メトホルミンとの併用療法)、DIA3008 (心血管疾患の既往又は高いリスクを有する患者を対象とした試験)、DIA3009 (メトホルミンとの併用療法)、DIA3010 (55 歳以上 80 歳以下の患者を対象とした試験) 及び DIA3012 試験 (メトホルミン+ピオグリタゾンとの併用療法) の統合解析

ベント¹⁴⁴の発現割合は、全対照群 0.52 % (19/3640 例)、本剤 100 mg 群 0.55 % (17/3092 例) 及び 300 mg 群 0.64 % (22/3462 例) であった。

尿中アルブミン/クレアチニン比 (以下、「UACR」) の変化について、国内 TA-7284-05 試験における投与 24 週時のベースラインからの平均変化量は、本剤群ではプラセボ群に比べてわずかに低下量が大きかった。UACR が測定された中等度腎機能障害患者を含む海外 4 試験 (DIA3004¹⁴⁵、DIA3005¹⁴⁶、DIA3008¹³⁴ 及び DIA3009¹³⁹ 試験) ではいずれの試験においても対照群に比べ、本剤群で低下した。

尿中 NAG 及び尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンが測定された国内 TA-7284-02 試験における治験薬投与後 18 日目のベースラインからの尿中 NAG の変化量 (中央値) は、本剤 400 mg 群ではプラセボ群より低下したが、本剤 25 mg 群、100 mg 群、200 mg 群ではプラセボ群との間に明らかな違いは認められなかった。治験薬投与後 18 日目のベースラインからの尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンの変化量 (中央値) は、プラセボ群と本剤群とで異なる傾向は認められなかった。

以上より、本剤群で eGFR の低下がみられたが、本剤投与中止後に回復傾向がみられ、体液量減少に伴う変動であると考え。腎関連の有害事象についても、国内臨床試験での本剤群における発現割合は低く、程度も軽度であった。UACR も本剤投与によって悪化することはなかった。従って、本剤投与によって腎に器質的な障害が惹起される可能性は低いと考える。

機構は、本剤投与後の eGFR の変化と体液量減少に関わるパラメータの変化との関係について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内プラセボ対照比較試験の統合解析においては、プラセボ群ではヘマトクリットの明らかな変動はなく、本剤 100 mg 群及び 200 mg 群では投与開始後 4 週に大きく上昇し、その後 20 週まで上昇を続けたが、24 週にわずかに低下した。ヘモグロビンも、ヘマトクリットと同様の推移を示した。国内第 II/III 相試験の統合解析⁵³においては、本剤 100 mg 群及び 200 mg 群のいずれも、ヘマトクリットが投与開始後 4 週に大きく上昇し、その後 20 週まで上昇を続けたが、その後は 52 週までわずかに減少する傾向がみられた。ヘモグロビンも、ヘマトクリットと同様の推移を示した。このように、体液量減少に関連するパラメータの推移はいずれも投与早期の体液量減少傾向を支持しており、eGFR の投与早期の低下と一致した。一方、体液量減少に関連するパラメータの投与継続中の回復性については、パラメータにより推移が異なるものの、多くは回復傾向がみられており、eGFR の回復傾向と一致した推移であると考え。

機構は、本剤投与後に eGFR の低下が認められていること、腎機能は本剤の有効性及び安全性にも関連していることから、定期的な腎機能検査等を行う旨の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腎機能障害に関して情報収集する必要があると考える (腎機能障害患者における安全性については、「(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)。

8) 血中ケトン体増加

¹⁴⁴ 以下のいずれかに該当する場合 (①本剤又は対照薬投与中に、ベースラインから血清クレアチニンが継続 (4 週以上) して 2 倍以上に増加 (又は eGFR がベースラインから 50 %以上低下)、②最終検査値 (試験の完了・中止時の検査値又は試験継続中でカットオフ前の最終検査値) でベースラインに比べ血清クレアチニンが 2 倍以上に増加 (又は eGFR がベースラインから 50 %以上低下)、③末期腎不全となった場合 (新規又は悪化) 又は透析若しくは移植が実施された場合

¹⁴⁵ DIA3004 試験: 中等度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 100 mg 及び 300 mg を追加投与したときの有効性を比較するプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (26 週間の検証試験+26 週間の継続投与期間)

¹⁴⁶ DIA3005 試験: 食事運動療法又は経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 100 mg 及び 300 mg を追加投与したときの有効性を比較するプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (26 週間の検証試験+26 週間の継続投与期間)

申請者は、以下のように説明している。血中ケトン体増加に関連する有害事象の発現割合は、国内 TA-7284-05 試験ではプラセボ群 2.2 % (2/93 例、血中ケトン体増加 2 例)、本剤 100 mg 群 3.3 % (3/90 例、血中ケトン体増加 3 例)、200 mg 群 7.9 % (7/89 例、血中ケトン体増加 7 例) であった。本剤 100 mg 群及び 200 mg 群の各 1 例を除き副作用と判断されたが、程度はいずれも軽度であった。血中総ケトン体が 3000 $\mu\text{mol/L}$ 以上に上昇した被験者は 200 mg 群で 2 例認められ、1 例は投与 12 週時、1 例は投与 24 週時に最高値となったが、いずれも次回検査時に低下した。有害事象として血中ケトン体増加が報告された被験者及び血中総ケトン体が 1000 $\mu\text{mol/L}$ 以上を示した被験者において、ケトン体高値に随伴する自覚症状(倦怠感等)は認められず、すべて無処置で血中ケトン体が回復した。アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸は血中総ケトン体と同様の変動を示した。国内 TA-7284-06 試験における血中ケトン体増加に関連する有害事象の発現割合は、本剤 100 mg の単独療法群 4.7 % (6/127 例、ケトosis 3 例、血中ケトン体増加 3 例)、SU 併用群 0.8 % (1/124 例、糖尿病性ケトアシドーシス)、グリニド併用群 6.2 % (4/65 例、血中ケトン体増加 4 例)、 α -GI 併用群 3.2 % (2/62 例、血中ケトン体増加 2 例)、BG 併用群 1.4 % (1/72 例、血中ケトン体増加)、TZD 併用群 3.2 % (2/63 例、血中ケトン体増加 2 例)、DPP-4 併用群 11.3 % (8/71 例、ケトosis 8 例)、200 mg の単独療法群 4.7 % (12/253 例、ケトosis 6 例、血中ケトン体増加 6 例)、SU 併用群 0.8 % (1/125 例、血中ケトン体増加)、グリニド併用群 1.6 % (1/64 例、血中ケトン体増加)、 α -GI 併用群 3.3 % (2/61 例、血中ケトン体増加 2 例)、BG 併用群 2.6 % (2/76 例、血中ケトン体増加 2 例)、TZD 併用群 3.2 % (2/62 例、血中ケトン体増加 2 例)、DPP-4 併用群 4.1 % (3/74 例、ケトosis 3 例) であった。これらの多くが副作用と判断されたが、高度の事象は本剤 100 mg の SU 併用群 1 例(糖尿病性ケトアシドーシス)、中等度の事象は本剤 200 mg の単独療法群 1 例(ケトosis)で、他はいずれも軽度であった。ケトosisについては、各療法で発現例数に偏り(単独療法 9 例、DPP-4 併用 11 例、他の併用療法 0 例)が認められ、そのうち 4 例で一過性に血中総ケトン体が 1000 $\mu\text{mol/L}$ まで増加したが、その他の被験者は 1000 $\mu\text{mol/L}$ 未満であり、血中総ケトン体が 3000 $\mu\text{mol/L}$ 以上に増加した被験者はいなかった。治療期開始日以降に血中総ケトン体が 3000 $\mu\text{mol/L}$ 以上に増加した被験者は 22 例(本剤 100 mg の単独療法群 1 例、SU 併用群 2 例、グリニド併用群 0 例、 α -GI 併用群 1 例、BG 併用群 3 例、TZD 併用群 0 例、DPP-4 併用群 2 例、200 mg の単独療法群 1 例、SU 併用群 1 例、グリニド併用群 1 例、 α -GI 併用群 4 例、BG 併用群 1 例、TZD 併用群 3 例、DPP-4 併用群 2 例)であった。血中総ケトン体が 3000 $\mu\text{mol/L}$ 以上に増加した被験者のうち、3000 $\mu\text{mol/L}$ 以上になった時点が複数回認められた被験者は 7 例(本剤 100 mg の単独療法群 1 例、SU 併用群 1 例、BG 併用群 1 例、200 mg の単独療法群 1 例、 α -GI 併用群 2 例、BG 併用群 1 例)であったが、3000 $\mu\text{mol/L}$ 以上の高値が長期間持続した被験者はおらず、また、本剤 100 mg、200 mg とともに併用療法による偏りはなく、血中総ケトン体の推移にも一定の傾向はみられなかった。血中総ケトン体が 3000 $\mu\text{mol/L}$ 以上に上昇した被験者のうち処置が必要であった被験者は、本剤 100 mg 群(SU 併用群)の糖尿病性ケトアシドーシスの 1 例のみであったが、糖尿病性ケトアシドーシスについて治験薬との因果関係は否定された(「5) 体液量減少」の項を参照)。

国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²において、血中ケトン体増加関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.4 % (4/168 例)、本剤 100 mg 群 4.9 % (8/164 例)、200 mg 群 9.6 % (16/166 例)と、本剤群で高く用量依存性がみられた。人年あたりの発現率は、プラセボ群 0.0732、本剤 100 mg 群 0.1425、200 mg 群 0.2840 であった。事象の大部分は副作用と判断されたが、重篤な事象はなく、中等度であった本剤 200 mg 群の 2 例(血中ケトン体増加)の他は軽度であった。血中総

ケトン体については、本剤 100 mg 群及び 200 mg 群のいずれも投与 4 週後に最大値となり、その後は低下した。ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、投与 4 週時でプラセボ群 15.1±150.5、本剤 100 mg 群 128.2±210.0、200 mg 群 217.4±366.5、投与 12 週時でプラセボ群 -0.1±104.8、本剤 100 mg 群 109.9±198.7、200 mg 群 159.6±353.4 であった。投与前のインスリン及び HOMA-β を層別因子とした部分集団解析では、血中総ケトン体がいずれかの測定時点で 1 回でも 1000 μmol/L 以上であった被験者の割合は、インスリン分泌量が少ない（投与前のインスリン 5 μIU/mL 未満）、又はインスリン分泌能が低い（投与前の HOMA-β 30 % 未満）部分集団でやや高かった（表 25）。

表 25 血中総ケトン体がいずれかの測定時点で 1 回でも 1000 μmol/L 以上であった被験者の割合
(国内プラセボ対照比較試験の統合解析)

		プラセボ群 (n=168)	100 mg 群 (n=164)	200 mg 群 (n=166)
投与開始前のインスリン (μIU/mL)	5 未満	1 (0.6)	4 (2.4)	10 (6.0)
	5 以上	0 (0.0)	3 (1.8)	9 (5.4)
投与開始前の HOMA-β (%)	30 未満	1 (0.6)	6 (3.7)	17 (10.2)
	30 以上	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.2)

該当例数 (割合%)

国内第 II/III 相試験の統合解析⁵³において、血中ケトン体増加の有害事象の発現割合は、本剤 100 mg 群 4.3 % (32/748 例)、200 mg 群 4.4 % (39/881 例) と、用量依存性はなかった。人年あたりの発現率は、本剤 100 mg 群 0.0528、200 mg 群 0.0539 であった。血中総ケトン体については、本剤 100 mg 群及び 200 mg 群のいずれも上昇し、100 mg 群より 200 mg 群で変化量は大きかった。また、本剤 100 mg 群及び 200 mg 群のいずれも投与 4 週後に最大値となり、その後は低下した。国内第 II/III 相試験において、有害事象として血中ケトン体増加が報告された被験者及び血中総ケトン体が高値 (1000 μmol/L 以上) を示した被験者では、ケトン体高値に随伴する自覚症状はほとんど認められなかった。また、国内 TA-7284-02 試験の結果から、2 型糖尿病患者に本剤 100 mg を投与することにより、約 90 g/日 (約 360 kcal/日) の尿中グルコース排泄量の増加がみられており、本剤投与でみられた血中ケトン体の増加は、尿中グルコース排泄量の増加によって代償的に脂肪酸代謝が亢進し、ケトン体が生成されたことによるものと考えられた。これらのことより、本剤投与による血中ケトン体増加が安全性上の大きな問題にはならないと考えられた。

機構は、申請者の説明を了承するが、インスリン分泌能が低下している 2 型糖尿病患者においては、本剤投与による体液量減少 (「5) 体液量減少」の項を参照) により、ケトン体増加を伴った糖尿病急性合併症を誘発する懸念が否定できないと考えることから、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。

9) 骨代謝への影響

申請者は、以下のように説明している。ラットを用いた非臨床試験において過骨症が認められ、血清カルシウム (以下、「Ca」) 濃度の増加や Ca の尿中排泄の亢進等がみられたことから、ヒトにおける骨への影響を検討した。骨折の有害事象は、国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²において、プラセボ群のみに 1.2 % (2/168 例) 認められ、本剤 100 mg 群及び 200 mg 群では認められなかった。国内第 II/III 相試験の統合解析⁵³では本剤 100 mg 群 0.9 % (7/748 例、腓骨骨折 2 例、足骨折 1 例、手骨折 3 例、上腕骨骨折 1 例、膝蓋骨骨折 1 例) 及び 200 mg 群 1.5 % (13/881 例、足関節部骨折 3 例、足骨折 2 例、手骨折 1 例、膝蓋骨骨折 1 例、橈骨骨折 2 例、肋骨骨折 3 例、脊

椎圧迫骨折 1 例) と、用量依存性が認められた。1000 人年あたりの発現率は、本剤 100 mg 群 11.5、200 mg 群 18.0 であった。

Ca 代謝については、本剤を単回及び 14 日間反復投与した国内 TA-7284-02 試験における血清及び尿中 Ca のベースラインからの平均変化量について、本剤群とプラセボ群との間に違いはみられなかった。血中副甲状腺ホルモン (以下、「PTH」) のベースラインからの平均変化量は、本剤 200 mg 群及び 400 mg 群において投与 7 日目 (反復投与 5 日目) まで上昇したが、投与 17 日目 (反復投与の最終投与翌日) には低下した。血中 25-ヒドロキシビタミン D (以下、「25(OH)D」) のベースラインからの平均変化量は本剤 400 mg 群において投与 7 日目まで上昇したが投与 17 日目には低下した。血中 1,25-ジヒドロキシビタミン D (以下、「1,25(OH)₂D」) のベースラインからの平均変化量は、投与 7 日目に本剤 400 mg 群で低下し、投与 17 日目には本剤 200 mg 群及び 400 mg 群で低下した。

国内プラセボ対照比較試験の統合解析において、投与 12 週時の血中 PTH のベースラインからの平均変化率は、プラセボ群、本剤 100 mg 群及び 200 mg 群で 10.13、14.78 及び 18.43 %と、すべての投与群で上昇が認められたが、上昇の程度はプラセボ群よりも本剤群で大きく用量依存性がみられた。血中 Ca、1,25(OH)₂D 及び 25(OH)D のベースラインからの平均変化率は、本剤群とプラセボ群で同様であった。

骨代謝マーカーについて、国内 TA-7284-05 試験における投与 24 週後の血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (以下、「CTX」) のベースラインからの平均変化率は、プラセボ群、本剤 100 mg 群及び 200 mg 群で -0.77、24.68 及び 33.52 %と、本剤群で用量依存的に上昇した。また、血清 CTX は、体重減少に伴って上昇する傾向がみられた。投与 24 週後の尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (以下、「NTX」) のベースラインからの平均変化率は、プラセボ群、本剤 100 mg 群及び 200 mg 群で 5.63、38.61 及び 35.50 %と、本剤群で上昇したが用量依存性はみられなかった。投与 24 週後の血清 I 型プロコラーゲン N-プロペプチド (以下、「PINP」) のベースラインからの平均変化率は、プラセボ群、本剤 100 mg 群及び 200 mg 群で -5.58、-4.08 及び 0.88 %と、本剤 100 mg 群で低下したが、プラセボ群と同程度の低下であった。国内 TA-7284-06 試験では、血清 CTX は経時的に上昇し、投与 52 週後のベースラインからの平均変化率は、本剤 100 mg 群 50.26 %、200 mg 群 56.79 %であった。また、血清 CTX は、体重減少に伴って上昇する傾向がみられた。尿中 NTX については投与 8 週まで経時的に上昇し、その後は投与 52 週まで上昇傾向がみられた。投与 52 週後の尿中 NTX のベースラインからの平均変化率は、本剤 100 mg 群 26.46 %、200 mg 群 28.19 %であった。なお、血清 PINP については、投与 52 週後まで大きな変動はみられなかった。

海外臨床試験の長期投与広範データセットの統合解析 (DS3-LT2)¹³⁶ において、骨折の有害事象の発現割合は全対照群 1.7 % (57/3262 例)、本剤 100 mg 群 2.5 % (76/3092 例)、300 mg 群 2.3 % (70/3085 例) と、本剤群で高かった。1000 人年あたりの発現率は、全対照群 14.16、本剤 100 mg 群 18.65、300 mg 群 17.56 であった。部位別の骨折の有害事象の発現割合は、下肢について全対照群 0.9 % (29/3262 例)、本剤 100 mg 群 0.8 % (25/3092 例)、300 mg 群 0.8 % (25/3085 例)、上肢について全対照群 0.5 % (17/3262 例)、本剤 100 mg 群 0.9 % (28/3092 例)、300 mg 群 0.9 % (27/3085 例) と、下肢では全対照群と同程度であったが、上肢では本剤群で高かった。性別による上肢の骨折の発現割合は、男性では全対照群 0.4 % (7/1924 例)、本剤 100 mg 群 0.4 % (7/1803 例)、300 mg 群 0.7 % (13/1766 例) と、300 mg 群で高かった。女性では、全対照群 0.7 % (10/1338 例)、本剤 100 mg 群 1.6 % (21/1289 例)、300 mg 群 1.1% (14/1319 例) と、本剤群で高かった。上肢及び下

肢以外の部位別の骨折の発現割合について、投与群間の偏りはなかった。低度の外傷性骨折¹⁴⁷と判定された上肢の骨折の発現割合は、全対照群 0.3 % (11/3262 例)、本剤 100 mg 群 0.7% (22/3092 例)、300 mg 群 0.7 % (22/3085 例) と、本剤群で高かった。最新の海外臨床試験の長期投与広範データセットの統合解析 (DS3-31DEC2012) ¹⁴³ においても同様であった。

海外臨床試験の長期投与広範データセットの統合解析 (DS3-LT2) ¹³⁶ における低度の外傷性骨折と判定された骨折の発現までの Kaplan-Meier 曲線を検討した結果、投与開始から 12 週間までに全対照群と比較して本剤群で多くの骨折が発現した。投与 12 週以降の骨折の発現率は全対照群、本剤 100 mg 群、300 mg 群で同程度の推移を示したが、投与 72 週間前後では全対照群と比較して本剤群で高かった。投与早期の発現率の増加について、発現時期を勘案すると、本剤が骨組織に影響して骨折が増加したとは考えにくく、本剤の骨への直接的な影響による可能性は低いと考える。投与 72 週間前後で骨折発現率が高かったことについては、継続中の試験も含まれていることから、今後さらなる評価を行う予定である。投与開始後の早期に発現した骨折の発現率の上昇について、体液量減少や低血糖に起因する転倒等による可能性を検討した結果、骨折した被験者において、気絶やそれに類する事象の発現頻度の増加はみられず、体液量減少に関する有害事象の増加等も認められなかった。また、骨折が起きた日の低血糖の発現もみられなかった。以上より、骨折の発現率の上昇が体液量減少や低血糖に起因する可能性は低いと考える。

骨密度について、海外 DIA3010 試験 ¹³⁸ の投与 52 週における骨密度のベースラインからの変化率のプラセボ群との差の調整済み平均値は、腰椎では本剤 100 mg 群-0.4 %、300 mg 群-0.7 %と用量依存的に低下し、男女別では男性で 100 mg 群 0.2 %、300 mg 群-0.7 %、女性で 100 mg 群-1.2 %、300 mg 群-1.0 %と、女性では男性より低下が大きかった。股関節部については、本剤 100 mg 群-0.4 %、300 mg 群-0.7 %と用量依存的に低下し、男女別では男性で 100 mg -0.3%、300 mg 群-0.3%、女性で本剤 100 mg 群-0.6 %、300 mg 群-1.4 %と、女性では男性より低下が大きかった。前腕遠位及び大腿骨頸部では骨密度は本剤群でわずかに上昇した。また、定量的コンピューター断層撮影法による有限要素解析により投与 52 週後に骨強度への影響をプラセボと比較した結果、第 1 腰椎及び左大腿骨近位部の骨強度のベースラインからの変化率のプラセボ群との差の調整済み平均値は 100 mg 群、300 mg 群ともにわずかに低下した。腰椎全体、大腿骨頸部全体、股関節部全体の体積骨密度のベースラインからの変化率のプラセボ群との差の調整済み平均値について、本剤群では腰椎及び股関節部では用量依存的な低下が認められ、大腿骨頸部では 300 mg 群では低下し 100 mg 群ではやや上昇した。Ca 代謝について、100 mg 群及び 300 mg 群における PTH のベースラインからの変化率のプラセボ群との差の調整済み平均値は、52 週では 6.2 %及び 1.5 %と、100 mg 群では上昇がみられたが 300 mg 群で特記すべき変動はなかった。骨代謝マーカーについて、血清 CTX のベースラインからの変化率のプラセボ群との差の調整済み平均値は投与 52 週では 100 mg 群 10.3 %、300 mg 群 22.0 %と、用量依存的な上昇が認められた。また、体重減少に伴い血清 CTX が上昇する傾向が認められた。投与 26 週後の P1NP のベースラインからの変化率のプラセボ群との差の調整済み平均値は、本剤 100 mg 群-5.7 %、300 mg 群-6.9 %と、本剤群で低下した。血清オステオカルシン (以下、「OC」) のベースラインからの変化率のプラセボ群との差の調整済み平均値は投与 52 週では本剤 100 mg 群 9.4 %、300 mg 群 10.1 %と、本剤群で上昇した。また、体重減少に伴い血清 OC が上昇する傾向が認められた。

¹⁴⁷ 身長以下の高さ (例：階段、台、縁石等) からの落下により生じた骨折、転落以外の低衝撃な外傷 (例：通常の活動の中での物体への衝突)、最小限の衝撃 (例：ベットでの寝返り)

体重減少が骨代謝回転を亢進すること、骨密度を減少させることが報告されている¹⁴⁸。国内外の臨床試験において、体重減少と血清 CTX の上昇に相関が認められ、海外 DIA3010 試験では血清 OC の上昇と体重減少との相関傾向も認められた。体重減少により骨代謝回転が亢進した場合、骨密度の減少が想定されるが、DIA3010 試験で骨密度を評価した結果、投与 52 週後において 100 mg 群では有意な変化は認められなかった。300 mg 群で腰椎及び股関節部の骨密度が有意に減少したが、その程度は大きなものではなく、大腿骨頸部では増加傾向がみられた。したがって、本剤投与で認められた体重減少は骨密度へ大きく影響するほどの変化ではないと考える。また、DIA3010 試験で第 1 腰椎及び左大腿骨近位部の骨強度を評価した結果、骨強度の有意な変化は認められなかったことから、300 mg 群における骨密度の低下は骨強度に影響するような変化ではないと考える。

海外臨床試験の長期投与広範データセットの統合解析 (DS3-LT2)¹³⁶において、低度の外傷性骨折と判定された骨折の発現割合が全対照群と比較して本剤群で高く、部位の検討において上肢骨折の発現割合が高かったものの、海外 DIA3010 試験において前腕遠位部の骨密度の有意な低下は認められなかった。

以上を踏まえると、本剤が骨に悪影響を与える徴候は認められておらず、本剤投与による骨折のリスクは低いと考える。

機構は、海外臨床試験の統合解析において骨折の発現割合が本剤群で高い傾向が認められていること、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等から、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。

10) 消化器症状

申請者は、以下のように説明している。本薬は SGLT2 に対する選択的阻害作用を示すが、本剤投与後の消化管において限局的に高濃度となった場合には SGLT1 に対する阻害作用を示す可能性があり、SGLT1 欠損患者では下痢、脱水を伴う重篤な腸管からの糖吸収障害（グルコース・ガラクトース吸収不全症）が起こることが知られている⁴¹。以上を踏まえ、消化器症状に対する影響を検討した。

国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²において、消化器症状¹⁴⁹の有害事象の発現割合は、プラセボ群 8.9 % (15/168 例)、本剤 100 mg 群 9.8 % (16/164 例)、200 mg 群 12.7 % (21/166 例)と、200 mg 群で高かった。人年あたりの発現率は、プラセボ群 0.2744、本剤 100 mg 群 0.2851、200 mg 群 0.3727 であった。発現時期について、いずれの投与群においても一定の傾向はみられなかった。100 mg 群又は 200 mg 群で 3 例以上に発現した消化器症状の有害事象は、便秘（プラセボ群 0.6 % (1/168 例)、100 mg 群 0.6 % (1/164 例)、200 mg 群 3.6 % (6/166 例)）、胃炎（プラセボ群 3.6 % (6/168 例)、100 mg 群 1.8 % (3/164 例)、200 mg 群 0.6 % (1/166 例)）、腹部不快感（100 mg 群 1.8 % (3/164 例)）であった。便秘の有害事象の発現割合は 100 mg 群ではプラセボ群と同程度であったが 200 mg 群ではやや高かった。下痢はプラセボ群では発現せず、本剤 100 mg 群で 1 例 (0.6 %)、200 mg 群で 2 例 (1.2 %) に認められたが、いずれも軽度であった。

国内第 II/III 相試験の統合解析⁵³における消化器症状の有害事象の発現割合は、本剤 100 mg 群 19.5 % (146/748 例)、200 mg 群 21.2 % (187/881 例)と、本剤 100 mg 群と 200 mg 群で大きな違

¹⁴⁸ Schwartz AV, et al., *J Bone Miner Res*, 2012; 27: 619-27, Bleicher K, et al., *Bone*, 2011; 49: 1299-305, Hinton PS, et al., *Eur J Clin Nutr*, 2012; 66: 606-12, Hylidstrup L, et al., *Acta Endocrinol(Copenh)*, 1993; 129: 393-8, Shapses SA, et al., *J Bone Miner Res*, 2001; 16(7): 1329-36

¹⁴⁹ 器官別大分類の「胃腸障害」に該当する基本語

いはなかった。人年あたりの有害事象の発現率は本剤 100 mg 群 0.2407、200 mg 群 0.2584 であった。100 mg 群又は 200 mg 群で 3 %以上発現した消化器症状の有害事象は、便秘（100 mg 群 3.9 %（29/748 例）、200 mg 群 5.2 %（46/881 例））、下痢（100 mg 群 1.7 %（13/748 例）、200 mg 群 3.0 %（26/881 例））であった。便秘及び下痢の有害事象の発現割合は、本剤 100 mg 群と比較して 200 mg 群でやや高かった。消化器症状の有害事象の発現時期について、本剤 100 mg 群及び 200 mg 群のいずれにおいても時期により有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。TA-7284-06 試験の便秘 2 例（100 mg 群の単独療法群 1 例、200 mg 群の SU 併用群 1 例）、下痢 3 例（200 mg 群の単独療法群 2 例、SU 併用群 1 例）は中等度であり、200 mg 群の単独療法群と SU 併用群の下痢の各 1 例は投与中止となったが、いずれの事象も回復した。他の事象はいずれも軽度であった。

海外のプラセボ対照試験の統合解析（DS1）⁴⁵における消化器症状の発現割合は、プラセボ群 14.4 %（93/646 例）、本剤 100 mg 群 14.9 %（124/833 例）、300 mg 群 15.5 %（129/834 例）と、100 mg 群ではプラセボ群と同程度であったが、300 mg 群ではやや高かった。本剤群で 3 %以上発現した消化器症状の有害事象は、下痢（プラセボ群 4.3 %（28/646 例）、本剤 100 mg 群 3.1 %（26/833 例）、300 mg 群 4.4 %（37/834 例））であった。

なお、海外 DIA1007 試験⁵⁰及び DIA1022 試験⁵¹において、消化管での糖質の吸収不全はみられなかった。

以上より、国内臨床試験の本剤 200 mg 群における消化器症状の有害事象の発現割合はプラセボ群と比較してやや高かったが、本剤 100 mg 群ではプラセボ群と同程度であり、また、便秘が比較的多く発現したが、その発現割合は本剤 100 mg 群ではプラセボ群と同程度であった。さらに、下痢の発現割合も本剤 100 mg 群では低く、事象の大部分は軽度であった。

機構は、本剤は SGLT1 に対し弱い阻害作用を有しており、本剤投与後の消化管において限局的に高濃度となった場合には SGLT1 に対する阻害作用も示す可能性があること、国内臨床試験において消化器症状の有害事象の発現割合が用量依存的に増加していること等から、製造販売後において引き続き消化器症状に関して情報収集する必要があると考える。

11) 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²において、心血管イベントの有害事象¹⁵⁰の発現割合は、プラセボ群 1.2 %（2/168 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例）、本剤 100 mg 群 0.6 %（1/164 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加）、200 mg 群 0.0 %（0/166 例）、1000 人年あたりの発現率は、プラセボ群 36.6、本剤 100 mg 群 17.8 であり、いずれの投与群においても事象の程度は軽度であった。国内第 II/III 相試験の統合解析⁵³における発現割合は、本剤 100 mg 群 1.1 %（8/748 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5 例、脳梗塞、ラクナ梗塞、急性心筋梗塞、各 1 例）及び 200 mg 群 1.5 %（13/881 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 7 例、ラクナ梗塞 2 例、頸動脈狭窄、脳梗塞、急性心筋梗塞、心筋梗塞、各 1 例）であった。1000 人年あたりの発現率は、本剤 100 mg 群 13.2、200 mg 群 18.0 であった。重篤な有害事象の発現割合は本剤 100 mg 群 0.3 %（2/748 例、ラクナ梗塞、急性心筋梗塞、各 1 例）、200 mg 群 0.3 %（3/881 例、脳梗塞、急性心筋梗塞、心筋梗塞、各 1 例）で、そのうちラクナ梗塞は副作

¹⁵⁰ 申請者が事前に定めた「心筋梗塞」（SMQ）、「中枢神経系出血および脳血管性疾患」（SMQ）に該当する基本語のリストに基づき収集された。

用と判断された。死亡例は本剤 100 mg 群の 1 例（急性心筋梗塞）、200 mg 群の 2 例（急性心筋梗塞、心筋梗塞、各 1 例）であったが、治験薬との因果関係は否定された。

海外第 II/III 相試験のメタアナリシス¹⁵¹（9 試験における 9632 例の被験者（全対照群 3327 例、本剤併合群（本剤 100mg 群及び 300 mg 群）6305 例）における心血管イベント（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院。治験薬の初回投与から中止後 30 日までに起きた事象を集計）の発現割合は、全対照群 2.1 %（71/3327 例）、本剤 100 mg 群 2.1 %（66/3156 例）、300 mg 群 2.0 %（64/3149 例）、1000 人年あたりの発現率は全対照群 21.2、本剤 100 mg 群 19.8、300 mg 群 19.4 であった。全対照群に対する本剤併合群のハザード比とその 95 %信頼区間は 0.91 [0.68, 1.22] であった。心血管イベントを構成する各事象の全対照群に対する本剤併合群のハザード比とその 95 %信頼区間は、心血管死 0.65 [0.34, 1.24]、致死性又は非致死性心筋梗塞 0.83 [0.52, 1.34]、不安定狭心症による入院 0.71 [0.39, 1.30] では点推定値は 1 を下回っていたが、致死性又は非致死性脳卒中は 1.47 [0.83, 2.59] であった。

また、最新の統合解析におけるメタアナリシス¹⁵²（11 試験における 10666 例の被験者（全対照群 3798 例、本剤併合群 6868 例）における心血管イベント（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院）の発現割合は、全対照群 2.5 %（96/3798 例）、本剤 100 mg 群 2.7 %（89/3249 例）、300 mg 群 2.4 %（86/3619 例）、全対照群に対する本剤併合群のハザード比とその 95 %信頼区間は 0.91 [0.71, 1.17] であった。致死性又は非致死性脳卒中の全対照群に対する本剤併合群のハザード比とその 95 %信頼区間は 1.29 [0.80, 2.09] であった。

脂質について、国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²において、LDL コレステロール（以下、「LDL-C」）の投与 24 週のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群、本剤 100 mg 群及び 200 mg 群で-1.6、2.7 及び 3.1 mg/dL と、本剤群で上昇した。HDL コレステロール（以下、「HDL-C」）については、-0.7、2.6 及び 4.8 mg/dL と、本剤群で上昇した。LDL-C/HDL-C 比については、0.0042、-0.0696 及び-0.1246 と、本剤群で低下した。中性脂肪（以下、「TG」）については、7.2、-34.2 及び-18.3 mg/dL と、本剤群で低下した。国内第 II/III 相試験の統合解析⁵³においては、投与 52 週のベースラインからの平均変化量は、LDL-C が本剤 100 mg 群及び 200 mg 群で-1.5 及び 2.3 mg/dL、HDL-C が 4.4 及び 4.8 mg/dL、LDL-C/HDL-C 比が-0.1997 及び-0.1454、TG が-14.5 及び-21.5 mg/dL であった。

心電図について、国内 TA-7284-05 試験では 12 誘導心電図において治療期間中に臨床的に意義があると判断された異常所見は認められなかった。国内 TA-7284-06 試験の治療期間以降新たに臨床的に意義があると判断された異常所見が認められた被験者は、単独療法では 100 mg 群の 1 例、200 mg 群の 2 例、併用療法では 100 mg 群の 8 例、200mg 群の 1 例であった。併用療法別の内訳は、SU 併用 4 例、DPP-4 併用 3 例、グリニド併用及び BG 併用各 1 例であった。これらの所見のうち有害事象として報告されたのは、心室性期外収縮（単独療法の 100 mg 群 1 例、200 mg 群 3 例、SU 併用の 100 mg 群 1 例、DPP-4 併用の 100 mg 群 1 例）、心電図 T 波逆転（SU 併用の 100 mg 群 1 例）、心電図 QT 延長（SU 併用の 100 mg 群 1 例）、上室性期外収縮（DPP-4 併用の 100 mg 群 2 例）、心房細動（SU 併用の 200 mg 群 1 例、DPP-4 併用の 100 mg 群 1 例）、心電図異常 P 波（単

¹⁵¹ 2012 年 1 月 31 日カットオフデータ。12 週間以上の投与期間による 2 型糖尿病患者を対象とした海外臨床試験（DIA2001、DIA3002、DIA3004、DIA3005、DIA3006、DIA3008、DIA3009、DIA3010 及び DIA3012 試験）の統合解析

¹⁵² 2012 年 11 月 20 日カットオフデータ。12 週間以上の投与期間による 2 型糖尿病患者を対象とした海外臨床試験（DIA2001、DIA3002、DIA3004、DIA3005、DIA3006、DIA3008、DIA3009、DIA3010、DIA3012、DIA2003、DIA3015）の統合解析

独療法の 100 mg 群 1 例) であった。心室性期外収縮はいずれも投与 169 日以降に認められ、その他の事象では発現時期に偏りは認められなかった。心室性期外収縮 (SU 併用 100 mg 群 1 例、DPP-4 併用 100 mg 群 1 例)、上室性期外収縮 (DPP-4 併用 100 mg 群 1 例)、心電図 QT 延長 (SU 併用 100 mg 群 1 例)、心電図異常 P 波 (単独療法 100 mg 群 1 例) は副作用と判断された。いずれも軽度であり、心電図異常 P 波は治験薬の投与中止により回復し、それ以外は無処置にて回復した。海外臨床試験の長期投与広範データセットの統合解析 (DS4)¹⁵³における併用療法別の心電図パラメータ (心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcF 間隔、RR 間隔) について、臨床的に問題となるような変動は概ねみられなかった。

血圧・脈拍数について、国内プラセボ対照試験の統合解析⁵²において、収縮期血圧及び拡張期血圧は、プラセボ群と比較して本剤 100 mg 群及び 200 mg 群で一貫した低下がみられ、収縮期血圧の投与 24 週後のベースラインからの変化量 (平均値) はプラセボ群-2.95 mmHg、本剤 100 mg 群-7.90 mmHg、200 mg 群-6.18 mmHg であった。拡張期血圧は、プラセボ群-1.79 mmHg、本剤 100 mg 群-4.61 mmHg、200 mg 群-2.93 mmHg であった。脈拍数については、本剤 100 mg 群及び 200 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して大きな違いはなかった。国内第 II/III 相試験の統合解析⁵³において、本剤 100 mg 群及び 200 mg 群で収縮期血圧及び拡張期血圧の一貫した低下がみられた。収縮期血圧はいずれの測定時点においても本剤 100 mg 群 (-6.34~-1.98 mmHg) 及び 200 mg 群 (-7.51~-2.73 mmHg) で低下し、拡張期血圧はいずれの測定時点においても本剤 100 mg 群 (-3.80~-1.06 mmHg) 及び 200 mg 群 (-4.12~-1.35 mmHg) で低下した。脈拍数に関しては、いずれの測定時点においても本剤 100 mg 群 (-0.80~0.0 回/分) 及び 200 mg 群 (-0.3~0.7 回/分) で大きな変化はみられなかった。海外臨床試験の長期投与広範データセットの統合解析 (DS4)¹⁵³における併用療法別の収縮期血圧の変化量、拡張期血圧の変化量、脈拍数の変化量について、本剤群では収縮期血圧が 4~9 mmHg 程度低下し、拡張期血圧も 1~5 mmHg 程度の低下がみられ、収縮期血圧及び拡張期血圧がベースラインより上昇した併用療法はなかった。また、脈拍数が著しく増加又は減少した併用療法もなかった。

以上より、本剤の投与によって LDL-C の用量依存的な上昇が認められたものの、HDL-C の上昇、TG の低下も認められた。なお、心血管疾患の既往又は高いリスクを有する患者を対象に心血管イベント評価を行う海外 DIA3008 試験が現在継続中であり、別途プラセボを対照とした心血管イベント評価を行う DIA4003 試験も実施する予定である。

機構は、本剤投与により LDL-C の上昇が認められていること、本剤投与による体液量減少に関連する事象の発現割合が高い傾向が認められていること、本剤群でヘマトクリットの増加が認められていること (「5) 体液量減少」の項を参照)、国内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等から、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とともに、現在実施中及び計画中の海外臨床試験と併せて本剤の心血管系リスクを評価できるようにする必要があると考える。

12) 悪性腫瘍リスク

¹⁵³ 2012 年 1 月 31 日カットオフデータ。2 型糖尿病患者を対象とした海外の全実薬又はプラセボ対照試験 8 試験 (DIA3002 (メトホルミン+SU との併用療法)、DIA3004 (中等度腎機能障害患者を対象とした試験)、DIA3005 (単独療法)、DIA3006 (メトホルミンとの併用療法)、DIA3008 (心血管疾患の既往又は高いリスクを有する患者を対象とした試験)、DIA3009 (メトホルミンとの併用療法)、DIA3010 (55 歳以上 80 歳以下の患者を対象とした試験) 及び DIA3012 試験 (メトホルミン+ピオグリタゾンとの併用療法) の統合解析

申請者は、以下のように説明している。国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²において、器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.2 % (2/168 例、胃癌及び肝の悪性新生物、前立腺癌、各 1 例)、本剤 100 mg 群 0.6 % (1/164 例、乳癌)、200 mg 群 0.6 % (1/166 例、中咽頭癌) であった。1000 人年あたりの発現率は、プラセボ群 36.6、本剤 100 mg 群 17.8、200 mg 群 17.7 であった。国内第 II/III 相試験の統合解析⁵³では、本剤 100 mg 群 1.1 % (8/748 例、乳癌 2 例、胆管癌、結腸癌、胃癌、直腸癌、セミノーマ、節外周辺帯 B 細胞リンパ腫 (MALT 型)、各 1 例)、200 mg 群 0.9 % (8/881 例、大腸癌 2 例、結腸癌、胃癌、肝の悪性新生物、中咽頭癌、膵癌、胃食道癌、各 1 例) であった。1000 人年あたりの発現率は、本剤 100 mg 群 13.2、200 mg 群 11.1 であった。

最新の海外臨床試験の長期投与広範データセットの統合解析¹⁴³ (DS3-31DEC2012) では、全対照群 3.9 % (127/3262 例)、本剤 100 mg 群 3.9 % (120/3092 例) 及び 300 mg 群 4.5 % (140/3085 例)、1000 人年あたりの発現率は、全対照群 27.27、本剤 100 mg 群 25.18 及び 300 mg 群 29.97 であった。SMQ の「悪性および詳細不明の腫瘍」の発現割合は、全対照群 2.4 % (79/3262 例)、本剤 100 mg 群 2.3 % (70/3092 例)、300 mg 群 2.9 % (88/3085 例)、1000 人年あたりの発現率は、全対照群 16.96、本剤 100 mg 群 14.69、300 mg 群 18.84 であった。全対照群に対する本剤併合群 (本剤 100mg 群及び本剤 300mg 群) のハザード比とその 95 %信頼区間は 1.008 [0.769, 1.320] であった。また、ラットを用いた本剤のがん原性試験でみられた個別の悪性腫瘍 (腎癌、副腎褐色細胞腫及び精巣間細胞腫) について、腎癌の有害事象の発現割合は、全対照群 0.06 % (2/3262 例)、本剤 100 mg 群 0.06 % (2/3092 例)、300 mg 群 0.10 % (3/3085 例)、1000 人年あたりの発現率は、全対照群 0.43、本剤 100 mg 群 0.42、300 mg 群 0.64 であった。全対照群に対する本剤併合群のハザード比とその 95 %信頼区間は 1.243 [0.241, 6.407] であった。精巣間細胞腫及び副腎褐色細胞腫の悪性腫瘍は発現が認められず、副腎新生物の有害事象の発現割合は、全対照群 0.0 % (0/3262 例)、本剤 100 mg 群 0.03 % (1/3092 例) 及び 300 mg 群 0.03 % (1/3085 例)、1000 人年あたりの発現率は、全対照群 0.00、本剤 100 mg 群 0.21 及び 300 mg 群 0.21 であった。また、他の SGLT2 阻害薬で対照群と比較して発現が多い傾向が認められた膀胱癌及び乳癌について、膀胱癌の発現割合は、全対照群 0.12 % (4/3262 例)、本剤 100 mg 群 0.10 % (3/3092 例)、300 mg 群 0.10 % (3/3085 例)、1000 人年あたりの発現率は、全対照群 0.86、本剤 100 mg 群 0.63、300 mg 群 0.64 であった。全対照群に対する本剤併合群のハザード比とその 95 %信頼区間は 0.740 [0.209, 2.622] であった。乳癌の発現割合は、全対照群 0.45 % (6/1338 例)、本剤 100 mg 群 0.39 % (5/1289 例)、300 mg 群 0.68 % (9/1319 例)、1000 人年あたりの発現率は、全対照群 3.37、本剤 100 mg 群 2.71、300 mg 群 4.78 であった。全対照群に対する本剤併合群のハザード比とその 95 %信頼区間は 1.164 [0.447, 3.030] であった。

以上より、国内外の臨床試験において、悪性腫瘍全体及び注目した悪性腫瘍の発現率は、本剤群と対照群で大きな違いは認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承するが、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていることから、製造販売後調査において引き続き悪性腫瘍に関して情報収集するとともに、国内外の市販後データ等を含めて注視していく必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』 (平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号) (以下、「OAD ガイドライン」) におい

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

(5) 用法・用量について

1) 用法

申請者は、以下のように説明している。国内 TA-7284-02 試験において、本剤を 1 日 1 回朝食前に反復経口投与したとき、腎尿糖再吸収阻害作用及び血糖値の低下作用は 24 時間持続して認められた。国内第 II/III 相試験（TA-7284-04、TA-7284-05 及び TA-7284-06 試験）の 1 日 1 回朝食前投与により、本剤 100 mg 以上の用量で血糖低下作用、体重減少作用等が確認された。食事の影響を検討した国内 TA-7284-08 試験において、血中の本薬未変化体の AUC は食事の影響を受けず、また C_{max} は食事摂取によって 16 %程度低下したが、本剤 100 mg 投与時の C_{max} 付近の尿糖排泄閾値は最低値に達しており、空腹時投与時と食後投与時でほとんど変動しないこと¹⁵⁴から、食事による C_{max} の低下が血糖低下作用に及ぼす影響は小さいものとする。以上より、本剤の用法を 1 日 1 回経口投与とすることが妥当であると考えた。

機構は、国内臨床試験では朝食前投与、海外臨床試験では 1 日の最初の食事前に投与されたことから、本剤の投与タイミングを規定しないことの妥当性並びに有効性及び安全性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 TA-7284-02 試験において、本剤を 1 日 1 回朝食前に反復経口投与したとき、腎尿糖再吸収阻害率（%、平均値±標準偏差）は、投与 16 日後の投与 13～24 時間において、プラセボ群 11.6±13.0、本剤 25 mg 群 35.1±12.2、100 mg 群 42.2±18.9、200 mg 群 57.9±8.6、400 mg 群 64.5±9.3 であり、24 時間後でも阻害作用が認められた。投与 16 日後の 24 時間平均血糖値の変化量（mg/dL、平均値±標準偏差）は、プラセボ群-11±33、本剤 25 mg 群-42±16、100 mg 群-29±28、200 mg 群-57±24、400 mg 群-75±29 であった。また、100 mg 朝食前投与時の投与 10.5～24 時間後の尿糖排泄閾値（RT_G、尿中にグルコースが検出され始める血糖値）が 107 mg/dL であることから、投与 10.5～24 時間後においても血糖値が約 100 mg/dL を超えた場合には尿中にグルコースが排泄されると推察される。朝投与と夜投与を比較した試験成績はないものの、1 日 2 回投与した海外 DIA2001 試験¹⁵⁵において、本剤 300 mg 1 日 2 回朝夕食前投与群と本剤 300 mg 1 日 1 回朝食前投与群のいずれにおいても夜間頻尿の有害事象は認められず、低血糖症についても 1 日 2 回投与群においてプラセボ群又は 1 日 1 回投与群と比較して発現割合の増加は認められなかった。なお、本剤 100 mg、300 mg が承認用量とされた米国の添付文書では「その日の最初の食事の前に

¹⁵⁴ 本剤 200 mg を空腹時及び食後投与したときの C_{max} を 100 mg 投与に換算した場合の尿糖排泄閾値は 65.04 及び 64.35 mg/dL であり、空腹時及び食後に本剤 100 mg を投与したときの C_{max} は尿糖排泄閾値と血漿中本薬未変化体濃度の関係から得られたモデルの 90 % 最大効果の血漿中本薬未変化体濃度（EC₉₀）である約 250 ng/mL を上回っていた。

¹⁵⁵ DIA2001 試験：外国人 2 型糖尿病患者を対象に本剤投与時（50 mg、100 mg、200 mg 及び 300 mg を 1 日 1 回朝食前投与、300 mg を 1 日 2 回朝夕投与）の有効性及び安全性を検討したプラセボ及びシタグリプチン対照の二重盲検比較試験（12 週間投与）

服用する」と規定された背景は、海外 DIA1022 試験¹⁵⁶において、本剤 300 mg 投与でグルコースの吸収不良を引き起こすことなく腸管でのグルコース吸収が遅延したこと、海外 DIA1045 試験¹⁵⁷において、本剤 300 mg では本剤 150 mg よりも食後血糖値上昇抑制作用がみられたことによる。腸管には SGLT1 が高度に発現し、消化管で本剤が吸収される前に腸管の内腔で一過性に高濃度となることで腸管の SGLT1 が局所的に阻害され、グルコース吸収遅延が起こる可能性が示唆されており、実際に、本剤 300 mg 投与により腸管でのグルコース吸収の遅延がみられ、腎での SGLT2 阻害による血糖低下作用に加え、食後血糖値上昇の抑制が認められた。以上より、米国添付文書における投与タイミングの規定は、本剤 300 mg 投与時の腸管でのグルコース吸収遅延による付加的な食後血糖値上昇抑制作用が考慮されたためであると考えられる。なお、本剤 100 mg 投与での当該作用は検討していない。以上より、国内では最初の食事の前の投与に限定する必要はないと考える。

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。投与タイミングについては、血中の本薬未変化体の AUC は食事の影響を受けず、食事による C_{max} の低下が血糖低下作用に及ぼす影響は小さいと想定されることから食前投与と規定する必要はないと考えるが、1 日 1 回において朝投与と夕投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績がなく、昼から夕の間に本剤が投与された場合に朝投与と同程度の有効性が得られるのか否かが不明であること等から、国内臨床試験において有効性及び安全性が検討された朝投与と規定することが適切と考える。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と考える。

2) 用量

申請者は、以下のように説明している。国内 TA-7284-04 試験において、ベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量 (表 14) は、プラセボ群と比較して本剤 1 日 1 回 50 mg、100 mg、200 mg 及び 300 mg 群のいずれにおいても有意な低下が認められた。本剤 100 mg 群及び 200 mg 群と比較して、50 mg 群は低下の程度が小さく、300 mg 群は低下の程度が大きかった。有害事象の発現割合はすべての用量で同程度であり、副作用の発現割合は 50 mg 群で小さく、100 mg 以上の群では同程度であった。これらの結果から、本剤 100 mg 以上の用量において十分な有効性が期待でき、300 mg までの忍容性が確認できたと考えた。しかしながら、本剤 100 mg 群、200 mg 群及び 300 mg 群の有効性の違いは大きくなく、本剤 100 mg 又は 200 mg で十分な有効性が期待できると考えられたことから、国内第 III 相試験では 100 mg 群及び 200 mg 群を設定した。その結果、国内 TA-7284-05 試験において、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量 (表 16) は、プラセボ群と比較して本剤 100 mg 群及び 200 mg 群のいずれも有意な低下が認められた。また、血糖コントロールだけでなく、副次評価項目の体重減少作用等も含めて、本剤 100 mg 群及び 200 mg 群の間に大きな違いはなかった。さらに、国内 TA-7284-06 試験におけるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量 (表 19) も、単独療法及び併用療法ともに、本剤 100 mg 群と 200 mg 群で大きな違いは認められなかった。以上のことから、1 日 1 回 100 mg が本剤の至適用量であると考えた。

機構は、本剤の用量を 100 mg/日とすることに問題はないと考える。

¹⁵⁶ DIA1022 試験：外国人健康成人を対象に、食事負荷試験開始 20 分前に本剤 300 mg 又はプラセボとアセトアミノフェン 960 mg 及び [1-¹⁴C]標識グルコース溶液を投与し、食後血糖値の上昇抑制作用を検討したプラセボ対照二重盲検 2 期クロスオーバー試験

¹⁵⁷ DIA1045 試験：外国人 2 型糖尿病患者を対象に、食事負荷試験開始 20 分前に本剤 (150 mg 又は 300 mg) を投与したときの食後血糖値上昇を検討したプラセボ対照二重盲検 4 期クロスオーバー試験

(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。中等度腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした国内TA-7284-07試験において、eGFR (mL/min/1.73m²) 30以上50未満の中等度腎機能障害患者では、腎機能正常患者 (eGFR 80以上) と比べ、本剤100 mg群及び200 mg群のAUC_{0-∞}はそれぞれ1.258倍及び1.216倍であった。また、尿中グルコース24時間累積排泄量のベースラインからの変化量は、腎機能正常患者では本剤100 mg群で86.592 g、200 mg群で103.052 gであったが、中等度腎機能障害患者では本剤100 mg群で61.017 g、200 mg群で70.904 gと、腎機能正常患者に比べて中等度腎機能障害患者では尿中グルコース24時間累積排泄量が低下した。

国内及び海外の第II/III相試験は、主に腎機能正常患者又は軽度腎機能障害患者を対象に実施された。eGFRが50以上の2型糖尿病患者対象の国内TA-7284-05及びTA-7284-06試験におけるeGFR別のHbA1c変化量は表26及び表27のとおりであった。国内TA-7284-05試験では、eGFR 60以上90未満の被験者におけるベースラインから投与24週時までのHbA1c変化量のプラセボ群との差の調整済み平均値は、本剤100 mg群及び200 mg群で-0.84及び-0.73%と、いずれの用量においても、プラセボ群と比較してHbA1cは低下した。eGFR 60未満の被験者は少なかったが、いずれの用量においてもプラセボ群と比較してHbA1cは低下した。国内TA-7284-06試験では、eGFR 60以上90未満の患者におけるベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量について、単独療法及び併用療法のいずれの投与群においてもHbA1cの低下が認められた。eGFR 60未満の被験者は少なかったが、いずれの用量においてもHbA1cは低下した。

表26 eGFR別のベースラインから投与24週時までのHbA1c変化量^{a)} (国内TA-7284-05試験) (FAS)

	eGFR (mL/min/1.73 m ²)								
	45以上60未満			60以上90未満			90以上		
	プラセボ群 (n=5)	本剤 100 mg 群 (n=2)	本剤 200 mg 群 (n=3)	プラセボ群 (n=57)	本剤 100 mg 群 (n=65)	本剤 200 mg 群 (n=50)	プラセボ群 (n=31)	本剤 100 mg 群 (n=23)	本剤 200 mg 群 (n=35)
ベースライン	7.76±0.45	7.90	7.43±0.42	8.01±0.71	7.90±0.73	7.86±0.64	8.15±0.71	8.20±0.73	8.35±0.86
変化量の調整済み平均値 ^{a) b)}	0.85±0.41	-0.79	-0.65±0.56	0.15±0.09	-0.69±0.08	-0.57±0.09	0.45±0.13	-0.85±0.15	-1.03±0.12
プラセボ群との差の調整済み平均値 ^{b)} [95%信頼区間]	—	-1.64 [-3.52, 0.25]	-1.50 [-3.25, 0.25]	—	-0.84 [-1.08, -0.61]	-0.73 [-0.98, -0.47]	—	-1.30 [-1.69, -0.91]	-1.48 [-1.83, -1.13]

単位：%、平均値±標準偏差 (調整済み変化量については調整済み平均値±標準誤差、eGFRが45以上60未満の本剤100 mgは平均値)、—：該当せず

a) LOCFによる欠測値の補完

b) 投与群を固定効果、ベースラインHbA1cを共変量として含むANCOVAモデル

表27 eGFR別のベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量の調整済み平均値^{a)} (LOCF) (国内TA-7284-06試験) (FAS)

	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	単独療法	SU併用	グリニド 併用	α-GI併用	BG併用	TZD併用	DPP-4併用
本剤 100 mg 群	90以上	-1.05±0.09 (n=42)	-0.98±0.12 (n=23)	-1.04±0.18 (n=34)	-1.04±0.12 (n=22)	-1.00±0.10 (n=30)	-1.20±0.17 (n=21)	-1.25±0.11 (n=28)
	60以上90未満	-0.73±0.06 (n=77)	-0.98±0.06 (n=98)	-0.89±0.10 (n=26)	-0.97±0.09 (n=36)	-0.90±0.09 (n=40)	-1.01±0.10 (n=39)	-0.96±0.09 (n=40)
	60未満	-0.79±0.21 (n=8)	-0.94±0.60 (n=3)	-1.07±0.12 (n=5)	-0.19±0.17 (n=4)	— (n=2)	-1.14±0.26 (n=3)	-0.89±0.34 (n=3)
本剤 200 mg 群	90以上	-1.00±0.06 (n=90)	-1.14±0.08 (n=45)	-0.93±0.22 (n=23)	-1.55±0.12 (n=19)	-1.09±0.09 (n=34)	-1.10±0.16 (n=23)	-1.31±0.11 (n=26)
	60以上90未満	-0.96±0.04 (n=148)	-0.96±0.07 (n=74)	-1.02±0.08 (n=40)	-0.96±0.09 (n=37)	-0.89±0.09 (n=41)	-0.96±0.10 (n=35)	-1.23±0.08 (n=44)
	60未満	-0.95±0.16 (n=14)	-0.73±0.43 (n=6)	-2.14±0.28 (n=1)	-0.66±0.17 (n=4)	— (n=1)	-0.80±0.22 (n=4)	-0.53±0.29 (n=4)

単位：%、平均値±標準誤差、—：該当せず

a) 投与群を固定効果、ベースライン HbA1c を共変量として含む ANCOVA モデル

中等度腎機能障害 (eGFR 30 以上 50 未満) を伴う 2 型糖尿病患者に対する有効性は海外 DIA3004 試験¹⁴⁵において検討した。ベースラインからの HbA1c 変化量は表 28 のとおりであり、投与 26 週では有意な低下が認められたが、投与 52 週では本剤 100 mg 群では有意な低下がみられなかった。

表 28 eGFR 30 以上 50 未満の患者におけるベースラインからの HbA1c 変化量^{a)} (海外 DIA3004 試験)

ベースライン		プラセボ群 (n=87)	本剤 100 mg 群 (n=88 ^{b)})	本剤 300 mg 群 (n=89)
投与 26 週	変化量の調整済み平均値 ^{b)}	8.02±0.917	7.89±0.898	7.97±0.805
	プラセボ群との差の調整済み平均値 ^{b)} [95%信頼区間]	—	-0.33±0.090	-0.44±0.089
投与 52 週	変化量の調整済み平均値 ^{b)}	0.07±0.104	-0.19±0.104	-0.33±0.103
	プラセボ群との差の調整済み平均値 ^{b)} [95%信頼区間]	—	-0.27 [-0.532, 0.001]	-0.41 [-0.676, -0.142]

単位：%、平均値±標準誤差、—：該当せず

a) LOCF による欠測値の補完

b) 投与群、血糖降下薬ウォッシュアウトの有無及びアテローム動脈硬化性心血管疾患の既往歴の有無を固定効果、ベースラインの eGFR 及び HbA1c を共変量として含む ANCOVA モデル

c) 本剤 100 mg 群の投与 52 週時データは 89 例

安全性について、国内の中等度腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (TA-7284-07 試験) において、本剤 100 mg 及び 200 mg の単回投与で安全性上問題となる事象はみられなかった。国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²における eGFR 別の有害事象の発現状況は、表 29 のとおりであった。

表 29 国内プラセボ対照比較試験の統合解析における eGFR 別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	eGFR (mL/min/1.73 m ²)								
	45 以上 60 未満			60 以上 90 未満			90 以上		
	プラセボ群	本剤 100 mg 群	本剤 200 mg 群	プラセボ群	本剤 100 mg 群	本剤 200 mg 群	プラセボ群	本剤 100 mg 群	本剤 200 mg 群
例数 (男性/女性)	7 (5/2)	3 (3/0)	5 (4/1)	108 (75/33)	105 (77/28)	103 (77/26)	53 (34/19)	56 (31/25)	58 (42/16)
すべての有害事象	5 (71.4)	2 (66.7)	3 (60.0)	52 (48.1)	60 (57.1)	54 (52.4)	24 (45.3)	31 (55.4)	36 (62.1)
すべての副作用	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (20.0)	7 (6.5)	22 (21.0)	22 (21.4)	10 (18.9)	14 (25.0)	18 (31.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)
低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	6 (5.7)	6 (5.8)	2 (3.8)	3 (5.4)	4 (6.9)
外陰膣感染症 ^{a)}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (6.3)
男性生殖器感染症 ^{b)}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
浸透圧利尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.9)	1 (1.0)	2 (3.8)	4 (7.1)	3 (5.2)
体液量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎関連有害事象	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器症状	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	10 (9.3)	11 (10.5)	12 (11.7)	4 (7.5)	5 (8.9)	8 (13.8)
血中ケトン体増加関連事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	5 (4.8)	10 (9.7)	3 (5.7)	3 (5.4)	6 (10.3)

発現例数 (発現割合%)

a) 発現割合%は各集団の女性例数を分母として算出

b) 発現割合%は各集団の男性例数を分母として算出

海外臨床試験の広範データセットの統合解析 (DS3)⁷⁴ における eGFR 別の有害事象の発現状況は表 30 のとおりであった。体液量減少に関する有害事象及び腎関連有害事象について、eGFR 45 以上 60 未満及び eGFR 30 以上 45 未満では全対照群と比較して本剤 100 mg 群及び 300 mg 群で高値であり、eGFR 45 以上 60 未満と比べて eGFR 30 以上 45 未満でより高かった。また、いずれの層でも本剤 100 mg 群より 300 mg 群で高かった。なお、eGFR 45 以上 60 未満及び eGFR 30 以上 45 未満で認められた本剤 100 mg 群及び 300 mg 群の腎関連有害事象の発現割合の増加は、体液量減少による血中クレアチニン増加や糸球体濾過率減少によるものであったことから、腎臓に対する器質的な傷害を示唆するものではないと考える。骨折の発現割合は、いずれの eGFR の部分集団でも全対照群と比べて本剤群で 0.5~1.0%程度高かった。本剤 100 mg 群では eGFR 30 以上 45 未満の本剤群の骨折の発現割合が、eGFR 45 以上 60 未満、eGFR 60 以上 90 未満及び eGFR 90 以上と比較して高かったが、eGFR 30 以上 45 未満における被験者の性別や年齢は他の eGFR 別の被験者と比較して大きな違いはなく、用量依存性もみられないことから、eGFR 30 以上 45 未満の 100 mg 群における骨折の発現割合の増加は偶発的なものであると考える。また、血清 K 等の電解質や eGFR について、投与後に変動が認められたが、一過性の変動であった。

表 30 海外臨床試験の広範データセットの統合解析 (DS3) における eGFR 別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	eGFR30 以上 45 未満			eGFR45 以上 60 未満		
	全対照群	本剤 100 mg 群	本剤 300 mg 群	全対照群	本剤 100 mg 群	本剤 300 mg 群
例数 (男性/女性)	118 (68/50)	122 (73/49)	127 (66/61)	311 (183/128)	256 (145/111)	268 (161/107)
すべての有害事象	93 (78.8)	101 (82.8)	101 (79.5)	209 (67.2)	172 (67.2)	191 (71.3)
すべての副作用	23 (19.5)	42 (34.4)	37 (29.1)	69 (22.2)	64 (25.0)	91 (34.0)
重篤な有害事象	26 (22.0)	20 (16.4)	18 (14.2)	54 (17.4)	28 (10.9)	38 (14.2)
中止に至った有害事象	6 (5.1)	8 (6.6)	8 (6.3)	19 (6.1)	15 (5.9)	25 (9.3)
低血糖	35 (29.7)	50 (41.0)	50 (39.4)	71 (22.8)	79 (30.9)	86 (32.1)
外陰膣感染症 ^{a)}	0 (0.0)	6 (12.2)	4 (6.6)	3 (2.3)	12 (10.8)	12 (11.2)
男性生殖器感染症 ^{b)}	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.5)	3 (1.6)	4 (2.8)	16 (9.9)
尿路感染症	9 (7.6)	11 (9.0)	9 (7.1)	14 (4.5)	14 (5.5)	18 (6.7)
浸透圧利尿	3 (2.5)	7 (5.7)	5 (3.9)	12 (3.9)	9 (3.5)	12 (4.5)
体液量減少	2 (1.7)	8 (6.6)	14 (11.0)	9 (2.9)	10 (3.9)	18 (6.7)
骨折	3 (2.5)	6 (4.9)	1 (0.8)	2 (0.6)	4 (1.6)	3 (1.1)
腎関連有害事象	7 (5.9)	13 (10.7)	15 (11.8)	12 (3.9)	20 (7.8)	24 (9.0)
消化器症状	20 (16.9)	26 (21.3)	22 (17.3)	52 (16.7)	46 (18.0)	55 (20.5)
	eGFR60 以上 90 未満			eGFR90 以上		
	全対照群	本剤 100 mg 群	本剤 300 mg 群	全対照群	本剤 100 mg 群	本剤 300 mg 群
被験者数 (男性/女性)	1788 (1077/711)	1686 (995/691)	1680 (986/694)	1035 (590/445)	1021 (585/436)	999 (547/452)
すべての有害事象	1212 (67.8)	1113 (66.0)	1165 (69.3)	639 (61.7)	691 (67.7)	670 (67.1)
すべての副作用	312 (17.4)	417 (24.7)	498 (29.6)	179 (17.3)	240 (23.5)	283 (28.3)
重篤な有害事象	127 (7.1)	121 (7.2)	123 (7.3)	63 (6.1)	69 (6.8)	70 (7.0)
中止に至った有害事象	62 (3.5)	65 (3.9)	100 (6.0)	33 (3.2)	40 (3.9)	40 (4.0)
低血糖	397 (22.2)	346 (20.5)	380 (22.6)	153 (14.8)	173 (16.9)	158 (15.8)
外陰膣感染症 ^{a)}	9 (1.3)	88 (12.7)	82 (11.8)	18 (4.0)	55 (12.6)	63 (13.9)
男性生殖器感染症 ^{b)}	12 (1.1)	60 (6.0)	80 (8.1)	5 (0.8)	39 (6.7)	43 (7.9)
尿路感染症	73 (4.1)	86 (5.1)	94 (5.6)	44 (4.3)	59 (5.8)	53 (5.3)
浸透圧利尿	33 (1.8)	132 (7.8)	135 (8.0)	13 (1.3)	62 (6.1)	66 (6.6)
体液量減少	26 (1.5)	40 (2.4)	48 (2.9)	12 (1.2)	13 (1.3)	24 (2.4)
骨折	17 (1.0)	25 (1.5)	20 (1.2)	13 (1.3)	14 (1.4)	15 (1.5)
腎関連有害事象	18 (1.0)	27 (1.6)	32 (1.9)	4 (0.4)	1 (0.1)	8 (0.8)
消化器症状	294 (16.4)	302 (17.9)	316 (18.8)	168 (16.2)	182 (17.8)	188 (18.8)

発現例数 (発現割合%)

a) 発現割合%は各集団の女性例数を分母として算出

b) 発現割合%は各集団の男性例数を分母として算出

中等度腎機能障害患者に対する安全性については、eGFR が 30 以上 50 未満の中等度腎機能障害患者を対象とした海外 DIA3004 試験においても検討した。投与 52 週での体液量減少に関する有害事象の発現割合はプラセボ群 5.6%、本剤 100 mg 群 5.6%、本剤 300 mg 群 12.4%と、本剤 100 mg 群ではプラセボ群と同程度であったものの、300 mg 群では高かった。eGFR の推移について、投与 3 週、26 週及び 52 週の eGFR の平均変化量は 100 mg 群で-4.6、-3.5 及び-1.8 mL/min/1.73 m²、300 mg 群で-6.2、-3.7 及び-3.5 mL/min/1.73 m² と、投与 3 週後に最も低下したが 52 週には 100 mg 群ではプラセボ群 (-1.6 mL/min/1.73 m²) と同程度まで回復した。投与 26 週の PTH のベースラインからの平均変化率は、プラセボ群、本剤 100 mg 群及び 300 mg 群で 15.5、7.4 及び0.2%と、プラセボ群と 100 mg 群で上昇した。血清 Ca、K 等の電解質について、臨床的に意義のある変化はみられなかった。

以上より、本剤の血糖低下作用は eGFR により影響を受け、HbA1c のベースラインからの変化量は、腎機能正常患者又は軽度腎機能障害患者よりも中等度腎機能障害患者で小さい傾向が認められた。また、海外臨床試験の広範データセットの統合解析 (DS3)⁷⁴において eGFR 45 以上 60 未満及び eGFR 30 以上 45 未満における体液量減少に関する有害事象及び腎関連有害事象の発現割合は本剤 100 mg 群及び 300 mg 群のいずれも全対照群と比較して高かったが、腎関連有害事象は体液量減少を反映したものであり腎臓に対する器質的な傷害を示唆するものではないと考える。体液量減少に関する有害事象については、本剤 300 mg 群で中等度以上の腎機能障害 (eGFR 60 未満) が

体液量減少の重要なリスク因子であることが特定されたが、100 mg 群では全対照群と比較して顕著な増加は認められなかった。したがって、本剤 100 mg 投与において、eGFR 30 以上 45 未満では eGFR 45 以上 60 未満の 2 型糖尿病患者よりベネフィットリスク比は低下するものの、臨床的に意義のある効果を示す 2 型糖尿病患者は存在すると考えることから、eGFR 30 以上 45 未満の 2 型糖尿病患者においても投与を推奨できると考える。

一方、高度以上の腎機能障害患者（eGFR 30 未満）では本剤の効果が期待できないことから、中等度腎機能障害患者に本剤を投与する際は定期的な eGFR のモニタリングが望ましいと考える。薬剤の効果及び eGFR が 30 を上回っていることを定期的に確認しながら投与する限りは、eGFR 60 未満の中等度腎機能障害患者に対してリスクを上回るベネフィットを供与できると考える。

機構は、以下のように考える。有効性について、eGFR が 50 以上の患者を対象に実施された国内臨床試験では有効性は認められたものの、本剤投与時の尿中グルコース排泄量が腎機能低下の程度に応じて大きく減少した。また、海外臨床試験においてベースラインの eGFR が 50 未満の中等度腎機能障害を有する被験者において HbA1c の低下が認められたものの、低下の程度は小さかった（表 28）。したがって、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られることから、腎機能の低下に伴い本剤の有効性が減弱することについて情報提供する必要があると考える。安全性について、海外統合解析において、eGFR 45 以上 60 未満及び eGFR 30 以上 45 未満の患者では、低血糖、体液量減少に関する有害事象及び腎関連有害事象の発現割合が全対照群と比較して本剤群で高く、eGFR 45 以上 60 未満と比べて eGFR 30 以上 45 未満でより高くなる傾向が認められている。以上を踏まえると、中等度の腎機能障害患者については有効性及び安全性の観点から、投与の可否を慎重に判断する必要がある。高度の腎機能障害患者については、本剤の効果が期待できないことから投与しない旨を注意喚起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。以上の点については、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。海外 DIA1013 試験において、軽度又は中等度の肝機能障害患者に本剤 300 mg を単回経口投与したときの本薬の C_{max} は正常肝機能者と比べそれぞれ 1.075 倍及び 0.958 倍、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1.096 倍及び 1.108 倍であった。したがって、軽度及び中等度肝機能障害患者では本剤の用量調節は不要と考えられた。なお、高度の肝機能障害患者に本剤を経口投与した際の薬物動態は検討していない。

機構は、肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 II/III 相試験では、重篤な肝疾患を合併した患者、ALT 又は AST が基準値上限の 2.5 倍超の患者は除外された。海外第 III 相試験では、ALT が基準値上限の 2 倍超の患者は除外された。国内第 II/III 相試験における肝機能検査値異常の程度別の有害事象の発現状況は、表 31 のとおりであった。国内 TA-7284-04 試験においては、肝機能検査値異常 2 倍以下集団において、肝機能検査値正常集団と比較して、プラセボ群では有害事象の発現割合が増加したが、本剤群の間に発現割合の明らかな違いはみられなかった。肝機能検査値異常 2 倍超集団は本剤群全体で 4 例と少なかった。重篤な有害事象は肝機能検査値正常集団の本剤 50 mg 群で 1 例のみ認められた。国内 TA-7284-05 試験においては、肝機能検査値異常 2 倍以下集団において、

肝機能検査値正常集団と比較して有害事象の発現割合はプラセボ群で低かったが、本剤 100 mg 群及び 200 mg 群の間に発現割合の明らかな違いはみられなかった。肝機能検査値異常 2 倍超集団の被験者は本剤群ではいなかった。重篤な有害事象はいずれの集団、いずれの投与群においても発現割合は低く、肝機能検査値異常の程度による明らかな傾向はみられなかった。国内 TA-7284-06 試験においては、肝機能検査値異常 2 倍以下集団において、本剤 100 mg 群及び 200 mg 群では、肝機能検査値正常集団と比較して、有害事象の発現割合の明らかな違いはみられなかった。肝機能検査値異常 2 倍超集団において、本剤 200 mg 群では有害事象発現割合が肝機能検査値正常集団と比較して高かったが、本剤 100 mg 群では低く、一定の傾向はみられなかった。重篤な有害事象については、肝機能検査値異常の程度による明らかな傾向はみられなかった。

表 31 肝機能検査値異常の程度別の有害事象の発現状況（国内第 II/III 相試験）

		国内 TA-7284-04 試験 (12 週間投与)					国内 TA-7284-05 試験 (24 週間投与)			国内 TA-7284-06 試験 (52 週間投与)	
		プラセボ 群 (n=75)	本剤 50 mg 群 (n=82)	本剤 100 mg 群 (n=74)	本剤 200 mg 群 (n=77)	本剤 300 mg 群 (n=75)	プラセボ群 (n=93)	本剤 100 mg 群 (n=90)	本剤 200 mg 群 (n=89)	本剤 100 mg 群 (n=584)	本剤 200 mg 群 (n=715)
肝機能検査値正常 ^{a)}	例数	n=47	n=59	n=58	n=54	n=62	n=59	n=67	n=71	n=421	n=507
	すべての有害事象	13 (27.7)	27 (45.8)	27 (46.6)	27 (50.0)	28 (45.2)	38 (64.4)	45 (67.2)	43 (60.6)	347 (82.4)	420 (82.8)
	重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.5)	0 (0.0)	24 (5.7)	29 (5.7)
	投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (2.8)	16 (3.8)	26 (5.1)
肝機能検査値異常 2 倍以下 ^{b)}	例数	n=25	n=23	n=15	n=21	n=12	n=32	n=23	n=18	n=146	n=191
	すべての有害事象	12 (48.0)	10 (43.5)	7 (46.7)	10 (47.6)	6 (50.0)	15 (46.9)	14 (60.9)	12 (66.7)	119 (81.5)	156 (81.7)
	重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (5.6)	4 (2.7)	3 (1.6)
	投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.1)	4 (2.1)
肝機能検査値異常 2 倍超 ^{c)}	例数	n=3	n=0	n=1	n=2	n=1	n=2	n=0	n=0	n=17	n=17
	すべての有害事象	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (70.6)	16 (94.1)
	重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)	0 (0.0)
	投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）

- a) 投与前の ALT、AST 及び総ビリルビンのいずれも基準値上限以下
- b) 投与前の ALT、AST 及び総ビリルビンのいずれかが基準値上限超かついずれも 2 倍以下
- c) 投与前の ALT、AST 及び総ビリルビンのいずれかが基準値上限の 2 倍超

また、海外臨床試験の長期投与広範データセットの統合解析（DS3-LT2）¹³⁶における肝機能検査値異常の程度別の有害事象の発現状況は表 32 のとおりであった。肝機能検査値異常 2 倍以下集団において、いずれの投与群も、肝機能検査値正常集団と比較して、有害事象発現割合の明らかな違いはみられなかった。肝機能検査値異常 2 倍超集団において、いずれの投与群も、肝機能検査値正常集団と比較して、有害事象発現割合の明らかな違いはみられなかった。重篤な有害事象の発現割合は、いずれの投与群も同程度であった。

表 32 海外臨床試験の長期投与広範データセットの統合解析 (DS3-LT2) における肝機能検査値異常の程度別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

		全対照群 (n=3165)	本剤 100 mg 群 (n=3019)	本剤 300 mg 群 (n=2973)
肝機能検査値正常 ^{a)}	例数	n=2479	n=2410	n=2358
	すべての有害事象	1970 (79.5)	1933 (80.2)	1894 (80.3)
	重篤な有害事象	372 (15.0)	353 (14.6)	329 (14.0)
	投与中止に至った有害事象	111 (4.5)	115 (4.8)	136 (5.8)
肝機能検査値異常 2 倍以下 ^{b)}	例数	n=590	n=508	n=530
	すべての有害事象	471 (79.8)	408 (80.3)	438 (82.6)
	重篤な有害事象	84 (14.2)	75 (14.8)	73 (13.8)
	投与中止に至った有害事象	33 (5.6)	36 (7.1)	41 (7.7)
肝機能検査値異常 2 倍超 ^{c)}	例数	n=32	n=31	n=25
	すべての有害事象	26 (81.3)	27 (87.1)	20 (80.0)
	重篤な有害事象	2 (6.3)	2 (6.5)	2 (8.0)
	投与中止に至った有害事象	2 (6.3)	2 (6.5)	5 (20.0)

発現例数 (発現割合%)

- a) 投与前の ALT、AST、総ビリルビンのいずれも基準値上限以下
- b) 投与前の ALT、AST、総ビリルビンのいずれかが基準値上限超かついずれも 2 倍以下
- c) 投与前の ALT、AST、総ビリルビンのいずれかが基準値上限の 2 倍超

以上より、国内外の臨床試験において肝機能検査値正常集団に比べ肝機能検査値異常集団で有害事象発現割合の一貫した増加傾向はみられなかった。また、海外 DIA1013 試験の結果から、軽度及び中等度肝機能障害患者への本剤投与時の曝露量増加の程度が小さいことが示されている。なお、高度肝機能障害患者については、本剤の投与経験がないことから、添付文書において注意喚起を行う予定である。

機構は、申請者の説明及び回答を概ね了承するが、高度の肝機能障害患者については臨床試験において検討されていないことから、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。国内プラセボ対照比較試験の統合解析⁵²において、いずれの投与群でも、65 歳未満と 65 歳以上で有害事象の発現割合に大きな違いはみられなかった(表 33)。低血糖の発現割合は、65 歳未満に比べて 65 歳以上で高かった。なお、75 歳以上の被験者は少なかった。

表 33 国内プラセボ対照比較試験の統合解析における年齢別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	65歳未満			65歳以上 ^{a)}			75歳以上		
	プラセボ群	本剤 100 mg 群	本剤 200 mg 群	プラセボ群	本剤 100 mg 群	本剤 200 mg 群	プラセボ群	本剤 100 mg 群	本剤 200 mg 群
例数 (男性/女性)	120 (87/33)	115 (77/38)	120 (87/33)	48 (27/21)	49 (34/15)	46 (36/10)	8 (4/4)	7 (5/2)	7 (5/2)
すべての有害事象	58 (48.3)	64 (55.7)	66 (55.0)	23 (47.9)	29 (59.2)	27 (58.7)	5 (62.5)	4 (57.1)	4 (57.1)
すべての副作用	13 (10.8)	24 (20.9)	31 (25.8)	4 (8.3)	14 (28.6)	10 (21.7)	2 (25.0)	2 (28.6)	3 (42.9)
重篤な有害事象	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止に至った有害事象	2 (1.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
低血糖	2 (1.7)	5 (4.3)	7 (5.8)	1 (2.1)	4 (8.2)	3 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰膣感染症 ^{b)}	0 (0.0)	3 (7.9)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
男性生殖器感染症 ^{c)}	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浸透圧利尿	3 (2.5)	5 (4.3)	3 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
体液量減少関連	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨折	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎関連有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器症状	11 (9.2)	8 (7.0)	15 (12.5)	4 (8.3)	8 (16.3)	6 (13.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	2 (28.6)
血中ケトン体増加	4 (3.3)	6 (5.2)	13 (10.8)	0 (0.0)	2 (4.1)	3 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)

a) 75歳以上を含む

b) 発現割合%は各集団の女性例数を分母として算出

c) 発現割合%は各集団の男性例数を分母として算出

海外臨床試験の広範データセットの統合解析 (DS3)⁷⁴においては、本剤 300 mg 群で体液量減少の重要なリスク因子の一つとされた 75 歳以上の高齢者について (「(3) 安全性について 5) 体液量減少」の項を参照)、本剤 100 mg 群での体液量減少の発現割合の全対照群との差は本剤 300 mg 群より小さかった (表 34)。

表 34 年齢別の有害事象の発現状況 (海外臨床試験の広範データセットの統合解析 (DS3))

	65歳未満			65歳以上 ^{a)}			75歳以上		
	全対照群	本剤 100 mg 群	本剤 300 mg 群	全対照群	本剤 100 mg 群	本剤 300 mg 群	全対照群	本剤 100 mg 群	本剤 300 mg 群
被験者数 (男性/女性)	2293 (1333/960)	2126 (1200/926)	2124 (1192/932)	969 (591/378)	966 (603/363)	961 (574/387)	151 (93/58)	160 (103/57)	165 (112/53)
すべての有害事象	1500 (65.4)	1408 (66.2)	1419 (66.8)	660 (68.1)	675 (69.9)	714 (74.3)	110 (72.8)	117 (73.1)	130 (78.8)
すべての副作用	404 (17.6)	504 (23.7)	596 (28.1)	181 (18.7)	261 (27.0)	316 (32.9)	32 (21.2)	49 (30.6)	58 (35.2)
重篤な有害事象	156 (6.8)	128 (6.0)	144 (6.8)	115 (11.9)	111 (11.5)	105 (10.9)	36 (23.8)	28 (17.5)	20 (12.1)
中止に至った有害事象	74 (3.2)	75 (3.5)	101 (4.8)	47 (4.9)	54 (5.6)	72 (7.5)	12 (7.9)	16 (10.0)	10 (6.1)
低血糖	426 (18.6)	379 (17.8)	398 (18.7)	233 (24.0)	273 (28.3)	280 (29.1)	43 (28.5)	52 (32.5)	45 (27.3)
外陰膣感染症 ^{b)}	25 (2.6)	112 (12.1)	119 (12.8)	5 (1.3)	49 (13.5)	42 (10.9)	1 (1.7)	8 (14.0)	7 (13.2)
男性生殖器感染症 ^{c)}	18 (1.4)	72 (6.0)	95 (8.0)	2 (0.3)	32 (5.3)	45 (7.8)	0 (0.0)	6 (5.8)	10 (8.9)
尿路感染症	85 (3.7)	114 (5.4)	107 (5.0)	56 (5.8)	57 (5.9)	68 (7.1)	10 (6.6)	13 (8.1)	11 (6.7)
浸透圧利尿	33 (1.4)	146 (6.9)	146 (6.9)	29 (3.0)	64 (6.6)	73 (7.6)	7 (4.6)	7 (4.4)	17 (10.3)
体液量減少	31 (1.4)	32 (1.5)	58 (2.7)	18 (1.9)	39 (4.0)	47 (4.9)	4 (2.6)	8 (5.0)	13 (7.9)
骨折	20 (0.9)	31 (1.5)	22 (1.0)	15 (1.5)	18 (1.9)	17 (1.8)	3 (2.0)	4 (2.5)	3 (1.8)
腎関連有害事象	27 (1.2)	32 (1.5)	41 (1.9)	15 (1.5)	29 (3.0)	38 (4.0)	2 (1.3)	10 (6.3)	7 (4.2)

発現例数 (発現割合%)

a) 75歳以上を含む

b) 発現割合%は各集団の女性被験者数を分母として算出

c) 発現割合%は各集団の男性被験者数を分母として算出

機構は、以下のように考える。国内プラセボ対照比較試験の本剤群では注目すべき事象のうち低血糖の発現割合が 65 歳未満と比較して 65 歳以上で高い傾向が認められている。また、海外臨床試験の統合解析の本剤群では注目すべき事象のうち低血糖、体液量減少及び腎関連有害事象の発現割合が、65 歳未満と比較して 65 歳以上で高い傾向が認められている。以上を踏まえ、適切に注意喚

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、長期投与時の安全性及び有効性について検討することを目的に、登録症例数 10000 例（3 年間投与継続例として 3000 例）、観察期間 3 年間の製造販売後調査の実施を計画しており、当該調査において低血糖、体液量減少に関連する事象（脱水を含む）、尿路及び性器感染症、腎障害/肝障害、臨床的意義のあるヘマトクリットの上昇、骨折、心血管系イベント、糖尿病性ケトアシドーシス、悪性腫瘍を重点調査項目としている。

機構は、以下のように考える。申請者が予定している重点調査項目以外に、併用する糖尿病治療薬の種類及び用量による安全性への影響、多尿・頻尿、体重減少、消化器症状及び骨代謝に関する安全性、並びに腎機能障害患者、肝機能障害患者及び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、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。

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。本剤は新規作用機序の経口血糖降下薬であり、2 型糖尿病における新たな治療の選択肢を提供するものである。なお、機構は、中等度以上の腎機能障害患者への本剤投与の可否、併用する経口血糖降下薬の種類及び用量による安全性への影響、低血糖、尿路感染症、性器感染症、多尿・頻尿、体液量減少、ケトン体増加、体重減少、腎障害、骨代謝、消化器症状、心血管系リスク、悪性腫瘍における安全性、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び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。

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 4 月 1 日

I. 申請品目

[販 売 名]	カナグル錠 100 mg
[一 般 名]	カナグリフロジン水和物
[申 請 者 名]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 24 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、以下のように考えた。国内の単独療法の TA-7284-05 試験において、主要評価項目である治療期開始時（ベースライン）から治療期終了時（投与 24 週時）までの HbA1c 変化量について、プラセボ群に対する本剤 100 mg 群及び 200 mg 群の優越性が示されていると考えた（表 16）。また、TA-7284-06 試験の単独療法群における治療期開始日（ベースライン）からの HbA1c 変化量について、投与 52 週まで効果（HbA1c 低下）が維持されていること（表 19、図 1、図 2）及び TA-7284-04 試験成績（表 14）も含め、単独療法の有効性は示されていると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

2) 併用療法の有効性について

機構は、国内 TA-7284-06 試験における治療期開始日（ベースライン）からの HbA1c 変化量について、いずれの併用療法群においても投与 52 週まで効果（HbA1c 低下）が維持されていること（表 19、図 1、図 2）から、各併用療法の有効性は確認されていると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、以下のように考えた。単独療法及び各併用療法における有害事象の発現状況を踏まえると、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考えた。また、併用された糖尿病治療薬の用量及び種類による安全性への影響についても特段の問題はみられていないと考えたが、併用された糖尿病治療薬の種類や用量による安全性への影響について検討例数が少なかったものがある点を含め、製造販売後調査において引き続き安全性に関して情報収集する必要があると考えた。

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、『「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）に準じた臨床試験により単独療法及び併用療法の有効性が示され、それらの安全性も許容可能と考えたことから、本剤の効能・効果を「2型糖尿病」とすることに問題はないと考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。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た。投与タイミングについては、血中の本薬未変化体のAUCは食事の影響を受けず、食事によるC_{max}の低下が血糖低下作用に及ぼす影響は小さいと想定されることから食前投与と規定する必要はないと考えたが、1日1回投与において朝投与と夕投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績がなく、昼から夕の間に本剤が投与された場合に朝投与と同程度の有効性が得られるのか否かが不明であること等から、国内臨床試験において有効性及び安全性が検討された朝投与と規定することが適切と考えた。用量については、本剤の用量を100mg/日とすることに問題はないと考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

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、成人にはカナグリフロジンとして100mg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、eGFR (mL/min/1.73 m²) が50以上の患者を対象に実施された国内臨床試験では有効性は認められたものの、本剤投与時の尿中グルコース排泄量が腎機能低下の程度に応じて大きく減少した。また、海外臨床試験においてベースラインのeGFRが50未満の中等度腎機能障害を有する被験者においてHbA1cの低下が認められたものの、低下の程度は小さかった(表28)。したがって、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られたことから、腎機能の低下に伴い本剤の有効性が減弱することについて情報提供する必要があると考えた。安全性について、海外統合解析において、eGFR 45以上60未満及びeGFR 30以上45未満の患者では、低血糖、体液量減少に関する有害事象及び腎関連有害事象の発現割合が全対照群と比較して本剤群で高く、eGFR 45以上60未満と比べてeGFR 30以上45未満でより高くなる傾向が認められた。以上を踏まえると、中等度の腎機能障害患者については有効性及び安全性の観点から、投与の可否を慎重に判断する必要があると考えた。高度の腎機能障害患者については、本剤の効果が期待できないことから投与しない旨を注意喚起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、機構は添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項に、重度の腎機能障害を有する患者については投与しない旨、中等度の腎機能障害を有する患者に対する投与については投与の必要性を慎重に判断する旨を注意喚起し、中等度腎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）。

2) 肝機能障害患者

機構は、高度の肝機能障害患者については臨床試験において検討されていないことから、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。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

3) 高齢者

機構は、以下のように考えた。国内プラセボ対照比較試験の本剤群では注目すべき事象のうち低血糖の発現割合が65歳未満と比較して65歳以上で高い傾向が認められた。また、海外臨床試験の統合解析の本剤群では注目すべき事象のうち低血糖、体液量減少及び腎関連有害事象の発現割合が、65歳未満と比較して65歳以上で高い傾向が認められた。以上を踏まえ、適切に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た。なお、海外臨床試験の統合解析で低血糖の発現割合が高齢者で高い傾向が認められたことについて申請者に説明を求めたところ、インスリン、SU又はグリニドを併用している被験者の割合が65歳未満と比較して65歳以上で高かったことが理由である旨の回答がなされた¹⁵⁸。この点については、添付文書において本剤投与時並びにインスリン、SU又はグリニドとの併用投与時の低血糖リスクについて注意喚起がなされていること等から、了承できるものと考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された（製造販売後の検討事項については、「(6) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

(6) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「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以下の点を追加で検討すべきと考えた。

- ・ 併用薬の用量及び種類による安全性への影響
- ・ 多尿・頻尿
- ・ 悪性腫瘍

¹⁵⁸ インスリン、SU又はグリニドを併用した被験者の割合は、65歳未満で全対照群44%、本剤100mg群47%、本剤300mg群46%、65歳以上で全対照群64%、本剤100mg群69%、本剤300mg群69%であった。インスリン、SU又はグリニド併用例での低血糖の発現割合は、65歳未満で全対照群27.8% (280/1006例)、本剤100mg群32.9% (327/995例)、本剤300mg群34.7% (342/986例)、65歳以上で全対照群32.3% (200/619例)、本剤100mg群38.7% (257/664例)、本剤300mg群40.3% (269/667例)であり、非併用例では65歳未満で全対照群11.3% (146/1287例)、本剤100mg群4.6% (52/1131例)、本剤300mg群4.9% (56/1138例)、65歳以上で全対照群9.4% (33/350例)、本剤100mg群5.3% (16/302例)、本剤300mg群3.7% (11/294例)であった。

- ・ 体重減少の安全性への影響
- ・ ケトン体増加による影響
- ・ 腎機能障害患者、肝機能障害患者における安全性及び有効性
- ・ 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の概要（表 35、表 36）及び特定使用成績調査の骨子（案）（表 37、表 38）が示され、それらの内容に問題ないことを確認した。

表 35 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 低血糖 ・ 性器感染 ・ 尿路感染 ・ 多尿・頻尿 ・ 体液量減少に関連する事象 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少の安全性への影響 ・ ケトン体増加による影響 ・ 腎障害 ・ 骨折 ・ 悪性腫瘍 	<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 ・ 心血管系疾患の既往又はハイリスク因子を有する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
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 長期投与における有効性 ・ インスリン製剤との併用時の有効性 ・ GLP-1 受容体作動薬との併用時の有効性 		

表 36 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 ・ 高齢者を対象とした特定使用成績調査 ・ 長期使用に関する特定使用成績調査 ・ 製造販売後臨床試験^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 「医療従事者用情報提供資料」の作成と提供 ・ 「患者用情報提供資料」の作成と提供

a) 本剤の承認後にインスリン製剤との併用療法に係る臨床試験及び GLP-1 受容体作動薬との併用療法に係る臨床試験等を実施予定

表 37 長期特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下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	10000 例（3 年間投与の評価症例として 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、安全性評価（低血糖、体液量減少に関連する事象、性器感染、尿路感染、多尿・頻尿、腎障害、その他の有害事象等）、有効性評価（HbA1c 等）

表 38 特定使用成績調査（高齢者）計画の骨子（案）

目的	使用実態下の高齢者における安全性を検討する。
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	販売開始 3 ヶ月以内に本剤の投与が開始された全症例
主な調査項目	患者の背景因子、本剤の投与状況、併用薬剤、安全性評価（体液量減少に関連する事象、性器感染、尿路感染、その他の有害事象等）、有効性評価（HbA1c 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）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（採血の重複実施）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. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、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、成人にはカナグリフロジンとして 100 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。