

審議結果報告書

平成 30 年 12 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] スーグラ錠25mg、同錠50mg
[一 般 名] イプラグリフロジン L-プロリン
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 1 月 11 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 12 月 3 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請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 4 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 30 年 11 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] スーグラ錠 25 mg、同錠 50 mg
[一 般 名] イプラグリフロジン L-プロリン
[申 請 者] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 1 月 11 日
[剤形・含量] 1 錠中にイプラグリフロジン L-プロリンをイプラグリフロジンとして 25 mg 又は 50 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 1 型糖尿病に対するインスリン療法下での有効性は示され、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。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

2 型糖尿病

1 型糖尿病

(下線部追加)

[用法及び用量]

2 型糖尿病

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

1 型糖尿病

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイブラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成30年10月1日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] スーグラ錠 25 mg、同錠 50 mg
[一般名] イブラグリフロジン L-プロリン
[申請者] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成30年1月11日
[剤形・含量] 1錠中にイブラグリフロジン L-プロリンをイブラグリフロジンとして 25 mg 又は 50 mg 含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能・効果]

2 型糖尿病

1 型糖尿病

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

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

(変更なし)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 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	23
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	24

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、イプラグリフロジン L-プロリンを有効成分とする SGLT2 阻害薬であり、近位尿細管における SGLT2 によるグルコース再吸収を阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することによって血糖降下作用を発現する。本邦において、本剤は、2014 年 1 月に「2 型糖尿病」の効能・効果にて承認されている。

1 型糖尿病は膵 β 細胞の破壊により絶対的インスリン欠乏に至るため、基本治療としてインスリン療法が行われている。しかしながら、インスリン療法は体重増加に注意を要することやインスリン投与量の増加に伴って低血糖の発現リスクが高くなる可能性があり、インスリンの投与量を適切量まで増量できない患者も存在する。本剤は、インスリン非依存的に血糖降下作用を発現する SGLT2 阻害薬であることから、重篤な低血糖の発現リスクに大きな影響を与えずに、相加的な血糖降下作用が得られることが考えられ、1 型糖尿病患者においてインスリン療法と併用することで血糖管理への寄与や体重減少作用が期待される。

今般、申請者は、国内第 III 相試験によりインスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者において本剤を併用投与したとき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事項一部変更承認申請を行った。

なお、2018 年 9 月時点において、本剤は 1 型糖尿病における適応に対して海外のいずれの国・地域においても開発はなされていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の初回承認時に提出された非臨床薬理試験において、本薬を単回経口投与した STZ 誘発 1 型糖尿病モデルラットで血糖降下作用が認められていることを確認した¹⁾。また、雄性 STZ 誘発 1 型糖尿病モデルラット（9 週齢、各群 6 例）に本薬（0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg）又は溶媒（0.5%メチルセルロース水溶液）を 26 日間反復経口投与した結果、本薬は溶媒と比較して尿糖排泄を促進し、0.3 mg/kg 以上の用量で血糖値及び HbA1c を有意に低下させたことも報告されている（J Pharma Pharmacol.2014; 66: 975-85）ことから、本剤の 1 型糖尿病における薬理作用は示されていると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

¹⁾ 雄性 STZ 誘発 1 型糖尿病モデルラット（10 週齢、各群 6 例）に本薬（0.1、0.3 及び 1 mg/kg）又は溶媒（0.5%メチルセルロース水溶液）を単回経口投与した結果、本薬は溶媒と比較して血糖値 AUC を有意に減少したことが認められている。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト生体試料中の定量には高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法が用いられ、血漿中及び尿中の未変化体濃度の定量下限は 1.00 及び 2.00 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、1 型糖尿病患者を対象とした国内臨床薬理試験 (CL-6001 試験) 及び国内第 III 相試験 (CL-6002 試験) の成績、並びに母集団薬物動態解析の結果が提出された。なお、本項において、本剤の投与量は、イブラグリフロジンとしての量で表記した。

6.2.1 国内臨床薬理試験 (CTD5.3.4.2-1 : CL-6001 試験<2015 年 9 月~2016 年 3 月>)

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な日本人 1 型糖尿病患者²⁾ (目標被験者数 40 例、各群 10 例) を対象に、本剤の薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 25、50 又は 100 mg を 1 日 1 回朝食前に 14 日間反復経口投与とされた。治験期間中における併用薬であるインスリン製剤の投与量は、被験者が日常診療下における医師の指示により実施している用量調整方法に従って調整することとされ、血糖自己測定値が 80 mg/dL 未満であった場合、インスリン製剤の減量を検討することとされた。

無作為に割り付けられた 43 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち本剤投与後の薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上得られている被験者 42 例が薬物動態の解析対象集団、投与終了日に薬力学的作用の評価項目が得られている被験者 41 例が薬力学的作用の検討に関する主な解析対象集団とされた。

本剤を 1 日 1 回経口投与したときの投与初日及び投与 14 日目における薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。

表 1 本剤を 1 日 1 回経口投与したときの投与初日及び投与 14 日目における薬物動態パラメータ

パラメータ	本剤 25 mg (10 例)		本剤 50 mg (12 例)		本剤 100 mg (10 例)	
	投与初日	投与 14 日目	投与初日	投与 14 日目	投与初日	投与 14 日目
C _{max} (ng/mL)	626±128	694±174	1230±289	1400±273	2300±737	2680±346
AUC _{24h} (ng·h/mL)	2060±313	2510±495	4650±929	5790±1130	8720±1350	10600±2050
t _{max} (h)	0.500 [0.467, 1.05]	0.525 [0.500, 1.02]	0.975 [0.433, 3.02]	0.742 [0.467, 2.00]	0.508 [0.450, 1.53]	1.00 [0.500, 1.00]
CL/F (L/h)	—	10.3±2.00	—	8.96±1.88	—	9.80±2.24
Ae _{24h} (%)	0.893±0.186	1.09±0.233	1.16±0.367	1.52±0.524	1.02±0.287	1.46±0.369
CL _R (L/h)	0.110±0.0224	0.109±0.0197	0.124±0.0193	0.129±0.0282	0.117±0.0267	0.139±0.0362

平均値±標準偏差、t_{max}: 中央値 [範囲]、—: 算出せず

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC_{24h}: 投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、

CL/F: 経口クリアランス、Ae_{24h} (%): 投与後 24 時間までの尿中排泄率、CL_R: 腎クリアランス

2) 主な選択基準は、同意取得時点において過去 52 週間以上インスリン製剤を使用しており、スクリーニング時 (治験薬投与 6~21 日前) の HbA1c が 7.5%以上 10.0%以下、空腹時血中 C-ペプチドが 0.5 ng/mL 以下、BMI が 20.0 kg/m²以上 35.0 kg/m²以下の成人の 1 型糖尿病患者とされた。スクリーニング開始 12 週間前から評価期終了時までの間は、インスリン製剤以外の血糖降下薬は使用禁止とされた。

また、プラセボ又は本剤を1日1回経口投与したときの投与14日目における薬力学的作用に関するパラメータ（24時間累積尿中グルコース排泄量、尿中グルコース排泄クリアランス）、血糖パラメータ（血糖値AUC_{24h}、空腹時血糖値）及びインスリン1日投与量（1日の基礎インスリン、ボーラスインスリン及び総インスリンの投与量）のベースラインからの変化量は、表2のとおりであった。

表2 投与14日目における薬力学的作用に関するパラメータ、血糖パラメータ及びインスリン1日投与量のベースラインからの変化量

パラメータ	プラセボ (10例)	本剤 25 mg (9例)	本剤 50 mg (12例)	本剤 100 mg (10例)
24時間累積尿中グルコース排泄量 (g)	-0.118±15.1	63.1±29.6	82.4±44.7	93.9±33.5
尿中グルコース排泄クリアランス (mL/min)	-0.748±3.74	23.5±7.35	32.6±13.3	41.5±13.6
血糖値 AUC _{24h} (mg·h/dL)	365±1250	-126±760	-180±1090	-539±545
空腹時血糖値 (mg/dL)	43.3±73.8	-12.7±86.9	-7.7±26.4	-75.9±59.1
1日基礎インスリン投与量 (IU)	-1.20±3.79	-3.33±4.50	-4.27±4.98	-2.80±3.65
1日ボーラスインスリン投与量 (IU)	-0.60±3.86	-2.72±3.70	-3.25±3.14	-6.60±5.42
1日総インスリン投与量 (IU)	-1.80±6.97	-6.06±6.95	-7.52±7.06	-9.40±7.31

平均値±標準偏差

血糖値 AUC_{24h}：投与後24時間までの血糖値におけるAUC

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で100%（11/11例）及び90.9%（10/11例）、本剤25mg群で100%（10/10例）及び100%（10/10例）、本剤50mg群で100%（12/12例）及び100%（12/12例）、本剤100mg群で90.0%（9/10例）及び90.0%（9/10例）であった。副作用は、プラセボ群で低血糖症8例、低血糖症/頭痛、低血糖症/頭痛/発熱が各1例、本剤25mg群で低血糖症8例、低血糖症/β2ミクログロブリン増加、低血糖症/血中ケトン体増加が各1例、本剤50mg群で低血糖症9例、低血糖症/血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性/頻尿、低血糖症/鼻咽頭炎、低血糖症/丘疹が各1例、本剤100mg群で低血糖症7例、低血糖症/血中ケトン体増加、低血糖症/血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性が各1例に認められた。死亡例、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.2 国内第III相試験（CTD5.3.5.1-1、CTD5.3.5.1-1.1：CL-6002試験<2016年8月～2018年3月>）

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な日本人1型糖尿病患者（目標被験者数150例（プラセボ群50例、本剤群100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、並びに有効性及び安全性の試験成績については、「7.1 国内第III相試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤投与時の血漿中本薬濃度のトラフ値は、表3のとおりであった。

表3 本剤投与時の血漿中本薬濃度のトラフ値

評価時期	2週	4週	8週	16週	24週	36週	44週	52週
本剤 50 mg	75.2±82.3 (111例)	69.2±37.2 (112例)	86.5±150 (111例)	75.3±63.0 (112例)	76.0±53.0 (109例)	65.3±44.6 (95例)	79.5±146 (94例)	66.0±42.8 (94例)
本剤 100 mg ^{a)}	—	—	—	—	—	172±243 (67例)	132±62.9 (61例)	166±232 (65例)

平均値±標準偏差、単位：ng/mL、—：該当なし

a) 本剤を50mgから100mgに増量した被験者における血漿中本薬濃度のトラフ値

6.2.3 母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5-1）

1型糖尿病患者を対象とした国内第III相試験（CL-6002試験）において本剤が投与された115例の被験者のうち、114例（男性54例、女性60例）から得られた554時点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK解析が実施された（使用したソフトウェア：NONMEM（ver.7.3））。

PPK 解析対象とされた被験者の各背景項目（中央値 [範囲]、以下同様）は、年齢 48 [22, 81] 歳、体重 64.2 [47.8, 114.2] kg、身長 163.2 [142.7, 184.6] cm、体表面積 1.705 [1.37, 2.36] m²、eGFR 94.4 [54.2, 152.7] mL/min/1.73m²、GFR (eGFR×体表面積/1.73) 92.85 [54.0, 146.3] mL/min であった。

基本モデルとして、一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルが構築された。CL/F に対する共変量として、性、年齢、体重、身長、体表面積、eGFR、GFR がステップワイズ法により検討され、共変量の検討の結果、CL/F に対して性と GFR が最終モデルに組み込まれた。

最終モデルから得られた共変量の検討の結果、CL-6002 試験に組み入れられた 115 例の被験者の GFR の算術平均値 (92.63 mL/min) において、CL/F の母集団平均値は男性 9.36 L/h、女性 8.10 L/h と推定された。また、当該 115 例の GFR の範囲 (54.0~146.3 mL/min) において、CL/F は母集団平均に対して -19.6% から 20.3% まで変化することが示唆された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内第 III 相試験の用法・用量の設定根拠について

申請者は、1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者における本剤の薬物動態及び薬力学的作用の観点から、1 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

薬物動態について、1 型糖尿病患者を対象とした CL-6001 試験において、本剤 50 又は 100 mg を 1 日 1 回 14 日間朝食前に反復経口投与したときの最終投与後の C_{max} (平均値±標準偏差、以下同様) は 1400±273 及び 2680±346 ng/mL、AUC_{24h} は 5790±1130 及び 10600±2050 ng·h/mL であった。一方、本剤の初回承認時に提出した 2 型糖尿病患者を対象とした CL-0070 試験³⁾において、本剤 50 又は 100 mg を 1 日 1 回 14 日間朝食前に反復経口投与したときの最終投与後の C_{max} は 1230±255 及び 2030±654 ng/mL、AUC_{24h} は 4810±1460 及び 9210±3940 ng·h/mL であり、本剤を反復経口投与したときの曝露量は、1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者間で大きな違いは認められなかった。

また、薬力学的作用について、血糖変動の影響を考慮した尿中グルコース排泄クリアランスを用いて、本剤の尿中グルコース排泄機能への作用を評価した結果、本剤 50 又は 100 mg を投与したときの投与開始 2 週間後の尿中グルコース排泄クリアランスの投与初日からの変化量は、1 型糖尿病患者を対象とした CL-6001 試験では、32.6±13.3 及び 41.5±13.6 mL/min、2 型糖尿病患者を対象とした CL-0070 試験では 32.9±6.97 及び 37.8±6.08 mL/min であり、尿中グルコース排泄クリアランスの増加の程度について、1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者間で大きな違いは認められなかった。

以上より、本剤 50 又は 100 mg を 1 型糖尿病患者に投与したときの薬物動態及び薬力学的作用は、2 型糖尿病患者と比較して大きな違いは認められず、1 型糖尿病患者においても 2 型糖尿病患者と同様に、本剤を同用量投与したときに、同程度の尿中グルコース排泄機能への作用が期待できると考えた。したがって、1 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験では、2 型糖尿病患者における承認用法・用量を踏まえて、開始用量を 1 日 1 回 50 mg とし、効果不十分な場合には 100 mg まで増量可能と設定し、本剤の有効性及び安全性を確認することとした。

機構は、1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的作用に大きな違いはないと判断した上で、1 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験 (CL-6002 試験) の用法・用量を設定した

³⁾ CL-0070 試験：日本人 2 型糖尿病患者 (目標被験者数 24 例) を対象として、プラセボ、本剤 50 又は 100 mg を 1 日 1 回 14 日間朝食前に反復経口投与されたプラセボ対照無作為化二重盲検試験

とする申請者の説明に大きな問題はないと考えるが、用法・用量の適切性については、「7.R.5 用法・用量について」の項で引き続き検討したい。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、国内第 III 相試験（CL-6002 試験）の成績が提出された（表 4）。

表 4 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	CL-6002	III	インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者	175	プラセボ又は本剤 50 mg*を 1 日 1 回朝に経口投与 (二重盲検期：24 週間、非盲検期：28 週間)	有効性 安全性

臨床試験の概略は、以下のとおりであった。本項において、本剤の投与量は、イプラグリフロジンとしての量で表記した。また、HbA1c は国際標準値（NGSP 値）で表記した。

7.1 国内第 III 相試験（CTD5.3.5.1-1、CTD5.3.5.1-1.1：CL-6002 試験<2016 年 8 月～2018 年 3 月>）

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な日本人 1 型糖尿病患者（目標被験者数 150 例（プラセボ群 50 例、本剤群 100 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（薬物動態については、「6.2.2 国内第 III 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、二重盲検期開始 6 週間前の時点において過去 12 週間以上インスリン製剤を使用しており⁴⁾、二重盲検期開始 6 週間前又は 2 週間前の HbA1c が 7.5% 以上 11.0% 以下、空腹時血中 C-ペプチドが 0.6 ng/mL 未満で、二重盲検期開始 6 週間前と 2 週間前の HbA1c の変動が ±2.0% 以内、二重盲検期開始 2 週間前の BMI が 20.0 kg/m² 以上 35.0 kg/m² 以下の成人の 1 型糖尿病患者とされた。二重盲検期開始 6 週間前の時点で過去 8 週間以内にインスリン製剤及び α-GI 以外の血糖降下薬が投与された患者、重度の腎機能障害患者（二重盲検期開始 2 週間前における eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満又は血清クレアチニンが 2.0 mg/dL を超えた被験者）、又は透析中の末期腎不全患者は除外された。

本試験は、観察期（6 週間）⁵⁾、二重盲検期（24 週間）、非盲検期（28 週間）及び後観察期（4 週間）から構成された。α-GI を併用している被験者は、観察期前に、4 週間の washout 期間が設定された。

用法・用量は、二重盲検期では、プラセボ又は本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に 24 週間経口投与とされた。非盲検期では、本剤 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に 28 週間経口投与とされた（以下、二重盲検期にプラセボが投与され非盲検期に本剤が投与された被験者を「プラセボ/本剤群」、本剤が 52 週間投与された被験者を「本剤継続群」と表記した）。治験薬投与 28 週時（非盲検期開始 4 週）の HbA1c が 8.0% 以上で、かつ治験責任（分担）医師の判断で安全性上問題がないと判断された場合は、投与 32 週時に本剤の用量を 50 mg から 100 mg へ増量可能とされた。ただし、増量後に安全性に問題があると判断された場合は、本剤の用量を 100 mg から 50 mg へ減量して投与を継続するとされ、減量後の再増量は不可とされた。低血糖の発現に対して、インスリン製剤又は本剤の減量が必要な場合は、まずはインスリン製剤の減量を検討し、必要に応じて本剤の減量も検討することとされた。なお、併用薬

4) 二重盲検期開始 6 週間前までの時点において、過去 12 週間以内に新規のインスリン製剤の投与及び持続皮下インスリン注入と頻回注射間の切替えを行っていなかった患者を対象とした。ただし、同一成分であれば、異なる製品名のインスリン製剤への変更及び持続皮下インスリン注入から頻回注射への一時的な切替え（2 週間以内）の場合、組入れが可能とされた。

5) 観察期は 4 週間のスクリーニング期と 2 週間の単盲検プラセボ投与期から構成された。

* 新薬承認情報提供時に修正
(修正前：本剤 (25 mg 又は 50 mg))

であるインスリン製剤の投与量は、二重盲検期開始時（投与0週時）に、二重盲検期開始6週間前の時点におけるインスリン製剤の1日投与量から15%減量することが推奨され⁶⁾、治験期間中は被験者が日常診療下における医師の指示により実施している用量調整方法に従って、インスリン製剤の投与量を調整することとした。ただし、二重盲検期開始6週間前から二重盲検期終了時（投与24週時又は中止時）までは、新規のインスリン製剤の投与及び持続皮下インスリン注入と頻回注射間の切替えは不可とされたが、同一成分であれば異なる製品名のインスリン製剤への変更及び持続皮下インスリン注入から頻回注射への一時的な切替え（2週間以内）は可能とされた。

二重盲検期において、無作為化された175例（プラセボ群60例、本剤群115例）全例が安全性解析対象集団とされ、治験薬投与後の有効性データが得られなかった1例を除く174例がFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。二重盲検期における治験中止例は9例であり、内訳はプラセボ群6例（有害事象3例、治験実施計画書逸脱2例、同意撤回1例）、本剤群3例（同意撤回2例、有害事象1例）であった。二重盲検期を完了した被験者のうち166例（プラセボ群54例、本剤群112例）全例が非盲検期に移行した。全治療期（二重盲検期＋非盲検期）では、試験期間を通じて、本剤が1回以上投与され、本剤投与後の有効性データが得られた169例（プラセボ/本剤群54例、本剤継続群115例）が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。非盲検期における治験中止例は5例であり、内訳はプラセボ/本剤群1例（術前の血糖コントロールのための入院）、本剤継続群4例（有害事象3例、同意撤回1例）であった。プラセボ/本剤群のうち本剤100mgに増量された被験者は24例、本剤継続群のうち、本剤50mgを継続して投与された被験者は68例、本剤100mgに増量された被験者は44例であった。

有効性について、主要評価項目であるFASにおけるベースライン（投与0週時）から二重盲検期終了時までのHbA1c変化量は表5のとおりであり、本剤群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

表5 ベースラインから二重盲検期終了時までのHbA1c変化量（CL-6002試験：FAS）

投与群	ベースライン	二重盲検期終了時	ベースラインからの変化量	プラセボ群との群間差 ^{a)}	p値 ^{a), b)}
プラセボ群（59例）	8.67±0.79	8.56±0.82	-0.11±0.64	-0.36	0.001
本剤群（115例）	8.68±0.81	8.21±0.97	-0.47±0.74	[-0.57, -0.14]	

単位：%、平均値±標準偏差、群間差：調整済み平均 [95%信頼区間]、LOCF

a) 投与群を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量とした共分散分析

b) 有意水準両側5%

主要評価項目の副次的な解析である二重盲検期終了時のHbA1c値が8.0%未満及び7.0%未満であった被験者の割合は、それぞれプラセボ群で23.7%（14/59例）及び1.7%（1/59例）、本剤群で47.8%（55/115例）及び6.1%（7/115例）であった。

副次評価項目であるベースライン（投与0週時）から二重盲検期終了時までの空腹時血糖値及び体重の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で-1.4±92.7mg/dL及び-0.04±2.02kg、本剤群で-45.2±71.7mg/dL及び-2.92±2.34kgであった。また、ベースラインから二重盲検期終了時までのインスリン1日投与量の変化量は、表6のとおりであった。

⁶⁾ 174例の有効性解析対象集団のうち、二重盲検期開始時（投与0週時）に治験担当医師からインスリン製剤の1日投与量の減量指示があった被験者は82例（プラセボ群29例、本剤群53例）、減量指示がなかった被験者は92例（プラセボ群30例、本剤群62例）であった。

表6 ベースラインから二重盲検期終了時までのインスリン1日投与量の変化量 (CL-6002 試験: FAS)

併用インスリン量 ^{a)}	投与群	ベースライン	二重盲検期終了時	ベースラインからの変化量	プラセボ群との群間差 ^{b)}
基礎インスリン量	プラセボ群 (59 例)	18.9±9.9	19.3±10.1	0.4±2.5	-3.8 [-4.7, -2.8]
	本剤群 (115 例)	19.2±9.8	15.8±9.4	-3.4±3.5	
ボーラスインスリン量	プラセボ群 (59 例)	31.5±17.5	31.8±17.4	0.3±3.8	-3.7 [-5.1, -2.2]
	本剤群 (115 例)	30.1±15.6	26.8±14.0	-3.3±5.5	
総インスリン量	プラセボ群 (59 例)	50.5±25.0	51.1±25.0	0.6±4.5	-7.4 [-9.1, -5.6]
	本剤群 (115 例)	49.2±22.6	42.6±21.1	-6.6±6.2	

平均値±標準偏差、群間差：調整済み平均 [95%信頼区間]、LOCF

a) 1日投与量 (IU)

b) 投与群を固定効果、ベースラインのインスリン1日投与量を共変量とした共分散分析

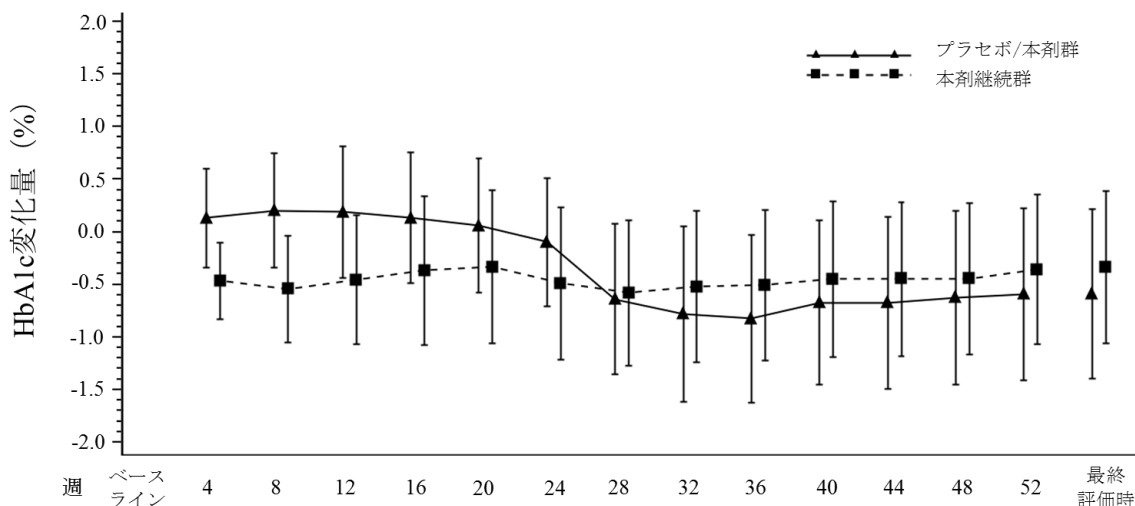
本剤投与開始前から全治療期 (二重盲検期+非盲検期) の最終評価時 (投与 52 週時又は中止時) までの HbA1c、空腹時血糖値、体重及びインスリン1日投与量の変化量は表7のとおりであり、HbA1c 変化量の推移は図1のとおりであった。

表7 本剤投与開始前^{a)}から全治療期 (二重盲検期+非盲検期) の最終評価時までの HbA1c、空腹時血糖値、体重及びインスリン1日投与量の変化量 (CL-6002 試験: FAS)

評価項目	投与群	本剤投与開始前	全治療期最終評価時	変化量	
HbA1c (%)	プラセボ/本剤群 (54 例)	8.52±0.78 ^{c)}	8.04±0.61	-0.49±0.64 ^{d)}	
	本剤継続群 (115 例)	8.68±0.81	8.35±0.94	-0.33±0.72	
空腹時血糖値 (mg/dL)	プラセボ/本剤群 (54 例)	187.1±88.1 ^{c)}	145.0±43.7	-42.2±95.7 ^{d)}	
	本剤継続群 (115 例)	191.8±69.0	160.9±58.3 ^{d)}	-30.3±71.9 ^{d)}	
体重 (kg)	プラセボ/本剤群 (54 例)	64.08±9.11 ^{c)}	61.92±9.62	-2.04±2.13 ^{c)}	
	本剤継続群 (115 例)	66.18±11.49	63.04±11.95	-3.13±3.21	
併用インスリン量 ^{b)}	基礎インスリン量	プラセボ/本剤群 (54 例)	19.92±10.19 ^{c)}	17.62±10.34	-2.12±3.33 ^{c)}
		本剤継続群 (115 例)	19.15±9.80	15.39±9.53	-3.76±3.85
	ボーラスインスリン量	プラセボ/本剤群 (54 例)	30.81±16.58 ^{c)}	28.01±14.92	-2.68±4.85 ^{c)}
		本剤継続群 (115 例)	30.09±15.62	27.58±16.94	-2.51±7.08
	総インスリン量	プラセボ/本剤群 (54 例)	50.73±24.56 ^{c)}	45.63±23.00	-4.80±4.88 ^{c)}
		本剤継続群 (115 例)	49.24±22.58	42.97±24.26	-6.27±8.16

平均値±標準偏差、増量例を含む、LOCF

a) プラセボ/本剤群では投与 24 週時、b) 1日投与量 (IU)、c) 53 例、d) 114 例



症例数

プラセボ/本剤群	54	54	54	54	54	54	53	54	54	54	53	53	53	53	54
本剤継続群	115	114	114	114	113	113	113	112	111	112	112	111	109	109	115

図1 ベースラインから全治療期 (二重盲検期+非盲検期) の最終評価時までの HbA1c 変化量の推移 (増量例を含む) (CL-6002 試験: FAS、平均値±標準偏差)

安全性について、二重盲検期 (投与 24 週) 及び全治療期 (投与 52 週) におけるいずれかの投与群で

2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 8 及び表 9 のとおりであった。

表 8 いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(CL-6002 試験 (二重盲検期: 投与 24 週): 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (60 例)		本剤群 (115 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	98.3 (59)	86.7 (52)	99.1 (114)	98.3 (113)
低血糖	93.3 (56)	85.0 (51)	98.3 (113)	97.4 (112)
鼻咽頭炎	28.3 (17)	0 (0)	28.7 (33)	0 (0)
血中ケトン体増加	1.7 (1)	1.7 (1)	9.6 (11)	8.7 (10)
頭痛	1.7 (1)	0 (0)	6.1 (7)	3.5 (4)
高血糖	6.7 (4)	0 (0)	4.3 (5)	0 (0)
口渇	3.3 (2)	3.3 (2)	4.3 (5)	4.3 (5)
体重減少	0 (0)	0 (0)	4.3 (5)	4.3 (5)
頻尿	3.3 (2)	3.3 (2)	3.5 (4)	3.5 (4)
ケトーシス	1.7 (1)	1.7 (1)	3.5 (4)	3.5 (4)
陰部そう痒症	0 (0)	0 (0)	3.5 (4)	3.5 (4)
悪心	1.7 (1)	0 (0)	2.6 (3)	1.7 (2)
関節痛	1.7 (1)	0 (0)	2.6 (3)	0.9 (1)
便秘	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	2.6 (3)
筋痙縮	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	0.9 (1)
湿疹	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)
細菌尿	3.3 (2)	3.3 (2)	1.7 (2)	1.7 (2)
口腔咽頭痛	3.3 (2)	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)
下痢	6.7 (4)	1.7 (1)	0.9 (1)	0 (0)
背部痛	6.7 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
膀胱炎	5.0 (3)	3.3 (2)	0 (0)	0 (0)
腹痛	3.3 (2)	1.7 (1)	0 (0)	0 (0)
高血圧	3.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.19.0

表 9 いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(CL-6002 試験 (全治療期: 投与 52 週): 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ/本剤群 ^{a)} (54 例)		本剤継続群 (115 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (54)	94.4 (51)	100 (115)	100 (115)
低血糖	96.3 (52)	92.6 (50)	100 (115)	100 (115)
鼻咽頭炎	29.6 (16)	1.9 (1)	42.6 (49)	0 (0)
血中ケトン体増加	7.4 (4)	7.4 (4)	12.2 (14)	11.3 (13)
頭痛	7.4 (4)	0 (0)	7.0 (8)	3.5 (4)
高血糖	5.6 (3)	0 (0)	8.7 (10)	0 (0)
口渇	1.9 (1)	1.9 (1)	5.2 (6)	5.2 (6)
体重減少	5.6 (3)	3.7 (2)	8.7 (10)	8.7 (10)
頻尿	3.7 (2)	3.7 (2)	4.3 (5)	4.3 (5)
ケトーシス	3.7 (2)	3.7 (2)	3.5 (4)	3.5 (4)
陰部そう痒症	1.9 (1)	1.9 (1)	4.3 (5)	4.3 (5)
悪心	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	1.7 (2)
関節痛	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)
便秘	0 (0)	0 (0)	5.2 (6)	5.2 (6)
筋痙縮	3.7 (2)	1.9 (1)	3.5 (4)	0.9 (1)
湿疹	1.9 (1)	0 (0)	5.2 (6)	1.7 (2)
細菌尿	0 (0)	0 (0)	3.5 (4)	3.5 (4)
口腔咽頭痛	0 (0)	0 (0)	3.5 (4)	0.9 (1)
膀胱炎	13.0 (7)	13.0 (7)	2.6 (3)	1.7 (2)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	3.5 (4)	0.9 (1)
感覚鈍麻	1.9 (1)	0 (0)	3.5 (4)	2.6 (3)
倦怠感	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	0.9 (1)
筋骨格痛	1.9 (1)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)
筋肉痛	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)
上気道の炎症	1.9 (1)	0 (0)	4.3 (5)	0.9 (1)
歯周炎	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	0.9 (1)

表9 いずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(CL-6002 試験 (全治療期: 投与 52 週): 安全性解析対象集団) (続き)

咽頭炎	3.7 (2)	0 (0)	2.6 (3)	0 (0)
発熱	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	1.7 (2)
胃腸炎	3.7 (2)	0 (0)	6.1 (7)	0 (0)
インフルエンザ	1.9 (1)	0 (0)	6.1 (7)	0.9 (1)
血中クレアチンホス	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)	0.9 (1)
齲歯	1.9 (1)	0 (0)	4.3 (5)	2.6 (3)
ケトン尿	3.7 (2)	3.7 (2)	0.9 (1)	0.9 (1)
下痢	3.7 (2)	1.9 (1)	1.7 (2)	0.9 (1)
月経困難症	3.7 (2)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
扁桃炎	3.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.19.0

a) 本剤投与開始後に発現した事象

死亡例は認められなかった。重篤な事象は、二重盲検期 (投与 24 週) において、プラセボ群 2 例 (低血糖、腹部膿瘍) 認められ、このうち 1 例 (低血糖) は副作用と判断された。非盲検期においては、プラセボ/本剤群 2 例 (頭位性回転性めまい、結腸癌/吻合不全)、本剤継続群 2 例 (感音性難聴、顔面麻痺) に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った事象は、二重盲検期 (投与 24 週) において、プラセボ群 3 例 (尿道炎、食物渴望、低血糖)、本剤群 1 例 (薬疹) に認められ、いずれも副作用と判断された。非盲検期においては、本剤継続群 2 例 (膣感染、血中ケトン体増加) に認められ、いずれも副作用と判断された。

低血糖関連事象⁷⁾の発現割合は、二重盲検期 (投与 24 週) において、プラセボ群 93.3% (56/60 例)、本剤群 98.3% (113/115 例) であり、副作用の発現割合はプラセボ群 85.0% (51/60 例)、本剤群 97.4% (112/115 例) であった。重大な低血糖⁸⁾は、プラセボ群 1 例に認められた低血糖のみであった。非盲検期における低血糖関連事象の発現割合は、プラセボ/本剤群 96.3% (52/54 例)、本剤継続群 100% (115/115 例) であり、副作用の発現割合はプラセボ/本剤群 92.6% (50/54 例)、本剤継続群 100% (115/115 例) であった。重大な低血糖は、プラセボ/本剤群 1 例及び本剤継続群 1 例 (ともに低血糖) に認められ、本剤継続群の 1 例は副作用と判断された。

全治療期 (投与 52 週) を通じて、バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下のように考える。インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者における本剤投与時の有効性について、国内第 III 相試験 (CL-6002 試験) におけるベースラインから二重盲検期終了時までの HbA1c 変化量の群間差 [95%信頼区間] (本剤群-プラセボ群) は -0.36 [-0.57, -0.14] % であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された (表 5)。また、ベースラインから二重盲検期終了時までのインスリン 1 日投与量の変化量の群間差 (調整済み平均 [95%信頼区間]) は、基礎インスリン量が -3.8 [-4.7, -2.8] 単位、ボーラスインスリン量が -3.7 [-5.1, -2.2] 単位、総インスリン量が -7.4 [-9.1, -5.6] 単位であり、いずれも本剤群ではプラセボ群と比較して低下する傾

⁷⁾ 治験担当医師により①~④を判定基準として特定された。①症候性低血糖: 低血糖症の典型的な症状があり、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合、②無症候性低血糖: 低血糖症の典型的な症状はないが、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合、③推定症候性低血糖: 血糖値は測定されていないが、血糖値の 70 mg/dL 以下への低下により生じたと推定できる低血糖症状を伴う場合、④相対的低血糖: 糖尿病患者の典型的な低血糖症状があると推定されるが、血糖値が 70 mg/dL 超の場合。

⁸⁾ 第三者の介助が必要な低血糖

向が認められた（表 6）。長期投与時の有効性については、本剤継続群におけるベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は $-0.33 \pm 0.72\%$ であり、52 週間にわたりベースライン時からの HbA1c の低下が認められている（表 7、図 1）。

以上の結果等を踏まえ、インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者において、本剤をインスリン療法に加えて投与したときの有効性は示されていると判断した。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験（CL-6002 試験）における有害事象の発現状況は表 10 のとおりであった。二重盲検期（投与 24 週）の有害事象の発現割合は、本剤群とプラセボ群とで同程度であったが、副作用の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。しかし、本剤群では重篤な事象は認められず、投与中止に至った事象もプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向は認められず、発現した事象の重症度もほとんどが軽度であった。非盲検期を含めた全治療期（投与 52 週）における本剤投与時の安全性については、重篤な事象や投与中止に至った事象が投与期間の延長に伴って大きく増加する傾向は認められず、プラセボ/本剤群及び本剤継続群において発現した事象はほとんどが軽度であった。2 例以上に認められた重症度が中等度の有害事象は本剤継続群での低血糖（5 例）、インフルエンザ、血中ケトン体増加（各 2 例）であり、このうちインフルエンザ及び血中ケトン体増加の各 1 例に認められた事象以外は、副作用と判断された。プラセボ/本剤群で認められた重度の事象は吻合不全 1 例であり、重篤な事象とされたが、治験薬との因果関係は否定されている。

表 10 CL-6002 試験における有害事象の発現状況（二重盲検期：投与 24 週、全治療期：投与 52 週、安全性解析対象集団）

事象名	投与 24 週		投与 52 週		
	プラセボ群 (60 例)	本剤群 (115 例)	プラセボ/本剤群 ^{a)} (54 例)	本剤継続群 (115 例)	
すべての有害事象	98.3 (59)	99.1 (114)	100 (54)	100 (115)	
すべての副作用	86.7 (52)	98.3 (113)	94.4 (51)	100 (115)	
重篤な事象	3.3 (2)	0 (0)	3.7 (2)	1.7 (2)	
重篤な副作用	1.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
投与中止に至った事象	5.0 (3)	0.9 (1)	0 (0)	2.6 (3)	
投与中止に至った副作用	5.0 (3)	0.9 (1)	0 (0)	2.6 (3)	
重症度	軽度	86.7 (52)	88.7 (102)	92.6 (50)	78.3 (90)
	中等度	10.0 (6)	10.4 (12)	5.6 (3)	21.7 (25)
	重度	1.7 (1)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

a) 本剤投与開始後に発現した事象

CL-6002 試験において、本剤の医薬品リスク管理計画（案）等に基づいた注目すべき事象の発現状況は表 11 のとおりであり、二重盲検期（投与 24 週）における発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた事象は、低血糖、ケトン体増加、性器感染症、頻尿又は多尿、体重減少の関連事象、皮膚および皮下組織障害であった。以下に当該各事象について検討した。

表 11 注目すべき事象の発現状況 (CL-6002 試験：安全性解析対象集団)

事象名	投与 24 週		投与 52 週	
	プラセボ群 (60 例)	本剤群 (115 例)	プラセボ/本剤群 ¹⁾ (54 例)	本剤継続群 (115 例)
低血糖関連事象 ^{a)}	93.3 (56)	98.3 (113)	96.3 (52)	100 (115)
ケトン体増加関連事象 ^{b)}	3.3 (2)	13.0 (15)	13.0 (7)	17.4 (20)
尿路感染症関連事象 ^{c)}	10.0 (6)	3.5 (4)	13.0 (7)	7.8 (9)
性器感染関連事象 ^{d)}	0 (0)	5.2 (6)	3.7 (2)	7.8 (9)
頻尿又は多尿関連事象 ^{e)}	3.3 (2)	6.1 (7)	5.6 (3)	7.0 (8)
体液量減少関連事象 ^{f)}	5.0 (3)	6.1 (7)	3.7 (2)	7.0 (8)
体重減少関連事象 ^{g)}	0 (0)	4.3 (5)	5.6 (3)	8.7 (10)
腎障害 ^{h)}	1.7 (1)	1.7 (2)	0 (0)	1.7 (2)
骨折 ⁱ⁾	0 (0)	0 (0)	1.9 (1)	1.7 (2)
悪性腫瘍 ^{j)}	0 (0)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
心血管系疾患 ^{k)}	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	3.5 (4)
皮膚および皮下組織障害 ^{l)}	3.3 (2)	7.8 (9)	11.1 (6)	12.2 (14)

発現割合% (発現例数)

a) 本審査報告書の脚注 7 に基づき収集された事象、b) 申請者が選択した PT の血中ケトン体増加、ケトン尿、ケトーシス、尿中ケトン体陽性に該当する事象、c) 申請者が選択した PT の無症候性細菌尿、細菌尿、膀胱炎、尿道炎に該当する事象、d) 申請者が選択した PT の性器カンジダ症、陰部そう痒症、膣感染、外陰部膣カンジダ症、外陰膣そう痒症に該当する事象、e) 申請者が選択した PT の頻尿、多尿、尿量増加に該当する事象、f) 申請者が選択した PT の血圧低下、脱水、低血圧、失神、口渇に該当する事象、g) PT の体重減少に該当する事象、h) 高位グループ用語 (HLGT) の腎障害 (腎症を除く)、腎症に該当する事象、i) 発現した事象の中から申請者が各カテゴリに該当する PT に基づき収集された。j) SMQ の中枢神経系出血および脳血管性疾患 (広域)、心筋梗塞 (広域) に該当する事象、k) SOC の皮膚および皮下組織障害に該当する事象、l) 本剤投与開始後に発現した事象

低血糖関連事象の発現割合は、二重盲検期 (投与 24 週) ではプラセボ群と比較して本剤群でやや高い傾向が認められたが、本剤群では重篤な事象や投与中止に至った事象は認められず、重症度もほとんどが軽度であり、重度の事象は認められなかった。非盲検期を含めた全治療期 (投与 52 週) における本剤投与時の発現状況についても同様の傾向であり、重篤な事象や投与中止に至った事象は認められなかった (低血糖関連事象の発現状況の詳細については「7.R.2.1 低血糖について」の項を参照)。ケトン体増加関連事象は、二重盲検期 (投与 24 週) ではプラセボ群 2 例 (血中ケトン体増加、ケトーシス、各 1 例)、本剤群 15 例 (血中ケトン体増加 11 例、ケトーシス 4 例) に認められ、本剤群の 1 例 (血中ケトン体増加) を除くすべての事象が副作用と判断された。非盲検期の本剤継続群では血中ケトン体増加 4 例、ケトン尿/ケトン尿、尿中ケトン体陽性、ケトーシスが各 1 例に認められ、ケトン尿 1 件を除くすべての事象が副作用と判断された。全治療期 (投与 52 週) を通して、投与中止に至った事象は非盲検期の本剤継続群の 1 例 (血中ケトン体増加) に認められ、当該事象の重症度は軽度であり、未処置で回復した。ケトン体増加関連事象において、重篤な事象は認められなかった (ケトン体に関する血液生化学検査値のデータを含めた安全性の詳細については「7.R.2.2 血中ケトン体増加について」の項を参照)。性器感染症関連事象は、二重盲検期 (投与 24 週) では本剤群 6 例 (陰部そう痒症 4 例、性器カンジダ症、外陰膣そう痒症、各 1 例) に認められ、非盲検期の本剤継続群では膣感染、陰部そう痒症、外陰部膣カンジダ症が各 1 例に認められ、本剤継続群の 1 例 (外陰部膣カンジダ症) を除くすべての事象が副作用と判断された。全治療期 (投与 52 週) を通して、投与中止に至った事象は非盲検期の本剤継続群の 1 例 (膣感染) に認められ、当該事象の重症度は軽度であり、薬物治療を行い、その後回復した。性器感染症関連事象で重篤な事象は認められず、いずれの事象も重症度は軽度であった。頻尿又は多尿関連事象は、二重盲検期 (投与 24 週) ではプラセボ群 2 例 (頻尿 2 例)、本剤群 7 例 (頻尿 4 例、尿量増加 2 例、多尿 1 例) に認められ、非盲検期の本剤継続群では頻尿が 1 例に認められ、いずれも副作用と判断されたが、全治療期 (投与 52 週) を通していずれの投与群においても重篤な事象や投与中止に至った事象は認められず、発現したいずれの事象も重症度は軽度であった。体重減少関連事象は、二重盲検期 (投与 24 週) では本剤群 5 例 (体重減少 5 例) に認められ、非盲検期の本剤継続群では体重減少 5 例が認められ、い

いずれも副作用と判断された。全治療期（投与 52 週）を通していずれの投与群においても重篤な事象や投与中止に至った事象は認められず、発現した事象の重症度は非盲検期で発現した本剤継続群の中等度 1 例を除いてすべて軽度であった。皮膚および皮下組織障害は、二重盲検期（投与 24 週）では、プラセボ群 2 例（嵌入爪、発疹、各 1 例）、本剤群 9 例（湿疹 3 例、皮膚炎、薬疹、白斑、蕁麻疹、汗疹、皮膚亀裂、各 1 例）に認められ、このうちプラセボ群の発疹、本剤群の皮膚炎、薬疹、蕁麻疹は副作用と判断された。非盲検期の本剤継続群では 6 例（接触性皮膚炎/湿疹、皮膚乾燥/発疹、湿疹、湿疹/蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、そう痒症、各 1 例）に認められ、このうち、接触性皮膚炎/湿疹、湿疹/蕁麻疹、そう痒症の各 1 例は副作用と判断された。全治療期（投与 52 週）を通して、投与中止に至った事象は二重盲検期（投与 24 週）の本剤群で 1 例（薬疹）に認められ、重症度は中等度であり、薬物治療を行い、その後回復した。皮膚および皮下組織障害において、重篤な事象は認められなかった。

CL-6002 試験の本剤継続群における発現時期別の注目すべき事象の発現状況は表 12 のとおりであり、多くは本剤投与 12 週までにおいて発現割合が高い傾向が認められており、投与期間の延長に伴い注目すべき事象の発現割合が大きく増加することはなかった。

表 12 本剤継続群における発現時期別の注目すべき事象^{a)}の発現状況（CL-6002 試験：安全性解析対象集団）

事象名	0～12 週 (115 例)	12～24 週 (114 例)	24～36 週 (113 例)	36～48 週 (112 例)	48 週以降 (110 例)
すべての有害事象	97.4 (112)	97.4 (111)	92.9 (105)	84.8 (95)	90.0 (99)
低血糖関連事象	97.4 (112)	93.9 (107)	87.6 (99)	79.5 (89)	84.5 (93)
ケトン体増加関連事象	11.3 (13)	2.6 (3)	1.8 (2)	3.6 (4)	1.8 (2)
尿路感染症関連事象	1.7 (2)	1.8 (2)	0 (0)	3.6 (4)	1.8 (2)
性器感染症関連事象	3.5 (4)	1.8 (2)	1.8 (2)	0 (0)	0.9 (1)
頻尿又は多尿関連事象	6.1 (7)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)
体液量減少関連事象	6.1 (7)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)
体重減少関連事象	3.5 (4)	0.9 (1)	2.7 (3)	1.8 (2)	0.9 (1)
腎障害	1.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
骨折	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0.9 (1)	0 (0)
悪性腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心血管系疾患	0 (0)	0.9 (1)	0.9 (1)	0.9 (1)	0.9 (1)
皮膚および皮下組織障害	1.7 (2)	6.1 (7)	5.3 (6)	0.9 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

a) 表 11 の脚注 a)～k)と同様

インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者における本剤投与時の安全性について、インスリン療法の実施の有無等の被験者背景や試験デザイン、注目すべき事象の収集方法の相違等の観点から厳密な比較は困難であるが、本剤の初回承認時に提出した 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合データ⁹⁾の有害事象の発現状況（表 13）と CL-6002 試験の有害事象の発現状況（表 10、表 11）を比較検討した。CL-6002 試験におけるすべての有害事象の発現割合は、2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合データと比較して高い傾向が認められたが、CL-6002 試験ではプラセボ群においても本剤群と同様に有害事象の発現割合が高かった。重篤な事象及び投与中止に至った事象の発現割合は、CL-6002 試験において高くなる傾向は認められなかった。注目すべき事象について、CL-6002 試験では特に低血糖関連事象とケトン体増加関連事象の発現割合が高い傾向が認められた。低血糖関連事象の発現割合が

⁹⁾ 二重盲検の各試験は、国内第 II 相用量設定試験（CL-0103 試験）、国内第 III 相単独投与試験（CL-0105 試験）、メトホルミン併用試験（CL-0106 試験）、ピオグリタゾン併用試験（CL-0107 試験）、スルホニルウレア併用試験（CL-0109 試験）、腎機能低下患者試験（CL-0072 試験）の 6 試験を併合して解析したデータからなる。投与 52 週の各試験は、国内単独長期投与試験（CL-0121 試験）、メトホルミン併用試験（CL-0106 試験）、ピオグリタゾン併用試験（CL-0107 試験）、スルホニルウレア併用試験（CL-0109 試験）、 α -GI 併用試験（CL-0108 試験）、DPP-4 阻害剤併用試験（CL-0110 試験）、ナテグリニド併用試験（CL-0111 試験）、腎機能低下患者試験（CL-0072 試験）の 8 試験のうち、本剤が 52 週間投与された被験者のデータを併合して解析したデータからなる。なお、いずれの併合解析においても、MedDRA/J ver.15.0 を用いて有害事象の用語が読み替えて収集され、心血管系疾患については、SMQ (MedDRA/J ver.15.0) を参照し、該当する MedDRA の PT が選択されて収集された。

CL-6002 試験で高かった原因としては、CL-6002 試験ではすべての被験者においてインスリン療法が実施され、2 型糖尿病患者を対象とした併合データの各試験ではインスリン療法を実施している被験者は含まれていないことから、インスリン療法下における低血糖の発現が原因と考えられ、実際に CL-6002 試験ではプラセボ群においても低血糖関連事象の発現割合が高かった。また、CL-6002 試験におけるすべての有害事象の発現割合が高かった原因は、低血糖関連事象の発現が多いことに起因していた。ケトン体増加関連事象について、2 型糖尿病患者を対象とした二重盲検の各試験の併合データの尿中ケトン体陽性の発現割合は、プラセボ群と本剤群で同程度であったが、CL-6002 試験ではケトン体増加関連事象の発現割合は、本剤群で高い傾向が認められた。また、2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験 (CL-0122 試験) において、ケトン体に関する血液生化学検査値である血清総ケトン体、アセト酢酸及び 3-ヒドロキシ酪酸の各平均値は、ベースラインで 98.66、31.11 及び 67.64 $\mu\text{mol/L}$ 、投与最終時点で 159.52、45.82、及び 113.71 $\mu\text{mol/L}$ であり、投与期間中の血清総ケトン体の最大値は 1040.0 $\mu\text{mol/L}$ であったが、CL-6002 試験ではこれらの血液生化学検査値が本剤投与後に高い傾向が認められた(「7.R.2.2 血中ケトン体増加について」の項を参照)。しかしながら、CL-6002 試験では本剤の投与において、ケトン体増加関連事象では重篤な事象は認められず、糖尿病性ケトアシドーシスの発現も認められなかった。

表 13 有害事象及び注目すべき事象の発現状況 (2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合データ^{a),b)}: 安全性解析対象集団)

事象名	投与 24 週 ^{a)}		投与 52 週 ^{b)}
	プラセボ群 (368 例)	本剤群 (628 例)	本剤群 ^{c)} (1017 例)
すべての有害事象	67.9 (250)	72.9 (458)	86.1 (876)
すべての副作用	16.8 (62)	25.3 (159)	38.0 (386)
重篤な事象	3.5 (13)	2.5 (16)	7.2 (73)
重篤な副作用	0.8 (3)	0.2 (1)	1.2 (12)
投与中止に至った事象	11.4 (42)	4.6 (29)	8.6 (87)
投与中止に至った副作用	2.2 (8)	1.9 (12)	3.9 (40)
重症度	軽度	62.0 (228)	67.8 (426)
	中等度	5.2 (19)	4.9 (31)
	重度	0.8 (3)	0.2 (1)
低血糖関連事象 ^{d)}	0.8 (3)	1.0 (6)	2.4 (24)
ケトン体増加関連事象 ^{e)}	0.3 (1)	0.2 (1)	0.4 (4)
尿路感染症関連事象 ^{f)}	2.7 (10)	1.8 (11)	3.2 (33)
性器感染症関連事象 ^{g)}	0.8 (3)	2.1 (13)	2.5 (25)
頻尿又は多尿関連事象 ^{h)}	2.4 (9)	8.4 (53)	13.5 (137)
体液量減少関連事象 ⁱ⁾	1.6 (6)	4.6 (29)	7.6 (77)
体重減少関連事象 ^{j)}	0.5 (2)	1.1 (7)	3.8 (39)
腎障害 ^{j)}	0 (0)	0.3 (2)	1.3 (13)
骨折 ^{k)}	0.8 (3)	0.5 (3)	1.6 (16)
悪性腫瘍 ^{l)}	0.3 (1)	0.5 (3)	1.5 (15)
心血管系疾患 ^{j)}	2.7 (10)	1.1 (7)	2.3 (23)
皮膚および皮下組織障害 ^{j)}	6.3 (23)	9.1 (57)	13.9 (141)

発現割合% (発現例数)、a) 本審査報告書の脚注 9 の二重盲検の各試験の併合データ。b) 本審査報告書の脚注 9 の投与 52 週の各試験の併合データ。c) b) の CL-0121 試験、CL-0108 試験、CL-0110 試験及び CL-0111 試験においては本剤投与 20 週時以降 100 mg/日への増量も含み、CL-0106 試験、CL-0107 試験、CL-0109 試験及び CL-0072 試験においては非盲検期である本剤投与 24 週時以降 100 mg/日への増量も含む。d) 治験担当医師による判定で低血糖関連事象が収集された。e) 申請者が選択した PT の尿中ケトン体陽性に該当する事象が収集された。f) 治験担当医師による判定で尿路感染症関連事象が収集された。g) 治験担当医師による判定で性器感染症関連事象が収集された。CL-0103 試験のみ申請者が選択した PT の陰部そう痒症、膣カンジダ症、細菌性膣炎に該当する事象。h) 申請者が選択した PT の夜間頻尿、頻尿、多尿、尿量増加に該当する事象。i) 申請者が選択した PT の血圧低下、血中尿素増加、脱水、低血圧、起立性低血圧*、失神寸前の状態、失神、口渇、尿量減少に該当する事象。j) 体重減少関連事象、腎障害、心血管系疾患、皮膚および皮下組織障害は、それぞれ表 11 の脚注 g)、h)、j)、k) に基づき収集された。k) 申請者が選択した PT の鎖骨骨折、顔面骨骨折、大腿骨頸部骨折、腓骨骨折、足骨折、手骨折、上腕骨骨折、多発骨折、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、脛骨骨折に該当する事象。l) 申請者が選択した PT の胆管癌、ポリープ、結腸癌、胃癌、胃癌第 0 期、肝の悪性新生物、食道癌、子宮癌、小腸癌、転移性肝癌、大腸癌、前立腺癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌に該当する事象。

* 新薬承認情報提供時に修正
(修正前: 起立性低血圧)

以上より、CL-6002 試験成績から臨床的に大きな問題となる可能性がある新規の事象の発現はなく、2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合データと比較した結果から、特に CL-6002 試験では低血糖やケトン体増加関連事象の発現割合が高かったが、本剤の投与において重篤な事象の発現はなく、新たな注意喚起が必要となるリスクは認められなかったと考えることから、既承認効能・効果である 2 型糖尿病と同様の注意喚起を行うことで、安全性に関する適切な管理が可能と考える。

機構は、以下のように考える。インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者における本剤投与時の安全性について、国内臨床試験における安全性データを踏まえると、後述する事象に関する適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、許容可能である。なお、CL-6002 試験の有害事象の発現状況や 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合データと比較した結果から、本剤の投与によって発現割合が特に高かった低血糖関連事象及びケトン体増加関連事象について、以下のように更に検討を行った。

7.R.2.1 低血糖について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験（CL-6002 試験）における低血糖関連事象の発現状況は表 14 のとおりであった。二重盲検期（投与 24 週）において本剤群ではプラセボ群と比較して、症候性、無症候性及び推定症候性低血糖の単位時間あたりの発現件数が多かった。重大な低血糖⁸⁾を発現した被験者は、二重盲検期（投与 24 週）ではプラセボ群に 1 例、非盲検期を含めた全治療期（投与 52 週）では本剤投与開始後にプラセボ/本剤群に 1 例、本剤継続群に 1 例認められ、このうちプラセボ/本剤群の 1 例は本剤最終投与後 7 日目に認められたことから治験薬との因果関係は否定された。

表 14 CL-6002 試験における低血糖関連事象の発現状況（二重盲検期：投与 24 週、全治療期：投与 52 週；安全性解析対象集団）

事象名	投与 24 週		投与 52 週		
	プラセボ群 (60 例)	本剤群 (115 例)	プラセボ/本剤群 ^{a)} (54 例)	本剤継続群 (115 例)	
有害事象	93.3 (56) 1399 [52.2]	98.3 (113) 3412 [64.3]	96.3 (52) 1897 [56.0]	100 (115) 6303 [51.5]	
副作用	85.0 (51) 1170 [43.7]	97.4 (112) 3335 [62.8]	92.6 (50) 1614 [47.7]	100 (115) 5770 [47.2]	
重篤な事象	1.7 (1) 1 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	
投与中止に至った事象	1.7 (1) 1 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]	
種類別の有害事象	症候性低血糖 ^{b)}	80.0 (48) 742 [27.7]	89.6 (103) 1648 [31.0]	88.9 (48) 1060 [31.3]	92.2 (106) 3065 [25.1]
	症候性低血糖 ^{b)} かつ血糖値 50 mg/dL 以下	61.7 (37) 205 [7.7]	65.2 (75) 470 [8.9]	68.5 (37) 237 [7.0]	70.4 (81) 811 [6.6]
	無症候性低血糖 ^{b)}	85.0 (51) 599 [22.4]	84.3 (97) 1676 [31.6]	83.3 (45) 751 [22.2]	89.6 (103) 3093 [25.3]
	無症候性低血糖 ^{b)} かつ血糖値 50 mg/dL 以下	30.0 (18) 59 [2.2]	43.5 (50) 218 [4.1]	25.9 (14) 57 [1.7]	47.8 (55) 396 [3.2]
	推定症候性低血糖 ^{b)}	3.3 (2) 4 [0.1]	9.6 (11) 49 [0.9]	9.3 (5) 21 [0.6]	9.6 (11) 59 [0.5]
	相対的低血糖 ^{b)}	13.3 (8) 54 [2.0]	14.8 (17) 39 [0.7]	11.1 (6) 65 [1.9]	20.9 (24) 86 [0.7]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数 [単位時間あたりの発現件数（件/年）]

a) 本剤投与開始後に発現した事象

b) 症候性低血糖：低血糖症の典型的な症状があり、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合、無症候性低血糖：低血糖症の典型的な症状はないが、血糖値が 70 mg/dL 以下の場合、推定症候性低血糖：血糖値は測定されていないが、血糖値の 70 mg/dL 以下への低下により生じたと推定できる低血糖症状を伴う場合、相対的低血糖：糖尿病患者の典型的な低血糖症状があると推定されるが、血糖値が 70 mg/dL 超の場合。

以上より、低血糖の発現について、1型糖尿病患者では正常に近い血糖コントロールを目指すためのインスリン療法において低血糖が高頻度で発現するため注意を要するが、インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者における本剤の投与において、血糖降下作用を示しても重篤な低血糖の発現リスクが高くなる傾向は認められないことから、臨床的に大きな懸念はないと考えられた。

7.R.2.2 血中ケトン体増加について

申請者は、以下のように説明している。国内第III相試験（CL-6002試験）におけるケトン体に関する臨床検査値（血清総ケトン体、アセト酢酸及び3-ヒドロキシ酪酸）のベースラインからの変化量は表15のとおりであり、二重盲検期（投与24週）の本剤群ではプラセボ群と比較して、ベースラインからの血清総ケトン体、アセト酢酸及び3-ヒドロキシ酪酸の変化量が増加する傾向が認められた。血清総ケトン体、アセト酢酸及び3-ヒドロキシ酪酸が基準値上限以下から、それを超える高値に上昇した被験者の割合は、プラセボ群で31.0%（9/29例）、15.6%（7/45例）及び27.6%（8/29例）、本剤群で57.9%（33/57例）、44.2%（38/86例）及び59.3%（32/54例）であり、本剤群での割合が高く、本剤を52週間投与した本剤継続群では投与24週の本剤群よりもさらにその割合が増加する傾向が認められた（本剤継続群：それぞれ64.9%（37/57例）、54.7%（47/86例）及び66.7%（36/54例））。本剤継続群におけるこれら3つの臨床検査値の各平均値のベースラインからの増加は、全治療期（投与52週）を通して一定の範囲内で推移したが（ベースラインの平均値に対する比：それぞれ約1.80～2.53倍、1.77～2.35倍及び1.82～2.60倍）、後観察時にはほぼ回復する傾向が認められた（ベースラインの平均値に対する比：それぞれ約1.23倍、1.21及び1.24倍）。また、本剤継続群では糖尿病性ケトアシドーシスの検査所見の1つである血清総ケトン体が3000 µmol/L以上の値が投与4週～20週にかけて各時点1～2例、投与44週と48週時で各1例に認められたが、個々の被験者の中止基準の1つである血清総ケトン体が5000 µmol/L以上を示した被験者や糖尿病性ケトアシドーシスを発現した被験者は認められなかった。

表15 CL-6002試験におけるケトン体に関する臨床検査値の変化量
（二重盲検期：投与24週、全治療期：投与52週；安全性解析対象集団）

		投与24週		投与52週	
		プラセボ群 (60例)	本剤群 (115例)	プラセボ/本剤群 ^{a)} (54例)	本剤継続群 (115例)
総ケトン体	ベースライン時	186.48±185.34	200.78±212.32	158.45±139.02 ^{c)}	200.78±212.32
	投与期終了時	166.50±147.72 ^{b)}	383.24±346.20	405.00±481.83	447.89±433.50
	ベースラインから投与期終了時までの変化量	-21.96±163.32 ^{b)}	182.47±336.70	251.38±467.00 ^{c)}	247.11±416.59
アセト酢酸	ベースライン時	56.89±50.72	56.26±52.14	49.78±36.15 ^{c)}	56.26±52.14
	投与期終了時	52.91±39.90 ^{b)}	101.08±81.27	114.22±134.34	113.27±100.81
	ベースラインから投与期終了時までの変化量	-4.36±46.75 ^{b)}	44.81±80.40	65.68±131.08 ^{c)}	57.01±99.34
3-ヒドロキシ酪酸	ベースライン時	129.59±136.19	144.57±162.54	108.64±104.32 ^{c)}	144.57±162.54
	投与期終了時	113.54±109.35 ^{b)}	282.17±268.21	290.70±349.34	334.52±345.30
	ベースラインから投与期終了時までの変化量	-17.64±118.66 ^{b)}	137.60±259.57	185.64±338.07 ^{c)}	189.95±329.10

単位：µmol/L、平均値±標準偏差

基準値：総ケトン体 26.0～122 µmol/L、アセト酢酸 13.0～69.0 µmol/L、3-ヒドロキシ酪酸 76.0 µmol/L 以下

a) ベースライン時は本剤投与開始前の投与24週時、b) 59例、c) 53例

以上より、インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者における本剤の投与では、インスリン用量の減量調整や本剤の尿中グルコース排泄促進作用に伴う脂肪酸代謝の亢進によって、血糖コントロールが良好であっても臨床的に問題とならない範囲でケトン体が増加することが考えられたが、国内臨床試験ではケトアシドーシスの発現は認められなかった。なお、ケトン体の上昇はケトアシ

ドーシスの発現に至る可能性があることから適切な注意喚起が必要と考えるが、ケトアシドーシスに関しては本剤の現行の添付文書の使用上の注意等で既に注意喚起がなされており、新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者における本剤投与時の低血糖及び血中ケトン体増加について、以下のように考える。国内臨床試験成績より、本剤の投与によって低血糖関連事象の単位時間あたりの発現件数の増加、ケトン体増加関連事象の発現割合の増加、血中ケトン体が増加する傾向等が認められている。ただし、低血糖について、本剤投与時に重篤・投与中止に至った低血糖は認められておらず、重大な低血糖の発現も極めて限られている。また、同様に血中ケトン体増加についても、ケトアシドーシス等の重篤な事象の発現は認められていない。以上の状況、及び「7.R.1 有効性について」の項で示した認められているベネフィットを踏まえると、インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者に対して本剤投与は許容可能と考えるが、インスリン療法に本剤を併用する際にはインスリン投与量を適切に調節する必要がある等、低血糖やケトアシドーシスの発現に対する更なる注意喚起が必要と考える。以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 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。1型糖尿病は糖尿病患者全体の約6%を占めるとされ（糖尿病2015; 58: 426-36）、膵β細胞の破壊により絶対的インスリン欠乏に至る。1型糖尿病患者では、基本治療としてインスリン療法が行われているが、体重増加に注意を要することやインスリン投与量の増加に伴って低血糖の発現リスクが高くなる可能性があり、インスリン投与量を適切量まで増量できない患者も存在する。また、2型糖尿病患者と比較して1型糖尿病患者に投与可能な経口血糖降下薬は限られており、糖尿病の食後過血糖改善の適応を有するα-GIについては臨床使用が可能であるが、HbA1cの改善効果は他の血糖降下薬と比べて小さく、毎食直前投与が必要なことによる服薬アドヒアランスの課題、下痢等の消化器症状等の副作用がある。SGLT2阻害薬である本剤は、インスリン非依存的に血糖降下作用を発現するため、1型糖尿病患者におけるインスリン療法に加えて本剤を投与することで、重篤な低血糖の発現リスクに大きな影響を与えずに、相加的な血糖降下作用が得られることから、血糖管理への寄与が期待される。さらに、本剤は体重減少作用が期待できること、α-GIで認められる消化器症状（下痢等）の発現リスクが低いこと、1日1回経口投与であることによる利便性及び服薬アドヒアランス向上が期待される。以上より、本剤は、インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者に対する新たな併用薬となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者において本剤を併用投与することによって、血糖管理への寄与が期待できるとする申請者の説明は理解でき、臨床試験において、その有効性及び安全性が確認されている（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）。したがって、インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者において、本剤は、インスリン療法に追加投与する治療の選択肢の一つとなり得ると考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、以下のように考える。インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者にお

いて、本剤を併用投与することによる有効性が示されており（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えることから（「7.R.2 安全性について」の項を参照）、本剤の適応疾患に1型糖尿病を追加することは可能である。ただし、本剤の臨床試験における対象患者や本剤の臨床的位置付けも踏まえると（「7.R.3 本剤の臨床的位置付けについて」の項を参照）、本剤の投与対象はインスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者であること、本剤はインスリン療法と併用して使用される薬剤であることに留意する必要があるとあり、その旨を、効能・効果やそれに関連する使用上の注意に記載する必要があると考えるが、以上について、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。1型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（CL-6001 試験）と本剤の初回承認時に提出した2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（CL-0070 試験³⁾における薬物動態及び薬力学的作用のデータを比較検討した結果、本剤50又は100mgを1型糖尿病患者に投与したときの薬物動態及び薬力学的作用は、2型糖尿病患者と比較して大きな違いは認められなかったことから、国内第III相試験（CL-6002 試験）の用法・用量は、2型糖尿病患者における承認用法・用量を踏まえて、開始用量を1日1回50mgとし、効果不十分な場合には100mgまで増量できる設定とした（「6.R.1 国内第III相試験の用法・用量の設定根拠について」の項を参照）。

CL-6002 試験において、本剤を1日1回50mgの用法・用量で24週間投与したとき、ベースラインから二重盲検期終了時までのHbA1c変化量の群間差[95%信頼区間]（本剤群－プラセボ群）は-0.36[-0.57, -0.14] %であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され（表5）、安全性に大きな問題は認められなかった。増量時の有効性について、本剤1日1回50mgを投与し、投与28週時のHbA1cが8.0%以上で投与32週時に本剤100mgに増量した被験者における増量前（投与32週時）から投与52週時までのHbA1c、空腹時血糖値及び体重の変化量は、0.02%、-6.6 mg/dL及び-0.23 kgであった。HbA1cの変化量は増量前とほぼ同様であったが、増量前（投与32週時）から増量後12週（投与44週時）及び20週（投与52週時）までのHbA1cの変化量が0.3%以上低下した被験者の割合は37.2%（16/43例）及び28.6%（12/42例）、0.5%以上低下した被験者の割合は11.6%（5/43例）及び19.0%（8/42例）であったことも踏まえると、50mg/日で効果不十分な場合に100mg/日へ増量することは有用であると考えられた。増量時の安全性について、プラセボ/本剤群及び本剤継続群における増量前（本剤50mg時）と増量後（本剤100mg投与時）の有害事象の発現状況は表16のとおりであり、増量後に発現頻度が明らかに高くなった事象は認められず、安全性に大きな問題は認められなかった。

表 16 本剤増量前後の有害事象の発現状況 (CL-6002 試験：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ/本剤群 ^{a)} (24 例)		本剤継続群 (44 例)	
	増量前 (3.8 人年)	増量後 (11.2 人年)	増量前 (27.3 人年)	増量後 (20.2 人年)
すべての有害事象	95.8 (23)	100 (24)	100 (44)	97.7 (43)
	228 [60.6]	575 [51.3]	1474 [54.0]	800 [39.7]
すべての副作用	83.3 (20)	91.7 (22)	100 (44)	90.9 (40)
	202 [53.7]	406 [36.3]	1370 [50.2]	596 [29.6]
重篤な事象	0 (0)	4.2 (1)	0 (0)	2.3 (1)
	0 [0]	2 [0.2]	0 [0]	1 [0.0]
投与中止に至った事象	0 (0)	0 (0)	2.3 (1)	2.3 (1)
	0 [0]	0 [0]	1 [0.0]	1 [0.0]
低血糖関連事象 ^{b)}	83.3 (20)	95.8 (23)	100 (44)	90.9 (40)
	204 [54.2]	520 [46.4]	1333 [48.8]	691 [34.3]
ケトン体増加関連事象 ^{b)}	0 (0)	8.3 (2)	18.2 (8)	4.5 (2)
	0 [0]	2 [0.2]	8 [0.3]	2 [0.1]

上段：発現割合% (発現例数)、下段：発現件数 [発現件数/人・年]

a) 本剤投与開始後に発現した事象

b) 表 11 の脚注 a)、b)と同様

CL-6002 試験において、100 mg/日への増量後に 50 mg/日への減量を必要とした症例が本剤継続群の 1 例のみに認められ、当該被験者における減量理由は、100 mg/日への増量後 (投与 36 週時) の院内検査における尿中ケトン体の結果が (2+) であったため (増量前：(+))、治験担当医師の判断により 50 mg/日に減量された。当該被験者の背景因子には特定の傾向は認められず、表 16 に示すように増量後の安全性には大きな問題は認められていないが、既承認用法・用量と同様に、増量する際には、経過を十分に観察しながら、慎重にその必要性を判断することが適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者における本剤の用法・用量について、薬物動態、有効性及び安全性が検討された臨床試験成績から、2 型糖尿病患者の用法・用量と同様に 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与とし、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg を 1 日 1 回まで増量可能とすることに大きな問題はない。ただし、本剤の臨床試験における対象患者や本剤の臨床的位置付けも踏まえると (「7.R.3 本剤の臨床的位置付けについて」の項を参照)、本剤は、1 型糖尿病患者に対するインスリン療法の代替療法ではなく、インスリン製剤に併用投与することに留意する必要がある、その旨を用法・用量やそれに関連する使用上の注意に記載する必要があると考えるが、以上について、専門協議で議論したい。

7.R.6 特別な背景を有する患者集団について

7.R.6.1 腎機能障害患者について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験 (CL-6002 試験) における腎機能障害の程度別 (ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) が正常：90 以上、軽度障害：60 以上 90 未満、中等度障害：30 以上 60 未満) の有害事象の発現状況は表 17 及び表 18 のとおりであった。CL-6002 試験の中等度腎機能障害患者の例数が限られていることから、厳密な比較は困難であるが、二重盲検期 (投与 24 週) におけるプラセボ群と本剤群の比較において、腎機能障害の程度に応じて有害事象の発現割合が大きく異なる傾向は認められず、全治療期 (投与 52 週) の本剤継続群の比較においても、腎機能障害の程度による明らかな影響は認められなかった。

表 17 腎機能障害の程度別の有害事象^{a)}の発現状況 (CL-6002 試験 (二重盲検期: 投与 24 週): 安全性解析対象集団)

事象名	正常		軽度障害		中等度障害	
	プラセボ群 (31 例)	本剤群 (64 例)	プラセボ群 (28 例)	本剤群 (48 例)	プラセボ群 (1 例)	本剤群 (3 例)
すべての有害事象	96.8 (30)	98.4 (63)	100 (28)	100 (48)	100 (1)	100 (3)
すべての副作用	87.1 (27)	96.9 (62)	85.7 (24)	100 (48)	100 (1)	100 (3)
重篤な事象	0 (0)	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	3.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った事象	3.2 (1)	1.6 (1)	7.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った副作用	3.2 (1)	1.6 (1)	7.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血糖関連事象	90.3 (28)	96.9 (62)	96.4 (27)	100 (48)	100 (1)	100 (3)
ケトン体増加関連事象	6.5 (2)	15.6 (10)	0 (0)	10.4 (5)	0 (0)	0 (0)
尿路感染症関連事象	9.7 (3)	6.3 (4)	7.1 (2)	0 (0)	100 (1)	0 (0)
性器感染症関連事象	0 (0)	4.7 (3)	0 (0)	6.3 (3)	0 (0)	0 (0)
頻尿又は多尿関連事象	3.2 (1)	6.3 (4)	3.6 (1)	6.3 (3)	0 (0)	0 (0)
体液量減少関連事象	3.2 (1)	6.3 (4)	7.1 (2)	6.3 (3)	0 (0)	0 (0)
体重減少関連事象	0 (0)	4.7 (3)	0 (0)	4.2 (2)	0 (0)	0 (0)
腎障害	0 (0)	1.6 (1)	3.6 (1)	2.1 (1)	0 (0)	0 (0)
骨折	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心血管系疾患	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	3.2 (1)	10.9 (7)	3.6 (1)	4.2 (2)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a) 注目すべき事象の定義は、表 11 の脚注 a)~k)と同様

表 18 腎機能障害の程度別の有害事象^{a)}の発現状況 (CL-6002 試験 (全治療期: 投与 52 週): 安全性解析対象集団)

事象名	正常		軽度障害		中等度障害	
	プラセボ/本剤群 ^{b)} (21 例)	本剤継続群 (64 例)	プラセボ/本剤群 ^{b)} (31 例)	本剤継続群 (48 例)	プラセボ/本剤群 ^{b)} (1 例)	本剤継続群 (3 例)
すべての有害事象	100 (21)	100 (64)	100 (31)	100 (48)	100 (1)	100 (3)
すべての副作用	90.5 (19)	100 (64)	96.8 (30)	100 (48)	100 (1)	100 (3)
重篤な事象	0 (0)	0 (0)	6.5 (2)	4.2 (2)	0 (0)	0 (0)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った事象	0 (0)	3.1 (2)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った副作用	0 (0)	3.1 (2)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)	0 (0)
低血糖関連事象	95.2 (20)	100 (64)	96.8 (30)	100 (48)	100 (1)	100 (3)
ケトン体増加関連事象	14.3 (3)	20.3 (13)	12.9 (4)	14.6 (7)	0 (0)	0 (0)
尿路感染症関連事象	4.8 (1)	10.9 (7)	16.1 (5)	4.2 (2)	100 (1)	0 (0)
性器感染症関連事象	4.8 (1)	6.3 (4)	3.2 (1)	10.4 (5)	0 (0)	0 (0)
頻尿又は多尿関連事象	0 (0)	6.3 (4)	9.7 (3)	8.3 (4)	0 (0)	0 (0)
体液量減少関連事象	0 (0)	7.8 (5)	6.5 (2)	6.3 (3)	0 (0)	0 (0)
体重減少関連事象	9.5 (2)	7.8 (5)	3.2 (1)	10.4 (5)	0 (0)	0 (0)
腎障害	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)	0 (0)
骨折	4.8 (1)	1.6 (1)	0 (0)	2.1 (1)	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	0 (0)	0 (0)	3.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心血管系疾患	0 (0)	3.1 (2)	0 (0)	4.2 (2)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	15.6 (10)	16.1 (5)	8.3 (4)	100 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a) 注目すべき事象の定義は、表 11 の脚注 a)~k)と同様

b) 本剤投与開始後に発現した事象

以上より、CL-6002 試験における中等度における腎機能障害患者での検討例数が少なかったが、腎機能障害患者における本剤投与時の安全性に大きな問題は認められなかった。

機構は、CL-6002 試験において腎機能障害の程度別の部分集団で安全性のリスクが特に上昇する傾向は認められていないことを確認したが、中等度の腎機能障害患者における検討が限られていることや本剤の作用機序も踏まえて、腎機能障害患者への投与について既承認効能・効果と同様の注意喚起をする必要があると考える。

7.R.6.2 肝機能障害患者について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験（CL-6002 試験）における肝機能障害（SOC「肝胆道系障害」の合併症）の有無別の有害事象の発現状況は表 19 及び表 20 のとおりであった。CL-6002 試験において、肝機能障害なしの部分集団と比較すると肝機能障害ありの部分集団の例数が少なかつたが、二重盲検期（投与 24 週）におけるプラセボ群と本剤群の比較において、肝機能障害の有無によって有害事象の発現割合が大きく異なる傾向は認められず、全治療期（投与 52 週）の本剤継続群の比較においても同様の傾向であった。

表 19 肝機能障害の有無別の有害事象^{a)}の発現状況（CL-6002 試験（二重盲検期：投与 24 週）：安全性解析対象集団）

事象名	肝機能障害なし		肝機能障害あり	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
すべての有害事象	98.1 (51)	99.0 (96)	100 (8)	100 (18)
すべての副作用	86.5 (45)	97.9 (95)	87.5 (7)	100 (18)
重篤な事象	3.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な副作用	1.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った事象	5.8 (3)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った副作用	5.8 (3)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)
低血糖関連事象	92.3 (48)	97.9 (95)	100 (8)	100 (18)
ケトン体増加関連事象	3.8 (2)	12.4 (12)	0 (0)	16.7 (3)
尿路感染症関連事象	9.6 (5)	3.1 (3)	12.5 (1)	5.6 (1)
性器感染症関連事象	0 (0)	5.2 (5)	0 (0)	5.6 (1)
頻尿又は多尿関連事象	3.8 (2)	6.2 (6)	0 (0)	5.6 (1)
体液量減少関連事象	3.8 (2)	6.2 (6)	12.5 (1)	5.6 (1)
体重減少関連事象	0 (0)	5.2 (5)	0 (0)	0 (0)
腎障害	1.9 (1)	2.1 (2)	0 (0)	0 (0)
骨折	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心血管系疾患	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.6 (1)
皮膚および皮下組織障害	1.9 (1)	8.2 (8)	12.5 (1)	5.6 (1)

発現割合%（発現例数）

a) 注目すべき事象の定義は、表 11 の脚注 a)~k)と同様

表 20 肝機能障害の有無別の有害事象^{a)}の発現状況（CL-6002 試験（全治療期：投与 52 週）：安全性解析対象集団）

事象名	肝機能障害なし		肝機能障害あり	
	プラセボ/本剤群 ^{b)}	本剤継続群	プラセボ/本剤群 ^{b)}	本剤継続群
すべての有害事象	100 (47)	100 (97)	100 (7)	100 (18)
すべての副作用	95.7 (45)	100 (97)	85.7 (6)	100 (18)
重篤な事象	2.1 (1)	1.0 (1)	14.3 (1)	5.6 (1)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った事象	0 (0)	3.1 (3)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った副作用	0 (0)	3.1 (3)	0 (0)	0 (0)
低血糖関連事象	95.7 (45)	100 (97)	100 (7)	100 (18)
ケトン体増加関連事象	12.8 (6)	16.5 (16)	14.3 (1)	22.2 (4)
尿路感染症関連事象	12.8 (6)	8.2 (8)	14.3 (1)	5.6 (1)
性器感染症関連事象	4.3 (2)	8.2 (8)	0 (0)	5.6 (1)
頻尿又は多尿関連事象	6.4 (3)	7.2 (7)	0 (0)	5.6 (1)
体液量減少関連事象	4.3 (2)	7.2 (7)	0 (0)	5.6 (1)
体重減少関連事象	6.4 (3)	9.3 (9)	0 (0)	5.6 (1)
腎障害	0 (0)	2.1 (2)	0 (0)	0 (0)
骨折	0 (0)	2.1 (2)	14.3 (1)	0 (0)
悪性腫瘍	2.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心血管系疾患	0 (0)	3.1 (3)	0 (0)	5.6 (1)
皮膚および皮下組織障害	12.8 (6)	13.4 (13)	0 (0)	5.6 (1)

発現割合%（発現例数）

a) 注目すべき事象の定義は、表 11 の脚注 a)~k)と同様

b) 本剤投与開始後に発現した事象

以上より、CL-6002 試験において、肝機能障害患者における本剤投与時の安全性に大きな問題は認め

られなかった。

機構は、CL-6002 試験において肝機能障害の有無別で安全性のリスクが特に上昇する傾向は認められていないことを確認したが、肝機能障害ありの患者における検討が限られていることや本剤の薬物動態学的特徴も踏まえて、肝機能障害患者への投与について既承認効能・効果と同様の注意喚起をする必要があると考える。

7.R.6.3 高齢者について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験（CL-6002 試験）における年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現状況は表 21 及び表 22 のとおりであった。CL-6002 試験において、65 歳以上の例数が少なかったが、二重盲検期（投与 24 週）におけるプラセボ群と本剤群の比較において、65 歳未満と 65 歳以上の被験者で有害事象の発現割合が大きく異なる傾向は認められず、全治療期（投与 52 週）の本剤継続群における年齢別の比較においても同様の傾向であった。

表 21 年齢別の有害事象^{a)}の発現状況（CL-6002 試験（二重盲検期：投与 24 週）：安全性解析対象集団）

事象名	65 歳未満		65 歳以上	
	プラセボ群 (53 例)	本剤群 (96 例)	プラセボ群 (7 例)	本剤群 (19 例)
すべての有害事象	98.1 (52)	99.0 (95)	100 (7)	100 (19)
すべての副作用	86.8 (46)	97.9 (94)	85.7 (6)	100 (19)
重篤な事象	3.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な副作用	1.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った事象	5.7 (3)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った副作用	5.7 (3)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)
低血糖関連事象	92.5 (49)	97.9 (94)	100 (7)	100 (19)
ケトン体増加関連事象	3.8 (2)	14.6 (14)	0 (0)	5.3 (1)
尿路感染症関連事象	11.3 (6)	4.2 (4)	0 (0)	0 (0)
性器感染症関連事象	0 (0)	5.2 (5)	0 (0)	5.3 (1)
頻尿又は多尿関連事象	1.9 (1)	6.3 (6)	14.3 (1)	5.3 (1)
体液量減少関連事象	3.8 (2)	6.3 (6)	14.3 (1)	5.3 (1)
体重減少関連事象	0 (0)	4.2 (4)	0 (0)	5.3 (1)
腎障害	0 (0)	1.0 (1)	14.3 (1)	5.3 (1)
骨折	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心血管系疾患	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.3 (1)
皮膚および皮下組織障害	3.8 (2)	8.3 (8)	0 (0)	5.3 (1)

発現割合%（発現例数）

a) 注目すべき事象の定義は、表 11 の脚注 a)~k)と同様

表 22 年齢別の有害事象^{a)}の発現状況 (CL-6002 試験 (全治療期：投与 52 週)：安全性解析対象集団)

事象名	65 歳未満		65 歳以上	
	プラセボ/本剤群 ^{b)} (47 例)	本剤継続群 (96 例)	プラセボ/本剤群 ^{b)} (7 例)	本剤継続群 (19 例)
すべての有害事象	100 (47)	100 (96)	100 (7)	100 (19)
すべての副作用	93.6 (44)	100 (96)	100 (7)	100 (19)
重篤な事象	2.1 (1)	0 (0)	14.3 (1)	10.5 (2)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った事象	0 (0)	3.1 (3)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った副作用	0 (0)	3.1 (3)	0 (0)	0 (0)
低血糖関連事象	95.7 (45)	100 (96)	100 (7)	100 (19)
ケトン体増加関連事象	14.9 (7)	17.7 (17)	0 (0)	15.8 (3)
尿路感染症関連事象	14.9 (7)	8.3 (8)	0 (0)	5.3 (1)
性器感染症関連事象	4.3 (2)	7.3 (7)	0 (0)	10.5 (2)
頻尿又は多尿関連事象	4.3 (2)	6.3 (6)	14.3 (1)	10.5 (2)
体液量減少関連事象	2.1 (1)	7.3 (7)	14.3 (1)	5.3 (1)
体重減少関連事象	4.3 (2)	8.3 (8)	14.3 (1)	10.5 (2)
腎障害	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	5.3 (1)
骨折	2.1 (1)	2.1 (2)	0 (0)	0 (0)
悪性腫瘍	0 (0)	0 (0)	14.3 (1)	0 (0)
心血管系疾患	0 (0)	3.1 (3)	0 (0)	5.3 (1)
皮膚および皮下組織障害	10.6 (5)	12.5 (12)	14.3 (1)	10.5 (2)

発現割合% (発現例数)

a) 注目すべき事象の定義は、表 11 の脚注 a)~k)と同様

b) 本剤投与開始後に発現した事象

以上より、CL-6002 試験における年齢別 (65 歳未満、65 歳以上) の有害事象の発現状況に特段の傾向は認められておらず、高齢者における本剤投与時の安全性に大きな問題は認められなかった。

機構は、CL-6002 試験において年齢別の有害事象の発現状況から高齢者における安全性に特段の懸念はないことを確認したが、高齢者における検討が限られていることや本剤の作用機序も踏まえて、高齢者への投与について既承認効能・効果と同様の注意喚起をする必要があると考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。インスリン療法下で実施された国内第 III 相試験において、プラセボ群と比較して低血糖関連事象及びケトン体増加関連事象の発現割合が本剤群で高かったこと、本剤投与において血中ケトン体が増加する傾向が認められたことから、医薬品リスク管理計画 (案) に設定されている本剤の安全性検討事項の中で、1 型糖尿病患者への本剤の投与に際して特に検討すべき懸念事項は、「低血糖」及び「ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響」であると考えている。現在、1 型糖尿病治療を受けている患者を対象として、本剤の投与患者と非投与患者において、これらの情報を収集し、その発現状況を比較検討することを目的とした製造販売後データベース調査を計画しているが、情報収集の手法等の詳細については検討中である。

機構は、申請者の製造販売後における調査の検討方針について特段の問題はないが、専門協議においても議論したいと考える。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1、CTD5.3.5.1-1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 1 型糖尿病に対するインスリン療法下での有効性は示され、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。本剤はインスリン療法に追加投与されることで 1 型糖尿病の治療の選択肢を提供するものである。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 11 月 7 日

申請品目

[販 売 名] スーグラ錠 25 mg、同錠 50 mg
[一 般 名] イプラグリフロジン L-プロリン
[申 請 者] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 1 月 11 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者における本剤投与時の有効性について、国内第 III 相試験（CL-6002 試験）におけるベースラインから二重盲検期終了時までの HbA1c 変化量の群間差 [95%信頼区間]（本剤群－プラセボ群）は -0.36 [-0.57 , -0.14] % であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されている。また、ベースラインから二重盲検期終了時までのインスリン 1 日投与量の変化量の群間差（調整済み平均 [95%信頼区間]）は、基礎インスリン量が -3.8 [-4.7 , -2.8] 単位、ボーラスインスリン量が -3.7 [-5.1 , -2.2] 単位、総インスリン量が -7.4 [-9.1 , -5.6] 単位であり、いずれも本剤群ではプラセボ群と比較して低下する傾向が認められている。長期投与時の有効性については、本剤継続群におけるベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は $-0.33 \pm 0.72\%$ であり、52 週間にわたりベースライン時からの HbA1c の低下が認められている。

以上の結果等を踏まえ、インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者において、本剤をインスリン療法に加えて投与したときの有効性は示されていると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者における本剤投与時の安全性について、国内臨床試験における安全性データを踏まえると、後述する低血糖やケトアシドーシスに関する適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、許容可能である。低血糖やケトアシドーシスについては、国内臨床試験成績より、本剤の投与によって低血糖関連事象の単位時間あたりの発現件数の増加、ケトン体増加関連事象の発現割合の増加、血中ケトン体が増加する傾向等

が認められていることから、インスリン療法に本剤を併用する際にはインスリン投与量を適切に調節する必要がある等、低血糖やケトアシドーシスの発現に対する更なる注意喚起が必要である。また、製造販売後には引き続き当該事象に関する安全性の情報収集に努める必要がある。

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（低血糖やケトアシドーシスに関連する主な注意喚起の内容については「1.4 用法・用量について」の項、製造販売後の検討事項については「1.5 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

1.3 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者において、本剤を併用投与することによる有効性が示されており（審査報告(1)の「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えることから（審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」の項を参照）、本剤の適応疾患に1型糖尿病を追加することは可能である。ただし、本剤の臨床試験における対象患者や本剤の臨床的位置付けも踏まえると、本剤の投与対象はインスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者である旨について、適切に注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、効能・効果に関連する使用上の注意を以下のように追加するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。

1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者における本剤の用法・用量について、薬物動態、有効性及び安全性が検討された臨床試験成績から、2型糖尿病患者と同様に50 mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与とし、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100 mgを1日1回まで増量可能とすることに大きな問題はない。ただし、本剤の臨床試験における対象患者や本剤の臨床的位置付けも踏まえると、本剤はインスリン療法に併用して使用する必要があることを用法・用量として明記し、また、本剤は1型糖尿病患者に対するインスリン療法の代替療法ではない旨を適切に注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、用法・用量を以下のように整備し、用法・用量に関連する使用上の注意を以下のように変更するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[用法・用量]

1型糖尿病

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイブラグリフロジンとして 50mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1 日 1 回まで増量することができる。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- ・本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起こるおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。
- ・本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の 1 日投与量は 15%減量することが推奨された。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.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、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 23 に示す安全性検討事項を設定すること、表 24 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 23 医薬品リスク管理計画（案）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 ・脱水等の体液量減少に関連する事象 ・ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少の安全性への影響 ・腎障害 ・骨折 ・悪性腫瘍 ・心血管系疾患 ・下肢切断 	<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
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 24 医薬品リスク管理計画（案）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 ・製造販売後データベース調査（低血糖） ・製造販売後データベース調査（ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・適正使用のための資材（医療関係者向け適正使用ガイド、患者向けパンフレット）の作成及び配布

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

2 型糖尿病

1 型糖尿病

（下線部追加）

[用法・用量]

2型糖尿病

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

1型糖尿病

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CL/F	Oral clearance	経口クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
HbA1c	Glycosylated haemoglobin Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
LOCF	Last observation carried forward	－（該当なし）
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
SGLT2	Sodium glucose cotransporter 2	ナトリウム・グルコース共輸送担体 2
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
STZ	Streptozotocin	ストレプトゾトシン
α -GI	Alpha-glucosidase inhibitor	α -グルコシダーゼ阻害薬
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－（該当なし）	スーグラ錠 25 mg、同錠 50 mg
本薬	－（該当なし）	イブラグリフロジン L-プロリン
副作用	－（該当なし）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象