

グルベス[®]配合錠

CTD 第2部

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

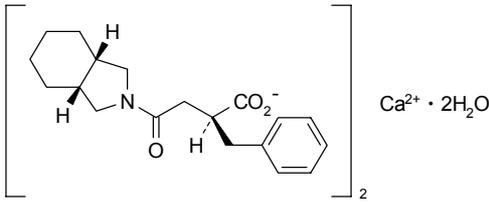
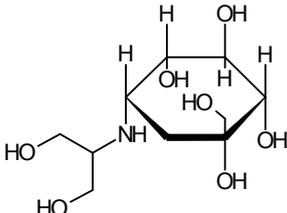
キッセイ薬品工業株式会社

2010年4月6日

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法	7
2.7.1.1 背景及び概観.....	7
2.7.1.1.1 製剤の背景.....	7
2.7.1.1.2 試験の概観.....	7
2.7.1.1.3 分析法の概観.....	7
2.7.1.2 個々の試験結果の要約	8
2.7.1.2.1 溶出挙動の同等性試験.....	8
2.7.1.2.2 ヒトにおける生物学的同等性試験（KMV1101）	9
2.7.1.2.2.1 薬物動態試験	9
2.7.1.2.2.2 薬力学的試験	11
2.7.1.3 全試験を通じての結果の比較と解析.....	12
2.7.1.4 付録.....	14

臨床試験の化合物一覧

略号・一般名	化学名	構造式	由来
KMV-0207 ミチグリニド カルシウム 水和物 (Mitiglinide Calcium Hydrate) (KAD-1229)	(+)-Monocalcium bis[(2 <i>S</i> ,3 <i>a</i> ,7 <i>a</i> - <i>cis</i>)- α - benzylhexahydro- γ -oxo-2- isoindolinebutyrate] dihydrate		原薬
ボグリボース (Voglibose)	3,4-Dideoxy-4-[2-hydroxy- 1-(hydroxymethyl)- ethylamino]-2-C- (hydroxymethyl)-)- <i>D</i> - <i>epi</i> - inositol		

略号一覧表

略号・用語	略していない表現	説明
AUC	Area Under Concentration-Time Curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量限界未満
BMI	Body Mass Index	体格指数
BW	Body Weight	体重
C _{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum Plasma Concentration	最低血漿中濃度
CV	Coefficient of Variation	変動係数
FPG	Fasting Plasma Glucose	空腹時血糖
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HbA _{1c}	Hemoglobin A _{1c}	ヘモグロビン A _{1c}
LLT	Lowest Level Terms	下層語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH 国際医薬用語集
PT	Preferred Terms	基本語
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
T _{max}	Reach Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度到達時間
λ_z	Elimination Rate Constant	消失速度定数

検査に関する用語及び測定単位

薬物動態パラメータ

図表中の表記	項目名	測定単位
AUC ₀₋₅	治験薬投与後 5 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	ng・hr/mL
AUC _{0-∞}	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	ng・hr/mL
Cmax	最高血漿中濃度	ng/mL
MRT _{0-∞}	無限大時間までの平均滞留時間	hr
Tmax	最高血漿中濃度到達時間	hr
t1/2	消失半減期	hr
λz	消失速度定数	L/hr

薬力学的パラメータ

図表中の表記	項目名	測定単位
ΔAUC ₀₋₃	治験薬投与前後のショ糖負荷後 3 時間までの血漿中グルコース濃度－時間曲線下面積の差	mg・hr/dL
ΔCmax	治験薬投与前後の最高血漿中グルコース濃度の差	mg/dL

血液学的検査

図表中の表記	検査項目名	測定単位
WBC	白血球数	/μL
Neutro	好中球	%
Lympho	リンパ球	%
Mono	単球	%
Eosino	好酸球	%
Baso	好塩基球	%
RBC	赤血球数	×10 ⁴ /μL
Hb	血色素量	g/dL
Ht	ヘマトクリット	%
Plt	血小板数	×10 ⁴ /μL

血液生化学的検査

図表中の表記	検査項目名	測定単位
TP	総蛋白	g/dL
ALB	アルブミン	g/dL
T-Bil	総ビリルビン	mg/dL
AST	AST	IU/L
ALT	ALT	IU/L
γ-GTP	γ-GTP	IU/L
ALP	ALP	IU/L
LDH	LDH	IU/L
TC	総コレステロール	mg/dL
TG	TG	mg/dL
FFA	遊離脂肪酸	mEq/L
BUN	尿素窒素	mg/dL
Cre	クレアチニン	mg/dL
UA	尿酸	mg/dL
Na	Na	mmol/L
K	K	mmol/L
Cl	Cl	mmol/L

尿検査

図表中の表記	検査項目名	測定単位
U-Pro	蛋白	—
U-Glc	糖	—
U-Uro	ウロビリノゲン	—
U-OB	潜血	—
U-pH	pH	—
U-Ket	ケトン体	—

生理学的検査

図表中の表記	検査項目名	測定単位
SBP	収縮期血圧	mmHg
DBP	拡張期血圧	mmHg
PR	脈拍数	bpm
BT	体温	°C

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤の背景

KMV-0207 錠は、有効成分であるミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースを含む配合剤として開発し、グルファスト[®]錠 10 mg 及びベイスン[®]錠 0.2 との品質同等性を目標に製剤を設計した。KMV-0207 錠は、グルファスト[®]錠と同様の形状の錠剤とし、識別性を考慮して淡赤白色とした。

2.7.1.1.2 試験の概観

KMV-0207 錠（試験製剤）とグルファスト[®]錠 10 mg 及びベイスン[®]錠 0.2 併用投与（標準製剤）との生物学的同等性について、「後発品医薬品の生物学的同等性ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）（以下、「後発医薬品ガイドライン」）に従って、両製剤間の溶出試験及びヒトにおける生物学的同等性試験を実施した（ANLS20-0040/5.3.1.2.1, ANLS20-0041/5.3.1.2.2 及び KMV1101/5.3.1.2.3）。なお、ヒトにおける生物学的同等性試験については、ボグリボースは経口投与において体内にほとんど吸収されないことから、血漿中ミチグリニド濃度を指標とした薬物動態試験及びショ糖負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制効果を指標とした薬力学的試験において、両製剤間の生物学的同等性を検討した。

2.7.1.1.3 分析法の概観

ヒトにおける生物学的同等性試験（KMV1101/5.3.1.2.3）における血漿中ミチグリニド濃度は、試料中ミチグリニドを誘導体化し、固相抽出による前処理後、HPLC 蛍光法を用いて測定した（グルファスト[®]錠の承認申請時から変更なし）。分析法バリデーション試験成績の概略を表 2.7.1-1 に示す。

本試験に使用した測定法は日内再現性においては、正確度（100±15%）及び精度（15%以内）の条件を満たし、定量下限値においては、正確度（100±20%）及び精度（20%以内）の条件を満たした。また、血漿中のミチグリニドは、2 回の凍結融解及び 62 及び 70 日間の凍結保存安定性（それぞれ-20 °C 及び-80 °C）が確認された。以上の結果より、本試験の血漿中ミチグリニド濃度値は信頼できると考えられる。

表 2.7.1-1 分析法バリデーション試験成績の一覧

バリデーション項目	試験成績	試験番号
特異性	定量に影響を及ぼす妨害ピークなし	[REDACTED]
検量線の範囲	5～500 ng/mL, 定量下限値 5 ng/mL (血漿 0.5 mL 使用)	
検量線の直線性	相関係数 (r 値) 0.999 以上	
日内再現性	精度 2.5～4.9%, 正確度 96.8～108.0%	
回収率	79.0～91.8%	
凍結保存安定性	62 日間 (-20 °C) 70 日間 (-80 °C)	
短期室温安定性	2 時間 (室温)	[REDACTED]
凍結融解安定性	2 回 (-80 °C)	[REDACTED]
抽出試料の安定性	48 時間 (室温)	[REDACTED]

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 溶出挙動の同等性試験

添付資料 5.3.1.2.1

添付資料 5.3.1.2.2

ヒトにおける生物学的同等性試験（KMV1101/5.3.1.2.3）に使用した治験薬（表 2.7.1-2 参照）について「後発医薬品ガイドライン」に規定された溶出試験を行い、溶出挙動の類似性を評価した。溶出試験は、試験液として水、日局溶出試験第 1 液（pH 1.2）、日局溶出試験第 2 液（pH 6.8）及び薄めた McIlvaine 緩衝液（pH 5.0）それぞれ 900 mL を用い、パドル法の毎分 50 又は 100 回転で 12 ベッセルの溶出試験を実施した。溶出試験法のバリデーションの要約を表 2.7.1-3 に、KMV-0207 錠（試験製剤）、グルファスト®錠 10 mg（標準製剤）及びベイスン®錠 0.2（標準製剤）からのミチグリニドカルシウム水和物又はボグリボースの溶出率を表 2.7.1-8 に示した。

試験製剤（KMV-0207 錠）及び標準製剤（グルファスト®錠 10 mg 及びベイスン®錠 0.2）ともに、いずれの試験条件においてもミチグリニドカルシウム水和物又はボグリボースのそれぞれの溶出にラグ時間は認められず、15 分以内に平均 85%以上溶出した。これらの溶出試験結果は、「後発医薬品ガイドライン」第 3 章 A. V. 4.「溶出挙動の類似性の判定」の判定基準を満たすことから、試験製剤及び標準製剤からのミチグリニドカルシウム水和物又はボグリボースの溶出挙動はそれぞれ類似していると判定された。

表 2.7.1-2 治験薬（KMV-0207 錠、グルファスト®錠 10 mg 及びベイスン®錠 0.2）に関する情報

項目	試験製剤 (KMV-0207 錠)	標準製剤 (グルファスト®錠 10 mg) ^{a)}	標準製剤 (ベイスン®錠 0.2) ^{a)}
剤型	素錠	素錠	素錠
有効成分・表示量	1 錠中にミチグリニドカルシウム水和物 10 mg 及びボグリボース 0.2 mg を含有	1 錠中にミチグリニドカルシウム水和物 10 mg を含有	1 錠中にボグリボース 0.2 mg を含有
治験薬製造番号 (製剤バルクロット)	■■■■ (■■■■)	■■■■ (■■■■)	■■■■
製造スケール	■■■■ 錠 (パイロットスケール)	市販用製品 (実生産スケール)	市販用製品 (実生産スケール)
製造場所	キッセイ薬品工業株式会社 製剤研究部	キッセイ薬品工業株式会社 生産本部	■■■■■■■■■■
含量（測定方法）	ミチグリニドカルシウム水和物：■■■■% (HPLC 法) ボグリボース：■■■■% (HPLC 法)	ミチグリニドカルシウム水和物：■■■■% (HPLC 法)	ボグリボース：■■■■% (HPLC 法)

a) 実生産スケール製造品 3 ロットにつき、「後発医薬品ガイドライン」に従い、標準製剤選択の溶出試験を行い、本ロットを標準製剤として選択した。

表 2.7.1-3 溶出試験法のバリデーションの要約

有効成分	試験液種類	直線性	真度 (回収率) ^{a)}	併行精度 ^{b)}	室内再現精度 ^{c)}
ミチグリニド カルシウム 水和物	水	r =	~ %	RSD: %	RSD: %
	pH 1.2	r =	~ %	RSD: %	N.T.
	pH 5.0	r =	~ %	RSD: %	N.T.
	pH 6.8	r =	~ %	RSD: %	N.T.
ボグリボース	水	r =	~ %	RSD: %	RSD: %
	pH 1.2	r =	~ %	RSD: %	N.T.
	pH 5.0	r =	~ %	RSD: %	N.T.
	pH 6.8	r =	~ %	RSD: %	N.T.

a) 真度は3濃度各3例の回収率

b) 併行精度は3濃度各3例の結果より評価

c) 室内再現精度は装置・カラム・試験者を変動要因とした6試験（各試験の試験数は2例）の結果より評価

r: 相関係数, N.T.: 実施せず

2.7.1.2.2 ヒトにおける生物学的同等性試験 (KMV1101)

添付資料 5.3.1.2.3

薬物動態試験及び薬力学的試験ともに健康成人男性各 40 例を対象として、試験製剤先行群及び標準製剤先行群からなる 2 群 2 期のクロスオーバー法による無作為化非盲検試験を実施した。薬物動態試験では試験製剤又は標準製剤を空腹時に単回経口投与し、血漿中ミチグリニド濃度を指標に両製剤間の生物学的同等性を検討した。また、薬力学的試験では試験製剤又は標準製剤を 1 日 3 回、のべ 5 日間反復経口投与し、投与前後のショ糖負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制効果を指標に両製剤間の生物学的同等性を検討した。

薬物動態試験及び薬力学的試験ともに、被験者各 40 例（各製剤先行群として 20 例）を選定し、無作為に試験製剤先行群又は標準製剤先行群に割り付け、治験薬を投与した。薬力学的試験において試験製剤先行群の 1 例が第 II 期の標準製剤投与前に中止したことから、薬物動態試験及び薬力学的試験の生物学的同等性解析対象例数は、それぞれ 40 例及び 39 例であり、安全性解析対象例数は両試験ともに 40 例であった。

2.7.1.2.2.1 薬物動態試験

試験製剤群の血漿中ミチグリニド濃度は、投与後 0.456 時間 (T_{max}, 平均値, 以下同様) で C_{max} (896.88 ng/mL, 平均値, 以下同様) に到達し, t_{1/2} 1.253 時間 (平均値, 以下同様) で消失した。一方, 標準製剤群の血漿中ミチグリニド濃度は, 投与後 0.444 時間 (T_{max}) で C_{max} (899.97 ng/mL) に到達し, t_{1/2} 1.226 時間で消失しており, 両製剤の血漿中ミチグリニド濃度は類似の推移を示した (図 2.7.1-1 及び表 2.7.1-4 参照)。

生物学的同等性判定パラメータとして設定した血漿中ミチグリニド濃度の AUC₀₋₅ 及び C_{max} の標準製剤に対する試験製剤の幾何平均値の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.04 [0.99~1.09] 及び 1.00 [0.90~1.12] であった。いずれのパラメータについても, 幾何平均値の比の 90%信頼区間は「後発医薬品ガイドライン」の生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であったことから, 血漿中ミチグリニド濃度を指標とした生物学的同等性の評価について, 両製剤は生物学的に同等であると判定された。

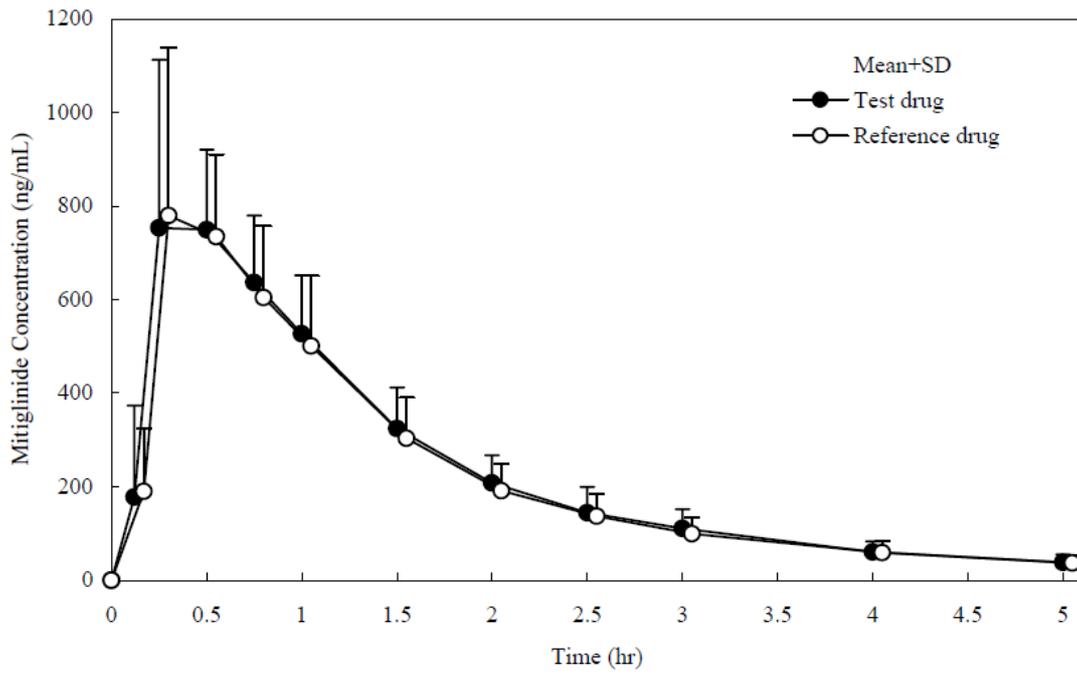


図 2.7.1-1 血漿中ミチグリニド濃度の推移

評価例数：40 例

(5.3.1.2.3, 図 11.5-1 改変)

表 2.7.1-4 薬物動態パラメータ

(5.3.1.2.3, 表 14.2.1-3 改変)

群	要約統計量	AUC ₀₋₅ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	λz (L/hr)	t1/2 (hr)	MRT _{0-∞} (hr)
試験製剤	例数	40	40	40	40	40	40	40
	平均値	1210.82	896.88	1283.52	0.456	0.574	1.253	1.669
	標準偏差	249.00	244.58	278.74	0.218	0.113	0.253	0.240
	最小値	761.3	379.5	788.6	0.25	0.33	0.83	1.23
	中央値	1208.0	871.9	1276.5	0.50	0.56	1.25	1.65
	最大値	1816.1	1343.1	2013.4	1.00	0.84	2.08	2.30
	幾何平均値	1185.52	862.33	1253.78	0.410	0.564	1.230	1.652
	幾何CV(%)	21.2	29.8	22.4	49.4	19.9	19.9	14.3
標準製剤	例数	40	40	40	40	40	40	40
	平均値	1162.92	899.97	1230.65	0.444	0.580	1.226	1.638
	標準偏差	257.40	270.47	283.78	0.230	0.086	0.217	0.260
	最小値	612.8	324.5	650.5	0.25	0.32	0.88	1.09
	中央値	1120.9	852.3	1180.9	0.50	0.58	1.20	1.62
	最大値	1976.3	1626.1	2122.7	1.00	0.79	2.18	2.29
	幾何平均値	1136.10	859.26	1200.15	0.395	0.573	1.210	1.618
	幾何CV(%)	22.2	32.5	23.0	50.9	16.0	16.0	15.9

2.7.1.2.2.2 薬力学的試験

シヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度は、試験製剤群及び標準製剤群で類似の推移を示し、いずれの投与群においても、治験薬投与1日目（治験薬投与前）に比較して治験薬投与5日目で血漿中グルコース濃度の上昇抑制が認められた（図 2.7.1-2参照）。試験製剤群及び標準製剤群の ΔAUC_{0-3} はそれぞれ 70.4 ± 21.2 及び 65.3 ± 16.5 mg·hr/dL（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、 ΔC_{max} は 50.8 ± 19.8 及び 47.8 ± 15.5 mg/dL であった（表 2.7.1-5参照）。

生物学的同等性判定パラメータとして設定した血漿中グルコース濃度の ΔAUC_{0-3} 及び ΔC_{max} について標準製剤に対する試験製剤の平均値の差 [90%信頼区間] (%) はそれぞれ 7.9% [-0.4~16.2%] 及び 6.5% [-2.9~16.0%] であった。いずれのパラメータについても、平均値の差 [90%信頼区間] (%) は「後発医薬品ガイドライン」に準じて事前に定めた生物学的同等性の判定基準 ($\pm 20\%$) の範囲内であったことから、シヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制効果を指標とした生物学的同等性の評価について、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

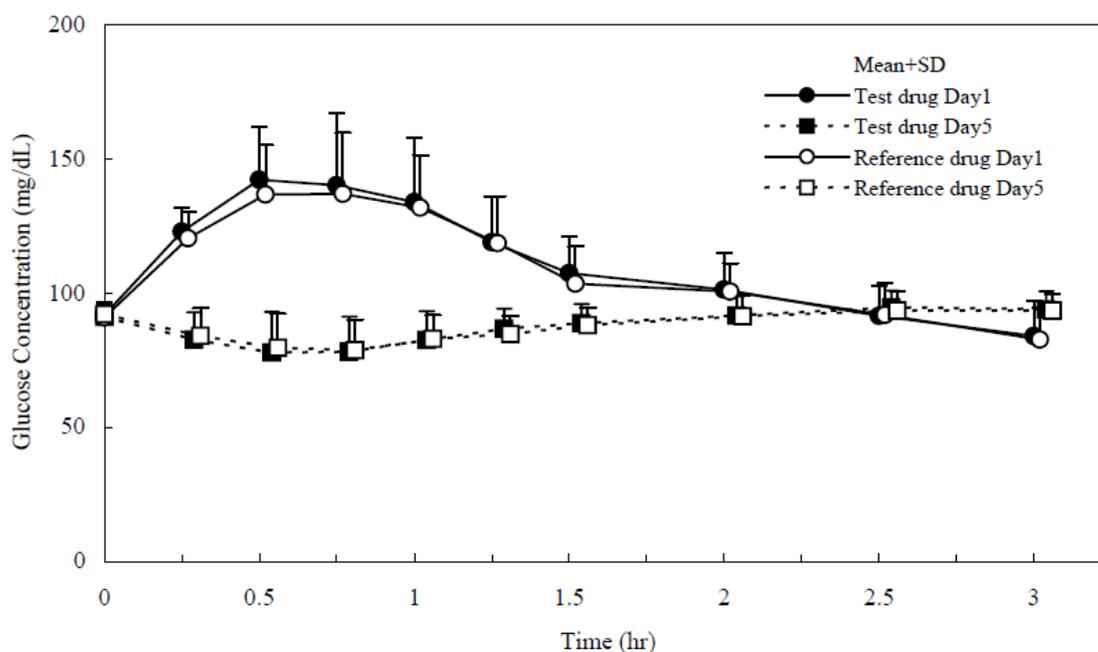


図 2.7.1-2 血漿中グルコース濃度の推移

評価例数：39 例

(5.3.1.2.3, 図 11.5-3 改変)

表 2.7.1-5 薬力学的パラメータ～AUC₀₋₃, C_{max}

(5.3.1.2.3, 表 14.2.2-3 改変)

群	要約統計量	AUC ₀₋₃ (mg·hr/dL)			C _{max} (mg/dL)		
		Day1	Day5	ΔAUC ₀₋₃	Day1	Day5	ΔC _{max}
試験製剤	例数	39	39	39	39	39	39
	平均値	333.6	263.2	70.4	149.5	98.7	50.8
	標準偏差	23.6	15.9	21.2	20.0	7.1	19.8
	最小値	288	232	26	123	84	22
	中央値	332	264	72	142	98	45
	最大値	386	298	117	197	116	95
標準製剤	例数	39	39	39	39	39	39
	平均値	328.1	262.8	65.3	145.8	98.0	47.8
	標準偏差	21.8	13.4	16.5	17.6	6.3	15.5
	最小値	281	225	35	113	87	23
	中央値	330	263	64	144	97	45
	最大値	389	291	114	175	117	73

2.7.1.3 全試験を通じての結果の比較と解析

KMV-0207 錠（試験製剤）とグルファスト[®]錠 10 mg 及びベイスン[®]錠 0.2 併用投与（標準製剤）との生物学的同等性について、「後発医薬品ガイドライン」に従って、両製剤間の溶出試験及びヒトにおける生物学的同等性試験を実施した。

溶出試験では、KMV-0207 錠（試験製剤）、グルファスト[®]錠 10 mg 及びベイスン[®]錠 0.2（標準製剤）ともに、いずれの試験条件においてもミチグリニドカルシウム水和物又はボグリボースのそれぞれの溶出にラグ時間は認められず 15 分以内に平均 85%以上溶出し、「後発医薬品ガイドライン」の溶出挙動の類似性判定基準を満たすことから、試験製剤及び標準製剤の溶出挙

動は類似していると判定された。

臨床試験では、血漿中ミチグリニド濃度（薬物動態試験）及びシヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制効果（薬力学的試験）を指標とし、両製剤間の生物学的同等性を検討した。その結果、薬物動態試験において、生物学的同等性判定パラメータとして設定した血漿中ミチグリニド濃度の AUC_{0-5} 及び C_{max} の標準製剤に対する試験製剤の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕は、「後発医薬品ガイドライン」の生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。また、薬力学的試験において、生物学的同等性判定パラメータとして設定した血漿中グルコース濃度の ΔAUC_{0-3} 及び ΔC_{max} の標準製剤に対する試験製剤の平均値の差〔90%信頼区間〕（%）は、「後発医薬品ガイドライン」に準じて事前に定めた生物学的同等性の判定基準（ $\pm 20\%$ ）の範囲内であった。これらの結果から、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-6 生物学的同等性試験の要約～薬物動態試験

試験番号 (国)	試験の目的	試験のデザイン	投与方法 (用量, 剤型, 投与経路) (ロット番号)	被験者数 (実薬/プラセボ) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	生物学的同等性判定 パラメータ ^{a)} 平均値±標準偏差		幾何平均値の比 試験製剤/標準製剤		90%信頼区間		試験報告書 添付場所
					AUC ₀₋₅ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₅	Cmax	AUC ₀₋₅	Cmax	
KMV1101 (日本)	KMV-0207 錠とグルファ スト [®] 錠 10 mg 及び ベイスン [®] 錠 0.2 併用 投与の生物 学的同等性 の検討	2 群 2 期クロス オーバー法によ る無作為化非盲 検試験	KMV-0207 錠 (ミチグリ ニドカルシウム水和物 10 mg/ボグリボース 0.2 mg) 又はグルファスト [®] 錠 10 mg 及びベイスン [®] 錠 0.2 併用 絶食下 (空腹時) に経口 投与 (Lot: █████ : KMV-0207 錠) (Lot: █████ : グルファ スト [®] 錠10 mg) (Lot: █████ : ベイスン [®] 錠 0.2)	40 例 (40/0) 健康成人男性 22.7 (20-29)	KMV-0207 錠 (試験製剤)		1.04	1.00	0.99~1.09	0.90~1.12	5.3.1.2.3
					1210.82 ± 249.00	896.88 ± 244.58					
					グルファスト [®] 錠 10 mg 及びベイスン [®] 錠 0.2 併用投与 (標準製剤)						
					1162.92 ± 257.40	899.97 ± 270.47					

a) 評価例数 : 40 例

表 2.7.1-7 生物学的同等性試験の要約～薬力学的試験

試験番号 (国)	試験の目的	試験のデザイン	投与方法 (用量, 剤型, 投与経路) (ロット番号)	被験者数 (実薬/プラセボ) 被験者の種類 平均年齢 (範囲)	生物学的同等性判定 パラメータ ^{a)} 平均値±標準偏差		標準製剤に対する試験 製剤の平均値の差		90%信頼区間		試験報告書 添付場所
					ΔAUC ₀₋₃ (mg·hr/dL)	ΔCmax (mg/dL)	ΔAUC ₀₋₃	ΔCmax	ΔAUC ₀₋₃	ΔCmax	
KMV1101 (日本)	KMV-0207 錠とグルファ スト [®] 錠 10 mg 及び ベイスン [®] 錠 0.2 併用 投与の生物 学的同等性 の検討	2 群 2 期クロス オーバー法による無作為化非盲 検試験	KMV-0207 錠 (ミチグリ ニドカルシウム水和物 10 mg/ボグリボース 0.2 mg) 又はグルファスト [®] 錠 10 mg 及びベイスン [®] 錠 0.2 併用 シヨ糖負荷前 (空腹時) に経口投与 (Lot: █████ : KMV-0207 錠) (Lot: █████ : グルファ スト [®] 錠10 mg) (Lot: █████ : ベイスン [®] 錠 0.2)	40 例 (40/0) 健康成人男性 23.4 (20-34)	KMV-0207 錠 (試験製剤)		7.9%	6.5%	-0.4~16.2%	-2.9~16.0%	5.3.1.2.3
					70.4 ± 21.2	50.8 ± 19.8					
					グルファスト [®] 錠 10 mg 及びベイスン [®] 錠 0.2 併用投与 (標準製剤)						
					65.3 + 16.5	47.8 ± 15.5					

a) 評価例数 : 39 例

表 2.7.1-8 生物学的同等性試験の要約～溶出試験

試験番号	製剤 治験薬製造番号 ^{a)}	溶出試験条件	ミチグリニドカルシウム水和物の溶出率 (%) (上段：平均値, 下段：最小値～最大値)				試験報告書 添付場所	
			製剤	試験液 回転数	10分	15分		30分
ANLS20-0040	KMV-0207 錠 () グルファスト [®] 錠 10 mg ()	パドル法 回転数：50 rpm, 100 rpm 試験液： 水 日局溶出試験第1液 (pH 1.2) 薄めた McIlvaine 緩衝液 (pH 5.0) 日局溶出試験第2液 (pH 6.8) 試験液量：900 mL 温度：37 °C 試験数：12 ベッセル	KMV-0207 錠 (試験製剤)	水 50 rpm	~	~	~	5.3.1.2.1
				pH 1.2 50 rpm	~	~	~	
				pH 5.0 50 rpm	~	~	~	
				pH 6.8 50 rpm	~	~	~	
				pH 1.2 100 rpm	~	~	~	
			グルファスト [®] 錠 10 mg (標準製剤)	水 50 rpm	~	~	~	
				pH 1.2 50 rpm	~	~	~	
				pH 5.0 50 rpm	~	~	~	
				pH 6.8 50 rpm	~	~	~	
				pH 1.2 100 rpm	~	~	~	

a) 治験薬製造番号を記載, () 内は製剤バルクのロット番号

表 2.7.1-8 生物学的同等性試験の要約～溶出試験（続き）

試験番号	製剤 治験薬製造番号 ^{a)}	条件	ボグリボースの溶出率 (%) (上段：平均値, 下段：最小値～最大値)					試験報告書 添付場所	
			製剤	試験液 回転数	10分	15分	30分		45分
ANLS20-0041	KMV-0207 錠 () ベイスン®錠 0.2 ()	バドル法 回転数：50 rpm, 100 rpm 試験液： 水 日局溶出試験第1液 (pH 1.2) 薄めた McIlvaine 緩衝液 (pH 5.0) 日局溶出試験第2液 (pH 6.8) 試験液量：900 mL 温度：37 °C 試験数：12 ベッセル	KMV-0207 錠 (試験製剤)	水	~	~	~	~	5.3.1.2.2
				50 rpm	~	~	~	~	
				pH 1.2	~	~	~	~	
				50 rpm	~	~	~	~	
				pH 5.0	~	~	~	~	
				50 rpm	~	~	~	~	
			ベイスン®錠 0.2 (標準製剤)	水	~	~	~	~	
				50 rpm	~	~	~	~	
				pH 1.2	~	~	~	~	
				50 rpm	~	~	~	~	
				pH 5.0	~	~	~	~	
				50 rpm	~	~	~	~	
				pH 6.8	~	~	~	~	
				50 rpm	~	~	~	~	
pH 5.0	~	~	~	~					
100 rpm	~	~	~	~					

a) 治験薬製造番号を記載, () 内は製剤バルクのロット番号

グルベス[®]配合錠

CTD 第2部

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要

キッセイ薬品工業株式会社

2010年9月30日

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要	7
2.7.3.1 背景及び概観	7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	8
2.7.3.2.1 第 II/III 相併用試験 (KAD2301)	12
2.7.3.2.1.1 試験方法	12
2.7.3.2.1.2 試験成績	12
2.7.3.2.2 長期併用試験 (KAD2302)	27
2.7.3.2.2.1 試験方法	27
2.7.3.2.2.2 試験成績	27
2.7.3.2.3 α -GI 併用試験 (KAD2303)	41
2.7.3.2.3.1 試験方法	41
2.7.3.2.3.2 試験成績	41
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析	50
2.7.3.3.1 試験対象集団	50
2.7.3.3.1.1 性別	50
2.7.3.3.1.2 年齢	50
2.7.3.3.1.3 BMI	50
2.7.3.3.1.4 HbA _{1C} (0 週時)	51
2.7.3.3.1.5 FPG (0 週時)	51
2.7.3.3.1.6 食後血糖 2 時間値 (0 週時)	51
2.7.3.3.1.7 IRI (0 週時)	52
2.7.3.3.1.8 罹病期間	52
2.7.3.3.1.9 薬物治療歴	52
2.7.3.3.1.10 合併症 (糖尿病性, その他)	53
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討	54
2.7.3.3.2.1 HbA _{1C} の推移	54
2.7.3.3.2.2 HbA _{1C} 目標達成率	54
2.7.3.3.2.3 HbA _{1C} 改善率	54
2.7.3.3.2.4 FPG の推移	54
2.7.3.3.2.5 食後血糖 1 時間値の推移	54
2.7.3.3.2.6 食後血糖 2 時間値の推移	54
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較	57
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	62
2.7.3.4.1 単独療法の用法・用量	62
2.7.3.4.2 推奨用法・用量に関する臨床情報	62
2.7.3.4.2.1 第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1)	62
2.7.3.4.2.2 増量時の反応性	62
2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性	63
2.7.3.6 付録	64

臨床試験の化合物一覧

略号・一般名	化学名	構造式	由来
KMV-0207 ミチグリニド カルシウム 水和物 (Mitiglinide Calcium Hydrate) (KAD-1229)	(+)-Monocalcium bis[(2 <i>S</i> ,3 <i>a</i> ,7 <i>a</i> - <i>cis</i>)- α - benzylhexahydro- γ -oxo-2- isoindolinebutyrate] dihydrate		原薬
ボグリボース (Voglibose)	3,4-Dideoxy-4-[2-hydroxy- 1-(hydroxymethyl)- ethylamino]-2- <i>C</i> - (hydroxymethyl)-)- <i>D</i> - <i>epi</i> - inositol		

略号一覧

略号・用語	略していない表現	説明
AUC	Area Under Concentration-Time Curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量限界未満
BMI	Body Mass Index	体格指数
BW	Body Weight	体重
C _{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum Plasma Concentration	最低血漿中濃度
CV	Coefficient of Variation	変動係数
FPG	Fasting Plasma Glucose	空腹時血糖
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HbA _{1c}	Hemoglobin A _{1c}	ヘモグロビン A _{1c}
LLT	Lowest Level Terms	下層語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH 国際医薬用語集
PT	Preferred Terms	基本語
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
T _{max}	Reach Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度到達時間
λ_z	Elimination Rate Constant	消失速度定数

検査に関する用語及び測定単位

薬物動態パラメータ

図表中の表記	項目名	測定単位
AUC ₀₋₅	治験薬投与後 5 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積	ng・hr/mL
AUC _{0-∞}	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積	ng・hr/mL
Cmax	最高血漿中濃度	ng/mL
MRT _{0-∞}	無限大時間までの平均滞留時間	hr
Tmax	最高血漿中濃度到達時間	hr
t1/2	消失半減期	hr
λz	消失速度定数	L/hr

薬力学的パラメータ

図表中の表記	項目名	測定単位
ΔAUC ₀₋₃	治験薬投与前後のショ糖負荷後 3 時間までの血漿中グルコース濃度-時間曲線下面積の差	mg・hr/dL
ΔCmax	治験薬投与前後の最高血漿中グルコース濃度の差	mg/dL

血液学的検査

図表中の表記	検査項目名	測定単位
WBC	白血球数	/μL
Neutro	好中球	%
Lympho	リンパ球	%
Mono	単球	%
Eosino	好酸球	%
Baso	好塩基球	%
RBC	赤血球数	×10 ⁴ /μL
Hb	血色素量	g/dL
Ht	ヘマトクリット	%
Plt	血小板数	×10 ⁴ /μL

血液生化学的検査

図表中の表記	検査項目名	測定単位
TP	総蛋白	g/dL
ALB	アルブミン	g/dL
T-Bil	総ビリルビン	mg/dL
AST	AST	IU/L
ALT	ALT	IU/L
γ-GTP	γ-GTP	IU/L
ALP	ALP	IU/L
LDH	LDH	IU/L
TC	総コレステロール	mg/dL
TG	TG	mg/dL
FFA	遊離脂肪酸	mEq/L
BUN	尿素窒素	mg/dL
Cre	クレアチニン	mg/dL
UA	尿酸	mg/dL
Na	Na	mmol/L
K	K	mmol/L
Cl	Cl	mmol/L

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

KMV-0207 錠の有効性については、ミチグリニドカルシウム水和物（以下、KAD-1229）と α -GI の併用療法に関する効能追加承認申請時に実施した、第 II/III 相併用試験（KAD2301/5.3.5.1.1）、長期併用試験（KAD2302/5.3.5.2.1）及び α -GI 併用試験（KAD2303/5.3.5.2.2）の3試験の成績で評価した。

第 II/III 相併用試験は、食事療法に加えてボグリボース（1回 0.2 mg）単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者を対象として、二重盲検並行群間比較法によりボグリボース単独群に対する KAD-1229 併用群の優越性を、HbA_{1c} の変化量を主要評価項目とし検証した。用法用量は、観察期としてボグリボース単剤（1回 0.2 mg 1日3回毎食直前投与）を16週間投与し、その後、治療期として被験者を KAD-1229 10 mg・ボグリボース併用群、KAD-1229 5 mg・ボグリボース併用群、ボグリボース単独群及び KAD-1229 10 mg 単独群の4群に割り付け1日3回毎食直前12週間経口投与した。

長期併用試験は、第 II/III 相併用試験において、長期併用試験への移行を希望し、移行が妥当と判断された患者を対象として、ボグリボースと KAD-1229 を52週間併用したときの安全性及び有効性を検討した。長期併用試験は非盲検試験としたが、第 II/III 相併用試験の開票までは二重盲検下で実施した。用法用量は、第 II/III 相併用試験で割り付けられた治験薬をそのまま継続し、開票によりボグリボース単独群及び KAD-1229 単独群であることが判明した被験者は治験を終了した。

α -GI 併用試験は、食事療法に加えて α -GI（アカルボース又はボグリボース）単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者を対象として、 α -GI に KAD-1229 を上乗せで28週間併用投与した際の有効性及び安全性を非盲検にて検討した。用法用量は、観察期として α -GI 単剤を1日3回16週間投与し、その後、治療期として KAD-1229 10 mg を上乗せし28週間併用投与した。 α -GI の用法用量は観察期及び治療期を通じて変更はしないこととしたが、KAD-1229 については有害事象などの発現で随時1回5 mg への減量を可とした。また、16週時に12週時の HbA_{1c} を確認し、増量基準に該当し安全性に問題ない場合は1回20 mg に増量した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では、本邦で実施した KAD-1229 と α -GI の併用による有効性検討に関する臨床試験、すなわち第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1)、長期併用試験 (KAD2302/5.3.5.2.1) 及び α -GI 併用試験 (KAD2303/5.3.5.2.2) の有効性成績の要約について記載した。試験の一覧を表 2.7.3.2-1に、試験結果の概略を表 2.7.3.2-2に示した。

表 2.7.3.2-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号	試験施設数 場所	試験開始日 登録状況、日付 総登録数/ 登録目標数	デザイン 対照の 種類	試験薬、比較対照薬、 投与量、投与経路、 投与方法	試験の 目的	登録時/ 完了時の 群別 被験者数	試験 期間	男性/女性 年齢中央値 (範囲)	診断 選択基準	主たる エンドポイン ト	試験報告書 添付場所 (添付資料 番号)
KAD2301	94 施設 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ など	20■■年■■月開始 20■■年■■月完了 385/360 例	二重盲検並 行群間比較	KAD-1229 10 mg 及びボグ リボース 0.2 mg 1 日 3 回毎食直前経口投与	有効性 及び 安全性	102/96	12 週間	70/32 例 60.5 歳 (38-82 歳)	診断名：2 型糖尿病 選択基準： (治験開始時に確認する基準) 1) -16 週時において、8 週以上の継続した食 事療法により十分な血糖コントロールが 得られず、薬物療法の導入が必要な患者 又は、-16 週時において、8 週以上の食事 療法に加えて、ボグリボースの単独療法 を実施している患者 2) -16 週時以前に HbA _{1c} が測定されており、 その結果から-16 週時の HbA _{1c} が 6.5%以 上かつ 8.5%未満と想定される患者 3) -16 週時以前 24 週以内に、ボグリボース以 外の経口血糖降下剤の使用経験がない患 者 4) -16 週以前 8 週以内に、インスリンの使用 経験がない患者 5) 年齢 20 歳以上の患者 6) 外来患者 (観察期間中に確認する基準) 7) -16 週時の HbA _{1c} が 6.5%以上かつ 8.5%未 満の患者 8) -8 週時及び-4 週時の HbA _{1c} が 6.5%以上か つ 8.5%未満で、これらの変動幅が 0.5%以 内の患者 9) -4 週時の HbA _{1c} が-16 週時に比較して下降 した患者、又は不変の患者 10) -4 週時の食後血糖 2 時間値が 160 mg/dL を超える患者	HbA _{1c} 変化量	5.3.5.1.1
				KAD-1229 5 mg 及びボグ リボース 0.2 mg 1 日 3 回毎食直前経口投与		91/85		57/34 例 62.0 歳 (41-83 歳)			
				ボグリボース 0.2 mg 1 日 3 回毎食直前経口投与		89/85		57/32 例 60.0 歳 (38-80 歳)			
				KAD-1229 10 mg 1 日 3 回毎食直前経口投与		103/99		64/39 例 62.0 歳 (35-81 歳)			
KAD2302	94 施設 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ など	20■■年■■月開始 20■■年■■月完了 161/100 例	二重盲検→ 非盲検	KAD-1229 10 mg 及びボグ リボース 0.2 mg 1 日 3 回毎食直前経口投与	長期投 与によ る有効 性及び 安全性	88/71	52 週間	62/26 例 61.0 歳 (38-82 歳)	診断名：2 型糖尿病 選択基準： 二重盲検比較試験の 8 週時の HbA _{1c} が、0 週 時の HbA _{1c} よりも低下している (8 週時の HbA _{1c} < 0 週時の HbA _{1c}) 患者	HbA _{1c}	5.3.5.2.1
				KAD-1229 5 mg 及びボグ リボース 0.2 mg 1 日 3 回毎食直前経口投与		73/58		43/30 例 63.1 歳 (46-83 歳)			

表 2.7.3.2-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号	試験施設数 場所	試験開始日 登録状況, 日付 総登録数/ 登録目標数	デザイン 対照の 種類	試験薬, 比較対照薬, 投与量, 投与経路, 投与方法	試験の 目的	登録時/ 完了時の 群別 被験者数	試験 期間	男性/女性 年齢中央値 (範囲)	診断 選択基準	主たる エンドポイン ト	試験報告書 添付場所 (添付資料 番号)
KAD2303	8 施設 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ など	20■■年■■月開始 20■■年■■月完了 42/50 例	非盲検	KAD・α-GI 併用 1 日 3 回毎食直前経口投与	有効性 及び 安全性	42/42 例	28 週間	25/17 例 60 歳 (36-80 歳)	<p>診断名：2 型糖尿病 選択基準： (治験開始時に確認する基準)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) -16 週時において, 8 週以上の継続した食事療法により十分な血糖コントロールが得られず, 薬物療法の導入が必要な患者又は, -16 週時において, 8 週以上の食事療法に加えて, α-GI の単独療法を実施している患者 2) -16 週時以前に HbA_{1c} が測定されており, その結果から-16 週時の HbA_{1c} が 6.5%以上かつ 8.5%未満と想定される患者 3) -16 週時以前 24 週以内に, SU 剤の使用経験がない患者 4) -16 週以前 12 週以内に, α-GI 以外の経口血糖降下剤の使用経験がない患者 5) -16 週以前 8 週以内に, インスリンの使用経験がない患者 6) 年齢 20 歳以上の患者 7) 外来患者 (観察期間中に確認する基準) 8) -16 週時の HbA_{1c} が 6.5%以上かつ 8.5%未満の患者 9) -8 週時及び-4 週時の HbA_{1c} が 6.5%以上かつ 8.5%未満で, これらの変動幅が 0.5%以内の患者 10) -4 週時の HbA_{1c} が-16 週時に比較して下降した患者, 又は不変の患者 11) -4 週時の食後血糖 2 時間値が 160 mg/dL を超える患者 	HbA _{1c}	5.3.5.2.2

表 2.7.3.2-2 有効性試験の結果

試験番号	治療群	登録患者数/完了者数	HbA _{1c}								変化量 (%) ^{a)}	P 値 ^{b)} (対比を用いた分散分析)	目標達成率 (%) ^{c)}	改善率 (%) ^{d)}	FPG 変化量 (mg/dL) ^{a)}	食後血糖 1 時間値 変化量 (mg/dL) ^{a)}	食後血糖 2 時間値 変化量 (mg/dL) ^{a)}
			測定値の推移 (%)														
			0 週	4 週	8 週	12 週	28 週	52 週	終了時又は中止時								
KAD2301	KAD 10 mg・ボグリボース併用	102/96	7.12 ± 0.48	6.78 ± 0.50	6.54 ± 0.50	6.48 ± 0.55	—	—	6.48 ± 0.54	-0.64 ± 0.46	VK10 vs V (P<0.001)	52.1	68.3	-15.4 ± 16.4	-48.6 ± 33.6	-44.6 ± 29.9	
	KAD 5 mg・ボグリボース併用	91/85	7.03 ± 0.46	6.79 ± 0.46	6.64 ± 0.48	6.54 ± 0.49	—	—	6.59 ± 0.56	-0.44 ± 0.43		41.4	48.4	-10.3 ± 16.4	-44.4 ± 32.0	-41.6 ± 36.6	
	ボグリボース 0.2 mg 単独	89/85	7.18 ± 0.49	7.16 ± 0.56	7.13 ± 0.57	7.15 ± 0.56	—	—	7.16 ± 0.57	-0.02 ± 0.36	VK5 vs V (P<0.001)	4.7	11.2	-5.5 ± 18.3	-6.2 ± 32.0	-4.2 ± 33.2	
	KAD-1229 10 mg 単独	103/99	7.10 ± 0.44	6.87 ± 0.44	6.76 ± 0.50	6.75 ± 0.56	—	—	6.75 ± 0.56	-0.34 ± 0.48	—	24.5	43.6	-6.4 ± 19.8	-7.6 ± 35.7	-39.1 ± 37.1	
KAD2302	KAD 10 mg・ボグリボース併用	88/71	7.13 ± 0.47	6.78 ± 0.48	6.51 ± 0.47	6.45 ± 0.52	6.55 ± 0.63	6.55 ± 0.60	6.65 ± 0.75	-0.48 ± 0.62	—	41.2	51.1	-10.8 ± 24.1	-41.1 ± 35.5	-41.1 ± 39.7	
	KAD 5 mg・ボグリボース併用	73/58	7.01 ± 0.44	6.77 ± 0.46	6.58 ± 0.44	6.49 ± 0.48	6.62 ± 0.66	6.62 ± 0.58	6.81 ± 0.75	-0.20 ± 0.62	—	31.4	31.5	-7.1 ± 24.1	-41.6 ± 34.5	-32.8 ± 39.3	
KAD2303	KAD・α-GI 併用	42/42	7.15 ± 0.56	6.93 ± 0.63	6.71 ± 0.65	6.64 ± 0.70	6.56 ± 0.64	—	6.56 ± 0.64	-0.60 ± 0.54	—	60.0	64.3	-18.5 ± 25.7	-48.1 ± 41.2	-49.0 ± 38.6	

a) 変化量= (終了時又は中止時の測定値) - (0 週時の測定値)

b) VK10 : KAD 10 mg・ボグリボース併用群, VK5 : KAD 5 mg・ボグリボース併用群, V : ボグリボース単独群

c) 6.5%未満へ到達した被験者の 0 週時の HbA_{1c} が 6.5%以上の被験者に対する割合

d) HbA_{1c} 変化量が 0 週時と比較して 0.5%以上低下した被験者の割合
 平均値±標準偏差

2.7.3.2.1 第 II/III 相併用試験 (KAD2301)

添付資料 5.3.5.1.1

2.7.3.2.1.1 試験方法

食事療法に加えてボグリボース (1 回 0.2 mg) 単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を対象として、ボグリボースに KAD-1229 を上乗せで併用し、ボグリボース単独群に対する KAD-1229 併用群の優越性を二重盲検群間比較法により検証した。

観察期間として被験者にボグリボース 0.2 mg 1 日 3 回、16 週間毎食直前経口投与し、十分な血糖コントロールが得られなかった被験者は、そのまま治療期に移行し、二重盲検下でランダムに割り付けられた治験薬を 1 回 3 錠 1 日 3 回 12 週間毎食直前経口投与した。治療期に割り付けられた治験薬の内訳は、KAD-1229 10 mg・ボグリボース併用群、KAD-1229 5 mg・ボグリボース併用群、ボグリボース単独群及び KAD-1229 10 mg 単独群の 4 群とした。

主要評価項目は HbA_{1c} の変化量とし、ボグリボース単独群に対する KAD-1229 併用群の優越性を分散分析及び対比による群間比較を用いて検証した。また、HbA_{1c} の測定値、目標達成率及び改善率、FPG、食後血糖 1 時間値及び 2 時間値を有効性の副次評価項目とした。

2.7.3.2.1.2 試験成績

主な解析対象である「最大の解析対象集団」は、KAD-1229 10 mg 併用群 102 例、KAD-1229 5 mg 併用群 91 例、ボグリボース単独群 89 例及び KAD-1229 10 mg 単独群 103 例であり、除外された症例はなかった。

2.7.3.2.1.2.1 HbA_{1c} 変化量 (主要評価項目)

最終評価時の HbA_{1c} 変化量の群間比較を表 2.7.3.2-3 に、HbA_{1c} 変化量の推移を表 2.7.3.2-4 及び図 2.7.3.2-1 に示した。

最終評価時の HbA_{1c} 変化量 (平均値±標準偏差、以下同様) は、KAD-1229 10 mg 併用群 $-0.64\pm 0.46\%$ 、KAD-1229 5 mg 併用群 $-0.44\pm 0.43\%$ 、ボグリボース単独群 $-0.02\pm 0.36\%$ 及び KAD-1229 10 mg 単独群 $-0.34\pm 0.48\%$ であった。

対比を用いた分散分析によりボグリボース単独群に対する KAD-1229 併用群の優越性を検証した結果、ボグリボース単独群と KAD-1229 10 mg 併用群との比較における群間差 (両側 95% 信頼区間、以下同様) は -0.62% ($-0.74, -0.49$) となり、ボグリボース単独群に対し KAD-1229 10 mg 併用群で HbA_{1c} の有意な改善が認められた ($P<0.001$)。ボグリボース単独群と KAD-1229 5 mg 併用群との比較における群間差は -0.42% ($-0.55, -0.29$) となり、ボグリボース単独群に対し KAD-1229 5 mg 併用群で HbA_{1c} の有意な改善が認められた ($P<0.001$)。以上の結果から、ボグリボース単独群に対する KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群の優越性が検証された。

さらに、HbA_{1c} 変化量の対比を用いた分散分析による探索的解析の結果、ボグリボース単独群に対し KAD-1229 10 mg 単独群が有意な改善を示した ($P<0.001$)。KAD-1229 5 mg 併用群に対し KAD-1229 10 mg 併用群が有意な改善を示した ($P=0.002$)。KAD-1229 5 mg 併用群と KAD-1229 10 mg 単独群との間に有意な差は認められなかった ($P=0.129$)。KAD-1229 10 mg 単独群に対し KAD-1229 10 mg 併用群が有意な改善を示した ($P<0.001$)。

KAD-1229 10 mg 併用群, KAD-1229 5 mg 併用群及び KAD-1229 10 mg 単独群では, HbA_{1c} 変化量は 12 週まで経時的な低下が認められ, すべての評価時期において 0 週時と比較し有意に低下した (いずれも P<0.001)。一方, ボグリボース単独群については, 各評価時期における HbA_{1c} の低下はわずかであり, いずれの時期においても 0 週時と比較し有意な低下は認められなかった。

なお, 被験者の背景因子のうち, 投与群間の不均衡が認められた FPG 及び食後血糖 1 時間値による調整解析を行った結果, 最終評価時の HbA_{1c} 変化量に影響は認められなかった (表 2.7.6.2-21 及び表 2.7.6.2-22 参照)。

表 2.7.3.2-3 HbA_{1c} 変化量の群間比較～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-1 引用)

最終評価時

単位:%

投与群	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	一元配置分散分析
KAD-1229 10 mg 併用群	101	1	-0.64	0.46	-2.6	0.7	-0.60	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	91	0	-0.44	0.43	-1.9	0.4	-0.40	
ボグリボース単独群	89	0	-0.02	0.36	-0.7	1.6	-0.10	
KAD-1229 10 mg 単独群	101	2	-0.34	0.48	-1.7	1.0	-0.40	

優越性の検証 (有意水準両側 5%)

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P<0.001	-0.62 (-0.74, -0.49)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P<0.001	-0.42 (-0.55, -0.29)

※優越性の検証は, まずボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群の比較を行い, 有意な場合のみボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群の比較を行う。

探索的解析 (有意水準両側 5%)

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	-0.33 (-0.45, -0.20)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.002	-0.20 (-0.32, -0.07)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.129	0.10 (-0.03, 0.22)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	0.29 (0.17, 0.41)

表 2.7.3.2-4 HbA_{1c} 変化量の推移～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-2 引用)

単位:%

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
KAD-1229 10 mg 併用群	4 週	100	2	-0.33	0.25	-1.1	0.2	-0.30	P<0.001
	8 週	100	2	-0.57	0.38	-2.1	0.2	-0.50	P<0.001
	12 週	96	6	-0.64	0.46	-2.6	0.7	-0.60	P<0.001
	最終評価時	101	1	-0.64	0.46	-2.6	0.7	-0.60	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	4 週	90	1	-0.22	0.23	-1.0	0.2	-0.20	P<0.001
	8 週	87	4	-0.37	0.34	-1.3	0.4	-0.30	P<0.001
	12 週	85	6	-0.45	0.43	-1.9	0.3	-0.40	P<0.001
	最終評価時	91	0	-0.44	0.43	-1.9	0.4	-0.40	P<0.001
ボグリボース 単独群	4 週	89	0	-0.02	0.25	-0.6	0.7	0.00	P=0.445
	8 週	87	2	-0.04	0.29	-0.7	1.1	-0.10	P=0.166
	12 週	84	5	-0.03	0.32	-0.7	0.8	-0.10	P=0.439
	最終評価時	89	0	-0.02	0.36	-0.7	1.6	-0.10	P=0.639
KAD-1229 10 mg 単独群	4 週	100	3	-0.22	0.23	-0.8	0.4	-0.20	P<0.001
	8 週	100	3	-0.34	0.39	-1.5	0.9	-0.30	P<0.001
	12 週	100	3	-0.35	0.48	-1.7	1.0	-0.40	P<0.001
	最終評価時	101	2	-0.34	0.48	-1.7	1.0	-0.40	P<0.001

a) 0 週時との比較

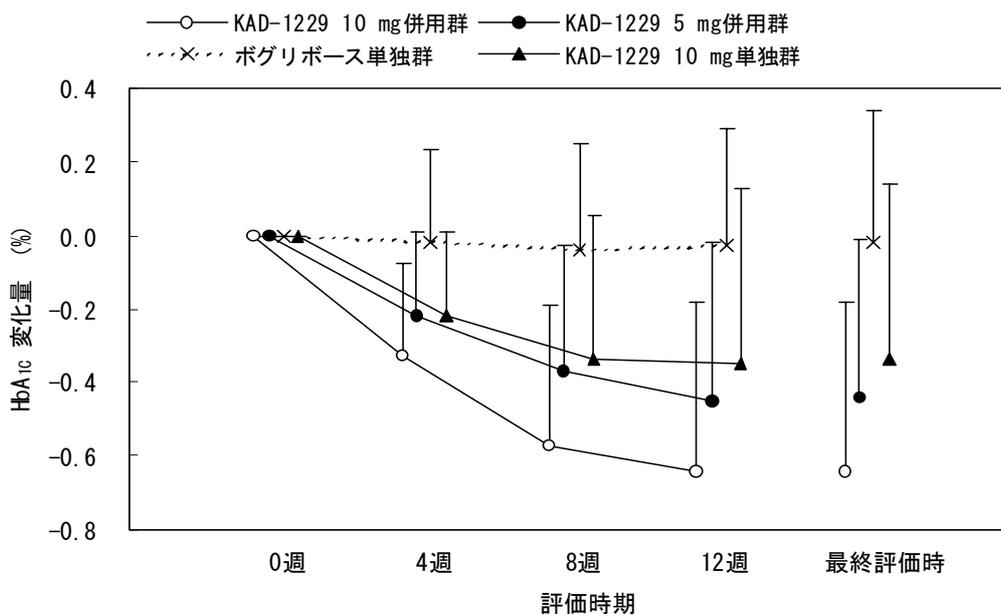


図 2.7.3.2-1 HbA_{1c} 変化量の推移～最大の解析対象集団

平均値+標準偏差

(5.3.5.1.1, 図 11.4-1 引用)

2.7.3.2.1.2.2 HbA_{1c} 測定値

HbA_{1c} 測定値の推移を表 2.7.3.2-5及び図 2.7.3.2-2に示した。

HbA_{1c} 測定値の推移は、-16 週～0 週までは各投与群とも減少し、その後 4 週～12 週では、ボグリボース単独群に対し、KAD-1229 10 mg 併用群、KAD-1229 5 mg 併用群及び KAD-1229 10 mg 単独群ではより大きな減少が認められた。最終評価時の HbA_{1c} 測定値は、KAD-1229 10 mg 併用群 6.48±0.54%、KAD-1229 5 mg 併用群 6.59±0.56%、ボグリボース単独群 7.16±0.57%及び KAD-1229 10 mg 単独群 6.75±0.56%であった。

表 2.7.3.2-5 HbA_{1c} 測定値の推移～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-3 引用)

単位:%

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
KAD-1229 10 mg 併用群	-16 週	101	1	7.41	0.45	6.5	8.4	7.40
	-12 週	100	2	7.29	0.49	6.4	8.5	7.20
	-8 週	101	1	7.18	0.46	6.5	8.3	7.10
	-4 週	101	1	7.13	0.42	6.5	8.2	7.10
	0 週	101	1	7.12	0.48	6.1	8.6	7.00
	4 週	100	2	6.78	0.50	5.8	8.2	6.75
	8 週	100	2	6.54	0.50	5.6	8.2	6.50
	12 週	96	6	6.48	0.55	5.4	8.1	6.40
	最終評価時	101	1	6.48	0.54	5.4	8.1	6.40
KAD-1229 5 mg 併用群	-16 週	91	0	7.30	0.46	6.5	8.4	7.20
	-12 週	90	1	7.21	0.47	6.3	8.9	7.10
	-8 週	90	1	7.10	0.41	6.5	8.4	7.00
	-4 週	91	0	7.02	0.40	6.5	8.0	6.90
	0 週	91	0	7.03	0.46	6.2	8.5	6.90
	4 週	90	1	6.79	0.46	5.9	8.0	6.70
	8 週	87	4	6.64	0.48	5.5	8.3	6.60
	12 週	85	6	6.54	0.49	5.1	7.7	6.50
	最終評価時	91	0	6.59	0.56	5.1	8.6	6.60
ボグリボース 単独群	-16 週	89	0	7.42	0.47	6.5	8.4	7.40
	-12 週	87	2	7.29	0.47	6.5	8.4	7.20
	-8 週	89	0	7.24	0.45	6.5	8.4	7.20
	-4 週	89	0	7.18	0.44	6.5	8.4	7.10
	0 週	89	0	7.18	0.49	6.1	8.6	7.10
	4 週	89	0	7.16	0.56	5.8	8.6	7.10
	8 週	87	2	7.13	0.57	5.8	8.4	7.10
	12 週	84	5	7.15	0.56	5.8	8.5	7.10
	最終評価時	89	0	7.16	0.57	5.8	8.6	7.10
KAD-1229 10 mg 単独群	-16 週	100	3	7.42	0.42	6.5	8.4	7.40
	-12 週	99	4	7.27	0.42	6.5	8.3	7.20
	-8 週	101	2	7.18	0.40	6.5	8.1	7.10
	-4 週	101	2	7.15	0.43	6.5	8.1	7.10
	0 週	101	2	7.10	0.44	6.2	8.3	7.10
	4 週	100	3	6.87	0.44	5.9	8.5	6.85
	8 週	100	3	6.76	0.50	5.6	8.5	6.80
	12 週	100	3	6.75	0.56	5.4	8.8	6.70
	最終評価時	101	2	6.75	0.56	5.4	8.8	6.70

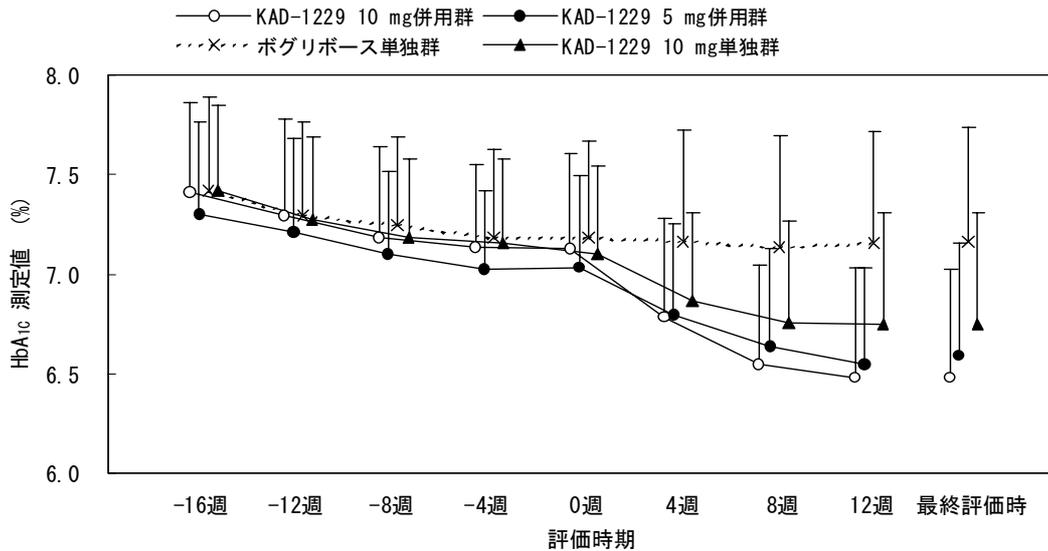


図 2.7.3.2-2 HbA_{1c} 測定値の推移～最大の解析対象集団

平均値+標準偏差

(5.3.5.1.1, 図 11.4-2 引用)

2.7.3.2.1.2.3 HbA_{1c} 目標達成率

HbA_{1c} 目標達成率の群間比較を表 2.7.3.2-6に、HbA_{1c} 目標達成率を図 2.7.3.2-3、HbA_{1c} 6.5% 達成例の累積達成率を図 2.7.3.2-4に示した。

最終評価時において 6.5%未満へ到達した被験者の 0 週時の HbA_{1c} が 6.5%以上の被験者に対する割合である HbA_{1c} 目標達成率は、KAD-1229 10 mg 併用群 52.1% (50/96 例)、KAD-1229 5 mg 併用群 41.4% (36/87 例)、ボグリボース単独群 4.7% (4/85 例) 及び KAD-1229 10 mg 単独群 24.5% (23/94 例) であった。

HbA_{1c} 目標達成率について χ^2 検定によりボグリボース単独群と KAD-1229 併用群を比較した結果、ボグリボース単独群に対し KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群が有意に高かった (いずれも $P < 0.001$)。

さらに、HbA_{1c} 目標達成率の χ^2 検定による探索的解析の結果、ボグリボース単独群に対し KAD-1229 10 mg 単独群が有意に高かった ($P < 0.001$)。KAD-1229 5 mg 併用群と KAD-1229 10 mg 併用群との間に有意な差は認められなかった ($P = 0.147$)。KAD-1229 10 mg 単独群に対し KAD-1229 5 mg 併用群が有意に高かった ($P = 0.015$)。KAD-1229 10 mg 単独群に対し KAD-1229 10 mg 併用群が有意に高かった ($P < 0.001$)。

表 2.7.3.2-6 HbA_{1c} 目標達成率～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-4 引用)

最終評価時

投与群	例数	目標達成例数	目標達成率 (%)
KAD-1229 10 mg 併用群	96	50	52.1
KAD-1229 5 mg 併用群	87	36	41.4
ボグリボース単独群	85	4	4.7
KAD-1229 10 mg 単独群	94	23	24.5

KAD-1229 併用群とボグリボース単独群の比較 (有意水準両側 5%)

比較群	χ^2 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P<0.001	47.4 (36.4, 58.3)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P<0.001	36.7 (25.4, 48.0)

※まずボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群の比較を行い、
有意な場合のみボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群の比較を行う。

探索的解析 (有意水準両側 5%)

比較群	χ^2 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	19.8 (10.0, 29.5)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.147	10.7 (-3.7, 25.1)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.015	-16.9 (-30.4, -3.4)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	-27.6 (-40.9, -14.4)

最終評価時

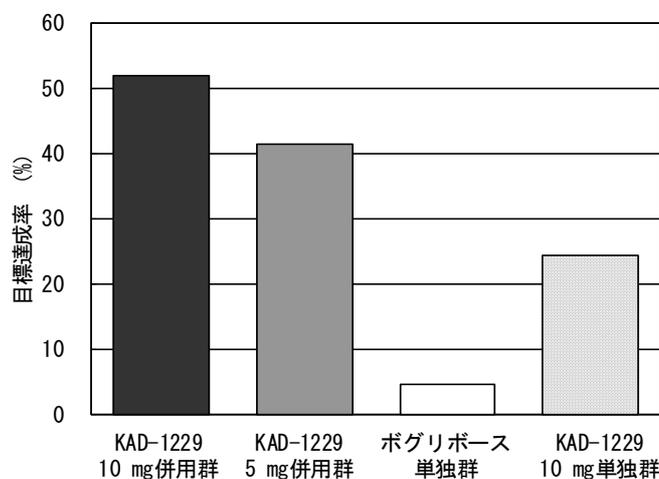


図 2.7.3.2-3 HbA_{1c} 目標達成率～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 図 11.4-3 引用)

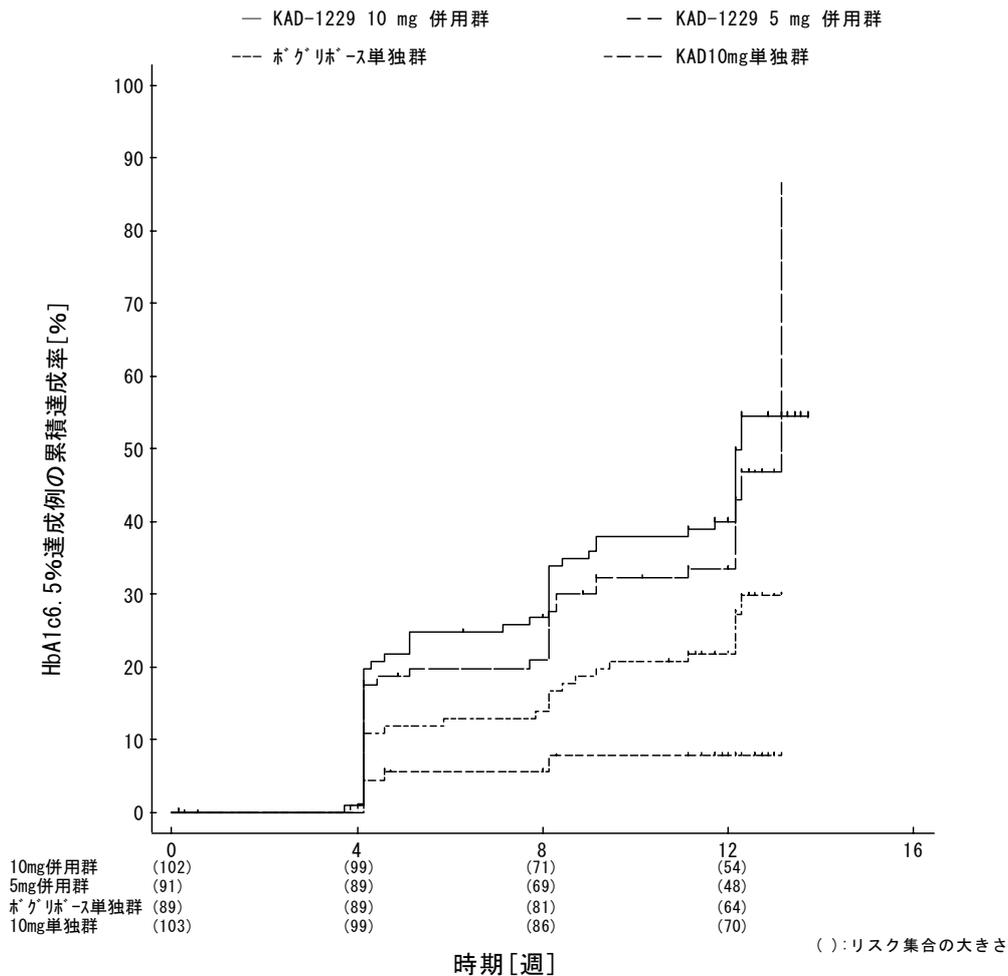


図 2.7.3.2-4 HbA_{1c} 6.5%達成例の累積達成率～Kaplan-Meier plot

2.7.3.2.1.2.4 HbA_{1c} 改善率

HbA_{1c} 改善率の群間比較を表 2.7.3.2-7に、HbA_{1c} 改善率を図 2.7.3.2-5、HbA_{1c} 0.5%改善例の累積改善率を図 2.7.3.2-6に示した。

最終評価時において変化量が 0 週時と比較して 0.5%以上低下した被験者の割合である HbA_{1c} 改善率は、KAD-1229 10 mg 併用群 68.3% (69/101 例)、KAD-1229 5 mg 併用群 48.4% (44/91 例)、ボグリボース単独群 11.2% (10/89 例) 及び KAD-1229 10 mg 単独群 43.6% (44/101 例) であった。

HbA_{1c} 改善率について χ^2 検定によりボグリボース単独群と KAD-1229 併用群を比較した結果、ボグリボース単独群に対し KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群が有意に高かった (いずれも $P < 0.001$)。

さらに、HbA_{1c} 改善率について χ^2 検定による探索的解析の結果、ボグリボース単独群に対し KAD-1229 10 mg 単独群が有意に高かった ($P < 0.001$)。KAD-1229 5 mg 併用群に対し KAD-1229 10 mg 併用群が有意に高かった ($P = 0.004$)。KAD-1229 5 mg 併用群と KAD-1229 10 mg 単独群との間に有意な差は認められなかった ($P = 0.506$)。KAD-1229 10 mg 単独群に対し KAD-1229 10 mg 併用群が有意に高かった ($P < 0.001$)。

表 2.7.3.2-7 HbA_{1c} 改善率～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-5 引用)

最終評価時

投与群	例数	改善例数	改善率 (%)
KAD-1229 10 mg 併用群	101	69	68.3
KAD-1229 5 mg 併用群	91	44	48.4
ボグリボース単独群	89	10	11.2
KAD-1229 10 mg 単独群	101	44	43.6

KAD-1229 併用群とボグリボース単独群の比較 (有意水準両側 5%)

比較群	χ^2 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P<0.001	57.1 (45.9, 68.3)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P<0.001	37.1 (24.9, 49.3)

※まずボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群の比較を行い、
有意な場合のみボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群の比較を行う。

探索的解析 (有意水準両側 5%)

比較群	χ^2 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	32.3 (20.6, 44.0)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.004	20.0 (6.3, 33.7)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.506	-4.8 (-18.9, 9.3)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	-24.8 (-38.0, -11.5)

最終評価時

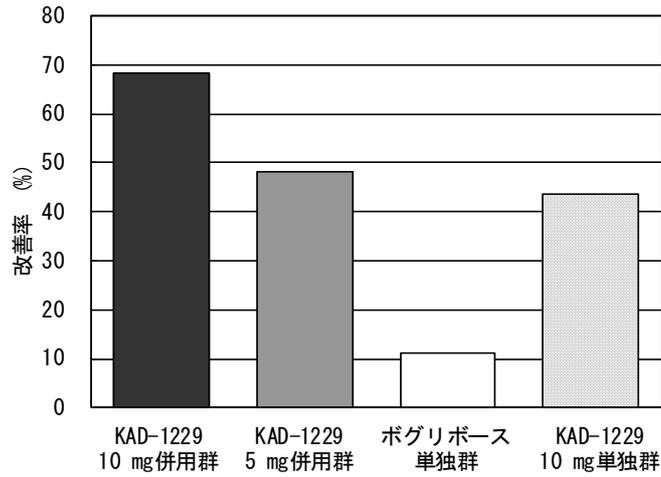


図 2.7.3.2-5 HbA_{1c} 改善率～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 図 11.4-4 引用)

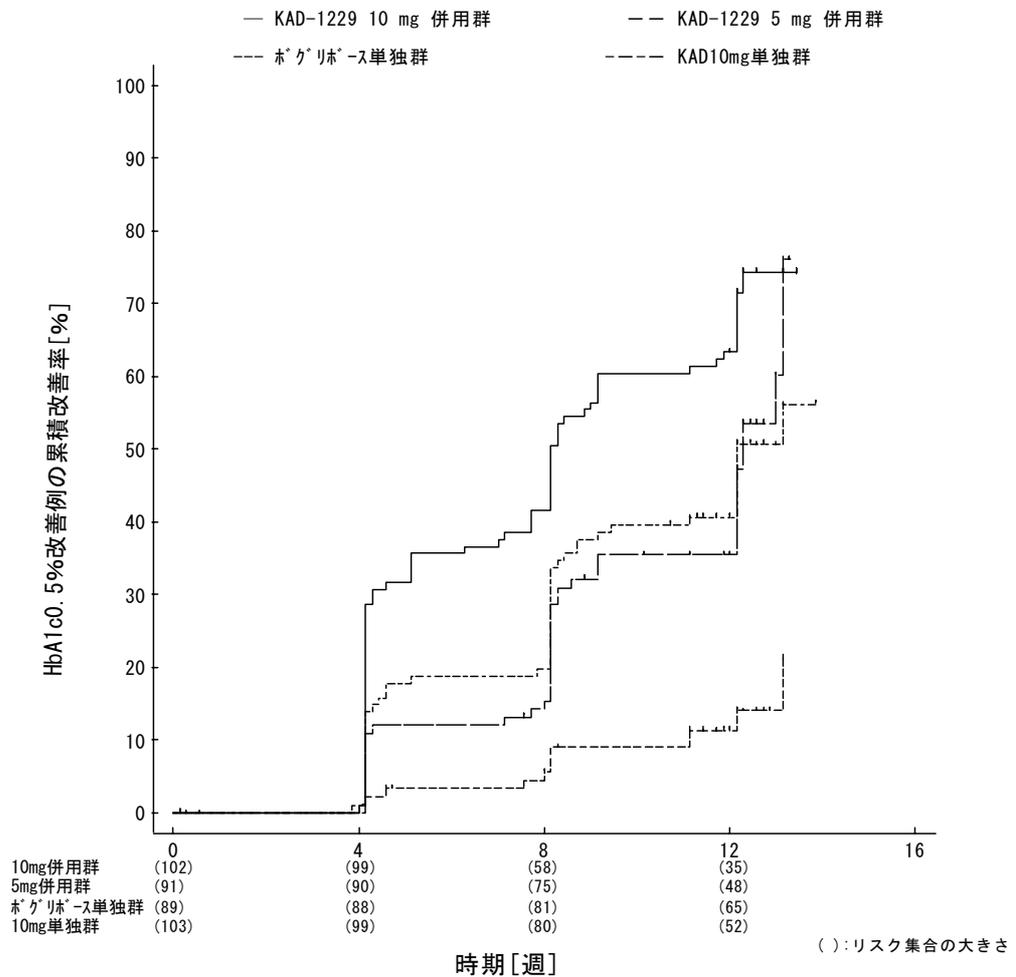


図 2.7.3.2-6 HbA_{1c} 0.5%改善例の累積改善率～Kaplan-Meier plot

2.7.3.2.1.2.5 FPG

最終評価時の FPG 変化量の群間比較を表 2.7.3.2-8に, FPG 変化量の推移を表 2.7.3.2-9及び

図 2.7.3.2-7に示した。

最終評価時の FPG 変化量は、KAD-1229 10 mg 併用群-15.4±16.4 mg/dL、KAD-1229 5 mg 併用群-10.3±16.4 mg/dL、ボグリボース単独群-5.5±18.3 mg/dL 及び KAD-1229 10 mg 単独群-6.4±19.8 mg/dL であった。

対比を用いた分散分析により、ボグリボース単独群に対し KAD-1229 10 mg 併用群で有意な改善が認められたが (P<0.001)、ボグリボース単独群と KAD-1229 5 mg 併用群との間に有意な差は認められなかった (P=0.069)。

さらに、FPG 変化量の対比を用いた分散分析による探索的解析の結果、ボグリボース単独群と KAD-1229 10 mg 単独群との間に有意な差は認められなかった (P=0.729)。KAD-1229 5 mg 併用群に対し KAD-1229 10 mg 併用群が有意な改善を示した (P=0.047)。KAD-1229 5 mg 併用群と KAD-1229 10 mg 単独群との間に有意な差は認められなかった (P=0.127)。KAD-1229 10 mg 単独群に対し KAD-1229 10 mg 併用群が有意な改善を示した (P<0.001)。

表 2.7.3.2-8 FPG 変化量の群間比較～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-6 引用)

最終評価時

単位:mg/dL

投与群	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	一元配置分散分析
KAD-1229 10 mg 併用群	100	2	-15.4	16.4	-76	22	-14.5	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	91	0	-10.3	16.4	-57	25	-7.0	
ボグリボース単独群	89	0	-5.5	18.3	-84	45	-5.0	
KAD-1229 10 mg 単独群	101	2	-6.4	19.8	-52	81	-7.0	

KAD-1229 併用群とボグリボース単独群の比較 (有意水準両側 5%)

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P<0.001	-10.0 (-15.1, -4.9)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P=0.069	-4.8 (-10.0, 0.4)

※まずボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群の比較を行い、
有意な場合のみボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群の比較を行う。

探索的解析 (有意水準両側 5%)

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.729	-0.9 (-6.0, 4.2)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.047	-5.1 (-10.2, -0.1)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.127	3.9 (-1.1, 9.0)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	9.1 (4.1, 14.0)

表 2.7.3.2-9 FPG 変化量の推移～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-7 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
KAD-1229 10 mg 併用群	4 週	100	2	-14.9	18.8	-82	37	-17.0	P<0.001
	8 週	99	3	-14.7	19.9	-91	64	-15.0	P<0.001
	12 週	96	6	-15.5	16.5	-76	22	-14.5	P<0.001
	最終評価時	100	2	-15.4	16.4	-76	22	-14.5	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	4 週	90	1	-10.7	19.7	-67	29	-9.5	P<0.001
	8 週	87	4	-9.3	17.1	-52	45	-8.0	P<0.001
	12 週	85	6	-10.5	16.4	-57	25	-8.0	P<0.001
	最終評価時	91	0	-10.3	16.4	-57	25	-7.0	P<0.001
ボグリボース単独群	4 週	88	1	-2.1	17.5	-49	42	-1.0	P=0.261
	8 週	87	2	-0.4	25.2	-62	86	-4.0	P=0.875
	12 週	84	5	-5.6	18.7	-84	45	-5.5	P=0.006
	最終評価時	89	0	-5.5	18.3	-84	45	-5.0	P=0.005
KAD-1229 10 mg 単独群	4 週	100	3	-9.3	22.1	-104	69	-8.5	P<0.001
	8 週	99	4	-8.3	19.3	-70	52	-8.0	P<0.001
	12 週	100	3	-6.4	19.9	-52	81	-7.5	P=0.001
	最終評価時	101	2	-6.4	19.8	-52	81	-7.0	P=0.001

a) 0 週時との比較

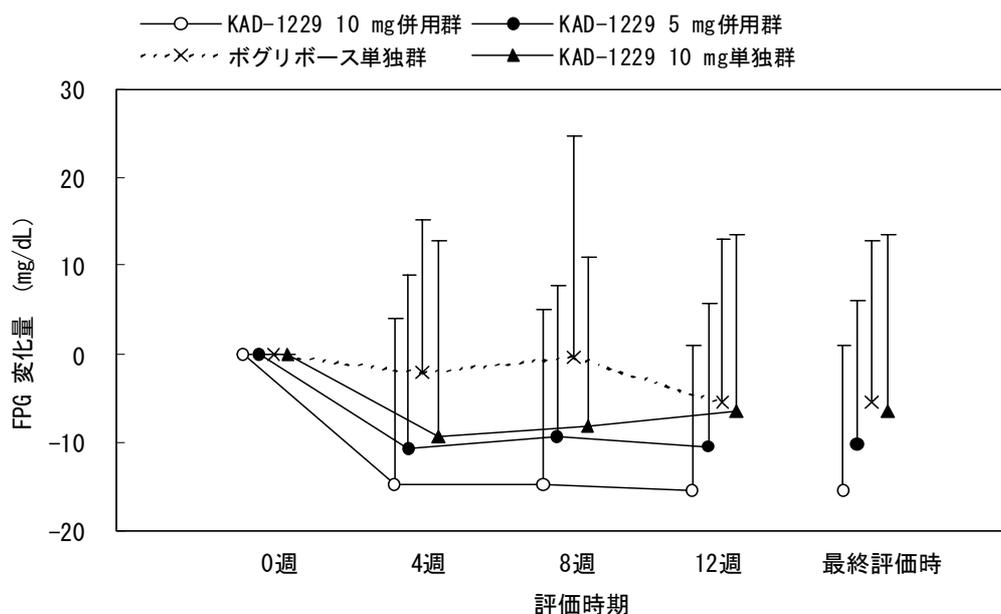


図 2.7.3.2-7 FPG 変化量の推移～最大の解析対象集団

平均値+標準偏差

(5.3.5.1.1, 図 11.4-5 引用)

2.7.3.2.1.2.6 食後血糖 1 時間値

最終評価時の食後血糖 1 時間値変化量の群間比較を表 2.7.3.2-10に、食後血糖 1 時間値変化量の推移を表 2.7.3.2-11及び図 2.7.3.2-8に示した。

最終評価時の食後血糖 1 時間値変化量は、KAD-1229 10 mg 併用群 -48.6 ± 33.6 mg/dL, KAD-1229 5 mg 併用群 -44.4 ± 32.0 mg/dL, ボグリボース単独群 -6.2 ± 32.0 mg/dL 及び KAD-1229 10 mg 単独群 -7.6 ± 35.7 mg/dL であった。

食後血糖 1 時間値変化量について対比を用いた分散分析によりボグリボース単独群と KAD-1229 併用群を比較した結果、KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群が有意な改善を示した (いずれも $P < 0.001$)。

さらに、食後血糖 1 時間値変化量の対比を用いた分散分析による探索的解析の結果、ボグリボース単独群と KAD-1229 10 mg 単独群との間に有意な差は認められなかった ($P = 0.773$)。KAD-1229 5 mg 併用群と KAD-1229 10 mg 併用群との間に有意な差は認められなかった ($P = 0.406$)。KAD-1229 10 mg 単独群に対し KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群が有意な改善を示した (いずれも $P < 0.001$)。

表 2.7.3.2-10 食後血糖 1 時間値変化量の群間比較～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-9 引用)

最終評価時

単位:mg/dL

投与群	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	一元配置分散分析
KAD-1229 10 mg 併用群	96	6	-48.6	33.6	-136	56	-49.5	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	85	6	-44.4	32.0	-120	26	-44.0	
ボグリボース単独群	83	6	-6.2	32.0	-77	82	-6.0	
KAD-1229 10 mg 単独群	98	5	-7.6	35.7	-81	80	-10.0	

KAD-1229 併用群とボグリボース単独群の比較 (有意水準両側 5%)

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P<0.001	-42.4 (-52.2, -32.5)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P<0.001	-38.2 (-48.4, -28.1)

※まずボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群の比較を行い、
有意な場合のみボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群の比較を行う。

探索的解析 (有意水準両側 5%)

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.773	-1.4 (-11.3, 8.4)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.406	-4.1 (-13.9, 5.7)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	36.8 (27.0, 46.5)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	40.9 (31.5, 50.4)

表 2.7.3.2-11 食後血糖 1 時間値変化量の推移～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-10 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
KAD-1229 10 mg 併用群	12 週	96	6	-48.6	33.6	-136	56	-49.5	P<0.001
	最終評価時	96	6	-48.6	33.6	-136	56	-49.5	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	12 週	85	6	-44.4	32.0	-120	26	-44.0	P<0.001
	最終評価時	85	6	-44.4	32.0	-120	26	-44.0	P<0.001
ボグリボース 単独群	12 週	83	6	-6.2	32.0	-77	82	-6.0	P=0.081
	最終評価時	83	6	-6.2	32.0	-77	82	-6.0	P=0.081
KAD-1229 10 mg 単独群	12 週	98	5	-7.6	35.7	-81	80	-10.0	P=0.036
	最終評価時	98	5	-7.6	35.7	-81	80	-10.0	P=0.036

a) 0 週時との比較

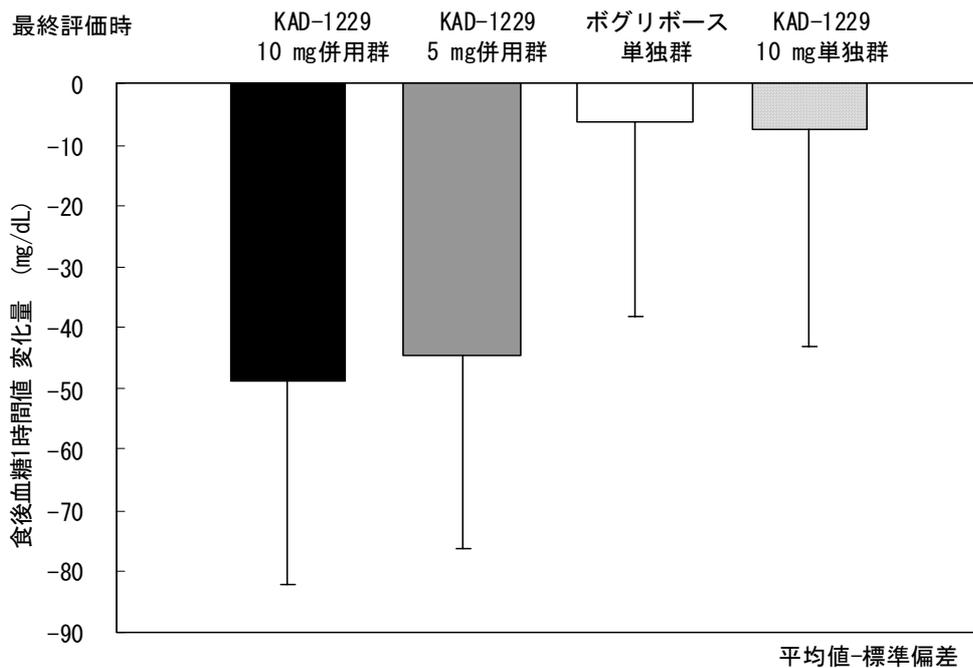


図 2.7.3.2-8 食後血糖 1 時間値変化量の推移～最大の解析対象集団

平均値-標準偏差

(5.3.5.1.1, 図 11.4-7 引用)

2.7.3.2.1.2.7 食後血糖 2 時間値

最終評価時の食後血糖 2 時間値変化量の群間比較を表 2.7.3.2-12に、食後血糖 2 時間値変化量の推移を表 2.7.3.2-13及び図 2.7.3.2-9に示した。

食後血糖 2 時間値の最終評価時の変化量は、KAD-1229 10 mg 併用群 -44.6 ± 29.9 mg/dL、KAD-1229 5 mg 併用群 -41.6 ± 36.6 mg/dL、ボグリボース単独群 -4.2 ± 33.2 mg/dL 及び KAD-1229 10 mg 単独群 -39.1 ± 37.1 mg/dL であった。

食後血糖 2 時間値変化量について対比を用いた分散分析によりボグリボース単独群と KAD-1229 併用群を比較した結果、KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群が有意な改善を示した (いずれも $P < 0.001$)。

さらに、食後血糖 2 時間値変化量の対比を用いた分散分析による探索的解析の結果、ボグリボース単独群に対し KAD-1229 10 mg 単独群が有意な改善を示した ($P < 0.001$)。KAD-1229 5 mg 併用群と KAD-1229 10 mg 併用群との間に有意な差は認められなかった ($P = 0.547$)。KAD-1229 5 mg 併用群と KAD-1229 10 mg 単独群との間に有意な差は認められなかった ($P = 0.625$)。KAD-1229 10 mg 併用群と KAD-1229 10 mg 単独群との間に有意な差は認められなかった ($P = 0.260$)。

表 2.7.3.2-12 食後血糖 2 時間値変化量の群間比較～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-12 引用)

最終評価時

単位:mg/dL

投与群	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	一元配置分散分析
KAD-1229 10 mg 併用群	96	6	-44.6	29.9	-107	45	-47.0	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	85	6	-41.6	36.6	-143	53	-38.0	
ボグリボース単独群	83	6	-4.2	33.2	-66	108	-6.0	
KAD-1229 10 mg 単独群	98	5	-39.1	37.1	-117	75	-40.5	

KAD-1229 併用群とボグリボース単独群の比較 (有意水準両側 5%)

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P<0.001	-40.4 (-50.5, -30.3)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P<0.001	-37.3 (-47.7, -26.9)

※まずボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群の比較を行い、
有意な場合のみボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群の比較を行う。

探索的解析 (有意水準両側 5%)

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	-34.8 (-44.9, -24.8)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.547	-3.1 (-13.1, 7.0)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.625	2.5 (-7.5, 12.5)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.260	5.6 (-4.1, 15.2)

表 2.7.3.2-13 食後血糖 2 時間値変化量の推移～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-13 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
KAD-1229 10 mg 併用群	12 週	96	6	-44.6	29.9	-107	45	-47.0	P<0.001
	最終評価時	96	6	-44.6	29.9	-107	45	-47.0	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	12 週	85	6	-41.6	36.6	-143	53	-38.0	P<0.001
	最終評価時	85	6	-41.6	36.6	-143	53	-38.0	P<0.001
ボグリボース単独群	12 週	83	6	-4.2	33.2	-66	108	-6.0	P=0.247
	最終評価時	83	6	-4.2	33.2	-66	108	-6.0	P=0.247
KAD-1229 10 mg 単独群	12 週	98	5	-39.1	37.1	-117	75	-40.5	P<0.001
	最終評価時	98	5	-39.1	37.1	-117	75	-40.5	P<0.001

a) 0 週時との比較

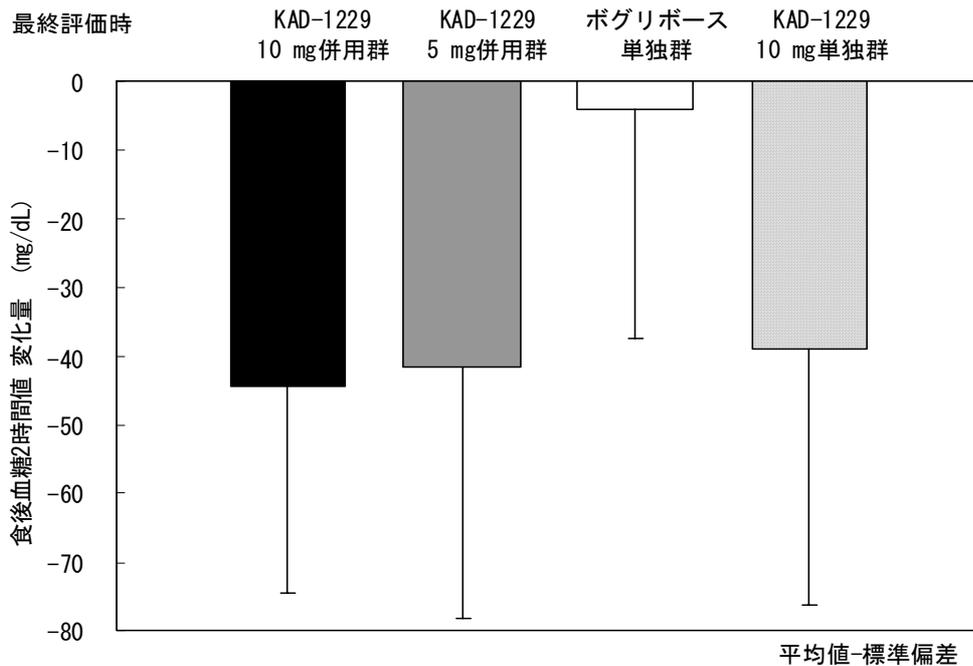


図 2.7.3.2-9 食後血糖 2 時間値変化量の推移～最大の解析対象集団

平均値-標準偏差

(5.3.5.1.1, 図 11.4-9 引用)

2.7.3.2.2 長期併用試験 (KAD2302)

添付資料 5.3.5.2.1

2.7.3.2.2.1 試験方法

KAD-1229 とボグリボースを長期投与したときの安全性及び有効性を検討するために、第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1) において、長期併用試験への移行を希望し、移行が妥当と判断された患者を対象として、ボグリボースと KAD-1229 を 52 週間併用投与した。

長期併用試験は非盲検下で行ったが、第 II/III 相併用試験の開票までは二重盲検下で実施した。第 II/III 相併用試験で KAD-1229 10 mg・ボグリボース併用群、KAD-1229 5 mg・ボグリボース併用群、ボグリボース単独群及び KAD-1229 10 mg 単独群にそれぞれ割り付けられた薬剤番号と同一番号の治験薬を 1 日 3 回毎食直前経口投与した。しかし、開票によりボグリボース単独群及び KAD-1229 10 mg 単独群であることが判明した被験者においてはその時点で治験を終了した。開票は第 II/III 相併用試験のすべての被験者の 12 週間投与が終了し、データが固定した後に行われた。

有効性に関する評価項目は、HbA_{1c}、FPG、食後血糖 1 時間値及び食後血糖 2 時間値とした。

2.7.3.2.2.2 試験成績

主な解析対象である「最大の解析対象集団」は、KAD-1229 10 mg 併用群 88 例、KAD-1229 5 mg 併用群 73 例、KAD-1229 10 mg 併用群と KAD-1229 5 mg 併用群の合計である KAD-1229 併用群 161 例であった。なお、ボグリボース単独群及び KAD-1229 10 mg 単独群はそれぞれ 43 及び 72 例であった。以下に併用群の成績を示した。

2.7.3.2.2.1 HbA_{1c} 変化量

HbA_{1c} 変化量の推移を表 2.7.3.2-14及び図 2.7.3.2-10に示した。

HbA_{1c} 変化量（平均値±標準偏差，以下同様）は，KAD-1229 10 mg 併用群で投与 4 週 -0.35±0.24%，12 週 -0.68±0.46%，28 週 -0.55±0.50%，52 週 -0.53±0.52%，最終評価時 -0.48±0.62% であり，KAD-1229 5 mg 併用群で投与 4 週 -0.24±0.21%，12 週 -0.52±0.40%，28 週 -0.38±0.51%，52 週 -0.36±0.50%，最終評価時 -0.20±0.62%であった。1 標本 t 検定による 0 週時との比較の結果，HbA_{1c}は KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群におけるすべての評価時期で有意に低下した。

表 2.7.3.2-14 HbA_{1c} 変化量の推移

(5.3.5.2.1, 表 11.4-1 引用)

単位:%

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
KAD-1229 10 mg 併用群	4 週	88	0	-0.35	0.24	-1.1	0.1	-0.30	P<0.001
	8 週	88	0	-0.62	0.37	-2.1	-0.1	-0.60	P<0.001
	12 週	88	0	-0.68	0.46	-2.6	0.7	-0.65	P<0.001
	16 週	87	1	-0.71	0.45	-2.4	0.4	-0.70	P<0.001
	20 週	87	1	-0.70	0.46	-2.5	0.3	-0.70	P<0.001
	24 週	85	3	-0.61	0.45	-1.7	0.3	-0.60	P<0.001
	28 週	84	4	-0.55	0.50	-1.9	0.8	-0.60	P<0.001
	32 週	83	5	-0.51	0.56	-2.0	1.1	-0.60	P<0.001
	36 週	79	9	-0.54	0.52	-1.8	0.9	-0.60	P<0.001
	40 週	76	12	-0.54	0.52	-1.8	0.8	-0.60	P<0.001
	44 週	75	13	-0.51	0.52	-1.6	0.9	-0.60	P<0.001
	48 週	73	15	-0.53	0.50	-1.7	1.0	-0.60	P<0.001
	52 週	71	17	-0.53	0.52	-1.8	0.9	-0.50	P<0.001
	最終評価時	88	0	-0.48	0.62	-2.5	1.1	-0.50	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	4 週	73	0	-0.24	0.21	-1.0	0.2	-0.20	P<0.001
	8 週	73	0	-0.43	0.28	-1.3	-0.1	-0.40	P<0.001
	12 週	73	0	-0.52	0.40	-1.9	0.3	-0.50	P<0.001
	16 週	73	0	-0.53	0.46	-2.4	0.5	-0.50	P<0.001
	20 週	72	1	-0.44	0.45	-2.3	0.6	-0.40	P<0.001
	24 週	72	1	-0.43	0.47	-2.3	0.4	-0.40	P<0.001
	28 週	71	2	-0.38	0.51	-2.0	1.3	-0.40	P<0.001
	32 週	67	6	-0.38	0.49	-2.0	0.9	-0.30	P<0.001
	36 週	62	11	-0.34	0.55	-1.9	0.9	-0.35	P<0.001
	40 週	64	9	-0.30	0.60	-1.7	1.8	-0.40	P<0.001
	44 週	62	11	-0.30	0.60	-1.7	1.5	-0.30	P<0.001
	48 週	61	12	-0.32	0.54	-1.9	1.7	-0.30	P<0.001
	52 週	58	15	-0.36	0.50	-1.8	0.9	-0.30	P<0.001
	最終評価時	73	0	-0.20	0.62	-1.8	1.7	-0.20	P=0.006

a) 0 週時との比較

表 2.7.3.2-14 HbA_{1C} 変化量の推移

単位:%

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
KAD-1229 併用群	4 週	161	0	-0.30	0.23	-1.1	0.2	-0.30	P<0.001
	8 週	161	0	-0.53	0.34	-2.1	-0.1	-0.40	P<0.001
	12 週	161	0	-0.61	0.44	-2.6	0.7	-0.50	P<0.001
	16 週	160	1	-0.63	0.46	-2.4	0.5	-0.60	P<0.001
	20 週	159	2	-0.58	0.47	-2.5	0.6	-0.50	P<0.001
	24 週	157	4	-0.53	0.47	-2.3	0.4	-0.50	P<0.001
	28 週	155	6	-0.47	0.51	-2.0	1.3	-0.50	P<0.001
	32 週	150	11	-0.45	0.53	-2.0	1.1	-0.45	P<0.001
	36 週	141	20	-0.45	0.54	-1.9	0.9	-0.50	P<0.001
	40 週	140	21	-0.43	0.57	-1.8	1.8	-0.50	P<0.001
	44 週	137	24	-0.41	0.56	-1.7	1.5	-0.40	P<0.001
	48 週	134	27	-0.43	0.53	-1.9	1.7	-0.40	P<0.001
	52 週	129	32	-0.45	0.51	-1.8	0.9	-0.40	P<0.001
	最終評価時	161	0	-0.35	0.63	-2.5	1.7	-0.40	P<0.001

a) 0 週時との比較

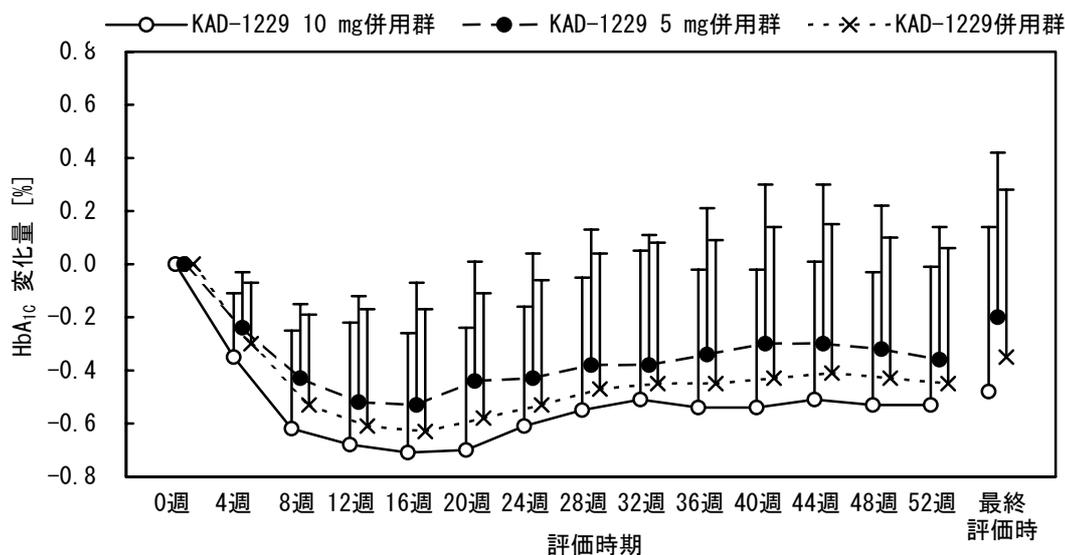


図 2.7.3.2-10 HbA_{1C} 変化量の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.1, 図 11.4-1 引用)

2.7.3.2.2.2.2 HbA_{1C} 測定値

HbA_{1C} 測定値の推移を表 2.7.3.2-15及び図 2.7.3.2-11に示した。

HbA_{1C} 測定値は、KAD-1229 10 mg 併用群で投与 0 週 7.13±0.47%, 4 週 6.78±0.48%, 12 週 6.45±0.52%, 28 週 6.55±0.63%, 52 週 6.55±0.60%, 最終評価時 6.65±0.75%であり、KAD-1229 5 mg 併用群で投与 0 週 7.01±0.44%, 4 週 6.77±0.46%, 12 週 6.49±0.48%, 28 週 6.62±0.66%, 52 週 6.62±0.58%, 最終評価時 6.81±0.75%であった。

表 2.7.3.2-15 HbA_{1c} 測定値の推移

(5.3.5.2.1, 表 11.4-2 引用)

単位:%

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
KAD-1229 10 mg併用群	0週	88	0	7.13	0.47	6.1	8.6	7.00
	4週	88	0	6.78	0.48	5.8	8.1	6.80
	8週	88	0	6.51	0.47	5.6	8.0	6.50
	12週	88	0	6.45	0.52	5.4	8.1	6.40
	16週	87	1	6.42	0.53	5.6	7.9	6.30
	20週	87	1	6.43	0.57	5.3	8.5	6.30
	24週	85	3	6.51	0.59	5.4	8.3	6.40
	28週	84	4	6.55	0.63	5.5	8.8	6.40
	32週	83	5	6.60	0.68	5.4	9.3	6.50
	36週	79	9	6.56	0.60	5.3	8.5	6.50
	40週	76	12	6.55	0.63	5.2	8.6	6.45
	44週	75	13	6.56	0.60	5.2	8.1	6.50
	48週	73	15	6.55	0.57	5.1	8.1	6.50
	52週	71	17	6.55	0.60	5.0	8.7	6.60
最終評価時	88	0	6.65	0.75	5.0	9.3	6.60	
KAD-1229 5 mg併用群	0週	73	0	7.01	0.44	6.2	8.2	6.90
	4週	73	0	6.77	0.46	5.9	8.0	6.70
	8週	73	0	6.58	0.44	5.5	7.8	6.60
	12週	73	0	6.49	0.48	5.1	7.7	6.40
	16週	73	0	6.49	0.52	5.3	7.9	6.40
	20週	72	1	6.58	0.57	5.3	8.4	6.50
	24週	72	1	6.58	0.59	5.4	8.3	6.50
	28週	71	2	6.62	0.66	5.2	8.8	6.50
	32週	67	6	6.57	0.56	5.1	7.8	6.50
	36週	62	11	6.62	0.59	5.0	7.9	6.50
	40週	64	9	6.65	0.65	5.1	8.3	6.50
	44週	62	11	6.68	0.65	5.1	8.3	6.60
	48週	61	12	6.65	0.61	4.9	8.2	6.60
	52週	58	15	6.62	0.58	5.0	8.2	6.60
最終評価時	73	0	6.81	0.75	5.0	8.8	6.60	
KAD-1229 併用群	0週	161	0	7.08	0.46	6.1	8.6	7.00
	4週	161	0	6.77	0.47	5.8	8.1	6.70
	8週	161	0	6.54	0.45	5.5	8.0	6.50
	12週	161	0	6.47	0.50	5.1	8.1	6.40
	16週	160	1	6.45	0.52	5.3	7.9	6.40
	20週	159	2	6.50	0.57	5.3	8.5	6.50
	24週	157	4	6.54	0.59	5.4	8.3	6.50
	28週	155	6	6.58	0.64	5.2	8.8	6.50
	32週	150	11	6.58	0.63	5.1	9.3	6.50
	36週	141	20	6.58	0.60	5.0	8.5	6.50
	40週	140	21	6.60	0.63	5.1	8.6	6.50
	44週	137	24	6.61	0.62	5.1	8.3	6.50
	48週	134	27	6.59	0.59	4.9	8.2	6.50
	52週	129	32	6.58	0.59	5.0	8.7	6.60
最終評価時	161	0	6.72	0.75	5.0	9.3	6.60	

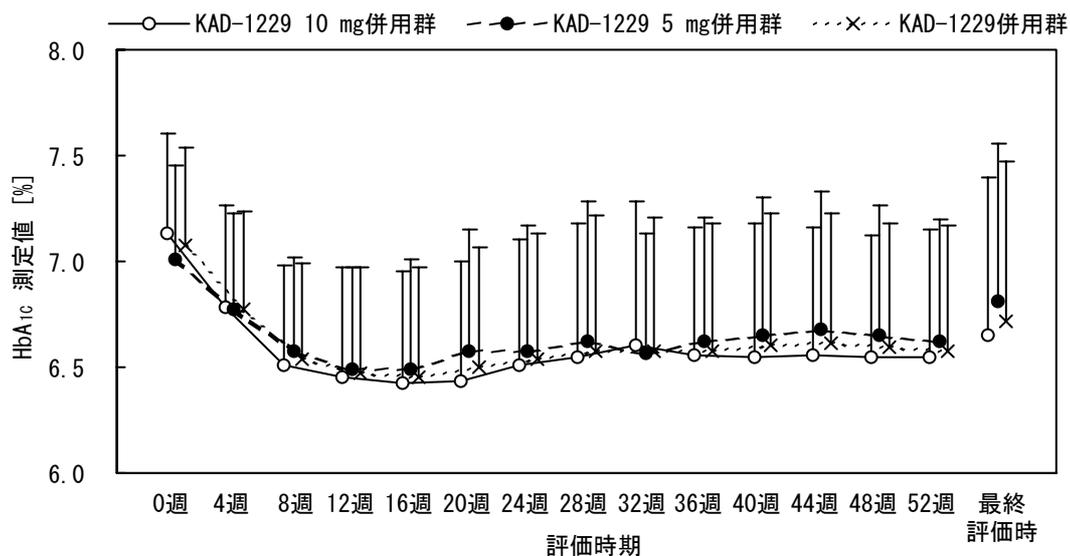


図 2.7.3.2-11 HbA_{1c} 測定値の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.1, 図 11.4-2 引用)

2.7.3.2.2.3 HbA_{1c} 目標達成率

投与 12 週, 28 週, 40 週, 52 週及び最終評価時の HbA_{1c} 目標達成率を算出し, 結果を表 2.7.3.2-16及び図 2.7.3.2-12に示した。

血糖コントロール状態が「良」とされる HbA_{1c} 6.5%未満へ到達した被験者の割合は, KAD-1229 10 mg 併用群で投与 12 週, 28 週, 52 週及び最終評価時で, それぞれ 55.3% (47/85 例), 49.4% (40/81 例), 43.5% (30/69 例) 及び 41.2% (35/85 例) であり, KAD-1229 5 mg 併用群で 48.6% (34/70 例), 44.1% (30/68 例), 35.7% (20/56 例) 及び 31.4% (22/70 例) であった。

表 2.7.3.2-16 HbA_{1c} 目標達成率

(5.3.5.2.1, 表 11.4-3 引用)

投与群	時期	例数	目標達成例数	目標達成率 (%)
KAD-1229 10 mg併用群	12週	85	47	55.3
	28週	81	40	49.4
	40週	73	36	49.3
	52週	69	30	43.5
	最終評価時	85	35	41.2
KAD-1229 5 mg併用群	12週	70	34	48.6
	28週	68	30	44.1
	40週	61	23	37.7
	52週	56	20	35.7
	最終評価時	70	22	31.4
KAD-1229 併用群	12週	155	81	52.3
	28週	149	70	47.0
	40週	134	59	44.0
	52週	125	50	40.0
	最終評価時	155	57	36.8

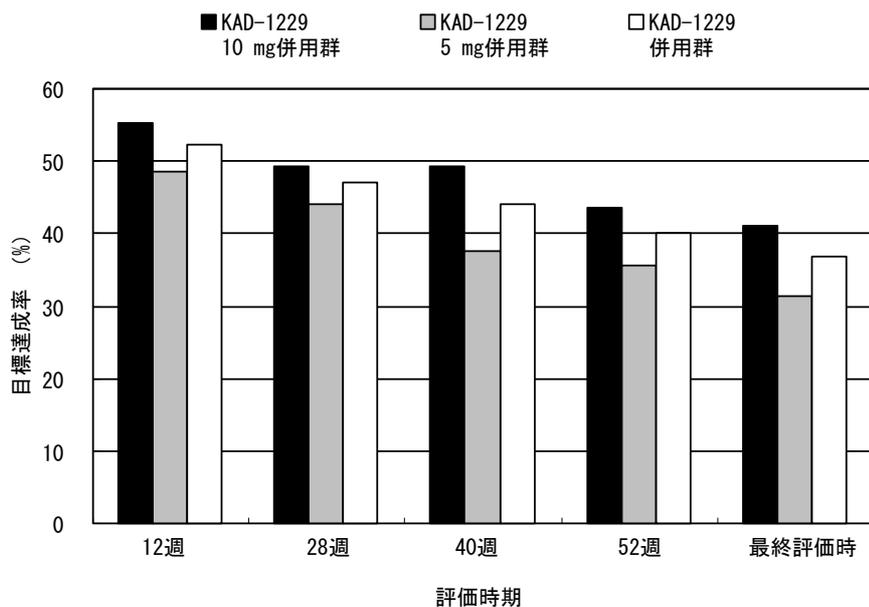


図 2.7.3.2-12 HbA_{1c} 目標達成率

(5.3.5.2.1, 図 11.4-3 引用)

2.7.3.2.2.2.4 HbA_{1c} 改善率

投与 12 週, 28 週, 40 週, 52 週及び最終評価時の HbA_{1c} 改善率を算出し, 結果を表 2.7.3.2-17及び図 2.7.3.2-13に示した。

HbA_{1c}が0週時と比較して0.5%以上低下した被験者の割合は, KAD-1229 10 mg 併用群で投与 12 週, 28 週, 52 週及び最終評価時で, それぞれ 72.7% (64/88 例), 58.3% (49/84 例), 53.5% (38/71 例) 及び 51.1% (45/88 例) であり, KAD-1229 5 mg 併用群で 54.8% (40/73 例), 42.3% (30/71 例), 36.2% (21/58 例) 及び 31.5% (23/73 例) であった。

表 2.7.3.2-17 HbA_{1c} 改善率

(5.3.5.2.1, 表 11.4-4 引用)

投与群	時期	例数	改善例数	改善率 (%)
KAD-1229 10 mg併用群	12週	88	64	72.7
	28週	84	49	58.3
	40週	76	43	56.6
	52週	71	38	53.5
	最終評価時	88	45	51.1
KAD-1229 5 mg併用群	12週	73	40	54.8
	28週	71	30	42.3
	40週	64	29	45.3
	52週	58	21	36.2
	最終評価時	73	23	31.5
KAD-1229 併用群	12週	161	104	64.6
	28週	155	79	51.0
	40週	140	72	51.4
	52週	129	59	45.7
	最終評価時	161	68	42.2

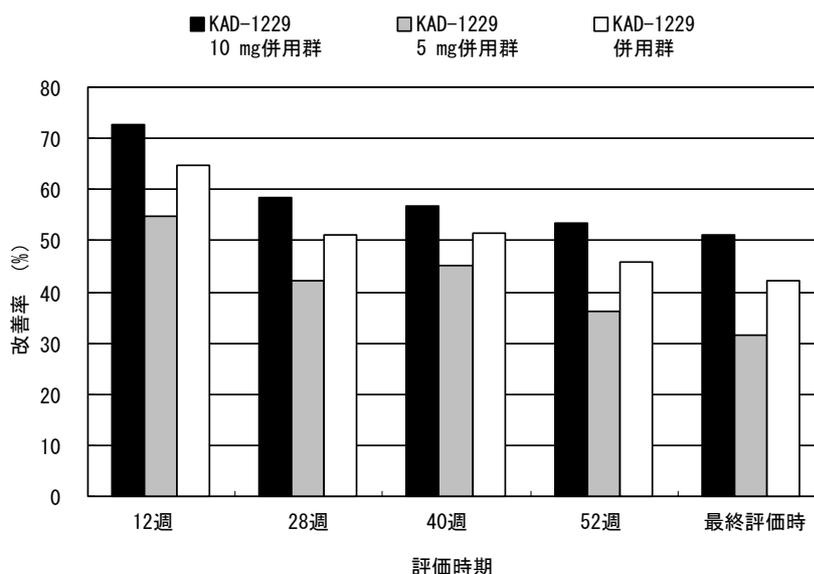


図 2.7.3.2-13 HbA_{1c} 改善率

(5.3.5.2.1, 図 11.4-4 引用)

2.7.3.2.2.2.5 FPG 変化量

FPG 変化量の推移を表 2.7.3.2-18及び図 2.7.3.2-14に示した。

FPG 変化量は、KAD-1229 10 mg 併用群で投与 4 週-15.2±16.7 mg/dL, 12 週-16.1±16.7 mg/dL, 28 週-12.7±24.0 mg/dL, 52 週-12.9±19.5 mg/dL, 最終評価時-10.8±24.1 mg/dL であり、KAD-1229 5 mg 併用群で投与 4 週-12.5±18.7 mg/dL, 12 週-11.8±16.1 mg/dL, 28 週-9.4±17.8 mg/dL, 52 週-12.2±21.5 mg/dL, 最終評価時-7.1±24.1 mg/dL であった。1 標本 t 検定による 0 週時との比較の結果、FPG は KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群においてすべての評価時期で有意に低下した。

表 2.7.3.2-18 FPG 変化量の推移

(5.3.5.2.1, 表 11.4-5 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
KAD-1229 10 mg 併用群	4 週	88	0	-15.2	16.7	-73	34	-17.0	P<0.001
	8 週	88	0	-15.6	20.2	-91	64	-16.5	P<0.001
	12 週	88	0	-16.1	16.7	-76	22	-16.0	P<0.001
	16 週	84	4	-13.9	23.0	-77	42	-14.0	P<0.001
	20 週	85	3	-14.0	18.3	-59	45	-17.0	P<0.001
	24 週	85	3	-11.0	23.3	-63	79	-12.0	P<0.001
	28 週	84	4	-12.7	24.0	-64	94	-15.0	P<0.001
	32 週	83	5	-11.3	26.7	-65	111	-15.0	P<0.001
	36 週	79	9	-8.5	23.7	-55	70	-10.0	P=0.001
	40 週	76	12	-12.1	21.1	-71	50	-12.0	P<0.001
	44 週	75	13	-13.1	19.9	-62	42	-17.0	P<0.001
	48 週	73	15	-14.7	19.8	-71	46	-16.0	P<0.001
	52 週	70	18	-12.9	19.5	-81	23	-12.0	P<0.001
最終評価時	87	1	-10.8	24.1	-81	70	-12.0	P<0.001	

a) 0 週時との比較

表 2.7.3.2-18 FPG 変化量の推移

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
KAD-1229 5 mg 併用群	4 週	73	0	-12.5	18.7	-64	29	-11.0	P<0.001
	8 週	73	0	-11.6	16.2	-52	20	-11.0	P<0.001
	12 週	73	0	-11.8	16.1	-57	25	-12.0	P<0.001
	16 週	73	0	-11.4	16.8	-51	43	-10.0	P<0.001
	20 週	72	1	-11.1	22.2	-77	60	-10.0	P<0.001
	24 週	72	1	-10.5	19.3	-46	57	-13.0	P<0.001
	28 週	71	2	-9.4	17.8	-49	47	-9.0	P<0.001
	32 週	67	6	-9.9	19.7	-51	37	-10.0	P<0.001
	36 週	62	11	-9.6	21.0	-59	40	-6.0	P<0.001
	40 週	64	9	-10.1	20.6	-62	29	-8.5	P<0.001
	44 週	62	11	-8.5	21.3	-61	55	-7.0	P=0.002
	48 週	60	13	-10.5	23.7	-64	39	-7.5	P=0.001
	52 週	58	15	-12.2	21.5	-54	42	-12.0	P<0.001
	最終評価時	72	1	-7.1	24.1	-54	57	-8.0	P=0.014
KAD-1229 併用群	4 週	161	0	-14.0	17.6	-73	34	-15.0	P<0.001
	8 週	161	0	-13.8	18.5	-91	64	-14.0	P<0.001
	12 週	161	0	-14.1	16.6	-76	25	-14.0	P<0.001
	16 週	157	4	-12.8	20.3	-77	43	-11.0	P<0.001
	20 週	157	4	-12.7	20.2	-77	60	-14.0	P<0.001
	24 週	157	4	-10.7	21.5	-63	79	-12.0	P<0.001
	28 週	155	6	-11.2	21.4	-64	94	-12.0	P<0.001
	32 週	150	11	-10.7	23.8	-65	111	-13.5	P<0.001
	36 週	141	20	-9.0	22.5	-59	70	-10.0	P<0.001
	40 週	140	21	-11.2	20.8	-71	50	-11.5	P<0.001
	44 週	137	24	-11.0	20.6	-62	55	-12.0	P<0.001
	48 週	133	28	-12.8	21.7	-71	46	-13.0	P<0.001
	52 週	128	33	-12.6	20.3	-81	42	-12.0	P<0.001
	最終評価時	159	2	-9.1	24.1	-81	70	-11.0	P<0.001

a) 0 週時との比較

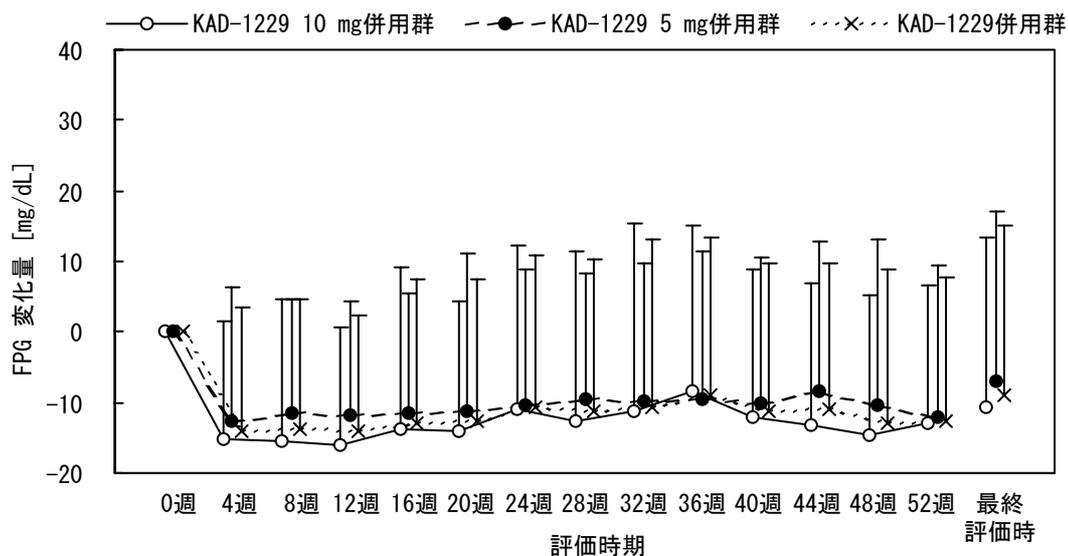


図 2.7.3.2-14 FPG 変化量の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.1, 図 11.4-5 引用)

2.7.3.2.2.6 FPG 測定値

FPG 測定値の推移を表 2.7.3.2-19及び図 2.7.3.2-15に示した。

FPG 測定値は、KAD-1229 10 mg 併用群で投与 0 週 154.9±23.5 mg/dL, 4 週 139.7±21.2 mg/dL, 12 週 138.8±23.2 mg/dL, 28 週 141.0±27.8 mg/dL, 52 週 141.4±22.9 mg/dL, 最終評価時 144.3±27.8 mg/dL であり、KAD-1229 5 mg 併用群で投与 0 週 148.5±21.1 mg/dL, 4 週 136.0±19.2 mg/dL, 12 週 136.7±22.4 mg/dL, 28 週 138.0±22.0 mg/dL, 52 週 134.5±19.6 mg/dL, 最終評価時 141.5±28.1 mg/dL であった。

表 2.7.3.2-19 FPG 測定値の推移

(5.3.5.2.1, 表 11.4-6 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
KAD-1229 10 mg 併用群	0 週	88	0	154.9	23.5	112	229	154.5
	4 週	88	0	139.7	21.2	102	204	137.0
	8 週	88	0	139.3	25.1	96	229	136.0
	12 週	88	0	138.8	23.2	99	225	138.0
	16 週	84	4	140.5	25.9	106	261	136.0
	20 週	85	3	141.0	20.5	97	206	140.0
	24 週	85	3	143.1	26.1	103	298	140.0
	28 週	84	4	141.0	27.8	106	313	135.0
	32 週	83	5	142.4	28.2	97	273	137.0
	36 週	79	9	144.3	22.0	105	201	141.0
	40 週	76	12	141.6	20.0	102	204	142.0
	44 週	75	13	140.5	22.2	97	199	139.0
	48 週	73	15	138.8	20.1	105	185	136.0
	52 週	70	18	141.4	22.9	106	202	138.0
最終評価時	87	1	144.3	27.8	105	273	138.0	
KAD-1229 5 mg 併用群	0 週	73	0	148.5	21.1	108	204	147.0
	4 週	73	0	136.0	19.2	94	201	132.0
	8 週	73	0	136.8	19.8	93	202	133.0
	12 週	73	0	136.7	22.4	100	208	133.0
	16 週	73	0	137.1	23.0	92	232	133.0
	20 週	72	1	137.7	26.2	94	226	132.0
	24 週	72	1	137.4	27.6	97	254	134.0
	28 週	71	2	138.0	22.0	92	215	138.0
	32 週	67	6	135.8	18.1	92	173	135.0
	36 週	62	11	136.5	20.5	99	178	133.5
	40 週	64	9	136.1	18.7	97	189	135.0
	44 週	62	11	137.9	20.9	91	193	138.0
	48 週	60	13	136.0	19.8	85	186	137.0
	52 週	58	15	134.5	19.6	89	184	134.0
最終評価時	72	1	141.5	28.1	89	246	135.5	

表 2.7.3.2-19 FPG 測定値の推移

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
KAD-1229 併用群	0 週	161	0	152.0	22.6	108	229	149.0
	4 週	161	0	138.0	20.3	94	204	135.0
	8 週	161	0	138.2	22.8	93	229	134.0
	12 週	161	0	137.8	22.8	99	225	137.0
	16 週	157	4	138.9	24.6	92	261	135.0
	20 週	157	4	139.5	23.2	94	226	138.0
	24 週	157	4	140.5	26.8	97	298	137.0
	28 週	155	6	139.6	25.3	92	313	136.0
	32 週	150	11	139.4	24.4	92	273	135.5
	36 週	141	20	140.9	21.6	99	201	138.0
	40 週	140	21	139.1	19.5	97	204	137.0
	44 週	137	24	139.3	21.6	91	199	138.0
	48 週	133	28	137.6	19.9	85	186	137.0
	52 週	128	33	138.3	21.6	89	202	136.0
	最終評価時	159	2	143.0	27.9	89	273	138.0

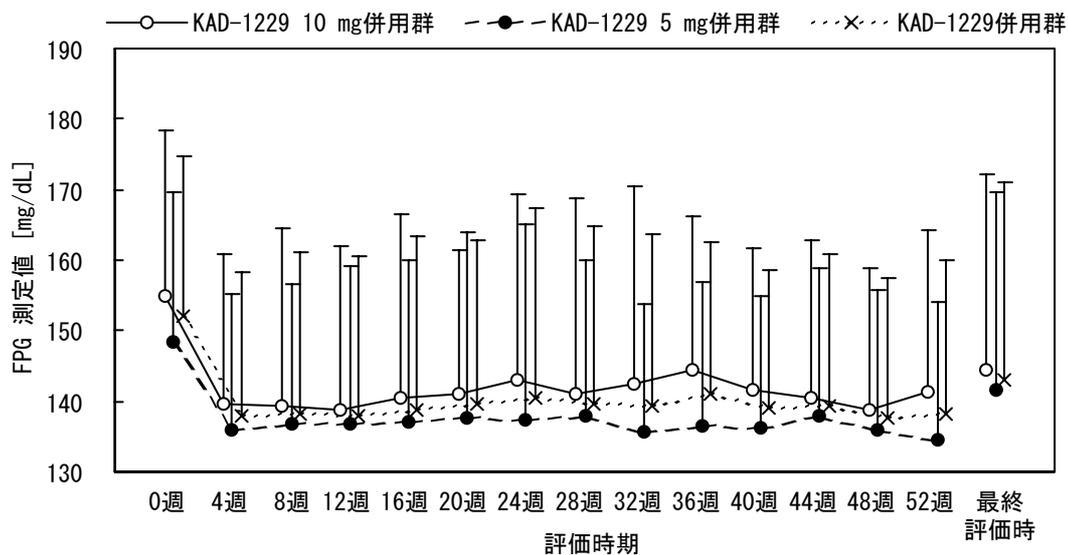


図 2.7.3.2-15 FPG 測定値の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.1, 図 11.4-6 引用)

2.7.3.2.2.7 食後血糖 1 時間値変化量

食後血糖 1 時間値変化量の推移を表 2.7.3.2-20及び図 2.7.3.2-16に示した。

食後血糖 1 時間値の変化量は、KAD-1229 10 mg 併用群で投与 12 週-49.5±33.6 mg/dL, 28 週-48.9±37.8 mg/dL, 52 週-41.3±33.4 mg/dL, 最終評価時-41.1±35.5 mg/dL であり、KAD-1229 5 mg 併用群で投与 12 週-47.4±30.9 mg/dL, 28 週-39.6±30.6 mg/dL, 52 週-44.4±33.6 mg/dL, 最終評価時-41.6±34.5 mg/dL であった。1 標本 t 検定による 0 週時との比較の結果、食後血糖 1 時間値は KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群においてすべての評価時期で有意に低下した。

表 2.7.3.2-20 食後血糖 1 時間値変化量の推移

(5.3.5.2.1, 表 11.4-7 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
KAD-1229 10 mg 併用群	12 週	88	0	-49.5	33.6	-136	56	-52.5	P<0.001
	28 週	83	5	-48.9	37.8	-122	69	-52.0	P<0.001
	52 週	69	19	-41.3	33.4	-114	31	-41.0	P<0.001
	最終評価時	88	0	-41.1	35.5	-114	60	-41.5	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	12 週	73	0	-47.4	30.9	-120	26	-50.0	P<0.001
	28 週	69	4	-39.6	30.6	-124	27	-40.0	P<0.001
	52 週	58	15	-44.4	33.6	-153	35	-45.0	P<0.001
	最終評価時	73	0	-41.6	34.5	-153	35	-42.0	P<0.001
KAD-1229 併用群	12 週	161	0	-48.5	32.3	-136	56	-52.0	P<0.001
	28 週	152	9	-44.6	34.9	-124	69	-42.0	P<0.001
	52 週	127	34	-42.7	33.4	-153	35	-43.0	P<0.001
	最終評価時	161	0	-41.3	34.9	-153	60	-42.0	P<0.001

a) 0 週時との比較

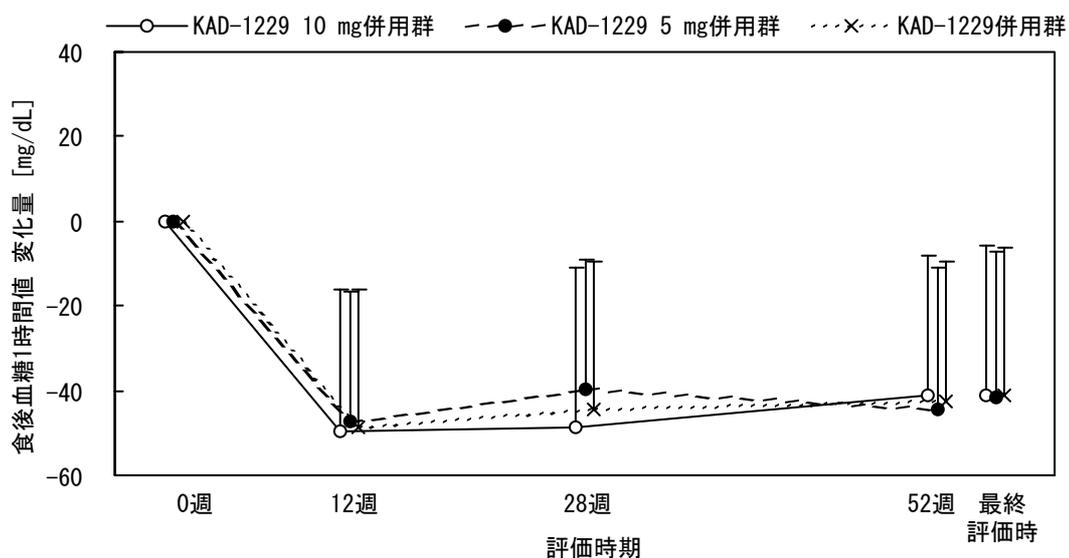


図 2.7.3.2-16 食後血糖 1 時間値変化量の推移

平均値±標準偏差

(5.3.5.2.1, 図 11.4-7 引用)

2.7.3.2.2.8 食後血糖 1 時間値測定値

食後血糖 1 時間値測定値の推移を表 2.7.3.2-21及び図 2.7.3.2-17に示した。

食後血糖 1 時間値測定値は、KAD-1229 10 mg 併用群で投与 0 週 232.7±31.4 mg/dL, 12 週 183.2±42.1 mg/dL, 28 週 182.8±40.2 mg/dL, 52 週 189.6±40.2 mg/dL, 最終評価時 191.5±42.6 mg/dL であり、KAD-1229 5 mg 併用群で投与 0 週 225.1±31.0 mg/dL, 12 週 177.7±33.2 mg/dL, 28 週 183.8±31.1 mg/dL, 52 週 179.9±35.3 mg/dL, 最終評価時 183.5±35.8 mg/dL であった。

表 2.7.3.2-21 食後血糖 1 時間値測定値の推移

(5.3.5.2.1, 表 11.4-8 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
KAD-1229 10 mg併用群	0週	88	0	232.7	31.4	152	335	228.0
	12週	88	0	183.2	42.1	82	306	179.0
	28週	83	5	182.8	40.2	84	349	181.0
	52週	69	19	189.6	40.2	94	276	195.0
	最終評価時	88	0	191.5	42.6	94	349	192.5
KAD-1229 5 mg併用群	0週	73	0	225.1	31.0	174	317	224.0
	12週	73	0	177.7	33.2	96	277	177.0
	28週	69	4	183.8	31.1	102	260	184.0
	52週	58	15	179.9	35.3	127	282	179.0
	最終評価時	73	0	183.5	35.8	127	282	184.0
KAD-1229 併用群	0週	161	0	229.2	31.4	152	335	226.0
	12週	161	0	180.7	38.3	82	306	178.0
	28週	152	9	183.3	36.3	84	349	181.0
	52週	127	34	185.2	38.2	94	282	187.0
	最終評価時	161	0	187.9	39.8	94	349	186.0

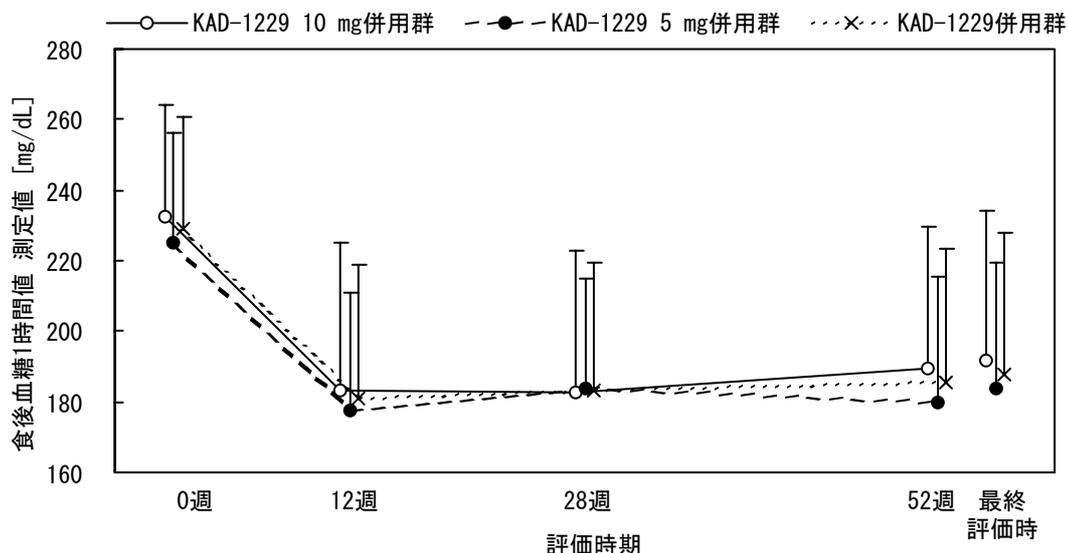


図 2.7.3.2-17 食後血糖 1 時間値測定値の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.1, 図 11.4-8 引用)

2.7.3.2.2.9 食後血糖 2 時間値変化量

食後血糖 2 時間値変化量の推移を表 2.7.3.2-22及び図 2.7.3.2-18に示した。

食後血糖 2 時間値の変化量は、KAD-1229 10 mg 併用群で投与 12 週-46.8±29.2 mg/dL, 28 週-49.1±40.4 mg/dL, 52 週-39.4±33.7 mg/dL, 最終評価時-41.1±39.7 mg/dL であり、KAD-1229 5 mg 併用群で投与 12 週-42.0±36.5 mg/dL, 28 週-31.3±31.4 mg/dL, 52 週-34.7±36.4 mg/dL, 最終評価時-32.8±39.3 mg/dL であった。1 標本 t 検定による 0 週時との比較の結果、食後血糖 2 時間値は KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群においてすべての評価時期で有意に低下した。

表 2.7.3.2-22 食後血糖 2 時間値変化量の推移

(5.3.5.2.1, 表 11.4-9 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
KAD-1229 10 mg 併用群	12 週	88	0	-46.8	29.2	-107	45	-48.0	P<0.001
	28 週	83	5	-49.1	40.4	-140	93	-47.0	P<0.001
	52 週	69	19	-39.4	33.7	-139	31	-39.0	P<0.001
	最終評価時	88	0	-41.1	39.7	-140	93	-38.5	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	12 週	73	0	-42.0	36.5	-143	53	-40.0	P<0.001
	28 週	69	4	-31.3	31.4	-111	81	-31.0	P<0.001
	52 週	58	15	-34.7	36.4	-104	63	-39.0	P<0.001
	最終評価時	73	0	-32.8	39.3	-104	81	-38.0	P<0.001
KAD-1229 併用群	12 週	161	0	-44.6	32.7	-143	53	-46.0	P<0.001
	28 週	152	9	-41.0	37.6	-140	93	-41.0	P<0.001
	52 週	127	34	-37.2	34.9	-139	63	-39.0	P<0.001
	最終評価時	161	0	-37.4	39.6	-140	93	-38.0	P<0.001

a) 0 週時との比較

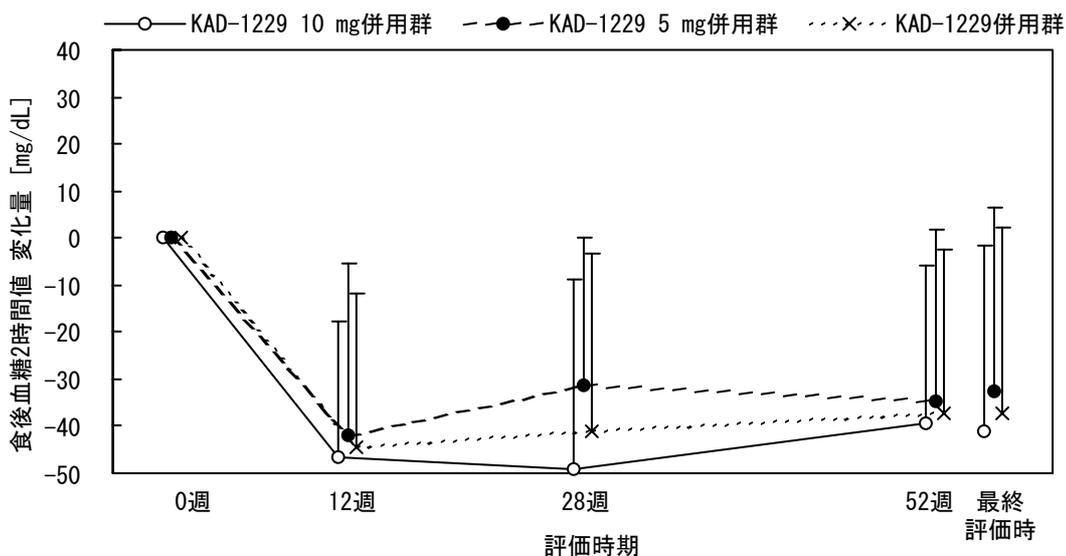


図 2.7.3.2-18 食後血糖 2 時間値変化量の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.1, 図 11.4-9 引用)

2.7.3.2.2.10 食後血糖 2 時間値測定値

食後血糖 2 時間値測定値の推移を表 2.7.3.2-23及び図 2.7.3.2-19に示した。

食後血糖 2 時間値測定値は、KAD-1229 10 mg 併用群で投与 0 週 217.6±39.3 mg/dL, 12 週 170.8±38.7 mg/dL, 28 週 168.1±39.5 mg/dL, 52 週 175.3±40.1 mg/dL, 最終評価時 176.5±42.4 mg/dL であり、KAD-1229 5 mg 併用群で投与 0 週 210.4±34.8 mg/dL, 12 週 168.4±34.0 mg/dL, 28 週 176.5±31.3 mg/dL, 52 週 175.3±35.2 mg/dL, 最終評価時 177.6±36.0 mg/dL であった。

表 2.7.3.2-23 食後血糖 2 時間値測定値の推移

(5.3.5.2.1, 表 11.4-10 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
KAD-1229 10 mg 併用群	0 週	88	0	217.6	39.3	119	301	218.5
	12 週	88	0	170.8	38.7	80	293	168.0
	28 週	83	5	168.1	39.5	85	350	166.0
	52 週	69	19	175.3	40.1	87	267	177.0
	最終評価時	88	0	176.5	42.4	87	350	175.5
KAD-1229 5 mg 併用群	0 週	73	0	210.4	34.8	124	318	213.0
	12 週	73	0	168.4	34.0	97	277	169.0
	28 週	69	4	176.5	31.3	107	253	173.0
	52 週	58	15	175.3	35.2	79	248	174.5
	最終評価時	73	0	177.6	36.0	79	277	175.0
KAD-1229 併用群	0 週	161	0	214.3	37.4	119	318	216.0
	12 週	161	0	169.7	36.6	80	293	168.0
	28 週	152	9	171.9	36.2	85	350	171.0
	52 週	127	34	175.3	37.8	79	267	175.0
	最終評価時	161	0	177.0	39.5	79	350	175.0

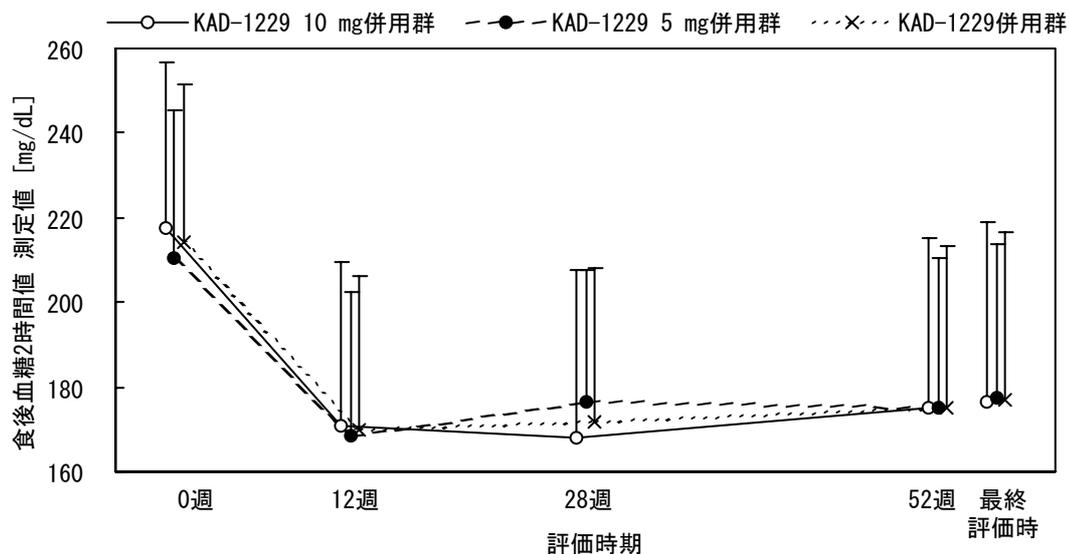


図 2.7.3.2-19 食後血糖 2 時間値測定値の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.1, 図 11.4-10 引用)

2.7.3.2.3 α -GI 併用試験 (KAD2303)

添付資料 5.3.5.2.2

2.7.3.2.3.1 試験方法

食事療法に加えて α -GI (アカルボース又はボグリボース) 単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者を対象として、 α -GI に KAD-1229 を上乗せで28週間併用投与した際の有効性及び安全性を検討した。

観察期として被験者に基礎併用薬の α -GI を1日3回、16週間毎食直前経口投与し、十分な血糖コントロールが得られなかった被験者は、そのまま治療期に移行した。基礎併用薬の用法・用量は変更せずに、KAD-1229 10 mg を上乗せして1日3回、28週間毎食直前経口併用投与した。 α -GI の用法用量は観察期及び治療期を通じて変更はしないこととしたが、KAD-1229 については有害事象などの発現で随時1回5 mg への減量を可とした。また、16週時に12週時のHbA_{1C}を確認し、増量基準に該当し安全性に問題ない場合は1回20 mg に増量した。

有効性に関する評価項目は、HbA_{1C}、FPG、食後血糖1時間値及び食後血糖2時間値とした。

2.7.3.2.3.2 試験成績

主な解析対象である最大の解析対象集団は、42例であった。なお、「基礎併用薬 (アカルボース、ボグリボース)」の部分集団に対する部分集団解析の結果は、2.7.3.3.3 に示した。

2.7.3.2.3.2.1 HbA_{1C} 変化量

HbA_{1C} 変化量の推移を表 2.7.3.2-24及び図 2.7.3.2-20に示した。

HbA_{1C} 変化量 (平均値±標準偏差, 以下同様) は、投与4週-0.22±0.27%, 12週-0.51±0.44%, 28週-0.60±0.54%であり、最終評価時は-0.60±0.54%であった。

1標本t検定による0週時との比較の結果、HbA_{1C} はすべての評価時期において有意に低下した。

表 2.7.3.2-24 HbA_{1C} 変化量の推移

(5.3.5.2.2, 表 11.4-1 引用)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1標本t検定 ^{a)}
4週	42	0	-0.22	0.27	-0.8	0.6	-0.2	p<0.001
8週	42	0	-0.44	0.37	-1.3	0.5	-0.4	p<0.001
12週	42	0	-0.51	0.44	-1.4	0.8	-0.6	p<0.001
16週	42	0	-0.52	0.54	-1.7	1.0	-0.6	p<0.001
20週	42	0	-0.54	0.58	-1.7	1.3	-0.6	p<0.001
24週	42	0	-0.56	0.55	-1.6	0.9	-0.6	p<0.001
28週	42	0	-0.60	0.54	-1.6	0.8	-0.6	p<0.001
最終評価時	42	0	-0.60	0.54	-1.6	0.8	-0.6	p<0.001

変化量= (各評価時期の測定値) - (0週時の測定値) : 単位 (%)

a) 0週時との比較

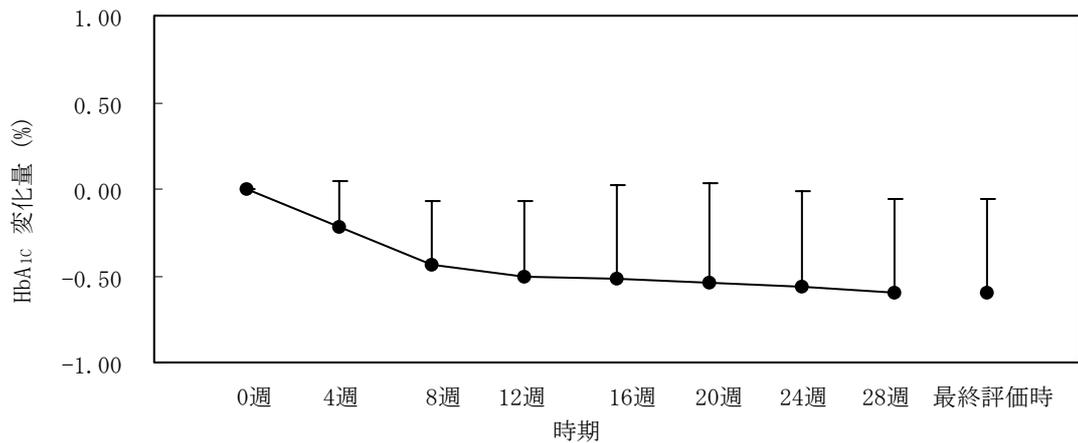


図 2.7.3.2-20 HbA_{1c} 変化量の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.2, 図 11.4-1 引用)

2.7.3.2.3.2.2 HbA_{1c} 測定値

HbA_{1c} 測定値の推移を表 2.7.3.2-25及び図 2.7.3.2-21に示した。

HbA_{1c} 測定値は、0 週 7.15±0.56%, 4 週 6.93±0.63%, 12 週 6.64±0.70%, 28 週 6.56±0.64%であり、最終評価時は 6.56±0.64%であった。

表 2.7.3.2-25 HbA_{1c} 測定値の推移

(5.3.5.2.2, 表 11.4-2 引用)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
-16 週	42	0	7.39	0.53	6.5	8.4	7.4
-12 週	42	0	7.28	0.55	6.4	8.6	7.3
-8 週	42	0	7.17	0.49	6.5	8.4	7.1
-4 週	42	0	7.13	0.51	6.5	8.2	7.1
0 週	42	0	7.15	0.56	6.3	8.6	7.0
4 週	42	0	6.93	0.63	5.8	8.7	6.9
8 週	42	0	6.71	0.65	5.6	8.6	6.6
12 週	42	0	6.64	0.70	5.6	8.9	6.5
16 週	42	0	6.63	0.78	5.7	9.1	6.4
20 週	42	0	6.61	0.77	5.7	9.4	6.4
24 週	42	0	6.59	0.73	5.6	9.0	6.4
28 週	42	0	6.56	0.64	5.8	8.5	6.4
最終評価時	42	0	6.56	0.64	5.8	8.5	6.4

単位 (%)

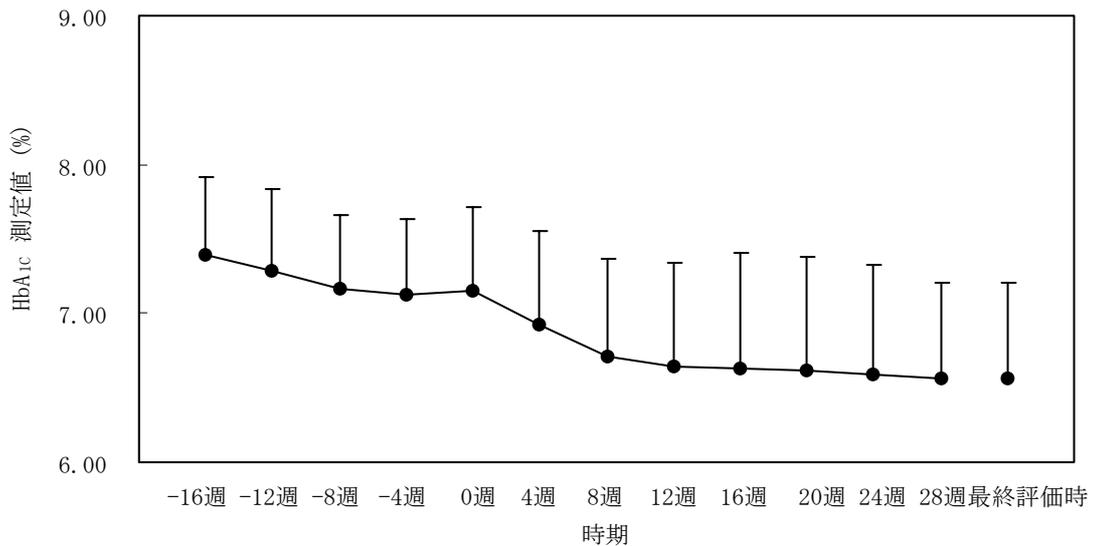


図 2.7.3.2-21 HbA_{1c} 測定値の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.2, 図 11.4-2 引用)

2.7.3.2.3.2.3 HbA_{1c} 目標達成率

投与 12 週, 28 週及び最終評価時の HbA_{1c} 目標達成率を算出し, 結果を表 2.7.3.2-26に示した。

HbA_{1c} 目標達成率は, 投与 12 週, 28 週及び最終評価時で, それぞれ 45.0% (18/40 例), 60.0% (24/40 例) 及び 60.0% (24/40 例) であった。

表 2.7.3.2-26 HbA_{1c} 目標達成率

(5.3.5.2.2, 表 11.4-3 引用)

時期	例数	目標達成例数	目標達成率 (%)	欠測数
12 週	40	18	45.0	2
28 週	40	24	60.0	2
最終評価時	40	24	60.0	2

2.7.3.2.3.2.4 HbA_{1c} 改善率

投与 12 週, 28 週及び最終評価時の HbA_{1c} 改善率を算出し, 結果を表 2.7.3.2-27に示した。

HbA_{1c} 改善率は, 投与 12 週, 28 週及び最終評価時で, それぞれ 61.9% (26/42 例), 64.3% (27/42 例) 及び 64.3% (27/42 例) であった。

表 2.7.3.2-27 HbA_{1c} 改善率

(5.3.5.2.2, 表 11.4-4 引用)

時期	例数	改善例数	改善率 (%)	欠測数
12 週	42	26	61.9	0
28 週	42	27	64.3	0
最終評価時	42	27	64.3	0

2.7.3.2.3.2.5 FPG 変化量

FPG 変化量の推移を表 2.7.3.2-28及び図 2.7.3.2-22に示した。

FPG 変化量は、投与 4 週 -15.5 ± 20.2 mg/dL, 12 週 -17.9 ± 27.1 mg/dL, 28 週 -18.5 ± 25.7 mg/dL であり、最終評価時は -18.5 ± 25.7 mg/dL であった。

1 標本 t 検定による 0 週時との比較の結果、FPG はすべての評価時期において有意に低下した。

表 2.7.3.2-28 FPG 変化量の推移

(5.3.5.2.2, 表 11.4-5 引用)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
4 週	42	0	-15.5	20.2	-107	16	-12	p<0.001
8 週	42	0	-14.0	21.2	-100	25	-15	p<0.001
12 週	42	0	-17.9	27.1	-123	48	-18	p<0.001
16 週	42	0	-15.0	24.8	-99	40	-12	p<0.001
20 週	42	0	-21.5	24.7	-102	23	-21	p<0.001
24 週	42	0	-20.5	23.9	-89	34	-22	p<0.001
28 週	42	0	-18.5	25.7	-81	43	-17	p<0.001
最終評価時	42	0	-18.5	25.7	-81	43	-17	p<0.001

変化量= (各評価時期の測定値) - (0 週時の測定値) : 単位 (mg/dL)

a) 0 週時との比較

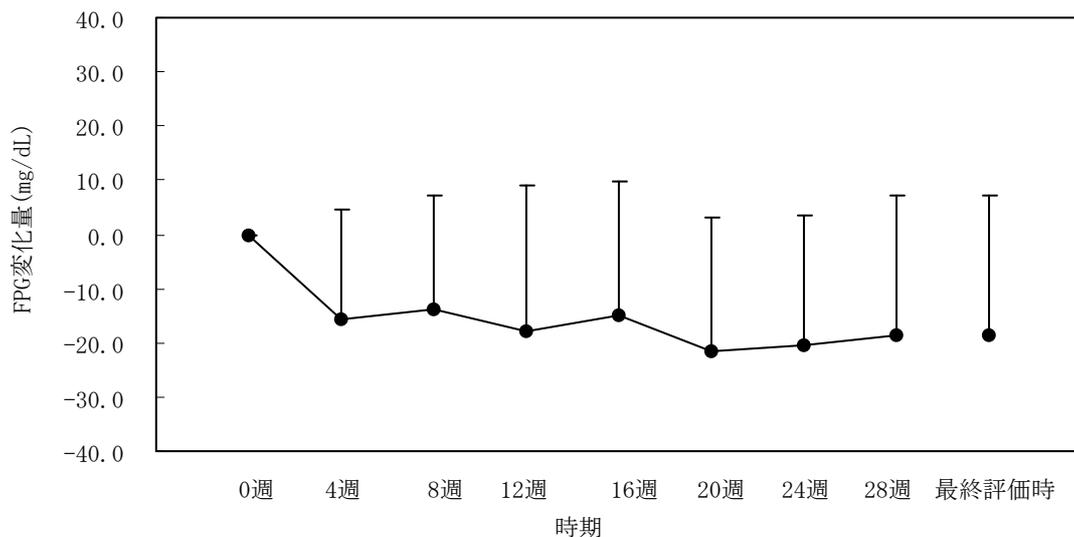


図 2.7.3.2-22 FPG 変化量の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.2, 図 11.4-3 引用)

2.7.3.2.3.2.6 FPG 測定値

FPG 測定値の推移を表 2.7.3.2-29及び図 2.7.3.2-23に示した。

FPG 測定値は、0 週 162.2±29.4 mg/dL、4 週 146.7±21.4 mg/dL、12 週 144.3±25.7 mg/dL、28 週 143.7±20.9 mg/dL であり、最終評価時は 143.7±20.9 mg/dL であった。

表 2.7.3.2-29 FPG 測定値の推移

(5.3.5.2.2, 表 11.4-6 引用)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
-12 週	41	1	157.8	22.7	117	218	160
-8 週	42	0	155.3	25.0	114	231	152
-4 週	42	0	156.7	24.7	122	222	156
0 週	42	0	162.2	29.4	107	263	165
4 週	42	0	146.7	21.4	110	208	148
8 週	42	0	148.2	23.4	103	204	143
12 週	42	0	144.3	25.7	109	212	140
16 週	42	0	147.2	27.0	104	214	146
20 週	42	0	140.7	23.0	99	192	141
24 週	42	0	141.7	18.5	106	179	141
28 週	42	0	143.7	20.9	111	197	145
最終評価時	42	0	143.7	20.9	111	197	145

単位 (mg/dL)

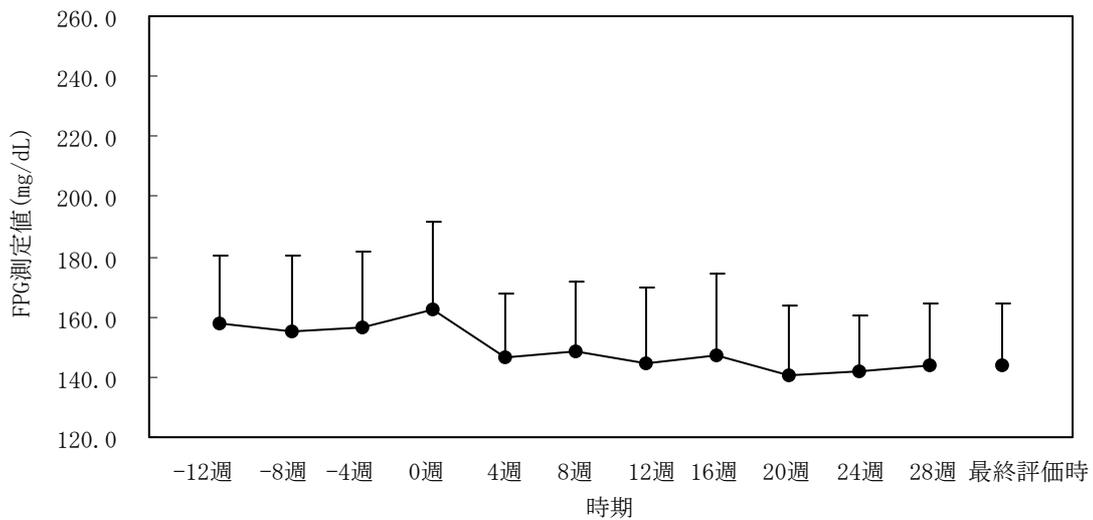


図 2.7.3.2-23 FPG 測定値の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.2, 図 11.4-4 引用)

2.7.3.2.3.2.7 食後血糖 1 時間値変化量

食後血糖 1 時間値変化量の推移を表 2.7.3.2-30及び図 2.7.3.2-24に示した。

食後血糖 1 時間値変化量は、投与 12 週 -50.5 ± 39.7 mg/dL, 28 週 -48.1 ± 41.2 mg/dL であり、最終評価時は -48.1 ± 41.2 mg/dL であった。

1 標本 t 検定による 0 週時との比較の結果、食後血糖 1 時間値はすべての評価時期において有意に低下した。

表 2.7.3.2-30 食後血糖 1 時間値変化量の推移

(5.3.5.2.2, 表 11.4-7 引用)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
12 週	42	0	-50.5	39.7	-134	33	-55	p<0.001
28 週	42	0	-48.1	41.2	-136	70	-50	p<0.001
最終評価時	42	0	-48.1	41.2	-136	70	-50	p<0.001

変化量 = (各評価時期の測定値) - (0 週時の測定値) : 単位 (mg/dL)

a) 0 週時との比較

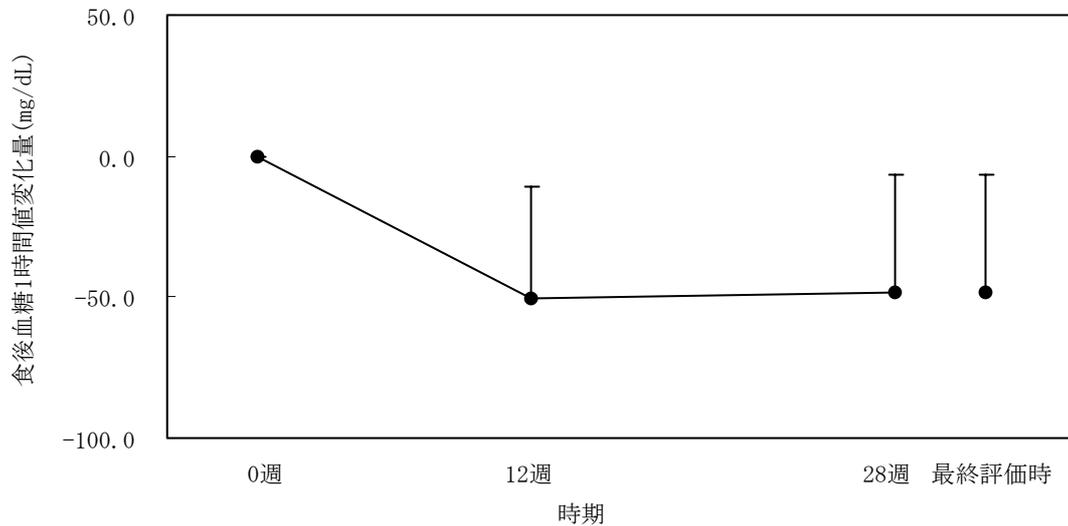


図 2.7.3.2-24 食後血糖 1 時間値変化量の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.2, 図 11.4-5 引用)

2.7.3.2.3.2.8 食後血糖 1 時間値測定値

食後血糖 1 時間値測定値の推移を表 2.7.3.2-31及び図 2.7.3.2-25に示した。

食後血糖 1 時間値測定値は、0 週 237.0±39.3 mg/dL, 12 週 186.5±52.2 mg/dL, 28 週 188.9±40.3 mg/dL であり、最終評価時は 188.9±40.3 mg/dL であった。

表 2.7.3.2-31 食後血糖 1 時間値測定値の推移

(5.3.5.2.2, 表 11.4-8 引用)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
-4 週	42	0	237.5	35.5	181	381	230
0 週	42	0	237.0	39.3	166	388	235
12 週	42	0	186.5	52.2	82	383	187
28 週	42	0	188.9	40.3	71	252	192
最終評価時	42	0	188.9	40.3	71	252	192

単位 (mg/dL)

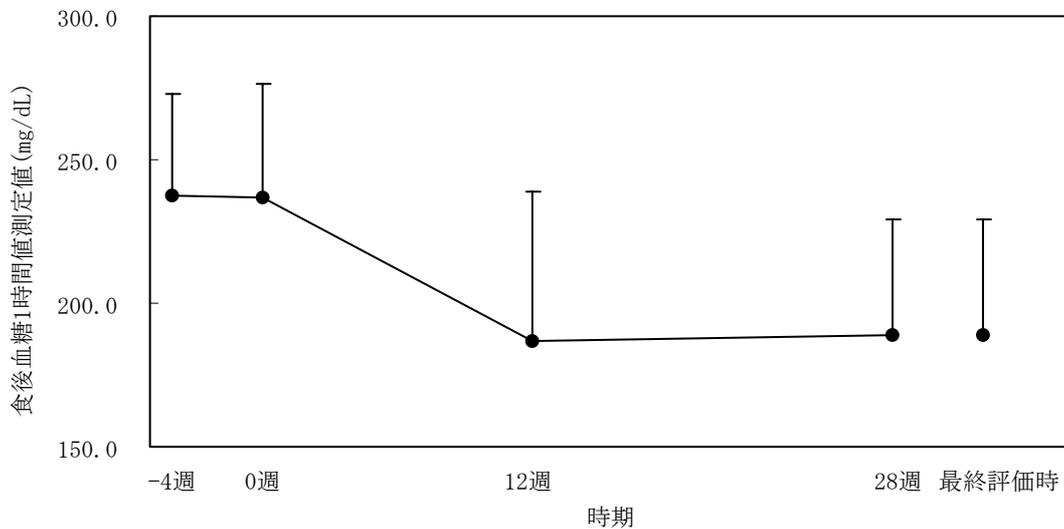


図 2.7.3.2-25 食後血糖 1 時間値測定値の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.2, 図 11.4-6 引用)

2.7.3.2.3.2.9 食後血糖 2 時間値変化量

食後血糖 2 時間値変化量の推移を表 2.7.3.2-32及び図 2.7.3.2-26に示した。

食後血糖 2 時間値変化量は、投与 12 週 -58.2 ± 33.4 mg/dL, 28 週 -49.0 ± 38.6 mg/dL であり、最終評価時は -49.0 ± 38.6 mg/dL であった。

1 標本 t 検定による 0 週時との比較の結果、食後血糖 2 時間値はすべての評価時期において有意に低下した。

表 2.7.3.2-32 食後血糖 2 時間値変化量の推移

(5.3.5.2.2, 表 11.4-9 引用)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
12 週	42	0	-58.2	33.4	-130	4	-56	p<0.001
28 週	42	0	-49.0	38.6	-137	59	-51	p<0.001
最終評価時	42	0	-49.0	38.6	-137	59	-51	p<0.001

変化量 = (各評価時期の測定値) - (0 週時の測定値) : 単位 (mg/dL)

a) 0 週時との比較

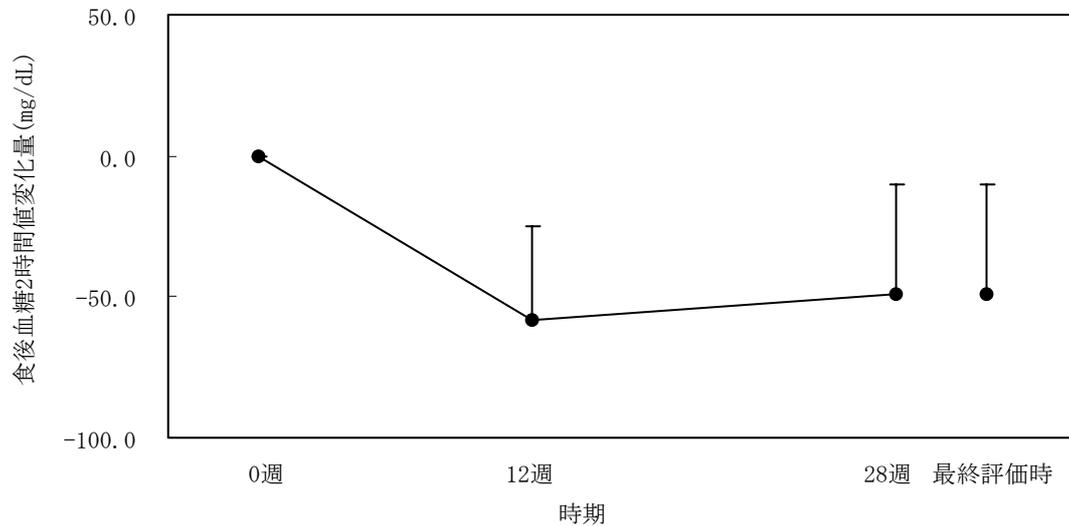


図 2.7.3.2-26 食後血糖 2 時間値変化量の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.2, 図 11.4-7 引用)

2.7.3.2.3.2.10 食後血糖 2 時間値測定値

食後血糖 2 時間値測定値の推移を表 2.7.3.2-33及び図 2.7.3.2-27に示した。

食後血糖 2 時間値測定値は、0 週 225.1±43.7 mg/dL, 12 週 166.9±41.3 mg/dL, 28 週 176.2±37.4 mg/dL であり、最終評価時は 176.2±37.4 mg/dL であった。

表 2.7.3.2-33 食後血糖 2 時間値測定値の推移

(5.3.5.2.2, 表 11.4-10 引用)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
-4 週	42	0	228.0	34.9	166	321	221
0 週	42	0	225.1	43.7	132	319	227
12 週	42	0	166.9	41.3	96	254	160
28 週	42	0	176.2	37.4	115	248	174
最終評価時	42	0	176.2	37.4	115	248	174

単位 (mg/dL)

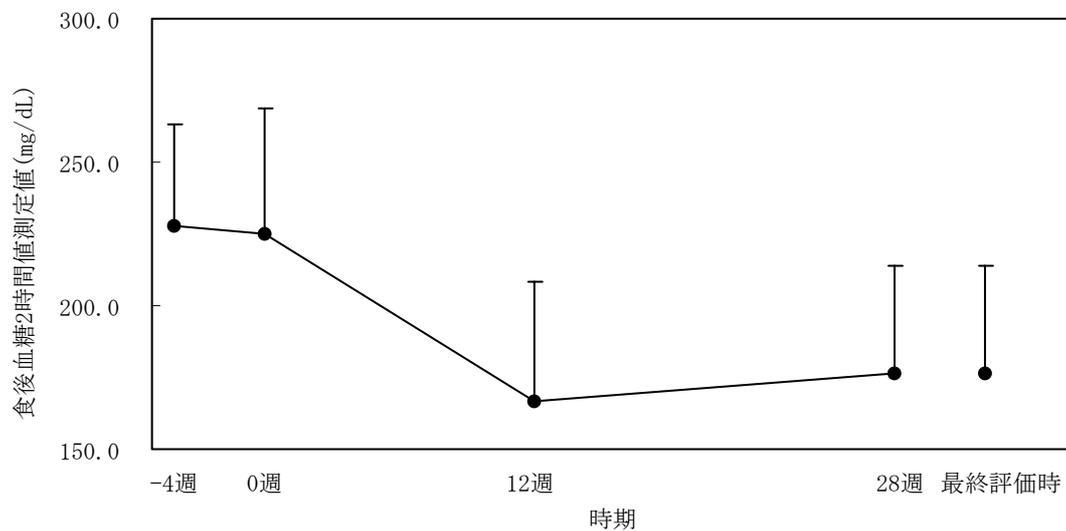


図 2.7.3.2-27 食後血糖 2 時間値測定値の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.2, 図 11.4-8 引用)

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

有効性を検討した 3 試験（第 II/III 相併用試験（KAD2301/5.3.5.1.1）、長期併用試験（KAD2302/5.3.5.2.1）及び α -GI 併用試験（KAD2303/5.3.5.2.2））における最大の解析対象集団（それぞれ 385, 161 及び 42 例）の人口統計学的特性を表 2.7.3.6-1 に示した。また、3 試験の曝露状況を表 2.7.4.7-1 に、効果不十分による中止例を表 2.7.4.2-23 に示した。なお、本項では性別、年齢、BMI、HbA_{1c}（0 週時）、FPG（0 週時）、食後血糖 2 時間値（0 週時）、IRI（0 週時）、罹病期間、薬物治療歴並びに合併症（糖尿病性、その他）について記述する。

2.7.3.3.1.1 性別

各試験の性別について表 2.7.3.3-1 に示した。

第 II/III 相併用試験では男性 64.4%（248/385 例）、女性 35.6%（137/385 例）、長期併用試験では男性 65.2%（105/161 例）、女性 34.8%（56/161 例）、 α -GI 併用試験では男性 59.5%（25/42 例）、女性 40.5%（17/42 例）であった。

2 型糖尿病患者を対象とした各試験における男女の構成を比較したところ、試験間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-1 被験者の人口統計学的特性（性別）

試験	男性	女性
第 II/III 相併用試験（KAD2301/5.3.5.1.1）	248 (64.4)	137 (35.6)
長期併用試験 ^{a)} （KAD2302/5.3.5.2.1）	105 (65.2)	56 (34.8)
α -GI 併用試験（KAD2303/5.3.5.2.2）	25 (59.5)	17 (40.5)

例数 (%)

a) 併用群全体

2.7.3.3.1.2 年齢

各試験の被験者の年齢について表 2.7.3.3-2 に示した。

第 II/III 相併用試験では 61.3±9.6 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、長期併用試験では 62.0±9.2 歳、 α -GI 併用試験では 59.0±10.4 歳であった。

2 型糖尿病患者を対象とした各試験における被験者の年齢を比較したところ、試験間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-2 被験者の人口統計学的特性（年齢）

試験	年齢（歳）
第 II/III 相併用試験（KAD2301/5.3.5.1.1）	61.3±9.6
長期併用試験 ^{a)} （KAD2302/5.3.5.2.1）	62.0±9.2
α -GI 併用試験（KAD2303/5.3.5.2.2）	59.0±10.4

平均値±標準偏差

a) 併用群全体

2.7.3.3.1.3 BMI

各試験の被験者の BMI について表 2.7.3.3-3 に示した。

第 II/III 相併用試験では 23.75±3.31 kg/m²、長期併用試験では 23.91±3.26 kg/m²、 α -GI 併用試

験では $23.81 \pm 4.00 \text{ kg/m}^2$ であった。

2 型糖尿病患者を対象とした各試験における被験者の BMI を比較したところ、試験間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-3 被験者の人口統計学的特性 (BMI)

試験	BMI (kg/m ²)
第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1)	23.75±3.31
長期併用試験 ^{a)} (KAD2302/5.3.5.2.1)	23.91±3.26
α-GI 併用試験 (KAD2303/5.3.5.2.2)	23.81±4.00

平均値±標準偏差

a) 併用群全体

2.7.3.3.1.4 HbA_{1c} (0 週時)

各試験の被験者の HbA_{1c} について表 2.7.3.3-4 に示した。

第 II/III 相併用試験では $7.10 \pm 0.47\%$ 、長期併用試験では $7.08 \pm 0.46\%$ 、α-GI 併用試験では $7.15 \pm 0.56\%$ であった。

2 型糖尿病患者を対象とした各試験における被験者の HbA_{1c} を比較したところ、試験間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-4 被験者の人口統計学的特性 (HbA_{1c})

試験	HbA _{1c} (%)
第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1)	7.10±0.47
長期併用試験 ^{a)} (KAD2302/5.3.5.2.1)	7.08±0.46
α-GI 併用試験 (KAD2303/5.3.5.2.2)	7.15±0.56

平均値±標準偏差

a) 併用群全体

2.7.3.3.1.5 FPG (0 週時)

各試験の被験者の FPG について表 2.7.3.3-5 に示した。

第 II/III 相併用試験では $153.9 \pm 24.7 \text{ mg/dL}$ 、長期併用試験では $152.0 \pm 22.6 \text{ mg/dL}$ 、α-GI 併用試験では $162.2 \pm 29.4 \text{ mg/dL}$ であった。

2 型糖尿病患者を対象とした各試験における被験者の FPG を比較したところ、試験間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-5 被験者の人口統計学的特性 (FPG)

試験	FPG (mg/dL)
第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1)	153.9±24.7
長期併用試験 ^{a)} (KAD2302/5.3.5.2.1)	152.0±22.6
α-GI 併用試験 (KAD2303/5.3.5.2.2)	162.2±29.4

平均値±標準偏差

a) 併用群全体

2.7.3.3.1.6 食後血糖 2 時間値 (0 週時)

各試験の被験者の食後血糖 2 時間値について表 2.7.3.3-6 に示した。

第 II/III 相併用試験では $216.8 \pm 37.9 \text{ mg/dL}$ 、長期併用試験では $214.3 \pm 37.4 \text{ mg/dL}$ 、α-GI 併用試

験では 225.1±43.7 mg/dL であった。

2 型糖尿病患者を対象とした各試験における被験者の食後血糖 2 時間値を比較したところ、試験間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-6 被験者の人口統計学的特性（食後血糖 2 時間値）

試験	食後血糖 2 時間値 (mg/dL)
第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1)	216.8±37.9
長期併用試験 ^{a)} (KAD2302/5.3.5.2.1)	214.3±37.4
α-GI 併用試験 (KAD2303/5.3.5.2.2)	225.1±43.7

平均値±標準偏差

a) 併用群全体

2.7.3.3.1.7 IRI (0 週時)

各試験の被験者の IRI について表 2.7.3.3-7 に示した。

第 II/III 相併用試験では 7.381±5.152 μU/mL、長期併用試験では 7.762±5.595 μU/mL、α-GI 併用試験では 7.392±5.779 μU/mL であった。

2 型糖尿病患者を対象とした各試験における被験者の IRI を比較したところ、試験間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-7 被験者の人口統計学的特性（IRI）

試験	IRI (μU/mL)
第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1)	7.381±5.152
長期併用試験 ^{a)} (KAD2302/5.3.5.2.1)	7.762±5.595
α-GI 併用試験 (KAD2303/5.3.5.2.2)	7.392±5.779

平均値±標準偏差

a) 併用群全体

2.7.3.3.1.8 罹病期間

各試験の被験者の罹病期間について表 2.7.3.3-8 に示した。

第 II/III 相併用試験では 7.7±6.2 年、長期併用試験では 7.2±5.3 年、α-GI 併用試験では 6.0±4.2 年であった。

2 型糖尿病患者を対象とした各試験における被験者の罹病期間を比較したところ、試験間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-8 被験者の人口統計学的特性（罹病期間）

試験	罹病期間 (年)
第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1)	7.7±6.2
長期併用試験 ^{a)} (KAD2302/5.3.5.2.1)	7.2±5.3
α-GI 併用試験 (KAD2303/5.3.5.2.2)	6.0±4.2

平均値±標準偏差

a) 併用群全体

2.7.3.3.1.9 薬物治療歴

各試験の薬物治療歴について表 2.7.3.3-9 に示した。

第 II/III 相併用試験の KAD-1229 10 mg 併用群では薬物治療歴「有」65.7% (253/385 例) 及

び薬物治療歴「無」34.3% (132/385 例), 長期併用試験では 64.0% (103/161 例) 及び 36.0% (58/161 例), α -GI 併用試験では 83.3% (35/42 例) 及び 16.7% (7/42 例) であった。

2 型糖尿病患者を対象とした各試験における薬物治療歴の有無を比較したところ, α -GI 併用試験では他の 2 試験に比較し, 薬物治療歴「有」の割合が高かった。

表 2.7.3.3-9 被験者の人口統計学的特性 (薬物治療歴)

試験	有	無
第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1)	253 (65.7)	132 (34.3)
長期併用試験 ^{a)} (KAD2302/5.3.5.2.1)	103 (64.0)	58 (36.0)
α -GI 併用試験 (KAD2303/5.3.5.2.2)	35 (83.3)	7 (16.7)

例数 (%)

a) 併用群全体

2.7.3.3.1.10 合併症 (糖尿病性, その他)

各試験の糖尿病性合併症について表 2.7.3.3-10に示した。

第 II/III 相併用試験の KAD-1229 10 mg 併用群では糖尿病性合併症「有」21.8% (84/385 例), 糖尿病性合併症「無」78.2% (301/385 例), 長期併用試験では 21.1% (34/161 例) 及び 78.9% (127/161 例) α -GI 併用試験では 33.3% (14/42 例) 及び 66.7% (28/42 例) であった。

2 型糖尿病患者を対象とした各試験における糖尿病性合併症の有無を比較したところ, 試験間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-10 被験者の人口統計学的特性 (糖尿病性合併症)

試験	有	無
第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1)	84 (21.8)	301 (78.2)
長期併用試験 ^{a)} (KAD2302/5.3.5.2.1)	34 (21.1)	127 (78.9)
α -GI 併用試験 (KAD2303/5.3.5.2.2)	14 (33.3)	28 (66.7)

例数 (%)

a) 併用群全体

各試験の糖尿病性合併症以外の合併症について表 2.7.3.3-11に示した。

第 II/III 相併用試験の KAD-1229 10 mg 併用群では糖尿病性合併症以外の合併症「有」95.8% (369/385 例), 糖尿病性合併症以外の合併症「無」4.2% (16/385 例), 長期併用試験では 95.0% (153/161 例) 及び 5.0% (8/161 例), α -GI 併用試験では 97.6% (41/42 例) 及び 2.4% (1/42 例) であった。

2 型糖尿病患者を対象とした各試験における糖尿病性合併症以外の合併症の有無を比較したところ, 試験間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-11 被験者の人口統計学的特性 (糖尿病性合併症以外)

試験	有	無
第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1)	369 (95.8)	16 (4.2)
長期併用試験 ^{a)} (KAD2302/5.3.5.2.1)	153 (95.0)	8 (5.0)
α -GI 併用試験 (KAD2303/5.3.5.2.2)	41 (97.6)	1 (2.4)

例数 (%)

a) 併用群全体

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 HbA_{1c} の推移

HbA_{1c} の推移の試験別結果を表 2.7.3.3-12に示した。

最終評価時の HbA_{1c} 変化量は、第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1) における KAD-1229 10 mg 併用群で $-0.64\pm 0.46\%$ 、長期併用試験 (KAD2302/5.3.5.2.1) における KAD-1229 10 mg 併用群で $-0.48\pm 0.62\%$ 、 α -GI 併用試験 (KAD2303/5.3.5.2.2) では $-0.60\pm 0.54\%$ であり、長期併用試験では他の 2 試験よりも変化量は小さかった。

2.7.3.3.2.2 HbA_{1c} 目標達成率

HbA_{1c} 目標達成率の試験別結果を表 2.7.3.3-13に示した。

HbA_{1c} 目標達成率は、第 II/III 相併用試験における KAD-1229 10 mg 併用群で 52.1% (50/96 例)、長期併用試験における KAD-1229 10 mg 併用群で 41.2% (35/85 例)、 α -GI 併用試験では 60.0% (24/40 例) であり、長期併用試験では他の 2 試験よりも低い目標達成率であった。

2.7.3.3.2.3 HbA_{1c} 改善率

HbA_{1c} 改善率の試験別結果を表 2.7.3.3-14に示した。

HbA_{1c} 改善率は、第 II/III 相併用試験における KAD-1229 10 mg 併用群で 68.3% (69/101 例)、長期併用試験における KAD-1229 10 mg 併用群で 51.1% (45/88 例)、 α -GI 併用試験では 64.3% (27/42 例) であり、長期併用試験では他の 2 試験よりも低い改善率であった。

2.7.3.3.2.4 FPG の推移

FPG の推移の試験別結果を表 2.7.3.3-15に示した。

最終評価時の FPG 変化量は、第 II/III 相併用試験における KAD-1229 10 mg 併用群で -15.4 ± 16.4 mg/dL、長期併用試験における KAD-1229 10 mg 併用群で -10.8 ± 24.1 mg/dL、 α -GI 併用試験では -18.5 ± 25.7 mg/dL であり、長期併用試験では他の 2 試験よりも変化量は小さかった。

2.7.3.3.2.5 食後血糖 1 時間値の推移

食後血糖 1 時間値の推移の試験別結果を表 2.7.3.3-16に示した。

最終評価時の食後血糖 1 時間値変化量は、第 II/III 相併用試験における KAD-1229 10 mg 併用群で -48.6 ± 33.6 mg/dL、長期併用試験における KAD-1229 10 mg 併用群で -41.1 ± 35.5 mg/dL、 α -GI 併用試験では -48.1 ± 41.2 mg/dL であり、試験間に大きな違いは認められなかった。

2.7.3.3.2.6 食後血糖 2 時間値の推移

食後血糖 2 時間値の推移の試験別結果を表 2.7.3.3-17に示した。

最終評価時の食後血糖 2 時間値変化量は、第 II/III 相併用試験における KAD-1229 10 mg 併用群で -44.6 ± 29.9 mg/dL、長期併用試験における KAD-1229 10 mg 併用群で -41.1 ± 39.7 mg/dL、 α -GI 併用試験では -49.0 ± 38.6 mg/dL であり、試験間に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-12 HbA_{1c} の推移～試験別

資料番号	5.3.5.1.1				5.3.5.2.1				5.3.5.2.2	
試験番号	KAD2301				KAD2302				KAD2303	
投与群	KAD・Vog 併用群		Vog 単独群	KAD 単独群	KAD・Vog 併用群		Vog 単独群	KAD 単独群	KAD-1229・α-GI 併用群	
	KAD1 回用量	5 mg			10 mg	5 mg				10 mg
症例数	n=91	n=101	n=89	n=101	n=73	n=88	n=42	n=72	n=42	
変化量	-0.44±0.43	-0.64±0.46	-0.02±0.36	-0.34±0.48	-0.20±0.62	-0.48±0.62	0.06±0.60	0.00±0.55	-0.60±0.54	
開始時	7.03±0.46	7.12±0.48	7.18±0.49	7.10±0.44	7.01±0.44	7.13±0.47	7.16±0.53	7.13±0.44	7.15±0.56	
終了時	6.59±0.56	6.48±0.54	7.16±0.57	6.75±0.56	6.81±0.75	6.65±0.75	7.21±0.73	7.13±0.64	6.56±0.64	

単位：% 各値は平均値±標準偏差を示す。 Vog：ボグリボース

表 2.7.3.3-13 HbA_{1c} 目標達成率～試験別

資料番号	5.3.5.1.1				5.3.5.2.1				5.3.5.2.2									
試験番号	KAD2301				KAD2302				KAD2303									
投与群	KAD・Vog 併用群		Vog 単独群	KAD 単独群	KAD・Vog 併用群		Vog 単独群	KAD 単独群	KAD-1229・α-GI 併用群									
	KAD1 回用量	5 mg			10 mg	5 mg			10 mg	10 mg								
症例数	n=87		n=85	n=94		n=70		n=85		n=39		n=66		n=40				
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%		
目標達成率	36	41.4	50	52.1	4	4.7	23	24.5	22	31.4	35	41.2	4	10.3	6	9.1	24	60.0

例数：目標達成例数 Vog：ボグリボース

表 2.7.3.3-14 HbA_{1c} 改善率～試験別

資料番号	5.3.5.1.1				5.3.5.2.1				5.3.5.2.2									
試験番号	KAD2301				KAD2302				KAD2303									
投与群	KAD・Vog 併用群		Vog 単独群	KAD 単独群	KAD・Vog 併用群		Vog 単独群	KAD 単独群	KAD-1229・α-GI 併用群									
	KAD1 回用量	5 mg			10 mg	5 mg			10 mg	10 mg								
症例数	n=91		n=89	n=101		n=73		n=88		n=42		n=72		n=42				
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%		
改善率	44	48.4	69	68.3	10	11.2	44	43.6	23	31.5	45	51.1	9	21.4	14	19.4	27	64.3

例数：改善例数 Vog：ボグリボース

表 2.7.3.3-15 FPG の推移～試験別

資料番号	5.3.5.1.1				5.3.5.2.1				5.3.5.2.2
試験番号	KAD2301				KAD2302				KAD2303
投与群 KAD1 回用量	KAD・Vog 併用群		Vog 単独群	KAD 単独群	KAD・Vog 併用群		Vog 単独群	KAD 単独群	KAD-1229・ α -GI 併用群
	5 mg	10 mg		10 mg	5 mg	10 mg		10 mg	
症例数	n=91	n=100	n=89	n=101	n=73	n=88	n=42	n=72	n=42
変化量	-10.3±16.4	-15.4±16.4	-5.5±18.3	-6.4±19.8	-7.1±24.1	-10.8±24.1	-2.1±25.2	1.7±19.4	-18.5±25.7
開始時	151.5±26.5	154.6±23.9	158.8±24.6	150.8±23.8	148.5±21.1	154.9±23.5	156.9±25.7	150.3±25.0	162.2±29.4
終了時	141.2±27.1	138.7±22.8	153.4±25.5	144.4±24.5	141.5±28.1	144.3±27.8	154.8±26.4	152.0±26.3	143.7±20.9

単位：mg/dL 各値は平均値±標準偏差を示す。 Vog：ボグリボース

表 2.7.3.3-16 食事血糖 1 時間値の推移～試験別

資料番号	5.3.5.1.1				5.3.5.2.1				5.3.5.2.2
試験番号	KAD2301				KAD2302				KAD2303
投与群 KAD1 回用量	KAD・Vog 併用群		Vog 単独群	KAD 単独群	KAD・Vog 併用群		Vog 単独群	KAD 単独群	KAD-1229・ α -GI 併用群
	5 mg	10 mg		10 mg	5 mg	10 mg		10 mg	
症例数	n=85	n=96	n=83	n=98	n=73	n=88	n=42	n=71	n=42
変化量	-44.4±32.0	-48.6±33.6	-6.2±32.0	-7.6±35.7	-41.6±34.5	-41.1±35.5	-1.5±36.0	-5.1±38.1	-48.1±41.2
開始時	225.0±31.7	232.7±31.5	236.8±33.4	227.9±33.6	225.1±31.0	232.7±31.4	229.5±35.6	227.9±34.4	237.0±39.3
終了時	180.6±33.4	184.1±41.2	230.6±42.2	220.2±38.5	183.5±35.8	191.5±42.6	227.9±36.1	222.8±43.5	188.9±40.3

単位：mg/dL 各値は平均値±標準偏差を示す。 Vog：ボグリボース

表 2.7.3.3-17 食事血糖 2 時間値の推移～試験別

資料番号	5.3.5.1.1				5.3.5.2.1				5.3.5.2.2
試験番号	KAD2301				KAD2302				KAD2303
投与群 KAD1 回用量	KAD・Vog 併用群		Vog 単独群	KAD 単独群	KAD・Vog 併用群		Vog 単独群	KAD 単独群	KAD-1229・ α -GI 併用群
	5 mg	10 mg		10 mg	5 mg	10 mg		10 mg	
症例数	n=85	n=96	n=83	n=98	n=73	n=88	n=42	n=71	n=42
変化量	-41.6±36.6	-44.6±29.9	-4.2±33.2	-39.1±37.1	-32.8±39.3	-41.1±39.7	-5.7±35.0	-35.0±36.8	-49.0±38.6
開始時	212.3±35.9	216.6±39.4	221.7±39.7	215.4±32.9	210.4±34.8	217.6±39.3	218.9±37.7	215.2±32.2	225.1±43.7
終了時	170.8±34.9	172.0±38.5	217.5±42.3	176.3±44.2	177.6±36.0	176.5±42.4	213.3±43.1	180.2±39.0	176.2±37.4

単位：mg/dL 各値は平均値±標準偏差を示す。 Vog：ボグリボース

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

Pivotal 試験である第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1) において「性別」、「年齢」、「罹病期間」、「BMI」、「ボグリボースの既治療歴」、「運動療法」、「糖尿病性細小血管症」、「HbA_{1c} (0 週時)」、「FPG (0 週時)」、「食後血糖 1 時間値 (0 週時)」、「食後血糖 2 時間値 (0 週時)」及び「IRI」の 12 項目に対して、HbA_{1c} 最終評価時変化量に関する部分集団解析を行い表 2.7.3.3-18 に示した。なお、これらは探索的な解析であるため閉手順を適応せず、最終評価時変化量について、各 2 群間の組合わせの群間の比較のみ実施した。

ボグリボース単独群と KAD-1229 10 mg 併用群及びボグリボース単独群と KAD-1229 5 mg 併用群の対比による群間比較の結果、すべての項目において KAD-1229 併用群はボグリボース単独群に比べて有意な改善を示した。

表 2.7.3.3-18 HbA_{1c} 変化量の群間比較～部分集団～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-15 引用)

単位:%

項目	分類	投与群 ^{a)}	投与開始時			変化量 (最終評価時)			対比による比較		
			例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	VS K10	VS V	VS VK5
性別	男	VK10	69	7.13	0.50	69	-0.69	0.50	P<0.001	P<0.001	P<0.001
		VK5	57	7.02	0.49	57	-0.37	0.40	P=0.204	P<0.001	-
		V	57	7.17	0.46	57	0.05	0.39	P<0.001	-	-
		K10	64	7.09	0.45	64	-0.26	0.46	-	-	-
	女	VK10	32	7.08	0.45	32	-0.52	0.31	P=0.722	P<0.001	P=0.642
		VK5	34	7.04	0.40	34	-0.56	0.46	P=0.400	P<0.001	-
		V	32	7.20	0.55	32	-0.15	0.25	P<0.001	-	-
		K10	37	7.10	0.42	37	-0.48	0.51	-	-	-
年齢 (歳)	< 65	VK10	67	7.10	0.50	67	-0.65	0.47	P<0.001	P<0.001	P=0.038
		VK5	54	7.09	0.50	54	-0.48	0.40	P=0.086	P<0.001	-
		V	60	7.18	0.51	60	0.05	0.39	P<0.001	-	-
		K10	59	7.12	0.46	59	-0.34	0.48	-	-	-
	65 ≤	VK10	34	7.15	0.45	34	-0.61	0.42	P=0.009	P<0.001	P=0.025
		VK5	37	6.93	0.39	37	-0.38	0.46	P=0.771	P=0.049	-
		V	29	7.18	0.45	29	-0.17	0.25	P=0.080	-	-
		K10	42	7.06	0.42	42	-0.35	0.49	-	-	-
罹病期間 (年)	< 5	VK10	39	7.08	0.48	39	-0.59	0.35	P=0.028	P<0.001	P=0.143
		VK5	35	6.95	0.45	35	-0.45	0.32	P=0.488	P<0.001	-
		V	38	7.10	0.54	38	-0.04	0.44	P<0.001	-	-
		K10	38	7.27	0.44	38	-0.38	0.56	-	-	-
	5 ≤	VK10	62	7.14	0.49	62	-0.66	0.51	P<0.001	P<0.001	P=0.006
		VK5	56	7.07	0.47	56	-0.43	0.49	P=0.174	P<0.001	-
		V	51	7.24	0.45	51	0.00	0.30	P<0.001	-	-
		K10	63	6.99	0.41	63	-0.32	0.44	-	-	-
BMI (0 週時) (kg/m ²)	< 25	VK10	65	7.07	0.46	65	-0.63	0.51	P=0.001	P<0.001	P=0.004
		VK5	64	7.00	0.47	64	-0.41	0.41	P=0.705	P<0.001	-
		V	58	7.16	0.51	58	-0.05	0.36	P<0.001	-	-
		K10	70	7.08	0.47	70	-0.38	0.49	-	-	-
	25 ≤	VK10	36	7.20	0.51	36	-0.64	0.35	P<0.001	P<0.001	P=0.227
		VK5	27	7.08	0.44	27	-0.51	0.47	P=0.023	P<0.001	-
		V	31	7.23	0.46	31	0.04	0.37	P=0.004	-	-
		K10	31	7.13	0.38	31	-0.26	0.47	-	-	-
ボグリボースの 既治療歴	無	VK10	46	7.02	0.43	46	-0.64	0.40	P=0.003	P<0.001	P=0.390
		VK5	39	6.96	0.44	39	-0.57	0.45	P=0.047	P<0.001	-
		V	41	7.16	0.55	41	0.01	0.34	P<0.001	-	-
		K10	47	7.04	0.44	47	-0.40	0.38	-	-	-
	有	VK10	55	7.20	0.51	55	-0.63	0.50	P<0.001	P<0.001	P=0.001
		VK5	52	7.08	0.47	52	-0.34	0.39	P=0.611	P=0.001	-
		V	48	7.20	0.44	48	-0.04	0.38	P=0.006	-	-
		K10	54	7.14	0.44	54	-0.30	0.56	-	-	-
運動療法	無	VK10	40	7.15	0.46	40	-0.66	0.40	P<0.001	P<0.001	P=0.141
		VK5	34	7.03	0.39	34	-0.50	0.44	P=0.054	P<0.001	-
		V	39	7.12	0.56	39	0.01	0.41	P=0.005	-	-
		K10	33	7.26	0.42	33	-0.29	0.55	-	-	-
	有	VK10	61	7.09	0.50	61	-0.62	0.49	P=0.001	P<0.001	P=0.006
		VK5	57	7.03	0.50	57	-0.40	0.42	P=0.674	P<0.001	-
		V	50	7.23	0.43	50	-0.04	0.32	P<0.001	-	-
		K10	68	7.01	0.43	68	-0.37	0.45	-	-	-

a) VK10 : ボグリボース+KAD10 mg 群 VK5 : ボグリボース+KAD5 mg 群 V : ボグリボース単独群 K10 : KAD10 mg 単独群

表 2.7.3.3-18 HbA1C 変化量の群間比較～部分集団～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-15 引用)

単位:%

項目	分類	投与群 ^{a)}	投与開始時			変化量 (最終評価時)			対比による比較		
			例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	VS K10	VS V	VS VK5
糖尿病性細小血管症	無	VK10	83	7.16	0.50	83	-0.65	0.48	P<0.001	P<0.001	P<0.001
		VK5	67	7.00	0.45	67	-0.39	0.37	P=0.929	P<0.001	-
		V	73	7.16	0.50	73	-0.03	0.36	P<0.001	-	-
		K10	76	7.12	0.43	76	-0.38	0.51	-	-	-
	有	VK10	18	6.93	0.38	18	-0.56	0.31	P=0.015	P<0.001	P=0.835
		VK5	24	7.12	0.48	24	-0.58	0.55	P=0.004	P<0.001	-
		V	16	7.26	0.45	16	0.06	0.37	P=0.041	-	-
		K10	25	7.01	0.46	25	-0.23	0.40	-	-	-
HbA _{1c} (0 週時) (%)	< 7.0	VK10	49	6.73	0.19	49	-0.53	0.39	P<0.001	P<0.001	P=0.010
		VK5	46	6.68	0.18	46	-0.33	0.35	P=0.179	P<0.001	-
		V	29	6.66	0.23	29	-0.02	0.28	P=0.016	-	-
		K10	40	6.67	0.19	40	-0.23	0.38	-	-	-
	7.0 ≤	VK10	52	7.48	0.38	52	-0.74	0.49	P<0.001	P<0.001	P=0.049
		VK5	45	7.38	0.39	45	-0.55	0.48	P=0.171	P<0.001	-
		V	60	7.43	0.37	60	-0.02	0.40	P<0.001	-	-
		K10	61	7.38	0.31	61	-0.42	0.53	-	-	-
FPG (0 週時) (mg/dL)	< 160	VK10	63	6.97	0.37	63	-0.61	0.38	P<0.001	P<0.001	P=0.004
		VK5	59	6.87	0.33	59	-0.40	0.31	P=0.173	P<0.001	-
		V	48	7.00	0.51	48	-0.08	0.31	P=0.002	-	-
		K10	70	6.97	0.41	70	-0.31	0.50	-	-	-
	160 ≤	VK10	38	7.36	0.55	38	-0.68	0.56	P=0.036	P<0.001	P=0.154
		VK5	32	7.31	0.53	32	-0.51	0.59	P=0.509	P<0.001	-
		V	41	7.40	0.38	41	0.05	0.40	P<0.001	-	-
		K10	31	7.37	0.38	31	-0.42	0.45	-	-	-
食後血糖 1 時間値 (0 週時) (mg/dL)	< 220	VK10	40	6.89	0.37	40	-0.60	0.37	P=0.001	P<0.001	P=0.166
		VK5	40	6.92	0.42	40	-0.48	0.44	P=0.068	P<0.001	-
		V	28	6.95	0.54	28	-0.10	0.29	P=0.029	-	-
		K10	42	6.93	0.37	42	-0.31	0.45	-	-	-
	220 ≤	VK10	61	7.26	0.50	61	-0.66	0.50	P<0.001	P<0.001	P=0.004
		VK5	51	7.12	0.48	51	-0.41	0.42	P=0.603	P<0.001	-
		V	60	7.29	0.44	60	0.01	0.38	P<0.001	-	-
		K10	59	7.22	0.45	59	-0.37	0.51	-	-	-
食後血糖 2 時間値 (0 週時) (mg/dL)	< 220	VK10	52	6.97	0.38	52	-0.62	0.40	P<0.001	P<0.001	P=0.012
		VK5	49	6.83	0.32	49	-0.42	0.33	P=0.166	P<0.001	-
		V	41	6.92	0.42	41	0.02	0.39	P<0.001	-	-
		K10	62	6.96	0.37	62	-0.31	0.43	-	-	-
	220 ≤	VK10	49	7.27	0.54	49	-0.66	0.51	P=0.011	P<0.001	P=0.061
		VK5	42	7.25	0.50	42	-0.46	0.52	P=0.492	P<0.001	-
		V	47	7.41	0.45	47	-0.07	0.33	P=0.002	-	-
		K10	39	7.31	0.46	39	-0.39	0.57	-	-	-
IRI (μU/mL)	< 5	VK10	38	7.11	0.53	38	-0.64	0.47	P=0.024	P<0.001	P=0.009
		VK5	34	7.00	0.49	34	-0.39	0.38	P=0.676	P=0.001	-
		V	41	7.16	0.54	41	-0.08	0.30	P<0.001	-	-
		K10	38	7.04	0.51	38	-0.43	0.47	-	-	-
	5 ≤	VK10	63	7.12	0.46	63	-0.63	0.45	P<0.001	P<0.001	P=0.054
		VK5	57	7.05	0.45	57	-0.47	0.46	P=0.032	P<0.001	-
		V	48	7.20	0.45	48	0.04	0.40	P<0.001	-	-
		K10	63	7.13	0.39	63	-0.29	0.49	-	-	-

a) VK10 : ボグリボース+KAD10 mg 群 VK5 : ボグリボース+KAD5 mg 群 V : ボグリボース単独群 K10 : KAD10 mg 単独群

2.7.3 臨床的有効性の概要

また、 α -GI 併用試験 (KAD2303/5.3.5.2.2) において「基礎併用薬 (アカルボース、ボグリボース)」の部分集団に対して HbA_{1c} 変化量及び HbA_{1c} 測定値に関する部分集団解析を行った。基礎併用薬ごとの HbA_{1c} 変化量の推移を表 2.7.3.3-19及び図 2.7.3.3-1に、HbA_{1c} 測定値の推移を表 2.7.3.3-20及び図 2.7.3.3-2に示した。

投与 4 週, 12 週, 28 週及び最終評価時の HbA_{1c} 変化量は、アカルボース併用例ではそれぞれ-0.24±0.21, -0.52±0.40, -0.68±0.49 及び-0.68±0.49%であり、ボグリボース併用例ではそれぞれ-0.20±0.34, -0.51±0.50, -0.49±0.61 及び-0.49±0.61%であった。

1 標本 t 検定による 0 週時との比較の結果、アカルボース併用例、ボグリボース併用例ともにすべての評価時期において HbA_{1c} は有意に低下し、アカルボース併用例及びボグリボース併用例の HbA_{1c} の改善は同程度であった。

表 2.7.3.3-19 HbA_{1c} 変化量の推移～部分集団解析～基礎併用薬

(5.3.5.2.2, 表 11.4-11 引用)

HbA_{1c} 変化量の推移 (アカルボース)

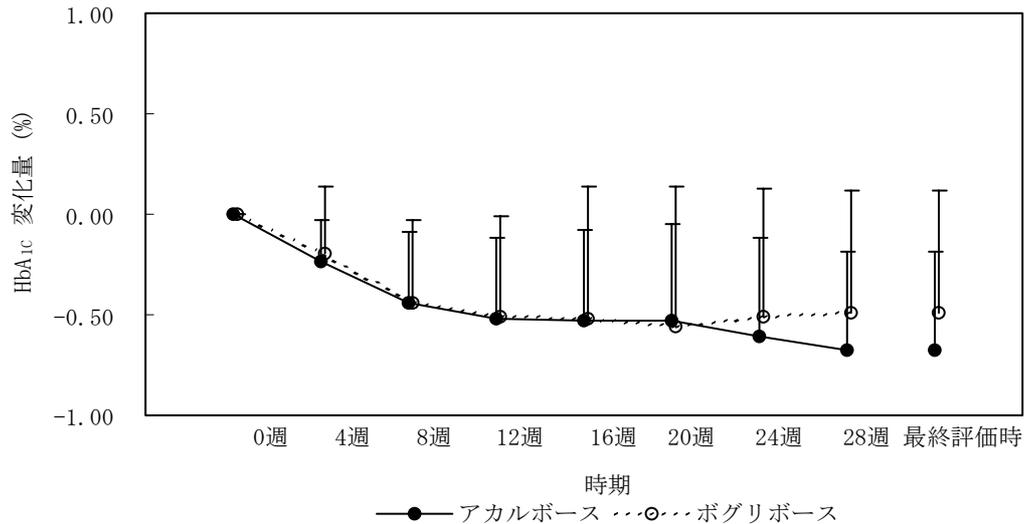
時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
4 週	24	0	-0.24	0.21	-0.6	0.1	-0.2	p<0.001
8 週	24	0	-0.44	0.35	-1.2	0.1	-0.4	p<0.001
12 週	24	0	-0.52	0.40	-1.2	0.4	-0.5	p<0.001
16 週	24	0	-0.53	0.45	-1.2	0.5	-0.6	p<0.001
20 週	24	0	-0.53	0.48	-1.4	0.4	-0.5	p<0.001
24 週	24	0	-0.61	0.49	-1.4	0.5	-0.6	p<0.001
28 週	24	0	-0.68	0.49	-1.6	0.3	-0.6	p<0.001
最終評価時	24	0	-0.68	0.49	-1.6	0.3	-0.6	p<0.001

HbA_{1c} 変化量の推移 (ボグリボース)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
4 週	18	0	-0.20	0.34	-0.8	0.6	-0.2	p=0.021
8 週	18	0	-0.44	0.41	-1.3	0.5	-0.4	p<0.001
12 週	18	0	-0.51	0.50	-1.4	0.8	-0.6	p<0.001
16 週	18	0	-0.52	0.66	-1.7	1.0	-0.6	p=0.003
20 週	18	0	-0.56	0.70	-1.7	1.3	-0.6	p=0.003
24 週	18	0	-0.51	0.64	-1.6	0.9	-0.6	p=0.003
28 週	18	0	-0.49	0.61	-1.6	0.8	-0.5	p=0.003
最終評価時	18	0	-0.49	0.61	-1.6	0.8	-0.5	p=0.003

変化量=(各評価時期の測定値) - (0 週時の測定値) : 単位 (%)

a) 0 週時との比較

図 2.7.3.3-1 HbA_{1c} 変化量の推移～部分集団解析～基礎併用薬

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.2, 図 11.4-9 引用)

表 2.7.3.3-20 HbA_{1c} 測定値の推移～部分集団解析～基礎併用薬

(5.3.5.2.2, 表 11.4-12 引用)

HbA_{1c} 測定値の推移 (アカルボース)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
-16 週	24	0	7.31	0.48	6.5	8.4	7.4
-12 週	24	0	7.18	0.45	6.5	8.3	7.3
-8 週	24	0	7.08	0.40	6.5	8.0	7.1
-4 週	24	0	6.98	0.44	6.5	8.0	6.9
0 週	24	0	7.01	0.47	6.3	8.1	6.9
4 週	24	0	6.77	0.50	5.8	8.1	6.7
8 週	24	0	6.58	0.55	5.6	7.8	6.6
12 週	24	0	6.50	0.56	5.6	7.8	6.3
16 週	24	0	6.49	0.60	5.7	7.9	6.4
20 週	24	0	6.49	0.58	5.7	7.8	6.4
24 週	24	0	6.40	0.51	5.6	7.9	6.4
28 週	24	0	6.34	0.42	5.8	7.7	6.3
最終評価時	24	0	6.34	0.42	5.8	7.7	6.3

HbA_{1c} 測定値の推移 (ボグリボース)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
-16 週	18	0	7.48	0.59	6.5	8.4	7.5
-12 週	18	0	7.42	0.66	6.4	8.6	7.3
-8 週	18	0	7.28	0.59	6.6	8.4	7.1
-4 週	18	0	7.32	0.54	6.5	8.2	7.3
0 週	18	0	7.34	0.62	6.4	8.6	7.2
4 週	18	0	7.14	0.72	5.9	8.7	7.2
8 週	18	0	6.90	0.74	5.9	8.6	6.8
12 週	18	0	6.83	0.83	5.9	8.9	6.6
16 週	18	0	6.82	0.96	5.8	9.1	6.5
20 週	18	0	6.78	0.96	5.8	9.4	6.4
24 週	18	0	6.83	0.90	5.7	9.0	6.5
28 週	18	0	6.85	0.77	5.9	8.5	6.6
最終評価時	18	0	6.85	0.77	5.9	8.5	6.6

単位 (%)

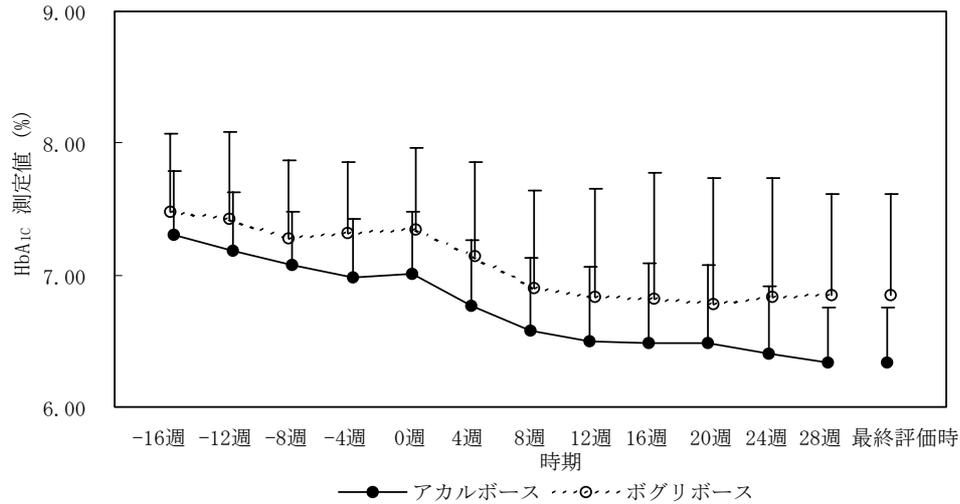


図 2.7.3.3-2 HbA_{1c} 測定値の推移～部分集団解析～基礎併用薬

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.2, 図 11.4-10 引用)

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 単独療法の用法・用量

本邦において承認されている KAD-1229 単独療法の用法・用量は、「1 回 10 mg を 1 日 3 回 毎食直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」である。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量に関する臨床情報

2.7.3.4.2.1 第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1)

KAD-1229 単独療法の臨床推奨用量である「1 回 10 mg」を高用量に、その半量である「1 回 5 mg」を低用量に設定し、併用療法における有効性と安全性を検討した。その結果、有効性の主要評価項目である最終評価時の HbA_{1c} 変化量は、KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群それぞれ $-0.64 \pm 0.46\%$ 及び $-0.44 \pm 0.43\%$ であり、対比を用いた分散分析により、KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群はともに、ボグリボース単独群に対し HbA_{1c} の有意な改善を示した ($P < 0.001$)。また、KAD-1229 10 mg 併用群は KAD-1229 5 mg 併用群に対し有意な改善を示した ($P = 0.002$) (表 2.7.3.2-3 参照)。

以上より、KAD-1229 とボグリボース併用療法においても、KAD-1229 の単独療法と同様に、臨床推奨用量は「1 回 10 mg」が適切であることが確認された。

2.7.3.4.2.2 増量時の反応性

α -GI 併用試験 (KAD2303/5.3.5.2.2) において、KAD-1229 の単独療法の用法・用量と同様に適宜増減を可とし、その結果 14 例において 1 回 20 mg への増量が行われた。増量時の反応性について、単独療法審査時に検討した方法と同様の方法で検討を行った。0 週時の HbA_{1c} が 8%未満と 8%以上の 2 つに区分し、8%未満の層については 0.5%以上の低下を、8%以上の層については 1.0%以上の低下をそれぞれ「改善」と定義し、増量前の投与 16 週時点での「改善」又は「非改善」、次に投与 28 週 (増量 12 週) 時点での「改善」又は「非改善」により「改善

「改善」, 「非改善-改善」, 「非改善-非改善」の3つのグループに分類した(表 2.7.3.4-1参照)。単独療法との比較を表 2.7.3.4-2に, 増量例の被験者ごとの HbA_{1c} 測定値の推移を図 2.7.6.4-6 に示した。単独療法と併用療法の間で増量時の反応性はほぼ同様であると考えられた。

表 2.7.3.4-1 増量例の分類

区分	0週時の HbA _{1c}	16週時の HbA _{1c}	28週時の HbA _{1c}
改善-改善	8%未満	0週時より 0.5%以上低下	0週時より 0.5%以上低下
	8%以上	0週時より 1.0%以上低下	0週時より 1.0%以上低下
非改善-改善	8%未満	0週時からの低下が 0.5%未満	0週時より 0.5%以上低下
	8%以上	0週時からの低下が 1.0%未満	0週時より 1.0%以上低下
非改善-非改善	8%未満	0週時からの低下が 0.5%未満	0週時からの低下が 0.5%未満
	8%以上	0週時からの低下が 1.0%未満	0週時からの低下が 1.0%未満

表 2.7.3.4-2 増量時の反応性

区分	併用療法	単独療法
改善-改善	21% (3/14)	23% (28/122)
非改善-改善	29% (4/14)	30% (37/122)
非改善-非改善	50% (7/14)	47% (57/122)

2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性

KAD-1229 とボグリボースの併用療法の血糖コントロール改善効果の持続性及び耐薬性を長期併用試験(KAD2302/5.3.5.2.1)で検討した。

有効性の主要評価項目である HbA_{1c} 変化量の推移を表 2.7.3.2-14及び図 2.7.3.2-10に示した。KAD-1229 10 mg 併用群の HbA_{1c} 変化量は, 投与 4 週 $-0.35 \pm 0.24\%$, 12 週 $-0.68 \pm 0.46\%$, 28 週 $-0.55 \pm 0.50\%$, 52 週 $-0.53 \pm 0.52\%$, 最終評価時 $-0.48 \pm 0.62\%$ であり, 投与 16 週付近を改善効果のピークにその後僅かに上昇したが, いずれの評価時期も 0 週時に比べて有意な HbA_{1c} の改善を示した。また, FPG, 食後血糖 1 時間値及び食後血糖 2 時間値の変化量においても, 52 週間に亘り有意な改善が認められた(表 2.7.3.2-18, 表 2.7.3.2-20, 表 2.7.3.2-22参照)。

HbA_{1c} 測定値は投与 16 週以降僅かに上昇したが, 糖尿病の治療目標である 6.5%前後で安定しており(図 2.7.3.2-11参照), 52 週間に亘る KAD-1229 の持続的な血糖コントロールの改善効果が確認された。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 被験者の人口統計学的特性～試験別

資料番号		5.3.5.1.1								5.3.5.2.1								5.3.5.2.2							
試験番号		KAD2301								KAD2302								KAD2303							
投与群	KAD・Vog 併用群				Vog 単独群		KAD 単独群		KAD・Vog 併用群						Vog 単独群		KAD 単独群		Aca 併用群		Vog 併用群		計		
	KAD1 回用量	5 mg		10 mg				10 mg		5 mg		10 mg		計				10 mg							
症例数		n=91		n=102		n=89		n=103		n=73		n=88		n=161		n=42		n=72		n=24		n=18		n=42	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
性別	男	57	62.6	70	68.6	57	64.0	64	62.1	43	58.9	62	70.5	105	65.2	25	59.5	46	63.9	15	62.5	10	55.6	25	59.5
	女	34	37.4	32	31.4	32	36.0	39	37.9	30	41.1	26	29.5	56	34.8	17	40.5	26	36.1	9	37.5	8	44.4	17	40.5
運動療法	無	34	37.4	41	40.2	39	43.8	35	34.0	25	34.2	33	37.5	58	36.0	20	47.6	25	34.7	1	4.2	7	38.9	8	19.0
	有	57	62.6	61	59.8	50	56.2	68	66.0	48	65.8	55	62.5	103	64.0	22	52.4	47	65.3	23	95.8	11	61.1	34	81.0
薬物治療歴	無	29	31.9	37	36.3	26	29.2	40	38.8	23	31.5	35	39.8	58	36.0	11	26.2	31	43.1	6	25.0	1	5.6	7	16.7
	有	62	68.1	65	63.7	63	70.8	63	61.2	50	68.5	53	60.2	103	64.0	31	73.8	41	56.9	18	75.0	17	94.4	35	83.3
ボグリボースの 既治療歴	無	39	42.9	46	45.1	41	46.1	47	45.6	31	42.5	43	48.9	74	46.0	17	40.5	36	50.0	-	-	-	-	-	-
	有	52	57.1	56	54.9	48	53.9	56	54.4	42	57.5	45	51.1	87	54.0	25	59.5	36	50.0	-	-	-	-	-	-
糖尿病性 細小血管症	無	67	73.6	83	81.4	73	82.0	78	75.7	52	71.2	75	85.2	127	78.9	37	88.1	54	75.0	15	62.5	13	72.2	28	66.7
	有	24	26.4	19	18.6	16	18.0	25	24.3	21	28.8	13	14.8	34	21.1	5	11.9	18	25.0	9	37.5	5	27.8	14	33.3
糖尿病性 細小血管症以外	無	3	3.3	5	4.9	2	2.2	6	5.8	3	4.1	5	5.7	8	5.0	0	0.0	4	5.6	1	4.2	0	0.0	1	2.4
	有	88	96.7	97	95.1	87	97.8	97	94.2	70	95.9	83	94.3	153	95.0	42	100.0	68	94.4	23	95.8	18	100.0	41	97.6
年齢	<65	54	59.3	67	65.7	60	67.4	59	57.3	44	60.3	59	67.0	103	64.0	23	54.8	45	62.5	18	75.0	8	44.4	26	61.9
	65≦	37	40.7	35	34.3	29	32.6	44	42.7	29	39.7	29	33.0	58	36.0	19	45.2	27	37.5	6	25.0	10	55.6	16	38.1
	平均値±SD	62.6±9.7		60.9±9.7		59.9±8.6		61.8±10.0		63.1±8.7		61.0±9.6		62.0±9.2		62.3±8.9		60.9±9.5		57.0±11.1		61.6±9.2		59.0±10.4	
BMI (0 週時) (kg/m ²)	<20	14	15.4	8	7.8	13	14.6	10	9.7	8	11.0	6	6.8	14	8.7	6	14.3	9	12.5	4	16.7	1	5.6	5	11.9
	20≦ <25	50	54.9	57	55.9	45	50.6	61	59.2	44	60.3	52	59.1	96	59.6	23	54.8	43	59.7	17	70.8	8	44.4	25	59.5
	25≦ <30	21	23.1	34	33.3	28	31.5	30	29.1	16	21.9	27	30.7	43	26.7	11	26.2	19	26.4	3	12.5	7	38.9	10	23.8
	30≦	6	6.6	3	2.9	3	3.4	2	1.9	5	6.8	3	3.4	8	5.0	2	4.8	1	1.4	0	0.0	2	11.1	2	4.8
	平均値±SD	23.59±3.83		24.19±3.03		23.61±3.34		23.57±3.06		23.57±3.38		24.20±3.14		23.91±3.26		23.50±3.66		23.32±3.06		22.42±2.08		25.67±5.13		23.81±4.00	
罹病期間 (年)	<1	0	0.0	2	2.0	1	1.1	4	3.9	0	0.0	2	2.3	2	1.2	1	2.4	4	5.6	1	4.2	1	5.6	2	4.8
	1≦ <3	20	22.0	15	14.7	19	21.3	13	12.6	15	20.5	14	15.9	29	18.0	9	21.4	9	12.5	6	25.0	5	27.8	11	26.2
	3≦ <5	15	16.5	23	22.5	18	20.2	22	21.4	13	17.8	18	20.5	31	19.3	9	21.4	15	20.8	1	4.2	2	11.1	3	7.1
	5≦ <10	27	29.7	28	27.5	19	21.3	30	29.1	26	35.6	24	27.3	50	31.1	7	16.7	22	30.6	11	45.8	6	33.3	17	40.5
	10≦	29	31.9	34	33.3	32	36.0	34	33.0	19	26.0	30	34.1	49	30.4	16	38.1	22	30.6	5	20.8	4	22.2	9	21.4
	平均値±SD	7.9±6.5		7.1±5.0		7.8±6.2		8.2±7.1		7.2±5.5		7.3±5.2		7.2±5.3		8.1±7.1		7.5±6.1		6.3±4.5		5.6±3.9		6.0±4.2	

Aca : アカルボース Vog : ボグリボース

表 2.7.3.6-1 被験者の人口統計学的特性～試験別

資料番号	5.3.5.1.1										5.3.5.2.1								5.3.5.2.2						
試験番号	KAD2301										KAD2302								KAD2303						
投与群	KAD・Vog 併用群				Vog 単独群		KAD 単独群		KAD・Vog 併用群						Vog 単独群		KAD 単独群		Aca 併用群		Vog 併用群		計		
	KAD1 回用量		5 mg		10 mg		10 mg		5 mg		10 mg		計		10 mg		10 mg		n=24		n=18		n=42		
症例数	n=91		n=102		n=89		n=103		n=73		n=88		n=161		n=42		n=72		n=24		n=18		n=42		
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
HbA _{1c} (0 週時) (%)	<6.5	4	4.4	5	4.9	4	4.5	7	6.8	3	4.1	3	3.4	6	3.7	3	7.1	6	8.3	1	4.2	1	5.6	2	4.8
	6.5 ≤ <7.0	42	46.2	45	44.1	25	28.1	34	33.0	35	47.9	39	44.3	74	46.0	11	26.2	19	26.4	11	45.8	5	27.8	16	38.1
	7.0 ≤ <7.5	28	30.8	25	24.5	35	39.3	41	39.8	22	30.1	23	26.1	45	28.0	18	42.9	31	43.1	9	37.5	4	22.2	13	31.0
	7.5 ≤ <8.0	14	15.4	21	20.6	19	21.3	16	15.5	11	15.1	18	20.5	29	18.0	7	16.7	12	16.7	1	4.2	6	33.3	7	16.7
	8.0 ≤	3	3.3	6	5.9	6	6.7	5	4.9	2	2.7	5	5.7	7	4.3	3	7.1	4	5.6	2	8.3	2	11.1	4	9.5
	平均値±SD	7.03±0.46		7.11±0.48		7.18±0.49		7.09±0.44		7.01±0.44		7.13±0.47		7.08±0.46		7.16±0.53		7.13±0.44		7.01±0.47		7.34±0.62		7.15±0.56	
食後血糖 1 時間値 (0 週時) (mg/dL)	<200	19	20.9	14	13.7	10	11.2	19	18.4	15	20.5	11	12.5	26	16.1	7	16.7	14	19.4	5	20.8	1	5.6	6	14.3
	200 ≤ <230	32	35.2	39	38.2	24	27.0	43	41.7	28	38.4	34	38.6	62	38.5	14	33.3	28	38.9	7	29.2	2	11.1	9	21.4
	230 ≤ <260	27	29.7	31	30.4	34	38.2	27	26.2	21	28.8	28	31.8	49	30.4	11	26.2	20	27.8	10	41.7	8	44.4	18	42.9
	260 ≤ <290	9	9.9	15	14.7	14	15.7	9	8.7	7	9.6	13	14.8	20	12.4	8	19.0	6	8.3	0	0.0	6	33.3	6	14.3
	290 ≤	4	4.4	3	2.9	6	6.7	5	4.9	2	2.7	2	2.3	4	2.5	2	4.8	4	5.6	2	8.3	1	5.6	3	7.1
	不明	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	平均値±SD	227.3±34.5		232.1±32.6		236.6±33.2		226.6±33.4		225.1±31.0		232.7±31.4		229.2±31.4		229.5±35.6		227.3±34.5		226.8±32.3		250.7±44.4		237.0±39.3	
食後血糖 2 時間値 (0 週時) (mg/dL)	<200	33	36.3	35	34.3	26	29.2	32	31.1	27	37.0	30	34.1	57	35.4	12	28.6	23	31.9	7	29.2	4	22.2	11	26.2
	200 ≤ <230	29	31.9	29	28.4	25	28.1	40	38.8	25	34.2	25	28.4	50	31.1	12	28.6	28	38.9	9	37.5	4	22.2	13	31.0
	230 ≤ <260	22	24.2	24	23.5	21	23.6	23	22.3	17	23.3	22	25.0	39	24.2	11	26.2	15	20.8	5	20.8	3	16.7	8	19.0
	260 ≤ <290	4	4.4	7	6.9	14	15.7	5	4.9	3	4.1	5	5.7	8	5.0	6	14.3	4	5.6	1	4.2	6	33.3	7	16.7
	290 ≤	3	3.3	7	6.9	2	2.2	3	2.9	1	1.4	6	6.8	7	4.3	1	2.4	2	2.8	2	8.3	1	5.6	3	7.1
	不明	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	平均値±SD	214.0±39.4		217.4±40.1		221.7±39.4		214.4±32.9		210.4±34.8		217.6±39.3		214.3±37.4		218.9±37.7		214.3±32.8		218.5±44.4		234.0±42.3		225.1±43.7	
IRI (μU/mL)	<5	34	37.4	38	37.3	41	46.1	38	36.9	25	34.2	34	38.6	59	36.6	21	50.0	33	45.8	12	50.0	4	22.2	16	38.1
	5 ≤ <15	45	49.5	59	57.8	46	51.7	58	56.3	39	53.4	49	55.7	88	54.7	20	47.6	33	45.8	11	45.8	12	66.7	23	54.8
	15 ≤	12	13.2	5	4.9	2	2.2	7	6.8	9	12.3	5	5.7	14	8.7	1	2.4	6	8.3	1	4.2	2	11.1	3	7.1
	平均値±SD	8.039±6.451		7.306±4.389		6.457±4.460		7.670±5.074		8.194±6.620		7.403±4.584		7.762±5.595		6.271±4.879		7.518±5.573		5.998±3.319		9.250±7.698		7.392±5.779	

Aca : アカルボース Vog : ボグリボース

グルベス[®]配合錠

CTD 第2部

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性の概要

キッセイ薬品工業株式会社

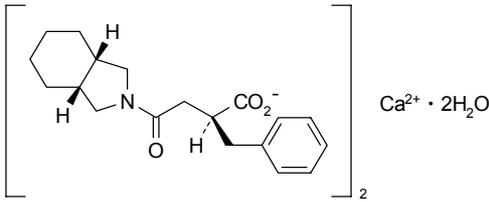
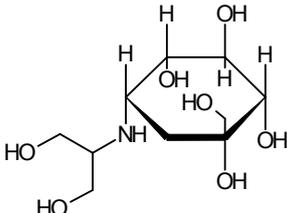
2010年9月30日

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要	7
2.7.4.1 医薬品への曝露	7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況	7
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	8
2.7.4.2 有害事象	10
2.7.4.2.1 有害事象の解析	10
2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象	10
2.7.4.2.1.2 死亡	22
2.7.4.2.1.3 死亡を除く重篤な有害事象	23
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象	25
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析	27
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明	35
2.7.4.3 臨床検査値の評価	36
2.7.4.3.1 α -GI 併用時における臨床検査値の評価	36
2.7.4.3.2 第 II/III 相併用試験における臨床検査値の評価	36
2.7.4.3.3 肝機能検査項目の評価	37
2.7.4.3.3.1 肝機能検査項目における有害事象及び副作用発現状況	37
2.7.4.3.3.2 肝機能検査項目における臨床検査値の要約統計量	39
2.7.4.3.3.3 肝機能検査項目における個々の被験者の推移	41
2.7.4.3.3.4 肝機能検査項目において重篤度分類グレード 2 以上を示した症例	41
2.7.4.4 バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	44
2.7.4.4.1 体重	44
2.7.4.4.1.1 α -GI 併用試験全体における体重	44
2.7.4.4.1.2 第 II/III 相併用試験における体重	44
2.7.4.4.2 血圧	45
2.7.4.4.2.1 α -GI 併用試験全体における血圧	45
2.7.4.4.2.2 第 II/III 相併用試験における血圧	45
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性	47
2.7.4.5.1 内因性要因	47
2.7.4.5.1.1 性別に対する部分集団解析	47
2.7.4.5.1.2 年齢に対する部分集団解析	48
2.7.4.5.1.3 BMI に対する部分集団解析	48
2.7.4.5.1.4 糖尿病性合併症に対する部分集団解析	49
2.7.4.5.1.5 糖尿病性合併症以外の合併症に対する部分集団解析	50
2.7.4.5.2 外因性要因	50
2.7.4.5.2.1 運動療法に対する部分集団解析	50
2.7.4.5.2.2 薬物による糖尿病治療歴に対する部分集団解析	51
2.7.4.5.3 薬物相互作用	52
2.7.4.5.4 妊婦及び授乳時の使用	53

2.7.4.5.5 過量投与	53
2.7.4.5.6 薬物乱用	53
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象.....	54
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....	54
2.7.4.6 市販後データ.....	55
2.7.4.6.1 特定使用成績調査（ α -GI 併用に関する長期使用実態下）	55
2.7.4.6.2 厚生労働大臣に報告した副作用・感染症及び対応について.....	56
2.7.4.6.3 市販後データに関するまとめ	56
2.7.4.7 付録.....	57

臨床試験の化合物一覧

略号・一般名	化学名	構造式	由来
KMV-0207 ミチグリニド カルシウム 水和物 (Mitiglinide Calcium Hydrate) (KAD-1229)	(+)-Monocalcium bis[(2 <i>S</i> ,3 <i>a</i> ,7 <i>a</i> - <i>cis</i>)- α - benzylhexahydro- γ -oxo-2- isoindolinebutyrate] dihydrate		原薬
ボグリボース (Voglibose)	3,4-Dideoxy-4-[2-hydroxy- 1-(hydroxymethyl)- ethylamino]-2-C- (hydroxymethyl)-)- <i>D</i> - <i>epi</i> - inositol		

略号一覧

略号・用語	略していない表現	説明
AUC	Area Under Concentration-Time Curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量限界未満
BMI	Body Mass Index	体格指数
BW	Body Weight	体重
Cmax	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
Cmin	Minimum Plasma Concentration	最低血漿中濃度
CV	Coefficient of Variation	変動係数
FPG	Fasting Plasma Glucose	空腹時血糖
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HbA _{1c}	Hemoglobin A _{1c}	ヘモグロビン A _{1c}
LLT	Lowest Level Terms	下層語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH 国際医薬用語集
PT	Preferred Terms	基本語
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
Tmax	Reach Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度到達時間
λ_z	Elimination Rate Constant	消失速度定数

検査に関する用語及び測定単位

薬物動態パラメータ

図表中の表記	項目名	測定単位
AUC ₀₋₅	治験薬投与後 5 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	ng・hr/mL
AUC _{0-∞}	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	ng・hr/mL
Cmax	最高血漿中濃度	ng/mL
MRT _{0-∞}	無限大時間までの平均滞留時間	hr
Tmax	最高血漿中濃度到達時間	hr
t1/2	消失半減期	hr
λz	消失速度定数	L/hr

薬力学的パラメータ

図表中の表記	項目名	測定単位
ΔAUC ₀₋₃	治験薬投与前後のショ糖負荷後 3 時間までの血漿中グルコース濃度－時間曲線下面積の差	mg・hr/dL
ΔCmax	治験薬投与前後の最高血漿中グルコース濃度の差	mg/dL

血液学的検査

図表中の表記	検査項目名	測定単位
WBC	白血球数	/μL
Neutro	好中球	%
Lympho	リンパ球	%
Mono	単球	%
Eosino	好酸球	%
Baso	好塩基球	%
RBC	赤血球数	×10 ⁴ /μL
Hb	血色素量	g/dL
Ht	ヘマトクリット	%
Plt	血小板数	×10 ⁴ /μL

血液生化学的検査

図表中の表記	検査項目名	測定単位
TP	総蛋白	g/dL
ALB	アルブミン	g/dL
T-Bil	総ビリルビン	mg/dL
AST	AST	IU/L
ALT	ALT	IU/L
γ-GTP	γ-GTP	IU/L
ALP	ALP	IU/L
LDH	LDH	IU/L
TC	総コレステロール	mg/dL
TG	TG	mg/dL
FFA	遊離脂肪酸	mEq/L
BUN	尿素窒素	mg/dL
Cre	クレアチニン	mg/dL
UA	尿酸	mg/dL
Na	Na	mmol/L
K	K	mmol/L
Cl	Cl	mmol/L

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

臨床的有効性及び安全性試験の要約を表 2.7.3.2-1 に示した。

KMV-0207 錠の安全性については、ミチグリニドカルシウム水和物（以下、KAD-1229）と α -GI の併用療法に関する効能追加承認申請時に実施した、第 II/III 相併用試験（KAD2301/5.3.5.1.1）、長期併用試験（KAD2302/5.3.5.2.1）及び α -GI 併用試験（KAD2303/5.3.5.2.2）の 3 試験の成績で評価した。評価対象試験及び投与例数を表 2.7.4.1-1 に示した。また、用量別解析は最高投与量を用いて行った。

KAD-1229 の α -GI 併用投与時における安全性評価は、臨床症状、臨床検査及び理学的検査によって行った。2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験における有害事象は、症例報告書に記載された症状・項目名を「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J v.6.1J）」に準じて基本語への読み替えを行った。なお、有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値異常変動を含む）、症状、又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

有害事象と治験薬との因果関係は、「有り」、「疑い」又は「無し」の 3 段階で評価し、「無し」以外を副作用とした。

表 2.7.4.1-1 評価対象試験及び投与例数

試験名 (治験実施計画書番号/添付資料番号)	投与例数
第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1)	総数：385 例 ボグリボース 0.2 mg・KAD-1229 10 mg 併用群：102 例 ボグリボース 0.2 mg・KAD-1229 5 mg 併用群：91 例 ボグリボース 0.2 mg 単独群：89 例 KAD-1229 10 mg 単独群：103 例
長期併用試験 (KAD2302/5.3.5.2.1)	総数：276 例 ボグリボース 0.2 mg・KAD-1229 10 mg 併用群：88 例 ボグリボース 0.2 mg・KAD-1229 5 mg 併用群：73 例 ボグリボース 0.2 mg 単独群：43 例 KAD-1229 10 mg 単独群：72 例
α -GI 併用試験 (KAD2303/5.3.5.2.2)	総数：42 例 アカルボース 50 mg・KAD-1229 ^{a)} 併用群：18 例 アカルボース 100 mg・KAD-1229 ^{a)} 併用群：6 例 ボグリボース 0.2 mg・KAD-1229 ^{a)} 併用群：10 例 ボグリボース 0.3 mg・KAD-1229 ^{a)} 併用群：8 例

a) KAD-1229 の用量は、10 mg/回から 5 mg/回への減量及び 20 mg/回への増量も可とした。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

本邦で実施した 2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験（第 II/III 相併用試験、長期併用試験及び α -GI 併用試験）の曝露状況を表 2.7.4.7-1 に示した。また、これらの 3 試験の KAD-1229 単独群及び KAD-1229・ α -GI 併用群における曝露状況を表 2.7.4.1-2 に示した。

α -GI 併用 3 試験において、KAD-1229・ α -GI 併用群は合計 235 例であり、このうち KAD-1229 の 1 回用量別の内訳は 5 mg 91 例、10 mg 130 例及び 20 mg 14 例であった。KAD-1229 が投与された期間は 4 週未満 3 例（1.3%）、4 週以上 12 週未満 12 例（5.1%）、12 週以上 26 週未

満 23 例 (9.8%), 26 週以上 50 週未満 68 例 (28.9%), 50 週以上 129 例 (54.9%) であった。

なお、2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験の試験別の曝露状況を表 2.7.4.7-2 に示した。

表 2.7.4.1-2 曝露状況～全体～KAD-1229 単独群・併用群

投与群	KAD-1229・ α -GI 併用群								α -GI 単独群		KAD-1229 単独群 10 mg	
	KAD-1229 1 回用量		5 mg		10 mg		20 mg					
症例数	n=91		n=130		n=14		n=235		n=89		n=103	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
<4 週	1	1.1	2	1.5	0	0.0	3	1.3	0	0.0	3	2.9
4 週 \leq , <12 週	7	7.7	5	3.8	0	0.0	12	5.1	8	9.0	5	4.9
12 週 \leq , <26 週	12	13.2	11	8.5	0	0.0	23	9.8	43	48.3	26	25.2
26 週 \leq , <50 週	13	14.3	41	31.5	14	100.0	68	28.9	23	25.8	42	40.8
50 週 \leq	58	63.7	71	54.6	0	0.0	129	54.9	15	16.9	27	26.2

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本邦で実施した 2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験の個々の試験における被験者の人口統計学的特性を表 2.7.4.7-3 に示した。また、これらの 3 試験の KAD-1229・ α -GI 併用群 235 例における被験者の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-3 に示した。

なお、2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験は重篤な腎機能障害、重篤な肝機能障害及び重篤な心・血管障害を有する患者は除外基準により治験に組み入れられていないことから、これらの患者は治験対象集団に含まれていない。

2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験の KAD-1229・ α -GI 併用群合計における性別の内訳は、男性 152 例 (64.7%), 女性 83 例 (35.3%), 年齢は 61.2 ± 9.9 歳 (平均値 \pm 標準偏差, 以下同様) であり, BMI は 23.89 ± 3.53 kg/m² であった。また, 糖尿病性合併症を有する症例は 57 例 (24.3%) であり, このうち糖尿病性網膜症 21 例, 糖尿病性腎症 19 例, 糖尿病性神経障害 32 例であった。薬物による糖尿病治療歴を有する症例は 162 例 (68.9%) であった。観察期の HbA_{1c} は $7.09\pm 0.49\%$, FPG は 154.7 ± 26.1 mg/dL, 食後血糖 1 時間値及び 2 時間値はそれぞれ 231.1 ± 34.6 mg/dL, 217.5 ± 40.5 mg/dL であった。

被験者の人口統計学的特性を KAD-1229・ α -GI 併用群, α -GI 単独群及び KAD-1229 単独群との間で比較したところ, 大きな違いは認められなかった。

また, 2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験の個々の試験における被験者の人口統計学的特性を 5.3.5.3.2 表 2.1-2 及び 2.7.6 に示した。 α -GI 併用試験では他の 2 試験に比較して, 薬物治療歴「有」の割合が高かったが, 他の項目について試験間に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.1-3 被験者の人口統計学的特性～安全性解析対象集団

投与群		KAD-1229・α-GI 併用群								α-GI 単独群		KAD-1229 単独群	
		5 mg		10 mg		20 mg		合計					
KAD-1229 1 回用量		n=91		n=130		n=14		n=235		n=89		10 mg	
症例数		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
性別	男性	57	62.6	86	66.2	9	64.3	152	64.7	57	64.0	64	62.1
	女性	34	37.4	44	33.8	5	35.7	83	35.3	32	36.0	39	37.9
年齢 (歳)	< 65	54	59.3	83	63.8	10	71.4	147	62.6	60	67.4	59	57.3
	65 ≤	37	40.7	47	36.2	4	28.6	88	37.4	29	32.6	44	42.7
	平均値±標準偏差	62.6±9.7		60.8±9.8		56.2±11.0		61.2±9.9		59.9±8.6		61.8±10.0	
罹病期間 (年)	< 5	35	38.5	51	39.2	5	35.7	91	38.7	38	42.7	39	37.9
	5 ≤, 10 <	27	29.7	40	30.8	5	35.7	72	30.6	19	21.3	30	29.1
	10 ≤	29	31.9	39	30.0	4	28.6	72	30.6	32	36.0	34	33.0
	平均値±標準偏差	7.9±6.5		6.8±4.8		6.5±5.0		7.2±5.5		7.8±6.2		8.2±7.1	
BMI (0 週時) (kg/m ²)	< 25	64	70.3	87	66.9	8	57.1	159	67.7	58	65.2	71	68.9
	25 ≤	27	29.7	43	33.1	6	42.9	76	32.3	31	34.8	32	31.1
	平均値±標準偏差	23.59±3.83		24.05±3.06		24.39±5.41		23.89±3.53		23.61±3.34		23.57±3.06	
薬物による糖尿病治療歴	無	29	31.9	43	33.1	1	7.1	73	31.1	26	29.2	40	38.8
	有	62	68.1	87	66.9	13	92.9	162	68.9	63	70.8	63	61.2
運動療法	無	34	37.4	45	34.6	4	28.6	83	35.3	39	43.8	35	34.0
	有	57	62.6	85	65.4	10	71.4	152	64.7	50	56.2	68	66.0
糖尿病性合併症	無	67	73.6	102	78.5	9	64.3	178	75.7	73	82.0	78	75.7
	有	24	26.4	28	21.5	5	35.7	57	24.3	16	18.0	25	24.3
	網膜症	12	/	7	/	2	/	21	/	5	/	11	/
	腎症	11	/	7	/	1	/	19	/	7	/	6	/
	神経障害	7	/	22	/	3	/	32	/	6	/	14	/
糖尿病性以外の合併症	無	3	3.3	6	4.6	0	0.0	9	3.8	2	2.2	6	5.8
	有	88	96.7	124	95.4	14	100.0	226	96.2	87	97.8	97	94.2
併用薬	無	5	5.5	15	11.5	2	14.3	22	9.4	11	12.4	6	5.8
	有	86	94.5	115	88.5	12	85.7	213	90.6	78	87.6	97	94.2
HbA _{1c} (0 週時) (%)	< 6.5	4	4.4	7	5.4	0	0.0	11	4.7	4	4.5	7	6.8
	6.5 ≤, < 7.0	42	46.2	59	45.4	2	14.3	103	43.8	25	28.1	34	33.0
	7.0 ≤, < 8.0	42	46.2	57	43.8	9	64.3	108	46.0	54	60.7	57	55.3
	8.0 ≤	3	3.3	7	5.4	3	21.4	13	5.5	6	6.7	5	4.9
	平均値±標準偏差	7.03±0.46		7.08±0.48		7.56±0.57		7.09±0.49		7.18±0.49		7.09±0.44	
FPG (0 週時) (mg/dL)	< 140	34	37.4	39	30.0	2	14.3	75	31.9	21	23.6	38	36.9
	140 ≤, < 170	37	40.7	59	45.4	1	7.1	97	41.3	44	49.4	46	44.7
	170 ≤, < 200	18	19.8	25	19.2	9	64.3	52	22.1	19	21.3	15	14.6
	200 ≤	2	2.2	7	5.4	2	14.3	11	4.7	5	5.6	4	3.9
	平均値±標準偏差	151.5±26.5		154.5±24.2		177.2±31.5		154.7±26.1		158.8±24.6		151.1±23.7	
食後血糖 1 時間値 (0 週時) (mg/dL)	< 200	19	20.9	17	13.1	3	21.4	39	16.6	10	11.2	19	18.4
	200 ≤, < 230	32	35.2	48	36.9	0	0.0	80	34.0	24	27.0	43	41.7
	230 ≤, < 260	27	29.7	44	33.8	5	35.7	76	32.3	34	38.2	27	26.2
	260 ≤, < 290	9	9.9	17	13.1	4	28.6	30	12.8	14	15.7	9	8.7
	290 ≤	4	4.4	4	3.1	2	14.3	10	4.3	6	6.7	5	4.9
	平均値±標準偏差	227.3±34.5		231.5±31.7		252.3±52.7		231.1±34.6		236.6±33.2		226.6±33.4	
食後血糖 2 時間値 (0 週時) (mg/dL)	< 200	33	36.3	45	34.6	1	7.1	79	33.6	26	29.2	32	31.1
	200 ≤, < 230	29	31.9	38	29.2	4	28.6	71	30.2	25	28.1	40	38.8
	230 ≤, < 260	22	24.2	29	22.3	3	21.4	54	23.0	21	23.6	23	22.3
	260 ≤, < 290	4	4.4	10	7.7	4	28.6	18	7.7	14	15.7	5	4.9
	290 ≤	3	3.3	8	6.2	2	14.3	13	5.5	2	2.2	3	2.9
	平均値±標準偏差	214.0±39.4		216.7±41.2		247.0±30.5		217.5±40.5		221.7±39.4		214.4±32.9	
IRI (0 週時) (μIU/mL)	< 5	34	37.4	51	39.2	3	21.4	88	37.4	41	46.1	38	36.9
	5 ≤, < 15	45	49.5	73	56.2	9	64.3	127	54.0	46	51.7	58	56.3
	15 ≤	12	13.2	6	4.6	2	14.3	20	8.5	2	2.2	7	6.8
	平均値±標準偏差	8.039±6.451		7.157±4.495		8.950±7.167		7.606±5.504		6.457±4.460		7.670±5.074	

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象

2型糖尿病患者を対象とする α -GI併用3試験において比較的良好にみられた有害事象及び副作用を本項に記載した。

試験別の有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の発現率及び発現状況をそれぞれ5.3.5.3.2表4.1-2、表4.3-2及び表4.3-4に示した。また、試験別の有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）をそれぞれ5.3.5.3.2表4.2-2、表4.4-2及び表4.4-4に示した。

なお、個々の試験における有害事象及び副作用発現状況を2.7.6に示した。

2.7.4.2.1.1.1 有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）

2.7.4.2.1.1.1.1 α -GI併用例における有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）

2型糖尿病患者を対象とする α -GI併用3試験における有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）をそれぞれ表2.7.4.7-4及び表2.7.4.7-5に示した。また、KAD-1229・ α -GI併用群において発現率が3%以上であった有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）を表2.7.4.2-1及び表2.7.4.2-2に示した。

α -GI併用3試験におけるKAD-1229・ α -GI併用群の有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の発現率は81.3%及び23.4%であった（5.3.5.3.2表4.1-1参照）。

有害事象（臨床症状）のうち発現頻度の高かった事象（KAD-1229・ α -GI併用群で3%以上）は「鼻咽頭炎」41.7%、「低血糖症状」8.5%、「背部痛」8.1%、「関節痛」7.7%、「血圧上昇」5.5%、「湿疹」及び「下痢」各5.1%、「頭痛」及び「腹部膨満」各4.3%、「上気道の炎症」、「そう痒症」、「感覚減退」及び「悪心」各3.8%、「浮動性めまい」、「足部白癬」、「四肢痛」及び「倦怠感」各3.4%、「便秘」、「体位性めまい」、「不眠症」、「胸部不快感」、「消化不良」、「季節性アレルギー」、「回転性眩暈」及び「体重増加」各3.0%であった。

KAD-1229・ α -GI併用群において発現率が3%以上であった副作用（臨床症状）は「低血糖症状」7.2%及び「腹部膨満」3.0%であった。

表 2.7.4.2-1 有害事象（臨床症状）～全体～KAD-1229・ α -GI 併用群

事象名	KAD-1229・ α -GI 併用群 (n=235)		
	発現件数	発現例数	発現率 (%)
鼻咽頭炎	155	98	41.7
低血糖症状	52	20	8.5
背部痛	30	19	8.1
関節痛	21	18	7.7
血圧上昇	17	13	5.5
湿疹	12	12	5.1
下痢	12	12	5.1
頭痛	13	10	4.3
腹部膨満	11	10	4.3
上気道の炎症	15	9	3.8
そう痒症	11	9	3.8
感覚減退	10	9	3.8
悪心	10	9	3.8
浮動性めまい	10	8	3.4
足部白癬	9	8	3.4
四肢痛	8	8	3.4
倦怠感	8	8	3.4
便秘	13	7	3.0
体位性めまい	10	7	3.0
不眠症	9	7	3.0
胸部不快感	8	7	3.0
消化不良	8	7	3.0
季節性アレルギー	7	7	3.0
回転性眩暈	7	7	3.0
体重増加	7	7	3.0

有害事象（臨床症状）発現率 3%以上の事象

表 2.7.4.2-2 副作用（臨床症状）～全体～KAD-1229・ α -GI 併用群

事象名	KAD-1229・ α -GI 併用群合計 (n=235)		
	発現件数	発現例数	発現率 (%)
低血糖症状	43	17	7.2
腹部膨満	8	7	3.0

副作用（臨床症状）発現率 3%以上の事象

2.7.4.2.1.1.1.2 ボグリボース及び KAD-1229 併用有無別の有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）

第 II/III 相併用試験（KAD2301/5.3.5.1.1）における有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の発現率を表 2.7.4.7-6 に、発現状況を表 2.7.4.7-7 及び表 2.7.4.7-8 に示した。また、KAD-1229・ボグリボース併用群において発現率が 3%以上であった有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）をそれぞれ表 2.7.4.2-3及び表 2.7.4.2-4に示した。

有害事象（臨床症状）発現率は、KAD-1229・ボグリボース併用群 65.3%、ボグリボース単独群 56.2%、KAD-1229 単独群 50.5%であり、副作用（臨床症状）発現率は、KAD-1229・ボグリボース併用群 18.1%、ボグリボース単独群 14.6%、KAD-1229 単独群 14.6%であった。

KAD-1229・ボグリボース併用群で発現率 5%以上の有害事象（臨床症状）は、「鼻咽頭炎」17.6%及び「低血糖症状」5.7%であった。KAD-1229・ボグリボース併用群で発現率 5%以上の副作用（臨床症状）は、「低血糖症状」5.2%のみであった。

表 2.7.4.2-3 有害事象（臨床症状）～第 II/III 相併用試験

有害事象名	KAD-1229・ボグリボース併用群 (n=193)			ボグリボース単独群 (n=89)			KAD-1229 単独群 (n=103)		
	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)
鼻咽頭炎	40	34	17.6	12	10	11.2	23	13	12.6
低血糖症状	29	11	5.7	2	1	1.1	10	5	4.9
背部痛	10	8	4.1	5	5	5.6	0	0	0.0
腹部膨満	6	6	3.1	1	1	1.1	0	0	0.0
関節痛	7	6	3.1	1	1	1.1	2	2	1.9

KAD-1229・ボグリボース併用群において有害事象（臨床症状）発現率 3%以上の事象

表 2.7.4.2-4 副作用（臨床症状）～第 II/III 相併用試験

副作用名	KAD-1229・ボグリボース併用群 (n=193)			ボグリボース単独群 (n=89)			KAD-1229 単独群 (n=103)		
	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)
低血糖症状	28	10	5.2	2	1	1.1	8	4	3.9
腹部膨満	6	6	3.1	1	1	1.1	0	0	0.0

KAD-1229・ボグリボース併用群において副作用（臨床症状）発現率 3%以上の事象

2.7.4.2.1.1.1.3 KAD-1229 の用量別の有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）

第 II/III 相併用試験（KAD2301/5.3.5.1.1）の KAD-1229・ボグリボース併用群における有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の発現率を KAD-1229 の用量別に比較し、表 2.7.4.7-6 に示した。同様に、有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の発現状況について表 2.7.4.7-7 及び表 2.7.4.7-8 に示した。

さらに、KAD-1229 1 回用量 10 mg 群（以下、KAD-1229 10 mg 併用群）及び KAD-1229 1 回用量 5 mg 群（以下、KAD-1229 5 mg 併用群）のいずれかにおいて発現率が 3%以上の有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）をそれぞれ表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-6 に示した。

有害事象（臨床症状）発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 67.6%、KAD-1229 5 mg 併用群 62.6%であり、副作用（臨床症状）発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 22.5%、KAD-1229 5 mg 併用群 13.2%であった。

KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群のいずれかで発現率 5%以上の有害事象（臨床症状）は、「鼻咽頭炎」20.6%及び 14.3%（KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群の順、以下同様）、「低血糖症状」6.9%及び 4.4%、「背部痛」5.9%及び 2.2%であった。また、KAD-1229 5 mg 併用群に比較して KAD-1229 10 mg 併用群で発現頻度の高かった事象（発現率の差が 3%以上）は「鼻咽頭炎」、「背部痛」、「関節痛」及び「四肢痛」であった。

KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群のいずれかで発現率 5%以上の副作用（臨床症状）は、「低血糖症状」6.9%及び 3.3%（KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群の順）であった。また、KAD-1229 5 mg 併用群に比較して KAD-1229 10 mg 併用群で発現頻度の高かった事象（発現率の差が 3%以上）は「低血糖症状」であった。

表 2.7.4.2-5 有害事象（臨床症状）～KAD-1229 1 回用量での比較
～第 II/III 相併用試験～KAD-1229・ボグリボース併用群

有害事象名	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=102)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=91)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
鼻咽頭炎	22	21	20.6	18	13	14.3
低血糖症状	18	7	6.9	11	4	4.4
背部痛	7	6	5.9	3	2	2.2
関節痛	6	5	4.9	1	1	1.1
四肢痛	5	5	4.9	0	0	0.0
腹部膨満	4	4	3.9	2	2	2.2
足部白癬	1	1	1.0	3	3	3.3
動悸	1	1	1.0	3	3	3.3
胸部不快感	0	0	0.0	3	3	3.3

KAD-1229 1 回用量 10 mg 併用群及び 5 mg 併用群のいずれかにおいて有害事象（臨床症状）発現率 3%以上の事象

表 2.7.4.2-6 副作用（臨床症状）～KAD-1229 1 回用量での比較～
第 II/III 相併用試験～KAD-1229・ボグリボース併用群

副作用名	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=102)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=91)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	18	7	6.9	10	3	3.3
腹部膨満	4	4	3.9	2	2	2.2

KAD-1229 1 回用量 10 mg 併用群及び 5 mg 併用群のいずれかにおいて副作用（臨床症状）発現率 3%以上の事象

また、 α -GI 併用試験（KAD2303/5.3.5.2.2）における有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の発現率を KAD-1229 の用量別に示した（表 2.7.4.7-6）。

有害事象（臨床症状）発現率は、KAD-1229 10 mg 併用 57.1%（16/28 例）、KAD-1229 20 mg 併用 71.4%（10/14 例）であり、副作用（臨床症状）発現率は、KAD-1229 10 mg 併用 7.1%（2/28 例）、KAD-1229 20 mg 併用 14.3%（2/14 例）であった。評価例数が多くないことを考慮すると、有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の発現率は、両用量間で大きく変わらないと考えられた。

2.7.4.2.1.1.4 α -GI 製剤の種類別の有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）

α -GI 併用試験（KAD2303/5.3.5.2.2）における有害事象及び副作用の発現率を α -GI 製剤の種類別に比較した。

有害事象（臨床症状）発現率は、KAD-1229・ボグリボース併用群 66.7%（12/18 例）、KAD-1229・アカルボース併用群 58.3%（14/24 例）であり、副作用（臨床症状）発現率は、KAD-1229・ボグリボース併用群 11.1%（2/18 例）、KAD-1229・アカルボース併用群 8.3%（2/24 例）であった（5.3.5.2.2 表 12.2-11 及び表 12.2-12 参照）。

有害事象（臨床症状）のうち「低血糖症状」の発現率は KAD-1229・ボグリボース併用群 16.7%（3/18 例）、KAD-1229・アカルボース併用群 12.5%（3/24 例）であった（表 2.7.6.4-22 参照）。

副作用（臨床症状）のうち「低血糖症状」の発現率は KAD-1229・ボグリボース併用群 11.1% (2/18 例), KAD-1229・アカルボース併用群 8.3% (2/24 例) であった (表 2.7.6.4-23 参照)。

α -GI 製剤の種類による有害事象（臨床症状・低血糖症状）及び副作用（臨床症状・低血糖症状）の発現率に大きな違いは認められなかった。

2.7.4.2.1.1.1.5 長期投与による有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）

長期併用試験 (KAD2302/5.3.5.2.1) における有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の発現率を表 2.7.4.7-6 に示し、累積発現率を図 2.7.4.2-1に示した。また、長期併用試験の KAD-1229・ボグリボース併用群における有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の発現状況を、表 2.7.4.2-7及び表 2.7.4.2-8に示した。

有害事象（臨床症状）発現率は、KAD-1229・ボグリボース併用群 88.8%、ボグリボース単独群 81.4%、KAD-1229 単独群 84.7%であり、副作用（臨床症状）発現率は、KAD-1229・ボグリボース併用群 28.0%、ボグリボース単独群 34.9%、KAD-1229 単独群 19.4%であった。有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）は、いずれも 12 週以前の早期の発現が多かった。

KAD-1229・ボグリボース併用群で発現率 5%以上の有害事象（臨床症状）は、「鼻咽頭炎」50.3%、「背部痛」11.2%、「関節痛」9.9%、「低血糖症状」、「血圧上昇」及び「湿疹」各 7.5%、「頭痛」6.2%、「悪心」及び「下痢」各 5.6%、「感覚減退」、「腹部膨満」、「そう痒症」及び「四肢痛」各 5.0%であった。

同様に KAD-1229・ボグリボース併用群で発現率 5%以上の副作用（臨床症状）は、「低血糖症状」6.8%のみであった。

比較的よくみられる有害事象について、有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）発現率は長期併用試験と第 II/III 相併用試験で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-7 長期併用時の有害事象（臨床症状）
～KAD-1229・ボグリボース併用群

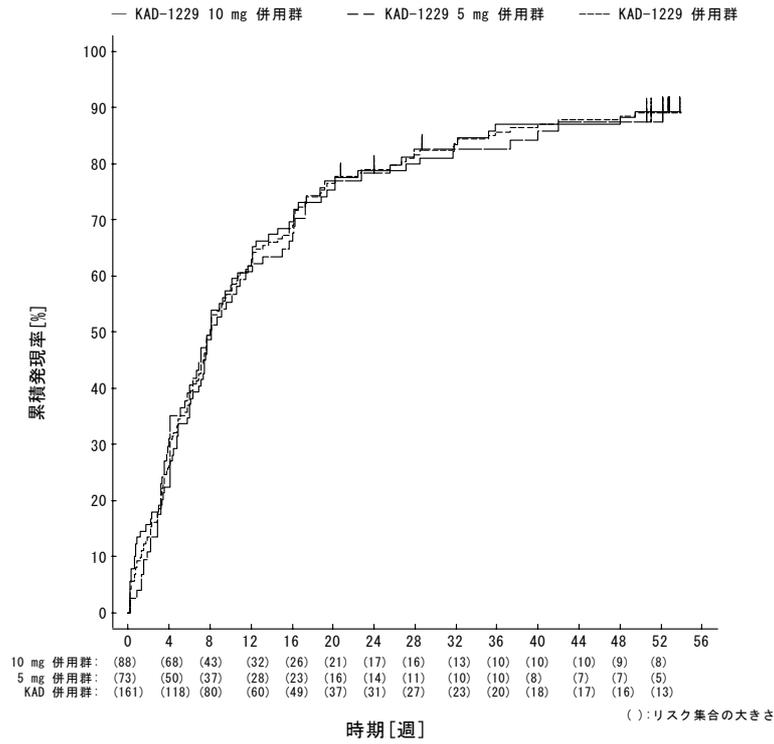
有害事象名	長期併用試験 (KAD2302) (n=161)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
鼻咽頭炎	135	81	50.3
背部痛	28	18	11.2
関節痛	19	16	9.9
低血糖症状	20	12	7.5
血圧上昇	15	12	7.5
湿疹	12	12	7.5
頭痛	13	10	6.2
悪心	10	9	5.6
下痢	9	9	5.6
感覚減退	9	8	5.0
腹部膨満	9	8	5.0
そう痒症	10	8	5.0
四肢痛	8	8	5.0
消化不良	8	7	4.3
倦怠感	7	7	4.3
足部白癬	8	7	4.3
不眠症	9	7	4.3
回転性眩暈	7	7	4.3
便秘	13	7	4.3
上腹部痛	12	6	3.7
上気道の炎症	11	6	3.7
咳嗽	9	6	3.7
胸部不快感	7	6	3.7
胃炎	6	6	3.7
季節性アレルギー	6	6	3.7
体重増加	6	6	3.7
動悸	6	6	3.7
体位性めまい	7	5	3.1
眼の異常感	6	5	3.1
齲蝕	5	5	3.1
インフルエンザ	5	5	3.1
浮動性めまい	5	5	3.1
白内障	5	5	3.1
歯周炎	5	5	3.1
胃不快感	5	5	3.1

長期併用試験の KAD-1229・ボグリボース併用群において有害事象（臨床症状）発現率 3%以上の事象

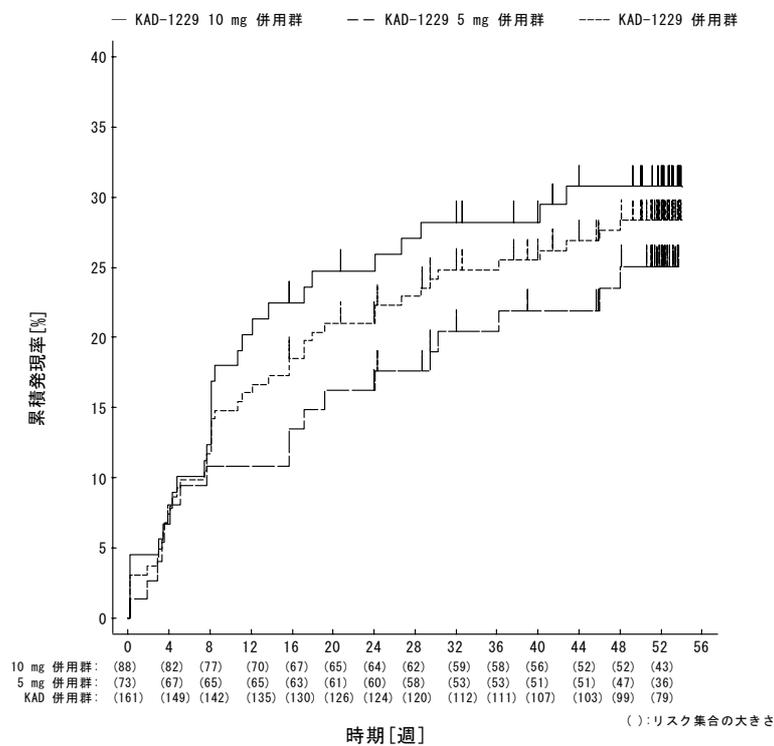
表 2.7.4.2-8 長期併用時の副作用（臨床症状）
～KAD-1229・ボグリボース併用群

副作用名	長期併用試験 (KAD2302) (n=161)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	19	11	6.8
腹部膨満	6	5	3.1

長期併用試験の KAD-1229・ボグリボース併用群において副作用（臨床症状）発現率 3%以上の事象



有害事象（臨床症状）



副作用（臨床症状）

図 2.7.4.2-1 有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の累積発現率～長期併用試験

2.7.4.2.1.1.6 KAD-1229 単独療法申請時の治験成績を含めた有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の集計

α -GI 併用 3 試験において、KAD-1229 を投与されたすべての被験者で発現した有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の発現率と発現状況について、KAD-1229 の単独療法申請時の臨床試験結果と比較し、表 2.7.4.2-9、表 2.7.4.7-9、表 2.7.4.7-10 及び表 2.7.4.7-11 に示した。

有害事象（臨床症状）発現率は、 α -GI 併用 3 試験における KAD-1229・ α -GI 併用群で 81.3%、単独療法申請時 61.2%であり、同様に副作用（臨床症状）発現率は、23.4%及び 20.9%であった。

α -GI 併用療法申請時及び単独療法申請時のいずれかの集計で発現率 5%以上の有害事象（臨床症状）は、「鼻咽頭炎」41.7%及び 18.0%（ α -GI 併用療法申請時及び単独療法申請時の順、以下同様）、「低血糖症状」8.5%及び 6.1%、「背部痛」8.1%及び 3.5%、「関節痛」7.7%及び 4.1%、「血圧上昇」5.5%及び 1.0%、「下痢」5.1%及び 2.5%、「湿疹」5.1%及び 2.0%であった。また、単独療法申請時と α -GI 併用療法申請時とで発現率の差が 3%以上であった事象は「鼻咽頭炎」、「血圧上昇」、「背部痛」、「関節痛」、「湿疹」及び「咽喉頭疼痛」であった。

α -GI 併用療法申請時及び単独療法申請時のいずれかの集計で発現率 5%以上の副作用（臨床症状）は、「低血糖症状」7.2%及び 5.6%（ α -GI 併用療法申請時及び単独療法申請時の順）であった。単独療法申請時と α -GI 併用療法申請時とで発現率の差が 3%以上であった事象はなかった。

表 2.7.4.2-9 有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）～単独療法申請時と α -GI 併用療法申請時の比較～KAD-1229 投与群全例

	有害事象				副作用			
	単独療法申請時	α -GI 併用療法申請時		合計	単独療法申請時	α -GI 併用療法申請時		合計
		KAD-1229 投与全例	α -GI 併用例			KAD-1229 投与全例	α -GI 併用例	
症例数	n=804	n=338	n=235	n=1142	n=804	n=338	n=235	n=1142
発現例数	492	273	191	765	168	77	55	245
発現率 (%)	61.2	80.8	81.3	67.0	20.9	22.8	23.4	21.5
発現率の 95%信頼区間 (%)	[57.8, 64.6]	[76.6, 85.0]	[76.3, 86.3]	[64.3, 69.7]	[18.1, 23.7]	[18.3, 27.3]	[18.0, 28.8]	[19.1, 23.8]
発現件数	1921	1217	926	3138	422	148	118	570

2.7.4.2.1.1.2 有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）

2.7.4.2.1.1.2.1 α -GI 併用例における有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）

2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験における有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）をそれぞれ表 2.7.4.7-12 及び表 2.7.4.7-13 に示した。また、KAD-1229・ α -GI 併用群において発現率が 3%以上であった有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）を表 2.7.4.2-10及び表 2.7.4.2-11に示した。

α -GI 併用 3 試験における KAD-1229・ α -GI 併用群の有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）の発現率は 57.7%及び 15.8%であった。

KAD-1229・ α -GI 併用群において発現率が 5%以上の有害事象（臨床検査値）は「TG 上昇」14.6%、「 γ -GTP 上昇」12.0%、「ALT 上昇」10.3%、「尿潜血上昇」9.4%、「UA 上昇」9.0%、「尿糖上昇」8.5%、「LDL-C 上昇」及び「AST 上昇」各 7.3%、「LDH 上昇」6.8%、「TC 上昇」6.4%及び「尿蛋白上昇」6.0%であった。

KAD-1229・ α -GI 併用群において発現率が 3%以上の副作用（臨床検査値）は「 γ -GTP 上昇」

3.0%であった。

表 2.7.4.2-10 有害事象（臨床検査値）～全体～
KAD-1229・ α -GI 併用群

事象名	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
TG 上昇	34/233	14.6
γ -GTP 上昇	28/234	12.0
ALT 上昇	24/234	10.3
尿潜血上昇	22/233	9.4
UA 上昇	21/234	9.0
尿糖上昇	20/234	8.5
LDL-C 上昇	17/234	7.3
AST 上昇	17/234	7.3
LDH 上昇	16/234	6.8
TC 上昇	15/234	6.4
尿蛋白上昇	14/234	6.0
BUN 上昇	11/234	4.7
Neutro 増加	9/234	3.8
WBC 増加	8/233	3.4
ALP 上昇	8/234	3.4
尿ケトン体上昇	8/234	3.4
K 上昇	7/234	3.0
FFA 上昇	7/234	3.0

有害事象（臨床検査値）発現率 3%以上の事象

表 2.7.4.2-11 副作用（臨床検査値）～全体～KAD-
1229・ α -GI 併用群

事象名	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
γ -GTP 上昇	7/234	3.0

副作用（臨床検査値）発現率 3%以上の事象

2.7.4.2.1.1.2.2 ボグリボース及び KAD-1229 併用有無別の有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）

第 II/III 相併用試験（KAD2301/5.3.5.1.1）における有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）の発現率を表 2.7.4.7-14 に、発現状況を表 2.7.4.7-15 及び表 2.7.4.7-16 に示した。また、KAD-1229・ボグリボース併用群において発現率が 3%以上であった有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）をそれぞれ表 2.7.4.2-12及び表 2.7.4.2-13に示した。

有害事象（臨床検査値）発現率は、KAD-1229・ボグリボース併用群 35.4%、ボグリボース単独群 41.6%、KAD-1229 単独群 29.1%であり、副作用（臨床検査値）発現率は、KAD-1229・ボグリボース併用群 12.5%、ボグリボース単独群 13.5%、KAD-1229 単独群 9.7%であった。

KAD-1229・ボグリボース併用群において発現率が 5%以上の有害事象（臨床検査値）は、「TG 上昇」9.4%、「 γ -GTP 上昇」8.3%であった。

また、KAD-1229・ボグリボース併用群において発現率が 5%以上の副作用（臨床検査値）は、みられなかった。

KAD-1229 単独群に比較して KAD-1229 併用群で発現率の差が 3%以上の有害事象（臨床検査値）として「尿蛋白上昇」がみられたものの、ほかに該当する項目はみられなかった。

表 2.7.4.2-12 有害事象（臨床検査値）～第 II/III 相併用試験

有害事象名	KAD-1229・ ボグリボース併用群 (n=193)		ボグリボース 単独群 (n=89)		KAD-1229 単独群 (n=103)	
	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
TG 上昇	18/191	9.4	10/89	11.2	12/103	11.7
γ-GTP 上昇	16/192	8.3	5/89	5.6	6/102	5.9
ALT 上昇	9/192	4.7	7/89	7.9	6/101	5.9
UA 上昇	9/192	4.7	2/89	2.2	3/101	3.0
LDL-C 上昇	8/192	4.2	4/89	4.5	4/101	4.0
尿潜血上昇	8/191	4.2	3/89	3.4	3/101	3.0
AST 上昇	7/192	3.6	2/89	2.2	1/101	1.0
TC 上昇	7/192	3.6	4/89	4.5	4/101	4.0
尿蛋白上昇	6/192	3.1	1/89	1.1	0/101	0.0

KAD-1229・ボグリボース併用群において有害事象（臨床検査値）発現率 3%以上の事象

表 2.7.4.2-13 副作用（臨床検査値）～第 II/III 相併用試験

副作用名	KAD-1229・ ボグリボース併用群 (n=193)		ボグリボース 単独群 (n=89)		KAD-1229 単独群 (n=103)	
	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
γ-GTP 上昇	7/192	3.6	2/89	2.2	3/102	2.9

KAD-1229・ボグリボース併用群において副作用（臨床検査値）発現率 3%以上の事象

2.7.4.2.1.1.2.3 KAD-1229 の用量別の有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）

第 II/III 相併用試験（KAD2301/5.3.5.1.1）の KAD-1229・ボグリボース併用群における有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）の発現率を KAD-1229 の用量別に比較し、表 2.7.4.7-14 に示した。同様に、有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）の発現状況について表 2.7.4.7-15 及び表 2.7.4.7-16 に示した。

さらに、KAD-1229 1 回用量 10 mg 群（以下、KAD-1229 10 mg 併用群）及び 5 mg 群（以下、KAD-1229 5 mg 併用群）のいずれかにおいて発現率が 3%以上の有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）をそれぞれ表 2.7.4.2-14 及び表 2.7.4.2-15 に示した。

有害事象（臨床検査値）発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 40.6%、KAD-1229 5 mg 併用群 29.7%であり、副作用（臨床検査値）発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 15.8%、KAD-1229 5 mg 併用群 8.8%であった。

KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群のいずれかで発現率 5%以上の有害事象（臨床検査値）は、「TG 上昇」10.9%及び 7.8%（KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群の順、以下同様）、「γ-GTP 上昇」8.9%及び 7.7%、「TC 上昇」5.9%及び 1.1%、「LDL-C 上昇」5.9%及び 2.2%、「ALT 上昇」5.0%及び 4.4%、「UA 上昇」4.0%及び 5.5%であった。また、KAD-1229 5 mg 併用群に比較して KAD-1229 10 mg 併用群で発現頻度の高かった事象（発現率の差が 3%以上）は「TG 上昇」、「TC 上昇」及び「LDL-C 上昇」であった。

KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群のいずれかで発現率 5%以上の副作用（臨床検査値）はみられなかった。また、KAD-1229 5 mg 併用群に比較して KAD-1229 10 mg 併用群で特に発現頻度の高い事象（発現率の差が 3%以上）はみられなかった。

表 2.7.4.2-14 有害事象（臨床検査値）～KAD-1229 1 回用量での比較～第 II/III 相併用試験～KAD-1229・ボグリボース併用群

有害事象名	KAD-1229 1 回用量 10 mg 併用群 (n=101)		KAD-1229 1 回用量 5 mg 併用群 (n=91)	
	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
TG 上昇	11/101	10.9	7/90	7.8
γ-GTP 上昇	9/101	8.9	7/91	7.7
TC 上昇	6/101	5.9	1/91	1.1
LDL-C 上昇	6/101	5.9	2/91	2.2
ALT 上昇	5/101	5.0	4/91	4.4
UA 上昇	4/101	4.0	5/91	5.5
尿潜血上昇	4/101	4.0	4/90	4.4
AST 上昇	4/101	4.0	3/91	3.3
尿蛋白上昇	4/101	4.0	2/91	2.2
FFA 上昇	4/101	4.0	1/91	1.1
尿糖上昇	3/101	3.0	1/91	1.1
WBC 増加	3/101	3.0	1/90	1.1
BUN 上昇	1/101	1.0	4/91	4.4

KAD-1229 1 回用量 10 mg 併用群及び 5 mg 併用群のいずれかにおいて有害事象（臨床検査値）発現率 3%以上の事象

表 2.7.4.2-15 副作用（臨床検査値）～KAD-1229 1 回用量での比較～第 II/III 相併用試験～KAD-1229・ボグリボース併用群

副作用名	KAD-1229 1 回用量 10 mg 併用群 (n=101)		KAD-1229 1 回用量 5 mg 併用群 (n=91)	
	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
γ-GTP 上昇	4/101	4.0	3/91	3.3
AST 上昇	1/101	1.0	3/91	3.3

KAD-1229 1 回用量 10 mg 併用群及び 5 mg 併用群のいずれかにおいて副作用（臨床検査値）発現率 3%以上の事象

また、α-GI 併用試験（KAD2303/5.3.5.2.2）における有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）の発現率を KAD-1229 の用量別に示した（表 2.7.4.7-14 参照）。

有害事象（臨床検査値）発現率は、KAD-1229 10 mg 併用 39.3%（11/28 例）、KAD-1229 20 mg 併用 35.7%（5/14 例）であり、副作用（臨床検査値）発現率は、KAD-1229 10 mg 併用 7.1%（2/28 例）、KAD-1229 20 mg 併用 0.0%（0/14 例）であった。評価例数が多くないことを考慮すると、有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の発現率は、両用量間で大きく変わらないと考えられた。

2.7.4.2.1.1.2.4 α-GI 製剤の種類別の有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）

α-GI 併用試験（KAD2303/5.3.5.2.2）における有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）の発現率を α-GI 製剤の種類別に示した（5.3.5.2.2 表 12.2-11 及び 5.3.5.2.2 表 12.2-12 参照）。

有害事象（臨床検査値）発現率は、ボグリボース併用群 33.3%、アカルボース併用群 41.7% であり、副作用（臨床検査値）発現率は、ボグリボース併用群 5.6%、アカルボース併用群 4.2%であった。α-GI 製剤の種類による有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）の発現率に違いは認められなかった。

2.7.4.2.1.1.2.5 長期投与による有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）

長期併用試験（KAD2302/5.3.5.2.1）における有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）の発現率を表 2.7.4.7-14 に示した。また、長期併用試験の KAD-1229・ボグリボース併用群における有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）の発現状況を表 2.7.4.2-16及び表 2.7.4.2-17に示した。

有害事象（臨床検査値）発現率は、KAD-1229・ボグリボース併用群 65.2%、ボグリボース単独群 62.8%、KAD-1229 単独群 59.7%であり、副作用（臨床検査値）発現率は、KAD-1229・ボグリボース併用群 18.0%、ボグリボース単独群 11.6%、KAD-1229 単独群 19.4%であった。

KAD-1229・ボグリボース併用群で発現率 5%以上の有害事象（臨床検査値）は、「TG 上昇」16.8%、「 γ -GTP 上昇」12.4%、「尿潜血上昇」11.8%、「ALT 上昇」、「UA 上昇」及び「尿糖上昇」各 11.2%、「LDH 上昇」9.9%、「LDL-C 上昇」8.7%、「TC 上昇」、「AST 上昇」及び「尿蛋白上昇」各 8.1%、「Neutro 増加」及び「BUN 上昇」各 5.0%であった。

KAD-1229・ボグリボース併用群で発現率 5%以上の副作用（臨床検査値）はみられなかった。

表 2.7.4.2-16 有害事象（臨床検査値）～KAD-1229・ボグリボース併用群

試験 有害事象名	長期併用試験 (KAD2302)		
	対象 例数	発現 例数	発現率 (%)
TG 上昇	161	27	16.8
γ -GTP 上昇	161	20	12.4
尿潜血上昇	161	19	11.8
ALT 上昇	161	18	11.2
UA 上昇	161	18	11.2
尿糖上昇	161	18	11.2
LDH 上昇	161	16	9.9
LDL-C 上昇	161	14	8.7
TC 上昇	161	13	8.1
AST 上昇	161	13	8.1
尿蛋白上昇	161	13	8.1
BUN 上昇	161	8	5.0
Neutro 増加	161	8	5.0
K 上昇	161	7	4.3
尿ケトン体上昇	161	6	3.7
HDL-C 下降	161	6	3.7
WBC 増加	161	6	3.7
ALP 上昇	161	5	3.1
FFA 上昇	161	5	3.1
Lympho 減少	161	5	3.1

長期併用試験の KAD-1229・ボグリボース併用群において有害事象（臨床検査値）発現率 3%以上の事象

表 2.7.4.2-17 副作用（臨床検査値）～KAD-1229・ボグリボース併用群

副作用名	試験	長期併用試験 (KAD2302)		
		対象 例数	発現 例数	発現率 (%)
LDH 上昇		161	6	3.7
γ-GTP 上昇		161	5	3.1

長期併用試験の KAD-1229・ボグリボース併用群において副作用（臨床検査値）発現率 3%以上の事象

2.7.4.2.1.1.2.6 KAD-1229 単独療法申請時の治験成績を含めた有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）の集計

α-GI 併用 3 試験において、KAD-1229 を投与されたすべての被験者で発現した有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）の発現率と発現状況について、KAD-1229 の単独療法申請時の臨床試験結果と比較し、表 2.7.4.2-18, 表 2.7.4.7-17, 表 2.7.4.7-18 及び表 2.7.4.7-19 に示した。

有害事象（臨床検査値）発現率は、α-GI 併用 3 試験における KAD-1229・α-GI 併用群で 57.7%, 単独療法申請時 54.5%であり、同様に副作用（臨床検査値）発現率は、15.8%及び 23.9%であった。

α-GI 併用療法申請時及び単独療法申請時のいずれかの集計で発現率 5%以上の有害事象（臨床検査値）は、「TG 上昇」14.6%及び 15.1%（α-GI 併用療法申請時及び単独療法申請時の順、以下同様）、「γ-GTP 上昇」12.0%及び 10.9%、「ALT 上昇」10.3%及び 6.4%、「尿潜血上昇」9.4%及び 6.0%、「UA 上昇」9.0%及び 4.4%、「尿糖上昇」8.5%及び 7.4%、「LDL-C 上昇」7.3%及び 8.1%、「AST 上昇」7.3%及び 4.6%、「LDH 上昇」6.8%及び 4.8%、「TC 上昇」6.4%及び 10.4%、「尿蛋白上昇」6.0%及び 5.2%、「FFA 上昇」3.0%及び 8.4%であった。単独療法申請時と α-GI 併用療法申請時とで発現率の差が 3%以上あった事象は「FFA 上昇」、「UA 上昇」、「TC 上昇」、「ALT 上昇」及び「尿潜血上昇」であった。

副作用（臨床検査値）のうち発現頻度の高かった事象（いずれかの集計で発現率 3%以上）は、「γ-GTP 上昇」3.0%及び 4.5%（α-GI 併用療法申請時及び単独療法申請時の順）であった。単独療法申請時と α-GI 併用療法申請時とで発現率の差が 3%以上あった事象はなかった。

表 2.7.4.2-18 有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）～単独療法申請時と α-GI 併用療法申請時の比較～KAD-1229 投与群全例

	有害事象				副作用			
	単独療法 申請時	α-GI 併用療法申請時		合計	単独療法 申請時	α-GI 併用療法申請時		合計
		KAD-1229 投与全例	α-GI 併用例			KAD-1229 投与全例	α-GI 併用例	
症例数	n=800	n=337	n=234	n=1137	n=800	n=337	n=234	n=1137
発現例数	436	191	135	627	191	54	37	245
発現率 (%)	54.5	56.7	57.7	55.1	23.9	16.0	15.8	21.5
発現率の 95%信頼区間 (%)	[51.0, 58.0]	[51.4, 62.0]	[51.4, 64.0]	[52.3, 58.0]	[20.9, 26.8]	[12.1, 19.9]	[11.1, 20.5]	[19.2, 23.9]

2.7.4.2.1.2 死亡

2 型糖尿病患者を対象とする α-GI 併用 3 試験において、死亡例は第 II/III 相併用試験（KAD2301/5.3.5.1.1）における「転移性膵癌」1 例のみが報告されている。本事象は観察期間

中（ボグリボース 0.2 mg×3 回/日、投与 7 日目）に発現したものであった。死亡例一覧を表 2.7.4.7-20 に、死亡状況を表 2.7.4.2-19 に示した。

表 2.7.4.2-19 死亡状況

試験番号	症例番号	投与群	KAD-1229 1 回投与量 (mg)	事象名
KAD2301	B-01	—	—	転移性膵癌

また、これまでに海外で実施された KAD-1229 の臨床試験において 26 例の死亡例が報告されているが、すべて治験薬との因果関係は否定されている。なお、KAD-1229 と α -GI の併用投与による死亡例の報告はない。

2.7.4.2.1.3 死亡を除く重篤な有害事象

2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験における、死亡を除く重篤な有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-20 に示した。また、被験者ごとの重篤な有害事象（臨床症状）一覧表を 5.3.7.3 に示した。死亡を除く重篤な有害事象（臨床検査値）は認められなかった。

表 2.7.4.2-20 死亡を除く重篤な有害事象及び副作用発現状況（臨床症状）

投与群	例数 ^{a)}	死亡を除く重篤な有害事象		死亡を除く重篤な副作用	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
KAD-1229・ α -GI 併用群	235	21	8.9	0	0.0
α -GI 単独群	89	3	3.4	0	0.0
KAD-1229 単独群	103	5	4.9	0	0.0

a) 安全性解析対象集団の例数

なお、死亡を除く重篤な有害事象及び副作用発現率をそれぞれ 5.3.5.3.2 表 9.1-1 及び表 9.1-2 に示した。また、KAD-1229・ α -GI 併用群で発現した死亡を除く重篤な有害事象（臨床症状）における発現時期別及び発現時 KAD-1229 投与量別の発現状況をそれぞれ 5.3.5.3.2 表 10.1-2 及び表 10.1-3 に示した。

2.7.4.2.1.3.1 死亡を除く重篤な有害事象（臨床症状）

2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験における、死亡を除く重篤な有害事象（臨床症状）発現状況を表 2.7.4.2-21 に示した。また、死亡を除く重篤な有害事象（臨床症状）発現件数を 5.3.5.3.2 表 10.1-1 に示した。

死亡を除く重篤な有害事象（臨床症状）は観察期 10 例 17 件に認められた。治療期は KAD-1229・ α -GI 併用群 28 件、 α -GI 単独群 3 件、KAD-1229 単独群 7 件に認められた。

死亡を除く重篤な有害事象（臨床症状）の発現率は KAD-1229・ α -GI 併用群 235 例中 21 例（8.9%）、 α -GI 単独群 89 例中 3 例（3.4%）、KAD-1229 単独群 103 例中 5 例（4.9%）であった。また、死亡を除く重篤な副作用（臨床症状）は KAD-1229・ α -GI 併用群、 α -GI 単独群、KAD-1229 単独群のいずれにおいてもみられなかった。

KAD-1229・ α -GI 併用群において発現した死亡を除く重篤な有害事象（臨床症状）28 件における発現時期別発現頻度は投与開始 4 週未満 3 件、4 週以上 12 週未満 5 件、12 週以上 26 週未満 8 件、26 週以上 50 週未満 10 件、50 週以上 2 件であった。また、発現時 KAD-1229 投与量

2.7.4 臨床的安全性の概要

(1回用量)別発現頻度は、5 mg 91 例中 7 例 (7.7%) 10 件, 10 mg 130 例中 14 例 (10.8%) 18 件であった。

表 2.7.4.2-21 死亡を除く重篤な有害事象 (臨床症状) 発現状況

試験番号	投与群	発現時 KAD- 1229 1回 投与量	被験者 識別コード	発現 時期	事象名	因果 関係	程度	重篤	中止 の有無	中止 の原因	
KAD2301	KAD-1229・ボグリボース 併用群	10mg	B-02	20 日目	脳梗塞	無	高度	重篤	中止	●	
					心房細動	無	高度	重篤	中止	●	
			B-03	41 日目	胃癌	無	高度	重篤	中止	●	
			B-04	2 日目	胆石症	無	高度	重篤	中止	●	
			B-05	42 日目	異常感	疑	中等度		中止	●	
			5mg	B-06	37 日目	椎間板突出	無	中等度	重篤	中止	●
		B-07		60 日目	乳癌	無	高度	重篤	中止	●	
		B-08		141 日目	帯状疱疹	無	高度	重篤			
		B-09		29 日目	関節捻挫	無	高度	重篤	中止	●	
					頸部損傷	無	高度	重篤	中止	●	
	B-10	53 日目	腹部膨満	疑	中等度		中止	●			
	KAD-1229 単独群	10mg	B-11	2 日目	異常感	疑	軽度		中止	●	
			B-12	91 日目	挫傷	無	中等度	重篤	中止	●	
					関節捻挫	無	中等度	重篤	中止	●	
					背部損傷	無	中等度	重篤	中止	●	
			B-13	75 日目	発症時期不明な 心筋梗塞	無	中等度	重篤			
	B-14	27 日目	胆管結石	無	高度	重篤	中止	●			
	B-15	2 日目	浮動性めまい ^{a)}	疑	軽度		中止	●			
ボグリボース単独群	-	B-16	4 日目	末梢性浮腫	疑	中等度		中止	●		
		B-17	41 日目	白内障	無	中等度	重篤	中止	●		
		B-18	3 日目	関節硬直	無	軽度		中止	●		
				65 日目	関節痛	無	軽度		中止	●	
KAD2302 KAD2302	KAD-1229・ボグリボース 併用群	10mg	C-01	255 日目	坐骨神経痛	無	高度	重篤	中止		
					坐骨神経痛	無	高度	重篤	中止		
				267 日目	椎間板突出	無	高度	重篤	中止		
				267 日目	腰部脊椎管狭窄	無	高度	重篤	中止	●	
			C-02	341 日目	胃腺腫	無	軽度	重篤			
			C-03	269 日目	膀胱癌	無	高度	重篤	中止	●	
			C-04	225 日目	挫傷	無	高度	重篤			
			C-05	478 日目	胆石症	無	高度	重篤			
			C-06	105 日目	足関節部骨折	無	高度	重篤	中止		
			C-07	401 日目	直腸癌	無	高度	重篤			
		C-08	133 日目	鼻嚢胞	無	高度	重篤				
		C-09	346 日目	内部臓器の熱傷	無	高度	重篤	中止	●		
		5mg	C-10	92 日目	回転性眩暈	無	高度	重篤			
			C-11	255 日目	意識消失	疑	軽度		中止	●	
	C-12		337 日目	直腸癌	無	高度	重篤	中止	●		
	C-13		213 日目	関節痛	無	高度	重篤				
	C-14		93 日目	痔核	無	高度	重篤				
		93 日目	痔核	無	高度	重篤					
		93 日目	直腸脱	無	高度	重篤					
KAD-1229 単独群	10mg	C-15	252 日目	脳梗塞	無	高度	重篤	中止	●		
		C-16	197 日目	子宮癌	無	高度	重篤	中止	●		
ボグリボース単独群	-	C-17	103 日目	口内炎	疑	軽度		中止	●		
		C-18	313 日目	一過性脳虚血発 作	無	高度	重篤				
		C-19	98 日目	胃ポリープ	無	中等度	重篤				
KAD2303	KAD-1229・ボグリボース 併用群	10mg	D-01	152 日目	白内障	無	中等度	重篤			

a) 低血糖症状, ●: 中止の原因となった有害事象

2.7.4.2.1.3.2 死亡を除く重篤な有害事象（臨床検査値）

2型糖尿病患者を対象とする α -GI併用3試験における、死亡を除く重篤な有害事象（臨床検査値）は認められなかった。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

重篤を除く重要な有害事象及び副作用発現状況（臨床症状・臨床検査値）を表 2.7.4.2-22に示した。なお、重要な有害事象とは、治験薬の中止又は減量を必要とした、重篤を除くすべての事象と定義したが、治験薬の減量を必要とした有害事象は認められなかった。このため、治験の中止を必要とした重篤を除く有害事象のみが重要な有害事象となった。

重要な有害事象（臨床症状、臨床検査値）は KAD-1229・ α -GI 併用群 235 例中 7 例（3.0%）、 α -GI 単独群 89 例中 3 例（3.4%）、KAD-1229 単独群 103 例中 5 例（4.9%）に認められた。また、重要な副作用（臨床症状、臨床検査値）は KAD-1229・ α -GI 併用群 235 例中 5 例（2.1%）、 α -GI 単独群 89 例中 2 例（2.2%）、KAD-1229 単独群 103 例中 5 例（4.9%）に認められた。重篤を除く重要な有害事象と副作用のいずれの発現率も、投与群間に差異は認められなかった。

表 2.7.4.2-22 重篤を除く重要な有害事象及び副作用発現状況（臨床症状・臨床検査値）

投与群	例数	重篤を除く重要な有害事象		重篤を除く重要な副作用	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
KAD-1229・ α -GI 併用群	235	7	3.0	5	2.1
α -GI 単独群	89	3	3.4	2	2.2
KAD-1229 単独群	103	5	4.9	5	4.9

重要な有害事象（臨床症状）は KAD-1229・ α -GI 併用群 3 件、 α -GI 単独群 4 件、KAD-1229 単独群 2 件、重要な有害事象（臨床検査値）は KAD-1229・ α -GI 併用群 5 件、 α -GI 単独群 0 件、KAD-1229 単独群 6 件であった（5.3.5.3.2 表 10.3-1 及び 10.4-1 参照）。

なお、重要な有害事象（臨床症状、臨床検査値）及び副作用（臨床症状、臨床検査値）発現率をそれぞれ 5.3.5.3.2 表 9.1-1 及び表 9.1-2 に示した。また、重要な有害事象（臨床症状）発現件数を 5.3.5.3.2 表 10.3-1 に、重要な副作用（臨床症状）発現件数を表 10.3-5 に示した。

2.7.4.2.1.4.1 試験中止状況

2型糖尿病患者を対象とする α -GI併用3試験における中止状況を表 2.7.4.2-23に示した。

α -GI併用3試験の KAD-1229・ α -GI併用群における中止例は 44 例（18.7%）であり、そのうち有害事象による中止例は 18 例（7.7%）であった。

表 2.7.4.2-23 中止状況～全体

投与群	KAD-1229・ α -GI 併用群								α -GI 単独群		KAD-1229 単独群		
	KAD-1229 1 回用量		5 mg		10 mg		20 mg		合計		10 mg		
症例数		n=91		n=130		n=14		n=235		n=89		n=103	
中止症例		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
中止理由	有害事象	8	8.8	10	7.7	0	0.0	18	7.7	4	4.5	9	8.7
	効果不十分	9	9.9	7	5.4	0	0.0	16	6.8	8	9.0	7	6.8
	その他	4	4.4	6	4.6	0	0.0	10	4.3	4	4.5	2	1.9
	開票時終了例	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	17	19.1	32	31.1

2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験における個々の試験別の中止状況を表 2.7.4.7-21 に示した。

2.7.4.2.1.4.2 重要な有害事象（臨床症状）

2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験における重要な有害事象（臨床症状）を表 2.7.4.2-24 に示した。なお、KAD-1229・ α -GI 併用群で発現した重要な有害事象（臨床症状）における発現時期別及び発現時 KAD-1229 投与量別の発現状況をそれぞれ 5.3.5.3.2 表 10.3-2 及び表 10.3-3 に示した。同様に、重要な副作用（臨床症状）における発現時期別及び発現時 KAD-1229 投与量別の発現状況をそれぞれ 5.3.5.3.2 表 10.3-6 及び表 10.3-7 に示した。

2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験で発現した重要な有害事象（臨床症状）は 8 例 9 件に認められた。このうち低血糖症状は KAD-1229 10 mg 単独群の 1 例 1 件に「浮動性めまい」が認められた。低血糖症状以外の重要な有害事象（臨床症状）は 7 例 8 件に認められ、このうち KAD-1229・ α -GI 併用群においては、10 mg 併用群で「異常感」、5 mg 併用群で「腹部膨満」及び「意識消失」が各 1 例認められた。重要な有害事象（臨床症状）の発現時期別発現頻度は 4 週未満 4 件、4 週以上 12 週未満 3 件、12 週以上 26 週未満 1 件、26 週以上 1 件であった。また、重要な有害事象（臨床症状）の発現時 KAD-1229 1 回用量別発現件数は 5 mg 2 件、10 mg 3 件、20 mg 0 件であった。

2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験で発現した重要な副作用（臨床症状）は 7 例 7 件に認められた。

表 2.7.4.2-24 重要な有害事象（臨床症状）～全体

被験者識別コード	投与群	発現時 KAD-1229 1 回用量	発現時期	事象名	因果 関係	程度
B-05	KAD-1229・ボグリボース併用群	10 mg	42 日目	異常感	疑	中等度
B-10	KAD-1229・ボグリボース併用群	5 mg	53 日目	腹部膨満	疑	中等度
C-11	KAD-1229・ボグリボース併用群	5 mg	255 日目	意識消失	疑	軽度
B-18	ボグリボース単独群	—	3 日目	関節硬直	無	軽度
			65 日目	関節痛	無	軽度
B-16	ボグリボース単独群	—	4 日目	末梢性浮腫	疑	中等度
C-17	ボグリボース単独群	—	103 日目	口内炎	疑	軽度
B-15	KAD-1229 単独群	10 mg	2 日目	浮動性めまい	疑	軽度
B-11	KAD-1229 単独群	10 mg	2 日目	異常感	疑	軽度

2.7.4.2.1.4.3 重要な有害事象（臨床検査値）

2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験における重要な有害事象（臨床検査値）は 8 例 12 件に認められた（表 2.7.4.2-25 参照）。このうち KAD-1229・ α -GI 併用群においては、10 mg 併用群で「AST 上昇」が 2 例 2 件、「ALT 上昇」が 1 例 1 件、5 mg 併用群で「AST 上昇」が 1 例 1 件及び「ALT 上昇」が 2 例 2 件に認められた。

表 2.7.4.2-25 重要な有害事象（臨床検査値）～全体

被験者識別コード	投与群	発現時 KAD-1229 1回用量	事象名	因果 関係
C-20	KAD-1229・ボグリボース併用群	10 mg	AST 上昇	疑
C-21	KAD-1229・ボグリボース併用群	10 mg	AST 上昇	無
			ALT 上昇	無
B-19	KAD-1229・ボグリボース併用群	5 mg	AST 上昇	無
B-20	KAD-1229・ボグリボース併用群	5 mg	ALT 上昇	有
C-22	KAD-1229・ボグリボース併用群	5 mg	ALT 上昇	無
C-23	KAD-1229 単独群	10 mg	AST 上昇	疑
			ALT 上昇	疑
C-24	KAD-1229 単独群	10 mg	ALT 上昇	疑
C-25	KAD-1229 単独群	10 mg	TC 下降	疑
			LDL-C 下降	疑
			FFA 上昇	疑

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2型糖尿病患者を対象とする α -GI併用3試験における有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）をそれぞれ表 2.7.4.7-4 及び表 2.7.4.7-5 に示した。また、 α -GI併用3試験における Primary SOC 別有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）をそれぞれ表 2.7.4.2-26及び表 2.7.4.2-27に示した。

なお、Primary SOC として分類されていないが、安全性評価上重要である「低血糖症状」を項目に加え、同様に有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の発現例数、発現率及び発現件数を求めた。 α -GI併用3試験において低血糖症状として取り扱った有害事象は、「無力症」、「冷汗」、「注意力障害」、「浮動性めまい」、「体位性めまい」、「異常感」、「冷感」、「頭痛」、「飢餓」、「多汗症」、「倦怠感」、「悪心」、「動悸」、「末梢冷感」、「傾眠」、「振戦」、及び「あくび」であった。

さらに、「低血糖症状」並びに有害事象（臨床症状）の発現頻度の高かった（発現率 20%以上）Primary SOC 2 項目（「感染症及び寄生虫症」、「胃腸障害」）について別途詳細に記載した。

2型糖尿病患者を対象とする α -GI併用3試験の KAD-1229・ α -GI併用群において有害事象（臨床症状）発現率が高かった（発現率 20%以上）Primary SOC 項目は、「感染症及び寄生虫症」50.2%、「胃腸障害」33.6%及び「筋骨格系および結合組織障害」23.8%であった。また、「低血糖症状」の有害事象（臨床症状）発現率は 8.5%であった。

同様に、2型糖尿病患者を対象とする α -GI併用3試験の KAD-1229・ α -GI併用群において副作用（臨床症状）発現率が高かった（発現率 20%以上）Primary SOC 項目はなかった。また、「低血糖症状」の副作用（臨床症状）発現率は 7.2%であった。

表 2.7.4.2-26 有害事象（臨床症状）～Primary SOC 別

投与群	KAD-1229・ α -GI 併用群												α -GI 単独群			KAD 単独群		
	KAD-1229 1 回用量	5 mg			10 mg			20 mg			合計							
症例数	n= 91			n= 130			n= 14			n= 235			n= 89			n= 103		
発現例数	75			106			10			191			67			82		
発現率(%)	82.4			81.5			71.4			81.3			75.3			79.6		
発現件数	366			532			28			926			236			291		
	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)
低血糖症状	11	4	4.4	33	13	10.0	8	3	21.4	52	20	8.5	4	2	2.2	10	5	4.9
感染症および寄生虫症	83	43	47.3	123	70	53.8	9	5	35.7	215	118	50.2	51	31	34.8	93	44	42.7
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）	5	4	4.4	8	7	5.4	0	0	0.0	13	11	4.7	1	1	1.1	2	2	1.9
血液およびリンパ系障害	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
免疫系障害	3	3	3.3	4	4	3.1	0	0	0.0	7	7	3.0	4	4	4.5	4	3	2.9
内分泌障害	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	5	5	5.5	3	3	2.3	0	0	0.0	8	8	3.4	0	0	0.0	2	2	1.9
精神障害	4	2	2.2	6	6	4.6	0	0	0.0	10	8	3.4	5	5	5.6	0	0	0.0
神経系障害	19	17	18.7	52	28	21.5	0	0	0.0	71	45	19.1	16	12	13.5	21	17	16.5
眼障害	14	9	9.9	36	19	14.6	1	1	7.1	51	29	12.3	14	9	10.1	11	8	7.8
耳および迷路障害	3	3	3.3	8	8	6.2	0	0	0.0	11	11	4.7	1	1	1.1	2	2	1.9
心臓障害	7	6	6.6	6	6	4.6	0	0	0.0	13	12	5.1	2	1	1.1	1	1	1.0
血管障害	1	1	1.1	2	2	1.5	1	1	7.1	4	4	1.7	0	0	0.0	3	3	2.9
呼吸器、胸郭および縦隔 障害	18	12	13.2	21	14	10.8	4	3	21.4	43	29	12.3	6	5	5.6	20	15	14.6
胃腸障害	68	39	42.9	68	38	29.2	2	2	14.3	138	79	33.6	47	25	28.1	40	30	29.1
肝胆道系障害	1	1	1.1	5	5	3.8	0	0	0.0	6	6	2.6	1	1	1.1	4	4	3.9
皮膚および皮下組織障害	23	16	17.6	32	23	17.7	1	1	7.1	56	40	17.0	25	14	15.7	11	8	7.8
筋骨格系および結合組織 障害	39	21	23.1	52	35	26.9	0	0	0.0	91	56	23.8	27	19	21.3	36	20	19.4
腎および尿路障害	5	5	5.5	8	6	4.6	0	0	0.0	13	11	4.7	4	3	3.4	3	3	2.9
生殖系および乳房障害	6	4	4.4	2	2	1.5	0	0	0.0	8	6	2.6	1	1	1.1	0	0	0.0
全身障害および投与局所 様態	18	12	13.2	24	16	12.3	1	1	7.1	43	29	12.3	11	5	5.6	12	9	8.7
臨床検査	14	10	11.0	21	15	11.5	1	1	7.1	36	26	11.1	4	3	3.4	7	5	4.9
傷害、中毒および処置合 併症	16	12	13.2	18	14	10.8	0	0	0.0	34	26	11.1	12	9	10.1	9	6	5.8

表 2.7.4.2-27 副作用（臨床症状）～Primary SOC 別

投与群	KAD-1229・ α -GI 併用群												α -GI 単独群			KAD 単独群		
	KAD-1229 1 回用量	5 mg			10 mg			20 mg			合計			10 mg				
症例数	n=91	n=130			n=14			n=235			n=89			n=103				
発現例数	22	31			2			55			22			22				
発現率(%)	24.2	23.8			14.3			23.4			24.7			21.4				
発現件数	43	69			6			118			33			30				
	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)
低血糖症状	10	3	3.3	27	12	9.2	6	2	14.3	43	17	7.2	4	2	2.2	8	4	3.9
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）	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	1.1	0	0	0.0
代謝および栄養障害	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0
神経系障害	4	4	4.4	6	4	3.1	0	0	0.0	10	8	3.4	1	1	1.1	1	1	1.0
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
心臓障害	2	2	2.2	2	2	1.5	0	0	0.0	4	4	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
呼吸器、胸部および縦隔障害	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	1.1	1	1	1.0
胃腸障害	15	11	12.1	16	11	8.5	0	0	0.0	31	22	9.4	21	14	15.7	14	11	10.7
皮膚および皮下組織障害	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.9	1	1	1.1	1	1	1.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	1.1	4	3	2.3	0	0	0.0	5	4	1.7	0	0	0.0	1	1	1.0
腎および尿路障害	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	2	2	2.2	8	4	3.1	0	0	0.0	10	6	2.6	3	3	3.4	1	1	1.0
臨床検査	4	3	3.3	2	2	1.5	0	0	0.0	6	5	2.1	0	0	0.0	1	1	1.0

2.7.4.2.1.5.1 低血糖症状

1) α -GI 併用 3 試験全体における低血糖症状

α -GI 併用 3 試験の「KAD-1229・ α -GI 併用群」, 「 α -GI 単独群」, 「KAD 単独群」における低血糖症状の有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の発現状況を表 2.7.4.2-28及び表 2.7.4.2-29に示した。なお、個々の試験における有害事象（低血糖症状）の程度別、中止の有無別の発現状況を 2.7.6 に示した。

KAD-1229・ α -GI 併用群における低血糖症状の有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の発現率は 8.5%及び 7.2%であった。

低血糖の有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）において発現頻度の高かった事象（KAD-1229・ α -GI 併用群で有害事象発現率 2%以上）は「浮動性めまい」3.4%及び 2.6%, 「冷汗」2.1%及び 1.7%, 「異常感」2.1%及び 1.7%であった。

α -GI 併用 3 試験の「KAD-1229・ α -GI 併用群」における比較的よくみられる有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）をそれぞれ表 2.7.4.7-22 及び表 2.7.4.7-23 に示した。

「低血糖症状」について、有害事象の程度別発現頻度は軽度 52 件、中等度 0 件、高度 0 件ですべて軽度であった。発現時期別発現頻度は 4 週未満 20 件、4 週以上 12 週未満 16 件、12 週以上 26 週未満 9 件、26 週以上 7 件であった。KAD-1229・ α -GI 併用群において低血糖症状で中止に至った症例はなく、すべての発現例で投与中に消失が確認された。

表 2.7.4.2-28 有害事象（臨床症状）～低血糖症状

投与群	KAD-1229・α-GI 併用群												α-GI 単独群			KAD 単独群		
	KAD-1229 1 回用量			5 mg			10 mg			20 mg								
症例数	n=91			n=130			n=14			n=235			n=89			n=103		
	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)
低血糖症状	11	4	4.4	33	13	10.0	8	3	21.4	52	20	8.5	4	2	2.2	10	5	4.9
浮動性めまい	0	0	0.0	9	7	5.4	1	1	7.1	10	8	3.4	0	0	0.0	3	2	1.9
異常感	0	0	0.0	8	5	3.8	0	0	0.0	8	5	2.1	2	1	1.1	1	1	1.0
冷汗	2	1	1.1	2	2	1.5	2	2	14.3	6	5	2.1	0	0	0.0	1	1	1.0
倦怠感	1	1	1.1	3	2	1.5	1	1	7.1	5	4	1.7	1	1	1.1	0	0	0.0
飢餓	5	3	3.3	0	0	0.0	0	0	0.0	5	3	1.3	1	1	1.1	2	2	1.9
頭痛	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
無力症	0	0	0.0	1	1	0.8	2	1	7.1	3	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0
多汗症	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	1	1	0.8	2	1	7.1	3	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0

KAD-1229・α-GI 併用群合計において有害事象（臨床症状）発現率 0.5%以上の事象

表 2.7.4.2-29 副作用（臨床症状）～低血糖症状

投与群	KAD-1229・α-GI 併用群												α-GI 単独群			KAD 単独群		
	KAD-1229 1 回用量			5 mg			10 mg			20 mg								
症例数	n=91			n=130			n=14			n=235			n=89			n=103		
	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)
低血糖症状	10	3	3.3	27	12	9.2	6	2	14.3	43	17	7.2	4	2	2.2	8	4	3.9
浮動性めまい	0	0	0.0	7	6	4.6	0	0	0.0	7	6	2.6	0	0	0.0	3	2	1.9
異常感	0	0	0.0	5	4	3.1	0	0	0.0	5	4	1.7	2	1	1.1	0	0	0.0
冷汗	2	1	1.1	2	2	1.5	1	1	7.1	5	4	1.7	0	0	0.0	1	1	1.0
倦怠感	1	1	1.1	3	2	1.5	1	1	7.1	5	4	1.7	1	1	1.1	0	0	0.0
無力症	0	0	0.0	1	1	0.8	2	1	7.1	3	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0
多汗症	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	1	1	0.8	2	1	7.1	3	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0
飢餓	4	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	4	2	0.9	1	1	1.1	2	2	1.9

KAD-1229・α-GI 併用群合計において副作用（臨床症状）発現率 0.5%以上の事象

2) 比較的良好にみられる有害事象（低血糖症状）における部分集団解析

「低血糖症状」の発現率について部分集団解析を行った結果を表 2.7.4.2-30に示した。

「低血糖症状」の有害事象及び副作用発現率について、性別、年齢、BMI、糖尿病性合併症、糖尿病性以外の合併症、運動療法、薬物による糖尿病治療歴及び併用薬による各部分集団間には、発現例数 0 例のものを除き、大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-30 有害事象及び副作用発現率～KAD-1229・α-GI 併用群～低血糖症状～部分集団解析

事象名		低血糖症状			
		有害事象		副作用	
有害事象・副作用		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
試験全体		20/235	8.5	17/235	7.2
性別	男性	14/152	9.2	12/152	7.9
	女性	6/83	7.2	5/83	6.0
年齢 (歳)	<65	14/147	9.5	12/147	8.2
	65≦	6/88	6.8	5/88	5.7

表 2.7.4-2-30 有害事象及び副作用発現率～KAD-1229・α-GI
併用群～低血糖症状～部分集団解析

事象名		低血糖症状			
		有害事象		副作用	
有害事象・副作用		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
BMI (kg/m ²)	<25	14/159	8.8	12/159	7.5
	25 ≤	6/76	7.9	5/76	6.6
糖尿病性 合併症	無	14/178	7.9	13/178	7.3
	有	6/57	10.5	4/57	7.0
	網膜症	3/21	14.3	2/21	9.5
	腎症	0/19	0.0	0/19	0.0
	神経障害	4/32	12.5	2/32	6.3
糖尿病性 以外の 合併症	有	20/226	8.8	17/226	7.5
	高脂血症	14/138	10.1	11/138	8.0
	高血圧	10/110	9.1	9/110	8.2
	脳血管障害	2/20	10.0	2/20	10.0
	心疾患	3/36	8.3	2/36	5.6
	腎疾患	2/18	11.1	2/18	11.1
	肝疾患	10/87	11.5	9/87	10.3
	その他	17/198	8.6	14/198	7.1
運動療法	無	5/83	6.0	4/83	4.8
	有	15/152	9.9	13/152	8.6
薬物 による 糖尿病 治療歴	無	7/73	9.6	5/73	6.8
	有	13/162	8.0	12/162	7.4
	インスリン製剤	2/20	10.0	2/20	10.0
	インスリン抵抗性改善剤	1/8	12.5	0/8	0.0
	SU 剤	4/41	9.8	4/41	9.8
	スルホンアミド剤	0/0	0.0	0/0	0.0
	ビグアナイド剤	0/7	0.0	0/7	0.0
	α-グルコシダーゼ阻害剤	11/142	7.7	11/142	7.7
	速効型インスリン分泌促進剤	2/15	13.3	1/15	6.7
	その他	2/16	12.5	2/16	12.5
併用薬	有	19/219	8.7	16/219	7.3
	バシル酸アムロジピン	3/27	11.1	2/27	7.4
	ロキソプロフェンナトリウム	4/44	9.1	4/44	9.1
	プラバスタチンナトリウム	2/20	10.0	1/20	5.0
	シンバスタチン	1/11	9.1	1/11	9.1
	カンデサルタンシレキセチル	2/15	13.3	2/15	13.3
	アトルバスタチンカルシウム	1/17	5.9	1/17	5.9

3) 有害事象（低血糖症状）及び副作用（低血糖症状）の発現時期

有害事象（低血糖症状）の累積発現率を図 2.7.4.7-7 及び図 2.7.4.7-8 に、副作用（低血糖症状）の累積発現率を図 2.7.4.7-9 及び図 2.7.4.7-10 に示した。併用療法及び単剤療法で「低血糖症状」の発現時期に大きな違いは認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2 胃腸障害

1) α -GI 併用 3 試験全体における胃腸障害

α -GI 併用 3 試験の「KAD-1229・ α -GI 併用群」, 「 α -GI 単独群」, 「KAD 単独群」における胃腸障害の有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の発現状況を表 2.7.4.2-31及び表 2.7.4.2-32に示した。

KAD-1229・ α -GI 併用群における胃腸障害の有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の発現率は 33.6%及び 9.4%であった。

有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）において発現頻度の高かった事象（KAD-1229・ α -GI 併用群で有害事象発現率 3%以上）は「下痢」 5.1%及び 0.9%, 「腹部膨満」 4.3%及び 3.0%, 「悪心」 3.8%及び 0.4%, 「便秘」 3.0%及び 0.4%並びに「消化不良」 3.0%及び 0.9%であった。

α -GI 併用 3 試験の「KAD-1229・ α -GI 併用群」における比較的良好とみられる有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）をそれぞれ表 2.7.4.7-22 及び表 2.7.4.7-23 に示した。

α -GI 併用 3 試験（KAD-1229・ α -GI 併用群）の胃腸障害において比較的良好とみられた（発現率 3%超）有害事象（臨床症状）である「下痢」, 「腹部膨満」及び「悪心」について部分集団解析を行った。有害事象の総発現件数は、「下痢」 12 件, 「腹部膨満」 11 件及び「悪心」 10 件であり, 副作用（臨床症状）の総発現件数は、「下痢」 2 件, 「腹部膨満」 8 件及び「悪心」 2 件であった。

「下痢」について, 有害事象の程度別発現件数は軽度 11 件, 中等度 1 件, 高度 0 件であった。発現時期別発現頻度は 4 週未満 1 件, 4 週以上 12 週未満 2 件, 12 週以上 26 週未満 4 件, 26 週以上 5 件であった。「下痢」により中止に至った症例はなく, すべての症例において投与中に消失が確認された。

「腹部膨満」について, 有害事象の程度別発現件数は軽度 9 件, 中等度 2 件, 高度 0 件であった。発現時期別発現頻度は 4 週未満 1 件, 4 週以上 12 週未満 5 件, 12 週以上 26 週未満 1 件, 26 週以上 4 件であった。「腹部膨満」により中止に至った症例が 1 例みられたが, すべての発現例で消失が確認された。

「悪心」について, 有害事象の程度別発現件数は軽度 5 件, 中等度 5 件, 高度 0 件であった。発現時期別発現頻度は 4 週未満 1 件, 4 週以上 12 週未満 1 件, 12 週以上 26 週未満 4 件, 26 週以上 4 件であった。「悪心」により中止に至った症例はなく, すべての発現例で消失が確認された。

表 2.7.4.2-31 有害事象（臨床症状）～胃腸障害

投与群	KAD-1229・ α -GI 併用群												α -GI 単独群			KAD 単独群		
	KAD-1229 1 回用量			5 mg			10 mg			20 mg								
症例数	n=91			n=130			n=14			n=235			n=89			n=103		
	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)
胃腸障害	68	39	42.9	68	38	29.2	2	2	14.3	138	79	33.6	47	25	28.1	40	30	29.1
下痢	6	6	6.6	5	5	3.8	1	1	7.1	12	12	5.1	3	3	3.4	2	2	1.9
腹部膨満	5	5	5.5	6	5	3.8	0	0	0.0	11	10	4.3	2	2	2.2	1	1	1.0
悪心	6	5	5.5	4	4	3.1	0	0	0.0	10	9	3.8	1	1	1.1	7	5	4.9
便秘	4	4	4.4	9	3	2.3	0	0	0.0	13	7	3.0	3	3	3.4	6	6	5.8
消化不良	4	4	4.4	4	3	2.3	0	0	0.0	8	7	3.0	1	1	1.1	1	1	1.0
上腹部痛	9	4	4.4	3	2	1.5	0	0	0.0	12	6	2.6	6	5	5.6	0	0	0.0
胃炎	2	2	2.2	4	4	3.1	0	0	0.0	6	6	2.6	1	1	1.1	1	1	1.0
胃不快感	3	3	3.3	3	3	2.3	0	0	0.0	6	6	2.6	2	2	2.2	0	0	0.0
腹痛	5	4	4.4	1	1	0.8	1	1	7.1	7	6	2.6	0	0	0.0	1	1	1.0
歯周炎	2	2	2.2	3	3	2.3	0	0	0.0	5	5	2.1	1	1	1.1	2	2	1.9
歯痛	4	2	2.2	2	1	0.8	0	0	0.0	6	3	1.3	4	2	2.2	1	1	1.0
口内炎	0	0	0.0	4	3	2.3	0	0	0.0	4	3	1.3	6	3	3.4	0	0	0.0
鼓腸	0	0	0.0	4	3	2.3	0	0	0.0	4	3	1.3	4	4	4.5	1	1	1.0
消化器不調	1	1	1.1	2	2	1.5	0	0	0.0	3	3	1.3	2	2	2.2	2	2	1.9
歯周病	1	1	1.1	2	2	1.5	0	0	0.0	3	3	1.3	1	1	1.1	1	1	1.0
嘔吐	0	0	0.0	3	3	2.3	0	0	0.0	3	3	1.3	0	0	0.0	3	3	2.9
結腸ポリープ	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	2	2	0.9	1	1	1.1	1	1	1.0
腸雑音異常	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
歯肉炎	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0
軟便	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
心窩部不快感	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0

KAD-1229・ α -GI 併用群合計において有害事象（臨床症状）発現率 0.5%以上の事象

表 2.7.4.2-32 副作用（臨床症状）～胃腸障害

投与群	KAD-1229・ α -GI 併用群												α -GI 単独群			KAD 単独群		
	KAD-1229 1 回用量			5 mg			10 mg			20 mg								
症例数	n=91			n=130			n=14			n=235			n=89			n=103		
	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)
胃腸障害	15	11	12.1	16	11	8.5	0	0	0.0	31	22	9.4	21	14	15.7	14	11	10.7
腹部膨満	2	2	2.2	6	5	3.8	0	0	0.0	8	7	3.0	2	2	2.2	1	1	1.0
鼓腸	0	0	0.0	4	3	2.3	0	0	0.0	4	3	1.3	2	2	2.2	1	1	1.0
腹痛	3	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	3	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
消化不良	1	1	1.1	2	1	0.8	0	0	0.0	3	2	0.9	1	1	1.1	0	0	0.0
胃炎	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	1	1	1.1	1	1	1.0
下痢	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	2	2	2.2	1	1	1.0

KAD-1229・ α -GI 併用群合計において副作用（臨床症状）発現率 0.5%以上の事象

2) 比較的良好にみられる有害事象（胃腸障害）における部分集団解析

「下痢」、「腹部膨満」及び「悪心」の発現率について部分集団解析を行った結果を表 2.7.4.2-33 に示した。

「下痢」、「腹部膨満」及び「悪心」の有害事象及び副作用発現率について性別、年齢、BMI、糖尿病性合併症、糖尿病性以外の合併症、運動療法、薬物による糖尿病治療歴及び併用薬による各部分集団間に大きな差異は認められなかった。

表 2.7.4.2-33 有害事象及び副作用発現率～KAD-1229・α-GI 併用群～胃腸障害～部分集団解析

事象名		下痢				腹部膨満				悪心			
		有害事象		副作用		有害事象		副作用		有害事象		副作用	
		発現例数/ 対象例数	発現 率 (%)										
試験全体		12/235	5.1	2/235	0.9	10/235	4.3	7/235	3.0	9/235	3.8	1/235	0.4
性別	男性	6/152	3.9	1/152	0.7	8/152	5.3	7/152	4.6	4/152	2.6	1/152	0.7
	女性	6/83	7.2	1/83	1.2	2/83	2.4	0/83	0.0	5/83	6.0	0/83	0.0
年齢 (歳)	<65	9/147	6.1	2/147	1.4	5/147	3.4	3/147	2.0	4/147	2.7	1/147	0.7
	65≦	3/88	3.4	0/88	0.0	5/88	5.7	4/88	4.5	5/88	5.7	0/88	0.0
BMI (kg/m ²)	<25	8/159	5.0	0/159	0.0	6/159	3.8	4/159	2.5	4/159	2.5	1/159	0.6
	25≦	4/76	5.3	2/76	2.6	4/76	5.3	3/76	3.9	5/76	6.6	0/76	0.0
糖尿病性 合併症	無	11/178	6.2	2/178	1.1	8/178	4.5	7/178	3.9	7/178	3.9	1/178	0.6
	有	1/57	1.8	0/57	0.0	2/57	3.5	0/57	0.0	2/57	3.5	0/57	0.0
	網膜症	0/21	0.0	0/21	0.0	2/21	9.5	0/21	0.0	2/21	9.5	0/21	0.0
	腎症	0/19	0.0	0/19	0.0	0/19	0.0	0/19	0.0	0/19	0.0	0/19	0.0
	神経障害	1/32	3.1	0/32	0.0	1/32	3.1	0/32	0.0	1/32	3.1	0/32	0.0
糖尿病性 以外の 合併症	有	12/226	5.3	2/226	0.9	10/226	4.4	7/226	3.1	9/226	4.0	1/226	0.4
	高脂血症	8/138	5.8	1/138	0.7	6/138	4.3	3/138	2.2	7/138	5.1	1/138	0.7
	高血圧	4/110	3.6	0/110	0.0	1/110	0.9	1/110	0.9	4/110	3.6	1/110	0.9
	脳血管障害	0/20	0.0	0/20	0.0	1/20	5.0	1/20	5.0	0/20	0.0	0/20	0.0
	心疾患	1/36	2.8	0/36	0.0	0/36	0.0	0/36	0.0	1/36	2.8	0/36	0.0
	腎疾患	1/18	5.6	1/18	5.6	0/18	0.0	0/18	0.0	0/18	0.0	0/18	0.0
	肝疾患	5/87	5.7	2/87	2.3	4/87	4.6	2/87	2.3	6/87	6.9	1/87	1.1
	その他	11/198	5.6	2/198	1.0	10/198	5.1	7/198	3.5	8/198	4.0	1/198	0.5
運動療法	無	6/83	7.2	1/83	1.2	4/83	4.8	3/83	3.6	4/83	4.8	1/83	1.2
	有	6/152	3.9	1/152	0.7	6/152	3.9	4/152	2.6	5/152	3.3	0/152	0.0
薬物 による 糖尿病 治療歴	無	6/73	8.2	2/73	2.7	4/73	5.5	4/73	5.5	4/73	5.5	1/73	1.4
	有	6/162	3.7	0/162	0.0	6/162	3.7	3/162	1.9	5/162	3.1	0/162	0.0
	インスリン製剤	0/20	0.0	0/20	0.0	1/20	5.0	0/20	0.0	0/20	0.0	0/20	0.0
	インスリン 抵抗性改善剤	2/8	25.0	0/8	0.0	2/8	25.0	1/8	12.5	3/8	37.5	0/8	0.0
	SU剤	2/41	4.9	0/41	0.0	2/41	4.9	1/41	2.4	0/41	0.0	0/41	0.0
	スルホンアミド剤	0/0	0.0	0/0	0.0	0/0	0.0	0/0	0.0	0/0	0.0	0/0	0.0
	ビグアナイド剤	2/7	28.6	0/7	0.0	0/7	0.0	0/7	0.0	0/7	0.0	0/7	0.0
	α-グルコシダーゼ 阻害剤	5/142	3.5	0/142	0.0	5/142	3.5	3/142	2.1	4/142	2.8	0/142	0.0
	速効型インスリン 分泌促進剤	0/15	0.0	0/15	0.0	2/15	13.3	0/15	0.0	1/15	6.7	0/15	0.0
	その他	0/16	0.0	0/16	0.0	1/16	6.3	1/16	6.3	0/16	0.0	0/16	0.0
併用薬	有	11/219	5.0	2/219	0.9	10/219	4.6	7/219	3.2	9/219	4.1	1/219	0.5
	ベシル酸 アムロジピン	1/27	3.7	0/27	0.0	1/27	3.7	1/27	3.7	1/27	3.7	1/27	3.7
	ロキソプロフェン ナトリウム	4/44	9.1	2/44	4.5	5/44	11.4	4/44	9.1	2/44	4.5	0/44	0.0
	プラバスタチン ナトリウム	0/20	0.0	0/20	0.0	1/20	5.0	0/20	0.0	0/20	0.0	0/20	0.0
	シンバスタチン	2/11	18.2	1/11	9.1	0/11	0.0	0/11	0.0	0/11	0.0	0/11	0.0
	カンデサルタン シレキセチル	0/15	0.0	0/15	0.0	0/15	0.0	0/15	0.0	0/15	0.0	0/15	0.0
	アトルバスタチン カルシウム	0/17	0.0	0/17	0.0	0/17	0.0	0/17	0.0	0/17	0.0	0/17	0.0

3) 有害事象（消化器症状）及び副作用（消化器症状）の発現時期

有害事象（消化器症状）の累積発現率を図 2.7.4.7-11 及び図 2.7.4.7-12 に、副作用（消化器症状）の累積発現率を図 2.7.4.7-13 及び図 2.7.4.7-14 に示した。併用療法及び単剤療法で「消化器症状」の発現時期に大きな違いは認められなかった。

2.7.4.2.1.5.3 感染症及び寄生虫症

1) α -GI 併用 3 試験全体における感染症および寄生虫症

α -GI 併用 3 試験の「KAD-1229・ α -GI 併用群」, 「 α -GI 単独群」, 「KAD 単独群」における感染症および寄生虫症の有害事象（臨床症状）の発現状況を表 2.7.4.2-34に示した。

KAD-1229・ α -GI 併用群における感染症および寄生虫症の有害事象（臨床症状）の発現率は50.2%であった。

有害事象（臨床症状）において発現頻度の高かった事象（KAD-1229・ α -GI 併用群で発現率3%以上）は「鼻咽頭炎」41.7%と「足部白癬」3.4%であった。

なお、感染症および寄生虫症の副作用（臨床症状）は認められなかった。

表 2.7.4.2-34 有害事象（臨床症状）～感染症および寄生虫症

投与群	KAD-1229・ α -GI 併用群												α -GI 単独群			KAD 単独群		
	KAD-1229 1 回用量			5 mg			10 mg			20 mg			合計			10 mg		
症例数	n=91			n=130			n=14			n=235			n=89			n=103		
	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)
感染症および寄生虫症	83	43	47.3	123	70	53.8	9	5	35.7	215	118	50.2	51	31	34.8	93	44	42.7
鼻咽頭炎	60	35	38.5	88	59	45.4	7	4	28.6	155	98	41.7	37	23	25.8	82	40	38.8
足部白癬	3	3	3.3	6	5	3.8	0	0	0.0	9	8	3.4	2	2	2.2	1	1	1.0
齲歯	3	3	3.3	2	2	1.5	0	0	0.0	5	5	2.1	3	3	3.4	2	2	1.9
インフルエンザ	3	3	3.3	2	2	1.5	0	0	0.0	5	5	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	0	0	0.0	4	4	3.1	0	0	0.0	4	4	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0
中耳炎	1	1	1.1	3	3	2.3	0	0	0.0	4	4	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	4	2	2.2	1	1	0.8	0	0	0.0	5	3	1.3	1	1	1.1	1	1	1.0
気管支炎	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	1	1	1.1	2	2	1.9
膀胱炎	0	0	0.0	1	1	0.8	1	1	7.1	2	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0
急性気管支炎	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
帯状疱疹	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.9	1	1	1.1	0	0	0.0
爪白癬	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
外耳炎	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	2	2	0.9	1	1	1.1	0	0	0.0
白癬	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	2	2	0.9	1	1	1.1	0	0	0.0

KAD-1229・ α -GI 併用群合計において有害事象（臨床症状）発現率0.5%以上の事象

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

被験者ごとの有害事象一覧, 被験者ごとの重篤な有害事象一覧及び被験者ごとの臨床検査値異常変動一覧を, それぞれ 5.3.7.2, 5.3.7.3 及び 5.3.7.4 に記載しており, 参照先の添付資料番号を一覧中にあわせて記載した。また, 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の詳細は, 各添付資料（治験総括報告書）の「12.3 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象」の項に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験の統合集計結果、並びに第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1) における臨床検査値の評価について検討した。

なお、有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）一覧は 2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象の項に記載した。

2.7.4.3.1 α -GI 併用時における臨床検査値の評価

2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験における臨床検査値の要約統計量を表 2.7.4.7-24 に示した。

α -GI 併用 3 試験における有害事象（臨床検査値）のうち、KAD-1229・ α -GI 併用群で発現頻度の高かった検査項目（発現率 3%以上）について、投与前及び終了時の要約統計量を以下に示した。

α -GI 併用 3 試験の KAD-1229・ α -GI 併用群における「TG」の投与前及び終了時の要約統計量（平均値±標準偏差、以下同様）は 134.2±112.2 及び 126.5±92.9 mg/dL、「 γ -GTP」は 47.2±46.0 及び 45.6±54.8 IU/L、「ALT」は 27.1±12.8 及び 27.1±32.7 IU/L、「UA」は 5.17±1.16 及び 5.34±1.23 mg/dL、「LDL-C」は 127.0±28.6 及び 125.1±29.2 mg/dL、「AST」は 24.5±11.0 及び 24.9±22.5 IU/L、「LDH」は 173.5±31.4 及び 174.8±38.3 IU/L、「TC」は 209.5±34.1 及び 205.1±33.4 mg/dL、「BUN」は 14.02±3.56 及び 14.30±3.55 mg/dL、「Neutro」は 52.86±10.07 及び 54.39±9.04%、「WBC」は 5850±1750 及び 5750±1610/mm³、「ALP」は 238.4±72.5 及び 226.9±64.5 IU/L、「FFA」は 0.531±0.209 及び 0.498±0.212 mEq/L、「K」は 4.26±0.36 及び 4.28±0.36 mEq/L であった。投与前と比較して終了時の値が大きく変動した検査項目は認められなかった。尿検査項目についても、投与前後で大きく変動したものはみられなかった。

なお、 α -GI 併用 3 試験における臨床検査値散布図及び尿検査クロス集計表を 5.3.7.5 に示した。

2.7.4.3.2 第 II/III 相併用試験における臨床検査値の評価

2 型糖尿病患者を対象とする第 II/III 相併用試験における臨床検査値の要約統計量を表 2.7.4.7-25 に示した。

第 II/III 相併用試験における有害事象（臨床検査値）のうち、KAD-1229・ボグリボース併用群で発現頻度の高かった検査項目（発現率 3%以上）について、投与前及び終了時の要約統計量を以下に示した。

第 II/III 相併用試験の KAD-1229・ボグリボース併用群における「AST」の投与前及び終了時の要約統計量（平均値±標準偏差、以下同様）は 24.8±11.7 及び 23.5±8.7 IU/L、「ALT」は 27.4±13.3 及び 26.0±12.5 IU/L、「 γ -GTP」は 50.0±49.1 及び 49.6±55.1 IU/L、「TG」は 135.3±105.8 及び 122.7±72.6 mg/dL、「TC」は 208.9±33.6 及び 204.5±32.4 mg/dL、「LDL-C」は 126.1±28.5 及び 124.1±28.3 mg/dL、「UA」は 5.13±1.17 及び 5.32±1.20 mg/dL であった。投与前と比較して終了時の値が大きく変動した検査項目は認められなかった。

なお、 α -GI 併用 3 試験の試験ごとの尿検査クロス集計表及び臨床検査値散布図をそれぞれ 5.3.5.3.2 表 7.1-2 及び 5.3.7.5 に示した。

2.7.4.3.3 肝機能検査項目の評価

肝機能検査項目として「T-Bil」, 「AST」, 「ALT」, 「 γ -GTP」, 「LDH」及び「ALP」の6項目についての評価を以下に示した。

2.7.4.3.3.1 肝機能検査項目における有害事象及び副作用発現状況

2型糖尿病患者を対象とする α -GI併用3試験の有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）の発現状況をそれぞれ表2.7.4.7-12及び表2.7.4.7-13に示した。

α -GI併用3試験の肝機能検査項目の有害事象（臨床検査値）発現率を表2.7.4.3-1に示した。KAD-1229・ α -GI併用群における有害事象（臨床検査値）発現率は「T-Bil上昇」0.4%, 「AST上昇」7.3%, 「ALT上昇」10.3%, 「 γ -GTP上昇」12.0%, 「LDH上昇」6.8%及び「ALP上昇」3.4%であり、有害事象（臨床検査値）としての肝機能検査項目の下降は認められなかった。 α -GI単独群及びKAD-1229単独群に比較して、KAD-1229・ α -GI併用群で特に発現率が高い項目はなかった。

また、副作用（臨床検査値）発現率を表2.7.4.3-2に示した。同様にKAD-1229・ α -GI併用群における副作用（臨床検査値）発現率は「T-Bil上昇」0.4%, 「AST上昇」2.1%, 「ALT上昇」2.6%, 「 γ -GTP上昇」3.0%, 「LDH上昇」2.6%及び「ALP上昇」1.3%であり、副作用（臨床検査値）としての肝機能検査項目の下降は認められなかった。 α -GI単独群及びKAD-1229単独群に比較して、KAD-1229・ α -GI併用群で特に発現率が高い項目はなかった。

表 2.7.4.3-1 有害事象（臨床検査値）～肝機能検査項目～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群								α -GI単独群		KAD-1229 単独群 10 mg	
		KAD-1229 1回用量		5 mg		10 mg		20 mg					
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
T-Bil	上昇	0/91	0.0	1/129	0.8	0/14	0.0	1/234	0.4	0/89	0.0	2/101	2.0
	下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
AST	上昇	6/91	6.6	11/129	8.5	0/14	0.0	17/234	7.3	2/89	2.2	6/101	5.9
	下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
ALT	上昇	7/91	7.7	17/129	13.2	0/14	0.0	24/234	10.3	7/89	7.9	9/101	8.9
	下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
γ -GTP	上昇	9/91	9.9	18/129	14.0	1/14	7.1	28/234	12.0	7/89	7.9	11/102	10.8
	下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/102	0.0
LDH	上昇	7/91	7.7	9/129	7.0	0/14	0.0	16/234	6.8	4/89	4.5	5/101	5.0
	下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
ALP	上昇	6/91	6.6	2/129	1.6	0/14	0.0	8/234	3.4	2/89	2.2	2/101	2.0
	下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0

表 2.7.4.3-2 副作用（臨床検査値）～肝機能検査項目～全体

投与群		KAD-1229・α-GI 併用群								α-GI 単独群		KAD-1229 単独群	
		5 mg		10 mg		20 mg		合計					
KAD-1229 1 日用量		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
T-Bil	上昇	0/91	0.0	1/129	0.8	0/14	0.0	1/234	0.4	0/89	0.0	1/101	1.0
	下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
AST	上昇	3/91	3.3	2/129	1.6	0/14	0.0	5/234	2.1	0/89	0.0	3/101	3.0
	下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
ALT	上昇	2/91	2.2	4/129	3.1	0/14	0.0	6/234	2.6	3/89	3.4	3/101	3.0
	下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
γ-GTP	上昇	3/91	3.3	4/129	3.1	0/14	0.0	7/234	3.0	2/89	2.2	3/102	2.9
	下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/102	0.0
LDH	上昇	3/91	3.3	3/129	2.3	0/14	0.0	6/234	2.6	2/89	2.2	1/101	1.0
	下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
ALP	上昇	3/91	3.3	0/129	0.0	0/14	0.0	3/234	1.3	0/89	0.0	1/101	1.0
	下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0

第 II/III 相併用試験（KAD2301/5.3.5.1.1）における肝機能検査項目の有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）の発現率をそれぞれ表 2.7.4.3-3及び表 2.7.4.3-4に示した。

KAD-1229・ボグリボース併用群における肝機能検査項目の有害事象（臨床検査値）発現率は「T-Bil 上昇」0.5%、「AST 上昇」3.6%、「ALT 上昇」4.7%、「γ-GTP 上昇」8.3%、「LDH 上昇」1.0%及び「ALP 上昇」1.6%であり、有害事象（臨床検査値）としての肝機能検査項目の下降は認められなかった。KAD-1229 単独群及び KAD-1229 単独群に比較して、KAD-1229・ボグリボース併用群で特に発現率が高い項目はなかった。

同様に、KAD-1229・ボグリボース併用群における副作用（臨床検査値）発現率は「T-Bil 上昇」0.5%、「AST 上昇」2.1%、「ALT 上昇」1.6%、「γ-GTP 上昇」3.6%及び「ALP 上昇」0.5%であり、「LDH 上昇」、並びに副作用（臨床検査値）としての肝機能検査項目の下降は認められなかった。ボグリボース単独群及び KAD-1229 単独群に比較して、KAD-1229・ボグリボース併用群で特に発現率が高い項目はなかった。

表 2.7.4.3-3 有害事象（臨床検査値）～肝機能検査項目～第 II/III 相併用試験

投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース 単独群		KAD-1229 単独群	
		5 mg		10 mg		合計					
KAD-1229 1 日用量		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
T-Bil	上昇	0/91	0.0	1/101	1.0	1/192	0.5	0/89	0.0	2/101	2.0
	下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
AST	上昇	3/91	3.3	4/101	4.0	7/192	3.6	2/89	2.2	1/101	1.0
	下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
ALT	上昇	4/91	4.4	5/101	5.0	9/192	4.7	7/89	7.9	6/101	5.9
	下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
γ-GTP	上昇	7/91	7.7	9/101	8.9	16/192	8.3	5/89	5.6	6/102	5.9
	下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/102	0.0
LDH	上昇	0/91	0.0	2/101	2.0	2/192	1.0	1/89	1.1	1/101	1.0
	下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
ALP	上昇	2/91	2.2	1/101	1.0	3/192	1.6	2/89	2.2	1/101	1.0
	下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0

表 2.7.4.3-4 副作用（臨床検査値）～肝機能検査項目～第 II/III 相併用試験

投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース 単独群		KAD-1229 単独群 10 mg	
		5 mg		10 mg		合計					
KAD-1229 1 回用量		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
T-Bil	上昇	0/91	0.0	1/101	1.0	1/192	0.5	0/89	0.0	1/101	1.0
	下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
AST	上昇	3/91	3.3	1/101	1.0	4/192	2.1	0/89	0.0	1/101	1.0
	下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
ALT	上昇	2/91	2.2	1/101	1.0	3/192	1.6	3/89	3.4	2/101	2.0
	下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
γ-GTP	上昇	3/91	3.3	4/101	4.0	7/192	3.6	2/89	2.2	3/102	2.9
	下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/102	0.0
LDH	上昇	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
ALP	上昇	1/91	1.1	0/101	0.0	1/192	0.5	1/89	1.1	0/101	0.0
	下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0

2.7.4.3.3.2 肝機能検査項目における臨床検査値の要約統計量

2 型糖尿病患者を対象とする α-GI 併用 3 試験における臨床検査値の要約統計量を表 2.7.4.7-24 に、肝機能検査項目に関する臨床検査値の要約統計量を表 2.7.4.3-5 に示した。

KAD-1229・α-GI 併用群における要約統計量（0 週時及び最終評価時の値）は「T-Bil」0.68±0.23 及び 0.70±0.23 mg/dL（平均値±標準偏差、以下同様）、「AST」24.5±11.0 及び 24.9±22.5 IU/L、「ALT」27.1±12.8 及び 27.1±32.7 IU/L、「γ-GTP」47.2±46.0 及び 45.6±54.8 IU/L、「LDH」173.5±31.4 及び 174.8±38.3 IU/L、「ALP」238.4±72.5 及び 226.9±64.5 IU/L であった。いずれの項目においても、KAD-1229・α-GI 併用群、α-GI 単独群、KAD-1229 単独群の群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.3-5 臨床検査値の要約統計量～肝機能検査項目～全体

投与群		KAD-1229・α-GI 併用群					α-GI 単独群	KAD-1229 単独群 10 mg
		KAD-1229 1 回用量	5 mg	10 mg	20 mg	合計		
T-Bil (mg/dL)	0 週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	0.66	0.70	0.60	0.68	0.69	0.64
		標準偏差	0.21	0.24	0.25	0.23	0.25	0.20
	最終 評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	0.67	0.72	0.74	0.70	0.69	0.68
		標準偏差	0.21	0.24	0.26	0.23	0.22	0.26
AST (IU/L)	0 週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	25.3	24.1	22.9	24.5	22.4	23.6
		標準偏差	14.0	8.9	5.2	11.0	8.7	7.7
	最終 評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	23.0	26.7	20.6	24.9	22.2	24.5
		標準偏差	8.9	29.2	7.1	22.5	7.3	9.7
ALT (IU/L)	0 週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	26.8	27.6	24.4	27.1	25.7	27.2
		標準偏差	12.4	13.6	7.7	12.8	12.9	12.7
	最終 評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	24.9	29.4	20.6	27.1	24.4	25.7
		標準偏差	13.1	42.5	6.1	32.7	8.8	15.3

表 2.7.4.3-5 臨床検査値の要約統計量～肝機能検査項目～全体

	投与群		KAD-1229・α-GI 併用群				α-GI 単独群	KAD-1229 単独群 10 mg
	KAD-1229 1 回用量		5 mg	10 mg	20 mg	合計		
γ-GTP (IU/L)	0 週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	45.5	49.9	33.9	47.2	47.0	44.6
		標準偏差	45.5	48.1	24.0	46.0	53.6	29.7
	最終 評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	43.4	48.6	33.1	45.6	41.5	44.8
		標準偏差	45.4	62.7	24.8	54.8	37.6	34.0
LDH (IU/L)	0 週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	175.0	174.0	159.1	173.5	169.8	173.0
		標準偏差	30.1	32.4	28.6	31.4	32.9	26.5
	最終 評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	174.9	177.1	152.7	174.8	174.0	178.0
		標準偏差	34.0	41.4	30.6	38.3	45.1	32.3
ALP (IU/L)	0 週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	245.1	233.0	244.6	238.4	233.5	251.7
		標準偏差	81.6	64.4	81.1	72.5	66.3	77.1
	最終 評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	237.6	220.9	211.9	226.9	232.3	244.0
		標準偏差	72.2	58.2	61.3	64.5	69.8	67.1

第 II/III 相併用試験の肝機能検査項目の要約統計量を表 2.7.4.3-6に示した。

KAD-1229・ボグリボース併用群のうち KAD-1229 10 mg 併用群における要約統計量（投与前及び終了時の値）は「T-Bil」 0.70 ± 0.24 及び 0.71 ± 0.24 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），「AST」 24.3 ± 9.1 及び 23.7 ± 8.4 IU/L，「ALT」 27.9 ± 14.2 及び 26.1 ± 10.9 IU/L，「γ-GTP」 54.1 ± 52.0 及び 54.0 ± 64.0 IU/L，「LDH」 174.6 ± 33.1 及び 177.4 ± 34.4 IU/L，「ALP」 231.3 ± 65.1 及び 224.2 ± 58.4 IU/L であった。いずれの項目においても，KAD-1229・ボグリボース併用群，ボグリボース単独群，KAD-1229 単独群の群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.3-6 臨床検査値の要約統計量～肝機能検査項目～第 II/III 相併用試験

	投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース 単独群	KAD-1229 単独群 10 mg
	KAD-1229 1 回用量		5 mg	10 mg	合計		
T-Bil (mg/dL)	0 週時	例数	91	101	192	89	101
		平均値	0.66	0.70	0.69	0.69	0.64
		標準偏差	0.21	0.24	0.23	0.25	0.20
	最終 評価時	例数	91	101	192	89	101
		平均値	0.68	0.71	0.70	0.69	0.70
		標準偏差	0.22	0.24	0.23	0.26	0.23
AST (IU/L)	0 週時	例数	91	101	192	89	101
		平均値	25.3	24.3	24.8	22.4	23.6
		標準偏差	14.0	9.1	11.7	8.7	7.7
	最終 評価時	例数	91	101	192	89	101
		平均値	23.3	23.7	23.5	21.7	23.7
		標準偏差	8.9	8.4	8.7	7.3	7.6
ALT (IU/L)	0 週時	例数	91	101	192	89	101
		平均値	26.8	27.9	27.4	25.7	27.2
		標準偏差	12.4	14.2	13.3	12.9	12.7
	最終 評価時	例数	91	101	192	89	101
		平均値	25.8	26.1	26.0	24.4	24.6
		標準偏差	14.2	10.9	12.5	8.9	12.7

表 2.7.4.3-6 臨床検査値の要約統計量～肝機能検査項目～第 II/III 相併用試験

	投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース 単独群	KAD-1229 単独群 10 mg
	KAD-1229 1 回用量		5 mg	10 mg	合計		
γ -GTP (IU/L)	0 週時	例数	91	101	192	89	101
		平均値	45.5	54.1	50.0	47.0	44.6
		標準偏差	45.5	52.0	49.1	53.6	29.7
	最終 評価時	例数	91	101	192	89	101
		平均値	44.7	54.0	49.6	43.2	46.8
		標準偏差	42.8	64.0	55.1	39.9	37.7
LDH (IU/L)	0 週時	例数	91	101	192	89	101
		平均値	175.0	174.6	174.8	169.8	173.0
		標準偏差	30.1	33.1	31.6	32.9	26.5
	最終 評価時	例数	91	101	192	89	101
		平均値	169.9	177.4	173.8	169.2	176.0
		標準偏差	29.1	34.4	32.2	32.4	29.6
ALP (IU/L)	0 週時	例数	91	101	192	89	101
		平均値	245.1	231.3	237.8	233.5	251.7
		標準偏差	81.6	65.1	73.5	66.3	77.1
	最終 評価時	例数	91	101	192	89	101
		平均値	236.9	224.2	230.2	231.1	238.8
		標準偏差	75.1	58.4	67.0	67.4	67.0

2.7.4.3.3 肝機能検査項目における個々の被験者の推移

2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験（KAD-1229・ α -GI 併用群）の肝機能検査項目における個々の被験者の推移を図 2.7.4.7-1～6 に示した。

2.7.4.3.3.4 肝機能検査項目において重篤度分類グレード 2 以上を示した症例

2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験において、治験薬投与期間中に肝機能検査項目が「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）のグレード 2 以上（T-Bil：3.0 mg/dL 以上、AST 及び ALT：基準値の 2.5 倍又は 100 IU/L 以上）を示した症例は 6 症例であり、該当する検査項目は「AST」（3 例 6 件）及び「ALT」（5 例 8 件）であった（表 2.7.4.3-7 参照）。

重篤度分類グレード 2 以上を示した 6 症例の内訳は KAD-1229・ α -GI 併用群が 4 例、KAD-1229 単独群が 2 例であった。

また、治験薬との因果関係が否定されたものは「AST」1 例 2 件及び「ALT」2 例 4 件であり、そのほかの 4 例 8 件はすべて治験薬との因果関係が「疑」又は「有」であった。すべての症例で治験薬投与中止に至った。

表 2.7.4.3-7 肝機能検査項目において重篤度分類グレード 2 以上を示した症例

被験者 識別コード	投与群	肝機能に関連 する合併症	検査 項目	基準値 上限 ^{a)}	検査値 (0 週) ^{a)}	検査 時期	検査値 ^{a)}	因果 関係
C-21	10mg 併用	なし	ALT	40	19	36 週	285	無
						中止時	487	
						追跡 1	170	
C-21	10mg 併用	なし	AST	40	15	36 週	208	無
						中止時	263	
						追跡 1	170	
C-20	10mg 併用	肝機能障害	AST	40	40	20 週	106	疑
						中止時	235	疑
B-20	5mg 併用	なし	ALT	40	43	4 週	104	有
C-22	5mg 併用	なし	ALT	40	25	28 週	177	疑
C-23	10mg 単独	脂肪肝 肝機能障害	ALT	40	47	24 週	103	疑
						追跡 3	118	
						24 週	120	
追跡 3	103							
C-24	10mg 単独	脂肪肝	ALT	40	38	28 週	102	無

a) 単位：IU/L

重篤度分類グレード 2 以上を示した 6 症例の被験者背景及び経過の詳細を以下に示す。

[C-21]

- 薬物による糖尿病治療歴：なし
- 糖尿病性細小血管症：なし
- その他の合併症：心疾患（心室性期外収縮），その他（緑内障，後天性脊椎すべり症，椎間板ヘルニア，皮膚そう痒症，白癬，歯周炎，齲歯）
- 重度の合併症：なし
- 経緯：投与 36 週時に ALT が 285 IU/L，AST が 208 IU/L と重篤度分類グレード 2 以上を示し，投与中止に至った。中止時の臨床検査においては ALT が 487 IU/L，AST が 263 IU/L とさらに上昇し，中止 24 日後に実施した追跡調査においても ALT は 170 IU/L を示していたが，中止 99 日後に実施した追跡調査において ALT は 32 IU/L，AST は 23 IU/L と基準値内に復した。

[C-20]

- 薬物による糖尿病治療歴： α -GI
- 糖尿病性細小血管症：なし
- その他の合併症：高脂血症，その他（白内障）
- 重度の合併症：なし
- 経緯：投与 20 週時に AST が 106 IU/L と重篤度分類グレード 2 以上を示し投与中止に至った。中止時の臨床検査においては 235 IU/L とさらに上昇を示していたが，投与中止 23 日後及び 72 日後に実施した追跡調査において AST はそれぞれ 35 IU/L 及び 31 IU/L と基準値内に復した。

[B-20]

- 薬物による糖尿病治療歴：なし

- 糖尿病性細小血管症：なし
- その他の合併症：高血圧，その他（頰椎症）
- 重度の合併症：なし
- 経緯：投与 4 週時に ALT が 104 IU/L と重篤度分類グレード 2 以上を示し投与中止に至った。中止 30 日後及び 65 日後に実施した追跡調査において ALT は基準値上限を上回っていたものの，それぞれ 46 IU/L 及び 54 IU/L と回復傾向を示した。

[C-22]

- 薬物による糖尿病治療歴： α -GI
- 糖尿病性細小血管症：なし
- その他の合併症：高脂血症，その他（右尿管結石，不眠症）
- 重度の合併症：なし
- 経緯：投与 28 週時に ALT が 177 IU/L と重篤度分類グレード 2 以上を示し，1 週間後に中止したが，中止時に実施した検査で 37 IU/L と基準値内に復した。

[C-23]

- 薬物による糖尿病治療歴：なし
- 糖尿病性細小血管症：神経障害
- その他の合併症：高脂血症，高血圧，腎疾患（腎硬化症）
- 重度の合併症：なし
- 経緯：投与 24 週時に ALT が 103 IU/L，AST が 120 IU/L と重篤度分類グレード 2 以上を示し投与中止に至った。中止後実施した追跡調査において，中止 1 週後，2 週後は ALT，AST いずれも基準値上限を超えたものの 100 IU/L を下回っていたが，中止 3 週後の追跡調査において ALT が 118 IU/L，AST が 103 IU/L と，再度 100 IU/L を超える値を示した。

[C-24]

- 薬物による糖尿病治療歴： α -GI
- 糖尿病性細小血管症：なし
- その他の合併症：高脂血症，高血圧，その他（感冒）
- 重度の合併症：なし
- 経緯：投与 28 週時に ALT が 102 IU/L と重篤度分類グレード 2 以上を示し，投与 30 週時に中止した。中止 24 週後に実施した検査では 58 IU/L と回復傾向を示した。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験の統合集計結果，並びに第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1) における体重及び血圧の評価を以下に示した。

2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験において，体重及び血圧は治験期間を通じて 4 週間ごとに測定された。なお，血圧はすべて坐位にて測定された。

2.7.4.4.1 体重

2.7.4.4.1.1 α -GI 併用試験全体における体重

2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験における体重の要約統計量を表 2.7.4.4-1 及び表 2.7.4.7-26 に示した。

KAD-1229・ α -GI 併用群における 0 週時及び最終評価時の体重の測定値 (平均値 \pm 標準偏差, 以下同様) はそれぞれ 61.90 \pm 11.71 kg 及び 62.13 \pm 11.47 kg, α -GI 単独群では 61.44 \pm 11.18 kg 及び 61.23 \pm 11.12 kg, KAD-1229 単独群では 60.69 \pm 10.33 kg 及び 61.60 \pm 10.45 kg であった。いずれの投与群においても投与 0 週時と最終評価時の値に大きな違いは認められず，投与群間にも大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.4-1 体重の要約統計量～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI 併用群				α -GI 単独群	KAD-1229 単独群
KAD-1229 1 回用量		5 mg	10 mg	20 mg	合計		10 mg
0 週時	例数	91	129	14	234	89	101
	平均値	61.01	62.39	63.21	61.90	61.44	60.69
	標準偏差	12.33	10.66	16.63	11.71	11.18	10.33
最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
	平均値	61.13	62.63	64.05	62.13	61.23	61.60
	標準偏差	11.92	10.64	15.75	11.47	11.12	10.45

単位：kg

2.7.4.4.1.2 第 II/III 相併用試験における体重

2 型糖尿病患者を対象とする第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1) における 0 週時及び最終評価時の体重の要約統計量を表 2.7.4.4-2 に示した。

KAD-1229・ボグリボース併用群における 0 週時及び最終評価時の体重の測定値 (平均値 \pm 標準偏差, 以下同様) はそれぞれ 62.33 \pm 11.65 kg 及び 62.58 \pm 11.57 kg, ボグリボース単独群では 61.44 \pm 11.18 kg 及び 61.43 \pm 11.07 kg, KAD-1229 単独群では 60.69 \pm 10.33 kg 及び 61.47 \pm 10.48 kg であった。いずれの投与群においても投与 0 週時と最終評価時の値に大きな違いは認められず，投与群間にも大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.4-2 体重の要約統計量～第 II/III 相併用試験

投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース 単独群	KAD-1229 単独群
		KAD-1229 1 回用量	5 mg	10 mg		合計
0 週時	例数	91	101	192	89	101
	平均値	61.01	63.53	62.33	61.44	60.69
	標準偏差	12.33	10.93	11.65	11.18	10.33
最終評価時	例数	91	101	192	89	101
	平均値	61.26	63.78	62.58	61.43	61.47
	標準偏差	12.12	10.97	11.57	11.07	10.48

単位：kg

2.7.4.4.2 血圧

2.7.4.4.2.1 α -GI 併用試験全体における血圧

2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験における血圧の要約統計量を表 2.7.4.4-3 及び表 2.7.4.7-26 に示した。

KAD-1229・ α -GI 併用群における 0 週時及び最終評価時の収縮期血圧の測定値（平均値 \pm 標準偏差，以下同様）はそれぞれ 131.2 \pm 14.5 mmHg 及び 130.7 \pm 14.3 mmHg， α -GI 単独群では 129.7 \pm 15.3 mmHg 及び 130.1 \pm 15.8 mmHg，KAD-1229 単独群では 127.6 \pm 15.5 mmHg 及び 129.9 \pm 15.7 mmHg であった。また，0 週時及び最終評価時の拡張期血圧は，KAD-1229・ α -GI 併用群でそれぞれ 77.3 \pm 9.5 mmHg 及び 76.5 \pm 9.9 mmHg， α -GI 単独群では 76.7 \pm 10.5 mmHg 及び 77.4 \pm 10.3 mmHg，KAD-1229 単独群では 76.4 \pm 9.6 mmHg 及び 77.2 \pm 10.4 mmHg であった。いずれの投与群においても，収縮期血圧，拡張期血圧ともに投与 0 週時と最終評価時の値に大きな違いは認められず，投与群間にも大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.4-3 血圧の要約統計量～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI 併用群								α -GI 単独群		KAD-1229 単独群	
		KAD-1229 1 回用量		5 mg		10 mg		20 mg				合計	
		収縮期	拡張期	収縮期	拡張期	収縮期	拡張期	収縮期	拡張期	収縮期	拡張期	収縮期	拡張期
0 週時	例数	91	91	129	129	14	14	234	234	89	89	101	101
	平均値	128.5	76.2	132.4	77.9	136.8	79.0	131.2	77.3	129.7	76.7	127.6	76.4
	標準偏差	14.2	9.2	14.2	9.0	16.5	14.2	14.5	9.5	15.3	10.5	15.5	9.6
最終 評価時	例数	91	91	129	129	14	14	234	234	89	89	101	101
	平均値	128.8	74.6	132.4	77.6	127.2	78.4	130.7	76.5	130.1	77.4	129.9	77.2
	標準偏差	14.7	9.6	13.8	9.3	15.7	14.9	14.3	9.9	15.8	10.3	15.7	10.4

単位：mmHg

2.7.4.4.2.2 第 II/III 相併用試験における血圧

2 型糖尿病患者を対象とする第 II/III 相併用試験（KAD2301/5.3.5.1.1）における 0 週時及び最終評価時の血圧の要約統計量を表 2.7.4.4-4 に示した。

KAD-1229・ボグリボース併用群における 0 週時及び最終評価時の収縮期血圧の測定値（平均値 \pm 標準偏差）はそれぞれ 130.6 \pm 14.2 mmHg 及び 129.9 \pm 14.1 mmHg，ボグリボース単独群では 129.7 \pm 15.3 mmHg 及び 129.4 \pm 15.3 mmHg，KAD-1229 単独群では 127.6 \pm 15.5 mmHg 及び 129.0 \pm 14.8 mmHg であった。また，0 週時及び最終評価時の拡張期血圧は，KAD-1229・ボグリボース併用群でそれぞれ 77.0 \pm 9.1 mmHg 及び 76.1 \pm 9.3 mmHg，ボグリボース単独群では

76.7±10.5 mmHg 及び 76.7±10.1 mmHg, KAD-1229 単独群では 76.4±9.6 mmHg 及び 76.6±10.4 mmHg であった。いずれの投与群においても、収縮期血圧、拡張期血圧ともに投与 0 週時と最終評価時の値に大きな違いは認められず、投与群間にも大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.4-4 血圧の要約統計量～第 II/III 相併用試験

投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース 単独群		KAD-1229 単独群	
KAD-1229 1 回用量		5 mg		10 mg		合計				10 mg	
		収縮期	拡張期	収縮期	拡張期	収縮期	拡張期	収縮期	拡張期	収縮期	拡張期
0 週時	例数	91	91	101	101	192	192	89	89	101	101
	平均値	128.5	76.2	132.5	77.7	130.6	77.0	129.7	76.7	127.6	76.4
	標準偏差	14.2	9.2	14.0	9.0	14.2	9.1	15.3	10.5	15.5	9.6
最終 評価時	例数	91	91	101	101	192	192	89	89	101	101
	平均値	128.6	75.9	131.0	76.3	129.9	76.1	129.4	76.7	129.0	76.6
	標準偏差	14.8	9.7	13.3	9.0	14.1	9.3	15.3	10.1	14.8	10.4

単位：mmHg

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因として、性別、年齢、BMI、糖尿病性合併症、糖尿病性合併症以外の合併症について KAD-1229 の安全性に及ぼす影響を検討した。2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験における有害事象（臨床症状）、有害事象（臨床検査値）、副作用（臨床症状）及び副作用（臨床検査値）の発現率、並びに Primary SOC 別の有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）の発現率に関する部分集団解析結果を表 2.7.4.7-28 に示した。なお、Primary SOC 別の部分集団解析では、 α -GI の主な副作用である「胃腸障害」と、Primary SOC として分類されていないものの、安全性評価上重要と考えられる「低血糖症状」の 2 項目に絞って検討した。このうち、「胃腸障害」については、 α -GI 併用 3 試験の KAD-1229・ α -GI 併用群で発現頻度の高かった事象（KAD-1229・ α -GI 併用群で発現率 3%以上）である「腹部膨満」、「悪心」及び「下痢」の 3 項目について部分集団解析を行った。

また、2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験における比較的良好とみられる有害事象及び副作用の部分集団解析結果を表 2.7.4.7-29 に示した。

なお、個々の試験における有害事象及び副作用の発現状況を 2.7.6 に示した。

2.7.4.5.1.1 性別に対する部分集団解析

2 型糖尿病患者を対象とする α -GI 併用 3 試験の KAD-1229・ α -GI 併用群における有害事象及び副作用（臨床症状）並びに有害事象及び副作用（臨床検査値）の性別に対する部分集団解析結果を表 2.7.4.5-1 に示した。

α -GI 併用 3 試験の KAD-1229・ α -GI 併用群において性別に対する部分集団解析を行った結果、「男性」及び「女性」の有害事象（臨床症状）発現率はそれぞれ 79.6%及び 84.3%であり、このうち、低血糖症状はそれぞれ 9.2%及び 7.2%であった。また、「男性」及び「女性」の副作用（臨床症状）発現率はそれぞれ 28.9%及び 13.3%であり、このうち、低血糖症状はそれぞれ 7.9%及び 6.0%であった。さらに、「男性」及び「女性」の有害事象（臨床検査値）発現率はそれぞれ 62.9%及び 48.2%であり、副作用（臨床検査値）発現率はそれぞれ 18.5%及び 10.8%であった。有害事象及び副作用の発現率において、性別による大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-1 性別に対する部分集団解析

	性別			
	男性		女性	
	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
有害事象（臨床症状）	121/152	79.6	70/83	84.3
有害事象（低血糖症状）	14/152	9.2	6/83	7.2
有害事象（臨床検査値）	95/151	62.9	40/83	48.2
副作用（臨床症状）	44/152	28.9	11/83	13.3
副作用（低血糖症状）	12/152	7.9	5/83	6.0
副作用（臨床検査値）	28/151	18.5	9/83	10.8

2.7.4.5.1.2 年齢に対する部分集団解析

2型糖尿病患者を対象とする α -GI併用3試験のKAD-1229・ α -GI併用群における有害事象及び副作用（臨床症状）並びに有害事象及び副作用（臨床検査値）の年齢に対する部分集団解析結果を表2.7.4.5-2に示した。

α -GI併用3試験のKAD-1229・ α -GI併用群において年齢に対する部分集団解析を行った結果、「65歳未満」及び「65歳以上」の有害事象（臨床症状）発現率はそれぞれ78.2%及び86.4%であり、このうち、低血糖症状はそれぞれ9.5%及び6.8%であった。また、「65歳未満」及び「65歳以上」の副作用（臨床症状）発現率はそれぞれ21.8%及び26.1%であり、このうち、低血糖症状はそれぞれ8.2%及び5.7%であった。さらに、「65歳未満」及び「65歳以上」の有害事象（臨床検査値）発現率はそれぞれ59.9%及び54.0%であり、副作用（臨床検査値）発現率はそれぞれ15.6%及び16.1%であった。有害事象及び副作用の発現率において、加齢に伴い上昇することはなかった。

表 2.7.4.5-2 年齢に対する部分集団解析

	年齢			
	65歳未満		65歳以上	
	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
有害事象（臨床症状）	115/147	78.2	76/88	86.4
有害事象（低血糖症状）	14/147	9.5	6/88	6.8
有害事象（臨床検査値）	88/147	59.9	47/87	54.0
副作用（臨床症状）	32/147	21.8	23/88	26.1
副作用（低血糖症状）	12/147	8.2	5/88	5.7
副作用（臨床検査値）	23/147	15.6	14/87	16.1

2.7.4.5.1.3 BMIに対する部分集団解析

2型糖尿病患者を対象とする α -GI併用3試験のKAD-1229・ α -GI併用群における有害事象及び副作用（臨床症状）並びに有害事象及び副作用（臨床検査値）のBMIに対する部分集団解析結果を表2.7.4.5-3に示した。

α -GI併用3試験のKAD-1229・ α -GI併用群においてBMIに対する部分集団解析を行った結果、「25 kg/m²未満」及び「25 kg/m²以上」の有害事象（臨床症状）発現率はそれぞれ79.9%及び84.2%であり、このうち、低血糖症状はそれぞれ8.8%及び7.9%であった。また、「25 kg/m²未満」及び「25 kg/m²以上」の副作用（臨床症状）発現率はそれぞれ22.6%及び25.0%であり、このうち、低血糖症状はそれぞれ7.5%及び6.6%であった。さらに、「25 kg/m²未満」及び「25 kg/m²以上」の有害事象（臨床検査値）発現率は56.6%及び60.0%であり、副作用（臨床検査値）発現率はそれぞれ15.7%及び16.0%であった。有害事象及び副作用の発現率において、BMIによる大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-3 BMI に対する部分集団解析

	BMI			
	25 kg/m ² 未満		25 kg/m ² 以上	
	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
有害事象（臨床症状）	127/159	79.9	64/76	84.2
有害事象（低血糖症状）	14/159	8.8	6/76	7.9
有害事象（臨床検査値）	90/159	56.6	45/75	60.0
副作用（臨床症状）	36/159	22.6	19/76	25.0
副作用（低血糖症状）	12/159	7.5	5/76	6.6
副作用（臨床検査値）	25/159	15.7	12/75	16.0

2.7.4.5.1.4 糖尿病性合併症に対する部分集団解析

2型糖尿病患者を対象とする α -GI併用3試験のKAD-1229・ α -GI併用群における有害事象及び副作用（臨床症状）並びに有害事象及び副作用（臨床検査値）の糖尿病性合併症に対する部分集団解析結果を表2.7.4.5-4に示した。

α -GI併用3試験のKAD-1229・ α -GI併用群において糖尿病性合併症に対する部分集団解析を行った結果、糖尿病性合併症「有」及び「無」の有害事象（臨床症状）発現率はそれぞれ73.7%及び83.7%であり、このうち、低血糖症状はそれぞれ10.5%、7.9%であった。糖尿病性合併症別の有害事象（臨床症状）発現率は、「網膜症」57.1%、「腎症」73.7%、「神経障害」78.1%であった。また、糖尿病性合併症「有」及び「無」の副作用（臨床症状）発現率はそれぞれ12.3%及び27.0%であり、このうち、低血糖症状はそれぞれ7.0%、7.3%であった。糖尿病性合併症別の副作用（臨床症状）発現率は、「網膜症」9.5%、「腎症」5.3%、「神経障害」12.5%であった。さらに、糖尿病性合併症「有」及び「無」の有害事象（臨床検査値）発現率はそれぞれ57.1%及び57.9%であり、糖尿病性合併症別の有害事象（臨床検査値）発現率は、「網膜症」66.7%、「腎症」66.7%、「神経障害」56.3%であった。副作用（臨床検査値）発現率は、合併症「有」10.7%、「無」17.4%であり、糖尿病性合併症別の副作用（臨床検査値）発現率は、「網膜症」4.8%、「腎症」16.7%、「神経障害」9.4%であった。有害事象及び副作用の発現率において、糖尿病性合併症による大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-4 糖尿病性合併症（有無及び個々の合併症）に対する部分集団解析

	糖尿病性合併症									
	無		有							
			全体		網膜症		腎症		神経障害	
発現例数/ 対象例数	発現率 (%)									
有害事象（臨床症状）	149/178	83.7	42/57	73.7	12/21	57.1	14/19	73.7	25/32	78.1
有害事象（低血糖症状）	14/178	7.9	6/57	10.5	3/21	14.3	0/19	0.0	4/32	12.5
有害事象（臨床検査値）	103/178	57.9	32/56	57.1	14/21	66.7	12/18	66.7	18/32	56.3
副作用（臨床症状）	48/178	27.0	7/57	12.3	2/21	9.5	1/19	5.3	4/32	12.5
副作用（低血糖症状）	13/178	7.3	4/57	7.0	2/21	9.5	0/19	0.0	2/32	6.3
副作用（臨床検査値）	31/178	17.4	6/56	10.7	1/21	4.8	3/18	16.7	3/32	9.4

2.7.4.5.1.5 糖尿病性合併症以外の合併症に対する部分集団解析

2型糖尿病患者を対象とする α -GI併用3試験のKAD-1229・ α -GI併用群における有害事象及び副作用（臨床症状）並びに有害事象及び副作用（臨床検査値）の糖尿病性合併症以外の合併症に対する部分集団解析結果を表2.7.4.5-5に示した。

α -GI併用3試験のKAD-1229・ α -GI併用群において糖尿病性合併症以外の合併症に対する部分集団解析を行った結果、合併症「有」の有害事象（臨床症状）発現率は81.9%であり、このうち低血糖症状は8.8%であった。合併症別の有害事象（臨床症状）発現率は、「高脂血症」84.1%、「高血圧」84.5%、「肝疾患」81.6%、「腎疾患」88.9%であった。また、合併症「有」の副作用（臨床症状）発現率は23.9%であり、このうち低血糖症状は7.5%であった。合併症別の副作用（臨床症状）発現率は、「高脂血症」20.3%、「高血圧」21.8%、「肝疾患」29.9%、「腎疾患」27.8%であった。さらに、合併症「有」の有害事象（臨床検査値）発現率は57.3%であり、合併症別の有害事象（臨床検査値）発現率は、「高脂血症」56.2%、「高血圧」59.6%、「肝疾患」57.5%、「腎疾患」50.0%であった。副作用（臨床検査値）発現率は、合併症「有」15.6%であり、合併症別の副作用（臨床検査値）発現率は、「高脂血症」15.3%、「高血圧」16.5%、「肝疾患」19.5%、「腎疾患」11.1%であった。有害事象及び副作用の発現率について合併症の種類による大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-5 糖尿病性合併症以外の合併症に対する部分集団解析

	糖尿病性合併症以外の合併症「有」									
	全体		高脂血症		高血圧症		肝疾患		腎疾患	
	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
有害事象（臨床症状）	185/226	81.9	116/138	84.1	93/110	84.5	71/87	81.6	16/18	88.9
有害事象（低血糖症状）	20/226	8.8	14/138	10.1	10/110	9.1	10/87	11.5	2/18	11.1
有害事象（臨床検査値）	129/225	57.3	77/137	56.2	65/109	59.6	50/87	57.5	9/18	50.0
副作用（臨床症状）	54/226	23.9	28/138	20.3	24/110	21.8	26/87	29.9	5/18	27.8
副作用（低血糖症状）	17/226	7.5	11/138	8.0	9/110	8.2	9/87	10.3	2/18	11.1
副作用（臨床検査値）	35/225	15.6	21/137	15.3	18/109	16.5	17/87	19.5	2/18	11.1

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因として、運動療法及び薬物による糖尿病治療歴について、KAD-1229の安全性に及ぼす影響を検討した。

2.7.4.5.2.1 運動療法に対する部分集団解析

2型糖尿病患者を対象とする α -GI併用3試験のKAD-1229・ α -GI併用群における有害事象及び副作用（臨床症状）並びに有害事象及び副作用（臨床検査値）の運動療法に対する部分集団解析結果を表2.7.4.5-6に示した。

α -GI併用3試験のKAD-1229・ α -GI併用群において運動療法に対する部分集団解析を行った結果、運動療法「有」及び「無」の有害事象（臨床症状）発現率はそれぞれ79.6%及び84.3%であり、このうち低血糖症状はそれぞれ9.9%及び6.0%であった。また、運動療法「有」及び「無」の副作用（臨床症状）発現率はそれぞれ21.7%及び26.5%であり、このうち低血糖症状はそれぞれ8.6%及び4.8%であった。さらに、運動療法「有」及び「無」の有害事象（臨床検査値）発現率はそれぞれ52.0%及び68.3%であった。副作用（臨床検査値）発現率は、運動療法

「有」13.2%、「無」20.7%であった。有害事象及び副作用の発現率において、運動療法の有無による大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-6 運動療法に対する部分集団解析

	運動療法			
	有		無	
	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
有害事象（臨床症状）	121/152	79.6	70/83	84.3
有害事象（低血糖症状）	15/152	9.9	5/83	6.0
有害事象（臨床検査値）	79/152	52.0	56/82	68.3
副作用（臨床症状）	33/152	21.7	22/83	26.5
副作用（低血糖症状）	13/152	8.6	4/83	4.8
副作用（臨床検査値）	20/152	13.2	17/82	20.7

2.7.4.5.2.2 薬物による糖尿病治療歴に対する部分集団解析

2型糖尿病患者を対象とする α -GI併用3試験のKAD-1229・ α -GI併用群における有害事象及び副作用（臨床症状）並びに有害事象及び副作用（臨床検査値）の薬物による糖尿病治療歴に対する部分集団解析結果を表2.7.4.5-7に示した。

α -GI併用3試験のKAD-1229・ α -GI併用群において薬物による糖尿病治療歴に対する部分集団解析を行った結果、治療歴「有」及び「無」の有害事象（臨床症状）発現率はそれぞれ78.4%及び87.7%であり、このうち、低血糖症状はそれぞれ8.0%及び9.6%であった。また、治療歴「有」及び「無」の副作用（臨床症状）発現率はそれぞれ19.8%及び31.5%であり、このうち、低血糖症状はそれぞれ7.4%及び6.8%であった。さらに、治療歴「有」及び「無」の有害事象（臨床検査値）発現率はそれぞれ54.7%及び64.4%であった。副作用（臨床検査値）発現率はそれぞれ13.0%及び21.9%であった。有害事象及び副作用の発現率において、薬物での糖尿病治療歴による大きな違いは認められなかった。

血糖降下剤の種類別の有害事象（臨床症状）発現率、副作用（臨床症状）発現率及び有害事象（臨床検査値）発現率は、対象例数にばらつきがあり、発現例数が少ないため、一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5-7 薬物による糖尿病治療歴に対する部分集団解析

	薬物による 糖尿病治療歴 「無」		薬物による糖尿病治療歴「有」							
			全体		インスリン製剤		インスリン 抵抗性改善剤		SU 剤	
	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
有害事象（臨床症状）	64/73	87.7	127/162	78.4	16/20	80.0	7/8	87.5	32/41	78.0
有害事象（低血糖症状）	7/73	9.6	13/162	8.0	2/20	10.0	1/8	12.5	4/41	9.8
有害事象（臨床検査値）	47/73	64.4	88/161	54.7	14/20	70.0	3/8	37.5	24/41	58.5
副作用（臨床症状）	23/73	31.5	32/162	19.8	3/20	15.0	2/8	25.0	8/41	19.5
副作用（低血糖症状）	5/73	6.8	12/162	7.4	2/20	10.0	0/8	0.0	4/41	9.8
副作用（臨床検査値）	16/73	21.9	21/161	13.0	4/20	20.0	0/8	0.0	3/41	7.3
	薬物による糖尿病治療歴「有」									
	スルホンアミド剤		ビグアナイド剤		α-GI		速効型インスリン 分泌促進剤		その他	
	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
有害事象（臨床症状）	0/0	0.0	5/7	71.4	110/142	77.5	10/15	66.7	12/16	75.0
有害事象（低血糖症状）	0/0	0.0	0/7	0.0	11/142	7.7	2/15	13.3	2/16	12.5
有害事象（臨床検査値）	0/0	0.0	4/7	57.1	75/141	53.2	8/15	53.3	7/16	43.8
副作用（臨床症状）	0/0	0.0	2/7	28.6	30/142	21.1	2/15	13.3	4/16	25.0
副作用（低血糖症状）	0/0	0.0	0/7	0.0	11/142	7.7	1/15	6.7	2/16	12.5
副作用（臨床検査値）	0/0	0.0	0/7	0.0	17/141	12.1	1/15	6.7	1/16	6.3

2.7.4.5.3 薬物相互作用

2 型糖尿病患者を対象とする α-GI 併用 3 試験の KAD-1229・α-GI 併用群における有害事象及び副作用（臨床症状）並びに有害事象及び副作用（臨床検査値）の併用薬に対する部分集団解析結果を表 2.7.4.5-8 に示した。

α-GI 併用 3 試験の KAD-1229・α-GI 併用群において併用薬に対する部分集団解析を行った結果、併用薬「有」の有害事象（臨床症状）発現率は 84.9% であり、このうち、低血糖症状は 8.7% であった。また、併用薬「有」の副作用（臨床症状）発現率は 24.2% であり、このうち、低血糖症状は 7.3% であった。併用薬「有」の有害事象（臨床検査値）発現率は 57.8%、併用薬「有」の副作用（臨床検査値）発現率は 16.5% であった。

また併用薬「有」について、併用薬の種類による有害事象及び副作用の発現率を比較した。α-GI 併用 3 試験で高頻度に併用されていた薬剤のうち、総合感冒剤、外用剤、注射剤及びビタミン剤を除き、KAD-1229 との長期併用の可能性が考えられる「ベシル酸アムロジピン」、「ロキソプロフェンナトリウム」、「プラバスタチンナトリウム」、「シンバスタチン」、「カンデサルタンシレキセチル」及び「アトルバスタチンカルシウム」の上位 6 剤を選択し、部分集団解析を行った。その結果、特定の併用薬で発現率が大きくなる傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5-8 併用薬に対する部分集団解析

	併用薬「有」							
	全体		ベシル酸 アムロジピン		ロキソプロフェン ナトリウム		プラバスタチン ナトリウム	
	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
有害事象（臨床症状）	186/219	84.9	20/27	74.1	42/44	95.5	14/20	70.0
有害事象（低血糖症状）	19/219	8.7	3/27	11.1	4/44	9.1	2/20	10.0
有害事象（臨床検査値）	126/218	57.8	16/26	61.5	26/44	59.1	9/20	45.0
副作用（臨床症状）	53/219	24.2	6/27	22.2	16/44	36.4	1/20	5.0
副作用（低血糖症状）	16/219	7.3	2/27	7.4	4/44	9.1	1/20	5.0
副作用（臨床検査値）	36/218	16.5	5/26	19.2	6/44	13.6	2/20	10.0
	併用薬「有」							
	シンバスタチン		カンデサルタン シレキセチル		アトルバスタチン カルシウム			
	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)		
有害事象（臨床症状）	11/11	100.0	13/15	86.7	13/17	76.5		
有害事象（低血糖症状）	1/11	9.1	2/15	13.3	1/17	5.9		
有害事象（臨床検査値）	4/11	36.4	6/15	40.0	8/17	47.1		
副作用（臨床症状）	3/11	27.3	3/15	20.0	3/17	17.6		
副作用（低血糖症状）	1/11	9.1	2/15	13.3	1/17	5.9		
副作用（臨床検査値）	2/11	18.2	1/15	6.7	1/17	5.9		

2.7.4.5.4 妊婦及び授乳時の使用

グルベス®配合錠の添付文書案は以下のとおりとし、妊婦及び授乳婦に対して注意喚起を行う。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[ミチグリニドカルシウム水和物は動物実験（ラット）で胎盤通過が認められている。また、動物実験（ラット）で周産期に薬理作用に基づく低血糖によると推定される母動物の死亡が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[ミチグリニドカルシウム水和物は動物実験（ラット）で母乳への移行が認められている。また、ボグリボースは動物実験（ラット）で、母動物の糖質吸収の抑制に起因する乳汁産生の抑制によると考えられる出生児の体重の増加抑制が認められている。]

なお、KAD-1229 の α -GI 併用 3 試験においては、「妊婦及び妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者並びに治験期間中に妊娠を希望する患者」を除外基準に設定したため、妊婦及び授乳時の使用に関する情報はない。

2.7.4.5.5 過量投与

記載事項なし

2.7.4.5.6 薬物乱用

記載事項なし

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

記載事項なし

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

KMV-0207 錠の投与により低血糖症状を起こす可能性が考えられることから、グルベス®配合錠の添付文書案に以下の注意喚起事項を記載する。

4. 副作用

(2) 重大な副作用

- 1) 低血糖（頻度不明）：低血糖症状（眩暈，空腹感，振戦，脱力感，冷汗，意識消失等）があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には，ショ糖ではなくブドウ糖，又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を投与すること。

2.7.4.6 市販後データ

KMV-0207 錠の配合成分であるミチグリニドとボグリボースの併用療法に関する市販後データとして、現在、実施中のミチグリニドの特定使用成績調査成績（ α -GI の併用に関する長期使用実態下）（調査期間：2007年8月～2010年9月）を以下に示した。また、これらの成績を示した第8回安全性定期報告書を5.3.6.1に添付した。

なお、IMS データベースを基に、2009年1月～12月にミチグリニドとボグリボースが併用処方された推定延べ患者数より1ヵ月あたりの患者数を算出したところ、約59,000名/月と推定された。

2.7.4.6.1 特定使用成績調査（ α -GI 併用に関する長期使用実態下）

現在、2007年8月から2010年9月の調査期間内に（登録期間：20■■年■月～20■■年■月）、ミチグリニドと α -GI 併用時の長期安全性及び有効性を調査する目的で、目標例数を300例以上とした特定使用成績調査（観察期間18ヵ月）を実施中である。調査開始より20■■年■月■■日までに997例が登録され、調査票が回収された864例のうち、838例を安全性解析対象例とした。調査開始から現在までに収集された副作用発現状況を表2.7.4-1に示した。

安全性解析対象症例における副作用発現率は4.53%（38/838例、38件）であり、その内訳は、「低血糖症」22件、「下痢」及び「肝機能異常」各2件、「胃癌」、「脂質異常症」、「心不全」、「動悸」、「口の感覚鈍麻」、「胆管結石」、「肝障害」、「そう痒症」、「紅斑性皮疹」、「末梢性浮腫」、「血中クレアチニン増加」及び「血中アルカリホスファターゼ増加」各1件であった。なお、重篤な副作用は「胃癌」及び「胆管結石」が各1件認められたが、いずれも回復又は軽快している。

表 2.7.4-1 グルファスト[®]錠 5 mg/10 mg 特定使用成績調査における副作用発現状況

時期	α-GI 併用合計
	調査開始 ～ 20███
調査施設数	239
調査症例数	838
副作用等の発現症例数	38
副作用等の発現件数	38
副作用等の発現症例率	4.53%
副作用等の種類	
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）	1 (0.12)
胃癌 ^{a)}	1 (0.12)
代謝および栄養障害	23 (2.74)
低血糖症	22 (2.63)
脂質異常症	1 (0.12)
心臓障害	2 (0.24)
心不全 ^{a)}	1 (0.12)
動悸	1 (0.12)
胃腸障害	3 (0.36)
下痢	2 (0.24)
口の感覚鈍麻 ^{a)}	1 (0/12)
肝胆道系障害	4 (0.48)
胆管結石 ^{a)}	1 (0.12)
肝機能異常	2 (0.24)
肝障害	1 (0.12)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.24)
そう痒症	1 (0.12)
紅斑性皮疹	1 (0.12)
全身障害および投与局所様態	1 (0.12)
末梢性浮腫	1 (0.12)
臨床検査	2 (0.24)
血中クレアチニン増加 ^{a)}	1 (0.12)
血中アルカリホスファターゼ増加 ^{a)}	1 (0.12)

a) 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

なお、現在までのところ安全性に影響を与えると考えられる患者背景要因の分析には至っていない。

2.7.4.6.2 厚生労働大臣に報告した副作用・感染症及び対応について

特定使用成績調査（ミチグリニドと α-GI 併用療法に関する長期使用実態下）において、厚生労働大臣に報告した副作用は、「胃癌」及び「胆管結石」各 1 件であり、いずれもミチグリニドの添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用であったが、収集件数が少ないことから、新たな注意喚起は必要ないものと判断した。

2.7.4.6.3 市販後データに関するまとめ

特定使用成績調査（ミチグリニドと α-GI 併用療法に関する長期使用実態下）において認められた市販後の安全性情報から、ミチグリニドの添付文書を改訂する必要性が生じる事象は、現在までのところ認められていない。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 曝露状況～全体

表 2.7.4.7-2 曝露状況～試験別

表 2.7.4.7-3 被験者の人口統計学的特性～試験別

表 2.7.4.7-4 有害事象（臨床症状）発現状況～全体

表 2.7.4.7-5 副作用（臨床症状）発現状況～全体

表 2.7.4.7-6 有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）発現率～試験別

表 2.7.4.7-7 有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

表 2.7.4.7-8 副作用（臨床症状）発現状況～試験別

表 2.7.4.7-9 有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）発現率～前回申請時（KAD-1229 単独療法）＋今回申請時（ α -GI 併用療法）表 2.7.4.7-10 有害事象（臨床症状）発現状況～前回申請時（KAD-1229 単独療法）＋今回申請時（ α -GI 併用療法）表 2.7.4.7-11 副作用（臨床症状）発現状況～前回申請時（KAD-1229 単独療法）＋今回申請時（ α -GI 併用療法）

表 2.7.4.7-12 有害事象（臨床検査値）発現状況～全体

表 2.7.4.7-13 副作用（臨床検査値）発現状況～全体

表 2.7.4.7-14 有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）発現率～試験別

表 2.7.4.7-15 有害事象（臨床検査値）発現状況～試験別

表 2.7.4.7-16 副作用（臨床検査値）発現状況～試験別

表 2.7.4.7-17 有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）発現率～前回申請時（KAD-1229 単独療法）＋今回申請時（ α -GI 併用療法）表 2.7.4.7-18 有害事象（臨床検査値）発現状況～前回申請時（KAD-1229 単独療法）＋今回申請時（ α -GI 併用療法）表 2.7.4.7-19 副作用（臨床検査値）発現状況～前回申請時（KAD-1229 単独療法）＋今回申請時（ α -GI 併用療法）

表 2.7.4.7-20 死亡例一覧

表 2.7.4.7-21 中止状況～試験別

表 2.7.4.7-22 有害事象（比較のよくみられる有害事象）～KAD-1229・ α -GI 併用群表 2.7.4.7-23 副作用（比較のよくみられる有害事象）～KAD-1229・ α -GI 併用群

表 2.7.4.7-24 臨床検査値の要約統計量～全体

表 2.7.4.7-25 臨床検査値の要約統計量～試験別

表 2.7.4.7-26 バイタルサイン及び身体的所見の要約統計量～全体

表 2.7.4.7-27 有害事象及び副作用発現率～KAD-1229・ α -GI 併用群～部分集団

表 2.7.4.7-28 有害事象及び副作用発現率（Primary SOC 別）～KAD-1229・ α -GI 併用群～部分集団

表 2.7.4.7-29 有害事象及び副作用発現率（比較的好くみられる有害事象）～KAD-1229・ α -GI 併用群～部分集団

図 2.7.4.7-1 肝機能検査項目における個々の被験者の推移～T-Bil～KAD-1229・ α -GI 併用群

図 2.7.4.7-2 肝機能検査項目における個々の被験者の推移～AST～KAD-1229・ α -GI 併用群

図 2.7.4.7-3 肝機能検査項目における個々の被験者の推移～ALT～KAD-1229・ α -GI 併用群

図 2.7.4.7-4 肝機能検査項目における個々の被験者の推移～ γ -GTP～KAD-1229・ α -GI 併用群

図 2.7.4.7-5 肝機能検査項目における個々の被験者の推移～LDH～KAD-1229・ α -GI 併用群

図 2.7.4.7-6 肝機能検査項目における個々の被験者の推移～ALP～KAD-1229・ α -GI 併用群

図 2.7.4.7-7 有害事象（低血糖症状）の累積発現率～併用療法～Kaplan-Meier 図

図 2.7.4.7-8 有害事象（低血糖症状）の累積発現率～単剤療法～Kaplan-Meier 図

図 2.7.4.7-9 副作用（低血糖症状）の累積発現率～併用療法～Kaplan-Meier 図

図 2.7.4.7-10 副作用（低血糖症状）の累積発現率～単剤療法～Kaplan-Meier 図

図 2.7.4.7-11 有害事象（消化器症状）の累積発現率～併用療法～Kaplan-Meier 図

図 2.7.4.7-12 有害事象（消化器症状）の累積発現率～単剤療法～Kaplan-Meier 図

図 2.7.4.7-13 副作用（消化器症状）の累積発現率～併用療法～Kaplan-Meier 図

図 2.7.4.7-14 副作用（消化器症状）の累積発現率～単剤療法～Kaplan-Meier 図

備考

本項では、「前回申請時」及び「今回申請時」を、それぞれ「単剤療法申請時」及び「 α -GI 併用療法申請時」と読み替える。

表2.7.4.7-1 曝露状況～全体

投与群	KAD-1229・ α -GI併用群								α -GI単独群	KAD-1229 単独群		
	KAD-1229 1回用量		5 mg		10 mg		20 mg			合計		10 mg
症例数	91		130		14		235		89		103	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
<4週	1	1.1	2	1.5	0	0.0	3	1.3	0	0.0	3	2.9
4週 \leq , <12週	7	7.7	5	3.8	0	0.0	12	5.1	8	9.0	5	4.9
12週 \leq , <26週	12	13.2	11	8.5	0	0.0	23	9.8	43	48.3	26	25.2
26週 \leq , <50週	13	14.3	41	31.5	14	100.0	68	28.9	23	25.8	42	40.8
50週 \leq	58	63.7	71	54.6	0	0.0	129	54.9	15	16.9	27	26.2

表2.7.4.7-2 曝露状況～試験別

資料番号	5.3.5.1.1										5.3.5.2.1									
試験番号	KAD2301										KAD2302									
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース 単独群	KAD-1229 単独群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース 単独群	KAD-1229 単独群			
	KAD-1229 1回用量	5 mg		10 mg		合計		10 mg		5 mg		10 mg		合計	10 mg					
症例数	91		102		193		89		103		73		88		161		43		72	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
<4週	1	1.1	2	2.0	3	1.6	0	0.0	3	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
4週 ≤, <12週	18	19.8	14	13.7	32	16.6	19	21.3	14	13.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
12週 ≤, <26週	72	79.1	86	84.3	158	81.9	70	78.7	86	83.5	2	2.7	4	4.5	6	3.7	5	11.6	3	4.2
26週 ≤, <50週	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	13	17.8	13	14.8	26	16.1	23	53.5	42	58.3
50週 ≤	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	58	79.5	71	80.7	129	80.1	15	34.9	27	37.5

資料番号	5.3.5.2.2					
試験番号	KAD2303					
投与群	KAD-1229・α-GI併用群					
	KAD-1229 1回用量	10 mg		20 mg		合計
症例数	28		14		42	
	例数	%	例数	%	例数	%
<4週	0	0.0	0	0.0	0	0.0
4週 ≤, <12週	0	0.0	0	0.0	0	0.0
12週 ≤, <26週	0	0.0	0	0.0	0	0.0
26週 ≤, <50週	28	100.0	14	100.0	42	100.0
50週 ≤	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表2.7.4.7-3 被験者の人口統計学的特性～試験別

資料番号		5.3.5.1.1										5.3.5.2.1									
試験番号		KAD2301										KAD2302									
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース 単独群	KAD-1229 単独群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース 単独群	KAD-1229 単独群			
		KAD-1229 1回用量		5 mg		10 mg			合計		10 mg		5 mg		10 mg			合計		10 mg	
症例数		91		102		193		89		103		73		88		161		43		72	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
性別	男性	57	62.6	70	68.6	127	65.8	57	64.0	64	62.1	43	58.9	62	70.5	105	65.2	25	58.1	46	63.9
	女性	34	37.4	32	31.4	66	34.2	32	36.0	39	37.9	30	41.1	26	29.5	56	34.8	18	41.9	26	36.1
年齢 (歳)	< 65	54	59.3	67	65.7	121	62.7	60	67.4	59	57.3	44	60.3	59	67.0	103	64.0	24	55.8	45	62.5
	65 ≤	37	40.7	35	34.3	72	37.3	29	32.6	44	42.7	29	39.7	29	33.0	58	36.0	19	44.2	27	37.5
	平均値±標準偏差	62.6±9.7		60.9±9.7		61.7±9.7		59.9±8.6		61.8±10.0		63.1±8.7		61.0±9.6		62.0±9.2		62.2±8.8		60.9±9.5	
罹病期間 (年)	< 5	35	38.5	40	39.2	75	38.9	38	42.7	39	37.9	28	38.4	34	38.6	62	38.5	19	44.2	28	38.9
	5 ≤, < 10	27	29.7	28	27.5	55	28.5	19	21.3	30	29.1	26	35.6	24	27.3	50	31.1	8	18.6	22	30.6
	10 ≤	29	31.9	34	33.3	63	32.6	32	36.0	34	33.0	19	26.0	30	34.1	49	30.4	16	37.2	22	30.6
	平均値±標準偏差	7.9±6.5		7.1±5.0		7.5±5.8		7.8±6.2		8.2±7.1		7.2±5.5		7.3±5.2		7.2±5.3		8.1±7.0		7.5±6.1	
BMI (0週時) (kg/m ²)	< 25	64	70.3	65	63.7	129	66.8	58	65.2	71	68.9	52	71.2	58	65.9	110	68.3	30	69.8	52	72.2
	25 ≤	27	29.7	37	36.3	64	33.2	31	34.8	32	31.1	21	28.8	30	34.1	51	31.7	13	30.2	20	27.8
	平均値±標準偏差	23.59±3.83		24.19±3.03		23.91±3.44		23.61±3.34		23.57±3.06		23.57±3.38		24.20±3.14		23.91±3.26		23.52±3.62		23.32±3.06	

表2.7.4.7-3 被験者の人口統計学的特性～試験別

資料番号		5.3.5.2.2					
試験番号		KAD2303					
投与群		KAD-1229・ α -GI併用群					
		10 mg		20 mg		合計	
症例数		28		14		42	
		例数	%	例数	%	例数	%
性別	男性	16	57.1	9	64.3	25	59.5
	女性	12	42.9	5	35.7	17	40.5
年齢 (歳)	< 65	16	57.1	10	71.4	26	61.9
	65 ≤	12	42.9	4	28.6	16	38.1
	平均値±標準偏差	60.4±10.0		56.2±11.0		59.0±10.4	
罹病期間 (年)	< 5	11	39.3	5	35.7	16	38.1
	5 ≤, < 10	12	42.9	5	35.7	17	40.5
	10 ≤	5	17.9	4	28.6	9	21.4
	平均値±標準偏差	5.7±3.9		6.5±5.0		6.0±4.2	
BMI (0週時) (kg/m ²)	< 25	22	78.6	8	57.1	30	71.4
	25 ≤	6	21.4	6	42.9	12	28.6
	平均値±標準偏差	23.52±3.15		24.39±5.41		23.81±4.00	

表2.7.4.7-3 被験者の人口統計学的特性～試験別

資料番号		5.3.5.1.1										5.3.5.2.1									
試験番号		KAD2301										KAD2302									
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース 単独群	KAD-1229 単独群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース 単独群	KAD-1229 単独群				
	KAD-1229 1回用量	5 mg		10 mg		合計		10 mg		5 mg		10 mg		合計	10 mg						
症例数		91		102		193		89		103		73		88		161		43		72	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
薬物による 糖尿病 治療歴	無	29	31.9	37	36.3	66	34.2	26	29.2	40	38.8	23	31.5	35	39.8	58	36.0	11	25.6	31	43.1
	有	62	68.1	65	63.7	127	65.8	63	70.8	63	61.2	50	68.5	53	60.2	103	64.0	32	74.4	41	56.9
	インスリン製剤	12	/	6	/	18	/	5	/	4	/	11	/	5	/	16	/	2	/	3	/
	インスリン抵抗性 改善剤	7	/	1	/	8	/	2	/	1	/	4	/	1	/	5	/	0	/	0	/
	SU剤	18	/	13	/	31	/	17	/	17	/	15	/	12	/	27	/	12	/	13	/
	スルホンアミド剤	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/
	ビグアナイド剤	3	/	1	/	4	/	2	/	2	/	3	/	1	/	4	/	1	/	2	/
	α-グルコシダーゼ 阻害剤	53	/	58	/	111	/	52	/	56	/	43	/	47	/	90	/	28	/	36	/
	速効型インスリン 分泌促進剤	7	/	5	/	12	/	1	/	1	/	6	/	5	/	11	/	1	/	0	/
その他	8	/	4	/	12	/	7	/	4	/	5	/	4	/	9	/	3	/	3	/	
運動療法	無	34	37.4	41	40.2	75	38.9	39	43.8	35	34.0	25	34.2	33	37.5	58	36.0	20	46.5	25	34.7
	有	57	62.6	61	59.8	118	61.1	50	56.2	68	66.0	48	65.8	55	62.5	103	64.0	23	53.5	47	65.3
糖尿病性 合併症	無	67	73.6	83	81.4	150	77.7	73	82.0	78	75.7	52	71.2	75	85.2	127	78.9	38	88.4	54	75.0
	有	24	26.4	19	18.6	43	22.3	16	18.0	25	24.3	21	28.8	13	14.8	34	21.1	5	11.6	18	25.0
	網膜症	12	/	5	/	17	/	5	/	11	/	10	/	3	/	13	/	0	/	8	/
	腎症	11	/	5	/	16	/	7	/	6	/	9	/	4	/	13	/	3	/	4	/
	神経障害	7	/	14	/	21	/	6	/	14	/	5	/	11	/	16	/	2	/	11	/

表2.7.4.7-3 被験者の人口統計学的特性～試験別

資料番号		5.3.5.2.2					
試験番号		KAD2303					
投与群		KAD-1229・ α -GI併用群					
		10 mg		20 mg		合計	
症例数		28		14		42	
		例数	%	例数	%	例数	%
薬物による 糖尿病 治療歴	無	6	21.4	1	7.1	7	16.7
	有	22	78.6	13	92.9	35	83.3
	インスリン製剤	0	/	2	/	2	/
	インスリン抵抗性 改善剤	0	/	0	/	0	/
	SU剤	8	/	2	/	10	/
	スルホンアミド剤	0	/	0	/	0	/
	ビグアナイド剤	2	/	1	/	3	/
	α -グルコシダーゼ 阻害剤	19	/	12	/	31	/
	速効型インスリン 分泌促進剤	1	/	2	/	3	/
	その他	3	/	1	/	4	/
運動療法	無	4	14.3	4	28.6	8	19.0
	有	24	85.7	10	71.4	34	81.0
糖尿病性 合併症	無	19	67.9	9	64.3	28	66.7
	有	9	32.1	5	35.7	14	33.3
	網膜症	2	/	2	/	4	/
	腎症	2	/	1	/	3	/
	神経障害	8	/	3	/	11	/

表2.7.4.7-3 被験者の人口統計学的特性～試験別

資料番号		5.3.5.1.1										5.3.5.2.1									
試験番号		KAD2301										KAD2302									
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース 単独群	KAD-1229 単独群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース 単独群	KAD-1229 単独群				
	KAD-1229 1回用量	5 mg		10 mg		合計		10 mg		5 mg		10 mg		合計	10 mg						
症例数		91		102		193		89		103		73		88		161		43		72	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
糖尿病性 以外の 合併症	無	3	3.3	5	4.9	8	4.1	2	2.2	6	5.8	3	4.1	5	5.7	8	5.0	0	0.0	4	5.6
	有	88	96.7	97	95.1	185	95.9	87	97.8	97	94.2	70	95.9	83	94.3	153	95.0	43	100.0	68	94.4
	高脂血症	48	/	65	/	113	/	54	/	61	/	40	/	56	/	96	/	29	/	42	/
	高血圧	41	/	50	/	91	/	43	/	47	/	34	/	41	/	75	/	25	/	36	/
	脳血管障害	7	/	10	/	17	/	5	/	8	/	6	/	8	/	14	/	5	/	6	/
	心疾患	17	/	13	/	30	/	11	/	7	/	14	/	10	/	24	/	5	/	3	/
	腎疾患	10	/	7	/	17	/	9	/	10	/	7	/	4	/	11	/	6	/	6	/
	肝疾患	31	/	44	/	75	/	29	/	34	/	23	/	38	/	61	/	13	/	23	/
	その他	79	/	82	/	161	/	74	/	85	/	63	/	70	/	133	/	38	/	59	/
併用薬	無	6	6.6	11	10.8	17	8.8	13	14.6	8	7.8	2	2.7	6	6.8	8	5.0	3	7.0	5	6.9
	有	85	93.4	91	89.2	176	91.2	76	85.4	95	92.2	71	97.3	82	93.2	153	95.0	40	93.0	67	93.1
	ベシル酸アムロジピン	11	/	8	/	19	/	10	/	15	/	8	/	6	/	14	/	8	/	9	/
	ロキソプロフェン ナトリウム	9	/	10	/	19	/	7	/	8	/	15	/	19	/	34	/	6	/	11	/
	プラバスタチン ナトリウム	8	/	5	/	13	/	4	/	7	/	8	/	5	/	13	/	3	/	6	/
	シンバスタチン	4	/	5	/	9	/	6	/	8	/	4	/	4	/	8	/	2	/	7	/
	カンデサルタン シレキセチル	3	/	7	/	10	/	5	/	6	/	2	/	7	/	9	/	3	/	5	/
	アトルバスタチン カルシウム	4	/	7	/	11	/	6	/	3	/	5	/	8	/	13	/	4	/	3	/

表2.7.4.7-3 被験者の人口統計学的特性～試験別

資料番号		5.3.5.2.2					
試験番号		KAD2303					
投与群		KAD-1229・ α -GI併用群					
		10 mg		20 mg		合計	
症例数		28		14		42	
		例数	%	例数	%	例数	%
糖尿病性 以外の 合併症	無	1	3.6	0	0.0	1	2.4
	有	27	96.4	14	100.0	41	97.6
	高脂血症	17	/	8	/	25	/
	高血圧	14	/	5	/	19	/
	脳血管障害	1	/	2	/	3	/
	心疾患	5	/	1	/	6	/
	腎疾患	1	/	0	/	1	/
	肝疾患	7	/	5	/	12	/
	その他	26	/	11	/	37	/
	併用薬	無	6	21.4	2	14.3	8
有		22	78.6	12	85.7	34	81.0
ベシル酸アムロジピン		6	/	2	/	8	/
ロキソプロフェン ナトリウム		1	/	3	/	4	/
プラバスタチン ナトリウム		5	/	1	/	6	/
シンバスタチン		1	/	0	/	1	/
カンデサルタン シレキセチル		3	/	1	/	4	/
アトルバスタチン カルシウム		3	/	1	/	4	/

表2.7.4.7-3 被験者の人口統計学的特性～試験別

資料番号		5.3.5.1.1										5.3.5.2.1									
試験番号		KAD2301										KAD2302									
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース 単独群	KAD-1229 単独群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース 単独群	KAD-1229 単独群			
		KAD-1229 1回用量		5 mg		10 mg			合計		10 mg		5 mg		10 mg			合計		10 mg	
症例数		91		102		193		89		103		73		88		161		43		72	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
投与期間 (週)	<4	1	1.1	2	2.0	3	1.6	0	0.0	3	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	4≦, <12	18	19.8	14	13.7	32	16.6	19	21.3	14	13.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	12≦, <26	72	79.1	86	84.3	158	81.9	70	78.7	86	83.5	2	2.7	4	4.5	6	3.7	5	11.6	3	4.2
	26≦, <50	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	13	17.8	13	14.8	26	16.1	23	53.5	42	58.3
	50≦	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	58	79.5	71	80.7	129	80.1	15	34.9	27	37.5
HbA _{1c} (0週時) (%)	<6.5	4	4.4	5	4.9	9	4.7	4	4.5	7	6.8	3	4.1	3	3.4	6	3.7	3	7.0	6	8.3
	6.5≦, <7.0	42	46.2	45	44.1	87	45.1	25	28.1	34	33.0	35	47.9	39	44.3	74	46.0	11	25.6	19	26.4
	7.0≦, <8.0	42	46.2	46	45.1	88	45.6	54	60.7	57	55.3	33	45.2	41	46.6	74	46.0	26	60.5	43	59.7
	8.0≦	3	3.3	6	5.9	9	4.7	6	6.7	5	4.9	2	2.7	5	5.7	7	4.3	3	7.0	4	5.6
	平均値±標準偏差	7.03±0.46		7.11±0.48		7.07±0.47		7.18±0.49		7.09±0.44		7.01±0.44		7.13±0.47		7.08±0.46		7.17±0.53		7.13±0.44	
FPG (0週時) (mg/dL)	<140	34	37.4	32	31.4	66	34.2	21	23.6	38	36.9	29	39.7	27	30.7	56	34.8	12	27.9	28	38.9
	140≦, <170	37	40.7	46	45.1	83	43.0	44	49.4	46	44.7	31	42.5	40	45.5	71	44.1	20	46.5	31	43.1
	170≦, <200	18	19.8	19	18.6	37	19.2	19	21.3	15	14.6	12	16.4	17	19.3	29	18.0	8	18.6	10	13.9
	200≦	2	2.2	5	4.9	7	3.6	5	5.6	4	3.9	1	1.4	4	4.5	5	3.1	3	7.0	3	4.2
	平均値±標準偏差	151.5±26.5		154.5±23.9		153.1±25.1		158.8±24.6		151.1±23.7		148.5±21.1		154.9±23.5		152.0±22.6		156.8±25.4		150.3±25.0	

表2.7.4.7-3 被験者の人口統計学的特性～試験別

資料番号		5.3.5.2.2					
試験番号		KAD2303					
投与群		KAD-1229・ α -GI併用群					
		10 mg		20 mg		合計	
症例数		28		14		42	
		例数	%	例数	%	例数	%
投与期間 (週)	<4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	4 \leq , <12	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	12 \leq , <26	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	26 \leq , <50	28	100.0	14	100.0	42	100.0
	50 \leq	0	0.0	0	0.0	0	0.0
HbA _{1c} (0週時) (%)	<6.5	2	7.1	0	0.0	2	4.8
	6.5 \leq , <7.0	14	50.0	2	14.3	16	38.1
	7.0 \leq , <8.0	11	39.3	9	64.3	20	47.6
	8.0 \leq	1	3.6	3	21.4	4	9.5
	平均値 \pm 標準偏差	6.95 \pm 0.44		7.56 \pm 0.57		7.15 \pm 0.56	
FPG (0週時) (mg/dL)	<140	7	25.0	2	14.3	9	21.4
	140 \leq , <170	13	46.4	1	7.1	14	33.3
	170 \leq , <200	6	21.4	9	64.3	15	35.7
	200 \leq	2	7.1	2	14.3	4	9.5
	平均値 \pm 標準偏差	154.7 \pm 25.8		177.2 \pm 31.5		162.2 \pm 29.4	

表2.7.4.7-3 被験者の人口統計学的特性～試験別

資料番号		5.3.5.1.1										5.3.5.2.1									
試験番号		KAD2301										KAD2302									
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース 単独群	KAD-1229 単独群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース 単独群	KAD-1229 単独群				
	KAD-1229 1回用量	5 mg		10 mg		合計		10 mg		5 mg		10 mg		合計	10 mg						
症例数		91		102		193		89		103		73		88		161		43		72	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
食後血糖 1時間値 (0週時) (mg/dL)	<200	19	20.9	14	13.7	33	17.1	10	11.2	19	18.4	15	20.5	11	12.5	26	16.1	7	16.3	14	19.4
	200 ≤, <230	32	35.2	39	38.2	71	36.8	24	27.0	43	41.7	28	38.4	34	38.6	62	38.5	15	34.9	28	38.9
	230 ≤, <260	27	29.7	31	30.4	58	30.1	34	38.2	27	26.2	21	28.8	28	31.8	49	30.4	11	25.6	20	27.8
	260 ≤, <290	9	9.9	15	14.7	24	12.4	14	15.7	9	8.7	7	9.6	13	14.8	20	12.4	8	18.6	6	8.3
	290 ≤	4	4.4	3	2.9	7	3.6	6	6.7	5	4.9	2	2.7	2	2.3	4	2.5	2	4.7	4	5.6
	平均値±標準偏差	227.3±34.5		232.1±32.6		229.9±33.5		236.6±33.2		226.6±33.4		225.1±31.0		232.7±31.4		229.2±31.4		228.9±35.3		227.3±34.5	
食後血糖 2時間値 (0週時) (mg/dL)	<200	33	36.3	35	34.3	68	35.2	26	29.2	32	31.1	27	37.0	30	34.1	57	35.4	12	27.9	23	31.9
	200 ≤, <230	29	31.9	29	28.4	58	30.1	25	28.1	40	38.8	25	34.2	25	28.4	50	31.1	13	30.2	28	38.9
	230 ≤, <260	22	24.2	24	23.5	46	23.8	21	23.6	23	22.3	17	23.3	22	25.0	39	24.2	11	25.6	15	20.8
	260 ≤, <290	4	4.4	7	6.9	11	5.7	14	15.7	5	4.9	3	4.1	5	5.7	8	5.0	6	14.0	4	5.6
	290 ≤	3	3.3	7	6.9	10	5.2	2	2.2	3	2.9	1	1.4	6	6.8	7	4.3	1	2.3	2	2.8
	平均値±標準偏差	214.0±39.4		217.4±40.1		215.8±39.7		221.7±39.4		214.4±32.9		210.4±34.8		217.6±39.3		214.3±37.4		219.0±37.3		214.3±32.8	
IRI (0週時) (μIU/mL)	<5	34	37.4	38	37.3	72	37.3	41	46.1	38	36.9	25	34.2	34	38.6	59	36.6	21	48.8	33	45.8
	5 ≤, <15	45	49.5	59	57.8	104	53.9	46	51.7	58	56.3	39	53.4	49	55.7	88	54.7	21	48.8	33	45.8
	15 ≤	12	13.2	5	4.9	17	8.8	2	2.2	7	6.8	9	12.3	5	5.7	14	8.7	1	2.3	6	8.3
	平均値±標準偏差	8.039±6.451		7.306±4.389		7.652±5.457		6.457±4.460		7.670±5.074		8.194±6.620		7.403±4.584		7.762±5.595		6.276±4.821		7.518±5.573	

表2.7.4.7-3 被験者の人口統計学的特性～試験別

資料番号		5.3.5.2.2					
試験番号		KAD2303					
投与群		KAD-1229・ α -GI併用群					
		10 mg		20 mg		合計	
症例数		28		14		42	
		例数	%	例数	%	例数	%
食後血糖 1時間値 (0週時) (mg/dL)	<200	3	10.7	3	21.4	6	14.3
	200 \leq , <230	9	32.1	0	0.0	9	21.4
	230 \leq , <260	13	46.4	5	35.7	18	42.9
	260 \leq , <290	2	7.1	4	28.6	6	14.3
	290 \leq	1	3.6	2	14.3	3	7.1
	平均値 \pm 標準偏差	229.4 \pm 28.8		252.3 \pm 52.7		237.0 \pm 39.3	
食後血糖 2時間値 (0週時) (mg/dL)	<200	10	35.7	1	7.1	11	26.2
	200 \leq , <230	9	32.1	4	28.6	13	31.0
	230 \leq , <260	5	17.9	3	21.4	8	19.0
	260 \leq , <290	3	10.7	4	28.6	7	16.7
	290 \leq	1	3.6	2	14.3	3	7.1
	平均値 \pm 標準偏差	214.2 \pm 45.6		247.0 \pm 30.5		225.1 \pm 43.7	
IRI (0週時) (μ IU/mL)	<5	13	46.4	3	21.4	16	38.1
	5 \leq , <15	14	50.0	9	64.3	23	54.8
	15 \leq	1	3.6	2	14.3	3	7.1
	平均値 \pm 標準偏差	6.613 \pm 4.909		8.950 \pm 7.167		7.392 \pm 5.779	

表2.7.4.7-4 有害事象（臨床症状）発現状況～全体

投与群	KAD-1229・ α -GI併用群												α -GI単独群			KAD-1229単独群				
	KAD-1229 1回用量			5 mg			10 mg			20 mg						合計			10 mg	
	症例数			91			130			14			235			89			103	
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)		
低血糖症状	11	4	4.4	33	13	10.0	8	3	21.4	52	20	8.5	4	2	2.2	10	5	4.9		
無力症	0	0	0.0	1	1	0.8	2	1	7.1	3	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0		
冷汗	2	1	1.1	2	2	1.5	2	2	14.3	6	5	2.1	0	0	0.0	1	1	1.0		
注意力障害	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
浮動性めまい	0	0	0.0	9	7	5.4	1	1	7.1	10	8	3.4	0	0	0.0	3	2	1.9		
体位性めまい	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
異常感	0	0	0.0	8	5	3.8	0	0	0.0	8	5	2.1	2	1	1.1	1	1	1.0		
冷感	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
頭痛	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
飢餓	5	3	3.3	0	0	0.0	0	0	0.0	5	3	1.3	1	1	1.1	2	2	1.9		
多汗症	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
倦怠感	1	1	1.1	3	2	1.5	1	1	7.1	5	4	1.7	1	1	1.1	0	0	0.0		
悪心	0	0	0.0	2	1	0.8	0	0	0.0	2	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
動悸	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
末梢冷感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
傾眠	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
振戦	0	0	0.0	1	1	0.8	2	1	7.1	3	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0		
あくび	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
感染症および寄生虫症	83	43	47.3	123	70	53.8	9	5	35.7	215	118	50.2	51	31	34.8	93	44	42.7		
急性副鼻腔炎	0	0	0.0	2	1	0.8	0	0	0.0	2	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
気管支炎	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	1	1	1.1	2	2	1.9		
急性気管支炎	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
蜂巣炎	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
膀胱炎	0	0	0.0	1	1	0.8	1	1	7.1	2	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0		
齲歯	3	3	3.3	2	2	1.5	0	0	0.0	5	5	2.1	3	3	3.4	2	2	1.9		
せつ	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
胃腸炎	0	0	0.0	4	4	3.1	0	0	0.0	4	4	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0		
ウイルス性胃腸炎	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
B型肝炎	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
単純ヘルペス	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
带状疱疹	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.9	1	1	1.1	0	0	0.0		
インフルエンザ	3	3	3.3	2	2	1.5	0	0	0.0	5	5	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0		
爪白癬	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
鼻咽頭炎	60	35	38.5	88	59	45.4	7	4	28.6	155	98	41.7	37	23	25.8	82	40	38.8		

表2.7.4.7-4 有害事象（臨床症状）発現状況～全体

投与群	KAD-1229・ α -GI併用群												α -GI単独群			KAD-1229単独群				
	KAD-1229 1回用量			5 mg			10 mg			20 mg						合計			10 mg	
	症例数			91			130			14			235			89			103	
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)		
食道カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
外耳炎	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	2	2	0.9	1	1	1.1	0	0	0.0		
中耳炎	1	1	1.1	3	3	2.3	0	0	0.0	4	4	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0		
爪囲炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
咽頭炎	4	2	2.2	1	1	0.8	0	0	0.0	5	3	1.3	1	1	1.1	1	1	1.0		
肺炎	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
膿疱性皮疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
副鼻腔炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
白癬	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	2	2	0.9	1	1	1.1	0	0	0.0		
足部白癬	3	3	3.3	6	5	3.8	0	0	0.0	9	8	3.4	2	2	2.2	1	1	1.0		
尿路感染	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
四肢膿瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
膿疱疹性湿疹	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
ヘリコバクター感染	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
感染性小腸結腸炎	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	1.1	0	0	0.0		
細菌性胃腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	7.1	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
咽喉頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
気道感染	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
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)	5	4	4.4	8	7	5.4	0	0	0.0	13	11	4.7	1	1	1.1	2	2	1.9		
胆道新生物	1	1	1.1	2	2	1.5	0	0	0.0	3	3	1.3	1	1	1.1	0	0	0.0		
膀胱癌	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
乳癌	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
胃癌	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
直腸癌	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
皮膚乳頭腫	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	1.0		
甲状腺腺腫	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
子宮癌	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
子宮平滑筋腫	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
胃腺腫	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
血液およびリンパ系障害	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
貧血	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
リンパ節症	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
免疫系障害	3	3	3.3	4	4	3.1	0	0	0.0	7	7	3.0	4	4	4.5	4	3	2.9		
季節性アレルギー	3	3	3.3	4	4	3.1	0	0	0.0	7	7	3.0	4	4	4.5	4	3	2.9		

表2.7.4.7-4 有害事象（臨床症状）発現状況～全体

投与群	KAD-1229・ α -GI併用群												α -GI単独群			KAD-1229単独群				
	KAD-1229 1回用量			5 mg			10 mg			20 mg						合計			10 mg	
	症例数			91			130			14			235			89			103	
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)		
内分泌障害	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
甲状腺嚢腫	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
代謝および栄養障害	5	5	5.5	3	3	2.3	0	0	0.0	8	8	3.4	0	0	0.0	2	2	1.9		
食欲不振	3	3	3.3	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	1.3	0	0	0.0	1	1	1.0		
脱水	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
ビタミンA過剰症	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
食欲減退	2	2	2.2	1	1	0.8	0	0	0.0	3	3	1.3	0	0	0.0	1	1	1.0		
精神障害	4	2	2.2	6	6	4.6	0	0	0.0	10	8	3.4	5	5	5.6	0	0	0.0		
不眠症	4	2	2.2	5	5	3.8	0	0	0.0	9	7	3.0	4	4	4.5	0	0	0.0		
易刺激性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
不安障害	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
神経系障害	19	17	18.7	52	28	21.5	0	0	0.0	71	45	19.1	16	12	13.5	21	17	16.5		
脳幹梗塞	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
脳梗塞	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	1.1	2	2	1.9		
糖尿病性ニューロパシー	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
浮動性めまい	2	2	2.2	3	3	2.3	0	0	0.0	5	5	2.1	4	1	1.1	2	1	1.0		
体位性めまい	1	1	1.1	9	6	4.6	0	0	0.0	10	7	3.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
構語障害	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
味覚異常	2	2	2.2	1	1	0.8	0	0	0.0	3	3	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0		
頭痛	4	4	4.4	9	6	4.6	0	0	0.0	13	10	4.3	6	5	5.6	6	5	4.9		
感覚減退	3	3	3.3	7	6	4.6	0	0	0.0	10	9	3.8	2	2	2.2	5	5	4.9		
意識消失	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
腰部脊椎管狭窄	0	0	0.0	3	2	1.5	0	0	0.0	3	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
記憶障害	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
片頭痛	1	1	1.1	2	1	0.8	0	0	0.0	3	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
腓骨神経麻痺	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
坐骨神経痛	1	1	1.1	3	2	1.5	0	0	0.0	4	3	1.3	0	0	0.0	1	1	1.0		
感覚障害	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0		
傾眠	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	1.1	1	1	1.0		
脊柱管狭窄症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
緊張性頭痛	0	0	0.0	6	2	1.5	0	0	0.0	6	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
一過性脳虚血発作	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
振戦	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
三叉神経痛	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
椎骨脳底動脈不全	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
嗅覚減退	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
ラクナ梗塞	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
迷走神経障害	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		

表2.7.4.7-4 有害事象（臨床症状）発現状況～全体

投与群	KAD-1229・α-GI併用群												α-GI単独群			KAD-1229単独群		
	KAD-1229 1回用量			5 mg			10 mg			20 mg						合計		
	症例数	91			130			14			235			89			103	
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
眼障害	14	9	9.9	36	19	14.6	1	1	7.1	51	29	12.3	14	9	10.1	11	8	7.8
眼の異常感	2	2	2.2	4	3	2.3	0	0	0.0	6	5	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
眼精疲労	1	1	1.1	2	2	1.5	0	0	0.0	3	3	1.3	1	1	1.1	0	0	0.0
乱視	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
白内障	3	3	3.3	3	3	2.3	0	0	0.0	6	6	2.6	2	2	2.2	2	2	1.9
霰粒腫	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜沈着物	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜炎	0	0	0.0	4	4	3.1	0	0	0.0	4	4	1.7	1	1	1.1	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	1	1	0.8	1	1	7.1	2	2	0.9	0	0	0.0	2	2	1.9
糖尿病性網膜症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
眼脂	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
眼刺激	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
眼痛	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	1.0
眼の充血	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	2	2	2.2	0	0	0.0
眼瞼浮腫	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	2	2	1.9
緑内障	1	1	1.1	3	3	2.3	0	0	0.0	4	4	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0
角膜炎	1	1	1.1	2	2	1.5	0	0	0.0	3	3	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
乾性角結膜炎	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
涙液分泌低下	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
高眼圧症	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
光視症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
後囊部混濁	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
翼状片	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
網膜動脈硬化症	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
高血圧性網膜症	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	2	2	2.2	0	0	0.0
視力低下	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
結膜充血	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
眼そう痒症	1	1	1.1	2	2	1.5	0	0	0.0	3	3	1.3	1	1	1.1	0	0	0.0
睫毛乱生	2	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	3	2	0.9	0	0	0.0	2	1	1.0
前眼房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
耳および迷路障害	3	3	3.3	8	8	6.2	0	0	0.0	11	11	4.7	1	1	1.1	2	2	1.9
老人性難聴	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
耳閉感	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	2	2	1.9
耳鳴	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
回転性眩暈	3	3	3.3	4	4	3.1	0	0	0.0	7	7	3.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳垢栓塞	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
突発難聴	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-4 有害事象（臨床症状）発現状況～全体

投与群	KAD-1229・ α -GI併用群											α -GI単独群			KAD-1229単独群			
	KAD-1229 1回用量			5 mg			10 mg			20 mg					合計			10 mg
症例数	91			130			14			235			89			103		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
心臓障害	7	6	6.6	6	6	4.6	0	0	0.0	13	12	5.1	2	1	1.1	1	1	1.0
上室性不整脈	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
心房細動	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
心拡大	2	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
動悸	3	3	3.3	3	3	2.3	0	0	0.0	6	6	2.6	2	1	1.1	0	0	0.0
頻脈	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
心室性期外収縮	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
発症時期不明な心筋梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
血管障害	1	1	1.1	2	2	1.5	1	1	7.1	4	4	1.7	0	0	0.0	3	3	2.9
潮紅	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	7.1	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
高血圧	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
起立性低血圧	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
末梢冷感	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	2	2	1.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	12	13.2	21	14	10.8	4	3	21.4	43	29	12.3	6	5	5.6	20	15	14.6
喘息	3	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	3	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
咳嗽	5	4	4.4	4	2	1.5	0	0	0.0	9	6	2.6	2	2	2.2	1	1	1.0
鼻出血	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
嗝声	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
鼻閉	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	1.0
鼻浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
鼻道刺激感	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
咽喉頭疼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.0
鼻炎	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	2	2	0.9	1	1	1.1	1	1	1.0
アレルギー性鼻炎	1	1	1.1	2	2	1.5	1	1	7.1	4	4	1.7	0	0	0.0	5	4	3.9
季節性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
鼻漏	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	7.1	1	1	0.4	0	0	0.0	2	2	1.9
咽喉刺激感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	1.0
あくび	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道の炎症	4	3	3.3	9	5	3.8	2	1	7.1	15	9	3.8	1	1	1.1	4	3	2.9
声帯萎縮	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻嚢胞	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
痰貯留	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0
胃腸障害	68	39	42.9	68	38	29.2	2	2	14.3	138	79	33.6	47	25	28.1	40	30	29.1
腹部不快感	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	1.1	2	2	1.9
腹部膨満	5	5	5.5	6	5	3.8	0	0	0.0	11	10	4.3	2	2	2.2	1	1	1.0
腹痛	5	4	4.4	1	1	0.8	1	1	7.1	7	6	2.6	0	0	0.0	1	1	1.0
下腹部痛	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	9	4	4.4	3	2	1.5	0	0	0.0	12	6	2.6	6	5	5.6	0	0	0.0

表2.7.4.7-4 有害事象（臨床症状）発現状況～全体

投与群	KAD-1229・ α -GI併用群												α -GI単独群			KAD-1229単独群				
	KAD-1229 1回用量			5 mg			10 mg			20 mg						合計			10 mg	
	症例数			91			130			14			235			89			103	
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)		
異常便	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	1.1	0	0	0.0		
腸雑音異常	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
便習慣変化	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
口唇炎	0	0	0.0	2	1	0.8	0	0	0.0	2	1	0.4	2	1	1.1	0	0	0.0		
大腸炎	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
結腸ポリープ	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	2	2	0.9	1	1	1.1	1	1	1.0		
便秘	4	4	4.4	9	3	2.3	0	0	0.0	13	7	3.0	3	3	3.4	6	6	5.8		
下痢	6	6	6.6	5	5	3.8	1	1	7.1	12	12	5.1	3	3	3.4	2	2	1.9		
消化不良	4	4	4.4	4	3	2.3	0	0	0.0	8	7	3.0	1	1	1.1	1	1	1.0		
腸炎	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
おくび	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
鼓腸	0	0	0.0	4	3	2.3	0	0	0.0	4	3	1.3	4	4	4.5	1	1	1.0		
食中毒	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
胃ポリープ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
胃潰瘍	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
胃炎	2	2	2.2	4	4	3.1	0	0	0.0	6	6	2.6	1	1	1.1	1	1	1.0		
萎縮性胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
びらん性胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.9		
消化器不調	1	1	1.1	2	2	1.5	0	0	0.0	3	3	1.3	2	2	2.2	2	2	1.9		
歯肉痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
歯肉腫脹	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
歯肉炎	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0		
舌痛	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
痔核	2	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	0.4	0	0	0.0	1	1	1.0		
軟便	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
悪心	6	5	5.5	4	4	3.1	0	0	0.0	10	9	3.8	1	1	1.1	7	5	4.9		
歯周病	1	1	1.1	2	2	1.5	0	0	0.0	3	3	1.3	1	1	1.1	1	1	1.0		
歯周炎	2	2	2.2	3	3	2.3	0	0	0.0	5	5	2.1	1	1	1.1	2	2	1.9		
直腸脱	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
胃不快感	3	3	3.3	3	3	2.3	0	0	0.0	6	6	2.6	2	2	2.2	0	0	0.0		
口内炎	0	0	0.0	4	3	2.3	0	0	0.0	4	3	1.3	6	3	3.4	0	0	0.0		
舌障害	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
歯の脱落	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
歯痛	4	2	2.2	2	1	0.8	0	0	0.0	6	3	1.3	4	2	2.2	1	1	1.0		
嘔吐	0	0	0.0	3	3	2.3	0	0	0.0	3	3	1.3	0	0	0.0	3	3	2.9		
心窩部不快感	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
歯牙破折	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	1.1	1	1	1.0		

表2.7.4.7-4 有害事象（臨床症状）発現状況～全体

投与群	KAD-1229・ α -GI併用群												α -GI単独群			KAD-1229単独群		
	KAD-1229 1回用量			5 mg			10 mg			20 mg								
症例数	91			130			14			235			89			103		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
肝胆道系障害	1	1	1.1	5	5	3.8	0	0	0.0	6	6	2.6	1	1	1.1	4	4	3.9
胆管結石	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
胆石症	1	1	1.1	3	3	2.3	0	0	0.0	4	4	1.7	0	0	0.0	1	1	1.0
肝嚢胞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.9
脂肪肝	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	1.1	0	0	0.0
胆管拡張	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	23	16	17.6	32	23	17.7	1	1	7.1	56	40	17.0	25	14	15.7	11	8	7.8
冷汗	1	1	1.1	2	2	1.5	0	0	0.0	3	3	1.3	0	0	0.0	1	1	1.0
面皰	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚嚢腫	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚炎	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	1.0
水疱性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
接触性皮膚炎	3	2	2.2	1	1	0.8	0	0	0.0	4	3	1.3	2	1	1.1	1	1	1.0
皮膚乾燥	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	1.1	0	0	0.0
湿疹	5	5	5.5	7	7	5.4	0	0	0.0	12	12	5.1	3	3	3.4	0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	2	2	2.2	2	2	1.5	0	0	0.0	4	4	1.7	1	1	1.1	0	0	0.0
貨幣状湿疹	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	1.1	1	1	1.0
顔面浮腫	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	1.0
紅色汗疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
過角化	1	1	1.1	2	2	1.5	0	0	0.0	3	3	1.3	2	2	2.2	1	1	1.0
肥厚性癬痕	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
後天性魚鱗癬	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
痒疹	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒症	4	3	3.3	7	6	4.6	0	0	0.0	11	9	3.8	6	4	4.5	3	3	2.9
発疹	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	4	3	3.4	1	1	1.0
丘疹	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
老人性そう痒症	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	3	3	2.3	1	1	7.1	4	4	1.7	1	1	1.1	0	0	0.0
手皮膚炎	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	1.1	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	39	21	23.1	52	35	26.9	0	0	0.0	91	56	23.8	27	19	21.3	36	20	19.4
関節痛	8	8	8.8	13	10	7.7	0	0	0.0	21	18	7.7	5	5	5.6	10	8	7.8
関節炎	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
背部痛	16	9	9.9	14	10	7.7	0	0	0.0	30	19	8.1	7	7	7.9	7	7	6.8
胸壁痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0

表2.7.4.7-4 有害事象（臨床症状）発現状況～全体

投与群	KAD-1229・ α -GI併用群												α -GI単独群			KAD-1229単独群				
	KAD-1229 1回用量			5 mg			10 mg			20 mg						合計			10 mg	
	症例数			91			130			14			235			89			103	
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)		
側腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
ガングリオン	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
関節滲出液	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
関節硬直	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
限局性骨関節炎	2	2	2.2	1	1	0.8	0	0	0.0	3	3	1.3	1	1	1.1	0	0	0.0		
筋痙攣	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	1.1	4	4	3.9		
筋固縮	2	2	2.2	3	3	2.3	0	0	0.0	5	5	2.1	5	5	5.6	2	2	1.9		
筋痛	3	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	3	2	0.9	0	0	0.0	4	2	1.9		
頸部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.2	0	0	0.0		
四肢痛	1	1	1.1	7	7	5.4	0	0	0.0	8	8	3.4	1	1	1.1	2	2	1.9		
関節周囲炎	0	0	0.0	5	4	3.1	0	0	0.0	5	4	1.7	1	1	1.1	1	1	1.0		
慢性関節リウマチ	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
重感	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
脊椎症	2	2	2.2	2	2	1.5	0	0	0.0	4	4	1.7	0	0	0.0	1	1	1.0		
弾発指	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
殿部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
頸肩腕症候群	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.0		
椎間板突出	0	0	0.0	3	3	2.3	0	0	0.0	3	3	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0		
筋骨格硬直	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.0		
筋骨格不快感	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
腎および尿路障害	5	5	5.5	8	6	4.6	0	0	0.0	13	11	4.7	4	3	3.4	3	3	2.9		
尿管結石	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
尿路結石	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
血尿	1	1	1.1	2	2	1.5	0	0	0.0	3	3	1.3	2	1	1.1	0	0	0.0		
失禁	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
尿意切迫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
腎結石症	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
神経因性膀胱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
頻尿	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
腎嚢胞	2	2	2.2	1	1	0.8	0	0	0.0	3	3	1.3	0	0	0.0	1	1	1.0		
ストレス性尿失禁	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
残尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
糖尿病性腎症	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
生殖系および乳房障害	6	4	4.4	2	2	1.5	0	0	0.0	8	6	2.6	1	1	1.1	0	0	0.0		
良性前立腺肥大症	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
閉経期症状	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
月経過多	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
不正子宮出血	2	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		

表2.7.4.7-4 有害事象（臨床症状）発現状況～全体

投与群	KAD-1229・ α -GI併用群												α -GI単独群			KAD-1229単独群		
	KAD-1229 1回用量			5 mg			10 mg			20 mg						合計		
	症例数	91			130			14			235			89			103	
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
卵巣機能不全	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
前立腺肥大	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
前立腺炎	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	18	12	13.2	24	16	12.3	1	1	7.1	43	29	12.3	11	5	5.6	12	9	8.7
無力症	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	1.0
胸部不快感	6	5	5.5	2	2	1.5	0	0	0.0	8	7	3.0	0	0	0.0	2	2	1.9
胸痛	0	0	0.0	3	3	2.3	0	0	0.0	3	3	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	3	3	3.3	5	2	1.5	0	0	0.0	8	5	2.1	4	1	1.1	1	1	1.0
熱感	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0
飢餓	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
局所の炎症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
注射部位紅斑	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	5	5	5.5	2	2	1.5	1	1	7.1	8	8	3.4	4	2	2.2	2	2	1.9
末梢性浮腫	1	1	1.1	3	2	1.5	0	0	0.0	4	3	1.3	3	3	3.4	2	2	1.9
圧迫感	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
圧痛	1	1	1.1	2	2	1.5	0	0	0.0	3	3	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	1	1	1.1	2	2	1.5	0	0	0.0	3	3	1.3	0	0	0.0	2	2	1.9
臨床検査	14	10	11.0	21	15	11.5	1	1	7.1	36	26	11.1	4	3	3.4	7	5	4.9
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	3	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
血便	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
血圧低下	0	0	0.0	2	1	0.8	0	0	0.0	2	1	0.4	0	0	0.0	1	1	1.0
血圧上昇	6	6	6.6	11	7	5.4	0	0	0.0	17	13	5.5	2	2	2.2	4	3	2.9
体温上昇	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
便潜血陽性	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
酸素飽和度低下	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
体重減少	1	1	1.1	2	2	1.5	0	0	0.0	3	3	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
体重増加	3	3	3.3	3	3	2.3	1	1	7.1	7	7	3.0	1	1	1.1	2	2	1.9
尿中白血球陽性	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	16	12	13.2	18	14	10.8	0	0	0.0	34	26	11.1	12	9	10.1	9	6	5.8
動物咬傷	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
足関節部骨折	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
筋足動物刺傷	2	2	2.2	4	3	2.3	0	0	0.0	6	5	2.1	0	0	0.0	1	1	1.0
背部損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.0
水疱	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
内部臓器の熱傷	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜擦過傷	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
上顎炎	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
手骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0

表2.7.4.7-4 有害事象（臨床症状）発現状況～全体

投与群 KAD-1229 1回用量 症例数	KAD-1229・ α -GI併用群												α -GI単独群			KAD-1229単独群		
	5 mg			10 mg			20 mg			合計			89			103		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
頭部損傷	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
角膜損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
関節捻挫	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0
肋骨骨折	3	3	3.3	1	1	0.8	0	0	0.0	4	4	1.7	1	1	1.1	0	0	0.0
硬膜下血腫	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
処置後痛	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
擦過傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
筋挫傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
挫傷	4	3	3.3	2	2	1.5	0	0	0.0	6	5	2.1	8	5	5.6	2	2	1.9
創傷	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
熱傷	1	1	1.1	3	2	1.5	0	0	0.0	4	3	1.3	0	0	0.0	1	1	1.0
皮膚裂傷	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
頸部損傷	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-5 副作用（臨床症状）発現状況～全体

投与群 KAD-1229 1回用量 症例数	KAD-1229・α-GI併用群												α-GI単独群			KAD-1229単独群		
	5 mg			10 mg			20 mg			合計			89			103		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	10	3	3.3	27	12	9.2	6	2	14.3	43	17	7.2	4	2	2.2	8	4	3.9
無力症	0	0	0.0	1	1	0.8	2	1	7.1	3	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0
冷汗	2	1	1.1	2	2	1.5	1	1	7.1	5	4	1.7	0	0	0.0	1	1	1.0
注意力障害	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	7	6	4.6	0	0	0.0	7	6	2.6	0	0	0.0	3	2	1.9
体位性めまい	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	0	0	0.0	5	4	3.1	0	0	0.0	5	4	1.7	2	1	1.1	0	0	0.0
冷感	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
飢餓	4	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	4	2	0.9	1	1	1.1	2	2	1.9
多汗症	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	1	1	1.1	3	2	1.5	1	1	7.1	5	4	1.7	1	1	1.1	0	0	0.0
悪心	0	0	0.0	2	1	0.8	0	0	0.0	2	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
動悸	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
傾眠	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	1	1	0.8	2	1	7.1	3	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0
あくび	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
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)	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	1.1	0	0	0.0
胆道新生物	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	1.1	0	0	0.0
代謝および栄養障害	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0
食欲不振	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	1	1	1.0
神経系障害	4	4	4.4	6	4	3.1	0	0	0.0	10	8	3.4	1	1	1.1	1	1	1.0
構語障害	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
味覚異常	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	1.0
感覚減退	1	1	1.1	3	2	1.5	0	0	0.0	4	3	1.3	1	1	1.1	0	0	0.0
意識消失	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
記憶障害	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
三叉神経痛	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
眼の充血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性眩暈	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
心臓障害	2	2	2.2	2	2	1.5	0	0	0.0	4	4	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性不整脈	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
心房細動	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-5 副作用（臨床症状）発現状況～全体

投与群	KAD-1229・ α -GI併用群												α -GI単独群			KAD-1229単独群				
	KAD-1229 1回用量			5 mg			10 mg			20 mg						合計			10 mg	
	症例数			91			130			14			235			89			103	
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)		
心拡大	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
心室性期外収縮	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
起立性低血圧	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	1.1	1	1	1.0		
咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
あくび	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
痰貯留	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
胃腸障害	15	11	12.1	16	11	8.5	0	0	0.0	31	22	9.4	21	14	15.7	14	11	10.7		
腹部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.0		
腹部膨満	2	2	2.2	6	5	3.8	0	0	0.0	8	7	3.0	2	2	2.2	1	1	1.0		
腹痛	3	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	3	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
上腹部痛	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	3	2	2.2	0	0	0.0		
異常便	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
腸雑音異常	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
便習慣変化	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
便秘	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	2	2	2.2	4	4	3.9		
下痢	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	2	2	2.2	1	1	1.0		
消化不良	1	1	1.1	2	1	0.8	0	0	0.0	3	2	0.9	1	1	1.1	0	0	0.0		
おくび	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
鼓腸	0	0	0.0	4	3	2.3	0	0	0.0	4	3	1.3	2	2	2.2	1	1	1.0		
胃潰瘍	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
胃炎	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	1	1	1.1	1	1	1.0		
びらん性胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
消化器不調	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	1.1	1	1	1.0		
軟便	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
悪心	2	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	0.4	0	0	0.0	2	1	1.0		
胃不快感	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	1.1	0	0	0.0		
口内炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.2	0	0	0.0		
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
皮膚および皮下組織障害	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.9	1	1	1.1	1	1	1.0		
冷汗	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
湿疹	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0		
筋骨格系および結合組織障害	1	1	1.1	4	3	2.3	0	0	0.0	5	4	1.7	0	0	0.0	1	1	1.0		
関節痛	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
筋痙攣	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0		

表2.7.4.7-5 副作用（臨床症状）発現状況～全体

投与群	KAD-1229・ α -GI併用群												α -GI単独群			KAD-1229単独群				
	KAD-1229 1回用量			5 mg			10 mg			20 mg						合計			10 mg	
	症例数			91			130			14			235			89			103	
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)		
筋固縮	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
四肢痛	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
筋骨格不快感	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
腎および尿路障害	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
血尿	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
前立腺肥大	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
全身障害および投与局所様態	2	2	2.2	8	4	3.1	0	0	0.0	10	6	2.6	3	3	3.4	1	1	1.0		
胸部不快感	1	1	1.1	1	1	0.8	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
異常感	0	0	0.0	4	1	0.8	0	0	0.0	4	1	0.4	0	0	0.0	1	1	1.0		
熱感	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
飢餓	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
倦怠感	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	1.1	0	0	0.0		
末梢性浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.2	0	0	0.0		
口渴	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
臨床検査	4	3	3.3	2	2	1.5	0	0	0.0	6	5	2.1	0	0	0.0	1	1	1.0		
血圧上昇	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0		
便潜血陽性	0	0	0.0	1	1	0.8	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0		
体重増加	2	2	2.2	1	1	0.8	0	0	0.0	3	3	1.3	0	0	0.0	1	1	1.0		

表2.7.4.7-6 有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）発現率～試験別

有害事象													
資料番号	5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2		
試験番号	KAD2301					KAD2302					KAD2303		
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群		
	KAD-1229 1回用量	5 mg	10 mg			合計	10 mg	5 mg			10 mg	合計	10 mg
症例数	n=91	n=102	n=193	n=89	n=103	n=73	n=88	n=161	n=43	n=72	n=28	n=14	n=42
発現例数	57	69	126	50	52	64	79	143	35	61	16	10	26
発現率 (%)	62.6	67.6	65.3	56.2	50.5	87.7	89.8	88.8	81.4	84.7	57.1	71.4	61.9
発現率の95%信頼区間 (%)	[52.7, 72.6]	[58.6, 76.7]	[58.6, 72.0]	[45.9, 66.5]	[40.8, 60.1]	[80.1, 95.2]	[83.4, 96.1]	[84.0, 93.7]	[69.8, 93.0]	[76.4, 93.0]	[38.8, 75.5]	[47.8, 95.1]	[47.2, 76.6]
発現件数	110	160	270	89	115	339	460	799	182	239	38	28	66

副作用													
資料番号	5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2		
試験番号	KAD2301					KAD2302					KAD2303		
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群		
	KAD-1229 1回用量	5 mg	10 mg			合計	10 mg	5 mg			10 mg	合計	10 mg
症例数	n=91	n=102	n=193	n=89	n=103	n=73	n=88	n=161	n=43	n=72	n=28	n=14	n=42
発現例数	12	23	35	13	15	18	27	45	15	14	2	2	4
発現率 (%)	13.2	22.5	18.1	14.6	14.6	24.7	30.7	28.0	34.9	19.4	7.1	14.3	9.5
発現率の95%信頼区間 (%)	[6.2, 20.1]	[14.4, 30.7]	[12.7, 23.6]	[7.3, 21.9]	[7.8, 21.4]	[14.8, 34.5]	[21.0, 40.3]	[21.0, 34.9]	[20.6, 49.1]	[10.3, 28.6]	[0.0, 16.7]	[0.0, 32.6]	[0.6, 18.4]
発現件数	23	51	74	18	21	31	50	81	22	19	5	6	11

表2.7.4.7-7 有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.1.1														
試験番号	KAD2301														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			89			10 mg		
症例数	91			102			193			89			103		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	11	4	4.4	18	7	6.9	29	11	5.7	2	1	1.1	10	5	4.9
無力症	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	1.0
冷汗	2	1	1.1	0	0	0.0	2	1	0.5	0	0	0.0	1	1	1.0
注意力障害	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	5	4	3.9	5	4	2.1	0	0	0.0	3	2	1.9
体位性めまい	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	0	0	0.0	5	4	3.9	5	4	2.1	0	0	0.0	1	1	1.0
冷感	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
飢餓	5	3	3.3	0	0	0.0	5	3	1.6	1	1	1.1	2	2	1.9
多汗症	1	1	1.1	1	1	1.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	1	1	1.1	2	1	1.0	3	2	1.0	1	1	1.1	0	0	0.0
悪心	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
動悸	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
末梢冷感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
傾眠	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
あくび	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	25	20	22.0	27	26	25.5	52	46	23.8	17	13	14.6	25	14	13.6
急性副鼻腔炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
急性気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蜂巣炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
齲蝕	1	1	1.1	1	1	1.0	2	2	1.0	1	1	1.1	0	0	0.0
せつ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
B型肝炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
単純ヘルペス	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
帯状疱疹	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.1	0	0	0.0
インフルエンザ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
爪白癬	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	18	13	14.3	22	21	20.6	40	34	17.6	12	10	11.2	23	13	12.6

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.1														
試験番号	KAD2302														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			43			10 mg		
症例数	73			88			161			43			72		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	5	3	4.1	15	9	10.2	20	12	7.5	2	1	2.3	5	2	2.8
無力症	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	1.4
冷汗	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
注意力障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	5	4	4.5	5	4	2.5	0	0	0.0	1	1	1.4
体位性めまい	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	0	0	0.0	4	3	3.4	4	3	1.9	2	1	2.3	0	0	0.0
冷感	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
飢餓	2	2	2.7	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0	2	2	2.8
多汗症	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
動悸	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
末梢冷感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傾眠	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	1.4
あくび	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	80	40	54.8	109	57	64.8	189	97	60.2	40	23	53.5	87	39	54.2
急性副鼻腔炎	0	0	0.0	2	1	1.1	2	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
気管支炎	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	1	1	2.3	2	2	2.8
急性気管支炎	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
蜂巣炎	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
齲蝕	3	3	4.1	2	2	2.3	5	5	3.1	2	2	4.7	2	2	2.8
せつ	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	0	0	0.0	4	4	4.5	4	4	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性胃腸炎	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
B型肝炎	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
単純ヘルペス	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
帯状疱疹	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	3	3	4.1	2	2	2.3	5	5	3.1	0	0	0.0	0	0	0.0
爪白癬	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	59	34	46.6	76	47	53.4	135	81	50.3	29	17	39.5	78	36	50.0

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.2								
試験番号	KAD2303								
投与群	KAD-1229・α-GI併用群								
KAD-1229 1回用量	10mg			20 mg			合計		
症例数	28			14			42		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	11	3	10.7	8	3	21.4	19	6	14.3
無力症	0	0	0.0	2	1	7.1	2	1	2.4
冷汗	1	1	3.6	2	2	14.3	3	3	7.1
注意力障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	3	2	7.1	1	1	7.1	4	3	7.1
体位性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	3	1	3.6	0	0	0.0	3	1	2.4
冷感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	2.4
飢餓	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
多汗症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	0	0	0.0	1	1	7.1	1	1	2.4
悪心	2	1	3.6	0	0	0.0	2	1	2.4
動悸	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	2.4
末梢冷感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傾眠	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	2	1	7.1	2	1	2.4
あくび	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	10	9	32.1	9	5	35.7	19	14	33.3
急性副鼻腔炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
急性気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蜂巣炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎	1	1	3.6	1	1	7.1	2	2	4.8
齲蝕	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
せつ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
B型肝炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
単純ヘルペス	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
帯状疱疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
爪白癬	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	9	9	32.1	7	4	28.6	16	13	31.0

表2.7.4.7-7 有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.1.1														
試験番号	KAD2301														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			89			10 mg		
症例数	91			102			193			89			103		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
食道カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
外耳炎	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	1	1	1.1	0	0	0.0
中耳炎	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
爪囲炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
肺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膿疱性皮疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白癬	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
足部白癬	3	3	3.3	1	1	1.0	4	4	2.1	1	1	1.1	1	1	1.0
尿路感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢膿瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膿痂疹性湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ヘリコバクター感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染性小腸結腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
細菌性胃腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽喉頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
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)	1	1	1.1	2	2	2.0	3	3	1.6	0	0	0.0	1	1	1.0
胆道新生物	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱癌	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
乳癌	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
胃癌	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
直腸癌	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚乳頭腫	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	1.0
甲状腺腺腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
子宮癌	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
子宮平滑筋腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腺腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
貧血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
リンパ節症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
免疫系障害	2	2	2.2	0	0	0.0	2	2	1.0	1	1	1.1	1	1	1.0
季節性アレルギー	2	2	2.2	0	0	0.0	2	2	1.0	1	1	1.1	1	1	1.0

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.1														
試験番号	KAD2302														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			43			10 mg		
症例数	73			88			161			43			72		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
食道カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
外耳炎	0	0	0.0	2	2	2.3	2	2	1.2	1	1	2.3	0	0	0.0
中耳炎	1	1	1.4	2	2	2.3	3	3	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
爪囲炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
咽頭炎	4	2	2.7	1	1	1.1	5	3	1.9	1	1	2.3	1	1	1.4
肺炎	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
膿疱性皮疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
副鼻腔炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
白癬	0	0	0.0	2	2	2.3	2	2	1.2	1	1	2.3	0	0	0.0
足部白癬	2	2	2.7	6	5	5.7	8	7	4.3	2	2	4.7	0	0	0.0
尿路感染	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢膿瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
膿痂疹性湿疹	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
ヘリコバクター感染	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
感染性小腸結腸炎	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	1	1	2.3	0	0	0.0
細菌性胃腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽喉頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気道感染	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
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)	4	3	4.1	7	6	6.8	11	9	5.6	1	1	2.3	1	1	1.4
胆道新生物	1	1	1.4	2	2	2.3	3	3	1.9	1	1	2.3	0	0	0.0
膀胱癌	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
乳癌	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃癌	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
直腸癌	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚乳頭腫	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
甲状腺腺腫	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
子宮癌	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
子宮平滑筋腫	2	2	2.7	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腺腫	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	2	2	2.7	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
貧血	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
リンパ節症	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
免疫系障害	3	3	4.1	3	3	3.4	6	6	3.7	3	3	7.0	4	3	4.2
季節性アレルギー	3	3	4.1	3	3	3.4	6	6	3.7	3	3	7.0	4	3	4.2

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.2								
試験番号	KAD2303								
投与群	KAD-1229・α-GI併用群								
KAD-1229 1回用量	10mg			20 mg			合計		
症例数	28			14			42		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
食道カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
外耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
中耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
爪囲炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膿疱性皮疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白癬	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
足部白癬	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿路感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢膿瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膿痂疹性湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ヘリコバクター感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染性小腸結腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
細菌性胃腸炎	0	0	0.0	1	1	7.1	1	1	2.4
咽喉頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
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)	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胆道新生物	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱癌	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
乳癌	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃癌	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
直腸癌	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚乳頭腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
甲状腺腺腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
子宮癌	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
子宮平滑筋腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腺腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
貧血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
リンパ節症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
免疫系障害	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	2.4
季節性アレルギー	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	2.4

表2.7.4.7-7 有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.1.1														
試験番号	KAD2301														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			89			10 mg		
症例数	91			102			193			89			103		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
内分泌障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
甲状腺嚢腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
食欲不振	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脱水	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ビタミンA過剰症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲減退	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
精神障害	0	0	0.0	2	2	2.0	2	2	1.0	3	3	3.4	0	0	0.0
不眠症	0	0	0.0	2	2	2.0	2	2	1.0	2	2	2.2	0	0	0.0
易刺激性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
不安障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	6	6	6.6	16	12	11.8	22	18	9.3	3	3	3.4	8	5	4.9
脳幹梗塞	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
脳梗塞	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	1	1	1.1	0	0	0.0
糖尿病性ニューロパシー	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	2	2	2.0	2	2	1.0	0	0	0.0	2	1	1.0
体位性めまい	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	1	1	1.1	0	0	0.0
構語障害	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
味覚異常	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	2	1	1.0	2	1	0.5	1	1	1.1	2	1	1.0
感覚減退	2	2	2.2	3	2	2.0	5	4	2.1	0	0	0.0	3	3	2.9
意識消失	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腰部脊椎管狭窄	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
記憶障害	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
片頭痛	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
腓骨神経麻痺	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
坐骨神経痛	1	1	1.1	1	1	1.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感覚障害	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
傾眠	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脊柱管狭窄症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
緊張性頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一過性脳虚血発作	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
三叉神経痛	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
椎骨脳底動脈不全	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.1														
試験番号	KAD2302														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			43			10 mg		
症例数	73			88			161			43			72		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
内分泌障害	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
甲状腺嚢腫	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	5	5	6.8	3	3	3.4	8	8	5.0	0	0	0.0	2	2	2.8
食欲不振	3	3	4.1	0	0	0.0	3	3	1.9	0	0	0.0	1	1	1.4
脱水	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
ビタミンA過剰症	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲減退	2	2	2.7	1	1	1.1	3	3	1.9	0	0	0.0	1	1	1.4
精神障害	4	2	2.7	6	6	6.8	10	8	5.0	3	3	7.0	0	0	0.0
不眠症	4	2	2.7	5	5	5.7	9	7	4.3	2	2	4.7	0	0	0.0
易刺激性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
不安障害	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	17	15	20.5	43	22	25.0	60	37	23.0	14	10	23.3	19	15	20.8
脳幹梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脳梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	2	2	2.8
糖尿病性ニューロパシー	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	2	2	2.7	3	3	3.4	5	5	3.1	4	1	2.3	2	1	1.4
体位性めまい	1	1	1.4	6	4	4.5	7	5	3.1	0	0	0.0	0	0	0.0
構語障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
味覚異常	2	2	2.7	1	1	1.1	3	3	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	4	4	5.5	9	6	6.8	13	10	6.2	5	4	9.3	6	5	6.9
感覚減退	2	2	2.7	7	6	6.8	9	8	5.0	2	2	4.7	3	3	4.2
意識消失	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
腰部脊椎管狭窄	0	0	0.0	3	2	2.3	3	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
記憶障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
片頭痛	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
腓骨神経麻痺	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
坐骨神経痛	1	1	1.4	2	1	1.1	3	2	1.2	0	0	0.0	1	1	1.4
感覚障害	0	0	0.0	2	2	2.3	2	2	1.2	0	0	0.0	1	1	1.4
傾眠	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	2.3	1	1	1.4
脊柱管狭窄症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
緊張性頭痛	0	0	0.0	6	2	2.3	6	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
一過性脳虚血発作	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
三叉神経痛	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
椎骨脳底動脈不全	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.2								
試験番号	KAD2303								
投与群	KAD-1229・α-GI併用群								
KAD-1229 1回用量	10mg			20 mg			合計		
症例数	28			14			42		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
内分泌障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
甲状腺嚢腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲不振	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脱水	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ビタミンA過剰症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲減退	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
不眠症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
易刺激性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
不安障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	4	2	7.1	0	0	0.0	4	2	4.8
脳幹梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脳梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
糖尿病性ニューロパシー	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
体位性めまい	2	1	3.6	0	0	0.0	2	1	2.4
構語障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
味覚異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感覚減退	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
意識消失	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腰部脊椎管狭窄	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
記憶障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
片頭痛	2	1	3.6	0	0	0.0	2	1	2.4
腓骨神経麻痺	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
坐骨神経痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感覚障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傾眠	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脊柱管狭窄症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
緊張性頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一過性脳虚血発作	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
三叉神経痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
椎骨脳底動脈不全	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7 有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.1.1														
試験番号	KAD2301														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			89			10 mg		
症例数	91			102			193			89			103		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
嗅覚減退	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
ラグナ梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
迷走神経障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	4	3	3.3	8	8	7.8	12	11	5.7	6	5	5.6	3	3	2.9
眼の異常感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼精疲労	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
乱視	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白内障	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
霰粒腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜沈着物	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜炎	0	0	0.0	3	3	2.9	3	3	1.6	1	1	1.1	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
糖尿病性網膜症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼脂	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
眼刺激	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼の充血	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	2	2	2.2	0	0	0.0
眼瞼浮腫	1	1	1.1	1	1	1.0	2	2	1.0	0	0	0.0	2	2	1.9
緑内障	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
角膜炎	1	1	1.1	2	2	2.0	3	3	1.6	0	0	0.0	0	0	0.0
乾性角結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
涙液分泌低下	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高眼圧症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
視神経乳頭陥凹	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
光視症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
後囊部混濁	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
翼状片	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
網膜動脈硬化症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高血圧性網膜症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
視力低下	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜充血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼さう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
睫毛乱生	2	1	1.1	0	0	0.0	2	1	0.5	0	0	0.0	1	1	1.0
前眼房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.1														
試験番号	KAD2302														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			43			10 mg		
症例数	73			88			161			43			72		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
嗅覚減退	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
ラグナ梗塞	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
迷走神経障害	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	12	8	11.0	34	17	19.3	46	25	15.5	11	6	14.0	10	7	9.7
眼の異常感	2	2	2.7	4	3	3.4	6	5	3.1	0	0	0.0	0	0	0.0
眼精疲労	1	1	1.4	2	2	2.3	3	3	1.9	1	1	2.3	0	0	0.0
乱視	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
白内障	3	3	4.1	2	2	2.3	5	5	3.1	1	1	2.3	2	2	2.8
霰粒腫	0	0	0.0	2	2	2.3	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜沈着物	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜炎	0	0	0.0	4	4	4.5	4	4	2.5	1	1	2.3	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	2	2	2.8
糖尿病性網膜症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
眼脂	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
眼刺激	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
眼痛	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	1.4
眼の充血	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	1	1	2.3	0	0	0.0
眼瞼浮腫	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	0	0	0.0	1	1	1.4
緑内障	1	1	1.4	2	2	2.3	3	3	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
角膜炎	1	1	1.4	2	2	2.3	3	3	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
乾性角結膜炎	0	0	0.0	2	2	2.3	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
涙液分泌低下	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
高眼圧症	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
視神経乳頭陥凹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
光視症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
後囊部混濁	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
翼状片	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
網膜動脈硬化症	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
高血圧性網膜症	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	2	2	4.7	0	0	0.0
視力低下	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
結膜充血	0	0	0.0	2	2	2.3	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
眼さう痒症	1	1	1.4	2	2	2.3	3	3	1.9	1	1	2.3	0	0	0.0
睫毛乱生	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	2	1	1.4
前眼房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.2								
試験番号	KAD2303								
投与群	KAD-1229・α-GI併用群								
KAD-1229 1回用量	10mg			20 mg			合計		
症例数	28			14			42		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
嗅覚減退	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ラクナ梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
迷走神経障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	2	2	7.1	1	1	7.1	3	3	7.1
眼の異常感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼精疲労	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
乱視	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白内障	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	2.4
霰粒腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜沈着物	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	1	1	7.1	1	1	2.4
糖尿病性網膜症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼脂	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼刺激	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼の充血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼瞼浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
緑内障	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	2.4
角膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
乾性角結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
涙液分泌低下	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高眼圧症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
視神経乳頭陥凹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
光視症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
後囊部混濁	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
翼状片	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
網膜動脈硬化症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高血圧性網膜症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
視力低下	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜充血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼さう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
睫毛乱生	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
前眼房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7 有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.1.1														
試験番号	KAD2301														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			89			10 mg		
症例数	91			102			193			89			103		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
耳および迷路障害	0	0	0.0	2	2	2.0	2	2	1.0	0	0	0.0	2	2	1.9
老人性難聴	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳閉感	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	2	2	1.9
耳鳴	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性眩暈	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
耳垢栓塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
突発難聴	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心臓障害	5	5	5.5	3	3	2.9	8	8	4.1	0	0	0.0	1	1	1.0
上室性不整脈	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
心房細動	0	0	0.0	2	2	2.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心拡大	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
動悸	3	3	3.3	1	1	1.0	4	4	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
頻脈	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心室性期外収縮	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発症時期不明な心筋梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.9
潮紅	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高血圧	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
起立性低血圧	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
末梢冷感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	5	5.5	4	3	2.9	9	8	4.1	3	3	3.4	9	6	5.8
喘息	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咳嗽	2	2	2.2	1	1	1.0	3	3	1.6	1	1	1.1	1	1	1.0
鼻出血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔声	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻閉	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻道刺激感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽喉頭疼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
季節性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻漏	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.9
咽喉刺激感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	1.0
あくび	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.1														
試験番号	KAD2302														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			43			10 mg		
症例数	73			88			161			43			72		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
耳および迷路障害	3	3	4.1	8	8	9.1	11	11	6.8	1	1	2.3	2	2	2.8
老人性難聴	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
耳閉感	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	2	2	2.8
耳鳴	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
回転性眩暈	3	3	4.1	4	4	4.5	7	7	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0
耳垢栓塞	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
突発難聴	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
心臓障害	6	5	6.8	5	5	5.7	11	10	6.2	2	1	2.3	0	0	0.0
上室性不整脈	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心房細動	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
心拡大	2	1	1.4	0	0	0.0	2	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
動悸	3	3	4.1	3	3	3.4	6	6	3.7	2	1	2.3	0	0	0.0
頻脈	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
心室性期外収縮	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
発症時期不明な心筋梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	1	1	1.4	2	2	2.3	3	3	1.9	0	0	0.0	2	2	2.8
潮紅	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高血圧	0	0	0.0	2	2	2.3	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
起立性低血圧	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
末梢冷感	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	1.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	12	16.4	19	12	13.6	37	24	14.9	4	3	7.0	14	12	16.7
喘息	3	1	1.4	0	0	0.0	3	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
咳嗽	5	4	5.5	4	2	2.3	9	6	3.7	2	2	4.7	1	1	1.4
鼻出血	2	2	2.7	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔声	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
鼻閉	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	1.4
鼻浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
鼻道刺激感	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
咽喉頭疼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
鼻炎	0	0	0.0	2	2	2.3	2	2	1.2	0	0	0.0	1	1	1.4
アレルギー性鼻炎	1	1	1.4	2	2	2.3	3	3	1.9	0	0	0.0	5	4	5.6
季節性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
鼻漏	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽喉刺激感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
あくび	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.2								
試験番号	KAD2303								
投与群	KAD-1229・α-GI併用群								
KAD-1229 1回用量	10mg			20 mg			合計		
症例数	28			14			42		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
耳および迷路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
老人性難聴	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳閉感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳鳴	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性眩暈	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳垢栓塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
突発難聴	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心臓障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性不整脈	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心房細動	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心拡大	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
動悸	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頻脈	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心室性期外収縮	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発症時期不明な心筋梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	1	1	7.1	1	1	2.4
潮紅	0	0	0.0	1	1	7.1	1	1	2.4
高血圧	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
起立性低血圧	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
末梢冷感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	7.1	4	3	21.4	6	5	11.9
喘息	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻出血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔声	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻閉	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻道刺激感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽喉頭疼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	1	1	7.1	1	1	2.4
季節性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻漏	0	0	0.0	1	1	7.1	1	1	2.4
咽喉刺激感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
あくび	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7 有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.1.1														
試験番号	KAD2301														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			89			10 mg		
症例数	91			102			193			89			103		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
上気道の炎症	2	2	2.2	1	1	1.0	3	3	1.6	1	1	1.1	2	2	1.9
声帯萎縮	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻嚢胞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
痰貯留	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	1.0
胃腸障害	17	12	13.2	27	21	20.6	44	33	17.1	18	13	14.6	16	11	10.7
腹部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.0
腹部膨満	2	2	2.2	4	4	3.9	6	6	3.1	1	1	1.1	0	0	0.0
腹痛	3	2	2.2	0	0	0.0	3	2	1.0	0	0	0.0	1	1	1.0
下腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	2	2	2.2	0	0	0.0
異常便	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
腸雑音異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便習慣変化	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
口唇炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
大腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結腸ポリープ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	3	2	2.0	3	2	1.0	2	2	2.2	2	2	1.9
下痢	1	1	1.1	2	2	2.0	3	3	1.6	1	1	1.1	1	1	1.0
消化不良	0	0	0.0	3	3	2.9	3	3	1.6	1	1	1.1	0	0	0.0
腸炎	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
おくび	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼓腸	0	0	0.0	3	3	2.9	3	3	1.6	3	3	3.4	1	1	1.0
食中毒	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃ポリープ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃潰瘍	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
胃炎	0	0	0.0	2	2	2.0	2	2	1.0	0	0	0.0	1	1	1.0
萎縮性胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
びらん性胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
消化器不調	1	1	1.1	1	1	1.0	2	2	1.0	1	1	1.1	1	1	1.0
歯肉痛	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	1.0
歯肉腫脹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯肉炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
舌痛	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
痔核	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
軟便	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.1														
試験番号	KAD2302														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			43			10 mg		
症例数	73			88			161			43			72		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
上気道の炎症	4	3	4.1	7	3	3.4	11	6	3.7	0	0	0.0	3	2	2.8
声帯萎縮	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻嚢胞	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
痰貯留	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	0	0	0.0	1	1	1.4
胃腸障害	63	36	49.3	64	34	38.6	127	70	43.5	38	18	41.9	27	22	30.6
腹部不快感	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	2.3	2	2	2.8
腹部膨満	3	3	4.1	6	5	5.7	9	8	5.0	2	2	4.7	1	1	1.4
腹痛	3	3	4.1	1	1	1.1	4	4	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0
下腹部痛	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	9	4	5.5	3	2	2.3	12	6	3.7	4	3	7.0	0	0	0.0
異常便	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
腸雑音異常	2	2	2.7	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
便習慣変化	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口唇炎	0	0	0.0	2	1	1.1	2	1	0.6	2	1	2.3	0	0	0.0
大腸炎	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
結腸ポリープ	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	1.4
便秘	4	4	5.5	9	3	3.4	13	7	4.3	2	2	4.7	5	5	6.9
下痢	5	5	6.8	4	4	4.5	9	9	5.6	2	2	4.7	1	1	1.4
消化不良	4	4	5.5	4	3	3.4	8	7	4.3	1	1	2.3	1	1	1.4
腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
おくび	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
鼓腸	0	0	0.0	4	3	3.4	4	3	1.9	3	3	7.0	0	0	0.0
食中毒	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
胃ポリープ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
胃潰瘍	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
胃炎	2	2	2.7	4	4	4.5	6	6	3.7	1	1	2.3	0	0	0.0
萎縮性胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
びらん性胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.8
消化器不調	1	1	1.4	2	2	2.3	3	3	1.9	1	1	2.3	1	1	1.4
歯肉痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯肉腫脹	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
歯肉炎	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	0	0	0.0	1	1	1.4
舌痛	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
痔核	2	1	1.4	0	0	0.0	2	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
軟便	2	2	2.7	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.2								
試験番号	KAD2303								
投与群	KAD-1229・α-GI併用群								
KAD-1229 1回用量	10mg			20 mg			合計		
症例数	28			14			42		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
上気道の炎症	2	2	7.1	2	1	7.1	4	3	7.1
声帯萎縮	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻嚢胞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
痰貯留	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	1	1	3.6	2	2	14.3	3	3	7.1
腹部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腹部膨満	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腹痛	0	0	0.0	1	1	7.1	1	1	2.4
下腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
異常便	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腸雑音異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便習慣変化	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口唇炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
大腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結腸ポリープ	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	2.4
便秘	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	1	1	7.1	1	1	2.4
消化不良	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
おくび	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼓腸	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
食中毒	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃ポリープ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃潰瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
萎縮性胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
びらん性胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
消化器不調	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯肉痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯肉腫脹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯肉炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
舌痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
痔核	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
軟便	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7 有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.1.1														
試験番号	KAD2301														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			89			10 mg		
症例数	91			102			193			89			103		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
悪心	2	2	2.2	1	1	1.0	3	3	1.6	0	0	0.0	3	2	1.9
歯周病	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
歯周炎	1	1	1.1	1	1	1.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
直腸脱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃不快感	2	2	2.2	2	2	2.0	4	4	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	1	1	1.1	0	0	0.0
舌障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯の脱落	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯痛	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	2	1	1.1	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	2	2	1.9
心窩部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯牙破折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	1	1	1.1	3	3	2.9
胆管結石	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
胆石症	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	1.0
肝嚢胞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
脂肪肝	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
胆管拡張	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	5	4	4.4	7	5	4.9	12	9	4.7	10	8	9.0	8	6	5.8
冷汗	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
面皰	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚嚢腫	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
水疱性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
接触性皮膚炎	2	1	1.1	0	0	0.0	2	1	0.5	1	1	1.1	1	1	1.0
皮膚乾燥	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.1	0	0	0.0
湿疹	2	2	2.2	1	1	1.0	3	3	1.6	3	3	3.4	0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
貨幣状湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
顔面浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
紅色汗疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
過角化	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
肥厚性瘢痕	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.1														
試験番号	KAD2302														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			43			10 mg		
症例数	73			88			161			43			72		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
悪心	6	5	6.8	4	4	4.5	10	9	5.6	1	1	2.3	4	3	4.2
歯周病	1	1	1.4	2	2	2.3	3	3	1.9	1	1	2.3	1	1	1.4
歯周炎	2	2	2.7	3	3	3.4	5	5	3.1	1	1	2.3	2	2	2.8
直腸脱	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
胃不快感	3	3	4.1	2	2	2.3	5	5	3.1	2	2	4.7	0	0	0.0
口内炎	0	0	0.0	4	3	3.4	4	3	1.9	6	3	7.0	0	0	0.0
舌障害	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
歯の脱落	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
歯痛	4	2	2.7	2	1	1.1	6	3	1.9	4	2	4.7	1	1	1.4
嘔吐	0	0	0.0	3	3	3.4	3	3	1.9	0	0	0.0	1	1	1.4
心窩部不快感	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
歯牙破折	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	2.3	1	1	1.4
肝胆道系障害	1	1	1.4	3	3	3.4	4	4	2.5	0	0	0.0	2	2	2.8
胆管結石	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胆石症	1	1	1.4	2	2	2.3	3	3	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
肝嚢胞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.8
脂肪肝	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
胆管拡張	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	23	16	21.9	30	22	25.0	53	38	23.6	21	11	25.6	7	5	6.9
冷汗	1	1	1.4	2	2	2.3	3	3	1.9	0	0	0.0	1	1	1.4
面皰	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚嚢腫	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚炎	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	1.4
水疱性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
接触性皮膚炎	3	2	2.7	1	1	1.1	4	3	1.9	2	1	2.3	1	1	1.4
皮膚乾燥	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	2.3	0	0	0.0
湿疹	5	5	6.8	7	7	8.0	12	12	7.5	1	1	2.3	0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	2	2	2.7	2	2	2.3	4	4	2.5	1	1	2.3	0	0	0.0
貨幣状湿疹	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	2.3	0	0	0.0
顔面浮腫	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	1.4
紅色汗疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
過角化	1	1	1.4	2	2	2.3	3	3	1.9	2	2	4.7	0	0	0.0
肥厚性瘢痕	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.2								
試験番号	KAD2303								
投与群	KAD-1229・α-GI併用群								
KAD-1229 1回用量	10mg			20 mg			合計		
症例数	28			14			42		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
悪心	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯周病	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯周炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
直腸脱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
舌障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯の脱落	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心窩部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯牙破折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	2.4
胆管結石	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胆石症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝嚢胞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脂肪肝	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胆管拡張	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	2.4
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	1	1	7.1	1	1	2.4
冷汗	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
面皰	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚嚢腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
水疱性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
接触性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚乾燥	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
貨幣状湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
顔面浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
紅色汗疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
過角化	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肥厚性癬痕	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7 有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.1.1														
試験番号	KAD2301														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			89			10 mg		
症例数	91			102			193			89			103		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
後天性魚鱗癬	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
痒疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒症	0	0	0.0	3	3	2.9	3	3	1.6	2	2	2.2	2	2	1.9
発疹	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	1	1	1.1	0	0	0.0
丘疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒性皮疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
老人性そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	1	1	1.1	0	0	0.0
手皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	8	5	5.5	21	17	16.7	29	22	11.4	15	12	13.5	10	9	8.7
関節痛	1	1	1.1	6	5	4.9	7	6	3.1	1	1	1.1	2	2	1.9
関節炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
背部痛	3	2	2.2	7	6	5.9	10	8	4.1	5	5	5.6	0	0	0.0
胸壁痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
側腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ガングリオン	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
関節滲出液	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
関節硬直	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
限局性骨関節炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋痙攣	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	3	3	2.9
筋固縮	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	3	3	3.4	1	1	1.0
筋痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
頸部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
四肢痛	0	0	0.0	5	5	4.9	5	5	2.6	1	1	1.1	1	1	1.0
関節周囲炎	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	1	1	1.1	0	0	0.0
慢性関節リウマチ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
重感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脊椎症	1	1	1.1	1	1	1.0	2	2	1.0	0	0	0.0	1	1	1.0
弾発指	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
殿部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頸肩腕症候群	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
椎間板突出	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格硬直	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.1														
試験番号	KAD2302														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			43			10 mg		
症例数	73			88			161			43			72		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
後天性魚鱗癬	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
痒疹	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒症	4	3	4.1	6	5	5.7	10	8	5.0	5	3	7.0	1	1	1.4
発疹	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	4	3	7.0	1	1	1.4
丘疹	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒性皮疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
老人性そう痒症	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	2	2	2.3	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
手皮膚炎	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	1	1	2.3	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	38	20	27.4	45	29	33.0	83	49	30.4	15	10	23.3	32	16	22.2
関節痛	7	7	9.6	12	9	10.2	19	16	9.9	4	4	9.3	9	7	9.7
関節炎	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
背部痛	16	9	12.3	12	9	10.2	28	18	11.2	3	3	7.0	7	7	9.7
胸壁痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
側腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
ガングリオン	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
関節滲出液	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
関節硬直	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
限局性骨関節炎	2	2	2.7	1	1	1.1	3	3	1.9	1	1	2.3	0	0	0.0
筋痙攣	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	3	3	4.2
筋固縮	2	2	2.7	2	2	2.3	4	4	2.5	2	2	4.7	2	2	2.8
筋痛	3	2	2.7	0	0	0.0	3	2	1.2	0	0	0.0	4	2	2.8
頸部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
四肢痛	1	1	1.4	7	7	8.0	8	8	5.0	1	1	2.3	1	1	1.4
関節周囲炎	0	0	0.0	5	4	4.5	5	4	2.5	1	1	2.3	1	1	1.4
慢性関節リウマチ	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
重感	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
脊椎症	2	2	2.7	1	1	1.1	3	3	1.9	0	0	0.0	1	1	1.4
弾発指	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
殿部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
頸肩腕症候群	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
椎間板突出	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格硬直	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	1	1	1.4
筋骨格不快感	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.2								
試験番号	KAD2303								
投与群	KAD-1229・α-GI併用群								
KAD-1229 1回用量	10mg			20 mg			合計		
症例数	28			14			42		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
後天性魚鱗癬	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
痒疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
丘疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒性皮疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
老人性そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	1	1	7.1	1	1	2.4
手皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	3	3	10.7	0	0	0.0	3	3	7.1
関節痛	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	2.4
関節炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
背部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸壁痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
側腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ガングリオン	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
関節滲出液	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
関節硬直	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
限局性骨関節炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋痙攣	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋固縮	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	2.4
筋痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頸部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
関節周囲炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
慢性関節リウマチ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
重感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脊椎症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
弾発指	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
殿部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頸肩腕症候群	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
椎間板突出	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	2.4
筋骨格硬直	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7 有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.1.1														
試験番号	KAD2301														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			89			10 mg		
症例数	91			102			193			89			103		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
腎および尿路障害	0	0	0.0	3	2	2.0	3	2	1.0	0	0	0.0	3	3	2.9
尿管結石	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
尿路結石	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
失禁	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿意切迫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
腎結石症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経因性膀胱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
頻尿	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
腎嚢胞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
ストレス性尿失禁	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
残尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
糖尿病性腎症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
良性前立腺肥大症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
閉経期症状	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
月経過多	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
不正子宮出血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
卵巣機能不全	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
前立腺肥大	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
前立腺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	8	6	6.6	10	6	5.9	18	12	6.2	6	4	4.5	3	3	2.9
無力症	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
胸部不快感	3	3	3.3	0	0	0.0	3	3	1.6	0	0	0.0	0	0	0.0
胸痛	0	0	0.0	2	2	2.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	0	0	0.0	4	1	1.0	4	1	0.5	0	0	0.0	1	1	1.0
熱感	1	1	1.1	1	1	1.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
飢餓	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
局所の炎症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	2	2	2.2	0	0	0.0	2	2	1.0	4	2	2.2	0	0	0.0
末梢性浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.2	2	2	1.9
圧迫感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
圧痛	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	1	1	1.1	1	1	1.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.1														
試験番号	KAD2302														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			43			10 mg		
症例数	73			88			161			43			72		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
腎および尿路障害	5	5	6.8	8	6	6.8	13	11	6.8	4	3	7.0	1	1	1.4
尿管結石	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
尿路結石	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	1	1	1.4	2	2	2.3	3	3	1.9	2	1	2.3	0	0	0.0
失禁	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
尿意切迫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎結石症	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
神経因性膀胱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
頻尿	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
腎嚢胞	2	2	2.7	1	1	1.1	3	3	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
ストレス性尿失禁	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
残尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
糖尿病性腎症	0	0	0.0	2	2	2.3	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	6	4	5.5	2	2	2.3	8	6	3.7	1	1	2.3	0	0	0.0
良性前立腺肥大症	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
閉経期症状	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
月経過多	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
不正子宮出血	2	1	1.4	0	0	0.0	2	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
卵巣機能不全	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
前立腺肥大	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
前立腺炎	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	17	11	15.1	20	15	17.0	37	26	16.1	9	3	7.0	11	8	11.1
無力症	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	1.4
胸部不快感	5	4	5.5	2	2	2.3	7	6	3.7	0	0	0.0	2	2	2.8
胸痛	0	0	0.0	3	3	3.4	3	3	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	3	3	4.1	1	1	1.1	4	4	2.5	4	1	2.3	0	0	0.0
熱感	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	0	0	0.0	1	1	1.4
飢餓	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
局所の炎症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
注射部位紅斑	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	5	5	6.8	2	2	2.3	7	7	4.3	3	1	2.3	2	2	2.8
末梢性浮腫	1	1	1.4	3	2	2.3	4	3	1.9	2	2	4.7	2	2	2.8
圧迫感	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
圧痛	1	1	1.4	2	2	2.3	3	3	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	1	1	1.4	2	2	2.3	3	3	1.9	0	0	0.0	2	2	2.8

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.2								
試験番号	KAD2303								
投与群	KAD-1229・α-GI併用群								
KAD-1229 1回用量	10mg			20 mg			合計		
症例数	28			14			42		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿管結石	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿路結石	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
失禁	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿意切迫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎結石症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経因性膀胱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頻尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎嚢胞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ストレス性尿失禁	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
残尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
糖尿病性腎症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
良性前立腺肥大症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
閉経期症状	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
月経過多	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
不正子宮出血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
卵巣機能不全	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
前立腺肥大	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
前立腺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	0	0	0.0	1	1	7.1	1	1	2.4
無力症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
熱感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
飢餓	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
局所の炎症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	0	0	0.0	1	1	7.1	1	1	2.4
末梢性浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
圧迫感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
圧痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7 有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.1.1														
試験番号	KAD2301														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			89			10 mg		
症例数	91			102			193			89			103		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
臨床検査	3	3	3.3	3	3	2.9	6	6	3.1	0	0	0.0	3	3	2.9
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
血便	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血圧低下	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血圧上昇	1	1	1.1	1	1	1.0	2	2	1.0	0	0	0.0	1	1	1.0
体温上昇	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便潜血陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
酸素飽和度低下	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
体重減少	1	1	1.1	2	2	2.0	3	3	1.6	0	0	0.0	0	0	0.0
体重増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.9
尿中白血球陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	9	7	7.7	6	5	4.9	15	12	6.2	4	4	4.5	6	4	3.9
動物咬傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
足関節部骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
節足動物刺傷	2	2	2.2	3	3	2.9	5	5	2.6	0	0	0.0	1	1	1.0
背部損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.0
水疱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
内部臓器の熱傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜擦過傷	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
上顎炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
手骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
頭部損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
角膜損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
関節捻挫	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	1.0
肋骨骨折	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.1	0	0	0.0
硬膜下血腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
処置後痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
擦過傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋挫傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
挫傷	3	2	2.2	0	0	0.0	3	2	1.0	0	0	0.0	1	1	1.0
創傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
熱傷	1	1	1.1	2	2	2.0	3	3	1.6	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚裂傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頸部損傷	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.1														
試験番号	KAD2302														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			43			10 mg		
症例数	73			88			161			43			72		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
臨床検査	14	10	13.7	18	13	14.8	32	23	14.3	4	3	7.0	7	5	6.9
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	2	2.7	0	0	0.0	3	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
血便	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
血圧低下	0	0	0.0	2	1	1.1	2	1	0.6	0	0	0.0	1	1	1.4
血圧上昇	6	6	8.2	9	6	6.8	15	12	7.5	2	2	4.7	4	3	4.2
体温上昇	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
便潜血陽性	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
酸素飽和度低下	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
体重減少	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
体重増加	3	3	4.1	3	3	3.4	6	6	3.7	1	1	2.3	2	2	2.8
尿中白血球陽性	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	11	8	11.0	16	12	13.6	27	20	12.4	9	6	14.0	6	5	6.9
動物咬傷	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
足関節部骨折	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
節足動物刺傷	1	1	1.4	3	2	2.3	4	3	1.9	0	0	0.0	1	1	1.4
背部損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
水疱	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
内部臓器の熱傷	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜擦過傷	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
上顎炎	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
手骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭部損傷	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
角膜損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
関節捻挫	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
肋骨骨折	3	3	4.1	1	1	1.1	4	4	2.5	1	1	2.3	0	0	0.0
硬膜下血腫	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
処置後痛	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
擦過傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
筋挫傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
挫傷	3	2	2.7	2	2	2.3	5	4	2.5	8	5	11.6	1	1	1.4
創傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
熱傷	0	0	0.0	3	2	2.3	3	2	1.2	0	0	0.0	1	1	1.4
皮膚裂傷	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
頸部損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-7有害事象（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.2								
試験番号	KAD2303								
投与群	KAD-1229・α-GI併用群								
KAD-1229 1回用量	10mg			20 mg			合計		
症例数	28			14			42		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
臨床検査	2	1	3.6	1	1	7.1	3	2	4.8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血便	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血圧低下	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血圧上昇	2	1	3.6	0	0	0.0	2	1	2.4
体温上昇	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便潜血陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
酸素飽和度低下	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
体重減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
体重増加	0	0	0.0	1	1	7.1	1	1	2.4
尿中白血球陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	2.4
動物咬傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
足関節部骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
節足動物刺傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
背部損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
水疱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
内部臓器の熱傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜擦過傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上顎炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
手骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭部損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
角膜損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
関節捻挫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肋骨骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
硬膜下血腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
処置後痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
擦過傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋挫傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
挫傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
創傷	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	2.4
熱傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚裂傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頸部損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-8 副作用（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.1.1														
試験番号	KAD2301														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			89			10 mg		
症例数	91			102			193			89			103		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	10	3	3.3	18	7	6.9	28	10	5.2	2	1	1.1	8	4	3.9
無力症	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	1.0
冷汗	2	1	1.1	0	0	0.0	2	1	0.5	0	0	0.0	1	1	1.0
注意力障害	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	5	4	3.9	5	4	2.1	0	0	0.0	3	2	1.9
体位性めまい	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	0	0	0.0	5	4	3.9	5	4	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
冷感	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
飢餓	4	2	2.2	0	0	0.0	4	2	1.0	1	1	1.1	2	2	1.9
多汗症	1	1	1.1	1	1	1.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	1	1	1.1	2	1	1.0	3	2	1.0	1	1	1.1	0	0	0.0
悪心	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
動悸	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傾眠	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
あくび	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
黴菌	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
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)	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胆道新生物	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲不振	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	2	2	2.2	5	3	2.9	7	5	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0
構語障害	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
味覚異常	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感覚減退	1	1	1.1	2	1	1.0	3	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
意識消失	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
記憶障害	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
三叉神経痛	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-8 副作用（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.1														
試験番号	KAD2302														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			43			10 mg		
症例数	73			88			161			43			72		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	4	2	2.7	15	9	10.2	19	11	6.8	2	1	2.3	5	2	2.8
無力症	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	1.4
冷汗	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
注意力障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	5	4	4.5	5	4	2.5	0	0	0.0	1	1	1.4
体位性めまい	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	0	0	0.0	4	3	3.4	4	3	1.9	2	1	2.3	0	0	0.0
冷感	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
飢餓	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	2	2	2.8
多汗症	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
動悸	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傾眠	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	1.4
あくび	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
黴菌	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
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)	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	1	1	2.3	0	0	0.0
胆道新生物	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	1	1	2.3	0	0	0.0
代謝および栄養障害	2	2	2.7	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0	1	1	1.4
食欲不振	2	2	2.7	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0	1	1	1.4
神経系障害	3	3	4.1	4	3	3.4	7	6	3.7	1	1	2.3	1	1	1.4
構語障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
味覚異常	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	1.4
感覚減退	0	0	0.0	3	2	2.3	3	2	1.2	1	1	2.3	0	0	0.0
意識消失	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
記憶障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
三叉神経痛	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-8 副作用（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.2								
試験番号	KAD2303								
投与群	KAD-1229・ α -GI併用群								
KAD-1229 1回用量	10mg			20 mg			合計		
症例数	28			14			42		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	5	2	7.1	6	2	14.3	11	4	9.5
無力症	0	0	0.0	2	1	7.1	2	1	2.4
冷汗	1	1	3.6	1	1	7.1	2	2	4.8
注意力障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	2.4
体位性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
冷感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
飢餓	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
多汗症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	0	0	0.0	1	1	7.1	1	1	2.4
悪心	2	1	3.6	0	0	0.0	2	1	2.4
動悸	1	1	3.6	0	0	0.0	1	1	2.4
傾眠	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	2	1	7.1	2	1	2.4
あくび	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
黴菌	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
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)	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胆道新生物	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲不振	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
構語障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
味覚異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感覚減退	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
意識消失	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
記憶障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
三叉神経痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-8 副作用（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.1.1														
試験番号	KAD2301														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			89			10 mg		
症例数	91			102			193			89			103		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
眼障害	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	1	1	1.1	0	0	0.0
眼の充血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
視神経乳頭陥凹	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性眩暈	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
心臓障害	1	1	1.1	1	1	1.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性不整脈	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
心房細動	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
心拡大	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心室性期外収縮	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
起立性低血圧	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	1	1	1.1	1	1	1.0
咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
あくび	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
痰貯留	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
胃腸障害	8	6	6.6	12	10	9.8	20	16	8.3	12	9	10.1	9	7	6.8
腹部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.0
腹部膨満	2	2	2.2	4	4	3.9	6	6	3.1	1	1	1.1	0	0	0.0
腹痛	3	2	2.2	0	0	0.0	3	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
異常便	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
腸雑音異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便習慣変化	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	2	2	1.9
下痢	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	1	1	1.1	1	1	1.0
消化不良	0	0	0.0	2	2	2.0	2	2	1.0	1	1	1.1	0	0	0.0
おくび	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼓腸	0	0	0.0	3	3	2.9	3	3	1.6	2	2	2.2	1	1	1.0
胃潰瘍	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
胃炎	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	1.0
びらん性胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
消化器不調	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	1	1	1.1	0	0	0.0

表2.7.4.7-8 副作用（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.1														
試験番号	KAD2302														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			43			10 mg		
症例数	73			88			161			43			72		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
眼の充血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
視神経乳頭陥凹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性眩暈	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
心臓障害	1	1	1.4	2	2	2.3	3	3	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性不整脈	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心房細動	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
心拡大	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
心室性期外収縮	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
起立性低血圧	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	1	1	2.3	1	1	1.4
咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
あくび	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
痰貯留	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
胃腸障害	11	9	12.3	15	10	11.4	26	19	11.8	14	9	20.9	7	6	8.3
腹部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	1	1	1.4
腹部膨満	0	0	0.0	6	5	5.7	6	5	3.1	2	2	4.7	1	1	1.4
腹痛	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	2	1	2.3	0	0	0.0
異常便	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腸雑音異常	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
便習慣変化	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	1	1	2.3	3	3	4.2
下痢	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	2.3	0	0	0.0
消化不良	1	1	1.4	2	1	1.1	3	2	1.2	1	1	2.3	0	0	0.0
おくび	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
鼓腸	0	0	0.0	4	3	3.4	4	3	1.9	1	1	2.3	0	0	0.0
胃潰瘍	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
胃炎	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	1	1	2.3	0	0	0.0
びらん性胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
消化器不調	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	1	1	1.4

表2.7.4.7-8 副作用（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.2								
試験番号	KAD2303								
投与群	KAD-1229・α-GI併用群								
KAD-1229 1回用量	10mg			20 mg			合計		
症例数	28			14			42		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼の充血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
視神経乳頭陥凹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性眩暈	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心臓障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性不整脈	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心房細動	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心拡大	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心室性期外収縮	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
起立性低血圧	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
あくび	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
痰貯留	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腹部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腹部膨満	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腹痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
異常便	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腸雑音異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便習慣変化	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
消化不良	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
おくび	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼓腸	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃潰瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
びらん性胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
消化器不調	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-8 副作用（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.1.1														
試験番号	KAD2301														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			89			10 mg		
症例数	91			102			193			89			103		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
軟便	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	1.0
胃不快感	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
冷汗	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	3	2	2.0	3	2	1.0	0	0	0.0	1	1	1.0
関節痛	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
筋痙攣	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
筋固縮	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	0	0	0.0	2	2	2.0	2	2	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
前立腺肥大	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	2	2	2.2	7	3	2.9	9	5	2.6	2	2	2.2	1	1	1.0
胸部不快感	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	0	0	0.0	4	1	1.0	4	1	0.5	0	0	0.0	1	1	1.0
熱感	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
飢餓	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.1	0	0	0.0
末梢性浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
口渇	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	1	1	1.0
血圧上昇	0	0	0.0	1	1	1.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
便潜血陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
体重増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0

表2.7.4.7-8 副作用（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.1														
試験番号	KAD2302														
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群									ボグリボース単独群			KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量	5 mg			10 mg			合計			43			10 mg		
症例数	73			88			161			43			72		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
軟便	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	2	1	1.4	0	0	0.0	2	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
胃不快感	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	1	1	2.3	0	0	0.0
口内炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	4.7	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	2	2.7	0	0	0.0	2	2	1.2	1	1	2.3	1	1	1.4
冷汗	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	1.4	4	3	3.4	5	4	2.5	0	0	0.0	1	1	1.4
関節痛	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
筋痙攣	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
筋固縮	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	0	0	0.0	2	2	2.3	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格不快感	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
前立腺肥大	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	2	2	2.7	4	3	3.4	6	5	3.1	1	1	2.3	0	0	0.0
胸部不快感	1	1	1.4	1	1	1.1	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
熱感	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
飢餓	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	1	1	1.4	0	0	0.0	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
末梢性浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.3	0	0	0.0
口渇	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	4	3	4.1	2	2	2.3	6	5	3.1	0	0	0.0	1	1	1.4
血圧上昇	2	2	2.7	0	0	0.0	2	2	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
便潜血陽性	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
体重増加	2	2	2.7	1	1	1.1	3	3	1.9	0	0	0.0	1	1	1.4

表2.7.4.7-8 副作用（臨床症状）発現状況～試験別

資料番号	5.3.5.2.2								
試験番号	KAD2303								
投与群	KAD-1229・ α -GI併用群								
KAD-1229 1回用量	10mg			20 mg			合計		
症例数	28			14			42		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
軟便	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
冷汗	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
関節痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋痙攣	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋固縮	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
前立腺肥大	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
熱感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
飢餓	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
末梢性浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血圧上昇	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便潜血陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
体重増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-9 有害事象（臨床症状）及び副作用（臨床症状）発現率～前回申請時（KAD-1229単独療法）＋今回申請時（ α -GI併用療法）

	有害事象				副作用			
	前回申請時	今回申請時		前回申請 今回申請 合計	前回申請時	今回申請時		前回申請 今回申請 合計
		KAD-1229投与 全例	α -GI併用例			KAD-1229投与 全例	α -GI併用例	
症例数	n=804	n=338	n=235	n=1142	n=804	n=338	n=235	n=1142
発現例数	492	273	191	765	168	77	55	245
発現率 (%)	61.2	80.8	81.3	67.0	20.9	22.8	23.4	21.5
発現率の95%信頼区間 (%)	[57.8, 64.6]	[76.6, 85.0]	[76.3, 86.3]	[64.3, 69.7]	[18.1, 23.7]	[18.3, 27.3]	[18.0, 28.8]	[19.1, 23.8]
発現件数	1921	1217	926	3138	422	148	118	570

表2.7.4.7-10 有害事象（臨床症状）発現状況～前回申請時（KAD-1229単独療法）＋今回申請時（α-GI併用療法）

集計対象	前回申請時			今回申請時						前回申請・今回申請 合計		
				KAD-1229投与全例			KAD-1229・α-GI併用例					
症例数	804			338			235			1142		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	207	49	6.1	62	25	7.4	52	20	8.5	269	74	6.5
眼の異常感	4	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	4	3	0.3
無力症	25	10	1.2	4	3	0.9	3	2	0.9	29	13	1.1
体温上昇	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
冷汗	20	9	1.1	7	6	1.8	6	5	2.1	27	15	1.3
意識レベルの低下	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
歩行困難	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
注意力障害	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
浮動性めまい	38	18	2.2	13	10	3.0	10	8	3.4	51	28	2.5
体位性めまい	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
疲労	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
異常感	7	7	0.9	9	6	1.8	8	5	2.1	16	13	1.1
冷感	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
熱感	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
頭痛	3	3	0.4	2	2	0.6	2	2	0.9	5	5	0.4
飢餓	45	18	2.2	7	5	1.5	5	3	1.3	52	23	2.0
多汗症	1	1	0.1	2	2	0.6	2	2	0.9	3	3	0.3
感覚減退	5	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	5	2	0.2
低血糖症	3	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	3	2	0.2
倦怠感	7	3	0.4	5	4	1.2	5	4	1.7	12	7	0.6
悪心	2	2	0.2	2	1	0.3	2	1	0.4	4	3	0.3
蒼白	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
動悸	8	4	0.5	1	1	0.3	1	1	0.4	9	5	0.4
末梢冷感	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
傾眠	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
振戦	23	12	1.5	4	3	0.9	3	2	0.9	27	15	1.3
霧視	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
あくび	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
無為	2	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	0.1
筋骨格硬直	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
感染症および寄生虫症	338	199	24.8	308	162	47.9	215	118	50.2	646	361	31.6
急性副鼻腔炎	0	0	0.0	2	1	0.3	2	1	0.4	2	1	0.1
気管支炎	3	3	0.4	4	4	1.2	2	2	0.9	7	7	0.6
急性気管支炎	10	8	1.0	2	2	0.6	2	2	0.9	12	10	0.9
慢性気管支炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
カンジダ症	1	1	0.1	1	1	0.3	0	0	0.0	2	2	0.2
蜂巣炎	3	3	0.4	1	1	0.3	1	1	0.4	4	4	0.4
慢性副鼻腔炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
膀胱炎	13	12	1.5	3	3	0.9	2	2	0.9	16	15	1.3
齲歯	3	3	0.4	7	7	2.1	5	5	2.1	10	10	0.9
喉頭蓋炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
毛包炎	2	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	0.1
せつ	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
胃腸炎	6	5	0.6	4	4	1.2	4	4	1.7	10	9	0.8
ウイルス性胃腸炎	3	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	4	3	0.3
B型肝炎	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
単純ヘルペス	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
ヘルペスウイルス感染	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
帯状疱疹	6	6	0.7	2	2	0.6	2	2	0.9	8	8	0.7
麦粒腫	3	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	0.3
感染	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
インフルエンザ	1	1	0.1	5	5	1.5	5	5	2.1	6	6	0.5
乳腺炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
爪白癬	2	2	0.2	2	2	0.6	2	2	0.9	4	4	0.4
鼻咽頭炎	231	145	18.0	237	138	40.8	155	98	41.7	468	283	24.8
食道カンジダ症	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
外耳炎	0	0	0.0	2	2	0.6	2	2	0.9	2	2	0.2
中耳炎	1	1	0.1	4	4	1.2	4	4	1.7	5	5	0.4
爪囲炎	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
耳下腺炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
咽頭炎	10	7	0.9	6	4	1.2	5	3	1.3	16	11	1.0

表2.7.4.7-10 有害事象（臨床症状）発現状況～前回申請時（KAD-1229単独療法）＋今回申請時（α-GI併用療法）

集計対象	前回申請時			今回申請時						前回申請・今回申請 合計		
				KAD-1229投与全例			KAD-1229・α-GI併用例					
	804			338			235			1142		
症例数	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
肺炎	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
肺結核	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
膿疱性皮疹	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
唾液腺炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
白癬	4	4	0.5	2	2	0.6	2	2	0.9	6	6	0.5
足部白癬	7	7	0.9	10	9	2.7	9	8	3.4	17	16	1.4
上気道感染	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
尿路感染	4	4	0.5	1	1	0.3	1	1	0.4	5	5	0.4
膣カンジダ症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
外陰部炎	2	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	0.1
創傷感染	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
扁桃周囲炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
四肢膿瘍	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
膿痂疹性湿疹	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
ヘリコバクター感染	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
ヘリコバクター性胃炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
歯肉感染	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
感染性小腸結腸炎	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
クラミジア感染	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
細菌性胃腸炎	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
咽喉頭炎	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
化膿	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
気道感染	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
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）	15	14	1.7	15	13	3.8	13	11	4.7	30	27	2.4
副腎腺腫	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
肺の良性新生物	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
甲状腺の良性新生物	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
胆道新生物	1	1	0.1	3	3	0.9	3	3	1.3	4	4	0.4
膀胱癌	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
乳癌	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
胃癌	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
肝臓血管腫	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
新生物	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
卵巣癌	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
直腸癌	1	1	0.1	2	2	0.6	2	2	0.9	3	3	0.3
脂漏性角化症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
皮膚乳頭腫	1	1	0.1	2	2	0.6	1	1	0.4	3	3	0.3
甲状腺腺腫	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
子宮癌	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
子宮平滑筋腫	0	0	0.0	2	2	0.6	2	2	0.9	2	2	0.2
大腸癌	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
胃腺腫	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
良性新生物	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
舌新生物	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
血液およびリンパ系障害	4	4	0.5	2	2	0.6	2	2	0.9	6	6	0.5
貧血	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
播種性血管内凝固	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
リンパ節症	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
二次性貧血	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
免疫系障害	15	14	1.7	11	10	3.0	7	7	3.0	26	24	2.1
季節性アレルギー	15	14	1.7	11	10	3.0	7	7	3.0	26	24	2.1
内分泌障害	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
甲状腺腺腫	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
慢性甲状腺炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
代謝および栄養障害	12	11	1.4	10	10	3.0	8	8	3.4	22	21	1.8
食欲不振	1	1	0.1	4	4	1.2	3	3	1.3	5	5	0.4
脱水	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
糖尿病	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
高血糖	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
ビタミンA過剰症	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1

表2.7.4.7-10 有害事象（臨床症状）発現状況～前回申請時（KAD-1229単独療法）＋今回申請時（α-GI併用療法）

集計対象	前回申請時			今回申請時						前回申請・今回申請合計		
				KAD-1229投与全例			KAD-1229・α-GI併用例					
症例数	804			338			235			1142		
	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)
食欲亢進	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
食欲減退	4	3	0.4	4	4	1.2	3	3	1.3	8	7	0.6
高脂血症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
精神障害	23	21	2.6	10	8	2.4	10	8	3.4	33	29	2.5
不安	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
うつ病	3	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	0.3
不快気分	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
不眠症	14	14	1.7	9	7	2.1	9	7	3.0	23	21	1.8
易刺激性	3	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	0.3
統合失調症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
不安障害	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
神経系障害	172	124	15.4	92	62	18.3	71	45	19.1	264	186	16.3
健忘	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
脳幹梗塞	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
手根管症候群	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
脳梗塞	0	0	0.0	3	3	0.9	1	1	0.4	3	3	0.3
糖尿病性ニューロパシー	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
浮動性めまい	40	34	4.2	7	6	1.8	5	5	2.1	47	40	3.5
体位性めまい	11	11	1.4	10	7	2.1	10	7	3.0	21	18	1.6
構語障害	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
味覚異常	1	1	0.1	3	3	0.9	3	3	1.3	4	4	0.4
顔面麻痺	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
頭痛	46	38	4.7	19	15	4.4	13	10	4.3	65	53	4.6
感覚減退	42	37	4.6	15	14	4.1	10	9	3.8	57	51	4.5
反射減弱	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
頭蓋内動脈瘤	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
意識消失	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
腰部脊椎管狭窄	0	0	0.0	3	2	0.6	3	2	0.9	3	2	0.2
記憶障害	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
精神的機能障害	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
片頭痛	0	0	0.0	3	2	0.6	3	2	0.9	3	2	0.2
神経炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
腓骨神経麻痺	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
橈骨神経麻痺	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
坐骨神経痛	1	1	0.1	5	4	1.2	4	3	1.3	6	5	0.4
感覚障害	0	0	0.0	3	3	0.9	2	2	0.9	3	3	0.3
傾眠	12	10	1.2	2	2	0.6	1	1	0.4	14	12	1.1
脊柱管狭窄症	1	1	0.1	1	1	0.3	0	0	0.0	2	2	0.2
緊張性頭痛	0	0	0.0	6	2	0.6	6	2	0.9	6	2	0.2
一過性脳虚血発作	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
振戦	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
三叉神経痛	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
椎骨脳底動脈不全	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
視野欠損	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
第6脳神経麻痺	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
肋間神経痛	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
嗅覚減退	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
ラクナ梗塞	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
口の錯感覚	2	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	0.1
迷走神経障害	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
眼障害	67	56	7.0	62	37	10.9	51	29	12.3	129	93	8.1
眼の異常感	8	7	0.9	6	5	1.5	6	5	2.1	14	12	1.1
眼精疲労	3	3	0.4	3	3	0.9	3	3	1.3	6	6	0.5
眼瞼痙攣	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
白内障	8	8	1.0	8	8	2.4	6	6	2.6	16	16	1.4
霰粒腫	0	0	0.0	2	2	0.6	2	2	0.9	2	2	0.2
結膜沈着物	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
結膜出血	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
結膜炎	6	6	0.7	4	4	1.2	4	4	1.7	10	10	0.9
アレルギー性結膜炎	3	3	0.4	4	4	1.2	2	2	0.9	7	7	0.6
糖尿病性網膜症	2	2	0.2	1	1	0.3	0	0	0.0	3	3	0.3

表2.7.4.7-10 有害事象（臨床症状）発現状況～前回申請時（KAD-1229単独療法）＋今回申請時（α-GI併用療法）

集計対象	前回申請時			今回申請時						前回申請・今回申請 合計		
				KAD-1229投与全例			KAD-1229・α-GI併用例					
症例数	804			338			235			1142		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
眼脂	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
眼刺激	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
眼痛	0	0	0.0	2	2	0.6	1	1	0.4	2	2	0.2
眼の充血	3	3	0.4	1	1	0.3	1	1	0.4	4	4	0.4
眼瞼浮腫	0	0	0.0	4	4	1.2	2	2	0.9	4	4	0.4
眼瞼下垂	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
緑内障	0	0	0.0	4	4	1.2	4	4	1.7	4	4	0.4
角膜炎	0	0	0.0	3	3	0.9	3	3	1.3	3	3	0.3
乾性角結膜炎	1	1	0.1	2	2	0.6	2	2	0.9	3	3	0.3
流涙増加	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
高眼圧症	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
視神経乳頭陥凹	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
光視症	4	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	4	3	0.3
後囊部混濁	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
翼状片	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
網膜動脈硬化症	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
網膜静脈閉塞	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
網膜症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
高血圧性網膜症	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
霧視	3	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	0.3
視力低下	6	6	0.7	1	1	0.3	0	0	0.0	7	7	0.6
硝子体浮遊物	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
硝子体出血	2	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	0.1
結膜充血	0	0	0.0	2	2	0.6	2	2	0.9	2	2	0.2
眼そう痒症	3	3	0.4	3	3	0.9	3	3	1.3	6	6	0.5
眼部不快感	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
睫毛乱生	0	0	0.0	5	3	0.9	3	2	0.9	5	3	0.3
眼瞼障害	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
脈絡網膜障害	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
耳および迷路障害	26	19	2.4	13	13	3.8	11	11	4.7	39	32	2.8
耳痛	4	4	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	0.4
老人性難聴	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
耳閉感	0	0	0.0	3	3	0.9	1	1	0.4	3	3	0.3
耳鳴	5	5	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	5	5	0.4
回転性眩暈	11	7	0.9	7	7	2.1	7	7	3.0	18	14	1.2
頭位性眩暈	2	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	0.1
聴力低下	3	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	3	2	0.2
耳垢栓塞	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
耳そう痒症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
突発難聴	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
心臓障害	23	21	2.6	14	13	3.8	13	12	5.1	37	34	3.0
急性心筋梗塞	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
狭心症	3	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	0.3
不整脈	3	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	0.3
上室性不整脈	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
心房細動	0	0	0.0	2	2	0.6	2	2	0.9	2	2	0.2
急性心不全	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
心拡大	0	0	0.0	2	1	0.3	2	1	0.4	2	1	0.1
動悸	13	12	1.5	6	6	1.8	6	6	2.6	19	18	1.6
頻脈	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
心室性期外収縮	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
発症時期不明な心筋梗塞	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
血管障害	24	20	2.5	7	7	2.1	4	4	1.7	31	27	2.4
血圧変動	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
本態性高血圧症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
潮紅	6	5	0.6	1	1	0.3	1	1	0.4	7	6	0.5
高血圧	9	7	0.9	2	2	0.6	2	2	0.9	11	9	0.8
低血圧	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
起立性低血圧	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
蒼白	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
末梢冷感	3	3	0.4	3	3	0.9	1	1	0.4	6	6	0.5

表2.7.4.7-10 有害事象（臨床症状）発現状況～前回申請時（KAD-1229単独療法）＋今回申請時（α-GI併用療法）

集計対象	前回申請時			今回申請時						前回申請・今回申請 合計		
				KAD-1229投与全例			KAD-1229・α-GI併用例					
	804			338			235			1142		
症例数	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
二次性高血圧	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	211	107	13.3	63	44	13.0	43	29	12.3	274	151	13.2
喘息	11	3	0.4	3	1	0.3	3	1	0.4	14	4	0.4
咳嗽	45	37	4.6	10	7	2.1	9	6	2.6	55	44	3.9
呼吸困難	3	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	0.3
労作性呼吸困難	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
肺気腫	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
鼻出血	4	4	0.5	2	2	0.6	2	2	0.9	6	6	0.5
喀血	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
嗄声	4	4	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	0.4
鼻閉	8	8	1.0	2	2	0.6	1	1	0.4	10	10	0.9
鼻浮腫	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
鼻道刺激感	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
鼻茸	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
口腔咽頭腫脹	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
咽喉頭疼痛	32	30	3.7	1	1	0.3	0	0	0.0	33	31	2.7
咽頭不快感	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
胸水	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
気胸	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
鼻炎	1	1	0.1	3	3	0.9	2	2	0.9	4	4	0.4
アレルギー性鼻炎	5	5	0.6	9	8	2.4	4	4	1.7	14	13	1.1
季節性鼻炎	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
鼻漏	32	22	2.7	3	3	0.9	1	1	0.4	35	25	2.2
くしゃみ	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
咽喉刺激感	0	0	0.0	2	1	0.3	0	0	0.0	2	1	0.1
あくび	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
上気道の炎症	31	21	2.6	19	12	3.6	15	9	3.8	50	33	2.9
声帯萎縮	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
鼻嚢胞	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
咽頭紅斑	4	4	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	0.4
痰貯留	18	11	1.4	3	3	0.9	2	2	0.9	21	14	1.2
胃腸障害	294	191	23.8	178	109	32.2	138	79	33.6	472	300	26.3
腹部不快感	2	2	0.2	3	3	0.9	1	1	0.4	5	5	0.4
腹部膨満	17	17	2.1	12	11	3.3	11	10	4.3	29	28	2.5
腹痛	12	12	1.5	8	7	2.1	7	6	2.6	20	19	1.7
下腹部痛	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
上腹部痛	18	17	2.1	12	6	1.8	12	6	2.6	30	23	2.0
腹部圧痛	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
異常便	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
アフタ性口内炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
腸雑音異常	0	0	0.0	2	2	0.6	2	2	0.9	2	2	0.2
口唇炎	4	3	0.4	2	1	0.3	2	1	0.4	6	4	0.4
大腸炎	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
結腸ポリープ	2	2	0.2	3	3	0.9	2	2	0.9	5	5	0.4
便秘	32	32	4.0	19	13	3.8	13	7	3.0	51	45	3.9
下痢	22	20	2.5	14	14	4.1	12	12	5.1	36	34	3.0
腸憩室炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
十二指腸潰瘍	3	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	0.3
消化不良	10	10	1.2	9	8	2.4	8	7	3.0	19	18	1.6
腸炎	8	4	0.5	1	1	0.3	1	1	0.4	9	5	0.4
おくび	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
鼓腸	7	7	0.9	5	4	1.2	4	3	1.3	12	11	1.0
食中毒	1	1	0.1	1	1	0.3	0	0	0.0	2	2	0.2
排便回数増加	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
胃ポリープ	3	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	0.3
胃潰瘍	3	3	0.4	1	1	0.3	1	1	0.4	4	4	0.4
胃炎	11	11	1.4	7	7	2.1	6	6	2.6	18	18	1.6
びらん性胃炎	4	3	0.4	2	2	0.6	0	0	0.0	6	5	0.4
出血性胃炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
消化器不調	3	3	0.4	5	5	1.5	3	3	1.3	8	8	0.7
歯肉痛	4	3	0.4	1	1	0.3	0	0	0.0	5	4	0.4

表2.7.4.7-10 有害事象（臨床症状）発現状況～前回申請時（KAD-1229単独療法）＋今回申請時（α-GI併用療法）

集計対象	前回申請時			今回申請時						前回申請・今回申請合計		
				KAD-1229投与全例			KAD-1229・α-GI併用例					
症例数	804			338			235			1142		
	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)
歯肉腫脹	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
歯肉炎	3	3	0.4	3	3	0.9	2	2	0.9	6	6	0.5
舌炎	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
舌痛	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
吐血	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
痔核	3	3	0.4	3	2	0.6	2	1	0.4	6	5	0.4
裂孔ヘルニア	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
胃酸過多	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
峯径ヘルニア	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
過敏性腸症候群	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
軟便	6	6	0.7	2	2	0.6	2	2	0.9	8	8	0.7
悪心	23	22	2.7	17	14	4.1	10	9	3.8	40	36	3.2
口腔内不快感	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
歯周病	0	0	0.0	4	4	1.2	3	3	1.3	4	4	0.4
歯周炎	7	7	0.9	7	7	2.1	5	5	2.1	14	14	1.2
肛門周囲痛	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
肛門周囲ぞう痒症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
歯根嚢胞	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
直腸脱	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
逆流性食道炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
胃不快感	18	16	2.0	6	6	1.8	6	6	2.6	24	22	1.9
口内炎	12	10	1.2	4	3	0.9	4	3	1.3	16	13	1.1
顎下腺腫大	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
舌障害	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
歯の脱落	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
歯痛	5	5	0.6	7	4	1.2	6	3	1.3	12	9	0.8
嘔吐	14	12	1.5	6	6	1.8	3	3	1.3	20	18	1.6
肛門出血	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
食道ポリープ	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
腸管蠕動低下	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
心窩部不快感	1	1	0.1	2	2	0.6	2	2	0.9	3	3	0.3
歯違和感	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
痔出血	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
口の感覚鈍麻	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
非感染性胃腸炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
歯牙破折	1	1	0.1	2	2	0.6	1	1	0.4	3	3	0.3
肝胆道系障害	7	7	0.9	10	10	3.0	6	6	2.6	17	17	1.5
胆管結石	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
胆石症	2	2	0.2	5	5	1.5	4	4	1.7	7	7	0.6
肝硬変	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
肝嚢胞	0	0	0.0	2	2	0.6	0	0	0.0	2	2	0.2
脂肪肝	4	4	0.5	1	1	0.3	1	1	0.4	5	5	0.4
胆管拡張	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	77	60	7.5	67	48	14.2	56	40	17.0	144	108	9.5
脱毛症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
冷汗	2	2	0.2	4	4	1.2	3	3	1.3	6	6	0.5
面皰	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
皮膚嚢腫	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
皮膚炎	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
アレルギー性皮膚炎	1	1	0.1	2	2	0.6	1	1	0.4	3	3	0.3
アトピー性皮膚炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
水疱性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
接触性皮膚炎	3	3	0.4	5	4	1.2	4	3	1.3	8	7	0.6
剥脱性皮膚炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
皮膚乾燥	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
湿疹	19	16	2.0	12	12	3.6	12	12	5.1	31	28	2.5
皮脂欠乏性湿疹	2	2	0.2	4	4	1.2	4	4	1.7	6	6	0.5
貨幣状湿疹	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
紅斑	4	4	0.5	1	1	0.3	0	0	0.0	5	5	0.4
発疹	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
顔面浮腫	0	0	0.0	2	2	0.6	1	1	0.4	2	2	0.2

表2.7.4.7-10 有害事象（臨床症状）発現状況～前回申請時（KAD-1229単独療法）＋今回申請時（α-GI併用療法）

集計対象	前回申請時			今回申請時						前回申請・今回申請 合計		
				KAD-1229投与全例			KAD-1229・α-GI併用例					
症例数	804			338			235			1142		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
多汗症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
過角化	1	1	0.1	4	4	1.2	3	3	1.3	5	5	0.4
肥厚性癬痕	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
後天性魚鱗癬	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
痒疹	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
そう痒症	18	15	1.9	14	12	3.6	11	9	3.8	32	27	2.4
乾癬	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
発疹	9	9	1.1	2	2	0.6	1	1	0.4	11	11	1.0
丘疹	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
そう痒性皮炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
脂漏性皮炎	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
老人性そう痒症	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
蕁麻疹	2	2	0.2	4	4	1.2	4	4	1.7	6	6	0.5
乾皮症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
中毒性皮炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
小水疱性湿疹	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
手皮膚炎	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
色素沈着障害	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	157	107	13.3	127	76	22.5	91	56	23.8	284	183	16.0
関節痛	40	33	4.1	31	26	7.7	21	18	7.7	71	59	5.2
関節炎	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
背部痛	30	28	3.5	37	26	7.7	30	19	8.1	67	54	4.7
骨障害	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
脱力発作	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
胸壁痛	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
顔面痛	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
側腹部痛	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
ガングリオン	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
関節滲出液	0	0	0.0	2	2	0.6	2	2	0.9	2	2	0.2
局所腫脹	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
限局性骨関節炎	2	2	0.2	3	3	0.9	3	3	1.3	5	5	0.4
単関節炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
筋痙攣	8	7	0.9	5	5	1.5	1	1	0.4	13	12	1.1
筋固縮	13	12	1.5	7	7	2.1	5	5	2.1	20	19	1.7
筋力低下	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
筋痛	10	10	1.2	7	4	1.2	3	2	0.9	17	14	1.2
頸部痛	5	5	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	5	5	0.4
四肢痛	16	14	1.7	10	10	3.0	8	8	3.4	26	24	2.1
関節周囲炎	4	4	0.5	6	5	1.5	5	4	1.7	10	9	0.8
慢性関節リウマチ	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
重感	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
肩甲骨痛	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
後天性脊椎すべり症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
脊椎症	3	2	0.2	5	5	1.5	4	4	1.7	8	7	0.6
腱鞘炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
弾発指	1	1	0.1	1	1	0.3	0	0	0.0	2	2	0.2
殿部痛	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
頸肩腕症候群	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
椎間板突出	3	3	0.4	3	3	0.9	3	3	1.3	6	6	0.5
筋骨格硬直	6	5	0.6	1	1	0.3	0	0	0.0	7	6	0.5
筋骨格不快感	0	0	0.0	2	2	0.6	2	2	0.9	2	2	0.2
四肢不快感	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
腎および尿路障害	30	25	3.1	16	14	4.1	13	11	4.7	46	39	3.4
尿管結石	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
尿路結石	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
排尿困難	4	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	4	3	0.3
血尿	2	2	0.2	3	3	0.9	3	3	1.3	5	5	0.4
失禁	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
尿意切迫	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
腎結石症	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
神経因性膀胱	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1

表2.7.4.7-10 有害事象（臨床症状）発現状況～前回申請時（KAD-1229単独療法）＋今回申請時（α-GI併用療法）

集計対象	前回申請時			今回申請時						前回申請・今回申請 合計		
				KAD-1229投与全例			KAD-1229・α-GI併用例					
	804			338			235			1142		
症例数	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
夜間頻尿	4	4	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	0.4
頻尿	7	7	0.9	1	1	0.3	1	1	0.4	8	8	0.7
多尿	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
膿尿	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
腎嚢胞	5	4	0.5	4	4	1.2	3	3	1.3	9	8	0.7
腎盂拡張	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
高血圧性腎症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
残尿	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
糖尿病性腎症	0	0	0.0	2	2	0.6	2	2	0.9	2	2	0.2
生殖系および乳房障害	16	14	1.7	8	6	1.8	8	6	2.6	24	20	1.8
亀頭包皮炎	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
良性前立腺肥大症	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
月経困難症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
閉経期症状	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
月経過多	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
遅延月経	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
不正子宮出血	4	3	0.4	2	1	0.3	2	1	0.4	6	4	0.4
卵巣機能不全	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
前立腺肥大	1	1	0.1	2	2	0.6	2	2	0.9	3	3	0.3
前立腺炎	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
萎縮性膀胱炎	2	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	0.1
乳房微細石灰化	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
性器出血	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
勃起不全	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
全身障害および投与局所様態	127	96	11.9	55	38	11.2	43	29	12.3	182	134	11.7
無力症	6	4	0.5	2	2	0.6	1	1	0.4	8	6	0.5
胸部不快感	11	8	1.0	10	9	2.7	8	7	3.0	21	17	1.5
胸痛	18	18	2.2	3	3	0.9	3	3	1.3	21	21	1.8
疲労	3	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	0.3
異常感	5	5	0.6	9	6	1.8	8	5	2.1	14	11	1.0
冷感	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
熱感	4	3	0.4	3	3	0.9	2	2	0.9	7	6	0.5
飢餓	15	14	1.7	1	1	0.3	1	1	0.4	16	15	1.3
局所の炎症	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
注射部位紅斑	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
倦怠感	22	22	2.7	10	10	3.0	8	8	3.4	32	32	2.8
多臓器不全	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
浮腫	3	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	0.3
末梢性浮腫	13	12	1.5	6	5	1.5	4	3	1.3	19	17	1.5
発熱	7	7	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0	7	7	0.6
悪寒	3	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	0.3
圧迫感	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
圧痛	0	0	0.0	3	3	0.9	3	3	1.3	3	3	0.3
口渇	13	13	1.6	5	5	1.5	3	3	1.3	18	18	1.6
異物感	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
臨床検査	20	18	2.2	43	31	9.2	36	26	11.1	63	49	4.3
尿中アルブミン陽性	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	0.1	3	2	0.6	3	2	0.9	4	3	0.3
血便	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
血圧低下	0	0	0.0	3	2	0.6	2	1	0.4	3	2	0.2
血圧上昇	8	8	1.0	21	16	4.7	17	13	5.5	29	24	2.1
体温上昇	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
便潜血陽性	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
グリコヘモグロビン増加	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
体重減少	2	2	0.2	3	3	0.9	3	3	1.3	5	5	0.4
体重増加	3	3	0.4	9	9	2.7	7	7	3.0	12	12	1.1
尿中白血球陽性	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
検査	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
傷害、中毒および処置合併症	48	42	5.2	43	32	9.5	34	26	11.1	91	74	6.5
アルコール中毒	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1

表2.7.4.7-10 有害事象（臨床症状）発現状況～前回申請時（KAD-1229単独療法）＋今回申請時（α-GI併用療法）

集計対象	前回申請時			今回申請時						前回申請・今回申請 合計		
				KAD-1229投与全例			KAD-1229・α-GI併用例					
症例数	804			338			235			1142		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
動物咬傷	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
足関節部骨折	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
節足動物刺傷	4	4	0.5	7	6	1.8	6	5	2.1	11	10	0.9
背部損傷	1	1	0.1	1	1	0.3	0	0	0.0	2	2	0.2
水泡	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
内部臓器の熱傷	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
第2度熱傷	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
凍瘡	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
結膜擦過傷	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
角膜びらん	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
上顎炎	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
転倒	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
足骨折	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
手骨折	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
頭部損傷	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
損傷	1	1	0.1	1	1	0.3	0	0	0.0	2	2	0.2
関節捻挫	5	5	0.6	3	3	0.9	2	2	0.9	8	8	0.7
筋損傷	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
肋骨骨折	0	0	0	4	4	1.2	4	4	1.7	4	4	0.4
引っかき傷	1	1	0.1	0	0	0	0	0	0	1	1	0.1
硬膜下血腫	0	0	0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
歯牙損傷	1	1	0.1	0	0	0	0	0	0	1	1	0.1
むち打ち損傷	1	1	0.1	0	0	0	0	0	0	1	1	0.1
処置後痛	0	0	0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
擦過傷	1	1	0.1	1	1	0.3	0	0	0	2	2	0.2
筋挫傷	0	0	0	1	1	0.3	0	0	0	1	1	0.1
挫傷	13	10	1.2	8	7	2.1	6	5	2.1	21	17	1.5
創傷	3	3	0.4	1	1	0.3	1	1	0.4	4	4	0.4
神経損傷	1	1	0.1	0	0	0	0	0	0	1	1	0.1
熱傷	2	2	0.2	5	4	1.2	4	3	1.3	7	6	0.5
皮膚裂傷	0	0	0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
靭帯損傷	1	1	0.1	0	0	0	0	0	0	1	1	0.1
頸部損傷	0	0	0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
外科および内科処置	7	7	0.9	0	0	0	0	0	0	7	7	0.6
心臓ペースメーカーバッテリー 交換	1	1	0.1	0	0	0	0	0	0	1	1	0.1
網膜剝離修復	1	1	0.1	0	0	0	0	0	0	1	1	0.1
入院	1	1	0.1	0	0	0	0	0	0	1	1	0.1
尿道拡張術	1	1	0.1	0	0	0	0	0	0	1	1	0.1
骨手術	1	1	0.1	0	0	0	0	0	0	1	1	0.1
抜歯	2	2	0.2	0	0	0	0	0	0	2	2	0.2

表2.7.4.7-11 副作用（臨床症状）発現状況～前回申請時（KAD-1229単独療法）＋今回申請時（α-GI併用療法）

集計対象	前回申請時			今回申請時						前回申請・今回申請 合計		
				KAD-1229投与全例			KAD-1229・α-GI併用例					
症例数	804			338			235			1142		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	195	45	5.6	51	21	6.2	43	17	7.2	246	66	5.8
眼の異常感	4	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	4	3	0.3
無力症	24	9	1.1	4	3	0.9	3	2	0.9	28	12	1.1
体温上昇	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
冷汗	18	8	1.0	6	5	1.5	5	4	1.7	24	13	1.1
意識レベルの低下	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
歩行困難	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
注意力障害	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
浮動性めまい	37	17	2.1	10	8	2.4	7	6	2.6	47	25	2.2
体位性めまい	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
疲労	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
異常感	7	7	0.9	5	4	1.2	5	4	1.7	12	11	1.0
冷感	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
熱感	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
頭痛	3	3	0.4	1	1	0.3	1	1	0.4	4	4	0.4
飢餓	39	15	1.9	6	4	1.2	4	2	0.9	45	19	1.7
多汗症	1	1	0.1	2	2	0.6	2	2	0.9	3	3	0.3
感覚減退	5	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	5	2	0.2
低血糖症	3	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	3	2	0.2
倦怠感	7	3	0.4	5	4	1.2	5	4	1.7	12	7	0.6
悪心	2	2	0.2	2	1	0.3	2	1	0.4	4	3	0.3
蒼白	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
動悸	8	4	0.5	1	1	0.3	1	1	0.4	9	5	0.4
傾眠	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
振戦	22	11	1.4	4	3	0.9	3	2	0.9	26	14	1.2
霧視	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
あくび	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
無為	2	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	0.1
感染症および寄生虫症	5	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	5	3	0.3
ウイルス性胃腸炎	2	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	0.1
鼻咽頭炎	3	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	3	2	0.2
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）	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
胆道新生物	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
肝臓血管腫	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
血液およびリンパ系障害	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
播種性血管内凝固	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
代謝および栄養障害	4	4	0.5	3	3	0.9	2	2	0.9	7	7	0.6
食欲不振	1	1	0.1	3	3	0.9	2	2	0.9	4	4	0.4
食欲亢進	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
高脂血症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
精神障害	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
不眠症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
神経系障害	29	22	2.7	11	9	2.7	10	8	3.4	40	31	2.7
手根管症候群	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
浮動性めまい	5	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	5	3	0.3
体位性めまい	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
構語障害	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
味覚異常	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
頭痛	10	9	1.1	2	2	0.6	1	1	0.4	12	11	1.0
感覚減退	8	6	0.7	4	3	0.9	4	3	1.3	12	9	0.8
意識消失	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
記憶障害	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
傾眠	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
振戦	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
三叉神経痛	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
眼障害	4	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	4	3	0.3
眼の異常感	2	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	0.1
結膜出血	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
視力低下	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
耳および迷路障害	5	4	0.5	1	1	0.3	1	1	0.4	6	5	0.4

表2.7.4.7-11 副作用（臨床症状）発現状況～前回申請時（KAD-1229単独療法）＋今回申請時（α-GI併用療法）

集計対象	前回申請時			今回申請時						前回申請・今回申請 合計		
				KAD-1229投与全例			KAD-1229・α-GI併用例					
症例数	804			338			235			1142		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
耳痛	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
耳鳴	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
回転性眩暈	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
心臓障害	6	6	0.7	4	4	1.2	4	4	1.7	10	10	0.9
急性心筋梗塞	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
狭心症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
上室性不整脈	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
心房細動	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
心拡大	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
動悸	3	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	0.3
心室性期外収縮	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
血管障害	4	3	0.4	1	1	0.3	0	0	0.0	5	4	0.4
潮紅	3	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	3	2	0.2
起立性低血圧	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
末梢冷感	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	3	0.4	2	2	0.6	1	1	0.4	6	5	0.4
咳嗽	3	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	0.3
咽喉頭疼痛	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
あくび	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
痰貯留	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
胃腸障害	102	74	9.2	45	33	9.8	31	22	9.4	147	107	9.4
腹部不快感	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.1
腹部膨満	11	11	1.4	9	8	2.4	8	7	3.0	20	19	1.7
腹痛	2	2	0.2	3	2	0.6	3	2	0.9	5	4	0.4
上腹部痛	8	7	0.9	1	1	0.3	1	1	0.4	9	8	0.7
腹部圧痛	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
異常便	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
アフタ性口内炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
腸雑音異常	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
便秘	9	9	1.1	5	5	1.5	1	1	0.4	14	14	1.2
下痢	11	9	1.1	3	3	0.9	2	2	0.9	14	12	1.1
十二指腸潰瘍	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
消化不良	6	6	0.7	3	2	0.6	3	2	0.9	9	8	0.7
腸炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
鼓腸	6	6	0.7	5	4	1.2	4	3	1.3	11	10	0.9
胃潰瘍	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
胃炎	2	2	0.2	3	3	0.9	2	2	0.9	5	5	0.4
びらん性胃炎	2	1	0.1	1	1	0.3	0	0	0.0	3	2	0.2
出血性胃炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
消化器不調	1	1	0.1	2	2	0.6	1	1	0.4	3	3	0.3
歯肉腫脹	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
舌炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
吐血	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
軟便	5	5	0.6	1	1	0.3	1	1	0.4	6	6	0.5
悪心	7	7	0.9	4	2	0.6	2	1	0.4	11	9	0.8
逆流性食道炎	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
胃不快感	7	7	0.9	1	1	0.3	1	1	0.4	8	8	0.7
口内炎	5	3	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	5	3	0.3
菌痛	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
嘔吐	3	3	0.4	1	1	0.3	0	0	0.0	4	4	0.4
腸管蠕動低下	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
心窩部不快感	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
菌違和感	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
肝胆道系障害	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
胆石症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	9	9	1.1	3	3	0.9	2	2	0.9	12	12	1.1
脱毛症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
冷汗	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
皮膚乾燥	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
湿疹	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
そう痒症	2	2	0.2	1	1	0.3	0	0	0.0	3	3	0.3

表2.7.4.7-11 副作用（臨床症状）発現状況～前回申請時（KAD-1229単独療法）＋今回申請時（α-GI併用療法）

集計対象	前回申請時			今回申請時						前回申請・今回申請 合計		
				KAD-1229投与全例			KAD-1229・α-GI併用例					
症例数	804			338			235			1142		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
そう痒性皮膚疹	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	11	10	1.2	6	5	1.5	5	4	1.7	17	15	1.3
関節痛	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
背部痛	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
筋痙攣	2	2	0.2	1	1	0.3	0	0	0.0	3	3	0.3
筋固縮	2	2	0.2	1	1	0.3	1	1	0.4	3	3	0.3
筋痛	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
四肢痛	1	1	0.1	2	2	0.6	2	2	0.9	3	3	0.3
重感	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
筋骨格不快感	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
腎および尿路障害	6	6	0.7	1	1	0.3	1	1	0.4	7	7	0.6
尿管結石	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
血尿	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
頻尿	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
膿尿	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
腎嚢胞	2	2	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.2
生殖系および乳房障害	1	1	0.1	1	1	0.3	1	1	0.4	2	2	0.2
不正子宮出血	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
前立腺肥大	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
全身障害および投与局所様態	28	24	3.0	11	7	2.1	10	6	2.6	39	31	2.7
無力症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
胸部不快感	1	1	0.1	2	2	0.6	2	2	0.9	3	3	0.3
胸痛	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
疲労	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
異常感	2	2	0.2	5	2	0.6	4	1	0.4	7	4	0.4
冷感	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
熱感	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
飢餓	10	9	1.1	1	1	0.3	1	1	0.4	11	10	0.9
倦怠感	6	6	0.7	1	1	0.3	1	1	0.4	7	7	0.6
多臓器不全	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
口渇	3	3	0.4	1	1	0.3	1	1	0.4	4	4	0.4
異物感	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
臨床検査	4	4	0.5	7	6	1.8	6	5	2.1	11	10	0.9
血圧上昇	1	1	0.1	2	2	0.6	2	2	0.9	3	3	0.3
便潜血陽性	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.4	1	1	0.1
体重増加	3	3	0.4	4	4	1.2	3	3	1.3	7	7	0.6
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1
凍瘡	1	1	0.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.1

表2.7.4.7-12 有害事象（臨床検査値）発現状況～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群								α -GI単独群		KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量		5 mg		10 mg		20 mg		合計		α -GI単独群		10 mg		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	
血液学的検査	WBC	増加	4/90	4.4	4/129	3.1	0/14	0.0	8/233	3.4	3/89	3.4	3/101	3.0
		減少	1/90	1.1	3/129	2.3	0/14	0.0	4/233	1.7	0/89	0.0	0/101	0.0
	Neutro	増加	5/91	5.5	4/129	3.1	0/14	0.0	9/234	3.8	4/88	4.5	3/101	3.0
		減少	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/88	0.0	0/101	0.0
	Eosino	増加	2/91	2.2	3/129	2.3	1/14	7.1	6/234	2.6	3/88	3.4	3/101	3.0
		減少	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/88	0.0	0/101	0.0
	Baso	増加	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	2/88	2.3	0/101	0.0
		減少	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/88	0.0	0/101	0.0
	Mono	増加	1/91	1.1	1/129	0.8	0/14	0.0	2/234	0.9	1/88	1.1	3/100	3.0
		減少	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/88	0.0	0/100	0.0
	Lympho	増加	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/88	0.0	0/101	0.0
		減少	4/91	4.4	2/129	1.6	0/14	0.0	6/234	2.6	3/88	3.4	1/101	1.0
	RBC	増加	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		減少	2/91	2.2	0/129	0.0	0/14	0.0	2/234	0.9	0/89	0.0	0/101	0.0
	Hb	増加	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		減少	1/91	1.1	0/129	0.0	0/14	0.0	1/234	0.4	0/89	0.0	0/101	0.0
	Ht	増加	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		減少	1/91	1.1	0/129	0.0	0/14	0.0	1/234	0.4	1/89	1.1	0/101	0.0
Plt	増加	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	
	減少	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	1/101	1.0	
血液生化学的検査	TP	上昇	0/91	0.0	2/129	1.6	1/14	7.1	3/234	1.3	0/89	0.0	0/101	0.0
		下降	1/91	1.1	0/129	0.0	0/14	0.0	1/234	0.4	0/89	0.0	0/101	0.0
	Alb	上昇	0/90	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/233	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		下降	1/90	1.1	0/129	0.0	0/14	0.0	1/233	0.4	0/89	0.0	1/101	1.0
	AST	上昇	6/91	6.6	11/129	8.5	0/14	0.0	17/234	7.3	2/89	2.2	6/101	5.9
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	ALT	上昇	7/91	7.7	17/129	13.2	0/14	0.0	24/234	10.3	7/89	7.9	9/101	8.9
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	γ -GTP	上昇	9/91	9.9	18/129	14.0	1/14	7.1	28/234	12.0	7/89	7.9	11/102	10.8
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/102	0.0
	ALP	上昇	6/91	6.6	2/129	1.6	0/14	0.0	8/234	3.4	2/89	2.2	2/101	2.0
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	LDH	上昇	7/91	7.7	9/129	7.0	0/14	0.0	16/234	6.8	4/89	4.5	5/101	5.0
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
T-Bil	上昇	0/91	0.0	1/129	0.8	0/14	0.0	1/234	0.4	0/89	0.0	2/101	2.0	
	下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	

表2.7.4.7-12 有害事象（臨床検査値）発現状況～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群								α -GI単独群		KAD-1229単独群		
		KAD-1229 1回用量		5 mg		10 mg		20 mg						合計
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	
血液生化学的検査	TG	上昇	13/90	14.4	20/129	15.5	1/14	7.1	34/233	14.6	13/89	14.6	18/103	17.5
		下降	1/90	1.1	0/129	0.0	0/14	0.0	1/233	0.4	1/89	1.1	0/103	0.0
	TC	上昇	5/91	5.5	9/129	7.0	1/14	7.1	15/234	6.4	6/89	6.7	7/101	6.9
		下降	0/91	0.0	1/129	0.8	0/14	0.0	1/234	0.4	0/89	0.0	1/101	1.0
	HDL-C	上昇	0/90	0.0	1/129	0.8	1/14	7.1	2/233	0.9	0/89	0.0	0/101	0.0
		下降	3/90	3.3	3/129	2.3	0/14	0.0	6/233	2.6	0/89	0.0	2/101	2.0
	LDL-C	上昇	6/91	6.6	10/129	7.8	1/14	7.1	17/234	7.3	6/89	6.7	6/101	5.9
		下降	0/91	0.0	1/129	0.8	1/14	7.1	2/234	0.9	0/89	0.0	1/101	1.0
	FFA	上昇	1/91	1.1	6/129	4.7	0/14	0.0	7/234	3.0	2/89	2.2	1/101	1.0
		下降	1/91	1.1	0/129	0.0	0/14	0.0	1/234	0.4	0/89	0.0	0/101	0.0
	BUN	上昇	5/91	5.5	6/129	4.7	0/14	0.0	11/234	4.7	1/89	1.1	5/101	5.0
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	Cre	上昇	1/91	1.1	3/129	2.3	0/14	0.0	4/234	1.7	1/89	1.1	2/101	2.0
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	UA	上昇	7/91	7.7	14/129	10.9	0/14	0.0	21/234	9.0	2/89	2.2	4/101	4.0
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	Na	上昇	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		下降	0/91	0.0	1/129	0.8	0/14	0.0	1/234	0.4	0/89	0.0	0/101	0.0
K	上昇	4/91	4.4	3/129	2.3	0/14	0.0	7/234	3.0	2/89	2.2	4/101	4.0	
	下降	0/91	0.0	1/129	0.8	0/14	0.0	1/234	0.4	0/89	0.0	0/101	0.0	
Cl	上昇	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	
	下降	0/91	0.0	1/129	0.8	0/14	0.0	1/234	0.4	0/89	0.0	0/101	0.0	
尿検査	蛋白	上昇	4/91	4.4	10/129	7.8	0/14	0.0	14/234	6.0	2/89	2.2	3/101	3.0
	糖	上昇	8/91	8.8	11/129	8.5	1/14	7.1	20/234	8.5	6/89	6.7	13/102	12.7
	ケトン体	上昇	3/91	3.3	5/129	3.9	0/14	0.0	8/234	3.4	3/89	3.4	1/101	1.0
	pH	上昇	1/91	1.1	1/129	0.8	0/14	0.0	2/234	0.9	1/89	1.1	0/101	0.0
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	ウロビリノゲン	上昇	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
潜血	上昇	10/90	11.1	12/129	9.3	0/14	0.0	22/233	9.4	6/89	6.7	7/101	6.9	

表2.7.4.7-13 副作用（臨床検査値）発現状況～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群								α -GI単独群		KAD-1229単独群		
KAD-1229 1日用量		5 mg		10 mg		20 mg		合計		α -GI単独群		10 mg		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	
血液学的検査	WBC	増加	0/90	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/233	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		減少	0/90	0.0	2/129	1.6	0/14	0.0	2/233	0.9	0/89	0.0	0/101	0.0
	Neutro	増加	1/91	1.1	2/129	1.6	0/14	0.0	3/234	1.3	0/88	0.0	0/101	0.0
		減少	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/88	0.0	0/101	0.0
	Eosino	増加	1/91	1.1	3/129	2.3	0/14	0.0	4/234	1.7	1/88	1.1	1/101	1.0
		減少	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/88	0.0	0/101	0.0
	Baso	増加	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	1/88	1.1	0/101	0.0
		減少	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/88	0.0	0/101	0.0
	Mono	増加	1/91	1.1	0/129	0.0	0/14	0.0	1/234	0.4	0/88	0.0	1/100	1.0
		減少	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/88	0.0	0/100	0.0
	Lympho	増加	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/88	0.0	0/101	0.0
		減少	1/91	1.1	0/129	0.0	0/14	0.0	1/234	0.4	0/88	0.0	0/101	0.0
	RBC	増加	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		減少	1/91	1.1	0/129	0.0	0/14	0.0	1/234	0.4	0/89	0.0	0/101	0.0
	Hb	増加	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		減少	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	Ht	増加	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		減少	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	1/89	1.1	0/101	0.0
Plt	増加	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	
	減少	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	
血液生化学的検査	TP	上昇	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	Alb	上昇	0/90	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/233	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		下降	0/90	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/233	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	AST	上昇	3/91	3.3	2/129	1.6	0/14	0.0	5/234	2.1	0/89	0.0	3/101	3.0
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	ALT	上昇	2/91	2.2	4/129	3.1	0/14	0.0	6/234	2.6	3/89	3.4	3/101	3.0
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	γ -GTP	上昇	3/91	3.3	4/129	3.1	0/14	0.0	7/234	3.0	2/89	2.2	3/102	2.9
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/102	0.0
	ALP	上昇	3/91	3.3	0/129	0.0	0/14	0.0	3/234	1.3	0/89	0.0	1/101	1.0
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	LDH	上昇	3/91	3.3	3/129	2.3	0/14	0.0	6/234	2.6	2/89	2.2	1/101	1.0
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
T-Bil	上昇	0/91	0.0	1/129	0.8	0/14	0.0	1/234	0.4	0/89	0.0	1/101	1.0	
	下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	

表2.7.4.7-13 副作用（臨床検査値）発現状況～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群								α -GI単独群		KAD-1229単独群		
		KAD-1229 1日用量		5 mg		10 mg		20 mg						合計
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	
血液生化学的検査	TG	上昇	1/90	1.1	3/129	2.3	0/14	0.0	4/233	1.7	0/89	0.0	2/103	1.9
		下降	0/90	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/233	0.0	0/89	0.0	0/103	0.0
	TC	上昇	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	1/89	1.1	3/101	3.0
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	1/101	1.0
	HDL-C	上昇	0/90	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/233	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		下降	0/90	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/233	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	LDL-C	上昇	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	1/89	1.1	1/101	1.0
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	1/101	1.0
	FFA	上昇	1/91	1.1	1/129	0.8	0/14	0.0	2/234	0.9	0/89	0.0	1/101	1.0
		下降	1/91	1.1	0/129	0.0	0/14	0.0	1/234	0.4	0/89	0.0	0/101	0.0
	BUN	上昇	0/91	0.0	3/129	2.3	0/14	0.0	3/234	1.3	0/89	0.0	1/101	1.0
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	Cre	上昇	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	UA	上昇	3/91	3.3	1/129	0.8	0/14	0.0	4/234	1.7	1/89	1.1	0/101	0.0
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	Na	上昇	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
K	上昇	2/91	2.2	0/129	0.0	0/14	0.0	2/234	0.9	0/89	0.0	1/101	1.0	
	下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	
Cl	上昇	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	
	下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	
尿検査	蛋白	上昇	1/91	1.1	3/129	2.3	0/14	0.0	4/234	1.7	0/89	0.0	1/101	1.0
	糖	上昇	0/91	0.0	1/129	0.8	0/14	0.0	1/234	0.4	0/89	0.0	0/102	0.0
	ケトン体	上昇	0/91	0.0	1/129	0.8	0/14	0.0	1/234	0.4	1/89	1.1	0/101	0.0
	pH	上昇	1/91	1.1	0/129	0.0	0/14	0.0	1/234	0.4	1/89	1.1	0/101	0.0
		下降	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	ウロビリノゲン	上昇	0/91	0.0	0/129	0.0	0/14	0.0	0/234	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
潜血	上昇	1/90	1.1	2/129	1.6	0/14	0.0	3/233	1.3	1/89	1.1	1/101	1.0	

表2.7.4.7-14 有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）発現率～試験別

有害事象													
資料番号	5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2		
試験番号	KAD2301					KAD2302					KAD2303		
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群		
	KAD-1229 1回用量	5 mg	10 mg			合計	10 mg	5 mg			10 mg	合計	10 mg
症例数	n=91	n=101	n=192	n=89	n=103	n=73	n=88	n=161	n=43	n=72	n=28	n=14	n=42
発現例数	27	41	68	37	30	45	60	105	27	43	11	5	16
発現率 (%)	29.7	40.6	35.4	41.6	29.1	61.6	68.2	65.2	62.8	59.7	39.3	35.7	38.1
発現率の95%信頼区間 (%)	[20.3, 39.1]	[31.0, 50.2]	[28.7, 42.2]	[31.3, 51.8]	[20.4, 37.9]	[50.5, 72.8]	[58.5, 77.9]	[57.9, 72.6]	[48.3, 77.2]	[48.4, 71.1]	[21.2, 57.4]	[10.6, 60.8]	[23.4, 52.8]

副作用													
資料番号	5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2		
試験番号	KAD2301					KAD2302					KAD2303		
投与群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群		
	KAD-1229 1回用量	5 mg	10 mg			合計	10 mg	5 mg			10 mg	合計	10 mg
症例数	n=91	n=101	n=192	n=89	n=103	n=73	n=88	n=161	n=43	n=72	n=28	n=14	n=42
発現例数	8	16	24	12	10	10	19	29	5	14	2	0	2
発現率 (%)	8.8	15.8	12.5	13.5	9.7	13.7	21.6	18.0	11.6	19.4	7.1	0.0	4.8
発現率の95%信頼区間 (%)	[3.0, 14.6]	[8.7, 23.0]	[7.8, 17.2]	[6.4, 20.6]	[4.0, 15.4]	[5.8, 21.6]	[13.0, 30.2]	[12.1, 23.9]	[2.0, 21.2]	[10.3, 28.6]	[0.0, 16.7]	[0.0, 0.0]	[0.0, 11.2]

表2.7.4.7-15 有害事象（臨床検査値）発現状況～試験別

資料番号		5.3.5.1.1										
試験番号		KAD2301										
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース単独群		KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量		5 mg		10 mg		合計				10 mg		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	
血液学的検査	WBC	増加	1/90	1.1	3/101	3.0	4/191	2.1	1/89	1.1	1/101	1.0
		減少	0/90	0.0	0/101	0.0	0/191	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	Neutro	増加	2/91	2.2	2/101	2.0	4/192	2.1	2/88	2.3	0/101	0.0
		減少	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/88	0.0	0/101	0.0
	Eosino	増加	1/91	1.1	2/101	2.0	3/192	1.6	3/88	3.4	2/101	2.0
		減少	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/88	0.0	0/101	0.0
	Baso	増加	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	2/88	2.3	0/101	0.0
		減少	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/88	0.0	0/101	0.0
	Mono	増加	1/91	1.1	1/101	1.0	2/192	1.0	0/88	0.0	0/100	0.0
		減少	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/88	0.0	0/100	0.0
	Lympho	増加	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/88	0.0	0/101	0.0
		減少	2/91	2.2	2/101	2.0	4/192	2.1	1/88	1.1	0/101	0.0
	RBC	増加	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		減少	2/91	2.2	0/101	0.0	2/192	1.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	Hb	増加	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		減少	1/91	1.1	0/101	0.0	1/192	0.5	0/89	0.0	0/101	0.0
	Ht	増加	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		減少	1/91	1.1	0/101	0.0	1/192	0.5	1/89	1.1	0/101	0.0
Plt	増加	0/91	0.0	0/100	0.0	0/191	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	
	減少	0/91	0.0	0/100	0.0	0/191	0.0	0/89	0.0	1/101	1.0	
血液生化学的検査	TP	上昇	0/91	0.0	2/101	2.0	2/192	1.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	Alb	上昇	0/90	0.0	0/101	0.0	0/191	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		下降	0/90	0.0	0/101	0.0	0/191	0.0	0/89	0.0	1/101	1.0
	AST	上昇	3/91	3.3	4/101	4.0	7/192	3.6	2/89	2.2	1/101	1.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	ALT	上昇	4/91	4.4	5/101	5.0	9/192	4.7	7/89	7.9	6/101	5.9
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	γ-GTP	上昇	7/91	7.7	9/101	8.9	16/192	8.3	5/89	5.6	6/102	5.9
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/102	0.0
	ALP	上昇	2/91	2.2	1/101	1.0	3/192	1.6	2/89	2.2	1/101	1.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	LDH	上昇	0/91	0.0	2/101	2.0	2/192	1.0	1/89	1.1	1/101	1.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0

表2.7.4.7-15 有害事象（臨床検査値）発現状況～試験別

資料番号		5.3.5.2.1										
試験番号		KAD2302										
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース単独群		KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量		5 mg		10 mg		合計				10 mg		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	
血液学的検査	WBC	増加	4/73	5.5	2/88	2.3	6/161	3.7	3/43	7.0	3/72	4.2
		減少	1/73	1.4	2/88	2.3	3/161	1.9	0/43	0.0	0/72	0.0
	Neutro	増加	4/73	5.5	4/88	4.5	8/161	5.0	2/43	4.7	3/72	4.2
		減少	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	Eosino	増加	1/73	1.4	3/88	3.4	4/161	2.5	3/43	7.0	1/72	1.4
		減少	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	Baso	増加	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	1/43	2.3	0/72	0.0
		減少	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	Mono	増加	0/73	0.0	1/88	1.1	1/161	0.6	1/43	2.3	3/71	4.2
		減少	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/71	0.0
	Lympho	増加	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
		減少	3/73	4.1	2/88	2.3	5/161	3.1	2/43	4.7	1/72	1.4
	RBC	増加	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
		減少	2/73	2.7	0/88	0.0	2/161	1.2	0/43	0.0	0/72	0.0
	Hb	増加	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
		減少	1/73	1.4	0/88	0.0	1/161	0.6	0/43	0.0	0/72	0.0
	Ht	増加	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
		減少	1/73	1.4	0/88	0.0	1/161	0.6	0/43	0.0	0/72	0.0
Plt	増加	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0	
	減少	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0	
血液生化学的検査	TP	上昇	0/73	0.0	1/88	1.1	1/161	0.6	0/43	0.0	0/72	0.0
		下降	1/73	1.4	0/88	0.0	1/161	0.6	0/43	0.0	0/72	0.0
	Alb	上昇	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
		下降	1/73	1.4	0/88	0.0	1/161	0.6	0/43	0.0	0/72	0.0
	AST	上昇	4/73	5.5	9/88	10.2	13/161	8.1	0/43	0.0	5/72	6.9
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	ALT	上昇	5/73	6.8	13/88	14.8	18/161	11.2	3/43	7.0	7/72	9.7
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	γ-GTP	上昇	5/73	6.8	15/88	17.0	20/161	12.4	2/43	4.7	8/72	11.1
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	ALP	上昇	4/73	5.5	1/88	1.1	5/161	3.1	1/43	2.3	1/72	1.4
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
LDH	上昇	7/73	9.6	9/88	10.2	16/161	9.9	3/43	7.0	4/72	5.6	
	下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0	

表2.7.4.7-15 有害事象（臨床検査値）発現状況～試験別

資料番号		5.3.5.2.2						
試験番号		KAD2303						
投与群		KAD-1229・α-GI併用群						
KAD-1229 1回用量		10mg		20 mg		合計		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	
血液学的検査	WBC	増加	1/28	3.6	0/14	0.0	1/42	2.4
		減少	1/28	3.6	0/14	0.0	1/42	2.4
	Neutro	増加	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		減少	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Eosino	増加	0/28	0.0	1/14	7.1	1/42	2.4
		減少	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Baso	増加	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		減少	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Mono	増加	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		減少	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Lympho	増加	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		減少	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	RBC	増加	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		減少	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Hb	増加	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		減少	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Ht	増加	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		減少	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
Plt	増加	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0	
	減少	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0	
血液生化学的検査	TP	上昇	0/28	0.0	1/14	7.1	1/42	2.4
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Alb	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	AST	上昇	1/28	3.6	0/14	0.0	1/42	2.4
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	ALT	上昇	3/28	10.7	0/14	0.0	3/42	7.1
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	γ-GTP	上昇	2/28	7.1	1/14	7.1	3/42	7.1
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	ALP	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
LDH	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0	
	下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0	

表2.7.4.7-15 有害事象（臨床検査値）発現状況～試験別

資料番号		5.3.5.1.1										
試験番号		KAD2301										
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース単独群		KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量		5 mg		10 mg		合計				10 mg		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	
血液生化学的検査	T-Bil	上昇	0/91	0.0	1/101	1.0	1/192	0.5	0/89	0.0	2/101	2.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	TG	上昇	7/90	7.8	11/101	10.9	18/191	9.4	10/89	11.2	12/103	11.7
		下降	1/90	1.1	0/101	0.0	1/191	0.5	1/89	1.1	0/103	0.0
	TC	上昇	1/91	1.1	6/101	5.9	7/192	3.6	4/89	4.5	4/101	4.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	HDL-C	上昇	0/90	0.0	0/101	0.0	0/191	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		下降	1/90	1.1	1/101	1.0	2/191	1.0	0/89	0.0	2/101	2.0
	LDL-C	上昇	2/91	2.2	6/101	5.9	8/192	4.2	4/89	4.5	4/101	4.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	FFA	上昇	1/91	1.1	4/101	4.0	5/192	2.6	2/89	2.2	0/101	0.0
		下降	1/91	1.1	0/101	0.0	1/192	0.5	0/89	0.0	0/101	0.0
	BUN	上昇	4/91	4.4	1/101	1.0	5/192	2.6	1/89	1.1	3/101	3.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	Cre	上昇	1/91	1.1	0/101	0.0	1/192	0.5	0/89	0.0	1/101	1.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	UA	上昇	5/91	5.5	4/101	4.0	9/192	4.7	2/89	2.2	3/101	3.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
Na	上昇	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	
	下降	0/91	0.0	1/101	1.0	1/192	0.5	0/89	0.0	0/101	0.0	
K	上昇	1/91	1.1	2/101	2.0	3/192	1.6	1/89	1.1	1/101	1.0	
	下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	
Cl	上昇	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	
	下降	0/91	0.0	1/101	1.0	1/192	0.5	0/89	0.0	0/101	0.0	
尿検査	蛋白	上昇	2/91	2.2	4/101	4.0	6/192	3.1	1/89	1.1	0/101	0.0
	糖	上昇	1/91	1.1	3/101	3.0	4/192	2.1	5/89	5.6	5/102	4.9
	ケトン体	上昇	1/91	1.1	2/101	2.0	3/192	1.6	1/89	1.1	0/101	0.0
	pH	上昇	1/91	1.1	1/101	1.0	2/192	1.0	1/89	1.1	0/101	0.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	ウロビリノゲン	上昇	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
潜血	上昇	4/90	4.4	4/101	4.0	8/191	4.2	3/89	3.4	3/101	3.0	

表2.7.4.7-15 有害事象（臨床検査値）発現状況～試験別

資料番号		5.3.5.2.1										
試験番号		KAD2302										
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース 単独群		KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量		5 mg		10 mg		合計				10 mg		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	
血液生化学的検査	T-Bil	上昇	0/73	0.0	1/88	1.1	1/161	0.6	0/43	0.0	1/72	1.4
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	TG	上昇	10/73	13.7	17/88	19.3	27/161	16.8	6/43	14.0	13/72	18.1
		下降	1/73	1.4	0/88	0.0	1/161	0.6	0/43	0.0	0/72	0.0
	TC	上昇	5/73	6.8	8/88	9.1	13/161	8.1	2/43	4.7	7/72	9.7
		下降	0/73	0.0	1/88	1.1	1/161	0.6	0/43	0.0	1/72	1.4
	HDL-C	上昇	0/73	0.0	1/88	1.1	1/161	0.6	0/43	0.0	0/72	0.0
		下降	3/73	4.1	3/88	3.4	6/161	3.7	0/43	0.0	2/72	2.8
	LDL-C	上昇	6/73	8.2	8/88	9.1	14/161	8.7	3/43	7.0	5/72	6.9
		下降	0/73	0.0	1/88	1.1	1/161	0.6	0/43	0.0	1/72	1.4
	FFA	上昇	1/73	1.4	4/88	4.5	5/161	3.1	1/43	2.3	1/72	1.4
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	BUN	上昇	3/73	4.1	5/88	5.7	8/161	5.0	0/43	0.0	4/72	5.6
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	Cre	上昇	0/73	0.0	2/88	2.3	2/161	1.2	1/43	2.3	2/72	2.8
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	UA	上昇	7/73	9.6	11/88	12.5	18/161	11.2	1/43	2.3	4/72	5.6
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	Na	上昇	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
K	上昇	4/73	5.5	3/88	3.4	7/161	4.3	2/43	4.7	4/72	5.6	
	下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0	
Cl	上昇	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0	
	下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0	
尿検査	蛋白	上昇	4/73	5.5	9/88	10.2	13/161	8.1	2/43	4.7	3/72	4.2
	糖	上昇	7/73	9.6	11/88	12.5	18/161	11.2	2/43	4.7	10/72	13.9
	ケトン体	上昇	3/73	4.1	3/88	3.4	6/161	3.7	2/43	4.7	1/72	1.4
	pH	上昇	1/73	1.4	0/88	0.0	1/161	0.6	0/43	0.0	0/72	0.0
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	ウロビリノゲン	上昇	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
潜血	上昇	10/73	13.7	9/88	10.2	19/161	11.8	5/43	11.6	5/72	6.9	

表2.7.4.7-15 有害事象（臨床検査値）発現状況～試験別

資料番号		5.3.5.2.2						
試験番号		KAD2303						
投与群		KAD-1229・ α -GI併用群						
KAD-1229 1回用量		10mg		20 mg		合計		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	
血液生化学的検査	T-Bil	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	TG	上昇	2/28	7.1	1/14	7.1	3/42	7.1
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	TC	上昇	0/28	0.0	1/14	7.1	1/42	2.4
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	HDL-C	上昇	0/28	0.0	1/14	7.1	1/42	2.4
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	LDL-C	上昇	0/28	0.0	1/14	7.1	1/42	2.4
		下降	0/28	0.0	1/14	7.1	1/42	2.4
	FFA	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	BUN	上昇	1/28	3.6	0/14	0.0	1/42	2.4
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Cre	上昇	1/28	3.6	0/14	0.0	1/42	2.4
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	UA	上昇	2/28	7.1	0/14	0.0	2/42	4.8
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Na	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
K	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0	
	下降	1/28	3.6	0/14	0.0	1/42	2.4	
Cl	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0	
	下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0	
尿検査	蛋白	上昇	1/28	3.6	0/14	0.0	1/42	2.4
	糖	上昇	0/28	0.0	1/14	7.1	1/42	2.4
	ケトン体	上昇	1/28	3.6	0/14	0.0	1/42	2.4
	pH	上昇	1/28	3.6	0/14	0.0	1/42	2.4
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	ウロビリノゲン	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	潜血	上昇	2/28	7.1	0/14	0.0	2/42	4.8

表2.7.4.7-16 副作用（臨床検査値）発現状況～試験別

資料番号		5.3.5.1.1										
試験番号		KAD2301										
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース単独群		KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量		5 mg		10 mg		合計				10 mg		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	
血液学的検査	WBC	増加	0/90	0.0	0/101	0.0	0/191	0.0	1/89	1.1	0/101	0.0
		減少	0/90	0.0	0/101	0.0	0/191	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	Neutro	増加	1/91	1.1	0/101	0.0	1/192	0.5	0/88	0.0	0/101	0.0
		減少	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/88	0.0	0/101	0.0
	Eosino	増加	1/91	1.1	2/101	2.0	3/192	1.6	1/88	1.1	1/101	1.0
		減少	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/88	0.0	0/101	0.0
	Baso	増加	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	1/88	1.1	0/101	0.0
		減少	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/88	0.0	0/101	0.0
	Mono	増加	1/91	1.1	1/101	1.0	2/192	1.0	0/88	0.0	0/100	0.0
		減少	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/88	0.0	0/100	0.0
	Lympho	増加	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/88	0.0	0/101	0.0
		減少	1/91	1.1	0/101	0.0	1/192	0.5	0/88	0.0	0/101	0.0
	RBC	増加	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		減少	1/91	1.1	0/101	0.0	1/192	0.5	0/89	0.0	0/101	0.0
	Hb	増加	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		減少	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	Ht	増加	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		減少	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	1/89	1.1	0/101	0.0
Plt	増加	0/91	0.0	0/100	0.0	0/191	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	
	減少	0/91	0.0	0/100	0.0	0/191	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	
血液生化学的検査	TP	上昇	0/91	0.0	1/101	1.0	1/192	0.5	0/89	0.0	0/101	0.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	Alb	上昇	0/90	0.0	0/101	0.0	0/191	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		下降	0/90	0.0	0/101	0.0	0/191	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	AST	上昇	3/91	3.3	1/101	1.0	4/192	2.1	0/89	0.0	1/101	1.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	ALT	上昇	2/91	2.2	1/101	1.0	3/192	1.6	3/89	3.4	2/101	2.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	γ-GTP	上昇	3/91	3.3	4/101	4.0	7/192	3.6	2/89	2.2	3/102	2.9
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/102	0.0
	ALP	上昇	1/91	1.1	0/101	0.0	1/192	0.5	1/89	1.1	0/101	0.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	LDH	上昇	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0

表2.7.4.7-16 副作用（臨床検査値）発現状況～試験別

資料番号		5.3.5.2.1										
試験番号		KAD2302										
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース単独群		KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量		5 mg		10 mg		合計						
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	
血液学的検査	WBC	増加	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
		減少	0/73	0.0	1/88	1.1	1/161	0.6	0/43	0.0	0/72	0.0
	Neutro	増加	0/73	0.0	2/88	2.3	2/161	1.2	0/43	0.0	0/72	0.0
		減少	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	Eosino	増加	0/73	0.0	3/88	3.4	3/161	1.9	1/43	2.3	0/72	0.0
		減少	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	Baso	増加	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	1/43	2.3	0/72	0.0
		減少	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	Mono	増加	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	1/71	1.4
		減少	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/71	0.0
	Lympho	増加	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
		減少	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	RBC	増加	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
		減少	1/73	1.4	0/88	0.0	1/161	0.6	0/43	0.0	0/72	0.0
	Hb	増加	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
		減少	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	Ht	増加	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
		減少	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
Plt	増加	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0	
	減少	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0	
血液生化学的検査	TP	上昇	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	Alb	上昇	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	AST	上昇	1/73	1.4	2/88	2.3	3/161	1.9	0/43	0.0	2/72	2.8
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	ALT	上昇	0/73	0.0	3/88	3.4	3/161	1.9	2/43	4.7	2/72	2.8
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	γ-GTP	上昇	1/73	1.4	4/88	4.5	5/161	3.1	0/43	0.0	2/72	2.8
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	ALP	上昇	2/73	2.7	0/88	0.0	2/161	1.2	0/43	0.0	1/72	1.4
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
LDH	上昇	3/73	4.1	3/88	3.4	6/161	3.7	2/43	4.7	1/72	1.4	
	下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0	

表2.7.4.7-16 副作用（臨床検査値）発現状況～試験別

資料番号		5.3.5.2.2						
試験番号		KAD2303						
投与群		KAD-1229・α-GI併用群						
KAD-1229 1回用量		10mg		20 mg		合計		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	
血液学的検査	WBC	増加	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		減少	1/28	3.6	0/14	0.0	1/42	2.4
	Neutro	増加	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		減少	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Eosino	増加	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		減少	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Baso	増加	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		減少	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Mono	増加	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		減少	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Lympho	増加	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		減少	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	RBC	増加	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		減少	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Hb	増加	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		減少	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Ht	増加	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		減少	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
Plt	増加	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0	
	減少	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0	
血液生化学的検査	TP	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Alb	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	AST	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	ALT	上昇	1/28	3.6	0/14	0.0	1/42	2.4
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	γ-GTP	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	ALP	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
LDH	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0	
	下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0	

表2.7.4.7-16 副作用（臨床検査値）発現状況～試験別

資料番号		5.3.5.1.1										
試験番号		KAD2301										
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース単独群		KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量		5 mg		10 mg		合計				10 mg		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	
血液生化学的検査	T-Bil	上昇	0/91	0.0	1/101	1.0	1/192	0.5	0/89	0.0	1/101	1.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	TG	上昇	0/90	0.0	2/101	2.0	2/191	1.0	0/89	0.0	1/103	1.0
		下降	0/90	0.0	0/101	0.0	0/191	0.0	0/89	0.0	0/103	0.0
	TC	上昇	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	1/89	1.1	1/101	1.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	HDL-C	上昇	0/90	0.0	0/101	0.0	0/191	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		下降	0/90	0.0	0/101	0.0	0/191	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	LDL-C	上昇	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	1/89	1.1	0/101	0.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	FFA	上昇	1/91	1.1	1/101	1.0	2/192	1.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		下降	1/91	1.1	0/101	0.0	1/192	0.5	0/89	0.0	0/101	0.0
	BUN	上昇	0/91	0.0	1/101	1.0	1/192	0.5	0/89	0.0	2/101	2.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	Cre	上昇	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	UA	上昇	2/91	2.2	1/101	1.0	3/192	1.6	1/89	1.1	0/101	0.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
Na	上昇	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	
	下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	
K	上昇	1/91	1.1	0/101	0.0	1/192	0.5	0/89	0.0	1/101	1.0	
	下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	
Cl	上昇	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	
	下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0	
尿検査	蛋白	上昇	0/91	0.0	1/101	1.0	1/192	0.5	0/89	0.0	0/101	0.0
	糖	上昇	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/102	0.0
	ケトン体	上昇	0/91	0.0	1/101	1.0	1/192	0.5	0/89	0.0	0/101	0.0
	pH	上昇	1/91	1.1	1/101	1.0	2/192	1.0	1/89	1.1	0/101	0.0
		下降	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
	ウロビリノゲン	上昇	0/91	0.0	0/101	0.0	0/192	0.0	0/89	0.0	0/101	0.0
潜血	上昇	0/90	0.0	2/101	2.0	2/191	1.0	2/89	2.2	1/101	1.0	

表2.7.4.7-16 副作用（臨床検査値）発現状況～試験別

資料番号		5.3.5.2.1										
試験番号		KAD2302										
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース単独群		KAD-1229単独群		
KAD-1229 1回用量		5 mg		10 mg		合計						
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	
血液生化学的検査	T-Bil	上昇	0/73	0.0	1/88	1.1	1/161	0.6	0/43	0.0	1/72	1.4
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	TG	上昇	1/73	1.4	3/88	3.4	4/161	2.5	0/43	0.0	2/72	2.8
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	TC	上昇	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	3/72	4.2
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	1/72	1.4
	HDL-C	上昇	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	LDL-C	上昇	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	1/72	1.4
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	1/72	1.4
	FFA	上昇	1/73	1.4	0/88	0.0	1/161	0.6	0/43	0.0	1/72	1.4
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	BUN	上昇	0/73	0.0	3/88	3.4	3/161	1.9	0/43	0.0	0/72	0.0
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	Cre	上昇	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	UA	上昇	3/73	4.1	1/88	1.1	4/161	2.5	0/43	0.0	0/72	0.0
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
Na	上昇	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0	
	下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0	
K	上昇	2/73	2.7	0/88	0.0	2/161	1.2	0/43	0.0	1/72	1.4	
	下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0	
Cl	上昇	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0	
	下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0	
尿検査	蛋白	上昇	1/73	1.4	3/88	3.4	4/161	2.5	0/43	0.0	1/72	1.4
	糖	上昇	0/73	0.0	1/88	1.1	1/161	0.6	0/43	0.0	0/72	0.0
	ケトン体	上昇	0/73	0.0	1/88	1.1	1/161	0.6	1/43	2.3	0/72	0.0
	pH	上昇	1/73	1.4	0/88	0.0	1/161	0.6	0/43	0.0	0/72	0.0
		下降	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
	ウロビリノゲン	上昇	0/73	0.0	0/88	0.0	0/161	0.0	0/43	0.0	0/72	0.0
潜血	上昇	1/73	1.4	2/88	2.3	3/161	1.9	0/43	0.0	1/72	1.4	

表2.7.4.7-16 副作用（臨床検査値）発現状況～試験別

資料番号		5.3.5.2.2						
試験番号		KAD2303						
投与群		KAD-1229・ α -GI併用群						
KAD-1229 1回用量		10mg		20 mg		合計		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	
血液生化学的検査	T-Bil	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	TG	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	TC	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	HDL-C	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	LDL-C	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	FFA	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	BUN	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Cre	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	UA	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Na	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	K	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	Cl	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
尿検査	蛋白	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	糖	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	ケトン体	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	pH	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
		下降	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
	ウロビリノゲン	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0
潜血	上昇	0/28	0.0	0/14	0.0	0/42	0.0	

表2.7.4.7-17 有害事象（臨床検査値）及び副作用（臨床検査値）発現率～前回申請時（KAD-1229単独療法）＋今回申請時（ α -GI併用療法）

	有害事象				副作用			
	前回申請時	今回申請時		前回申請 今回申請 合計	前回申請時	今回申請時		前回申請 今回申請 合計
		KAD-1229投与 全例	α -GI併用例			KAD-1229投与 全例	α -GI併用例	
症例数	n=800	n=337	n=234	n=1137	n=800	n=337	n=234	n=1137
発現例数	436	191	135	627	191	54	37	245
発現率 (%)	54.5	56.7	57.7	55.1	23.9	16.0	15.8	21.5
発現率の95%信頼区間 (%)	[51.0, 58.0]	[51.4, 62.0]	[51.4, 64.0]	[52.3, 58.0]	[20.9, 26.8]	[12.1, 19.9]	[11.1, 20.5]	[19.2, 23.9]

表2.7.4.7-18 有害事象（臨床検査値）発現状況～前回申請時（KAD-1229単独療法）＋今回申請時（α-GI併用療法）

集計対象		前回申請時		今回申請時				前回申請・今回申請 合計		
				KAD-1229投与全例		KAD-1229・α-GI併用例				
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	
血液学的 検査	WBC	増加	30/780	3.8	11/334	3.3	8/233	3.4	41/1114	3.7
		減少	10/780	1.3	4/334	1.2	4/233	1.7	14/1114	1.3
	Neutro	増加	15/757	2.0	12/335	3.6	9/234	3.8	27/1092	2.5
		減少	4/757	0.5	0/335	0.0	0/234	0.0	4/1092	0.4
	Eosino	増加	13/757	1.7	9/335	2.7	6/234	2.6	22/1092	2.0
		減少	2/757	0.3	0/335	0.0	0/234	0.0	2/1092	0.2
	Baso	増加	9/757	1.2	0/335	0.0	0/234	0.0	9/1092	0.8
		減少	0/757	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1092	0.0
	Mono	増加	5/757	0.7	5/334	1.5	2/234	0.9	10/1091	0.9
		減少	4/757	0.5	0/334	0.0	0/234	0.0	4/1091	0.4
	Lympho	増加	8/757	1.1	0/335	0.0	0/234	0.0	8/1092	0.7
		減少	15/757	2.0	7/335	2.1	6/234	2.6	22/1092	2.0
	RBC	増加	2/781	0.3	0/335	0.0	0/234	0.0	2/1116	0.2
		減少	16/781	2.0	2/335	0.6	2/234	0.9	18/1116	1.6
	Hb	増加	4/782	0.5	0/335	0.0	0/234	0.0	4/1117	0.4
		減少	16/782	2.0	1/335	0.3	1/234	0.4	17/1117	1.5
	Ht	増加	5/782	0.6	0/335	0.0	0/234	0.0	5/1117	0.4
		減少	18/782	2.3	1/335	0.3	1/234	0.4	19/1117	1.7
Plt	増加	4/776	0.5	0/335	0.0	0/234	0.0	4/1111	0.4	
	減少	9/776	1.2	1/335	0.3	0/234	0.0	10/1111	0.9	
TP	上昇	11/798	1.4	3/335	0.9	3/234	1.3	14/1133	1.2	
	下降	7/798	0.9	1/335	0.3	1/234	0.4	8/1133	0.7	
Alb	上昇	8/794	1.0	0/334	0.0	0/233	0.0	8/1128	0.7	
	下降	5/794	0.6	2/334	0.6	1/233	0.4	7/1128	0.6	
AST(GOT)	上昇	37/798	4.6	23/335	6.9	17/234	7.3	60/1133	5.3	
	下降	0/798	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1133	0.0	
ALT(GPT)	上昇	51/798	6.4	33/335	9.9	24/234	10.3	84/1133	7.4	
	下降	0/798	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1133	0.0	
γ-GTP	上昇	87/798	10.9	39/336	11.6	28/234	12.0	126/1134	11.1	
	下降	0/798	0.0	0/336	0.0	0/234	0.0	0/1134	0.0	
ALP	上昇	10/798	1.3	10/335	3.0	8/234	3.4	20/1133	1.8	
	下降	1/798	0.1	0/335	0.0	0/234	0.0	1/1133	0.1	
LDH	上昇	38/796	4.8	21/335	6.3	16/234	6.8	59/1131	5.2	
	下降	1/796	0.1	0/335	0.0	0/234	0.0	1/1131	0.1	
T-Bil	上昇	23/795	2.9	3/335	0.9	1/234	0.4	26/1130	2.3	
	下降	0/795	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1130	0.0	
TG	上昇	120/797	15.1	52/336	15.5	34/233	14.6	172/1133	15.2	
	下降	6/797	0.8	1/336	0.3	1/233	0.4	7/1133	0.6	
TC	上昇	83/796	10.4	22/335	6.6	15/234	6.4	105/1131	9.3	
	下降	6/796	0.8	2/335	0.6	1/234	0.4	8/1131	0.7	
HDL-C	上昇	4/797	0.5	2/334	0.6	2/233	0.9	6/1131	0.5	
	下降	24/797	3.0	8/334	2.4	6/233	2.6	32/1131	2.8	
LDL-C	上昇	52/640	8.1	23/335	6.9	17/234	7.3	75/975	7.7	
	下降	2/640	0.3	3/335	0.9	2/234	0.9	5/975	0.5	
FFA	上昇	57/677	8.4	8/335	2.4	7/234	3.0	65/1012	6.4	
	下降	3/677	0.4	1/335	0.3	1/234	0.4	4/1012	0.4	
BUN	上昇	23/800	2.9	16/335	4.8	11/234	4.7	39/1135	3.4	
	下降	0/800	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1135	0.0	
Cre	上昇	3/800	0.4	6/335	1.8	4/234	1.7	9/1135	0.8	
	下降	1/800	0.1	0/335	0.0	0/234	0.0	1/1135	0.1	
UA	上昇	35/794	4.4	25/335	7.5	21/234	9.0	60/1129	5.3	
	下降	6/794	0.8	0/335	0.0	0/234	0.0	6/1129	0.5	
Na	上昇	1/799	0.1	0/335	0.0	0/234	0.0	1/1134	0.1	
	下降	4/799	0.5	1/335	0.3	1/234	0.4	5/1134	0.4	
K	上昇	25/798	3.1	11/335	3.3	7/234	3.0	36/1133	3.2	
	下降	8/798	1.0	1/335	0.3	1/234	0.4	9/1133	0.8	
Cl	上昇	1/799	0.1	0/335	0.0	0/234	0.0	1/1134	0.1	
	下降	9/799	1.1	1/335	0.3	1/234	0.4	10/1134	0.9	

表2.7.4.7-18 有害事象（臨床検査値）発現状況～前回申請時（KAD-1229単独療法）＋今回申請時（α-GI併用療法）

集計対象			前回申請時		今回申請時				前回申請・今回申請合計	
					KAD-1229投与全例		KAD-1229・α-GI併用例			
			発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
尿 検 査	蛋白	上昇	41/789	5.2	17/335	5.1	14/234	6.0	58/1124	5.2
	糖	上昇	58/789	7.4	33/336	9.8	20/234	8.5	91/1125	8.1
	ケトン体	上昇	20/787	2.5	9/335	2.7	8/234	3.4	29/1122	2.6
	pH	上昇	0/775	0.0	2/335	0.6	2/234	0.9	2/1110	0.2
		下降	0/775	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1110	0.0
	ウロビリノゲン	上昇	4/788	0.5	0/335	0.0	0/234	0.0	4/1123	0.4
	潜血	上昇	47/788	6.0	29/334	8.7	22/233	9.4	76/1122	6.8

表2.7.4.7-19 副作用（臨床検査値）発現状況～前回申請時（KAD-1229単独療法）＋今回申請時（α-GI併用療法）

集計対象		前回申請時		今回申請時				前回申請・今回申請 合計		
				KAD-1229投与全例		KAD-1229・α-GI併用例				
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	
血液学的 検査	WBC	増加	5/780	0.6	0/334	0.0	0/233	0.0	5/1114	0.4
		減少	6/780	0.8	2/334	0.6	2/233	0.9	8/1114	0.7
	Neutro	増加	4/757	0.5	3/335	0.9	3/234	1.3	7/1092	0.6
		減少	0/757	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1092	0.0
	Eosino	増加	2/757	0.3	5/335	1.5	4/234	1.7	7/1092	0.6
		減少	0/757	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1092	0.0
	Baso	増加	2/757	0.3	0/335	0.0	0/234	0.0	2/1092	0.2
		減少	0/757	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1092	0.0
	Mono	増加	2/757	0.3	2/334	0.6	1/234	0.4	4/1091	0.4
		減少	1/757	0.1	0/334	0.0	0/234	0.0	1/1091	0.1
	Lympho	増加	2/757	0.3	0/335	0.0	0/234	0.0	2/1092	0.2
		減少	4/757	0.5	1/335	0.3	1/234	0.4	5/1092	0.5
	RBC	増加	0/781	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1116	0.0
		減少	5/781	0.6	1/335	0.3	1/234	0.4	6/1116	0.5
	Hb	増加	2/782	0.3	0/335	0.0	0/234	0.0	2/1117	0.2
		減少	3/782	0.4	0/335	0.0	0/234	0.0	3/1117	0.3
	Ht	増加	1/782	0.1	0/335	0.0	0/234	0.0	1/1117	0.1
		減少	5/782	0.6	0/335	0.0	0/234	0.0	5/1117	0.4
	Plt	増加	0/776	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1111	0.0
減少		5/776	0.6	0/335	0.0	0/234	0.0	5/1111	0.5	
TP	上昇	7/798	0.9	0/335	0.0	0/234	0.0	7/1133	0.6	
	下降	2/798	0.3	0/335	0.0	0/234	0.0	2/1133	0.2	
Alb	上昇	3/794	0.4	0/334	0.0	0/233	0.0	3/1128	0.3	
	下降	1/794	0.1	0/334	0.0	0/233	0.0	1/1128	0.1	
AST(GOT)	上昇	12/798	1.5	8/335	2.4	5/234	2.1	20/1133	1.8	
	下降	0/798	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1133	0.0	
ALT(GPT)	上昇	23/798	2.9	9/335	2.7	6/234	2.6	32/1133	2.8	
	下降	0/798	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1133	0.0	
γ-GTP	上昇	36/798	4.5	10/336	3.0	7/234	3.0	46/1134	4.1	
	下降	0/798	0.0	0/336	0.0	0/234	0.0	0/1134	0.0	
ALP	上昇	5/798	0.6	4/335	1.2	3/234	1.3	9/1133	0.8	
	下降	1/798	0.1	0/335	0.0	0/234	0.0	1/1133	0.1	
LDH	上昇	14/796	1.8	7/335	2.1	6/234	2.6	21/1131	1.9	
	下降	0/796	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1131	0.0	
T-Bil	上昇	9/795	1.1	2/335	0.6	1/234	0.4	11/1130	1.0	
	下降	0/795	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1130	0.0	
TG	上昇	16/797	2.0	6/336	1.8	4/233	1.7	22/1133	1.9	
	下降	3/797	0.4	0/336	0.0	0/233	0.0	3/1133	0.3	
TC	上昇	19/796	2.4	3/335	0.9	0/234	0.0	22/1131	1.9	
	下降	3/796	0.4	1/335	0.3	0/234	0.0	4/1131	0.4	
HDL-C	上昇	3/797	0.4	0/334	0.0	0/233	0.0	3/1131	0.3	
	下降	3/797	0.4	0/334	0.0	0/233	0.0	3/1131	0.3	
LDL-C	上昇	13/640	2.0	1/335	0.3	0/234	0.0	14/975	1.4	
	下降	0/640	0.0	1/335	0.3	0/234	0.0	1/975	0.1	
FFA	上昇	18/677	2.7	3/335	0.9	2/234	0.9	21/1012	2.1	
	下降	0/677	0.0	1/335	0.3	1/234	0.4	1/1012	0.1	
BUN	上昇	6/800	0.8	4/335	1.2	3/234	1.3	10/1135	0.9	
	下降	0/800	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1135	0.0	
Cre	上昇	0/800	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1135	0.0	
	下降	0/800	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1135	0.0	
UA	上昇	11/794	1.4	4/335	1.2	4/234	1.7	15/1129	1.3	
	下降	3/794	0.4	0/335	0.0	0/234	0.0	3/1129	0.3	
Na	上昇	0/799	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1134	0.0	
	下降	0/799	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1134	0.0	
K	上昇	10/798	1.3	3/335	0.9	2/234	0.9	13/1133	1.1	
	下降	4/798	0.5	0/335	0.0	0/234	0.0	4/1133	0.4	
Cl	上昇	0/799	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1134	0.0	
	下降	3/799	0.4	0/335	0.0	0/234	0.0	3/1134	0.3	

表2.7.4.7-19 副作用（臨床検査値）発現状況～前回申請時（KAD-1229単独療法）＋今回申請時（ α -GI併用療法）

集計対象			前回申請時		今回申請時				前回申請・今回申請合計	
					KAD-1229投与全例		KAD-1229・ α -GI併用例			
			発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現例数/ 対象例数	発現率 (%)
尿 検 査	蛋白	上昇	13/789	1.6	5/335	1.5	4/234	1.7	18/1124	1.6
	糖	上昇	4/789	0.5	1/336	0.3	1/234	0.4	5/1125	0.4
	ケトン体	上昇	5/787	0.6	1/335	0.3	1/234	0.4	6/1122	0.5
	pH	上昇	0/775	0.0	1/335	0.3	1/234	0.4	1/1110	0.1
		下降	0/775	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1110	0.0
	ウロビリノゲン	上昇	0/788	0.0	0/335	0.0	0/234	0.0	0/1123	0.0
	潜血	上昇	7/788	0.9	4/334	1.2	3/233	1.3	11/1122	1.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

表2.7.4.7-20 死亡例一覧

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験薬 投与量	治験薬 服薬開始日 (服薬日数)	性別 年齢 身長 体重 BMI	b) 既往歴・合併症 MedDRA/J V. 6. 1J LLT	併用薬	有害事象名			a) 発現時投与量	発現時期	症状の程度	重篤度	処置	経過	因果関係	コメント
						症例報告書 記載名	MedDRA/J V. 6. 1J									
							LLT	PT								
5.3.5.1.1 KAD2301 5z#S ~ - [REDACTED] [REDACTED]	一	[観察期用 治験薬] [REDACTED] (7日)	男 80 (歳) 163.7 (cm) 42.9 (kg) 16.0 (kg/m2)	[既往歴] 浮動性めまい [糖尿病性合併症] なし [その他合併症] 食欲不振 軟便 胃不快感 腹部膨満	[観察期のみ使用] マーズレンS (内) 酸化マグネシウム (内) パンピタン (内)	腭頭部癌 (多発性 肝転移を 伴う)	転移性 腭頭部 癌	転移性 腭癌	V	観察期 21日目	高度	重篤	入院治療	追跡不能 (発現40日目)	無	治験薬服用は7日間であり、 腭癌との因果関係はない。 被験者死亡のため、追跡不 能となった。

a) VK10: ボグリボース+KAD10mg VK5: ボグリボース+KAD5mg V: ボグリボース K10: KAD10mg
b) (重度): 重度の合併症

表2.7.4.7-21 中止状況～試験別

資料番号		5.3.5.1.1										5.3.5.2.1									
試験番号		KAD2301										KAD2302									
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース 単独群	KAD-1229 単独群		KAD-1229・ボグリボース併用群						ボグリボース 単独群	KAD-1229 単独群			
KAD-1229 1回用量		5 mg		10 mg		合計			10 mg		5 mg		10 mg		合計			10 mg			
症例数		91		102		193		89		103		73		88		161		43		72	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
中止症例		6	6.6	6	5.9	12	6.2	4	4.5	4	3.9	15	20.5	17	19.3	32	19.9	12	27.9	14	19.4
中止理由	有害事象	5	5.5	5	4.9	10	5.2	3	3.4	4	3.9	3	4.1	5	5.7	8	5.0	1	2.3	5	6.9
	効果不十分	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	9	12.3	7	8.0	16	9.9	8	18.6	7	9.7
	その他	1	1.1	1	1.0	2	1.0	1	1.1	0	0.0	3	4.1	5	5.7	8	5.0	3	7.0	2	2.8
開票時終了例		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0	0.0	0	0.0	0	0.0	17	39.5	32	44.4

資料番号		5.3.5.2.2					
試験番号		KAD2303					
投与群		KAD-1229・ α -GI併用群					
KAD-1229 1回用量		10 mg		20 mg		合計	
症例数		28		14		42	
		例数	%	例数	%	例数	%
中止症例		0	0.0	0	0.0	0	0.0
中止理由	有害事象	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	効果不十分	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	その他	0	0.0	0	0.0	0	0.0
開票時終了例		/	/	/	/	/	/

表2.7.4.7-22 有害事象（比較的良好とみられる有害事象）～KAD-1229・ α -GI併用群

事象名		全体	低血糖症状	下痢	腹部膨満	悪心
症例数		235	235	235	235	235
発現例数		191	20	12	10	9
発現率 (%)		81.3	8.5	5.1	4.3	3.8
総発現件数		926	52	12	11	10
程度	軽度	786	52	11	9	5
	中等度	115	0	1	2	5
	高度	25	0	0	0	0
発現時期 投与開始後	<4週	95	20	1	1	1
	4週 \leq , <12週	188	16	2	5	1
	12週 \leq , <26週	280	9	4	1	4
	26週 \leq , <50週	340	7	5	4	4
	50週 \leq	23	0	0	0	0
転帰	消失	844	52	12	11	10
	消失せず	82	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
消失時期	投与中	763	52	12	9	9
	投与終了後（又は中止後）	81	0	0	2	1
	1週未満	10	0	0	1	0
	2週未満	5	0	0	0	0
	4週未満	19	0	0	1	0
4週以上	47	0	0	0	1	
中止原因		10	0	0	1	0

表2.7.4.7-23 副作用（比較的良好にみられる有害事象）～KAD-1229・ α -GI併用群

事象名		全体	低血糖症状	下痢	腹部膨満	悪心
症例数		235	235	235	235	235
発現例数		55	17	2	7	1
発現率 (%)		23.4	7.2	0.9	3.0	0.4
総発現件数		118	43	2	8	2
程度	軽度	107	43	2	6	0
	中等度	11	0	0	2	2
	高度	0	0	0	0	0
発現時期投与開始後	<4週	34	19	1	1	0
	4週 \leq , <12週	37	10	0	5	0
	12週 \leq , <26週	20	7	0	1	1
	26週 \leq , <50週	27	7	1	1	1
	50週 \leq	0	0	0	0	0
転帰	消失	113	43	2	8	2
	消失せず	5	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0	0
消失時期	投与中	102	43	2	6	1
	投与終了後（又は中止後）	11	0	0	2	1
	1週未満	4	0	0	1	0
	2週未満	0	0	0	0	0
	4週未満	2	0	0	1	0
	4週以上	5	0	0	0	1
中止原因		2	0	0	1	0

表2.7.4.7-24 臨床検査値の要約統計量～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群				α -GI単独群	KAD-1229単独群	
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	20 mg	合計		10 mg	
WBC (/mm ³)	0週時	例数	91	129	14	234	88	101
		平均値	5790	5830	6370	5850	5870	5950
		標準偏差	1740	1640	2660	1750	1670	1660
		最小値	2700	3000	3800	2700	3300	2800
		中央値	5600	5600	5400	5600	5450	5700
		最大値	12900	10700	12000	12900	10600	11600
	最終評価時	例数	91	129	14	234	88	101
		平均値	5740	5750	5990	5760	5880	5850
		標準偏差	1710	1560	1450	1610	1760	1480
		最小値	3200	2700	4000	2700	3000	3200
		中央値	5500	5700	6050	5630	5600	5610
		最大値	12600	12700	8800	12700	11200	11200
Neutro (%)	0週時	例数	90	129	14	233	87	100
		平均値	54.56	52.16	48.43	52.86	54.64	53.76
		標準偏差	9.31	10.24	11.78	10.07	9.43	9.86
		最小値	29.0	21.0	27.0	21.0	33.0	31.0
		中央値	55.25	53.00	48.00	54.00	54.50	54.50
		最大値	79.5	75.7	71.0	79.5	78.0	75.0
	最終評価時	例数	90	129	14	233	87	100
		平均値	54.17	55.17	48.64	54.39	54.49	54.70
		標準偏差	9.08	8.93	8.10	9.04	9.91	9.11
		最小値	34.2	32.0	36.0	32.0	30.0	26.0
		中央値	55.00	54.80	48.00	54.40	54.00	55.10
		最大値	74.0	77.0	62.0	77.0	74.8	73.0

表2.7.4.7-24 臨床検査値の要約統計量～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群				α -GI単独群	KAD-1229単独群 10 mg	
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	20 mg	合計			
Eosino (%)	0週時	例数	90	129	14	233	87	100
		平均値	2.74	2.30	3.29	2.53	2.54	2.69
		標準偏差	2.29	1.94	2.13	2.10	1.99	2.11
		最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		中央値	2.00	2.00	3.00	2.00	2.00	2.00
		最大値	10.0	12.0	8.0	12.0	10.4	12.0
	最終評価時	例数	90	129	14	233	87	100
		平均値	3.00	2.51	2.07	2.67	2.74	2.92
		標準偏差	2.69	2.15	1.77	2.36	2.39	2.18
		最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		中央値	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.50
		最大値	13.2	12.0	5.0	13.2	13.7	10.3
Baso (%)	0週時	例数	90	129	14	233	87	100
		平均値	0.75	0.86	1.00	0.83	0.80	0.75
		標準偏差	0.87	0.82	1.41	0.88	0.80	0.85
		最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		中央値	0.45	0.90	0.50	0.70	0.80	0.60
		最大値	4.0	4.0	5.0	5.0	4.0	4.0
	最終評価時	例数	90	129	14	233	87	100
		平均値	0.61	0.64	0.93	0.64	0.98	0.75
		標準偏差	0.68	0.76	1.27	0.77	1.09	0.71
		最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		中央値	0.50	0.30	0.50	0.40	0.70	0.60
		最大値	3.0	4.0	4.0	4.0	5.0	3.0

表2.7.4.7-24 臨床検査値の要約統計量～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群				α -GI単独群	KAD-1229単独群	
		KAD-1229 1回用量	5 mg	10 mg	20 mg			合計
Mono (%)	0週時	例数	90	129	14	233	87	100
		平均値	4.77	4.54	2.64	4.51	4.17	4.73
		標準偏差	2.52	2.60	1.78	2.56	2.52	2.19
		最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		中央値	5.00	4.50	2.50	4.60	4.00	4.65
		最大値	12.6	15.2	6.0	15.2	10.9	10.3
	最終評価時	例数	90	129	14	233	87	100
		平均値	5.22	4.77	3.71	4.88	4.35	4.58
		標準偏差	2.49	2.47	1.77	2.46	2.46	2.75
		最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		中央値	5.00	4.70	3.50	4.70	4.30	4.30
		最大値	12.2	12.2	7.0	12.2	10.2	14.5
Lympho (%)	0週時	例数	90	129	14	233	87	100
		平均値	37.17	40.12	44.64	39.25	37.81	38.05
		標準偏差	9.00	10.07	10.30	9.84	9.45	9.64
		最小値	13.1	20.8	24.0	13.1	16.6	16.0
		中央値	36.65	38.00	47.50	38.00	38.00	36.10
		最大値	58.0	70.0	63.0	70.0	58.0	59.0
	最終評価時	例数	90	129	14	233	87	100
		平均値	36.96	36.88	44.64	37.37	37.42	37.01
		標準偏差	8.32	8.96	8.05	8.82	10.05	8.67
		最小値	13.4	9.0	31.0	9.0	13.7	17.9
		中央値	38.00	37.00	47.50	37.90	38.00	37.15
		最大値	54.0	59.0	56.0	59.0	67.0	60.0

表2.7.4.7-24 臨床検査値の要約統計量～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群				α -GI単独群	KAD-1229単独群 10 mg	
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	20 mg	合計			
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	0週時	例数	91	129	14	234	88	101
		平均値	459.9	460.8	468.5	460.9	456.2	453.3
		標準偏差	42.7	41.8	25.8	41.3	38.7	42.6
		最小値	303	365	407	303	376	342
		中央値	460.0	459.0	470.5	460.5	450.5	460.0
		最大値	540	565	519	565	569	557
	最終評価時	例数	91	129	14	234	88	101
		平均値	455.5	453.5	450.8	454.1	458.9	458.0
		標準偏差	41.7	38.8	29.3	39.3	39.4	43.1
		最小値	310	368	406	310	382	329
		中央値	455.0	452.0	450.0	452.5	454.5	461.0
		最大値	560	552	508	560	553	548
Hb (g/dL)	0週時	例数	91	129	14	234	88	101
		平均値	14.41	14.57	14.54	14.51	14.52	14.32
		標準偏差	1.36	1.32	1.04	1.32	1.28	1.39
		最小値	10.7	10.5	12.7	10.5	12.3	11.2
		中央値	14.60	14.50	14.55	14.50	14.60	14.50
		最大値	17.1	17.6	17.0	17.6	18.2	17.2
	最終評価時	例数	91	129	14	234	88	101
		平均値	14.23	14.43	14.36	14.35	14.61	14.50
		標準偏差	1.32	1.25	1.26	1.27	1.34	1.35
		最小値	11.0	10.7	11.5	10.7	11.7	11.3
		中央値	14.30	14.40	14.20	14.30	14.50	14.50
		最大値	16.8	17.1	17.1	17.1	18.1	17.8

表2.7.4.7-24 臨床検査値の要約統計量～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群				α -GI単独群	KAD-1229単独群	
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	20 mg	合計		10 mg	
Ht (%)	0週時	例数	91	129	14	234	88	101
		平均値	42.87	43.12	43.29	43.03	42.87	42.38
		標準偏差	3.46	3.67	2.23	3.51	3.52	3.64
		最小値	32.0	32.5	39.7	32.0	36.0	34.2
		中央値	43.40	43.00	43.15	43.20	43.15	42.50
		最大値	49.1	53.4	48.6	53.4	52.0	49.6
	最終評価時	例数	91	129	14	234	88	101
		平均値	42.71	42.75	41.99	42.69	43.07	43.00
		標準偏差	3.60	3.39	2.98	3.44	3.59	3.81
		最小値	32.4	34.2	35.5	32.4	34.7	32.7
		中央値	42.80	43.10	41.80	42.70	43.00	43.20
		最大値	50.8	50.7	47.9	50.8	53.4	52.2
Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	0週時	例数	88	125	14	227	88	100
		平均値	20.57	21.61	22.89	21.29	21.40	21.29
		標準偏差	5.08	4.91	6.58	5.11	4.89	5.13
		最小値	6.1	12.8	14.9	6.1	8.9	8.0
		中央値	19.80	21.20	20.75	20.60	21.35	21.00
		最大値	42.6	37.3	42.0	42.6	33.7	33.6
	最終評価時	例数	88	125	14	227	88	100
		平均値	21.15	21.52	22.51	21.44	21.41	21.63
		標準偏差	5.93	4.86	4.48	5.27	5.14	5.09
		最小値	6.8	11.4	17.2	6.8	7.5	7.7
		中央値	20.60	21.40	21.75	21.00	21.50	20.90
		最大値	49.6	36.1	34.8	49.6	31.9	34.4

表2.7.4.7-24 臨床検査値の要約統計量～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群				α -GI単独群	KAD-1229単独群 10 mg	
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	20 mg	合計			
TP (g/dL)	0週時	例数	90	129	13	232	89	100
		平均値	7.61	7.56	7.81	7.59	7.46	7.57
		標準偏差	0.51	0.43	0.51	0.47	0.43	0.43
		最小値	6.6	6.4	7.1	6.4	6.6	6.7
		中央値	7.60	7.50	7.70	7.50	7.40	7.50
		最大値	8.9	8.5	9.1	9.1	8.7	9.0
	最終評価時	例数	90	129	13	232	89	100
		平均値	7.54	7.51	7.57	7.52	7.54	7.59
		標準偏差	0.51	0.43	0.58	0.47	0.46	0.41
		最小値	5.9	6.5	7.1	5.9	6.8	6.7
		中央値	7.50	7.50	7.60	7.50	7.50	7.60
		最大値	9.0	8.7	9.3	9.3	9.0	8.9
Alb (g/dL)	0週時	例数	90	129	13	232	89	100
		平均値	4.53	4.61	4.68	4.58	4.51	4.55
		標準偏差	0.26	0.28	0.15	0.27	0.24	0.29
		最小値	3.6	3.8	4.4	3.6	3.9	3.5
		中央値	4.50	4.60	4.70	4.60	4.50	4.50
		最大値	5.2	5.2	5.0	5.2	5.1	5.2
	最終評価時	例数	90	129	13	232	89	100
		平均値	4.42	4.53	4.58	4.49	4.52	4.54
		標準偏差	0.32	0.24	0.15	0.28	0.26	0.28
		最小値	2.9	3.9	4.3	2.9	3.8	3.3
		中央値	4.40	4.60	4.60	4.50	4.50	4.60
		最大値	5.3	5.2	4.8	5.3	5.1	5.1

表2.7.4.7-24 臨床検査値の要約統計量～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群				α -GI単独群	KAD-1229単独群	
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	20 mg	合計		10 mg	
AST (IU/L)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	25.3	24.1	22.9	24.5	22.4	23.6
		標準偏差	14.0	8.9	5.2	11.0	8.7	7.7
		最小値	13	11	17	11	11	13
		中央値	22.0	22.0	21.5	22.0	20.0	22.0
		最大値	114	58	34	114	71	59
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	23.0	26.7	20.6	24.9	22.2	24.5
		標準偏差	8.9	29.2	7.1	22.5	7.3	9.7
		最小値	11	13	13	11	10	12
		中央値	21.0	21.0	19.0	21.0	21.0	22.0
		最大値	71	263	37	263	62	67
ALT (IU/L)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	26.8	27.6	24.4	27.1	25.7	27.2
		標準偏差	12.4	13.6	7.7	12.8	12.9	12.7
		最小値	9	11	12	9	9	9
		中央値	25.0	24.0	23.5	24.0	22.0	24.0
		最大値	75	79	39	79	93	77
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	24.9	29.4	20.6	27.1	24.4	25.7
		標準偏差	13.1	42.5	6.1	32.7	8.8	15.3
		最小値	7	7	13	7	8	10
		中央値	22.0	23.0	19.5	22.0	23.0	21.0
		最大値	104	487	34	487	50	84

表2.7.4.7-24 臨床検査値の要約統計量～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群				α -GI単独群	KAD-1229単独群	
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	20 mg	合計		10 mg	
γ -GTP (IU/L)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	45.5	49.9	33.9	47.2	47.0	44.6
		標準偏差	45.5	48.1	24.0	46.0	53.6	29.7
		最小値	9	9	11	9	11	11
		中央値	30.0	33.0	24.0	31.5	27.0	35.0
		最大値	308	282	87	308	308	161
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	43.4	48.6	33.1	45.6	41.5	44.8
		標準偏差	45.4	62.7	24.8	54.8	37.6	34.0
		最小値	7	9	10	7	11	13
		中央値	30.0	29.0	22.5	28.5	29.0	33.0
		最大値	281	566	87	566	208	251
ALP (IU/L)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	245.1	233.0	244.6	238.4	233.5	251.7
		標準偏差	81.6	64.4	81.1	72.5	66.3	77.1
		最小値	99	119	147	99	101	110
		中央値	228.0	222.0	228.5	227.5	225.0	245.0
		最大値	566	514	428	566	490	489
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	237.6	220.9	211.9	226.9	232.3	244.0
		標準偏差	72.2	58.2	61.3	64.5	69.8	67.1
		最小値	91	98	126	91	101	111
		中央値	229.0	214.0	193.5	218.5	219.0	240.0
		最大値	432	391	353	432	506	454

表2.7.4.7-24 臨床検査値の要約統計量～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群				α -GI単独群	KAD-1229単独群 10 mg	
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	20 mg	合計			
LDH (IU/L)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	175.0	174.0	159.1	173.5	169.8	173.0
		標準偏差	30.1	32.4	28.6	31.4	32.9	26.5
		最小値	104	95	124	95	95	118
		中央値	171.0	171.0	156.5	170.0	169.0	173.0
		最大値	269	248	221	269	252	248
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	174.9	177.1	152.7	174.8	174.0	178.0
		標準偏差	34.0	41.4	30.6	38.3	45.1	32.3
		最小値	120	105	98	98	109	119
		中央値	170.0	168.0	143.5	168.0	169.0	172.0
		最大値	354	400	212	400	460	309
T-Bil (mg/dL)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	0.66	0.70	0.60	0.68	0.69	0.64
		標準偏差	0.21	0.24	0.25	0.23	0.25	0.20
		最小値	0.4	0.3	0.1	0.1	0.2	0.3
		中央値	0.70	0.70	0.55	0.70	0.70	0.60
		最大値	1.5	1.6	1.2	1.6	1.4	1.4
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	0.67	0.72	0.74	0.70	0.69	0.68
		標準偏差	0.21	0.24	0.26	0.23	0.22	0.26
		最小値	0.3	0.3	0.5	0.3	0.3	0.1
		中央値	0.60	0.70	0.65	0.70	0.70	0.70
		最大値	1.4	1.7	1.2	1.7	1.5	1.9

表2.7.4.7-24 臨床検査値の要約統計量～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群				α -GI単独群	KAD-1229単独群	
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	20 mg	合計			
TG (mg/dL)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	135.6	128.1	180.9	134.2	140.7	125.1
		標準偏差	111.4	91.9	231.7	112.2	94.1	72.0
		最小値	19	34	60	19	42	34
		中央値	115.0	102.0	117.0	109.5	120.0	111.0
		最大値	865	696	970	970	504	458
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	131.1	119.5	161.0	126.5	135.6	141.4
		標準偏差	109.9	66.3	161.1	92.9	88.5	126.8
		最小値	22	35	51	22	40	39
		中央値	108.0	107.0	103.0	107.0	116.0	105.0
		最大値	860	468	684	860	536	1010
TC (mg/dL)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	208.0	209.3	220.3	209.5	212.2	210.2
		標準偏差	36.3	32.0	38.4	34.1	32.8	38.2
		最小値	88	134	166	88	135	133
		中央値	209.0	211.0	224.5	210.0	213.0	211.0
		最大値	279	300	294	300	322	299
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	205.5	205.3	200.9	205.1	214.7	206.3
		標準偏差	37.6	31.1	25.0	33.4	38.2	38.8
		最小値	89	126	168	89	131	117
		中央値	205.0	203.0	203.0	203.0	211.0	202.0
		最大値	297	284	256	297	339	331

表2.7.4.7-24 臨床検査値の要約統計量～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群				α -GI単独群	KAD-1229単独群	
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	20 mg	合計		10 mg	
HDL-C (mg/dL)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	53.5	52.1	52.4	52.7	52.4	54.5
		標準偏差	14.8	11.3	14.9	12.9	11.5	14.4
		最小値	30	33	33	30	32	29
		中央値	52.0	51.0	47.0	51.0	52.0	52.0
		最大値	118	89	93	118	92	91
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	54.3	52.2	51.1	52.9	53.7	55.5
		標準偏差	15.9	12.4	15.3	14.0	12.0	15.3
		最小値	25	32	31	25	30	30
		中央値	52.0	50.0	47.0	50.0	52.0	54.0
		最大値	109	89	94	109	85	103
LDL-C (mg/dL)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	124.9	128.5	127.6	127.0	129.7	126.8
		標準偏差	29.0	28.5	29.0	28.6	30.0	31.9
		最小値	31	72	88	31	57	65
		中央値	126.0	130.0	133.5	129.0	131.0	129.0
		最大値	185	217	171	217	204	211
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	124.0	126.8	115.9	125.1	132.3	121.9
		標準偏差	30.2	28.4	30.7	29.2	35.0	31.3
		最小値	33	66	64	33	59	44
		中央値	127.0	126.0	116.0	126.0	128.0	122.0
		最大値	208	204	156	208	243	198

表2.7.4.7-24 臨床検査値の要約統計量～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群				α -GI単独群	KAD-1229単独群 10 mg	
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	20 mg	合計			
FFA (mEq/L)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	0.534	0.525	0.579	0.531	0.550	0.547
		標準偏差	0.209	0.211	0.204	0.209	0.203	0.230
		最小値	0.19	0.16	0.32	0.16	0.16	0.09
		中央値	0.520	0.510	0.520	0.515	0.560	0.500
		最大値	1.28	1.15	1.09	1.28	1.00	1.44
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	0.487	0.506	0.501	0.498	0.506	0.561
		標準偏差	0.216	0.214	0.171	0.212	0.217	0.246
		最小値	0.07	0.16	0.35	0.07	0.14	0.13
		中央値	0.460	0.480	0.450	0.470	0.480	0.520
		最大値	1.28	1.26	0.93	1.28	1.50	1.21
BUN (mg/dL)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	14.25	13.99	12.78	14.02	13.90	14.73
		標準偏差	3.57	3.64	2.46	3.56	3.59	4.00
		最小値	5.3	6.6	8.8	5.3	6.8	6.8
		中央値	14.30	13.20	12.95	13.65	13.60	14.50
		最大値	26.9	27.5	16.0	27.5	24.5	30.2
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	14.43	14.26	13.81	14.30	13.77	15.05
		標準偏差	3.39	3.67	3.77	3.55	3.46	4.12
		最小値	5.0	7.5	6.2	5.0	7.7	8.1
		中央値	14.40	13.90	13.50	14.10	13.10	14.30
		最大値	25.9	26.5	19.1	26.5	24.1	31.0

表2.7.4.7-24 臨床検査値の要約統計量～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群				α -GI単独群	KAD-1229単独群 10 mg	
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	20 mg	合計			
Cre (mg/dL)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	0.777	0.732	0.704	0.748	0.704	0.742
		標準偏差	0.178	0.192	0.106	0.183	0.140	0.191
		最小値	0.48	0.41	0.53	0.41	0.36	0.40
		中央値	0.750	0.710	0.725	0.730	0.690	0.740
		最大値	1.41	1.75	0.93	1.75	1.10	1.70
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	0.780	0.753	0.733	0.762	0.709	0.738
		標準偏差	0.177	0.201	0.125	0.188	0.168	0.195
		最小値	0.46	0.40	0.53	0.40	0.40	0.44
		中央値	0.770	0.710	0.750	0.740	0.690	0.740
		最大値	1.36	1.71	1.03	1.71	1.35	1.78
UA (mg/dL)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	5.14	5.13	5.68	5.17	5.01	5.33
		標準偏差	1.16	1.15	1.22	1.16	1.17	1.34
		最小値	2.5	2.5	4.0	2.5	2.1	2.3
		中央値	5.10	5.10	5.45	5.10	5.00	5.30
		最大値	8.2	8.2	8.0	8.2	7.6	9.1
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	5.26	5.37	5.65	5.34	5.03	5.33
		標準偏差	1.25	1.23	1.23	1.23	1.26	1.34
		最小値	2.2	2.6	3.6	2.2	2.5	2.0
		中央値	5.30	5.50	5.35	5.40	5.00	5.20
		最大値	9.0	8.6	7.7	9.0	8.5	8.6

表2.7.4.7-24 臨床検査値の要約統計量～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群				α -GI単独群	KAD-1229単独群	
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	20 mg	合計		10 mg	
Na (mEq/L)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	140.0	140.2	140.1	140.1	140.2	140.6
		標準偏差	2.0	1.8	2.0	1.9	1.8	1.9
		最小値	134	136	136	134	136	135
		中央値	140.0	140.0	140.0	140.0	140.0	141.0
		最大値	148	144	144	148	145	146
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	140.6	141.0	140.1	140.8	141.1	141.0
		標準偏差	2.1	1.9	1.4	1.9	1.8	2.0
		最小値	133	137	138	133	136	137
		中央値	141.0	141.0	140.0	141.0	141.0	141.0
		最大値	145	145	142	145	145	148
K (mEq/L)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	4.25	4.27	4.29	4.26	4.20	4.28
		標準偏差	0.35	0.38	0.29	0.36	0.33	0.37
		最小値	3.5	3.1	3.8	3.1	3.6	3.3
		中央値	4.30	4.20	4.35	4.20	4.10	4.30
		最大値	5.0	5.6	4.6	5.6	5.3	5.5
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	4.33	4.25	4.17	4.28	4.28	4.36
		標準偏差	0.38	0.34	0.27	0.36	0.40	0.34
		最小値	3.2	3.3	3.8	3.2	3.3	3.7
		中央値	4.40	4.20	4.20	4.20	4.20	4.30
		最大値	5.4	5.2	4.8	5.4	5.3	5.2

表2.7.4.7-24 臨床検査値の要約統計量～全体

	投与群		KAD-1229・ α -GI併用群				α -GI単独群	KAD-1229単独群 10 mg
	KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	20 mg	合計		
Cl (mEq/L)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	101.0	101.1	100.7	101.0	101.3	101.8
		標準偏差	2.4	2.1	2.3	2.2	2.4	2.6
		最小値	95	96	97	95	94	96
		中央値	101.0	101.0	101.0	101.0	101.0	102.0
		最大値	109	107	104	109	106	109
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	101.9	102.4	102.1	102.2	102.0	102.2
		標準偏差	2.4	2.4	2.0	2.4	2.4	2.3
		最小値	92	97	100	92	96	97
		中央値	102.0	102.0	101.5	102.0	102.0	102.0
		最大値	106	109	107	109	107	108

表2.7.4.7-25 臨床検査値の要約統計量～試験別

資料番号		5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2			
試験番号		KAD2301					KAD2302					KAD2303			
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群			
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	10 mg	20 mg	合計	
WBC (/mm ³)	0週時	例数	90	101	191	88	101	73	88	161	42	72	28	14	42
		平均値	5800	5920	5860	5870	5950	5780	5800	5790	5960	5930	5530	6370	5810
		標準偏差	1740	1680	1710	1670	1660	1700	1630	1660	1570	1730	1450	2660	1950
		最小値	2700	3000	2700	3300	2800	2800	3000	2800	3500	2800	3100	3800	3100
		中央値	5600	5600	5600	5450	5700	5600	5450	5560	5580	5500	5250	5400	5250
	最終評価時	例数	90	101	191	88	101	73	88	161	42	72	28	14	42
		平均値	5680	5990	5850	5820	5780	5680	5650	5660	6090	5800	5660	5990	5770
		標準偏差	1600	1670	1640	1780	1470	1750	1490	1610	1620	1460	1350	1450	1380
		最小値	2900	3200	2900	3200	3200	3400	2700	2700	3000	3200	3000	4000	3000
		中央値	5510	5700	5600	5400	5700	5420	5450	5420	6150	5630	5700	6050	5750
最大値	10500	11700	11700	11200	12000	12600	12700	12700	10600	9900	8700	8800	8800		
Neutro (%)	0週時	例数	89	101	190	87	100	72	88	160	42	71	28	14	42
		平均値	54.60	52.71	53.59	54.64	53.76	53.88	52.38	53.06	55.45	52.81	50.14	48.43	49.57
		標準偏差	9.35	10.16	9.81	9.43	9.86	9.42	9.90	9.68	10.14	10.18	10.48	11.78	10.81
		最小値	29.0	21.0	21.0	33.0	31.0	29.0	21.0	21.0	36.0	31.0	31.0	27.0	27.0
		中央値	55.50	54.50	54.80	54.50	54.50	53.85	54.35	54.00	55.00	54.00	48.50	48.00	48.50
	最終評価時	例数	89	101	190	87	100	72	88	160	42	71	28	14	42
		平均値	54.19	55.29	54.77	53.96	53.04	54.24	54.88	54.59	55.77	54.11	55.32	48.64	53.10
		標準偏差	9.68	9.57	9.61	9.02	10.19	9.42	8.45	8.88	11.17	9.48	10.24	8.10	10.00
		最小値	26.0	26.0	26.0	33.0	31.0	34.2	39.6	34.2	30.0	26.0	32.0	36.0	32.0
		中央値	55.00	55.00	55.00	55.00	54.00	55.00	54.00	54.25	54.60	53.00	55.00	48.00	53.50
最大値	76.0	78.0	78.0	75.1	78.2	74.0	77.0	77.0	74.8	73.0	75.0	62.0	75.0		

表2.7.4.7-25 臨床検査値の要約統計量～試験別

資料番号		5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2			
試験番号		KAD2301					KAD2302					KAD2303			
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群			
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	10 mg	20 mg	合計	
Eosino (%)	0週時	例数	89	101	190	87	100	72	88	160	42	71	28	14	42
		平均値	2.77	2.42	2.58	2.54	2.69	2.77	2.47	2.60	2.87	2.72	1.86	3.29	2.33
		標準偏差	2.29	1.91	2.10	1.99	2.11	2.41	1.96	2.17	2.31	2.30	2.01	2.13	2.14
		最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		中央値	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.40	2.00	1.00	3.00	2.00
	最終評価時	例数	89	101	190	87	100	72	88	160	42	71	28	14	42
		平均値	3.00	2.32	2.64	2.67	2.61	2.86	2.65	2.75	3.16	2.97	2.11	2.07	2.10
		標準偏差	2.89	1.87	2.42	2.56	2.23	2.70	2.25	2.46	2.87	2.15	1.85	1.77	1.81
		最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		中央値	2.10	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.30	3.00	1.50	2.00	2.00
最大値	19.0	8.5	19.0	16.1	11.0	13.2	12.0	13.2	13.7	10.3	8.0	5.0	8.0		
Baso (%)	0週時	例数	89	101	190	87	100	72	88	160	42	71	28	14	42
		平均値	0.76	0.85	0.81	0.80	0.75	0.73	0.89	0.82	0.90	0.69	0.89	1.00	0.93
		標準偏差	0.87	0.83	0.85	0.80	0.85	0.90	0.84	0.87	0.85	0.84	0.79	1.41	1.02
		最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		中央値	0.50	0.70	0.55	0.80	0.60	0.40	0.95	0.50	1.00	0.50	1.00	0.50	1.00
	最終評価時	例数	89	101	190	87	100	72	88	160	42	71	28	14	42
		平均値	0.74	0.76	0.75	1.04	0.80	0.62	0.68	0.66	0.82	0.69	0.61	0.93	0.71
		標準偏差	0.79	0.70	0.74	1.11	0.71	0.70	0.77	0.74	0.90	0.77	0.83	1.27	0.99
		最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		中央値	0.50	0.60	0.60	0.90	0.75	0.50	0.50	0.50	0.60	0.50	0.00	0.50	0.00
最大値	4.0	3.0	4.0	5.0	3.0	3.0	4.0	4.0	4.0	3.0	2.0	4.0	4.0		

表2.7.4.7-25 臨床検査値の要約統計量～試験別

資料番号		5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2			
試験番号		KAD2301					KAD2302					KAD2303			
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群			
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	10 mg	20 mg	合計	
Mono (%)	0週時	例数	89	101	190	87	100	72	88	160	42	71	28	14	42
		平均値	4.80	4.91	4.86	4.17	4.73	4.90	4.91	4.91	4.03	4.82	3.18	2.64	3.00
		標準偏差	2.52	2.71	2.62	2.52	2.19	2.32	2.76	2.57	2.87	2.20	1.52	1.78	1.61
		最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		中央値	5.00	5.00	5.00	4.00	4.65	5.05	5.00	5.00	4.00	4.80	3.00	2.50	3.00
	最終評価時	例数	89	101	190	87	100	72	88	160	42	71	28	14	42
		平均値	4.69	4.77	4.73	4.51	4.52	5.25	5.07	5.15	4.41	4.60	3.82	3.71	3.79
		標準偏差	2.42	2.48	2.45	2.21	2.36	2.15	2.50	2.35	2.76	2.92	1.68	1.77	1.69
		最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0
		中央値	4.70	4.90	4.75	4.00	4.20	5.00	5.00	5.00	4.65	4.10	4.00	3.50	4.00
最大値	12.2	12.0	12.2	9.6	11.0	10.7	12.2	12.2	10.2	14.5	8.0	7.0	8.0		
Lympho (%)	0週時	例数	89	101	190	87	100	72	88	160	42	71	28	14	42
		平均値	37.06	39.07	38.13	37.81	38.05	37.68	39.32	38.58	36.74	38.93	43.93	44.64	44.17
		標準偏差	8.98	9.72	9.41	9.45	9.64	9.02	9.66	9.39	10.07	10.03	10.57	10.30	10.36
		最小値	13.1	20.8	13.1	16.6	16.0	16.0	21.0	16.0	16.6	16.0	23.0	24.0	23.0
		中央値	36.40	37.20	37.00	38.00	36.10	36.90	37.70	37.40	37.90	37.60	44.50	47.50	45.00
	最終評価時	例数	89	101	190	87	100	72	88	160	42	71	28	14	42
		平均値	37.34	36.83	37.07	37.80	39.02	36.99	36.69	36.82	35.87	37.57	38.14	44.64	40.31
		標準偏差	9.24	9.04	9.11	8.91	10.14	8.64	9.05	8.84	11.55	8.97	9.57	8.05	9.51
		最小値	17.7	16.6	16.6	17.6	16.6	13.4	9.0	9.0	13.7	17.9	19.0	31.0	19.0
		中央値	37.00	37.00	37.00	38.00	37.75	38.85	37.65	37.95	35.90	38.00	37.50	47.50	39.50
最大値	64.0	70.0	70.0	58.0	60.0	54.0	54.0	54.0	67.0	60.0	59.0	56.0	59.0		

表2.7.4.7-25 臨床検査値の要約統計量～試験別

資料番号		5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2			
試験番号		KAD2301					KAD2302					KAD2303			
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群			
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	10 mg	20 mg	合計	
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	0週時	例数	90	101	191	88	101	73	88	161	42	72	28	14	42
		平均値	459.3	460.5	459.9	456.2	453.3	461.9	459.9	460.8	450.8	452.7	461.6	468.5	463.9
		標準偏差	42.5	41.8	42.0	38.7	42.6	39.9	43.7	41.9	29.4	42.5	42.6	25.8	37.6
		最小値	303	365	303	376	342	383	365	365	376	350	376	407	376
		中央値	459.0	457.0	458.0	450.5	460.0	461.0	456.0	458.0	448.0	452.0	466.5	470.5	469.5
	最終評価時	例数	90	101	191	88	101	73	88	161	42	72	28	14	42
		平均値	450.3	457.1	453.9	457.0	452.8	457.7	454.6	456.0	453.7	459.9	445.8	450.8	447.4
		標準偏差	46.0	40.7	43.3	37.6	43.1	37.8	38.4	38.0	37.1	41.0	41.2	29.3	37.4
		最小値	310	369	310	381	329	382	381	381	383	372	368	406	368
		中央値	456.5	453.0	455.0	457.5	458.0	455.0	454.0	455.0	447.0	459.0	438.0	450.0	448.5
最大値	556	574	574	553	536	560	552	560	526	548	540	508	540		
Hb (g/dL)	0週時	例数	90	101	191	88	101	73	88	161	42	72	28	14	42
		平均値	14.40	14.61	14.52	14.52	14.32	14.42	14.65	14.54	14.37	14.28	14.40	14.54	14.45
		標準偏差	1.37	1.30	1.33	1.28	1.39	1.35	1.35	1.35	0.96	1.37	1.43	1.04	1.30
		最小値	10.7	10.5	10.5	12.3	11.2	10.7	10.5	10.5	12.5	11.2	10.9	12.7	10.9
		中央値	14.55	14.50	14.50	14.60	14.50	14.70	14.55	14.60	14.55	14.55	14.40	14.55	14.50
	最終評価時	例数	90	101	191	88	101	73	88	161	42	72	28	14	42
		平均値	14.22	14.57	14.41	14.60	14.41	14.22	14.43	14.34	14.45	14.55	14.37	14.36	14.37
		標準偏差	1.48	1.30	1.39	1.33	1.43	1.26	1.23	1.24	1.17	1.31	1.37	1.26	1.32
		最小値	9.4	11.0	9.4	11.7	11.3	11.0	10.7	10.7	12.4	11.7	11.6	11.5	11.5
		中央値	14.40	14.60	14.60	14.55	14.50	14.20	14.45	14.30	14.35	14.35	14.20	14.20	14.20
最大値	17.6	17.8	17.8	18.1	18.5	16.8	17.1	17.1	16.8	17.8	16.6	17.1	17.1		

表2.7.4.7-25 臨床検査値の要約統計量～試験別

資料番号		5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2			
試験番号		KAD2301					KAD2302					KAD2303			
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群			
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	10 mg	20 mg	合計	
Ht (%)	0週時	例数	90	101	191	88	101	73	88	161	42	72	28	14	42
		平均値	42.85	43.09	42.98	42.87	42.38	42.97	43.13	43.06	42.42	42.30	43.23	43.29	43.25
		標準偏差	3.47	3.73	3.60	3.52	3.64	3.39	3.91	3.68	2.80	3.57	3.53	2.23	3.13
		最小値	32.0	32.5	32.0	36.0	34.2	35.7	32.5	32.5	37.0	34.3	34.5	39.7	34.5
		中央値	43.35	43.00	43.20	43.15	42.50	43.40	43.05	43.30	42.75	42.20	43.10	43.15	43.15
	最終評価時	例数	90	101	191	88	101	73	88	161	42	72	28	14	42
		平均値	42.02	42.92	42.50	42.85	42.39	42.87	43.03	42.96	42.78	43.23	42.10	41.99	42.07
		標準偏差	3.71	3.53	3.64	3.51	3.79	3.48	3.41	3.43	3.22	3.66	3.52	2.98	3.32
		最小値	31.2	34.9	31.2	34.7	32.7	35.3	34.2	34.2	36.9	35.5	34.8	35.5	34.8
		中央値	42.75	42.90	42.80	42.90	42.50	42.60	43.70	43.10	42.35	43.30	41.65	41.80	41.80
最大値	49.8	53.4	53.4	53.4	52.6	50.8	50.7	50.8	50.1	52.2	47.4	47.9	47.9		
Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	0週時	例数	86	99	185	88	101	71	85	156	42	71	27	14	41
		平均値	20.52	21.67	21.13	21.40	21.31	20.67	21.40	21.07	21.87	21.16	21.11	22.89	21.72
		標準偏差	5.08	5.19	5.16	4.89	5.11	5.20	5.01	5.09	4.99	4.77	4.08	6.58	5.06
		最小値	6.1	10.7	6.1	8.9	8.0	6.1	13.3	6.1	8.9	10.6	12.8	14.9	12.8
		中央値	19.80	21.10	20.30	21.35	21.00	19.80	20.80	20.35	22.20	21.00	21.60	20.75	21.00
	最終評価時	例数	86	99	185	88	101	71	85	156	42	71	27	14	41
		平均値	20.71	21.53	21.15	21.28	21.54	21.28	21.25	21.27	21.85	21.85	21.10	22.51	21.58
		標準偏差	5.07	4.99	5.03	5.05	5.37	6.18	4.94	5.52	5.18	5.14	3.89	4.48	4.10
		最小値	5.7	11.4	5.7	9.2	7.7	6.8	11.4	6.8	7.5	8.7	12.3	17.2	12.3
		中央値	20.10	21.30	21.00	21.20	21.00	20.60	20.90	20.80	21.85	20.80	20.90	21.75	21.60
最大値	41.1	35.5	41.1	33.4	36.8	49.6	36.1	49.6	31.9	34.4	28.0	34.8	34.8		

表2.7.4.7-25 臨床検査値の要約統計量～試験別

資料番号		5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2			
試験番号		KAD2301					KAD2302					KAD2303			
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群			
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	10 mg	20 mg	合計	
TP (g/dL)	0週時	例数	90	101	191	89	101	73	88	161	43	71	28	13	41
		平均値	7.61	7.53	7.57	7.46	7.57	7.67	7.50	7.58	7.50	7.56	7.66	7.81	7.71
		標準偏差	0.51	0.44	0.47	0.43	0.43	0.52	0.45	0.49	0.49	0.47	0.37	0.51	0.42
		最小値	6.6	6.4	6.4	6.6	6.7	6.6	6.4	6.4	6.7	6.7	6.9	7.1	6.9
		中央値	7.60	7.50	7.50	7.40	7.50	7.60	7.50	7.50	7.40	7.50	7.65	7.70	7.70
	最終評価時	例数	90	101	191	89	101	73	88	161	43	71	28	13	41
		平均値	7.57	7.54	7.56	7.53	7.57	7.59	7.45	7.51	7.59	7.58	7.53	7.57	7.54
		標準偏差	0.51	0.44	0.47	0.42	0.40	0.53	0.43	0.48	0.53	0.43	0.40	0.58	0.46
		最小値	6.7	6.4	6.4	6.8	6.7	5.9	6.5	5.9	6.8	6.7	6.8	7.1	6.8
		中央値	7.50	7.50	7.50	7.50	7.60	7.60	7.40	7.50	7.50	7.60	7.60	7.60	7.60
最大値	9.2	8.8	9.2	8.9	8.7	9.0	8.7	9.0	9.0	9.0	8.9	8.3	9.3	9.3	
Alb (g/dL)	0週時	例数	90	101	191	89	101	73	88	161	43	71	28	13	41
		平均値	4.53	4.57	4.55	4.51	4.55	4.54	4.58	4.56	4.47	4.57	4.73	4.68	4.71
		標準偏差	0.26	0.27	0.27	0.24	0.29	0.26	0.25	0.25	0.21	0.29	0.28	0.15	0.25
		最小値	3.6	3.8	3.6	3.9	3.5	3.6	3.8	3.6	3.9	3.5	4.1	4.4	4.1
		中央値	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50	4.55	4.50	4.50	4.60	4.65	4.70	4.70
	最終評価時	例数	90	101	191	89	101	73	88	161	43	71	28	13	41
		平均値	4.47	4.55	4.52	4.52	4.55	4.41	4.50	4.46	4.48	4.55	4.61	4.58	4.60
		標準偏差	0.27	0.24	0.25	0.23	0.32	0.31	0.23	0.27	0.28	0.26	0.24	0.15	0.21
		最小値	3.7	3.9	3.7	3.9	3.3	2.9	4.1	2.9	3.8	3.7	4.0	4.3	4.0
		中央値	4.40	4.60	4.50	4.50	4.60	4.50	4.50	4.50	4.50	4.60	4.60	4.60	4.60
最大値	5.3	5.2	5.3	5.1	5.3	4.8	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.2	4.8	5.2	

表2.7.4.7-25 臨床検査値の要約統計量～試験別

資料番号		5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2			
試験番号		KAD2301					KAD2302					KAD2303			
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群			
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	10 mg	20 mg	合計	
AST (IU/L)	0週時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	25.3	24.3	24.8	22.4	23.6	24.0	24.9	24.5	21.6	23.3	23.6	22.9	23.3
		標準偏差	14.0	9.1	11.7	8.7	7.7	11.0	9.0	10.0	6.6	7.8	8.1	5.2	7.2
		最小値	13	11	11	11	13	13	13	13	11	13	15	17	15
		中央値	22.0	22.0	22.0	20.0	22.0	21.0	22.5	22.0	20.0	21.0	23.0	21.5	22.5
	最終評価時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	23.3	23.7	23.5	21.7	23.7	21.8	29.4	26.0	22.2	24.5	21.1	20.6	21.0
		標準偏差	8.9	8.4	8.7	7.3	7.6	6.1	34.9	26.3	6.2	9.8	6.2	7.1	6.4
		最小値	13	12	12	10	11	11	14	11	12	12	13	13	13
		中央値	22.0	21.0	21.5	20.0	23.0	21.0	22.0	21.0	21.0	22.0	19.5	19.0	19.0
最大値	71	55	71	62	60	40	263	263	45	67	39	37	39		
ALT (IU/L)	0週時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	26.8	27.9	27.4	25.7	27.2	25.9	28.8	27.4	23.6	27.1	26.4	24.4	25.7
		標準偏差	12.4	14.2	13.3	12.9	12.7	11.9	14.6	13.4	10.3	12.3	11.3	7.7	10.2
		最小値	9	11	9	9	9	11	11	11	11	9	12	12	12
		中央値	25.0	24.0	24.5	22.0	24.0	24.0	25.0	24.0	21.0	24.0	24.0	23.5	24.0
	最終評価時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	25.8	26.1	26.0	24.4	24.6	23.6	32.5	28.5	23.1	26.0	23.1	20.6	22.3
		標準偏差	14.2	10.9	12.5	8.9	12.7	9.6	50.7	38.2	8.2	15.8	12.7	6.1	10.9
		最小値	7	10	7	9	9	8	7	7	8	10	9	13	9
		中央値	23.0	24.0	24.0	23.0	21.0	22.0	24.0	23.0	23.0	20.5	20.5	19.5	20.0
最大値	104	64	104	47	68	68	487	487	50	84	63	34	63		

表2.7.4.7-25 臨床検査値の要約統計量～試験別

資料番号		5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2			
試験番号		KAD2301					KAD2302					KAD2303			
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群			
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	10 mg	20 mg	合計	
γ -GTP (IU/L)	0週時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	45.5	54.1	50.0	47.0	44.6	39.6	55.8	48.4	36.1	45.8	34.8	33.9	34.5
		標準偏差	45.5	52.0	49.1	53.6	29.7	33.5	52.4	45.4	33.1	31.6	25.5	24.0	24.8
		最小値	9	9	9	11	11	9	11	9	12	13	13	11	11
		中央値	30.0	35.0	33.0	27.0	35.0	27.0	36.0	33.0	26.0	38.0	25.0	24.0	25.0
		最大値	308	282	308	308	161	187	282	282	187	161	117	87	117
	最終評価時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	44.7	54.0	49.6	43.2	46.8	37.0	54.6	46.6	33.3	46.0	33.3	33.1	33.2
		標準偏差	42.8	64.0	55.1	39.9	37.7	33.9	71.5	58.1	23.3	37.6	28.9	24.8	27.3
		最小値	8	11	8	12	13	7	9	7	11	13	11	10	10
		中央値	31.0	32.0	31.0	27.0	35.0	26.0	31.0	29.0	28.0	33.0	24.5	22.5	23.5
		最大値	281	455	455	208	282	231	566	566	122	251	147	87	147
ALP (IU/L)	0週時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	245.1	231.3	237.8	233.5	251.7	238.5	228.7	233.1	237.1	256.3	239.4	244.6	241.1
		標準偏差	81.6	65.1	73.5	66.3	77.1	80.1	59.1	69.4	70.2	79.4	62.8	81.1	68.5
		最小値	99	119	99	101	110	99	119	99	109	114	142	147	142
		中央値	228.0	222.0	227.5	225.0	245.0	221.0	224.5	222.0	222.0	247.0	228.5	228.5	228.5
		最大値	566	514	566	490	489	566	395	566	466	489	404	428	428
	最終評価時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	236.9	224.2	230.2	231.1	238.8	228.5	218.1	222.9	237.3	249.1	223.1	211.9	219.4
		標準偏差	75.1	58.4	67.0	67.4	67.0	66.4	55.0	60.4	79.6	68.1	62.6	61.3	61.6
		最小値	88	110	88	101	94	91	98	91	140	111	138	126	126
		中央値	219.0	216.0	218.0	218.0	232.0	224.0	216.5	218.0	219.0	241.0	201.5	193.5	200.0
		最大値	508	384	508	488	453	432	355	432	506	454	391	353	391

表2.7.4.7-25 臨床検査値の要約統計量～試験別

資料番号		5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2			
試験番号		KAD2301					KAD2302					KAD2303			
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群			
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	10 mg	20 mg	合計	
LDH (IU/L)	0週時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	175.0	174.6	174.8	169.8	173.0	176.8	176.4	176.6	167.9	173.8	171.8	159.1	167.5
		標準偏差	30.1	33.1	31.6	32.9	26.5	30.2	33.0	31.6	27.3	27.3	30.4	28.6	30.1
		最小値	104	114	104	95	118	125	114	114	111	118	95	124	95
		中央値	171.0	172.0	171.0	169.0	173.0	171.0	173.5	172.0	167.0	174.0	167.5	156.5	165.5
	最終評価時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	169.9	177.4	173.8	169.2	176.0	178.0	182.6	180.5	181.3	179.5	168.2	152.7	163.0
		標準偏差	29.1	34.4	32.2	32.4	29.6	35.1	45.1	40.8	55.4	32.6	26.8	30.6	28.7
		最小値	89	116	89	104	118	120	105	105	116	119	117	98	98
		中央値	170.0	169.0	170.0	169.0	172.0	173.0	175.0	174.0	170.0	169.5	165.0	143.5	162.5
最大値	243	280	280	257	286	354	400	400	460	309	230	212	230		
T-Bil (mg/dL)	0週時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	0.66	0.70	0.69	0.69	0.64	0.66	0.71	0.69	0.65	0.64	0.68	0.60	0.65
		標準偏差	0.21	0.24	0.23	0.25	0.20	0.20	0.25	0.23	0.25	0.21	0.24	0.25	0.24
		最小値	0.4	0.3	0.3	0.2	0.3	0.4	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.1	0.1
		中央値	0.70	0.70	0.70	0.70	0.60	0.60	0.70	0.70	0.60	0.60	0.60	0.55	0.60
	最終評価時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	0.68	0.71	0.70	0.69	0.70	0.65	0.73	0.70	0.67	0.66	0.68	0.74	0.70
		標準偏差	0.22	0.24	0.23	0.26	0.23	0.22	0.26	0.24	0.23	0.27	0.22	0.26	0.23
		最小値	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.1	0.3	0.5	0.3
		中央値	0.60	0.70	0.70	0.60	0.70	0.60	0.70	0.70	0.60	0.65	0.70	0.65	0.70
最大値	1.5	1.9	1.9	1.6	1.4	1.4	1.7	1.7	1.5	1.9	1.1	1.2	1.2		

表2.7.4.7-25 臨床検査値の要約統計量～試験別

資料番号		5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2			
試験番号		KAD2301					KAD2302					KAD2303			
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群			
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	10 mg	20 mg	合計	
TG (mg/dL)	0週時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	135.6	135.0	135.3	140.7	125.1	125.8	139.5	133.3	140.9	120.0	102.9	180.9	128.9
		標準偏差	111.4	101.0	105.8	94.1	72.0	81.3	104.4	94.6	85.9	71.1	38.3	231.7	139.2
		最小値	19	34	19	42	34	19	34	19	44	34	37	60	37
		中央値	115.0	109.0	113.0	120.0	111.0	113.0	111.5	113.0	132.0	103.0	96.0	117.0	99.5
		最大値	865	696	865	504	458	429	696	696	504	458	179	970	970
	最終評価時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	124.1	121.5	122.7	139.5	126.3	125.4	124.0	124.7	122.7	145.8	110.3	161.0	127.2
		標準偏差	77.4	68.4	72.6	86.2	73.2	108.4	70.9	89.6	78.5	143.7	49.2	161.1	102.0
		最小値	24	45	24	47	27	22	35	22	40	39	37	51	37
		中央値	103.0	109.0	107.0	127.0	106.0	102.0	107.5	107.0	115.0	104.0	109.0	103.0	106.5
		最大値	491	456	491	536	402	860	468	860	471	1010	219	684	684
TC (mg/dL)	0週時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	208.0	209.8	208.9	212.2	210.2	213.5	209.8	211.5	216.2	211.9	207.6	220.3	211.9
		標準偏差	36.3	31.2	33.6	32.8	38.2	32.9	31.2	31.9	32.8	39.3	35.4	38.4	36.5
		最小値	88	142	88	135	133	136	142	136	146	133	134	166	134
		中央値	209.0	211.0	210.0	213.0	211.0	211.0	212.5	212.0	216.0	213.5	211.5	224.5	217.0
		最大値	279	300	300	322	299	279	300	300	322	299	269	294	294
	最終評価時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	203.2	205.6	204.5	215.1	205.0	210.6	206.1	208.1	219.3	208.1	202.1	200.9	201.7
		標準偏差	34.8	30.1	32.4	37.8	33.4	36.3	30.7	33.4	40.6	40.4	33.5	25.0	30.6
		最小値	89	139	89	131	117	126	126	126	137	122	134	168	134
		中央値	203.0	203.0	203.0	206.0	206.0	211.0	201.0	206.0	219.0	206.5	203.5	203.0	203.0
		最大値	284	292	292	357	286	297	284	297	339	331	280	256	280

表2.7.4.7-25 臨床検査値の要約統計量～試験別

資料番号		5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2			
試験番号		KAD2301					KAD2302					KAD2303			
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群			
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	10 mg	20 mg	合計	
HDL-C (mg/dL)	0週時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	53.5	52.4	52.9	52.4	54.5	54.5	52.5	53.4	53.1	56.2	51.4	52.4	51.7
		標準偏差	14.8	11.6	13.2	11.5	14.4	14.8	11.5	13.1	10.6	14.3	10.1	14.9	11.8
		最小値	30	33	30	32	29	30	34	30	32	34	39	33	33
		中央値	52.0	51.0	51.0	52.0	52.0	54.0	51.0	52.0	54.0	54.0	48.5	47.0	48.0
	最終評価時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	53.4	52.6	53.0	52.4	56.2	55.2	52.2	53.6	56.9	56.8	51.6	51.1	51.5
		標準偏差	14.9	11.9	13.3	11.6	14.7	15.6	12.7	14.1	12.0	16.0	10.7	15.3	12.3
		最小値	29	29	29	28	26	25	32	25	35	31	36	31	31
		中央値	52.0	51.0	51.0	52.0	53.0	55.0	50.0	51.0	57.0	55.5	49.0	47.0	48.0
最大値	114	90	114	103	104	109	89	109	85	103	78	94	94		
LDL-C (mg/dL)	0週時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	124.9	127.1	126.1	129.7	126.8	129.5	126.4	127.8	132.6	128.4	133.3	127.6	131.4
		標準偏差	29.0	28.1	28.5	30.0	31.9	25.7	28.8	27.4	29.8	32.2	29.7	29.0	29.2
		最小値	31	72	31	57	65	53	72	53	57	65	81	88	81
		中央値	126.0	129.0	128.0	131.0	129.0	129.0	129.0	129.0	137.0	129.0	134.5	133.5	133.5
	最終評価時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	122.4	125.7	124.1	132.0	122.1	128.4	126.0	127.1	137.1	122.3	127.8	115.9	123.8
		標準偏差	28.0	28.6	28.3	33.8	30.3	28.8	29.7	29.2	35.9	30.8	25.2	30.7	27.4
		最小値	33	62	33	59	57	68	66	66	68	44	72	64	64
		中央値	126.0	124.0	124.0	132.0	123.0	130.0	124.0	127.0	134.0	122.5	127.0	116.0	125.5
最大値	197	209	209	217	198	208	204	208	243	192	174	156	174		

表2.7.4.7-25 臨床検査値の要約統計量～試験別

資料番号		5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2			
試験番号		KAD2301					KAD2302					KAD2303			
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群			
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	10 mg	20 mg	合計	
FFA (mEq/L)	0週時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	0.534	0.524	0.528	0.550	0.547	0.542	0.529	0.535	0.530	0.548	0.528	0.579	0.545
		標準偏差	0.209	0.205	0.206	0.203	0.230	0.212	0.209	0.210	0.202	0.236	0.237	0.204	0.225
		最小値	0.19	0.16	0.16	0.16	0.09	0.19	0.16	0.16	0.16	0.09	0.18	0.32	0.18
		中央値	0.520	0.510	0.510	0.560	0.500	0.530	0.510	0.520	0.520	0.490	0.485	0.520	0.520
	最終評価時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	0.481	0.492	0.487	0.498	0.546	0.491	0.514	0.503	0.511	0.548	0.468	0.501	0.479
		標準偏差	0.230	0.228	0.228	0.231	0.227	0.199	0.210	0.205	0.201	0.240	0.181	0.171	0.177
		最小値	0.07	0.14	0.07	0.12	0.21	0.19	0.16	0.16	0.14	0.13	0.20	0.35	0.20
		中央値	0.440	0.440	0.440	0.470	0.490	0.470	0.485	0.470	0.480	0.515	0.450	0.450	0.450
最大値	1.28	1.10	1.28	1.50	1.21	0.98	1.26	1.26	0.99	1.18	0.80	0.93	0.93		
BUN (mg/dL)	0週時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	14.25	14.24	14.25	13.90	14.73	14.26	14.15	14.20	13.65	14.37	13.06	12.78	12.97
		標準偏差	3.57	3.75	3.66	3.59	4.00	3.25	3.82	3.56	3.67	4.02	3.12	2.46	2.89
		最小値	5.3	6.8	5.3	6.8	6.8	7.6	6.8	6.8	7.2	6.8	6.6	8.8	6.6
		中央値	14.30	13.40	13.90	13.60	14.50	14.30	13.30	13.60	13.50	13.85	12.10	12.95	12.15
	最終評価時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	14.14	13.77	13.94	13.65	15.21	14.54	14.57	14.55	13.42	14.82	13.83	13.81	13.83
		標準偏差	3.25	3.67	3.47	3.47	4.17	3.20	3.80	3.53	3.34	4.15	3.31	3.77	3.42
		最小値	5.0	4.2	4.2	7.9	8.1	8.6	7.6	7.6	7.7	8.5	8.1	6.2	6.2
		中央値	14.00	13.50	13.80	12.80	14.00	14.40	13.80	14.20	13.00	14.20	14.20	13.50	14.20
最大値	25.9	25.0	25.9	24.2	27.8	25.3	26.5	26.5	24.1	31.0	21.2	19.1	21.2		

表2.7.4.7-25 臨床検査値の要約統計量～試験別

資料番号		5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2			
試験番号		KAD2301					KAD2302					KAD2303			
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群			
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	10 mg	20 mg	合計	
Cre (mg/dL)	0週時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	0.777	0.742	0.758	0.704	0.742	0.766	0.753	0.759	0.721	0.734	0.698	0.704	0.700
		標準偏差	0.178	0.199	0.190	0.140	0.191	0.177	0.205	0.193	0.152	0.203	0.161	0.106	0.143
		最小値	0.48	0.41	0.41	0.36	0.40	0.49	0.47	0.47	0.45	0.40	0.49	0.53	0.49
		中央値	0.750	0.710	0.730	0.690	0.740	0.740	0.725	0.730	0.710	0.725	0.710	0.725	0.715
	最終評価時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	0.781	0.749	0.764	0.703	0.749	0.768	0.774	0.771	0.733	0.726	0.719	0.733	0.724
		標準偏差	0.171	0.208	0.192	0.153	0.192	0.177	0.211	0.196	0.188	0.204	0.173	0.125	0.157
		最小値	0.46	0.40	0.40	0.40	0.41	0.46	0.46	0.46	0.43	0.44	0.50	0.53	0.50
		中央値	0.790	0.720	0.750	0.690	0.750	0.770	0.765	0.770	0.710	0.710	0.690	0.750	0.700
最大値	1.22	1.66	1.66	1.19	1.66	1.36	1.71	1.71	1.35	1.78	1.31	1.03	1.31		
UA (mg/dL)	0週時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	5.14	5.12	5.13	5.01	5.33	5.19	5.19	5.19	4.81	5.36	5.19	5.68	5.35
		標準偏差	1.16	1.18	1.17	1.17	1.34	1.19	1.16	1.17	1.19	1.37	1.10	1.22	1.15
		最小値	2.5	2.5	2.5	2.1	2.3	2.5	2.5	2.5	2.1	2.3	2.9	4.0	2.9
		中央値	5.10	5.10	5.10	5.00	5.30	5.10	5.15	5.10	5.00	5.40	5.20	5.45	5.35
	最終評価時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	5.32	5.32	5.32	5.09	5.41	5.33	5.45	5.39	4.81	5.38	5.38	5.65	5.47
		標準偏差	1.22	1.19	1.20	1.19	1.36	1.33	1.21	1.26	1.27	1.38	1.10	1.23	1.13
		最小値	2.8	2.5	2.5	2.2	2.3	2.2	2.7	2.2	2.5	2.0	3.1	3.6	3.1
		中央値	5.30	5.30	5.30	5.00	5.30	5.30	5.60	5.50	4.90	5.30	5.50	5.35	5.50
最大値	8.9	8.1	8.9	8.5	9.0	9.0	8.6	9.0	7.1	8.5	7.6	7.7	7.7		

表2.7.4.7-25 臨床検査値の要約統計量～試験別

資料番号		5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2				
試験番号		KAD2301					KAD2302					KAD2303				
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群				
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	10 mg	20 mg	合計		
Na (mEq/L)	0週時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42	
		平均値	140.0	140.1	140.0	140.2	140.6	140.1	140.1	140.1	140.2	140.6	140.5	140.1	140.4	
		標準偏差	2.0	1.8	1.9	1.8	1.9	2.1	1.9	2.0	1.9	1.9	1.9	2.0	1.9	
		最小値	134	136	134	136	135	134	136	134	136	135	137	136	136	
		中央値	140.0	140.0	140.0	140.0	141.0	140.0	140.0	140.0	140.0	140.0	140.5	140.0	140.0	140.0
		最大値	148	144	148	145	146	148	144	148	145	146	144	144	144	144
	最終評価時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42	
		平均値	140.3	140.7	140.5	140.6	140.9	140.9	141.1	141.0	141.1	140.9	141.1	140.1	140.7	
		標準偏差	1.8	1.7	1.7	1.9	1.9	2.1	1.8	2.0	1.8	2.1	2.0	1.4	1.9	
		最小値	136	137	136	136	136	133	137	133	137	138	137	138	137	
		中央値	140.0	141.0	141.0	141.0	141.0	141.0	141.0	141.0	141.0	141.0	141.0	140.0	140.5	
		最大値	145	146	146	144	146	145	145	145	145	145	148	145	142	145
K (mEq/L)	0週時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42	
		平均値	4.25	4.26	4.26	4.20	4.28	4.22	4.24	4.23	4.24	4.28	4.29	4.29	4.29	
		標準偏差	0.35	0.38	0.37	0.33	0.37	0.36	0.38	0.37	0.33	0.38	0.36	0.29	0.33	
		最小値	3.5	3.1	3.1	3.6	3.3	3.5	3.1	3.1	3.7	3.3	3.8	3.8	3.8	
		中央値	4.30	4.20	4.20	4.10	4.30	4.20	4.20	4.20	4.20	4.30	4.20	4.35	4.30	
		最大値	5.0	5.6	5.6	5.3	5.5	5.0	5.6	5.6	5.1	5.4	5.0	4.6	5.0	
	最終評価時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42	
		平均値	4.35	4.25	4.29	4.26	4.30	4.32	4.26	4.29	4.33	4.35	4.20	4.17	4.19	
		標準偏差	0.39	0.35	0.37	0.36	0.37	0.35	0.32	0.34	0.40	0.35	0.38	0.27	0.34	
		最小値	3.2	3.5	3.2	3.3	3.5	3.2	3.5	3.2	3.7	3.7	3.3	3.8	3.3	
		中央値	4.30	4.20	4.30	4.20	4.20	4.40	4.20	4.20	4.20	4.30	4.30	4.20	4.25	
		最大値	5.5	5.2	5.5	5.1	5.3	5.0	5.2	5.2	5.3	5.1	4.8	4.8	4.8	

表2.7.4.7-25 臨床検査値の要約統計量～試験別

資料番号		5.3.5.1.1					5.3.5.2.1					5.3.5.2.2			
試験番号		KAD2301					KAD2302					KAD2303			
投与群		KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ボグリボース併用群			ボグリボース単独群	KAD-1229単独群	KAD-1229・ α -GI併用群			
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	5 mg	10 mg	合計	ボグリボース単独群	10 mg	10 mg	20 mg	合計	
Cl (mEq/L)	0週時	例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	101.0	101.0	101.0	101.3	101.8	101.1	101.0	101.0	101.4	101.6	101.3	100.7	101.1
		標準偏差	2.4	2.0	2.2	2.4	2.6	2.5	2.1	2.3	2.5	2.7	2.2	2.3	2.2
		最小値	95	96	95	94	96	95	96	95	94	96	97	97	97
		中央値	101.0	101.0	101.0	101.0	102.0	101.0	101.0	101.0	102.0	102.0	101.0	101.0	101.0
	最終評価時	最大値	109	107	109	106	109	109	107	109	106	109	105	104	105
		例数	91	101	192	89	101	73	88	161	43	72	28	14	42
		平均値	101.5	101.9	101.7	101.9	102.0	102.2	102.5	102.3	102.0	102.1	102.7	102.1	102.5
		標準偏差	2.5	2.4	2.5	2.5	2.3	2.4	2.4	2.4	2.4	2.3	2.5	2.0	2.3
		最小値	96	97	96	96	95	92	97	92	96	97	100	100	100
		中央値	102.0	102.0	102.0	102.0	102.0	103.0	103.0	103.0	102.0	102.0	102.0	101.5	102.0
	最大値	108	107	108	107	108	106	109	109	107	108	109	107	109	

表2.7.4.7-26 バイタルサイン及び身体的所見の要約統計量～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群				α -GI単独群	KAD-1229 単独群	
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	20 mg	合計		10 mg	
収縮期血圧 (mmHg)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	128.5	132.4	136.8	131.2	129.7	127.6
		標準偏差	14.2	14.2	16.5	14.5	15.3	15.5
		最小値	88	104	108	88	94	94
		中央値	131.0	131.0	133.5	131.0	130.0	128.0
		最大値	157	177	162	177	163	168
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	128.8	132.4	127.2	130.7	130.1	129.9
		標準偏差	14.7	13.8	15.7	14.3	15.8	15.7
		最小値	66	100	100	66	98	94
		中央値	130.0	132.0	131.0	131.0	131.0	130.0
		最大値	166	164	150	166	176	180
拡張期血圧 (mmHg)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	76.2	77.9	79.0	77.3	76.7	76.4
		標準偏差	9.2	9.0	14.2	9.5	10.5	9.6
		最小値	50	55	56	50	48	50
		中央値	78.0	78.0	79.0	78.0	78.0	76.0
		最大値	95	107	104	107	104	100
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	74.6	77.6	78.4	76.5	77.4	77.2
		標準偏差	9.6	9.3	14.9	9.9	10.3	10.4
		最小値	50	50	50	50	50	50
		中央値	74.0	78.0	77.0	77.0	79.0	76.0
		最大値	108	108	104	108	98	106

表2.7.4.7-26 バイタルサイン及び身体的所見の要約統計量～全体

投与群		KAD-1229・ α -GI併用群				α -GI単独群	KAD-1229 単独群	
KAD-1229 1回用量		5 mg	10 mg	20 mg	合計		10 mg	
体重 (kg)	0週時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	61.01	62.39	63.21	61.90	61.44	60.69
		標準偏差	12.33	10.66	16.63	11.71	11.18	10.33
		最小値	33.1	37.3	37.0	33.1	36.2	39.3
		中央値	60.00	62.50	60.20	61.35	60.50	61.00
		最大値	106.8	100.2	113.0	113.0	94.4	85.8
	最終評価時	例数	91	129	14	234	89	101
		平均値	61.13	62.63	64.05	62.13	61.23	61.60
		標準偏差	11.92	10.64	15.75	11.47	11.12	10.45
		最小値	33.6	37.0	40.5	33.6	36.0	39.4
		中央値	60.30	62.50	60.00	61.40	59.90	62.00
		最大値	104.0	100.0	111.0	111.0	92.1	85.6

表2.7.4.7-27 有害事象及び副作用発現率～KAD-1229・α-GI併用群～部分集団

有害事象・副作用		有害事象						副作用					
		臨床症状		臨床検査値		合計		臨床症状		臨床検査値		合計	
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)										
試験全体		191/235	81.3	135/234	57.7	211/235	89.8	55/235	23.4	37/234	15.8	81/234	34.6
性別	男性	121/152	79.6	95/151	62.9	135/152	88.8	44/152	28.9	28/151	18.5	61/151	40.4
	女性	70/83	84.3	40/83	48.2	76/83	91.6	11/83	13.3	9/83	10.8	20/83	24.1
年齢 (歳)	<65	115/147	78.2	88/147	59.9	131/147	89.1	32/147	21.8	23/147	15.6	50/147	34.0
	65≦	76/88	86.4	47/87	54.0	80/88	90.9	23/88	26.1	14/87	16.1	31/87	35.6
罹病期間 (年)	<5	73/91	80.2	53/90	58.9	83/91	91.2	25/91	27.5	17/90	18.9	38/90	42.2
	5≦, <10	55/72	76.4	42/72	58.3	62/72	86.1	12/72	16.7	10/72	13.9	19/72	26.4
	10≦	63/72	87.5	40/72	55.6	66/72	91.7	18/72	25.0	10/72	13.9	24/72	33.3
BMI(0週時) (kg/m ²)	<25	127/159	79.9	90/159	56.6	143/159	89.9	36/159	22.6	25/159	15.7	54/159	34.0
	25≦	64/76	84.2	45/75	60.0	68/76	89.5	19/76	25.0	12/75	16.0	27/75	36.0
薬物による 糖尿病治療歴	無	64/73	87.7	47/73	64.4	70/73	95.9	23/73	31.5	16/73	21.9	32/73	43.8
	有	127/162	78.4	88/161	54.7	141/162	87.0	32/162	19.8	21/161	13.0	49/161	30.4
	インスリン製剤	16/20	80.0	14/20	70.0	19/20	95.0	3/20	15.0	4/20	20.0	6/20	30.0
	インスリン抵抗性改善剤	7/8	87.5	3/8	37.5	7/8	87.5	2/8	25.0	0/8	0.0	2/8	25.0
	SU剤	32/41	78.0	24/41	58.5	36/41	87.8	8/41	19.5	3/41	7.3	11/41	26.8
	スルホンアミド剤	0/0	0.0	0/0	0.0	0/0	0.0	0/0	0.0	0/0	0.0	0/0	0.0
	ビッグアナイド剤	5/7	71.4	4/7	57.1	6/7	85.7	2/7	28.6	0/7	0.0	2/7	28.6
	α-グルコシダーゼ阻害剤	110/142	77.5	75/141	53.2	121/142	85.2	30/142	21.1	17/141	12.1	43/141	30.5
	速効型インスリン分泌促進剤	10/15	66.7	8/15	53.3	12/15	80.0	2/15	13.3	1/15	6.7	3/15	20.0
その他	12/16	75.0	7/16	43.8	14/16	87.5	4/16	25.0	1/16	6.3	5/16	31.3	
運動療法	無	70/83	84.3	56/82	68.3	79/83	95.2	22/83	26.5	17/82	20.7	31/82	37.8
	有	121/152	79.6	79/152	52.0	132/152	86.8	33/152	21.7	20/152	13.2	50/152	32.9

表2.7.4.7-27 有害事象及び副作用発現率～KAD-1229・α-GI併用群～部分集団

有害事象・副作用		有害事象						副作用					
		臨床症状		臨床検査値		合計		臨床症状		臨床検査値		合計	
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)										
試験全体		191/235	81.3	135/234	57.7	211/235	89.8	55/235	23.4	37/234	15.8	81/234	34.6
糖尿病性 合併症	無	149/178	83.7	103/178	57.9	162/178	91.0	48/178	27.0	31/178	17.4	69/178	38.8
	有	42/57	73.7	32/56	57.1	49/57	86.0	7/57	12.3	6/56	10.7	12/56	21.4
	網膜症	12/21	57.1	14/21	66.7	16/21	76.2	2/21	9.5	1/21	4.8	3/21	14.3
	腎症	14/19	73.7	12/18	66.7	17/19	89.5	1/19	5.3	3/18	16.7	3/18	16.7
	神経障害	25/32	78.1	18/32	56.3	29/32	90.6	4/32	12.5	3/32	9.4	7/32	21.9
糖尿病性以外 の合併症	無	6/9	66.7	6/9	66.7	8/9	88.9	1/9	11.1	2/9	22.2	2/9	22.2
	有	185/226	81.9	129/225	57.3	203/226	89.8	54/226	23.9	35/225	15.6	79/225	35.1
	高脂血症	116/138	84.1	77/137	56.2	125/138	90.6	28/138	20.3	21/137	15.3	42/137	30.7
	高血圧	93/110	84.5	65/109	59.6	101/110	91.8	24/110	21.8	18/109	16.5	39/109	35.8
	脳血管障害	15/20	75.0	11/20	55.0	17/20	85.0	4/20	20.0	5/20	25.0	6/20	30.0
	心疾患	29/36	80.6	21/36	58.3	34/36	94.4	8/36	22.2	7/36	19.4	12/36	33.3
	腎疾患	16/18	88.9	9/18	50.0	16/18	88.9	5/18	27.8	2/18	11.1	6/18	33.3
	肝疾患	71/87	81.6	50/87	57.5	78/87	89.7	26/87	29.9	17/87	19.5	37/87	42.5
	その他	163/198	82.3	115/198	58.1	179/198	90.4	46/198	23.2	31/198	15.7	68/198	34.3
併用薬	無	5/16	31.3	9/16	56.3	11/16	68.8	2/16	12.5	1/16	6.3	2/16	12.5
	有	186/219	84.9	126/218	57.8	200/219	91.3	53/219	24.2	36/218	16.5	79/218	36.2
	ベシル酸アムロジピン	20/27	74.1	16/26	61.5	23/27	85.2	6/27	22.2	5/26	19.2	10/26	38.5
	ロキソプロフェンナトリウム	42/44	95.5	26/44	59.1	42/44	95.5	16/44	36.4	6/44	13.6	19/44	43.2
	プラバスタチンナトリウム	14/20	70.0	9/20	45.0	15/20	75.0	1/20	5.0	2/20	10.0	3/20	15.0
	シンバスタチン	11/11	100.0	4/11	36.4	11/11	100.0	3/11	27.3	2/11	18.2	4/11	36.4
	カンデサルタンシレキセチル	13/15	86.7	6/15	40.0	14/15	93.3	3/15	20.0	1/15	6.7	4/15	26.7
	アトルバスタチンカルシウム	13/17	76.5	8/17	47.1	15/17	88.2	3/17	17.6	1/17	5.9	3/17	17.6

表2.7.4.7-27 有害事象及び副作用発現率～KAD-1229・α-GI併用群～部分集団

有害事象・副作用		有害事象						副作用					
		臨床症状		臨床検査値		合計		臨床症状		臨床検査値		合計	
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)										
試験全体		191/235	81.3	135/234	57.7	211/235	89.8	55/235	23.4	37/234	15.8	81/234	34.6
投与期間 (週)	<4	2/3	66.7	0/2	0.0	2/3	66.7	0/3	0.0	0/2	0.0	0/2	0.0
	4≦, <12	8/12	66.7	5/12	41.7	9/12	75.0	3/12	25.0	2/12	16.7	5/12	41.7
	12≦, <26	16/23	69.6	15/23	65.2	21/23	91.3	5/23	21.7	6/23	26.1	9/23	39.1
	26≦, <50	51/68	75.0	33/68	48.5	57/68	83.8	14/68	20.6	8/68	11.8	20/68	29.4
	50≦	114/129	88.4	82/129	63.6	122/129	94.6	33/129	25.6	21/129	16.3	47/129	36.4
HbA _{1c} (0週時) (%)	<6.5	10/11	90.9	6/11	54.5	10/11	90.9	4/11	36.4	2/11	18.2	5/11	45.5
	6.5≦, <7.0	83/103	80.6	57/102	55.9	95/103	92.2	33/103	32.0	15/102	14.7	43/102	42.2
	7.0≦, <8.0	88/108	81.5	64/108	59.3	96/108	88.9	15/108	13.9	18/108	16.7	29/108	26.9
	8.0≦	10/13	76.9	8/13	61.5	10/13	76.9	3/13	23.1	2/13	15.4	4/13	30.8
FPG (0週時) (mg/dL)	<140	65/75	86.7	44/74	59.5	71/75	94.7	16/75	21.3	17/74	23.0	26/74	35.1
	140≦, <170	78/97	80.4	53/97	54.6	86/97	88.7	29/97	29.9	11/97	11.3	37/97	38.1
	170≦, <200	39/52	75.0	31/52	59.6	44/52	84.6	9/52	17.3	6/52	11.5	15/52	28.8
	200≦	9/11	81.8	7/11	63.6	10/11	90.9	1/11	9.1	3/11	27.3	3/11	27.3
腎機能 (0週時)	正常	159/193	82.4	113/193	58.5	176/193	91.2	44/193	22.8	29/193	15.0	67/193	34.7
	機能低下 (グレード1≦)	32/42	76.2	22/41	53.7	35/42	83.3	11/42	26.2	8/41	19.5	14/41	34.1
肝機能 (0週時)	正常	160/194	82.5	108/193	56.0	174/194	89.7	43/194	22.2	29/193	15.0	62/193	32.1
	機能低下 (グレード1≦)	31/41	75.6	27/41	65.9	37/41	90.2	12/41	29.3	8/41	19.5	19/41	46.3

表2.7.4.7-28 有害事象及び副作用発現率（Primary SOC別）～KAD-1229・α-GI併用群～部分集団

Primary SOC別		全事象						低血糖症状					
		有害事象			副作用			有害事象			副作用		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現 件数									
試験全体		191/235	81.3	926	55/235	23.4	118	20/235	8.5	52	17/235	7.2	43
性別	男性	121/152	79.6	571	44/152	28.9	89	14/152	9.2	37	12/152	7.9	29
	女性	70/83	84.3	355	11/83	13.3	29	6/83	7.2	15	5/83	6.0	14
年齢 (歳)	<65	115/147	78.2	497	32/147	21.8	73	14/147	9.5	32	12/147	8.2	29
	65≦	76/88	86.4	429	23/88	26.1	45	6/88	6.8	20	5/88	5.7	14
罹病期間 (年)	<5	73/91	80.2	329	25/91	27.5	58	10/91	11.0	32	8/91	8.8	24
	5≦, <10	55/72	76.4	277	12/72	16.7	23	3/72	4.2	5	3/72	4.2	5
	10≦	63/72	87.5	320	18/72	25.0	37	7/72	9.7	15	6/72	8.3	14
BMI (0週時) (kg/m ²)	<25	127/159	79.9	548	36/159	22.6	76	14/159	8.8	32	12/159	7.5	24
	25≦	64/76	84.2	378	19/76	25.0	42	6/76	7.9	20	5/76	6.6	19
薬物による 糖尿病治療歴	無	64/73	87.7	342	23/73	31.5	59	7/73	9.6	25	5/73	6.8	17
	有	127/162	78.4	584	32/162	19.8	59	13/162	8.0	27	12/162	7.4	26
	インスリン製剤	16/20	80.0	78	3/20	15.0	6	2/20	10.0	3	2/20	10.0	3
	インスリン抵抗性改善剤	7/8	87.5	73	2/8	25.0	2	1/8	12.5	1	0/8	0.0	0
	SU剤	32/41	78.0	145	8/41	19.5	19	4/41	9.8	10	4/41	9.8	10
	スルホンアミド剤	0/0	0.0	0	0/0	0.0	0	0/0	0.0	0	0/0	0.0	0
	ビグアナイド剤	5/7	71.4	20	2/7	28.6	2	0/7	0.0	0	0/7	0.0	0
	α-グルコシダーゼ阻害剤	110/142	77.5	509	30/142	21.1	53	11/142	7.7	22	11/142	7.7	22
	速効型インスリン分泌促進剤	10/15	66.7	51	2/15	13.3	3	2/15	13.3	2	1/15	6.7	1
その他	12/16	75.0	53	4/16	25.0	8	2/16	12.5	5	2/16	12.5	5	
運動療法	無	70/83	84.3	402	22/83	26.5	56	5/83	6.0	18	4/83	4.8	17
	有	121/152	79.6	524	33/152	21.7	62	15/152	9.9	34	13/152	8.6	26

表2.7.4.7-28 有害事象及び副作用発現率（Primary SOC別）～KAD-1229・α-GI併用群～部分集団

Primary SOC別		感染症及び寄生虫症						胃腸障害					
		有害事象			副作用			有害事象			副作用		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現 件数									
試験全体		118/235	50.2	215	0/235	0.0	0	79/235	33.6	138	22/235	9.4	31
性別	男性	72/152	47.4	129	0/152	0.0	0	53/152	34.9	92	17/152	11.2	26
	女性	46/83	55.4	86	0/83	0.0	0	26/83	31.3	46	5/83	6.0	5
年齢 (歳)	<65	77/147	52.4	136	0/147	0.0	0	43/147	29.3	73	11/147	7.5	16
	65≤	41/88	46.6	79	0/88	0.0	0	36/88	40.9	65	11/88	12.5	15
罹病期間 (年)	<5	47/91	51.6	78	0/91	0.0	0	27/91	29.7	40	8/91	8.8	10
	5≤, <10	31/72	43.1	60	0/72	0.0	0	20/72	27.8	40	5/72	6.9	5
	10≤	40/72	55.6	77	0/72	0.0	0	32/72	44.4	58	9/72	12.5	16
BMI (0週時) (kg/m ²)	<25	74/159	46.5	138	0/159	0.0	0	47/159	29.6	67	14/159	8.8	20
	25≤	44/76	57.9	77	0/76	0.0	0	32/76	42.1	71	8/76	10.5	11
薬物による 糖尿病治療歴	無	40/73	54.8	63	0/73	0.0	0	33/73	45.2	55	11/73	15.1	18
	有	78/162	48.1	152	0/162	0.0	0	46/162	28.4	83	11/162	6.8	13
	インスリン製剤	8/20	40.0	21	0/20	0.0	0	7/20	35.0	8	0/20	0.0	0
	インスリン抵抗性改善剤	3/8	37.5	7	0/8	0.0	0	6/8	75.0	17	2/8	25.0	2
	SU剤	21/41	51.2	39	0/41	0.0	0	12/41	29.3	14	3/41	7.3	3
	スルホンアミド剤	0/0	0.0	0	0/0	0.0	0	0/0	0.0	0	0/0	0.0	0
	ビグアナイド剤	4/7	57.1	7	0/7	0.0	0	2/7	28.6	8	1/7	14.3	1
	α-グルコシダーゼ阻害剤	71/142	50.0	140	0/142	0.0	0	40/142	28.2	76	10/142	7.0	12
	速効型インスリン分泌促進剤	4/15	26.7	14	0/15	0.0	0	4/15	26.7	5	1/15	6.7	1
その他	6/16	37.5	13	0/16	0.0	0	4/16	25.0	4	1/16	6.3	1	
運動療法	無	43/83	51.8	85	0/83	0.0	0	30/83	36.1	57	8/83	9.6	17
	有	75/152	49.3	130	0/152	0.0	0	49/152	32.2	81	14/152	9.2	14

表2.7.4.7-28 有害事象及び副作用発現率（Primary SOC別）～KAD-1229・α-GI併用群～部分集団

Primary SOC別		全事象						低血糖症状					
		有害事象			副作用			有害事象			副作用		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現 件数									
試験全体		191/235	81.3	926	55/235	23.4	118	20/235	8.5	52	17/235	7.2	43
糖尿病性合併症	無	149/178	83.7	739	48/178	27.0	101	14/178	7.9	39	13/178	7.3	33
	有	42/57	73.7	187	7/57	12.3	17	6/57	10.5	13	4/57	7.0	10
	網膜症	12/21	57.1	85	2/21	9.5	6	3/21	14.3	6	2/21	9.5	5
	腎症	14/19	73.7	58	1/19	5.3	3	0/19	0.0	0	0/19	0.0	0
	神経障害	25/32	78.1	105	4/32	12.5	8	4/32	12.5	8	2/32	6.3	5
糖尿病性以外の合併症	無	6/9	66.7	20	1/9	11.1	1	0/9	0.0	0	0/9	0.0	0
	有	185/226	81.9	906	54/226	23.9	117	20/226	8.8	52	17/226	7.5	43
	高脂血症	116/138	84.1	561	28/138	20.3	62	14/138	10.1	29	11/138	8.0	20
	高血圧	93/110	84.5	446	24/110	21.8	44	10/110	9.1	24	9/110	8.2	18
	脳血管障害	15/20	75.0	64	4/20	20.0	15	2/20	10.0	8	2/20	10.0	8
	心疾患	29/36	80.6	149	8/36	22.2	11	3/36	8.3	9	2/36	5.6	3
	腎疾患	16/18	88.9	85	5/18	27.8	12	2/18	11.1	5	2/18	11.1	5
	肝疾患	71/87	81.6	357	26/87	29.9	59	10/87	11.5	23	9/87	10.3	22
その他	163/198	82.3	823	46/198	23.2	107	17/198	8.6	48	14/198	7.1	39	
併用薬	無	5/16	31.3	14	2/16	12.5	4	1/16	6.3	3	1/16	6.3	3
	有	186/219	84.9	912	53/219	24.2	114	19/219	8.7	49	16/219	7.3	40
	ベシル酸アムロジピン	20/27	74.1	79	6/27	22.2	11	3/27	11.1	8	2/27	7.4	2
	ロキソプロフェンナトリウム	42/44	95.5	269	16/44	36.4	44	4/44	9.1	18	4/44	9.1	18
	プラバスタチンナトリウム	14/20	70.0	48	1/20	5.0	1	2/20	10.0	7	1/20	5.0	1
	シンバスタチン	11/11	100.0	32	3/11	27.3	6	1/11	9.1	1	1/11	9.1	1
	カンデサルタンシレキセチル	13/15	86.7	47	3/15	20.0	9	2/15	13.3	8	2/15	13.3	8
	アトルバスタチンカルシウム	13/17	76.5	46	3/17	17.6	3	1/17	5.9	1	1/17	5.9	1

表2.7.4.7-28 有害事象及び副作用発現率（Primary SOC別）～KAD-1229・α-GI併用群～部分集団

Primary SOC別		感染症及び寄生虫症						胃腸障害					
		有害事象			副作用			有害事象			副作用		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現 件数									
試験全体		118/235	50.2	215	0/235	0.0	0	79/235	33.6	138	22/235	9.4	31
糖尿病性合併症	無	96/178	53.9	178	0/178	0.0	0	67/178	37.6	117	20/178	11.2	29
	有	22/57	38.6	37	0/57	0.0	0	12/57	21.1	21	2/57	3.5	2
	網膜症	7/21	33.3	17	0/21	0.0	0	5/21	23.8	7	0/21	0.0	0
	腎症	7/19	36.8	16	0/19	0.0	0	5/19	26.3	6	0/19	0.0	0
	神経障害	12/32	37.5	20	0/32	0.0	0	7/32	21.9	15	2/32	6.3	2
糖尿病性以外の合併症	無	3/9	33.3	5	0/9	0.0	0	2/9	22.2	2	1/9	11.1	1
	有	115/226	50.9	210	0/226	0.0	0	77/226	34.1	136	21/226	9.3	30
	高脂血症	74/138	53.6	139	0/138	0.0	0	44/138	31.9	78	11/138	8.0	18
	高血圧	58/110	52.7	98	0/110	0.0	0	32/110	29.1	56	9/110	8.2	13
	脳血管障害	3/20	15.0	3	0/20	0.0	0	7/20	35.0	10	1/20	5.0	3
	心疾患	12/36	33.3	27	0/36	0.0	0	9/36	25.0	14	3/36	8.3	3
	腎疾患	11/18	61.1	25	0/18	0.0	0	3/18	16.7	5	2/18	11.1	4
	肝疾患	43/87	49.4	77	0/87	0.0	0	30/87	34.5	53	8/87	9.2	13
その他	101/198	51.0	187	0/198	0.0	0	71/198	35.9	127	20/198	10.1	29	
併用薬	無	3/16	18.8	3	0/16	0.0	0	2/16	12.5	3	0/16	0.0	0
	有	115/219	52.5	212	0/219	0.0	0	77/219	35.2	135	22/219	10.0	31
	ベシル酸アムロジピン	10/27	37.0	17	0/27	0.0	0	7/27	25.9	10	3/27	11.1	5
	ロキソプロフェンナトリウム	31/44	70.5	65	0/44	0.0	0	23/44	52.3	56	10/44	22.7	17
	プラバスタチンナトリウム	8/20	40.0	14	0/20	0.0	0	3/20	15.0	5	0/20	0.0	0
	シンバスタチン	6/11	54.5	7	0/11	0.0	0	5/11	45.5	6	1/11	9.1	1
	カンデサルタンシレキセチル	6/15	40.0	9	0/15	0.0	0	3/15	20.0	3	0/15	0.0	0
	アトルバスタチンカルシウム	8/17	47.1	13	0/17	0.0	0	2/17	11.8	3	1/17	5.9	1

表2.7.4.7-28 有害事象及び副作用発現率（Primary SOC別）～KAD-1229・α-GI併用群～部分集団

Primary SOC別		全事象						低血糖症状					
		有害事象			副作用			有害事象			副作用		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現 件数									
試験全体		191/235	81.3	926	55/235	23.4	118	20/235	8.5	52	17/235	7.2	43
投与期間 (週)	<4	2/3	66.7	3	0/3	0.0	0	0/3	0.0	0	0/3	0.0	0
	4≦, <12	8/12	66.7	19	3/12	25.0	8	0/12	0.0	0	0/12	0.0	0
	12≦, <26	16/23	69.6	56	5/23	21.7	25	4/23	17.4	19	4/23	17.4	19
	26≦, <50	51/68	75.0	206	14/68	20.6	26	7/68	10.3	20	5/68	7.4	12
	50≦	114/129	88.4	642	33/129	25.6	59	9/129	7.0	13	8/129	6.2	12
HbA _{1c} (0週時) (%)	<6.5	10/11	90.9	38	4/11	36.4	13	1/11	9.1	7	1/11	9.1	7
	6.5≦, <7.0	83/103	80.6	388	33/103	32.0	68	12/103	11.7	31	11/103	10.7	25
	7.0≦, <8.0	88/108	81.5	462	15/108	13.9	28	5/108	4.6	8	3/108	2.8	5
	8.0≦	10/13	76.9	38	3/13	23.1	9	2/13	15.4	6	2/13	15.4	6
FPG (0週時) (mg/dL)	<140	65/75	86.7	292	16/75	21.3	44	5/75	6.7	19	5/75	6.7	19
	140≦, <170	78/97	80.4	421	29/97	29.9	57	10/97	10.3	22	8/97	8.2	15
	170≦, <200	39/52	75.0	178	9/52	17.3	14	4/52	7.7	8	3/52	5.8	6
	200≦	9/11	81.8	35	1/11	9.1	3	1/11	9.1	3	1/11	9.1	3
腎機能 (0週時)	正常	159/193	82.4	753	44/193	22.8	89	17/193	8.8	43	14/193	7.3	34
	機能低下 (グレード1≦)	32/42	76.2	173	11/42	26.2	29	3/42	7.1	9	3/42	7.1	9
肝機能 (0週時)	正常	160/194	82.5	770	43/194	22.2	87	15/194	7.7	39	12/194	6.2	30
	機能低下 (グレード1≦)	31/41	75.6	156	12/41	29.3	31	5/41	12.2	13	5/41	12.2	13

表2.7.4.7-28 有害事象及び副作用発現率（Primary SOC別）～KAD-1229・α-GI併用群～部分集団

Primary SOC別		感染症及び寄生虫症						胃腸障害					
		有害事象			副作用			有害事象			副作用		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現 件数									
試験全体		118/235	50.2	215	0/235	0.0	0	79/235	33.6	138	22/235	9.4	31
投与期間 (週)	<4	0/3	0.0	0	0/3	0.0	0	0/3	0.0	0	0/3	0.0	0
	4≦, <12	0/12	0.0	0	0/12	0.0	0	3/12	25.0	3	1/12	8.3	1
	12≦, <26	9/23	39.1	9	0/23	0.0	0	5/23	21.7	8	2/23	8.7	4
	26≦, <50	30/68	44.1	48	0/68	0.0	0	14/68	20.6	20	4/68	5.9	4
	50≦	79/129	61.2	158	0/129	0.0	0	57/129	44.2	107	15/129	11.6	22
HbA _{1c} (0週時) (%)	<6.5	5/11	45.5	5	0/11	0.0	0	4/11	36.4	5	2/11	18.2	2
	6.5≦, <7.0	53/103	51.5	91	0/103	0.0	0	34/103	33.0	61	13/103	12.6	15
	7.0≦, <8.0	55/108	50.9	110	0/108	0.0	0	36/108	33.3	66	7/108	6.5	14
	8.0≦	5/13	38.5	9	0/13	0.0	0	5/13	38.5	6	0/13	0.0	0
FPG (0週時) (mg/dL)	<140	40/75	53.3	66	0/75	0.0	0	25/75	33.3	46	4/75	5.3	6
	140≦, <170	50/97	51.5	83	0/97	0.0	0	35/97	36.1	65	15/97	15.5	22
	170≦, <200	23/52	44.2	52	0/52	0.0	0	15/52	28.8	22	3/52	5.8	3
	200≦	5/11	45.5	14	0/11	0.0	0	4/11	36.4	5	0/11	0.0	0
腎機能 (0週時)	正常	99/193	51.3	169	0/193	0.0	0	63/193	32.6	108	20/193	10.4	27
	機能低下 (グレード1≦)	19/42	45.2	46	0/42	0.0	0	16/42	38.1	30	2/42	4.8	4
肝機能 (0週時)	正常	97/194	50.0	176	0/194	0.0	0	64/194	33.0	108	17/194	8.8	24
	機能低下 (グレード1≦)	21/41	51.2	39	0/41	0.0	0	15/41	36.6	30	5/41	12.2	7

表2.7.4.7-29 有害事象及び副作用発現率（比較的良好とみられる有害事象）～KAD-1229・α-GI併用群～部分集団

事象名		低血糖症状						下痢					
		有害事象			副作用			有害事象			副作用		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現 件数									
試験全体		20/235	8.5	52	17/235	7.2	43	12/235	5.1	12	2/235	0.9	2
性別	男性	14/152	9.2	37	12/152	7.9	29	6/152	3.9	6	1/152	0.7	1
	女性	6/83	7.2	15	5/83	6.0	14	6/83	7.2	6	1/83	1.2	1
年齢 (歳)	<65	14/147	9.5	32	12/147	8.2	29	9/147	6.1	9	2/147	1.4	2
	65 ≤	6/88	6.8	20	5/88	5.7	14	3/88	3.4	3	0/88	0.0	0
罹病期間 (年)	<5	10/91	11.0	32	8/91	8.8	24	6/91	6.6	6	2/91	2.2	2
	5 ≤, <10	3/72	4.2	5	3/72	4.2	5	4/72	5.6	4	0/72	0.0	0
	10 ≤	7/72	9.7	15	6/72	8.3	14	2/72	2.8	2	0/72	0.0	0
BMI (0週時) (kg/m ²)	<25	14/159	8.8	32	12/159	7.5	24	8/159	5.0	8	0/159	0.0	0
	25 ≤	6/76	7.9	20	5/76	6.6	19	4/76	5.3	4	2/76	2.6	2
薬物による 糖尿病治療歴	無	7/73	9.6	25	5/73	6.8	17	6/73	8.2	6	2/73	2.7	2
	有	13/162	8.0	27	12/162	7.4	26	6/162	3.7	6	0/162	0.0	0
	インスリン製剤	2/20	10.0	3	2/20	10.0	3	0/20	0.0	0	0/20	0.0	0
	インスリン抵抗性改善剤	1/8	12.5	1	0/8	0.0	0	2/8	25.0	2	0/8	0.0	0
	SU剤	4/41	9.8	10	4/41	9.8	10	2/41	4.9	2	0/41	0.0	0
	スルホンアミド剤	0/0	0.0	0	0/0	0.0	0	0/0	0.0	0	0/0	0.0	0
	ビグアナイド剤	0/7	0.0	0	0/7	0.0	0	2/7	28.6	2	0/7	0.0	0
	α-グルコシダーゼ阻害剤	11/142	7.7	22	11/142	7.7	22	5/142	3.5	5	0/142	0.0	0
	速効型インスリン分泌促進剤	2/15	13.3	2	1/15	6.7	1	0/15	0.0	0	0/15	0.0	0
その他	2/16	12.5	5	2/16	12.5	5	0/16	0.0	0	0/16	0.0	0	
運動療法	無	5/83	6.0	18	4/83	4.8	17	6/83	7.2	6	1/83	1.2	1
	有	15/152	9.9	34	13/152	8.6	26	6/152	3.9	6	1/152	0.7	1

表2.7.4.7-29 有害事象及び副作用発現率（比較的好くみられる有害事象）～KAD-1229・α-GI併用群～部分集団

事象名		低血糖症状						下痢					
		有害事象			副作用			有害事象			副作用		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現 件数									
試験全体		20/235	8.5	52	17/235	7.2	43	12/235	5.1	12	2/235	0.9	2
糖尿病性 合併症	無	14/178	7.9	39	13/178	7.3	33	11/178	6.2	11	2/178	1.1	2
	有	6/57	10.5	13	4/57	7.0	10	1/57	1.8	1	0/57	0.0	0
	網膜症	3/21	14.3	6	2/21	9.5	5	0/21	0.0	0	0/21	0.0	0
	腎症	0/19	0.0	0	0/19	0.0	0	0/19	0.0	0	0/19	0.0	0
	神経障害	4/32	12.5	8	2/32	6.3	5	1/32	3.1	1	0/32	0.0	0
糖尿病性 以外の 合併症	無	0/9	0.0	0	0/9	0.0	0	0/9	0.0	0	0/9	0.0	0
	有	20/226	8.8	52	17/226	7.5	43	12/226	5.3	12	2/226	0.9	2
	高脂血症	14/138	10.1	29	11/138	8.0	20	8/138	5.8	8	1/138	0.7	1
	高血圧	10/110	9.1	24	9/110	8.2	18	4/110	3.6	4	0/110	0.0	0
	脳血管障害	2/20	10.0	8	2/20	10.0	8	0/20	0.0	0	0/20	0.0	0
	心疾患	3/36	8.3	9	2/36	5.6	3	1/36	2.8	1	0/36	0.0	0
	腎疾患	2/18	11.1	5	2/18	11.1	5	1/18	5.6	1	1/18	5.6	1
	肝疾患	10/87	11.5	23	9/87	10.3	22	5/87	5.7	5	2/87	2.3	2
その他	17/198	8.6	48	14/198	7.1	39	11/198	5.6	11	2/198	1.0	2	
併用薬	無	1/16	6.3	3	1/16	6.3	3	1/16	6.3	1	0/16	0.0	0
	有	19/219	8.7	49	16/219	7.3	40	11/219	5.0	11	2/219	0.9	2
	ベシル酸アムロジピン	3/27	11.1	8	2/27	7.4	2	1/27	3.7	1	0/27	0.0	0
	ロキソプロフェンナトリウム	4/44	9.1	18	4/44	9.1	18	4/44	9.1	4	2/44	4.5	2
	プラバスタチンナトリウム	2/20	10.0	7	1/20	5.0	1	0/20	0.0	0	0/20	0.0	0
	シンバスタチン	1/11	9.1	1	1/11	9.1	1	2/11	18.2	2	1/11	9.1	1
	カンデサルタンシレキセチル	2/15	13.3	8	2/15	13.3	8	0/15	0.0	0	0/15	0.0	0
	アトルバスタチン	1/17	5.9	1	1/17	5.9	1	0/17	0.0	0	0/17	0.0	0

表2.7.4.7-29 有害事象及び副作用発現率（比較的良好とみられる有害事象）～KAD-1229・α-GI併用群～部分集団

事象名 有害事象・副作用		低血糖症状						下痢					
		有害事象			副作用			有害事象			副作用		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現 件数									
試験全体		20/235	8.5	52	17/235	7.2	43	12/235	5.1	12	2/235	0.9	2
投与期間 (週)	<4	0/3	0.0	0	0/3	0.0	0	0/3	0.0	0	0/3	0.0	0
	4≦, <12	0/12	0.0	0	0/12	0.0	0	1/12	8.3	1	0/12	0.0	0
	12≦, <26	4/23	17.4	19	4/23	17.4	19	2/23	8.7	2	1/23	4.3	1
	26≦, <50	7/68	10.3	20	5/68	7.4	12	3/68	4.4	3	1/68	1.5	1
	50≦	9/129	7.0	13	8/129	6.2	12	6/129	4.7	6	0/129	0.0	0
HbA _{1c} (0週時) (%)	<6.5	1/11	9.1	7	1/11	9.1	7	2/11	18.2	2	1/11	9.1	1
	6.5≦, <7.0	12/103	11.7	31	11/103	10.7	25	5/103	4.9	5	1/103	1.0	1
	7.0≦, <8.0	5/108	4.6	8	3/108	2.8	5	4/108	3.7	4	0/108	0.0	0
	8.0≦	2/13	15.4	6	2/13	15.4	6	1/13	7.7	1	0/13	0.0	0
FPG (0週時)	<140	5/75	6.7	19	5/75	6.7	19	5/75	6.7	5	1/75	1.3	1
	140≦, <170	10/97	10.3	22	8/97	8.2	15	4/97	4.1	4	1/97	1.0	1
	170≦, <200	4/52	7.7	8	3/52	5.8	6	1/52	1.9	1	0/52	0.0	0
	200≦	1/11	9.1	3	1/11	9.1	3	2/11	18.2	2	0/11	0.0	0
腎機能 (0週時)	正常	17/193	8.8	43	14/193	7.3	34	11/193	5.7	11	2/193	1.0	2
	機能低下 (グレード1≦)	3/42	7.1	9	3/42	7.1	9	1/42	2.4	1	0/42	0.0	0
肝機能 (0週時)	正常	15/194	7.7	39	12/194	6.2	30	8/194	4.1	8	1/194	0.5	1
	機能低下 (グレード1≦)	5/41	12.2	13	5/41	12.2	13	4/41	9.8	4	1/41	2.4	1

表2.7.4.7-29 有害事象及び副作用発現率（比較的良好とみられる有害事象）～KAD-1229・α-GI併用群～部分集団

事象名		腹部膨満						悪心					
		有害事象			副作用			有害事象			副作用		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現 件数									
試験全体		10/235	4.3	11	7/235	3.0	8	9/235	3.8	10	1/235	0.4	2
性別	男性	8/152	5.3	9	7/152	4.6	8	4/152	2.6	5	1/152	0.7	2
	女性	2/83	2.4	2	0/83	0.0	0	5/83	6.0	5	0/83	0.0	0
年齢 (歳)	<65	5/147	3.4	6	3/147	2.0	4	4/147	2.7	5	1/147	0.7	2
	65 ≤	5/88	5.7	5	4/88	4.5	4	5/88	5.7	5	0/88	0.0	0
罹病期間 (年)	<5	2/91	2.2	2	1/91	1.1	1	2/91	2.2	3	1/91	1.1	2
	5 ≤, <10	1/72	1.4	1	1/72	1.4	1	2/72	2.8	2	0/72	0.0	0
	10 ≤	7/72	9.7	8	5/72	6.9	6	5/72	6.9	5	0/72	0.0	0
BMI (0週時) (kg/m ²)	<25	6/159	3.8	6	4/159	2.5	4	4/159	2.5	5	1/159	0.6	2
	25 ≤	4/76	5.3	5	3/76	3.9	4	5/76	6.6	5	0/76	0.0	0
薬物による 糖尿病治療歴	無	4/73	5.5	5	4/73	5.5	5	4/73	5.5	5	1/73	1.4	2
	有	6/162	3.7	6	3/162	1.9	3	5/162	3.1	5	0/162	0.0	0
	インスリン製剤	1/20	5.0	1	0/20	0.0	0	0/20	0.0	0	0/20	0.0	0
	インスリン抵抗性改善剤	2/8	25.0	2	1/8	12.5	1	3/8	37.5	3	0/8	0.0	0
	SU剤	2/41	4.9	2	1/41	2.4	1	0/41	0.0	0	0/41	0.0	0
	スルホンアミド剤	0/0	0.0	0	0/0	0.0	0	0/0	0.0	0	0/0	0.0	0
	ビグアナイド剤	0/7	0.0	0	0/7	0.0	0	0/7	0.0	0	0/7	0.0	0
	α-グルコシダーゼ阻害剤	5/142	3.5	5	3/142	2.1	3	4/142	2.8	4	0/142	0.0	0
	速効型インスリン分泌促進剤	2/15	13.3	2	0/15	0.0	0	1/15	6.7	1	0/15	0.0	0
その他	1/16	6.3	1	1/16	6.3	1	0/16	0.0	0	0/16	0.0	0	
運動療法	無	4/83	4.8	5	3/83	3.6	4	4/83	4.8	5	1/83	1.2	2
	有	6/152	3.9	6	4/152	2.6	4	5/152	3.3	5	0/152	0.0	0

表2.7.4.7-29 有害事象及び副作用発現率（比較的良好とみられる有害事象）～KAD-1229・α-GI併用群～部分集団

事象名		腹部膨満						悪心					
		有害事象			副作用			有害事象			副作用		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現 件数									
試験全体		10/235	4.3	11	7/235	3.0	8	9/235	3.8	10	1/235	0.4	2
糖尿病性 合併症	無	8/178	4.5	9	7/178	3.9	8	7/178	3.9	8	1/178	0.6	2
	有	2/57	3.5	2	0/57	0.0	0	2/57	3.5	2	0/57	0.0	0
	網膜症	2/21	9.5	2	0/21	0.0	0	2/21	9.5	2	0/21	0.0	0
	腎症	0/19	0.0	0	0/19	0.0	0	0/19	0.0	0	0/19	0.0	0
	神経障害	1/32	3.1	1	0/32	0.0	0	1/32	3.1	1	0/32	0.0	0
糖尿病性 以外の 合併症	無	0/9	0.0	0	0/9	0.0	0	0/9	0.0	0	0/9	0.0	0
	有	10/226	4.4	11	7/226	3.1	8	9/226	4.0	10	1/226	0.4	2
	高脂血症	6/138	4.3	7	3/138	2.2	4	7/138	5.1	8	1/138	0.7	2
	高血圧	1/110	0.9	1	1/110	0.9	1	4/110	3.6	5	1/110	0.9	2
	脳血管障害	1/20	5.0	1	1/20	5.0	1	0/20	0.0	0	0/20	0.0	0
	心疾患	0/36	0.0	0	0/36	0.0	0	1/36	2.8	1	0/36	0.0	0
	腎疾患	0/18	0.0	0	0/18	0.0	0	0/18	0.0	0	0/18	0.0	0
	肝疾患	4/87	4.6	5	2/87	2.3	3	6/87	6.9	7	1/87	1.1	2
	その他	10/198	5.1	11	7/198	3.5	8	8/198	4.0	9	1/198	0.5	2
併用薬	無	0/16	0.0	0	0/16	0.0	0	0/16	0.0	0	0/16	0.0	0
	有	10/219	4.6	11	7/219	3.2	8	9/219	4.1	10	1/219	0.5	2
	ベシル酸アムロジピン	1/27	3.7	1	1/27	3.7	1	1/27	3.7	2	1/27	3.7	2
	ロキソプロフェンナトリウム	5/44	11.4	6	4/44	9.1	5	2/44	4.5	2	0/44	0.0	0
	プラバスタチンナトリウム	1/20	5.0	1	0/20	0.0	0	0/20	0.0	0	0/20	0.0	0
	シンバスタチン	0/11	0.0	0	0/11	0.0	0	0/11	0.0	0	0/11	0.0	0
	カンデサルタンシレキセチル	0/15	0.0	0	0/15	0.0	0	0/15	0.0	0	0/15	0.0	0
	アトルバスタチン	0/17	0.0	0	0/17	0.0	0	0/17	0.0	0	0/17	0.0	0

表2.7.4.7-29 有害事象及び副作用発現率（比較的良好とみられる有害事象）～KAD-1229・α-GI併用群～部分集団

事象名 有害事象・副作用		腹部膨満						悪心					
		有害事象			副作用			有害事象			副作用		
		発現例数/ 対象例数	発現率 (%)	発現 件数									
試験全体		10/235	4.3	11	7/235	3.0	8	9/235	3.8	10	1/235	0.4	2
投与期間 (週)	<4	0/3	0.0	0	0/3	0.0	0	0/3	0.0	0	0/3	0.0	0
	4≦, <12	1/12	8.3	1	1/12	8.3	1	0/12	0.0	0	0/12	0.0	0
	12≦, <26	1/23	4.3	1	1/23	4.3	1	0/23	0.0	0	0/23	0.0	0
	26≦, <50	1/68	1.5	1	1/68	1.5	1	3/68	4.4	3	0/68	0.0	0
	50≦	7/129	5.4	8	4/129	3.1	5	6/129	4.7	7	1/129	0.8	2
HbA _{1c} (0週時) (%)	<6.5	0/11	0.0	0	0/11	0.0	0	0/11	0.0	0	0/11	0.0	0
	6.5≦, <7.0	5/103	4.9	5	4/103	3.9	4	2/103	1.9	2	0/103	0.0	0
	7.0≦, <8.0	5/108	4.6	6	3/108	2.8	4	7/108	6.5	8	1/108	0.9	2
	8.0≦	0/13	0.0	0	0/13	0.0	0	0/13	0.0	0	0/13	0.0	0
FPG (0週時)	<140	1/75	1.3	1	1/75	1.3	1	2/75	2.7	2	0/75	0.0	0
	140≦, <170	8/97	8.2	9	5/97	5.2	6	6/97	6.2	7	1/97	1.0	2
	170≦, <200	1/52	1.9	1	1/52	1.9	1	1/52	1.9	1	0/52	0.0	0
	200≦	0/11	0.0	0	0/11	0.0	0	0/11	0.0	0	0/11	0.0	0
腎機能 (0週時)	正常	8/193	4.1	9	6/193	3.1	7	8/193	4.1	9	1/193	0.5	2
	機能低下 (グレード1≦)	2/42	4.8	2	1/42	2.4	1	1/42	2.4	1	0/42	0.0	0
肝機能 (0週時)	正常	9/194	4.6	10	6/194	3.1	7	7/194	3.6	7	0/194	0.0	0
	機能低下 (グレード1≦)	1/41	2.4	1	1/41	2.4	1	2/41	4.9	3	1/41	2.4	2

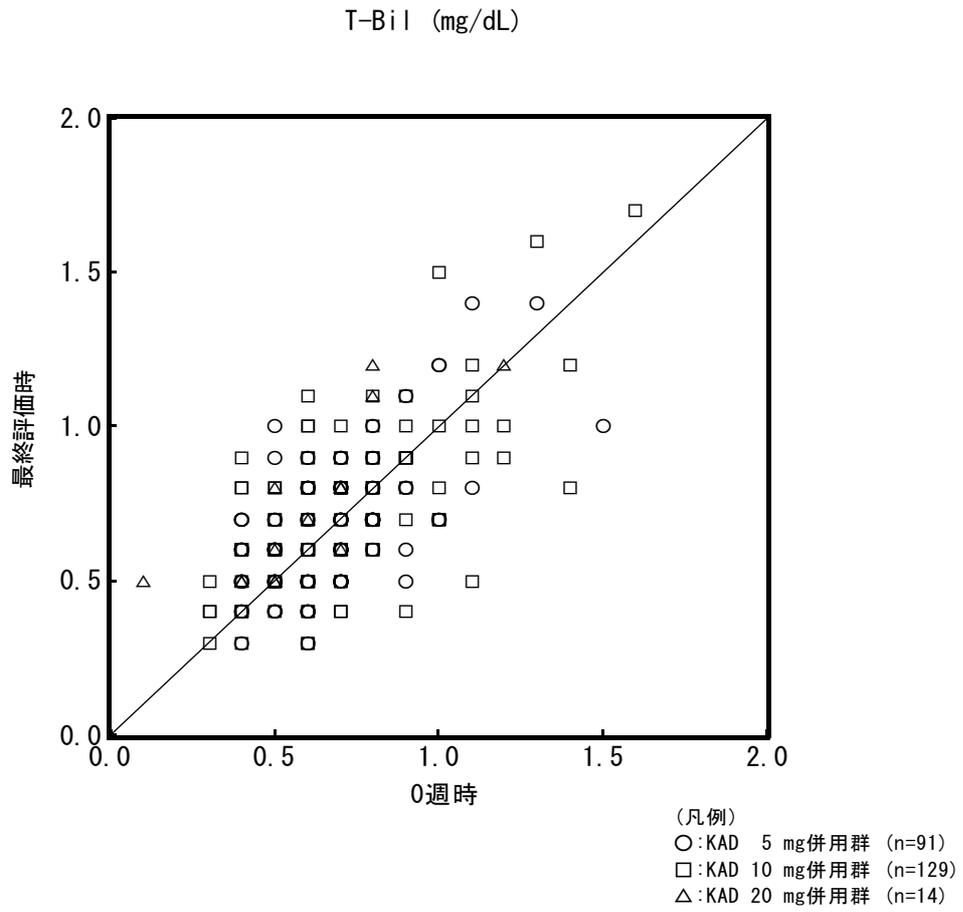


図 2.7.4.7-1 肝機能検査項目における個々の被験者の推移～T-Bil～KAD-1229・ α -GI併用群

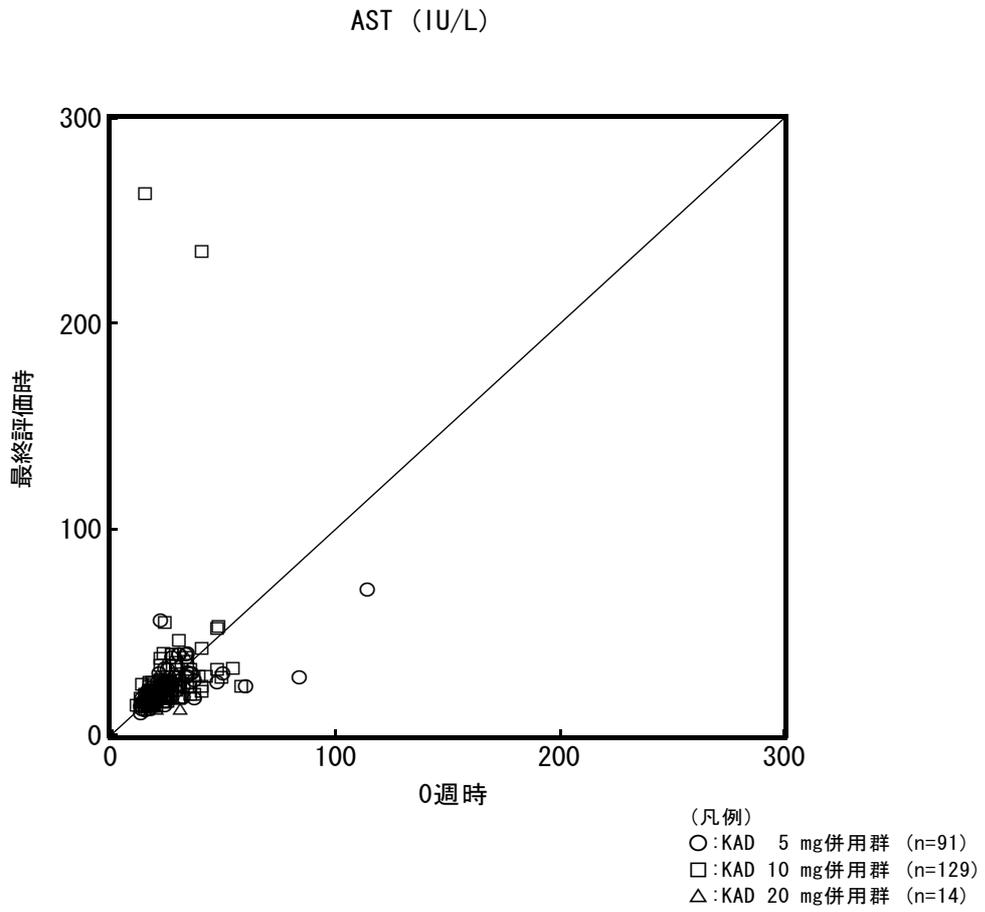


図 2.7.4.7-2 肝機能検査項目における個々の被験者の推移～AST～KAD-1229・ α -GI併用群

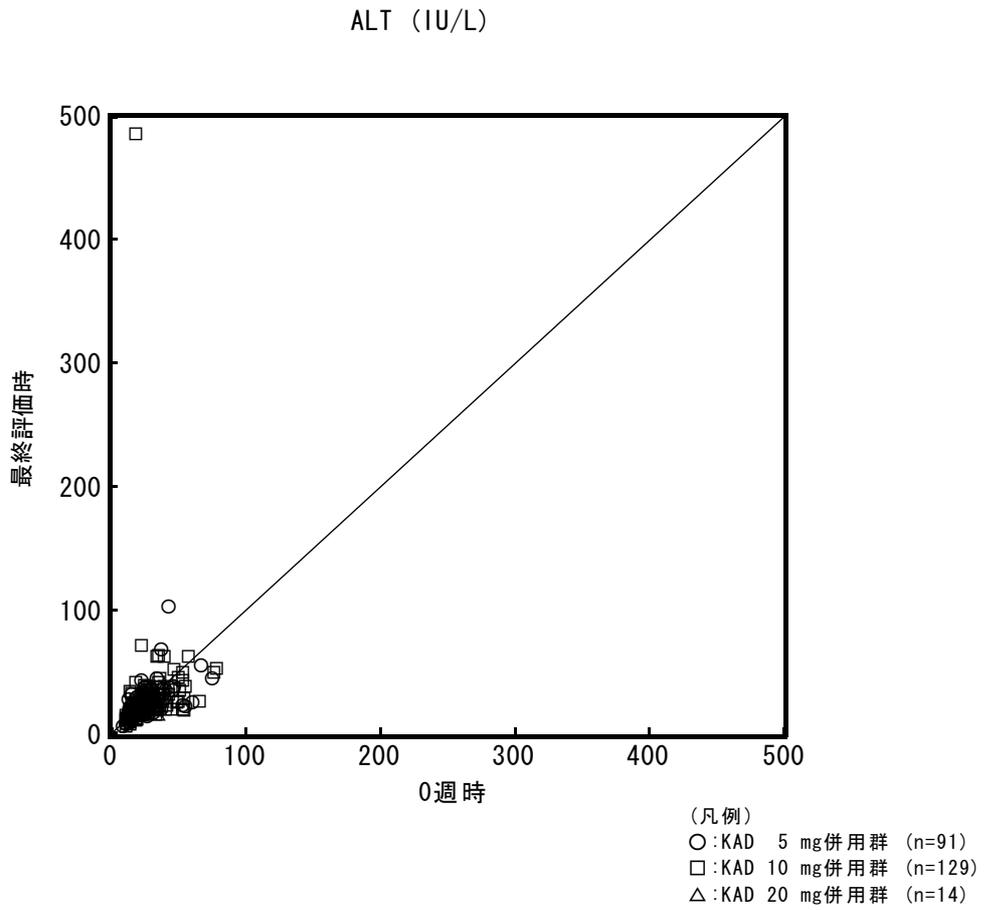


図 2.7.4.7-3 肝機能検査項目における個々の被験者の推移～ALT～KAD-1229・ α -G1併用群

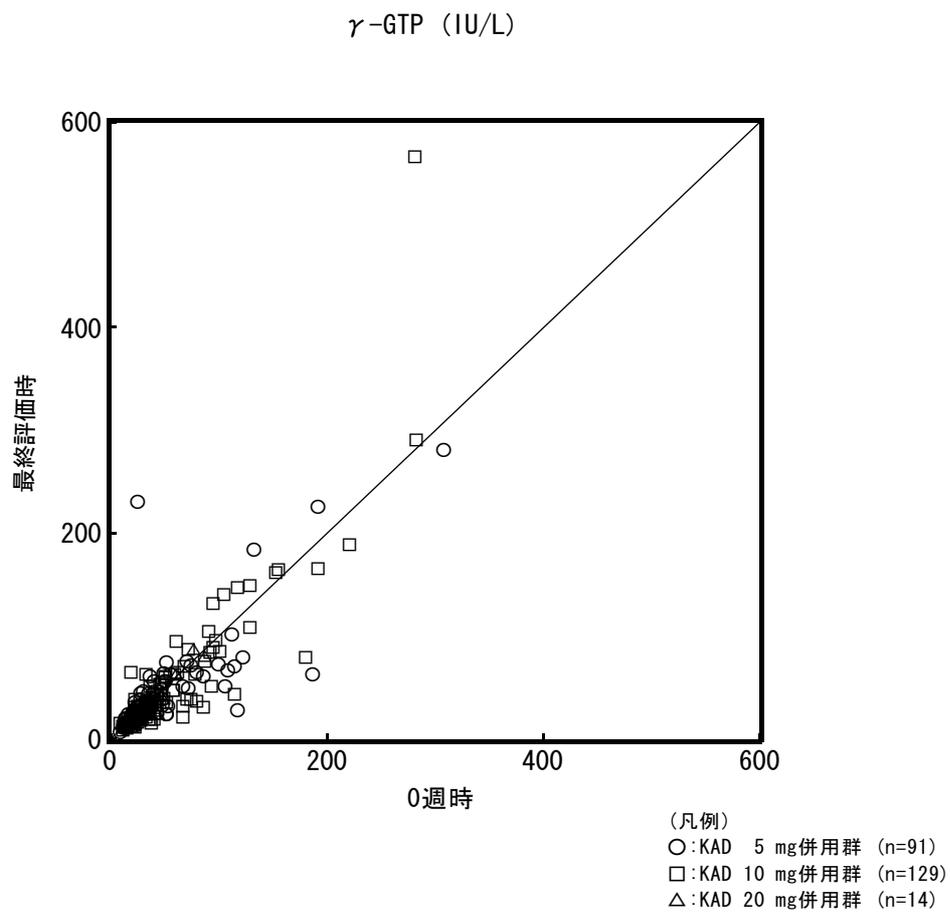


図 2.7.4.7-4 肝機能検査項目における個々の被験者の推移～ γ -GTP～KAD-1229・ α -GI併用群

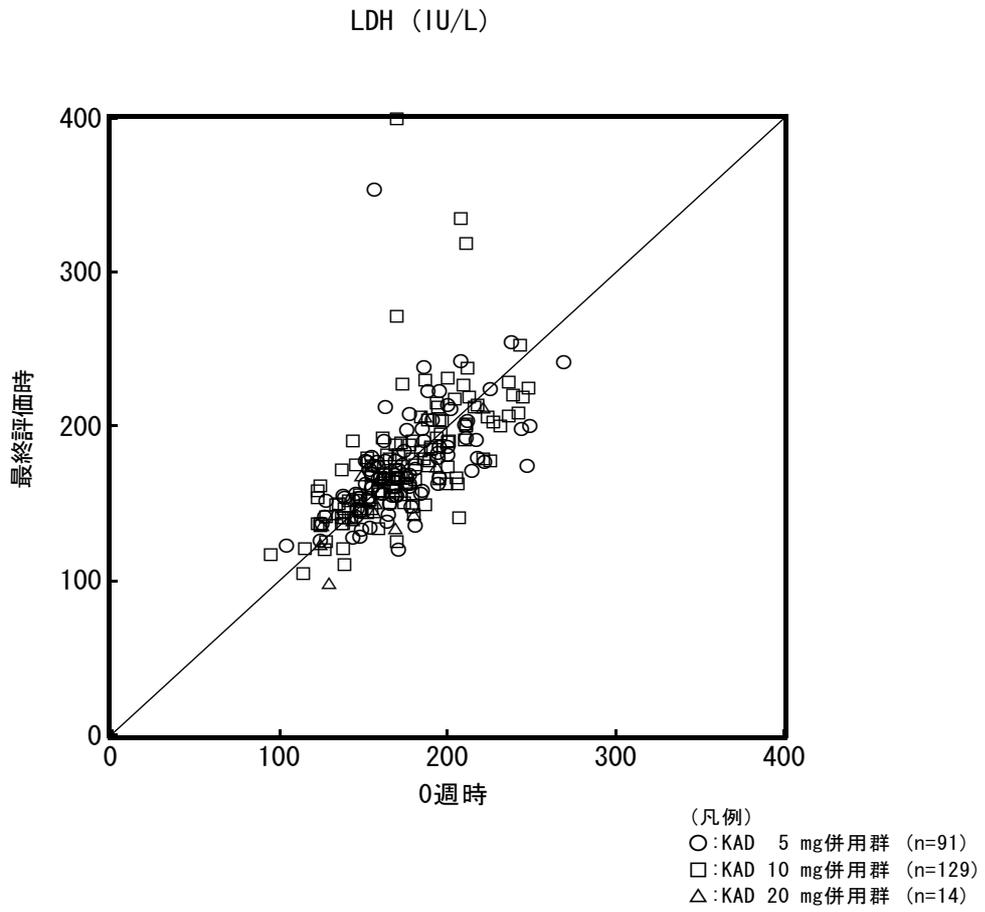
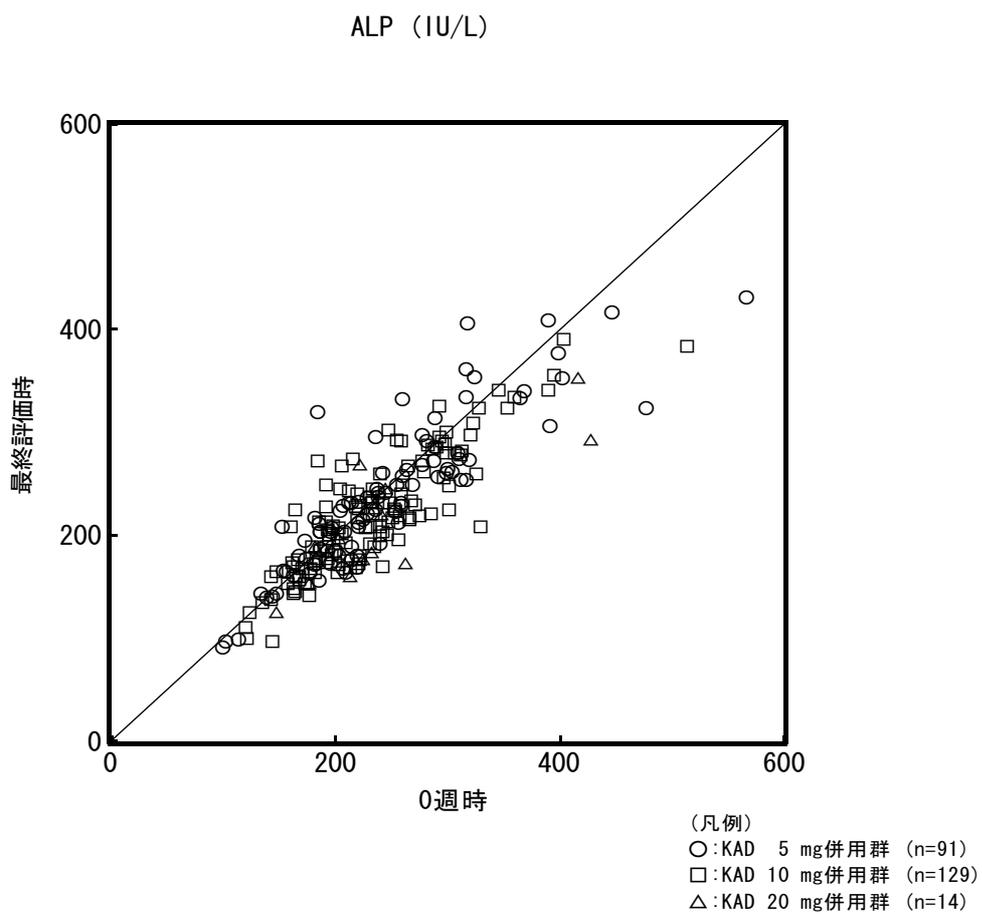


図 2.7.4.7-5 肝機能検査項目における個々の被験者の推移～LDH～KAD-1229・ α -GI併用群

図 2.7.4.7-6 肝機能検査項目における個々の被験者の推移～ALP～KAD-1229・ α -GI併用群

KAD2301～3 統合（低血糖症状）

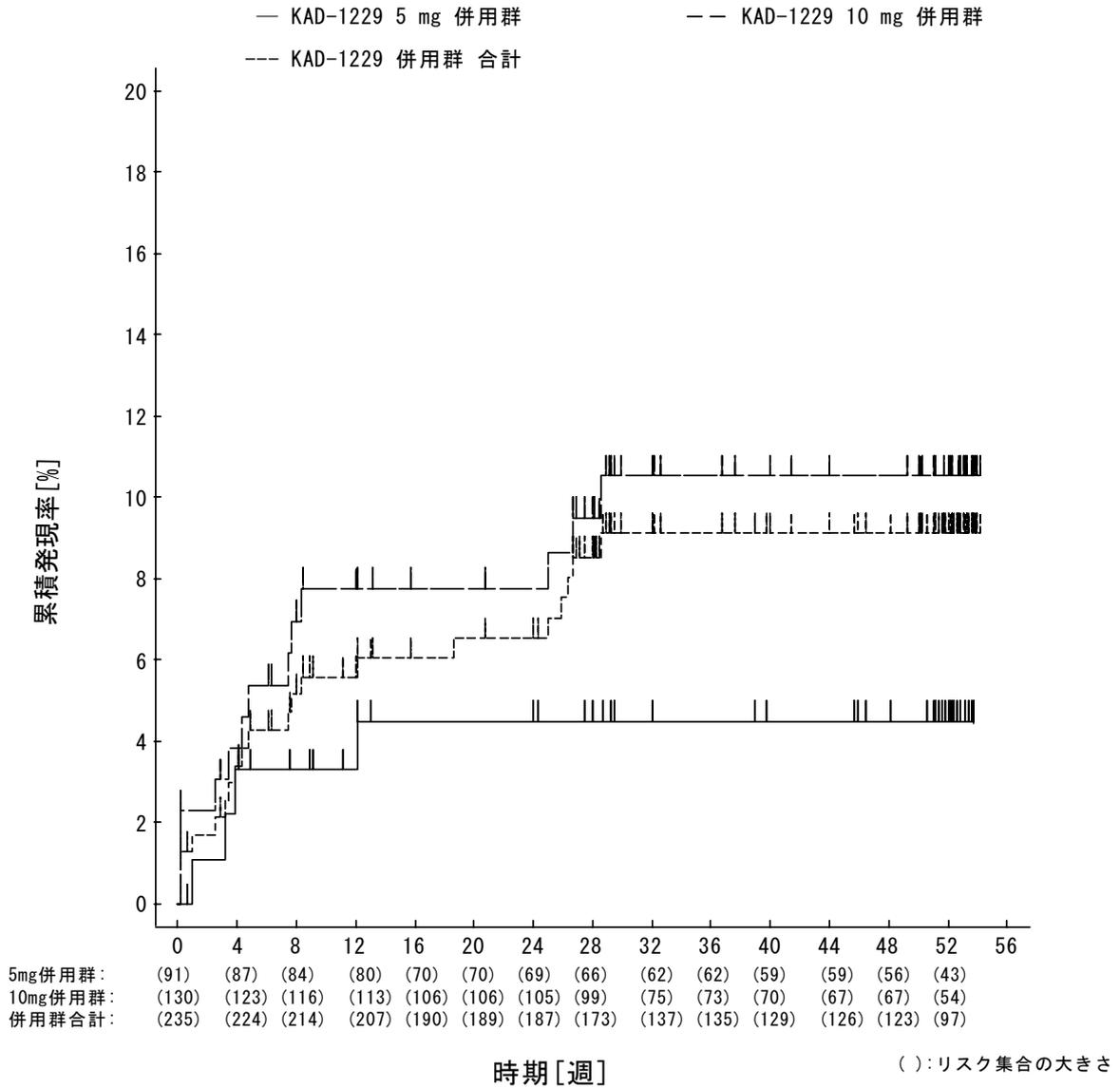


図 2.7.4.7-7 有害事象（低血糖症状）の累積発現率～併用療法～Kaplan-Meier 図

単剤療法統合（低血糖症状）

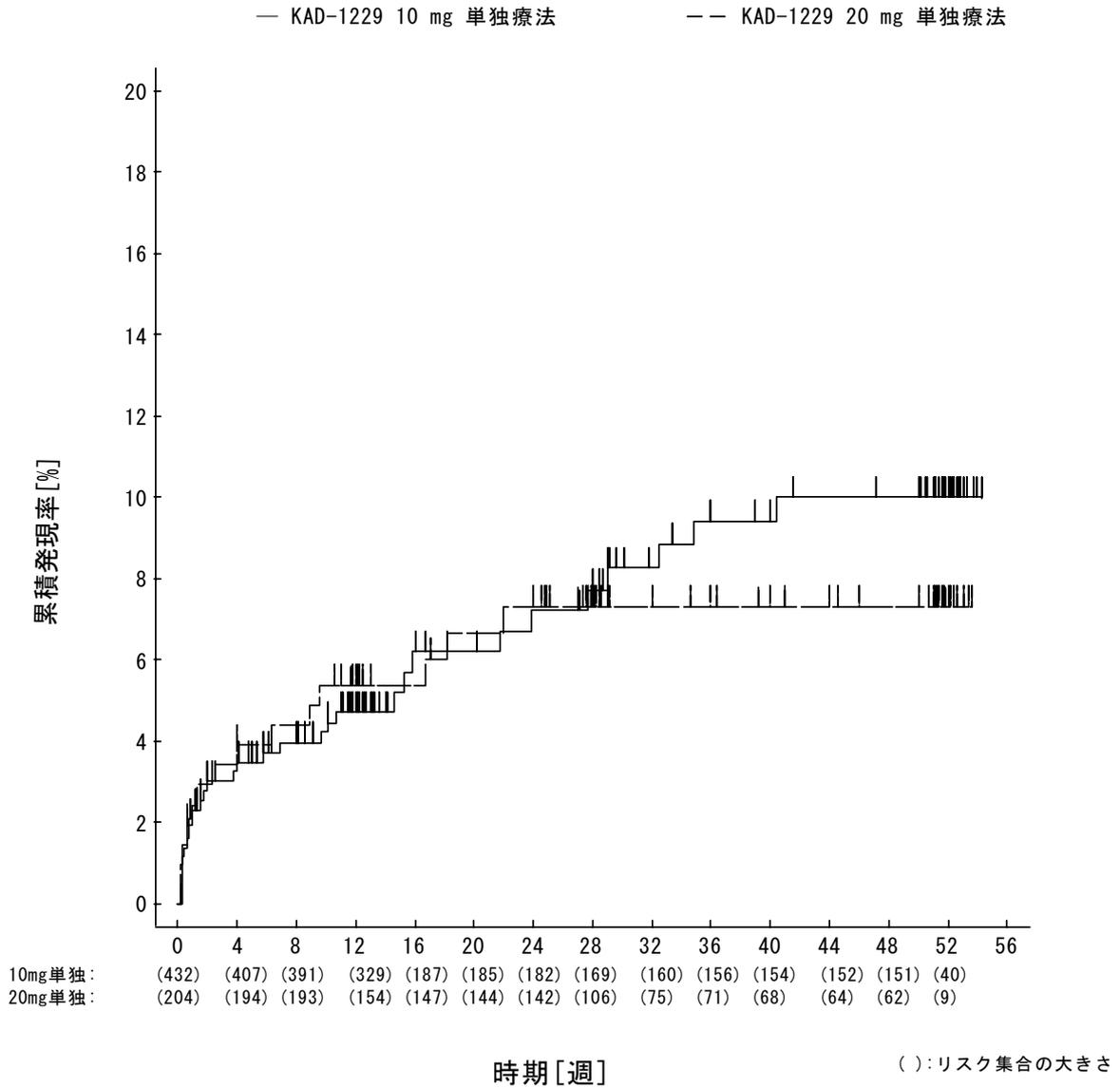


図 2.7.4.7-8 有害事象（低血糖症状）の累積発現率～単剤療法～Kaplan-Meier 図

KAD2301～3 統合（低血糖症状）

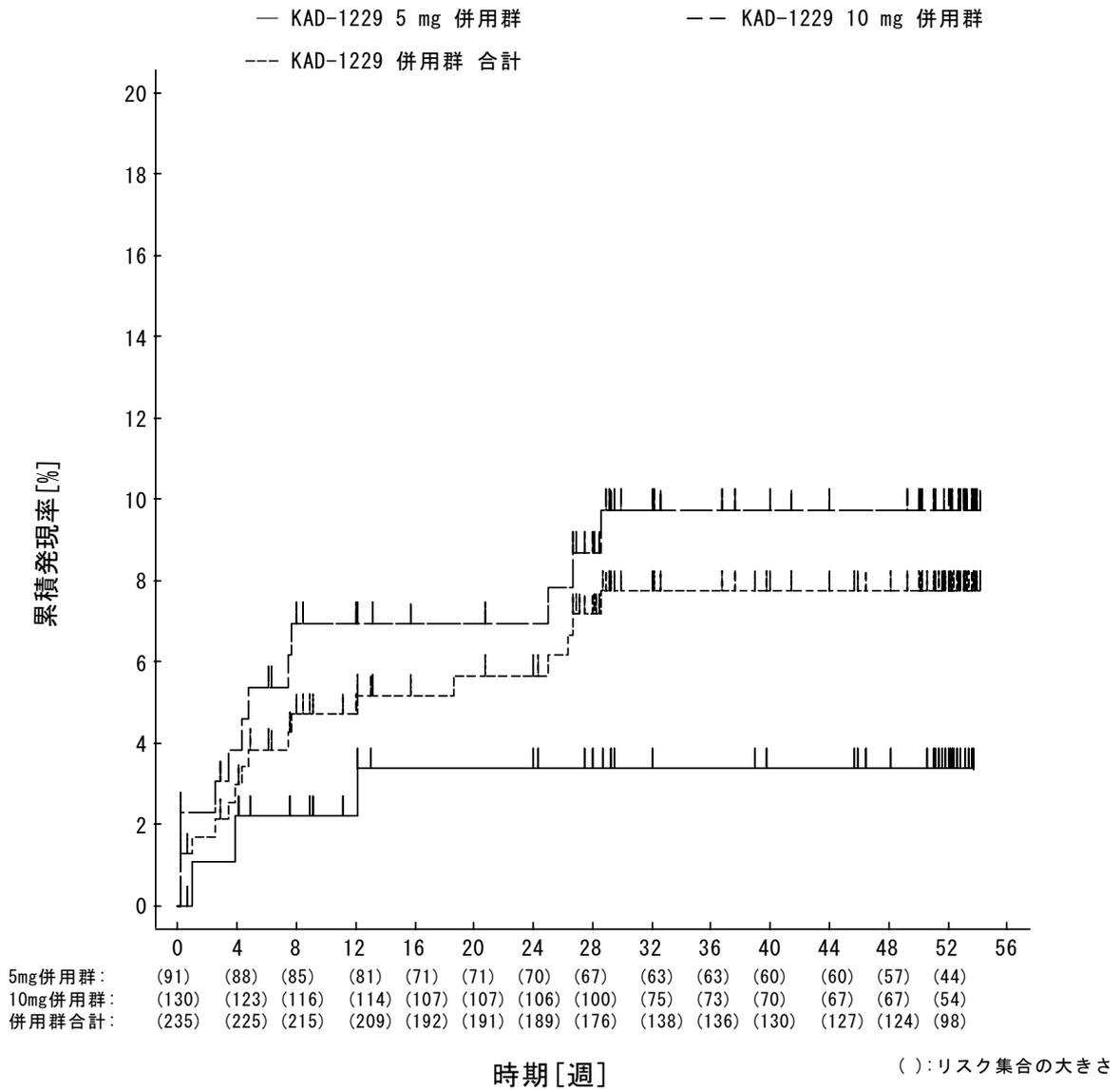


図 2.7.4.7-9 副作用（低血糖症状）の累積発現率～併用療法～Kaplan-Meier 図

単剤療法統合（低血糖症状）

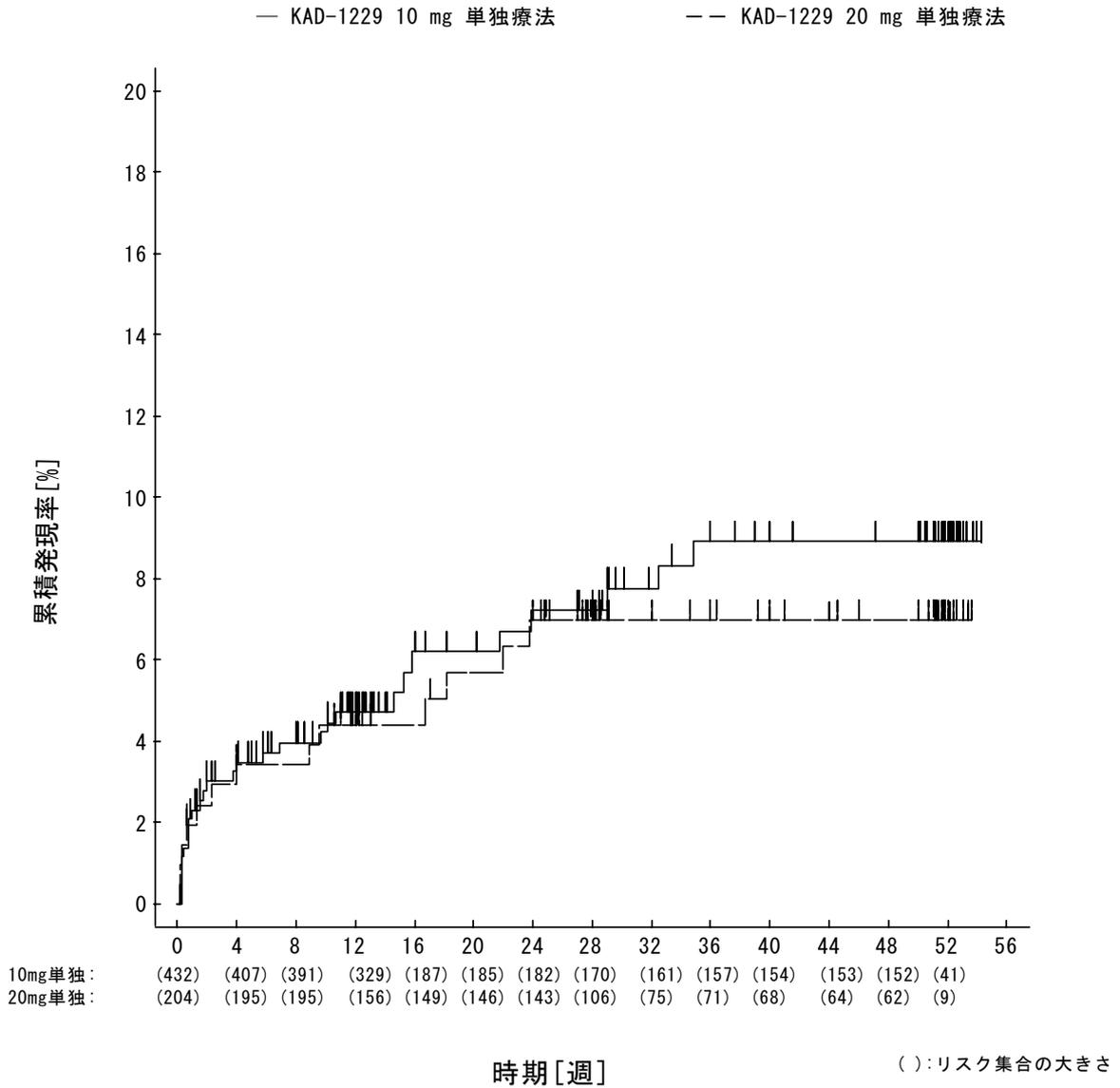


図 2.7.4.7-10 副作用（低血糖症状）の累積発現率～単剤療法～Kaplan-Meier 図

KAD2301～3 統合（消化器症状）

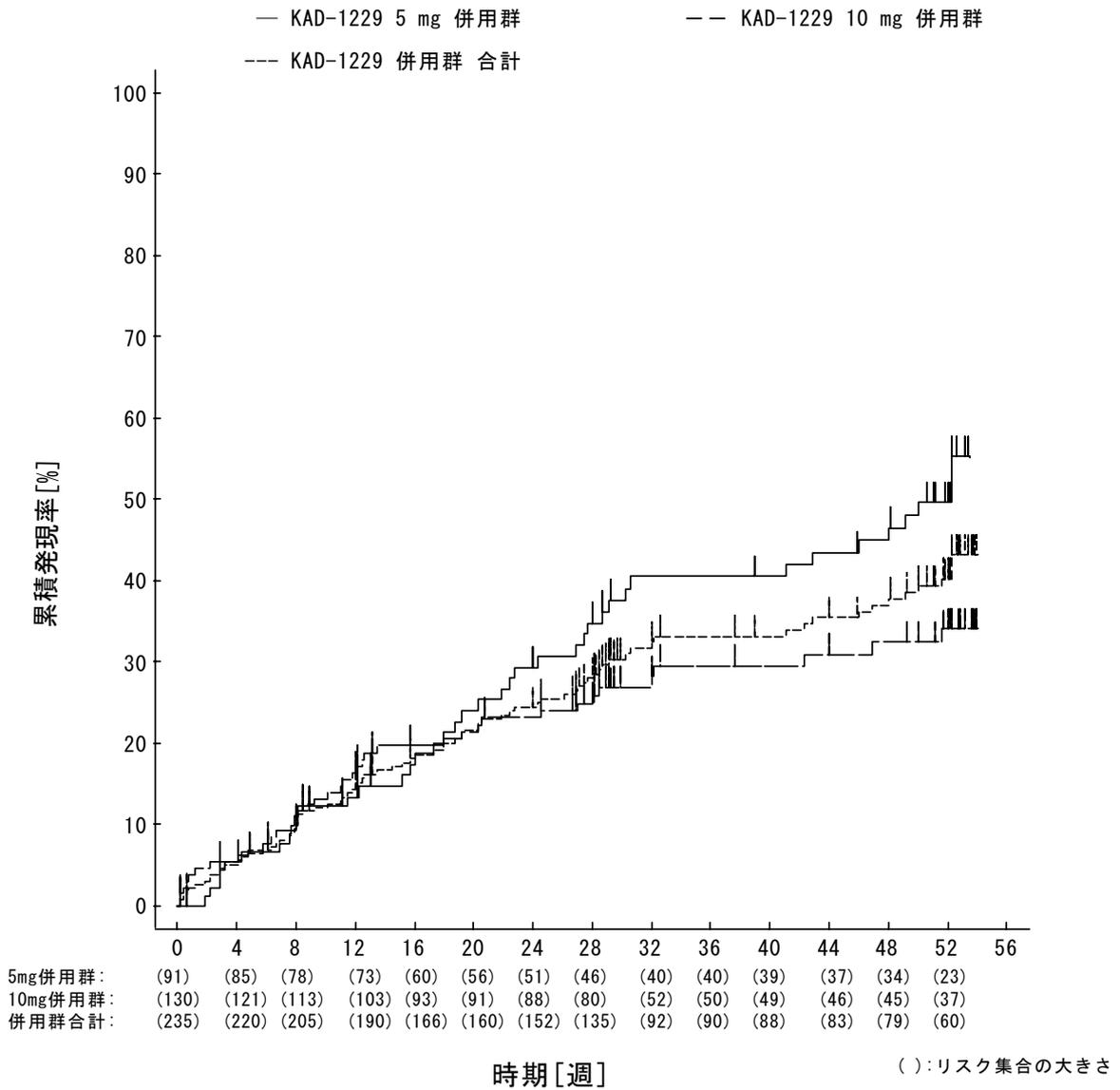


図 2.7.4.7-11 有害事象（消化器症状）の累積発現率～併用療法～Kaplan-Meier 図

単剤療法統合（消化器症状）

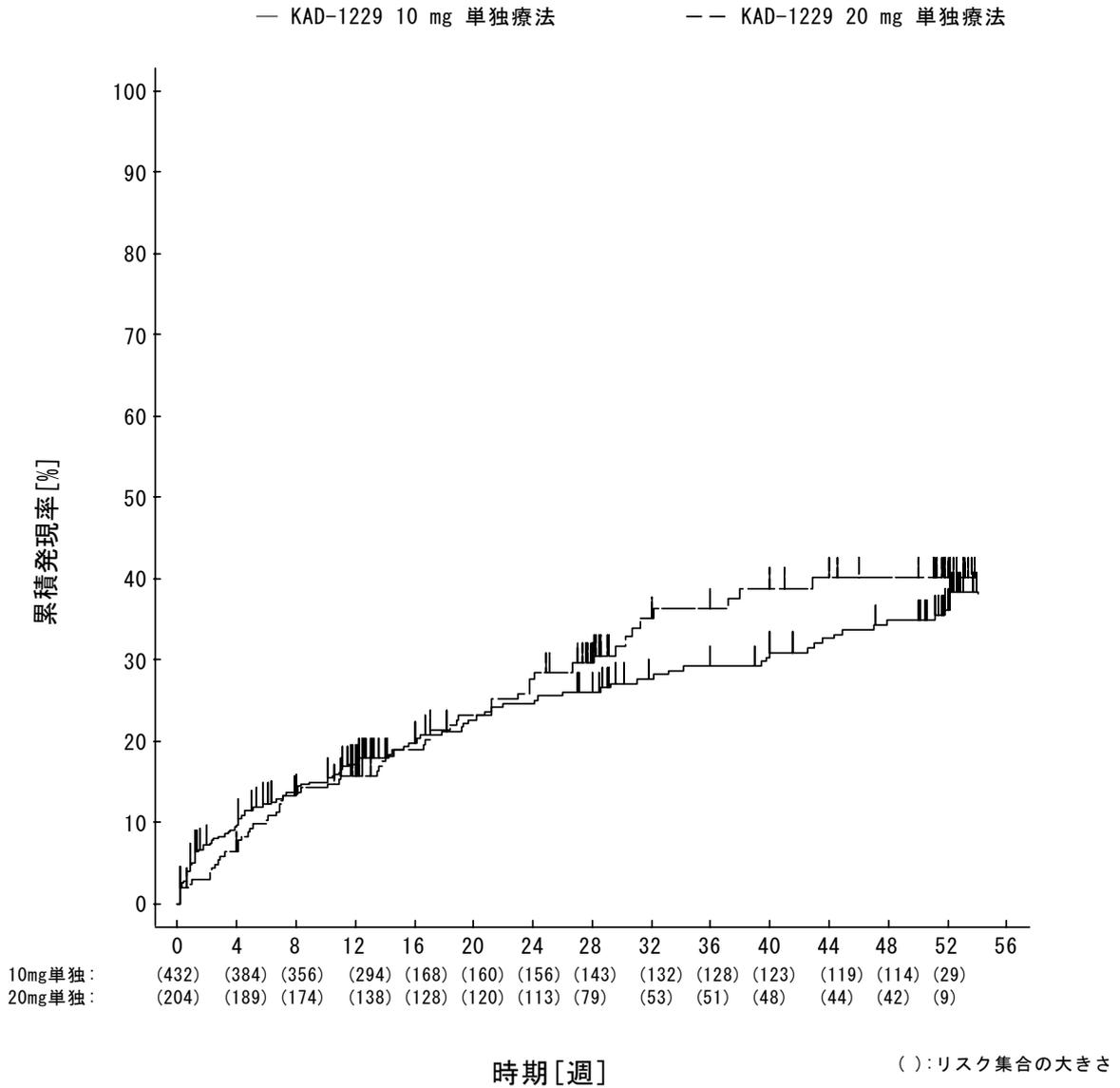


図 2.7.4.7-12 有害事象（消化器症状）の累積発現率～単剤療法～Kaplan-Meier 図

KAD2301～3 統合（消化器症状）

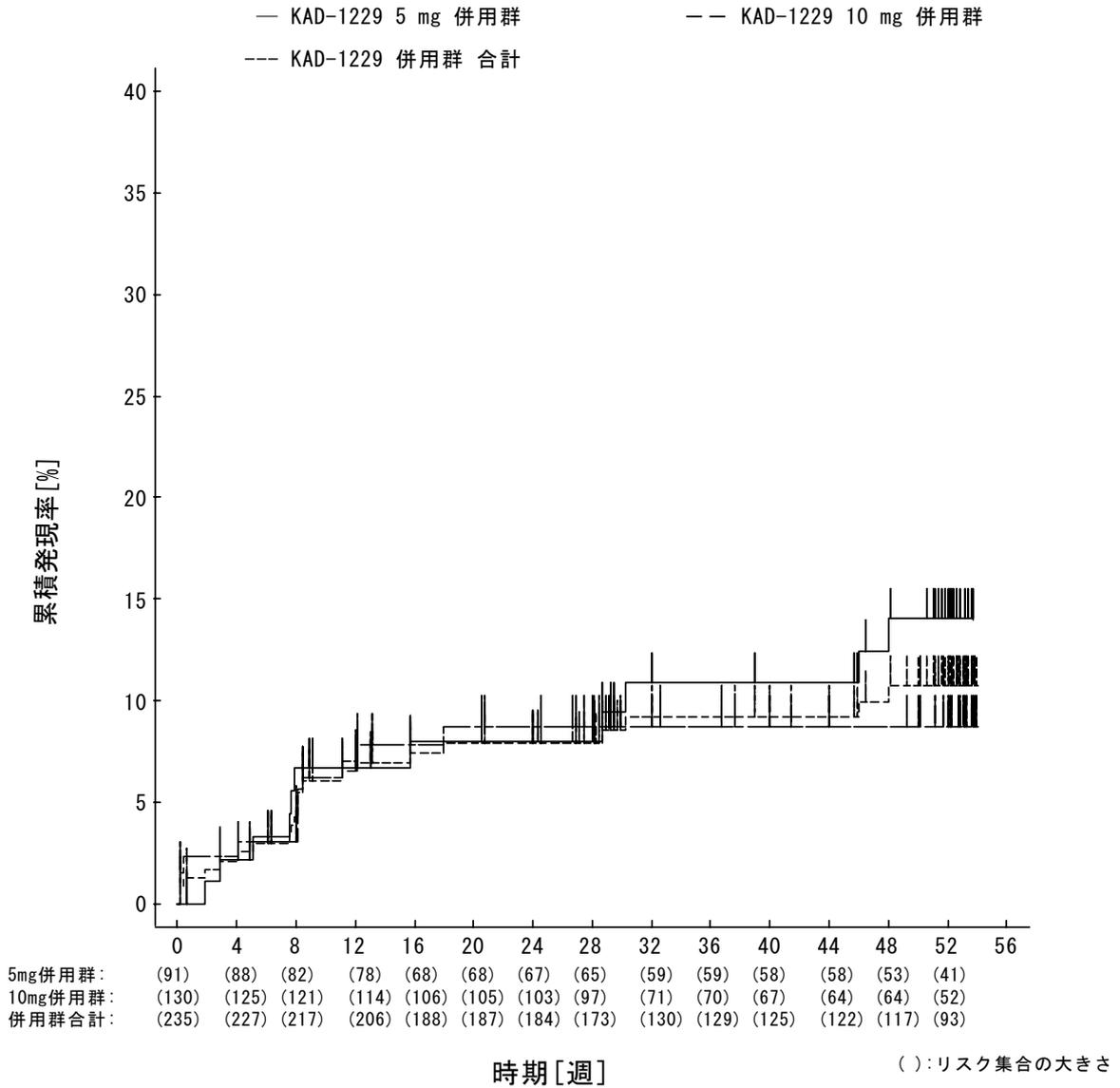


図 2.7.4.7-13 副作用（消化器症状）の累積発現率～併用療法～Kaplan-Meier 図

単剤療法統合（消化器症状）

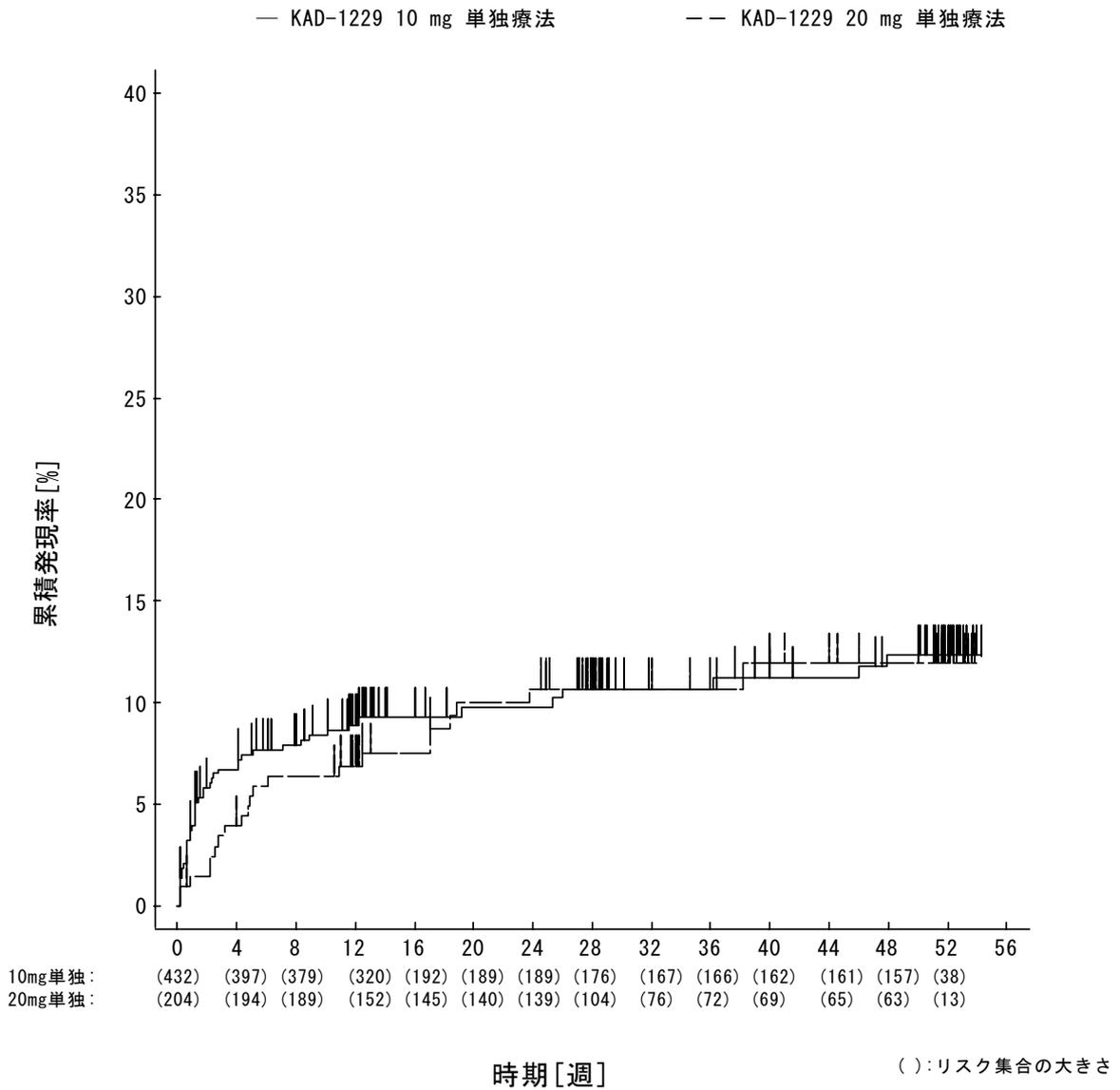


図 2.7.4.7-14 副作用（消化器症状）の累積発現率～単剤療法～Kaplan-Meier 図

グルベス[®]配合錠

CTD 第2部

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

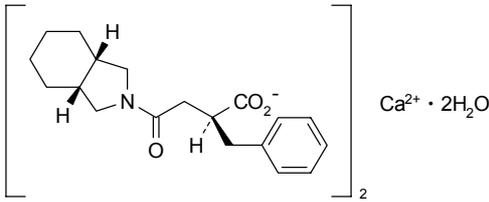
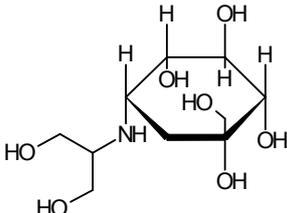
キッセイ薬品工業株式会社

2011年1月21日

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ	7
2.7.6.1 ヒトにおける生物学的同等性試験 (KMV1101)	7
2.7.6.2 第 II/III 相併用試験 (KAD2301)	23
2.7.6.3 長期併用試験 (KAD2302)	61
2.7.6.4 α -GI 併用試験 (KAD2303)	127

臨床試験の化合物一覧

略号・一般名	化学名	構造式	由来
KMV-0207 ミチグリニド カルシウム 水和物 (Mitiglinide Calcium Hydrate) (KAD-1229)	(+)-Monocalcium bis[(2 <i>S</i> ,3 <i>a</i> ,7 <i>a</i> - <i>cis</i>)- α - benzylhexahydro- γ -oxo-2- isoindolinebutyrate] dihydrate		原薬
ボグリボース (Voglibose)	3,4-Dideoxy-4-[2-hydroxy- 1-(hydroxymethyl)- ethylamino]-2-C- (hydroxymethyl)-)- <i>D</i> - <i>epi</i> - inositol		

略号一覧表

略号・用語	略していない表現	説明
AUC	Area Under Concentration-Time Curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量限界未満
BMI	Body Mass Index	体格指数
BW	Body Weight	体重
C _{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum Plasma Concentration	最低血漿中濃度
CV	Coefficient of Variation	変動係数
FPG	Fasting Plasma Glucose	空腹時血糖
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HbA _{1c}	Hemoglobin A _{1c}	ヘモグロビン A _{1c}
LLT	Lowest Level Terms	下層語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH 国際医薬用語集
PT	Preferred Terms	基本語
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
T _{max}	Reach Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度到達時間
λ_z	Elimination Rate Constant	消失速度定数

検査に関する用語及び測定単位

薬物動態パラメータ

図表中の表記	項目名	測定単位
AUC ₀₋₅	治験薬投与後 5 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	ng・hr/mL
AUC _{0-∞}	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	ng・hr/mL
Cmax	最高血漿中濃度	ng/mL
MRT _{0-∞}	無限大時間までの平均滞留時間	hr
Tmax	最高血漿中濃度到達時間	hr
t1/2	消失半減期	hr
λz	消失速度定数	L/hr

薬力学的パラメータ

図表中の表記	項目名	測定単位
ΔAUC ₀₋₃	治験薬投与前後のショ糖負荷後 3 時間までの血漿中グルコース濃度－時間曲線下面積の差	mg・hr/dL
ΔCmax	治験薬投与前後の最高血漿中グルコース濃度の差	mg/dL

血液学的検査

図表中の表記	検査項目名	測定単位
WBC	白血球数	/μL
Neutro	好中球	%
Lympho	リンパ球	%
Mono	単球	%
Eosino	好酸球	%
Baso	好塩基球	%
RBC	赤血球数	×10 ⁴ /μL
Hb	血色素量	g/dL
Ht	ヘマトクリット	%
Plt	血小板数	×10 ⁴ /μL

血液生化学的検査

図表中の表記	検査項目名	測定単位
TP	総蛋白	g/dL
ALB	アルブミン	g/dL
T-Bil	総ビリルビン	mg/dL
AST	AST	IU/L
ALT	ALT	IU/L
γ-GTP	γ-GTP	IU/L
ALP	ALP	IU/L
LDH	LDH	IU/L
TC	総コレステロール	mg/dL
TG	TG	mg/dL
FFA	遊離脂肪酸	mEq/L
BUN	尿素窒素	mg/dL
Cre	クレアチニン	mg/dL
UA	尿酸	mg/dL
Na	Na	mmol/L
K	K	mmol/L
Cl	Cl	mmol/L

尿検査

図表中の表記	検査項目名	測定単位
U-Pro	蛋白	—
U-Glc	糖	—
U-Uro	ウロビリノゲン	—
U-OB	潜血	—
U-pH	pH	—
U-Ket	ケトン体	—

生理学的検査

図表中の表記	検査項目名	測定単位
SBP	収縮期血圧	mmHg
DBP	拡張期血圧	mmHg
PR	脈拍数	bpm
BT	体温	°C

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 ヒトにおける生物学的同等性試験 (KMV1101)

添付資料 5.3.1.2.3

健康成人男性を対象として（各試験 40 例）、血漿中ミチグリニド濃度（薬物動態試験）及びシヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制効果（薬力学的試験）を指標とし、KMV-0207錠（ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg・ボグリボース 0.2 mg 配合剤）とグルファスト[®]錠 10 mg 及びベイスン[®]錠 0.2 併用投与との間で生物学的同等性を検討した。

治験の概要（治験総括報告書「2.概要」）を表 2.7.6.1-1に示した。補足情報として、用法・用量設定の根拠、観察・検査・評価スケジュール、被験者背景、生物学的同等性評価及び安全性の主な結果を表 2.7.6.1-2～表 2.7.6.1-14及び図 2.7.6.1-1～図 2.7.6.1-3に示した。

その結果、薬物動態試験において、両製剤の血漿中ミチグリニド濃度は両製剤間において類似の推移を示し、生物学的同等性判定パラメータとして設定した血漿中ミチグリニド濃度のAUC₀₋₅及びCmaxの標準製剤に対する試験製剤の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕はそれぞれ1.04〔0.99～1.09〕及び1.00〔0.90～1.12〕であり、いずれのパラメータにおいても、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）（以下、後発医薬品ガイドライン）の生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。また、薬力学的試験において、両製剤のシヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度は類似の推移を示し、生物学的同等性判定パラメータとして設定した投与 5 日目の血漿中グルコース濃度のΔAUC₀₋₃及びΔCmaxの標準製剤に対する試験製剤の平均値の差〔90%信頼区間〕（%）はそれぞれ7.9%〔-0.4～16.2%〕及び6.5%〔-2.9～16.0%〕であり、いずれのパラメータにおいても、「後発医薬品ガイドライン」に準じて事前に定めた生物学的同等性の判定基準（±20%）の範囲内であった。これらの結果から、両製剤は生物学的に同等であると判定された。なお、薬物動態試験及び薬力学的試験のいずれも予備試験において生物学的同等性が確認されたことから、予備試験を本試験と読み替え、本治験を終了した。

安全性に関して、薬物動態試験における有害事象発現率は、試験製剤群で 12/40 例（30.0%）、標準製剤群で 13/40 例（32.5%）であった。また、薬力学的試験における有害事象発現率は、試験製剤群で 5/40 例（12.5%）、標準製剤群で 6/39 例（15.4%）であった。薬物動態試験の標準製剤群で「胃腸炎」1 件、薬力学的試験の標準製剤群で「頭痛」1 件がいずれも中等度と判定された以外は、すべて軽度と判定された。薬物動態試験において、試験製剤及び標準製剤でそれぞれ 11/40 例及び 14/40 例に低血糖発現（50 mg/dL 未満）が認められたが、いずれも治験薬投与後 1 時間の血糖は 50 mg/dL 以上に回復した。本事象は健康成人男性を対象とし、治験薬を空腹下で投与したことによる血糖低下であると考えられ、両製剤間で低血糖の発現状況に大きな違いは認められなかった。なお、臨床検査値及び生理学的検査値の推移に大きな変動は認められなかった。また、12 誘導心電図の異常所見は認められなかった。

表 2.7.6.1-1 概要 (KMV1101/5.3.1.2.3)

治験依頼者名： キッセイ薬品工業株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)			
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：				
有効成分名： ミチグリニドカルシウム水和物及び ボグリボース (KMV-0207)	ページ：				
治験の標題：KMV-0207 錠とグルファスト [®] 錠 10 mg 及びベイスン [®] 錠 0.2 併用投与における生物学的同等性試験					
治験実施医療機関・治験責任医師名： [REDACTED]					
公表文献：なし					
治験期間： 治験開始日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（最初の被験者の同意取得日） 被験者識別コード：C/23, C/24, C-03, C-26 治験終了日：20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（最後の被験者の観察終了日） 被験者識別コード：C/27	開発のフェーズ： 生物学的同等性試験				
目的： 健康成人男性を対象として、血漿中ミチグリニド濃度（薬物動態試験）及びショ糖負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制効果（薬力学的試験）を指標とし、KMV-0207 錠（ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg・ボグリボース 0.2 mg 配合剤）とグルファスト [®] 錠 10 mg 及びベイスン [®] 錠 0.2 併用投与の間で生物学的同等性を検討する。					
治験方法： 1) 薬物動態試験 第 I 期又は第 II 期において、10 時間以上の絶食下に、KMV-0207 錠 1 錠（試験製剤）、又はグルファスト [®] 錠 10 mg 及びベイスン [®] 錠 0.2 各 1 錠（標準製剤）を水 150 mL とともに単回経口投与する。なお、第 I 期及び第 II 期の投与間隔（休薬期間）は 7 日間以上とする。 2) 薬力学的試験 第 I 期又は第 II 期において、KMV-0207 錠 1 錠（試験製剤）、又はグルファスト [®] 錠 10 mg 及びベイスン [®] 錠 0.2 各 1 錠（標準製剤）を 1 日 3 回、のべ 5 日間（計 12 回）反復経口投与する。なお、治験薬の投与は投与期間を通じて同一時刻とし、第 I 期及び第 II 期の投与間隔（休薬期間）は 7 日間以上とする。					
被験者数（計画時及び解析時）： 1) 目標症例数 薬物動態試験及び薬力学的試験 予備試験：各 40 例（1 群 20 例） 本試験：予備試験成績に基づき設定する（各最大 70 例（1 群 35 例）） なお、本試験において、試験製剤と標準製剤との生物学的同等性が検証できなかった場合には、本試験の半数以上の例数で追加試験を 1 回のみ実施する。 2) 登録症例数 薬物動態試験及び薬力学的試験 予備試験（本試験と読替え）として各 40 例（試験製剤先行群：各 20 例、標準製剤先行群：各 20 例） 3) 解析対象症例数 (1) 薬物動態試験					
		治験薬 投与例	完了例	生物学的同等性 解析対象集団	安全性 解析対象集団
試験製剤群 (第 I 期又は第 II 期の KMV-0207 錠投与例)		40	40	40	40
標準製剤群 (第 I 期又は第 II 期のグルファスト [®] 錠 10 mg 及び ベイスン [®] 錠 0.2 併用投与例)		40	40	40	40
		治験薬 投与例	完了例	生物学的同等性 解析対象集団	安全性解析 対象集団
試験製剤先行群 (第 I 期が KMV-0207 錠投与例)		20	20	20	20
標準製剤先行群 (第 I 期がグルファスト [®] 錠 10 mg 及びベイスン [®] 錠 0.2 併用投与例)		20	20	20	20

表 2.7.6.1-1 概要 (KMV1101/5.3.1.2.3)

(2) 薬力学的試験				
群	治験薬 投与例	完了例	生物学的同等性 解析対象集団	安全性 解析対象集団
試験製剤群 (第 I 期又は第 II 期の KMV-0207 錠投与例)	40	40	40	40
標準製剤群 (第 I 期又は第 II 期のグルファスト [®] 錠 10 mg 及び ベイスン [®] 錠 0.2 併用投与例)	39	39	39	39
群	治験薬 投与例	完了例	生物学的同等性 解析対象集団	安全性 解析対象集団
試験製剤先行群 (第 I 期が KMV-0207 錠投与例)	20	19	19	20
標準製剤先行群 (第 I 期がグルファスト [®] 錠 10 mg 及びベイスン [®] 錠 0.2 併用投与例)	20	20	20	20

診断及び組み入れ基準：
本治験の参加に文書で同意の得られた者のうち、以下の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない健康な成人男性を対象とする。なお、薬物動態試験及び薬力学的試験は別被験者を対象として実施する。

1) 選択基準
事前検査時（第 I 期の治験薬投与前 28 日以内）に以下の選択基準を満たすことを確認する。なお、第 II 期は第 I 期と同一の被験者を対象とし、事前検査は実施しない。

- 年齢 20 歳以上 35 歳以下（同意取得時）の健康な日本人男性
- BMI^{#1} : 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満 #1 Body Mass Index = 体重 [kg] / (身長 [m])²
- 事前検査時及び第 I 期の治験薬投与前日において、空腹時の血漿中グルコース濃度が 110 mg/dL 未満で、
シヨ糖負荷後 0.5 時間の血漿中グルコース濃度が負荷前値に対して 20 mg/dL 以上上昇した者^{#2}
#2 薬力学的試験のみ該当

2) 除外基準

- 事前検査時（第 I 期の治験薬投与前 28 日以内）に確認する事項
 - 診察及び諸検査において異常所見（たとえば、臨床検査値が基準値を逸脱していた場合など）があり、
治験責任医師が臨床問題ありと判断した者
 - 特殊検査（HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗体）が陽性であった者
 - 薬物アレルギーの既往がある者
 - 1 日平均純アルコールで 60 g を超えるアルコールを毎日摂取している高度の常習飲酒者（たとえば、日本酒は 3 合、ビールは中びん 3 本、ウイスキー・ブランデーはダブルで 3 杯、ワインはグラスで 5 杯、焼酎では 2 合以上など）又はアルコール依存症の既往歴のある者
 - 薬物濫用者又は麻薬中毒の既往歴のある者
 - 胃切除の既往がある者
 - 臨床的に甲状腺疾患又は甲状腺機能異常と判断された者
- 第 I 期の治験薬投与前に確認する事項
 - 事前検査時及び第 I 期の治験薬投与前において、肝機能検査値（AST, ALT, 総ビリルビン）及び腎機能検査値（BUN, クレアチニン）が以下の基準に該当した者

項目	除外基準
AST	38 IU/L 超
ALT	44 IU/L 超
総ビリルビン	1.5 mg/dL 超
BUN	20.6 mg/dL 超
クレアチニン	1.1 mg/dL 超

- 事前検査時から第 I 期の治験薬投与前までに喫煙又はニコチンパッチ/ガムを摂取した者
- 第 I 期の治験薬投与前 1 週間以内に他の薬剤を使用した者
- 第 I 期の治験薬投与前 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた者
- 第 I 期の治験薬投与前 4 週間以内に 200 mL, 16 週間以内に 400 mL を超えるような採血（全血, 血漿成分又は血小板成分献血など）を行った者
- 第 I 期の治験薬投与前 1 週間以内に疲労, 筋肉痛を伴う過度の運動を行った者
- その他, 治験責任医師又は治験分担医師により治験対象として不適格と判断された者

表 2.7.6.1-1 概要 (KMV1101/5.3.1.2.3)

<p>治験薬, 用量及び投与方法, ロット番号:</p> <p>1) 試験製剤</p> <p>(1) コード名: KMV-0207</p> <p>a) 一般名 : ミチグリニドカルシウム水和物・ボグリボース</p> <p>b) 含量・剤型 : 1錠中にミチグリニドカルシウム水和物として 10 mg 及びボグリボースとして 0.2 mg を含有する淡赤白色異形素錠 (Lot No. [REDACTED])</p> <p>2) 標準製剤</p> <p>(1) グルファスト®錠 10 mg</p> <p>a) 一般名 : ミチグリニドカルシウム水和物</p> <p>b) 含量・剤型 : 1錠中にミチグリニドカルシウム水和物として 10 mg を含有する楕円形割線入り白色素錠 (Lot No.: [REDACTED])</p> <p>(2) ベイسن®錠 0.2</p> <p>a) 一般名 : ボグリボース</p> <p>b) 含量・剤型 : 1錠中にボグリボースとして 0.2 mg を含有する白色～帯黄白色の円形素錠 (Lot No.: [REDACTED])</p>
<p>用法・用量:</p> <p>1) 薬物動態試験</p> <p>第 I 期又は第 II 期において, 10 時間以上の絶食下に, KMV-0207 錠 1 錠 (試験製剤), 又はグルファスト®錠 10 mg 及びベイسن®錠 0.2 各 1 錠 (標準製剤) を水 150 mL とともに単回経口投与する。なお, 第 I 期及び第 II 期の投与間隔 (休薬期間) は 7 日間以上とする。</p> <p>2) 薬力学的試験</p> <p>第 I 期又は第 II 期において, KMV-0207 錠 1 錠 (試験製剤), 又はグルファスト®錠 10 mg 及びベイسن®錠 0.2 各 1 錠 (標準製剤) を 1 日 3 回, のべ 5 日間 (計 12 回) 反復経口投与する。なお, 治験薬の投与は投与期間を通じて同一時刻とし, 第 I 期及び第 II 期の投与間隔 (休薬期間) は 7 日間以上とする。</p>
<p>投与期間:</p> <p>1) 薬物動態試験</p> <p>単回投与</p> <p>2) 薬力学的試験</p> <p>5 日間</p>
<p>評価基準:</p> <p>1) 薬物動態試験</p> <p>血漿中ミチグリニド濃度</p> <p>(1) 生物学的同等性判定パラメータ</p> <p>a) AUC_{0-5} : 治験薬投与後 5 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積</p> <p>b) C_{max} : 最高血漿中濃度</p> <p>(2) 参考パラメータ</p> <p>a) $AUC_{0-\infty}$: 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積</p> <p>b) T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間</p> <p>c) λ_z : 消失速度定数</p> <p>d) $t_{1/2}$: 消失半減期</p> <p>e) $MRT_{0-\infty}$: 無限大時間までの平均滞留時間</p> <p>2) 薬力学的試験</p> <p>シヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制効果</p> <p>(1) 生物学的同等性判定パラメータ</p> <p>a) ΔAUC_{0-3} : 治験薬投与前後のシヨ糖負荷後 3 時間までの血漿中グルコース濃度-時間曲線下面積の差</p> <p>b) ΔC_{max} : 治験薬投与前後の最高血漿中グルコース濃度の差</p> <p>3) 安全性評価項目</p> <p>(1) 有害事象の発現状況 (Primary SOC(MedDRA 器官別大分類)別, PT(MedDRA 基本語)別)</p> <p>(2) 副作用の発現状況 (Primary SOC(MedDRA 器官別大分類)別, PT(MedDRA 基本語)別)</p> <p>(3) 生理学的検査 (血圧, 脈拍数, 体温)</p> <p>(4) 12 誘導心電図</p> <p>(5) 臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査)</p>

表 2.7.6.1-1 概要 (KMV1101/5.3.1.2.3)

統計手法：

1) 生物学的同等性

(1) 薬物動態試験

- a) 血漿中ミチグリニド濃度について、群ごとに各測定時点の要約統計量、幾何平均値及び幾何 CV を算出する。また、群ごとの平均値について、濃度軸を通常尺度及び片対数とした 2 種類の推移図を作成する。さらに、被験者ごとに通常尺度による推移図を作成する。
- b) 血漿中ミチグリニド濃度より、ノンコンパートメントモデル解析を用いて、被験者ごとに、薬物動態パラメータを算出する (WinNonlin により算出)。消失速度定数 λ_z は、薬物濃度が測定可能な最終濃度観測時点から最低 3 点を使用し、線形最小二乗法を用いて決定係数 (寄与率) を考慮して時点を選択し、算出する。
- c) 薬物動態パラメータについて、群ごとに要約統計量、幾何平均値及び幾何 CV を算出する。
- d) 薬物動態パラメータの対数変換値 (Tmax は除く) の平均値に関して、群、時期、先行群を固定効果因子とし、先行群内で入れ子になっている被験者を変量効果因子とした線形混合モデルでの分散分析を行い、標準製剤に対する試験製剤の差及びその 90%信頼区間を算出し、これを原尺度に逆変換して、幾何平均の比とその 90%信頼区間を算出する。
- e) 生物学的同等性判定パラメータの対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にある場合、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断する。また、上記基準には該当しないものの、生物学的同等性判定パラメータの対数変換値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であり、かつ「後発医薬品ガイドライン」の第 3 章、A. V に従った溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断する。

(2) 薬力学的試験

- a) 血漿中グルコース濃度について、群ごとに各測定時点の要約統計量を算出する。また、群ごとの平均値及び被験者ごとの推移図を作成する。
- b) 血漿中グルコース濃度より、ノンコンパートメントモデル解析を用いて、被験者ごとに薬力学的パラメータを算出する。
- c) 生物学的同等性判定パラメータの平均値に関して群、時期、先行群を固定効果因子とし、先行群内で入れ子になっている被験者を変量効果因子とした線形混合モデルでの分散分析を行い、標準製剤に対する試験製剤の差及びその 90%信頼区間を算出する。
- d) 生物学的同等性判定パラメータの平均値の差の 90%信頼区間が $\pm 20\%$ の範囲内にある場合、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断する。また、上記基準には該当しないものの、生物学的同等性判定パラメータの平均値の差が $\pm 10\%$ の範囲内であり、かつ「後発医薬品ガイドライン」の第 3 章、A. V に従った溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断する。

2) 安全性

被験者ごとの有害事象の発現や生理学的検査、臨床検査などの経時的な推移による検討と、群ごとの有害事象の発現頻度や検査値などの推移による検討を行う。主な解析を以下に示す。

- (1) 群ごとの有害事象及び副作用の発現状況を頻度集計する。集計は、Primary SOC 別、PT 別に行う。
- (2) 生理学的検査及び臨床検査の測定値については、症例ごとに測定値について経時的な推移の検討、群ごとに各時点の要約統計量の算出を行う。尿検査のような順序尺度データは、群ごとに各時点の頻度集計を行う。
- (3) 薬物動態試験における簡易血糖測定については、群ごとに各時点で簡易血糖測定における低血糖発現例 (50 mg/dL 未満) 及び低血糖非発現例 (50 mg/dL 以上) の頻度集計を行う。

表 2.7.6.1-1 概要 (KMV1101/5.3.1.2.3)

要約・結論：

1) 生物学的同等性の結果：

(1) 薬物動態試験

血漿中ミチグリニド濃度を指標として試験製剤及び標準製剤間の生物学的同等性を検討した薬物動態試験において以下の結論を得た。なお、予備試験において試験製剤及び標準製剤間の生物学的同等性が検証されたことから、治験実施計画書の規定に従い予備試験を本試験と読み替え、薬物動態試験を終了した。

a) 試験製剤群の血漿中ミチグリニド濃度は、投与後 0.456 時間 (Tmax, 平均値, 以下同様) で Cmax (896.88 ng/mL, 平均値, 以下同様) に到達し、t1/2 1.253 時間 (平均値, 以下同様) で消失した。一方、標準製剤群の血漿中ミチグリニド濃度は、投与後 0.444 時間 (Tmax) で Cmax (899.97 ng/mL) に到達し、t1/2 1.226 時間で消失しており、両製剤の血漿中ミチグリニド濃度は類似の推移を示した。

b) AUC₀₋₅ 及び Cmax の標準製剤に対する試験製剤の幾何平均値の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.04 [0.99~1.09] 及び 1.00 [0.90~1.12] であった。いずれのパラメータの幾何平均値の比 [90%信頼区間] も「後発医薬品ガイドライン」の生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であったことから、血漿中ミチグリニド濃度を指標とした生物学的同等性評価について、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

(2) 薬力学的試験

薬力学的試験において、シヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制効果を指標とした生物学的同等性に関して以下の結論を得た。なお、予備試験において試験製剤及び標準製剤間の生物学的同等性が検証されたことから、予備試験を本試験と読み替え、薬力学的試験を終了した。

a) シヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度は、試験製剤群及び標準製剤群で類似の推移を示し、いずれの投与群においても、治験薬投与 1 日目 (治験薬投与前) と比較して治験薬投与 5 日目で血漿中グルコース濃度上昇抑制効果が認められた。

b) ΔAUC₀₋₃ 及び ΔCmax の標準製剤に対する試験製剤の平均値の差 [90%信頼区間] (%) はそれぞれ 7.9% [-0.4~16.2%] 及び 6.5% [-2.9~16.0%] であり、いずれのパラメータの平均値の差 [90%信頼区間] (%) も「後発医薬品ガイドライン」に準じて事前に定めた生物学的同等性の判定基準 (±20%) の範囲内であったことから、シヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制効果を指標とした生物学的同等性評価について、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

2) 安全性の結果：

本治験より安全性に関して以下の結論を得た。

(1) 薬物動態試験における各投与群の有害事象発現率は、試験製剤群で 12/40 例 (30.0%)、標準製剤群で 13/40 例 (32.5%) であった。また、薬力学的試験における各投与群の有害事象発現率は、試験製剤群で 5/40 例 (12.5%)、標準製剤群で 6/39 例 (15.4%) であった。

(2) 薬物動態試験及び薬力学的試験ともに、重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 薬物動態試験の標準製剤群で「胃腸炎」1 件、薬力学的試験の標準製剤群で「頭痛」1 件がいずれも中等度と判定された以外は、すべて軽度と判定された。

(4) 薬物動態試験について、試験製剤群及び標準製剤群の簡易血糖測定による低血糖発現例 (50 mg/dL 未満) はそれぞれ 11/40 例及び 14/40 例であった。また、すべての低血糖発現例において、治験薬投与後 1 時間の血糖は 50 mg/dL 以上に回復した。なお、薬力学的試験では低血糖症状を発現した被験者は認められなかった。

(5) 薬物動態試験及び薬力学的試験のいずれの投与群においても、臨床検査値及び生理学的検査値の推移に大きな変動は認められなかった。また、12 誘導心電図の異常所見は認められなかった。

3) 結論：

KMV-0207 錠とグルファスト[®]錠 10 mg 及びベイスン[®]錠 0.2 の併用投与は生物学的に同等であることが確認された。KMV-0207 錠は服薬の利便性を向上させた上で、服薬コンプライアンスを改善し、より厳格な血糖コントロールが期待される治療法と考えられた。

報告書の日付：

20 年 月 日

表 2.7.6.1-2 用法・用量設定の根拠 (KMV1101/5.3.1.2.3)

本治験は KMV-0207 錠 (ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg・ボグリボース 0.2 mg 配合剤) と、グルファスト[®]錠 10 mg 及びベイスン[®]錠 0.2 併用投与時のヒトにおける生物学的同等性試験であることから、薬物動態試験の用法については、「後発医薬品ガイドライン」に従い、10 時間以上の絶食下に試験製剤又は標準製剤を単回経口投与することとした。また、同ガイドラインに従い、以下の理由から、第 I 期及び第 II 期の投与間隔 (休薬期間) は、血漿中ミチグリニド濃度の $t_{1/2}$ の 5 倍以上を満たす 7 日間以上と設定した。

- 1) ボグリボースで血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対してグルファスト[®]錠 10 mg 又は 20 mg を単回併用投与したところ、併用投与によるミチグリニドの薬物動態変化は認められない。
- 2) 健康成人男性を対象として、グルファスト[®]錠 10 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中ミチグリニド濃度の T_{max} は 0.71 ± 0.46 時間、 $t_{1/2}$ は 1.3379 ± 0.1160 時間 (いずれも平均値 \pm 標準偏差) である。

一方、薬力学的試験の用法については、各市販製剤 (標準製剤) の承認用法である「1 日 3 回、毎食直前投与」とし、深瀬らの報告を参考にして、ボグリボースによる十分な血漿中グルコース濃度上昇抑制効果が得られる「のべ 5 日間 (計 12 回) の反復投与」とした。また、シヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制効果を指標とした生物学的同等性を適切に評価するため、第 I 期と第 II 期の投与間隔 (休薬期間) は、治験薬投与による血漿中グルコース濃度への影響を排除できると考えられる 7 日間以上と設定した。

表 2.7.6.1-3 観察・検査・評価スケジュール（薬物動態試験）

(5.3.1.2.3, 表 9.5-1 引用)

来院回数	第Ⅰ期, 第Ⅱ期 ^{a)}																		
	1	2, 3																	4
	事前検査 ^{b)}	投与 2日前	投与 前日	1日目														2日目	事後検査 ^{c)}
治験実施期間	-28日	-2日	-1日															8日目	
経過時間（時間）	スクリーニング	入院	—	投与前	0	0.12	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	5	10	退院	—
治験薬投与 ^{d)}					●														
食事 ^{e)}		●	●														●	●	
同意取得	●																		
被験者背景 ^{f)}	●			●															
特殊検査	●																		
無作為化 ^{g)}		●																	
内科的診察, 問診	●	●	●	● ^{h)}						●		●						●	●
血圧, 脈拍数, 体温	●			● ^{h)}														●	●
12誘導心電図	●			● ^{h)}														●	●
臨床検査（血液, 尿）	●			● ^{h)}													● ⁱ⁾	●	●
血漿中ミチグリニド濃度				● ^{h)}		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
有害事象 ^{j)}					←														→

a) 第Ⅰ期と第Ⅱ期の投薬間隔（休薬期間）は7日間以上とする。 b) 事前検査は、第Ⅰ期の治験薬投与前28日以内実施する。 c) 事後検査は、第Ⅰ期終了後には実施せず、第Ⅱ期の治験薬投与8日目に実施する。 d) 10時間以上の絶食下に治験薬を投与する。 e) 昼食及び夕食摂取開始時刻は朝空腹時の治験薬投与時刻を基点としてそれぞれ約5及び10時間後とし、昼食摂取開始時刻は血漿中薬物濃度測定のための採血（朝空腹時の治験薬投与後5時間）終了後とする。なお、入院期間中における第Ⅰ期及び第Ⅱ期の同一タイミングの食事は同一メニューとする。 f) 身長、体重、既往歴などを含む。 g) 第Ⅰ期の治験薬投与2日前のみ実施する。 h) 朝空腹時の治験薬投与前3時間以内実施する。 i) 昼食摂取開始前30分以内に実施する。 j) 第Ⅰ期の治験薬投与後から第Ⅱ期の治験薬投与前までに発現した有害事象を「第Ⅰ期に発現した有害事象」、第Ⅱ期の治験薬投与後から事後検査までに発現した有害事象を「第Ⅱ期に発現した有害事象」として取り扱う。

表 2.7.6.1-4 観察・検査・評価スケジュール（薬力学的試験）

(5.3.1.2.3, 表 9.5-2 引用)

来院回数	第Ⅰ期, 第Ⅱ期 ^{a)}																								
	1		2, 3																						
治験実施期間	事前検査 ^{b)}		投与 2日前	投与 前日	1日目												2~4日目								
	-28日		-2日	-1日	投与前	0 ^{d)}	0.25	0.5	0.75	1	1.25	1.5	2	2.5	3	5	6	7	10	12	投与前	0	5	10	12
経過時間（時間）	スクリーニング		入院	—	投与前	0 ^{d)}	0.25	0.5	0.75	1	1.25	1.5	2	2.5	3	5	6	7	10	12	投与前	0	5	10	12
治験薬投与 ^{e)}						×										●				●		●	●	●	
シヨ糖負荷 食事 ^{h)}	● ^{f)}		● ^{f)}	● ^{g)}												●				●		●	●	●	
同意取得	●																								
被験者背景 ⁱ⁾	●			●																					
特殊検査	●																								
無作為化 ^{j)}			●																						
内科的診察, 問診	●	●	●	● ^{k)}												● ^{l)}	●	●		●	● ^{k)}				●
血圧, 脈拍数	●			● ^{k)}												● ^{l)}				● ^{k)}					
体温	●			● ^{k)}																					
12誘導心電図	●			● ^{k)}																					
臨床検査（血液, 尿） ^{m)}	● ⁿ⁾			● ^{k)}															● ^{l)}						
血漿中グルコース濃度 ^{o)}	● ^{f)}		● ^{f)}	● ^{p)}		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●										
有害事象 ^{q)}																									

a) 第Ⅰ期及び第Ⅱ期の投与間隔（休薬期間）は7日間以上とする。 b) 事前検査は、第Ⅰ期の治験薬投与前28日以内実施する。 c) 事後検査は、第Ⅰ期終了後には実施せず、第Ⅱ期の最終治験薬投与8日目に実施する。 d) 治験薬投与5日目の最終治験薬投与予定時刻と同一時刻とする。 e) 治験薬投与は食直前（食事摂取開始5分以内）又はシヨ糖負荷前10分とする。治験薬投与1日目の朝は治験薬を投与せず、朝空腹時のシヨ糖負荷前10分（最終治験薬投与予定時刻と同時刻）に水150 mLのみ摂取させる。 f) 適格性判断のため、事前検査及び第Ⅰ期の治験薬投与前日のみ実施する。なお、血漿中グルコース濃度測定のための採血時点は、シヨ糖負荷前、シヨ糖負荷後0.5、1、2時間の計4時点とする。 g) シヨ糖負荷は朝空腹時の治験薬投与（予定）時刻後10分実施する。 h) 朝食及び夕食摂取開始時刻は、朝空腹時のシヨ糖負荷時刻又は朝食時の治験薬投与時刻を基点としてそれぞれ約5及び10時間後とする。また、第Ⅰ期及び第Ⅱ期の同一タイミングの食事は同一メニューとし、治験薬投与前日及び治験薬投与4日目の夕食は同一メニューとする。 i) 身長、体重、既往歴などを含む。 j) 第Ⅰ期の治験薬投与前2日のみ実施する。 k) 朝空腹時のシヨ糖負荷前又は朝食時の治験薬投与前3時間以内実施する。 l) 昼食又は夕食時の治験薬投与前30分以内実施する。 m) インスリンは事前検査時のみ測定する。 n) シヨ糖負荷前に実施する。 o) 朝空腹時のシヨ糖負荷時刻を「0時間」として、経過時間を示す。 p) 朝空腹時のシヨ糖負荷前（治験薬投与（予定）時刻前5分以内）に実施する。 q) 第Ⅰ期の治験薬投与後から第Ⅱ期の治験薬投与前までに発現した有害事象を「第Ⅰ期に発現した有害事象」、第Ⅱ期の治験薬投与後から事後検査までに発現した有害事象を「第Ⅱ期に発現した有害事象」として取り扱う。

表 2.7.6.1-4 観察・検査・評価スケジュール（薬力学的試験）

来院回数	第Ⅰ期, 第Ⅱ期 ^{a)}														4
	2, 3													6 日目	
治験実施期間	5 日目														退院
経過時間（時間）	投与前	0	0.25	0.5	0.75	1	1.25	1.5	2	2.5	3	5	10		
治験薬投与 ^{e)}		●													
シヨ糖負荷 食事 ^{h)}		● ^{g)}										●	●		
同意取得															
被験者背景 ⁱ⁾															
特殊検査 無作為化 ^{j)}															
内科的診察, 問診	● ^{k)}					●			●					●	●
血圧, 脈拍数	● ^{k)}													●	●
体温														●	●
12 誘導心電図														●	●
臨床検査（血液, 尿） ^{m)}														●	●
血漿中グルコース濃度 ^{o)}	● ^{p)}		●	●	●	●	●	●	●	●	●				
有害事象 ^{q)}	←														→

a) 第Ⅰ期及び第Ⅱ期の投与間隔（休薬期間）は7日間以上とする。 b) 事前検査は、第Ⅰ期の治験薬投与前28日以内実施する。 c) 事後検査は、第Ⅰ期終了後には実施せず、第Ⅱ期の最終治験薬投与8日目に実施する。 d) 治験薬投与5日目の最終治験薬投与予定時刻と同一時刻とする。 e) 治験薬投与は食直前（食事摂取開始5分以内）又はシヨ糖負荷前10分とする。治験薬投与1日目の朝は治験薬を投与せず、朝空腹時のシヨ糖負荷前10分（最終治験薬投与予定時刻と同時刻）に水150mLのみ摂取させる。 f) 適格性判断のため、事前検査及び第Ⅰ期の治験薬投与前日のみ実施する。なお、血漿中グルコース濃度測定のための採血時点は、シヨ糖負荷前、シヨ糖負荷後0.5, 1, 2時間の計4時点とする。 g) シヨ糖負荷は朝空腹時の治験薬投与（予定）時刻後10分に実施する。 h) 昼食及び夕食摂取開始時刻は、朝空腹時のシヨ糖負荷時刻又は朝食時の治験薬投与時刻を基点としてそれぞれ約5及び10時間後とする。また、第Ⅰ期及び第Ⅱ期の同一タイミングの食事は同一メニューとし、治験薬投与前日及び治験薬投与4日目の夕食は同一メニューとする。 i) 身長, 体重, 既往歴などを含む。 j) 第Ⅰ期の治験薬投与2日前のみ実施する。 k) 朝空腹時のシヨ糖負荷前又は朝食時の治験薬投与前3時間以内に実施する。 l) 昼食又は夕食時の治験薬投与前30分以内に実施する。 m) インスリンは事前検査時のみ測定する。 n) シヨ糖負荷前に実施する。 o) 朝空腹時のシヨ糖負荷時刻を「0時間」として、経過時間を示す。 p) 朝空腹時のシヨ糖負荷前（治験薬投与（予定）時刻前5分以内）に実施する。 q) 第Ⅰ期の治験薬投与後から第Ⅱ期の治験薬投与前までに発現した有害事象を「第Ⅰ期に発現した有害事象」、第Ⅱ期の治験薬投与後から事後検査までに発現した有害事象を「第Ⅱ期に発現した有害事象」として取り扱う。

表 2.7.6.1-5 被験者背景～薬物動態試験～生物学的同等性解析対象集団

(5.3.1.2.3, 表 11.2-1 改変)

群	要約統計量	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)
試験製剤先行	例数	20	20	20	20
	平均値	22.9	172.70	63.18	21.18
	標準偏差	2.7	5.65	5.66	1.63
	最小値	20	159.7	54.1	18.6
	中央値	22	173.5	63.5	21.2
	最大値	29	182.2	73.0	24.3
標準製剤先行	例数	20	20	20	20
	平均値	22.6	172.22	63.19	21.28
	標準偏差	2.2	6.54	6.37	1.36
	最小値	21	162.9	51.2	18.7
	中央値	22	171.5	62.9	21.7
	最大値	29	184.6	73.8	23.3
全体	例数	40	40	40	40
	平均値	22.7	172.46	63.18	21.23
	標準偏差	2.4	6.03	5.95	1.48
	最小値	20	159.7	51.2	18.6
	中央値	22	172.9	62.9	21.6
	最大値	29	184.6	73.8	24.3

表 2.7.6.1-6 被験者背景～薬力学的試験～生物学的同等性解析対象集団

(5.3.1.2.3, 表 11.2-2 改変)

群	要約統計量	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)
試験製剤先行	例数	19	19	19	19
	平均値	24.1	173.06	63.18	21.07
	標準偏差	3.4	4.93	6.63	1.76
	最小値	20	163.7	51.9	18.8
	中央値	23	172.1	63.1	21.0
	最大値	34	180.8	75.8	24.4
標準製剤先行	例数	20	20	20	20
	平均値	22.8	170.34	62.26	21.44
	標準偏差	3.1	5.49	6.01	1.50
	最小値	20	160.7	53.0	19.2
	中央値	22	169.7	61.4	21.4
	最大値	30	179.0	76.0	24.3
全体	例数	39	39	39	39
	平均値	23.4	171.67	62.71	21.26
	標準偏差	3.3	5.33	6.25	1.62
	最小値	20	160.7	51.9	18.8
	中央値	22	171.9	62.1	21.1
	最大値	34	180.8	76.0	24.4

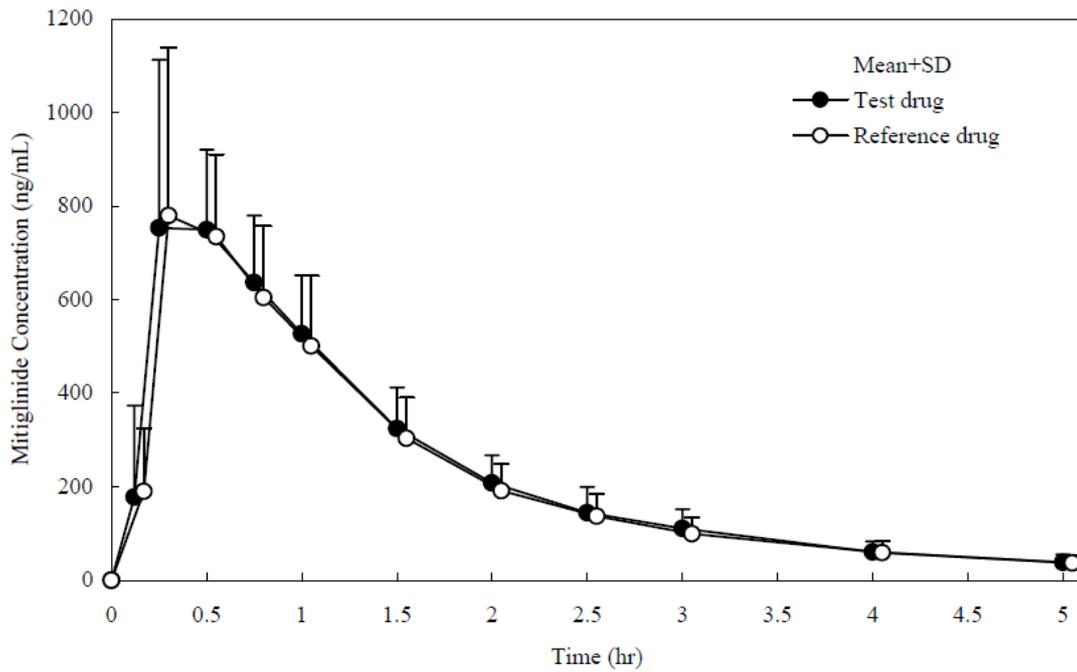


図 2.7.6.1-1 血漿中ミチグリニド濃度の推移～薬物動態試験

評価例数：40 例

(5.3.1.2.3, 図 11.5-1 改変)

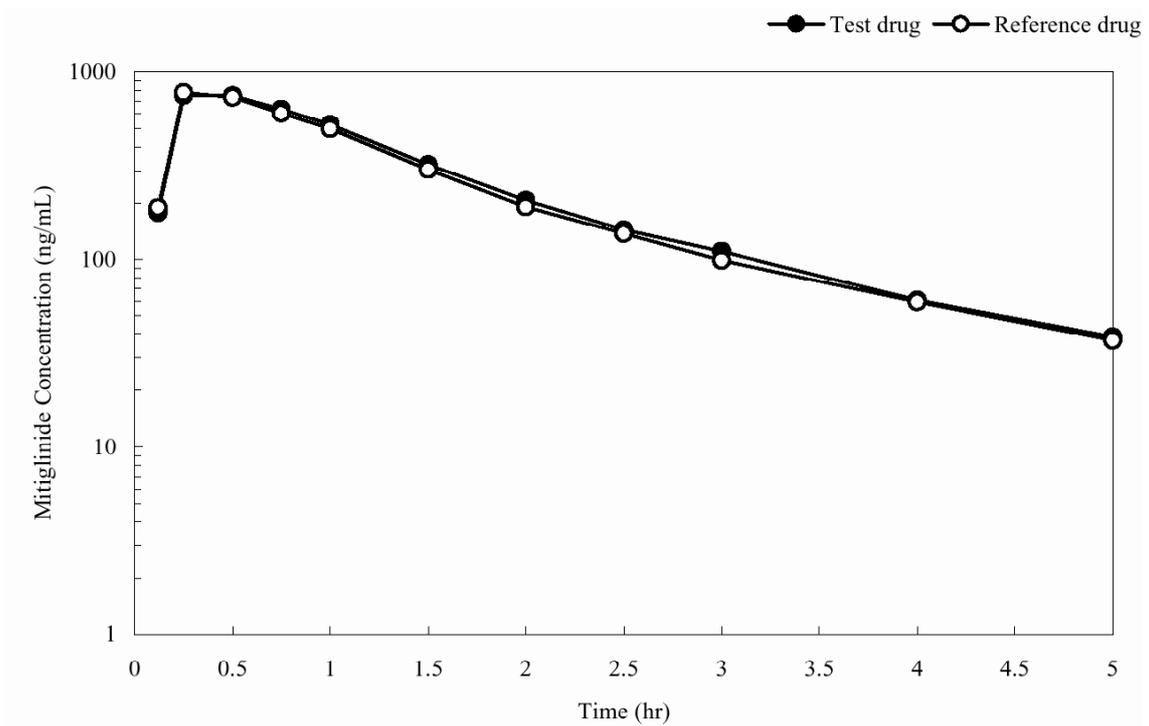


図 2.7.6.1-2 血漿中ミチグリニド濃度の推移～平均値～片対数表示～薬物動態試験

評価例数：40 例

(5.3.1.2.3, 図 11.5-2 引用)

表 2.7.6.1-7 薬物動態パラメータ～薬物動態試験

(5.3.1.2.3, 表 14.2.1-3 改変)

群	要約統計量	AUC ₀₋₅ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	λz (L/hr)	t1/2 (hr)	MRT _{0-∞} (hr)
試験製剤	例数	40	40	40	40	40	40	40
	平均値	1210.82	896.88	1283.52	0.456	0.574	1.253	1.669
	標準偏差	249.00	244.58	278.74	0.218	0.113	0.253	0.240
	最小値	761.3	379.5	788.6	0.25	0.33	0.83	1.23
	中央値	1208.0	871.9	1276.5	0.50	0.56	1.25	1.65
	最大値	1816.1	1343.1	2013.4	1.00	0.84	2.08	2.30
	幾何平均値	1185.52	862.33	1253.78	0.410	0.564	1.230	1.652
	幾何CV(%)	21.2	29.8	22.4	49.4	19.9	19.9	14.3
標準製剤	例数	40	40	40	40	40	40	40
	平均値	1162.92	899.97	1230.65	0.444	0.580	1.226	1.638
	標準偏差	257.40	270.47	283.78	0.230	0.086	0.217	0.260
	最小値	612.8	324.5	650.5	0.25	0.32	0.88	1.09
	中央値	1120.9	852.3	1180.9	0.50	0.58	1.20	1.62
	最大値	1976.3	1626.1	2122.7	1.00	0.79	2.18	2.29
	幾何平均値	1136.10	859.26	1200.15	0.395	0.573	1.210	1.618
	幾何CV(%)	22.2	32.5	23.0	50.9	16.0	16.0	15.9

表 2.7.6.1-8 生物学的同等性の評価～薬物動態試験

	幾何平均値の比 (試験製剤/標準製剤)	90%信頼区間
AUC ₀₋₅	1.04	0.99～1.09
Cmax	1.00	0.90～1.12

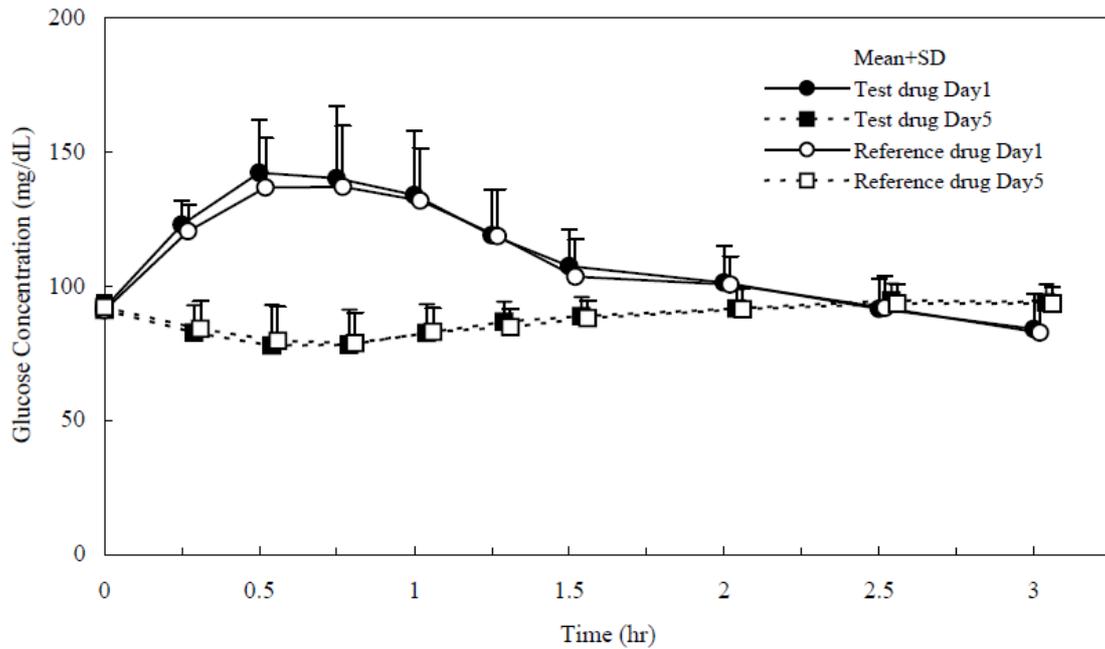


図 2.7.6.1-3 血漿中グルコース濃度の推移～薬力学的試験

評価例数：39例

(5.3.1.2.3, 図 11.5-3 改変)

表 2.7.6.1-9 薬力学的パラメータ～AUC₀₋₃, Cmax～薬力学的試験

(5.3.1.2.3, 表 14.2.2-3 改変)

群	要約統計量	AUC ₀₋₃ (mg·hr/dL)			Cmax (mg/dL)		
		Day1	Day5	ΔAUC ₀₋₃	Day1	Day5	ΔCmax
試験製剤	例数	39	39	39	39	39	39
	平均値	333.6	263.2	70.4	149.5	98.7	50.8
	標準偏差	23.6	15.9	21.2	20.0	7.1	19.8
	最小値	288	232	26	123	84	22
	中央値	332	264	72	142	98	45
	最大値	386	298	117	197	116	95
標準製剤	例数	39	39	39	39	39	39
	平均値	328.1	262.8	65.3	145.8	98.0	47.8
	標準偏差	21.8	13.4	16.5	17.6	6.3	15.5
	最小値	281	225	35	113	87	23
	中央値	330	263	64	144	97	45
	最大値	389	291	114	175	117	73

表 2.7.6.1-10 生物学的同等性の評価～薬力学的試験

	標準製剤に対する試験製剤の 平均値の差	90%信頼区間
ΔAUC ₀₋₃	7.9%	-0.4～16.2%
ΔCmax	6.5%	-2.9～16.0%

表 2.7.6.1-11 有害事象の発現状況～薬物動態試験

(5.3.1.2.3, 表 12.2-1 改変)

例数	試験製剤			標準製剤		
	40			40		
Primary SOC, PT	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
全体	14	12	30.0	17	13	32.5
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	1	1	2.5
胃腸炎	0	0	0.0	1	1	2.5
代謝および栄養障害	7	7	17.5	10	9	22.5
低血糖症	7	7	17.5	10	9	22.5
神経系障害	1	1	2.5	0	0	0.0
頭痛	1	1	2.5	0	0	0.0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1	1	2.5	0	0	0.0
口腔咽頭痛	1	1	2.5	0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	1	1	2.5	0	0	0.0
熱感	1	1	2.5	0	0	0.0
臨床検査	4	4	10.0	6	4	10.0
血中トリグリセリド増加	0	0	0.0	1	1	2.5
遊離脂肪酸増加	0	0	0.0	1	1	2.5
白血球数増加	2	2	5.0	0	0	0.0
好中球百分率増加	0	0	0.0	3	3	7.5
リンパ球百分率減少	0	0	0.0	1	1	2.5
尿中ケトン体陽性	1	1	2.5	0	0	0.0
遊離脂肪酸減少	1	1	2.5	0	0	0.0

MedDRA/J (Ver. 11.1) に基づき PT にて記載

表 2.7.6.1-12 副作用の発現状況～薬物動態試験

(5.3.1.2.3, 表 12.2-2 改変)

例数	試験製剤			標準製剤		
	40			40		
Primary SOC, PT	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
全体	11	11	27.5	15	11	27.5
代謝および栄養障害	7	7	17.5	10	9	22.5
低血糖症	7	7	17.5	10	9	22.5
神経系障害	1	1	2.5	0	0	0.0
頭痛	1	1	2.5	0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	1	1	2.5	0	0	0.0
熱感	1	1	2.5	0	0	0.0
臨床検査	2	2	5.0	5	3	7.5
遊離脂肪酸増加	0	0	0.0	1	1	2.5
好中球百分率増加	0	0	0.0	3	3	7.5
リンパ球百分率減少	0	0	0.0	1	1	2.5
尿中ケトン体陽性	1	1	2.5	0	0	0.0
遊離脂肪酸減少	1	1	2.5	0	0	0.0

MedDRA/J (Ver. 11.1) に基づき PT にて記載

表 2.7.6.1-13 有害事象の発現状況～薬力学的試験

(5.3.1.2.3, 表 12.2-3 改変)

例数	試験製剤			標準製剤		
	40			39		
Primary SOC, PT	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
全体	6	5	12.5	9	6	15.4
神経系障害	0	0	0.0	1	1	2.6
頭痛	0	0	0.0	1	1	2.6
胃腸障害	1	1	2.5	2	1	2.6
腹部膨満	1	1	2.5	0	0	0.0
悪心	0	0	0.0	1	1	2.6
嘔吐	0	0	0.0	1	1	2.6
皮膚および皮下組織障害	2	1	2.5	0	0	0.0
そう痒症	1	1	2.5	0	0	0.0
発疹	1	1	2.5	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	1	1	2.6
関節腫脹	0	0	0.0	1	1	2.6
臨床検査	3	3	7.5	5	4	10.3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	5.0	0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	2.5	2	2	5.1
遊離脂肪酸増加	0	0	0.0	1	1	2.6
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0.0	1	1	2.6
遊離脂肪酸減少	0	0	0.0	1	1	2.6

MedDRA/J (Ver. 11.1) に基づき PT にて記載

表 2.7.6.1-14 副作用の発現状況～薬力学的試験

(5.3.1.2.3, 表 12.2-4 改変)

例数	試験製剤			標準製剤		
	40			39		
Primary SOC, PT	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
全体	5	4	10.0	4	2	5.1
神経系障害	0	0	0.0	1	1	2.6
頭痛	0	0	0.0	1	1	2.6
胃腸障害	1	1	2.5	2	1	2.6
腹部膨満	1	1	2.5	0	0	0.0
悪心	0	0	0.0	1	1	2.6
嘔吐	0	0	0.0	1	1	2.6
皮膚および皮下組織障害	2	1	2.5	0	0	0.0
そう痒症	1	1	2.5	0	0	0.0
発疹	1	1	2.5	0	0	0.0
臨床検査	2	2	5.0	1	1	2.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	5.0	0	0	0.0
遊離脂肪酸減少	0	0	0.0	1	1	2.6

MedDRA/J (Ver. 11.1) に基づき PT にて記載

2.7.6.2 第 II/III 相併用試験 (KAD2301)

添付資料 5.3.5.1.1 (既提出資料)

KAD-1229 の単独投与の臨床推奨用量である 1 回 10 mg を高用量, その半量である 1 回 5 mg を低用量に設定し, ボグリボースと KAD-1229 の併用投与時の臨床的意義を検討する目的で, 2 型糖尿病患者を対象とし, ボグリボース単独群に対する KAD-1229・ボグリボース併用群の優越性を HbA_{1c} の変化量を主要評価項目として 12 週間投与の二重盲検並行群間比較試験により検証する第 II/III 相併用試験を実施した。

治験の概要 (治験総括報告書「2.概要」) を表 2.7.6.2-1 に示した。補足情報として, 用法・用量の設定根拠, 主要評価項目設定の根拠, 症例数設定の根拠, 観察・検査・評価スケジュール, 被験者の内訳, 中止の有無及び中止理由, 解析対象例, 有効性解析対象集団から除外された症例一覧, 被験者背景, 有効性及び安全性の主な結果を表 2.7.6.2-2～表 2.7.6.2-34 及び図 2.7.6.2-1～図 2.7.6.2-4 に示した。

主要評価項目である HbA_{1c} の変化量 (最終評価時) は, KAD-1229 10 mg 併用群 $-0.64\pm 0.46\%$, 5 mg 併用群 $-0.44\pm 0.43\%$, ボグリボース単独群 $-0.02\pm 0.36\%$, KAD-1229 単独群 $-0.34\pm 0.48\%$ であり, KAD-1229 10 mg 併用群及び 5 mg 併用群のボグリボース単独群に対する優越性が検証された。また, 血糖コントロール「良」と判定される HbA_{1c} 6.5%未満に達した症例の割合を示す HbA_{1c} 目標達成率は, KAD-1229 10 mg 併用群 52.1%, 5 mg 併用群 41.4%, ボグリボース単独群 4.7%, KAD-1229 単独群 24.5% であり, いずれもボグリボース単独群を上回った。

一方, 安全性においては, KAD-1229・ボグリボース併用群, ボグリボース単独群及び KAD-1229 単独群で有害事象発現状況に大きな差はみられず, KAD-1229 とボグリボースの併用により新たに危惧すべき有害事象の発現は認められなかった。

以上より, 2 型糖尿病患者に対するボグリボースと KAD-1229 の併用療法の有用性が検証され, 臨床的に意義の高い薬物療法であると考えられた。

表 2.7.6.2-1 概要 (KAD2301/5.3.5.1.1)

治験依頼者名： キッセイ薬品工業株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： グルファスト [®] 錠 5 mg グルファスト [®] 錠 10 mg	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： ミチグリニドカルシウム水和物 (KAD-1229)	ページ：	
治験の標題：KAD-1229 とボグリボースの併用投与試験－第 II/III 相二重盲検比較試験－		
治験実施医療機関・治験責任医師名： [redacted] など計 94 施設		
公表文献：加来浩平, 田中俊一, 折笠秀樹, 赤沼安夫, 菊池方利：薬理と治療, 35(suppl.1), 51-72, 2007.		
治験期間： 治験開始日 (最初の被験者の同意取得日)： 20[]年[]月[]日 (登録番号：D/43) 治験終了日 (最後の被験者の観察終了日)： 20[]年[]月[]日 (薬剤番号：D/44, D-23 登録番号 B-22, B-23)	開発のフェーズ： 第 II/III 相試験	
目的： 食事療法に加えてボグリボース (1 回 0.2 mg) 単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を対象として, ボグリボースに KAD-1229 を上乗せで併用し, 二重盲検群間比較法により, ボグリボース単独群に対する KAD-1229 併用群の優越性を検証する。 また, 副次目的として KAD-1229 5 mg 併用群及び 10 mg 併用群の用量反応性, 並びに KAD-1229 単独療法に対する KAD-1229 併用療法の臨床的な位置付けを検討する。		
治験方法： 観察期：治験用に交付されたボグリボース 0.2 mg 錠を 1 回 1 錠, 1 日 3 回, 毎食直前 (食事開始前 5 分以内) に, 16 週間経口投与する。なお, 食後投与は不可とし, 食事を摂取しない場合は投与しないこととする。 治療期：KAD-1229 10 mg 併用群, KAD-1229 5 mg 併用群, ボグリボース単独群又は KAD-1229 10 mg 単独群にそれぞれ割付けられた治験薬を 1 回 3 錠, 1 日 3 回, 毎食直前 (食事開始前 5 分以内) に, 12 週間経口投与する。なお, 治験薬の食後投与は不可とし, 食事を摂取しない場合は投与しないこととする。		
被験者数 (計画時及び解析時)： 目標症例数：目標症例数は 360 例とする。 KAD-1229 10 mg 併用群 90 例 KAD-1229 5 mg 併用群 90 例 ボグリボース単独群 90 例 KAD-1229 10 mg 単独群 90 例 登録症例数：854 例 解析対象症例数： (1) 最大の解析対象集団：385 例 (KAD-1229 10 mg 併用群：102 例, KAD-1229 5 mg 併用群：91 例, ボグリボース単独群：89 例, KAD-1229 10 mg 単独群：103 例) (2) 有効性解析対象集団：371 例 (KAD-1229 10 mg 併用群：97 例, KAD-1229 5 mg 併用群：87 例, ボグリボース単独群：87 例, KAD-1229 10 mg 単独群：100 例) (3) 安全性解析対象集団：385 例 (KAD-1229 10 mg 併用群：102 例, KAD-1229 5 mg 併用群：91 例, ボグリボース単独群：89 例, KAD-1229 10 mg 単独群：103 例)		
診断及び組み入れ基準： 以下の選択基準を満たし, かつ除外基準に抵触しない 2 型糖尿病患者を対象とする。 1) 選択基準 〔治験開始時に確認する基準〕 (1) 観察期開始 (-16 週) 時において, 8 週 (56 日) 以上の継続した食事療法により十分な血糖コントロールが得られず, 薬物療法の導入が必要な患者 又は, -16 週時において, 8 週 (56 日) 以上の食事療法に加えて, ボグリボースの単独療法を実施している患者 (2) -16 週時以前に HbA _{1c} が測定されており, その結果から -16 週時の HbA _{1c} (集中測定) が 6.5% 以上かつ 8.5% 未満と想定される患者 (3) -16 週時以前 24 週 (168 日) 以内に, ボグリボース以外の経口血糖降下剤の使用経験がない患者 (4) -16 週時以前 8 週 (56 日) 以内に, インスリンの使用経験がない患者 (5) 年齢 20 歳以上 (同意取得時) の患者		

表 2.7.6.2-1 概要 (KAD2301/5.3.5.1.1)

<p>(6) 外来患者 〔観察期間中に確認する基準 (集中測定結果から判定)〕</p> <p>(7) -16 週時の HbA_{1c} が 6.5%以上かつ 8.5%未満の患者</p> <p>(8) -8 週時及び-4 週時の HbA_{1c} が 6.5%以上かつ 8.5%未満で、これらの変動幅が 0.5%以内の患者</p> <p>(9) -4 週時の HbA_{1c} が-16 週時に比較して下降した患者、又は不変 (0.2%以内の上昇の範囲) の患者</p> <p>(10) -4 週時の食後血糖 2 時間値が 160 mg/dL を超える患者</p> <p>2) 除外基準</p> <p>(1) インスリン治療を必要とする患者</p> <p>(2) 重度の糖尿病性細小血管症 (神経障害, 網膜症, 腎症) を合併する患者</p> <p>(3) 重症ケトーシス, 糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者</p> <p>(4) 重度の肝疾患を合併している患者 (たとえば, 非代償性肝硬変, 又は-16 週時の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上の患者)</p> <p>(5) 重度の腎疾患を合併している患者 (たとえば, 腎不全, 又は-16 週時の血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL 以上の患者)</p> <p>(6) 重度の高血圧症を合併している患者 (たとえば, -16 週時の測定値が収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上の患者)</p> <p>(7) 重度の心疾患を合併している患者 (たとえば, -16 週時以前 24 週 (168 日) 以内に急性心筋梗塞を発症した患者)</p> <p>(8) 重症感染症, 重度の外傷のある患者</p> <p>(9) -16 週時以前 12 週 (84 日) 以内に手術を行い, 術後の状態により治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した患者, 及び治験期間中に手術予定のある患者</p> <p>(10) 1 日平均純アルコールで 60 g を超えるアルコールを毎日摂取している高度の常習飲酒者 (たとえば, 日本酒は 3 合, ビールは中びん 3 本, ウイスキー・ブランデーはダブルで 3 杯, ワインはグラスで 5 杯, 焼酎では 2 合以上など)</p> <p>(11) 薬物アレルギーの既往のある患者</p> <p>(12) 妊婦及び妊娠している可能性のある患者, 授乳中の患者並びに治験期間中に妊娠を希望する患者</p> <p>(13) 以下の疾患の患者において, 治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 ・ 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者 ・ 腸内ガスなどの増加により, 症状が悪化する可能性がある患者 (ロエムヘルド症候群, 重症のヘルニア, 大腸の狭窄・潰瘍など) <p>(14) -16 週時以前 12 週 (84 日) 以内に他の治験薬を服薬した患者</p> <p>(15) 過去に KAD-1229 の治験に参加し, KAD-1229 を服薬した患者</p> <p>(16) 本治験に参加し, 観察期中止例又は中止例となった患者 ただし, 観察期中止例のうち, 選択基準(7)~(10)のみにより, 観察期中止例となった被験者に関しては, 観察期用治験薬服薬中止日から 12 週間以上の間隔があれば, 再度, 同意取得の上で, 本治験に登録することは可とする。</p> <p>(17) 観察期のボグリボースの 4 週ごとの服薬状況が「指示通り飲んだのは 2/3 未満である」と判定された患者</p> <p>(18) その他, 治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適切と判断した患者</p>
<p>治験薬, 用量及び投与方法, ロット番号:</p> <p>1) KAD-1229 5 mg 錠: 1 錠中に KAD-1229 として 5 mg を含有する白色円形素錠 (Lot No. : █████)</p> <p>2) KAD-1229 5 mg プラセボ錠: 有効成分を含有しない KAD-1229 5 mg 錠と識別不能な円形素錠 (Lot No. : █████)</p> <p>3) KAD-1229 10 mg 錠: 1 錠中に KAD-1229 として 10 mg を含有する楕円形割線入り白色素錠 (Lot No. : █████)</p> <p>4) KAD-1229 10 mg プラセボ錠: 有効成分を含有しない KAD-1229 10 mg 錠と識別不能な楕円形割線入り素錠 (Lot No. : █████)</p> <p>5) ボグリボース 0.2 mg 錠: 1 錠中にボグリボースを 0.2 mg 含有する白色~帯黄白色の円形割線入り素錠 (Lot No. : █████/█████ (観察期), █████ (治療期))</p> <p>6) ボグリボースプラセボ錠: 有効成分を含有しないボグリボース 0.2 mg 錠と識別不能な円形割線入り素錠 (Lot No. : █████)</p>
<p>用法・用量:</p> <p>観察期: 治験用に交付されたボグリボース 0.2 mg 錠を 1 回 1 錠, 1 日 3 回, 毎食直前 (食事開始前 5 分以内) に経口投与する。なお, 食後投与は不可とし, 食事を摂取しない場合は投与しないこととする。</p> <p>治療期: KAD-1229 10 mg 併用群, KAD-1229 5 mg 併用群, ボグリボース単独群又は KAD-1229 10 mg 単独群にそれぞれ割付けられた治験薬を 1 回 3 錠, 1 日 3 回, 毎食直前 (食事開始前 5 分以内) に経口投与する。なお, 治験薬の食後投与は不可とし, 食事を摂取しない場合は投与しないこととする。</p>

表 2.7.6.2-1 概要 (KAD2301/5.3.5.1.1)

<p>投与期間： 観察期：16 週間 治療期：12 週間</p>
<p>評価基準：</p> <p>1) 有効性</p> <p>(1) 主要評価項目： HbA_{1c} の変化量</p> <p>(2) 副次評価項目： ・ HbA_{1c} の測定値、目標達成率及び改善率 ・ 空腹時血糖値 (FPG) ・ 食後血糖 1 時間値及び 2 時間値</p> <p>2) 安全性</p> <p>(1) 有害事象及び副作用 (全体、臨床症状、低血糖症状、臨床検査値) の発現率 (2) 有害事象及び副作用 (臨床症状、低血糖症状、臨床検査値) の発現状況 (3) 臨床検査値、体重及び血圧の推移</p>
<p>統計手法：</p> <p>1) 有効性</p> <p>(1) 有効性に関する主要評価項目 本治験の有効性に関する主要評価項目は HbA_{1c} の変化量とする。HbA_{1c} の変化量は、以下に示す式により算出する。 計算式：HbA_{1c} 変化量 = 最終評価時の HbA_{1c} - 0 週時の HbA_{1c} 本解析における主たる解析対象集団は最大の解析対象集団とし、感度分析の観点から副次的に有効性解析対象集団についても同様の解析を行い、結果の整合性について検討する。 主たる解析は、ボグリボース単独群に対する KAD-1229 併用群の優越性について、分散分析及び対比による群間比較を用いて、次の 2 段階の閉手順により検証する。 a) KAD-1229 10 mg 併用群のボグリボース単独群に対する優越性を対比を用いた群間比較にて検証する。 b) KAD-1229 10 mg 併用群のボグリボース単独群に対する優越性が検証された後に、KAD-1229 5 mg 併用群のボグリボース単独群に対する優越性を、対比を用いた群間比較にて検証する。 副次解析として、KAD-1229 10 mg 単独群に対する KAD-1229 5 mg 及び 10 mg 併用群の比較を対比により行う。 さらに、ボグリボース単独群と KAD-1229 10 mg 単独群の比較、KAD-1229 5 mg 併用群と KAD-1229 10 mg 併用群の比較を対比により行う。 有意水準はすべて両側 5%とする。 群別に観察時期ごとに HbA_{1c} の測定値及び変化量について要約統計量を算出し、グラフで推移を示す。 各投与群内の解析として、0 週時との比較を 1 標本 t 検定により実施する。複数の評価時期があるが、最終評価時を主な評価時期とし、複数の評価時期に対する多重性の調整は行わない。</p> <p>(2) 有効性に関する副次評価項目 有効性に関する副次評価項目は HbA_{1c} の測定値、目標達成率及び改善率、FPG、食後血糖 1 時間値及び 2 時間値とする。 HbA_{1c} の測定値は群別に観察時期ごとについて要約統計量を算出し、グラフで推移を示す。 HbA_{1c} の目標達成率は、最終評価時に 6.5%未満へ到達した症例の 0 週時の HbA_{1c} が 6.5%以上の症例に対する割合とする。また、HbA_{1c} 改善率は、最終評価時における変化量が 0 週時と比較して 0.5%以上低下した症例の割合として算出する。 HbA_{1c} の目標達成率及び改善率の解析方法は、主たる解析と同様の手順により行うが、解析手法は χ^2 検定を用いる。 FPG、食後血糖 1 時間値及び 2 時間値に対する解析は、HbA_{1c} の解析に準じて行う。ただし、目標達成率及び改善率については定義及び算出を行わない。</p> <p>2) 安全性 安全性に関する評価項目は、有害事象及び副作用 (全体、臨床症状、低血糖症状、臨床検査値) の発現率、有害事象及び副作用 (臨床症状、低血糖症状、臨床検査値) の発現状況、臨床検査値、体重及び血圧の推移とする。 有害事象及び副作用 (全体、臨床症状、低血糖症状、臨床検査値) の発現率の比較は χ^2 検定により、4 群間の概括的な解析と、2 群ごとの対比較を行う。すべての解析の有意水準は両側 5%とする。 有害事象及び副作用 (臨床症状) の発現状況は、群ごとに、薬剤との因果関係別、程度別、器官分類別の集計を行う。 有害事象及び副作用 (臨床検査値) の発現状況は、検査項目ごとに、異常変動発現率を集計する。 臨床検査値、体重及び血圧の推移は、0 週時と最終評価時の散布図を作成する。また、測定時期ごとに各検査項目の測定値の要約統計量を算出する。尿定性検査は、各測定時点の頻度集計をする。また、クロス集計表により 0 週時と最終評価時の評価を行う。</p>

表 2.7.6.2-1 概要 (KAD2301/5.3.5.1.1)

さらに、各群内の観察期と治療期の有害事象（臨床症状、低血糖症状、臨床検査値）の発現状況を集計する。参考として、観察期に治験薬であるボグリボースを1回でも服薬した症例を対象として、観察期に発現した有害事象及び副作用（全体、臨床症状、低血糖症状、臨床検査値）の発現率並びに有害事象及び副作用（臨床症状、低血糖症状、臨床検査値）の発現状況の集計を行う。有害事象及び副作用（臨床症状）の発現状況は、薬剤との因果関係別、程度別、器官分類別の集計を行い、有害事象及び副作用（臨床検査値）の発現状況は、各検査項目の異常変動発現率を集計する。

要約・結論

1) 有効性の結果：

本治験より有効性に関して以下の結論を得た。なお、有効性の主要評価対象である「最大の解析対象集団」385例を対象とし、解析を行った。

- (1) 主要評価項目である最終評価時のHbA_{1c}変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、KAD-1229 10 mg 併用群-0.64±0.46%、KAD-1229 5 mg 併用群-0.44±0.43%、ボグリボース単独群-0.02±0.36%及びKAD-1229 10 mg 単独群-0.34±0.48%であった。対比を用いた分散分析を実施した結果、ボグリボース単独群に対するKAD-1229 10 mg 併用群及びKAD-1229 5 mg 併用群の優越性が検証された（いずれもP<0.001）。さらに、KAD-1229 10 mg 併用群はKAD-1229 5 mg 併用群及びKAD-1229 10 mg 単独群に対し有意なHbA_{1c}の改善を示した（P=0.002 及びP<0.001）。
- (2) 最終評価時のHbA_{1c}測定値は、KAD-1229 10 mg 併用群 6.48±0.54%、KAD-1229 5 mg 併用群 6.59±0.56%、ボグリボース単独群 7.16±0.57%及びKAD-1229 10 mg 単独群 6.75±0.56%であった。
- (3) 最終評価時のHbA_{1c}目標達成率は、KAD-1229 10 mg 併用群 52.1%（50/96例）、KAD-1229 5 mg 併用群 41.4%（36/87例）、ボグリボース単独群 4.7%（4/85例）及びKAD-1229 10 mg 単独群 24.5%（23/94例）であった。 χ^2 検定によりボグリボース単独群とKAD-1229 併用群を比較した結果、ボグリボース単独群に対しKAD-1229 10 mg 併用群及びKAD-1229 5 mg 併用群が有意に高かった（いずれもP<0.001）。
- (4) 最終評価時のHbA_{1c}改善率は、KAD-1229 10 mg 併用群 68.3%（69/101例）、KAD-1229 5 mg 併用群 48.4%（44/91例）、ボグリボース単独群 11.2%（10/89例）及びKAD-1229 10 mg 単独群で43.6%（44/101例）であった。 χ^2 検定によりボグリボース単独群とKAD-1229 併用群を比較した結果、ボグリボース単独群に対しKAD-1229 10 mg 併用群及びKAD-1229 5 mg 併用群が有意に高かった（いずれもP<0.001）。
- (5) 最終評価時のFPG変化量は、KAD-1229 10 mg 併用群-15.4±16.4 mg/dL、KAD-1229 5 mg 併用群-10.3±16.4 mg/dL、ボグリボース単独群-5.5±18.3 mg/dL 及びKAD-1229 10 mg 単独群-6.4±19.8 mg/dLであった。対比を用いた分散分析によりボグリボース単独群とKAD-1229 併用群を比較した結果、ボグリボース単独群に対しKAD-1229 10 mg 併用群で有意な改善が認められた（P<0.001）。
- (6) 最終評価時の食後血糖1時間値変化量は、KAD-1229 10 mg 併用群-48.6±33.6 mg/dL、KAD-1229 5 mg 併用群-44.4±32.0 mg/dL、ボグリボース単独群-6.2±32.0 mg/dL 及びKAD-1229 10 mg 単独群-7.6±35.7 mg/dLであった。対比を用いた分散分析によりボグリボース単独群とKAD-1229 併用群を比較した結果、ボグリボース単独群に対しKAD-1229 10 mg 併用群及びKAD-1229 5 mg 併用群で有意な改善が認められた（いずれもP<0.001）。
- (7) 最終評価時の食後血糖2時間値変化量は、KAD-1229 10 mg 併用群-44.6±29.9 mg/dL、KAD-1229 5 mg 併用群-41.6±36.6 mg/dL、ボグリボース単独群-4.2±33.2 mg/dL 及びKAD-1229 10 mg 単独群-39.1±37.1 mg/dLであった。対比を用いた分散分析によりボグリボース単独群とKAD-1229 併用群を比較した結果、ボグリボース単独群に対するKAD-1229 10 mg 併用群及びKAD-1229 5 mg 併用群で有意な改善が認められた（いずれもP<0.001）。
- (8) HbA_{1c}変化量、HbA_{1c}目標達成率、食後血糖1時間値変化量及び食後血糖2時間値変化量に関する部分集団解析を行ったところ、ボグリボース単独群とKAD-1229 10 mg 併用群及びボグリボース単独群とKAD-1229 5 mg 併用群の対比による群間比較で、すべての項目においてKAD-1229 併用群はボグリボース単独群に対し有意な改善を示した。

2) 安全性の結果：

本治験より安全性に関して以下の結論を得た。なお、安全性の評価対象である「安全性解析対象集団」385例を対象とし、解析を行った。

- (1) 有害事象（全体）の発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 78.4%（80/102例）、KAD-1229 5 mg 併用群 69.2%（63/91例）、ボグリボース単独群 76.4%（68/89例）及びKAD-1229 10 mg 単独群 63.1%（65/103例）であった。有害事象（臨床症状）の発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 67.6%（69/102例）、KAD-1229 5 mg 併用群 62.6%（57/91例）、ボグリボース単独群 56.2%（50/89例）及びKAD-1229 10 mg 単独群 50.5%（52/103例）であった。有害事象（臨床検査値）の発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 40.6%（41/101例）、KAD-1229 5 mg 併用群 29.7%（27/91例）、ボグリボース単独群 41.6%（37/89例）及びKAD-1229 10 mg 単独群 29.1%（30/103例）であった。有害事象（低血糖症状）の発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 6.9%（7/102例）、KAD-1229 5 mg 併用群 4.4%（4/91例）、ボグリボース単独群 1.1%（1/89例）及びKAD-1229 10 mg 単独群 4.9%（5/103例）であった。いずれの有害事象発現率においても4群間に差は認められなかった。

表 2.7.6.2-1 概要 (KAD2301/5.3.5.1.1)

- (2) 副作用 (全体) の発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 34.7% (35/101 例)、KAD-1229 5 mg 併用群 19.8% (18/91 例)、ボグリボース単独群 25.8% (23/89 例) 及び KAD-1229 10 mg 単独群 21.4% (22/103 例) であった。副作用 (臨床症状) の発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 22.5% (23/102 例)、KAD-1229 5 mg 併用群 13.2% (12/91 例)、ボグリボース単独群 14.6% (13/89 例) 及び KAD-1229 10 mg 単独群 14.6% (15/103 例) であった。副作用 (臨床検査値) の発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 15.8% (16/101 例)、KAD-1229 5 mg 併用群 8.8% (8/91 例)、ボグリボース単独群 13.5% (12/89 例) 及び KAD-1229 10 mg 単独群 9.7% (10/103 例) であった。副作用 (低血糖症状) の発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 6.9% (7/102 例)、KAD-1229 5 mg 併用群 3.3% (3/91 例)、ボグリボース単独群 1.1% (1/89 例) 及び KAD-1229 10 mg 単独群 3.9% (4/103 例) であった。いずれの副作用発現率においても 4 群間に差は認められなかった。
- (3) 有害事象 (臨床症状) の発現率が 5%以上であった事象を投与群別で見ると、KAD-1229 10 mg 併用群で「鼻咽頭炎」20.6% (21/102 例) 及び「背部痛」5.9% (6/102 例)、KAD-1229 5 mg 併用群で「鼻咽頭炎」14.3% (13/91 例)、ボグリボース単独群で「鼻咽頭炎」11.2% (10/89 例) 及び「背部痛」5.6% (5/89 例)、KAD-1229 10 mg 単独群で「鼻咽頭炎」12.6% (13/103 例) であった。
- (4) 副作用 (臨床症状) の発現率が 3%以上であった事象は、KAD-1229 10 mg 併用群の「浮動性めまい」、「異常感」及び「腹部膨満」各 3.9% (4/102 例) のみであった。
- (5) 有害事象 (臨床検査値) の発現率が 5%以上であった事象を投与群別で見ると、KAD-1229 10 mg 併用群で「TG 上昇」10.9% (11/101 例)、「 γ -GTP 上昇」8.9% (9/101 例)、「TC 上昇」及び「LDL-C 上昇」各 5.9% (6/101 例)、「ALT 上昇」5.0% (5/101 例)、KAD-1229 5 mg 併用群で「TG 上昇」7.8% (7/90 例)、「 γ -GTP 上昇」7.7% (7/91 例)、「UA 上昇」5.5% (5/91 例)、ボグリボース単独群で「TG 上昇」11.2% (10/89 例)、「ALT 上昇」7.9% (7/89 例)、「 γ -GTP 上昇」及び「尿糖上昇」各 5.6% (5/89 例)、KAD-1229 10 mg 単独群で「TG 上昇」11.7% (12/103 例)、「ALT 上昇」5.9% (6/101 例) 及び「 γ -GTP 上昇」5.9% (6/102 例) であった。
- (6) 副作用 (臨床検査値) の発現率が 3%以上であった事象を投与群別で見ると、KAD-1229 10 mg 併用群で「 γ -GTP 上昇」4.0% (4/101 例)、KAD-1229 5 mg 併用群で「AST 上昇」及び「 γ -GTP 上昇」各 3.3% (3/91 例)、ボグリボース単独群で「ALT 上昇」3.4% (3/89 例) であった。KAD-1229 10 mg 単独群で認められた事象の発現率はすべて 3%未満であった。
- (7) 背景因子別の有害事象及び副作用の発現率に、投与群間で特筆すべき差は認められなかった。
- (8) 有害事象及び副作用の程度について、有害事象の程度が「高度」の症状は、KAD-1229 10 mg 併用群で「胃癌」、「脳梗塞」、「心房細動」及び「胆石症」各 1 件、KAD-1229 5 mg 併用群で「帯状疱疹」、「乳癌」、「関節捻挫」及び「頸部損傷」各 1 件、KAD-1229 10 mg 単独群で「胆管結石」1 件が認められ、ボグリボース単独群では「高度」な事象は認められなかった。また、血糖降下剤で一般に問題となる「低血糖症状」の程度はすべて「軽度」であった。副作用の程度が「高度」の症状はいずれの投与群においても認められなかった。
- (9) 治療期移行例に死亡例は認められなかった。死亡を除く重篤な有害事象は、KAD-1229 10 mg 併用群で 4 例 (5 件)、KAD-1229 5 mg 併用群で 3 例 (4 件)、ボグリボース単独群で 1 例 (1 件) 及び KAD-1229 10 mg 単独群で 3 例 (5 件) で認められたが、低血糖症状によるものは認められなかった。治験薬との因果関係はいずれも「無し」であり、厚生労働省への緊急報告に該当するものは認められなかった。
- (10) 投与中止に至った重要な有害事象は、KAD-1229 10 mg 併用群で 1 例 (1 件)、KAD-1229 5 mg 併用群で 3 例 (3 件)、ボグリボース単独群で 2 例 (3 件) 及び KAD-1229 10 mg 単独群で 2 例 (2 件) で認められ、治験薬との因果関係は KAD-1229 5 mg 併用群の 1 例 (1 件) 及びボグリボース単独群の 1 例 (2 件) が「無し」であった以外はいずれも「疑い」であった。このうち、低血糖症状による中止は KAD-1229 10 mg 単独群の 1 例のみであり、併用群では 1 例も認められなかった。
- (11) 臨床検査及び生理学的検査の測定値の変動はいずれも軽微であり、臨床的に問題となる変化ではなかった。

3) 結論 :

本治験において、食事療法に加えてボグリボース単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者に対して、ボグリボースに KAD-1229 を上乗せで 12 週間併用投与した結果、KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群はともに、ボグリボース単独群と比較して有意な HbA_{1c} の改善が認められ、HbA_{1c} 6.5%未満への治療目標達成率を高めることが確認された。さらに、KAD-1229 10 mg 併用群は KAD-1229 5 mg 併用群及び KAD-1229 10 mg 単独群に対し有意な HbA_{1c} の改善を示した。一方、血糖降下剤で一般に問題となる低血糖症状の発現頻度において、KAD-1229 10 mg 併用群が若干高かったが、いずれも軽度であり、併用群で低血糖症状による投与中止例はみられなかった。また、KAD-1229 とボグリボースの併用により新たに危惧すべき有害事象の発現も認められず、忍容性は良好であった。以上より、食事療法に加えてボグリボース単剤の薬物療法では血糖コントロールが十分でない患者において、KAD-1229 とボグリボースとの併用療法は、低血糖リスクを大きく増大することなく、より厳格な血糖コントロールが可能であることから、臨床的に有用であると判断された。

報告書の日付: 20 年 月 日

表 2.7.6.2-2 用法・用量の設定根拠

KAD-1229 の経口投与後の吸収は速やかであり、食後の初期インスリン分泌を促進して食後過血糖を改善するためには、食直前（食事開始前 5 分以内）投与が重要であることから、投与方法を「1 日 3 回、毎食直前（食事開始前 5 分以内）」と設定した。

2 型糖尿病患者における単独療法での KAD-1229 の臨床推奨用量は「1 回 10 mg」である。また、2 型糖尿病患者を対象とし、ボグリボースと KAD-1229 10 mg 又は 20 mg を単回併用投与した場合、併用投与による KAD-1229 の薬物動態は単独投与と乖離は認められず、KAD-1229 の体内動態の特徴である速やかな吸収と消失はボグリボース使用中の 2 型糖尿病患者においても保持された。また、併用投与によって有効性の指標である食後血糖 $AUC_{0-3 \text{ hr}}$ は減少し、KAD-1229 10 mg 併用及び 20 mg 併用はいずれも、ボグリボース単独投与との間に有意差が認められたが、KAD-1229 の用量間では有意差は認められなかった。これらのことから、併用投与時の用量反応性を検討するために、単独投与の臨床推奨用量である「1 回 10 mg」を高用量に、その半量である「1 回 5 mg」を低用量に設定し、併用療法における有効性と安全性を検討することとした。

治療期の治験薬投与期間については、 HbA_{1C} は 1~2 ヶ月前の平均血糖値を反映することから、臨床評価に十分な治療期間として 12 週間に設定した。

表 2.7.6.2-3 主要評価項目設定の根拠

KAD-1229 は速効性・短時間作用型のインスリン分泌促進剤であり、食後過血糖を改善して血糖をコントロールし、糖尿病の進展や糖尿病性合併症の発現を抑制することを目的とする。 HbA_{1C} は糖尿病の進展や糖尿病性合併症の発現の抑制効果と相関する血糖コントロールの指標であることから、 HbA_{1C} を主要評価項目とした。

表 2.7.6.2-4 症例数設定の根拠

本治験の対象患者は、すでに実施した KAD-1229 の単独療法における第 III 相検証試験の対象患者に類似していると考えられる。第 III 相検証試験において、最終評価時の HbA_{1C} の変化量は、KAD-1229 10 mg 群で $-0.44 \pm 0.75\%$ 、対照薬のボグリボース 0.2 mg 群で $-0.11 \pm 0.64\%$ であった。この結果より、本治験におけるボグリボース単独群の HbA_{1C} の変化量を -0.11% と見積り、KAD-1229 10 mg 併用群の変化量は第 III 相検証試験の KAD-1229 単独治療群の変化量を上回ると予測されるが、その変化量の増加の程度は明らかでないため、単独治療群と同じ変化量である -0.44% と見積もった。また、変化量の標準偏差は、各群共通で 0.75% と想定した。これらのことから、KAD-1229 10 mg 併用群のボグリボース単独群に対する優越性の検証に必要な症例数を有意水準両側 5%、検出力を 80% と設定して計算すると、1 群当たり 84 例となった。

以上より、実施可能性と解析除外の発生等を考慮し、1 群当たりの目標症例数を 90 例と設定した。

表 2.7.6.2-5 観察・検査・評価スケジュール

(5.3.5.1.1, 表 9.5-1 引用)

調査・観察・検査項目	観察期 開始前	観察期 (非盲検期間)				治療期 (二重盲検期間)		
	-16週	-12週	-8週	-4週	0週	4週	8週	12週 又は 中止時
同意取得	● ←							
被験者背景調査	●							
服薬状況		●	●	●	●	●	●	●
食事・運動療法の遵守状況	●	●	●	●	●	●	●	●
症例登録	● (1次)				● (2次)			
適合・不適合の通知(1)及び(2)		●(1)			●(2)			
薬剤割付け番号通知					●			
HbA _{1c} , FPG ^{a)}	● ^{b)}	●	●	●	●	●	●	●
食後血糖1時間値及び2時間値 (食事負荷試験) ^{a)}				●	●			● ^{c)}
IRI ^{a)}					●			
血液生化学的検査 ^{a)}	●	●	●	●	●	●	●	●
血液学的検査・尿検査	●	●	●	●	●	●	●	●
体重, 血圧	●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象	●	●	●	●	●	●	●	●

a) 集中測定項目：測定は（株）エスアールエル 八王子ラボラトリーにて行う。

b) -16 週時は，HbA_{1c}のみ測定する。 c) 中止時には食事負荷試験を実施しない。

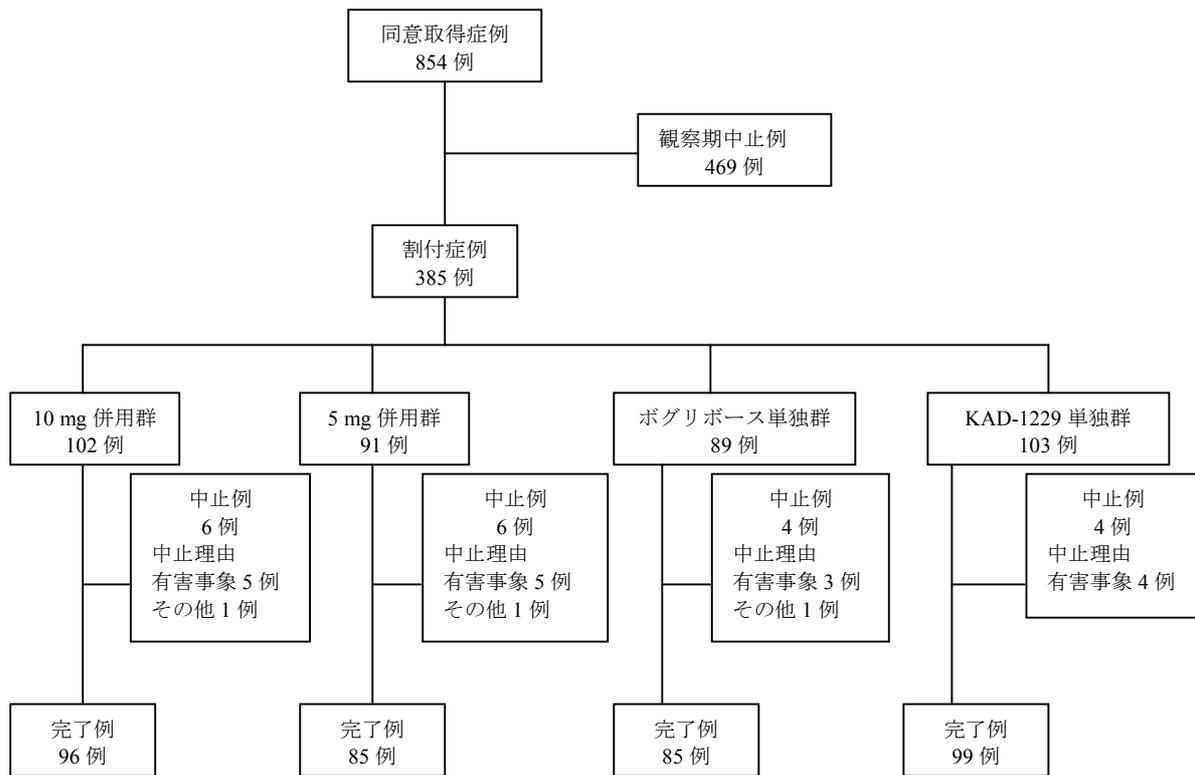


図 2.7.6.2-1 被験者の内訳

表 2.7.6.2-6 中止の有無及び中止理由

(5.3.5.1.1, 表 10.1-1 引用)

項目	分類	例数 (%)				χ^2 検定
		KAD-1229 10 mg 併用群	KAD-1229 5 mg 併用群	ボグリボース 単独群	KAD-1229 10 mg 単独群	
中止	無	96 (94.1)	85 (93.4)	85 (95.5)	99 (96.1)	P=0.823
	有	6 (5.9)	6 (6.6)	4 (4.5)	4 (3.9)	
中止理由	有害事象	5	5	3	4	—
	効果不十分	0	0	0	0	
	その他	1	1	1	0	

表 2.7.6.2-7 解析対象例

(5.3.5.1.1, 表 11.1-6 引用)

項目	分類	例数 (%)				χ^2 検定
		KAD-1229 10 mg 併用群	KAD-1229 5 mg 併用群	ボグリボース 単独群	KAD-1229 10 mg 単独群	
治療期用治験薬を割付けられた症例	—	102	91	89	103	—
最大の解析対象集団	採用	102 (100.0)	91 (100.0)	89 (100.0)	103 (100.0)	P=—
	除外	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
有効性解析対象集団	採用	97 (95.1)	87 (95.6)	87 (97.8)	100 (97.1)	P=0.738
	除外	5 (4.9)	4 (4.4)	2 (2.2)	3 (2.9)	
安全性解析対象集団	採用	102 (100.0)	91 (100.0)	89 (100.0)	103 (100.0)	P=—
	除外	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

※百分率の分母は治療期用治験薬を割付けられた症例数

表 2.7.6.2-8 有効性解析対象集団から除外された症例一覧

被験者識別コード 登録番号 薬剤番号	a) 治験薬 投与量	解析採否 ^{b)}			解析除外理由	
		最大の解析 対象集団	有効性解析 対象集団	安全性解析 対象集団		
B-04	VK10	○	×	○	中止例	服薬期間が8週（56日）未満の症例
					食事療法の内容変更	食事療法の指示内容変更又は途中での中止（服薬開始後8週未満）
B-05	VK10	○	×	○	中止例	服薬期間が8週（56日）未満の症例
B-06	VK10	○	×	○	中止例	服薬期間が8週（56日）未満の症例
B-24	VK10	○	×	○	中止例	服薬期間が8週（56日）未満の症例
					外来から入院への変更	外来から入院への変更（服薬開始後8週未満）
B-25	VK10	○	×	○	服薬状況不良	服薬状況不良（服薬開始4週後、8週後）
B-19	VK5	○	×	○	中止例	服薬期間が8週（56日）未満の症例
B-10	VK5	○	×	○	中止例	服薬期間が8週（56日）未満の症例
					外来から入院への変更	外来から入院への変更（服薬開始後8週未満）
B-09	VK5	○	×	○	中止例	服薬期間が8週（56日）未満の症例
					外来から入院への変更	外来から入院への変更（服薬開始後8週未満）
					運動療法の内容変更	運動療法の指示内容変更又は途中での開始・中止（服薬開始後8週未満）
B-20	VK5	○	×	○	中止例	服薬期間が8週（56日）未満の症例

a) VK10：ボグリボース+KAD 10 mg 群 VK5：ボグリボース+KAD 5 mg 群 V：ボグリボース単独群 K10：KAD 10 mg 単独群

b) ○：採用 ×：不採用

表 2.7.6.2-8 有効性解析対象集団から除外された症例一覧

被験者識別コード 登録番号 薬剤番号	a) 治験薬 投与量	解析採否 ^{b)}			解析除外理由	
		最大の解析 対象集団	有効性解析 対象集団	安全性解析 対象集団		
B-16	V	○	×	○	中止例	服薬期間が8週（56日）未満の症例
B-26	V	○	×	○	中止例	服薬期間が8週（56日）未満の症例
B-11	K10	○	×	○	中止例	服薬期間が8週（56日）未満の症例
B-14	K10	○	×	○	中止例	服薬期間が8週（56日）未満の症例
					外来から入院への変更	外来から入院への変更（服薬開始後8週未満）
B-15	K10	○	×	○	中止例	服薬期間が8週（56日）未満の症例

a) VK10：ボグリボース+KAD 10 mg 群 VK5：ボグリボース+KAD 5 mg 群 V：ボグリボース単独群 K10：KAD 10 mg 単独群

b) ○：採用 ×：不採用

表 2.7.6.2-9 被験者背景～最大の解析対象集団

背景因子	分類	例数 (%) 又は要約統計量					検定
		全体	KAD-1229 10 mg 併用群	KAD-1229 5 mg 併用群	ボグリボース 単独群	KAD-1229 10 mg 単独群	
性別	男	248 (64.4)	70 (68.6)	57 (62.6)	57 (64.0)	64 (62.1)	a) P=0.764
	女	137 (35.6)	32 (31.4)	34 (37.4)	32 (36.0)	39 (37.9)	
年齢 (歳)	< 65	240 (62.3)	67 (65.7)	54 (59.3)	60 (67.4)	59 (57.3)	b) P=0.270
	65 ≤	145 (37.7)	35 (34.3)	37 (40.7)	29 (32.6)	44 (42.7)	
	例数 [欠測数]	385 [0]	102 [0]	91 [0]	89 [0]	103 [0]	
	平均値±標準偏差	61.3±9.6	60.9±9.7	62.6±9.7	59.9±8.6	61.8±10.0	
罹病期間 (年)	< 1	7 (1.8)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (3.9)	b) P=0.619
	1 ≤ < 3	67 (17.4)	15 (14.7)	20 (22.0)	19 (21.3)	13 (12.6)	
	3 ≤ < 5	78 (20.3)	23 (22.5)	15 (16.5)	18 (20.2)	22 (21.4)	
	5 ≤ < 10	104 (27.0)	28 (27.5)	27 (29.7)	19 (21.3)	30 (29.1)	
	10 ≤	129 (33.5)	34 (33.3)	29 (31.9)	32 (36.0)	34 (33.0)	
	例数 [欠測数]	385 [0]	102 [0]	91 [0]	89 [0]	103 [0]	
	平均値±標準偏差	7.7±6.2	7.1±5.0	7.9±6.5	7.8±6.2	8.2±7.1	
BMI (0 週時) (kg/m ²)	< 20	45 (11.7)	8 (7.8)	14 (15.4)	13 (14.6)	10 (9.7)	b) P=0.478
	20 ≤ < 25	213 (55.3)	57 (55.9)	50 (54.9)	45 (50.6)	61 (59.2)	
	25 ≤ < 30	113 (29.4)	34 (33.3)	21 (23.1)	28 (31.5)	30 (29.1)	
	30 ≤	14 (3.6)	3 (2.9)	6 (6.6)	3 (3.4)	2 (1.9)	
	例数 [欠測数]	385 [0]	102 [0]	91 [0]	89 [0]	103 [0]	
薬物治療歴	無	132 (34.3)	37 (36.3)	29 (31.9)	26 (29.2)	40 (38.8)	-
	有	253 (65.7)	65 (63.7)	62 (68.1)	63 (70.8)	63 (61.2)	
ボグリボースの 既治療歴	無	173 (44.9)	46 (45.1)	39 (42.9)	41 (46.1)	47 (45.6)	a) P=0.973
	有	212 (55.1)	56 (54.9)	52 (57.1)	48 (53.9)	56 (54.4)	
運動療法	無	149 (38.7)	41 (40.2)	34 (37.4)	39 (43.8)	35 (34.0)	a) P=0.548
	有	236 (61.3)	61 (59.8)	57 (62.6)	50 (56.2)	68 (66.0)	
糖尿病性細小血管症	無	301 (78.2)	83 (81.4)	67 (73.6)	73 (82.0)	78 (75.7)	a) P=0.415
	有	84 (21.8)	19 (18.6)	24 (26.4)	16 (18.0)	25 (24.3)	
糖尿病性細小血管症 以外の合併症	無	16 (4.2)	5 (4.9)	3 (3.3)	2 (2.2)	6 (5.8)	a) P=0.605
	有	369 (95.8)	97 (95.1)	88 (96.7)	87 (97.8)	97 (94.2)	
HbA _{1c} (0 週時) (%)	< 6.5	20 (5.2)	5 (4.9)	4 (4.4)	4 (4.5)	7 (6.8)	b) P=0.184
	6.5 ≤ < 7.0	146 (37.9)	45 (44.1)	42 (46.2)	25 (28.1)	34 (33.0)	
	7.0 ≤ < 7.5	129 (33.5)	25 (24.5)	28 (30.8)	35 (39.3)	41 (39.8)	
	7.5 ≤ < 8.0	70 (18.2)	21 (20.6)	14 (15.4)	19 (21.3)	16 (15.5)	
	8.0 ≤	20 (5.2)	6 (5.9)	3 (3.3)	6 (6.7)	5 (4.9)	
	例数 [欠測数]	385 [0]	102 [0]	91 [0]	89 [0]	103 [0]	
FPG (0 週時) (mg/dL)	< 140	125 (32.5)	32 (31.4)	34 (37.4)	21 (23.6)	38 (36.9)	b) P=0.124
	140 ≤ < 170	173 (44.9)	46 (45.1)	37 (40.7)	44 (49.4)	46 (44.7)	
	170 ≤ < 200	71 (18.4)	19 (18.6)	18 (19.8)	19 (21.3)	15 (14.6)	
	200 ≤	16 (4.2)	5 (4.9)	2 (2.2)	5 (5.6)	4 (3.9)	
	例数 [欠測数]	385 [0]	102 [0]	91 [0]	89 [0]	103 [0]	
食後血糖 1 時間値 (0 週時) (mg/dL)	< 200	62 (16.1)	14 (13.7)	19 (20.9)	10 (11.2)	19 (18.4)	b) P=0.150
	200 ≤ < 230	138 (35.8)	39 (38.2)	32 (35.2)	24 (27.0)	43 (41.7)	
	230 ≤ < 260	119 (30.9)	31 (30.4)	27 (29.7)	34 (38.2)	27 (26.2)	
	260 ≤ < 290	47 (12.2)	15 (14.7)	9 (9.9)	14 (15.7)	9 (8.7)	
	290 ≤	18 (4.7)	3 (2.9)	4 (4.4)	6 (6.7)	5 (4.9)	
	不明	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	
	例数 [欠測数]	384 [1]	102 [0]	91 [0]	88 [1]	103 [0]	
平均値±標準偏差	230.5±33.5	232.1±32.6	227.3±34.5	236.6±33.2	226.6±33.4		

a) χ^2 検定 b) 一元配置分散分析

表 2.7.6.2-9 被験者背景～最大の解析対象集団

背景因子	分類	例数 (%) 又は要約統計量					検定	
		全体	KAD-1229 10 mg 併用群	KAD-1229 5 mg 併用群	ボグリボース 単独群	KAD-1229 10 mg 単独群		
食後血糖 2 時間値 (0 週時) (mg/dL)	< 200	126 (32.7)	35 (34.3)	33 (36.3)	26 (29.2)	32 (31.1)	-	
	200 ≤ < 230	123 (31.9)	29 (28.4)	29 (31.9)	25 (28.1)	40 (38.8)		
	230 ≤ < 260	90 (23.4)	24 (23.5)	22 (24.2)	21 (23.6)	23 (22.3)		
	260 ≤ < 290	30 (7.8)	7 (6.9)	4 (4.4)	14 (15.7)	5 (4.9)		
	290 ≤	15 (3.9)	7 (6.9)	3 (3.3)	2 (2.2)	3 (2.9)		
	不明	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)		
	例数 [欠測数]	384 [1]	102 [0]	91 [0]	88 [1]	103 [0]	b)	
	平均値±標準偏差	216.8±37.9	217.4±40.1	214.0±39.4	221.7±39.4	214.4±32.9	P=0.500	
IRI (μU/mL)	< 5	151 (39.2)	38 (37.3)	34 (37.4)	41 (46.1)	38 (36.9)	-	
	5 ≤ < 15	208 (54.0)	59 (57.8)	45 (49.5)	46 (51.7)	58 (56.3)		
	15 ≤	26 (6.8)	5 (4.9)	12 (13.2)	2 (2.2)	7 (6.8)		
	例数 [欠測数]	385 [0]	102 [0]	91 [0]	89 [0]	103 [0]		b)
	平均値±標準偏差	7.381±5.152	7.306±4.389	8.039±6.451	6.457±4.460	7.670±5.074		P=0.195

a) χ^2 検定 b) 一元配置分散分析表 2.7.6.2-10 HbA_{1c} 変化量の群間比較～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-1 引用)

最終評価時

単位:%

投与群	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	一元配置分散分析
KAD-1229 10 mg 併用群	101	1	-0.64	0.46	-2.6	0.7	-0.60	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	91	0	-0.44	0.43	-1.9	0.4	-0.40	
ボグリボース単独群	89	0	-0.02	0.36	-0.7	1.6	-0.10	
KAD-1229 10 mg 単独群	101	2	-0.34	0.48	-1.7	1.0	-0.40	

優越性の検証 (有意水準両側 5%)

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P<0.001	-0.62 (-0.74, -0.49)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P<0.001	-0.42 (-0.55, -0.29)

※優越性の検証は、まずボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群の比較を行い、有意な場合のみボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群の比較を行う。

探索的解析 (有意水準両側 5%)

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	-0.33 (-0.45, -0.20)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.002	-0.20 (-0.32, -0.07)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.129	0.10 (-0.03, 0.22)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	0.29 (0.17, 0.41)

表 2.7.6.2-11 HbA_{1c} 変化量の推移～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-2 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
KAD-1229 10 mg 併用群	4 週	100	2	-0.33	0.25	-1.1	0.2	-0.30	P<0.001
	8 週	100	2	-0.57	0.38	-2.1	0.2	-0.50	P<0.001
	12 週	96	6	-0.64	0.46	-2.6	0.7	-0.60	P<0.001
	最終評価時	101	1	-0.64	0.46	-2.6	0.7	-0.60	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	4 週	90	1	-0.22	0.23	-1.0	0.2	-0.20	P<0.001
	8 週	87	4	-0.37	0.34	-1.3	0.4	-0.30	P<0.001
	12 週	85	6	-0.45	0.43	-1.9	0.3	-0.40	P<0.001
	最終評価時	91	0	-0.44	0.43	-1.9	0.4	-0.40	P<0.001
ボグリボース 単独群	4 週	89	0	-0.02	0.25	-0.6	0.7	0.00	P=0.445
	8 週	87	2	-0.04	0.29	-0.7	1.1	-0.10	P=0.166
	12 週	84	5	-0.03	0.32	-0.7	0.8	-0.10	P=0.439
	最終評価時	89	0	-0.02	0.36	-0.7	1.6	-0.10	P=0.639
KAD-1229 10 mg 単独群	4 週	100	3	-0.22	0.23	-0.8	0.4	-0.20	P<0.001
	8 週	100	3	-0.34	0.39	-1.5	0.9	-0.30	P<0.001
	12 週	100	3	-0.35	0.48	-1.7	1.0	-0.40	P<0.001
	最終評価時	101	2	-0.34	0.48	-1.7	1.0	-0.40	P<0.001

a) 0 週時との比較

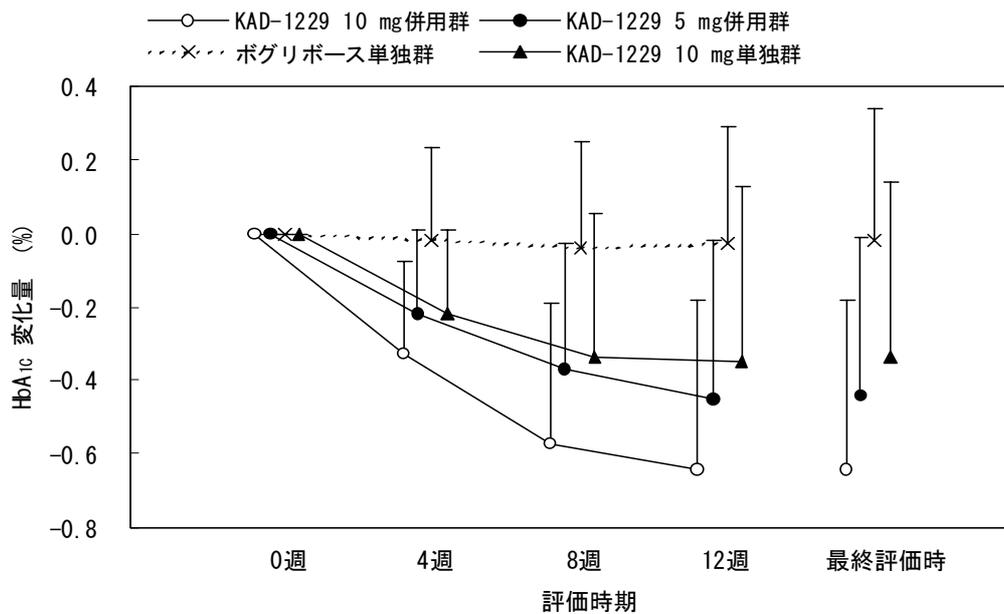


図 2.7.6.2-2 HbA_{1c} 変化量の推移～最大の解析対象集団

平均値+標準偏差

(5.3.5.1.1, 図 11.4-1 引用)

表 2.7.6.2-12 HbA_{1c} 測定値の推移～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-3 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
KAD-1229 10 mg 併用群	-16 週	101	1	7.41	0.45	6.5	8.4	7.40
	-12 週	100	2	7.29	0.49	6.4	8.5	7.20
	-8 週	101	1	7.18	0.46	6.5	8.3	7.10
	-4 週	101	1	7.13	0.42	6.5	8.2	7.10
	0 週	101	1	7.12	0.48	6.1	8.6	7.00
	4 週	100	2	6.78	0.50	5.8	8.2	6.75
	8 週	100	2	6.54	0.50	5.6	8.2	6.50
	12 週	96	6	6.48	0.55	5.4	8.1	6.40
	最終評価時	101	1	6.48	0.54	5.4	8.1	6.40
KAD-1229 5 mg 併用群	-16 週	91	0	7.30	0.46	6.5	8.4	7.20
	-12 週	90	1	7.21	0.47	6.3	8.9	7.10
	-8 週	90	1	7.10	0.41	6.5	8.4	7.00
	-4 週	91	0	7.02	0.40	6.5	8.0	6.90
	0 週	91	0	7.03	0.46	6.2	8.5	6.90
	4 週	90	1	6.79	0.46	5.9	8.0	6.70
	8 週	87	4	6.64	0.48	5.5	8.3	6.60
	12 週	85	6	6.54	0.49	5.1	7.7	6.50
	最終評価時	91	0	6.59	0.56	5.1	8.6	6.60
ボグリボース 単独群	-16 週	89	0	7.42	0.47	6.5	8.4	7.40
	-12 週	87	2	7.29	0.47	6.5	8.4	7.20
	-8 週	89	0	7.24	0.45	6.5	8.4	7.20
	-4 週	89	0	7.18	0.44	6.5	8.4	7.10
	0 週	89	0	7.18	0.49	6.1	8.6	7.10
	4 週	89	0	7.16	0.56	5.8	8.6	7.10
	8 週	87	2	7.13	0.57	5.8	8.4	7.10
	12 週	84	5	7.15	0.56	5.8	8.5	7.10
	最終評価時	89	0	7.16	0.57	5.8	8.6	7.10
KAD-1229 10 mg 単独群	-16 週	100	3	7.42	0.42	6.5	8.4	7.40
	-12 週	99	4	7.27	0.42	6.5	8.3	7.20
	-8 週	101	2	7.18	0.40	6.5	8.1	7.10
	-4 週	101	2	7.15	0.43	6.5	8.1	7.10
	0 週	101	2	7.10	0.44	6.2	8.3	7.10
	4 週	100	3	6.87	0.44	5.9	8.5	6.85
	8 週	100	3	6.76	0.50	5.6	8.5	6.80
	12 週	100	3	6.75	0.56	5.4	8.8	6.70
	最終評価時	101	2	6.75	0.56	5.4	8.8	6.70

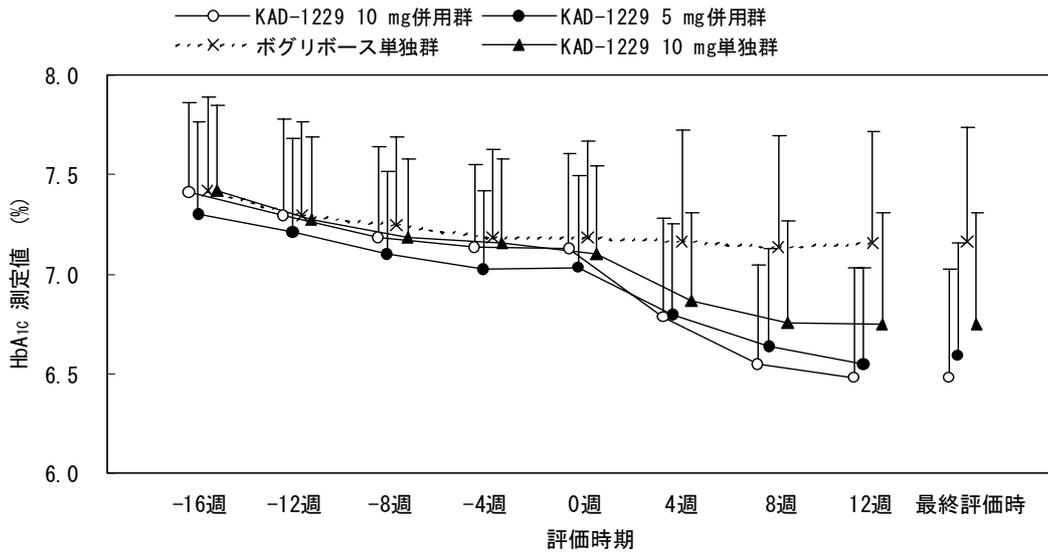


図 2.7.6.2-3 HbA_{1c} 測定値の推移～最大の解析対象集団

平均値+標準偏差

(5.3.5.1.1, 図 11.4-2 引用)

表 2.7.6.2-13 HbA_{1c} 目標達成率～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-4 引用)

最終評価時

投与群	例数	目標達成例数	目標達成率 (%)
KAD-1229 10 mg 併用群	96	50	52.1
KAD-1229 5 mg 併用群	87	36	41.4
ボグリボース単独群	85	4	4.7
KAD-1229 10 mg 単独群	94	23	24.5

KAD-1229 併用群とボグリボース単独群の比較 (有意水準両側 5%)

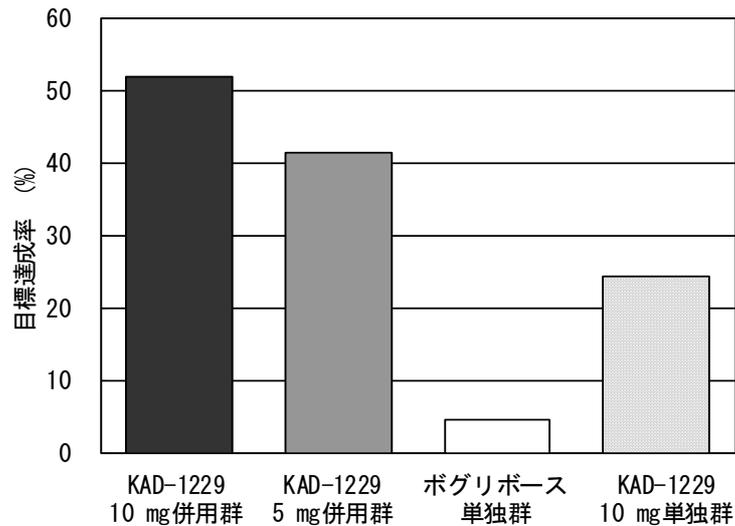
比較群	χ^2 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P<0.001	47.4 (36.4, 58.3)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P<0.001	36.7 (25.4, 48.0)

※まずボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群の比較を行い、有意な場合のみボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群の比較を行う。

探索的解析 (有意水準両側 5%)

比較群	χ^2 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	19.8 (10.0, 29.5)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.147	10.7 (-3.7, 25.1)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.015	-16.9 (-30.4, -3.4)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	-27.6 (-40.9, -14.4)

最終評価時

図 2.7.6.2-4 HbA_{1c} 目標達成率～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 図 11.4-3 引用)

表 2.7.6.2-14 HbA_{1c} 改善率～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-5 引用)

最終評価時

投与群	例数	改善例数	改善率 (%)
KAD-1229 10 mg 併用群	101	69	68.3
KAD-1229 5 mg 併用群	91	44	48.4
ボグリボース単独群	89	10	11.2
KAD-1229 10 mg 単独群	101	44	43.6

KAD-1229 併用群とボグリボース単独群の比較 (有意水準両側 5%)

比較群	χ^2 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P<0.001	57.1 (45.9, 68.3)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P<0.001	37.1 (24.9, 49.3)

※まずボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群の比較を行い、
有意な場合のみボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群の比較を行う。

探索的解析 (有意水準両側 5%)

比較群	χ^2 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	32.3 (20.6, 44.0)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.004	20.0 (6.3, 33.7)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.506	-4.8 (-18.9, 9.3)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	-24.8 (-38.0, -11.5)

表 2.7.6.2-15 FPG 変化量の群間比較～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-6 引用)

最終評価時

単位:mg/dL

投与群	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	一元配置分散分析
KAD-1229 10 mg 併用群	100	2	-15.4	16.4	-76	22	-14.5	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	91	0	-10.3	16.4	-57	25	-7.0	
ボグリボース単独群	89	0	-5.5	18.3	-84	45	-5.0	
KAD-1229 10 mg 単独群	101	2	-6.4	19.8	-52	81	-7.0	

KAD-1229 併用群とボグリボース単独群の比較 (有意水準両側 5%)

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P<0.001	-10.0 (-15.1, -4.9)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P=0.069	-4.8 (-10.0, 0.4)

※まずボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群の比較を行い、
有意な場合のみボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群の比較を行う。

探索的解析 (有意水準両側 5%)

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.729	-0.9 (-6.0, 4.2)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.047	-5.1 (-10.2, -0.1)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.127	3.9 (-1.1, 9.0)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	9.1 (4.1, 14.0)

表 2.7.6.2-16 FPG 変化量の推移～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-7 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
KAD-1229 10 mg 併用群	4 週	100	2	-14.9	18.8	-82	37	-17.0	P<0.001
	8 週	99	3	-14.7	19.9	-91	64	-15.0	P<0.001
	12 週	96	6	-15.5	16.5	-76	22	-14.5	P<0.001
	最終評価時	100	2	-15.4	16.4	-76	22	-14.5	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	4 週	90	1	-10.7	19.7	-67	29	-9.5	P<0.001
	8 週	87	4	-9.3	17.1	-52	45	-8.0	P<0.001
	12 週	85	6	-10.5	16.4	-57	25	-8.0	P<0.001
	最終評価時	91	0	-10.3	16.4	-57	25	-7.0	P<0.001
ボグリボース 単独群	4 週	88	1	-2.1	17.5	-49	42	-1.0	P=0.261
	8 週	87	2	-0.4	25.2	-62	86	-4.0	P=0.875
	12 週	84	5	-5.6	18.7	-84	45	-5.5	P=0.006
	最終評価時	89	0	-5.5	18.3	-84	45	-5.0	P=0.005
KAD-1229 10 mg 単独群	4 週	100	3	-9.3	22.1	-104	69	-8.5	P<0.001
	8 週	99	4	-8.3	19.3	-70	52	-8.0	P<0.001
	12 週	100	3	-6.4	19.9	-52	81	-7.5	P=0.001
	最終評価時	101	2	-6.4	19.8	-52	81	-7.0	P=0.001

a) 0 週時との比較

表 2.7.6.2-17 食後血糖 1 時間値変化量の群間比較～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-9 引用)

最終評価時

単位:mg/dL

投与群	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	一元配置分散分析
KAD-1229 10 mg 併用群	96	6	-48.6	33.6	-136	56	-49.5	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	85	6	-44.4	32.0	-120	26	-44.0	
ボグリボース単独群	83	6	-6.2	32.0	-77	82	-6.0	
KAD-1229 10 mg 単独群	98	5	-7.6	35.7	-81	80	-10.0	

KAD-1229 併用群とボグリボース単独群の比較 (有意水準両側 5%)

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P<0.001	-42.4 (-52.2, -32.5)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P<0.001	-38.2 (-48.4, -28.1)

※まずボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群の比較を行い、
 有意な場合のみボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群の比較を行う。

探索的解析 (有意水準両側 5%)

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.773	-1.4 (-11.3, 8.4)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.406	-4.1 (-13.9, 5.7)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	36.8 (27.0, 46.5)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	40.9 (31.5, 50.4)

表 2.7.6.2-18 食後血糖 1 時間値変化量の推移～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-10 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
KAD-1229 10 mg 併用群	12 週	96	6	-48.6	33.6	-136	56	-49.5	P<0.001
	最終評価時	96	6	-48.6	33.6	-136	56	-49.5	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	12 週	85	6	-44.4	32.0	-120	26	-44.0	P<0.001
	最終評価時	85	6	-44.4	32.0	-120	26	-44.0	P<0.001
ボグリボース 単独群	12 週	83	6	-6.2	32.0	-77	82	-6.0	P=0.081
	最終評価時	83	6	-6.2	32.0	-77	82	-6.0	P=0.081
KAD-1229 10 mg 単独群	12 週	98	5	-7.6	35.7	-81	80	-10.0	P=0.036
	最終評価時	98	5	-7.6	35.7	-81	80	-10.0	P=0.036

a) 0 週時との比較

表 2.7.6.2-19 食後血糖 2 時間値変化量の群間比較～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-12 引用)

最終評価時

単位:mg/dL

投与群	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	一元配置分散分析
KAD-1229 10 mg 併用群	96	6	-44.6	29.9	-107	45	-47.0	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	85	6	-41.6	36.6	-143	53	-38.0	
ボグリボース単独群	83	6	-4.2	33.2	-66	108	-6.0	
KAD-1229 10 mg 単独群	98	5	-39.1	37.1	-117	75	-40.5	

KAD-1229 併用群とボグリボース単独群の比較 (有意水準両側 5%)

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P<0.001	-40.4 (-50.5, -30.3)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P<0.001	-37.3 (-47.7, -26.9)

※まずボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群の比較を行い、
有意な場合のみボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群の比較を行う。

探索的解析 (有意水準両側 5%)

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P<0.001	-34.8 (-44.9, -24.8)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.547	-3.1 (-13.1, 7.0)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.625	2.5 (-7.5, 12.5)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.260	5.6 (-4.1, 15.2)

表 2.7.6.2-20 食後血糖 2 時間値変化量の推移～最大の解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 11.4-13 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
KAD-1229 10 mg 併用群	12 週	96	6	-44.6	29.9	-107	45	-47.0	P<0.001
	最終評価時	96	6	-44.6	29.9	-107	45	-47.0	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	12 週	85	6	-41.6	36.6	-143	53	-38.0	P<0.001
	最終評価時	85	6	-41.6	36.6	-143	53	-38.0	P<0.001
ボグリボース 単独群	12 週	83	6	-4.2	33.2	-66	108	-6.0	P=0.247
	最終評価時	83	6	-4.2	33.2	-66	108	-6.0	P=0.247
KAD-1229 10 mg 単独群	12 週	98	5	-39.1	37.1	-117	75	-40.5	P<0.001
	最終評価時	98	5	-39.1	37.1	-117	75	-40.5	P<0.001

a) 0 週時との比較

表 2.7.6.2-21 有害事象（全体）発現率の群間比較～治療期～安全性解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 12.2-1 引用)

投与群	例数	発現例数	発現率 (%)	χ^2 検定	判定不能例数
KAD-1229 10 mg 併用群	102	80	78.4	P=0.063	0
KAD-1229 5 mg 併用群	91	63	69.2		0
ボグリボース単独群	89	68	76.4		0
KAD-1229 10 mg 単独群	103	65	63.1		0

比較群	χ^2 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)	
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.737	2.0	(-9.9, 13.9)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P=0.279	-7.2	(-20.1, 5.8)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.046	-13.3	(-26.1, -0.5)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.145	9.2	(-3.2, 21.6)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.368	-6.1	(-19.4, 7.2)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.015	-15.3	(-27.6, -3.1)

表 2.7.6.2-22 有害事象（臨床症状）発現率の群間比較～治療期～安全性解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 12.2-2 引用)

投与群	例数	発現例数	発現率 (%)	χ^2 検定
KAD-1229 10 mg 併用群	102	69	67.6	P=0.070
KAD-1229 5 mg 併用群	91	57	62.6	
ボグリボース単独群	89	50	56.2	
KAD-1229 10 mg 単独群	103	52	50.5	

比較群	χ^2 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)	
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.102	11.5	(-2.3, 25.2)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P=0.377	6.5	(-7.9, 20.8)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.430	-5.7	(-19.8, 8.4)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.465	5.0	(-8.5, 18.5)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.088	-12.2	(-26.0, 1.7)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.012	-17.2	(-30.4, -3.9)

表 2.7.6.2-23 有害事象（臨床検査値）発現率の群間比較～治療期～安全性解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 12.2-3 引用)

投与群	例数	発現例数	発現率 (%)	χ^2 検定	判定不能例数
KAD-1229 10 mg 併用群	101	41	40.6	P=0.123	1
KAD-1229 5 mg 併用群	91	27	29.7		0
ボグリボース単独群	89	37	41.6		0
KAD-1229 10 mg 単独群	103	30	29.1		0

比較群	χ^2 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)	
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.891	-1.0	(-15.0, 13.0)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P=0.095	-11.9	(-25.8, 2.0)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.071	-12.4	(-25.9, 1.0)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.114	10.9	(-2.5, 24.3)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.933	-0.5	(-13.4, 12.3)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.085	-11.5	(-24.5, 1.5)

表 2.7.6.2-24 有害事象（低血糖症状）発現率の群間比較～治療期～安全性解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 12.2-4 引用)

投与群	例数	発現例数	発現率 (%)	χ^2 検定
KAD-1229 10 mg 併用群	102	7	6.9	P=0.286
KAD-1229 5 mg 併用群	91	4	4.4	
ボグリボース単独群	89	1	1.1	
KAD-1229 10 mg 単独群	103	5	4.9	

比較群	χ^2 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.048	5.7 (0.4, 11.1)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P=0.181	3.3 (-1.5, 8.0)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.138	3.7 (-1.0, 8.4)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.460	2.5 (-4.0, 8.9)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.879	0.5 (-5.5, 6.4)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.540	-2.0 (-8.4, 4.4)

表 2.7.6.2-25 副作用（全体）発現率の群間比較～治療期～安全性解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 12.2-5 引用)

投与群	例数	発現例数	発現率 (%)	χ^2 検定	判定不能例数
KAD-1229 10 mg 併用群	101	35	34.7	P=0.073	1
KAD-1229 5 mg 併用群	91	18	19.8		0
ボグリボース単独群	89	23	25.8		0
KAD-1229 10 mg 単独群	103	22	21.4		0

比較群	χ^2 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.188	8.8 (-4.2, 21.8)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P=0.332	-6.1 (-18.3, 6.2)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.464	-4.5 (-16.5, 7.6)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.021	14.9 (2.5, 27.2)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.786	1.6 (-9.8, 13.0)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.034	-13.3 (-25.5, -1.1)

表 2.7.6.2-26 副作用（臨床症状）発現率の群間比較～治療期～安全性解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 12.2-6 引用)

投与群	例数	発現例数	発現率 (%)	χ^2 検定
KAD-1229 10 mg 併用群	102	23	22.5	P=0.265
KAD-1229 5 mg 併用群	91	12	13.2	
ボグリボース単独群	89	13	14.6	
KAD-1229 10 mg 単独群	103	15	14.6	

比較群	χ^2 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.161	7.9 (-3.0, 18.9)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P=0.782	-1.4 (-11.5, 8.7)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.993	0.0 (-10.1, 10.0)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.091	9.4 (-1.3, 20.0)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.782	1.4 (-8.4, 11.1)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.141	-8.0 (-18.6, 2.6)

表 2.7.6.2-27 副作用（臨床検査値）発現率の群間比較～治療期～安全性解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 12.2-7 引用)

投与群	例数	発現例数	発現率 (%)	χ^2 検定	判定不能例数
KAD-1229 10 mg 併用群	101	16	15.8	P=0.391	1
KAD-1229 5 mg 併用群	91	8	8.8		0
ボグリボース単独群	89	12	13.5		0
KAD-1229 10 mg 単独群	103	10	9.7		0

比較群	χ^2 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)	
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.647	2.4	(-7.7, 12.4)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P=0.316	-4.7	(-13.9, 4.5)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.412	-3.8	(-12.9, 5.3)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.140	7.1	(-2.1, 16.2)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.826	0.9	(-7.2, 9.1)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.189	-6.1	(-15.3, 3.0)

表 2.7.6.2-28 副作用（低血糖症状）発現率の群間比較～治療期～安全性解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 12.2-8 引用)

投与群	例数	発現例数	発現率 (%)	χ^2 検定
KAD-1229 10 mg 併用群	102	7	6.9	P=0.229
KAD-1229 5 mg 併用群	91	3	3.3	
ボグリボース単独群	89	1	1.1	
KAD-1229 10 mg 単独群	103	4	3.9	

比較群	χ^2 検定	群間差 (両側 95%信頼区間)	
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.048	5.7	(0.4, 11.1)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 5 mg 併用群	P=0.322	2.2	(-2.1, 6.4)
ボグリボース単独群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.231	2.8	(-1.6, 7.1)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 併用群	P=0.264	3.6	(-2.6, 9.7)
KAD-1229 5 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.826	0.6	(-4.6, 5.8)
KAD-1229 10 mg 併用群 VS KAD-1229 10 mg 単独群	P=0.343	-3.0	(-9.1, 3.2)

表 2.7.6.2-29 有害事象（臨床症状）の発現状況～治療期～安全性解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 12.2-9 引用)

分類・症状	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=102)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=91)			ボグリボース 単独群 (n=89)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=103)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	18	7	6.9	11	4	4.4	2	1	1.1	10	5	4.9
無力症	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
冷汗	0	0	0.0	2	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.0
注意力障害	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	5	4	3.9	0	0	0.0	0	0	0.0	3	2	1.9
体位性めまい	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	5	4	3.9	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
冷感	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
飢餓	0	0	0.0	5	3	3.3	1	1	1.1	2	2	1.9
多汗症	1	1	1.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	2	1	1.0	1	1	1.1	1	1	1.1	0	0	0.0
末梢冷感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
傾眠	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
あくび	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	27	26	25.5	25	20	22.0	17	13	14.6	25	14	13.6
膀胱炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
齲歯	1	1	1.0	1	1	1.1	1	1	1.1	0	0	0.0
単純ヘルペス	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
帯状疱疹	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.1	0	0	0.0
爪白癬	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	22	21	20.6	18	13	14.3	12	10	11.2	23	13	12.6
外耳炎	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
中耳炎	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
足部白癬	1	1	1.0	3	3	3.3	1	1	1.1	1	1	1.0
咽喉頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
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)	2	2	2.0	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.0
乳癌	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
胃癌	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚乳頭腫	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
免疫系障害	0	0	0.0	2	2	2.2	1	1	1.1	1	1	1.0
季節性アレルギー	0	0	0.0	2	2	2.2	1	1	1.1	1	1	1.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
食欲減退	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
精神障害	2	2	2.0	0	0	0.0	3	3	3.4	0	0	0.0
不眠症	2	2	2.0	0	0	0.0	2	2	2.2	0	0	0.0
易刺激性	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
神経系障害	16	12	11.8	6	6	6.6	3	3	3.4	8	5	4.9
脳幹梗塞	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
脳梗塞	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
浮動性めまい	2	2	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	1.0
体位性めまい	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
構語障害	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
味覚異常	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J (Ver. 6.1) に基づき PT にて記載

表 2.7.6.2-29 有害事象（臨床症状）の発現状況～治療期～安全性解析対象集団

分類・症状	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=102)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=91)			ボグリボース 単独群 (n=89)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=103)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
頭痛	2	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.1	2	1	1.0
感覚減退	3	2	2.0	2	2	2.2	0	0	0.0	3	3	2.9
腰部脊椎管狭窄	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
記憶障害	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
片頭痛	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
坐骨神経痛	1	1	1.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
感覚障害	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
三叉神経痛	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嗅覚減退	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
眼障害	8	8	7.8	4	3	3.3	6	5	5.6	3	3	2.9
白内障	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
結膜炎	3	3	2.9	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
眼脂	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
眼の充血	1	1	1.0	0	0	0.0	2	2	2.2	0	0	0.0
眼瞼浮腫	1	1	1.0	1	1	1.1	0	0	0.0	2	2	1.9
角膜炎	2	2	2.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
視神経乳頭陥凹	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
光視症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
睫毛乱生	0	0	0.0	2	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.0
耳および迷路障害	2	2	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.9
耳閉感	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.9
回転性眩暈	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心臓障害	3	3	2.9	5	5	5.5	0	0	0.0	1	1	1.0
上室性不整脈	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
心房細動	2	2	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心拡大	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
動悸	1	1	1.0	3	3	3.3	0	0	0.0	0	0	0.0
発症時期不明な心筋梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.9
末梢冷感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	3	2.9	5	5	5.5	3	3	3.4	9	6	5.8
咳嗽	1	1	1.0	2	2	2.2	1	1	1.1	1	1	1.0
鼻閉	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
咽喉頭疼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
鼻漏	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.9
咽喉刺激感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	1.0
あくび	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道の炎症	1	1	1.0	2	2	2.2	1	1	1.1	2	2	1.9
痰貯留	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
胃腸障害	27	21	20.6	17	12	13.2	18	13	14.6	16	11	10.7
腹部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.0
腹部膨満	4	4	3.9	2	2	2.2	1	1	1.1	0	0	0.0
腹痛	0	0	0.0	3	2	2.2	0	0	0.0	1	1	1.0
上腹部痛	0	0	0.0	1	1	1.1	2	2	2.2	0	0	0.0
異常便	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0

MedDRA/J (Ver. 6.1) に基づき PT にて記載

表 2.7.6.2-29 有害事象（臨床症状）の発現状況～治療期～安全性解析対象集団

分類・症状	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=102)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=91)			ボグリボース 単独群 (n=89)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=103)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
便習慣変化	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
結腸ポリープ	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
便秘	3	2	2.0	0	0	0.0	2	2	2.2	2	2	1.9
下痢	2	2	2.0	1	1	1.1	1	1	1.1	1	1	1.0
消化不良	3	3	2.9	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
腸炎	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼓腸	3	3	2.9	0	0	0.0	3	3	3.4	1	1	1.0
胃潰瘍	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
胃炎	2	2	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
消化器不調	1	1	1.0	1	1	1.1	1	1	1.1	1	1	1.0
歯肉痛	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
歯肉炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
舌痛	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
痔核	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
軟便	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	1	1	1.0	2	2	2.2	0	0	0.0	3	2	1.9
歯周病	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯周炎	1	1	1.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
胃不快感	2	2	2.0	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
歯痛	0	0	0.0	1	1	1.1	2	1	1.1	0	0	0.0
嘔吐	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.9
肝胆道系障害	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.1	3	3	2.9
胆管結石	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
胆石症	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
肝嚢胞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
脂肪肝	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	7	5	4.9	5	4	4.4	10	8	9.0	8	6	5.8
皮膚嚢腫	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
水疱性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
接触性皮膚炎	0	0	0.0	2	1	1.1	1	1	1.1	1	1	1.0
皮膚乾燥	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.1	0	0	0.0
湿疹	1	1	1.0	2	2	2.2	3	3	3.4	0	0	0.0
紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
顔面浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
紅色汗疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
過角化	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
そう痒症	3	3	2.9	0	0	0.0	2	2	2.2	2	2	1.9
発疹	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	21	17	16.7	8	5	5.5	15	12	13.5	10	9	8.7
関節痛	6	5	4.9	1	1	1.1	1	1	1.1	2	2	1.9
背部痛	7	6	5.9	3	2	2.2	5	5	5.6	0	0	0.0
胸壁痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
ガングリオン	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
関節滲出液	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J (Ver. 6.1) に基づき PT にて記載

表 2.7.6.2-29 有害事象（臨床症状）の発現状況～治療期～安全性解析対象集団

分類・症状	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=102)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=91)			ボグリボース 単独群 (n=89)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=103)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
関節硬直	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
筋痙攣	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	3	3	2.9
筋固縮	0	0	0.0	1	1	1.1	3	3	3.4	1	1	1.0
筋痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
頸部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
四肢痛	5	5	4.9	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.0
関節周囲炎	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
脊椎症	1	1	1.0	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.0
頸肩腕症候群	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
椎間板突出	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	3	2	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	2.9
尿管結石	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血尿	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿意切迫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
神経因性膀胱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
頻尿	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎嚢胞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
月経過多	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	10	6	5.9	8	6	6.6	6	4	4.5	3	3	2.9
無力症	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸部不快感	0	0	0.0	3	3	3.3	0	0	0.0	0	0	0.0
胸痛	2	2	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	4	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
熱感	1	1	1.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
飢餓	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	0	0	0.0	2	2	2.2	4	2	2.2	0	0	0.0
末梢性浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.2	2	2	1.9
圧痛	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	1	1	1.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	3	3	2.9	3	3	3.3	0	0	0.0	3	3	2.9
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
血圧上昇	1	1	1.0	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.0
体重減少	2	2	2.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
体重増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.9
傷害、中毒および処置合併症	6	5	4.9	9	7	7.7	4	4	4.5	6	4	3.9
節足動物刺傷	3	3	2.9	2	2	2.2	0	0	0.0	1	1	1.0
背部損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.0
結膜擦過傷	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
手骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
角膜損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
関節捻挫	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.0
肋骨骨折	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.1	0	0	0.0
筋挫傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
挫傷	0	0	0.0	3	2	2.2	0	0	0.0	1	1	1.0
熱傷	2	2	2.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
頸部損傷	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J (Ver. 6.1) に基づき PT にて記載

表 2.7.6.2-30 副作用（臨床症状）の発現状況～治療期～安全性解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 12.2-10 引用)

分類・症状	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=102)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=91)			ボグリボース 単独群 (n=89)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=103)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	18	7	6.9	10	3	3.3	2	1	1.1	8	4	3.9
無力症	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
冷汗	0	0	0.0	2	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.0
注意力障害	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	5	4	3.9	0	0	0.0	0	0	0.0	3	2	1.9
体位性めまい	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	5	4	3.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
冷感	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
飢餓	0	0	0.0	4	2	2.2	1	1	1.1	2	2	1.9
多汗症	1	1	1.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	2	1	1.0	1	1	1.1	1	1	1.1	0	0	0.0
傾眠	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
あくび	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
齲歯	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	5	3	2.9	2	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0
構語障害	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
味覚異常	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
感覚減退	2	1	1.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
記憶障害	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
三叉神経痛	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
眼の充血	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
視神経乳頭陥凹	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性眩暈	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心臓障害	1	1	1.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性不整脈	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
心房細動	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.0
咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
あくび	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
痰貯留	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
胃腸障害	12	10	9.8	8	6	6.6	12	9	10.1	9	7	6.8
腹部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.0
腹部膨満	4	4	3.9	2	2	2.2	1	1	1.1	0	0	0.0
腹痛	0	0	0.0	3	2	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
異常便	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
便習慣変化	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	2	2	1.9
下痢	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.0
消化不良	2	2	2.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
鼓腸	3	3	2.9	0	0	0.0	2	2	2.2	1	1	1.0

MedDRA/J (Ver. 6.1) に基づき PT にて記載

表 2.7.6.2-30 副作用（臨床症状）の発現状況～治療期～安全性解析対象集団

分類・症状	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=102)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=91)			ボグリボース 単独群 (n=89)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=103)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
胃潰瘍	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
胃炎	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
消化器不調	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
軟便	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	1.0
胃不快感	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
筋骨格系および結合組織障害	3	2	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
関節痛	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋痙攣	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
四肢痛	2	2	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	7	3	2.9	2	2	2.2	2	2	2.2	1	1	1.0
胸部不快感	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	4	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
熱感	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
飢餓	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.1	0	0	0.0
末梢性浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
口渇	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
血圧上昇	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
体重増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0

MedDRA/J (Ver. 6.1) に基づき PT にて記載

表 2.7.6.2-31 有害事象（臨床検査値）の発現状況～治療期～安全性解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 12.2-11 引用)

検査項目	区分	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=102)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=91)			ボグリボース 単独群 (n=89)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=103)		
		対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)
WBC	増加	101	3	3.0	90	1	1.1	89	1	1.1	101	1	1.0
	減少	101	0	0.0	90	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
Neutro	増加	101	2	2.0	91	2	2.2	88	2	2.3	101	0	0.0
	減少	101	0	0.0	91	0	0.0	88	0	0.0	101	0	0.0
Eosino	増加	101	2	2.0	91	1	1.1	88	3	3.4	101	2	2.0
	減少	101	0	0.0	91	0	0.0	88	0	0.0	101	0	0.0
Baso	増加	101	0	0.0	91	0	0.0	88	2	2.3	101	0	0.0
	減少	101	0	0.0	91	0	0.0	88	0	0.0	101	0	0.0
Mono	増加	101	1	1.0	91	1	1.1	88	0	0.0	100	0	0.0
	減少	101	0	0.0	91	0	0.0	88	0	0.0	100	0	0.0
Lympho	増加	101	0	0.0	91	0	0.0	88	0	0.0	101	0	0.0
	減少	101	2	2.0	91	2	2.2	88	1	1.1	101	0	0.0
RBC	増加	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	減少	101	0	0.0	91	2	2.2	89	0	0.0	101	0	0.0
Hb	増加	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	減少	101	0	0.0	91	1	1.1	89	0	0.0	101	0	0.0
Ht	増加	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	減少	101	0	0.0	91	1	1.1	89	1	1.1	101	0	0.0
Plt	増加	100	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	減少	100	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	1	1.0
TP	上昇	101	2	2.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
ALB	上昇	101	0	0.0	90	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	下降	101	0	0.0	90	0	0.0	89	0	0.0	101	1	1.0
AST	上昇	101	4	4.0	91	3	3.3	89	2	2.2	101	1	1.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
ALT	上昇	101	5	5.0	91	4	4.4	89	7	7.9	101	6	5.9
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
γ-GTP	上昇	101	9	8.9	91	7	7.7	89	5	5.6	102	6	5.9
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	102	0	0.0
ALP	上昇	101	1	1.0	91	2	2.2	89	2	2.2	101	1	1.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
LDH	上昇	101	2	2.0	91	0	0.0	89	1	1.1	101	1	1.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
T-Bil	上昇	101	1	1.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	2	2.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
TG	上昇	101	11	10.9	90	7	7.8	89	10	11.2	103	12	11.7
	下降	101	0	0.0	90	1	1.1	89	1	1.1	103	0	0.0
TC	上昇	101	6	5.9	91	1	1.1	89	4	4.5	101	4	4.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
HDL-C	上昇	101	0	0.0	90	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	下降	101	1	1.0	90	1	1.1	89	0	0.0	101	2	2.0
LDL-C	上昇	101	6	5.9	91	2	2.2	89	4	4.5	101	4	4.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
FFA	上昇	101	4	4.0	91	1	1.1	89	2	2.2	101	0	0.0
	下降	101	0	0.0	91	1	1.1	89	0	0.0	101	0	0.0
BUN	上昇	101	1	1.0	91	4	4.4	89	1	1.1	101	3	3.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
Cre	上昇	101	0	0.0	91	1	1.1	89	0	0.0	101	1	1.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
UA	上昇	101	4	4.0	91	5	5.5	89	2	2.2	101	3	3.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
Na	上昇	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	下降	101	1	1.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0

表 2.7.6.2-31 有害事象（臨床検査値）の発現状況～治療期～安全性解析対象集団

検査項目	区分	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=102)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=91)			ボグリボース 単独群 (n=89)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=103)		
		対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)
K	上昇	101	2	2.0	91	1	1.1	89	1	1.1	101	1	1.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
Cl	上昇	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	下降	101	1	1.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
尿蛋白	上昇	101	4	4.0	91	2	2.2	89	1	1.1	101	0	0.0
尿糖	上昇	101	3	3.0	91	1	1.1	89	5	5.6	102	5	4.9
尿ケトン体	上昇	101	2	2.0	91	1	1.1	89	1	1.1	101	0	0.0
尿 pH	上昇	101	1	1.0	91	1	1.1	89	1	1.1	101	0	0.0
尿ウロビリノゲン	上昇	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
尿潜血	上昇	101	4	4.0	90	4	4.4	89	3	3.4	101	3	3.0

表 2.7.6.2-32 副作用（臨床検査値）の発現状況～治療期～安全性解析対象集団

(5.3.5.1.1, 表 12.2-12 引用)

検査項目	区分	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=102)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=91)			ボグリボース 単独群 (n=89)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=103)		
		対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)
WBC	増加	101	0	0.0	90	0	0.0	89	1	1.1	101	0	0.0
	減少	101	0	0.0	90	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
Neutro	増加	101	0	0.0	91	1	1.1	88	0	0.0	101	0	0.0
	減少	101	0	0.0	91	0	0.0	88	0	0.0	101	0	0.0
Eosino	増加	101	2	2.0	91	1	1.1	88	1	1.1	101	1	1.0
	減少	101	0	0.0	91	0	0.0	88	0	0.0	101	0	0.0
Baso	増加	101	0	0.0	91	0	0.0	88	1	1.1	101	0	0.0
	減少	101	0	0.0	91	0	0.0	88	0	0.0	101	0	0.0
Mono	増加	101	1	1.0	91	1	1.1	88	0	0.0	100	0	0.0
	減少	101	0	0.0	91	0	0.0	88	0	0.0	100	0	0.0
Lympho	増加	101	0	0.0	91	0	0.0	88	0	0.0	101	0	0.0
	減少	101	0	0.0	91	1	1.1	88	0	0.0	101	0	0.0
RBC	増加	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	減少	101	0	0.0	91	1	1.1	89	0	0.0	101	0	0.0
Hb	増加	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	減少	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
Ht	増加	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	減少	101	0	0.0	91	0	0.0	89	1	1.1	101	0	0.0
Plt	増加	100	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	減少	100	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
TP	上昇	101	1	1.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
ALB	上昇	101	0	0.0	90	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	下降	101	0	0.0	90	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
AST	上昇	101	1	1.0	91	3	3.3	89	0	0.0	101	1	1.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
ALT	上昇	101	1	1.0	91	2	2.2	89	3	3.4	101	2	2.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
γ-GTP	上昇	101	4	4.0	91	3	3.3	89	2	2.2	102	3	2.9
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	102	0	0.0
ALP	上昇	101	0	0.0	91	1	1.1	89	1	1.1	101	0	0.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
LDH	上昇	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
T-Bil	上昇	101	1	1.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	1	1.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
TG	上昇	101	2	2.0	90	0	0.0	89	0	0.0	103	1	1.0
	下降	101	0	0.0	90	0	0.0	89	0	0.0	103	0	0.0
TC	上昇	101	0	0.0	91	0	0.0	89	1	1.1	101	1	1.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
HDL-C	上昇	101	0	0.0	90	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	下降	101	0	0.0	90	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
LDL-C	上昇	101	0	0.0	91	0	0.0	89	1	1.1	101	0	0.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
FFA	上昇	101	1	1.0	91	1	1.1	89	0	0.0	101	0	0.0
	下降	101	0	0.0	91	1	1.1	89	0	0.0	101	0	0.0
BUN	上昇	101	1	1.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	2	2.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
Cre	上昇	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
UA	上昇	101	1	1.0	91	2	2.2	89	1	1.1	101	0	0.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
Na	上昇	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0

表 2.7.6.2-32 副作用（臨床検査値）の発現状況～治療期～安全性解析対象集団

検査項目	区分	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=102)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=91)			ボグリボース 単独群 (n=89)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=103)		
		対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)
K	上昇	101	0	0.0	91	1	1.1	89	0	0.0	101	1	1.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
Cl	上昇	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
	下降	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
尿蛋白	上昇	101	1	1.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
尿糖	上昇	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	102	0	0.0
尿ケトン体	上昇	101	1	1.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
尿 pH	上昇	101	1	1.0	91	1	1.1	89	1	1.1	101	0	0.0
尿ウロビリノゲン	上昇	101	0	0.0	91	0	0.0	89	0	0.0	101	0	0.0
尿潜血	上昇	101	2	2.0	90	0	0.0	89	2	2.2	101	1	1.0

表 2.7.6.2-33 有害事象（低血糖症状）発現状況～程度・中止の有無

		KAD-1229 10 mg 併用群 (n=102)		KAD-1229 5 mg 併用群 (n=91)		ボグリボース 単独群 (n=89)		KAD-1229 10 mg 単独群 (n=103)	
		発現 例数	発現 件数	発現 例数	発現 件数	発現 例数	発現 件数	発現 例数	発現 件数
程度	軽度	7	18	4	11	1	2	5	10
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0
中止	有	0	0	0	0	0	0	1	1
	無	7	18	4	11	1	2	4	9

表 2.7.6.2-34 中止症例一覧～治療期移行例

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験 薬投 与量	性別 年齢 身長 体重 BMI	治験薬 服薬開始日	治験薬 服薬終了日	服薬 日数 (日)	中止理由 ^{b)}		理由の詳細・追跡調査
						理由	分類 ^{c)}	
— KAD2301 B-03 ██████████	VK10	男 64 (歳) 165.9 (cm) 68.5 (kg) 24.9 (kg/m ²)	[観察期] 20██████████ [治療期] 20██████████	[治療期] 20██████████	[観察期] 112 [治療期] 59	低血糖症状等の発現以外 の有害事象の発現により 治験の継続が困難と判断 された場合(胃癌)		
— KAD2301 B-04 ██████████	VK10	男 75 (歳) 168.0 (cm) 68 (kg) 24.1 (kg/m ²)	[観察期] 20██████████ [治療期] 20██████████	[治療期] 20██████████	[観察期] 113 [治療期] 1	入院した場合(胆石症)		
— KAD2301 B-05 ██████████ ██████████	VK10	女 51 (歳) 152.0 (cm) 45.6 (kg) 19.7 (kg/m ²)	[観察期] 20██████████ [治療期] 20██████████	[治療期] 20██████████	[観察期] 113 [治療期] 43	被験者本人から中止の 申し出があった場合	低血糖症状以外の有害 事象の発現(異常感)	治療期開始42日目夕食後浮動感が強くなったため、翌日被験者より電 話を受け治験薬服用を休止させた。その後治療期開始48日目受診時 に本人より治験中止の申し出があり治験中止とした。
— KAD2301 B-06 ██████████ ██████████	VK10	女 55 (歳) 143 (cm) 51.0 (kg) 24.9 (kg/m ²)	[観察期] 20██████████ [治療期] 20██████████	[治療期] 20██████████	[観察期] 112 [治療期] 44	低血糖症状等の発現以外 の有害事象の発現により 治験の継続が困難と判断 された場合(椎間 板突出)		

a)VK10:ボグリボース+KAD10 mg VK5:ボグリボース+KAD5 mg V:ボグリボース K10:KAD10 mg

b)中止理由に該当する有害事象は MedDRA/J V.6.1J の PT によるコーディング名

c)中止理由が「被験者本人から中止の申し出があった場合」「予定来院日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合」に該当する症例について、中止の直接の原因に基づいて分類

表 2.7.6.2-34 中止症例一覧～治療期移行例

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験 薬投 与量	性別 年齢 身長 体重 BMI	治験薬 服薬開始日	治験薬 服薬終了日	服薬 日数 (日)	中止理由 ^{b)}		理由の詳細・追跡調査
						理由	分類 ^{c)}	
— KAD2301 B-24 ██████████ ██████████	VK10	男 66 (歳) 169.0 (cm) 73.0 (kg) 25.6 (kg/m ²)	[観察期] 20 ██████████ [治療期] 20 ██████████	[治療期] 20 ██████████	[観察期] 113 [治療期] 20	低血糖症状等の発現以外の有害事象の発現により治験の継続が困難と判断された場合(心房細動, 脳梗塞)		
— KAD2301 B-25 ██████████ ██████████ ██████████	VK10	男 75 (歳) 163 (cm) 63 (kg) 23.7 (kg/m ²)	[観察期] 20 ██████████ [治療期] 20 ██████████	[治療期] 20 ██████████	[観察期] 115 [治療期] 56	その他, 治験責任医師又は治験分担医師が投与継続不相当と判断した場合		服薬コンプライアンスが悪く、指導に対して改善もみられな いため継続不相当と判断した。
— KAD2301 B-27 ██████████ ██████████	VK5	男 53 (歳) 168 (cm) 75 (kg) 26.6 (kg/m ²)	[観察期] 20 ██████████ [治療期] 20 ██████████	[治療期] 20 ██████████	[観察期] 122 [治療期] 62	予定来院日に来院せず, 治験薬の投与が出来なくなった場合	来院遅延理由: 仕事による多忙。	治験薬の残薬持参忘れが続いたため被験者に近日中の残薬持参を指示し 8 週時処方 を 残薬確認後に実施する予定であったが、その後来院なく 治療期開始90日目に来院した際治験中止となった。来院遅延理由: 仕事による多忙。 治験薬の残薬持参忘れが続いたため被験者に近日中の残薬持参を指示し 8 週時処方 を 残薬確認後に実施する予定であったが、その後来院なく 治療期開始90日目に来院した際治験中止となった。来院遅延理由: 仕事による多忙。
— KAD2301 B-19 ██████████ ██████████	VK5	男 49 (歳) 159.0 (cm) 46.9 (kg) 18.6 (kg/m ²)	[観察期] 20 ██████████ [治療期] 20 ██████████	[治療期] 20 ██████████	[観察期] 118 [治療期] 4	AST (GOT) 又は ALT (GPT) が 100 IU/L 以上となった場合		

a)VK10:ボグリボース+KAD10 mg VK5:ボグリボース+KAD5 mg V:ボグリボース K10:KAD10 mg

b)中止理由に該当する有害事象は MedDRA/J V.6.1J の PT によるコーディング名

c)中止理由が「被験者本人から中止の申し出があった場合」「予定来院日に来院せず, 治験薬の投与ができなくなった場合」に該当する症例について, 中止の直接の原因に基づいて分類

表 2.7.6.2-34 中止症例一覧～治療期移行例

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験 薬投 与量	性別 年齢 身長 体重 BMI	治験薬 服薬開始日	治験薬 服薬終了日	服薬 日数 (日)	中止理由 ^{b)}		理由の詳細・追跡調査
						理由	分類 ^{c)}	
— KAD2301 B-10 ██████████ ██████████	VK5	男 76 (歳) 160 (cm) 63.5 (kg) 24.8 (kg/m ²)	[観察期] 20 ██████████ [治療期] 20 ██████████	[治療期] 20 ██████████	[観察期] 113 [治療期] 53	低血糖症状等の発現以 外の有害事象の発現に より治験の継続が困難 と判断された場合(腹部 膨満)		
— KAD2301 B-07 ██████████ ██████████	VK5	女 53 (歳) 154.0 (cm) 43.0 (kg) 18.1 (kg/m ²)	[観察期] 20 ██████████ [治療期] 20 ██████████	[治療期] 20 ██████████	[観察期] 114 [治療期] 64	入院した場合(乳癌)		
— KAD2301 B-09 ██████████ ██████████	VK5	男 41 (歳) 171.6 (cm) 74.6 (kg) 25.3 (kg/m ²)	[観察期] 20 ██████████ [治療期] 20 ██████████	[治療期] 20 ██████████	[観察期] 113 [治療期] 29	入院した場合(関節捻 挫, 頸部損傷)		
— KAD2301 B-20 ██████████ ██████████	VK5	女 54 (歳) 159.0 (cm) 67.5 (kg) 26.7 (kg/m ²)	[観察期] 20 ██████████ [治療期] 20 ██████████	[治療期] 20 ██████████	[観察期] 106 [治療期] 34	AST (GOT) 又は ALT (GPT) が 100 IU/L 以 上となった場合		

a)VK10:ボグリボース+KAD10 mg VK5:ボグリボース+KAD5 mg V:ボグリボース K10:KAD10 mg

b)中止理由に該当する有害事象は MedDRA/J V.6.1J の PT によるコーディング名

c)中止理由が「被験者本人から中止の申し出があった場合」「予定来院日に来院せず, 治験薬の投与ができなくなった場合」に該当する症例について, 中止の直接の原因に基づいて分類

表 2.7.6.2-34 中止症例一覧～治療期移行例

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験薬投与量	性別 年齢 身長 体重 BMI	治験薬 服薬開始日	治験薬 服薬終了日	服薬 日数 (日)	中止理由 ^{b)}		理由の詳細・追跡調査
						理由	分類 ^{c)}	
— KAD2301 B-18 ██████████ ██████████	V	男 60 (歳) 169.7 (cm) 55.6 (kg) 19.3 (kg/m ²)	[観察期] 20██████████ [治療期] 20██████████	[治療期] 20██████████	[観察期] 113 [治療期] 58	被験者本人から中止の 申し出があった場合	低血糖症状以外の有害 事象の発現(関節痛, 関節硬直)	
— KAD2301 B-16 ██████████ ██████████	V	女 66 (歳) 149 (cm) 47 (kg) 21.2 (kg/m ²)	[観察期] 20██████████ [治療期] 20██████████	[治療期] 20██████████	[観察期] 120 [治療期] 32	低血糖症状等の発現以 外の有害事象の発現に より治験の継続が困難 と判断された場合(末梢 性浮腫)		
— KAD2301 B-26 ██████████ ██████████	V	男 51 (歳) 173.6 (cm) 68.8 (kg) 22.8 (kg/m ²)	[観察期] 20██████████ [治療期] 20██████████	[治療期] 20██████████	[観察期] 117 [治療期] 33	被験者本人から中止の 申し出があった場合	薬の服用がストレスに 感じられ中止の申し出	
— KAD2301 B-17 ██████████ ██████████	V	女 62 (歳) 148.1 (cm) 53.3 (kg) 24.3 (kg/m ²)	[観察期] 20██████████ [治療期] 20██████████	[治療期] 20██████████	[観察期] 120 [治療期] 56	低血糖症状等の発現以 外の有害事象の発現に より治験の継続が困難 と判断された場合(白内 障)		

a)VK10:ボグリボース+KAD10 mg VK5:ボグリボース+KAD5 mg V:ボグリボース K10:KAD10 mg

b)中止理由に該当する有害事象は MedDRA/J V.6.1J の PT によるコーディング名

c)中止理由が「被験者本人から中止の申し出があった場合」「予定来院日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合」に該当する症例について、中止の直接の原因に基づいて分類

表 2.7.6.2-34 中止症例一覧～治療期移行例

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験 薬投 与量	性別 年齢 身長 体重 BMI	治験薬 服薬開始日	治験薬 服薬終了日	服薬 日数 (日)	中止理由 ^{b)}		理由の詳細・追跡調査
						理由	分類 ^{c)}	
— KAD2301 B-11 ██████████ ██████████	K10	女 68 (歳) 148 (cm) 51.3 (kg) 23.4 (kg/m ²)	[観察期] 20██████████ [治療期] 20██████████	[治療期] 20██████████	[観察期] 118 [治療期] 5	被験者本人から中止の 申し出があった場合	低血糖症状以外の有害 事象の発現(異常感)	治療期の治験薬を服用して 2 日目から浮動感出現し自己判断 で服薬を中止していた。被験者は自己中止していたことを、 来院日に申し出たため採血等の処置が遅延した。
— KAD2301 B-12 ██████████	K10	女 67 (歳) 152.8 (cm) 69.2 (kg) 29.6 (kg/m ²)	[観察期] 20██████████ [治療期] 20██████████	[治療期] 20██████████	[観察期] 124 [治療期] 91	低血糖症状等の発現以 外の有害事象の発現に より治験の継続が困難 と判断された場合(背部 損傷, 関節捻挫, 挫傷)		
— KAD2301 B-14 ██████████ ██████████	K10	女 73 (歳) 144.3 (cm) 66.2 (kg) 31.8 (kg/m ²)	[観察期] 20██████████ [治療期] 20██████████	[治療期] 20██████████	[観察期] 113 [治療期] 27	入院した場合(胆管結 石)		
— KAD2301 B-15 ██████████ ██████████	K10	男 75 (歳) 162 (cm) 70.4 (kg) 26.8 (kg/m ²)	[観察期] 20██████████ [治療期] 20██████████	[治療期] 20██████████	[観察期] 128 [治療期] 2	低血糖症状の発現によ り治験の継続が困難と 判断された場合(浮動性 めまい)		

a)VK10:ボグリボース+KAD10 mg VK5:ボグリボース+KAD5 mg V:ボグリボース K10:KAD10 mg

b)中止理由に該当する有害事象は MedDRA/J V.6.1J の PT によるコーディング名

c)中止理由が「被験者本人から中止の申し出があった場合」「予定来院日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合」に該当する症例について、中止の直接の原因に基づいて分類

2.7.6.3 長期併用試験 (KAD2302)

添付資料 5.3.5.2.1 (既提出資料)

2 型糖尿病患者に対するボグリボースと KAD-1229 の長期併用投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、KAD-1229 ・ボグリボース併用群 (KAD-1229 10 mg 併用群及び KAD-1229 5 mg 併用群)、ボグリボース単独群及び KAD-1229 単独群による第 II/III 相併用試験 (KAD2301/5.3.5.1.1) 対象患者のうち、引き続き参加同意の得られた患者を対象に、52 週間投与による長期投与試験を実施した。

治験の概要 (治験総括報告書「2.概要」) を表 2.7.6.3-1 に示した。補足情報として、用法・用量の設定根拠、評価項目設定の根拠、症例数設定の根拠、観察・検査・評価スケジュール、中止の有無及び中止理由、解析対象例、被験者背景、有効性及び安全性の主な結果を表 2.7.6.3-2～表 2.7.6.3-34 及び図 2.7.6.3-1～図 2.7.6.3-13 に示した。

食事療法に加えてボグリボース単剤の薬物療法では血糖コントロールが十分でない患者に対して、KAD-1229 とボグリボースとの併用療法は、長期間行っても安全性のリスクを大きく増大することなく、厳格な血糖コントロールの持続を可能にする臨床的に有用な治療法であることが確認された。

表 2.7.6.3-1 概要 (KAD2302/5.3.5.2.1)

治験依頼者名： キッセイ薬品工業株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： グルファスト [®] 錠 5 mg グルファスト [®] 錠 10 mg	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： ミチグリニドカルシウム水和物 (KAD-1229)	ページ：	
治験の標題：KAD-1229 とボグリボースの長期併用投与試験		
治験実施医療機関・治験責任医師名： [redacted] など計 94 施設		
付録 16.1.4 参照		
公表文献 (引用文献)：15 章及び付録 16.1.11 参照		
治験期間： 治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (薬剤番号：C-26 及び C-27) (最初の被験者の同意取得日) 治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (薬剤番号：C-28 及び C-29) (最後の被験者の観察終了日)	開発のフェーズ： 第 III 相試験	
<p>目的：</p> <p>食事療法に加えてボグリボース (1 回 0.2 mg) 単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を対象として実施した第 II/III 相二重盲検比較試験 (治験実施計画書 No. KAD2301：以下、二重盲検比較試験) において、本治験への移行を希望し、治験責任医師又は治験分担医師が本治験への移行が妥当と判断した患者を対象として、ボグリボースと KAD-1229 を 52 週間 (第 II/III 相二重盲検比較試験の治療期用治験薬服薬開始日から起算して 52 週間) 併用投与したときの安全性及び有効性を検討する。</p> <p>なお、本治験は非盲検試験とするが、第 II/III 相二重盲検比較試験の開票までは二重盲検下で実施する。</p>		
<p>治験方法：</p> <p>二重盲検比較試験で KAD-1229 10 mg 併用群、KAD-1229 5 mg 併用群、ボグリボース単独群及び KAD-1229 10 mg 単独群にそれぞれ割付けられた薬剤番号と同一番号の治験薬を 1 回 3 錠、1 日 3 回、毎食直前 (食事開始前 5 分以内) に経口投与する。なお、治験薬の食後投与は不可とし、食事を摂取しない場合は投与しないこととする。投与期間は、第 1 期として 28 週間、第 2 期として 24 週間の合計 52 週間とする (二重盲検比較試験における治療期用治験薬服薬開始日から起算)。</p> <p>なお、二重盲検比較試験の終了により、投与期間中に Key Code が判明した後も同一の薬剤番号の治験薬を継続して投与するものとする。ただし、開票によりボグリボース単独群及び KAD-1229 10 mg 単独群であることが判明した被験者においては、治験を終了する。</p>		
<p>被験者数 (計画時及び解析時)：</p> <p>1) 目標症例数： KAD-1229 併用群 (5 mg 及び 10 mg 投与例) の 52 週投与症例として 100 例</p> <p>2) 登録症例数：276 例</p> <p>3) 解析対象症例数：</p> <p>(1) 最大の解析対象集団：275 例 (KAD-1229 10 mg 併用群：88 例、KAD-1229 5 mg 併用群：73 例、ボグリボース単独群：42 例、KAD-1229 10 mg 単独群 72 例)</p> <p>(2) 安全性解析対象集団：276 例 (KAD-1229 10 mg 併用群：88 例、KAD-1229 5 mg 併用群：73 例、ボグリボース単独群：43 例、KAD-1229 10 mg 単独群 72 例)</p>		
<p>診断及び組み入れ基準：</p> <p>本治験に先立って実施される二重盲検比較試験に参加し 12 週間の投与を完了した患者のうち、本治験移行前に患者本人から文書による治験参加の同意が得られ、以下の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない患者を対象とする。</p> <p>1) 選択基準</p> <p>(1) 二重盲検比較試験の 8 週時の HbA_{1c} が、0 週時の HbA_{1c} よりも低下している (8 週時の HbA_{1c} < 0 週時の HbA_{1c}) 患者</p> <p>2) 除外基準</p> <p>(1) 二重盲検比較試験期間中の 4 週ごとの服薬状況のいずれかが「指示通り飲んだのは 2/3 未満である」と判定された患者</p> <p>(2) 12 週時の収縮期血圧が 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧が 110 mmHg 以上の患者</p> <p>(3) 治験期間中に手術予定のある患者</p> <p>(4) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適切と判断した患者</p>		

表 2.7.6.3-1 概要 (KAD2302/5.3.5.2.1)

<p>治験薬, 用量及び投与方法, ロット番号: 治験薬, ロット番号: 1) KAD-1229 (1) KAD-1229 5 mg 錠: 1 錠中に KAD-1229 として 5 mg を含有する白色円形素錠 (ロット番号: ■■■■, ■■■■) (2) KAD-1229 5 mg プラセボ錠: 有効成分を含有しない KAD-1229 5 mg 錠と識別不能な円形素錠 (ロット番号: ■■■■, ■■■■) (3) KAD-1229 10 mg 錠: 1 錠中に KAD-1229 として 10 mg を含有する楕円形割線入り白色素錠 (ロット番号: ■■■■, ■■■■) (4) KAD-1229 10 mg プラセボ錠: 有効成分を含有しない KAD-1229 10 mg 錠と識別不能な楕円形割線入り素錠 (ロット番号: ■■■■, ■■■■) 2) ボグリボース (1) ボグリボース 0.2 mg 錠: 1 錠中にボグリボースを 0.2 mg 含有する白色～帯黄白色の円形割線入り素錠 (ロット番号: ■■■■) (2) ボグリボースプラセボ錠: 有効成分を含有しないボグリボース 0.2 mg 錠と識別不能な円形割線入り素錠 (ロット番号: ■■■■)</p> <p>用法・用量: KAD-1229 10 mg 併用群, KAD-1229 5 mg 併用群, ボグリボース単独群又は KAD-1229 10 mg 単独群にそれぞれ割付けられた薬剤番号と同一番号の治験薬を 1 回 3 錠, 1 日 3 回, 毎食直前 (食事開始前 5 分以内) に経口投与する。なお, 治験薬の食後投与は不可とし, 食事を摂取しない場合は投与しないこととする。</p> <p>投与期間: 投与期間は, 第 1 期として 28 週間, 第 2 期として 24 週間の合計 52 週間とする (二重盲検比較試験における治療期用治験薬服薬開始日から起算)。 なお, 二重盲検比較試験の終了により, 投与期間中に Key Code が判明した後でも同一の薬剤番号の治験薬を継続して投与するものとする。ただし, 開票によりボグリボース単独群及び KAD-1229 10 mg 単独群であることが判明した被験者においては, 治験を終了する。</p> <p>評価基準: 1) 安全性 有害事象及び副作用の発現率, 有害事象及び副作用の発現状況, 臨床検査値, 体重及び血圧の推移 2) 有効性 HbA_{1c}, 空腹時血糖値 (FPG), 食後血糖 1 時間値及び 2 時間値</p> <p>統計手法: 1) 有効性 ボグリボース単独群, KAD-1229 5 mg 併用群, KAD-1229 10 mg 併用群, KAD-1229 10 mg 単独群並びに KAD-1229 5 mg 併用群及び KAD-1229 10 mg 併用群を併合した群 (KAD-1229 併用群) を対象とする。 HbA_{1c}, FPG, 食後血糖 1 時間値及び食後血糖 2 時間値は, 各観察時点の測定値及び変化量 (各投与時点値 - 0 週時の値) の要約統計量を算出し, その経時的推移を示し, 0 週時との比較を 1 標本 t 検定により実施する。複数の評価時期があるが, 最終評価時を主な評価時期とし, 複数の評価時期に対する多重性の調整は行わない。 また, 投与 12 週, 28 週, 40 週, 52 週及び最終評価時の HbA_{1c} の目標達成率及び改善率を評価する。HbA_{1c} の目標達成率は, 投与 12 週, 28 週, 40 週, 52 週及び最終評価時に 6.5%未満へ到達した場合を目標達成として, 0 週時の HbA_{1c} が 6.5%以上の症例に対する割合として算出する。HbA_{1c} 改善率は, 投与 12 週, 28 週, 40 週, 52 週及び最終評価時における変化量が 0 週時と比較して 0.5%以上低下した症例の割合として算出する。 2) 安全性 ボグリボース単独群, KAD-1229 5 mg 併用群, KAD-1229 10 mg 併用群, KAD-1229 10 mg 単独群並びに KAD-1229 5 mg 併用群及び KAD-1229 10 mg 併用群を併合した群 (KAD-1229 併用群) を対象とする。 有害事象及び副作用 (全体, 臨床症状, 低血糖症状, 臨床検査値) の発現率は, 症例ごとに有無を判定し, 算出する。有害事象及び副作用 (臨床症状) の累積発現率は, Kaplan-Meier 法により算出する。また, 有害事象及び副作用 (臨床症状, 低血糖症状) については, 4 週ごとの発現例数及び発現件数を算出する。 有害事象及び副作用 (臨床症状) の発現状況は, 薬剤との因果関係別, 程度別, 器官分類別の集計を行う。 有害事象及び副作用 (臨床検査値) の発現状況は, 検査項目ごとに, 異常変動発現率を集計する。 臨床検査値, 体重及び血圧の推移は, 測定時期ごとに各検査項目の測定値の要約統計量により示す。また, 0 週時と最終評価時の散布図を作成する (尿定性検査については測定時期ごとに頻度集計を行い, また, 0 週時と最終評価時のクロス集計表を作成する)。</p>
--

表 2.7.6.3-1 概要 (KAD2302/5.3.5.2.1)

要約・結論

1) 有効性の結果：

本試験の有効性に関して以下の結論を得た。なお、有効性の解析対象集団である「最大の解析対象集団」は、275 例であり、このうち KAD-1229 併用群は 161 例 (KAD-1229 10 mg 併用群：88 例，KAD-1229 5 mg 併用群：73 例) であった。

- (1) HbA_{1c} 変化量 (平均値±標準偏差，以下同様) は，KAD-1229 10 mg 併用群で投与 4 週-0.35±0.24%，12 週-0.68±0.46%，28 週-0.55±0.50%，52 週-0.53±0.52%，最終評価時-0.48±0.62%であり，KAD-1229 5 mg 併用群で投与 4 週-0.24±0.21%，12 週-0.52±0.40%，28 週-0.38±0.51%，52 週-0.36±0.50%，最終評価時-0.20±0.62%であった。1 標本 t 検定による 0 週時との比較の結果，各投与群のすべての評価時期において HbA_{1c} は有意に低下した。
- (2) HbA_{1c} 測定値は，KAD-1229 10 mg 併用群で投与 0 週 7.13±0.47%，4 週 6.78±0.48%，12 週 6.45±0.52%，28 週 6.55±0.63%，52 週 6.55±0.60%，最終評価時 6.65±0.75%であり，KAD-1229 5 mg 併用群で投与 0 週 7.01±0.44%，4 週 6.77±0.46%，12 週 6.49±0.48%，28 週 6.62±0.66%，52 週 6.62±0.58%，最終評価時 6.81±0.75%であった。
- (3) HbA_{1c} 目標達成率は，KAD-1229 10 mg 併用群で投与 12 週，28 週，52 週及び最終評価時で，それぞれ 55.3% (47/85 例)，49.4% (40/81 例)，43.5% (30/69 例) 及び 41.2% (35/85 例) であり，KAD-1229 5 mg 併用群で 48.6% (34/70 例)，44.1% (30/68 例)，35.7% (20/56 例) 及び 31.4% (22/70 例) であった。
- (4) HbA_{1c} 改善率は，KAD-1229 10 mg 併用群で投与 12 週，28 週，52 週及び最終評価時で，それぞれ 72.7% (64/88 例)，58.3% (49/84 例)，53.5% (38/71 例) 及び 51.1% (45/88 例) であり，KAD-1229 5 mg 併用群で 54.8% (40/73 例)，42.3% (30/71 例)，36.2% (21/58 例) 及び 31.5% (23/73 例) であった。
- (5) FPG 変化量は，KAD-1229 10 mg 併用群で投与 4 週 -15.2±16.7 mg/dL，12 週 -16.1±16.7 mg/dL，28 週 -12.7±24.0 mg/dL，52 週 -12.9±19.5 mg/dL，最終評価時 -10.8±24.1 mg/dL であり，KAD-1229 5 mg 併用群で投与 4 週 -12.5±18.7 mg/dL，12 週 -11.8±16.1 mg/dL，28 週 -9.4±17.8 mg/dL，52 週 -12.2±21.5 mg/dL，最終評価時 -7.1±24.1 mg/dL であった。1 標本 t 検定による 0 週時との比較の結果，各投与群のすべての評価時期において FPG は有意に低下した。
- (6) FPG 測定値は，KAD-1229 10 mg 併用群で投与 0 週 154.9±23.5 mg/dL，4 週 139.7±21.2 mg/dL，12 週 138.8±23.2 mg/dL，28 週 141.0±27.8 mg/dL，52 週 141.4±22.9 mg/dL，最終評価時 144.3±27.8 mg/dL であり，KAD-1229 5 mg 併用群で投与 0 週 148.5±21.1 mg/dL，4 週 136.0±19.2 mg/dL，12 週 136.7±22.4 mg/dL，28 週 138.0±22.0 mg/dL，52 週 134.5±19.6 mg/dL，最終評価時 141.5±28.1 mg/dL であった。
- (7) 食後血糖 1 時間値の変化量は，KAD-1229 10 mg 併用群で投与 12 週-49.5±33.6 mg/dL，28 週-48.9±37.8 mg/dL，52 週-41.3±33.4 mg/dL，最終評価時-41.1±35.5 mg/dL であり，KAD-1229 5 mg 併用群で投与 12 週-47.4±30.9 mg/dL，28 週-39.6±30.6 mg/dL，52 週-44.4±33.6 mg/dL，最終評価時-41.6±34.5 mg/dL であった。1 標本 t 検定による 0 週時との比較の結果，各投与群のすべての評価時期において食後血糖 1 時間値は有意に低下した。
- (8) 食後血糖 1 時間値測定値は，KAD-1229 10 mg 併用群で投与 0 週 232.7±31.4 mg/dL，12 週 183.2±42.1 mg/dL，28 週 182.8±40.2 mg/dL，52 週 189.6±40.2 mg/dL，最終評価時 191.5±42.6 mg/dL であり，KAD-1229 5 mg 併用群で投与 0 週 225.1±31.0 mg/dL，12 週 177.7±33.2 mg/dL，28 週 183.8±31.1 mg/dL，52 週 179.9±35.3 mg/dL，最終評価時 183.5±35.8 mg/dL であった。
- (9) 食後血糖 2 時間値の変化量は，KAD-1229 10 mg 併用群で投与 12 週-46.8±29.2 mg/dL，28 週-49.1±40.4 mg/dL，52 週-39.4±33.7 mg/dL，最終評価時-41.1±39.7 mg/dL であり，KAD-1229 5 mg 併用群で投与 12 週-42.0±36.5 mg/dL，28 週-31.3±31.4 mg/dL，52 週-34.7±36.4 mg/dL，最終評価時-32.8±39.3 mg/dL であった。1 標本 t 検定による 0 週時との比較の結果，各投与群のすべての評価時期において食後血糖 2 時間値は有意に低下した。
- (10) 食後血糖 2 時間値測定値は，KAD-1229 10 mg 併用群で投与 0 週 217.6±39.3 mg/dL，12 週 170.8±38.7 mg/dL，28 週 168.1±39.5 mg/dL，52 週 175.3±40.1 mg/dL，最終評価時 176.5±42.4 mg/dL であり，KAD-1229 5 mg 併用群で投与 0 週 210.4±34.8 mg/dL，12 週 168.4±34.0 mg/dL，28 週 176.5±31.3 mg/dL，52 週 175.3±35.2 mg/dL，最終評価時 177.6±36.0 mg/dL であった。
- (11) HbA_{1c} 変化量，HbA_{1c} 測定値及び食後血糖 2 時間値測定値に関して，「性別」，「年齢」，「BMI」，「ボグリボースの既往歴」，「運動療法」，「HbA_{1c} (0 週時)」，「FPG (0 週時)」，「食後血糖 2 時間値 (0 週時)」及び「IRI (0 週時)」の 9 項目の部分集団に対して，部分集団解析を行ったところ，いずれの部分集団においても，12 週以降の評価時期において 0 週時からの低下が認められた。また，HbA_{1c} 目標達成率に関する部分集団解析を行ったところ，各併用群のほとんどの部分集団において，投与期間が長くなるにつれて目標達成率が低下していく傾向が認められた。
- (12) 各単独群の HbA_{1c} 変化量は，ボグリボース単独群で投与 4 週-0.16±0.18%，12 週-0.24±0.24%，28 週-0.09±0.41%，52 週-0.14±0.71%，最終評価時 0.06±0.60%であり，KAD-1229 単独群では投与 4 週-0.28±0.19%，12 週-0.49±0.41%，28 週-0.21±0.58%，52 週-0.03±0.43%，最終評価時 0.00±0.55%であった。

表 2.7.6.3-1 概要 (KAD2302/5.3.5.2.1)

2) 安全性の結果：

本治験の安全性に関して以下の結論を得た。なお、安全性の解析対象集団である「安全性解析対象集団」は 276 例であり、このうち KAD-1229 併用群は 161 例 (KAD-1229 10 mg 併用群：88 例, KAD-1229 5 mg 併用群：73 例) であった。

- (1) 有害事象 (全体) の発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 96.6% (85/88 例), KAD-1229 5 mg 併用群 94.5% (69/73 例) 及び KAD-1229 併用群全体 95.7% (154/161 例) であった。有害事象 (臨床症状) の発現率は、KAD-1229 10mg 併用群 89.8% (79/88 例), KAD-1229 5 mg 併用群 87.7% (64/73 例) 及び KAD-1229 併用群全体 88.8% (143/161 例) であった。有害事象 (臨床検査値) の発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 68.2% (60/88 例), KAD-1229 5 mg 併用群 61.6% (45/73 例) 及び KAD-1229 併用群全体 65.2% (105/161 例) であった。有害事象 (低血糖症状) の発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 10.2% (9/88 例), KAD-1229 5 mg 併用群 4.1% (3/73 例) 及び KAD-1229 併用群全体 7.5% (12/161 例) であった。
- (2) 副作用 (全体) の発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 45.5% (40/88 例), KAD-1229 5 mg 併用群 32.9% (24/73 例) 及び KAD-1229 併用群全体 39.8% (64/161 例) であった。副作用 (臨床症状) の発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 30.7% (27/88 例), KAD-1229 5 mg 併用群 24.7% (18/73 例) 及び KAD-1229 併用群全体 28.0% (45/161 例) であった。副作用 (臨床検査値) の発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 21.6% (19/88 例), KAD-1229 5 mg 併用群 13.7% (10/73 例) 及び KAD-1229 併用群全体 18.0% (29/161 例) であった。副作用 (低血糖症状) の発現率は、KAD-1229 10 mg 併用群 10.2% (9/88 例), KAD-1229 5 mg 併用群 2.7% (2/73 例) 及び KAD-1229 併用群全体 6.8% (11/161 例) であった。
- (3) 有害事象 (臨床症状) の発現率が 5%以上であった事象を投与群別でみると、KAD-1229 10 mg 併用群で「鼻咽頭炎」53.4%、「関節痛」及び「背部痛」各 10.2%、「湿疹」及び「四肢痛」各 8.0%、「頭痛」、「感覚減退」及び「血圧上昇」各 6.8%、「足部白癬」、「不眠症」、「腹部膨満」及び「そう痒症」各 5.7%、KAD-1229 5 mg 併用群で「鼻咽頭炎」46.6%、「背部痛」12.3%、「関節痛」9.6%、「血圧上昇」8.2%、「下痢」、「悪心」、「湿疹」及び「倦怠感」各 6.8%、「頭痛」、「咳嗽」、「上腹部痛」、「便秘」、「消化不良」及び「胸部不快感」各 5.5%であった。
- (4) 副作用 (臨床症状) の発現率が 3%以上であった事象は、KAD-1229 10 mg 併用群の「腹部膨満」5.7%及び「鼓腸」3.4%であった。血糖降下剤で一般に問題となる「低血糖症状」の事象をみると、KAD-1229 10 mg 併用群で「浮動性めまい」4.5%及び「異常感」3.4%であった。
- (5) 有害事象 (臨床検査値) の発現率が 5%以上であった項目を投与群別でみると、KAD-1229 10 mg 併用群で「TG 上昇」19.3%、「 γ -GTP 上昇」17.0%、「ALT 上昇」14.8%、「UA 上昇」及び「尿糖上昇」各 12.5%、「AST 上昇」、「LDH 上昇」、「尿蛋白上昇」及び「尿潜血上昇」各 10.2%、「TC 上昇」及び「LDL-C 上昇」各 9.1%、「BUN 上昇」5.7%、KAD-1229 5 mg 併用群で「TG 上昇」及び「尿潜血上昇」各 13.7%、「LDH 上昇」、「UA 上昇」及び「尿糖上昇」各 9.6%、「LDL-C 上昇」8.2%、「ALT 上昇」、「 γ -GTP 上昇」及び「TC 上昇」各 6.8%、「WBC 増加」、「Neutro 増加」、「AST 上昇」、「Al-P 上昇」、「K 上昇」及び「尿蛋白上昇」各 5.5%であった。
- (6) 副作用 (臨床検査値) の発現率が 3%以上であった項目を投与群別でみると、KAD-1229 10 mg 併用群で「 γ -GTP 上昇」4.5%、「Eosino 増加」、「ALT 上昇」、「LDH 上昇」、「TG 上昇」、「BUN 上昇」及び「尿蛋白上昇」各 3.4%、KAD-1229 5 mg 併用群で「LDH 上昇」及び「UA 上昇」各 4.1%であった。
- (7) 有害事象の程度が「高度」の事象は、KAD-1229 10 mg 併用群で「坐骨神経痛」2 件、「膀胱癌」、「直腸癌」、「腰部脊椎管狭窄」、「鼻嚢胞」、「胆石症」、「椎間板突出」、「足関節部骨折」、「内部臓器の熱傷」及び「挫傷」各 1 件、KAD-1229 5 mg 併用群で「痔核」2 件、「直腸癌」、「回転性眩暈」、「直腸脱」及び「関節痛」各 1 件認められた。また、血糖降下剤で一般に問題となる「低血糖症状」は、KAD-1229 10 mg 併用群で 15 件、KAD-1229 5 mg 併用群で 5 件認められたが、いずれも程度は「軽度」であった。副作用の程度が「高度」の事象はいずれの併用群においても認められなかった。
- (8) 有害事象 (臨床症状) の時期別発現率及び累積発現率において、併用群間で大きな違いは認められなかった。有害事象 (低血糖症状)、副作用 (臨床症状) 及び副作用 (低血糖症状) においても同様であった。
- (9) 有害事象及び副作用の発現率に関して、「性別」、「年齢」、「BMI」、「糖尿病性細小血管症」、「糖尿病性細小血管症以外の合併症：腎疾患」、「HbA_{1c} (0 週時)」、「FPG (0 週時)」及び「腎機能」の 8 項目の部分集団に対して、部分集団解析を行ったところ、有害事象 (臨床検査値)、副作用 (全体) 及び副作用 (臨床症状) 発現率における「性別」において、KAD-1229 併用群の発現率の差が 20%以上であった。しかし、他の部分集団では大きな発現率の差は認められなかった。
- (10) 本治験では死亡例は認められなかった。死亡を除く重篤な有害事象は、KAD-1229 10 mg 併用群で 9 例 (12 件)、KAD-1229 5 mg 併用群で 4 例 (6 件)、ボグリボース単独群で 2 例 (2 件) 及び KAD-1229 10 mg 単独群で 2 例 (2 件) に認められたが、低血糖症状によるものはなかった。治験薬との因果関係はいずれも「無し」であり、厚生労働省への緊急報告に該当するものはなかった。
- (11) 重篤以外の重要な有害事象 (臨床症状) (中止に至った有害事象) は、「意識消失」(KAD-1229 5 mg 併用群) 及び「口内炎」(ボグリボース単独群) であり、治験薬との因果関係の評価はともに「疑い」と判定されたが、症状の程度は「軽度」であった。

表 2.7.6.3-1 概要 (KAD2302/5.3.5.2.1)

<p>(12) 臨床検査及び生理学的検査の測定値の変動はいずれも軽微であり、臨床的に問題となる異常変動はなかった。</p> <p>(13) KAD-1229 とボグリボースの長期併用投与において、遅発性の臨床的に危惧される副作用の発現は認められず、その安全性は良好であった。</p> <p>(14) 各単独群の有害事象発現率について有害事象（全体）の発現率は、ボグリボース単独群 93.0% (40/43 例) 及び KAD-1229 10 mg 単独群 91.7% (66/72 例) であった。有害事象（臨床症状）の発現率は、ボグリボース単独群 81.4% (35/43 例) 及び KAD-1229 10 mg 単独群 84.7% (61/72 例) であった。有害事象（臨床検査値）の発現率は、ボグリボース単独群 62.8% (27/43 例) 及び KAD-1229 10 mg 単独群 59.7% (43/72 例) であった。有害事象（低血糖症状）の発現率は、ボグリボース単独群 2.3% (1/43 例) 及び KAD-1229 10 mg 単独群 2.8% (2/72 例) であった。</p> <p>3) 結論： 以上より、食事療法に加えてボグリボース単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない患者に対して、KAD-1229 とボグリボースとの併用療法は、長期間行っても安全性のリスクを大きく増大することなく、厳格な血糖コントロールの持続を可能にする臨床的に有用な治療法であることが確認された。</p>
報告書の日付：(西暦) 20 年 月 日

表 2.7.6.3-2 用法・用量の設定根拠

<p>KAD-1229 の経口投与後の吸収は速やかであり、食後の初期インスリン分泌を促進して食後過血糖を改善するためには、食直前（食事開始前 5 分以内）投与が重要であることから、投与方法を「1 日 3 回、毎食直前（食事開始前 5 分以内）」と設定した。</p> <p>2 型糖尿病患者における単独療法での KAD-1229 の臨床推奨用量は「1 回 10 mg」である。また、2 型糖尿病患者を対象とし、代表的な α-GI であるボグリボースと KAD-1229 10 mg 又は 20 mg を単回併用投与した場合、併用投与による KAD-1229 の薬物動態は単独投与と乖離は認められず、KAD-1229 の体内動態の特徴である速やかな吸収と消失はボグリボース使用中の 2 型糖尿病患者においても保持された。また、併用投与によって有効性の指標である食後血糖 $AUC_{0-3\text{ hr}}$ は減少し、KAD-1229 10 mg 併用及び 20 mg 併用はいずれも、ボグリボース単独投与との間に有意差が認められたが、KAD-1229 の含量間では有意差は認められなかった。これらのことから、併用投与時の用量反応性を検討するために、単独投与の臨床推奨用量である「1 回 10 mg」を高用量に、その半量である「1 回 5 mg」を低用量に設定し、併用療法における有効性と安全性を検討することとした。</p>
--

表 2.7.6.3-3 評価項目設定の根拠

<p>KAD-1229 は速効性・短時間作用型のインスリン分泌促進剤であり、食後過血糖を改善して血糖をコントロールし、糖尿病の進展や糖尿病性合併症の発現を抑制することを目的とする。HbA_{1c} は糖尿病の進展や糖尿病性合併症の発現の抑制効果と相関する血糖コントロールの指標であることから、HbA_{1c} を有効性の評価項目とした。また、糖尿病治療ガイドにおいて、血糖コントロール評価「良」の HbA_{1c} 上限値の目安として、6.4%が設定されていることから、HbA_{1c} の治療目標を 6.5%未満と設定し、目標を達成した症例の割合を HbA_{1c} 目標達成率として算出することとした。さらに、HbA_{1c} の変化量が 0.5%以上低下した症例を KAD-1229 に対する Responder とし、Responder の割合を HbA_{1c} 改善率として算出することとした。</p> <p>一方、HbA_{1c} が過去 1~2 ヶ月間の平均血糖値を反映する長期的な指標であるのに対して、FPG は糖尿病診断基準に採用されている直接的な血糖指標であり、これによって、HbA_{1c} による主評価を補完し、血糖コントロール状態をより広く客観的に把握することが可能になると考えられることから、FPG を有効性の評価項目として設定した。また、KAD-1229 及びボグリボースは食後過血糖を改善する薬剤であることから、食事負荷試験実施時の食後血糖 1 時間値及び食後血糖 2 時間値を有効性の評価項目に加えた。</p>

表 2.7.6.3-4 症例数設定の根拠

<p>本治験は二重盲検比較試験に引き続き実施され、二重盲検比較試験においてボグリボースと KAD-1229 5 mg 又は 10 mg 併用群のみを評価の対象としている。これらの併用群は治験薬割付け時に各群 90 例（合計 180 例）が目標症例数として定められている。しかしながら、本治験開始時の時点では、12 週末達例、選択基準不適合又は除外基準抵触例、長期投与試験移行の同意取得が得られない症例などにより症例数が減少すること、また、本治験での中止例及び解析除外例の発生を考慮し、KAD-1229 併用群の 52 週投与症例として 100 例を目標症例数として設定した。</p>

表 2.7.6.3-5 観察・検査・評価スケジュール

(5.3.5.2.1, 表 9.5-1 引用)

調査・観察・検査項目	二重 盲検 比較 試験	治験期間									
		第 1 期					第 2 期				
	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週 又は 中止時
同意取得	●										
服薬状況	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
食事・運動療法の遵守状況	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
移行症例登録	●										
移行の可否の通知		●									
HbA _{1c} , FPG ^{a)}	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
食後血糖 1 時間値及び 2 時間値 (食事負荷試験) ^{a)}	○				●						● ^{b)}
血液生化学的検査 ^{a)}	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液学的検査・尿検査	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
体重, 血圧	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

a) 集中測定項目：測定は（株）エスアールエル八王子ラボラトリーにて行う。

b) 中止時は食事負荷試験を実施しない。

○：データは二重盲検比較試験の症例報告書に記載する。なお、二重盲検比較試験で得られた被験者背景、各種検査結果などのデータも本治験の解析に使用する。

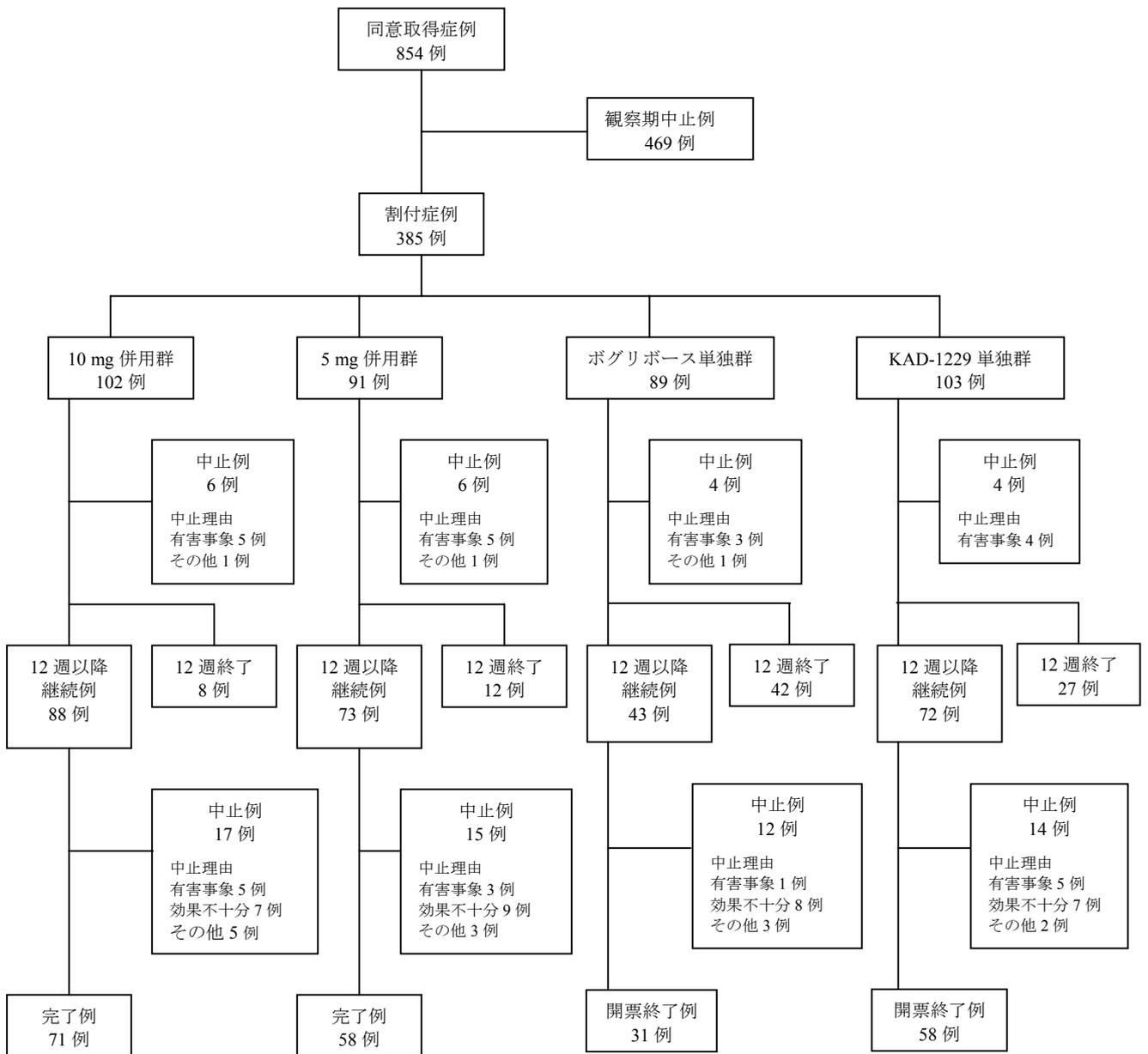


図 2.7.6.3-1 被験者内訳

表 2.7.6.3-6 中止の有無及び中止理由

(5.3.5.2.1, 表 10.1-1 引用)

項目	分類	例数 (%)		
		KAD-1229 10 mg 併用群	KAD-1229 5 mg 併用群	KAD-1229 併用群
中止	無	71 (80.7)	58 (79.5)	129 (80.1)
	有	17 (19.3)	15 (20.5)	32 (19.9)
中止理由	有害事象	5	3	8
	効果不十分	7	9	16
	その他	5	3	8

表 2.7.6.3-7 解析対象例

(5.3.5.2.1, 表 11.1-6 引用)

項目	分類	例数 (%)		
		KAD-1229 10 mg 併用群	KAD-1229 5 mg 併用群	KAD-1229 併用群
割付けられた症例	—	88	73	161
最大の解析対象集団	採用	88 (100.0)	73 (100.0)	161 (100.0)
	除外	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
安全性解析対象集団	採用	88 (100.0)	73 (100.0)	161 (100.0)
	除外	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

※百分率の分母は割付けられた症例数

表 2.7.6.3-8 被験者背景～最大の解析対象集団

背景因子	分類	例数 (%) 又は要約統計量		
		KAD-1229 10 mg 併用群	KAD-1229 5 mg 併用群	KAD-1229 併用群
性別	男	62 (70.5)	43 (58.9)	105 (65.2)
	女	26 (29.5)	30 (41.1)	56 (34.8)
年齢 [歳]	< 65	59 (67.0)	44 (60.3)	103 (64.0)
	65 ≤	29 (33.0)	29 (39.7)	58 (36.0)
	例数 [欠測数]	88 [0]	73 [0]	161 [0]
	平均値	61.0	63.1	62.0
	標準偏差	9.6	8.7	9.2
BMI [kg/m ²]	< 20	6 (6.8)	8 (11.0)	14 (8.7)
	20 ≤ < 25	52 (59.1)	44 (60.3)	96 (59.6)
	25 ≤ < 30	27 (30.7)	16 (21.9)	43 (26.7)
	30 ≤	3 (3.4)	5 (6.8)	8 (5.0)
	例数 [欠測数]	88 [0]	73 [0]	161 [0]
	平均値	24.20	23.57	23.91
	標準偏差	3.14	3.38	3.26
罹病期間 [年]	< 1	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.2)
	1 ≤ < 3	14 (15.9)	15 (20.5)	29 (18.0)
	3 ≤ < 5	18 (20.5)	13 (17.8)	31 (19.3)
	5 ≤ < 10	24 (27.3)	26 (35.6)	50 (31.1)
	10 ≤	30 (34.1)	19 (26.0)	49 (30.4)
	例数 [欠測数]	88 [0]	73 [0]	161 [0]
	平均値	7.3	7.2	7.2
	標準偏差	5.2	5.5	5.3
HbA _{1c} (0 週時) [%]	< 6.5	3 (3.4)	3 (4.1)	6 (3.7)
	6.5 ≤ < 7.0	39 (44.3)	35 (47.9)	74 (46.0)
	7.0 ≤ < 7.5	23 (26.1)	22 (30.1)	45 (28.0)
	7.5 ≤ < 8.0	18 (20.5)	11 (15.1)	29 (18.0)
	8.0 ≤	5 (5.7)	2 (2.7)	7 (4.3)
	例数 [欠測数]	88 [0]	73 [0]	161 [0]
	平均値	7.13	7.01	7.08
	標準偏差	0.47	0.44	0.46

表 2.7.6.3-8 被験者背景～最大の解析対象集団

背景因子	分類	例数 (%) 又は要約統計量		
		KAD-1229 10 mg 併用群	KAD-1229 5 mg 併用群	KAD-1229 併用群
FPG (0 週時) [mg/dL]	< 140	27 (30.7)	29 (39.7)	56 (34.8)
	140 ≤ < 170	40 (45.5)	31 (42.5)	71 (44.1)
	170 ≤ < 200	17 (19.3)	12 (16.4)	29 (18.0)
	200 ≤	4 (4.5)	1 (1.4)	5 (3.1)
	例数 [欠測数]	88 [0]	73 [0]	161 [0]
	平均値	154.9	148.5	152.0
	標準偏差	23.5	21.1	22.6
食後血糖 1 時間値 (0 週時) [mg/dL]	< 200	11 (12.5)	15 (20.5)	26 (16.1)
	200 ≤ < 230	34 (38.6)	28 (38.4)	62 (38.5)
	230 ≤ < 260	28 (31.8)	21 (28.8)	49 (30.4)
	260 ≤ < 290	13 (14.8)	7 (9.6)	20 (12.4)
	290 ≤	2 (2.3)	2 (2.7)	4 (2.5)
	例数 [欠測数]	88 [0]	73 [0]	161 [0]
	標準偏差	31.4	31.0	31.4
食後血糖 2 時間値 (0 週時) [mg/dL]	< 200	30 (34.1)	27 (37.0)	57 (35.4)
	200 ≤ < 230	25 (28.4)	25 (34.2)	50 (31.1)
	230 ≤ < 260	22 (25.0)	17 (23.3)	39 (24.2)
	260 ≤ < 290	5 (5.7)	3 (4.1)	8 (5.0)
	290 ≤	6 (6.8)	1 (1.4)	7 (4.3)
	例数 [欠測数]	88 [0]	73 [0]	161 [0]
	標準偏差	39.3	34.8	37.4
IRI [μU/mL]	< 5	34 (38.6)	25 (34.2)	59 (36.6)
	5 ≤ < 15	49 (55.7)	39 (53.4)	88 (54.7)
	15 ≤	5 (5.7)	9 (12.3)	14 (8.7)
	例数 [欠測数]	88 [0]	73 [0]	161 [0]
	標準偏差	4.584	6.620	5.595

表 2.7.6.3-9 HbA_{1c} 変化量の推移

(5.3.5.2.1, 表 11.4-1 引用)

単位:%

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
KAD-1229 10 mg 併用群	4 週	88	0	-0.35	0.24	-1.1	0.1	-0.30	P<0.001
	8 週	88	0	-0.62	0.37	-2.1	-0.1	-0.60	P<0.001
	12 週	88	0	-0.68	0.46	-2.6	0.7	-0.65	P<0.001
	16 週	87	1	-0.71	0.45	-2.4	0.4	-0.70	P<0.001
	20 週	87	1	-0.70	0.46	-2.5	0.3	-0.70	P<0.001
	24 週	85	3	-0.61	0.45	-1.7	0.3	-0.60	P<0.001
	28 週	84	4	-0.55	0.50	-1.9	0.8	-0.60	P<0.001
	32 週	83	5	-0.51	0.56	-2.0	1.1	-0.60	P<0.001
	36 週	79	9	-0.54	0.52	-1.8	0.9	-0.60	P<0.001
	40 週	76	12	-0.54	0.52	-1.8	0.8	-0.60	P<0.001
	44 週	75	13	-0.51	0.52	-1.6	0.9	-0.60	P<0.001
	48 週	73	15	-0.53	0.50	-1.7	1.0	-0.60	P<0.001
	52 週	71	17	-0.53	0.52	-1.8	0.9	-0.50	P<0.001
最終評価時	88	0	-0.48	0.62	-2.5	1.1	-0.50	P<0.001	
KAD-1229 5 mg 併用群	4 週	73	0	-0.24	0.21	-1.0	0.2	-0.20	P<0.001
	8 週	73	0	-0.43	0.28	-1.3	-0.1	-0.40	P<0.001
	12 週	73	0	-0.52	0.40	-1.9	0.3	-0.50	P<0.001
	16 週	73	0	-0.53	0.46	-2.4	0.5	-0.50	P<0.001
	20 週	72	1	-0.44	0.45	-2.3	0.6	-0.40	P<0.001
	24 週	72	1	-0.43	0.47	-2.3	0.4	-0.40	P<0.001
	28 週	71	2	-0.38	0.51	-2.0	1.3	-0.40	P<0.001
	32 週	67	6	-0.38	0.49	-2.0	0.9	-0.30	P<0.001
	36 週	62	11	-0.34	0.55	-1.9	0.9	-0.35	P<0.001
	40 週	64	9	-0.30	0.60	-1.7	1.8	-0.40	P<0.001
	44 週	62	11	-0.30	0.60	-1.7	1.5	-0.30	P<0.001
	48 週	61	12	-0.32	0.54	-1.9	1.7	-0.30	P<0.001
	52 週	58	15	-0.36	0.50	-1.8	0.9	-0.30	P<0.001
最終評価時	73	0	-0.20	0.62	-1.8	1.7	-0.20	P=0.006	
KAD-1229 併用群	4 週	161	0	-0.30	0.23	-1.1	0.2	-0.30	P<0.001
	8 週	161	0	-0.53	0.34	-2.1	-0.1	-0.40	P<0.001
	12 週	161	0	-0.61	0.44	-2.6	0.7	-0.50	P<0.001
	16 週	160	1	-0.63	0.46	-2.4	0.5	-0.60	P<0.001
	20 週	159	2	-0.58	0.47	-2.5	0.6	-0.50	P<0.001
	24 週	157	4	-0.53	0.47	-2.3	0.4	-0.50	P<0.001
	28 週	155	6	-0.47	0.51	-2.0	1.3	-0.50	P<0.001
	32 週	150	11	-0.45	0.53	-2.0	1.1	-0.45	P<0.001
	36 週	141	20	-0.45	0.54	-1.9	0.9	-0.50	P<0.001
	40 週	140	21	-0.43	0.57	-1.8	1.8	-0.50	P<0.001
	44 週	137	24	-0.41	0.56	-1.7	1.5	-0.40	P<0.001
	48 週	134	27	-0.43	0.53	-1.9	1.7	-0.40	P<0.001
	52 週	129	32	-0.45	0.51	-1.8	0.9	-0.40	P<0.001
最終評価時	161	0	-0.35	0.63	-2.5	1.7	-0.40	P<0.001	

a) 0 週時との比較

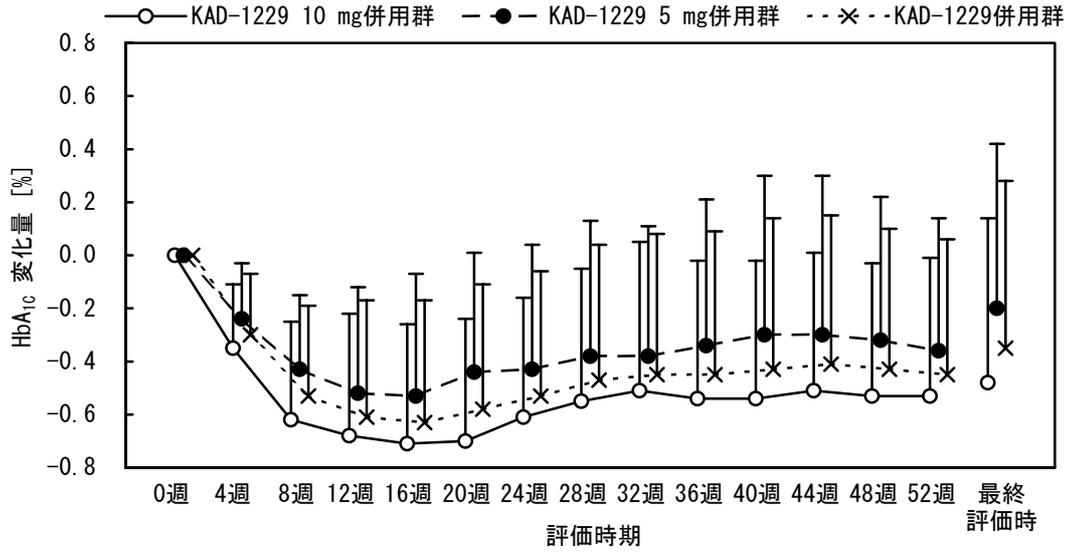


図 2.7.6.3-2 HbA_{1c} 変化量の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.1, 図 11.4-1 引用)

表 2.7.6.3-10 HbA_{1c}測定値の推移

(5.3.5.2.1, 表 11.4-2 引用)

単位:%

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
KAD-1229 10 mg併用群	0週	88	0	7.13	0.47	6.1	8.6	7.00
	4週	88	0	6.78	0.48	5.8	8.1	6.80
	8週	88	0	6.51	0.47	5.6	8.0	6.50
	12週	88	0	6.45	0.52	5.4	8.1	6.40
	16週	87	1	6.42	0.53	5.6	7.9	6.30
	20週	87	1	6.43	0.57	5.3	8.5	6.30
	24週	85	3	6.51	0.59	5.4	8.3	6.40
	28週	84	4	6.55	0.63	5.5	8.8	6.40
	32週	83	5	6.60	0.68	5.4	9.3	6.50
	36週	79	9	6.56	0.60	5.3	8.5	6.50
	40週	76	12	6.55	0.63	5.2	8.6	6.45
	44週	75	13	6.56	0.60	5.2	8.1	6.50
	48週	73	15	6.55	0.57	5.1	8.1	6.50
	52週	71	17	6.55	0.60	5.0	8.7	6.60
最終評価時	88	0	6.65	0.75	5.0	9.3	6.60	
KAD-1229 5 mg併用群	0週	73	0	7.01	0.44	6.2	8.2	6.90
	4週	73	0	6.77	0.46	5.9	8.0	6.70
	8週	73	0	6.58	0.44	5.5	7.8	6.60
	12週	73	0	6.49	0.48	5.1	7.7	6.40
	16週	73	0	6.49	0.52	5.3	7.9	6.40
	20週	72	1	6.58	0.57	5.3	8.4	6.50
	24週	72	1	6.58	0.59	5.4	8.3	6.50
	28週	71	2	6.62	0.66	5.2	8.8	6.50
	32週	67	6	6.57	0.56	5.1	7.8	6.50
	36週	62	11	6.62	0.59	5.0	7.9	6.50
	40週	64	9	6.65	0.65	5.1	8.3	6.50
	44週	62	11	6.68	0.65	5.1	8.3	6.60
	48週	61	12	6.65	0.61	4.9	8.2	6.60
	52週	58	15	6.62	0.58	5.0	8.2	6.60
最終評価時	73	0	6.81	0.75	5.0	8.8	6.60	
KAD-1229 併用群	0週	161	0	7.08	0.46	6.1	8.6	7.00
	4週	161	0	6.77	0.47	5.8	8.1	6.70
	8週	161	0	6.54	0.45	5.5	8.0	6.50
	12週	161	0	6.47	0.50	5.1	8.1	6.40
	16週	160	1	6.45	0.52	5.3	7.9	6.40
	20週	159	2	6.50	0.57	5.3	8.5	6.50
	24週	157	4	6.54	0.59	5.4	8.3	6.50
	28週	155	6	6.58	0.64	5.2	8.8	6.50
	32週	150	11	6.58	0.63	5.1	9.3	6.50
	36週	141	20	6.58	0.60	5.0	8.5	6.50
	40週	140	21	6.60	0.63	5.1	8.6	6.50
	44週	137	24	6.61	0.62	5.1	8.3	6.50
	48週	134	27	6.59	0.59	4.9	8.2	6.50
	52週	129	32	6.58	0.59	5.0	8.7	6.60
最終評価時	161	0	6.72	0.75	5.0	9.3	6.60	

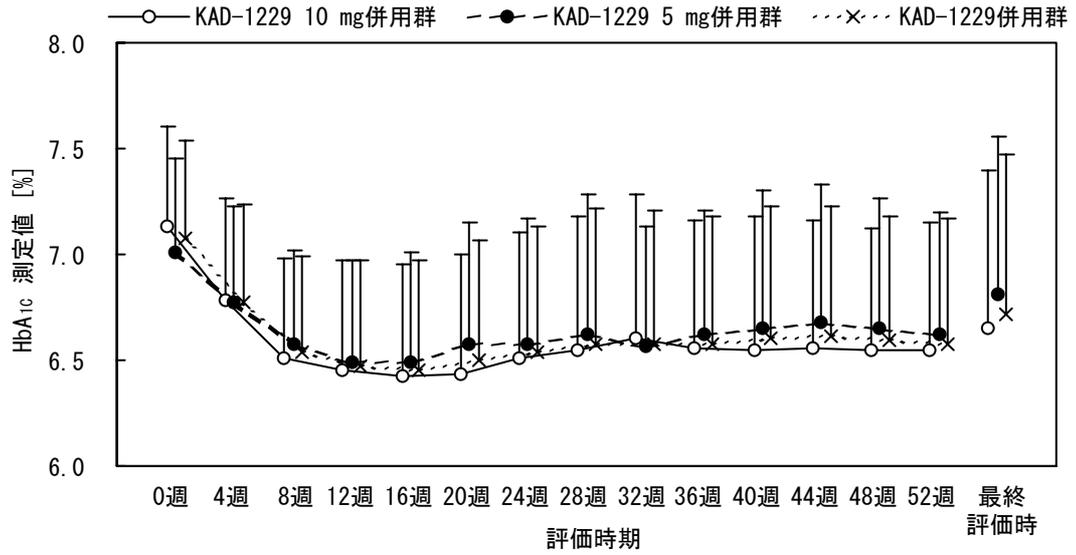


図 2.7.6.3-3 HbA_{1c}測定値の推移

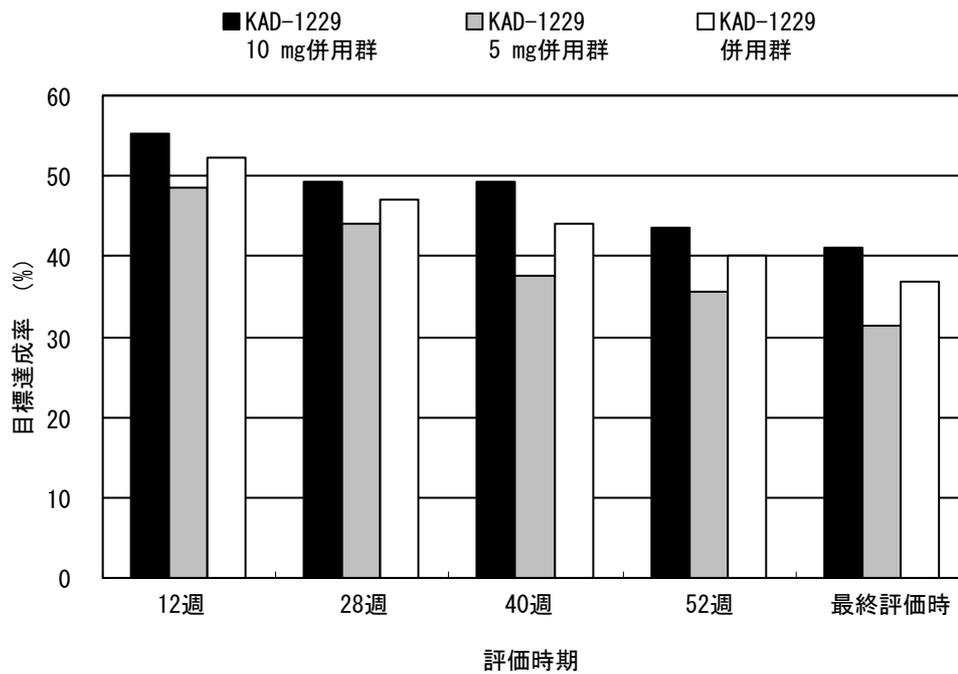
平均値+標準偏差

(5.3.5.2.1, 図 11.4-2 引用)

表 2.7.6.3-11 HbA_{1c} 目標達成率

(5.3.5.2.1, 表 11.4-3 引用)

投与群	時期	例数	目標達成例数	目標達成率 (%)
KAD-1229 10 mg併用群	12週	85	47	55.3
	28週	81	40	49.4
	40週	73	36	49.3
	52週	69	30	43.5
	最終評価時	85	35	41.2
KAD-1229 5 mg併用群	12週	70	34	48.6
	28週	68	30	44.1
	40週	61	23	37.7
	52週	56	20	35.7
	最終評価時	70	22	31.4
KAD-1229 併用群	12週	155	81	52.3
	28週	149	70	47.0
	40週	134	59	44.0
	52週	125	50	40.0
	最終評価時	155	57	36.8

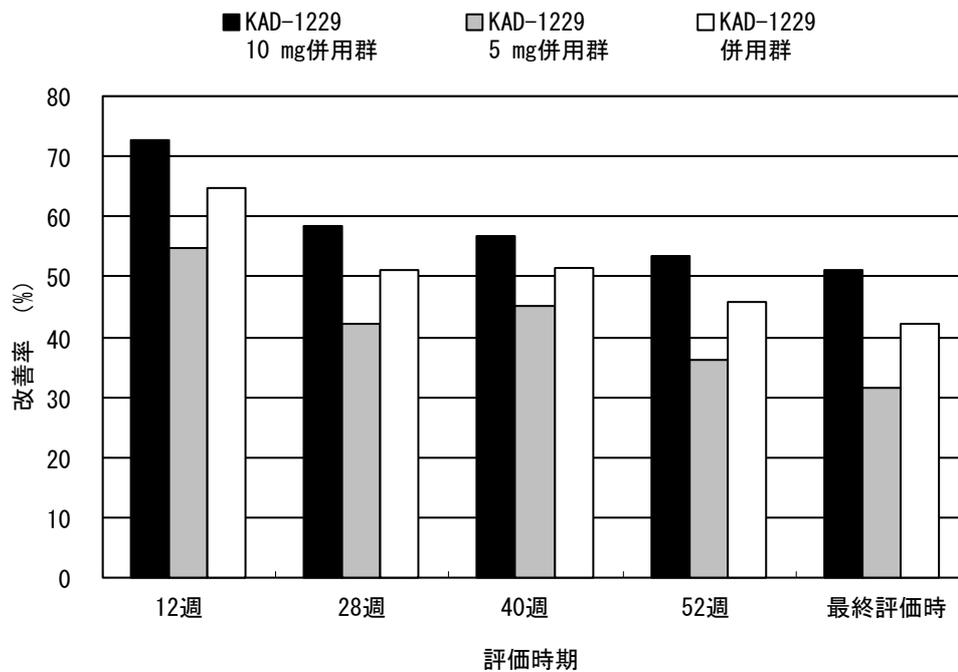
図 2.7.6.3-4 HbA_{1c} 目標達成率

(5.3.5.2.1, 図 11.4-3 引用)

表 2.7.6.3-12 HbA_{1c} 改善率

(5.3.5.2.1, 表 11.4-4 引用)

投与群	時期	例数	改善例数	改善率 (%)
KAD-1229 10 mg併用群	12週	88	64	72.7
	28週	84	49	58.3
	40週	76	43	56.6
	52週	71	38	53.5
	最終評価時	88	45	51.1
KAD-1229 5 mg併用群	12週	73	40	54.8
	28週	71	30	42.3
	40週	64	29	45.3
	52週	58	21	36.2
	最終評価時	73	23	31.5
KAD-1229 併用群	12週	161	104	64.6
	28週	155	79	51.0
	40週	140	72	51.4
	52週	129	59	45.7
	最終評価時	161	68	42.2

図 2.7.6.3-5 HbA_{1c} 改善率

(5.3.5.2.1, 図 11.4-4 引用)

表 2.7.6.3-13 FPG 変化量の推移

(5.3.5.2.1, 表 11.4-5 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
KAD-1229 10 mg 併用群	4 週	88	0	-15.2	16.7	-73	34	-17.0	P<0.001
	8 週	88	0	-15.6	20.2	-91	64	-16.5	P<0.001
	12 週	88	0	-16.1	16.7	-76	22	-16.0	P<0.001
	16 週	84	4	-13.9	23.0	-77	42	-14.0	P<0.001
	20 週	85	3	-14.0	18.3	-59	45	-17.0	P<0.001
	24 週	85	3	-11.0	23.3	-63	79	-12.0	P<0.001
	28 週	84	4	-12.7	24.0	-64	94	-15.0	P<0.001
	32 週	83	5	-11.3	26.7	-65	111	-15.0	P<0.001
	36 週	79	9	-8.5	23.7	-55	70	-10.0	P=0.001
	40 週	76	12	-12.1	21.1	-71	50	-12.0	P<0.001
	44 週	75	13	-13.1	19.9	-62	42	-17.0	P<0.001
	48 週	73	15	-14.7	19.8	-71	46	-16.0	P<0.001
	52 週	70	18	-12.9	19.5	-81	23	-12.0	P<0.001
最終評価時	87	1	-10.8	24.1	-81	70	-12.0	P<0.001	
KAD-1229 5 mg 併用群	4 週	73	0	-12.5	18.7	-64	29	-11.0	P<0.001
	8 週	73	0	-11.6	16.2	-52	20	-11.0	P<0.001
	12 週	73	0	-11.8	16.1	-57	25	-12.0	P<0.001
	16 週	73	0	-11.4	16.8	-51	43	-10.0	P<0.001
	20 週	72	1	-11.1	22.2	-77	60	-10.0	P<0.001
	24 週	72	1	-10.5	19.3	-46	57	-13.0	P<0.001
	28 週	71	2	-9.4	17.8	-49	47	-9.0	P<0.001
	32 週	67	6	-9.9	19.7	-51	37	-10.0	P<0.001
	36 週	62	11	-9.6	21.0	-59	40	-6.0	P<0.001
	40 週	64	9	-10.1	20.6	-62	29	-8.5	P<0.001
	44 週	62	11	-8.5	21.3	-61	55	-7.0	P=0.002
	48 週	60	13	-10.5	23.7	-64	39	-7.5	P=0.001
	52 週	58	15	-12.2	21.5	-54	42	-12.0	P<0.001
最終評価時	72	1	-7.1	24.1	-54	57	-8.0	P=0.014	
KAD-1229 併用群	4 週	161	0	-14.0	17.6	-73	34	-15.0	P<0.001
	8 週	161	0	-13.8	18.5	-91	64	-14.0	P<0.001
	12 週	161	0	-14.1	16.6	-76	25	-14.0	P<0.001
	16 週	157	4	-12.8	20.3	-77	43	-11.0	P<0.001
	20 週	157	4	-12.7	20.2	-77	60	-14.0	P<0.001
	24 週	157	4	-10.7	21.5	-63	79	-12.0	P<0.001
	28 週	155	6	-11.2	21.4	-64	94	-12.0	P<0.001
	32 週	150	11	-10.7	23.8	-65	111	-13.5	P<0.001
	36 週	141	20	-9.0	22.5	-59	70	-10.0	P<0.001
	40 週	140	21	-11.2	20.8	-71	50	-11.5	P<0.001
	44 週	137	24	-11.0	20.6	-62	55	-12.0	P<0.001
	48 週	133	28	-12.8	21.7	-71	46	-13.0	P<0.001
	52 週	128	33	-12.6	20.3	-81	42	-12.0	P<0.001
最終評価時	159	2	-9.1	24.1	-81	70	-11.0	P<0.001	

a) 0 週時との比較

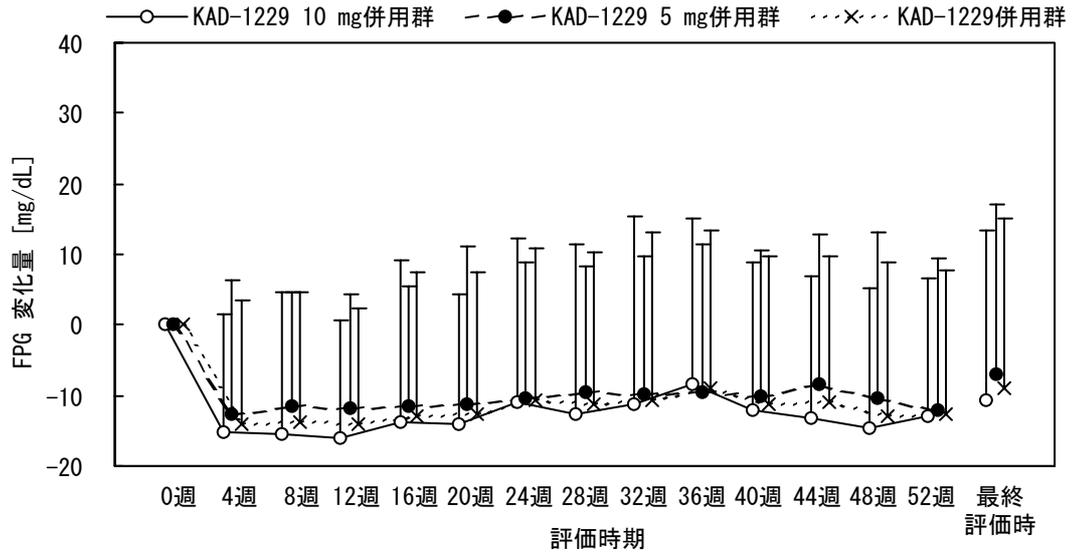


図 2.7.6.3-6 FPG 変化量の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.1, 図 11.4-5 引用)

表 2.7.6.3-14 FPG 測定値の推移

(5.3.5.2.1, 表 11.4-6 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
KAD-1229 10 mg 併用群	0 週	88	0	154.9	23.5	112	229	154.5
	4 週	88	0	139.7	21.2	102	204	137.0
	8 週	88	0	139.3	25.1	96	229	136.0
	12 週	88	0	138.8	23.2	99	225	138.0
	16 週	84	4	140.5	25.9	106	261	136.0
	20 週	85	3	141.0	20.5	97	206	140.0
	24 週	85	3	143.1	26.1	103	298	140.0
	28 週	84	4	141.0	27.8	106	313	135.0
	32 週	83	5	142.4	28.2	97	273	137.0
	36 週	79	9	144.3	22.0	105	201	141.0
	40 週	76	12	141.6	20.0	102	204	142.0
	44 週	75	13	140.5	22.2	97	199	139.0
	48 週	73	15	138.8	20.1	105	185	136.0
	52 週	70	18	141.4	22.9	106	202	138.0
最終評価時	87	1	144.3	27.8	105	273	138.0	
KAD-1229 5 mg 併用群	0 週	73	0	148.5	21.1	108	204	147.0
	4 週	73	0	136.0	19.2	94	201	132.0
	8 週	73	0	136.8	19.8	93	202	133.0
	12 週	73	0	136.7	22.4	100	208	133.0
	16 週	73	0	137.1	23.0	92	232	133.0
	20 週	72	1	137.7	26.2	94	226	132.0
	24 週	72	1	137.4	27.6	97	254	134.0
	28 週	71	2	138.0	22.0	92	215	138.0
	32 週	67	6	135.8	18.1	92	173	135.0
	36 週	62	11	136.5	20.5	99	178	133.5
	40 週	64	9	136.1	18.7	97	189	135.0
	44 週	62	11	137.9	20.9	91	193	138.0
	48 週	60	13	136.0	19.8	85	186	137.0
	52 週	58	15	134.5	19.6	89	184	134.0
最終評価時	72	1	141.5	28.1	89	246	135.5	
KAD-1229 併用群	0 週	161	0	152.0	22.6	108	229	149.0
	4 週	161	0	138.0	20.3	94	204	135.0
	8 週	161	0	138.2	22.8	93	229	134.0
	12 週	161	0	137.8	22.8	99	225	137.0
	16 週	157	4	138.9	24.6	92	261	135.0
	20 週	157	4	139.5	23.2	94	226	138.0
	24 週	157	4	140.5	26.8	97	298	137.0
	28 週	155	6	139.6	25.3	92	313	136.0
	32 週	150	11	139.4	24.4	92	273	135.5
	36 週	141	20	140.9	21.6	99	201	138.0
	40 週	140	21	139.1	19.5	97	204	137.0
	44 週	137	24	139.3	21.6	91	199	138.0
	48 週	133	28	137.6	19.9	85	186	137.0
	52 週	128	33	138.3	21.6	89	202	136.0
最終評価時	159	2	143.0	27.9	89	273	138.0	

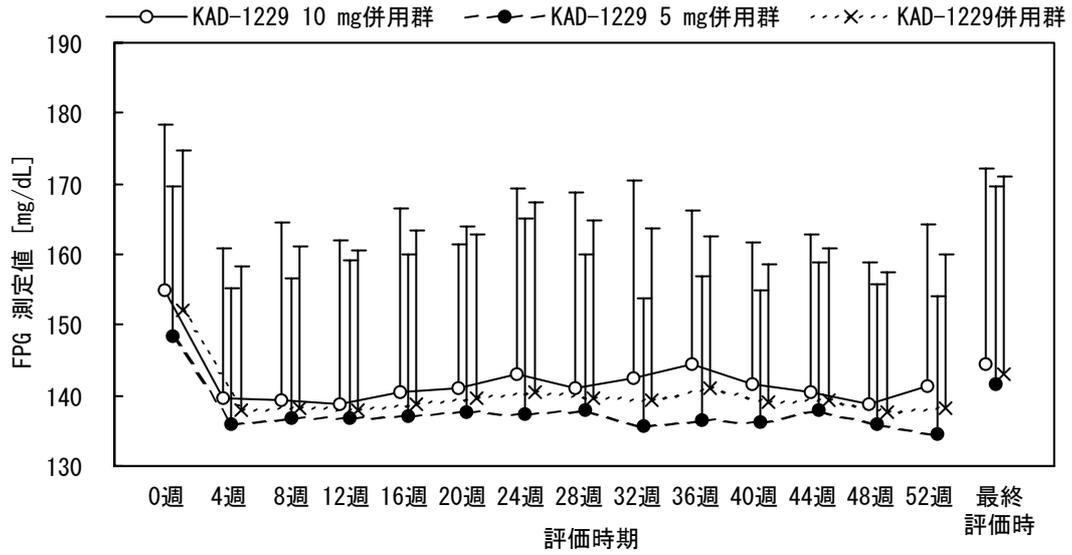


図 2.7.6.3-7 FPG 測定値の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.1, 図 11.4-6 引用)

表 2.7.6.3-15 食後血糖 1 時間値変化量の推移

(5.3.5.2.1, 表 11.4-7 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
KAD-1229 10 mg 併用群	12 週	88	0	-49.5	33.6	-136	56	-52.5	P<0.001
	28 週	83	5	-48.9	37.8	-122	69	-52.0	P<0.001
	52 週	69	19	-41.3	33.4	-114	31	-41.0	P<0.001
	最終評価時	88	0	-41.1	35.5	-114	60	-41.5	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	12 週	73	0	-47.4	30.9	-120	26	-50.0	P<0.001
	28 週	69	4	-39.6	30.6	-124	27	-40.0	P<0.001
	52 週	58	15	-44.4	33.6	-153	35	-45.0	P<0.001
	最終評価時	73	0	-41.6	34.5	-153	35	-42.0	P<0.001
KAD-1229 併用群	12 週	161	0	-48.5	32.3	-136	56	-52.0	P<0.001
	28 週	152	9	-44.6	34.9	-124	69	-42.0	P<0.001
	52 週	127	34	-42.7	33.4	-153	35	-43.0	P<0.001
	最終評価時	161	0	-41.3	34.9	-153	60	-42.0	P<0.001

a) 0 週時との比較

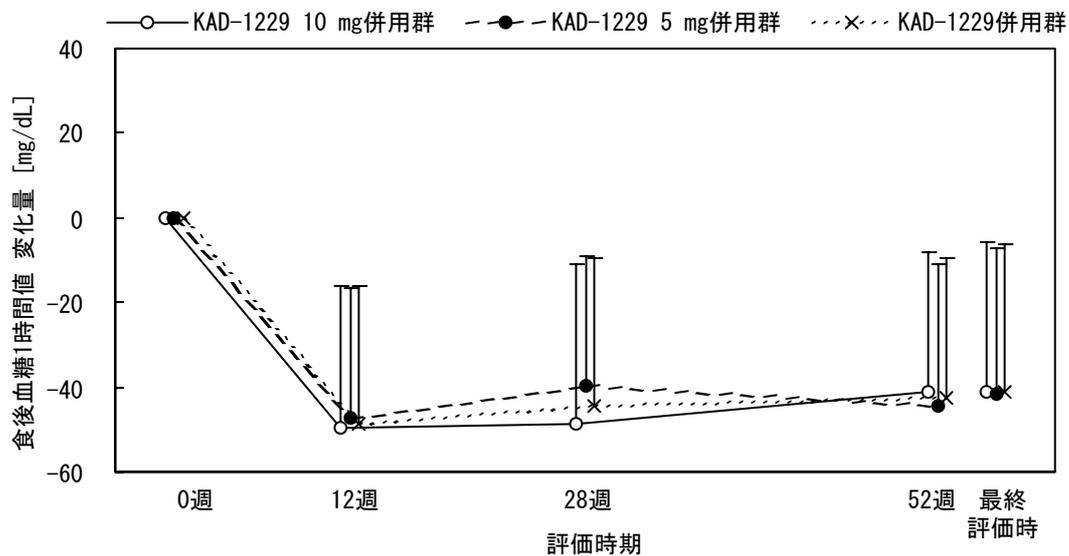


図 2.7.6.3-8 食後血糖 1 時間値変化量の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.1, 図 11.4-7 引用)

表 2.7.6.3-16 食後血糖 1 時間値測定値の推移

(5.3.5.2.1, 表 11.4-8 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
KAD-1229 10 mg併用群	0週	88	0	232.7	31.4	152	335	228.0
	12週	88	0	183.2	42.1	82	306	179.0
	28週	83	5	182.8	40.2	84	349	181.0
	52週	69	19	189.6	40.2	94	276	195.0
	最終評価時	88	0	191.5	42.6	94	349	192.5
KAD-1229 5 mg併用群	0週	73	0	225.1	31.0	174	317	224.0
	12週	73	0	177.7	33.2	96	277	177.0
	28週	69	4	183.8	31.1	102	260	184.0
	52週	58	15	179.9	35.3	127	282	179.0
	最終評価時	73	0	183.5	35.8	127	282	184.0
KAD-1229 併用群	0週	161	0	229.2	31.4	152	335	226.0
	12週	161	0	180.7	38.3	82	306	178.0
	28週	152	9	183.3	36.3	84	349	181.0
	52週	127	34	185.2	38.2	94	282	187.0
	最終評価時	161	0	187.9	39.8	94	349	186.0

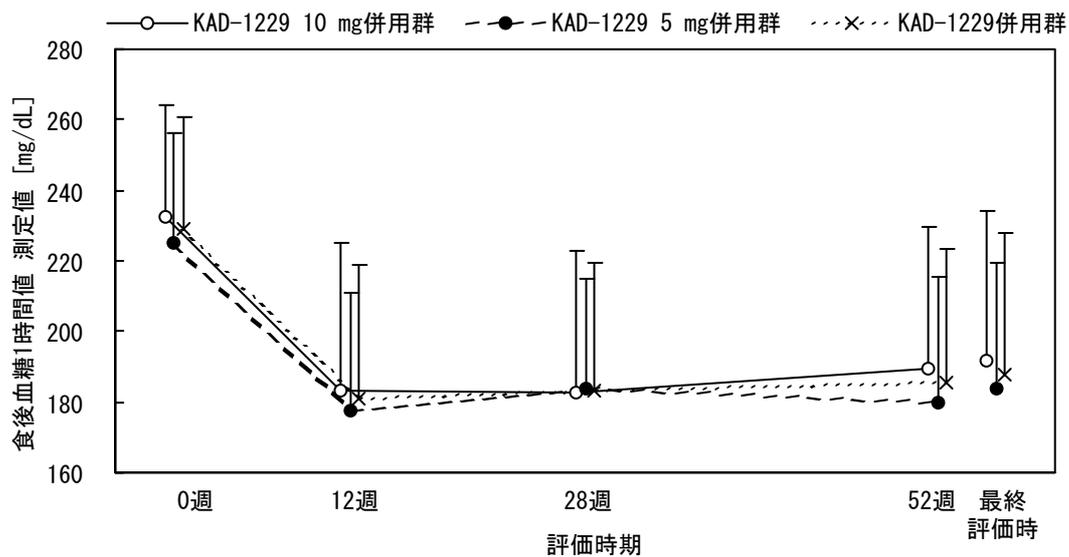


図 2.7.6.3-9 食後血糖 1 時間値測定値の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.1, 図 11.4-8 引用)

表 2.7.6.3-17 食後血糖 2 時間値変化量の推移

(5.3.5.2.1, 表 11.4-9 引用)

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
KAD-1229 10 mg 併用群	12 週	88	0	-46.8	29.2	-107	45	-48.0	P<0.001
	28 週	83	5	-49.1	40.4	-140	93	-47.0	P<0.001
	52 週	69	19	-39.4	33.7	-139	31	-39.0	P<0.001
	最終評価時	88	0	-41.1	39.7	-140	93	-38.5	P<0.001
KAD-1229 5 mg 併用群	12 週	73	0	-42.0	36.5	-143	53	-40.0	P<0.001
	28 週	69	4	-31.3	31.4	-111	81	-31.0	P<0.001
	52 週	58	15	-34.7	36.4	-104	63	-39.0	P<0.001
	最終評価時	73	0	-32.8	39.3	-104	81	-38.0	P<0.001
KAD-1229 併用群	12 週	161	0	-44.6	32.7	-143	53	-46.0	P<0.001
	28 週	152	9	-41.0	37.6	-140	93	-41.0	P<0.001
	52 週	127	34	-37.2	34.9	-139	63	-39.0	P<0.001
	最終評価時	161	0	-37.4	39.6	-140	93	-38.0	P<0.001

a) 0 週時との比較

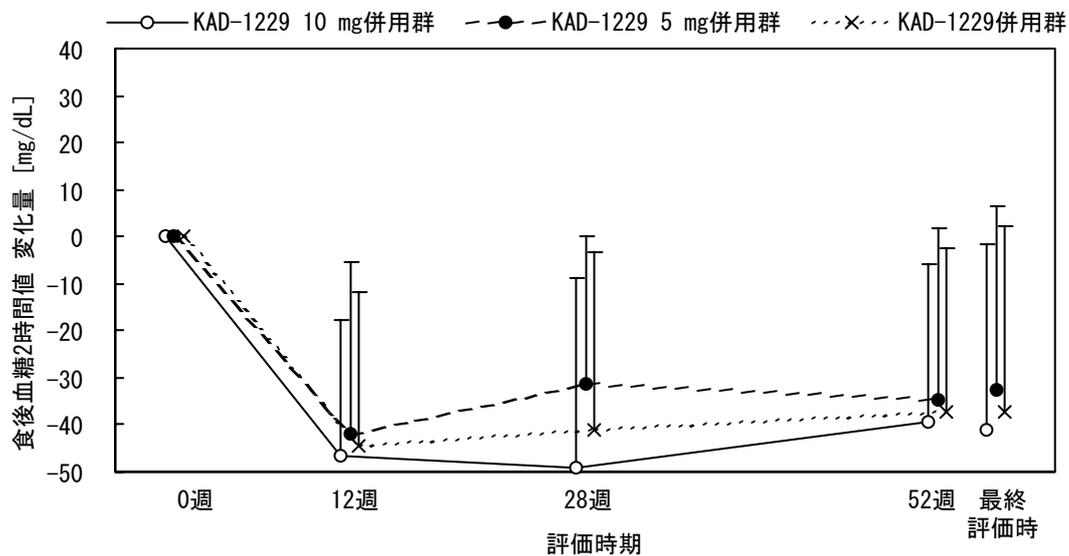


図 2.7.6.3-10 食後血糖 2 時間値変化量の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.1, 図 11.4-9 引用)

表 2.7.6.3-18 食後血糖 2 時間値測定値の推移

(5.3.5.2.1, 表 11.4-10 引用)
単位:mg/dL

投与群	時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
KAD-1229 10 mg 併用群	0 週	88	0	217.6	39.3	119	301	218.5
	12 週	88	0	170.8	38.7	80	293	168.0
	28 週	83	5	168.1	39.5	85	350	166.0
	52 週	69	19	175.3	40.1	87	267	177.0
	最終評価時	88	0	176.5	42.4	87	350	175.5
KAD-1229 5 mg 併用群	0 週	73	0	210.4	34.8	124	318	213.0
	12 週	73	0	168.4	34.0	97	277	169.0
	28 週	69	4	176.5	31.3	107	253	173.0
	52 週	58	15	175.3	35.2	79	248	174.5
	最終評価時	73	0	177.6	36.0	79	277	175.0
KAD-1229 併用群	0 週	161	0	214.3	37.4	119	318	216.0
	12 週	161	0	169.7	36.6	80	293	168.0
	28 週	152	9	171.9	36.2	85	350	171.0
	52 週	127	34	175.3	37.8	79	267	175.0
	最終評価時	161	0	177.0	39.5	79	350	175.0

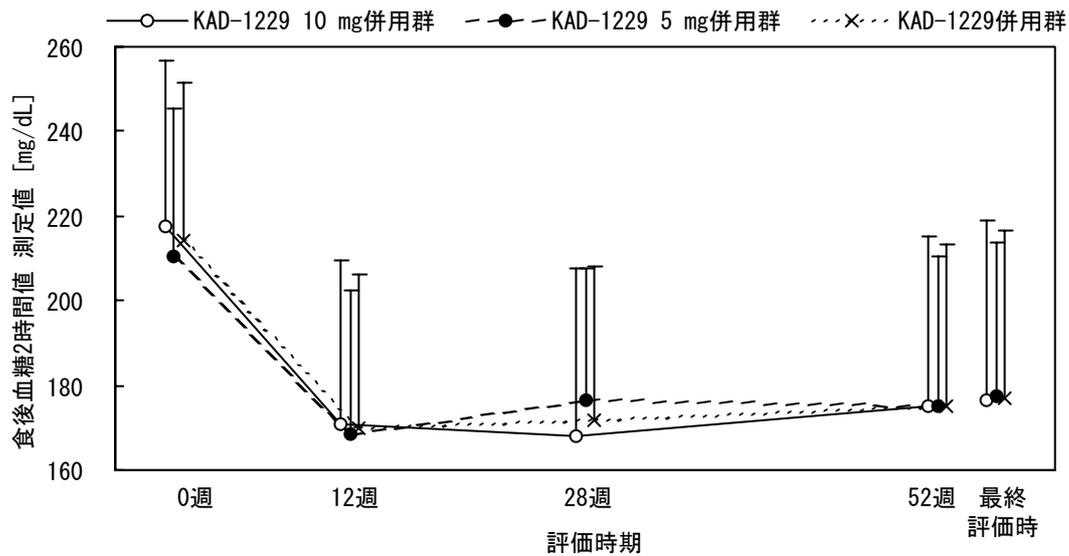


図 2.7.6.3-11 食後血糖 2 時間値測定値の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.1, 図 11.4-10 引用)

表 2.7.6.3-19 有害事象の発現率

(5.3.5.2.1, 表 12.2-1 引用)

症状	投与群	対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	判定不能 例数
有害事象 (全体)	KAD-1229 10 mg 併用群	88	85	96.6	0
	KAD-1229 5 mg 併用群	73	69	94.5	0
	KAD-1229 併用群	161	154	95.7	0
有害事象 (臨床症状)	KAD-1229 10 mg 併用群	88	79	89.8	—
	KAD-1229 5 mg 併用群	73	64	87.7	
	KAD-1229 併用群	161	143	88.8	
有害事象 (臨床検査値)	KAD-1229 10 mg 併用群	88	60	68.2	0
	KAD-1229 5 mg 併用群	73	45	61.6	0
	KAD-1229 併用群	161	105	65.2	0
有害事象 (低血糖症状)	KAD-1229 10 mg 併用群	88	9	10.2	—
	KAD-1229 5 mg 併用群	73	3	4.1	
	KAD-1229 併用群	161	12	7.5	

表 2.7.6.3-20 副作用の発現率

(5.3.5.2.1, 表 12.2-2 引用)

症状	投与群	対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	判定不能 例数
副作用 (全体)	KAD-1229 10 mg 併用群	88	40	45.5	0
	KAD-1229 5 mg 併用群	73	24	32.9	0
	KAD-1229 併用群	161	64	39.8	0
副作用 (臨床症状)	KAD-1229 10 mg 併用群	88	27	30.7	—
	KAD-1229 5 mg 併用群	73	18	24.7	
	KAD-1229 併用群	161	45	28.0	
副作用 (臨床検査値)	KAD-1229 10 mg 併用群	88	19	21.6	0
	KAD-1229 5 mg 併用群	73	10	13.7	0
	KAD-1229 併用群	161	29	18.0	0
副作用 (低血糖症状)	KAD-1229 10 mg 併用群	88	9	10.2	—
	KAD-1229 5 mg 併用群	73	2	2.7	
	KAD-1229 併用群	161	11	6.8	

表 2.7.6.3-21 有害事象の発現率～単独群

(5.3.5.2.1, 表 14.3.1-6 引用)

症状	投与群	対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	判定不能 例数
有害事象 (全体)	ボグリボース単独群	43	40	93.0	0
	KAD-1229 10 mg 単独群	72	66	91.7	0
有害事象 (臨床症状)	ボグリボース単独群	43	35	81.4	—
	KAD-1229 10 mg 単独群	72	61	84.7	
有害事象 (臨床検査値)	ボグリボース単独群	43	27	62.8	0
	KAD-1229 10 mg 単独群	72	43	59.7	0
有害事象 (低血糖症状)	ボグリボース単独群	43	1	2.3	—
	KAD-1229 10 mg 単独群	72	2	2.8	

表 2.7.6.3-22 副作用の発現率～単独群

(5.3.5.2.1, 表 14.3.1-7 引用)

症状	投与群	対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	判定不能 例数
副作用 (全体)	ボグリボース単独群	43	18	41.9	0
	KAD-1229 10 mg 単独群	72	24	33.3	0
副作用 (臨床症状)	ボグリボース単独群	43	15	34.9	—
	KAD-1229 10 mg 単独群	72	14	19.4	
副作用 (臨床検査値)	ボグリボース単独群	43	5	11.6	0
	KAD-1229 10 mg 単独群	72	14	19.4	0
副作用 (低血糖症状)	ボグリボース単独群	43	1	2.3	—
	KAD-1229 10 mg 単独群	72	2	2.8	

表 2.7.6.3-23 有害事象（臨床症状）の発現状況

(5.3.5.2.1, 表 12.2-3 引用)

分類・症状	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=88)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=73)			KAD-1229 併用群 (n=161)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	15	9	10.2	5	3	4.1	20	12	7.5
無力症	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
冷汗	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
浮動性めまい	5	4	4.5	0	0	0.0	5	4	2.5
体位性めまい	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
異常感	4	3	3.4	0	0	0.0	4	3	1.9
冷感	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
飢餓	0	0	0.0	2	2	2.7	2	2	1.2
多汗症	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
倦怠感	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
振戦	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
感染症および寄生虫症	109	57	64.8	80	40	54.8	189	97	60.2
急性副鼻腔炎	2	1	1.1	0	0	0.0	2	1	0.6
気管支炎	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
急性気管支炎	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
蜂巣炎	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
齲歯	2	2	2.3	3	3	4.1	5	5	3.1
せつ	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
胃腸炎	4	4	4.5	0	0	0.0	4	4	2.5
ウイルス性胃腸炎	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
B型肝炎	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
単純ヘルペス	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
帯状疱疹	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
インフルエンザ	2	2	2.3	3	3	4.1	5	5	3.1
爪白癬	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
鼻咽頭炎	76	47	53.4	59	34	46.6	135	81	50.3
外耳炎	2	2	2.3	0	0	0.0	2	2	1.2
中耳炎	2	2	2.3	1	1	1.4	3	3	1.9
咽頭炎	1	1	1.1	4	2	2.7	5	3	1.9
肺炎	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
白癬	2	2	2.3	0	0	0.0	2	2	1.2
足部白癬	6	5	5.7	2	2	2.7	8	7	4.3
尿路感染	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
膿痂疹性湿疹	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
ヘリコバクター感染	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
感染性小腸結腸炎	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
気道感染	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
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）	7	6	6.8	4	3	4.1	11	9	5.6
胆道新生物	2	2	2.3	1	1	1.4	3	3	1.9
膀胱癌	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
直腸癌	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
皮膚乳頭腫	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
甲状腺腺腫	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6

表 2.7.6.3-23 有害事象（臨床症状）の発現状況

分類・症状	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=88)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=73)			KAD-1229 併用群 (n=161)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
子宮平滑筋腫	0	0	0.0	2	2	2.7	2	2	1.2
胃腺腫	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	2	2	2.7	2	2	1.2
貧血	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
リンパ節症	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
免疫系障害	3	3	3.4	3	3	4.1	6	6	3.7
季節性アレルギー	3	3	3.4	3	3	4.1	6	6	3.7
内分泌障害	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
甲状腺嚢腫	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
代謝および栄養障害	3	3	3.4	5	5	6.8	8	8	5.0
食欲不振	0	0	0.0	3	3	4.1	3	3	1.9
脱水	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
ビタミンA過剰症	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
食欲減退	1	1	1.1	2	2	2.7	3	3	1.9
精神障害	6	6	6.8	4	2	2.7	10	8	5.0
不眠症	5	5	5.7	4	2	2.7	9	7	4.3
不安障害	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
神経系障害	43	22	25.0	17	15	20.5	60	37	23.0
糖尿病性ニューロパシー	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
浮動性めまい	3	3	3.4	2	2	2.7	5	5	3.1
体位性めまい	6	4	4.5	1	1	1.4	7	5	3.1
味覚異常	1	1	1.1	2	2	2.7	3	3	1.9
頭痛	9	6	6.8	4	4	5.5	13	10	6.2
感覚減退	7	6	6.8	2	2	2.7	9	8	5.0
意識消失	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
腰部脊椎管狭窄	3	2	2.3	0	0	0.0	3	2	1.2
片頭痛	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
坐骨神経痛	2	1	1.1	1	1	1.4	3	2	1.2
感覚障害	2	2	2.3	0	0	0.0	2	2	1.2
傾眠	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
緊張性頭痛	6	2	2.3	0	0	0.0	6	2	1.2
振戦	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
三叉神経痛	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
椎骨脳底動脈不全	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
ラクナ梗塞	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
迷走神経障害	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
眼障害	34	17	19.3	12	8	11.0	46	25	15.5
眼の異常感	4	3	3.4	2	2	2.7	6	5	3.1
眼精疲労	2	2	2.3	1	1	1.4	3	3	1.9
白内障	2	2	2.3	3	3	4.1	5	5	3.1
霰粒腫	2	2	2.3	0	0	0.0	2	2	1.2
結膜沈着物	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
結膜炎	4	4	4.5	0	0	0.0	4	4	2.5
アレルギー性結膜炎	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
眼刺激	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
眼痛	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6

表 2.7.6.3-23 有害事象（臨床症状）の発現状況

分類・症状	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=88)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=73)			KAD-1229 併用群 (n=161)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
眼の充血	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
眼瞼浮腫	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
緑内障	2	2	2.3	1	1	1.4	3	3	1.9
角膜炎	2	2	2.3	1	1	1.4	3	3	1.9
乾性角結膜炎	2	2	2.3	0	0	0.0	2	2	1.2
高眼圧症	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
後嚢部混濁	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
翼状片	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
網膜動脈硬化症	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
高血圧性網膜症	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
結膜充血	2	2	2.3	0	0	0.0	2	2	1.2
眼そう痒症	2	2	2.3	1	1	1.4	3	3	1.9
睫毛乱生	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
耳および迷路障害	8	8	9.1	3	3	4.1	11	11	6.8
老人性難聴	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
耳閉感	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
回転性眩暈	4	4	4.5	3	3	4.1	7	7	4.3
耳垢栓塞	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
突発難聴	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
心臓障害	5	5	5.7	6	5	6.8	11	10	6.2
心房細動	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
心拡大	0	0	0.0	2	1	1.4	2	1	0.6
動悸	3	3	3.4	3	3	4.1	6	6	3.7
頻脈	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
心室性期外収縮	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
血管障害	2	2	2.3	1	1	1.4	3	3	1.9
高血圧	2	2	2.3	0	0	0.0	2	2	1.2
末梢冷感	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19	12	13.6	18	12	16.4	37	24	14.9
喘息	0	0	0.0	3	1	1.4	3	1	0.6
咳嗽	4	2	2.3	5	4	5.5	9	6	3.7
鼻出血	0	0	0.0	2	2	2.7	2	2	1.2
鼻閉	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
鼻道刺激感	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
鼻炎	2	2	2.3	0	0	0.0	2	2	1.2
アレルギー性鼻炎	2	2	2.3	1	1	1.4	3	3	1.9
あくび	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
上気道の炎症	7	3	3.4	4	3	4.1	11	6	3.7
声帯萎縮	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
鼻嚢胞	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
痰貯留	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
胃腸障害	64	34	38.6	63	36	49.3	127	70	43.5
腹部不快感	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
腹部膨満	6	5	5.7	3	3	4.1	9	8	5.0
腹痛	1	1	1.1	3	3	4.1	4	4	2.5

表 2.7.6.3-23 有害事象（臨床症状）の発現状況

分類・症状	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=88)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=73)			KAD-1229 併用群 (n=161)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
下腹部痛	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
上腹部痛	3	2	2.3	9	4	5.5	12	6	3.7
異常便	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
腸雑音異常	0	0	0.0	2	2	2.7	2	2	1.2
口唇炎	2	1	1.1	0	0	0.0	2	1	0.6
大腸炎	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
結腸ポリープ	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
便秘	9	3	3.4	4	4	5.5	13	7	4.3
下痢	4	4	4.5	5	5	6.8	9	9	5.6
消化不良	4	3	3.4	4	4	5.5	8	7	4.3
鼓腸	4	3	3.4	0	0	0.0	4	3	1.9
胃潰瘍	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
胃炎	4	4	4.5	2	2	2.7	6	6	3.7
消化器不調	2	2	2.3	1	1	1.4	3	3	1.9
歯肉腫脹	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
歯肉炎	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
舌痛	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
痔核	0	0	0.0	2	1	1.4	2	1	0.6
軟便	0	0	0.0	2	2	2.7	2	2	1.2
悪心	4	4	4.5	6	5	6.8	10	9	5.6
歯周病	2	2	2.3	1	1	1.4	3	3	1.9
歯周炎	3	3	3.4	2	2	2.7	5	5	3.1
直腸脱	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
胃不快感	2	2	2.3	3	3	4.1	5	5	3.1
口内炎	4	3	3.4	0	0	0.0	4	3	1.9
舌障害	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
歯痛	2	1	1.1	4	2	2.7	6	3	1.9
嘔吐	3	3	3.4	0	0	0.0	3	3	1.9
心窩部不快感	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
歯牙破折	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
肝胆道系障害	3	3	3.4	1	1	1.4	4	4	2.5
胆石症	2	2	2.3	1	1	1.4	3	3	1.9
脂肪肝	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
皮膚および皮下組織障害	30	22	25.0	23	16	21.9	53	38	23.6
冷汗	2	2	2.3	1	1	1.4	3	3	1.9
面皰	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
皮膚囊腫	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
皮膚炎	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
アレルギー性皮膚炎	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
接触性皮膚炎	1	1	1.1	3	2	2.7	4	3	1.9
皮膚乾燥	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
湿疹	7	7	8.0	5	5	6.8	12	12	7.5
皮脂欠乏性湿疹	2	2	2.3	2	2	2.7	4	4	2.5
貨幣状湿疹	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
顔面浮腫	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6

表 2.7.6.3-23 有害事象（臨床症状）の発現状況

分類・症状	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=88)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=73)			KAD-1229 併用群 (n=161)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
過角化	2	2	2.3	1	1	1.4	3	3	1.9
肥厚性癬痕	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
後天性魚鱗癬	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
痒疹	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
そう痒症	6	5	5.7	4	3	4.1	10	8	5.0
発疹	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
丘疹	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
脂漏性皮膚炎	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
老人性そう痒症	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
蕁麻疹	2	2	2.3	0	0	0.0	2	2	1.2
手皮膚炎	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
筋骨格系および結合組織障害	45	29	33.0	38	20	27.4	83	49	30.4
関節痛	12	9	10.2	7	7	9.6	19	16	9.9
関節炎	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
背部痛	12	9	10.2	16	9	12.3	28	18	11.2
ガングリオン	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
関節滲出液	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
限局性骨関節炎	1	1	1.1	2	2	2.7	3	3	1.9
筋痙攣	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
筋固縮	2	2	2.3	2	2	2.7	4	4	2.5
筋痛	0	0	0.0	3	2	2.7	3	2	1.2
四肢痛	7	7	8.0	1	1	1.4	8	8	5.0
関節周囲炎	5	4	4.5	0	0	0.0	5	4	2.5
慢性関節リウマチ	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
重感	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
脊椎症	1	1	1.1	2	2	2.7	3	3	1.9
椎間板突出	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
筋骨格不快感	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
腎および尿路障害	8	6	6.8	5	5	6.8	13	11	6.8
尿管結石	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
尿路結石	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
血尿	2	2	2.3	1	1	1.4	3	3	1.9
失禁	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
腎結石症	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
頻尿	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
腎嚢胞	1	1	1.1	2	2	2.7	3	3	1.9
糖尿病性腎症	2	2	2.3	0	0	0.0	2	2	1.2
生殖系および乳房障害	2	2	2.3	6	4	5.5	8	6	3.7
良性前立腺肥大症	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
月経過多	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
不正子宮出血	0	0	0.0	2	1	1.4	2	1	0.6
卵巣機能不全	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
前立腺肥大	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
前立腺炎	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6

表 2.7.6.3-23 有害事象（臨床症状）の発現状況

分類・症状	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=88)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=73)			KAD-1229 併用群 (n=161)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
全身障害および投与局所様態	20	15	17.0	17	11	15.1	37	26	16.1
無力症	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
胸部不快感	2	2	2.3	5	4	5.5	7	6	3.7
胸痛	3	3	3.4	0	0	0.0	3	3	1.9
異常感	1	1	1.1	3	3	4.1	4	4	2.5
熱感	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
飢餓	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
注射部位紅斑	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
倦怠感	2	2	2.3	5	5	6.8	7	7	4.3
末梢性浮腫	3	2	2.3	1	1	1.4	4	3	1.9
圧迫感	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
圧痛	2	2	2.3	1	1	1.4	3	3	1.9
口渇	2	2	2.3	1	1	1.4	3	3	1.9
臨床検査	18	13	14.8	14	10	13.7	32	23	14.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	3	2	2.7	3	2	1.2
血便	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
血圧低下	2	1	1.1	0	0	0.0	2	1	0.6
血圧上昇	9	6	6.8	6	6	8.2	15	12	7.5
体温上昇	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
便潜血陽性	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
体重減少	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
体重増加	3	3	3.4	3	3	4.1	6	6	3.7
尿中白血球陽性	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
傷害、中毒および処置合併症	16	12	13.6	11	8	11.0	27	20	12.4
動物咬傷	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
足関節部骨折	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
節足動物刺傷	3	2	2.3	1	1	1.4	4	3	1.9
水疱	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
内部臓器の熱傷	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
結膜擦過傷	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
上顎炎	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
頭部損傷	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
関節捻挫	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
肋骨骨折	1	1	1.1	3	3	4.1	4	4	2.5
硬膜下血腫	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
処置後痛	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
挫傷	2	2	2.3	3	2	2.7	5	4	2.5
熱傷	3	2	2.3	0	0	0.0	3	2	1.2
皮膚裂傷	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6

表 2.7.6.3-24 副作用（臨床症状）の発現状況

(5.3.5.2.1, 表 12.2-4 引用)

分類・症状	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=88)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=73)			KAD-1229 併用群 (n=161)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	15	9	10.2	4	2	2.7	19	11	6.8
無力症	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
冷汗	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
浮動性めまい	5	4	4.5	0	0	0.0	5	4	2.5
体位性めまい	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
異常感	4	3	3.4	0	0	0.0	4	3	1.9
冷感	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
飢餓	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
多汗症	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
倦怠感	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
振戦	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
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）	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
胆道新生物	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
代謝および栄養障害	0	0	0.0	2	2	2.7	2	2	1.2
食欲不振	0	0	0.0	2	2	2.7	2	2	1.2
神経系障害	4	3	3.4	3	3	4.1	7	6	3.7
味覚異常	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
頭痛	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
感覚減退	3	2	2.3	0	0	0.0	3	2	1.2
意識消失	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
三叉神経痛	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
耳および迷路障害	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
回転性眩暈	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
心臓障害	2	2	2.3	1	1	1.4	3	3	1.9
心房細動	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
心拡大	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
心室性期外収縮	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
あくび	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
胃腸障害	15	10	11.4	11	9	12.3	26	19	11.8
腹部膨満	6	5	5.7	0	0	0.0	6	5	3.1
腹痛	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
上腹部痛	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
腸雑音異常	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
便秘	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
下痢	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
消化不良	2	1	1.1	1	1	1.4	3	2	1.2
鼓腸	4	3	3.4	0	0	0.0	4	3	1.9
胃潰瘍	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
胃炎	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
消化器不調	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
軟便	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
悪心	0	0	0.0	2	1	1.4	2	1	0.6
胃不快感	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6

表 2.7.6.3-24 副作用（臨床症状）の発現状況

分類・症状	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=88)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=73)			KAD-1229 併用群 (n=161)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	2	2	2.7	2	2	1.2
冷汗	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
湿疹	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
筋骨格系および結合組織障害	4	3	3.4	1	1	1.4	5	4	2.5
関節痛	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
筋固縮	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
四肢痛	2	2	2.3	0	0	0.0	2	2	1.2
筋骨格不快感	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
腎および尿路障害	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
血尿	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
生殖系および乳房障害	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
前立腺肥大	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
全身障害および投与局所様態	4	3	3.4	2	2	2.7	6	5	3.1
胸部不快感	1	1	1.1	1	1	1.4	2	2	1.2
熱感	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
飢餓	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
倦怠感	0	0	0.0	1	1	1.4	1	1	0.6
口渴	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
臨床検査	2	2	2.3	4	3	4.1	6	5	3.1
血圧上昇	0	0	0.0	2	2	2.7	2	2	1.2
便潜血陽性	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	0.6
体重増加	1	1	1.1	2	2	2.7	3	3	1.9

表 2.7.6.3-25 有害事象（臨床症状）の発現状況～単独群

(5.3.5.2.1, 表 14.3.1-8 引用)

分類・症状	ボグリボース 単独群 (n=43)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=72)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	2	1	2.3	5	2	2.8
無力症	0	0	0.0	1	1	1.4
浮動性めまい	0	0	0.0	1	1	1.4
異常感	2	1	2.3	0	0	0.0
飢餓	0	0	0.0	2	2	2.8
振戦	0	0	0.0	1	1	1.4
感染症および寄生虫症	40	23	53.5	87	39	54.2
気管支炎	1	1	2.3	2	2	2.8
カンジダ症	0	0	0.0	1	1	1.4
齲歯	2	2	4.7	2	2	2.8
鼻咽頭炎	29	17	39.5	78	36	50.0
食道カンジダ症	0	0	0.0	1	1	1.4
外耳炎	1	1	2.3	0	0	0.0
爪囲炎	0	0	0.0	1	1	1.4
咽頭炎	1	1	2.3	1	1	1.4
膿疱性皮疹	1	1	2.3	0	0	0.0
副鼻腔炎	1	1	2.3	0	0	0.0
白癬	1	1	2.3	0	0	0.0
足部白癬	2	2	4.7	0	0	0.0
四肢膿瘍	0	0	0.0	1	1	1.4
感染性小腸結腸炎	1	1	2.3	0	0	0.0
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）	1	1	2.3	1	1	1.4
胆道新生物	1	1	2.3	0	0	0.0
子宮癌	0	0	0.0	1	1	1.4
免疫系障害	3	3	7.0	4	3	4.2
季節性アレルギー	3	3	7.0	4	3	4.2
代謝および栄養障害	0	0	0.0	2	2	2.8
食欲不振	0	0	0.0	1	1	1.4
食欲減退	0	0	0.0	1	1	1.4
精神障害	3	3	7.0	0	0	0.0
不眠症	2	2	4.7	0	0	0.0
易刺激性	1	1	2.3	0	0	0.0
神経系障害	14	10	23.3	19	15	20.8
脳梗塞	1	1	2.3	2	2	2.8
浮動性めまい	4	1	2.3	2	1	1.4
頭痛	5	4	9.3	6	5	6.9
感覚減退	2	2	4.7	3	3	4.2
腓骨神経麻痺	0	0	0.0	1	1	1.4
坐骨神経痛	0	0	0.0	1	1	1.4
感覚障害	0	0	0.0	1	1	1.4
傾眠	1	1	2.3	1	1	1.4
脊柱管狭窄症	0	0	0.0	1	1	1.4
一過性脳虚血発作	1	1	2.3	0	0	0.0
嗅覚減退	0	0	0.0	1	1	1.4

表 2.7.6.3-25 有害事象（臨床症状）の発現状況～単独群

分類・症状	ボグリボース 単独群 (n=43)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=72)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
眼障害	11	6	14.0	10	7	9.7
眼精疲労	1	1	2.3	0	0	0.0
乱視	1	1	2.3	0	0	0.0
白内障	1	1	2.3	2	2	2.8
結膜炎	1	1	2.3	0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	2	2	2.8
糖尿病性網膜症	0	0	0.0	1	1	1.4
眼脂	1	1	2.3	0	0	0.0
眼痛	0	0	0.0	1	1	1.4
眼の充血	1	1	2.3	0	0	0.0
眼瞼浮腫	0	0	0.0	1	1	1.4
涙液分泌低下	1	1	2.3	0	0	0.0
高血圧性網膜症	2	2	4.7	0	0	0.0
視力低下	0	0	0.0	1	1	1.4
眼そう痒症	1	1	2.3	0	0	0.0
睫毛乱生	0	0	0.0	2	1	1.4
前眼房障害	1	1	2.3	0	0	0.0
耳および迷路障害	1	1	2.3	2	2	2.8
耳閉感	0	0	0.0	2	2	2.8
耳鳴	1	1	2.3	0	0	0.0
心臓障害	2	1	2.3	0	0	0.0
動悸	2	1	2.3	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	2	2	2.8
起立性低血圧	0	0	0.0	1	1	1.4
末梢冷感	0	0	0.0	1	1	1.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	3	7.0	14	12	16.7
咳嗽	2	2	4.7	1	1	1.4
嘔声	1	1	2.3	0	0	0.0
鼻閉	0	0	0.0	1	1	1.4
鼻浮腫	0	0	0.0	1	1	1.4
咽喉頭疼痛	1	1	2.3	0	0	0.0
鼻炎	0	0	0.0	1	1	1.4
アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	5	4	5.6
季節性鼻炎	0	0	0.0	1	1	1.4
上気道の炎症	0	0	0.0	3	2	2.8
痰貯留	0	0	0.0	1	1	1.4
胃腸障害	38	18	41.9	27	22	30.6
腹部不快感	1	1	2.3	2	2	2.8
腹部膨満	2	2	4.7	1	1	1.4
上腹部痛	4	3	7.0	0	0	0.0
口唇炎	2	1	2.3	0	0	0.0
結腸ポリープ	0	0	0.0	1	1	1.4
便秘	2	2	4.7	5	5	6.9
下痢	2	2	4.7	1	1	1.4
消化不良	1	1	2.3	1	1	1.4

表 2.7.6.3-25 有害事象（臨床症状）の発現状況～単独群

分類・症状	ボグリボース 単独群 (n=43)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=72)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
おくび	1	1	2.3	0	0	0.0
鼓腸	3	3	7.0	0	0	0.0
食中毒	0	0	0.0	1	1	1.4
胃ポリープ	1	1	2.3	0	0	0.0
胃炎	1	1	2.3	0	0	0.0
萎縮性胃炎	1	1	2.3	0	0	0.0
びらん性胃炎	0	0	0.0	2	2	2.8
消化器不調	1	1	2.3	1	1	1.4
歯肉炎	0	0	0.0	1	1	1.4
悪心	1	1	2.3	4	3	4.2
歯周病	1	1	2.3	1	1	1.4
歯周炎	1	1	2.3	2	2	2.8
胃不快感	2	2	4.7	0	0	0.0
口内炎	6	3	7.0	0	0	0.0
歯の脱落	0	0	0.0	1	1	1.4
歯痛	4	2	4.7	1	1	1.4
嘔吐	0	0	0.0	1	1	1.4
歯牙破折	1	1	2.3	1	1	1.4
肝胆道系障害	0	0	0.0	2	2	2.8
肝嚢胞	0	0	0.0	2	2	2.8
皮膚および皮下組織障害	21	11	25.6	7	5	6.9
冷汗	0	0	0.0	1	1	1.4
アレルギー性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	1.4
水疱性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	1.4
接触性皮膚炎	2	1	2.3	1	1	1.4
皮膚乾燥	1	1	2.3	0	0	0.0
湿疹	1	1	2.3	0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	1	1	2.3	0	0	0.0
紅斑	2	1	2.3	0	0	0.0
顔面浮腫	0	0	0.0	1	1	1.4
紅色汗疹	1	1	2.3	0	0	0.0
過角化	2	2	4.7	0	0	0.0
そう痒症	5	3	7.0	1	1	1.4
発疹	4	3	7.0	1	1	1.4
そう痒性皮膚疹	1	1	2.3	0	0	0.0
手皮膚炎	1	1	2.3	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	15	10	23.3	32	16	22.2
関節痛	4	4	9.3	9	7	9.7
背部痛	3	3	7.0	7	7	9.7
側腹部痛	1	1	2.3	0	0	0.0
限局性骨関節炎	1	1	2.3	0	0	0.0
筋痙攣	0	0	0.0	3	3	4.2
筋固縮	2	2	4.7	2	2	2.8
筋痛	0	0	0.0	4	2	2.8
頸部痛	1	1	2.3	0	0	0.0

表 2.7.6.3-25 有害事象（臨床症状）の発現状況～単独群

分類・症状	ボグリボース 単独群 (n=43)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=72)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
四肢痛	1	1	2.3	1	1	1.4
関節周囲炎	1	1	2.3	1	1	1.4
脊椎症	0	0	0.0	1	1	1.4
弾発指	0	0	0.0	1	1	1.4
殿部痛	0	0	0.0	1	1	1.4
頸肩腕症候群	0	0	0.0	1	1	1.4
筋骨格硬直	1	1	2.3	1	1	1.4
腎および尿路障害	4	3	7.0	1	1	1.4
血尿	2	1	2.3	0	0	0.0
神経因性膀胱	0	0	0.0	1	1	1.4
ストレス性尿失禁	1	1	2.3	0	0	0.0
残尿	1	1	2.3	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	2.3	0	0	0.0
閉経期症状	1	1	2.3	0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	9	3	7.0	11	8	11.1
無力症	0	0	0.0	1	1	1.4
胸部不快感	0	0	0.0	2	2	2.8
異常感	4	1	2.3	0	0	0.0
熱感	0	0	0.0	1	1	1.4
局所の炎症	0	0	0.0	1	1	1.4
倦怠感	3	1	2.3	2	2	2.8
末梢性浮腫	2	2	4.7	2	2	2.8
口渇	0	0	0.0	2	2	2.8
臨床検査	4	3	7.0	7	5	6.9
血圧低下	0	0	0.0	1	1	1.4
血圧上昇	2	2	4.7	4	3	4.2
酸素飽和度低下	1	1	2.3	0	0	0.0
体重増加	1	1	2.3	2	2	2.8
傷害、中毒および処置合併症	9	6	14.0	6	5	6.9
節足動物刺傷	0	0	0.0	1	1	1.4
損傷	0	0	0.0	1	1	1.4
肋骨骨折	1	1	2.3	0	0	0.0
擦過傷	0	0	0.0	1	1	1.4
筋挫傷	0	0	0.0	1	1	1.4
挫傷	8	5	11.6	1	1	1.4
熱傷	0	0	0.0	1	1	1.4

表 2.7.6.3-26 副作用（臨床症状）の発現状況～単独群

(5.3.5.2.1, 表 14.3.1-9 引用)

分類・症状	ボグリボース 単独群 (n=43)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=72)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	2	1	2.3	5	2	2.8
無力症	0	0	0.0	1	1	1.4
浮動性めまい	0	0	0.0	1	1	1.4
異常感	2	1	2.3	0	0	0.0
飢餓	0	0	0.0	2	2	2.8
振戦	0	0	0.0	1	1	1.4
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）	1	1	2.3	0	0	0.0
胆道新生物	1	1	2.3	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	1	1	1.4
食欲不振	0	0	0.0	1	1	1.4
神経系障害	1	1	2.3	1	1	1.4
頭痛	0	0	0.0	1	1	1.4
感覚減退	1	1	2.3	0	0	0.0
眼障害	1	1	2.3	0	0	0.0
眼の充血	1	1	2.3	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	1	1	1.4
起立性低血圧	0	0	0.0	1	1	1.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	2.3	1	1	1.4
咳嗽	1	1	2.3	0	0	0.0
痰貯留	0	0	0.0	1	1	1.4
胃腸障害	14	9	20.9	7	6	8.3
腹部不快感	1	1	2.3	1	1	1.4
腹部膨満	2	2	4.7	1	1	1.4
上腹部痛	2	1	2.3	0	0	0.0
便秘	1	1	2.3	3	3	4.2
下痢	1	1	2.3	0	0	0.0
消化不良	1	1	2.3	0	0	0.0
おくび	1	1	2.3	0	0	0.0
鼓腸	1	1	2.3	0	0	0.0
胃炎	1	1	2.3	0	0	0.0
びらん性胃炎	0	0	0.0	1	1	1.4
消化器不調	0	0	0.0	1	1	1.4
胃不快感	1	1	2.3	0	0	0.0
口内炎	2	2	4.7	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	2.3	1	1	1.4
そう痒症	0	0	0.0	1	1	1.4
発疹	1	1	2.3	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	1	1	1.4
筋痙攣	0	0	0.0	1	1	1.4
全身障害および投与局所様態	1	1	2.3	0	0	0.0
末梢性浮腫	1	1	2.3	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	1	1	1.4
体重増加	0	0	0.0	1	1	1.4

表 2.7.6.3-27 有害事象（臨床検査値）の発現状況

(5.3.5.2.1, 表 12.2-5 引用)

検査項目	区分	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=88)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=73)			KAD-1229 併用群 (n=161)		
		対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)
WBC	増加	88	2	2.3	73	4	5.5	161	6	3.7
	減少	88	2	2.3	73	1	1.4	161	3	1.9
Neutro	増加	88	4	4.5	73	4	5.5	161	8	5.0
	減少	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
Eosino	増加	88	3	3.4	73	1	1.4	161	4	2.5
	減少	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
Baso	増加	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	減少	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
Mono	増加	88	1	1.1	73	0	0.0	161	1	0.6
	減少	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
Lympho	増加	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	減少	88	2	2.3	73	3	4.1	161	5	3.1
RBC	増加	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	減少	88	0	0.0	73	2	2.7	161	2	1.2
Hb	増加	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	減少	88	0	0.0	73	1	1.4	161	1	0.6
Ht	増加	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	減少	88	0	0.0	73	1	1.4	161	1	0.6
Plt	増加	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	減少	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
TP	上昇	88	1	1.1	73	0	0.0	161	1	0.6
	下降	88	0	0.0	73	1	1.4	161	1	0.6
ALB	上昇	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	下降	88	0	0.0	73	1	1.4	161	1	0.6
AST	上昇	88	9	10.2	73	4	5.5	161	13	8.1
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
ALT	上昇	88	13	14.8	73	5	6.8	161	18	11.2
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
γ-GTP	上昇	88	15	17.0	73	5	6.8	161	20	12.4
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
ALP	上昇	88	1	1.1	73	4	5.5	161	5	3.1
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
LDH	上昇	88	9	10.2	73	7	9.6	161	16	9.9
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
T-Bil	上昇	88	1	1.1	73	0	0.0	161	1	0.6
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
TG	上昇	88	17	19.3	73	10	13.7	161	27	16.8
	下降	88	0	0.0	73	1	1.4	161	1	0.6
TC	上昇	88	8	9.1	73	5	6.8	161	13	8.1
	下降	88	1	1.1	73	0	0.0	161	1	0.6
HDL-C	上昇	88	1	1.1	73	0	0.0	161	1	0.6
	下降	88	3	3.4	73	3	4.1	161	6	3.7
LDL-C	上昇	88	8	9.1	73	6	8.2	161	14	8.7
	下降	88	1	1.1	73	0	0.0	161	1	0.6
FFA	上昇	88	4	4.5	73	1	1.4	161	5	3.1
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
BUN	上昇	88	5	5.7	73	3	4.1	161	8	5.0
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
Cre	上昇	88	2	2.3	73	0	0.0	161	2	1.2
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
UA	上昇	88	11	12.5	73	7	9.6	161	18	11.2
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
Na	上昇	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0

表 2.7.6.3-27 有害事象（臨床検査値）の発現状況

検査項目	区分	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=88)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=73)			KAD-1229 併用群 (n=161)		
		対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)
K	上昇	88	3	3.4	73	4	5.5	161	7	4.3
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
Cl	上昇	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
尿蛋白	上昇	88	9	10.2	73	4	5.5	161	13	8.1
尿糖	上昇	88	11	12.5	73	7	9.6	161	18	11.2
尿ケトン体	上昇	88	3	3.4	73	3	4.1	161	6	3.7
尿 pH	上昇	88	0	0.0	73	1	1.4	161	1	0.6
尿ウロビリノゲン	上昇	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
尿潜血	上昇	88	9	10.2	73	10	13.7	161	19	11.8

表 2.7.6.3-28 副作用（臨床検査値）の発現状況

(5.3.5.2.1, 表 12.2-6 引用)

検査項目	区分	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=88)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=73)			KAD-1229 併用群 (n=161)		
		対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)
WBC	増加	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	減少	88	1	1.1	73	0	0.0	161	1	0.6
Neutro	増加	88	2	2.3	73	0	0.0	161	2	1.2
	減少	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
Eosino	増加	88	3	3.4	73	0	0.0	161	3	1.9
	減少	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
Baso	増加	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	減少	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
Mono	増加	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	減少	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
Lympho	増加	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	減少	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
RBC	増加	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	減少	88	0	0.0	73	1	1.4	161	1	0.6
Hb	増加	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	減少	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
Ht	増加	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	減少	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
Plt	増加	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	減少	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
TP	上昇	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
ALB	上昇	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
AST	上昇	88	2	2.3	73	1	1.4	161	3	1.9
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
ALT	上昇	88	3	3.4	73	0	0.0	161	3	1.9
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
γ-GTP	上昇	88	4	4.5	73	1	1.4	161	5	3.1
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
ALP	上昇	88	0	0.0	73	2	2.7	161	2	1.2
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
LDH	上昇	88	3	3.4	73	3	4.1	161	6	3.7
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
T-Bil	上昇	88	1	1.1	73	0	0.0	161	1	0.6
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
TG	上昇	88	3	3.4	73	1	1.4	161	4	2.5
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
TC	上昇	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
HDL-C	上昇	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
LDL-C	上昇	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
FFA	上昇	88	0	0.0	73	1	1.4	161	1	0.6
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
BUN	上昇	88	3	3.4	73	0	0.0	161	3	1.9
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
Cre	上昇	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
UA	上昇	88	1	1.1	73	3	4.1	161	4	2.5
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
Na	上昇	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0

表 2.7.6.3-28 副作用（臨床検査値）の発現状況

検査項目	区分	KAD-1229 10 mg 併用群 (n=88)			KAD-1229 5 mg 併用群 (n=73)			KAD-1229 併用群 (n=161)		
		対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)	対象例 数	発現 例数	発現率 (%)
K	上昇	88	0	0.0	73	2	2.7	161	2	1.2
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
Cl	上昇	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
	下降	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
尿蛋白	上昇	88	3	3.4	73	1	1.4	161	4	2.5
尿糖	上昇	88	1	1.1	73	0	0.0	161	1	0.6
尿ケトン体	上昇	88	1	1.1	73	0	0.0	161	1	0.6
尿 pH	上昇	88	0	0.0	73	1	1.4	161	1	0.6
尿ウロビリノゲン	上昇	88	0	0.0	73	0	0.0	161	0	0.0
尿潜血	上昇	88	2	2.3	73	1	1.4	161	3	1.9

表 2.7.6.3-29 有害事象（臨床検査値）の発現状況～単独群

(5.3.5.2.1, 表 14.3.1-10 引用)

検査項目	区分	ボグリボース 単独群 (n=43)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=72)		
		対象例 数	発現例 数	発現率 (%)	対象例 数	発現例 数	発現率 (%)
WBC	増加	43	3	7.0	72	3	4.2
	減少	43	0	0.0	72	0	0.0
Neutro	増加	43	2	4.7	72	3	4.2
	減少	43	0	0.0	72	0	0.0
Eosino	増加	43	3	7.0	72	1	1.4
	減少	43	0	0.0	72	0	0.0
Baso	増加	43	1	2.3	72	0	0.0
	減少	43	0	0.0	72	0	0.0
Mono	増加	43	1	2.3	71	3	4.2
	減少	43	0	0.0	71	0	0.0
Lympho	増加	43	0	0.0	72	0	0.0
	減少	43	2	4.7	72	1	1.4
RBC	増加	43	0	0.0	72	0	0.0
	減少	43	0	0.0	72	0	0.0
Hb	増加	43	0	0.0	72	0	0.0
	減少	43	0	0.0	72	0	0.0
Ht	増加	43	0	0.0	72	0	0.0
	減少	43	0	0.0	72	0	0.0
Plt	増加	43	0	0.0	72	0	0.0
	減少	43	0	0.0	72	0	0.0
TP	上昇	43	0	0.0	72	0	0.0
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
ALB	上昇	43	0	0.0	72	0	0.0
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
AST	上昇	43	0	0.0	72	5	6.9
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
ALT	上昇	43	3	7.0	72	7	9.7
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
γ-GTP	上昇	43	2	4.7	72	8	11.1
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
Al-P	上昇	43	1	2.3	72	1	1.4
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
LDH	上昇	43	3	7.0	72	4	5.6
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
T-Bil	上昇	43	0	0.0	72	1	1.4
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
TG	上昇	43	6	14.0	72	13	18.1
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
TC	上昇	43	2	4.7	72	7	9.7
	下降	43	0	0.0	72	1	1.4
HDL-C	上昇	43	0	0.0	72	0	0.0
	下降	43	0	0.0	72	2	2.8
LDL-C	上昇	43	3	7.0	72	5	6.9
	下降	43	0	0.0	72	1	1.4
FFA	上昇	43	1	2.3	72	1	1.4
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
BUN	上昇	43	0	0.0	72	4	5.6
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
Cre	上昇	43	1	2.3	72	2	2.8
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
UA	上昇	43	1	2.3	72	4	5.6
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
Na	上昇	43	0	0.0	72	0	0.0
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0

表 2.7.6.3-29 有害事象（臨床検査値）の発現状況～単独群

検査項目	区分	ボグリボース 単独群 (n=43)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=72)		
		対象例 数	発現例 数	発現率 (%)	対象例 数	発現例 数	発現率 (%)
K	上昇	43	2	4.7	72	4	5.6
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
Cl	上昇	43	0	0.0	72	0	0.0
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
尿蛋白	上昇	43	2	4.7	72	3	4.2
尿糖	上昇	43	2	4.7	72	10	13.9
尿ケトン体	上昇	43	2	4.7	72	1	1.4
尿 pH	上昇	43	0	0.0	72	0	0.0
尿ウロビリノゲン	上昇	43	0	0.0	72	0	0.0
尿潜血	上昇	43	5	11.6	72	5	6.9

表 2.7.6.3-30 副作用（臨床検査値）の発現状況～単独群

(5.3.5.2.1, 表 14.3.1-11 引用)

検査項目	区分	ボグリボース 単独群 (n=43)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=72)		
		対象例 数	発現例 数	発現率 (%)	対象例 数	発現例 数	発現率 (%)
WBC	増加	43	0	0.0	72	0	0.0
	減少	43	0	0.0	72	0	0.0
Neutro	増加	43	0	0.0	72	0	0.0
	減少	43	0	0.0	72	0	0.0
Eosino	増加	43	1	2.3	72	0	0.0
	減少	43	0	0.0	72	0	0.0
Baso	増加	43	1	2.3	72	0	0.0
	減少	43	0	0.0	72	0	0.0
Mono	増加	43	0	0.0	71	1	1.4
	減少	43	0	0.0	71	0	0.0
Lympho	増加	43	0	0.0	72	0	0.0
	減少	43	0	0.0	72	0	0.0
RBC	増加	43	0	0.0	72	0	0.0
	減少	43	0	0.0	72	0	0.0
Hb	増加	43	0	0.0	72	0	0.0
	減少	43	0	0.0	72	0	0.0
Ht	増加	43	0	0.0	72	0	0.0
	減少	43	0	0.0	72	0	0.0
Plt	増加	43	0	0.0	72	0	0.0
	減少	43	0	0.0	72	0	0.0
TP	上昇	43	0	0.0	72	0	0.0
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
ALB	上昇	43	0	0.0	72	0	0.0
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
AST	上昇	43	0	0.0	72	2	2.8
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
ALT	上昇	43	2	4.7	72	2	2.8
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
γ-GTP	上昇	43	0	0.0	72	2	2.8
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
Al-P	上昇	43	0	0.0	72	1	1.4
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
LDH	上昇	43	2	4.7	72	1	1.4
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
T-Bil	上昇	43	0	0.0	72	1	1.4
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
TG	上昇	43	0	0.0	72	2	2.8
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
TC	上昇	43	0	0.0	72	3	4.2
	下降	43	0	0.0	72	1	1.4
HDL-C	上昇	43	0	0.0	72	0	0.0
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
LDL-C	上昇	43	0	0.0	72	1	1.4
	下降	43	0	0.0	72	1	1.4
FFA	上昇	43	0	0.0	72	1	1.4
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
BUN	上昇	43	0	0.0	72	0	0.0
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
Cre	上昇	43	0	0.0	72	0	0.0
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
UA	上昇	43	0	0.0	72	0	0.0
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
Na	上昇	43	0	0.0	72	0	0.0
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0

表 2.7.6.3-30 副作用（臨床検査値）の発現状況～単独群

検査項目	区分	ボグリボース 単独群 (n=43)			KAD-1229 10 mg 単独群 (n=72)		
		対象例 数	発現例 数	発現率 (%)	対象例 数	発現例 数	発現率 (%)
K	上昇	43	0	0.0	72	1	1.4
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
Cl	上昇	43	0	0.0	72	0	0.0
	下降	43	0	0.0	72	0	0.0
尿蛋白	上昇	43	0	0.0	72	1	1.4
尿糖	上昇	43	0	0.0	72	0	0.0
尿ケトン体	上昇	43	1	2.3	72	0	0.0
尿 pH	上昇	43	0	0.0	72	0	0.0
尿ウロビリノゲン	上昇	43	0	0.0	72	0	0.0
尿潜血	上昇	43	0	0.0	72	1	1.4

表 2.7.6.3-31 有害事象（臨床症状）の発現状況～発現時期別

(5.3.5.2.1, 表 12.2-7 引用)

投与群	時期	対象 例数	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	累積発現 件数	累積発現 例数	累積発現率 (%)
KAD-1229 10 mg併用群	4週	88	34	20	22.7	34	20	22.7
	8週	88	50	35	39.8	84	45	51.1
	12週	88	34	28	31.8	118	56	63.6
	16週	88	41	24	27.3	159	62	70.5
	20週	87	43	29	33.3	202	67	76.1
	24週	87	32	25	28.7	234	70	79.5
	28週	85	41	25	29.4	275	71	80.7
	32週	83	44	29	34.9	319	74	84.1
	36週	81	43	23	28.4	362	77	87.5
	40週	79	32	15	19.0	394	77	87.5
	44週	76	25	18	23.7	419	77	87.5
	48週	73	17	16	21.9	436	78	88.6
	52週	73	20	16	21.9	456	79	89.8
	52週以上	59	4	4	6.8	460	79	89.8
KAD-1229 5 mg併用群	4週	73	30	23	31.5	30	23	31.5
	8週	73	23	17	23.3	53	36	49.3
	12週	73	24	19	26.0	77	45	61.6
	16週	73	35	21	28.8	112	50	68.5
	20週	73	35	23	31.5	147	57	78.1
	24週	73	28	20	27.4	175	58	79.5
	28週	72	32	24	33.3	207	61	83.6
	32週	69	28	18	26.1	235	61	83.6
	36週	65	18	12	18.5	253	61	83.6
	40週	65	21	14	21.5	274	63	86.3
	44週	62	19	15	24.2	293	64	87.7
	48週	62	21	16	25.8	314	64	87.7
	52週	59	17	14	23.7	331	64	87.7
	52週以上	46	8	7	15.2	339	64	87.7
KAD-1229 併用群	4週	161	64	43	26.7	64	43	26.7
	8週	161	73	52	32.3	137	81	50.3
	12週	161	58	47	29.2	195	101	62.7
	16週	161	76	45	28.0	271	112	69.6
	20週	160	78	52	32.5	349	124	77.0
	24週	160	60	45	28.1	409	128	79.5
	28週	157	73	49	31.2	482	132	82.0
	32週	152	72	47	30.9	554	135	83.9
	36週	146	61	35	24.0	615	138	85.7
	40週	144	53	29	20.1	668	140	87.0
	44週	138	44	33	23.9	712	141	87.6
	48週	135	38	32	23.7	750	142	88.2
	52週	132	37	30	22.7	787	143	88.8
	52週以上	105	12	11	10.5	799	143	88.8

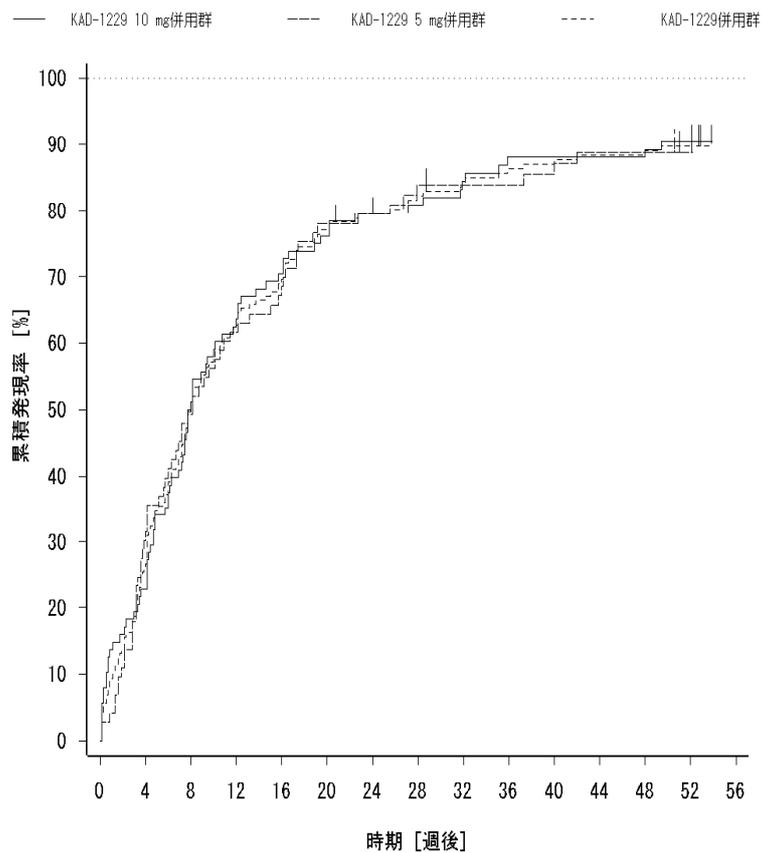


図 2.7.6.3-12 有害事象（臨床症状）の Kaplan-Meier 図

(5.3.5.2.1, 図 12.2-1 引用)

表 2.7.6.3-32 有害事象（臨床症状）の発現状況～発現時期別～単独群

(5.3.5.2.1, 表 14.3.1-12 引用)

投与群	時期	対象 例数	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	累積発現 件数	累積発現 例数	累積発現率 (%)
ボグリボース 単独群	4週	43	17	11	25.6	17	11	25.6
	8週	43	8	6	14.0	25	15	34.9
	12週	43	9	9	20.9	34	18	41.9
	16週	43	17	13	30.2	51	24	55.8
	20週	42	22	10	23.8	73	28	65.1
	24週	39	11	8	20.5	84	30	69.8
	28週	39	28	19	48.7	112	33	76.7
	32週	37	12	9	24.3	124	34	79.1
	36週	36	18	10	27.8	142	35	81.4
	40週	31	18	11	35.5	160	35	81.4
	44週	25	4	4	16.0	164	35	81.4
	48週	22	12	5	22.7	176	35	81.4
	52週	16	5	3	18.8	181	35	81.4
	52週以上	10	1	1	10.0	182	35	81.4
KAD-1229 10 mg 単独群	4週	72	23	10	13.9	23	10	13.9
	8週	72	22	15	20.8	45	21	29.2
	12週	72	14	12	16.7	59	28	38.9
	16週	72	20	14	19.4	79	33	45.8
	20週	72	23	16	22.2	102	41	56.9
	24週	72	33	18	25.0	135	47	65.3
	28週	71	20	15	21.1	155	50	69.4
	32週	68	24	18	26.5	179	54	75.0
	36週	62	23	17	27.4	202	56	77.8
	40週	52	12	10	19.2	214	61	84.7
	44週	43	9	8	18.6	223	61	84.7
	48週	35	12	10	28.6	235	61	84.7
	52週	29	2	2	6.9	237	61	84.7
	52週以上	23	2	2	8.7	239	61	84.7

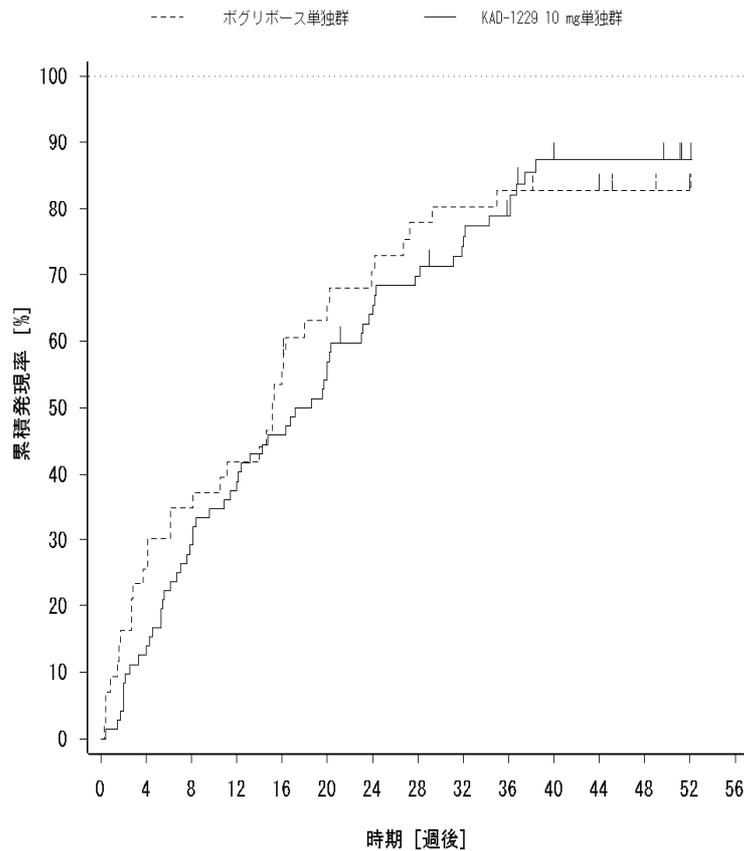


図 2.7.6.3-13 有害事象（臨床症状）の Kaplan-Meier 図～単独群

(5.3.5.2.1, 図 14.3.1-1 引用)

表 2.7.6.3-33 有害事象（低血糖症状）発現状況～程度・中止の有無

		KAD-1229 10 mg 併用群 (n=88)		KAD-1229 5 mg 併用群 (n=73)		ボグリボース 単独群 (n=43)		KAD-1229 10 mg 単独群 (n=72)	
		発現 例数	発現 件数	発現 例数	発現 件数	発現 例数	発現 件数	発現 例数	発現 件数
程度	軽度	8	15	3	5	1	2	2	5
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0
中止	有	0	0	0	0	0	0	0	0
	無	8	15	3	5	1	2	2	5

表 2.7.6.3-34 中止症例一覧

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験薬 投与量	性別 年齢 身長 体重 BMI	治験薬 服薬開始日	治験薬 服薬終了日	服薬 日数 (日)	中止理由 ^{b)}		理由の詳細・追跡調査
						理由	分類 ^{c)}	
— KAD2302 C-30 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	VK10	男 53 (歳) 165.6 (cm) 58 (kg) 21.1 (kg/m ²)	20■■■■■■■■	20■■■■■■■■	145	治験実施計画書からの 重大な逸脱が判明した 場合		他の組番の治験薬を服用したため。(C-73の薬を治療期開始 141日目-治療期開始145日目各 11錠服用)
— KAD2302 C-31 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	VK10	男 53 (歳) 182 (cm) 81.5 (kg) 24.6 (kg/m ²)	20■■■■■■■■	20■■■■■■■■	172	治験期間中 (12 週時の 値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0%以上 となった場合		
— KAD2302 C-06 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	VK10	男 53 (歳) 172.5 (cm) 84.05 (kg) 28.2 (kg/m ²)	20■■■■■■■■	20■■■■■■■■	110	その他、治験責任医師 又は治験分担医師が投 与継続不相当と判断し た場合		スキーにて左足関節外果骨折のため 治療期開始109日目入院 入院後の治療で併用禁止薬であるインスリン使用の可能性が 確認できたため治験中止と判断
— KAD2302 C-32 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	VK10	男 52 (歳) 168.1 (cm) 94.4 (kg) 33.4 (kg/m ²)	20■■■■■■■■	20■■■■■■■■	224	治験期間中 (12 週時の 値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0%以上 となった場合		

a)VK10:ボグリボース+KAD10 mg VK5:ボグリボース+KAD5 mg V:ボグリボース K10:KAD10 mg

b)中止理由に該当する有害事象は MedDRA/J V.6.1J の PT によるコーディング名

c)中止理由が「被験者本人から中止の申し出があった場合」「予定来院日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合」に該当する症例について、中止の直接の原因に基づいて分類

表 2.7.6.3-34 中止症例一覧

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験薬 投与量	性別	治験薬 服薬開始日	治験薬 服薬終了日	服薬 日数 (日)	中止理由 ^{b)}		理由の詳細・追跡調査
		年齢 身長 体重 BMI				理由	分類 ^{c)}	
— KAD2302 C-33 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	VK10	男 73 (歳) 155 (cm) 55.5 (kg) 23.1 (kg/m ²)	20■■■■■■■■	20■■■■■■■■	225	被験者本人から中止の申し出があった場合	院内の体制変更に伴い患者より中止の申し出があった。	
— KAD2302 C-34 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	VK10	男 74 (歳) 165 (cm) 60.5 (kg) 22.2 (kg/m ²)	20■■■■■■■■	20■■■■■■■■	196	被験者本人から中止の申し出があった場合	1年近く治験を続けて疲れたのでやめたいとの申し出あり	
— KAD2302 C-21 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	VK10	男 77 (歳) 151.5 (cm) 51 (kg) 22.2 (kg/m ²)	20■■■■■■■■	20■■■■■■■■	257	治験期間中 (12 週時の値を含む) の AST (GOT) 又は ALT (GPT) が 100 IU/L 以上となった場合		
— KAD2302 C-03 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	VK10	男 63 (歳) 161.7 (cm) 66.5 (kg) 25.4 (kg/m ²)	20■■■■■■■■	20■■■■■■■■	308	低血糖症状等の発現以外の有害事象の発現により治験薬の投与の継続が困難と判断された場合 (膀胱癌)		

a)VK10:ボグリボース+KAD10 mg VK5:ボグリボース+KAD5 mg V:ボグリボース K10:KAD10 mg

b)中止理由に該当する有害事象は MedDRA/J V.6.1J の PT によるコーディング名

c)中止理由が「被験者本人から中止の申し出があった場合」「予定来院日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合」に該当する症例について、中止の直接の原因に基づいて分類

表 2.7.6.3-34 中止症例一覧

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験薬 投与量	性別 年齢 身長 体重 BMI	治験薬 服薬開始日	治験薬 服薬終了日	服薬 日数 (日)	中止理由 ^{b)}		理由の詳細・追跡調査
						理由	分類 ^{c)}	
— KAD2302 C-09 ██████████	VK10	男 54 (歳) 164.5 (cm) 58.5 (kg) 21.6 (kg/m ²)	20-██████	20-██████	345	低血糖症状等の発現以外の有害事象の発現により治験薬の投与の継続が困難と判断された場合(内部臓器の熱傷)		
— KAD2302 C-38 ██████████ ██████████ ██████████	VK10	男 62 (歳) 152 (cm) 54 (kg) 23.4 (kg/m ²)	20-██████	20-██████	228	治験期間中 (12 週時の値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0% 以上となった場合		
— KAD2302 C-39 ██████████ ██████████ ██████████	VK10	女 63 (歳) 151.7 (cm) 41.4 (kg) 18.0 (kg/m ²)	20-██████	20-██████	263	治験期間中 (12 週時の値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0% 以上となった場合		
— KAD2302 C-40 ██████████ ██████████	VK10	男 69 (歳) 166 (cm) 72.0 (kg) 26.1 (kg/m ²)	20-██████	20-██████	290	治験期間中 (12 週時の値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0% 以上となった場合		

a)VK10:ボグリボース+KAD10 mg VK5:ボグリボース+KAD5 mg V:ボグリボース K10:KAD10 mg

b)中止理由に該当する有害事象は MedDRA/J V.6.1J の PT によるコーディング名

c)中止理由が「被験者本人から中止の申し出があった場合」「予定来院日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合」に該当する症例について、中止の直接の原因に基づいて分類

表 2.7.6.3-34 中止症例一覧

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験薬 投与量	性別	治験薬 服薬開始日	治験薬 服薬終了日	服薬 日数 (日)	中止理由 ^{b)}		理由の詳細・追跡調査
		年齢 身長 体重 BMI				理由	分類 ^{c)}	
— KAD2302 C-20 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	VK10	男 53 (歳) 174.6 (cm) 65.1 (kg) 21.4 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	144	治験期間中 (12 週時の値を含む) の AST (GOT) 又は ALT (GPT) が 100 IU/L 以上となった場合		
— KAD2302 C-41 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	VK5	男 54 (歳) 164 (cm) 64 (kg) 23.8 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	273	治験実施計画書からの重大な逸脱が判明した場合		治療期開始25日目 昼～治療期開始252日目 夕の間、C-74の治験薬を服用したため
— KAD2302 C-42 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	VK5	男 59 (歳) 174.8 (cm) 78.10 (kg) 25.6 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	196	治験期間中 (12 週時の値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0% 以上となった場合		
— KAD2302 C-43 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	VK5	男 74 (歳) 159 (cm) 64.0 (kg) 25.3 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	224	被験者本人から中止の申し出があった場合	院内の体制変更に伴い、患者より中止の申し出があった。	

a)VK10:ボグリボース+KAD10 mg VK5:ボグリボース+KAD5 mg V:ボグリボース K10:KAD10 mg

b)中止理由に該当する有害事象は MedDRA/J V.6.1J の PT によるコーディング名

c)中止理由が「被験者本人から中止の申し出があった場合」「予定来院日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合」に該当する症例について、中止の直接の原因に基づいて分類

表 2.7.6.3-34 中止症例一覧

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験薬 投与量	性別 年齢 身長 体重 BMI	治験薬 服薬開始日	治験薬 服薬終了日	服薬 日数 (日)	中止理由 ^{b)}		理由の詳細・追跡調査
						理由	分類 ^{c)}	
— KAD2302 C-44 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	VK5	男 67 (歳) 161 (cm) 60.5 (kg) 23.3 (kg/m ²)	20■■■■	20■■■■	168	血糖コントロールの悪化により併用禁止薬(血糖降下剤)を使用せざるを得なくなった場合		
— KAD2302 C-45 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	VK5	女 57 (歳) 151 (cm) 70 (kg) 30.7 (kg/m ²)	20■■■■	20■■■■	201	治験期間中(12週時の値を含む)のHbA _{1c} が2回連続して8.0%以上となった場合		
— KAD2302 C-12 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	VK5	男 59 (歳) 160 (cm) 57 (kg) 22.3 (kg/m ²)	20■■■■	20■■■■	337	低血糖症状等の発現以外の有害事象の発現により治験薬の投与の継続が困難と判断された場合(直腸癌)		
— KAD2302 C-46 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	VK5	男 61 (歳) 162 (cm) 51.7 (kg) 19.7 (kg/m ²)	20■■■■	20■■■■	170	治験期間中(12週時の値を含む)のHbA _{1c} が2回連続して8.0%以上となった場合		

a)VK10:ボグリボース+KAD10 mg VK5:ボグリボース+KAD5 mg V:ボグリボース K10:KAD10 mg

b)中止理由に該当する有害事象はMedDRA/J V.6.1JのPTによるコーディング名

c)中止理由が「被験者本人から中止の申し出があった場合」「予定来院日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合」に該当する症例について、中止の直接の原因に基づいて分類

表 2.7.6.3-34 中止症例一覧

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験薬 投与量	性別 年齢 身長 体重 BMI	治験薬 服薬開始日	治験薬 服薬終了日	服薬 日数 (日)	中止理由 ^{b)}		理由の詳細・追跡調査
						理由	分類 ^{c)}	
— KAD2302 C-47 ██████████	VK5	男 50 (歳) 176.5 (cm) 73 (kg) 23.4 (kg/m ²)	20-██████	20-██████	205	治験期間中 (12 週時の値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0%以上となった場合		
— KAD2302 C-48 ██████████	VK5	女 83 (歳) 146.5 (cm) 40 (kg) 18.6 (kg/m ²)	20-██████	20-██████	192	治験期間中 (12 週時の値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0%以上となった場合		
— KAD2302 C-49 ██████████ ██████████ ██████	VK5	男 64 (歳) 166 (cm) 60 (kg) 21.8 (kg/m ²)	20-██████	20-██████	320	治験期間中 (12 週時の値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0%以上となった場合		
— KAD2302 C-50 ██████████ ██████████	VK5	男 50 (歳) 166 (cm) 61.2 (kg) 22.2 (kg/m ²)	20-██████	20-██████	321	血糖コントロールの悪化により併用禁止薬 (血糖降下剤) を使用せざるを得なくなった場合		

a)VK10:ボグリボース+KAD10 mg VK5:ボグリボース+KAD5 mg V:ボグリボース K10:KAD10 mg

b)中止理由に該当する有害事象は MedDRA/J V.6.1J の PT によるコーディング名

c)中止理由が「被験者本人から中止の申し出があった場合」「予定来院日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合」に該当する症例について、中止の直接の原因に基づいて分類

表 2.7.6.3-34 中止症例一覧

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験薬 投与量	性別	治験薬 服薬開始日	治験薬 服薬終了日	服薬 日数 (日)	中止理由 ^{b)}		理由の詳細・追跡調査
		年齢 身長 体重 BMI				理由	分類 ^{c)}	
— KAD2302 C-51 ■■■■■ ■■■■■	VK5	男 82 (歳) 161.0 (cm) 76.8 (kg) 29.6 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	325	血糖コントロールの悪化により併用禁止薬(血糖降下剤)を使用せざるを得なくなった場合		
— KAD2302 C-52 ■■■■■ ■■■■■	VK5	男 56 (歳) 163.0 (cm) 69.70 (kg) 26.2 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	278	被験者本人から中止の申し出があった場合	転勤により来院できなくなったため	
— KAD2302 C-11 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	VK5	男 65 (歳) 161 (cm) 62.7 (kg) 24.2 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	273	低血糖症状等の発現以外の有害事象の発現により治験薬の投与の継続が困難と判断された場合(意識消失)		
— KAD2302 C-22 ■■■■■	VK5	男 56 (歳) 164.4 (cm) 54.0 (kg) 20.0 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	206	治験期間中(12週時の値を含む)のAST(GOT)又はALT(GPT)が100 IU/L以上となった場合		

a)VK10:ボグリボース+KAD10 mg VK5:ボグリボース+KAD5 mg V:ボグリボース K10:KAD10 mg

b)中止理由に該当する有害事象は MedDRA/J V.6.1J の PT によるコーディング名

c)中止理由が「被験者本人から中止の申し出があった場合」「予定来院日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合」に該当する症例について、中止の直接の原因に基づいて分類

表 2.7.6.3-34 中止症例一覧

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験薬 投与量	性別 年齢 身長 体重 BMI	治験薬 服薬開始日	治験薬 服薬終了日	服薬 日数 (日)	中止理由 ^{b)}		理由の詳細・追跡調査
						理由	分類 ^{c)}	
— KAD2302 C-53 ██████████ ██████████	V	男 65 (歳) 161.2 (cm) 55.6 (kg) 21.4 (kg/m ²)	20-██████	20-██████	227	治験期間中 (12 週時の値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0%以上となった場合		
— KAD2302 C-54 ██████████ ██████████	V	女 67 (歳) 149.0 (cm) 41.7 (kg) 18.8 (kg/m ²)	20-██████	20-██████	113	被験者本人から中止の申し出があった場合	定期的に来院することが困難との事で中止の申し出があった。	母親が人工肛門の手術を行い退院したためその介護を要するようになった。この為治療に定期的に来院することが困難との事で中止の申し出があった。
— KAD2302 C-55 ██████████	V	男 75 (歳) 163.6 (cm) 58.8 (kg) 22.0 (kg/m ²)	20-██████	20-██████	336	その他、治験責任医師又は治験分担医師が投与継続不相当と判断した場合		被験者の希望で、合併症である腎結石の治療を行う際、開腹手術を施行する可能性があったため。
— KAD2302 C-56 ██████████ ██████████	V	男 61 (歳) 170.3 (cm) 64.0 (kg) 22.1 (kg/m ²)	20-██████	20-██████	262	治験期間中 (12 週時の値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0%以上となった場合		

a)VK10:ボグリボース+KAD10 mg VK5:ボグリボース+KAD5 mg V:ボグリボース K10:KAD10 mg

b)中止理由に該当する有害事象は MedDRA/J V.6.1J の PT によるコーディング名

c)中止理由が「被験者本人から中止の申し出があった場合」「予定来院日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合」に該当する症例について、中止の直接の原因に基づいて分類

表 2.7.6.3-34 中止症例一覧

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験薬 投与量	性別 年齢 身長 体重 BMI	治験薬 服薬開始日	治験薬 服薬終了日	服薬 日数 (日)	中止理由 ^{b)}		理由の詳細・追跡調査
						理由	分類 ^{c)}	
— KAD2302 C-57 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	V	女 55 (歳) 159 (cm) 52.5 (kg) 20.8 (kg/m ²)	20■■■■	20■■■■	121	治験期間中 (12 週時の値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0%以上となった場合		
— KAD2302 C-58 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	V	女 60 (歳) 148.6 (cm) 52.2 (kg) 23.6 (kg/m ²)	20■■■■	20■■■■	103	治験実施計画書からの重大な逸脱が判明した場合		選択基準を満たさない被験者であったが、誤って同意を得て、長期用治験薬を処方した。
— KAD2302 C-59 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	V	男 57 (歳) 165 (cm) 57.9 (kg) 21.3 (kg/m ²)	20■■■■	20■■■■	169	治験期間中 (12 週時の値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0%以上となった場合		
— KAD2302 C-60 ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	V	男 47 (歳) 173 (cm) 64 (kg) 21.4 (kg/m ²)	20■■■■	20■■■■	196	被験者本人から中止の申し出があった場合	血糖コントロールの悪化	

a)VK10:ボグリボース+KAD10 mg VK5:ボグリボース+KAD5 mg V:ボグリボース K10:KAD10 mg

b)中止理由に該当する有害事象は MedDRA/J V.6.1J の PT によるコーディング名

c)中止理由が「被験者本人から中止の申し出があった場合」「予定来院日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合」に該当する症例について、中止の直接の原因に基づいて分類

表 2.7.6.3-34 中止症例一覧

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験薬 投与量	性別 年齢 身長 体重 BMI	治験薬 服薬開始日	治験薬 服薬終了日	服薬 日数 (日)	中止理由 ^{b)}		理由の詳細・追跡調査
						理由	分類 ^{c)}	
— KAD2302 C-61 ■■■■■ ■■■■■	V	女 50 (歳) 150.0 (cm) 57.8 (kg) 25.7 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	266	治験期間中 (12 週時の値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0% 以上となった場合		
— KAD2302 C-17 ■■■■■ ■■■■■	V	女 74 (歳) 137.5 (cm) 42.0 (kg) 22.2 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	124	被験者本人から中止の申し出があった場合	低血糖症状以外の有害事象の発現 (口内炎)	
— KAD2302 C-62 ■■■■■ ■■■■■	V	女 64 (歳) 135.0 (cm) 37.0 (kg) 20.3 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	203	治験期間中 (12 週時の値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0% 以上となった場合		
— KAD2302 C-63 ■■■■■	V	男 66 (歳) 168 (cm) 56.0 (kg) 19.8 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	252	治験期間中 (12 週時の値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0% 以上となった場合		

a)VK10:ボグリボース+KAD10 mg VK5:ボグリボース+KAD5 mg V:ボグリボース K10:KAD10 mg

b)中止理由に該当する有害事象は MedDRA/J V.6.1J の PT によるコーディング名

c)中止理由が「被験者本人から中止の申し出があった場合」「予定来院日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合」に該当する症例について、中止の直接の原因に基づいて分類

表 2.7.6.3-34 中止症例一覧

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験薬 投与量	性別	治験薬 服薬開始日	治験薬 服薬終了日	服薬 日数 (日)	中止理由 ^{b)}		理由の詳細・追跡調査
		年齢 身長 体重 BMI				理由	分類 ^{c)}	
— KAD2302 C-64 ■■■■■ ■■■■■	K10	男 40 (歳) 167.0 (cm) 64.3 (kg) 23.1 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	148	治験期間中 (12 週時の値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0% 以上となった場合		
— KAD2302 C-65 ■■■■■ ■■■■■	K10	男 51 (歳) 165.9 (cm) 56.5 (kg) 20.5 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	196	その他、治験責任医師又は治験分担医師が投与継続不相当と判断した場合		白血球減少あり原因究明のため。(結果、個人特有の生理的変動と判断)
— KAD2302 C-66 ■■■■■ ■■■■■	K10	女 51 (歳) 152.8 (cm) 55.1 (kg) 23.6 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	181	治験期間中 (12 週時の値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0% 以上となった場合		
— KAD2302 C-67 ■■■■■ ■■■■■	K10	男 56 (歳) 158.5 (cm) 53.7 (kg) 21.4 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	226	その他、治験責任医師又は治験分担医師が投与継続不相当と判断した場合		長期移行後 HbA _{1c} が上昇しつづけており 28w 時の HbA _{1c} が 8% を越えたこともあり治験を中止した

a)VK10:ボグリボース+KAD10 mg VK5:ボグリボース+KAD5 mg V:ボグリボース K10:KAD10 mg

b)中止理由に該当する有害事象は MedDRA/J V.6.1J の PT によるコーディング名

c)中止理由が「被験者本人から中止の申し出があった場合」「予定来院日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合」に該当する症例について、中止の直接の原因に基づいて分類

表 2.7.6.3-34 中止症例一覧

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験薬 投与量	性別 年齢 身長 体重 BMI	治験薬 服薬開始日	治験薬 服薬終了日	服薬 日数 (日)	中止理由 ^{b)}		理由の詳細・追跡調査
						理由	分類 ^{c)}	
— KAD2302 C-68 ■■■■■ ■■■■■	K10	女 61 (歳) 148.0 (cm) 54.0 (kg) 24.7 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	224	血糖コントロールの悪化により併用禁止薬(血糖降下剤)を使用せざるを得なくなった場合		
— KAD2302 C-69 ■■■■■ ■■■■■	K10	男 61 (歳) 170 (cm) 59 (kg) 20.4 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	200	治験期間中(12週時の値を含む)のHbA _{1c} が2回連続して8.0%以上となった場合		
— KAD2302 C-15 ■■■■■ ■■■■■	K10	女 74 (歳) 148.9 (cm) 37.7 (kg) 17.0 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	251	低血糖症状等の発現以外の有害事象の発現により治験薬の投与の継続が困難と判断された場合(脳梗塞)		家族並びに入院先の担当医へ電話連絡し、来院不可能であることを、確認した
— KAD2302 C-16 ■■■■■ ■■■■■	K10	女 39 (歳) 157.6 (cm) 65.0 (kg) 26.2 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	274	低血糖症状等の発現以外の有害事象の発現により治験薬の投与の継続が困難と判断された場合(子宮癌)		

a)VK10:ボグリボース+KAD10 mg VK5:ボグリボース+KAD5 mg V:ボグリボース K10:KAD10 mg

b)中止理由に該当する有害事象はMedDRA/J V.6.1JのPTによるコーディング名

c)中止理由が「被験者本人から中止の申し出があった場合」「予定来院日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合」に該当する症例について、中止の直接の原因に基づいて分類

表 2.7.6.3-34 中止症例一覧

資料番号 治験実施計画書番号 被験者識別コード 登録番号 薬剤番号 治験実施医療機関名 (科名)	a) 治験薬 投与量	性別 年齢 身長 体重 BMI	治験薬 服薬開始日	治験薬 服薬終了日	服薬 日数 (日)	中止理由 ^{b)}		理由の詳細・追跡調査
						理由	分類 ^{c)}	
— KAD2302 C-70 ■■■■■	K10	男 54 (歳) 168.0 (cm) 70 (kg) 24.8 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	210	治験期間中 (12 週時の値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0%以上となった場合		
— KAD2302 C-23 ■■■■■ ■■■■■	K10	男 48 (歳) 172 (cm) 71.0 (kg) 24.0 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	174	治験期間中 (12 週時の値を含む) の AST (GOT) 又は ALT (GPT) が 100 IU/L 以上となった場合		
— KAD2302 C-24 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	K10	男 35 (歳) 163.5 (cm) 67.3 (kg) 25.2 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	203	治験期間中 (12 週時の値を含む) の AST (GOT) 又は ALT (GPT) が 100 IU/L 以上となった場合		
— KAD2302 C-71 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	K10	男 48 (歳) 176.0 (cm) 76.8 (kg) 24.8 (kg/m ²)	20■■■■■	20■■■■■	251	治験期間中 (12 週時の値を含む) の HbA _{1c} が 2 回連続して 8.0%以上となった場合		

a)VK10:ボグリボース+KAD10 mg VK5:ボグリボース+KAD5 mg V:ボグリボース K10:KAD10 mg

b)中止理由に該当する有害事象は MedDRA/J V.6.1J の PT によるコーディング名

c)中止理由が「被験者本人から中止の申し出があった場合」「予定来院日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合」に該当する症例について、中止の直接の原因に基づいて分類

2.7.6.4 α -GI 併用試験 (KAD2303)

添付資料 5.3.5.2.2 (既提出資料)

食事療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤 (アカルボース又はボグリボース, 以下 α -GI) 単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を対象として, α -GI に KAD-1229 を上乗せで 28 週間併用投与した際の有効性及び安全性, さらに必要に応じて KAD-1229 の用量を変更して併用投与した際の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検による第 III 相試験を実施した。

治験の概要 (治験総括報告書「2.概要」) を表 2.7.6.4-1 に示した。補足情報として, 用法・用量の設定根拠, 評価項目設定の根拠, 症例数設定の根拠, 観察・検査・評価スケジュール, 中止の有無及び中止理由, 解析対象例, 被験者背景, 有効性及び安全性の主な結果を表 2.7.6.4-2～表 2.7.6.4-28 及び図 2.7.6.4-1～図 2.7.6.4-6 に示した。

本試験の結果, 食事療法に加えて α -GI 単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者に対し, α -GI に KAD-1229 を上乗せで併用投与することにより, 28 週間にわたり血糖コントロールの改善が認められ, 忍容性も良好であったことから, α -GI と KAD-1229 の併用療法は α -GI 単剤治療では血糖コントロールが十分でない患者において強力な食後血糖の抑制と FPG の低下を含めた厳格な血糖コントロールを実現する治療方法であると考えられた。また, α -GI としてはボグリボース, アカルボースのいずれの併用でもほぼ同様の有効性, 安全性が得られると考えられた。

表 2.7.6.4-1 概要 (KAD2303/5.3.5.2.2)

治験依頼者名： キッセイ薬品工業株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： グルファスト [®] 錠 5 mg, 10 mg	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：ミチグリニドカルシウム水和物 (KAD-1229)	ページ：	
治験の標題：KAD-1229 と α -グルコシダーゼ阻害剤の併用投与試験		
治験実施医療機関・治験責任医師名： [redacted] など計 8 施設		
付録 16.1.4 参照		
公表文献 (引用文献)： 15 章及び付録 16.1.11 参照		
治験期間： 治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (薬剤番号：D-02, D-03) (最初の被験者の同意取得日) 治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (薬剤番号：D-04) (最後の被験者の観察終了日)	開発のフェーズ： 第 III 相試験	
目的： 食事療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤 (アカルボース又はボグリボース, 以下 α -GI) 単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を対象として, α -GI に KAD-1229 を上乗せで 28 週間併用投与した際の有効性及び安全性を検討する。		
治験方法： 1) 観察期 1 日 3 回, 毎食直前 (食事開始前 5 分以内) に, 基礎併用薬の α -GI の種類, 用法・用量を変更せずに, 16 週間経口投与する。なお, 食後投与は不可とし, 食事を摂取しない場合は投与しないこととする。 2) 治療期 観察期から引き続き種類, 用法・用量を変更せずに服薬する α -GI に加えて, KAD-1229 10 mg 錠を 1 回 1 錠, 1 日 3 回, 毎食直前 (食事開始前 5 分以内) に, 28 週間経口投与する。なお, 食後投与は不可とし, 食事を摂取しない場合は投与しないこととする。 また, 治験薬の増・減量を行うことは可とするが, 一度, 増量又は減量した後の用量変更は不可とする。		
被験者数 (計画時及び解析時)： 1) 目標症例数：50 例 2) 登録症例数：42 例 3) 解析対象症例数： (1) 最大の解析対象集団：42 例 (2) 安全性解析対象集団：42 例		
診断及び組み入れ基準： 1) 選択基準 〔治験開始時に確認する基準〕 (1) 観察期開始 (-16 週) 時において, 8 週 (56 日) 以上の継続した食事療法により十分な血糖コントロールが得られず, 薬物療法の導入が必要な患者 又は, -16 週時において, 8 週 (56 日) 以上の食事療法に加えて, α -GI (アカルボース又はボグリボース) の単独療法を実施している患者 (2) -16 週時以前に HbA _{1c} が測定されており, その結果から-16 週時の HbA _{1c} (集中測定) が 6.5%以上かつ 8.5%未満と想定される患者 (3) -16 週時以前 24 週 (168 日) 以内に, SU 剤の使用経験がない患者 (4) -16 週時以前 12 週 (84 日) 以内に, α -GI 以外の経口血糖降下剤の使用経験がない患者 (5) -16 週時以前 8 週 (56 日) 以内に, インスリンの使用経験がない患者 (6) 年齢 20 歳以上 (同意取得時) の患者 (7) 外来患者 〔観察期間中に確認する基準 (集中測定結果から判定)〕 (8) -16 週時の HbA _{1c} が 6.5%以上かつ 8.5%未満の患者 (9) -8 週時及び-4 週時の HbA _{1c} が 6.5%以上かつ 8.5%未満で, これらの変動幅が 0.5%以内の患者 (10) -4 週時の HbA _{1c} が-16 週時に比較して下降した患者, 又は不変 (0.2%以内の上昇の範囲) の患者 (11) -4 週時の食後血糖 2 時間値が 160 mg/dL を超える患者		

表 2.7.6.4-1 概要 (KAD2303/5.3.5.2.2)

<p>2) 除外基準</p> <p>(1) インスリン治療を必要とする患者</p> <p>(2) 重度の糖尿病性細小血管症（神経障害、網膜症、腎症）を合併する患者</p> <p>(3) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者</p> <p>(4) 重度の肝疾患を合併している患者（例えば、非代償性肝硬変、又は-16週時から-4週時のAST（GOT）又はALT（GPT）が100 IU/L以上の患者）</p> <p>(5) 重度の腎疾患を合併している患者（例えば、腎不全、又は-16週時から-4週時の血清クレアチニン値が2.0 mg/dL以上の患者）</p> <p>(6) 重度の高血圧症を合併している患者（例えば、-16週時から0週時の測定値が収縮期血圧180 mmHg以上かつ拡張期血圧110 mmHg以上の患者）</p> <p>(7) 重度の心疾患を合併している患者（例えば、-16週時以前24週（168日）以内に急性心筋梗塞を発症した患者）</p> <p>(8) 重症感染症、重度の外傷のある患者</p> <p>(9) -16週時以前12週（84日）以内に手術を行い、術後の状態により治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した患者、及び治験期間中に手術予定のある患者</p> <p>(10) 1日平均純アルコールで60gを超えるアルコールを毎日摂取している高度の常習飲酒者（例えば、日本酒は3合、ビールは中びん3本、ウイスキー・ブランデーはダブルで3杯、ワインはグラスで5杯、焼酎では2合以上等）</p> <p>(11) 薬物アレルギーの既往のある患者</p> <p>(12) 妊婦及び妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者並びに治験期間中に妊娠を希望する患者</p> <p>(13) 以下の疾患の患者において、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した患者</p> <p>a) 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者</p> <p>b) 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者</p> <p>c) 腸内ガス等の増加により、症状が悪化する可能性がある患者（ロエムヘルド症候群、重症のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等）</p> <p>(14) -16週時以前12週（84日）以内に他の治験薬を服薬した患者</p> <p>(15) 過去にKAD-1229の治験に参加し、KAD-1229を服薬した患者</p> <p>(16) 本治験に参加し、観察期中止例又は中止例となった患者</p> <p>ただし、観察期中止例のうち、選択基準(8)～(11)のみにより、観察期中止例となった被験者に関しては、不適合の通知に記載されている登録センター受付日から12週間以上の間隔があれば、再度、同意取得の上で、本治験に登録することは可とする。</p> <p>(17) 観察期のアルカポース又はボグリポースの4週ごとの服薬状況が「指示通り飲んだのは2/3未満である」と判定された患者</p> <p>(18) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適切と判断した患者</p>
<p>治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：</p> <p>KAD-1229 5 mg 錠：1錠中にKAD-1229として5 mgを含有する白色円形素錠（Lot No. █████）</p> <p>KAD-1229 10 mg 錠：1錠中にKAD-1229として10 mgを含有する楕円形割線入り白色素錠（Lot No. █████）</p> <p>用法・用量：</p> <p>1) 観察期</p> <p>1日3回、毎食直前（食事開始前5分以内）に、基礎併用薬のα-GIの種類、用法・用量を変更せずに、16週間経口投与する。なお、食後投与は不可とし、食事を摂取しない場合は投与しないこととする。</p> <p>2) 治療期</p> <p>観察期から引き続き種類、用法・用量を変更せずに服薬するα-GIに加えて、KAD-1229 10 mg 錠を1回1錠、1日3回、毎食直前（食事開始前5分以内）に、28週間経口投与する。なお、食後投与は不可とし、食事を摂取しない場合は投与しないこととする。</p> <p>また、治験薬の増・減量を行うことは可とするが、一度、増量又は減量した後の用量変更は不可とする。</p>
<p>投与期間：</p> <p>観察期：16週間（α-GI単独）</p> <p>治療期：28週間（α-GI+KAD-1229）</p>
<p>評価基準：</p> <p>1) 有効性</p> <p>HbA_{1c}、空腹時血糖値（FPG）、食後血糖1時間値及び2時間値</p> <p>2) 安全性</p> <p>有害事象及び副作用の発現率、有害事象及び副作用の発現状況、臨床検査値、体重及び血圧の推移</p>

表 2.7.6.4-1 概要 (KAD2303/5.3.5.2.2)

統計手法：

1) 有効性

有効性に関する評価項目は、HbA_{1c}、FPG、食後血糖 1 時間値及び食後血糖 2 時間値とする。

HbA_{1c}、FPG、食後血糖 1 時間値及び食後血糖 2 時間値は、各観察時点の測定値及び変化量（各投与時点値－0 週時の値）の要約統計量を算出し、その経時的推移を示し、0 週時との比較を 1 標本 t 検定により実施する。複数の評価時期があるが、最終評価時を主な評価時期とし、複数の評価時期に対する多重性の調整は行わない。

また、投与 12 週、28 週及び最終評価時の HbA_{1c} の目標達成率及び改善率を評価する。HbA_{1c} の目標達成率は、投与 12 週、28 週及び最終評価時に 6.5%未満へ到達した場合を目標達成として、0 週時の HbA_{1c} が 6.5%以上の症例に対する割合として算出する。HbA_{1c} 改善率は、投与 12 週、28 週及び最終評価時における変化量が 0 週時と比較して 0.5%以上低下した症例の割合として算出する。

2) 安全性

安全性に関する評価項目は、有害事象及び副作用（全体、臨床症状、低血糖症状、臨床検査値）の発現率、有害事象及び副作用（臨床症状、低血糖症状、臨床検査値）の発現状況、臨床検査値、体重及び血圧の推移とする。

有害事象及び副作用（全体、臨床症状、低血糖症状、臨床検査値）の発現率は、症例ごとに有無を判定し、算出する。有害事象及び副作用（臨床症状、低血糖症状）については、4 週ごとの発現例数及び累積発現例数、並びに発現件数及び累積発現件数を算出する。

有害事象及び副作用（臨床検査値）の発現状況は、薬剤との因果関係別、程度別、器官分類別の集計を行う。

有害事象及び副作用（臨床検査値）の発現状況は、検査項目ごとに、異常変動発現率を集計する。

臨床検査値、体重及び血圧の推移は、測定時期ごとに各検査項目の測定値の要約統計量を算出する。尿定性検査については各測定時点の測定値の頻度集計を行う。また、0 週時と最終評価時の散布図（尿定性検査については、0 週時と最終評価時のクロス集計表）を作成する。

要約・結論

1) 有効性の結果：

- (1) HbA_{1c} 測定値は、0 週時 7.15±0.56%（平均値±標準偏差、以下同様）、投与 4 週 6.93±0.63%、12 週 6.64±0.70%、28 週 6.56±0.64%であり、最終評価時は 6.56±0.64%であった。HbA_{1c} 変化量は、投与 4 週 -0.22±0.27%、12 週 -0.51±0.44%、28 週 -0.60±0.54%であり、最終評価時は -0.60±0.54%であった。0 週時との比較の結果、HbA_{1c} は併用投与開始後すべての評価時期において有意に低下した（1 標本 t 検定、以下同様）。
- (2) HbA_{1c} 目標達成率は、投与 12 週 45.0%（18/40 例）、28 週 60.0%（24/40 例）、最終評価時 60.0%（24/40 例）であり、HbA_{1c} 改善率は、投与 12 週 61.9%（26/42 例）、28 週 64.3%（27/42 例）、最終評価時 64.3%（27/42 例）であった。
- (3) FPG 測定値は、0 週時 162.2±9.4 mg/dL、投与 4 週 146.7±21.4 mg/dL、12 週 144.3±25.7 mg/dL、28 週 143.7±20.9 mg/dL であり、最終評価時は 143.7±20.9 mg/dL であった。FPG 変化量は、投与 4 週 -15.5±20.2 mg/dL、12 週 -17.9±27.1 mg/dL、28 週 -18.5±25.7 mg/dL であり、最終評価時は -18.5±25.7 mg/dL であった。0 週時との比較の結果、FPG は併用投与開始後すべての評価時期において有意に低下した。
- (4) 食後血糖 1 時間値測定値は、0 週時 237.0±39.3 mg/dL、投与 12 週 186.5±52.2 mg/dL、28 週 188.9±40.3 mg/dL であり、最終評価時は 188.9±40.3 mg/dL であった。食後血糖 1 時間値変化量は、投与 12 週 -50.5±39.7 mg/dL、28 週 -48.1±41.2 mg/dL であり、最終評価時は -48.1±41.2 mg/dL であった。0 週時との比較の結果、食後血糖 1 時間値は併用投与開始後すべての評価時期において有意に低下した。
- (5) 食後血糖 2 時間値測定値は、0 週時 225.1±43.7 mg/dL、投与 12 週 166.9±41.3 mg/dL、28 週 176.2±37.4 mg/dL であり、最終評価時は 176.2±37.4 mg/dL であった。食後血糖 2 時間値変化量は、投与 12 週 -58.2±33.4 mg/dL、28 週 -49.0±38.6 mg/dL であり、最終評価時は -49.0±38.6 mg/dL であった。0 週時との比較の結果、食後血糖 2 時間値は併用投与開始後すべての評価時期において有意に低下した。
- (6) 基礎併用薬にアカルボースを使用していた症例は 24 例、ボグリボースを使用していた症例は 18 例であった。投与 4 週、12 週、28 週及び最終評価時の HbA_{1c} 変化量は、アカルボース併用例ではそれぞれ -0.24±0.21%、-0.52±0.40%、-0.68±0.49%及び -0.68±0.49%であり、ボグリボース併用例ではそれぞれ -0.20±0.34%、-0.51±0.50%、-0.49±0.61%及び -0.49±0.61%であった。0 週時との比較の結果、HbA_{1c} はアカルボース併用例、ボグリボース併用例ともに併用投与開始後すべての評価時期において有意な低下が認められ、アカルボース併用例及びボグリボース併用例の HbA_{1c} 変化量は同程度であった。また、食後血糖 1 時間値及び食後血糖 2 時間値については、アカルボース併用例及びボグリボース併用例ともに、すべての評価時期において有意に低下した。
- (7) 最終投与量が 5 mg、10 mg 及び 20 mg の症例は、それぞれ 3 例、25 例及び 14 例であり、10 mg 及び 20 mg で部分集団解析を行った。0 週時との比較の結果、10 mg 投与で、HbA_{1c} は併用投与開始後すべての評価時期において有意に低下したが、20 mg では有意な低下は認められなかった。しかしながら、20 mg へ増量が行われた一部の症例においては、増量時点（16 週時）に比較して最終評価時では HbA_{1c} が低下しており、増量効果が認められた。また、食後血糖 1 時間値及び食後血糖 2 時間値については、最終投与量 10 mg、20 mg とともにすべての評価時期において有意に低下した。

表 2.7.6.4-1 概要 (KAD2303/5.3.5.2.2)

2) 安全性の結果：

- (1) 有害事象（全体）、有害事象（臨床症状）、有害事象（臨床検査値）及び有害事象（低血糖症状）の発現率は、それぞれ 73.8% (31/42 例)、61.9% (26/42 例)、38.1% (16/42 例) 及び 14.3% (6/42 例) であった。
- (2) 副作用（全体）、副作用（臨床症状）、副作用（臨床検査値）及び副作用（低血糖症状）の発現率は、それぞれ 14.3% (6/42 例)、9.5% (4/42 例)、4.8% (2/42 例) 及び 9.5% (4/42 例) であった。
- (3) 発現率の高かった（発現率 5%以上）有害事象（臨床症状）は、「鼻咽頭炎」31.0% (13/42 例)、「冷汗」7.1% (3/42 例)、「浮動性めまい」7.1% (3/42 例) 及び「上気道の炎症」7.1% (3/42 例) であった。
- (4) 副作用（臨床症状）は「低血糖症状」のみが 9.5% (4/42 例) 認められ、その内訳は「冷汗」が 2 例、「無力症」、「浮動性めまい」、「倦怠感」、「悪心」、「動悸」及び「振戦」が各 1 例であった。
- (5) 発現率の高かった（発現率 5%以上）有害事象（臨床検査値）は、「ALT 上昇」7.1% (3/42 例)、「 γ -GTP 上昇」7.1% (3/42 例) 及び「TG 上昇」7.1% (3/42 例) であった。
- (6) 副作用（臨床検査値）は「WBC 減少」及び「ALT 上昇」が各 2.4% (1/42 例) であった。
- (7) 有害事象（臨床症状）の程度が「高度」の症状はなく、「中等度」の症状は「季節性アレルギー」、「白内障」、「緑内障」、「上気道の炎症」及び「椎間板突出」が各 1 件認められた。副作用（臨床症状）の程度が「高度」又は「中等度」であった症状は認められず、すべて「軽度」であった。
- (8) 有害事象（臨床症状）の発現時期を 4 週ごとに区分して集計した結果、特に発現例数の多くなる時期は認められなかった。有害事象（低血糖症状）、副作用（臨床症状）及び副作用（低血糖症状）においても同様であった。
- (9) 本治験において死亡例及び他の重要な有害事象は認められなかった。死亡を除く重篤な有害事象は、1 例に「白内障」が認められたが、治験薬との因果関係は「無」と判定され、また、臨床上特に問題となるものではなかった。
- (10) 臨床検査及び生理学的検査の測定値の変動はいずれも軽微であり、臨床的に問題となる変化ではなかった。
- (11) 基礎併用薬別の有害事象（全体）及び副作用（全体）の発現率に大きな違いは認められず、発現した有害事象の内容についても、アカルボース併用例とボグリボース併用例で、大きな違いは認められなかった。
- (12) 有害事象及び副作用において、最終投与量の違いにより大きく異なることはなかった。

3) 結論：

食事療法に加えて α -GI 単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を対象として、 α -GI に KAD-1229 を上乗せで併用投与すると 28 週に亘り血糖コントロールの改善が認められ、忍容性も良好であることから、 α -GI と KAD-1229 の併用療法は α -GI 単剤治療では血糖コントロールが十分でない患者において強力な食後血糖の抑制と FPG の低下を含めた厳格な血糖コントロールを実現する治療方法であると考えられる。また、併用する α -GI としてはボグリボース、アカルボースのいずれでもほぼ同様の有効性、安全性が得られると考えられた。

報告書の日付：

20 年 月 日

表 2.7.6.4-2 用法・用量の設定根拠

KAD-1229 の経口投与後の吸収は速やかであり、食後の初期インスリン分泌を促進して食後過血糖を改善するためには、食直前（食事開始前 5 分以内）投与が重要であることから、投与方法を「1 日 3 回、毎食直前（食事開始前 5 分以内）」と設定した。

2 型糖尿病患者を対象とし、代表的な α -GI であるボグリボースと KAD-1229 10 mg 又は 20 mg を単回併用投与した場合、併用投与による KAD-1229 の薬物動態は単独投与と乖離は認められず、KAD-1229 の体内動態の特徴である速やかな吸収と消失はボグリボース使用中の 2 型糖尿病患者においても保持された。また、併用投与によって有効性の指標である食後血糖 $AUC_{0-3 \text{ hr}}$ は減少し、KAD-1229 10 mg 併用及び 20 mg 併用はいずれも、ボグリボース単独投与との間に有意差が認められたが、KAD-1229 の含量間では有意差は認められなかった。一方、2 型糖尿病患者における単独療法での KAD-1229 の臨床推奨用量は「1 回 10 mg」であるが、10 mg で効果不十分な場合は、「1 回 20 mg」へ増量することによりさらなる効果が得られている。

以上のことから、単独投与試験と同様に、 α -GI との併用療法においても、臨床推奨用量である「1 回 10 mg」から投与を開始し、血糖改善効果が不十分な場合は「1 回 20 mg」へ増量し、安全性に問題があった場合には「1 回 5 mg」に減量する治験デザインで、KAD-1229 の併用時の有効性と安全性を検討することは科学的に妥当であると判断した。なお、増量を判断する時期については、 HbA_{1c} は患者の 1 ないし 2 ヶ月前の平均血糖値を反映することから、投与開始 12 週後の HbA_{1c} の改善効果及び安全性を配慮して増量することとし、12 週後の HbA_{1c} の検査結果が得られる時期を考慮して、増量する時期は投与開始 16 週目とした。

また、血糖コントロールの治療目標については、DCCT 試験において、 HbA_{1c} を 7.0%未満に保つことによって、糖尿病性細小血管症の発現が抑制できることが確認されていることから、臨床的に意義のある治療目標として、投与開始時の HbA_{1c} が 7.0%を以上の症例については HbA_{1c} の投与終了時の到達目標の目安を 7.0%未満とし、 HbA_{1c} が 7.0%未満の症例については、糖尿病治療ガイドでの血糖コントロール評価『良』である 6.5%未満を到達目標の目安と設定した。

投与期間については、増量後の効果を十分評価できる期間を考慮し、28 週間とした。

表 2.7.6.4-3 評価項目設定の根拠

KAD-1229 は速効性・短時間作用型のインスリン分泌促進剤であり、食後過血糖を改善して血糖をコントロールし、糖尿病の進展や糖尿病性合併症の発現を抑制することを目的とする。 HbA_{1c} は糖尿病の進展や糖尿病性合併症の発現の抑制効果と相関する血糖コントロールの指標であることから、 HbA_{1c} を有効性の評価項目とした。また、糖尿病治療ガイド 2002-2003 において、血糖コントロール評価「良」の HbA_{1c} 上限値の目安として、6.4%が設定されていることから、 HbA_{1c} の治療目標を 6.5%未満と設定し、目標を達成した症例の割合を HbA_{1c} 目標達成率として算出することとした。さらに、 HbA_{1c} の変化量が 0.5%以上低下した症例を KAD-1229 に対する Responder とし、Responder の割合を HbA_{1c} 改善率として算出することとした。

一方、 HbA_{1c} が過去 1~2 ヶ月間の平均血糖値を反映する長期的な指標であるのに対して、FPG は糖尿病診断基準に採用されている直接的な血糖指標であり、これによって、 HbA_{1c} による主評価を補完し、血糖コントロール状態をより広く客観的に把握することが可能になると考えられることから、FPG を有効性の評価項目として設定した。また、KAD-1229 及び α -GI は食後過血糖を改善する薬剤であることから、食事負荷試験実施時の食後血糖 1 時間値及び食後血糖 2 時間値も有効性の評価項目とした。

表 2.7.6.4-4 症例数設定の根拠

本治験は、 α -GI と KAD-1229 (1 回 5 mg~20 mg の用量) を 28 週間併用投与した場合の有効性及び安全性を検討することから、 α -GI の種類 (アカルボース又はボグリボース) 及び KAD-1229 の最終投与量による差異について比較検討するために必要な症例数として、50 例を設定した。

表 2.7.6.4-5 観察・検査・評価スケジュール

(5.3.5.2.2, 表 9.5-1 引用)

調査・観察・検査項目	観察期 開始前	観察期					治療期						
	-16 週	-12 週	-8 週	-4 週	0 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28週 又は 中止時	
同意取得	←●												
被験者背景調査	●												
服薬状況		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
食事・運動療法の遵守状況	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
症例登録	● 1次				● 2次								
治験薬増量判定 ^{b)}									●				
HbA _{1c} , FPG ^{a)}	● ^{c)}	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
食後血糖1時間値及び2時間値 (食事負荷試験) ^{a)}				●	●			●				● ^{d)}	
IRI ^{a)}					●								
血液生化学的検査 ^{a)}	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
血液学的検査・尿検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
体重, 血圧	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
有害事象					●	●	●	●	●	●	●	●	

a) 集中測定項目：測定は（株）エスアールエル 八王子ラボラトリーにて行う。

b) 治験薬の増量は、16週時のみ可能（治験薬の減量は、随時可能）。

c) 観察期開始時（-16週）は、HbA_{1c}のみ測定する。

d) 中止時には食事負荷試験を実施しない。



図 2.7.6.4-1 被験者の内訳

表 2.7.6.4-6 中止の有無及び中止理由

(5.3.5.2.2, 表 10.1-1 引用)

項目	分類	合計 (N=42)	
中止	無	42	(100.0)
	有	0	(0.0)
中止理由	有害事象	0	
	効果不十分	0	
	その他	0	

百分率の分母は割り付けられた症例数

表 2.7.6.4-7 解析対象集団

(5.3.5.2.2, 表 11.1-6 引用)

項目	分類	例数	(%)
割り付けられた症例	-	42	
最大の解析対象集団	採用	42	(100.0)
	除外	0	(0.0)
安全性解析対象集団	採用	42	(100.0)
	除外	0	(0.0)

百分率の分母は割り付けられた症例数

表 2.7.6.4-8 被験者背景～最大の解析対象集団

(5.3.5.2.2, 表 11.2-1 抜粋)

背景因子	分類	例数 (%) または要約統計量		
		アカルボース	ボグリボース	全体
性別	男	15 (62.5)	10 (55.6)	25 (59.5)
	女	9 (37.5)	8 (44.4)	17 (40.5)
年齢 [歳]	<65	18 (75.0)	8 (44.4)	26 (61.9)
	65≤	6 (25.0)	10 (55.6)	16 (38.1)
	平均値±標準偏差	57.0±11.1	61.6±9.2	59.0±10.4
罹病期間 [年]	<1	1 (4.2)	1 (5.6)	2 (4.8)
	1≤ <3	6 (25.0)	5 (27.8)	11 (26.2)
	3≤ <5	1 (4.2)	2 (11.1)	3 (7.1)
	5≤ <10	11 (45.8)	6 (33.3)	17 (40.5)
	10≤	5 (20.8)	4 (22.2)	9 (21.4)
	平均値±標準偏差	6.3±4.5	5.6±3.9	6.0±4.2
BMI [kg/m ²]	<20	4 (16.7)	1 (5.6)	5 (11.9)
	20≤ <25	17 (70.8)	8 (44.4)	25 (59.5)
	25≤ <30	3 (12.5)	7 (38.9)	10 (23.8)
	30≤	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (4.8)
	平均値±標準偏差	22.42±2.08	25.67±5.13	23.81±4.00
薬物による糖尿病治療歴	無	6 (25.0)	1 (5.6)	7 (16.7)
	有	18 (75.0)	17 (94.4)	35 (83.3)
運動療法	無	1 (4.2)	7 (38.9)	8 (19.0)
	有	23 (95.8)	11 (61.1)	34 (81.0)
糖尿病性細小血管症	無	15 (62.5)	13 (72.2)	28 (66.7)
	有	9 (37.5)	5 (27.8)	14 (33.3)
糖尿病性細小血管症 以外の合併症	無	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (2.4)
	有	23 (95.8)	18 (100.0)	41 (97.6)
HbA _{1c} (0 週時) [%]	<6.5	1 (4.2)	1 (5.6)	2 (4.8)
	6.5≤ <7.0	11 (45.8)	5 (27.8)	16 (38.1)
	7.0≤ <7.5	9 (37.5)	4 (22.2)	13 (31.0)
	7.5≤ <8.0	1 (4.2)	6 (33.3)	7 (16.7)
	8.0≤	2 (8.3)	2 (11.1)	4 (9.5)
	平均値±標準偏差	7.01±0.47	7.34±0.62	7.15±0.56
FPG (0 週時) [mg/dL]	<140	7 (29.2)	2 (11.1)	9 (21.4)
	140≤ <170	8 (33.3)	6 (33.3)	14 (33.3)
	170≤ <200	7 (29.2)	8 (44.4)	15 (35.7)
	200≤	2 (8.3)	2 (11.1)	4 (9.5)
	平均値±標準偏差	157.5±32.7	168.5±24.0	162.2±29.4
食後血糖 1 時間値 (0 週時) [mg/dL]	<200	5 (20.8)	1 (5.6)	6 (14.3)
	200≤ <230	7 (29.2)	2 (11.1)	9 (21.4)
	230≤ <260	10 (41.7)	8 (44.4)	18 (42.9)
	260≤ <290	0 (0.0)	6 (33.3)	6 (14.3)
	290≤	2 (8.3)	1 (5.6)	3 (7.1)
	平均値±標準偏差	226.8±32.3	250.7±44.4	237.0±39.3
食後血糖 2 時間値 (0 週時) [mg/dL]	<200	7 (29.2)	4 (22.2)	11 (26.2)
	200≤ <230	9 (37.5)	4 (22.2)	13 (31.0)
	230≤ <260	5 (20.8)	3 (16.7)	8 (19.0)
	260≤ <290	1 (4.2)	6 (33.3)	7 (16.7)
	290≤	2 (8.3)	1 (5.6)	3 (7.1)
	平均値±標準偏差	218.5±44.4	234.0±42.3	225.1±43.7
IRI [μg/mL]	<5	12 (50.0)	4 (22.2)	16 (38.1)
	5≤ <15	11 (45.8)	12 (66.7)	23 (54.8)
	15≤	1 (4.2)	2 (11.1)	3 (7.1)
	平均値±標準偏差	5.998±3.319	9.250±7.698	7.392±5.779

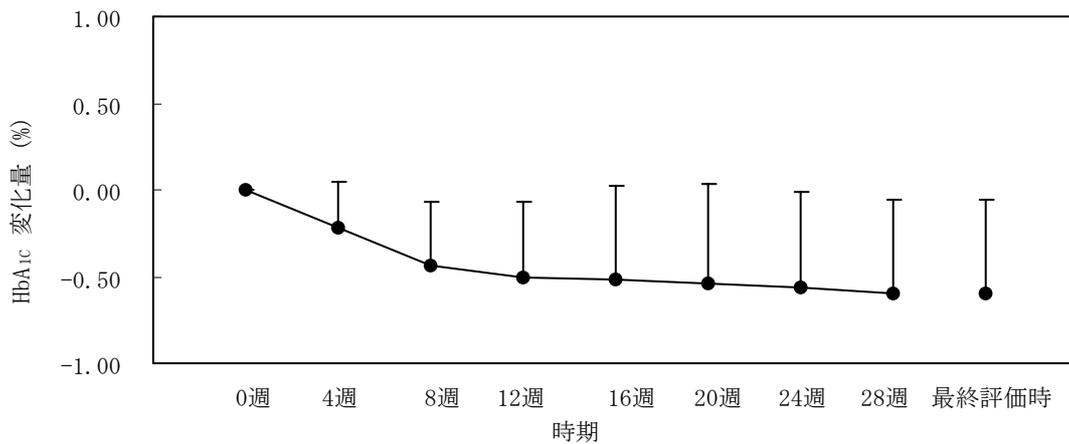
表 2.7.6.4-9 HbA_{1c} 変化量の推移

(5.3.5.2.2, 表 11.4-1 引用)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
4 週	42	0	-0.22	0.27	-0.8	0.6	-0.2	p<0.001
8 週	42	0	-0.44	0.37	-1.3	0.5	-0.4	p<0.001
12 週	42	0	-0.51	0.44	-1.4	0.8	-0.6	p<0.001
16 週	42	0	-0.52	0.54	-1.7	1.0	-0.6	p<0.001
20 週	42	0	-0.54	0.58	-1.7	1.3	-0.6	p<0.001
24 週	42	0	-0.56	0.55	-1.6	0.9	-0.6	p<0.001
28 週	42	0	-0.60	0.54	-1.6	0.8	-0.6	p<0.001
最終評価時	42	0	-0.60	0.54	-1.6	0.8	-0.6	p<0.001

変化量= (各評価時期の測定値) - (0 週時の測定値) : 単位 (%)

a) 0 週時との比較

図 2.7.6.4-2 HbA_{1c} 変化量の推移

平均値+標準偏差

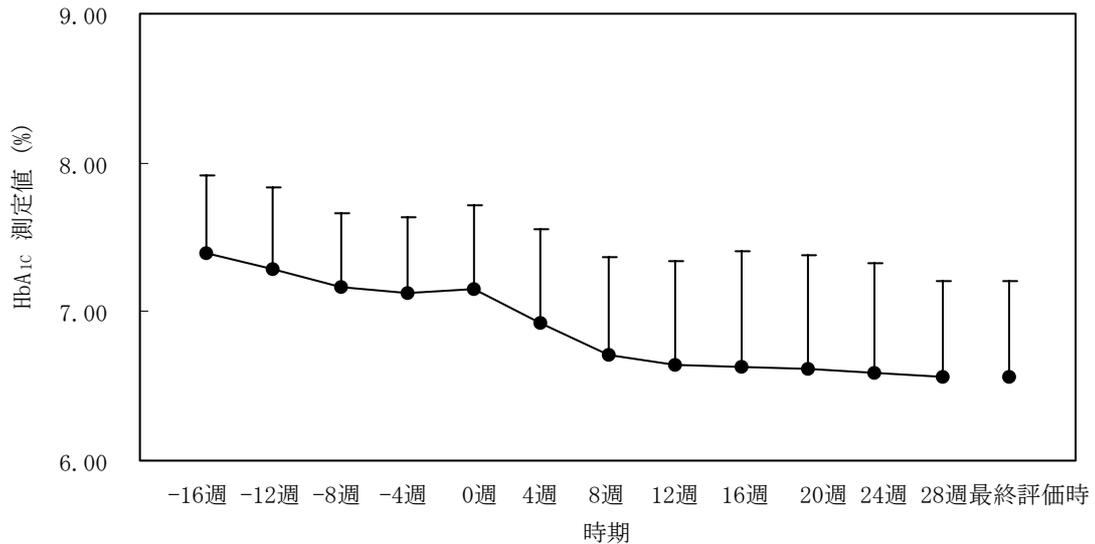
(5.3.5.2.2, 図 11.4-1 引用)

表 2.7.6.4-10 HbA_{1c} 測定値の推移

(5.3.5.2.2, 表 11.4-2 引用)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
-16 週	42	0	7.39	0.53	6.5	8.4	7.4
-12 週	42	0	7.28	0.55	6.4	8.6	7.3
-8 週	42	0	7.17	0.49	6.5	8.4	7.1
-4 週	42	0	7.13	0.51	6.5	8.2	7.1
0 週	42	0	7.15	0.56	6.3	8.6	7.0
4 週	42	0	6.93	0.63	5.8	8.7	6.9
8 週	42	0	6.71	0.65	5.6	8.6	6.6
12 週	42	0	6.64	0.70	5.6	8.9	6.5
16 週	42	0	6.63	0.78	5.7	9.1	6.4
20 週	42	0	6.61	0.77	5.7	9.4	6.4
24 週	42	0	6.59	0.73	5.6	9.0	6.4
28 週	42	0	6.56	0.64	5.8	8.5	6.4
最終評価時	42	0	6.56	0.64	5.8	8.5	6.4

単位 (%)

図 2.7.6.4-3 HbA_{1c}測定値の推移

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.2, 図 11.4-2 引用)

表 2.7.6.4-11 HbA_{1c}目標達成率

(5.3.5.2.2, 表 11.4-3 引用)

時期	例数	目標達成例数	目標達成率 (%)	欠測数
12 週	40	18	45.0	2
28 週	40	24	60.0	2
最終評価時	40	24	60.0	2

表 2.7.6.4-12 HbA_{1c}改善率

(5.3.5.2.2, 表 11.4-4 引用)

時期	例数	改善例数	改善率 (%)	欠測数
12 週	42	26	61.9	0
28 週	42	27	64.3	0
最終評価時	42	27	64.3	0

表 2.7.6.4-13 FPG 変化量の推移

(5.3.5.2.2, 表 11.4-5 引用)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
4 週	42	0	-15.5	20.2	-107	16	-12	p<0.001
8 週	42	0	-14.0	21.2	-100	25	-15	p<0.001
12 週	42	0	-17.9	27.1	-123	48	-18	p<0.001
16 週	42	0	-15.0	24.8	-99	40	-12	p<0.001
20 週	42	0	-21.5	24.7	-102	23	-21	p<0.001
24 週	42	0	-20.5	23.9	-89	34	-22	p<0.001
28 週	42	0	-18.5	25.7	-81	43	-17	p<0.001
最終評価時	42	0	-18.5	25.7	-81	43	-17	p<0.001

変化量= (各評価時期の測定値) - (0 週時の測定値) : 単位 (mg/dL)

a) 0 週時との比較

表 2.7.6.4-14 食後血糖 1 時間値変化量の推移

(5.3.5.2.2, 表 11.4-7 引用)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
12 週	42	0	-50.5	39.7	-134	33	-55	p<0.001
28 週	42	0	-48.1	41.2	-136	70	-50	p<0.001
最終評価時	42	0	-48.1	41.2	-136	70	-50	p<0.001

変化量= (各評価時期の測定値) - (0 週時の測定値) : 単位 (mg/dL)

a) 0 週時との比較

表 2.7.6.4-15 食後血糖 2 時間値変化量の推移

(5.3.5.2.2, 表 11.4-9 引用)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
12 週	42	0	-58.2	33.4	-130	4	-56	p<0.001
28 週	42	0	-49.0	38.6	-137	59	-51	p<0.001
最終評価時	42	0	-49.0	38.6	-137	59	-51	p<0.001

変化量= (各評価時期の測定値) - (0 週時の測定値) : 単位 (mg/dL)

a) 0 週時との比較

表 2.7.6.4-16 HbA_{1c} 変化量の推移～部分集団解析～基礎併用薬

(5.3.5.2.2, 表 11.4-11 引用)

HbA_{1c} 変化量の推移 (アカルボース)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
4 週	24	0	-0.24	0.21	-0.6	0.1	-0.2	p<0.001
8 週	24	0	-0.44	0.35	-1.2	0.1	-0.4	p<0.001
12 週	24	0	-0.52	0.40	-1.2	0.4	-0.5	p<0.001
16 週	24	0	-0.53	0.45	-1.2	0.5	-0.6	p<0.001
20 週	24	0	-0.53	0.48	-1.4	0.4	-0.5	p<0.001
24 週	24	0	-0.61	0.49	-1.4	0.5	-0.6	p<0.001
28 週	24	0	-0.68	0.49	-1.6	0.3	-0.6	p<0.001
最終評価時	24	0	-0.68	0.49	-1.6	0.3	-0.6	p<0.001

HbA_{1c} 変化量の推移 (ボグリボース)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
4 週	18	0	-0.20	0.34	-0.8	0.6	-0.2	p=0.021
8 週	18	0	-0.44	0.41	-1.3	0.5	-0.4	p<0.001
12 週	18	0	-0.51	0.50	-1.4	0.8	-0.6	p<0.001
16 週	18	0	-0.52	0.66	-1.7	1.0	-0.6	p=0.003
20 週	18	0	-0.56	0.70	-1.7	1.3	-0.6	p=0.003
24 週	18	0	-0.51	0.64	-1.6	0.9	-0.6	p=0.003
28 週	18	0	-0.49	0.61	-1.6	0.8	-0.5	p=0.003
最終評価時	18	0	-0.49	0.61	-1.6	0.8	-0.5	p=0.003

変化量= (各評価時期の測定値) - (0 週時の測定値) : 単位 (%)

a) 0 週時との比較

表 2.7.6.4-17 HbA_{1c} 測定値の推移～部分集団解析～基礎併用薬

(5.3.5.2.2, 表 11.4-12 引用)

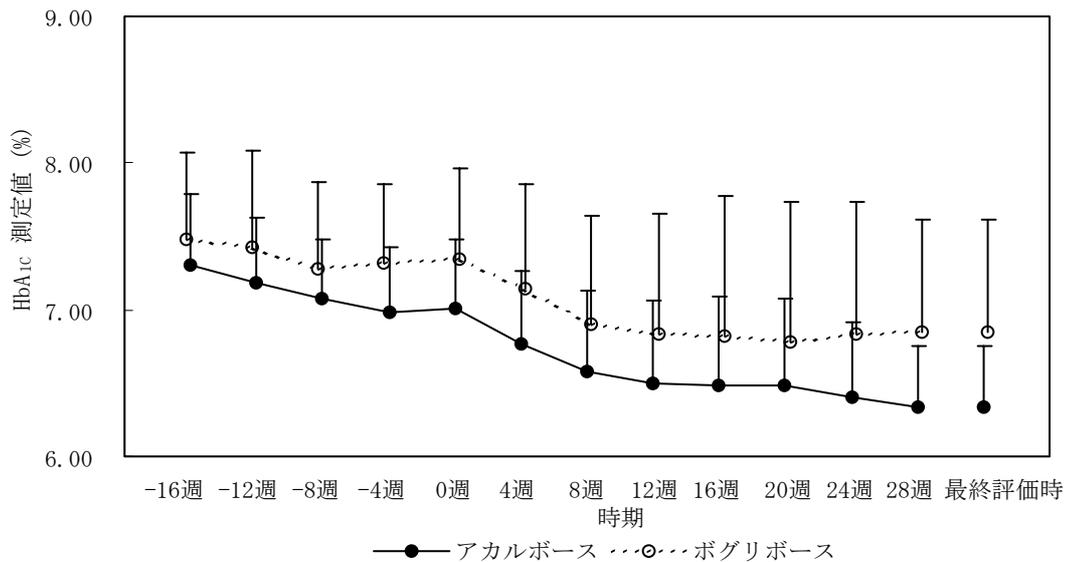
HbA_{1c} 測定値の推移 (アカルボース)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
-16週	24	0	7.31	0.48	6.5	8.4	7.4
-12週	24	0	7.18	0.45	6.5	8.3	7.3
-8週	24	0	7.08	0.40	6.5	8.0	7.1
-4週	24	0	6.98	0.44	6.5	8.0	6.9
0週	24	0	7.01	0.47	6.3	8.1	6.9
4週	24	0	6.77	0.50	5.8	8.1	6.7
8週	24	0	6.58	0.55	5.6	7.8	6.6
12週	24	0	6.50	0.56	5.6	7.8	6.3
16週	24	0	6.49	0.60	5.7	7.9	6.4
20週	24	0	6.49	0.58	5.7	7.8	6.4
24週	24	0	6.40	0.51	5.6	7.9	6.4
28週	24	0	6.34	0.42	5.8	7.7	6.3
最終評価時	24	0	6.34	0.42	5.8	7.7	6.3

HbA_{1c} 測定値の推移 (ボグリボース)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
-16週	18	0	7.48	0.59	6.5	8.4	7.5
-12週	18	0	7.42	0.66	6.4	8.6	7.3
-8週	18	0	7.28	0.59	6.6	8.4	7.1
-4週	18	0	7.32	0.54	6.5	8.2	7.3
0週	18	0	7.34	0.62	6.4	8.6	7.2
4週	18	0	7.14	0.72	5.9	8.7	7.2
8週	18	0	6.90	0.74	5.9	8.6	6.8
12週	18	0	6.83	0.83	5.9	8.9	6.6
16週	18	0	6.82	0.96	5.8	9.1	6.5
20週	18	0	6.78	0.96	5.8	9.4	6.4
24週	18	0	6.83	0.90	5.7	9.0	6.5
28週	18	0	6.85	0.77	5.9	8.5	6.6
最終評価時	18	0	6.85	0.77	5.9	8.5	6.6

単位 (%)

図 2.7.6.4-4 HbA_{1c} 測定値の推移～部分集団解析～基礎併用薬

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.2, 図 11.4-10 引用)

表 2.7.6.4-18 HbA_{1c} 変化量の推移～部分集団解析～最終投与量

(5.3.5.2.2, 表 11.4-16 引用)

HbA_{1c} 変化量の推移 (最終投与量: 10 mg)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
4 週	25	0	-0.25	0.24	-0.8	0.1	-0.2	p<0.001
8 週	25	0	-0.54	0.33	-1.3	-0.1	-0.5	p<0.001
12 週	25	0	-0.69	0.31	-1.4	-0.1	-0.7	p<0.001
16 週	25	0	-0.78	0.32	-1.7	-0.3	-0.7	p<0.001
20 週	25	0	-0.78	0.36	-1.7	-0.2	-0.7	p<0.001
24 週	25	0	-0.75	0.37	-1.6	-0.2	-0.7	p<0.001
28 週	25	0	-0.74	0.42	-1.6	-0.1	-0.6	p<0.001
最終評価時	25	0	-0.74	0.42	-1.6	-0.1	-0.6	p<0.001

HbA_{1c} 変化量の推移 (最終投与量: 20 mg)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	1 標本 t 検定 ^{a)}
4 週	14	0	-0.13	0.31	-0.7	0.6	-0.1	p=0.144
8 週	14	0	-0.22	0.38	-1.1	0.5	-0.2	p=0.050
12 週	14	0	-0.16	0.48	-0.9	0.8	-0.1	p=0.219
16 週	14	0	-0.04	0.60	-1.1	1.0	-0.1	p=0.794
20 週	14	0	-0.14	0.73	-1.5	1.3	-0.2	p=0.476
24 週	14	0	-0.26	0.74	-1.4	0.9	-0.3	p=0.213
28 週	14	0	-0.39	0.71	-1.3	0.8	-0.4	p=0.064
最終評価時	14	0	-0.39	0.71	-1.3	0.8	-0.4	p=0.064

変化量= (各評価時期の測定値) - (0 週時の測定値) : 単位 (%)

a) 0 週時との比較

表 2.7.6.4-19 HbA_{1c} 測定値の推移～部分集団解析～最終投与量

(5.3.5.2.2, 表 11.4-17 引用)

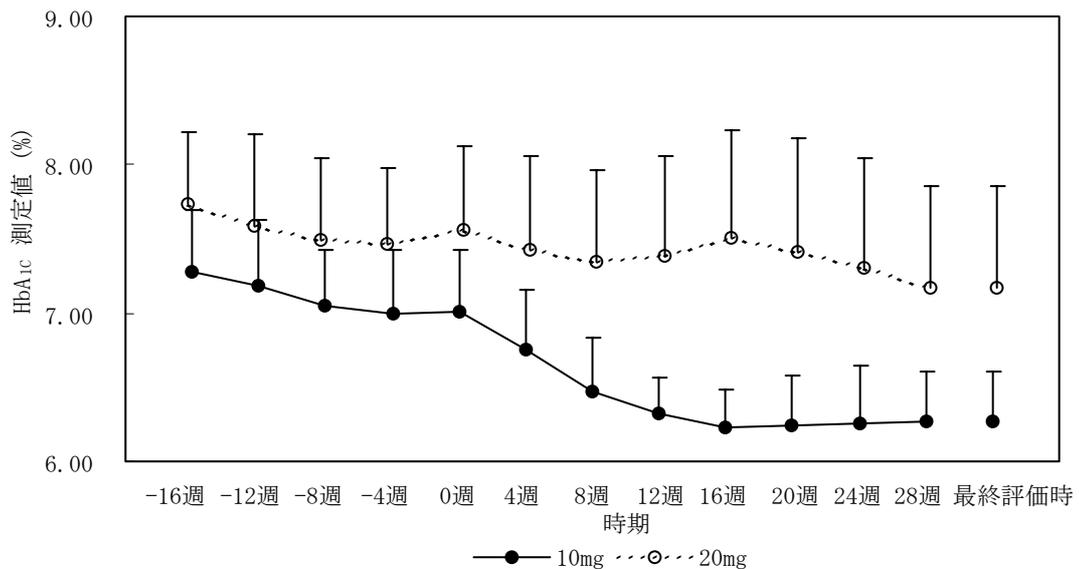
HbA_{1c} 測定値の推移 (最終投与量: 10 mg)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
-16週	25	0	7.28	0.42	6.5	8.1	7.3
-12週	25	0	7.18	0.45	6.4	8.4	7.3
-8週	25	0	7.05	0.37	6.6	8.2	7.0
-4週	25	0	7.00	0.43	6.5	8.0	7.0
0週	25	0	7.01	0.42	6.5	8.0	6.9
4週	25	0	6.76	0.40	6.1	7.5	6.6
8週	25	0	6.47	0.37	5.9	7.1	6.5
12週	25	0	6.32	0.25	5.9	6.8	6.3
16週	25	0	6.23	0.26	5.8	6.8	6.2
20週	25	0	6.24	0.34	5.7	7.0	6.2
24週	25	0	6.26	0.38	5.6	7.5	6.2
28週	25	0	6.27	0.34	5.8	7.4	6.3
最終評価時	25	0	6.27	0.34	5.8	7.4	6.3

HbA_{1c} 測定値の推移 (最終投与量: 20 mg)

時期	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値
-16週	14	0	7.74	0.48	7.0	8.4	7.7
-12週	14	0	7.59	0.62	6.6	8.6	7.5
-8週	14	0	7.49	0.55	6.5	8.4	7.6
-4週	14	0	7.47	0.51	6.5	8.2	7.5
0週	14	0	7.56	0.57	6.6	8.6	7.6
4週	14	0	7.43	0.63	6.6	8.7	7.4
8週	14	0	7.34	0.62	6.7	8.6	7.2
12週	14	0	7.39	0.67	6.5	8.9	7.1
16週	14	0	7.51	0.72	6.7	9.1	7.3
20週	14	0	7.41	0.77	6.4	9.4	7.3
24週	14	0	7.30	0.74	6.5	9.0	7.2
28週	14	0	7.17	0.68	6.4	8.5	6.9
最終評価時	14	0	7.17	0.68	6.4	8.5	6.9

単位 (%)

図 2.7.6.4-5 HbA_{1c} 測定値の推移～部分集団解析～最終投与量

平均値+標準偏差

(5.3.5.2.2, 図 11.4-14 引用)

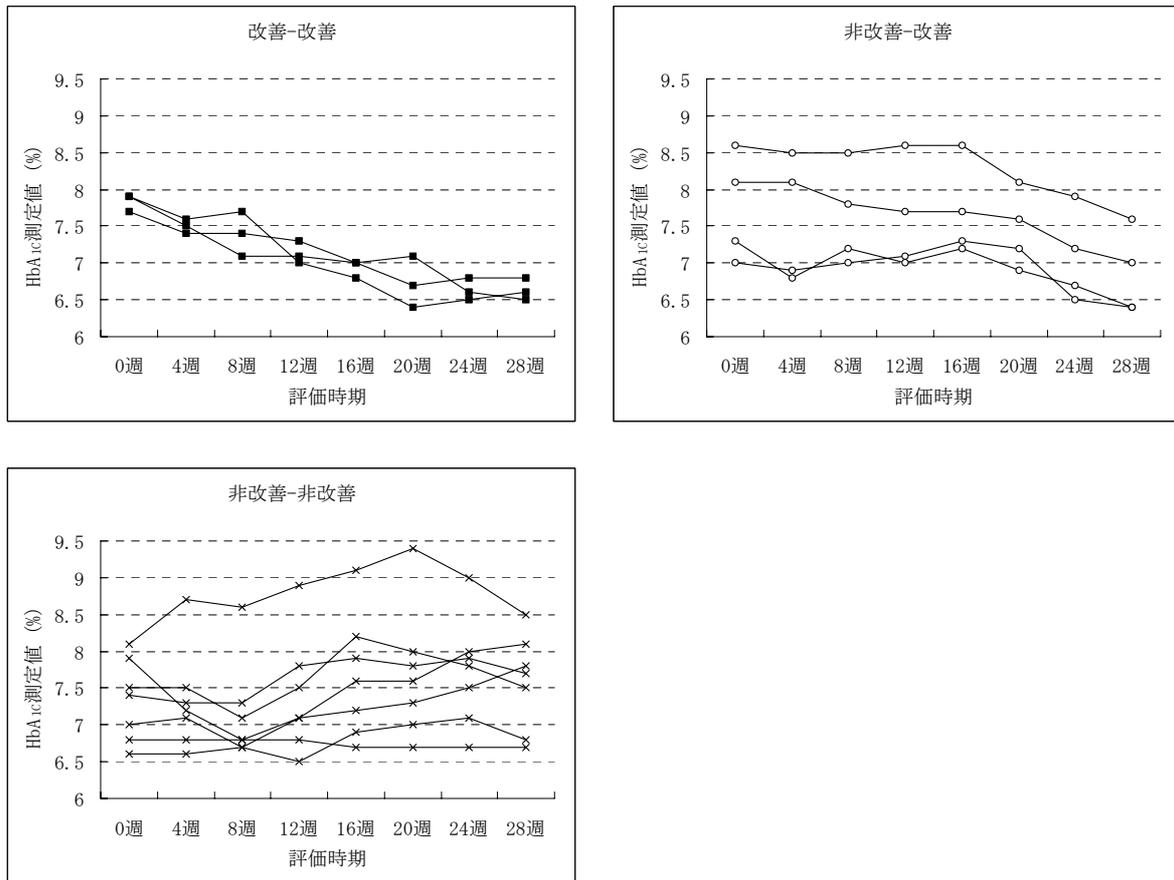


図 2.7.6.4-6 増量例における被験者ごとのHbA_{1c}測定値の推移

0 週時の HbA_{1c} 8%未満の被験者では 0.5%以上の低下, 0 週時の HbA_{1c} 8%以上の被験者では 1.0%以上の低下をそれぞれ「改善」とした。増量前の投与 16 週時点での「改善」又は「非改善」, 次に投与 28 週 (増量 12 週) 時点での「改善」又は「非改善」により「改善-改善」, 「非改善-改善」, 「非改善-非改善」の 3つのグループに分類した。

表 2.7.6.4-20 有害事象の発現率

(5.3.5.2.2, 表 12.2-1 引用)

症状	対象 例数	発現 例数	発現率 [%]	判定 不能
有害事象 (全体)	42	31	73.8	0
有害事象 (臨床症状)	42	26	61.9	-
有害事象 (臨床検査値)	42	16	38.1	0
有害事象 (低血糖症状)	42	6	14.3	-

表 2.7.6.4-21 副作用の発現率

(5.3.5.2.2, 表 12.2-2 引用)

症状	対象 例数	発現 例数	発現率 [%]	判定 不能
副作用 (全体)	42	6	14.3	0
副作用 (臨床症状)	42	4	9.5	-
副作用 (臨床検査値)	42	2	4.8	0
副作用 (低血糖症状)	42	4	9.5	-

表 2.7.6.4-22 有害事象 (臨床症状) の発現状況

(5.3.5.2.2, 表 12.2-3 引用)

分類・症状	有害事象								
	アカルボース(n=24)			ボグリボース(n=18)			全体(n=42)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	7	3	12.5	12	3	16.7	19	6	14.3
無力症	2	1	4.2	0	0	0.0	2	1	2.4
冷汗	1	1	4.2	2	2	11.1	3	3	7.1
浮動性めまい	1	1	4.2	3	2	11.1	4	3	7.1
異常感	0	0	0.0	3	1	5.6	3	1	2.4
頭痛	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	2.4
倦怠感	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	2.4
悪心	0	0	0.0	2	1	5.6	2	1	2.4
動悸	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	2.4
振戦	2	1	4.2	0	0	0.0	2	1	2.4
感染症および寄生虫症	13	9	37.5	6	5	27.8	19	14	33.3
膀胱炎	2	2	8.3	0	0	0.0	2	2	4.8
鼻咽頭炎	11	9	37.5	5	4	22.2	16	13	31.0
細菌性胃腸炎	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	2.4
免疫系障害	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	2.4
季節性アレルギー	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	2.4
神経系障害	2	1	4.2	2	1	5.6	4	2	4.8
体位性めまい	2	1	4.2	0	0	0.0	2	1	2.4
片頭痛	0	0	0.0	2	1	5.6	2	1	2.4
眼障害	2	2	8.3	1	1	5.6	3	3	7.1
白内障	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	2.4
アレルギー性結膜炎	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	2.4
緑内障	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	2.4
血管障害	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	2.4
潮紅	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	2.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	4	16.7	1	1	5.6	6	5	11.9
アレルギー性鼻炎	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	2.4
鼻漏	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	2.4
上気道の炎症	3	2	8.3	1	1	5.6	4	3	7.1
胃腸障害	1	1	4.2	2	2	11.1	3	3	7.1
腹痛	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	2.4

表 2.7.6.4-22 有害事象（臨床症状）の発現状況

分類・症状	有害事象								
	アカルボース(n=24)			ボグリボース(n=18)			全体(n=42)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
結腸ポリープ	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	2.4
下痢	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	2.4
肝胆道系障害	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	2.4
胆管拡張	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	2.4
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	2.4
蕁麻疹	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	2.4
筋骨格系および結合組織障害	1	1	4.2	2	2	11.1	3	3	7.1
関節痛	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	2.4
筋固縮	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	2.4
椎間板突出	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	2.4
全身障害および投与局所様態	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	2.4
倦怠感	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	2.4
臨床検査	0	0	0.0	3	2	11.1	3	2	4.8
血圧上昇	0	0	0.0	2	1	5.6	2	1	2.4
体重増加	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	2.4
傷害、中毒および処置合併症	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	2.4
創傷	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	2.4

表 2.7.6.4-23 副作用（臨床症状）の発現状況

(5.3.5.2.2, 表 12.2-4 引用)

分類・症状	副作用								
	アカルボース(n=24)			ボグリボース(n=18)			全体(n=42)		
	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)
低血糖症状	5	2	8.3	6	2	11.1	11	4	9.5
無力症	2	1	4.2	0	0	0.0	2	1	2.4
冷汗	0	0	0.0	2	2	11.1	2	2	4.8
浮動性めまい	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	2.4
倦怠感	0	0	0.0	1	1	5.6	1	1	2.4
悪心	0	0	0.0	2	1	5.6	2	1	2.4
動悸	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	2.4
振戦	2	1	4.2	0	0	0.0	2	1	2.4

表 2.7.6.4-24 有害事象（臨床検査値）の発現状況

(5.3.5.2.2, 表 12.2-5 引用)

検査項目	区分	有害事象								
		アカルボース(n=24)			ボグリボース(n=18)			全体(n=42)		
		対象例数	発現例数	発現率(%)	対象例数	発現例数	発現率(%)	対象例数	発現例数	発現率(%)
WBC	増加	24	1	4.2	18	0	0.0	42	1	2.4
	減少	24	1	4.2	18	0	0.0	42	1	2.4
Neutro	増加	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	減少	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Eosino	増加	24	0	0.0	18	1	5.6	42	1	2.4
	減少	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Baso	増加	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	減少	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Mono	増加	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	減少	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Lympho	増加	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	減少	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
RBC	増加	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	減少	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Hb	増加	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	減少	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Ht	増加	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	減少	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Plt	増加	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	減少	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
TP	上昇	24	1	4.2	18	0	0.0	42	1	2.4
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
ALB	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
AST	上昇	24	1	4.2	18	0	0.0	42	1	2.4
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
ALT	上昇	24	2	8.3	18	1	5.6	42	3	7.1
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
γ-GTP	上昇	24	3	12.5	18	0	0.0	42	3	7.1
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
ALP	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
LDH	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
T-Bil	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
TG	上昇	24	3	12.5	18	0	0.0	42	3	7.1
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
TC	上昇	24	0	0.0	18	1	5.6	42	1	2.4
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
HDL-C	上昇	24	0	0.0	18	1	5.6	42	1	2.4
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
LDL-C	上昇	24	0	0.0	18	1	5.6	42	1	2.4
	下降	24	0	0.0	18	1	5.6	42	1	2.4
FFA	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
BUN	上昇	24	0	0.0	18	1	5.6	42	1	2.4
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Cre	上昇	24	1	4.2	18	0	0.0	42	1	2.4
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
UA	上昇	24	1	4.2	18	1	5.6	42	2	4.8
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Na	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
K	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	1	4.2	18	0	0.0	42	1	2.4
Cl	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
尿蛋白	上昇	24	1	4.2	18	0	0.0	42	1	2.4
尿糖	上昇	24	1	4.2	18	0	0.0	42	1	2.4
尿ケトン体	上昇	24	0	0.0	18	1	5.6	42	1	2.4
尿 pH	上昇	24	1	4.2	18	0	0.0	42	1	2.4
尿ウロビリノゲン	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
尿潜血	上昇	24	1	4.2	18	1	5.6	42	2	4.8

表 2.7.6.4-25 副作用（臨床検査値）の発現状況

(5.3.5.2.2, 表 12.2-6 引用)

検査項目	区分	副作用								
		アカルボース(n=24)			ボグリボース(n=18)			全体(n=42)		
		対象例数	発現例数	発現率(%)	対象例数	発現例数	発現率(%)	対象例数	発現例数	発現率(%)
WBC	増加	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	減少	24	1	4.2	18	0	0.0	42	1	2.4
Neutro	増加	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	減少	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Eosino	増加	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	減少	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Baso	増加	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	減少	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Mono	増加	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	減少	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Lympho	増加	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	減少	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
RBC	増加	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	減少	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Hb	増加	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	減少	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Ht	増加	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	減少	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Plt	増加	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	減少	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
TP	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
ALB	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
AST	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
ALT	上昇	24	0	0.0	18	1	5.6	42	1	2.4
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
γ-GTP	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
ALP	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
LDH	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
T-Bil	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
TG	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
TC	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
HDL-C	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
LDL-C	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
FFA	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
BUN	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Cre	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
UA	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Na	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
K	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
Cl	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
	下降	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
尿蛋白	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
尿糖	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
尿ケトン体	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
尿 pH	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
尿ウロビリノゲン	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0
尿潜血	上昇	24	0	0.0	18	0	0.0	42	0	0.0

表 2.7.6.4-26 有害事象（低血糖症状）発現状況～程度・中止の有無

		KAD-1229 アカルボース併用群 (n=24)		KAD-1229 ボグリボース併用群 (n=18)		KAD-1229 併用群全体 (n=42)	
		発現 例数	発現 件数	発現 例数	発現 件数	発現 例数	発現 件数
程度	軽度	3	7	3	12	6	19
	中等度	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0
中止	有	0	0	0	0	0	0
	無	3	7	3	12	6	19

表 2.7.6.4-27 有害事象の発現率～部分集団解析～最終投与量

(CTD5.3.5.2.2 P91 表 12.2-13 引用)

最終投与量：10 mg

症状	対象 例数	発現 例数	発現率 [%]	判定 不能
有害事象（全体）	25	19	76.0	0
有害事象（臨床症状）	25	14	56.0	-
有害事象（臨床検査値）	25	11	44.0	0
有害事象（低血糖症状）	25	2	8.0	-

最終投与量：20 mg

症状	対象 例数	発現 例数	発現率 [%]	判定 不能
有害事象（全体）	14	10	71.4	0
有害事象（臨床症状）	14	10	71.4	-
有害事象（臨床検査値）	14	5	35.7	0
有害事象（低血糖症状）	14	3	21.4	-

表 2.7.6.4-28 副作用の発現率～部分集団解析～最終投与量

(CTD5.3.5.2.2 P91 表 12.2-14 引用)

最終投与量：10 mg

症状	対象 例数	発現 例数	発現率 [%]	判定 不能
副作用（全体）	25	3	12.0	0
副作用（臨床症状）	25	1	4.0	-
副作用（臨床検査値）	25	2	8.0	0
副作用（低血糖症状）	25	1	4.0	-

最終投与量：20 mg

症状	対象 例数	発現 例数	発現率 [%]	判定 不能
副作用（全体）	14	2	14.3	0
副作用（臨床症状）	14	2	14.3	-
副作用（臨床検査値）	14	0	0.0	0
副作用（低血糖症状）	14	2	14.3	-