

審議結果報告書

平成 26 年 2 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg
[一 般 名] ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物
[申 請 者 名] ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 15 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 1 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

審査報告書

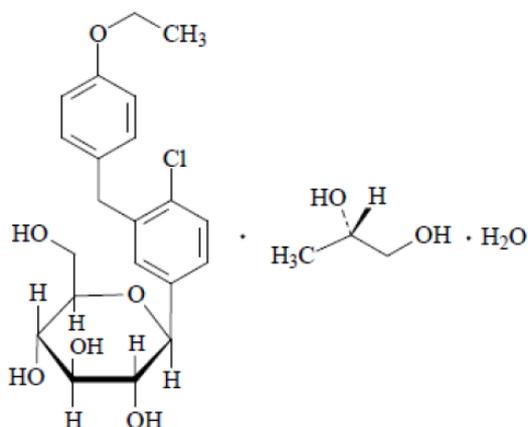
平成 26 年 1 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg
[一 般 名]	ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物
[申 請 者 名]	ブリistol・マイヤーズ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 25 年 3 月 15 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中にダパグリフロジンプロピレングリコール水和物をダパグリフロジンとして 5 mg 又は 10 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式： C₂₁H₂₅ClO₆ · C₃H₈O₂ · H₂O

分子量： 502.98

化学名：

(日 本 名) (1*S*)-1,5-アンヒドロ-1-*C*-{4-クロロ-3-[(4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-*D*-グルシトール ー-(2*S*)-プロパン-1,2-ジオラート ー水和物

(英 名) (1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-{4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl}-*D*-glucitol mono-(2*S*)-propane-1,2-diolate monohydrate

[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 26 年 1 月 6 日

[販 売 名] フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg
[一 般 名] ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物
[申 請 者 名] ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 15 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、併用する経口血糖降下薬の種類及び用量による安全性への影響、低血糖、尿路感染症、性器感染症、多尿・頻尿、体液量減少、ケトン体増加、体重減少、腎障害、骨代謝、心血管系リスク、悪性腫瘍等に対する安全性、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性等については、さらに検討が必要と考える。

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

[効能・効果] 2 型糖尿病
[用法・用量] 通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。

審査報告 (1)

平成 25 年 11 月 8 日

I. 申請品目

[販 売 名]	フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg
[一 般 名]	ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物
[申 請 者 名]	ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 15 日
[剤形・含量]	1 錠中にダパグリフロジンプロピレングリコール水和物をダパグリフロジンとして 5 mg 又は 10 mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	2 型糖尿病
[申請時用法・用量]	通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg（以下、「本剤」）は、米国ブリストル・マイヤーズ スクイブ社により創製されたヒトナトリウム・グルコース共輸送担体 (Sodium-glucose co-transporter、以下、「SGLT」) 2 選択的阻害薬であるダパグリフロジンプロピレングリコール水和物（以下、「本薬」）を有効成分とする錠剤である。SGLT2 は腎近位尿細管に特異的に発現し、糸球体濾過を受けたグルコースを再吸収する役割を担っている主なグルコース共輸送担体であり、SGLT2 遺伝子変異を有する家族性腎性糖尿の患者では、持続的な尿糖排泄を呈することが報告されている (Santer R, *et al.*, *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14: 2873-82、Calado J, *et al.*, *Nephrol Dial Transplant*, 2008; 23: 3874-9)。以上のように、SGLT2 選択的阻害薬は、尿中へのグルコース排泄促進作用により、インスリン非依存的に血糖降下作用を発揮することから、低血糖を起こしにくいと考えられる。

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

2013 年 9 月現在、本剤は欧州を含む 36 カ国で承認されており、米国では審査中¹である。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

¹ 2010 年に承認申請されたが、2012 年 1 月に本剤のベネフィット・リスクをより詳細に評価するため、最新の安全性情報（非臨床試験及び実施中の臨床試験を含む全ての臨床試験）が要求されたことによる。

コール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は██████、██████、██████、██████、██████、██████、コーティング、包装からなる工程により製造される。なお、重要工程として、██████、██████、██████、██████工程が設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、CQA の設定（██████、██████、██████、██████、██████、██████）、品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく管理戦略の確立もなされている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、液体クロマトグラフィー（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、崩壊性、水分、定量法が設定されている。

なお、審査の過程で類縁物質（HPLC）及び溶出性が追加された。

4) 製剤の安定性

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

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	5℃	—	PTP 包装 高密度ポリ エチレンボ トル包装	36 ヶ月
	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH		36 ヶ月
	パイロット 3 ロット	30℃	75%RH		36 ヶ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリクロトリフルオロエチレン/アルミ箔）包装又は高密度ポリエチレンボトル（乾燥剤入り）包装で室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

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

(1) 製剤の安定性について

機構は、製剤の安定性について乾燥剤なしのボトル包装品では██████分解が認められることから、乾燥剤入り高密度ポリエチレン容器及び耐湿度の PTP 包装が選択されていることについて、調剤時（一包化）等における安定性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。苛酷試験（25℃/60 %RH、無包装、12 ヶ月）において、類縁物質及び水分の増加、崩壊性及び硬度の低下が認められたものの、規格値の範囲内の変動であった。このことから、錠剤自動分包機内での保管及び一包化後も短期間であれば安定であると推察される。

機構は、取扱い上の注意として保管時の注意喚起（高温、高湿を避ける等）を行う必要はないか説明を求めた。

申請者は、本剤を包装から取り出した後は、高温、高湿を避ける旨を注意喚起すると回答した。
機構は、回答を了承した。

(2) 製剤の溶出性について

機構は、本剤の溶出性と崩壊性の関連、並びに規格及び試験方法として崩壊試験を設定した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。pH \blacksquare ～ \blacksquare の溶液における溶解度（ \blacksquare ～ \blacksquare mg/mL）、パドル法（ \blacksquare rpm）及び回転バスケット法（ \blacksquare rpm）を用いた場合、 \blacksquare 分間の溶出率が \blacksquare %を超えること、 \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare が異なる製剤において崩壊時間に変化が認められたが、溶出性において影響があったのは初期のみであったことから、崩壊試験は溶出試験よりも識別性が高いと判断し、崩壊試験を設定した。

機構は、崩壊試験が必ずしも識別性に優れているとは言えないこと、溶出試験の条件（ \blacksquare 法 \blacksquare rpm）によっては、溶出率が低い結果も一部に認められていることを踏まえれば、製造方法等の変更によるバイオアベイラビリティに対する影響を崩壊試験のみでは確認することができないと考える。以上を踏まえ機構は、処方や製法の変更がバイオアベイラビリティに及ぼす影響等を識別するため、最終製剤の規格として溶出試験も設定するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。最終製剤の規格として溶出試験を設定し、 \blacksquare 、 \blacksquare 、 \blacksquare で実施する。なお、 \blacksquare 崩壊試験を適用する。

機構は、回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro*において作用機序、*in vivo*において非糖尿病動物及び糖尿病モデル動物を用いた尿糖排泄促進作用及び血糖降下作用等が検討された。副次的薬理試験として、各種受容体等に対する阻害作用が検討された。安全性薬理試験として、心血管系に対する作用が検討され、中枢神経系及び呼吸器系に対する作用は反復経口投与毒性試験の中で評価された。hERG電流に対する影響については、非GLP下で実施された²。なお、薬理試験においてはダパグリフロジンプロピレングリコール水和物（以下、「本薬」）のフリー体（ダパグリフロジン）が用いられ、用量はフリー体としての量で表記した。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

① 本薬のSGLT2及びSGLT1阻害作用（4.2.1.1.1～4）

ヒトナトリウム・グルコース共輸送担体（Sodium-glucose co-transporter、以下、「SGLT」）²又はSGLT1を発現させたCHO細胞を用いて、ヒトSGLT2及びSGLT1に対する本薬の阻害作用

² 試験実施当時は「ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価について」（平成21年10月23日薬食審査発1023第4号）が適用されていなかったことから、非GLP下で実施された。

が検討された³。その結果、SGLT2 及び SGLT1 に対する本薬の IC₅₀ 値（平均値±標準誤差、以下同様）は 1.12±0.065 及び 1391±7 nM、SGLT2 及び SGLT1 に対する本薬の Ki 値（平均値±標準誤差）は 0.55±0.16 及び 810±200 nM であった。阻害様式について検討した結果、本薬は SGLT2 を競合的かつ可逆的に阻害した。また、ラット、マウス及びイヌ SGLT2 又は SGLT1 を発現させた CHO 細胞を用いて、SGLT2 及び SGLT1 に対する本薬の阻害作用が検討された³。その結果、SGLT2 及び SGLT1 に対する本薬の IC₅₀ 値は、ラットで 3.0±0.5 及び 620±70 nM、マウスで 2.3±0.6 及び 299±166 nM、イヌで 1.6±1.0 及び 698±203 nM であった。なお、SGLT 非選択的阻害薬であるフロリジンの SGLT2 及び SGLT1 に対する IC₅₀ 値は、ヒトで 35.6±4.2 及び 330±50 nM、ラットで 75±8 及び 302±30 nM、マウスで 60±22 及び 364±239 nM、イヌで 51±19 及び 357±95 nM であった。

② 本薬のヒト代謝物の SGLT2 及び SGLT1 阻害作用 (4.2.1.1.1、4.2.1.1.5)

ヒト及びラット SGLT2 又は SGLT1 を発現させた CHO 細胞を用いて、SGLT2 及び SGLT1 に対する本薬のヒト代謝物（脱エチル化体）の阻害作用が検討された³。その結果、SGLT2 及び SGLT1 に対する脱エチル化体の IC₅₀ 値（平均値±標準誤差、以下同様）は、ヒトで 1.0±0.1 及び 1500±100 nM、ラットで 2.4±0.4 及び 260±30 nM であった。なお、フロリジンの SGLT2 及び SGLT1 に対する IC₅₀ 値は、ヒトで 34±6 及び 270±22 nM、ラットで 75±8 及び 302±30 nM であった。

また、ヒト SGLT2 及び SGLT1 に対する本薬のヒト代謝物（3-O-グルクロン酸抱合体、2-O-グルクロン酸抱合体）の阻害作用が同様に検討された³。その結果、ヒト SGLT2 及び SGLT1 に対する代謝物の IC₅₀ 値は、3-O-グルクロン酸抱合体で 2900±252 及び >80000 nM、2-O-グルクロン酸抱合体で 4400±356 及び >80000 nM であった。なお、フロリジンの SGLT2 及び SGLT1 に対する IC₅₀ 値は、37±69 及び 572±169 nM であった。

2) *In vivo* 試験

① 非糖尿病動物における検討

i) SGLT2 ノックアウトマウスにおける検討（単回投与） (4.2.1.1.6)

雄性の野生型マウス及び SGLT2 ノックアウト（以下、「KO」）マウス（各群 6～9 例）に、本薬（0.1、1 及び 10 mg/kg）又は溶媒⁴が単回経口投与され、絶食・絶水下で投与 3 時間後まで蓄尿が行われ、時間・体重あたりの尿中グルコース、ナトリウム（以下、「Na」）、カリウム（以下、「K」）及びカルシウム（以下、「Ca」）排泄量並びに尿量が測定された。その結果、野生型マウスにおいて、尿中グルコース排泄量及び尿量は用量依存的に増加し、いずれの本薬群においても対照群と比較して有意に増加した。また、尿中 Na 排泄量は 10 mg/kg 群において対照群と比較して有意に増加したが、尿中 K 及び Ca 排泄量に有意な差は認められなかった。SGLT2 KO マウスにおける尿中グルコース排泄量は 10 mg/kg 群において対照群と比較して有意に増加したが、尿量、尿中 Na、K 及び Ca 排泄量はいずれの本薬群においても対照群との間に有意な差は認められなかった。

ii) 正常ラットにおける検討（単回投与） (4.2.1.1.7)

雄性ラット（各群 3 例）に、絶食下で本薬（0.01、0.1、1 及び 10 mg/kg）又は溶媒⁵が単回経口投与された後、グルコース水溶液（2 g/kg）が経口負荷（以下、「OGTT」）された。OGTT 1

³ ナトリウム依存的な ¹⁴C 標識 α-メチルグルコピラノシドの取り込みが指標とされた。

⁴ 1%エタノール水溶液

⁵ 5%N-メチル-2-ピロリドン及び 20%ポリエチレングリコール 400 を含む 20 mmol/L ニリン酸ナトリウム水溶液

時間後に再給餌され、摂餌下で投与 24 時間後まで蓄尿が行われた。その結果、投与 24 時間後までの尿中グルコース排泄量は本薬 1 及び 10 mg/kg 群で、尿量は本薬 0.1、1 及び 10 mg/kg 群で、ベースライン値⁶と比較して有意に増加した。また、別の雄性ラット（各群 3 例）に同様に投与され、OGTT 24 時間後まで経時的に血糖値が測定された結果、血糖値は投与 1 時間後まで用量依存的に低下し、血糖値 AUC_{0-1h}（平均値±標準誤差）は本薬 1 及び 10 mg/kg 群で対照群と比較して有意に減少した（本薬 0.01、0.1、1 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 75.80±3.55、60.78±7.93、48.00±5.25 及び 34.98±0.75 mg·h/dL、対照群で 69.11±2.17 mg·h/dL）。

iii) 正常ラットにおける検討（尿糖排泄促進作用持続時間）（単回投与）（4.2.1.1.8）

雄性ラット（各群 6 例）に、本薬 1 mg/kg 又は溶媒 5 が単回経口投与され、投与 168 時間後まで摂餌下で経時的に蓄尿が行われた。その結果、本薬群の投与後 0～6、0～24、24～48、48～72、72～96 及び 96～168 時間の時間あたりの尿中グルコース排泄量は、それぞれ 73±6、74±5、12±3、0.89±0.5、0.22±0.12 及び 0.14±0.12 mg/h であり、対照群（いずれの時間においても 0.3 mg/h 未満）と比較して、投与後 0～6、0～24 及び 24～48 時間において有意に増加した。また、時間あたりの尿量は、投与後 0～6 及び 0～24 時間において本薬群で対照群と比較して有意に増加した。

② 糖尿病モデル動物における検討

i) ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおける検討（単回投与）（4.2.1.1.9）

雄性ラット（各群 5～6 例）に、ストレプトゾトシン（以下、「STZ」）（65 mg/kg）が単回腹腔内投与され、STZ 投与 4 日後に本薬（0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg）又は溶媒 5 が単回経口投与された。絶食下で投与 5 時間後まで経時的に血糖値が測定された結果、血糖値は用量依存的に低下し、本薬 0.03 mg/kg 群では投与 2 時間後以降 5 時間後まで、0.1 mg/kg 群では投与 1 時間後以降 5 時間後まで、対照群と比較して有意に低下した。

ii) ZDF ラットにおける検討（単回投与）（4.2.1.1.10、12）

雄性 ZDF ラット（19 週齢、各群 6 例）に、本薬（0.01、0.1、1 及び 10 mg/kg）又は溶媒 5 が単回経口投与され、投与 24 時間後まで経時的血糖値測定及び蓄尿が行われた。なお、投与後 0～6 時間は絶食下、投与後 6～24 時間は摂餌下で検討された。その結果、投与後 0～6 時間の尿中グルコース排泄量及び尿量は、いずれの本薬群においても対照群と比較して有意に増加した。また、投与 6 時間後の血糖値は、いずれの本薬群においても対照群と比較して有意に低下した。なお、10 mg/kg 群の 3/6 例で投与後 6～24 時間に死亡が認められたが、当該個体においては投与後 6～24 時間での摂餌及び摂水が認められなかった⁷（＜審査の概略＞（3）体液量減少作用について」の項を参照）。

また、別試験として、雄性 ZDF ラット（17 週齢、各群 6 例）に、本薬（0.01、0.1 及び 1 mg/kg）又は溶媒 5 が単回経口投与され、投与 24 時間後まで血糖値が経時的に測定された。なお、投与後 0～6 時間は絶食下、投与後 6～24 時間は摂餌下で検討された。その結果、0.01 mg/kg 群では投与 4 時間後以降 24 時間後まで、0.1 及び 1 mg/kg 群では投与 2 時間後以降 24 時間後まで、血糖値は対照群と比較して有意に低下した（投与 24 時間後の血糖値（平均値±標準誤差）は本薬 0.01、0.1 及び 1 mg/kg 群でそれぞれ 378±16、385±17 及び 272±12 mg/dL、対照群で 454±11 mg/dL）。

⁶ 代謝ケージ内において投与前 18 時間の絶食下で蓄尿したときの値がベースラインとされた。

⁷ 本試験で認められた死亡の要因を検討するフォローアップ試験が実施され（4.2.1.1.11）、死亡した 3 例では、代謝ケージへの収容がストレス因子となり、絶食及び薬理作用に伴う尿量増加を十分な摂餌及び摂水により代償することができず、脱水症になり死亡に至ったと申請者は説明している。

iii) ZDF ラットにおける検討 (反復投与) (4.2.1.1.13)

雄性 ZDF ラット (17 週齢、各群 6 例) に、本薬 (0.01、0.1、1 及び 10 mg/kg) 又は溶媒 5 が 1 日 1 回 15 日間反復経口投与された。投与 2 及び 6 日目に摂餌下で、投与 14 日目に絶食下で 24 時間蓄尿が行われ、投与 8 及び 15 日目に絶食下で、投与 14 日目に摂餌下で本薬投与直前に血糖値が測定された。その結果、尿中グルコース排泄量及び尿量について、投与 2~3 及び 6~7 日 (摂餌下) ではいずれの本薬群においても対照群と比較して影響は認められなかったが、投与 14~15 日 (絶食下) では用量依存的に増加し、本薬 0.1 mg/kg 以上で対照群と比較して有意に増加した。血糖値について、投与 8 及び 15 日目 (絶食下) 並びに投与 14 日目 (摂餌下) のいずれにおいても用量依存的に低下し、投与 15 日目の 0.01 mg/kg 群を除き、いずれの本薬群においても対照群と比較して有意に低下した。なお、最終投与 24 時間後に、本薬 10 mg/kg 投与群の 1/6 例に死亡が確認された⁸。

iv) ZDF ラットにおける高インスリン正常血糖クランプでの検討 (反復投与) (4.2.1.1.14)

雄性 ZDF ラット (15 週齢、各群 6 例) に、本薬 0.5 mg/kg 又は溶媒 5 が 1 日 1 回 15 日間反復経口投与され、最終投与 48 時間後に 120 分間の高インスリン正常血糖クランプ⁹が実施された。その結果、本薬群及び対照群のグルコース注入速度 (以下、「GIR」) (平均値±標準誤差) は 6.0±0.6 及び 2.6±0.4 mg/kg/min であり、本薬群で対照群と比較して有意に上昇した。また、グルコース利用率¹⁰ (平均値±標準誤差) は本薬群及び対照群で 6.6±0.32 及び 5.3±0.15 mg/kg/min、内因性グルコース産生率¹¹ (平均値±標準誤差) は 0.7±0.4 及び 3.0±0.32 mg/kg/min であり、いずれも本薬群で対照群と比較して有意な上昇又は低下が認められた。さらに、インスリン投与開始 90 分後に ¹⁴C 標識 D-グルコースがボーラス投与され、試験終了後に摘出された骨格筋、脂肪組織及び肝臓の組織内グルコース取込み率が検討された結果、肝臓では本薬群で対照群と比較して有意に上昇したが、骨格筋及び脂肪組織では影響は認められなかった。

③ 肥満モデル動物における検討

i) 肥満 ZDF ラットにおける検討 (血糖降下作用) (反復投与) (4.2.1.1.17)

雄性 ZDF ラット (6 週齢、各群 8 例) に、本薬 1 mg/kg、ロシグリタゾン¹²10 mg/kg 又は溶媒 5 が、ZDF lean ラット (6 週齢、6 例) に溶媒 5 が 1 日 1 回 5 週間反復経口投与され、最終投与 24 時間後 (一晚絶食後) に OGTT が行われた。その結果、ZDF ラットについて、OGTT 後 180 分間の血糖値変化量の AUC (平均値±標準誤差) は、本薬群、ロシグリタゾン群及び対照群で 11938±1014、17526±808 及び 32847±3995 mg·min/dL であり、本薬群及びロシグリタゾン群において対照群と比較して有意に減少した。また、OGTT 30 分後の血漿中インスリン濃度の変化量 (平均値±標準誤差) は、本薬群、ロシグリタゾン群及び対照群で 7.2±1.2、3.3±0.9 及び 1.1±0.4 ng/mL であり、本薬群では対照群及びロシグリタゾン群と比較して有意に上昇した。ZDF lean ラットについて、血糖値変化量の AUC は 8317±504 mg·min/dL、血漿中インスリン濃度の変化量は 0.9±0.3 ng/mL であった。

⁸ 死亡理由は不明と申請者は説明している。

⁹ ヒトインスリン (遺伝子組換え) 38.7 mU/kg/min が 10 分間投与された後、20 mU/kg/min で持続投与が開始され、血糖値を 120 mg/dL に維持するように非標識 10%グルコース溶液が注入された。なお、インスリン投与開始 60 分前から投与終了時まで ³H 標識 D-グルコースが持続投与された。

¹⁰ グルコース消失率-尿中グルコース排泄率。なお、グルコース消失率 (mg/kg/min) は、³H 標識 D-グルコース注入率 (dpm/kg/min) を血漿中グルコース濃度 (mg/mL) 中の ³H 標識 D-グルコース特異的活性 (dpm/mL) で除して算出された。

¹¹ グルコース消失率-GIR

¹² ロシグリタゾンのフリー体が用いられ、用量はフリー体としての量で表記した。

さらに、雄性 ZDF ラット及び ZDF lean ラット（6 週齢、各群 5 例）に同様に投与され、投与 5 週後に HbA1c が測定された結果、本薬群及びロシグリタゾン群において対照群と比較して HbA1c が有意に低下した。

ii) 肥満 ZDF ラットにおける高インスリン正常血糖クランプでの検討（反復投与）（4.2.1.1.18）

雄性 ZDF ラット（6～7 週齢、各群 7～10 例）に、本薬 1 mg/kg、ロシグリタゾン¹²10 mg/kg 又は溶媒⁵が、ZDF lean ラット（6～7 週齢、7 例）に溶媒⁵が 1 日 1 回 5 週間反復経口投与され、最終投与 24 時間後（一晚絶食後）に 90 分間の高インスリン正常血糖クランプが実施された¹³。その結果、ZDF ラットについて、GIR（平均値±標準誤差）は本薬群で対照群と比較して有意に上昇した（ZDF ラットの本薬群、ロシグリタゾン群及び対照群で 28±1、30±1 mg/kg/min 及び 21±2 mg/kg/min、ZDF lean ラットの対照群で 50±3 mg/kg/min）。

iii) 肥満 ZDF ラットにおける検討（糖及び脂肪酸代謝に対する作用）（反復投与）（4.2.1.1.19）

雄性 ZDF ラット（7 週齢、各群 13～17 例）に、本薬 0.5 mg/kg、ロシグリタゾン¹²10 mg/kg 又は溶媒¹⁴が、ZDF lean ラット（7 週齢、12 例）に溶媒¹⁴が 1 日 1 回 5 週間反復経口投与され、経時的に HbA1c、血糖値及び血漿中インスリン濃度が測定された。一部の個体（各群 6 例¹⁵）では、投与 5 週後の投与 48 時間後以降 72 時間後まで蓄尿が行われ、尿量及び尿中グルコース排泄量が測定された。また、別の個体（各群 5 例）に同様に投与され、投与前、投与 1 及び 5 週後の投与 48 時間後に摂餌下又は一晚絶食下で血液学的検査が実施された。さらに、別の個体（各群 5 例）に同様に投与され、最終投与 48 時間後に摂餌下又は一晚絶食下で摘出された肝臓及び膵臓における肝グリコーゲン、肝トリグリセリド（以下、「TG」）及び膵インスリン量が測定された。その結果¹⁶、ZDF ラットについて、最終投与後 48～72 時間における尿量及び尿中グルコース排泄量は、本薬群において対照群と比較して有意に減少した。HbA1c 及び血糖値は対照群において投与期間を通して上昇したが、本薬群においては投与 1 週後以降投与期間を通して対照群と比較して有意に低下し、病態進展に伴う血糖上昇を抑制した（ベースライン及び投与 5 週後の HbA1c（平均値±標準誤差）は、ZDF ラットの本薬群で 3.9±0.0 及び 5.4±0.1 %、対照群で 3.9±0.1 及び 9.7±0.4 %、ZDF lean ラットの対照群で 3.6±0.0 及び 4.3±0.1 %）。血漿中インスリン濃度について、本薬群では投与 2 週目までベースライン値を維持したが、投与 3 週目以降対照群と比較して有意に上昇した¹⁷。なお、本薬群において対照群と比較して有意な体重増加が認められたのに対し、摂餌量に影響は認められなかった。投与 5 週後の非エステル化脂肪酸（以下、「NEFA」）、TG、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）及びヘマトクリット値のうち、本薬群において ALT が対照群と比較して有意に低下した（摂餌下）。また、投与 5 週後の絶食下における膵インスリン量は、本薬群で対照群と比較して有意に増加し、摂餌下において影響は認められなかった。肝グリコーゲ

¹³ ヒトインスリン（遺伝子組換え）38.7 mU/kg/min が 10 分間投与された後、20 mU/kg/min で持続投与が開始され、血糖値を 130 mg/dL に維持するように 20 %グルコース溶液が注入された。

¹⁴ 本薬の溶媒には蒸留水、ロシグリタゾンの溶媒には 0.5 %カルボキシメチルセルロースが用いられ、ZDF ラット及び ZDF lean ラットの対照群には蒸留水が投与された。

¹⁵ ZDF ラットの本薬群の 0/6 例、ロシグリタゾン群の 4/6 例、対照群の 4/6 例、ZDF lean ラットの対照群の 3/6 例は、HbA1c 等の検討が行われた個体と同一の個体が用いられた。

¹⁶ ロシグリタゾン群の結果については、記載を省略した。

¹⁷ ZDF ラットの対照群における血漿中インスリン濃度は ZDF lean ラットの対照群と比較して上昇し、投与 1 週目をピークに経時的に低下した。肥満 ZDF ラットにおける血漿中インスリン濃度は、末梢組織のインスリン抵抗性を代償するためにインスリン分泌が増加しており、ZDF lean ラットと比較して高値を呈するものの、高血糖の進展に応じて低下する特徴を有する (Finegood, *et al.*, *Diabetes*, 2001; 50: 1021-9)。

ン及び肝 TG について、絶食下及び摂餌下のいずれにおいても本薬群において対照群と比較して差は認められなかった。

iv) 肥満 ZDF ラットにおける高血糖クランプでの検討 (反復投与) (4.2.1.1.15、16)

雌性 ZDF ラット (7 週齢、各群 14 例) に、高脂肪食負荷開始日から本薬 1 mg/kg 又は溶媒¹⁸が、ZDF lean ラットに標準食給餌開始日から溶媒が 1 日 1 回 34 日間反復経口投与された¹⁹。最終投与 48 時間後 (一晚絶食後) に 90 分間の高血糖クランプが実施された²⁰。その結果、インスリン感受性指標 (GIR を血漿中インスリン濃度で除した値、insulin sensitivity、以下、「M/I index」) 及び膵 β 細胞機能指標 (血漿中 C-ペプチド濃度と M/I index の積、disposition index、以下、「DI」) は、ZDF ラットの対照群では ZDF lean ラットの対照群と比較して有意に低下し、ZDF ラットの本薬群で対照群と比較して有意に上昇した。また、約半数の個体を用いて最終投与 48 時間後 (一晚絶食後) に膵臓切片が作製された結果、インスリン染色による膵 β 細胞面積 (%) に本薬投与による影響は認められなかったものの、インスリン染色が強く染色された膵 β 細胞の割合 (%) 及び膵島形態 (膵 β 細胞面積を膵 β 細胞クラスター数で除した値) は本薬群において対照群と比較して有意に改善した。

さらに、雌性 ZDF ラット (7 週齢、各群 14 例) に、高脂肪食負荷開始 10 日後から本薬 (1 mg/kg) 又は溶媒¹⁸が、ZDF lean ラットに標準食給餌開始 10 日後から溶媒が 1 日 1 回 34 日間反復経口投与された²¹。最終投与 48 時間後 (一晚絶食後) に 90 分間の高血糖クランプが同様に実施された。その結果、M/I index 及び DI は、ZDF ラットの対照群では ZDF lean ラットの対照群と比較して有意に低下し、ZDF ラットの本薬群で対照群と比較して有意に上昇した。また、ZDF ラットの約半数の個体を用いて、最終投与 48 時間後 (一晚絶食後) に膵臓切片が作製された結果、膵 β 細胞面積に本薬投与による影響は認められなかったものの、インスリン染色が強く染色された膵 β 細胞の割合及び膵島形態は本薬群において対照群と比較して有意に改善した。

(2) 副次的薬理試験

1) *In vitro* 試験

① 他の SGLT アイソフォームに対する阻害作用 (4.2.1.1.1、4.2.1.2.1)

ヒト SGLT4、SGLT6 又はナトリウム・ミオイノシトール共輸送担体 (Sodium-myoinositol co-transporter、以下、「SMIT」) 1 を発現させた CHO 細胞を用いて、各 SGLT アイソフォームに対する本薬の阻害作用が検討された²²。その結果、SGLT4、SGLT6 又は SMIT1 に対する Ki 値 (平均値±標準誤差) は 3.3±0.7、0.80±0.1 及び 14±2 μM であった。ラットの SMIT1 についても同様に検討された結果、IC₅₀ 値は 5.2±0.26 μM であった。

② グルコース輸送担体に対する阻害作用 (4.2.1.1.1、5、4.2.1.2.2)

グルコース輸送担体 (Glucose transporter、以下、「GLUT」) 1 の発現が確認されているヒト赤血球、GLUT2 の発現が確認されているヒト肝癌由来 HepG2 細胞、GLUT4 の発現が確認されているヒト分化脂肪細胞を用いて、本薬 (20、50 及び 100 μM)、フロレチン 20 μM 及びサイトカラ

¹⁸ 蒸留水

¹⁹ 投与開始時の血糖値 (平均値±標準誤差) は本薬群、対照群及び ZDF lean 群でそれぞれ 108±5、108±4 及び 98±2 mg/dL であった。

²⁰ グルコース 375 mg/kg が投与された後、97.2 mg/dL 超の血糖値が維持されるように、25%グルコース溶液が注入された。

²¹ 投与開始時の血糖値 (平均値±標準誤差) は本薬群、対照群及び ZDF lean 群でそれぞれ 133±7、135±7 及び 101±2 mg/dL であった。

²² SGLT4 に対しては Na 依存的な ¹⁴C 標識 α-メチルグルコピラノシド、SGLT6 及び SMIT1 に対しては Na 依存的な ³H 標識ミオイノシトールの取込みが指標とされた。

シン B 20 μM の阻害作用が検討された²³。その結果、本薬 100 μM の阻害率（平均値 \pm 標準誤差、以下同様）は GLUT1 に対して 3.6 \pm 3.6 %、GLUT2 に対して 11.6 \pm 3.2 %、GLUT4 に対して 33 \pm 4 % であった。なお、フロレチン及びサイトカラシン B の阻害率は GLUT1 に対して 4.6 \pm 3.9 及び 47.6 \pm 12.4 %、GLUT2 に対して 53.6 \pm 5.4 及び 86.2 \pm 4.7 %、GLUT4 に対して 44 \pm 7 %（フロレチンのみ）であった。

ヒト初代培養脂肪細胞を用いて、インスリン刺激又は非刺激条件下で本薬 20 μM 又はサイトカラシン B 20 μM の阻害作用²⁴が検討された結果、インスリン非刺激及び刺激下における本薬の阻害率（平均値 \pm 標準誤差、以下同様）は 9 \pm 1 及び 8 \pm 3 %、サイトカラシン B の阻害率は 88 \pm 2 及び 89 \pm 0.3 %であった。マウス 3T3-L1 脂肪細胞を用いて同様に検討された結果、本薬の阻害率は 20 \pm 4 及び 19 \pm 7 %、サイトカラシン B の阻害率は 93 \pm 3 及び 92 \pm 0.3 %であった。

また、ヒト初代培養脂肪細胞を用いて、インスリン刺激又は非刺激条件下で本薬のヒト代謝物である 3-O-グルクロン酸抱合体（20、100、250 及び 500 μM ）、フロレチン 20 μM 及びサイトカラシン B 20 μM の阻害作用²⁴が検討された結果、インスリン非刺激及び刺激下における 3-O-グルクロン酸抱合体 500 μM の阻害率は 26 \pm 12 及び 42 \pm 6 %、フロレチンの阻害率は 71 \pm 7 及び 69 \pm 6 %、サイトカラシン B の阻害率は 92 \pm 2 及び 93 \pm 2 %であった。

③ 各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する阻害作用（4.2.1.2.5、3（参考資料）、4.2.1.2.6、7）

286 種の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する本薬 10 μM の阻害作用が検討された結果、50 %以上の阻害作用は認められなかった。ヒトカルシトニン受容体及びビタミン D 受容体についても本薬 10 μM の阻害作用が検討された結果、いずれの受容体に対しても阻害作用は認められなかった。また、329 種の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する本薬のヒト主代謝物である 3-O-グルクロン酸抱合体 10 μM の阻害作用が検討された結果、50 %以上の阻害作用は認められなかった。さらに、40 種の受容体、イオンチャネル及び酵素に対する本薬の活性代謝物である脱エチル化体 30 μM の阻害作用が検討された結果、50 %以上の阻害作用は認められなかった。

2) *In vivo* 試験

① 内因性グルコース産生に対する作用（単回投与）（4.2.1.2.8）

雄性 ZDF ラット（11 週齢、各群 6~8 例）及び ZDF lean ラット（11 週齢、6~8 例）に、本薬（0.5 及び 1.0 mg/kg）又は溶媒¹⁸が単回経口投与され、経時的に血糖値及び血漿中インスリン濃度が測定され、投与後 0~60、60~120 分間の蓄尿が行われた。さらに、本薬投与 60 分前から 120 分後まで³H 標識グルコースが持続投与され、内因性グルコース産生率²⁵が検討された。その結果、ZDF ラットにおいて、投与後 0~60 分、60~120 分間の尿中グルコース排泄量は、いずれの本薬群においても対照群と比較して有意に増加し、血糖値についても投与 30 分後以降 120 分後まで対照群と比較して有意に低下した。一方、ZDF lean ラットにおいて、投与後 60~120 分間の尿中グルコース排泄量はいずれの本薬群においても対照群と比較して有意に増加したものの、血糖値に

²³ GLUT1 に対しては³H 標識グルコース、GLUT2 に対しては³H 標識デオキシ-D-グルコース、GLUT4 に対してはインスリン刺激条件下で³H 標識デオキシ-D-グルコースの取込みが指標とされた。

²⁴ ¹⁴C 標識デオキシ-D-グルコースの取込みが指標とされた。

²⁵ ³H 標識 D-グルコース注入率（dpm/kg/min）を血漿中グルコース濃度（mg/mL）中の³H 標識 D-グルコース特異的活性（dpm/mL）で除して算出した。

については、0.5 mg/kg 群の投与 2 時間後に血糖値の有意な低下が認められた以外に有意な変化は認められなかった。また、内因性グルコース産生率は、ZDF ラット及び ZDF lean ラットのいずれにおいても本薬 1 mg/kg で対照群と比較して有意に上昇した。

② 体重及び身体組成に対する作用（反復投与）（4.2.1.2.10）

高脂肪食及び高炭水化物食を 10 週間負荷させた雄性ラット²⁶（各群 8 例）に、本薬（0.5、1 及び 5 mg/kg）、カンナビノイド I 型受容体拮抗薬（陽性対照：10 mg/kg）又は溶媒 5 が自由摂餌下で 1 日 1 回 27 日間反復経口投与された。また、同様に本薬（5 mg/kg）又は溶媒 5 が摂餌制限下²⁷で 1 日 1 回 27 日間反復経口投与された。投与前及び投与 22 日目に MRI により身体組成が測定され、投与 27 日目（一晩絶食後）には血液生化学検査が実施された。その結果、自由摂餌下において、いずれの本薬群においても対照群と比較して有意な摂水量、尿量及び尿中グルコース排泄量の増加が認められた。また、いずれの本薬群においても対照群と比較して摂餌量が増加する傾向が認められたものの、投与 25 日目の体重は本薬 0.5、1 及び 5 mg/kg 群においてそれぞれ投与前値から 3.9、4.2 及び 5.6 %減少した²⁸。なお、陽性対照群では顕著な摂餌量の減少に伴い、投与前値から 24.0 %の体重の減少が認められた。身体組成について、本薬 0.5 及び 5 mg/kg 群では脂肪量（投与前値からの変化量）が対照群と比較して有意に減少した一方、除脂肪量（投与前値からの変化量）に有意な差は認められなかった²⁹。すべての本薬群において 3-β-ヒドロキシ酪酸及び NEFA の有意な上昇、5 mg/kg 群においてグリセロールの有意な上昇が認められ、脂肪酸代謝の亢進が認められた³⁰。また、血中尿素窒素（以下、「BUN」）についても対照群と比較して有意な増加が認められた。なお、投与 27 日目の空腹時血糖値はいずれの本薬群でも対照群と比較して有意に低下していた。

3) 膀胱癌との潜在的関連性に関する検討

① 遺伝子発現に及ぼす影響（反復投与）（4.2.1.2.11）

雄性 ZDF ラット（7 週齢、各群 5 例）に、本薬（0.5 mg/kg）又は溶媒¹⁸が 1 日 1 回 5 週間反復経口投与され、最終投与 48 時間後（絶食下又は摂餌下）に肝臓、骨格筋、腎臓及び脂肪の細胞が採取され、マイクロアレイを用いて遺伝子発現の変化が検討された。その結果、細胞増殖関連遺伝子の発現に変化は認められなかった。

② 膀胱癌細胞株の増殖に及ぼすグルコースの影響（4.2.1.2.12）

5 種の膀胱癌細胞株（T-24、TCCSUP、UM-UC-3、J82 及び SW780）を用いて、グルコース濃度条件（11、25、35 及び 50 mM）の細胞増殖率に与える影響が検討された。その結果、いずれの細胞株においても高濃度グルコース添加による細胞増殖率の増加は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（4.2.3.2.5、8、4.2.3.7.7.2）

²⁶ 週齢は不明。

²⁷ 対照群では自由摂餌下の本薬 5 mg/kg 群の 1 日摂餌量になるように、本薬 5 mg/kg 群では自由摂餌下の溶媒投与群の 1 日摂餌量となるように摂餌量が制限された。

²⁸ 摂餌制限下の 5 mg/kg 群及び対照群においては、体重が投与前値から 12.3 及び 3.9 %減少した。

²⁹ 摂餌制限下の 5 mg/kg 群では脂肪量（投与前値からの変化量）及び水分量が対照群と比較して有意に減少していた。

³⁰ 摂餌制限下の 5 mg/kg 群では対照群と比較して 3-β-ヒドロキシ酪酸、NEFA 及びグリセロールの有意な上昇と空腹時血糖値の有意な低下が認められた。

ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験における本薬 150 mg/kg/日及び対照群³¹について、投与 6 ヶ月後に一般症状及び神経電気生理学的検査³²が実施された (4.2.3.2.5)。また、イヌ 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験における本薬 120 mg/kg/日及び対照群³¹について、投与 6 及び 12 ヶ月後に神経電気生理学的検査³²が実施された (4.2.3.2.8)。その結果、ラット及びイヌのいずれにおいても、本薬投与に関連する神経毒性は認められず、一般症状の一部として観察された行動変化についても、ラットでは 25 mg/kg/日まで、イヌでは 120 mg/kg/日まで本薬投与による影響は認められなかった。なお、本薬の血漿中曝露量 (C_{max} 及び $AUC_{0-24 h}$) について、ラットにおける 25 mg/kg/日投与時では 42.1 $\mu\text{g/mL}$ 及び 314 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、イヌにおける 120 mg/kg/日投与時では 167 $\mu\text{g/mL}$ 及び 1540 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、最大臨床推奨用量投与時の血漿中曝露量 (C_{max} 及び AUC_{τ} ³³) の約 220 倍及び約 432 倍 (ラット) 並びに約 874 倍及び約 2118 倍 (イヌ) である。また、ラット 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.7.7.2) における本薬 (150 mg/kg/日) 又は対照群³¹について、投与 11 週後に脳電図が測定された結果、本薬投与による影響は認められず、150 mg/kg/日投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-24 h}$ は 79.4 $\mu\text{g/mL}$ 及び 797.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、最大臨床推奨用量投与時の C_{max} 及び AUC_{τ} ³³ の約 416 倍及び約 1097 倍である。

2) 心血管系に及ぼす影響

① *In vitro* 試験 (4.2.1.3.1)

hERG チャネル発現 HEK293 細胞を用いて、hERG 電流に対する本薬 (10 及び 30 μM)³⁴の作用が検討された。その結果、投与前値に対する hERG 電流の阻害率 (平均値 \pm 標準誤差) は、本薬 10 及び 30 μM でそれぞれ 3.7 \pm 2.0 % 及び 15 \pm 5.1 % であった。また、ウサギプルキンエ線維を用いて、本薬 (3、10 及び 30 μM) の活動電位パラメータ (静止膜電位、オーバーシュート、最大立ち上がり速度、50 % 及び 90 % 再分極時活動電位持続時間) に対する作用が検討された。その結果、本薬 30 μM まで溶媒³⁴ 処置時と比較していずれのパラメータに対しても影響は認められなかった。なお、本薬 30 μM は、最大臨床推奨用量投与時の血漿中非結合型本薬濃度の C_{max} ³³ の約 714 倍である。

② *In vivo* 試験 (4.2.1.3.2)

覚醒下イヌ (雌雄各 3 例) に溶媒³¹ が単回経口投与され、その 2 日後に本薬 (30 mg/kg) が単回経口投与された。投与前 1 時間及び投与後約 20 時間において心拍数、左心室圧、全身動脈圧 (収縮期圧、拡張期圧及び平均圧)、心電図パラメータ (RR、PR、QRS 及び QT/QT₈₀ 間隔³⁵等) 及び自発運動量が検討された。その結果、いずれのパラメータについても本薬投与による影響は認められなかった。なお、本薬 30 mg/kg 投与時の血漿中本薬濃度 C_{max} 及び $AUC_{0-24 h}$ は 51.7 $\mu\text{g/mL}$ 及び 597 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ と推定され³⁶、最大臨床推奨用量投与時の血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{τ} ³³ の約 271 倍及び約 821 倍である。

³¹ 90 % ポリエチレングリコール水溶液

³² 非 GLP 下で実施された。

³³ 日本人 2 型糖尿病患者に最大臨床推奨用量 (10 mg/日) を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した臨床薬理試験 (MB102025 試験、5.3.3.2.1) における投与 14 日目の血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} (191 ng/mL) 及び AUC_{τ} (727 ng \cdot h/mL)。非結合型濃度について、ヒト血漿タンパク結合率 91.0 % (4.2.2.3.1) を用いて算出した。

³⁴ 0.03 % ジメチルスルホキシド (溶媒)

³⁵ 個体毎に心拍数を 80 回/分に標準化し、補正係数を算出して補正した QT 間隔 (Miyazaki H, *et al.*, *Exp Anim*, 2002; 51: 465-475)

³⁶ イヌ 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.7) における投与 1 日目の C_{max} (雄 : 42.0 $\mu\text{g/mL}$ 、雌 : 61.3 $\mu\text{g/mL}$) 及び $AUC_{0-24 h}$ (雄 : 560 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌 : 634 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) 。

3) 呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.3.2.4、5、6、7、8)

ラット3ヵ月間及び6ヵ月間反復経口投与毒性試験において、一般症状の一部として呼吸状態に対する影響が検討された結果、それぞれ本薬 50 mg/kg/日及び 25 mg/kg/日まで影響は認められなかった (4.2.3.2.4、5)。また、イヌ3ヵ月及び12ヵ月反復経口投与毒性試験においても呼吸状態に対する影響が検討された結果、それぞれ本薬 180 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日まで影響は認められなかった (4.2.3.2.7、8)。さらに、イヌ1ヵ月間反復経口投与毒性試験において、本薬 250 mg/kg/日まで動脈血酸素飽和度に対する影響は認められなかった (4.2.3.2.6)。

なお、本薬の血漿中曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) について、ラットにおける 50 mg/kg/日投与時では 58.4 $\mu\text{g/mL}$ 及び 438 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、イヌにおける 250 mg/kg/日投与時では 196.7 $\mu\text{g/mL}$ 及び 2667.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、最大臨床推奨用量投与時の血漿中曝露量 (C_{max} 及び AUC_{τ}^{33}) の約 306 倍及び約 602 倍 (ラット)、約 1030 倍及び約 3669 倍 (イヌ) である。

<審査の概略>

(1) 作用機序について

機構は、SGLT アイソフォームの生体内分布、機能及び SGLT2 との相同性、並びに SGLT2 に対する本薬の選択性等から、本薬のヒトに対する薬理作用について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒト SGLT2 は腎臓選択的に発現するグルコーストランスポーターとして報告されており³⁷、マウス、ラット及びイヌ SGLT2 についても腎臓に高度の発現が認められる³⁸。本薬の SGLT2 結合部位は特定されていないが、ラット、マウス及びイヌ SGLT2 のアミノ酸配列はヒト SGLT2 と 91~96 %の相同性を有しており³⁹、SGLT2 に対する本薬の IC_{50} 値 (平均値 \pm 標準誤差) は、ヒト、ラット、マウス及びイヌにおいて、それぞれ 1.12 ± 0.065 、 3.0 ± 0.5 、 2.3 ± 0.6 及び 1.6 ± 1.0 nM であり、同程度の阻害作用を示す (4.2.1.1.1、3、4)。また、SGLT2 遺伝子変異を有する家族性腎性糖尿の患者及び SGLT2 KO マウスの知見等から、SGLT2 の機能は腎尿細管におけるグルコースの再吸収であると報告されている⁴⁰。以上より、SGLT2 の分布及び機能に関して種差はないと考える。

ヒト SGLT1 は、小腸、骨格筋及び心臓において高発現することが報告されており³⁷、マウスでは消化管、腎臓及び甲状腺、ラットでは小腸、イヌでは空腸に選択的に高発現することが示唆されている³⁸。主に頂端膜を介するグルコース及びガラクトースの能動輸送に関与すると考えられているが⁴⁰、ヒト SGLT1 は腎臓にも発現することが報告されており、SGLT2 との相同性は 58 %である³⁹。ヒトに最大臨床推奨用量を投与したときの本薬の血漿中非結合型濃度 (42 nM) は、本薬のヒト SGLT2 に対する K_i 値の 76 倍、SGLT1 に対する K_i 値の 0.05 倍であることから、本薬はヒトでは主に SGLT2 阻害作用を示すことが示唆された。一方、SGLT2 KO マウスで本薬 10 mg/kg 群において尿中グルコース排泄量の有意な増加が認められたことから、10 mg/kg 投与時には SGLT2 非依存的

³⁷ Chen, et al., *Diabetes Ther*, 2010; 1: 57-92、Tazawa, et al., *Life Sci*, 2005; 76: 1039-50

³⁸ You, et al., *J Biol Chem*, 1995; 270: 29365-71、Toyono T, et al., *Cell Tissue Res*, 2011; 345: 243-52、Affymetrix 社 HT_MG-430_PM Array (マウス)、Vallon V et al., *J Am Soc Nephrol*, 2011; 22: 104-12、Affymetrix 社 RAE230_A Array (ラット)、Affymetrix 社 Canine Genome 2.0 Array Canine_2 (イヌ)

³⁹ NCBI Homologene database (2013年6月14日時点)における全アミノ酸配列に基づき、バイオインフォマティクス・ソフトウェア Vector NTI の AlignX プログラムを用いた。

⁴⁰ Wright EM, et al., *Mol Aspects Med*, 2013; 34: 183-96、Santer R, et al., *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010; 5: 133-41、Grempler R, et al., *FEBS Lett*, 2012; 586: 248-53

な尿中グルコース排泄量の増加が生じることが示唆された (4.2.1.1.6)。マウスに本薬 10 mg/kg を投与したときの本薬の血漿中非結合型濃度は 945 nM と推定され⁴¹、当該濃度は本薬のマウス SGLT1 に対する IC₅₀ 値 (299 nM) の約 3 倍であることから、SGLT1 阻害作用による尿中グルコース排泄促進作用が示唆された。また、ラットに本薬 0.1、1 及び 10 mg/kg を投与したときの本薬の血漿中非結合型濃度は 7.2、72 及び 720 nM と推定され (4.2.1.1.7)、当該濃度は本薬のラット SGLT2 に対する IC₅₀ 値 (3.0 nM) のそれぞれ 2.4、24 及び 240 倍、ラット SGLT1 に対する IC₅₀ 値 (620 nM) の 0.01、0.12 及び 1.2 倍に相当した。したがって、ラットに本薬 10 mg/kg を投与したときには、本薬の薬理作用の一部に SGLT1 阻害作用が寄与する可能性が示唆された。なお、本薬の SGLT1 に対する SGLT2 選択性はヒトでは 1242 倍であり、ラット (207 倍)、マウス (130 倍) 及びイヌ (436 倍) と比較して高かった (4.2.1.1.1、3、4)。

その他の SGLT アイソフォームについて、SGLT3 は小腸及び骨格筋に主に発現するグルコースセンサーとして、SGLT4 は小腸及び骨格筋に主に発現するマンノース、グルコース又はフルクトースのトランスポーターとして、SGLT5 は腎臓に主に発現するマンノース、グルコース又はフルクトースのトランスポーターとして、SGLT6 及び SMIT1 は普遍的に発現するミオイノシトール又はグルコースのトランスポーターとしての機能が報告されている⁴⁰。SGLT3~6 及び SMIT1 について、主な生理的役割は十分に報告されていないが、ヒト SGLT2 に対する相同性は 45~56% であり、イヌ、マウス及びラット間で相同性に大きな違いはなかった³⁹。また、本薬のヒト SGLT3~6 及び SMIT1 に対する SGLT2 選択性は 210~190000 倍であり、本薬は SGLT2 に高い選択性を有していた⁴²。

以上より、ヒトにおいて本薬は SGLT2 を選択的に阻害することにより、尿中グルコース排泄促進作用を介した血糖降下作用を示すと考える。

機構は、現時点で機能等の詳細が不明な SGLT アイソフォームが存在するものの、検討された SGLT アイソフォームに対する本薬の SGLT2 選択性が認められていることから、回答を了承した。

(2) 作用の持続性について

機構は、本薬の作用の持続性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。正常ラットに本薬 1 mg/kg を単回投与 (摂餌下) したとき (4.2.1.1.8)、単回投与後 0~6、0~24 及び 24~48 時間における時間あたりの尿中グルコース排泄量は対照群と比較して有意に増加した。投与後 0~6 時間及び 0~24 時間における時間あたりの尿中グルコース排泄量は 73 mg/h 及び 74 mg/h と同程度であり、投与後 24~48 時間では 12 mg/h と低値を示したことから、本薬は主に投与後 0~24 時間に尿中グルコース排泄促進作用を示すと推察される。また、ZDF ラットに本薬 1 mg/kg を単回投与したとき (4.2.1.1.10)、投与後 0~6 (絶食下) 及び 0~24 時間 (投与 6 時間後以降摂餌下) における時間あたりの尿中グルコース排泄量は対照群と比較して有意に増加し、348.8 mg/h 及び 415.3 mg/h であった。病態及び摂餌条件の違い等により厳密な比較はできないものの、ZDF ラットにおいても投与後 24 時間の尿中グルコース排泄促進作用が確認された。

⁴¹ マウス 1 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.1) における本薬 4.1 mg/kg 投与 1 日目の血漿中本薬非結合型濃度の C_{max} (2200 nM) から線形性を仮定して推定した (マウス血漿タンパク結合率: 92.8% (4.2.2.3.1))。

⁴² Suzuki M, et al., *J Pharmacol Exp Ther*, 2012; 341: 692-701

ZDF ラットに本薬 1 及び 10 mg/kg を単回経口投与したときの本薬の血漿中非結合型濃度は投与約 5 時間後に最高値に達し、 C_{max} は 61 nM 及び 627 nM と推定され⁴³、当該濃度はラット SGLT2 に対する本薬の IC_{50} 値 (3.0 nM) の約 20 及び約 200 倍であった。本薬 1 及び 10 mg/kg を投与したときの、投与後 0～6 時間の尿中グルコース排泄量 (1.85 g 及び 1.82 g) は、対照群 (0.11 g) と比較して有意に増加し、投与 6 時間後の血糖値 (111 mg/dL 及び 86 mg/dL) も、対照群 (313 mg/dL) と比較して有意に低下した。また、本薬 1 及び 10 mg/kg 投与時の投与 24 時間後の血糖値 (225.0 mg/dL 及び 151.6 mg/dL) は、対照群 (341.2 mg/dL) と比較して有意に低下した。投与 24 時間後の本薬の血漿中非結合型濃度は 4 nM 及び 42.3 nM と推定され⁴³、ラット SGLT2 に対する本薬の IC_{50} 値 (3.0 nM) と同程度以上であった。なお、投与 24 時間後の血糖値は本薬 0.1 mg/kg 以上で対照群と比較して有意に低下しており、投与 24 時間後までの血糖降下作用の持続性が確認された。さらに、肥満 ZDF ラットに本薬 1 mg/kg を 1 日 1 回 5 週間反復経口投与したとき (4.2.1.1.17)、投与 5 週後の HbA1c (4.6%) が対照群 (7.8%) と比較して有意に低下しており、1 日 1 回投与による本薬の効果が確認された。

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

(3) 体液量減少作用について

申請者は、以下のように説明している。本薬投与により尿中グルコース排泄が促進された結果、浸透圧利尿が生じ、尿量が増加して体液量が減少する。ZDF ラットにおける単回投与試験 (4.2.1.1.10、以下、「本試験」) において、投与後 6～24 時間に摂餌及び摂水が認められなかった本薬 10 mg/kg 群の 3/6 例に死亡が認められたことから、その要因を検討するために 2 つのフォローアップ試験が実施された (4.2.1.1.11)。本試験では代謝ケージを用いて、投与後 6 時間の絶食条件下、投与 24 時間後まで経時的な採血が実施されており、複数のストレス因子が存在したことから、1 つ目のフォローアップ試験として、これらが死亡要因となる可能性が検討された。雄性 ZDF ラット (17～19 週齢、各群 6 例) について、代謝ケージへの収容に加え、①投与後 6 時間の絶食 (絶食群)、②反復採血 (採血群) 又は③投与後 6 時間の絶食及び反復採血 (絶食+採血群) 条件下で、それぞれに本薬 (10 mg/kg) 又は溶媒 5 が単回経口投与された。その結果、本薬が投与された絶食群の 3 例、採血群の 5 例及び絶食+採血群の 3 例において投与 48 時間後までに瀕死又は死亡が認められた。一方、対照群では瀕死又は死亡は認められなかった。瀕死又は死亡例において、投与 24 時間後に摂餌量及び摂水量の減少並びに体液喪失量⁴⁴の増加傾向が認められた。なお、標準ケージを用いて、本薬 10 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与期間における死亡例は認められず、忍容性が確認されている (4.2.1.1.13)。2 つ目のフォローアップ試験として、雄性 ZDF ラット (17～19 週齢、各群 6 例) に、代謝ケージへの収容下で本薬 (10 mg/kg) 又は溶媒 5 が単回経口投与され、投与 6 及び 24 時間後に血清生化学検査及び病理学的観察が実施された (投与後 6 時間の絶食条件下)。その結果、投与後 6～24 時間の摂餌量の減少、投与後 0～24 時間の摂水量の減少及び体液喪失量の増加が認められた本薬群の個体において、血清 β -ヒドロキシ酪酸濃度及び血清尿素窒素濃度が上昇

⁴³ 本薬 1 及び 10 mg/kg 投与時の C_{max} は 1240 nM 及び 12800 nM、投与 24 時間後の血漿中本薬濃度は定量下限以下及び 863 nM であった。本薬 1 mg/kg 投与 24 時間後の血漿中本薬濃度は線形性を仮定して推定した。非結合型濃度について、ラット血漿タンパク結合率は 95.1% (4.2.2.3.1) を用いて算出した。

⁴⁴ 尿量と摂水量の差

し、血清重炭酸濃度が低下する傾向が認められた。したがって、瀕死又は死亡例では、体液喪失量の増加と腎灌流の低下に起因する血清尿素窒素濃度の上昇並びに摂餌量の減少及び尿中グルコース排泄量の増加による代謝性ケトアシドーシスの悪化が生じていると考えられた。

以上より、10 mg/kg を投与した ZDF ラットにおいては、代謝ケージへの収容がストレス因子となり、絶食並びに薬理作用に伴う尿量及び尿中グルコース排泄量の増加を十分な摂餌及び摂水により代償することができず、瀕死又は死亡に至ったものと推察された。なお、本薬 10 mg/kg 投与時の血漿中本薬濃度 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は 5.235 $\mu\text{g/mL}$ 及び 49.318 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ と推定され、最大臨床推奨用量投与時の血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC^{33} の約 27 倍及び約 68 倍である。

機構は、申請者の説明を了承した（ヒトにおける安全性については、「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 5) 体液量減少」の項を参照）。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬又は本薬の ^{14}C 標識体をラット、イヌ及びサルに単回動脈内、静脈内及び経口投与したときの薬物動態が検討された。また、マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき反復投与時の薬物動態が検討された。さらに、ラットを用いた分布、マウス、ラット及びイヌを用いた代謝及び排泄、ラットを用いた胎盤移行及び乳汁移行の検討も行われた。本薬並びに本薬の代謝物である脱エチル化体及び 3-O-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度は高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法で測定された。ラット、イヌ及びサル血漿における本薬の定量下限は 39 nM (16 ng/mL)、脱エチル化体の定量下限は 39 nM (16 ng/mL) で、マウス血漿における定量下限は 50 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定には全身オートラジオグラフィー法及び液体シンチレーションカウンター法が用いられた。以下に主な試験の成績を記述する。なお、薬物動態試験においては本薬が用いられ、用量はフリー体 (ダパグリフロジン) としての量で表記した。

(1) 吸収 (4.2.2.2.1、4.2.3.2.1~8)

雄性ラット、イヌ及びサル (各 3 例) に本薬を単回動脈内又は静脈内投与並びに絶食下单回経口投与したとき⁴⁵の本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

表 3 本薬単回投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

動物種 (例数)	投与経路	用量 (mg/kg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL_p (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)	BA (%)
ラット (3 例)	i.a.	1	—	3.55±0.42	—	4.6±0.8	4.8±0.6	1.6±0.1	—
	p.o.	1	0.60±0.46	2.96±0.73	1.7±2.0	NC	—	—	84±21
イヌ (3 例)	i.v.	6.6	—	76.4±10.1	—	7.4±1.2	1.5±0.2	0.8±0.1	—
	p.o.	6.6	10.7±1.6	63.6±7.3	0.6±0.4	NC	—	—	83±2
サル (3 例)	i.v.	6	—	17.1±6.8	—	3.5±1.9	6.4±2.3	0.8±0.2	—
	p.o.	6	1.54±0.40	4.27±2.17	1.9±1.8	NC	—	—	25±2

平均値±標準偏差、—：該当せず、NC：算出せず

i.a.：動脈内投与、p.o.：経口投与、i.v.：静脈内投与

C_{max} ：最高血漿中濃度、 AUC_{inf} ：無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：みかけの終末相消失半減期、 CL_p ：全身血漿クリアランス、 V_{ss} ：分布容積、BA：絶対的バイオアベイラビリティ

⁴⁵ 10 分間かけて本薬が動脈内又は静脈内投与された。イヌ及びサルについては、クロスオーバー試験として実施された。

雌雄マウス（各群 3 例/時点）に本薬 4.1、25、43 及び 75 mg/kg/日を 1 日 1 回 1 週間、雌雄ラット（各群 3 例/時点）に本薬 5、50 及び 300 mg/kg/日を 1 日 1 回 1 ヶ月間、雌雄イヌ（各群 3 例）に本薬 5、25 及び 250 mg/kg/日を 1 日 1 回 1 ヶ月間反復経口投与したとき、本薬未変化体濃度には概ね線形性が認められた。雌性ラットの C_{max} から算出された蓄積係数は 1.9 であったが、雄性ラット及び雌雄イヌの AUC_{0-t} 及び C_{max} から算出された蓄積係数は、1.17~1.36 であった。

(2) 分布 (4.2.2.2.1、4.2.2.3.1~4)

雌雄ラット（各 1 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体約 22 mg/kg⁴⁶を絶食下单回経口投与したとき、組織中放射能濃度⁴⁷は投与 4 時間後までに最高値となった。放射能濃度の AUC_{inf} の組織/血液比は、盲腸（雄 8.72、雌 9.29、以下同順）、大腸（8.58、15.2）、腎臓（4.96、4.59）、腎皮質（6.83、6.21）、腎髄質（3.15、3.23）、小腸（4.59、3.79）、肝臓（4.34、3.92）、胆汁（胆管中）（8.45、5.15）、ハーダー腺（4.84、9.70）、副腎（3.42、3.61）、唾液腺（3.28、5.48）及び褐色脂肪（2.02、3.30）で高値となり、その他の組織は 3 未満であった。一方、骨（0.134、0.106）及び眼（水晶体）（0.158、0.075）では低値であり、脳/血液比は 0.250（雄）及び 0.335（雌）であった。試験期間を通して、組織中放射能濃度は徐々に低下し、投与 72 時間後において大半の組織で定量下限未満となり、投与 168 時間後においてはハーダー腺及び腎臓でのみ検出された。また、雄性ラット（3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 26.6 mg/kg を絶食下单回経口投与したとき、有色素皮膚における放射能⁴⁸の消失は、無色素皮膚に比べて速やかであり（ $t_{1/2}$ (h) : 80.7（無色素皮膚）、3.4（有色素皮膚））、その他の組織については、全身オートラジオグラフィ法を用いた組織分布試験と比較して全体的に消失時間が長い傾向があったものの大きな違いは認められなかった。

妊娠ラット（妊娠 18 日目、1 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 23 mg/kg を絶食下单回経口投与したとき、本薬は胎盤を通過し、投与 30 分後から胎児において組織中放射能⁴⁷が検出された。母動物及び胎児の組織中放射能濃度は大半の組織で投与 4~8 時間で最高値となり、子宮、膣⁴⁹、胎盤、胎児腸管、胎児肝臓、胎児腎臓、胎児脳及び胎児血液における放射能濃度の AUC_{inf} の組織/血液比は、3.09、2.09、1.25、1.29、1.13、0.876、0.795 及び 0.642 であった。胎児の肝臓、腎臓、脳及び血液における組織中放射能濃度は投与 72 時間後以降に定量下限未満となったが、胎児腸管内には投与 96 時間後においても残存した。

授乳ラット（出産 8 又は 9 日目、3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 5.2 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 30 分後から乳汁中に放射能⁴⁸が検出され、投与 2 時間後に最高値となった。放射能濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} の乳汁/血漿比は 0.554 及び 0.762 であった。

本薬（10 μ M）を含有するラット、イヌ及びサルの新鮮プール血液をインキュベーションして血球移行率を検討した結果、赤血球移行率（平均値）は 10~23%であった。マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける本薬（0.5 及び 5 μ g/mL）の血漿タンパク結合率（平均値、平衡透析法、以下同様）は 93~95%、3-O-グルクロン酸抱合体（0.5 及び 5 μ g/mL）の血漿タンパク結合率は 91~95%であった。

⁴⁶ 投与量が 25 mg/kg となるように投与されたが、各群の実際の平均投与量は約 22 mg/kg であった。

⁴⁷ 全身オートラジオグラフィ法

⁴⁸ 液体シンチレーション計数法

⁴⁹ 動物は投与 168 時間後に屠殺する計画であったが、予定よりも出産が早まったため、投与 96 時間後に出産した後に安楽死させた。膣については、投与 96 時間後に安楽死させたラットのデータを除いて薬物動態パラメータが算出された。

(3) 代謝 (4.2.2.2.1、4.2.2.4.1～3)

雄性マウス (5 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 200 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 120 時間の尿中及び糞中に、未変化体は 22.4 % (投与放射能に対する割合、以下同様) (尿中に 10.3 %、糞中に 12.1 %)、代謝物は 53.6 % (尿中に 27.2 %、糞中に 26.4 %) 認められ、投与量の約 47 % が酸化的代謝、約 6 % がグルクロン酸抱合化によるものであった。3 % 以上認められた尿中の代謝物は脱エチル化体/水酸化体-2/カルボン酸体の混合物 (14.5 %) 及びベンジル水酸化体 (3.38 %)、3 % 以上認められた糞中の代謝物は脱エチル化体/水酸化体-2/カルボン酸体の混合物 (9.75 %)、水酸化体-3 (6.51 %) 及びベンジル水酸化体 (5.85 %) であった。血漿中では未変化体は 65 % (血漿中総放射能 AUC_{0-t} に対する割合、以下同様)、代謝物は 23.8 % 認められ、3 % 以上認められた代謝物は *O*-グルクロン酸抱合体 (8.0 %)、ベンジル水酸化体 (5.2 %) 及び脱エチル化体/水酸化体-2/カルボン酸体の混合物 (4.4 %) であった。

雄性ラット (3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 25 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 168 時間の尿中及び糞中に、未変化体は 25.4 % (尿中に 14.6 %、糞中に 10.8 %)、代謝物は 51.7 % (尿中に 21.4 %、糞中に 30.3 %) 認められ、投与量の約 51 % が酸化的代謝、約 1 % がグルクロン酸抱合化によるものであった。3 % 以上認められた尿中の代謝物は脱エチル化体/水酸化体-2 の混合物 (9.1 %)、脱エチル化体のグルクロン酸抱合体-1 (5.3 %)、ベンジル水酸化体/グルクロン酸抱合体の混合物 (3.6 %)、3 % 以上認められた糞中の代謝物は脱エチル化体 (19.3 %)、オキソ体-3 (4.2 %) 及びベンジル水酸化体 (3.6 %) であった。血漿中では未変化体は 84.9 % (血漿中放射能 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ に対する割合、以下同様)、代謝物は 10.4 % 認められ、3 % 以上認められた代謝物はベンジル水酸化体 (3.7 %) であった。

雄性胆管カニューレ挿入ラット (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 24 時間の尿及び胆汁中に、未変化体はそれぞれ 14.5 及び 2.0 % (投与放射能に対する割合、以下同様)、代謝物は 31.9 及び 25.0 % 認められた。3 % 以上認められた尿中の代謝物は脱エチル化体のグルクロン酸抱合体-1 (9.1 %) 及び脱エチル化体 (5.4 %)、3-*O*-グルクロン酸抱合体 (4.6 %)、3 % 以上認められた胆汁中の代謝物は 3-*O*-グルクロン酸抱合体 (6.7 %) 及び脱エチル化体のグルクロン酸抱合体-1 (5.4 %) であった。

雄性イヌ (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 25 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 168 時間の尿中及び糞中に、未変化体は 43.4 % (尿中に 6.4 %、糞中に 37.0 %)、代謝物は 42.4 % (尿中に 13.9 %、糞中に 28.5 %) 認められ、投与量の約 41 % が酸化的代謝、約 2 % がグルクロン酸抱合化によるものであった。2 % 以上認められた尿中の代謝物は脱エチル化体のグルクロン酸抱合体-1 (3.3 %)、オキソ体-3 (2.6 %) 及び脱エチル化体のグルクロン酸抱合体-3 (2.13 %)、2 % 以上認められた糞中の代謝物はオキソ体-3 (11.1 %)、カルボン酸体 (7.6 %) 及び脱エチル化体 (6.9 %) であった。血漿中では未変化体は 84.7 % (血漿中放射能 $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ に対する割合、以下同様)、代謝物は 15.5 % 認められ、2 % 以上認められた代謝物はオキソ体-3 (4.0 %)、*O*-グルクロン酸抱合体 (2.5 %)、3-*O*-グルクロン酸抱合体 (2.1 %) 及び脱エチル化体のグルクロン酸抱合体-1 (2.0 %) であった。

本薬の ^{14}C 標識体を用いたマウス、ラット及びイヌにおける *in vivo* での検討において、本薬は主代謝物の他に多数の微量代謝物 (マウス 16 種類以上、ラット 14 種類以上、イヌ 11 種類以上) の生成が認められた。

NADPH 存在下及び UDPGA 存在下でラット、イヌ及びサル肝ミクロソームと本薬 (NADPH : 3、UDPGA : 10 μM) をインキュベートした結果、酸化及びグルクロン酸抱合化 (以下同順) による本

薬の代謝速度 (pmol/min/mg protein) はラット (100 及び 40)、サル (90 及び 30)、イヌ (70 及び 10) の順で速かった。ラット、イヌ及びサル肝細胞と本薬 (3 µM) をインキュベートした結果、ラットにおいて代謝活性は認められず、イヌ及びサルにおける代謝速度は 39 及び 24 pmol/min/million cells であった。

マウス、ラット、イヌ及びサル肝ミクロソーム並びに肝細胞を用いて本薬の ¹⁴C 標識体の代謝物を検討した結果、3-O-グルクロン酸抱合体を含む 7 種類⁵⁰の代謝物が同定された。マウス及びサル肝ミクロソームではベンジル水酸化体、ラット肝ミクロソーム、ラット、イヌ及びサル肝細胞では水酸化体-3、イヌ肝ミクロソーム及びマウス肝細胞では水酸化体-3 及び脱エチル化体が多く生成した。いずれの肝細胞においてもグルタチオン付加体は検出されなかった。

(4) 排泄 (4.2.2.4.3、4.2.2.5.1~3)

雄性マウス (5 例) に本薬の ¹⁴C 標識体 200 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は投与後 120 時間の尿中に 39.2 %、糞中に 41.0 %回収された。また、尿中及び糞中総排泄量の 73 %が投与後 24 時間までに、93 %が投与後 48 時間までに排泄された。

雄性ラット (3 例) に本薬の ¹⁴C 標識体 26 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は投与後 168 時間の尿中に 39.8 %、糞中に 49.0 %回収された。また、尿中及び糞中総排泄量の 80 %が投与後 24 時間までに、97 %が投与後 48 時間までに排泄された。

雄性胆管カニューレ挿入ラット (3 例) に本薬の ¹⁴C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は投与後 24 時間の尿中に 46.4 %、糞中に 3.8 %、胆汁中に 27.0 %が排泄された。胆汁中に未変化体は 2 % (投与放射能に対する割合) 認められた。また、雄性ラット (3 例/時点) に本薬の ¹⁴C 標識体 25 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 168 時間の糞中に未変化体は 10.8 % (投与放射能に対する割合、以下同様) 認められ、胆管結紮により 3.8 %に低下したことから、糞中に排泄された未変化体の大部分は胆汁排泄を介したものであることが示唆された。

雄性イヌ (3 例) に本薬の ¹⁴C 標識体 24 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 168 時間の尿中に 21.6 %、糞中に 72.3 %回収された。また、尿中及び糞中総排泄量の 61 %が投与後 24 時間までに、91 %が投与後 48 時間までに排泄された。

<審査の概略>

SGLT2 の生体内分布と本薬の影響について

機構は、SGLT2 及び SGLT アイソフォームの生体内における分布と各組織における本薬の影響について説明するよう求めた。

ヒトの腎臓皮質には SGLT2 が、腎臓には SGLT5 が、腎臓髄質には SMIT が高レベルで分布している。また、ラットの組織分布試験 (燃焼法及びオートラジオグラフィ法) では、腎臓 (特に腎臓皮質) に高濃度の放射能が長時間残留した。

ヒトの小腸について、SGLT1、SGLT3 又は SGLT4 が高レベルで分布しており、組織分布試験では、小腸及び大腸等の消化管で高濃度の放射能が認められた。オートラジオグラフィ法を用いた組織分布試験で小腸からの放射能の消失は比較的速やかであったが、大腸からの消失は比較的緩やかであった。反復経口投与毒性試験の高用量群 (ラット: 最大臨床推奨用量での AUC の 1924 倍以

⁵⁰ 水酸化体-1、水酸化体-3、ベンジル水酸化体、脱エチル化体、脱エチル化体のグルクロン酸抱合体-1、3-O-グルクロン酸抱合体、2-O-グルクロン酸抱合体。その他の多数の小さな放射能ピークについては同定されなかった。

上、イヌ：最大臨床推奨用量での AUC の 2091 倍以上) で認められた下痢及び軟便は、腸管 SGLT1 の阻害に伴ったグルコース吸収低下に関連していると考えられ、本薬の SGLT2 及び SGLT1 に対する阻害活性の違い⁵¹から、SGLT1 阻害作用はヒトよりもラットで発現しやすいと考えられた。

ヒトの心臓には SGLT1 が高レベルで分布しており、組織分布試験では、心臓で血液中よりも高濃度の放射能が認められた。オートラジオグラフィ法を用いた組織分布試験では放射能の消失は速やかであったが、燃焼法を用いた組織分布試験では消失は比較的緩やかであった。

ヒトの甲状腺には SMIT が高レベルで遍在しており、組織分布試験では、甲状腺で比較的高濃度の放射能が認められたが、放射能の消失は血液と同様に速やかであった。

ヒトの精巣には SMIT が高レベルで遍在しているが、組織分布試験では、精巣での放射能濃度は比較的 low、オートラジオグラフィ法を用いた組織分布試験では放射能の消失は緩やかであったが、燃焼法を用いた組織分布試験では消失は速やかであった。

ヒトの肝臓には SGLT2 又は他の SGLT アイソフォームの分布は認められていない。一方、組織分布試験では、肝臓で比較的高濃度の放射能が認められ、オートラジオグラフィ法を用いた組織分布試験では放射能の消失は速やかであったが、燃焼法を用いた組織分布試験では消失は緩やかであった。

ヒトの膀胱には SGLT2 又は他の SGLT アイソフォームの分布は認められていない。一方、組織分布試験の雄ラットの膀胱で比較的高濃度の放射能が認められたが、放射能の消失は速やかであった。ラット 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.3) で膀胱の細菌凝集及び水腎症が認められたが、これらは上行性の尿路感染の変化と一致することから、薬理作用に関連する間接的影響と考えられた。また、イヌ 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.8) で膀胱に炎症、尿路上皮に過形成が散発的に認められ、尿路感染と一致する徴候が認められたが、発現頻度及び程度には用量相関性及び経時的な増加は認められなかったことから、本薬投与に関連した直接的な影響ではないと考える。なお、マウス及びラットを用いた本薬のがん原性試験では、膀胱癌の発生はみられていない。

上記組織のうち、腎臓、心臓、精巣及び肝臓においても反復経口投与毒性試験において毒性所見又は検査値異常が認められたが、検討された用量での曝露量は最大臨床推奨用量投与時の曝露量より高く、生殖能にも影響は認められなかったことから、臨床上的安全性への懸念を示唆するものではないと考える。甲状腺には毒性所見は認められなかった。

国内第 II 相試験 (D1692C00005 試験) 及び国内第 III 相試験 (D1692C00006 試験) の本剤群における上記の各組織に関連した有害事象は、消化管 (小腸)、甲状腺及び膀胱において認められたものの、膀胱⁵²以外では本剤投与との因果関係は否定され、その他の組織についても安全性上の懸念は生じなかった。

以上より、SGLT2 及び他の SGLT が高レベルで分布している組織、及び放射能濃度が高値を示している組織における本薬の安全性について、特に留意すべき問題点はないと考える。

機構は、組織分布試験の手法によって消失時間に差が認められるものの、各試験における組織毎の消失傾向に大きな違いはなく、いずれの組織においても経時的な消失が認められることから、申請者の回答を了承するが、毒性所見及びヒトにおける安全性については、引き続き毒性及び臨床の項で検討したいと考える (「3.非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要」及び「4.臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について」の項参照)。

⁵¹ SGLT2 及び SGLT1 に対する阻害活性 (IC₅₀ 値) は、ラットで約 3 及び 620 nM、ヒトで約 1 及び 1391 nM。

⁵² 治験薬との因果関係が否定できない有害事象として膀胱炎及び細菌性膀胱炎が含まれたが、いずれも軽度であった。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（毒性発現機序に関する試験、代謝物に関する試験等）が実施された。なお、特記のない限り溶媒は90%ポリエチレングリコール水溶液が使用された。また、毒性試験においては、特記のない限り本薬が用いられ、用量はフリー体（ダパグリフロジン）としての量で表記した。

(1) 単回投与毒性試験

1) マウス単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1.1)

雌雄 CD-1 マウスに溶媒、本薬 375、750、1500 及び 3000 mg/kg を単回経口投与する試験が実施された。3000 mg/kg 群で投与後 3～48 時間に死亡例（6/10 例（雄 4/5 例、雌 2/5 例））が認められた。1500 mg/kg 以上の群で自発運動の低下及び円背位、3000 mg/kg 群で体重減少が認められた。以上より、マウスにおける概略の致死量は 3000 mg/kg と判断された。

2) ラット単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1.2)

雌雄 SD ラットに溶媒、本薬 375、750、1500 及び 3000 mg/kg を単回経口投与する試験が実施された。750 mg/kg 以上の群で投与 2～12 日にかけて死亡例（750 mg/kg 群：2/10 例（雌雄各 1/5 例）、1500 mg/kg 群：6/10 例（雄 2/5 例、雌 4/5 例）、3000 mg/kg 群：8/10 例（雄 3/5 例、雌 5/5 例））が認められた。750 mg/kg 以上の群で自発運動の低下、被毛の汚れ、色素鼻汁、軟便、体重減少、1500 mg/kg 以上の群で円背位が認められた。以上より、ラットにおける概略の致死量は 750 mg/kg と判断された。

3) イヌ単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1.3)

雌性ビーグル犬（各群 3 例）に溶媒、本薬 200、500 及び 1000 mg/kg（4 時間間隔で 2 回に分けて投与）を経口投与する試験が実施され、投与後 10～60 分に嘔吐が認められた。以上より、イヌにおける概略の致死量は 1000 mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

マウス（1 週間、3 ヶ月）、ラット（1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月）及びイヌ（1 ヶ月、3 ヶ月、12 ヶ月）に本薬を反復経口投与する試験が実施された。主な毒性標的器官は、ラットで腎臓（尿細管の拡張、鉍質沈着、壊死及び過形成、集合管上皮及び尿路上皮における過形成、慢性腎症の増悪化等）、骨（海綿骨量増加、骨化点の増加）、血管（腎臓、心臓、乳腺及び腸管膜等での鉍質沈着）であった。イヌでは嘔吐の発現頻度増加がみられた。なお、マウス（3 ヶ月）、ラット（6 ヶ月）及びイヌ（12 ヶ月）の無毒性量（マウス：150 mg/kg、ラット：25 mg/kg、イヌ：120 mg/kg）における血漿中曝露量（AUC_{0-24h}）は最大臨床推奨用量投与時の血漿中曝露量³³（AUC_{0-24h}）の 400 倍以上、220 倍以上及び 2000 倍以上であった。

1) マウス 1 週間反復経口投与試験 (4.2.3.2.1)

雌雄 CD-1 マウスに溶媒、本薬 4.1、25、43 及び 75 mg/kg を 1 日 1 回 1 週間反復経口投与する試験が実施された⁵³。血漿中曝露量 (AUC_{0-24h}) は雄と比較して雌で約 2.4~4 倍高く、投与 1 週間後における 75 mg/kg 群の曝露量 (AUC⁵⁴) は雄で 96 µg·h/mL、雌で 298 µg·h/mL であり、最大臨床推奨用量投与時の血漿中曝露量³³ (AUC_{0-24h}) の 130 倍以上であった。

2) マウス 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

雌雄 CD-1 マウスに溶媒、本薬 50、150、250 及び 400 mg/kg を 1 日 1 回 3 ヶ月間反復経口投与する試験⁵⁵が実施された。250 mg/kg 以上の群で死亡例⁵⁶ (250 mg/kg 群 : 9/20 例 (雄 4/10 例、雌 5/10 例)、400 mg/kg 群 : 11/20 例 (雄 7/10 例、雌 4/10 例)) が認められた。50 mg/kg 以上の群で摂餌量の増加傾向、体重増加量の増加傾向、自発運動量の低下、腹部膨満、円背位、被毛の異常及び粗毛、150 mg/kg 以上の群で前立腺の絶対重量の減少が認められた。150 mg/kg 以下の群では剖検及び病理組織学的に変化は認められなかったことから、無毒性量は 150 mg/kg/日と判断された。

3) ラット 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.3)

雌雄 SD ラットに溶媒、本薬 5、50 及び 300 mg/kg を 1 日 1 回 1 ヶ月間反復経口投与する試験が実施された。300 mg/kg 群で死亡又は瀕死例 (2/20 例 (雌 2/10 例)) が認められた。5 mg/kg 以上の群で摂餌量、摂水量、尿中グルコース及び尿量の増加、尿浸透圧の低下、腎臓重量の増加又は増加傾向、50 mg/kg 以上の群で血清 ALT の増加、300 mg/kg 群で尿中 Ca の増加、血液学及び血液生化学的性状の変化⁵⁷を伴う一般状態の悪化 (腹部膨満、下痢、ラッセル音、呼吸困難、粗毛等)、胸腺、前立腺及び精囊腺重量の減少、胸腺におけるリンパ球の減少、腺胃における変性及び鉍質沈着、腎臓への影響 (尿細管の拡張、鉍質沈着を伴う多巣性髓質尿細管壊死、再生性過形成及び浮腫、慢性腎症の増悪) が認められた。なお、50 mg/kg 以上の群で血清 ALT の増加が認められたが、糖新生の亢進に伴う適応反応であると申請者は説明している。また、50 mg/kg 以下の群で認められたその他の所見は、本薬の薬理作用に関連した変化であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は 50 mg/kg/日と判断された。

4) ラット 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.4)

雌雄 SD ラットに溶媒、本薬 5、50 及び 200 mg/kg を 1 日 1 回 3 ヶ月間反復経口投与する試験が実施された (1 ヶ月間休薬による回復性評価を含む)。200 mg/kg 群で死亡例 (1/30 例 (雌 1/15 例)) が認められた。5 mg/kg 以上の群で摂餌量、摂水量、尿中グルコース、尿中 Na、尿量、尿タンパク及び尿中クレアチニンの増加、尿浸透圧の低下、血清 AST、血清 ALT、血清アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) 等⁵⁸の増加、腎臓重量の増加、集合管上皮細胞の肥大、50 mg/kg 以上の群で尿中 Ca の増加、血清タンパクの減少、前立腺及び精囊腺重量の減少、副腎重量の増加、前胃の過形成/角化亢進、200 mg/kg 群で体重増加量の減少、赤血球系パラメータへの影響 (赤血球数の減

⁵³ 当該試験では死亡例の有無及びトキシコキネティクス評価のみ行われた。

⁵⁴ 雄では投与 7 日目における投与 24 時間後の血漿中本薬濃度が検出限界未満であったことから、投与 8 時間後までの曝露量として算出された (雄では AUC_{0-8h}、雌では AUC_{0-24h})。

⁵⁵ 主試験の臨床検査項目に尿検査は含まれていない。

⁵⁶ 400 mg/kg 群では投与 25 日目に雄 3/10 例及び雌 1/10 例に約 10 倍用量 (4000 mg/kg) が誤投与され、雄 3/10 例については翌日に死亡が確認された。同群の生存例 (雌 6/10 例) は投与 28 日目に安楽死させた。

⁵⁷ 好中球数及び単球数の増加、血清 ALP、血清 AST、血清リン、血清コレステロール、血清 Ca の増加等

⁵⁸ その他、BUN、血清 TG、血清 P 及び血清 K に増加が認められた。

少等)、血清 Ca の増加、胸腺重量の減少、肝臓重量の増加、腺胃における鉍質沈着、胸骨及び大腿骨における海綿骨量増加⁵⁹、複数器官(心臓、腎臓、乳腺、腸管膜リンパ節等)における血管の鉍質沈着、腎臓への影響(退色、嚢胞、表面の不整化、尿細管の拡張、慢性腎症の増悪、集合管上皮細胞の過形成及び鉍質沈着、腎乳頭の急性炎症細胞浸潤)、腸管膜リンパ節における肥満細胞の出現頻度の増加が認められた。回復群では投与期間中に 50 mg/kg 以下の群で認められた所見に回復性が認められたが、200 mg/kg 群では体重増加量の減少、摂水量の増加、腎臓重量の増加、前胃の過形成/角化亢進、腺胃における鉍質沈着、胸骨及び大腿骨における海綿骨量増加、腎臓への影響(尿細管の拡張、慢性腎症の増悪等)が継続して認められた。以上より、無毒性量は 50 mg/kg/日と判断された。

5) ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.5)

雌雄 SD ラットに溶媒、本薬 5、25 及び 150 mg/kg を 1 日 1 回 6 ヶ月間反復経口投与する試験が実施された(3 ヶ月間休薬による回復性評価を含む)。150 mg/kg 群で死亡例(17/60 例(雄 11/30 例、雌 6/30 例))が認められた。5 mg/kg 以上の群で摂餌量、摂水量、尿中グルコース、尿量、尿中 Ca、尿タンパク、BUN 及び腎臓重量の増加、腎臓及び副腎における退色、副腎皮質球状帯の肥大/空胞化の頻度及び程度の増加、25 mg/kg 以上の群で体重増加量の減少、赤血球系パラメータへの影響(赤血球数の減少等)、血清リン(以下、「P」)の増加、副腎、肝臓及び心臓重量の増加、150 mg/kg 群で血小板数の増加、尿浸透圧の低下、血清 ALP、及び血清 Ca、脾臓重量の増加、複数器官(心臓、腎臓、乳腺、腸管膜及び大動脈等)における血管の鉍質沈着、胸骨及び大腿骨における海綿骨量増加⁶⁰、腎臓への影響(尿細管の拡張、鉍質沈着を伴う集合管上皮細胞の過形成及び尿路上皮の過形成等)、気管粘膜の鉍質沈着、脾臓及び肝臓における髄外造血の亢進が認められた。回復群では投与期間中に 25 mg/kg 以下の群で認められた所見に回復性が認められたが(腎臓重量の増加を除く)、150 mg/kg 群で摂餌量、摂水量、尿量、尿中グルコース及び尿タンパクの増加、脾臓重量の増加、胸骨及び大腿骨における海綿骨量増加⁶¹、心臓における血管の鉍質沈着、脾臓における髄外造血亢進が継続して認められた。以上より、無毒性量は 25 mg/kg/日と判断された。

6) イヌ 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.6)

雌雄ビーグル犬に溶媒、本薬 5、25 及び 250 mg/kg を 1 日 1 回 1 ヶ月間反復経口投与する試験が実施された。5 mg/kg 以上の群で摂水量、尿中グルコース及び尿量の増加、尿浸透圧の低下、体重減少傾向、250 mg/kg 群で嘔吐及び軟便の発現頻度増加、血清コレステロール及び血清グルカゴンの増加、血清フルクトサミンの減少、尿中 Na 及び尿中 Ca の増加が認められた。以上より、無毒性量は 25 mg/kg/日と判断された。

7) イヌ 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.7)

⁵⁹ 本薬群では 1,25-ジヒドロキシビタミン D、副甲状腺ホルモン及びカルシトニンの血中濃度低下が認められた。また、200 mg/kg 群では大腿骨遠位における骨密度及び骨ミネラル含量の増加、非脱灰骨組織形態計測により海綿骨梁に鉍質沈着を伴う骨量の増加等が認められた。

⁶⁰ 本薬群では尿中デオキシピリジノリンの減少及び 1,25-ジヒドロキシビタミン D の減少(雄のみ)が認められた。また、150 mg/kg 群では腰椎における骨密度、骨ミネラル含量及び骨強度の増加、大腿骨における骨形成率の低下が認められた。

⁶¹ 150 mg/kg 群の雌では腰椎における骨密度、骨ミネラル含量及び骨強度の増加が認められた。

雌雄ビーグル犬に溶媒、本薬 5、30 及び 180 mg/kg を 1 日 1 回 3 ヶ月間反復経口投与する試験が実施された（1 ヶ月間休薬による回復性評価を含む）。5 mg/kg 以上の群で体重減少又は減少傾向、摂水量、尿中グルコース、尿量及び尿中 Na の増加、30 mg/kg 以上の群で近位尿細管上皮細胞における空胞化の発現頻度増加、赤血球系パラメータへの影響（赤血球数の減少等）、180 mg/kg 群で嘔吐の発現頻度増加、尿中 Ca 及び尿タンパクの増加、血清コレステロールの増加、QT 及び QTc 間隔の延長（投与 13 週の雄のみ）が認められた。回復群では 30 mg/kg 以上の群で尿中グルコースの増加、180 mg/kg 群の雌で血清コレステロールの増加が認められた。腎臓の近位尿細管における空胞化について発現頻度及び程度に回復性が認められたこと、腎組織傷害を示唆する所見は認められていないことから、無毒性量は 30 mg/kg/日と判断された。

8) イヌ 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.8)

雌雄ビーグル犬に溶媒、本薬 5、20 及び 120 mg/kg を 1 日 1 回 12 ヶ月間反復経口投与する試験が実施された⁶²（6 ヶ月及び 12 ヶ月投与終了時評価並びに投与終了後 3 ヶ月間休薬による回復性評価を含む）。5 mg/kg 以上の群で摂餌量及び摂水量の増加傾向、尿中グルコース、尿量、尿中 Ca、尿中 Na 及び尿中 P の増加、尿浸透圧の低下、20 mg/kg 以上の群で水様便/不定形便の増加、体重増加量の減少、120 mg/kg 群で尿タンパク及び血清コレステロールの増加、副腎重量の増加、血清 1,25-ジヒドロキシビタミン D の減少が認められた。なお、本薬群の雌に腎盂及び膀胱の炎症（5 mg/kg 群：1/11 例、20 mg/kg 群：1/11 例、120 mg/kg 群：2/11 例）、尿管の炎症（5 mg/kg 群及び 120 mg/kg 群各 1/11 例）、膀胱及び腎盂における移行上皮過形成（5 mg/kg 群及び 120 mg/kg 群各 1/11 例）が認められたが、腎盂及び膀胱の炎症は本薬の直接的な影響でなく、尿路感染に関連する変化であると申請者は説明している。回復群では投与期間中に認められた所見に回復性が認められ、120 mg/kg 群の雄で尿中デオキシピリジノリンの減少が認められたが、骨組織への影響は認められなかったことから、無毒性量は 120 mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1~4、4.2.3.3.2.1~4)

細菌を用いる復帰突然変異試験（以下、「Ames 試験」）、CHO 細胞を用いた染色体異常試験、ラット末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラット 3 日間経口投与小核試験、ラット 2 週間経口投与小核試験及びラット不定期 DNA 合成試験が実施された。

Ames 試験は陰性であり、CHO 細胞を用いた染色体異常試験では S9 代謝活性化系存在下 4 時間曝露条件下において、本薬 100 µg/mL 以上で構造異常を有する細胞の用量依存的な増加（250 µg/mL で最大 25%）が認められた。追加試験として本薬及び本薬のアモルファスの染色体異常誘発性を検討したところ、同条件下において、いずれも 300 µg/mL で構造異常を有する細胞の増加（43.9%及び 46%）が認められた⁶³。さらに、本薬による染色体異常誘発性を検討したところ、240 µg/mL で構造異常を有する細胞の増加（20%）が認められた⁶⁴。以上より、本薬は S9 代謝活性化系存在下で染色体異常誘発性を有すると申請者は説明している。一方、ラット末梢血リンパ球を用いた染色体

⁶² 5 mg/kg 群の雌 1/11 例に誤投与による瀕死、120 mg/kg 群の雌雄各 1/11 例にテトラサイクリン（非脱灰骨組織形態計測のために標識剤として投与）によると考えられる瀕死が認められた。

⁶³ 細胞増殖抑制率は本薬及び本薬のアモルファスで 68%及び 53%であった。

⁶⁴ 細胞増殖抑制率は 54%であった。なお、細胞内 ATP の低下を指標として細胞毒性の評価が行われた。

異常試験⁶⁵では最高用量（200 mg/kg/日）まで染色体異常は認められず、投与 28 日目における 200 mg/kg 群の血漿中曝露量（AUC_{0-24h}）は雄で 1020 µg·h/mL、雌で 1210 µg·h/mL であり、最大臨床推奨用量投与時の血漿中曝露量³³（AUC_{0-24h}）の 1400 倍以上であった。ラット小核試験（3 日間又は 2 週間反復経口投与）では、本薬の最大耐量（700 mg/kg/日）又は評価可能な最高用量（250 mg/kg/日）まで小核を有する多染性赤血球の増加が認められないことから陰性と判断された。ラット不定期 DNA 合成試験（単回経口投与）では、本薬の最大耐量（700 mg/kg/日）まで陰性と判断された。以上より、本薬は生体内で遺伝毒性を有さないと判断された。

(4) がん原性試験

マウス及びラットに本薬を 24 ヶ月間反復経口投与する試験が実施された。非発がん量（マウス：40 mg/kg/日（雄）、20 mg/kg/日（雌）、ラット：10 mg/kg/日）における血漿中曝露量（AUC）は最大臨床推奨用量投与時の血漿中曝露量³³（AUC_{0-24h}）の 40 倍以上（マウス）及び 80 倍以上（ラット）である。

1) マウスがん原性試験（4.2.3.4.1.1）

雌雄 CD-1 マウスに溶媒、蒸留水、本薬 5、15 及び 40 mg/kg（雄）又は溶媒、蒸留水、本薬 2、10 及び 20 mg/kg（雌）を 1 日 1 回 24 ヶ月間反復経口投与する試験が実施された。2 mg/kg 以上の群で摂餌量の増加又は増加傾向（投与 6 ヶ月時点）、15 mg/kg 以上の群で生存率の低値（雄、投与 24 ヶ月時点）、40 mg/kg 群で体重増加量の増加（投与 101 週時点：最終評価時点）が認められた。本薬投与による腫瘍の発生は認められず、非腫瘍性病変⁶⁶として、雄では 5 mg/kg 以上の群で腎盂拡張、15 mg/kg 以上の群で膀胱膨満が認められたが、当該事象は尿量増加に対する適応性の変化であると申請者は説明している。なお、本薬群の雄で膀胱の移行上皮過形成の発現頻度の軽度な増加（溶媒対照群、蒸留水対照群、本薬 5、15 及び 40 mg/kg 群でそれぞれ 4/60 例、4/59 例、7/59 例、7/59 例及び 6/60 例）が認められた。

2) ラットがん原性試験（4.2.3.4.1.2）

雌雄 SD ラットに溶媒、蒸留水、本薬 0.5、2、及び 10 mg/kg を 1 日 1 回最長 90 週間（雄）⁶⁷又は 105 週間（雌）反復経口投与する試験が実施された。0.5 mg/kg 以上の群で摂餌量の増加（投与 6 ヶ月時点）、10 mg/kg 群で体重増加量の減少又は減少傾向（雄で投与 89 週、雌で投与 101 週時点：最終評価時点）が認められた。本薬投与による腫瘍の発生は認められず、非腫瘍性病変⁶⁶として 0.5 mg/kg 以上の群で副腎（球状帯）における空胞化及び肥大、雄で腎臓への影響（囊胞、皮質尿細管上皮の空胞化、尿細管異型過形成⁶⁸、慢性腎症の増悪）、10 mg/kg 群で胸骨及び大腿骨の海綿骨量増加が認められた。本試験では腎癌の発生が認められないことから、皮質尿細管の異型過形成は前癌病変を示唆する変化ではなく、慢性腎症の増悪に伴う反応であると申請者は説明している（Hard GC, *et al.*, *Toxicol Pathol*, 2004; 32: 171-80）。また、膀胱における移行上皮過形成（溶媒対

⁶⁵ 雌雄 SD ラット（各群 10 例）に溶媒、本薬 25、100、150 及び 200 mg/kg を 1 日 1 回 1 ヶ月間反復経口投与し、末梢血リンパ球を用いて染色体異常誘発性が検討された。なお、陽性対照群（各群 5 例）ではシクロホスファミド（60 mg/kg）が単回経口投与された。

⁶⁶ 対照群と比較して発現頻度及び/又は程度の増加が認められた所見について記載した。

⁶⁷ 雄では対照群（溶媒対照群及び蒸留水対照群）及び 10 mg/kg 群の生存率低下に伴い、投与 89～91 週に全例の剖検が実施された。なお、10 mg/kg 群における生存率低下の主な原因は慢性腎症の増悪であると申請者は説明している。

⁶⁸ 溶媒対照群、蒸留水対照群、本薬 0.5、2 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 27/70 例、18/70 例、44/70 例、42/70 例及び 45/70 例

照群、蒸留水対照群、本薬 0.5、2 及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 0/70 例、2/70 例、0/70 例、3/70 例及び 0/70 例（雄）、0/70 例、1/70 例、2/70 例、0/70 例及び 3/70 例（雌）が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）、胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）が実施された。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では雄で生殖器への影響（精巣上体、精囊腺重量及び精子数の減少、形態学的異常等）、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験では二分胸椎、胸骨分節等の骨化不全、心臓の大血管奇形、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では F₁ 出生児に体重の低値、包皮分離の遅延等が認められた。なお、胚・胎児発生に関する試験の無毒性量（ラット：75 mg/kg/日、ウサギ：180 mg/kg/日）における血漿中曝露量（AUC）は最大臨床推奨用量投与時の血漿中曝露量³³（AUC_{0-24 h}）の 900 倍以上（ラット）及び約 760 倍（ウサギ）である。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1.1）

雌雄 SD ラットに溶媒、本薬 15、75、及び 300/210⁶⁹ mg/kg を交配 2 週間前から交配期間後の剖検日まで（少なくとも 43 日間）（雄）、又は溶媒、本薬 3、15 及び 75 mg/kg を交配 2 週間前から妊娠 7 日まで（雌）1 日 1 回反復経口投与する試験が実施された。高用量群で死亡例（2/50 例（雄 2/25 例））及び瀕死例（9/50 例（雄 8/25 例、雌 1/25 例））が認められた⁷⁰。15 mg/kg 以上の群で摂餌量の増加⁷¹、体重増加量の減少（雄では全投与期間、雌では交配前投与期間）、前立腺重量の減少及び色素鼻汁、75 mg/kg 以上の群で口周囲の赤色付着物、流涎及びラッセル音、高用量群の雄で一般状態の悪化（脱水、円背位、被毛粗剛、腹部膨満、自発運動量の低下及び振戦等）、精巣、精巣上体及び精囊腺重量の減少又は減少傾向、精子運動性低下、精巣上体尾部における精子数減少、形態学的異常（精子の頭部分離又は欠損）を有する精子数の増加が認められた。SGLT2 遺伝子変異を有する家族性腎性糖尿の患者及び SGLT2 KO マウスに不妊がみられたとの報告はないこと（Vallon V, *et al.*, *J Am Soc Nephrol*, 2011; 22: 104-12）、SGLT1 KO マウスにおいても受精能力は認められること（Gorboulev V, *et al.*, *Diabetes*, 2012; 61: 187-96）を踏まえると、高用量群の雄で認められた精子形成への影響は、本薬の直接的な影響によるものではなく一般状態の悪化に伴う変化であると申請者は説明している。以上より、一般状態に対する無毒性量は雄で 75 mg/kg/日、雌で 15 mg/kg/日、生殖能及び初期胚発生に関する無毒性量は雌雄とも 75 mg/kg/日と判断された。

2) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.1）

妊娠 SD ラットに溶媒、本薬 37.5、75、150 及び 300 mg/kg を妊娠 6～15 日に 1 日 1 回反復経口投与する試験が実施された。300 mg/kg 群で死亡例（3/25 例（妊娠 10 日：1/25 例、妊娠 16 日：2/25 例））及び瀕死例（1/25 例（妊娠 15 日））が認められ、これらの動物では四肢の蒼白化、自発運動量の低下、努力呼吸等の一般状態の悪化が認められた⁷²。母動物では、37.5 mg/kg 以上の群で投与期間中の体重増加量の減少、150 mg/kg 以上の群で摂餌量の減少、軟便、色素鼻汁、脱水、流涎、

⁶⁹ 300 mg/kg/日を投与した雄において、最初の 4 日間で過剰な毒性発現が認められ、投与 5 日目より用量を 210 mg/kg/日に変更した。

⁷⁰ トキシコキネティクス解析のための高用量群の雄 1/10 例で投与 14 日目に死亡が認められた。

⁷¹ 高用量群の雄では投与 8 日目までの摂餌量の減少が認められた。

⁷² トキシコキネティクス解析のための 300 mg/kg 群で 2/12 例に瀕死が認められた。

被毛の汚れ、被毛粗剛、口周囲の滲出物、ラッセル音、300 mg/kg 群で局所の脱毛が認められた。胚・胎児では、150 mg/kg 以上の群で胎児重量の減少、骨格異常⁷³、血管異常⁷⁴、300 mg/kg 群で生存胎児数の減少、初期及び後期吸収胚数の増加、着床後胚損失率の増加、雄胎児比の増加が認められた。胚・胎児への影響について、母動物の毒性発現用量で認められたことから、本薬の直接的な影響ではないと申請者は説明している。以上より、母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも 75 mg/kg/日と判断された。

3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（用量設定試験：4.2.3.5.2.5）

妊娠 NZW ウサギに溶媒、本薬 37.5、75、150 及び 300 mg/kg を妊娠 7 日～19 日に 1 日 1 回反復経口投与する試験が実施された。37.5 mg/kg 以上の群で投与初期に体重増加量の減少、150 mg/kg 以上の群で摂餌量の減少（投与開始 1 週間のみ）、300 mg/kg 群で後期吸収胚の増加が認められた。

4) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.4）

妊娠 NZW ウサギに溶媒、本薬 20、60 及び 180 mg/kg を妊娠 7 日～19 日に 1 日 1 回反復経口投与する試験が実施された。母動物について、本薬群で妊娠 7 日～20 日における体重増加量の減少、180 mg/kg 群で糞便量の減少、軟便及び被毛の汚れが認められた。胚・胎児に影響は認められなかった。母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は 180 mg/kg/日と判断された。

5) ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.1）

妊娠 SD ラットに溶媒、本薬 1、15 及び 75 mg/kg を妊娠 6 日から哺育 20～22 日に 1 日 1 回反復経口投与する試験が実施された。母動物について、1 mg/kg 以上の群で摂餌量の増加、75 mg/kg 群で体重増加量の減少（妊娠期間）又は増加（哺育期間）、流涎及び口周囲の被毛の汚れが認められた。出生児（F₁）について、15 mg/kg 以上の群で体重増加量の減少（哺育期間）及び体重の低値傾向（離乳後）、75 mg/kg 群で出生時体重の低値、包皮分離の遅延、腎盂拡張の発現頻度の増加（雄）及び程度の増加（雌）が認められた。本薬は乳汁中排泄⁷⁵が認められることから、F₁ 出生児は乳汁を介して本薬に曝露されていたと考えられ、ラットにおける腎臓の発生は生後 11 日まで完了しない（Zoetis T. *et al.*, *Birth Defects Res (part B)*, 2003; 68: 111-120）ことを踏まえると、本薬は発達段階の腎臓に影響を与える可能性があるとして申請者は説明している。なお、出生児（F₁）の生殖能に影響はなく出生児（F₂）に異常は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物の一般状態及び出生児（F₁）の生殖能について 75 mg/kg/日、出生児（F₁）の一般状態について 1 mg/kg/日と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 毒性発現機序に関する試験

本薬を投与したラットでは、Ca 恒常性への影響（血清 Ca 及び尿中 Ca 排泄の増加、諸臓器の血管における鈣質沈着等）、尿タンパクの増加が認められたこと及び臨床試験において膀胱癌が認められたことから、当該事象の機序検討試験が実施された。

⁷³ 150 mg/kg 以上の群で前頭骨における鼻部縫合部の拡大、二分胸椎、胸骨分節等の骨化不全、300 mg/kg 群では胸椎及び腰椎の癒合、肋骨癒合、重複胸骨体等が認められた。

⁷⁴ 150 mg/kg 群の 1/25 例及び 300 mg/kg 群の 3/25 例に心臓の大血管奇形、300 mg/kg 群の 3/25 例に鎖骨下及び又は臍帯部の血管奇形が認められた（心臓の大血管奇形の認められられた 2/25 例を含む）。

⁷⁵ 哺育 10 日目、投与 2 時間後における乳汁中濃度は、1、15 及び 75 mg/kg 群の順に 0.290、2.986 及び 10.130 µg/mL であった。

① Ca 及び骨への影響に関する雌ラット 10 日間反復経口投与毒性試験 (参考資料 : 4.2.3.7.3.1)

雌性 SD ラットに溶媒又は本薬 250 mg/kg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与する試験 (各群に対して標準飼料又はグルコース不含飼料⁷⁶を給餌) が実施され、本薬投与による Ca 恒常性への影響に対する SGLT1 阻害作用との関連性⁷⁷が検討された。飼料の違いによる本薬の血漿中曝露量に影響は認められず⁷⁸、薬理作用 (尿中グルコース排泄量) も同程度であった⁷⁹。本薬の標準飼料群で死亡例 (1/10 例) が認められた。軟便及び被毛粗剛等の発現頻度増加、ガス状及び水様盲腸内容物 (9/9 例)、盲腸内容物の pH 低下 (1/9 例)、腺胃粘膜の鉍質沈着 (6/9 例)、尿細管の再生性過形成を伴う退行性変化 (9/9 例)、腹部器官の白色脂肪組織萎縮の発現頻度及び程度の増加、盲腸粘膜の単細胞壊死の発現頻度及び程度の増加が認められた。また、尿中 Ca、尿中 P 及び尿中タンパクの増加⁸⁰が認められ、標準飼料群で対照群の 10.8、4.2 及び 6.9 倍、グルコース不含群で対照群の 2.3、1.7 及び 1 倍であった。標準飼料群ではグルコース不含群と比較して明らかな尿中 Ca の増加及び腺胃粘膜の鉍質沈着等が認められることから、本薬はラットにおいて腸管の SGLT1 に対する阻害作用を示し、Ca 恒常性の変化を引き起こすと申請者は説明している。

② タンパク尿の発現機序に関する雌ラット 1 ヶ月反復経口投与毒性試験 (参考資料:4.2.3.7.3.5)

雌性 SD ラットに溶媒又は本薬 50 mg/kg を 1 日 1 回 1 ヶ月間反復経口投与する試験が実施された。本薬群では投与 21 日目に血清 ALT、血清 TG 及び BUN の増加、肝臓中 AST 及び ALT の mRNA 発現量の増加 (それぞれ対照群の 1.5 及び 3.0 倍) が認められた。AST 及び ALT の高値について、糖新生及び栄養の変動が ALT 及び AST 遺伝子発現に影響を及ぼすことが知られており (Kobayashi A, *et al.*, *J Toxicol Sci*, 2001; 36: 325-37)、先行する反復投与毒性試験では肝細胞の病理組織学的所見は認められていないことから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。また、投与 14 及び 28 日目の尿検査ではグルコース、尿量、尿比重 (投与 14 日目のみ)、浸透圧 (投与 14 日目のみ)、総タンパク、Ca、P、Na 及び総 N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ (以下、「NAG」) 増加が認められた。本試験で認められた NAG 及び総タンパクの尿中排泄量の増加の程度は軽微⁸¹であること、剖検及び病理組織学的検査において腎臓に変化は認められていないこと、対照群と本薬群に尿タンパクのプロファイルに違いはなく⁸²、本薬群で尿中アルブミンの増加は認められなかったことから、本薬は糸球体機能に影響を及ぼさないと考えられること、ラットでは利尿薬の投与により腎毒性が認められない状態で総タンパク及び NAG の尿中排泄量の増加が起きることが報告されていること⁸³から、本薬の薬理作用に関連した二次的な影響であると申請者は説明している。

③ ヒトにおける膀胱癌の発現に関する SGLT2 ノックアウトマウスを用いた検討試験 (参考資料 : 4.2.3.7.3.6)

⁷⁶ 飼料中のグルコースをフルクトースで置換した飼料

⁷⁷ フルクトースは SGLT1 の基質ではないことから、飼料中のグルコースをフルクトースで置換することにより、SGLT1 阻害の影響を最小限に抑えられると考えられている。

⁷⁸ 投与 10 日目における投与 2 時間後及び 4 時間後の血漿中濃度は標準飼料群で 67.1 及び 24.4 µg/mL、グルコース不含飼料群で 99.7 及び 31.6 µg/mL であった。

⁷⁹ 18 時間蓄尿による尿中グルコース排泄量は、標準飼料群で対照群の約 1963 倍、グルコース不含飼料で約 3820 倍であった。新鮮尿検査におけるグルコース/クレアチニン比は、標準飼料群で対照群の約 1963 倍、グルコース不含飼料群で約 1103 倍であった。

⁸⁰ 対照群の平均値に対する本薬群の平均値の比

⁸¹ 対照群と比較して NAG は 2.4 倍、総タンパクは 1.6~2 倍であった。

⁸² 投与 2 週及び 4 週後の尿中タンパクプロファイル (尿中タンパクのクマシーブルー染色を用いたポリアクリルアミドゲル電気泳動においてアルブミン及び 30 kDa 未満の分子量に対応するバンドが検出) に対照群との違いは認められなかった。

⁸³ Kutina AV, *et al.*, *Bull Exp Bio Med.*, 2008; 146: 613-6、Lina BAR, *et al.*, *Regul Toxicol Pharmacol*, 1996; 24: 264-79

雌雄 SGLT2 KO マウスを用いて尿路の形態及び腎機能への影響を野生型マウスと比較検討する試験が実施された。SGLT2 KO マウス及び野生型マウスを自由摂餌（18 %タンパク食）・摂水下で15 ヶ月齢まで飼育した。その結果、15 ヶ月齢までの生存率は SGLT2 KO マウスで 86 % (31/36 例：雄 20/23 例、雌 11/13 例)、野生型マウスで 85 % (28/33 例：雄 15/16 例、雌 13/17 例) で差は認められなかった。また、野生型マウスでは尿中グルコースは認められなかったのに対し、SGLT2 KO マウスでは顕著な尿中グルコース排泄（約 2000 mg/dL）が認められた。SGLT2 KO マウスで腎臓及び膀胱に増殖性変化は認められなかったことから、長期間の尿糖排泄が腎臓の機能障害及び膀胱の腫瘍発生を誘発する可能性は低いと申請者は説明している。

2) 代謝物に関する試験

本薬の代謝物に関する毒性試験は実施されていないが、ヒトにおける主代謝物である 3-*O*-グルクロン酸抱合体のラット及びイヌにおける曝露量を測定するためのトキシコキネティクス試験が実施された。

① ラット単回投与トキシコキネティクス試験 (4.2.3.7.5.1)

雌雄 SD ラットに本薬 150 mg/kg を単回投与する試験が実施された。本薬の血漿中曝露量 (AUC_{0-24 h}) は雄で 992 µg·h/mL、雌で 1250 µg·h/mL、3-*O*-グルクロン酸抱合体の血漿中曝露量 (AUC_{0-24 h}) は雄で 3.53 µg·h/mL、雌で 4.44 µg·h/mL であった（雌雄いずれも未変化体曝露量の 0.36 %）。ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験の無毒性量における投与 180 日目の本薬の血漿中曝露量 (AUC_{0-24 h}) は雄で 161 µg·h/mL、雌で 314 µg·h/mL であることから、3-*O*-グルクロン酸抱合体の血漿中曝露量 (AUC_{0-24 h}) は雄で 0.58 µg·h/mL、雌で 1.13 µg·h/mL と推定され、最大臨床推奨用量投与時の血漿中曝露量⁸⁴ (AUC_{0-24 h}) の約 0.37 倍及び約 0.72 倍と考えられた。

② イヌ単回投与トキシコキネティクス試験 (4.2.3.7.5.2)

雌雄ビーグル犬に本薬 120 mg/kg を単回投与する試験が実施された。雌雄各 2/4 例で投与後 1 時間までに嘔吐が認められた。本薬の血漿中曝露量 (AUC_{0-24 h}) は雄で 1280 µg·h/mL、雌で 1710 µg·h/mL、3-*O*-グルクロン酸抱合体の血漿中曝露量 (AUC_{0-24 h}) は雄で 55.9 µg·h/mL、雌で 106 µg·h/mL であった（未変化体曝露量の 4.4 %及び 6.2 %）。イヌ 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験の無毒性量における投与 363 日目の本薬の血漿中曝露量 (AUC_{0-24 h}) は雄で 1520 µg·h/mL、雌で 1540 µg·h/mL であることから、3-*O*-グルクロン酸抱合体の血漿中曝露量 (AUC_{0-24 h}) は雄で 76 µg·h/mL、雌で 77 µg·h/mL と推定され、最大臨床推奨用量投与時の血漿中曝露量³³ (AUC_{0-24 h}) の約 48 倍と考えられた。

3) 幼若動物を用いた試験 (参考資料 : 4.2.3.7.7.4)

雌雄 SD 幼若ラットに溶媒、本薬 1、15 及び 75 mg/kg を生後 21 日～生後 90 日に 1 日 1 回反復経口投与する試験が実施された（1 ヶ月間休薬による回復性評価を含む）⁸⁵。1 mg/kg 以上の群で摂餌量の増加、尿中グルコース、尿量、尿中 Ca、BUN、血清 ALT 及び血清 AST の増加又は増加傾向、腎臓重量の増加、副腎球状帯の空胞化、腎臓への影響（肥大、腎盂及び尿細管の拡張/鉱質沈着の発現頻度増加）、15 mg/kg 以上の群で尿中 Na 及び尿中 P の増加、血清グルコース、75 mg/kg

⁸⁴ 日本人 2 型糖尿病患者に最大臨床推奨用量を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した臨床薬理試験 (MB102025 試験、5.3.3.2.1) における投与 14 日目の血漿中 3-*O*-グルクロン酸抱合体濃度の AUC_t (1581 ng·h/mL)

⁸⁵ 投与終了後に交尾能及び受胎能の評価 (各群 11/21 例) が実施された。

群で血清タンパクの減少、胸骨の海綿骨量増加が認められた。成熟動物では認められず幼若動物のみに認められた変化として、本薬群の雄で血清コレステロール及び血清 TG の減少傾向、15 mg/kg 以上の群で白血球数、リンパ球数、血清 Ca の減少、血清塩素及び総二酸化炭素の減少傾向、胃粘膜のびらん/潰瘍及び出血の発現頻度増加、膵臓のチモーゲン顆粒の減少、75 mg/kg 群で体重の低値傾向（対照群と比較して 10 %程度の低値）及び頭部から臀部までの長さの減少が認められた。回復群では副腎球状帯の空胞化（雌のみ）及び腎臓への影響（腎盂及び尿細管の拡張等）に回復性が認められず、15 mg/kg 以上の群では尿量の増加が継続して認められた。成熟動物と比較して所見の程度が強まる傾向（胃粘膜のびらん/潰瘍、血液生化学検査性状の変化等）が認められたことについて、幼若動物では薬理作用に起因する代償性の代謝反応に関する能力が十分でなく、特に膵臓及び胃への影響については長期のエネルギー欠乏又は低血糖に関連したストレス性の変化であると申請者は説明している⁸⁶。また、腎臓への影響（尿細管及び腎盂の拡張等）に回復性が認められなかったことについては、発達時期にあるラットの腎臓⁸⁷では尿量増加に対する適応能力が不足していることに起因するものと申請者は説明している。なお、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.1）では、出生児（F1）で腎盂拡張の発現頻度増加（雄）及び程度の増加（雌）が認められたことも踏まえると、ヒトで発達時期にある腎臓⁸⁷に本薬が曝露された場合のリスクは否定できないことから、幼若動物での検討期間に相当するヒトにおける妊娠期間での影響について添付文書で注意喚起すると申請者は説明している。以上より、生殖能に関してのみ無毒性量が判断され、75 mg/kg/日とされた。

<審査の概略>

機構は、以下の（1）～（3）について検討を行い、毒性学的観点から申請者の回答を了承した。ただし、腎毒性に関するヒトへの影響については、臨床の項で引き続き検討したいと考える（「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（3）安全性について 7）腎障害」の項を参照）。なお、ヒトにおける膀胱癌の発現に関する SGLT2 ノックアウトマウスを用いた検討試験結果（参考資料：4.2.3.7.3.6）を踏まえると、長期間の尿糖排泄が腎臓及び膀胱の腫瘍発生を誘発する可能性は低いとの申請者の説明を了承するものの、ヒトでの膀胱癌の発現に対する本薬投与との関連性やヒトにおける安全性については、臨床の項で議論したいと考える（「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（3）安全性について 11）悪性腫瘍リスク」の項を参照）。

（1）腎毒性について

機構は、ラットでみられた腎臓への影響について、発現機序及びヒトにおける安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットで認められた腎臓への影響は鉍質沈着によるものであると考えられ、鉍質沈着は SGLT1 阻害による Ca 吸収増加に起因する血清 Ca 増加が関与していると考えられる。このことは、Ca 及び骨への影響に関する雌ラット 10 日間反復経口投与毒性試験（4.2.3.7.3.1）において標準飼料群（グルコースを含む）では尿細管の再生性過形成を伴う退行性変化が認められたのに対しグルコース不含飼料群では認められなかったこと、遺伝的に SGLT1 欠損を

⁸⁶ Macdonald A, et al., *Am J Dig Dis*, 1997; 22: 909-14, Kinoshita M, et al., *Aliment Pharmacol Ther*, 2000; 14: 359-66

⁸⁷ ラットでは腎臓の発達が生後約 6 週齢まで継続するが、ヒトでは妊娠約 18～32 週で起こり、妊娠 35 週に子宮内で完了することが知られている（Zoetis T, et al., *Birth Defects Res (part B)*, 2003; 68:111-120）

有するグルコース・ガラクトース吸収不良症候群のヒトにおいて腎石灰化症及び近位尿細管機能障害が報告されていること⁸⁸からも裏付けられる。また、尿細管、集合管及び尿路上皮に認められた過形成については、組織傷害に対する再生/修復に伴う反応性変化と考える。なお、当該所見は最大臨床推奨用量投与時における血漿中曝露量³³の1600倍以上の曝露量においてのみ認められている。また、ラットがん原性試験では雄性ラットに慢性腎症の増悪及び異型過形成が認められたものの、慢性腎症はSD系ラットに通常観察される加齢性の自然発生病変であり、ヒトで相当する病変はないことから、当該所見をヒトに外挿することは適切でないと考えられている⁸⁹。以上より、本薬投与による腎臓への影響について、ヒトにおける安全性の懸念は小さいと考える。

本薬投与によるCa恒常性の変化については、①腸管内のSGLT1活性の抑制を介したグルコース吸収不良、②腸管内グルコース量の増加に伴う細菌発酵の亢進及び腸管内pHの低下、③消化管内pHの低下に伴うCa吸収の増加が生じることに起因すると考える。SGLT1は腸管における主要なグルコース共輸送担体であり、SGLT1活性が欠損したヒトではグルコース・ガラクトース吸収不全症候群と呼ばれる病態が生じるが、これらの患者と一致する症状(軟便及びガス発生による腹部膨満など)は本薬を高用量投与したマウス、ラット及びイヌにおいても観察されている。各動物の消化管におけるSGLT1の発現量及びSGLT1阻害に関する持続時間については検討していないが、ヒトにおける本薬のSGLT1に対するSGLT2選択性はラットと比較して高く(ラットで約200倍、ヒトで1200倍)

(4.2.1.1.2)、ラット6ヵ月間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2.5)及びイヌ12ヵ月間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2.8)の無毒性量における血漿中本薬非結合型濃度のC_{max}の推定値(約8及び30 µM)は、SGLT1阻害作用に関するIC₅₀値(ラットで0.620 µM、イヌで0.698 µM)を上回っていることから、SGLT1阻害作用による毒性は十分に検討されていると考える。また、臨床試験において下痢の有害事象に増加はみられなかった。したがって、最大臨床推奨用量投与時にSGLT1阻害作用が発現する可能性は低く、ヒトにおける安全性の懸念は小さいと考える。さらに、イヌ12ヵ月間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2.8)では最大臨床推奨用量投与時の曝露量³³と比較して2000倍を超える用量まで検討したが、毒性は認められなかった。ラットでは海綿骨量増加及び諸臓器の血管等に鈣質沈着が認められたものの、本薬のSGLT1に対するSGLT2選択性の違い及び骨生理に違いがあること、当該所見が最大臨床推奨用量投与時の曝露量³³と比較して1300倍を超える場合にのみ認められたこと、海外D1690C00012試験の本剤群で対照群と比較して骨密度の変化率に臨床的に意義のある違いは認められなかったこと、当該臨床試験において腸管、気管又は心臓に対する影響を示唆する事象は認められていないこと等を踏まえると、SGLT1阻害に基づくヒトにおける安全性の懸念は小さいと考える。

機構は、本薬の尿中グルコース排泄促進作用に伴い腎毒性のリスクが増加する懸念がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。SGLT2 KOマウスを用いたヒトにおける膀胱癌の発現に関する検討試験(4.2.3.7.3.6)において、高濃度の尿糖に生涯曝露された場合の腎臓に対する影響を検討したが、腎臓に病理組織学的所見及び腎障害を示唆する所見は認められなかった。したがって、尿中グルコース排泄促進作用に伴い腎毒性のリスクが増加する懸念は小さいと考える。

機構は、本薬のSGLT1に対するSGLT2選択性はヒトで1200倍あること、最大臨床推奨用量投与時の曝露量³³の1000倍以上まで検討された各毒性試験において、SGLT1阻害に関連して認められた共

⁸⁸ Soylu OB, et al., *Eur J Pediatr*, 2008; 167: 1395-8

⁸⁹ Hard GC, et al., *Toxicol Pathol*, 2004; 32: 171-80, Hard GC, et al., *Toxicol Sci*, 2013; 132: 268-75

通の所見は消化器への影響（腹部膨満、下痢又は軟便）のみであり、臨床試験において本剤群における下痢等の有害事象の増加が認められていないことから、SGLT1阻害に関連するヒトにおける安全性の懸念は小さいとする相談者の回答を了承した。

(2) 移行上皮の過形成について

機構は、イヌ 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験、ラット及びマウスがん原性試験で認められた腎盂及び/又は膀胱における移行上皮過形成について、本薬投与との関連性がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。イヌで認められた腎盂及び膀胱における移行上皮過形成は、5 mg/kg/日群及び 120 mg/kg/日群の雌各 1 例で認められた。これらの動物はいずれも腎盂及び膀胱の炎症を伴っていることから、上行性の尿路感染に伴う反応性の過形成と考える。また、腎盂及び膀胱に炎症が認められたのは、過形成が認められた雌 2 例の他に 20 mg/kg/日群及び 120 mg/kg/日群の雌各 1 例であり、全体として本薬が投与された雌雄ビーグル犬 66 例のうち雌 4 例のみであった。また、過形成が認められた 2 例は 6 ヶ月間投与終了時に剖検した個体であること、12 ヶ月間投与終了時に剖検した個体には過形成が認められなかったこと、尿路感染に関連した所見の頻度/程度は用量の増加及び時間の経過に伴って増加していないことから、イヌで認められた尿路感染及び移行上皮の過形成は本薬投与に起因する変化ではないと考える。ラットがん原性試験では、膀胱に移行上皮の過形成（溶媒対照群、蒸留水対照群、本薬 0.5、2 及び 10 mg/kg/日群でそれぞれ 0/70 例、2/68 例、0/70 例、3/67 例及び 0/70 例（雄）、0/70 例、1/69 例、2/68 例、0/70 例及び 3/67 例（雌））が認められたが、統計学的に有意な差はなく、過形成が認められた 3/5 例（雄）、4/6 例（雌）では膀胱に炎症を伴っており、本薬投与との関連性はないと考える。マウスがん原性試験では、膀胱に移行上皮の過形成（溶媒対照群、蒸留水対照群、本薬 5、15 及び 40 mg/kg 群でそれぞれ 4/56 例、4/56 例、7/53 例、7/53 例及び 6/54 例（雄））が認められたが、対照群と比較して有意な差は認められていない。また、膀胱に移行上皮の過形成が認められた個体の大部分（溶媒対照群、蒸留水対照群、本薬 5、15 及び 40 mg/kg 群でそれぞれ 4/4 例、3/4 例、7/7 例、5/7 例及び 6/6 例）では、雄性 CD-1 マウスに一般的である泌尿生殖器症候群⁹⁰が認められていることから、マウス泌尿生殖器症候群の進展と関連している可能性が考えられた。以上より、本薬は膀胱の過形成を直接的に誘発するのではなく、マウス泌尿生殖器症候群に関連した変化と考える。

機構は、以下のように考える。泌尿生殖器症候群と判断された個体には膀胱の拡張、前立腺及び/又は精囊における炎症所見のみで泌尿生殖器症候群と判断されたものも含まれており、当該所見と膀胱における移行上皮の過形成との関連性は明らかでないことから、泌尿生殖器症候群と移行上皮の過形成との関連性は不明であると考え。一方、移行上皮の過形成との関連性が示唆される所見（炎症、結石又はミネラル沈着等）が認められた個体は、溶媒対照群、蒸留水対照群、本薬 5、15 及び 40 mg/kg 群でそれぞれ 1/4 例（25%）、2/3 例（67%）、5/7 例（71%）、5/5 例（100%）及び 2/6 例（33%）であること、雌性マウスに認められた移行上皮の過形成は蒸留水対照群の 1 例のみであることを踏まえ、尿路上皮の過形成が本薬投与に起因した可能性は低いとする申請者の回答を了承した。

(3) 代謝物の染色体異常誘発性について

⁹⁰ 雄性マウスに通常認められる背景病変であり、泌尿生殖器系に炎症や膀胱拡張がみられ、部分的あるいは完全な泌尿生殖器障害となることが知られている (Gaillard ET, *Pathology of the mouse-reference and atlas, 1st ed.*, ed. by Maronpot RR, Cache River Press, 1999; 250-3)。

表 4 主な臨床試験で使用された製剤

製剤	開発相 (試験番号)	
	国内	海外
カプセル (2.5 mg、10 mg、100 mg)	第 I 相 (MB102010 ^{a)})	第 I 相 (MB102004 ^{a)} 、D1690C00001 ^{a)})
非コーティング錠 (2.5 mg、10 mg、50 mg)	—	第 I 相 (MB102007 ^{a)} 、MB102017 ^{a)} 、D1690C00001 ^{a)})
フィルムコーティング錠 (初期ロット) (1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg)	第 I 相 (MB102025 ^{a)} 、D1692C00002 ^{a)})、 第 II 相 (D1692C00005 ^{a)})	第 I 相 (MB102007 ^{a)} 、MB102026 ^{a)} 、MB102027 ^{a)} 、 MB102036 ^{a)} 、MB102037 ^{a)} 、MB102057 ^{a)} 、 MB102058 ^{a)} 、MB102059 ^{a)} 、MB102074 ^{a)} 、 MB102093 ^{a)})、第 II/III 相 (MB102029 ^{b)})
フィルムコーティング錠 (後期ロット) (2.5 mg、5 mg、10 mg)	第 III 相 (D1692C00006 ^{a)} 、 D1692C00012 ^{a)})	—
申請製剤 (5 mg、10 mg)	—	第 I 相 (MB102062 ^{b)})

a) 評価資料、b) 参考資料

ヒト生体試料中の定量には LC-MS/MS 法又は液体クロマトグラフィー/加速器質量分析 (LC/AMS 法) が用いられ、LC-MS/MS 法における定量下限は血漿中の本薬未変化体は 0.1、1 又は 10 ng/mL、血漿中の脱エチル化体は 1 又は 10 ng/mL、血漿中の 3-O-グルクロン酸抱合体は 0.2、1、2 又は 5 ng/mL、尿中の本薬未変化体は 1 又は 10 ng/mL、脱エチル化体及び 3-O-グルクロン酸抱合体は 10 ng/mL であった。LC/AMS 法における血漿中の本薬未変化体の定量化現は、0.009074 ng/mL であった。

生物薬剤学に関する試験として、海外のバイオアベイラビリティ試験 (MB102059) が評価資料として、4 試験 (MB102005、MB102019、MB102062、MB102090) が参考資料として提出された。以下に主な試験成績を記述する。

(1) バイオアベイラビリティ試験 (5.3.1.1.1 : MB102059 試験<2009 年 7 月~8 月>)

外国人健康成人男性 (目標被験者数 7 例) を対象に、本剤の単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 mg を絶食下に単回経口投与、その 1 時間後に本薬の ¹⁴C 標識体 80 µg を 1 分間かけて静脈内投与とされた。

総投与例数 7 例全例が安全性及び薬物動態の解析対象集団とされた。

薬物動態について、経口投与における本薬未変化体の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} (幾何平均値 (変動係数%)、以下同様) は、143 (29) ng/mL、598 (17) ng·h/mL 及び 628 (17) ng·h/mL、 $t_{1/2}$ (平均値±標準偏差、以下同様) は 13.7±3.44 h、 t_{max} (中央値 (最小値, 最大値)、以下同様) は、1.03 (0.50, 1.50) h であった。静脈内投与における本薬未変化体の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} は 10.2 (49) ng/mL、6.43 (23) ng·h/mL 及び 6.78 (22) ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 12.2±5.25 h、 t_{max} は 0.03 (0.03, 0.08) h であった。静脈内投与時の CL (幾何平均値 (変動係数%)) は 207 (23) mL/min、 V_{ss} (平均値±標準偏差) は 118±31.6 L であった。本剤の用量で補正した絶対的バイオアベイラビリティ⁹⁶の幾何平均値とその両側 90%信頼区間は、77.8 [73.2, 82.8] % であった。

安全性について、有害事象は 3/7 例に 6 件認められ、このうち 1 例 (鼻出血 1 件) が治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値異常は 6/7 例に 6 件 (すべて尿糖の増加) 認められたが、有害事象とは判断されなかった。

(2) 食事の影響試験 (5.3.1.2.3 : MB102062 試験<2010 年 4 月~5 月>参考資料)

⁹⁶ 絶対的バイオアベイラビリティ = $([AUC_{inf}]_{p.o.}/dose_{p.o.}) / ([AUC_{inf}]_{i.v.}/dose_{i.v.})$

外国人健康成人（目標被験者数 30 例）を対象に、申請製剤の薬物動態に対する高脂肪食の影響及び熱負荷製剤⁹⁷と非熱負荷製剤の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期の 1 日目に、絶食下に本剤 10 mg（非熱負荷製剤）、絶食下に本剤 10 mg（熱負荷製剤）又は高脂肪食摂取後 5 分以内に本剤 10 mg（熱負荷製剤）を単回経口投与とされた。各期の休薬期間は 4 日間以上とされた。

総投与例数 29 例全例が安全性及び薬物動態の解析対象集団とされた⁹⁸。

薬物動態について、熱負荷製剤の絶食下投与時に対する食後投与時の本剤の AUC_{0-t} 、 AUC_{inf} 及び C_{max} （以下同順）の最小二乗幾何平均の比（食後投与/絶食下投与）とその両側 90%信頼区間は、0.961 [0.932, 0.990]、0.973 [0.943, 1.004] 及び 0.550 [0.499, 0.606] であった。絶食下に熱負荷製剤及び非熱負荷製剤を投与したときの最小二乗幾何平均の比（熱負荷製剤/非熱負荷製剤）とその両側 90%信頼区間は、0.988 [0.959, 1.018]、0.990 [0.960, 1.021] 及び 1.018 [0.923, 1.122] であった。

安全性について、有害事象は 7/29 例に 14 件認められた。このうち、副作用は 7 例に 13 件認められ、非熱負荷製剤を絶食下投与したときに 1 例 1 件（下痢）、熱負荷製剤を絶食下投与したときに 1 例 1 件（下痢）、熱負荷製剤を食後投与したときに 6 例 11 件（頭痛 2 例、疲労/疼痛/悪心/嘔吐/体温変動感、悪心/鼓腸、過敏症、疲労、各 1 例）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内第 I 相試験 3 試験（MB102010、MB102025、D1692C00002）、海外第 I 相試験 13 試験（MB102004、MB102006、MB102007、MB102017、MB102026、MB102027、MB102036、MB102037、MB102057、MB102058、MB102074、MB102093、D1690C00001）の成績が提出された。また、参考資料として海外第 I 相試験 5 試験（MB102001、MB102002、MB102003、MB102066、MB102088）の成績が提出された。以下に主な試験成績を記述する。

(1) ヒト生体試料を用いた試験 (4.2.2.2.1、4.2.2.4.1、4.2.2.4.2、4.2.2.3.1、4.2.2.7.1、5.3.2.1.3、5.3.2.2.1~8、5.3.2.3.1、5.3.2.3.3)

本薬（0.5 及び 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）及びヒトの主代謝物である 3-O-グルクロン酸抱合体（0.5 及び 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）のヒト血漿タンパク結合率（平均値、平衡透析法）は 91 及び 89%であった。本薬（5 μM ）を含有するヒト新鮮血液における赤血球移行率（平均値）は 37%であった。

Caco-2 細胞を用いて、本薬（2.7~50.5 μM ）の膜透過性を pH 7.4 で検討した結果、吸収方向（頂端膜側から基底膜側（A to B））の透過係数（ P_c ）は 37~43 nm/sec、排出方向（基底膜側から頂端膜側（B to A））の P_c は 120~138 nm/sec であった。吸収方向と排出方向の P_c の比（ $P_{c\text{ A to B}}/P_{c\text{ B to A}}$ ）は 2.9~3.8 であり、P 糖タンパク（P-gp）の阻害剤であるケトコナゾール又はシクロスポリン A 存在下では 1.5~1.7 に低下したことから、本薬は P-gp の基質と考えられた。人工脂質膜透過性試験法

⁹⁷ 本剤は製剤中で熱により ████████ が変化する可能性があるため、████℃の苛酷条件で █████ 週間保存し熱負荷を行った試料（熱負荷製剤）と、行わなかった試料（非熱負荷製剤）が比較された。

⁹⁸ 被験者の意思により 3 期（非熱負荷製剤投与期）開始前に治験中止となった 1 例が非熱負荷製剤投与時の薬物動態解析から除外された。

により受動拡散による膜透過性を検討した結果、膜透過性は高かった (P_e (nm/sec) : 211 (pH 5.5) 及び 238 (pH 7.4))。また、Caco-2 細胞を用いて、本薬 (0.19~57.6 μM) 及び 3-*O*-グルクロン酸抱合体 (0.14~20.1 μM) 非存在下又は存在下で P-gp の基質であるジゴキシンの膜透過性を検討した結果、いずれも P-gp に対する阻害作用は認められなかった (IC_{50} 値 : >57.6 及び >20.1 μM)。

NADPH 又は UDPGA 存在下でヒト肝ミクロソームと本薬 (3 及び 10 μM) をインキュベートした結果、代謝速度は 120 及び 60 pmol/min/mg protein であった。UDPGA 存在下でヒト肝、腎及び腸ミクロソームと本薬 (100 μM) をインキュベートした結果、2-*O*-グルクロン酸抱合体の生成速度は 2.80、1.34 及び 0.81 pmol/min/mg protein、3-*O*-グルクロン酸抱合体の生成速度は 60.8、184 及び 1.69 pmol/min/mg protein であった。また、ヒト腎ミクロソームにおける 3-*O*-グルクロン酸抱合体の固有クリアランス (V_{\max}/K_m 、1.66 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$) は 2-*O*-グルクロン酸抱合体の固有クリアランス (0.0173 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$) よりも速かった。各遺伝子型で分類したヒト肝ミクロソームを用いた検討から、頻度の低い対立遺伝子変異型である UGT1A9*1*3 及び UGT1A9*3*3 が曝露量の患者変動の一因になることが示唆された。

NADPH 存在下で CYP 分子種発現系を用いて本薬 (1~100 μM) の代謝に関与する CYP 分子種⁹⁹を検討した結果、CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 の代謝活性は他の分子種と比較して相対的に高値¹⁰⁰であった。UDPGA 存在下でヒトウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 分子種を用いて、本薬 (5 及び 100 μM) のグルクロン酸抱合体生成に関与する UGT 分子種¹⁰¹を検討した結果、3-*O*-グルクロン酸抱合体濃度は UGT1A9 において最も高値となり、UGT1A9 の関与が認められた。ヒト肝ミクロソームによる 3-*O*-グルクロン酸抱合体の生成は、メフェナム酸¹⁰² (IC_{50} 値 : 1.17 μM) 及びニフルム酸¹⁰³ (IC_{50} 値 : 0.091 μM) により阻害され、リコンビナント UGT1A9 においても同様な結果が得られた。また、ヒト腎ミクロソームによる 3-*O*-グルクロン酸抱合体の生成はニフルム酸 (IC_{50} 値 : 0.4 μM) により阻害された。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いて本薬の ¹⁴C 標識体 (肝ミクロソーム : 10 μM 、肝細胞 : 30 μM) の代謝物を検討した結果、主な代謝物はヒト肝ミクロソームではベンジル水酸化体及び脱エチル化体、ヒト肝細胞では 3-*O*-グルクロン酸抱合体であったが、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

MB102006 試験における投与後 12 時間までのヒト尿中には、3-*O*-グルクロン酸抱合体 (尿中総放射能の約 80 %) 及び 2-*O*-グルクロン酸抱合体 (尿中総放射能の約 5 %) が認められた。

ヒト CYP 発現系ミクロソームを用いて、NADPH 存在下で本薬又は脱エチル化体の各 CYP 分子種 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対する阻害作用を検討した結果、いずれの分子種に対しても IC_{50} 値は本薬で >40 μM 、脱エチル化体で >100 μM であった。同様に、ヒト肝ミクロソームを用いて本薬の各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) について検討した結果、いずれの分子種に対しても IC_{50} 値は本薬で >45 μM で、時間依存的な阻害も認められなかった。

⁹⁹ CYP1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5 及び 4A11 について検討された。

¹⁰⁰ 本薬 100 μM の代謝速度は、CYP2D6 で 5.74、CYP1A2 で 4.40、CYP3A4 で 4.05、CYP2C9 で 3.87、及び他の分子種で ≤ 2.2 pmol/min/pmol CYP であった。

¹⁰¹ UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17 について検討された。

¹⁰² UGT1A9 及び UGT2B7 の阻害剤

¹⁰³ UGT1A9 の特異的阻害剤

ヒト肝細胞を用いて本薬の CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4/5) に対する誘導作用を検討した結果、本薬 20 μM まで誘導作用は認められなかった。

UDPGA 存在下でヒト肝ミクロソームと本薬 (0.0122~50 μM) 及び β -エストラジオール (30 μM) をインキュベートし、UGT1A1 に対する阻害作用を検討した結果、UGT1A1 に対する阻害作用は認められなかった (IC_{50} 値>50 μM)。

ヒト Organic anion transporter (hOAT) 1 を発現させた MDCK 細胞、又は hOAT3 若しくはヒト Organic cation transporter (hOCT) 2 を発現させた HEK-293 細胞を用いて、本薬又は 3-O-グルクロン酸抱合体 (いずれも 0.25~100 μM) の取り込み量を検討した結果、本薬及び 3-O-グルクロン酸抱合体は hOAT3 の基質となることが示唆された (IC_{50} 値: 33 及び 100 μM)。また、ヒト Organic anion-transporting polypeptide (hOATP) 1B1 又は hOATP1B3 を発現させた HEK-293 細胞を用いて、本薬 (0.02~100 μM) の取り込み量を検討した結果、 IC_{50} 値はそれぞれ 69.3 及び 8.0 μM であった。

ヒトプレグナン X 受容体 (Pregnane X receptor、以下、「PXR」) を発現させた HepG2/C3A 細胞を用いて、本薬 (0.1~25 μM) の PXR 転写活性を検討した結果、本薬は 25 μM の濃度までヒト PXR を活性化しなかった。

(2) 健康成人における検討

1) 日本人健康成人対象単回漸増投与試験 (5.3.3.1.1 : MB102010 試験<2007年6月~8月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 32 例) を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、用量漸増法によるプラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1~4 においてプラセボ、本剤 2.5、10、20 又は 50 mg を絶食下に単回経口投与とされた。各ステップで、プラセボ群に 2 例、本剤群に 6 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 32 例全例が安全性及び薬力学の解析対象集団とされ、本剤が投与された 24 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤単回経口投与時の本薬未変化体及び 3-O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。本薬未変化体の曝露量 (AUC_{inf}) に対する 3-O-グルクロン酸抱合体の曝露量のモル比¹⁰⁴ (幾何平均値 (変動係数%)) は、本剤 2.5、10、20 及び 50 mg 群で 1.30 (46)、1.15 (38)、1.14 (33) 及び 1.52 (18) であった。

¹⁰⁴ モル比 = (3-O-グルクロン酸抱合体の AUC_{inf} / 本薬未変化体の AUC_{inf}) \times (本薬未変化体の分子量 / 3-O-グルクロン酸抱合体の分子量)

表5 本剤単回経口投与時の本薬未変化体及び3-O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

測定対象	用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _R (mL/min)	尿中排泄率 ^{a)} (%)
本薬未変化体	2.5	6	29 (14)	1.00 (1.00, 2.00)	89 (31)	103 (30)	8.1±4.78	3.9±0.86	1.0±0.48
	10	6	124 (34)	1.25 (1.00, 1.50)	464 (20)	489 (19)	12.1±7.79	3.6±0.91	1.1±0.38
	20	6	265 (26)	1.00 (0.50, 2.00)	915 (15)	939 (14)	12.2±4.70	2.7±0.52	0.8±0.14
	50	6	610 (22)	1.25 (1.00, 1.50)	2058 (24)	2093 (24)	12.1±7.03	3.6±1.23	0.9±0.24
3-O-グルクロン酸抱合体	2.5	6	46 (49)	1.75 (1.00, 2.00)	170 (31)	191 (27)	11.9±6.19	125±36.2	38.8±2.31
	10	6	199 (34)	2.00 (1.00, 2.00)	778 (32)	804 (32)	11.8±4.42	106±30.3	34.6±4.32
	20	6	367 (45)	1.50 (1.00, 4.00)	1506 (34)	1535 (36)	10.0±3.29	93±26.5	28.9±2.23
	50	6	1144 (15)	1.50 (1.00, 2.00)	4495 (23)	4550 (22)	12.0±4.67	94±19.2	35.6±5.43

C_{max}、AUC：幾何平均値（変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値、最大値）、その他は平均値±標準偏差

C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-t}：最終定量時間 t までの濃度-時間曲線下面積、

AUC_{inf}：無限大時間までの濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、CL_R：腎クリアランス

a) 3-O-グルクロン酸抱合体の尿中排泄率 = (3-O-グルクロン酸抱合体尿中排泄量/本剤投与量) × (本薬未変化体の分子量/3-O-グルクロン酸抱合体の分子量)

薬力学について、治験薬投与後 120 時間の累積尿中グルコース排泄量（平均値±標準偏差）は、プラセボ、本剤 2.5、10、20 及び 50 mg 群（以下同順）において、0.34±0.04、37.56±14.76、97.52±29.27、110.17±16.63 及び 143.70±21.64 g であった。また、朝食開始 4 時間後までの血糖値の AUC_{0-4 h}（平均値±標準偏差）は 436.94±56.20、483.04±19.22、465.17±32.71、473.21±28.46 及び 466.65±41.10 mg·h/dL であった。

安全性について、有害事象は 24/32 例に 27 件認められた。副作用は本剤 2.5、10、20 及び 50 mg 群において、それぞれ 6/6 例に 6 件（すべて尿中ブドウ糖陽性）認められたが、いずれも軽度で発現後 1~3 日で回復した。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) マスバランス試験 (5.3.3.1.4 : MB102006 試験<2005 年 9 月~10 月>)

外国人健康成人男性（目標被験者数 6 例）を対象に、本薬の ¹⁴C 標識体を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬の ¹⁴C 標識体（液剤）50 mg を絶食下に単回経口投与とされた。

総投与例数 6 例全例が安全性及び薬物動態の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の ¹⁴C 標識体投与時の本薬未変化体、脱エチル化体及び総放射能（血漿中及び全血中）の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。本薬未変化体の曝露量 (AUC_{inf}) に対する脱エチル化体の曝露量のモル比¹⁰⁵（幾何平均値（変動係数%））は、0.01 (12.55) であった。また、全血中総放射能の血漿中総放射能に対する AUC_{inf} の幾何平均の比は 0.58 であった。

¹⁰⁵ モル比 = (脱エチル化体の AUC_{inf}/本薬未変化体の AUC_{inf}) × (本薬未変化体の分子量/脱エチル化体の分子量)

表6 本薬の¹⁴C 標識体単回経口投与時の本薬未変化体、脱エチル化体及び総放射能（血漿中及び全血中）の薬物動態パラメータ

測定対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _R (mL/min)	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)
本薬未変化体	6	550 (18)	0.50 (0.50, 0.75)	2426 (26)	13.77±9.36	6.88±4.67	1.61±0.83	—
脱エチル化体	6	6 (24)	0.75 (0.75, 0.75)	16 (28)	2.47±1.22	45.54±24.89	0.07±0.04	—
総放射能 ^{a)} (血漿)	6	1761 (16)	1.00 (0.75, 1.00)	6952 (22)	5.39±2.86	107.73±22.01	75.16±9.19	20.99±8.81
総放射能 ^{a)} (全血)	6	1105 (17)	0.88 (0.75, 1.00)	4029 (19)	3.95±1.66	—	—	—

C_{max}、AUC：幾何平均値（変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値、最大値）、その他は平均値±標準偏差

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

CL_R：腎クリアランス、—：該当せず

a) 血漿中及び全血中の総放射能の単位は C_{max} で ng eq/mL、AUC_{inf} で ng eq·h/mL

安全性について、有害事象は認められなかった。臨床検査値について、1/6 例に血清クレアチニンの上昇（1.33 倍の増加）が認められたが、基準値内の変動であった。

(3) 患者における検討

1) 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした反復漸増投与試験（5.3.3.2.1：MB102025 試験<2007 年 11 月～2008 年 5 月>）

日本人 2 型糖尿病患者（目標症例数 36 例）を対象に、本剤を反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、用量漸増法によるプラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1～3 においてプラセボ、本剤 2.5、10 又は 20 mg を 1 日 1 回朝に 14 日間経口投与とされた。各ステップで、プラセボ群に 3 例、本剤群に 9 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 36 例全例が安全性及び薬力学的解析対象集団とされ、本剤が投与された 27 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤反復経口投与時の本薬未変化体及び 3-O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。本薬未変化体の曝露量（AUC_t）に対する 3-O-グルクロン酸抱合体の曝露量のモル比¹⁰⁶（幾何平均値（変動係数%））は、本剤 2.5、10 及び 20 mg 群の投与 1 日目において 2.20 (21)、1.74 (33) 及び 2.20 (18)、14 日目において 1.93 (17)、1.52 (33) 及び 1.98 (17) であった。

¹⁰⁶ モル比 = (3-O-グルクロン酸抱合体の AUC_t/本薬未変化体の AUC_t) × (本薬の分子量/3-O-グルクロン酸抱合体の分子量)

表7 本剤反復経口投与時の本薬未変化体及び3-O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ^{a)}

測定対象	用量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _t (ng·h/mL)	CL _R (mL/min)	累積係数	尿中排泄率 (%)
本薬未変化体	2.5	9	1日目	43 (30)	0.50 (0.50, 1.00)	123 (29)	3.82±1.064	—	1.17±0.417
			14日目	48 (27)	0.50 (0.50, 1.00)	157 (27)	4.59±1.946	1.28 (11)	1.68±0.549
	10	9	1日目	188 (27)	1.00 (0.50, 1.00)	602 (23)	3.75±0.911	—	1.36±0.331
			14日目	191 (35)	1.00 (0.50, 1.50)	727 (23)	4.30±1.005	1.21 (7)	1.90±0.587
	20	9	1日目	298 (21)	1.00 (0.50, 2.00)	1027 (15)	4.44±0.577	—	1.38±0.259
			14日目	305 (31)	1.00 (0.50, 2.00)	1225 (17)	5.10±1.445	1.19 (4)	1.89±0.572
3-O-グルクロン酸抱合体	2.5	9	1日目	99 (22)	1.00 (1.00, 1.50)	388 (21)	135±45.8	—	85±6.9
			14日目	97 (21)	1.00 (1.00, 1.50)	435 (21)	146±51.8	1.12 (11)	102±10.2
	10	9	1日目	359 (23)	1.00 (1.00, 1.50)	1494 (26)	138±28.8	—	85±12.6
			14日目	316 (25)	1.02 (1.00, 2.00)	1581 (32)	152±33.0	1.06 (14)	100±16.1
	20	9	1日目	765 (25)	1.00 (1.00, 4.00)	3239 (17)	130±17.2	—	88±9.8
			14日目	698 (20)	1.50 (1.00, 4.00)	3466 (17)	133±27.6	1.07 (6)	96±15.5

C_{max}、AUC、累積係数：幾何平均値（変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値、最大値）、その他は平均値±標準偏差
 C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_t：定常状態における投与間隔での濃度-時間曲線下面積、
 t_{1/2}：消失半減期、CL_R：腎クリアランス、—：該当せず

a) t_{1/2}については、検体採取時点が終末相を検討するのに不十分であったことから、探索的に算出された（本剤 2.5～20 mg 反復投与時（14日目）の本薬未変化体の t_{1/2}は約 1～2時間、3-O-グルクロン酸抱合体は約 1～2時間）。

薬力学について、プラセボ群、本剤 2.5、10 及び 20 mg 群における治験薬投与後 24 時間の累積尿中グルコース排泄量（平均値±標準偏差）は、投与 1 日目で 9.369±15.429、37.852±12.806、68.374±13.439 及び 76.681±18.073 g、14 日目で 6.833±11.396、41.626±13.399、71.443±11.423 及び 73.026±20.822 g であった。本剤投与後 24 時間の累積尿中 Ca 排泄量（絶対値（クレアチニン補正值））のベースラインからの変化量は、投与 1 日目で 8～22 mg（0.00～0.02 mg Calcium/mg Cr）、14 日目で 10～21 mg（0.01mg Calcium/mg Cr）であり、用量依存的な変化は認められなかった。投与 2 日前及び 13 日目に実施された経口ブドウ糖負荷（以下、「OGTT」）後の血清グルコース濃度及び血清インスリン濃度の AUC_{0-4 h} について、投与 2 日前に対する 13 日目の幾何平均の比は、本剤群において 0.849～0.912 及び 0.726～0.840 であった。投与 1 日目及び 14 日目の血清グルコース濃度、血清インスリン濃度及び血清 C-ペプチド濃度はいずれも低下が認められ、各本剤群におけるベースラインからの最大変化率は、血清グルコース濃度は-15.6～-10.4%及び-21.9～-15.2%、血清インスリン濃度は-34.4～-27.2%及び-40.0～-35.9%、血清 C-ペプチド濃度は-23.9～-17.5%及び-50.9～-30.0%であった。また、治験薬投与前後のグルコース再吸収阻害率は、表 8 のとおりであった。

表 8 治験薬投与前後のグルコース再吸収阻害率

	用量	投与 1 日前	投与 1 日目	投与 14 日目
0~4 時間 (%)	プラセボ	0.549±1.278	0.296±0.648	0.520±1.241
	本剤 2.5 mg	0.169±0.376	21.211±3.992	26.434±7.374
	本剤 10 mg	0.131±0.159	33.776±3.891	41.994±7.616
	本剤 20 mg	0.100±0.052	35.361±7.113	42.224±11.571
4~8 時間 (%)	プラセボ	0.175±0.339	0.183±0.360	0.197±0.368
	本剤 2.5 mg	0.066±0.091	17.752±5.517	17.584±5.955
	本剤 10 mg	0.056±0.022	35.171±8.285	34.859±9.452
	本剤 20 mg	0.060±0.027	34.484±6.264	32.756±4.717

平均値±標準偏差、n=9

安全性について、有害事象は 16/36 例に 22 件認められた。副作用は、プラセボ群の 1/9 例に 1 件（尿中蛋白陽性）、2.5 mg 群の 4/9 例に 4 件（尿中蛋白陽性 2 件、口渇、頻尿、各 1 件）、10 mg 群の 2/9 例に 2 件（血中アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）上昇、夜間頻尿）、20 mg 群の 2/9 例に 2 件（尿中蛋白陽性 2 件）認められた。20 mg 群の尿中蛋白陽性となった 1 例では回復は確認されなかった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査（血中及び尿中¹⁰⁷）において、異常値（血中 ALP 増加 2 件、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム（以下、「K」）増加、血中尿素増加、細菌尿、各 1 件）が認められたが、処置又は治療を要することなく基準値に回復したことから、臨床的に重要な異常ではないと判断された。バイタルサイン及び心電図において、特に問題となる変動は認められなかった。

2) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5.1 : MB102025、D1692C00005 試験)

腎機能が正常又は軽度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験 (MB102025 試験及び D1692C00005 試験) における 2198 点の血漿中本薬未変化体濃度の測定値を用いて、本薬の薬物動態に影響する共変量を同定するため、2-コンパートメントモデルを基本モデルとした非線形混合効果モデル (ソフトウェア : NONMEM (version 7.2.0)) を用いた母集団薬物動態解析が実施された。解析対象は 251 例 (男性 195 例、女性 56 例) であり、年齢 (中央値 (最小値~最大値)、以下同様) は 59 (30~77) 歳、体重は 66.3 (39.5~126) kg、eGFR は 81.67 (48.61~135.64) mL/min/1.73 m²であった。経口クリアランス (以下、「CL/F」) に対する共変量¹⁰⁸が変数増加法及び変数減少法により検討された結果、eGFR、体重及び性別が共変量として最終モデルに組み込まれた。最終モデルにおいて、eGFR が 81.67 から 113.18 mL/min/1.73 m²に変化したとき CL/F は 9 %増加し、eGFR が 81.67 から 63.31 mL/min/1.73 m²に変化したとき CL/F は 6.7 %減少すると推定された。体重が 66.3 から 91.8 kg に変化したとき CL/F は 15 %増加し、体重が 66.3 kg から 49.2 kg に変化したとき CL/F は 11.9 %減少すると推定された。また、女性における CL/F は男性と比較して 14.2 %低くなると推定された。

(4) 内因性要因の検討

1) 腎機能障害患者における検討 (5.3.3.3.1 : MB102007 試験<2006 年 3 月~2008 年 10 月>)

¹⁰⁷ 尿中安全性指標として尿酸が測定され、本剤投与群ではプラセボ群と比較して尿酸排泄量が増加傾向であった (プラセボ群、本剤 2.5、10 及び 20 mg 群における治験薬投与後 24 時間の累積尿中尿酸排泄量のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与 1 日目で 48±70、76±33、108±66 及び 124±69 mg、投与 14 日目で 20±50、4±46、19±63 及び 47±83 mg)。

¹⁰⁸ 試験、年齢、性別、体重、理想体重、BMI、クレアチニンクリアランス、eGFR、アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ及び ALP が共変量として検討された。

外国人健康成人、腎機能正常又は腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者（目標被験者数：I 期 38 例、II 期 18 例）を対象に、本剤の薬力学的作用、薬物動態及び安全性を検討するために、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、I 期では健康成人（8 例：80 mL/min<クレアチニンクリアランス（以下、「CL_{Cr}」）、腎機能正常患者（12 例：80 mL/min<CL_{Cr}）、軽度腎機能障害患者（8 例：50<CL_{Cr}≤80 mL/min）、中等度腎機能障害患者（8 例：30≤CL_{Cr}≤50 mL/min）、重度腎機能障害患者（4 例：CL_{Cr}<30 mL/min）に本剤 50 mg を単回経口投与とされた。また、48 時間の休薬期間後、II 期では 2 型糖尿病患者群（腎機能正常患者及び軽度腎機能障害患者群：各 4 例、中等度腎機能障害患者群：7 例、重度腎機能障害患者群：3 例）に本剤 20 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与とされた。

総投与例数 40 例全例が安全性、薬物動態¹⁰⁹及び薬力学¹¹⁰の解析対象集団とされた。治験中止例は I 期で 2 例（腎機能正常患者群：同意撤回 1 例、重度腎機能障害患者群：有害事象 1 例）、II 期で 2 例（中等度腎機能障害患者群：同意撤回、有害事象、各 1 例）であった。

薬物動態について、本剤単回及び反復経口投与時¹¹¹の本薬未変化体及び 3-*O*-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータは、表 9 及び表 10 のとおりであった。

表 9 本剤単回経口投与時の本薬未変化体及び 3-*O*-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

測定対象	対象	腎機能障害の程度	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _R (mL/min)	尿中排泄率 (%)
本薬未変化体	健康成人	正常	8	710 (31)	1.17 (0.50, 2.00)	2821 (27)	2880 (27)	12.7±6.95	3.52 (34)	1.2±0.45
		2 型糖尿病患者	12	647 (37)	1.25 (0.50, 2.00)	2439 (30)	2504 (30)	11.9±5.72	3.43 (47)	1.0±0.44
	2 型糖尿病患者	軽度	8	902 (35)	1.25 (0.50, 2.00)	3832 (26)	4018 (26)	18.4±8.15	2.85 (55)	1.4±0.96
		中等度	8	897 (41)	1.00 (0.50, 2.98)	4847 (35)	5182 (38)	17.9±3.39	2.06 (81)	1.6±1.30
		重度	4	772 (11)	1.17 (0.75, 1.50)	4385 (12)	4884 (10) ^{a)}	15.0±4.15 ^{a)}	0.84 (46)	0.5±0.23
3- <i>O</i> -グルクロン酸抱合体	健康成人	正常	8	960 (33)	2.00 (1.00, 3.00)	4565 (30)	4634 (30)	12.1±5.99	151 (54)	63.1±24.72
		2 型糖尿病患者	12	1391 (29)	2.00 (1.00, 3.00)	6500 (33)	6616 (32)	11.2±3.71	76 (67)	51.5±30.50
	2 型糖尿病患者	軽度	8	1641 (26)	2.00 (1.00, 3.00)	9413 (23)	9830 (24)	17.5±8.17	75 (33)	64.3±24.75
		中等度	8	2037 (31)	1.75 (1.00, 3.00)	15943 (35)	16831 (36)	16.0±2.68	43 (62)	62.6±25.22
		重度	4	1986 (22)	2.00 (1.83, 4.00)	19045 (36)	22409 (31) ^{a)}	12.9±2.43 ^{a)}	11 (23)	18.5±7.78

C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{inf}、CL_R：幾何平均値（変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値、最大値）、t_{1/2}、尿中排泄率：平均値±標準偏差

C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-t}：最終定量時間 t までの濃度-時間曲線下面積、

AUC_{inf}：無限大時間までの濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、CL_R：腎クリアランス

a) n=3

¹⁰⁹ 有害事象により治験中止（I 期）となった重度腎機能障害患者群の 1 例は AUC_{inf}及び t_{1/2}の解析対象から除外された。また、II 期の 5 日目の投与前に血中濃度が異常高値を呈した軽度腎機能障害患者群の 1 例については、本薬未変化体及び代謝物の測定を異なる 2 施設で実施し、分析エラーを除外した上で薬物動態解析対象集団に含められた。

¹¹⁰ 非絶食下で採血された時点（4 例：腎機能正常患者群、中等度腎機能障害患者群、各 2 例）及び欠測時点（1 例：重度腎機能障害患者群）については空腹時血糖値の解析対象から除外された。また、24 時間の蓄尿が適切に行われなかった 4 例（腎機能正常患者群 2 例、中等度腎機能障害患者群 2 例）については該当日の本剤投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量の解析対象から除外された。本剤投与 6 時間後までの尿中グルコース排泄量又は血糖値 AUC_{0-6h}が算出できなかった 7 例については、該当日のグルコースクリアランスの解析対象から除外された。

¹¹¹ 反復投与時の回帰分析には、4 日目及び 10 日目の C_{max}及び AUC_tの対数変換値が用いられた。

表 10 2 型糖尿病患者における本剤反復経口投与時の本薬未変化体及び 3-O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

測定対象	腎機能障害の程度	例数	測定日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _τ (ng·h/mL)	CL _R (mL/min)	尿中排泄率 ^{a)} (%)
本薬未変化体	正常	4	4 日目	249 (21)	1.00 (0.50, 1.50)	864 (11)	5.22 (38)	1.4±0.51
		4	10 日目	310 (22)	1.00 (0.50, 1.00)	853 (8)	6.51 (34)	1.7±0.52
	軽度	4	4 日目	410 (23)	1.00 (1.00, 6.00)	1428 (38)	2.37 (54)	1.1±0.38
		4	10 日目	358 (25)	1.00 (1.00, 1.50)	1443 (21)	2.52 (51)	1.2±0.54
	中等度	6	4 日目	466 (21)	1.00 (0.50, 1.00)	1807 (31)	2.54 (71)	2.0±2.15
		5	10 日目	512 (23)	1.00 (0.50, 1.50)	2467 (37)	2.06 (77)	1.8±1.11
	重度	3	4 日目	330 (6)	1.00 (0.50, 2.00)	1920 (26)	1.42 (30)	0.9±0.43
		3	10 日目	338 (16)	1.00 (0.50, 1.00)	2207 (27)	1.13 (19)	0.8±0.31
3-O-グルクロン酸抱合体	正常	4	4 日目	644 (21)	1.75 (1.00, 2.00)	2818 (40)	139 (48)	79.9±15.41
		4	10 日目	637 (26)	1.50 (1.00, 1.50)	2769 (36)	93 (66)	60.5±33.26
	軽度	4	4 日目	791 (31)	1.75 (1.50, 6.00)	4164 (22)	79 (31)	68.7±20.94
		4	10 日目	843 (18)	1.50 (1.50, 2.00)	4278 (25)	72 (49)	68.0±27.60
	中等度	6	4 日目	911 (38)	1.50 (1.00, 2.00)	6502 (39)	37 (52)	50.1±15.68
		5	10 日目	1088 (24)	1.50 (1.00, 2.00)	8442 (40)	37 (48)	66.0±20.57
	重度	3	4 日目	770 (21)	2.00 (1.50, 4.00)	7947 (46)	15 (39)	27.7±15.97
		3	10 日目	965 (18)	2.00 (1.50, 4.00)	10549 (31)	10 (28)	23.2±9.79

C_{max}、AUC_τ、CL_R：幾何平均値（変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値、最大値）、t_{1/2}：平均値±標準偏差

C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_τ：定常状態における投与間隔間の濃度-時間曲線下面積、

CL_R：腎クリアランス

本剤単回及び反復経口投与時¹¹²の本薬未変化体及び 3-O-グルクロン酸抱合体の C_{max}、AUC_{inf}、AUC_{0-t} 及び AUC_τ の対数変換値とイオヘキソールクリアランス¹¹³との回帰分析の結果、回帰直線の傾きの両側 95 %信頼区間は反復経口投与 4 日目、10 日目の C_{max} で 0 を含んだが、その他の AUC 及び C_{max} では負の値をとり 0 を含まなかった。この回帰分析に基づいて、本剤単回又は反復経口投与時の腎機能正常者（健康成人及び 2 型糖尿病患者）に対する腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者の薬物動態パラメータを比較した結果は、表 11 のとおりであった。

表 11 本剤単回及び反復経口投与時の腎機能正常者に対する腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者の薬物動態パラメータ比較

測定対象	測定日	薬物動態パラメータ	軽度腎機能障害患者	中等度腎機能障害患者	重度腎機能障害患者		
本薬未変化体	I 期 (単回投与)	C _{max}	1.142 [1.052, 1.239]	1.256 [1.091, 1.445]	1.355 [1.123, 1.633]		
		AUC _{inf}	1.278 [1.189, 1.374]	1.523 [1.346, 1.724]	1.753 [1.486, 2.068]		
		AUC _{0-t}	1.246 [1.164, 1.334]	1.459 [1.298, 1.639]	1.654 [1.416, 1.933]		
	II 期 (反復投与)	4 日目	C _{max}	1.124 [1.009, 1.252]	1.222 [1.016, 1.469]	1.306 [1.021, 1.671]	
			AUC _τ	1.227 [1.080, 1.394]	1.419 [1.140, 1.766]	1.595 [1.191, 2.135]	
		10 日目	C _{max}	1.037 [0.922, 1.167]	1.064 [0.870, 1.302]	1.087 [0.830, 1.422]	
		AUC _τ	1.316 [1.137, 1.523]	1.602 [1.247, 2.057]	1.874 [1.342, 2.617]		
		3-O-グルクロン酸抱合体	I 期 (単回投与)	C _{max}	1.199 [1.111, 1.293]	1.364 [1.198, 1.554]	1.513 [1.272, 1.799]
				AUC _{inf}	1.503 [1.366, 1.654]	2.011 [1.707, 2.369]	2.538 [2.039, 3.158]
AUC _{0-t}	1.467 [1.339, 1.608]			1.929 [1.649, 2.257]	2.402 [1.948, 2.961]		
II 期 (反復投与)	4 日目	C _{max}	1.125 [1.010, 1.253]	1.224 [1.018, 1.471]	1.309 [1.023, 1.673]		
		AUC _τ	1.417 [1.255, 1.599]	1.816 [1.477, 2.235]	2.216 [1.681, 2.922]		
	10 日目	C _{max}	1.200 [1.109, 1.298]	1.366 [1.193, 1.564]	1.516 [1.266, 1.816]		
		AUC _τ	1.542 [1.350, 1.760]	2.100 [1.673, 2.636]	2.689 [1.986, 3.642]		

推定幾何平均の比（腎機能障害患者/腎機能正常者）とその両側 90 %信頼区間

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{inf}：無限大時間までの濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-t}：最終定量時間 t までの濃度-時間曲線下面積、

AUC_τ：定常状態における投与間隔での濃度-時間曲線下面積

a) 腎機能障害の重症度は、イオヘキソールクリアランスが腎機能正常者（健康成人、2 型糖尿病患者）100 mL/min、軽度腎機能障害患者 65 mL/min、中等度腎機能障害患者 40 mL/min、重度腎機能障害患者 20 mL/min とされた。

各群における本薬未変化体の平均血漿タンパク結合率は 92.3～94.6 %であった。

¹¹² 反復経口投与時についての回帰分析は投与 4 日目及び 10 日目の値が用いられた。

¹¹³ -16 日～-9 日の間に、イオヘキソール注射液 5 mL（ヨード含有量 300 mg/mL）が 15 分以上かけて単回静脈内投与され、血漿中イオヘキソールクリアランス（=イオヘキソールの投与量/血漿中イオヘキソールの AUC_{inf}）が算出された。イオヘキソール全身クリアランスと Cockcroft-Gault 式を用いて算出したクレアチニンクリアランス及び 24 時間クレアチニンクリアランスとの相関係数は、それぞれ 0.86 及び 0.76 であった。

薬力学について、本剤投与後 6 時間までのグルコース腎クリアランス¹¹⁴及び CLcr の回帰直線の傾きの両側 95 %信頼区間は正の値をとり 0 を含まなかった。この回帰分析に基づいて、本剤投与後 6 時間までの腎機能正常者（健康成人、2 型糖尿病患者）に対する腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者のグルコース腎クリアランスを比較した結果は、表 12 のとおりであった。

表 12 本剤投与後 6 時間までの腎機能正常者^{a)}に対する腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者のグルコース腎クリアランス

測定日	軽度腎機能障害患者	中等度腎機能障害患者	重度腎機能障害患者
1 日目	-11.81 [-13.48, -10.15]	-20.25 [-23.11, -17.40]	-27.00 [-30.81, -23.20]
4 日目	-8.37 [-11.98, -4.75]	-14.34 [-20.54, -8.15]	-19.12 [-27.38, -10.86]
10 日目	-14.13 [-17.83, -10.43]	-24.22 [-30.57, -17.87]	-32.30 [-40.77, -23.83]

推定平均値^{b)}の差（腎機能障害患者－腎機能正常者）とその両側 95 %信頼区間

各数値は 1 日目について、グルコース腎クリアランス=0.0666+0.3375×CLcr、4 日目について、グルコース腎クリアランス=2.6874+0.2390×CLcr、10 日目について、グルコース腎クリアランス=0.1345+0.4037×CLcr として算出された。

a) 投与 1 日目における腎機能正常者は、健康成人及び腎機能正常患者として算出され、投与 4 日目及び 10 日目における腎機能正常者は、腎機能正常患者として算出された。

b) 推定平均値は、投与 1、4 及び 10 日目の 6 時間グルコース腎クリアランスと 6 時間 CLcr の線形回帰分析に基づいて算出された。

本剤投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量（平均値±標準偏差）は、投与 1 日目の腎機能正常患者、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者において、それぞれ 84.46±38.79、42.80±25.11、25.72±15.54 及び 11.99±7.26 g、投与 4 日目では 54.39±27.07、41.85±33.38、18.08±11.62 及び 16.71±11.89 g、投与 10 日目では 84.86±42.56、51.83±38.74、17.53±10.97 及び 10.73±5.99 g であった。

安全性について、有害事象は 14/40 例に 26 件認められた。副作用は、腎機能正常患者群では I 期の 2/12 例に 2 件（低血糖、頭痛）、II 期の 1/4 例に 1 件（頭痛）、軽度腎機能障害患者群では II 期の 2/4 例に 5 件（下痢、悪心/嘔吐/無力症/食欲不振）、重度腎機能障害患者群では I 期の 1/4 例に 1 件（血中クレアチニン増加）認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象が 2 例に認められたが（胃食道逆流性疾患の悪化（重度腎機能障害患者群の I 期）、浮動性めまい（中等度腎機能障害患者群の II 期））、治験薬との因果関係は否定された。臨床検査値異常は 36 例に 71 件認められ、最も多く発現した事象は尿糖高値（25 例）、次に血中尿素窒素（以下、「BUN」）増加（11 例）であった。本剤投与前後で、血清電解質に顕著な差は認められず、尿中総タンパクについても臨床的に意味のある変化は認められなかった。バイタルサイン及び心電図において、特に問題となる変動は認められなかった。

2) 肝機能障害者における検討（5.3.3.3.2：MB102027 試験＜2008 年 3 月～10 月＞）

外国人健康成人及び肝機能障害者（目標被験者数：24 例）を対象に、本剤を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 mg を絶食下に単回経口投与とされた。

総投与例数 24 例（健康成人 6 例、Child-Pugh 分類 A 群 6 例、Child-Pugh 分類 B 群 6 例、Child-Pugh 分類 C 群 6 例）全例が安全性及び薬物動態の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤単回投与時の本薬未変化体及び 3-O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータは表 13、本剤単回投与時の健康成人に対する肝機能障害者の薬物動態パラメータ比較は、表 14 のとおりであった。

¹¹⁴ 本薬投与後 6 時間までのグルコース腎クリアランス=本薬投与後 6 時間までの累積尿中グルコース排泄量/血清グルコース AUC_{0-6h}

表 13 本剤単回経口投与時の本薬未変化体及び 3-O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

測定対象	肝機能障害	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
本薬未変化体	健康成人	6	136 (31)	1.00 (0.50, 2.00)	438 (34)	465 (34)	12.9±5.54	21.5 (35)	370 (36)
	Child-Pugh 分類 A	6	120 (28)	1.25 (0.50, 3.17)	443 (25)	480 (26)	15.0±16.26	20.8 (28)	322 (91)
	Child-Pugh 分類 B	6	153 (51)	0.75 (0.50, 3.00)	614 (40)	632 (40)	8.1±2.87	15.8 (29)	174 (52)
	Child-Pugh 分類 C	6	190 (40)	0.75 (0.50, 4.00)	762 (22)	776 (22)	6.1±1.35	12.9 (23)	111 (28)
3-O-グルクロン酸抱合体	健康成人	6	196 (41)	1.25 (1.00, 3.00)	803 (38)	837 (38)	16.4±15.16	—	—
	Child-Pugh 分類 A	6	203 (60)	2.00 (1.00, 4.17)	853 (46)	889 (44)	10.5±5.14	—	—
	Child-Pugh 分類 B	6	310 (53)	1.75 (1.50, 3.00)	1650 (49)	1670 (49)	9.3±7.24	—	—
	Child-Pugh 分類 C	6	168 (43)	2.00 (1.50, 6.00)	1049 (34)	1082 (32)	6.1±1.67	—	—

C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{inf}、CL/F、Vz/F：幾何平均値（変動係数%）、t_{max}：中央値（最小値、最大値）、t_{1/2}：平均値±標準偏差
 C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-t}：最終定量時間 t までの濃度-時間曲線下面積、AUC_{inf}：無限大時間までの濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：経口クリアランス、Vz/F：見かけの分布容積、—：該当せず

表 14 本剤単回経口投与時の健康成人に対する肝機能障害者の薬物動態パラメータ比較

測定対象	薬物動態パラメータ	Child-Pugh 分類 A	Child-Pugh 分類 B	Child-Pugh 分類 C
本薬未変化体	C _{max}	0.882 [0.598, 1.301]	1.122 [0.761, 1.654]	1.395 [0.946, 2.056]
	AUC _{inf}	1.033 [0.765, 1.396]	1.359 [1.007, 1.836]	1.669 [1.236, 2.255]
	AUC _{0-t}	1.011 [0.750, 1.363]	1.401 [1.040, 1.889]	1.739 [1.291, 2.345]
3-O-グルクロン酸抱合体	C _{max}	1.035 [0.651, 1.646]	1.582 [0.995, 2.515]	0.857 [0.539, 1.362]
	AUC _{inf}	1.062 [0.705, 1.600]	1.996 [1.325, 3.007]	1.293 [0.858, 1.947]
	AUC _{0-t}	1.063 [0.699, 1.617]	2.055 [1.351, 3.126]	1.307 [0.859, 1.988]

推定幾何平均の比（肝機能障害者/健康成人）とその両側 90%信頼区間
 C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{inf}：無限大時間までの濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-t}：最終定量時間 t までの濃度-時間曲線下面積

また、健康成人、Child-Pugh 分類 A、Child-Pugh 分類 B 及び Child-Pugh 分類 C のモル比¹¹⁵（幾何平均値（変動係数%））は 1.26（38）、1.29（50）、1.85（46）及び 0.97（17）であった。各群の被験者における本薬未変化体の平均血漿タンパク結合率は 91.1～93.4%であった。

安全性について、有害事象は健康成人群の 1/6 例に 1 件（静脈炎）、Child-Pugh 分類 B 群の 2/6 例に 3 件（腹部不快感/背部痛、発疹）、Child-Pugh 分類 C 群の 1/6 例に 1 件（浮動性めまい）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値異常は 13 例（健康被験者 3 例、Child-Pugh 分類 A 群 1 例、Child-Pugh 分類 B 群 3 例、Child-Pugh 分類 C 群 6 例）に 25 件認められたが、18 件が Child-Pugh 分類 C 群に発現したものであり、臨床的に重要と判断されたものはなかった。バイタルサインにおいて特に問題となる変動は認められず、心電図異常が 5 例（Child-Pugh 分類 A 群 3 例、Child-Pugh 分類 B 群 1 例、Child-Pugh 分類 C 群 1 例）に 5 件認められたが、有害事象と判断された異常はなかった。

(5) 薬物間相互作用試験 (5.3.3.4.1～10：MB102004 試験<2005 年 9 月～10 月>、MB102017 試験<2007 年 6 月～7 月>、MB102026 試験<2007 年 11 月～2008 年 2 月>、MB102036 試験<2009 年 2 月～3 月>、MB102037 試験<2009 年 3 月～5 月>、MB102057 試験<2009 年 7 月～9 月>、MB102058 試験<2009 年 6 月～8 月>、MB102074 試験<2010 年 4 月>、MB102093 試験<2010 年 11 月>、D1690C00002 試験<2010 年 1 月～4 月>)

¹¹⁵ モル比 = (3-O-グルクロン酸抱合体の AUC_{inf}/本薬未変化体の AUC_{inf}) × (本薬の分子量/3-O-グルクロン酸抱合体の分子量)

薬物間相互作用試験が実施され、結果は表 15 のとおりであった。日本人 2 型糖尿病患者を対象に実施された D1692C00002 試験以外は、外国人健康成人を対象に実施された。

表 15 各薬物間相互作用試験の結果

試験番号	本剤の用量	被併用薬名と被併用薬の用量	測定対象	単独投与時と被併用薬との併用投与時の血漿中薬物動態パラメータの比較	
				C _{max}	AUC _{inf}
MB102004 ^{a)}	50 mg	ヒドロクロロチアジド 25 mg	本薬未変化体 (18 例)	—	1.07 [1.04, 1.11]
			ヒドロクロロチアジド (18 例)	—	0.99 [0.95, 1.04]
MB102017 ^{a)}	50 mg	ピオグリタゾン 45 mg	本薬未変化体 (24 例)	1.09 [1.00, 1.18]	1.03 [0.98, 1.08]
			ピオグリタゾン (24 例)	0.93 [0.75, 1.15]	1.00 [0.90, 1.13]
			ヒドロキシピオグリタゾン ^{b)} (24 例)	0.90 [0.79, 1.02]	1.05 [0.90, 1.22]
MB102026 ^{a)}	20 mg	メトホルミン 1000 mg	本薬未変化体 (18 例)	0.932 [0.848, 1.024]	0.995 [0.945, 1.053]
			メトホルミン (18 例)	0.953 [0.866, 1.049]	1.001 [0.933, 1.075]
MB102036 ^{b)}	20 mg	シンバスタチン 40 mg	本薬未変化体 (24 例)	0.978 [0.887, 1.078]	0.986 [0.957, 1.017]
			シンバスタチン (24 例)	0.936 [0.816, 1.073]	1.193 [1.018, 1.399]
			シンバスタチン酸 ⁱ⁾ (24 例)	1.077 [0.931, 1.247]	1.311 [1.146, 1.499]
		バルサルタン 320 mg	本薬未変化体 (24 例)	0.881 [0.796, 0.975]	1.024 [1.000, 1.049]
MB102037 ^{b)}	20 mg	グリメピリド 4 mg	本薬未変化体 (18 例)	1.006 [0.921, 1.097]	0.989 [0.958, 1.020]
			グリメピリド (18 例)	1.043 [0.905, 1.201]	1.132 [0.996, 1.287]
		シタグリブチン 100 mg	本薬未変化体 (18 例)	0.958 [0.875, 1.049]	1.081 [1.031, 1.133]
			シタグリブチン (18 例)	0.887 [0.807, 0.974]	1.012 [0.985, 1.040]
MB102057 ^{c)}	10 mg	ブメタニド 1 mg	本薬未変化体 (42 例)	1.132 [0.979, 1.310]	1.132 ^{j)} [0.985, 1.302]
			ブメタニド (42 例)	1.080 [0.953, 1.222]	1.047 ^{j)} (0.991, 1.106)
MB102058 ^{d)}	10 mg	ワルファリン 25 mg	本薬未変化体	—	—
			S-ワルファリン (14 例)	1.030 [0.994, 1.124]	1.068 [1.002, 1.138]
			R-ワルファリン (14 例)	1.057 [0.977, 1.145]	1.079 [1.030, 1.130]
	10 mg	ジゴキシン 0.25 mg	本薬未変化体	—	—
MB102074 ^{e)}	10 mg	リファンピシシ 600 mg	本薬未変化体 (14 例)	0.931 [0.779, 1.112]	0.780 [0.731, 0.832]
			ジゴキシン (16 例)	0.990 [0.843, 1.162]	1.002 ^{k)} [0.860, 1.167]
MB102093 ^{f)}	10 mg	メフェナム酸 250 mg	本薬未変化体 (16 例)	1.13 [1.03, 1.24]	1.51 [1.44, 1.58]
D1692C00002 ^{g)}	10 mg	ボグリボース 0.2 mg	本薬未変化体 (22 例)	1.040 [0.899, 1.204]	1.009 [0.954, 1.067]

単独投与時に対する被併用薬との併用投与時の本薬未変化体又は被併用薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均の比とその両側 90%信頼区間、—：算出されず

- a) 3 期クロスオーバー試験。いずれの薬剤も 10 時間以上の絶食後に単回経口投与。
b) 5 期クロスオーバー試験。いずれの薬剤も 10 時間以上の絶食後に単回経口投与。
c) ブメタニド群では投与 1 日目から 7 日目までブメタニド 1 mg を単独投与、投与 8 日目から 14 日目までブメタニド 1 mg 及び本剤 10 mg を併用投与、本剤群では投与 1 日目から 7 日目まで本剤 10 mg を単独投与、投与 8 日目から 14 日目までブメタニド 1 mg 及び本剤 10 mg を併用投与、併用群では投与 1 日目から 14 日目までブメタニド 1 mg 及び本剤 10 mg を併用投与 (いずれの薬剤も 1 日 1 回朝食 1 時間後に経口投与)。
d) 投与群 2 処置 2 期クロスオーバー試験。ワルファリン評価群では、併用群として投与 1 日目に本剤 20 mg を単独投与、2 日目に本剤 10 mg とワルファリン 25 mg を併用投与、3~8 日目に本剤 10 mg を単独投与 (いずれの薬剤も絶食下で 1 日 1 回経口投与)、ワルファリン単独投与群として投与 2 日目にワルファリン 25 mg を絶食下で単回経口投与。ジゴキシンの評価群では、併用群として投与 1 日目に本剤 20 mg を単独投与、2 日目に本剤 10 mg とジゴキシン 0.25 mg を併用投与、3~8 日目に本剤 10 mg を単独投与 (いずれの薬剤も絶食下で 1 日 1 回経口投与)、ジゴキシン単独投与群として投与 2 日目にジゴキシン 0.25 mg を絶食下で単回経口投与。
e) 投与 1 日目に本剤 10 mg を単独投与、4~8 日目にリファンピシシ 600 mg を単独投与、9 日目に本剤 10 mg とリファンピシシ 600 mg を併用投与、10 及び 11 日目にリファンピシシ 600 mg を単独投与 (いずれの薬剤も絶食下で 1 日 1 回経口投与)。
f) 投与 1 日目に本剤 10 mg を絶食下で単回経口投与、4 日目に摂食下でメフェナム酸 500 mg を経口投与後、6 時間おきに摂食下でメフェナム酸 250 mg を 3 回反復経口投与、5~8 日目に絶食下で本剤 10 mg とメフェナム酸 250 mg を併用投与で単回経口投与後、6 時間おきに摂食下でメフェナム酸 250 mg を 11 回反復経口投与。
g) 非盲検試験。期間 I に本剤 10 mg (単回経口投与) とボグリボース 0.2 mg (1 日 3 回食直前に経口投与) を併用投与、期間 II に本剤 10 mg (単回経口投与) を単独投与。
h) ピオグリタゾンの活性代謝物
i) シンバスタチンの活性代謝物
j) AUC_t の比
k) AUC_{0-t} の比

薬力学について、ヒドロクロロチアジドとの薬物間相互作用試験 (MB102004 試験) において、尿中 Na 排泄量はベースラインと比較して本剤単独投与時に約 32 mEq/24 h、ヒドロクロロチアジド

単独投与時に約 60 mEq/24 h、併用時に約 126 mEq/24 h 増加した。本剤単独投与時と比較して併用投与時に尿中グルコース排泄量に明らかな差は認められなかった。

ブメタニドとの薬物間相互作用試験 (MB102057 試験) において、尿中グルコース排泄は本剤群の単独投与時に認められた (投与 7 日目で約 30 g/24 h) が、ブメタニド群の単独投与時には認められなかった。

尿量は、いずれの群もベースラインと比較して投与 1 日目に約 800~1200 mL/24 h 増加したが、その後減少した。ブメタニド群及び本剤群では投与 8 日目のブメタニドと本剤の併用投与時に、7 日目の各単独投与時と比較して約 700~1000 mL/24 h 増加したが、その後減少した。

尿中 Na 排泄量は、ブメタニド単独投与時には投与 1.5 時間後まで増加したが、それ以降は投与 3.5~4 時間後までにベースライン付近まで低下し、併用群の定常状態及び本剤群の投与 8 日目 (併用投与時 1 日目) においても同様の傾向が認められた。尿中 Na 排泄量は、ブメタニド群の投与 1 日目 (ブメタニド単独投与時) 及び併用群の投与 1 日目ではベースラインと比較して約 80 mEq/24 h 増加し、その後ベースライン付近まで低下した。本剤群では投与 1 日目 (本剤単独投与時) にベースラインと比較して約 20 mEq/24 h 増加し、その後横ばいであった。本剤群及びブメタニド群では、投与 8 日目 (ブメタニドと本剤の併用投与時) に一過性の増加が認められた (7 日目 (各単独投与時) と比較して本剤群では約 100 mEq/24 h、ブメタニド群では約 60 mEq/24 h 増加)。

尿浸透圧は、ブメタニド群のブメタニド単独投与時では大きな変化は認められなかったが、本剤群及びブメタニド群の併用投与時ではそれぞれベースラインと比較して、いずれの日も約 60~170 mOsm/kg の増加量で推移した。一方、併用群ではベースラインと比較していずれの日も約 50~90 mOsm/kg の増加量で推移した。

尿中尿酸排泄量は、本剤投与時に一過性の上昇が認められたが、その後ベースライン付近まで徐々に低下した。ブメタニド群のブメタニド単独投与時には、尿中尿酸排泄量が減少した。血清中尿酸濃度は本剤群の本剤単独投与時では投与 8 日目にベースラインより 1.94 mg/dL、併用群では投与 8 日目にベースラインより 1.24 mg/dL 減少した¹¹⁶。ブメタニド群では投与 8 日目 (ブメタニド単独投与時) までベースラインと同程度であった。15 日目 (ブメタニドと本剤の併用投与時の 7 日目) においては 8 日目 (ブメタニドと本剤の併用投与時のベースライン) と比較して 1.62 mg/dL 減少した。

血漿レニン活性は、本剤群の本剤単独投与時に変化は認められなかったが、ブメタニド群のブメタニド単独投与時及びブメタニドと本剤の併用投与時にはベースラインと比較してわずかな増加 (約 0.5~4 ng/mL・h) が認められた。

その他の尿中電解質 (K、クロライド (以下、「Cl⁻」)、カルシウム (以下、「Ca²⁺」)、マグネシウム (以下、「Mg²⁺」)、リン (以下、「P³⁻」) 及びクレアチニン) 及び血液生化学検査 (Na、K、Cl、Ca、Mg、P、重炭酸、クレアチニン、BUN 及びモル浸透圧濃度) に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

¹¹⁶ 本剤の投与による血清中尿酸濃度の低下の機序について、以下の報告から、本剤投与により尿糖排泄が促進され、尿細管のグルコース濃度が高い状態において SLC2A9a による腎尿酸吸収が低下し、尿酸排泄が促進されることによる可能性があるとして申請者は考察している。家族性腎性糖尿病患者において近位尿細管のグルコース濃度が高い状態では腎臓での尿酸排泄が亢進することが示唆されている (Skeith MD, *et al.*, *Am J Physiol*, 1970; 219: 1080-2)。灌流尿細管モデルを用いたげっ歯類での試験において、尿細管のグルコース濃度が高い状態では尿酸の再吸収が阻害され、その阻害は非選択的 SGLT 阻害薬であるフロリジンによる影響は受けず (Knight TF, *et al.*, *Am J Physiol*, 1979; 236: 526-9)、SLC2A9a (グルコース/尿酸交換輸送体) による腎尿酸輸送は尿細管のグルコース濃度が高い状態では排泄優位となること (Caulfeld MJ, *et al.*, *PLoS Medicine*, 2008; 5:1509-23, Witkowska K, *et al.*, *Am J Physiol*, 2012; 303: 527-39) が報告されている。

ワルファリン及びジゴキシンとの薬物間相互作用試験 (MB102058 試験) において、 INR_{max} 及び AUC_{INR} のワルファリン単独投与時に対する併用投与時の調整済み幾何平均の比とその両側 90 %信頼区間は、1.004 [0.967, 1.043] 及び 1.007 [0.989, 1.025] であった。

リファンピシンの薬物間相互作用試験 (MB102074 試験) において、リファンピシン併用投与時と本剤単独投与時の 24 時間累積尿中グルコース排泄量の最小二乗平均の差とその両側 90 %信頼区間は -5171 [-9166, -1177] mg (クレアチニン補正後: -4.67 [-6.77, -2.57] mg/mg Cr) であった。

メフェナム酸との薬物間相互作用試験 (MB102093 試験) において、投与後 0-24、24-48 及び 48-72 時間での累積尿中グルコース排泄量 (平均値 \pm 標準偏差) は、本剤単独投与時で 43.5 ± 9.17 、 18.9 ± 7.95 及び 5.4 ± 4.67 g、併用投与時で 51.5 ± 8.31 、 31.4 ± 9.24 及び 10.6 ± 6.67 g であった。併用投与時と本剤単独投与時の 24 時間累積尿中グルコース排泄量の最小二乗平均の差とその両側 95 %信頼区間は 7.97 [3.17, 12.77] g であった。

(6) 薬力学試験

QT/QTc 評価試験 (5.3.4.1.1 : D1690C00001 試験<2007 年 7 月~2008 年 4 月>)

外国人健康成人男性 (目標被験者数: 36 例) を対象に、本剤を単回経口投与したときの QTc 間隔への影響を検討するため、プラセボ及びモキシフロキサシン (陽性対照) を対照とした無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 20、150 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg を絶食下で単回経口投与とされた。各期の休薬期間は 7~10 日間とされた。

総投与例数 50 例全例が安全性解析対象集団とされ、47 例¹¹⁷が薬物動態解析対象集団、36 例¹¹⁸が薬力学解析対象集団とされた。

治験中止例は 13 例で、中止理由の内訳は同意撤回 6 例、試験実施計画書不遵守 3 例、安全性上の理由 2 例、有害事象 1 例、その他 1 例であった。

薬物動態について、本剤 20 及び 150 mg を単回経口投与したときの C_{max} (幾何平均値 (変動係数%)) は 250.7 (26.6) 及び 1981.0 (37.8) ng/mL、 t_{max} (中央値 (最小値, 最大値)) は 1 (0.5, 3) 及び 1 (0.5, 4) h であった。

心電図について、QTcX¹¹⁹間隔のベースラインからの平均変化量 (最小二乗平均) におけるプラセボ群との差 ($\Delta\Delta QTcX$) とその両側 90 %信頼区間は、本剤 20 mg 投与時には投与 8 時間後に最大値 2.3 [0.0, 4.6] msec、本剤 150 mg 投与時には投与 3 時間後に最大値 1.2 [-1.0, 3.4] msec となり、いずれの用量においても信頼区間の上限は 10 msec を下回った。一方、モキシフロキサシン投与時は、投与 4 時間後に最大値 9.7 [7.5, 11.9] msec となり、投与 1、2、3 及び 4 時間後の $\Delta\Delta QTcX$ の推定値¹²⁰とその両側 90 %信頼区間は 7.7 [6.2, 9.1] msec であり、信頼区間の下限は 5 msec を上回った。

安全性について、有害事象はプラセボ投与時の 5/46 例に 5 件、本剤 20 mg 投与時の 5/41 例に 7 件、本剤 150 mg 投与時の 5/44 例に 8 件、モキシフロキサシン投与時の 5/41 例に 7 件認められた。

¹¹⁷ 被験者の意思により治験を中止した 2 例、試験実施計画書不遵守の 1 例は薬物動態解析対象集団から除外された。

¹¹⁸ 被験者の意思により治験を中止した 6 例、ベースラインの PD データ欠損の 1 例、試験実施計画書不遵守の 3 例、安全性上の理由で治験を中止した 2 例、有害事象による中止 1 例、及び医師の判断で治験中止となった 1 例は薬力学解析対象集団から除外された。

¹¹⁹ 試験固有の係数を用いて心拍数で補正した QT 間隔

¹²⁰ 被験者、治療薬、時期、時間、時期と時間との交互作用及び治療薬と時間との交互作用を独立因子、QTcX 間隔のベースライン値を共変量として反復測定共分散モデルを用いて解析が実施された。投与順序内の被験者は変量効果とされた。

このうち、副作用は本剤 20 mg 投与時の 3/41 例に 4 件（動悸、頭痛、そう痒症/蕁麻疹）、本剤 150 mg 投与時の 2/44 例に 2 件（頭痛 2 件）、モキシフロキサシン投与時の 1/41 例に 1 件（呼吸困難）に認められた。投与中止に至った有害事象は本剤 150 mg 群の 1 例（頭痛/筋痛/咽喉頭疼痛）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) PK/PD の関係について

申請者は、本剤の PK/PD の関係について以下のように説明している。本剤の用量と薬力学的作用（24 時間尿糖排泄量のベースラインからの変化量）の関係について、被験者の健康状態（健康成人又は 2 型糖尿病患者）を共変量として組み込んだ E_{max} モデルを用いて検討した結果、最大効果の 50 % が得られる用量は健康成人で 4.70 mg、2 型糖尿病患者で 3.97 mg であり、投与 24 時間後までの尿糖排泄量のベースラインからの変化量の最大値は、健康成人で 66.2 g、2 型糖尿病患者で 83.1 g と推定され、健康成人と比較して 2 型糖尿病患者で大きかった。また、本剤 10 mg 投与時にはほぼ最大効果が得られることが示唆された。

本薬未変化体の C_{max} 及び AUC と 24 時間尿糖排泄量のベースラインからの変化量の関係も用量との関係に類似しており、同様に E_{max} モデルを用いて検討した。その結果、 C_{max} について、最大効果の 50 % が得られる C_{max} は健康成人で 50.92 ng/mL、2 型糖尿病患者で 53.92 ng/mL、投与 24 時間後における尿糖排泄量のベースラインからの変化量の最大値は、健康成人で 65.95 g、2 型糖尿病患者で 82.72 g と推定された。同様に AUC について、最大効果の 50 % が得られる AUC は健康成人で 198.3 ng·h/mL、2 型糖尿病患者で 197.9 ng·h/mL、投与 24 時間後における尿糖排泄量のベースラインからの変化量の最大値は健康成人で 63.70 g、2 型糖尿病患者で 80.53 g と推定された。

健康成人及び 2 型糖尿病患者¹²¹における投与 4 又は 6 時間後までのグルコース腎クリアランスと本剤の用量との関係について E_{max} モデルを用いて検討した結果、最大効果の 50 % が得られる用量は 0.98 mg、グルコース腎クリアランスの最大値は 33.81 mL/min と推定された。同様にグルコース腎クリアランスと本薬未変化体の C_{max} 及び AUC の関係について検討した結果、 C_{max} について最大効果の 50 % が得られる C_{max} は 13.02 ng/mL、グルコース腎クリアランスの最大値は 33.81 mL/min、AUC について最大効果の 50 % が得られる AUC は 46.70 ng·h/mL、グルコース腎クリアランスの最大値は 33.39 mL/min と推定された。

機構は、年齢及び性別が本剤の曝露量と尿糖排泄量の関係に与える影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。年齢の影響について、外国人を対象とした母集団薬物動態解析¹²²の併合解析から高齢者（65 歳以上）における曝露量は対照群（40 歳以上 65 歳未満）と比較して約 25 % 程度高くなると推定された。曝露量に違いが生じた理由として、高齢者では腎機能が低下していることが多いことから、腎機能低下の影響があると考えられる。高齢者における尿糖排泄量の変化量と年齢の関係について、上述の E_{max} モデルにおける残差プロットでは年齢による偏りが認められないことから、年齢が本剤の尿糖排泄量に及ぼす影響はほとんどないと考えられる。

¹²¹ 本薬によるグルコースの腎クリアランス促進効果は健康成人と 2 型糖尿病患者で同様であったことから、被験者の健康状態（健康成人又は 2 型糖尿病患者）は共変量として組み込まずに解析がなされた。

¹²² 海外臨床試験（MB102002、MB102003、MB102013、MB102032 及び D1690C00006 試験）における健康成人 30 例及び 2 型糖尿病患者 1223 例から得られた 8011 点の血漿中本薬未変化体濃度を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、CL/F に対する CLcr 及び性別、V2/F に対する体重が共変量と推定された。

性別の影響について、臨床薬理試験の併合解析から、女性における曝露量は男性と比較して最大でも 23.4 %程度の増加であると推定された。外国人を対象とした母集団薬物動態解析¹²²及び日本人を対象とした母集団薬物動態解析 (MB102025、D1692C00005 試験)において、性別が CL/F に対する共変量と推定されたが、尿糖排泄量の変化量と性差の関係について、上述の E_{max} モデルにおける残差プロットでは性差が認められなかった。長期投与時の HbA1c 変化量においても性差が認められなかった。以上より、年齢及び性別により、曝露量に違いが生じた場合にも尿糖排泄量に大きな違いは生じないと考える。

機構は、申請者の回答を了承するが、高齢者への投与については、安全性の観点から引き続き臨床の項で検討したいと考える (「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 特別な患者集団について 3) 高齢者」の項を参照)。

(2) 腎機能障害患者及び肝機能障害患者における薬物動態について

機構は、腎機能障害患者及び肝機能障害患者において本剤の曝露量はその重症度に応じて大きくなったことから、当該患者集団における安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎機能障害患者について、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者並びに腎機能の正常な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤の薬物動態に対する腎機能の影響について検討した (MB102007 試験)。本剤 20 mg が 1 日 1 回 7 日間反復経口投与された結果、投与 7 日目の軽度腎機能障害患者における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_τ の推定幾何平均は、腎機能の正常な 2 型糖尿病患者と比較して、それぞれ 4 %及び 32 %、中等度腎機能障害患者では 6 %及び 60 %、重度腎機能障害患者では 9 %及び 87 %上昇した。中等度腎機能障害患者を対象とした海外第 III 相試験 (MB102029 試験) の曝露量と eGFR のデータを回帰モデルにあてはめ、中等度腎機能障害を有する日本人 2 型糖尿病患者に本剤 10 mg を投与したときの曝露量を推定した。その結果、中等度腎機能障害に区分される範囲の中間 (eGFR 45 mL/min/1.73 m²) における正常腎機能障害患者に対する AUC_τ の比 (幾何平均 [両側 90 %信頼区間]) は [] であり、中等度腎機能障害を有する日本人 2 型糖尿病患者の AUC_τ は約 [] ng・h/mL と推定された。この値は、曝露量と eGFR の関係が海外 MB102029 試験で認められた eGFR 値の範囲外でも同じであると仮定すると、腎機能が正常な日本人 2 型糖尿病患者に本剤を約 [] mg を投与したときの曝露量に相当した。同様に、重度腎機能障害を有する日本人 2 型糖尿病患者に本剤 10 mg を投与したときの腎機能正常患者に対する曝露量の比は []、AUC_τ は約 [] ng・h/mL と推定され、この値は腎機能が正常な日本人 2 型糖尿病患者に本剤約 [] mg を投与したときの曝露量に相当した。

肝機能障害患者について、軽度、中等度及び重度肝機能障害患者 (それぞれ Child Pugh クラス A、B 及び C) 並びに健康成人を対象に、本剤の薬物動態に対する肝機能の影響について検討した (MB102027 試験)。本剤 10 mg が単回経口投与された結果、肝機能障害者間及び肝機能障害者と健康成人の間で本薬のタンパク結合率に差はなく、中等度肝機能障害患者における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均は、健康成人と比較して、それぞれ 12 %及び 36 %、重度の肝機能障害患者では 40 %及び 67 %上昇した。

本剤は主に UGT1A9 によって、不活性代謝物である 3-O-グルクロン酸抱合体に代謝される。UGT1A9 は主にヒトの腎臓で多く発現しているが¹²³、本薬の *in vitro* 試験結果から、3-O-グルクロン

¹²³ Nishimura M and Naito S, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2006; 21: 357-74

酸抱合体は腎臓と肝臓の両方で生成することが明らかとなっている(5.3.2.2.1)。一般に、腎臓の代謝クリアランスに対する寄与は肝臓と比較して小さいと考えられるが、*in vitro* 試験におけるヒト腎臓によるグルクロン酸抱合体を介した基質の内因性クリアランスはヒト肝臓と同程度以上であることが報告されており¹²⁴、一部の物質の全身及び腎臓での代謝クリアランスにおいて、腎臓の UGT が不可欠であるという報告もある¹²⁵。本剤のグルクロン酸抱合体に対する腎臓及び肝臓の相対的寄与率は、各臓器における本剤の曝露量、相対的な UGT1A9 の発現量によって決まることから、腎臓における 3-O-グルクロン酸抱合体の生成速度が速いことに加え、本剤の各臓器への血流量¹²⁶を含めた相対的な曝露量を考慮すると、肝臓及び腎臓のどちらも本剤の代謝に大きく寄与すると考えられ、重度腎機能障害及び重度肝機能障害の両方において曝露量増加が認められた結果と一致していた。

安全性について、2 型糖尿病患者に本剤を単独又は他の糖尿病治療薬との併用療法で投与したとき、安全性に大きな問題はなく、生殖器感染、尿路感染及び頻尿等は本剤の薬理作用に基づき予測される事象であった。国内第 III 相試験 (D1692C00006 試験) において、プラセボ群と比較して本剤 10 mg 群で多く認められた事象は、鼻咽頭炎、齲歯、頻尿、腎機能障害、背部痛であったが、副作用と判断されたものは頻尿、腎機能障害、背部痛であった。10 mg 群におけるベースラインの eGFR が 30 以上 60 未満の被験者における有害事象の発現割合 (76.0 %) は、eGFR が 60 以上 90 未満の被験者の発現割合 (60.7 %) よりも高かったが、全体的に有害事象及び副作用の発現割合についてベースラインの eGFR 及び本剤の用量に関連性は認められなかった。また、D1692C00012 試験において、本剤 5 mg 投与で効果不十分な場合に 10 mg に増量した結果、安全性に大きな問題は認められなかった。

中等度又は重度腎機能障害患者に本剤を 10 mg 投与したときの安全性について、中等度以上の腎機能障害を有する患者に本剤 10 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量を上回る用量として、50 mg までの用量を 12 週間反復投与した海外 MB102008 試験¹²⁷における安全性を検討した。その結果、二重盲検期において多く認められた事象は、尿路感染、悪心、浮動性めまい、頭痛、疲労、背部痛及び鼻咽頭炎であった。また、二重盲検期において泌尿生殖器感染事象の発現割合が、低用量群 (2.5、5 及び 10 mg : 6.8~10.6 %) よりも高用量群 (20 及び 50 mg : 16.1~16.9 %) で高かったが、全体として有害事象と用量に関連性は認められなかった。

以上より、腎機能障害患者について、国内第 II 相試験及び第 III 相試験の安全性も踏まえると、eGFR が 45 以上の腎機能障害患者においては大きな問題はないと考えるが、eGFR が 45 未満の腎機能障害患者及び末期腎疾患の患者については、本剤の効果が期待できないため当該患者への投与は推奨されないと考える。また、肝機能障害患者について、重度の肝機能障害患者を対象とした安全性及び有効性の検討は行っていないが、添付文書案では本剤 5 mg 投与で効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg に増量可能としていることから、患者の状況に応じて判断されるものとする。

¹²⁴ Tsoutsikos P, et al., *Biochem Pharmacol*, 2004; 67: 191-9, Bowalgaha K and Miners JO, *Br J Clin Pharmacol*, 2001; 52: 605-9

¹²⁵ Knights KM and Miners JO, *Drug Metabol Rev*, 2010; 42: 63-73

¹²⁶ 肝臓には心臓から拍出される血流量の約 26 %、腎臓には約 19.5 %が流入する (Williams LR and Leggett RM, *Clin Phys Physiol Meas*, 1989; 10: 187-217)。

¹²⁷ 海外 MB102008 試験：食事及び運動による血糖コントロールが不十分で、糖尿病治療薬の治療歴がなく、慢性腎機能不全の徴候がみられない 2 型糖尿病患者を対象に、本剤単独療法の有効性及び安全性を検討する第 II 相プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (投与期間は 12 週間)

機構は、以下のように考える。腎機能障害患者について、障害の程度に伴い曝露量の増加が認められており、本剤の作用機序を踏まえると適切な注意喚起が必要と考える。肝機能障害患者について、重度肝機能障害患者では曝露量（AUC）が60%程度上昇すること、重度の肝機能障害患者における安全性及び有効性は検討されていないことから、慎重投与とする旨の注意喚起をする必要があると考える。なお、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における安全性については、引き続き臨床の項で検討したいと考える（腎機能障害患者については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害患者」の項、肝機能障害患者については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (6) 特別な患者集団について 2) 肝機能障害患者」の項を参照）。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内第 I 相試験（MB102010、MB102025、D1692C00002 試験）、海外第 I 相試験（MB102006、MB102059、D1690C00001、MB102007、MB102027、MB102004、MB102017、MB102026、MB102036、MB102037、MB102057、MB102058、MB102074、MB102093 試験）、国内第 II 相試験（D1692C00005 試験）、国内第 III 相試験（D1692C00006、D1692C00012 試験）の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。なお、HbA1c は NGSP 値で表記されている。

(1) 臨床薬理試験

国内外の第 I 相試験の主な試験の概略及び安全性に関する試験成績については、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照。

(2) 国内第 II 相試験 (5.3.5.1.1 : D1692C00005 試験<2009年8月~2010年5月>)

日本人 2 型糖尿病患者¹²⁸（目標被験者数 275 例、各群 55 例）を対象に、本剤投与時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、ウォッシュアウト期（6 週間）、単盲検プラセボ導入期（4 週間）、二重盲検治療期（12 週間）、後観察期（4 週間）から構成された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 1、2.5、5 又は 10 mg を 1 日 1 回朝に 12 週間経口投与とされた。

総投与例数 279 例（プラセボ群 54 例、本剤 1 mg 群 59 例、本剤 2.5 mg 群 56 例、本剤 5 mg 群 58 例、本剤 10 mg 群 52 例）全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、「FAS」）とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。二重盲検治療期における中止例は 21 例であり、その内訳はプラセボ群 9 例（試験基準を満たさず 5 例、同意撤回、安全性上の理由、各 1 例、その他 2 例）、本剤 1 mg 群 5 例（試験基準を満たさず 2 例、選択・除外基準違反、同

¹²⁸ 主な選択基準：空腹時C-ペプチド濃度が1.0 ng/mL超、BMIが40 kg/m²以下であり、以下の基準のいずれかに合致する18歳以上79歳以下の2型糖尿病患者。1) 組み入れ時に糖尿病治療薬の治療歴がない場合は組み入れ時のHbA1cが7%以上10%以下。2) 組み入れ時までに糖尿病の薬物療法をほとんど受けていない（診断以降の治療期間が30日未満であり、かつ組み入れ前30日間に経口血糖降下薬を連続3日間以上又は合計7日間以上服用しておらず、組み入れ前2週間はインスリン治療を受けていない）場合は組み入れ時のHbA1cが7%以上10%以下（ウォッシュアウト不要）。3) 組み入れ時までに糖尿病に対する薬物療法を受けたことがあるが、組み入れ前6週間は糖尿病の薬物療法を受けていない場合は組み入れ時のHbA1cが7%以上10%以下（ウォッシュアウト不要）。4) 組み入れ時に糖尿病の薬物療法（1種類の経口血糖降下薬又はそれぞれが承認最大用量の半量未満の用量で併用されていた2種類の経口血糖降下薬）を受けている場合は組み入れ時のHbA1cが8%以下かつ空腹時血糖値が240 mg/dL以下（ウォッシュアウト必要）。

意撤回、死亡、各1例)、本剤2.5 mg群5例(試験基準を満たさず、同意撤回、各2例、有害事象1例)、及び本剤5 mg群2例(有害事象、同意撤回、各1例)であった。

有効性について、主要評価項目であるFASにおけるベースライン(二重盲検治療期開始時)から投与12週時までのHbA1c変化量は表16のとおりであった。いずれの本剤群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた(いずれも $p < 0.0001$ 、ANCOVAモデル、各比較における有意水準は両側1.5%(Dunnett法により補正した有意水準、試験全体の有意水準は両側5%)。)

表16 ベースラインから投与12週時までのHbA1c変化量(D1692C00005試験:FAS)

	プラセボ群 (n=54)	本剤1 mg群 (n=59)	本剤2.5 mg群 (n=56)	本剤5 mg群 (n=58)	本剤10 mg群 (n=52)
ベースライン	8.12±0.714	8.10±0.785	7.92±0.740	8.05±0.660	8.18±0.690
投与12週時 ^{a)}	8.48±0.897	7.97±0.883	7.84±0.776	7.68±0.567	7.72±0.703
ベースラインからの変化量 ^{b)}	0.37 [0.23, 0.50]	-0.12 [-0.25, 0.01]	-0.11 [-0.25, 0.02]	-0.37 [-0.50, -0.24]	-0.44 [-0.58, -0.30]
プラセボ群との群間差 ^{b)}	—	-0.49 [-0.68, -0.29]	-0.48 [-0.67, -0.28]	-0.74 [-0.93, -0.54]	-0.80 [-1.00, -0.61]
p値 ^{b)c)}	—	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

単位: %、平均値±標準偏差、調整済み平均値 [両側95%信頼区間]、—: 該当せず

a) Last Observation Carried Forward (LOCF)

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

c) 検定の多重性はDunnett法により補正され有意水準は0.015とされた。

副次評価項目であるベースラインから投与12週時までの空腹時血糖変化量(LOCF、調整済み平均値 [両側95%信頼区間])は、プラセボ群11.17 [4.41, 17.93]、本剤1 mg群-15.61 [-22.37, -8.85]、本剤2.5 mg群-19.83 [-26.46, -13.20]、本剤5 mg群-23.51 [-30.27, -16.75]、本剤10 mg群-31.94 [-38.98, -24.90] mg/dLであった。ベースラインから投与12週時までの体重変化量(LOCF、調整済み平均値 [両側95%信頼区間])は、プラセボ群-0.05 [-0.42, 0.31]、本剤1 mg群-1.25 [-1.60, -0.90]、本剤2.5 mg群-1.24 [-1.60, -0.88]、本剤5 mg群-2.06 [-2.41, -1.71]、本剤10 mg群-1.91 [-2.29, -1.54] kgであった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群38.9%(21/54例)及び1.9%(1/54例)、本剤1 mg群40.7%(24/59例)及び3.4%(2/59例)、本剤2.5 mg群46.4%(26/56例)及び1.8%(1/56例)、本剤5 mg群41.4%(24/58例)及び0.0%(0/58例)、本剤10 mg群53.8%(28/52例)及び5.8%(3/52例)であった。いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用は、表17のとおりであった。

表17 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用(D1692C00005試験:安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (n=54)		本剤1 mg群 (n=59)		本剤2.5 mg群 (n=56)		本剤5 mg群 (n=58)		本剤10 mg群 (n=52)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	21 (38.9)	1 (1.9)	24 (40.7)	2 (3.4)	26 (46.4)	1 (1.8)	24 (41.4)	0 (0.0)	28 (53.8)	3 (5.8)
鼻咽頭炎	13 (24.1)	0 (0.0)	12 (20.3)	0 (0.0)	10 (17.9)	0 (0.0)	7 (12.1)	0 (0.0)	12 (23.1)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.8)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (1.9)
インフルエンザ	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
齲歯	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
便秘	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (5.1)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
逆流性食道炎	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	3 (5.6)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数(発現割合)、MedDRA/J ver.13.0

死亡例は本剤 1 mg 群の 1 例（胆嚢炎/敗血症/多臓器不全）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤 1 mg 群の 2 例に 4 件（胆嚢炎/敗血症/多臓器不全（死亡例）、脊椎圧迫骨折）、本剤 2.5 mg 群の 1 例に 1 件（膀胱癌）、本剤 5 mg 群の 2 例に 2 件（皮膚嚢腫、急性心筋梗塞）、本剤 10 mg 群の 1 例に 1 件（胃腸炎）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤 1 mg 群の 1 例に 1 件（細菌性膀胱炎）、本剤 2.5 mg 群の 1 例に 1 件（膀胱癌）、本剤 5 mg 群の 1 例に 1 件（急性心筋梗塞）認められ、本剤 1 mg 群で認められた細菌性膀胱炎は副作用と判断された。

低血糖症¹²⁹は、プラセボ群、本剤 2.5 及び 10 mg 群の各 1 例に認められたが、重度の低血糖症は認められなかった。

生殖器感染を示唆する事象¹³⁰は、本剤 2.5 mg 群の 1 例（陰部そう痒症）、本剤 5 mg 群の 1 例（亀頭炎）に認められた。

尿路感染を示唆する事象¹³⁰は、プラセボ群の 1 例（膀胱炎）、本剤 1 mg 群の 1 例（細菌性膀胱炎）、本剤 5 mg 群の 1 例（膀胱炎）及び本剤 10 mg 群の 2 例（膀胱炎 2 例）に認められた。

血液学的検査項目について、本剤群ではヘマトクリット及びヘモグロビンの平均値のベースラインからの用量依存的な増加が認められた。本剤群の 5 例（1 mg 群 1 例、2.5 mg 群 1 例、5 mg 群 2 例、10 mg 群 1 例）でヘマトクリットの異常高値（55 %超）、本剤群の 8 例（1 mg 群 1 例、2.5 mg 群 2 例、5 mg 群 2 例、10 mg 群 3 例）及びプラセボ群の 1 例でヘモグロビンの異常高値（18 g/dL 超）が認められたが、血栓塞栓症を伴うものはなかった。

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(3) 第 III 相試験

1) 国内第 III 相試験（単独療法）（5.3.5.1.2 : D1692C00006 試験<2011 年 2 月～2012 年 3 月>）

日本人 2 型糖尿病患者¹³¹（目標被験者数 255 例、各群 85 例）を対象に、本剤投与時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、ウォッシュアウト期（6 週間）、単盲検プラセボ導入期（4 週間）、二重盲検治療期（24 週間）、後観察期（3 週間）から構成された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 5 又は 10 mg を 1 日 1 回朝に 24 週間経口投与とされた。

総投与例数 261 例（プラセボ群 87 例、本剤 5 mg 群 86 例、本剤 10 mg 群 88 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 22 例であり、その内訳はプラセボ群 8 例（有害事象 3 例、試験基準を満たさず、同意撤回、各 2 例、治験実施計画書の遵守不良/不遵守 1 例）、本剤 5 mg 群 5 例（試験基準を満たさず 2 例、有害事象、同意撤回、治験実施計画書の遵守不良/不遵守、各 1 例）、本剤 10 mg 群 9 例（試験基準を満たさず 5 例、有害事象、同意撤回、各 2 例）であった。なお、投与 12～24 週において、空腹時血糖が 200 mg/dL

¹²⁹ 低血糖症の定義：①重度の低血糖症：重度の意識障害や行動障害のため第三者の介助を必要とし、かつ血糖値が 54 mg/dL 未満でグルコース又はグルカゴンの投与により急速に回復する症候性事象。②軽度の低血糖症：血糖値が 63 mg/dL 未満の症候性及び無症候性事象で、重度の低血糖症に該当しない事象。③その他の低血糖症：低血糖症を示唆する事象として報告されたが、血糖値が確認されなかった事象。なお、低血糖症は有害事象とは別に収集された。

¹³⁰ 申請者が事前に定めた基本語のリストに基づき収集された。

¹³¹ 主な選択基準：BMIが45 kg/m²未満であり、以下の基準のいずれかに該当する20歳以上の2型糖尿病患者。1) 組み入れ時に糖尿病の薬物療法（インスリン治療又は他の血糖降下薬）を受けていない場合は組み入れ時のHbA1cが6.5%以上10%以下（ウォッシュアウト不要）。2) 組み入れ時又は組み入れ前6週間以内にチアゾリジン系薬剤以外の薬物療法を受けている場合は組み入れ時のHbA1cが8%以下（ウォッシュアウト必要）。

を超えることが2回連続して確認された場合、治験担当医師の判断により高血糖レスキュー治療¹³²の開始が考慮されたが、高血糖レスキュー治療を行った被験者はなかった。

有効性について、主要評価項目であるFASにおけるベースライン（二重盲検治療期開始時）から投与24週時までのHbA1c変化量は表18のとおりであった。本剤5及び10mg群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（いずれも $p<0.0001$ 、ANCOVAモデル、各比較における有意水準は両側2.7%（Dunnnett法により補正した有意水準、試験全体の有意水準は両側5%））。

表18 ベースラインから投与24週時までのHbA1c変化量（D1692C00006試験：FAS）

	プラセボ群 (n=87)	本剤5 mg群 (n=86)	本剤10 mg群 (n=88)
ベースライン	7.50±0.629	7.50±0.718	7.46±0.611
投与24週時 ^{a)}	7.42±0.848	7.08±0.687	7.00±0.538
ベースラインからの変化量 ^{b)}	-0.06 [-0.18, 0.06]	-0.41 [-0.53, -0.29]	-0.45 [-0.57, -0.33]
プラセボ群との群間差 ^{b)}	—	-0.35 [-0.52, -0.18]	-0.39 [-0.56, -0.23]
p値 ^{b)c)}	—	<0.0001	<0.0001

単位：%、平均値±標準偏差、調整済み平均値 [両側95%信頼区間]、—：該当せず

a) LOCF

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

c) 検定の多重性はDunnnett法により補正され有意水準は0.027とされた。

また、ベースラインから投与24週時までのHbA1c変化量の推移は、図1のとおりであった。

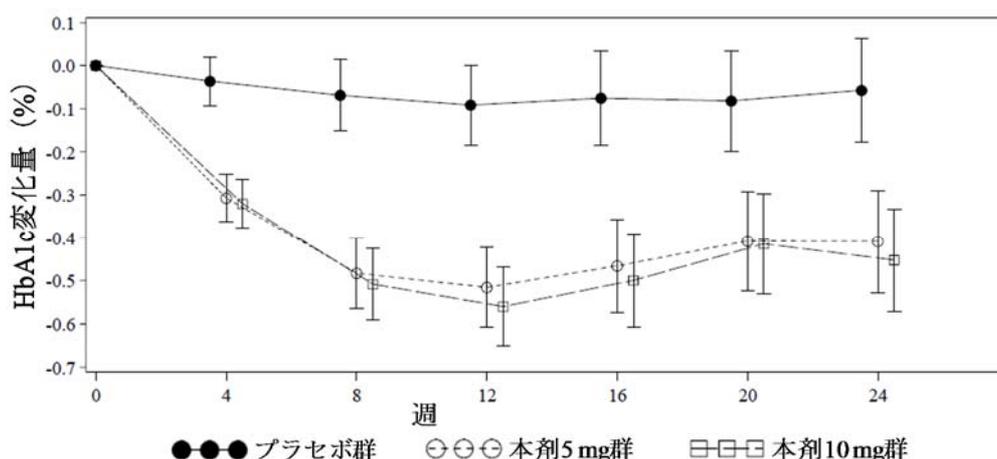


図1 ベースラインから投与24週時までのHbA1c変化量の推移（LOCF）
（調整済み平均値とその両側95%信頼区間）（D1692C00006試験：FAS）

主な副次評価項目の解析結果は、表19のとおりであった。

表19 ベースラインから投与24週時の空腹時血糖及び体重変化量（D1692C00006試験：FAS）

	空腹時血糖 (mg/dL)			体重 (kg)		
	プラセボ群 (n=87)	本剤5 mg群 (n=86)	本剤10 mg群 (n=88)	プラセボ群 (n=87)	本剤5 mg群 (n=86)	本剤10 mg群 (n=88)
ベースライン	139.8±21.71	137.5±24.41	138.7±22.26	65.96±12.908	65.81±14.371	69.70±13.821
投与24週時 ^{a)}	146.1±26.67	130.2±25.34	125.8±19.39	65.31±12.801	63.86±14.706	67.54±13.249
ベースラインからの変化量 ^{b)}	5.8 [1.6, 10.1]	-8.6 [-12.9, -4.3]	-13.7 [-18.0, -9.5]	-0.84 [-1.36, -0.32]	-2.13 [-2.65, -1.60]	-2.22 [-2.73, -1.71]
プラセボ群との群間差 ^{b)}	—	-14.4 [-20.1, -8.7]	-19.5 [-25.2, -13.8]	—	-1.29 [-1.98, -0.59]	-1.38 [-2.08, -0.69]

平均値±標準偏差、調整済み平均値 [両側95%信頼区間]、—：該当せず

a) LOCF

b) 投与群及び性別を固定効果、ベースライン値を共変量として含むANCOVAモデル

¹³² レスキュー治療に用いる薬剤は原則としてメトホルミンとされたが、メトホルミンを使用することができない場合は、グリメピリドを用いることとされ、いずれの薬剤も使用できない場合は治験中止とされた。用法・用量は規定されなかった。

安全性について、有害事象¹³³及び副作用の発現割合は、プラセボ群 51.7% (45/87 例) 及び 13.8% (12/87 例)、本剤 5 mg 群 47.7% (41/86 例) 及び 7.0% (6/86 例)、本剤 10 mg 群 64.8% (57/88 例) 及び 19.3% (17/88 例) であった。いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 20 のとおりであった。

表20 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用 (D1692C00006試験：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (n=87)		本剤5 mg群 (n=86)		本剤10 mg群 (n=88)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	45 (51.7)	12 (13.8)	41 (47.7)	6 (7.0)	57 (64.8)	17 (19.3)
鼻咽頭炎	9 (10.3)	0 (0.0)	9 (10.5)	0 (0.0)	15 (17.0)	0 (0.0)
齲歯	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.5)	0 (0.0)
頻尿	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	2 (2.3)	4 (4.5)	4 (4.5)
腎機能障害	3 (3.4)	2 (2.3)	2 (2.3)	0 (0.0)	4 (4.5)	1 (1.1)
背部痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	1 (1.1)
高血圧	5 (5.7)	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.14.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例 (被殻出血) 及び本剤 10 mg 群の 1 例 (肋骨骨折) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 5 例 (糖尿病、腎機能障害、各 2 例、被殻出血 1 例)、本剤 5 mg 群の 3 例 (腎機能障害 2 例、胆石症 1 例) 及び本剤 10 mg 群の 7 例 (腎機能障害 3 例、糸球体濾過率減少 2 例、高血圧、尿路感染、各 1 例) に認められ、プラセボ群の糖尿病 (2 例)、腎機能障害 (1 例)、本剤 5 mg 群の胆石症 (1 例)、本剤 10 mg 群の高血圧、腎機能障害、尿路感染 (各 1 例) は副作用と判断された。

低血糖症¹²⁹は本剤 10 mg 群の 2 例に認められたが、重度の低血糖症は認められなかった。

生殖器感染を示唆する事象¹³⁰は、プラセボ群の 1 例 (陰部そう痒症)、本剤 5 mg 群の 1 例 (外陰部腔カンジダ症) 及び本剤 10 mg 群の 2 例 (陰部そう痒症、外陰部炎) に認められた。

尿路感染を示唆する事象¹³⁰は、プラセボ群の 2 例 (膀胱炎) 及び本剤 10 mg 群の 2 例 (膀胱炎、尿路感染) に認められた。

血液学的検査項目について、本剤 5 mg 群の 1 例でヘマトクリット及びヘモグロビンの異常高値が認められたが、血栓塞栓症を伴うものはなかった。

バイタルサインについて、本剤群ではベースラインから投与 24 週時の座位収縮期血圧の低下量がプラセボ群と比較してわずかに大きかった (プラセボ群-1.966 mmHg、本剤 5 mg 群-2.705 mmHg、本剤 10 mg 群-3.439 mmHg) が、後観察期中にベースライン値に戻った。座位拡張期血圧について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。心電図について、ほとんどの被験者でベースラインから投与 24 週時にかけて変化を認めなかった。

2) 国内第 III 相長期投与試験 (単独及び併用療法) (5.3.5.2.1:D1692C00012 試験<2011 年 2 月～2012 年 9 月>)

食事・運動療法又はいずれかの血糖降下薬 (スルホニルウレア系薬剤 (以下、「SU」)、速効型インスリン分泌促進薬 (以下、「グリニド」)、ビッグアニド系薬剤 (以下、「BG」)、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (以下、「 α -GI」)、チアゾリジン系薬剤 (以下、「TZD」)、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬 (以下、「DPP-4」) 又はグルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬 (以下、「GLP-1」))

¹³³ 投与期間中及び投与終了後 4 日以内に発現した事象。

で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者¹³⁴（目標被験者数 700 例、単独療法群 240 例、併用療法群 460 例（SU 併用群：120 例、DPP-4、 α -GI、BG、TZD 併用群：各 60 例、グリニド、GLP-1 併用群：各 50 例））を対象に、本剤単独療法又は併用療法における安全性及び有効性を検討するために、非盲検非対照長期投与試験が実施された。

本試験は、ウォッシュアウト期（6 週間）、導入期（4 週間）、治療期（52 週間）、後観察期（3 週間）から構成された。

用法・用量は、本剤 5 mg を 1 日 1 回朝に経口投与とされた。投与 12 週以降に、HbA1c が 7.5 % を超え、安全性の懸念が認められない場合、次回来院時（16 週以降）より本剤 10 mg へ増量可とされた。10 mg へ増量後は、5 mg への減量は原則不可とされ、治験担当医師が減量する必要があると判断した場合は、治験を中止することとされた。併用療法群における血糖降下薬の用法・用量は、投与前と同一の用法・用量で併用することとされたが、SU のみ減量可能¹³⁵とされた。なお、本剤 10 mg へ増量後、8 週間投与したにもかかわらず、投与 24 週～52 週の間、来院時の HbA1c が 8 % を超える場合、治験担当医師の判断により次回来院時より高血糖レスキュー治療¹³⁶の開始が考慮された。

総投与例数 728 例（単独療法群 249 例、併用療法群 479 例（SU 併用群 122 例¹³⁷、DPP-4 併用群 62 例¹³⁸、 α -GI 併用群 61 例¹³⁹、BG 併用群 71 例¹⁴⁰、TZD 併用群 64 例¹⁴¹、グリニド併用群 49 例¹⁴²、GLP-1 併用群 50 例¹⁴³））全例が安全性解析対象集団とされ、726 例¹⁴⁴（単独療法群 249 例、併用療法群 477 例（SU 併用群 122 例、DPP-4 併用群 62 例、 α -GI 併用群 61 例、BG 併用群 69 例、TZD 併用群 64 例、グリニド併用群 49 例、GLP-1 併用群 50 例））が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。630 例（86.5 %）が 52 週間の治療期間を完了した。中止例は 98 例であり、その内訳は単独療法群 28 例¹⁴⁵、併用療法群 70 例¹⁴⁶であった。投与 52 週までに高血糖レスキュー治療を実施したのは 52 例¹⁴⁷であった。

¹³⁴ 主な選択基準：BMIが45 kg/m²未満であり、以下の基準のいずれかに該当する20歳以上の2型糖尿病患者。

1) 単独療法群：組み入れ時に糖尿病治療薬の治療歴がない場合は組み入れ時のHbA1cが6.5%以上10%以下でウォッシュアウト不要、又は組み入れ時若しくは組み入れ前6週間以内にTZD以外の薬物療法を受けている場合は組み入れ時のHbA1cが8%以下でウォッシュアウト必要。2) SU、グリニド、BG、 α -GI、DPP-4又はGLP-1併用群：本剤投与開始前8週間以上、基礎治療薬である各血糖降下薬を承認用量範囲内で一定用量投与されている場合は組み入れ時のHbA1cが6.5%以上10%以下。3) TZD併用群：本剤投与開始前12週間以上、ピオグリタゾン塩酸塩を承認用量範囲内で一定用量投与されている場合は組み入れ時のHbA1cが6.5%以上10%以下。

¹³⁵ SUの減量基準に関しては、投与開始時以降の来院時で、70 mg/dL以下の血糖値が2回以上報告された場合、治験担当医師がSUの用量を減量することとされた。SU併用群で52週間の期間中にSUを減量した被験者はいなかった。

¹³⁶ 単独療法群においては、1種類の血糖降下薬が追加され、承認最大用量まで徐々に増量することが可能とされた。併用療法群においては、原則基礎治療薬の用量を承認最大用量まで徐々に増量することとされ、必要に応じて1種類の血糖降下薬が追加され、承認最大用量まで徐々に増量することが可能とされた。

¹³⁷ グリメピリド 0.5 mg（1日量、併用薬の用量について、以下同様）が2例、1 mg が67例、1.5 mg が3例、2 mg が23例、2.5 mg が1例、3 mg が14例、4 mg が5例、5 mg が1例、6 mg が6例。

¹³⁸ シタグリブチンリン酸塩水和物（以下、「シタグリブチン」）25 mg が2例、50 mg が46例、100 mg が14例。

¹³⁹ ボグリボース 32例（0.6 mg が16例、0.9 mg が16例）、ミグリトール 26例（150 mg が23例、225 mg が3例）、アカルボース 3例（150 mg が1例、300 mg が2例）。

¹⁴⁰ メトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）500 mg が18例、750 mg が38例、1000 mg が3例、1500 mg が12例。

¹⁴¹ ピオグリタゾン塩酸塩（以下、「ピオグリタゾン」）15 mg が32例、30 mg が31例、45 mg が1例。

¹⁴² ナテグリニド 270 mg が27例、ミチグリニドカルシウム水和物（以下、「ミチグリニド」）30 mg が22例。

¹⁴³ リラグルチド（遺伝子組換え、以下、「リラグルチド」）0.6 mg が7例、0.9 mg が43例。

¹⁴⁴ 1つ以上の有効性評価項目でベースライン値及び1つ以上の投与後値を有する。

¹⁴⁵ 同意撤回 11例、有害事象 10例、試験基準を満たさず 5例、治験実施計画書の遵守不良/不遵守 2例。

¹⁴⁶ SU併用群 18例（有害事象 7例、試験基準を満たさず、同意撤回、各 5例、治験実施計画書の遵守不良/不遵守 1例）、DPP-4併用群 9例（同意撤回 5例、有害事象 3例、治験実施計画書の遵守不良/不遵守 1例）、 α -GI併用群 8例（同意撤回 4例、有害事象 2例、試験基準を満たさず、治験実施計画書の遵守不良/不遵守、各 1例）、BG併用群 15例（試験基準を満たさず 9例、同意撤回 4例、

有効性について、主要評価項目は設定されず、副次評価項目とされた FAS におけるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量は表 21、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移は図 2 のとおりであった。

表21 ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量（高血糖レスキュー治療後のデータを除く）（D1692C00012試験：FAS）

	単独療法群 (n=249)	SU併用群 (n=122)	DPP-4併用群 (n=62)	α-GI併用群 (n=61)	BG併用群 (n=69)	TZD併用群 (n=64)	グリニド併用群 (n=49)	GLP-1併用群 (n=50)
ベースライン	7.53±0.761	8.02±0.842	7.80±0.909	7.59±0.729	7.63±0.845	7.94±0.915	7.49±0.725	8.11±0.917
投与52週時 ^{a)}	6.87±0.717	7.37±0.823	7.20±0.826	6.78±0.637	6.99±0.727	7.08±0.693	6.73±0.513	7.62±1.009
ベースラインから の変化量	-0.66 [-0.75, -0.57]	-0.65 [-0.78, -0.52]	-0.60 [-0.74, -0.45]	-0.81 [-0.98, -0.63]	-0.63 [-0.80, -0.47]	-0.86 [-1.05, -0.67]	-0.76 [-0.95, -0.57]	-0.49 [-0.72, -0.26]

単位：%、平均値±標準偏差、平均値 [両側95%信頼区間]

a) LOCF

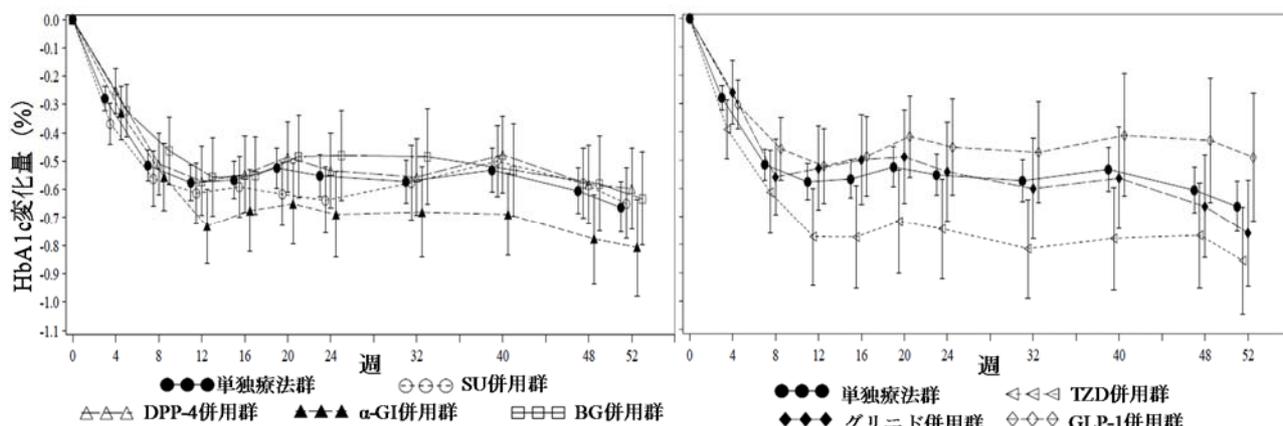


図2 ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量の推移（LOCF、高血糖レスキュー治療後のデータを除く）（調整済み平均値とその両側95%信頼区間）（D1692C00012試験：FAS）

主な副次評価項目の解析結果は、表 22 のとおりであった。

表22 主な副次評価項目の解析結果（高血糖レスキュー治療後のデータを除く）（D1692C00012試験：FAS）

		単独療法群 (n=249)	SU併用群 (n=122)	DPP-4併用群 (n=62)	α-GI併用群 (n=61)	BG併用群 (n=69)	TZD併用群 (n=64)	グリニド併用群 (n=49)	GLP-1併用群 (n=50)
空腹時 血糖 (mg/dL)	例数	n=245	n=120	n=59	n=61	n=66	n=64	n=49	n=50
	ベースライン	140.1±24.8	149.9±29.7	147.5±23.7	141.6±25.0	148.4±32.5	144.1±30.8	147.8±30.1	150.2±29.2
	投与52週時 ^{a)}	125.7±18.7	131.5±24.2	129.8±17.6	124.9±18.5	130.6±24.3	126.6±19.9	126.9±19.7	138.7±30.2
	変化量 [両側 95%信頼区 間]	-14.3 [-17.0, -11.6]	-18.4 [-23.1, -13.7]	-17.6 [-23.9, -11.4]	-16.6 [-22.6, -10.7]	-17.8 [-25.2, -10.3]	-17.5 [-23.8, -11.2]	-20.9 [-27.8, -13.9]	-11.5 [-20.1, -2.9]
体重 (kg)	例数	n=249	n=122	n=62	n=61	n=69	n=64	n=49	n=50
	ベースライン	67.8±13.4	66.1±12.1	64.7±11.8	69.3±16.7	68.4±14.2	72.7±16.7	67.2±13.8	63.4±16.7
	投与52週時 ^{a)}	65.2±13.0	64.4±12.1	62.3±11.3	66.9±17.3	66.2±14.0	72.0±17.3	64.7±13.8	60.5±14.6
	変化量 [両側 95%信頼区 間]	-2.58 [-2.87, -2.30]	-1.75 [-2.19, -1.32]	-2.42 [-2.86, -1.97]	-2.44 [-3.22, -1.65]	-2.25 [-2.73, -1.76]	-0.77 [-1.49, -0.04]	-2.47 [-3.09, -1.86]	-2.90 [-4.14, -1.65]

平均値±標準偏差、平均値 [両側95%信頼区間]

a) LOCF

有害事象 2 例)、TZD 併用群 9 例 (同意撤回 5 例、試験基準を満たさず 3 例、治験実施計画書の遵守不良/不遵守 1 例)、グリニド併用群 4 例 (有害事象 2 例、同意撤回、治験実施計画書遵守不良/不遵守、各 1 例)、GLP-1 併用群 7 例 (同意撤回 4 例、試験基準を満たさず 2 例、有害事象 1 例)。

¹⁴⁷ 単独療法群 4 例、SU 併用群 17 例、DPP-4 併用群 7 例、BG 併用群 5 例、TZD 併用群 2 例、グリニド併用群 1 例、GLP-1 併用群 16 例であった。なお、レスキュー治療前に高血糖により SU 併用群の 1 例が治験中止となった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、単独療法群 79.1 % (197/249 例) 及び 24.9 % (62/249 例)、SU 併用群 73.0 % (89/122 例) 及び 16.4 % (20/122 例)、DPP-4 併用群 75.8 % (47/62 例) 及び 17.7 % (11/62 例)、 α -GI 併用群 63.9 % (39/61 例) 及び 11.5 % (7/61 例)、BG 併用群 78.9 % (56/71 例) 及び 28.2 % (20/71 例)、TZD 併用群 70.3 % (45/64 例) 及び 12.5 % (8/64 例)、グリニド併用群 69.4 % (34/49 例) 及び 20.4 % (10/49 例)、GLP-1 併用群 74.0 % (37/50 例) 及び 16.0 % (8/50 例) であった。いずれかの投与群で 5 % 以上に発現した有害事象は表 23、3 % 以上に発現した副作用は表 24 のとおりであった。

表23 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象 (D1692C00012試験：安全性解析対象集団)

事象名	単独療法群 (n=249)	SU併用群 (n=122)	DPP-4併用群 (n=62)	α -GI併用群 (n=61)	BG併用群 (n=71)	TZD併用群 (n=64)	グリニド併用群 (n=49)	GLP-1併用群 (n=50)
すべての事象	197 (79.1)	89 (73.0)	47 (75.8)	39 (63.9)	56 (78.9)	45 (70.3)	34 (69.4)	37 (74.0)
鼻咽頭炎	63 (25.3)	33 (27.0)	10 (16.1)	12 (19.7)	14 (19.7)	18 (28.1)	19 (38.8)	10 (20.0)
上気道感染	12 (4.8)	1 (0.8)	6 (9.7)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	9 (3.6)	3 (2.5)	3 (4.8)	4 (6.6)	2 (2.8)	3 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	6 (2.4)	3 (2.5)	5 (8.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (4.7)	1 (2.0)	1 (2.0)
気管支炎	5 (2.0)	3 (2.5)	5 (8.1)	1 (1.6)	2 (2.8)	4 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.0)
便秘	9 (3.6)	3 (2.5)	3 (4.8)	1 (1.6)	7 (9.9)	1 (1.6)	4 (8.2)	3 (6.0)
胃炎	4 (1.6)	1 (0.8)	5 (8.1)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.0)
下痢	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.6)	4 (6.6)	2 (2.8)	1 (1.6)	1 (2.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.0)
背部痛	10 (4.0)	9 (7.4)	4 (6.5)	1 (1.6)	3 (4.2)	2 (3.1)	2 (4.1)	0 (0.0)
関節痛	7 (2.8)	6 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.6)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	13 (5.2)	2 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.3)	3 (4.2)	3 (4.7)	2 (4.1)	0 (0.0)
腎機能障害	4 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (9.9)	1 (1.6)	1 (2.0)	2 (4.0)
不眠症	2 (0.8)	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (4.1)	4 (8.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.0

表24 いずれかの投与群で3%以上に発現した副作用 (D1692C00012試験：安全性解析対象集団)

事象名	単独療法群 (n=249)	SU併用群 (n=122)	DPP-4併用群 (n=62)	α -GI併用群 (n=61)	BG併用群 (n=71)	TZD併用群 (n=64)	グリニド併用群 (n=49)	GLP-1併用群 (n=50)
すべての事象	62 (24.9)	20 (16.4)	11 (17.7)	7 (11.5)	20 (28.2)	8 (12.5)	10 (20.4)	8 (16.0)
頻尿	13 (5.2)	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.2)	3 (4.7)	2 (4.1)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
口渇	9 (3.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (1.4)	1 (1.6)	1 (2.0)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (4.0)
便秘	3 (1.2)	1 (0.8)	2 (3.2)	1 (1.6)	4 (5.6)	1 (1.6)	1 (2.0)	0 (0.0)
外陰腫そう痒症	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (2.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、単独療法群の 14 例 (結腸癌、結腸ポリープ、各 2 例、加齢黄斑変性、白内障、網膜剥離、乳癌、慢性副鼻腔炎、憩室炎、脳幹出血、浮動性めまい、四肢外傷性切断、変形性関節症、各 1 例)、SU 併用群の 5 例 (脳梗塞 2 例、直腸癌、大葉性肺炎、脊椎圧迫骨折、各 1 例)、DPP-4 併用群の 3 例 (白内障、痔核、発作性頻脈)、 α -GI 併用群の 2 例 (咽頭炎、心電図異常)、BG 併用群の 2 例 (胆石症、尿路結石)、TZD 併用群の 1 例 (頭位性回転性めまい)、グリニド併用群の 1 例 (胃腸炎)、GLP-1 併用群の 1 例 (脳梗塞/胃腸の炎症) に認められた。単独療法群の結腸癌、乳癌、SU 併用群の脳梗塞、BG 併用群の尿路結石、TZD 併用群の頭位性回転性めまいは副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、単独療法群の 15 例 (腎機能障害 4 例、結腸癌 2 例、口渇、糸球体濾過率減少、浮動性めまい、乳癌、消化不良、血圧上昇、筋力低下、肝機能異常、糖尿病、各 1 例)、SU 併用群の 8 例 (鼻咽頭炎、腎機能障害、大葉性肺炎、脳梗塞、アルコール性肝疾患、直腸癌、頭蓋内動脈瘤、そう痒性皮膚疹)、DPP-4 併用

群の3例（湿疹、外陰膻そう痒症、外眼筋不全麻痺）、 α -GI併用群の1例（排尿困難）、BG併用群の11例（腎機能障害6例、糸球体濾過率減少3例、高トリグリセリド血症、胆石症、各1例）、TZD併用群の2例（腎機能障害、腎不全）、グリニド併用群の2例（肝機能検査異常、動悸）、GLP-1併用群の3例（腎機能障害2例、薬疹1例）に認められた。単独療法群の口渇、乳癌、消化不良、筋力低下、腎機能障害（1例）、直腸癌、SU併用群の脳梗塞、アルコール性肝疾患、頭蓋内動脈瘤、そう痒性皮膚疹、DPP-4併用群の湿疹、外陰膻そう痒症、外眼筋不全麻痺、 α -GI併用群の排尿困難、BG併用群の腎機能障害（2例）、GLP-1併用群の薬疹は副作用と判断された。

低血糖症¹²⁹の発現割合は、単独療法群2.4%（6/249例）、SU併用群6.6%（8/122例）、DPP-4併用群3.2%（2/62例）、 α -GI併用群0.0%（0/61例）、BG併用群2.8%（2/71例）、TZD併用群1.6%（1/64例）、グリニド併用群6.1%（3/49例）、GLP-1併用群6.0%（3/50例）であった。重度の低血糖症は認められなかった。

生殖器感染を示唆する事象¹³⁰の発現割合は、単独療法群4.0%（10/249例）、SU併用群3.3%（4/122例）、DPP-4併用群6.5%（4/62例）、 α -GI併用群1.6%（1/61例）、BG併用群4.2%（3/71例）、TZD併用群1.6%（1/64例）、グリニド併用群6.1%（3/49例）、GLP-1併用群4.0%（2/50例）であった。

尿路感染を示唆する事象¹³⁰の発現割合は、単独療法群3.6%（9/249例）、SU併用群3.3%（4/122例）、DPP-4併用群1.6%（1/62例）、 α -GI併用群3.3%（2/61例）、BG併用群2.8%（2/71例）、TZD併用群4.7%（3/64例）、グリニド併用群0.0%（0/49例）、GLP-1併用群4.0%（2/50例）であった。

血液学的検査項目について、投与52週時に、ヘマトクリット高値（55%超）が8例（単独療法群3例、SU併用群2例、 α -GI併用群1例、GLP-1併用群2例）、ヘモグロビン高値（18 g/dL超）が9例（単独療法群4例、SU併用群3例、 α -GI併用群1例、GLP-1併用群1例）にみられたが、これに伴う血栓塞栓症に関する有害事象（一過性脳虚血発作、脳卒中、静脈血栓塞栓症等）は認められなかった。血液生化学検査項目について、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）の異常高値（基準値上限3倍超）が6例（単独療法群、SU併用群、DPP-4併用群、 α -GI併用群、グリニド併用群及びGLP-1併用群の各1例）に認められたが、基準値上限5倍超のALT又はASTの異常高値を示す被験者はなかった。ALPの異常高値（基準値上限1.5倍超）が3例（単独療法群2例、GLP-1併用群1例）に認められた。血清クレアチニンの異常高値（ベースライン値の1.5倍以上）はSU併用群の1例に認められた。

バイタルサインについて、投与開始52週後に、GLP-1併用群を除き、座位収縮期血圧のベースライン値からのわずかな平均値の低下がみられた。座位拡張期血圧の平均値及び座位心拍数の平均値では、臨床的に意味のある変化はみられなかった。心電図について、被験者の83.8%がベースライン時に正常を示し、その多くが投与24週及び52週においても正常であった。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。本剤は、SGLT2選択的阻害薬であり、尿中へのグルコース排泄促進というインスリン作用を介さない新規の作用機序を有することから、低血糖症のリスクが低く、グルコース排泄が促進されることにより体重減少が期待される。また、単独療法だけでな

く、既存の糖尿病治療薬との併用療法においても有効性及び安全性が示されたことから、糖尿病治療薬の新たな選択肢となることが期待される。

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

(2) 有効性について

1) 単独療法の有効性について

機構は、ベースラインからのHbA1c変化量のプラセボ群との群間差について、国内第III相試験（D1692C00006試験）では国内第II相試験（D1692C00005試験）より小さかった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。D1692C00006試験におけるベースラインからのHbA1c変化量について、本剤群とプラセボ群との群間差とその両側95%信頼区間は、投与12週時の5 mg群で-0.42 [-0.55, -0.29] %、10 mg群で-0.47 [-0.60, -0.34] %、投与24週時の5 mg群で-0.35 [-0.52, -0.18] %、10 mg群で-0.39 [-0.56, -0.23] %であった。同様に、D1692C00005試験の投与12週時の5 mg群で-0.74 [-0.93, -0.54] %、10 mg群で-0.80 [-1.00, -0.61] %と、D1692C00006試験の方が小さかった。この理由を検討したところ、D1692C00005試験の組み入れ時のHbA1cは7%以上10%以下、eGFR¹⁴⁸ (mL/min/1.73 m²) は60以上としていた。一方、D1692C00006試験では、組み入れ時のHbA1cは6.5%以上10%以下、eGFRは45以上としていたため、HbA1cが7%未満の被験者が約25%、eGFRが60未満の被験者が27.6%含まれていた。

D1692C00006試験におけるベースラインから投与24週時までのHbA1c変化量について、ベースラインのHbA1c別¹⁴⁹の本剤5 mg群及び10 mg群のプラセボ群との群間差とその両側95%信頼区間は、7%未満では-0.14 [-0.48, 0.20] % (n=20) 及び-0.11 [-0.45, 0.24] % (n=19)、7%以上8%未満では-0.21 [-0.44, 0.01] % (n=50) 及び-0.26 [-0.49, -0.04] % (n=49)、8%以上では-1.02 [-1.39, -0.65] % (n=16) 及び-0.95 [-1.30, -0.60] % (n=19) と、ベースラインのHbA1cが高いほどHbA1c変化量は大きかった。同様に、ベースラインのeGFR別では、45以上60未満では-0.37 [-0.68, -0.05] % (n=23) 及び-0.21 [-0.53, 0.10] % (n=24)、60以上90未満では-0.37 [-0.57, -0.16] % (n=61) 及び-0.49 [-0.70, -0.29] % (n=61) と、ベースラインのeGFRが低いほどHbA1c変化量は小さかった。以上のように、D1692C00006試験ではベースラインのHbA1c及びeGFRが低い被験者がD1692C00005試験より多く含まれていたために、全体としてHbA1c変化量が小さくなったと考える。

しかしながら、D1692C00006試験において、主要評価項目とされたベースラインから投与24週時までのHbA1c変化量について、本剤5 mg群及び10 mg群のプラセボ群に対する優越性が検証されていること、国内第III相長期投与試験（D1692C00012試験）において、単独療法群におけるベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量は-0.66 [-0.75, -0.57] %であり、投与52週まで効果が維持されていること（表21、図2）を踏まえると、単独療法の有効性は示されていると考える。

¹⁴⁸ D1692C00006試験及びD1692C00012試験では日本人用糸球体濾過量推算式（ $eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 194 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.094} \times \text{年齢}^{0.287}$ （女性の場合： $194 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.094} \times \text{年齢}^{0.287} \times 0.739$ ））を、国内D1692C00005試験ではMDRD式を用いて算出された。なお、海外試験及び最新の併合解析データでは、MDRD式が用いられた。

¹⁴⁹ ベースライン及び投与24週の両方のHbA1c値がある被験者

機構は、以下のように考える。単独療法の国内第III相試験（D1692C00006試験）において、主要評価項目であるベースラインから投与24週時までのHbA1c変化量について、本剤5 mg群及び10 mg群のプラセボ群に対する優越性が示されている（表18）。また、国内第III相長期投与試験（D1692C00012試験）の単独療法群におけるベースラインからのHbA1c変化量について、投与52週まで効果が維持されている（表21、図2）ことも含め、単独療法の有効性は示されていると考える。

2) 併用療法の有効性について

機構は、国内第 III 相長期投与試験（D1692C00012 試験）において、各併用療法により HbA1c 変化量に違いがみられた理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該試験のベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量は、GLP-1 併用群では他の併用群と比較して小さかった（表 21）。この理由を検討したところ、GLP-1 併用群に組み入れられた被験者の 2 型糖尿病罹病期間は 13.4±8.9 年（平均値±標準偏差、以下同様）であり、他の併用群（SU 併用群 7.2±5.7 年、DPP-4 併用群 7.6±6.2 年、 α -GI 併用群 4.9±5.0 年、BG 併用群 5.3±3.9 年、TZD 併用群 5.5±4.3 年、グリニド併用群 5.8±5.1 年）より長かった。また、GLP-1 併用群では、ベースラインの eGFR が 60 未満の被験者の割合が 32.0 %と、他の併用群（SU 併用群 20.5 %、DPP-4 併用群 21.0 %、 α -GI 併用群 26.2 %、BG 併用群 7.0 %、TZD 併用群 18.8 %、グリニド併用群 20.4 %）より高かった。以上の違いにより、GLP-1 併用群では他の併用群より HbA1c 変化量が小さくなったと考える。さらに、この考察を裏付けるように、GLP-1 併用群で高血糖レスキュー治療が行われた被験者の割合（32.0 %）は、他の併用群より高かった（SU 併用群 14.8 %、DPP-4 併用群 11.3 %、BG 併用群 7.2 %、TZD 併用群 3.1 %、グリニド併用群 2.0 %、 α -GI 併用群 0 %、単独療法群 1.6 %）。

機構は、D1692C00012 試験の各併用療法における HbA1c 変化量に相違はあるものの、各併用療法の有効性は確認されていると考える。

(3) 安全性について

機構は、併用する糖尿病治療薬の用量又は種類による安全性への影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。D1692C00012 試験の SU 併用群におけるグリメピリドの用量別の有害事象の発現割合は、2 mg/日以下で 71.6 %（68/95 例）、2 mg/日超で 77.8 %（21/27 例）と大きな違いはなかった。低血糖症の発現割合は、2 mg/日以下で 5.3 %（5/95 例）、2 mg/日超で 11.1 %（3/27 例）と 2 mg/日超で高かったが、重度の低血糖症はみられなかった。DPP-4 併用群におけるシタグリプチンの用量別の有害事象の発現割合は、50 mg/日以下で 72.9 %（35/48 例）、50 mg/日超で 85.7 %（12/14 例）と 50 mg/日超で高かったが、特に発現割合が高い事象はなかった。 α -GI 併用群における種類別の有害事象の発現割合は、アカルボース 66.7 %（2/3 例）、ミグリトール 69.2 %（18/26 例）、ボグリボース 59.4 %（19/32 例）であった。例数が最も多いボグリボースの用量別では、0.6 mg/日以下で 62.5 %（10/16 例）、0.9 mg/日で 56.3 %（9/16 例）と大きな違いはなかった。BG 併用群におけるメトホルミンの用量別の有害事象の発現割合は、750 mg/日以下で 78.6 %（44/56 例）、750 mg/日超で 80.0 %（12/15 例）と大きな違いはなかった。TZD 併用群におけるピオグリタゾンの用量別の有害事象の発現割合は、15 mg/日以下で 68.8 %（22/32 例）、15 mg/日超で 71.9 %（23/32 例）と大きな違いはなかった。浮腫に関連する有害事象は、30 mg/日の 1 例（69 歳女性）に発現した顔面浮腫（軽度）のみであった。グリニド併用群における種類別の有害事象の発現割合は、ミチグリニ

ド 59.1% (13/22 例)、ナテグリニド 77.8% (21/27 例) とナテグリニドで高い傾向がみられた。GLP-1 併用群におけるリラグリチドの用量別の有害事象の発現割合は、0.9 mg/日未満 85.7% (6/7 例)、0.9 mg/日 72.1% (31/43 例) と 0.9 mg/日未満の発現割合が高かったが、0.9 mg/日未満の例数が少なく評価は困難であった。

インスリンとの併用について、海外 MB102009 試験¹⁵⁰の投与 12 週までの有害事象の発現割合 (低血糖症を除く) は、プラセボ群 65.2% (15/23 例)、本剤 10 mg 群 75.0% (18/24 例)、本剤 20 mg 群 66.7% (16/24 例) と大きな違いはなかった。海外 D1690C00006 試験¹⁵¹の投与 104 週までの有害事象の発現割合は、プラセボ群 78.2% (154/197 例)、本剤 2.5 mg 群 80.2% (162/202 例)、5/10 mg 群 78.3% (166/212 例) 及び 10 mg 群 80.1% (157/196 例) と大きな違いはなかった。浮腫関連事象について、海外 MB102009 試験では、本剤 20 mg 群の 2 例 (いずれも TZD 併用) に 2 件の末梢性浮腫が発現したが、いずれも軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。海外 D1690C00006 試験における浮腫の発現割合は、プラセボ群 9.1% (18/197 例)、本剤 2.5 mg 群 5.0% (10/202 例)、5/10 mg 群 3.3% (7/212 例)、10 mg 群 5.6% (11/196 例) と本剤群で低く、ほとんどが軽度又は中等度であった (重度の末梢性浮腫: プラセボ群及び本剤 2.5 mg 群、各 1 例)。

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

1) 低血糖

申請者は、以下のように説明している。国内 D1692C00005 試験では、低血糖症¹²⁹がプラセボ群、本剤 2.5 mg 群及び 10 mg 群の各 1 例に認められたが、本剤 2.5 mg 群の 1 例は軽度の低血糖症、10 mg 群の 1 例はその他の低血糖症と判断された。国内 D1692C00006 試験では、本剤 10 mg 群の 2 例 (その他の低血糖症) に認められた。国内 D1692C00012 試験における低血糖症¹²⁹の発現割合は、単独療法群 2.4% (6/249 例)、SU 併用群 6.6% (8/122 例)、DPP-4 併用群 3.2% (2/62 例)、 α -GI 併用群 0% (0/61 例)、BG 併用群 2.8% (2/71 例)、TZD 併用群 1.6% (1/64 例)、グリニド併用群 6.1% (3/49 例)、GLP-1 併用群 6.0% (3/50 例) と SU 併用群、グリニド併用群及び GLP-1 併用群で高かったが、重度の低血糖症は認められなかった。

インスリン併用の海外 MB102009 試験¹⁵⁰における投与 12 週までの低血糖症¹⁵²の発現割合は、プラセボ群 8.7% (2/23 例、2 件)、本剤 10 mg 群 8.3% (2/24 例、3 件) 及び 20 mg 群 16.7% (4/24

¹⁵⁰ 海外 MB102009 試験: インスリン治療中の 2 型糖尿病患者 (組み入れ前 6 週間以上にわたりメトホルミン 1000 mg/日以上及び/又は TZD (ピオグリタゾン 30 mg/日以上又はロシグリタゾン 4 mg/日) の安定した 1 日用量が継続投与されていれば組み入れ可能) を対象に、本剤とインスリンを併用したときの本剤 10 mg 及び 20 mg の有効性及び安全性を検討した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (投与期間は 12 週間)

¹⁵¹ 海外 D1690C00006 試験: インスリン治療中の 2 型糖尿病患者を対象に、本剤とインスリンを併用したときの本剤 2.5、5 及び 10 mg の有効性及び安全性を検討した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (24 週間の検証試験後に、長期継続投与期 (24 週間+56 週間) に移行。合計の投与期間は 104 週間)。なお、49 週以降本剤 5 mg から 10 mg に切り替えられたため、本投与群を 5/10 mg 群と表記した。

¹⁵² 低血糖症の定義: ①重度の低血糖症: 重度の意識障害や行動障害のため第三者の介助を必要とし、かつ血糖値が 54 mg/dL 未満でグルコース又はグルカゴンの投与により急速に回復する症候性事象。②軽度の低血糖症: 血糖値が 54 mg/dL 未満の症候性及び無症候性事象で、重度の低血糖症に該当しない事象。③その他の低血糖症: 低血糖症を示唆する事象として報告されたが、血糖値が確認されなかった事象。

例、4件)であった。重度の低血糖症はプラセボ群の1例に1件のみ認められた。海外 D1690C00006 試験¹⁵¹における投与24週までの低血糖症¹²⁹の発現割合は、プラセボ群42.1% (83/197例、487件)、本剤2.5 mg群55.0% (111/202例、808件)、5 mg群47.6% (101/212例、736件)及び10 mg群44.9% (88/196例、468件)であった。投与104週までの低血糖症の発現割合は、プラセボ群61.9% (122/197例、1451件)、本剤2.5 mg群69.3% (140/202例、2365件)、5/10 mg群61.3% (130/212例、2253件)及び10 mg群60.7% (119/196例、1424件)であった。大部分の低血糖症は軽度の低血糖症であった。重度の低血糖症の発現割合は、プラセボ群1.0% (2/197例、3件)、本剤2.5 mg群2.0% (4/202例、13件)、5/10 mg群1.4% (3/212例、4件)及び10 mg群1.5% (3/196例、3件)であった。重篤な有害事象として、本剤5/10 mg群の2例に低血糖症及びプラセボ群の1例に低血糖昏睡が発現した。

最新の併合解析データ (30-MU¹⁵³) について、30-MU (短期) における低血糖症¹²⁹の発現割合は、プラセボ群10.5% (242/2295例)、本剤10 mg群13.1% (309/2360例)と本剤群で高かった。

機構は、国内 D1692C00012 試験のSU併用群、グリニド併用群及びGLP-1併用群で低血糖症の発現割合が高かったことから、当該薬剤との併用時の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。低血糖症が認められたSU併用群の8例の事象の程度について、軽度の低血糖症が2例(グリメピリドの用量は1 mg/日、3 mg/日、各1例)、その他の低血糖症が6例で、重度の低血糖症は認められなかった。当該8例のグリメピリドの用量は、1 mg/日4例、2 mg/日1例、3 mg/日3例であり、4 mg/日以上を併用していた被験者では低血糖症は認められなかった。当該8例全例のベースラインのeGFR (mL/min/1.73 m²)は60以上90未満(軽度腎機能障害)であったが、その他の被験者背景はSU併用群全体と同様であった。また、グリメピリド単独療法に本剤を併用した海外 D1690C00005 試験¹⁵⁴における投与48週までの低血糖症¹²⁹の発現割合は、プラセボ群6.8% (10/146例)、本剤2.5 mg群9.7% (15/154例)、本剤5 mg群10.3% (15/145例)、本剤10 mg群11.3% (17/151例)と本剤群で高い傾向がみられた。以上より、SUと併用する際に低血糖症の発現に注意するとともに、SUの減量を検討する旨を添付文書において注意喚起する予定である。グリニド併用群の3例はナテグリニド270 mg/日が2例(軽度の低血糖症、その他の低血糖症、各1例)、ミチグリニド30 mg/日が1例(その他の低血糖症)であった。ベースラインのeGFRはナテグリニド270 mg/日の2例が60未満で、腎機能が低血糖症の発現に影響した可能性が考えられた。GLP-1併用群の3例(軽度の低血糖症)はいずれもリラグルチド0.9 mg/日を併用しており、うち1例はeGFRが60未満であった。

機構は、グルコースの腎性糖尿作用を評価した海外 MB102066 試験¹⁵⁵において、血漿グルコース濃度が低い場合でも尿中にグルコースが排泄されることが示唆されたことから、本剤が低血糖を遷延させる可能性がないか説明を求めた。

¹⁵³ 20██年██月██日カットオフデータ。全臨床試験の併合データ(以下、「30-MU(全試験)」)は、第III相試験16試験(国内D1692C00005、D1692C00006、D1692C00012試験を含む)の併合データであり、プラセボ対照試験併合データは、第III相試験3試験及び第III相試験10試験の計13試験の併合データ。短期プラセボ対照試験併合データ(以下、「30-MU(短期)」)は、プラセボ対照試験13試験(国内D1692C00005試験を含む)の短期投与期間(24週以内)の併合データであり、短期+長期プラセボ対照試験併合データ(以下、「30-MU(短期+長期)」)は、プラセボ対照試験9試験の短期+長期投与期間(48週から最大104週)の併合データである。

¹⁵⁴ 海外D1690C00005試験:組み入れ前8週間以上にわたり最大推奨用量の半量以上のSUによる単剤療法中の2型糖尿病患者を対象に、本剤とグリメピリドを併用したときの本剤2.5、5及び10mgの有効性及び安全性を検討した第III相プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(24週間の検証試験+24週間の継続投与期)

¹⁵⁵ 海外MB102066試験:18歳以上65歳以下の健康被験者及び2型糖尿病患者を対象に、本剤10mgを7日間反復投与したときの尿細管グルコース再吸収極量(T_{mg})や尿中にグルコースが出現する血漿グルコース濃度の閾値を評価した試験

申請者は、以下のように回答した。海外 MB102066 試験の結果、2 型糖尿病患者のベースラインにおける尿細管グルコース再吸収極量 (T_{mG}) の調整済みの幾何平均 (420 mg/min) は、健康被験者 (317 mg/min) よりも 32.2 % 高く、幾何平均の比 (2 型糖尿病患者/健康被験者) とその両側 90 % 信頼区間は 1.322 [1.059, 1.650] であり、2 型糖尿病患者のベースラインにおける T_{mG} は健康被験者よりも高いことが示唆された。また、健康被験者及び 2 型糖尿病患者において尿中にグルコースが検出される血漿グルコース濃度の閾値は、ベースラインでは 171 及び 196 mg/dL、7 日目では 37 及び 21 mg/dL と、閾値が本剤の 7 日間反復投与により 100 mg/dL 以下となったことから、血漿グルコース濃度がこれより低い場合でも尿中にグルコースが排泄される可能性はあると考える。しかしながら、濾過されたグルコースがすべて排泄されるわけではなく、腎臓においてグルコースの再吸収が行われると考える。血漿グルコース濃度が約 100 mg/dL のとき、濾過されたグルコースの 20 % 未満が尿中に排泄されると報告されている¹⁵⁶。血漿グルコース濃度と尿中に検出されるグルコース濾過量の関係から、直接検討していないものの、尿中に排泄されるグルコースは、血漿グルコース濃度が 100 mg/dL を下回った場合に低値となると予想される。投与開始後 7 日目は定常状態であり、長期投与においても結果は異ならないと考える。尿中グルコース排泄量は、グルコース再吸収量、濾過負荷量 (血漿グルコース濃度 \times eGFR) 及びグルコース再吸収能と関連する。血漿グルコース濃度が SGLT2 及び SGLT1 のグルコース再吸収能を超えて上昇した場合、その時点以降、濾過負荷量に従って尿中にグルコースが排泄される。本剤により SGLT2 が阻害されると、SGLT2 がグルコースを近位尿細管から循環血液中に輸送することができなくなるため、グルコース再吸収能が大幅に低下する。濾過負荷量とグルコース再吸収量は比例することから、本剤投与中であっても、血漿グルコース濃度が低下すれば尿中グルコース排泄量も低下する。また、SGLT1 がグルコースを再吸収すると考えられる。高血糖レスキュー治療後のデータも含め、30-MU (短期+長期) で認められた重度の低血糖症の持続時間を検討したところ、重度の低血糖症の発現割合は本剤 10 mg 群とプラセボ群でいずれも 0.3% (本剤 10 mg 群 6/2026 例、プラセボ群 5/1956 例) であった。本剤 10 mg 群では 6 例に重度の低血糖症が認められ、持続期間は 30 分~3 時間であった。低血糖症の持続期間が最も長かった (3 時間) 患者はグリクラジド (SU : 半減期は 11 時間) を併用していた。プラセボ群で重度の低血糖症を発現した被験者は 5 例で、その持続期間は 4 分~2 時間 45 分であり、本剤群と大きな違いはなかった。

以上より、本剤が低血糖を遷延させる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明及び回答を了承するが、国内臨床試験では単独療法群と比較して SU 併用群、グリノド併用群及び GLP-1 併用群で低血糖症の発現割合が高い傾向が認められたこと、海外臨床試験においてインスリン併用時にプラセボ群と比較して本剤群で低血糖症の発現割合が高い傾向が認められたこと等から、低血糖について適切に注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き低血糖に関して情報収集する必要があると考える。

2) 多尿・頻尿に関連する事象

申請者は、以下のように説明している。国内 D1692C00005 試験において、頻尿が本剤 10 mg 群の 1 例に認められたが、多尿は認められなかった。国内 D1692C00006 試験における頻尿の発現割合は、プラセボ群 1.1 % (1/87 例)、本剤 5 mg 群 2.3 % (2/86 例)、10 mg 群 4.5 % (4/88 例) と

¹⁵⁶ Defronzo RA, et al., *Diabetes Care*, 2013; 36: 3169-76

本剤群で高かった。多尿は本剤 10 mg の 1 例にのみ認められた。多尿及び頻尿のいずれの事象も副作用と判断された。D1692C00012 試験における頻尿の発現割合は、単独療法群 5.2 % (13/249 例)、SU 併用群 1.6 % (2/122 例)、DPP-4 併用群 1.6 % (1/62 例)、 α -GI 併用群 3.3 % (2/61 例)、BG 併用群 4.2 % (3/71 例)、TZD 併用群 4.7 % (3/64 例)、グリニド併用群 4.1 % (2/49 例) であり、GLP-1 併用群では認められなかった。 α -GI 併用群の 1 例以外は副作用と判断された。多尿の有害事象は認められなかった。

最新の併合解析データ (30-MU¹⁵³) について、30-MU (短期) における頻尿関連の有害事象 (頻尿、多尿、尿量増加) の発現割合は、プラセボ群 1.2 % (27/2295 例)、本剤 10 mg 群 3.3 % (78/2360 例)、30-MU (短期+長期) における頻尿の発現割合は、プラセボ群 1.4 % (28/1956 例)、本剤 10 mg 群 3.9 % (79/2026 例) と、いずれの併合集団においても本剤群で高かったが、重篤な事象はなかった。

機構は、本剤群で多尿・頻尿に関連する有害事象の発現割合が高い傾向が認められたことから、製造販売後調査において引き続き多尿・頻尿に関連する事象に関して情報収集する必要があると考える。

3) 尿路感染症

申請者は、以下のように説明している。国内 D1692C00005 試験における尿路感染を示唆する事象は、プラセボ群の 1 例 (膀胱炎 (軽度)、女性)、本剤 1 mg 群の 1 例 (細菌性膀胱炎 (軽度)、男性)、5 mg 群の 1 例 (膀胱炎 (中等度)、女性)、10 mg 群の 2 例 (いずれも膀胱炎 (中等度の女性 1 例と軽度の男性 1 例) に認められた。国内 D1692C00006 試験における尿路感染関連事象¹⁵⁷ は、プラセボ群の 2 例 (膀胱炎 (いずれも軽度))、本剤 10 mg 群の 2 例 (膀胱炎 (軽度)、尿路感染 (中等度)) (以上、プラセボ群も含めいずれも女性) に認められたが、重篤なものではなく、プラセボ群の 1 例を除きすべて治療で回復し、いずれの被験者も尿路感染関連事象の再発はなかった。尿路感染関連事象の発現時期について、本剤 10 mg 群の 1 例は投与 1~4 週、もう 1 例は 17~20 週であった。腎感染 (腎盂腎炎) は認められなかった。国内 D1692C00012 試験における尿路感染関連事象の発現割合は、単独療法群 3.6 % (9/249 例)、SU 併用群 3.3 % (4/122 例)、DPP-4 併用群 0 % (0/62 例)、 α -GI 併用群 1.6 % (1/61 例)、BG 併用群 2.8 % (2/71 例)、TZD 併用群 3.1 % (2/64 例)、グリニド併用群 0 % (0/49 例) 及び GLP-1 併用群 4.0 % (2/50 例) と大きな違いはなかった。尿路感染関連事象が認められた 20 例中 17 例は女性であった。中等度の尿路感染関連事象は、SU 併用群の前立腺炎 (1 例) 及び GLP-1 併用群の膀胱炎 (1 例) であり、重度及び重篤な事象は認められなかった。尿路感染関連事象 (同一事象の再発を含む) の発現時期と発現件数は、1~12 週間 (9 件)、13~24 週間 (5 件)、25~36 週間 (4 件)、37~48 週間 (3 件)、49 週以降 (4 件) と投与 1~12 週間に多く認められたが、投与期間に伴い発現リスクが高くなることはなかった。52 週間の投与期間中、腎感染は認められなかった。

インスリン併用について、海外 MB102009 試験¹⁵⁰ では尿路感染が本剤 20 mg 群の 1 例に 1 件 (軽度) 発現した。海外 D1690C00006 試験¹⁵¹ における投与 104 週までの尿路感染を示唆する事象の発現割合は、プラセボ群 5.6 % (11/197 例)、本剤 2.5 mg 群 8.4 % (17/202 例)、5/10 mg 群 13.2 % (28/212 例)、10 mg 群 13.8 % (27/196 例) と本剤群で高かった。投与 104 週までに重度の尿路感

¹⁵⁷ 申請者が事前に定めた基本語のリストに基づき収集された。なお、尿路感染を示唆する事象のうち、尿路感染を示す事象のみを尿路感染関連事象とされた。

染関連事象が本剤 2.5 mg 群の 1 例（尿路感染）及び 5/10 mg 群の 1 例（腎盂腎炎）に認められたが、重篤な事象はなかった。投与 104 週までの男女別の発現割合は、プラセボ群では女性 7.1 % (7/99 例) 及び男性 4.1 % (4/98 例)、本剤 2.5 mg 群では女性 9.8 % (10/102 例) 及び男性 7.0 % (7/100 例)、本剤 5/10 mg 群では女性 18.8 % (21/112 例) 及び男性 7.0 % (7/100 例)、本剤 10 mg 群では女性 19.4 % (21/108 例) 及び男性 6.8 % (6/88 例) と女性で高く、また、プラセボ群より本剤群で高かった。

最新の併合解析データ (30-MU¹⁵³) について、30-MU (短期) における尿路感染関連事象の発現割合は、プラセボ群 3.5 % (81/2295 例、88 件)、本剤 10 mg 群 4.7 % (110/2360 例、132 件) と本剤群で高かった。男女別の発現割合は、プラセボ群では女性 6.7 % (64/952 例) 及び男性 1.3 % (17/1343 例)、本剤 10 mg 群では女性 8.5 % (85/1003 例) 及び男性 1.8 % (25/1357 例) と女性で高かった。事象の大半は軽度又は中等度であった。両群ともに尿路感染関連事象を発現した被験者の多く (80 %以上) で治療が行われた。追加の治療を必要としたのは、プラセボ群では 88 件中 10 件 (11.4 %)、本剤群では 132 件中 15 件 (11.4 %) であった。尿路感染関連事象を発現した被験者の発現回数別の割合について、1 回のみではプラセボ群 91.4 % (74/81 例)、本剤群 83.6 % (92/110 例)、2 回ではプラセボ群 8.6 % (7/81 例)、本剤群 12.7 % (14/110 例)、3 回ではプラセボ群では認められず、本剤群 3.6 % (4/110 例) であり、4 回以上認められた被験者はいなかった。本剤 10 mg 群で尿路感染関連事象を発現した 110 例中 26 例 (23.6 %) が尿路感染に関連する既往歴 (夜間頻尿、反復性尿路感染、良性前立腺肥大症、腎尿路結石) を有しており、プラセボ群も同様に 81 例中 24 例 (29.6 %) が関連する既往歴を有していた。時期を問わず 6 ヶ月以内に 2 回以上の尿路感染が認められた場合、又は 1 年以内に 3 回以上の感染が認められた場合を反復性尿路感染と定義し、尿路感染関連事象の発現例のうち反復性尿路感染の既往歴があった被験者の割合を検討したところ、プラセボ群 18.5 % (15/81 例)、本剤 10 mg 群 10.9 % (12/110 例) であった。尿路感染の既往歴がある被験者とない被験者の間で、尿路感染の重症度や持続期間、治療内容に違いはなく、ほとんどの感染は 1 コースの標準治療で回復した。

30-MU (短期+長期) における尿路感染関連事象の発現割合は、プラセボ群 6.2 % (121/1956 例)、本剤 10 mg 群 8.6 % (174/2026 例) と本剤群で高かった。

30-MU (短期) のデータを用いて、ベースラインの HbA1c 別及び BMI 別の尿路感染関連事象の発現割合を検討した。HbA1c 別では、7 %未満でプラセボ群 4.0 % (6/151 例)、本剤 10 mg 群 2.2 % (3/137 例)、7 %以上 8 %未満でプラセボ群 3.1 % (32/1025 例)、本剤 10 mg 群 4.6 % (45/977 例)、8 %以上でプラセボ群 4.0 % (55/1388 例)、本剤 10 mg 群 5.0 % (62/1246 例) であった。7 %未満を除き、プラセボ群と比較して本剤群で尿路感染関連事象の発現割合がやや高かった。また、プラセボ群ではベースラインの HbA1c による尿路感染関連事象の発現割合に違いは認められなかったが、本剤群では HbA1c が高いほど発現割合は高かった。BMI (kg/m²) 別では、25 未満でプラセボ群 4.1 % (10/243 例)、本剤 10 mg 群 4.0 % (7/173 例)、25 以上 30 未満でプラセボ群 2.6 % (20/759 例)、本剤 10 mg 群 4.4 % (31/709 例)、30 以上でプラセボ群 4.0 % (63/1562 例)、本剤 10 mg 群 4.9 % (72/1478 例) であった。25 未満を除き、プラセボ群と比較して本剤群で尿路感染関連事象の発現割合がやや高かった。また、プラセボ群ではベースラインの BMI による尿路感染関連事象の発現割合に一定の傾向は認められなかったが、本剤群では BMI が高いほど発現割合が高くなる傾向が認められた。

30-MU（全試験）における腎感染（腎盂腎炎を含む）の発現割合は、対照群 0.2 %（7/3403 例、8 件）、本剤群 0.1 %（7/5936 例、7 件）と大きな違いはなくかつ発現割合は低かった。単位時間あたりの発現件数は、対照群 0.002 件/人・年、本剤群 0.001 件/人・年であった。重篤な有害事象と判断されたのは本剤群の 1 例（尿路性敗血症）、対照群の 4 例（腎盂腎炎 2 例、膀胱炎/腎盂腎炎、腎結石症/腎盂腎炎）であった。以上より、本剤投与により腎感染を悪化させるリスクは低いと考える。なお、本剤群において敗血症性ショックが 6 例、敗血症が 4 例に認められた（対照群では発現なし）。敗血症性ショックが認められた 6 例（50～69 歳の外国人で男性 4 例、女性 2 例）については、いずれも治験薬との因果関係は否定された。いずれも糖尿病以外に併存疾患を有し、うち 4 例は糖尿病合併症も発症していた。敗血症性ショックの影響がみられた臓器に明確な傾向は認められなかった。当該事象のうち 2 例は胆嚢炎、1 例は肺炎、1 例は肺炎と尿路感染の合併、1 例は糖尿病性足感染と広範な腸炎（結腸切除及び回腸造瘻術に至る）の合併によるもので、これらはいずれも臨床的に菌血症から敗血症を来たしやすい感染症とされている（日本敗血症診療ガイドライン）。また、そのうち 3 例はこれらの感染症に起因して敗血症を発症したものと判断されており、うち 1 例は消化管出血事象の発現後に報告されていた。2 例では治験薬の投与中止に至った。6 例の投与開始から敗血症性ショック発現までの期間は 33～1238 日であった。敗血症が認められた 4 例（68～73 歳の外国人で男性 3 例、女性 1 例）のいずれも糖尿病以外に併存疾患を有し、うち 3 例は糖尿病合併症も発症していた。1 例は培養検査陰性の敗血症、1 例は直近の前立腺生検に関連するものと考えられ、1 例は極めて重度の肺炎に関連した呼吸器感染による敗血症であった。尿路感染と関連すると考えられたのは、長期留置型の膀胱カテーテルを長期間留置していた 1 例のみであり、副作用と判断されたのも当該症例のみであった。4 例の投与開始から敗血症発症までの期間は 135～562 日であった。以上のように、敗血症性ショック又は敗血症を発現した被験者は感染症を生じやすい脆弱な状態であり、そのほとんどは糖尿病以外の併存疾患や糖尿病合併症を有していた。事象発現までの期間や最初に感染したと思われる臓器等に一定の傾向はみられず、転帰も一貫していなかった。

機構は、本剤群ではプラセボ群と比較して尿路感染関連事象の発現割合が高い傾向が認められたこと、臨床試験で本剤群で敗血症が認められていること、臨床試験での検討例数は限られていること等から、尿路感染症について適切に注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き尿路感染症（腎盂腎炎や敗血症も含む）に関して情報収集する必要があると考える。

4) 生殖器感染症

申請者は、以下のように説明している。国内 D1692C00005 試験では、生殖器感染を示唆する事象は、本剤 2.5 mg 群の 1 例（陰部そう痒症（軽度）、女性）、本剤 5 mg 群の 1 例（亀頭炎（軽度）、男性）に認められた。国内 D1692C00006 試験における生殖器感染関連事象¹⁵⁸は、本剤 5 mg 群の 1 例（外陰部膺カンジダ症（軽度）、女性）、10 mg 群の 1 例（外陰部炎（軽度）、女性）に認められたが、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はなく、生殖器感染関連事象の再発もみられなかった。本剤 10 mg 群の外陰部炎は、無治療で回復した。国内 D1692C00012 試験における生殖器感染関連事象の発現割合は、単独療法群 2.8 %（7/249 例）、SU 併用群 2.5 %（3/122 例）、DPP-4

¹⁵⁸ 申請者が事前に定めた基本語のリストに基づき収集された。なお、生殖器感染を示唆する事象のうち、生殖器感染を示す事象のみを生殖器感染関連事象とされた。

併用群 3.2 % (2/62 例)、 α -GI 併用群 1.6 % (1/61 例)、BG 併用群 2.8 % (2/71 例)、TZD 併用群 0 % (0/64 例)、グリニド併用群 4.1 % (2/49 例)、GLP-1 併用群 4.0 % (2/50 例) と大きな違いはなかった。中等度の生殖器感染関連事象は、単独療法群の 1 例(外陰部腔カンジダ症/細菌性膣炎)のみであった。重篤な事象と判断された生殖器感染関連事象はなかったが、DPP-4 併用群の 1 例(外陰腔そう痒症)は投与中止となった。生殖器感染関連事象(同一事象の再発を含む)の発現時期と発現件数は、1~12 週間(14 件)、13~24 週間(3 件)、25~36 週間(2 件)、37~48 週間(1 件)、49 週以降(1 件)と投与 1~12 週間に多く認められたが、投与期間に伴い発現リスクが高くなることはなかった。

インスリン併用について、海外 MB102009 試験¹⁵⁰における投与 12 週までの生殖器感染の発現割合は、プラセボ群 4.3 % (1/23 例)、本剤 20 mg 群 20.8 % (5/24 例) と本剤 20 mg 群で高く、10 mg 群では発現がなかった。いずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象はなかった。海外 D1690C00006 試験¹⁵¹における投与 104 週までの生殖器感染を示唆する事象の発現割合は、プラセボ群 3.0 % (6/197 例)、本剤 2.5 mg 群 7.4 % (15/202 例)、5/10 mg 群 12.7 % (27/212 例)、10 mg 群 14.3 % (28/196 例) と本剤群で高かった。重度の生殖器感染を示唆する事象がプラセボ群の 1 例(陰部そう痒症)、本剤 2.5 mg 群の 1 例(真菌性性器感染)、5/10 mg 群の 1 例(亀頭炎)及び 10 mg 群の 1 例(外陰腔真菌感染)に認められたが、重篤な事象はなかった。投与 104 週までの男女別の発現割合は、プラセボ群では女性 6.1 % (6/99 例) 及び男性 0 % (0/98 例)、本剤 2.5 mg 群では女性 9.8 % (10/102 例) 及び男性 5.0 % (5/100 例)、本剤 5/10 mg 群では女性 21.4 % (24/112 例) 及び男性 3.0 % (3/100 例)、本剤 10 mg 群では女性 14.8 % (16/108 例) 及び男性 13.6 % (12/88 例) と女性で高く、プラセボ群より本剤群で高かった。

最新の併合解析データ(30-MU¹⁵³)について、30-MU(短期)における生殖器感染関連事象の発現割合は、プラセボ群 0.6 % (14/2295 例、15 件)、本剤 10 mg 群 5.5 % (130/2360 例、154 件) と本剤 10 mg 群で高かった。男女別の発現割合は、プラセボ群では女性 1.2 % (11/952 例) 及び男性 0.2 % (3/1343 例)、本剤 10 mg 群では女性 8.4 % (84/1003 例) 及び男性 3.4 % (46/1357 例) と女性で高かった。事象の大半は軽度又は中等度であった。発現割合が高かった事象は、女性では外陰腔真菌感染(プラセボ群 0.7 %、本剤 10 mg 群 3.4%)、男性では亀頭炎(プラセボ群 0 %、本剤 10 mg 群 2.1 %) であった。両群ともに生殖器感染関連事象を発現した被験者の多く(80 %以上)で治療が行われた。追加の治療を必要としたのは、プラセボ群では 15 件中 0 件(0 %)、本剤 10 mg 群では 154 件中 9 件(5.8 %) であった。生殖器感染関連事象を発現した被験者の発現回数別の割合について、1 回のみではプラセボ群 92.9 % (13/14 例)、本剤 10 mg 群 83.1 % (108/130 例)、2 回ではプラセボ群 7.1 % (1/14 例)、本剤 10 mg 群 15.4 % (20/130 例)、3 回ではプラセボ群では認められず、本剤 10 mg 群 1.5 % (2/130 例) であり、4 回以上認められた被験者はいなかった。組み入れ前に時期を問わず 6 ヶ月以内に 3 回以上の感染が認められた場合を反復性生殖器酵母菌感染と定義し、生殖器感染関連事象の発現例のうち反復性生殖器酵母菌感染の既往歴があった被験者の割合を検討したところ、プラセボ群 14.3 % (2/14 例)、本剤 10 mg 群 6.2 % (8/130 例) であった。生殖器感染の既往歴がある被験者とない被験者の間で、生殖器感染の重症度や持続期間、治療内容に違いはなく、ほとんどは 1 コースの標準治療で回復した。

30-MU(短期+長期)における生殖器感染関連事象の発現割合は、プラセボ群 1.0 % (19/1956 例)、本剤 10 mg 群 7.7 % (156/2026 例) と本剤 10 mg 群で高かった。

30-MU（短期）のデータを用いて、ベースラインのHbA1c別及びBMI別の生殖器感染関連事象の発現割合を検討した。HbA1c別では、7%未満でプラセボ群0%（0/151例）、本剤10mg群2.9%（4/137例）、7%以上8%未満でプラセボ群0.8%（8/1025例）、本剤10mg群6.0%（59/977例）、8%以上でプラセボ群0.6%（9/1388例）、本剤10mg群5.4%（67/1246例）であった。プラセボ群ではベースラインのHbA1cによる生殖器感染関連事象の発現割合に違いは認められなかったが、本剤10mg群では7%以上8%未満及び8%以上と比較して7%未満で低かった。BMI（kg/m²）別では、25未満でプラセボ群0.8%（2/243例）、本剤10mg群1.2%（2/173例）、25以上30未満でプラセボ群0.9%（7/759例）、本剤10mg群5.1%（36/709例）、30以上でプラセボ群0.5%（8/1562例）、本剤10mg群6.2%（92/1478例）であった。プラセボ群ではベースラインのBMIによる生殖器感染関連事象の発現割合に違いは認められなかったが、本剤10mg群ではBMIが高いほど発現割合が高い傾向が認められた。

機構は、本剤群ではプラセボ群と比較して生殖器感染関連事象の発現割合が高い傾向が認められたことから、生殖器感染症について適切な注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き生殖器感染症に関して情報収集する必要があると考える。

5) 体液量減少

申請者は、以下のように説明している。海外MB102057試験において外国人2型糖尿病患者に本剤10mgを7日間反復経口投与したとき、ベースラインからの1日尿量変化量（平均値、以下同様）は、投与1日目では823mLであったが、投与2日目には低下し（137mL）、投与4～7日目までは同程度であった（投与4日目：243mL、投与7日目：230mL）。国内D1692C00005試験では、低血圧、脱水、血液量減少の事象は認められなかった。国内D1692C00006試験においても体液量減少に関連する事象¹⁵⁹は認められなかった。国内D1692C00012試験における体液量減少に関連する事象の発現割合は、単独療法群1.2%（3/249例）、DPP-4併用群1.6%（1/62例）、BG併用群1.4%（1/71例）であり、他の併用群では認められなかった。最も発現割合が高かった事象は起立性低血圧であり、その発現割合は単独療法群0.8%（2/249例）、BG併用群1.4%（1/71例）であった。

臨床検査値への影響について、国内D1692C00006試験のプラセボ群では臨床的に意味のある変化は認められなかったが、本剤群では、投与24週後のヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数がベースラインと比較して増加し、後観察期には回復した。本剤5mg群の1例でヘマトクリット55%超かつヘモグロビン18g/dL超の顕著な異常値が認められたが、これに伴う血栓塞栓症に関する有害事象（一過性脳虚血発作、脳卒中、静脈血栓塞栓症等）は認められなかった。白血球数及び血小板数について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。国内D1692C00012試験では、投与52週後のヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数がベースラインと比較して増加したが、後観察期には回復した。併用療法群の間で大きな違いは認められなかった。52週間の投与期間中、ヘマトクリット55%超の異常値の発現割合は、単独療法群1.2%（3/246例）、SU併用群1.7%（2/120例）、 α -GI併用群1.6%（1/61例）、GLP-1併用群4.0%（2/50例）であり、DPP-4併用群、BG併用群、TZD併用群及びグリニド併用群では認められなかった。ヘモグロビン18g/dL超の異常値が認められた被験者は9例（1.3%）で、その発現割合は単独療法群1.6%（4/246例）、SU併用群

¹⁵⁹ 低血圧、血液量減少症（LLT）、脱水に関連する事象

2.5 % (3/120 例)、 α -GI 併用群 1.6 % (1/61 例)、GLP-1 併用群 2.0 % (1/50 例) であり、DPP-4 併用群、BG 併用群、TZD 併用群及びグリニド併用群では認められなかった。ヘマトクリット高値やヘモグロビン高値に伴う血栓塞栓症に関する有害事象は認められなかった。白血球数及び血小板数について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

インスリン併用について、海外 MB102009 試験¹⁵⁰では、投与 12 週までに本剤 10 mg 群の 1 例に 1 件の脱水 (重度) が発現した。当該症例は、67 歳の男性 (ベースラインの eGFR : 74 mL/min/1.73 m²) で、エナラプリル及びフロセミドを併用しており、投与 8 日目に脱水、血中クレアチニン増加及び血中尿素増加 (いずれも重度) が認められ、11 日目に本剤投与中止となった (中止時のベースラインからの eGFR 変化量は -35.12 mL/min/1.73 m²)。腎不全 (重度) と診断され、副作用と判断されたが、46 日目に事象 (腎不全) の回復が認められた。海外 D1690C00006 試験¹⁵¹における投与 104 週での体液量減少に関連する事象の発現割合は、プラセボ群 1.0 % (2/197 例)、本剤 2.5 mg 群 2.5 % (5/202 例)、5/10 mg 群 2.4 % (5/212 例)、10 mg 群 2.0 % (4/196 例) と本剤群で高かった。事象はすべて軽度又は中等度であった。本剤 5/10 mg 群の 1 例に重篤な事象 (失神) が発現したが、治験薬との因果関係は否定された。臨床検査値への影響について、海外 MB102009 試験では、ヘモグロビン又はヘマトクリットの異常は認められなかった。海外 D1690C00006 試験では、ヘマトクリット高値 (55 %超) 及びヘモグロビン高値 (18 g/dL 超) が本剤の各投与群で 1 ~4 例、プラセボ群で 1 例に認められた。

最新の併合解析データ (30-MU¹⁵³) について、30-MU (短期) における体液量減少に関連する事象の発現割合は、プラセボ群 0.7 % (17/2295 例)、本剤 10 mg 群 1.1 % (27/2360 例) と本剤群で高かった (表 25)。体液量減少に関連する事象の約 2 割 (プラセボ群 3/17 例、本剤 10 mg 群 5/27 例) が投与 2 週までに認められ、約半数 (プラセボ群 9/17 例、本剤 10 mg 群 14/27 例) は投与 8 週までに、約 8 割 (プラセボ群 13/17 例、本剤群 22/27 例) は投与 14 週までに発現した。

30-MU (短期+長期) における体液量減少に関連する事象の発現割合は、プラセボ群 1.4 % (27/1956 例)、本剤 10 mg 群 1.9 % (38/2026 例) であった (表 25)。体液量減少に関連する事象の約 1 割 (プラセボ群 3/27 例、本剤 10 mg 群 4/38 例) が投与 2 週までに認められ、約 3 割 (プラセボ群 9/27 例、本剤 10 mg 群 13/38 例) は投与 8 週までに、約 5 割 (プラセボ群 12/27 例、本剤群 21/38 例) は投与 14 週までに、約 7 割 (プラセボ群 18/27 例、本剤群 28/38 例) は投与 30 週までに発現した。

表 25 30-MU における体液量減少に関連する事象の発現状況 (併合解析)

事象名	30-MU (短期)		30-MU (短期+長期)	
	プラセボ群 (n=2295)	本剤 10 mg 群 (n=2360)	プラセボ群 (n=1956)	本剤 10 mg 群 (n=2026)
体液量減少に関連する事象	17 (0.7)	27 (1.1)	27 (1.4)	38 (1.9)
低血圧	5 (0.2)	15 (0.6)	6 (0.3)	18 (0.9)
失神	3 (0.1)	6 (0.3)	10 (0.5)	11 (0.5)
脱水	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0 ^{a)})
起立性低血圧	6 (0.3)	2 (0.1)	7 (0.4)	3 (0.1)
血圧低下	1 (0.0 ^{a)})	1 (0.0 ^{a)})	2 (0.1)	2 (0.1)
尿流量減少	0 (0.0)	1 (0.0 ^{a)})	0 (0.0)	3 (0.1)
循環虚脱	1 (0.0 ^{a)})	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.0 ^{a)})
尿量減少	1 (0.0 ^{a)})	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0 ^{a)})

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.1

a) 1 例発現しているが、有効数字を 1 桁としたため 0.0 と表記している。

臨床検査値への影響について、30-MU (短期) において、ヘマトクリット高値 (55 %超) が認められた被験者の割合は、プラセボ群 0.4 % (8/2295 例)、本剤 10 mg 群 1.3 % (31/2360 例)、ヘモグロビン高値 (18 g/dL 超) が認められた被験者の割合は、プラセボ群 0.5 % (11/2295 例)、本剤

10 mg 群 1.5 % (36/2360 例) と本剤 10 mg 群で高かった。これらの顕著な臨床検査値異常の多くは単発で認められた。また、ヘモグロビン又はヘマトクリットの顕著な臨床検査値異常は概ね、有害事象を伴っていなかった。投与期間中にヘマトクリットの顕著な異常高値及び血栓塞栓事象の両方が認められた被験者は、本剤 10 mg 群及びプラセボ群の各 1 例 (いずれも心血管系疾患を有する 2 型糖尿病患者を対象とした海外 D1690C00019 試験¹⁶⁰) であったが、血栓塞栓事象についてはいずれも治験薬との因果関係は否定された。ベースラインから投与 24 週までのヘマトクリットの平均変化量は、プラセボ群 (-0.3 %) と比較して本剤 10 mg 群 (2.3 %) で増加した。ヘモグロビンの平均変化量は、プラセボ群 (-0.1 g/dL) と比較して本剤 10 mg 群 (0.6 g/dL) で増加した。

30-MU (短期+長期) において、ヘマトクリット高値 (55 %超) が認められた被験者の割合は、プラセボ群 0.6 % (11/1956 例)、本剤 10 mg 群 2.1 % (42/2026 例)、ヘモグロビン高値 (18 g/dL 超) が認められた被験者の割合は、プラセボ群 0.7 % (14/1956 例)、本剤 10 mg 群 2.2 % (45/2026 例) であった。30-MU (短期) で認められた被験者以外に新たに投与期間中にヘマトクリットの顕著な異常高値及び血栓塞栓事象の両方が認められた被験者は、インスリン併用試験である D1690C00006 試験¹⁵¹ の本剤 5 mg 群の 1 例のみであったが、血栓塞栓事象について治験薬との因果関係は否定された。

機構は、利尿薬との併用を含む本剤投与時の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験では利尿薬を併用していた被験者が少なかったことから、利尿薬を併用することによる体液量・電解質への影響を評価することは困難であったが、年齢による体液量に関する臨床検査値に一貫した変化は認められず、また、臨床的に意味のある変化も認められなかった。

2010 年時の併合データ (SCS¹⁶¹) について、プラセボ対照試験併合集団 (短期及び短期+長期) におけるループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬又はアンジオテンシン変換酵素阻害薬及び/又はアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ACE-I/ARB) の服用の有無別の検討では、集団全体の体液量減少に関連する事象の発現割合はプラセボ群 0.4% (5/1393 例)、本剤全用量群 0.7% (24/3291 例) であり、ループ利尿薬の服用ありの場合ではプラセボ群 1.8% (1/55 例)、本剤全用量群 5.3% (6/114 例) と全集団と発現割合が異なる傾向が認められたが、それ以外のサブグループでは、体液量減少に関連する事象の発現割合は集団全体の場合と類似していた。

30-MU (短期) におけるループ利尿薬の併用別の体液量減少に関連する事象の発現割合は、ループ利尿薬併用ではプラセボ群 1.5 % (4/267 例)、本剤 10 mg 群 2.5 % (6/236 例)、非併用ではプラセボ群 0.6 % (13/2028 例)、本剤 10 mg 群 1.0 % (21/2124 例) であった。30-MU (短期+長期) において、ループ利尿薬併用ではプラセボ群 2.7 % (7/260 例)、本剤 10 mg 群 3.0 % (7/234 例)、非併用ではプラセボ群 1.2 % (20/1696 例)、本剤 10 mg 群 1.7 % (31/1792 例) であった。30-MU (短期) ではプラセボ群及び本剤群のいずれにおいてもループ利尿薬併用では非併用と比較して発

¹⁶⁰ 海外 D1690C00019 試験：心血管系疾患を有し降圧薬を投与されている 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 10 mg を追加投与したときの有効性及び安全性を検討した第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験 (24 週間の検証試験後に長期継続投与期 (28 週間+52 週間) に移行。合計の投与期間は 104 週間)

¹⁶¹ 2010 年欧州申請時において、当時結果が得られていた第 IIb 相 3 試験及び第 III 相 11 試験の計 14 試験の結果における併合データ。短期プラセボ対照試験併合集団は、プラセボ対照試験 (国内第 IIb 相試験 D1692C00005 を含む計 12 試験) の短期投与期間 (24 週以内) の併合データであり、短期+長期プラセボ対照試験併合集団は、プラセボ対照試験 (計 5 試験) の短期+長期投与期間 (48 週から最大 102 週) の併合データである。欧州申請時の併合データに含まれている MB102021 及び MB102032 試験は、本剤 10 mg 群がなかったため 30-MU の併合データには含まれていない。

現割合が高く、ループ利尿薬併用及び非併用のいずれにおいてもプラセボ群と比較して本剤群で高かった。

利尿作用の影響をより受けやすいと考えられるその他の患者層（高齢者、腎機能障害患者）について、30-MU（短期）における体液量減少に関連する事象の発現割合は、65歳未満ではプラセボ群0.7%（11/1584例）、本剤10mg群0.9%（16/1695例）、65歳以上ではプラセボ群0.8%（6/711例）、本剤10mg群1.7%（11/665例）であり、65歳未満の被験者と比較して65歳以上の被験者で高く、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。また、腎機能別の体液量減少に関連する事象の発現割合は、ベースラインのeGFR（mL/min/1.73m²）が30以上60未満ではプラセボ群1.5%（4/268例）、本剤10mg群1.9%（5/265例）、60以上ではプラセボ群0.6%（13/2025例）、本剤10mg群1.1%（22/2094例）であり、いずれの投与群でも中等度腎機能障害患者で発現割合が高く、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。

以上より、本剤投与により、脱水とそれに伴う合併症のリスクが高まる可能性は低いと考えるものの、ループ利尿薬併用例、65歳以上、又は中等度腎障害を有する被験者では、プラセボ群と比較して本剤群で体液量減少に関連する事象の発現割合が高かったことから、体液量の減少に対して添付文書において注意喚起を行う予定である。また、顕著な血液学的検査値異常の発現リスクは低いと考えられるが、国内外の臨床試験において本剤群でヘマトクリット値の増加が認められていることから、今後も慎重に追跡・監視していく予定である。

機構は、以下のように考える。高齢者、併用薬（利尿薬等）のある患者、腎機能障害患者等において体液量減少に関連する事象の発現割合が高い傾向が認められている。また、現時点では血栓塞栓事象との関連性は認められていないものの、ヘマトクリット値の増加が認められており、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られている。以上を踏まえ、体液量減少について適切な注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き体液量減少（ヘマトクリット値への影響も含む）に関して情報収集する必要があると考える。

6) 体重減少

申請者は、以下のように説明している。体重や身体組成に及ぼす影響を検討したD1690C00012試験¹⁶²のベースラインから投与24週までの体重変化量（調整済み平均値±標準誤差）は、プラセボ群-1.24±0.3126kg（n=86）、本剤10mg群-3.35±0.3194kg（n=83）、投与50週ではプラセボ群-1.89±0.3898kg（n=84）、本剤10mg群-4.24±0.3999kg（n=81）であり、投与102週ではプラセボ群-2.12±0.4315kg（n=71）、本剤10mg群-4.54±0.4499kg（n=69）であった。本剤による体重減少は投与50週まで増加し、その後試験終了時（102週）まで持続した。ベースラインからの体脂肪量変化量（調整済み平均値±標準誤差）は、投与102週ではプラセボ群-1.46±0.3985kg（n=71）、本剤10mg群-2.80±0.4403kg（n=66）であった。ベースラインからの除脂肪量変化量（調整済み平均値±標準誤差）は、投与102週ではプラセボ群-0.9±0.226kg（n=71）、本剤10mg群-1.3±0.253kg（n=67）であった。したがって、体重減少のうち、脂肪量の減少が2/3、除脂肪量の減少（体液量減少を含む）が1/3によるものと推察された。

¹⁶² 海外D1690C00012試験：2型糖尿病患者（同意取得時に閉経（もしくは子宮摘出術）後5年以上経過している55歳以上75歳以下の女性、又は30歳以上75歳以下の男性）を対象に、メトホルミンに本剤10mgを追加併用投与したときの本剤の体重に対する有効性及び安全性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（24週間の検証試験+78週間の長期継続投与期）

体重について、国内 D1692C00006 試験におけるベースラインからの平均変化量は、本剤群では投与 1 週後に著明な減少が認められ、その後は投与開始 16 週後まで漸減し、以降はほとんど変化せず、投与 24 週でのベースラインからの調整済み平均変化量における本剤 5 及び 10 mg 群のプラセボ群との群間差とその両側 95 %信頼区間はそれぞれ-1.29 [-1.98, -0.59] 及び-1.38 [-2.08, -0.69] kg であった。国内 D1692C00012 試験のベースラインからの平均変化量について、単独療法群では投与 52 週時に最大 (-2.61 kg) となった。SU 併用群では投与 52 週時に最大 (-1.88 kg) となった。DPP-4 併用群では、投与 32 及び 52 週時に最大 (-2.61 kg) となった。 α -GI 併用群では、投与 52 週時に最大 (-2.79 kg) となった。BG 併用群では、投与 52 週時に最大 (-2.49 kg) となった。TZD 併用群では、投与期間を通じて平均-0.64~-1.48 kg の減少を示し、投与 12 週時に最大 (-1.48 kg) となり、52 週時では-0.64 kg であった。グリニド併用群では、投与 52 週時に最大 (-2.50 kg) となった。GLP-1 併用群では、投与 52 週時に最大 (-3.01 kg) となった。国内 D1692C00012 試験の単独療法群における BMI (kg/m²) 別のベースラインから 52 週までの体重変化量 (平均値 \pm 標準偏差) について、BMI が 20 未満では-0.93 \pm 1.827 (n=7)、20 以上 25 未満では-2.15 \pm 2.009 (n=115)、25 以上 30 未満では-2.70 \pm 2.183 (n=88)、30 以上では-3.88 \pm 2.800 (n=39) であった。国内 D1692C00012 試験の単独療法群における BMI 別の投与 52 週での有害事象の発現割合について、BMI が 20 未満では 85.7 % (6/7 例)、20 以上 25 未満では 74.8 % (86/115 例)、25 以上 30 未満では 85.2 % (75/88 例)、30 以上では 76.9 % (30/39 例) であった。体液量減少に関連する有害事象の発現割合は、BMI が 20 未満では 0 % (0/7 例)、20 以上 25 未満では 0.9 % (1/115 例)、25 以上 30 未満では 2.3 % (2/88 例)、30 以上では 0 % (0/39 例) であった。全般的に BMI が 20 未満の例数が少ないものの、BMI が低い患者で有害事象が高くなる傾向はみられていないと考える。

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

7) 腎障害

申請者は、以下のように説明している。国内外の主な臨床試験では血清クレアチニン上昇に対する治験薬投与の中止基準を設定し、基準で定めた腎機能検査値異常又は腎不全が報告された場合は、その低下を有害事象と判断し治験薬の投与を中止することとした。国内 D1692C00005 試験では、腎障害・腎不全に関連する事象は認められなかった。国内 D1692C00006 試験では、腎障害・腎不全に関連する事象がプラセボ群の 3 例、本剤 5 mg 群の 2 例、10 mg 群の 6 例に認められたが、重篤なものはなかった。当該試験では組み入れ時の eGFR (mL/min/1.73 m²) が 45 以上の患者を対象とし、投与開始以降に eGFR が 45 未満となった場合にはその低下を有害事象と判断し、投与を中止することとした。本剤の投与を中止した被験者は、いずれも登録時及びベースラインの eGFR が 60 未満の中等度腎機能障害を有しており、eGFR が低下したため投与中止となったが、投与中止後に eGFR の回復又は回復傾向が認められた。D1692C00012 試験における投与 52 週での腎障害・腎不全に関連する事象の発現割合は、単独療法群 2.0 % (5/249 例)、SU 併用群 0.8 % (1/122 例)、BG 併用群 14.1 % (10/71 例)、TZD 併用群 3.1 % (2/64 例)、グリニド併用群 2.0 % (1/49 例) 及び GLP-1 併用群 4.0 % (2/50 例) であり、DPP-4 併用群及び α -GI 併用群では発現が認められなかった。腎障害・腎不全に関連する有害事象の内訳は、腎機能障害 (16 例)、糸球体濾過率減少 (4 例) 及び腎不全 (1 例) であり、このうち、腎機能障害 2 例 (BG 併用群 1 例、グリニド併用群 1

例)を除き、すべて eGFR の投与中止基準に抵触したことにより報告された事象であった。腎障害・腎不全に関連する有害事象の発現割合は BG 併用群で高かったものの、他の投与群では eGFR が 45 未満となった場合に有害事象としていたのに対し、BG 併用群では 60 未満となった場合に有害事象としていたためと考える。なお、重篤な腎障害・腎不全に関連する事象は認められなかった。

インスリン併用について、海外 MB102009 試験¹⁵⁰においては、腎結石症がプラセボ群の 1 例に 1 件、腎不全が本剤 10 mg 群の 1 例に 1 件認められた。腎不全は重度で副作用と判断され、投与中止となった(被験者の詳細は「5) 体液量減少」の項を参照)。海外 D1690C00006 試験¹⁵¹における投与 104 週での腎障害・腎不全に関連する事象の発現割合は、プラセボ群 2.0 % (4/197 例、4 件)、本剤 2.5 mg 群 1.5 % (3/202 例、3 件)、5/10 mg 群 2.8 % (6/212 例、9 件)、10 mg 群 3.1 % (6/196 例、8 件)と、本剤 5/10 mg 群及び 10 mg 群で高かった。重度の事象として、急性腎不全(プラセボ群 1 例)及び血中クレアチニン増加(本剤 5/10 mg 群 1 例、10 mg 群 2 例)が認められた。投与中止となった事象は、急性腎不全(プラセボ群 1 例)、血中クレアチニン増加(本剤 2.5 mg 群 1 例、5/10 mg 群 2 例、10 mg 群 3 例)、腎機能障害(5/10 mg 群 1 例)であった。血中クレアチニン増加の有害事象が認められた 7 例のうち 5 例は既往歴として糖尿病腎症を有しており、血清クレアチニンの異常高値が 4 例に認められた。

最新の併合解析データ(30-MU¹⁵³)について、30-MU(短期)における腎障害・腎不全に関連する事象の発現割合は、プラセボ群 1.8 % (42/2295 例)、本剤 10 mg 群 3.2 % (76/2360 例)と本剤群で高かった(表 26)。主な事象は、腎クレアチニン・クリアランス減少及び腎機能障害であった。重篤な有害事象はプラセボ群の 1 例(急性腎不全)、本剤 10 mg 群の 2 例(腎不全 1 例、急性腎不全 1 例)に認められた。腎障害・腎不全に関連する事象を発現した被験者について、プラセボ群、本剤群ともに 65 歳以上が半数以上(プラセボ群では 42 例中 27 例(64.3%)、本剤 10 mg 群では 76 例中 51 例(67.1%))を占め、また、プラセボ群、本剤群ともに約 6 割(プラセボ群では 42 例中 25 例(59.5%)、本剤 10 mg 群では 76 例中 49 例(64.5%))が中等度腎機能障害(eGFR が 30 以上 60 未満)を有していた。ベースラインの eGFR 別の腎障害・腎不全に関連する事象の発現割合は、eGFR が 30 以上 60 未満ではプラセボ群 9.3 % (25/268 例)、本剤 10 mg 群 18.5 % (49/265 例)、60 以上ではプラセボ群 0.8 % (17/2025 例)、本剤 10 mg 群 1.3 % (27/2094 例)と中等度腎機能障害患者で発現割合が高く、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。腎障害・腎不全に関連する事象を発現した被験者において、eGFR の低下は両群の約 20 %で認められた。いずれの投与群でも被験者の大部分(80 %超)は、事象発現後の投与継続中又は追跡期間中に eGFR がベースラインの 85 %以上となった。腎障害・腎不全に関連する有害事象により投与中止となった被験者の割合は、短期プラセボ対照試験併合集団ではプラセボ群 27 例(1.2%)、本剤 10 mg 群 44 例(1.9%)であり、事象が未消失であったのは、両群ともに約 25 % (プラセボ群の 27 例中 7 例(25.9%)、本剤 10 mg 群の 44 例中 11 例(25.0%))であった。なお、投与中止に至った有害事象の発現までの期間、事象の転帰について、一貫した傾向はみられなかった。

30-MU(短期+長期)における腎障害・腎不全に関連する事象の発現割合は、プラセボ群 4.2 % (82/1956 例)、本剤 10 mg 群 6.7 % (136/2026 例)と本剤群で高かった(表 26)。腎障害・腎不全に関連する有害事象により投与中止となった被験者の割合は、プラセボ群 54 例(2.8%)、本剤 10 mg 群 83 例(4.1%)であり、事象が未消失であったのは、プラセボ群の 54 例中 26 例(48.1%)、本剤 10 mg 群の 83 例中 30 例(36.1%)であった。なお、投与中止に至った有害事象の発現までの期間、事象の転帰について、一貫した傾向はみられなかった。

表 26 30-MU における腎障害又は腎不全の有害事象の発現状況（短期プラセボ対照試験併合集団）

事象名	30-MU（短期）		30-MU（短期+長期）	
	プラセボ群（n=2295）	本剤 10 mg 群（n=2360）	プラセボ群（n=1956）	本剤 10 mg 群（n=2026）
腎障害又は腎不全	42 (1.8)	76 (3.2)	82 (4.2)	136 (6.7)
腎クリアチニン・クリアランス減少	16 (0.7)	27 (1.1)	28 (1.4)	46 (2.3)
腎機能障害	12 (0.5)	20 (0.8)	21 (1.1)	39 (1.9)
血中クリアチニン増加	9 (0.4)	15 (0.6)	16 (0.8)	24 (1.2)
糸球体濾過率減少	3 (0.1)	7 (0.3)	8 (0.4)	11 (0.5)
腎不全	2 (0.1)	4 (0.2)	7 (0.4)	11 (0.5)
急性腎不全	1 (0.0 ^{a)})	3 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.2)
シスタチンC 増加	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.1)
急性腎前性腎不全	0 (0.0)	1 (0.0 ^{a)})	0 (0.0)	0 (0.0)
腎クリアチニン・クリアランス異常	1 (0.0 ^{a)})	1 (0.0 ^{a)})	1 (0.1)	3 (0.1)
腎機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.0 ^{a)})	0 (0.0)	1 (0.0)
尿流量減少	0 (0.0)	1 (0.0 ^{a)})	0 (0.0)	3 (0.1)
尿量減少	1 (0.0 ^{a)})	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0 ^{a)})
糸球体濾過率異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0 ^{a)})
慢性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0 ^{a)})
無尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.15.1

a) 1 例発現しているが、有効数字を 1 桁としたため 0.0 となっている。

臨床検査値への影響について、国内 D1692C00005 試験では、腎機能に関する臨床検査値の顕著な異常を示した被験者は認められなかった。国内 D1692C00006 試験では、BUN 60 mg/dL 以上又は尿素 21.4 mmol/L 超を示した被験者は認められなかった。また、血清クリアチニンがベースラインの 1.5 倍以上、又は 2.5 mg/dL 以上を示した被験者も認められなかった。国内 D1692C00012 試験では、SU 併用群の 1 例で、血清クリアチニンがベースラインの 1.5 倍以上増加した。BUN 60 mg/dL 以上、尿素 21.4 mmol/L 超、又は血清クリアチニン 2.5 mg/dL 以上を示した被験者は認められなかった。単独療法群、SU 併用群及び GLP-1 併用群の各 1 例に尿中アルブミン/クリアチニン比が 1800 mg/g を超える顕著な臨床検査値異常が認められた。

30-MU（短期）において、プラセボ群では 24 週間の投与期間を通じて eGFR、BUN、血清クリアチニン及びヘマトクリットのベースラインからの平均変化量に変化は認められなかった。本剤 10 mg 群では eGFR のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差、以下同様）は、投与 1 週に低下し(-4.2±0.30 mL/min/1.73m²(n=1102))、以降は漸増した(投与 24 週では-1.4±0.27 mL/min/1.73m²(n=1954))。BUN については、本剤 10 mg 群では投与 1 週に増加し(1.7±0.095 mg/dL (n=1998))、以降も投与 24 週まで同程度の増加(1.5±0.097 mg/dL (n=1956))が持続していた。血清クリアチニンについては、本剤 10 mg 群では投与 1 週に増加し(0.041±0.0029 mg/dL (n=1112))、以降は低下した(投与 24 週では 0.019±0.0026 mg/dL (n=1954))。ヘマトクリットについて、本剤 10 mg 群では投与 1 週(0.55±0.045 % (n=1989))から 16 週(2.32±0.056 % (n=1932))まで増加し続けたが、16 週以降は維持された。収縮期血圧のベースラインからの平均変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、プラセボ群では、収縮期血圧は投与 1 週にわずかに低下し(-0.9±10.83 mmHg (n=1888))、投与 12 週まで持続したが、以降はベースライン付近まで漸増した(投与 24 週では-0.5±13.08 mmHg(n=1880))。本剤 10 mg 群では投与 1 週に低下を示し(-3.3±11.72 mmHg(n=1940))、以降も投与 24 週(-3.7±13.64 mmHg (n=1987))まで同程度の低下が持続していた。拡張期血圧の低下も収縮期血圧と同様であり、プラセボ群では拡張期血圧も投与 1 週にわずかに低下し(-0.5±7.04 mmHg (n=1888))、以降は投与 24 週(-0.5±8.47 mmHg (n=1880))まで同程度の低

下が持続していたが、本剤 10 mg 群では投与 1 週に低下し (-1.5 ± 7.17 mmHg (n=1940))、以降も投与 24 週 (-1.8 ± 8.01 mmHg (n=1987)) まで同程度の低下が持続していた。体重のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群では体重の変動はほとんどみられなかったが、本剤 10 mg 群では投与 1 週 (-0.8 ± 0.03 kg (n=1638)) から投与 24 週 (-2.3 ± 0.07 kg (n=1815)) まで投与期間を通じて減少が認められた。

以上より、プラセボ群では、eGFR は 24 週間の投与期間を通じて変化せず、BUN、ヘマトクリット及び体重にも臨床的に意味のある経時的変化は認められなかったが、本剤群では投与開始 1 週間後に eGFR の低下が認められるとともに、BUN 及びヘマトクリットの増加、並びに体重及び血圧の低下が認められた。したがって、本剤群で投与後早期に認められた eGFR の低下は、利尿、糸球体-尿細管フィードバック及び血圧低下に伴う血行動態の調節による可能性が高いと考えられた。その後、eGFR は投与期間中に回復傾向が認められたが、BUN 及び血圧は 24 週間を通じて同程度の変化が持続しており、ヘマトクリットはさらに増加し続けた。eGFR は投与期間中に回復傾向がみられたことから、本剤により腎機能障害が悪化する可能性は低いと考える。したがって、本剤を投与したときの腎障害又は腎不全の発現リスクは低いと考えるが、本剤の作用機序を考慮して腎障害及び腎不全については今後も慎重に追跡・監視していく予定である。

機構は、以下のように考える。本剤投与早期に eGFR の低下が認められたことについては、BUN やヘマトクリットの増加、血圧の低下等が認められていることから、体液量減少による影響である可能性が高いと考える。中等度腎機能障害を有する患者では腎障害・腎不全に関連する事象の発現割合が高い傾向が認められており、国内外の主な臨床試験では eGFR が 45 未満になったときに、投与を中止する計画とされていたことから、eGFR が 45 未満に低下したときに本剤を投与継続した場合での長期的な影響は十分検討されていない。以上を踏まえ、定期的な腎機能検査等を行う旨の注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き腎障害に関して情報収集する必要があると考える（腎機能障害患者に対する安全性については、「(6) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害患者」の項を参照）。

8) ケトン体上昇

申請者は、以下のように説明している。本剤を 500 mg まで単回投与した海外 MB102001 試験及び 100 mg まで 1 日 1 回 2 週間投与した海外 MB102002 試験において、ベースライン時及び投与開始後の主要な評価時点で尿中ケトン体の測定を行った結果、尿中ケトン体はほとんど検出されず、ケトシスの徴候もみられなかった。以上を踏まえ、以降の本剤の臨床試験では、海外第 II 相試験 (MB102045 試験¹⁶³) 及び海外第 III 相試験 (MB102032 試験¹⁶⁴) の 2 試験においてのみ尿中ケトン体を測定した。MB102045 試験のベースラインから投与 12 週までの空腹時血清アセトアセテート変化量 (平均値 \pm 標準偏差) は、プラセボ群 -0.9 ± 3.07 $\mu\text{g/mL}$ 、本剤 5 mg 群 -1.1 ± 4.28 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、血清 β -ヒドロキシ酪酸変化量 (平均値 \pm 標準偏差) は、プラセボ群 -3.8 ± 9.36 $\mu\text{g/mL}$ 、本剤 5 mg 群 0.8 ± 9.64 $\mu\text{g/mL}$ であった。MB102032 試験のベースラインから投与 24 週までの空腹時アセトアセテートの調整済み平均変化量 (LOCF) は、プラセボ群 0.20 $\mu\text{g/mL}$ 、本剤群 0.47 $\mu\text{g/mL}$

¹⁶³ 海外 MB102045 試験：メトホルミン及び/又はインスリン分泌促進薬が投与された 2 型糖尿病患者を対象に、本剤を追加投与したときの本剤 5 mg のインスリン感受性に対する影響を検討した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (投与期間は 12 週間)。

¹⁶⁴ 海外 MB102032 試験：糖尿病治療薬の治療歴がない 2 型糖尿病患者を対象に、本剤単独療法での本剤 1、2.5 及び 5 mg の有効性及び安全性を検討した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (投与期間は 24 週間)。

と、本剤群で増加量が大きかった。また、ベースラインから投与 24 週までのβ-ヒドロキシ酪酸の調整済み平均変化量のプラセボ群との差とその両側 95 %信頼区間は、本剤 1 mg 群 0.53[-6.21, 7.28]、2.5 mg 群 1.05 [-5.77, 7.87]、5 mg 群 5.29 [-1.66, 12.25] μg/mL であった。なお、両試験の本剤群ではケトアシドーシス及び高血糖事象は認められなかった。

機構は、本剤の作用機序によりケトアシドーシス等の糖尿病急性合併症を生じる可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ケトアシドーシスは、細胞内へのインスリンを介したグルコース取込みが不十分であるときに、細胞が飢餓状態となり、脂肪分解が活発になった結果、ケトン体が生成されて発現する。ケトン体は、脂肪分解の副産物であるβ-ヒドロキシ酪酸の測定により評価できる。β-ヒドロキシ酪酸は、体重減少とケトアシドーシスで共通して認められる物質であるものの、その機序や臨床的重要性は異なる。摂取エネルギー制限等の食事療法下やインスリン欠乏状態では、エネルギー源として脂肪が燃焼され、ケトン体が生成される。ケトン尿は体重減少においてよくみられる所見であり、エネルギー制限食による体重減少は、ケトン尿が認められることで予測できる場合もある (Kim HJ, *et al.*, *J Korean Med Sci*, 2012; 27: 250-4)。非糖尿病の肥満被験者に超低エネルギー食 (500~550 kcal/日) を 8 週間摂取させた場合、β-ヒドロキシ酪酸が 6 倍を超えて増加するとの報告もある (Sumithran P, *et al.*, *Eur J Clin Nutr*, 2013; 67: 759-64)。一方、海外 MB102032 試験における投与 24 週時のβ-ヒドロキシ酪酸値は、本剤 5 mg 群で 19.10 μg/mL であり、ベースライン値 (14.21 μg/mL) の 1.3 倍であった。このケトン体の軽度の増加は、基準値上限 (約 4 mg/dL) 未満であり、治療が必要となる値 (10 mg/dL) を大きく下回っていた (Wallace TM, *et al.*, *Diabet Med*, 2001; 18: 640-5)。

海外 MB102008 試験¹²⁷において、外国人 2 型糖尿病患者に本剤 5 mg 又は 10 mg を 12 週間反復投与したとき、グルコース約 70 g が尿中に排泄されたが、これにより減少するエネルギーは成人の 1 日総摂取量の約 10 % (280 kcal) である。一般に糖尿病患者においては炭水化物として摂取されるエネルギーは 1 日総摂取量の 50~60 % であるため (糖尿病治療ガイド 2012-2013、日本糖尿病学会編)、本剤投与によりエネルギーが約 10 % 減少したとしても、その程度は大きなものではなく、グルコースが主なエネルギー源になると考えられ、本剤投与により糖質不足となる可能性は低いと考える。

最新の併合解析データ (30-MU¹⁵³) について、30-MU (全試験) (プラセボ群 3403 例、本剤群 5936 例) において、ケトアシドーシスの発現例は本剤群の 1 例 1 件 (インスリン併用の D1690C0006 試験¹⁵¹) のみであった。当該症例は、メトホルミンとインスリン療法を行い高血圧及び脂質異常症を合併している 52 歳の白人女性で、投与 213 日目に胃腸炎、214 日目に嘔吐、下痢、脱水、アシドーシス、脱力及び不快感が認められたため入院し、胃腸炎及び糖尿病ケトアシドーシスと診断され、214 日目に無症候性細菌尿も診断された。215~217 日目まで休薬したが、218 日目に回復し治験薬投与を再開した。また、同じ併合集団で本剤 10 mg 群の 2 例にケトン尿が 2 件報告されたが、いずれも非重篤で投与を継続した。

以上のように、全臨床試験において認められたケトアシドーシスは 1 件のみであり、治験薬との因果関係は否定されたこと、ケトアシドーシスを発現させるような徴候も認められていないこと等から、本剤投与によりケトアシドーシスが発現するリスクは低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承するが、インスリン分泌能が低下している 2 型糖尿病患者においては、本剤投与による体液量減少 (体液量減少については、「5) 体液量減少」の項を参照) ととも

にケトン体増加を伴った糖尿病急性合併症を誘発する懸念も否定できないと考えることから、製造販売後調査において引き続きケトン体上昇に関して情報収集する必要があると考える。

9) 骨代謝への影響

申請者は、以下のように説明している。本剤の薬理作用により体重、尿細管での Ca 及び P の吸収・排泄に影響を及ぼす可能性があるため、海外 D1690C00012 試験¹⁶²において、二重 X 線吸収骨塩定量法 (DXA) により骨密度を評価した結果、本剤群及びプラセボ群ともに、投与 102 週までのベースラインからの変化率に意味のある変化は認められなかった。また、性別及び eGFR 別の解析を行ったが、いずれの投与群においても骨密度に意味のある変化が認められた集団はなかった。骨形成マーカー (オステオカルシン (OC)、骨特異的アルカリホスファターゼ (BAP) 及び 1 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド (PINP)) について、プラセボ群ではすべての骨形成マーカーの平均値が減少したが、本剤群ではベースラインから投与 102 週後まで意味のある変化は認められなかった。骨吸収マーカー (1 型コラーゲン C 末端架橋テロペプチド (CTX) 及び 1 型コラーゲン N 末端架橋テロペプチド (NTX)) について、変化はほとんど認められなかった。

国内 D1692C00006 試験では、骨折がプラセボ群の 1 例 (手首関節骨折)、本剤 5 mg 群の 1 例 (足骨折)、10 mg 群の 2 例 (手骨折、肋骨骨折) に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。本剤 10 mg 群の肋骨骨折は重篤な有害事象とされた。副甲状腺ホルモン、血清 Ca 及び無機 P についても、本剤投与による意味のある変化は認められなかった。血清 Mg については、プラセボ群 (0.02 mEq/L) と比較して、本剤群 (5 mg 群、10 mg 群いずれも 0.09 mEq/L) でベースラインからわずかな増加が認められたが、後観察期にはベースライン値に回復した。国内 D1692C00012 試験における骨折の発現割合は、単独療法群 2.4 % (6/249 例)、SU 併用群 2.5 % (3/122 例)、 α -GI 併用群 1.6 % (1/61 例)、TZD 併用群 1.6 % (1/64 例)、GLP-1 併用群 2.0 % (1/50 例) であり、DPP-4 併用群、BG 併用群、グリニド併用群では発現が認められなかった。血清電解質に顕著な臨床検査値異常が認められた被験者はほとんどいなかった。血清 Ca 及び無機 P について、いずれの投与群でも投与期間を通じて重要な変化は認められなかった。血清 Mg について、投与 52 週後の平均値にベースラインからのわずかな増加 (単独療法群 : 0.05 mEq/L) がみられたが、後観察期にはベースライン値に回復した。副甲状腺ホルモンについて、投与 52 週後の平均値にベースラインからのわずかな増加 (単独療法群 : 0.8 pg/mL) がみられたが、後観察期に回復した。

インスリン併用について、海外 D1690C00006 試験¹⁵¹における投与 104 週での骨折の発現割合は、プラセボ群 3.0 % (6/197 例、6 件)、本剤 2.5 mg 群 2.0 % (4/202 例、4 件)、5/10 mg 群 3.3 % (7/212 例、7 件) 及び 10 mg 群 3.6 % (7/196 例、8 件) であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

最新の併合解析データ (30-MU¹⁵³) について、30-MU (短期) における骨折の発現割合は、プラセボ群 0.7 % (17/2295 例)、本剤 10 mg 群 0.3 % (8/2360 例)、30-MU (短期+長期) における骨折の発現割合は、プラセボ群 1.6 % (32/1956 例)、本剤 10 mg 群 1.1 % (23/2026 例) と、いずれの併合集団においても発現割合は低く、本剤群はプラセボ群より低かった。本剤投与と骨形成及び骨吸収マーカーの臨床的に重要な変化との関連性はなかった。30-MU (短期) において、血清 P について、投与 24 週後の平均値にプラセボ群 (-0.04 mg/dL) 及び本剤 10 mg 群 (0.13 mg/dL) とともに臨床的に意味のある変化は認められなかった。血清 Ca について、投与 24 週後の平均値にプラセボ群 (-0.01 mg/dL) 及び本剤 10 mg 群 (0.04 mg/dL) とともに臨床的に意味のある変化はみられ

なかった。血清 Mg について、投与 24 週後の平均値はプラセボ群 (-0.02 mEq/L) と比較して本剤 10 mg 群 (0.09 mEq/L) でわずかに増加した。副甲状腺ホルモンについて、投与 24 週の平均値はプラセボ群 (1.358 pg/mL) と比較して本剤 10 mg 群 (4.065 pg/mL) でわずかに増加した。25-ヒドロキシビタミン D について、投与 24 週後の平均値にプラセボ群 (-1.144 ng/mL) 及び本剤 10 mg 群 (-0.137 ng/mL) とともに臨床的に意味のある変化はみられなかった。

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

10) 心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。国内 D1692C00006 試験における器官別大分類「心臓障害」又は「血管障害」に該当する有害事象は、高血圧（プラセボ群 5 例、本剤 5 mg 群 2 例、10 mg 群 1 例）、コントロール不良の血圧（5 mg 群 1 例）及び心房細動（10 mg 群 1 例）であった。国内 D1692C00012 試験における「心臓障害」の有害事象の発現割合は、単独療法群 2.4% (6/249 例)、SU 併用群 0.8 % (1/122 例)、DPP-4 併用群 4.8 % (3/62 例)、 α -GI 併用群 1.6 % (1/61 例)、TZD 併用群 1.6 % (1/64 例)、グリニド併用群 4.1 % (2/49 例) であり、BG 併用群及び GLP-1 併用群では認められなかった。単独療法群の 3 例（不整脈/心室性期外収縮、上室性期外収縮、発作性頻脈）、SU 併用群の 1 例（肥大型心筋症）、 α -GI 併用群の 1 例（右脚ブロック）、グリニド併用群の 1 例（不整脈）は副作用と判断された。「血管障害」の有害事象の発現割合は、単独療法群 2.0 % (5/249 例)、DPP-4 併用群 4.8 % (3/62 例)、 α -GI 併用群 1.6 % (1/61 例)、BG 併用群 2.8 % (2/71 例)、グリニド併用群 2.0 % (1/49 例)、GLP-1 併用群 2.0 % (1/50 例) であり、SU 併用群及び TZD 併用群では認められなかった。単独療法群の 2 例（高血圧、起立性低血圧）は副作用と判断された。

心拍数について、D1692C00006 試験のいずれの投与群においても投与 24 週におけるベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。D1692C00012 試験のいずれの投与群においても投与 52 週におけるベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められず、投与期間が長くなるに従い変化の程度が大きくなる傾向も認められなかった。

血圧について、D1692C00006 試験において、本剤群で投与 24 週における収縮期血圧のベースラインからの平均変化量がわずかに低下したが、後観察期間中に回復した。拡張期血圧では臨床的に意味のある変化は認められなかった。D1692C00012 試験では、いずれの投与群においても投与 52 週における収縮期血圧のベースラインからの平均変化量がわずかに低下したが、後観察期間中に回復した。GLP-1 併用群においてもっとも低い値を示し、収縮期血圧のベースラインからの平均変化量は -3.6~0.6 mmHg であった。拡張期血圧のベースラインからの平均変化量について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

脂質について、国内 D1692C00006 試験において、空腹時脂質の平均値に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。国内 D1692C00012 試験の単独療法群では、総コレステロール (T-chol)、LDL コレステロール (LDL-C)、HDL コレステロール (HDL-C) 及び遊離脂肪酸 (FFA)（以下同順）について、投与 52 週におけるベースラインからの変化率（平均値、以下同様）は 3.7%、4.4%、9.7% 及び 6.0% であったが、トリグリセリド (TG) は -8.8% であった。同様に、SU 併用群では 4.1%、3.9%、8.6% 及び 14.2% であったが、TG は -5.6% であった。DPP-4 併用群では 5.9%、6.8%、10.2% 及び 10.9% であったが、TG は -8.3% であった。BG 併用群では 1.8%、

0.7%、9.1%及び5.8%であったが、TGは-8.9%であった。TZD併用群では3.4%、3.0%、7.2%及び11.8%であったが、TGは-5.6%であった。グリニド併用群では3.3%、5.3%、7.3%及び7.5%であったが、TGは-12.1%であった。GLP-1併用群では2.9%、2.0%、9.9%及び16.1%であったが、TGは-9.4%であった。α-GI併用群では、T-chol、LDL-C及びHDL-Cの投与52週の変化率は2.6%、0.1%及び9.6%であったが、TGは-6.0%であった。FFAは投与期間を通じて平均-1.3~11.3%の範囲で増減を繰り返し、投与52週では-1.3%であった。

心電図について、D1692C00006試験では、重要な変化は認められなかった。D1692C00012試験では、被験者の83.8%がベースライン時に正常を示し、投与52週においても多く(91.0%)が正常を示し、異常を示したのは4.8%(単独療法群3.7%(8/215例)、SU併用群3.9%(4/103例)、DPP-4併用群3.5%(2/57例)、α-GI併用群2.1%(1/48例)、BG併用群1.8%(1/56例)、TZD併用群7.1%(4/56例)、グリニド併用群15.2%(5/33例)、GLP-1併用群9.5%(4/42例))であった。

最新の併合解析データ(30-MU¹⁵³)について、30-MU(全試験)9339例(全本剤群5936例、対照群3403例)において、盲検下での中央判定により認められたすべての心血管イベントにもとづきメタアナリシス¹⁶⁵を実施した。心血管イベント(心血管死、心筋梗塞及び脳卒中、並びに不安定狭心症による入院)における本剤群の対照群に対するハザード比の推定値とその両側95%信頼区間は0.787 [0.579, 1.070]であり、主要心血管イベント(MACE)イベント(心血管死、心筋梗塞及び脳卒中)では0.772 [0.543, 1.097]であった。

本剤の臨床試験では心血管疾患の既往のある2型糖尿病患者を対象とした2試験(海外D1690C00018試験¹⁶⁶及び海外D1690C00019試験¹⁶⁰)が実施されており(メタアナリシスにも含まれている)、2試験合計の平均年齢は63歳(約45%が65歳以上)、平均BMIは33 kg/m²、糖尿病の平均罹病期間は13年(10年以上の被験者は57%)であった。また、被験者の84%が脂質異常症を、14%がうっ血性心不全を、96%が高血圧をベースライン時に有していた。さらに、ほぼすべての被験者は高血圧以外の心血管疾患の既往を有していた。被験者の約60%がeGFR60以上90未満、17%が30以上60未満であった。メタアナリシスにおける心血管疾患の既往歴を有する被験者による心血管イベントの推定ハザード比は0.806 [0.562~1.156]であり、全体の解析と同様の結果を示した。

以上より、現時点では本剤投与時の心血管系リスクが高くなる傾向はみられていないと考える。なお、現在実施中の国際共同D1693C00001試験¹⁶⁷により心血管系リスク評価を行う予定である。

機構は、血清脂質の上昇が認められていること、本剤投与による体液減少に関連する事象の発現割合が高い傾向が認められており、本剤群でヘマトクリット値の増加が認められていること(「5)体液量減少」の項を参照)、国内臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていることから、製造販売後調査において引き続き心血管系リスクに関して情報収集するとともに、現在実施中のD1693C00001試験と併せて本剤の心血管系リスクを評価できるようにする必要があると考える。

¹⁶⁵ メタアナリシスにより併合する各試験のハザード比はCox比例ハザードモデルにより推定した。

¹⁶⁶ 海外D1690C00018試験：心血管系疾患及び高血圧を有しており、降圧薬を投与されている2型糖尿病患者を対象に、本剤10mgを追加投与したときの有効性及び安全性を検討した第III相プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(24週間の検証試験後に長期継続投与期(28週間+52週間)に移行。合計の投与期間は104週間)

¹⁶⁷ 国際共同D1693C00001試験：現在実施中の心血管リスクの高い日本人を含む2型糖尿病患者を対象に、心血管死、心筋梗塞又は虚血性脳卒中の発生率に対する本剤10mgの影響を評価するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(目標被験者数17000例以上、うち日本人は■例)

11) 悪性腫瘍リスク

申請者は、以下のように説明している。国内 D1692C00006 試験では新生物の発現は認められなかった。国内 D1692C00012 試験における悪性および詳細不明の新生物¹⁶⁸の発現割合は、単独療族群 2.0 % (5/249 例)、SU 併用群 1.6 % (2/122 例) であり、他の併用群では認められなかった。

最新の併合解析データ (30-MU¹⁵³) について、30-MU (全試験) における悪性および詳細不明の新生物の 100 人・年あたりの発現率とその両側 95 %信頼区間は、本剤群 1.35 [1.08, 1.66]、対照群 1.33 [0.99, 1.75] であり、対照群に対する発現率比とその両側 95 %信頼区間は 1.030 [0.711, 1.506] であった。本剤群の対照群に対する発現率比が比較的高かったのは膀胱癌及び乳癌であった。

膀胱癌について、30-MU (全試験) に加え、データカットオフ後に終了した臨床試験 (海外 D1693C00005 試験) の短期投与期間データを加えた膀胱癌の発現割合は、対照群 0.03 % (1/3512 例)、本剤群 0.17 % (10/6045 例) であった。100 人・年あたりの発現率は、対照群 0.025、本剤群 0.148 であり、対照群に対する発現率比とその両側 95 %信頼区間は 6.111 [0.827, 272.02] であった。膀胱癌の発現例は 1 例 (53 歳白人女性、喫煙あり (1 日 20 本、40 年間)) を除きすべて男性であった。男性の発現例 (10 例) について、60 歳以上が 8 例 (うち対照群 1 例)、現喫煙者又は喫煙歴ありが 8 例 (うち対照群 1 例)、現非喫煙者かつ喫煙歴なし 2 例のうち 1 例は膀胱癌の家族歴あり、ヨーロッパ系白人 8 例 (うち対照群 1 例)、アジア人 2 例 (うち日本人 1 例) と、膀胱癌と診断される一般的集団と同様であった。日本人の発現例は喫煙歴あり (75 歳男性) で、投与開始前及び開始後に血尿が認められ、投与開始後から膀胱癌の発現が認められるまでの期間は 43 日であった。本剤群で膀胱癌を発現した 10 例中 9 例では治験薬投与開始時に血尿を示す形跡があり、そのうちの 7 例は治験薬投与開始 6 ヶ月以内に顕微鏡的血尿又は微量の血尿が確認された。血尿の発現時期と治験薬投与開始時期から、これら症例では試験前から膀胱癌が存在していた可能性があると考えられる。なお、1 例では投与開始から 6 ヶ月以上経過するまで血尿は認められなかった。膀胱癌発現例の投与期間は 2 年未満であり、全 11 例中 7 例 (本剤群 6 例、対照群 1 例) は、投与開始後 1 年以内に発現していた (6 ヶ月未満 6 例 (うち対照群 1 例)、6 ヶ月以上 12 ヶ月未満 1 例、12 ヶ月以上 18 ヶ月未満 2 例、18 ヶ月以上 24 ヶ月未満 2 例)。11 例の TNM 分類は、分類なしが 6 例 (うち対照群 1 例)、pTa が 2 例、T1 が 1 例、T2 が 2 例であり、半年後以降に発現した被験者 (5 例) での TNM 分類は、分類なしが 2 例、pTa が 2 例、T1 が 1 例であった。特定の化学的発癌物質を原因とする膀胱癌の潜伏期間は長いことから (18~44 年) (Mantanoski GM, *et al.*, *Epidemiology Reviews*, 1981; 3: 203-29)、試験期間中に本剤投与により新たに膀胱癌が発現した可能性は低いと考える。

以上より、30-MU で確認された本剤群の膀胱癌発現例では、膀胱癌が既に存在していた可能性が高く、本剤の利尿作用により尿路関連の症状が発現し、それが投与開始前に存在していた膀胱癌の検出につながった可能性があると考えられる。また、非臨床試験において膀胱腫瘍の発現は認められず、本剤投与との関連性を説明できる機序は想定されず、臨床試験での観察期間も短いことから、本剤が膀胱癌の発現又は増殖に影響したと判断するには限界があると考えられる。

乳癌について、30-MU (全試験) の女性被験者における乳癌の発現割合は、本剤群 0.45 % (12/2693 例)、対照群 0.21 % (3/1439 例) であった。100 人・年あたりの発現率とその両側 95 %信頼区間は、対照群 0.19 [0.04, 0.56]、本剤群 0.40 [0.21, 0.70] であり、対照群に対する発現率比は 2.472

¹⁶⁸ SMQ の悪性および詳細不明の新生物に該当する事象

[0.636, 14.095] であった。本剤群の乳癌の発現例はいずれも女性で、年齢 50 歳超 (75 % (9/12 例) が 60 歳以上)、ベースライン時に 2 つ以上のリスク因子又は関連する既往歴を有しており、92 % (11/12 例) が閉経後、83 % (10/12 例) が過体重又は肥満と、乳癌と診断される一般的集団と同様であった。本剤投与開始から乳癌と診断されるまでの期間は、4 例が 6 ヶ月未満 (うち 2 例は 8 週間以内)、9 例が 6 ヶ月から 12 ヶ月未満であり、全 15 例中 13 例が 1 年未満であった。いずれも短期の曝露期間に認められており、ヒトにおける化学物質誘発性の乳癌の潜伏期間として報告されている数年から数十年と乖離するものであった (Malone KE, *Epidemiologic Reviews*, 1993; 15: 108-9)。乳癌の倍加時間はばらつきは大きいものの、平均値は約 150 日であると報告されており (Friberg S, *et al.*, *J Surg Oncol*, 1997; 65: 284-97)、その場合、乳癌が 1 つの悪性細胞から 1 cm 程度の大きさになるまでに 12 年かかることとなる。極めて増殖の速い乳癌では 1 ヶ月で倍の大きさとなり、1 cm になるまでの期間が 2.4 年に早まるものの、本剤の投与開始から癌の検出までの期間と比較して長いと考える。したがって、細胞の倍加期間と腫瘍の大きさの推定から、本剤が乳癌形成のイニシエーターである可能性は排除されると考える。プロモーターとなる可能性について、早い増殖速度を示す乳癌は通常、高い核異型度、乳頭状増殖パターン (Spratt JS, *et al.*, *Cancer*, 1981; 47: 2265-8)、エストロゲン受容体陽性の割合の低さ、腋窩リンパ節転移の頻度の高さ (Brekelmans CT, *et al.*, *Cancer*, 1996; 78: 1220-8) などの形態的な特徴を伴っている。本剤群で報告された乳癌では、これらの特徴のいずれも明確に認められず、また、非臨床試験からも根拠となるデータは示されていないことから、本薬がプロモーターとなる可能性も低いと考える。なお、本剤の体重減少効果により、既存の癌病変の検出が促進された可能性はあると考える。

以上より、30-MU における膀胱癌及び乳癌の発現率は本剤群と対照群で数値的に異なっていたが、以前から存在していた腫瘍の偶発的な検出によるものであり、本剤による影響の可能性は低いと考える。

機構は、膀胱上皮及び乳腺組織における SGLT アイソフォームの局在、各アイソフォームにおける本剤の選択性並びに当該組織における本薬の分布について説明した上で、本剤と腫瘍発生リスクの関連性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。膀胱及び乳腺を含めた 70 種を超える一連のヒト正常組織を用いた定量的 RT-PCR 法により、SGLT アイソフォームの発現を広範囲の組織で分析した結果、SGLT アイソフォームのうち SMIT1 のみが膀胱及び乳房の組織で顕著な発現が認められたが、SGLT2 はいずれの組織でも発現が認められなかったことが報告されている (Chen J, *et al.*, *Diabetes Ther*, 2010; 1: 57-92)。本薬は、他のヒト SGLT と比較して SGLT2 に対して選択的な阻害活性を示す。定量的全身オートラジオグラフィを検討した試験において、膀胱及び乳腺において未変化体又は代謝物の曝露が認められたが、他の組織や血中の曝露と違いはなく、膀胱及び乳腺に特異的な放射能の滞留も認められなかった (4.2.2.3.3)。6 種のヒト膀胱癌細胞株を用いて本薬及び 3-O-グルクロン酸抱合体の細胞増殖促進作用を有するか検討した結果、細胞増殖促進作用は認められなかった (申請者が行った予備検討試験)。また、ヒト膀胱癌細胞株を移植した雌雄ヌードマウス (各用量 8 例) に、雌では本薬 (0, 4 及び 20 mg/kg)、雄では本薬 (0, 12 及び 60 mg/kg) を投与し、腫瘍増殖促進作用を有するか否かを検討した結果、腫瘍増殖促進作用はみられなかった (申請者が行った予備検討試験)。2 年間のがん原性試験では、最大臨床推奨用量における曝露量 (AUC) の 46 倍 (マウス雄) 又は 100 倍 (ラット雌) を超える曝露量においてもがん原性は認められなかった。突然変異誘発性は認められず、*in vivo* において染色体異常誘発性も認められなかった。*In vitro*

染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下では染色体異常誘発性は認められなかったが、代謝活性化系存在下では 100 µg/mL 以上の濃度で染色体異常誘発性が認められたものの、ヒトにおける安全性を危惧するものではなかった（「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要<審査の概略> (3) 代謝物の染色体異常誘発性について」の項を参照）。SGLT2 KO マウスを用いた 15 ヶ月にわたる観察において、試験期間中に尿中グルコース濃度が顕著に高かったにも関わらず、腎機能に影響は認められず、腎臓及び膀胱に増殖性変化も認められなかった。したがって、本薬が腫瘍のイニシエーターとなる根拠はないと考える。同様に、本薬が腫瘍のプロモーターになる可能性について検討した。マウス及びラットを用いた 2 年間のがん原性試験において、通常認められる腫瘍について本薬投与による発生頻度の増加や発生時期の早期化はみられなかった。例えば、乳腺腫瘍は雌ラットによく認められる腫瘍であるが、本薬投与により乳腺腫瘍の発生の増加や発生時期の早期化は認められなかった。発がんの促進に関するリスク因子としては、主に免疫抑制作用、内分泌攪乱、炎症、細胞増殖刺激等があり、特に膀胱癌に関するリスク因子としては、結晶尿の原因となる尿 pH 及び尿成分の変化並びに膀胱における刺激性、細胞毒性及び細胞増殖等が考えられる。本薬のラット及びイヌにおける長期毒性試験では、腫瘍性変化に移行しない低頻度の軽微な炎症性変化以外に上記の因子との関連性を示唆する変化はみられなかった。一般的に、腫瘍のプロモーション作用は細胞増殖の亢進により生じる。しかしながら、げっ歯類を用いた 2 年間のがん原性試験（最大臨床推奨用量の曝露量（AUC）の 46 倍（マウス雄）又は 100 倍（ラット雌）を超える曝露量）及び膀胱癌に対する感受性が高い動物種であることが知られているイヌ 1 年間反復経口投与毒性試験（最大臨床推奨用量の曝露量（AUC）の 3000 倍を超える曝露量）を含むいずれの毒性試験においても、乳腺組織及び膀胱並びに他の組織に、本薬投与による過形成及び細胞増殖性変化は認められなかった。したがって、本薬が腫瘍のプロモーターになる根拠はないと考える。

以上より、本薬の膀胱癌及び乳癌の腫瘍発生リスクについて、以下のように考える。①膀胱癌又は乳癌の発現と本剤投与との関連性を説明する妥当な生物学的機序はない。②臨床試験での観察期間が短く、本剤が膀胱癌又は乳癌の発現又は増殖に影響したと判断するには限界がある。③臨床試験で報告された膀胱癌及び乳癌は、一般的な臨床的特徴を示しており、特に、膀胱癌が認められた被験者の大半で治験薬投与開始前に血尿が認められていたことから、投与開始前に膀胱癌が存在していた可能性が高い。④本薬の薬理作用により既存の癌病変の検出が促進された可能性がある。すなわち、本剤による体重減少効果が乳癌の自己検診を促進することになった可能性、また、本剤の利尿作用で生じた尿路症状及び尿の状態が既存の膀胱癌病変の検出を促進した可能性が考えられる。

なお、膀胱癌及び乳癌については市販後データ及び D1693C00001 試験¹⁶⁷等を含め、慎重に追跡・監視していく予定である。

機構は、以下のように考える。非臨床試験において膀胱癌及び乳腺癌の発現は認められておらず、本剤との関連性を説明できる機序はない旨、臨床試験での観察期間と腫瘍の増殖速度の関係から、本薬が腫瘍の発生に影響したと判断する根拠は低い旨の申請者の説明（回答）について了承した。しかしながら、臨床試験において、対照群と比較して膀胱癌及び乳癌の発現率が高かったことについて、偶発的なものと断定することは困難であることから、製造販売後調査において引き続き腫瘍に関して情報収集するとともに、国内外の市販後データ及び臨床試験成績を含めて注視していく必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 効能・効果について

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

(5) 用法・用量について

1) 用法

申請者は、血漿中本薬濃度の終末相半減期が12.9時間であること、本剤投与開始後24時間にわたり糖再吸収が持続的に阻害されることから、本剤の投与回数を1日1回とすることは妥当と説明している。

機構は、国内第II相及び第III相試験（D1692C00005、D1692C00006、D1692C00012試験）は朝投与で実施されたことから、投与タイミングを規定しない場合（特に夜投与）の有効性及び安全性への影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外第III相試験（MB102013試験¹⁶⁹）において、投与時刻を朝投与と夜投与で比較した（表27）。朝投与群と夜投与群の有効性及び安全性に大きな違いはみられなかった。なお、夜間頻尿の発現割合が本剤群（夜投与）でプラセボ群と比較してわずかに高かったが、10mg群の1例が中等度であった以外はすべて軽度であった。朝投与群と夜投与群での母集団薬物動態解析において投与時刻を共変量として検討した結果、有意な共変量ではなかったことから最終モデルには組み込まなかった。本剤の曝露量の範囲は、朝投与群と夜投与群で同程度であった。また、食事の影響試験（MB102062試験）において、本薬未変化体のAUC_{inf}は食事によって影響を受けなかったが、高脂肪食摂取後の本薬未変化体のC_{max}の幾何平均値は最大で絶食下の約55%まで低下した。C_{max}は低下したものの、AUC_{inf}が影響を受けなかったことから、C_{max}の低下は全身クリアランスの変化によるものではなく、食事により吸収速度が低下し、胃排出速度が低下することによって起きたと考えられた。また、本剤5mgを食後投与したときの本薬未変化体のC_{max}は、本剤2.5mgを絶食下投与したときのC_{max}と同程度であると考えられ、本剤2.5mgを絶食下投与したときのt_{max}付近における尿糖排泄速度は、本剤10mgを絶食下投与したときと大きな違いはなかった（MB102002試験¹⁷⁰における投与14日目の投与0~4時間後の尿糖排泄速度、2.5mg群：0.89±0.40g/h、10mg群：1.25±0.71g/h）。なお、24時間尿糖排泄量のベースラインからの変化量と曝露量（AUC）の関係を検討した結果、24時間尿糖排泄量のベースラインからの変化量と本剤の用量との関係と同様に、いずれも双曲線型のE_{max}モデルに適合した。したがって、本剤5mgを食後投与したときのC_{max}の低下が投与後初期の尿糖排泄速度に影響することはないと

¹⁶⁹ MB102013試験：糖尿病の治療歴がない2型糖尿病患者を対象に、本剤単独療法（2.5mg、5mg又は10mg）で朝又は夜投与したときの有効性及び安全性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（24週間の検証試験+78週間の長期継続投与期）

¹⁷⁰ MB102002試験：外国人健康成人を対象に、本剤2.5、10、20、50又は100mgを絶食下で1日1回14日間反復経口投与したときの本剤の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討したプラセボ対照二重盲検用量漸増反復投与試験。

考えること、 AUC_{inf} が食事によって影響を受けないことから、食事による C_{max} の低下が血糖降下作用に及ぼす影響は小さいと考える。以上より、投与タイミングを規定せずに本剤を投与することは可能と考えた。

表27 海外MB102013試験の二重盲検期（24週間）における有効性及び安全性

	プラセボ群 (n=75)	本剤2.5 mg群		本剤5 mg群		本剤10 mg群	
		朝投与 (n=65)	夜投与 (n=67)	朝投与 (n=64)	夜投与 (n=68)	朝投与 (n=70)	夜投与 (n=76)
HbA1c変化量 (%)	-0.23 [-0.43, -0.02]	-0.58 [-0.80, -0.36]	-0.83 [-1.05, -0.61]	-0.77 [-0.99, -0.55]	-0.79 [-1.01, -0.57]	-0.89 [-1.10, -0.67]	-0.79 [-0.99, -0.59]
プラセボ群との 群間差	—	-0.35 [-0.65, -0.05]	-0.61 [-0.91, -0.30]	-0.54 [-0.84, -0.24]	-0.56 [-0.86, -0.26]	-0.66 [-0.96, -0.36]	-0.56 [-0.85, -0.27]
すべての有害事象	45 (60.0)	41 (63.1)	45 (67.2)	37 (57.8)	44 (64.7)	48 (68.6)	45 (59.2)
すべての副作用	9 (12.0)	10 (15.4)	16 (23.9)	9 (14.1)	16 (23.5)	13 (18.6)	13 (17.1)
重篤な有害事象	3 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.6)	1 (1.5)	1 (1.4)	1 (1.3)
投与中止に至った 有害事象	1 (1.3)	2 (3.1)	0 (0.0)	3 (4.7)	4 (5.9)	5 (7.1)	3 (3.9)
低血糖	2 (2.7)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.3)
頻尿	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.6)	1 (1.5)	2 (2.9)	2 (2.6)
夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	3 (3.9)
尿路感染関連事象	3 (4.0)	3 (4.6)	5 (7.5)	8 (12.5)	8 (11.8)	4 (5.7)	5 (6.6)
生殖器関連事象	1 (1.3)	5 (7.7)	6 (9.0)	5 (7.8)	3 (4.4)	9 (12.9)	2 (2.6)
腎障害	0 (0.0)	3 (4.6)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	3 (4.3)	0 (0.0)

調整済み平均値 [両側 95%信頼区間]
発現例数 (発現割合%)

機構は、以下のように考える。本剤の用法を1日1回経口投与とすることに問題はないと考える。投与タイミングを規定しないことについて、国内臨床試験は朝投与で実施されていたものの、朝投与と夜投与で実施された海外臨床試験において有効性及び安全性に大きな違いはみられていないこと、絶食下の本剤 2.5 mg 投与時と 10 mg 投与時で投与直後の尿糖排泄量に大きな差が認められていないこと、 AUC_{inf} が食事によって影響を受けないことから問題はないと考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) 用量

申請者は、以下のように説明している。国内第 II 相試験 (D1692C00005 試験) では、主要評価項目であるベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量 (表 16) において、プラセボ群と比較して本剤 1、2.5、5 及び 10 mg 群のいずれにおいても統計学的に有意な低下が認められた。また、1 及び 2.5 mg 群と比較して 5 及び 10 mg 群ではより大きな低下が認められたことから、5 及び 10 mg を国内第 III 相試験の用量として選択した。国内第 III 相試験 (D1692C00006 試験) の主要評価項目であるベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量 (表 18) において、本剤 5 mg 及び 10 mg 群ではプラセボ群と比較していずれも統計学的に有意な低下が認められた。糖尿病患者に血糖降下薬を投与したときの HbA1c 低下量は HbA1c のベースライン値に依存することが報告されており (Bloomgarden ZT, *et al.*, *Diabetes Care*, 2006; 29: 2137-9, DeFronzo RA, *et al.*, *Diabet Med*, 2010; 27: 309-17)、国内外の臨床試験においても HbA1c のベースライン値が高い被験者集団では HbA1c の調整済み平均変化量がより大きい傾向が認められた。国内第 III 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) では、投与 12 週以降に HbA1c が 7.5 % を超え安全性の懸念が認められない場合、投与 16 週以降の来院時に 10 mg へ増量可としたところ、増量した被験者の割合は、単独療法群 18.5 %、

SU併用群 44.3%、DPP-4併用群 33.9%、 α -GI併用群 19.7%、BG併用群 25.4%、TZD併用群 26.6%、グリニド併用群 26.5%、GLP-1併用群 48.0%であった。本剤の増量16週後にHbA1cが0.3%を超える低下を示した被験者の割合は、単独療法群 22.0% (11/50例)、SU併用群 30.2% (19/63例)、DPP-4併用群 57.1% (12/21例)、 α -GI併用群 20.0% (3/15例)、BG併用群 15.0% (3/20例)、TZD併用群 15.8% (3/19例)、グリニド併用群 42.9% (6/14例)、GLP-1併用群 32.0% (8/25例)と、併用薬別で差がみられるものの本剤の増量効果が確認された。安全性について、非増量群及び増量群における有害事象の発現割合は、それぞれ単独療法群 78.9% (157/199例) 及び 80.0% (40/50例)、SU併用群 72.9% (43/59例) 及び 73.0% (46/63例)、DPP-4併用群 73.2% (30/41例) 及び 81.0% (17/21例)、 α -GI併用群 60.0% (27/45例) 及び 75.0% (12/16例)、メトホルミン併用群 80.4% (41/51例) 及び 75.0% (15/20例)、TZD併用群 73.3% (33/45例) 及び 63.2% (12/19例)、グリニド併用群 65.7% (23/35例) 及び 78.6% (11/14例)、GLP-1併用群 72.0% (18/25例) 及び 76.0% (19/25例)と、非増量群と増量群で大きな違いはみられなかった。副作用の発現割合は、単独療法群 24.6% (49/199例) 及び 26.0% (13/50例)、SU併用群 22.0% (13/59例) 及び 11.1% (7/63例)、DPP-4併用群 19.5% (8/41例) 及び 14.3% (3/21例)、 α -GI併用群 11.1% (5/45例) 及び 12.5% (2/16例)、メトホルミン併用群 27.5% (14/51例) 及び 30.0% (6/20例)、TZD併用群 15.6% (7/45例) 及び 5.3% (1/19例)、グリニド併用群 20.0% (7/35例) 及び 21.4% (3/14例)、GLP-1併用群 16.0% (4/25例) 及び 16.0% (4/25例)と、非増量群と増量群で大きな違いはみられなかった。また、本剤を10mgに増量した後に減量が必要と判断され中止に至った被験者はなかった。本剤投与で注意すべき事象について、単独療法群及びいずれの併用療法群においても、本剤の増量の有無に関わらず有害事象の発現割合に大きな違いはなかったが、生殖器感染事象では単独療法群及び併用療法群のいずれにおいても、非増量例と比較して増量例で発現割合が高かった。この違いは女性被験者のみに認められ、10mgに増量した女性被験者では、生殖器感染関連事象の約半数は、増量前に発現していた。さらに、腎機能障害患者における本剤の増量効果について、本剤を増量した被験者をベースラインのeGFR (mL/min/1.73 m²) が60未満と60以上に層別し、本剤の増量16週間後にHbA1cの低下がみられた被験者の割合を検討した。その結果、ベースラインのeGFRが60未満及び60以上の被験者で増量16週間後にHbA1cの低下がみられた被験者の割合は、単独療法群で66.7% (6/9例) 及び 65.9% (27/41例) であり、ベースラインのeGFRによる大きな違いはみられなかった。安全性についても、ベースラインのeGFRが60未満の被験者で増量後に発現した有害事象のほとんどは軽度で、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、日本人2型糖尿病患者における推奨用量は本剤5mgを1日1回経口投与と考えられ、5mg投与で効果が不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10mgを1日1回に増量することで、更なる効果が期待できると考えられた。

機構は、以下のように考える。本剤の通常用量を5mgを1日1回投与とすることに問題はないと考える。効果不十分な場合に10mgへの増量を可能とすることについては、併用療法により増量効果は異なるものの、増量16週後にHbA1c変化量が低下した被験者が一定程度認められていることから大きな問題はないと考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。臨床薬理試験（海外 MB102007 試験）における本剤の曝露量（AUC）は、腎機能正常患者と比較して、軽度、中等度及び重度腎障害患者でそれぞれ 28 %、52 %及び 75 %高かった。腎機能正常患者、軽度、中等度及び重度腎障害患者における 1 日尿中グルコース排泄量は、それぞれ 84.9、51.8、17.5 及び 10.7 g であり、腎機能障害に伴いグルコース排泄量が減少した。国内 D1692C00006 試験における eGFR (mL/min/1.73 m²) 別の HbA1c 変化量は表 28 のとおりであり、本剤 5 mg 群では 60 以上 90 未満と 45 以上 60 未満でプラセボ群との群間差は同程度であったが、本剤 10 mg 群では、60 以上 90 未満群と比較して 45 以上 60 未満で小さかった。なお、90 以上の被験者は各群 2 例のみであった。

表28 D1692C00006試験におけるeGFR別のベースラインから投与24週までのHbA1c変化量

eGFR (mL/min/1.73 m ²)		プラセボ群	本剤5 mg群	本剤10 mg群
45以上60未満	例数	n=24	n=23	n=24
	ベースライン	7.34±0.621	7.44±0.532	7.55±0.701
	投与24週時 (LOCF)	7.30±0.891	6.99±0.480	7.20±0.587
	変化量	-0.10 [-0.32, 0.13]	-0.46 [-0.69, -0.23]	-0.31 [-0.53, -0.08]
	プラセボ群との群間差	—	-0.37 [-0.68, -0.05]	-0.21 [-0.53, 0.10]
60以上90未満	例数	n=57	n=61	n=61
	ベースライン	7.59±0.625	7.52±0.788	7.43±0.579
	投与24週時 (LOCF)	7.53±0.827	7.13±0.753	6.94±0.497
	変化量	-0.01 [-0.15, 0.14]	-0.37 [-0.51, -0.23]	-0.50 [-0.64, -0.36]
	プラセボ群との群間差	—	-0.37 [-0.57, -0.16]	-0.49 [-0.70, -0.29]

平均値±標準偏差、平均値 [両側 95 %信頼区間]

国内 D1692C00012 試験における eGFR 別の HbA1c 変化量は表 29 のとおりであり、被験者数が少ないサブグループが一部あるものの、いずれの併用療法においても概ね HbA1c の低下が認められた。

表29 D1692C00012試験におけるeGFR別のベースラインから投与52週までのHbA1c変化量
(LOCF、高血糖レスキュー後のデータを除く)

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	単独療法群	SU併用群	DPP-4併用群	α-GI併用群	BG併用群	TZD併用群	グリニド併用群	GLP-1併用群
45以上60未満	-0.43±0.852 (n=61)	-0.50±0.564 (n=25)	-0.68±0.475 (n=13)	-0.72±0.664 (n=16)	0.10±0.100 (n=3)	-0.59±0.727 (n=12)	-0.55±0.327 (n=10)	-0.58±0.647 (n=16)
60以上90未満	-0.73±0.633 (n=175)	-0.68±0.673 (n=88)	-0.57±0.597 (n=47)	-0.83±0.717 (n=39)	-0.61±0.635 (n=57)	-0.95±0.768 (n=49)	-0.79±0.705 (n=36)	-0.35±0.797 (n=31)
90以上	-0.86±0.775 (n=13)	-0.80±1.227 (n=9)	-0.60±0.566 (n=2)	-0.90±0.374 (n=6)	-1.06±0.889 (n=9)	-0.37±0.153 (n=3)	-1.03±0.839 (n=3)	-1.43±1.150 (n=3)

平均値±標準偏差

中等度腎障害患者における有効性については、海外 MB102029 試験¹⁷¹においても検討した。有効性の結果は表 30 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。eGFR 別 (30 以上 45 未満、45 以上 60 未満) では、45 以上 60 未満の本剤群では臨床的に意味のある低下が認められたものの、30 以上 45 未満では有効性が認められないことが示唆された。

¹⁷¹ 海外 MB102029 試験: 中等度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 5 及び 10 mg の有効性及び安全性を検討した第 II/III 相プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (24 週間の検証試験後に長期継続投与期 (28 週間+52 週間) に移行。合計の投与期間は 104 週間)

表30 MB102029試験におけるeGFR別のベースラインから投与24週までのHbA1c変化量（高血糖レスキュー治療後のデータを除く）

eGFR (mL/min/1.73 m ²)		プラセボ群	本剤5 mg群	本剤10 mg群
30以上60未満	例数	n=82	n=83	n=82
	ベースライン	8.53±1.285	8.30±1.040	8.22±0.973
	投与24週時 (LOCF)	8.18±1.204	7.97±1.150	7.90±0.930
	変化量	-0.32 [-0.66, 0.01]	-0.41 [-0.74, -0.07]	-0.44 [-0.77, -0.10]
	プラセボ群との群間差	—	-0.08 [-0.37, 0.20]	-0.11 [-0.40, 0.17]
30以上45未満	例数	n=33	n=41	n=45
	ベースライン	8.23±1.197	8.49±1.157	8.12±1.001
	投与24週時 (LOCF)	7.79±1.149	7.97±1.250	7.78±0.864
	変化量	-0.52 [-1.08, 0.03]	-0.47 [-1.01, 0.06]	-0.45 [-0.96, 0.05]
	プラセボ群との群間差	—	0.05 [-0.37, 0.47]	0.07 [-0.34, 0.48]
45以上60未満	例数	n=40	n=35	n=32
	ベースライン	8.78±1.318	8.13±0.928	8.25±0.892
	投与24週時 (LOCF)	8.62±1.201	7.93±1.086	8.03±1.002
	変化量	-0.11 [-0.57, 0.35]	-0.47 [-0.97, 0.02]	-0.44 [-0.94, 0.07]
	プラセボ群との群間差	—	-0.37 [-0.83, 0.10]	-0.33 [-0.80, 0.14]

平均値±標準偏差、調整済み平均値 [両側 95 %信頼区間]

安全性について、国内 D1692C00006 試験及び国内 D1692C00012 試験の単独療法群における eGFR 別の有害事象の発現状況は表 31 のとおりであった。国内 D1692C00006 試験では eGFR が 90 以上の被験者は、プラセボ群 5 例、本剤 5 mg 群 2 例、本剤 10 mg 群 2 例しかいなかった。なお、国内外の主な臨床試験では血清クレアチニン上昇に対する治験薬投与の中止基準を設定し、基準で定めた腎機能検査値異常又は腎不全が報告された場合は治験薬の投与を中止することとした。国内臨床試験 (BG 併用群以外) では登録時の eGFR (mL/min/1.73 m²) が 45 以上の患者を対象とし、投与開始以降に eGFR が 45 未満となった場合にはその低下を有害事象と判断し、投与を中止することとした。国内 D1692C00006 試験では、軽度腎機能障害患者 (eGFR が 60 以上 90 未満) と比較して、中等度腎機能障害患者 (eGFR が 30 以上 60 未満) では、腎障害・腎不全に関連する事象の発現割合がプラセボ群及び本剤群のいずれにおいても高かった。国内 D1692C00012 試験の単独療法群においても、軽度腎機能障害患者 (eGFR が 60 以上 90 未満) と比較して、中等度腎機能障害患者 (eGFR が 30 以上 60 未満) では、本剤投与で注意すべき事象のうち腎障害・腎不全に関連する事象の発現割合が高かった。併用療法別の検討においては、単独療法、併用療法間で異なる傾向は認められなかった。

表 31 国内 2 試験の単独療法における eGFR 別の有害事象の発現状況

	国内 D1692C00006 試験						国内 D1692C00012 試験		
	eGFR30 以上 60 未満			eGFR60 以上 90 未満			eGFR30 以上 60 未満	eGFR60 以上 90 未満	eGFR90 以上
	プラセボ群 (n=24)	本剤 5 mg 群 (n=23)	本剤 10 mg 群 (n=25)	プラセボ群 (n=58)	本剤 5 mg 群 (n=61)	本剤 10 mg 群 (n=61)	単独療法群 (n=61)	単独療法群 (n=175)	単独療法群 (n=13)
すべての有害事象	16 (66.7)	8 (34.8)	19 (76.0)	29 (50.0)	33 (54.1)	37 (60.7)	51 (83.6)	133 (76.0)	13 (100.0)
すべての副作用	5 (20.8)	2 (8.7)	4 (16.0)	7 (12.1)	4 (6.6)	12 (19.7)	17 (27.9)	41 (23.4)	4 (30.8)
重篤な有害事象	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (3.3)	12 (6.9)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	4 (16.7)	2 (8.7)	6 (24.0)	1 (1.7)	1 (1.6)	1 (1.6)	6 (9.8)	9 (5.1)	0 (0.0)
低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	6 (3.4)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (3.3)	5 (8.2)	1 (1.6)	11 (6.3)	2 (15.4)
尿路感染関連事象	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (4.9)	6 (3.4)	0 (0.0)
生殖器関連事象	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (4.9)	7 (4.0)	0 (0.0)
腎障害・腎不全	3 (12.5)	2 (8.7)	6 (24.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
体液量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.6)	1 (7.7)
骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (3.3)	0 (0.0)	4 (2.3)	2 (15.4)

発現例数 (発現割合%)

最新の併合解析データ (30-MU¹⁵³) について、30-MU (短期) 及び 30-MU (短期+長期) における eGFR 別の有害事象の発現状況は表 32 のとおりであった。本剤投与で注意すべき事象のうち、30-MU (短期) 及び 30-MU (短期+長期) のいずれにおいても、eGFR が 45 以上 60 未満では、腎障害・腎不全に関連する有害事象の発現がプラセボ群及び本剤 10 mg 群のいずれにおいても高く、また、プラセボ群より本剤群で高かったが、体液量減少に関連する有害事象も増加していた。30-MU (短期) において、プラセボ群では 24 週間の投与期間を通じて eGFR の変化はみられなかったが、本剤 10 mg 群では、eGFR が 30 以上 60 未満の場合は、ベースラインからの eGFR 変化量 (平均値 ± 標準誤差) は投与 1 週までに低下したが (-1.482±0.75987 mL/min/1.73 m² (n=92))、投与 4 週ではベースライン付近まで増加した (-0.152±0.51327 mL/min/1.73m² (n=242))。eGFR が 60 以上では、投与 1 週までに低下し (-4.42±0.32342 mL/min/1.73m² (n=1010))、投与 4 週以降に漸増した (4 週 (n=1819) : -3.064±0.26463、8 週 (n=1776) : -2.287±0.27012、12 週 (n=1159) : -1.130±0.32967、24 週 (n=1754) : -1.887±0.27959 mL/min/1.73 m²) 。

表 32 30-MU における eGFR 別の有害事象の発現状況

		eGFR45 以上 60 未満		eGFR60 以上 90 未満		eGFR90 以上	
		プラセボ群 (n=238)	本剤 10 mg 群 (n=222)	プラセボ群 (n=1281)	本剤 10 mg 群 (n=1303)	プラセボ群 (n=744)	本剤 10 mg 群 (n=791)
30-MU (短期)	すべての有害事象	160 (67.2)	150 (67.6)	699 (54.6)	765 (58.7)	397 (53.4)	467 (59.0)
	すべての副作用	41 (17.2)	60 (27.0)	142 (11.1)	224 (17.2)	73 (9.8)	110 (13.9)
	重篤な有害事象	19 (8.0)	15 (6.8)	73 (5.7)	67 (5.1)	27 (3.6)	35 (4.4)
	投与中止に至った有害事象	21 (8.8)	24 (10.8)	41 (3.2)	45 (3.5)	15 (2.0)	22 (2.8)
	低血糖	51 (21.4)	45 (20.3)	178 (13.9)	186 (14.3)	48 (6.5)	83 (10.5)
	頻尿	2 (0.8)	11 (5.0)	19 (1.5)	47 (3.6)	5 (0.7)	18 (2.3)
	尿路感染関連事象	13 (5.5)	15 (6.8)	42 (3.3)	60 (4.6)	23 (3.1)	33 (4.2)
	生殖器関連事象	1 (0.4)	15 (6.8)	4 (0.3)	72 (5.5)	9 (1.2)	42 (5.3)
	腎障害・腎不全	21 (8.8)	35 (15.8)	14 (1.1)	22 (1.7)	3 (0.4)	5 (0.6)
	体液量減少	4 (1.7)	4 (1.8)	9 (0.7)	20 (1.5)	4 (0.5)	2 (0.3)
	骨折	1 (0.4)	0 (0.0)	13 (1.0)	4 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.5)
30-MU (短期+ 長期)	すべての有害事象	180 (81.8)	168 (80.8)	779 (70.0)	843 (73.9)	416 (70.3)	461 (72.7)
	すべての副作用	51 (23.2)	65 (31.3)	158 (14.2)	242 (21.2)	75 (12.7)	123 (19.4)
	重篤な有害事象	44 (20.0)	34 (16.3)	167 (15.0)	165 (14.5)	66 (11.1)	72 (11.4)
	投与中止に至った有害事象	36 (16.4)	47 (22.6)	78 (7.0)	75 (6.6)	22 (3.7)	35 (5.5)
	低血糖	70 (31.8)	62 (29.8)	270 (24.3)	247 (21.7)	86 (14.5)	114 (18.0)
	頻尿	4 (1.8)	10 (4.8)	17 (1.5)	47 (4.1)	6 (1.0)	20 (3.2)
	尿路感染関連事象	19 (8.6)	17 (8.2)	66 (5.9)	103 (9.0)	32 (5.4)	51 (8.0)
	生殖器関連事象	1 (0.5)	18 (8.7)	9 (0.8)	87 (7.6)	9 (1.5)	48 (7.6)
	腎障害・腎不全	33 (15.0)	53 (25.5)	36 (3.2)	53 (4.6)	6 (1.0)	12 (1.9)
	体液量減少	6 (2.7)	7 (3.4)	16 (1.4)	26 (2.3)	5 (0.8)	4 (0.6)
	骨折	3 (1.4)	1 (0.5)	21 (1.9)	15 (1.3)	6 (1.0)	7 (1.1)

発現例数 (発現割合%)

中等度腎障害患者における安全性については、海外 MB102029 試験¹⁷¹ においても検討した。eGFR 別 (30 以上 45 未満、45 以上 60 未満) の安全性の結果は表 33 のとおりであり、本剤投与で注意すべき事象のうち、eGFR が 30 以上 45 未満では、腎障害・腎不全に関連する有害事象の発現がプラセボ群及び本剤 10 mg 群のいずれにおいても高く、また、プラセボ群より本剤群で高かった。また、プラセボ群では骨折は認められなかったが、本剤 10 mg 群では 7 例認められ、そのうち eGFR が 30 以上 45 未満では 5 例 (10.6%)、45 以上 60 未満では 2 例 (6.1%) と、eGFR が 30 以上 45 未満で高かった。30-MU の被験者背景と MB102029 試験の被験者背景について、MB102029 試験ではベースラインの血清 P 及び副甲状腺ホルモン値が 30-MU よりも高く、本剤群の血清 P 及び副甲

甲状腺ホルモン値のベースラインからの平均増加量が 30-MU より大きかった。eGFR が 30 以上 45 未満で骨折が多く認められたことについて、二次性副甲状腺機能亢進症及び腎性骨ジストロフィーのリスクがある本集団で、血清 P 及び副甲状腺ホルモン値が増加することに関連していると考えられる。しかしながら、30-MU（短期+長期）において eGFR が 45 以上の患者で腎機能別の骨折の発現を検討したところ、骨折の発現割合について、プラセボ群との違いはみられなかった（表 32）。また、30-MU（短期）における eGFR 別（45 以上 60 未満、60 以上 90 未満、90 以上）のサブグループ解析を実施したところ、骨形成マーカー及び骨吸収マーカーのいずれについても、ベースラインからの変化に eGFR による違いはなかった。したがって、ベースラインの eGFR が 45 以上の患者集団に本剤を投与しても骨代謝への影響に違いはないと考える。

表 33 海外 MB102029 試験における eGFR 別の有害事象の発現状況（投与 52 週）

事象名	eGFR30 以上 45 未満		eGFR45 以上 60 未満	
	プラセボ群 (n=34)	本剤 10 mg 群 (n=47)	プラセボ群 (n=41)	本剤 10 mg 群 (n=33)
すべての有害事象	28 (82.4)	39 (83.0)	36 (87.8)	30 (90.9)
すべての副作用	15 (44.1)	20 (42.6)	16 (39.0)	14 (42.4)
重篤な有害事象	6 (17.6)	12 (25.5)	10 (24.4)	5 (15.2)
投与中止に至った有害事象	8 (23.5)	4 (8.5)	8 (19.5)	3 (9.1)
低血糖	13 (38.2)	16 (34.0)	22 (53.7)	13 (39.4)
頻尿	0 (0.0)	4 (8.5)	3 (7.3)	6 (18.2)
尿路感染関連事象	3 (8.8)	5 (10.6)	4 (9.8)	2 (6.1)
生殖器関連事象	1 (2.9)	2 (4.3)	2 (4.9)	4 (12.1)
腎障害・腎不全	1 (2.9)	3 (6.4)	1 (2.4)	1 (3.0)
体液量減少	3 (8.8)	4 (8.5)	0 (0.0)	5 (15.2)
骨折	0 (0.0)	5 (10.6)	0 (0.0)	2 (6.1)

発現例数（発現割合%）

以上より、eGFR が 45 以上の患者における有効性及び安全性において問題ないと考えられるが、eGFR が 30 以上 45 未満の患者における有効性はみられず、安全性に関するリスクが増加することから、本剤の投与は推奨されないと考える。また、eGFR が 30 未満の患者については、臨床試験の対象から除外されており、かつ本剤の効果が期待できないことから、本剤の投与は推奨されないと考える。

機構は、以下のように考える。有効性について、本剤投与時の尿中グルコース排泄量が腎機能低下の程度に応じて減少しており、国内臨床試験においてベースラインの eGFR が 45 以上の患者においては HbA1c の低下が認められているものの、eGFR が 30 以上 60 未満の中等度腎機能障害患者を対象にした海外 MB102029 試験において有効性が検証されていない。したがって、中等度以上の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者では本剤の十分な有効性は期待できないことから、腎機能の低下に伴い本剤の有効性が減弱することについて情報提供する必要があると考える。安全性について、eGFR が 45 以上の患者において、明らかなるリスクが増大する傾向は認められなかったとの申請者の説明を了承する。しかしながら、eGFR が 45 未満になったときに、投与を中止する計画とされていたことから、eGFR が 45 未満に低下したときに本剤を投与継続した場合での影響は十分検討されておらず、海外 MB102029 試験において投与期間は限られているものの、eGFR が 30 以上 45 未満の被験者において骨折の発現割合が増加する傾向が認められている。また、併合解析の eGFR が 45 以上 60 未満のサブグループにおいて体液量減少及び腎障害関連の有害事象の発現割合が高い傾向がみられている。以上を踏まえると、中等度以上の腎機能障害患者については有効性及び安全性の観点から、投与の可否を慎重に判断する必要があると考える。なお、臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後調査において引き続き腎機能障害患者にお

る安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。臨床薬理試験（海外 MB102027 試験）における本剤の C_{max} 及び AUC は、健康被験者と比較して中等度肝機能障害患者で 12 % 及び 36 %、重度肝機能障害患者で 40 % 及び 67 % 増加した。国内外の臨床試験では、重度の肝機能不全及び/又は顕著な肝機能検査値異常（AST 及び/又は ALT が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビンが 2.0 mg/dL 超）を有する者は除外された。国内 D1692C00006 試験及び国内 D1692C00012 試験の単独療法群における肝機能障害の有無別（AST/ALT が正常範囲以内、基準値上限を超える）の有害事象の発現状況は、表 34 のとおりであった。国内 D1692C00006 試験では検討例数の限られたデータではあるが、肝機能障害ありの被験者でプラセボ群と比較して本剤投与による発現状況に大きな違いは認められなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象を発現した例数は少なかった。国内 D1692C00012 試験の単独療法群においても、肝機能障害ありの被験者数が限られてはいるものの、肝機能障害ありのサブグループにおいて本剤の投与による有害事象の発現割合の増加は認められなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は、発現例数が少なかった。併用療法別の検討においては、単独療法、併用療法間で異なる傾向は認められなかった。

表 34 国内 2 試験の単独療法における肝機能障害別の有害事象の発現状況

	国内 D1692C00006 試験						国内 D1692C00012 試験	
	肝機能障害なし			肝機能障害あり			肝機能障害なし	肝機能障害あり
	プラセボ群 (n=70)	本剤 5 mg 群 (n=74)	本剤 10 mg 群 (n=79)	プラセボ群 (n=17)	本剤 5 mg 群 (n=12)	本剤 10 mg 群 (n=9)	単独療法群 (n=210)	単独療法群 (n=39)
すべての有害事象	38 (54.3)	34 (45.9)	53 (67.1)	7 (41.2)	7 (58.3)	4 (44.4)	167 (79.5)	30 (76.9)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (6.7)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	2 (2.9)	2 (2.7)	7 (8.9)	3 (17.6)	1 (8.3)	0 (0.0)	14 (6.7)	1 (2.6)
SOC「肝胆道系障害」	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (5.1)

発現例数（発現割合%）

最新の併合解析データ（30-MU¹⁵³）について、ベースラインの ALT 及び/又は AST の値が基準値上限の 1 倍以下又は 1 倍超で分類し、正常であった被験者と高値であった被験者を比較した。肝機能検査値が正常であった被験者における有害事象の発現割合は、プラセボ群及び本剤 10 mg 群で 54.9 %（1194/2174 例）及び 59.3 %（1187/2003 例）であった。肝機能検査値が高値であった被験者における有害事象の発現割合は、62.8 %（245/390 例）及び 64.1 %（229/357 例）であった。肝機能検査値が正常であった被験者における副作用の発現割合は、プラセボ群及び本剤 10 mg 群で 11.2 %（244/2174 例）及び 16.7 %（335/2003 例）であった。肝機能検査値が高値であった被験者における副作用の発現割合は、14.1 %（55/390 例）及び 20.7 %（74/357 例）であった。本剤 10 mg 群では肝機能検査値が正常であった被験者より高値であった被験者で発現割合が高かったが、プラセボ群でも同様の傾向が認められた。

機構は、申請者の説明を了承するが、重度の肝機能障害患者については臨床試験において検討されていないことから、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

3) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。外国人を対象とした母集団薬物動態解析及び臨床薬理試験の併合解析において、年齢による曝露量への影響を検討した結果、AUC と年齢の間に相関関係はみられなかった。国内 D1692C00006 試験及び国内 D1692C00012 試験の単独療法群における年齢別の有害事象の発現状況は、表 35 のとおりであった。なお、国内 D1692C00006 試験では 75 歳以上の被験者は、プラセボ群 3 例、本剤 5 mg 群 4 例、本剤 10 mg 群 1 例しかいなかった。国内 D1692C00012 試験の単独療法群において、65 歳未満と比較して 65 歳以上では、本剤投与で注意すべき事象のうち、体液量減少、尿路感染関連事象、腎障害・腎不全に関連する事象の発現割合が高かった。併用療法別の検討においては、発現割合が低かった事象もみられるものの、単独療法、併用療法間で異なる傾向は認められなかった。

表 35 国内 2 試験の単独療法における年齢別の有害事象の発現状況

	国内 D1692C00006 試験						国内 D1692C00012 試験		
	65 歳未満			65 歳以上 ^{a)}			65 歳未満	65 歳以上 ^{a)}	75 歳以上
	プラセボ群 (n=55)	本剤 5 mg 群 (n=59)	本剤 10 mg 群 (n=67)	プラセボ群 (n=32)	本剤 5 mg 群 (n=27)	本剤 10 mg 群 (n=21)	単独療法群 (n=182)	単独療法群 (n=67)	単独療法群 (n=12)
すべての有害事象	28 (50.9)	25 (42.4)	43 (64.2)	17 (53.1)	16 (59.3)	14 (66.7)	143 (78.6)	54 (80.6)	8 (66.7)
すべての副作用	6 (10.9)	3 (5.1)	14 (20.9)	6 (18.8)	3 (11.1)	3 (14.3)	41 (22.5)	21 (31.3)	2 (16.7)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (4.8)	7 (3.8)	7 (10.4)	2 (16.7)
投与中止に至った有害事象	2 (3.6)	2 (3.4)	3 (4.5)	3 (9.4)	1 (3.7)	4 (19.0)	9 (4.9)	6 (9.0)	1 (8.3)
低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.7)	1 (1.5)	0 (0.0)
頻尿	1 (1.8)	1 (1.7)	4 (6.0)	1 (3.1)	1 (3.7)	1 (4.8)	12 (6.6)	2 (3.0)	0 (0.0)
尿路感染関連事象	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (4.8)	4 (2.2)	5 (7.5)	0 (0.0)
生殖器関連事象	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)	1 (3.1)	1 (3.7)	0 (0.0)	8 (4.4)	2 (3.0)	0 (0.0)
腎障害・腎不全	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (4.5)	3 (9.4)	1 (3.7)	3 (14.3)	3 (1.6)	2 (3.0)	1 (8.3)
体液量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (3.0)	0 (0.0)
骨折	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (4.8)	6 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)

a) 75 歳以上を含む

最新の併合解析データ (30-MU¹⁵³) について、年齢別の有害事象の発現状況は、表 36 のとおりであった。本剤投与で注意すべき事象のうち、30-MU (短期) 及び 30-MU (短期+長期) のいずれにおいても、65 歳以上では、腎障害・腎不全に関連する有害事象の発現割合がプラセボ群及び本剤 10 mg 群のいずれにおいても高く、また、プラセボ群と比較し本剤 10 mg 群で高かった。30-MU (短期) の 65 歳以上の本剤 10 mg 群の被験者において、発現割合が 1 %を超えた腎障害・腎不全に関連する有害事象は、腎クレアチニン・クリアランス減少(プラセボ群 1.8 %、本剤 10 mg 群 3.0 %)、腎機能障害(プラセボ群 0.8 %、本剤 10 mg 群 2.3 %)及び血中クレアチニン増加(プラセボ群 0.4 %、本剤 10 mg 群 1.1 %)であり、65 歳以上の被験者において腎不全が認められた被験者数は少数であった(本剤 10 mg 群 4 例、プラセボ群 3 例)。30-MU (短期) 及び 30-MU (短期+長期) では、体液量減少に関連する有害事象の発現割合は、本剤群では 65 歳未満の被験者と比較して利尿作用の影響をより受けやすいと考えられる 65 歳以上の被験者で高かった。

表 36 30-MU における年齢別の有害事象の発現状況

30-MU (短期)	65 歳未満		65 歳以上 ^{a)}		75 歳以上	
	プラセボ群 (n=1584)	本剤 10 mg 群 (n=1695)	プラセボ群 (n=711)	本剤 10 mg 群 (n=665)	プラセボ群 (n=81)	本剤 10 mg 群 (n=98)
すべての有害事象	877 (55.4)	1017 (60.0)	402 (56.5)	399 (60.0)	49 (60.5)	63 (64.3)
すべての副作用	180 (11.4)	271 (16.0)	81 (11.4)	138 (20.8)	11 (13.6)	24 (24.5)
重篤な有害事象	66 (4.2)	66 (3.9)	57 (8.0)	54 (8.1)	6 (7.4)	7 (7.1)
投与中止に至った有害事象	41 (2.6)	50 (2.9)	41 (5.8)	52 (7.8)	7 (8.6)	13 (13.3)
低血糖	181 (11.4)	215 (12.7)	103 (14.5)	109 (16.4)	9 (11.1)	13 (13.3)
頻尿	21 (1.3)	53 (3.1)	6 (0.8)	25 (3.8)	0 (0.0)	2 (2.0)
尿路感染関連事象	51 (3.2)	77 (4.5)	30 (4.2)	33 (5.0)	5 (6.2)	4 (4.1)
生殖器関連事象	11 (0.7)	97 (5.7)	3 (0.4)	33 (5.0)	0 (0.0)	6 (6.1)
腎障害・腎不全	15 (0.9)	25 (1.5)	27 (3.8)	51 (7.7)	6 (7.4)	13 (13.3)
体液量減少	11 (0.7)	16 (0.9)	6 (0.8)	11 (1.7)	1 (1.2)	3 (3.1)
骨折	8 (0.5)	6 (0.4)	9 (1.3)	2 (0.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
30-MU (短期+ 長期)	プラセボ群 (n=1301)	本剤 10 mg 群 (n=1406)	プラセボ群 (n=655)	本剤 10 mg 群 (n=620)	プラセボ群 (n=77)	本剤 10 mg 群 (n=97)
すべての有害事象	920 (70.7)	1028 (73.1)	479 (73.1)	480 (77.4)	58 (75.3)	78 (80.4)
すべての副作用	189 (14.5)	286 (20.3)	102 (15.6)	162 (26.1)	13 (16.9)	30 (30.9)
重篤な有害事象	154 (11.8)	154 (11.0)	132 (20.2)	124 (20.0)	14 (18.2)	19 (19.6)
投与中止に至った有害事象	65 (5.0)	83 (5.9)	80 (12.2)	89 (14.4)	17 (22.1)	26 (26.8)
低血糖	273 (21.0)	290 (20.6)	164 (25.0)	145 (23.4)	17 (22.1)	19 (19.6)
頻尿	21 (1.6)	53 (3.8)	7 (1.1)	26 (4.2)	0 (0.0)	3 (3.1)
尿路感染関連事象	71 (5.5)	124 (8.8)	50 (7.6)	50 (8.1)	7 (9.1)	8 (8.2)
生殖器関連事象	13 (1.0)	115 (8.2)	6 (0.9)	41 (6.6)	0 (0.0)	7 (7.2)
腎障害・腎不全	30 (2.3)	49 (3.5)	52 (7.9)	87 (14.0)	16 (20.8)	29 (29.9)
体液量減少	16 (1.2)	24 (1.7)	11 (1.7)	14 (2.3)	2 (2.6)	3 (3.1)
骨折	14 (1.1)	16 (1.1)	18 (2.7)	7 (1.1)	2 (2.6)	1 (1.0)

発現例数 (発現割合%)

a) 75 歳以上を含む

機構は、以下のように考える。国内臨床試験の 65 歳以上において、体液量減少、尿路感染関連事象、腎障害・腎不全に関連する事象の発現割合が高い傾向が認められており、海外併合解析では 65 歳以上において体液量減少に関連する事象や腎障害・腎不全に関連する事象の発現割合がプラセボ群より本剤群で高い傾向がみられているものの、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、大きな問題はないと考える。なお、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、長期投与時の安全性及び有効性について検討することを目的に、解析対象例数 [] 例、観察期間 [] 年間の製造販売後調査の実施を計画しており、当該調査において生殖器感染事象及び尿路感染事象を重点調査項目としている。

機構は、以下のように考える。併用薬の種類及び用量による安全性への影響、尿路感染症及び生殖器感染症に関連する有害事象、頻尿及び多尿に関連する有害事象、ケトン体増加に関連する有害事象、骨代謝、腎障害、腫瘍発生に関する安全性、並びに腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性及び有効性等についても情報収集する必要があると考える。なお、本剤は新規作用機序の薬剤であり、海外においても承認されて間もないこと、体液量減少に伴う有害事象は季節等の外的環境の影響により治験環境下よりも増加する懸念があること、尿路感染症について早期に発見されない場合は重篤化する懸念があるが、実臨床においては治験環境下よりも発見が遅れる可

能性があること等から、適切な安全対策を講じる必要があると考える。製造販売後調査の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の2型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は新規作用機序の経口血糖降下薬であり、2型糖尿病における新たな治療の選択肢を提供するものである。なお、機構は、中等度以上の腎機能障害患者への本剤投与の可否、併用する経口血糖降下薬の種類及び用量による安全性への影響、低血糖、尿路感染症、性器感染症、多尿・頻尿、体液量減少、ケトン体増加、体重減少、腎障害、骨代謝、心血管系リスク、悪性腫瘍における安全性、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 12 月 24 日

I. 申請品目

[販 売 名]	フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg
[一 般 名]	ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物
[申 請 者 名]	ブリストル・マイヤーズ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 15 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

1) 単独療法の有効性について

機構は、国内第 III 相試験（D1692C00006 試験）及び国内第 III 相長期投与試験（D1692C00012 試験）等の結果から、単独療法の有効性は示されていると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

2) 併用療法の有効性について

機構は、国内第 III 相長期投与試験（D1692C00012 試験）の結果から、各併用療法の有効性は確認されていると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、以下のように考えた。単独療法及び各併用療法における有害事象及び副作用の発現状況から適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考えた。また、安全性を評価する上で注目すべき事象（低血糖、多尿・頻尿に関連する事象、尿路感染症、生殖器感染症、体液量減少等）についても検討し、現時点で大きな問題はみられていないものの、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考えた。さらに、併用する経口血糖降下薬の用量及び種類による安全性への影響についても、製造販売後調査において情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は申請者に対応を求め、添付文書における注意喚起の内容に関して適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については、「(6) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

(3) 効能・効果について

機構は、OAD ガイドラインに準じた臨床試験により単独療法及び併用療法の有効性が示され、それらの安全性も許容可能と考えたことから、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」とすることに問題はないと考えた。以上の機構の判断は専門委員に支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。用法については、1 日 1 回経口投与とすることに問題はないと考えた。投与タイミングを規定しないことについては、朝投与と夜投与で実施された海外臨床試験において有効性及び安全性に大きな違いはみられていないこと、絶食下の本剤 2.5 mg 投与時と 10 mg 投与時で投与直後の尿糖排泄量に大きな差が認められていないこと、AUC_{inf} が食事によって影響を受けないことから問題はないと考えた。用量については、本剤の通常の用量を 5 mg を 1 日 1 回投与とすることに問題はなく、また、効果不十分な場合に 10 mg への増量を可能とすることにも大きな問題はないと考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

(5) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

機構は、以下のように考えた。有効性について、中等度以上の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者では本剤の十分な有効性は期待できないと考えることから、腎機能の低下に伴う有効性の減弱について情報提供する必要があると考えた。安全性について、eGFR が 45 以上の患者において、明らかなリスクが増大する傾向は認められなかったとの申請者の説明は了承可能と考えるが、併合解析の eGFR が 45 以上 60 未満のサブグループにおいて体液量減少及び腎障害関連の有害事象の発現割合が高い傾向がみられていることから、中等度以上の腎機能障害患者については投与の可否を慎重に判断する旨の注意喚起を行う必要があると考えた。また、臨床試験における検討例数は限られているため、製造販売後調査において引き続き本剤が腎機能に及ぼす影響及び腎機能障害患者における安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項に、重度の腎機能障害を有する患者については投与しない旨を、中等度の腎機能障害を有する患者に対する投与については投与の必要性を慎重に判断する旨を注意喚起し、中等度腎機能障害患者を慎重投与とするよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については、「(6) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

2) 肝機能障害患者

機構は、重度の肝機能障害患者については国内臨床試験では検討されていないことから、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考えた。また、重度の肝機能障害患者では健康被験者と比較して曝露量（AUC）が 60 %程度上昇することも踏まえると、慎重投与とする旨の注意喚起を行う必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は重度の肝機能障害患者を慎重投与とするよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については、「(6) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

3) 高齢者

機構は、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、高齢者における安全性について大きな問題はないが、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考えた。

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

(6) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>(7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、医薬品リスク管理計画において以下の点を追加で検討すべきと考えた。

- ・ 併用薬の用量及び種類による安全性への影響
- ・ 多尿・頻尿
- ・ 体重減少の安全性への影響
- ・ ケトン体増加による影響
- ・ 腎機能障害患者、肝機能障害患者における安全性及び有効性
- ・ 高齢者全例を対象とした有害事象の重点的な調査

機構は、以上の点について申請者に対応を求めたところ、申請者から以下の医薬品リスク管理計画（表 37、表 38）及び特定使用成績調査の骨子（案）（表 39、表 40）が示され、それらの内容に問題はないことを確認した。

表 37 医薬品リスク管理計画における安全性及び有効性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 低血糖 ・ 性器感染 ・ 尿路感染 ・ 多尿・頻尿 ・ 体液量減少に関連する事象 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少の安全性への影響 ・ ケトン体増加による影響 ・ 腎障害 ・ 肝障害 ・ 骨折 ・ 悪性腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 高齢者への投与時の安全性 ・ 腎機能障害患者への投与時の安全性 ・ 肝機能障害患者への投与時の安全性 ・ 心不全患者への投与時の安全性 ・ インスリン製剤併用時の安全性
有効性検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下での長期投与における有効性 ・ 主要心血管系イベント発現頻度の抑制 ・ インスリン製剤との併用時の有効性 		

表 38 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・高齢者を対象とした特定使用成績調査 ・長期使用に関する特定使用成績調査 ・主要心血管系イベント発現頻度の抑制を検討する国際共同試験 (DECLARE 試験 (脚注 167)) ・製造販売後臨床試験^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・患者向け資材の作成と提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供

a) 本剤の承認取得後にインスリン製剤との併用療法にかかる臨床試験を実施予定

表 39 長期特定使用成績調査計画の骨子 (案)

目 的	本剤の3年間の長期投与における安全性及び有効性について確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	2型糖尿病患者
観察期間	3年間
予定症例数	6000例 (3年後の評価症例数として3000例)
主な調査項目	患者の背景因子、本剤の投与状況、併用薬剤、有効性評価 (HbA1c 等)、安全性評価 (心血管系への影響、悪性腫瘍、その他の有害事象等)

表 40 特定使用成績調査 (高齢者) 計画の骨子 (案)

目 的	高齢者における本剤の安全性を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	65歳以上の2型糖尿病患者
観察期間	1年間
予定症例数	発売日から3ヵ月間に本剤を服用した全例
主な調査項目	患者の背景因子、本剤の投与状況、併用薬剤、安全性評価 (体液量減少に関する有害事象、尿路感染症、その他の有害事象等)

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱事例 (選択基準を満たしていない被験者の組み入れ、妊娠検査に係る規定の不遵守及び治験薬の割り付けに係る規定の不遵守) が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱に関し、モニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	2型糖尿病
[用法・用量]	通常、成人にはダパグリフロジンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10mg1日1回に増量することができる。