

審議結果報告書

平成 26 年 3 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] ルセオグリフロジン水和物
[申 請 者 名] 大正製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 4 月 18 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 2 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

審査報告書

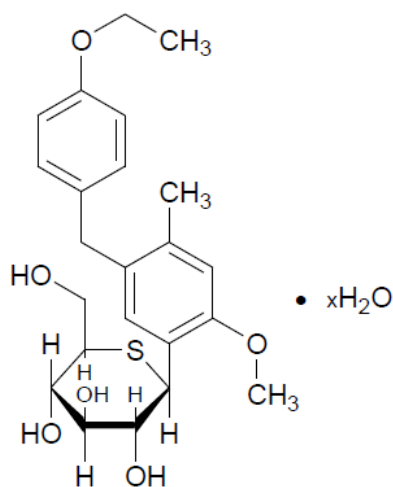
平成 26 年 1 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名]	ルセオグリフロジン水和物
[申 請 者 名]	大正製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 4 月 18 日
[剤形・含量]	1 錠中にルセオグリフロジン水和物をルセオグリフロジンとして 2.5 mg 又は 5 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式： $C_{23}H_{30}O_6S \cdot xH_2O$

分子量： 434.55 (無水物として)

化学名：

- (日 本 名) (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-{5-[(4-エトキシフェニル)メチル]-2-メトキシ-4-メチルフェニル}-6-(ヒドロキシメチル)チアン-3,4,5-トリオール 水和物
- (英 名) (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-{5-[(4-Ethoxyphenyl)methyl]-2-methoxy-4-methylphenyl}-6-(hydroxymethyl)thiane-3,4,5-triol hydrate

[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 28 日

[販 売 名] ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] ルセオグリフロジン水和物
[申 請 者 名] 大正製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 4 月 18 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、低血糖、尿路感染症、性器感染症、多尿・頻尿、体液量減少、体重減少、ケトン体増加、骨代謝、心血管系リスク、悪性腫瘍、腎機能障害患者、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、成人にはルセオグリフロジンとして 2.5 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 5 mg1 日 1 回に増量することができる。

審査報告 (1)

平成 25 年 12 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名]	ルセオグリフロジン水和物
[申 請 者 名]	大正製薬株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 4 月 18 日
[剤形・含量]	1 錠中にルセオグリフロジン水和物をルセオグリフロジンとして 2.5 mg 又は 5 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、成人にはルセオグリフロジンとして 2.5 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 5 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

ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるルセオグリフロジン水和物（以下、「本薬」）は、大正製薬株式会社により創製されたナトリウム・グルコース共輸送担体 (Sodium-glucose co-transporter、以下、「SGLT」) 2 選択的阻害薬である。

血中グルコースは腎臓の糸球体でろ過された後、近位尿細管において SGLT を介して再吸収される。近位尿細管の近位部には、低親和性で高容量のグルコース輸送を担う SGLT2 が、遠位部には高親和性で低容量のグルコース輸送を担う SGLT1 が存在し、SGLT2 及び SGLT1 の 2 段階で再吸収される (Kanai Y, *et al.*, *J Clin Invest*, 1994; 93: 397-404、You G, *et al.*, *J Biol Chem*, 1995; 270: 29365-71)。SGLT2 の欠損又は機能異常との関連が示唆されている腎性糖尿では、グルコース再吸収閾値が低下しており、尿糖排泄が認められる (Santer R, *et al.*, *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14: 2873-82)。以上より、選択的 SGLT2 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と考えられ、低血糖を起こしにくい糖尿病用薬になり得ると考えられる。

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 11 月現在、本剤は海外のいずれの国・地域においても開発・承認されていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、粉末 X 線回折、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、旋光度、分配係数、結晶多形について検討されている。原薬には 5 種類の結晶形 (Form A、B、C、D 及

びE)が認められているが、実生産における製造方法では [REDACTED] が生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

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

2) 製造方法

原薬は、[REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。

クオリティ・バイ・デザイン (QbD) の手法を利用し、重要品質特性 (CQA) が特定され (類縁物質 類縁物質A^{*1})、CQA に影響を及ぼす重要工程パラメータ (CPP) 及び管理戦略の検討もなされている。

重要工程として [REDACTED] 反応を行う工程及び精製工程が設定されている。また、重要中間体として [REDACTED] が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、旋光度、純度試験 (1) 重金属、(2) 類縁物質A^{*} (高速液体クロマトグラフィー (HPLC))、(3) その他の類縁物質 (HPLC)、水分、強熱残分、定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 原薬の安定性

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

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60 %RH	ポリエチレン袋 (二重) +アルミラミネート袋	24 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、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」) に基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをアルミラミネート袋で遮光し室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] ヶ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 2.575 mg 又は 5.150 mg (ルセオグリフロジンとして 2.5 mg 又は 5 mg) を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロ

¹ [REDACTED]

メロース、酸化チタン、マクロゴール 400、カルナウバロウ、軽質無水ケイ酸が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、[REDACTED]からなる工程により製造される。重要工程として[REDACTED]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 として[REDACTED]及び[REDACTED]が特定され、[REDACTED]に影響を及ぼす中間体 CQA として[REDACTED]が、[REDACTED]に影響を及ぼす中間体 CQA として[REDACTED]が特定された。また、品質リスクアセスメント等に基づく CQA と関連する工程パラメータの特定、管理戦略の決定についても検討されている。

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

4) 製剤の安定性

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

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 ^{a)}	25℃	60 %RH	PTP 包装/アルミニウム袋 又は 褐色ポリエチレンボトル	24 カ月	
	実生産 2 ロット パイロット 1 ロット ^{b)}					
加速試験	パイロット 3 ロット ^{a)}	40℃	75 %RH			6 カ月
	実生産 2 ロット パイロット 1 ロット ^{b)}					

a) 2.5 mg 錠、b) 5 mg 錠

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP (ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔) で包装し、アルミニウム袋で遮光し室温保存するとき又は遮光性の褐色ポリエチレンボトルで包装し室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

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

原薬の管理戦略について

機構は、出発物質の妥当性及び出発物質における管理の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。[REDACTED]及び[REDACTED]は化学的性質及び構造が明確にされており、安定な化合物である。各化合物のロット分析結果から、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日 医薬審発第 1216001 号)における報告の必要な閾値を超えた類縁物質を同定し、各類縁物質について添加実験を行った。そ

阻害様式について検討された結果、本薬は SGLT2 を競合的に阻害し、 K_i 値とその 95 %信頼区間は 1.10 [1.01, 1.18] nM であった。

ラット SGLT2 又は SGLT1 を発現させたアフリカミドリザル腎臓由来 COS-7 細胞を用いて、ラット 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、ラット SGLT2 及び SGLT1 に対する本薬の IC_{50} 値は 8.27 及び 895 nM であった (n=2)。

イヌ SGLT2 又は SGLT1 を発現させた COS-7 細胞を用いて、イヌ 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、イヌ SGLT2 及び SGLT1 に対する本薬の IC_{50} 値は 19.4 及び 1080 nM であった (n=2~3)。

② 本薬のヒト代謝物の SGLT2 及び SGLT1 阻害作用 (4.2.1.1-33、4.2.1.1-34)

ヒト SGLT2 又は SGLT1 を発現させた CHO-K1 細胞を用いて、SGLT2 及び SGLT1 に対する本薬のヒト代謝物 (O-脱エチル体 (M2) 及びカルボン酸体 (M17)) の阻害作用が検討された³。その結果、SGLT2 及び SGLT1 に対する IC_{50} 値とその 95 %信頼区間は、O-脱エチル体 (M2) で 4.01 [2.49, 6.45] 及び 1410 [1240, 1610] nM、カルボン酸体 (M17) で 201 [144, 281] 及び >30000 nM であった。

③ 本薬の他の SGLT アイソフォームに対する阻害作用 (4.2.1.1-03~06)

ヒト SGLT5、Sodium myoinositol co-transporter (以下、「SMIT」) 1 又は SMIT2 (SGLT6) を発現させた COS-7 細胞を用いて、ヒト SGLT5、SMIT1 及び SMIT2 に対する本薬の阻害作用が検討された⁴。その結果、SGLT5、SMIT1 及び SMIT2 に対する本薬の IC_{50} 値とその 95 %信頼区間は、1310 [933, 1830]、23300 [13600, 39800] 及び 584 [492, 694] nM であった。さらに、ヒト SGLT3 を発現させたヒト胎児腎細胞由来 HEK293 細胞を用いて、ヒト SGLT3 に対する本薬の阻害作用が検討された結果⁵、本薬 10 及び 100 μ M の阻害率はそれぞれ 4.5 ± 8.0 及び 47.3 ± 11.8 % であった。

2) In vivo 試験

① 尿糖排泄促進作用

i) 正常イヌにおける再吸収極量 (静脈内持続投与) (4.2.1.1-08、4.2.1.1-09)

雄性イヌ (各群 6 例) に、絶食下で 40 w/v% グルコースを含む乳酸リンゲル液が静脈内持続投与され、持続投与開始 1 時間後に本薬 (150 及び 500 μ g/kg/h) 又は溶媒⁶が静脈内持続投与され、投与開始 30 分後の再吸収極量⁷が算出された。その結果、再吸収極量低下率 (平均値 $\pm$ 標準誤差) は本薬 150 及び 500 μ g/kg/h 群で 44.06 ± 2.89 及び 68.28 ± 1.14 % であり、対照群 (6.14 ± 2.06 %) と比較して有意に増加した。

ii) 正常イヌにおける尿糖排泄促進作用 (糖負荷後) (単回投与) (4.2.1.1-12~4.2.1.1-16)

雄性イヌ (各群 10 例) に、絶食下で本薬 (0.1、0.3 及び 1 mg/kg) 又は溶媒⁸が単回経口投与され、投与 1 時間後にグルコース溶液 (2 g/kg) が経口負荷され、投与後 0~24 時間に蓄尿が実施された。その結果、投与後 0~24 時間の尿中グルコース排泄量は、いずれの本薬群において

⁴ SGLT5 についてナトリウム依存的な 14 C 標識 D-フルクトース、SMIT1 及び SMIT2 についてナトリウム依存的な 3 H 標識ミオイノシトールの取り込みが指標とされた。

⁵ バッチクランプ法により、本薬 10 及び 100 μ M におけるミグリトール誘導ナトリウム電流に対する抑制率が指標とされた。

⁶ 10 % 2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン含有 2.8 % マンニトール水溶液

⁷ 糸球体で濾過された血中グルコースが、近位尿細管における再吸収の閾値を超えて尿中に排泄される際の再吸収の閾値。再吸収極量はグルコース糸球体ろ過量 (クレアチニンクリアランスと血漿中グルコース濃度の積) と尿中グルコース排泄量 (尿中グルコース濃度と尿量の積) の差として算出された。

⁸ 0.5 % カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液

も対照群と比較して有意に増加した。また、同一個体（各群 9 例）に、絶食下で本薬（0.003、0.01 及び 0.03 mg/kg）又は溶媒⁸が単回経口投与され、同様に検討された結果、投与後 0～24 時間の尿中グルコース排泄量は、本薬 0.03 mg/kg 群で対照群と比較して有意に増加した。

iii) db/db マウスにおける尿糖排泄促進作用（単回投与）（4.2.1.1-10）

雄性 db/db マウス（7 週齢、各群 12 例）に、非絶食下で本薬（0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg）又は溶媒⁸が単回経口投与され、投与後 0～8 時間に蓄尿が実施された。その結果、投与後 0～8 時間の尿中グルコース排泄量は、本薬 1 及び 3 mg/kg 群で対照群と比較して有意に増加した。

iv) 肥満 Zucker fatty ラットにおける尿糖排泄促進作用（糖負荷後）（単回投与）（4.2.1.1-11）

雄性 Zucker fatty ラット（10 週齢、各群 8 例）に、絶食下で本薬（0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg）又は溶媒⁸が単回経口投与され、投与 30 分後にグルコース溶液（2 g/kg）が経口負荷され、投与後 0～8、8～24 時間に蓄尿が実施された。その結果、投与後 0～8 時間の尿中グルコース排泄量は、対照群、本薬 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg 群（以下同順）で 5.14 ± 3.28 、 23.89 ± 11.21 、 65.79 ± 10.54 、 104.19 ± 12.15 及び 224.25 ± 26.34 mg、投与後 8～24 時間の尿中グルコース排泄量は 0.93 ± 0.30 、 3.76 ± 2.54 、 12.75 ± 7.87 、 75.24 ± 14.90 及び 187.31 ± 18.64 mg であり、投与後 0～24 時間の尿中グルコース排泄量について、0.3 mg/kg 以上の群で対照群と比較して有意な増加が認められた⁹。

② 血糖降下作用

i) db/db マウスにおける血糖降下作用（単回投与）（4.2.1.1-17～4.2.1.1-20）

雄性 db/db マウス（7 週齢、各群 8 例）に、非絶食下で本薬（0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg）又は溶媒⁸が単回経口投与され、投与 24 時間後まで経時的に血糖値が測定された。その結果、血糖値は用量依存的に低下し、概ね投与 8 時間後まで血糖降下作用が持続し、投与 8 時間後までの血糖値 AUC_{0-8h} は本薬 0.3 mg/kg 以上の群で対照群と比較して有意に減少した。なお、投与 24 時間後の血糖値について、いずれの本薬群においても対照群と比較して有意な差は認められなかった。

ii) 肥満 Zucker fatty ラットにおける血糖降下作用（糖負荷後）（単回投与）（4.2.1.1-23～4.2.1.1-26）

雄性肥満 Zucker fatty ラット（10 週齢、各群 8 例）に、絶食下で本薬（0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg）又は溶媒⁸が単回経口投与され、投与 30 分後にグルコース溶液（2 g/kg）が経口負荷され、糖負荷 120 分後まで経時的に血糖値及び血漿中インスリン濃度が測定された。その結果、糖負荷後 120 分間の血糖値変化量の $AUC_{0-120 min}$ （平均値±標準誤差）は対照群、本薬 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg 群（以下同順）で 16950.36 ± 1317.13 、 14102.81 ± 1416.72 、 11838.22 ± 937.95 、 9226.04 ± 917.69 及び 4102.78 ± 1377.97 mg·min/dL であり、0.3 mg/kg 以上の群で対照群と比較して有意に減少した。また、糖負荷後 120 分間の血漿中インスリン濃度変化量の $AUC_{0-120 min}$ （平均値±標準誤差）は 685.85 ± 175.75 、 595.66 ± 145.50 、 594.18 ± 237.75 、 299.76 ± 305.68 及び 118.84 ± 190.64 ng·min/dL であり、対照群と比較して有意な変化は認められなかった¹⁰。

iii) ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおける血糖降下作用（単回投与）（4.2.1.1-27）

雄性ラット（7 週齢、各群 8 例）に、ストレプトゾトシン（以下、「STZ」）（50 mg/kg）が単回静脈内投与され、1 週間後に非絶食下で本薬（0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg）又は溶媒⁸が単回

⁹ 分布の正規性が確保できない可能性が推測されたため、自然対数を用いた多重比較が用いられた。

¹⁰ 肥満 Zucker fatty ラットはインスリン抵抗性に伴う高インスリン血症を呈するモデル動物であり、本薬投与により血糖値上昇が抑制されたことにより、インスリンの需要が軽減した可能性が考えられると申請者は説明している。

経口投与され、投与 24 時間後まで経時的に血糖値が測定された。その結果、血糖値は用量依存的に低下し、概ね投与 8 時間後まで血糖降下作用が持続し、投与 8 時間後までの血糖値 AUC_{0-8h} は本薬 0.3 mg/kg 以上の群で対照群と比較して有意に減少した。なお、投与 24 時間後の血糖値について、本薬 3 mg/kg 群で対照群と比較して有意な低下が認められた。

iv) 正常ラットにおける非絶食下及び絶食下血糖値に対する作用（単回投与）（4.2.1.1-28、4.2.1.1-29）

雄性ラット（各群 8 例）に、非絶食下で本薬（0.3、1 及び 3 mg/kg）、グリベンクラミド（10 mg/kg）又は溶媒⁸が単回経口投与され、投与 24 時間後まで経時的に血糖値が測定された。その結果、本薬 1 及び 3 mg/kg 群において投与 2 時間後の血糖値が対照群と比較して有意に低下したものの、投与 4 時間後以降に対照群と同程度まで回復した¹¹。本薬 0.3 mg/kg 群では対照群と比較して有意な変化は認められなかった。グリベンクラミド群では、投与 1～8 時間後まで対照群と比較して有意な血糖値の低下が認められた。

また、雄性ラット（各群 8 例）に、絶食下で本薬（0.3、1 及び 3 mg/kg）、グリベンクラミド（10 mg/kg）又は溶媒⁸が単回経口投与され、投与 24 時間後まで経時的に血糖値が測定された。その結果、本薬 3 mg/kg 群では投与 1～4 時間後の血糖値が対照群と比較して有意に低下したものの、投与 8 時間後以降に対照群と同程度まで回復した¹²。本薬 0.3 及び 1 mg/kg 群では対照群と比較して有意な変化は認められなかった。グリベンクラミド群では、投与 2～8 時間後まで対照群と比較して有意な血糖値の低下が認められた。

③ 糖化ヘモグロビン低下作用

i) db/db マウスにおける検討（反復投与）（4.2.1.1-21、4.2.1.1-22）

雄性 db/db マウス（11 週齢、各群 10 例）に、非絶食下で本薬（0.3、1、3 及び 10 mg/kg）又は溶媒⁸が 1 日 1 回 4 週間反復経口投与され、投与 29 日目に糖化ヘモグロビンが測定された。その結果、糖化ヘモグロビンのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）は、対照群、本薬 0.3、1、3 及び 10 mg/kg 群で 0.43±0.19、0.49±0.21、0.27±0.15、-0.41±0.13 及び -0.73±0.14 % であり、本薬 3 mg/kg 以上の群で対照群と比較して有意に低下した。

ii) GK ラットにおける検討（混餌投与）（4.2.1.1-30）

雄性 GK ラット（12～14 週齢、各群 9～10 例）に、本薬 0、0.002、0.006 及び 0.02 % 含有高シヨ糖食が 20 週間混餌投与された¹³。混餌投与開始 4 週間毎に非絶食下で血糖値、糖化ヘモグロビン及び血漿中インスリン濃度の測定、並びに 24 時間蓄尿が実施された。その結果、尿中グルコース排泄量について、本薬 0.006 及び 0.02 % 群で投与 26 日目より対照群と比較して有意な増加が認められ、投与 138 日目まで持続した。血糖値について、本薬 0.002 % 群で投与 141 日目、0.006 % 群で投与 113～141 日目、0.02 % 群で投与 57～141 日目において対照群と比較して有意な低下が認められた。糖化ヘモグロビンについて、本薬 0.002 % 群で投与 57 日目、0.006 % 群及び 0.02 % 群で投与 29 日目より対照群と比較して有意な低下が認められ、投与 141 日目まで持続した（投与 141 日目の糖化ヘモグロビン（平均値±標準誤差）は、対照群、本薬 0.002、0.006 及び

¹¹ 投与 2 時間後の血糖値について、対照群、本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg 群で 156.72±3.90、143.49±12.12、141.66±2.65 及び 138.44±3.27 mg/dL であった。

¹² 投与 1～4 時間後の血糖値について、対照群で 91.88～102.13 mg/dL、本薬 3 mg/kg 群で 72.60～82.70 mg/dL であった。

¹³ 体重及び摂餌量から算出された本薬の投与量は、本薬 0.002、0.006、0.02 % 群で 1.1、3.8 及び 13.5 mg/kg/日であった。

0.02 %群で 6.1 ± 0.4 、 4.6 ± 0.2 、 4.5 ± 0.1 及び 4.4 ± 0.1 %)。血漿中インスリン濃度について、本薬 0.02 %群において投与 29 日目より対照群と比較して有意な低下が認められ、投与 141 日目まで持続した（投与 141 日目の血漿中インスリン濃度（平均値 $\pm$ 標準誤差）は、対照群、本薬 0.002、0.006、0.02 %群で 7.9 ± 0.6 、 6.2 ± 0.7 、 7.2 ± 0.6 、 5.1 ± 0.6 ng/mL）。

iii) STZ 誘発糖尿病ラットにおける検討（混餌投与）（4.2.1.1-31、4.2.1.1-32）

雄性ラット（7 週齢、各群 12 例）に、STZ（40 mg/kg）が単回静脈内投与され、1 週間後に本薬 0、0.001、0.003 及び 0.01 %含有通常食が 4 週間混餌投与された¹⁴。混餌投与開始 2（血糖値のみ）及び 4 週間後に非絶食下で血糖値、糖化ヘモグロビン及び血漿中インスリン濃度が測定された。また、最終投与 24 時間後から一晩絶食し、高インスリン正常血糖クランプ試験¹⁵が実施され、糖利用率（Glucose Infusion Rate、以下、「GIR」）¹⁶が検討された。クランプ試験終了後、膵臓が摘出され、膵臓切片が作製された。

その結果、血糖値について、投与 2 及び 4 週間後のいずれの本薬群においても対照群と比較して有意な低下が認められた。投与 4 週間後の糖化ヘモグロビン（平均値 $\pm$ 標準誤差）は、対照群、本薬 0.001、0.003 及び 0.01 %群（以下同順）で 10.1 ± 0.3 、 8.8 ± 0.4 、 8.0 ± 0.3 及び 5.8 ± 0.3 %であり、いずれの本薬群においても対照群と比較して有意な低下が認められた。投与 4 週間後の血漿中インスリン濃度（平均値 $\pm$ 標準誤差）は、 245.2 ± 97.1 、 392.7 ± 134.1 、 424.4 ± 145.5 及び 649.3 ± 80.8 ng/mL であり、本薬 0.01 %群において対照群と比較して有意な上昇が認められた。GIR（平均値 $\pm$ 標準誤差）は、 21.5 ± 1.5 、 22.4 ± 1.8 、 25.3 ± 1.9 及び 28.9 ± 1.3 mg/kg/min であり、本薬 0.01 %群において対照群と比較して有意な上昇が認められた。また、インスリン免疫染色による膵 β 細胞量¹⁷は、本薬 0.01 %群において対照群と比較して有意な増加が認められた。

(2) 副次的薬理試験

i) *In vitro* 試験

① グルコース輸送担体に対する阻害作用（4.2.1.2-01、4.2.1.2-02）

グルコース輸送担体（Glucose transporter、以下、「GLUT」）1 及び GLUT4 を発現するマウス 3T3-L1 細胞を用いて、インスリン非存在下で GLUT1 及びインスリン存在下で GLUT4 に対する本薬（1、10 及び 100 μ M）及びサイトカラシン B（10 μ M）の阻害作用が検討された¹⁸。その結果、本薬 100 μ M の阻害率とその 95 %信頼区間（以下同様）は、GLUT1 に対して 41.1 [36.5, 45.6] %、GLUT4 に対して 43.3 [42.4, 44.1] %であった。なお、サイトカラシン B の阻害率は、GLUT1 に対して 93.3 [92.3, 94.3] %、GLUT4 に対して 96.3 [95.8, 96.7] %であった。

GLUT2 を発現するマウス MIN6 細胞を用いて、GLUT2 に対する本薬（1、10 及び 100 μ M）及びフロレチン（400 μ M）の阻害作用が検討された¹⁸。その結果、本薬 100 μ M まで 10 %以上の阻害率を示さなかった。なお、フロレチンの阻害率は、92.6 [91.7, 93.4] %であった。

② 各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する阻害作用（4.2.1.2-03、4.2.1.2-04）

¹⁴ 体重及び摂餌量から算出された本薬の投与量は、本薬 0.001、0.003、0.01 %群で 1.4、4.2 及び 11.6 mg/kg/日であった。

¹⁵ ヒトインスリン（遺伝子組換え）が 6 mU/kg/min で持続投与され、インスリン投与開始後 90～120 分における血糖値を 120 mg/dL に維持するように 40 %グルコース溶液が注入された。

¹⁶ グルコースの注入速度（mg/kg/min）－尿中グルコース排泄速度（mg/kg/min）。なお、尿中グルコース排泄速度はインスリン投与開始後 90～120 分において蓄尿が実施され、尿中グルコース濃度及び尿量に基づき算出された。

¹⁷ インスリン陽性面積/膵臓切片面積 $\times$ 膵臓重量

¹⁸ ¹⁴C 標識 2-デオキシ-D-グルコースの取り込みが指標とされた。

14 種の受容体、イオンチャネル及びトランスポーター¹⁹に対する本薬（10 及び 100 μM ）の阻害作用が検討された。その結果、本薬 100 μM でナトリウムイオンチャネル site 2 に対して 66.96 %、Neurokinin 1 受容体に対して 58.75 %の阻害率を示したものの、その他の受容体等に対して 50 %以上の阻害作用は認められなかった。

ii) *In vivo* 試験

食餌性肥満モデルラットにおける検討（反復投与）（4.2.1.2-05）

雄性高脂肪/高ショ糖食摂餌肥満ラット（18 週齢、各群 9～10 例）に、非絶食下で本薬（3 及び 10 mg/kg）又は溶媒⁸が 1 日 1 回 32 日間反復経口投与された。投与 29 日目に体重が測定され、投与 31 日目から 24 時間蓄尿が実施された。投与 7 日前及び 36 日目に絶食下、投与 4 日前及び 35 日目に非絶食下で血液生化学検査が実施され、投与 36 日目に肝臓及び内臓脂肪（精巣上部部、腸管膜部、腎周囲部）が摘出された。

その結果、ベースラインから投与 29 日目の体重増加率は、対照群、本薬 3 及び 10 mg/kg 群で 10.5 ± 1.6 、 5.9 ± 0.8 及び 2.2 ± 0.9 %であり、いずれの本薬群でも対照群と比較して有意な体重増加の抑制が認められた。なお、摂餌量について投与 4 週目の本薬 10 mg/kg 群で、摂水量について投与 1～4 週目の本薬 10 mg/kg 群で対照群と比較して有意な増加が認められた。投与 31 日目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な増加が認められた。絶食下において、血漿中インスリン濃度の変化量は本薬 10 mg/kg 群では対照群と比較して有意に低下したが、血糖値、血漿中トリグリセリド（以下、「TG」）の変化量に有意な変化は認められなかった。一方、非絶食下において、血漿中インスリン濃度及び血漿中 TG の変化量は本薬 10 mg/kg 群で対照群と比較して有意に低下したが、血糖値及び血漿中遊離脂肪酸の変化量に有意な変化は認められなかった。さらに、肝臓及び内臓脂肪重量について、本薬投与による有意な変化は認められず、肝中 TG 含量について、本薬 10 mg/kg 群で対照群と比較して有意な増加が認められた。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（4.2.1.3-01～4.2.1.3-03）

雄性ラット（各群 6 例）に、本薬（1、10 及び 100 mg/kg）又は溶媒⁸が単回経口投与され、投与前、投与 0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後に Irwin 法により一般症状及び行動が観察された。その結果、本薬群で影響は認められなかった。その他、投与 24 時間後に本薬 10 mg/kg 群で軟便（1/6 例）、100 mg/kg 群で多尿（6/6 例）、軟便（2/6 例）及び下痢（2/6 例）が認められた²⁰。

雄性ラット（各群 6 例）に、本薬（1、10 及び 100 mg/kg）又は溶媒⁸が単回経口投与され、投与 8 時間後まで自発運動量が測定された。その結果、本薬 100 mg/kg 群で対照群と比較して投与後 1.5～2 時間に自発運動量の有意な増加が認められたが、申請者は、対照群を含む全群の変動の範囲内であること、一過性の変化であることから、偶発的な変化であると説明している。

¹⁹ 6 種の受容体（ヒト Adenosine A₁、ヒト Angiotensin AT₁、ヒト Bradykinin B₂、ラット Mineralcorticoid、ヒト Neurokinin 1、ヒト Vasopressin V₂受容体）、5 種のイオンチャネル（ラット L 型カルシウムイオンチャネル、ラット塩素イオンチャネル、ラットカリウムイオンチャネル K_A、ラットカリウムイオンチャネル K_{ATP}、ラットナトリウムイオンチャネル site 2）、3 種のトランスポーター（ヒト Adenosine、ヒト Dopamine、ヒト Norepinephrine トランスポーター）

²⁰ 申請者は、以下のように説明している。軟便及び下痢について、本薬が消化管内の SGLT1 を阻害することで腸管内の水分が増加し、軟便/下痢等が発現した可能性が考えられる。本薬の SGLT1 に対する SGLT2 選択性はヒトにおいてラットより高い結果が得られていることから（ラット：108 倍、ヒト：1283 倍）（4.2.1.1-01、4.2.3.7.7-09）、ヒトにおける安全性について問題となる可能性は低いと考える。なお、100 mg/kg 群で下痢の認められた 2 例中 1 例に体幹緊張度及び腹筋緊張度の低下が認められたが、下痢に伴う二次的変化と考えられる。

雄性ラット（各群 6 例）に、本薬（1、10 及び 100 mg/kg）又は溶媒⁸が単回経口投与され、投与前、投与 0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後に体温が測定された。その結果、本薬 100 mg/kg 群で対照群と比較して投与 8 時間後に体温の有意な低下が認められた²¹。

なお、本薬 100 mg/kg 投与時の血漿中本薬未変化体濃度の $C_{\max}$ （6380 ng/mL）²²は、最大臨床推奨用量投与時の $C_{\max}$ （299 ng/mL）²³の約 21.3 倍である。

2) 心血管系に及ぼす影響

① *In vitro* 試験（4.2.1.3-04、4.2.1.3-05）

hERG チャネルを発現させた HEK293 細胞を用いて、hERG 電流に対する本薬（0.1、1 及び 10 μM ）、E-4031²⁴（陽性対照：0.1 μM ）又は溶媒²⁵の作用が検討された。その結果、溶媒処置時に対する hERG 電流の阻害率は、本薬 0.1、1 及び 10 μM で 2.6、2.1 及び 7.7 %、陽性対照で 89.4 %であり、本薬 10 μM で溶媒処置時に対して有意な低下が認められた。また、モルモット摘出乳頭筋を用いて、静止膜電位、活動電位振幅、30、50 及び 90 %活動電位持続時間（APD₃₀、APD₅₀、APD₉₀）並びに最大立ち上がり速度に対する本薬（0.1、1 及び 10 μM ）、ソタロール塩酸塩（陽性対照：30 μM ）又は溶媒²⁵の作用が検討された。その結果、本薬群でいずれのパラメータについても影響は認められなかったが、陽性対照群では APD₃₀、APD₅₀ 及び APD₉₀ が適用前値と比較して有意に延長した。

なお、本薬 1 μM ²⁶は、最大臨床推奨用量投与時の血漿中本薬未変化体非結合型濃度の $C_{\max}$ （11.4 ng/mL）²³の約 37.1 倍である。

② *In vivo* 試験（4.2.1.3-06）

無麻酔雄性イヌ（各群 4 例）に、本薬（1、3 及び 10 mg/kg）又は溶媒⁸が単回経口投与され、投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8 及び 24 時間後に血圧、心拍数、心電図（PR、QRS、QT 及び QTc 間隔²⁷）が測定された。その結果、本薬群でいずれのパラメータについても影響は認められなかった。

なお、本薬 10 mg/kg 投与時の血漿中本薬未変化体濃度の $C_{\max}$ （9430 ng/mL）²⁸は、最大臨床推奨用量投与時の $C_{\max}$ （299 ng/mL）²³の約 31.5 倍である。

3) 呼吸器系に及ぼす影響（4.2.1.3-07）

雄性ラット（各群 8 例）に、本薬（1、10 及び 100 mg/kg）又は溶媒⁸が単回経口投与され、投与前、投与 0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後に呼吸数、1 回換気量及び分時換気量が検討された。そ

²¹ 100 mg/kg 投与 8 時間後の体温は 36.7～37.9℃（投与前値からの低下は $-0.6 \pm 0.3^\circ\text{C}$ ）であり、背景データ（正常範囲：36.7～38.3℃（平均値 $\pm$ 2S.D.））の範囲内における軽微な変化であった。

²² ラットを用いた 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-03）における本薬 100 mg/kg 初回投与時の血漿中本薬未変化体濃度の $C_{\max}$ （6380 ng/mL）

²³ 2 型糖尿病患者に本薬 5 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中本薬未変化体濃度の $C_{\max}$ （299 ng/mL=0.69 μM ）及び AUC_t（1880 ng·h/mL）（TS071-02-2 試験）。血漿中本薬未変化体非結合型濃度の場合には、タンパク結合率（96.2 %、4.2.2.3-02）を用いて算出された。

²⁴ N-[4-[[1-[2-(6-メチル-2-ピリジニル)エチル]-4-ピペリジニル]カルボニル]フェニル]メタンスルホンアミドジヒドロクロライド

²⁵ 0.1 %ジメチルスルホキシド

²⁶ 灌流 10 分後における実質の曝露濃度は 0.973 μM であった。

²⁷ Friedericia の補正式が用いられた。

²⁸ イヌを用いた 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-08）における本薬 10 mg/kg 初回投与時の血漿中本薬未変化体濃度の $C_{\max}$ （9430 ng/mL）

の結果、本薬 100 mg 群で対照群と比較して投与 8 時間後に 1 回換気量の有意な増加が認められたが、投与 24 時間後には消失した²⁹。呼吸数及び分時換気量について影響は認められなかった。

なお、本薬 10 mg/kg 投与時の血漿中本薬未変化体濃度の $C_{\max}$ (493 ng/mL)³⁰は、最大臨床推奨用量投与時の $C_{\max}$ (299 ng/mL)²³の約 1.6 倍である。

4) 胃腸管系に及ぼす影響 (4.2.1.3-08)

雄性ラット (各群 6 例) に、本薬 (1、10 及び 100 mg/kg)、カルバミルコリン塩酸塩 (陽性対照 : 0.3 mg/kg) 又は溶媒⁸が単回経口投与され、投与 45 分後に消化管内の炭末輸送に対する影響が検討された。その結果、いずれの本薬群においても消化管内輸送に影響は認められなかったが、陽性対照群では対照群と比較して有意な消化管内輸送の促進が認められた。

なお、本薬 100 mg/kg 投与時の血漿中本薬未変化体濃度の $C_{\max}$ (6380 ng/mL)²²は、最大臨床推奨用量投与時の $C_{\max}$ (299 ng/mL)²³の約 21.3 倍である。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

1) グリメピリドとの併用効果の検討 (4.2.1.4-01、4.2.1.4-02)

雌性 KKAy マウス (5 週齢、各群 10 例) に、非絶食下で本薬 (10 mg/kg) 単独、グリメピリド (0.5 mg/kg) 単独、又は本薬とグリメピリドの併用 (以下、「併用群」) にて単回経口投与され、投与 180 分後まで経時的に血糖値が測定された。その結果、血糖値変化量の $AUC_{0-120 \text{ min}}$ (平均値 $\pm$ 標準誤差) は対照群、本薬群、グリメピリド群及び併用群でそれぞれ 1494 $\pm$ 570、-4178 $\pm$ 860、-2210 $\pm$ 1096 及び -8756 $\pm$ 596 mg $\cdot$ min/dL と、併用群で各単独群と比較して有意な低下が認められた。

2) メトホルミンとの併用効果の検討 (4.2.1.4-03)

雄性 db/db マウス (10 週齢、各群 11~12 例) に、非絶食下で本薬 (3 mg/kg) 単独にて 1 日 1 回、メトホルミン (150 mg/kg) 単独にて 1 日 2 回、又は本薬とメトホルミンの併用 (以下、「併用群」) にて 8 週間反復経口投与され、投与 56 日目の糖化ヘモグロビンが測定された。その結果、糖化ヘモグロビン変化量 (平均値 $\pm$ 標準誤差) は対照群、本薬群、メトホルミン群及び併用群でそれぞれ 2.78 $\pm$ 0.15、0.57 $\pm$ 0.27、2.39 $\pm$ 0.22 及び -0.18 $\pm$ 0.25 % であり、併用群で統計学的に交互作用は認められなかった³¹。なお、併用群ではメトホルミン群と比較して有意な低下が認められたものの、本薬群と比較して有意な差は認められなかった。

3) ピオグリタゾンとの併用効果の検討 (4.2.1.4-04)

雄性 KKAy マウス (11 週齢、各群 9~10 例) に、本薬 (0.01 %) 単独、ピオグリタゾン (0.1 %) 単独、又は本薬とピオグリタゾンの併用 (以下、「併用群」) にて 14 日間混餌投与され³²、投与 14 日目に随時血糖値が測定された。その結果、随時血糖値 (平均値 $\pm$ 標準誤差) は、対照群、本薬群、ピオグリタゾン群及び併用群でそれぞれ 939.9 $\pm$ 34.6、451.5 $\pm$ 20.2、449.5 $\pm$ 26.2 及び 255.0 $\pm$ 19.4 mg/dL と、併用群で各単独群と比較して有意な低下が認められた。

²⁹ 投与 8 時間後の 1 回換気量は対照群、本薬 1、10 及び 100 mg/kg 群で 0.89 $\pm$ 0.08、0.96 $\pm$ 0.08、0.98 $\pm$ 0.06、1.06 $\pm$ 0.08 mL であり、軽微な変化であった。

³⁰ ラットを用いた 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-03) における本薬 20 mg/kg 初回投与時の血漿中本薬未変化体濃度の $C_{\max}$ (986 ng/mL) からの推定

³¹ $p=0.4353$ 、二元配置分散分析

³² 体重及び摂餌量から算出された投与量は、本薬群で本薬 17.2 mg/kg/日、ピオグリタゾン群でピオグリタゾン 145.7 mg/kg/日、併用群で本薬 16.1 mg/kg/日、ピオグリタゾン 161.4 mg/kg/日であった。

<審査の概略>

(1) 作用機序について

機構は、SGLT アイソフォームの生体内分布、機能及び SGLT2 との相同性、並びに SGLT2 に対する本薬の選択性等から、本薬のヒトに対する薬理作用について、非臨床試験で用いられた動物種との種差も含めて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒトの SGLT については7つのアイソフォーム (SGLT1~5、SMIT1 及び SMIT2 (SGLT6)) が知られている。SGLT2 はヒト、マウス、ラット及びイヌにおいて腎臓に局在し、ヒト、マウス及びラットにおいて腎臓におけるナトリウム (以下、「Na」) 依存的なグルコース輸送を担っている³³。なお、ヒト SGLT2 遺伝子の変異について、家族性腎性糖尿との関連性が報告されている³⁴。本薬の SGLT2 結合部位は検討されていないが、マウス、ラット及びイヌ SGLT2 のアミノ酸配列はヒト SGLT2 と 91~93 %の相同性を有しており³⁵、本薬はいずれの動物種においても SGLT2 阻害作用を示す (ヒト、ラット及びイヌ SGLT2 に対する IC₅₀ 値は 2.26、8.27 及び 19.4 nM)。

SGLT1 はヒト、マウス及びラットにおいて小腸及び腎臓等に発現し、主に小腸において Na 依存的なグルコース及びガラクトース輸送を担っている³⁶。なお、ヒト SGLT1 遺伝子の変異について、グルコース-ガラクトース吸収不全症との関連性が報告されている³⁴。腎臓においては SGLT2 とともに Na 依存的なグルコース輸送において重要な役割を果たすことが知られており、ヒト SGLT2 との相同性は 59 %である³⁵。また、マウス、ラット及びイヌ SGLT1 のアミノ酸配列はヒト SGLT1 と 87~88 %の相同性を有しており³⁵、本薬はいずれの動物種においても SGLT1 阻害作用を示すことが確認されているが (ヒト、ラット及びイヌ SGLT1 に対する IC₅₀ 値は 2900、895 及び 1080 nM)、SGLT2 に対する選択性はヒトで最も高かった (ヒト、ラット及びイヌで 1300、110 及び 56 倍)。本薬の最大臨床推奨用量投与時の血漿中本薬非結合型濃度の C_{max} (11.4 ng/mL=26.1 nM)²³ は、本薬のヒト SGLT1 に対する IC₅₀ 値 (2900 nM) よりきわめて低く、臨床推奨用量で本薬が SGLT1 阻害作用を示す可能性は低いと考える。

その他の SGLT アイソフォームについて、SGLT3 はヒト、マウス及びラットにおいて小腸に多く発現することが報告されており、ヒト SGLT3 はグルコース輸送能を持たないグルコースセンサーとして機能すると考えられている³⁷。SGLT4 はヒト及びラットでは主に小腸に、マウスでは腎臓に発現し、Na 依存的なマンノース及びグルコースの輸送体として機能することが報告されている³⁸。SGLT5 はヒト及びマウスにおいて腎臓に多く発現し、マンノース及びフルクトースの輸送体として機能することが報告されている³⁹。SMIT1 はヒト、マウス及びラットにおいては主に脳に、ヒト、ラット及びイヌでは腎臓に、SMIT2 はヒト、マウス及びラットにおいては主に脳に、ヒト及びラットでは腎臓及び小腸等に発現することが報告されている。SMIT1 及び SMIT2 は Na 依存的なミオイ

³³ Chen J, et al., *Diabetes Ther*, 2010; 1: 57-92, Hummel CS, et al., *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011; 300: C14-21, Rubera I, et al., *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15: 2050-6, Vallon V, et al., *J Am Soc Nephrol*, 2011; 22: 104-12, You G, et al., *J Biol Chem*, 1995; 270: 29365-71, Silverman M, et al., *J Biol Chem*, 1986; 261: 13820-6

³⁴ Wright EM, et al., *Physiol Rev*, 2011; 91: 733-94

³⁵ 国立生物工学情報センター (NCBI) の HomoloGene データベースを用いてアミノ酸配列の相同性が解析された。

³⁶ Chen J, et al., *Diabetes Ther*, 2010; 1: 57-92, Hummel CS, et al., *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011; 300: C14-21, Tazawa S, et al., *Life Sci*, 2005; 76: 1039-50, Diez-Sampedro A, *J Membr Biol*, 2009; 227: 57-66, Lee WS, et al., *J Biol Chem*, 1994; 269: 12032-9,

³⁷ Chen J, et al., *Diabetes Ther*, 2010; 1: 57-92, Wright EM, et al., *Physiol Rev*, 2011; 91: 733-94, Barcelona S, et al., *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012; 302: C1073-82, Diez-Sampedro A, et al., *J Biol Chem*, 2011; 286: 7975-82, O'Malley D, et al., *Diabetes*, 2006; 55: 3381-6

³⁸ Chen J, et al., *Diabetes Ther*, 2010; 1: 57-92, Tazawa S, et al., *Life Sci*, 2005; 76: 1039-50, O'Malley D, et al., *Diabetes*, 2006; 55: 3381-6

³⁹ Chen J, et al., *Diabetes Ther*, 2010; 1: 57-92, Grempler R, et al., *FEBS Lett*, 2012; 586: 248-53, Fukuzawa T, et al., *PLoS One*, 2013; 8: e56681

ノシトールの輸送体として機能することから、浸透圧調節に関与することが推測されているが、その詳細は不明である⁴⁰。ヒト SGLT3～5、SMIT1 及び SMIT2 について、ヒト SGLT2 に対する相同性は 46～56 %であった³⁵。本薬のヒト SGLT1、3、5、SMIT1 及び 2 に対する SGLT2 選択性は 258～44200 倍であり、SGLT2 に高い選択性を有していた。なお、本薬の SGLT4 に対する阻害作用及び SGLT2 選択性は検討されていないものの、9800 倍との報告がある⁴¹。さらに、最大臨床推奨用量投与時の血漿中本薬非結合型濃度の C_{max} (11.4 ng/mL=26.1 nM)²³ は、これらの SGLT アイソフォームに対する IC_{50} 値を大きく下回り、臨床推奨用量で本薬が阻害作用を示す可能性は低いと考える。

以上より、本薬は非臨床試験で用いられた動物種及びヒトにおいて SGLT2 を選択的に阻害し、尿糖排泄促進作用及び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) 代謝物について

機構は、本薬の代謝物による薬理作用への寄与及び安全性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒトにおける本薬の代謝物は、本薬の未変化体と比較していずれも血漿中濃度が低く、主要代謝物である O-脱エチル体 (M2) 及びカルボン酸体 (M17) の最大臨床推奨用量投与時の血漿中濃度の C_{max} は 15.3 及び 9.35 ng/mL であった (TS071-02-2 試験)。M2 の SGLT2 及び SGLT 1 に対する IC_{50} 値は 4.01 及び 1410 nM であり、最大臨床推奨用量投与時の M2 の血漿中非結合型濃度の C_{max} (9.15 nM)⁴² の約 0.44 及び 150 倍であったことから、ヒトに臨床推奨用量を投与したとき、M2 が SGLT2 阻害作用に寄与する可能性が示唆される。一方、M17 の SGLT2 及び SGLT 1 に対する IC_{50} 値は 201 及び 30000 nM であり、最大臨床推奨用量投与時の M17 の血漿中非結合型濃度の C_{max} (3.10 nM)⁴³ の約 65 及び 9700 倍と高く、ヒトに臨床推奨用量を投与したときに SGLT2 及び SGLT 1 に影響を及ぼす可能性は低いと推察される。以上より、本薬の臨床推奨用量をヒトに投与したとき、主要代謝物である M2 が薬理作用に寄与する可能性が考えられるものの、本薬未変化体の SGLT2 及び SGLT 1 に対する IC_{50} は 2.26 及び 2900 nM であり、最大臨床推奨用量投与時の本薬未変化体の血漿中非結合型濃度の C_{max} (26.1 nM) の約 0.086 及び 110 倍であることから、生体内における SGLT2 阻害作用は主に本薬未変化体によるものと考えられる。また、いずれの代謝物についても SGLT1 阻害作用を介して安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。さらに、マウス、ラット及びイヌにおける毒性試験における本薬反復経口投与時の M2 及び M17 の AUC_{0-24h} は、いずれもヒトに最大臨床推奨用量を投与したときの M2 及び M17 の AUC_{0-24h} と比較して高値であり、これらの代謝物の毒性は十分に評価されていると考える⁴⁴。

機構は、回答を了承した。

⁴⁰ Chen J, et al., *Diabetes Ther*, 2010; 1: 57-92、Fenili D, et al., *PLoS One*, 2011; 6: e24032、Beck FX, et al., *Pflugers Arch*, 1998; 436: 814-27、Poppe R, et al., *J Neurochem*, 1997; 69: 84-94、Kwon HM, et al., *J Biol Chem*, 1992; 267: 6297-301、Lin X, et al., *Arch Biochem Biophys*, 2009; 481: 197-201、Aouameur R, et al., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007; 293: G1300-7

⁴¹ Suzuki M, et al., *J Pharmacol Exp Ther*, 2012; 341: 692-701

⁴² ヒトタンパク結合率 ■ % (予備検討) を用いて算出された。

⁴³ ヒトタンパク結合率 ■ % (予備検討) を用いて算出された。

⁴⁴ 反復投与毒性試験における M2 及び M17 の曝露量 (AUC_{0-24h}) は、最大臨床推奨用量投与時の曝露量 (AUC_T) と比較して、ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験では M2 で約 20～63 倍、M17 で約 3.5～8.0 倍、イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験では M2 で約 70～71 倍、M17 で約 103～119 倍であった。がん原性試験における M2 及び M17 の曝露量 (AUC_{0-24h}) は、最大臨床推奨用量投与時の曝露量 (AUC_T) と比較して、マウスがん原性試験では M2 で約 2.4～3.3 倍、M17 で約 28～50 倍、ラットがん原性試験では M2 で約 18～80 倍、M17 で約 5.5～7.0 倍であった。

(3) 効果の持続性について

機構は、本薬の効果の持続性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の尿糖排泄促進作用について、Zucker fatty ラットに本薬 0.1～3 mg/kg を単回経口投与したとき、時間あたりの尿中グルコース排泄量(平均値±標準誤差)は、対照群、本薬 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg 群において投与後 0～8 時間で 0.64 ± 0.41 、 2.99 ± 1.40 、 8.22 ± 1.32 、 13.02 ± 1.52 、 28.03 ± 3.29 mg/h、投与後 8～24 時間で 0.06 ± 0.02 、 0.24 ± 0.16 、 0.80 ± 0.49 、 4.70 ± 0.93 、 11.71 ± 1.17 mg/h であり、いずれの時間帯においても本薬 0.3 mg/kg 以上の投与群で対照群と比較して有意な増加が認められた(4.2.1.1-11)。このとき、血漿中本薬非結合型濃度は用量依存的に増加し、本薬 1 及び 3 mg/kg 群の C_{max} はラット SGLT2 に対する IC_{50} 値を上回ったものの、投与 6 時間後以降ではすべての本薬群で血漿中本薬非結合型濃度が IC_{50} 値以下で推移していた。血漿中本薬非結合型濃度が IC_{50} 値以下で推移したにも関わらず、本薬 0.3 mg/kg 以上の群で投与後 8～24 時間における時間あたりの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、血漿中本薬濃度が低下した後も時間あたりの尿中グルコース排泄量の増加が持続すると考えられた。ラットに本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、本薬未変化体は血漿中と比較して腎臓中に高濃度で存在し、消失半減期は血漿中と比較して腎臓で長いことから(血漿中：2.65 h、腎臓中：5.64 h)、尿糖排泄促進作用の持続に腎臓中本薬濃度が寄与した可能性が推察される(4.2.2.4-01)。血糖降下作用について、STZ ラットでは本薬 0.3 mg/kg 以上の単回投与により、投与後 24 時間の血糖値 AUC が対照群と比較して有意に減少し、また、3 mg/kg 投与により投与 24 時間後まで対照群と比較して有意な血糖降下作用が認められた。さらに、db/db マウスに本薬を 1 日 1 回反復経口投与したとき、糖化ヘモグロビンが対照群と比較して有意に低下し、1 日 1 回投与による本薬の効果が確認された(4.2.1.1-21)。ヒトにおいても、本薬の臨床推奨用量の投与 12 時間後以降には血漿中本薬非結合型濃度が IC_{50} 値以下で推移したが、本薬投与 1 日目の尿糖排泄速度は投与 16～24 時間後まで対照群と比較して有意に上昇しており、また投与 24 時間後の血糖値はプラセボ群と比較して有意に低下していた(TS071-02-2 試験、5.3.3.2-01)。

以上より、本薬投与 24 時間後において、ラット及びヒトにおける血漿中本薬非結合型濃度は SGLT2 に対する IC_{50} 値を下回るものの、対照群と比較して有意な尿糖排泄促進作用及び血糖降下作用が認められ、標的臓器である腎臓中本薬濃度が寄与した可能性が推察される。

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)。

(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経口又は単回静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づく反復経口投与時の薬物動態も検討された。ラット及びイヌの血漿中本薬未変化体濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析(LC-MS/MS)法が用いられ、定量下限はイヌ血漿で 1 ng/mL、ラット血漿で 0.3 又は 1 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定には、液体シンチレーションカウンター(LSC)法が用いられ、それらの代謝物の測定には、高速液体クロマトグラフィー/放射能検出法が用いられた。生体試料中の代謝物の同定及び構造解析には、LC-MS/MS 法又は高速液体クロマトグラフィー/

精密質量分析法が用いられた。以下に主な試験の成績を記述する。なお、薬物動態試験における本薬の用量及び濃度は、フリー体（ルセオグリフロジン）の値で表記した。

(1) 吸収 (4.2.2.2-01～4.2.2.2-10、4.2.3.2-05、4.2.3.2-10、4.2.3.2-13)

雌雄ラット及び雄性イヌに本薬を単回経口又は単回静脈内投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

表 3 本薬を単回経口又は単回静脈内投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	ラット							イヌ			
性別	雄 (n=3)					雌 (n=3)		雄 (n=3)			
投与経路	p.o.				i.v.	p.o.	i.v.	p.o.			i.v.
用量 (mg/kg)	0.3	1	3	1	1	1	1	0.3	1	3	1
給餌	非絶食			絶食	非絶食	非絶食		絶食			
t _{max} (h)	0.83 ±0.29	0.50 ±0.00	0.67 ±0.29	0.33 ±0.14	—	0.83 ±0.29	—	0.67 ±0.29	0.67 ±0.29	1.33 ±0.58	—
C _{max} (ng/mL)	8.02 ±1.28	35.7 ±17.0	136 ±32.3	87.8 ±31.5	—	64.0 ±16.3	—	301 ±44.8	914 ±73.4	2760 ±50.3	—
t _{1/2} (h)	3.17 ±0.38	2.93 ±2.00	2.52 ±0.38	3.37 ±2.51	4.92 ±2.61	4.51 ±1.47	4.41 ±0.34	3.84 ±0.41	4.07 ±0.25	4.25 ±0.45	3.89 ±0.25
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	42.0 ±7.60	163 ±40.6	524 ±98.3	180 ±34.3	462 ±34.0	364 ±26.2	625 ±29.1	1480 ±319	4880 ±654	16000 ±1950	5250 ±445
CL _{total} (mL/h/kg)	—	—	—	—	2180 ±160	—	1610 ±75.1	—	—	—	191 ±15.6
Vd _{ss} (mL/kg)	—	—	—	—	2630 ±565	—	2880 ±546	—	—	—	802 ±59.8
BA ^{a)} (%)	—	35.3	—	—	—	58.2	—	—	92.7 ±7.1	—	—

平均値±標準偏差、—：算出せず

p.o.：経口投与、i.v.：静脈内投与、 $t_{\max}$ ：最高血漿中濃度到達時間、 $C_{\max}$ ：最高血漿中濃度、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、 $AUC_{0-\infty}$ ：無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 CL_{total} ：全身クリアランス、 Vd_{ss} ：定常状態の分布容積、BA：バイオアベイラビリティ

a) 平均値より算出

雄性ラット（3 例）、雌性ラット（3 例）、雄性イヌ（3 例）及び雄性サル（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口又は単回静脈内投与したときの血漿中放射能の $AUC_{0-\infty}$ から算出した吸収率（平均値）は、雄性ラットで 95.1 %、雌性ラットで 89.2 %、雄性イヌで 86.3 %⁴⁵、雄性サルで 91.2 % であった。

雌雄ラット（4、20、100 mg/kg/日、各 3 例）、雌雄イヌ（0.4、2、10、50 mg/kg/日、各 3～5 例）及び雌雄サル（10、30、100、300 mg/kg/日、各 3～5 例）を用いた反復経口投与毒性試験⁴⁶において薬物動態が検討され、 $AUC_{0-24 \text{ h}}$ から算出された比（反復投与/初回投与）は、ラット（投与 13 又は 26 週/初回投与）で 0.8～1.7、イヌ（投与 26 又は 52 週/初回投与）で 0.6～1.1、サル（投与 13 週/初回投与）で 0.5～1.6 であった。

(2) 分布 (4.2.2.2-01～4.2.2.2-04、4.2.2.3-01～4.2.2.3-03、4.2.2.3-05)

雌雄ラット（各 3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能濃度は雌雄ラットともに盲腸及び大腸を除くすべての組織で投与 1 時間後に最高値を示した。投与 1 時間後において血漿中放射能濃度より高値を示したのは、雄性ラットでは小腸（血漿中放射能濃度の 11.11 倍（平均値の比）、以下同様）、胃（7.83 倍）、腎臓（6.23 倍）及び肝臓（4.86 倍）、雌性ラ

⁴⁵ 2 例の平均値

⁴⁶ ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-05）、イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-10）及びサル 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-13）

ットでは小腸（13.60 倍）、胃（9.19 倍）、腎臓（7.59 倍）、肝臓（3.85 倍）、副腎（1.39 倍）、膵臓（1.19 倍）及びハーダー腺（1.12 倍）であった。雌雄ラットの白色脂肪、眼球、骨、小脳、大脳、延髄及び脊髄、並びに雄性ラットの精巣における放射能濃度は、血漿の 5 分の 1 未満であった。投与 168 時間後における組織中放射能は、雄性ラットでは腎臓、肝臓、小腸、盲腸、皮膚、ハーダー腺、大腸、血液、精巣上体及び顎下腺で、雌性ラットでは腎臓、ハーダー腺、肝臓、皮膚、盲腸及び顎下腺で認められ、いずれも各組織中の最高濃度の 5 % 以下であった。

妊娠ラット（妊娠 12 及び 18 日目、3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能濃度は母体及び胎児ともにほぼすべての組織で投与 1 時間後に最高値を示し、時間の経過とともに低下した。いずれの妊娠時期及び測定時点においても、胎児の各組織中放射能濃度は母体血漿中放射能濃度の 0.10～1.64 倍であり、胎盤を通過して胎児へ移行した放射エネルギーは、母体に投与した放射能の 0.1 % 未満であった。

雄性マウス、雌雄ラット、雌性ウサギ、雄性イヌ及び雄性サルの血漿に本薬の ^{14}C 標識体（50～50000 ng/mL）を添加したときの血漿タンパク結合率（平均値、超遠心法）は、94.0～94.4、93.8～95.3⁴⁷、95.6～95.9、91.7～95.6 及び 94.7～94.8 % であった。雌雄ラット（各 3 例/時点）、雄性イヌ（3 例）及び雄性サル（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの血漿タンパク結合率（平均値、超遠心法）は、雄性ラットでは投与 1 及び 6 時間後において 93.2 及び 93.7 %、雌性ラットでは投与 1 及び 6 時間後において 94.9 及び 90.5 %、イヌでは投与 1、6 及び 24 時間後において 76.5、51.9 及び 77.4 %、サルでは投与 1、6 及び 24 時間後において 91.9、90.0 及び 89.6 % であった。

雌雄ラット（各 3 例/時点）、雄性イヌ（3 例）及び雄性サル（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与 1、6 及び 24 時間後における放射能の血球移行率（平均値）は、1.7～7.6⁴⁸、0.0～6.4 及び 0.0 % であった（ヒトのデータについては、「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（1）ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照）。

(3) 代謝 (4.2.2.2-04、4.2.2.4-01～4.2.2.4-05、4.2.2.4-07～4.2.2.4-10)

本薬の代謝物として、*O*-脱メチル体 (M1)、*O*-脱エチル体 (M2)、エチル基末端の水酸化体 (M3)、5-ベンジル-4-メチルフェニル部分の水酸化体 (M4、M5 及び M6)、チオグルコース部水酸基のグルクロン酸抱合体 (M7、M8 及び M9)、*O*-脱メチル及び *O*-脱エチル体 (M10)、M1 のグルクロン酸抱合体 (M11)、M2 のグルクロン酸抱合体 (M12、M19⁴⁹ 及び M20⁴⁹)、カテコール体 (M13)、M13 の *O*-メチル体 (M14)、M13 の硫酸抱合体 (M15)、M14 のグルクロン酸抱合体 (M16)、カルボン酸体 (M17) 及び M1 の水酸化体 (M18) が同定又は推定された。

雌雄ラット⁵⁰（各 3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 及び 6 時間後における血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合は、雄性ラットで 19.9 及び 14.3 %、M1 の割合は 2.1 及び 3.4 %、M8 の割合は 53.9 及び 42.5 % であり、雌性ラットで本薬未変化体の割合は 30.5 及び 24.8 %、M2 の割合は 13.0 及び 15.0 %、M8 の割合は 45.0 及び 17.6 % であった。また、雄性ラットにおける投与 1 時間後の腎臓中放射能に対する本薬未変化体、M1、M2、M3、M8、M10

⁴⁷ 雄性ラットでは 93.8～94.6 %、雌性ラットでは 94.2～95.3 %

⁴⁸ 雄性ラットでは 1.7～6.7 %、雌性ラットでは 4.3～7.6 %

⁴⁹ ヒトにおいてのみ認められた代謝物

⁵⁰ 雌性ラットでは、腎臓、肝臓、尿及び糞中における代謝物の検討は行われていない。

及び M14/M17 の混合物の割合は 43.8、5.4、7.4、2.0、1.8、3.9 及び 3.9 %、投与 24 時間後の本薬未変化体、M1、M2、M3 及び M10 の割合は 5.1、33.8、3.3、2.2 及び 20.2 %、投与 72 時間後の M1 及び M10 の割合は 37.9 及び 16.8 %、投与 168 時間後の M1 及び M10 の割合は 42.5 及び 8.9 %であった。雄性ラットにおける投与 1 時間後の肝臓中放射能に対する本薬未変化体、M1、M8 及び M14/M17 の混合物の割合は、31.4、6.5、19.8 及び 8.3 %であり、投与 24 時間後以降では本薬未変化体及び構造の明らかな代謝物は認められなかった。投与 24 時間後までの尿中に排泄された放射能のうち、投与放射能に対する本薬未変化体、M1、M2、M10、M16 及び M14/M17 の混合物の割合は 0.1、0.1、0.3、0.4⁵¹、0.2 及び 0.5 %であり、投与 24 時間後までの糞中に排泄された放射能のうち、投与放射能に対する本薬未変化体、M1、M2、M3、M4、M13 及び M17 の割合は 18.8、1.2、2.0、1.8、1.7、10.9 及び 1.0 %であった。胆管カニキュレーションを施した雌雄ラット（各 3 例）に本薬の ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの胆汁中に排泄された放射能のうち、投与放射能に対する M8、M9、M12 及び M16 の割合は、雄性ラットで 34.6、2.0、2.3 及び 14.5 %、雌性ラットで 36.3、2.6、8.2 及び 13.3 %であった。

雄性イヌ（3 例）に本薬の ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1、6 及び 24 時間後における血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合は 76.7、52.6 及び 25.5 %、M2 の割合は 5.0、10.5 及び 18.3 %、M3 の割合は 3.7、8.8 及び 10.6 %、M17 の割合は 7.2、16.2 及び 9.7 %であり、投与 1 及び 6 時間後では M8 が 3.4 及び 5.9 %の割合で認められた。また、投与 48 時間後までの尿中に排泄された放射能のうち、投与放射能に対する本薬未変化体、M2、M3、M8、M12 及び M17 の割合は 0.8、4.8、3.9、1.1、2.6 及び 5.3 %であり、投与 48 時間後までの糞中に排泄された放射能のうち、投与放射能に対する本薬未変化体、M1、M2、M3 及び M14/M17 の割合は 9.0、1.8、14.3、5.5 及び 16.0 %であった。

雄性サル（3 例）に本薬の ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1、6 及び 24 時間後における血漿中放射能に対する M8 の割合は 87.4、87.6 及び 78.5 %であり、投与 1 及び 6 時間後では本薬未変化体が 0.9 及び 3.2 %の割合で認められた。また、投与 24 時間後までの尿中に排泄された放射能の投与放射能に対する本薬未変化体、M7 及び M8 の割合は 0.9、1.7 及び 52.0 %であり、投与 24 時間後までの糞中に排泄された放射能のうち、投与放射能に対する本薬未変化体、M1、M2 及び M17 の割合は 9.8、0.7、2.1 及び 0.3 %であった。

ラット、イヌ及びサル凍結肝細胞を用いて、本薬の ¹⁴C 標識体（5、50 µmol/L）の代謝プロファイルを検討したところ、ラットで M1、M2、M3、M5、M6、M8、M10、M12、M13、M14、M15、M16 及び M17、イヌで M1、M2、M3、M8 及び M9、サルで M1、M2、M3、M4、M5、M6、M7、M8、M11、M12 及び M17 が認められた（ヒトのデータについては、「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（1）ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照）。

(4) 排泄 (4.2.2.2-01～4.2.2.2-04、4.2.2.3-01、4.2.2.3-05)

雌雄ラット（各 3 例）に本薬の ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回経口又は単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中排泄率（平均値±標準偏差、以下同様）は、雄性ラットの経口投与及び静脈内投与で 5.7±0.0 及び 9.9±0.8 %、糞中排泄率は 93.4±0.8 及び 82.6±0.1 %、雌性ラットの尿中排泄率は 11.5±1.2 及び 16.3±2.5 %、糞中排泄率は 90.2±0.3 及び 77.1±2.4 %であった。

⁵¹ 構造不明の代謝物を含む

雌雄ラットにおいて投与 168 時間後における体内残存率は投与放射能の 0.2 %以下であり、呼気中への排泄は認められなかった。

雄性イヌ（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口又は単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中排泄率は、経口投与及び静脈内投与で 35.2 ± 1.7 及び 34.5 ± 1.2 %、糞中排泄率は 65.1 ± 1.7 及び 59.5 ± 2.4 %であった。

雄性サル（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口又は単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中排泄率は、経口投与及び静脈内投与で 66.5 ± 5.9 及び 75.4 ± 5.9 %、糞中排泄率は 24.7 ± 6.9 及び 17.2 ± 7.3 %であった。

胆管カニュレーションを施した雌雄ラット（各 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口又は単回静脈内投与したとき、投与 48 時間後までの投与放射能に対する雄性ラットの胆汁中排泄率は、経口投与及び静脈内投与で 76.6 ± 6.2 及び 75.8 ± 14.0 %、尿中排泄率は 3.4 ± 1.1 及び 15.7 ± 13.5 %、糞中排泄率は 6.2 ± 4.8 及び 2.4 ± 0.6 %、雌性ラットの胆汁中排泄率は 73.8 ± 23.0 及び 79.4 ± 2.7 %、尿中排泄率は 5.9 ± 3.7 及び 12.0 ± 3.3 %、糞中排泄率は 2.7 ± 2.5 及び 1.4 ± 0.8 %であった。

授乳ラット（分娩後 13 日目、3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与 1 時間後に最高値を示し、投与 24 時間後までの乳汁/血漿中放射能濃度比は 0.27～1.54 であった。

<審査の概略>

機構は、SGLT2 及びその他の 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を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒトの SGLT については 7 つのアイソフォーム（SGLT1～5、SMIT1 及び SMIT2）が知られている。本薬は SGLT2 が多く発現する腎臓に高濃度に分布するが、SGLT2 以外の SGLT アイソフォームは腎臓の他に小腸、大腸、気管、骨格筋、心臓、脾臓、肝臓、脳、脊髄、甲状腺、精巣及び卵管に発現することが報告されており、これらの組織に本薬が分布することによるヒトにおける安全性への影響について説明する。

腎臓について、ヒト及びラットのいずれにおいても SGLT2 が多く発現しており、それ以外にヒトでは SGLT1、SGLT4、SGLT5 及び SMIT1、ラットでは SGLT1、SMIT1 及び SMIT2 が発現している。本薬の ^{14}C 標識体をラットに単回経口投与したとき、腎臓中放射能濃度は投与 1 時間後に血漿中放射能濃度の 6～8 倍の高値を示し、その後、投与 1 時間後に対して投与 24 時間後で約 1/4、168 時間後で約 1/22～1/67 まで緩やかに低下した。なお、投与 24 時間後における腎臓中の本薬未変化体の割合は 5.1 %と低く、投与 72 時間後以降では検出されなかった。本薬のラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験では腎臓の変化として腎臓重量増加、集合管腫大、鉍質沈着等が認められたが、これらの変化は本薬の SGLT2 又は SGLT1 の阻害作用に伴う二次的な作用によるものであり、4 週間の休薬後にいずれの所見にも回復性が認められた。また、臨床試験において、本剤群で認められた腎機能に関連する有害事象（頻尿及び臨床検査値異常（尿中 β_2 ミクログロブリン増加、尿中アルブミン陽性、尿中白血球陽性等））の大部分が軽度であり、臨床上大きな問題となる程度ではなかった。以上より、本薬は標的部位である腎臓に高い濃度で分布して尿糖排泄促進作用を示すが、ヒトにおける安全性への影響は小さいと考える。

小腸及び大腸について、ヒト及びラットのいずれにおいても小腸には SGLT1、SGLT3、SGLT4 及び SMIT2 が発現しており、ヒトの大腸には SGLT1 が発現している。本薬の ^{14}C 標識体をラット

に単回経口投与したとき、小腸における放射能濃度は投与 1 時間後に血漿中放射能濃度の 11~14 倍の高値を示したが、その後の消失は速やかであり、投与 1 時間後に対して投与 24 時間後で約 1/40、72~168 時間後で 1/1000 以下まで低下した。また、大腸における放射能濃度は投与 6 時間後に血漿中放射能濃度の約 10 倍の高値を示し、その後、投与 6 時間後に対して投与 24 時間後で約 1/2~1/4、168 時間後で約 1/880 又は検出限界以下まで低下した。本薬の SGLT1 阻害作用に起因する消化器症状がラット、マウス、イヌ及びサル的一般毒性試験において認められたが、いずれも軽微又は軽度な変化であり、休薬により回復性が認められた。なお、本薬の SGLT1 以外の SGLT アイソフォームへの作用については明らかにされていない。一方、臨床試験において、本剤群で認められた消化器に関連する有害事象（軽度な便秘及び下痢）の発現割合はプラセボ群と同程度であった。以上より、本薬が小腸及び大腸に高濃度に分布することによるヒトにおける安全性への影響は小さいと考える。

肝臓について、ヒトでは SGLT4、ラットでは SGLT1 が発現している。本薬の ^{14}C 標識体をラットに単回経口投与したとき、肝臓中放射能濃度は投与 1 時間後に血漿中放射能濃度の約 4~5 倍となり、その後は緩やかに低下し、投与 168 時間後では投与 1 時間後に対し 1/69 以下となった。ラット反復経口投与毒性試験においてアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）の高値、肝細胞のびまん性空胞化が認められたが、これらは本薬の薬理作用である尿糖排泄の増加に関連した低栄養性の二次的变化と考えられた。肝臓の病理組織学的検査において、傷害性の変化は認められておらず、休薬により回復性が認められたことから、毒性学的意義は低いと考えられた。また、臨床試験において、ALT 及び AST の増加が認められたが、これらの有害事象の多くは軽度であり、肝機能の悪化を示唆するものではなかった。なお、ALT 及び AST の変化については、一部の被験者では増加したものの低下傾向の推移を示し、基準値上限を超える値から基準範囲内へ変化した被験者が多く認められた。以上より、本薬が肝臓に高濃度に分布することによるヒトにおける安全性への影響は小さいと考える。

心臓について、ヒトでは SGLT1 が発現しているが、他の動物種における SGLT アイソフォームの発現については不明である。本薬の ^{14}C 標識体をラットに単回経口投与したとき、投与 1~24 時間後のいずれの時点においても心臓中放射能濃度は血漿中と同等かそれより低く、速やかな消失によって投与 72 時間後では検出限界以下となった。本薬のイヌ 13 週間反復経口投与毒性試験において心臓のプルキンエ細胞に軽微な空胞化が認められたが、心電図に異常は認められず、心臓の器質的变化（傷害性変化）を伴わない回復性のある変化であったこと、及びより長期のイヌ 52 週間反復経口投与毒性試験において同所見は認められなかったことから、毒性学的意義の低い変化であると考えられた。以上より、心臓においては本薬の濃度は低く、さらにヒトにおける QT/QTc 試験において最大臨床推奨用量の 4 倍にあたる 20 mg を投与しても心電図に影響がなかったことから、本薬が心臓に分布することによるヒトにおける安全性への影響は小さいと考える。

骨格筋、脾臓、脳、脊髄、甲状腺及び精巣について、ヒトでは 1 つ又は複数の SGLT アイソフォームが発現しているが、本薬の ^{14}C 標識体をラットに単回経口投与したとき、これらの組織における放射能濃度は血漿中と同等かそれより低く、毒性試験における毒性所見も認められていないことから、本薬がこれらの組織に分布することによるヒトにおける安全性への影響はほとんどないものとする。なお、卵管及び気管における本薬の分布は検討されていない。

以上より、本薬は、標的部位である腎臓に加えて SGLT アイソフォームが発現している小腸、大腸及び肝臓にも高濃度に分布した。毒性試験においてこれらの組織に軽微若しくは軽度な変化、又は尿糖排泄促進作用に関連する変化が認められたが、いずれも回復性が認められ、ヒトでは関連す

る有害事象の発現はわずかであった。また、腎臓、小腸、大腸及び肝臓以外の SGLT アイソフォームが発現する組織においては、本薬の組織中濃度は血漿中濃度と同等かそれよりも低く、その影響は小さいと考える。以上より、本薬は標的部位である腎臓においては薬理作用を示すものの、腎臓を含め、SGLT アイソフォームが発現する組織において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えられた。

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

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、その他の毒性試験の成績が提出された。非 GLP 下で実施された一部の試験については、機構は参考資料として扱った。なお、毒性試験における本薬の用量及び濃度は、フリー体（ルセオグリフロジン）の値で表記した。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-01、4.2.3.1-03)

SD ラット及びビーグル犬を用いた単回経口投与毒性試験が実施された。雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒⁸⁾）、500、1000 及び 2000 mg/kg を単回経口投与した試験では、500 mg/kg 群で軟便、1000 mg/kg 以上の群で下痢が認められた。雄性ビーグル犬に本薬 0（溶媒⁸⁾）、60、300 及び 1500 mg/kg を単回経口投与した試験では、300 mg/kg 以上の群で軟便及び水様便が認められた。概略の致死量は、ラットでは 2000 mg/kg 超、イヌでは 1500 mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

SD ラット（1 ヵ月、13 週間、26 週間）、ビーグル犬（1 ヵ月、13 週間、52 週間）及びカニクイザル（14 日間、13 週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された。主な標的臓器は、腎臓（皮質の鉍質沈着、集合管の腫大、尿中 N-アセチルグルコサミニダーゼ（以下、「NAG」）排泄量の増加）、胃（びらん）、骨（骨梁の増加）、肝臓（肝細胞の空胞化）であった。なお、ラット（26 週間）、イヌ（52 週間）及びサル（13 週間）における無毒性量（ラット：4 mg/kg/日、イヌ：2 mg/kg/日、サル：300 mg/kg/日）での曝露量は、最大臨床推奨用量投与時の曝露量（AUC_t：1880 ng・h/mL）²³と比較して、ラットで約 0.5 倍（雄）又は約 0.9 倍（雌）、イヌで約 4.5 倍（雄）又は約 5.5 倍（雌）、サルで約 21 倍（雄）又は約 25 倍（雌）である。

1) ラットを用いた 1 ヵ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-03)

雌雄 SD ラットに本薬 0（溶媒⁸⁾）、4、20、100 及び 500 mg/kg/日が 1 日 1 回 1 ヵ月間経口投与された。500 mg/kg/日群の雄（1/10 例）で一般状態の悪化（下痢、軟便、消瘦等）による死亡が認められた。4 mg/kg/日以上群で尿中 NAG 排泄量の増加、20 mg/kg/日以上群で血中尿素窒素（以下、「BUN」）の増加、腎臓重量の増加、尿中カルシウム排泄量の増加、20 mg/kg/日以上群の雄及

び 100 mg/kg/日以上で腺胃にびらん、100 mg/kg/日以上で軟便、腎臓に皮質の鉍質沈着、副腎及び盲腸重量の増加、副腎に球状帯細胞の肥大、大腿骨に骨梁の増加、500 mg/kg/日群で体重増加量の減少、下痢、腎臓に集合管の腫大、乳頭管の肥大、盲腸に粘膜肥厚、拡張、穿孔性潰瘍、500 mg/kg/日群の雌で尿細管上皮細胞の空胞化等が認められた。なお、1 ヶ月間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、雄で 4 mg/kg/日、雌で 20 mg/kg/日と判断された。

2) ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-04)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁸)、4、20 及び 100 mg/kg/日が 1 日 1 回 13 週間経口投与された。4 mg/kg/日以上で尿中 NAG 及びカルシウム排泄量の増加、腎臓重量の増加、20 mg/kg/日以上で BUN の増加、腎臓に乳頭管の肥大、大腿骨に骨梁の増加、20 mg/kg/日以上で雄で腎臓に皮質の鉍質沈着、20 mg/kg/日以上で雄及び 100 mg/kg/日群で盲腸重量の増加、腺胃にびらん、腎臓に集合管の腫大、100 mg/kg/日群で下痢、軟便、胸骨に骨梁の増加、100 mg/kg/日群の雄で体重増加量の減少、盲腸に拡張、100 mg/kg/日群の雌で肝臓に肝細胞の空胞化（脂肪滴の増加）等が認められた。なお、4 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、雄で 4 mg/kg/日、雌で 20 mg/kg/日と判断された。

3) ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-05) (4.2.3.7.7-01：参考資料)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁸)、4、20 及び 100 mg/kg/日が 1 日 1 回 26 週間経口投与された。4 mg/kg/日以上で尿中 NAG 及びカルシウム排泄量の増加、血中 ALT の増加、腎臓重量の増加、腎臓に皮質及び髄質の鉍質沈着、20 mg/kg/日以上で体重増加量の減少、血中 AST の増加、骨代謝パラメータ（尿中デオキシピリジノリン、I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（以下、「NTX」）、血中オステオカルシン、パラトルモン及びカルシトニン）の減少、BUN の増加、盲腸重量の増加、腺胃にびらん、20 mg/kg/日以上で雄で腎臓に集合管の腫大、乳頭管の肥大、舌に鉍質沈着、100 mg/kg/日群で軟便、肝臓に肝細胞のびまん性空胞化、大腿骨及び胸骨に骨梁の増加、100 mg/kg/日以上で雄で十二指腸にびらん等が認められた。なお、4 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、4 mg/kg/日と判断された。

4) イヌを用いた 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-08)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (溶媒⁸)、0.4、2、10 及び 50 mg/kg/日が 1 日 1 回 1 ヶ月間経口投与された。10 mg/kg/日以上で軟便、水様便、体重増加量の減少等が認められた。なお、1 ヶ月間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、2 mg/kg/日と判断された。

5) イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-09)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (溶媒⁸)、0.4、2、10 及び 50 mg/kg/日が 1 日 1 回 13 週間経口投与された。10 mg/kg/日以上で軟便、体重増加量の減少、尿中カルシウム排泄量の増加、肝臓重量の増加、50 mg/kg/日群で赤血球パラメータ（赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度）の減少、腎臓重量の増加、心臓にプルキンエ細胞の空胞化（グリコーゲン増加）が認められた。なお、4 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、2 mg/kg/日と判断された。

6) イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-10) (4.2.3.7.7-02 : 参考資料)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (溶媒⁸⁾)、0.4、2、10 及び 50 mg/kg/日が 1 日 1 回 52 週間経口投与された。2 mg/kg/日以上で血中脂質パラメータ (総コレステロール、リン脂質) の増加、10 mg/kg/日以上で体重増加量の減少、軟便、尿中カルシウム排泄量の増加、腎臓に尿細管拡張、50 mg/kg/日群の雌で副腎重量の増加等が認められた。本薬投与による、骨代謝パラメータ (尿中デオキシピリジノリン、NTX、血中骨型アルカリフォスファターゼ、1,25- (OH)₂V.D₃ 及びパラトルモン) への影響は認められなかった。なお、4 週間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。無毒性量は、2 mg/kg/日と判断された。

7) サルを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-12)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁸⁾)、30、100 及び 300 mg/kg/日が 1 日 1 回 14 日間経口投与された。本薬投与により毒性学的意義のある変化は認められなかった。無毒性量は、300 mg/kg/日と判断された。

8) サルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-13)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁸⁾)、10、30、100 及び 300 mg/kg/日が 1 日 1 回 13 週間経口投与された。本薬投与により毒性学的意義のある変化は認められなかった。無毒性量は、300 mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1-01)、マウスリンフォーマ (L5178Ytk⁺/3.7.2C 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験 (マウスリンフォーマ TK 試験) (4.2.3.3.1-02)、*in vivo* 試験としてラット骨髓細胞を用いた小核試験 (4.2.3.3.2-01)、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (4.2.3.3.2-02) が実施された。細菌を用いた復帰突然変異試験及び *in vivo* 試験では陰性と判定されたが、マウスリンフォーマ TK 試験では代謝活性化系 (S9) 存在下の 3 時間処理において遺伝子突然変異頻度の増加が認められた。マウスリンフォーマ TK 試験では陽性と判定されたものの、他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験ではいずれも陰性であったことから、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

(4) がん原性試験

マウス及びラットを用いた 24 ヶ月間反復経口投与試験が実施され、ラットでは副腎に褐色細胞腫、精巣に間細胞腫が認められた。非発がん量は、副腎褐色細胞腫について 20 mg/kg/日 (雄) 又は 100 mg/kg/日 (雌)、精巣間細胞腫について 20 mg/kg/日 (雄) と判断された。

1) マウスを用いたがん原性試験 (4.2.3.4.1-03)

雌雄 B6C3F1 マウスに本薬 0 (溶媒⁸⁾)、10、30 及び 100 mg/kg/日が 1 日 1 回 24 ヶ月間反復経口投与された。生存率の低下により、100 mg/kg/日群の雄では投与 99 週に全例が剖検された。本薬投与により腫瘍性病変の発生頻度増加は認められず、マウスにおいて本薬はがん原性を示さないと判断された。非腫瘍性病変として、肝臓に血管拡張、膀胱に炎症及び尿路上皮過形成、腎臓に腎盂

拡張、腎盂炎/腎盂腎炎、尿路上皮過形成、陰茎及び足蹠に潰瘍性炎症、大腿骨、胸骨及び脾臓に顆粒球造血亢進、副腎にびまん性皮質肥大等が認められた。

2) ラットを用いたがん原性試験 (4.2.3.4.1-04) (4.2.3.7.7-03～04 : 参考資料)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁸⁾)、4、20 及び 100 mg/kg/日が 1 日 1 回 24 ヶ月間反復経口投与された。100 mg/kg/日群の雄で副腎に褐色細胞腫 (良性) (10/55 例 (溶媒群)、14/55 例 (4 mg/kg/日群)、14/55 例 (20 mg/kg/日群) 及び 29/55 例 (100 mg/kg/日群)、以下同順) 及び精巣間細胞腫 (良性) (1/55、3/55、1/55 及び 10/55 例) の発生頻度増加が認められた。精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められたことから、血中黄体形成ホルモン (以下、「LH」) 及びテストステロン (以下、「TS」) の濃度が測定され、100 mg/kg/日群で血中 TS の減少が認められた。また、100 mg/kg/日群の雄で腸間膜リンパ節の血管腫 (0/55、1/55、0/55 及び 2/55 例) 及び血管肉腫 (1/55、0/55、0/55 及び 3/55 例) の高値が認められたが、腸間膜リンパ節に血管腫及び血管肉腫を有さない 100 mg/kg/日群の雄では、核内増殖抗原 (PCNA) 陽性細胞の増加及び血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の発現に変動は認められず、血管増殖及び血管腫瘍の発生に関連する変化も認められなかった。申請者は、腸間膜リンパ節の血管腫及び血管肉腫は一部の雄性ラットに限って認められた変化であり、本薬投与に関連した可能性は低いと判断している。非腫瘍性病変として、腺胃にびらん/潰瘍、腎臓に尿細管の拡張及び肥大、精巣に間細胞過形成、副腎に髓質過形成、その他として舌、心臓、精巣、腎臓の皮質及び髓質に鉍質沈着等が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。胚・胎児発生に関する試験では、催奇形性及び胚・胎児致死作用は認められなかったが、ラットでは、母動物における一般状態悪化に伴う骨格変異、骨化遅延及び心室中隔膜性部欠損が認められた。胚・胎児発生における無毒性量 (ラット : 50 mg/kg/日、ウサギ : 1000 mg/kg/日) での曝露量 (AUC_{0-24h}) は、最大臨床推奨用量投与時の曝露量 (AUC_T : 1880 ng·h/mL)²³ と比較して、ラットで約 15 倍、ウサギで約 32 倍である。なお、ラットにおいて胎盤通過性及び乳汁移行性 (4.2.2.3-05) が認められた。

1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-01)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁸⁾)、30、100 及び 300 mg/kg/日が雄に交配 4 週間前から剖検前日まで、雌に交配 2 週間前から妊娠 7 日まで 1 日 1 回経口投与された。30 mg/kg/日以上群で体重増加量の減少、100 mg/kg/日以上群で軟便、下痢、300 mg/kg/日群で盲腸の膨満が認められた。300 mg/kg/日群の雌で黄体数及び着床数の減少が認められたが、その他の生殖機能 (着床率、交尾所要日数、交尾率、受 (授) 胎率等) 及び初期胚発生 (着床前死亡率、着床後死亡率、生存胚数等) に対する影響は認められなかった。本薬の無毒性量は、親動物の一般毒性について 30 mg/kg/日未満 (雄) 又は 100 mg/kg/日 (雌)、生殖機能について 300 mg/kg/日 (雄) 又は 100 mg/kg/日 (雌)、及び初期胚発生について 300 mg/kg/日と判断された。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-02)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁸⁾)、50、150 及び 500 mg/kg/日が妊娠 7 日から 17 日まで 1 日 1 回経口投与された。母動物への影響として、150 mg/kg/日以上で群で軟便、下痢、体重増加量の減少が認められた。胎児への影響として、150 mg/kg/日以上で群で骨格変異 (過剰肋骨、胸椎体二分骨化等)、500 mg/kg/日群で胎児体重の減少、骨化遅延及び心室中隔膜性部欠損が認められた。申請者は、胎児における所見はいずれも母動物の一般状態の悪化に伴う二次的な変化 (胎児の成長遅延) であり、心室中隔膜性部欠損については、成長過程で完全に閉鎖することが報告されていることから⁵²、毒性学的意義は低いと判断している。本薬の無毒性量は、母動物の一般毒性について 50 mg/kg/日、生殖機能について 150 mg/kg/日、胚・胎児発生について 50 mg/kg/日と判断された。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-05)

妊娠 NZW ウサギに本薬 0 (溶媒⁸⁾)、250、500 及び 1000 mg/kg/日が妊娠 6 日から 18 日まで 1 日 1 回経口投与された。母動物への影響として、1000 mg/kg/日群で体重増加量の減少、流産 (2/19 例)、早産 (1/19 例) が認められた。胚・胎児発生への影響は認められなかった。本薬の無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖機能について 500 mg/kg/日、胚・胎児発生について 1000 mg/kg/日と判断された。

4) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-01)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒⁸⁾)、15、50 及び 150 mg/kg/日が妊娠 7 日から分娩後 20 日まで 1 日 1 回経口投与された。母動物では 150 mg/kg/日群で軟便、下痢、体重増加量の減少等が認められた。F₁ 出生児では 150 mg/kg/日群で体重増加量の減少が認められたが、一般状態、形態分化、反射機能、情動行動、学習能、生殖機能等への影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性について 50 mg/kg/日、生殖機能について 150 mg/kg/日、F₁ 出生児の発生について 50 mg/kg/日、生殖機能について 150 mg/kg/日と判断された。

(6) その他の毒性試験

その他の毒性試験として、代謝物の毒性試験、ラットを用いたカルシウム代謝に関する試験、細胞増殖試験及び光毒性試験が実施された。

1) 代謝物の毒性試験 (4.2.3.7.5-01～04)

本薬のヒトにおける主要な代謝物 O-脱エチル体 (M2) 及びカルボン酸体 (M17)⁵³ について、遺伝毒性試験 (細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験) が実施され、いずれの試験でも陰性と判定された。また、反復投与毒性試験 (4.2.3.2-05、4.2.3.2-10) 及びがん原性試験 (4.2.3.4.1-03、4.2.3.4.1-04) における M2 及び M17 の曝露量 (AUC_{0-24 h}) は、最大臨床推奨用量投与時の各代謝物の曝露量を上回ると判断された⁴⁴。

2) ラットを用いたカルシウム代謝に関する試験 (4.2.3.7.7-05 : 参考資料)

⁵² Solomon HM, et al., *Teratology*, 1997; 55: 185-94、Fleeman TL, et al., *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2004; 71: 185-90

⁵³ 血漿中濃度の AUC_{0-24 h} (モル比) を比較すると、本薬未変化体に対して M2 は 14.8%、M17 は 7.15%であった (TS071-02-2 試験)。

雄性 SD ラットに、カルシウム及びビタミン D₃の含有量が異なる飼料⁵⁴（CE-2、CE-2 低カルシウム食又は CRF-1）の給餌下で、本薬 0（溶媒⁸）及び 500 mg/kg/日が 1 日 1 回 4 週間経口投与された。CE-2 給餌下及び CRF-1 給餌下では、本薬投与による摂餌量増加に伴って、骨梁の増加及び腎臓の鉍質沈着が認められた。また、CE-2 低カルシウム食摂餌下では、CE-2 摂餌下及び CRF-1 摂餌下と比較して、本薬投与による胸骨及び大腿骨の骨梁増加及び腎臓の鉍質沈着が抑制されたことから、本薬の薬理作用に伴うカルシウム摂取量の増加がこれらの所見の一因と判断された。

3) 細胞増殖試験（4.2.3.7.7-06：参考資料）

ヒト大動脈血管内皮細胞を用いた細胞増殖試験が実施され、本薬による細胞増殖作用は認められなかった。

4) 光毒性試験（4.2.3.7.7-07：参考資料）

雄性 SD ラットに本薬 0（溶媒⁸）及び 100 mg/kg を単回経口投与後、紫外線（UV-A）を照射する試験が実施され、本薬に光毒性は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、以下の（1）～（5）について検討を行い、毒性学的観点からヒトへの安全性上の懸念は低いと考え、申請者の回答を了承した。ただし、本薬の腎臓への影響、尿路感染症のリスク、骨への影響及びがん原性については、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 2）尿路感染症及び生殖器感染症に関連する有害事象」、「6）骨代謝への影響」、「8）悪性腫瘍」、「9）腎機能への影響」の項を参照）。

（1）腎臓への影響について

機構は、ラットを用いた反復経口投与毒性試験で認められた尿中 NAG 排泄量の増加を踏まえ、ヒトにおける腎臓への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。尿中 NAG 排泄量の増加は、尿細管傷害の指標として用いられているが、ラットでは尿細管傷害と関係なく強制飲水により尿中 NAG 排泄量が増加することが報告されている⁵⁵。本薬は腎臓の近位尿細管に存在する SGLT2 を選択的に阻害して高濃度のグルコースを排泄させることから、尿細管腔内の浸透圧が上昇することにより尿量増加が惹起されたと考えられる。ラットを用いた反復投与毒性試験では尿細管の拡張等が認められたものの、尿細管に傷害性変化は認められず、電子顕微鏡検査においても異常は確認されなかった。したがって、本薬投与群で認められた尿中 NAG 排泄量の増加は、尿細管傷害を示唆するものではなく、本薬の薬理作用に起因する尿量増加に伴う変化と考える。なお、臨床試験で認められた尿量増加は軽微であり、尿中 NAG 排泄量の増加は認められなかったことから、ヒトにおける腎臓への影響の懸念は小さいと考える。

⁵⁴ CE-2：カルシウム 1.02 g/100 g 及びビタミン D₃ 240 IU/100 g 含有、CE-2 低カルシウム食：カルシウム 0.138 g/100 g 及びビタミン D₃ 220 IU/100 g 含有、CRF-1：カルシウム 1.21 g/100 g 及びビタミン D₃ 580 IU/100 g 含有

⁵⁵ Obatom DK, *Biochem Soc. Trans.*, 1997; 25: 67S

(2) 尿路感染症のリスクについて

機構は、マウスを用いたがん原性試験において腎盂炎/腎盂腎炎が認められたことを踏まえ、ヒトにおける尿路感染症のリスクについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。マウスを用いたがん原性試験を実施した場合、ストレスの負荷により雄性マウスにおいて陰茎が突出し、陰茎がケージ床と擦れることによる排尿障害がしばしば認められる。また、本薬のがん原性試験に用いた B6C3F1 マウスを含む特定のマウスでは、陰茎病変に伴う閉塞性の尿路障害が自然発生病変として報告されており⁵⁶、本試験の対照群でも同様の所見が認められている。したがって、マウスを用いたがん原性試験で認められた腎盂炎/腎盂腎炎は、過剰な薬理作用によるストレス負荷に加え高濃度グルコースを含む尿排泄によりケージ床が非衛生的となったために、陰茎の外傷が潰瘍性炎症に悪化して膀胱及び腎臓に上行性に波及することで発症したと考えられる。さらに、マウスを用いたがん原性試験では腎臓及び膀胱の尿路上皮に過形成が認められたが、尿路感染等に関連した所見と考える。なお、腎盂炎/腎盂腎炎は、ラットを用いたがん原性試験及びイヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験では認められていないことから、マウスの自然発生病変に関連した特定の飼育環境下での所見と考えられ、臨床試験では尿路感染症に関連する有害事象は特に増加していないことから、ヒトにおける尿路感染症のリスクの懸念は小さいと考える。

(3) 骨への影響について

機構は、ラットを用いた反復経口投与毒性試験で認められた骨梁の増加を踏まえ、ヒトにおける骨への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。類薬であるダパグリフロジン及びカナグリフロジンでは、副次的薬理作用である SGLT1 阻害によりグルコースの吸収が抑制されることで、腸内細菌によるグルコース発酵により消化管内の pH が酸性に傾く結果、カルシウムの溶解性の増加に伴ってカルシウム吸収が促進することが報告されている⁵⁷。これらの類薬及び本薬ではラットにおける SGLT1 阻害活性に明らかな差は認められないこと⁵⁸、本薬の反復投与毒性試験ではラットで顕著な摂餌量の増加が認められたことを踏まえると、ラットでは本薬の SGLT1 阻害作用による腸管からのカルシウム吸収の促進、及び摂餌量増加に伴うカルシウム摂取量の増加によって、カルシウムの恒常性変動が生じ、骨梁の増加が惹起されたと考える。また、骨梁の増加はラットのみで認められており、イヌを用いた反復投与毒性試験では骨代謝パラメータにも異常は認められなかった。なお、臨床試験では、骨代謝に関連する有害事象は認められたものの、臨床上大きな問題になる程度ではなかったことから、ヒトにおける骨への影響の懸念は小さいと考える。

(4) 代謝物の遺伝毒性について

機構は、マウスリンフォーマ TK 試験において S9 代謝活性化系存在下で遺伝子突然変異頻度の増加が認められたことを踏まえ、ヒトにおける安全性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は、マウスリンフォーマ TK 試験でラット S9 代謝活性化系存在下において陽性であったが、細菌を用いた復帰突然変異試験ではラット S9 代謝活性化系

⁵⁶ Gaillard ET, *Pathology of the mouse*, 1st ed., Cache River Press, 199; 250-3

⁵⁷ FDA Briefing Document, Dapagliflozin Tables 5 and 10 mg, FDA Briefing Document, Invokana (canagliflozin) Tablets

⁵⁸ 予備検討 (4.2.3.7.7-08)、Han S, et al., *Diabetes*, 2008; 57: 1723-9, Liang Y, et al., *PLoS One*, 2012; 7: e30555

存在下において陰性であったことから、マウスリンフォーマ TK 試験での陽性反応は染色体異常誘発によるものと考えられる。マウスリンフォーマ TK 試験において染色体異常誘発性の原因となった代謝物を特定することはできなかったが、ラット及びヒトでの血漿中代謝物を比較したところ、ラットとヒトで共通する代謝物として M1、M2、M8 及び M17 が確認された。これらのうち、M2 及び M17 はマウスリンフォーマ TK 試験で陰性であったことから、M1 及び M8 についてヒトにおける発がんリスクを評価した。その結果、がん原性試験の染色体異常に関連する非発がん量における曝露量 (AUC_{0-24h}) は最大臨床推奨用量投与時の曝露量 (AUC_t : $1880 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$) ²³ と比較して M1 で約 410 倍、M8 で約 493 倍であったことから、ヒトにおける代謝物の安全性上の懸念は小さいと考える。

(5) がん原性について

申請者は、ラットを用いたがん原性試験における副腎褐色細胞腫及び精巣間細胞腫の発生頻度増加を踏まえ、ヒトにおける安全性について以下のように説明している。

副腎褐色細胞腫については、カルシウムの恒常性変動によって髄質細胞（クロム親和性細胞）のカテコールアミン分泌が促進され、それに伴って髄質細胞が増殖して発生すると報告されていること⁵⁹、腸管からのカルシウム吸収の増加によりカルシウムの恒常性変動を引き起こす活性型ビタミン D 及び多価アルコールもラットに副腎褐色細胞腫を発生させることが報告されている⁶⁰ことから、副腎褐色細胞腫はカルシウムの恒常性変動に起因した所見と考える。なお、本薬の臨床試験では血中及び尿中カルシウムへの影響が認められず、ヒトでは高カルシウム血症により副腎褐色細胞腫は発生しないとの報告⁶¹を踏まえると、ヒトにおける安全性上の懸念は小さいと考える。

精巣間細胞腫については、ラットにおけるホルモンインバランス（TS 合成阻害等）やカルシウム恒常性変動（ α -グルコシダーゼ阻害薬及び難消化性糖質）で報告されており、TS 減少に伴う LH 増加等により精巣間細胞腫を惹起することが示唆されている⁶²。ラット精巣間細胞の LH 受容体数はヒトよりも 14 倍以上多いこと、ラットと異なりヒトでは精巣内で黄体形成ホルモン放出ホルモンが産生されないことなど、ラットとヒトではホルモンの感受性や分泌様式に大きな種差が存在することから⁶³、ラットにおける精巣間細胞腫はヒトへの外挿性がない所見と考えられている⁶⁴。以上より、ヒトにおける安全性上の懸念は小さいと考える。

機構は、ラットを用いたがん原性試験において腸間膜リンパ節の血管腫及び血管肉腫の高値が認められたことを踏まえ、ヒトにおける安全性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該がん原性試験では、 100 mg/kg/日 群の雄で腸間膜リンパ節の血管腫及び血管肉腫の高値が認められた。一方、当該試験では、ピアレビューにより血管腫及び血管肉腫の病理学的診断基準が変更され、血管腫及び血管肉腫の境界病変について、血管内皮が単層であったものを血管腫、多層であったものを血管肉腫と診断したことから、試験実施施設の背景値との比較が困難となった。以上を踏まえ、血管腫及び血管肉腫のヒトにおける安全性については、本薬投与による病理組織学的な質的変化、動物（ラット）及びヒトにおける血管肉腫の診断基

⁵⁹ Capen CC. *Casarett and Doull's Toxicology*, 7th ed., The McGraw-Hill Companies, Inc., 2008; 807-79

⁶⁰ Roe FJ & Bär A, *Hum Toxicol*, 1985; 4: 27-52, Lynch BS, et al., *Regul Toxicol Pharmacol*, 1996; 23: 256-97

⁶¹ Colby HD & Longhurst PA, *Endocrine Toxicology*, Cambridge University Press, 1992; 244-53

⁶² Capen CC. *Casarett and Doull's Toxicology*, 7th ed., The McGraw-Hill Companies, Inc., 2008; 807-79, Cook JC, et al., *Crit Rev Toxicol*, 1999; 29: 169-261

⁶³ Creasy DM & Foster PM, *Handbook of Toxicologic Pathology (Volume 2)* 2nd ed. Academic Press, 2002; 785-846

⁶⁴ Alison RH & Cappen CC, *Toxicol Pathol*, 1994; 22: 179-86, Prentice DE & Meikle AW, *Hum Exp Toxicol*, 1995; 14: 562-72

準及び病態の相違等を踏まえて評価した。その結果、当該がん原性試験において雌に血管腫瘍の発生頻度増加は認められず、雄でも血管腫瘍の発生頻度と曝露量との間に明確な関連性がみられないこと、腸間膜リンパ節に血管腫及び血管肉腫を有さない 100 mg/kg/日群の動物において血管増殖を示唆する所見が認められないこと、本薬はヒト大動脈血管内皮細胞に対して直接的な増殖作用を示さないこと、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられること、当該がん原性試験に用いた SD ラット（雄）では、リンパ節において血管腫瘍の自然発生率が高いことが報告されていること⁶⁵等から、認められた血管腫及び血管肉腫は本薬投与に関連した所見ではないと考える。また、ヒトと動物（げっ歯類）では血管腫及び血管肉腫の診断基準及び病態に大きな差異があり、動物では血管肉腫は単層から多層の異型・多型の血管内皮細胞が増殖し、周囲への浸潤・増殖が認められる病態とされるが、ヒトでは血管内腔に突出する異型細胞の存在や腫瘍の異型性が診断基準とされている⁶⁶。したがって、ラットで血管肉腫の発生頻度増加が認められた場合でも、ヒトの血管肉腫に近い組織像（異型内皮細胞の管腔内への乳頭状の増殖）でない限りヒトに外挿することは適切ではないと考える。また、ヒトにおいて血管肉腫の発生は稀であり⁶⁷、血管腫についても腸間膜リンパ節に限るとヒトでの発生報告は認められないことから、ラットの腸間膜リンパ節における血管腫をヒトに外挿することは適切ではないことが報告されている⁶⁵。以上より、ラットを用いたがん原性試験で認められた腸間膜リンパ節の血管腫及び血管肉腫のヒトにおける安全性上の懸念は小さいと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

ルセオグリフロジン水和物錠（以下、「本剤」）の臨床開発においては、4 種類の製剤⁶⁸が使用された。臨床試験（評価資料）で使用された製剤の内訳は、表 4 のとおりであった。

⁶⁵ Radi ZA & Morton D, *Regul Toxicol Pharmacol*, 2012; 64: 435-41

⁶⁶ 堤啓、病理組織の見方と鑑別診断、第 3 版、医歯薬出版株式会社、1997: 403-36

⁶⁷ Cohen SM, *et al.*, *Toxicol Sci*, 2009; 111: 4-18

⁶⁸ 治験製剤 a：素錠、治験製剤 b：フィルムコーティング錠、治験製剤 c：治験製剤 b の処方を変更した製剤、治験製剤 d：識別性確保のため治験製剤 c の 5 mg 錠のみ処方を変更した製剤（なお、治験製剤 c の 2.5 mg 錠と治験製剤 d の 2.5 mg 錠は同一である。）

表 4 臨床試験（評価資料）で使用された製剤

製剤の種類	試験名（試験番号）
治験製剤 a（1 mg 錠、25 mg 錠）	第 I 相単回投与試験（TS071-01-1 試験） 第 I 相反復投与試験（TS071-01-2 試験）
治験製剤 b（0.5 mg 錠、1 mg 錠、2.5 mg 錠、5 mg 錠）	前期第 II 相試験（TS071-02-1 試験） 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（TS071-02-2 試験）
治験製剤 c（1 mg 錠、2.5 mg 錠、5 mg 錠）	後期第 II 相試験（TS071-02-3 試験） グリメピリドとの薬物相互作用試験（TS071-02-4 試験） メトホルミンとの薬物相互作用試験（TS071-02-5 試験） 腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（TS071-02-6 試験） ボグリボースとの薬物相互作用試験（TS071-02-7 試験） ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験（TS071-02-8 試験） シタグリプチンとの薬物相互作用試験（TS071-02-9 試験） 高齢者を対象とした臨床薬理試験（TS071-02-10 試験）
治験製剤 d（2.5 mg 錠、5 mg 錠） ^{a)}	QT/QTc 試験（TS071-02-11 試験） スルホニルウレア薬併用試験（TS071-03-1 試験） 経口血糖降下薬併用試験（TS071-03-2 試験） 単独長期投与試験（TS071-03-3 試験） 腎機能障害患者対象長期投与試験（TS071-03-4 試験） 第 III 相試験（TS071-03-5 試験） フロセミドとの薬物相互作用試験（TS071-03-6 試験） 肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験（TS071-03-7 試験） ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用試験（TS071-03-8 試験） ミグリトールとの薬物相互作用試験（TS071-03-9 試験） 最終製剤を用いた臨床薬理試験（TS071-03-10 試験）

a) 申請製剤

ヒト生体試料中の本薬未変化体、代謝物（M1、M2、M3 及び M17）及び 5-チオ-D-グルコースの定量には高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法が用いられ、血漿中の定量下限は本薬未変化体では 0.05 ng/mL、代謝物では 0.1 ng/mL、5-チオ-D-グルコースでは 10 ng/mL、尿中の定量下限は本薬未変化体では 0.5 ng/mL、代謝物では 1 ng/mL であった。ヒト生体試料中の代謝物分析には LC-MS/MS 法が用いられた。

生物薬剤学に関する評価資料として、食事の影響を検討した臨床試験（TS071-01-1、TS071-03-10 試験）の成績が提出された（TS071-01-1 試験成績については、「（ii）臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（2）健康成人における検討 1）第 I 相単回投与試験」の項を参照）。

最終製剤を用いた臨床薬理試験（5.3.3.1-03：TS071-03-10 試験＜ 年 月～ 月＞）

日本人健康成人男性（目標被験者数 9 例）を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 3×3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、I 期、II 期及び III 期に、10 時間の絶食後（絶食下投与）、朝食 5 分前（食前投与）又は朝食 30 分後（食後投与）に本剤 2.5 mg を単回経口投与とされた。各期の休薬期間は 7 日間とされた。

総投与例数 9 例全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、絶食下投与、食前投与及び食後投与における血漿中本薬未変化体の $C_{\max}$ （平均値±標準偏差、以下同様）は 100 ± 22.3 、 108 ± 21.2 及び 85.0 ± 14.1 ng/mL、 $AUC_{0-72\text{h}}$ は 989 ± 160 、 1000 ± 137 及び 991 ± 131 ng·h/mL、 $t_{\max}$ は 1.11 ± 0.546 、 0.611 ± 0.220 及び 1.50 ± 0.791 h、 $t_{1/2}$ は 11.2 ± 1.05 、 11.2 ± 0.545 及び 11.7 ± 1.37 h であった。 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-72\text{h}}$ の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間は、食後/食前で 0.790 [$0.670, 0.933$] 及び 0.986 [$0.958, 1.01$]、絶食下/食前で 0.922 [$0.781, 1.09$] 及び 0.980 [$0.953, 1.01$]、食後/絶食下で 0.857 [$0.726, 1.01$] 及び 1.01 [$0.977, 1.04$]、食前/絶食下で 1.08 [$0.919, 1.28$] 及び 1.02 [$0.991, 1.05$] であった。

薬力学的作用について、投与前 24 時間及び投与後 24 時間における累積尿中グルコース排泄量(平均値±標準偏差)は、絶食下投与で 0.0720 ± 0.0167 及び 40.2 ± 6.34 g、食前投与で 0.0752 ± 0.0224 及び 45.0 ± 6.63 g、食後投与で 0.0738 ± 0.0234 及び 42.7 ± 8.27 g であった。

安全性について、有害事象は食前投与時の 1/9 例に 1 件(腹部不快感)、食後投与時の 1/9 例に 1 件(嘔吐)認められ、いずれも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。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内臨床薬理試験 16 試験(TS071-01-1、TS071-01-2、TS071-02-2、TS071-02-4～TS071-02-11、TS071-03-6～TS071-03-10 試験)の成績が提出された。また、参考資料として、海外臨床薬理試験 1 試験(TS071-US101 試験)の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験の成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する。なお、HbA1c は JDS 値⁶⁹で表記されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験(4.2.2.3-02、4.2.2.3-04、4.2.2.4-09～4.2.2.4-12、4.2.2.6-01～4.2.2.6-05)

ヒトにおける本薬の ^{14}C 標識体 (50～5000 ng/mL) の血漿タンパク結合率(平均値、超遠心法)は 96.0～96.3 %であり、ヒト血清アルブミン (40 mg/mL) 及び α_1 -酸性糖タンパク (1 mg/mL) に対する本薬の ^{14}C 標識体 (50～5000 ng/mL) の結合率(平均値、超遠心法)は 95.3～95.5 及び 39.5～53.8 %であった。

ヒトにおける本薬の ^{14}C 標識体 (50～5000 ng/mL) の血球移行率(平均値)は、4.8～6.9 %であった。

ヒト凍結肝細胞を用いて本薬の ^{14}C 標識体 (5、50 $\mu\text{mol/L}$) の代謝プロファイルを検討したところ、9 種類の代謝物(M1～M8 及び M17)が認められたが、それらはラット、イヌ及びサル凍結肝細胞を用いて検討した際に検出されており、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

ヒト CYP 分子種(CYP1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5、4A11、4F2、4F3A、4F3B 及び 4F12)の発現系ミクロソームを用いて本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) から M2 及び M3 への代謝酵素を検討した結果、M2 は主に CYP1A1、3A4 及び 3A5 によって生成し、その他 CYP1B1、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2J2、4A11、4F3A 及び 4F12 によっても生成した。M3 は CYP4A11、4F2、4F3A 及び 4F3B によって生成した。ヒト肝ミクロソームにおける本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) の代謝について、CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール (0.3、1 $\mu\text{mol/L}$) によって M2 への代謝活性がケトコナゾールの各濃度でそれぞれ 32.3 及び 22.9 %に低下した。また、非選択的 CYP 阻害薬である 1-アミノベンゾトリアゾール (500 $\mu\text{mol/L}$)、CYP4 family の阻害薬である 17-オクタデシン酸 (1、10 $\mu\text{mol/L}$) 及び CYP4A11 阻害薬であるラウリン酸 (100 $\mu\text{mol/L}$) によって M3 への代謝活性が各濃度でそれぞれ <25.2⁷⁰、92.5、49.2 及び 76.1 %に低下した。ヒト肝ミクロソーム及び肝サイトゾルを用いて M3 (5 $\mu\text{mol/L}$) から M17 への代謝活性を検討した結果、 NAD^+ 及び NADP^+ を添加したヒト肝サイトゾルで M17 が生成したが、 NADPH 生成系を添加したヒト肝ミクロソームでは M17 は生成しなかった。この代謝については、アルコール脱水素酵素阻害薬である 4-メチルピ

⁶⁹ 日本糖尿病学会 (Japan Diabetes Society) に基づく値

⁷⁰ M3 濃度が定量下限未満であった。

ラゾール (1~100 $\mu\text{mol/L}$) 及びアルデヒド脱水素酵素阻害薬であるジスルフィラム (10~1000 $\mu\text{mol/L}$) によって M17 への代謝活性が 68.0~21.4 及び 71.7~9.5 %に低下した。

ヒト UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17) の発現系ミクロソームを用いて本薬 (5 $\mu\text{mol/L}$) から M8 へのグルクロン酸抱合に關与する代謝酵素を検討した結果、M8 は主に UGT1A1 によって生成し、その他 UGT1A3、1A4、1A8 及び 1A9 によってもわずかに生成した。同様に M2 (5 $\mu\text{mol/L}$) から M12 へのグルクロン酸抱合に關与する代謝酵素を検討した結果、M12 は主に UGT1A1、1A8 及び 1A9 によって生成し、その他 UGT1A3、1A6、1A7、1A10、2B15 及び 2B17 によっても生成した。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬 (0.3~100 $\mu\text{mol/L}$) の CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) に対する阻害作用を検討した結果、本薬の CYP2C19 活性に対する IC_{50} 値は 58.3 $\mu\text{mol/L}$ 、その他の CYP 分子種に対する IC_{50} 値は 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった ($\text{IC}_{50}>100$ $\mu\text{mol/L}$)。

ヒト非凍結肝細胞を用いて本薬 (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) の CYP1A2、2B6 及び 3A4 の誘導作用を検討した結果、CYP1A2 及び 2B6 の酵素活性はいずれの濃度においても溶媒対照であるジメチルスルホキシド (DMSO) と同程度であったが、CYP3A4 の酵素活性は本薬の濃度が 10 $\mu\text{mol/L}$ のときに DMSO の約 3.5 倍に増加し、この増加は CYP3A4 の陽性対照であるリファンピシン (10 $\mu\text{mol/L}$) による活性増加の 56.9 %であった。

ヒトの P-糖タンパク質 (以下、「P-gp」) を発現させたブタ腎上皮細胞由来 LLC-PK1 細胞を用いて本薬の ^{14}C 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) の膜透過性を検討した結果、細胞間隙マーカーであるマンニトールの ^{14}C 標識体及び陽性対照であるジゴキシンの ^3H 標識体では、コントロール細胞で補正した頂端側から基底側 (A→B) 及び基底側から頂端側 (B→A) の透過係数比 (B→A/A→B) は 1.1 及び 26.4 であり、本薬の ^{14}C 標識体では 10.7 であった。また、P-gp 阻害薬であるベラパミル (30 $\mu\text{mol/L}$) 及びシクロスポリン A (10 $\mu\text{mol/L}$) の添加によって、本薬の ^{14}C 標識体の透過係数比 (B→A/A→B) は 2.2 及び 1.0 に低下した。ヒトの乳がん耐性タンパク質 (以下、「BCRP」) を発現させたイヌ腎上皮細胞由来 MDCKII 細胞を用いて本薬の ^{14}C 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) の膜透過性を検討した結果、陽性対照であるプラゾシンの ^3H 標識体及び本薬の ^{14}C 標識体の透過係数比 (B→A/A→B) は 8.05 及び 0.965 であった。ヒトの P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞及びヒトの BCRP を発現させた MDCKII 細胞を用いて、本薬 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) の P-gp 及び BCRP に対する阻害作用をジゴキシンの ^3H 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$) 及びプラゾシンの ^3H 標識体 (5 $\mu\text{mol/L}$) を各トランスポーターのプローブ基質として検討した結果、P-gp 及び BCRP に対する本薬の IC_{50} 値は 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった⁷¹ ($\text{IC}_{50}>100$ $\mu\text{mol/L}$)。

ヒトの有機アニオン輸送ポリペプチド (以下、「OATP」) 1B1、1B3 及び有機カチオントランスポーター (以下、「OCT」) 2 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞並びに有機アニオントランスポーター (以下、「OAT」) 1 及び 3 を発現させたヒト胎児腎細胞由来 HEK293 細胞を用いて本薬の ^{14}C 標識体 (5 $\mu\text{mol/L}$) の取り込みを検討した結果、いずれもコントロール細胞と同程度であった。同様の発現細胞を用いて本薬 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) の各トランスポーターに対する阻害作用を各トランスポーターのプローブ基質⁷²を用いて検討した結果、OATP1B3 に対する本薬の IC_{50}

⁷¹ 本薬濃度が 100 $\mu\text{mol/L}$ のときの P-gp 及び BCRP の発現細胞における透過係数比 (B→A/A→B) は、それぞれのコントロール (0 $\mu\text{mol/L}$) に対して 64.1 及び 76.4 %に低下した。

⁷² OATP1B1、OAT3: エストロン-3-硫酸の ^3H 標識体 (0.05 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B3: エストラジオール 17 β -グルクロナイドの ^3H 標識体 (0.05 $\mu\text{mol/L}$)、OCT2: メトホルミンの ^{14}C 標識体 (25 $\mu\text{mol/L}$)、OAT1: パラアミノ馬尿酸の ^3H 標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$)

値は 93.1 $\mu\text{mol/L}$ 、OATP1B1、OCT2、OAT1 及び 3 に対する本薬の IC_{50} 値は 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった ($\text{IC}_{50}>100 \mu\text{mol/L}$)。

(2) 健康成人における検討

1) 第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-01 : TS071-01-1 試験< 年 月 月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 57 例) を対象に、本剤単回経口投与時の安全性、薬物動態、食事の影響及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1、2、3、4 及び 5 ではプラセボ、本剤 1、3、9、15 又は 25 mg を 10 時間以上の絶食下、ステップ Ma 及び Mb ではプラセボ又は本剤 5 mg を絶食下及び朝食直前に単回経口投与とされた。ステップ 1 ではプラセボ群に 2 例、本剤群に 3 例、ステップ 2~5 ではそれぞれプラセボ群に 2 例、本剤群に 8 例、ステップ Ma 及び Mb ではプラセボ群に 4 例、本剤群に 8 例 (Ma と Mb は同一被験者) が無作為に割り付けられた。ステップ Ma 及び Mb の休薬期間は 7 日間とされた。

総投与例数 57 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態⁷³について、本剤単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。本剤 5 mg の絶食下及び食直前投与における血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-48 \text{ h}}$ の幾何平均値の比 (食直前/絶食下) とその 90 %信頼区間は、1.07 [0.899, 1.27] 及び 1.05 [1.01, 1.09] であった。なお、血漿中 5-チオ-D-グルコース濃度は本剤 1~25 mg を投与した全被験者において治験期間を通じて定量下限未満 (<10 ng/mL) であった。

表 5 本剤単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	1 mg (n=3)	3 mg (n=8)	5 mg ^{b)} (n=8)	5 mg ^{c)} (n=8)	9 mg (n=8)	15 mg (n=8)	25 mg (n=8)
C_{max} (ng/mL)	38.2±4.86	116±24.6	187±27.3	205±53.5	312±45.2	544±143	721±123
$\text{AUC}_{0-\text{last}}$ (ng·h/mL) ^{a)}	323±47.9	973±243	1770±290	1860±267	2960±315	5120±836	8480±1180
t_{max} (h)	0.667±0.289	0.750±0.267	1.06±0.496	0.750±0.535	1.25±0.598	1.56±1.02	2.25±1.46
$t_{1/2}$ (h)	10.4±0.552	9.23±0.950	9.72±1.17	10.3±1.02	9.87±0.720	13.8±5.76	12.6±2.13
CL/F (L/h)	3.02±0.489	3.16±0.744	2.80±0.465	2.64±0.362	2.98±0.326	2.99±0.483	2.99±0.436
Vd/F (L)	45.3±6.88	41.4±7.17	38.7±4.11	38.9±4.97	42.4±5.40	60.5±31.0	54.7±13.7
$\text{fe}_{0-\text{last}}$ (%)	3.36±0.312	3.62±0.865	3.83±0.327	4.19±0.447	3.75±0.343	3.96±0.628	4.40±0.784

平均値±標準偏差

C_{max} : 最高血漿中濃度、 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$: 最終測定時期までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、CL/F : 見かけのクリアランス、Vd/F : 見かけの分布容積、 $\text{fe}_{0-\text{last}}$: 最終測定時期までの累積尿中排泄率

a) 最終測定時期 : 1~9 mg は投与 48 時間後、15 及び 25 mg は投与 96 時間後

b) ステップ Ma (絶食下投与時)

c) ステップ Mb (食直前投与時)

薬力学的作用について、プラセボ、本剤 1、3、5 (絶食下)、5 (食直前)、9、15 及び 25 mg 投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量 (平均値±標準偏差) は 0.182±0.245、18.9±0.648、36.8±6.69、50.2±5.22、52.9±4.93、54.3±6.10、60.7±6.08 及び 70.9±9.13 g であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群の 1/14 例に 1 件、本剤群の 7/43 例に 8 件認められた。副作用は本剤群の 5/43 例に 6 件 (3 mg 群 : 便潜血陽性 1 件、9 mg 群 : 尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン

⁷³ 代謝物について、ステップ 5 (25 mg) で採取した血漿及び尿を検体として、本薬の代謝物を検索し、それらの化学構造を推定した結果、本薬は O-脱メチル体である M1、O-脱エチル体である M2、エチル基末端が水酸化された M3、5-ベンジル-4-メチルフェニル部分が水酸化された M4、M5、M6、チオグルコース水酸基がグルクロン酸抱合された M7、M8、M9 に代謝される他、M3 のエチル基末端アルコールが酸化されてカルボキシル基になった M17、M1 の 5-(4-エトキシベンジル)-4-メチルフェニル部分が水酸化された M18、M1 のグルクロン酸抱合体である M11、M2 のグルクロン酸抱合体である M12、M19、M20、M2 のフェノール性水酸基のオルト位が水酸化された後、2 つのフェノール性水酸基のうち 1 つがメチル抱合され、さらにグルクロン酸抱合された M16 に広範に代謝されることが示された。

増加 1 件、15 mg 群：便潜血陽性 1 件、25 mg 群：便潜血陽性/下痢、尿道炎、各 1 件）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。

2) 第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-02 : TS071-01-2 試験< 年 月～ 月 >)

日本人健康成人男性（目標被験者数 24 例）を対象に、本剤反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1 ではプラセボ又は本剤 5 mg、ステップ 2 ではプラセボ又は本剤 10 mg をそれぞれ朝食直前に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与とされた。各ステップでは、プラセボ群に 4 例、本剤群に 8 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 24 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤反復経口投与時の本薬未変化体及び代謝物（M1、M2、M3 及び M17）の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 本剤反復経口投与時の本薬未変化体及び代謝物（M1、M2、M3 及び M17）の薬物動態パラメータ

パラメータ	用量	測定時期	本薬未変化体 (n=8)	M1 (n=8)	M2 (n=8)	M3 (n=8)	M17 (n=8)
$C_{\max}$ (ng/mL)	5 mg	投与 1 日目	214±52.0	0.609±0.221	6.84±1.56	2.02±0.856	5.10±1.84
		投与 7 日目	248±45.1	1.17±0.340	12.0±2.57	2.56±0.896	7.62±2.40
	10 mg	投与 1 日目	409±84.3	1.30±0.351	15.5±3.31	3.67±1.01	11.5±3.19
		投与 7 日目	475±111	2.30±0.471	25.8±4.84	5.13±1.40	17.4±5.07
AUC (ng·h/mL)	5 mg	投与 1 日目 ^{a)}	1930±435	18.8±7.74	260±34.0 ^{c)}	25.3±9.55	115±50.8
		投与 7 日目 ^{b)}	1980±382	19.1±5.64	214±42.3	27.9±9.29	122±42.4
	10 mg	投与 1 日目 ^{a)}	3430±814	34.6±11.0	597±241	47.2±13.0	236±78.2
		投与 7 日目 ^{b)}	3470±778	37.3±7.94	460±107	54.7±16.2	271±90.9
$t_{\max}$ (h)	5 mg	投与 1 日目	0.625±0.354	4.13±2.30	7.38±3.07	0.938±0.320	4.13±0.835
		投与 7 日目	0.625±0.231	2.00±0.707	2.75±2.04	0.938±0.320	4.00±1.31
	10 mg	投与 1 日目	0.500±0.00	3.44±1.50	4.50±2.51	1.00±0.267	4.50±0.926
		投与 7 日目	0.563±0.177	1.75±0.598	2.19±0.704	1.00±0.267	3.88±1.46
$t_{1/2}$ (h)	5 mg	投与 1 日目	10.5±2.02	18.1±3.79	24.1±8.25 ^{c)}	9.42±1.35	11.7±2.06
		投与 7 日目	10.7±2.40	15.8±2.51	18.2±3.30	9.43±1.10	11.4±1.70
	10 mg	投与 1 日目	9.15±0.746	15.0±2.38	21.9±5.49	8.89±0.880	10.8±1.39
		投与 7 日目	9.14±1.11	13.5±1.57	18.3±3.02	8.70±1.20	10.2±1.45
fe_{0-24h} (%)	5 mg	投与 1 日目	3.74±0.364	0.00±0.00	6.03±1.08	0.415±0.118	2.93±0.981
		投与 7 日目	4.50±0.612	0.0240±0.0447	10.4±1.85	0.596±0.195	4.20±1.25
	10 mg	投与 1 日目	3.58±0.424	0.0240±0.0260	7.26±1.03	0.461±0.0771	3.40±0.878
		投与 7 日目	4.04±0.603	0.0747±0.0150	11.0±1.41	0.603±0.0960	4.90±1.09

平均値±標準偏差

$C_{\max}$ ：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、 $t_{\max}$ ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、

fe_{0-24h} ：投与後 0～24 時間の累積尿中排泄率

a) $AUC_{0-\infty}$

b) AUC_{τ}

c) n=7

薬力学的作用について、プラセボ、本剤 5 及び 10 mg 投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量（平均値±標準偏差）は、投与 1 日目では 0.107±0.0870、61.0±9.62 及び 71.8±9.36 g、投与 7 日目では 0.133±0.125、58.0±8.95 及び 62.7±11.7 g であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群の 1/8 例に 1 件、本剤群の 2/16 例に 2 件認められた。副作用は本剤群の 1/16 例に 1 件（10 mg 群：下痢 1 件）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。

(3) 患者における検討

2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.3.2-01 : TS071-02-2 試験< 年 月～ 月 >)

日本人 2 型糖尿病患者⁷⁴（目標被験者数 40 例、各群 8 例）を対象に、本剤反復経口投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全生を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 0.5、1、2.5 又は 5 mg をそれぞれ朝食直前に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与とされた。

総投与例数 40 例全例が安全性の解析対象集団とされ、このうち被験者の申し出により治験が中止とされた 1 例（0.5 mg 群）を除く 39 例が薬物動態及び薬力学的作用の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の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。代謝物について、投与 7 日目の AUC_t から算出された各代謝物の本薬未変化体に対するモル比（各用量の平均値）は、M1、M2、M3 及び M17 でそれぞれ 0.515～0.715、13.8～14.8、0.754～1.55 及び 5.69～7.15 %であった。

表 7 本剤反復経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	測定時期	0.5 mg (n=7)	1 mg (n=8)	2.5 mg (n=8)	5 mg (n=8)
C _{max} (ng/mL)	投与 1 日目	21.9±2.88	43.7±10.8	119±27.0	243±45.7
	投与 7 日目	25.6±4.25	52.3±10.9	136±42.0	299±50.3
AUC (ng·h/mL)	投与 1 日目 ^{a)}	171±38.4	357±53.9	864±132	1690±271
	投与 7 日目 ^{b)}	179±32.6	370±55.5	899±148	1880±318
t _{max} (h)	投与 1 日目	0.857±0.556	0.688±0.259	0.625±0.354	0.625±0.231
	投与 7 日目	0.643±0.244	0.688±0.259	1.00±0.886	0.688±0.259
t _{1/2} (h)	投与 1 日目	9.86±1.57	9.61±1.34	9.24±0.928	8.96±1.11
	投与 7 日目	10.5±1.03	10.0±1.37	9.20±0.710	9.54±1.26
CL/F (L/h)	投与 1 日目	3.02±0.510	2.86±0.458	2.96±0.471	3.02±0.480
	投与 7 日目	2.87±0.483	2.76±0.429	2.85±0.480	2.72±0.445
Vd/F (L)	投与 1 日目	42.4±7.57	39.5±7.62	39.1±4.70	38.9±6.95
	投与 7 日目	43.7±8.92	39.7±7.16	37.6±5.51	37.2±6.74
fe _{0-24 h} (%)	投与 1 日目	3.76±0.832	4.06±0.497	4.51±1.13	4.11±0.763
	投与 7 日目	4.56±1.04	4.30±0.875	4.79±1.09	4.56±0.617

平均値±標準偏差

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：見かけのクリアランス、Vd/F：見かけの分布容積、fe_{0-24 h}：投与後 0～24 時間の累積尿中排泄率

a) AUC_{0-∞}

b) AUC_t

薬力学的作用について、本剤反復経口投与時の累積尿中グルコース排泄量及び血糖値 AUC は、表 8 のとおりであった。

表 8 本剤反復経口投与時の累積尿中グルコース排泄量及び血糖値 AUC

	測定時期	プラセボ (n=8)	0.5 mg (n=7)	1 mg (n=8)	2.5 mg (n=8)	5 mg (n=8)
累積尿中グルコース 排泄量 ^{a)} (g)	投与前日	26.3±19.7	33.5±25.0	17.0±15.3	44.1±29.4	16.2±14.0
	投与 1 日目	26.9±20.0	81.5±33.2	75.1±23.3	139±31.1	116±29.0
	投与 7 日目	26.6±17.8	81.7±30.1	85.3±18.8	131±29.9	120±33.1
血糖値 AUC ^{b)} (mg·h/dL)	投与前日	3580±443	3850±676	3350±578	3960±737	3220±406
	投与 1 日目	3510±508	3580±629	3010±484	3360±526	2780±419
	投与 7 日目	3590±472	3320±582	3010±445	3000±362	2730±411

平均値±標準偏差

a) 治験薬投与前 24 時間又は治験薬投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量

b) 治験薬投与前 16 時間又は治験薬投与 16 時間後までの血糖値 AUC

⁷⁴ 20 歳以上 75 歳未満で、食事療法を治験薬投与開始の 4 週間以上前から実施しており、観察期開始時（治験薬投与 7～10 日前）の HbA1c が 6.5 以上 10.0 %以下の 2 型糖尿病患者。なお、治験薬投与開始前 4 週間以内に糖尿病治療薬（チアゾリジン薬以外）による治療を受けていた被験者、治験薬投与開始前 12 週間以内にチアゾリジン薬による治療を受けていた被験者は除外された。

安全性について、有害事象は本剤群の 7/32 例に 9 件認められた。副作用は本剤群の 1/32 例に 1 件 (0.5 mg 群：便秘 1 件) 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。

(4) 内因性要因の検討

1) 高齢者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.3.3-01 : TS071-02-10 試験< 年 月～ 月 >)

65 歳以上の日本人高齢者 (目標被験者数男女各 12 例) を対象に、本剤単回経口投与時の安全性及び薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5 mg を朝食直前に単回経口投与とされた。

総投与例数 24 例 (65 歳以上 75 歳未満 (以下、「75 歳未満」) 16 例 (男性 7 例、女性 9 例)、75 歳以上 8 例 (男性 5 例、女性 3 例)) 全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 5 mg 単回経口投与時の本薬未変化体及び代謝物 (M1、M2、M3 及び M17) の薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (75 歳以上/75 歳未満、女性/男性) は、表 9 のとおりであった。

表 9 本剤 5 mg 単回経口投与時の本薬未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (年齢、性別)

		本薬未変化体	M1	M2	M3	M17
75 歳以上 /75 歳未満	C _{max}	1.17 [0.972, 1.41]	0.853 [0.692, 1.05]	1.10 [0.960, 1.25]	1.18 [0.847, 1.66]	1.11 [0.823, 1.50]
	AUC _{0-∞}	1.08 [0.962, 1.20]	1.00 [0.859, 1.17]	1.26 [0.933, 1.70]	1.33 [1.03, 1.72]	1.28 [1.00, 1.64]
女性/男性	C _{max}	1.06 [0.879, 1.27]	1.42 [1.21, 1.66]	1.20 [1.07, 1.34]	1.21 [0.882, 1.65]	1.23 [0.932, 1.62]
	AUC _{0-∞}	1.00 [0.892, 1.11]	0.956 [0.828, 1.10]	0.761 [0.574, 1.01]	0.930 [0.717, 1.21]	0.991 [0.772, 1.27]

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-∞} : 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

薬力学的作用について、本剤 5 mg 投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量のベースライン (治験薬投与前日) からの変化量 (平均値±標準偏差) は、75 歳未満、75 歳以上、男性及び女性で 39.9±7.7、39.2±7.1、42.0±7.9 及び 37.4±6.3 g であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

2) 腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.3.3-02 : TS071-02-6 試験< 年 月～ 年 月 >)

日本人 2 型糖尿病患者⁷⁵ (目標被験者数 50 例、腎機能低下の重症度分類ごとに各 10 例) を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす腎機能の影響を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、eGFR (mL/min/1.73 m²)⁷⁶に基づいて A 群 (eGFR≥90、11 例)、B 群 (60≤eGFR≤89、17 例)、C 群 (45≤eGFR≤59、10 例)、D 群 (30≤eGFR≤44、13 例)、E 群 (15≤eGFR≤29、6 例) の被験者に本剤 5 mg を朝食直前に単回経口投与とされた。

総投与例数 57 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 5 mg 単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。

⁷⁵ 20 歳以上 79 歳以下で、食事療法をスクリーニング検査 (治験薬投与 9～12 日前) の 1 週間以上前から実施し、スクリーニング検査時 (治験薬投与 9～12 日前) の BMI が 18.5 以上 30.0 kg/m² 未満、HbA1c が 6.1 以上 10.0 % 以下の 2 型糖尿病患者

⁷⁶ 糸球体濾過量推算式 (eGFR (mL/min/1.73 m²) = 194 × 血清クレアチニン^{-1.094} × 年齢^{-0.287} (女性の場合 : 194 × 血清クレアチニン^{-1.094} × 年齢^{-0.287} × 0.739))

表 10 本剤 5 mg 単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	A 群 (n=11)	B 群 (n=17)	C 群 (n=10)	D 群 (n=13)	E 群 (n=6)
C_{max} (ng/mL)	272±86.4	244±53.4	252±67.5	211±62.5	195±63.1
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	2010±508	2070±395	2160±878	2060±414	2420±657
t_{max} (h)	0.545±0.151	1.01±1.43	0.650±0.337	1.58±3.16	2.00±1.64
$t_{1/2}$ (h)	10.4±0.832	10.9±0.752	11.2±2.68	11.0±1.49	13.1±3.62
CL/F (L/h)	2.66±0.757	2.51±0.521	2.55±0.686	2.53±0.571	2.20±0.607
Vd/F (L)	39.8±11.1	39.3±8.54	39.2±6.78	39.6±7.36	39.4±5.79
$fe_{0-24\text{ h}}$ (%)	4.10±0.760	3.60±0.818	2.79±0.442	2.44±0.910	1.68±0.343

平均値±標準偏差

C_{max} ：最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$ ：無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、

$t_{1/2}$ ：消失半減期、CL/F：見かけのクリアランス、Vd/F：見かけの分布容積、 $fe_{0-24\text{ h}}$ ：投与後 0～24 時間の累積尿中排泄率

また、本剤 5 mg 単回経口投与時の本薬未変化体及び代謝物（M1、M2、M3 及び M17）の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（B 群/A 群、C 群/A 群、D 群/A 群、E 群/A 群）は、表 11 のとおりであった。

表 11 本剤 5 mg 単回経口投与時の本薬未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（腎機能）

		本薬未変化体	M1	M2	M3	M17
B 群/A 群	C_{max}	0.922 [0.756, 1.13]	0.861 [0.694, 1.07]	1.07 [0.921, 1.23]	1.08 [0.887, 1.31]	1.24 [0.968, 1.58]
	$AUC_{0-\infty}$	1.05 [0.900, 1.21]	0.958 [0.770, 1.19]	1.16 [0.996, 1.34]	1.25 [1.00, 1.57]	1.25 [0.995, 1.56]
C 群/A 群	C_{max}	0.939 [0.720, 1.22]	0.958 [0.693, 1.32]	1.10 [0.910, 1.33]	1.22 [0.973, 1.53]	1.46 [1.13, 1.89]
	$AUC_{0-\infty}$	1.05 [0.842, 1.32]	1.22 [0.859, 1.72]	1.37 [1.09, 1.73]	1.36 [1.05, 1.78]	1.62 [1.23, 2.13]
D 群/A 群	C_{max}	0.781 [0.607, 1.01]	1.09 [0.811, 1.47]	1.10 [0.906, 1.34]	1.12 [0.860, 1.45]	1.32 [1.01, 1.72]
	$AUC_{0-\infty}$	1.04 [0.879, 1.23]	1.43 [1.05, 1.96]	1.42 [1.17, 1.71]	1.51 [1.20, 1.89]	1.43 [1.09, 1.88]
E 群/A 群	C_{max}	0.724 [0.525, 0.999]	1.25 [0.865, 1.82]	1.27 [1.04, 1.54]	1.04 [0.689, 1.56]	1.25 [0.893, 1.75]
	$AUC_{0-\infty}$	1.21 [0.947, 1.53]	2.35 [1.53, 3.62]	1.91 [1.50, 2.43]	1.60 [1.09, 2.36]	1.54 [1.16, 2.06]

C_{max} ：最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$ ：無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

薬力学的作用について、本剤 5 mg 投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量のベースライン（治験薬投与前日）からの変化量（平均値±標準偏差）は、A 群、B 群、C 群、D 群及び E 群（下同順）で 88.3±36.9、69.7±19.1、57.3±14.9、35.3±10.8 及び 21.8±7.10 g であった。本剤 5 mg 投与 24 時間後までの血糖値 AUC のベースライン（治験薬投与前日）からの変化量（平均値±標準偏差）は、-652±443、-560±242、-419±249、-196±409 及び 1.71±757 mg·h/dL であった。

安全性について、有害事象は A 群の 1/11 例に 1 件、B 群の 2/17 例に 3 件、C 群の 2/10 例に 2 件、D 群の 3/13 例に 6 件認められた（E 群では認められず）。副作用は A 群の 1/11 例に 1 件（発疹）、D 群の 1/13 例に 1 件（浮動性めまい）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。

3) 肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験（5.3.3.3-03：TS071-03-7 試験< 年 月～ 年 月>）

日本人成人男女（目標被験者数 16 例（健康成人 6 例、肝機能障害者 10 例））を対象に、肝機能障害者（Child-Pugh スコアによる肝機能障害の分類：スコア 5～6（軽度）、スコア 7～9（中等度））における本剤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 5 mg を朝食直前に単回経口投与とされた。

総投与例数 19 例（健康成人 6 例、軽度肝機能障害者 8 例、中等度肝機能障害者 5 例）全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 5 mg 単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。

表 12 本剤 5 mg 単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	健康成人 (n=6)	軽度肝機能障害者 (n=8)	中等度肝機能障害者 (n=5)
$C_{\max}$ (ng/mL)	228±80.6	228±54.9	170±28.4
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1800±427	1720±523	1780±260
$t_{\max}$ (h)	1.17±1.40	0.500±0.00	0.500±0.00
$t_{1/2}$ (h)	11.0±1.17	10.9±1.14	12.9±1.85
CL/F (L/h)	2.89±0.589	3.12±0.839	2.86±0.393
Vd/F (L)	46.1±12.0	48.1±9.93	53.1±8.75
$fe_{0-24\text{ h}}$ (%)	3.36±0.352	3.06±1.22	4.39±0.966

平均値±標準偏差

$C_{\max}$: 最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$: 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

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

$fe_{0-24\text{ h}}$: 投与後 0～24 時間の累積尿中排泄率

また、本剤 5 mg 単回経口投与時の本薬未変化体及び代謝物 (M1、M2、M3 及び M17) の薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (軽度肝機能障害者/健康成人、中等度肝機能障害者/健康成人) は、表 13 のとおりであった。

表 13 本剤 5 mg 単回経口投与時の本薬未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (肝機能)

		本薬未変化体	M1	M2	M3	M17
軽度肝機能障害者/健康成人	$C_{\max}$	1.02 [0.790, 1.32]	0.530 [0.351, 0.801]	1.20 [0.901, 1.60]	1.18 [0.720, 1.93]	1.40 [0.887, 2.22]
	$AUC_{0-\infty}$	0.939 [0.752, 1.17]	0.395 [0.243, 0.641]	1.20 [0.896, 1.62]	1.41 [0.921, 2.15]	1.50 [0.980, 2.30]
中等度肝機能障害者/健康成人	$C_{\max}$	0.774 [0.580, 1.03]	0.438 [0.276, 0.696]	0.877 [0.635, 1.21]	0.767 [0.442, 1.33]	0.915 [0.547, 1.53]
	$AUC_{0-\infty}$	1.00 [0.780, 1.28]	0.622 [0.348, 1.11]	1.18 [0.849, 1.65]	1.29 [0.804, 2.09]	1.14 [0.707, 1.84]

$C_{\max}$: 最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$: 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

薬力学的作用について、本剤 5 mg 投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量のベースライン (治験薬投与前日) からの変化量 (平均値±標準偏差) は、健康成人、軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者で 55.2±8.5、38.8±19.0 及び 50.3±13.1 g であった。

安全性について、有害事象は軽度肝機能障害者の 1/8 例に 1 件 (鼻咽頭炎) 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。

- (5) 薬物相互作用試験 (5.3.3.4-01 : TS071-02-4 試験< 年 月～ 月>、5.3.3.4-02 : TS071-02-5 試験< 年 月～ 月>、5.3.3.4-03 : TS071-02-7 試験< 年 月～ 月>、5.3.3.4-04 : TS071-02-8 試験< 年 月～ 月>、5.3.3.4-05 : TS071-02-9 試験< 年 月～ 月>、5.3.3.4-06 : TS071-03-9 試験< 年 月～ 月>、5.3.3.4-07 : TS071-03-6 試験< 年 月～ 月>、5.3.3.4-08 : TS071-03-8 試験< 年 月～ 年 月>)

日本人健康成人男性を対象に薬物相互作用試験が実施され、それらの結果は表 14 のとおりであった。

表 14 薬物間相互作用試験の結果

試験番号	本剤の 用量	併用薬と その用量	測定対象 (例数)	本薬未変化体又は併用薬の血漿中薬 物動態パラメータの幾何平均値の比 とその 90 %信頼区間 (併用投与時/単独投与時)	
				C _{max}	AUC _{0-∞}
TS071-02-4 ^{a)}	5 mg	グリメピリド 1 mg	本薬未変化体 (12 例)	1.00 [0.898, 1.12]	1.00 [0.977, 1.03]
			グリメピリド未変化体 (12 例)	1.03 [0.949, 1.12]	1.07 [1.04, 1.10]
TS071-02-5 ^{b)}	5 mg	メトホルミン塩酸塩 250 mg	本薬未変化体 (12 例)	0.925 [0.845, 1.01]	0.985 [0.964, 1.01]
			メトホルミン未変化体 (12 例)	0.999 [0.897, 1.11]	1.04 [0.953, 1.14]
TS071-02-7 ^{c)}	5 mg	ボグリボース 0.6 mg	本薬未変化体 (12 例)	1.09 [0.984, 1.21]	0.999 [0.957, 1.04]
TS071-02-8 ^{d)}	5 mg	ピオグリタゾン塩酸塩 30 mg	本薬未変化体 (12 例)	1.16 [1.04, 1.30]	0.939 [0.897, 0.982]
			ピオグリタゾン未変化体 (12 例)	0.884 [0.746, 1.05]	0.896 ⁱ⁾ [0.774, 1.04]
			ピオグリタゾンの代謝物 M-III (12 例)	1.04 [0.973, 1.11]	1.01 ⁱ⁾ [0.945, 1.07]
			ピオグリタゾンの代謝物 M-IV (12 例)	1.01 [0.947, 1.07]	1.03 ⁱ⁾ [0.977, 1.09]
TS071-02-9 ^{e)}	5 mg	シタグリブチン リン酸塩水和物 50 mg	本薬未変化体 (12 例)	0.967 [0.914, 1.02]	0.986 [0.948, 1.03]
			シタグリブチン未変化体 (12 例)	0.983 [0.922, 1.05]	1.03 [1.01, 1.05]
TS071-03-9 ^{f)}	5 mg	ミグリトール 50 mg	本薬未変化体 (12 例)	0.851 [0.761, 0.952]	0.953 [0.931, 0.975]
			ミグリトール未変化体 (12 例)	1.02 [0.915, 1.14]	1.04 [0.938, 1.16]
TS071-03-6 ^{g)}	5 mg	フロセミド 40 mg	本薬未変化体 (12 例)	1.07 [0.980, 1.17]	1.13 [1.08, 1.18]
			フロセミド未変化体 (12 例)	1.36 [1.19, 1.54]	1.14 ⁱ⁾ [1.07, 1.21]
TS071-03-8 ^{h)}	5 mg	ヒドロクロロ チアジド 25 mg	本薬未変化体 (12 例)	1.16 [1.04, 1.31]	1.11 [1.07, 1.16]
			ヒドロクロロチアジド未変化体 (12 例)	1.09 [0.974, 1.23]	1.11 ⁱ⁾ [1.08, 1.15]

a) 第 1 期～3 期に本剤、グリメピリド又は両剤の併用（単回経口投与）、各期の休薬期間は 7 日間（クロスオーバー試験）

b) 第 1 期～3 期に本剤、メトホルミン又は両剤の併用（単回経口投与）、各期の休薬期間は 7 日間（クロスオーバー試験）

c) 1 日目に本剤（朝食直前）、2～7 日目にボグリボース（1 回 0.2 mg を毎食直前）、8 日目に本剤（朝食直前）とボグリボース（1 回 0.2 mg を毎食直前）

d) 1 日目に本剤（朝食直前）、2～7 日目にピオグリタゾン（朝食直前）、8 日目に両剤の併用（朝食直前）

e) 第 1 期～3 期に本剤、シタグリブチン又は両剤の併用（単回経口投与）、各期の休薬期間は 7 日間（クロスオーバー試験）

f) 第 1 期～3 期に本剤、ミグリトール又は両剤の併用（単回経口投与）、各期の休薬期間は 7 日間（クロスオーバー試験）

g) 1 日目に本剤（朝食直前）、5～7 日目にフロセミド（朝食直前）、8 日目に両剤の併用（朝食直前）

h) 1 日目に本剤（朝食直前）、5～7 日目にヒドロクロロチアジド（朝食直前）、8 日目に両剤の併用（朝食直前）

i) AUC_{0-24 h}

薬力学的作用について、投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの
変化量は、表 15 のとおりであった。

表 15 投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量

併用薬	本剤単独投与時	併用薬単独投与時	併用投与時
グリメピリド	62.0±7.1	0.2±0.5	58.4±7.4
メトホルミン塩酸塩	58.9±5.9	0.3±0.5	58.8±12.3
ボグリボース	54.5±9.9	0.2±0.1	46.1±8.1
ピオグリタゾン塩酸塩	60.3±8.7	0.0±0.1	56.9±8.9
シタグリブチンリン酸塩水和物	54.8±8.5	0.0±0.1	48.4±8.3
ミグリトール	64.0±8.2	0.2±0.5	61.3±7.8
フロセミド	62.8±16.1	0.0±0.1	50.5±15.0
ヒドロクロロチアジド	61.4±5.7	0.1±0.3	50.8±8.3

平均値±標準偏差、n=12、単位：g

(6) 薬力学試験

QT/QTc 試験 (5.3.4.1-01 : TS071-02-11 試験< 年 月 月 >)

日本人健康成人男女 (目標被験者数 56 例、各群 14 例) を対象に、本剤投与時の QTc 間隔への影響を検討するため、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照とした無作為化二重盲検⁷⁷4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期においてプラセボ、本剤 5、20 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg (陽性対照) を絶食下に単回経口投与とされた。各期の休薬期間は 7 日間以上とされた。

総投与例数 56 例のうち、3 例の中止例 (有害事象 2 例、被験者の申し出 1 例) を除き、プラセボ投与時の 54 例、本剤 5 mg 投与時の 56 例、本剤 20 mg 投与時の 53 例、モキシフロキサシン投与時の 54 例が薬物動態、心電図及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体、本薬の代謝物 (M2 及び M17) 及びモキシフロキサシン未変化体の薬物動態パラメータは、表 16 のとおりであった。

表 16 本薬未変化体、本薬の代謝物 (M2 及び M17) 及びモキシフロキサシン未変化体の薬物動態パラメータ

測定対象	治験薬	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本薬未変化体	本剤 5 mg	56	209±48.9	2110±418	1.34±0.935	10.0±1.18
	本剤 20 mg	53	787±186	8650±1780	1.50±0.961	9.90±1.22
M2	本剤 5 mg	55	8.85±1.95	257±48.3	5.71±2.14	13.8±2.61
	本剤 20 mg	52	35.1±7.36	1030±212	5.83±1.90	13.9±2.53
M17	本剤 5 mg	56	6.02±2.10	120±41.9	4.89±1.14	10.9±1.49
	本剤 20 mg	53	24.3±9.98	487±196	5.13±1.14	10.9±1.71
モキシフロキサシン未変化体	モキシフロキサシン 400 mg	54	3.88±0.939 ^{a)}	60.0±11.1 ^{b)}	2.19±1.09	12.0±1.45

平均値±標準偏差

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{0-∞} : 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、

t_{1/2} : 消失半減期

a) µg/mL、b) µg・h/mL

心電図について、QTcF 間隔のベースラインとの差における本剤投与時とプラセボ投与時の差 (以下、「ΔΔQTcF」) (最小二乗平均とその両側 90 %信頼区間、以下同様) は、本剤 5 mg 投与時では投与 4 及び 24 時間後において最大値を示し、それぞれ 3.5 [1.6, 5.5] 及び 3.5 [1.5, 5.4] msec、本剤 20 mg 投与時では投与 24 時間後において最大値を示し、2.9 [0.9, 4.9] msec であり、いずれの用量でも片側 95 %信頼区間の上限値は 10 msec を下回った。QTcF 間隔のベースラインとの差におけるモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の差は、モキシフロキサシン投与 3 及び 4 時間後において最大値を示し、それぞれ 13.4 [11.5, 15.4] 及び 13.4 [11.4, 15.4] msec であり、投与 0.5 ~ 24 時間後のすべての時点で片側 95 %信頼区間の下限値は 5 msec を上回ったことから、分析感度は保たれていると判断された。

安全性について、有害事象はプラセボ投与時の 14/54 例に 17 件、本剤 5 mg 投与時の 23/56 例に 48 件、本剤 20 mg 投与時の 19/53 例に 32 件、モキシフロキサシン投与時の 39/54 例に 56 件認められた。副作用はプラセボ投与時の 7/54 例に 7 件 (下痢 4 件、尿中ケトン体陽性、尿沈渣異常、頭痛、各 1 件)、本剤 5 mg 投与時の 15/56 例に 20 件 (下痢 5 件、尿中ケトン体陽性、頭痛、各 4 件、尿沈渣異常 2 件、硬便、口唇乾燥、悪心、倦怠感、白血球数増加、各 1 件)、本剤 20 mg 投与時の 13/53 例に 16 件 (尿中ケトン体陽性 7 件、下痢 3 件、頭痛 2 件、腹痛、硬便、血中乳酸脱水素酵素増加、尿沈渣異常、各 1 件)、モキシフロキサシン投与時の 30/54 例に 36 件 (心電図 QT 延長 22

⁷⁷ プラセボ、本剤 5、20 mg は二重盲検下、モキシフロキサシンは非盲検下で投与された。

件、尿沈渣異常、頭痛、各 3 件、下痢、悪心、各 2 件、上部腹痛、口内炎、尿中ケトン体陽性、紅斑、各 1 件）認められた。投与中止に至った有害事象は本剤 5 mg 投与時の 2 例（発熱/発疹/口唇炎/そう痒症、第一度房室ブロック）に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(7) その他の検討

母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-01)

国内で実施された 20 試験⁷⁸より得られた 9695 点の血漿中本薬未変化体濃度データを用いて一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルを基本モデルとし、非線形混合効果モデル法（ソフトウェア：NONMEM（version7.2.0））による母集団薬物動態（PPK）解析が実施された。解析対象は 1083 例（健康成人 263 例、2 型糖尿病患者 820 例、男性 819 例、女性 264 例）であり、平均年齢（最小値～最大値、以下同様）は 54.1（20～89）歳、平均体重は 66.53（39.2～133.2）kg、平均 eGFR は 81.1（13～173）mL/min/1.73 m²であった。また、喫煙している、喫煙していたが止めた及び喫煙したことがない被験者はそれぞれ 284、296 及び 503 例、ほぼ毎日飲酒する、ときどき飲酒する、ほとんど飲酒しない及び飲酒しない被験者はそれぞれ 231、221、207 及び 424 例であった。本剤の投与タイミングについては、絶食下、食直前及び食後がそれぞれ 120、980 及び 9 例（重複例あり）であった。CL/F に対する共変量として、性別、年齢、体重、喫煙歴、飲酒歴及び eGFR、V1/F に対する共変量として性別、年齢及び体重、Ka に対する共変量として投与タイミング（食事）がステップワイズ法により検討された結果、CL/F には体重、飲酒歴及び eGFR、V1/F には性別、年齢及び体重、Ka には投与タイミング（食事）が最終モデルに組み込まれた。共変量が曝露量に与える影響を検討した結果、AUC_{0-∞}は 0.86～1.25 倍（AUC_{0-∞}最小条件：年齢 60 歳、体重 100 kg、eGFR 90 mL/min/1.73m²、飲酒者、男性、食直前投与、AUC_{0-∞}最大条件：年齢 60 歳、体重 40 kg、eGFR 30 mL/min/1.73m²、非飲酒者、男性、食直前投与）、C_{max} は 0.73～1.79 倍（C_{max} 最小条件：年齢 80 歳、体重 100 kg、eGFR 90 mL/min/1.73m²、飲酒者、男性、絶食投与、C_{max} 最大条件：年齢 40 歳、体重 40 kg、eGFR 30 mL/min/1.73m²、非飲酒者、女性、食直前投与）の変動が推定された。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態学的特徴について

機構は、本薬のマスバランス試験が実施されていないことを踏まえ、非臨床試験及び臨床薬理試験成績から、ヒトにおける本薬の薬物動態学的特徴を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒトにおける本薬の吸収に関しては、本薬の ¹⁴C 標識体をラット、イヌ及びサルに単回経口投与したときの放射能の吸収率が 86～95 %と種差なく高かったことから、ヒトにおいても経口投与後に大部分が吸収されると推測される。ヒトにおける代謝に関しては、ラット、イヌ及びサルの排泄物中の代謝物を分析した結果、いずれの種においても未変化体のまま排泄される割合は大きくなかったことから、ヒトにおいてもその多くが代謝を受けると考える。ヒトの *in vitro* 及び *in vivo* 試料を用いた代謝物の検討、臨床試験におけるヒト血漿及び尿中の代謝物の検討結果から、本薬の代謝には複数の代謝酵素及び代謝経路が関与することが示されており、ヒトの主要代謝経路はグルクロン酸抱合（M8）される経路、O-脱エチル化（M2）後さらにグルク

⁷⁸ TS071-01-1、TS071-01-2、TS071-02-2～TS071-02-11、TS071-03-3～TS071-03-10 試験

ロン酸抱合 (M12) される経路、エチル基末端の水酸化 (M3) 後さらに酸化 (M17) される経路の 3 経路があると考え。ヒトにおいてマスバランス試験を実施していないため、代謝に関する詳細な寄与率は不明であるが、2 型糖尿病患者⁷⁹に本剤 5 mg を単回経口投与したとき、本薬未変化体、代謝物 M2、M3 及び M17 の投与 72 時間後までの累積尿中排泄率は、それぞれ用量の 4.68、9.92、0.655 及び 5.49 %であり、予備試験の結果から算出した本薬未変化体のグルクロン酸抱合体 (M8⁸⁰) 及び M2 のグルクロン酸抱合体 (M12⁸¹) の累積尿中排泄率は、それぞれ用量の ■ 及び ■ %であった。なお、脱メチル体 (M1) はすべての被験者の測定時期において定量下限未満であった。以上より、本薬未変化体及び代謝物の尿中排泄率の合計は 44.2 %であったことから、ヒトにおいて投与された本剤の用量の約半分が尿中へ排泄されると考えられ、ヒト糞中の本薬未変化体及び代謝物の定量は実施していないものの、残りの約半分が糞中へ排泄されると推測される。

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

申請者は、以下のように回答した。本薬の PK/PD の関係について、2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (TS071-02-2 試験) 成績から、曝露量 (血漿中本薬未変化体の AUC_{0-24 h}) と累積尿中グルコース排泄変化量は、E_{max} モデル型⁸² (E_{max} (尿中グルコース排泄変化量の最大値) : 119 g、IC₅₀ (E_{max} の 50 %尿中グルコース排泄変化量を示す AUC) : 254 ng・h/mL、 γ (Hill 係数) : 0.931) の関連性が認められている。本薬の PPK 解析の結果から、曝露量 (AUC) に影響を与える要因としては、体重 (体重が増加すると AUC が減少する)、eGFR (eGFR が低下すると AUC が増加する)、飲酒 (非飲酒者と比較して飲酒者で AUC が減少する) が挙げられるが、これらの要因が AUC に与える影響は±10 %程度であり、曝露量に及ぼす影響は大きくないと考えられた。また、尿中グルコース排泄量に影響を与える要因については、TS071-02-6 試験成績から eGFR (eGFR の低下に伴い尿中グルコース排泄量が減少する) が挙げられる。さらに、前述の TS071-02-2 試験において血糖値が高いほど累積尿中グルコース排泄変化量が増加する傾向が認められたことから、血糖値が PK/PD の関連性に影響を及ぼす要因と考えられた。

機構は、回答を了承した。

(2) 腎機能障害患者への投与について

機構は、腎機能障害患者における本剤投与の可否について、薬物動態、有効性及び安全性の観点から踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。軽度腎機能障害患者の薬物動態について、腎機能正常患者 (A 群 : eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73 m²) に対する軽度腎機能障害患者 (B 群 : 60 $\leq$ eGFR $\leq$ 89) の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0- ∞}) の幾何平均値の比 (B 群/A 群) とその 90 %信頼区間は、0.922 [0.756, 1.13] 及び 1.05 [0.900, 1.21] であった。有効性及び安全性について、2 型糖尿病患者を対象とした各試験⁸³の軽度腎機能障害患者 (60 $\leq$ eGFR $<$ 90) における HbA1c 変化量は-0.45 ~ -0.72 %であり、すべての試験において投与開始時から低下が認められ、腎機能正常患者 (eGFR $\geq$ 90) と有害事象及び副作用の発現割合に顕著な違いは認められず、2 型糖尿病患者を対象

⁷⁹ TS071-02-6 試験の A 群 (eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73 m²) の被験者

⁸⁰ 測定法上 M7、M9 も含まれる。

⁸¹ 測定法上 M19、M20 も含まれる。

⁸² 尿中グルコース排泄変化量=E_{max}×AUC ^{γ} /(IC₅₀ ^{γ} +AUC ^{γ})、E_{max} : 尿中グルコース排泄変化量の最大値、IC₅₀ : E_{max} の 50 %尿中グルコース排泄変化量を示す AUC、 γ : Hill 係数

⁸³ TS071-02-1、TS071-02-3、TS071-03-5、TS071-03-1~TS071-03-4 試験。そのうち、TS071-03-1~TS071-03-4 試験は長期投与試験の併合解析に用いられた。

とした全試験⁸³の併合解析においても同様であった。長期投与試験の併合解析⁸³の結果、投与開始時から投与 52 週時までの HbA1c 変化量は-0.55 %であり、効果不十分な患者について 5 mg へ増量したとき、増量後に HbA1c が 7.0 %未満に到達した患者は 19.8 %で、増量に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

中等度腎機能障害患者の薬物動態について、腎機能正常患者（A 群）に対する中等度腎機能障害患者（C 群：45≤eGFR≤59、D 群：30≤eGFR≤44）の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-∞}）の幾何平均値の比とその 90 %信頼区間は、0.939 [0.720, 1.22] 及び 1.05 [0.842, 1.32]（C 群/A 群）、0.781 [0.607, 1.01] 及び 1.04 [0.879, 1.23]（D 群/A 群）であり、D 群で C_{max} が 21.9 %低下したが 90 %信頼区間は 1 を含んでおり、AUC は腎機能正常患者（A 群）と同程度であった。有効性及び安全性について、2 型糖尿病患者を対象とした各試験の中等度腎機能障害患者（30≤eGFR<60）における HbA1c 変化量は-0.03～-0.66 %であり、すべての試験において投与開始時から低下が認められ、腎機能正常患者（eGFR≥90）と有害事象及び副作用の発現割合に顕著な違いは認められず、2 型糖尿病患者を対象とした全試験の併合解析においても同様であった。長期投与試験の併合解析の結果、投与開始時から投与 52 週時までの HbA1c 変化量は-0.32 %⁸⁴であり、効果不十分な患者について 5 mg へ増量したとき、増量後に HbA1c が 7.0 %未満に到達した患者は 19.3 %で、増量に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。なお、30≤eGFR<45 の患者では、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高かった⁸⁵が、特定の有害事象が多く発現する傾向はなく、安全性に問題はないと考えられた。

重度腎機能障害患者の薬物動態について、腎機能正常患者（A 群）に対する重度腎機能障害患者（E 群：15≤eGFR≤29）の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-∞}）の幾何平均値の比（E 群/A 群）とその 90 %信頼区間は、0.724 [0.525, 0.999] 及び 1.21 [0.947, 1.53] であり、C_{max} は 27.6 %低下したが 90 %信頼区間上限が 0.999 とわずかに 1 を下回る程度であり、AUC は 21 %増加したが 90 %信頼区間が 1 を含んでいたことから、明らかな違いとは考えられなかった。有効性及び安全性について、重度腎機能障害患者を対象とした長期投与試験は実施していないため、eGFR が 30 未満の患者に対する長期投与時の有効性及び安全性データはない。しかしながら、腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（TS071-02-6 試験）における本剤 5 mg 投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量のベースライン（治験薬投与前日）からの変化量は 21.8 g と投与前日と比較して増加し、本剤 5 mg 投与 4 時間後までの血糖値 AUC のベースライン（治験薬投与前日）からの変化量は-32.6 mg·h/dL と投与前日と比較して低下したことから有効性が期待できると考えられた。安全性について、重度腎機能障害患者において有害事象は認められなかった。なお、中等度の腎機能障害患者を対象とした長期投与試験（TS071-03-4 試験）において重度腎機能障害患者が 3 例組み入れられ、1 例は 12 週間及び 2 例は 28 週間にわたって本剤が投与されており、本剤投与開始時からの HbA1c 変化量はそれぞれ-0.3、-0.4 及び-0.2 %であった。また、本剤投与期間中に認められた有害事象は鼻咽頭炎及び高カリウム血症の各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定され、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。

腎機能障害患者における本薬の薬物動態の変動は小さく、腎機能障害患者における糖尿病治療薬の選択肢が限られていることを考慮すると、重度腎機能障害患者に対する使用経験は 3 例のみであ

⁸⁴ 長期投与試験の併合解析の結果、45≤eGFR<60 の患者と 30≤eGFR<45 の患者のいずれも HbA1c 変化量は-0.32 %であった。

⁸⁵ 45≤eGFR<60 の患者：死亡 1.3 %（2/153 例）、重篤な有害事象 3.3 %（5/153 例）、投与中止に至った有害事象 3.9 %（6/153 例）、30≤eGFR<45 の患者：重篤な有害事象 25.0 %（7/28 例）、投与中止に至った有害事象 10.7 %（3/28 例）

るものの、軽度から重度のいずれの腎機能障害患者へも本剤を投与することの臨床的意義はあり、本剤の投与は可能と考える。しかしながら、中等度及び重度腎機能障害患者では効果の減弱が予想されること、重度腎機能障害患者では長期の投与経験がないことから、添付文書において適切な注意喚起が必要と考える。

機構は、以下のように考える。TS071-02-6 試験成績より腎機能障害患者において本薬未変化体の薬物動態が大きく変動しないことが認められている（表 8）ものの、腎機能障害の程度に応じて本薬の効果の減弱が認められ、中等度以上の腎機能障害患者ではより減弱すること、また、重度腎機能障害患者に対する使用経験がほとんどないことから、腎機能障害患者への投与について適切な注意喚起を行う必要があると考える。なお、添付文書における注意喚起の内容等については、臨床の項において引き続き検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞(6) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害患者」の項参照）。

(3) 薬物相互作用について

機構は、本薬と経口血糖降下薬又は利尿薬との相互作用が検討されたことについて、本薬の薬物動態学的特徴を踏まえ、それら以外の薬剤との薬物相互作用の可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬のヒトにおける主要な初発代謝経路は、グルクロン酸抱合(UGT1A1)、O-脱エチル化(CYP3A4/5)及びエチル基末端の水酸化(CYP4A11、CYP4F2、CYP4F3B)であり、複数の代謝酵素が関与している。当該代謝酵素を含む *in vitro* 試験成績から、本薬との薬物相互作用の可能性が示唆される CYP3A4 阻害薬・誘導薬、P-gp 阻害薬・誘導薬、CYP4 family 阻害薬・誘導薬、UGT1A1 阻害薬・誘導薬、CYP2C19 基質、CYP3A4 基質、OATP1B1 基質及び OATP1B3 基質に属する薬剤との併用による有効性及び安全性への影響について、2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験の成績を基に検討した⁸⁶。その結果、併用例が少なく十分な有効性及び安全性の検討ができない併用薬分類が存在したが、各分類の併用ありの群で著しく HbA1c 低下量に変化がある、又は著しく特定の有害事象の発現頻度が上昇する傾向は認められなかった。

また、本薬の代謝酵素である CYP3A4/5 について、胆汁鬱滞のない肝硬変患者において、肝の CYP3A 含量及び活性が健康成人のそれぞれ約 25 及び 39 %に低下することが報告されている⁸⁷が、肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験（TS071-03-7 試験）において、本薬の薬物動態パラメータは、中等度肝機能障害者の血漿中本薬未変化体の C_{max} が健康成人と比較してやや低値を示したことを除き、健康成人、軽度及び中等度肝機能障害者の間で顕著な違いが認められなかったことから、本薬の体内動態における CYP3A の寄与は大きくはないと予想され、CYP3A4 阻害薬の併用により本薬の血漿中濃度は大きな影響を受けないと考える。また、TS071-02-3、TS071-03-3、TS071-03-4 及び TS071-03-5 試験から、強力な CYP3A4 阻害薬であるクラリスロマイシン、ジルチアゼム、イトラコナゾールを併用した被験者（8 例）の CL/F のベジアン推定値と母集団平均パラメータ（CL/F）を比較した結果、CYP3A4 阻害薬を併用した被験者の CL/F は母集団平均パラメータの 95 %信頼区間に入ることから、CYP3A4 阻害薬の併用によって CL/F は影響を受けないと推察された。UGT1A1

⁸⁶ TS071-02-1、TS071-02-3、TS071-03-1～TS071-03-5 試験から、杉山らの報告（Pharma Tribune 2013; 5 (4) : Suppl.1）に基づき、各 CYP 分子種及びトランスポーターの阻害薬、誘導薬、基質に属する薬剤のうち強力なものとして AUC 又は血漿中濃度が 3 倍以上若しくは 1/3 以下に変動することが報告されている薬剤が選択された。なお、当該薬剤選択の方法で強力な薬剤に該当する薬剤が参考文献に存在せず、該当する症例が極めて少ない UGT1A1 阻害薬、誘導薬及び P-gp 誘導薬については、対象を AUC 又は血漿中濃度が 2 倍以上若しくは 1/2 以下に変動することが報告されている薬剤が選択された。なお、CYP4 family については、関与する薬物相互作用は報告されていないことから、薬物相互作用の可能性は低いと判断され検討されなかった。

⁸⁷ George J, et al., *Hepatology*, 1995; 21: 120-8

について、UGT に起因する薬物相互作用の臨床事例は CYP による薬物相互作用に比較して著しく少なく、その程度も軽いとされている。その理由として、UGT によるグルクロン酸抱合反応の K_m 値は一般に数百 $\mu\text{mol/L}$ 以上であり、CYP と比較して競合阻害を受けにくいことが報告されている⁸⁸。また、CYP3A4 の検討と同様の国内臨床試験から、UGT1A1 阻害薬であるバルプロ酸を併用した被験者（3 例）の CL/F のベジアン推定値と母集団平均パラメータ（CL/F）を比較した結果、バルプロ酸を併用した被験者の CL/F は母集団平均パラメータの 95 %信頼区間に入ることから、バルプロ酸の併用によって CL/F は影響を受けないと推察された。CYP4A11、CYP4F2 及び CYP4F3B について、エキセメスタン及びトレチノインは CYP4A11、フィンゴリモドは CYP4F2 及び CYP4F3B により代謝を受けることが報告されているが⁸⁹、いずれも CYP4 family が関与する薬物間相互作用は報告されていない。さらに、CYP4A11、CYP4F2 及び CYP4F3B に関連する薬物相互作用について、薬物相互作用データベースである Metabolism and Transport Drug Interaction Database (DIDB) や公表文献において、臨床上問題となるような薬物相互作用は報告されていない。

以上の臨床試験成績を踏まえて本薬との薬物相互作用の可能性が示唆される薬剤を検討した結果、薬物相互作用に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えられ、また、本薬は複数の代謝酵素によって代謝されるため、本薬と CYP 及び UGT の阻害薬との併用により一部の代謝に影響を受けたとしても、薬物相互作用は起こりにくいと考える。

機構は、現時点の情報からは申請者の回答は了承できるものと判断した。なお、今後、薬物相互作用に関する新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(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、国内臨床薬理試験（TS071-01-1、TS071-01-2、TS071-02-2、TS071-02-4～TS071-02-11、TS071-03-6～TS071-03-10 試験）、国内前期第 II 相試験（TS071-02-1 試験）、国内後期第 II 相試験（TS071-02-3 試験）、国内第 III 相試験（TS071-03-1～TS071-03-5 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 JDS 値⁶⁹で表記されている。

(1) 臨床薬理試験

国内臨床薬理試験（TS071-01-1、TS071-01-2、TS071-02-2、TS071-02-4～TS071-02-11、TS071-03-6～TS071-03-10 試験）の主な試験の概略及び安全性試験成績については、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照。

(2) 国内前期第 II 相試験（5.3.5.1-01 : TS071-02-1 試験<■年■月～■月>）

日本人 2 型糖尿病患者⁹⁰（目標被験者数 200 例、各群 50 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、観察期（4 週間）、治療期（12 週間：二重盲検）から構成された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 0.5、2.5 又は 5 mg を 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与とされた。

⁸⁸ Williams JA, et al., *Drug Metab Dispos*, 2004; 32: 1201-8

⁸⁹ Kamdem LK, et al., *Drug Metab Dispos*, 2011; 39: 98-105、Marill J, et al., *Mol Pharmacol*, 2000; 58: 1341-8、Jin Y, et al., *Drug Metab Dispos*, 2011; 39: 191-8

⁹⁰ 食事療法を観察期開始8週間以上前から実施しており、治療期開始4及び1週間前のHbA1cが6.5以上10.0 %以下かつその変動幅が ± 1.0 %以内であり、観察期の空腹時血糖値が126 mg/dL以上であることが1回以上確認された20歳以上75歳未満の2型糖尿病患者

総投与例数 236 例（プラセボ群 54 例、本剤 0.5 mg 群 60 例、2.5 mg 群 61 例、5 mg 群 61 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」）とされた⁹¹。中止例は 4 例であり、内訳はプラセボ群 2 例（同意撤回、観察継続不能、各 1 例）、本剤 0.5 mg 群 1 例（同意撤回）、2.5 mg 群 1 例（同意撤回）であった。

有効性について、FAS における主要評価項目であるベースラインから投与 12 週時の HbA1c 変化量は、表 17 のとおりであった。

表 17 ベースラインから投与 12 週時の HbA1c 変化量 (TS071-02-1 : FAS)

投与群	例数	ベースライン	投与 12 週時	ベースラインから 投与 12 週時までの変化量 [95 %信頼区間]	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間]
プラセボ群	54	7.48±0.72	7.55±0.93	0.06 [-0.1, 0.2]	—
本剤 0.5 mg 群	60	7.75±0.93	7.39±0.76	-0.36 [-0.5, -0.2]	-0.42 [-0.6, -0.2]
本剤 2.5 mg 群	61	7.67±0.90	7.05±0.60	-0.62 [-0.8, -0.5]	-0.68 [-0.9, -0.5]
本剤 5 mg 群	61	7.76±0.96	7.01±0.59	-0.75 [-0.9, -0.6]	-0.82 [-1.0, -0.6]

単位：％、平均値±標準偏差、—：該当せず、Last Observation Carried Forward (LOCF)

主要評価項目の副次的な解析の 1 つである投与 12 週時に HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は、プラセボ群、本剤 0.5 mg 群、2.5 mg 群及び 5 mg 群（以下同順）で 3.7 %（2/54 例）、3.4 %（2/58 例）、6.6 %（4/61 例）及び 15.3 %（9/59 例）であった。

副次評価項目について、ベースラインから投与 12 週時の平均変化量とその 95 %信頼区間は、空腹時血糖値で 0.1 [-7, 7]、-13.7 [-20, -7]、-24.6 [-31, -18] 及び -26.9 [-33, -21] mg/dL、食後 2 時間血糖値で 0.8 [-10, 12]、-36.0 [-47, -26]、-43.0 [-53, -33] 及び -59.0 [-69, -49] mg/dL、体重で -0.35 [-0.7, 0.0]、-0.81 [-1.2, -0.5]、-2.01 [-2.4, -1.7] 及び -2.08 [-2.4, -1.7] kg であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 50.0 %（27/54 例）、43.3 %（26/60 例）、44.3 %（27/61 例）及び 36.1 %（22/61 例）、副作用の発現割合は 7.4 %（4/54 例）、13.3 %（8/60 例）、23.0 %（14/61 例）及び 11.5 %（7/61 例）であった。いずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの投与群で 3 %以上に発現した有害事象及びその副作用 (TS071-02-1 : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (54例)		本剤0.5 mg群 (60例)		本剤2.5 mg群 (61例)		本剤5 mg群 (61例)	
	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	27 (50.0)	4 (7.4)	26 (43.3)	8 (13.3)	27 (44.3)	14 (23.0)	22 (36.1)	7 (11.5)
下痢	3 (5.6)	1 (1.9)	3 (5.0)	1 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	4 (7.4)	0 (0.0)	11 (18.3)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	5 (8.2)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (5.0)	2 (3.3)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.3)	2 (3.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	2 (3.7)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)
白血球数増加	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)
尿中ケトン体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (1.6)
頻尿	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.3)	2 (3.3)	3 (4.9)	3 (4.9)
蕁麻疹	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現割合％）、MedDRA/J ver.12.1

⁹¹ 本試験は探索的試験であるため、事前に主たる有効性解析対象集団が規定されなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象⁹²及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

低血糖に関連する有害事象⁹³は、本剤 0.5 mg 群の 1.7 % (1/60 例：低血糖症) に認められ、副作用と判断された。

尿路感染症に関連する有害事象⁹⁴は、本剤 0.5 mg 群の 1.7 % (1/60 例：膀胱炎) 及び本剤 2.5 mg 群の 1.6 % (1/61 例：尿中白血球陽性) に認められ、膀胱炎は副作用と判断された。

生殖器感染症に関連する有害事象⁹⁵は、本剤 2.5 mg 群の 1.6 % (1/61 例：外陰部炎) 及び本剤 5 mg 群の 1.6 % (1/61 例：外陰部腔カンジダ症) 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。

頻尿に関連する有害事象⁹⁶は、プラセボ群の 1.9 % (1/54 例：頻尿)、本剤 2.5 mg 群の 4.9 % (3/61 例：頻尿 2 例、尿量増加 1 例) 及び本剤 5 mg 群の 4.9 % (3/61 例：頻尿 3 例) に認められ、プラセボ群の頻尿を除き副作用と判断された。

循環血漿量減少に関連する有害事象⁹⁷は、本剤 0.5 mg 群の 1.7 % (1/60 例：口渇) 及び本剤 2.5 mg 群の 1.6 % (1/61 例：口渇) に認められ、いずれも副作用と判断された。血圧低下に関連する有害事象⁹⁸は認められなかった。

ケトアシドーシスに関連する有害事象⁹⁹は、本剤 2.5 mg 群の 3.3 % (2/61 例：尿中ケトン体陽性) に認められ、いずれも副作用と判断された。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に重要な変化は認められなかった。

(3) 国内後期第 II 相試験 (5.3.5.1-02 : TS071-02-3 試験< 年 月～ 年 月 >)

日本人 2 型糖尿病患者¹⁰⁰ (目標被験者数 275 例、各群 55 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、観察期 (6 週間)、治療期 (12 週間：二重盲検) 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 回朝食前に 12 週間経口投与とされた。

総投与例数 280 例 (プラセボ群 57 例、本剤 1 mg 群 55 例、2.5 mg 群 56 例、5 mg 群 54 例、10 mg 群 58 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 6 例であり、内訳はプラセボ群 2 例 (効果不十分、有害事象との関連のない同意撤回、各

⁹² 死亡例を含まない。

⁹³ MedDRA の PT：低血糖症、無自覚性低血糖、低血糖昏睡、低血糖性脳症、低血糖ショック、低血糖性痙攣、低血糖性意識消失、血中ブドウ糖減少

⁹⁴ MedDRA の高位用語 (HLT)：「腎感染および炎症 (腎炎を除く)」、「尿道感染および炎症」、「泌尿生殖器系感染および炎症 NEC」、「膀胱感染および炎症」 (NEC：他に分類されない)

⁹⁵ MedDRA の高位グループ用語 (HLGT)：「女性生殖器系感染および炎症」、「男性生殖器系感染および炎症」、高位用語 (HLT)：「生殖器系感染および炎症 NEC」 (NEC：他に分類されない)

⁹⁶ MedDRA の PT：夜間頻尿、頻尿、多尿、尿量増加

⁹⁷ MedDRA の PT：口渇、脱水、赤血球数増加、ヘモグロビン増加、ヘマトクリット増加、血中ナトリウム増加、血中クロール増加、血中カリウム減少、血中尿素増加、血中尿酸増加

⁹⁸ MedDRA の PT：外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、起立血圧低下、低血圧、起立性低血圧、拡張期低血圧

⁹⁹ MedDRA の PT：ケトン尿、血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性、血中ケトン体陽性、ケトosis、アシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、ケトアシドーシス、代謝性アシドーシス、アシドーシス性昏睡、遊離脂肪酸増加

¹⁰⁰ 食事療法を観察期開始6週間以上前から実施しており、観察期開始前6週間以内に糖尿病治療薬による治療を受けておらず、治療期開始6及び2週間前のHbA1cが6.5以上10.0%以下かつその変動幅が±1.0%以内であり、治療期開始6又は2週間前の少なくとも一方で空腹時血糖値が126 mg/dL以上であることが確認された20歳以上75歳未満の2型糖尿病患者

1 例)、本剤 2.5 mg 群 1 例 (有害事象)、5 mg 群 2 例 (有害事象 2 例)、10 mg 群 1 例 (有害事象による同意撤回) 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から投与 12 週時の HbA1c 変化量は、表 19 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に対する統計学的に有意な低下が認められた (いずれも $p<0.001$ 、共分散分析、有意水準両側 5 %、閉検定手順により検定の多重性を調整)。

表 19 ベースラインから投与 12 週時の HbA1c 変化量 (TS071-02-3 : FAS)

投与群	例数	ベースライン	投与 12 週時	ベースラインから 投与 12 週時までの変化量 [95 %信頼区間] ^{a)}	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}	p 値 ^{a)b)}
プラセボ群	57	7.52±0.84	7.73±0.92	0.21 [0.10, 0.33]	—	—
本剤 1 mg 群	55	7.37±0.78	7.12±0.66	-0.29 [-0.41, -0.17]	-0.50 [-0.67, -0.34]	$p<0.001$
本剤 2.5mg 群	56	7.65±0.75	7.23±0.65	-0.39 [-0.51, -0.27]	-0.60 [-0.77, -0.44]	$p<0.001$
本剤 5mg 群	54	7.46±0.69	7.01±0.73	-0.46 [-0.58, -0.34]	-0.68 [-0.85, -0.51]	$p<0.001$
本剤 10 mg 群	58	7.55±0.67	7.11±0.57	-0.43 [-0.54, -0.31]	-0.64 [-0.81, -0.48]	$p<0.001$

単位 : %、平均値±標準偏差、— : 該当せず、LOCF

a) ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析

b) 有意水準両側 5 %、閉検定手順により検定の多重性を調整

主要評価項目の副次的な解析の 1 つである投与 12 週時に HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は、プラセボ群、本剤 1 mg 群、2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群 (以下同順) で 1.8 % (1/56 例)、7.4 % (4/54 例)、7.1 % (4/56 例)、17.3 % (9/52 例) 及び 8.6 % (5/58 例) であった。

副次評価項目について、ベースラインから投与 12 週時の平均変化量とその 95 %信頼区間は、空腹時血糖値で 8.1 [2.6, 13.6]、-10.6 [-16.2, -5.0]、-16.8 [-22.3, -11.3]、-21.0 [-26.7, -15.3] 及び -21.2 [-26.6, -15.8] mg/dL、食後 2 時間血糖値で 3.7 [-6.8, 14.3]、-44.7 [-55.4, -34.0]、-52.7 [-63.5, -41.9]、-55.4 [-66.5, -44.3] 及び -43.6 [-54.1, -33.1] mg/dL、体重で 0.15 [-0.22, 0.51]、-0.81 [-1.18, -0.43]、-1.31 [-1.68, -0.93]、-1.97 [-2.35, -1.59] 及び -1.90 [-2.27, -1.53] kg であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 42.1 % (24/57 例)、40.0 % (22/55 例)、50.0 % (28/56 例)、48.1 % (26/54 例) 及び 44.8 % (26/58 例)、副作用の発現割合は 10.5 % (6/57 例)、18.2 % (10/55 例)、16.1 % (9/56 例)、16.7 % (9/54 例) 及び 24.1 % (14/58 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（TS071-02-3：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (57例)		本剤1 mg群 (55例)		本剤2.5 mg群 (56例)		本剤5 mg群 (54例)		本剤10 mg群 (58例)	
	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	24 (42.1)	6 (10.5)	22 (40.0)	10 (18.2)	28 (50.0)	9 (16.1)	26 (48.1)	9 (16.7)	26 (44.8)	14 (24.1)
腹部不快感	2 (3.5)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	3 (5.4)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	2 (3.4)
口渇	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (5.2)	2 (3.4)
鼻咽頭炎	9 (15.8)	0 (0.0)	3 (5.5)	0 (0.0)	8 (14.3)	0 (0.0)	5 (9.3)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)
上気道感染	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニン・アミノ トランスフェラー ゼ増加	2 (3.5)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中アルブミン陽 性	2 (3.5)	1 (1.8)	3 (5.5)	2 (3.6)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加	2 (3.5)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中β2ミクログロ ブリン増加	1 (1.8)	0 (0.0)	5 (9.1)	2 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	3 (5.6)	2 (3.7)	3 (5.2)	2 (3.4)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ケトン体陽性	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.4)	2 (3.4)
浮動性めまい	1 (1.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)
尿管結石	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (5.5)	3 (5.5)	5 (8.9)	5 (8.9)	3 (5.6)	3 (5.6)	4 (6.9)	4 (6.9)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.13.1

死亡例は認められなかった。なお、治療期終了後に、本剤5 mg群で1例の死亡（進行胃癌：治験薬との因果関係は否定された）が認められた。重篤な有害事象⁹²は、プラセボ群の1例（会陰裂傷）、本剤2.5 mg群の1例（プリンツメタル狭心症）及び5 mg群の1例（咽頭癌）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、本剤2.5 mg群の1例（プリンツメタル狭心症）、5 mg群の2例（咽頭癌、全身性皮疹）及び10 mg群の1例（口渇/倦怠感）に認められ、全身性皮疹及び口渇/倦怠感は副作用と判断された。

低血糖に関連する有害事象⁹³は、本剤5 mg群の1.9%（1/54例：低血糖症）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

尿路感染症に関連する有害事象⁹⁴は、本剤1 mg群の3.6%（2/55例：膀胱炎/尿中白血球陽性、尿中白血球陽性）に認められ、膀胱炎/尿中白血球陽性は副作用と判断された。

生殖器感染症に関連する有害事象⁹⁵は、プラセボ群の1.8%（1/57例：陰部ヘルペス）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

頻尿に関連する有害事象⁹⁶は、プラセボ群の1.8%（1/57例：頻尿）、本剤1 mg群の5.5%（3/55例：頻尿3例）、2.5 mg群の10.7%（6/56例：頻尿5例、尿量増加1例）、5 mg群の7.4%（4/54例：頻尿3例、多尿1例）及び10 mg群の8.6%（5/58例：頻尿3例、頻尿/多尿1例、尿量増加1例）に認められ、いずれも副作用と判断された。

循環血漿量減少に関連する有害事象⁹⁷は、口渇がプラセボ群の1.8%（1/57例）、本剤2.5 mg群の3.6%（2/56例）、5 mg群の1.9%（1/54例）及び10 mg群の5.2%（3/58例）に認められ、本剤5 mg群及び10 mg群の各1例を除き副作用と判断された。血圧低下に関連する有害事象⁹⁸は認められなかった。

ケトアシドーシスに関連する有害事象⁹⁹は、尿中ケトン体陽性がプラセボ群の1.8% (1/57例)、本剤2.5 mg群の3.6% (2/56例)、5 mg群の1.9% (1/54例)及び10 mg群の3.4% (2/58例)に認められ、プラセボ群及び本剤2.5 mg群の各1例を除き副作用と判断された。

バイタルサイン及び12誘導心電図について、臨床的に重要な変化は認められなかった。

(4) 第III相試験

1) 国内第III相試験 (5.3.5.1-03 : TS071-03-5 試験< 年 月～ 年 月>)

日本人2型糖尿病患者¹⁰¹ (目標被験者数132例、各群66例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、観察期(6週間)、治療期(24週間：二重盲検)、後観察期(2週間)から構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤2.5 mgを1日1回朝食前に24週間経口投与とされた。

総投与例数158例(プラセボ群79例、本剤2.5 mg群79例)全例が安全性解析集団及び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10例であり、内訳はプラセボ群7例(有害事象による同意撤回2例、効果不十分2例、その他3例)及び本剤2.5 mg群3例(同意撤回2例、その他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から投与24週時のHbA1c変化量は表21のとおりであり、本剤2.5 mg群のプラセボ群に対する優越性が示された(p<0.001、共分散分析、有意水準両側5%)。

表21 ベースラインから投与24週時のHbA1c変化量 (TS071-03-5 : FAS)

投与群	例数	ベースライン	投与24週時	ベースラインから 投与24週時までの変化量 [95%信頼区間] ^{a)}	プラセボ群との 群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	p値 ^{a)b)}
プラセボ群	79	7.76±0.79	7.88±1.08	0.12 [-0.04, 0.28]	—	—
本剤2.5 mg群	79	7.74±0.90	7.12±0.90	-0.62 [-0.79, -0.46]	-0.75 [-0.98, -0.52]	p<0.001

単位：%、平均値±標準偏差、—：該当せず、LOCF

a) ベースラインのHbA1cを共変量とした共分散分析

b) 有意水準両側5%

主要評価項目の副次的な解析の1つである投与24週時にHbA1cが6.5%未満に達した被験者の割合は、プラセボ群及び本剤2.5 mg群(以下同順)で3.8% (3/79例)及び19.0% (15/79例)であった。

副次評価項目について、ベースラインから投与24週時の平均変化量とその95%信頼区間は、空腹時血糖値で-0.8 [-5.4, 3.7]及び-28.3 [-32.9, -23.8] mg/dL、食後2時間血糖値で1.1 [-8.0, 10.1]及び-55.8 [-64.7, -46.8] mg/dL、体重で-0.93 [-1.30, -0.56]及び-2.70 [-3.07, -2.32] kgであった。

安全性について、有害事象の発現割合は57.0% (45/79例)及び59.5% (47/79例)、副作用の発現割合は2.5% (2/79例)及び7.6% (6/79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22のとおりであった。

¹⁰¹ 食事療法を観察期開始6週間以上前から実施しており、観察期開始前6週間以内に糖尿病治療薬による治療を受けておらず、治療期開始6及び2週間前のHbA1cが6.5%以上10.0%以下かつその変動幅が±1.0%以内であり、治療期開始6又は2週間前の少なくとも一方で空腹時血糖値が126 mg/dL以上であることが確認された20歳以上の2型糖尿病患者。なお、治療期開始6及び2週間前のeGFRが連続して45 mL/min/1.73 m²未満の被験者は除外された。

表 22 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 (TS071-03-5 : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (79例)		本剤2.5 mg群 (79例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	45 (57.0)	2 (2.5)	47 (59.5)	6 (7.6)
胃腸炎	4 (5.1)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	13 (16.5)	0 (0.0)	12 (15.2)	0 (0.0)
咽頭炎	3 (3.8)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
上気道感染	5 (6.3)	0 (0.0)	4 (5.1)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	8 (10.1)	0 (0.0)	4 (5.1)	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⁹²は、本剤 2.5 mg 群の 1 例 (胃腸炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

低血糖に関連する有害事象⁹³は、本剤 2.5 mg 群の 1.3 % (1/79 例 : 低血糖症) に認められ、副作用と判断された。

尿路感染症に関連する有害事象⁹⁴は、プラセボ群の 1.3 % (1/79 例 : 尿中白血球陽性) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

生殖器感染症に関連する有害事象⁹⁵は、プラセボ群の 1.3 % (1/79 例 : 陰部ヘルペス) 及び本剤 2.5 mg 群の 1.3 % (1/79 例 : 外陰部腔カンジダ症) 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。

頻尿に関連する有害事象⁹⁶は、プラセボ群の 2.5 % (2/79 例 : 尿量増加、頻尿) 及び本剤 2.5 mg 群の 3.8 % (3/79 例 : 頻尿 2 例、多尿 1 例) に認められ、本剤 2.5 mg 群の事象は副作用と判断された。

循環血漿量減少に関連する有害事象⁹⁷及び血圧低下に関連する有害事象⁹⁸は認められなかった。

ケトアシドーシスに関連する有害事象⁹⁹は、プラセボ群の 1.3 % (1/79 例 : 血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性) 及び本剤 2.5 mg 群の 1.3 % (1/79 例 : 遊離脂肪酸増加/血中ケトン体増加) に認められ、遊離脂肪酸増加/血中ケトン体増加は副作用と判断された。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に重要な変化は認められなかった。

2) 国内単独長期投与試験 (5.3.5.2-01 : TS071-03-3 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人 2 型糖尿病患者¹⁰² (目標被験者数 300 例) を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照長期投与試験が実施された。

本試験は、観察期 (4 週間)、治療期 (52 週間 : 非盲検) から構成された。

用法・用量は、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回朝食前に 52 週間経口投与とされた。なお、増量基準¹⁰³に基づき、投与 24 週時に本剤 2.5 mg から 5 mg への増量が可とされた。また、治験担当医師が 5 mg への増量後に安全性に問題があると判断した場合に限り 2.5 mg への減量が可とされたが、再増量は不可とされた。

総投与例数 299 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 20 例であり、内訳は有害事象 8 例、有害事象との関連のない同意撤回 5 例、

¹⁰² 食事療法を観察期開始 8 週間以上前から実施しており、観察期開始前 8 週間以内に糖尿病治療薬による治療を受けておらず、治療期開始 4 及び 2 週間前の HbA1c が 6.5 以上 10.0 % 以下かつその変動幅が ± 1.0 % 以内の 20 歳以上の 2 型糖尿病患者。なお、治療期開始 4 及び 2 週間前の eGFR が連続して 45 mL/min/1.73m² 未満の被験者は除外された。

¹⁰³ 増量基準 : 治療期 16 及び 20 週の HbA1c が連続して 7.0 % 以上であり、増量しても安全性に問題がないと治験担当医師が判断した場合

有害事象による同意撤回 3 例、効果不十分、観察継続不能、各 1 例、その他 2 例であった。増量基準に基づき、本剤 5 mg へ増量された被験者（以下、「2.5/5 mg 群」）は 89 例であった。投与 24 週時までの中止例は 9/299 例、投与 24 週時以降の中止例は、本剤 2.5 mg が維持された被験者（以下、「2.5/2.5 mg 群」）では 7/201 例、2.5/5 mg 群では 4/89 例であった。

有効性について、主要評価項目は設定されなかった。FAS におけるベースラインから投与 24 週時及び投与 52 週時の HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は $-0.35 \pm 0.53 \%$ （n=290）及び $-0.50 \pm 0.56 \%$ （n=279）であり、HbA1c 変化量の推移は図 1 のとおりであった。投与 24 週時及び投与 52 週時に HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は 14.4 %（41/285 例）及び 20.1 %（55/274 例）であり、ベースラインから投与 24 週時及び投与 52 週時までの空腹時血糖値及び体重の変化量（平均値±標準偏差）は $-11.3 \pm 20.4 \text{ mg/dL}$ （n=290）及び $-16.3 \pm 20.1 \text{ mg/dL}$ （n=279）、 $-1.91 \pm 1.74 \text{ kg}$ （n=290）及び $-2.68 \pm 2.14 \text{ kg}$ （n=279）であった。

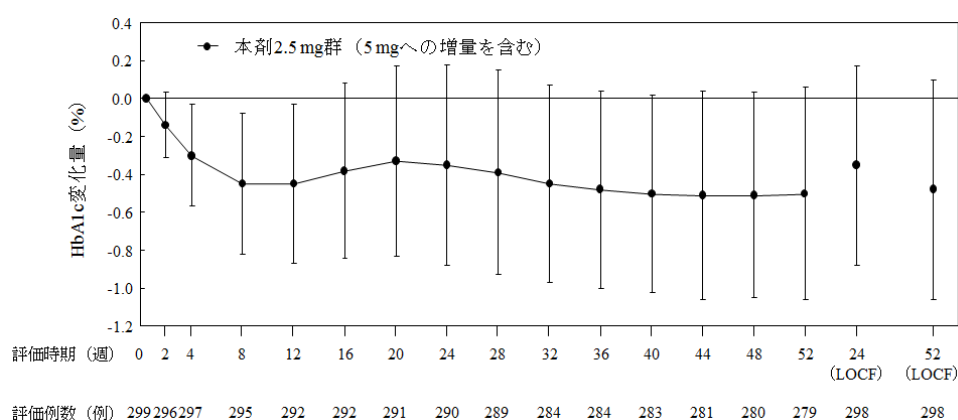


図 1 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移 (TS071-03-3 : FAS)

安全性について、有害事象の発現割合は 75.3 %（225/299 例）、副作用の発現割合は 16.7 %（50/299 例）であった。3 %以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 23 のとおりであった。

表 23 3 %以上に発現した有害事象及びその副作用 (TS071-03-3 : 安全性解析対象集団)

事象名	本剤2.5 mg ^{a)} (299例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	225 (75.3)	50 (16.7)
便秘	14 (4.7)	9 (3.0)
鼻咽頭炎	76 (25.4)	0 (0.0)
咽頭炎	9 (3.0)	0 (0.0)
上気道感染	27 (9.0)	0 (0.0)
尿中アルブミン陽性	10 (3.3)	3 (1.0)
尿中β2ミクログロブリン増加	15 (5.0)	4 (1.3)
C-反応性蛋白増加	30 (10.0)	0 (0.0)
白血球数増加	11 (3.7)	0 (0.0)
背部痛	14 (4.7)	0 (0.0)
頻尿	9 (3.0)	9 (3.0)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J ver.15.0

a) 本剤5 mgへの増量を含む

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象⁹²は、16 例（肝損傷/肋骨骨折、脳梗塞、胆石症、腱断裂、結腸ポリープ、各種物質毒性、心房細動、乳癌、胃癌、食道癌、下肢骨折、口唇および口腔内癌、開放創、硬膜下血腫、腎細胞癌、白内障）に認められ、腎細胞癌は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、11 例（発疹/感覚鈍麻、脳梗塞、胆石症、アルツハイマー型認知症、

外陰部腔カンジダ症、不安障害、突発難聴、食道癌、下肢骨折、口唇および口腔内癌、腎細胞癌)に認められ、発疹/感覚鈍麻、外陰部腔カンジダ症及び腎細胞癌は副作用と判断された。

低血糖に関連する有害事象⁹³は、2.3 % (7/299 例：低血糖症 6 例、血中ブドウ糖減少 1 例)に認められ、4 例の低血糖症は副作用と判断された。

尿路感染症に関連する有害事象⁹⁴は、2.3 % (7/299 例：尿中白血球陽性 4 例、膀胱炎/尿中白血球陽性/細菌検査陽性、尿路感染/尿中白血球陽性、膀胱炎、各 1 例)に認められ、このうち 3 例の尿中白血球陽性、尿路感染/尿中白血球陽性及び膀胱炎は副作用と判断された。

生殖器感染症に関連する有害事象⁹⁵は、外陰部腔カンジダ症が 1.0 % (3/299 例)に認められ、1 例については副作用と判断された。

頻尿に関連する有害事象⁹⁶は、3.3 % (10/299 例：頻尿 9 例、尿量増加 1 例)に認められ、いずれも副作用と判断された。

循環血漿量減少に関連する有害事象⁹⁷は、2.3 % (7/299 例：口渇 4 例、口渇/ヘモグロビン増加/ヘマトクリット増加/赤血球数増加、赤血球数増加、脱水、各 1 例)に認められ、脱水を除き副作用と判断された。また、血圧低下に関連する有害事象⁹⁸は、0.7 % (2/299 例：血圧低下、低血圧)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。

ケトアシドーシスに関連する有害事象⁹⁹は、1.7 % (5/299 例：血中ケトン体増加 3 例、血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性/遊離脂肪酸増加、尿中ケトン体陽性、各 1 例)に認められ、4 例 (血中ケトン体増加 3 例、遊離脂肪酸増加 1 例)については副作用と判断された。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に重要な変化は認められなかった。

3) 国内スルホニルウレア薬併用試験 (5.3.5.1-04 : TS071-03-1 試験< 年 月～ 年 月 >)

スルホニルウレア薬 (以下、「SU」)¹⁰⁴で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者¹⁰⁵ (目標被験者数 225 例、本剤群 150 例、プラセボ群 75 例)を対象に、本剤と SU 併用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、観察期 (4 週間)、治療期 I (24 週間：二重盲検)、治療期 II (28 週間：非盲検)から構成された。

用法・用量は、治療期 I ではプラセボ又は本剤 2.5 mg を 1 日 1 回朝食前に 24 週間、治療期 II では本剤 2.5 mg を 1 日 1 回朝食前に 28 週間経口投与とされた。なお、増量基準¹⁰⁶に基づき、投与 24 週時に本剤 5 mg の投与が可とされた。また、治験担当医師が 5 mg 投与後に安全性に問題があると判断した場合に限り、2.5 mg への減量が可とされたが、再増量は不可とされた。

総投与例数 221 例 (プラセボ群 71 例、本剤群 150 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。治療期 I を完了した 213 例 (プラセボ群 67 例、本剤群 146 例) が治療期 II に移行した。増量基準に基づき、プラセボ群の 53 例、本剤群の 77 例が本剤 5 mg を投与された。治療期 I の中止例は 8/221 例であり、内訳はプラセボ群 4/71 例 (効果

¹⁰⁴ SU の内訳：グリメピリド 1 mg/日未満 33 例、1 mg/日以上 2 mg/日未満 109 例、2 mg/日以上 3 mg/日未満 48 例、3 mg/日以上 4 mg/日未満 17 例、4 mg/日以上 5 mg/日未満 9 例、6 mg/日以上 5 例

¹⁰⁵ 観察期開始 8 週間以上前から食事療法を実施かつ一定用量のグリメピリドを単独で使用しており、観察期開始前 8 週間以内にインスリン製剤又はグリメピリド以外の糖尿病治療薬による治療を受けておらず、治療期開始 4 及び 2 週間前の HbA1c が 6.5 以上 10.0 % 以下かつその変動幅が ± 1.0 % 以内の 20 歳以上の 2 型糖尿病患者。なお、治療期開始 4 及び 2 週間前の eGFR が連続して 45 mL/min/1.73m² 未満の被験者は除外された。

¹⁰⁶ 増量基準：治療期 I の投与 16 及び 20 週の HbA1c が連続して 7.0 % 以上であり、本剤 5 mg を投与しても安全性に問題がないと治験担当医師が判断した場合

不十分、有害事象による同意撤回、各 2 例)、本剤群 4/150 例(有害事象、有害事象による同意撤回、各 1 例、その他 2 例)であった。治療期 II の中止例は 8/213 例であり、内訳はプラセボ/本剤 5 mg 群 3/53 例(効果不十分、有害事象による同意撤回、有害事象との関連のない同意撤回、各 1 例)、本剤 2.5/2.5 mg 群 3/69 例(有害事象、治験実施計画書の不遵守、その他、各 1 例)、本剤 2.5/5 mg 群 2/77 例(有害事象、増量後の効果不十分、各 1 例)であった。

有効性について、主要評価項目は設定されなかった。FAS におけるベースラインから投与 24 週時(治療期 I 終了時)の HbA1c 変化量は表 24 のとおりであった。

表 24 ベースラインから投与 24 週時(治療期 I 終了時)の HbA1c 変化量(TS071-03-1: FAS)

投与群	例数	ベースライン	投与 24 週時 (治療期 I 終了時)	投与 24 週時(治療期 I 終了時) の変化量 [95 %信頼区間]	プラセボ群との 群間差 [95 %信頼区間] a)
プラセボ群	71	7.61±0.73	8.01±1.02	0.39 [0.2, 0.6]	—
本剤群	150	7.67±0.85	7.17±0.64	-0.50 [-0.6, -0.4]	-0.87 [-1.0, -0.7]

単位: %、平均値±標準偏差、—: 該当せず、LOCF

a) ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析

投与 24 週時(治療期 I 終了時)に HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は、プラセボ群及び本剤群(以下同順)で 0.0 % (0/71 例)及び 6.8 % (10/148 例)であった。また、ベースラインから投与 24 週時(治療期 I 終了時)の平均変化量とその 95 %信頼区間は、空腹時血糖値で 18.9 [12, 26] 及び-16.6 [-21, -12] mg/dL、体重で 0.16 [-0.2, 0.6] 及び-1.35 [-1.6, -1.1] kg であった。

ベースラインから投与 52 週時(治療期 II 終了時)の HbA1c 変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ/本剤群(本剤投与開始時(治療期 I 終了時)からの変化量、以下同様)及び本剤/本剤群(以下同順)で-0.91±0.76 % (n=64)及び-0.63±0.74 % (n=141)であり、HbA1c 変化量の推移は図 2 のとおりであった。投与 52 週時に HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は、18.8 % (12/64 例)及び 16.5 % (23/139 例)であった。ベースラインから投与 52 週時までの空腹時血糖値変化量(平均値±標準偏差、以下同様)は、-38.3±27.1 mg/dL (n=64)及び-22.4±27.1 mg/dL (n=141)、体重変化量は、-2.58±2.02 kg (n=64)及び-2.23±1.73 kg (n=141)であった。

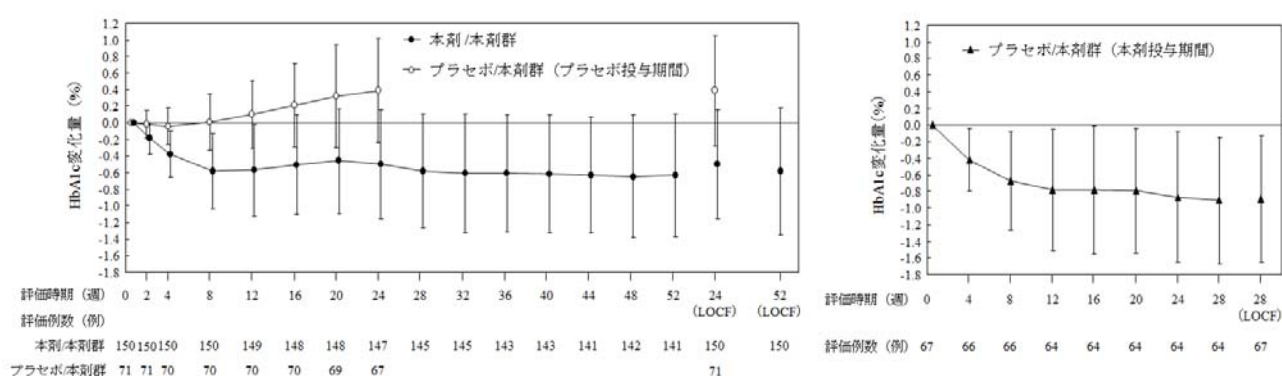


図 2 HbA1c 変化量 (%) の推移(TS071-03-1: FAS) (平均値±標準偏差)

(本剤/本剤群及びプラセボ/本剤群の本剤投与期間における本剤の用量は 2.5 mg (5 mg への増量を含む))

治療期 I (24 週間)における安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 64.8 % (46/71 例)、本剤群 59.3 % (89/150 例)、副作用の発現割合はプラセボ群 15.5 % (11/71 例)、本剤群 17.3 % (26/150 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 25 のとおりであった。

表 25 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
(TS071-03-1：安全性解析対象集団) (治療期 I (24 週間))

事象名	プラセボ群 (71例)		本剤群 (150例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	46 (64.8)	11 (15.5)	89 (59.3)	26 (17.3)
腹部不快感	3 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	1 (1.4)	0 (0.0)	8 (5.3)	4 (2.7)
脂肪肝	3 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	11 (15.5)	0 (0.0)	35 (23.3)	0 (0.0)
咽頭炎	3 (4.2)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)
上気道感染	4 (5.6)	0 (0.0)	4 (2.7)	0 (0.0)
尿中β2ミクログロブリン増加	3 (4.2)	1 (1.4)	6 (4.0)	5 (3.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (4.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
血圧上昇	3 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	6 (8.5)	0 (0.0)	7 (4.7)	0 (0.0)
白血球数増加	2 (2.8)	0 (0.0)	5 (3.3)	0 (0.0)
低血糖症	3 (4.2)	3 (4.2)	13 (8.7)	11 (7.3)
背部痛	3 (4.2)	0 (0.0)	2 (1.3)	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⁹²は、本剤群の 5 例（足関節部骨折/術後創感染、結腸ポリープ/結腸癌、膵癌、前立腺癌、結腸ポリープ）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 2 例（口渇/下痢、倦怠感）及び本剤群の 2 例（膵癌、前立腺癌）に認められ、口渇/下痢は副作用と判断された。

低血糖に関連する有害事象⁹³は、低血糖症がプラセボ群の 4.2 %（3/71 例）及び本剤群の 8.7 %（13/150 例）に認められ、本剤群の 2 例を除き副作用と判断された。

尿路感染症に関連する有害事象⁹⁴は、本剤群の 1.3 %（2/150 例：尿中白血球陽性、細菌検査陽性）に認められ、細菌検査陽性は副作用と判断された。

生殖器感染症に関連する有害事象⁹⁵は、プラセボ群の 1.4 %（1/71 例：カンジダ性亀頭炎）及び本剤群の 1.3 %（2/150 例：外陰部腔カンジダ症/細菌性膣炎、外陰部炎）に認められ、外陰部炎及び外陰部腔カンジダ症/細菌性膣炎は副作用と判断された。

頻尿に関連する有害事象⁹⁶は、プラセボ群の 1.4 %（1/71 例：多尿）及び本剤群の 2.7 %（4/150 例：頻尿 4 例）に認められ、いずれも副作用と判断された。

循環血漿量減少に関連する有害事象⁹⁷は、口渇がプラセボ群の 1.4 %（1/71 例）及び本剤群の 0.7 %（1/150 例）に認められ、いずれも副作用と判断された。血圧低下に関連する有害事象⁹⁸は認められなかった。

ケトアシドーシスに関連する有害事象⁹⁹は、プラセボ群の 1.4 %（1/71 例：血中ケトン体増加）及び本剤群の 0.7 %（1/150 例：尿中ケトン体陽性）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。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に重要な変化は認められなかった。

全治療期（52 週間）における安全性について、プラセボ/本剤群及び本剤/本剤群における有害事象の発現割合は 55.2 %（37/67 例）及び 81.3 %（122/150 例）、副作用の発現割合は 19.4 %（13/67 例）及び 21.3 %（32/150 例）であった。本剤/本剤群で 3 %以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 26 のとおりであった。

表 26 本剤/本剤群で 3 %以上に発現した有害事象及びその副作用
(TS071-03-1：安全性解析対象集団) (全治療期 (52 週間))

事象名	全集団 (217例) ^{a)b)}		プラセボ/本剤群 (67例) ^{a)b)}		本剤/本剤群 (150例)	
	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	159 (73.3)	45 (20.7)	37 (55.2)	13 (19.4)	122 (81.3)	32 (21.3)
結腸ポリープ	7 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	6 (4.0)	0 (0.0)
便秘	8 (3.7)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (5.3)	4 (2.7)
口内炎	6 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	54 (24.9)	0 (0.0)	7 (10.4)	0 (0.0)	47 (31.3)	0 (0.0)
咽頭炎	11 (5.1)	0 (0.0)	3 (4.5)	0 (0.0)	8 (5.3)	0 (0.0)
上気道感染	11 (5.1)	0 (0.0)	3 (4.5)	0 (0.0)	8 (5.3)	0 (0.0)
尿中β2ミクログロブリン増加	12 (5.5)	6 (2.8)	4 (6.0)	1 (1.5)	8 (5.3)	5 (3.3)
C-反応性蛋白増加	20 (9.2)	0 (0.0)	6 (9.0)	0 (0.0)	14 (9.3)	0 (0.0)
白血球数増加	6 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	5 (3.3)	0 (0.0)
低血糖症	20 (9.2)	17 (7.8)	4 (6.0)	4 (6.0)	16 (10.7)	13 (8.7)
背部痛	5 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.3)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	6 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	5 (3.3)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.0

a) 本剤投与開始後に発現した有害事象

b) プラセボ投与期間に中止した被験者は除外されている。

死亡例は、治療期 II の本剤 2.5/5 mg 群の 1 例 (急性心筋梗塞) 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⁹²は、プラセボ/本剤 5 mg 群の 1 例 (基底細胞癌)、本剤 2.5/2.5 mg 群の 3 例 (心筋梗塞、硝子体出血、咽頭癌) 及び本剤 2.5/5 mg 群の 1 例 (前立腺癌) に認められ、心筋梗塞は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ/本剤 5 mg 群の 1 例 (神経因性膀胱)、本剤 2.5/2.5 mg 群の 1 例 (咽頭癌) 及び本剤 2.5/5 mg 群の 1 例 (急性心筋梗塞) 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。

低血糖に関連する有害事象⁹³は、低血糖症がプラセボ/本剤群の 6.0 % (4/67 例) 及び本剤/本剤群の 10.7 % (16/150 例) に認められ、本剤/本剤群の 3 例を除きいずれも副作用と判断された。

尿路感染症に関連する有害事象⁹⁴は、本剤/本剤群の 2.0 % (3/150 例：尿中白血球陽性 2 例、細菌検査陽性 1 例) に認められ、細菌検査陽性は副作用と判断された。

生殖器感染症に関連する有害事象⁹⁵は、プラセボ/本剤群の 1.5 % (1/67 例：外陰部腔カンジダ症) 及び本剤/本剤群の 1.3 % (2/150 例：外陰部炎、外陰部腔カンジダ症/細菌性膣炎) に認められ、いずれも副作用と判断された。

頻尿に関連する有害事象⁹⁶は、頻尿がプラセボ/本剤群の 3.0 % (2/67 例) 及び本剤/本剤群の 2.7 % (4/150 例) に認められ、いずれも副作用と判断された。

循環血漿量減少に関連する有害事象⁹⁷は、プラセボ/本剤群の 1.5 % (1/67 例：血中尿酸増加) 及び本剤/本剤群の 0.7 % (1/150 例：口渇) に認められ、いずれも副作用と判断された。血圧低下に関連する有害事象⁹⁸は認められなかった。

ケトアシドーシスに関連する有害事象⁹⁹は、プラセボ/本剤群の 3.0 % (2/67 例：血中ケトン体増加 2 例) 及び本剤/本剤群の 1.3 % (2/150 例：血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性) に認められ、両群の血中ケトン体増加 (各 1 例) は副作用と判断された。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に重要な変化は認められなかった。

4) 国内経口血糖降下薬併用試験 (5.3.5.2-02：TS071-03-2 試験< 年 月～ 年 月 >)

経口血糖降下薬 (ビグアナイド薬 (以下、「BG」)、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (以下、「 α -GI」)、チアゾリジン薬 (以下、「TZD」)、DPP-4 阻害薬 (以下、「DPP-4」)、速効型インスリン分泌

促進薬（以下、「グリニド」）で効果不十分な日本人2型糖尿病患者¹⁰⁷（目標被験者数450例（グリニド併用群50例、他の併用群各100例））を対象に、本剤併用時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照長期投与試験が実施された。

本試験は、観察期（4週間）、治療期（52週間：非盲検）から構成された。

用法・用量は、本剤2.5 mgを1日1回朝食前に52週間経口投与とされた。なお、増量基準¹⁰³に基づき、投与24週時に本剤2.5 mgから5 mgへの増量が可とされた。また、治験担当医師が5 mgへの増量後に安全性に問題があると判断した場合に限り、2.5 mgへの減量が可とされたが、再増量は不可とされた。

総投与症例数487例（BG¹⁰⁸併用群117例、 α -GI¹⁰⁹併用群105例、TZD¹¹⁰併用群95例、DPP-4¹¹¹併用群111例、グリニド¹¹²併用群59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。増量基準に基づき、投与24週時に本剤5 mgへ増量された被験者は191例（BG併用群47例、 α -GI併用群32例、TZD併用群46例、DPP-4併用群41例、グリニド併用群25例）であった。中止例は49例であり、内訳はBG併用群8例（有害事象5例、観察継続不能、増量後の効果不十分、その他、各1例）、 α -GI併用群11例（有害事象5例、有害事象による同意撤回3例、増量後の効果不十分1例、その他2例）、TZD併用群12例（有害事象3例、有害事象による同意撤回2例、増量後の効果不十分、有害事象との関連のない同意撤回、各1例、その他5例）、DPP-4併用群8例（有害事象3例、有害事象との関連のない同意撤回2例、有害事象による同意撤回1例、その他2例）、グリニド併用群10例（有害事象3例、有害事象との関連のない同意撤回2例、増量後の効果不十分1例、その他4例）であった。

有効性について、主要評価項目は設定されなかった。FASにおけるベースラインから投与24週時及び投与52週時のHbA1c変化量は表27、HbA1c変化量の推移は図3のとおりであった。

表27 ベースラインから投与24週時及び投与52週時のHbA1c変化量（TS071-03-2：FAS）

	ベースライン	投与24週時	ベースラインから 投与24週時の変化量	投与52週時 ^{a)}	ベースラインから 投与52週時の変化量 ^{a)}
BG併用群	7.44±0.71 (n=117)	7.02±0.62 (n=113)	-0.42±0.64	6.81±0.57 (n=109)	-0.61±0.68
α -GI併用群	7.45±0.76 (n=105)	6.88±0.53 (n=96)	-0.55±0.64	6.76±0.51 (n=94)	-0.68±0.67
TZD併用群	7.55±0.91 (n=95)	7.13±0.65 (n=88)	-0.42±0.66	6.99±0.61 (n=83)	-0.60±0.73
DPP-4併用群	7.48±0.78 (n=111)	7.11±0.64 (n=106)	-0.35±0.54	6.94±0.54 (n=103)	-0.52±0.64
グリニド併用群	7.60±0.88 (n=59)	7.20±0.69 (n=54)	-0.41±0.57	7.03±0.64 (n=49)	-0.59±0.72

単位：%、平均値±標準偏差

a) 本剤5 mgへの増量を含む

¹⁰⁷ 観察期開始8週間以上前から一定の食事療法を実施かつ一定用量の経口血糖降下薬を単独で使用しており、観察期開始8週間以内に併用薬以外の糖尿病治療薬による治療を受けておらず、治療期開始4及び2週間前のHbA1cが6.5以上10.0%以下かつその変動幅が±1.0%以内の20歳以上の2型糖尿病患者。なお、治療期開始4及び2週間前のeGFRが連続して45 mL/min/1.73m²未満の被験者は除外された。

¹⁰⁸ BGの内訳：メトホルミン塩酸塩500 mg/日以上750 mg/日未満26例、750 mg/日以上1000 mg/日未満72例、1000 mg/日以上1500 mg/日未満3例、1500 mg/日以上16例

¹⁰⁹ α -GIの内訳：ボグリボース62例（0.6 mg/日以上0.9 mg/日未満39例、0.9 mg/日以上23例）、ミグリトール43例（150 mg/日以上225 mg/日未満37例、225 mg/日以上6例）

¹¹⁰ TZDの内訳：ピオグリタゾン塩酸塩15 mg/日未満2例、15 mg/日以上30 mg/日未満59例、30 mg/日以上45 mg/日未満34例

¹¹¹ DPP-4の内訳：シタグリブチンリン酸塩水和物95例（50 mg/日未満4例、50 mg/日以上100 mg/日未満78例、100 mg/日以上13例）、ビルダグリブチン8例（50 mg/日以上100 mg/日未満2例、100 mg/日以上6例）、アログリブチン安息香酸塩8例（25 mg/日以上50 mg/日未満）

¹¹² グリニドの内訳：ミチグリニドカルシウム水和物30例（30 mg/日未満5例、30 mg/日以上45 mg/日未満25例）、ナテグリニド29例（270 mg/日以上360 mg/日未満）

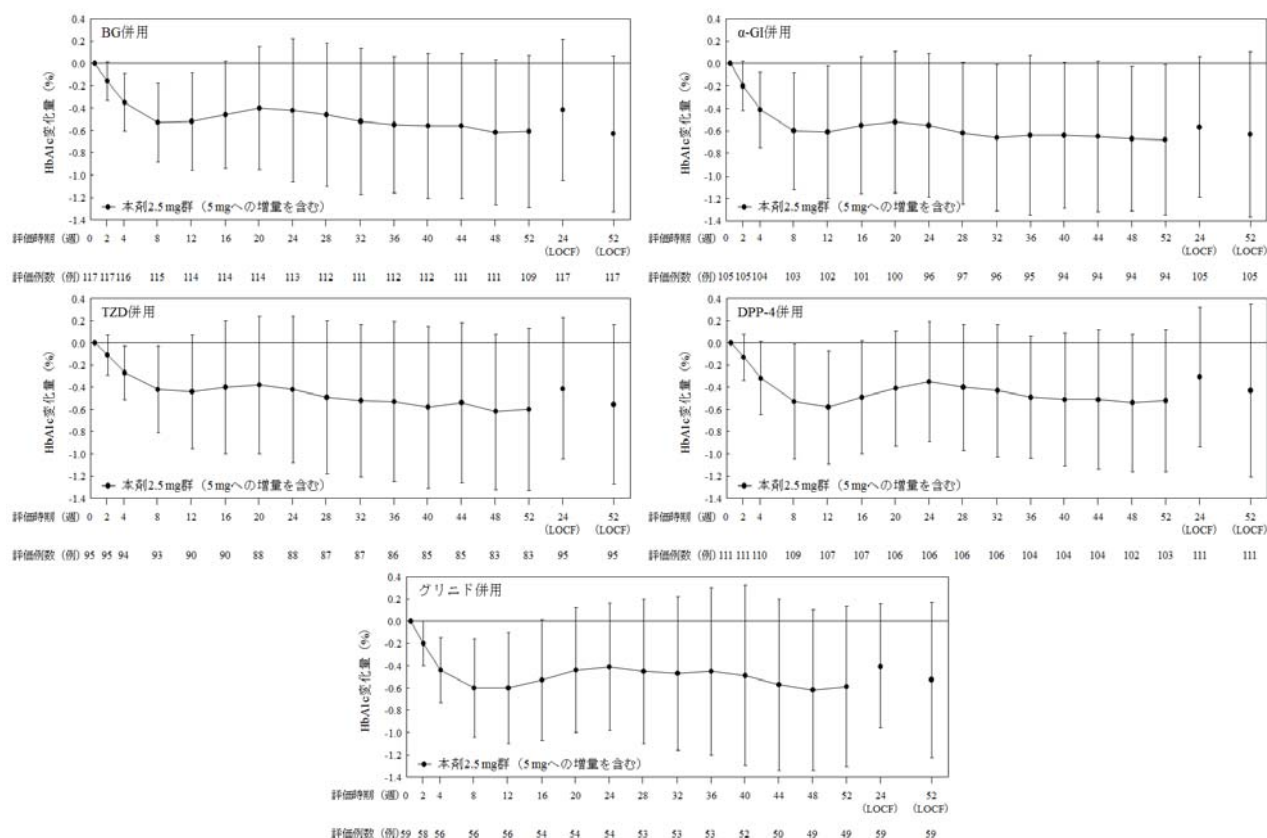


図3 HbA1c 変化量 (%) の推移 (TS071-03-2 : FAS) (平均値±標準偏差)

投与 24 週時及び投与 52 週時に HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は、BG 併用群 11.6 % (13/112 例) 及び 26.9 % (29/108 例)、 α -GI 併用群 17.7 % (17/96 例) 及び 24.5 % (23/94 例)、TZD 併用群 14.1 % (12/85 例) 及び 18.5 % (15/81 例)、DPP-4 併用群 7.6 % (8/105 例) 及び 14.7 % (15/102 例)、グリニド併用群 9.4 % (5/53 例) 及び 10.4 % (5/48 例) であった。空腹時血糖値及び体重のベースラインから投与 24 週時及び投与 52 週時の変化量は、表 28 のとおりであった。

表 28 空腹時血糖値及び体重のベースラインから投与 24 週時及び投与 52 週時の変化量 (TS071-03-2 : FAS)

		ベースライン		投与 24 週時		ベースラインから投与 24 週時までの変化量	投与 52 週時 ^{a)}		ベースラインから投与 52 週時までの変化量 ^{a)}
		例数	平均値 ±標準偏差	例数	平均値 ±標準偏差		例数	平均値 ±標準偏差	
空腹時 血糖値 (mg/dL)	BG 併用群	117	143.8±24.8	113	132.3±19.4	-11.8±19.8	109	125.8±17.0	-17.8±22.1
	α -GI 併用群	105	148.0±27.0	96	128.9±18.3	-18.6±22.8	94	126.5±17.6	-21.4±21.5
	TZD 併用群	95	141.7±29.9	88	128.9±22.6	-12.6±22.1	83	123.7±18.4	-18.6±23.9
	DPP-4 併用群	111	152.1±30.7	106	136.6±21.1	-14.5±22.2	103	132.7±22.0	-18.5±24.4
	グリニド 併用群	59	146.9±31.2	54	133.2±18.8	-13.3±27.7	49	128.7±23.2	-19.4±31.9
体重 (kg)	BG 併用群	117	69.40±13.07	113	67.19±12.52	-2.11±2.13	109	66.45±12.78	-2.86±2.24
	α -GI 併用群	105	66.19±12.90	96	64.11±12.59	-2.21±2.03	94	63.23±12.45	-2.80±2.76
	TZD 併用群	95	71.67±13.40	88	70.36±13.06	-1.57±1.98	83	69.37±13.22	-2.32±2.51
	DPP-4 併用群	111	67.62±14.45	106	67.07±14.12	-1.42±1.74	103	66.63±14.34	-1.96±2.50
	グリニド 併用群	59	66.38±12.71	54	64.70±11.61	-1.66±1.92	49	64.77±11.01	-2.88±2.53

a) 本剤 5 mg への増量を含む

安全性について、有害事象の発現割合は BG 併用群 78.6 % (92/117 例)、 α -GI 併用群 75.2 % (79/105 例)、TZD 併用群 84.2 % (80/95 例)、DPP-4 併用群 73.9 % (82/111 例) 及びグリニド併用群 71.2 %

(42/59 例)、副作用の発現割合は BG 併用群 19.7 % (23/117 例)、 α -GI 併用群 12.4 % (13/105 例)、TZD 併用群 21.1 % (20/95 例)、DPP-4 併用群 18.9 % (21/111 例) 及びグリニド併用群 25.4 % (15/59 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 29 のとおりであった。

表 29 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 (TS071-03-2 : 安全性解析対象集団) (52 週間)

事象名	BG併用群 (117例)		α -GI併用群 (105例)		TZD併用群 (95例)		DPP-4併用群 (111例)		グリニド併用群 (n=59)	
	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	92 (78.6)	23 (19.7)	79 (75.2)	13 (12.4)	80 (84.2)	20 (21.1)	82 (73.9)	21 (18.9)	42 (71.2)	15 (25.4)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)
便秘	8 (6.8)	4 (3.4)	2 (1.9)	1 (1.0)	5 (5.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲齒	4 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
下痢	2 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (4.2)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.7)	0 (0.0)
胃炎	3 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	4 (3.4)	1 (0.9)	3 (2.9)	1 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)
歯周炎	3 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.7)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)
気管支炎	2 (1.7)	0 (0.0)	4 (3.8)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	4 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	3 (2.6)	3 (2.6)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (4.2)	3 (3.2)	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (3.4)	2 (3.4)
胃腸炎	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	1 (1.1)	3 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)
インフルエンザ	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	5 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	38 (32.5)	0 (0.0)	36 (34.3)	0 (0.0)	34 (35.8)	0 (0.0)	31 (27.9)	0 (0.0)	15 (25.4)	0 (0.0)
咽頭炎	4 (3.4)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	7 (7.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	10 (8.5)	0 (0.0)	5 (4.8)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	5 (4.5)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)
節足動物刺傷	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靱帯捻挫	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	6 (6.3)	0 (0.0)	5 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)
尿中アルブミン陽性	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.2)	1 (1.1)	6 (5.4)	4 (3.6)	2 (3.4)	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)
尿中 β 2ミクログロブリン増加	4 (3.4)	1 (0.9)	4 (3.8)	2 (1.9)	6 (6.3)	3 (3.2)	9 (8.1)	6 (5.4)	2 (3.4)	1 (1.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	10 (8.5)	0 (0.0)	5 (4.8)	0 (0.0)	16 (16.8)	4 (4.2)	11 (9.9)	1 (0.9)	4 (6.8)	1 (1.7)
尿中血陽性	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	7 (7.4)	2 (2.1)	4 (3.6)	2 (1.8)	1 (1.7)	0 (0.0)
低比重リポ蛋白増加	2 (1.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.6)	2 (1.8)	1 (1.7)	0 (0.0)
尿中赤血球陽性	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (4.2)	2 (2.1)	3 (2.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	3 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (3.4)	1 (1.7)
尿中白血球陽性	5 (4.3)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (7.4)	3 (3.2)	4 (3.6)	3 (2.7)	2 (3.4)	1 (1.7)
血中ケトン体増加	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (5.3)	2 (2.1)	2 (1.8)	1 (0.9)	6 (10.2)	5 (8.5)
尿中ケトン体陽性	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	2 (2.1)	2 (1.8)	1 (0.9)	4 (6.8)	2 (3.4)
細菌検査陽性	2 (1.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	2 (2.1)	2 (1.8)	2 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.7)
低血糖症	3 (2.6)	3 (2.6)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (3.2)	2 (2.1)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (3.4)	1 (1.7)
背部痛	2 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	6 (6.3)	0 (0.0)	4 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
関節周囲炎	4 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)
頻尿	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	3 (3.2)	3 (3.2)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (3.4)	2 (3.4)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.7)	0 (0.0)
湿疹	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	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⁹²は、BG 併用群の 11 例 (意識変容状態/肺炎、代謝性アシドーシス、狭心症、腸閉塞、膵径ヘルニア、腹圧性尿失禁、虫垂炎、結腸癌、胃癌、肩回旋筋腱板症候群、転移性胃癌)、 α -GI 併用群の 7 例 (陰茎障害、網膜剥離、不安定狭心症、急性

心筋梗塞、肝機能異常、脳挫傷、硬膜下血腫）、TZD 併用群の 7 例（結腸癌/直腸癌、甲状腺癌/腎細胞癌、前立腺炎、膀胱癌、不安定狭心症、蜂巣炎、肩回旋筋腱板症候群）、DPP-4 併用群の 4 例（良性前立腺肥大症、転移性直腸癌、硬膜下血腫、転移性結腸癌）及びグリニド併用群の 3 例（薬疹、一過性黒内障、気道感染）に認められ、 α -GI 併用群の 2 例（不安定狭心症、急性心筋梗塞）、TZD 併用群の 1 例（前立腺炎）及びグリニド併用群の 1 例（薬疹）については副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、BG 併用群の 5 例（代謝性アシドーシス、狭心症、胃癌、転移性胃癌、アミラーゼ増加）、 α -GI 併用群の 8 例（陰部そう痒症/下痢/頭痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加/アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加、網膜剥離、低血糖症、不安定狭心症、急性心筋梗塞、脳挫傷、硬膜下血腫）、TZD 併用群の 5 例（結腸癌/直腸癌、脱水/頻尿、性器びらん、膀胱癌、腎細胞癌）、DPP-4 併用群の 5 例（グリコヘモグロビン増加/フルクトサミン増加/血中ブドウ糖増加/糖尿病、椎間板障害、転移性直腸癌、血中ビリルビン増加、転移性結腸癌）及びグリニド併用群の 4 例（AST 増加/ALT 増加、薬疹、気道感染、光線過敏性反応）に認められ、BG 併用群の 1 例（アミラーゼ増加）、 α -GI 併用群の 4 例（陰部そう痒症/下痢、AST 増加/ALT 増加、不安定狭心症、急性心筋梗塞）、TZD 併用群の 2 例（脱水/頻尿、性器びらん）、DPP-4 併用群の 1 例（血中ビリルビン増加）、グリニド併用群の 2 例（薬疹、光線過敏性反応）については副作用と判断された。

低血糖に関連する有害事象⁹³は、低血糖症が BG 併用群の 2.6 % (3/117 例)、 α -GI 併用群の 2.9 % (3/105 例)、TZD 併用群の 3.2 % (3/95 例)、DPP-4 併用群の 0.9 % (1/111 例) 及びグリニド併用群の 3.4 % (2/59 例) に認められ、BG 併用群の 3 例、TZD 併用群の 2 例、DPP-4 併用群及びグリニド併用群の各 1 例については副作用と判断された。

尿路感染症に関連する有害事象⁹⁴は、BG 併用群の 5.1 % (6/117 例：膀胱炎/真菌検査陽性/尿中白血球陽性/細菌検査陽性、細菌性膀胱炎/尿中白血球陽性、尿中白血球陽性/細菌検査陽性、尿中白血球陽性/膀胱炎、膀胱炎、尿中白血球陽性)、 α -GI 併用群の 1.0 % (1/105 例：膀胱炎)、TZD 併用群の 9.5 % (9/95 例：尿中白血球陽性 4 例、膀胱炎/尿中白血球陽性/細菌検査陽性 2 例、膀胱炎/尿中白血球陽性、膀胱炎/細菌検査陽性、腎盂腎炎、各 1 例)、DPP-4 併用群の 4.5 % (5/111 例：尿中白血球陽性 2 例、尿路感染/尿中白血球陽性/細菌検査陽性、膀胱炎/尿中白血球陽性/細菌検査陽性、膀胱炎、各 1 例)、グリニド併用群の 5.1 % (3/59 例：膀胱炎/尿中白血球陽性/細菌検査陽性、膀胱炎、尿中白血球陽性) に認められ、BG 併用群の 4 例（膀胱炎/真菌検査陽性/尿中白血球陽性/細菌検査陽性、細菌性膀胱炎/尿中白血球陽性、尿中白血球陽性/膀胱炎、膀胱炎）、 α -GI 併用群の 1 例（膀胱炎）、TZD 併用群の 5 例（膀胱炎/尿中白血球陽性/細菌検査陽性、膀胱炎/尿中白血球陽性、膀胱炎/細菌検査陽性、尿中白血球陽性、腎盂腎炎）、DPP-4 併用群の 4 例（尿路感染/尿中白血球陽性/細菌検査陽性、膀胱炎/尿中白血球陽性/細菌検査陽性、膀胱炎、尿中白血球陽性）及びグリニド併用群の 2 例（膀胱炎/尿中白血球陽性/細菌検査陽性、膀胱炎）については副作用と判断された。

生殖器感染症に関連する有害事象⁹⁵は、BG 併用群の 1.7 % (2/117 例：前立腺炎、外陰部腔カンジダ症)、TZD 併用群の 2.1 % (2/95 例：前立腺炎、外陰部炎)、DPP-4 併用群の 1.8 % (2/111 例：外陰部腔カンジダ症、性器カンジダ症) 及びグリニド併用群の 1.7 % (1/59 例：外陰部腔カンジダ症) に認められ、BG 併用群の 1 例（前立腺炎）、TZD 併用群の 1 例（前立腺炎）、DPP-4 併用群の 2 例（外陰部腔カンジダ症、性器カンジダ症）及びグリニド併用群の 1 例（外陰部腔カンジダ症）については副作用と判断された。

頻尿に関連する有害事象⁹⁶は、頻尿が BG 併用群の 1.7 % (2/117 例)、 α -GI 併用群の 1.9 % (2/105 例)、TZD 併用群の 3.2 % (3/95 例)、DPP-4 併用群の 0.9 % (1/111 例) 及びグリニド併用群の 3.4 % (2/59 例) に認められ、BG 併用群の 1 例、 α -GI 併用群の 2 例、TZD 併用群の 3 例、DPP-4 併用群の 1 例、グリニド併用群の 2 例については副作用と判断された。

循環血漿量減少に関連する有害事象⁹⁷は、 α -GI 併用群の 1.0 % (1/105 例：血中カリウム減少)、TZD 併用群の 1.1 % (1/95 例：脱水) 及び DPP-4 併用群の 0.9 % (1/111 例：血中尿素増加) に認められ、脱水は副作用と判断された。血圧低下に関連する有害事象⁹⁸は、BG 併用群の 1.7 % (2/117 例：低血圧、起立性低血圧) 及び DPP-4 併用群の 0.9 % (1/111 例：血圧低下) に認められ、低血圧は副作用と判断された。

ケトアシドーシスに関連する有害事象⁹⁹は、BG 併用群の 3.4 % (4/117 例：代謝性アシドーシス/血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性)、 α -GI 併用群の 1.9 % (2/105 例：血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性)、TZD 併用群の 6.3 % (6/95 例：血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加、各 2 例、ケトアシドーシス/血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性、各 1 例)、DPP-4 併用群の 2.7 % (3/111 例：血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性/遊離脂肪酸増加、血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性) 及びグリニド併用群の 13.6 % (8/59 例：血中ケトン体増加 4 例、血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性、尿中ケトン体陽性、各 2 例) に認められ、BG 併用群の 2 例（血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加）、 α -GI 併用群の 1 例（血中ケトン体増加）、TZD 併用群の 3 例（血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性）、DPP-4 併用群の 3 例（遊離脂肪酸増加、血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性）及びグリニド併用群の 6 例（血中ケトン体増加 4 例、血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性、尿中ケトン体陽性、各 1 例）は副作用と判断された。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に重要な変化は認められなかった。

5) 国内腎機能障害患者対象長期投与試験 (5.3.5.1-05 : TS071-03-4 試験< 年 月～ 年 月 >)

腎機能障害を伴う日本人 2 型糖尿病患者¹¹³ (目標被験者数 150 例、本剤群 100 例、プラセボ群 50 例) を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、観察期 (4 週間)、治療期 I (24 週間：二重盲検)、治療期 II (28 週間：非盲検) から構成された。

用法・用量は、治療期 I ではプラセボ又は本剤 2.5 mg を 1 日 1 回朝食前に 24 週間、治療期 II では本剤 2.5 mg を 1 日 1 回朝食前に 28 週間経口投与とされた。なお、増量基準¹¹⁴に基づき、投与 24

¹¹³ 観察期開始 8 週間以上前から食事療法を実施かつ薬剤未治療又は一定用法・用量の経口血糖降下薬 (2 剤以下) を使用しており、治療期開始 4 及び 2 週間前の HbA1c が 6.5 以上 10.0 % 以下かつその変動幅が ± 1.0 % 以内、治療期開始 4 又は 2 週前の eGFR が 30 以上 59 mL/min/1.73m² 以下の 20 歳以上の 2 型糖尿病患者

¹¹⁴ 増量基準：①治療期 16 及び 20 週の HbA1c が連続して 7.0 % 以上であり、本剤 5 mg を投与しても安全性に問題がないと治験担当医師が判断した場合、②治療期 28～40 週の来院時の空腹時血糖値が 240 mg/dL を超える又は治験担当医師が必要と判断し、本剤 5 mg を投与しても安全性に問題がないと判断した場合

～40 週時に本剤 5 mg の投与が可とされた。また、治験担当医師が 5 mg 投与後の安全性に問題があると判断した場合に限り、2.5 mg への減量が可とされたが、再増量は不可とされた¹¹⁵。

総投与症例数 145 例（プラセボ群：50 例、本剤群：95 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。治療期 I を完了した 137 例（プラセボ群：48 例、本剤群：89 例）が治療期 II に移行した。増量基準に基づき、プラセボ群の 28 例、本剤群の 44 例¹¹⁶が本剤 5 mg を投与された。治療期 I の中止例は 8/145 例であり、内訳はプラセボ群 2/50 例（有害事象、その他、各 1 例）、本剤群 6/95 例（有害事象との関連のない同意撤回 2 例、有害事象、有害事象による同意撤回、各 1 例、その他 2 例）、治療期 II の中止例は 9/137 例であり、内訳はプラセボ/5 mg 群 3/28 例（有害事象 2 例、有害事象との関連のない同意撤回 1 例）、本剤 2.5/2.5 mg 群 2/45 例（有害事象 2 例）、本剤 2.5/5 mg 群 4/44 例（有害事象による同意撤回、増量後の効果不十分、各 2 例）であった。

有効性について、主要評価項目は設定されなかった。FAS におけるベースラインから投与 24 週時（治療期 I 終了時）の HbA1c 変化量は表 30 のとおりであった。

表 30 ベースラインから投与 24 週時（治療期 I 終了時）の HbA1c 変化量（TS071-03-4：FAS）

投与群	例数	ベースライン	投与 24 週時 （治療期 I 終了時）	投与 24 週時（治療期 I 終了時） の変化量 [95 %信頼区間]	プラセボ群との群間差 [95 %信頼区間] a)
プラセボ群	50	7.29±0.65	7.38±0.67	0.09 [-0.1, 0.3]	—
本剤群	95	7.32±0.68	7.21±0.65	-0.11 [-0.2, 0.0]	-0.19 [-0.4, 0.0]

単位：％、平均値±標準偏差、—：該当せず、LOCF

a) ベースラインの HbA1c を共変量とした共分散分析

投与 24 週時（治療期 I 終了時）に HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は、プラセボ群及び本剤群（以下同順）で 4.2 %（2/48 例）及び 5.4 %（5/93 例）であった。ベースラインから投与 24 週時（治療期 I 終了時）の平均変化量とその 95 %信頼区間は、空腹時血糖値で 0.5 [-5, 6] 及び -6.7 [-12, -1] mg/dL、体重で -0.02 [-0.4, 0.4] 及び -1.29 [-1.7, -0.9] kg であった。

ベースラインから投与 52 週時（治療期 II 終了時）の HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）はプラセボ/本剤群（本剤投与開始時（治療期 I 終了時）からの変化量、以下同様）及び本剤/本剤群（以下同順）で -0.48±0.53 %（n=44）及び -0.30±0.54 %（n=83）であり、HbA1c 変化量の推移は図 4 のとおりであった。投与 52 週時に HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は、14.0 %（6/43 例）及び 17.3 %（14/81 例）であった。ベースラインから投与 52 週時までの空腹時血糖値変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、-22.9±22.9 mg/dL（n=44）及び -14.1±24.3 mg/dL（n=83）、体重変化量は -2.86±1.70 kg（n=44）及び -2.01±2.20 kg（n=83）であった。

¹¹⁵ 原則として併用される経口血糖降下薬の種類、用法・用量は変更しないこととされたが、低血糖症状が発現した場合の経口血糖降下薬の減量、空腹時血糖値が 240 mg/dL を超えた場合の処置又は治験担当医師の判断による「経口血糖降下薬の増量（BG を除く）」、「経口血糖降下薬の 1 剤追加（BG を除く）」、「インスリン製剤の追加」のいずれかが実施された。なお、増量基準に該当する場合は本剤の増量が優先された。

¹¹⁶ 42 例が投与 24 週時、2 例が投与 28～40 週に増量された。

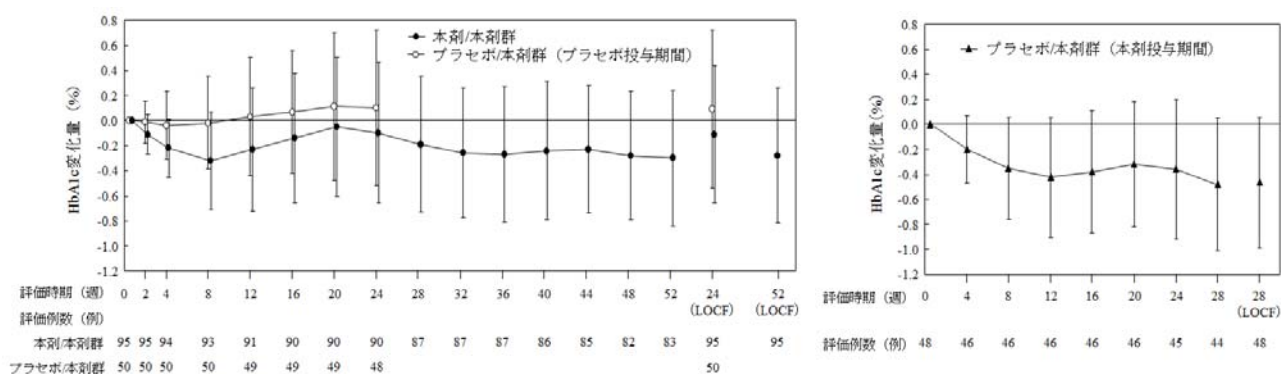


図4 HbA1c 変化量 (%) の推移 (TS071-03-4 : FAS) (平均値±標準偏差)
(本剤/本剤群及びプラセボ/本剤群の本剤投与期間における本剤の用量は 2.5 mg (5 mg への増量を含む))

治療期 I (24 週間) における安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 62.0 % (31/50 例)、本剤群 67.4 % (64/95 例)、副作用の発現割合はプラセボ群 10.0 % (5/50 例)、本剤群 18.9 % (18/95 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 31 のとおりであった。

表 31 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
(TS071-03-4 : 安全性解析対象集団) (治療期 I (24 週間))

事象名	プラセボ群 (50例)		本剤群 (95例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	31 (62.0)	5 (10.0)	64 (67.4)	18 (18.9)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	1 (1.1)
便秘	3 (6.0)	2 (4.0)	8 (8.4)	5 (5.3)
下痢	2 (4.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	11 (22.0)	0 (0.0)	24 (25.3)	0 (0.0)
咽頭炎	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
上気道感染	4 (8.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	7 (14.0)	0 (0.0)	7 (7.4)	1 (1.1)
尿中血陽性	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
好中球数増加	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
白血球数増加	4 (8.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
低血糖症	3 (6.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	3 (3.2)
関節痛	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.2)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (6.3)	4 (4.2)
皮脂欠乏性湿疹	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.0

死亡例は、治療期 I の本剤群の 1 例 (膵癌) 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、プラセボ群の 1 例 (肝の悪性新生物) 及び本剤群の 3 例 (脳梗塞、糖尿病性網膜症、浮動性めまい) に認められ、脳梗塞及び糖尿病性網膜症は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 1 例 (肝の悪性新生物) 及び本剤群の 3 例 (脳梗塞、便秘、頻尿) に認められ、本剤群の事象はいずれも副作用と判断された。

低血糖に関連する有害事象⁹³は、低血糖症がプラセボ群の 6.0 % (3/50 例) 及び本剤群の 3.2 % (3/95 例) に認められ、本剤群の 3 例については副作用と判断された。

尿路感染症に関連する有害事象⁹⁴は、本剤群の 2.1 % (2/95 例 : 膀胱炎、尿中白血球陽性) に認められ、膀胱炎は副作用と判断された。

生殖器感染症に関連する有害事象⁹⁵は、本剤群の 1.1 % (1/95 例：カンジダ性亀頭炎) に認められ、副作用と判断された。

頻尿に関連する有害事象⁹⁶は、プラセボ群の 2.0 % (1/50 例：多尿) 及び本剤群の 6.3 % (6/95 例：頻尿 6 例) に認められ、多尿及び本剤群の 4 例の頻尿は副作用と判断された。

循環血漿量減少に関連する有害事象⁹⁷は、プラセボ群の 4.0 % (2/50 例：口渇、血中尿酸増加) 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。血圧低下に関連する有害事象⁹⁸は認められなかった。

ケトアシドーシスに関連する有害事象⁹⁹は認められなかった。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に重要な変化は認められなかった。

全治療期 (52 週間) における安全性について、プラセボ/本剤群及び本剤/本剤群における有害事象の発現割合は 58.3 % (28/48 例) 及び 81.1 % (77/95 例)、副作用の発現割合は 18.8 % (9/48 例) 及び 25.3 % (24/95 例) であった。本剤/本剤群で 3 % 以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 32 のとおりであった。

表 32 本剤/本剤群で 3 % 以上に発現した有害事象及びその副作用
(TS071-03-4：安全性解析対象集団) (全治療期 (52 週間))

事象名	全集団 (143例) a)b)		プラセボ/本剤群 (48例) a)b)		本剤/本剤群 (95例)	
	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	105 (73.4)	33 (23.1)	28 (58.3)	9 (18.8)	81.1 (77)	25.3 (24)
腹部膨満	3 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	1 (1.1)
便秘	12 (8.4)	5 (3.5)	2 (4.2)	0 (0.0)	10 (10.5)	5 (5.3)
下痢	4 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.2)	0 (0.0)
気管支炎	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)
胃腸炎	4 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.2)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	32 (22.4)	0 (0.0)	3 (6.3)	0 (0.0)	29 (30.5)	0 (0.0)
上気道感染	11 (7.7)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	9 (9.5)	0 (0.0)
尿中β2ミクログロブリン増加	5 (3.5)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.3)	2 (2.1)
血中クレアチニン増加	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)
血圧低下	4 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	16 (11.2)	1 (0.7)	2 (4.2)	0 (0.0)	14 (14.7)	1 (1.1)
尿中血陽性	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)
低血糖症	5 (3.5)	5 (3.5)	2 (4.2)	2 (4.2)	3 (3.2)	3 (3.2)
関節痛	4 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)
背部痛	5 (3.5)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	4 (4.2)	0 (0.0)
変形性関節症	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)
関節周囲炎	4 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)
脳梗塞	3 (2.1)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	2 (2.1)
浮動性めまい	6 (4.2)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	5 (5.3)	0 (0.0)
頻尿	6 (4.2)	4 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (6.3)	4 (4.2)
湿疹	5 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.3)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.0

a) 本剤投与開始後に発現した有害事象

b) プラセボ投与期間に中止した被験者は除外されている。

死亡は、治療期 II では認められなかった。重篤な有害事象⁹²は、プラセボ/本剤 2.5 mg 群の 1 例 (橈骨骨折/ミオクロウスム)、プラセボ/本剤 5 mg 群の 3 例 (自律神経失調、上咽頭癌、頸椎部脊髄損傷)、本剤 2.5/2.5 mg 群の 7 例 (脳梗塞 2 例、結腸ポリープ/直腸癌、浮動性めまい、脊柱管狭窄症、緑内障、狭心症) 及び本剤 2.5/5 mg 群の 1 例 (半月板障害) に認められ、脳梗塞 (1 例) は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ/本剤 5 mg 群の 2 例 (上咽頭癌、頸椎部脊髄損傷)、本剤 2.5/2.5 mg 群の 2 例 (脳梗塞、脊柱管狭窄症) 及び本剤 2.5/5 mg 群の 1 例 (第 7 脳神経麻痺) に認められ、脳梗塞は副作用と判断された。

低血糖に関連する有害事象⁹³は、プラセボ/本剤群の 4.2 % (2/48 例：低血糖症 2 例) 及び本剤/本剤群の 4.2 % (4/95 例：低血糖症 3 例、無自覚性低血糖 1 例) に認められ、いずれも副作用と判断された。

尿路感染症に関連する有害事象⁹⁴は、プラセボ/本剤群の 2.1 % (1/48 例：膀胱炎) 及び本剤/本剤群の 4.2 % (4/95 例：膀胱炎/尿中白血球陽性/細菌検査陽性、尿路感染、膀胱炎、尿中白血球陽性) に認められ、プラセボ/本剤群の膀胱炎及び本剤/本剤群の尿中白血球陽性 (1 例) を除き副作用と判断された。

生殖器感染症に関連する有害事象⁹⁵は、本剤/本剤群の 2.1 % (2/95 例：カンジダ性亀頭炎/前立腺炎、陰部ヘルペス) に認められ、カンジダ性亀頭炎/前立腺炎は副作用と判断された。

頻尿に関連する有害事象⁹⁶は、頻尿が本剤/本剤群の 6.3 % (6/95 例) に認められ、4 例については副作用と判断された。

循環血漿量減少に関連する有害事象⁹⁷は、プラセボ/本剤群の 2.1 % (1/48 例：口渇) 及び本剤/本剤群の 5.3 % (5/95 例：血中尿素増加、血中尿酸増加、各 2 例、脱水 1 例) に認められ、口渇は副作用と判断された。血圧低下に関連する有害事象⁹⁸は、血圧低下がプラセボ/本剤群の 2.1 % (1/48 例) 及び本剤/本剤群の 3.2 % (3/95 例) 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。

ケトアシドーシスに関連する有害事象⁹⁹について、プラセボ/本剤群の 6.3 % (3/48 例：血中ケトン体増加 3 例) 及び本剤/本剤群の 2.1 % (2/95 例：血中ケトン体増加 2 例) に認められ、プラセボ/本剤群の 1 例を除き副作用と判断された。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に重要な変化は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、本剤は新規作用機序を有する薬剤 (SGLT2 阻害薬) であり、本剤の単独療法、各併用療法について臨床試験により有効性及び安全性が確認されたこと (「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」の項を参照) から、本剤は 2 型糖尿病治療薬の新たな選択肢の 1 つになり得ると考える。

(2) 有効性について

1) 単独療法の有効性について

機構は、以下のように考える。国内第 III 相試験 (TS071-03-5 試験) の主要評価項目であるベースラインから投与 24 週時の HbA1c 変化量について、本剤 2.5 mg 群とプラセボ群の群間差とその 95 %信頼区間は -0.75 [-0.98, -0.52] % と、プラセボ群に対する優越性が示された (表 21)。ベースラインの HbA1c の違いによる影響を確認したところ、ベースラインの HbA1c が 7.0 %未満ではプラセボ群 0.58 ± 1.40 % (n=13)、本剤 2.5 mg 群 -0.38 ± 0.37 % (n=12)、7.0 %以上 8.0 %未満ではプラセボ群 -0.14 ± 0.73 % (n=40)、本剤 2.5 mg 群 -0.56 ± 0.35 % (n=44)、8.0 %以上 9.0 %未満ではプラセボ群 -0.15 ± 0.74 % (n=19)、本剤 2.5 mg 群 -0.84 ± 0.66 % (n=14)、9.0 %以上ではプラセボ群 -0.13 ± 0.71 % (n=7)、本剤 2.5 mg 群 -0.89 ± 1.17 % (n=9) と、いずれのサブグループにおいても本剤 2.5 mg 群の方がプラセボ群より改善した。また、投与 24 週時に HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合はプラセボ群及び本剤 2.5 mg 群 (以下同順) で 3.8 %及び 19.0 %、空腹時血糖値変化量

(平均値 [95 %信頼区間]、以下同様) は-0.8 [-5.4, 3.7] 及び-28.3 [-32.9, -23.8] mg/dL、食後 2 時間血糖値変化量は 1.1 [-8.0, 10.1] 及び-55.8 [-64.7, -46.8] mg/dL と、本剤 2.5 mg 群の方がプラセボ群より改善した。さらに、国内単独長期投与試験 (TS071-03-3 試験) において、本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) のベースラインから投与 52 週時の HbA1c 変化量とその 95 %信頼区間は -0.50 [-0.6, -0.4] %、投与 52 週時に HbA1c が 6.5 %未満に達した被験者の割合は 20.1 %と、投与 52 週時までの効果 (HbA1c 低下) の持続が確認されていること (図 1)、国内後期第 II 相試験 (TS071-02-3 試験) において、ベースラインから投与 12 週時の HbA1c 変化量についていずれの本剤群でもプラセボ群に対する統計学的に有意な低下が認められたこと (表 19) も踏まえ、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、以下のように考える。国内 SU 併用試験 (TS071-03-1 試験) のベースラインから投与 24 週時 (治療期 I 終了時) の HbA1c 変化量について、本剤群とプラセボ群の群間差とその 95 %信頼区間は-0.87 [-1.0, -0.7] %であった (表 24)。また、TS071-03-1 試験及び国内血糖降下薬併用試験 (TS071-03-2 試験) における併用療法別のベースラインから投与 52 週時の有効性評価項目の変化量は表 33 のとおりであり、いずれの併用療法においてもベースラインからの改善がみられたことから、各併用療法の有効性は確認されたと考える。また、ベースラインの HbA1c 別のベースラインから投与 52 週時の HbA1c 変化量を確認したところ (表 34)、例数に偏りがあり、ベースラインの HbA1c が高いほど HbA1c 変化量が大きいものの、いずれのサブグループにおいても HbA1c の低下傾向がみられた。以上を踏まえ、各併用療法の有効性は示されていると考える。

表 33 ベースラインから投与 52 週時の有効性評価項目の変化量 (併用療法別) (FAS)

評価項目	TS071-03-1 試験 ^{a)b)}	TS071-03-2 試験 ^{b)}				
	SU 併用 (n=150)	BG 併用 (n=117)	α -GI 併用 (n=105)	TZD 併用 (n=95)	DPP-4 併用 (n=111)	グリニド併用 (n=59)
HbA1c 変化量 (%)	-0.63±0.74 (n=141)	-0.61±0.68 (n=109)	-0.68±0.67 (n=94)	-0.60±0.73 (n=83)	-0.52±0.64 (n=103)	-0.59±0.72 (n=49)
空腹時血糖値変化量 (mg/dL)	-22.4±27.1 (n=141)	-17.8±22.1 (n=109)	-21.4±21.5 (n=94)	-18.6±23.9 (n=83)	-18.5±24.4 (n=103)	-19.4±31.9 (n=49)
HbA1c が 6.5 %未満に達 した被験者の割合 (%) (達成例数/評価例数)	16.5 (23/139)	26.9 (29/108)	24.5 (23/94)	18.5 (15/81)	14.7 (15/102)	10.4 (5/48)

平均値±標準偏差

a) 本剤が 52 週間投与された被験者

b) 本剤 5 mg への増量を含む

表 34 ベースラインの HbA1c 別のベースラインから投与 52 週時の HbA1c 変化量 (併用療法別) (FAS)

ベースライン の HbA1c	TS071-03-1 試験 ^{a)b)}	TS071-03-2 試験 ^{b)}				
	SU 併用 (n=150)	BG 併用 (n=117)	α -GI 併用 (n=105)	TZD 併用 (n=95)	DPP-4 併用 (n=111)	グリニド併用 (n=59)
7.0 %未満	-0.11±0.50 (n=27)	-0.14±0.70 (n=32)	-0.28±0.29 (n=25)	-0.19±0.30 (n=25)	-0.11±0.36 (n=34)	-0.05±0.31 (n=11)
7.0 以上 8.0 %未満	-0.47±0.50 (n=70)	-0.54±0.37 (n=53)	-0.59±0.51 (n=50)	-0.41±0.38 (n=34)	-0.41±0.51 (n=45)	-0.51±0.50 (n=27)
8.0 以上 9.0 %未満	-1.04±0.64 (n=28)	-1.29±0.48 (n=18)	-1.19±0.68 (n=16)	-0.84±0.81 (n=14)	-1.27±0.60 (n=18)	-1.12±0.37 (n=6)
9.0 %以上	-1.51±1.00 (n=16)	-1.70±0.55 (n=6)	-2.63±0.38 (n=3)	-1.94±0.64 (n=10)	-1.32±0.33 (n=6)	-1.60±1.30 (n=5)

単位 : %, 平均値±標準偏差

a) 本剤が 52 週間投与された被験者

b) 本剤 5 mg への増量を含む

(3) 安全性について

機構は、併合解析別¹¹⁷の有害事象及び副作用の発現状況（表 35）、療法別の有害事象及び副作用の発現状況（表 36）について検討した結果、本剤の安全性上の大きな懸念はみられていないと考える。

表 35 併合解析別の有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	2 型糖尿病患者対象全試験併合集団	プラセボ対照単独投与試験併合集団			長期投与試験併合集団
	本剤 2.5 mg 群 ^{a)} (n=1262)	プラセボ群 (n=190)	本剤 2.5 mg 群 (n=196)	本剤 5 mg 群 (n=115)	本剤 2.5 mg 群 ^{a)} (n=1031)
有害事象	72.9 (920) [2630.4]	50.5 (96) [3154.3]	52.0 (102) [3089.1]	41.7 (48) [3283.7]	77.5 (799) [2598.0]
副作用	18.7 (236) [427.5]	6.3 (12) [373.1]	14.8 (29) [646.9]	13.9 (16) [899.1]	19.2 (198) [410.5]
重篤な有害事象 ⁹²⁾	5.5 (69) [74.7]	0.5 (1) [17.0]	1.0 (2) [32.3]	0.9 (1) [39.1]	6.4 (66) [76.8]
投与中止に至った有害事象	3.9 (49) [55.8]	0.0 (0) [0]	0.5 (1) [16.2]	1.7 (2) [78.2]	4.7 (48) [59.4]

発現割合%（発現例数） [単位時間当たりの発現件数（件数/1000 人年）]

a) 本剤 5 mg への増量を含む

表 36 療法別の有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

	TS071-03-3 試験 ^{a)}	TS071-03-1 試験 ^{a)b)}	TS071-03-2 試験 ^{a)}				
	単独療法 (n=299)	SU 併用 (n=150)	BG 併用 (n=117)	α-GI 併用 (n=105)	TZD 併用 (n=95)	DPP-4 併用 (n=111)	グリニド併用 (n=59)
有害事象	75.3 (225)	81.3 (122)	78.6 (92)	75.2 (79)	84.2 (80)	73.9 (82)	71.2 (42)
副作用	16.7 (50)	21.3 (32)	19.7 (23)	12.4 (13)	21.1 (20)	18.9 (21)	25.4 (15)
重篤な有害事象 ⁹²	5.4 (16)	6.0 (9)	9.4 (11)	6.7 (7)	7.4 (7)	3.6 (4)	5.1 (3)
投与中止に至った有害事象	3.7 (11)	2.7 (4)	4.3 (5)	7.6 (8)	5.3 (5)	4.5 (5)	6.8 (4)

発現割合%（発現例数）

a) 本剤 5 mg への増量を含む

b) 本剤が 52 週間投与された被験者

機構は、併用する経口血糖降下薬の種類又は用量による安全性への影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。SU 併用における有害事象の発現割合は、グリメピリドの 2 mg/日以下 73.1 %（136/186 例）、2 mg/日超 74.2 %（23/31 例）と同様であったが、低血糖症の発現割合は 2 mg/日以下 8.1 %（15/186 例）、2 mg/日超 16.1 %（5/31 例）と 2 mg/日超で高かった。

他の併用療法における有害事象の発現割合は、BG 併用では、メトホルミン塩酸塩の 750 mg/日以下 83.7 %（82/98 例）、750 mg/日超 52.6 %（10/19 例）と例数に偏りがあるものの、高用量で高くなる傾向はみられなかった。α-GI 併用では、ボグリボース 79.0 %（49/62 例）、ミグリトール 69.8 %（30/43 例）とボグリボース併用例で高かった。ボグリボースの用量別では、0.6 mg/日以下 79.5 %（31/39 例）、0.6 mg/日超 78.3 %（18/23 例）、ミグリトールの用量別では、150 mg/日以下 70.3 %（26/37 例）、150 mg/日超 66.7 %（4/6 例）とそれぞれ同様であった。TZD 併用では、ピオグリタゾン塩酸塩の 15 mg/日以下 83.6 %（51/61 例）、15 mg/日超 85.3 %（29/34 例）と同様であった。DPP-4 併用では、シタグリブチンリン酸塩水和物 75.8 %（72/95 例）、ビルダグリブチン 75.0 %（6/8 例）、アログリブチン安息香酸塩 50.0 %（4/8 例）と例数に偏りがあるものの、特定の有害事象が多く発現する傾向はみられなかった。シタグリブチンリン酸塩水和物の用量別では 50 mg/日以下 76.8 %（63/82 例）、50 mg/日超 69.2 %（9/13 例）と大きな違いはなかった。グリニド併用では、ミチグリ

¹¹⁷ 2 型糖尿病患者対象全試験併合集団（12～52 週間投与）：TS071-02-1、TS071-02-3、TS071-03-1～TS071-03-5 試験
プラセボ対照単独投与試験併合集団（12～24 週間投与）：TS071-02-1、TS071-02-3、TS071-03-5 試験
長期投与試験併合集団（52 週間投与）：TS071-03-1～TS071-03-4 試験

ニドカルシウム水和物 70.0 % (21/30 例)、ナテグリニド 72.4 % (21/29 例) と同様であった。ミチグリニドカルシウム水和物の用量別では、30 mg/日未満 60.0 % (3/5 例)、30 mg/日以上 72.0 % (18/25 例) と例数に偏りがあるものの、大きな違いはみられなかった。

機構は、以下のように考える。単独療法及び各併用療法における有害事象及び副作用の発現状況から、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考えるが、検討例数が少なかった薬剤がある点を踏まえ、製造販売後調査において引き続き安全性に関して情報収集する必要があると考える。なお、安全性を評価する上で注目すべき以下の事象について、機構はさらに検討した。

1) 低血糖

申請者は、以下のように説明している。低血糖に関連する有害事象⁹³の発現状況は、表 37 のとおりであり、SU 併用では単独療法及び他の併用療法より発現割合が高かった。

表 37 低血糖に関連する有害事象の発現状況

投与期間	投与群	単独療法		併用療法					
		TS071-03-5 試験 (n=79)	TS071-03-3 試験 (n=299)	TS071-03-1 試験 ^{b)} SU 併用 (n=150)	TS071-03-2 試験				
					BG 併用 (n=117)	α-GI 併用 (n=105)	TZD 併用 (n=95)	DPP-4 併用 (n=111)	グリニド併用 (n=59)
24 週	プラセボ群	0.0 (0)	—	—	—	—	—	—	—
	本剤 2.5 mg 群	1.3 (1)	—	—	—	—	—	—	—
52 週	本剤 2.5 mg 群 ^{a)}	—	2.3 (7)	10.7 (16)	2.6 (3)	2.9 (3)	3.2 (3)	0.9 (1)	3.4 (2)

発現割合% (発現例数)

a) 本剤 5 mg への増量を含む

b) 本剤が 52 週間投与された被験者

2 型糖尿病患者対象全試験併合集団における低血糖に関連する有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群 1.9 % (6/311 例) 及び 61.4 件/1000 人年に対し、本剤 1 及び 10 mg 群では発現がなく、0.5 mg 群 1.7 % (1/60 例) 及び 74.1 件/1000 人年、2.5 mg 群 (5 mg への増量を含む) 3.3 % (42/1262 例) 及び 77.6 件/1000 人年、5 mg 群 2.6 % (5/195 例) 及び 106.4 件/1000 人年と、本剤群でプラセボ群より単位時間あたりの発現件数が多かった。なお、第三者の介助を要する低血糖の発現はみられず、中等度の 2 例 (低血糖症) を除きいずれも軽度であった。また、重篤な有害事象はみられず、投与中止に至った有害事象は α-GI 併用 (TS071-03-2 試験) の 1 例 (本剤 2.5 mg 投与時、軽度) のみであった。また、2 型糖尿病患者対象全試験併合集団において、低血糖に関連する有害事象が投与期間に依存して増加する傾向は認められなかった (表 38)。

表 38 発現時期別の低血糖に関連する有害事象の発現状況 (2 型糖尿病患者対象全試験併合集団^{a)})

	発現時期 (週)				合計 (n=1262)
	1~12 (n=1262)	13~24 (n=1131)	25~36 (n=1037)	37~ (n=963)	
低血糖に関連する有害事象	2.1 (26)	0.4 (5)	0.7 (7)	0.4 (4)	3.3 (42)
血中ブドウ糖減少	0.1 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.1 (1)
低血糖症	2.0 (25)	0.4 (5)	0.6 (6)	0.4 (4)	3.2 (40)
無自覚性低血糖	0.0 (0)	0.0 (0)	0.1 (1)	0.0 (0)	0.1 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.15.0

a) 本剤 2.5 mg 群 (5 mg への増量を含む)

一方、SU 併用 (TS071-03-1 試験) では、プラセボ群 93.2 件/1000 人年、本剤 2.5 mg 群 (5 mg への増量を含む) 339.6 件/1000 人年であった。当該試験を除く全試験ではプラセボ群 48.9 件/1000 人年、本剤 2.5 mg 群 (5 mg への増量を含む) 33.2 件/1000 人年であったことから、SU 併用時には

低血糖の発現に留意する必要があると考える。また、SU 併用において、グリメピリドが減量又は休業された被験者が 3/221 例に認められ、SU 併用時には低血糖の発現に留意する旨及び低血糖の発現時には SU の減量を検討する旨を添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。単独療法と比較して SU 併用においては低血糖に関連する有害事象の発現割合が高い傾向が認められたことについて適切な注意喚起が必要と考える。また、低血糖は患者の予後に影響するとされていることから、製造販売後調査において引き続き低血糖に関して情報収集する必要があると考える。

2) 尿路感染症及び生殖器感染症に関連する有害事象

申請者は、以下のように説明している。2 型糖尿病患者対象全試験併合集団における尿路感染症に関連する有害事象⁹⁴の発現割合は、本剤 2.5 mg 群 (5 mg への増量を含む) 3.1 % (39/1262 例) であった。男女別では、本剤 2.5 mg 群 (5 mg への増量を含む) の男性 0.8 % (7/871 例)、女性 8.2 % (32/391 例) と女性で高かった。しかしながら、中等度の 2 例 (腎盂腎炎、尿路感染) を除き、いずれも軽度であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。プラセボ対照単独投与試験併合集団では、プラセボ群 0.5 % (1/190 例)、本剤 0.5 mg 群 1.7 % (1/60 例)、1 mg 群 3.6 % (2/55 例)、2.5 mg 群 0.5 % (1/196 例)、5 mg 群 0.0 % (0/115 例)、10 mg 群 0.0 % (0/58 例) と、本剤群とプラセボ群で同程度と考えられた。また、療法別では、単独療法 2.3 % (7/299 例)、SU 併用 2.0 % (3/150 例)、BG 併用 5.1 % (6/117 例)、 α -GI 併用 1.0 % (1/105 例)、TZD 併用 9.5 % (9/95 例)、DPP-4 併用 4.5 % (5/111 例)、グリニド併用 5.1 % (3/59 例) であった。

一方、2 型糖尿病患者対象全試験併合集団における生殖器感染症に関連する有害事象⁹⁵の発現割合は、本剤 2.5 mg 群 (5 mg への増量を含む) 1.3 % (16/1262 例) であった。男女別では、本剤 2.5 mg 群 (5 mg への増量を含む) の男性 0.5 % (4/871 例)、女性 3.1 % (12/391 例) と女性で高かった。中等度の 3 例 (外陰部膣カンジダ症 2 例、前立腺炎 1 例) を除き、いずれも軽度であったが、重篤な有害事象が TZD 併用の 1 例 (前立腺炎 : TS071-03-2 試験、本剤 2.5 mg 投与時、中等度) に認められ副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、単独療法の 1 例 (外陰部膣カンジダ症 : TS071-03-3 試験、本剤 2.5 mg 投与時、軽度) にみられた。プラセボ対照単独投与試験併合集団では、プラセボ群 1.1 % (2/190 例)、本剤 0.5 mg 群 0.0 % (0/60 例)、1 mg 群 0.0 % (0/55 例)、2.5 mg 群 1.0 % (2/196 例)、5 mg 群 0.9 % (1/115 例)、10 mg 群 0.0 % (0/58 例) と、本剤群とプラセボ群で同程度であった。また、療法別では、単独療法 1.0 % (3/299 例)、SU 併用 1.3 % (2/150 例)、BG 併用 1.7 % (2/117 例)、 α -GI 併用 0.0 % (0/105 例)、TZD 併用 2.1 % (2/95 例)、DPP-4 併用 1.8 % (2/111 例)、グリニド併用 1.7 % (1/59 例) であった。

以上より、尿路感染症及び生殖器感染症に関連する有害事象の発現割合は本剤群とプラセボ群で同程度であり、女性で発現割合が高い傾向がみられたが、ほとんどが軽度であった。また、中等度又は重篤な有害事象についても抗菌剤の投与により回復したことから、臨床的に対応可能と考える。

機構は、尿路感染症及び生殖器感染症の発現リスクの高い集団の有無、尿路感染症及び生殖器感染症が重篤化する可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。2 型糖尿病患者対象全試験併合集団における本剤投与時に尿路感染症又は生殖器感染症を発現した 56 例のうち、既往歴を有する被験者は 7 例、回復後に再度尿路感染症又は生殖器感染症を再発した被験者は 5 例 (既往歴を有する被験者 2 例を含む) であった。既往歴の有無別の発現割合は、プラセボ群の既往歴あり 0.0 % (0/9 例)、既往歴なし 1.3 % (4/302

例)、本剤 2.5 mg 群 (5 mg への増量を含む) の既往歴あり 19.0 % (4/21 例)、既往歴なし 3.7 % (46/1241 例) と、本剤群の既往歴ありで発現割合が高かった。なお、再発した被験者では、重篤化及び回復期間の長期化傾向はみられなかった。尿路系の器質的・機能的障害¹¹⁸合併の有無別の発現割合は、プラセボ群の合併あり 0.0 % (0/17 例)、合併なし 1.4 % (4/294 例)、本剤 2.5 mg 群 (5 mg への増量を含む) の合併あり 5.5 % (3/55 例)、合併なし 3.9 % (47/1207 例) と、本剤群の合併ありで発現割合がやや高かった。なお、発現した事象はいずれも軽度であり、重症度の悪化等は見られなかった。尿路感染症及び生殖器感染症が重篤化 (腎盂腎炎、敗血症等) する可能性について、2 型糖尿病患者対象全試験併合集団において腎盂腎炎 (1/1630 例) 及び前立腺炎 (3/1630 例) が認められたものの、早期の抗菌剤等の治療により回復したことから、重篤化する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。適切な対応が行われない場合には尿路感染症及び生殖器感染症が重篤化する可能性が否定できないと考えることから、それらについて適切に対応する旨を注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後調査において引き続き尿路感染症及び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。

3) 頻尿及び多尿に関連する有害事象

申請者は、以下のように説明している。2 型糖尿病患者対象全試験併合集団における頻尿に関連する有害事象⁹⁶は、本剤 2.5 mg 群 (5 mg への増量を含む) 3.3 % (42/1262 例) に認められ、発現時期は投与 2 日以内 1.3 % (17/1262 例)、3 日以降 14 日以内 0.9 % (11/1262 例)、15 日以降 1.1 % (14/1253 例) と投与初期に多くみられた。程度は中等度の 1 例 (頻尿) を除きいずれも軽度で、重篤な事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 2 例 (頻尿 2 例: TS071-03-2 試験 (TZD 併用)¹¹⁹、本剤 2.5 mg 投与時、軽度、及び TS071-03-4 試験¹²⁰、本剤 2.5 mg 投与時、中等度) にみられた。プラセボ対照単独投与試験併合集団では、プラセボ群 2.1 % (4/190 例)、本剤 0.5 mg 群 0.0 % (0/60 例)、1 mg 群 5.5 % (3/55 例)、2.5 mg 群 6.1 % (12/196 例)、5 mg 群 6.1 % (7/115 例)、10 mg 群 8.6 % (5/58 例) と本剤群で高く、本剤の用量に伴い上昇する傾向がみられた。また、療法別では、単独療法 3.3 % (10/299 例)、SU 併用 2.7 % (4/150 例)、BG 併用 1.7 % (2/117 例)、 α -GI 併用 1.9 % (2/105 例)、TZD 併用 3.2 % (3/95 例)、DPP-4 併用 0.9 % (1/111 例)、グリニド併用 3.4 % (2/59 例) であった。以上より、本剤群における頻尿に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群より高く、投与初期の発現が多かったものの、ほとんどが軽度であり、注意喚起の必要性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、頻尿及び多尿に関連するリスクは許容可能と考える。ただし、頻尿に関連する有害事象 (多尿を含む) が投与初期に多くみられていること、国内臨床試験において頻尿 (及び脱水) により投与中止となった被験者がみられたこと等から、適切な注意喚起が必要と考える。また、製造販売後調査において引き続き頻尿及び多尿に関連する有害事象に関して情報収集する必要があると考える。

4) 体液量・体重の減少及び電解質への影響

¹¹⁸ MedDRA の PT: 良性前立腺肥大症、神経因性膀胱、膀胱頸部硬化症、緊張性膀胱、腹圧性尿失禁、頻尿、夜間頻尿

¹¹⁹ 投与 1 日目に軽度の頻尿及び脱水を生じ、被験者の希望により治験中止となった。

¹²⁰ 投与 2 日目に頻尿の増悪により睡眠不足となり、日常生活に支障を来したため被験者の希望により治験中止となった。

申請者は、以下のように説明している。2 型糖尿病患者対象全試験併合集団における循環血漿量の減少に関連する有害事象⁹⁷は、本剤 2.5 mg 群（5 mg への増量を含む）1.6 %（20/1262 例）に認められ、発現時期は投与 2 日以内 0.5 %（6/1262 例）、3 日以降 14 日以内 0.2 %（3/1262 例）、15 日以降 0.9 %（11/1253 例）であった。なお、中等度の 1 例（脱水）を除きいずれも軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 2 例（口渇：TS071-02-3 試験、本剤 10 mg 群、軽度、脱水：TS071-03-2 試験（TZD 併用）¹¹⁹、本剤 2.5 mg 投与時、軽度）にみられた。プラセボ対照単独投与試験併合集団では、プラセボ群 0.5 %（1/190 例）、本剤 0.5 mg 群 1.7 %（1/60 例）、1 mg 群 0.0 %（0/55 例）、2.5 mg 群 1.5 %（3/196 例）、5 mg 群 0.9 %（1/115 例）、10 mg 群 5.2 %（3/58 例）と、本剤 10 mg 群で高い傾向がみられた。療法別では、単独療法 2.3 %（7/299 例）、SU 併用 0.7 %（1/150 例）、BG 併用 0.0 %（0/117 例）、 α -GI 併用 1.0 %（1/105 例）、TZD 併用 1.1 %（1/95 例）、DPP-4 併用 0.9 %（1/111 例）、グリニド併用 0.0 %（0/59 例）であった。循環血漿量の減少に関連する臨床検査値について、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び BUN の上昇がみられたが、投与 20 週付近まで上昇した後はほぼ一定となった。また、基準値上限を超えた被験者は少なかった。血中電解質（Na、K、Cl）については、循環血漿量の減少を示唆する変動はみられなかった。脳梗塞を含む血栓塞栓症に関連する有害事象¹²¹は、2 型糖尿病患者対象全試験併合集団の本剤 2.5 mg 群（5 mg への増量を含む）の 0.9 %（11/1262 例）にみられたが、発現時期はすべて投与 15 日以降であったことから、尿量増加及び脱水等による循環動態変化や血液粘度変化に伴う脳梗塞を含む血栓症のリスクが本剤投与早期に高まる可能性は低いと考える。以上より、本剤の作用機序から循環血漿量減少のリスクは否定できないものの、臨床的に問題となるものではないと考える。

2 型糖尿病患者対象全試験併合集団における血圧低下に関連する有害事象の発現割合は、本剤 2.5 mg 群 0.6 %（8/1262 例）であり、すべて投与 15 日以降に発現した。中等度の 1 例（低血圧）を除きいずれも軽度であり、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。また、療法別では、単独療法 0.7 %（2/299 例）、SU 併用 0.0 %（0/150 例）、BG 併用 1.7 %（2/117 例）、 α -GI 併用 0.0 %（0/105 例）、TZD 併用 0.0 %（0/95 例）、DPP-4 併用 0.9 %（1/111 例）、グリニド併用 0.0 %（0/59 例）であった。血圧について、プラセボ対照単独投与試験併合集団の投与 12 週時における収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量は、プラセボ群 0.2 ± 11.5 及び 0.7 ± 8.1 mmHg、本剤 2.5 mg 群 -6.3 ± 12.4 及び -2.8 ± 8.1 mmHg であった。いずれも、投与 2 週付近で低下傾向を示した後はほぼ一定となり、重篤な有害事象も認められなかったことから、本剤投与による過度の血圧低下のリスクは低いと考える。

体重について、国内第 III 相試験（TS071-03-5 試験）におけるベースラインから投与 24 週時の変化量の最小二乗平均とその 95 %信頼区間は、プラセボ群 -0.93 $[-1.30, -0.56]$ kg、本剤 2.5 mg 群 -2.70 $[-3.07, -2.32]$ kg であった。ベースラインから投与 52 週時の体重変化量（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、国内単独長期投与試験（TS071-03-3 試験）の本剤 2.5 mg 群（5 mg への増量を含む） -2.68 ± 2.14 kg であった。併用療法別（TS071-03-1 試験及び TS071-03-2 試験）では、SU 併用 -2.23 ± 1.73 、BG 併用 -2.86 ± 2.24 、 α -GI 併用 -2.80 ± 2.76 、TZD 併用 -2.32 ± 2.51 、DPP-4 併用 -1.96 ± 2.50 、グリニド併用 -2.88 ± 2.53 kg と、単独療法及び各併用療法において体重減少が認められた。2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（TS071-02-2 試験）における 24 時間尿量は、投与 1 日目で投与前及びプラセ

¹²¹ MedDRA の標準検索式（SMQ）：「塞栓および血栓」

ボ群と比較して本剤 0.5～5 mg 群のいずれにおいても増加傾向がみられたものの、投与 7 日目では明らかな影響はみられず、TS071-02-1、TS071-02-3 及び TS071-03-5 試験の治療期終了時（投与 12 及び 24 週時）における食事負荷試験での 2 時間尿量は、本剤 0.5～10 mg 群で投与前及びプラセボ群と比較して増加がみられ、本剤投与による利尿作用が認められた。体重減少の原因については、TS071-03-5 試験のベースラインから治療期終了時（投与 24 週時）及び後観察期（2 週間）終了時の体重変化量（最小二乗平均 [95 %信頼区間] ）は、本剤 2.5 mg 群で-2.76 [-3.14, -2.38] 及び-2.01 [-2.42, -1.61] kg であり、治療期終了時から後観察期終了時までみられた体重増加は本剤の投与終了に伴う体液量の回復によると推察され、体重減少に対する体液量減少の関与が示唆された。一方、長期投与試験では投与 20 週付近まで血球パラメータが上昇し、その後はほぼ一定で推移したのに対し、体重は投与 20 週以降も減少傾向がみられたこと、体重減少率（5 %未満、5 %以上）¹²² で層別した結果、体重減少 5 %以上で血球パラメータの上昇が大きくなる傾向は認められなかったことから、体重減少が体液量減少のみに起因するとは考えにくい。TS071-03-5 試験ではプラセボ群と比較して腹囲及びアディポネクチンの改善が認められ、長期投与試験における脂質パラメータの推移を体重減少率（5 %未満、5 %以上）で層別した結果、体重減少 5 %以上で HDL コレステロールの上昇及び TG の低下が顕著であった。以上より、本剤投与時の体重減少は、利尿作用による体液量減少及び脂質代謝亢進による脂肪量減少が原因と推察された。

機構は、年齢及び利尿薬の併用の有無が体液量減少に影響を与える可能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。2 型糖尿病患者対象全試験併合集団において、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）及び利尿薬併用の有無別に循環血漿量減少に関連する有害事象の発現状況を検討した。その結果、本剤 2.5 mg 群（5 mg への増量を含む）の 65 歳未満 1.4 %（11/808 例）、65 歳以上 2.0 %（9/454 例）と同様であった。利尿薬併用の有無別では、利尿薬併用なし 1.4 %（16/1138 例）、利尿薬併用あり 3.2 %（4/124 例）と例数に偏りがあるものの、利尿薬併用ありで高い傾向がみられた。なお、副作用の発現割合に大きな違いはみられなかった。

機構は、申請者の説明及び回答を了承するが、年齢、併用薬（利尿薬等）、季節等の外的環境により脱水のリスクが増大するおそれがあること等から適切な注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き体液量・体重の減少及び電解質への影響に関して情報収集する必要があると考える。

5) ケトン体増加

申請者は、以下のように説明している。2 型糖尿病患者対象全試験併合集団におけるケトアシドーシスに関連する有害事象⁹⁹の発現割合は、本剤 2.5 mg 群（5 mg への増量を含む）3.0 %（38/1262 例）であった。高度の 1 例（代謝性アシドーシス）及び中等度の 1 例（血中ケトン体増加/尿中ケトン体陽性）を除きいずれも軽度であった。重篤な有害事象は代謝性アシドーシスが 1 例（TS071-03-2 試験（BG 併用）、5 mg 投与時、高度）にみられ投与中止に至ったが、アルコール性又はメトホルミン（750 mg/日）による乳酸アシドーシスと考えられ、治験薬との因果関係は否定された。その他の投与中止に至った有害事象はみられなかった。プラセボ対照単独投与試験併合集団では、プラセボ群 1.1 %（2/190 例）、本剤 0.5 mg 群 0.0 %（0/60 例）、1 mg 群 0.0 %（0/55 例）、2.5 mg 群 2.6 %（5/196 例）、5 mg 群 0.9 %（1/115 例）、10 mg 群 3.4 %（2/58 例）と、本剤 2.5 及

¹²² 長期投与試験併合集団では、ベースラインからの体重減少率が規定来院日で一度でも 5 %を超えた被験者を「5 %以上」、一度も 5 %を超えなかった被験者を「5 %未満」とされた。

び 10 mg 群でプラセボ群より高かった。療法別では、単独療法 1.7 % (5/299 例)、SU 併用 1.3 % (2/150 例)、BG 併用 3.4 % (4/117 例)、 α -GI 併用 1.9 % (2/105 例)、TZD 併用 6.3 % (6/95 例)、DPP-4 併用 2.7 % (3/111 例)、グリニド併用 13.6 % (8/59 例) であった。ケトアシドーシスに関連する臨床検査値について、単独療法試験併合集団¹²³及び併用療法試験併合集団¹²⁴において、投与 52 週時に空腹時の血中ケトン体 (アセト酢酸、 β ヒドロキシ酪酸) 及び尿中ケトン体が基準値上限を超えた被験者が多くみられた。単独療法試験併合集団では、投与初期 (投与 2~4 週) に血中ケトン体の用量依存的な上昇のピークがみられ、投与 2 週時のアセト酢酸はプラセボ群、本剤 2.5 mg 群及び 5 mg 群 (以下同順) で 30.8 ± 32.3 、 58.5 ± 43.5 及び 81.0 ± 79.7 $\mu\text{mol/L}$ 、 β ヒドロキシ酪酸は 64.9 ± 81.9 、 146.9 ± 134.6 及び 218.3 ± 276.8 $\mu\text{mol/L}$ であったが、ケトアシドーシスはみられなかった。なお、食事負荷試験を実施した TS071-02-3 及び TS071-03-5 試験において食後 2 時間の血中ケトン体を測定した結果、いずれの試験においても血中ケトン体は食後 2 時間までに速やかに低下し回復性がみられた。以上より、本剤投与によるケトン体増加がみられたものの、ケトアシドーシスには至らず、食事摂取により速やかに回復する傾向がみられたことから、臨床的に問題となるものではないと考える。なお、インスリン分泌能の低下が懸念される患者 (高齢者、腎機能低下、 β 細胞機能低下) において、血中ケトン体の増加傾向はみられなかったことから、当該患者において糖尿病急性合併症について注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を了承するが、血中ケトン体増加及び尿中ケトン体陽性となることがある旨を注意喚起する必要があると考える。また、インスリン分泌能が低下している 2 型糖尿病患者において、本剤投与による体液量減少とともにケトン体増加を伴う糖尿病急性合併症を誘発するおそれがあることから、製造販売後調査において引き続きケトン体増加に関して情報収集する必要があると考える。

6) 骨代謝への影響

申請者は、以下のように説明している。2 型糖尿病患者対象全試験併合集団における骨代謝に関連する有害事象¹²⁵の発現割合は、本剤 2.5 mg 群 (5 mg への増量を含む) 1.9 % (24/1262 例) であった。男女別では、本剤 2.5 mg 群 (5 mg への増量を含む) の男性 1.4 % (12/871 例)、女性 3.1 % (12/391 例) と女性で高かった。なお、発現した有害事象のほとんどは骨折であり、本剤が投与された 1630 例中 23 例にみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 4 例 (下肢骨折: TS071-03-3 試験、本剤 2.5 mg 投与時、中等度、肋骨骨折: TS071-03-3 試験、本剤 2.5 mg 投与時、中等度、足関節部骨折: TS071-03-1 試験、本剤 2.5 mg 投与時、中等度、橈骨骨折: TS071-03-4 試験、本剤 2.5 mg 投与時、高度) にみられ、1 例 (下肢骨折) が投与中止に至った。療法別では、単独療法 2.7 % (8/299 例)、SU 併用 3.3 % (5/150 例)、BG 併用 1.7 % (2/117 例)、 α -GI 併用 1.0 % (1/105 例)、TZD 併用 0.0 % (0/95 例)、DPP-4 併用 2.7 % (3/111 例)、グリニド併用 3.4 % (2/59 例) であった。腎機能障害患者対象長期投与試験 (TS071-03-4 試験) では 1.4 % (2/143 例) であった。以上より、本剤投与時においてみられた骨代謝に関連する有害事象のうち副作用と判断されたものはなく、腎機能障害患者においても発現割合が上昇する傾向はみられなかった。

¹²³ TS071-02-1、TS071-02-3、TS071-03-5 及び TS071-03-3 試験

¹²⁴ TS071-03-1、TS071-03-2 試験

¹²⁵ 申請者が事前に定義した PT を用いて集計された。

骨代謝に関連する臨床検査値（血中マグネシウム（以下、「Mg」）、血中カルシウム（以下、「Ca」）、血中P、骨型アルカリフォスファターゼ（以下、「BAP」）、NTX、インタクト副甲状腺ホルモン（以下、「iPTH」）、 $1\alpha,25-(OH)_2$ ビタミンD）について、単独療法試験併合集団¹²³及び併用療法試験併合集団¹²⁴では、投与初期（投与2週）に血中Mgの上昇傾向がみられたが、投与52週まで基準値範囲内で推移した。国内第III相試験（TS071-03-5試験）の治療期終了時（投与24週時）における血中P及びNTXはプラセボ群と比較して有意に上昇したが、各併合集団において投与52週まで上昇する傾向はみられず、臨床的に問題となるような変化ではなかった。また、各併合集団においてiPTHの上昇傾向、BAP、 $1\alpha,25-(OH)_2$ ビタミンDの低下傾向がみられたが、血中Caでは一定の傾向はみられず、臨床的に問題となるような変化はみられなかった。以上より、本剤投与による骨代謝への影響が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承するが、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていることから、製造販売後調査において引き続き本剤長期投与時の骨代謝への影響に関して情報収集する必要があると考える。

7) 心血管系リスクについて

申請者は、以下のように説明している。2型糖尿病患者対象全試験併合集団における心血管系疾患に関連する有害事象¹²⁶の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群2.9%（9/311例）及び78.9件/1000人年に対し、本剤0.5 mg群では発現がなく、1 mg群1.8%（1/55例）及び83.1件/1000人年、2.5 mg群（5 mgへの増量を含む）4.1%（52/1262例）及び53.0件/1000人年、5 mg群1.5%（3/195例）及び45.6件/1000人年、10 mg群3.4%（2/58例）及び159.8件/1000人年と、本剤2.5 mg群（5 mgへの増量を含む）及び5 mg群でプラセボ群より多い傾向はみられなかった。なお、本剤併合群¹²⁷では53.4件/1000人年であった。重篤な有害事象は本剤が投与された1630例中14例（脳梗塞4例、急性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、各2例、心房細動、心筋梗塞、プリンツメタル狭心症、一過性黒内障、各1例）にみられ、5例（脳梗塞2例：いずれもTS071-03-4試験、本剤2.5 mg投与時、高度、急性心筋梗塞：TS071-03-2試験（ α -GI併用）、本剤2.5 mg投与時、高度、不安定狭心症：TS071-03-2試験（ α -GI併用）、本剤2.5 mg投与時、中等度、心筋梗塞：TS071-03-1試験（SU併用）、本剤2.5 mg投与時、中等度）は副作用と判断され、1例（心筋梗塞）を除き投与中止に至った。療法別では、単独療法3.7%（11/299例）、SU併用5.3%（8/150例）、BG併用1.7%（2/117例）、 α -GI併用6.7%（7/105例）、TZD併用6.3%（6/95例）、DPP-4併用4.5%（5/111例）、グリニド併用1.7%（1/59例）であった。腎機能障害患者対象長期投与試験（TS071-03-4試験）では6.3%（9/143例）であった。

心電図パラメータ（RR、PR、QRS、QTcF）について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、QT/QTc試験（TS071-02-11試験）から、本剤投与によるQT/QTc間隔への影響はないと考えられた。さらに、国内第III相試験（TS071-03-5試験）及び国内単独長期投与試験（TS071-03-3試験）においてもQT延長の傾向はみられず、単独療法及び各併用療法において、平均変化量の推移に一定の傾向はみられなかった。

その他の心血管系疾患に関連する評価項目（体重、血圧、LDLコレステロール、HDLコレステロール等）については、体重及び血圧は低下傾向を示した一方、LDLコレステロールに一定の傾向はみられなかった。HDLコレステロールは上昇傾向、TGは低下傾向を示し、投与24週以降は同程度

¹²⁶ MedDRAの標準検索式（SMQ）「虚血性心疾患」、「不整脈」、「心不全」、「脳血管障害」

¹²⁷ 2型糖尿病患者対象全試験併合集団において、用量にかかわらず本剤が投与された全被験者（1630例）

の値で推移した。体重、血圧、HDLコレステロール及びTGについて、単独療法及び各併用療法において同様の推移がみられた。なお、LDLコレステロールは、BG併用、 α -GI併用及びグリニド併用では単独療法よりやや高値で推移したものの、臨床的に問題となるような変化ではなかった。

以上より、本剤投与により心血管系リスクが上昇する傾向はみられなかった。

機構は、申請者の説明を了承するが、本剤投与による体液量減少の可能性が示唆されていること（「4）体液量・体重減少及び電解質への影響」の項を参照）、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本剤長期投与時の心血管系リスクに関して情報収集する必要があると考える。

8) 悪性腫瘍

申請者は、以下のように説明している。2型糖尿病患者対象全試験併合集団における良性・悪性腫瘍¹²⁸の発生割合及び単位時間あたりの発生件数は、プラセボ群1.0 %（3/311例）及び35.1件/1000人年に対し、本剤0.5及び10 mg群では発生がなく、1 mg群1.8 %（1/55例）及び83.1件/1000人年、2.5 mg群（5 mgへの増量を含む）2.2 %（28/1262例）及び29.3/1000人年、5 mg群1.5 %（3/195例）及び45.6件/1000人年と、単位時間あたりの発生件数に用量依存性はみられなかった。本剤併合群¹²⁷では30.1件/1000人年であり、プラセボ群より発生リスクが上昇する傾向はみられなかった。悪性腫瘍は、本剤を投与した1630例中23例（結腸癌、前立腺癌、喉頭癌、胃癌、膵癌、各2例、甲状腺癌/腎細胞癌、結腸癌/直腸癌、直腸癌、膀胱癌、乳癌、食道癌、口唇および口腔内癌、腎細胞癌、基底細胞癌、転移性胃癌、転移性直腸癌、上咽頭癌、各1例）にみられ、いずれも重篤と判断されたが、発生部位に一定の傾向はみられず、腎細胞癌（TS071-03-3試験、2.5 mg投与時、高度）を除き治験薬との因果関係は否定された。療法別では、単独療法2.0 %（6/299例）、SU併用4.7 %（7/150例）、BG併用3.4 %（4/117例）、 α -GI併用0.0 %（0/105例）、TZD併用3.2 %（3/95例）、DPP-4併用2.7 %（3/111例）、グリニド併用0.0 %（0/59例）であった。腎機能障害患者対象長期投与試験（TS071-03-4試験）では3.5 %（5/143例）であった。

以上より、本剤投与により悪性腫瘍の発生リスクが上昇する傾向はみられなかった。

機構は、申請者の説明を了承するが、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていることから、製造販売後調査において引き続き本剤長期投与時の悪性腫瘍に関して情報収集する必要があると考える。

9) 腎機能への影響

申請者は、以下のように説明している。2型糖尿病患者対象全試験併合集団における腎機能に関連する有害事象¹²⁹の発現割合は、本剤2.5 mg群12.8 %（161/1262例）であった。発現した有害事象の多くは頻尿及び臨床検査値異常であり、腎機能の悪化を示唆するものではなかった。重篤な有害事象は1例（腹圧性尿失禁：TS071-03-2試験（BG併用）、本剤2.5 mg投与時、中等度）にみられたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は3例（頻尿2例：TS071-03-2試験（TZD併用）、本剤2.5 mg投与時、軽度、TS071-03-4試験、本剤2.5 mg投与時、中等度、神経

¹²⁸ MedDRA の SOC：「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」

¹²⁹ MedDRA の SOC「腎および尿路障害」、SOC「臨床検査」の尿中クレアチニン増加、血中尿素増加、シスタチン C 増加、糸球体濾過率減少、尿中アルブミン陽性、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中 β 2ミクログロブリン増加、 β -Nアセチル D グルコサミニダーゼ増加、尿中蛋白陽性、尿中血陽性、尿沈渣異常、尿沈渣陽性、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性、尿中好酸球陽性、尿中移行上皮細胞陽性、尿中細胞、尿円柱陽性、尿中結晶陽性、尿中シュウ酸塩増加、尿中亜硝酸塩陽性

因性膀胱1例：TS071-03-1試験、本剤5 mg投与時、軽度）にみられ、頻尿の2例は副作用と判断された。

腎機能に関連する臨床検査値について、長期投与試験併合集団では投与24週までBUNが上昇傾向を示したが、その後投与52週まで基準範囲内で推移した。血清クレアチニン、尿中 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ（以下、「NAG」）、尿中 β 2ミクログロブリン、尿中アルブミンについて、プラセボ対照試験併合集団では本剤群でプラセボ群と比較して明らかな変化はみられず、長期投与試験併合集団においても一定の傾向はみられなかった。eGFRについては、長期投与試験併合集団の投与初期（投与2～4週）にわずかな低下がみられたものの、その後回復傾向を示し、臨床的に問題となる変化ではなかった。なお、長期投与試験併合集団における血清クレアチニン、BUN、尿中NAG、尿中 β 2ミクログロブリン、尿中アルブミン等について、腎機能別（eGFRが90以上、60以上90未満、30以上60未満）の推移を検討した結果、尿中NAGが中等度腎機能障害患者（eGFR：30以上60未満）で投与28週まで低下する傾向がみられたが、その後回復傾向を示した。また、尿中 β 2ミクログロブリンはeGFRの低下に伴い上昇の程度が大きくなったものの、いずれのサブグループにおいても回復傾向がみられた。また、BUN、尿中アルブミンの一時的な上昇又は低下がみられたものの、腎機能により大きな違いはみられなかった。腎機能障害患者対象長期投与試験（TS071-03-4試験）では11.9%（17/143例）と、2型糖尿病患者対象全試験における発現割合と大きな違いはみられなかった。当該試験においてBUN、血清クレアチニン及びシスタチンCの上昇傾向が認められたが、いずれも臨床的に問題となるような変化ではなかった。eGFRは投与初期に軽度の低下が認められ、投与52週時までほぼ一定に推移したが、臨床的に問題となるような変化ではなかった。

以上より、本剤投与時に腎機能障害患者では一部のパラメータに変化がみられたものの、腎機能の悪化を示唆する明らかな影響はみられていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承するが、本剤の作用機序に起因する尿量及び尿浸透圧への影響は明らかであることから、製造販売後調査において引き続き腎機能に関して情報収集する必要があると考える。

10) 肝機能への影響

申請者は、以下のように説明している。2型糖尿病患者対象全試験における肝機能に関連する有害事象¹³⁰の発現割合は、本剤2.5 mg群3.2%（40/1262例）であった。発現した有害事象の多くは軽度の臨床検査値異常であり、肝機能の悪化を示唆するものではなかった。重篤な有害事象は3例（胆石症：TS071-03-3試験、本剤2.5 mg投与時、高度、肝損傷：TS071-03-3試験、本剤2.5 mg投与時、中等度、肝機能異常：TS071-03-2試験（ α -GI併用）、本剤2.5 mg投与時、中等度）にみられたが、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4例（AST増加/ALT増加2例：TS071-03-2試験（ α -GI併用）、本剤2.5 mg投与時、軽度、（グリニド併用）、本剤2.5 mg投与時、中等度、胆石症：TS071-03-3試験、本剤2.5 mg投与時、高度、血中ビリルビン増加：TS071-03-2試験（DPP-4併用）、本剤2.5 mg投与時、軽度）にみられ、このうち2例（ALT増加/AST増加、胆石症）については治験薬との因果関係は否定された。なお、いずれの臨床試験においても、AST、

¹³⁰ MedDRA の SOC「肝胆道系障害」、SOC「臨床検査」のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリフォスファターゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、抱合ビリルビン増加、尿中ウロビリノーゲン増加、尿中ウロビリノーゲン減少

ALT、総ビリルビンに関連する有害事象のほとんどが軽度であり、Hy's law¹³¹に該当する肝機能異常はみられなかった。長期投与試験併合集団ではAST、ALT及びγ-GTPの低下傾向がみられたが、その他の臨床検査値に明らかな変化はみられなかった。

以上より、本剤投与により肝機能の悪化を示唆する変化はみられていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承するが、製造販売後調査において引き続き肝機能への影響に関して情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

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

(5) 用法・用量について

1) 用法

申請者は、以下のように説明している。2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（TS071-02-2試験）において、本剤0.5～5 mgを1日1回朝食前に7日間反復投与した際の投与1日目及び投与7日目における1日尿中グルコース排泄量（投与後0～24時間）は、すべての本剤群でプラセボ群より増加した。本剤1 mg以上の群では、投与8日目（最終投与後24～48時間）においてもプラセボ群より尿中グルコース排泄量が増加した。また、投与後0～16時間の血糖値AUCは、本剤1 mg以上の群でプラセボ群より減少した。なお、投与1日目及び投与7日目の朝食後（投与後0～4時間）、昼食後（投与後4～8時間）、夕食後（投与後12～16時間）の血糖値AUCは、いずれも本剤2.5 mg以上の群でプラセボ群より減少した。さらに、2型糖尿病患者に本剤2.5 mgを1日1回12～52週間投与した各臨床試験で本剤の有効性が認められたことから、本剤の推奨される投与回数は1日1回と考える。投与タイミングについては、食後投与では絶食下投与よりC_{max}が低下する傾向がみられたものの（TS071-03-10試験）、1日尿中グルコース排泄量は絶食下、食前及び食後投与（以下同順）で40.2、45.0、42.7 gと同程度であり、朝食後尿中グルコース排泄量は5.20、10.1及び7.66 g、昼食後尿中グルコース排泄量は13.6、13.3及び13.0 g、夕食後尿中グルコース排泄量は12.2、12.0、11.3 gと同程度であったことから、本剤は絶食下、食前又は食後のいずれにおいても投与可能と考える。一方、有効性を検討した国内臨床試験の投与タイミングはすべて朝食前であったものの、TS071-02-2試験における投与7日目の朝食後（投与後0～4時間）、昼食後（投与後4～8時間）、夕食後（投与後12～16時間）の尿中グルコース排泄量の変化量は本剤2.5 mg群で17.8、17.7及び15.0 g、本剤5 mg群で20.0、23.2及び20.3 g、血糖値AUC変化量は本剤2.5 mg

¹³¹ 米国食品医薬品局が重度の薬剤性肝障害の可能性を評価する際に用いる指標で、以下に該当する症例を「possible Hy's law case」と定義：総ビリルビン値が基準値上限の2倍以上、トランスアミナーゼ値（AST、ALT）が基準値上限の3倍超、アルカリフォスファターゼ値が基準値上限の2倍以上

群で-279、-261 及び-220 mg·h/dL、本剤 5 mg 群で-167、-119 及び-126 mg·h/dL であり、C_{max} 付近と考えられる朝食後で特に高い傾向はみられず、本剤の薬力学的作用に対する影響は C_{max} よりも AUC の寄与が大きいと考えられ、本剤の薬力学的作用に対する投与タイミングの影響は小さいと考える。また、TS071-02-2 試験における 2 時間毎の尿量変化量を検討した結果、投与直後に特に尿量が増加する傾向はみられなかったことから、就寝前投与により夜間頻尿のリスクが高くなる懸念は低いと考えられ、投与タイミングを問わず本剤の投与は可能と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の投与回数を 1 日 1 回とすることに問題はないと考える。投与タイミングについては、食事の影響はみられていないことから食前投与と規定する必要はないと考えるが、昼又は夕に投与した場合に朝投与と同程度の有効性が得られるのか不明であること、夕投与では就寝中に本剤の効果が最大となることについて安全性の観点等から留意する必要があると考えることから、臨床試験において有効性及び安全性が検討された朝投与と規定することが適切と考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

2) 用量

申請者は、以下のように説明している。国内後期第 II 相試験（TS071-02-3 試験）におけるベースラインから投与 12 週時の HbA1c 変化量（平均値）のプラセボ群との群間差は、本剤 1mg 群、2.5 mg 群、5 mg 群及び 10 mg 群で-0.49、-0.61、-0.67 及び-0.64 %と 2.5 mg 以上の群で同程度であった（表 19）。国内第 III 相試験（TS071-03-5 試験）におけるベースラインから投与 24 週時の本剤 2.5 mg 群の HbA1c 変化量（平均値）のプラセボ群との群間差は-0.75 %であり、プラセボ群に対する優越性が示された（表 21）。12 週間又は 24 週間投与（プラセボ対照単独投与試験併合集団）では、有害事象の発現割合は本剤 0.5～10 mg 群で 40.0～52.0 %とプラセボ群（50.5 %）と同程度であり、ほとんどが軽度の事象であった。副作用の発現割合は本剤 0.5～10 mg 群で 13.3～24.1 %とプラセボ群（6.3 %）より高かったが、用量依存的に発現割合が上昇する傾向はみられなかった。以上より、本剤の臨床用量は 1 日 2.5 mg とすることが適切と判断した。

また、食後血糖値及び体重等において、本剤 2.5 mg を超える用量で最大の反応が得られたことから（TS071-02-1 及び TS071-02-3 試験）、2.5 mg で効果不十分な場合に 5 mg へ増量したときの有効性を単独療法（TS071-03-3 試験）及び併用療法（TS071-03-1 試験及び TS071-03-2 試験）の長期投与試験で検討した。増量された被験者の割合は、単独療法 30.7 %（89/290 例）、SU 併用 53.1 %（77/145 例）、BG 併用 41.2 %（47/114 例）、α-GI 併用 33.0 %（32/97 例）、TZD 併用 52.9 %（46/87 例）、DPP-4 併用 38.7 %（41/106 例）、グリニド併用 46.3 %（25/54 例）であった。増量の有無別のベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量は、表 39 のとおりであった。

表 39 増量の有無別のベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量（FAS）

		TS071-03-3 試験	TS071-03-1 試験 ^{a)}	TS071-03-2試験				
		単独療法	SU併用	BG併用	α-GI併用	TZD併用	DPP-4併用	グリニド併用
増 量 な し	例数	210	73	70	73	49	70	34
	ベースライン	7.00±0.40	7.24±0.67	7.06±0.39	7.21±0.58	7.03±0.63	7.14±0.60	7.19±0.66
	変化量	-0.41	-0.53	-0.47	-0.58	-0.38	-0.30	-0.39
	[95 %信頼区間]	[-0.48, -0.35]	[-0.69, -0.37]	[-0.57, -0.38]	[-0.72, -0.44]	[-0.52, -0.23]	[-0.46, -0.14]	[-0.61, -0.17]
増 量 あ り	例数	89	77	47	32	46	41	25
	ベースライン	7.91±0.70	8.08±0.80	8.01±0.71	8.00±0.83	8.10±0.85	8.06±0.72	8.16±0.83
	変化量	-0.64	-0.65	-0.87	-0.75	-0.74	-0.65	-0.71
	[95 %信頼区間]	[-0.80, -0.49]	[-0.84, -0.46]	[-1.15, -0.59]	[-1.11, -0.38]	[-1.00, -0.48]	[-0.93, -0.37]	[-1.03, -0.40]

a) 本剤が 52 週間投与された被験者

増量 12 週後に HbA1c が 0.3 %以上低下した被験者の割合は、単独療法 44.2 % (38/86 例)、SU 併用 32.0 % (24/75 例)、BG 併用 57.4 % (27/47 例)、 α -GI 併用 38.7 % (12/31 例)、TZD 併用 34.1 % (15/44 例)、DPP-4 併用 59.0 % (23/39 例)、グリニド併用 50.0 % (12/24 例) であった。また、増量 12 週後に HbA1c が 7.0 %未満に達した被験者の割合は、単独療法 19.2 % (15/78 例)、SU 併用 13.8 % (9/65 例)、BG 併用 16.3 % (7/43 例)、 α -GI 併用 23.1 % (6/26 例)、TZD 併用 9.5 % (4/42 例)、DPP-4 併用 21.1 % (8/38 例)、グリニド併用 13.0 % (3/23 例) であった。以上より、本剤 2.5 mg 投与で効果不十分であった場合に 5 mg へ増量することは可能と考えられた。

また、療法別の増量の有無別の有害事象の発現状況は表 40 のとおりであり、増量により個々の有害事象の発現割合が上昇する傾向はみられなかったことから、5 mg へ増量した際の安全性に問題は無いと考えられた。

表 40 療法別の増量の有無別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

		TS071-03-3 試験	TS071-03-1 試験 ^{a)}	TS071-03-2試験				
		単独療法 (n=210)	SU併用 (n=73)	BG併用 (n=70)	α -GI併用 (n=73)	TZD併用 (n=49)	DPP-4併用 (n=70)	グリニド 併用 (n=34)
増 量 な し	すべての有害事象	158 (75.2)	61 (83.6)	55 (78.6)	56 (76.7)	43 (87.8)	54 (77.1)	24 (70.6)
	すべての副作用	37 (17.6)	17 (23.3)	18 (25.7)	8 (11.0)	12 (24.5)	16 (22.9)	7 (20.6)
	重篤な有害事象 ⁹²	10 (4.8)	7 (9.6)	9 (12.9)	6 (8.2)	3 (6.1)	3 (4.3)	3 (8.8)
	投与中止に至った 有害事象	9 (4.3)	3 (4.1)	4 (5.7)	8 (11.0)	4 (8.2)	5 (7.1)	4 (11.8)
	低血糖関連事象	7 (3.3)	8 (11.0)	3 (4.3)	3 (4.1)	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (2.9)
	頻尿関連事象	8 (3.8)	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	循環血漿量減少関 連事象	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (2.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
	血圧低下関連事象	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
	ケトアシドーシス 関連事象	5 (2.4)	1 (1.4)	3 (4.3)	1 (1.4)	4 (8.2)	3 (4.3)	5 (14.7)
	尿路感染症関連事 象	4 (1.9)	2 (2.7)	6 (8.6)	0 (0.0)	4 (8.2)	3 (4.3)	1 (2.9)
	生殖器感染症関連 事象	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (2.9)	0 (0.0)
	腎機能関連事象	28 (13.3)	12 (16.4)	10 (14.3)	6 (8.2)	11 (22.4)	10 (14.3)	4 (11.8)
	肝機能関連事象	6 (2.9)	3 (4.1)	1 (1.4)	3 (4.1)	2 (4.1)	5 (7.1)	2 (5.9)
増 量 あ り		単独療法 (n=89)	SU併用 (n=77)	BG併用 (n=47)	α -GI併用 群 (n=32)	TZD併用 (n=46)	DPP-4併用 (n=41)	グリニド 併用 (n=25)
	すべての有害事象	67 (75.3)	61 (79.2)	37 (78.7)	23 (71.9)	37 (80.4)	28 (68.3)	18 (72.0)
	すべての副作用	13 (14.6)	15 (19.5)	5 (10.6)	5 (15.6)	8 (17.4)	5 (12.2)	8 (32.0)
	重篤な有害事象 ⁹²	6 (6.7)	2 (2.6)	2 (4.3)	1 (3.1)	4 (8.7)	1 (2.4)	0 (0.0)
	投与中止に至った 有害事象	2 (2.2)	1 (1.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低血糖関連事象	0 (0.0)	8 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.4)	1 (4.0)
	頻尿関連事象	2 (2.2)	2 (2.6)	1 (2.1)	1 (3.1)	1 (2.2)	1 (2.4)	2 (8.0)
	循環血漿量減少関 連事象	2 (2.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血圧低下関連事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ケトアシドーシス 関連事象	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (2.1)	1 (3.1)	2 (4.3)	0 (0.0)	3 (12.0)
	尿路感染症関連事 象	3 (3.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (3.1)	5 (10.9)	2 (4.9)	2 (8.0)
	生殖器感染症関連 事象	1 (1.1)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (4.0)
	腎機能関連事象	10 (11.2)	7 (9.1)	4 (8.5)	3 (9.4)	7 (15.2)	6 (14.6)	4 (16.0)
	肝機能関連事象	4 (4.5)	2 (2.6)	2 (4.3)	1 (3.1)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J ver.15.0

a) 本剤が 52 週間投与された被験者

機構は、本剤の通常の用量を 1 日 2.5 mg とすることに問題はないと考えるが、1 日 5 mg 投与時のデータが限られていることも踏まえ、効果不十分な場合に 1 日 5 mg へ増量することの可否については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(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。腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (TS071-02-6 試験) において、本剤 5 mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値について、腎機能正常患者に対する軽度腎機能障害患者 ($60 \leq eGFR \leq 89$)、中等度腎機能障害患者 ($45 \leq eGFR \leq 59$ 、 $30 \leq eGFR \leq 44$)、高度腎機能障害患者 ($15 \leq eGFR \leq 29$) の比は、それぞれ 0.922 倍及び 1.05 倍、0.939 倍及び 1.05 倍、0.781 倍及び 1.04 倍、0.724 倍及び 1.21 倍であった。 $eGFR$ の低下に伴い血漿中本薬未変化体の $t_{1/2}$ 及び t_{max} が延長し、 C_{max} は低下する傾向がみられたが、 AUC には明らかな違いはなく、本剤の薬物動態は腎機能障害の有無や程度によって大きな影響を受けないものと考えられた。なお、 $eGFR$ の程度にかかわらずすべての被験者群で尿中グルコース排泄量の増加及び血糖値 AUC の低下が認められたものの、 $eGFR$ の低下に伴い変化量が小さくなる傾向がみられた。

腎機能障害患者 ($30 \leq eGFR \leq 59$) を対象とした国内腎機能障害患者対象長期投与試験 (TS071-03-4 試験) では、本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) を 52 週間投与した被験者のベースラインから投与 52 週時の HbA1c 及び空腹時血糖値変化量は -0.30 % 及び -14.1 mg/dL ($n=83$) であり、ベースラインからの低下が認められた。なお、 $eGFR$ 別¹³²のベースラインから投与 24 及び 52 週時の HbA1c 変化量及び空腹時血糖値変化量は、表 41 のとおりであった。

表 41 $eGFR$ 別のベースラインから投与 24 及び 52 週時の HbA1c 変化量及び空腹時血糖値変化量 (TS071-03-4 試験 : FAS)

	投与群	eGFR (mL/min/1.73 m ²)		
		60 以上	45 以上 60 未満	30 以上 45 未満
HbA1c				
ベースライン (平均値±標準偏差)	プラセボ群	7.40±0.69 (n=7)	7.29±0.69 (n=36)	7.27±0.43 (n=6)
	本剤 2.5 mg 群	7.43±0.68 (n=22)	7.22±0.66 (n=49)	7.42±0.74 (n=23)
投与 24 週時の変化量 [95 %信頼区間] ^{a)}	プラセボ群	0.11 [-0.4, 0.6]	0.07 [-0.2, 0.3]	0.18 [-0.1, 0.4]
	本剤 2.5 mg 群	-0.34 [-0.6, -0.1]	0.04 [-0.1, 0.2]	-0.21 [-0.4, 0.0]
投与 24 週時のプラセボ群との 群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}	本剤 2.5 mg 群	-0.44 [-0.8, 0.0]	-0.06 [-0.3, 0.2]	-0.35 [-0.7, 0.0]
投与 52 週時の変化量 [95 %信頼区間] ^{b)}	本剤 2.5 mg 群 ^{c)}	-0.50 [-0.8, -0.2] (n=21)	-0.20 [-0.4, -0.1] (n=44)	-0.31 [-0.5, -0.1] (n=18)
空腹時血糖値				
ベースライン (平均値±標準偏差)	プラセボ群	147.6±30.1 (n=7)	141.7±28.0 (n=36)	130.8±11.0 (n=6)
	本剤 2.5 mg 群	147.3±27.7 (n=22)	136.5±29.8 (n=49)	142.0±33.9 (n=23)
投与 24 週時の変化量 [95 %信頼区間] ^{a)}	プラセボ群	2.0 [-10, 14]	-1.9 [-8, 5]	13.8 [-4, 32]
	本剤 2.5 mg 群	-9.7 [-21, 2]	-6.7 [-14, 1]	-3.7 [-15, 8]
投与 24 週時のプラセボ群との 群間差 [95 %信頼区間] ^{a)}	本剤 2.5 mg 群	-11.8 [-30, 6]	-7.2 [-16, 2]	-12.7 [-34, 8]
投与 52 週時の変化量 [95 %信頼区間] ^{b)}	本剤 2.5 mg 群 ^{c)}	-16.5 [-28, -5] (n=21)	-15.0 [-23, -7] (n=44)	-9.1 [-18, 0] (n=18)

a) LOCF

b) 本剤が 52 週間投与された被験者

c) 本剤 5 mg への増量を含む。

¹³² 本剤投与開始時における $eGFR$ (mL/min/1.73m²) に基づき層別された。

投与 52 週時に HbA1c が 7.0 % 及び 6.5 % 未満に達した被験者の割合は 40.7 % (22/54 例) 及び 17.3 % (14/81 例) であった。eGFR 別の 7.0 % 及び 6.5 % 未満達成割合は、30 以上 45 未満 46.2 % (6/13 例) 及び 11.8 % (2/17 例)、45 以上 60 未満 30.8 % (8/26 例) 及び 18.2 % (8/44 例)、60 以上 53.3 % (8/15 例) 及び 20.0 % (4/20 例) であった。以上より、eGFR が 30 以上 45 未満及び 45 以上 60 未満の被験者において、60 以上の被験者と比較して有効性が減弱する傾向がみられたものの、本剤投与による一定の有効性がみられた。

安全性について、eGFR 別の有害事象の発現状況は表 42 のとおりであり、eGFR が 30 以上 45 未満の被験者において重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高かったものの、特定の有害事象が多く発現する傾向はみられなかった。

表 42 eGFR 別の有害事象の発現状況 (TS071-03-4: 安全性解析対象集団) (52 週間)

	全集団 ^{a)b)}			プラセボ/本剤群 ^{a)b)}			本剤/本剤群		
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)			eGFR (mL/min/1.73 m ²)			eGFR (mL/min/1.73 m ²)		
	60 以上 (n=32)	45 以上 60 未満 (n=82)	30 以上 45 未満 (n=26)	60 以上 (n=10)	45 以上 60 未満 (n=33)	30 以上 45 未満 (n=3)	60 以上 (n=22)	45 以上 60 未満 (n=49)	30 以上 45 未満 (n=23)
有害事象	75.0 (24)	72.0 (59)	76.9 (20)	50.0 (5)	66.7 (22)	0.0 (0)	86.4 (19)	75.5 (37)	87.0 (20)
副作用	18.8 (6)	24.4 (20)	26.9 (7)	10.0 (1)	24.2 (8)	0.0 (0)	22.7 (5)	24.5 (12)	30.4 (7)
重篤な有害事象 ⁹²	3.1 (1)	6.1 (5)	26.9 (7)	0.0 (0)	12.1 (4)	0.0 (0)	4.5 (1)	2.0 (1)	30.4 (7)
投与中止に至った有害事象	3.1 (1)	4.9 (4)	11.5 (3)	0.0 (0)	6.1 (2)	0.0 (0)	4.5 (1)	4.1 (2)	13.0 (3)
低血糖関連事象	3.1 (1)	4.9 (4)	3.8 (1)	0.0 (0)	6.1 (2)	0.0 (0)	4.5 (1)	4.1 (2)	4.3 (1)
頻尿関連事象	0.0 (0)	6.1 (5)	3.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	10.2 (5)	4.3 (1)
循環血漿量減少 関連事象	3.1 (1)	2.4 (2)	11.5 (3)	0.0 (0)	3.0 (1)	0.0 (0)	4.5 (1)	2.0 (1)	13.0 (3)
血圧低下関連事象	3.1 (1)	2.4 (2)	3.8 (1)	0.0 (0)	3.0 (1)	0.0 (0)	4.5 (1)	2.0 (1)	4.3 (1)
ケトアシドーシス 関連事象	6.3 (2)	3.7 (3)	0.0 (0)	20.0 (2)	3.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.1 (2)	0.0 (0)
尿路感染症関連事象	3.1 (1)	2.4 (2)	7.7 (2)	0.0 (0)	3.0 (1)	0.0 (0)	4.5 (1)	2.0 (1)	8.7 (2)
生殖器感染症 関連事象	0.0 (0)	1.2 (1)	3.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.0 (1)	4.3 (1)
腎機能関連事象	6.3 (2)	11.0 (9)	23.1 (6)	10.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.5 (1)	18.4 (9)	26.1 (6)
肝機能関連事象	3.1 (1)	4.9 (4)	3.8 (1)	0.0 (0)	3.0 (1)	0.0 (0)	4.5 (1)	6.1 (3)	4.3 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.15.0

a) 本剤投与開始後に発現した有害事象

b) プラセボ投与期間に中止した被験者は除外されている。

なお、TS071-03-4 試験における増量効果について、ベースラインから投与 52 週時の HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) は、本剤 2.5/2.5 mg 群-0.26±0.43 % (n=43)、本剤 2.5/5 mg 群-0.35±0.63 % (n=40) であった。また、増量開始 12 週後に HbA1c が 0.3 % 以上低下した被験者の割合は 47.6 % (20/42 例) であり、増量 12 週後に HbA1c が 7.0 % 未満となった被験者の割合は 22.5 % (9/40 例) であった。安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本剤 2.5/2.5 mg 群 88.2 % (45/51 例) 及び 29.4 % (15/51 例)、本剤 2.5/5 mg 群 72.7 % (32/44 例) 及び 20.5 % (9/44 例) であった。また、死亡例は本剤 2.5/5 mg 群の 1/44 例 (膵癌)、重篤な有害事象は本剤 2.5/2.5 mg 群の 8/51 例 (脳梗塞 2 例、糖尿病網膜症/脳梗塞、結腸ポリープ/直腸癌、浮動性めまい、脊柱管狭窄症、緑内障、狭心症、各 1 例)、本剤 2.5/5 mg 群の 1/44 例 (浮動性めまい/半月板障害) にみられ、このうち 5 mg 投与時にみられたのは 1 例 (半月板障害) のみであった。投与中止に至った有害事象は、本剤 2.5/2.5 mg 群の 4/51 例 (脳梗塞 2 例、便秘、脊柱管狭窄症、各 1 例)、本剤 2.5/5 mg 群の 2/44 例 (第 7 脳神経麻痺、頻尿) にみられ、このうち 5 mg 投与時にみられたのは 1 例 (第 7 脳神経麻痺) のみであった。

以上より、腎機能障害患者（ $30 \leq \text{eGFR} \leq 59$ ）に対する本剤 2.5 mg（5 mg への増量を含む）の血糖コントロールの改善がみられ、安全性に大きな問題はなかった。また、腎機能障害患者（ $\text{eGFR} \geq 30$ ）における本剤の薬物動態、有効性及び安全性の観点から、中等度腎機能障害患者における用量調節は不要と考えられた。

機構は、腎機能障害患者対象長期投与試験（TS071-03-4 試験）の eGFR が 45 以上 60 未満の被験者において、治療期 I 終了時における HbA1c 変化量が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。当該試験では長期投与による安全性評価を目的としたため、治療期における経口血糖降下薬（BG を除く）の 1 剤追加及び併用している経口血糖降下薬（2 剤以下）の用量変更を可とした。 eGFR が 45 以上 60 未満の被験者において、治療期 I にプラセボ群の 2 例及び本剤群の 2 例で併用する経口血糖降下薬が変更された¹³³。このうち、プラセボ群で投与 85 日目にシタグリブチンリン酸塩水和物が追加された 1 例では、投与 24 週時のベースラインからの HbA1c 変化量は -2.2 % であった。一方、本剤群で膵癌を発現した 1 例では、 HbA1c 変化量は +1.1 % と悪化した。投与 24 週時の HbA1c 変化量の中央値はプラセボ群 0.15 %、本剤群 -0.10 % であり、層別解析により各層の被験者数が少なくなったことで個別症例の外れ値が影響し、本剤群とプラセボ群との群間差が小さくなった可能性が考えられた。

機構は、ベースラインの eGFR を 90 以上、60 以上 90 未満、45 以上 60 未満、30 以上 45 未満に分け、腎機能障害の程度による有効性及び安全性への影響について説明するとともに、重度腎機能障害における有効性及び安全性についても説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性について、各試験における eGFR 別¹³²のベースラインから最終評価時点の HbA1c 変化量は表 43 及び表 44 のとおりであり、 eGFR の低下に伴い概ね HbA1c 変化量が小さくなる傾向がみられた。

表 43 eGFR 別のベースラインから最終評価時点（治療期最終時）までの HbA1c 変化量

	プラセボ群			本剤 2.5 mg 群			本剤 5 mg 群		
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)			eGFR (mL/min/1.73 m ²)			eGFR (mL/min/1.73 m ²)		
	90 以上	60 以上 90 未満	45 以上 60 未満	90 以上	60 以上 90 未満	45 以上 60 未満	90 以上	60 以上 90 未満	45 以上 60 未満
国内前期第 II 相試験 (TS071-02-1 試験) ^{a)b)}	0.01 [-0.47, 0.48] (n=17)	0.09 [-0.09, 0.27] (n=37)	—	-0.89 [-1.23, -0.55] (n=22)	-0.48 [-0.68, -0.27] (n=37)	-0.35 [-6.07, 5.37] (n=2)	-0.96 [-1.34, -0.57] (n=18)	-0.65 [-0.81, -0.50] (n=41)	-0.95 [-6.67, 4.77] (n=2)
国内後期第 II 相試験 (TS071-02-3 試験) ^{a)b)}	0.25 [0.01, 0.48] (n=26)	0.20 [0.08, 0.32] (n=29)	-0.05 [-3.23, 3.13] (n=2)	-0.36 [-0.76, 0.04] (n=13)	-0.45 [-0.62, -0.27] (n=43)	—	-0.56 [-0.84, -0.28] (n=17)	-0.42 [-0.59, -0.25] (n=36)	0.30 (n=1)
国内第 III 相単独投与試験 (TS071-03-5 試験) ^{a)b)}	0.03 [-0.20, 0.26] (n=37)	0.24 [-0.10, 0.57] (n=40)	-0.55 [-5.00, 3.90] (n=2)	-0.74 [-0.97, -0.51] (n=34)	-0.53 [-0.69, -0.37] (n=39)	-0.57 [-1.10, -0.03] (n=6)	—	—	—

平均値 [95 %信頼区間]、—：該当せず

a) 適用した治療期終了時（TS071-02-1 及び TS071-02-3 試験は投与 12 週時、TS071-03-5 試験は投与 24 週時）

b) eGFR が 45 未満の被験者はいなかった。

¹³³ プラセボ群 2 例（シタグリブチンリン酸塩水和物の追加、グリメピリドの減量： eGFR が 45 以上 60 未満）、本剤群 4 例（シタグリブチンリン酸塩水和物の追加、グリベンクラミドの減量： eGFR が 45 以上 60 未満、グリメピリドの追加、ミチグリニドカルシウム水和物及びメトホルミンの中止： eGFR が 30 以上 45 未満）

表 44 療法別の eGFR 別のベースラインから最終評価時点（投与 52 週時）の HbA1c 変化量

	eGFR (mL/min/1.73 m ²)				
	90 以上	60 以上 90 未満	30 以上 60 未満	45 以上 60 未満	30 以上 45 未満
単独療法 (TS071-03-3 試験) ^{a)}	-0.56 [-0.70, -0.42] (n=80)	-0.50 [-0.58, -0.42] (n=168)	-0.29 [-0.46, -0.12] (n=31)	-0.31 [-0.49, -0.13] (n=28)	-0.10 [-1.39, 1.19] (n=3)
SU 併用 (TS071-03-1 試験) ^{a)b)}	-0.74 [-0.99, -0.48] (n=39)	-0.59 [-0.74, -0.45] (n=85)	-0.62 [-1.09, -0.15] (n=17)	-0.62 [-1.09, -0.15] (n=17)	—
BG 併用 (TS071-03-2 試験) ^{a)}	-0.79 [-1.07, -0.51] (n=41)	-0.48 [-0.61, -0.35] (n=60)	-0.66 [-1.25, -0.08] (n=8)	-0.57 [-1.22, 0.08] (n=7)	-1.30 (n=1)
α-GI 併用 (TS071-03-2 試験) ^{a)}	-0.57 [-0.91, -0.23] (n=21)	-0.72 [-0.88, -0.56] (n=69)	-0.58 [-0.85, -0.30] (n=4)	-0.58 [-0.85, -0.30] (n=4)	—
TZD 併用 (TS071-03-2 試験) ^{a)}	-0.88 [-1.18, -0.59] (n=18)	-0.56 [-0.76, -0.36] (n=58)	-0.20 [-0.61, 0.21] (n=7)	-0.20 [-0.61, 0.21] (n=7)	—
DPP-4 併用 (TS071-03-2 試験) ^{a)}	-0.67 [-0.94, -0.40] (n=31)	-0.50 [-0.65, -0.36] (n=64)	-0.03 [-0.54, 0.49] (n=8)	-0.03 [-0.54, 0.49] (n=8)	—
グリニド併用 (TS071-03-2 試験) ^{a)}	-0.71 [-1.13, -0.28] (n=17)	-0.55 [-0.83, -0.28] (n=28)	-0.40 [-0.90, 0.10] (n=4)	-0.40 [-0.90, 0.10] (n=4)	—

平均値 [95 %信頼区間]、—：該当せず

a) 本剤 5 mg への増量を含む

b) 本剤が 52 週間投与された被験者

安全性について、プラセボ対照単独投与試験併合集団及び 2 型糖尿病患者対象全試験併合集団における eGFR 別の有害事象の発現状況は表 45 及び表 46 のとおりであり、eGFR が 30 以上 45 未満の被験者において重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高かったものの、特定の有害事象が多く発現する傾向はみられなかった。

表 45 eGFR 別の有害事象の発現状況（プラセボ対照単独投与試験併合集団）

	プラセボ対照単独投与試験併合集団 ^{a)}								
	プラセボ群			本剤 2.5 mg 群			本剤 5 mg 群		
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)			eGFR (mL/min/1.73 m ²)			eGFR (mL/min/1.73 m ²)		
	90 以上 (n=80)	60 以上 90 未満 (n=106)	45 以上 60 未満 (n=4)	90 以上 (n=69)	60 以上 90 未満 (n=119)	45 以上 60 未満 (n=8)	90 以上 (n=35)	60 以上 90 未満 (n=77)	45 以上 60 未満 (n=3)
有害事象	52.5 (42)	50.0 (53)	25.0 (1)	49.3 (34)	53.8 (64)	50.0 (4)	45.7 (16)	40.3 (31)	33.3 (1)
副作用	5.0 (4)	6.6 (7)	25.0 (1)	11.6 (8)	16.8 (20)	12.5 (1)	17.1 (6)	11.7 (9)	33.3 (1)
重篤な有害事象 ⁹²⁾	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (1)	0.0 (0)
投与中止に至った有害事象	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)	2.9 (1)	1.3 (1)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）

a) eGFR が 45 未満の被験者はいなかった。

表 46 eGFR 別の有害事象の発現状況（2 型糖尿病患者対象全試験併合集団）

	2 型糖尿病患者対象全試験併合集団 本剤 2.5 mg 群 ^{a)} (n=1262)				
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)				
	90 以上 (n=347)	60 以上 90 未満 (n=732)	30 以上 60 未満 (n=181)	45 以上 60 未満 (n=153)	30 以上 45 未満 (n=28)
有害事象	70.0 (243)	73.6 (539)	75.7 (137)	75.2 (115)	78.6 (22)
副作用	18.4 (64)	17.3 (127)	24.9 (45)	24.8 (38)	25.0 (7)
重篤な有害事象 ⁹²⁾	6.1 (21)	4.9 (36)	6.6 (12)	3.3 (5)	25.0 (7)
投与中止に至った有害事象	3.7 (13)	3.7 (27)	5.0 (9)	3.9 (6)	10.7 (3)

発現割合%（発現例数）

a) 本剤 5 mg への増量を含む

また、療法別の eGFR 別の有害事象の発現状況は表 47 のとおりであり、有害事象及び副作用の発現割合が eGFR30 以上 60 未満の被験者で高い療法もみられたが、検討例数が少なくサブグループ間の比較は困難と考える。

表 47 療法別の eGFR 別の有害事象の発現状況 (52 週間)

		eGFR (mL/min/1.73 m ²)				
		90 以上	60 以上 90 未満	30 以上 60 未満	45 以上 60 未満	30 以上 45 未満
単独療法 (TS071-03-3 試験) a)	有害事象	75.6 (68/90)	76.4 (136/178)	67.7 (21/31)	71.4 (20/28)	33.3 (1/3)
	副作用	18.9 (17/90)	14.6 (26/178)	22.6 (7/31)	25.0 (7/28)	0.0 (0/3)
	重篤な有害事象 ⁹²	6.7 (6/90)	4.5 (8/178)	6.5 (2/31)	7.1 (2/28)	0.0 (0/3)
	投与中止に至った有害事象	5.6 (5/90)	3.4 (6/178)	0.0 (0/31)	0.0 (0/28)	0.0 (0/3)
SU 併用 (TS071-03-1 試験) a,b)	有害事象	81.8 (36/44)	80.5 (70/87)	84.2 (16/19)	84.2 (16/19)	—
	副作用	27.3 (12/44)	17.2 (15/87)	26.3 (5/19)	26.3 (5/19)	—
	重篤な有害事象 ⁹²	9.1 (4/44)	5.7 (5/87)	0.0 (0/19)	0.0 (0/19)	—
	投与中止に至った有害事象	4.5 (2/44)	1.1 (1/87)	5.3 (1/19)	5.3 (1/19)	—
BG 併用 (TS071-03-2 試験) a)	有害事象	76.2 (32/42)	80.3 (53/66)	77.8 (7/9)	75.0 (6/8)	100.0 (1/1)
	副作用	16.7 (7/42)	21.2 (14/66)	22.2 (2/9)	25.0 (2/8)	0.0 (0/1)
	重篤な有害事象 ⁹²	7.1 (3/42)	12.1 (8/66)	0.0 (0/9)	0.0 (0/8)	0.0 (0/1)
	投与中止に至った有害事象	2.4 (1/42)	6.1 (4/66)	0.0 (0/9)	0.0 (0/8)	0.0 (0/1)
α-GI 併用 (TS071-03-2 試験) a)	有害事象	68.0 (17/25)	78.7 (59/75)	60.0 (3/5)	60.0 (3/5)	—
	副作用	8.0 (2/25)	13.3 (10/75)	20.0 (1/5)	20.0 (1/5)	—
	重篤な有害事象 ⁹²	16.0 (4/25)	4.0 (3/75)	0.0 (0/5)	0.0 (0/5)	—
	投与中止に至った有害事象	12.0 (3/25)	5.3 (4/75)	20.0 (1/5)	20.0 (1/5)	—
TZD 併用 (TS071-03-2 試験) a)	有害事象	81.0 (17/21)	85.1 (57/67)	85.7 (6/7)	85.7 (6/7)	—
	副作用	23.8 (5/21)	20.9 (14/67)	14.3 (1/7)	14.3 (1/7)	—
	重篤な有害事象 ⁹²	14.3 (3/21)	6.0 (4/67)	0.0 (0/7)	0.0 (0/7)	—
	投与中止に至った有害事象	4.8 (1/21)	6.0 (4/67)	0.0 (0/7)	0.0 (0/7)	—
DPP-4 併用 (TS071-03-2 試験) a)	有害事象	75.0 (24/32)	70.0 (49/70)	100.0 (9/9)	100.0 (9/9)	—
	副作用	21.9 (7/32)	15.7 (11/70)	33.3 (3/9)	33.3 (3/9)	—
	重篤な有害事象 ⁹²	0.0 (0/32)	5.7 (4/70)	0.0 (0/9)	0.0 (0/9)	—
	投与中止に至った有害事象	3.1 (1/32)	4.3 (3/70)	11.1 (1/9)	11.1 (1/9)	—
グリニド併用 (TS071-03-2 試験) a)	有害事象	61.9 (13/21)	72.7 (24/33)	100.0 (5/5)	100.0 (5/5)	—
	副作用	23.8 (5/21)	27.3 (9/33)	20.0 (1/5)	20.0 (1/5)	—
	重篤な有害事象 ⁹²	0.0 (0/21)	6.1 (2/33)	20.0 (1/5)	20.0 (1/5)	—
	投与中止に至った有害事象	0.0 (0/21)	9.1 (3/33)	20.0 (1/5)	20.0 (1/5)	—

発現割合% (発現例数/評価例数)、—: 該当せず

a) 本剤 5 mg への増量を含む。

b) 本剤が 52 週間投与された被験者

さらに、長期投与試験併合集団において、eGFR 別に増量時の有効性及び安全性について検討した。増量開始 12 週後に HbA1c が 0.3 % 以上低下した被験者の割合は、60 以上 90 未満及び 30 以上 60 未満で 42.5 % (91/214 例) 及び 50.0 % (31/62 例) であり、増量 12 週後に HbA1c が 7.0 % 未満に達した被験者の割合は 19.8 % (38/192 例) 及び 19.3 % (11/57 例) であった。安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、60 以上 90 未満の増量前で 55.0 % (120/218 例) 及び 7.8 % (17/218 例)、増量後で 56.9 % (124/218 例) 及び 6.4 % (14/218 例)、30 以上 60 未満の増量前で 56.9 % (37/65 例) 及び 24.6 % (16/65 例)、増量後で 55.4 % (36/65 例) 及び 4.6 % (3/65 例) であり、いずれのサブグループでも増量後に発現割合が上昇する傾向はみられなかった。

以上より、軽度腎機能障害患者 (eGFR : 60 以上 90 未満) では、腎機能が正常な患者 (eGFR : 90 以上) と薬物動態、有効性及び安全性に大きな違いがないことから本剤の投与は可能と考える。

中等度腎機能障害患者（eGFR：30 以上 60 未満）では効果の減弱がみられたものの、腎機能障害患者への糖尿病治療薬の選択肢が限られていることを考慮すれば本剤を投与することには臨床的意義があると考ええる。なお、中等度腎機能障害患者では効果が減弱する旨を添付文書で注意喚起する。さらに、重度腎機能障害患者における長期投与時の有効性及び安全性を検討した試験成績はなく、TS071-03-4 試験に組み入れられた 3 例について、eGFR 29.4 の 1 例は本剤 2.5 mg 群で本剤投与 86 日目に治験責任医師により治験の継続困難と判断され中止とされたが、本剤投与開始 12 週後の HbA1c 変化量は-0.3 %であった。eGFR 29.5 の 1 例はプラセボ/本剤 5 mg 群で治験薬投与 288 日目に基礎治療薬であるグリメピリドが増量され、本剤投与開始 28 週後の HbA1c 変化量は-0.4 %であった。eGFR 25.5 の 1 例はプラセボ/本剤 2.5 mg 群で、本剤投与開始 28 週後の HbA1c 変化量は-0.2 %であった。いずれの被験者においても副作用は認められなかった。重度腎機能障害患者において本剤の曝露量が上昇する傾向はみられていないこと、単回投与時の安全性に大きな問題がないこと、尿糖排泄量の増加及び血糖値 AUC の減少が認められ、効果が期待できると考えられること、腎機能障害患者への糖尿病治療薬の選択肢が限られていることを踏まえると、重度腎機能障害患者に本剤を投与することには臨床的意義があり、本剤の投与は可能と考える。しかしながら、重度腎機能障害患者では効果の減弱が予想され、また長期投与の経験がないことから、添付文書においてその旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。TS071-03-4 試験において中等度腎機能障害患者では HbA1c の低下が小さかったこと、併合解析結果においても腎機能の程度により効果が減弱していたことから、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旨を注意喚起する必要があると考える。重度腎機能障害患者については検討例数が限られており、本剤の作用機序を踏まえると本剤の有効性は期待できないことから投与を推奨することはできないと考える。安全性について、腎機能障害患者における特定の有害事象の増加等はみられなかったものの、効果の減弱の観点も踏まえて中等度腎機能障害患者においては、投与の可否を慎重に判断する必要があると考える。なお、臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後において引き続き腎機能への影響及び腎機能障害患者における安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験（TS071-03-7 試験）において、本剤 5 mg を単回投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の健康成人に対する軽度肝機能障害者（Child-Pugh スコア 5～6）及び中等度肝機能障害者（Child-Pugh スコア 7～9）の比は、それぞれ 1.02 倍及び 0.939 倍、0.774 倍及び 1.00 倍であった。安全性について、肝機能障害の有無や程度にかかわらず、本剤の忍容性は良好であった。

国内臨床試験において明らかな肝障害を有する（AST 又は ALT が臨床検査中央測定基準値上限の 2.5 倍以上等）を有する患者は除外されたことから、これらの患者集団の安全性及び有効性は検討されていない。肝機能異常（AST 及び ALT の少なくとも一方が基準値上限を超える）の有無別に有効性及び安全性を検討した結果、有効性について、単独療法（TS071-03-5 試験）のベースラインから投与 24 週時の HbA1c 変化量のプラセボ群との群間差とその 95 %信頼区間は、肝機能異常なし-0.74 [-1.00, -0.49] % (n=62) 及び肝機能異常あり-0.89 [-1.45, -0.33] % (n=17) であった。また、いずれの併用療法（TS071-03-1 及び TS071-03-2 試験）においても肝機能異常の有無にかか

わらず HbA1c 低下がみられ、肝機能異常ありの被験者が少なく詳細な考察は困難であるものの、肝機能異常の有無により有効性に大きな違いはみられなかった。安全性について、肝機能異常の有無別の有害事象の発現状況は表 48 のとおりであり、肝機能異常の有無による大きな違いはみられなかった。

表 48 肝機能異常の有無別の有害事象の発現状況（プラセボ対照単独投与試験併合集団及び 2 型糖尿病患者対象全試験併合集団）

	2 型糖尿病患者対象 全試験併合集団		プラセボ対照単独投与試験併合集団					
	本剤 2.5 mg 群 ^{a)}		プラセボ群 (n=190)		本剤 2.5 mg 群 (n=196)		本剤 5 mg 群 (n=115)	
肝機能異常	異常なし (n=1089)	異常あり (n=173)	異常なし (n=158)	異常あり (n=32)	異常なし (n=168)	異常あり (n=28)	異常なし (n=101)	異常あり (n=14)
有害事象	72.7 (792)	74.0 (128)	52.5 (83)	40.6 (13)	51.2 (86)	57.1 (16)	39.6 (40)	57.1 (8)
副作用	18.5 (202)	19.7 (34)	7.0 (11)	3.1 (1)	15.5 (26)	10.7 (3)	12.9 (13)	21.4 (3)
重篤な有害事象 ⁹²	5.6 (61)	4.6 (8)	0.6 (1)	0.0 (0)	1.2 (2)	0.0 (0)	1.0 (1)	0.0 (0)
投与中止に至った 有害事象	3.9 (43)	3.5 (6)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)	1.0 (1)	7.1 (1)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.15.0

a) 本剤 5 mg への増量を含む。

また、療法別の肝機能異常の有無別の有害事象の発現状況は表 49 のとおりであり、TZD 併用において肝機能異常ありの被験者で副作用及び投与中止に至った有害事象の発現割合がやや高かったものの、特定の事象が多く発現する傾向はみられなかった。BG 併用及び α -GI 併用において肝機能異常ありの被験者で重篤な有害事象の発現割合がやや高かったものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。以上より、肝機能異常の有無による有害事象の発現状況に問題となるような大きな違いはなかった。

表 49 療法別の肝機能異常の有無別の有害事象の発現状況

	肝機能 異常	TS071-03-3 試験 ^{a)}	TS071-03-1 試験 ^{a)b)}	TS071-03-2 試験 ^{a)}				
		単独療法	SU 併用	BG 併用	α -GI 併用	TZD 併用	DPP-4 併用	グリニド併 用
有害事象	なし	75.5 (191/253)	81.2 (108/133)	79.0 (79/100)	75.0 (66/88)	83.1 (69/83)	76.0 (73/96)	71.7 (38/53)
	あり	73.9 (34/46)	82.4 (14/17)	76.5 (13/17)	76.5 (13/17)	91.7 (11/12)	60.0 (9/15)	66.7 (4/6)
副作用	なし	16.6 (42/253)	21.8 (29/133)	20.0 (20/100)	12.5 (11/88)	18.1 (15/83)	18.8 (18/96)	28.3 (15/53)
	あり	17.4 (8/46)	17.6 (3/17)	17.6 (3/17)	11.8 (2/17)	41.7 (5/12)	20.0 (3/15)	0.0 (0/6)
重篤な 有害事象 ⁹²	なし	6.3 (16/253)	6.0 (8/133)	8.0 (8/100)	5.7 (5/88)	7.2 (6/83)	4.2 (4/96)	5.7 (3/53)
	あり	0.0 (0/46)	5.9 (1/17)	17.6 (3/17)	11.8 (2/17)	8.3 (1/12)	0.0 (0/15)	0.0 (0/6)
投与中止に 至った 有害事象	なし	4.3 (11/253)	3.0 (4/133)	3.0 (3/100)	6.8 (6/88)	3.6 (3/83)	5.2 (5/96)	7.5 (4/53)
	あり	0.0 (0/46)	0.0 (0/17)	11.8 (2/17)	11.8 (2/17)	16.7 (2/12)	0.0 (0/15)	0.0 (0/6)

発現割合%（発現例数/評価例数）

a) 本剤 5 mg への増量を含む

b) 本剤が 52 週間投与された被験者

以上より、肝機能異常の有無別の本剤の有効性及び安全性に大きな違いはないと考えられた。

機構は、申請者の説明を概ね了承するが、国内臨床試験において明らかな肝障害（AST 又は ALT が臨床検査中央測定基準値上限の 2.5 倍以上等）を有する患者は除外されたことから、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

3) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。高齢者を対象とした臨床薬理試験（TS071-02-10 試験）において、高齢者（65 歳以上）に本剤 5 mg を単回投与（食直前）したときの C_{max} は 256 ng/mL、 t_{max} は 0.854 h、 $AUC_{0-\infty}$ は 2050 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 9.15 h であった。非高齢の健康成人に本剤 5 mg を単回投与（食直前）したときの C_{max} は 205 ng/mL、 t_{max} は 0.750 h、 $AUC_{0-\infty}$ は 1930 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 10.3 h であったこと（TS071-01-1 試験）から、高齢者と非高齢者で本剤の薬物動態に顕著な違いはないと考えられた。また、75 歳未満と 75 歳以上の比較においても同様であった。

年齢（65 歳未満、65 歳以上）別の有効性について、単独療法（TS071-03-5 試験）のベースラインから投与 24 週時の HbA1c 変化量のプラセボ群との群間差とその 95 % 信頼区間は、65 歳未満 -0.74 [-1.01, -0.46]（n=56）及び 65 歳以上 -0.77 [-1.21, -0.33]（n=23）であった。また、いずれの併用療法（TS071-03-1 及び TS071-03-2 試験）においても年齢にかかわらず HbA1c 低下がみられ、年齢により有効性に大きな違いはなかった。安全性について、年齢別の有害事象の発現状況は表 50 のとおりであり、年齢による大きな違いはみられなかった。低血糖に関連する有害事象の発現割合は 65 歳未満 2.7 %（22/808 例）、65 歳以上 4.4 %（20/454 例）と 65 歳以上でやや高く、多くが副作用と判断されたが、程度はほとんどが軽度であり重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

表 50 年齢別の有害事象の発現状況（プラセボ対照単独投与試験併合集団及び 2 型糖尿病患者対象全試験併合集団）

	2 型糖尿病患者対象 全試験併合集団		プラセボ対照単独投与試験併合集団					
	本剤 2.5 mg 群 ^{a)}		プラセボ群 (n=190)		本剤 2.5 mg 群 (n=196)		本剤 5 mg 群 (n=115)	
年齢	65 歳未満 (n=808)	65 歳以上 (n=454)	65 歳未満 (n=133)	65 歳以上 (n=57)	65 歳未満 (n=140)	65 歳以上 (n=56)	65 歳未満 (n=88)	65 歳以上 (n=27)
有害事象	71.8 (580)	74.9 (340)	52.6 (70)	45.6 (26)	53.6 (75)	48.2 (27)	45.5 (40)	29.6 (8)
副作用	17.0 (137)	21.8 (99)	8.3 (11)	1.8 (1)	15.7 (22)	12.5 (7)	15.9 (14)	7.4 (2)
重篤な有害事象 ⁹²	4.5 (36)	7.3 (33)	0.0 (0)	1.8 (1)	0.7 (1)	1.8 (1)	0.0 (0)	3.7 (1)
投与中止に至った 有害事象	2.7 (22)	5.9 (27)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.7 (1)	0.0 (0)	1.1 (1)	3.7 (1)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.15.0

a) 本剤 5 mg への増量を含む。

また、療法別の年齢別の有害事象の発現状況は表 51 のとおりであり、TZD 併用において 65 歳以上で有害事象の発現割合がやや高かったものの、特定の事象が多く発現する傾向はみられなかった。SU 併用及びグリニド併用において 65 歳以上で重篤な有害事象の発現割合が高かったものの、グリニド併用の 1 例（薬疹）を除き治験薬との因果関係は否定された。以上より、年齢による有害事象の発現状況に問題となるような大きな違いはみられなかった。

表 51 療法別の年齢別の有害事象の発現状況

	年齢	TS071-03-3 試験 ^{a)}	TS071-03-1 試験 ^{a)b)}	TS071-03-2 試験 ^{a)}				
		単独療法	SU 併用	BG 併用	α -GI 併用	TZD 併用	DPP-4 併用	グリニド併用
有害事象	65歳未満	72.9 (148/203)	82.5 (80/97)	81.4 (70/86)	73.2 (52/71)	78.6 (44/56)	72.0 (54/75)	72.2 (26/36)
	65歳以上	80.2 (77/96)	79.2 (42/53)	71.0 (22/31)	79.4 (27/34)	92.3 (36/39)	77.8 (28/36)	69.6 (16/23)
副作用	65歳未満	15.3 (31/203)	21.6 (21/97)	18.6 (16/86)	14.1 (10/71)	17.9 (10/56)	16.0 (12/75)	19.4 (7/36)
	65歳以上	19.8 (19/96)	20.8 (11/53)	22.6 (7/31)	8.8 (3/34)	25.6 (10/39)	25.0 (9/36)	34.8 (8/23)
重篤な有害事象 ⁹²⁾	65歳未満	3.0 (6/203)	3.1 (3/97)	11.6 (10/86)	5.6 (4/71)	7.1 (4/56)	4.0 (3/75)	0.0 (0/36)
	65歳以上	10.4 (10/96)	11.3 (6/53)	3.2 (1/31)	8.8 (3/34)	7.7 (3/39)	2.8 (1/36)	13.0 (3/23)
投与中止に至った有害事象	65歳未満	2.0 (4/203)	1.0 (1/97)	5.8 (5/86)	5.6 (4/71)	3.6 (2/56)	1.3 (1/75)	2.8 (1/36)
	65歳以上	7.3 (7/96)	5.7 (3/53)	0.0 (0/31)	11.8 (4/34)	7.7 (3/39)	11.1 (4/36)	13.0 (3/23)

a) 本剤 5 mg への増量を含む

b) 本剤が 52 週間投与された被験者

以上より、年齢別の本剤の有効性及び安全性に大きな違いはないと考えられた。

機構は、65 歳以上において、重篤な有害事象の発現割合が高い傾向がみられていること、本剤の作用機序による脱水が懸念されること、高齢者では生理機能の低下、口渇への感受性の低下等から脱水症状をきたしやすいと考えられることから、これらについて注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、長期投与における安全性及び有効性を検討することを目的に、目標症例数を 3000 例、観察期間を 3 年間とした製造販売後調査を実施し、低血糖、心血管系疾患の発現状況等を検討すると説明している。

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、低血糖、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、体液量・体重減少及び電解質への影響、ケトン体増加、骨代謝への影響、心血管系リスク、悪性腫瘍、腎機能及び肝機能への影響、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、有効性等について情報収集する必要があると考える。なお、目標症例数については心血管系疾患発現への影響等を検討するために 3 年間投与症例として適切と考えられる症例数を確保する必要があると考える。製造販売後調査の詳細については、専門協議を踏まえ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

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（5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.1-03、5.3.5.1-04、5.3.5.2-01、5.3.5.2-02）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（食事負荷試験に係る規定の不遵守）及び説明文書に記載のない再検査の実施にあたり被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記録されていなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされていたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、機構は、低血糖、尿路感染症、性器感染症、多尿・頻尿、体液量減少、体重減少、ケトン体増加、骨代謝、心血管系リスク、悪性腫瘍、腎機能障害患者（中等度以上の腎機能障害患者への本剤の適応を含む）、肝機能障害患者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 26 年 1 月 23 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg
〔一 般 名〕	ルセオグリフロジン水和物
〔申 請 者 名〕	大正製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 4 月 18 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（TS071-03-5 試験）及び国内単独長期投与試験（TS071-03-3 試験）の結果等から、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 SU 併用試験（TS071-03-1 試験）及び国内経口血糖降下薬併用試験（TS071-03-2 試験）の結果から、各併用療法の有効性は示されていると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、以下のように考えた。単独療法及び各併用療法における有害事象及び副作用の発現状況から、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考えた。また、安全性を評価する上で注目すべき事象（低血糖、尿路感染症及び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、体液量・体重の減少及び電解質への影響等）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引き続き情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

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

(3) 効能・効果について

機構は、『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）に準じた臨床試験により単独療法及び併用療法の有効性が示され、それらの安全性も許容可能と考えたことから、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」とすることに問題はないと考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。本剤の用法を 1 日 1 回経口投与とすること、本剤の通常の用量を 1 日 1 回 2.5 mg とし、効果不十分な場合に 1 日 1 回 5 mg への増量を可能とすることに大きな問題はないと考えた。ただし、投与タイミングについては、食事の影響はみられていないことから食前投与と規定する必要はないと考えるが、臨床試験において有効性及び安全性が検討された朝投与と規定することが適切と考えた。また、1 日 1 回 5 mg の長期投与時の安全性については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は以下のように用法・用量を修正するよう申請者に求めた。

【用法・用量】

通常、成人にはルセオグリフロジンとして 2.5 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 5 mg 1 日 1 回に増量することができる。

(下線部追加)

申請者は、上記の用法・用量に修正すると回答した。

(5) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

機構は、以下のように考えた。有効性について、国内腎機能障害患者対象長期投与試験(TS071-03-4 試験)において中等度腎機能障害患者では HbA1c の低下が小さかったこと、併合解析結果においても腎機能の程度により効果が大きく減弱していたことから、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た。また、重度腎機能障害患者については、検討例数が限られているものの、本剤の作用機序も踏まえれば本剤の有効性は期待できないことから、投与を推奨することはできないと考えた。安全性について、本剤投与により腎機能障害患者における特定の有害事象の増加等はみられなかったものの、効果の減弱の観点も踏まえて中等度腎機能障害患者においては、投与の可否を慎重に判断する必要があると考えた。なお、臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後調査において引き続き腎機能への影響及び腎機能障害患者における安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は添付文書の効能・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本剤を投与しない旨、中等度の腎機能障害を有する患者では本剤の有効性が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断する旨を注意喚起するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については、「(6) 医薬品リスク管理計画(案)について」の項を参照）。

2) 肝機能障害患者

機構は、肝機能異常ありの患者における本剤の安全性について大きな問題はみられていないと考えるが、国内臨床試験において明らかな肝障害（AST 又は ALT が臨床検査中央測定基準値上限の 2.5 倍以上等）を有する患者が除外されたことから、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考えた（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）。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

3) 高齢者

機構は、本剤の作用機序による脱水が懸念されること、高齢者では生理機能の低下、口渇への感受性低下等から脱水症状をきたしやすいと考えられること等から、これらについて注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

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

(6) 医薬品リスク管理計画（案）について

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

- ・ 1 日 1 回 5 mg の長期投与時の安全性
- ・ 併用薬の種類及び用量による安全性への影響
- ・ 頻尿及び多尿に関連する有害事象
- ・ 尿路感染症及び生殖器感染症に関連する有害事象
- ・ 体液量・体重の減少及び電解質への影響
- ・ ケトン体増加による影響
- ・ 骨代謝への影響
- ・ 悪性腫瘍
- ・ 腎機能及び肝機能への影響
- ・ 腎機能障害患者、肝機能障害患者における安全性及び有効性
- ・ 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 52、表 53）及び特定使用成績調査の骨子（案）（表 54、表 55）が示され、それらの内容に問題はないことを確認した。

表 52 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
・低血糖 ・多尿・頻尿 ・体液量減少に関連する事象	・性器感染 ・尿路感染 ・体重減少の安全性への影響 ・ケトン体増加による影響 ・腎障害 ・骨折 ・悪性腫瘍 ・心血管系疾患	・高齢者への投与時の安全性 ・腎機能障害患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性 ・インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性
有効性検討事項		
・使用実態下での高齢者の 2 型糖尿病患者における有効性 ・使用実態下での 2 型糖尿病患者の長期投与における有効性 ・インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時の有効性		

表 53 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
・市販直後調査 ・高齢者における特定使用成績調査 ・長期使用に関する特定使用成績調査 ・製造販売後臨床試験^{a)}	・市販直後調査 ・「医療従事者用情報提供資材」の作成と提供 ・「患者用情報提供資材」の作成と提供

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

表 54 長期使用に関する特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	2 型糖尿病患者
観察期間	3 年間
予定症例数	3 年間投与の評価症例として 3000 例
主な調査項目	患者の背景因子、本剤の投与状況、併用薬剤、有効性評価（HbA1c 等）、安全性評価（低血糖、尿路感染症、性器感染症、体液量減少に関連する事象、ケトン体増加による影響、心血管系疾患、腎障害、その他の有害事象等）

表 55 高齢者における特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	高齢者の 2 型糖尿病患者の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	65 歳以上の 2 型糖尿病患者
観察期間	1 年間
予定症例数	販売後 3 ヶ月間に本剤の投与が開始された全症例
主な調査項目	患者の背景因子、本剤の投与状況、併用薬剤、有効性評価（HbA1c 等）、安全性評価（体液量減少に関する有害事象、尿路感染症、性器感染症、その他の有害事象等）

III. 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、成人にはルセオグリフロジンとして 2.5 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 5 mg 1 日 1 回に増量することができる。