

ルセフィ錠 2.5mg

ルセフィ錠 5mg

CTD 第 2 部

2.5 臨床に関する概括評価

大正製薬株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価	8
2.5.1 製品開発の根拠	8
2.5.1.1 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面	8
2.5.1.2 臨床試験に関する科学的背景・根拠	11
2.5.1.3 本薬の薬理学的特性と開発意義	12
2.5.1.4 臨床開発の経緯	14
2.5.1.5 対面助言の要約	18
2.5.1.6 臨床試験パッケージ	19
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	22
2.5.2.1 製剤開発の概観	22
2.5.2.2 臨床試験に使用した製剤の関連性の概略	24
2.5.2.2.1 開発段階における処方変更	24
2.5.2.2.2 含量が異なる製剤間の生物学的同等性	24
2.5.2.3 生体試料中の薬物濃度測定法	25
2.5.2.4 薬物動態に及ぼす食事の影響	25
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	26
2.5.3.1 薬物動態	26
2.5.3.1.1 吸収、分布、代謝、排泄	26
2.5.3.1.2 反復投与時の薬物動態	27
2.5.3.1.3 特別な患者集団における薬物動態および薬物動態に影響を与える要因	27
2.5.3.1.4 薬物相互作用	29
2.5.3.2 薬力学	31
2.5.3.2.1 尿糖排泄作用	31
2.5.3.2.2 血糖降下作用	31
2.5.3.3 特別な試験	32
2.5.3.3.1 QT/QTc 間隔に与える影響の検討	32
2.5.4 有効性の概括評価	33
2.5.4.1 試験デザインおよび有効性評価項目	33
2.5.4.2 検討した被験者集団	35
2.5.4.3 有効性成績	35
2.5.4.3.1 単独療法における有効性の検討	35
2.5.4.3.2 併用療法における有効性の検討	54
2.5.4.4 増量効果に対する検討	67
2.5.4.5 部分集団および特別な患者集団における結果	67
2.5.4.5.1 部分集団における有効性の検討	67
2.5.4.5.2 特別な患者集団での検討	67
2.5.4.6 推奨用法・用量	68
2.5.4.6.1 用法	68

2.5.4.6.2	用量.....	69
2.5.4.6.3	特別な患者集団での用量調整.....	71
2.5.4.7	効果の持続、耐薬性.....	72
2.5.4.8	有効性の結果のまとめ.....	72
2.5.5	安全性の概括評価.....	73
2.5.5.1	本剤の安全性評価の概略.....	73
2.5.5.2	安全性の評価方法.....	77
2.5.5.3	曝露状況.....	77
2.5.5.4	人口統計学および他の基準値の特性、ならびに現行安全性データベースの限界.....	77
2.5.5.5	有害事象.....	78
2.5.5.5.1	有害事象の概要.....	78
2.5.5.5.2	比較的良好とみられる有害事象.....	80
2.5.5.5.3	副作用.....	88
2.5.5.5.4	長期投与における有害事象.....	89
2.5.5.6	死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象.....	89
2.5.5.7	症候群別有害事象.....	91
2.5.5.8	増量時における安全性.....	113
2.5.5.9	特別な患者集団及び状況下における安全性.....	114
2.5.5.9.1	患者特性による影響.....	114
2.5.5.9.2	疾患特性による影響.....	115
2.5.5.9.3	薬物相互作用.....	115
2.5.5.10	臨床検査値、バイタルサイン、心電図.....	116
2.5.5.11	過量投与、薬物乱用、離脱症状および反跳現象、自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害.....	117
2.5.5.12	市販後データ.....	117
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	118
2.5.6.1	臨床上のベネフィット.....	118
2.5.6.2	臨床上のリスク.....	121
2.5.6.3	結論.....	126
2.5.7	参考文献.....	128

表

表 2.5.1-1	血糖コントロール指標と評価.....	10
表 2.5.1-2	臨床開発の経緯.....	15
表 2.5.1-3	臨床試験パッケージ.....	20
表 2.5.2-1	臨床試験で使用した製剤および申請製剤の要約.....	23
表 2.5.4-1	有効性を評価した全臨床試験の概要.....	34
表 2.5.4-2	単独療法試験における HbA1c の変化量およびプラセボ群との比較 (FAS).....	36
表 2.5.4-3	単独療法試験における HbA1c 治療目標達成率 (FAS).....	37

表 2.5.4-4	単独療法試験における空腹時血糖値の変化量およびプラセボ群との比較 (FAS)	39
表 2.5.4-5	単独療法試験における食事負荷試験実施時の食後 2 時間血糖値の変化量およびプラセボ群との比較 (FAS)	40
表 2.5.4-6	単独療法試験における体重の変化量およびプラセボ群との比較 (FAS)	43
表 2.5.4-7	単独療法試験における空腹時インスリンの変化量およびプラセボ群との比較 (FAS)	45
表 2.5.4-8	単独療法試験における食事負荷試験実施時の食後 2 時間インスリンの変化量およびプラセボ群との比較 (FAS)	46
表 2.5.4-9	単独療法試験における HOMA-R の変化量およびプラセボ群との比較 (FAS)	49
表 2.5.4-10	単独療法試験における HOMA- β の変化量およびプラセボ群との比較 (FAS)	51
表 2.5.4-11	単独療法試験における腹周囲の変化量およびプラセボ群との比較 (FAS)	53
表 2.5.4-12	併用療法試験における HbA1c 変化量の推移 (FAS)	55
表 2.5.4-13	併用療法試験における HbA1c 治療目標達成率 (FAS)	56
表 2.5.4-14	併用療法試験における空腹時血糖値変化量の推移 (FAS)	58
表 2.5.4-15	併用療法試験における体重変化量の推移 (FAS)	60
表 2.5.4-16	併用療法試験における空腹時インスリン変化量の推移 (FAS)	62
表 2.5.4-17	併用療法試験における HOMA-R 変化量の推移 (FAS)	64
表 2.5.4-18	併用療法試験における HOMA- β 変化量の推移 (FAS)	66
表 2.5.5-1	安全性の併合解析における試験分類	75
表 2.5.5-2	安全性の併合解析に用いた国内臨床試験の概要	76
表 2.5.5-3	有害事象の概要 (2 型糖尿病患者対象全試験)	78
表 2.5.5-4	有害事象の概要 (単独療法試験)	79
表 2.5.5-5	有害事象の概要 (併用療法試験)	79
表 2.5.5-6	有害事象の概要 (プラセボ対照試験)	80
表 2.5.5-7	2%以上発現した有害事象の発現状況 (2 型糖尿病患者対象全試験)	81
表 2.5.5-8	2%以上発現した有害事象の発現状況 (単独療法試験)	83
表 2.5.5-9	2%以上発現した有害事象の発現状況 (併用療法試験)	84
表 2.5.5-10	2%以上発現した有害事象の発現状況 (プラセボ対照試験)	87
表 2.5.5-11	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)	92
表 2.5.5-12	低血糖に関連する有害事象の発現状況 (プラセボ対照試験)	92
表 2.5.5-13	低血糖に関連する有害事象の発現状況 (単独療法試験)	92
表 2.5.5-14	低血糖に関連する有害事象の発現状況 (併用療法試験)	92
表 2.5.5-15	頻尿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)	93
表 2.5.5-16	頻尿に関連する有害事象の発現状況 (プラセボ対照試験)	93
表 2.5.5-17	循環血漿量の減少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)	95
表 2.5.5-18	循環血漿量の減少に関連する有害事象の発現状況 (プラセボ対照試験)	95
表 2.5.5-19	血圧低下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)	96
表 2.5.5-20	ケトアシドーシス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)	97
表 2.5.5-21	ケトアシドーシスに関連する有害事象の発現状況 (プラセボ対照試験)	97
表 2.5.5-22	尿路感染症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)	98

表 2.5.5-23	尿路感染症に関連する有害事象の発現状況（プラセボ対照試験）	98
表 2.5.5-24	生殖器感染症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）	99
表 2.5.5-25	生殖器感染症に関連する有害事象の発現状況（プラセボ対照試験）	99
表 2.5.5-26	悪性腫瘍の重篤な有害事象一覧（2 型糖尿病患者対象全試験）	101
表 2.5.5-27	心血管系疾患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）	104
表 2.5.5-28	心血管系疾患に関連する重篤な有害事象一覧（2 型糖尿病患者対象全試験）	105
表 2.5.5-29	骨代謝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）	107
表 2.5.5-30	腎機能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）	108
表 2.5.5-31	肝機能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）	109
表 2.5.5-32	肝機能に関連する重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象一覧（2 型糖尿病患者対象全試験）	110
表 2.5.5-33	消化器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）	112
表 2.5.5-34	消化器に関連する有害事象の発現状況（プラセボ対照試験）	113



図 2.5.1-1	2 型糖尿病の病態	9
図 2.5.1-2	糖尿病の慢性合併症	9
図 2.5.1-3	2 型糖尿病の治療	10
図 2.5.1-4	本薬の作用機序（模式図）	13
図 2.5.1-5	本薬の臨床上の位置付け	14
図 2.5.2-1	臨床試験に使用した製剤の関連性の概略	24
図 2.5.4-1	単独療法試験における食事負荷試験実施時の食後血糖値の推移（FAS）	41
図 2.5.4-2	単独療法試験における食事負荷試験実施時の食後インスリンの推移（FAS）	47
図 2.5.4-3	HbA1c の投与終了時における変化量（FAS）	70
図 2.5.5-1	安全性の併合解析における試験分類	74

略号一覧

略号	略していない表現または説明（英語）	略していない表現または説明（日本語）
ADH	alcohol dehydrogenase	アルコール脱水素酵素
ALDH	aldehyde dehydrogenase	アルデヒド脱水素酵素
AL-P	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	AUC from time 0 to t hours	濃度実測時間内（投与後 0 から t 時間）における AUC
AUC _{0-∞}	AUC extrapolated to infinity	無限大（∞）時間までの AUC
AUC _{last}	AUC calculated up to the last quantifiable time	最終測定可能時間（測定値が定量下限以上であった最後の測定時期）までの AUC
AUC _τ	AUC during dosing interval	1 投与間隔内の AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BG	biguanide	ビグアナイド薬
BMI	body mass index	体格指数〔体重（kg）／身長（m） ² 〕
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatinine kinase	クレアチンキナーゼ
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial	-
DECODE	Diabetes Epidemiology; Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe	-
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
DPP-4i	dipeptidyl peptidase-4 inhibitor	DPP-4 阻害薬
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量（mL/min/1.73m ² ）
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
Glinide	-	グリニド薬
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c ※特記しない限り JDS 値を指す
HDL	high density lipoprotein	高比重リポタンパク
HOMA-R	homeostasis model assessment for insulin resistance	HOMA-R 指数
HOMA-β	homeostasis model assessment for beta cell function	HOMA-β 指数
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JDCS	Japan Diabetes Complications Study	-
JDS	Japan Diabetes Society	日本糖尿病学会

略号	略していない表現または説明（英語）	略していない表現または説明（日本語）
LC-MS/MS	high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low density lipoprotein	低比重リポタンパク
LOCF	last observation carried forward	-
LSD	least significant difference	最小有意差
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA terminology bundled with Japanese translation	MedDRA 日本語版
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	-
NTx	crosslinked N-telopeptide of type I collagen	I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	MedDRA 基本語
QOL	quality of life	生活の質
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected using Bazett's correction method	Bazett 補正法で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's correction method	Fridericia 補正法で補正した QT 間隔
S.D.	standard deviation	標準偏差
S.E.	standard error	標準誤差
SGLT	sodium glucose cotransporter	ナトリウム-グルコース共輸送体
SGLT1	sodium glucose cotransporter 1	ナトリウム-グルコース共輸送体 1
SGLT2	sodium glucose cotransporter 2	ナトリウム-グルコース共輸送体 2
SOC	system organ class	MedDRA 器官別大分類
SU	sulfonylurea	スルホニル尿素薬
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TZD	thiazolidinedione	チアゾリジン薬
UDP	uridine diphosphate	ウリジン二リン酸
UGT	uridine-diphosphate glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study	-
α -GI	α -glucosidase inhibitor	α -グルコシダーゼ阻害薬
γ -GTP	γ -glutamyltranspeptidase	γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

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おいて創製された SGLT2 阻害薬であり、腎臓の近位尿細管においてグルコース再吸収を阻害して尿糖を排泄させることにより、血糖降下作用を示す経口血糖降下薬である。以下に、本薬の製品開発の根拠を示す。

2.5.1.1 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

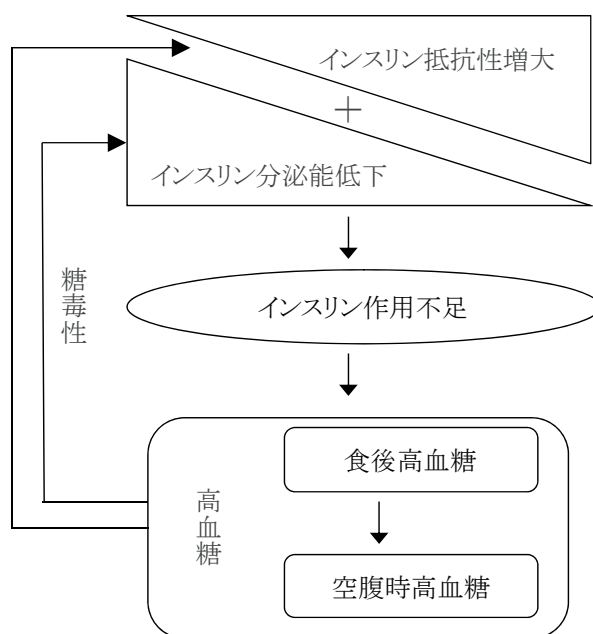
（1）糖尿病の本邦における実態

国内の糖尿病患者数は、食生活や運動不足等の生活習慣および社会環境の変化に伴って急速に増加しており、2007 年に実施された厚生労働省による国民健康・栄養調査結果の概要¹によると、糖尿病が強く疑われる人は約 890 万人、糖尿病の可能性を否定できない人を含めると約 2210 万人と推定されている。生活習慣のさらなる欧米化および社会の高齢化に伴い、国内の糖尿病患者数は今後も増加すると考えられる。

（2）2 型糖尿病の病態

糖尿病は、インスリンの作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群であり、その成因により、1 型糖尿病、2 型糖尿病、その他特定の機序・疾患によるもの、および妊娠糖尿病に分類される。このうち糖尿病患者の大部分を占める 2 型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子に、環境因子（過食、運動不足、肥満、ストレスなど）および加齢が加わり発症する²。

2 型糖尿病の病態におけるインスリン分泌低下とインスリン抵抗性の関与の割合は、個々の患者によって異なるが、これらインスリンの作用不足は食後高血糖、それに続く空腹時高血糖をきたす。高血糖状態の慢性化により、インスリン分泌能の低下とインスリン抵抗性の増大がさらに増強する悪循環（糖毒性）が発現する³（図 2.5.1-1）。

図 2.5.1-1 2 型糖尿病の病態³

糖尿病について臨床で大きな問題となるのは、慢性合併症である。糖尿病の慢性合併症は、網膜症、腎症および神経障害等の細小血管症、冠動脈疾患、脳血管障害および末梢動脈性疾患等の大血管症に大別される³。1996 年に開始された JDCS によると、本邦における年間 1000 人あたりの 2 型糖尿病合併症発症率は、網膜症 38.3 人、顕性腎症（尿アルブミン／クレアチニン比が 300 mg/gCr 以上）6.7 人、狭心症と心筋梗塞を含む冠動脈疾患 9.6 人、脳卒中 7.5 人と報告されている^{4,5,6}。これらの合併症は、患者の QOL の低下に加えて患者の生命予後に大きな影響を及ぼす（図 2.5.1-2）。

細小血管症		大血管症	
・網膜症	→ 失明	・冠動脈疾患：心筋梗塞・狭心症 等	
・腎症	→ 人工透析	・脳血管障害：脳梗塞（アテローム血栓性、ラクナ梗塞 等）	
・神経障害	→ 四肢の疼痛、自律神経障害	・末梢動脈性疾患	

図 2.5.1-2 糖尿病の慢性合併症

(3) 2 型糖尿病の治療

糖尿病治療の目的は、血糖、体重、血圧および血清脂質の良好なコントロール状態の維持により、細小血管症および大血管症の発症や進展を抑制し、健常人と同様の QOL を維持すること、および健康寿命を確保することである⁷。

良好な血糖コントロールは細小血管症の発症・進展を抑制することが、糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験（DCCT⁸、UKPDS⁹、Kumamoto Study¹⁰）から報告されている。また、食後高血糖は大血管症における独立した危険因子であることが糖尿病患者を対象とした大規模な疫学調査（DECODE Study¹¹、Funagata Study¹²）から報告されており、血糖コントロールの強化により大血管症の発症が抑制されることが大規模臨床試験（UKPDS^{9,13}）から報告されている。したがって、糖尿病発症早期から厳格な血糖コントロールを行うことが望まれており、一般的には「血糖コントロール指標と評価（表

2.5.1-1) 」の「優または良」を治療目標に設定する³。血糖コントロール指標としては、HbA1c、空腹時血糖値および食後2時間血糖値が用いられているが、その中でもHbA1cは、患者内での値のばらつきが少なく、血糖コントロール状態の最も重要な指標とされている⁷。

表 2.5.1-1 血糖コントロール指標と評価³

指標	コントロールの評価とその範囲				
	優	良	可		不可
			不十分	不良	
HbA1c (NGSP) (%)	6.2 未満	6.2～6.9 未満	6.9～7.4 未満	7.4～8.4 未満	8.4 以上
HbA1c (JDS) (%)	5.8 未満	5.8～6.5 未満	6.5～7.0 未満	7.0～8.0 未満	8.0 以上
空腹時血糖値 (mg/dL)	80～110 未満	110～130 未満	130～160 未満		160 以上
食後2時間血糖値 (mg/dL)	80～140 未満	140～180 未満	180～220 未満		220 以上

2型糖尿病治療の基本は食事療法、運動療法であるが、これらを2、3ヵ月続けても目標の血糖コントロールを達成できない場合に薬物療法を行う^{3,14}。

血糖降下薬の選択においては、代謝異常の程度のみならず、年齢、肥満、慢性合併症、肝機能、腎機能、インスリン分泌能およびインスリン抵抗性の程度を評価して、経口血糖降下薬、インスリン製剤、GLP-1受容体作動薬のうち、最も適切な薬剤を決定する³。なお、1種類の経口血糖降下薬によって良好な血糖コントロールが得られない場合には、作用機序の異なった薬剤を併用することも選択肢の一つとして考慮される（図 2.5.1-3）。

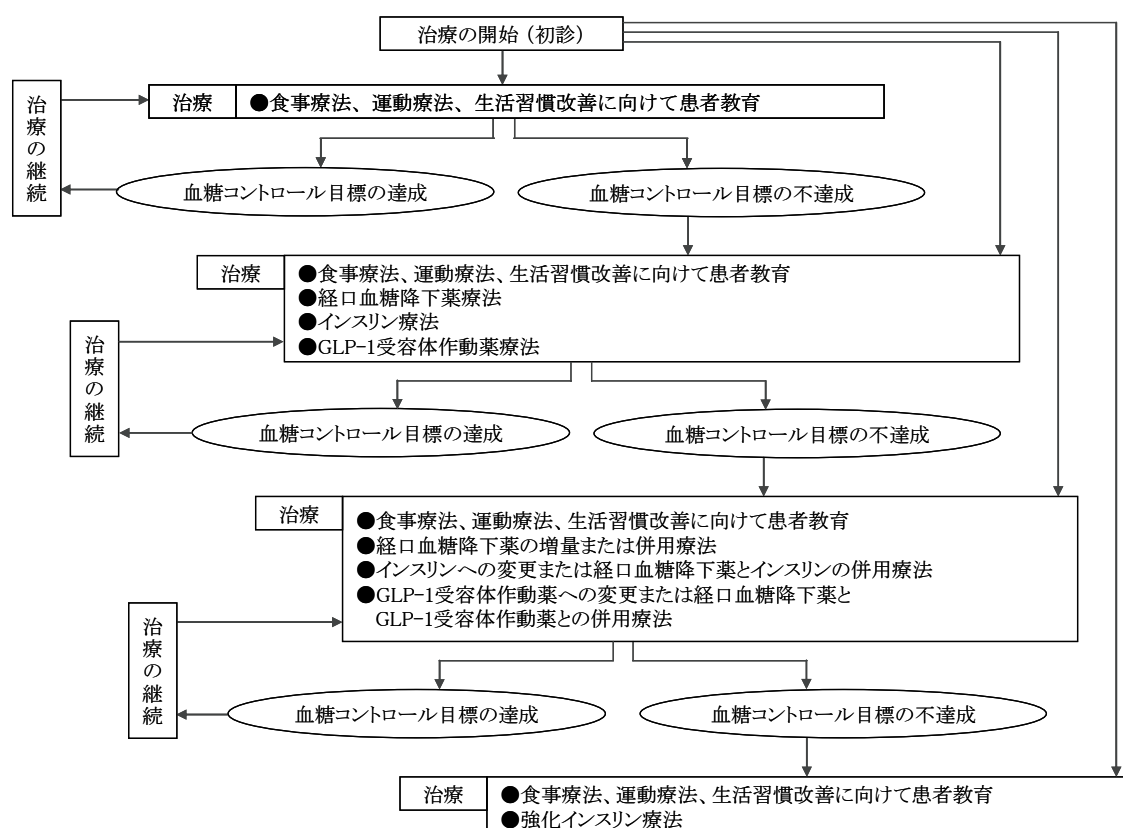


図 2.5.1-3 2型糖尿病の治療³

2.5.1.2 臨床試験に関する科学的背景・根拠

糖尿病の薬物療法として、現在国内では6つに分類される経口血糖降下薬、GLP-1受容体作動薬およびインスリン製剤が使用されている。以下に、経口血糖降下薬の特徴および問題点を示す。

1) スルホニル尿素薬

スルホニル尿素薬は、膵β細胞に作用し、インスリン分泌促進作用により服用後短時間で血糖降下作用を示す。

スルホニル尿素薬の問題点の一つは、低血糖の副作用である¹⁵。スルホニル尿素薬による低血糖は、遷延しやすいため特に腎・肝機能障害患者および高齢者では注意を要すること、患者により投与量のごく少量であっても発現する場合があること、食前や食事時間が遅れた場合に発現する可能性があることなど、使用にあたっては注意を要する。また、体重増加の副作用も問題点である¹⁵。さらに、スルホニル尿素薬は膵β細胞へ負担をかけるため、長期投与時にインスリン分泌能が低下し、臨床効果がなくなる場合（二次無効）があり¹⁶、薬剤の切り替えや他の経口血糖降下薬との併用等、治療方針の変更が必要になることもある。

2) ビグアナイド薬

ビグアナイド薬は、肝における糖新生抑制、消化管からの糖吸収抑制、末梢組織でのインスリン感受性改善などの膵外作用により、血糖降下作用を示すが、作用は緩やかである。

ビグアナイド薬の重篤な副作用である乳酸アシドーシスは、予後不良で死亡例も報告されている¹⁷。投与にあたっては患者の病態・生活習慣などから薬剤の効果や副作用の危険性を勘案した上で適切に使用することが推奨されており、肝・腎・心・肺機能障害のある患者や75歳以上高齢者などに対しては禁忌となる薬剤もある。特に、腎機能障害患者に対しての使用については注意が必要であり、血清クレアチニン値が男性1.3 mg/dL、女性1.2 mg/dL以上の患者に対する投与は推奨されない。その他の主な副作用には、消化器症状（吐き気、下痢）、倦怠感、筋肉痛などがある³。

3) α-グルコシダーゼ阻害薬

α-グルコシダーゼ阻害薬は、小腸での糖質吸収を遅延させることにより、食後高血糖を抑制する。

α-グルコシダーゼ阻害薬は食直前に投与する必要がある、食後では効果が大きく減弱することから、患者に対し服用のタイミングを徹底することが必要である。また、副作用として腹部膨満感、放屁の増加、下痢などが認められ、特に高齢者や開腹手術歴がある場合には、腸閉塞などの重篤な副作用に注意が必要である。なお、一部の薬剤では重篤な肝機能障害が報告されているため、定期的な肝機能検査が必要である³。

4) チアゾリジン薬

チアゾリジン薬は、末梢組織および肝臓におけるインスリン抵抗性改善作用を介して血糖降下作用を示す。

チアゾリジン薬の問題点として、体重増加の副作用がある¹⁸。また、循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が発現する場合があり、心不全患者、心不全の既往者には禁忌である。外国の臨床試験

において、女性で骨折の発現頻度上昇が報告されている¹⁹。AST、ALT、AL-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害および黄疸が発現する場合があるため、肝機能障害を有する患者へ投与する場合には、定期的に肝機能検査を実施する必要がある。海外の疫学研究で、膀胱癌の発症リスクをわずかに高めたとの報告があり^{20,21}、膀胱癌既往患者への使用は慎重に判断する必要がある。その他の主な副作用には、貧血、LDH 上昇、CK 上昇などがある³。

5) グリニド薬

グリニド薬は、スルホニル尿素薬と同じ作用機序を有し、服用後短時間で血糖降下作用を示すため食後高血糖の抑制に有効である。

グリニド薬の問題点として、低血糖の副作用がある²²。特に、肝・腎機能障害のある患者では低血糖が発現しやすいため、慎重に投与する必要がある。また、グリニド薬は食直前に投与する必要があり、食前 30 分投与では食事開始前に低血糖を起こす可能性があることから、患者に対し服用のタイミングを徹底することが必要である³。

6) DPP-4 阻害薬

DPP-4 阻害薬は消化管ホルモンであるインクレチンの作用を増強し、血糖降下作用を示す。

DPP-4 阻害薬は単独では低血糖を誘発する可能性は低いが、スルホニル尿素薬との併用で重篤な低血糖による意識障害が発現するとの報告がある²³。重度腎機能障害患者または重度肝機能障害患者は禁忌とされている薬剤がある。また、腎機能障害患者では排泄が遅延することから投与量の調整が必要となる薬剤がある³。

上記のとおり、様々な作用機序を持つ経口血糖降下薬が承認され、単独および併用投与により薬剤が使用されているが、低血糖、体重増加等の副作用や、膵β細胞への負担などの問題があり、既存の経口血糖降下薬およびその組み合わせでは治療の継続が困難となる場合がある。また、これらの薬剤では治療目標の達成率が低く、血糖コントロールが不十分な患者が多いという問題もある²⁴。これら既存薬の問題を解決すべく、新規薬剤の開発が望まれている。

2.5.1.3 本薬の薬理学的特性と開発意義

本薬は、大正製薬株式会社において創製された SGLT2 阻害薬である。

血液中のグルコースは腎臓の糸球体でろ過された後、尿細管で SGLT を介して再吸収される²⁵。近位尿細管の近位部（S1）には、低親和性で高容量のグルコース輸送を担う SGLT2 が存在し、近位尿細管の遠位部（S3）には、高親和性で低容量のグルコース輸送を担う SGLT1 が存在しており、糸球体でろ過されたグルコースは、SGLT1 および SGLT2 の 2 段階の機構により再吸収されている^{26,27}。本薬は近位尿細管の SGLT2 を選択的に阻害し、グルコース再吸収を阻害して尿糖を排泄させることにより、血糖降下作用を示す^{28,29}（図 2.5.1-4）。

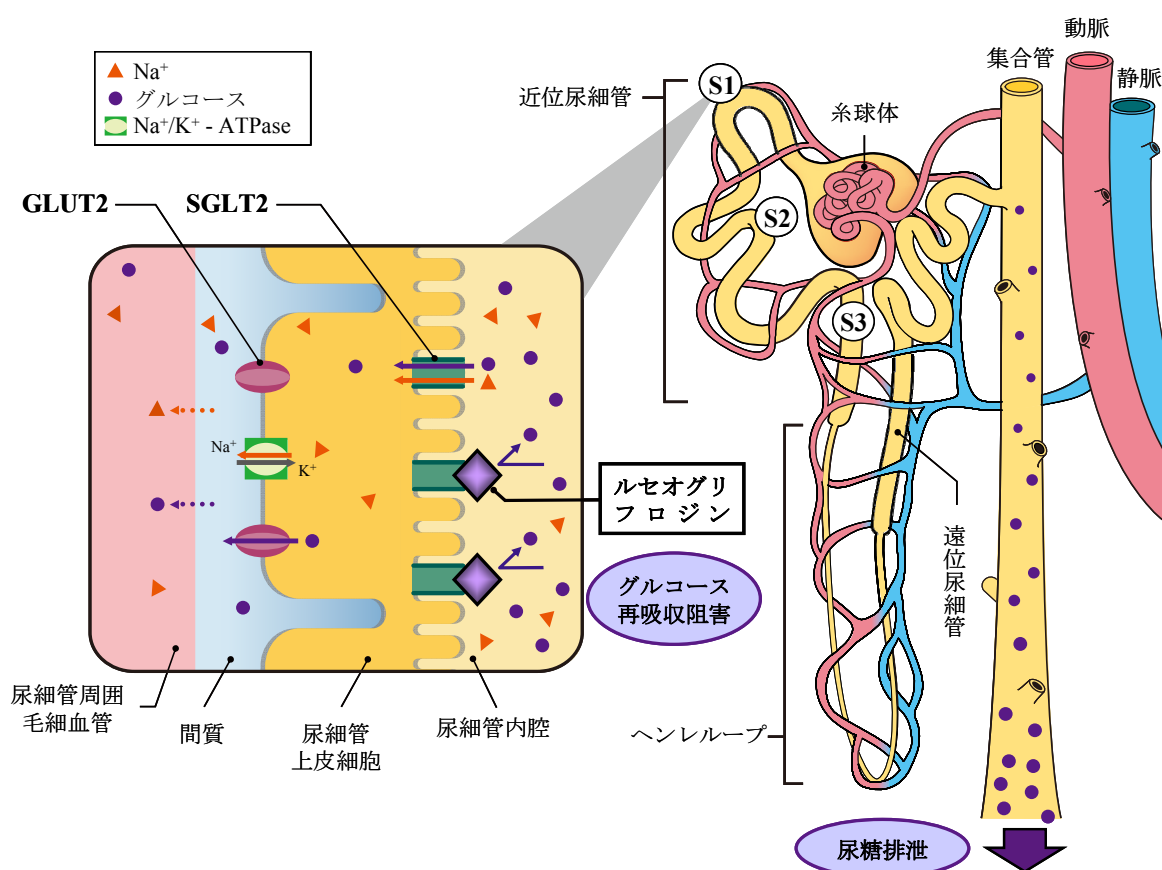


図 2.5.1-4 本薬の作用機序（模式図）

以下に、本薬の薬理作用から期待される効果・特徴および臨床上的位置付けを記す（図 2.5.1-5）。

(1) 2 型糖尿病患者の血糖コントロールが可能である

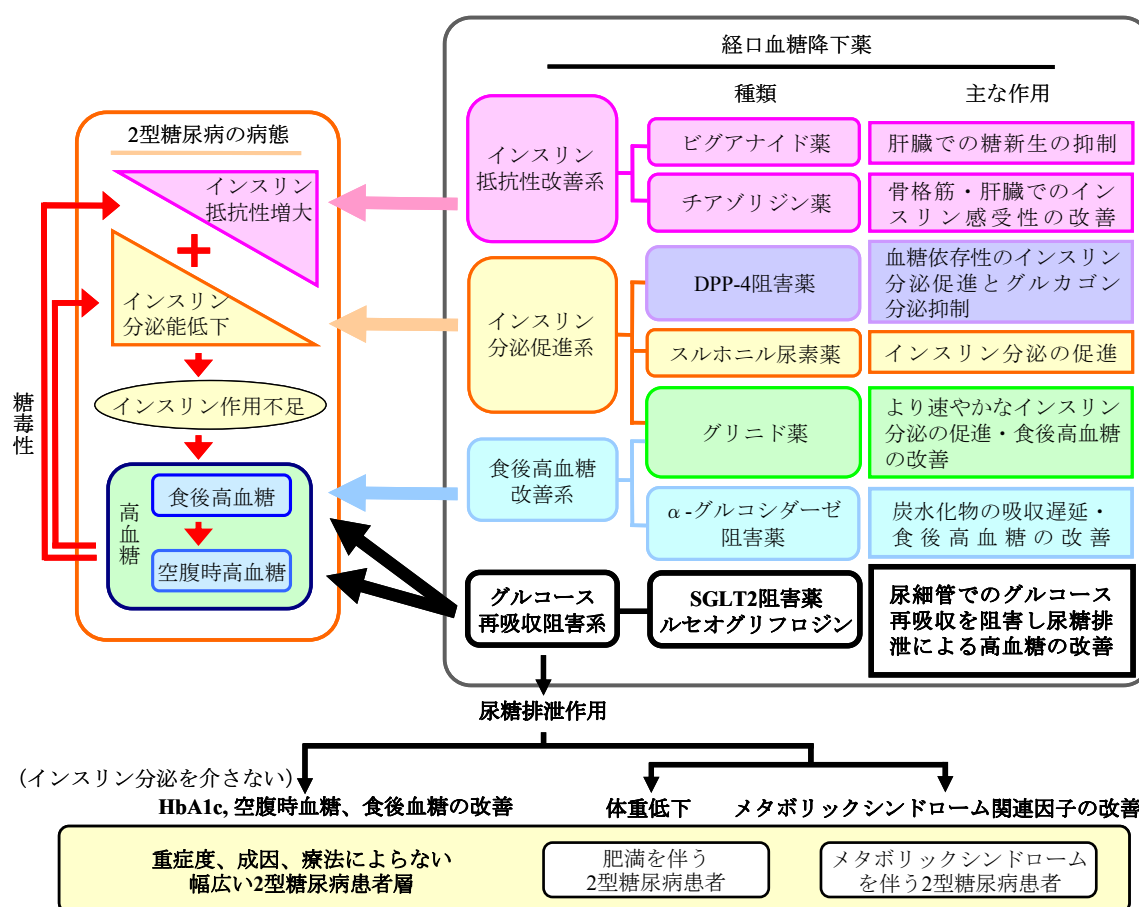
本薬は、近位尿細管におけるグルコースの再吸収を阻害し、尿糖を排泄させることにより血糖降下作用を示し、血糖コントロールの指標（HbA1c、空腹時血糖値および食後血糖値）を改善する。本薬の血糖コントロールにより、糖尿病の慢性合併症である細小血管症および大血管症の発症・進展の抑制が期待される。

(2) インスリン分泌を介さずに血糖降下作用を示す

本薬はインスリン分泌を介さずに血糖値を低下させ、その作用機序は既存の経口血糖降下薬と全く異なる。したがって、本薬は過剰なインスリン作用に基づく低血糖および体重増加が出現する可能性が理論上考えにくく、膵β細胞へ負担をかけることなく血糖をコントロールすることが可能であり、2 型糖尿病の重症度（軽度～高度）、成因（インスリン分泌不全、インスリン抵抗性）、療法（単独療法、既存のすべての血糖降下薬との併用療法）によらず幅広い患者層において有用性が期待できる薬剤である。

(3) 尿糖排泄作用による二次的な効果が期待される

本薬の尿糖排泄作用に伴うカロリーロス等によると考えられる体重低下が期待される。肥満の改善は血糖コントロールと並んで、糖尿病合併症の発症・進展予防に重要であり、糖尿病の治療目標の一つとして体重の良好なコントロールが求められているため³、本剤の投与により肥満を伴う2型糖尿病患者の体重を低下させ、標準体重に近づけることは、2型糖尿病の治療として合理的である。また、本薬の尿糖排泄作用により、二次的に腹周囲、血圧および脂質代謝マーカー等の改善が期待される。したがって、本薬は肥満およびメタボリックシンドロームを伴う2型糖尿病患者において有用性が期待できる薬剤である。



日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド2012-2013 p29 図9を参考に作成

図 2.5.1-5 本薬の臨床上的位置付け

2.5.1.4 臨床開発の経緯

本剤の臨床開発は、医薬品医療機器総合機構との対面助言によって開発方針の妥当性を確認しながらすべて日本国内で実施し、開発途中で発出された「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成22年7月9日 薬食審査発0709第1号）³⁰に準じて実施した。なお、すべての国内臨床試験はGCP省令および関連通知を遵守して実施した。

本剤の臨床開発の経緯を表2.5.1-2に示す。

表 2.5.1-2 臨床開発の経緯

試験番号	試験略名
TS071-01-1	第I相単回投与試験
TS071-01-2	第I相反復投与試験
TS071-02-1	前期第II相臨床試験
TS071-02-2	2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験
TS071-02-3	後期第II相臨床試験
TS071-02-4	グリメビリドとの薬物相互作用試験
TS071-02-5	メトホルミンとの薬物相互作用試験
TS071-02-6	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
TS071-02-7	ボグリボースとの薬物相互作用試験
TS071-02-8	ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験
TS071-02-9	シタグリブチンとの薬物相互作用試験
TS071-02-10	高齢者を対象とした臨床薬理試験
TS071-02-11	QT/QTc評価試験
TS071-03-1	グリメビリドとの併用長期投与試験
TS071-03-2	経口血糖降下薬との併用長期投与試験
TS071-03-3	単剤長期投与試験
TS071-03-4	腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験
TS071-03-5	第III相二重盲検比較試験
TS071-03-6	フロセミドとの薬物相互作用試験
TS071-03-7	肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験
TS071-03-8	ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用試験
TS071-03-9	ミグリトールとの薬物相互作用試験
TS071-03-10	最終製剤を用いた臨床薬理試験
TS071-US101	外国人2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験

本剤の臨床試験は、日本人健康成人男性を対象とした第I相単回投与試験（TS071-01-1）より開始した。本試験では、プラセボ対照、無作為割付、単盲検のデザインで、本剤 1～25 mg を単回経口投与し、本剤の安全性および薬物動態を検討した。また、尿糖排泄作用、血糖値の変化など薬力学の検討も併せて行った。

第I相反復投与試験（TS071-01-2）では、日本人健康成人男性を対象として、プラセボ対照、無作為割付、単盲検のデザインで、本剤 5 mg および 10 mg を 7 日間反復投与し、本剤の安全性および薬物動態を検討した。また、尿糖排泄作用、血糖値の変化など薬力学の検討も併せて行った。

患者を対象とした臨床試験は、前期第II相臨床試験（TS071-02-1）より開始した。本試験は、2型糖尿病患者を対象とした、プラセボ対照、無作為割付、二重盲検比較試験であり、本剤 0.5、2.5、5 mg を 12 週間投与して、HbA1c を主要評価項目とした本剤の有効性および安全性を探索的に検討した。

前期第II相臨床試験（TS071-02-1）と並行して、2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（TS071-02-2）を実施した。本試験では、プラセボ対照、無作為割付、単盲検のデザインで、本剤 0.5、

1、2.5、5 mg を 7 日間反復投与し、本剤の薬物動態、薬力学（尿糖排泄作用、血糖値の変化など）および安全性を検討した。

前期第 II 相臨床試験（TS071-02-1）および 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（TS071-02-2）終了後、[REDACTED] 相談（[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、受付番号 第 [REDACTED] 号）を実施し、[REDACTED] について協議した。

後期第 II 相臨床試験（TS071-02-3）は、2 型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験であり、[REDACTED] 相談（[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、受付番号 第 [REDACTED] 号）の結果を踏まえ、当初予定していた本剤 1、2.5、5 mg の用量に加え、10 mg を追加して 12 週間投与し、HbA1c を主要評価項目とした本剤の有効性および安全性についての用量反応性を検討した。

後期第 II 相臨床試験と並行して、本剤の市販後に併用投与される可能性がある他の経口血糖降下薬との薬物相互作用試験を実施した。経口血糖降下薬の各分類の代表的な薬剤として、グリメピリド（TS071-02-4）、メトホルミン（TS071-02-5）、ボグリボース（TS071-02-7）、ピオグリタゾン（TS071-02-8）およびシタグリプチン（TS071-02-9）を選択し、グリメピリド、メトホルミンおよびシタグリプチンは、3 期クロスオーバー、無作為割付、非盲検の単回投与により、ボグリボースおよびピオグリタゾンは、本剤を単回投与、併用相手薬を反復投与とする非盲検・上乗せ試験により、それぞれ薬物相互作用を検討した。

また、後期第 II 相臨床試験と並行して、特殊集団を対象とした臨床薬理試験として、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）および高齢者を対象とした臨床薬理試験（TS071-02-10）を実施した。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）は、非盲検での単回投与による並行群間比較試験（腎機能障害の程度に基づいて分類した被験者群間の比較）であり、腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者における本剤の薬物動態、薬力学（尿糖排泄作用、血糖値の変化など）および安全性を検討した。高齢者を対象とした臨床薬理試験（TS071-02-10）は、非盲検の単回投与試験であり、高齢者における本剤の薬物動態および安全性を検討した。

後期第 II 相臨床試験の実施中に、[REDACTED] 相談（[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、受付番号 第 [REDACTED] 号）を実施し、[REDACTED] の妥当性について協議した。

後期第 II 相臨床試験終了後に、[REDACTED] 相談（[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、受付番号 第 [REDACTED] 号）を実施し、[REDACTED] の妥当性、[REDACTED] の妥当性について協議した。

第 III 相臨床試験として、プラセボを対照とした第 III 相二重盲検比較試験（TS071-03-5）のほか、長期投与試験 4 試験を実施した。なお、これらの長期投与試験は、[REDACTED] の妥当性を前述の [REDACTED] 相談で確認した後、後期第 II 相臨床試験の結果を受けて臨床用量を決定ⁱした後を開始した。

ⁱ 第 III 相臨床試験の用量は、割り付けられた治験薬と異なる治験薬を投与された被験者の 2 例を FAS から除外して解析した後期第 II 相臨床試験の結果をもとに決定した。承認申請後、医薬品医療機器総合機構からの指摘に従い、当該症例を含めた FAS で有効性を再解析したが、当該結果は臨床用量の決定に影響するものではないと考えられた。

第 III 相二重盲検比較試験 (TS071-03-5) では、2 型糖尿病患者を対象に本剤 2.5 mg またはプラセボを 24 週間投与し、無作為化二重盲検比較法により、有効性（プラセボに対する優越性）および安全性を検討した。

グリメピリドとの併用長期投与試験 (TS071-03-1) では、グリメピリド単独療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤を 52 週間併用投与した際の安全性および有効性を検討した。52 週間の治療期のうち、最初の 24 週間（二重盲検期）は無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験のデザインで本剤 2.5 mg またはプラセボとグリメピリドを併用投与し、その後の 28 週間（非盲検期）は非盲検にて本剤 2.5 mg または 5 mg（効果不十分と判断された場合のみ）とグリメピリドを併用投与した。

経口血糖降下薬との併用長期投与試験 (TS071-03-2) では、メトホルミン、ボグリボース／ミグリトール、ピオグリタゾン、シタグリプチン／ビルダグリプチン／アログリプチン、ミチグリニド／ナテグリニドの単独療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤を 52 週間投与した際の安全性および有効性を検討した。本試験のデザインは非盲検とし、経口血糖降下薬の一定用量・用法での投与に加え、本剤 2.5 mg を併用投与した。なお、本剤の用量は、治療期 24 週時点で効果不十分と判断された場合には 5 mg への増量を可とした。

単剤長期投与試験 (TS071-03-3) では、2 型糖尿病患者を対象とし、本剤を 52 週間投与した際の安全性および有効性を検討した。本試験のデザインは非盲検とし、本剤 2.5 mg を投与した。なお、本剤の用量は治療期 24 週時点で効果不十分と判断された場合には 5 mg への増量を可とした。

腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験 (TS071-03-4) では、本剤を 52 週間投与した際の安全性および有効性を検討した。52 週間の治療期のうち、最初の 24 週間（二重盲検期）は無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験のデザインで本剤 2.5 mg またはプラセボを投与し、その後の 28 週間（非盲検期）は非盲検にて本剤 2.5 mg または 5 mg（効果不十分と判断された場合のみ）を投与した。

第 III 相臨床試験と並行して、QT/QTc 評価試験 (TS071-02-11)、利尿薬（フロセミドおよびヒドロクロチアジド）との薬物相互作用試験 (TS071-03-6 および TS071-03-8)、肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (TS071-03-7)、ミグリトールとの薬物相互作用試験 (TS071-03-9)、最終製剤を用いた臨床薬理試験 (TS071-03-10) および外国人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (TS071-US101) を実施した。

QT/QTc 評価試験 (TS071-02-11) は、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と 催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日 薬食審査発 1023 第 1 号）³¹⁾ に準じて、日本人健康成人を対象として、無作為割付による 4 群を 1 組とした 4 期単回投与クロスオーバー、プラセボおよび陽性対照、無作為割付、二重盲検（本剤とプラセボのみ）試験にて本剤の QT/QTc 間隔に対する影響を評価した。

利尿薬（フロセミドおよびヒドロクロチアジド）との薬物相互作用試験 (TS071-03-6 および TS071-03-8) は、いずれも日本人健康成人男性を対象に、本剤を単回投与、相手薬剤を反復投与とする非盲検・上乗せ試験のデザインで、それぞれ薬物相互作用を検討した。

肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (TS071-03-7) は、非盲検での単回投与並行群間比較試験であり、本剤 5 mg を単回投与した際の薬物動態および安全性を検討した。また、健康成人を対照として比較検討を行った。

米国における外国人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (TS071-US101) は、プラセボを対照とした無作為割付による二重盲検・用量漸増試験であり、本剤 1~25 mg を 7 日間反復投与した際の本剤の安全性および忍容性を検討するとともに、本剤の薬物動態および薬力学作用を検討した。

■■■■相談（■■年■月■日、受付番号 第■■号）において、以下３点の
相談を行った。

相談事項 1	■	について
相談事項 2	■	の妥当性について
相談事項 3	■	の妥当性について

その結果、相談事項 1 について、■
■との助言を得た。相談事項 2 について、■ ■ ■
■ ■ ■
■との助言を得た。相談事項 3 について、■
■ ■ ■
■ ■ ■との助言を得た。第 III 相二重盲検比較試験 (TS071-03-5) および臨床薬理試験〔肝機能障害患者 (TS071-03-7)、利尿薬 (フロセミドおよびヒドロクロロチアジド) との薬物相互作用試験 (TS071-03-6 および TS071-03-8)〕はこれら助言を考慮して計画した。

2.5.1.6 臨床試験パッケージ

本剤の臨床開発では、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 22 年 7 月 9 日 薬食審査発 0709 第 1 号）³⁰に基づき臨床試験パッケージを日本国内の試験のみで構成した。臨床試験パッケージを表 2.5.1-3 に示す。

表 2.5.1-3 臨床試験パッケージ

国内 ／ 外国	試験の種類	試験番号	試験の略名	試験デザイン、 対照の種類	対象	試験期間 (年・月)	添付資料 番号	評価 ／ 参考
国内	臨床薬理試験 (健康成人)	TS071-01-1	第Ⅰ相単回投与 試験	単盲検 無作為割付 プラセボ対照	健康成人 男性	■ ■ ～ ■ ■	5.3.3.1-01	評価
		TS071-01-2	第Ⅰ相反復投与 試験	単盲検 無作為割付 プラセボ対照	健康成人 男性	■ ■ ～ ■ ■	5.3.3.1-02	評価
		TS071-02-4	グリメピリド との薬物相互 作用試験	非盲検 無作為割付 3期クロスオーバー	健康成人 男性	■ ■ ～ ■ ■	5.3.3.4-01	評価
		TS071-02-5	メトホルミン との薬物相互 作用試験	非盲検 無作為割付 3期クロスオーバー	健康成人 男性	■ ■ ～ ■ ■	5.3.3.4-02	評価
		TS071-02-7	ボグリボース との薬物相互 作用試験	非盲検 上乗せ	健康成人 男性	■ ■ ～ ■ ■	5.3.3.4-03	評価
		TS071-02-8	ビオグリタゾン との薬物相 互作用試験	非盲検 上乗せ	健康成人 男性	■ ■ ～ ■ ■	5.3.3.4-04	評価
		TS071-02-9	シタグリプチン との薬物相 互作用試験	非盲検 無作為割付 3期クロスオーバー	健康成人 男性	■ ■ ～ ■ ■	5.3.3.4-05	評価
		TS071-03-6	フロセミドと の薬物相互 作用試験	非盲検 上乗せ	健康成人 男性	■ ■ ～ ■ ■	5.3.3.4-07	評価
		TS071-03-8	ヒドロクロロ チアジドとの 薬物相互作用 試験	非盲検 上乗せ	健康成人 男性	■ ■ ～ ■ ■	5.3.3.4-08	評価
		TS071-03-9	ミグリツール との薬物相互 作用試験	非盲検 無作為割付 3期クロスオーバー	健康成人 男性	■ ■ ～ ■ ■	5.3.3.4-06	評価
		TS071-02-11	QT/QTc 評価試 験	二重盲検 無作為割付 4期クロスオーバー	健康成人	■ ■ ～ ■ ■	5.3.4.1-01	評価
		TS071-03-10	最終製剤を用 いた臨床薬理 試験	非盲検 3×3 クロスオーバー 無作為割付	健康成人 男性	■ ■ ～ ■ ■	5.3.3.1-03	評価
	臨床薬理試験 (2型糖尿病 患者)	TS071-02-2	2型糖尿病患者 を対象とした 臨床薬理試験	単盲検 無作為割付 プラセボ対照	2型糖尿 病患者	■ ■ ～ ■ ■	5.3.3.2-01	評価
国内	臨床薬理試験 (特別な患者 集団)	TS071-02-10	高齢者を対象 とした臨床薬 理試験	非盲検	健康成人 (高齢者)	■ ■ ～ ■ ■	5.3.3.3-01	評価
		TS071-02-6	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	非盲検 並行群間比較	腎機能障 害を伴う 2型糖尿 病患者	■ ■ ～ ■ ■	5.3.3.3-02	評価
		TS071-03-7	肝機能障害患 者を対象とし た臨床薬理試 験	非盲検 並行群間比較	肝機能障 害患者お よび健康 成人	■ ■ ～ ■ ■	5.3.3.3-03	評価

表 2.5.1-3 臨床試験パッケージ（続き）

国内 ／ 外国	試験の種類	試験番号	試験の略名	試験デザイン、 対照の種類	対象	試験期間 (年・月)	添付資料 番号	評価 ／ 参考
国内 (続き)	単独療法試験	TS071-02-1	前期第Ⅱ相臨床試験	二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較	2型糖尿病患者	■.■.■～ ■.■.■	5.3.5.1-01	評価
		TS071-02-3	後期第Ⅱ相臨床試験	二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較	2型糖尿病患者	■.■.■～ ■.■.■	5.3.5.1-02	評価
		TS071-03-5	第Ⅲ相二重盲検比較試験	二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較	2型糖尿病患者	■.■.■～ ■.■.■	5.3.5.1-03	評価
		TS071-03-3	単剤長期投与試験	非盲検	2型糖尿病患者	■.■.■～ ■.■.■	5.3.5.2-01	評価
	併用療法試験	TS071-03-1	グリメピリドとの併用長期投与試験	[二重盲検期] 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較 [非盲検期] 非盲検	2型糖尿病患者	■.■.■～ ■.■.■	5.3.5.1-04	評価
		TS071-03-2	経口血糖降下薬との併用長期投与試験	非盲検	2型糖尿病患者	■.■.■～ ■.■.■	5.3.5.2-02	評価
	特別な患者集団を対象とした試験	TS071-03-4	腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験	[二重盲検期] 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較 [非盲検期] 非盲検	腎機能障害を伴う2型糖尿病患者	■.■.■～ ■.■.■	5.3.5.1-05	評価
外国	外国臨床試験	TS071-US101	外国人2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験	二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 用量漸増	2型糖尿病患者	■.■.■～ ■.■.■	5.3.3.2-02	参考

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤の生物薬剤学に関する評価として、国内の臨床試験で用いた製剤および申請製剤の生物学的同等性を溶出試験により検討した。また、薬物動態におよぼす食事の影響を検討した。

2.5.2.1 製剤開発の概観

臨床試験で使用した製剤および申請製剤の要約を表 2.5.2-1 に示す。本剤の開発段階において、第 I 相試験では素錠である製剤 a (1 mg 錠および 25 mg 錠) を用いた。第 II 相試験では、フィルムコーティングを施した製剤 b (0.5 mg 錠、1 mg 錠、2.5 mg 錠および 5 mg 錠) および ████████ 等の処方変更を行った製剤 c (1 mg 錠、2.5 mg 錠および 5 mg 錠) を用いた。第 III 相試験 (一部の第 II 相試験を含む) では、含量の異なる製剤間の識別性確保のため、製剤 c の 5 mg 錠のみ処方変更を行った製剤 d (2.5 mg 錠および 5 mg 錠) を用いた。第 III 相試験に使用した製剤 d を申請製剤とした。

表 2.5.2-1 臨床試験で使用した製剤および申請製剤の要約

開発段階	臨床試験番号	試験略名	試験期間	製剤	含量	ロット
第 I 相	TS071-01-1	第 I 相単回投与試験	■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 a	1 mg	■ ■ ■
					25 mg	■ ■ ■
	TS071-01-2	第 I 相反復投与試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 a	1 mg	■ ■ ■
第 II 相	TS071-02-1	前期第 II 相臨床試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 b	0.5 mg	■ ■ ■
					2.5 mg	■ ■ ■
					5 mg	■ ■ ■
	TS071-02-2	2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 b	0.5 mg	■ ■ ■
					1 mg	■ ■ ■
					2.5 mg	■ ■ ■
					5 mg	■ ■ ■
	TS071-02-3	後期第 II 相臨床試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 c	1 mg	■ ■ ■
					2.5 mg	■ ■ ■
					5 mg	■ ■ ■
	TS071-02-4	グリメピリドとの薬物相互作用試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 c	5 mg	■ ■ ■
	TS071-02-5	メトホルミンとの薬物相互作用試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 c	5 mg	■ ■ ■
	TS071-02-6	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	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 c	5 mg	■ ■ ■
	TS071-02-7	ボグリボースとの薬物相互作用試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 c	5 mg	■ ■ ■
	TS071-02-8	ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 c	5 mg	■ ■ ■
	TS071-02-9	シタグリブチンとの薬物相互作用試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 c	5 mg	■ ■ ■
	TS071-02-10	高齢者を対象とした臨床薬理試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 c	5 mg	■ ■ ■
	TS071-02-11	QT/QTc 評価試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 d ^{a)}	5 mg	■ ■ ■
第 III 相	TS071-03-1	グリメピリドとの併用長期投与試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 d	2.5 mg	■ ■ ■
					5 mg	■ ■ ■
	TS071-03-2	経口血糖降下薬との併用長期投与試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 d	2.5 mg	■ ■ ■
					5 mg	■ ■ ■
	TS071-03-3	単剤長期投与試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 d	2.5 mg	■ ■ ■
					5 mg	■ ■ ■
	TS071-03-4	腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 d	2.5 mg	■ ■ ■
					5 mg	■ ■ ■
	TS071-03-5	第 III 相二重盲検比較試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 d	2.5 mg	■ ■ ■
	TS071-03-6	フロセミドとの薬物相互作用試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 d	5 mg	■ ■ ■
	TS071-03-7	肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 d	5 mg	■ ■ ■
	TS071-03-8	ヒドロクロチアジドとの薬物相互作用試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 d	5 mg	■ ■ ■
	TS071-03-9	ミグリトールとの薬物相互作用試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 d	5 mg	■ ■ ■
	TS071-03-10	最終製剤を用いた臨床薬理試験	■ ■ ■ ~ ■ ■ ■	製剤 d	2.5 mg	■ ■ ■

a) TS071-02-11 (QT/QTc 評価試験) には製剤 d 5 mg 錠を用いた。

(引用元 : 2.7.1 項 表 2.7.1.1-1)

2.5.2.2 臨床試験に使用した製剤の関連性の概略

臨床試験に使用した製剤の関連性の概略を図 2.5.2-1 に示す。

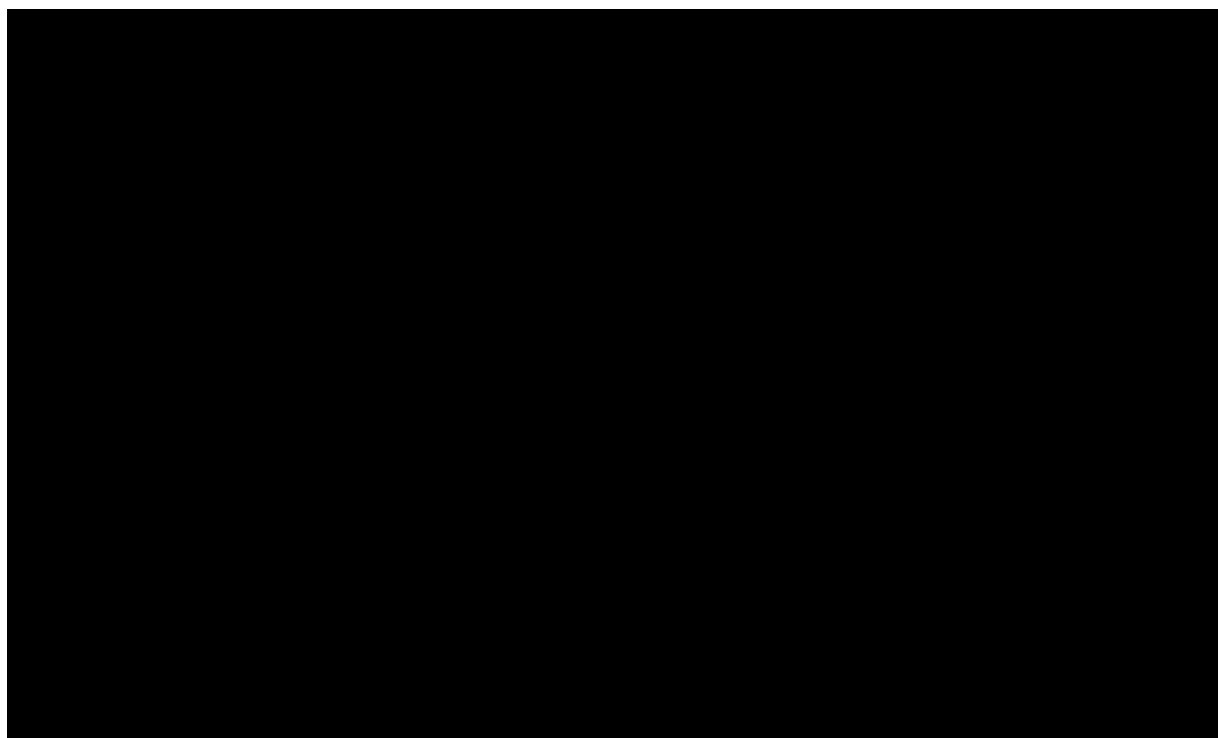


図 2.5.2-1 臨床試験に使用した製剤の関連性の概略

(引用元：2.7.1 項 図 2.7.1.1-1)

2.5.2.2.1 開発段階における処方変更

製剤 ■ および製剤 ■ について、開発初期の製剤変更のため³²、規格試験のみによる溶出性の比較を行い、いずれの製剤も速い溶出性を示す製剤であることを確認した〔2.7.1.2.1.1 項〕。

製剤 ■ および製剤 ■ の同一含量製剤について、開発初期の製剤変更のため³²、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」³³に ■ 溶出試験による溶出挙動の比較を行い、それぞれ同一含量の製剤間で溶出挙動が同等であることを確認した〔2.7.1.2.1.2 項〕。

製剤 ■ および製剤 ■ の同一含量製剤について、製剤 ■ および製剤 ■ の ■ mg 錠は ■、製剤 ■ および製剤 ■ の ■ mg 錠の処方変更の程度は上記ガイドラインに規定された ■ 水準であったことから、製剤 ■ および製剤 ■ の ■ mg 錠について溶出試験により生物学的同等性を検討した。その結果、製剤 ■ および製剤 ■ の同一含量の製剤間は生物学的に同等であることを確認した〔2.7.1.2.1.3 項〕。

2.5.2.2.2 含量が異なる製剤間の生物学的同等性

製剤 ■ および製剤 ■ の含量が異なる製剤間については、生物学的同等性を溶出試験により検討した。

製剤 ■ の ■ mg 錠および ■ mg 錠、■ mg 錠および ■ mg 錠の処方変更の程度は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」³⁴に規定された ■ 水準であったことから、溶出試験に

より生物学的同等性を検討した。その結果、製剤■の■mg錠に対し、■mg錠および■mg錠は、いずれも生物学的に同等であることを確認した〔2.7.1.2.1.4 項、2.7.1.2.1.5 項〕。

製剤■の■mg錠および■mg錠は処方変更の程度が上記ガイドラインに規定された■水準であったことから、溶出試験により生物学的同等性を検討した。その結果、製剤■の■mg錠および■mg錠は生物学的に同等であることを確認した〔2.7.1.2.1.6 項〕。

2.5.2.3 生体試料中の薬物濃度測定法

本剤の臨床試験におけるルセオグリフロジンおよび代謝物 M1、M2、M3、M17 のヒト血漿中および尿中濃度、ならびに 5-チオ-D-グルコースのヒト血漿中濃度は LC-MS/MS 法を用い測定した。

ルセオグリフロジンおよび代謝物の血漿中濃度測定法における定量範囲は、それぞれ 0.05～100 ng/mL および 0.1～100 ng/mL であり、尿中濃度測定法においては、それぞれ 0.5～1000 ng/mL および 1～1000 ng/mL であった。また、5-チオ-D-グルコースの血漿中濃度測定法における定量範囲は、10～3000 ng/mL であった〔2.7.1.1.3.2 項〕。

2.5.2.4 薬物動態に及ぼす食事の影響

本剤の申請製剤である製剤 d について、薬物動態におよぼす食事の影響を検討した。その結果、絶食下、食前、食後の食事条件間の比較において、 $C_{\max}$ の比の 90%信頼区間は、下限または上限のいずれかが生物学的同等性の判定基準^{35,36}の範囲外であったが、食後投与でみられた $C_{\max}$ の低下はわずかであり、 AUC_{last} および $AUC_{0-\infty}$ の比の 90%信頼区間はいずれも上記判定基準の範囲内であった（TS071-03-10 試験）〔2.7.1.2.2.1 項〕。

また、製剤 a について絶食下および食直前の食事条件間で比較した結果、 $C_{\max}$ は、上限が生物学的同等性の判定基準の範囲外であったが、絶食下投与でみられた $C_{\max}$ の低下はわずかであり、 AUC_{last} および $AUC_{0-\infty}$ の 90%信頼区間はいずれも上記判定基準の範囲内であった（TS071-01-1 試験）〔2.7.1.2.2.2 項〕。

以上より、本剤の薬物動態は食事により大きな影響を受けないと考えられた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の承認申請にあたり、国内で実施した健康成人を対象とした 12 試験、2 型糖尿病患者を対象とした 1 試験、および特別な患者集団を対象とした 3 試験（高齢者、腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者、肝機能障害患者）の計 16 試験の臨床薬理試験を評価資料とし、本剤の薬物動態および薬力学的特性を評価した。個々の試験の概要は 2.7.2 項 表 2.7.2.1-2 に示し、各試験の詳細は 2.7.2 項および 2.7.6 項に示した。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 吸収、分布、代謝、排泄

(1) 吸収

日本人健康成人男性に本剤 2.5 mg（申請製剤）を絶食下单回投与したときの血漿中未変化体の $t_{\max}$ （平均値）は 1.11 時間であり、本剤は経口投与後速やかに $C_{\max}$ に達した（TS071-03-10 試験）〔2.7.2.2.2.1 (2) 項〕。日本人健康成人男性に本剤 1～25 mg を単回経口投与したとき、未変化体の $C_{\max}$ 、 AUC_{last} および $AUC_{0-\infty}$ は用量に応じて増加し、パワーモデルを用いた検討の結果、1～25 mg の用量範囲で $C_{\max}$ および AUC に用量比例性が認められた。 $t_{1/2}$ （平均値）は、用量 15 mg 以上でやや延長する傾向が認められたが、1～9 mg の範囲では 9.23～10.4 時間であり、用量によらず同様の値を示した（TS071-01-1 試験）〔2.7.2.2.2.1 (1) 項〕。

(2) 分布

本薬のヒト血漿中における *in vitro* タンパク結合率は、50～5000 ng/mL の濃度範囲で 96.0～96.3% であり、薬物濃度によらず一定であった。また、ヒト血漿中における主な結合タンパクは血清アルブミンと考えられた〔2.7.2.2.1 (1) 項〕。ヒト血球移行率は 4.8～6.9% と低値であり、濃度依存的な変動も認められなかった〔2.7.2.2.1 (2) 項〕。

(3) 代謝

第 I 相単回投与試験（TS071-01-1）において、本薬の代謝物および代謝経路の検討を行った結果、16 種類の代謝物が同定または推定され、本薬は複数の代謝経路で代謝されることが示された〔2.7.2.2.2.1 (1) 項〕。

日本人健康成人男性に本剤 5 または 10 mg を 7 日間反復投与し、代謝物 M1、M2、M3 および M17 の薬物動態を検討した結果、代謝物の血漿中濃度はいずれも未変化体と比較して低く推移した。反復投与時の各代謝物の血漿中濃度は、5 および 10 mg とともに投与 1 日目と比較して 7 日目に高値で推移したが、推移パターンは 1 日目と 7 日目で同様であった。また、代謝物のトラフ濃度はいずれも反復投与によって継続的に上昇する傾向は認められず、投与 7 日目までに定常状態に達しているものと考えられた。5 mg 投与時の投与 7 日目の AUC_t より算出した代謝物の未変化体に対するモル比（平均値）は、M1、M2、M3 および M17 でそれぞれ 1.01、12.0、1.36 および 5.71% であり、いずれも未変化体と比較して少なかった（TS071-01-2 試験）〔2.7.2.2.2.1 (3) 項〕。

また、SGLT2 阻害活性に関しては、未変化体のヒト SGLT2 活性に対する IC_{50} 値が 2.26 nmol/L であるのに対して、M2 および M17 はそれぞれ 4.01 および 201 nmol/L であり、血漿中濃度を考慮すると代謝物が本剤の有効性に寄与している可能性は低いと考えられた〔2.6.2.2.1 項、2.6.2.2.4 項、2.7.2.3.1.1 (2) 項〕。

in vitro にて本剤の主要な代謝経路に関与する代謝酵素を検討した。ヒト CYP または UGT 発現系ミクロソームおよびヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、本剤から M2 への代謝には主に CYP3A4/5 が、M3 への代謝には主に CYP4A11、CYP4F2 および CYP4F3B が、M8 への代謝には UGT1A1 が関与し、さらに、M2 から M12 への代謝には UGT1A1、UGT1A8 および UGT1A9 が関与すると考えられた。また、ヒト肝サイトゾルを用いた検討より、M3 から M17 への代謝には、ADH および ALDH が関与すると考えられた〔2.7.2.2.1 (4) 項、2.7.2.2.1 (5) 項、2.7.2 項 図 2.7.2.3-1〕。

(4) 排泄

日本人健康成人男性に本剤 2.5 mg（申請製剤）を絶食下单回投与したときの投与後 72 時間までの尿中排泄率（用量に対するモル比、平均値）は、未変化体が 4.47%、代謝物は M2 が 10.3%と未変化体より多く、M17 が 4.73%と未変化体と同程度であり、M3 は 0.576%、M1 は定量下限未満であった（TS071-03-10 試験）〔2.7.2.2.2.1 (2) 項〕。日本人健康成人男性に本剤 5 または 10 mg を 7 日間反復投与したとき、未変化体および代謝物（M1、M2、M3 および M17）の 1 日尿中排泄量は投与 7 日目までに定常状態に達していた。また、未変化体および各代謝物の累積尿中排泄率（1 日目投与時～7 日目投与後 96 時間まで、総投与量に対するモル比）は、5 および 10 mg でそれぞれ同様の値を示した（TS071-01-2 試験）〔2.7.2.2.2.1 (3) 項〕。

2.5.3.1.2 反復投与時の薬物動態

日本人健康成人男性に本剤 5 または 10 mg を 7 日間反復投与したとき、血漿中未変化体濃度は、5 および 10 mg とともに、投与 1 日目と 7 日目で同様に推移し、トラフ濃度は 7 日目までに定常状態に達していた。 C_{max} は、5 および 10 mg とともに、投与 1 日目と比較して 7 日目でやや高値を示したが、AUC は 1 日目（ $AUC_{0-\infty}$ ）と 7 日目（ AUC_T ）で同様であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。 t_{max} および $t_{1/2}$ も反復投与によって変化しなかった（TS071-01-2 試験）〔2.7.2.2.2.1 (3) 項〕。

また、日本人 2 型糖尿病患者に本剤 5 mg を反復投与したとき、本剤未変化体および各代謝物の血漿中濃度の推移および薬物動態パラメータは、日本人健康成人と同様であった。2 型糖尿病患者における反復投与による蓄積性は、健康成人と同様に認められなかった。また、2 型糖尿病患者における未変化体の C_{max} および AUC_T について、健康成人と同様に用量比例性が認められた（TS071-02-2 試験、TS071-01-2 試験、TS071-01-1 試験）〔2.7.2.3.1.1 (3) 項〕。したがって、本剤の薬物動態は日本人健康成人と日本人 2 型糖尿病患者において同様であると考えられた。

2.5.3.1.3 特別な患者集団における薬物動態および薬物動態に影響を与える要因

(1) 高齢者

65 歳以上の日本人高齢者を対象に本剤 5 mg を単回投与し、高齢者における本剤の薬物動態について検討した。高齢者における血漿中未変化体の薬物動態パラメータおよび未変化体の尿中排泄率（0

～24 時間) について、日本人非高齢者を対象とした臨床薬理試験の結果と比較すると、高齢者と非高齢者で顕著な違いは認められなかった。また、高齢者のうち、75 歳未満と 75 歳以上を比較した結果、血漿中未変化体の $C_{\max}$ 、M3 および M17 の $AUC_{0-\infty}$ に年齢差が認められ、75 歳未満と比較して 75 歳以上の被験者において高値を示す傾向が認められた。しかしながら、これらのパラメータの比は最大で 1.33 倍であり、未変化体の $AUC_{0-\infty}$ や上記以外の代謝物の薬物動態パラメータは同様であった。また、血漿中代謝物濃度は未変化体と比較して低いこと、および本剤の有効性は $C_{\max}$ により大きな影響を受けないと考えられることを踏まえると、本剤の薬物動態に顕著な年齢差 (75 歳未満と 75 歳以上) はないと考えられた。なお、上記のパラメータ (未変化体の $C_{\max}$ 、M3 および M17 の $AUC_{0-\infty}$) において年齢差が認められた原因を特定することはできなかった (TS071-02-10 試験、TS071-01-1 試験、TS071-01-2 試験、TS071-02-11 試験) [2.7.2.3.1.2 (1) 項]。

以上より、本剤の薬物動態は日本人高齢者において大きく変化せず、高齢者において薬物動態の観点からは用量調整の必要はないものと考えられた。

(2) 腎機能障害患者

eGFR ≥ 15 の腎機能障害を伴う日本人 2 型糖尿病患者を対象に本剤 5 mg を単回投与し、本剤の薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討した。その結果、eGFR が低い被験者群ほど血漿中未変化体の $t_{\max}$ および $t_{1/2}$ は延長し、 $C_{\max}$ および未変化体の尿中排泄率 (投与 72 時間後まで) は低下する傾向が認められ、 $C_{\max}$ は、eGFR ≤ 29 の群において、対照群 (eGFR ≥ 90) と比較して約 28%低下した。 AUC_{last} および $AUC_{0-\infty}$ は、eGFR ≤ 29 の群において、対照群と比較して 20%程度の軽微な増加が認められたものの、明らかな違いはないと考えられた。代謝物 (M1、M2、M3 および M17) については、腎機能障害患者においても対照群と同様に血漿中濃度は未変化体と比較して低く、腎機能障害患者における代謝物の薬物動態は対照群と比較して顕著な違いはないと考えられた (TS071-02-6 試験) [2.7.2.2.2.4 (2) 項]。

なお、国内臨床試験を対象に実施した PPK 解析においては、eGFR は本剤未変化体の CL/F に対し有意な共変量ではあるものの、それに伴う $AUC_{0-\infty}$ の変化は軽微 (eGFR90 から eGFR30 に低下した場合に $AUC_{0-\infty}$ が 12%増加) であり、上記臨床薬理試験の結果を概ね支持する結果であった [2.7.2.2.4 項、2.7.2.3.1.2 (2) 項]。

以上より、eGFR ≥ 15 の腎機能障害を伴う日本人 2 型糖尿病患者においては、腎機能障害が本剤の薬物動態に与える影響は小さく、薬物動態の観点からは用量調整の必要はないものと考えられた。

(3) 肝機能障害患者

日本人肝機能障害患者 [Child-Pugh Class A (軽度) および Class B (中等度)] を対象に本剤 5 mg を単回投与し、本剤の薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討した。その結果、血漿中未変化体の $C_{\max}$ は、肝機能障害中等度の患者では日本人健康成人と比較して約 23%低下したが、 AUC_{last} および $AUC_{0-\infty}$ については、肝機能障害患者と健康成人で同様であった。代謝物 (M1、M2、M3 および M17) については、肝機能障害患者における代謝物の血漿中濃度はいずれも健康成人と同様に未変化体と比較して低かった。M1 は、肝機能障害患者では健康成人と比較して低値を示したが、それ以外の代謝物については肝機能障害患者と健康成人で大きな違いは認められなかった。したがって、肝機能障害

患者において、M1 以外の代謝物の薬物動態は健康成人と比較して大きな違いはないものと考えられた (TS071-03-7 試験) [2.7.2.2.4 (3) 項]。

以上より、中等度までの日本人肝機能障害患者においては、肝機能障害が本剤の薬物動態に大きな影響を与えず、薬物動態の観点からは用量調整の必要はないものと考えられた。

(4) その他の要因

日本人健康成人男性に本剤 2.5 mg (申請製剤) を絶食下、食前および食後の各食事条件下で単回投与し、本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討した。その結果、各食事条件下における薬物動態パラメータに顕著な差は認められなかった。したがって、本剤の薬物動態は食事により大きな影響を受けないものと考えられた (TS071-03-10 試験) [2.7.2.2.1 (2) 項]。

また、国内臨床試験を対象に実施した PPK 解析において、本剤の薬物動態に対するその他の内因性要因および外因性要因の影響を検討した。その結果、性別および喫煙は本剤未変化体の CL/F に対し有意な共変量とはならないことが示された。体重および飲酒は CL/F に対し統計学的には有意な共変量ではあるものの、それら要因による $AUC_{0-\infty}$ の変化は軽微 (体重 70 kg から 30 kg 増加または減少した場合に $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 9% 減少または 10% 増加、飲酒者では非飲酒者と比較して $AUC_{0-\infty}$ が 6% 減少) であった [2.7.2.2.4 項、2.7.2.3.1.2 (4) 項、2.7.2.3.1.2 (5) 項]。

以上より、これらの内因性要因および外因性要因は本剤の薬物動態に大きな影響を与えず、薬物動態の観点からは用量調整の必要はないものと考えられた。

2.5.3.1.4 薬物相互作用

(1) *in vitro* における薬物相互作用の検討

in vitro において、本薬のヒト CYP またはヒト薬物トランスポーターに対する作用を検討した。CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 および 3A4) に対する阻害作用は、CYP2C19 に対する IC_{50} 値が 58.3 $\mu\text{mol/L}$ であり、その他に対する IC_{50} 値はすべて 100 $\mu\text{mol/L}$ より高値であった [2.7.2.2.1 (6) 項]。薬物トランスポーターによる輸送について、本薬は P-gp の基質であったが、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 および OCT2 の基質ではないことが示された。また、薬物トランスポーターに対する阻害作用について、OATP1B3 に対する IC_{50} 値は 93.1 $\mu\text{mol/L}$ であり、P-gp、BCRP、OATP1B1、OAT1、OAT3 および OCT2 に対する IC_{50} 値は 100 $\mu\text{mol/L}$ より高値であった [2.7.2.2.1 (8) 項]。本剤 5 mg を日本人 2 型糖尿病患者に 7 日間反復投与したときの C_{max} は 0.69 $\mu\text{mol/L}$ (299 ng/mL より算出) (TS071-02-2 試験) であり、本薬が CYP 阻害および薬物トランスポーター阻害を起こす濃度は十分に高いことから、本剤が臨床においてそれらに関する薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた [2.6.4.9 (5) 項]。

CYP の誘導作用については、薬物濃度 10 $\mu\text{mol/L}$ にて曝露した際に CYP3A4 に対する誘導作用が認められたが、CYP1A2 および CYP2B6 に対する誘導作用は認められなかった [2.7.2.2.1 (7) 項]。外国人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (TS071-US101) において、最大投与量 25 mg 投与時に、CYP3A4 活性の指標となる尿中 6 β -ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比の上昇が認められなかったことから、本剤が臨床において CYP3A4 を誘導する可能性は低いことが示された [添付資料 5.3.3.2-02 12.4.2.1.6 項 図 12-1]。

(2) 他の経口血糖降下薬との薬物相互作用の検討

臨床における本剤との薬物相互作用を検討することを目的として、臨床にて併用される可能性がある既存の経口血糖降下薬のうち代表的な6剤（グリメピリド、メトホルミン、ボグリボース、ミグリトール、ピオグリタゾンおよびシタグリブチン）について、日本人健康成人男性を対象に、本剤と併用投与した際の薬物相互作用を検討した。

本剤血漿中未変化体の $C_{\max}$ 、 AUC_{last} および $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の90%信頼区間は、ミグリトールとの併用投与時に、 $C_{\max}$ の比の90%信頼区間の下限がわずかに生物学的同等性の判定基準（0.8～1.25）^{35,36} の下限を下回り、ピオグリタゾンとの併用投与時に、 $C_{\max}$ の比の90%信頼区間の上限がわずかに基準上限を上回った。しかし、 AUC_{last} および $AUC_{0-\infty}$ については、ミグリトールまたはピオグリタゾンとの併用投与時において、比の90%信頼区間はいずれも基準の範囲内であった。その他の薬剤との併用投与時には、本剤未変化体の $C_{\max}$ 、 AUC_{last} および $AUC_{0-\infty}$ の比の90%信頼区間は、いずれも基準の範囲内であった。

本剤の併用相手薬に対する影響については、ピオグリタゾンとの併用投与時に、ピオグリタゾンの血漿中未変化体の $C_{\max}$ および AUC_{last} は、比（併用投与時／単独投与時）の90%信頼区間の下限がわずかに基準下限を下回った。しかし、活性代謝物（M-III、M-IV）の $C_{\max}$ および AUC_{last} の比の90%信頼区間は、いずれも基準の範囲内であった。その他の薬剤との併用投与時には、併用相手薬の $C_{\max}$ 、 AUC_{last} および $AUC_{0-\infty}$ の比の90%信頼区間は、いずれも基準の範囲内であった。

以上の結果から、本剤の薬物動態はこれらの併用相手薬により大きな影響を受けず、また、本剤は併用相手薬の薬物動態にも大きな影響を与えないものと考えられた（TS071-02-4 試験、TS071-02-5 試験、TS071-02-7 試験、TS071-02-8 試験、TS071-02-9 試験、TS071-03-9 試験）〔2.7.2.2.2.2 項〕。

(3) 利尿薬との薬物相互作用の検討

臨床における本剤との薬物相互作用を検討することを目的として、本剤と作用部位が近接している利尿薬2剤（フロセミドおよびヒドロクロロチアジド）について、日本人健康成人男性を対象に、本剤と併用投与した際の薬物相互作用を検討した。

本剤血漿中未変化体の $C_{\max}$ 、 AUC_{last} および $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の90%信頼区間は、ヒドロクロロチアジドとの併用投与時に、 $C_{\max}$ の比の90%信頼区間の上限がわずかに生物学的同等性の判定基準^{35,36} の上限を上回ったが、 AUC_{last} および $AUC_{0-\infty}$ の比の90%信頼区間は基準の範囲内であった。フロセミドとの併用投与時には、本剤未変化体の $C_{\max}$ 、 AUC_{last} および $AUC_{0-\infty}$ の比の90%信頼区間はいずれも基準の範囲内であった。

本剤の併用相手薬に対する影響については、フロセミドとの併用投与時に、フロセミドの $C_{\max}$ の比の推定値が基準上限を上回ったが、 AUC_{last} の比の90%信頼区間は基準の範囲内であった。ヒドロクロロチアジドとの併用投与時には、ヒドロクロロチアジドの $C_{\max}$ および AUC_{last} の比の90%信頼区間は基準の範囲内であった。

以上の結果から、本剤の薬物動態はこれらの併用相手薬により大きな影響を受けず、また本剤は併用相手薬の薬物動態にも大きな影響を与えないものと考えられた（TS071-03-6 試験、TS071-03-8 試験）〔2.7.2.2.2.2 項〕。

以上より、*in vitro* においては、本薬が CYP 阻害、CYP 誘導ならびに薬物トランスポーター阻害を起こす濃度は臨床における血漿中濃度と比較して十分に高いことから、本剤が臨床において薬物相互作用を引き起こす可能性は低く、また、本薬は複数の代謝酵素で代謝されることから、代謝に関する薬物相互作用も受けにくいと考えられた。さらに、併用が予想される薬剤との薬物相互作用を検討した臨床薬理試験においては、本剤および併用相手薬は互いの薬物動態に大きな影響を与えなかったことから、本剤とこれら薬剤との併用投与は可能と考えられた。

2.5.3.2 薬力学

2.5.3.2.1 尿糖排泄作用

日本人 2 型糖尿病患者を対象に本剤 0.5、1、2.5 または 5 mg を 7 日間反復投与したとき、1 日尿糖排泄量は投与 1 および 7 日目のいずれにおいても、すべての用量でプラセボと比較して有意な増加が認められ、2.5 mg における 1 日尿糖排泄量（プラセボとの差）は、投与 1 および 7 日目において、それぞれ 91.7 および 89.4 g であった ($p < 0.001$)。投与 7 日目における 1 日尿糖排泄量のプラセボとの差は用量に応じて増加したが、2.5 mg と 5 mg の尿糖排泄量に顕著な差は認められなかった。尿糖排泄は最終投与後も持続して認められ、1 および 2.5 mg では最終投与 1 日後（8 日目）まで、5 mg では最終投与 2 日後（9 日目）まで、プラセボと比較して有意な尿糖排泄の持続が認められた。また、2 時間ごとの尿糖排泄量は、投与 1 および 7 日目のいずれの時間帯においても、すべての用量でプラセボと比較して有意に増加しており、1 日を通じて尿糖排泄が認められた (TS071-02-2 試験) [2.7.2.2.2.3 (1) 項、2.7.2 項 表 2.7.2.2-26]。

eGFR ≥ 15 の腎機能障害を伴う日本人 2 型糖尿病患者を対象に本剤 5 mg を単回投与したとき、1 日尿糖排泄量はいずれの被験者群（eGFR 層別）においても投与前日と比較して増加したが、その増加量は eGFR が低い被験者群ほど小さくなる傾向が認められた (TS071-02-6 試験) [2.7.2.2.2.4 (2) 項]。

2.5.3.2.2 血糖降下作用

日本人 2 型糖尿病患者を対象に本剤 0.5、1、2.5 または 5 mg を 7 日間反復投与したとき、1 日血糖値 AUC（投与後 0～16 時間）は、投与 1 日目から 1 mg 以上の用量でプラセボと比較して有意な低下が認められ、投与 7 日目にはすべての用量でプラセボと比較して有意な低下が認められた。投与 7 日目において、各食事後の血糖値 AUC（食事開始前～食事開始後 4 時間）は、朝食後および昼食後ではすべての用量で、夕食後では 1 mg 以上の用量でプラセボと比較して有意な低下が認められ、1 日 1 回の投与により日内を通じた血糖値の低下が認められた。各食事後の血糖値 C_{max} は、2.5 mg 以上の用量では、いずれの食事後もプラセボと比較して有意に低下した。また、空腹時血糖値についても、2.5 mg 以上の用量では、投与 2 日目（1 日目投与 24 時間後）、7 日目（6 日目投与 24 時間後）および 8 日目（7 日目投与 24 時間後）のいずれの時点においても、プラセボと比較して有意な血糖値の低下が認められた (TS071-02-2 試験) [2.7.2.2.2.3 (1) 項、2.7.2 項 表 2.7.2.2-27]。

eGFR ≥ 15 の腎機能障害を伴う日本人 2 型糖尿病患者を対象に本剤 5 mg を単回投与したとき、血糖値 AUC（投与後 0～4 時間）は、いずれの被験者群（eGFR 層別）においても投与前日の値と比較して低下したが、その低下量は eGFR が低い被験者群ほど小さくなる傾向が認められた (TS071-02-6 試験) [2.7.2.2.2.4 (2) 項]。

2.5.3.3 特別な試験

2.5.3.3.1 QT/QTc 間隔に与える影響の検討

日本人健康成人男女に本剤 5 および 20 mg を単回投与し、本剤の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した。その結果、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ (QTcF のベースラインからの変化量における本剤とプラセボの差) の片側 95%信頼区間の上限は、いずれの用量でも $t_{\max}$ 時点を含むすべての測定時点で 10 msec 未満であった。

QTcF が 450 msec を超えた被験者の割合は、陽性対照であるモキシフロキサシン投与時では 13.0%

(7/54 例) であったのに対し、本剤 5 mg およびプラセボ投与時ではそれぞれ 1.8% (1/56 例) および 1.9% (1/54 例) であり、本剤 20 mg 投与時には認められなかった。また、QTcF が 480 msec を超えた被験者および ΔQTcF が 30 msec を超えた被験者は、いずれの治験薬投与時にも認められなかった

(TS071-02-11 試験) [2.7.2.2.3.1 項]。

以上より、本剤 20 mg までの用量において、本剤投与による QT/QTc 間隔への影響は認められなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 試験デザインおよび有効性評価項目

本剤の2型糖尿病患者に対する有効性を評価した単独療法試験4試験、併用療法試験2試験および特別な患者集団を対象とした試験1試験の計7試験（すべて国内試験）の一覧を表2.5.4-1に示す。なお有効性の概括評価では、すべての試験における有効性成績についてFASを対象とした解析結果に基づき記載した。また、本項に記載したHbA1c値は、特に指定しない限りJDS値とした。

単独療法試験のうち、TS071-02-1試験、TS071-02-3試験およびTS071-03-5試験は、いずれも二重盲検、無作為割付、プラセボ対照、並行群間比較のデザインで実施し、投与期間はTS071-02-1試験およびTS071-02-3試験では12週間、TS071-03-5試験では24週間とした。有効性の主要評価項目（評価指標）は、HbA1cの投与終了時における投与開始時からの変化量とした。TS071-03-3試験は、非盲検のデザインで実施し、投与期間は52週間、有効性の評価項目はHbA1c、他の血糖コントロール関連項目および体重とした。

併用療法試験のうち、TS071-03-1試験はスルホニル尿素薬、TS071-03-2試験は他の経口血糖降下薬（ビグアナイド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、DPP-4阻害薬、グリニド薬）との併用による長期投与試験であり、投与期間は52週間とした。なお、TS071-03-1試験は24週間のプラセボ対照二重盲検期および28週間の非盲検期からなるデザインで実施し、TS071-03-2試験は非盲検のデザインで実施した。有効性の評価項目はHbA1c、他の血糖コントロール関連項目および体重とした。

特別な患者集団を対象として実施したTS071-03-4試験は、腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験であり、投与期間は52週間とした。24週間のプラセボ対照二重盲検期および28週間の非盲検期からなるデザインで実施し、有効性の評価項目はHbA1c、他の血糖コントロール関連項目および体重とした。

表 2.5.4-1 有効性を評価した全臨床試験の概要

カテゴリ	試験番号	試験略名	対象	試験デザイン	投与群	FAS 例数	投与期間	添付資料番号
単独療法 試験	TS071-02-1 [評価資料]	前期第Ⅱ相臨 床試験	2型糖尿病 患者	二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較	プラセボ	54 例	12 週間	5.3.5.1-01
					本剤 0.5 mg	60 例		
					本剤 2.5 mg	61 例		
					本剤 5 mg	61 例		
					計	236 例		
	TS071-02-3 [評価資料]	後期第Ⅱ相臨 床試験	2型糖尿病 患者	二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較	プラセボ	57 例	12 週間	5.3.5.1-02
					本剤 1 mg	55 例		
					本剤 2.5 mg	56 例		
					本剤 5 mg	54 例		
					本剤 10 mg	58 例		
					計	280 例		
	TS071-03-5 [評価資料]	第Ⅲ相二重盲 検比較試験	2型糖尿病 患者	二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較	プラセボ	79 例	24 週間	5.3.5.1-03
					本剤 2.5 mg	79 例		
					計	158 例		
	TS071-03-3 [評価資料]	単剤長期投与 試験	2型糖尿病 患者	非盲検	本剤 2.5 mg ^{a)}	299 例	52 週間	5.3.5.2-01
併用療法 試験	TS071-03-1 [評価資料]	グリメピリド との併用長期 投与試験	2型糖尿病 患者	[二重盲検期] → [非盲検期] 二重盲検 非盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較	プラセボ→本剤 2.5 mg ^{a)} (SU 併用)	[二重盲検期] 71 例 [非盲検期] 67 例	52 週間 (二重盲検期 24 週間 + 非盲検期 28 週間)	5.3.5.1-04
					本剤 2.5 mg→本剤 2.5 mg ^{a)} (SU 併用)	150 例 145 例		
					計	221 例 212 例		
					本剤 2.5 mg ^{a)} (BG 併用)	117 例		
	TS071-03-2 [評価資料]	経口血糖降下 薬との併用長 期投与試験	2型糖尿病 患者	非盲検	本剤 2.5 mg ^{a)} (α -GI 併用)	105 例	52 週間	5.3.5.2-02
					本剤 2.5 mg ^{a)} (TZD 併用)	95 例		
					本剤 2.5 mg ^{a)} (DPP-4i 併用)	111 例		
					本剤 2.5 mg ^{a)} (Glinide 併用)	59 例		
					計	487 例		
	TS071-03-4 [評価資料]	腎機能障害を 伴う 2 型糖尿 病患者を対象 とした長期投 与試験	腎機能障害 を伴う 2 型 糖尿病患者	[二重盲検期] → [非盲検期] 二重盲検 非盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較	プラセボ→本剤 2.5 mg ^{b)}	[二重盲検期] 50 例 [非盲検期] 48 例	52 週間 (二重盲検期 24 週間 + 非盲検期 28 週間)	5.3.5.1-05
					本剤 2.5 mg→本剤 2.5 mg ^{b)}	95 例 89 例		
					計	145 例 137 例		

a) 投与 24 週時に本剤 5 mg の投与を開始した被験者を含む

b) 投与 24 週時以降に本剤 5 mg の投与を開始した被験者を含む

2.5.4.2 検討した被験者集団

単独療法試験（TS071-02-1 試験、TS071-02-3 試験、TS071-03-5 試験、TS071-03-3 試験）では、食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を組み入れた。併用療法試験

（TS071-03-1 試験、TS071-03-2 試験）では、食事療法・運動療法および経口血糖降下薬（TS071-03-1 試験：スルホニル尿素薬、TS071-03-2 試験：ビッグアナイド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、DPP-4 阻害薬、グリニド薬）の単独療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を組み入れた。特別な患者集団を対象とした TS071-03-4 試験では、腎機能障害（ $30 \leq \text{eGFR} \leq 59$ ）を伴う 2 型糖尿病患者を組み入れた。なお、本剤の臨床試験において、妊婦、授乳婦および小児患者を対象とした有効性の検討は行っていない。

2.5.4.3 有効性成績

本項では、単独療法試験 4 試験および併用療法試験 2 試験における有効性の成績について論述する。なお、これら 6 試験における被験者背景に大きな違いはなかった〔2.7.3 項 表 2.7.3.3-1〕。また、これら 6 試験における被験者背景と、日本の 2 型糖尿病患者の代表的データベースとして周知されている JDCS³⁷に登録された 2205 例の患者背景を比較したところ、罹病期間を除いて大きな差異は認められなかった。

2.5.4.3.1 単独療法における有効性の検討

本剤を単独投与した 4 試験（TS071-02-1 試験、TS071-02-3 試験、TS071-03-5 試験、TS071-03-3 試験）の有効性の結果について、以下に示す。

(1) HbA1c

1) HbA1c 変化量

単独療法試験における HbA1c の変化量およびプラセボ群との比較を表 2.5.4.2 に示す。

第 III 相二重盲検比較試験（TS071-03-5）において、本剤 2.5 mg 群での HbA1c の投与終了時における変化量のプラセボ群との差は -0.75% であり、プラセボ群と比較して有意な低下を示した（ $p < 0.001$ ）。前期第 II 相臨床試験（TS071-02-1）および後期第 II 相臨床試験（TS071-02-3）においても、本剤 2.5 mg 群を含む各用量群での HbA1c の投与終了時における変化量は、プラセボ群と比較して有意な低下を示した。

単剤長期投与試験（TS071-03-3）において、本剤 2.5 mg（5 mg への増量を含む）での HbA1c の投与 52 週時における変化量は -0.50% であり、投与開始時に対して有意な低下を示した（ $p < 0.001$ ）。投与開始時に対する有意な低下は、投与 2 週時から認められ、投与 52 週時まで持続した〔2.7.3.3.2 (1) 項〕。

以上のとおり、本剤 2.5 mg を単独投与（12 週間または 24 週間）した際の HbA1c は、プラセボ群に対し有意な低下を示した。また、本剤 2.5 mg を単独で 52 週間投与した際、HbA1c の投与開始時に対する有意な低下が早期より認められ、投与 52 週時まで持続した。

表 2.5.4-2 単独療法試験における HbA1c の変化量およびプラセボ群との比較 (FAS)

試験番号	投与群	HbA1c (%)													
		投与開始時		投与開始時からの変化量 (最小二乗平均 ^{a)})										投与終了時における プラセボ群との差	
				12 週		24 週		36 週		52 週		投与終了時 ^{b)}			
		N	平均値 ± S.D.	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	推定値 (95%CI)	p 値 ^{c)}
TS071-02-1	プラセボ	54	7.48 ± 0.72	52	0.06 (-0.1, 0.2)	-	-	-	-	-	-	54	0.06 (-0.1, 0.2)	-	-
	本剤 0.5 mg	60	7.75 ± 0.93	59	-0.36 (-0.5, -0.2)	-	-	-	-	-	-	60	-0.36 (-0.5, -0.2)	-0.42 (-0.6, -0.2)	<0.001*
	本剤 2.5 mg	61	7.67 ± 0.90	61	-0.62 (-0.8, -0.5)	-	-	-	-	-	-	61	-0.62 (-0.8, -0.5)	-0.68 (-0.9, -0.5)	<0.001*
	本剤 5 mg	61	7.76 ± 0.96	61	-0.75 (-0.9, -0.6)	-	-	-	-	-	-	61	-0.75 (-0.9, -0.6)	-0.82 (-1.0, -0.6)	<0.001*
TS071-02-3	プラセボ	57	7.52 ± 0.84	56	0.19 (0.08, 0.31)	-	-	-	-	-	-	57	0.21 (0.10, 0.33)	-	-
	本剤 1 mg	55	7.37 ± 0.78	54	-0.29 (-0.41, -0.17)	-	-	-	-	-	-	55	-0.29 (-0.41, -0.17)	-0.50 (-0.67, -0.34)	<0.001*
	本剤 2.5 mg	56	7.65 ± 0.75	55	-0.40 (-0.52, -0.28)	-	-	-	-	-	-	56	-0.39 (-0.51, -0.27)	-0.60 (-0.77, -0.44)	<0.001*
	本剤 5 mg	54	7.46 ± 0.69	52	-0.47 (-0.59, -0.35)	-	-	-	-	-	-	54	-0.46 (-0.58, -0.34)	-0.68 (-0.85, -0.51)	<0.001*
	本剤 10 mg	58	7.55 ± 0.67	57	-0.43 (-0.55, -0.32)	-	-	-	-	-	-	58	-0.43 (-0.54, -0.31)	-0.64 (-0.81, -0.48)	<0.001*
TS071-03-5	プラセボ	79	7.76 ± 0.79	75	0.07 (-0.05, 0.18)	73	0.02 (-0.13, 0.18)	-	-	-	-	79	0.12 (-0.04, 0.28)	-	-
	本剤 2.5 mg	79	7.74 ± 0.90	78	-0.55 (-0.67, -0.44)	77	-0.62 (-0.77, -0.48)	-	-	-	-	79	-0.62 (-0.79, -0.46)	-0.75 (-0.98, -0.52)	<0.001*
TS071-03-3	本剤 2.5 mg ^{d)}	299	7.27 ± 0.66	292	-0.45 (-0.5, -0.4) <0.001* ^{e)}	290	-0.35 (-0.4, -0.3) <0.001* ^{e)}	284	-0.48 (-0.5, -0.4) <0.001* ^{e)}	279	-0.50 (-0.6, -0.4) <0.001* ^{e)}	-	-	-	-

* : p<0.05

a) TS071-03-3 試験に関しては平均値

b) LOCF を適用した最終評価時期 (TS071-02-1 試験 : 12 週、TS071-02-3 試験 : 12 週、TS071-03-5 試験 : 24 週)

c) TS071-02-1 試験 : 無制約 LSD 法、TS071-02-3 試験 : 投与開始時の値を共変量とした無制約 LSD 法、TS071-03-5 試験 : 投与開始時の値を共変量とした共分散分析

d) 本剤 5 mg への増量を含む

e) p 値 (1 標本 t 検定)

(引用元 : 2.7.3 項 表 2.7.3.3-4)

2) HbA1c の治療目標達成率

単独療法試験における HbA1c 治療目標達成率を表 2.5.4-3 に示す。なお、経口血糖降下薬の適応となる HbA1c 7.0%^{3,14} および「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010」⁷ による「血糖コントロール指標と評価」にて「良」とされる HbA1c 6.5% を治療目標として設定した。

第 III 相二重盲検比較試験 (TS071-03-5) において、本剤 2.5 mg 群での投与終了時における HbA1c 7.0%未満および 6.5%未満の達成率はそれぞれ 44.8 および 19.0%であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に高かった (χ^2 検定: $p < 0.001$ および $p = 0.003$)。前期第 II 相臨床試験 (TS071-02-1) および後期第 II 相臨床試験 (TS071-02-3) では、TS071-02-1 試験の本剤 0.5 mg 群で HbA1c 6.5%未満の達成率がプラセボ群を下回ったのを除き、本剤 2.5 mg 群を含む各用量群においてプラセボ群を上回る達成率であった。

単剤長期投与試験 (TS071-03-3) において、本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) での投与 52 週時における HbA1c 7.0%未満および 6.5%未満の達成率は、それぞれ 59.3 および 20.1%であった [2.7.3.3.2 (1) 1) 項]。

以上のとおり、本剤 2.5 mg を単独投与 (12 週間または 24 週間) した際の HbA1c 治療目標達成率 (7.0%未満および 6.5%未満) は、プラセボ群を上回った。また、本剤 2.5 mg を単独で 52 週間投与した際、約半数の被験者で 7.0%未満の治療目標が達成された。

表 2.5.4-3 単独療法試験における HbA1c 治療目標達成率 (FAS)

試験番号	投与期間	投与群	投与終了時 ^{a)} における HbA1c 治療目標達成率 % (例数 ^{b)})	
			7.0%未満	6.5%未満
TS071-02-1	12 週間	プラセボ	19.0 (8/42)	3.7 (2/54)
		本剤 0.5 mg	25.0 (12/48)	3.4 (2/58)
		本剤 2.5 mg	50.0 (24/48)	6.6 (4/61)
		本剤 5 mg	31.9 (15/47)	15.3 (9/59)
TS071-02-3	12 週間	プラセボ	9.3 (4/43)	1.8 (1/56)
		本剤 1 mg	32.4 (11/34)	7.4 (4/54)
		本剤 2.5 mg	25.0 (11/44)	7.1 (4/56)
		本剤 5 mg	48.8 (21/43)	17.3 (9/52)
		本剤 10 mg	32.6 (15/46)	8.6 (5/58)
TS071-03-5	24 週間	プラセボ	7.6 (5/66)	3.8 (3/79)
		本剤 2.5 mg	44.8 (30/67)	19.0 (15/79)
TS071-03-3	52 週間	本剤 2.5 mg ^{c)}	59.3 (102/172)	20.1 (55/274)

a) TS071-03-3 試験では LOCF を適用していない投与 52 週時の値

b) 達成例数/投与開始時に HbA1c が 7.0%以上または 6.5%以上であった例数

c) 本剤 5 mg への増量を含む

(引用元: 2.7.3 項 表 2.7.3.3-5)

(2) 血糖値

単独療法試験における空腹時血糖値の変化量およびプラセボ群との比較を表 2.5.4-4 に、食事負荷試験実施時の食後 2 時間血糖値の変化量およびプラセボ群との比較を表 2.5.4-5 に、食事負荷試験実施時の食後血糖値の推移を図 2.5.4-1 に示す。

空腹時血糖値については、第 III 相二重盲検比較試験 (TS071-03-5) において、本剤 2.5 mg 群での投与終了時における変化量のプラセボ群との差は -27.5 mg/dL であり、プラセボ群と比較して有意な低下を示した ($p < 0.001$)。前期第 II 相臨床試験 (TS071-02-1) および後期第 II 相臨床試験 (TS071-02-3) においても、本剤 2.5 mg 群を含む各用量群での空腹時血糖値の投与終了時における変化量は、プラセボ群と比較して有意な低下を示した。

単剤長期投与試験 (TS071-03-3) において、本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) での空腹時血糖値の投与 52 週時における変化量は -16.3 mg/dL であり、投与開始時に対する有意な低下を示した ($p < 0.001$)。投与開始時に対する有意な低下は、投与 2 週時から認められ、投与 52 週時まで持続した。

食後 2 時間血糖値については、TS071-03-5 試験において、本剤 2.5 mg 群での投与終了時における変化量のプラセボ群との差は -56.8 mg/dL であり、プラセボ群と比較して有意な低下を示した ($p < 0.001$)。TS071-02-1 試験および TS071-02-3 試験においても、本剤 2.5 mg 群を含む各用量群での食後 2 時間血糖値の投与終了時における変化量は、プラセボ群と比較して有意な低下を示した。

血糖値 AUC_{0-2h} (食事開始後 0~2 時間) については、TS071-03-5 試験において、本剤 2.5 mg 群での投与終了時における変化量のプラセボ群との差は -85.3 mg·h/dL であり、プラセボ群と比較して有意な低下を示した ($p < 0.001$)。TS071-02-1 試験および TS071-02-3 試験においても、本剤 2.5 mg 群を含む各用量群での血糖値 AUC_{0-2h} の投与終了時における変化量は、プラセボ群と比較して有意な低下を示した [2.7.3.3.2 (1) 2) 項]。

以上のとおり、本剤 2.5 mg を単独投与 (12 週間または 24 週間) した際の空腹時血糖値、食後 2 時間血糖値および血糖値 AUC_{0-2h} は、いずれもプラセボ群に対し有意な低下を示した。また、本剤 2.5 mg を単独で 52 週間投与した際、空腹時血糖値の投与開始時に対する有意な低下が早期より認められ、投与 52 週時まで持続した。

表 2.5.4-4 単独療法試験における空腹時血糖値の変化量およびプラセボ群との比較 (FAS)

試験番号	投与群	空腹時血糖値 (mg/dL)													
		投与開始時		投与開始時からの変化量 (最小二乗平均 ^{a)})										投与終了時における プラセボ群との差	
				12 週		24 週		36 週		52 週		投与終了時 ^{b)}			
		N	平均値 ± S.D.	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	推定値 (95%CI)	p 値 ^{c)}
TS071-02-1	プラセボ	54	153.1 ± 24.8	52	1.0 (-6, 8)	-	-	-	-	-	-	54	0.1 (-7, 7)	-	-
	本剤 0.5 mg	60	158.7 ± 28.8	59	-13.5 (-20, -7)	-	-	-	-	-	-	60	-13.7 (-20, -7)	-13.8 (-23, -4)	0.004*
	本剤 2.5 mg	61	158.1 ± 30.3	61	-24.6 (-31, -18)	-	-	-	-	-	-	61	-24.6 (-31, -18)	-24.7 (-34, -15)	<0.001*
	本剤 5 mg	61	159.9 ± 34.7	61	-26.9 (-33, -21)	-	-	-	-	-	-	61	-26.9 (-33, -21)	-27.0 (-36, -18)	<0.001*
TS071-02-3	プラセボ	57	158.2 ± 33.3	56	7.0 (1.6, 12.5)	-	-	-	-	-	-	57	8.1 (2.6, 13.6)	-	-
	本剤 1 mg	55	152.0 ± 28.4	54	-10.5 (-16.1, -4.9)	-	-	-	-	-	-	55	-10.6 (-16.2, -5.0)	-18.7 (-26.5, -10.8)	<0.001*
	本剤 2.5 mg	56	156.1 ± 28.5	55	-16.3 (-21.8, -10.8)	-	-	-	-	-	-	56	-16.8 (-22.3, -11.3)	-24.9 (-32.7, -17.1)	<0.001*
	本剤 5 mg	53	149.3 ± 23.1	51	-21.3 (-27.0, -15.6)	-	-	-	-	-	-	53	-21.0 (-26.7, -15.3)	-29.1 (-37.0, -21.2)	<0.001*
	本剤 10 mg	58	155.3 ± 28.2	57	-21.3 (-26.7, -15.9)	-	-	-	-	-	-	58	-21.2 (-26.6, -15.8)	-29.3 (-37.0, -21.6)	<0.001*
TS071-03-5	プラセボ	79	161.9 ± 31.0	75	-3.8 (-7.8, 0.1)	73	-3.5 (-7.7, 0.8)	-	-	-	-	79	-0.8 (-5.4, 3.7)	-	-
	本剤 2.5 mg	79	160.8 ± 28.7	78	-25.4 (-29.3, -21.5)	77	-27.8 (-31.9, -23.6)	-	-	-	-	79	-28.3 (-32.9, -23.8)	-27.5 (-33.9, -21.1)	<0.001*
TS071-03-3	本剤 2.5 mg ^{d)}	299	139.2 ± 24.1	292	-11.9 (-14, -10) <0.001* ^{e)}	290	-11.3 (-14, -9) <0.001* ^{e)}	284	-15.2 (-18, -13) <0.001* ^{e)}	279	-16.3 (-19, -14) <0.001* ^{e)}	-	-	-	-

* : p<0.05

a) TS071-03-3 試験に関しては平均値

b) LOCF を適用した最終評価時期 (TS071-02-1 試験 : 12 週、TS071-02-3 試験 : 12 週、TS071-03-5 試験 : 24 週)

c) TS071-02-1 試験 : 無制約 LSD 法、TS071-02-3 試験 : 投与開始時の値を共変量とした無制約 LSD 法、TS071-03-5 試験 : 投与開始時の値を共変量とした共分散分析

d) 本剤 5 mg への増量を含む

e) p 値 (1 標本 t 検定)

(引用元 : 2.7.3 項 表 2.7.3.3-6)

表 2.5.4-5 単独療法試験における食事負荷試験実施時の食後 2 時間血糖値の変化量およびプラセボ群との比較 (FAS)

試験番号	投与群	食後 2 時間血糖値 (mg/dL)									
		投与開始時		投与開始時からの変化量 (最小二乗平均)							
		N	平均値 ± S.D.	12 週		24 週		投与終了時 ^{a)}		投与終了時における プラセボ群との差	
				N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	推定値 (95%CI)	p 値 ^{b)}
TS071-02-1	プラセボ	54	235.1 ± 44.7	52	0.8 (-10, 12)	-	-	52	0.8 (-10, 12)	-	-
	本剤 0.5 mg	60	248.4 ± 52.4	59	-36.0 (-47, -26)	-	-	59	-36.0 (-47, -26)	-36.8 (-52, -21)	<0.001*
	本剤 2.5 mg	61	242.0 ± 64.4	60	-43.0 (-53, -33)	-	-	60	-43.0 (-53, -33)	-43.8 (-59, -28)	<0.001*
	本剤 5 mg	61	254.6 ± 59.8	61	-59.0 (-69, -49)	-	-	61	-59.0 (-69, -49)	-59.9 (-75, -45)	<0.001*
TS071-02-3	プラセボ	57	244.3 ± 64.6	56	2.5 (-8.1, 13.1)	-	-	57	3.7 (-6.8, 14.3)	-	-
	本剤 1 mg	55	247.0 ± 55.2	54	-44.3 (-55.0, -33.5)	-	-	55	-44.7 (-55.4, -34.0)	-48.4 (-63.5, -33.4)	<0.001*
	本剤 2.5 mg	56	258.7 ± 51.1	54	-52.3 (-63.1, -41.5)	-	-	54	-52.7 (-63.5, -41.9)	-56.4 (-71.6, -41.3)	<0.001*
	本剤 5 mg	53	245.2 ± 50.2	51	-55.2 (-66.3, -44.1)	-	-	51	-55.4 (-66.5, -44.3)	-59.2 (-74.5, -43.8)	<0.001*
	本剤 10 mg	58	252.9 ± 58.5	57	-43.3 (-53.8, -32.8)	-	-	57	-43.6 (-54.1, -33.1)	-47.3 (-62.2, -32.4)	<0.001*
TS071-03-5	プラセボ	79	262.0 ± 59.7	75	-9.6 (-19.0, -0.3)	73	-2.7 (-11.4, 6.0)	77	1.1 (-8.0, 10.1)	-	-
	本剤 2.5 mg	79	257.4 ± 50.9	78	-54.3 (-63.4, -45.2)	77	-55.7 (-64.2, -47.3)	78	-55.8 (-64.7, -46.8)	-56.8 (-69.6, -44.1)	<0.001*

*: p<0.05

a) LOCF を適用した最終評価時期 (TS071-02-1 試験: 12 週、TS071-02-3 試験: 12 週、TS071-03-5 試験: 24 週)

b) TS071-02-1 試験: 無制約 LSD 法、TS071-02-3 試験: 投与開始時の値を共変量とした無制約 LSD 法、TS071-03-5 試験: 投与開始時の値を共変量とした共分散分析
(引用元: 2.7.3 項 表 2.7.3.3-7)

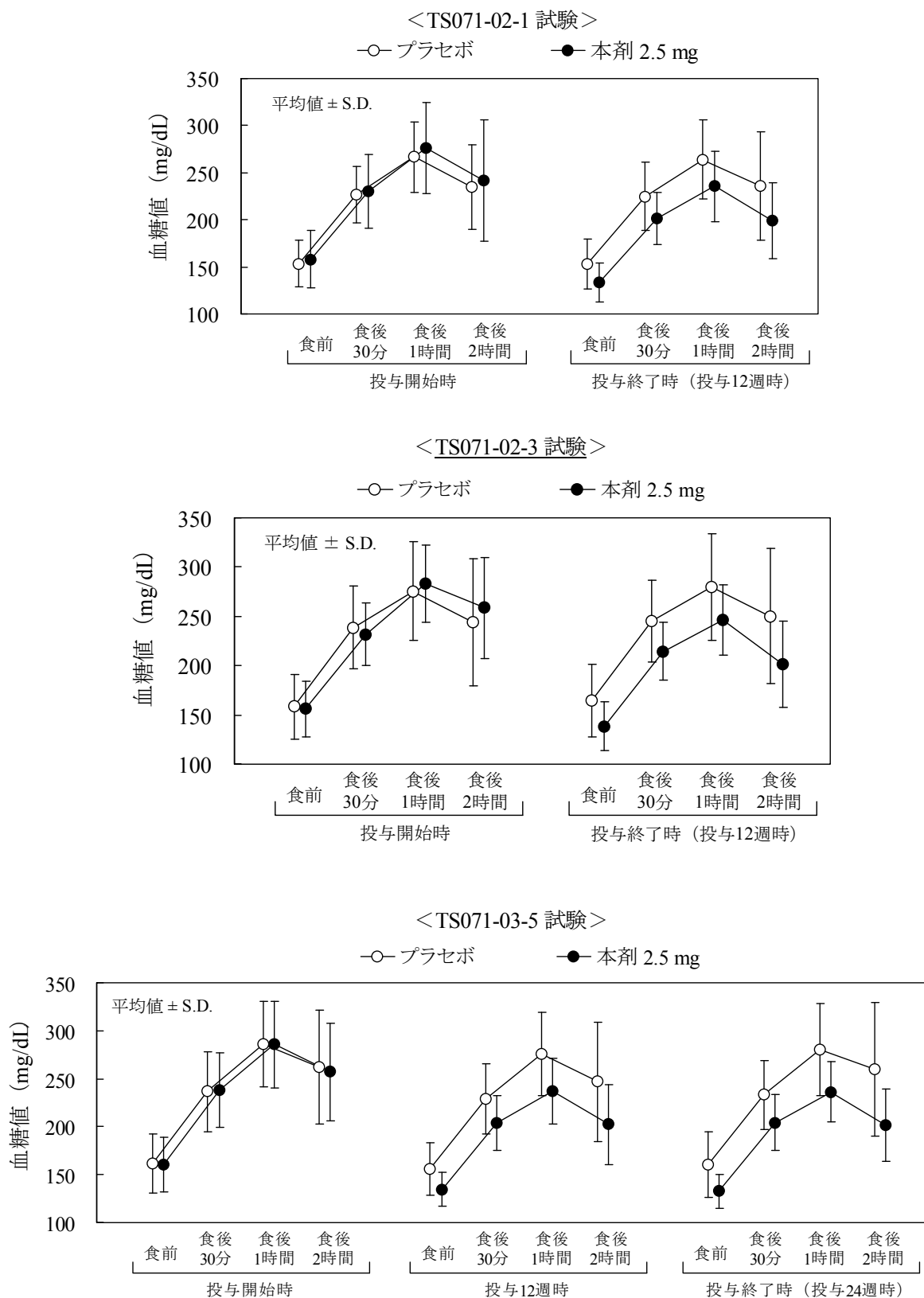


図 2.5.4-1 単独療法試験における食事負荷試験実施時の食後血糖値の推移 (FAS)
(引用元: 2.7.3 項 図 2.7.3.3-1)

(3) 体重

単独療法試験における体重の変化量およびプラセボ群との比較を表 2.5.4-6 に示す。

第 III 相二重盲検比較試験 (TS071-03-5) において、本剤 2.5 mg 群での体重の投与終了時における変化量のプラセボ群との差は-1.77 kg であり、プラセボ群と比較して有意な低下を示した ($p < 0.001$)。前期第 II 相臨床試験 (TS071-02-1) および後期第 II 相臨床試験 (TS071-02-3) においても、本剤 2.5 mg 群を含む各用量群での体重の投与終了時における変化量は、TS071-02-1 試験の 0.5 mg 群を除き、プラセボ群と比較して有意な低下を示した。

単剤長期投与試験 (TS071-03-3) において、本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) での体重の投与 52 週時における変化量は-2.68 kg であり、投与開始時に対する有意な低下を示した ($p < 0.001$)。投与開始時に対する有意な低下は、投与 2 週時から認められ、投与 52 週時まで持続した [2.7.3.3.2 (1) 4 項]。

以上のとおり、本剤 2.5 mg を単独投与 (12 週間または 24 週間) した際の体重は、プラセボ群に対し有意な低下を示した。また、本剤 2.5 mg を単独で 52 週間投与した際、体重の投与開始時に対する有意な低下が早期より認められ、投与 52 週時まで持続した。

表 2.5.4-6 単独療法試験における体重の変化量およびプラセボ群との比較 (FAS)

試験番号	投与群	体重 (kg)													
		投与開始時		投与開始時からの変化量 (最小二乗平均 ^{a)})										投与終了時における プラセボ群との差	
				12 週		24 週		36 週		52 週		投与終了時 ^{b)}			
		N	平均値 ± S.D.	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	推定値 (95%CI)	p 値 ^{c)}
TS071-02-1	プラセボ	54	68.30 ± 13.41	52	-0.30 (-0.7, 0.1)	-	-	-	-	-	-	54	-0.35 (-0.7, 0.0)	-	-
	本剤 0.5 mg	60	69.70 ± 13.69	59	-0.81 (-1.2, -0.5)	-	-	-	-	-	-	60	-0.81 (-1.2, -0.5)	-0.46 (-1.0, 0.1)	0.077
	本剤 2.5 mg	61	65.54 ± 12.22	61	-2.01 (-2.4, -1.7)	-	-	-	-	-	-	61	-2.01 (-2.4, -1.7)	-1.66 (-2.2, -1.1)	<0.001*
	本剤 5 mg	61	66.27 ± 12.42	61	-2.08 (-2.4, -1.7)	-	-	-	-	-	-	61	-2.08 (-2.4, -1.7)	-1.73 (-2.2, -1.2)	<0.001*
TS071-02-3	プラセボ	57	67.32 ± 13.14	56	0.18 (-0.20, 0.55)	-	-	-	-	-	-	57	0.15 (-0.22, 0.51)	-	-
	本剤 1 mg	55	66.93 ± 12.76	54	-0.83 (-1.21, -0.45)	-	-	-	-	-	-	55	-0.81 (-1.18, -0.43)	-0.95 (-1.48, -0.42)	<0.001*
	本剤 2.5 mg	56	66.67 ± 11.25	55	-1.33 (-1.71, -0.95)	-	-	-	-	-	-	56	-1.31 (-1.68, -0.93)	-1.45 (-1.98, -0.93)	<0.001*
	本剤 5 mg	54	72.56 ± 13.94	52	-2.02 (-2.40, -1.63)	-	-	-	-	-	-	54	-1.97 (-2.35, -1.59)	-2.12 (-2.65, -1.59)	<0.001*
	本剤 10 mg	58	60.97 ± 12.74	57	-1.91 (-2.28, -1.54)	-	-	-	-	-	-	58	-1.90 (-2.27, -1.53)	-2.05 (-2.57, -1.53)	<0.001*
TS071-03-5	プラセボ	79	66.67 ± 11.23	75	-0.53 (-0.81, -0.24)	73	-0.88 (-1.27, -0.49)	-	-	-	-	79	-0.93 (-1.30, -0.56)	-	-
	本剤 2.5 mg	79	70.19 ± 13.65	78	-1.96 (-2.24, -1.69)	77	-2.76 (-3.14, -2.38)	-	-	-	-	79	-2.70 (-3.07, -2.32)	-1.77 (-2.30, -1.24)	<0.001*
TS071-03-3	本剤 2.5 mg ^{d)}	299	69.48 ± 14.01	292	-1.77 (-1.9, -1.6) <0.001* ^{e)}	290	-1.91 (-2.1, -1.7) <0.001* ^{e)}	284	-2.35 (-2.6, -2.1) <0.001* ^{e)}	279	-2.68 (-2.9, -2.4) <0.001* ^{e)}	-	-	-	-

* : p<0.05

a) TS071-03-3 試験に関しては平均値

b) LOCF を適用した最終評価時期 (TS071-02-1 試験 : 12 週、TS071-02-3 試験 : 12 週、TS071-03-5 試験 : 24 週)

c) TS071-02-1 試験 : 無制約 LSD 法、TS071-02-3 試験 : 無制約 LSD 法、TS071-03-5 試験 : 2 標本 t 検定

d) 本剤 5 mg への増量を含む

e) p 値 (1 標本 t 検定)

(引用元 : 2.7.3 項 表 2.7.3.3-10)

(4) インスリン

単独療法試験における空腹時インスリンの変化量およびプラセボ群との比較を表 2.5.4-7 に、食事負荷試験実施時の食後 2 時間インスリンの変化量およびプラセボ群との比較を表 2.5.4-8 に、食事負荷試験実施時の食後インスリンの推移を図 2.5.4-2 に示す。

空腹時インスリンについては、第 III 相二重盲検比較試験 (TS071-03-5) において、本剤 2.5 mg 群での投与終了時における変化量のプラセボ群との差は $-1.82 \mu\text{U/mL}$ であり、プラセボ群と比較して有意な低下を示した ($p < 0.001$)。前期第 II 相臨床試験 (TS071-02-1) および後期第 II 相臨床試験 (TS071-02-3) においては、本剤 2.5 mg 群の投与終了時における空腹時インスリンは投与開始時と比較して低下したが、その変化量はプラセボ群と比較して有意差は認められなかった。TS071-02-3 試験の本剤 10 mg 群ではプラセボ群と比較して有意な低下を示した。

単剤長期投与試験 (TS071-03-3) において、本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) での空腹時インスリンの投与 52 週時における変化量は $-2.06 \mu\text{U/mL}$ であり、投与開始時に対する有意な低下を示した ($p < 0.001$)。投与開始時に対する有意な低下は、すべての測定時点 (投与 12 週時、24 週時、36 週時および 52 週時) において認められた。

食後 2 時間インスリンについては、TS071-03-5 試験において、本剤 2.5 mg 群での投与終了時における変化量のプラセボ群との差は $-2.18 \mu\text{U/mL}$ であり、プラセボ群と比較して低下したが、有意差は認められなかった ($p = 0.370$)。TS071-02-1 試験では、本剤 2.5 mg 群を含む各用量群での食後 2 時間インスリンの投与終了時における変化量は、プラセボ群と比較して有意な低下を示した。TS071-02-3 試験では、本剤 2.5 mg 群において、食後 2 時間インスリンの投与終了時における変化量は、プラセボ群と比較して有意な低下を示した。

インスリン $\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ (食事開始後 0~2 時間) については、TS071-03-5 試験において、本剤 2.5 mg 群での投与終了時における変化量のプラセボ群との差は $-1.64 \mu\text{U}\cdot\text{h/mL}$ であり、プラセボ群と比較して低下したが、有意差は認められなかった ($p = 0.585$)。TS071-02-1 試験および TS071-02-3 試験においても、本剤 2.5 mg 群を含む各用量群の投与終了時におけるインスリン $\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ は投与開始時と比較して低下したが、その変化量はプラセボ群と比較して有意差は認められなかった [2.7.3.3.2 (1) 5) 項]。

以上のとおり、本剤 2.5 mg を単独投与 (12 週間または 24 週間) した際の空腹時インスリン、食後 2 時間インスリンおよびインスリン $\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ のうち、TS071-03-5 試験における空腹時インスリン、TS071-02-1 試験および TS071-02-3 試験における食後 2 時間インスリンについては、プラセボ群に対し有意な低下を示した。また、本剤 2.5 mg を単独で 52 週間投与した際、空腹時インスリンの投与開始時に対する有意な低下は、投与 52 週時まで持続した。

表 2.5.4-7 単独療法試験における空腹時インスリンの変化量およびプラセボ群との比較 (FAS)

試験番号	投与群	空腹時インスリン (μU/mL)													
		投与開始時		投与開始時からの変化量 (最小二乗平均 ^{a)})										投与終了時における プラセボ群との差	
				12 週		24 週		36 週		52 週		投与終了時 ^{b)}			
		N	平均値 ± S.D.	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	推定値 (95%CI)	p 値 ^{c)}
TS071-02-1	プラセボ	54	8.68 ± 7.55	52	-1.17 (-1.9, -0.4)	-	-	-	-	-	-	52	-1.17 (-1.9, -0.4)	-	-
	本剤 0.5 mg	60	7.75 ± 4.90	59	-0.56 (-1.3, 0.1)	-	-	-	-	-	-	59	-0.56 (-1.3, 0.1)	0.61 (-0.4, 1.6)	0.239
	本剤 2.5 mg	61	6.08 ± 3.52	60	-1.06 (-1.8, -0.4)	-	-	-	-	-	-	60	-1.06 (-1.8, -0.4)	0.11 (-0.9, 1.1)	0.830
	本剤 5 mg	61	6.00 ± 3.60	61	-1.09 (-1.8, -0.4)	-	-	-	-	-	-	61	-1.09 (-1.8, -0.4)	0.08 (-0.9, 1.1)	0.875
TS071-02-3	プラセボ	57	8.31 ± 5.88	56	-0.74 (-1.48, -0.01)	-	-	-	-	-	-	57	-0.76 (-1.49, -0.03)	-	-
	本剤 1 mg	55	7.05 ± 4.02	54	-0.38 (-1.13, 0.37)	-	-	-	-	-	-	55	-0.37 (-1.11, 0.37)	0.39 (-0.65, 1.42)	0.466
	本剤 2.5 mg	56	6.63 ± 4.74	55	-0.97 (-1.72, -0.23)	-	-	-	-	-	-	55	-0.97 (-1.71, -0.23)	-0.21 (-1.25, 0.82)	0.684
	本剤 5 mg	53	8.62 ± 5.89	51	-1.79 (-2.57, -1.02)	-	-	-	-	-	-	51	-1.79 (-2.56, -1.03)	-1.03 (-2.09, 0.02)	0.055
	本剤 10 mg	58	6.63 ± 4.24	57	-1.92 (-2.65, -1.19)	-	-	-	-	-	-	57	-1.92 (-2.65, -1.19)	-1.16 (-2.19, -0.13)	0.027*
TS071-03-5	プラセボ	79	7.11 ± 4.90	75	-0.44 (-1.07, 0.19)	73	0.09 (-0.63, 0.80)	-	-	-	-	77	-0.06 (-0.75, 0.63)	-	-
	本剤 2.5 mg	79	7.97 ± 6.41	78	-1.84 (-2.45, -1.22)	77	-1.88 (-2.58, -1.18)	-	-	-	-	78	-1.88 (-2.57, -1.19)	-1.82 (-2.80, -0.84)	<0.001*
TS071-03-3	本剤 2.5 mg ^{d)}	299	8.23 ± 6.09	292	-1.52 (-1.9, -1.1) <0.001* ^{e)}	290	-1.65 (-2.0, -1.3) <0.001* ^{e)}	284	-1.69 (-2.1, -1.3) <0.001* ^{e)}	279	-2.06 (-2.4, -1.7) <0.001* ^{e)}	-	-	-	-

* : p<0.05

a) TS071-03-3 試験に関しては平均値

b) LOCF を適用した最終評価時期 (TS071-02-1 試験 : 12 週、TS071-02-3 試験 : 12 週、TS071-03-5 試験 : 24 週)

c) TS071-02-1 試験 : 無制約 LSD 法、TS071-02-3 試験 : 無制約 LSD 法、TS071-03-5 試験 : 2 標本 t 検定

d) 本剤 5 mg への増量を含む

e) p 値 (1 標本 t 検定)

(引用元 : 2.7.3 項 表 2.7.3.3-11)

表 2.5.4-8 単独療法試験における食事負荷試験実施時の食後 2 時間インスリンの変化量およびプラセボ群との比較 (FAS)

試験番号	投与群	食後 2 時間インスリン (μU/mL)									
		投与開始時		投与開始時からの変化量 (最小二乗平均)							
		N	平均値 ± S.D.	12 週		24 週		投与終了時 ^{a)}		投与終了時における プラセボ群との差	
				N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	推定値 (95%CI)	p 値 ^{b)}
TS071-02-1	プラセボ	54	33.49 ± 22.30	52	0.54 (-3.4, 4.5)	-	-	52	0.54 (-3.4, 4.5)	-	-
	本剤 0.5 mg	60	38.19 ± 31.23	59	-6.03 (-9.7, -2.4)	-	-	59	-6.03 (-9.7, -2.4)	-6.57 (-11.9, -1.2)	0.017*
	本剤 2.5 mg	61	29.05 ± 19.07	60	-5.42 (-9.1, -1.8)	-	-	60	-5.42 (-9.1, -1.8)	-5.96 (-11.3, -0.6)	0.029*
	本剤 5 mg	61	31.68 ± 20.60	61	-6.27 (-9.9, -2.7)	-	-	61	-6.27 (-9.9, -2.7)	-6.81 (-12.1, -1.5)	0.012*
TS071-02-3	プラセボ	57	37.08 ± 27.82	56	-4.97 (-8.67, -1.26)	-	-	57	-4.87 (-8.53, -1.20)	-	-
	本剤 1 mg	55	39.39 ± 23.89	54	-7.62 (-11.39, -3.84)	-	-	55	-7.47 (-11.20, -3.74)	-2.60 (-7.83, 2.62)	0.328
	本剤 2.5 mg	56	36.06 ± 25.23	54	-10.41 (-14.18, -6.63)	-	-	54	-10.41 (-14.17, -6.65)	-5.54 (-10.79, -0.29)	0.039*
	本剤 5 mg	53	41.43 ± 22.49	51	-8.78 (-12.66, -4.89)	-	-	51	-8.78 (-12.65, -4.91)	-3.91 (-9.24, 1.42)	0.150
	本剤 10 mg	58	30.12 ± 17.55	57	-6.39 (-10.07, -2.72)	-	-	57	-6.39 (-10.05, -2.73)	-1.52 (-6.70, 3.66)	0.563
TS071-03-5	プラセボ	79	37.75 ± 29.85	75	-3.12 (-6.94, 0.69)	73	-3.45 (-6.95, 0.05)	77	-3.83 (-7.23, -0.42)	-	-
	本剤 2.5 mg	79	37.87 ± 26.16	78	-6.77 (-10.51, -3.02)	77	-6.01 (-9.41, -2.60)	78	-6.01 (-9.39, -2.63)	-2.18 (-6.98, 2.62)	0.370

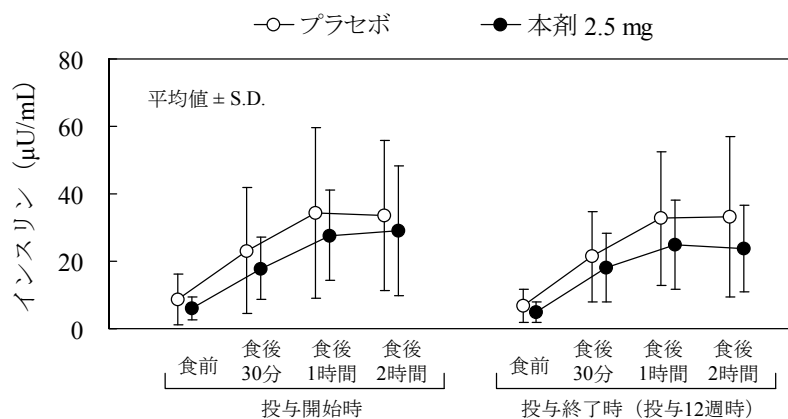
* : p<0.05

a) LOCF を適用した最終評価時期 (TS071-02-1 試験 : 12 週、TS071-02-3 試験 : 12 週、TS071-03-5 試験 : 24 週)

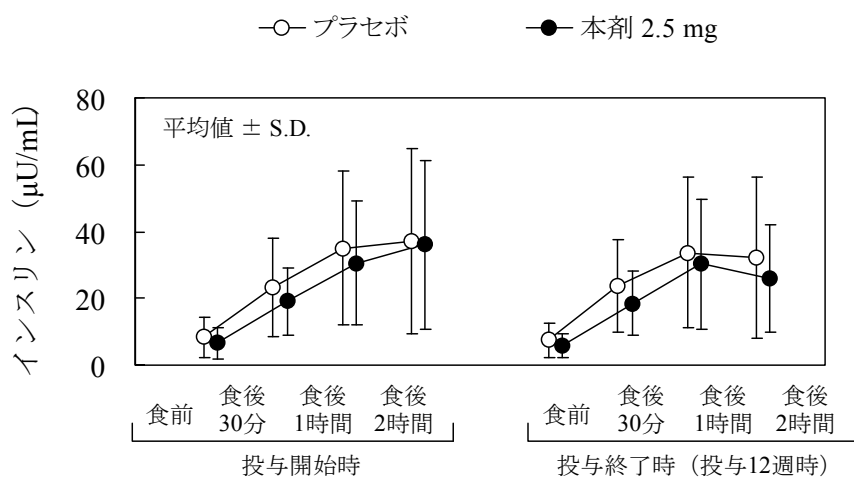
b) TS071-02-1 試験 : 無制約 LSD 法、TS071-02-3 試験 : 無制約 LSD 法、TS071-03-5 試験 : 2 標本 t 検定

(引用元 : 2.7.3 項 表 2.7.3.3-12)

<TS071-02-1 試験>



<TS071-02-3 試験>



<TS071-03-5 試験>

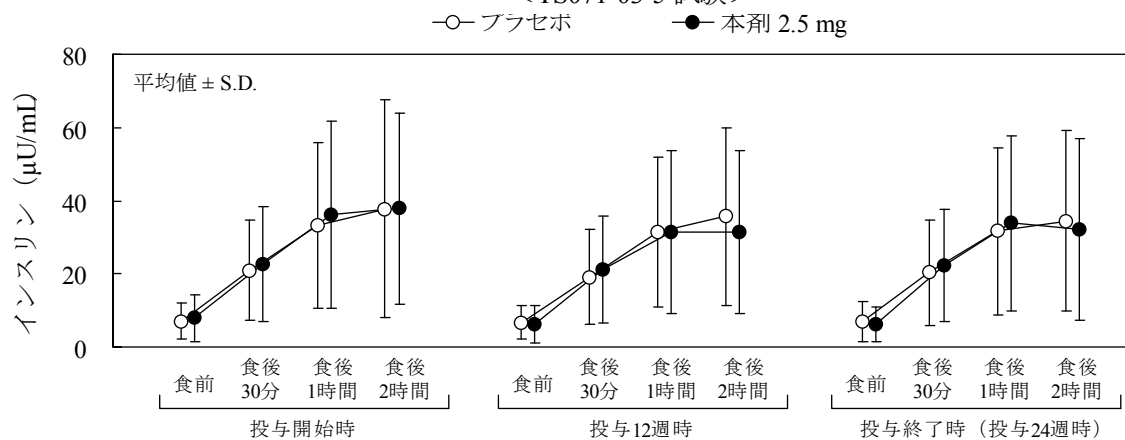


図 2.5.4-2 単独療法試験における食事負荷試験実施時の食後インスリンの推移 (FAS)
(引用元: 2.7.3 項 図 2.7.3.3-2)

(5) HOMA-R

単独療法試験における HOMA-R の変化量およびプラセボ群との比較を表 2.5.4-9 に示す。

第 III 相二重盲検比較試験 (TS071-03-5) において、本剤 2.5 mg 群での HOMA-R の投与終了時における変化量のプラセボ群との差は-1.17 であり、プラセボ群と比較して有意な低下を示した ($p < 0.001$)。前期第 II 相臨床試験 (TS071-02-1) では、本剤のいずれの用量群においても HOMA-R は投与開始時と比較して低下したが、その変化量はプラセボ群と比較して有意差は認められなかった。後期第 II 相臨床試験 (TS071-02-3) では、本剤 2.5 mg 以上の各用量群で、HOMA-R の変化量はプラセボ群と比較して有意な低下を示した。

単剤長期投与試験 (TS071-03-3) において、本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) での HOMA-R の投与 52 週時における変化量は-1.00 であり、投与開始時に対する有意な低下を示した ($p < 0.001$)。投与開始時に対する有意な低下は、すべての測定時点 (投与 12 週時、24 週時、36 週時および 52 週時) において認められた [2.7.3.3.2 (1) 8) 項]。

以上のとおり、本剤 2.5 mg を単独投与 (12 週間または 24 週間) した際の HOMA-R について、TS071-02-1 試験ではプラセボ群に対する有意な低下は認められなかったが、全般的には投与開始時に対し低下する方向への変化が認められた。また、本剤 2.5 mg を単独で 52 週間投与した際、HOMA-R の投与開始時に対する有意な低下は、投与 52 週時まで持続した。

表 2.5.4-9 単独療法試験における HOMA-R の変化量およびプラセボ群との比較 (FAS)

試験番号	投与群	HOMA-R													
		投与開始時		投与開始時からの変化量（最小二乗平均 ^{a)} ）										投与終了時における プラセボ群との差	
				12 週		24 週		36 週		52 週		投与終了時 ^{b)}			
		N	平均値 ± S.D.	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	推定値 (95%CI)	p 値 ^{c)}
TS071-02-1	プラセボ	54	3.45 ± 3.68	52	-0.48 (-0.8, -0.1)	-	-	-	-	-	-	52	-0.48 (-0.8, -0.1)	-	-
	本剤 0.5 mg	60	3.02 ± 1.84	59	-0.44 (-0.8, -0.1)	-	-	-	-	-	-	59	-0.44 (-0.8, -0.1)	0.04 (-0.4, 0.5)	0.865
	本剤 2.5 mg	61	2.42 ± 1.67	60	-0.75 (-1.1, -0.4)	-	-	-	-	-	-	60	-0.75 (-1.1, -0.4)	-0.27 (-0.7, 0.2)	0.245
	本剤 5 mg	61	2.34 ± 1.37	61	-0.72 (-1.0, -0.4)	-	-	-	-	-	-	61	-0.72 (-1.0, -0.4)	-0.24 (-0.7, 0.2)	0.296
TS071-02-3	プラセボ	57	3.27 ± 2.56	56	-0.14 (-0.48, 0.20)	-	-	-	-	-	-	57	-0.15 (-0.48, 0.19)	-	-
	本剤 1 mg	55	2.62 ± 1.48	54	-0.26 (-0.60, 0.08)	-	-	-	-	-	-	55	-0.26 (-0.60, 0.08)	-0.11 (-0.59, 0.36)	0.641
	本剤 2.5 mg	56	2.62 ± 2.13	55	-0.68 (-1.02, -0.34)	-	-	-	-	-	-	55	-0.68 (-1.02, -0.34)	-0.54 (-1.01, -0.06)	0.028*
	本剤 5 mg	53	3.23 ± 2.43	51	-1.01 (-1.37, -0.66)	-	-	-	-	-	-	51	-1.01 (-1.37, -0.66)	-0.86 (-1.35, -0.38)	0.001*
	本剤 10 mg	58	2.50 ± 1.56	57	-0.95 (-1.28, -0.61)	-	-	-	-	-	-	57	-0.95 (-1.28, -0.62)	-0.80 (-1.27, -0.33)	0.001*
TS071-03-5	プラセボ	79	2.86 ± 2.12	75	-0.23 (-0.58, 0.12)	73	0.01 (-0.35, 0.36)	-	-	-	-	77	-0.03 (-0.37, 0.32)	-	-
	本剤 2.5 mg	79	3.23 ± 3.02	78	-1.15 (-1.49, -0.80)	77	-1.20 (-1.55, -0.86)	-	-	-	-	78	-1.20 (-1.54, -0.86)	-1.17 (-1.65, -0.68)	<0.001*
TS071-03-3	本剤 2.5 mg ^{d)}	299	2.90 ± 2.36	292	-0.77 (-0.9, -0.6) <0.001* ^{e)}	290	-0.78 (-0.9, -0.6) <0.001* ^{e)}	284	-0.89 (-1.1, -0.7) <0.001* ^{e)}	279	-1.00 (-1.2, -0.8) <0.001* ^{e)}	-	-	-	-

*: p<0.05

a) TS071-03-3 試験に関しては平均値

b) LOCF を適用した最終評価時期 (TS071-02-1 試験: 12 週、TS071-02-3 試験: 12 週、TS071-03-5 試験: 24 週)

c) TS071-02-1 試験: 無制約 LSD 法、TS071-02-3 試験: 無制約 LSD 法、TS071-03-5 試験: 2 標本 t 検定

d) 本剤 5 mg への増量を含む

e) p 値 (1 標本 t 検定)

(引用元: 2.7.3 項 表 2.7.3.3-16)

(6) HOMA- β

単独療法試験における HOMA- β の変化量およびプラセボ群との比較を表 2.5.4-10 に示す。

第 III 相二重盲検比較試験 (TS071-03-5) において、本剤 2.5 mg 群での HOMA- β の投与終了時における変化量のプラセボ群との差は 0.7% であり、プラセボ群と比較して上昇したが、有意差は認められなかった ($p=0.735$)。前期第 II 相臨床試験 (TS071-02-1) および後期第 II 相臨床試験 (TS071-02-3) では、TS071-02-3 試験の本剤 10 mg 群を除く各用量群で、HOMA- β の投与終了時における変化量はプラセボ群と比較して有意な上昇を示した。

単剤長期投与試験 (TS071-03-3) において、本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) での HOMA- β の投与 52 週時における変化量は -2.0% であり、投与開始時に対する有意な変化は認められなかった [2.7.3.3.2 (1) 9 項]。

以上のとおり、本剤 2.5 mg を単独投与 (12 週間または 24 週間) した際の HOMA- β は、TS071-02-1 試験および TS071-02-3 試験ではプラセボ群と比較して有意な上昇を示した。また、本剤 2.5 mg を単独で 52 週間投与した際、HOMA- β の投与開始時に対する有意な変化は認められなかった。

表 2.5.4-10 単独療法試験における HOMA-β の変化量およびプラセボ群との比較 (FAS)

試験番号	投与群	HOMA-β (%)													
		投与開始時		投与開始時からの変化量 (最小二乗平均 ^{a)})										投与終了時における プラセボ群との差 p 値 ^{e)}	
				12 週		24 週		36 週		52 週		投与終了時 ^{b)}			
		N	平均値 ± S.D.	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	推定値 (95%CI)	
TS071-02-1	プラセボ	54	36.0 ± 31.1	52	-4.4 (-8, -1)	-	-	-	-	-	-	52	-4.4 (-8, -1)	-	-
	本剤 0.5 mg	60	31.6 ± 24.0	59	2.0 (-1, 5)	-	-	-	-	-	-	59	2.0 (-1, 5)	6.3 (2, 11)	0.008*
	本剤 2.5 mg	61	24.5 ± 15.0	60	2.5 (-1, 6)	-	-	-	-	-	-	60	2.5 (-1, 6)	6.9 (2, 12)	0.004*
	本剤 5 mg	61	25.0 ± 17.9	61	1.9 (-1, 5)	-	-	-	-	-	-	61	1.9 (-1, 5)	6.2 (2, 11)	0.008*
TS071-02-3	プラセボ	57	34.7 ± 27.4	56	-5.0 (-8.5, -1.6)	-	-	-	-	-	-	57	-5.0 (-8.5, -1.6)	-	-
	本剤 1 mg	55	31.6 ± 22.7	54	0.5 (-3.0, 4.1)	-	-	-	-	-	-	55	0.6 (-3.0, 4.1)	5.6 (0.7, 10.5)	0.026*
	本剤 2.5 mg	56	26.5 ± 17.1	55	2.2 (-1.3, 5.7)	-	-	-	-	-	-	55	2.2 (-1.3, 5.7)	7.3 (2.4, 12.2)	0.004*
	本剤 5 mg	53	37.4 ± 25.6	51	1.9 (-1.7, 5.6)	-	-	-	-	-	-	51	1.9 (-1.7, 5.6)	7.0 (2.0, 12.0)	0.006*
	本剤 10 mg	58	28.6 ± 21.0	57	-3.0 (-6.5, 0.5)	-	-	-	-	-	-	57	-3.0 (-6.4, 0.4)	2.0 (-2.8, 6.9)	0.408
TS071-03-5	プラセボ	79	27.5 ± 18.4	75	-0.3 (-2.5, 2.0)	73	1.5 (-1.3, 4.3)	-	-	-	-	77	0.7 (-2.1, 3.5)	-	-
	本剤 2.5 mg	79	31.0 ± 23.7	78	0.6 (-1.6, 2.8)	77	1.5 (-1.2, 4.2)	-	-	-	-	78	1.4 (-1.4, 4.1)	0.7 (-3.2, 4.6)	0.735
TS071-03-3	本剤 2.5 mg ^{d)}	299	40.8 ± 31.1	292	-1.4 (-3, 0) 0.150 ^{e)}	290	-3.1 (-5, -1) 0.001* ^{e)}	284	0.0 (-2, 2) 0.985 ^{e)}	279	-2.0 (-4, 0) 0.101 ^{e)}	-	-	-	-

*: p<0.05

a) TS071-03-3 試験に関しては平均値

b) LOCF を適用した最終評価時期 (TS071-02-1 試験: 12 週、TS071-02-3 試験: 12 週、TS071-03-5 試験: 24 週)

c) TS071-02-1 試験: 無制約 LSD 法、TS071-02-3 試験: 無制約 LSD 法、TS071-03-5 試験: 2 標本 t 検定

d) 本剤 5 mg への増量を含む

e) p 値 (1 標本 t 検定)

(引用元: 2.7.3 項 表 2.7.3.3-17)

(7) 腹周囲

単独療法試験における腹周囲の変化量およびプラセボ群との比較を表 2.5.4-11 に示す。

第 III 相二重盲検比較試験 (TS071-03-5) において、本剤 2.5 mg 群での腹周囲の投与終了時における変化量のプラセボ群との差は-1.26 cm であり、プラセボ群に対する有意な低下を示した ($p=0.004$)。また、本剤 2.5 mg 群におけるプラセボ群に対する有意な低下は、すべての測定時点 (投与 12 週時および 24 週時) において認められた [2.7.3.3.2 (1) 12) 項]。

以上のとおり、本剤 2.5 mg を 24 週間単独投与した際の腹周囲は、プラセボ群に対し有意な低下を示した。

表 2.5.4-11 単独療法試験における腹周囲の変化量およびプラセボ群との比較（FAS）

試験番号	投与群	腹周囲 (cm)									
		投与開始時		投与開始時からの変化量（最小二乗平均）							
		N	平均値 ± S.D.	12 週		24 週		投与終了時 ^{a)}		投与終了時における プラセボ群との差	
				N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	N	推定値 (95%CI)	推定値 (95%CI)	p 値 ^{b)}
TS071-03-5	プラセボ	79	88.68 ± 10.13	75	-0.47 (-0.95, 0.02)	73	-0.86 (-1.47, -0.25)	79	-0.92 (-1.51, -0.33)	-	-
	本剤 2.5 mg	79	90.47 ± 9.60	78	-1.78 (-2.25, -1.30)	77	-2.16 (-2.75, -1.56)	78	-2.17 (-2.77, -1.58)	-1.26 (-2.09, -0.42)	0.004*

* : p<0.05

a) LOCF を適用した最終評価時期（24 週）

b) 2 標本 t 検定

（引用元：2.7.3 項 表 2.7.3.3-20）

2.5.4.3.2 併用療法における有効性の検討

本剤と他の経口血糖降下薬を併用投与した2試験（TS071-03-1試験、TS071-03-2試験）の有効性の結果について、以下に示す。なお、TS071-03-1試験については、本剤を52週間投与した被験者（二重盲検期に本剤を投与した被験者）を対象とした集計・解析結果を示す。

(1) HbA1c

1) HbA1c 変化量

併用療法試験におけるHbA1c変化量の推移を表2.5.4-12に示す。

本剤2.5 mg（5 mgへの増量を含む）と他の経口血糖降下薬との併用投与において、HbA1cの投与52週時の変化量は、スルホニル尿素薬併用群で-0.63%、ビッグアナイド薬併用群で-0.61%、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群で-0.68%、チアゾリジン薬併用群で-0.60%、DPP-4阻害薬併用群で-0.52%、グリニド薬併用群で-0.59%であり、いずれも投与開始時に対して有意な低下を示した。いずれの併用薬群においても、投与開始時に対する有意な低下は投与2週時から認められ、投与52週時まで持続した〔2.7.3.3.2 (2) 1) 項〕。

以上のとおり、他の経口血糖降下薬の投与にて血糖コントロールが不十分な患者に対して、本剤2.5 mgを追加し52週間併用投与した際のHbA1cは、併用した経口血糖降下薬の種類によらず、投与開始時に対する有意な低下が早期より認められ、投与52週時まで持続した。

表 2.5.4-12 併用療法試験における HbA1c 変化量の推移 (FAS)

試験番号	用量	併用経口 血糖降下薬	HbA1c (%)									
			投与開始時		投与開始時からの変化量 (平均値)							
			N	平均値 ± S.D.	12 週		24 週		36 週		52 週	
					N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}	N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}	N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}	N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}
TS071-03-1 ^{a)}	本剤 2.5 mg ^{b)}	SU	150	7.67 ± 0.85	149	-0.57 (-0.7, -0.5) <0.001*	147	-0.50 (-0.6, -0.4) <0.001*	143	-0.61 (-0.7, -0.5) <0.001*	141	-0.63 (-0.8, -0.5) <0.001*
TS071-03-2	本剤 2.5 mg ^{b)}	BG	117	7.44 ± 0.71	114	-0.52 (-0.6, -0.4) <0.001*	113	-0.42 (-0.5, -0.3) <0.001*	112	-0.55 (-0.7, -0.4) <0.001*	109	-0.61 (-0.7, -0.5) <0.001*
		α-GI	105	7.45 ± 0.76	102	-0.61 (-0.7, -0.5) <0.001*	96	-0.55 (-0.7, -0.4) <0.001*	95	-0.64 (-0.8, -0.5) <0.001*	94	-0.68 (-0.8, -0.5) <0.001*
		TZD	95	7.55 ± 0.91	90	-0.44 (-0.5, -0.3) <0.001*	88	-0.42 (-0.6, -0.3) <0.001*	86	-0.53 (-0.7, -0.4) <0.001*	83	-0.60 (-0.8, -0.4) <0.001*
		DPP-4i	111	7.48 ± 0.78	107	-0.58 (-0.7, -0.5) <0.001*	106	-0.35 (-0.5, -0.2) <0.001*	104	-0.49 (-0.6, -0.4) <0.001*	103	-0.52 (-0.6, -0.4) <0.001*
		Glinide	59	7.60 ± 0.88	56	-0.60 (-0.7, -0.5) <0.001*	54	-0.41 (-0.6, -0.3) <0.001*	53	-0.45 (-0.7, -0.2) <0.001*	49	-0.59 (-0.8, -0.4) <0.001*

* : p<0.05

a) 本剤を 52 週間投与した被験者 (二重盲検期に本剤を投与した被験者) が対象

b) 本剤 5 mg への増量を含む

c) 1 標本 t 検定

(引用元 : 2.7.3 項 表 2.7.3.3-22)

2) HbA1c の治療目標達成率

併用療法試験における HbA1c 治療目標達成率を表 2.5.4-13 に示す。

本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) と他の経口血糖降下薬との併用投与において、投与 52 週時の HbA1c 治療目標達成率 (7.0%未満および 6.5%未満) は、スルホニル尿素薬併用群で 41.2 および 16.5%、ビグアナイド薬併用群で 66.2 および 26.9%、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群で 62.3 および 24.5%、チアゾリジン薬併用群で 43.1 および 18.5%、DPP-4 阻害薬併用群で 42.0 および 14.7%、グリニド薬併用群で 42.1 および 10.4%であった [2.7.3.3.2 (2) 1) 項]。

以上のとおり、他の経口血糖降下薬の投与にて血糖コントロールが不十分な患者に対して、本剤 2.5 mg を追加し 52 週間併用投与した際、41.2~66.2%の被験者で HbA1c 7.0%未満の治療目標が達成された。

表 2.5.4-13 併用療法試験における HbA1c 治療目標達成率 (FAS)

試験番号	用量	併用経口 血糖降下薬	HbA1c 治療目標達成率 % (例数 ^{a)})					
			7.0%未満			6.5%未満		
			12 週時	24 週時 ^{b)}	52 週時	12 週時	24 週時 ^{b)}	52 週時
TS071-03-1 ^{c)}	本剤 2.5 mg ^{d)}	SU	41.9 (49/117)	33.9 (40/118)	41.2 (47/114)	14.3 (21/147)	6.8 (10/148)	16.5 (23/139)
TS071-03-2	本剤 2.5 mg ^{d)}	BG	43.8 (35/80)	37.5 (30/80)	66.2 (51/77)	20.4 (23/113)	11.6 (13/112)	26.9 (29/108)
		α -GI	59.2 (45/76)	52.1 (37/71)	62.3 (43/69)	23.8 (24/101)	17.7 (17/96)	24.5 (23/94)
		TZD	27.9 (17/61)	21.7 (13/60)	43.1 (25/58)	12.6 (11/87)	14.1 (12/85)	18.5 (15/81)
		DPP-4i	44.4 (32/72)	33.8 (24/71)	42.0 (29/69)	20.8 (22/106)	7.6 (8/105)	14.7 (15/102)
		Glinide	41.9 (18/43)	19.5 (8/41)	42.1 (16/38)	18.2 (10/55)	9.4 (5/53)	10.4 (5/48)

a) 達成例数/投与開始時に HbA1c が 7.0%以上または 6.5%以上であった例数

b) TS071-03-1 試験では LOCF を適用した二重盲検期終了時の値

c) 本剤を 52 週間投与した被験者 (二重盲検期に本剤を投与した被験者) が対象

d) 本剤 5 mg への増量を含む

(引用元: 2.7.3 項 表 2.7.3.3-23)

(2) 血糖値

併用療法試験における空腹時血糖値変化量の推移を表 2.5.4-14 に示す。

本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) と他の経口血糖降下薬との併用投与において、空腹時血糖値の投与 52 週時の変化量は、スルホニル尿素薬併用群で-22.4 mg/dL、ビグアナイド薬併用群で-17.8 mg/dL、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群で-21.4 mg/dL、チアゾリジン薬併用群で-18.6 mg/dL、DPP-4 阻害薬併用群で-18.5 mg/dL、グリニド薬併用群で-19.4 mg/dL であり、いずれも投与開始時に対して有意な低下を示した。いずれの併用薬群においても、投与開始時からの有意な低下は投与 2 週時から認められ、投与 52 週時まで持続した〔2.7.3.3.2 (2) 2) 項〕。

以上のとおり、他の経口血糖降下薬の投与にて血糖コントロールが不十分な患者に対して、本剤 2.5 mg を追加し 52 週間併用投与した際の空腹時血糖値は、併用した経口血糖降下薬の種類によらず、投与開始時に対する有意な低下が早期より認められ、投与 52 週時まで持続した。

表 2.5.4-14 併用療法試験における空腹時血糖値変化量の推移 (FAS)

試験番号	用量	併用経口 血糖降下薬	空腹時血糖値 (mg/dL)									
			投与開始時		投与開始時からの変化量 (平均値)							
			N	平均値 ± S.D.	12 週		24 週		36 週		52 週	
					N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}	N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}	N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}	N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}
TS071-03-1 ^{a)}	本剤 2.5 mg ^{b)}	SU	150	151.1 ± 32.7	149	-20.0 (-24, -16) <0.001*	147	-16.4 (-21, -12) <0.001*	143	-20.2 (-25, -16) <0.001*	141	-22.4 (-27, -18) <0.001*
TS071-03-2	本剤 2.5 mg ^{b)}	BG	117	143.8 ± 24.8	114	-11.9 (-15, -9) <0.001*	113	-11.8 (-16, -8) <0.001*	112	-16.1 (-20, -12) <0.001*	109	-17.8 (-22, -14) <0.001*
		α-GI	105	148.0 ± 27.0	102	-18.7 (-23, -15) <0.001*	96	-18.6 (-23, -14) <0.001*	95	-20.3 (-25, -16) <0.001*	94	-21.4 (-26, -17) <0.001*
		TZD	95	141.7 ± 29.9	90	-11.7 (-16, -7) <0.001*	88	-12.6 (-17, -8) <0.001*	86	-15.7 (-21, -11) <0.001*	83	-18.6 (-24, -13) <0.001*
		DPP-4i	111	152.1 ± 30.7	107	-17.6 (-22, -14) <0.001*	106	-14.5 (-19, -10) <0.001*	104	-19.1 (-24, -14) <0.001*	103	-18.5 (-23, -14) <0.001*
		Glinide	59	146.9 ± 31.2	56	-15.6 (-23, -8) <0.001*	54	-13.3 (-21, -6) 0.001*	53	-16.6 (-26, -8) 0.001*	49	-19.4 (-29, -10) <0.001*

* : p<0.05

a) 本剤を 52 週間投与した被験者 (二重盲検期に本剤を投与した被験者) が対象

b) 本剤 5 mg への増量を含む

c) 1 標本 t 検定

(引用元 : 2.7.3 項 表 2.7.3.3-24)

(3) 体重

併用療法試験における体重変化量の推移を表 2.5.4-15 に示す。

本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) と他の経口血糖降下薬との併用投与において、体重の投与 52 週時の変化量は、スルホニル尿素薬併用群で-2.23 kg、ビグアナイド薬併用群で-2.86 kg、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群で-2.80 kg、チアゾリジン薬併用群で-2.32 kg、DPP-4 阻害薬併用群で-1.96 kg、グリニド薬併用群で-2.88 kg であり、いずれも投与開始時に対して有意な低下を示した。いずれの併用薬群においても、投与開始時に対する有意な低下は投与 2 週時から認められ、投与 52 週時まで持続した [2.7.3.3.2 (2) 4 項]。

以上のとおり、本剤 2.5 mg と他の経口血糖降下薬を 52 週間併用投与した際の体重は、併用した経口血糖降下薬の種類によらず、投与開始時に対する有意な低下が早期より認められ、投与 52 週時まで持続した。

表 2.5.4-15 併用療法試験における体重変化量の推移 (FAS)

試験番号	用量	併用経口 血糖降下薬	体重 (kg)									
			投与開始時		投与開始時からの変化量 (平均値)							
			N	平均値 ± S.D.	12 週		24 週		36 週		52 週	
					N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}	N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}	N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}	N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}
TS071-03-1 ^{a)}	本剤 2.5 mg ^{b)}	SU	150	66.39 ± 11.48	149	-1.37 (-1.6, -1.1) <0.001*	147	-1.34 (-1.6, -1.1) <0.001*	143	-1.79 (-2.1, -1.5) <0.001*	141	-2.23 (-2.5, -1.9) <0.001*
TS071-03-2	本剤 2.5 mg ^{b)}	BG	117	69.40 ± 13.07	114	-1.77 (-2.0, -1.5) <0.001*	113	-2.11 (-2.5, -1.7) <0.001*	112	-2.23 (-2.6, -1.8) <0.001*	109	-2.86 (-3.3, -2.4) <0.001*
		α-GI	105	66.19 ± 12.90	102	-1.86 (-2.1, -1.6) <0.001*	96	-2.21 (-2.6, -1.8) <0.001*	95	-2.72 (-3.2, -2.2) <0.001*	94	-2.80 (-3.4, -2.2) <0.001*
		TZD	95	71.67 ± 13.40	90	-1.42 (-1.7, -1.1) <0.001*	88	-1.57 (-2.0, -1.1) <0.001*	86	-2.02 (-2.5, -1.6) <0.001*	83	-2.32 (-2.9, -1.8) <0.001*
		DPP-4i	111	67.62 ± 14.45	107	-1.47 (-1.8, -1.2) <0.001*	106	-1.42 (-1.8, -1.1) <0.001*	104	-1.68 (-2.1, -1.3) <0.001*	103	-1.96 (-2.4, -1.5) <0.001*
		Glinide	59	66.38 ± 12.71	56	-1.62 (-2.0, -1.2) <0.001*	54	-1.66 (-2.2, -1.1) <0.001*	53	-2.22 (-2.9, -1.5) <0.001*	49	-2.88 (-3.6, -2.2) <0.001*

* : p<0.05

a) 本剤を 52 週間投与した被験者 (二重盲検期に本剤を投与した被験者) が対象

b) 本剤 5 mg への増量を含む

c) 1 標本 t 検定

(引用元 : 2.7.3 項 表 2.7.3.3-26)

(4) インスリン

併用療法試験における空腹時インスリン変化量の推移を表 2.5.4-16 に示す。

本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) と他の経口血糖降下薬との併用投与において、空腹時インスリンの投与 52 週時の変化量は、スルホニル尿素薬併用群で $-1.49\ \mu\text{U/mL}$ 、ビグアナイド薬併用群で $-2.35\ \mu\text{U/mL}$ 、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群で $-1.75\ \mu\text{U/mL}$ 、チアゾリジン薬併用群で $-1.25\ \mu\text{U/mL}$ 、DPP-4 阻害薬併用群で $-1.68\ \mu\text{U/mL}$ 、グリニド薬併用群で $-1.22\ \mu\text{U/mL}$ であり、いずれも投与開始時に対して有意な低下を示した。グリニド薬併用群を除く各併用薬群では、投与開始時からの有意な低下は、すべての測定時点 (投与 12 週時、24 週時、36 週時および 52 週時) において認められた [2.7.3.3.2 (2) 5) 項]。

以上のとおり、本剤 2.5 mg と他の経口血糖降下薬を 52 週間併用投与した際の空腹時インスリンの投与開始時に対する有意な低下は、グリニド薬併用群を除く各併用薬群において、投与 52 週時まで持続した。

表 2.5.4-16 併用療法試験における空腹時インスリン変化量の推移 (FAS)

試験番号	用量	併用経口 血糖降下薬	空腹時インスリン (μU/mL)									
			投与開始時		投与開始時からの変化量 (平均値)							
			N	平均値 ± S.D.	12 週		24 週		36 週		52 週	
					N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}	N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}	N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}	N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}
TS071-03-1 ^{a)}	本剤 2.5 mg ^{b)}	SU	150	6.87 ± 4.44	149	-1.11 (-1.5, -0.8) <0.001*	147	-0.96 (-1.4, -0.5) <0.001*	143	-0.93 (-1.3, -0.5) <0.001*	141	-1.49 (-2.0, -1.0) <0.001*
TS071-03-2	本剤 2.5 mg ^{b)}	BG	117	8.30 ± 5.21	114	-1.64 (-2.2, -1.1) <0.001*	113	-1.66 (-2.1, -1.2) <0.001*	112	-1.63 (-2.3, -0.9) <0.001*	109	-2.35 (-3.0, -1.7) <0.001*
		α-GI	105	7.66 ± 5.22	102	-1.45 (-2.0, -0.9) <0.001*	96	-1.26 (-1.8, -0.7) <0.001*	95	-1.26 (-1.7, -0.8) <0.001*	94	-1.75 (-2.3, -1.2) <0.001*
		TZD	95	6.36 ± 4.82	90	-0.57 (-1.1, -0.1) 0.028*	88	-1.05 (-1.5, -0.6) <0.001*	86	-0.87 (-1.4, -0.3) 0.004*	83	-1.25 (-1.9, -0.6) <0.001*
		DPP-4i	111	7.23 ± 4.73	107	-1.27 (-1.8, -0.8) <0.001*	106	-1.03 (-1.7, -0.3) 0.004*	104	-1.44 (-2.1, -0.7) <0.001*	103	-1.68 (-2.3, -1.1) <0.001*
		Glinide	59	7.58 ± 4.58	56	-0.43 (-1.3, 0.4) 0.311	54	-0.54 (-1.7, 0.7) 0.376	53	-1.38 (-2.3, -0.5) 0.003*	49	-1.22 (-2.2, -0.2) 0.016*

* : p<0.05

a) 本剤を 52 週間投与した被験者 (二重盲検期に本剤を投与した被験者) が対象

b) 本剤 5 mg への増量を含む

c) 1 標本 t 検定

(引用元 : 2.7.3 項 表 2.7.3.3-27)

(5) HOMA-R

併用療法試験における HOMA-R 変化量の推移を表 2.5.4-17 に示す。

本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) と他の経口血糖降下薬との併用投与において、HOMA-R の投与 52 週時の変化量は、スルホニル尿素薬併用群で-0.87、ビグアナイド薬併用群で-1.10、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群で-0.86、チアゾリジン薬併用群で-0.67、DPP-4 阻害薬併用群で-0.89、グリニド薬併用群で-0.82 であり、いずれも投与開始時に対して有意な低下を示した。グリニド薬併用群を除く各併用薬群では、投与開始時からの有意な低下はすべての測定時点 (投与 12 週時、24 週時、36 週時および 52 週時) において認められた [2.7.3.3.2 (2) 7) 項]。

以上のとおり、本剤 2.5 mg と他の経口血糖降下薬を 52 週間併用投与した際の HOMA-R の投与開始時に対する有意な低下は、グリニド薬併用群を除く各併用薬群において、投与 52 週時まで持続した。

表 2.5.4-17 併用療法試験における HOMA-R 変化量の推移 (FAS)

試験番号	用量	併用経口 血糖降下薬	HOMA-R									
			投与開始時		投与開始時からの変化量 (平均値)							
			N	平均値 ± S.D.	N	12 週 推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}	N	24 週 推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}	N	36 週 推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}	N	52 週 推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}
TS071-03-1 ^{a)}	本剤 2.5 mg ^{b)}	SU	150	2.59 ± 1.92	149	-0.72 (-0.9, -0.5) <0.001*	147	-0.59 (-0.8, -0.3) <0.001*	142	-0.67 (-0.9, -0.5) <0.001*	141	-0.87 (-1.1, -0.7) <0.001*
TS071-03-2	本剤 2.5 mg ^{b)}	BG	117	2.96 ± 1.94	114	-0.80 (-1.0, -0.6) <0.001*	113	-0.78 (-1.0, -0.6) <0.001*	112	-0.84 (-1.1, -0.5) <0.001*	109	-1.10 (-1.4, -0.8) <0.001*
		α-GI	105	2.72 ± 1.67	102	-0.74 (-1.0, -0.5) <0.001*	96	-0.67 (-0.9, -0.5) <0.001*	95	-0.71 (-0.9, -0.5) <0.001*	94	-0.86 (-1.1, -0.6) <0.001*
		TZD	95	2.29 ± 1.94	90	-0.37 (-0.6, -0.1) 0.002*	88	-0.53 (-0.7, -0.3) <0.001*	86	-0.52 (-0.8, -0.3) <0.001*	83	-0.67 (-0.9, -0.4) <0.001*
		DPP-4i	111	2.74 ± 2.04	107	-0.77 (-1.0, -0.5) <0.001*	106	-0.61 (-0.9, -0.3) <0.001*	104	-0.83 (-1.2, -0.5) <0.001*	103	-0.89 (-1.2, -0.6) <0.001*
		Glinide	59	2.78 ± 1.77	56	-0.47 (-0.9, -0.1) 0.025*	54	-0.43 (-0.9, 0.1) 0.094	53	-0.78 (-1.2, -0.4) 0.001*	49	-0.82 (-1.3, -0.4) 0.001*

*: p<0.05

a) 本剤を 52 週間投与した被験者 (二重盲検期に本剤を投与した被験者) が対象

b) 本剤 5 mg への増量を含む

c) 1 標本 t 検定

(引用元: 2.7.3 項 表 2.7.3.3-29)

(6) HOMA- β

併用療法試験における HOMA- β 変化量の推移を表 2.5.4-18 に示す。

本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) と他の経口血糖降下薬との併用投与において、HOMA- β の投与 52 週時の変化量は、スルホニル尿素薬併用群で-1.1%、ビグアナイド薬併用群で-3.8%、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群で-1.9%、チアゾリジン薬併用群で-0.4%、DPP-4 阻害薬併用群で-1.5%、グリニド薬併用群で 3.6%であり、ビグアナイド薬併用群を除き、投与開始時に対する有意な変化は認められなかった [2.7.3.3.2 (2) 8) 項]。

以上のとおり、本剤 2.5 mg と他の経口血糖降下薬を 52 週間併用投与した際の HOMA- β は、ビグアナイド薬併用群を除き、投与開始時に対する有意な変化は認められなかった。

表 2.5.4-18 併用療法試験における HOMA-β 変化量の推移 (FAS)

試験番号	用量	併用経口 血糖降下薬	HOMA-β (%)									
			投与開始時		投与開始時からの変化量 (平均値)							
			N	平均値 ± S.D.	12 週		24 週		36 週		52 週	
					N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}	N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}	N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}	N	推定値 (95%CI) p 値 ^{c)}
TS071-03-1 ^{a)}	本剤 2.5 mg ^{b)}	SU	150	32.1 ± 27.6	149	1.6 (-1, 4) 0.231	147	0.0 (-3, 3) 0.998	142	2.4 (0, 5) 0.075	141	-1.1 (-5, 3) 0.575
TS071-03-2	本剤 2.5 mg ^{b)}	BG	117	39.9 ± 27.8	114	-2.6 (-5, 0) 0.039*	113	-3.2 (-6, -1) 0.011*	112	-0.8 (-4, 2) 0.632	109	-3.8 (-7, 0) 0.027*
		α-GI	105	37.7 ± 36.8	102	0.5 (-2, 3) 0.749	96	-0.2 (-4, 3) 0.906	95	1.5 (-1, 4) 0.263	94	-1.9 (-5, 1) 0.190
		TZD	95	30.9 ± 20.9	90	1.1 (-1, 4) 0.378	88	-0.8 (-4, 2) 0.536	86	1.2 (-2, 4) 0.372	83	-0.4 (-4, 4) 0.859
		DPP-4i	111	31.8 ± 20.8	107	0.3 (-2, 3) 0.812	106	-0.4 (-3, 2) 0.759	104	0.3 (-3, 3) 0.843	103	-1.5 (-4, 1) 0.176
		Glinide	59	37.9 ± 39.3	56	3.1 (-1, 7) 0.094	54	0.5 (-6, 7) 0.872	53	0.0 (-5, 5) 0.997	49	3.6 (-2, 10) 0.233

*: p<0.05

a) 本剤を 52 週間投与した被験者 (二重盲検期に本剤を投与した被験者) が対象

b) 本剤 5 mg への増量を含む

c) 1 標本 t 検定

(引用元: 2.7.3 項 表 2.7.3.3-30)

2.5.4.4 増量効果に対する検討

単独療法試験（TS071-03-3 試験）および併用療法試験（TS071-03-1 試験、TS071-03-2 試験）の長期投与試験では、増量効果を検討した。なお、TS071-03-1 試験では二重盲検期に本剤を投与した被験者を対象とした集計・解析結果を示す。

これらの3試験では、本剤 2.5 mg 1 日 1 回投与で増量基準（HbA1c が 7.0%以上等）を満たした被験者について、投与 24 週時に 5 mg 1 日 1 回投与に増量した。増量した被験者の割合は、単独療法試験で 30.7%（89/290 例）、併用療法試験のスルホニル尿素薬併用群で 53.1%（77/145 例）、ビグアナイド薬併用群で 41.2%（47/114 例）、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群で 33.0%（32/97 例）、チアゾリジン薬併用群で 52.9%（46/87 例）、DPP-4 阻害薬併用群で 38.7%（41/106 例）、グリニド薬併用群で 46.3%（25/54 例）であった。

増量 12 週後に HbA1c が増量開始時より低下した被験者の割合は、単独療法試験および併用療法試験でそれぞれ 65.1%および 54.8~72.3%であり、HbA1c が 0.3%以上低下した被験者の割合は、それぞれ 44.2%および 32.0~59.0%であった。また、増量 12 週後に HbA1c が 7.0%未満となった被験者の割合は、それぞれ 19.2%および 9.5~23.1%であった〔2.7.3.3.3 項〕。

以上より、本剤の単独療法時および他の経口血糖降下薬との併用療法時において、本剤 2.5 mg 1 日 1 回投与で効果不十分であった被験者に対し本剤 5 mg へ増量することにより、HbA1c が低下し、増量後に HbA1c が 7.0%未満に到達した被験者も認められたことから、本剤 2.5 mg での効果不十分例における 5 mg への増量は、臨床的に意義があると考えられた。

2.5.4.5 部分集団および特別な患者集団における結果

2.5.4.5.1 部分集団における有効性の検討

本剤の有効性に対する被験者背景の影響を検討するため、有効性を検討した臨床試験（全 7 試験）における HbA1c 変化量について、被験者背景による層別解析を行った。

HbA1c の投与終了時における変化量は、投与開始時の HbA1c、空腹時血糖値、食後 2 時間血糖値、グリコアルブミン、HOMA-R および eGFR が高いほど大きい傾向が認められた。一方、その他の被験者背景項目では、HbA1c の変化量は層間で同程度であった〔2.7.3.3.4（1）項〕。

2.5.4.5.2 特別な患者集団での検討

（1）腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者における有効性の検討

腎機能障害（ $30 \leq \text{eGFR} \leq 59$ ）を伴う 2 型糖尿病患者における本剤の安全性および有効性を検討するために、長期投与試験（TS071-03-4）を実施した。

1) 有効性評価項目

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（二重盲検期に本剤を投与した被験者）では、投与 52 週時における HbA1c 変化量は-0.30%であり、投与開始時に対する有意な低下を示した（ $p < 0.001$ ）。投与開始時に対する有意な低下は、投与 2 週時から認められ、投与 20 週時および

24 週時を除くすべての測定時点で認められた。HbA1c の治療目標達成率については、HbA1c 7.0%未満の達成率は 40.7%、HbA1c 6.5%未満の達成率は 17.3%であった。その他の評価項目の投与 52 週時における変化量は、空腹時血糖値-14.1 mg/dL、体重-2.01 kg、空腹時インスリン-1.85 μ U/mL、HOMA-R -0.90、HOMA- β -1.0%であり、HOMA- β を除きすべての評価項目で投与開始時に対する有意な低下を示した（いずれも $p < 0.001$ ）。HOMA- β を除くいずれの評価項目においても、投与開始時に対する有意な低下は、すべての測定時点で認められた。投与 52 週時の HbA1c 変化量（-0.30%）は、他の長期投与試験（TS071-03-1 試験、TS071-03-2 試験、TS071-03-3 試験）の HbA1c 変化量（-0.68～-0.50%）と比較して小さかった。なお、二重盲検期（24 週間）終了時における、HbA1c、空腹時血糖値および体重の変化量は、本剤 2.5 mg 群ではプラセボ群と比較して有意な低下を示した〔2.7.3.3.4 (2) 1) 項〕。

2) 増量効果

TS071-03-4 試験では増量効果を検討した。なお、本項では二重盲検期に本剤を投与した被験者を対象とした集計・解析結果を示す。

本試験では、本剤 2.5 mg 1 日 1 回投与で増量基準（HbA1c が 7.0%以上、空腹時血糖値が 240 mg/dL を超えた場合等）を満たした被験者について、投与 24～40 週時に 5 mg 1 日 1 回投与に増量した。増量した被験者の割合は、49.4%（44/89 例）であった。

増量 12 週後に HbA1c が増量開始時より低下した被験者の割合は 66.7%であり、HbA1c が 0.3%以上低下した被験者の割合は 47.6%であった。また、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%であった〔2.7.3.3.4 (2) 2) 項〕。

以上より、本剤 2.5 mg 1 日 1 回投与で効果不十分であった被験者に対し本剤 5 mg へ増量することにより、HbA1c が低下し、増量後に HbA1c が 7.0%未満に到達した被験者も認められたことから、本剤 2.5 mg での効果不十分例における 5 mg への増量は、臨床的に意義があると考えられた。

以上 1) および 2) より、腎機能障害（ $30 \leq \text{eGFR} \leq 59$ ）を伴う 2 型糖尿病患者に対する本剤 2.5 mg（5 mg への増量を含む）の有効性は、血糖コントロールに関連する評価項目および体重において投与開始時からの改善が認められた。これらの効果は、他の長期投与試験と比較して HbA1c を含む一部の指標で減弱したが、腎機能障害患者における本剤の安全性に大きな問題はなく〔2.7.4.5.1.2 (1) 項〕、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³⁸ことを踏まえ、 $\text{eGFR} \geq 30$ の腎機能障害患者に対する本剤 2.5 mg の使用は臨床的に意義があると考えられた。

2.5.4.6 推奨用法・用量

2.5.4.6.1 用法

(1) 投与回数

2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（TS071-02-2）にて、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 日目および投与 7 日目における血糖値 AUC について、1 日（投与後 0～16 時間）血糖値 AUC は、本剤 1 mg 以上の用量群でプラセボ群に対し有意な低下を示した。また、食事ごとの血糖値 AUC は、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）において、いずれも本剤 2.5 mg 以上の用量群でプラセボ群に対して有意な低下を

示し、血糖値 AUC の低下は夕食後まで持続することが示された。投与 1 日目および投与 7 日目における 1 日（投与後 0～24 時間）尿糖排泄量は、すべての用量群でプラセボ群に対して有意に増加した。また、本剤 1 mg 以上の用量群では、投与 8 日目（最終投与後 24～48 時間）においてもプラセボ群と比較して有意な尿糖排泄が認められ、投与終了日の翌日まで尿糖排泄が持続することが示された。

以上の臨床薬理試験の結果に加え、2 型糖尿病患者を対象とした本剤 2.5 mg の 12～52 週間投与による各臨床試験において、本剤 1 日 1 回投与による有効性が認められたことから、本剤の推奨用法は 1 日 1 回投与が適切と考えられた〔2.7.3.4.1 (1) 項〕。

(2) 食事の影響

本剤の薬物動態および薬力学におよぼす食事の影響について検討した。最終製剤を用いた臨床薬理試験（TS071-03-10）において、本剤 2.5 mg を単回投与した際の血漿中未変化体の薬物動態（食後／絶食下）は、 C_{max} の比の 90%信頼区間下限が生物学的同等性の基準^{35,36}の範囲外であったが、食後投与でみられた C_{max} の低下はわずかであり、 AUC_{last} および $AUC_{0-\infty}$ の比の 90%信頼区間は基準の範囲内であった。1 日尿糖排泄量は本剤の絶食下、食前および食後投与の各食事条件で同程度であった。また、いずれの食事条件においても忍容性に問題はなかった。

以上より、本剤の薬物動態および薬力学におよぼす食事の影響は小さく、本剤は絶食下、食前または食後投与のいずれも可能と考えられた〔2.7.3.4.1 (2) 項〕。

以上 (1) および (2) より、本剤の推奨用法は 1 日 1 回投与とし、食事条件を問わず投与可能と考えられた。

2.5.4.6.2 用量

(1) 有効性の観点

前期第 II 相臨床試験（TS071-02-1）、後期第 II 相臨床試験（TS071-02-3）および第 III 相二重盲検比較試験（TS071-03-5）での HbA1c の投与終了時における変化量を図 2.5.4-3 に示す。

用量反応性を探索的に検討することを目的とした TS071-02-1 試験において、HbA1c の投与終了時における変化量は本剤のいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意な低下を示し、その低下量は 2.5 mg 群と 5 mg 群で同程度であった。空腹時血糖値および食後 2 時間血糖値の投与終了時における変化量は、本剤のいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意な低下を示し、空腹時血糖値の低下量は 2.5 mg 群と 5 mg 群で同程度であった。

用量反応性を検証することを目的とした TS071-02-3 試験において、HbA1c の投与終了時における変化量は本剤のいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意な低下を示し、その低下量は 2.5 mg 群と 5 mg 群および 10 mg 群で同程度であった。空腹時血糖値および食後 2 時間血糖値の投与終了時における変化量は、本剤のいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意な低下を示し、空腹時血糖値および食後 2 時間血糖値の低下量は 2.5 mg 群と 5 mg 群および 10 mg 群で同程度であった。

プラセボに対する優越性を検証することを目的とした TS071-03-5 試験において、本剤 2.5 mg 群の投与終了時における HbA1c、空腹時血糖値および食後 2 時間血糖値の変化量は、いずれもプラセボ群と比較して有意な低下を示した〔2.7.3.4.2 (1) 項〕。

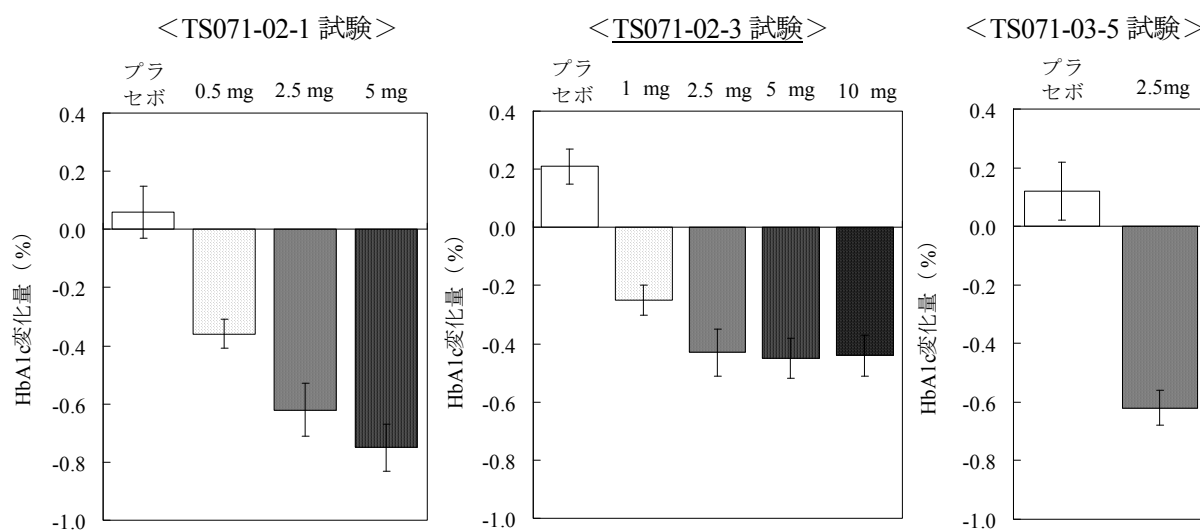


図 2.5.4-3 HbA1c の投与終了時における変化量 (FAS)

(引用元 : 2.7.3 項 図 2.7.3.4-1)

(2) 安全性の観点

本剤 0.5～10 mg の 12 週間または 24 週間投与（プラセボ対照試験の併合解析）では、有害事象の発現率は本剤各用量群とプラセボ群で同程度であり、発現した有害事象の程度はほとんどが軽度であった。副作用の発現率はプラセボ群と比較して高かったが、用量の増加に伴って発現率が上昇する傾向は認められなかったことから、本剤 10 mg までの単独投与における忍容性は良好と考えられた〔2.7.4.2.1.1 項〕。

本剤 2.5 mg（5 mg への増量を含む）の単独投与（単独療法試験の併合解析）において発現した有害事象の程度はほとんどが軽度であり、忍容性は良好であった〔2.7.4.2.1.1 項〕。また、本剤 2.5 mg（5 mg への増量を含む）と他の経口血糖降下薬との併用投与（併用療法試験の併合解析）では、有害事象の発現率は本剤 2.5 mg の単独投与（単独療法試験の併合解析）と比較して高かったが、発現状況に大きな違いは認められなかったことから、本剤と他の経口血糖降下薬との併用投与における忍容性は良好と考えられた〔2.7.4.5.3 項〕。

本剤 2.5 mg（5 mg への増量を含む）の 52 週間長期投与（長期投与試験の併合解析）では、有害事象および副作用は長期投与に伴い発現率が上昇する傾向は認められなかったことから、本剤の長期投与における忍容性は良好と考えられた。また、本剤 2.5 mg から 5 mg への増量時において、非増量時と比較して有害事象の発現率が上昇することはなかったことから、本剤の増量時の忍容性は良好と考えられた〔2.7.4.2.1.6 項〕。

以上 (1)、(2) および増量効果の検討結果 (2.5.4.4 項) より、本剤 2.5 mg 投与では血糖コントロール改善効果が本剤 5 mg 以上の用量群と同程度であり、また、本剤 2.5 mg 投与における HbA1c 低下作用のプラセボに対する優越性が検証され、忍容性も良好なことから、本剤の推奨用量は 2.5 mg であり、効果不十分な場合には 5 mg へ増量を可能とすることが適切と考えられた。

2.5.4.6.3 特別な患者集団での用量調整

(1) 腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者

腎機能障害 ($eGFR \geq 15$) を伴う 2 型糖尿病患者に本剤 5 mg を単回投与した際、 $eGFR$ の低下に伴い血漿中未変化体の $t_{1/2}$ および t_{max} が延長し、 C_{max} は低下する傾向が認められたが、 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。また、尿糖排泄量の増加および血糖値 AUC の低下は、 $eGFR$ の程度にかかわらずすべての被験者群 ($eGFR$ 層別) で認められたが、その変化量は、 $eGFR$ の低下に伴って小さくなる傾向が認められた (TS071-02-6 試験) (2.5.3.1.3 (2) 項)。

腎機能障害 ($30 \leq eGFR \leq 59$) を伴う 2 型糖尿病患者に本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) を 52 週間長期投与した結果、 $HbA1c$ 、空腹時血糖値および体重の投与開始時からの有意な低下や、 $HbA1c$ 7.0% 未満および 6.5% 未満を達成した被験者が認められ、有効性が確認された (TS071-03-4 試験) (2.5.4.5.2 (1) 項)。

また、有効性を検討した各臨床試験の $eGFR$ による層別解析では、 $eGFR \geq 30$ の各被験者層において、 $HbA1c$ の低下が認められた [2.7.3.4.3 (1) 項]。

安全性における腎機能障害の影響の検討では、有害事象の発現率や種類、程度と $eGFR$ との間に一定の傾向は認められず、腎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 (2.5.5.9.2 (1) 項)。

以上より、腎機能障害 ($eGFR \geq 30$) を伴う 2 型糖尿病患者における本剤の薬物動態、有効性および安全性の観点から、中等度までの腎機能障害患者 ($eGFR \geq 30$) における用量調整は不要と考えられた [2.7.3.4.3 (1) 項]。

(2) 肝機能障害患者

Child-Pugh Class A (軽度) および Class B (中等度) の肝機能障害患者に本剤 5 mg を単回投与した際の血漿中未変化体の薬物動態について、健康成人群に対する肝機能障害患者群の C_{max} の比 [推定値 (90%信頼区間)、共変量なし] は、Class A 群、Class B 群でそれぞれ 1.02 (0.790~1.32) および 0.774 (0.580~1.03) であり、Class B 群では健康成人群と比較して約 23% 低下した。 AUC_{last} および $AUC_{0-\infty}$ については、肝機能障害患者群と健康成人群で大きな違いはなかった。また、背景因子 (体重、年齢および性別) で調整した場合においても、類似した結果であった (TS071-03-7 試験) (2.5.3.1.3 (3) 項)。

安全性における肝機能障害の影響の検討では、有害事象の発現率や種類、程度と肝機能との間に一定の傾向は認められず、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 (2.5.5.9.2 (2) 項)。

以上より、肝機能障害患者 (Child-Pugh Class A および Class B) と健康成人では本剤の薬物動態および安全性に顕著な差はなく、中等度までの肝機能障害患者における用量調整は不要と考えられた [2.7.3.4.3 (2) 項]。

(3) 高齢者

65 歳以上の健康な男女高齢者に本剤 5 mg を単回投与 (食直前) した際の血漿中未変化体の薬物動態は、 C_{max} が 256 ng/mL、 t_{max} が 0.854 時間、 $AUC_{0-\infty}$ が 2050 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ が 9.15 時間であった (TS071-02-10 試験)。非高齢者の健康成人に本剤 5 mg を単回投与 (食直前) した際の血漿中未変化体の薬物動態

は、 $C_{\max}$ が 205 ng/mL、 $t_{\max}$ が 0.750 時間、 $AUC_{0-\infty}$ が 1930 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ が 10.3 時間であった (TS071-01-1 試験) ことから、高齢者と非高齢者で顕著な違いはないものと考えられた。また顕著な年齢差 (75 歳未満と 75 歳以上) も認められなかった (2.5.3.1.3 (1) 項)。

安全性における年齢の影響の検討では、年齢にかかわらず本剤の忍容性は良好であった (2.5.5.9.1 (2) 項)。

以上より、高齢者と非高齢者では本剤の薬物動態および安全性に顕著な差はなく、高齢者における用量調整は不要と考えられた [2.7.3.4.3 (3) 項]。

2.5.4.7 効果の持続、耐薬性

単独療法試験 (TS071-03-3 試験) および併用療法試験 (TS071-03-1 試験、TS071-03-2 試験) の長期投与試験において、本剤 2.5 mg 投与時の HbA1c、空腹時血糖値および体重の投与開始時に対する有意な低下は、投与 2 週時より認められ投与 52 週時まで持続した [2.7.3.5 項]。

以上より、単独療法および併用療法における本剤の効果は 52 週間を通して持続すると考えられた。

2.5.4.8 有効性の結果のまとめ

本剤の 1 日 1 回 12 週間単独投与により、HbA1c の変化量はプラセボと比較して本剤のすべての用量 (0.5~10 mg) で有意に低下し、その用量反応性は本剤 2.5 mg 以上で同程度であった (TS071-02-1 試験、TS071-02-3 試験)。さらに検証的試験では本剤 2.5 mg の有効性を評価し、本剤 2.5 mg の 1 日 1 回 24 週間単独投与による HbA1c 変化量はプラセボと比較して有意な低下が認められ、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。空腹時および食後血糖値の変化量についてもプラセボと比較して有意に低下した (TS071-03-5 試験)。

一方、52 週間長期投与時の有効性について、本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) の単独投与および経口血糖降下薬 (スルホニル尿素薬、ビグアナイド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、DPP-4 阻害薬、グリニド薬) との併用投与ともに、HbA1c および空腹時血糖値の投与開始時に対する有意な低下が早期より認められ、投与 52 週時まで持続した (TS071-03-1 試験、TS071-03-2 試験、TS071-03-3 試験)。また、本剤 2.5 mg 投与における効果不十分例 (HbA1c $\geq 7.0\%$) に対する 5 mg への増量により、HbA1c が低下し、HbA1c 7.0% 未満を達成した被験者も認められたことから、増量効果が確認された (TS071-03-1 試験、TS071-03-2 試験、TS071-03-3 試験)。

以上より、2 型糖尿病患者に対する本剤 2.5 mg 1 日 1 回投与により、単独療法および併用療法のいずれにおいても長期間持続した良好な血糖コントロールが得られることが確認された。また、本剤 2.5 mg にて効果不十分な場合には 5 mg への増量による効果が併せて確認された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 本剤の安全性評価の概略

本剤の安全性評価は、国内で2型糖尿病患者を対象として実施した第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験7試験、2型糖尿病患者を対象として実施した臨床薬理試験1試験、健康成人を対象として実施した臨床薬理試験12試験、ならびに特別な患者集団として、高齢者、腎機能障害患者（腎機能障害を伴う2型糖尿病患者）および肝機能障害患者を対象として実施した臨床薬理試験各1試験の計23試験の成績に基づいて行った。また、外国で2型糖尿病患者を対象として実施した臨床薬理試験1試験の成績を参考資料とした。

上記23試験のうち、国内で2型糖尿病患者を対象として実施した第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験7試験は、いずれも用法が同一（1日1回朝食前に経口投与）で一定以上の投与期間があり、選択／除外基準ならびに安全性の評価・観察項目が類似していることから、試験のデータを併合して、2型糖尿病患者における本剤の安全性を包括的に検討することは妥当と考えた。このため、これら7試験の安全性データについて、[図 2.5.5-1](#) および [表 2.5.5-1](#) に示す5つの試験分類を設定して併合解析を実施した。安全性の併合解析に用いた国内臨床試験の概要を[表 2.5.5-2](#) に示した。安全性の概括評価では、この併合解析の結果を中心に記述する。なお、併合解析の対象としなかった試験については、個々の試験結果のみにて安全性評価を行った。

併合解析の対象とした全7試験のデータについて併合したものを「2型糖尿病患者対象全試験」とし、有害事象の包括的な発現状況について評価した。本剤の単独療法を行った4試験のデータについて併合したものを「単独療法試験」、本剤と他の経口血糖降下薬との併用療法を行った2試験のデータについて併合したものを「併用療法試験」とし、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」³⁰ に準じ、各療法における安全性を評価した。プラセボを対照とした単独投与試験3試験のデータについて併合したものを「プラセボ対照試験」とし、本剤の安全性をプラセボとの比較により評価した。52週間の長期投与を行った4試験のデータについて併合したものを「長期投与試験」とし、長期投与における本剤の安全性を評価した。なお、併合解析における投与群の構成および各試験の投与群の取扱いについては2.7.4.1.1項に示した〔2.7.4項 表 2.7.4.1-4 表 2.7.4.1-5〕。

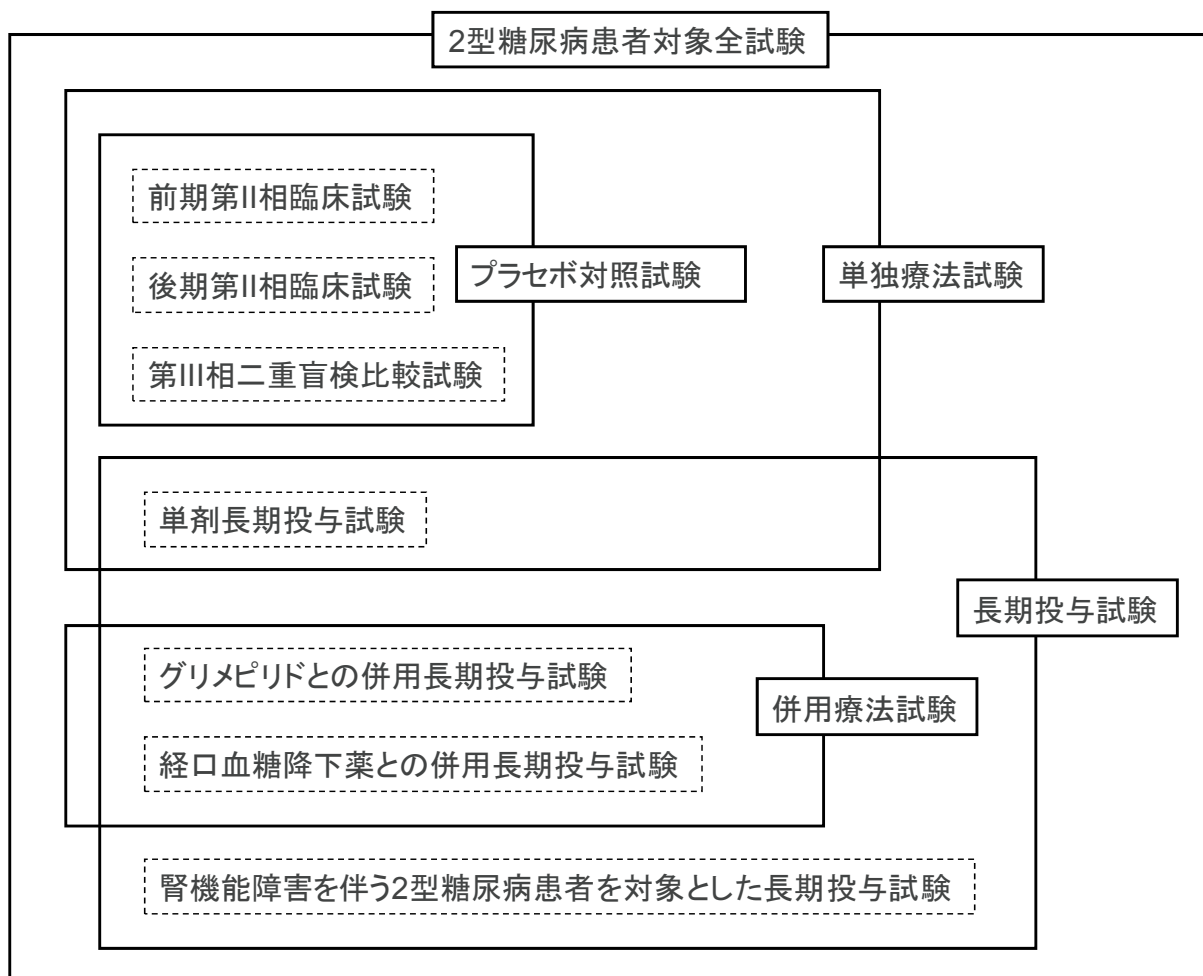


図 2.5.5-1 安全性の併合解析における試験分類

表 2.5.5-1 安全性の併合解析における試験分類

試験分類名	目的	試験番号	試験略名
2 型糖尿病患者対象 全試験 ^{a)}	2 型糖尿病患者に本剤を投与した全試験 における有害事象の包括的な発現状況を 評価する	TS071-02-1	前期第 II 相臨床試験
		TS071-02-3	後期第 II 相臨床試験
		TS071-03-5	第 III 相二重盲検比較試験
		TS071-03-3	単剤長期投与試験
		TS071-03-1	グリメビリドとの併用長期投与試験
		TS071-03-2	経口血糖降下薬との併用長期投与試験
		TS071-03-4	腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とし た長期投与試験
単独療法試験 ^{a)}	「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関す るガイドライン」 ³⁰ に準じ、単独療法にお ける安全性を評価する	TS071-02-1	前期第 II 相臨床試験
		TS071-02-3	後期第 II 相臨床試験
		TS071-03-5	第 III 相二重盲検比較試験
		TS071-03-3	単剤長期投与試験
併用療法試験 ^{a)}	「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関す るガイドライン」 ³⁰ に準じ、併用療法にお ける安全性を評価する	TS071-03-1	グリメビリドとの併用長期投与試験
		TS071-03-2	経口血糖降下薬との併用長期投与試験
プラセボ対照試験	本剤を単独投与したプラセボ対照試験に おける安全性をプラセボとの比較により 評価する	TS071-02-1	前期第 II 相臨床試験
		TS071-02-3	後期第 II 相臨床試験
		TS071-03-5	第 III 相二重盲検比較試験
長期投与試験 ^{a)}	52 週間の長期投与における本剤の安全性 を評価する	TS071-03-3	単剤長期投与試験
		TS071-03-1	グリメビリドとの併用長期投与試験
		TS071-03-2	経口血糖降下薬との併用長期投与試験
		TS071-03-4	腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とし た長期投与試験

a) 本剤 2.5 mg から 5 mg への増量例を含めて本剤 2.5 mg 群として集計した。

表 2.5.5-2 安全性の併合解析に用いた国内臨床試験の概要

カテゴリ	試験番号	試験略名	対象	試験デザイン	投与群	安全性解析対象例数	投与期間	添付資料番号
単独療法 試験	TS071-02-1 [評価資料]	前期第Ⅱ相臨 床試験	2型糖尿病 患者	二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較	プラセボ	54 例	12 週間	5.3.5.1-01
					本剤 0.5 mg	60 例		
					本剤 2.5 mg	61 例		
					本剤 5 mg	61 例		
					計	236 例		
	TS071-02-3 [評価資料]	後期第Ⅱ相臨 床試験	2型糖尿病 患者	二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較	プラセボ	57 例	12 週間	5.3.5.1-02
					本剤 1 mg	55 例		
					本剤 2.5 mg	56 例		
					本剤 5 mg	54 例		
					本剤 10 mg	58 例		
					計	280 例		
	TS071-03-5 [評価資料]	第Ⅲ相二重盲 検比較試験	2型糖尿病 患者	二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較	プラセボ	79 例	24 週間	5.3.5.1-03
					本剤 2.5 mg	79 例		
					計	158 例		
	TS071-03-3 [評価資料]	単剤長期投与 試験	2型糖尿病 患者	非盲検	本剤 2.5 mg ^{a)}	299 例	52 週間	5.3.5.2-01
併用療法 試験	TS071-03-1 [評価資料]	グリメピリド との併用長期 投与試験	2型糖尿病 患者	[二重盲検期] → [非盲検期] 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較	[二重盲検期] [非盲検期]		52 週間 (二重盲検期 24 週間 + 非盲検期 28 週間)	5.3.5.1-04
					プラセボ→本剤 2.5 mg ^{a)} (SU 併用)	71 例 67 例		
					本剤 2.5 mg→本剤 2.5 mg ^{a)} (SU 併用)	150 例 145 例		
					計	221 例 212 例		
	TS071-03-2 [評価資料]	経口血糖降下 薬との併用長 期投与試験	2型糖尿病 患者	非盲検	本剤 2.5 mg ^{a)} (BG 併用)	117 例	52 週間	5.3.5.2-02
					本剤 2.5 mg ^{a)} (α -GI 併用)	105 例		
					本剤 2.5 mg ^{a)} (TZD 併用)	95 例		
					本剤 2.5 mg ^{a)} (DPP-4i 併用)	111 例		
					本剤 2.5 mg ^{a)} (Glinide 併用)	59 例		
					計	487 例		
	TS071-03-4 [評価資料]	腎機能障害を 伴う 2 型糖尿 病患者を対象 とした長期投 与試験	腎機能障害 を伴う 2 型 糖尿病患者	[二重盲検期] → [非盲検期] 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較	[二重盲検期] [非盲検期]		52 週間 (二重盲検期 24 週間 + 非盲検期 28 週間)	5.3.5.1-05
					プラセボ→本剤 2.5 mg ^{b)}	50 例 48 例		
					本剤 2.5 mg→本剤 2.5 mg ^{b)}	95 例 89 例		
					計	145 例 137 例		

a) 投与 24 週時に本剤 5 mg の投与を開始した被験者を含む

b) 投与 24 週時以降に本剤 5 mg の投与を開始した被験者を含む

2.5.5.2 安全性の評価方法

(1) 有害事象の解析方法

各試験分類の併合解析では、有害事象名は MedDRA/J ver.15.0 を用いて読み替え、SOC および PT ごとに頻度集計した。

比較的良好にみられる有害事象として、いずれかの群で 2%以上発現した有害事象を提示し、併せてすべての副作用を提示した。また、それら比較的良好にみられる有害事象およびすべての副作用について、程度別および発現時期別に集計した結果を提示した。なお、程度別の集計では、同一被験者で同一の PT の有害事象が複数回発現した場合、もっとも程度の高い有害事象のみを集計した。また、発現時期別の集計では、同一被験者で同一の PT の有害事象が複数回発現した場合、最初に発現した有害事象のみを集計した。

(2) その他の安全性評価項目

臨床検査値、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、12 誘導心電図（RR、PR、QRS、QT、QTcB、QTcF）について集計を行い、検討した。

2.5.5.3 曝露状況

2 型糖尿病患者対象全試験における本剤 2.5 mg の安全性解析対象例数（5 mg への増量例を含む）は 1262 例であった。本剤の投与期間（平均値、以下同様）は、本剤 0.5、1、2.5、5、10 mg 群でそれぞれ 82.1、79.9、305.8、123.1、78.7 日、治験薬の総曝露はそれぞれ 13.5、12.0、1057.2、65.8、12.5 人年であった〔2.7.4 項 表 2.7.4.1-11〕。

2.5.5.4 人口統計学および他の基準値の特性、ならびに現行安全性データベースの限界

2 型糖尿病患者対象全試験における各投与群の主な人口統計学および他の基準値の特性は、男女の割合は、男性 63.8～73.3%、女性 26.7～36.2%、年齢（平均値、以下同様）は 55.2～60.3 歳、BMI は 23.36～25.57、HbA1c は 7.37～7.80%、eGFR は 79.9～87.4 であり、いずれの特性についても投与群間で大きな違いは認められなかった。単独療法試験および併用療法試験（本剤 2.5 mg）における人口統計学および他の基準値の特性は、単独療法試験では本剤の各用量群間で、併用療法試験では各併用薬群間で類似しており、単独療法試験と併用療法試験を比較した際にも、本剤 2.5 mg の単独投与例と他の経口血糖降下薬との併用投与例の間で大きな違いは認められなかった。また、プラセボ対照試験における人口統計学および他の基準値の特性は本剤群とプラセボ群で類似していた〔2.7.4 項 表 2.7.4.1-12 表 2.7.4.1-13 表 2.7.4.1-14 表 2.7.4.1-15〕。

なお、本剤のいずれの臨床試験においても小児、妊婦または授乳婦を対象から除外したため、これらの患者に対する投与経験はなく、安全性は確認されていない。また、腎機能障害患者については、eGFR が 15 以上の被験者へ単回投与の経験はあるものの（TS071-02-6 試験）、29 以下の患者を対象とした反復投与の経験はない。肝機能障害患者については、Child-Pugh 分類 Class A および Class B の被験者へ単回投与の経験があるものの（TS071-03-7 試験）、その他の臨床試験では明らかな肝機能障害を有する患者を対象から除外したため、肝機能障害を有する患者への反復投与の経験はない。

2.5.5.5 有害事象

本剤の安全性を評価するにあたり、有害事象の概要、比較的良好に見られる有害事象および副作用についての結果を以下に示す。なお、安全性の概括評価では、単独療法試験においては推奨用量と考えられる本剤 2.5 mg 群の結果を中心に記載する。また、併用療法試験（本剤 2.5 mg）においては、主に併用薬合計（本剤と他の経口血糖降下薬の併用群の合計）の結果を記載し、必要に応じて各併用薬群の結果を併記する。

2.5.5.5.1 有害事象の概要

(1) 2 型糖尿病患者対象全試験

2 型糖尿病患者対象全試験の本剤 2.5 mg 群において、有害事象の発現率は 72.9%（920/1262 例）、副作用の発現率は 18.7%（236/1262 例）であった。また、2.5 mg 以外の用量群における有害事象および副作用の発現率は、それぞれ 40.0～48.2%および 13.3～24.1%であった。死亡例は本剤 2.5 mg 群の 2 例に認められ、その他の重篤な有害事象の発現率は 2.5 mg 群で 5.5%（69/1262 例）、2.5 mg 以外の用量群で 0～2.6%であった。投与中止に至った有害事象の発現率は 2.5 mg 群で 3.9%（49/1262 例）、2.5 mg 以外の用量群で 0～2.6%であった（表 2.5.5-3）。発現した有害事象の程度は大部分が軽度であり、中等度の有害事象の発現率は 2.5 mg 群で 7.8%（98/1262 例）、2.5 mg 以外の用量群で 0～3.6%であった。高度の有害事象の発現率は 2.5 mg 群で 3.5%（44/1262 例）、2.5 mg 以外の用量群で 0～1.0%であった。また、副作用についても大部分が軽度であり、中等度の副作用の発現率は 2.5 mg 群で 1.7%（21/1262 例）、2.5 mg 以外の用量群で 0～1.0%であった。高度の副作用の発現率は 2.5 mg 群で 0.3%（4/1262 例）であり、2.5 mg 以外の用量群では認められなかった〔2.7.4 項 表 2.7.4.2-2〕。

表 2.5.5-3 有害事象の概要（2 型糖尿病患者対象全試験）

	プラセボ	本剤				
		0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数	311	60	55	1262	195	58
有害事象	173 (55.6)	26 (43.3)	22 (40.0)	920 (72.9)	94 (48.2)	26 (44.8)
副作用	28 (9.0)	8 (13.3)	10 (18.2)	236 (18.7)	29 (14.9)	14 (24.1)
高度な有害事象	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (3.5)	2 (1.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の重篤な有害事象	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	69 (5.5)	5 (2.6)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	49 (3.9)	5 (2.6)	1 (1.7)
試験薬の休薬・減量に至った有害事象	2 (0.6)	1 (1.7)	0 (0.0)	34 (2.7)	1 (0.5)	0 (0.0)

例数 (%)

(引用元：2.7.4 項 表 2.7.4.2-1)

(2) 単独療法試験および併用療法試験

単独療法試験および併用療法試験における有害事象の発現率は、単独療法試験における本剤 2.5 mg 群で 66.1%（327/495 例）、併用療法試験（本剤 2.5 mg）における併用薬合計で 75.9%（534/704 例）であった。また、副作用の発現率は、単独療法試験における 2.5 mg 群で 16.0%（79/495 例）、併用療法試験における併用薬合計で 19.5%（137/704 例）であった。死亡例は、単独療法試験では認められず、併用療法試験ではスルホニル尿素薬併用群の 1 例に認められた。その他の重篤な有害事象の発現率は、単独療法試験の本剤 2.5 mg 群で 3.6%（18/495 例）、併用療法試験の併用薬合計で 6.0%（42/704 例）であった。

例)であった。投与中止に至った有害事象の発現率は、単独療法試験の本剤 2.5 mg 群で 2.4% (12/495 例)、併用療法試験の併用薬合計で 4.5% (32/704 例)であった(表 2.5.5-4、表 2.5.5-5)。

表 2.5.5-4 有害事象の概要 (単独療法試験)

	プラセボ	本剤				
		0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数	190	60	55	495	115	58
有害事象	96 (50.5)	26 (43.3)	22 (40.0)	327 (66.1)	48 (41.7)	26 (44.8)
副作用	12 (6.3)	8 (13.3)	10 (18.2)	79 (16.0)	16 (13.9)	14 (24.1)
高度な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の重篤な有害事象	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (3.6)	1 (0.9)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (2.4)	2 (1.7)	1 (1.7)
治験薬の休薬・減量に至った有害事象	1 (0.5)	1 (1.7)	0 (0.0)	7 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-3)

表 2.5.5-5 有害事象の概要 (併用療法試験)

	本剤 2.5 mg						
	SU	BG	α-GI	TZD	DPP-4i	Glinide	併用薬合計
安全性解析対象例数	217	117	105	95	111	59	704
有害事象	159 (73.3)	92 (78.6)	79 (75.2)	80 (84.2)	82 (73.9)	42 (71.2)	534 (75.9)
副作用	45 (20.7)	23 (19.7)	13 (12.4)	20 (21.1)	21 (18.9)	15 (25.4)	137 (19.5)
高度な有害事象	5 (2.3)	7 (6.0)	5 (4.8)	5 (5.3)	4 (3.6)	1 (1.7)	27 (3.8)
死亡	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
その他の重篤な有害事象	10 (4.6)	11 (9.4)	7 (6.7)	7 (7.4)	4 (3.6)	3 (5.1)	42 (6.0)
投与中止に至った有害事象	5 (2.3)	5 (4.3)	8 (7.6)	5 (5.3)	5 (4.5)	4 (6.8)	32 (4.5)
治験薬の休薬・減量に至った有害事象	5 (2.3)	6 (5.1)	3 (2.9)	3 (3.2)	4 (3.6)	1 (1.7)	22 (3.1)

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-4)

(3) プラセボ対照試験

プラセボ対照試験における有害事象の発現率は本剤 2.5 mg 群で 52.0% (102/196 例)、プラセボ群で 50.5% (96/190 例)、副作用の発現率は 2.5 mg 群で 14.8% (29/196 例)、プラセボ群で 6.3% (12/190 例)であった。また、2.5 mg 以外の用量群における有害事象および副作用の発現率はそれぞれ 40.0～44.8%および 13.3～24.1%であった。有害事象の発現率は本剤各用量群とプラセボ群で同程度であり、副作用の発現率は本剤各用量群でプラセボ群と比較して高かったが、用量の増加に伴って発現率が上昇する傾向は認められなかった。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象の発現率は 2.5 mg 群で 1.0% (2/196 例)、プラセボ群で 0.5% (1/190 例)、投与中止に至った有害事象の発現率は 2.5 mg 群で 0.5% (1/196 例)、プラセボ群で 0%であった。また、2.5 mg 以外の用量群におけるその他の重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 0～0.9%、0～1.7%であった(表 2.5.5-6)。

表 2.5.5-6 有害事象の概要（プラセボ対照試験）

	プラセボ	本剤				
		0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数	190	60	55	196	115	58
有害事象	96 (50.5)	26 (43.3)	22 (40.0)	102 (52.0)	48 (41.7)	26 (44.8)
副作用	12 (6.3)	8 (13.3)	10 (18.2)	29 (14.8)	16 (13.9)	14 (24.1)
高度な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の重篤な有害事象	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.7)	1 (1.7)
治験薬の休薬・減量に至った有害事象	1 (0.5)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%)

(引用元：2.7.4 項 表 2.7.4.2-7)

2.5.5.5.2 比較的良好にみられる有害事象

(1) 2 型糖尿病患者対象全試験

2 型糖尿病患者対象全試験において、いずれかの群で 2%以上発現した有害事象の発現状況を表 2.5.5-7 に示す。

2 型糖尿病患者対象全試験の本剤 2.5 mg 群において発現率が 5%以上であった有害事象は鼻咽頭炎 (26.2%)、C-反応性蛋白増加 (8.8%) および上気道感染 (6.3%) であった。2.5 mg 以外の用量群での発現率が 5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加、頻尿、尿中アルブミン陽性、倦怠感、口渇、下痢および β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加であった。鼻咽頭炎、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加、頻尿は本剤各用量群で多く発現する傾向が認められたが、このうち鼻咽頭炎についてはプラセボ群でも多く発現していた。いずれかの群で 2%以上発現した有害事象のうち、本剤群で高度と判定されたものは浮動性めまい (1 例) であった。また、本剤群の 2 例以上で中等度と判定されたものは、C-反応性蛋白増加 (5 例)、鼻咽頭炎、背部痛 (各 4 例)、便秘 (3 例)、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加、尿中血陽性、低血糖症、浮動性めまい (各 2 例) であった [2.7.4 項 表 2.7.4.7-付録-14]。

表 2.5.5-7 2%以上発現した有害事象の発現状況 (2 型糖尿病患者対象全試験)

SOC	PT	プラセボ	本剤				
			0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数		311	60	55	1262	195	58
有害事象発現例数		173 (55.6)	26 (43.3)	22 (40.0)	920 (72.9)	94 (48.2)	26 (44.8)
有害事象発現件数		364	44	41	2781	164	46
胃腸障害		14 (4.5)	4 (6.7)	3 (5.5)	78 (6.2)	2 (1.0)	1 (1.7)
便秘		6 (1.9)	1 (1.7)	1 (1.8)	50 (4.0)	2 (1.0)	
下痢		9 (2.9)	3 (5.0)	2 (3.6)	30 (2.4)		1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		4 (1.3)	1 (1.7)		15 (1.2)	3 (1.5)	5 (8.6)
倦怠感		1 (0.3)			5 (0.4)	2 (1.0)	3 (5.2)
口渇		3 (1.0)	1 (1.7)		10 (0.8)	1 (0.5)	3 (5.2)
感染症および寄生虫症		69 (22.2)	12 (20.0)	4 (7.3)	420 (33.3)	25 (12.8)	4 (6.9)
鼻咽頭炎		48 (15.4)	11 (18.3)	3 (5.5)	331 (26.2)	17 (8.7)	3 (5.2)
咽頭炎		8 (2.6)		1 (1.8)	38 (3.0)	4 (2.1)	
上気道感染		15 (4.8)	2 (3.3)		79 (6.3)	4 (2.1)	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症				2 (3.6)	29 (2.3)	1 (0.5)	
挫傷				2 (3.6)	29 (2.3)	1 (0.5)	
臨床検査		47 (15.1)	4 (6.7)	8 (14.5)	232 (18.4)	22 (11.3)	6 (10.3)
尿中アルブミン陽性		3 (1.0)		3 (5.5)	29 (2.3)	2 (1.0)	
尿中β2 ミクログロブリン増加		7 (2.3)	1 (1.7)	5 (9.1)	57 (4.5)	7 (3.6)	3 (5.2)
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加		2 (0.6)	3 (5.0)		9 (0.7)	2 (1.0)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		8 (2.6)			11 (0.9)	2 (1.0)	1 (1.7)
C-反応性蛋白増加		21 (6.8)		1 (1.8)	111 (8.8)	5 (2.6)	
尿中血陽性		6 (1.9)		2 (3.6)	24 (1.9)	1 (0.5)	
白血球数増加		11 (3.5)		1 (1.8)	36 (2.9)	3 (1.5)	1 (1.7)
尿中白血球陽性		1 (0.3)		2 (3.6)	29 (2.3)		
血中ケトン体増加		2 (0.6)			26 (2.1)	4 (2.1)	
尿中ケトン体陽性		2 (0.6)			20 (1.6)	1 (0.5)	2 (3.4)
代謝および栄養障害		6 (1.9)	1 (1.7)		40 (3.2)	5 (2.6)	
低血糖症		6 (1.9)	1 (1.7)		40 (3.2)	5 (2.6)	
筋骨格系および結合組織障害		8 (2.6)			39 (3.1)	2 (1.0)	1 (1.7)
背部痛		8 (2.6)			39 (3.1)	2 (1.0)	1 (1.7)
神経系障害		3 (1.0)	2 (3.3)		19 (1.5)	5 (2.6)	2 (3.4)
浮動性めまい		1 (0.3)			13 (1.0)	1 (0.5)	2 (3.4)
頭痛		2 (0.6)	2 (3.3)		6 (0.5)	4 (2.1)	
腎および尿路障害		3 (1.0)		5 (9.1)	38 (3.0)	8 (4.1)	4 (6.9)
尿管結石				2 (3.6)			
頻尿		3 (1.0)		3 (5.5)	38 (3.0)	8 (4.1)	4 (6.9)
皮膚および皮下組織障害		2 (0.6)			28 (2.2)	1 (0.5)	
湿疹		2 (0.6)			28 (2.2)	1 (0.5)	

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-9)

(2) 単独療法試験および併用療法試験

単独療法試験および併用療法試験において、いずれかの群で2%以上発現した有害事象の発現状況を表 2.5.5-8 および表 2.5.5-9 に示す。

単独療法試験の本剤 2.5 mg 群において発現率が5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎 (19.8%)、上気道感染 (6.9%) および C-反応性蛋白増加 (6.9%) であった。併用療法試験 (本剤 2.5 mg) の併用薬合計において発現率が5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎 (29.5%)、C-反応性蛋白増加 (9.4%)、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加 (5.3%) および上気道感染 (5.1%) であり、発現した有害事象の傾向に単独療法試験の 2.5 mg 群と大きな違いは認められなかった。併用薬群別の集計では、スルホニル尿素薬併用群の低血糖症、チアゾリジン薬併用群の尿中血陽性、尿中白血球陽性、挫傷および血中ケトン体増加、グリニド薬併用群の血中ケトン体増加および尿中ケトン体陽性の発現率が、単独療法試験の 2.5 mg 群と比較して高かった。

単独療法試験のいずれかの群で2%以上発現した有害事象のうち、本剤群で高度と判定されたものはなく、本剤群の2例以上で中等度と判定されたものは、胃腸炎、鼻咽頭炎 (各3例)、C-反応性蛋白増加、背部痛 (各2例) であった。併用療法試験のいずれかの群で2%以上発現した有害事象のうち、高度と判定されたものは結腸ポリープ (1例、スルホニル尿素薬併用群) であった。また、いずれかの併用薬群の2例以上で中等度と判定されたものは、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (各2例、いずれもグリニド薬併用群) であった [2.7.4 項 表 2.7.4.7-付録-20 表 2.7.4.7-付録-21]。

表 2.5.5-8 2%以上発現した有害事象の発現状況（単独療法試験）

SOC	PT	プラセボ	本剤				
			0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数		190	60	55	495	115	58
有害事象発現例数		96 (50.5)	26 (43.3)	22 (40.0)	327 (66.1)	48 (41.7)	26 (44.8)
有害事象発現件数		186	44	41	840	84	46
胃腸障害		7 (3.7)	4 (6.7)	3 (5.5)	27 (5.5)	1 (0.9)	1 (1.7)
便秘		2 (1.1)	1 (1.7)	1 (1.8)	15 (3.0)	1 (0.9)	
下痢		5 (2.6)	3 (5.0)	2 (3.6)	13 (2.6)		1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.5)	1 (1.7)		9 (1.8)	2 (1.7)	5 (8.6)
倦怠感					1 (0.2)	1 (0.9)	3 (5.2)
口渇		1 (0.5)	1 (1.7)		8 (1.6)	1 (0.9)	3 (5.2)
感染症および寄生虫症		36 (18.9)	12 (20.0)	4 (7.3)	144 (29.1)	13 (11.3)	4 (6.9)
胃腸炎		5 (2.6)			8 (1.6)	1 (0.9)	
鼻咽頭炎		26 (13.7)	11 (18.3)	3 (5.5)	98 (19.8)	10 (8.7)	3 (5.2)
咽頭炎		3 (1.6)		1 (1.8)	15 (3.0)	1 (0.9)	
上気道感染		7 (3.7)	2 (3.3)		34 (6.9)	2 (1.7)	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症				2 (3.6)	10 (2.0)	1 (0.9)	
挫傷				2 (3.6)	10 (2.0)	1 (0.9)	
臨床検査		27 (14.2)	4 (6.7)	8 (14.5)	76 (15.4)	10 (8.7)	6 (10.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		4 (2.1)			2 (0.4)		
尿中アルブミン陽性		3 (1.6)		3 (5.5)	14 (2.8)	1 (0.9)	
尿中β2 ミクログロブリン増加		3 (1.6)	1 (1.7)	5 (9.1)	18 (3.6)	4 (3.5)	3 (5.2)
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加		2 (1.1)	3 (5.0)		4 (0.8)	2 (1.7)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		5 (2.6)			5 (1.0)	1 (0.9)	1 (1.7)
C-反応性蛋白増加		8 (4.2)		1 (1.8)	34 (6.9)		
尿中血陽性		3 (1.6)		2 (3.6)	5 (1.0)	1 (0.9)	
白血球数増加		5 (2.6)		1 (1.8)	15 (3.0)	2 (1.7)	1 (1.7)
尿中白血球陽性		1 (0.5)		2 (3.6)	7 (1.4)		
尿中ケトン体陽性		2 (1.1)			6 (1.2)	1 (0.9)	2 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害		5 (2.6)			14 (2.8)	1 (0.9)	1 (1.7)
背部痛		5 (2.6)			14 (2.8)	1 (0.9)	1 (1.7)
神経系障害		1 (0.5)	2 (3.3)		5 (1.0)	4 (3.5)	2 (3.4)
浮動性めまい		1 (0.5)			2 (0.4)	1 (0.9)	2 (3.4)
頭痛			2 (3.3)		3 (0.6)	3 (2.6)	
腎および尿路障害		3 (1.6)		5 (9.1)	18 (3.6)	6 (5.2)	4 (6.9)
尿管結石				2 (3.6)			
頻尿		3 (1.6)		3 (5.5)	18 (3.6)	6 (5.2)	4 (6.9)

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-11)

表 2.5.5-9 2%以上発現した有害事象の発現状況（併用療法試験）

SOC	PT	本剤 2.5 mg						併用薬合計
		SU	BG	α -GI	TZD	DPP-4i	Glinide	
安全性解析対象例数		217	117	105	95	111	59	704
有害事象発現例数		159 (73.3)	92 (78.6)	79 (75.2)	80 (84.2)	82 (73.9)	42 (71.2)	534 (75.9)
有害事象発現件数		467	296	201	304	274	123	1665
胃腸障害		32 (14.7)	24 (20.5)	14 (13.3)	18 (18.9)	13 (11.7)	8 (13.6)	109 (15.5)
	腹部不快感	1 (0.5)		1 (1.0)	1 (1.1)	4 (3.6)		7 (1.0)
	上腹部痛	4 (1.8)		1 (1.0)		1 (0.9)	2 (3.4)	8 (1.1)
	結腸ポリープ	7 (3.2)	2 (1.7)		2 (2.1)			11 (1.6)
	便秘	8 (3.7)	8 (6.8)	2 (1.9)	5 (5.3)	1 (0.9)		24 (3.4)
	齲歯	1 (0.5)	4 (3.4)	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (1.8)	1 (1.7)	11 (1.6)
	下痢	2 (0.9)	2 (1.7)	3 (2.9)	4 (4.2)	1 (0.9)	1 (1.7)	13 (1.8)
	胃炎	1 (0.5)	3 (2.6)	1 (1.0)	2 (2.1)		2 (3.4)	9 (1.3)
	胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	4 (3.4)	3 (2.9)	2 (2.1)		1 (1.7)	11 (1.6)
	歯周炎	4 (1.8)	3 (2.6)	1 (1.0)		3 (2.7)	2 (3.4)	13 (1.8)
	口内炎	6 (2.8)	2 (1.7)	1 (1.0)	2 (2.1)			11 (1.6)
	嘔吐		1 (0.9)	2 (1.9)		3 (2.7)		6 (0.9)
感染症および寄生虫症		73 (33.6)	57 (48.7)	46 (43.8)	48 (50.5)	43 (38.7)	21 (35.6)	288 (40.9)
	気管支炎	2 (0.9)	2 (1.7)	4 (3.8)	2 (2.1)	4 (3.6)		14 (2.0)
	膀胱炎		3 (2.6)	1 (1.0)	4 (4.2)	2 (1.8)	2 (3.4)	12 (1.7)
	胃腸炎	2 (0.9)	2 (1.7)	1 (1.0)	3 (3.2)	3 (2.7)	1 (1.7)	12 (1.7)
	带状疱疹	2 (0.9)		1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.9)	2 (3.4)	8 (1.1)
	インフルエンザ		2 (1.7)		3 (3.2)	5 (4.5)		10 (1.4)
	鼻咽頭炎	54 (24.9)	38 (32.5)	36 (34.3)	34 (35.8)	31 (27.9)	15 (25.4)	208 (29.5)
	咽頭炎	11 (5.1)	4 (3.4)	2 (1.9)	7 (7.4)	1 (0.9)		25 (3.6)
	上気道感染	11 (5.1)	10 (8.5)	5 (4.8)	3 (3.2)	5 (4.5)	2 (3.4)	36 (5.1)
傷害、中毒および処置合併症		5 (2.3)	4 (3.4)	4 (3.8)	8 (8.4)	9 (8.1)		30 (4.3)
	節足動物刺傷	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (1.0)		4 (3.6)		7 (1.0)
	靱帯捻挫	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (1.0)	3 (3.2)			6 (0.9)
	挫傷	3 (1.4)	2 (1.7)	2 (1.9)	6 (6.3)	5 (4.5)		18 (2.6)
臨床検査		42 (19.4)	21 (17.9)	15 (14.3)	30 (31.6)	32 (28.8)	13 (22.0)	153 (21.7)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	2 (1.7)	3 (2.9)	2 (2.1)	2 (1.8)	2 (3.4)	13 (1.8)
	尿中アルブミン陽性	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (1.0)	3 (3.2)	6 (5.4)	2 (3.4)	14 (2.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.4)	2 (1.7)	2 (1.9)	1 (1.1)	1 (0.9)	2 (3.4)	11 (1.6)
	尿中 β 2 ミクログロブリン増加	12 (5.5)	4 (3.4)	4 (3.8)	6 (6.3)	9 (8.1)	2 (3.4)	37 (5.3)
	β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	1 (0.5)			2 (2.1)	1 (0.9)	1 (1.7)	5 (0.7)
	血中ビリルビン増加	2 (0.9)			1 (1.1)	3 (2.7)		6 (0.9)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.9)		1 (1.0)	3 (3.2)	1 (0.9)		7 (1.0)
	C-反応性蛋白増加	20 (9.2)	10 (8.5)	5 (4.8)	16 (16.8)	11 (9.9)	4 (6.8)	66 (9.4)
	γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	2 (1.7)	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.9)	1 (1.7)	8 (1.1)

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-12)

表 2.5.5-9 2%以上発現した有害事象の発現状況（併用療法試験）（続き）

SOC	PT	本剤 2.5 mg						併用薬合計
		SU	BG	α -GI	TZD	DPP-4i	Glinide	
臨床検査（続き）								
	尿中血陽性	1 (0.5)	2 (1.7)	1 (1.0)	7 (7.4)	4 (3.6)	1 (1.7)	16 (2.3)
	低比重リポ蛋白増加		2 (1.7)			4 (3.6)	1 (1.7)	7 (1.0)
	尿中赤血球陽性		2 (1.7)	1 (1.0)	4 (4.2)	3 (2.7)		10 (1.4)
	白血球数増加	6 (2.8)	3 (2.6)	2 (1.9)	2 (2.1)	3 (2.7)	2 (3.4)	18 (2.6)
	尿中白血球陽性	2 (0.9)	5 (4.3)		7 (7.4)	4 (3.6)	2 (3.4)	20 (2.8)
	尿中蛋白陽性	1 (0.5)	1 (0.9)		1 (1.1)	3 (2.7)		6 (0.9)
	血中ケトン体増加	3 (1.4)	3 (2.6)	1 (1.0)	5 (5.3)	2 (1.8)	6 (10.2)	20 (2.8)
	尿中ケトン体陽性	1 (0.5)	3 (2.6)	1 (1.0)	3 (3.2)	2 (1.8)	4 (6.8)	14 (2.0)
	細菌検査陽性	1 (0.5)	2 (1.7)		3 (3.2)	2 (1.8)	1 (1.7)	9 (1.3)
代謝および栄養障害								
	低血糖症	20 (9.2)	3 (2.6)	3 (2.9)	3 (3.2)	1 (0.9)	2 (3.4)	32 (4.5)
筋骨格系および結合組織障害								
	背部痛	5 (2.3)	2 (1.7)	3 (2.9)	6 (6.3)	4 (3.6)	1 (1.7)	21 (3.0)
	関節周囲炎	1 (0.5)	4 (3.4)	1 (1.0)	3 (3.2)	1 (0.9)		10 (1.4)
神経系障害								
	緊張性頭痛	1 (0.5)	2 (1.7)		2 (2.1)			5 (0.7)
		1 (0.5)	2 (1.7)		2 (2.1)			5 (0.7)
精神障害								
	不眠症	1 (0.5)	3 (2.6)		2 (2.1)	1 (0.9)	2 (3.4)	9 (1.3)
		1 (0.5)	3 (2.6)		2 (2.1)	1 (0.9)	2 (3.4)	9 (1.3)
腎および尿路障害								
	頻尿	6 (2.8)	2 (1.7)	2 (1.9)	3 (3.2)	1 (0.9)	2 (3.4)	16 (2.3)
		6 (2.8)	2 (1.7)	2 (1.9)	3 (3.2)	1 (0.9)	2 (3.4)	16 (2.3)
生殖系および乳房障害								
	陰部そう痒症	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (1.8)		7 (1.0)
		1 (0.5)	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (1.8)		7 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
	咳嗽	1 (0.5)	1 (0.9)		1 (1.1)	3 (2.7)		6 (0.9)
		1 (0.5)	1 (0.9)		1 (1.1)	3 (2.7)		6 (0.9)
皮膚および皮下組織障害								
	接触性皮膚炎	6 (2.8)		1 (1.0)	3 (3.2)	1 (0.9)	1 (1.7)	12 (1.7)
	湿疹	5 (2.3)	3 (2.6)	1 (1.0)	3 (3.2)	3 (2.7)		15 (2.1)
	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.5)			2 (2.1)	1 (0.9)	1 (1.7)	5 (0.7)
血管障害								
	高血圧	1 (0.5)		1 (1.0)	3 (3.2)	2 (1.8)		7 (1.0)
		1 (0.5)		1 (1.0)	3 (3.2)	2 (1.8)		7 (1.0)

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-12)

(3) プラセボ対照試験

プラセボ対照試験において、いずれかの群で2%以上発現した有害事象の発現状況を表 2.5.5-10 に示す。

プラセボ対照試験の本剤 2.5 mg 群において、発現率が2%以上かつプラセボ群より高かった有害事象は頻尿 (4.6%)、下痢 (3.1%)、咽頭炎 (3.1%)、尿中アルブミン陽性 (2.0%) および尿中ケトン体陽性 (2.0%) であった。2.5 mg 以外の本剤用量群での発現率が2%以上、かつプラセボ群より高かった有害事象は、尿中 β 2 ミクログロブリン増加 (1、5、10 mg 群)、頻尿 (1、5、10 mg 群)、下痢 (0.5、1 mg 群)、頭痛 (0.5、5 mg 群)、鼻咽頭炎 (0.5 mg 群)、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 (0.5 mg 群)、挫傷 (1 mg 群)、尿中アルブミン陽性 (1 mg 群)、尿中血陽性 (1 mg 群)、尿中白血球陽性 (1 mg 群)、尿管結石 (1 mg 群)、倦怠感 (10 mg 群)、口渇 (10 mg 群)、尿中ケトン体陽性 (10 mg 群) および浮動性めまい (10 mg 群) であった。頻尿、下痢、尿中 β 2 ミクログロブリン増加、尿中アルブミン陽性、尿中ケトン体陽性および頭痛は、本剤各用量群でプラセボ群と比較して多く発現する傾向が認められ、このうち特に頻尿、尿中 β 2 ミクログロブリン増加および尿中ケトン体陽性については、2.5 mg 以上の群で多く発現する傾向が認められた。いずれかの群で2%以上発現した有害事象のうち、本剤群で高度と判定されたものはなく、本剤群の2例以上で中等度と判定されたものもなかった〔2.7.4 項 表 2.7.4.7-付録-25〕。

表 2.5.5-10 2%以上発現した有害事象の発現状況（プラセボ対照試験）

SOC	PT	プラセボ	本剤				
			0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数		190	60	55	196	115	58
有害事象発現例数		96 (50.5)	26 (43.3)	22 (40.0)	102 (52.0)	48 (41.7)	26 (44.8)
有害事象発現件数		186	44	41	191	84	46
胃腸障害		5 (2.6)	3 (5.0)	2 (3.6)	6 (3.1)		1 (1.7)
下痢		5 (2.6)	3 (5.0)	2 (3.6)	6 (3.1)		1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.5)	1 (1.7)		3 (1.5)	2 (1.7)	5 (8.6)
倦怠感						1 (0.9)	3 (5.2)
口渇		1 (0.5)	1 (1.7)		3 (1.5)	1 (0.9)	3 (5.2)
感染症および寄生虫症		36 (18.9)	12 (20.0)	4 (7.3)	36 (18.4)	13 (11.3)	4 (6.9)
胃腸炎		5 (2.6)			2 (1.0)	1 (0.9)	
鼻咽頭炎		26 (13.7)	11 (18.3)	3 (5.5)	22 (11.2)	10 (8.7)	3 (5.2)
咽頭炎		3 (1.6)		1 (1.8)	6 (3.1)	1 (0.9)	
上気道感染		7 (3.7)	2 (3.3)		7 (3.6)	2 (1.7)	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症				2 (3.6)	2 (1.0)	1 (0.9)	
挫傷				2 (3.6)	2 (1.0)	1 (0.9)	
臨床検査		27 (14.2)	4 (6.7)	8 (14.5)	22 (11.2)	10 (8.7)	6 (10.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		4 (2.1)					
尿中アルブミン陽性		3 (1.6)		3 (5.5)	4 (2.0)	1 (0.9)	
尿中β2 ミクログロブリン増加		3 (1.6)	1 (1.7)	5 (9.1)	3 (1.5)	4 (3.5)	3 (5.2)
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加		2 (1.1)	3 (5.0)		2 (1.0)	2 (1.7)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		5 (2.6)			2 (1.0)	1 (0.9)	1 (1.7)
C-反応性蛋白増加		8 (4.2)		1 (1.8)	4 (2.0)		
尿中血陽性		3 (1.6)		2 (3.6)	2 (1.0)	1 (0.9)	
白血球数増加		5 (2.6)		1 (1.8)	4 (2.0)	2 (1.7)	1 (1.7)
尿中白血球陽性		1 (0.5)		2 (3.6)	1 (0.5)		
尿中ケトン体陽性		2 (1.1)			4 (2.0)	1 (0.9)	2 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害		5 (2.6)				1 (0.9)	1 (1.7)
背部痛		5 (2.6)				1 (0.9)	1 (1.7)
神経系障害		1 (0.5)	2 (3.3)		3 (1.5)	4 (3.5)	2 (3.4)
浮動性めまい		1 (0.5)			1 (0.5)	1 (0.9)	2 (3.4)
頭痛			2 (3.3)		2 (1.0)	3 (2.6)	
腎および尿路障害		3 (1.6)		5 (9.1)	9 (4.6)	6 (5.2)	4 (6.9)
尿管結石				2 (3.6)			
頻尿		3 (1.6)		3 (5.5)	9 (4.6)	6 (5.2)	4 (6.9)

例数 (%)

(引用元：2.7.4 項 表 2.7.4.2-15)

以上 (1) ～ (3) より、本剤の投与により多く発現したと考えられ、プラセボと比較しても発現率が高かった有害事象は尿中 β2 ミクログロブリン増加、頻尿であったが、程度はほとんどが軽度であった。また、経口血糖降下薬との併用投与時において、本剤単独投与時と比較して多く発現した有害事象は、スルホニル尿素薬併用時の低血糖症、チアゾリジン薬併用時の尿中血陽性、尿中白血球陽性、挫傷および血中ケトン体増加、グリニド薬併用時の血中ケトン体増加および尿中ケトン体陽性であったが、いずれも程度はほとんどが軽度であった。

2.5.5.5.3 副作用

(1) 2型糖尿病患者対象全試験

2型糖尿病患者対象全試験の本剤 2.5 mg 群において発現率が2%以上であった副作用は、頻尿 (2.8%)、低血糖症 (2.4%) および尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加 (2.1%) であった。2.5 mg 以外の用量群で発現率が2%以上であった副作用は、頻尿、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加、尿中アルブミン陽性、倦怠感、口渇、尿中ケトン体陽性、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、低血糖症であった。このうち、頻尿は 1 mg 以上の用量群でいずれも発現率が2%以上であった。すべての副作用のうち、本剤群で高度と判定された副作用は、脳梗塞 (2 例)、急性心筋梗塞、糖尿病網膜症、痛風、腎細胞癌 (各 1 例) であった。また、本剤群の 2 例以上で中等度と判定されたものは、外陰部腫カンジダ症、血中コレステロール増加、C-反応性蛋白増加、低比重リポ蛋白増加、低血糖症 (各 2 例) であった [2.7.4 項 表 2.7.4.2-10 表 2.7.4.7-付録-15]。

(2) 単独療法試験および併用療法試験

単独療法試験の本剤 2.5 mg 群において発現率が2%以上であった副作用は頻尿 (3.6%) であった。併用療法試験 (本剤 2.5 mg) の併用薬合計において発現率が2%以上であった副作用は、低血糖症 (3.4%)、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加 (2.7%) および頻尿 (2.1%) であり、発現した副作用の傾向に単独療法試験の 2.5 mg 群と大きな違いは認められなかった。併用薬群別の集計では、スルホニル尿素薬併用群の低血糖症、DPP-4 阻害薬併用群の尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加、グリニド薬併用群の血中ケトン体増加の発現率が、単独療法試験の 2.5 mg 群と比較して高かった。単独療法試験で発現した副作用のうち、本剤群で高度と判定されたものは腎細胞癌 (1 例) であり、本剤群の 2 例以上で中等度と判定されたものはなかった。併用療法試験で発現した副作用のうち、高度と判定された副作用は急性心筋梗塞 (1 例、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群) であり、いずれかの併用薬群の 2 例以上で中等度と判定されたものはなかった [2.7.4 項 表 2.7.4.2-13 表 2.7.4.2-14 表 2.7.4.7-付録-22 表 2.7.4.7-付録-23]。

(3) プラセボ対照試験

プラセボ対照試験の本剤 2.5 mg 群において、発現率が2%以上かつプラセボ群より高かった副作用は頻尿 (4.6%) であった。2.5 mg 以外の用量群で発現率が2%以上かつプラセボ群より高かった副作用は、頻尿 (1、5、10 mg 群)、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加 (1、10 mg 群)、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 (0.5 mg 群)、尿中アルブミン陽性 (1 mg 群)、倦怠感 (10 mg 群)、口渇 (10 mg 群) および尿中ケトン体陽性 (10 mg 群) であった。頻尿および尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加は、本剤各用量群でプラセボ群と比較して多く発現する傾向が認められ、このうち特に頻尿については、2.5 mg 以上の用量群で多く発現する傾向が認められた。すべての副作用のうち本剤群で高度と判定されたものはなく、本剤群の 2 例以上で中等度と判定されたものもなかった [2.7.4 項 表 2.7.4.2-16 表 2.7.4.7-付録-26]。

以上 (1) ~ (3) より、本剤の投与により多く発現したと考えられ、プラセボと比較しても発現率が高かった副作用は頻尿であったが、程度はほとんどが軽度であった。また、経口血糖降下薬との併用投与時において、本剤単独投与時と比較して多く発現した副作用は、スルホニル尿素薬併用群の低

血糖症、DPP-4 阻害薬併用群の尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加、グリニド薬併用群の血中ケトン体増加であったが、いずれも程度はほとんどが軽度であった。

2.5.5.5.4 長期投与における有害事象

本剤の長期投与における安全性として、投与 12 週を超える時期に多く発現した有害事象および副作用について検討した。

長期投与試験において 2%以上発現した有害事象のうち、投与 12 週を超える時期に多く発現した有害事象（投与 12 週を超える時期の発現例数が、投与 12 週以前の発現例数の 2 倍以上であった有害事象）は、下痢、胃腸炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、上気道感染、挫傷、尿中アルブミン陽性、C-反応性蛋白増加、白血球数増加、血中ケトン体増加、背部痛および湿疹であった。また、2 例以上発現した副作用のうち、投与 12 週を超える時期に多く発現した副作用（投与 12 週を超える時期の発現例数が、投与 12 週以前の発現例数の 2 倍以上であった副作用）は、胃食道逆流性疾患、尿路感染、尿中アルブミン陽性、低比重リポ蛋白増加、尿中白血球陽性、血中ケトン体増加、細菌検査陽性、前立腺炎および外陰腫そう痒症であった。これらの有害事象および副作用について、12 週ごとの発現率は各時期で同様であった〔2.7.4 項 表 2.7.4.2-17 表 2.7.4.2-18〕。

以上より、本剤の長期投与に伴い有害事象および副作用の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

2.5.5.6 死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象

(1) 死亡

2 型糖尿病患者対象全試験において、死亡例は 2 例認められた〔2.7.4.2.1.2 項〕。なお、臨床薬理試験では、死亡例は認められなかった。

グリメピリドとの併用長期投与試験（TS071-03-1）において、本剤 2.5 mg 群の 1 例が急性心筋梗塞により死亡した（発現時用量 5 mg）。本有害事象は被験者背景リスクによるものである可能性が大きいと考えられることから、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（TS071-03-4）において、本剤 2.5 mg 群の 1 例が膵癌により死亡した（発現時用量 2.5 mg）。本有害事象は、癌の発生・進行に要する期間を考慮すると、治験薬投与後に発生したとは考え難く、また治験薬投与前の観察期間中の HbA1c や体重の推移を鑑みると、治験薬投与開始時には既に膵癌が存在していたと推察できることから、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

(2) その他の重篤な有害事象

2 型糖尿病患者対象全試験において、その他の重篤な有害事象は、76 例 86 件（本剤群：1630 例中 74 例 84 件、プラセボ群：311 例中 2 例 2 件）認められ、このうち、本剤投与例において副作用と判定されたものは 8 例 9 件認められた〔2.7.4.2.1.3 項〕。

単剤長期投与試験（TS071-03-3）の本剤投与例において副作用と判定された重篤な有害事象は、腎細胞癌〔発現時用量（以下同様）2.5 mg〕の 1 例 1 件であり、治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された。

グリメピリドとの併用長期投与試験（TS071-03-1）の本剤投与例において副作用と判定された重篤な有害事象は、心筋梗塞（2.5 mg）の1例1件であり、治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された。

経口血糖降下薬との併用長期投与試験（TS071-03-2）の本剤投与例において副作用と判定された重篤な有害事象は、不安定狭心症（ α -グルコシダーゼ阻害薬併用群、2.5 mg）、急性心筋梗塞（ α -グルコシダーゼ阻害薬併用群、2.5 mg）、前立腺炎（チアゾリジン薬併用群、2.5 mg）、薬疹（グリニド薬併用群、2.5 mg）の4例4件であり、治験薬との因果関係は、薬疹は「多分関連あり」、その他の副作用は「関連ないともいえない」と判定された。

腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（TS071-03-4）の本剤投与例において副作用と判定された重篤な有害事象は、脳梗塞（2例2件、いずれも2.5 mg）、糖尿病網膜症（2.5 mg）の2例3件であり、治験薬との因果関係は、いずれも「関連ないともいえない」と判定された。

（3） その他の重要な有害事象

本剤の安全性評価にあたり、治験薬の投与中止、休薬または減量に至った有害事象をその他の重要な有害事象として検討を行った。

1) 投与中止に至った有害事象

2型糖尿病患者対象全試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象は58例（本剤群：1630例中55例、プラセボ群：311例中3例）に認められた〔2.7.4.2.1.4項〕。このうち、本剤投与例において副作用は19例に認められ、内訳は頻尿、脳梗塞（各2例）、急性心筋梗塞、不安定狭心症、便秘、下痢、倦怠感、口渇、外陰部腔カンジダ症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アミラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、脱水、腎細胞癌、感覚鈍麻、陰部そう痒症、性器びらん、薬疹、光線過敏性反応、発疹、全身性皮疹（各1例）であった。

2) 休薬に至った有害事象

2型糖尿病患者対象全試験において、治験薬の休薬に至った有害事象は34例（本剤群：1630例中32例、プラセボ群：311例中2例）に認められた〔2.7.4.2.1.4項〕。このうち、本剤投与例において副作用は7例に認められ、内訳は便秘、下痢、悪心、頭痛、陰部そう痒症、接触性皮膚炎、湿疹、陰茎潰瘍形成（各1例）であった。

3) 減量に至った有害事象

2型糖尿病患者対象全試験のうち、治験実施計画書で減量を設定した長期投与試験4試験において、治験薬の減量に至った有害事象は本剤群1630例中4例に認められた〔2.7.4.2.1.4項〕。このうち、本剤投与例において副作用は2例に認められ、内訳は低血糖症（2例）、陰部そう痒症（1例）であった。

2.5.5.7 症候群別有害事象

本剤の作用機序等に起因して懸念される事項について検討した結果を以下に示す。なお、各項目に分類される有害事象の抽出方法は〔2.7.4 項 表 2.7.4.1-10〕に示した。

(1) 低血糖

血糖降下薬使用時には、一般的に低血糖の発現に注意する必要があるが、SGLT2 阻害薬は作用機序としてインスリン分泌を促進させないことから、本剤の単独投与により低血糖を惹起する可能性は高くないものと考えられる。しかし、本剤と他の経口血糖降下薬を併用した際には、低血糖の発現率が上昇する可能性が考えられることから、症候群別有害事象として検討した。

2 型糖尿病患者対象全試験における低血糖に関連する有害事象の発現率は、本剤 2.5 mg 群で 3.3% (42/1262 例) であった (表 2.5.5-11)。程度は中等度の 2 例 (いずれも低血糖症: TS071-03-3、TS071-03-1 試験で各 1 例) を除いていずれも軽度であり、重篤な有害事象や第三者の介助が必要となる程度の低血糖も認められなかった。投与中止に至った有害事象は 1 例 (低血糖症: TS071-03-2 試験) に認められ、程度は軽度であった。

プラセボ対照試験における発現率は、本剤 2.5 mg 群で 0.5% (1/196 例)、プラセボ群で 0% であり、2.5 mg 以外の用量群でも 0~1.7% (いずれの用量でも 1 例以下) であったことから、本剤群とプラセボ群で同程度と考えられた (表 2.5.5-12)。

単独療法試験における発現率は、本剤 2.5 mg 群で 1.6% (8/495 例) であった。また、併用療法試験 (本剤 2.5 mg) における発現率は、スルホニル尿素薬併用群では 9.2% (20/217 例) であり、単独療法試験における発現率と比較して高かったが、他の経口血糖降下薬との併用群では 0.9~3.4% であり、単独療法試験における発現率と大きな違いはなかった (表 2.5.5-13、表 2.5.5-14)。なお、グリメピリドとの併用長期投与試験 (TS071-03-1) の二重盲検期における低血糖症の発現率はスルホニル尿素薬単独投与群 (プラセボ群) で 4.2% (3/71 例)、本剤 2.5 mg とスルホニル尿素薬との併用群で 8.7% (13/150 例) であり、スルホニル尿素薬単独投与群と比較して本剤との併用群で発現率が高かった〔2.7.6.21 項〕。

腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験 (TS071-03-4) における発現率は 4.2% (6/143 例) であった〔2.7.4 項 表 2.7.4.7-付録-29〕。なお、当該試験の二重盲検期における低血糖症の発現率は、本剤 2.5 mg 群で 3.2% (3/95 例)、プラセボ群で 6.0% (3/50 例) であり、本剤群の発現率はプラセボ群と比較して高くなかった〔2.7.6.22 項〕。

以上より、本剤単独投与時において低血糖に関連する有害事象の発現率はプラセボと同程度であり、低血糖の発現リスクは低いと考えられた。また、スルホニル尿素薬以外の経口血糖降下薬と本剤の併用投与時においても、本剤単独投与時と大きな違いは認められず、低血糖の発現リスクは低いと考えられた。スルホニル尿素薬との併用投与時においては、有害事象の発現率は本剤単独投与時と比較して高く、スルホニル尿素薬単独投与時との比較においても高かったものの、発現した有害事象のほとんどは軽度であり、重篤な有害事象や第三者の介助が必要となる程度の低血糖は認められなかった。また、腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者においては、本剤投与時における低血糖症の発現率はプラセボと比較して高くなかった。

表 2.5.5-11 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）

SOC	PT	プラセボ	本剤				
			0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数		311	60	55	1262	195	58
有害事象発現例数		6 (1.9)	1 (1.7)	0 (0.0)	42 (3.3)	5 (2.6)	0 (0.0)
有害事象発現件数		7	1	0	82	7	0
臨床検査					1 (0.1)		
血中ブドウ糖減少					1 (0.1)		
代謝および栄養障害		6 (1.9)	1 (1.7)		41 (3.2)	5 (2.6)	
低血糖症		6 (1.9)	1 (1.7)		40 (3.2)	5 (2.6)	
無自覚性低血糖					1 (0.1)		

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-26)

表 2.5.5-12 低血糖に関連する有害事象の発現状況（プラセボ対照試験）

SOC	PT	プラセボ	本剤				
			0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数		190	60	55	196	115	58
有害事象発現例数		0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.9)	0 (0.0)
有害事象発現件数		0	1	0	1	1	0
代謝および栄養障害			1 (1.7)		1 (0.5)	1 (0.9)	
低血糖症			1 (1.7)		1 (0.5)	1 (0.9)	

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-27)

表 2.5.5-13 低血糖に関連する有害事象の発現状況（単独療法試験）

SOC	PT	プラセボ	本剤				
			0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数		190	60	55	495	115	58
有害事象発現例数		0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	8 (1.6)	1 (0.9)	0 (0.0)
有害事象発現件数		0	1	0	8	1	0
臨床検査					1 (0.2)		
血中ブドウ糖減少					1 (0.2)		
代謝および栄養障害			1 (1.7)		7 (1.4)	1 (0.9)	
低血糖症			1 (1.7)		7 (1.4)	1 (0.9)	

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-28)

表 2.5.5-14 低血糖に関連する有害事象の発現状況（併用療法試験）

SOC	PT	本剤 2.5 mg						
		SU	BG	α -GI	TZD	DPP-4i	Glinide	併用薬合計
安全性解析対象例数		217	117	105	95	111	59	704
有害事象発現例数		20 (9.2)	3 (2.6)	3 (2.9)	3 (3.2)	1 (0.9)	2 (3.4)	32 (4.5)
有害事象発現件数		57	7	3	3	1	2	73
代謝および栄養障害		20 (9.2)	3 (2.6)	3 (2.9)	3 (3.2)	1 (0.9)	2 (3.4)	32 (4.5)
低血糖症		20 (9.2)	3 (2.6)	3 (2.9)	3 (3.2)	1 (0.9)	2 (3.4)	32 (4.5)

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-29)

(2) 頻尿

本剤の投与により尿糖排泄が増加する結果、浸透圧利尿により頻尿や尿量増加などが発現する可能性が考えられ、また本薬と同作用機序を有するダパグリフロジンにおいても尿量増加が認められている^{39,40,41}。このため、頻尿について症候群別有害事象として検討した。

2型糖尿病患者対象全試験における頻尿に関連する有害事象の発現率は、2.5 mg 群で3.3% (42/1262例)であった(表 2.5.5-15)。程度は中等度の1例を除いて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例に認められ、程度は中等度、軽度が各1例であった。

プラセボ対照試験における発現率は、本剤 2.5 mg 群で6.1% (12/196例)、プラセボ群で2.1% (4/190例)であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。また、本剤 0.5~10 mg における発現率は0~8.6%であり、用量の増加に伴い発現率が上昇する傾向が認められた(表 2.5.5-16)。

以上より、本剤投与時における頻尿に関連する有害事象の発現率はプラセボと比較して高かったものの、程度はほとんどが軽度であり、重篤な有害事象も認められなかった。

表 2.5.5-15 頻尿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)

SOC	PT	プラセボ	本剤				
			0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数		311	60	55	1262	195	58
有害事象発現例数		6 (1.9)	0 (0.0)	3 (5.5)	42 (3.3)	9 (4.6)	5 (8.6)
有害事象発現件数		6	0	3	42	9	6
臨床検査		1 (0.3)			3 (0.2)		1 (1.7)
尿量増加		1 (0.3)			3 (0.2)		1 (1.7)
腎および尿路障害		5 (1.6)		3 (5.5)	39 (3.1)	9 (4.6)	4 (6.9)
頻尿		3 (1.0)		3 (5.5)	38 (3.0)	8 (4.1)	4 (6.9)
多尿		2 (0.6)			1 (0.1)	1 (0.5)	1 (1.7)

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-30)

表 2.5.5-16 頻尿に関連する有害事象の発現状況 (プラセボ対照試験)

SOC	PT	プラセボ	本剤				
			0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数		190	60	55	196	115	58
有害事象発現例数		4 (2.1)	0 (0.0)	3 (5.5)	12 (6.1)	7 (6.1)	5 (8.6)
有害事象発現件数		4	0	3	12	7	6
臨床検査		1 (0.5)			2 (1.0)		1 (1.7)
尿量増加		1 (0.5)			2 (1.0)		1 (1.7)
腎および尿路障害		3 (1.6)		3 (5.5)	10 (5.1)	7 (6.1)	4 (6.9)
頻尿		3 (1.6)		3 (5.5)	9 (4.6)	6 (5.2)	4 (6.9)
多尿					1 (0.5)	1 (0.9)	1 (1.7)

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-31)

(3) 体液量減少に関連する変化（循環血漿量の減少および血圧低下）

本剤の投与により尿糖排泄が増加する結果、浸透圧利尿により循環血漿量の減少が想定される。その結果として、血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値）およびBUNの上昇や血中電解質（Na、K、Cl）異常などの変化、あるいは脱水や口渇などの症状が発現する可能性が考えられ、また本薬と同作用機序を有するダパグリフロジンにおいても血球パラメータ等の上昇が認められている^{39,40,41}。このため、循環血漿量の減少を示唆する変化について症候群別有害事象として検討した。また、浸透圧利尿により血圧低下の可能性が考えられ、上記と同様、ダパグリフロジンにて血圧低下が認められている^{39,40,41}ことから、血圧低下について症候群別有害事象として検討した。

1) 循環血漿量の減少を示唆する変化

2型糖尿病患者対象全試験における循環血漿量の減少に関連する有害事象の発現率は、本剤2.5 mg群で1.6%（20/1262例）であった（表2.5.5-17）。程度は中等度の1例（脱水）を除いて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、脱水各1例）に認められ、程度はいずれも軽度であった。

プラセボ対照試験における発現率は、本剤2.5 mg群で1.5%（3/196例）、プラセボ群で0.5%（1/190例）であった。10 mg群では5.2%（3/58例）と高かったものの、2.5 mg群を含めた他の用量群では0～1.7%であり、プラセボ群と比較して大きな違いはなかった（表2.5.5-18）。

循環血漿量の減少に関連する臨床検査値の推移については、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値およびBUNの上昇が認められたが、その推移は投与52週まで上昇を続ける傾向はなかった。また、基準値上限を超える値への変動を認めた被験者は少なく、これらの検査項目の変動は臨床的に問題ない程度であった。血中電解質濃度（Na、K、Cl）については循環血漿量の減少を示唆する変動は認められなかった〔2.7.4.3項〕。

以上より、本剤投与時における循環血漿量の減少に関連する有害事象の発現率はプラセボ群と比較して大きな違いはなく、程度もほとんどが軽度であり、重篤な有害事象も認められなかった。また、関連する臨床検査値の推移については、血球パラメータの上昇等が認められたが、臨床的に問題となる程度ではなかった。

表 2.5.5-17 循環血漿量の減少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）

SOC PT	プラセボ	本剤				
		0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数	311	60	55	1262	195	58
有害事象発現例数	4 (1.3)	1 (1.7)	0 (0.0)	20 (1.6)	2 (1.0)	3 (5.2)
有害事象発現件数	4	1	0	23	2	3
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.0)	1 (1.7)		10 (0.8)	1 (0.5)	3 (5.2)
口渇	3 (1.0)	1 (1.7)		10 (0.8)	1 (0.5)	3 (5.2)
臨床検査	1 (0.3)			8 (0.6)	1 (0.5)	
血中カリウム減少				1 (0.1)		
血中尿素増加				3 (0.2)		
血中尿酸増加	1 (0.3)			2 (0.2)	1 (0.5)	
ヘマトクリット増加				1 (0.1)		
ヘモグロビン増加				1 (0.1)		
赤血球数増加				2 (0.2)		
代謝および栄養障害				3 (0.2)		
脱水				3 (0.2)		

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-32)

表 2.5.5-18 循環血漿量の減少に関連する有害事象の発現状況（プラセボ対照試験）

SOC PT	プラセボ	本剤				
		0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数	190	60	55	196	115	58
有害事象発現例数	1 (0.5)	1 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.5)	1 (0.9)	3 (5.2)
有害事象発現件数	1	1	0	3	1	3
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	1 (1.7)		3 (1.5)	1 (0.9)	3 (5.2)
口渇	1 (0.5)	1 (1.7)		3 (1.5)	1 (0.9)	3 (5.2)

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-33)

2) 血圧低下

血圧低下に関連する有害事象の発現率(2 型糖尿病患者対象全試験)は、本剤 2.5 mg 群で 0.6% (8/1262 例) であり (表 2.5.5-19)、重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、血圧の推移については、投与 12 週時における収縮期血圧および拡張期血圧の変化量 (プラセボ対照試験) は、本剤 2.5 mg 群でそれぞれ、-6.3 および -2.8 mmHg であった。いずれの項目においても、投与 52 週まで低下を続ける傾向はなかった [2.7.4.4.1 項]。

以上より、収縮期血圧および拡張期血圧に低下が認められたが、血圧低下に関連する有害事象の発現率は低く、重篤な有害事象および投与中止に至った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られた。

表 2.5.5-19 血圧低下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）

SOC	PT	プラセボ	本剤				
			0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数		311	60	55	1262	195	58
有害事象発現例数		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)
有害事象発現件数		0	0	0	8	1	0
臨床検査					5 (0.4)	1 (0.5)	
血圧低下					5 (0.4)	1 (0.5)	
血管障害					3 (0.2)		
低血圧					2 (0.2)		
起立性低血圧					1 (0.1)		

例数 (%)

(引用元：2.7.4 項 表 2.7.4.2-34)

(4) ケトアシドーシスに関連する変化

本薬の尿糖排泄作用により、体内でエネルギー源として利用できるグルコースが一時的に少なくなることによって脂肪分解が亢進し、ケトン体産生が増加することが推察されるため、ケトアシドーシスに関連する変化を症候群別有害事象として検討した。

2 型糖尿病患者対象全試験におけるケトアシドーシスに関連する有害事象の発現率は、本剤 2.5 mg 群で 3.0% (38/1262 例) であった (表 2.5.5-20)。程度は、高度の 1 例 (代謝性アシドーシス) および中等度の 1 例 (血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性) を除いていずれも軽度であった。なお、重篤な有害事象は上記の代謝性アシドーシスが 1 例に認められ、投与中止に至ったが、因果関係は「関連なし」と判定された。その他に投与中止に至った有害事象は認められなかった。

プラセボ対照試験における発現率は、本剤 2.5 mg 群で 2.6% (5/196 例)、プラセボ群で 1.1% (2/190 例) であった。また、5、10 mg 群ではそれぞれ 0.9、3.4% であり、2.5 および 10 mg 群での発現率はプラセボ群と比較して高かった (表 2.5.5-21)。

ケトアシドーシスに関連する臨床検査値の推移については、空腹時の血中ケトン体 (アセト酢酸、 β ヒドロキシ酪酸) および尿中ケトン体で、基準値上限を超える値へ変動した被験者が多く認められた。このうち血中ケトン体は、投与初期に上昇が認められたが、その上昇はケトアシドーシスに至る程度ではなく、臨床的に問題となるものではなかった [2.7.4.3 項]。なお、食事負荷試験を実施した臨床試験 (TS071-02-3、TS071-03-5) 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、血中ケトン体の平均値は食後 2 時間までに速やかに低下しており、回復性が認められた [添付資料 5.3.5.1-02 表 14-39、5.3.5.1-03 表 14-39]。

以上より、本剤投与時におけるケトアシドーシスに関連する有害事象の発現率はプラセボ群と比較して高かったものの、程度はほとんどが軽度であった。また、関連する臨床検査値についても、血中ケトン体には上昇が認められたが、臨床的に問題となる程度ではなかった。

表 2.5.5-20 ケトアシドーシス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）

SOC	PT	プラセボ	本剤				
			0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数		311	60	55	1262	195	58
有害事象発現例数		3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	38 (3.0)	5 (2.6)	2 (3.4)
有害事象発現件数		6	0	0	78	7	2
臨床検査		3 (1.0)			38 (3.0)	5 (2.6)	2 (3.4)
遊離脂肪酸増加					3 (0.2)		
血中ケトン体増加		2 (0.6)			26 (2.1)	4 (2.1)	
尿中ケトン体陽性		2 (0.6)			20 (1.6)	1 (0.5)	2 (3.4)
代謝および栄養障害					2 (0.2)		
ケトーシス					1 (0.1)		
代謝性アシドーシス					1 (0.1)		

例数 (%)

(引用元：2.7.4 項 表 2.7.4.2-35)

表 2.5.5-21 ケトアシドーシスに関連する有害事象の発現状況（プラセボ対照試験）

SOC	PT	プラセボ	本剤				
			0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数		190	60	55	196	115	58
有害事象発現例数		2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.6)	1 (0.9)	2 (3.4)
有害事象発現件数		4	0	0	9	1	2
臨床検査		2 (1.1)			5 (2.6)	1 (0.9)	2 (3.4)
遊離脂肪酸増加					1 (0.5)		
血中ケトン体増加		1 (0.5)			1 (0.5)		
尿中ケトン体陽性		2 (1.1)			4 (2.0)	1 (0.9)	2 (3.4)

例数 (%)

(引用元：2.7.4 項 表 2.7.4.2-36)

(5) 尿路・生殖器感染症

本薬の尿糖排泄作用により、尿路・生殖器が易感染状態となり、感染症の発現率が上昇する可能性が考えられ、また本薬と同作用機序を有するダバグリフロジンにおいても尿路・生殖器感染症の発現が認められている^{39,40,41}ことから、尿路・生殖器感染症について症候群別有害事象として検討した。

1) 尿路感染症

2 型糖尿病患者対象全試験における尿路感染症に関連する有害事象の発現率は、本剤 2.5 mg 群で 3.1% (39/1262 例) であった (表 2.5.5-22)。男女別の発現率は、本剤 2.5 mg 群の男性で 0.8% (7/871 例)、女性で 8.2% (32/391 例) であり、男性と比較して女性で高かった [2.7.4 項 表 2.7.4.7-付録-36]。程度は中等度の 2 例 (腎盂腎炎、尿路感染) を除きいずれも軽度であった [2.7.4 項 表 2.7.4.7-付録-37]。発現した尿路感染症に関連する有害事象はいずれも重篤な有害事象ではなく、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

プラセボ対照試験における発現率は、本剤 2.5 mg 群で 0.5% (1/196 例)、プラセボ群で 0.5% (1/190 例) であった。また、2.5 mg 以外の用量群では 0~3.6% (いずれの用量でも 2 例以下) であったことから、本剤群の発現率はプラセボ群と同程度と考えられた (表 2.5.5-23)。

以上より、本剤投与時において尿路感染症に関連する有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であり、程度もほとんどが軽度で、重篤な有害事象も認められなかった。

表 2.5.5-22 尿路感染症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）

SOC	PT	プラセボ	本剤				
			0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数		311	60	55	1262	195	58
有害事象発現例数		1 (0.3)	1 (1.7)	2 (3.6)	39 (3.1)	1 (0.5)	0 (0.0)
有害事象発現件数		1	2	3	70	1	0
感染症および寄生虫症			1 (1.7)	1 (1.8)	21 (1.7)	1 (0.5)	
膀胱炎			1 (1.7)	1 (1.8)	16 (1.3)	1 (0.5)	
腎盂腎炎					1 (0.1)		
尿路感染					3 (0.2)		
細菌性膀胱炎					1 (0.1)		
臨床検査		1 (0.3)		2 (3.6)	31 (2.5)		
尿中白血球陽性		1 (0.3)		2 (3.6)	29 (2.3)		
細菌検査陽性					11 (0.9)		
真菌検査陽性					1 (0.1)		

例数 (%)

(引用元：2.7.4 項 表 2.7.4.2-37)

表 2.5.5-23 尿路感染症に関連する有害事象の発現状況（プラセボ対照試験）

SOC	PT	プラセボ	本剤				
			0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数		190	60	55	196	115	58
有害事象発現例数		1 (0.5)	1 (1.7)	2 (3.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象発現件数		1	2	3	1	0	0
感染症および寄生虫症			1 (1.7)	1 (1.8)			
膀胱炎			1 (1.7)	1 (1.8)			
臨床検査		1 (0.5)		2 (3.6)	1 (0.5)		
尿中白血球陽性		1 (0.5)		2 (3.6)	1 (0.5)		

例数 (%)

(引用元：2.7.4 項 表 2.7.4.2-38)

2) 生殖器感染症

2 型糖尿病患者対象全試験における生殖器感染症に関連する有害事象の発現率は、本剤 2.5 mg 群で 1.3% (16/1262 例) であった (表 2.5.5-24)。男女別の発現率は、本剤 2.5 mg 群の男性で 0.5% (4/871 例)、女性で 2.5 mg 群で 3.1% (12/391 例) であり、男性と比較して女性で高かった [2.7.4 項 表 2.7.4.7-付録-39]。本剤群で発現した有害事象の程度は、中等度の 3 例 (外陰部腔カンジダ症 2 例、前立腺炎 1 例) を除き、いずれも軽度であった [2.7.4 項 表 2.7.4.7-付録-40]。重篤な有害事象として上記の前立腺炎が 1 例に認められ、治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された。投与中止に至った有害事象が 1 例 (外陰部腔カンジダ症) に認められ、程度は軽度であった。

プラセボ対照試験における発現率は、本剤 2.5 mg 群で 1.0% (2/196 例)、プラセボ群で 1.1% (2/190 例) であり、2.5 mg 以外の用量群でも 0~0.9% であったことから、本剤群の発現率はプラセボ群と同程度であった (表 2.5.5-25)。

以上より、本剤投与時において生殖器感染症に関連する有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であり、程度もほとんどが軽度であった。

表 2.5.5-24 生殖器感染症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）

SOC PT	プラセボ	本剤				
		0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数	311	60	55	1262	195	58
有害事象発現例数	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (1.3)	2 (1.0)	0 (0.0)
有害事象発現件数	3	0	0	19	2	0
感染症および寄生虫症	3 (1.0)			14 (1.1)	2 (1.0)	
カンジダ性亀頭炎	1 (0.3)			1 (0.1)		
性器カンジダ症				1 (0.1)		
陰部ヘルペス	2 (0.6)			1 (0.1)		
外陰部炎				3 (0.2)		
外陰部腔カンジダ症				8 (0.6)	2 (1.0)	
細菌性陰炎				1 (0.1)		
生殖系および乳房障害				3 (0.2)		
前立腺炎				3 (0.2)		

例数 (%)

(引用元：2.7.4 項 表 2.7.4.2-39)

表 2.5.5-25 生殖器感染症に関連する有害事象の発現状況（プラセボ対照試験）

SOC PT	プラセボ	本剤				
		0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数	190	60	55	196	115	58
有害事象発現例数	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.9)	0 (0.0)
有害事象発現件数	2	0	0	2	1	0
感染症および寄生虫症	2 (1.1)			2 (1.0)	1 (0.9)	
陰部ヘルペス	2 (1.1)					
外陰部炎				1 (0.5)		
外陰部腔カンジダ症				1 (0.5)	1 (0.9)	

例数 (%)

(引用元：2.7.4 項 表 2.7.4.2-40)

(6) 良性・悪性腫瘍

本薬と同作用機序を有するダパグリフロジンにおいて、膀胱癌、前立腺癌および乳癌の発現リスクが対照群と比較し上昇したとの報告がある^{39,40,41}。また、糖尿病患者では癌の発症リスクが上昇することが国内疫学調査から報告されており、糖尿病は癌のリスク因子であることが示唆されている⁴²ため、良性・悪性腫瘍について症候群別有害事象として検討した。

悪性腫瘍は2 型糖尿病患者対象全試験において本剤を投与した 1630 例中 23 例に認められ、いずれも重篤な有害事象であったが、発現部位に一定の傾向は認められなかった。ダパグリフロジンで発現頻度の上昇が報告されている膀胱癌、前立腺癌および乳癌については、前立腺癌が 2 例、膀胱癌および乳癌が各 1 例認められた。発現した悪性腫瘍のうち副作用と判定されたものは、腎細胞癌の 1 例であり、治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された（表 2.5.5-26）。

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）」に分類される有害事象の発現率（2 型糖尿病患者対象全試験）は、本剤 2.5 mg 群で 2.2%（28/1262 例）であった。また、単独療法試験および併用療法試験における発現率は、単独療法試験の本剤 2.5 mg 群で 1.4%（7/495 例）、併用療法試験（本剤 2.5 mg）の各併用薬群で 0～3.7%であり、腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（TS071-03-4）における発現率は 3.5%（5/143 例）であった〔2.7.4 項 表 2.7.4.2-41 表 2.7.4.7-付録-42 表 2.7.4.7-付録-43 表 2.7.4.7-付録-44〕。

以上より、本剤投与時において認められた悪性腫瘍の発現部位に一定の傾向は認められず、副作用と判定された悪性腫瘍は1例であった。また、良性、悪性を合わせた腫瘍の発現率は本剤2.5 mg 群で2.2%であった。

表 2.5.5-26 悪性腫瘍の重篤な有害事象一覧（2 型糖尿病患者対象全試験）

試験番号	投与群 ^{a)}	被験者識別 コード	性別	年齢 (歳)	発現時 用量	有害事象名 (MedDRA/J PT ^{b)})	程度	発現日 (投与後日数 ^{c)})	転帰	転帰日 ^{d)} (発現後日数)	治験薬 の処置	治験薬との 因果関係	重篤性
TS071-02-3	5 mg	2-06	男	70	5 mg	喉頭癌	中等度	12 日目	未回復	35 日後	中止	関連なし	重篤
TS071-03-3	2.5 mg	3026-008	女	66	2.5 mg	乳癌	高度	359 日目	回復	84 日後	無	関連なし	重篤
TS071-03-3	2.5 mg	3026-012	女	54	2.5 mg	胃癌	高度	343 日目	回復	97 日後	無	関連なし	重篤
TS071-03-3	2.5 mg	3042-008	男	66	2.5 mg	食道癌	高度	18 日目	回復	114 日後	中止	関連なし	重篤
TS071-03-3	2.5 mg	3003-006	女	69	5 mg	口唇および口腔内癌	中等度	203 日目	回復	183 日後	中止	関連なし	重篤
TS071-03-3	2.5 mg	3024-001	男	58	2.5 mg	腎細胞癌	高度	174 日目	回復	225 日後	中止	関連ないとも いえない	重篤
TS071-03-1	2.5 mg/- (SU 併用)	1018-002	男	73	2.5 mg	膀胱癌	高度	29 日目	回復	81 日後	中止	関連なし	重篤
TS071-03-1	2.5 mg/- (SU 併用)	1037-012	男	80	2.5 mg	前立腺癌	中等度	132 日目	軽快	-	中止	関連なし	重篤
TS071-03-1	2.5 mg/2.5 mg (SU 併用)	1039-002	男	75	2.5 mg	喉頭癌	高度	337 日目	軽快	-	中止	関連なし	重篤
TS071-03-1	2.5 mg/2.5 mg (SU 併用)	1040-006	男	65	2.5 mg	結腸癌	中等度	155 日目	回復	0 日後	無	関連なし	重篤
TS071-03-1	2.5 mg/5 mg (SU 併用)	1006-005	男	72	2.5 mg ^{e)}	前立腺癌	中等度	304 日目	軽快	-	無	関連なし	重篤
TS071-03-1	プラセボ/5 mg (SU 併用)	1011-002	女	61	5 mg	基底細胞癌	中等度	184 日目	回復	49 日後	無	関連なし	重篤
TS071-03-2	2.5 mg (BG 併用)	2033-104	男	57	2.5 mg	結腸癌	中等度	368 日目	回復	90 日後	無	関連なし	重篤
TS071-03-2	2.5 mg (BG 併用)	2033-105	男	62	2.5 mg	胃癌	高度	294 日目	回復	112 日後	中止	関連なし	重篤

a) TS071-03-1 試験および TS071-03-4 試験では、二重盲検期／非盲検期用量

b) TS071-02-3 試験は MedDRA/J ver.13.1、その他の試験は MedDRA/J ver.15.0

c) 本剤投与開始日より起算した日数。ただし、プラセボ投与時に発現した有害事象の場合は、プラセボ投与開始日より起算した日数

d) 消失日または死亡日。ただし TS071-02-3 試験では、軽快、未回復の場合、転帰判断日を記載した。

e) 減量後に発現

(引用元：2.7.4 項 表 2.7.4.2-42)

表 2.5.5-26 悪性腫瘍の重篤な有害事象一覧（2 型糖尿病患者対象全試験）（続き）

試験番号	投与群 ^{a)}	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	発現時用量	有害事象名 (MedDRA/J PT ^{b)})	程度	発現日 (投与後日数 ^{c)})	転帰	転帰日 ^{d)} (発現後日数)	治験薬 の処置	治験薬との 因果関係	重篤性
TS071-03-2	2.5 mg (BG 併用)	2065-103	女	54	2.5 mg	転移性胃癌	高度	176 日目	未回復	-	中止	関連なし	重篤
TS071-03-2	2.5 mg (TZD 併用)	2010-303	男	68	2.5 mg	結腸癌	高度	29 日目	回復	33 日後	中止	関連なし	重篤
					2.5 mg	直腸癌	高度	29 日目	回復	33 日後	中止	関連なし	重篤
TS071-03-2	2.5 mg (TZD 併用)	2024-304	男	78	2.5 mg	膀胱癌	高度	116 日目	回復	93 日後	中止	関連なし	重篤
TS071-03-2	2.5 mg (TZD 併用)	2061-304	男	47	5 mg	甲状腺癌	高度	253 日目	回復	77 日後	無	関連なし	重篤
					5 mg	腎細胞癌	高度	253 日目	回復	52 日後	中止	関連なし	重篤
TS071-03-2	2.5 mg (DPP-4i 併用)	2025-408	男	69	2.5 mg	転移性直腸癌	高度	299 日目	軽快	-	中止	関連なし	重篤
TS071-03-2	2.5 mg (DPP-4i 併用)	2057-403	男	64	2.5 mg	転移性結腸癌	高度	224 日目	回復	58 日後	中止	関連なし	重篤
TS071-03-4	2.5 mg/5 mg	4030-002	男	64	2.5 mg	睪癌	高度	140 日目	死亡	105 日後	無	関連なし	重篤
TS071-03-4	2.5 mg/2.5 mg	4019-001	女	62	2.5 mg	直腸癌	中等度	320 日目	回復	38 日後	無	関連なし	重篤
TS071-03-4	プラセボ/-	4010-006	男	69	プラセボ	肝の悪性新生物	高度	136 日目	回復	57 日後	中止	関連なし	重篤
TS071-03-4	プラセボ/5 mg	4023-005	男	72	5 mg	上咽頭癌	高度	11 日目	軽快	-	中止	関連なし	重篤

a) TS071-03-1 試験および TS071-03-4 試験では、二重盲検期／非盲検期用量

b) TS071-02-3 試験は MedDRA/J ver.13.1、その他の試験は MedDRA/J ver.15.0

c) 本剤投与開始日より起算した日数。ただし、プラセボ投与時に発現した有害事象の場合は、プラセボ投与開始日より起算した日数

d) 消失日または死亡日。ただし TS071-02-3 試験では、軽快、未回復の場合、転帰判断日を記載した。

e) 減量後に発現

(引用元：2.7.4 項 表 2.7.4.2-42)

(7) 心血管系への影響

「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」³⁰では、経口血糖降下薬の評価にあたり、低血糖、体重、血圧、心電図、脂質代謝マーカー（LDL コレステロール、HDL コレステロール等）および心血管系有害事象の発現頻度等により、心血管系への影響を総合的に判断することが推奨されている。これを踏まえ、本剤の心血管系への影響を評価する必要があると考え、症候群別有害事象として検討した。

2 型糖尿病患者対象全試験における心血管系疾患に関連する有害事象の発現率は、本剤 2.5 mg 群で 4.1% (52/1262 例) であり、このうち本剤群で認められた主な有害事象は、動悸（6 例）、心房細動（5 例）、脳梗塞（4 例）、狭心症、末梢性浮腫（各 3 例）であった（表 2.5.5-27）。また、重篤な有害事象は本剤を投与した 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、一過性黒内症（各 1 例）〕に認められ、このうち副作用と判定されたものは脳梗塞（2 例）、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心筋梗塞（各 1 例）の計 5 例であった（表 2.5.5-28）。発現時期に一定の傾向は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 8 例〔脳梗塞（3 例）、急性心筋梗塞（2 例）、狭心症、不安定狭心症、プリンツメタル狭心症（各 1 例）〕に認められ、いずれも上述の重篤な有害事象であった（表 2.5.5-28）。

単独療法試験および併用療法試験における発現率は、単独療法試験の本剤 2.5 mg 群で 2.8% (14/495 例)、併用療法試験（本剤 2.5 mg）の各併用薬群で 1.7～6.7% であり、腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（TS071-03-4）における発現率は 6.3% (9/143 例) であった〔2.7.4 項 表 2.7.4.7-付録-45 表 2.7.4.7-付録-46 表 2.7.4.7-付録-47〕。

心電図パラメータの推移について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。QT/QTc 評価試験（TS071-02-11）においては、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、第 III 相二重盲検比較試験（TS071-03-5）および単剤長期投与試験（TS071-03-3）では、精度を高めるため、心電計の機種を統一して記録し、心電図中央測定機関にて循環器専門医により計測された心電図パラメータを用い解析した結果、いずれの試験においても QT 延長の傾向は認められなかった〔2.7.4.4.2 項〕。

その他の心血管系疾患に関連する評価項目〔体重、血圧、脂質代謝マーカー（LDL コレステロール、HDL コレステロール等）〕について、体重、血圧は低下傾向を示し、LDL コレステロールに一定の傾向は認められず、HDL コレステロールは上昇傾向、中性脂肪は低下傾向が認められた〔2.7.3 項 表 2.7.3.3-10、2.7.4.3.2 項、2.7.4.4.1 項〕。

以上より、心血管系疾患に関連する有害事象のうち、主な有害事象は動悸、心房細動、脳梗塞、狭心症、末梢性浮腫であった。重篤な有害事象は 1630 例中 14 例に認められたが、発現時期に一定の傾向は認められなかった。このうち副作用と判定されたものは脳梗塞、心筋梗塞、急性心筋梗塞、不安定狭心症であった。また、心電図およびその他の心血管系疾患に関連する評価項目については、心血管系への影響を示唆する傾向は認められなかった。

表 2.5.5-27 心血管系疾患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）

SOC PT	プラセボ	本剤				
		0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数	311	60	55	1262	195	58
有害事象発現例数	9 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.8)	52 (4.1)	3 (1.5)	2 (3.4)
有害事象発現件数	9	0	1	56	3	2
心臓障害				27 (2.1)	1 (0.5)	
急性心筋梗塞				2 (0.2)		
狭心症				3 (0.2)		
不安定狭心症				2 (0.2)		
心房細動				5 (0.4)		
第一度房室ブロック					1 (0.5)	
徐脈				1 (0.1)		
右脚ブロック				1 (0.1)		
心拡大				1 (0.1)		
心筋梗塞				1 (0.1)		
心筋虚血				2 (0.2)		
動悸				6 (0.5)		
プリンスメタル狭心症				1 (0.1)		
上室性頻脈				1 (0.1)		
心室性期外収縮				2 (0.2)		
眼障害				1 (0.1)		
一過性黒内障				1 (0.1)		
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3)			4 (0.3)		
浮腫				1 (0.1)		
末梢性浮腫	1 (0.3)			3 (0.2)		
臨床検査	8 (2.6)		1 (1.8)	14 (1.1)	2 (1.0)	2 (3.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (2.6)			11 (0.9)	2 (1.0)	1 (1.7)
心電図 QT 延長			1 (1.8)			
心電図 ST 部分下降				1 (0.1)		
心拍数増加				1 (0.1)		1 (1.7)
心電図異常 T 波				1 (0.1)		
神経系障害				9 (0.7)		
頸動脈狭窄				1 (0.1)		
脳梗塞				4 (0.3)		
意識消失				1 (0.1)		
失神				2 (0.2)		
大脳動脈狭窄				1 (0.1)		

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-43)

表 2.5.5-28 心血管系疾患に関連する重篤な有害事象一覧（2 型糖尿病患者対象全試験）

試験番号	投与群 ^{a)}	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	発現時用量	有害事象名 (MedDRA/J PT ^{b)})	程度	発現日 (投与後日数 ^{c)})	転帰	転帰日 ^{d)} (発現後日数)	治験薬 の処置	治験薬との 因果関係	重篤性
TS071-02-3	2.5 mg	2-01	男	63	2.5 mg	プリンツメタル狭心症	中等度	16 日目	軽快	12 日後	中止	関連なし	重篤
TS071-03-3	2.5 mg	3001-001	女	78	2.5 mg	脳梗塞	高度	264 日目	回復した が後遺症 あり	32 日後	中止	関連なし	重篤
TS071-03-3	2.5 mg	3021-006	男	71	2.5 mg	心房細動	高度	196 日目	軽快	-	無	関連なし	重篤
TS071-03-1	2.5 mg/5 mg (SU 併用)	1041-007	男	59	5 mg	急性心筋梗塞	高度	246 日目	死亡	3 日後	中止	関連なし	重篤
TS071-03-1	2.5 mg/2.5 mg (SU 併用)	1013-002	男	52	2.5 mg	心筋梗塞	中等度	321 日目	軽快	-	無	関連ないとも いえない	重篤
TS071-03-2	2.5 mg (BG 併用)	2006-105	女	64	2.5 mg	狭心症	高度	56 日目	軽快	-	中止	関連なし	重篤
TS071-03-2	2.5 mg (α -GI 併用)	2028-201	男	67	2.5 mg	不安定狭心症	中等度	35 日目	回復	5 日後	中止	関連ないとも いえない	重篤
TS071-03-2	2.5 mg (α -GI 併用)	2028-204	男	62	2.5 mg	急性心筋梗塞	高度	117 日目	回復	29 日後	中止	関連ないとも いえない	重篤
TS071-03-2	2.5 mg (TZD 併用)	2040-301	男	50	5 mg	不安定狭心症	高度	183 日目	回復	9 日後	無	関連なし	重篤
TS071-03-2	2.5 mg (Glinide 併用)	2015-503	男	79	2.5 mg	一過性黒内障	軽度	225 日目	回復	6 日後	無	関連なし	重篤
TS071-03-4	2.5 mg/-	4015-002	男	58	2.5 mg	脳梗塞	高度	41 日目	回復した が後遺症 あり	43 日後	中止	関連ないとも いえない	重篤
TS071-03-4	2.5 mg/2.5 mg	4010-003	男	53	2.5 mg	脳梗塞	高度	316 日目	軽快	-	中止	関連ないとも いえない	重篤
TS071-03-4	2.5 mg/2.5 mg	4019-006	男	68	2.5 mg	脳梗塞	高度	361 日目	回復	9 日後	無	関連なし	重篤
TS071-03-4	2.5 mg/2.5 mg	4036-006	男	74	2.5 mg	狭心症	中等度	355 日目	回復	10 日後	無	関連なし	重篤

a) TS071-03-1 試験および TS071-03-4 試験では、二重盲検期／非盲検期用量

b) TS071-02-3 試験は MedDRA/J ver.13.1、その他の試験は MedDRA/J ver.15.0

c) 本剤投与開始日より起算した日数

d) 消失日または死亡日。ただし TS071-02-3 試験では、軽快、未回復の場合、転帰判断日を記載した。

(引用元：2.7.4 項 表 2.7.4.2-44)

(8) 骨代謝への影響

本薬の非臨床試験においてラットにおける骨量増加が認められており〔2.6.6 項〕、また、本薬と同一作用機序を有するダパグリフロジンにおいて、中等度の腎機能障害患者で骨折のリスクが高い可能性が示唆されている^{39,40}ことから、骨代謝への影響を症候群別有害事象として検討した。

2 型糖尿病患者対象全試験における骨代謝に関連する有害事象の発現率は、本剤 2.5 mg 群で 1.9% (24/1262 例) であった (表 2.5.5-29)。男女別の発現率は、本剤 2.5 mg 群の男性で 1.4% (12/871 例)、女性で 3.1% (12/391 例) であり、女性における発現率が男性と比較して高かった〔2.7.4 項 表 2.7.4.7-付録-48〕。発現した有害事象のほとんどは骨折であり、本剤を投与した 1630 例中 23 例に認められたが、いずれも偶発的に発現したものであり、副作用と判定されたものはなかった。重篤な有害事象は 4 例 (下肢骨折、肋骨骨折、足関節部骨折、橈骨骨折各 1 例) に認められ、このうち 1 例 (下肢骨折) が投与中止に至った。その他に投与中止に至った有害事象は認められなかった。

腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験 (TS071-03-4) における骨代謝に関連する有害事象の発現率は 1.4% (2/143 例) であった〔2.7.4 項 表 2.7.4.7-付録-49〕。

骨代謝に関連する臨床検査値の推移については、併合解析において血中 Mg にプラセボと比較して明らかな上昇が認められたほか〔2.7.4.3.2 項〕、第 III 相二重盲検比較試験 (TS071-03-5) の投与 24 週時において、血中 P および NTx はプラセボと比較して有意に上昇した〔添付資料 5.3.5.1-03 表 12-4〕。これらの項目について、併合解析の長期投与試験、単独療法試験および併用療法試験における推移は、いずれも投与 52 週まで上昇を続ける傾向はなく、臨床的に問題となる程度ではなかった。

以上より、本剤投与時に発現した骨代謝に関連する有害事象のうち副作用と判定されたものはなく、腎機能障害患者においても発現率が上昇する傾向は認められなかった。また、骨代謝に関連する臨床検査値にも臨床的に問題となる程度の変動は認められなかった。

表 2.5.5-29 骨代謝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）

SOC	PT	プラセボ	本剤				
			0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数		311	60	55	1262	195	58
有害事象発現例数		4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (1.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
有害事象発現件数		4	0	0	28	1	0
傷害、中毒および処置合併症		4 (1.3)			22 (1.7)	1 (0.5)	
足関節部骨折					2 (0.2)		
鎖骨骨折					1 (0.1)		
顔面骨骨折					1 (0.1)		
腓骨骨折					1 (0.1)		
足骨折		1 (0.3)			4 (0.3)		
手骨折		1 (0.3)			2 (0.2)		
股関節部骨折					1 (0.1)		
上腕骨骨折					1 (0.1)		
膝蓋骨骨折					1 (0.1)		
橈骨骨折					2 (0.2)		
肋骨骨折					4 (0.3)	1 (0.5)	
脊椎圧迫骨折		1 (0.3)					
脊椎骨折					1 (0.1)		
手首関節骨折					1 (0.1)		
上肢骨折					1 (0.1)		
下肢骨折		1 (0.3)			1 (0.1)		
剥離骨折					1 (0.1)		
臨床検査					2 (0.2)		
血中副甲状腺ホルモン増加					1 (0.1)		
血中リン増加					1 (0.1)		

例数 (%)

(引用元：2.7.4 項 表 2.7.4.2-45)

(9) 腎機能への影響

本薬の作用部位は腎尿細管であることから、本薬が腎機能に影響を及ぼす可能性が考えられ、また、本薬と同作用機序を有するダパグリフロジンにおいて、中等度の腎機能障害患者で eGFR の低下が認められている³⁹ことから、腎機能への影響を症候群別有害事象として検討した。

2 型糖尿病患者対象全試験における腎機能に関連する有害事象の発現率は、本剤 2.5 mg 群で 12.8% (161/1262 例) であった。発現した有害事象の多くは頻尿およ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 (表 2.5.5-30)。重篤な有害事象は 1 例 (腹圧性尿失禁) に認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。投与中止に至った有害事象は 3 例 (頻尿 2 例、神経因性膀胱 1 例) に認められ、程度は頻尿の 1 例が中等度、その他の 2 例が軽度であった。腎機能に関連する臨床検査値の推移については、BUN の上昇が認められたが、臨床的に問題となる程度ではなかった。その他クレアチニン等の関連する項目については明らかな変動は認められなかった。なお、eGFR は単独療法試験および併用療法試験において投与初期にわずかな変動が認められたが、臨床的に問題となる変動ではなかった [2.7.4.3 項]。

また、腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験 (TS071-03-4) における腎機能に関連する有害事象の発現率は 11.9% (17/143 例) であり、2 型糖尿病患者対象全試験における各群の発現率と大きな違いは認められなかった [2.7.4 項 表 2.7.4.7-付録-50]。腎機能に関連する臨床検査値の推移については、BUN、クレアチニンおよびシスタチン C の上昇が認められたが、いずれも臨床的に問題となる程度ではなかった。また、eGFR は投与初期に軽度の低下が認められたが、その後回復傾向を示し、臨床的に問題となる変動ではなかった [添付資料 5.3.5.1-05 表 14-87]。

以上より、本剤投与時に発現した腎機能に関連する有害事象の多くは頻尿および臨床検査値異常であり、関連する臨床検査値の推移についても臨床的に問題となる変動はなく、腎機能の悪化を示唆する変動は認められなかった。腎機能障害患者においても、腎機能に関連する有害事象の発現率の上昇は認められず、関連する臨床検査値の推移に臨床的に問題となる程度の変動は認められなかった。

表 2.5.5-30 腎機能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）

SOC	PT	プラセボ	本剤				
			0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数		311	60	55	1262	195	58
有害事象発現例数		25 (8.0)	5 (8.3)	11 (20.0)	161 (12.8)	23 (11.8)	8 (13.8)
有害事象発現件数		34	5	18	254	28	9
臨床検査		20 (6.4)	4 (6.7)	8 (14.5)	113 (9.0)	12 (6.2)	4 (6.9)
	尿中アルブミン陽性	3 (1.0)		3 (5.5)	29 (2.3)	2 (1.0)	
	尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加	7 (2.3)	1 (1.7)	5 (9.1)	57 (4.5)	7 (3.6)	3 (5.2)
	β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	2 (0.6)	3 (5.0)		9 (0.7)	2 (1.0)	
	血中クレアチニン増加	2 (0.6)			3 (0.2)		
	血中尿素増加				3 (0.2)		
	尿中細胞					1 (0.5)	
	尿中結晶陽性	1 (0.3)			2 (0.2)	1 (0.5)	
	糸球体濾過率減少	1 (0.3)			1 (0.1)		
	尿中血陽性	6 (1.9)		2 (3.6)	24 (1.9)	1 (0.5)	
	尿中赤血球陽性	2 (0.6)		1 (1.8)	16 (1.3)	1 (0.5)	
	尿中白血球陽性	1 (0.3)		2 (3.6)	29 (2.3)		
	尿沈渣陽性				1 (0.1)		
	尿中亜硝酸塩陽性				1 (0.1)		
	尿中蛋白陽性	1 (0.3)			10 (0.8)		
	尿中アルブミン／クレアチニン比増加						1 (1.7)
	シスタチン C 増加				1 (0.1)		
腎および尿路障害		8 (2.6)	1 (1.7)	5 (9.1)	55 (4.4)	12 (6.2)	4 (6.9)
	尿管結石			2 (3.6)			
	尿路結石	1 (0.3)				1 (0.5)	
	排尿困難				3 (0.2)	1 (0.5)	
	尿意切迫					1 (0.5)	
	腎結石症	2 (0.6)			6 (0.5)		
	神経因性膀胱				1 (0.1)	1 (0.5)	
	頻尿	3 (1.0)		3 (5.5)	38 (3.0)	8 (4.1)	4 (6.9)
	多尿	2 (0.6)			1 (0.1)	1 (0.5)	1 (1.7)
	腎嚢胞				2 (0.2)		
	切迫性尿失禁				1 (0.1)		
	尿閉		1 (1.7)		2 (0.2)		
	腎嚢胞出血				1 (0.1)		
	腹圧性尿失禁				1 (0.1)		

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-46)

(10) 肝機能への影響

肝機能に関連する臨床検査値の推移については、AST、ALT および γ -GTP に低下傾向が認められ、その他の臨床検査値に明らかな変動は認められなかった〔2.7.4.3.2 項〕。しかし、本薬と同作用機序を有するダパグリフロジンにおいて重度の肝機能障害が報告されており³⁹、薬剤性肝機能障害に関連する因子を含めて本薬の肝機能に対する影響を評価する必要があると考えられたことから、肝機能への影響を症候群別有害事象として検討した。

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の発現率は、本剤 2.5 mg 群で 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 (表 2.5.5-31)。重篤な有害事象は 3 例 (胆石症、肝損傷、肝機能異常) に認められたが、治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定された。投与中止に至った有害事象は 4 例 (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各 2 例、胆石症、血中ビリルビン増加各 1 例) に認められた。このうち胆石症は高度、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の各 1 例 (同一症例) については中等度であり、治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定された。その他の投与中止に至った有害事象については副作用と判定されたが、いずれも程度は軽度であった (表 2.5.5-32)。なお、いずれの臨床試験においても、AST、ALT、総ビリルビンに関連する有害事象はほとんどが軽度であり、Hy's law⁴³に該当する肝機能異常は認められなかった。

以上より、本剤投与時に発現した肝機能に関連する有害事象の多くは軽度の臨床検査値異常であり、関連する臨床検査値の推移においても臨床的に問題となる変動はなく、肝機能の悪化を示唆する変動は認められなかった。

表 2.5.5-31 肝機能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)

SOC PT	プラセボ	本剤				
		0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数	311	60	55	1262	195	58
有害事象発現例数	10 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (3.2)	3 (1.5)	0 (0.0)
有害事象発現件数	16	0	0	89	3	0
肝胆道系障害	4 (1.3)			23 (1.8)		
胆管結石				1 (0.1)		
胆石症				6 (0.5)		
肝嚢胞				1 (0.1)		
肝機能異常				3 (0.2)		
脂肪肝	4 (1.3)			7 (0.6)		
アルコール性肝炎				1 (0.1)		
肝障害				1 (0.1)		
胆嚢ポリープ				1 (0.1)		
肝損傷				1 (0.1)		
薬物性肝障害				1 (0.1)		
臨床検査	6 (1.9)			25 (2.0)	3 (1.5)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.3)			17 (1.3)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.0)			15 (1.2)	1 (0.5)	
抱合ビリルビン増加	1 (0.3)			4 (0.3)		
血中ビリルビン増加	1 (0.3)			6 (0.5)	1 (0.5)	
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)			11 (0.9)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)			6 (0.5)	1 (0.5)	

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-47)

表 2.5.5-32 肝機能に関連する重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象一覧（2 型糖尿病患者対象全試験）

試験番号	投与群	被験者識別 コード	性別	年齢 (歳)	発現時 用量	有害事象名 (MedDRA/J PT ^{a)})	程度	発現日 (投与後日数 ^{b)})	転帰	転帰日 ^{c)} (発現後日数)	治験薬 の処置	治験薬との 因果関係	重篤性
TS071-03-3	2.5 mg	3008-007	男	68	2.5 mg	胆石症	高度	192 日目	回復	23 日後	中止	関連なし	重篤
TS071-03-3	2.5 mg	3045-005	女	68	2.5 mg	肝損傷	中等度	159 日目	回復	10 日後	休薬	関連なし	重篤
TS071-03-2	2.5 mg (α -GI 併用)	2033-201	男	53	2.5 mg	肝機能異常	中等度	351 日目	回復	27 日後	休薬	関連なし	重篤
TS071-03-2	2.5 mg (α -GI 併用)	2018-203	男	59	2.5 mg	アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	軽度	113 日目	回復	70 日後	中止	関連ないとも いえない	重篤でない
					2.5 mg	アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	軽度	113 日目	回復	70 日後	中止	関連ないとも いえない	重篤でない
TS071-03-2	2.5 mg (DPP-4i 併用)	2026-401	女	78	2.5 mg	血中ビリルビン増加	軽度	29 日目	回復	41 日後	中止	多分関連あり	重篤でない
TS071-03-2	2.5 mg (Glinide 併用)	2020-503	男	67	2.5 mg	アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	中等度	236 日目	回復	163 日後	中止	関連なし	重篤でない
					2.5 mg	アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	中等度	236 日目	回復	163 日後	中止	関連なし	重篤でない

a) MedDRA/J ver.15.0

b) 本剤投与開始日より起算した日数

c) 消失日または死亡日

(引用元：2.7.4 項 表 2.7.4.2-48)

(11) 消化器への影響

本薬の非臨床試験において、ラットで腺胃のびらんおよび暗赤色巣、イヌで軟便および下痢が観察されており〔2.6.6 項〕、臨床試験においては、下痢等の消化器症状の発現率が比較的高いことから、本薬の消化器への影響について評価する必要があると考え、症候群別有害事象として検討した。

2 型糖尿病患者対象全試験における消化器に関連する有害事象の発現率は本剤 2.5 mg 群で 19.1% (241/1262 例) であり、本剤群で発現率が高かった有害事象は便秘、下痢であった (表 2.5.5-33)。消化器に関連する有害事象の程度はほとんどが軽度であり、本剤群で高度と判定されたものは 2 例 (結腸ポリープ、腸閉塞各 1 例)、中等度と判定されたものは 14 例に認められた〔2.7.4 項 表 2.7.4.7-付録-51〕。重篤な有害事象は 6 例 (結腸ポリープ 4 例、単径ヘルニア、腸閉塞各 1 例) で発現したが、治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定された。投与中止に至った有害事象は 2 例 (便秘、下痢各 1 例) に認められ、程度は便秘が中等度、下痢が軽度であった。

プラセボ対照試験における発現率は、本剤 2.5 mg 群で 11.2% (22/196 例)、プラセボ群で 11.1% (21/190 例)、2.5 mg 以外の用量群で 6.9~11.7% であり、本剤群の発現率はプラセボ群と同程度であった。また、便秘、下痢の発現率についても、本剤群とプラセボ群で同程度であった (表 2.5.5-34)。

単独療法試験における発現率は、本剤 2.5 mg 群で 16.0% (79/495 例) であった。また、併用療法試験 (本剤 2.5 mg) における発現率は各併用薬群で 17.1~27.4% であり、ビッグアナイド薬併用群など一部の併用薬群においては単独療法試験と比較して発現率が高かったが、個々の有害事象の発現状況については各併用薬群と単独療法試験で大きな違いは認められなかった〔2.7.4 項 表 2.7.4.7-付録-53 表 2.7.4.7-付録-54〕。

以上より、本剤投与時において消化器に関連する有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であり、程度もほとんどが軽度であった。経口血糖降下薬との併用投与時においては、一部の経口血糖降下薬との併用投与時で本剤単独投与時と比較して発現率が高かったが、個々の有害事象の発現状況については単独投与時と大きな違いは認められなかった。

表 2.5.5-33 消化器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）

SOC	PT	プラセボ	本剤				
			0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数		311	60	55	1262	195	58
胃腸障害		40 (12.9)	7 (11.7)	4 (7.3)	241 (19.1)	14 (7.2)	4 (6.9)
	腹部不快感	5 (1.6)			14 (1.1)	1 (0.5)	1 (1.7)
	腹部膨満	1 (0.3)			7 (0.6)		
	腹痛	3 (1.0)			3 (0.2)		
	下腹部痛	1 (0.3)			1 (0.1)		
	上腹部痛	1 (0.3)			8 (0.6)	3 (1.5)	
	裂肛				1 (0.1)		
	アフタ性口内炎				1 (0.1)		
	バレット食道				1 (0.1)		
	口唇炎				5 (0.4)		1 (1.7)
	結腸ポリープ		1 (1.7)		14 (1.1)		
	便秘	6 (1.9)	1 (1.7)	1 (1.8)	50 (4.0)	2 (1.0)	
	齲歯	2 (0.6)	1 (1.7)		20 (1.6)	2 (1.0)	
	下痢	9 (2.9)	3 (5.0)	2 (3.6)	30 (2.4)		1 (1.7)
	腸憩室				1 (0.1)		
	口内乾燥				1 (0.1)		
	十二指腸ポリープ	1 (0.3)			1 (0.1)		
	十二指腸潰瘍				3 (0.2)		
	十二指腸炎				1 (0.1)		
	消化不良				3 (0.2)		
	腸炎	2 (0.6)			6 (0.5)		
	硬便		1 (1.7)		1 (0.1)	1 (0.5)	
	胃ポリープ				5 (0.4)		
	胃潰瘍				5 (0.4)		
	胃炎	1 (0.3)			13 (1.0)	1 (0.5)	
	萎縮性胃炎				1 (0.1)		
	びらん性胃炎				2 (0.2)		
	胃食道逆流性疾患				19 (1.5)	1 (0.5)	
	歯肉腫脹				2 (0.2)		
	歯肉炎	3 (1.0)			8 (0.6)	1 (0.5)	
	痔核		1 (1.7)		3 (0.2)		
	裂孔ヘルニア				3 (0.2)		
	単径ヘルニア				2 (0.2)		
	腸閉塞				1 (0.1)		
	過敏性腸症候群				1 (0.1)		
	悪心	2 (0.6)			2 (0.2)	2 (1.0)	
	食道潰瘍				1 (0.1)		
	膵嚢胞				1 (0.1)		
	耳下腺腫大				1 (0.1)		
	歯周病	3 (1.0)			6 (0.5)	1 (0.5)	
	歯周炎				20 (1.6)	1 (0.5)	
	直腸ポリープ				1 (0.1)		
	唾液腺結石				2 (0.2)		
	口内炎	2 (0.6)	1 (1.7)		15 (1.2)		
	歯痛	1 (0.3)		1 (1.8)	2 (0.2)		
	嘔吐	1 (0.3)			7 (0.6)	1 (0.5)	
	肛門出血	1 (0.3)			1 (0.1)		
	排便障害				1 (0.1)		1 (1.7)
	痔出血				1 (0.1)		
	消化管運動障害				1 (0.1)		
	腸間膜炎				1 (0.1)		

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-49)

表 2.5.5-34 消化器に関連する有害事象の発現状況（プラセボ対照試験）

SOC	PT	プラセボ	本剤				
			0.5 mg	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg
安全性解析対象例数		190	60	55	196	115	58
胃腸障害		21 (11.1)	7 (11.7)	4 (7.3)	22 (11.2)	9 (7.8)	4 (6.9)
	腹部不快感	2 (1.1)			2 (1.0)	1 (0.9)	1 (1.7)
	腹部膨満	1 (0.5)			2 (1.0)		
	腹痛	1 (0.5)			1 (0.5)		
	下腹部痛	1 (0.5)					
	上腹部痛					2 (1.7)	
	口唇炎				1 (0.5)		1 (1.7)
	結腸ポリープ		1 (1.7)				
	便秘	2 (1.1)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.9)	
	齲歯	1 (0.5)	1 (1.7)		1 (0.5)	2 (1.7)	
	下痢	5 (2.6)	3 (5.0)	2 (3.6)	6 (3.1)		1 (1.7)
	腸炎	1 (0.5)					
	硬便		1 (1.7)			1 (0.9)	
	胃炎	1 (0.5)			1 (0.5)	1 (0.9)	
	胃食道逆流性疾患				1 (0.5)		
	歯肉炎	2 (1.1)					
	痔核		1 (1.7)		1 (0.5)		
	悪心	2 (1.1)			1 (0.5)	1 (0.9)	
	歯周病	2 (1.1)			1 (0.5)	1 (0.9)	
	歯周炎				3 (1.5)	1 (0.9)	
	口内炎		1 (1.7)		2 (1.0)		
	歯痛	1 (0.5)		1 (1.8)			
	嘔吐	1 (0.5)			1 (0.5)	1 (0.9)	
	肛門出血	1 (0.5)					
	排便障害						1 (1.7)

例数 (%)

(引用元 : 2.7.4 項 表 2.7.4.2-50)

2.5.5.8 増量時における安全性

長期投与試験の各試験では、本剤 2.5 mg より投与開始し、増量基準を満たした場合には投与 24 週時（ただし TS071-03-4 試験では投与 24 週時以降 40 週まで）に 5 mg へ増量した。

長期投与試験の全期間における増量の有無別の有害事象の発現率は、増量例で 75.6% (303/401 例)、非増量例で 78.7% (496/630 例) であり、増量の有無による発現率の違いは認められなかった。また、増量例における増量前、増量後の有害事象の発現率の比較において、増量後に発現率が上昇する傾向は認められなかった。なお、長期投与試験において多く認められた個々の有害事象についても、いずれも増量後に発現率が上昇する傾向は認められなかった〔2.7.4 項 表 2.7.4.2-52 表 2.7.4.2-53〕。

以上より、本剤 2.5 mg から 5 mg への増量時において、増量前と比較して有害事象の発現率の上昇は認められず、本剤 2.5 mg にて効果不十分な場合に 5 mg へ増量した際の安全性に問題はないものと考えられた。

2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.9.1 患者特性による影響

(1) 性別

2型糖尿病患者対象全試験の本剤 2.5 mg 群における有害事象の発現率は、男性で 70.8% (617/871 例)、女性で 77.5% (303/391 例) であり、男女間で大きな違いはなかった [2.7.4 項 表 2.7.4.5-1]。

(2) 年齢

2型糖尿病患者対象全試験の本剤 2.5 mg 群における有害事象の発現率は 65 歳未満で 71.8% (580/808 例)、65 歳以上で 74.9% (340/454 例) であり、層間で大きな違いはなかった [2.7.4 項 表 2.7.4.5-2]。

(3) BMI

2型糖尿病患者対象全試験の本剤 2.5 mg 群における有害事象の発現率は、BMI が 18.5 未満で 56.3% (9/16 例)、18.5 以上 25.0 未満で 73.3% (441/602 例)、25.0 以上で 73.0% (470/644 例) であり、BMI が 18.5 以上 25.0 未満および 25.0 以上の層では、層間で大きな違いはなかった。BMI が 18.5 未満の層では他の層と比較して発現率が低かったが、被験者数が少なく、他の層との直接的な比較は困難であった [2.7.4 項 表 2.7.4.5-3]。

(4) eGFR

2型糖尿病患者対象全試験の本剤 2.5 mg 群における有害事象の発現率は、eGFR 30 以上 60 未満で 75.7% (137/181 例)、60 以上 90 未満で 73.6% (539/732 例)、90 以上で 70.0% (243/347 例) であり、被験者数が少なかった eGFR 30 未満の層を除いて層間で大きな違いはなかった。なお、腎機能に関連する有害事象について、eGFR の低下に伴って発現率が上昇する傾向は認められなかった [2.7.4 項 表 2.7.4.5-4 表 2.7.4.7-付録-85]。

(5) AST および ALT

2型糖尿病患者対象全試験の本剤 2.5 mg 群における有害事象の発現率は、肝機能異常なし (AST および ALT ともに基準範囲内) で 72.7% (792/1089 例)、肝機能異常あり (AST および ALT の少なくとも一方が基準値上限を超える) で 74.0% (128/173 例) であり、層間で大きな違いはなかった。なお、肝機能に関連する有害事象について、肝機能異常ありの層で発現率が上昇する傾向は認められなかった [2.7.4 項 表 2.7.4.5-5 表 2.7.4.7-付録-87]。

(6) HbA1c

2型糖尿病患者対象全試験の本剤 2.5 mg 群における有害事象の発現率は、HbA1c 7.0%未満で 74.7% (280/375 例)、HbA1c 7.0%以上 8.0%未満で 73.2% (447/661 例)、HbA1c 8.0%以上 9.0%未満で 70.2% (134/191 例)、HbA1c 9.0%以上で 69.4% (59/85 例) であり、層間で大きな違いはなかった [2.7.4 項 表 2.7.4.5-6]。

2.5.5.9.2 疾患特性による影響

(1) 腎機能障害

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）において、本剤5mg単回投与時の安全性に対するeGFRの影響を検討した結果、発現した有害事象およびその発現例数についてeGFRによる違いは認められなかった〔2.7.6.7項〕。

腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（TS071-03-4）において発現した有害事象の発現状況は、単独療法試験および併用療法試験と大きな違いはなく、腎機能に関連する有害事象が特に多く発現する傾向も認められなかった〔2.7.6.22項〕。

また、2型糖尿病患者対象全試験におけるeGFRによる層別解析の結果においても、eGFRと有害事象の発現率との間に一定の傾向は認められなかった〔2.7.4項 表2.7.4.5-4〕。

以上より、腎機能と有害事象の発現率、種類および程度との間に一定の傾向は認められず、腎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。

(2) 肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（TS071-03-7）において、本剤5mg単回投与時の安全性に対する肝機能の影響を検討した結果、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〔2.7.6.8項〕。

また、2型糖尿病患者対象全試験における肝機能異常（ASTおよびALTの少なくとも一方が基準値上限を超える）の有無による層別解析の結果においても、肝機能異常の有無と有害事象の発現率との間に一定の傾向は認められなかった〔2.7.4項 表2.7.4.5-5〕。

以上より、肝機能と有害事象の発現率や種類との間に一定の傾向は認められず、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。

2.5.5.9.3 薬物相互作用

健康成人を対象とした薬物相互作用試験8試験において、経口血糖降下薬および利尿薬との薬物相互作用を検討した結果、いずれの薬剤との併用投与においても、本剤の薬物動態は大きな影響を受けず、相手薬剤の薬物動態にも大きな影響を与えないものと考えられた〔2.7.2.3.1.3項〕。また、本剤および相手薬剤の単独投与時と比較して、併用投与時に有害事象の頻度が増加または程度が増強することとはなかった〔2.7.4項 表2.7.4.5-7〕。

併用療法試験の各併用薬群における有害事象の発現率は、スルホニル尿素薬併用群で73.3%（159/217例）、ビグアナイド薬併用群で78.6%（92/117例）、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用群で75.2%（79/105例）、チアゾリジン薬併用群で84.2%（80/95例）、DPP-4阻害薬併用群で73.9%（82/111例）、グリニド薬併用群で71.2%（42/59例）であり、単独療法試験の本剤2.5mg群における発現率〔66.1%（327/495例）〕と比較して高かったものの、発現状況に大きな違いは認められなかった（表2.5.5-4、表2.5.5-5）。なお、併用療法試験と同様に52週間の長期投与を行った単剤長期投与試験（TS071-03-3）における有害事象の発現率は75.3%（225/299例）であった。

2.5.5.10 臨床検査値、バイタルサイン、心電図

(1) 臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査について、本剤 2.5 mg 以上のすべての用量群で投与 12 週時における投与開始時からの変化量がプラセボ群と比較して明らかな変動（プラセボ対照試験において、本剤群の平均変化量の 95%信頼区間がプラセボ群と重ならない）を認めた検査項目は、赤血球数（上昇）、ヘモグロビン量（上昇）、ヘマトクリット値（上昇）、 γ -GTP（低下）、HDL コレステロール（上昇）、BUN（上昇）、尿酸（低下）、血中 Mg（上昇）、空腹時血糖値（低下）、アセト酢酸（上昇）、 β ヒドロキシ酪酸（上昇）、アディポネクチン（上昇）であった。

このうちアセト酢酸および β ヒドロキシ酪酸は、単独療法試験において投与 2～4 週で上昇のピークを示し、その後低下したが、投与 52 週時においても投与開始時と比較して高かった。また、尿ケトン体については基準値上限を超える変動を認めた被験者が多かった。しかしながら、アセト酢酸および β ヒドロキシ酪酸の上昇はケトアシドーシスに至る程度ではなく、臨床的に問題となるものではなかった。その他の検査項目については、投与 52 週にわたって上昇/低下を続ける傾向はなく、基準範囲を超えて変動する被験者が多く見られる傾向は認められなかった。

eGFR については、単独療法試験および併用療法試験において投与初期にわずかな変動が認められたが、臨床的に問題となる変動ではなかった。また、腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（TS071-03-4）においては、投与初期に軽度の低下が認められたが、その後回復傾向を示し、臨床的に問題となる変動ではなかった〔2.7.4.3 項〕。

(2) バイタルサイン

バイタルサインについて、本剤 2.5 mg 以上のすべての用量群で投与 12 週時における投与開始時からの変化量がプラセボ群と比較して明らかな変動（プラセボ対照試験において、本剤群の平均変化量の 95%信頼区間がプラセボ群と重ならない）を認めた検査項目はなかった。なお、収縮期血圧および拡張期血圧は本剤 2.5 および 5 mg 群でプラセボ群と比較して明らかな低下を示し、10 mg 群においてもプラセボ群と比較して明らかなものではなかったものの低下傾向を示した〔2.7.4.4.1 項〕。

(3) 心電図

心電図パラメータについて、本剤 2.5 mg 以上のすべての用量群で投与 12 週時における投与開始時からの変化量がプラセボ群と比較して明らかな変動（プラセボ対照試験において、本剤群の平均変化量の 95%信頼区間がプラセボ群と重ならない）を認めた検査項目はなかった。なお、QT/QTc 評価試験（TS071-02-11）においては、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、第 III 相二重盲検比較試験（TS071-03-5）および単剤長期投与試験（TS071-03-3）では、精度を高めるため、心電計の機種を統一して記録し、心電図中央測定機関にて循環器専門医により計測された心電図パラメータを用い解析した結果、いずれの試験においても QT 延長の傾向は認められなかった〔2.7.4.4.2 項〕。

2.5.5.11 過量投与、薬物乱用、離脱症状および反跳現象、自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

2 型糖尿病患者対象全試験において、治験薬の用法用量違反（規定量超過）が 7 例で報告された（TS071-03-2 試験、TS071-03-3 試験）。このうち最大 10 mg を 1 回服用した報告があったが、いずれの被験者においても重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象は認められなかった。なお、本剤の臨床試験において、単回投与では 25 mg（TS071-01-1 試験）、反復投与では 10 mg 1 日 1 回 12 週間（TS071-02-3 試験）までの安全性を確認している。

本剤のいずれの臨床試験においても、薬物乱用、離脱症状および反跳現象、自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害を示唆する所見はみられていない。

2.5.5.12 市販後データ

本剤は世界のいずれの国でも承認されておらず、市販後データはない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本剤は、新規の作用機序である SGLT2 阻害作用により血糖コントロールが期待される経口血糖降下薬である。以下に、臨床および非臨床試験成績から得られた本剤のベネフィットとリスクについて述べる。

2.5.6.1 臨床上のベネフィット

(1) 単独療法または併用療法で良好な血糖コントロールが得られる

糖尿病治療において良好な血糖コントロールを維持することは、網膜症、腎症、神経障害等の細小血管症の発症や進展を防止し、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈性疾患等の大血管症の発症を抑制するため臨床的意義が大きい^{8,9,11,12,44}。

単独療法では、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与した際 (TS071-03-5 試験)、プラセボと比較して HbA1c、空腹時血糖値、食後血糖値が有意に低下した。また、投与終了時における HbA1c の治療目標 (7.0%未満および 6.5%未満) 達成率は、本剤 2.5 mg 投与時にプラセボと比較して有意に高かった。また、本剤 2.5 mg を 52 週間投与した際 (TS071-03-3 試験)、HbA1c および空腹時血糖値は投与開始後から有意に低下し、その低下作用は投与 52 週時まで持続した。

併用療法では、既承認の経口血糖降下薬 (スルホニル尿素薬、ビグアナイド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、DPP-4 阻害薬またはグリニド薬) では血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者において本剤 2.5 mg を追加して 52 週間併用投与した際 (TS071-03-1 試験、TS071-03-2 試験)、いずれの併用薬群においても HbA1c および空腹時血糖値は投与開始後から有意に低下し、その低下作用は投与 52 週時まで持続した。

以上より、本剤の良好な血糖コントロールは、単独療法および経口血糖降下薬との併用療法のいずれにおいても認められたため、本剤は初めて薬物療法を開始する患者から、既に薬物療法を実施中の患者に至るまで、幅広い 2 型糖尿病患者層において有用な薬剤であることが示唆された。

(2) 膵 β 細胞に負担をかけない

2 型糖尿病患者における慢性的な高血糖状態は、膵 β 細胞に負担をかけ^{45,46}、インスリンの分泌不全と作用障害がさらに増悪する悪循環 (糖毒性) を引き起こす³。この悪循環に陥らないよう薬物療法を行うにあたっては、膵 β 細胞に負担をかけずに (インスリン分泌を増強させずに) 血糖コントロールすることが、臨床上有用であると考えられる。

本剤 2.5 mg を 1 日 1 回 12 週間 (TS071-02-1 試験、TS071-02-3 試験) または 24 週間 (TS071-03-5 試験) 経口投与した際、投与 12 週および 24 週時の食前および食後 2 時間の血中インスリン値は、投与前値と比較して上昇することはなく、血糖コントロールを改善した。さらに、本剤 2.5 mg の 52 週間単独投与時 (TS071-03-3 試験) および経口血糖降下薬との併用投与時 (TS071-03-1 試験、TS071-03-2 試験) においても、空腹時の血中インスリン値は投与前値と比較して上昇することはなく、血糖コントロールを改善した。膵 β 細胞機能の指標の一つである HOMA- β は、上記のいずれの臨床試験においても大きく変化することなく、膵 β 細胞に負担をかけないことが示唆された。非臨床試験では、耐糖能異常肥満モデル (Zucker fatty ラット) における本薬の経口投与により、インスリン分泌に依存せ

ずに糖負荷後の血糖上昇を抑制した。また、インスリン分泌が障害された糖尿病モデル（ストレプトゾシン誘発糖尿病ラット）では、本薬の混餌投与により膵β細胞量の減少が抑制された。

スルホニル尿素薬は膵β細胞に負担をかけるため、長期投与時にインスリン分泌能が低下し、二次無効を引き起こすことがあり¹⁶、治療の継続を困難にしている。そのため、スルホニル尿素薬服薬患者において、膵β細胞へ更なる負担をかけることなく血糖コントロールできる薬剤を併用投与することは、患者の治療の選択肢を広げることに貢献する。

グリメピリドとの併用長期投与試験（TS071-03-1 試験）の二重盲検期（24 週間）において、スルホニル尿素薬単独投与時に HOMA-β が低下し膵β細胞機能の低下が示唆されたが、本剤とスルホニル尿素薬併用投与時は、HOMA-β に変化は認められなかったことから、膵β細胞に負担をかけないことが示唆された。非臨床試験では、肥満 2 型糖尿病モデル（KKAy マウス）において本薬およびスルホニル尿素薬を単独または併用投与した際、スルホニル尿素薬単独投与時に認められた血中インスリン値の上昇が、併用投与時には抑制された。

以上の臨床および非臨床試験結果より、本剤は 2 型糖尿病患者においてインスリン分泌を増強させることなく、膵β細胞に負担をかけずに血糖コントロールを改善し、膵β細胞の保護作用が示唆されたことから、治療の選択肢を広げることが期待される。

（3） 肥満およびメタボリックシンドローム関連因子の改善が期待される

肥満の改善は血糖コントロールと並んで、糖尿病合併症の発症・進展予防に重要であり、糖尿病治療目標の一つとして体重の良好なコントロールが求められている³。また、インスリン作用を増強する既存の経口血糖降下薬（スルホニル尿素薬¹⁵、チアゾリジン薬¹⁸）では、体重増加の副作用が知られており、2 型糖尿病患者における治療の選択肢が限定される臨床上的の問題がある。

本剤 2.5 mg を 24 週間経口投与した際（TS071-03-5 試験）、プラセボと比較して体重が有意に低下した。また、本剤 2.5 mg を単独（TS071-03-3 試験）または経口血糖降下薬との併用（TS071-03-1 試験、TS071-03-2 試験）にて 52 週間投与した際、体重は投与開始後から有意に低下し、その低下は投与 52 週時まで持続することが確認された。なお、スルホニル尿素薬およびチアゾリジン薬と併用した際も、体重の低下は認められた。本剤の臨床試験において、体重低下の機序を検討することを目的とした評価は行っていないが、本剤 2.5 mg を 24 週間投与した際にプラセボと比較して腹周囲およびアディポネクチンの改善が認められたことから（TS071-03-5 試験）、内臓脂肪の減少が示唆された。なお、本剤と同作用機序のダパグリフロジンは、体脂肪量を減少させると報告されている⁴⁷。

本剤の尿糖排泄作用に伴うカロリーロス等によると考えられるメタボリックシンドローム関連因子（血圧、脂質代謝マーカー、腹周囲、HOMA-R 等）の改善が期待される。本剤の臨床試験において、腹周囲および HOMA-R、また、安全性評価項目として設定した血圧および脂質代謝マーカーは、改善する傾向が認められた。

本剤 2.5 mg を 24 週間経口投与した際、プラセボと比較して腹周囲および HOMA-R の低下が認められた（TS071-03-5 試験）。また、本剤 2.5 mg 投与時に血圧（収縮期血圧・拡張期血圧）および中性脂肪の低下傾向、アディポネクチンおよび HDL コレステロールの上昇傾向が認められた〔2.7.4.3 項、2.7.4.4 項〕。

以上より、本剤の投与により肥満およびメタボリックシンドローム関連因子の改善が期待されるため、本剤は特に肥満およびメタボリックシンドロームを伴う2型糖尿病患者において有用性が期待される薬剤である。

(4) 低血糖発現のリスクが低い

既存の経口血糖降下薬には、単独または併用療法での低血糖のリスクを有する薬剤が多いが¹⁵、本剤はインスリン分泌を介さない作用機序のため、低血糖のリスクは低く、臨床的に有用であると考えられる。

1) 単独療法時の低血糖発現リスクが低い

本剤 2.5 mg の低血糖発現率は、プラセボの低血糖発現率と同程度であった（プラセボ対照試験の併合解析）。本剤 2.5 mg 単独療法時の低血糖の発現率（単独療法試験の併合解析）は 1.6%（8/495 例）であり、既に承認されており、比較的低血糖が少ないとされている DPP-4 阻害薬の単独療法における低血糖発現率^{48,49}と大きな違いは認められなかった。本剤 2.5 mg 単独療法時の低血糖の程度は、中等度の 1 例を除いてすべて軽度であり、重篤な有害事象や第三者の介助が必要となる程度の低血糖、および投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、単独療法時の低血糖発現リスクは低いことが示唆された。

2) スルホニル尿素薬を除く併用療法時の低血糖発現リスクが低い

本剤 2.5 mg と経口血糖降下薬（スルホニル尿素薬を除く）との併用療法における低血糖の発現率（併用療法試験の併合解析）は、いずれの併用薬群においても 4%未満であり、単独療法時の低血糖発現率と大きな違いは認められず、既に承認されている DPP-4 阻害薬の経口血糖降下薬との併用療法における低血糖発現率^{48,49}と比較しても大きな違いは認められなかった。投与中止に至った有害事象は 1 例に認められたが、本剤と経口血糖降下薬（スルホニル尿素薬を除く）の併用療法における低血糖の程度はすべて軽度であり、重篤な有害事象や第三者の介助が必要となる程度の低血糖は認められなかった。

以上より、スルホニル尿素薬を除く経口血糖降下薬との併用療法時の低血糖発現リスクは低いことが示唆された。

(5) 中等度までの腎機能障害患者および肝機能障害患者、高齢者における用量調整が不要である

腎機能障害や肝機能障害を有する患者、および高齢者に対して本剤にて治療を開始する際、用量調整が不要であることは、これらの患者に安全で有効な治療機会を提供し、臨床使用上の利便性にもつながると考えられる。

本剤の薬物動態は、腎機能障害（eGFR $\geq$ 15）の有無や程度によって大きな影響を受けなかった（TS071-02-6 試験）。また、中等度の腎機能障害（30 $\leq$ eGFR $\leq$ 59）を伴う2型糖尿病患者において、腎機能障害の程度に応じた投与量の調整は行わなかったが、本剤 2.5 mg の有効性が確認され、腎機能障害の程度にかかわらず忍容性は良好であった（TS071-03-4 試験）。したがって、中等度までの腎機能障害患者（eGFR $\geq$ 30）における用量調整は不要と考えた。

本剤の薬物動態は、肝機能障害〔Child-Pugh Class A（軽度）および Class B（中等度）〕の有無や程度により大きな影響を受けなかった（TS071-03-7 試験）。したがって、中等度までの肝機能障害患者における用量調整は不要と考えた。

高齢者における薬物動態パラメータ（TS071-02-10 試験）は、健康成人における薬物動態パラメータ（TS071-01-1 試験）と比較して顕著な違いは認められなかった。したがって、高齢者における用量調整は不要と考えた。

以上より、中等度までの腎機能障害患者および肝機能障害患者、高齢者における用量調整が不要であるため、本剤は特別な患者集団においても使いやすい薬剤であると考えられる。

（6） 経口血糖降下薬との併用が可能である。また、併用薬との薬物相互作用のリスクが低い。

本剤の薬物動態は併用した経口血糖降下薬により大きな影響を受けず、本剤は併用した経口血糖降下薬の薬物動態に大きな影響を与えなかった（TS071-02-4 試験、TS071-02-5 試験、TS071-02-7 試験、TS071-02-8 試験、TS071-02-9 試験、TS071-03-9 試験）。また、本剤 2.5 mg と経口血糖降下薬を 52 週間併用投与した際（TS071-03-1 試験、TS071-03-2 試験）、特定の薬剤との併用において有害事象が高くなる傾向は認められず、安全性に大きな問題は認められなかった。

非臨床試験において、本薬は複数の代謝酵素により代謝されることが示唆されたため、併用薬が本剤の代謝酵素を阻害することにより本剤の薬物動態に影響を受ける可能性は低いと考えられた。さらに、本薬は、臨床用量における血中濃度範囲において、CYP 阻害および誘導作用、薬物トランスポーター阻害作用を示さなかった。なお、臨床試験において、本剤の薬物動態は併用した利尿薬により大きな影響を受けず、本剤は併用した利尿薬の薬物動態に大きな影響を与えなかった（TS071-03-6 試験、TS071-03-8 試験）

以上より、本剤は、経口血糖降下薬との併用が可能であること、併用薬との薬物相互作用のリスクが低いことから、臨床現場に幅広い治療選択肢をもたらすことが期待される。

2.5.6.2 臨床上的リスク

（1） スルホニル尿素薬との併用療法における低血糖

スルホニル尿素薬を除く併用療法時の低血糖リスクが低いことはベネフィットの項へ記載したが、スルホニル尿素薬との併用療法においては低血糖発現率が高い傾向にあったため、リスクについて検討を行った。

本剤 2.5 mg とスルホニル尿素薬を 24 週間併用投与した時の低血糖発現率は 8.7% であり、スルホニル尿素薬単独投与時の低血糖発現率（4.2%）と比較して高かった（TS071-03-1 試験）。本剤とスルホニル尿素薬を 52 週間併用投与した際の低血糖発現率は 9.2%（20/217 例）であり（併用療法試験の併合解析）、本剤 2.5 mg 単独療法時の低血糖発現率 1.6%（単独療法試験の併合解析）と比較して高かったが、既に承認されている DPP-4 阻害薬のスルホニル尿素薬との併用療法における低血糖発現率（テネリグリブチン：10.1%、アナグリブチン：13.3%）^{48,49} と大きな違いは認められなかった。また、有害事象として報告された低血糖は、中等度の 1 例を除いてすべて軽度であり、重篤な有害事象や第三者の介助が必要となる程度の低血糖、および投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、臨床試験においては重篤な低血糖等は認められていないものの、スルホニル尿素薬との併用療法においては低血糖の発現率が高くなることが示唆されたため、スルホニル尿素薬との併用療法における低血糖には留意する必要があると考え、添付文書（案）「使用上の注意」に、スルホニル尿素薬併用投与時は低血糖に注意すること、および低血糖発現時の処置方法について記載した。

（2） 心血管系への影響

本剤 2.5 mg 投与時の心血管系疾患に関連する有害事象の発現率（2 型糖尿病患者対象全試験の併合解析）は 4.1%（52/1262 例）であり、主な有害事象は、動悸、心房細動、脳梗塞、狭心症、末梢性浮腫であった。また、本剤 2.5 mg 単独療法における心血管系疾患に関連する有害事象の発現率（単独療法試験の併合解析）は 2.8%、本剤 2.5 mg と経口血糖降下薬との併用療法における心血管系疾患に関連する有害事象の発現率（併用療法試験の併合解析）は、スルホニル尿素薬併用時は 4.6%、ビッグアナイド薬併用時は 1.7%、 α -グルコシダーゼ阻害薬併用時は 6.7%、チアゾリジン薬併用時は 6.3%、DPP-4 阻害薬併用時は 4.5%、グリニド薬併用時は 1.7%であった。

本剤 2.5 mg 投与時の心血管系疾患のリスク予知因子〔体重、血圧、脂質代謝マーカー（LDL、HDL コレステロール等）、心電図〕^{30,50}については、体重および血圧の低下傾向、LDL コレステロールは一定の傾向を認めず、HDL コレステロールの上昇傾向および中性脂肪の低下傾向が認められ、心電図パラメータの推移は臨床的に問題となる変動ではなかった〔2.7.4.3 項、2.7.4.4 項〕。また、QT/QTc 評価試験（TS071-02-11 試験）において、本剤投与による QT/QTc 間隔への影響は認められなかった。さらに、第 III 相二重盲検比較試験（TS071-03-5）および単剤長期投与試験（TS071-03-3）では、精度を高めるため、心電計の機種を統一して記録し、心電図中央測定機関にて循環器専門医により計測された心電図パラメータを用い解析した結果、いずれの試験においても QT 延長の傾向は認められなかった。

以上より、本剤の臨床試験においては心血管系疾患のリスクを上昇させるようなリスク予知因子の変化は認められておらず、心血管系への影響の懸念は低いと考えられる。しかしながら、承認申請時のデータでは追跡期間・症例数ともに限られており、心血管系疾患のリスクを完全には評価できないことから、製造販売後調査においてデータを集積する。

（3） その他のリスク

1) 比較的良好に見られる有害事象

本剤 2.5 mg 投与時に、有害事象として鼻咽頭炎（26.2%）、C-反応性蛋白増加（8.8%）および上気道感染（6.3%）が比較的良好に見られたが（2 型糖尿病患者対象全試験の併合解析）、程度はほとんどが軽度であった。また、本剤 2.5 mg 投与時の鼻咽頭炎、C-反応性蛋白増加および上気道感染の発現率は、いずれもプラセボと比較して高い傾向は認められなかった（プラセボ対照試験の併合解析）。

本剤 2.5 mg 投与時に、副作用として頻尿（2.8%）、低血糖症（2.4%）および尿中 β_2 ミクログロブリン増加（2.1%）が比較的良好に見られた（2 型糖尿病患者対象全試験の併合解析）。このうち、頻尿については、プラセボと比較して本剤で多く発現する傾向が認められたが（プラセボ対照試験の併合解析）、程度はほとんどが軽度であった。なお、低血糖症および尿中 β_2 ミクログロブリン増加については、プラセボと比較して本剤で多く発現する傾向は認められなかった。

以上より、本剤の臨床試験において比較的良好に見られた有害事象は、いずれも臨床的に大きな問題を示唆するものではなかった。

2) 類薬で報告されているリスク

本薬と同作用機序のダパグリフロジンで報告されている^{39,40,41}「循環血漿量減少を示唆する臨床検査値の変化」、「尿路・生殖器感染症」、「腎機能への影響」、「肝機能への影響」、「骨代謝への影響」、「悪性腫瘍」について、以下のとおり有害事象の発現状況を評価した。

a) 循環血漿量減少を示唆する臨床検査値の変化

循環血漿量減少に関連する臨床検査値は、本剤 2.5 mg 投与時にプラセボと比較して赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値および BUN の軽度上昇を認めたが、基準範囲を超えて変動する被験者が多く見られる傾向は認められなかった。また、評価時期別の解析において、上記臨床検査値は、投与 20 週付近まで上昇傾向を示したが、その後は投与 52 週まではほぼ一定で推移しており、投与期間を通じて上昇を続ける傾向は認められなかった。また、電解質については、循環血漿量の減少を示唆する変動は認められなかった〔2.7.4.3 項〕。

本剤 2.5 mg 投与時の循環血漿量減少に関連する有害事象の発現率（2 型糖尿病患者対象全試験の併合解析）は 1.6%（20/1262 例）であり、程度はほとんどが軽度であった。投与中止に至った有害事象は 2 例に認められたが、いずれも程度は軽度であった。本剤 2.5 mg 投与時の有害事象発現率は、プラセボと比較して大きな違いはなかった（プラセボ対照試験の併合解析）。

以上より、本剤の臨床試験において循環血漿量の減少を示唆する臨床検査値の軽微な変化は認められたが、臨床的に大きな問題となる程度ではなかった。

b) 尿路・生殖器感染症

本剤 2.5 mg 投与時の尿路感染症に関連する有害事象の発現率（2 型糖尿病患者対象全試験の併合解析）は 3.1%（39/1262 例）であり、男女別の発現率の集計においては、男性では 0.8%、女性では 8.2% に尿路感染症に関連する有害事象が認められた。尿路感染症に関連する有害事象の程度は、ほとんどが軽度であり、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象は認められなかった。なお、本剤 2.5 mg 投与時の有害事象発現率は、プラセボと同程度であった（プラセボ対照試験の併合解析）。

本剤 2.5 mg 投与時の生殖器感染症に関連する有害事象の発現率（2 型糖尿病患者対象全試験の併合解析）は、1.3%（16/1262 例）であり、男女別の発現率の集計においては、男性では 0.5%、女性では 3.1% に生殖器感染症に関連する有害事象が認められた。生殖器感染症に関連する有害事象の程度は、ほとんどが軽度であった。投与中止に至った有害事象は 1 例に認められたが、程度は軽度であった。なお、本剤 2.5 mg 投与時の有害事象発現率は、プラセボと同程度であった（プラセボ対照試験の併合解析）。

以上より、本剤投与時に尿路・生殖器感染症は認められたものの、その有害事象のほとんどは軽度であり、临床上大きな問題となる程度ではなかった。

c) 腎機能への影響

本剤 2.5 mg 投与時の腎機能に関連する有害事象の発現率（2 型糖尿病患者対象全試験の併合解析）は 12.8%（161/1262 例）であった。発現した有害事象の多くは頻尿および軽度の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。投与中止に至った有害事象は 3 例に認められたが、中等度の 1 例を除いて軽度であった。また、本剤投与後 52 週間の eGFR（単独療法試験および併用療法試験の併合解析）は、本剤投与初期にわずかな変動が認められたが、臨床的に問題となる変動ではなかった。

腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者に本剤を 52 週間投与した際の腎機能に関連する有害事象の発現率（TS071-03-4 試験）は 11.9%であり、腎機能障害患者において腎機能に関連する有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった。また、eGFR は本剤投与初期に軽度の低下が認められたが、その後回復傾向を示し、臨床的に問題となる変動ではなかった。

腎機能関連の臨床検査値は、本剤 2.5 mg 投与時にプラセボと比較して BUN の軽度上昇が認められたが、クレアチニン等の変化に一定の傾向は認められず、腎機能の異常を示唆する変動ではなかった〔2.7.4.3 項〕。

以上より、本剤投与時に腎機能に関連する有害事象は認められたものの、臨床で大きな問題となる程度ではなかった。

d) 肝機能への影響

本剤 2.5 mg 投与時の肝機能に関連する有害事象の発現率（2 型糖尿病患者対象全試験の併合解析）は 3.2%（40/1262 例）であった。肝機能に関連する重篤な有害事象は 3 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。投与中止に至った有害事象は 4 例に認められ、程度は高度の 1 例、中等度の 1 例を除いて軽度であった。なお、AST、ALT および総ビリルビンに関連する有害事象の程度はほとんどが軽度であり、Hy's law⁴³に該当する肝機能異常は認められなかった。

肝機能関連の臨床検査値は、本剤 2.5 mg 投与時にプラセボと比較して γ -GTP、AST および ALT の低下傾向等が認められており、肝機能の悪化を示唆する変化ではなかった〔2.7.4.3 項〕。

以上より、本剤投与時に肝機能に関連する有害事象は認められたものの、臨床で大きな問題となる程度ではなかった。

e) 骨代謝への影響

本剤 2.5 mg 投与時の骨代謝に関連する有害事象の発現率（2 型糖尿病患者対象全試験の併合解析）は 1.9%（24/1262 例）であった。また、腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者に本剤を 52 週間投与した際の骨代謝に関連する有害事象の発現率（TS071-03-4 試験）は 1.4%であった。本薬と同作用機序のダパグリフロジンの臨床試験において、中等度の腎機能障害患者は骨折の発現が多かったことが報告されているが^{39,40}、本剤の臨床試験では、腎機能障害患者において骨代謝に関連する有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった。骨代謝に関連する有害事象の大半は骨折であったが、治験薬との因果関係がない偶発的な事象が多く、投与中止に至った有害事象は 1 例に認められた。

骨代謝関連の臨床検査値は、本剤 2.5 mg 投与時にプラセボと比較して血中 Mg の明らかな増加が認められた〔2.7.4.3 項〕。その他の項目は併合解析において明らかな変動が認められなかったが、血中

P および NTx は本剤 2.5 mg を 24 週間投与した際にプラセボと比較して有意に上昇した (TS071-03-5 試験)。いずれの項目についても、投与期間を通じて上昇を続ける傾向は認められなかった。

以上より、本剤投与時に骨代謝に関連する有害事象は認められたものの、臨床上大きな問題となる程度ではなかった。

f) 悪性腫瘍

本剤投与時の悪性腫瘍は 1630 例中 23 例に認められた (表 2.5.5-26)。本剤投与時に認められた悪性腫瘍は、発現部位に一定の傾向はなく、これらは糖尿病患者における疫学調査⁴²や既存の経口血糖降下薬投与時^{48,49}に認められている悪性腫瘍の発現状況と大きな違いはなかった。本剤投与時に認められた悪性腫瘍の治験薬との因果関係については、「関連ないともいえない」と判定された腎細胞癌 1 例を除き、その他はすべて治験薬との因果関係は否定された。

本薬と同作用機序のダパグリフロジンの臨床試験において、膀胱癌、前立腺癌および乳癌が対照群と比較して実薬で多かった報告があるが^{39,40,41}、本剤の臨床試験においては膀胱癌 1 例、前立腺癌 2 例、乳癌 1 例が認められた。

以上より、本剤投与時ににおいて認められた悪性腫瘍の発現部位に一定の傾向はなかったものの、承認申請時のデータでは追跡期間・症例数ともに限られており、悪性腫瘍のリスクを完全には評価できないことから、製造販売後においても情報を収集する。

3) その他、作用機序や非臨床試験の結果から推察されるリスク

上述のリスク以外に、本薬の作用機序から推察されるリスクとして「頻尿」および「ケトン体上昇」について、非臨床試験の結果 (ラットにおいて腺胃のびらんおよび暗赤色巣、イヌにおいて軟便および下痢が観察) から推察されるリスクとして「消化器への影響」について、以下のとおり有害事象の発現状況を評価した。

a) 頻尿

本剤 2.5 mg 投与時の頻尿に関連する有害事象の発現率 (2 型糖尿病患者対象全試験の併合解析) は 3.3% (42/1262 例) であった。頻尿に関連する有害事象の多くは副作用と判定されたが、程度はほとんどが軽度であり、高度と判定された有害事象および重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 2 例に認められ、程度は中等度、軽度が各 1 例であった。なお、本剤 2.5 mg 投与時の有害事象発現率は、プラセボと比較して高かった (プラセボ対照試験の併合解析)。

以上より、本剤投与時に頻尿に関連する有害事象は認められたものの、臨床上大きな問題となる程度ではなかった。

b) ケトン体上昇

本剤 2.5 mg 投与時のケトン体に関連する有害事象の発現率 (2 型糖尿病患者対象全試験の併合解析) は 3.0% (38/1262 例) であった。ケトン体に関連する有害事象の多くは副作用と判定され、投与中止に至った有害事象は 1 例に認められたが、程度はほとんどが軽度であった。なお、本剤 2.5 mg 投与時の有害事象発現率は、プラセボと比較して高かった (プラセボ対照試験の併合解析)。

ケトン体に関連する臨床検査値は、本剤 2.5 mg 投与時にプラセボと比較して血中ケトン体 (β ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸) の上昇が認められたが、ケトアシドーシスに至る程度のものではなかった。また、評価時期別の解析において、投与初期に血中ケトン体の上昇傾向がみられているが、その後は一定で推移しており、投与期間を通じて上昇が持続する傾向は認められなかった〔2.7.4.3 項〕。なお、空腹時に認めた血中ケトン体の高値は、食後に速やかに低下しており、回復性が認められた (TS071-03-5 試験、TS071-02-3 試験)。

以上より、本剤投与時にケトン体上昇に関連する有害事象は認められたものの、臨床上大きな問題となる程度ではなかった。

c) 消化器への影響

本剤 2.5 mg 投与時の消化器に関連する有害事象の発現率 (2 型糖尿病患者対象全試験の併合解析) は 19.1% (241/1262 例) であり、便秘および下痢が多かった。発現した有害事象の程度は、ほとんどが軽度であった。投与中止に至った有害事象は 2 例に認められ、程度は中等度、軽度が各 1 例であった。本剤 2.5 mg 投与時の消化器に関連する有害事象の発現率は、プラセボと同程度であった (プラセボ対照試験の併合解析)。なお、本剤 2.5 mg 単独療法時と、本剤 2.5 mg と経口血糖降下薬との併用療法時の消化器に関連する有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった (単独療法試験および併用療法試験の併合解析)。

以上より、本剤投与時に消化器に関連する有害事象は認められたものの、臨床上大きな問題となる程度ではなかった。

2.5.6.3 結論

本剤は SGLT2 阻害作用により、近位尿細管におけるグルコース再吸収を阻害して尿糖を排泄させる新規作用機序の経口血糖降下薬である。

本剤の有効性について、本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) 1 日 1 回投与により、単独療法および経口血糖降下薬との併用療法のいずれにおいても長期にわたり良好な血糖コントロールが得られることが確認された。また、本剤はインスリン分泌を介さない機序であるため膵 β 細胞に負担をかけないこと、薬物相互作用のリスクが低い他剤と併用可能であること、中等度までの腎機能障害患者および肝機能障害患者や高齢者等の特別な患者集団においても用量調整が不要であること、体重低下やメタボリックシンドローム関連因子を改善することから、本剤は幅広い 2 型糖尿病患者において有用性が期待でき、臨床での使用において汎用性の高い薬剤であると考えられた。

本剤の安全性について、本剤 2.5 mg (5 mg への増量を含む) の単独療法および経口血糖降下薬との併用療法での長期投与 (52 週間) における忍容性は、いずれも良好と考えられた。低血糖については、単独療法および経口血糖降下薬 (スルホニル尿素薬を除く) との併用療法においては、リスクは低いと考えられた。なお、スルホニル尿素薬との併用療法においては、低血糖の発現率が高くなることが示唆されたが、重篤な低血糖等は認められなかった。心血管系への影響については、承認申請時のデータでは追跡期間・症例数ともに限られており、心血管系疾患の安全性を完全には評価できていないが、心血管系疾患のリスク予知因子を上昇させる変化は認められなかった。したがって、本剤は全般的に良好な忍容性を示し、安全性の高い薬剤であると考えられた。

以上より、本剤は2型糖尿病治療に大きく貢献できる新規作用機序の経口血糖降下薬であると考えられた。

2.5.7 参考文献

- ¹ 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室. 平成19年国民健康・栄養調査結果の概要について. 平成20年12月25日. [添付資料5.4-05]
- ² 清野 裕, 南條 輝志男, 田嶋 尚子, 門脇 孝, 柏木 厚典, 荒木 栄一, ほか; 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病. 2010;53:450-67. [添付資料5.4-06]
- ³ 日本糖尿病学会, editors. 糖尿病治療ガイド 2012-2013. 東京:文光堂;2012. [添付資料5.4-07]
- ⁴ Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Yamamoto T, Sone H, Ohashi Y, et al; Japan Diabetes Complications Study Group. Incidence and progression of diabetic retinopathy in japanese adults with type 2 diabetes: 8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). Diabetologia. 2011;54:2288-94. [添付資料5.4-08]
- ⁵ Katayama S, Moriya T, Tanaka S, Tanaka S, Yajima Y, Sone H, et al; Japan Diabetes Complications Study Group. Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in japanese type 2 diabetic individuals: the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). Diabetologia. 2011;54:1025-31. [添付資料5.4-09]
- ⁶ Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, et al; Japan Diabetes Complications Study Group. Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:3448-56. [添付資料5.4-10]
- ⁷ 日本糖尿病学会, editors. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010. 東京:南江堂;2010. [添付資料5.4-11]
- ⁸ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-86. [添付資料5.4-12]
- ⁹ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-53. [添付資料5.4-13]
- ¹⁰ Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 1995;28:103-17. [添付資料5.4-14]
- ¹¹ Balkau B, Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyörälä K; DECODE Study Group; European Diabetes Epidemiology Group. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. Diabetologia. 2004;47:2118-28. [添付資料5.4-15]
- ¹² Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care. 1999;22:920-4. [添付資料5.4-16]

- 13 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89. [添付資料5.4-49]
- 14 日本糖尿病対策推進会議, editors. 糖尿病治療のエッセンス 2012年版. 東京:文光堂;2012. [添付資料5.4-17]
- 15 Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303:1410-8. [添付資料5.4-18]
- 16 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-43. [添付資料5.4-19]
- 17 ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会. ビグアナイド薬の適正使用に関する Recommendation. 2012年2月1日. 日本糖尿病学会ホームページ. [添付資料5.4-20]
- 18 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89. [添付資料5.4-21]
- 19 Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180:32-9. [添付資料5.4-22]
- 20 Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011;34:916-22. [添付資料5.4-23]
- 21 Caisse nationale de l'assurance maladie, Paris, France. Risk of bladder cancer in people with diabetes treated with pioglitazone in France: a group study on SNIRAM and PMSI data. Cnamts – DSES – DESP – pioglitazone and bladder cancer – document of 07/06/2011. [添付資料5.4-24]
- 22 Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care*. 2000;23:202-7. [添付資料5.4-25]
- 23 インクレチン (GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬) の適正使用に関する委員会. 「インクレチン (GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬) の適正使用に関する委員会」から. 2011年9月29日. 日本糖尿病学会ホームページ. [添付資料5.4-26]
- 24 小林 正, 山崎 勝也, 金塚 東; 糖尿病データマネジメント研究会. CoDiCデータ解析からみた糖尿病専門施設における治療実態. 糖尿病診療マスター. 2006;4:751-5. [添付資料5.4-27]
- 25 Silverman M, Turner RJ. Glucose transport in the renal proximal tubule. *Handbook of Physiology, Renal Physiology*. 1992;8:2017-38 [添付資料5.4-01]
- 26 Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest*. 1994;93:397-404. [添付資料5.4-02]
- 27 You G, Lee WS, Barros EJ, Kanai Y, Huo TL, Khawaja S, et al. Molecular characteristics of Na⁺-coupled glucose transporters in adult and embryonic rat kidney. *J Biol Chem*. 1995;270:29365-71. [添付資料5.4-03]

- ²⁸ Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2012;12:230-8. [添付資料5.4-28]
- ²⁹ Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:495-502. [添付資料5.4-29]
- ³⁰ 経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン. [平成22年7月9日薬食審査発0709第1号] [添付資料5.4-30]
- ³¹ 非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価. [平成21年10月23日薬食審査発1023第1号] [添付資料5.4-50]
- ³² 村主 教行, 石川 英司, 大河内 一宏, 山原 弘, 田村 繁樹, 濱浦 健司, ほか. 開発段階における経口固形製剤（通常製剤）の製剤変更時のバイオアベイラビリティ評価試験について. *医薬品研究*. 2006;37:381-91 [添付資料5.4-31]
- ³³ 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン. [平成18年11月24日薬食審査発第1124004号] [添付資料5.4-32]
- ³⁴ 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン. [平成18年11月24日薬食審査発第1124004号] [添付資料5.4-33]
- ³⁵ 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン. [平成24年2月29日薬食審査発0229第10号] [添付資料5.4-34]
- ³⁶ 薬物相互作用の検討方法について. [平成13年6月4日医薬審発813号] [添付資料5.4-35]
- ³⁷ Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, et al; JDC Study Group. Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: The Japan Diabetes Complications Study (JDACS) study design. Baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res*. 2002;34:509-15. [添付資料5.4-36]
- ³⁸ Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: Metabolism and clinical practice. *Curr Drug Metab*. 2011;12:57-69. [添付資料5.4-37]
- ³⁹ Background document: Dapagliflozin, US Food and Drug Administration, Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. [添付資料5.4-40]
- ⁴⁰ Assessment report: Forxiga, EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [添付資料5.4-48]
- ⁴¹ Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca. Forxiga (Dapagliflozin) Summary of Product Characteristics (SmPC). [添付資料5.4-38]
- ⁴² Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med*. 2006;166:1871-7. [添付資料5.4-39]
- ⁴³ Guidance for industry. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. FDA. July 2009. [添付資料5.4-54]
- ⁴⁴ Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). An international multicenter study of the comparative efficacy of

rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1737-43. [添付資料5.4-41]

- 45 Festa A, Williams K, D'Agostino R Jr, Wagenknecht LE, Haffner SM. The natural course of β -cell function in nondiabetic and diabetic individuals: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2006;55:1114-20. [添付資料5.4-42]
- 46 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12. [添付資料5.4-43]
- 47 Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1020-31. [添付資料5.4-44]
- 48 テネリア錠20 mgに関する資料 2.7.4 臨床的安全性. (申請資料概要) [添付資料5.4-45]
- 49 スイニー錠100 mgに関する資料 2.7.4. 臨床的安全性. (申請資料概要) [添付資料5.4-46]
- 50 Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373:1765-72. [添付資料5.4-47]