

**デベルザ錠20mg/アプルウェイ錠20mg  
(トホグリフロジン水和物)  
[2型糖尿病]**

第2部 (モジュール 2)

CTD の概要 (サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

興和株式会社/サノフィ株式会社

## 略語一覧

略号	英名	和名
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
AUC <sub>0-2</sub>	AUC from time zero to 2 hours	0時間から2時間までの AUC
AUC <sub>0-24</sub>	AUC from time zero to 24 hours	0時間から24時間までの AUC
AUC <sub>1-24</sub>	AUC from 1hour to 24 hours	投与1時間後から24時間までの AUC
AUC <sub>inf</sub>	AUC from time zero to infinity	0時間から無限大時間までの AUC
AUC <sub>last</sub>	AUC from time zero to time of the last measurable concentration	0時間から定量可能な時間までの AUC
$\alpha$ -GI	$\alpha$ -glucosidase inhibitor	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤
BAP	Bone-alkaline phosphatase	骨型アルカリフォスファターゼ
BG	Biguanide derivative	ビグアナイド剤
BMI	body mass index	肥満度指数
Ccr(Horio)	Creatinine clearance(Horio)	Horio 等による補正式に基づくクレアチンクリアランス
CL <sub>R</sub>	Renal clearance	腎クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ4
DPP-4I	Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor	ジペプチジルペプチダーゼ4阻害剤
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
eGFR <sub>MDRD</sub>	Estimated glomerular filtration rate calculated by formula of modification of diet in renal disease	MDRD 式により算出した推定糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
fe	Fraction of administered dose excreted in urine	尿中排泄率
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Hemoglobin A1c	糖化ヘモグロビン
hERG	Human ether-a-go-go related gene	—
HOMA- $\beta$	Homeostasis model assessment $\beta$ -cell function	インスリン分泌能指数
HOMA-IR	Homeostasis model assessment insulin resistance	インスリン抵抗性指数
IC <sub>50</sub>	Concentration producing 50% inhibition	50%阻害濃度
JDS	Japan diabetes society	日本糖尿病学会
LOCF	Last observation carried forward	—
MDR1	Multidrug resistance protein 1	多剤耐性蛋白質1
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MRT	Mean residence time	平均滞留時間

略号	英名	和名
NGSP	National glycohemoglobin standardization program	(HbA1c の) 国際標準値
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP1B	Organic anion transporting polypeptide 1B	有機アニオントランスポーターポリペプチド1B
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PMDA	Pharmaceuticals and medical devices agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PT	Preferred term	基本語
PTH-intact	Parathyroid hormone, intact	副甲状腺ホルモン intact
QOL	Quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	Corrected QT interval	RR 間隔で補正した QT 間隔
SGLT	Sodium-glucose cotransporter	ナトリウム・グルコース共輸送体
SU	Sulfonylurea	スルホニルウレア剤
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
$T_{max}$	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
TZD	Thiazolidinedione	チアゾリジン誘導体
25(OH)D	Vitamin D, 25-hydroxy	25位水酸化ビタミン D

トホグリフロジン及び代謝物の略称は、2.7.2トホグリフロジン及び代謝物の略称一覧を参照。

## 目次

	頁
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 2型糖尿病の臨床的・病態生理学的側面.....	8
2.5.1.1.1 2型糖尿病の病態.....	8
2.5.1.1.2 2型糖尿病の診断.....	8
2.5.1.1.3 2型糖尿病治療の疫学.....	9
2.5.1.1.4 2型糖尿病治療の目標.....	9
2.5.1.1.5 2型糖尿病の治療.....	10
2.5.1.2 臨床試験に関する科学的背景・根拠.....	11
2.5.1.2.1 薬物治療の現状と問題点.....	11
2.5.1.2.2 トホグリフロジンの作用機序.....	12
2.5.1.2.3 本剤に期待される臨床的位置づけ.....	14
2.5.1.3 臨床開発の経緯及び計画.....	14
2.5.1.3.1 日本での臨床開発の経緯及び計画.....	14
2.5.1.3.2 海外での臨床開発の経緯及び計画.....	15
2.5.1.3.3 主な治験相談内容.....	16
2.5.1.4 臨床試験データパッケージ.....	16
2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守.....	17
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	18
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	20
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた <i>In vitro</i> 試験.....	20
2.5.3.2 薬物動態.....	20
2.5.3.2.1 健康成人及び2型糖尿病患者における薬物動態.....	20
2.5.3.2.2 吸収, 分布, 代謝, 排泄.....	21
2.5.3.3 薬物動態に対する内因性要因の影響.....	22
2.5.3.3.1 腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響.....	22
2.5.3.3.2 肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響.....	22
2.5.3.3.3 性別, 年齢.....	23
2.5.3.3.4 体重.....	23
2.5.3.4 薬物動態に対する外因性要因の影響.....	23
2.5.3.4.1 薬物相互作用.....	23
2.5.3.4.1.1 ケトコナゾール, プロベネシドとの薬物相互作用.....	23
2.5.3.4.1.2 併用可能性の高い薬剤との薬物相互作用.....	23
2.5.3.4.2 食事の影響.....	24
2.5.3.5 薬力学.....	24

2.5.4	有効性の概括評価	26
2.5.4.1	有効性評価に用いた臨床試験のデザイン	26
2.5.4.2	患者背景	27
2.5.4.3	有効性成績	27
2.5.4.3.1	HbA1c (JDS)	27
2.5.4.3.1.1	単独療法 24 週	27
2.5.4.3.1.2	単独療法長期	30
2.5.4.3.1.3	併用療法	31
2.5.4.3.2	血糖値	32
2.5.4.3.2.1	単独療法 24 週	32
2.5.4.3.2.2	単独療法長期	32
2.5.4.3.2.3	併用療法	33
2.5.4.3.3	体重	33
2.5.4.3.3.1	単独療法 24 週	33
2.5.4.3.3.2	単独療法長期	33
2.5.4.3.3.3	併用療法	33
2.5.4.3.4	その他の評価項目	34
2.5.4.4	部分集団での有効性	36
2.5.4.4.1	部分集団での有効性	36
2.5.4.4.2	特別な患者集団での有効性	36
2.5.4.4.2.1	腎機能障害	36
2.5.4.4.3	国際共同試験での有効性 (12 週間投与)	37
2.5.4.5	効果の持続及び耐薬性	37
2.5.4.6	推奨用法・用量	39
2.5.4.6.1	投与方法	39
2.5.4.6.2	用量	39
2.5.4.6.2.1	薬力学的観点	39
2.5.4.6.2.2	有効性の観点	39
2.5.4.6.2.3	安全性の観点	40
2.5.4.6.3	推奨用法・用量に関するまとめ	41
2.5.4.6.4	特別な患者集団での用量	41
2.5.5	安全性の概括評価	43
2.5.5.1	安全性評価に用いた臨床成績の概略	43
2.5.5.2	曝露状況	44
2.5.5.2.1	単独療法	44
2.5.5.2.2	併用療法	45
2.5.5.3	人口統計学的特性及びその他の特性	45
2.5.5.3.1	単独療法	45

2.5.5.3.2	併用療法	45
2.5.5.4	有害事象	45
2.5.5.4.1	比較的良好にみられる有害事象	46
2.5.5.4.1.1	単独療法	46
2.5.5.4.1.2	併用療法	53
2.5.5.4.2	重症度別有害事象	57
2.5.5.4.2.1	単独療法	57
2.5.5.4.2.2	併用療法	57
2.5.5.4.3	発現時期別有害事象	58
2.5.5.4.3.1	単独療法	58
2.5.5.4.3.2	併用療法	58
2.5.5.4.4	死亡に至った有害事象	59
2.5.5.4.5	重篤な有害事象	59
2.5.5.4.5.1	単独療法	59
2.5.5.4.5.2	併用療法	59
2.5.5.4.5.3	その他の国内臨床試験	60
2.5.5.4.6	その他の重要な有害事象	60
2.5.5.4.6.1	投与中止に至った有害事象	61
2.5.5.4.6.2	低血糖	61
2.5.5.4.6.3	尿路・性器感染症	62
2.5.5.4.6.4	多尿・頻尿・脱水	63
2.5.5.4.6.5	虚血性心疾患及び心不全・脳血管障害に関連する有害事象	65
2.5.5.4.6.6	悪性新生物	66
2.5.5.5	臨床検査値	67
2.5.5.5.1	臨床検査値異常変動	67
2.5.5.5.2	ケトン体	67
2.5.5.5.3	骨関連パラメータ	68
2.5.5.6	バイタルサイン, 心電図	68
2.5.5.6.1	バイタルサイン	68
2.5.5.6.2	心電図	68
2.5.5.7	心血管系に対する作用	69
2.5.5.8	特別な患者集団及び状況下における安全性	71
2.5.5.9	過量投与, 依存性, 反跳現象, 乱用の可能性	74
2.5.5.10	国内及び海外における市販後データ	74
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	75
2.5.6.1	ベネフィット	75
2.5.6.2	リスク	76
2.5.6.3	結論	77

---

2.5.7 参考文献 ..... 78

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

トホグリフロジン水和物（以下、本剤）は、中外製薬株式会社で創製されたナトリウム・グルコース共輸送体（SGLT）2の選択的阻害薬である。本剤は、腎糸球体で濾過されるグルコースの再吸収を担うトランスポーターである SGLT2を選択的に阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することにより血糖及び体重を低下させる、新しい作用機序の経口2型糖尿病治療薬である。

2012年10月に中外製薬株式会社は、国内における共同開発契約を興和株式会社及びサノフィ株式会社と締結し、これ以降は三社による共同開発を実施した。

今回、国内外で実施した臨床試験の成績をまとめ、2型糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、興和株式会社及びサノフィ株式会社は「2型糖尿病」を効能・効果として、新有効成分含有医薬品としての医薬品製造販売承認申請を行う。

#### 2.5.1.1 2型糖尿病の臨床的・病態生理学的側面

##### 2.5.1.1.1 2型糖尿病の病態

糖尿病は、インスリン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る<sup>1)</sup>。インスリンの作用不足は、膵β細胞からのインスリン分泌の低下とインスリンの標的組織における作用の障害（インスリン抵抗性）によってもたらされる。

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来たす素因を含む複数の遺伝因子に、過食（特に高脂肪食）、運動不足、肥満、ストレスなどの環境因子及び加齢が加わり発症する。その成因に対する遺伝因子や環境因子の関与の程度は個々の症例によって様々であり、また、病態に対するインスリン分泌低下とインスリン抵抗性の関与の程度の割合、病態の進行度も症例によって幅広く異なっている。このように、2型糖尿病の成因と病態は複雑かつ多様である。

インスリン作用不足による代謝障害の程度が軽度であれば、患者の多くが無症状である。血糖値が著しく高くなる代謝状態では、口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労感などの自覚症状が顕れ、更に急性合併症として、意識障害や昏睡に陥り、効果的な治療が行われなければ死に至ることもある。

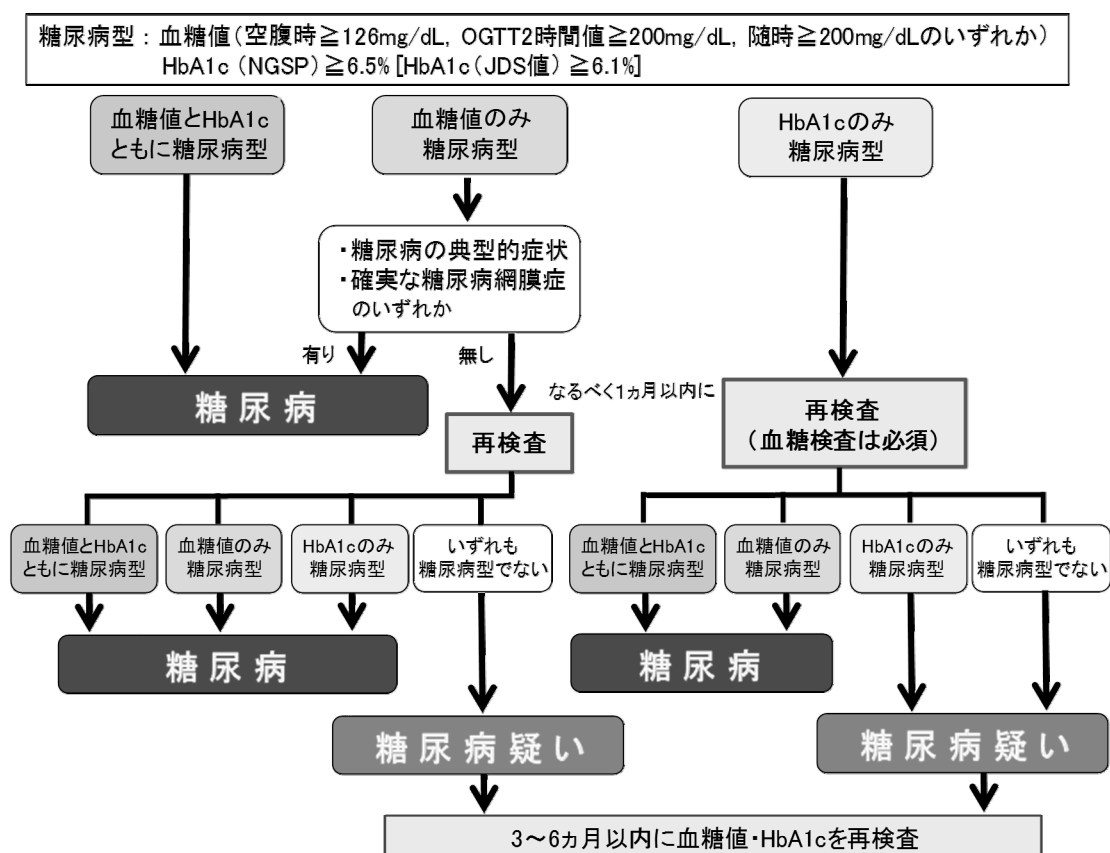
代謝障害が軽度であっても、長期間持続されると腎障害、網膜症及び神経障害などの細小血管症の発症を誘発し、細小血管症の進展は Quality of life (QOL) を著しく低下させる。更に、糖尿病により全身の動脈硬化が進展すると、心筋梗塞、脳梗塞、及び下肢動脈閉塞症など生命予後に重大な影響を及ぼす大血管症の発症リスクを高めることになる<sup>2)</sup>。

##### 2.5.1.1.2 2型糖尿病の診断

日本糖尿病学会（JDS）から糖尿病の診断基準が公表されている<sup>3)</sup>。図 2.5.1.1.2-1に糖尿病の臨床診断のフローチャートを示す。糖尿病の診断は慢性高血糖状態の確認を行うことであり、そのため血糖値及び糖化ヘモグロビン（HbA1c）を測定することが重要である。血糖値については、空腹時血糖が126 mg/dL 以上、75 g 経口糖負荷試験（OGTT）2時間値が200 mg/dL 以上又は随時血糖200 mg/dL 以上のいずれかを満たせば糖尿病型と判定する。HbA1c については、NGSP（HbA1c の国際標準値）又は JDS 値の測定値のそれぞれ6.5%以上又は6.1%以上の場合を糖尿病型とする。血糖値と HbA1c がともに糖尿病型の場合は、その時点で糖尿病と診断する。血糖値又は HbA1c の一方のみが糖尿病型の場合は再検査を実施することになるが、血糖値のみが糖尿病型であり、なおかつ糖尿病の典型的な症状又は確実な糖尿病網膜症が認められる場合は、その時点で糖尿病と診断可能である。再検査はなるべく1カ月以内に実施し、血糖値又は HbA1c が糖尿病型であるか否かの判定を行う。その結果に基づき糖尿病又は糖尿病疑いで

あるかを診断する。糖尿病疑いと診断された場合は、3～6カ月以内に血糖値及び HbA1c の再検査を実施する。

図 2.5.1.1.2-1 糖尿病の臨床診断のフローチャート（日本糖尿病学会）



「糖尿病治療ガイド 2012-2013」<sup>3)</sup>

### 2.5.1.1.3 2型糖尿病治療の疫学

2型糖尿病は、糖尿病の全患者の90%を占めている。世界保健機関によると、現在世界中で3億4千6百万人が糖尿病を有しており、2004年時点で推定340万人が高血糖により死亡した<sup>4)</sup>。日本においても、平成19年の国民健康栄養調査結果<sup>5)</sup>によると、糖尿病が強く疑われる人が約890万人、糖尿病の可能性を否定できない人を合わせると約2210万人と推計され、年々その数は確実に増加している。糖尿病の発症年齢は主に中高年を中心とする成人であるが、近年は食生活やライフスタイルの変化に伴い若年者における発症も増加しており、これも患者数が増加している一因と考えられる。一方、治療の状況は、糖尿病が強く疑われる人の中で現在治療を受けている者の割合は平成19年で55.7%であり、約半数の患者が未治療のままである<sup>5)</sup>。これら未治療患者への治療を含め、糖尿病患者の生活習慣の是正と血糖のコントロールはわが国の保険医療施策において急務の課題になっている。

### 2.5.1.1.4 2型糖尿病治療の目標

糖尿病治療の目標は、特徴的な症状（口渇，多飲，多尿，体重減少，易疲労感）及び併発しやすい合併症（細小血管症，大血管症）の発現，増悪を防ぎ，良好な QOL を保ち，健康人と変わらない寿命を全うすることである。

多くの疫学的解析から，血糖コントロールが良好なほど，細小血管症あるいは大血管症の発症・進展の危険性が減少することは明らかである<sup>2)</sup>。しかし，血糖コントロールの急激な是正

あるいは厳格すぎる血糖コントロールは、ときに重篤な低血糖、細小血管症の増悪、突然死などを起こしうるので、血糖コントロールの目標は患者の病態に応じて個別に設定すべきである<sup>2)</sup>。日本糖尿病学会では「血糖コントロール指標と評価」（表 2.5.1.1.4-1）を公表している。血糖コントロールの目標は HbA1c、空腹時血糖及び食後2時間血糖の3項目について「優」、「良」、「可」、「不可」の基準値が設定されている。「優」は耐糖能正常者の上限値に基づき選択されており、「良」～「不可」は疫学的解析の結果に基づき設定されている。「良」の上限値は細小血管症の発症予防や進展抑制のための基準として選択され、血糖コントロールの目標としては、「優」又は「良」を目指すことが推奨されている<sup>2)</sup>。特に「不可」の場合は細小血管症への進展の危険が大きい状態であり、治療法の再検討を含めてすみやかに対処することが求められる。

表 2.5.1.1.4-1 血糖コントロール指標と評価

指標	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

「糖尿病治療ガイド 2012-2013」<sup>6)</sup>

### 2.5.1.1.5 2型糖尿病の治療

上述のような2型糖尿病治療の目標を達成するために、患者に応じた治療目標を設定する。そのために代謝異常の程度のみならず、年齢、肥満の程度、慢性合併症の有無、肝機能、腎機能、並びにインスリン分泌能、インスリン抵抗性の程度を考慮して治療を進めることが重要である<sup>6)</sup>。

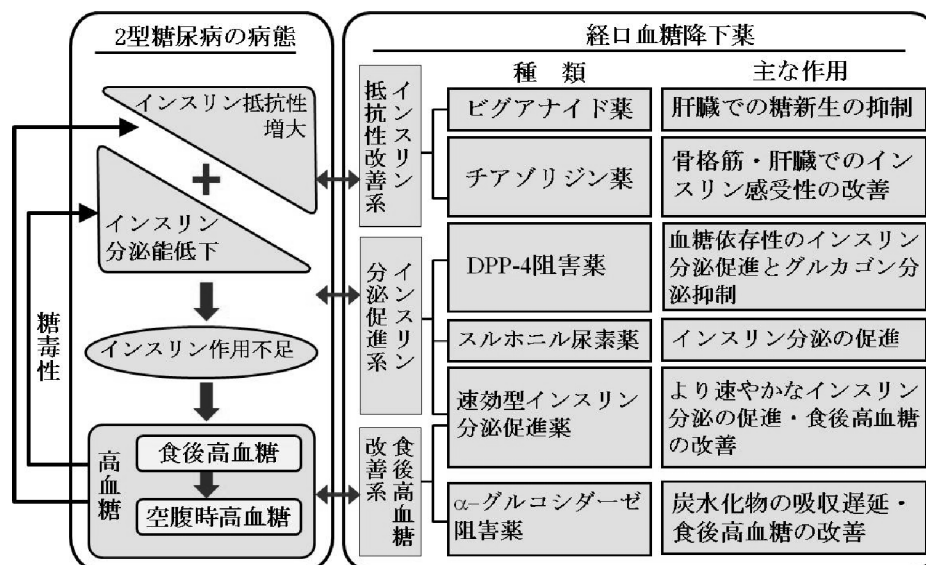
治療の基本は、食事療法、運動療法を含めた生活の改善であり、これらは薬物療法を開始した後も基礎治療として継続する必要がある。そのためには患者自身が糖尿病の病態を十分理解し、適切な食事療法、運動療法を実践できるよう指導することが重要である。

しかし、インスリン非依存状態で適切な食事療法、運動療法を2～3カ月間実施してもなお、血糖コントロールが不十分であるときには、経口血糖降下薬やインスリン製剤など薬物療法が必要となる。薬物療法は少量から始め、血糖コントロールの状態を観察しながら徐々に増量する。

経口血糖降下薬には現在、インスリン抵抗性改善系（ビグアナイド薬、チアゾリジン薬）、インスリン分泌促進系〔スルホニルウレア薬、速効型インスリン分泌促進薬、ジペプチジルペプチダーゼ4（DPP-4）阻害薬〕、食後高血糖改善系（ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬）があり、患者の病態に応じて単剤あるいは併用投与が行われる（図 2.5.1.1.5-1）。最近、非経口血糖降下薬であるグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬が承認され、臨床現場で使用されるようになってきている。一方、著明な高血糖（例えば、空腹時血糖値250 mg/dL 以上、随時血糖値350 mg/dL 以上）を認める場合、又は食事療法、運動療法及び血糖降下薬によっても十分な血糖コントロールが達成できない場合は、インスリン治療を開始する。

このように、薬剤は患者の病型や病態に応じて選択することが重要であり、そのために作用機序や投与経路の異なる薬剤が多数存在することは、患者にとって有益である。

図 2.5.1.1.5-1 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択

「糖尿病治療ガイド 2012-2013」<sup>6)</sup>

## 2.5.1.2 臨床試験に関する科学的背景・根拠

### 2.5.1.2.1 薬物治療の現状と問題点

本邦で使用される血糖降下薬とその長所、短所を表 2.5.1.2.1-1 に示す。近年、新しい作用機序を有する薬剤が登場し、薬剤選択のオプションが広がっている<sup>7)</sup>。一方で既存の血糖降下薬は、以下に記載するようなリスクが指摘されている。

#### (1) 低血糖

すべての血糖降下薬が低血糖のリスクを有するが、特にインスリン製剤、スルホニル尿素薬及び速効型インスリン分泌促進薬で低血糖発症の頻度が高い<sup>7)</sup>。また、単独投与では低血糖リスクが低い薬剤でも、多剤併用によって低血糖を誘発することがある。

#### (2) 体重増加

既存の血糖降下薬の多くは、インスリン作用を介して血糖コントロールを改善する薬剤である。インスリンは同化ホルモンであり、体重を増加させる作用を有する<sup>8)</sup>。そのため、インスリン製剤及びスルホニル尿素薬で体重増加の副作用が懸念されている。これらの薬剤は、体重増加によりインスリン抵抗性が増大し、病態を悪化させることがあり、治療薬を減量、又は中止せざるを得ないことがある。また、チアゾリジン薬は、体液貯留作用及び脂肪細胞の分化促進作用に伴う体重増加が認められる<sup>7)</sup>。

#### (3) 血糖コントロールの悪化

血糖降下薬の単独療法で良好な血糖コントロールを得られた患者でも、次第に血糖コントロールが悪化することが多い<sup>7)</sup>。この場合、第一選択薬の増量、より血糖改善効果の強い血糖降下薬への切り替え、血糖降下薬の併用を考慮する。どの方法が最善かについてのエビデンスはないが、作用機序の異なる血糖降下薬の併用は、ほとんどの組み合わせで血糖コントロールの改善効果が認められる。既存の血糖降下薬の多くは、インスリン作用を介して薬効を発揮するという点で共通している。現在、インスリン作用を介さないで薬効を発揮する薬剤は α-グルコシダーゼ阻害薬のみである。

表 2.5.1.2.1-1 血糖降下薬の長所と短所

	投与経路	長所	短所
ビッグアナイド薬	経口	体重への影響なし	消化器系副作用 腎不全に禁忌
チアゾリジン薬	経口	血清脂質を改善	体液貯留 心不全 体重増加 骨折
DPP-4阻害薬	経口	体重への影響なし	長期間の安全性が確立していない
スルホニルウレア薬	経口	血糖低下作用が強い 効果発現が早い	体重増加 低血糖
速効型インスリン 分泌促進薬	経口	効果発現が早い	1日3回投与が必要 低血糖
$\alpha$ -グルコシダーゼ 阻害薬	経口	体重への影響なし 他剤と併用しやすい	消化器症状が高頻度に発現 1日3回投与が必要
GLP-1受容体作動薬	注射	血糖低下作用が強い 体重への影響なし	1日1~2回の投与（注射）が必要 消化器症状が高頻度に発現 長期間の安全性が確立していない
インスリン製剤	注射	血糖低下作用が強い 投与量に制限がない 効果発現が早い 血清脂質を改善	1日1~4回の投与（注射）が必要 血糖モニタリングが必要 低血糖 体重増加

上述の共通したリスク以外にも、各薬剤には特徴的な副作用が存在するため<sup>7)</sup>、十分な投与ができずに目標の血糖コントロールが達成されないことがある。例えば、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は放屁、腹部膨満感などの消化器症状が高頻度に発現する。ビッグアナイド薬では消化器系副作用に加えて、頻度は高くないものの乳酸アシドーシスの懸念があり、発症すると致命的であるため注意を要する。チアゾリジン薬では浮腫や心不全の発現が認められる。GLP-1受容体作動薬とインスリン製剤は、注射であることから患者の負担が大きい。

このように既存の血糖降下薬には種々の問題点が存在する。本剤は、これら既存薬剤の問題点を解決することが期待され、医療現場でのニーズは高いと考えられる。

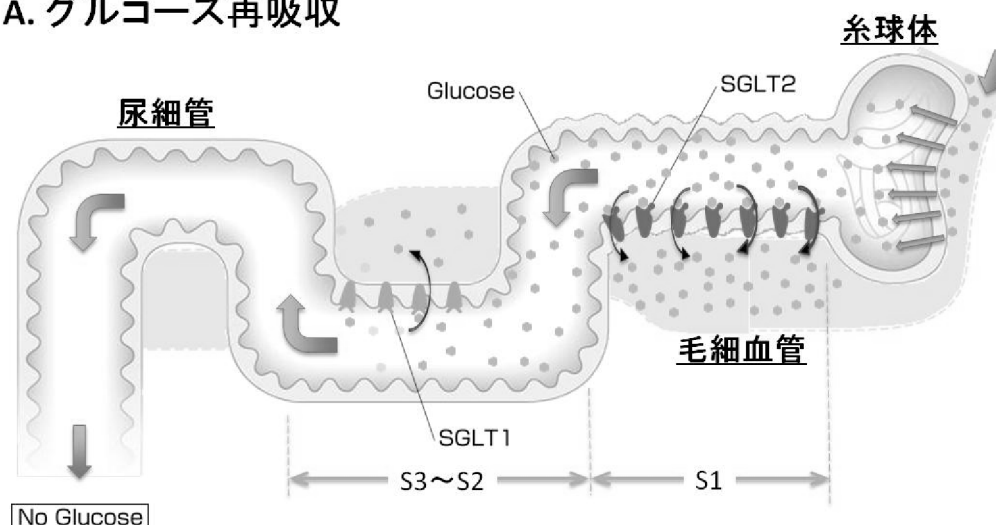
### 2.5.1.2.2 トホグリフロジンの作用機序

本剤は、腎糸球体で濾過されるグルコースの再吸収を担うトランスポーターである SGLT2 を選択的に阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することにより血糖及び体重を低下させる、新しい作用機序の経口2型糖尿病治療薬である。

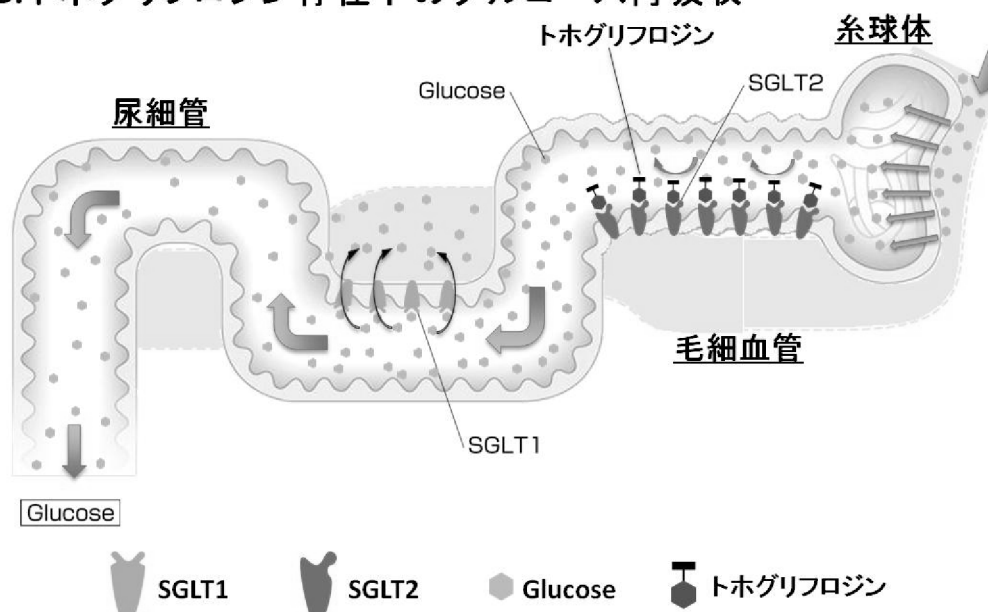
本剤の腎臓での作用を図 2.5.1.2.2-1 に示す。本剤が体内に無い場合は（図 2.5.1.2.2-1 A）、原尿に含まれる大部分のグルコースは、近位尿細管 S1 分節の管腔側に発現している高輸送能・低親和性の SGLT2 により再吸収され、残ったグルコースも S1 分節より遠位側の S2/S3 分節に発現している高親和性・低輸送能の SGLT1 で再吸収されるため、健康な人では食後に血糖が上昇してもグルコースは尿中に排泄されない。一方、本剤が作用している場合は（図 2.5.1.2.2-1 B）、原尿のグルコースは尿細管の SGLT1 を発現している部位まで運ばれて再吸収されるが、低輸送能の SGLT1 のみではすべてのグルコースを再吸収することはできず、グルコースを尿中に排泄することになる。

図 2.5.1.2.2-1 腎臓におけるグルコースの再吸収と本剤の作用

## A. グルコース再吸収



## B. トホグリフロジン存在下のグルコース再吸収



SGLT2は腎臓に特異的に発現しており<sup>9),10)</sup>、遺伝的に SGLT2に障害を有し、機能不全である家系は家族性腎性糖尿と呼ばれ、変異や接合型にもよるが1日数gから100g以上のグルコースが尿へ排泄される。しかし、家族性腎性糖尿の患者は、ごく限られた例を除いては、尿糖は検出されるが通常の生活を送る<sup>11)-13)</sup>。一方、SGLT1遺伝子に変異を有する人では、重篤な下痢を症状とするグルコース・ガラクトース吸収不全症を引き起こすことが報告されている<sup>14)</sup>。SGLT1は腎臓のみならず消化管においてもグルコースとガラクトースの吸収を担う輸送体として機能しており、SGLT1を阻害することにより消化管の副作用が危惧される。したがって、腎臓でのグルコース再吸収を抑制し血糖を低下させるためには、選択的な SGLT2阻害薬が望ましいと想定された。本剤は、SGLT1に比較して SGLT2への選択性が2100倍高い、選択的な

SGLT2阻害剤である（2.4.2.1.1）。

### 2.5.1.2.3 本剤に期待される臨床的位置づけ

既存の経口血糖降下薬は、インスリン抵抗性改善系、インスリン分泌促進系、食後高血糖改善系に分類される。本剤は尿細管におけるグルコースの再吸収を阻害し、尿中にグルコースを排泄させることにより高血糖を是正するという、これまでの分類にはない新しい作用機序の経口血糖降下薬である。本剤は、上述のような既存の薬剤でみられる問題点の多くを解決しうる薬剤である。

#### (1) 早期からの血糖改善及び長期に亘る血糖コントロールが期待される

2型糖尿病治療薬として単独療法でも、投与開始後早期からの HbA1c 及び空腹時血糖の改善、及び長期に亘る血糖コントロールが期待される。

#### (2) 体重減少作用が期待される

インスリン分泌促進系薬剤、インスリン製剤及びチアゾリジン薬で懸念されている体重増加に関して、本剤ではグルコースが尿中に排泄されカロリーが消失することから、体重減少作用が期待される。

#### (3) 低血糖リスクが低い

本剤の作用の特徴は SGLT1によるグルコースの再吸収を阻害しない点にある。すなわち高血糖状態では、本剤は SGLT2を阻害することにより糸球体で濾過された過剰な血中グルコースを尿中に排泄させ、血糖値を低下させる。一方、本剤の投与により血糖が低下した場合には、SGLT2を阻害しても、一定量のグルコースが SGLT1により再吸収されることから、過度に血糖を低下させる可能性が低く、本剤が直接低血糖を引き起こすリスクは低いと考えられる。

#### (4) ほとんどの血糖降下薬と併用が可能

血糖コントロールの悪化に伴い血糖降下薬を併用する場合、作用機序の異なる薬剤を併用することが望まれる。しかし既存の血糖降下薬の多くは、インスリン作用を介して薬効を発揮するという点で類似している。本剤のインスリン作用に依存しないユニークな作用機序は、あらゆる糖尿病治療薬との併用療法を可能にすると考えられる。

このように本剤は、長期間の血糖コントロールが単独療法では実現できない2型糖尿病治療において、単独療法はもとより併用療法においても、新たな治療選択肢を与える薬剤として、臨床的意義は高いと考える。

### 2.5.1.3 臨床開発の経緯及び計画

本剤の国内及び海外の臨床試験の経緯及び計画について、以下に示す。2010年に「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日付、薬食審査発0709第1号）が発出され<sup>15)</sup>、対象患者、試験デザイン、評価方法、試験の進め方等の標準的な評価方法が示されたことから、本剤の国内第 II/III 相試験及び第 III 相試験は、このガイドラインに従って実施した。

#### 2.5.1.3.1 日本での臨床開発の経緯及び計画

本邦における本剤の臨床開発は、中外製薬株式会社が行い、2007年9月から健康成人を対象とした単回投与試験（CSG001JP）を開始した。本試験では、XXXXXXXXXX製剤を用いて10, 20, 40, 80, 160, 320, 640 mg を単回投与した。更に、薬物動態に対する食事の影響も検討する

ため、40 mg 群では絶食時投与の他、食前投与及び食後投与を行った。引き続き、2008年4月から健康成人を対象として2.5, 20, 80 mg を1日1回、7日間の反復投与試験 (CSG002JP) を実施した。CSG001JP 試験終了後、[redacted] 相談 (受付番号第 [redacted] 号) を [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した。その結果、 [redacted]

[redacted] との独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の助言を得た。また、 [redacted] の妥当性について協議したところ、 [redacted]

[redacted] との PMDA の助言を得た。この助言に基づき、2009年1月から BC21587試験を実施した。この試験では、2.5, 5, 10, 20, 40 mg 又はプラセボを1日1回、12週間投与した。

第 III 相試験を開始するにあたり、治験相談 (受付番号 [redacted] 号, [redacted] 号, [redacted] 号, [redacted] 号) を行った (相談の経緯は、2.5.1.3.3に記載)。「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(2010年7月発出)<sup>15)</sup>に基づく PMDA の助言を考慮し、2010年10月から単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験 (CSG003JP) を実施した。この試験では、日本人における推奨用量を更に検討するため、BC21587試験の成績に基づき、10, 20, 40 mg 又はプラセボの錠剤を1日1回、24週間投与した。長期投与における安全性を確認するために、2010年11月から単独療法長期投与試験 (CSG004JP) を実施し、20, 40 mg を1日1回、52週間投与した。本試験では有効性及び安全性に対する食事の影響を検討するため、両群とも食事前投与と食事後投与のサブグループを設定した。

「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」<sup>15)</sup>では、既承認の経口血糖降下薬と治験薬の2剤併用療法 (医療現場で併用が想定される組み合わせ) について、まとめて一つの非盲検併用療法長期投与試験として実施することが推奨されている。このガイドラインに基づき2010年10月から併用療法長期投与試験 (CSG005JP) を実施した。この試験では、本剤20, 40 mg を1日1回、52週間投与とし、被併用薬として医療現場で併用が想定される経口血糖降下薬6種類 (スルホニルウレア薬, グリニド薬, ビグアナイド薬, チアゾリジン薬,  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬, DPP-4阻害薬) を設定した。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した [redacted] 相談 (受付番号 [redacted] 号) において、PMDA は [redacted]

[redacted] との見解を示した。この見解に基づき腎機能障害を有する日本人2型糖尿病患者における薬力学及び薬物動態を検討する目的で、2011年7月から腎機能の異なる2型糖尿病患者を対象とした24週間投与試験 (CSG006JP) を実施した。この試験では、本剤40 mg を1日1回、24週間投与とした。

一方、臨床薬理試験として、肝障害患者での薬物動態を検討する目的で、2011年10月から肝障害患者を対象とした単回投与試験 (CSG007JP) を実施した。また、2型糖尿病患者で併用する可能性の高い薬剤との薬物相互作用を検討する目的で、2011年9月から薬物相互作用試験 (1) (CSG008JP), 2012年2月から薬物相互作用試験 (2) (CSG009JP) を実施した。更に、錠剤での薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、2012年5月から食事の影響試験 (CSG010JP) を実施した。

### 2.5.1.3.2 海外での臨床開発の経緯及び計画

海外における本剤の開発は、F. Hoffmann-La Roche Ltd (以下、Roche 社) が、本邦における健康成人を対象とした単回投与試験 (CSG001JP) の結果を受けて、2型糖尿病患者を対象とした第 I 相反復投与試験 (BP21549) を2008年5月から実施した。この試験では、2.5, 5, 20, 60, 120 mg 又はプラセボを1日1回、14日間反復投与した。この試験の結果に基づき、2009年1月か



際共同試験（BC21587），海外 QT/QTc 評価試験（BP22464）を評価資料とし，その他，海外で実施した臨床試験を参考資料とした。

表 2.5.1.4-1 臨床試験データパッケージ

相	国内/ 海外	試験の種類	試験番号	投与 期間	用量	評価/ 参考
I	国内	食事の影響試験	CSG010JP	単回	20, 40 mg	評価
I	国内	健康成人を対象とした単回 投与試験	CSG001JP	単回	プラセボ, 10, 20, 40, 80, 160, 320, 640 mg (日本人) プラセボ, 10, 20, 80 mg (白人)	
I	国内	健康成人を対象とした反復 投与試験	CSG002JP	7日間	プラセボ, 2.5, 20, 80 mg/日	
I	海外	QT/QTc 評価試験	BP22464	単回	プラセボ, 40, 400 mg	
I	国内	肝障害患者を対象とした単 回投与試験	CSG007JP	単回	40 mg	
I	国内	薬物相互作用試験 (1)	CSG008JP	単回	40 mg	
I	国内	薬物相互作用試験 (2)	CSG009JP	単回	40 mg	
II/ III	国内	単独療法プラセボ対照二重 盲検比較試験	CSG003JP	24週間	プラセボ, 10, 20, 40 mg/日	
II	国際 共同	2型糖尿病患者を対象とし た用量設定のための国際共 同試験	BC21587	12週間	プラセボ, 2.5, 5, 10, 20, 40 mg/日	
II	国内	腎機能の異なる2型糖尿病 患者を対象とした24週間投 与試験	CSG006JP	24週間	40 mg/日	
III	国内	単独療法長期投与試験	CSG004JP	52週間	20, 40 mg/日	
III	国内	併用療法長期投与試験	CSG005JP	52週間	20, 40 mg/日	
I	海外	マスバランス試験	BP22320	単回	0.1 mg (静注) + 20 mg (経口)	
I	海外	2型糖尿病患者を対象とし た反復投与試験	BP21549	14日間	2.5, 5, 20, 60, 120 mg/日	
I	海外	薬物相互作用試験 (プロベ ネシド, ケトコナゾールと の併用)	BP21758	単回	10 mg	
I	海外	腎機能障害を有する2型糖 尿病患者を対象とした単回 投与試験	BP22321	単回	20 mg	
I	海外	2型糖尿病患者を対象とし た24時間血糖推移評価試験	BP22764	単回	プラセボ, 5, 20 mg	

### 2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

本剤の海外臨床試験は，すべてヘルシンキ宣言及び ICH-GCP 基準，並びに試験が実施される当該国の法律及び規制を遵守して実施した。また，国内臨床試験も，ヘルシンキ宣言，薬事法14条第3項及び第80条の2に規定する基準，並びに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP）を遵守して実施した。

なお，腎機能の異なる2型糖尿病患者を対象とした24週間投与試験（CSG006JP）において，登録手順不遵守による GCP 不遵守例が1例認められた。本被験者はすべての解析対象集団から除外して集計した（5.3.5.2-3 11.1）。

## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

トホグリフロジン水和物の製剤（以下、本剤）は、第 I 相単回投与試験（CSG001JP）、第 I 相反復投与試験（CSG002JP）、QT/QTc 評価試験（BP22464）及び第 II 相国際共同試験（BC21587）では ████████ を用い、第 II/III 相試験（CSG003JP）及び第 III 相試験（CSG004JP 及び CSG005JP）ではフィルムコーティング錠を用いた。以降は ████████ を第 I 相製剤、フィルムコーティング錠を第 III 相製剤と記載した。これらの製剤を用いて実施した臨床試験の一覧を表 2.5.2-1 に示した。

なお、申請製剤は他の医薬品との識別性が確保できるように第 III 相製剤の処方変更を行い、うすい黄色の割線入りの円形のフィルムコーティング錠とした。

表 2.5.2-1 第 I 相製剤及び第 III 相製剤が使用された臨床試験の一覧

使用製剤	臨床試験／プロトコール番号
第 I 相製剤 (██████)	健康成人を対象とした単回投与試験／CSG001JP
	健康成人を対象とした反復投与試験／CSG002JP
	薬物相互作用試験（プロベネシド、ケトコナゾールとの併用）／BP21758
	2型糖尿病患者を対象とした反復投与試験／BP21549
	2型糖尿病患者を対象とした用量設定のための国際共同試験／BC21587
	腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象とした単回投与試験／BP22321
	QT/QTc 評価試験／BP22464
	2型糖尿病患者を対象とした24時間血糖推移評価試験／BP22764
第 III 相製剤 (フィルムコーティング錠)	単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験／CSG003JP
	単独療法長期投与試験／CSG004JP
	併用療法長期投与試験／CSG005JP
	腎機能の異なる2型糖尿病患者を対象とした24週間投与試験／CSG006JP
	肝障害患者を対象とした単回投与試験／CSG007JP
	薬物相互作用試験 (1)／CSG008JP
	薬物相互作用試験 (2)／CSG009JP
	食事の影響試験／CSG010JP

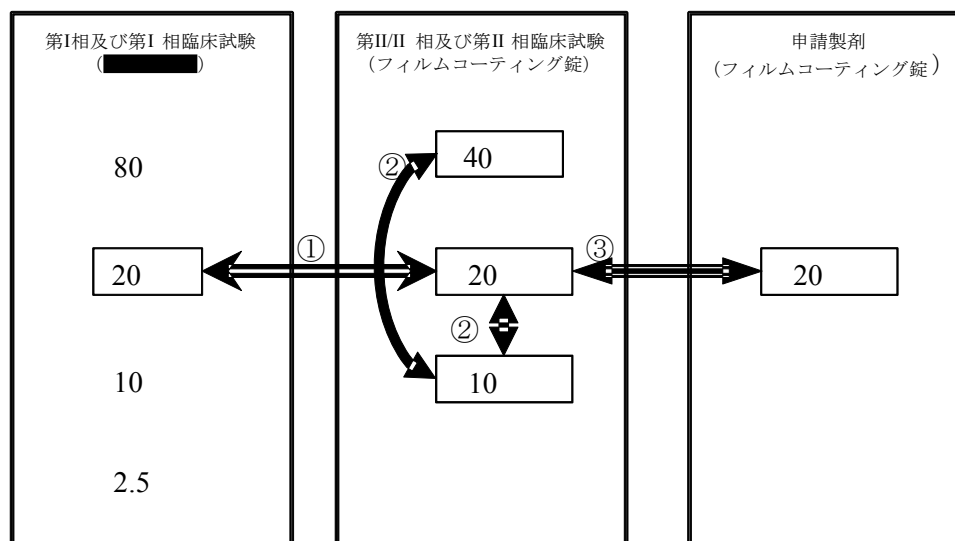
(表 2.7.1.1.1-1 を再掲)

用量設定試験である第 II/III 相試験（CSG003JP）では第 III 相製剤を用い、第 III 相試験（CSG004JP 及び CSG005JP）でも第 III 相製剤を用いて検討した。第 I 相製剤及び第 III 相製剤の間の製剤間では溶出試験により溶出挙動の類似性を確認した（2.7.1.2）。また、以下の製剤間で溶出試験により生物学的同等性を確認した（2.7.1.2）。

- 第 III 相製剤の含量の異なる製剤間
- 申請製剤と第 III 相製剤の製剤間

第 I 相製剤、第 III 相製剤及び申請製剤を用いた溶出試験での溶出挙動の検討の概略を図 2.5.2-1 に示す。

図 2.5.2-1 第 I 相製剤, 第 III 相製剤及び申請製剤を用いた溶出試験での溶出挙動の検討の概略



- ① 剤形間の類似性 ( とフィルムコーティング錠)  
 ② 含量間の同等性 ( 10 mg, 20 mg及び40mgの3含量)  
 ③ 処方変更の同等性 (フィルム層に三二酸化鉄の追加)

第 I 相及び第 II 相臨床試験 ( ) : 第 I 相製剤

第 II/III 相及び第 III 相臨床試験 (フィルムコーティング錠) : 第 III 相製剤

(図 2.3.P.2.2.1.1-1 を改変)

なお、トホグリフロジン 20 mg を含有する第 I 相製剤及び第 III 相製剤を投与したときの曝露量 (AUC 及び  $C_{max}$ ) を、第 I 相単回投与試験 (CSG001JP) 及び食事の影響試験 (CSG010JP) の成績を用いて比較した結果、曝露量 (AUC 及び  $C_{max}$ ) の観点からも 2 つの製剤は、大きな違いは認められなかった (2.7.1.3.1)。

CSG010JP 試験でトホグリフロジン 20 mg 及び 40 mg を含有する第 III 相製剤を投与し、投与量で補正した曝露量 (AUC 及び  $C_{max}$ ) を比較すると、幾何平均の比の 90% 信頼区間は、いずれも 0.80~1.25 の範囲であり、溶出試験で確認した 20 mg 及び 40 mg を含有する第 III 相製剤の生物学的同等性を支持する結果であった (2.7.1.3.2)。

## 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

### 2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた *In vitro* 試験

ヒト（健康成人）血漿におけるトホグリフロジンの血漿蛋白結合率は82.3～82.6%であり、濃度依存性は認められなかった。ヒトの主要代謝物であるカルボン酸体の血漿蛋白結合率は52.7～55.0%であった（2.7.2.2.1.1）。

トホグリフロジンのヒト凍結肝細胞における代謝プロファイルは、カルボン酸体が主要代謝物として検出され、その他の代謝物として一級水酸化体、二級水酸化体及びケトン体が検出された（2.7.2.2.1.2）。

代謝酵素については、二級水酸化体への代謝には CYP2C18, CYP3A4及び3A5が、一級水酸化体への代謝には CYP2C18, CYP4A11及び4F3B が関与していると推察された。カルボン酸体は一級水酸化体から生成すると考えられ、肝臓の可溶性画分の代謝酵素はアルコール脱水素酵素（ADH）と推定されたが、ミクロソーム画分の代謝酵素は推定できなかった（2.7.2.2.1.3）。

ヒト肝ミクロソームを用いて7種の CYP（CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6及び3A4/5）に対するトホグリフロジン及びカルボン酸体の阻害能を検討した結果、カルボン酸体のみに CYP2C19に対する弱い阻害作用が認められたが（ $IC_{50} = 27.1 \mu\text{mol/L}$ ），その他の CYP に対しては両化合物とも阻害は示さなかった（ $IC_{50} > 50 \mu\text{mol/L}$ ）（2.7.2.2.1.5）。

ヒト肝細胞を用いてトホグリフロジン（ $0.5 \sim 50 \mu\text{mol/L}$ ）の CYP1A2, CYP3A4及び CYP2B6 に対する誘導能を検討した結果、CYP1A2, CYP3A4及び CYP2B6に対する誘導能を持たないことが示唆された。トホグリフロジン $50 \mu\text{mol/L}$ は、日本人健康成人男性に申請用量（20 mg）を絶食時に単回投与したとき（CSG010JP）の  $C_{\text{max}}$  の平均値の30倍以上の濃度である（2.7.2.2.1.4）。

OAT1, OCT2又は OAT3を発現させた細胞を用いてトホグリフロジンの細胞内取り込みを検討した結果、トホグリフロジンの能動的な輸送は認められなかった。また、トホグリフロジン及びカルボン酸体はいずれも $300 \mu\text{mol/L}$ で OAT1の基質及び OCT2の基質の取り込みを阻害しなかった（2.7.2.2.1.6）。

ヒト MDR1を発現させた細胞を用いてトホグリフロジン及びカルボン酸体の輸送能を検討した結果、トホグリフロジンは MDR1の良好な基質であるが、カルボン酸体は基質とはならなかった。トホグリフロジン及びカルボン酸体は検討した濃度範囲（ $1 \sim 30 \mu\text{mol/L}$ ）においてジゴキシンの輸送阻害を起こさず、トホグリフロジンの  $IC_{50}$ は $500 \mu\text{mol/L}$ 以上であった（2.7.2.2.1.6）。

OATP1B1又は OATP1B3を発現させた細胞を用いてトホグリフロジンの細胞内取り込みを検討した結果、トホグリフロジンの能動的な輸送は認められなかった。トホグリフロジンは OATP1B1の基質（シンバスタチン及びフルバスタチン）の取り込みを阻害したが、 $IC_{50}$ はそれぞれ $480$ 及び $370 \mu\text{mol/L}$ と阻害作用は弱いものであり、カルボン酸体の  $IC_{50}$ はいずれに対しても $500 \mu\text{mol/L}$ 以上であった（2.7.2.2.1.6）。

### 2.5.3.2 薬物動態

#### 2.5.3.2.1 健康成人及び2型糖尿病患者における薬物動態

日本人健康成人男性に対する本剤の単回投与試験（10, 20, 40, 80, 160, 320及び640 mg）及び反復投与試験（2.5, 20及び80 mg）の結果から、160 mgまでの投与量では、トホグリフロジンの AUC 及び  $C_{\text{max}}$  は用量比例的に増加し、線形であった。トホグリフロジンの尿中排泄率は投与量の18.2～27.4%であり、投与量に依存せず、ほぼ一定の値であった（2.7.2.2.2.1）。

日本人健康成人男性に本剤（2.5, 20及び80 mg）を1日1回7日間反復投与したとき、トホグリフロジンの AUC に関する累積係数（反復投与時の  $AUC_{0-24}$  / 初回投与時の  $AUC_{0-24}$ ）は0.924～0.937、 $C_{\text{max}}$  に関する累積係数（反復投与時の  $C_{\text{max}}$  / 初回投与時の  $C_{\text{max}}$ ）は0.861～0.914であり、両者の累積係数は1に近いものであった。いずれの投与量でも1日1回反復投与した場合、2

回目投与で定常状態に達した。カルボン酸体及びケトン体の  $AUC_{0-24}$  及び  $C_{max}$  に関する累積係数も1に近いものであった。トホグリフロジンの尿中排泄率は投与量の17.1～18.4%であった (2.7.2.2.2)。

海外の2型糖尿病患者に本剤 (2.5, 5, 20, 60及び120 mg) を1日1回14日間反復投与したとき、トホグリフロジンの Day 14の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は投与量に比例して増加した。 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の累積係数は1に近いものであり、反復投与による累積は認められなかった。尿中排泄率は投与量の11～17%であった (2.7.2.2.3.4)。

### 2.5.3.2.2 吸収, 分布, 代謝, 排泄

日本及び海外の健康成人, 海外の2型糖尿病患者を対象として, トホグリフロジンの吸収, 分布, 代謝, 排泄を検討した結果を示した。

#### (1) 吸収

トホグリフロジンは経口投与後, 速やかに吸収された。単回投与後の  $T_{max}$  は約1時間であるが, 食後投与により  $T_{max}$  は遅延し,  $C_{max}$  は低下し, 食事により吸収速度は低下した (2.7.2.2.2.1及び2.7.2.2.2.3)。0.1 mg 定速静注時及び20 mg 経口投与時のトホグリフロジンの  $AUC_{inf}$  から算出したトホグリフロジンの絶対的バイオアベイラビリティは97.5%であった (2.7.2.2.2.4)。

#### (2) 分布及び血漿蛋白結合 (2.7.2.2.1.1及び2.7.2.2.4.1)

健康成人男性の血漿を用いて *in vitro* で検討したトホグリフロジンの非結合型分率は約18%であった。本剤20 mg を単回投与後の非結合型分率は, 腎機能が正常の2型糖尿病患者では16.9%であり, 腎機能障害を有する2型糖尿病患者では15.1～19.7%であり, 腎機能障害の有無によらずほぼ同様の値であった。

健康成人の血漿を用いて *in vitro* で検討したカルボン酸体の非結合型分率は45.0～47.3%であった。本剤20 mg を単回投与後の非結合型分率は, 腎機能が正常の2型糖尿病患者では47.4%であり, 腎機能障害を有する2型糖尿病患者では47.4～57.1%で, 腎機能障害を有する患者でもほぼ同様の値であった。

#### (3) 代謝

放射性標識体のトホグリフロジン投与後の代謝物プロファイリングにより, 血漿中にトホグリフロジン, カルボン酸体, ケトン体, アシルグルクロナイド及び二級水酸化体が検出された。血漿中の総放射能のほとんどがトホグリフロジン又はカルボン酸体として存在し, それぞれの  $AUC_{1-24}$  は血漿中に存在する総放射能の  $AUC_{1-24}$  の42%及び52%であった。ケトン体, アシルグルクロナイド及び二級水酸化体の  $AUC_{1-24}$  は, 総放射能の  $AUC_{1-24}$  のそれぞれ, 3.2%, 2.6%及び5.2%であった。血漿中に存在する主要代謝物はカルボン酸体であった (2.7.2.2.2.4)。

日本人健康成人男性 (CSG002JP) 及び海外2型糖尿病患者 (BP21549) へ反復投与後のトホグリフロジンの  $AUC_{0-24}$  に対するカルボン酸体及びケトン体の  $AUC_{0-24}$  の比は, それぞれ, 0.793～1.31及び0.0420～0.0625であった (2.7.2.2.2.2及び2.7.2.2.3.4)。日本人健康成人男性 (CSG010JP) に本剤40 mg を単回投与したときのトホグリフロジンの  $AUC_{inf}$  に対するアシルグルクロナイドの  $AUC_{inf}$  の比は0.0464～0.0550であった (2.7.2.3.2.1)。

カルボン酸体の  $T_{max}$  は約4～6時間であり, ケトン体の  $T_{max}$  の約1～2時間と比較して遅いものであった。カルボン酸体及びケトン体の  $t_{1/2}$  はトホグリフロジンと同様若しくはわずかに長い傾向を示した (2.7.2.2.2.2及び2.7.2.2.3.4)。

ケトコナゾールによりケトン体の曝露量は低下し, *in vitro* の成績で示されたように, ケトン体生成に CYP3A4及び3A5の関与が確認された。カルボン酸体の曝露量はケトコナゾールにより影響を受けなかった (2.7.2.2.5.3)。

代謝物の SGLT2阻害作用は、トホグリフロジンと比較して、カルボン酸体では700倍弱く、ケトン体及び二級水酸化体では、3~4倍程度弱いものであった (2.6.2.3.1)。

#### (4) 排泄 (2.7.2.2.4)

トホグリフロジンの放射性標識体を経口投与したとき、168時間後までに、投与放射能の77.0%が尿中に、21.7%が糞便中に、合計98.7%が排泄された。投与放射能の尿中及び糞便中への排泄の大部分は、それぞれ、投与48時間後 (76.2%) 及び96時間後 (21.4%) までに認められた。

代謝物プロファイリングの結果、尿中及び糞便中に回収された主成分はカルボン酸体であり、投与放射能の53.9% (尿中には38.4%、糞便中には15.4%) が回収された。また、トホグリフロジンとして投与放射能の17% (尿中には16.1%、糞便中には0.87%) が回収された。

これらの成績を総合すると、血漿中に存在するトホグリフロジンの消失経路は主として代謝であり、トホグリフロジン由来物質の体外への排泄経路は主として腎排泄であると考えられた。

### 2.5.3.3 薬物動態に対する内因性要因の影響

#### 2.5.3.3.1 腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響

海外で腎機能が正常 ( $eGFR_{MDRD} > 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )、軽度腎機能障害 ( $80 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \geq eGFR_{MDRD} \geq 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )、中等度腎機能障害 ( $50 \text{ mL/min/1.73 m}^2 > eGFR_{MDRD} \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) 及び重度腎機能障害 ( $eGFR_{MDRD} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) の2型糖尿病患者を対象として本剤20 mg を単回投与して、トホグリフロジンの薬物動態に対する腎機能の影響を検討した。トホグリフロジンの  $AUC_{inf}$  は腎機能が正常の患者と比較して、腎機能障害を有する患者で大きくなる傾向が認められ、腎機能正常群の  $AUC_{inf}$  に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害を有する患者の  $AUC_{inf}$  の幾何平均の比は、それぞれ、1.16倍、1.22倍及び1.17倍であった。しかし、腎機能の低下に従って  $AUC_{inf}$  が大きくなる傾向は認められなかった。 $C_{max}$  の幾何平均は腎機能障害の程度により変化しなかった。一方、トホグリフロジンの尿中排泄率及び腎クリアランスについては、腎機能の低下に従って低下した。中等度及び重度腎機能障害群の尿中排泄率は、腎機能正常群と比較して、それぞれ、約1/3及び約1/6に低下した。また、軽度、中等度及び重度腎機能障害群の腎クリアランスは、腎機能正常群と比較して、それぞれ、約1/1.5、約1/3及び約1/6に低下した (2.7.2.2.4.1)。

腎機能が正常 ( $90 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq eGFR$ ) 及び中等度腎機能低下 ( $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2 > eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) を有する日本人2型糖尿病患者 (以下、腎機能正常患者及び中等度腎機能障害患者) を対象として本剤40 mg を投与し、中等度の腎機能低下がトホグリフロジンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。腎機能正常患者と比較して、中等度腎機能障害患者での曝露量 ( $AUC_{last}$ 、 $AUC_{inf}$  及び  $C_{max}$ ) は軽度に増加し、 $AUC_{last}$ 、 $AUC_{inf}$  及び  $C_{max}$  の幾何平均の比は、それぞれ1.38倍、1.48倍及び1.33倍であった。中等度腎機能障害患者の尿中排泄率は腎機能正常患者の約1/2に、腎クリアランスは約1/3に低下し、中等度腎機能障害患者では腎機能正常患者と比較して MRT 及び  $t_{1/2}$  は延長した。

本剤を1日1回24週間投与すると、血漿中トホグリフロジントラフ濃度は、中等度腎機能障害患者及び腎機能正常患者ともに、4週時以降、ほぼ一定の値となった。また、中等度腎機能障害患者の平均値は腎機能正常患者の1.40~1.94倍と、高値を示した (2.7.2.2.4.2)。

#### 2.5.3.3.2 肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響

正常肝機能及び中等度の肝機能障害 [Child-Pugh 分類の Class B (moderate)] を有する被験者を対象として、本剤40 mg を単回投与し、中等度の肝機能障害のトホグリフロジンの薬物動

態に対する影響を検討した。中等度の肝機能障害を有する患者でのトホグリフロジンの曝露量 ( $AUC_{last}$ ,  $AUC_{inf}$  及び  $C_{max}$ ) は、正常肝機能被験者と比較して増加し、 $AUC_{last}$ ,  $AUC_{inf}$  及び  $C_{max}$  の幾何平均の比は、それぞれ1.70倍、1.70倍及び1.47倍であった (2.7.2.2.4.3)。

### 2.5.3.3.3 性別、年齢

統合母集団薬物動態解析を実施し、性別及び年齢を共変量候補として検討したが、最終モデルには残らなかったことから、性別及び年齢はトホグリフロジンの薬物動態に大きな影響を与える因子ではないと考えられた。ラットの1カ月の反復投与では性差が認められたが、ヒトにおいては、性別はトホグリフロジンの薬物動態に大きな影響を与えるものではないと考えられた (2.7.2.2.6)。

### 2.5.3.3.4 体重

統合母集団薬物動態解析の結果、最終モデルに経口クリアランス (CL/F) 及び V<sub>3</sub>/F の共変量として体重が組み込まれた。このことから体重はトホグリフロジンの薬物動態に影響を与える因子であることが示唆された。しかしながら、その影響の程度は最大でも30%程度であり、投与量を変更するほど大きな影響を与えないと考えられた (2.7.2.2.6)。

## 2.5.3.4 薬物動態に対する外因性要因の影響

### 2.5.3.4.1 薬物相互作用

#### 2.5.3.4.1.1 ケトコナゾール、プロベネシドとの薬物相互作用

プロベネシド (OAT1及び OAT3阻害剤) の投与によりトホグリフロジンの  $C_{max}$  は1.22倍に、 $AUC_{inf}$  は2.33倍に有意に増加した。また、トホグリフロジンの  $t_{1/2}$  は延長し、腎クリアランスは低下したが、尿中排泄率には影響しなかった。プロベネシドはトホグリフロジンの  $AUC_{inf}$  を2倍以上に増加したが、 $C_{max}$  の増加は約20%と小さいものであった。

ケトコナゾール (CYP3A 及び P-gp 阻害剤) の投与によりトホグリフロジンの  $C_{max}$  は1.22倍に、 $AUC_{inf}$  は1.26倍に有意に増加した。また、トホグリフロジンの腎クリアランスは中程度低下したが、尿中排泄率は影響を受けなかった。ケトコナゾールによるトホグリフロジンの曝露量の増加は20~30%であり、血漿中に存在するトホグリフロジンの消失における CYP3A の寄与は小さいことが示された (2.7.2.2.5.3)。

#### 2.5.3.4.1.2 併用可能性の高い薬剤との薬物相互作用

トホグリフロジンの薬物動態に対するグリメピリド、メトホルミン、シタグリブチン、ピオグリタゾン、ナテグリニド、ボグリボース、ミグリトール、バルサルタン、フロセミド、アトルバスタチン、ワルファリンの影響を併用投与により検討した結果、これらの薬剤はいずれもトホグリフロジンの曝露量 ( $AUC$  及び  $C_{max}$ ) に影響しなかった。

グリメピリド (CYP2C9の基質)、メトホルミン (OCT2の基質)、シタグリブチン (CYP3A4, 2C8, OAT3, P-gp の基質)、ピオグリタゾン (CYP1A1, 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4の基質)、ナテグリニド (CYP2C9の基質)、ミグリトール、バルサルタン (CYP2C9の基質)、フロセミド (OAT1, OAT3の基質)、アトルバスタチン (CYP3A4, OAT1B1, OATP1B3の基質)、ワルファリン (CYP2C9, 1A2, 3A4の基質) の薬物動態に対するトホグリフロジンの影響を検討した結果、 $C_{max}$  については幾何平均の比の90%信頼区間が0.80~1.25の範囲をわずかに外れるものが認められた [シタグリブチン、ピオグリタゾン、ピオグリタゾン代謝物 (M-III 及び M-IV)、アトルバスタチン、アトルバスタチン代謝物 (M-II)] が、 $AUC$  では幾何平均の比の90%信頼区間は0.80~1.25の範囲となっており、トホグリフロジンはこれら併用薬の曝露量にはほとんど影響しないことが示された (2.7.2.2.5.1及び2.7.2.2.5.2)。

### 2.5.3.4.2 食事の影響

第 I 相製剤 ( ) 40 mg を絶食時、食前（食事15分前）又は食後（食事開始30分後）に投与し、食事の影響を検討した（CSG001JP）。食後投与は絶食時投与と比較して吸収速度の低下（ $C_{max}$  の減少、 $T_{max}$  の遅延）を引き起こしたが、吸収量（AUC）に対する影響は小さいものであった。食前投与では絶食時投与と比較して  $C_{max}$  が減少したが、AUC に対する影響は小さいものであった（2.7.2.2.2.1）。

第 III 相製剤（錠剤）20 mg を絶食時、食前（食事15分前）又は食後（食事開始30分後）に投与し、食事の影響を検討した（CSG010JP）。食後投与では、絶食時投与と比較して、 $C_{max}$  は約30%低下し、 $T_{max}$  は約1時間遅延したが、 $t_{1/2}$  は変化せず、AUC はほぼ同様であった。食前投与したときの曝露量は、絶食時投与と比較して、ほぼ同様であった（2.7.2.2.2.3）。

したがって、食事は、トホグリフロジンの  $C_{max}$  を低下し、 $T_{max}$  を遅延するが、AUC にはほとんど影響しないことが示された。

### 2.5.3.5 薬力学

#### (1) 1日累積尿糖排泄量

日本人健康成人男性に本剤10, 20, 40, 80, 160, 320, 640 mg を単回投与すると1日累積尿糖排泄量の平均値（標準偏差）は、640 mg で最大となり、78.8（10.9）g であった（2.7.2.2.2.1）。

日本人健康成人男性に本剤2.5, 20, 80 mg を1日1回7日間反復投与すると、2.5 mg から尿糖排泄作用が認められ、各投与量における1日累積尿糖排泄量は、反復投与期間を通じてほぼ一定であった。本剤2.5, 20, 80 mg の初回投与時の1日累積尿糖排泄量の平均値（標準偏差）は、それぞれ、27.8（4.53）、53.8（9.37）、66.1（5.88）g であり、初回投与から最終投与24時間後までの7日間の累積尿糖排泄量の平均値（標準偏差）は、それぞれ、167.8（35.11）、339.5（60.55）、445.4（60.50）g であった（2.7.2.2.2.2）。

また、日本人健康成人男性に本剤20 mg を絶食時、食前（食事15分前）及び食後（食事開始30分後）に単回投与したときの1日累積尿糖排泄量の平均値（標準偏差）は、それぞれ、42.4（6.65）、47.0（5.13）及び47.5（6.71）g であり、同様であった（2.7.2.2.2.3）。

海外2型糖尿病患者に本剤2.5, 5, 20, 60, 120 mg を1日1回14日間反復投与したときの1日累積尿糖排泄量は、2.5～20 mg では投与量の増加に応じて増加し、60 mg で最大となったが、約20 mg の投与量でほぼ最大となるものと考えられた。各投与量における1日累積尿糖排泄量は、反復投与期間を通じてほぼ一定であった（2.7.2.2.3.4）。

2型糖尿病患者を対象とした国際共同試験で、本剤2.5, 5, 10, 20, 40 mg を1日1回朝食前に12週間経口投与したときの最終投与後の1日累積尿糖排泄量（ベースラインとして初回投与前の1日累積尿糖排泄量を差し引いたもの）は、2.5 mg の用量から尿糖排泄を示し、投与量の増加に応じて増加し、20 mg でほぼ最大になるものと考えられた（2.7.2.2.3.5）。

腎機能障害を有する海外2型糖尿病患者に本剤20 mg を単回投与したときの Day1の1日累積尿糖排泄量の平均値は、腎機能正常群、軽度、中等度及び重度腎機能障害群で、それぞれ、453 mmol（81.6 g）、262 mmol（47.2 g）、118 mmol（21.3 g）、66 mmol（11.9 g）であり、腎機能低下に伴い、1日累積尿糖排泄量は低下した（2.7.2.2.4.1）。

腎機能が正常及び中等度の腎機能低下を有する日本人2型糖尿病患者に本剤40 mg を1日1回24週間反復投与した試験での初回投与後の1日累積尿糖排泄量の平均値は、それぞれ138 g 及び47.0 g であり、ベースラインの差を考慮しても、中等度腎機能障害患者では腎機能正常患者と比較して、低値であった（2.7.2.2.4.2）。

## (2) 1日腎糖再吸収阻害率

海外2型糖尿病患者に本剤20, 60, 120 mgを投与した場合の1日腎糖再吸収阻害率は33~47%であった(2.7.2.2.3.4)。腎機能が正常又は腎機能障害を有する海外2型糖尿病患者に本剤20 mgを投与した場合の1日腎糖再吸収阻害率は、腎機能正常群、軽度、中等度及び重度腎機能障害群で、それぞれ、32.0, 32.6, 27.4及び36.7%であり、腎機能障害の程度が大きくなっても1日腎糖再吸収阻害率は低下しなかった(2.7.2.2.4.1)。

## 2.5.4 有効性の概括評価

2型糖尿病患者に対する有効性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.4-1に示す。2型糖尿病患者に対する本剤の有効性は4試験（CSG003JP, CSG004JP, CSG005JP 及び CSG006JP）の成績に基づいて評価した。24週間投与での有効性を単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験（CSG003JP）の結果で示し、長期投与（52週間）での有効性を単独療法長期投与試験（CSG004JP）及び併用療法長期投与試験（CSG005JP）の結果で示した。CSG006JP は有効性評価に用いた他の3試験（CSG003JP, CSG004JP 及び CSG005JP）と統合し、腎機能別に集計した結果を示した。なお、これら4試験の実施にあたり、2型糖尿病患者を対象とした用量設定のための国際共同試験（BC21587）の成績を参考としたことから、BC21587の結果の要約を2.5.4.4.3に記載する。

有効性の主な解析対象集団は、いずれの試験も Full analysis set（FAS）とした。それぞれの試験における主な有効性評価例数を表 2.5.4-1に示す。

表 2.5.4-1 2型糖尿病患者に対する有効性評価に用いた臨床試験

国内／海外	相	試験番号 資料番号	試験の種類／対象	デザイン	投与群	有効性 評価例数 (FAS)	投与 期間
国内	II/III	CSG003JP 評価資料 5.3.5.1-1	単独療法プラセボ対照二重盲検 比較試験 ／2型糖尿病患者	プラセボ対照 二重盲検比較 試験	プラセボ 10 mg / 日 20 mg / 日 40 mg / 日	56例 57例 58例 58例	24週
	III	CSG004JP 評価資料 5.3.5.2-1	単独療法長期投与試験 ／2型糖尿病患者	非盲検試験	20 mg / 日 40 mg / 日	63例 127例	52週
	III	CSG005JP 評価資料 5.3.5.2-2	併用療法長期投与試験 ／2型糖尿病患者	非盲検試験	20 mg / 日 40 mg / 日	172例 413例	52週
	II	CSG006JP 評価資料 5.3.5.2-3	腎機能の異なる2型糖尿病患者 を対象とした24週間投与試験 ／中等度腎機能低下2型糖尿病 患者 腎機能正常2型糖尿病患者	非盲検試験	40 mg / 日	42例	24週

(表 2.7.3.6-1, 表 2.7.3.2.1-1～表 2.7.3.2.4-1を改変)

### 2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験のデザイン

CSG003JP は、ベースラインから24週時の HbA1c（JDS）変化量を主要評価項目として、本剤を単独で投与した際のプラセボに対する優越性の検証、及び本剤の用量反応性の検討を目的としたプラセボ対照二重盲検比較試験とした。CSG003JP で実薬を対照としなかった理由は、本剤と作用機序が同じ既承認薬が存在しなかったためであった。

単独療法での CSG004JP 及び併用療法での CSG005JP は、いずれも、長期間投与したときの安全性及び有効性の検討が目的であり、非盲検試験とした。CSG004JP では、朝食前投与と朝食後投与の影響についても探索的に評価した。

CSG006JP は、ベースラインから24週時の HbA1c（JDS）変化量を主要評価項目として、腎機能が正常又は中等度に低下した2型糖尿病患者を対象として本剤を単独で投与した際の有効性を検討することを目的とした非盲検試験とした。

4試験での本剤の投与量は、CSG003JP では10, 20及び40 mg, CSG004JP 及び CSG005JP では20及び40 mg, CSG006JP では40 mg とした。投与頻度はいずれも1日1回とした。投与タイミング及び投与期間は、CSG003JP 及び CSG006JP ではいずれも朝食前投与とし、投与期間は24週

間、CSG004JP では朝食前に投与する被験者と朝食後に投与する被験者で分け投与期間は52週間、CSG005JP では朝に投与とし、投与期間は52週間とした。

#### 2.5.4.2 患者背景

有効性解析対象（FAS）例数は、CSG003JP がプラセボ群56例、10 mg 群57例、20 mg 群及び40 mg 群各58例、CSG004JP が20 mg 群63例及び40 mg 群127例、CSG005JP が20 mg 群172例及び40 mg 群413例、CSG006JP が40 mg 群42例であり、これら4試験で計1046例であった（2.7.3.3.1.1）。

CSG003JP、CSG004JP、CSG005JP 及び CSG006JP の各試験内の投与群間で患者背景に大きな違いは認められなかった（2.7.3.3.1.2）。

また、CSG003JP、CSG004JP、CSG005JP 及び CSG006JP の被験者全体で、FAS 対象となった被験者は、年齢（最小値～最大値、以下同様）が24～82歳、体重が40.6～125.2 kg、肥満度指数（BMI）が18.3～45.0 kg/m<sup>2</sup>、罹病期間が0.12～45.06年、eGFR が22.8～172.1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、スクリーニング期の HbA1c（JDS）が6.5～9.9%、空腹時血糖が69～427 mg/dL であり、女性が4試験で346/1046例（33.1%）含まれた。また、2型糖尿病に対する薬物治療歴を有する患者を CSG003JP 及び CSG004JP の各群で26.3～37.8%含み、CSG005JP ではいずれの群でも100%であり、CSG006JP で66.7%含んでいた（表 2.7.3.6-2～表 2.7.3.6-9）。更に、CSG005JP では食事療法・運動療法その他、既承認の経口血糖降下薬1剤〔スルホニルウレア剤（SU）、グリニド剤（グリニド）、ビグアナイド剤（BG）、チアゾリジン誘導体（TZD）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（ $\alpha$ -GI）又は DPP-4阻害剤（DPP-4I）〕の治療にも関わらず血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を含み、CSG006JP では食事療法・運動療法に加えて既承認の経口血糖降下薬1剤（SU 又は DPP-4I）の治療にも関わらず血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を含めた。以上から、本剤の有効性解析対象集団は、年齢、体重、罹病期間、前治療歴等、広範囲にわたる2型糖尿病患者により構成されている。

#### 2.5.4.3 有効性成績

CSG003JP、CSG004JP 及び CSG005JP の試験で一貫して、血糖コントロール状態を確認する一般的な指標である HbA1c（JDS）及び空腹時血糖、並びに体重でベースラインからの減少が認められた。以下、HbA1c、血糖値（空腹時血糖、食後血糖）及び体重の結果をそれぞれ記載し、その他の評価項目を2.5.4.3.4にまとめて記載する。

また、CSG005JP におけるグリニド併用は原則として、同じインスリン分泌促進薬である SU 併用と併合して解析した。

##### 2.5.4.3.1 HbA1c（JDS）

###### 2.5.4.3.1.1 単独療法24週

###### (1) ベースラインから24週時の HbA1c（JDS）変化量

本剤は、CSG003JP において、主要評価項目であるベースラインから24週時の HbA1c 変化量でプラセボに対する優越性が検証され、本剤単独療法の有効性が証明された。

解析は、投与群を固定効果、ベースラインの HbA1c（JDS）及び性別を共変量とする共分散分析により行い、投与開始後の欠測値は last observation carried forward（LOCF）を用いて補完した。プラセボ群に対する比較は、全体の有意水準（両側5%）をコントロールするために、単調な用量反応性を仮定した閉手順を用いて、高用量から順に行った。

HbA1c（JDS）のベースラインから24週時の変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、プラセボ群-0.028%（-0.192～0.137%）、10 mg 群-0.797%（-0.960～-0.634%）、20 mg 群-1.017%（-1.178～-0.856%）及び40 mg 群-0.870%（-1.031～-0.709%）であった（表 2.5.4.3.1.1-1）。プラセボ群との群間差は40 mg 群-0.842%、20 mg 群-0.990%及び10 mg 群

-0.769%でいずれも統計学的に有意な減少を示した（すべて  $P < 0.0001$ ）。

また、ベースラインの HbA1c (JDS) のみを共変量とする共分散分析を実施した（表 2.7.3.3.2.1.1-3）。その結果は、ベースラインの HbA1c (JDS) 及び性別を共変量として調整した場合（表 2.5.4.3.1.1-1）と同様に本剤群はプラセボ群と比較して有意に減少し、結果は一貫していた。主解析では割付因子であった性別を共変量として統計モデルに組み入れたが、与える影響は大きくはなかった。

表 2.5.4.3.1.1-1 単独療法24週時の HbA1c (JDS) 変化量の共分散分析 (CSG003JP, FAS, LOCF)

	プラセボ群	本剤		
		10 mg 群	20 mg 群	40 mg 群
FAS 対象例	56	57	58	58
ベースライン (%)	8.105 (7.901~8.310)	8.149 (7.946~8.352)	8.045 (7.844~8.246)	8.074 (7.873~8.275)
変化量 (%)	-0.028 (-0.192~0.137)	-0.797 (-0.960~-0.634)	-1.017 (-1.178~-0.856)	-0.870 (-1.031~-0.709)
プラセボ群との差 (%)	—	-0.769 (-1.000~-0.538)	-0.990 (-1.220~-0.759)	-0.842 (-1.072~-0.612)
P 値		< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

変化量の最小二乗平均 (95%信頼区間)

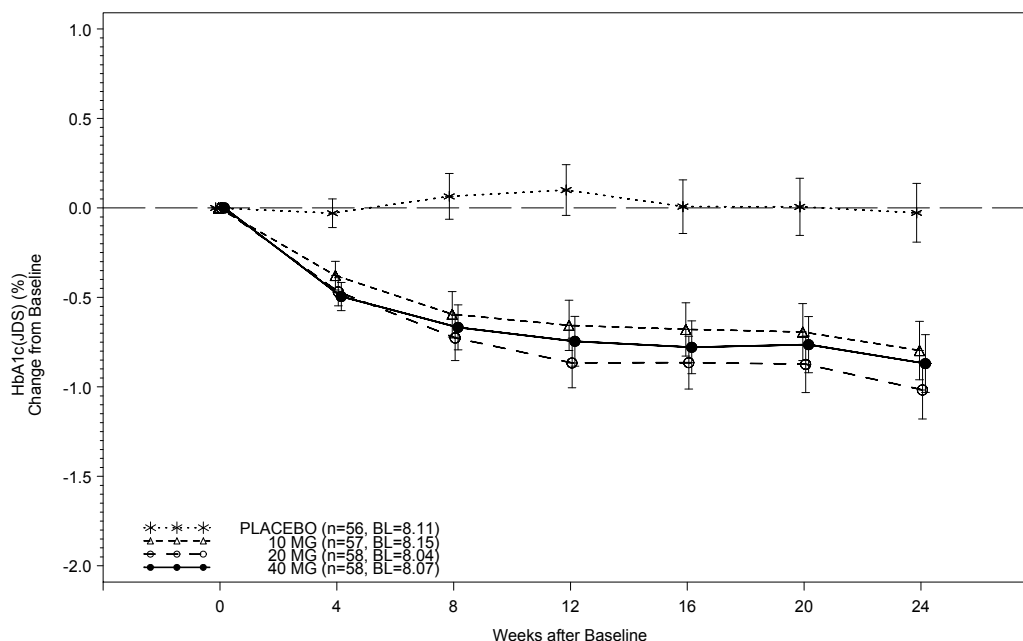
(5.3.5.1-1 表 11.4.1.1-1 を改変)

(2) ベースラインからの HbA1c (JDS) 変化量の推移

CSG003JP において、本剤群のベースラインからの HbA1c (JDS) 変化量は、4週時からプラセボ群に比べて明らかに減少し、24週時まで低下が持続した（図 2.5.4.3.1.1-1）。

図 2.5.4.3.1.1-1 共分散分析による HbA1c (JDS) 変化量の推移 (CSG003JP, FAS, LOCF, 最小二乗平均 ± 95%信頼区間)

Graph of HbA1c (LOCF) (LS Means and 95% CI) Change from Baseline by Visit and Trial Treatment  
Protocol(s): JC25546  
Analysis: Full Analysis Set



n: Number of patients included in ANCOVA.  
Model: Intercept, dose, gender and baseline HbA1c.

Program : \$PROD/ctd7201k/glm2g.sas / Output : \$PROD/ctd7201k/k25546a/reports/glm2g\_f\_hb1\_l\_ig.cgm  
01JUN2012 18:58

(5.3.5.1-1 図 11.4.1.1-2を再掲)

(3) 24週時に HbA1c (JDS) が目標レベル (6.5%未満, 7.0%未満) に達した被験者の割合

CSG003JP において, 24週時に HbA1c (JDS) が6.5%未満に達した被験者の割合 (例数, 95%信頼区間, 以下同様) はプラセボ群0.0% (0/56例, 0.0~6.4%), 10 mg 群1.8% (1/57例, 0.0~9.4%), 20 mg 群12.1% (7/58例, 5.0~23.3%) 及び40 mg 群13.8% (8/58例, 6.1~25.4%) であった。HbA1c (JDS) が7.0%未満に達した被験者の割合はプラセボ群8.9% (5/56例, 3.0~19.6%), 10 mg 群33.3% (19/57例, 21.4~47.1%), 20 mg 群51.7% (30/58例, 38.2~65.0%) 及び40 mg 群41.4% (24/58例, 28.6~55.1%) であった。

24週時に HbA1c (JDS) が6.5%未満に達した被験者の割合及び7.0%未満に達した被験者の割合は, 20 mg 群及び40 mg 群が10 mg 群に比べて高かった (表 2.5.4.3.1.1-2)。

表 2.5.4.3.1.1-2 24週時における HbA1c (JDS) が6.5%未満又は7.0%未満の被験者の割合 (CSG003JP, FAS, LOCF)

	プラセボ群	本剤		
		10 mg 群	20 mg 群	40 mg 群
6.5%未満に達した被験者の割合 (%)	0.0 (0/56例)	1.8 (1/57例)	12.1 (7/58例)	13.8 (8/58例)
7.0%未満に達した被験者の割合 (%)	8.9 (5/56例)	33.3 (19/57例)	51.7 (30/58例)	41.4 (24/58例)

(5.3.5.1-1 表 11.4.1.1-5, 表 11.4.1.1-6を改変)

## (4) ベースラインから24週時の HbA1c (JDS) 減少量1.0%超の被験者の割合

CSG003JP において、24週時に HbA1c (JDS) がベースラインと比べて1.0%を超えて減少した被験者の割合はプラセボ群7.1% (4/56例) , 10 mg 群28.1% (16/57例) , 20 mg 群43.1% (25/58例) 及び40 mg 群37.9% (22/58例) であった。20 mg 群及び40 mg 群が10 mg 群に比べて高かった (表 2.5.4.3.1.1-3)。

表 2.5.4.3.1.1-3 24週時に HbA1c (JDS) がベースラインと比べて1.0%超減少した被験者の割合 (CSG003JP, FAS, LOCF)

	プラセボ群	本剤		
		10 mg 群	20 mg 群	40 mg 群
24 週時に HbA1c (JDS) がベースラインと比べて1.0%超減少した被験者の割合 (%)	7.1 (4/56例)	28.1 (16/57例)	43.1 (25/58例)	37.9 (22/58例)

(5.3.5.3-2 表 2.2-1を改変)

## 2.5.4.3.1.2 単独療法長期

## (1) ベースラインから24週時及び52週時の HbA1c (JDS) 変化量

CSG004JP において、20 mg 群及び40 mg 群のいずれにおいても24及び52週時の HbA1c (JDS) 変化量の95%信頼区間の上限が0を下回っており、ベースラインに比べて明らかな減少が認められた。24週時及び52週時の HbA1c (JDS) 変化量 [平均値 (95%信頼区間)] は、20 mg 群でそれぞれ-0.69% (-0.90~-0.47%) 及び-0.67% (-0.86~-0.48%) , 40 mg 群でそれぞれ-0.69% (-0.80~-0.58%) 及び-0.66% (-0.78~-0.53%) であり、24週時の効果は52週時まで持続していた (表 2.5.4.3.1.2-1)。

表 2.5.4.3.1.2-1 単独療法長期における各時点の HbA1c (JDS) 変化量 (CSG004JP, FAS)

		本剤	
		20 mg 群	40 mg 群
ベースライン (%)		7.53 ± 0.96 (63)	7.53 ± 0.88 (127)
変化量 (%)	24週時	-0.69 ± 0.79 (56) (-0.90~-0.47)	-0.69 ± 0.62 (123) (-0.80~-0.58)
	52週時	-0.67 ± 0.67 (51) (-0.86~-0.48)	-0.66 ± 0.71 (117) (-0.78~-0.53)

平均値 ± 標準偏差 (n) (95%信頼区間) (5.3.5.2-1 表11.4.1.1-1, 表15.2.1-1を改変)

## (2) 52週時に HbA1c (JDS) が目標レベル (6.5%未満) に達した被験者の割合

CSG004JP において、52週時に HbA1c が6.5%未満に達した被験者の割合は20 mg 群及び40 mg 群でそれぞれ23.8% (15/63例) 及び29.1% (37/127例) であった (表 2.5.4.3.1.2-2)。

表 2.5.4.3.1.2-2 単独療法長期における52週時のHbA1c (JDS) が6.5%未満の被験者の割合 (CSG004JP, FAS, LOCF)

	本剤	
	20 mg 群	40 mg 群
6.5%未満に達した被験者の割合 (%)	23.8 (15/63例)	29.1 (37/127例)

(5.3.5.2-1 表 11.4.1.1-3を改変)

## 2.5.4.3.1.3 併用療法

## (1) ベースラインから24週時及び52週時のHbA1c (JDS) 変化量

CSG005JP の全被併用薬では、20 mg 群及び40 mg 群のいずれにおいても24及び52週時のHbA1c (JDS) 変化量の95%信頼区間の上限が0を下回っており、ベースラインに比べて明らかな減少が認められた。24週時及び52週時のHbA1c (JDS) 変化量の平均値 (95%信頼区間) は、20 mg 群でそれぞれ-0.80% (-0.90~-0.69%) 及び-0.77% (-0.89~-0.66%)、40 mg 群でそれぞれ-0.91% (-0.98~-0.83%) 及び-0.87% (-0.95~-0.79%) であり、24週時の効果は52週時まで持続していた。

被併用薬ごとの24週時及び52週時のHbA1c (JDS) 変化量の平均値は、20 mg 群でそれぞれ-0.89~-0.62%及び-0.84~-0.70%、40 mg 群でそれぞれ-1.10~-0.79%及び-1.11~-0.80%であった。いずれの被併用薬との併用においてもHbA1c (JDS) は減少し、HbA1c (JDS) 変化量は同様であった (表 2.5.4.3.1.3-1)。

表 2.5.4.3.1.3-1 併用療法における各時点のHbA1c (JDS) 変化量 (CSG005JP, FAS)

被併用薬	全被併用薬	SU 併用	グリニド併用	BG 併用	TZD 併用	$\alpha$ -GI 併用	DPP-4I 併用
投与群	本剤20 mg 群						
ベースライン (%)	7.83 ± 0.93 (172)	7.94 ± 0.82 (34)	7.88 ± 0.68 (8)	7.40 ± 0.69 (32)	7.83 ± 1.06 (32)	7.84 ± 1.06 (31)	8.08 ± 0.95 (35)
変化量 (%)	24 週時 -0.80 ± 0.68 (162) (-0.90~-0.69)	24 週時 -0.83 ± 0.68 (30) (-1.09~-0.58)	24 週時 -0.62 ± 0.38 (6) (-1.01~-0.22)	24 週時 -0.76 ± 0.47 (31) (-0.93~-0.59)	24 週時 -0.71 ± 0.80 (32) (-1.00~-0.42)	24 週時 -0.89 ± 0.73 (29) (-1.17~-0.62)	24 週時 -0.83 ± 0.73 (34) (-1.08~-0.58)
変化量 (%)	52 週時 -0.77 ± 0.72 (152) (-0.89~-0.66)	52 週時 -0.70 ± 0.60 (29) (-0.93~-0.47)	52 週時 -0.74 ± 0.48 (5) (-1.34~-0.14)	52 週時 -0.71 ± 0.55 (29) (-0.92~-0.51)	52 週時 -0.84 ± 0.85 (30) (-1.16~-0.52)	52 週時 -0.84 ± 0.72 (27) (-1.13~-0.56)	52 週時 -0.78 ± 0.88 (32) (-1.09~-0.46)
投与群	本剤40 mg 群						
ベースライン (%)	7.82 ± 0.89 (413)	7.92 ± 0.85 (132)	8.32 ± 0.90 (14)	7.68 ± 0.91 (67)	7.67 ± 0.93 (67)	7.72 ± 0.86 (65)	7.89 ± 0.89 (68)
変化量 (%)	24 週時 -0.91 ± 0.74 (389) (-0.98~-0.83)	24 週時 -0.94 ± 0.71 (121) (-1.07~-0.82)	24 週時 -1.10 ± 1.15 (14) (-1.76~-0.44)	24 週時 -0.86 ± 0.66 (65) (-1.03~-0.70)	24 週時 -0.79 ± 0.64 (62) (-0.95~-0.63)	24 週時 -0.87 ± 0.73 (62) (-1.05~-0.68)	24 週時 -0.98 ± 0.85 (65) (-1.19~-0.77)
変化量 (%)	52 週時 -0.87 ± 0.75 (366) (-0.95~-0.79)	52 週時 -0.85 ± 0.78 (115) (-0.99~-0.70)	52 週時 -1.11 ± 1.07 (13) (-1.76~-0.46)	52 週時 -0.80 ± 0.73 (63) (-0.99~-0.62)	52 週時 -0.82 ± 0.60 (58) (-0.98~-0.67)	52 週時 -0.93 ± 0.65 (57) (-1.10~-0.76)	52 週時 -0.93 ± 0.86 (60) (-1.15~-0.71)

平均値 ± 標準偏差 (n) (95%信頼区間)

(5.3.5.2-2 表 15.2.1-1, 表 15.2.1-2, 表 15.2.1-13, 表 15.2.1-14, 表 15.2.1-19, 表 15.2.1-20, 表 15.2.1-25, 表 15.2.1-26, 表 15.2.1-31, 表 15.2.1-32, 5.3.5.3-5 表 2.2-1, 表 2.2-2, 表 2.2-7, 表 2.2-8を改変)

## (2) 52週時にHbA1c (JDS) が目標レベル (6.5%未満) に達した被験者の割合

CSG005JP の全被併用薬での52週時にHbA1c (JDS) が6.5%未満に達した被験者の割合は20

mg 群及び40 mg 群でそれぞれ19.8% (34/172例) 及び23.0% (95/413例) であった。被併用薬ごとの HbA1c (JDS) が6.5%未満に達した被験者の割合は20 mg 群及び40 mg 群でそれぞれ11.8~34.4%及び7.1~32.8%であった (表 2.5.4.3.1.3-2)。

表 2.5.4.3.1.3-2 併用療法における52週時の HbA1c (JDS) が6.5%未満の被験者の割合 (CSG005JP, FAS, LOCF)

被併用薬	全被併用薬	SU 併用	グリニド併用	BG 併用	TZD 併用	$\alpha$ -GI 併用	DPP-4I 併用
投与群	本剤20 mg 群						
6.5%未満に達した被験者の割合 (%)	19.8 (34/172例)	11.8 (4/34例)	12.5 (1/8例)	34.4 (11/32例)	21.9 (7/32例)	12.9 (4/31例)	20.0 (7/35例)
投与群	本剤40 mg 群						
6.5%未満に達した被験者の割合 (%)	23.0 (95/413例)	18.2 (24/132例)	7.1 (1/14例)	20.9 (14/67例)	32.8 (22/67例)	32.3 (21/65例)	19.1 (13/68例)

(5.3.5.2-2表 11.4.1.1-2, 表 15.2.1-16, 表 15.2.1-22, 表 15.2.1-28, 表 15.2.1-34, 5.3.5.3-5表 2.2-4, 表 2.2-10を改変)

## 2.5.4.3.2 血糖値

### 2.5.4.3.2.1 単独療法24週

#### (1) ベースラインから24週時の空腹時血糖変化量

CSG003JP において、ベースラインの空腹時血糖を共変量として調整したベースラインから24週時の空腹時血糖変化量の最小二乗平均 (95%信頼区間) は、プラセボ群 $-8.561$  mg/dL ( $-13.247$ ~ $-3.875$  mg/dL), 10 mg 群 $-31.868$  mg/dL ( $-36.514$ ~ $-27.222$  mg/dL), 20 mg 群 $-35.899$  mg/dL ( $-40.504$ ~ $-31.294$  mg/dL) 及び40 mg 群 $-32.327$  mg/dL ( $-36.933$ ~ $-27.722$  mg/dL) であった (表 2.7.3.3.2.2.1-1)。本剤群はいずれも、その95%信頼区間の上限がプラセボ群の95%信頼区間の下限値より低く、明らかな減少が認められた。

#### (2) 24週時の食後2時間血糖値

CSG003JP において、ベースラインから24週時の食事2時間後の血糖値変化量の平均値 (標準偏差) は、プラセボ群 $-3.3$  (47.6) mg/dL, 10 mg 群 $-63.5$  (49.0) mg/dL, 20 mg 群 $-71.0$  (63.7) mg/dL, 40 mg 群 $-60.2$  (47.2) mg/dL であった。本剤群はいずれもプラセボ群に比べて食事2時間後の血糖値の減少が認められた (表 2.7.3.3.2.2.1-2)。

また、ベースラインから24週時の食後血糖  $AUC_{0-2}$  変化量の平均値 (標準偏差) は、プラセボ群 $-22.8$  (64.2) mg•h/dL, 10 mg 群 $-117.9$  (69.7) mg•h/dL, 20 mg 群 $-119.5$  (84.0) mg•h/dL, 40 mg 群 $-107.3$  (71.4) mg•h/dL であった。本剤群はいずれもプラセボ群に比べて食後血糖  $AUC_{0-2}$  の減少が認められた (表 2.7.3.3.2.2.1-3)。

### 2.5.4.3.2.2 単独療法長期

#### (1) ベースラインから24週時及び52週時の空腹時血糖変化量

CSG004JP において、ベースラインから24週時及び52週時の空腹時血糖変化量の平均値 (標準偏差) は、20 mg 群でそれぞれ $-32.0$  (36.3) mg/dL 及び $-23.1$  (26.8) mg/dL, 40 mg 群でそれぞれ $-32.8$  (25.3) mg/dL 及び $-26.6$  (27.0) mg/dL であり、本剤の24週時の効果は52週時まで持続していた (表 2.7.3.3.2.2.2-1)。

#### (2) 24週時及び52週時の食後2時間血糖値

CSG004JP において、ベースラインから24週時及び52週時の食事2時間後の血糖値変化量の平

均値（標準偏差）は、20 mg 群でそれぞれ-57.3 (49.8) mg/dL 及び-59.6 (55.8) mg/dL, 40 mg 群でそれぞれ-55.1 (49.8) mg/dL 及び-59.1 (49.1) mg/dL であり、本剤の24週時の効果は52週時まで持続していた（表 2.7.3.3.2.2.2-2）。

また、ベースラインから24週時及び52週時の食後血糖 AUC<sub>0-2</sub>変化量の平均値（標準偏差）は、20 mg 群でそれぞれ-102.6 (77.7) mg•h/dL 及び-94.6 (77.6) mg•h/dL, 40 mg 群でそれぞれ-101.0 (69.8) mg•h/dL 及び-97.1 (68.9) mg•h/dL であり、本剤の24週時の効果は52週時まで持続していた（表 2.7.3.3.2.2.2-3）。

### 2.5.4.3.2.3 併用療法

#### (1) ベースラインから24週時及び52週時の空腹時血糖変化量

CSG005JP の全被併用薬でのベースラインから24週時及び52週時の空腹時血糖変化量の平均値（標準偏差）は、20 mg 群でそれぞれ-35.0 (30.2) mg/dL 及び-31.2 (27.4) mg/dL, 40 mg 群でそれぞれ-36.9 (29.7) mg/dL 及び-33.6 (28.1) mg/dL であった（表 2.7.3.3.2.2.3-1）。いずれの群においても空腹時血糖の減少が認められ、効果は52週時まで持続していた。

また、被併用薬ごとのベースラインから24週時及び52週時の空腹時血糖変化量の平均値は、20 mg 群でそれぞれ-43.4~-24.9 mg/dL 及び-37.6~-22.9 mg/dL, 40 mg 群でそれぞれ-42.5~-31.9 mg/dL 及び-37.9~-27.4 mg/dL であった（表 2.7.3.3.2.2.3-1）。いずれの被併用薬との併用においても空腹時血糖は減少し、空腹時血糖変化量は同様であった。

### 2.5.4.3.3 体重

#### 2.5.4.3.3.1 単独療法24週

CSG003JP において、ベースラインの体重を共変量として調整したベースラインから24週時の体重変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、プラセボ群-0.356 kg (-0.836~0.123 kg), 10 mg 群-2.230 kg (-2.704~-1.756 kg), 20 mg 群-2.851 kg (-3.320~-2.382 kg) 及び40 mg 群-2.971 kg (-3.440~-2.502 kg) であった（表 2.7.3.3.2.3.1-1）。本剤群はいずれも、その95%信頼区間の上限がプラセボ群の95%信頼区間の下限値より低く、明らかな減少が認められた。用量間においては、点推定値レベルではあるが20 mg 群及び40 mg 群が10 mg 群に比べて減少した。

#### 2.5.4.3.3.2 単独療法長期

CSG004JP において、ベースラインから24週時及び52週時の体重変化量の平均値（標準偏差）は、20 mg 群でそれぞれ-2.72 (1.44) kg 及び-3.06 (2.15) kg, 40 mg 群でそれぞれ-3.17 (2.40) kg 及び-3.44 (2.60) kg であり、本剤の24週時の効果は52週時まで持続していた（表 2.7.3.3.2.3.2-1）。

#### 2.5.4.3.3.3 併用療法

CSG005JP の全被併用薬でのベースラインから24週時及び52週時の体重変化量の平均値（標準偏差）は、20 mg 群でそれぞれ-2.74 (1.98) kg 及び-2.51 (2.47) kg, 40 mg 群でそれぞれ-3.02 (2.22) kg 及び-2.98 (2.63) kg であり、いずれの群においても体重減少が認められ、24週時の効果は52週時まで持続していた（表 2.7.3.3.2.3.3-1）。

また、被併用薬ごとのベースラインから24週時及び52週時の体重変化量の平均値は、20 mg 群でそれぞれ-3.37~-2.08 kg 及び-3.03~-1.50 kg, 40 mg 群でそれぞれ-3.94~-2.19 kg 及び-3.88~-2.05 kg であり、いずれの被併用薬との併用においても体重減少が認められた（表 2.7.3.3.2.3.3-1）。ただし、体重減少の程度は被併用薬によって異なっていた。

#### 2.5.4.3.4 その他の評価項目

CSG003JP, CSG004JP 及び CSG005JP の各投与群におけるベースラインから24週時のインスリン抵抗性指数 (HOMA-IR) , Matsuda Index, インスリン分泌能指数 (HOMA- $\beta$ ) , プロインスリン/インスリン比, 空腹時 C-ペプチド, 血清脂質及び血圧の変化量を表 2.5.4.3.4-1に示す。本剤群の血圧はプラセボ群に比べて改善する傾向が認められ, 本剤群間では同様であった。その他の項目では, HOMA-IR, Matsuda Index 及び HOMA- $\beta$  はプラセボ群に比べて本剤群で改善する傾向が認められ, 本剤群間では同様であった。プロインスリン/インスリン比, 空腹時 C-ペプチド, 血清脂質はいずれもプラセボ群と本剤群とで同様であり, 臨床的に意義のある変化は認められなかった。

表 2.5.4.3.4-1 その他の評価項目の24週時変化量 (CSG003JP, CSG004JP, CSG005JP, FAS)

評価項目	CSG003JP				CSG004JP		CSG005JP	
	プラセボ	本剤			本剤		本剤	
投与群		10 mg群	20 mg群	40 mg群	20 mg群	40 mg群	20 mg群 全被併用薬	40 mg群 全被併用薬
	(N=56)	(N=57)	(N=58)	(N=58)	(N=63)	(N=127)	(N=172)	(N=413)
<b>HOMA-IR 変化量</b>								
n	48	52	56	57	54	123	160	379
平均値	-0.296	-1.136	-1.469	-1.345	-1.221	-1.698	-1.100	-1.298
標準偏差	2.212	1.532	2.407	1.601	1.733	1.815	1.652	1.439
<b>Matsuda Index 変化量</b>								
n	40	45	50	49	48	112	—	—
平均値	0.434	2.137	2.233	2.351	2.058	2.844	—	—
標準偏差	2.764	2.447	2.339	1.954	2.066	2.664	—	—
<b>HOMA-β変化量</b>								
n	48	52	56	57	54	123	160	379
平均値	-0.26	5.15	3.97	2.67	6.91	0.98	6.42	4.94
標準偏差	15.62	13.48	26.70	12.90	14.88	22.48	19.46	15.09
<b>プロインスリン/インスリン比変化量</b>								
n	48	52	56	57	53	122	159	379
平均値	-0.001	-0.008	-0.008	-0.012	-0.043	-0.013	-0.015	-0.026
標準偏差	0.091	0.087	0.080	0.103	0.093	0.075	0.095	0.101
<b>空腹時C-ペプチド変化量 (ng/mL)</b>								
n	53	55	58	58	56	123	162	389
平均値	0.01	-0.11	-0.07	-0.15	-0.13	-0.28	-0.11	-0.17
標準偏差	0.47	0.37	0.42	0.40	0.41	0.36	0.36	0.74
<b>コレステロール変化量 (mg/dL)</b>								
n	53	55	58	58	56	123	162	389
平均値	-6.8	-2.5	-3.1	1.1	-10.9	-3.3	-4.5	-1.7
標準偏差	26.6	20.6	28.4	23.8	27.3	24.4	27.9	22.3
<b>LDL-コレステロール変化量 (mg/dL)</b>								
n	53	55	58	58	56	123	162	389
平均値	-4.3	-2.7	-2.2	4.5	-8.9	-2.2	-3.0	-1.7
標準偏差	21.6	19.8	24.0	21.9	24.6	21.3	23.8	19.0
<b>HDL-コレステロール変化量 (mg/dL)</b>								
n	53	55	58	58	56	123	162	389
平均値	-0.2	3.3	3.9	4.5	1.2	3.5	2.0	3.4
標準偏差	7.3	7.5	11.0	8.6	8.2	7.4	8.9	8.7
<b>トリグリセリド変化量 (mg/dL)</b>								
n	53	55	58	58	56	123	162	388
平均値	-21.5	-20.7	-23.9	-44.5	-20.0	-26.7	-16.5	-18.8
標準偏差	206.2	119.1	83.8	95.1	60.4	69.5	67.1	83.7
<b>遊離脂肪酸変化量 (MEQ/L)</b>								
n	53	55	58	58	56	123	162	389
平均値	0.039	0.028	0.070	0.059	0.132	0.102	0.059	0.090
標準偏差	0.235	0.277	0.228	0.293	0.281	0.229	0.255	0.251
<b>収縮期血圧変化量 (mmHg)</b>								
n	56	57	58	58	56	123	162	389
平均値	-3.2	-6.8	-7.6	-9.4	-8.7	-7.4	-7.6	-8.0
標準偏差	13.1	13.1	11.4	11.1	13.8	15.3	12.5	13.2
<b>拡張期血圧変化量 (mmHg)</b>								
n	56	57	58	58	56	123	162	389
平均値	-1.4	-5.6	-4.1	-4.1	-5.8	-4.3	-3.2	-3.7
標準偏差	9.8	9.8	8.4	8.3	9.0	9.0	9.4	9.0

(5.3.5.1-1 表 11.4.1.5-2, 表 11.4.1.6-2, 表 11.4.1.6-4, 表 11.4.1.7-5, 表 11.4.1.7-7, 表 11.4.1.9-1~表 11.4.1.9-5, 表 11.4.1.11-1, 表 11.4.1.11-2, 5.3.5.2-1 表 11.4.1.5-1, 表 11.4.1.6-1, 表 11.4.1.6-2, 表 11.4.1.7-3, 表 11.4.1.7-4, 表 11.4.1.9-1~表 11.4.1.9-5, 表 11.4.1.11-1, 表 11.4.1.11-2, 5.3.5.2-2 表 15.2.1-92, 表 15.2.1-104, 表 15.2.1-140, 表 15.2.1-152, 表 15.2.1-176, 表 15.2.1-188, 表 15.2.1-200, 表 15.2.1-212, 表 15.2.1-224, 表 15.2.1-248, 表 15.2.1-260 を改変)

## 2.5.4.4 部分集団での有効性

### 2.5.4.4.1 部分集団での有効性

CSG003JP のベースラインから24週時 (LOCF) の HbA1c (JDS) 変化量において、ベースラインの HbA1c (JDS) 及び性別を共変量とした共分散分析による最小二乗平均とその95%信頼区間を、性別、年齢、BMI、ベースライン HbA1c (JDS)、罹病期間、治験薬又は既存の治療薬による2型糖尿病の治療歴の有無のそれぞれのカテゴリ別に集計した (表 2.7.3.3.3.1.1-1)。その結果、いずれの部分集団においても、本剤群の HbA1c (JDS) はプラセボ群に比べて明らかに減少した。

CSG004JP のベースラインからの HbA1c (JDS) 変化量において、CSG003JP と同様の部分集団で集計した結果、20 mg 群及び40 mg 群ともに、24週時及び52週時において、いずれのカテゴリにおいても HbA1c (JDS) のベースラインからの減少が認められた (表 2.7.3.3.3.1.2-1)。

### 2.5.4.4.2 特別な患者集団での有効性

#### 2.5.4.4.2.1 腎機能障害

有効性評価に用いた4試験 (CSG003JP, CSG004JP, CSG005JP 及び CSG006JP) を統合し、eGFR が 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上を腎機能正常患者、eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満を軽度腎機能障害患者、30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満を中等度腎機能障害患者とし、HbA1c (JDS) 変化量、空腹時血糖変化量及び体重変化量を集計した。

FAS 対象例数は、プラセボ群では腎機能正常患者、軽度及び中等度の腎機能障害患者でそれぞれ14例、37例及び5例、10 mg 群でそれぞれ17例、37例及び3例、20 mg 群でそれぞれ108例、163例及び22例、40 mg 群でそれぞれ206例、361例及び71例であった。プラセボ群及び10 mg 群の中等度腎機能障害患者はそれぞれ5例及び3例と少ないことから、本項では20 mg 群及び40 mg 群についてのみ記載する。

腎機能正常患者、軽度及び中等度の腎機能障害患者でのベースラインから24週時の HbA1c (JDS) 変化量の平均値 (標準偏差、以下同様) は、20 mg 群でそれぞれ-0.99 (0.68) %、-0.73 (0.73) %及び-0.54 (0.86) %、40 mg 群でそれぞれ-1.02 (0.79) %、-0.79 (0.68) %及び-0.49 (0.65) %であった (表 2.7.3.3.3.2.1-1)。20 mg 群及び40 mg 群ではいずれの腎機能障害患者でも点推定値で0.5%以上の HbA1c の減少が認められており、中等度腎機能障害患者においても HbA1c 減少作用を発揮すると考えられた。

ベースラインから24週時の空腹時血糖変化量は、20 mg 群でそれぞれ-37.7 (33.6) mg/dL、-32.7 (29.1) mg/dL 及び-31.2 (37.6) mg/dL、40 mg 群でそれぞれ-40.1 (32.3) mg/dL、-34.2 (27.1) mg/dL 及び-21.3 (20.0) mg/dL であった (表 2.7.3.3.3.2.1-2)。20 mg 群及び40 mg 群ではいずれの腎機能障害患者でも空腹時血糖の減少が認められており、中等度腎機能障害患者においても空腹時血糖減少作用を発揮すると考えられた。

ベースラインから24週時の体重変化量は、20 mg 群でそれぞれ-2.74 (1.91) kg、-2.81 (1.86) kg 及び-2.36 (1.74) kg、40 mg 群でそれぞれ-3.14 (2.53) kg、-2.99 (2.18) kg 及び-2.56 (1.89) kg であった (表 2.7.3.3.3.2.1-3)。20 mg 群及び40 mg 群ではいずれの腎機能障害患者でも体重減少が認められており、中等度腎機能障害患者においても体重減少作用を発揮すると考えられた。

### 2.5.4.4.3 国際共同試験での有効性（12週間投与）

BC21587は、2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較第II相試験であり、本剤5用量を含む6群300例を目標例数として、日本の他、米国、カナダ、香港及びドイツなど12カ国で実施された。主要目的は、本剤のプラセボに対するベースラインから投与期間終了時までのHbA1c変化量の比較であった。

主な選択基準は、食事療法・運動療法を受けており、3か月以上、メトホルミンを安定用量で（日量1.5～3.0 g、ただし当該国の承認用量以下）服用しているか、又は食事療法・運動療法のみを受けている患者で、スクリーニング検査時にHbA1c（NGSP）が7.0%以上10.0%以下でかつBMIが22 kg/m<sup>2</sup>を超え45 kg/m<sup>2</sup>以下の患者とした。

用法・用量は、プラセボ又は本剤2.5、5、10、20又は40 mgを1日1回朝食前に12週間投与とした。

主要評価項目はベースラインから投与終了時までのHbA1c（NGSP）変化量とした。

FAS対象例数は各群64～67例であり、この内、日本人患者集団は各群11～13例であった。

本剤12週間投与により、HbA1c（NGSP）平均値がベースライン値より最大-0.83%まで用量依存的に減少し、2.5 mg群を除き、プラセボ群と統計学的に有意な差が認められた。空腹時血糖及び体重等の副次的評価項目も、本剤投与期間において用量依存的に改善した。HbA1c（NGSP）が投与期間終了時に7%未満の治療目標に達した被験者の割合は、用量依存的に増加した（表2.5.4.4.3-1）。

国際共同試験でもCSG003JPの結果と同様にプラセボに対してHbA1cの有意な減少が認められた。

表 2.5.4.4.3-1 BC21587の主な結果（FAS, LOCF）

項目	プラセボ	本剤				
	N = 65	2.5 mg N = 64	5 mg N = 65	10 mg N = 66	20 mg N = 64	40 mg N = 66
主要評価項目 HbA1c (NGSP) (%)	-0.27	-0.44	-0.62	-0.69	-0.77	-0.83
プラセボ群との差		-0.17	-0.35 <sup>a</sup>	-0.43 <sup>b</sup>	-0.50 <sup>b</sup>	-0.56 <sup>b</sup>
副次的評価項目 空腹時血糖 (mmol/L)	-0.50	-0.02	-0.64	-1.04	-0.94	-1.42
プラセボ群との差		0.48	-0.14	-0.54	-0.43	-0.92
体重 (kg)	-0.7	-1.6	-1.9	-2.2	-2.6	-2.8
プラセボ群との差		-0.8	-1.1	-1.5	-1.8	-2.1
HbA1c 7%未満に達した被験者の割合 (%)	13.8	17.2	23.1	24.2	34.4	40.9
プラセボ群との差		3.3	9.2	10.4	20.5	27.1
HbA1c 6.5%未満に達した被験者の割合 (%)	3.1	6.3	9.2	6.1	10.9	16.7
プラセボ群との差		3.2	6.2	3.0	7.9	13.6

HbA1c（NGSP）6.5%又は7.0%未満に達した被験者の割合を除き、変化量の最小二乗平均

a unadjusted p-value 0.0005.

b unadjusted p-value < 0.0001.

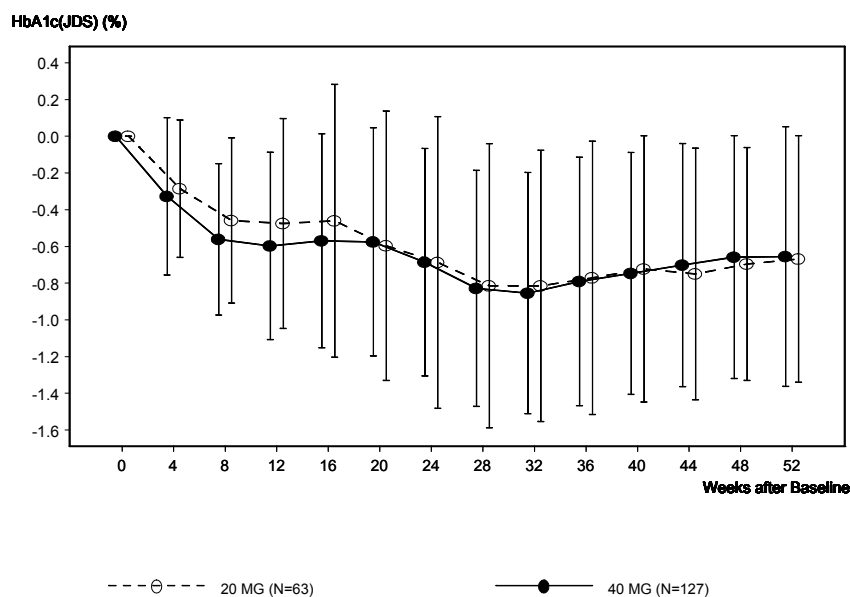
(5.3.5.1-2 Table 9, Table 10, Table 16, Table 17, Table 18を改変)

### 2.5.4.5 効果の持続及び耐薬性

単独療法長期（CSG004JP）及び併用療法（CSG005JP）におけるベースラインからのHbA1c変化量（図2.5.4.5-1及び図2.5.4.5-2）、空腹時血糖変化量（図2.7.3.3.2.2.2-1及び図2.7.3.3.2.2.3-1）及び体重変化量（図2.7.3.3.2.3.2-1及び図2.7.3.3.2.3.3-1）で、本剤の効果は52週間を通して持続していた。

図 2.5.4.5-1 単独療法長期における HbA1c (JDS) 変化量の推移 (CSG004JP, FAS)

Graph of HbA1c Change from Baseline by Trial Treatment (Mean + / - SD)  
 Protocol(s): JC25547  
 Analysis: Full Analysis Set



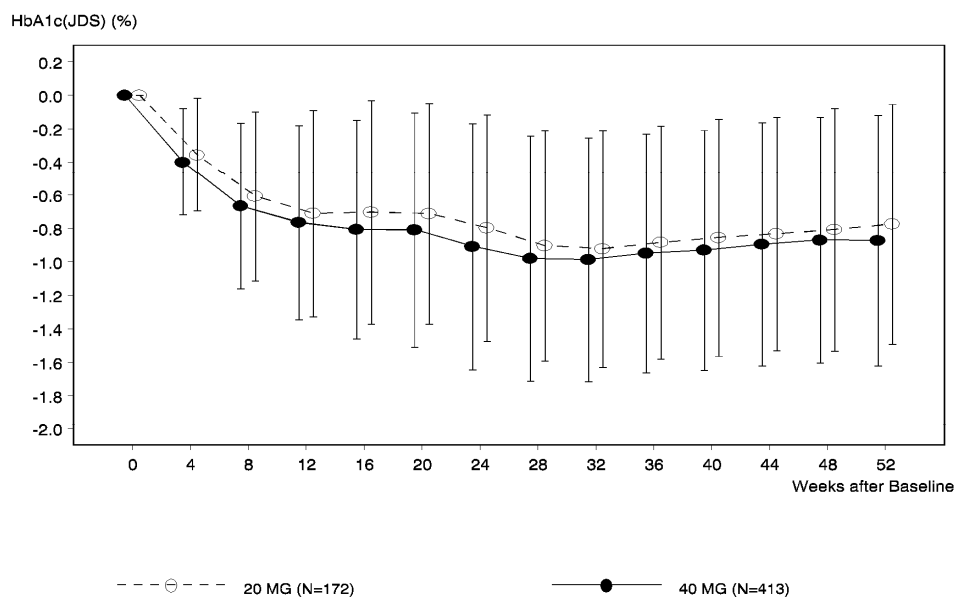
Program : \$PROD/cdt7201k/k25547a/sum1mg.sas / Output : \$PROD/cdt7201k/k25547a/reports/sum1mg\_f\_hb1\_cg\_o.cgm  
 25JUL2012 16:40

(5.3.5.2-1 図 11.4.1.1-1を再掲)

図 2.5.4.5-2 併用療法における HbA1c (JDS) 変化量の推移 (CSG005JP, FAS)

全被併用薬

Graph of HbA1c Change from Baseline by Trial Treatment (Mean + / - SD)  
 Protocol(s): JC25548  
 Analysis: Full Analysis Set



Program : \$PROD/cdt7201k/k25548a/sum1mg.sas / Output : \$PROD/cdt7201k/k25548a/reports/sum1mg\_f\_hb1\_cg\_o.cgm  
 05OCT2012 18:53

(5.3.5.2-2 図 11.4.1.1-1を再掲)

## 2.5.4.6 推奨用法・用量

### 2.5.4.6.1 投与方法

第 I 相単回投与試験 (CSG001JP) の成績から、薬力学的作用である尿糖排泄作用は、10 mg 以上のすべての用量で投与24時間後においても認められたことから (2.7.2.2.2.1(3))、1日1回投与の可能性が示唆された。その仮説に立って1日1回朝投与で実施した国内2型糖尿病患者を対象とした4試験 (CSG003JP, CSG004JP, CSG005JP 及び CSG006JP) で、設定した用量のいずれにおいても有効性が認められ、安全性に問題がなかった。以上から1日1回朝投与が妥当と判断した。

食事の影響を検討した健康成人を対象とした2試験 [CSG001JP 及び食事の影響試験 (CSG010JP)] の成績から、食事は、トホグリフロジンの  $C_{max}$  を低下させ、 $T_{max}$  を遅延するが、AUC 及び薬力学的作用にはほとんど影響しないことが示された。また、CSG004JP の成績から朝食前投与例と朝食後投与例とで、血漿中トホグリフロジントラフ濃度、HbA1c、空腹時血糖及び体重のベースラインからの変化量は同様であり、有害事象の発現率、有害事象別の発現状況、副作用の発現率、重篤な有害事象の発現率に大きな違いは認められなかった。これらの結果から、本剤は朝食前又は朝食後のいずれでも投与が可能と判断した (2.7.3.4.1)。

### 2.5.4.6.2 用量

#### 2.5.4.6.2.1 薬力学的観点

日本人健康成人における単回投与24時間後までの累積尿糖排泄量の平均値 (標準偏差) は10 mg で45.2 (9.1) g、20 mg で56.8 (5.4) g 及び40 mg で59.1 (10.9) g であり、10 mg は20 mg 及び40 mg に比べて少なかった。

また、尿糖排泄速度は、投与12時間後までは10 mg、20 mg 及び40 mg で顕著な差は認められなかったが、12時間後以降は10 mg が20 mg 及び40 mg に比べて減少した。

更に、1日累積尿糖排泄量は、血漿中トホグリフロジントラフ濃度が10 ng/mL を超えれば頭打ちになると考えられた。CSG003JP での24週時血漿中トホグリフロジントラフ濃度の平均値は、10 mg 群、20 mg 群及び40 mg 群でそれぞれ7.83、13.0及び34.6 ng/mL であり、20 mg 以上の群で10 ng/mL を超えていた (2.7.3.4.2.2)。

#### 2.5.4.6.2.2 有効性の観点

##### (1) 単独療法24週

CSG003JP の主要評価項目であるベースラインから24週時の HbA1c 変化量において、10 mg 群、20 mg 群及び40 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、有効性が証明された (2.5.4.3.1.1(1))。

用量間では、ベースラインから24週時の変化量の最小二乗平均 (95%信頼区間) は、10 mg 群 $-0.797\%$  ( $-0.960\sim-0.634\%$ )、20 mg 群 $-1.017\%$  ( $-1.178\sim-0.856\%$ ) 及び40 mg 群 $-0.870\%$  ( $-1.031\sim-0.709\%$ ) と20 mg 群が最も高い効果を示した (表 2.5.4.3.1.1-1)。また、24週時に HbA1c (JDS) が6.5%未満に達した被験者の割合 (例数, 95%信頼区間) は10 mg 群1.8% (1/57例, 0.0~9.4%) であり、20 mg 群12.1% (7/58例, 5.0~23.3%) 及び40 mg 群13.8% (8/58例, 6.1~25.4%) に比べて低かった (2.5.4.3.1.1(3))。更に、24週時に HbA1c (JDS) がベースラインと比べて1.0%を超えて減少した被験者の割合は10 mg 群は28.1% (16/57例) であり、20 mg 群43.1% (25/58例) 及び40 mg 群37.9% (22/58例) に比べて低かった (2.5.4.3.1.1(4))。

空腹時血糖及び体重のベースラインからの変化量においても10 mg 群、20 mg 群及び40 mg 群はプラセボ群と比較して明らかな減少が認められた (2.5.4.3.2.1及び2.5.4.3.3.1)。用量間では、ベースラインから24週時の空腹時血糖変化量の最小二乗平均 (95%信頼区間, 以下同様) は10 mg 群 $-31.868$  mg/dL ( $-36.514\sim-27.222$  mg/dL)、20 mg 群 $-35.899$  mg/dL ( $-40.504\sim-31.294$

mg/dL) 及び40 mg 群-32.327 mg/dL (-36.933~-27.722 mg/dL) と20 mg 群が最も高い効果を示した (2.5.4.3.2.1)。また、ベースラインから24週時の体重変化量は、10 mg 群-2.230 kg (-2.704~-1.756 kg), 20 mg 群-2.851 kg (-3.320~-2.382 kg) 及び40 mg 群-2.971 kg (-3.440~-2.502 kg) と40 mg 群が最も高い効果を示した (2.5.4.3.3.1)。

血圧, HOMA-IR, Matsuda Index 及び HOMA- $\beta$  は、用量間では同様であった (2.5.4.3.4)。

## (2) 単独療法長期

単独で52週間投与した CSG004JP においても20 mg 群と40 mg 群でいずれも、HbA1c, 空腹時血糖及び体重のベースラインからの明らかな減少が認められ、52週時まで持続し、これらの項目の変化量は20 mg 群と40 mg 群とで同様であった (2.5.4.3.1.2(1), 2.5.4.3.2.2(1), 2.5.4.3.3.2)。両群間では、HbA1c (JDS) が6.5%未満に達した被験者の割合も含めてほぼ変わらなかった (2.5.4.3.1.2(2))。

血圧, HOMA-IR, Matsuda Index 及び HOMA- $\beta$  は、用量間では同様であった (2.5.4.3.4)。

## (3) 併用療法

CSG005JP における既存の経口血糖降下薬 (SU, グリニド, BG, TZD,  $\alpha$ -GI, DPP-4I) と20 mg 及び40 mg との併用療法で、HbA1c, 空腹時血糖及び体重のベースラインからの明らかな減少が認められ、52週時まで持続し、これらの項目の変化量は20 mg 群と40 mg 群とで同様であった。被併用薬別でも、これらの項目のベースラインからの明らかな減少が認められ、変化量は20 mg 群と40 mg 群とで同様であった (2.5.4.3.1.3(1), 2.5.4.3.2.3(1), 2.5.4.3.3.3)。

血圧, HOMA-IR, Matsuda Index 及び HOMA- $\beta$  は、用量間では同様であった (2.5.4.3.4)。

## (4) 有効性評価における用量のまとめ

以上から本剤1日1回経口投与においては、20 mg 以上の用量で HbA1c, 空腹時血糖及び体重に対し最大の効果を発揮し、20 mg と40 mg の効果は同程度であるため、有効性の観点からは、1日1回20 mg が臨床推奨用量と判断した。

## 2.5.4.6.2.3 安全性の観点

### (1) 単独療法24週

CSG003JP で、有害事象及び副作用のいずれにおいてもその発現率は本剤群がプラセボ群に比べて高かったものの、10 mg 群, 20 mg 群及び40 mg 群で大きな違いはなかった。用量の増加に伴って発現率が高くなった有害事象及び副作用は、血中ケトン体増加及び頻尿であったが、いずれも重症度は軽度であり、治療を要することなく、追跡調査は不要と判断された1例を除き、回復又は軽快に至った (2.5.5.4.1.1(1), 2.7.6.1.7)。

死亡に至った有害事象は認められなかった (2.5.5.4.4)。

重症度が高度の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群, 10 mg 群, 20 mg 群及び40 mg 群で大きな違いはなかった (2.5.5.4.2.1(1), 2.5.5.4.5.1(1), 2.5.5.4.6.1(1)1)。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象はなかった (2.5.5.4.5.1(1))。

以上から、10 mg, 20 mg 及び40 mg は、安全性において大きな違いはないと考えられた。

### (2) 単独療法併合

CSG003JP 及び CSG004JP の併合解析で、プラセボ群と10 mg 群は CSG003JP のみの成績であることから、20 mg 群及び40 mg 群の結果のみ、以下に記載する。

有害事象、副作用の発現率は20 mg 群と40 mg 群で大きな違いはなかった (2.5.5.4.1.1(2))。

死亡に至った有害事象は CSG004JP の40 mg 群に自殺既遂が1例認められたが、治験薬との因果関係は否定された (2.5.5.4.4)。

重症度が高度の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は20 mg

群及び40 mg 群で大きな違いはなかった (2.5.5.4.2.1(2), 2.5.5.4.5.1(2), 2.5.5.4.6.1(1)2))。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は40 mg 群の白内障2例のみであり、治験薬との因果関係はいずれも否定された (2.5.5.4.5.1(2))。

以上から、20 mg 及び40 mg は、長期投与時の安全性において大きな違いはないと考えられた。

### (3) 併用療法

CSG005JP で、有害事象及び副作用のいずれにおいてもその発現率は20 mg 群と40 mg 群で同様であった。血中ケトン体増加及び頻尿の発現率も20 mg 群と40 mg 群で大きな違いはなかった (2.5.5.4.1.2)。

死亡に至った有害事象は認められなかった (2.5.5.4.4)。

重症度が高度の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は20 mg 群及び40 mg 群で大きな違いはなかった (2.5.5.4.2.2, 2.5.5.4.5.2, 2.5.5.4.6.1(2))。

いずれかの投与群で2例以上に認められた重篤な有害事象は狭心症が40 mg 群に3例、冠動脈狭窄が40 mg 群に2例、結腸ポリープが20 mg 群に1例及び40 mg 群に2例であり、この内治験薬との因果関係が否定されなかったのは40 mg 群の結腸ポリープ1例であったが、重症度は軽度であった (2.5.5.4.5.2)。

以上から、20 mg 及び40 mg は、安全性において大きな違いはないと考えられた。

## 2.5.4.6.3 推奨用法・用量に関するまとめ

薬物動態の検討ではトログリフロジンの AUC は食事の影響をほとんど受けず、薬力学、有効性及び安全性の検討では食前投与及び食後投与で大きな違いはないことから、食前食後のいずれでも投与が可能と判断した。

薬力学的観点から1日1回投与の可能性が示唆され、10 mg 投与は20 mg 及び40mg 投与に比べ1日累積尿糖排泄量、尿糖排泄速度といった薬力学的な作用が弱く、HbA1c、空腹時血糖及び体重の有効性指標でも同様の傾向がみられた。更に、20 mg 投与と40 mg 投与では有効性及び安全性で大きな違いがないことから、最大の効果が得られる20 mg 及び40 mg のうち、低用量である1日1回20 mg が推奨用量と判断した。

## 2.5.4.6.4 特別な患者集団での用量

### (1) 腎機能障害

中等度腎機能障害患者では、本剤20 mg 及び40 mg 投与は、いずれも血糖を良好にコントロールし、体重を減少させることが可能と考えられた (2.5.4.4.2.1)。一方、腎機能正常患者と比較して、中等度腎機能障害患者での AUC<sub>last</sub>、AUC<sub>inf</sub> 及び C<sub>max</sub> の幾何平均の比は、それぞれ1.38倍、1.48倍及び1.33倍となり、尿中排泄率は約1/2に、CL<sub>R</sub> は約1/3に低下し、MRT 及び t<sub>1/2</sub> は延長したものの (2.5.3.3.1)、安全性において、腎機能別で有害事象の発現率に明らかな違いは認められず、eGFR が30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上では、本剤が有害事象の発現に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた (2.5.5.8(1))。

以上から、中等度腎機能障害患者において1日1回20 mg の推奨用量で本剤の有効性は十分期待され、1日1回20 mg で曝露量が1.3~1.5倍増加していても、1日1回40 mg を長期投与した際の安全性が CSG004JP 及び CSG005JP で確認されたことから、用量の調節は不要と判断した。

### (2) 肝機能障害

CSG007JP の結果から、Child-Pugh 分類で Class B (moderate) に属する肝障害患者での C<sub>max</sub>、AUC<sub>inf</sub> 及び AUC<sub>last</sub> は正常肝機能被験者と比べてそれぞれ1.47、1.70及び1.70倍となった (2.5.3.3.2)。しかし、累積尿糖排泄量は肝障害患者と正常肝機能被験者で同様の値であった (2.7.2.2.4.3(3))。

国内で実施した2型糖尿病患者を対象とした臨床試験では、試験実施計画により AST 又は ALT が臨床検査中央測定基準値上限の2.5倍以上の患者を除外した。CSG003JP, CSG004JP, CSG005JP を併合した20 mg 群及び40 mg 群では、有害事象の発現率、副作用の発現率及び重篤な有害事象の発現率はいずれも、肝機能基準値内の被験者と基準値超の被験者とで大きな差は認められなかった。したがって、AST 又は ALT が臨床検査中央測定基準値上限の2.5倍未満の患者では、本剤が有害事象の発現に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた (2.5.5.8(2))。

以上から、肝障害患者において1日1回20 mg を推奨用量としたとき、1日1回20 mg で曝露量が2倍程度増加していても、1日1回40 mg を長期投与した際の安全性が CSG004JP 及び CSG005JP で確認されたことから、用量の調節は不要と判断した。

### (3) 高齢者

統合母集団薬物動態解析を実施し、年齢を共変量候補として検討したが、最終モデルには残らなかったことから、年齢はトホグリフロジンの薬物動態に大きな影響を与える因子ではないと考えられた (2.5.3.3.3)。

CSG003JP の本剤群において、65歳未満及び65歳以上のいずれにおいても、本剤群の HbA1c (JDS) はプラセボ群に比べて明らかに減少し、高齢者においても血糖降下作用は期待できると考えられた (2.5.4.4.1)。

単独療法併合 (CSG003JP, CSG004JP) 及び併用療法 (CSG005JP) の全被併用薬における本剤群の有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現率は、65歳以上と65歳未満とで大きな違いはなかった (2.7.4.5.1.1.2, 2.7.4.5.1.2.2)。

以上から、高齢者において、用量の調節は不要と判断した。

## 2.5.5 安全性の概括評価

### 2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床成績の概略

本剤の安全性を評価するために実施した臨床試験は17試験あり、内訳は、国内では健康成人、肝機能障害者、2型糖尿病患者又は腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象として実施した10試験、海外では健康成人、2型糖尿病患者又は腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象として実施した6試験、更に2型糖尿病患者を対象として実施した日本を含む国際共同試験1試験である。

これら17試験のうち、国内で実施した10試験、国際共同試験及び海外で実施した QT/QTc 評価試験 (BP22464) を評価資料とした。また、本剤の安全性を広く検討するため、BP22464以外の海外で実施した臨床試験の成績を参考資料とした。

本項では、日本人2型糖尿病患者における本剤の安全性を評価するため、日本人2型糖尿病患者を対象とした投与期間が24週間以上である単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験 (CSG003JP)、単独療法長期投与試験 (CSG004JP) 及び併用療法長期投与試験 (CSG005JP) の成績を中心に示した。

本剤の安全性評価に際し、本剤単独療法と経口血糖降下薬との併用療法で有害事象等の発現に差がある可能性を考慮し、単独療法と併用療法に分類して安全性評価を行った。

単独療法では、本剤の安全性をプラセボ群と比較するため、CSG003JP のみの成績 (以下、単独療法24週) を示すとともに、投与量及び患者集団等の試験デザインが類似している試験を併合し、推定値の精度及び感度を高めるために、CSG003JP と CSG004JP を併合解析した成績 (以下、単独療法併合) を示した。併用療法では、CSG005JP の成績 (以下、併用療法) を示した。

本剤の腎機能障害による安全性への影響を評価するため、腎機能の異なる2型糖尿病患者を対象とした24週間投与試験 (CSG006JP) と CSG003JP、CSG004JP 及び CSG005JP を併合解析した。また、本剤の肝機能障害による安全性への影響を評価するため、CSG003JP、CSG004JP 及び CSG005JP を併合解析した。更に、本剤の QT/QTc 間隔に及ぼす影響は、BP22464により評価した。

また、2型糖尿病患者を対象とした用量設定のための国際共同試験 (BC21587) での日本人被験者の安全性について要約した。

安全性評価に用いた2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験を表 2.5.5.1-1に示す。これら4試験の安全性評価例数は合計1057例であった。

表 2.5.5.1-1 安全性評価に用いた2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験

相	試験番号 資料番号	試験の種類 ／対象	デザイン 投与期間	投与群	安全性 評価 例数	試験分類				
						単独 療法 24週	単独 療法 併合	併用 療法	腎機 能別 評価	肝機 能別 評価
II/III	CSG003JP 評価資料 5.3.5.1-1	単独療法プラセボ対照 二重盲検比較試験 ／2型糖尿病患者	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照 並行群間比較 試験 24週間	プラセボ 10 mg / 日 20 mg / 日 40 mg / 日	56例 58例 58例 58例	○	○	-	○	○
III	CSG004JP 評価資料 5.3.5.2-1	単独療法長期投与試験 ／2型糖尿病患者	非盲検 ランダム化 並行群間比較 試験 52週間	20 mg / 日 40 mg / 日	64例 127例	-	○	-	○	○
III	CSG005JP 評価資料 5.3.5.2-2	併用療法長期投与試験 ／2型糖尿病患者	非盲検 ランダム化 並行群間比較 試験 52週間	20 mg / 日 40 mg / 日	175例 418例	-	-	○	○	○
II	CSG006JP 評価資料 5.3.5.2-3	腎機能の異なる2型糖尿病患者を対象とした24週間投与試験 ／中等度腎機能障害2型糖尿病患者 腎機能正常2型糖尿病患者	非盲検 24週間	40 mg / 日	43例	-	-	-	○	-

(表 2.7.4.1.1.1-2を再掲)

## 2.5.5.2 曝露状況

### 2.5.5.2.1 単独療法

#### (1) 単独療法24週

単独療法24週における安全性評価例は、プラセボ群56例、10 mg 群58例、20 mg 群58例及び40 mg 群58例であった。投与日数の平均値は、プラセボ群155.8日、10 mg 群161.8日、20 mg 群168.9日及び40 mg 群163.9日、治験期間中の服薬率の平均値は、プラセボ群98.39%、10 mg 群98.62%、20 mg 群99.21%及び40 mg 群98.20%であった（表 2.7.4.1.2.1-1）。

治験薬の曝露状況は群間で大きな違いは認められなかった。

#### (2) 単独療法併合

単独療法併合における安全性評価例は、プラセボ群56例、10 mg 群58例、20 mg 群122例及び40 mg 群185例であった。治験期間中の服薬率の平均値は、プラセボ群98.39%、10 mg 群98.62%、20 mg 群99.00%及び40 mg 群98.71%であった（表 2.7.4.1.2.1-2）。

投与日数は、20 mg 群及び40 mg 群で投与期間の異なる2試験を併合しているため、群間を平均で比較することはできないが、服薬率は群間で大きな違いは認められなかった。

### 2.5.5.2.2 併用療法

併用療法における安全性評価例は、20 mg 群175例及び40 mg 群418例であった。投与日数の平均値は20 mg 群340.0日及び40 mg 群340.5日、治験期間中の服薬率の平均値は20 mg 群99.12%及び40 mg 群98.77%であった（表 2.7.4.1.2.2-1）。

被併用薬別の安全性評価例は、20 mg 群では、SU 併用34例、グリニド併用8例、BG 併用33例、TZD 併用33例、 $\alpha$ -GI 併用32例、DPP-4I 併用35例、40 mg 群では、SU 併用134例、グリニド併用14例、BG 併用68例、TZD 併用68例、 $\alpha$ -GI 併用66例、DPP-4I 併用68例であった。各群の投与日数の平均値は、20 mg 群287.3～355.2日及び40 mg 群332.1～360.1日、治験期間中の服薬率の平均値は20 mg 群98.96～99.27%及び40 mg 群98.17～99.66%であった（表 2.7.4.7-1～表 2.7.4.7-6）。被併用薬別の本剤の曝露状況は、群間で大きな違いは認められなかった。

### 2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

#### 2.5.5.3.1 単独療法

##### (1) 単独療法24週

単独療法24週における、各投与群の年齢（平均値、以下同様）は56.6～58.6歳、ベースライン時の HbA1c（JDS）は8.04～8.13%、空腹時血糖は167.9～169.7 mg/dL、体重は67.19～71.20 kg、BMI は24.99～26.00 kg/m<sup>2</sup>、罹病期間は5.998～6.704年であり、群間でほぼ同程度であった。性別の割合は、男性が65.5～67.2%、女性が32.8～34.5%であり、いずれの群でも男性の割合が高かったが、群間で大きな違いは認められなかった（表 2.7.4.1.3.1-1）。

##### (2) 単独療法併合

単独療法併合における、各投与群の年齢（平均値、以下同様）は56.8～58.6歳、ベースライン時の空腹時血糖は159.4～169.7 mg/dL、体重は67.19～71.20 kg、BMI は25.10～26.00 kg/m<sup>2</sup>、罹病期間は5.782～6.287年であり、群間で大きな違いは認められなかった。性別の割合は、男性が65.5～66.5%、女性が33.5～34.5%であり、いずれの群でも男性の割合が高かったが、群間で大きな違いは認められなかった（表 2.7.4.1.3.1-2）。

ベースライン時の HbA1c（JDS）は、プラセボ群8.11%、10 mg 群8.13%、20 mg 群7.77%及び40 mg 群7.70%であり、プラセボ群、10 mg 群は20 mg 群、40 mg 群よりも高かった。これは、CSG003JP の HbA1c（JDS）選択基準下限が7.0%以上に対し、CSG004JP では6.5%以上と低かったことから、CSG003JP のみであるプラセボ群及び10 mg 群のベースライン時 HbA1c（JDS）は20 mg 群、40 mg 群よりも高くなったと考えられた。

#### 2.5.5.3.2 併用療法

併用療法における、20 mg 群及び40 mg 群の年齢（平均値、以下同様）はそれぞれ58.4歳及び58.8歳、ベースライン時の HbA1c（JDS）はそれぞれ7.82%及び7.81%、空腹時血糖はそれぞれ163.5 mg/dL 及び161.7 mg/dL、体重はそれぞれ67.92 kg 及び68.36 kg、BMI はそれぞれ25.51 kg/m<sup>2</sup>及び25.64 kg/m<sup>2</sup>、罹病期間はそれぞれ7.601年及び7.736年であった（表 2.7.4.1.3.2-1）。

被併用薬別では、本剤20 mg 群及び40 mg 群で、年齢（平均値、以下同様）はそれぞれ56.5～60.9歳及び56.0～61.7歳、HbA1c（JDS）はそれぞれ7.39～8.08%及び7.66～8.32%、空腹時血糖はそれぞれ149.5～171.1 mg/dL 及び152.6～172.2 mg/dL、体重はそれぞれ63.90～72.61 kg 及び66.06～72.23 kg、BMI はそれぞれ23.86～27.49 kg/m<sup>2</sup>及び24.71～27.11 kg/m<sup>2</sup>、罹病期間はそれぞれ5.133～10.211年及び6.010～9.814年であり、被併用薬別の人口統計学的特性は、群間で大きな違いは認められなかった（表 2.7.4.7-7～表 2.7.4.7-18）。

#### 2.5.5.4 有害事象

治験薬投与開始後から被験者の治験期間終了日までに発現した有害事象について、症例報告

書に記載された有害事象名を「MedDRA/J Ver.13.1」をもとに、基本語（PT）への読替えと、器官別大分類（SOC）へ分類し、集計した。治験薬との因果関係については、4段階で判定を行い、「関連なし」以外の有害事象を「副作用」として取り扱った。

国内臨床試験における有害事象の集計結果は、発現例数、発現件数、発現率（%：発現例数／安全性評価対象例数×100）で示した。有害事象の集計においては、同一被験者で同一事象（PT）が複数回発現した場合は、その事象の発現例数は1例とし、重症度は最も高いもの、因果関係は最も関連性の強い判定、発現時期は特記のない限り最も早い時期で集計した。同一被験者であっても異なる事象の場合は、それぞれの事象について発現件数を1件として取り扱った。

## 2.5.5.4.1 比較的良好にみられる有害事象

### 2.5.5.4.1.1 単独療法

#### (1) 単独療法24週

単独療法24週では、投与群ごとの安全性評価例が56～58例であったことを考慮し、すべての有害事象を表 2.5.5.4.1.1-1に示し、すべての副作用を表 2.5.5.4.1.1-2に示す。また、主な事象としていずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象、副作用について記載した。

有害事象の発現率はプラセボ群44.6%（25/56例）、10 mg 群60.3%（35/58例）、20 mg 群53.4%（31/58例）、40 mg 群53.4%（31/58例）で、本剤群の発現率はプラセボ群に比べて高かったが、用量間で大きな違いはなかった。

いずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎（プラセボ群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群：21.4%、15.5%、10.3%、10.3%、以下同様）、血中ケトン体増加（1.8%、3.4%、12.1%、13.8%）、頻尿（1.8%、5.2%、6.9%、10.3%）、背部痛（5.4%、5.2%、3.4%、1.7%）、上気道感染（1.8%、0.0%、5.2%、3.4%）、尿中β2ミクログロブリン増加（1.8%、5.2%、0.0%、0.0%）、尿中ケトン体陽性（0.0%、1.7%、5.2%、0.0%）、頭痛（0.0%、5.2%、0.0%、1.7%）であった。

副作用の発現率はプラセボ群7.1%（4/56例）、10 mg 群27.6%（16/58例）、20 mg 群25.9%（15/58例）、40 mg 群27.6%（16/58例）で、本剤群の発現率はプラセボ群に比べて高かったが、用量間で大きな違いは認められなかった。

いずれかの投与群で発現率が5%以上の副作用は、血中ケトン体増加（1.8%、3.4%、12.1%、13.8%）、頻尿（1.8%、5.2%、6.9%、10.3%）、尿中ケトン体陽性（0.0%、1.7%、5.2%、0.0%）であった。

プラセボ群を含めたいずれの群でも、有害事象として鼻咽頭炎が高頻度で認められたが、副作用と判断されたものはなく、重症度はいずれも軽度であった。

プラセボ群に対し本剤群で発現率が5%以上高い有害事象は、血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性、頻尿及び頭痛であった。これらの事象のうち、血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性及び頻尿は、副作用でもいずれかの投与群で発現率が5%以上であった。また、血中ケトン体増加及び頻尿は、有害事象及び副作用ともに用量の増加に伴って発現率が増加したが、いずれも重症度は軽度であった。転帰は、治験担当医師により「治療を必要とする程度でなく、また、通常の通院診察下で被験者の安全性は担保できると判断され、追跡調査は不要」と判断された頻尿1例以外は、いずれも回復又は軽快した。

表 2.5.5.4.1.1-1 単独療法24週のすべての有害事象

	プラセボ群 56例	本剤 10 mg群 58例	本剤 20 mg群 58例	本剤 40 mg群 58例
有害事象の発現例数 (%)				
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	12 (21.4)	9 (15.5)	6 (10.3)	6 (10.3)
上気道感染	1 (1.8)	—	3 (5.2)	2 (3.4)
咽頭炎	—	2 (3.4)	—	1 (1.7)
扁桃炎	1 (1.8)	—	1 (1.7)	—
ウイルス性胃腸炎	—	1 (1.7)	—	—
外陰部炎	—	—	—	1 (1.7)
外耳炎	—	—	—	1 (1.7)
感染性腸炎	—	—	1 (1.7)	—
気管支炎	—	1 (1.7)	—	—
細菌性食中毒	1 (1.8)	—	—	—
創傷感染	—	—	—	1 (1.7)
中耳炎	—	—	—	1 (1.7)
爪囲炎	—	1 (1.7)	—	—
皮下組織膿瘍	—	—	1 (1.7)	—
蜂巣炎	—	—	1 (1.7)	—
慢性副鼻腔炎	—	—	—	1 (1.7)
膀胱炎	—	—	—	1 (1.7)
臨床検査				
血中ケトン体増加	1 (1.8)	2 (3.4)	7 (12.1)	8 (13.8)
尿中ケトン体陽性	—	1 (1.7)	3 (5.2)	—
尿中β2ミクログロブリン増加	1 (1.8)	3 (5.2)	—	—
尿中血陽性	—	1 (1.7)	—	2 (3.4)
尿中蛋白陽性	—	1 (1.7)	1 (1.7)	—
尿量増加	—	—	1 (1.7)	1 (1.7)
血中尿酸増加	—	1 (1.7)	—	—
好酸球数増加	—	1 (1.7)	—	—
体重減少	—	—	—	1 (1.7)
尿中アルブミン陽性	—	1 (1.7)	—	—
尿中白血球陽性	1 (1.8)	—	—	—
便潜血陽性	—	1 (1.7)	—	—
遊離脂肪酸増加	—	1 (1.7)	—	—
胃腸障害				
胃炎	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.7)	—
歯周炎	—	2 (3.4)	1 (1.7)	—
悪心	—	—	—	2 (3.4)
下痢	—	1 (1.7)	—	1 (1.7)
歯周病	—	—	1 (1.7)	1 (1.7)
痔核	—	1 (1.7)	1 (1.7)	—
便秘	1 (1.8)	—	1 (1.7)	—
胃潰瘍	1 (1.8)	—	—	—
逆流性食道炎	—	—	1 (1.7)	—
口腔内出血	—	1 (1.7)	—	—
消化不良	—	—	1 (1.7)	—
食道炎	—	—	—	1 (1.7)
直腸ポリープ	—	—	1 (1.7)	—
裂孔ヘルニア	—	—	1 (1.7)	—
嘔吐	—	—	—	1 (1.7)

	プラセボ群 56例	本剤 10 mg群 58例	本剤 20 mg群 58例	本剤 40 mg群 58例
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>				
背部痛	3 ( 5.4)	3 ( 5.2)	2 ( 3.4)	1 ( 1.7)
関節周囲炎	—	2 ( 3.4)	—	—
関節痛	1 ( 1.8)	1 ( 1.7)	—	—
筋骨格硬直	—	2 ( 3.4)	—	—
変形性脊椎症	—	1 ( 1.7)	1 ( 1.7)	—
筋肉痛	—	1 ( 1.7)	—	—
脊椎すべり症	—	1 ( 1.7)	—	—
<b>腎および尿路障害</b>				
頻尿	1 ( 1.8)	3 ( 5.2)	4 ( 6.9)	6 (10.3)
腎嚢胞	—	1 ( 1.7)	—	—
尿失禁	—	—	—	1 ( 1.7)
尿閉	—	—	—	1 ( 1.7)
排尿困難	—	—	1 ( 1.7)	—
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>				
挫傷	1 ( 1.8)	—	—	2 ( 3.4)
皮膚裂傷	2 ( 3.6)	—	—	1 ( 1.7)
関節捻挫	—	1 ( 1.7)	1 ( 1.7)	—
擦過傷	—	1 ( 1.7)	—	1 ( 1.7)
創傷	—	—	—	2 ( 3.4)
むち打ち損傷	—	—	—	1 ( 1.7)
顔面骨骨折	—	1 ( 1.7)	—	—
四肢損傷	—	—	1 ( 1.7)	—
歯牙破折	—	—	—	1 ( 1.7)
節足動物刺傷	1 ( 1.8)	—	—	—
熱中症	—	1 ( 1.7)	—	—
半月板障害	—	1 ( 1.7)	—	—
腓骨骨折	1 ( 1.8)	—	—	—
<b>神経系障害</b>				
頭痛	—	3 ( 5.2)	—	1 ( 1.7)
浮動性めまい	1 ( 1.8)	2 ( 3.4)	—	—
意識消失	—	1 ( 1.7)	—	1 ( 1.7)
坐骨神経痛	—	1 ( 1.7)	1 ( 1.7)	—
体位性めまい	—	1 ( 1.7)	1 ( 1.7)	—
意識変容状態	—	—	—	1 ( 1.7)
腰仙部神経根炎	—	—	—	1 ( 1.7)
灼熱感	—	—	1 ( 1.7)	—
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>				
空腹	—	1 ( 1.7)	2 ( 3.4)	1 ( 1.7)
口渇	1 ( 1.8)	1 ( 1.7)	1 ( 1.7)	—
発熱	—	—	—	2 ( 3.4)
医療機器不具合	—	—	—	1 ( 1.7)
胸部不快感	—	—	1 ( 1.7)	—
骨盤腔内腫瘍	—	—	1 ( 1.7)	—
<b>皮膚および皮下組織障害</b>				
紅色汗疹	—	2 ( 3.4)	—	—
湿疹	—	1 ( 1.7)	—	1 ( 1.7)
接触性皮膚炎	—	2 ( 3.4)	—	—
皮下出血	1 ( 1.8)	1 ( 1.7)	—	—
そう痒症	—	—	1 ( 1.7)	—
ひび・あかぎれ	—	—	—	1 ( 1.7)
顔面腫脹	—	1 ( 1.7)	—	—

	プラセボ群 56例	本剤 10 mg群 58例	本剤 20 mg群 58例	本剤 40 mg群 58例
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>				
アレルギー性鼻炎	—	1 ( 1.7)	—	—
咳嗽	—	1 ( 1.7)	—	—
口腔咽頭痛	—	—	—	1 ( 1.7)
嚢胞性肺疾患	—	1 ( 1.7)	—	—
鼻漏	—	—	1 ( 1.7)	—
<b>血管障害</b>				
高血圧	1 ( 1.8)	—	1 ( 1.7)	1 ( 1.7)
起立性低血圧	—	—	—	1 ( 1.7)
<b>心臓障害</b>				
心室性期外収縮	1 ( 1.8)	—	—	1 ( 1.7)
徐脈	—	—	1 ( 1.7)	—
心筋虚血	—	—	—	1 ( 1.7)
<b>生殖系および乳房障害</b>				
良性前立腺肥大症	—	1 ( 1.7)	1 ( 1.7)	—
陰部そう痒症	—	—	1 ( 1.7)	—
外陰部びらん	—	—	—	1 ( 1.7)
<b>代謝および栄養障害</b>				
低血糖症	—	1 ( 1.7)	—	1 ( 1.7)
脂質異常症	—	1 ( 1.7)	—	—
痛風	—	1 ( 1.7)	—	—
<b>耳および迷路障害</b>				
耳鳴	—	1 ( 1.7)	—	1 ( 1.7)
回転性めまい	—	1 ( 1.7)	—	—
<b>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)</b>				
胃腸間質性腫瘍	—	—	—	1 ( 1.7)
結腸癌	1 ( 1.8)	—	—	—
食道癌	1 ( 1.8)	—	—	—
<b>肝胆道系障害</b>				
肝機能異常	—	—	1 ( 1.7)	—
脂肪肝	1 ( 1.8)	—	—	—
<b>眼障害</b>				
結膜炎	1 ( 1.8)	—	—	—
糖尿病性網膜症	—	1 ( 1.7)	—	—
<b>精神障害</b>				
不安	—	—	1 ( 1.7)	—
不眠症	—	—	1 ( 1.7)	—
<b>血液およびリンパ系障害</b>				
貧血	—	—	1 ( 1.7)	—

(5.3.5.1-1 表 15.3.1-4を改変)

表 2.5.5.4.1.1-2 単独療法24週のすべての副作用

	プラセボ群 56例	本剤 10 mg群 58例	本剤 20 mg群 58例	本剤 40 mg群 58例
有害事象の発現例数 (%)				
臨床検査				
血中ケトン体増加	1 (1.8)	2 (3.4)	7 (12.1)	8 (13.8)
尿中ケトン体陽性	—	1 (1.7)	3 (5.2)	—
尿中β2ミクログロブリン増加	1 (1.8)	2 (3.4)	—	—
尿中血陽性	—	1 (1.7)	—	1 (1.7)
尿中蛋白陽性	—	1 (1.7)	1 (1.7)	—
尿量増加	—	—	1 (1.7)	1 (1.7)
血中尿酸増加	—	1 (1.7)	—	—
体重減少	—	—	—	1 (1.7)
尿中アルブミン陽性	—	1 (1.7)	—	—
尿中白血球陽性	1 (1.8)	—	—	—
便潜血陽性	—	1 (1.7)	—	—
遊離脂肪酸増加	—	1 (1.7)	—	—
腎および尿路障害				
頻尿	1 (1.8)	3 (5.2)	4 (6.9)	6 (10.3)
尿失禁	—	—	—	1 (1.7)
尿閉	—	—	—	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態				
空腹	—	1 (1.7)	2 (3.4)	1 (1.7)
口渇	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.7)	—
胃腸障害				
胃潰瘍	1 (1.8)	—	—	—
痔核	—	1 (1.7)	—	—
便秘	—	—	1 (1.7)	—
心臓障害				
徐脈	—	—	1 (1.7)	—
心筋虚血	—	—	—	1 (1.7)
心室性期外収縮	—	—	—	1 (1.7)
神経系障害				
体位性めまい	—	1 (1.7)	1 (1.7)	—
灼熱感	—	—	1 (1.7)	—
感染症および寄生虫症				
皮下組織膿瘍	—	—	1 (1.7)	—
膀胱炎	—	—	—	1 (1.7)
耳および迷路障害				
回転性めまい	—	1 (1.7)	—	—
耳鳴	—	1 (1.7)	—	—
代謝および栄養障害				
低血糖症	—	1 (1.7)	—	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	—	—	1 (1.7)	—
湿疹	—	1 (1.7)	—	—
眼障害				
糖尿病性網膜症	—	1 (1.7)	—	—

	プラセボ群 56例	本剤 10 mg群 58例	本剤 20 mg群 58例	本剤 40 mg群 58例
血液およびリンパ系障害				
貧血	—	—	1 ( 1.7)	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	—	1 ( 1.7)	—	—

(5.3.5.1-1 表 15.3.1-6を改変)

## (2) 単独療法併合

単独療法併合では、いずれかの群で発現率が2%以上の有害事象を表 2.5.5.4.1.1-3に示し、いずれかの群で発現率が2%以上の副作用を表 2.5.5.4.1.1-4に示す。プラセボ群と10 mg 群は単独療法24週のみ成績であることから、発現率は20 mg 群及び40 mg 群の結果のみ、以下に記載した。また、主な事象として20 mg 群又は40 mg 群で発現率が5%以上の有害事象、副作用について記載した。

有害事象の発現率は20 mg 群65.6% (80/122例) , 40 mg 群76.2% (141/185例) であった。

20 mg 群又は40 mg 群で発現率が5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 (20 mg 群, 40 mg 群 : 18.0%, 25.9%, 以下同様) , 血中ケトン体増加 (9.0%, 18.4%) , 頻尿 (9.8%, 13.0%) , 上気道感染 (9.0%, 4.9%) , 口渇 (6.6%, 8.6%) であった。

副作用の発現率は20 mg 群32.8% (40/122例) , 40 mg 群43.8% (81/185例) であった。

20 mg 群又は40 mg 群で発現率が5%以上の副作用は、血中ケトン体増加 (20 mg 群, 40 mg 群 : 9.0%, 18.4%, 以下同様) , 頻尿 (9.8%, 13.0%) , 口渇 (6.6%, 8.1%) であった。

有害事象では鼻咽頭炎が高頻度で認められたが、副作用と判断されたものはなく、重症度はいずれも軽度であった。

20 mg 群又は40 mg 群で発現率が5%以上の有害事象及び副作用として、血中ケトン体増加及び頻尿が認められ、単独療法24週と同様の結果であった。一方、口渇は単独療法24週ではプラセボ群, 10 mg 群及び20 mg 群にそれぞれ1例ずつ発現が認められたが、単独療法併合では有害事象及び副作用のいずれも発現率は5%以上であった。

表 2.5.5.4.1.1-3 単独療法併合で、いずれかの群で発現頻度が2%以上の有害事象

	プラセボ群 56例	本剤 10 mg群 58例	本剤 20 mg群 122例	本剤 40 mg群 185例
有害事象の発現例数 (%)				
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	12 (21.4)	9 (15.5)	22 (18.0)	48 (25.9)
上気道感染	1 (1.8)	-	11 (9.0)	9 (4.9)
咽頭炎	-	2 (3.4)	2 (1.6)	6 (3.2)
胃腸炎	-	-	2 (1.6)	5 (2.7)
膀胱炎	-	-	3 (2.5)	4 (2.2)
気管支炎	-	1 (1.7)	-	5 (2.7)
扁桃炎	1 (1.8)	-	3 (2.5)	-
感染性腸炎	-	-	3 (2.5)	-
臨床検査				
血中ケトン体増加	1 (1.8)	2 (3.4)	11 (9.0)	34 (18.4)
尿中ケトン体陽性	-	1 (1.7)	3 (2.5)	2 (1.1)
尿量増加	-	-	3 (2.5)	3 (1.6)
尿中β2ミクログロブリン増加	1 (1.8)	3 (5.2)	-	-
腎および尿路障害				
頻尿	1 (1.8)	3 (5.2)	12 (9.8)	24 (13.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
口渇	1 (1.8)	1 (1.7)	8 (6.6)	16 (8.6)
空腹	-	1 (1.7)	3 (2.5)	3 (1.6)
胃腸障害				
便秘	1 (1.8)	-	4 (3.3)	5 (2.7)
歯周炎	-	2 (3.4)	1 (0.8)	2 (1.1)
歯肉炎	-	-	1 (0.8)	4 (2.2)
消化不良	-	-	3 (2.5)	-
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	3 (5.4)	3 (5.2)	5 (4.1)	6 (3.2)
関節周囲炎	-	2 (3.4)	-	2 (1.1)
筋骨格硬直	-	2 (3.4)	-	-
代謝および栄養障害				
低血糖症	-	1 (1.7)	4 (3.3)	6 (3.2)
神経系障害				
頭痛	-	3 (5.2)	1 (0.8)	3 (1.6)
浮動性めまい	1 (1.8)	2 (3.4)	-	-
皮膚および皮下組織障害				
紅色汗疹	-	2 (3.4)	2 (1.6)	-
接触性皮膚炎	-	2 (3.4)	1 (0.8)	1 (0.5)
精神障害				
不眠症	-	-	3 (2.5)	4 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症				
皮膚裂傷	2 (3.6)	-	1 (0.8)	1 (0.5)

(5.3.5.3-2 表 2.3-4を改変)

表 2.5.5.4.1.1-4 単独療法併合で、いずれかの群で発現頻度が2%以上の副作用

	プラセボ群 56例	本剤 10 mg群 58例	本剤 20 mg群 122例	本剤 40 mg群 185例
有害事象の発現例数 (%)				
臨床検査				
血中ケトン体増加	1 ( 1.8)	2 ( 3.4)	11 ( 9.0)	34 (18.4)
尿中ケトン体陽性	-	1 ( 1.7)	3 ( 2.5)	2 ( 1.1)
尿量増加	-	-	3 ( 2.5)	2 ( 1.1)
尿中β2ミクログロブリン増加	1 ( 1.8)	2 ( 3.4)	-	-
腎および尿路障害				
頻尿	1 ( 1.8)	3 ( 5.2)	12 ( 9.8)	24 (13.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
口渇	1 ( 1.8)	1 ( 1.7)	8 ( 6.6)	15 ( 8.1)
空腹	-	1 ( 1.7)	3 ( 2.5)	3 ( 1.6)
代謝および栄養障害				
低血糖症	-	1 ( 1.7)	4 ( 3.3)	5 ( 2.7)
胃腸障害				
便秘	-	-	4 ( 3.3)	4 ( 2.2)
感染症および寄生虫症				
膀胱炎	-	-	2 ( 1.6)	4 ( 2.2)

(5.3.5.3-2 表 2.3-5を改変)

## 2.5.5.4.1.2 併用療法

### (1) 全被併用薬の有害事象、副作用

併用療法では、いずれかの群で発現率が2%以上の有害事象を表 2.5.5.4.1.2-1に示し、いずれかの群で発現率が2%以上の副作用を表 2.5.5.4.1.2-2に示す。また、主な事象としていずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象、副作用について記載した。

有害事象の発現率は20 mg群86.3% (151/175例)、40 mg群84.7% (354/418例)であった。

いずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 (20 mg群, 40 mg群: 36.6%, 34.7%, 以下同様)、血中ケトン体増加 (13.1%, 11.2%)、口渇 (8.0%, 10.0%)、上気道感染 (7.4%, 7.4%)、頻尿 (6.3%, 6.7%)、便秘 (3.4%, 5.7%)であった。

副作用の発現率は20 mg群40.6% (71/175例)、40 mg群42.6% (178/418例)であった。

いずれかの投与群で発現率が5%以上の副作用は、血中ケトン体増加 (20 mg群, 40 mg群: 13.1%, 11.0%, 以下同様)、口渇 (7.4%, 10.0%)、頻尿 (5.7%, 6.7%)であった。

有害事象では鼻咽頭炎が高頻度で認められたが、副作用と判断されたものは、40 mg群で0.7% (3/418例)であり、重症度は40 mg群の1例が中等度であった以外はいずれも軽度であった。

いずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象及び副作用として、血中ケトン体増加、口渇及び頻尿が認められ、単独療法併合と同様の結果であった。20 mg群と40 mg群で5%以上発現率が異なる有害事象及び副作用は認められなかった。

表 2.5.5.4.1.2-1 併用療法で、いずれかの群で発現頻度が2%以上の有害事象（全被併用薬）

	本剤 20 mg群 175例	本剤 40 mg群 418例
有害事象の発現例数 (%)		
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	64 (36.6)	145 (34.7)
上気道感染	13 (7.4)	31 (7.4)
胃腸炎	6 (3.4)	10 (2.4)
膀胱炎	5 (2.9)	9 (2.2)
インフルエンザ	2 (1.1)	11 (2.6)
気管支炎	2 (1.1)	9 (2.2)
足部白癬	-	9 (2.2)
胃腸障害		
便秘	6 (3.4)	24 (5.7)
齲齒	6 (3.4)	12 (2.9)
下痢	2 (1.1)	15 (3.6)
胃炎	2 (1.1)	13 (3.1)
上腹部痛	3 (1.7)	10 (2.4)
逆流性食道炎	2 (1.1)	10 (2.4)
歯周炎	5 (2.9)	2 (0.5)
臨床検査		
血中ケトン体増加	23 (13.1)	47 (11.2)
尿中ケトン体陽性	3 (1.7)	9 (2.2)
尿量増加	5 (2.9)	6 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		
口渇	14 (8.0)	42 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	8 (4.6)	15 (3.6)
関節周囲炎	5 (2.9)	7 (1.7)
筋肉痛	4 (2.3)	3 (0.7)
腎および尿路障害		
頻尿	11 (6.3)	28 (6.7)
代謝および栄養障害		
低血糖症	7 (4.0)	20 (4.8)
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	3 (1.7)	14 (3.3)
節足動物刺傷	4 (2.3)	4 (1.0)
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	1 (0.6)	17 (4.1)
血管障害		
高血圧	4 (2.3)	8 (1.9)
眼障害		
白内障	4 (2.3)	6 (1.4)
神経系障害		
体位性めまい	4 (2.3)	1 (0.2)

(5.3.5.3-2 表 2.3-8を改変)

表 2.5.5.4.1.2-2 併用療法で、いずれかの群で発現頻度が2%以上の副作用（全被併用薬）

	本剤 20 mg群 175例	本剤 40 mg群 418例
有害事象の発現例数 (%)		
臨床検査		
血中ケトン体増加	23 (13.1)	46 (11.0)
尿量増加	5 (2.9)	6 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		
口渇	13 (7.4)	42 (10.0)
腎および尿路障害		
頻尿	10 (5.7)	28 (6.7)
代謝および栄養障害		
低血糖症	7 (4.0)	19 (4.5)
胃腸障害		
便秘	4 (2.3)	9 (2.2)
感染症および寄生虫症		
膀胱炎	5 (2.9)	8 (1.9)

(5.3.5.3-2 表 2.3-9を改変)

## (2) 被併用薬別の有害事象

被併用薬別の有害事象について、発現率及び主な事象としていずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象を記載した。なお、グリニドについては、いずれかの投与群で2例以上発現した有害事象について記載した。

SU 併用での有害事象の発現率は、20 mg 群88.2% (30/34例)、40 mg 群87.3% (117/134例)であった (表 2.7.4.2.1-4)。いずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 (20 mg 群, 40 mg 群 : 26.5%, 41.0%, 以下同様)、頻尿 (17.6%, 8.2%)、低血糖症 (14.7%, 9.0%)、血中ケトン体増加 (11.8%, 9.7%)、口渇 (8.8%, 10.4%)、便秘 (8.8%, 9.0%)、下痢 (0.0%, 6.7%)、背部痛 (5.9%, 4.5%)、四肢痛 (5.9%, 0.7%)、発疹 (5.9%, 0.7%)、アレルギー性結膜炎 (5.9%, 0.7%)、帯状疱疹 (5.9%, 0.0%)、痛風 (5.9%, 0.0%)、胃炎 (2.9%, 5.2%)であった (表 2.7.4.2.1.1.2-3)。

グリニド併用での有害事象の発現率は、20 mg 群87.5% (7/8例)、40 mg 群85.7% (12/14例)であった (表 2.7.4.2.1-5)。いずれかの投与群で2例以上発現が認められた有害事象は、鼻咽頭炎 (20 mg 群, 40 mg 群 : 5/8例, 7/14例, 以下同様)、逆流性食道炎 (0/8例, 2/14例)、便秘 (2/8例, 0/14例)であった (表 2.7.4.2.1.1.2-4)。

BG 併用での有害事象の発現率は、20 mg 群84.8% (28/33例)、40 mg 群89.7% (61/68例)であった (表 2.7.4.2.1-6)。いずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 (20 mg 群, 40 mg 群 : 24.2%, 22.1%, 以下同様)、上気道感染 (21.2%, 17.6%)、背部痛 (9.1%, 1.5%)、血中ケトン体増加 (3.0%, 7.4%)、口渇 (3.0%, 7.4%)、頻尿 (3.0%, 5.9%)、頸動脈硬化症 (0.0%, 5.9%)であった (表 2.7.4.2.1.1.2-5)。

TZD 併用での有害事象の発現率は、20 mg 群90.9% (30/33例)、40 mg 群85.3% (58/68例)であった (表 2.7.4.2.1-7)。いずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 (20 mg 群, 40 mg 群 : 48.5%, 29.4%, 以下同様)、血中ケトン体増加 (36.4%, 29.4%)、口渇 (12.1%, 10.3%)、上気道感染 (12.1%, 1.5%)、尿量増加 (12.1%, 1.5%)、頻尿 (6.1%, 7.4%)、膀胱炎 (6.1%, 2.9%)、尿中  $\beta$ 2ミクログロブリン増加 (6.1%, 2.9%)、胃潰瘍 (6.1%, 1.5%)、齲歯 (6.1%, 1.5%)、高血圧 (6.1%, 1.5%)、血中乳酸増加 (6.1%, 0.0%)、関節周囲炎 (6.1%, 0.0%)、挫傷 (3.0%, 5.9%)であった (表 2.7.4.2.1.1.2-6)。

$\alpha$ -GI 併用での有害事象の発現率は20 mg 群78.1% (25/32例)、40 mg 群77.3% (51/66例)であった (表 2.7.4.2.1-8)。いずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 (20

mg 群, 40 mg 群 : 31.3%, 27.3%, 以下同様), 口渇 (6.3%, 10.6%), 胃腸炎 (9.4%, 1.5%), 上気道感染 (6.3%, 9.1%), 頻尿 (6.3%, 6.1%), 血中ケトン体増加 (6.3%, 1.5%), 体位性めまい (6.3%, 0.0%), 膀胱炎 (3.1%, 6.1%), 上腹部痛 (0.0%, 6.1%), 便秘 (0.0%, 6.1%), 齲歯 (0.0%, 6.1%), 浮動性めまい (0.0%, 6.1%) であった (表 2.7.4.2.1.1.2-7)。

DPP-4I 併用での有害事象の発現率は20 mg 群88.6% (31/35例), 40 mg 群80.9% (55/68例) であった (表 2.7.4.2.1-9)。いずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象は, 鼻咽頭炎 (20 mg 群, 40 mg 群 : 45.7%, 44.1%, 以下同様), 血中ケトン体増加 (11.4%, 11.8%), 口渇 (11.4%, 11.8%), 上気道感染 (0.0%, 8.8%), 齲歯 (8.6%, 0.0%), 湿疹 (2.9%, 7.4%), 尿中ケトン体陽性 (5.7%, 5.9%), 背部痛 (5.7%, 4.4%), 節足動物刺傷 (5.7%, 1.5%), 白内障 (5.7%, 0.0%) であった (表 2.7.4.2.1.1.2-8)。

いずれの被併用薬でも, 鼻咽頭炎が高頻度で認められた。また, いずれかの群で発現率が5%以上 (グリニドは, いずれかの投与群で2例以上) 認められた有害事象は, いずれの被併用薬でも鼻咽頭炎であった。グリニド併用を除くいずれの被併用薬でも発現率が5%以上認められた有害事象は, 鼻咽頭炎, 口渇及び血中ケトン体増加であった。頻尿はグリニド併用及び DPP-4I 併用以外でいずれかの投与群で5%以上認められた。これ以外の事象のうち, グリニド併用を除く各被併用薬でいずれの群も5%以上であった有害事象は, SU 併用では低血糖症, 便秘, BG 併用では上気道感染,  $\alpha$ -GI 併用では上気道感染, DPP-4I 併用では尿中ケトン体陽性であった。

### (3) 被併用薬別の副作用

被併用薬別の副作用について, 発現率及び主な事象としていずれかの投与群で発現率が5%以上の副作用を記載した。なお, グリニドについては, いずれかの投与群で2例以上発現した副作用について記載した。

SU 併用での副作用の発現率は20 mg 群52.9% (18/34例), 40 mg 群41.0% (55/134例) であった (表 2.7.4.2.1-4)。いずれかの投与群で発現率が5%以上の副作用は, 頻尿 (20 mg 群, 40 mg 群 : 17.6%, 8.2%, 以下同様), 低血糖症 (14.7%, 9.0%), 血中ケトン体増加 (11.8%, 9.7%), 口渇 (8.8%, 10.4%), 便秘 (5.9%, 3.7%), 発疹 (5.9%, 0.0%) であった (表 2.7.4.7-19)。

グリニド併用での副作用の発現率は20 mg 群25.0% (2/8例), 40 mg 群21.4% (3/14例) であった (表 2.7.4.2.1-5)。いずれかの投与群で2例以上発現した副作用は, 認められなかった (表 2.7.4.7-20)。

BG 併用での副作用の発現率は20 mg 群27.3% (9/33例), 40 mg 群39.7% (27/68例) であった (表 2.7.4.2.1-6)。いずれかの投与群で発現率が5%以上の副作用は, 口渇 (20 mg 群, 40 mg 群 : 0.0%, 7.4%, 以下同様), 血中ケトン体増加 (3.0%, 5.9%), 頻尿 (3.0%, 5.9%) であった (表 2.7.4.7-21)。

TZD 併用での副作用の発現率は20 mg 群63.6% (21/33例), 40 mg 群54.4% (37/68例) であった (表 2.7.4.2.1-7)。いずれかの投与群で発現率が5%以上の副作用は, 血中ケトン体増加 (20 mg 群, 40 mg 群 : 36.4%, 29.4%, 以下同様), 口渇 (12.1%, 10.3%), 尿量増加 (12.1%, 1.5%), 頻尿 (6.1%, 7.4%), 膀胱炎 (6.1%, 2.9%) であった (表 2.7.4.7-22)。

$\alpha$ -GI 併用での副作用の発現率は20 mg 群28.1% (9/32例), 40 mg 群40.9% (27/66例) であった (表 2.7.4.2.1-8)。いずれかの投与群で発現率が5%以上の副作用は, 口渇 (20 mg 群, 40 mg 群 : 6.3%, 10.6%, 以下同様), 血中ケトン体増加 (6.3%, 1.5%), 膀胱炎 (3.1%, 6.1%), 頻尿 (3.1%, 6.1%), 浮動性めまい (0.0%, 6.1%) であった (表 2.7.4.7-23)。

DPP-4I 併用での副作用の発現率は20 mg 群34.3% (12/35例), 40 mg 群42.6% (29/68例) であった (表 2.7.4.2.1-9)。いずれかの投与群で発現率が5%以上の副作用は, 血中ケトン体増加

(20 mg 群, 40 mg 群 : 11.4%, 11.8%, 以下同様), 口渇 (11.4%, 11.8%), 尿中ケトン体陽性 (5.7%, 5.9%) であった (表 2.7.4.7-24)。

グリニド併用を除くいずれの被併用薬でも発現率が5%以上認められた副作用は, 血中ケトン体増加及び口渇であった。また, 頻尿はグリニド併用及び DPP-4I 併用以外で5%以上認められた。これ以外の事象のうち, 各被併用薬でいずれの群も5%以上であった副作用は, SU 併用では低血糖症, DPP-4I 併用では尿中ケトン体陽性であった。

## 2.5.5.4.2 重症度別有害事象

### 2.5.5.4.2.1 単独療法

#### (1) 単独療法24週

単独療法24週における重症度が軽度, 中等度及び高度と判定された有害事象の発現率は, プラセボ群でそれぞれ42.9% (24/56例, 37件), 1.8% (1/56例, 1件) 及び3.6% (2/56例, 2件), 10 mg 群でそれぞれ58.6% (34/58例, 74件), 10.3% (6/58例, 6件) 及び0.0% (0/58例, 0件), 20 mg 群でそれぞれ53.4% (31/58例, 62件), 0.0% (0/58例, 0件) 及び0.0% (0/58例, 0件), 40 mg 群でそれぞれ51.7% (30/58例, 59件), 10.3% (6/58例, 9件) 及び1.7% (1/58例, 1件) であった (表 2.7.4.2.1.6.1-1)。

いずれの投与群においても, ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。高度の有害事象はプラセボ群の2例及び40 mg 群の1例であり, 内訳はプラセボ群が腓骨骨折1例及び結腸癌1例, 40 mg 群が胃腸間質性腫瘍1例であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

中等度のうち, いずれかの群で2例以上に発現した有害事象は認められなかった。

#### (2) 単独療法併合

プラセボ群と10 mg 群は, CSG003JP のみの成績であることから, 20 mg 群及び40 mg 群の結果のみ, 以下に記載した。

単独療法併合における重症度が軽度, 中等度及び高度と判定された有害事象の発現率は, 20 mg 群でそれぞれ63.9% (78/122例, 196件), 7.4% (9/122例, 10件) 及び0.8% (1/122例, 1件), 40 mg 群でそれぞれ74.6% (138/185例, 352件), 8.6% (16/185例, 23件) 及び2.2% (4/185例, 4件) であった (表 2.7.4.2.1.6.1-2)。

いずれの投与群においても, ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。

高度の有害事象は20 mg 群の1例及び40 mg 群の4例であり, 内訳は20 mg 群で前立腺癌が1例, 40 mg 群で胃腸間質性腫瘍1例, 脛骨骨折1例, 自殺既遂1例及び高血糖1例であった。この内, 治験薬との因果関係が否定されなかったのは, 40 mg 群の高血糖1例であった。

中等度のうち, いずれかの群で2例以上に発現した有害事象は, 40 mg 群の白内障2例であり, いずれも治験薬との因果関係は否定された。

なお, 40 mg 群の胃腸間質性腫瘍1例は, 単独療法24週において発現した事象であった。

### 2.5.5.4.2.2 併用療法

併用療法における重症度が軽度, 中等度及び高度と判定された有害事象の発現率は, 20 mg 群でそれぞれ84.6% (148/175例, 391件), 11.4% (20/175例, 22件) 及び1.1% (2/175例, 2件), 40 mg 群でそれぞれ83.0% (347/418例, 998件), 11.0% (46/418例, 58件) 及び1.4% (6/418例, 6件) であった (表 2.7.4.2.1.6.2-1)。

いずれの投与群においても, ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。高度の有害事象は20 mg 群の2例及び40 mg 群の6例であり, 内訳は20 mg 群で胃癌1例 (BG 併用) 及びストレス心筋症1例 (TZD 併用), 40 mg 群で脳幹梗塞1例 (TZD 併用), 脳梗塞1例 (DPP-4I 併用), 前立腺炎1例 (TZD 併用), 出血性貧血1例 (SU 併用), 胆管癌1例 (SU 併用) 及び直

腸癌1例（SU 併用）であった（表 2.7.4.2.1.6.2-2）。この内、治験薬との因果関係は否定されなかったのは、20 mg 群のストレス心筋症1例及び40 mg 群の脳梗塞1例、前立腺炎1例、直腸癌1例であった。

中等度のうち、いずれかの群で2例以上に発現した有害事象は、20 mg 群で尿管結石2例、低血糖症2例、40 mg 群でインフルエンザ3例、便秘3例、腓骨骨折2例、頭痛2例、狭心症2例、冠動脈狭窄2例であった。

#### 2.5.5.4.3 発現時期別有害事象

本項では、有害事象の初発時期について、試験期間を3カ月ごとに区切り集計した（同一事象が複数回発現した有害事象については、初発時のみを集計対象とした）。

CSG003JP が24週間、CSG004JP は52週間の試験であり、試験期間が異なることから、本項では、単独療法は CSG003JP と CSG004JP の成績をそれぞれ示した。

##### 2.5.5.4.3.1 単独療法

###### (1) CSG003JP

初発の有害事象が少なくとも1件発現した被験者の割合は、いずれの投与群においても最初の3カ月（投与開始～3カ月時）が35.7～50.0%と多く、その後の3カ月ではいずれの投与群でも17.6～27.6%であった（表 2.7.4.2.1.7.1-1）。

事象別の発現時期別発現率の集計では、CSG003JP のいずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象（鼻咽頭炎、上気道感染、血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性、尿中  $\beta$ 2ミクログロブリン増加、頻尿、背部痛及び頭痛）のうち、投与開始～3カ月目が、4～6カ月目に比べて5%以上高かった有害事象はプラセボ群では認められず、本剤群では鼻咽頭炎（10 mg 群及び40 mg 群）、背部痛（10 mg 群）、血中ケトン体増加（20 mg 群及び40 mg 群）及び頻尿（10 mg 群、20 mg 群及び40 mg 群）であった。4～6カ月目が投与開始～3カ月目に比べて5%以上高かった事象は認められなかった。

投与期間に依存して発現割合が増加する有害事象は認められなかった。

###### (2) CSG004JP

初発の有害事象が少なくとも1件発現した被験者の割合は、20 mg 群では10～12カ月目が45.3%、投与開始～3カ月目が43.8%とほぼ同程度であり、4～6カ月目及び7～9カ月目の31.1%及び27.6%に比べて多かった。40 mg 群では投与開始～3カ月目が56.7%と最多であり、その後の期間（4カ月～12カ月目）は、29.3～40.0%で推移した（表 2.7.4.2.1.7.1-2）。

事象別の発現時期別発現率の集計では、CSG004JP のいずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象（鼻咽頭炎、上気道感染、血中ケトン体増加、頻尿、口渇及び低血糖症）のうち、鼻咽頭炎及び上気道感染は20 mg 群では投与開始～3カ月目及び10～12カ月目が多く、40 mg 群では治験期間を通して同様であった。血中ケトン体増加は20 mg 群では投与開始～3カ月目及び4～6カ月目が各2例に対し、7カ月目以降発現がなく、40 mg 群では投与開始～3カ月目が多かった。頻尿及び口渇はいずれの群においても投与開始～3カ月目が多かった。低血糖症は20 mg 群では投与開始～3カ月目及び4～6カ月目が各2例に対し、7カ月目以降発現がなく、40 mg 群では投与開始～3カ月目が3例、4～6カ月目及び10～12カ月目が各1例であった。

投与期間に依存して発現割合が増加する有害事象は認められなかった。

##### 2.5.5.4.3.2 併用療法

初発の有害事象が少なくとも1件発現した被験者の割合は、20 mg 群及び40 mg 群のいずれの群でも、投与開始～3カ月目がいずれも48.6%と最も多く、その後の期間（4カ月～12カ月目）は、それぞれ34.0～44.6%及び34.4～43.4%で推移した（表 2.7.4.2.1.7.2-1）。

事象別の発現時期別発現率の集計では、CSG005JP のいずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象（鼻咽頭炎、血中ケトン体増加、口渇、上気道感染、頻尿及び便秘）のうち、鼻咽頭炎は20 mg 群及び40 mg 群で、投与開始～3カ月目及び10～12カ月目が多かった。血中ケトン体増加、口渇及び頻尿は、20 mg 群及び40 mg 群で投与開始～3カ月目が多かった。上気道感染及び便秘は、20 mg 群及び40 mg 群でいずれの期間での発現割合も同程度であった。

投与期間に依存して発現割合が増加する有害事象は認められなかった。

#### 2.5.5.4.4 死亡に至った有害事象

CSG004JP の40 mg 群において、1例（58歳、男性）に自殺既遂による死亡が認められた（表 2.7.4.2.1.2-1）。本事象は、治験担当医師より、当該被験者において精神疾患等の既往や向精神薬等の服用といった徴候はなく、また、治験薬の作用機序やこれまでに報告されている副作用等の情報より、気分障害・不安障害を引き起こす可能性は低いと考えられることから、治験薬との因果関係は否定された。

その他の国内臨床試験、国際共同試験及び海外臨床試験では、死亡例は認められなかった。

#### 2.5.5.4.5 重篤な有害事象

##### 2.5.5.4.5.1 単独療法

###### (1) 単独療法24週

重篤な有害事象の発現率はプラセボ群3.6%（2/56例、3件）、10 mg 群3.4%（2/58例、2件）、20 mg 群0.0%（0/58例、0件）及び40 mg 群5.2%（3/58例、4件）であった（表 2.7.4.2.1.3.1-1）。重篤な有害事象の内訳は、プラセボ群では腓骨骨折1例、結腸癌及び食道癌を発現した1例、10 mg 群では半月板障害1例、意識消失1例、40 mg 群では心筋虚血1例、胃腸間質性腫瘍1例、むち打ち損傷及び挫傷を発現した1例であった。

重篤な副作用の発現率は40 mg 群の1.7%（1/58例、1件）であり（表 2.7.4.2.1-1）、その事象は心筋虚血であった。

本剤の用量に依存して発現率が増加する重篤な有害事象は認められなかった。また、複数例に認められた重篤な有害事象はなかった。

###### (2) 単独療法併合

プラセボ群と10 mg 群は、CSG003JP のみの成績であることから、20 mg 群及び40 mg 群の結果のみ、以下に記載した。

重篤な有害事象の発現率は20 mg 群4.9%（6/122例、6件）及び40 mg 群4.3%（8/185例、10件）であった（表 2.7.4.2.1.3.1-2）。重篤な有害事象の内訳は、20 mg 群では結腸癌第2期1例、前立腺癌1例、狭心症1例、頭蓋内動脈瘤1例、蜂巣炎1例、突発難聴1例、40 mg 群では白内障2例、心筋虚血1例、胃腸間質性腫瘍1例、脛骨骨折1例、自殺既遂1例、むち打ち損傷及び挫傷を発現した1例、眼瞼下垂及び緑内障性毛様体炎発症を発現した1例であった。

重篤な副作用の発現率は40 mg 群に1.1%（2/185例、2件）であり（表 2.7.4.2.1-2）、その事象は心筋虚血1例及び緑内障性毛様体炎発症1例であった。

いずれかの群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、40 mg 群の白内障2例であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

なお、40 mg 群の心筋虚血1例、胃腸間質性腫瘍1例、むち打ち損傷及び挫傷を発現した1例は、単独療法24週において発現した事象であった。

##### 2.5.5.4.5.2 併用療法

重篤な有害事象の発現率は20 mg 群8.6%（15/175例、16件）及び40 mg 群6.7%（28/418例、32件）であった（表 2.7.4.2.1.3.2-1）。

重篤な有害事象の内訳は、20 mg 群では SU 併用で結腸癌第0期及び結腸ポリープを発現した1例、脂肪腫1例、BG 併用で胃癌1例、大腸癌1例、白内障1例、歯周炎1例、TZD 併用でストレス心筋症1例、脊椎炎1例、 $\alpha$ -GI 併用で胃腸炎1例、子宮内膜癌1例、腸炎1例、唾液腺腫1例、DPP-4I 併用で前立腺癌1例、憩室炎1例、足関節部骨折1例であった。40 mg 群では SU 併用で狭心症2例、脊椎圧迫骨折1例、胆管癌1例、気管支炎及び敗血症を発現した1例、冠動脈狭窄、腸骨動脈狭窄、腸骨動脈閉塞、出血性貧血を発症した1例、結腸ポリープ1例、直腸癌1例、脊柱管狭窄症1例、白内障1例、グリニド併用で冠動脈狭窄1例、BG 併用で筋損傷1例、包茎1例、腰部脊柱管狭窄症1例、一過性脳虚血発作1例、狭心症1例、TZD 併用で急性扁桃炎1例、前立腺炎1例、外傷性脳出血1例、子宮平滑筋腫1例、脳幹梗塞1例、腎結石症1例、 $\alpha$ -GI 併用で変形性関節症1例、結腸ポリープ1例、硝子体出血1例、DPP-4I 併用で脳梗塞1例、単径ヘルニア1例、プリンツメタル狭心症1例であった。

いずれかの群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、40 mg 群の狭心症3例、冠動脈狭窄2例、結腸ポリープ2例であったが、狭心症及び冠動脈狭窄はいずれも治験薬との因果関係は否定され、結腸ポリープは1例が治験薬との因果関係は否定され、1例は否定されなかったが、重症度は軽度であった。

重篤な副作用の発現率は20 mg 群1.7% (3/175例, 3件) , 40 mg 群1.4% (6/418例, 6件) であり (表 2.7.4.2.1-3) , その事象は20 mg 群では TZD 併用でストレス心筋症1例、 $\alpha$ -GI 併用で唾液腺腫1例、DPP-4I 併用で憩室炎1例、40 mg 群では SU 併用で結腸ポリープ1例、直腸癌1例、BG 併用では一過性脳虚血発作1例、TZD 併用では前立腺炎1例、腎結石症1例、DPP-4I 併用では脳梗塞1例であった。

いずれかの群で2例以上に発現した重篤な副作用は認められなかった。

#### 2.5.5.4.5.3 その他の国内臨床試験

単独療法及び併用療法以外では、CSG006JP 及び薬物相互作用試験 (2) (CSG009JP) で重篤な有害事象の発現が認められた。それ以外の国内で実施した臨床試験では、重篤な有害事象の発現は認められなかった (2.7.4.2.1.3.3) 。

##### (1) CSG006JP

CSG006JP における重篤な有害事象の発現率は、腎機能正常患者7.7% (1/13例, 1件) 及び中等度腎機能障害患者3.3% (1/30例, 1件) であった。重篤な有害事象の内訳は、腎機能正常患者で直腸癌1例、中等度腎機能障害患者で変形性関節症1例であった。

重篤な副作用は腎機能正常患者の7.7% (1/13例, 1件) であり、その事象は直腸癌であった [2.7.4.2.1.3.3 (1)] 。

##### (2) CSG009JP

CSG009JP における重篤な有害事象は、1例1件認められ、その内訳は、第2度熱傷であった。重篤な副作用は認められなかった [2.7.4.2.1.3.3 (2)] 。

#### 2.5.5.4.6 その他の重要な有害事象

本項では、その他の重要な有害事象として、投与中止に至った有害事象に加え、本剤の作用機序及び薬効分類に基づき、本剤のリスクとして注目していた (1) 低血糖, (2) 尿路・性器感染症, (3) 多尿・頻尿・脱水, (4) 虚血性心疾患及び心不全・脳血管障害に関連する有害事象, (5) 悪性新生物を関心のある有害事象と設定し、安全性の評価を行った。

それぞれの関心のある有害事象について、下層語 (LLT) によりあらかじめ該当する事象を特定し、発現した有害事象を集計した。複数の関心のある有害事象に含まれる PT は、該当するすべての関心のある有害事象の集計に含めた。

## 2.5.5.4.6.1 投与中止に至った有害事象

### (1) 単独療法

#### 1) 単独療法24週

単独療法24週における投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群1.8% (1/56例, 1件), 10 mg 群1.7% (1/58例, 1件), 20 mg 群0.0% (0/58例, 0件) 及び40 mg 群3.4% (2/58例, 2件) であり、内訳はプラセボ群では腓骨骨折1例, 10 mg 群では回転性めまい1例, 40 mg 群では悪心1例及び体重減少1例であった (表 2.7.4.2.1.4.1-1)。本剤の用量に依存して発現率が増加する投与中止に至った有害事象は認められなかった。

投与中止に至った副作用は、10 mg 群では回転性めまい1例及び40 mg 群では体重減少1例であった。

#### 2) 単独療法併合

プラセボ群と10 mg 群は、CSG003JP のみの成績であることから、20 mg 群及び40 mg 群の結果のみ、以下に記載した。

単独療法併合における投与中止に至った有害事象の発現率は、20 mg 群1.6% (2/122例, 2件) 及び40 mg 群3.2% (6/185例, 7件) であり、内訳は20 mg 群では体重減少1例, 前立腺癌1例, 40 mg 群では悪心1例, 体重減少1例, 緑内障性毛様体炎発症1例, 自殺既遂1例, 高血糖1例, 頻尿及びそう痒症を発現した1例であった (表 2.7.4.2.1.4.1-2)。

投与中止に至った副作用は、20 mg 群では体重減少1例, 40 mg 群では体重減少1例, 緑内障性毛様体炎発症1例, 高血糖1例, 頻尿及びそう痒症を発現した1例であった。

なお、40 mg 群の悪心1例及び体重減少1例は、単独療法24週において発現した事象であった。

### (2) 併用療法

併用療法における投与中止に至った有害事象の発現率は、20 mg 群5.7% (10/175例, 10件) 及び40 mg 群4.5% (19/418例, 23件) であった (表 2.7.4.2.1.4.1-3)。投与中止に至った有害事象の内訳は、20 mg 群では SU 併用で結腸癌第0期1例, 喘息1例, グリニド併用で肝機能異常1例, BG 併用で胃癌1例, 大腸癌1例, 上腹部痛1例, 第7脳神経麻痺1例, TZD 併用でストレス心筋症1例,  $\alpha$ -GI 併用で子宮内膜癌1例, DPP-4I 併用で体重減少1例, 40 mg 群では SU 併用で胆管癌1例, 出血性貧血1例, 体重減少1例, アルコール性肝炎1例, BG 併用で血中ケトン体増加及び尿中ケトン体陽性を発症した1例, 一過性脳虚血発作1例, TZD 併用で前立腺炎1例, 脳幹梗塞1例, 貧血1例, 慢性蕁麻疹1例,  $\alpha$ -GI 併用で心房細動1例, 女性化乳房1例, 浮動性めまい1例, 網膜出血1例, 傾眠, 注意力障害及び倦怠感を発現した1例, 血中ケトン体増加及び尿中ケトン体陽性を発症した1例, DPP-4I 併用で尿管結石1例, 脳梗塞1例, アルコール性肝炎1例であった。

投与中止に至った副作用は、20 mg 群の上腹部痛1例, 第7脳神経麻痺1例, ストレス心筋症1例, 体重減少1例, 40 mg 群の体重減少1例, 一過性脳虚血発作1例, 前立腺炎1例, 貧血1例, 慢性蕁麻疹1例, 女性化乳房1例, 浮動性めまい1例, 網膜出血1例, 傾眠, 注意力障害及び倦怠感を発現した1例, 血中ケトン体増加及び尿中ケトン体陽性を発症した1例, 脳梗塞1例であった。

20 mg 群の第7脳神経麻痺1例, 体重減少1例, ストレス心筋症1例, 上腹部痛1例, 40 mg 群の体重減少1例, 一過性脳虚血発作1例, 傾眠, 注意力障害及び倦怠感を発症した1例, 脳梗塞1例, 浮動性めまい1例, 血中ケトン体増加及び尿中ケトン体陽性を発症した1例, 貧血1例, 女性化乳房1例, 前立腺炎1例, 網膜出血1例, 慢性蕁麻疹1例であった。

## 2.5.5.4.6.2 低血糖

### (1) 単独療法

## 1) 単独療法24週

単独療法24週における低血糖症の発現率は、プラセボ群0.0% (0/56例, 0件), 10 mg 群1.7% (1/58例, 1件), 20 mg 群0.0% (0/58例, 0件) 及び40 mg 群1.7% (1/58例, 1件) であった (表 2.7.4.2.1.4.2-1)。低血糖症は、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

低血糖症はプラセボ群に認められず、本剤群に認められたが、用量の増加に伴い、発現率が増加する傾向は認められなかった。

## 2) 単独療法併合

単独療法併合における低血糖症の発現率は、20 mg 群3.3% (4/122例, 4件) 及び40 mg 群3.2% (6/185例, 6件) であった (表 2.7.4.2.1.4.2-2)。治験薬との因果関係が否定されたのは、40 mg 群の1例であり、過剰な運動が原因であると治験担当医師により判断された。それ以外の低血糖症は、いずれも因果関係が否定されなかった。

低血糖症の発現率は、20 mg 群と40 mg 群で大きな違いは認められなかった。

## (2) 併用療法

併用療法における低血糖症の発現率は、20 mg 群4.0% (7/175例, 7件) 及び40 mg 群4.8% (20/418例, 20件) であった (表 2.7.4.2.1.4.2-3)。治験薬との因果関係が否定されたのは、40 mg 群の2例であり、治験薬の服用忘れで症状が出現していること (SU 併用), 及び直近の食事が少ないにもかかわらず激しく動いたため ( $\alpha$ -GI 併用) と治験担当医師により判断された。それ以外の低血糖症は、いずれも因果関係は否定されなかった。

低血糖症の発現率は、20 mg 群と40 mg 群で大きな違いは認められなかった。

被併用薬別の低血糖症の発現率は、20 mg 群では SU 併用で14.7% (5/34例, 5件), グリニド併用で0.0% (0/8例, 0件), BG 併用で0.0% (0/33例, 0件), TZD 併用で3.0% (1/33例, 1件),  $\alpha$ -GI 併用で0.0% (0/32例, 0件), DPP-4I 併用で2.9% (1/35例, 1件), 40 mg 群では SU 併用で9.0% (12/134例, 12件), グリニド併用で0.0% (0/14例, 0件), BG 併用で2.9% (2/68例, 2件), TZD 併用で2.9% (2/68例, 2件),  $\alpha$ -GI 併用で4.5% (3/66例, 3件), DPP-4I 併用で1.5% (1/68例, 1件) であった (表 2.7.4.2.1.4.2-5~表 2.7.4.2.1.4.2-10)。

同一被験者で2回以上低血糖症を発現した割合は、20 mg 群では SU 併用で2.9% (1/34例), グリニド併用で0.0% (0/8例), BG 併用で0.0% (0/33例), TZD 併用で3.0% (1/33例),  $\alpha$ -GI 併用で0.0% (0/32例), DPP-4I 併用で0.0% (0/35例), 40 mg 群では SU 併用で6.0% (8/134例), グリニド併用で0.0% (0/14例), BG 併用で2.9% (2/68例), TZD 併用で1.5% (1/68例),  $\alpha$ -GI 併用で1.5% (1/66例), DPP-4I 併用で1.5% (1/68例) であった (表 2.7.4.2.1.4.2-11)。

被併用薬別の低血糖症発現率は、SU 併用が他の被併用薬併用時よりも高かった。また、同一被験者で2回以上低血糖症を発現した割合は、40 mg 群で SU を併用したときが多かった。いずれの被併用薬との併用においても、低血糖症の発現率は、20 mg 群と40 mg 群で大きな違いは認められなかった。

## 2.5.5.4.6.3 尿路・性器感染症

## (1) 単独療法

## 1) 単独療法24週

単独療法24週における尿路感染症に関連する有害事象の発現率は、40 mg 群1.7% (1/58例, 1件) のみであり、事象名は膀胱炎、治験薬との因果関係は否定されなかった (表 2.7.4.2.1.4.2-12)。

性器感染症に関連する有害事象の発現率は、40 mg 群1.7% (1/58例, 1件) のみであり、事象名は外陰部炎、治験薬との因果関係は、季節的に発汗が多く、治験薬を継続しても再発がない

ことから否定された（表 2.7.4.2.1.4.2-13）。

## 2) 単独療法併合

単独療法併合における尿路感染症に関連する有害事象の発現率は、20 mg 群3.3%（4/122例、4件）及び40 mg 群2.7%（5/185例、5件）であった（表 2.7.4.2.1.4.2-14）。内訳は、20 mg 群では膀胱炎が3例、尿路感染が1例、40 mg 群では膀胱炎が4例、尿路感染が1例であった。治験薬との因果関係が否定されたのは、20 mg 群の膀胱炎1例、尿路感染1例及び40 mg 群の膀胱炎1例であり、治験担当医師によりそれぞれ事象が一時的だったため、事象が治験終了後に発現しているため及び感冒により抵抗力が低下したためと判断された。それ以外の尿路感染症に関連する有害事象は、いずれも因果関係は否定されなかった。

性器感染症に関連する有害事象の発現率は、20 mg 群では認められず、40 mg 群1.6%（3/185例、3件）であった。内訳は外陰部炎2例、外陰部腔カンジダ症1例であった。治験薬との因果関係が否定されたのは、40 mg 群の外陰部炎2例であり、本被験者は季節的に発汗多く、また治験薬を継続しても再発はないため、及び下着との摩擦による一過性の炎症をくり返していたと考えられるためと治験担当医師により判断された。外陰部腔カンジダ症1例は因果関係が否定されなかった。

## (2) 併用療法

併用療法における尿路感染症に関連する有害事象の発現率は、20 mg 群4.0%（7/175例、7件）及び40 mg 群2.9%（12/418例、12件）であった（表 2.7.4.2.1.4.2-15）。内訳は、20 mg 群では膀胱炎5例、尿路感染2例、40 mg 群では膀胱炎9例、尿路感染2例、尿道炎1例であった。治験薬との因果関係が否定されたのは40 mg 群の膀胱炎1例であり、長時間排尿できない状態にあり、その後から排尿不快感が出現したことから、長時間排尿しなかったことが原因であるためと治験担当医師により判断された。それ以外の尿路感染症に関連する有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

併用療法における性器感染症に関連する有害事象の発現率は、20 mg 群3.4%（6/175例、6件）、40 mg 群3.1%（13/418例、13件）であった（表 2.7.4.2.1.4.2-16）。内訳は、20 mg 群では外陰部腔カンジダ症1例、前立腺炎3例、外陰部炎1例、外陰腔真菌感染1例、40 mg 群では外陰部腔カンジダ症4例、前立腺炎2例、外陰部炎2例、亀頭包皮皮炎2例、バルトリン腺膿瘍1例、陰部ヘルペス1例、細菌性膣炎1例であった。治験薬との因果関係が否定されたのは5例であり、20 mg 群の前立腺炎1例は接触性のものであるため、20 mg 群の外陰部炎1例はウォシュレットの使いすぎに伴うものと考えられるため、20 mg 群の前立腺炎1例は前立腺炎の既往があり、偶発的な再発と判断したため、40 mg 群の陰部ヘルペス1例は感冒後に性器ヘルペスが発症することがよくあり、本事象も感冒と関連があると考えられるため、40 mg 群の細菌性膣炎1例は閉経後の女性ホルモン低下により自浄作用が衰えたことが原因と考えられるためとそれぞれ治験担当医師により判断された。それ以外の性器感染症に関連する有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

尿路・性器感染症の発現率及び発現した事象は、20 mg 群及び40 mg 群で大きな違いは認められなかった。また、被併用薬により尿路・性器感染症の発現率は大きな違いは認められなかった [2.7.4.2.1.4.2 (2) 2]。

## 2.5.5.4.6.4 多尿・頻尿・脱水

### (1) 単独療法

#### 1) 単独療法24週

単独療法24週における多尿症に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群1.8% (1/56例, 1件), 10 mg 群5.2% (3/58例, 3件), 20 mg 群8.6% (5/58例, 5件) 及び40 mg 群10.3% (6/58例, 7件) であった (表 2.7.4.2.1.4.2-17)。内訳は、プラセボ群では頻尿1例, 10 mg 群では頻尿3例, 20 mg 群では頻尿4例, 尿量増加1例, 40 mg 群では頻尿6例, 尿量増加1例であった。多尿症に関連する有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。多尿症に関連する有害事象の発現率は、本剤群がプラセボ群よりも高かった。

脱水症状に関連する有害事象は認められなかった。

口渇及び多飲症に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群が1.8% (1/56例, 1件), 10 mg 群1.7% (1/58例, 1件), 20 mg 群1.7% (1/58例, 1件) であり, 40 mg 群には認められなかった (表 2.7.4.2.1.4.2-18)。事象名はいずれも口渇であった。治験薬との因果関係はいずれも否定されなかった。

低血圧に関連する有害事象の発現率は、40 mg 群1.7% (1/58例, 1件) のみであり, 事象名は起立性低血圧, 治験薬との因果関係は、疲労, 降圧薬によるものであるためと判断され否定された (表 2.7.4.2.1.4.2-19)。

## 2) 単独療法併合

単独療法併合における多尿症に関連する有害事象の発現率は、20 mg 群12.3% (15/122例, 15件) 及び40 mg 群15.1% (28/185例, 29件) であった (表 2.7.4.2.1.4.2-20)。内訳は、20 mg 群では頻尿が12例, 尿量増加が3例, 40 mg 群では頻尿が24例, 尿量増加が3例, 夜間頻尿が2例であった。治験薬との因果関係が否定されたのは40 mg 群の尿量増加1例であり, 治験薬服用継続中に回復しているためと治験担当医師により判断された。

脱水症状に関連する有害事象は認められなかった。

口渇及び多飲症に関連する有害事象の発現率は、20 mg 群6.6% (8/122例, 8件) 及び40 mg 群8.6% (16/185例, 16件) であり, 事象名はいずれも口渇であった (表 2.7.4.2.1.4.2-21)。治験薬との因果関係が否定されたのは40 mg 群の1例であり, 前日の飲酒が原因と治験担当医師により判断された。

低血圧に関連する有害事象の発現率は、20 mg 群0.8% (1/122例, 1件) 及び40 mg 群1.1% (2/185例, 2件) であった。内訳は、20 mg 群で起立性低血圧, 40 mg 群で起立性低血圧及び血圧低下であった。治験薬との因果関係が否定されたのは40 mg 群の2例であり, 起立性低血圧は疲労, 降圧薬によるものであるため, 血圧低下は降圧薬減量により回復していることから関連なしと治験担当医師により判断された。

単独療法併合において、多尿症に関連する有害事象、口渇及び多飲症に関連する有害事象及び低血圧に関連する有害事象の発現率及び発現した事象は、20 mg 群及び40 mg 群で大きな違いは認められなかった。

## (2) 併用療法

併用療法における多尿症に関連する有害事象の発現率は、20 mg 群9.7% (17/175例, 17件) 及び40 mg 群8.6% (36/418例, 36件) であった (表 2.7.4.2.1.4.2-22)。内訳は、20 mg 群は頻尿11例, 尿量増加5例, 夜間頻尿1例, 40 mg 群は頻尿28例, 尿量増加6例, 夜間頻尿2例であった。治験薬との因果関係が否定されたのは頻尿の1例であり, 神経因性膀胱に対するウブレチド (ジスチグミン臭化物) によるものと治験担当医師により判断された。それ以外の多尿症に関連する有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

多尿症に関連する有害事象の発現率及び発現した事象は、20 mg 群及び40 mg 群で大きな違いは認められなかった。また、被併用薬により多尿症に関連する有害事象の発現率は大きな違いは認められなかった。

脱水症状に関連する有害事象の発現率は、20 mg 群では認められず, 40 mg 群0.7% (3/418例, 3件) であり, 事象名はいずれも脱水であった (表 2.7.4.2.1.4.2-23)。治験薬との因果関係が

否定されたのは1例であり、夏の暑さのためと治験担当医師により判断された。それ以外の2例は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

口渇及び多飲症に関連する有害事象の発現率は、20 mg 群8.0% (14/175例, 15件) 及び40 mg 群10.0% (42/418例, 42件) であった (表 2.7.4.2.1.4.2-24)。内訳は、20 mg 群が口渇14例、多飲症1例、40 mg 群が口渇42例であった。20 mg 群の口渇1例は58日目と129日目の2回発現し、いずれも因果関係が否定され、58日目は併用薬であるザイザル (抗アレルギー薬) の副作用のため、129日目は胃腸炎に伴う脱水のためと治験担当医師により判断された。これ以外の口渇及び多飲症に関連する有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

口渇及び多飲症に関連する有害事象の発現率及び発現した事象は、20 mg 群及び40 mg 群で大きな違いは認められなかった。また、被併用薬により多尿症に関連する有害事象の発現率は大きな違いは認められなかった。

低血圧に関連する有害事象の発現率は、20 mg 群では認められず、40 mg 群1.2% (5/418例, 5件) であった (表 2.7.4.2.1.4.2-25)。内訳は、起立性低血圧4例、低血圧1例であった。治験薬との因果関係が否定されたのは3例であり、起立性低血圧1例は飲酒によるものと考えられるため、起立性低血圧1例は睡眠不足による一時的なものであるため、低血圧1例は被験者の年齢及び合併症 (高血圧症) によるものと考えられるためと治験担当医師により判断された。それ以外の低血圧に関連する有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

#### 2.5.5.4.6.5 虚血性心疾患及び心不全・脳血管障害に関連する有害事象

##### (1) 単独療法

###### 1) 単独療法24週

単独療法24週における虚血性心疾患及び心不全に関連する有害事象の発現率は、40 mg 群1.7% (1/58例, 1件) のみで、事象名は心筋虚血、治験薬との因果関係は否定されなかった。脳血管障害に関連する有害事象は認められなかった。

###### 2) 単独療法併合

単独療法併合における、虚血性心疾患及び心不全に関連する有害事象の発現率は、20 mg 群0.8% (1/122例, 1件) 及び40 mg 群0.5% (1/185例, 1件) であった。内訳は、20 mg 群では狭心症1例、40 mg 群では心筋虚血1例であった。20 mg 群の狭心症は、合併症の進行によるものと治験担当医師により判断され、治験薬との因果関係は否定された。40 mg 群の心筋虚血は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

脳血管障害に関連する有害事象発現率は20 mg 群の0.8% (1/122例, 1件) のみであり、事象名は頭蓋内動脈瘤、治験薬との因果関係は治験薬投与開始前より発現していたと治験担当医師により判断され、否定された。

##### (2) 併用療法

併用療法における虚血性心疾患及び心不全に関連する有害事象の発現率は、20 mg 群では認められず、40 mg 群1.4% (6/418例, 6件) であった (表 2.7.4.2.1.4.2-26)。内訳は、狭心症が3例 (SU 併用2例, BG 併用1例)、冠動脈狭窄が2例 (SU 併用1例, グリニド併用1例)、プリンツメタル狭心症が1例 (DPP-4I 併用) であった。虚血性心疾患及び心不全に関連する有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その理由は、いずれも合併症の影響と判断されたためであった。

脳血管障害に関連する有害事象の発現率は、20 mg 群0.6% (1/175例, 1件) 及び40 mg 群2.9% (12/418例, 13件) であった (表 2.7.4.2.1.4.2-27)。内訳は、20 mg 群では頸動脈硬化症が1例 (DPP-4I 併用)、40 mg 群では頸動脈硬化症5例 (BG 併用4例, DPP-4I 併用1例)、ラクナ梗塞1例 (SU 併用)、ラクナ梗塞及び脳虚血を発症した1例 (TZD 併用)、一過性脳虚血発作1例 (BG 併用)、頸動脈狭窄1例 (BG 併用)、脳幹梗塞1例 (TZD 併用)、脳梗塞1例

(DPP-4I 併用)，脳出血1例 (SU 併用) であった。治験薬との因果関係が否定されなかったのは、40 mg 群の一過性脳虚血発作1例及び脳梗塞1例であり、その他の事象はいずれも治験担当医師により因果関係が否定された。その理由は、脳出血はバイアスピリンによるもの、それ以外の事象はいずれも生活習慣又は合併症の影響と判断されたためであった。

#### 2.5.5.4.6.6 悪性新生物

##### (1) 単独療法

###### 1) 単独療法24週

単独療法24週における悪性新生物の発現率は、プラセボ群1.8% (1/56例, 2件) 及び40 mg 群1.7% (1/58例, 1件) であり、10 mg 群及び20 mg 群では認められなかった (表 2.7.4.2.1.4.2-28)。内訳は、プラセボ群では結腸癌及び食道癌を発現した1例、40 mg 群では胃腸間質性腫瘍1例であった。いずれも治験薬との因果関係が否定された。

###### 2) 単独療法併合

単独療法併合における悪性新生物の発現率は、20 mg 群2.5% (3/122例, 3件) 及び40 mg 群0.5% (1/185例, 1件) であった (表 2.7.4.2.1.4.2-29)。内訳は、20 mg 群では結腸癌第2期1例、前立腺癌1例、卵巣新生物1例、40 mg 群では胃腸間質性腫瘍1例であった。なお、卵巣新生物については、治験担当医師により卵巣嚢腫と診断された。本事象は治験担当医師により良性と判断されているが、MedDRA code 上で良性と悪性の区別ができないため、本項では悪性新生物とともに集計し、記載した。結腸癌第2期、前立腺癌及び胃腸間質性腫瘍は、治験薬との因果関係は否定されたが、卵巣新生物 (医師診断名：卵巣嚢腫、治験担当医師により良性と判断されている) は治験薬との因果関係は否定されなかった。

##### (2) 併用療法

併用療法における悪性新生物の発現率は、20 mg 群2.9% (5/175例, 5件) 及び40 mg 群0.5% (2/418例, 2件) であった (表 2.7.4.2.1.4.2-30)。内訳は、20 mg 群では胃癌1例 (BG 併用)、結腸癌第0期1例 (SU 併用)、子宮内膜癌1例 ( $\alpha$ -GI 併用)、前立腺癌1例 (DPP-4I 併用)、大腸癌1例 (BG 併用)、40 mg 群では胆管癌1例 (SU 併用)、直腸癌1例 (SU 併用) であった。直腸癌を発現した被験者について、食生活の乱れ及び長期喫煙歴など危険因子を有し、治験開始時及び投与24週時の CEA 値が正常で、治験期間中上昇していることから、因果関係は否定されなかった。その他の悪性新生物はいずれも因果関係が否定された。

なお、40 mg 群で肝細胞癌 (医師記載名) 1例 (TZD 併用) が認められたが、治験期間終了後に発現した事象であったため、症例報告書に記載されず、悪性新生物等の集計には含まれていない。腫瘍病変の大きさから治験参加前より合併していた可能性も考えられるが、治験薬が本事象の発現や進行に影響を与えた可能性は完全に否定することはできないため、治験担当医師は治験薬との因果関係はわずかにありと判断した (5.3.5.2-2 12.3.2.3)。

##### (3) その他の国内臨床試験

単独療法及び併用療法以外では、CSG006JP で悪性新生物の発現が認められた。それ以外の国内で実施した臨床試験では、悪性新生物の発現は認められなかった [2.7.4.2.1.4.2 (5) 3]。

###### 1) CSG006JP

悪性新生物の発現率は、腎機能正常患者で7.7% (1/13例, 1件) であった。事象名は、直腸癌であり、発病原因、発病時期が不明であること、及び治験薬投与期間中に発現したことから治験薬との因果関係は否定されなかった。重症度は高度であった [2.7.4.2.1.4.2 (5) 3] ①。

## 2.5.5.5 臨床検査値

### 2.5.5.5.1 臨床検査値異常変動

臨床検査値の評価は、個々の試験により行った。

臨床検査値異常変動は、国内臨床試験では一部の項目を除き、Roche 社臨床検査ガイドライン (COG3007, Version2.2) をもとに作成された臨床検査値異常変動基準を逸脱した項目を異常変動とした。なお、治験責任 (分担) 医師が臨床上問題となる異常変動と判断した場合は、有害事象として取り扱った。臨床検査値異常変動基準による判定を実施していない項目については、臨床検査値の推移により評価した。

本項では、臨床検査値異常変動において、いずれかの投与群で5%以上の発現率であった臨床検査項目を示した。

#### (1) CSG003JP

臨床検査値異常変動において、いずれかの投与群で5%以上の発現率であった臨床検査項目は、発現率の高い順に、尿中白血球がプラセボ群, 10 mg 群, 20 mg 群及び40 mg 群でそれぞれ10.7% (6/56例), 1.7% (1/58例), 3.4% (2/58例) 及び3.4% (2/58例), 以下同様に、尿潜血が8.9% (5/56例), 8.6% (5/58例), 3.4% (2/58例) 及び6.9% (4/58例), トリグリセリド増加が7.1% (4/56例), 3.4% (2/58例), 8.6% (5/58例) 及び3.4% (2/58例), 尿蛋白が1.8% (1/56例), 3.4% (2/58例), 5.2% (3/58例) 及び0.0% (0/58例) であった (表 2.7.4.7-66)。

本剤群のいずれかの投与群の発現率が、プラセボ群の発現率より5%以上高かった臨床検査項目はなかった。

#### (2) CSG004JP

臨床検査異常変動において、いずれかの投与群で5%以上の発現率であった臨床検査項目は、発現率の高い順に、好中球数減少が20 mg 群及び40 mg 群でそれぞれ1.6% (1/64例) 及び7.1% (9/127例), 以下同様に、尿潜血が6.3% (4/64例) 及び3.1% (4/127例) であった (表 2.7.4.7-68)。

#### (3) CSG005JP

いずれかの投与群で5%以上の発現率であった臨床検査項目は、発現率の高い順に、尿潜血が20 mg 群及び40 mg 群でそれぞれ8.0% (14/175例) 及び8.4% (35/418例), クレアチンキナーゼ増加が6.9% (12/175例) 及び6.0% (25/418例), トリグリセリド増加が4.6% (8/175例) 及び6.2% (26/418例),  $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP) 増加が5.1% (9/175例) 及び3.1% (13/418例), 尿中白血球が1.7% (3/175例) 及び5.0% (21/418例) であった (表 2.7.4.7-70)。

### 2.5.5.5.2 ケトン体

CSG003JP, CSG004JP 及び CSG005JP において、総ケトン体の投与後最高値を要約した。

CSG003JP の各被験者における総ケトン体の投与後最高値の平均値 (標準偏差) は、プラセボ群190.70 (159.802)  $\mu\text{mol/L}$ , 10 mg 群281.96 (225.873)  $\mu\text{mol/L}$ , 20 mg 群387.21 (332.159)  $\mu\text{mol/L}$  及び40 mg 群487.76 (383.914)  $\mu\text{mol/L}$  であった (表 2.7.4.3.2.4-1)。

CSG004JP の各被験者における総ケトン体の投与後最高値の平均値 (標準偏差) は、20 mg 群411.23 (342.421)  $\mu\text{mol/L}$  及び40 mg 群500.63 (347.963)  $\mu\text{mol/L}$  であった (表 2.7.4.3.2.4-2)。

CSG005JP の各被験者における総ケトン体の投与後最高値の平均値 (標準偏差) は、20 mg 群457.79 (359.324)  $\mu\text{mol/L}$  及び40 mg 群536.64 (533.006)  $\mu\text{mol/L}$  であった (表 2.7.4.3.2.4-3)。

いずれの試験でも、総ケトン体の投与後最高値の平均値は、用量に伴い増加した。また、CSG003JP, CSG004JP 及び CSG005JP において、血中ケトン体増加が高頻度で認められた

(2.5.5.4.1) が、ケトン体増加に伴う臨床症状は報告されていない。本剤投与によるケトン体増加が安全性に及ぼす影響は不明であるが、インスリン濃度は保持された状態である(2.7.3.3.2.5)ことから、極度のインスリン欠乏によって起こる糖尿病性ケトアシドーシスの状態とは異なると考えられた。

### 2.5.5.5.3 骨関連パラメータ

CSG003JP, CSG004JP 及び CSG005JP において、骨関連パラメータとして、カルシウム、リン、副甲状腺ホルモン intact (PTH-intact)、25位水酸化ビタミン D [25(OH)D]、骨型アルカリフォスファターゼ (BAP) 及び I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx) を検討した(2.7.4.3.2.2)。

カルシウム及び NTx は、いずれの試験でも大きな変化は認められなかった。

リンは、いずれの試験でも本剤群は、投与後ベースラインとほぼ同様又は、わずかに増加が認められ、投与終了後フォローアップ時にかけて投与前値に戻る傾向が認められた。一方、CSG003JP のプラセボ群は、4週時からわずかに減少が認められ、フォローアップ時までほぼ一定の値であった。

PTH-intact 及び BAP は、CSG004JP 及び CSG005JP ではいずれの群でも大きな変化は認められなかった。CSG003JP では、BAP はプラセボ群でほぼ一定であったのに比べ、本剤群は12週時から減少が認められ、それぞれ24週時までほぼ一定の値であった。投与終了後は速やかに投与前値に戻った。また、PTH-intact は、プラセボ群は24週まで減少が認められ、投与終了後は速やかに投与前値に戻った。10 mg 群は投与前値から24週時までほぼ一定の値であった。20 mg 群及び40 mg 群は12週時に増加が認められ、24週時では投与前値に戻った。

25(OH)D は、いずれの試験でも24週まで増加が認められた。CSG004JP 及び CSG005JP では、その後36週までほぼ一定又は緩やかに減少した後、フォローアップ時にかけて投与前値に戻る傾向が認められた。用量により推移に大きな違いは認められなかった。CSG003JP のプラセボ群も24週まで増加が認められたが、本剤群に比べて増加の程度は小さかった。

以上の結果から、いずれの試験でもリン及び25(OH)D の変動が認められ、CSG003JP では加えて PTH-intact 及び BAP でも変動が認められた。しかし、いずれのパラメータも変動の程度は小さいことから、本剤による骨関連パラメータの変動は、臨床的に大きな影響を与えないと考えられた。

### 2.5.5.6 バイタルサイン、心電図

バイタルサイン及び心電図の評価は、個々の試験により行った。

#### 2.5.5.6.1 バイタルサイン

脈拍数及び体温は、CSG003JP, CSG004JP 及び CSG005JP のいずれの試験においても投与前後で変化は小さく、臨床的に意義のある変動は認められなかった(2.7.4.4.1)。

血圧は、CSG003JP においてプラセボ群と比較して本剤群で低下が認められ、また CSG004JP 及び CSG005JP においても本剤投与後に低下が認められたが、いずれの試験においても用量間で大きな違いは認められなかった。

#### 2.5.5.6.2 心電図

##### (1) 非臨床試験

Human ether-a-go-go related gene (hERG) チャンネルを発現させた HEK293細胞で、トホグリフロジンは300 µmol/L 以上の濃度で hERG 電流を抑制し、その IC<sub>20</sub>値は554 µmol/L であった(2.6.2.4.3.1)。この値は、CSG010JP で臨床推奨用量(20 mg)を投与した被験者の遊離薬物最高血漿中濃度(0.224 µmol/L)の約2470倍であった(ヒト血漿蛋白結合率を用いて算出)。

トログリフロジン代謝物については、カルボン酸体は最高濃度である1000 µmol/L までみられず、この値は CSG010JP での臨床用量（20 mg）の遊離薬物最高血漿中濃度（フリー体、0.175 µmol/L）の約5700倍であった。二級水酸化体では、最高濃度である1000 µmol/L においてのみ、わずかな hERG 電流の抑制（8.7%）が認められたが、この値は BP22320で臨床用量（20 mg）投与時の遊離薬物最高血漿中濃度（フリー体、0.026 µmol/L）の約11500倍であった。よって、安全域は十分に確保されており、ヒトでのリスクは少ないと判断した（2.6.2.4.3.3）。

## (2) QT/QTc 評価試験

海外の健康成人52例を対象として、モキシフロキサシン400 mg を陽性対照として、本剤40 mg 又は400 mg を単回投与したときの QTc 間隔に及ぼす影響を検討した（BP22464）。心筋再分極への影響を示すような臨床的に意味のある QTc 間隔及び QTcS 間隔の変化（> 10 ms）はいずれも認められなかった（2.7.4.4.2.1）。

## (3) 催不整脈作用を示唆する有害事象

潜在的な催不整脈作用を検討するため、QT 延長関連症状として分類した有害事象を考察した。QT 延長関連症状は MedDRA ver.13.1の MedDRA 標準検索式で「トルサード ド ポアント/QT 延長」に該当する PT を選択した（2.7.4.4.2.8）。

CSG003JP, CSG004JP, CSG005JP 及び CSG006JP において、QT 延長関連症状として分類した有害事象は、3例に3件認められた。その内訳は、CSG003JP の10 mg 群で意識消失1例、40 mg 群で意識消失1例及び CSG005JP の40 mg 群で失神1例であった。重症度は、CSG003JP の40 mg 群で発現した意識消失が軽度であり、それ以外は中等度であった。CSG003JP の10 mg 群で発現した意識消失は重篤な有害事象であった。治験薬との因果関係は、いずれの事象も否定された。

## 2.5.5.7 心血管系に対する作用

「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」では、人種や医療環境の異なる欧米と本邦との比較は必ずしも容易ではなく、疫学的事実を考慮し、心血管系への影響を総合的に判断することとなっている。

本項では、本剤の臨床試験中に発現した虚血性心疾患及び心不全に関連する有害事象、脳血管障害に関連する有害事象について記載した。更に、本剤の心血管系疾患のリスク因子に及ぼす影響を記載し、本剤の心血管系に対する作用を考察した。

### (1) 本剤の臨床試験中に発現した心血管系有害事象

本剤の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験に発現した虚血性心疾患及び心不全に関連する有害事象、脳血管障害に関連する有害事象を記載した。

#### 1) 虚血性心疾患及び心不全に関連する有害事象

単独療法併合における虚血性心疾患及び心不全に関連する有害事象の発現率は、20 mg 群 0.8%（1/122例、1件）及び40 mg 群0.5%（1/185例、1件）であり、プラセボ群及び10 mg 群では認められなかった。内訳は、20 mg 群では狭心症1例、40 mg 群では心筋虚血1例であった。狭心症の重症度は中等度であったが、合併症の進行によるものと治験担当医師により判断され、治験薬との因果関係は否定された。心筋虚血の重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は否定されなかったが、処置により回復した [2.7.4.2.1.4.2 (4) 1) ②]。

併用療法における虚血性心疾患及び心不全に関連する有害事象の発現率は、40 mg 群1.4%（6/418例、6件）であり、20 mg 群では認められなかった。その内訳は、狭心症3例、冠動脈狭窄2例、プリンツメタル狭心症1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その理由は、いずれも合併症の影響と判断されたためであった。重症度が軽度と判断されたのは40

mg 群の狭心症1例及びプリンツメタル狭心症1例であり、それ以外はいずれも中等度であった [2.7.4.2.1.4.2 (4) 2)]。

## 2) 脳血管障害に関連する有害事象

単独療法併合における脳血管障害に関連する有害事象の発現率は、20 mg 群の0.8% (1/122例, 1件) であり、プラセボ群, 10 mg 群及び40 mg 群では認められなかった。事象名は頭蓋内動脈瘤, 重症度は中等度であり, 治験薬との因果関係は, 治験薬投与開始前より発現していたと治験担当医師により判断され, 否定された [2.7.4.2.1.4.2 (4) 1) ②]。

併用療法における脳血管障害に関連する有害事象の発現率は、20 mg 群0.6% (1/175例, 1件) 及び40 mg 群2.9% (12/418例, 13件) であった。内訳は、20 mg 群で頸動脈硬化症が1例, 40 mg 群で頸動脈硬化症5例, ラクナ梗塞1例, ラクナ梗塞及び脳虚血を発症した1例, 一過性脳虚血発作1例, 頸動脈狭窄1例, 脳幹梗塞1例, 脳梗塞1例, 脳出血1例であった。40 mg 群で発現した一過性脳虚血発作1例及び脳梗塞1例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも処置により軽快した。それ以外の事象は、主に合併症の影響と判断され、いずれも因果関係は否定された。重症度は、40 mg 群の一過性脳虚血発作1例が中等度, 40 mg 群の脳幹梗塞1例及び脳梗塞1例は高度と判断された。それ以外の脳血管障害に関連する有害事象はいずれも軽度であった [2.7.4.2.1.4.2 (4) 2)]。

## 3) 心血管系有害事象に関する考察

2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験に発現した虚血性心疾患及び心不全に関連する有害事象, 脳血管障害に関連する有害事象の多くは治験薬との因果関係は否定され, その理由の主なものとは合併症の影響であった。因果関係が否定されない事象でも, その後軽快又は回復が確認された。

## (2) 本剤が心血管系疾患リスク因子に及ぼす影響

心血管系疾患のリスク因子として血糖コントロールによる低血糖の発現, 体重増加, 高血圧, 脂質異常症が知られているため, 本剤の血糖, 体重, 血圧及び血清脂質に対する影響を評価した。

### 1) 低血糖の発現

単独療法併合における低血糖症の発現率は、プラセボ群0.0% (0/56例, 0件), 10 mg 群1.7% (1/58例, 1件), 20 mg 群3.3% (4/122例, 4件) 及び40 mg 群3.2% (6/185例, 6件) であった。本剤が低血糖症を引き起こす可能性は、単独療法では比較的低いと考えられる。

併用療法における低血糖症の発現率は、20 mg 群4.0% (7/175例, 7件) 及び40 mg 群4.8% (20/418例, 20件) であった。被併用薬別の低血糖症の発現率は、SU 併用時に20 mg 群で14.7% (5/34例, 5件), 40 mg 群で9.0% (12/134例, 12件) であったが、それ以外はいずれの群も0.0%~4.5%であった。低血糖症を引き起こす可能性は、SU 以外の併用時には比較的低いと考えられた [2.7.4.2.1.4.2 (1)]。

### 2) 体重

単独療法24週におけるベースラインの体重を共変量として調整した投与24週時の体重のベースラインからの変化量の最小二乗平均 (95%信頼区間) は、プラセボ群-0.356 kg (-0.836~0.123 kg), 10 mg 群-2.230 kg (-2.704~-1.756 kg), 20 mg 群-2.851 kg (-3.320~-2.382 kg) 及び40 mg 群-2.971 kg (-3.440~-2.502 kg) であった。また、単独療法長期 (CSG004JP) での52週時の体重変化量 (標準偏差) は、20 mg 群で-3.06 (2.15) kg, 40 mg 群で-3.44 (2.60) kg であった。

併用療法における52週時の体重変化量 (標準偏差) は、20 mg 群で-2.51 (2.47) kg, 40 mg

群で-2.98 (2.63) kgであった。

いずれの試験でも、体重は投与後速やかに減少し、体重が増加する傾向は認められなかった(2.7.3.3.2.3)。

### 3) 血圧

単独療法24週における収縮期血圧のベースラインから24週時の変化量(標準偏差)は、プラセボ群-3.2 (13.1) mmHg, 10 mg 群-6.8 (13.1) mmHg, 20 mg 群-7.6 (11.4) mmHg 及び40 mg 群-9.4 (11.1) mmHg であり、拡張期血圧における変化量はプラセボ群-1.4 (9.8) mmHg, 10 mg 群-5.6 (9.8) mmHg, 20 mg 群-4.1 (8.4) mmHg 及び40 mg 群-4.1 (8.3) mmHg であった。また、単独療法長期での収縮期血圧におけるベースラインから52週時の変化量(標準偏差)は、20 mg 群で-6.0 (15.2) mmHg, 40 mg 群で-3.3 (15.3) mmHg であり、拡張期血圧における変化量は、20 mg 群で-3.9 (8.3) mmHg, 40 mg 群で-1.0 (10.4) mmHg であった。

併用療法における収縮期血圧のベースラインから52週時の変化量(標準偏差)は、20 mg 群で-3.1 (14.2) mmHg, 40 mg 群で-5.2 (12.5) mmHg であり、拡張期血圧における変化量は、20 mg 群で-2.1 (10.2) mmHg, 40 mg 群で-2.2 (9.2) mmHg であった。

いずれの試験でも、血圧は投与後速やかに減少し、その効果は最終投与時まで持続していた。なお、いずれの試験でも脈拍数は大きな変動は認められなかった(2.7.3.3.2.7)。

### 4) 血清脂質

2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において、本剤は血清脂質(総コレステロール, LDL-コレステロール, HDL-コレステロール, トリグリセリド及び遊離脂肪酸)に対し、ほとんど影響しないことが示された(2.7.3.3.2.6)。

## (3) 心血管系への影響

2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験に発現した虚血性心疾患及び心不全に関連する有害事象、脳血管障害に関連する有害事象の多くは治験薬との因果関係は否定され、その理由の主なものは合併症の影響であった。本剤は、体重増加、高血圧などのリスク因子を低減する作用が認められ、低血糖を引き起こす可能性は低く、また、血清脂質に対しては、ほとんど影響しないことが示された。

したがって、本剤が心血管系疾患リスク因子に及ぼす影響、治験中に発現した虚血性心疾患及び心不全に関連する有害事象、脳血管障害に関連する有害事象の発現率、発現した事象を勘案すると、本剤が心血管系イベントを増加させるリスクは低いと判断した。

## 2.5.5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

単独療法及び併用療法において、性別(男, 女), 年齢(65歳以上, 65歳未満), BMI (25 kg/m<sup>2</sup>以上, 25 kg/m<sup>2</sup>未満), 罹病期間(5年以上, 5年未満)別の有害事象の発現率の結果から、性別, 年齢, BMI 及び罹病期間により有害事象の発現率及び発現した事象に大きな違いは認められなかった(2.7.4.5.1.1, 2.7.4.5.1.2)。

本項では、腎機能障害を合併した患者、肝機能障害を合併した患者、小児、高齢者、妊婦及び授乳時の使用での安全性、及び国際共同試験における安全性について記載した。

### (1) 腎機能障害を合併した患者

CSG006JP では、腎機能正常2型糖尿病患者8例及び中等度腎機能障害2型糖尿病患者7例に本剤40 mg を経口投与し、初回投与24時間後までフルサンプリングを行い、薬物動態を検討した。仮登録時の eGFR が90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上を腎機能正常患者、30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満を中等度腎機能障害患者とした。

本剤の中等度腎機能障害2型糖尿病患者での AUC<sub>last</sub>, AUC<sub>inf</sub> 及び C<sub>max</sub> の腎機能正常2型糖尿

病患者に対する幾何平均の比は、それぞれ1.38倍、1.48倍及び1.33倍に増加した。更に、中等度腎機能障害患者の  $f_e$  は腎機能正常患者の約1/2に、 $CL_R$  は約1/3に低下し、中等度腎機能障害患者では腎機能正常患者と比較して MRT 及び  $t_{1/2}$  は延長した (2.7.2.2.4.2)。

CSG003JP, CSG004JP, CSG005JP 及び CSG006JP を併合し腎機能別の有害事象の発現状況を評価した。腎機能は eGFR に基づき、90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上を腎機能正常患者、60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満を軽度腎機能障害患者、30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満を中等度腎機能障害患者とした。

20 mg 群における腎機能正常患者、軽度及び中等度腎機能障害患者での有害事象発現率は、それぞれ80.6% (87/108例, 237件)、77.1% (128/166例, 337件) 及び69.6% (16/23例, 48件) であった (表 2.7.4.5.1.3.2-1)。

40 mg 群における腎機能正常患者、軽度及び中等度腎機能障害患者での有害事象発現率は、それぞれ78.9% (165/209例, 493件)、83.2% (303/364例, 846件) 及び70.4% (50/71例, 140件) であった。

同一投与量における腎機能別の比較では、有害事象の発現率及び発現した事象は、腎機能の程度により大きな違いは認められなかった。

20 mg 群における腎機能正常患者、軽度及び中等度腎機能障害患者での副作用の発現率は、それぞれ42.6% (46/108例)、34.9% (58/166例) 及び30.4% (7/23例) であった (表 2.7.4.5.1.3.2-1)。

40 mg 群における腎機能正常患者、軽度及び中等度腎機能障害患者での副作用の発現率は、それぞれ44.5% (93/209例)、42.6% (155/364例) 及び25.4% (18/71例) であった。

同一投与量における腎機能別の比較では、腎機能の低下に伴い副作用の発現率が高くなることはなく、また発現した事象に大きな違いは認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は、腎機能の程度により大きな違いが認められなかった。

クレアチニン、血中尿素窒素 (BUN)、eGFR、Ccr(Horio)、尿酸、N-アセチル- $\beta$ -(D)-グルコサミニダーゼ (NAG) は、20 mg 群及び40 mg 群とも腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者ではほぼ同様の推移を示した (2.7.4.5.1.3.3)。

シスタチン C は20 mg 群では腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者のいずれもほぼ同様の推移を示したが、40 mg 群で中等度腎機能障害患者は、12週時から52週時まで軽度腎機能障害患者、腎機能正常患者に比べてベースラインからの変化量が大きかった。

尿微量アルブミンは軽度腎機能障害患者、腎機能正常患者では大きな変化は認められなかったが、中等度腎機能障害患者はいずれの群も12週時から36週時まで低下し、52週時に回復する傾向が認められた。

eGFR が30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上では、本剤の有害事象の発現率及び腎機能パラメータは、腎機能の程度によって大きな違いは認められなかった。

## (2) 肝機能障害を合併した患者

CSG007JP では、肝機能障害患者9例及び正常肝機能被験者8例に、本剤40 mg を単回経口投与し、薬物動態を検討した。肝機能障害患者は Child-Pugh 分類で Class B (moderate) に属する者と設定した。

肝機能障害患者での本剤の  $AUC_{last}$ 、 $AUC_{inf}$  及び  $C_{max}$  の正常肝機能被験者に対する幾何平均の比は、それぞれ1.70倍、1.70倍及び1.47倍に増加した。更に、肝機能障害患者では正常肝機能被験者と比較して MRT は延長し、 $f_e$  は増加したが、 $T_{max}$  は変化せず、 $CL_R$  もほぼ同様であった (2.7.2.2.4.3)。

国内で実施した2型糖尿病患者を対象とした臨床試験では、治験実施計画により AST 又は ALT が臨床検査中央測定基準値上限の2.5倍以上の患者を除外した。そのため、本剤の重度の肝機能障害を有する患者に対する安全性は、評価していない。

本項では、軽度の肝機能障害を有する患者に対する安全性を推定するため、CSG003JP、CSG004JP 及び CSG005JP を併合し、肝機能別の有害事象の発現状況を記載した。肝機能はベースライン時の AST 及び ALT に基づき、いずれかが基準値上限 (AST 40 IU/L/37°C, ALT 45 IU/L/37°C) を超えていた被験者といずれも基準値内であった被験者に分類し、有害事象の発現率を検討した。

有害事象の発現率は、20 mg 群では肝機能基準値内の被験者及び基準値超の被験者でそれぞれ77.9% (197/253例) 及び77.3% (34/44例)、40 mg 群では81.0% (419/517例) 及び88.4% (76/86例) であった (表 2.7.4.5.1.4-1)。20 mg 群及び40 mg 群では、肝機能基準値内の被験者及び基準値超の被験者における、有害事象の発現率及び発現した事象に大きな違いは認められなかった。また、副作用及び重篤な有害事象の発現率も肝機能基準値内及び基準値超で大きな差は認められなかった。この結果から、AST 又は ALT が臨床検査中央測定基準値上限の2.5倍未満の患者では、本剤が有害事象の発現に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

### (3) 小児

小児を対象とした臨床試験は、海外及び国内のいずれにおいても実施しておらず、使用経験はない。したがって、添付文書の使用上の注意に、小児に対する安全性は確立していない旨を記載する。

### (4) 高齢者

国内臨床試験 (単独療法併合及び併用療法) における高齢者 (65歳以上) の有害事象の発現率は、非高齢者 (65歳未満) と同程度であり、発現した有害事象に大きな違いは認められなかった (2.7.4.5.1.1.2, 2.7.4.5.1.2.2)。

単独療法併合でいずれの投与群でも65歳未満及び65歳以上で発現率に5%以上差がある有害事象は頻尿 [10 mg 群 (65歳未満, 65歳以上: 7.5%, 0.0%, 以下同様), 20 mg 群 (12.8%, 2.8%), 40 mg 群 (14.5%, 9.3%)] であった。併用療法でいずれの投与群でも65歳未満及び65歳以上で発現率に5%以上差がある有害事象は認められなかった。

一般に高齢者では生理機能が低下していることから、本剤を高齢者に投与する場合には、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与することが必要と考えられる。したがって、添付文書の使用上の注意に、高齢者への投与は患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨を記載する。

### (5) 妊婦及び授乳時の使用

国内及び海外において、妊婦及び授乳時の使用を評価するための臨床試験は実施していない。また、これまで実施したいずれの臨床試験においても妊婦又は授乳婦は組み入れられていない。国内及び海外で実施した臨床試験において、治験期間中の妊娠例の報告はなかった。

非臨床試験においては、反復投与毒性試験で、雌雄の生殖器に病理組織学的異常はみられず、臨床推奨用法・用量における  $AUC_{inf}$  と非臨床試験における無毒性量 (NOAEL) での曝露量は十分に乖離しているもの (2.6.6)、妊婦及び授乳時の臨床試験を実施していないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に制限すべきと考えられる。また、授乳中の患者に投与する場合は、授乳を中止させるべきと考えられる (2.7.4.5.4)。したがって、添付文書の使用上の注意に、妊婦、産婦、授乳婦への投与として、その旨を記載する。

### (6) 国際共同試験における安全性

2型糖尿病患者を対象とした国際共同試験 (BC21587) で、1件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、プラセボ群37.9% (25/66例)、2.5 mg 群36.4% (24/66例)、5 mg 群46.2% (30/65例)、10 mg 群37.9% (25/66例)、20 mg 群35.9% (23/64例) 及び40 mg 群46.3%

(31/67例)であった(2.7.6.3.1)。

日本人症例で1件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、プラセボ群33.3% (4/12例)、2.5 mg 群18.2% (2/11例)、5 mg 群33.3% (4/12例)、10 mg 群16.7% (2/12例)、20 mg 群27.3% (3/11例)及び40 mg 群53.8% (7/13例)であり、試験全体での発現率と大きな違いは認められなかった(表 2.7.4.5.1.5.3-1)。

日本人症例での副作用は、プラセボ群では便秘1例、10 mg 群では鼓腸1例、40 mg 群では、便秘1例、不正子宮出血1例、倦怠感1例であった。重篤な有害事象は認められなかった。

### 2.5.5.9 過量投与、依存性、反跳現象、乱用の可能性

#### (1) 過量投与

国内及び海外で実施した臨床試験において、過量投与の症例は報告されていない。臨床試験で用いた本剤の最高用量は、単回投与では健康成人への640 mg であり、反復投与では2型糖尿病患者への1日1回120 mg の14日間投与であった。これらの投与量での忍容性は良好であった。

#### (2) 依存性、反跳現象、乱用

薬物乱用を引き起こすと考えられる中枢作用は非臨床試験において認められず、本剤の薬理学的作用から本剤に依存性はないと考えられる。本剤の国内及び海外で実施した臨床試験において、離脱症状及び反跳現象を示唆する報告がないことから、依存性、反跳現象及び乱用の可能性はないと考えられる。

#### (3) 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の自動車運転及び機械操作に対する影響又は神経機能の障害に関する検討は実施していない。

### 2.5.5.10 国内及び海外における市販後データ

本剤は、国内及び海外で市販されていないため、市販後使用経験はない。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 ベネフィット

#### (1) 2型糖尿病患者において早期から持続した血糖コントロールが可能

CSG003JP 及び CSG004JP において、食事療法・運動療法に本剤を単独で投与することにより HbA1c 及び空腹時血糖値を投与開始4週後から改善し、24週後及び52週後の食後2時間血糖値及び食後血糖 AUC<sub>0-2</sub>も改善し、52週後まで良好な血糖コントロールが可能であることが示された。

#### (2) 安全性に優れており、特に低血糖発現リスクが低い

低血糖発現リスクが低い。低血糖に関連する有害事象は CSG003JP では10 mg 群及び40 mg 群に各1例のみであり、CSG004JP では20 mg 群及び40 mg 群でそれぞれ6.3% (4/64例) 及び3.9% (5/127例) と少なかった。併用療法でも20 mg 群及び40 mg 群でそれぞれ4.0% (7/175例) 及び4.8% (20/418例) であり、単独療法と発現率に大きな違いはなかった。

CSG003JP において、本剤群の有害事象の発現率は10 mg 群60.3%、20 mg 群53.4%及び40 mg 群53.4%、プラセボ群は44.6%、本剤群の副作用発現率は10 mg 群27.6%、20 mg 群25.9%、40 mg 群27.6%、プラセボ群は7.1%であった。本剤の作用機序から頻尿、ケトン体の上昇が認められるものの、いずれも重症度は軽度であり、コントロール可能であった。

CSG003JP 及び CSG004JP において、本剤群の重症度が高度の有害事象発現率 (10 mg 群0.0%、20 mg 群0.8%及び40 mg 群2.2%) はプラセボ群 (3.6%) と同様に低く、投与中止に至った有害事象 (10 mg 群1.7%、20 mg 群1.6%及び40 mg 群3.2%) はプラセボ群 (1.8%) と同様に低く、重篤な有害事象 (10 mg 群3.4%、20 mg 群4.9%及び40 mg 群4.3%) もプラセボ群 (3.6%) と同様に低く、安全性は優れているものと考えられた。

#### (3) インスリン作用を介さない新規作用機序のため既存の経口血糖降下薬と併用可能である

既存の血糖降下薬の多くが、インスリン作用を介して血糖コントロールを改善する薬剤である一方、本剤は、腎糸球体で濾過されるグルコースの再吸収を担うトランスポーターである SGLT2 を選択的に阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することにより血糖を低下させる、新しい作用機序の糖尿病治療薬である。CSG005JP における、現在一般的に使用される6種類の経口血糖降下薬 (SU, グリニド, BG, TZD,  $\alpha$ -GI 及び DPP-4I) との併用において、いずれも HbA1c 及び空腹時血糖値を投与開始4週後から改善し、52週間良好な血糖コントロールが可能であることが示された。なお、CSG005JP の安全性の結果から、20 mg 群での6種類の経口血糖降下薬 (SU, グリニド, BG, TZD,  $\alpha$ -GI 及び DPP-4I) ごとの重症度が高度の有害事象発現率は0.0~3.0%、投与中止に至った有害事象発現率は2.9~12.1%、重篤な有害事象発現率は4.8~12.5%、重篤な副作用発現率は0~3.1%と低かった。本剤はインスリン作用を介さない新規作用機序のため、既存のすべての経口血糖降下薬との併用で、安全性に問題はなく、併用による効果が期待できると考えられた。

#### (4) 体重を減少させる

CSG003JP 及び CSG004JP において、本剤を単独で投与することにより体重を減少させることが示された。また、CSG005JP において、現在一般的に使用される6種類の経口血糖降下薬 (SU, グリニド, BG, TZD,  $\alpha$ -GI 及び DPP-4I) との併用でも体重を減少させることが示された。

#### (5) 血圧低下が期待される

CSG003JP において、本剤群の収縮期血圧 (ベースラインから24週時の変化量平均値: 10 mg 群-6.8 mmHg, 20 mg 群-7.6 mmHg 及び40 mg 群-9.4 mmHg) はプラセボ群 (ベースラインか

ら24週時の変化量平均値：-3.2 mmHg) に比べて低下することが示唆され、CSG004JP 及び CSG005JP においても収縮期血圧が低下すること（本剤群のベースラインから52週時の変化量平均値：CSG004JP；20 mg 群-8.7 mmHg，40 mg 群-7.4 mmHg；CSG005JP；20 mg 群-7.6 mmHg，40 mg 群-8.0 mmHg）が示唆された。拡張期血圧についても、CSG003JP において、本剤群（ベースラインから24週時の変化量平均値：10 mg 群-5.6 mmHg，20 mg 群-4.1 mmHg 及び40 mg 群-4.1 mmHg）はプラセボ群（ベースラインから24週時の変化量平均値：-1.4 mmHg）に比べて低下することが示唆され、CSG004JP においても低下すること（本剤群のベースラインから52週時の変化量平均値：CSG004JP；20 mg 群-5.8 mmHg，40 mg 群-4.3 mmHg）が示唆された。

#### (6) 1日1回の服用

本剤は1日1回投与である。また、既存の経口血糖降下薬は1日1回～3回投与であり、既存の経口血糖降下薬と併用する場合もタイミングを合わせやすい。

以上から、本剤は有効性・安全性・利便性のいずれにおいても、2型糖尿病治療の第一選択薬になると考えられた。合併症の発症・進展防止には血糖コントロールのみならず、体重、血圧、血中脂質の改善が重要と考えられており<sup>6)</sup>、血糖降下薬の副次的効果として体重減少及び血圧低下を有することは、糖尿病治療における新たなベネフィットをもたらす治療薬になると考えられた。

### 2.5.6.2 リスク

#### (1) SU 併用時の低血糖発現

低血糖症の発現率は、単独療法併合でプラセボ群0.0% (0/56例，0件)，10 mg 群1.7% (1/58例，1件)，20 mg 群3.3% (4/122例，4件) 及び40 mg 群3.2% (6/185例，6件) であった。

併用療法で20 mg 群4.0% (7/175例，7件) 及び40 mg 群4.8% (20/418例，20件) であった。被併用薬別の発現率は、グリニド併用，BG 併用，TZD 併用， $\alpha$ -GI 併用，DPP-4I 併用では，20 mg 群で0.0%～3.0%，40 mg 群で1.5%～4.5%であったのに対し，SU 併用では，20 mg 群で14.7%，40 mg 群で9.0%であった。

本剤を単独投与又はグリニド，BG，TZD， $\alpha$ -GI，DPP-4I と併用投与した際の低血糖発現リスクは低いと考えられる。一方，SU 併用時には高頻度に低血糖症の発現が認められた。SU 併用時に発現した低血糖症は，多くが重症度は軽度で，いずれも回復している。

#### (2) 多尿，頻尿の発現

多尿症に関連する有害事象（PT：頻尿，尿量増加，夜間頻尿）の発現率は，単独療法併合でプラセボ群1.8% (1/56例，1件)，10 mg 群5.2% (3/58例，3件)，20 mg 群12.3% (15/122例，15件) 及び40 mg 群15.1% (28/185例，29件) であり，併用療法で20 mg 群9.7% (17/175例，17件) 及び40 mg 群8.6% (36/418例，36件) であった (2.5.5.4.6.4)。

口渇及び多飲症に関連する有害事象（PT：口渇，多飲症）の発現率は，単独療法併合でプラセボ群が1.8% (1/56例，1件)，10 mg 群1.7% (1/58例，1件)，20 mg 群6.6% (8/122例，8件) 及び40 mg 群8.6% (16/185例，16件) であり，併用療法で20 mg 群8.0% (14/175例，15件)，40 mg 群10.0% (42/418例，42件) であった。

本剤の国内臨床試験では，多尿症に関連する有害事象が比較的高頻度で認められた。発現した事象の多くは，重症度は軽度で，回復又は軽快しているが，CSG004JP において，日常生活に影響する程度の頻尿により，治験を中止した被験者が1例認められた。

多尿，頻尿の発現により QOL 低下が懸念されるとともに，特に高齢者のような脱水への感受性が低下している患者では，投与後は多尿，頻尿の発現リスクに留意し，脱水を引き起こすことがないように注意を要すると考えられる。

特に、前立腺肥大、過活動膀胱、神経因性膀胱など下部尿路系の合併症を有している患者では、尿量や排尿回数の増加に注意を要する。

### (3) 尿路・性器感染症の発現

尿路感染症に関連する有害事象の発現率は、単独療法併合でプラセボ群及び10 mg 群では認められず、20 mg 群3.3% (4/122例, 4件) 及び40 mg 群2.7% (5/185例, 5件) であり、併用療法で20 mg 群4.0% (7/175例, 7件) 及び40 mg 群2.9% (12/418例, 12件) であった。

性器感染症に関連する有害事象の発現率は、単独療法併合でプラセボ群、10 mg 群及び20 mg 群では認められず、40 mg 群1.6% (3/185例, 3件)、併用療法で20 mg 群3.4% (6/175例, 6件) 及び40 mg 群3.1% (13/418例, 13件) であった。

背景因子別（性別）有害事象の発現頻度で、単独療法併合及び併用療法のいずれにおいても、膀胱炎の発現率は男性に比べ女性で5%以上高かった（2.7.4.5.1.1.1及び2.7.4.5.1.2.1）。

尿路・性器感染症に関連する有害事象は、多くが重症度は軽度で、転帰回復又は軽快している。しかし本剤が過剰な血中グルコースを尿中に排泄する作用を有することから、尿路・性器感染症が発現するリスクについて留意する必要があると考えられる。

### (4) 中等度腎機能障害を有する患者での安全性

腎機能別の比較では、有害事象と副作用の発現率及び発現した事象は、腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者間で大きな違いは認められなかった。また、eGFR が30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上では、腎機能パラメータは腎機能の程度によって大きな違いは認められず、本剤が中等度腎機能障害を有する被験者の腎機能の悪化を増強することはなかった。

しかし、本剤は尿細管上皮に存在するグルコース再吸収を担うトランスポーターであるSGLT2を選択的に阻害することから、腎機能に障害を有する患者に1年を超える長期投与をした場合、腎機能の悪化を増強しないことを引き続き監視する必要があると考えられる。

### (5) 悪性新生物

2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において、本剤投与後に発現した悪性新生物は、CSG003JP では40 mg 群の胃腸間質性腫瘍1例、CSG004JP では20 mg 群の結腸癌第2期1例、前立腺癌1例、CSG005JP では20 mg 群の胃癌1例、結腸癌第0期1例、子宮内膜癌1例、前立腺癌1例、大腸癌1例、40 mg 群の胆管癌1例、直腸癌1例、CSG006JP では40 mg 群の直腸癌1例であった。なお、CSG005JP で治験期間終了後に、40 mg 群の肝細胞癌（医師記載名）1例が報告された。

この内、治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象は、CSG005JP の直腸癌1例、肝細胞癌（医師記載名）1例及びCSG006JP の直腸癌1例であった。

非臨床試験におけるマウス及びラットを用いたがん原性試験の成績からは、本剤が悪性新生物を発症するリスクは示唆されていない。しかし、悪性新生物の発症リスクについては、引き続き監視する必要があると考えられる。

## 2.5.6.3 結論

本剤は、SGLT2を選択的に阻害する新しい作用機序の経口2型糖尿病治療薬であり、1日1回投与で2型糖尿病患者における長期間の血糖コントロールが、単独療法はもとより併用療法においても可能であった。また、低血糖を引き起こすリスクも低いことが確認されるとともに、既存の経口血糖降下薬にはない体重減少効果が明確に示された。

以上のことから、本剤は2型糖尿病患者に対する薬物療法において第一選択薬に位置付けられ、体重減少という糖尿病治療における新たなベネフィットをもたらし、2型糖尿病に対する治療の幅を広げることに貢献できる新規作用機序の経口血糖降下薬と考える。

### 2.5.7 参考文献

- 1) 日本糖尿病学会編 1. 糖尿病 疾患の考え方 A 糖尿病とは, 糖尿病治療ガイド2012-2013, 東京, 文光堂, 2012: 8.
- 2) 日本糖尿病学会編 糖尿病治療の目標と指針, 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: 21-9.
- 3) 日本糖尿病学会編 2. 診断 C 診断のための検査, D 糖尿病の診断, 糖尿病治療ガイド2012-2013, 東京, 文光堂, 2012: 18-21.
- 4) World Health Organization, Diabetes, Fact sheet N°312, August 2011
- 5) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室 糖尿病の状況 平成19年国民健康・栄養調査報告 (平成22年3月), 2010: 44-55.
- 6) 日本糖尿病学会編 3. 治療 A 治療目標とコントロール指標, B 治療方針の立て方, 糖尿病治療ガイド2012-2013, 東京, 文光堂, 2012: 24-30.
- 7) 日本糖尿病学会編 血糖降下薬による治療 (インスリンを除く), 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: 51-63.
- 8) 浜野久美子 糖尿病治療における低血糖・体重増加の問題点. Prog Med 2010;30:369-73.
- 9) Wright EM. Renal Na<sup>+</sup>-glucose cotransporters. Am J Physiol Renal Physiol 2001;280:F10-8.
- 10) Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition—a novel strategy for diabetes treatment. Nat Rev Drug Discov 2010;9:551-9.
- 11) Magen D, Sprecher E, Zelikovic I, Skorecki K. A novel missense mutation in SLC5A2 encoding SGLT2 underlies autosomal-recessive renal glucosuria and aminoaciduria. Kidney Int 2005;67:34-41.
- 12) Kleta R, Stuart C, Gill FA, Gahl WA. Renal glucosuria due to SGLT2 mutations. Mol Genet Metab 2004;82:56-8.
- 13) Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. J Am Soc Nephrol 2003;14:2873-82.
- 14) Wright EM, Turk E, Martin MG. Molecular basis for glucose-galactose malabsorption. Cell Biochem Biophys 2002;36:115-21.
- 15) 「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について, 薬食審査発0709第1号 (平成22年7月9日付) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知