審議結果報告書

平成 26 年 11 月 26 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］　①ジャディアンス錠25mg
　　②同錠10mg
［一　般　名］　エンパグリフロジン
［申 請 者 名］　日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
［申請年月日］　①平成 25 年 10 月８日
　　②平成 25 年 12 月 13 日

［審 議 結 果］
平成 26 年 11 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は８年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

［承認条件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

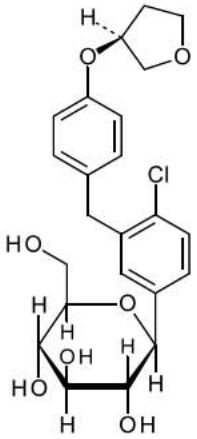
審査報告書

平成 26 年 10 月 31 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

［販　売　名］　①ジャディアンス錠 25 mg
②ジャディアンス錠 10 mg
［一　般　名］　エンパグリフロジン
［申 請 者 名］　日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
［申請年月日］　①平成 25 年 10 月 8 日
②平成 25 年 12 月 13 日
［剤形・含量］　1 錠中にエンパグリフロジンを 10 mg 又は 25 mg 含有する錠剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［化 学 構 造］



分子式： $C_{23}H_{27}ClO_7$
分子量： 450.91
化学名：
（日 本 名）　(1*S*)-1,5-アンヒドロ-1-*C*-{4-クロロ-3-[(4-{[(3*S*)-オキソラン-3-イル]オキシ}フェニル)メチル]フェニル}-D-グルシトール
（英　　名）　(1*S*)-1,5-anhydro-1-*C*-{4-chloro-3-[(4-{[(3*S*)-oxolan-3-yl]oxy}phenyl)methyl]phenyl}-D-glucitol
［特 記 事 項］　なし
［審査担当部］　新薬審査第一部

審査結果

平成 26 年 10 月 31 日

［販　売　名］　①ジャディアンス錠 25 mg
②ジャディアンス錠 10 mg
［一　般　名］　エンパグリフロジン
［申 請 者 名］　日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
［申請年月日］　①平成 25 年 10 月 8 日
②平成 25 年 12 月 13 日
［審 査 結 果］

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、低血糖、尿路感染症、性器感染症、体液量減少、体重減少、多尿・頻尿、腎障害、ケトン体増加、骨折、心血管系リスク、悪性腫瘍、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

［効能・効果］　2 型糖尿病
［用法・用量］　通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 25 mg 1 日 1 回に増量することができる。
［承 認 条 件］　医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

平成 26 年 9 月 25 日

I. 申請品目

［販　売　名］　①ジャディアンス錠 25 mg
　　②ジャディアンス錠 10 mg
［一　般　名］　エンパグリフロジン
［申 請 者 名］　日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
［申請年月日］　①平成 25 年 10 月 8 日
　　②平成 25 年 12 月 13 日
［剤形・含量］　1 錠中にエンパグリフロジンを 10 mg 又は 25 mg 含有する錠剤
［申請時効能・効果］　2 型糖尿病
［申請時用法・用量］　①通常、成人にはエンパグリフロジンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。
　　②通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。
　　なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 25 mg 1 日 1 回に増量することができる。[1]

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ジャディアンス錠 10 mg、同錠 25 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるエンパグリフロジン（以下、「本薬」）は、ベーリンガーインゲルハイム社で創製されたナトリウム・グルコース共輸送担体（Sodium glucose cotransporter、以下、「SGLT」）2 の選択的阻害薬である。

主として近位尿細管に発現している SGLT2 は、腎におけるグルコース再吸収の約 90 %を担っている[2,3]。本剤投与により SGLT2 を選択的に阻害することにより、グルコースの再吸収を減少させ、尿中へのグルコース排泄を促進し、結果として血糖値が低下する。また、本剤の作用機序はインスリン非依存的であるため、低血糖を起こしにくいことが期待される。

今般、申請者は 2 型糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして医薬品製造販売承認申請を行った[1]。

2014 年 8 月現在、本剤は米国及び欧州を含む世界 37 ヵ国で承認されている。

国内においては、SGLT2 阻害薬としてイプラグリフロジン L-プロリンが 2014 年 1 月、ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、トホグリフロジン水和物、ルセオグリフロジン水和物が 2014 年 3 月、カナグリフロジン水和物が 2014 年 7 月に承認されている。

---

[1] 2013 年 3 月に米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）へ本剤 25 mg 錠が承認申請されたが、その後の審査の過程において、本剤 10 mg 錠が追加承認申請されたことを踏まえ、本邦においても同様に 2013 年 12 月に本剤 10 mg 錠が追加承認申請され、1 日 1 回 10 mg を臨床推奨用量とする新たな用法・用量が提示された（「II. 提出された資料の概略及び審査の概略 4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（6）用法・用量について」の項を参照）。

[2] Wright EM, *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001; 280（1）: F10-18

[3] Wright EM & Turk E, *Pflügers Arch*, 2004; 447（5）: 510-518

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色～黄白色の結晶性の粉末であり、性状、粉末 X 線回折、融点、溶解度、吸湿性、分配係数、解離係数について検討されている。

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

2) 製造方法

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

重要工程として[redacted]及び[redacted]工程が設定されている。また、重要中間体として[redacted]及び[redacted]が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（（1）IR、（2）高速液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、純度試験（（1）類縁物質（HPLC）、（2）[redacted]（HPLC）、（3）残留溶媒（ガスクロマトグラフィー））、水分、強熱残分、[redacted]及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

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

表 1　原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60 %RH	ポリエチレン袋（二重） ＋ ファイバードラム	36 ヵ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75 %RH		6 ヵ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムに入れて室温保存するとき、[redacted] ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は[redacted] ヵ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

---

4 [redacted]

5 [redacted]

6 [redacted]

7 [redacted]

製剤は1錠中に原薬10 mg又は25 mgを含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール400、黄色三二酸化鉄*が添加剤として含まれる。

2）製造方法

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

クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、重要品質特性（以下、「CQA」）として[redacted]及び[redacted]が特定されている。また、品質リスクアセスメント等に基づき、CQAと関連する重要工程パラメータ及び重要物質特性が特定されている。

3）製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、UV）、純度試験（分解生成物（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（HPLC）、定量法（HPLC）が設定されている。

4）製剤の安定性

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

表2　製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60 %RH	PTP包装又は 褐色ガラス瓶（金属キャップ及びポリエチレン製緩衝材）包装	36ヵ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75 %RH		6ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリ塩化ビニル/[redacted]又は[redacted]からなるヒートシールコーティングを施したアルミニウム箔）包装又は褐色ガラス瓶（金属キャップ及びポリエチレン製緩衝材）包装で室温保存するとき、36ヵ月と設定された。

＜審査の概略＞

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

(1) 原薬の管理戦略について

機構は、[redacted]工程における重要工程パラメータの選択理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。[redacted]工程における工程パラメータが[redacted]に及ぼす影響を検討し、[redacted]を引き起こすものを重要工程パラメータとした。具体的には[redacted]

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

[redacted]及び[redacted]が重要工程パラメータであると判断した。各重要工程パラメータについて、[redacted]に影響を及ぼさない範囲を設定し、管理している。

機構は、原薬に[redacted]が多かったロットにおいて、[redacted]工程で[redacted]を他のロットと比べて[redacted]したとされていることから、[redacted]を重要工程パラメータとする必要はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該ロット製造時は[redacted]及び[redacted]する手順が確立されていなかったため[redacted]され、[redacted]した。当該知見を踏まえ、[redacted]し、[redacted]に合わせてロットごとに[redacted]するよう手順を最適化した。[redacted]を重要工程パラメータとして適切な管理範囲を設定していることから、[redacted]を重要工程パラメータとしなくとも、[redacted]の範囲内で管理することは可能と考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 製剤開発の経緯について

機構は、製剤の製造工程の開発において、[redacted] mg 錠の評価を[redacted]が異なる[redacted]mg 錠及び[redacted]の異なる[redacted] mg 錠の検討結果に基づき行うことが可能と考えた理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。開発初期は[redacted]種類の[redacted]の製剤（[redacted]）について検討していたため、[redacted]の異なる[redacted]種類の[redacted]（[redacted]）を使用し、CQA に対する影響を最も受けやすいと考えられる[redacted]の製剤について検討を開始した。例えば、[redacted]の[redacted]では、[redacted]の最も小さい[redacted] mg 錠が CQA である[redacted]に対する影響を受けやすく、[redacted]の[redacted]では、[redacted]の最も大きい[redacted] mg 錠が CQA である[redacted]に対する影響を受けやすいと考えた。なお、[redacted] mg 錠は開発中止となったため、[redacted]の検討には[redacted] mg 錠を使用した。その後、10 mg 錠及び 25 mg 錠が臨床推奨用量とされたことから、[redacted] mg 錠については科学的知見に基づくリスク分析の手法を用いて評価を行った。また、[redacted]が[redacted]及び[redacted]に影響を与えないこと並びに[redacted]が[redacted]に影響を与えないことは、[redacted] mg 錠についても確認した。以上より、最も影響を受けやすいと考えられる[redacted]の製剤において CQA への影響が認められなかったことから、これらの検討結果は[redacted] mg 錠にも適用可能と考えた。

機構は、申請者の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

効力を裏付ける試験として、*in vitro* において作用機序、*in vivo* において正常動物及び 2 型糖尿病モデル動物を用いた尿糖排泄促進作用及び血糖降下作用が検討された。副次的薬理試験として、体重増加に対する作用及び 1 型糖尿病モデル動物に対する作用が検討された。安全性薬理試験として、中

枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された[8]。薬力学的薬物相互作用試験として、各種血糖降下薬との併用効果が検討された。以下に主な試験成績を記述する。

（1）効力を裏付ける試験

1）*In vitro* 試験

① SGLT2 及び SGLT1 に対する阻害作用（4.2.1.1-3、4.2.1.1-7）

ヒト及びマウスのナトリウム・グルコース共輸送担体（Sodium-glucose co-transporter、以下、「SGLT」）2 又は SGLT1 を発現させたヒト胎児由来腎臓細胞（以下、「HEK293 細胞」）を用いて、本薬の SGLT2 及び SGLT1 に対する阻害作用が検討された[9]。その結果、SGLT2 及び SGLT1 に対する本薬の IC_{50} 値（平均値±標準偏差、以下同様）は、ヒトでは 1.3±0.6 nM 及び 6278±4221 nM、マウスでは 1.7 nM 及び 28000 nM であった。

ラット SGLT2 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣（以下、「CHO」））細胞を用いて、本薬のラット SGLT2 に対する阻害作用が同様に検討された結果[9]、SGLT2 に対する IC_{50} 値は 1.7±1.4 nM であった。

② 他の SGLT サブタイプに対する阻害作用（4.2.1.1-10：Grempler R, *et al., Diabetes Obes Metab,* 2012; 14（1）: 83-90、参考資料）

ヒト SGLT4、SGLT6 を発現させた HEK293 細胞及びヒト SGLT5 を発現させた T-REx293 細胞を用いて、本薬の各 SGLT サブタイプに対する阻害作用が検討された[10]。その結果、SGLT4、SGLT5 及び SGLT6 に対する本薬の IC_{50} 値は 11000、1100 及び 2000 nM であった。

③ GLUT に対する阻害作用（4.2.1.1-3、4.2.1.1-9）

ヒトグルコース輸送担体（Glucose transporter、以下、「GLUT」）1 の発現が確認されている HEK293 細胞を用いて、本薬（10 μM）、サイトカラシン B（10 μM、陽性対照）及び溶媒[11]のヒト GLUT1 に対する阻害作用が検討された[12]。その結果、サイトカラシン B 処置時には明らかな阻害作用が認められた一方、本薬処置時では明らかな阻害作用は認められなかった。

ヒト GLUT9a 及び GLUT9b[13]を発現させたカエル卵母細胞を用いて、本薬（100 μM）のヒト GLUT9a 及び GLUT9b に対する阻害作用が検討された[14]。その結果、本薬処置時に明らかな阻害作用は認められなかった。

④ 各種酵素及び受容体に対する阻害作用（4.2.1.1-1、4.2.1.1-2）

98 種類の各種酵素及び受容体に対する本薬（10 μM）の阻害作用が検討された結果、50 %以上の阻害作用は認められなかった。

⑤ 本薬の代謝物の SGLT2 に対する阻害作用（4.2.1.1-6）

---

[8] hERG 電流及び心筋活動電位に対する影響を検討した試験（4.2.1.3-1）、腎、肝機能に対する影響を検討した試験（4.2.1.2-3）及び消化器系に対する影響を検討した試験（4.2.1.2-4、4.2.1.2-5）は GLP 非適用であった。

[9] α-メチル-グルコピラノシド（以下、「AMG」）の ^{14}C 標識体の取込みが指標とされた。

[10] SGLT4 に対しては AMG の ^{14}C 標識体、SGLT5 に対してはマンノースの ^{14}C 標識体、SGLT6 に対してはミオイノシトールの ^{14}C 標識体の取込みが指標とされた。

[11] dimethylsulfoxide（以下、「DMSO」）

[12] デオキシグルコースの ^{14}C 標識体の取込みが指標とされた。

[13] GLUT9 は腎臓における尿酸又は尿酸塩の再吸収に関与することが報告されている（So, *et al.*, *J Clin Invest*, 2010; 120: 1791-1799）。

[14] 尿酸塩の ^{14}C 標識体の取込みが指標とされた。

ヒト SGLT2 を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬の主要な代謝物（2-*O*、3-*O* 及び 6-*O* グルクロン酸抱合体）のヒト SGLT2 に対する阻害作用が検討された[9]。その結果、2-*O*、3-*O* 及び 6-*O* グルクロン酸抱合体のヒト SGLT2 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 1019、1213 及び 1426 nM であった。

2）*In vivo* 試験

① 糖尿病モデルマウスにおける尿糖排泄促進作用及び血糖降下作用（単回投与）（4.2.1.1-4）

雄性*db/db*マウス（10～14 週齢、各群 5 例）に非絶食下で本薬（0.03、0.1、0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg）又は溶媒[15]が単回経口投与され、投与 24 時間後までの血糖値が経時的に測定された[16]。また、投与 24 時間後まで蓄尿[17]が行われた。その結果、尿量について、投与 0～7 時間後では 3 mg/kg群まで用量依存的に増加する傾向が認められた。30 mg/kg群において、投与 0～7 時間後では対照群と比較して 2.9 倍の増加であったが、投与 7～24 時間後では 1.3 倍の増加であった。尿中グルコース排泄量について、投与 0～7 時間後では 3 mg/kg群まで用量依存的に増加する傾向が認められた。30 mg/kg群において、投与 0～7 時間後では対照群と比較して 3.7 倍の増加であったが、投与 7～24 時間後では 1.5 倍の増加であった。随時血糖値について、用量依存的に低下する傾向が認められ、投与 1～7 時間後では 1 mg/kg以上の群で対照群と比較して有意に低下したが[18]、投与 24 時間後では有意な変化は認められなかった[19]。投与 0～7 時間後までの血糖値AUCについて、0.3 mg/kg以上の群では対照群と比較して有意に減少した。

また、一晩絶食させた雄性 *db/db* マウス（10～14 週齢、各群 6 例）に本薬（0.1、0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg）又は溶媒[15]が単回経口投与され、投与 30 分後にグルコース溶液（2 g/kg）が経口負荷（以下、「OGTT」）された。その結果、OGTT 後 120 分間の血糖値 AUC は用量依存的に減少し、3 mg/kg 以上の群では対照群と比較して有意に減少した。

② 糖尿病モデルラットにおける尿糖排泄促進作用及び血糖降下作用（単回投与）（4.2.1.1-4）

雄性 ZDF ラット（12～15 週齢、各群 3～5 例）に本薬（0.03、0.1、0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg）又は溶媒[15]が単回経口投与され、投与 24 時間後までの血糖値が経時的に測定された[16]。また、投与 7 時間後まで蓄尿[20]が行われた。なお、投与 0～7 時間後までは絶食下、投与 7～24 時間後は非絶食下で検討された。その結果、投与 0～7 時間後までの尿量について、用量依存的に増加する傾向が認められ、10 mg/kg 以上の群で対照群と比較して有意に増加した。投与 0～7 時間後までの尿中グルコース排泄量について、0.3 mg/kg 以上の群で用量依存的に増加する傾向が認められ、0.3 及び 30 mg/kg 群で対照群と比較して有意に増加した。随時血糖値について、用量依存的に低下する傾向が認められ、投与 0.5～7 時間後では 0.3 mg/kg 以上の群で対照群と比較して有意に低下し、投与 24 時間後では 1、10 及び 30 mg/kg 群で対照群と比較して有意に低下した。投与 0～7 時間後までの血糖値 AUC について、0.3 mg/kg 以上の群で対照群と比較して有意に減少した。

---

15 0.015 %ポリソルベート 80 を含む 0.5 w/v%ヒドロキシエチルセルロース水溶液

16 投与前、投与 0.5、1、2、3、4、5、7 及び 24 時間後における血糖値が測定された。

17 投与群ごとに同時に 1 つの代謝ケージを用いて、投与 0～3、3～7 及び 7～24 時間後の間隔で行われた。

18 30 mg/kg 群では投与 0.5～7 時間後において対照群と比較して有意な低下が認められた。

19 投与 24 時間後の 0.1 及び 3 mg/kg 群で認められた随時血糖値の有意な上昇は、一過性の変化と申請者は考察している。

20 1 例ずつ代謝ケージを用いて、投与 0～3 及び 3～7 時間後の間隔で行われた。

また、一晩絶食させた雄性 ZDF ラット（12～15 週齢、各群 6 例）に本薬（0.1、0.3、1、3、10 及び 30 mg/kg）又は溶媒[15]が単回経口投与され、投与 30 分後に OGTT が実施された。その結果、OGTT 後 180 分間の血糖値 AUC は用量依存的に減少し、1 mg/kg 以上の群で対照群と比較して有意に減少した。

③ 正常イヌにおける尿糖排泄促進作用（単回投与）（4.2.1.1-4）

一晩絶食させた雄性イヌ（各群 3 例）に本薬（0.1、1 及び 10 mg/kg）又は溶媒[15]が単回経口投与され、一定量の標準餌が与えられた後に投与 24 時間後まで蓄尿[21]が行われた。その結果、投与 0～24 時間後までの尿量について、用量依存的に増加する傾向が認められ、10 mg/kg 群では対照群と比較して有意に増加した。投与 24 時間後までの尿中グルコース排泄量について、用量依存的な増加が認められ、1 mg/kg 以上の群で対照群と比較して有意に増加した。

④ 糖尿病モデルラットにおける血糖降下作用（反復投与）（4.2.1.1-5）

雄性 ZDF ラット（12 週齢、各群 8 例）に本薬（0.3、1 及び 3 mg/kg）又は溶媒[15]が 1 日 1 回 5 週間反復経口投与された。その結果、投与 22 日目の投与 16 時間後（非絶食下、投与 23 日目）の随時血糖値は用量依存的に低下し、3 mg/kg 群で対照群と比較して有意に低下した。最終投与 16 時間後（一晩絶食後、投与 37 日目）の空腹時血糖値及び HbA1c も用量依存的に低下し、空腹時血糖値では 1 mg/kg 以上の群、HbA1c では 3 mg/kg 群で対照群と比較して有意に低下した。初回投与 16 時間後（一晩絶食後、投与 2 日目）及び最終投与 16 時間後（一晩絶食後、投与 37 日目）に OGTT が実施された。その結果、投与 2 日目の OGTT 後 180 分間の血糖値 AUC は各投与群間で差が認められなかった。一方、投与 37 日目の OGTT 後 180 分間の血糖値 AUC は 1 mg/kg 以上の群で対照群と比較して有意に減少した。投与 15 及び 27 日目において、絶食下で蓄尿[22]が行われた。その結果、尿量及び尿中グルコース排泄量は、投与 15 及び 27 日目のいずれにおいても各投与群間で差は認められなかった。また、対照群及び 3 mg/kg 群では 5 週間の反復投与後も 1～2 週間にわたり投与が継続され、投与終了 4 日後（一晩絶食後）に 120 分間の高インスリン正常血糖グルコースクランプが実施された[23]。その結果、グルコース注入速度（GIR）は、3 mg/kg 群で対照群と比較して有意に増加した。なお、試験期間を通じて体重及び摂餌量は、各投与群間で差が認められなかった。

（2）副次的薬理試験

1）肥満ラットにおける体重等に対する作用（4.2.1.2-7）

高脂肪食を 24 週間摂餌させた雌性肥満ラット（各群 10 例）に本薬（3 及び 10 mg/kg）、シブトラミン塩酸塩一水和物（5 mg/kg、陽性対照、以下、「シブトラミン」）又は溶媒[24]が 1 日 1 回 28 日間反復経口投与され、体重、摂餌量及び摂水量に対する影響が検討された。引き続き 33 日目まで投与された後、投与 34 日目に屠殺され、身体組成に対する影響が検討された。その結果、体重は、10 mg/kg 群で投与 3、7、8 及び 16 日目並びに投与 22～29 日目において対照群と比較して有意に減少した。シブトラミン群の体重は投与 2～29 日目において対照群と比較して有意に減少し

---

21 1 例ずつ代謝ケージを用いて、投与 0～7 及び 7～24 時間後の間隔で行われた。

22 1 例ずつ代謝ケージを用いて、前回投与 16～23 時間後にあたる 7 時間において行われた。

23 ヒトインスリン 48 mU/kg/min が 5 分間投与された後（初期）、4.8 mU/kg/min で持続投与が開始され（継続期）、血糖値を 5 mM に維持するように非標識 7.5 %グルコース溶液が注入された。なお、D-グルコースの ^{13}C 標識体が初期に 10 mg/kg/min、継続期に 1 mg/kg/min で注入された。

24 0.5 w/v%ヒドロキシエチルセルロース水溶液

た。摂餌量は、いずれの本薬群でも投与 2～28 日目において対照群との間に差は認められず、投与 28 日目までの累積摂餌量も対照群との間に差は認められなかった。一方、シブトラミン群の摂餌量は投与 1～8 日目において対照群と比較して有意に減少し、投与 28 日目までの累積摂餌量は対照群と比較して有意に減少した。摂水量は、10 mg/kg 群で投与 4、6、9、16、17 及び 18 日目並びに投与 26～28 日目において対照群と比較して有意に増加し、投与 28 日目までの累積摂水量は対照群と比較して有意に増加した。シブトラミン群では投与 1 日目において対照群と比較して有意に減少し、投与 14、19、27 及び 28 日目において対照群と比較して有意に増加したが、累積摂水量は対照群との間に差は認められなかった。身体組成（水分量、脂肪量、タンパク質量）について、10 mg/kg 群では体重及び脂肪量が対照群と比較して有意に減少したが、体重に占める脂肪量の割合は対照群との間に差は認められなかった。シブトラミン群では体重、脂肪量及び水分量が対照群と比較して有意に減少し、体重に占める水分量及びタンパク質量の割合が対照群と比較して有意に増加した。また、体重に占める脂肪量の割合が対照群と比較して有意に減少した。

2）1 型糖尿病モデルラットにおける作用（4.2.1.2-8）

雄性ラット（8～9週齢、各群6～7例）に、ストレプトゾトシン（60 mg/kg）が単回腹腔内投与され、本薬（10 mg/kg）単独又はインスリンと併用投与した場合の作用が検討された。本薬の経口投与開始2日前に、インスリン放出インプラント[25]（以下、「インプラント」）埋込みなし群、1個のインプラントを埋込んだ群（以下、「インプラント1個埋込み群」）及び2個のインプラントを埋込んだ群（以下、「インプラント2個埋込み群」）に分けられた後、インスリンの持続注入に並行して本薬又は溶媒[24]が1日2回28日間反復経口投与された。その結果、投与28日目における投与後12時間の血糖値AUC（平均値±標準誤差）は、対照群で295.6±11.3 mM･h、本薬群で186.6±16.0 mM･h、インプラント1個埋込み群で178.3±24.6 mM･h、インプラント2個埋込み群で69.6±6.1 mM･h及びインプラント1個埋込み+本薬群で93.2±8.0 mM･h であり、いずれの投与群も対照群と比較して有意に減少した。また、インプラント1個埋込み+本薬群は本薬群又はインプラント1個埋込み群と比較して有意に減少した。

（3）安全性薬理試験

1）中枢神経系に及ぼす影響（4.2.1.3-2）

雄性ラット（各群 10 例）に本薬（500、1000 及び 2000 mg/kg）又は溶媒[24]が単回経口投与され、投与 24 時間後まで一般行動が観察された[26]。また、投与 60 分後に体温が測定された。その結果、投与 4 時間後までいずれの本薬群でも影響は認められなかった。なお、投与 24 時間後ではいずれの本薬群においても軟便及び水様便が観察されたが、申請者は、高用量の本薬に曝露された場合における腸管の SGLT1 の非特異的阻害によるものと説明している。

2）心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

① hERG 電流及び心筋活動電位に対する影響（4.2.1.3-1：参考資料）

---

[25] インスリン放出インプラント：40 日以上にわたり、基礎インスリン分泌補充量（2IU/24h/インプラント）のインスリンを放出

[26] 投与 15、30 及び 45 分後並びに 1、2、3、4 及び 24 時間後に観察された。

hERGチャネルを発現させたHEK293 細胞を用いて、hERG電流に対する本薬（1、10 及び 30 μM）の影響が検討された。その結果、投与前値に対するhERG電流の阻害率[27]（平均値±標準偏差）は本薬 1、10 及び 30 μMでそれぞれ 1.02±0.03、0.99±0.04 及び 0.87±0.06 %であった。また、モルモット摘出乳頭筋を用いて、本薬（0.1、0.3、1、3 及び 10 μM）の活動電位波形（10、30 及び 90 %活動電位持続時間、静止膜電位、活動電位振幅、オーバーシュート、最大立ち上がり速度、プラトー電位、再分極時間[28]）及び収縮力に対する影響が検討された。その結果、いずれのパラメータについても影響は認められなかった。なお、本薬 10 及び 30 μMは、日本人 2 型糖尿病患者に臨床最大用量（1 回 25 mg、1 日 1 回）投与時の血漿中本薬未変化体の非結合型濃度（C_{max}：142 nM）[29]の約 71 及び 212 倍である。

② 呼吸系に対する影響（4.2.1.3-3）

雄性ラット（各群 4 例）に本薬（500、1000 及び 2000 mg/kg）又は溶媒[24]が単回経口投与され、プレチスモグラフを用いて呼吸系に対する影響が投与 6 時間後まで検討された。その結果、いずれの本薬群でも呼吸数、1 回換気量及び分時換気量について影響は認められなかった。

③ 心血管系に対する影響（4.2.1.3-4）

無麻酔イヌ（雌雄各 3 例）に本薬（10、30 及び 100 mg/kg）又は溶媒[24]がそれぞれ 7 日間隔でラテン方格法により単回経口投与され、テレメトリーを用いて心血管系に対する影響が投与 24 時間後まで検討された。その結果、いずれの本薬群でも軽度の心拍数の低下が認められたが、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、P 波振幅、PR 間隔、QRS 間隔、R 波振幅、QTc 間隔[30]について影響は認められなかった。なお、100 mg/kg 投与時の曝露量（$AUC_{0\text{-}24\,h}$：929.5 μM･h）[31]は、日本人 2 型糖尿病患者に本薬の臨床最大用量（1 回 25 mg、1 日 1 回）投与時の血漿中本薬未変化体の曝露量（$AUC_{\tau,ss}$：6460 nM･h）[32]の約 144 倍である。

3）腎、肝機能等に対する影響（4.2.1.2-3：参考資料）

ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬（3、10 及び 30 mg/kg）又は溶媒[33]が単回経口投与され、絶食下で各投与群の半数において投与 24 時間後まで蓄尿[34]が行われ、残りの半数において投与 4、8 及び 24 時間後に採血が行われた。その結果、尿中パラメータのうち尿量、カリウム、カルシウム、マグネシウム、無機リン、タンパク質、アルブミン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「GGT」）及びアルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）は、本薬のいずれの用量群でも影響は認められなかった。一方、ナトリウムについて、投与 0～4 時間後において用量依存的に増加し、10 及び 30 mg/kg 群で対照群と比較して有意に増加した。クロールは、投与 0

---

27 過去の検討における陰性対照処置時（n=31）の run down による抑制率（7 %）で補正した値

28 90 %活動電位持続時間と 30 %活動電位持続時間の差

29 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 4 週間反復投与試験（1245.15 試験）において、本剤 25 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの投与 28 日目の C_{max}（869 nM）及びヒト血漿タンパク結合率 83.7 %（5.3.2.1-2）より算出

30 Van der Water の補正式によって補正した QT 間隔

31 イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-12）において雌雄イヌに本薬 100 mg/kg を初回投与したときの $AUC_{0\text{-}24\,h}$ の平均値（929.5 μM･h）

32 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 4 週間反復投与試験（1245.15 試験）において、本剤 25 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの $AUC_{\tau,ss}$（6460 nM･h）

33 蓄尿対象の個体の溶媒は 0.0075 %ポリソルベート 80 を含む 0.5 w/v%ヒドロキシエチルセルロース水溶液、採血対象の個体の溶媒は 0.015 %ポリソルベート 80 を含む 0.5 w/v%ヒドロキシエチルセルロース水溶液

34 1 例ずつ代謝ケージを用いて、投与 0～4、4～8 及び 8～24 時間後の間隔で行われた。

～4 時間後において用量依存的に増加し、30 mg/kg 群では対照群と比較して有意に増加した。グルコースは、各採尿時点において用量依存的に増加し、投与 0～4 時間後ではいずれの本薬群でも、投与 4～8 及び 8～24 時間後では 10 及び 30 mg/kg 群で対照群と比較して有意に増加した。

血清パラメータのうち総カルシウム、無機リン、タンパク質、クレアチニン、血液尿素窒素（以下、「BUN」）、コレステロール、トリグリセリド（以下、「TG」）、総ビリルビン、抱合型ビリルビン、AST、ALT、ALP、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ及びクレアチンキナーゼについて、いずれの本薬群でも影響は認められなかった。一方、GGT は投与 4 及び 8 時間後に 30 mg/kg 群で、乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」）は投与 24 時間後に 10 及び 30 mg/kg 群でそれぞれ対照群と比較して有意に低下したものの、血清中 GGT 及び LDH の低下は肝毒性の兆候ではないと申請者は説明している。遊離脂肪酸は、投与 4 時間後では用量依存的に増加し、10 及び 30 mg/kg 群で対照群と比較して有意に増加した。また、各クリアランスパラメータ[35]について、本薬のいずれの用量群でも影響は認められなかった。

4）消化器系に対する影響（4.2.1.2-4、4.2.1.2-5：参考資料）

24 時間絶食後の雄性ラット（各群 8 例）の幽門が結紮され、本薬（3、10 及び 30 mg/kg）又は溶媒[15]が十二指腸内に投与され、投与 4 時間後における胃酸分泌パラメータ（pH、総酸度及び胃液量）に対する影響が検討された。その結果、いずれの本薬群においても胃酸分泌パラメータについて影響は認められなかった。

17 時間絶食後のラット（雌雄各群 5 例）に本薬（3、10 及び 30 mg/kg）又は溶媒[15]が単回経口投与された 30 分後に硫酸バリウム含有試験食が経口投与され、さらに投与 30 分後に胃排出能及び腸管輸送能に対する影響が検討された。その結果、胃排出能は、30 mg/kg 群で対照群と比較して有意に亢進した。一方、いずれの本薬群でも腸管輸送能に影響は認められなかった。

（4）薬力学的薬物相互作用試験

糖尿病モデルラットにおける各種血糖降下薬との併用効果（4.2.1.4-1、4.2.1.4-2、4.2.1.4-3、4.2.1.4-5、4.2.1.4-6、4.2.1.4-7、4.2.1.4-8）

一晩絶食後の雄性ZDFラット（7～14週齢、各群5又は8例）に本薬（3 mg/kg）及び各種血糖降下薬[36]（各単独又は本薬との併用）又は溶媒[37]が単回で経口又は皮下投与され、OGTT又はスクロース溶液（4 g/kg）の経口負荷が実施された。その結果、OGTT又はスクロース溶液の経口負荷後一定時間[38]の血糖値AUCは、いずれの投与群でも対照群と比較して有意に減少し、本薬と各種血糖降下薬の併用群では各単独群と比較して有意に減少した。

また、雄性 ZDF ラット（6～7 週齢）に本薬（1 mg/kg）及びピオグリタゾン塩酸塩（10 mg/kg）（各単独又は併用）又は溶媒[39]が 1 日 1 回 15 日間反復経口投与された結果、HbA1c はいずれの投与群でも対照群と比較して有意に低下し、併用群では本薬群と比較して有意に低下した。

---

35 BUN クリアランス、クレアチニンクリアランス及び GFR

36 メトホルミン塩酸塩（300 mg/kg）、エキセナチド（0.01 mg/kg）、ヒトインスリン（0.5 U /kg）、リナグリプチン（1 mg/kg）、グリピジド（国内未承認薬、1 mg/kg）又はボグリボース（0.3 mg/kg）

37 本薬、メトホルミン塩酸塩、エキセナチド、リナグリプチン、グリピジド、ボグリボースの溶媒は 0.015 %ポリソルベート 80 を含む 5 w/v%ヒドロキシエチルセルロース水溶液であり、ヒトインスリンの溶媒は 0.9 %塩化ナトリウム水溶液であった。

38 エキセナチド、リナグリプチン、グリピジドで 120 分間、メトホルミン塩酸塩、ヒトインスリンで 180 分間

39 0.015 %ポリソルベート 80 を含む 5 w/v%ヒドロキシエチルセルロース水溶液

＜審査の概略＞

本薬の作用について

申請者は、本薬は SGLT2 選択的阻害薬であり、腎臓におけるグルコースの再吸収を阻害して尿中へのグルコース排泄を促進することにより、2 型糖尿病患者の血糖値を低下させると説明している。

機構は、本薬の他の SGLT アイソフォームに対する SGLT2 選択性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。SGLT 阻害作用を有する天然物であるフロリジンは、糖骨格及びアグリコンがそれぞれ SGLT と分子間相互作用することにより SGLT に対する親和性を獲得している[40]。この点に基づき本薬は他の SGLT アイソフォーム、特に SGLT1 に比して高い SGLT2 選択性を獲得する目的でアグリコン構造が選択され、ヒト SGLT1 に対して 5000 倍弱（4.2.1.1-3）、他のヒト SGLT アイソフォームに対して 354 倍以上の SGLT2 選択性を有することが示されている（4.2.1.1-10）。

機構は、提出された資料から本薬の SGLT2 阻害作用及び他の SGLT アイソフォームに対する SGLT2 選択性は認められているものと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬又は本薬の^{14}C標識体をマウス、ラット及びイヌに単回静脈内又は単回経口投与したときの薬物動態が検討された。また、毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づく反復経口投与時の薬物動態も検討された。血漿中の本薬未変化体濃度及び代謝物の測定は、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法が用いられ、薬物動態試験における本薬未変化体濃度の定量下限はマウスにおいて11.1 nM、ラット[41]において2.2又は22.2 nM、イヌにおいて2.2 nMであった。また、トキシコキネティクス試験におけるマウス、ラット、ウサギ及びイヌの本薬未変化体濃度の定量下限は100、111、111及び222 nMであった[42]。生体試料中の放射能の測定は、液体シンチレーションカウンター（LSC）法及び定量的全身オートラジオグラフィー法が用いられた。代謝物の同定にはLC-MS/MS法、化学構造は核磁気共鳴スペクトル（NMR）法が用いられた。以下に主な試験成績を記述する。

（1）吸収（4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-4、4.2.3.2-1、4.2.3.2-4、4.2.3.2-9、4.2.3.5.2-3）

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

---

40 Hummel, *et al.*, *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012; 302: C373–382

41 4.2.2.2-2 で 2.2 nM、4.2.3.2-3 で 22.2 nM であった。

42 本薬のモル単位（nM）からグラム単位（ng/mL）への換算係数は 0.45091（本薬の分子量：450.91）である。

表 3　本薬単回投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	性別	例数	用量（mg/kg）	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0-\infty}$（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL（mL/min/kg）	V_{ss}（L/kg）	BA（%）
マウス	i.v.	雄	4	5	－	－	4610[b)]	1.26	40.1	1.17	－
		雌	4	5	－	－	5600[b)]	0.654	33.0	0.868	－
	p.o.	雄	4	250	97700[a)]	0.67	207000[b)]	5.59	44.6	－	89.8
		雌	4	250	91500[a)]	0.33	273000[b)]	4.31	33.8	－	96.7
ラット	i.v.	雄	4	0.5	－	－	595±160	3.64±1.57[c)]	14.8±3.9	0.82±0.71	－
	p.o.	雄	4	5	326±54	1（1, 2）	1798±293	6.32±2.29[c)]	47.2±7.4	－	31.0±5.1
イヌ	i.v.	雄	4	0.5	－	－	4764±586	6.27±2.07[c)]	1.77±0.20	0.57±0.12	－
	p.o.	雄	4	5	7780±702	1（0.67, 1）	42186±4195	6.25±1.01[c)]	1.98±0.19	－	89.0±3.9

平均値±標準偏差（マウスは平均値（4 例/時点））、t_{max} は中央値（最小値, 最大値）、－：算出せず
C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$AUC_{0-\infty}$：血漿中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、$t_{1/2}$：消失半減期、CL：クリアランス（経口投与：CL/F（見かけの全身クリアランス））、V_{ss}：見かけの分布容積、BA：バイオアベイラビリティ
a) 単位：nM
b) 単位：nM･h
c) 調和平均値

マウスに本薬を 13 週間、ラット及びイヌに本薬を 4 週間反復経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

表 4　本薬反復投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	性別	例数	用量（mg/kg/日）	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0-24\,h}$（ng･h/mL）	
マウス				1 日目	91 日目	1 日目	91 日目
	雄	9[a)]	500	－	32400[b)]	－	130000[c)]
		9[a)]	750	－	45300[b)]	－	225000[c)]
		8[a)]	1000	－	44200[b)]	－	294000[c)]
	雌	9[a)]	500	－	37200[b)]	－	364000[c)]
		9[a)]	750	－	47400[b)]	－	320000[c)]
		9[a)]	1000	－	70600[b)]	－	468000[c)]
ラット				1 日目	28 日目	1 日目	28 日目
	雄	3	30	666	650	5370	3737
		3	100	3034	2192	19016	16528
		3	1000	14949	20265	129542	214967
	雌	3	30	913	960	6078	4027
		3	100	3627	2906	28736	18364
		3	1000	19180	21581	262651	326587
イヌ				1 日目	28 日目	1 日目	28 日目
	雄	3	10	6966	4156	41894	34231
		3	30	7666	11646	76567	63554
		3	100	13729	34009	130843	345868
	雌	3	10	4905	4687	35942	27786
		3	30	12433	8280	105591	62560
		3	100	21919	26610	258937	325240

平均値、－：算出せず
C_{max}：最高血漿中濃度、$AUC_{0-24\,h}$：投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
a) 2～4 例/時点
b) 単位：nM
c) 単位：nM･h

妊娠ウサギ（3 例/時点、妊娠 7 日目）に本薬 30、100、300 及び 700 mg/kg/日を反復経口投与したとき、300 mg/kg/日の用量までは概ね用量に比例して C_{max} 及び $AUC_{0-24\,h}$ の増加が認められたが、700 mg/kg/日群では用量比を下回る傾向が認められた。蓄積係数は C_{max} で 0.89～1.29、$AUC_{0-24\,h}$ で 0.84～1.12 であった。

（2）分布（4.2.2.2-6、4.2.2.3-1～3、4.2.2.4-1、5.3.2.1-1、5.3.2.1-2）

雄性有色ラット（10 例、2 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、検出

可能であった組織では投与 1 時間後に放射能濃度は最大値を示した。投与 1 時間後において血漿中放射能濃度よりも高い値を示した組織は、胆汁（組織/血漿中放射能濃度比：29.9、以下同様）、肝臓（9.19）、腎皮質（6.66）、腎臓（5.78）、腎髄質（4.64）、盲腸（3.64）、食道（2.25）、膀胱（1.76）、包皮腺（1.12）であり、尿中でも血漿中放射能濃度よりも高い値（30.5）を示した。投与 72 時間後にはいずれの組織でも放射能は検出されなかった。

妊娠ラット（妊娠 13 日目及び 18 日目、各 5 例、1 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 4 又は 8 時間後以降の羊膜嚢で血漿中放射能濃度よりも高い値（組織/血漿中放射能濃度比：1.73～27.0）が認められたが、卵巣、胎盤、子宮及び膣における組織放射能濃度は血漿中放射能濃度よりも低値であった。妊娠 13 日目では胎児における放射能濃度は検出されなかったが、妊娠 18 日目では投与 4 時間後に放射能濃度が検出され、組織/血漿中放射能濃度比は 0.197 であった。

マウス、ラット及びイヌにおける本薬の ^{14}C 標識体（0.1～40 μg/mL）の血漿タンパク結合率（平均値、平衡透析法、以下同様）は、マウスで 88.0～88.5 %、ラットで 89.9～91.2 %、イヌで 88.2～89.3 %であった。また、ウサギにおける本薬の ^{14}C 標識体（200～20000 nM）の血漿タンパク結合率は、90.8～91.3 %であった。

ラット及びイヌ血液に本薬の ^{14}C 標識体（1 及び 10 μg/mL（イヌは 50 μg/mL まで））を添加したときの血球への分配比は、ラットで 0.296～0.360、イヌで 0.243～0.343 であった。

雌雄マウス（4 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体（250 mg/kg）を単回経口投与したとき、血球への分配比は投与 1 時間後の雄及び雌で 0.262 及び 0.280、投与 6 時間後では 0.250 及び 0.266 であった。雌雄ラット（雄 5 例/雌 4 例）に本薬の ^{14}C 標識体（15 mg/kg）を単回経口投与したとき、血球分配比は投与 1 時間後の雄及び雌で 0.21 及び 0.23、投与 8 時間後では 0.40 及び 0.26 であった。

（3）代謝（4.2.2.4-2～4.2.2.4-4、4.2.2.4-7、4.2.2.4-8）

本薬の代謝物として、マウスにおいて M498/1、M482/1（以上、カルボン酸代謝物）、M466/1（酸化代謝物）、M468/1（ジヒドロキシ化代謝物）、M380/1（脱テトラヒドロフラン代謝物）、M556/1（M380/1 のグルクロン酸抱合体）、M626/2（6-*O*-グルクロン酸抱合体）、M626/3（3-*O*-グルクロン酸抱合体）、M464/1 及び M464/2（以上、酸化/脱水素代謝物）、ラットにおいて M556/1（M380/1 のグルクロン酸抱合体）、M498/1、M482/1（又は M482/2）（以上、カルボン酸代謝物）、M468/1（ジヒドロキシ化代謝物）、M380/1（脱テトラヒドロフラン代謝物）、M416/1（脱塩素化代謝物）、M464/1（酸化/脱水素代謝物）及び M626/3（3-*O*-グルクロン酸抱合体）、イヌにおいて M556/1（M380/1 のグルクロン酸抱合体）、M482/1、M482/2（以上、カルボン酸代謝物）、M478/1（ラクトン-カルボン酸代謝物）、M468/1（ジヒドロキシ化代謝物）、M380/1（脱テトラヒドロフラン代謝物）、M464/1、M464/2（以上、酸化/脱水素代謝物）、M464/3（ラクトン代謝物）、M626/1（2-*O*-グルクロン酸抱合体）、M626/2（6-*O*-グルクロン酸抱合体）及び M626/3（3-*O*-グルクロン酸抱合体）が同定された。

雌雄マウス（各 9 例[43]）に本薬の ^{14}C 標識体 250 mg/kg を単回経口投与したとき、雄及び雌（以下同順）における投与 1 時間、6 時間、24 時間後の血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合（平均値、以下同様）は 47.5 及び 66.8 %、22.5 及び 26.5 %、10.8 及び 29.6 %、M482/1 の割合は 30.3 及び 24.6 %、57.0 及び 52.0 %、65.3 及び 47.8 %、M556/1 の割合は 2.8 %（雄のみ）、4.5 及び 7.5 %、14.2

[43] 尿及び糞：雌雄各 9 例、血漿：投与 1 及び 6 時間後は雄 8 例、雌 5 例、投与 24 時間後は雄 4 例、雌 2 例

及び 13.0 %であり、その他の代謝物の割合はいずれの時点でも 10 %未満であった。投与 168 時間後までの尿中の未変化体（投与放射能に対する割合、以下同様）は 2.2 及び 16.2 %、M482/1 は 17.5 及び 15.6 %であった。投与 168 時間後までの糞中の未変化体は 9.5 及び 10.5 %、M482/1 は 23.6 及び 19.0 %であった。

雌雄マウス（各 9 例[44]）に本薬の ^{14}C 標識体 1000 mg/kg を単回経口投与したとき、雄及び雌における投与 1 時間、4 時間、8 時間後の血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合は 63.2 及び 87.3 %、51.5 及び 57.7 %、36.4 及び 47.9 %、M482/1 の割合は 19.2 及び 9.5 %、24.3 及び 17.7 %、31.1 及び 30.5 %、M464/1 の割合は 6.0 及び 0.9 %、12.0 及び 22.8 %、14.6 及び 13.8 %であり、その他の代謝物の割合はいずれの時点でも 10 %未満であった。投与 168 時間後までの尿中の未変化体は 0.3 及び 5.3 %、M482/1 は 8.0 及び 10.1 %であった。投与 168 時間後までの糞中の未変化体は 63.6 及び 67.7 %、M482/1 は 13.8 及び 9.0 %であった。

雌雄ラット（雄 5 例、雌 4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 15 mg/kg を単回経口投与したとき、雄及び雌における投与 1 時間、8 時間後の血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合は 50.8 及び 56.1 %、38.2 及び 56.8 %、M482/1（又は M482/2）の割合は 28.9 及び 17.3 %、10.7 及び 6.7 %、M468/1+M380/1 の割合は 8.7 及び 10.5 %、4.0 及び 4.0 %であり、その他の代謝物の割合はいずれの時点でも 10 %未満であった。雌雄ラット（各 4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿中の未変化体は 6.9 及び 10.0 %、M482/1（又は M482/2）は 9.8 及び 5.9 %であった。投与 168 時間後までの糞中の未変化体は 18.0 及び 21.3 %、M482/1 は 21.4 及び 16.3 %であった。

雌雄ラット（各 4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 700 mg/kg を単回経口投与したとき、雄及び雌における投与 0.5 時間、4 時間後の血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合は 62.8 及び 80.0 %、64.6 及び 86.0 %、M482/1 の割合は 20.4 及び 6.3 %、17.7 及び 9.8 %、M626/3+M464/1 の割合は 10.9 及び 3.1 %、14.0 %（雄のみ）であり、その他の代謝物の割合はいずれの時点でも 10 %未満であった。雄及び雌における投与 168 時間後までの尿中の未変化体は 1.2 及び 3.7 %、M482/1 は 1.3 及び 1.4 %であり、糞中の未変化体は 68.9 及び 48.6 %、M482/1 は 7.7 及び 11.1 %であった。

雌雄イヌ（各 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、雄及び雌における投与 1 時間、4 時間、8 時間後の血漿中放射能に対する本薬未変化体の割合は 88.7 及び 86.0 %、63.6 及び 74.2 %、73.2 及び 66.8 %、M482/1 の割合は 2.1 及び 3.0 %、16.9 及び 9.1 %、8.7 及び 10.2 %であり、その他の代謝物の割合はいずれの時点でも 10 %未満であった。雄及び雌における投与 168 時間後までの尿中の未変化体は 9.6 及び 7.1 %、M482/1 は 11.3 及び 6.8 %であり、糞中の未変化体は 19.5 及び 16.3 %、M482/1 は 21.0 及び 25.5 %であった。

（4）排泄（4.2.2.3-3、4.2.2.4-2、4.2.2.5-1～5）

雌雄マウス（各 9 例）に本薬の ^{14}C 標識体 250 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率（平均値、以下同様）は雄及び雌で 36.4 及び 44.6 %、糞中の累積排泄率は 48.0 及び 40.7 %であった。

雌雄マウス（各 9 例）に本薬の ^{14}C 標識体 1000 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は雄及び雌で 15.4 及び 19.9 %、糞中の累積排泄率は 81.7 及び 79.4 %であった。

[44] 尿及び糞：雌雄各 9 例、血漿：雌雄各 4 例/時点

雌雄ラット（各 4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は雄及び雌で 27.4 及び 28.6 %、糞中の累積排泄率は 62.9 及び 63.1 %であった。本薬の ^{14}C 標識体 0.5 mg/kg を単回静脈内投与したときも概ね同様の結果であった。

雌雄ラット（各 4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 700 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は雄及び雌で 3.5 及び 7.2 %、糞中の累積排泄率は 79.7 及び 69.4 %であった。

雌雄イヌ（各 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率は雄及び雌で 29.6 及び 19.6 %、糞中の累積排泄率は 61.4 及び 69.8 %であった。本薬の ^{14}C 標識体 0.5 mg/kg を単回静脈内投与したときも概ね同様の結果であった。

胆管カニュレーションを施した雄性ラット（4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、胆汁中には本薬未変化体は認められず、投与 48 時間後までの投与放射能に対する胆汁中の放射能累積排泄率は 33.3 %であり、M482/1（又は M482/2）は 28.4 %であった。

授乳ラット（3 例/時点、分娩 11～12 日後）に本薬の ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中及び乳汁中放射能濃度（平均値±標準偏差）は投与 2 時間後で 459±199 及び 647±179 ng Eq/g と最高値を示し、投与 24 時間後には 4.51±0.57 及び 4.82±2.34 ng Eq/g まで低下した。乳汁/母体血漿中放射能濃度比は投与 1 時間後で 0.63、投与 8 時間後で 5.00 であった。

(5) その他の組織分布、代謝物及びトランスポーター等における薬物動態試験（4.2.2.3-4～6、4.2.2.4-9、4.2.2.4-10）

雌雄マウス（各 1 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1000 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 12 時間後までの時点で腎組織の組織内/血中濃度比は雌雄とも約 2～9、組織内/血中 $AUC_{0\text{-}12\ h}$ 比は雄で 3～4、雌で約 3 であり、雌雄で差は認められなかった。

雌雄マウス（各 8 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1000 mg/kg を単回経口投与したときの腎臓を用いて、マウス腎臓における代謝物プロファイルを検討した結果、投与 1 時間後では未変化体（雄/雌の濃度比：0.5、以下同様）、M556/1（1.2）、M482/1（1.8）、M380/1（3.3）、M468/1（5.7）及び M464/1（3.5）であった。投与 4 時間後では、未変化体（1.1）、M556/1（1.2）、M482/1（1.7）、M630/1（11.7）、M380/1（2.9）、M468/1（6.8）、M626/3（4.2）及び M464/1（3.8）であった。

SLC トランスポーターの相補的 RNA を注入したアフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いて本薬と SLC トランスポーター[45]の相互作用を検討した結果、oat3、Oat3、oatp1a1 及び Oatp1a1 を発現させた卵母細胞系における本薬の取込みは時間依存性を示し、対照卵母細胞と比較して有意に高い取込みが認められた。また、阻害剤存在下において有意な取込み減少が認められた。

雌雄マウス及び雌雄ラットの腎スライスを用いて、本薬が腎近位尿細管に発現するトランスポーターを介した取込み作用について検討するため、腎スライスと本薬（0.1～1000 μM）をインキュベートした結果、いずれも濃度依存的な取込み作用が認められ、雌雄で差は認められなかった。プロベネシド（100 μM）及びフロリジン（10 μM）処置により本薬の腎スライスへの取込みは部分的にのみ阻害され、雌雄で差は認められなかった。

[45] マウス：oat1、oat3、oct1、oct2、oatp1a1、ラット：Oat1、Oat3、Oct1、Oct2、Oatp1a1

マウス、ラット及びヒト腎・肝ミクロソームと本薬（10 μM）を NADPH 存在下でインキュベートした結果、雄性マウス腎ミクロソーム中で M466/2[46]が多量に認められ、M380/1 及び M464/1 はわずかであった。一方、雌性マウス腎ミクロソーム及び雌雄マウス肝ミクロソームでは、M466/2 の生成は少量であり、ヒト腎及び肝ミクロソームでは認められなかった。雄性マウス腎ミクロソームにおける M466/2 の生成速度はラット腎及び肝ミクロソームの約 73 及び 15 倍高値であった。酵素反応速度解析の結果、雄性マウス腎ミクロソームにおける V_{max} は高値を示し、M466/2 の固有クリアランス（CL_{int}）は雄性マウス腎ミクロソームにおいて、雌性マウス腎ミクロソーム、雄性及び雌性マウス肝ミクロソームの 31、29 及び 20 倍高値であった。

マウス、ラット及びヒトの腎及び肝ミクロソームと本薬（10 μM）を UDPGA 存在下でインキュベートした結果、ヒト腎及び肝ミクロソーム、マウス肝ミクロソームでグルクロン酸抱合代謝物が認められ、マウス腎ミクロソームでは認められなかった。

＜審査の概略＞

ヒトにおける代謝物の影響について

申請者は、以下のように説明している。腎・肝ミクロソームにおける本薬の *in vitro* 代謝試験から、本薬の代謝については性差及び種差が認められており、特に雄マウスの腎臓での特異的な代謝物 M466/2 については、雌マウス腎臓、雌雄マウス肝臓及び雌雄ラット腎臓及び肝臓での生成はわずかであり、ヒト腎・肝ミクロソームでは認められなかった。M466/2 について、合成標準品を用いてその代謝をさらに検討した結果、M466/2 は化学的に不安定であり、非酵素的な分解によって M380/1 及び反応性の高い 4-ヒドロキシクロトンアルデヒド（以下、「4-OH CTA」）が生じることが確認された。マウス 13 週間反復経口投与毒性試験及びマウス 104 週間経口投与がん原性試験において、尿細管単細胞壊死、尿細管肥大、Ki67 陽性尿細管上皮細胞数の増加等の毒性所見が認められており、これらの所見は 4-OH CTA による細胞傷害及びそれに対する再生性変化と考えられた（「（iii）毒性試験成績の概要＜審査の概略＞（1）雄マウスの腎腫瘍について」の項を参照）。

機構は、臨床試験において M380/1 が検出されていることから、ヒトにおいて M466/2 を経由する経路で 4-OH CTA が生成される可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬から M380/1 の生成には少なくとも 2 つの代謝経路があり、M466/2 を経由して M380/1 及び 4-OH CTA を生成する経路、もう 1 つは本薬のテトラヒドロフラン（THF）環が酵素的酸化を受け、ヘミアセタール中間体を経由して M380/1 及び 3-オキソテトラヒドロフラン（3-oxo THF）を生成する経路がある。マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける 2 つの代謝経路の相対的な割合は検討されていない。ヒトにおいて 4-OH CTA が生成される可能性を M380/1 の生成量から以下のように検討した。

ヒトで代謝物を検討した外国人健康成人を対象とした単回漸増投与試験（1245.1 試験）について、本剤 0.5～50 mg の用量では血漿中 M380/1 濃度は定量下限値未満であり、本剤 100～800 mg では血漿中 M380/1 の曝露量が増大したものの、用量依存性は認められなかった。最大用量である本剤 800 mg 投与時の血漿中 M380/1 濃度の曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）は極めて低く、血漿中本薬未変化体の曝露量の約 0.12 %程度であった。また、尿中代謝物について、本剤 10 mg より低用量では、本剤 2.5 mg 投与の被験者 1 例を除き、尿中 M380/1 は定量下限値未満であった。一方、本剤 25～800 mg で

[46] 本薬のテトラヒドロフラン環の 5 位の炭素が酸化されたヘミアセタール構造を有する反応性の開環アルデヒドと平衡状態にあると考えられる代謝物であり、本試験において初めて同定された代謝物である。

は大部分の被験者の尿中に M380/1 が検出され、尿中 M380/1 の排泄量は用量の増加に伴い増加した。しかし、臨床最大用量である本剤 25 mg を投与したとき、投与 72 時間後までの用量に対する M380/1 の累積排泄率は 0.02 %程度であった。

このように、1245.1 試験で M380/1 が血漿中及び尿中で認められたことから、同時に生成すると考えられる 4-OH CTA 又は 3-oxo THF がヒトにおいても生成する可能性が考えられるが、4-OH CTA 及び 3-oxo THF の生成の指標となる M380/1 の生成はヒトでは非常に少量であること、ヒトにおける本薬の主な代謝部位は肝臓であり、グルクロン酸抱合が主な代謝経路であること、ヒト腎・肝ミクロソームでは M466/2 の生成は認められていないことから、本薬の臨床推奨用量において、4-OH CTA の曝露から生じるリスクは非常に低いと考えられる。また、ヒトでは M466/2 の 2 つの下流代謝物（M468/1 及び M482/1）が認められており、M466/2 から M468/1 及び M482/1 を生成する経路は M380/1 及び 4-OH CTA を生成する経路に代わる解毒経路と推定される。なお、臨床試験において、糸球体又は尿細管損傷のバイオマーカーの変化に基づく腎障害の悪化は認められておらず、腎機能が正常である患者及び中等度の腎機能障害患者において、本剤投与による腎機能（eGFR）の低下はわずかであった。

機構は、申請者の回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、その他の毒性試験（毒性発現機序に関する試験、光安全性評価、不純物の安全性評価、メトホルミン及びリナグリプチンとの併用毒性試験）の成績が提出された。なお、GLP 非適用であった一部の試験については、参考資料として提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1-1、4.2.3.1-2、4.2.3.1-4、4.2.3.1-5）

雌雄 ICR マウスに本薬 2000 mg/kg を経口投与した試験において死亡は認められず、経口投与時の概略の致死量は 2000 mg/kg 超と判断されている。

雌雄 ICR マウスに本薬 300 mg/kg を腹腔内投与した試験において死亡は認められなかった。雌性マウスに本薬 2000 mg/kg を腹腔内投与した試験においては全例（3/3 例）が死亡したことから、腹腔内投与時の概略の致死量は 300 mg/kg 超 2000 mg/kg 未満と判断されている。

雌雄 Wistar ラットに本薬 2000 mg/kg を経口投与した試験において死亡は認められず、経口投与時の概略の致死量は 2000 mg/kg 超と判断されている。

雌雄 Wistar ラットに本薬 300 及び 2000 mg/kg を腹腔内投与した試験において死亡は認められず、腹腔内投与時の概略の致死量は 2000 mg/kg 超と判断されている。

イヌでは単回投与毒性試験は実施されていないが、2 週間反復経口投与用量設定試験（4.2.3.2-7）において、本薬の急性毒性が評価された。雌雄ビーグル犬に本薬 500 mg/kg/日を 7 日間反復経口投与した試験において、死亡は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) マウス 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-1）

雌雄 ICR マウスに本薬 0（溶媒[24]）、500、750 及び 1000 mg/kg/日が 13 週間経口投与された。1000 mg/kg/日群の雄 1 例が投与 14 日目に安楽死された。当該動物では中等度の急性盲腸炎、軽度の大腸炎及び中等度の全身脂肪減少が認められたが、急性盲腸炎及び大腸炎は同群の他の動物では認められなかったことから、本薬投与との関連は不明とされた。

500 mg/kg/日以上の群で摂餌量の高値、腎臓の嚢胞状過形成、肝臓の重量増加及び小葉中間帯水腫性変化、雌のみで腎臓の重量増加、雄のみで尿細管単細胞壊死、尿細管肥大、尿細管巨大核、750 mg/kg 日以上の群の雄で腎臓の分裂像増加及び Ki67 陽性尿細管上皮細胞数の増加が認められた。

以上より、マウス 104 週間経口投与がん原性試験（4.2.3.4.1-1）において認められた雄マウスの腎腫瘍について発現機序を検討した結果、本試験において認められた尿細管単細胞壊死、尿細管肥大及び巨大核は細胞傷害を示唆する所見と考えられたことから、無毒性量は 500 mg/kg/日未満と判断されている。

2）ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-4）

雌雄 Wistar ラットに本薬 0（溶媒[24]）、30、100 及び 1000 mg/kg/日が 4 週間経口投与された。0 及び 1000 mg/kg/日群については、回復性試験群が設定され、4 週間の休薬による毒性所見の回復性が評価された。1000 mg/kg/日群の雌 1 例が投与 21 日目に死亡し、腎臓の両側性腎盂腎炎及び膀胱の慢性活動性貫壁性炎症が認められた。尿中グルコースの増加が尿路感染の素因となり、腎盂腎炎及び膀胱炎を誘発した可能性があることから、当該所見は本薬と関連している可能性は否定できないと判断された。

30 mg/kg/日以上の群で ALT 及び ALP の高値、血中グルコースの低値、100 mg/kg/日以上の群で摂餌量の高値、AST 及び BUN の高値、尿量の増加、1000 mg/kg/日以上の群で軟便、TG の高値、尿中ケトン体の増加、副腎重量の増加が認められた。血中グルコースの低値は本薬の薬理作用、尿量の増加は尿細管におけるグルコース再吸収阻害による浸透圧利尿、ALP の高値は腸管 SGLT1 阻害に続発した腸管型 ALP の放出、AST 及び ALT の高値は肝臓における糖新生の増加、TG 及び BUN の高値並びに尿中ケトン体の増加は脂肪及びタンパク代謝の増加、副腎重量の増加は血中グルコースの低値に対するストレス反応に起因する変化であり、毒性変化ではないと判断された。また、軟便は腸管 SGLT1 阻害に起因した変化であり、削痩等の一般状態の悪化等を伴わなかったことから、毒性変化ではないと判断された。

4 週間の休薬により、これらの所見には回復性が認められた。

以上より、1000 mg/kg/日群で本薬投与との関連が否定できない腎盂腎炎及び膀胱炎による死亡が認められたことから、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断されている。

3）ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-5）

雌雄 Wistar ラットに本薬 0（溶媒[24]）、30、100 及び 700 mg/kg/日が 13 週間経口投与された。0 及び 700 mg/kg/日群については、回復性試験群が設定され、4 週間の休薬による毒性所見の回復性が評価された。700 mg/kg/日群の雌 1 例が投与 11 週目に死亡した。一般状態の変化又は病理組織学的所見は認められず、死因は不明とされた。

30 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制、AST 及び ALT の高値、血清ナトリウムの低値、腎臓重量の増加、100 mg/kg/日以上の群で摂餌量の高値、血中グルコースの低値、ALP 及び BUN の高値、

腎臓の尿細管、乳頭及び腎盂における鉱質沈着、700 mg/kg/日群で軟便、TG 及び無機リンの高値、尿中ケトン体の増加、副腎及び肝臓重量の増加が認められた。

4 週間の休薬により、腎臓の鉱質沈着を除き、これらの所見には回復性が認められた。

以上より、30 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制が認められたが削痩等の一般状態の悪化を伴わなかったこと、100 mg/kg/日以上の群で腎臓の鉱質沈着が認められたが、自然発生性病変の増悪と考えられ、腎機能障害を伴わなかったことから、これらの所見は毒性変化とは判断されていない。しかしながら、700 mg/kg/日群において本薬投与との関連を否定できない死亡が認められたことから、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断されている。

4）ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-6）

雌雄 Wistar ラットに本薬 0（溶媒[24]）、30、100 及び 700 mg/kg/日が 26 週間経口投与された。0 及び 700 mg/kg/日群については、回復性試験群が設定され、13 週間の休薬による毒性所見の回復性が評価された。700 mg/kg/日群の雌 1 例が投与 8 日目に死亡し、新たな動物に置き換えられた。また、同群の雄 1 例が投与 38 日目に死亡した。これらの死亡動物の死因は不明とされたが、本薬投与に関連すると判断された。

30 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制、摂餌量の高値、血中グルコースの低値、BUN の高値、尿量の増加、副腎及び腎臓重量の増加、副腎の球状帯空胞化及び束状帯の肥厚、腎臓の尿細管及び乳頭の鉱質沈着、肝臓の肝細胞空胞化、甲状腺の軽微な濾胞細胞肥大、100 mg/kg/日以上の群で AST の高値、尿 pH の低値、肝臓重量の増加、腎臓の尿細管空胞化、膵臓の腺房上皮細胞空胞化、700 mg/kg/日群で ALT、ALP 及び TG の高値、血清ナトリウムの低値、無機リンの高値、尿中ケトン体の増加、結晶尿が認められた。

13 週間の休薬により、腎臓の鉱質沈着を除き、これらの所見には回復性が認められた。

以上より、上記所見の多くは本薬の薬理作用に関連した変化であるが、700 mg/kg/日群において本薬投与との関連を否定できない死亡が認められ、体重増加抑制も重篤と考えられたことから、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断されている。当該用量における曝露量（$AUC_{0\text{-}24\,h}$：雄で 47400 nM･h、雌で 87800 nM･h）は、日本人 2 型糖尿病患者に臨床最大用量（1 回 25 mg、1 日 1 回）投与時の血漿中本薬未変化体の曝露量（$AUC_{\tau,ss}$：6460 nM･h）[32] のそれぞれ約 7 倍及び 14 倍である。

5）イヌ 2 週間反復経口投与用量設定試験（4.2.3.2-7：参考資料）

雌雄ビーグル犬に本薬 0（溶媒[24]）、30、100、300 及び 500 mg/kg/日が 2 週間経口投与された。500 mg/kg/日群では体重減少が認められたため、投与 8 日目に 200 mg/kg/日に減量された（以下、「500/200 mg/kg/日群」）。

30 mg/kg/日以上の群で血中グルコースの低値、尿量の増加、100 mg/kg/日以上の群で下痢又は軟便、体重減少、間質性腎炎及び尿細管腎症、300 mg/kg/日以上の群で BUN の高値、腎乳頭の鉱質沈着、500/200 mg/kg/日群において、血清クレアチニン及び血清カルシウムの高値、前立腺の萎縮、大動脈及び心臓腱索の鉱質沈着が認められた。

以上より、100 mg/kg/日群で下痢又は軟便、体重減少、間質性腎炎及び尿細管腎症が認められたことから、無毒性量は 30 mg/kg/日と判断されている。

6）イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-9）

雌雄ビーグル犬に本薬 0（溶媒[24]）、10、30 及び 100 mg/kg/日が 4 週間経口投与された。0 及び 100 mg/kg/日群については、回復性試験群が設定され、8 週間の休薬による毒性所見の回復性が評価された。

10 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制又は体重減少、尿量の増加、30 mg/kg/日以上の群で下痢、血清ナトリウムの低値、前立腺の萎縮、100 mg/kg/日群で血清カルシウムの高値、間質性腎炎及び尿細管腎症が認められた。

8 週間の休薬により、間質性腎炎を除き、これらの所見には回復性が認められた。

以上より、30 mg/kg/日群で下痢、前立腺の萎縮が認められたことから、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている。

7）イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-10）

雌雄ビーグル犬に本薬 0（溶媒[24]）、10、30 及び 100 mg/kg/日が 13 週間経口投与された。0 及び 100 mg/kg/日群については、回復性試験群が設定され、13 週間の休薬による毒性所見の回復性が評価された。

10 mg/kg/日以上の群で下痢、肝細胞におけるグリコーゲン減少、30 mg/kg/日以上の群で削痩、脱水、体重増加抑制又は体重減少、肝臓の脂肪滴、30 mg/kg/日群の雌 1/3 例で間質性腎炎及び尿細管腎症、100 mg/kg/日群で摂餌量の低値、リンパ球数の低値、血中グルコースの低値が認められた。

13 週間の休薬により、これらの所見には回復性が認められた。

以上より、10 mg/kg/日群では下痢が認められたものの削痩等の一般状態の悪化を伴わなかったこと並びに 30 mg/kg/日群で間質性腎炎及び尿細管腎症が認められたことから、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている。

8）イヌ 26 週間反復経口投与毒性試験　（4.2.3.2-11）

雌雄ビーグル犬に本薬 0（溶媒[24]）、10、30 及び 100 mg/kg/日が 26 週間経口投与された。0 及び 100 mg/kg/日群については、回復性試験群が設定され、13 週間の休薬による毒性所見の回復性が評価された。

10 mg/kg/日以上の群で軟便及び下痢、血中グルコースの低値、30 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制又は体重減少、100 mg/kg/日群で摂餌量の低値、大腸の異常内容物（軟又は水様）が認められた。

13 週間の休薬により、これらの所見には回復性が認められた。

以上より、10 mg/kg/日群では軟便及び下痢が認められたものの一般状態の悪化を伴わなかったこと並びに 30 mg/kg/日以上の群では毒性と考えられる体重増加抑制又は体重減少が認められたことから、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている。

9）イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験　（4.2.3.2-12）

雌雄ビーグル犬に本薬 0（溶媒[24]）、10、30 及び 100 mg/kg/日が 52 週間経口投与された。0 及び 100 mg/kg/日群については、回復性試験群が設定され、13 週間の休薬による毒性所見の回復性が評価された。

10 mg/kg/日以上の群で軟便及び下痢、30 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制又は体重減少、100 mg/kg/日群で、脱水、削痩、摂餌量の低値、AST 及び ALP の高値、血中グルコース及び血清ナトリウムの低値、間質性腎炎及び尿細管腎症が認められた。

13 週間の休薬により、これらの所見には回復性が認められた。

以上より、10 mg/kg/日群では軟便及び下痢が認められたものの一般状態の悪化を伴わなかったこと並びに 30 mg/kg/日以上の群では毒性と考えられる体重増加抑制又は体重減少が認められたことから、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている。当該用量における曝露量（$AUC_{0\text{-}24\,h}$：雄で 88900 nM･h、雌で 82800 nM･h）は、日本人 2 型糖尿病患者に臨床最大用量（1 回 25 mg、1 日 1 回）投与時の血漿中本薬未変化体の曝露量（$AUC_{\tau,ss}$：6460 nM･h）[32] のそれぞれ約 14 倍及び 13 倍である。

（3）遺伝毒性試験（4.2.3.3.1-1～4.2.3.3.1-3、4.2.3.3.2-1、4.2.3.3.2-2）

細菌を用いる復帰突然変異試験が 1 試験、L5178Y $tk^{+/-}$マウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験が 2 試験及びラットを用いる骨髄小核試験が 2 試験実施され、本薬は遺伝毒性を示さないと判断されている。

（4）がん原性試験

1）マウス 104 週間経口投与がん原性試験（4.2.3.4.1-1）

雌雄 ICR マウスに本薬 0（溶媒 [24]：対照群 1）、0（溶媒 [24]：対照群 2）、100、300 及び 1000 mg/kg/日が 104 週間経口投与された。1000 mg/kg/日群の雄で生存率の低下が認められたため、同群の雄は投与 97 週目に途中剖検された。最終剖検時における各群の生存例数は、雄で 18/50、22/50、24/50、19/50、16/50 例、雌で 25/50、15/50、15/50、22/50、17/50 例であった。

腫瘍性病変として、1000 mg/kg/日群の雄において腎腫瘍（尿細管腺腫及び癌）が 5/50 例に認められ、近位尿細管単細胞壊死、尿細管上皮の肥大及び巨大核、嚢胞状過形成並びに異型性過形成を伴っていた。当該腫瘍は、慢性的かつ持続的な尿細管の変性、壊死及び再生に起因して発生した変化と判断された。なお、300 mg/kg/日群の雄 1/50 例においても尿細管腺腫が認められたものの、尿細管単細胞壊死、異型性過形成等の変化を伴わなかったことから、本薬投与と関連しない変化であると判断された。

非腫瘍性病変として、100 mg/kg/日以上の群で尿細管の嚢胞状過形成、萎縮及び巨大核、腎盂拡張、尿管拡張、膀胱拡張、肝細胞空胞化、300 mg/kg/日以上の群で尿細管肥大、1000 mg/kg/日群で尿細管の単細胞壊死及び異型性過形成が認められた。

以上より、非発がん用量は300 mg/kg/日と判断されている。当該用量における曝露量（$AUC_{0\text{-}24\,h}$：雄で51700 nM･h、雌で135000 nM･h）は、日本人2型糖尿病患者に臨床最大用量（1回25 mg、1日1回）投与時の血漿中本薬未変化体の曝露量（$AUC_{\tau,ss}$：6460 nM･h）[32]のそれぞれ約8倍及び21倍である。

2）ラット 104 週間経口投与がん原性試験（4.2.3.4.1-2）

雌雄 Wistar ラットに本薬 0（溶媒 [24]：対照群 1）、0（溶媒 [24]：対照群 2）、100、300 及び 700 mg/kg/日が 104 週間経口投与された。最終剖検時における各群の生存例数は、雄で 31/50、33/50、35/50、39/50、32/50 例、雌で 31/50、26/50、32/50、33/50、31/50 例であった。

腫瘍性病変として、300 mg/kg/日以上の群の雄で精巣の間細胞腫、700 mg/kg/日群の雄で腸間膜リンパ節の血管腫が認められた。

非腫瘍性病変として、100 mg/kg/日以上の群で尿細管の拡張及び空胞化、鉱質沈着（尿細管、腎盂、血管等）、腸間膜リンパ節の洞内組織球増加、色素沈着マクロファージ増加、肥満細胞増加及び洞内赤血球増加、膵臓の腺房細胞顆粒枯渇、肝臓の類洞細胞空胞化、大腿骨の骨端軟骨増加、300 mg/kg/日以上の群で腺胃のびらん又は潰瘍、胸骨の海綿骨増加、700 mg/kg/日群で精嚢の分泌減少が認められた。

以上より、非発がん用量は100 mg/kg/日と判断されている。当該用量における曝露量（$AUC_{0\text{-}24\,h}$：雄で79800 nM･h、雌で100000 nM･h）は、日本人2型糖尿病患者に臨床最大用量（1回25 mg、1日1回）投与時の血漿中本薬未変化体の曝露量（$AUC_{\tau,ss}$：6460 nM･h）[32]のそれぞれ約12倍及び15倍である。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）

雌雄 Wistar ラットに本薬 0（溶媒[24]）、100、300 及び 700 mg/kg/日が、雄には 58～60 日間（交配前 28 日間、交配期間中及び剖検前日まで）、雌には 22～35 日間（交配前 14 日間、妊娠 7 日（交尾が確認された場合）又は剖検前日（交尾が確認されなかった場合）まで）経口投与され、同じ用量群の雌雄が交配された。

雄動物では、100 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制及び摂餌量の高値が認められたものの、交尾率、授胎率、精子形成パラメータ（精子運動能、精巣及び精巣上体内平均精子数、精子産生速度、精子形態）に本薬投与による影響は認められなかった。

雌動物では、100 mg/kg/日以上の群で摂餌量の高値、700 mg/kg/日群では体重増加抑制（妊娠 0～7 日）及び軟便が認められたものの、性周期、交尾率、受胎率、黄体数、着床数、生存胚数、着床前及び着床後胚死亡率に本薬投与による影響は認められなかった。

以上より、700 mg/kg/日群で認められた体重増加抑制は重篤と考えられたことから親動物の一般毒性に対する無毒性量は 300 mg/kg/日、生殖機能及び初期胚発生に対する無毒性量は 700 mg/kg/日と判断されている。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-1、4.2.3.5.2-2）

妊娠 Wistar ラットに本薬 0（溶媒[24]）、100、300 及び 700 mg/kg/日が妊娠 6～17 日に経口投与され、妊娠 20 日に帝王切開された。

母動物への影響として、300 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制、摂餌量の低値（妊娠 6～9 日）、700 mg/kg/日群で体表面の汚れ、軟便が認められた。

胚・胎児発生への影響として、700 mg/kg/日群で骨格奇形（四肢骨の彎曲）が認められた。

以上より、300 mg/kg/日群では体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められたことから母動物の一般状態に対する無毒性量は100 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は300 mg/kg/日と判断されている。300 mg/kg/日における曝露量（$AUC_{0\text{-}24\,h}$：228000 nM･h）は、日本人2型糖尿病患者に臨床最大用量（1回25 mg、1日1回）投与時の血漿中本薬未変化体の曝露量（$AUC_{\tau,ss}$：6460 nM･h）[32]の約35倍である。

3）ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-3、4.2.3.5.2-4）

妊娠 NZW ウサギに本薬 0（溶媒[24]）、100、300 及び 700 mg/kg/日が妊娠 7～20 日に経口投与され、妊娠 29 日に帝王切開された。

母動物への影響として、100 mg/kg/日以上の群で体重減少（妊娠 7～10 日）、700 mg/kg/日群で流産又は全胚吸収（3/17 例）、摂餌量の低値（妊娠 7～13 日）、糞量減少が認められ、流産は摂餌量の低値に起因した変化と判断された。その後の期間において体重及び摂餌量への影響は認められなかった。

胚・胎児発生への影響として、700 mg/kg/日群で着床後胚死亡率の上昇が認められた。胎児に外表、内臓及び骨格異常は認められなかった。

以上より、母動物の一般状態及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 300 mg/kg/日と判断されている。300 mg/kg/日における曝露量（$AUC_{0\text{-}24\,h}$：608000 nM･h）は、日本人 2 型糖尿病患者に臨床最大用量（1 回 25 mg、1 日 1 回）投与時の血漿中本薬未変化体の曝露量（$AUC_{\tau,ss}$：6460 nM･h）[32] の約 94 倍である。

4）ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1、4.2.3.5.3-2）

妊娠 Wistar ラットに本薬 0（溶媒[24]）、100、300 及び 700 mg/kg/日が妊娠 6 日から哺育 20 日まで経口投与された。

母動物への影響として、700 mg/kg/日群で軟便、肛門・生殖器周囲の汚れ、妊娠 6～20 日の体重増加抑制、妊娠 6～9 日の摂餌量の低値が認められた。

F_1 出生児への影響として、100 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制、700 mg/kg/日群で生後 4～21 日の生存率低下が認められた。

以上より、本試験の最低用量である 100 mg/kg/日においても F_1 出生児への影響が認められたため、本試験は早期に中止され、追加試験が実施された。

妊娠 Wistar ラットに本薬 0（溶媒[24]）、10、30 及び 100 mg/kg/日が妊娠 6 日から哺育 20 日まで経口投与された。

母動物では、一般状態、体重、摂餌量、剖検所見、妊娠期間、分娩過程、乳汁中の総タンパク質、グルコース及び乳糖に本薬投与による影響は認められなかった。

F_1 出生児では、30 mg/kg/日以上の群で哺育期間中に体重増加抑制、100 mg/kg/日群で生後 22 日に学習及び記憶の障害が認められたが、生後 62 日には学習及び記憶への影響は認められなかった。また、F_1 出生児の離乳前及び離乳後の生存率、聴覚性驚愕反応、自発運動量、性成熟、生殖機能に影響は認められなかった。なお、F_2 胎児に本薬投与による影響は認められなかった。

以上より、母動物に対する無毒性量は 100 mg/kg/日、F_1 出生児の発生に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている。

（6）局所刺激性試験

1）ウサギ皮膚刺激性試験（4.2.3.6-1）

雄性 NZW ウサギの剃毛した背部皮膚に生理食塩水で湿らせた本薬（500 mg）を 4 時間塗布した試験において、皮膚の紅斑又は浮腫は認められず、本薬は皮膚刺激性を示さないと判断されている。

2）ウサギ眼刺激性試験（4.2.3.6-2）

雌性 NZW ウサギの右眼に本薬 10 mg を投与した試験において、刺激性を示す所見は認められず、本薬は眼刺激性を示さないと判断されている。

3）マウス皮膚感作性試験（4.2.3.6-3）

雌性 CBA/J マウスの耳介背面に溶媒[11]、本薬（5、10 及び 25 %（w/v））及び陽性対照（35 %（w/v）ヘキシルシンナムアルデヒド）を 3 日間塗布した局所リンパ節アッセイにおいて、本薬は皮膚感作性を示さないと判断されている。

(7) その他の毒性試験

1）毒性発生機序に関する試験

① マウス 7 日間反復経口投与腎機能検査及び毒性試験（4.2.3.7.3-2：参考資料）

雌雄 ICR マウスに本薬 0（溶媒[24]）、100 及び 1000 mg/kg/日が単回又は 7 日間反復経口投与され、腎機能及び毒性が評価された。

本薬の薬理作用に起因する浸透圧利尿及びそれに伴う尿中バイオマーカー（クレアチニン補正 Neutrophil galatinase-associated lipocalin（以下、「NGAL」）、シスタチン C、Kidney injury molecule 1（以下、「KIM-1」）、クラスタリン及びミクロアルブミン）の増加が認められたが、急性腎傷害を示唆する所見は認められなかった。

② マウス 13 週間反復経口投与病理発生作用機序試験（4.2.3.7.3-3：参考資料）

雌雄 ICR マウスに本薬 0（溶媒[24]）、100、300 及び 1000 mg/kg/日が 13 週間反復経口投与され、腎における病理作用機序及びトキシコゲノミクスが評価された。

本薬投与群で、本薬の薬理作用に起因する浸透圧利尿及びそれに伴う尿中バイオマーカー（クレアチニン補正 NGAL、シスタチン C、クラスタリン、KIM-1 及びミクロアルブミン）の増加が認められた。1000 mg/kg/日群の雄で腎尿細管の単細胞壊死、巨大核、上皮過形成、Ki67 陽性細胞数の増加が認められた。腎臓のトキシコゲノミクス解析では、対照群の腎臓で代謝酵素及びトランスポーターの遺伝子発現量に雌雄差があること、並びに雄におけるグルタチオン（以下、「GSH」）依存性解毒に関わる遺伝子発現量は雌よりも低いことが示された。

③ ラット 7 日間反復経口投与腎機能検査及び毒性試験（4.2.3.7.3-4：参考資料）

雌雄 Wistar ラットに本薬 0（溶媒[24]）及び 700 mg/kg/日が単回又は 7 日間反復経口投与され、腎機能及び毒性が評価された。

本薬の薬理作用に関連して、700 mg/kg/日群で BUN 及び無機リンの高値、尿量、尿中電解質（ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム及び無機リン）、尿中ガラクトース及び尿中バイオマーカー（クレアチニン補正シスタチン C、アルブミン、オステオポンチン、クラスタリン及び KIM-1）の増加が認められた。なお、尿 pH、ケトン体、血清バイオマーカー及びクレアチニンクリアランスに本薬投与による影響は認められなかった。

④ マウス腎尿細管上皮初代培養細胞を用いた *in vitro* 試験（4.2.3.7.3-5：参考資料）

雄マウスから腎尿細管上皮細胞が単離され、0.1～100 μM の本薬存在下で培養され、ブロモデオキシウリジン取込みにより細胞増殖及び Luminescent ATP-based cell viability assay により細胞傷害性が評価された。

細胞増殖及び細胞生存性に本薬による影響は認められず、本薬は雄マウス腎尿細管上皮細胞に対する直接的な細胞増殖作用及び細胞傷害性を示さないと判断されている。

⑤ 代謝物 M466/2 の細菌を用いた復帰突然変異試験（4.2.3.7.3-9、4.2.3.7.3-11：参考資料）

細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され（37℃で 48 時間培養）、代謝活性化系の有無にかかわらず、代謝物 M466/2 は遺伝子突然変異誘発能を有さないと判断されている。なお、37℃で 48 時間の培養後には M466/2 は分解されて M380/1 が生成され、M466/2 と M380/1 の総量に占める M380/1 の割合は 79.0～91.5 %であった。

⑥ 代謝物 M466/2 の CHO 細胞を用いた *in vitro* 小核試験（4.2.3.7.3-10：参考資料）

代謝物 M466/2 の小核形成能が、CHO 細胞を用いた *in vitro* 小核試験により評価された。

代謝活性化系存在下、短時間（4 時間）処理条件では、細胞傷害（51 %）が認められた濃度でも小核形成の増加は認められなかった。

代謝活性化系非存在下、短時間（4 時間）処理条件では、細胞傷害（50 %）が認められた濃度で、小核形成の有意な増加が認められた。再試験では細胞傷害（51 %）が認められたものの、小核形成の増加は認められなかった。

代謝活性化系非存在下、長時間（24 時間）処理条件では、細胞傷害（62 %）が認められた濃度で、小核形成の有意な増加が認められた。また、再試験においても、細胞傷害（41～66 %）の認められる濃度で濃度依存的な小核形成の有意な増加が認められた。

以上より、代謝物 M466/2 は細胞傷害の認められる濃度で小核形成能を有すると判断されている。

⑦ 代謝物 M466/2 のマウス腎尿細管上皮初代培養細胞を用いた *in vitro* 試験（4.2.3.7.3-12：参考資料）

雄マウスから腎尿細管上皮細胞が単離され、0.1～270.8 μM の代謝物 M466/2 存在下で約 24 時間培養され、Luminescent ATP-based cell viability assay 及び LDH-leakage assay により細胞傷害性が評価された。

M466/2 濃度依存的な細胞内 ATP の減少及び培養上清中 LDH の増加が認められたことから、M466/2 は雄マウス腎尿細管上皮細胞に対する細胞傷害性を示すと判断されている。なお、24 時間の培養後、M466/2 と M380/1 の総量に占める M380/1 の割合は 90.5 %以上であった。

⑧ *in vitro* アルデヒドトラップ試験（4.2.3.7.3-13：参考資料）

代謝物 M466/2 をリン酸緩衝液中で GSH の ^{3}H 標識体とともにインキュベートした試験において、M466/2 が分解されて生じる M380/1 及び 4-OH CTA が定量された。24 時間のインキュベーションによる M380/1 生成率（24 時間のインキュベーション後の M466/2 と M380/1 の総量に占める M380/1 の割合）は 93～96 %であった。また、14～40 時間のインキュベーションにより、M466/2 添加量の 17.5 %に相当する 4-OH CTA の GSH 付加体が検出された。

2）光安全性評価

本薬の紫外吸収スペクトルは 224 nm 及び 277 nm でピークを示し、290 nm 付近でのモル吸光係数は 135.5 $mol^{-1}cm^{-1}$ であること、ラットでは最長 26 週間、イヌでは最長 52 週間の反復経口投与毒性試験で、眼及び皮膚に毒性所見は認められなかったこと、並びに臨床試験において光毒性を示唆する有害事象は認められなかったことから、本薬に光毒性のリスクはないと判断されている。

3）不純物の安全性評価

「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日 医薬審発第 1216001 号（ICH Q3A ガイドライン））で規定された安全性確認の必要な閾値を超える規格値が設定された原薬中の不純物不純物C*、不純物D*及び不純物E*の安全性が評価された。

不純物C*についてはラット 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-4）、不純物D*及び不純物E*についてはラット 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-5）において、無毒性量投与時の当該不純物のヒト体表面積換算量が、本薬の 1 日臨床最大用量である 25 mg を投与したときの 5 倍以上であったことから、当該不純物の一般毒性については安全性上問題とならないと判断されている。

不純物C*、不純物D*及び不純物E*の遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験（4.2.3.7.6-5～7）及び CHO 細胞を用いる *in vitro* 小核試験（4.2.3.7.6-8～10）が実施され、いずれの不純物も代謝活性化系の有無に関わらず遺伝毒性を示さないと判断されている。

4）メトホルミン併用反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-13、4.2.3.2-14）

雌雄 Wistar ラットに本薬/メトホルミン塩酸塩として 0/0（溶媒[24]）、100/200、300/600、500/1000、500/0 及び 0/1000 mg/kg/日が 2 週間経口投与された。500/1000 mg/kg/日群では、投与 8 日目から 11 日目までに全例が死亡又は安楽死された。

すべての投与群で軟便、500/0 mg/kg/日群及びすべての併用投与群で血中グルコースの低値、AST、ALT 及び BUN の高値、尿中ケトン体の増加、500/0 mg/kg/日群、300/600 mg/kg/日以上の併用投与群及び 0/1000 mg/kg/日群で TG の高値、500/0 mg/kg/日群及び 300/600 mg/kg/日以上の併用投与群で脂肪組織減少、300/600 mg/kg/日以上の併用投与群で体重増加抑制又は体重減少、脱水、円背位、被毛粗剛、腎臓の鉱質沈着、水腎症、500/1000 mg/kg/日群で尿細管変性が認められたものの、本薬とメトホルミン塩酸塩の併用投与時に新たな毒性所見は認められなかった。

以上より、300/600 mg/kg/日以上の群では一般状態の悪化が認められたことから、本薬及びメトホルミン塩酸塩併用投与時の無毒性量は 100/200 mg/kg/日と判断されている。

雌雄 Wistar ラットに本薬/メトホルミン塩酸塩として 0/0（溶媒[24]）、50/100、100/200、200/400、200/0 及び 0/400 mg/kg/日が 13 週間経口投与された。0/0、200/400、200/0 及び 0/400 mg/kg/日群については、回復性試験群が設定され、4 週間の休薬による毒性所見の回復性が評価された。

すべての投与群で腎臓及び肝臓重量の増加、200/0 mg/kg/日群及びすべての併用投与群で摂餌量の高値、血中グルコース及び血清クロールの低値、200/0 mg/kg/日群、0/400 mg/kg/日群及び 100/200 mg/kg/日以上の併用投与群で無機リンの高値、200/0 mg/kg/日群及び 100/200 mg/kg/日以上の併用投与群で ALT、AST、ALP、BUN 及び TG の高値、200/0 mg/kg/日群及び 200/400 mg/kg/日群で体重増加抑制、200/400 mg/kg/日群で軟便、被毛の汚れ、血清ナトリウムの低値及び腎臓の鉱質沈着が認められたものの、本薬とメトホルミン塩酸塩の併用投与時に新たな毒性所見は認められなかった。

4 週間の休薬により、腎臓及び肝臓重量の増加並びに腎臓の鉱質沈着を除き、これらの所見には回復性が認められた。

以上より、100/200 mg/kg/日以上の併用投与群において酸塩基平衡障害を伴って毒性変化になる可能性がある低クロール血症[47]を呈する個体が認められたことから、本薬及びメトホルミン塩酸塩

[47] 申請者は血清クロール値が 85 mEq/L を下回った場合を「低クロール血症」と定義し、毒性変化と判断している。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

併用投与時の無毒性量は 50/100 mg/kg/日と判断されている。

上記 2 試験の結果、本薬とメトホルミン塩酸塩との併用投与時に新たな毒性所見は認められず、毒性学的観点から併用投与時の安全性に特段の懸念は認められないと判断されている。

5）リナグリプチン併用反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-15、4.2.3.2-16）

雌雄 Wistar ラットに本薬/リナグリプチンとして 0/0（溶媒[24]）、30/15、100/50、500/250 及び 500/0 mg/kg/日が 2 週間経口投与された。

すべての投与群で血中グルコース、BUN の高値、500/0 mg/kg/日群で体重増加抑制、500/0 及び 500/250 mg/kg/日群で AST 及び ALT の高値、胸腺及び脾臓重量の減少、盲腸の拡張、膵臓のチモーゲン顆粒減少及び脂肪萎縮、皮膚の脂肪萎縮、脾臓のリンパ萎縮、胸腺のリンパ萎縮及び単細胞壊死、500/250 mg/kg/日群で脱水、軟便、体重増加抑制又は体重減少、肝臓重量の減少、肝細胞萎縮、骨髄の造血細胞減少が認められたものの、本薬とリナグリプチンの併用投与時に新たな毒性所見は認められなかった。

以上より、本薬 500 mg/kg/日を投与すると体重への影響等が認められたことから、本薬及びリナグリプチン併用投与時の無毒性量は 100/50 mg/kg/日と判断されている。

雌雄 Wistar ラットに本薬/リナグリプチンとして 0/0（溶媒[24]）、30/6、30/15、100/20、300/60、300/0 及び 0/60 mg/kg/日が 13 週間経口投与された。0/0、300/60、300/0 及び 0/60 mg/kg/日群については、回復性試験群が設定され、6 週間の休薬による毒性所見の回復性が評価された。30/6 mg/kg/日/群の雌雄各 1 例及び 300/60 mg/kg/日群の雄の 1 例が死亡又は安楽死されたが、本薬投与との関連はないと判断されている。

すべての併用投与群及び 300/0 mg/kg/日群で体重増加抑制、血中グルコースの低値、BUN の高値、腎臓重量の増加、100/20 mg/kg/日以上の併用投与群でクレアチニンの高値、100/20 mg/kg/日以上の併用投与群及び 300/0 mg/kg/日群で ALP 及び無機リンの高値、腎皮質尿細管拡張、300/60 及び 300/0 mg/kg/日群で軟便、被毛の汚れ、毛づくろいの減少、冷触感、ALT 及び AST の高値が認められたものの、本薬とリナグリプチンの併用投与時に新たな毒性所見は認められなかった。

6 週間の休薬により、これらの所見には回復性が認められた。

以上より、300/60 mg/kg/日群で認められた所見は総合的に毒性所見と考えられたことから、無毒性量は 100/20 mg/kg/日と判断されている。

上記 2 試験の結果、本薬とリナグリプチンとの併用投与時に新たな毒性所見は認められず、毒性学的観点から併用投与時の安全性に特段の懸念は認められないと判断されている。

＜審査の概略＞

機構は、以下の（1）～（4）について検討を行い、毒性学的観点からヒトへの安全性上の懸念は低いと考え、申請者の回答を了承した。ただし、本薬の腎臓及び骨への影響並びにがん原性については、臨床の項で引き続き検討したいと考える（「4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（4）安全性について 6）腎障害、8）骨への影響、10）悪性腫瘍リスク」、「（7）特別な患者集団について 1）腎機能障害患者」の項を参照）。

（1）雄マウスの腎腫瘍について

申請者は、マウス 104 週間経口投与がん原性試験において、雄で認められた腎腫瘍（尿細管腺腫及び腺癌）の発現機序及びヒトへの外挿性について、以下のように説明している。

マウス、ラット及びヒト腎・肝ミクロソームにおける本薬の *in vitro* 代謝試験において、雄マウスの腎臓特異的な代謝物 M466/2 の生成が認められた（「（ii）薬物動態試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（5）その他の組織分布、代謝物及びトランスポーター等における薬物動態試験」の項を参照）。雄マウス腎尿細管培養細胞を用いた *in vitro* 試験において、本薬に細胞傷害性は認められなかったものの、M466/2 には細胞傷害性が認められており、M466/2 の非酵素的分解により M380/1 及び反応性の高い 4-OH CTA が生じることを踏まえると、M466/2 の分解により生成された 4-OH CTA により細胞傷害性が惹起されたと考える。*In vivo* 試験においても、マウス 13 週間反復経口投与毒性試験及びマウス 104 週間経口投与がん原性試験において、尿細管単細胞壊死、尿細管肥大、Ki67 陽性尿細管上皮細胞数の増加等の毒性所見が認められており、これらの所見は 4-OH CTA による細胞傷害及びそれに対する再生性変化と考えられる。以上の検討から、4-OH CTA による腎尿細管傷害が持続した結果、雄マウスで腎腫瘍が発生した可能性が高いと判断されている。また、嚢胞形成に対する感受性が高く、持続性の酸化ストレスに対する処理能力が低いとされる雄 ICR マウスの遺伝的素因及び SGLT2 阻害に起因する浸透圧性利尿作用による腎ストレスも腎腫瘍の発生に寄与している可能性がある。なお、本薬及び M466/2 は遺伝毒性を示さないと判断されており、本薬投与による腎腫瘍は遺伝毒性に起因したものではないと考える。

当該腎腫瘍のヒトへの外挿性については、雄マウスの腎臓における本薬の主代謝経路が酸化であるのに対して、ヒトにおける本薬の主代謝経路は抱合（*O*-グルクロン酸抱合）であり、ヒトで 4-OH CTA が生成されないことから、ヒトで腎尿細管傷害に伴う腎腫瘍が発現する可能性は低いと考える（「（ii）薬物動態試験成績の概要＜審査の概略＞ヒトにおける代謝物の影響について」の項を参照）。

（2）ラットの腸間膜リンパ節血管腫及び精巣間細胞腫について

申請者は、ラット 104 週間経口投与がん原性試験において認められた血管腫及び精巣間細胞腫の発現機序並びにヒトへの外挿性について、以下のように説明している。

ラット 104 週間経口投与がん原性試験において、雄で腸間膜リンパ節血管腫の発生頻度に統計学的に有意な増加が認められた。雄ラットではリンパ管・血管閉塞、慢性抗原刺激、溶血亢進、ヘモジデローシス及び鉄過負荷により腸間膜リンパ節血管腫の発生頻度が増加すると報告されている[48]。本薬のラットがん原性試験においても、リンパ管・血管閉塞を示唆する所見として腸間膜リンパ節の洞内赤血球及び溶血、ヘモジデローシス及び鉄過負荷を示唆する所見として赤血球崩壊及び色素貪食マクロファージの発生頻度増加、並びに慢性抗原刺激を示唆する所見として腸間膜リンパ節の洞内組織球及び肥満細胞の発生頻度増加が認められており、本薬の SGLT1 阻害作用による消化管障害に続発した変化と考えられる。本薬に遺伝毒性はないこと、自然発生性及び化学物質誘発性の血管腫を好発するマウスにおいて本薬投与による血管増殖性病変は認められていないこと、並びにイヌにおいても血管増殖性病変は認められていないことに加え、ヒトの腸間膜リンパ節を含む体各部のリンパ節に発生する血管腫は非常に稀な腫瘍であり、ほとんど報告されていないこと、表層リ

[48] Cohen SM, *et al*., *Toxicol Sci*, 2009; 111: 4-18、Radi ZA, *et al*., *Regul Toxicol Pharmacol*, 2012; 64: 435-441

ンパ節に発生する傾向があり、女性における発生頻度が男性より高いと報告されている[49]ことを踏まえると、ラットがん原性試験において認められた血管腫のヒトへの外挿性は低いと考えられる。

ラット 104 週間経口投与がん原性試験において認められた精巣間細胞腫の増加は、ラットをカロリー制限餌で飼育して体重増加抑制が生じた場合に、精巣間細胞腫の発生頻度増加及び血中プロラクチン値低下が認められたとの報告を踏まえると[50]、本薬の薬理作用に伴う体重増加抑制に関連した病変と考えられる。プロラクチンはラットの精巣間細胞における LH 受容体の発現維持に必要であり[51]、プロラクチンが低下すると精巣間細胞における LH 受容体が減少し、間細胞におけるテストステロン産生が低下する。その結果、下垂体からの LH 分泌が上昇し、LH が精巣間細胞の増殖刺激となってラットに間細胞の過形成及び腫瘍を誘発することがドーパミン作動薬で報告されている[52]。本薬投与により体重増加抑制が認められていることから、カロリー制限時と同様に、本薬を投与されたラットにおいてもプロラクチンの低下及び LH の上昇が生じ、精巣間細胞腫を誘発した可能性があると考えられる。なお、ヒトでは、精巣間細胞における LH 受容体は少ないこと、LH 分泌の上昇により間細胞の増殖が生じないこと、間細胞にプロラクチン受容体は発現しないこと、及び LH 受容体の発現維持にプロラクチンは必要でないこと[53]から、ラットがん原性試験において認められた精巣間細胞腫のヒトへの外挿性は低いと考えられる。

(3) 腎臓への影響について

申請者は、本薬の薬理学的標的が腎尿細管であることを踏まえ、本薬が臨床使用時に直接的に腎障害を生じる可能性について、以下のように説明している。

マウス、ラット及びイヌでは、本薬を反復投与した際に尿細管拡張が高頻度に認められ、当該所見は本薬の SGLT2 阻害作用に伴って近位尿細管内の流速及び尿細管内圧が高まったことにより生じたと考えられる[54]。また、ラットでは尿細管及び腎盂の鉱質沈着が認められ、当該所見は高用量の本薬投与により生じた SGLT1 阻害作用に関連した変化と考えられる（「(4) 骨への影響について」の項を参照）。腎臓において認められたこれらの病理所見は、本薬の薬理作用を介した影響であり、腎尿細管に対する本薬の直接的作用ではないと判断されている。

イヌでは間質性腎炎及び尿細管腎症が認められた。最長の試験であるイヌ52週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-12）では、100 mg/kg/日群において軽微から軽度の間質性腎炎及び軽微から中等度の尿細管腎症が認められ、これらの所見は薬剤誘発性の慢性間質性腎炎に伴って認められる場合があることから、本薬投与に起因した毒性変化と判断されている。当該用量における曝露量（$AUC_{0\text{-}24\,h}$：雄で1040000 nM･h、雌で1240000 nM･h）は、日本人2型糖尿病患者に臨床最大用量（1回25 mg、1日1回）投与時の血漿中本薬未変化体の曝露量（$AUC_{\tau,ss}$：6460 nM･h）[32]のそれぞれ約161倍及び192倍であり、本薬の臨床使用時に腎障害が生じる可能性は低いと考える。

なお、雄マウスでは、腎腫瘍の発生頻度増加に関与していると考えられる慢性的な腎傷害（単細胞壊死、慢性腎症の悪化）及び再生変化（嚢胞状過形成、異型性過形成）を示す毒性所見が認めら

---

49 Elgoweini M, *et al*., *Arch Pathol Lab Med*, 2012; 136: 110-112

50 Roe FJC, *et al*., *Food Chem Toxicol*, 1995; 33 Suppl 1: 1S-100S

51 Zipf WB, *et al*., *Biol Reprod,* 1981; 24: 306-310

52 Cook JC, *et al*., *Crit Rev Toxicol*. 1999; 29: 169-261、Pretice DE, *et al*., *Hum Exp Toxicol*, 1995; 14 : 562-572

53 Cook JC, *et al*., *Crit Rev Toxicol*. 1999; 29: 169-261、Clegg ED, *et al*., *Reprod Toxicol*, 1997; 11: 107-121、Holland F.J., *Metabolism Clin. N. Amer*., 1991; 20: 191-210、Wahlstrom T, *et al*., *J Clin Endocrinol Metab*, 1983; 57: 825-830

54 Vallon V, *et al*., *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10: 2569-2576

れたものの、一連の探索的毒性試験の結果、当該所見は雄マウス特異的代謝物によるものであり、ヒトへの外挿性はないと考える。

(4) 骨への影響について

機構は、ラット 104 週間経口投与がん原性試験において認められた胸骨の海綿骨増加の発現機序及びヒトへの外挿性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットがん原性試験において、骨折等の一般症状の変化や骨の脆弱化を示す病理組織学的所見を伴わなかったものの、雄ラットで胸骨の海綿骨増加が認められた。ラクチトール、乳糖、ソルビトール、キシリトール等の浸透圧性下痢を誘発する化合物では、腸におけるカルシウムの取込みの亢進並びに腎臓及びその他の器官における鉱質沈着が報告されている[55]。ラットを用いた本薬の毒性試験において、腎臓の鉱質沈着が認められた用量で一般状態の変化（軟便及び下痢）又は血清ナトリウムの低値が認められた。これらの所見は、本薬の SGLT1 阻害作用により腸管におけるグルコースの吸収阻害が生じ、腸管内のグルコース濃度が上昇した結果、浸透圧性下痢を生じたことを示唆するものと考えられる。また、腸管内のグルコースは腸内細菌による発酵材料となり、その結果、腸管内 pH が低下し、カルシウムのイオン化と吸収促進が生じ、海綿骨増加、軟部組織への鉱質沈着、高カルシウム血症及び骨バイオマーカーの変動を生じると考えられる[56]。本薬の SGLT2 と SGLT1 の親和性の比はヒトでは 2677 倍であるのに対して、ラットでは 63 倍であり、SGLT2 に対する本薬の選択性が低いこと（4.2.1.1-10）、臨床試験において骨形成に関する有害事象又は本薬投与によって骨折が増加するという報告はなく、骨のバイオマーカーであるビタミン D、上皮小体ホルモン、カルシウム、無機リン、ALP 又は尿中 N-テロペプチド/クレアチニン比に意義のある変動は認められなかったことから、本薬の SGLT1 阻害による骨への影響が、ヒトの臨床推奨用量で生じる可能性は低いと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の臨床開発においては、2 種類の素錠（TF1、TF2）及び 1 種類のフィルムコーティング錠（FF）が使用され、臨床試験（評価資料）で使用された製剤の内訳は、表 5 のとおりであった。

表 5　臨床試験（評価資料）で使用された製剤

製剤の種類	試験番号	
	国内	海外（国際共同治験を含む）
TF1（0.5、5、25 及び 100 mg）	－	1245.1、1245.4
TF2（1、5 及び 25 mg）	1245.5、1245.15	1245.6、1245.7、1245.12、1245.13、1245.17、1245.27、1245.30、1245.51
FF　（2.5、5、10[a]及び 25[a] mg）	1245.38、1245.52、1245.53	1245.16、1245.18、1245.20、1245.31、1245.36、1245.40、1245.41、1245.42、1245.43、1245.45、1245.50、1245.51、1245.58、1245.63、1245.79、1245.83

－：該当せず
a) 申請製剤

[55] Roe FJC, *et al.*, *Swed Dent J*, 1984; 8: 99-111、Okazaki S, *et al.*, *J Toxicol Sci*, 1994; 19 Suppl 3: 377-404、Fukahori M, *et al.*, *J Pharm Pharmacol*, 1998; 50: 1227-1232

[56] Tirmenstein M, *et al.*, *Int J Toxicol*, 2013; 32: 336-350

ヒト生体試料中の本薬未変化体及び代謝物の定量には高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法が用いられ、血漿中及び尿中の本薬未変化体の定量下限は 1.11 nM 及び 4.44 nM、グルクロン酸抱合体[57]の定量下限は 7.50 nM 及び 45.0 nM であった[42]。また、本薬の放射標識体の測定には液体シンチレーションカウンターが用いられた。

生物薬剤学に関する評価資料として、海外で実施された食事の影響及びバイオアベイラビリティ比較試験（1245.79 試験）、TF2 に対する申請製剤の相対的バイオアベイラビリティ比較試験（1245.51 試験）、参考資料として海外臨床試験 3 試験（1245.3、1275.3 及び 1276.5 試験）が提出された。以下に主な試験成績を記述する。

（1）FF に対する食事の影響及びバイオアベイラビリティ比較試験（5.3.1.1-2：1245.79 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞）

外国人健康成人（目標被験者数 18 例）を対象に、申請製剤（FF）である 25 mg 錠の食事の影響及び申請製剤（FF）である 10 mg 錠と 25 mg 錠のバイオアベイラビリティを検討するため、非盲検無作為化 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期に本剤 10 mg、25 mg を 10 時間の絶食下（空腹時投与）、又は本剤 25 mg を高脂肪食摂取後[58]（食後投与）に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間以上とされた。

総投与例数 18 例全例が薬物動態[59]及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 10 mg、25 mg を空腹時投与及び本剤 25 mg を食後投与したときの血漿中本薬未変化体の C_{max}（平均値、以下同様）は 377、867 及び 542 nM、$AUC_{0-\infty}$は 2360、5550 及び 4650 nM･h、t_{max}（中央値）は 1、1 及び 2.5 時間であった。本剤 25 mg の空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）とその 90 %信頼区間は、63.22［56.74, 70.44］%及び 84.04［80.86, 87.34］%であった。空腹時投与について、本剤 10 mg に対する 25 mg の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（本剤 25 mg/本剤 10 mg）とその 90 %信頼区間は、2.30［2.08, 2.53］及び 2.36［2.28, 2.44］であった。

安全性について、有害事象は本剤 10 mg の空腹時投与の 4/18 例に 5 件、本剤 25 mg の空腹時投与の 2/18 例に 2 件、本剤 25 mg の食後投与の 2/18 例に 6 件認められた。このうち、治験薬との因果関係の否定できない有害事象（以下、「副作用」）は、本剤 10 mg の空腹時投与の 1/18 例に 1 件（頭痛）及び本剤 25 mg の食後投与の 1/18 例に 4 件（回転性めまい/腹痛/悪心/嘔吐）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（2）バイオアベイラビリティ比較試験（5.3.1.2-1：1245.51 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞）

外国人健康成人（目標被験者数 24 例）を対象に、臨床試験用製剤（TF2）である 25 mg 錠と申請製剤（FF）である 25 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティを検討するため、非盲検無作為化 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各投与期において、25 mg の 2 製剤を 10 時間以上の絶食下に単回経口投与とされた。各期の休薬期間は 7 日間以上とされた。

---

57 2-*O*-グルクロン酸抱合体、3-*O*-グルクロン酸抱合体、6-*O*-グルクロン酸抱合体を含む。

58 治験薬投与 30 分前に高脂肪高カロリー食を与え、30 分以内に完食することとされた。

59 本剤 25 mg の食後投与時に嘔吐を発現した 1 例は薬物動態解析対象集団から除外された。

総投与例数 24 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち逸脱の 1 例[60]を除く 23 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、臨床試験用製剤（TF2）に対する申請製剤（FF）の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（FF/TF2）とその 90 %信頼区間は、99.46［90.18, 109.68］%及び 101.67［98.10, 105.37］%であった。

安全性について、有害事象は申請製剤（FF）投与時の 1/22 例に 1 件、臨床試験用製剤（TF2）投与時の 7/23 例に 13 件に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。重篤な有害事象は臨床試験用製剤（TF2）投与時の 1 例（前兆を伴う片頭痛）に認められたが、その後、回復した。投与中止に至った有害事象は、臨床試験用製剤（TF2）投与時の 2 例（前兆を伴う片頭痛、下痢/悪心/嘔吐）に認められた。死亡例は認められなかった。

（ii）臨床薬理試験の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、国内臨床試験 5 試験（1245.5、1245.15、1245.20、1245.38 及び 1245.53 試験）、海外臨床試験 21 試験（1245.1、1245.4、1245.6、1245.7、1245.8、1245.12、1245.13、1245.16、1245.17、1245.18、1245.27、1245.30、1245.40、1245.41、1245.42、1245.43、1245.45、1245.50、1245.58、1245.63 及び 1245.83 試験）、参考資料として海外臨床試験 3 試験（1245.2．1245.44 及び 1276.9 試験）の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験の成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

（1）ヒト生体試料を用いた試験（5.3.2.1-1、5.3.2.1-2、5.3.2.2-2、5.3.2.2-3、5.3.2.2-6、5.3.2.2-9、5.3.2.2-10、5.3.2.2-11、5.3.2.2-12、5.3.2.3-3）

ヒトにおける本薬の ^{14}C 標識体（0.01～1.0 μg/mL）の血漿タンパク結合率（平均値、平衡透析法）は、82.0～84.5 %、ヒト血清アルブミン（4 %）及び α1-酸性糖タンパク（0.07 %）に対する本薬の ^{14}C 標識体（0.01～1.0 μg/mL）の結合率は、80.3～83.6 及び 10.6～16.6 %であった。

ヒト血液に本薬の ^{14}C 標識体（0.3 及び 1 μg/mL）を添加したときの血球への分配比は 0.323 及び 0.301 であった。

ヒト多剤耐性タンパク質 1 を発現させたイヌ腎臓細胞株（以下、「MDCK-MDR1」）を用いて本薬の ^{14}C標識体（1～50 μM）の透過性を検討した結果、膜透過比（B→A（基底膜側から管腔側）/A→B（管腔側から基底膜側））は、すべての濃度で 10 以上であった。また、本薬の ^{14}C標識体（1～50 μM）の分泌はP-糖タンパク質（以下、「P-gp」）阻害剤（LY335979：ゾスキダル）の添加により、ほぼ完全に阻害された。MDCK-MDR1 細胞を用いて本薬の ^{14}C標識体（1～200 μM）のP-gp阻害作用をジゴキシン及びパクリタキセルを用いて検討した結果、阻害作用は認められなかった。Caco-2 細胞を用いて本薬の ^{14}C標識体（1 μM）の透過性を検討した結果、分泌方向の透過性を示したが、P-gp阻害剤（LY335979：ゾスキダル）の添加により 23 %阻害され、乳がん耐性タンパク質（以下、「BCRP」）阻害剤（プラゾシン）の添加により 50 %阻害された。また、P-gp阻害剤及びBCRP阻害剤両方の添加により 84 %阻害された。

有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1[61]、OAT3、有機アニオントランスポーターポ

[60] 申請製剤（FF）の投与後に他の治験に参加していることが発覚し、臨床試験用製剤（TF2）の投与は実施されなかった。

[61] 時間依存的な取込み及び阻害剤による取込み阻害が認められなかったことから、濃度依存的な取込みについては検討されていない。

リペプチド（以下、「OATP」）1B1、OATP1B3 及び有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）2 をコードする相補的 RNA を注入したアフリカツメガエル卵母細胞を用いて、これらのトランスポーターによる本薬の ^{14}C 標識体（10 μM）の能動輸送を検討した結果、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 注入細胞で時間依存的な取込みが認められた。また、OAT3 及び OATP1B1 注入細胞では、阻害剤（プロベネシド及びリファンピシン）の添加により有意な取込みの阻害が認められた。さらに、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 による本薬の ^{14}C 標識体（1～1000 μM）の濃度依存的な取込みは 300 μM で飽和が認められた。

OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞、並びに BCRP 又は多剤耐性関連タンパク質（以下、「MRP」）2 を発現した反転膜小胞を用いて、本薬の ^{14}C 標識体（0.1～1000 μM）による各トランスポーターの阻害作用を検討した結果、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、BCRP 及び MRP2 に対する IC_{50} 値は 295、71.8、58.6、45.2、114 及び 1399 μM であり、OAT1 及び OCT2 については 1000 μM 超であった。

各種のヒト遺伝子組換えウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（以下、「UGT」）分子種（UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17）を用いて本薬（687 nM 及び 10 μM）の代謝について検討した結果、代謝物の M626/2（6-*O*-グルクロン酸抱合体）の生成はいずれの用量においても定量下限未満で、本薬 10 μM では rUGT2B7 を介して M626/1（2-*O*-グルクロン酸抱合体）が生成された。本薬 687 nM では rUGT1A3、rUGT1A8 及び rUGT1A9 を介して、本薬 10 μM では rUGT1A3、rUGT1A8、rUGT1A9 及び rUGT2B7 を介して M626/3（3-*O*-グルクロン酸抱合体）が生成された。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬（0～50 μM）の UGT1A1 プローブ基質（β-エストラジオール）に対する阻害作用について検討した結果、IC_{50} 値は 50 μM 超であった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種のプローブ基質（CYP1A2：フェナセチン、CYP2A9：ジクロフェナク、CYP2C19：(*S*)-メフェニトイン、CYP2D6：ブフラロール、CYP3A4：テストステロン及びミダゾラム）を用いて本薬の CYP 分子種に対する阻害作用について検討した結果、CYP2C9 のみ IC_{50} 値が算出され、その IC_{50} 値は約 150 μM であった。また、その他の CYP 分子種の IC_{50} 値は CYP1A2 が 100 μM 超、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 は 150 μM 超であった。

各種のヒト遺伝子組換え CYP 分子種（CYP2C9、2D6 及び 3A4）を用いて、NADPH 存在下で各プローブ基質（ジクロフェナク、デキストロメトルファン、ミダゾラム）を用いて本薬（0～100 μM）の CYP 分子種に対する不可逆的な阻害作用について検討した結果、不可逆的な阻害作用は認められなかった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種のプローブ基質（CYP2C8：アモジアキン、CYP3A4[62]：ミダゾラム又はテストステロン）を用いて NADPH の存在下、本薬（0～100 μM）及びグルクロン酸抱合代謝物（M626/2、M626/1、M626/3：0～100 μM）の不可逆的な阻害作用について検討した結果、不可逆的な阻害作用は認められなかった。また、CYP 分子種のプローブ基質（CYP2B6：ブプロピオン、CYP2C8：アモジアキン、CYP3A4[63]：ミダゾラム又はテストステロン）を用いて可逆的な阻害作用について検討した結果、薬物相互作用が起こる可能性は低いことが示唆された[64]。

---

[62] グルクロン酸抱合代謝物における不可逆的阻害作用が検討され、本薬による不可逆的阻害作用については検討されていない。

[63] グルクロン酸抱合代謝物における可逆的阻害作用が検討され、本薬による可逆的阻害作用については検討されていない。

[64] 本薬の CYP2B6 及び CYP2C8 に対する IC_{50} 値は 50 及び 100 μM 超、M262/2 の CYP2C8 及び 3A4 に対する IC_{50} 値はいずれも 100 μM 超、M262/1 の CYP2C8 及び 3A4 に対する IC_{50} 値は 20 及び 100 μM 超、M262/3 の CYP2C8 及び 3A4 に対する IC_{50} 値は 20 及び 95 μM 超であった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種のプローブ基質（CYP1A2：フェナセチン、CYP2B6：ブプロピオン、CYP2C19：*(S)*-メフェニトイン）を用いて NADPH の存在下、本薬（0～100 μM）の各 CYP 分子種に対する不可逆的な阻害作用を検討した結果、不可逆的な阻害作用は認められなかった。

ヒト初代培養肝細胞（n=3）を用いて本薬（0.1～30 μM）の CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導作用を検討した結果、陽性対照（3-メチルコラントレン、フェノバルビタール、リファンピシン）に対する酵素活性及び mRNA の増加はいずれも 5 %以下であった。

(2) 健康成人における検討

1) 日本人健康成人を対象とした単回漸増投与試験（5.3.3.1-3：1245.5 試験＜20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月＞）

日本人健康成人男性（目標被験者数 48 例）を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 1、5、10、25 又は 100 mg を 10 時間以上の朝絶食下に単回経口投与とされた。また、本剤 10 mg を単回経口投与した 1 時間後に 75 g のグルコースを摂取した経口糖負荷試験（以下、「OGTT」）が実施された。各ステップの被験者（8 例）のうち、プラセボ群に 2 例、本剤群に 6 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 48 例全例が安全性及び薬力学的作用[65]解析対象集団とされ、このうち本剤を投与された 36 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6　本剤単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

用量	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (nM･h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	V_Z/F (L)	$fe_{0-72\,h}$ (%)	$CL_{R,\,0-72\,h}$ (mL/min)
1 mg	36.6 (23.9)	1.25 (1.00, 2.00)	266 (23.1)	7.76 (13.9)	145 (21.6)	96.5 (21.6)	23.3 (13.0) a)	32.4 (20.2) a)
5 mg	166 (26.6)	2.00 (0.75, 2.00)	1140 (10.2)	9.60 (19.9)	163 (10.2)	137 (27.6)	22.4 (9.97)	36.5 (9.57)
10 mg	379 (19.4)	1.50 (1.00, 3.00)	2670 (10.6)	9.88 (29.7)	140 (9.87)	119 (30.3)	21.3 (14.7)	29.9 (16.2)
25 mg	661 (10.4)	2.00 (1.00, 4.00)	6180 (13.4)	11.7 (30.1)	152 (14.0)	151 (26.4)	22.9 (16.7)	34.8 (16.8)
100 mg	2980 (31.2)	2.50 (0.75, 4.00)	22800 (25.5)	11.6 (31.9)	172 (28.7)	171 (40.9)	22.9 (17.7)	38.7 (19.0)
10 mg +OGTT	449 (28.9)	1.75 (0.75, 4.00)	3000 (14.1)	7.78 (12.7)	125 (14.3)	85.2 (24.8)	29.4 (4.48) a)	35.3 (10.2) a)

n=6、平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値（最小値, 最大値）
C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$AUC_{0-\infty}$：血漿中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、$t_{1/2}$：消失半減期、CL/F：見かけのクリアランス、V_Z/F：見かけの分布容積、$fe_{0-72\,h}$：投与 72 時間後までの累積尿中排泄率、
$CL_{R,\,0-72\,h}$：投与 72 時間後までの腎クリアランス、OGTT：経口糖負荷試験
a) n=5

薬力学的作用について、プラセボ、本剤 1、5、10、25 及び 100 mg を投与したときの投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量（平均値）は、0.0443、19.6、43.2、50.6、62.0 及び 74.3 g であった。10 mg+OGTT 群において、糖負荷後 5 時間までの累積尿中グルコース排泄量は、本剤 10 mg 投与前では定量下限未満であったのに対し、本剤 10 mg 投与後では 15.9 g であった。

安全性について、有害事象はプラセボ投与時の 1/12 例に 1 件、本剤 1 mg 投与時において 1/6 例に 1 件、5 mg 投与時の 1/6 例に 1 件、10 mg 投与時の 2/12 例に 3 件、100 mg 投与時の 3/6 例に 3

[65] 10 mg+OGTT 群の 1 例は一部の蓄尿サンプルを紛失したため、それ以降の蓄尿量は算出されなかった。

件認められた。このうち、本剤 1 mg 投与時の 1/6 例に 1 件（頭痛）、100 mg 投与時の 2/6 例に 2 件（頭痛、傾眠、各 1 件）が副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2）外国人健康成人を対象とした単回漸増投与試験（5.3.3.1-1：1245.1 試験＜20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月＞）

外国人健康成人男性（目標被験者数 72 例）を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 0.5、2.5、10、25、50、100、200、400 又は 800 mg を 10 時間以上の朝絶食下に単回経口投与とされた。さらに、本剤 50 mg 群では治験薬投与 1 時間後に 75 g のグルコースを摂取した OGTT が実施され、用量漸増時の単回経口投与との間の休薬期間は 7 日間以上とされた。各ステップの被験者（8 例）のうち、プラセボ群に 2 例、本剤群に 6 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 70 例全例が安全性及び薬力学的作用解析対象集団とされ、このうち本剤を投与された 52 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7　本剤単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

用量	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (nM･h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	V_Z/F (L)	$fe_{0-72\ h}$ (%)	$CL_{R,\ 0-72\ h}$ (mL/min)
0.5 mg	9.33 (40.0)	1.51 (0.98, 3.02)	61.2 (28.1)	5.57 (12.4)	317 (20.8)	153 (25.7)	15.2 (28.9)	51.3 (22.4)
2.5 mg	53.2 (11.7)	1.75 (0.98, 2.98)	396 (11.0)	8.57 (6.86)	236 (11.2)	174 (8.29)	17.4 (14.8)	41.3 (22.2)
10 mg	226 (20.4)	1.50 (0.98, 2.03)	1730 (21.8)	13.1 (30.9)	224 (24.3)	241 (17.4)	18.6 (13.2)	41.1 (10.1)
25 mg	505 (25.9)	2.05 (1.00, 3.02)	3830 (21.5)	10.2 (20.9)	252 (23.7)	218 (24.4)	15.0 (16.0)	37.7 (24.9)
50 mg a)	1110 (24.6)	1.50 (0.75, 3.00)	8580 (19.6)	10.3 (18.0)	221 (16.5)	199 (31.2)	14.4 (3.99)	32.1 (22.7)
100 mg a)	2500 (26.7)	1.00 (0.75, 3.00)	16500 (14.5)	10.6 (23.5)	228 (16.7)	209 (30.4)	18.0 (23.5)	40.7 (22.3)
200 mg	3490 (23.4)	1.76 (1.00, 2.98)	31200 (20.1)	11.1 (23.7)	245 (20.1)	229 (23.4)	18.7 (18.5)	45.6 (20.0)
400 mg	6060 (28.4)	2.03 (0.75, 4.00)	46600 (21.8)	11.2 (32.4)	332 (26.0)	308 (24.0)	15.1 (15.2)	49.5 (19.8)
800 mg	7950 (22.8)	1.52 (0.73, 2.02)	70200 (13.6)	11.2 (14.5)	429 (15.6)	421 (27.3)	11.0 (21.8)	47.3 (21.2)
50 mg a) +OGTT	951 (31.5)	1.50 (1.47, 5.98)	8090 (15.3)	8.83 (20.9)	233 (15.9)	175 (14.3)	13.3 (20.1)	35.5 (25.1)

n=6、平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値（最小値, 最大値）
C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$AUC_{0-\infty}$：血漿中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、$t_{1/2}$：消失半減期、CL/F：見かけのクリアランス、V_Z/F：見かけの分布容積、$fe_{0-72\ h}$：投与 72 時間後までの累積尿中排泄率、
$CL_{R,\ 0-72\ h}$：投与 72 時間後までの腎クリアランス、OGTT：経口糖負荷試験
a) n=5

薬力学的作用について、プラセボ、本剤 0.5、2.5、10、25、50、100、200、400 及び 800 mg を投与したときの投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量（平均値）は、0.058、3.12、30.6、47.9、56.5、63.6、78.6、69.1、90.8 及び 61.6 g であった。50 mg 投与時（OGTT 実施）において、糖負荷後 4 時間までの累積尿中グルコース排泄量は、本剤 50 mg 投与前では 0.044 g であったのに対し、本剤 50 mg 投与後では 12.2 g であった。

安全性について、有害事象はプラセボ投与時の 4/18 例に 5 件、本剤 0.5 mg 投与時の 1/6 例に 1 件、10 mg 投与時の 1/6 例に 1 件、25 mg 投与時の 1/6 例に 1 件、50 mg 投与時の 3/5 例に 4 件、200 mg 投与時の 2/6 例に 3 件、400 mg 投与時の 4/6 例に 6 件、800 mg 投与時の 1/6 例に 1 件、50 mg 投与時（OGTT 実施）の 1/5 例に 4 件認められた。このうち、プラセボ投与時の 2/18 例に 2 件（頭痛 2 件）、本剤 10 mg 投与時の 1/6 例に 1 件（頭痛）、25 mg 投与時の 1/6 例に 1 件（頭痛）、50 mg 投与時の 1/5 例に 1 件（下痢）、200 mg 投与時の 2/6 例に 3 件（頭痛、口内乾燥、熱感、各 1 件）、400 mg 投与時の 4/6 例に 5 件（頭痛 3 件、下痢、悪心、各 1 件）、800 mg 投与時の 1/6 例に 1 件（頭痛）が副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3）マスバランス試験（5.3.3.1-2：1245.8 試験＜20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月＞）

外国人健康成人男性（目標被験者数 8 例）を対象に、本薬の ^{14}C 標識体単回経口投与時の薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬の ^{14}C 標識体 50 mg を 10 時間以上の絶食下に単回経口投与とされた。

総投与例数 8 例全例が薬物動態解及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の ^{14}C 標識体単回経口投与時の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8　本薬の ^{14}C 標識体単回経口投与時の薬物動態パラメータ

測定対象		C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (nM･h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	V_Z/F (L)
放射能	血液中	1470 (21.3)	1.00 (0.750, 1.50)	11000 (19.5)	8.68 (12.8)	175 (19.4)	131 (21.3)
	血漿中	2200 (21.4)	1.00 (0.750, 1.00)	16100 (20.9)	9.15 (6.94)	120 (20.5)	94.4 (21.4)
本薬未変化体	血漿中	2260 (20.9)	0.875 (0.750, 1.00)	15600 (19.5)	15.9 (46.3)	123 (19.0)	167 (48.0)

平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値（最小値, 最大値）
C_{max}：最高血中濃度、t_{max}：最高血中濃度到達時間、$AUC_{0-\infty}$：血中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、$t_{1/2}$：消失半減期、CL/F：見かけのクリアランス、V_Z/F：見かけの分布容積

投与 168 時間後における総放射能の尿中及び糞中排泄量（平均値）の合計は投与放射能の 95.6 %であり、その内訳は尿中及び糞中で 54.4 及び 41.2 %であった。投与 168 時間後における本薬未変化体の累積尿中排泄率は 28.6%であった。

安全性について、有害事象は 5/8 例に 9 件認められた。このうち、3/8 例に 4 件（鼓腸、腹部膨満、各 2 件）が副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（3）患者における検討

1）日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 4 週間反復投与試験（5.3.4.2-2：1245.15 試験＜20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月＞）

日本人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 80 例）を対象に、本剤反復投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 1、5、10 又は 25 mg を 1 日 1 回朝に 28 日間反復経口投与とされた。投与 1 日前及び 28 日目の治験薬投与 1 時間後に標準飲料（200 kcal）を摂取した食事負荷試験（以下、「MTT」）が実施された。

総投与例数 100 例全例が薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされ、このうち本剤が投与された 79 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤反復経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9　本剤反復経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

用量 （例数）	評価 時期	C_{max} （nM）	t_{max} （h）	AUC （nM･h）	$t_{1/2}$ （h）	CL/F （mL/min）	V_Z/F （L）	fe （%）	CL_R （mL/min）
1 mg （n=19）	1 日目	39.9 （27.9）	1.50 （0.75, 1.50）	220 （18.1）	9.66 （15.3）	150 （15.4）	127 （26.4）	15.6[a)] （22.8）	26.3[a)] （20.9）
	28 日目	43.3 （28.1）	1.50 （0.97, 2.50）	281 （16.4）	13.3 （41.1）	135 （17.1）	150 （36.8）	22.3 （25.7）	29.6 （23.7）
5 mg （n=21）	1 日目	179[b)] （31.2）	1.50[b)] （1.00, 2.00）	995[b)] （25.9）	9.18 （14.6）	196[b)] （79.6）	158[b)] （87.4）	16.2[b)] （33.2）	29.7[c)] （28.6）
	28 日目	190[b)] （27.3）	1.50[b)] （0.75, 3.00）	1280[b)] （14.6）	13.2[b)] （45.3）	148[b)] （15.3）	168[b)] （52.4）	21.6[b)] （28.2）	31.5[b)] （32.6）
10 mg （n=20）	1 日目	372 （28.8）	1.50 （1.00, 1.50）	2080 （20.3）	9.22 （13.6）	162 （17.4）	130 （24.7）	15.8 （17.3）	29.0 （24.6）
	28 日目	407[a)] （25.8）	1.50[a)] （0.97, 4.00）	2610[a)] （16.2）	14.3[a)] （38.3）	145[a)] （18.1）	181[a)] （43.8）	21.9[a)] （19.2）	32.0[a)] （27.2）
25 mg （n=19）	1 日目	854 （15.6）	2.00 （1.50, 3.00）	5270 （17.2）	9.37 （16.2）	159 （19.9）	129 （25.5）	15.6 （17.4）	28.2 （24.6）
	28 日目	869[d)] （30.2）	1.50[d)] （0.97, 6.00）	6460[d)] （21.1）	18.0[d)] （40.7）	149[d)] （19.2）	230[d)] （44.8）	21.4[d)] （24.7）	31.4[d)] （27.7）

平均値（変動係数%）、t_{max}は中央値（最小値, 最大値）
C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC（1 日目：$AUC_{0\text{-}24\,h}$、28 日目：$AUC_{\tau,ss}$）：血漿中濃度-時間曲線下面積、$t_{1/2}$：終末半減期、CL/F：見かけの総クリアランス、V_Z/F：見かけの分布容積、fe（1 日目：$fe_{0\text{-}24\,h}$、28 日目：$fe_{0\text{-}24\,h,ss}$）：累積尿中排泄率、CL_R（1 日目：$CL_{R\,0\text{-}24\,h}$、28 日目：$CL_{R,\tau,ss}$）：腎クリアランス
a) n=18、b) n=20、c) n=19、d) n=17

薬力学的作用について、本剤投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量は、表 10 のとおりであった。

表 10　本剤投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量

用量（例数）	投与 2 日前	投与 1 日前（MTT）	投与 1 日目	投与 27 日目	投与 28 日目（MTT）
プラセボ（n=21）	9.07（149）	5.83（149）	9.70（125）	6.32（155）[a)]	4.90（147）[a)]
1 mg（n=19）	17.9（85.7）[b)]	12.6（94.9）	58.0（32.2）	58.3（35.0）	57.2（30.7）
5 mg（n=21）	8.37（95.2）	7.59（153）	88.8（35.5）[a)]	85.4（40.2）[a)]	88.7（43.4）[a)]
10 mg（n=20）	15.6（80.9）[c)]	10.5（118）	102（23.9）	97.4（18.6）[b)]	102（21.8）[b)]
25 mg（n=19）	7.65（113）[b)]	9.21（159）	104（32.4）	102（28.8）[d)]	96.6（33.6）[d)]

平均値（変動係数%）、単位：g
a) n=20、b) n=18、c) n=19、d) n=17

空腹時血糖値（FPG）のベースライン（投与 1 日前）からの変化量及び 8 点測定グルコースプロファイルのベースライン（投与 2 日前）からの変化量は、表 11 のとおりであった。

表 11　空腹時血糖値及び 8 点グルコースプロファイルのベースラインからの変化量

用量（例数）	FPG（投与 28 日目）	8 点測定グルコースプロファイル[a)]	
		投与 1 日目	投与 27 日目
プラセボ（n=21）	-15.4±2.9[b)]	-9.6±2.8	-17.4±3.9[b)]
1 mg（n=19）	-28.1±3.0	-19.5±3.1	-35.3±4.1
5 mg（n=21）	-35.4±2.9[b)]	-24.3±2.9	-39.9±3.9[b)]
10 mg（n=20）	-41.6±3.0[c)]	-27.9±2.9	-43.6±4.1[c)]
25 mg（n=19）	-42.7±3.1[d)]	-29.0±3.0	-45.7±4.2[d)]

最小二乗平均値±標準誤差、単位：mg/dL
a) 8 点測定グルコース：グルコース濃度-時間の AUC を 24 時間で割った値
b) n=20、c) n=18、d) n=17

安全性について、有害事象はプラセボ群の 2/21 例に 3 件、1 mg 群の 6/19 例に 11 件、5 mg 群の 4/21 例に 4 件、10 mg 群の 6/20 例に 9 件、25 mg 群の 7/19 例に 8 件認められた。このうち、プラセボ群の 1/21 例に 1 件（便秘）、1 mg 群の 2/19 例に 3 件（低血糖症、α-1 ミクログロブリン増加、

β-2 ミクログロブリン増加、各 1 件）、10 mg 群の 4/20 例に 5 件（便秘 2 件、心室性期外収縮、夜間頻尿、低血糖症、各 1 件）、25 mg 群の 3/19 例に 3 件（便秘、膀胱炎、頻尿、各 1 件）が副作用と判断された。重篤な有害事象は、本剤 1 mg 群の 1 例（一過性脳虚血発作）、投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 1 例（高血糖）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

2）外国人 2 型糖尿病患者を対象とした 4 週間反復投与試験（5.3.4.2-1：1245.4 試験＜20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月＞）

外国人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 80 例）を対象に、本剤反復投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 10、25 又は 100 mg を 1 日 1 回朝に 28 日間反復経口投与とされた。投与 1 日前及び 28 日目の治験薬投与 1 時間後に 75 g のグルコースを摂取した OGTT が実施された。

総投与例数 78 例全例が薬力学的作用及び安全性解析対象集団とされ、このうち本剤が投与された 62 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤反復経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。

表 12　本剤反復経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

用量（例数）	評価時期	C_{max}（nM）	t_{max}（h）	AUC（nM･h）	$t_{1/2}$（h）	CL/F（mL/min）	V_z/F（L）	fe（%）	CL_R（mL/min）
10 mg（n=16）	1 日目	309（45.2）	1.50（1.00, 2.50）	1550（16.2）	8.76（13.0）	218（15.3）	165（20.1）	12.5[a)]（24.0）	30.1[a)]（25.1）
	28 日目	259（24.8）	1.50（0.98, 4.00）	1870（15.9）	13.2（44.7）	202（15.9）	225（41.3）	18.3[b)]（25.0）	37.0[b)]（31.1）
25 mg（n=16）	1 日目	722（20.0）	1.50（0.75, 2.00）	3930（22.9）	8.24（14.9）	223（21.2）	158（22.2）	13.3（24.5）	32.4（28.1）
	28 日目	687（18.4）	1.50（0.75, 3.02）	4740（21.2）	13.3（32.6）	203（21.4）	237（40.7）	17.8（17.8）	36.2（26.3）
100 mg（n=30）	1 日目	2630（25.8）	1.50（0.75, 3.00）	15900（21.2）	8.67（18.7）	215（20.8）	159（22.8）	13.7（34.1）	33.0（39.3）
	28 日目	2390（28.1）	1.50（0.75, 6.00）	18700（25.2）	16.5（47.9）	208（22）	293（51.1）	17.5（28.3）	36.5（35.2）

平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値（最小値, 最大値）
C_{max}：最高血漿中濃度、$t_{max,}$：最高血漿中濃度到達時間、AUC（1 日目：$AUC_{0\text{-}24\,h}$、28 日目：$AUC_{\tau,ss}$）：血漿中濃度-時間曲線下面積、$t_{1/2}$：終末半減期、CL/F：見かけの総クリアランス、V_Z/F：見かけの分布容積、fe（1 日目：$fe_{0\text{-}24\,h}$、28 日目：$fe_{0\text{-}24\,h,ss}$）：累積尿中排泄率、CL_R（1 日目：$CL_{R\,0\text{-}24\,h}$、28 日目：$CL_{R,\tau,ss}$）：腎クリアランス
a) n=14、b) n=15

薬力学的作用について、本剤投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量は、表 13 のとおりであった。

表 13　本剤投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量

用量（例数）	投与 2 日前	投与 1 日前（OGTT）	投与 1 日目	投与 27 日目	投与 28 日目（OGTT）
プラセボ（n=16）	4.27（185）[a)]	6.49（136）[b)]	3.97（197）[a)]	3.79（296）[c)]	6.31（230）[b)]
10 mg（n=16）	7.76（161）	8.45（114）[a)]	81.5（35.7）[a)]	78.0（44.1）[b)]	75.4（44.6）[b)]
25 mg（n=16）	5.34（123）[a)]	8.15（91.0）	95.7（30.4）	82.9（32.9）[c)]	83.4（26.4）[e)]
100 mg（n=30）	6.05（190）[d)]	6.19（134）[f)]	87.0（36.9）[g)]	81.3（50.1）[h)]	73.9（61.6）[i)]

平均値（変動係数%）、単位：g
a) n=15、b) n=13、c) n=14、d) n=26、e) n=11、f) n=25、g) n=29、h) n=27、i) n=23

空腹時血糖値（FPG）のベースライン（投与 1 日前）からの変化量及び 8 点測定グルコースプロファイルのベースライン（投与 2 日前）からの変化量は、表 14 のとおりであった。

表 14　空腹時血糖値及び 8 点グルコースプロファイルのベースラインからの変化量

用量（例数）	FPG（投与 28 日目）	8 点測定グルコースプロファイル a)	
		投与 1 日目	投与 27 日目
プラセボ（n=16）	-9.1±5.8 b)	0.9±3.5	-6.4±4.8
10 mg（n=16）	-26.0±5.9 b)	-12.5±3.5	-16.4±4.8
25 mg（n=16）	-30.7±5.6	-21.0±3.5	-22.7±4.8
100 mg（n=30）	-37.5±4.3 c)	-24.9±2.5	-26.6±3.5

最小二乗平均値±標準誤差、単位：mg/dL
a) 8 点測定グルコース：グルコース濃度-時間の AUC を 24 時間で割った値
b) n=15、c) n=28

安全性について、有害事象はプラセボ群の 10/16 例に 15 件、10 mg 群の 8/16 例に 17 件、25 mg 群の 9/16 例に 18 件、100 mg 群の 20/30 例に 37 件認められた。このうち、プラセボ群の 7/16 例に 10 件（便秘 2 件、低血糖症、回転性めまい、咳嗽、しゃっくり、鼓腸、頻尿、疲労、疼痛、各 1 件）、10 mg 群の 3/16 例に 5 件（頻尿 2 件、心室性期外収縮、疲労、血中トリグリセリド増加、各 1 件）、25 mg 群の 4/16 例に 8 件（頭痛、咳嗽、便秘、下痢、そう痒症、頻尿、亀頭炎、陰部そう痒症、各 1 件）、100 mg 群の 14/30 例に 21 件（便秘 4 件、頻尿 3 件、低血糖症、リパーゼ増加、各 2 件、多飲症、浮動性めまい、回転性めまい、歯痛、下痢、鼓腸、嘔吐、そう痒症、湿疹、排尿困難、各 1 件）が副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（4）内因性要因の検討

1）腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（5.3.3.3-4：1245.53 試験＜20[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 月＞）

日本人 2 型糖尿病患者（目標被験者数 32 例）を対象に、本剤単回投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす腎機能[66]の影響を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、本剤 25 mg を 10 時間以上の絶食下に単回経口投与とされた。

総投与例数 32 例（腎機能正常患者（eGFR≥90 mL/min/1.73 m^2、8 例）、軽度腎機能障害患者（60≤eGFR<90 mL/min/1.73 m^2、8 例）、中等度腎機能障害患者（30≤eGFR<60 mL/min/1.73 m^2、8 例）及び高度腎機能障害患者（15≤eGFR<30 mL/min/1.73 m^2、8 例））全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされ、適切に蓄尿が行われなかった 3 例を除く 29 例が薬力学的作用解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 25 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。腎機能正常患者に対する軽度、中等度及び高度腎機能障害患者の血漿中本薬未変化体の C_{max} の幾何平均値の比（%）とその 90 %信頼区間は、93.5［72.2, 121.0］、92.2［71.2, 119.3］及び 94.0［72.6, 121.7］、$AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（%）とその 90 %信頼区間は、128.8［106.0, 156.6］、143.8［118.3, 174.9］、152.3［125.3, 185.2］であった。本剤投与 1.5 時間後の血漿タンパク結合率（平均値）は、腎機能正常患者、軽度、中等度及び高度腎機能障害患者で 84.7、85.5、85.1 及び 81.4 %であった。

66 腎機能障害の程度はスクリーニング時の血清クレアチニンを用いた MDRD 式（eGFR（mL/min/1.73 m^2）=194×血清クレアチニン$^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$×［0.739（女性の場合）］）に基づき分類された。

表 15　本剤 25 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (nM・h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	V_Z/F (L)	$fe_{0-96\,h}$ (%)	$CL_{R,\,0-96\,h}$ (mL/min)
腎機能正常患者	1070 (18.1)	2.50 (1.00, 2.50)	7560 (14.9)	19.1 (56.7)	125 (17.5)	204 (53.5)	19.1[a)] (16.5)	24.1[a)] (25.3)
軽度腎機能障害患者	1030 (34.4)	2.50 (1.00, 4.00)	9730 (14.7)	18.4 (33.7)	97.0 (17.2)	152 (33.0)	16.8[a)] (19.7)	16.4[a)] (23.8)
中等度腎機能障害患者	1000 (26.4)	2.50 (0.67, 6.00)	10800 (9.18)	24.3 (39.2)	86.3 (9.86)	179 (36.2)	14.6 (27.7)	13.2 (33.3)
高度腎機能障害患者	1070 (42.3)	3.25 (1.00, 6.00)	12200 (40.1)	19.4 (44.7)	86.4 (36.0)	143 (50.9)	5.41[b)] (45.3)	4.45[b)] (47.4)

平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値（最小値, 最大値）、n=8
C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$AUC_{0-\infty}$：血中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、$t_{1/2}$：消失半減期、CL/F：見かけのクリアランス、V_Z/F：見かけの分布容積、$fe_{0-96\,h}$：投与 96 時間後までの尿中排泄率、
$CL_{R,\,0-96\,h}$：投与 96 時間後までの腎クリアランス
a) n=7、b) n=6

薬力学的作用について、本剤投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度は、表 16 のとおりであった。

表 16　腎機能正常患者及び腎機能障害患者の本剤投与前後における本剤投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量及び血漿グルコース濃度

		腎機能正常患者 (n=8)	軽度腎機能障害患者（n=6）	中等度腎機能障害患者（n=8）	高度腎機能障害患者（n=7）
累積尿中グルコース排泄量（g）	$UGE_{0-24\,h,base}$	2.79±2.11	4.77±3.02[a)]	1.59±0.77	0.95±0.57
	$UGE_{0-24\,h}$	78.0±7.64	66.5±7.08[a)]	58.7±4.61	21.7±4.09[b)]
	変化量	75.0±4.84	62.6±5.75	57.9±4.86	23.7±5.24
血漿中グルコース濃度（mg/dL）	$E_{0-24\,h,base}$	146（24.9）	145（22.5）	134（11.5）	128（7.93）
	$E_{0-24\,h}$	125（15.6）	129（16.1）	126（11.3）	127（10.0）
	変化量	-21.0（-98.8）	-16.0（-125）	-8.50（-150）	-1.00（-1300）

累積尿中グルコース排泄量（g）：平均値±標準誤差、血漿中グルコース濃度（mg/dL）：平均値（変動係数%）
$UGE_{0-24\,h,base}$：本剤投与 1 日前の累積尿中グルコース排泄量、$UGE_{0-24\,h}$：本剤投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量、
$E_{0-24\,h,base}$：本剤投与直前の血漿中グルコース濃度、$E_{0-24\,h}$：本剤投与 24 時間後までの血漿中グルコース濃度
a) n=7、b) n=8

安全性について、有害事象は中等度腎機能障害患者で 2/8 例に 2 件認められた。このうち、1 例（腹部膨満）が副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2）肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験（5.3.3.3-2：1245.13 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞）

外国人成人男女（目標被験者数 36 例）を対象に、本剤単回投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす肝機能[67]の影響を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 mg を 10 時間以上の絶食下に単回経口投与とされた。

総投与例数 36 例全例（肝機能正常者（12 例）、軽度肝機能障害者（8 例）、中等度肝機能障害者（8 例）及び高度肝機能障害者（8 例））が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 50 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 17 のとおりであった。肝機能正常者に対する軽度、中等度及び高度肝機能障害者の血漿中本薬未変化体の C_{max} の幾何平均値の比（%）とその 90 %信頼区間は、103.8［82.3, 131.0］、123.3［97.7, 155.6］及び 148.4［117.7, 187.2］、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値（%）の比と 90 %信頼区間は 123.2［98.9, 153.4］、147.0［118.0, 183.0］及び 174.7［140.3, 217.6］であった。本剤投与 1.5 時間後の血漿タン

67 Child-Pugh スコアによる肝機能障害の分類：スコア 5～6（軽度肝機能障害者）、スコア 7～9（中等度肝機能障害者）及びスコア 10～15（高度肝機能障害者）

パク結合率（平均値）は、肝機能正常者、軽度、中等度及び高度肝機能障害者で 85.2、84.6、85.2 及び 83.4 %であった。

表 17　本剤 50 mg 単回経口投与時の血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (nM･h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	V_Z/F (L)	$fe_{0-96\,h}$ (%)	$CL_{R,\,0-24\,h}$ (mL/min)
肝機能正常者	1370 (33.9)	2.00 (1.00, 4.00)	10800 (22.6)	19.9 (43.1)	179 (23.9)	298 (39.5)	16.6 (26.5)	28.7 (30.3)
軽度肝機能障害者	1430 (36.8)	1.50 (0.67, 4.00)	13800 (38.6)	18.1 (25.9)	150 (34.4)	237 (45.5)	15.2 (20.6)	23.7 (48.0)
中等度肝機能障害者	1660 (26.4)	2.00 (0.67, 2.50)	16100 (26.2)	17.1 (45.9)	124 (30.7)	173 (35.0)	16.7 (35.0)	19.9 (36.8)
高度肝機能障害者	1970 (22.1)	1.50 (0.67, 2.50)	19000 (27.1)	17.7 (67.4)	103 (23.0)	144 (46.7)	20.3 (23.5)	21.3 (37.1)

平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値（最小値, 最大値）、肝機能正常者（n=12）、各肝機能障害者（n=8）
C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$AUC_{0-\infty}$：血中濃度-時間曲線下面積（無限大までの外挿値）、$t_{1/2}$：消失半減期、CL/F：見かけのクリアランス、V_Z/F：見かけの分布容積、$fe_{0-96\,h}$：投与 96 時間後までの尿中排泄率、$CL_{R,\,0-24\,h}$：投与 24 時間後までの腎クリアランス

薬力学的作用について、本剤投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量（平均値）は、肝機能正常者、軽度、中等度及び高度肝機能障害者において、42.6、36.2、38.4 及び 40.2 g であった。

安全性について、有害事象は肝機能正常者の 6/12 例に 11 件、中等度肝機能障害者の 3/8 例に 3 件、高度肝機能障害者の 2/8 例に 5 件認められ、いずれも副作用とは判断されなかった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験終了後に中等度肝機能障害者の 1 例で重篤な有害事象（肝硬変）が認められた。

（5）薬物相互作用試験（5.3.3.4-1：1245.6 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞、5.3.3.4-2：1245.7 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞、5.3.3.4-4：1245.18 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞、5.3.3.4-5：1245.27 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞、5.3.3.4-6：1245.30 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞、5.3.3.4-7：1245.40 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞、5.3.3.4-8：1245.41 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞、5.3.3.4-9：1245.42 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞、5.3.3.4-10：1245.43 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞、5.3.3.4-11：1245.45 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞、5.3.3.4-12：1245.50 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞、5.3.3.4-13：1245.58 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞、5.3.3.4-14：1245.63 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞、5.3.3.4-15：1245.83 試験＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞）

薬物相互作用試験の結果は表 18 のとおりであった。外国人 2 型糖尿病患者を対象に実施された試験は 1245.42 試験のみであり、それ以外は外国人健康成人を対象に実施された。

表 18　薬物相互作用試験の結果

試験番号	本剤の用量	被併用薬とその用量	血漿中における測定対象	単独投与時と併用投与時の血漿中薬物動態パラメータの比較	
				$C_{max, SS}$	$AUC_{\tau, SS}$
1245.6 試験 [c)]	50 mg	メトホルミン塩酸塩 1000 mg	本薬未変化体（n=16）	100.45［88.76, 113.70］	96.88［92.29, 101.70］
			メトホルミン未変化体（n=16）[q)]	103.59［96.52, 111.18］	100.67［95.93, 105.64］
1245.7 試験 [d)]	50 mg	グリメピリド 1 mg	本薬未変化体（n=16）	95.55［88.24, 103.46］	95.23［92.03, 98.54］
			グリメピリド未変化体（n=16）	104.18［89.47, 121.3］[a)]	93.26［86.08, 101.04］[b)]
1245.18 試験 [e)]	25 mg	ワルファリンナトリウム 25 mg	本薬未変化体（n=18）	100.64［89.79, 112.80］	100.89［96.86, 105.10］
			R-ワルファリン（n=18）	97.89［91.12, 105.15］[a)]	98.49［95.29, 101.80］[b)]
			S-ワルファリン（n=18）	98.88［91.84, 106.47］[a)]	95.88［93.40, 98.43］[b)]
1245.27 試験 [f)]	50 mg	シタグリプチンリン酸塩水和物をシタグリプチンとして 100 mg	本薬未変化体（n=16）	107.61［97.01, 119.37］	110.39［103.91, 117.27］
			シタグリプチン未変化体（n=16）	108.48［100.68, 116.88］	103.06［98.95, 107.34］
1245.30 試験 [g)]	50 mg	リナグリプチン 5 mg	本薬未変化体（n=16）	88.3［78.8, 98.9］	101.7［96.5, 107.2］
			リナグリプチン未変化体（n=16）	101.5［86.9, 118.5］	103.3［96.1, 111.1］
1245.40 試験 [h)]	25 mg	ジゴキシン 0.5 mg	ジゴキシン未変化体（n=20）[r)]	114.70［99.44, 132.31］[a)]	106.53［96.74, 117.31］[b)]
1245.41 試験 [i)]	25 mg	経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μg 及びレボノルゲストレル 150 μg）	エチニルエストラジオール未変化体（n=18）	99.22［93.40, 105.39］	102.82［97.58, 108.35］
			レボノルゲストレル未変化体（n=18）	105.81［99.47, 112.55］	101.94［98.54, 105.47］
1245.42 試験 [j)]	25 mg	ヒドロクロロチアジド 25 mg	本薬未変化体（n=11）[s)]	102.78［88.55, 119.29］	107.08［97.11, 118.07］
			ヒドロクロロチアジド未変化体（n=11）[s)]	101.77［88.63, 116.85］	96.27［89.08, 104.05］
		トラセミド 5 mg	本薬未変化体（n=10）	107.50［97.90, 118.04］	107.83［100.14, 116.11］
			トラセミド未変化体（n=10）	104.43［93.81, 116.25］	101.44［99.06, 103.88］
			トラセミド-M1（n=10）	102.67［94.13, 111.97］	104.42［100.39, 108.62］
			トラセミド-M3（n=10）	102.42［97.65, 107.42］	103.19［95.93, 111.01］
1245.43 試験 [k)]	25 mg	ベラパミル塩酸塩 120 mg	本薬未変化体（n=16）	92.39［85.38, 99.97］[a)]	102.95［98.87, 107.20］[b)]
1245.45 試験 [l)]	25 mg	ラミプリル 5 mg（国内未承認）	本薬未変化体（n=23）[t)]	104.47［97.65, 111.77］	96.55［93.05, 100.18］
			ラミプリル未変化体（n=23）[u)]	103.61［89.73, 119.64］	108.14［100.51, 116.35］
			ラミプリラート（n=23）[u)]	98.29［92.67, 104.25］	98.67［96.00, 101.42］
1245.50 試験 [m)]	25 mg	ピオグリタゾン塩酸塩をピオグリタゾンとして 45 mg	ピオグリタゾン未変化体（n=19）[v)]	90.23［66.84, 121.82］	88.98［72.69, 108.92］
			ピオグリタゾン M-III（n=19）[v)]	103.63［80.83, 132.86］	99.46［89.11, 111.02］
			ピオグリタゾン M-IV（n=19）[v)]	112.46［90.82, 139.26］	100.57［91.57, 110.46］
	10 mg	ピオグリタゾン塩酸塩をピオグリタゾンとして 45 mg	ピオグリタゾン未変化体（n=19）[v)]	87.74［73.88, 104.21］	90.01［77.91, 103.99］
			ピオグリタゾン M-III（n=19）[v)]	95.70［77.28, 118.50］	99.39［87.37, 113.07］
			ピオグリタゾン M-IV（n=19）[v)]	92.57［77.28, 110.89］	94.98［85.31, 105.74］

表 18　薬物相互作用試験の結果（続き）

試験番号	本剤の用量	被併用薬とその用量	血漿中における測定対象	単独投与時と併用投与時の血漿中薬物動態パラメータの比較	
				$C_{max, SS}$	$AUC_{\tau, SS}$
1245.58 試験 n)	25 mg	ゲムフィブロジル 600 mg（国内未承認）	本薬未変化体（n=18）	115.00［106.15, 124.59］a)	158.50［151.77, 165.53］b)
1245.63 試験 o)	25 mg	シンバスタチン 40 mg	本薬未変化体（n=18）	109.49［96.91, 123.69］a)	102.05［98.90, 105.29］b)
			シンバスタチン未変化体（n=18）w)	97.18［76.30, 123.77］a)	101.26［80.06, 128.07］b)
			シンバスタチン酸（n=18）w)	97.27［84.90, 111.44］a)	104.87［90.09, 122.07］b)
1245.83 試験 p)	10 mg	リファンピシン 600 mg（力価）	本薬未変化体（n=18）	175.14［160.14, 191.56］a)	135.20［129.58, 141.06］b)
		プロベネシド 500 mg	本薬未変化体（n=18）x)	125.60［113.67, 138.78］a)	153.47［146.41, 160.88］b)

単独投与時に対する併用投与時の血漿中本薬未変化体又は被併用薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比（%）とその 90 %信頼区間

a) C_{max}

b) $AUC_{0-\infty}$

c) 投与期 A～C に本剤 50 mg を 1 日 1 回 5 日間単独投与、本剤 50 mg を 1 日 1 回及びメトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）1 回 1000 mg を 1 日 2 回 4 日間併用投与（4 日目のみ 1 日 1 回）、メトホルミン 1 回 1000 mg を 1 日 2 回 4 日間単独投与（4 日目のみ 1 日 1 回）とされた。投与期 ABC 又は CAB の順に投与され、投与期 A、B と投与期 C の間の休薬期間は 7 日間以上とされた（2 投与順序クロスオーバー試験、以下同様）。

d) 投与期 A～C に本剤 50 mg を 1 日 1 回 5 日間単独投与、本剤 50 mg 及びグリメピリド 1 mg を単回併用投与、グリメピリド 1 mg を単回単独投与とされた（2 投与順序クロスオーバー試験）。

e) 投与期 A～C に本剤 25 mg を 1 日 1 回 5 日間単独投与、本剤 25 mg を 1 日 1 回 7 日間投与及びワルファリンナトリウム 25 mg を 1 日目のみ単回併用投与、ワルファリンナトリウム 25 mg を単回単独投与とされた（2 投与順序クロスオーバー試験（投与期 A、B と投与期 C の間の休薬期間は 14 日間以上））。

f) 投与期 A～C に本剤 50 mg を 1 日 1 回 5 日間単独投与、本剤 50 mg 及びシタグリプチンリン酸塩水和物（以下、「シタグリプチン」）100 mg（シタグリプチンとしての用量、以下同様）を 1 日 1 回 5 日間併用投与、シタグリプチン 100 mg を 1 日 1 回 5 日間単独投与とされた（2 投与順序クロスオーバー試験）。

g) 投与期 A～C に本剤 50 mg を 1 日 1 回 5 日間単独投与、本剤 50 mg 及びリナグリプチン 5 mg を 1 日 1 回 7 日間併用投与、リナグリプチン 5 mg を 1 日 1 回 7 日間単独投与とされた（2 投与順序クロスオーバー試験（投与期 A、B と投与期 C の間の休薬期間は 35 日間以上））。

h) 投与期 A～B にジゴキシン 0.5 mg を単回単独投与、本剤 25 mg を 1 日 1 回 8 日間投与及びジゴキシン 0.5 mg を 5 日目に単回併用投与とされ、各期の休薬期間は 14 日間以上とされた（2 期クロスオーバー試験）。

i) 1～14 日目に経口避妊薬を 1 日 1 回単独投与、15～21 日目に本剤 25 mg 及び経口避妊薬を 1 日 1 回併用投与とされた。

j) 投与期 A～C に本剤 25 mg を 1 日 1 回 5 日間単独投与、ヒドロクロロチアジド 25 mg を 1 日 1 回 4 日間単独投与後、本剤 25 mg 及びヒドロクロロチアジド 25 mg を 1 日 1 回 5 日間併用投与、トラセミド 5 mg を 1 日 1 回 4 日間単独投与後、本剤 25 mg 及びトラセミド 5 mg を 1 日 1 回 5 日間併用投与とされた（4 投与順序クロスオーバー試験（投与期 AB、BA、AC 又は CA の順に投与され、各期の休薬期間は 7 日間以上））。

k) 投与期 A～B に本剤 25 mg を単回単独投与、本剤 25 mg 及びベラパミル塩酸塩 120 mg を単回併用投与（ベラパミル塩酸塩単回投与 1 時間後に本剤 25 mg を単回投与）とされ、各期の休薬期間は 7 日間以上とされた（2 期クロスオーバー試験）。

l) 投与期 A～C に本剤 25 mg を 1 日 1 回 5 日間単独投与、ラミプリル（国内未承認）（1 日目 2.5 mg、2～5 日目 5 mg）を 1 日 1 回 5 日間単独投与、本剤 25 mg を 1 日 1 回及びラミプリル（1 日目 2.5 mg、2～5 日目 5 mg）を 1 日 1 回 5 日間併用投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間以上とされた（3 期クロスオーバー試験）。

m) 投与期 A～D にピオグリタゾン塩酸塩 45 mg（ピオグリタゾンとしての用量、以下同様）を 1 日 1 回 7 日間単独投与、1～9 日目に本剤 10 mg 及び 1～7 日目にピオグリタゾン 45 mg を 1 日 1 回併用投与、1～9 日目に本剤 25 mg 及び 1～7 日目にピオグリタゾン 45 mg を 1 日 1 回併用投与、1～9 日目に本剤 50 mg 及び 1～7 日目にピオグリタゾン 45 mg を 1 日 1 回併用投与とされ、各期の休薬期間は本剤で 6 日間以上、ピオグリタゾンで 8 日間以上とされた（4 期クロスオーバー試験）。

n) 投与期 A～B にゲムフィブロジル（国内未承認薬）1 回 600 mg を 1 日 2 回 5 日間及び本剤 25 mg を 3 日目に単回併用投与、本剤 25 mg を単回単独投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間以上とされた。

o) 投与期 A～C に本剤 25 mg を単回単独投与、シンバスタチン 40 mg を単回単独投与、本剤 25 mg 及びシンバスタチン 40 mg を単回併用投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間以上とされた（3 期クロスオーバー試験）

p) 投与期 A～C に本剤 10 mg を単回単独投与、本剤 10 mg 及びリファンピシン 600 mg（力価）を単回併用投与、-1 日目～3 日目にプロベネシド 1 回 500 mg を 1 日 2 回反復投与及び 1 日目に本剤 10 mg を単回併用投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間以上とされた（3 期クロスオーバー試験）。

q) メトホルミン単独投与時の解析対象集団：15 例

r) 併用投与時の解析対象集団：19 例

s) 併用投与時の解析対象集団：10 例

t) 本剤単独投与時の解析対象集団：22 例

u) ラミプリル単独投与時の解析対象集団：22 例

v) 本剤 25 mg 併用投与時の解析対象集団：17 例、本剤 10 mg 併用投与時の解析対象集団：18 例

w) シンバスタチン単独投与時の解析対象集団：17 例

x) 併用投与時の解析対象集団：16 例

薬力学的作用について、メトホルミン塩酸塩との薬物相互作用試験（1245.6 試験）において、本剤単独投与時及び併用投与時での投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量（平均値、以下同様）は、67.8 及び 62.0 g であった。

グリメピリドとの薬物相互作用試験（1245.7 試験）において、本剤単独投与時及び併用投与時での投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量は、68.7 及び 72.7 g であった。

ワルファリンナトリウムとの薬物相互作用試験（1245.18 試験）において、PT_{max}、PT $AUEC_{0\text{-}168\,h}$、INR_{max} 及び INR $AUEC_{0\text{-}168\,h}$ のワルファリンナトリウム単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比は、0.87～0.91 であった。

シタグリプチンリン酸塩水和物との薬物相互作用試験（1245.27 試験）において、本剤単独投与時及び併用投与時での投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量は、73.4 及び 62.6 g であった。

リナグリプチンとの薬物相互作用試験（1245.30 試験）において、本剤単独投与時及び併用投与時での投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量は、67.2 g 及び 54.8 g であった。リナグリプチン単独投与時と併用投与時でのジペプチジルペプチダーゼ-4（以下、「DPP-4」）阻害率（中央値）は、83.7 及び 83.9 %であった。

2 型糖尿病患者を対象としたヒドロクロロチアジド及びトラセミドとの薬物相互作用試験（1245.42 試験）において、投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量及び空腹時血糖値のベースラインからの変化量は、表 19 のとおりであった。

表 19　各薬剤併用投与時の 24 時間累積尿中グルコース排泄量及び空腹時血糖値のベースラインからの変化量

	本剤／HCT 併用			本剤／TOR 併用		
	本剤	HCT	本剤＋HCT	本剤	TOR	本剤+TOR
24 時間累積尿中グルコース排泄量（g）	106.9±10.6	3.2±1.5	123.5±12.3	109.1±17.6	3.2±4.6	133.5±9.8
空腹時血糖値（mmol/L）	-0.990±0.254	0.849±0.177	-0.033±0.168	-1.255±0.443	0.527±0.290	-0.526±0.389

平均値±標準誤差、HCT：ヒドロクロロチアジド、TOR：トラセミド

（6）薬力学試験

QTc 間隔に対する影響を検討する試験（5.3.4.1-1：1245.16 試験＜20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月＞）

外国人健康成人男女（目標被験者数 30 例）を対象に、本剤単回投与時の QTc 間隔への影響を検討するため、無作為化二重盲検 5 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期においてプラセボ、本剤 25 mg、200 mg、又はモキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）を 10 時間以上の絶食下に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間以上とされた[68]。

総投与例数 30 例全例が安全性、薬物動態及び薬力学的作用解析対象集団とされた。治験中止例は 3 例で、中止理由の内訳は同意撤回（2 例）、交通事故死（1 例）であった。

薬物動態について、本剤 25 mg 及び 200 mg 投与時の $AUC_{0\text{-}tz}$（平均値（変動係数%））は 4920（16.5）及び 37100（20.5）nM･h、C_{max} は 788（23.0）及び 4970（21.7）nM、t_{max} は 1.50（48.3）及び 2.37（51.5）h であった。

[68] プラセボは 1 回目及び 2 回目の 2 期分が存在し、それぞれ本剤 25 mg 及び 200 mg 投与時の心電図評価の対照とされた。なお、モキシフロキサシン 400 mg は非盲検として試験が実施された。

心電図について、QTcN[69]間隔のベースラインからの変化量におけるプラセボ投与時との差（調整済み平均値［90 %信頼区間］）は、本剤 25 mg 投与時では投与 24 時間後に最大値 2.16［-0.34, 4.67］ms、本剤 200 mg 投与時では投与 2.5 時間後に最大値 1.59［-0.35, 3.53］ms となった。本剤投与 1～4 時間後の QTcN 間隔のベースラインからの調整済み平均変化量[70]のプラセボ投与時との差とその 90 %信頼区間は本剤 25 mg 投与時で 0.59［-0.69, 1.87］ms、本剤 200 mg 投与時で-0.22［-1.39, 0.94］ms となり、いずれの用量においても信頼区間の上限値は 10 ms を下回った。一方、モキシフロキサシン投与時の QTcN 間隔のベースラインからの変化量におけるプラセボ投与時との差（調整済み平均値［90 %信頼区間］）は、投与 2.5 時間後に最大値 13.7［11.5, 15.8］ms となった。投与 2～4 時間後の QTcN 間隔のベースラインからの調整済み平均変化量のプラセボ投与時との差とその 90 %信頼区間は 12.4［10.7, 14.1］ms であり、90 %信頼区間の下限は 0 ms を上回った。

安全性について、有害事象はプラセボ投与時に 8/29 例に 9 件、本剤 25 mg 投与時の 3/28 例に 3 件、200 mg 投与時に 5/30 例に 7 件、モキシフロキサシン投与時に 1/29 例に 1 件認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例がモキシフロキサシン群の 1 例（交通事故）に認められ、重篤な有害事象と判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。心電図で臨床的に問題となる所見は認められなかった。

（7）その他の検討

母集団薬物動態解析（5.3.3.5-5）

国内外で実施された 12 試験[71]から得られた 3208 例の 2 型糖尿病患者から得られた 14223 点の血漿中本薬未変化体濃度データを用いて、ラグタイムのある一次吸収過程を含む 2 コンパートメントモデルを基本とし、非線形混合効果モデル法（ソフトウェア：NONMEM（ver.7.2））により、母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された。PPK 解析対象集団は、3208 例（性別：男性 1924 例、女性 1284 例、人種：白人その他 1539 例、黒人 68 例、日本人 628 例、中国人 305 例、インド人 226 例、韓国人 160 例、台湾人 86 例、アジア人その他 180 例）であり、年齢（平均値（最小値～最大値）、以下同様）は 57.5（19.0～98.0）歳、eGFR 84.4（15.3～234）mL/min/1.73 m^2、BMI は 29.0（16.8～50.3）kg/m^2、総タンパクは 72.5（49.0～159）g/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）は 23.1（8.00～96.0）U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）は 28.1（5.00～459）U/L、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）は 96.9（14.0～804）U/L、乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」）は 166（55.0～453）U/L であった。

CL/F に対する共変量として性別、人種、年齢、BMI、総タンパク、eGFR、喫煙の有無、AST、ALT、ALP 及び LDH が、V_c/F に対する共変量として性別、人種（アジア人）、年齢、BMI 及び総タンパクが、V_p/F に対する共変量として性別、人種（アジア人）、年齢、BMI 及び総タンパクが、吸収速度定数（以下、「k_a」）に対する共変量として性別、人種（黒人）、人種（アジア人）及び年齢がフル共変量モデル法により検討された。

---

69 被験者集団から誘導された放物線モデルを用いて、心拍数で補正した QT 間隔

70 投与 1～4 時間後のすべての測定時点の QTcN の平均値のベースラインに対する変化量に対し、「投与順序」、「薬剤」、「投与期間」を固定効果、「投与順序内被験者」を変量効果、「ベースライン」を共変量とした共分散分析モデルを用いて評価された。

71 国内臨床試験 3 試験（1245.15、1245.38 及び 1245.53 試験）、国際共同試験 1 試験（1245.20 試験）及び海外臨床試験 9 試験（1245.2、1245.4、1245.9、1245.10、1245.19、1245.23、1245.33 及び 1245.36 試験）

その結果、CL/F についてはeGFR、BMI、年齢、総タンパク、AST、性別、アジア人（韓国人を除く）が統計学的に有意な共変量と推定された。CL/F に対する共変量として、eGFR が 15～90 mL/min/1.73m^2 の患者では、100 mL/min/1.73m^2 の患者と比較して CL/F が-48.2～-3.59 %低下することが示唆されたが、それ以外の共変量による影響は小さかった。V_c/F についてはアジア人、年齢、BMI が統計学的に有意な共変量と推定された。V_c/F に対する共変量として、BMI が 20～45 kg/m^2 の患者では、25 kg/m^2 の患者と比較して V_c/F が-20.3～81.5 %、年齢が 35～75 歳の患者では、50 歳の患者と比較して V_c/F が-27.6～43.2 %、アジア人では白人と比較して V_c/F が 38.3 %変化することが示唆されたが、共変量パラメータの 95 %信頼区間が大きく、推定精度は低かった。V_p/F については性別、BMI が統計学的に有意な共変量と推定された。V_p/F に対する共変量として、BMI が 20～45 kg/m^2 の患者では、25 kg/m^2 の患者と比較して V_p/F が-13.5～45.5 %、女性では男性と比較して V_p/F が-17.0 %変動することが示唆された。k_a については性別、アジア人（インド人除く）が統計学的に有意な共変量と推定された。k_a に対する共変量として、アジア人（インド人除く）では白人と比較して k_a が 15.2～24.8 %、女性では男性と比較して k_a が 18.6 %変化することが示唆された。

最終モデルから算出された本薬未変化体の $AUC_{\tau,SS}$ に対する共変量効果について、eGFR が 15～90 mL/min/1.73m^2 の患者では、100 mL/min/1.73m^2 の患者と比較して $AUC_{\tau,SS}$ が 93.1～3.73 %高くなることが示唆された。

＜審査の概略＞

(1) 国内外における薬物動態及び薬力学的作用の比較について

申請者は、国内外における薬物動態及び薬力学的作用の比較について、以下のように説明している。

日本人健康成人を対象とした単回漸増投与試験（1245.5 試験）及び外国人健康成人を対象とした単回漸増投与試験（1245.1 試験）の結果から、本剤単回経口投与時の薬物動態及び投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量を比較検討したところ、日本人では白人と比較して $AUC_{0-\infty}$が 1.38～1.61 倍、C_{max} が 1.19～1.68 倍高く、24 時間累積尿中グルコース排泄量は 1.06～1.10 倍高かった。また、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 4 週間反復投与試験（1245.15 試験）及び外国人 2 型糖尿病患者を対象とした 4 週間反復投与試験（1245.4 試験）の結果から、本剤 10 及び 25 mg の反復経口投与時の薬物動態及び投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量は、日本人では白人と比較して $AUC_{\tau,SS}$ が 1.36～1.40 倍、$C_{max,SS}$ が 1.26～1.57 倍高く、24 時間累積尿中グルコース排泄量は 1.23～1.25 倍高かった。このように、日本人における曝露量の増加が投与 24 時間後までの累積尿中グルコース排泄量の増加に影響した可能性が考えられた。白人と日本人の曝露量の違いの一因としては、被験者背景の体重差が考えられた（白人：1245.1 試験 81.0 kg（平均値、以下同様）、1245.4 試験 93.1 kg、日本人：1245.5 試験 62.7 kg、1245.15 試験 68.5 kg）。PPK 解析によって体格等の背景因子で補正したときの日本人と白人の $AUC_{\tau,SS}$ の変化は 7.15 %増加する程度と推定されていること、薬物動態と尿中グルコース排泄閾値（尿中にグルコースが検出され始める血糖値）の関係性を検討した

PK/PD 解析[72]において、白人と日本人の PD パラメータ（最大のグルコース再吸収が得られる血糖値（G_{max}）及び尿中グルコース排泄閾値の最大抑制率（I_{max}））は同程度であり、人種差の影響は認められなかった（白人に対する日本人の各 PD パラメータ（G_{max} 及び I_{max}）の点推定値［95 %信頼区間］：1.01［0.96, 1.03］及び 1.00［0.95, 1.05］）ことからも、本薬の薬物動態及び薬力学的作用には日本人と外国人で大きな違いはないものと考える。

機構は、本薬の薬物動態学的特徴から考えられる国内外の薬物動態の違いについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。PPK 解析の結果から、k_a は外国人と比較して日本人で約 24 %高いことが示されており、その原因の 1 つとして消化管に発現する薬物トランスポーター活性の違いが考えられた。本薬は P-gp 及び BCRP の基質であるが、ベラパミル塩酸塩による P-gp 阻害が本薬の薬物動態に影響を及ぼさなかったことから、P-gp の機能は本剤の薬物動態の変動に寄与していないものと推定される。一方、BCRP に関しては、その機能低下をもたらす ABCG2 421C>A の変異の頻度が白人（～11.7 %）と比較してアジア人（～35.7 %）で高い[73]ことから、BCRP の機能の違いが日本人での吸収速度上昇をもたらした可能性は否定できないと考える。しかしながら、上述したとおり PPK 解析によって体格等の背景因子で補正したときの日本人と白人の $AUC_{\tau,SS}$ の変化は 7.15 %増加する程度とその影響は小さかったことから、これらのトランスポーターが本薬の薬物動態の人種差に影響している可能性は低いと考えられる。また、食生活の習慣などの外因性の民族的要因の影響も考えられるが、これらの影響の程度は明らかではなく、日本人で認められた高い K_a を説明する要因は明らかではない。また、PPK 解析の結果から、CL/F は白人と比較して日本人で約 7 %低いことが示されており、本薬のグルクロン酸抱合代謝（UGT2B7、1A3、1A8 及び 1A9）並びに本薬の取込みトランスポーターである OATP1B1/1B3 及び OAT3 の寄与が推察されるが、これらの代謝酵素及びトランスポーターの活性に人種差があるか否かは明らかとなっていない。以上より、本薬の薬物動態学的特徴が本薬の薬物動態に与える影響を検討したものの、その詳細は不明であるが、PPK 解析の結果から本薬の薬物動態には日本人と外国人で大きな違いはないものと考える。

機構は、国内外における薬物動態及び薬力学的作用の比較について、PPK 解析の結果から被験者背景の体重がその違いに影響を与えた主な原因であるとする申請者の説明を了承するが、それらの影響が有効性及び安全性に与える影響については、次項において引き続き検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（2）国際共同治験の結果の解釈について」の項を参照）。

（2）腎機能障害患者及び肝機能障害患者への投与について

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

申請者は、以下のように回答した。腎機能障害患者について、腎機能障害を伴う日本人2型糖尿病

---

72 外国人 2 型糖尿病患者を対象とした 1245.2 及び 1245.4 試験、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 1245.15 及び 1245.53 試験から得られた 255 例のデータを基に PK/PD 解析が実施され、グルコースの再吸収能に対する本薬の影響について、尿中グルコース排泄閾値（RT_G）の最大抑制率（I_{max}）、最大抑制の 50 %を達成するための本薬濃度（IC_{50}）を用いた inhibitory E_{max} function によってモデル化された（尿中グルコース排泄速度（mg/min）=eGFR×（血糖値－グルコース再吸収率（FRAC）×血糖値）（血糖値<RT_G の場合）、GFR×（血糖値-グルコース再吸収率（$Reabs_G$））（血糖値>RT_G の場合）、尿中グルコース排泄閾値（RT_G）＝G_{max}×［1-I_{max}×C_p/IC_{50}+C_p］－G_{max} の半分に達するための血糖値（K_m））。

73 Ieiri I, *Drug Metab Pharmacokinet,* 2012; 27（1）: 85-105

患者を対象とした臨床薬理試験（1245.53試験）において、腎機能正常患者に対する軽度、中等度及び高度腎機能障害患者の血漿中本薬未変化体のC_{max}の幾何平均値の比（%）は、93.5、92.2及び94.0、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（%）は、128.8、143.8及び152.3であり、腎機能障害の程度に応じて曝露量が増加した。一方で、腎機能正常患者、軽度、中等度及び高度腎機能障害患者における本剤投与24時間後までの累積尿中グルコース排泄量の変化量（平均値）は、75.0、62.6、57.9及び23.7 gと腎機能障害の程度に応じて減少した[74]。PPK解析から本薬の見かけのクリアランスはeGFRの低下に伴って低下し、曝露量の増加をもたらすことが推定されたが、腎機能障害患者では、腎機能障害の程度に伴って再吸収が抑制されるグルコースの絶対量も減少することから、尿中グルコース排泄量は減少したと考えられる。

有効性について、腎機能障害を伴う外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（1245.36 試験）[75]の結果、軽度腎機能障害患者（60≤eGFR<90 mL/min/1.73 m^2）に本剤 10 及び 25 mg を 24 週間投与したときのベースラインからの HbA1c 変化量（調整済み平均値、以下同様）は-0.46 及び-0.63 %、中等度腎機能障害患者を層別して解析した結果、eGFR が 45 以上 60 未満及び 30 以上 45 未満の中等度腎機能障害患者に本剤 25 mg を 24 週間投与したときの HbA1c 変化量は-0.54 及び-0.21 %であり、腎機能の程度とともに有効性が減弱した。高度腎機能障害患者（15≤eGFR<30 mL/min/1.73 m^2）では本剤 25 mg 群とプラセボ群で HbA1c の変化量に大きな違いは認められなかった。なお、当該試験では中等度腎機能障害患者への本剤 10 mg 投与は行っていなかったが、PK/PD 解析から得られたモデルを用いて、eGFR が 45 以上 60 未満の中等度腎機能障害患者に本剤 10 mg を 24 週間投与したときのベースラインからの HbA1c 変化量の分布からその中央値を算出した結果、-0.39 %と推定された。

安全性について、本剤の推奨最大用量（25 mg）よりも高用量である本剤 50 mg を日本人 2 型糖尿病患者に 12 週間投与した国内第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）の成績から、安全性に大きな問題は認められておらず、本剤の曝露量と低血糖事象、尿路感染関連事象及び性器感染関連事象の発現割合の関係性について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討したところ、本剤の曝露量依存的な有害事象の発現割合の増加は認められなかった。

以上、腎機能障害患者における本剤の投与については、薬物動態の観点から用量調節は不要と考えるが、リスク・ベネフィットの観点から、eGFR が 45 未満の腎機能障害患者には本剤の投与は推奨されないものと考え、その旨注意喚起を行うこととした。

肝機能障害患者について、肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験（1245.13 試験）において、肝機能正常者に対する軽度、中等度及び高度肝機能障害者の血漿中本薬未変化体の C_{max} の幾何平均値の比（%）は、103.8、123.3 及び 148.4、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値（%）の比は 123.2、147.0 及び 174.7 であり、肝機能障害の程度に応じて曝露量が増加した。これは、本薬の血中からの消失の一部にはグルクロン酸抱合による代謝及び胆汁中排泄が関与しているため、肝機能障害患者での曝露量の増加が認められた主な原因としてグルクロン酸抱合能の低下及び胆汁うっ滞による薬剤の胆汁中排泄の低下が考えられる。

---

[74] 外国人正常腎機能患者、軽度、中等度及び高度腎機能障害患者並びに腎不全/末期腎障害患者を対象に本剤50 mgを投与したときの本剤の薬物動態に与える影響を検討した1245.12試験において、正常腎機能患者に対する透析を必要とする腎不全/末期腎障害患者の血漿中本薬未変化体のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（%）とその90 %信頼区間は103.8［81.2, 132.6］及び148.3［119.9, 183.4］であり、腎不全/末期腎障害患者における本剤投与24時間後までの累積尿中グルコース排泄量の変化量（平均値）は0.8 gであった。

[75] 海外1245.36試験：軽度から高度の腎機能障害（eGFR 15 mL/min/1.73 m^2以上90 mL/min/1.73 m^2未満）を有する外国人2型糖尿病患者を対象に、本剤10 mg又は25 mgを52週間投与したときの本剤の有効性及び安全性等を検討した第III相プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

有効性について、薬物動態の観点から、肝機能障害の程度は本薬の腎クリアランス及びタンパク結合率には大きな影響を及ぼさず、また尿中グルコース排泄量には、肝機能正常者と肝機能障害者で大きな違いはみられなかったことから、肝機能障害患者における本剤の有効性の減弱等は想定されないと考える。

安全性について、国内外で実施した第 II 相及び第 III 相試験では、スクリーニング時の血清 ALT、AST 又は ALP のいずれかが基準値上限の 3 倍を超える肝機能障害が疑われた患者は除外したため、高度肝機能障害患者に対する本剤の投与経験はない[76]。しかしながら、肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験（1245.13 試験）の成績から、肝機能正常者、軽度、中等度及び高度肝機能障害者を対象に本剤 50 mg を単回投与したときの安全性に大きな問題は認められておらず、日本人 2 型糖尿病患者に本剤 50 mg を 12 週間投与した国内第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）の成績からも安全性に大きな問題は認められていない。また、PPK 解析から、AST 以外の肝酵素値（ALT、ALP 及び LDH）は本剤の見かけのクリアランスに対して有意な影響を及ぼさないことが示唆されており、AST 及び総タンパクは本薬の薬物動態に対して有意な影響を及ぼしたものの、その影響が軽微であることから（AST で～6.65 %、総タンパクで～8.54 %の AUC の増加）、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

以上、肝機能障害患者における本剤の投与については、曝露量の増加が認められるものの安全性に大きな問題はないことから、特段の注意喚起は不要と考える。

機構は以下のように考える。薬物動態の観点からの申請者の説明を概ね了承する。腎機能障害患者に対する注意喚起について、申請者は eGFR が 45 未満の腎機能障害患者には本剤の投与は推奨されない旨を注意喚起すると説明しているが、腎機能障害の程度に応じて本薬未変化体の曝露量が増加し、効果の減弱が認められていること、腎障害及び尿路感染関連事象については、発現割合が腎機能障害の程度とともに増加し、中等度腎機能障害患者ではプラセボ群よりも本剤群で多く認められていることから、注意喚起の妥当性を検討する必要がある。また、肝機能障害患者について、申請者は、注意喚起は不要と説明しているが、肝機能障害の程度に応じて本薬未変化体の曝露量が増加する傾向が認められており、高度の肝機能障害患者における本剤の投与経験はなく、安全性及び有効性は検討されていないことから、注意喚起の妥当性を検討する必要がある。したがって、腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対する注意喚起については、安全性及び有効性の詳細な検討を踏まえ、次項において引き続き検討したい（「（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（7）特別な患者集団について 1）腎機能障害患者、2）肝機能障害患者」の項を参照）。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、国内第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）、国際共同第 III 相試験（単独療法）（1245.20 試験）及びその延長試験である国際共同第 III 相延長長期投与試験（1245.31 試験）、国内第 III 相長期投与試験（併用療法）（1245.52 試験）、腎機能障害を伴う外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（1245.36 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外

[76] スクリーニング時のAST又はALTの少なくとも一方が正常上限の3倍超5倍以下の患者を中等度肝機能障害患者、正常上限の5倍以上の患者を高度肝機能障害患者と定義した場合、原則として、臨床試験には中等度以上の肝機能障害患者は含まれない。当該定義に当てはまる中等度肝機能障害患者として本剤10 mg群9例、25 mg群5例に本剤が投与され、そのうち副作用は本剤25 mg群の1例、投与中止に至った有害事象は本剤10 mg群の1例認められた。当該定義に当てはまる高度肝機能障害患者に対する本剤の投与経験はない。

試験 9 試験（1245.9、1245.10、1245.19、1245.23、1245.24、1245.25、1245.28、1245.33 及び 1245.48 試験）が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。なお、HbA1c は NGSP 値で表記されている。

（1）国内第 II 相用量設定及び長期安全性試験（5.3.5.1-10：1245.38 試験＜20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月＞）

日本人 2 型糖尿病患者[77]（目標被験者数 500 例、各群 100 例）を対象に、本剤投与時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験及びその延長試験が実施された。

本試験は、ウォッシュアウト期（4 週間）、プラセボ導入期（2 週間）、二重盲検治療期（12 週間）、延長投与期（40 週間）、後観察期（1 週間）から構成された。

用法・用量は、二重盲検治療期では、プラセボ、本剤 5、10、25 又は 50 mg を 1 日 1 回朝に 12 週間経口投与とされた。延長投与期では、本剤 10 又は 25 mg[78]を 1 日 1 回朝に 40 週間経口投与とされた（二重盲検治療期にプラセボ、延長投与期に本剤 10 mg が投与された群を「プラセボ/本剤 10 mg 群」とし、以下同様に「プラセボ/本剤 25 mg 群」、「本剤 5 mg/10 mg 群」、「本剤 5 mg/25 mg 群」、「本剤 50 mg/10 mg 群」及び「本剤 50 mg/25 mg 群」とした。二重盲検治療期及び延長投与期に本剤 10 mg 又は 25 mg が継続して投与された群を「本剤 10 mg 継続群」及び「本剤 25 mg 継続群」とした。）。なお、投与 1～12 週（投与 1～85 日目）において空腹時血糖値が 240 mg/dL を超えることが 2 回以上確認された場合、投与 12～24 週（投与 86～169 日目）において空腹時血糖値が 200 mg/dL を超えることが 2 回以上確認された場合、及び投与 24～52 週（投与 170～365 日目）において空腹時血糖値が 180 mg/dL を超えることが 2 回以上確認された場合に、治験担当医師の判断により高血糖レスキュー治療[79]を行うことが可能とされた。

総投与例数 547 例（プラセボ群 109 例、本剤 5 mg 群 110 例、本剤 10 mg 群 109 例、本剤 25 mg 群 109 例、本剤 50 mg 群 110 例）全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、「FAS」）とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。二重盲検治療期における治験中止例は 19 例[80]（プラセボ群 9 例、本剤 5 mg 群 3 例、本剤 10 mg 群 1 例、本剤 25 mg 群 3 例、本剤 50 mg 群 3 例）であった。二重盲検治療期を終了した 528 例（プラセボ/本剤 10 mg 群 50 例、プラセボ/本剤 25 mg 群 50 例、本剤 5 mg/10 mg 群 54 例、本剤 5 mg/25 mg 群 53 例、本剤 10 mg 継続群 108 例、本剤 25 mg 継続群 106 例、本剤 50 mg/10 mg 群 54 例、本剤 50 mg/25 mg 群 53 例）が延長投与期に移行した。延長投与期における中止例は 28 例[81]（プラセボ/本剤 10 mg 群 5 例、本剤 5 mg/10 mg 群 4 例、本剤 5 mg/25 mg 群 3 例、本剤 10 mg 継続群 4 例、本剤 25 mg 継続群 5 例、

---

77 主な選択・除外基準：食事・運動療法実施中で、同意取得時の年齢20歳以上80歳以下、BMI 18.0～40.0 kg/m^2、プラセボ導入期のHbA1cが7.0以上10.0 %以下の2型糖尿病患者（食事・運動療法に加え同意取得前10週間以上一定の用法・用量で血糖降下薬1剤（ピオグリタゾン塩酸塩、GLP-1受容体作動薬又はインスリン製剤を除く）による治療を実施中の場合、プラセボ導入期開始前4週間のウォッシュアウトを実施）。なお、eGFR（MDRD計算式）が60 mL/min/1.73 m^{2}未満の腎機能障害を有する患者は除外された。

78 二重盲検治療期に本剤10 mg群及び25mg群の被験者は延長投与期においても同用量が継続して投与された。プラセボ群、本剤5 mg群及び50 mg群の被験者は二重盲検治療期開始前に延長投与期における本剤10 mg又は25 mg投与群に予め割り付けられた。

79 ピオグリタゾン塩酸塩の使用は不可とされた。

80 プラセボ群9例（有害事象6例、同意撤回3例）、本剤5 mg群3例（同意撤回2例、有害事象1例）、本剤10 mg群1例（治験実施計画書不遵守）、本剤25 mg群3例（有害事象2例、治験実施計画書不遵守1例）、本剤50 mg群3例（有害事象2例、同意撤回1例）

81 プラセボ/本剤10 mg群5例（同意撤回3例、有害事象、その他、各1例）、プラセボ/本剤25 mg群0例、本剤5 mg/10 mg群4例（同意撤回3例、有害事象1例）、本剤5 mg/25 mg群3例（有害事象2例、その他1例）、本剤10 mg継続群4例（有害事象3例、その他1例）、本剤25 mg継続群5例（有害事象3例、同意撤回2例）、本剤50 mg/10 mg群3例（有害事象、同意撤回、効果不十分、各1例）、本剤50 mg/25 mg群4例（有害事象、同意撤回、各2例）

本剤 50 mg/10 mg 群 3 例、本剤 50 mg/25 mg 群 4 例）であった。高血糖レスキュー治療が行われた被験者の割合[82]は、二重盲検治療期でプラセボ群 1.8 %（2/109 例）、本剤 50 mg 群 0.9 %（1/110 例）、全治療期（二重盲検治療期及び延長投与期）でプラセボ/本剤 10 mg 群 9.1 %（5/55 例）、本剤 5 mg/10 mg 群 3.6 %（2/55 例）、本剤 5 mg/25 mg 群 7.3 %（4/55 例）、本剤 10 mg 継続群 2.8 %（3/109 例）、本剤 25 mg 継続群 1.8 %（2/109 例）、本剤 50 mg/10 mg 群 5.5 %（3/55 例）、本剤 50 mg/25 mg 群 3.6 %（2/55 例）であった。

以下に有効性及び安全性の成績を示すが、投与 52 週時までの有効性の成績は、本剤 10 mg 継続群及び本剤 25 mg 継続群のみ示す。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量は表 20 のとおりであった。いずれの本剤群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（いずれも p<0.0001、ANCOVA モデル、有意水準両側 5 %、閉検定手順により検定の多重性を調整）。

表 20　ベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量（1245.38 試験：FAS）

	プラセボ群（n=109）	本剤 5 mg 群（n=110）	本剤 10 mg（n=109）	本剤 25 mg（n=109）	本剤 50 mg（n=110）
ベースライン	7.94±0.74	7.92±0.70	7.93±0.71	7.93±0.78	8.02±0.65
投与 12 週時 a)	8.19±1.00	7.44±0.78	7.47±0.80	7.22±0.61	7.32±0.81
ベースラインからの変化量	0.24±0.68	-0.48±0.63	-0.46±0.57	-0.71±0.58	-0.70±0.63
プラセボ群との群間差 b), c)	－	-0.72［-0.87, -0.57］	-0.70［-0.85, -0.55］	-0.95［-1.10, -0.80］	-0.91［-1.06, -0.76］
p 値 c), d)	－	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

単位：%、平均値±標準偏差、－：該当せず
a) Last Observation Carried Forward（LOCF）
b) 調整済み平均値［両側 95 %信頼区間］
c) 投与群、腎機能及び前治療薬（経口血糖降下薬）の数を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含む ANCOVA モデル
d) 有意水準両側 5 %、閉検定手順により検定の多重性を調整

副次評価項目について、ベースラインから投与 12 週時までの空腹時血糖値の変化量（LOCF、平均値±標準偏差）は、プラセボ群 3.77±23.41 mg/dL、本剤 5 mg 群-21.88±22.11 mg/dL、本剤 10 mg 群-25.82±22.27 mg/dL、本剤 25 mg 群-33.86±25.11 mg/dL、本剤 50 mg 群-33.75±22.45 mg/dL であった。また、投与 12 週時の治療目標達成率（HbA1c<7.0 %）は、プラセボ群 4.6 %（5/109 例）、本剤 5 mg 群 28.2 %（31/110 例）、本剤 10 mg 群 22.0 %（24/109 例）、本剤 25 mg 群 33.9 %（37/109 例）、本剤 50 mg 群 34.5 %（38/110 例）であった。その他の評価項目について、ベースラインから投与 12 週時までの体重変化量（LOCF、平均値±標準偏差）は、プラセボ群-0.67±1.35 kg、本剤 5 mg 群-2.33±1.64 kg、本剤 10 mg 群-2.36±1.34 kg、本剤 25 mg 群-2.63±1.38 kg、本剤 50 mg 群-2.84±1.48 kg であった。

ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量（LOCF、平均値±標準偏差）は、本剤 10 mg 継続群-0.66±0.66 %、本剤 25 mg 継続群-0.83±0.72 %であった。

ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の変化量の推移は、図 1 のとおりであった。

[82] 7日間以上の基礎治療薬の増量若しくは新たな血糖降下薬の追加投与、又は効果不十分として治験を早期中止し、基礎治療薬の増量若しくは新たな糖尿病薬の投与がなされた被験者の割合

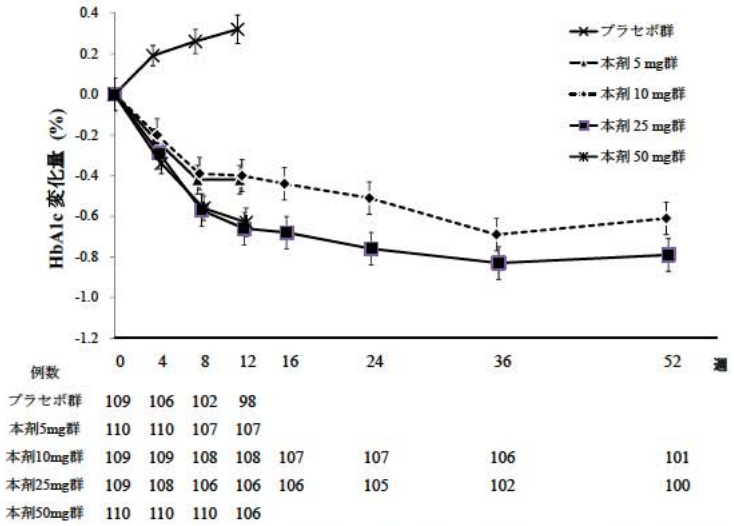


図 1　ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移（調整済み平均値±標準誤差）（Observed Case（OC）、MMRM[83]）（1245.38 試験：FAS）

ベースラインから投与 52 週時までの空腹時血糖値の変化量（LOCF、平均値±標準偏差）は、本剤 10 mg継続群-23.95±24.71 mg/dL、本剤 25 mg継続群-30.04±24.66 mg/dLであった。また、ベースラインから投与 52 週時までの体重変化量（LOCF、平均値±標準偏差）は、本剤 10 mg継続群-3.00±2.33 kg、本剤 25 mg継続群-3.01±2.24 kgであった。

安全性について、二重盲検治療期においていずれかの投与群で 2 %を超えた有害事象及び副作用は、表 21 のとおりであった。

表 21　いずれかの投与群で 2 %を超えた有害事象及びその副作用（1245.38 試験：二重盲検治療期（12 週間）、安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (n=109)		本剤 5 mg 群 (n=110)		本剤 10 mg 群 (n=109)		本剤 25 mg 群 (n=109)		本剤 50 mg 群 (n=110)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	46（42.2）	8（7.3）	36（32.7）	10（9.1）	41（37.6）	8（7.3）	40（36.7）	12（11.0）	42（38.2）	13（11.8）
鼻咽頭炎	10（9.2）	0（0.0）	8（7.3）	0（0.0）	9（8.3）	0（0.0）	11（10.1）	0（0.0）	11（10.0）	0（0.0）
咽頭炎	1（0.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	4（3.7）	0（0.0）	3（2.8）	0（0.0）	2（1.8）	0（0.0）
便秘	3（2.8）	2（1.8）	2（1.8）	2（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	4（3.7）	2（1.8）	2（1.8）	2（1.8）
胃炎	0（0.0）	0（0.0）	1（0.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	3（2.8）	0（0.0）	1（0.9）	0（0.0）
背部痛	0（0.0）	0（0.0）	4（3.6）	0（0.0）	1（0.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
頻尿	1（0.9）	1（0.9）	4（3.6）	4（3.6）	1（0.9）	1（0.9）	7（6.4）	6（5.5）	6（5.5）	6（5.5）
口渇	1（0.9）	1（0.9）	2（1.8）	2（1.8）	0（0.0）	0（0.0）	3（2.8）	3（2.8）	3（2.7）	3（2.7）

発現例数（発現割合%）、MedDRA ver[redacted]

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 3 例に 3 件（急性心筋梗塞、心筋梗塞、緑内障）、本剤 25 mg 群の 3 例に 3 件（脳梗塞、咽頭炎、胃癌）、本剤 50 mg 群の 1 例に 1 件（左室肥大）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 6 例に 6 件（糖尿病（悪化）2 例、肺炎、急性心筋梗塞、心筋梗塞、グリコヘモグロビン増加、各 1 例）、本剤 5 mg 群の 1 例に 1 件（発疹）、本剤 25 mg 群の 3 例に 3 件（胃癌、脳梗塞、体重減少）、本剤 50 mg 群の 4 例に 4 件（貧血、糖尿病（悪化）、心房細動、亀頭炎）認められ、プラセボ群の 1 例 1 件（糖尿病（悪化））、本剤 5 mg 群の 1 例 1 件（発疹）、本剤 25 mg 群の 1 例 1 件（体重減少）、本剤 50 mg 群の 2 例 2 件（心房細

[83] 投与群、腎機能、前治療薬（経口血糖降下薬）の数、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量、被験者を変量効果として、時点間にunstructuredの共分散構造を仮定し、制限付き最尤法により推定したmixed model repeated measures（MMRM）モデル

動、亀頭炎、各 1 例）は副作用と判断された。

低血糖事象[84]は、本剤 25 及び 50 mg 群の各 1 例に 1 件認められた。

尿路感染関連事象[85]は、プラセボ群の 1 例（尿路感染）、本剤 10 mg 群の 1 例（膀胱炎）、本剤 25 mg 群の 1 例（尿路感染）、本剤 50 mg 群の 1 例（尿路感染）に認められた。

性器感染関連事象[86]は、本剤 5 mg 群の 1 例（精巣上体炎）、本剤 10 mg 群の 1 例（亀頭炎）及び本剤 50 mg 群の 1 例（亀頭炎）に認められた。

バイタルサインについて、脈拍数のベースラインからの平均変化量はわずかであり、各投与群で同程度であった。血圧は本剤投与群でベースラインからの低下がみられた。

延長投与期又は全治療期（二重盲検期及び延長投与期）においていずれかの投与群で 3 %を超えた有害事象[87]及び副作用は、それぞれ表 22 及び表 23 のとおりであった。

表 22　いずれかの投与群で 3 %を超えた有害事象（1245.38 試験：延長投与期又は全治療期、安全性解析対象集団）

	延長投与期（投与 12～52 週）						全治療期（投与 0～52 週）	
事象名	プラセボ/本剤 10 mg 群（n=50）	プラセボ/本剤 25 mg 群（n=50）	本剤 5 mg/10 mg 群（n=54）	本剤 5 mg/25 mg 群（n=53）	本剤 50 mg/10 mg 群（n=54）	本剤 50 mg/25 mg 群（n=53）	本剤 10 mg 継続群（n=109）	本剤 25 mg 継続群（n=109）
すべての事象	40（80.0）	36（72.0）	38（70.4）	31（58.5）	33（61.1）	28（52.8）	78（71.6）	82（75.2）
鼻咽頭炎	9（18.0）	13（26.0）	13（24.1）	11（20.8）	10（18.5）	6（11.3）	30（27.5）	33（30.3）
胃腸炎	0（0.0）	3（6.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	0（0.0）	3（2.8）	2（1.8）
インフルエンザ	0（0.0）	3（6.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.9）	1（0.9）
咽頭炎	3（6.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	2（3.7）	2（3.8）	6（5.5）	6（5.5）
帯状疱疹	2（4.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
気管支炎	1（2.0）	1（2.0）	2（3.7）	2（3.8）	2（3.7）	1（1.9）	1（0.9）	2（1.8）
歯肉炎	0（0.0）	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	2（3.7）	0（0.0）	3（2.8）	3（2.8）
麦粒腫	0（0.0）	1（2.0）	2（3.7）	1（1.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
尿路感染	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	4（3.7）	3（2.8）
脂肪腫	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	2（3.7）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
高血糖	1（2.0）	0（0.0）	1（1.9）	3（5.7）	1（1.9）	1（1.9）	1（0.9）	1（0.9）
低血糖症	1（2.0）	0（0.0）	2（3.7）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	2（1.8）	3（2.8）
浮動性めまい	2（4.0）	1（2.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.9）
頭痛	1（2.0）	2（4.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（0.9）	3（2.8）
感覚鈍磨	0（0.0）	2（4.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	3（2.8）	1（0.9）
動悸	0（0.0）	2（4.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
上気道の炎症	0（0.0）	2（4.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	2（1.8）	4（3.7）
齲歯	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	2（3.8）	1（0.9）	7（6.4）
便秘	2（4.0）	1（2.0）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	2（3.8）	1（0.9）	6（5.5）
胃炎	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（1.9）	1（1.9）	0（0.0）	5（4.6）
上腹部痛	2（4.0）	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.9）	0（0.0）
歯周病	1（2.0）	0（0.0）	2（3.7）	1（1.9）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	1（0.9）
湿疹	0（0.0）	2（4.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（1.9）	0（0.0）	3（2.8）	3（2.8）
アトピー性皮膚炎	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	2（3.8）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
蕁麻疹	1（2.0）	1（2.0）	0（0.0）	2（3.8）	0（0.0）	0（0.0）	2（1.8）	1（0.9）
背部痛	3（6.0）	1（2.0）	5（9.3）	4（7.5）	2（3.7）	1（1.9）	4（3.7）	4（3.7）
筋骨格硬直	0（0.0）	3（6.0）	1（1.9）	1（1.9）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.9）	1（0.9）
筋肉痛	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	3（5.7）	1（0.9）	0（0.0）
関節痛	1（2.0）	1（2.0）	2（3.7）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	3（2.8）	0（0.0）
関節周囲炎	1（2.0）	1（2.0）	2（3.7）	0（0.0）	1（1.9）	0（0.0）	2（1.8）	0（0.0）

84 治験担当医師から報告された低血糖に関連する有害事象のうち、グルコース濃度が 70 mg/dL 以下又は他者の介助を必要とするもの

85 事象名に「urin」及び「infect」を含むすべてのPT、高位語「UTI（尿路感染）」、SOC「infections and inefstations（感染症および寄生虫症）」及び「renal and urinary disorders（腎および尿路障害）」に含まれるPTを対象に、尿路感染を示唆する事象を事前に定義して収集された。

86 事象名に「genit」及び「infect」、又は「reprod」及び「infect」を含むすべてのPT、高位語「genitourinary tract infections and inflamations NEC（泌尿生殖器感染症および炎症NEC）」、SOC「infections and infestations（感染症および寄生虫症）」に含まれるPTを対象に、性器感染を示唆する事象を事前に定義して収集された。

87 治験薬の投与開始から最終投与の 7 日後までに発現した有害事象

表 22　いずれかの投与群で 3 %を超えた有害事象（1245.38 試験：延長投与期又は全治療期、安全性解析対象集団）（続き）

	延長投与期（投与 12～52 週）						全治療期（投与 0～52 週）	
事象名	プラセボ/本剤 10 mg 群（n=50）	プラセボ/本剤 25 mg 群（n=50）	本剤 5 mg/10 mg 群（n=54）	本剤 5 mg/25 mg 群（n=53）	本剤 50 mg/10 mg 群（n=54）	本剤 50 mg/25 mg 群（n=53）	本剤 10 mg 継続群（n=109）	本剤 25 mg 継続群（n=109）
頻尿	3（6.0）	2（4.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.9）	8（7.3）
口渇	1（2.0）	2（4.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（1.9）	1（1.9）	1（0.9）	4（3.7）
グリコヘモグロビン増加	3（6.0）	0（0.0）	2（3.7）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.9）	2（1.8）	1（0.9）
心電図 ST 部分下降	2（4.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
体重減少	0（0.0）	0（0.0）	2（3.7）	1（1.9）	1（1.9）	1（1.9）	3（2.8）	4（3.7）
挫傷	1（2.0）	1（2.0）	1（1.9）	0（0.0）	2（3.7）	0（0.0）	2（1.8）	3（2.8）
転倒	1（2.0）	0（0.0）	2（3.7）	1（1.9）	2（3.7）	1（1.9）	4（3.7）	2（1.8）

発現例数（発現割合%）、MedDRA ver.[redacted]

表 23　いずれかの投与群で 3 %を超えた副作用（1245.38 試験：延長投与期又は全治療期、安全性解析対象集団）

	延長投与期（投与 12～52 週）						全治療期（投与 0～52 週）	
事象名	プラセボ/本剤 10 mg 群（n=50）	プラセボ/本剤 25 mg 群（n=50）	本剤 5 mg/10 mg 群（n=54）	本剤 5 mg/25 mg 群（n=53）	本剤 50 mg/10 mg 群（n=54）	本剤 50 mg/25 mg 群（n=53）	本剤 10 mg 継続群（n=109）	本剤 25 mg 継続群（n=109）
すべての事象	8（16.0）	8（16.0）	4（7.4）	4（7.5）	4（7.4）	6（11.3）	21（19.3）	20（18.3）
尿路感染	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	4（3.7）	2（1.8）
便秘	0（0.0）	1（2.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	2（3.8）	0（0.0）	4（3.7）
頻尿	3（6.0）	2（4.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.9）	7（6.4）
口渇	1（2.0）	2（4.0）	0（0.0）	1（1.9）	1（1.9）	1（1.9）	1（0.9）	4（3.7）
体重減少	0（0.0）	0（0.0）	2（3.7）	1（1.9）	1（1.9）	1（1.9）	3（2.8）	4（3.7）

発現例数（発現割合%）、MedDRA ver.[redacted]

延長投与期において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、延長投与期においてプラセボ/本剤 10 mg 群の 2 例に 2 件（黄斑円孔、急性心筋梗塞）、プラセボ/本剤 25 mg 群の 2 例に 2 件（医療機器位置異常、扁桃炎）、本剤 5 mg/10 mg 群の 1 例に 3 件（結腸癌/転移性肺癌/骨髄転移）、本剤 5 mg/25 mg 群の 2 例に 4 件（十二指腸潰瘍/足関節部骨折/関節脱臼、肝機能異常）、本剤 50 mg/10 mg 群の 2 例に 2 件（膀胱癌、脂肪腫）、本剤 50 mg/25 mg 群の 3 例に 3 件（前立腺特異性抗原増加、突発難聴、胃潰瘍）、全治療期において本剤 10 mg 継続群の 3 例に 3 件（ウイルス感染、前立腺特異性抗原増加、結腸ポリープ）、本剤 25 mg 継続群の 8 例に 9 件（脳梗塞、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、高ビリルビン血症/糖鎖抗原 19-9 増加、食道癌、結腸癌、発熱、咽頭炎、胃癌）認められた。本剤 50 mg/25 mg 群の 1 例 1 件（突発難聴）と本剤 10 mg 継続群の 1 例 1 件（結腸ポリープ）は副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象は、延長投与期においてプラセボ/本剤 10 mg 群の 1 例に 1 件（急性心筋梗塞）、本剤 5 mg/10 mg 群の 1 例に 3 件（結腸癌/転移性肺癌/骨髄転移）、本剤 5 mg/25 mg 群の 2 例に 2 件（肝機能異常、蕁麻疹）、本剤 50 mg/10 mg 群の 1 例に 1 件（膀胱癌）、本剤 50 mg/25 mg 群の 1 例に 1 件（突発難聴）、全治療期において本剤 10 mg 継続群の 3 例に 3 件（外陰部膣炎、糖尿病（悪化）、尿道カルンクル）、本剤 25 mg 継続群の 5 例に 5 件（胃癌、食道癌、脳梗塞、筋力低下、体重減少）認められた。そのうち、本剤 5 mg/25 mg 群の 1 例 1 件（蕁麻疹）、本剤 50 mg/25 mg 群の 1 例 1 件（突発難聴）、本剤 10 mg 継続群の 2 例 2 件（外陰部膣炎、尿道カルンクル）は副作用と判断された。

低血糖事象[84]は、延長投与期において本剤 5 mg/10 mg 群の 1 例に 1 件及び全治療期において本剤 25 mg 継続群の 1 例に 1 件認められた。

尿路感染関連事象[85]は、延長投与期においてプラセボ/本剤 10 mg 群の 1 例（膀胱炎）、本剤 5

mg/10 mg 群の 1 例（膀胱炎）、全治療期において本剤 10 mg 継続群の 5 例（尿路感染 4 例、膀胱炎 1 例）、本剤 25 mg 継続群の 3 例（尿路感染 3 例）に認められた。

性器感染関連事象[86]は、延長投与期においてプラセボ/本剤 10 mg 群の 2 例（前立腺炎、細菌性膣炎/外陰部膣カンジダ症）、プラセボ/本剤 25 mg 群の 1 例（外陰膣真菌感染）、本剤 50 mg/25 mg 群の 1 例（前立腺炎）、全治療期において本剤 10 mg 継続群の 6 例（亀頭炎 3 例、外陰部膣カンジダ症/膣感染、外陰部膣カンジダ症、外陰部膣炎、各 1 例）に認められた。

バイタルサインについて、脈拍数のベースラインからの平均変化量はわずかであり、各投与群で同程度であった。血圧はいずれの投与群でもベースラインからの低下がみられた。

（2）第 III 相試験

1）国際共同第 III 相試験（単独療法）（5.3.5.1-4：1245.20 試験＜20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月＞）

日本人及び外国[88]人 2 型糖尿病患者[89]（目標被験者数 920 例、二重盲検パート：各群 210 例、非盲検パート：80 例）を対象に、本剤投与時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ又は実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された[90]。同時に、血糖コントロールが極めて不良な 2 型糖尿病患者[89]に対する本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は、プラセボ導入期（2 週間）、治療期（24 週間）、後観察期（1 週間）から構成された。

用法・用量は、二重盲検パートでは、プラセボ、本剤 10 mg、25 mg 又はシタグリプチン 100 mg（シタグリプチンリン酸塩水和物をシタグリプチンとして 100 mg、以下同様）を 1 日 1 回朝に 24 週間経口投与とされた。非盲検パートでは、本剤 25 mg を 1 日 1 回朝に 24 週間経口投与とされた。なお、投与 1～12 週（投与 1～85 日目）において空腹時血糖値が 240 mg/dL を超えることが 2 回以上確認された場合、及び投与 12～24 週（投与 86～169 日目）において空腹時血糖値が 200 mg/dL を超えることが 2 回以上確認された場合に、治験担当医師の判断により高血糖レスキュー治療[91]を行うことが可能とされた。

総投与例数 947 例[92]（二重盲検パート 866 例（うち日本人 170 例）：プラセボ群 219 例（うち日本人 41 例）、本剤 10 mg 群 216 例（うち日本人 43 例）、本剤 25 mg 群 216 例（うち日本人 45 例）、シタグリプチン群 215 例（うち日本人 41 例）、非盲検パート 81 例（うち日本人 10 例））全例が

---

88 米国、カナダ、ベルギー、ドイツ、スイス、アイルランド、インド、中国（ドイツ及びアイルランドは非盲検パートには参加せず）

89 主な選択・除外基準：食事・運動療法実施中で、スクリーニング時の年齢18歳以上（日本では20歳以上）、BMI 45.0 kg/m^{2}以下、HbA1c が7.0以上10.0 %以下（非盲検パートでは10.0 %超）であり、組み入れ前12週間以内に血糖降下薬による治療を受けていない2型糖尿病患者。なお、eGFR（MDRD計算式）が50 mL/min/1.73 m^{2}未満の腎機能障害を有する患者は除外された。

90 本試験における有効性に関する主たる目的はプラセボ群に対する優越性の検証であり、実薬対照群であるシタグリプチン群との比較は検証的な位置付けとはせず、探索的な評価を実施するために行うこととされた。

91 ピオグリタゾン塩酸塩（日本のみ）、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬及び他のSGLT2阻害薬の使用は不可とされ、用法・用量は規定されなかった。ただし、短期間のインスリン治療は緊急を要する事象又は入院中に限るとされた。

92 986 例（二重盲検パート 899 例：プラセボ群 228 例、本剤 10 mg 群 224 例、本剤 25 mg 群 224 例、シタグリプチン群 223 例）に治験薬が投与されたが、一部の実施医療機関で取得された治験データの信頼性が担保できないと判断されたことから、当該実施医療機関で組み入れられた全症例のデータが削除された後の承認申請資料に基づいて評価を実施した（「III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断、2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断」の項を参照）。

安全性解析対象集団及びFAS[93]とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。二重盲検パートにおける治験中止例は94例[94]（プラセボ群40例（うち日本人2例）、本剤10 mg群18例、本剤25 mg群19例（うち日本人5例）、シタグリプチン群17例（うち日本人2例））であり、非盲検パートにおける治験中止例は9例[95]（うち日本人1例）であった。高血糖レスキュー治療が行われた被験者の割合[82]は、二重盲検パートではプラセボ群14.6 %（32/219例、うち日本人3例）、本剤10 mg群1.4 %（3/216例）、本剤25 mg群0.9 %（2/216例）、シタグリプチン群3.3 %（7/215例、うち日本人1例）、非盲検パートでは14.8 %（12/81例）であった。

有効性について、主要評価項目である二重盲検パートのベースラインから投与24週時までのHbA1c変化量は表24のとおりであった。本剤10及び25 mg群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（いずれも$p<0.0001$、ANCOVAモデル、有意水準両側2.5 %）。日本人集団におけるベースラインから投与24週時までのHbA1c変化量は、表25のとおりであった。

表24　ベースラインから投与24週時までのHbA1c変化量（1245.20試験（全集団）：FAS）

	二重盲検パート				非盲検パート
	プラセボ群（n=219）	本剤10 mg群（n=216）	本剤25 mg群（n=216）	シタグリプチン群（n=215）	本剤25 mg群（n=81）
ベースライン	7.92±0.76	7.89±0.88	7.86±0.85	7.87±0.79	11.56±1.41
投与24週時 a)	7.99±1.07	7.23±0.85	7.11±0.87	7.23±0.97	8.52±2.24
ベースラインからの変化量	0.07±0.77	-0.66±0.90	-0.75±0.82	-0.64±0.81	-3.04±2.11
プラセボ群との群間差 b), c)	―	-0.74［-0.91, -0.57］	-0.85［-1.02, -0.68］	-0.73［-0.88, -0.58］ e)	―
p値 c), d)	―	<0.0001	<0.0001	―	―

単位：%、平均値±標準偏差、―：該当せず
a) LOCF
b) 調整済み平均値［両側97.5 % 信頼区間］、
c) 投与群、腎機能及び地域を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量として含むANCOVAモデル
d) 有意水準両側2.5 %
e) 調整済み平均値［両側95 %信頼区間］

表25　ベースラインから投与24週時までのHbA1c変化量（1245.20試験（日本人集団）：FAS）

	二重盲検パート				非盲検パート
	プラセボ群（n=41）	本剤10 mg群（n=43）	本剤25 mg群（n=45）	シタグリプチン群（n=41）	本剤25 mg群（n=10）
ベースライン	7.97±0.70	7.80±0.68	7.81±0.69	8.00±0.76	10.64±0.60
投与24週時 a)	7.95±0.83	7.28±0.57	7.01±0.49	7.37±0.77	8.50±1.52
ベースラインからの変化量	-0.01±0.61	-0.51±0.76	-0.80±0.66	-0.62±0.47	-2.14±1.58
プラセボ群との群間差 b), c)	―	-0.58［-0.82, -0.34］	-0.86［-1.10, -0.63］	-0.60［-0.84, -0.36］	―

単位：%、平均値±標準偏差、―：該当せず
a) LOCF
b) 調整済み平均値［両側95 %信頼区間］
c) 投与群及び腎機能を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量として含むANCOVAモデル

93 二重盲検パートの本剤25 mg群に割り付けられた1例において、初回にプラセボが誤投与され、投与6週間後に本剤25 mgに切替えられたため、当該被験者について、安全性解析対象集団ではプラセボ群として、FASでは本剤25 mg群として解析がなされた。当該被験者において本剤25 mg投与時に1件の有害事象（脱力感）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。
なお、二重盲検パートのシタグリプチン群に割り付けられた2例において、シタグリプチン投与後にプラセボ又は本剤10 mgが誤投与された。誤って2種類以上の治験薬が投与された被験者では、安全性解析対象集団では初回に投与された治験薬群として解析がなされた。副作用の集計では、投与された治験薬群の分母にそれぞれ含まれた上で、副作用の発現例数は発現時に投与されていた治験薬群として集計された（Treated set actual：TSA）。

94 プラセボ群40例（日本人2例）（追跡不可12例（日本人1例）、同意撤回11例（日本人1例）、有害事象8例、治験実施計画書の不遵守3例、効果不十分1例、その他5例）、本剤10 mg群18例（同意撤回7例、追跡不可5例、有害事象2例、治験実施計画書の不遵守2例、その他2例）、本剤25 mg群19例（日本人5例）（同意撤回6例（日本人2例）、追跡不可5例、有害事象4例（日本人3例）、治験実施計画書の不遵守2例、その他2例）、シタグリプチン群17例（日本人2例）（有害事象6例（日本人2例）、同意撤回5例、追跡不可3例、その他3例）

95 9例（有害事象3例（日本人1例）、同意撤回3例、治験実施計画書の不遵守1例、その他2例）

副次評価項目である体重の変化量及びその他の評価項目である空腹時血糖値の変化量は、全集団で表 26、日本人集団で表 27 のとおりであった。

表 26　ベースラインから投与 24 週時の体重及び空腹時血糖値の変化量（1245.20 試験（全集団）：FAS）

		二重盲検パート				非盲検パート
		プラセボ群（n=219）	本剤 10 mg 群（n=216）	本剤 25 mg 群（n=216）	シタグリプチン群（n=215）	本剤 25 mg 群（n=81）
体重（kg）	ベースライン	78.89±19.92	78.93±18.70	78.26±18.09	79.88±20.45	81.36±19.94
	投与 24 週時 a)	78.57±19.59	76.68±17.95	75.78±17.63	80.08±20.51	79.57±19.57
	投与 24 週までの変化量	-0.32±2.27	-2.24±2.93	-2.47±2.78	0.20±2.63	-1.78±4.04
空腹時血糖（mg/dL）	ベースライン	155.2±34.5	153.5±32.4	152.8±34.2	147.4±28.9	234.3±63.7
	投与 24 週時 a)	165.2±46.1	133.2±25.9	128.1±28.6	143.2±36.6	156.8±59.4
	投与 24 週までの変化量	10.2±35.3	-20.3±31.5	-24.6±31.0	-4.2±35.3	-78.6±54.2

平均値±標準偏差
a) LOCF

表 27　ベースラインから投与 24 週時の体重及び空腹時血糖値の変化量（1245.20 試験（日本人集団）：FAS）

		二重盲検パート				非盲検パート
		プラセボ群（n=41）	本剤10 mg群（n=43）	本剤25 mg群（n=45）	シタグリプチン群（n=41）	本剤25 mg群（n=10）
体重（kg）	ベースライン	69.85±12.12	70.35±13.55	70.46±14.30	71.31±15.83	71.84±13.70
	投与24週時a)	69.41±12.33	68.07±13.85	67.00±14.08	71.76±15.58	70.23±13.23
	投与24週までの変化量	-0.45±1.95	-2.29±2.10	-3.46±3.14	0.45±1.44	-1.61±2.38
空腹時血糖（mg/dL）	ベースライン	157.6±28.1	150.0±22.2	147.7±25.1	153.9±23.0	206.1±28.4
	投与24週時a)	154.2±29.0	130.4±21.1	119.4±16.0	143.6±22.7	136.4±33.4
	投与24週までの変化量	-3.4±27.1	-19.6±27.4	-28.3±23.6	-10.4±16.6	-69.7±42.5

平均値±標準偏差
a) LOCF

安全性について、全集団においていずれかの投与群で 3 %を超えた有害事象及び 2 %を超えた副作用は表 28 及び表 29 のとおりであった。また、日本人集団においていずれかの投与群で 3 %を超えた有害事象及び 2 例以上に発現した副作用は、表 30 及び表 31 のとおりであった。

表 28　いずれかの投与群で 3 %を超えた有害事象（1245.20 試験（全集団）：安全性解析対象集団）

	二重盲検パート				非盲検パート
事象名	プラセボ群（n=220）	本剤 10 mg 群（n=216）	本剤 25 mg 群（n=215）	シタグリプチン群（n=215）	本剤 25 mg 群（n=81）
すべての事象	131（59.5）	115（53.2）	128（59.5）	111（51.6）	50（61.7）
鼻咽頭炎	17（7.7）	16（7.4）	11（5.1）	15（7.0）	1（1.2）
尿路感染	9（4.1）	12（5.6）	8（3.7）	11（5.1）	3（3.7）
上気道感染	8（3.6）	10（4.6）	8（3.7）	10（4.7）	3（3.7）
高血糖	35（15.9）	5（2.3）	4（1.9）	13（6.0）	14（17.3）
脂質異常症	10（4.5）	11（5.1）	7（3.3）	4（1.9）	4（4.9）
高血圧	6（2.7）	4（1.9）	2（0.9）	7（3.3）	1（1.2）
下痢	3（1.4）	4（1.9）	3（1.4）	1（0.5）	4（4.9）
便秘	4（1.8）	2（0.9）	3（1.4）	7（3.3）	1（1.2）
接触性皮膚炎	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	3（3.7）
背部痛	3（1.4）	1（0.5）	2（0.9）	6（2.8）	3（3.7）
口渇	0（0.0）	3（1.4）	7（3.3）	0（0.0）	1（1.2）
β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	2（0.9）	2（0.9）	7（3.3）	2（0.9）	0（0.0）

発現例数（発現割合%）、MedDRA ver[redacted]

表 29　いずれかの投与群で 2 %を超えた副作用（1245.20 試験（全集団）：TSA[a)]）

	二重盲検パート				非盲検パート
事象名	プラセボ群（n=221）	本剤 10 mg 群（n=217）	本剤 25 mg 群（n=216）	シタグリプチン群（n=215）	本剤 25 mg 群（n=81）
すべての事象	15（6.8）	22（10.1）	38（17.6）	17（7.9）	11（13.6）
尿路感染	0（0.0）	2（0.9）	3（1.4）	3（1.4）	2（2.5）
高血糖	5（2.3）	2（0.9）	0（0.0）	4（1.9）	2（2.5）
口渇	0（0.0）	3（1.4）	6（2.8）	0（0.0）	0（0.0）

発現例数（発現割合%）、MedDRA ver[redacted]

a)誤って 2 種類以上の治験薬が投与された被験者では、投与された治験薬群の分母にそれぞれ含まれた上で、副作用の発現例数は発現時に投与されていた治験薬群として集計された（脚注 93 参照）。

表 30　いずれかの投与群で 3 %を超えた有害事象（1245.20 試験（日本人集団）：安全性解析対象集団）

	二重盲検パート				非盲検パート
事象名	プラセボ群（n=41）	本剤 10 mg 群（n=43）	本剤 25 mg 群（n=45）	シタグリプチン群（n=41）	本剤 25 mg 群（n=10）
すべての事象	22（53.7）	23（53.5）	20（44.4）	14（34.1）	4（40.0）
鼻咽頭炎	12（29.3）	9（20.9）	5（11.1）	5（12.2）	1（10.0）
帯状疱疹	0（0.0）	2（4.7）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
低血糖	0（0.0）	0（0.0）	1（2.2）	1（2.4）	1（10.0）
高血糖	3（7.3）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）
高血圧	2（4.9）	0（0.0）	0（0.0）	1（2.4）	0（0.0）
多尿	0（0.0）	3（7.0）	2（4.4）	0（0.0）	1（10.0）
亀頭包皮炎	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（10.0）
口渇	0（0.0）	2（4.7）	4（8.9）	0（0.0）	1（10.0）
グリコヘモグロビン増加	2（4.9）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
挫傷	0（0.0）	2（4.7）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）

発現例数（発現割合%）、MedDRA ver[redacted]

表 31　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した副作用（1245.20 試験（日本人集団）：TSA）

	二重盲検パート				非盲検パート
事象名	プラセボ群（n=41）	本剤 10 mg 群（n=43）	本剤 25 mg 群（n=45）	シタグリプチン群（n=41）	本剤 25 mg 群（n=10）
すべての事象	0（0.0）	3（7.0）	8（17.8）	3（7.3）	3（30.0）
多尿	0（0.0）	3（7.0）	2（4.4）	0（0.0）	1（10.0）
口渇	0（0.0）	2（4.7）	4（8.9）	0（0.0）	0（0.0）

発現例数（発現割合%）、MedDRA ver[redacted]

死亡例はプラセボ群の 1 例（心筋梗塞）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、二重盲検パートではプラセボ群の 5 例に 5 件（結腸癌、高血糖、心筋梗塞、急性胆嚢炎、ジルベール症候群）、本剤 10 mg 群の 8 例に 9 件（ヘルペスウイルス感染、女性乳癌（日本人）、脳血管発作、痔核、肝障害、動物咬傷、損傷/白内障（日本人）、腱断裂）、本剤 25 mg 群の 5 例に 6 件（肺の悪性新生物/中枢神経系転移、甲状腺腫、急性心筋梗塞、乳房腫瘤、脛骨骨折）、シタグリプチン群の 5 例に 8 件（一過性脳虚血発作/椎骨脳底動脈不全、心房細動、慢性閉塞性肺疾患/高炭酸ガス血症、結腸ポリープ、良性前立腺肥大症/ヘルニア）、非盲検パートでは 3 例に 3 件（糖尿病性ニューロパチー、不安定狭心症、軟部組織損傷）認められた。なお、二重盲検パートでの本剤 10 mg 群の 1 例 1 件（脳血管発作）及び非盲検パートの本剤 25 mg 群の 1 例 1 件（糖尿病性ニューロパチー）は副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象は、二重盲検パートではプラセボ群の 8 例に 9 件（甲状腺の良性新生物、貧血、低血糖症、心筋梗塞、腹部膨満/下痢、急性胆嚢炎、筋力低下、疼痛）、本剤 10 mg 群の 2 例に 2 件（肝障害、急性腎不全）、本剤 25 mg 群の 4 例に 5 件（膀胱炎/真菌性性器感染、小脳梗塞（日本人）、第 6 脳神経麻痺（日本人）、突発難聴（日本人））、シタグリプチン群の 5 例に 6 件（うつ病、浮動性めまい、一過性脳虚血発作、動悸（日本人）、良性前立腺肥大症/ヘルニア）、非盲検パートでは 3 例に 3 件（糖尿病性ニューロパチー、不安定狭心症、亀頭包皮炎（日本人））

認められた。そのうち二重盲検パートではプラセボ群の 4 例 5 件（低血糖症、腹部膨満/下痢、筋力低下、疼痛）、本剤 10 mg 群の 1 例 1 件（急性腎不全）、本剤 25 mg 群の 1 例 2 件（膀胱炎/真菌性性器感染）、シタグリプチン群の 2 例 2 件（浮動性めまい、動悸（日本人））、非盲検パートでは 2 例 2 件（糖尿病性ニューロパチー、亀頭包皮炎（日本人））は副作用と判断された。

低血糖事象[84]は、二重盲検パートではプラセボ群で 0.5 %（1/220 例 6 件）、本剤 10 mg 群で 0.5 %（1/216 例 1 件）、本剤 25 mg 群で 0.5 %（1/215 例 6 件（日本人））、シタグリプチン群で 0.5 %（1/215 例 1 件（日本人））に認められた。非盲検パートでは認められなかった。

尿路感染関連事象[85]は、二重盲検パートではプラセボ群で 5.5 %（12/220 例：尿路感染 9 例、無症候性細菌尿/細菌尿、無症候性細菌尿、膀胱炎、各 1 例）、本剤 10 mg 群で 6.0 %（13/216 例：尿路感染 12 例、無症候性細菌尿 1 例）、本剤 25 mg 群で 5.6 %（12/215 例：尿路感染 8 例、無症候性細菌尿 3 例、膀胱炎 1 例）、シタグリプチン群で 5.1 %（11/215 例：尿路感染 10 例（日本人 1 例）、尿路感染/無症候性細菌尿 1 例）、非盲検パートの本剤 25 mg 群で 3.7 %（3/81 例：尿路感染 3 例）に認められた。

性器感染関連事象[86]は、二重盲検パートではプラセボ群で 0.0 %（0/220 例）、本剤 10 mg 群で 3.2 %（7/216 例：亀頭包皮炎 3 例、外陰部膣カンジダ症/性器カンジダ症、真菌性性器感染、外陰膣真菌感染、外陰部膣炎、各 1 例）、本剤 25 mg 群で 4.2 %（9/215 例：外陰部膣カンジダ症 3 例（日本人 1 例）、真菌性性器感染 2 例、亀頭炎、性器感染、膣感染、外陰膣真菌感染、各 1 例）、シタグリプチン群で 0.9 %（2/215 例：前立腺炎、細菌性膣炎）、非盲検パートで 1.2 %（1/81 例（日本人）：亀頭包皮炎）に認められた。

バイタルサインについて、脈拍数のベースラインからの平均変化量はわずかであり、各投与群で同程度であった。血圧は本剤投与群でベースラインからの低下がみられた。

2）国際共同第 III 相延長長期投与試験（5.3.5.1-7:1245.31 試験＜20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月＞、データカットオフ 20[redacted] 年[redacted] 月＞）

本試験は、外国人 2 型糖尿病患者を対象に、ピオグリタゾン塩酸塩（以下、「ピオグリタゾン」）単独又はピオグリタゾンとメトホルミン塩酸塩（以下、「メトホルミン」）併用の基礎治療に本剤を併用投与したときの安全性及び有効性を検討した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（1245.19 試験）、外国人 2 型糖尿病患者を対象に、メトホルミン単独又はメトホルミンとスルホニルウレア薬（以下「SU」）併用の基礎治療に本剤を併用投与したときの安全性及び有効性を検討した第 III 相プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（1245.23 試験）及び 1245.20 試験における 3 つの国際共同治験からの延長試験として計画された。本項では、1245.20 試験からの延長試験成績について記載する。

1245.20 試験の二重盲検パートを完了した日本人及び外国人 2 型糖尿病患者を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、プラセボ又は実薬対照二重盲検並行群間比較試験[96]が実施された。

用法・用量は、1245.20 試験で割り付けられた治験薬（プラセボ、本剤 10 mg、25 mg 又はシタグリプチン 100 mg）を 1 日 1 回朝に経口投与とされた。本試験の投与期間は 52 週間（1245.20 試験との合計で 76 週間）とされたが、最後に試験に組み入れられた被験者が 52 週間の治療期を完了す

[96] 本審査報告書においては、日本人が参加した1245.20試験からの延長試験の成績を記述した。

るまで、組み入れられたすべての被験者に対する投与は継続された（最長で 130 週間）[97]。なお、空腹時血糖値が 180 mg/dL を超える又は HbA1c が 8.0 %を超えることが 2 回以上確認された場合に、治験担当医師の判断により高血糖レスキュー治療[98]を行うことが可能とされた。

1245.20 試験を含めた総投与例数 866 例 [92]（うち日本人 170 例）（プラセボ群 219 例（うち日本人 41 例）、本剤 10 mg 群 216 例（うち日本人 43 例）、本剤 25 mg 群 216 例（うち日本人 45 例）、シタグリプチン群 215 例（うち日本人 41 例））全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ [93]、FAS が有効性解析対象集団とされた。1245.20 試験からの移行症例数は 587 例（うち日本人 137 例）で、プラセボ群 130 例（うち日本人 30 例）、本剤 10 mg 群 157 例（うち日本人 38 例）、本剤 25 mg 群 153 例（うち日本人 35 例）、シタグリプチン群 147 例（うち日本人 34 例）であった。治験中止例は 215 例[99]（プラセボ群 55 例（うち日本人 12 例）、本剤 10 mg 群 51 例（うち日本人 10 例）、本剤 25 mg 群 51 例（うち日本人 7 例）、シタグリプチン群 58 例（うち日本人 7 例））であった。1245.20 試験も含めて高血糖レスキュー治療が行われた被験者の割合 [82] は、プラセボ群 29.2 %（64/219 例、うち日本人 11 例）、本剤 10 mg 群 7.4 %（16/216 例、うち日本人 4 例）、本剤 25 mg 群 4.2 %（9/216 例）及びシタグリプチン群 12.6 %（27/215 例、うち日本人 6 例）であった。

有効性について、主要評価項目は設定されなかった。ベースライン（1245.20 試験開始時）から投与 52 週時までの主な副次評価項目は全集団で表 32、日本人集団で表 33 のとおりであり、ベースライン（1245.20 試験開始時）から投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移は、図 2 のとおりであった。

表32　ベースライン（1245.20試験開始時）から投与52週時までの主な副次評価項目の結果（1245.31試験（全集団）：FAS）

		プラセボ群（n=219）	本剤10 mg群（n=216）	本剤25 mg群（n=216）	シタグリプチン群（n=215）
HbA1c（%）	ベースライン	7.92±0.76	7.89±0.88	7.86±0.85	7.87±0.79
	投与52週時a)	8.01±1.09	7.23±0.87	7.06±0.87	7.33±1.03
	投与52週までの変化量	0.09±0.85	-0.66±0.90	-0.80±0.79	-0.54±0.85
空腹時血糖値（mg/dL）	ベースライン	155.2±34.49	153.5±32.45	152.8±34.24	147.4±28.89
	投与52週時a)	165.5±45.42	134.4±26.07	128.6±29.25	146.0±37.65
	投与52週までの変化量	10.40±34.66	-19.06±29.35	-24.17±30.98	-1.37±37.24
体重（kg）	ベースライン	78.89±19.92	78.93±18.70	78.26±18.09	79.88±20.45
	投与52週時a)	78.60±19.66	77.00±18.96	75.78±17.50	80.22±20.66
	投与52週までの変化量	-0.29±2.41	-1.93±5.17	-2.48±3.08	0.34±2.87

平均値±標準偏差
a) LOCF

97 曝露期間（中央値（人年））は、プラセボ群295.5日（176.9人年）、本剤10 mg群322.5日（197.7人年）、本剤25 mg群335.0日（196.2人年）、シタグリプチン群329.0日（192.3人年）、日本人集団ではプラセボ群509.0日（46.5人年）、本剤10 mg群522.0日（55.9人年）、本剤25 mg群520.0日（54.4人年）、シタグリプチン群526.0日（51.5人年）であった。

98 ピオグリタゾン塩酸塩（日本のみ）、DPP-4阻害薬、及びGLP-1受容体作動薬の使用は不可とされ、1245.20試験を含め、使用開始時から本試験終了時まで投与可能とされた。

99 プラセボ群55例（継続試験に移行せず49例（日本人9例）、同意撤回5例（日本人2例）、追跡不能1例（日本人））、本剤10 mg群51例（継続試験に移行せず41例（日本人5例）、同意撤回10例（日本人5例））、本剤25 mg群51例（継続試験に移行せず44例（日本人5例）、同意撤回6例（日本人2例）、追跡不能1例）、シタグリプチン群58例（継続試験に移行せず51例（日本人5例）、同意撤回6例（日本人1例）、追跡不能1例（日本人））

表33　ベースライン（1245.20試験開始時）から投与52週時までの主な副次評価項目の結果（1245.31試験（日本人集団）：FAS）

		プラセボ群 (n=41)	本剤10 mg群 (n=43)	本剤25 mg群 (n=45)	シタグリプチン群 (n=41)
HbA1c（%）	ベースライン	7.97±0.70	7.80±0.68	7.81±0.69	8.00±0.76
	投与52週時[a)]	7.94±0.84	7.23±0.53	6.90±0.50	7.61±0.92
	投与52週までの変化量	-0.03±0.78	-0.57±0.76	-0.91±0.70	-0.39±0.53
空腹時血糖値（mg/dL）	ベースライン	157.6±28.10	150.0±22.17	147.7±25.10	153.9±23.00
	投与52週時[a)]	155.8±27.15	130.5±18.28	119.7±17.36	149.0±33.84
	投与52週までの変化量	-1.85±24.19	-19.47±24.90	-28.02±23.71	-4.90±23.50
体重（kg）	ベースライン	69.85±12.12	70.35±13.55	70.46±14.30	71.32±15.83
	投与52週時[a)]	69.22±12.37	68.11±14.01	67.20±13.92	72.11±15.28
	投与52週までの変化量	-0.63±1.71	-2.25±2.01	-3.26±2.80	0.80±1.78

平均値±標準偏差
a) LOCF

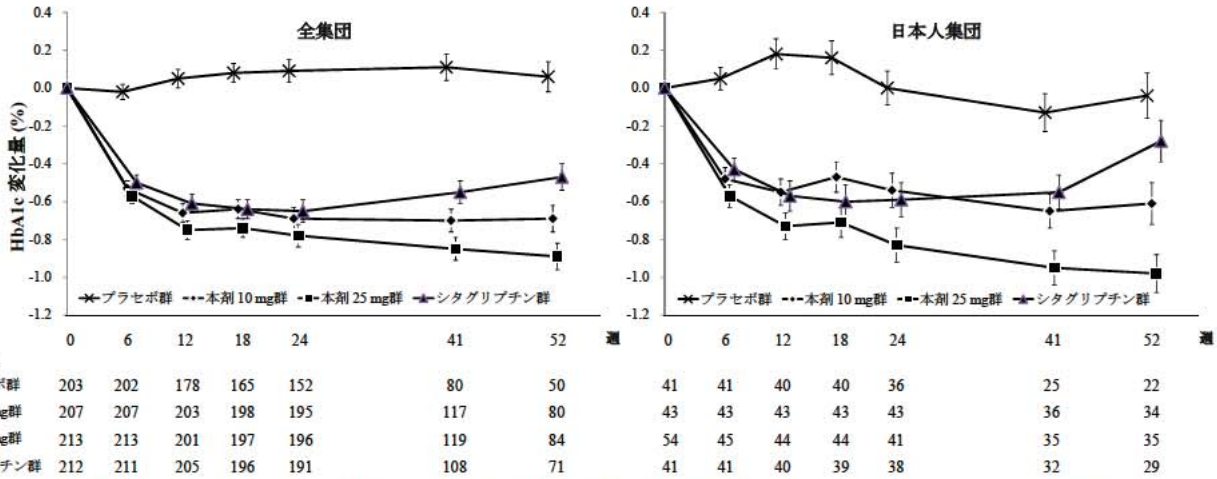


図 2　ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移（調整済み平均値±標準誤差）（OC、MMRM[100]）
（1245.20 試験＋1245.31 試験：FAS）

安全性について、いずれかの投与群で 5 %を超えた有害事象[87]及び 2 %を超えた副作用は、表 34 及び表 35 のとおりであった。

表 34　いずれかの投与群で 5 %を超えた有害事象（1245.31 試験（基礎治療薬なし）（全集団）：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (n=220)	本剤 10 mg 群 (n=216)	本剤 25 mg 群 (n=215)	シタグリプチン群 (n=215)
すべての事象	153（69.5）	142（65.7）	149（69.3）	137（63.7）
鼻咽頭炎	22（10.0）	25（11.6）	21（9.8）	21（9.8）
尿路感染	15（6.8）	17（7.9）	11（5.1）	14（6.5）
上気道感染	11（5.0）	12（5.6）	11（5.1）	12（5.6）
高血糖	53（24.1）	11（5.1）	6（2.8）	24（11.2）
脂質異常症	11（5.0）	11（5.1）	8（3.7）	4（1.9）
背部痛	6（2.7）	2（0.9）	5（2.3）	12（5.6）

発現例数（発現割合%）、MedDRA ver[redacted]

表 35　いずれかの投与群で 2 %を超えた副作用（1245.31 試験（基礎治療薬なし）（全集団）：TSA[a)]）

事象名	プラセボ群 (n=221)	本剤 10 mg 群 (n=217)	本剤 25 mg 群 (n=216)	シタグリプチン群 (n=215)
すべての事象	22（10.0）	31（14.3）	40（18.5）	21（9.8）
尿路感染	0（0.0）	4（1.8）	3（1.4）	5（2.3）
高血糖	8（3.6）	2（0.9）	0（0.0）	4（1.9）
頻尿	0（0.0）	4（1.8）	5（2.3）	0（0.0）
口渇	0（0.0）	3（1.4）	6（2.8）	0（0.0）

発現例数（発現割合%）、MedDRA ver[redacted]
a) 誤って 2 種類以上の治験薬が投与された被験者では、投与された治験薬の群としてそれぞれ集計され、有害事象発現時では服用していた投与群に集計された上で副作用の解析がなされた（脚注 93 参照）。

100 投与群、腎機能、地域（日本人集団の解析では含めない）、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量、被験者を変量効果として、時点間にunstructuredの共分散構造を仮定し、制限付き最尤法により推定したMMRMモデル

また、日本人集団においていずれかの投与群で 5 %を超えた有害事象及び 2 例以上に発現した副作用は、表 36 及び表 37 のとおりであった。

表 36　いずれかの投与群で 5 %を超えた有害事象（1245.31 試験（基礎治療なし）（日本人集団）：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群（n=41）	本剤 10 mg 群（n=43）	本剤 25 mg 群（n=45）	シタグリプチン群（n=41）
すべての事象	31（75.6）	35（81.4）	33（73.3）	26（63.4）
鼻咽頭炎	14（34.1）	12（27.9）	11（24.4）	7（17.1）
インフルエンザ	3（7.3）	0（0.0）	1（2.2）	1（2.4）
高血糖	8（19.5）	1（2.3）	0（0.0）	4（9.8）
上気道の炎症	1（2.4）	2（4.7）	3（6.7）	1（2.4）
背部痛	2（4.9）	0（0.0）	1（2.2）	4（9.8）
多尿	0（0.0）	3（7.0）	2（4.4）	0（0.0）
口渇	0（0.0）	2（4.7）	4（8.9）	0（0.0）
グリコヘモグロビン増加	3（7.3）	2（4.7）	0（0.0）	2（4.9）
挫傷	0（0.0）	3（7.0）	0（0.0）	0（0.0）

発現例数（発現割合%）、MedDRA ver. [redacted]

表 37　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した副作用（1245.31 試験（基礎治療なし）（日本人集団）：TSA）

事象名	プラセボ群（n=41）	本剤 10 mg 群（n=43）	本剤 25 mg 群（n=45）	シタグリプチン群（n=41）
すべての事象	1（2.4）	5（11.6）	8（17.8）	4（9.8）
多尿	0（0.0）	3（7.0）	2（4.4）	0（0.0）
口渇	0（0.0）	2（4.7）	4（8.9）	0（0.0）

発現例数（発現割合%）、MedDRA ver. [redacted]

死亡例はプラセボ群の 1 例（心筋梗塞）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群の 10 例に 12 件[101]（うち日本人 1 例 2 件）、本剤 10 mg 群の 16 例に 18 件[102]（うち日本人 4 例 5 件）、本剤 25 mg 群の 12 例に 15 件[103]（うち日本人 3 例 3 件）、シタグリプチン群の 8 例に 12 件[104]（うち日本人 0 例）認められた。プラセボ群の 1 例 1 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）、本剤 10 mg 群の 3 例 3 件（性器感染、脳血管発作、潰瘍性大腸炎）は副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 12 例に 13 件[105]（うち日本人 1 例 1 件）、本剤 10 mg 群の 7 例に 7 件[106]（うち日本人 3 例 3 件）、本剤 25 mg 群の 7 例に 8 件[107]（うち日本人 4 例 4 件）、シタグリプチン群の 5 例に 6 件[108]（うち日本人 1 例 1 件）認められ、そのうちプラセボ群の 6 例 7 件（低血糖症、腹部膨満/下痢、筋力低下、疼痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、リパーゼ増加）、本剤 10 mg 群の 3 例 3 件（真菌性性器感染、潰瘍性大腸炎、急性腎不全）、本剤 25 mg 群の 1 例 2 件（膀胱炎/真菌性性器感染）、シタグリプチン群の 2 例 2 件（浮動性めまい、動

101 結腸癌、高血糖、失神寸前の状態/心室性頻脈、くも膜下出血/損傷（日本人）、心筋梗塞、高血圧、急性胆嚢炎、変形性関節症、ジルベール症候群、血中クレアチンホスホキナーゼ増加

102 脳血管発作2例、性器感染、ヘルペスウイルス感染、女性乳癌（日本人）、失神、潰瘍性大腸炎（日本人）、痔核、肝障害、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、動物咬傷、損傷/白内障（日本人）、半月板障害、硬膜下血腫（日本人）、腱断裂、股関節形成/肉離れ、各1例

103 感染性皮膚潰瘍、胆管癌（日本人）、気管支癌、中枢神経系転移/肺の悪性新生物、甲状腺腫、副甲状腺機能亢進症（日本人）、急性心筋梗塞/非心臓性胸痛、睡眠時無呼吸症候群（日本人）、アルコール性肝硬変/腹膜炎、乳房腫瘤、月経過多、脛骨骨折

104 胃食道癌、低ナトリウム血症、一過性脳虚血発作/椎骨脳底動脈不全、心房細動、慢性閉塞性肺疾患/高炭酸ガス血症、結腸ポリープ、変形性関節症/たな症候群、ヘルニア/良性前立腺肥大症

105 甲状腺の良性新生物、貧血、低血糖症、心筋梗塞、腹部膨満/下痢、急性胆嚢炎、筋力低下、ジルベール症候群、疼痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加（日本人）、リパーゼ増加

106 真菌性性器感染、脳血管発作、心房細動（日本人）、潰瘍性大腸炎（日本人）、肝障害、急性腎不全、硬膜下血腫（日本人）

107 膀胱炎/真菌性性器感染、胆管癌（日本人）、小脳梗塞（日本人）、第6脳神経麻痺（日本人）、突発難聴（日本人）、低血圧、アルコール性肝硬変

108 うつ病、浮動性めまい、一過性脳虚血発作、動悸（日本人）、良性前立腺肥大症/ヘルニア

悸）は副作用と判断された。

低血糖事象[84]はプラセボ群で 0.9 %（2/220 例 10 件）、本剤 10 mg 群で 0.5 %（1/216 例 1 件）、本剤 25 mg 群で 0.5 %（1/215 例 6 件（日本人））、シタグリプチン群で 0.5 %（1/215 例 1 件（日本人））に認められた。

尿路感染関連事象[85]は、プラセボ群で 8.2 %（18/220 例：尿路感染 14 例、膀胱炎 2 例（日本人 1 例）、尿路感染/無症候性細菌尿、無症候性細菌尿/細菌尿、各 1 例）、本剤 10 mg 群で 8.3 %（18/216 例：尿路感染 17 例、無症候性細菌尿/泌尿生殖器感染 1 例）、25 mg 群で 7.4 %（16/215 例：尿路感染 11 例（日本人 1 例）、無症候性細菌尿 4 例、膀胱炎 1 例）、シタグリプチン群で 7.4 %（16/215 例：尿路感染 13 例（日本人 1 例）、膀胱炎 2 例（日本人 1 例）、尿路感染/無症候性細菌尿 1 例）に認められた。

性器感染関連事象[86]は、プラセボ群で 0.9 %（2/220 例：亀頭炎、精巣上体炎）、本剤 10 mg 群で 4.6 %（10/216 例：亀頭包皮炎 3 例、外陰膣真菌感染 2 例、性器感染/泌尿生殖器感染、外陰部膣カンジダ症/性器カンジダ症、外陰部膣カンジダ症（日本人）、真菌性性器感染、外陰部膣炎、各 1 例）、本剤 25 mg 群で 5.1 %（11/215 例：外陰部膣カンジダ症 3 例（日本人 1 例）、真菌性性器感染 2 例、亀頭包皮炎、外陰膣真菌感染、亀頭炎、カンジダ性亀頭炎、性器感染、膣感染、各 1 例）、シタグリプチン群で 0.9 %（2/215 例：前立腺炎、細菌性膣炎）に認められた。

バイタルサインについて、脈拍数のベースラインからの平均変化量はわずかであり、各投与群で同程度であった。血圧は本剤投与群でベースラインからの低下がみられた。

3）国内第 III 相長期投与試験（併用療法）（5.3.5.2-2 : 1245.52 試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

日本人 2 型糖尿病患者[109]（目標被験者数 1071 例）を対象に、併用療法における本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、二重盲検用量比較長期投与試験が実施された。なお、基礎治療薬毎に二重盲検下で本剤の 2 用量が無作為に割付けられ、SU を基礎治療薬とする群には非盲検下にてメトホルミン併用投与群が設定された。

本試験は、プラセボ導入期（2 週間）、治療期（52 週間）、後観察期（1 週間）から構成された。

用法・用量は、本剤 10 mg 又は 25 mg を 1 日 1 回朝に 52 週間経口投与とされた。基礎治療薬に SU を使用している被験者では、本剤 10 mg 若しくは 25 mg を 1 日 1 回又はメトホルミン[110]を 1 日 2～3 回 52 週間経口投与とされた。基礎治療薬は試験期間を通して用法・用量を維持することとされたが、低血糖症状を繰り返す場合や重度の低血糖が発現した場合には、基礎治療薬の減量又は中止が可能とされた。

---

109 主な選択・除外基準：食事・運動療法に加え、同意取得前10週間以上（基礎治療薬がピオグリタゾンの場合は同意取得前18週間以上）一定の用法・用量で経口血糖降下薬1剤（スルホニルウレア薬、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬）による治療を実施中で、同意取得時の年齢が20歳以上、スクリーニング時のBMI 45.0 kg/m^2以下、HbA1cが7.0以上10.0 %以下の2型糖尿病患者。なお、eGFR（MDRD計算式）が30 mL/min/1.73 m^2未満（基礎治療薬がビグアナイド薬の場合は60 mL/min/1.73 m^2未満）の腎機能障害を有する患者は除外された。

110 メトホルミン塩酸塩は1日500 mg/日より投与開始とされ、投与12週時までに治験担当医師の判断により維持用量（1000 mg/日以上、最高用量は2250 mg/日）を決定し、その後試験期間中一定の用量でメトホルミン塩酸塩を52週間経口投与することとされた。

総投与例数 1160 例（SU 併用[111]：本剤 10 mg 群 136 例、25 mg 群 137 例、メトホルミン群 63 例、ビグアナイド薬（以下、「BG」）併用[112]：本剤 10 mg 群 68 例、25 mg 群 65 例、チアゾリジン薬（以下、「TZD」）併用[113]：本剤 10 mg 群 137 例、25 mg 群 136 例、α-グルコシダーゼ阻害薬（以下、「α-GI」）併用[114]：本剤 10 mg 群 69 例、25 mg 群 70 例、DPP-4 阻害薬（以下、「DPP-4」）併用[115]：本剤 10 mg 群 68 例、25 mg 群 71 例、速効型インスリン分泌促進薬（以下、「グリニド」）併用[116]：本剤 10 mg 群 70 例、25 mg 群 70 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 96 例[117]（SU 併用 23 例、BG 併用 7 例、TZD 併用 22 例、α-GI 併用 15 例、DPP-4 併用 19 例、グリニド併用 10 例）であった。

有効性について、主要評価項目は設定されなかった。副次評価項目であるベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量は表 38、HbA1c 変化量の推移は、図 3 のとおりであった。

表38　ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量（1245.52試験：FAS）

		例数	ベースライン a)	投与 52 週時 a), b)	投与 52 週時までの変化量 c), d)
SU 併用	本剤 10 mg 群	136	7.99±0.73	7.08±0.62	-0.93±0.05
	本剤 25 mg 群	137	8.06±0.76	7.08±0.75	-0.96±0.05
	メトホルミン群	63	7.93±0.79	6.99±0.82	-0.97±0.08
BG 併用	本剤 10 mg 群	68	7.68±0.74	6.83±0.67	-0.81±0.06
	本剤 25 mg 群	65	7.51±0.73	6.56±0.62	-0.98±0.06
TZD 併用	本剤 10 mg 群	137	7.85±0.74	6.98±0.68	-0.90±0.05
	本剤 25 mg 群	136	7.95±0.84	6.96±0.64	-0.96±0.05
α-GI 併用	本剤 10 mg 群	69	7.78±0.80	6.87±0.68	-0.87±0.06
	本剤 25 mg 群	70	7.56±0.59	6.83±0.67	-0.77±0.06
DPP-4 併用	本剤 10 mg 群	68	7.78±0.68	6.80±0.58	-1.00±0.06
	本剤 25 mg 群	71	7.82±0.74	6.97±0.62	-0.83±0.06
グリニド併用	本剤 10 mg 群	70	8.01±0.85	7.02±0.80	-0.98±0.08
	本剤 25 mg 群	70	7.98±0.84	7.02±0.75	-0.98±0.08

単位：%
a) 平均値±標準偏差、b) LOCF
c) 調整済み平均値±標準誤差
d) 投与群及び腎機能を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含む ANCOVA モデル

111 本剤10 mg群ではグリメピリド116例（0.5 mg（1日量、以下同様）9例、1 mg 50例、1.5 mg 3例、2 mg 35例、3 mg 9例、4 mg 3例、4.5 mg 1例、5 mg 1例、6 mg 5例）、グリクラジド13例（20 mg 2例、40 mg 6例、60 mg 1例、80 mg 2例、120 mg 2例）、グリベンクラミド7例（1.25 mg 1例、2.5 mg 3例、3.75 mg 1例、5 mg 2例）。本剤25 mg群ではグリメピリド120例（0.5 mg 10例、1 mg 54例、1.5 mg 4例、2 mg 27例、3 mg 11例、4 mg 6例、4.5 mg 1例、6 mg 7例）、グリクラジド10例（10 mg 1例、20 mg 1例、40 mg 7例、120 mg 1例）、グリベンクラミド7例（1.25 mg 2例、2.5 mg 2例、5 mg 1例、7.5 mg 2例）、メトホルミン群ではグリメピリド56例（0.5 mg 6例、1 mg 22例、1.5 mg 3例、2 mg 14例、3 mg 7例、4 mg 1例、5 mg 1例、6 mg 2例）、グリベンクラミド6例（1.25 mg 1例、2.5 mg 2例、5 mg 2例、10 mg 1例）、グリクラジド1例（80 mg）。なお、SUを基礎治療薬とする被験者の1例について、本剤10 mg群及び25 mg群に二重に割付けられ、いずれの治験薬を服用したか服薬遵守状況を確認できなかったため、有効性及び安全性の解析対象集団から除外された（当該被験者で有害事象の発現はなかった）。

112 本剤10 mg群ではメトホルミン塩酸塩として250 mg 1例、500 mg 18例、750 mg 32例、1000 mg 6例、1500 mg 8例、2250 mg 3例。本剤25 mg群ではメトホルミン塩酸塩として250 mg 3例、500 mg 21例、750 mg 27例、1000 mg 3例、1500 mg 11例。

113 本剤10 mg群ではピオグリタゾンとして15 mg 76例、30 mg 61例。本剤25 mg群ではピオグリタゾンとして15 mg 77例、30 mg 58例、45 mg 1例。

114 本剤10 mg群ではボグリボース41例（0.6 mg 20例、0.7 mg 1例、0.9 mg 20例）、ミグリトール23例（50 mg 1例、75 mg 6例、100 mg 1例、150 mg 11例、225 mg 4例）、アカルボース5例（150 mg 2例、300 mg 3例）。本剤25 mg群ではボグリボース34例（0.6 mg 19例、0.9 mg 15例）、ミグリトール27例（50 mg 1例、75 mg 4例、150 mg 20例、225 mg 2例）、アカルボース9例（100 mg 1例、150 mg 3例、300 mg 5例）。

115 本剤10 mg群ではシタグリプチンリン酸塩水和物57例（シタグリプチンとして25 mg 1例、50 mg 51例、100 mg 5例）、ビルダグリプチン5例（50 mg 1例、100 mg 4例）、アログリプチン安息香酸塩6例（アログリプチンとして25 mg）。本剤25 mg群ではシタグリプチンリン酸塩水和物59例（シタグリプチンとして25 mg 2例、50 mg 48例、100 mg 9例）、ビルダグリプチン9例（50 mg 1例、100 mg 8例）、アログリプチン安息香酸塩3例（アログリプチンとして12.5 mg 1例、25 mg 2例）。

116 本剤10 mg群ではナテグリニド35例（90 mg 10例、270 mg 25例）、ミチグリニドカルシウム水和物30例（15 mg 2例、30 mg 27例、45 mg 1例）、レパクリニド5例（1.5 mg）。本剤25 mg群ではナテグリニド29例（90 mg 8例、270 mg 21例）、ミチグリニドカルシウム水和物38例（15 mg 4例、30 mg 32例、60 mg 2例）、レパクリニド3例（1.5 mg）。

117 SU併用23例（有害事象11例、同意撤回9例、効果不十分1例、その他2例）、BG併用7例（有害事象4例、同意撤回1例、効果不十分1例、その他1例）、TZD併用22例（有害事象11例、同意撤回7例、治験実施計画書の不遵守1例、その他3例）、α-GI併用15例（同意撤回7例、有害事象5例、効果不十分2例、治験実施計画書不遵守1例）、DPP-4併用19例（有害事象11例、同意撤回7例、その他1例）、グリニド併用10例（有害事象4例、同意撤回2例、追跡不能1例、その他3例）

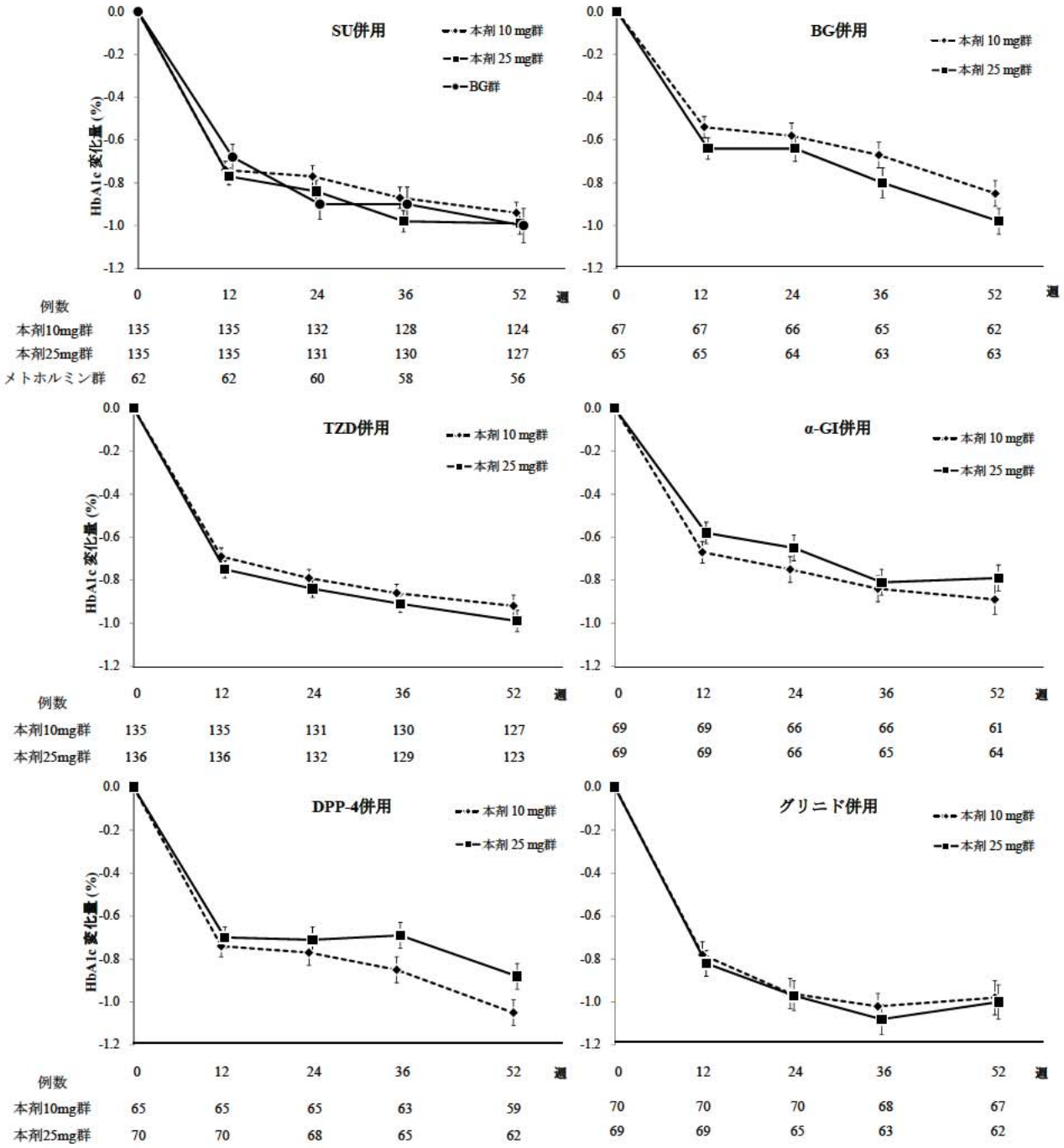


図 3　ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の推移（調整済み平均値±標準誤差）（OC、MMRM[118]）
（1245.52 試験：FAS）

その他の主な評価項目の解析結果は、表 39 のとおりであった。

118 投与群、腎機能、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量、被験者を変量効果として、時点間にunstructuredの共分散構造を仮定し、制限付き最尤法により推定したMMRMモデル

表 39　ベースラインから投与 52 週時までの空腹時血糖値及び体重の変化量（1245.52 試験：FAS）

		例数	空腹時血糖値（mg/dL）		体重（kg）	
			ベースライン[a)]	投与52週時までの変化量[b)]	ベースライン[a)]	投与52週時までの変化量[b)]
SU併用	本剤10 mg群	136	150.64±27.25	−25.41±24.94	65.77±12.21	−2.24±2.27
	本剤25 mg群	137	155.69±33.96	−32.18±24.08	67.01±13.72	−2.79±2.60
	メトホルミン群	63	149.10±27.13	−19.08±26.46	68.19±12.19	−0.19±1.96
BG併用	本剤 10 mg 群	68	142.57±27.67	−17.91±22.12	70.67±15.58	−3.82±4.07
	本剤 25 mg 群	65	136.55±28.70	−22.06±20.84	70.35±11.39	−3.48±3.53
TZD併用	本剤 10 mg 群	137	149.61±28.96	−23.51±24.28	73.83±14.19	−2.65±3.59
	本剤 25 mg 群	136	150.91±28.61	−27.07±23.36	72.93±12.73	−2.74±2.40
α-GI併用	本剤 10 mg 群	69	148.35±26.12	−24.35±24.50	63.93±10.93	−3.73±3.39
	本剤 25 mg 群	70	146.90±22.37	−23.39±21.50	68.63±13.12	−3.50±2.11
DPP-4併用	本剤 10 mg 群	68	146.07±26.39	−25.40±21.51	64.09±12.09	−2.83±1.93
	本剤 25 mg 群	71	145.04±25.02	−20.14±20.99	70.04±13.16	−2.94±2.39
グリニド併用	本剤 10 mg 群	70	159.76±31.53	−30.03±25.33	67.76±14.09	−2.70±2.33
	本剤 25 mg 群	70	163.43±31.79	−34.01±28.52	73.16±17.27	−3.01±2.84

a) 平均値±標準偏差
b) 調整済み平均値±標準誤差（LOCF）

安全性について、いずれかの投与群で 5 %を超えた有害事象[87]及び 3 %を超えた副作用は、表 40 及び表 41 のとおりであった。

表 40　いずれかの投与群で 5 %を超えた有害事象（1245.52 試験：安全性解析対象集団）

事象名	SU併用			BG併用		TZD併用	
	本剤10 mg群（n=136）	本剤25 mg群（n=137）	メトホルミン群（n=63）	本剤10 mg群（n=68）	本剤25 mg群（n=65）	本剤10 mg群（n=137）	本剤25 mg群（n=136）
すべての事象	105（77.2）	106（77.4）	54（85.7）	46（67.6）	55（84.6）	106（77.4）	101（74.3）
鼻咽頭炎	41（30.1）	38（27.7）	26（41.3）	12（17.6）	23（35.4）	44（32.1）	37（27.2）
インフルエンザ	1（0.7）	2（1.5）	5（7.9）	3（4.4）	2（3.1）	1（0.7）	3（2.2）
咽頭炎	3（2.2）	7（5.1）	2（3.2）	1（1.5）	1（1.5）	6（4.4）	6（4.4）
外陰部膣カンジダ症	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	4（5.9）	1（1.5）	2（1.5）	1（0.7）
胃腸炎	1（0.7）	4（2.9）	2（3.2）	0（0.0）	2（3.1）	4（2.9）	1（0.7）
気管支炎	7（5.1）	0（0.0）	0（0.0）	3（4.4）	3（4.6）	2（1.5）	5（3.7）
低血糖症	11（8.1）	12（8.8）	6（9.5）	2（2.9）	3（4.6）	4（2.9）	2（1.5）
浮動性めまい	2（1.5）	2（1.5）	2（3.2）	4（5.9）	0（0.0）	4（2.9）	4（2.9）
上気道の炎症	7（5.1）	6（4.4）	4（6.3）	0（0.0）	3（4.6）	3（2.2）	1（0.7）
便秘	5（3.7）	5（3.6）	2（3.2）	4（5.9）	3（4.6）	9（6.6）	1（0.7）
下痢	2（1.5）	2（1.5）	5（7.9）	6（8.8）	4（6.2）	5（3.6）	2（1.5）
胃炎	3（2.2）	2（1.5）	2（3.2）	1（1.5）	1（1.5）	4（2.9）	2（1.5）
背部痛	3（2.2）	7（5.1）	1（1.6）	0（0.0）	5（7.7）	8（5.8）	8（5.9）
頻尿	3（2.2）	6（4.4）	0（0.0）	2（2.9）	0（0.0）	11（8.0）	3（2.2）
口渇	2（1.5）	0（0.0）	0（0.0）	4（5.9）	0（0.0）	0（0.0）	2（1.5）
転倒	4（2.9）	6（4.4）	5（7.9）	2（2.9）	1（1.5）	9（6.6）	8（5.9）
挫傷	2（1.5）	3（2.2）	4（6.3）	0（0.0）	1（1.5）	2（1.5）	5（3.7）

表 40　いずれかの投与群で 5 %を超えた有害事象（1245.52 試験：安全性解析対象集団）（続き）

事象名	α-GI併用		DPP-4 併用		グリニド併用	
	本剤10 mg群（n=69）	本剤25 mg群（n=70）	本剤10 mg群（n=68）	本剤25 mg群（n=71）	本剤10 mg群（n=70）	本剤25 mg群（n=70）
すべての事象	52（75.4）	49（70.0）	56（82.4）	57（80.3）	49（70.0）	50（71.4）
鼻咽頭炎	26（37.7）	21（30.0）	23（33.8）	15（21.1）	16（22.9）	17（24.3）
インフルエンザ	2（2.9）	2（2.9）	2（2.9）	0（0.0）	0（0.0）	3（4.3）
咽頭炎	0（0.0）	2（2.9）	2（2.9）	5（7.0）	2（2.9）	5（7.1）
外陰部膣カンジダ症	2（2.9）	3（4.3）	0（0.0）	1（1.4）	0（0.0）	0（0.0）
胃腸炎	1（1.4）	4（5.7）	1（1.5）	1（1.4）	1（1.4）	2（2.9）
気管支炎	1（1.4）	0（0.0）	2（2.9）	3（4.2）	1（1.4）	3（4.3）
低血糖症	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	3（4.2）	0（0.0）	3（4.3）
浮動性めまい	3（4.3）	1（1.4）	3（4.4）	2（2.8）	6（8.6）	2（2.9）
上気道の炎症	1（1.4）	2（2.9）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.4）	1（1.4）
便秘	1（1.4）	8（11.4）	5（7.4）	7（9.9）	3（4.3）	0（0.0）
下痢	2（2.9）	4（5.7）	0（0.0）	1（1.4）	1（1.4）	1（1.4）
胃炎	2（2.9）	4（5.7）	0（0.0）	0（0.0）	1（1.4）	2（2.9）
背部痛	2（2.9）	1（1.4）	1（1.5）	5（7.0）	4（5.7）	3（4.3）
頻尿	2（2.9）	3（4.3）	4（5.9）	7（9.9）	3（4.3）	5（7.1）
口渇	0（0.0）	0（0.0）	1（1.5）	0（0.0）	2（2.9）	0（0.0）
転倒	3（4.3）	2（2.9）	4（5.9）	4（5.6）	3（4.3）	2（2.9）
挫傷	2（2.9）	4（5.7）	2（2.9）	4（5.6）	1（1.4）	1（1.4）

発現例数（発現割合%）、MedDRA ver[redacted]

表 41　いずれかの投与群で 3 %を超えた副作用（1245.52 試験：安全性解析対象集団）

事象名	SU併用			BG併用		TZD併用	
	本剤10 mg群（n=136）	本剤25 mg群（n=137）	メトホルミン群（n=63）	本剤10 mg群（n=68）	本剤25 mg群（n=65）	本剤10 mg群（n=137）	本剤25 mg群（n=136）
すべての事象	19（14.0）	25（18.2）	13（20.6）	13（19.1）	9（13.8）	20（14.6）	19（14.0）
低血糖症	9（6.6）	10（7.3）	6（9.5）	1（1.5）	3（4.6）	1（0.7）	1（0.7）
下痢	0（0.0）	0（0.0）	3（4.8）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
頻尿	3（2.2）	5（3.6）	0（0.0）	2（2.9）	0（0.0）	10（7.3）	2（1.5）
夜間頻尿	1（0.7）	0（0.0）	0（0.0）	2（2.9）	1（1.5）	2（1.5）	2（1.5）
空腹	0（0.0）	2（1.5）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）

事象名	α-GI併用		DPP-4 併用		グリニド併用	
	本剤10 mg群（n=69）	本剤25 mg群（n=70）	本剤10 mg群（n=68）	本剤25 mg群（n=71）	本剤10 mg群（n=70）	本剤25 mg群（n=70）
すべての事象	7（10.1）	5（7.1）	9（13.2）	18（25.4）	9（12.9）	9（12.9）
低血糖症	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	3（4.2）	0（0.0）	3（4.3）
下痢	0（0.0）	1（1.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
頻尿	2（2.9）	2（2.9）	3（4.4）	7（9.9）	3（4.3）	5（7.1）
夜間頻尿	0（0.0）	0（0.0）	1（1.5）	3（4.2）	0（0.0）	0（0.0）
空腹	0（0.0）	0（0.0）	1（1.5）	0（0.0）	3（4.3）	0（0.0）

発現例数（発現割合%）、MedDRA ver[redacted]

死亡例は TZD 併用の本剤 25 mg 群の 1 例（肺の悪性新生物）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、SU 併用の本剤 10 mg 群の 10 例に 12 件[119]、25 mg 群の 7 例に 10 件[120]、メトホルミン群の 3 例に 3 件[121]、BG 併用の本剤 10 mg 群の 7 例に 8 件[122]、25 mg 群の 2 例に 2 件[123]、TZD 併用の本剤 10 mg 群の 12 例に 15 件[124]、25 mg 群の 12 例に 14 件[125]、α-GI

119 急性心筋梗塞、狭心症/末梢動脈閉塞性疾患、冠動脈硬化症/前立腺癌、動脈解離、睡眠時無呼吸症候群、口腔内白斑症、巨大結腸、腰部脊柱管狭窄、糖尿病性腎症、骨盤骨折

120 白内障、蜂巣炎、胃癌/肺結核、前立腺癌、白内障/網膜剥離、心房細動/うっ血性心不全、足関節部骨折

121 結腸癌、胃癌、肺の悪性新生物

122 尿路感染、卵巣良性腫瘍、うっ血性心筋症/プリンツメタル狭心症、冠動脈狭窄、腰部脊柱管狭窄症、胸痛、大腿骨骨折

123 前立腺癌、冠動脈狭窄

124 蜂巣炎、肺の悪性新生物/肺炎、頚動脈狭窄、脳動脈硬化症/脳梗塞、狭心症、過換気、結腸ポリープ/直腸癌、薬物性肝障害、肩回旋筋腱板症候群、脊柱管狭窄症、尿管結石、硬膜下血腫

125 肺炎/小細胞肺癌（病期不明）、肺の悪性新生物、一過性脳虚血発作、第7脳神経麻痺、白内障、虚血性大腸炎、十二指腸炎、メレナ、腎結石症/腎盂腎炎、足関節部骨折、熱中症、骨盤骨折

併用の本剤 10 mg 群の 2 例に 2 件[126]、25 mg 群の 5 例に 7 件[127]、DPP-4 併用の本剤 10 mg 群の 7 例に 7 件[128]、25 mg 群の 5 例に 6 件[129]、グリニド併用の本剤 10 mg 群の 1 例に 1 件[130]、25 mg 群の 4 例に 6 件[131]認められた。BG 併用の本剤 10 mg 群の 1 例 1 件（尿路感染）、TZD 併用の本剤 10 mg 群の 3 例 4 件（結腸ポリープ/直腸癌、脊柱管狭窄症、薬物性肝障害）、25 mg 群の 1 例 1 件（白内障）、DPP-4 併用の本剤 10 mg 群の 1 例 1 件（急性心筋梗塞）は副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象は、SU 併用の本剤10 mg 群の4例に4件[132]、25 mg 群の5例に5件[133]、メトホルミン群の SU 併用の3例に4件[134]、BG 併用の本剤10 mg 群の2例に2件[135]、25 mg 群の2例に2件[136]、TZD 併用の本剤10 mg 群の5例に6件[137]、25 mg 群の6例に9件[138]、α-GI 併用の本剤10 mg 群の1例に1件[139]、25 mg 群の3例に4件[140]、DPP-4併用の本剤10 mg 群の5例に5件[141]、25 mg 群の5例に5件[142]、グリニド併用の本剤10 mg 群の1例に1件[143]、25 mg 群の3例に3件[144]認められ、SU 併用の本剤25 mg 群の2例2件（低血糖症、血中カリウム増加）、メトホルミン群の2例2件（糖尿病性腎症、末梢性浮腫）、BG 併用の本剤10 mg 群の2例2件（尿路感染、接触性皮膚炎）、25 mg 群の1例1件（味覚異常）、TZD 併用の本剤10 mg 群の1例1件（薬物性肝障害）、25 mg 群の2例3件（体重減少/無力症、体重減少）、DPP-4併用の本剤10 mg 群の1例1件（急性心筋梗塞）、25 mg 群の1例1件（膵炎）、グリニド併用の本剤25 mg 群の2例2件（脱毛症、頻尿）は副作用と判断された。

低血糖事象[84]は、SU 併用の本剤 10 mg 群 4.4 %（6/136 例 13 件）、25 mg 群 6.6 %（9/137 例 36 件）、メトホルミン群 7.9 %（5/63 例 24 件）、BG 併用の本剤 10 mg 群 0.0 %（0/68 例 0 件）、25 mg 群 1.5 %（1/65 例 1 件）、TZD 併用の本剤 10 mg 群 1.5 %（2/137 例 2 件）、25 mg 群 0.7 %（1/136 例 1 件）、α-GI 併用の本剤 10 mg 群 0.0 %（0/69 例 0 件）、25 mg 群 0.0 %（0/70 例 0 件）、DPP-4 併用の本剤 10 mg 群 0.0 %（0/68 例 0 件）、25 mg 群 1.4 %（1/71 例 1 件）、グリニド併用の 10 mg 群 0.0 %（0/70 例 0 件）、25 mg 群 2.9 %（2/70 例 3 件）に認められた。

尿路感染関連事象[85]は、SU 併用の本剤 10 mg 群 4.4 %（6/136 例：膀胱炎 3 例、尿路感染 2 例、腎盂腎炎 1 例）、25 mg 群 4.4 %（6/137 例：膀胱炎 3 例、膀胱炎/尿路感染、尿路感染、無症候性細菌尿、各 1 例）、メトホルミン群の SU 併用 3.2 %（2/63 例：膀胱炎、尿路感染）、BG 併用の本剤 10 mg 群 5.9 %（4/68 例：尿路感染 2 例、膀胱炎、無症候性細菌尿、各 1 例）、25 mg 群 4.6 %（3/65 例：無症候性細菌尿/膀胱炎、無症候性細菌尿、尿路感染）、TZD 併用の 10 mg 群 4.4 %（6/137 例：

---

126 アナフィラキシー反応、多発性関節炎
127 前立腺癌、子宮癌、貧血/動脈塞栓症/胃腸出血、統合失調症、裂肛
128 ラクナ梗塞、急性心筋梗塞、心筋梗塞、椎間板突出、膀胱脱、良性前立腺肥大症、大腿骨骨折
129 熱性感染症、胃癌、前立腺癌、髄膜腫、痔核、鼡径ヘルニア
130 白内障
131 蜂巣炎/中咽頭癌（病期不明）、壊疽/骨髄炎、結腸癌、緑内障
132 急性心筋梗塞、動脈解離、巨大結腸、糖尿病性腎症
133 胃癌、高血糖、低血糖症、血中カリウム増加、足関節部骨折
134 糖尿病性腎症2例、胃癌、末梢性浮腫、各1例
135 尿路感染、接触性皮膚炎
136 味覚異常、湿疹
137 糖尿病（悪化）、脳動脈硬化症/脳梗塞、坐骨神経痛、過換気、薬物性肝障害
138 体重減少/無力症、肺炎/小細胞肺癌（病期不明）、体重減少、悪液質、第7脳神経麻痺、転倒/骨盤骨折
139 強皮症
140 子宮癌、貧血/胃腸出血、感覚鈍麻
141 ラクナ梗塞、急性心筋梗塞、心筋梗塞、水腎症、大腿骨骨折
142 胃癌、前立腺癌、髄膜腫、狭心症、膵炎
143 高血圧
144 高血糖、脱毛症、頻尿

膀胱炎 3 例、膀胱炎/尿路感染、尿路感染、真菌性尿路感染、各 1 例）、25 mg 群 4.4 %（6/136 例：膀胱炎、尿路感染、各 2 例、膀胱炎/腎盂腎炎、無症候性細菌尿、各 1 例）、α-GI 併用の本剤 10 mg 群 4.3 %（3/69 例：膀胱炎 2 例、尿路感染 1 例）、25 mg 群 4.3 %（3/70 例：膀胱炎 2 例、無症候性細菌尿 1 例）、DPP-4 併用の 10 mg 群 7.4 %（5/68 例：膀胱炎、無症候性細菌尿、各 2 例、尿路感染 1 例）、25 mg 群 1.4 %（1/71 例：膀胱炎）、グリニド併用の本剤 10 mg 群 4.3 %（3/70 例：膀胱炎、尿路感染、無症候性細菌尿）、25 mg 群 2.9 %（2/70 例：膀胱炎 2 例）に認められた。

性器感染関連事象[86]は、SU 併用の本剤 10 mg 群 1.5 %（2/136 例：精巣上体炎、亀頭包皮炎）、25 mg 群 0.0 %（0/137 例）、メトホルミン群 1.6 %（1/63 例：精巣上体炎）、BG 併用の本剤 10 mg 群 5.9 %（4/68 例：外陰部膣カンジダ症 4 例）、25 mg 群 3.1 %（2/65 例：亀頭包皮炎、外陰部膣カンジダ症）、TZD 併用の本剤 10 mg 群 1.5 %（2/137 例：外陰部膣カンジダ症 2 例）、25 mg 群 0.7 %（1/136 例：外陰部膣カンジダ症）、α-GI 併用の本剤 10 mg 群 2.9 %（2/69 例：外陰部膣カンジダ症 2 例）、25 mg 群 5.7 %（4/70 例：外陰部膣カンジダ症 3 例、膣感染 1 例）、DPP-4 併用の本剤 10 mg 群 1.5 %（1/68 例：前立腺炎）、25 mg 群 1.4 %（1/71 例：外陰部膣カンジダ症）、グリニド併用の本剤 10 mg 群 0.0 %（0/70 例）、25 mg 群 0.0 %（0/70 例）に認められた。

バイタルサインについて、脈拍数のベースラインからの平均変化量はわずかであり、各投与群で同程度であった。血圧はベースラインからの低下がみられた。

＜審査の概略＞

（1）本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。本剤は、SGLT2 選択的阻害薬であり、腎におけるグルコースの再吸収を抑制し、尿中へのグルコース排泄を促進することによって血糖値を低下させる。当該作用機序はインスリン非依存的であるため、低血糖リスクは低く、インスリン分泌能及びインスリン抵抗性の程度にかかわらず使用可能である。また、単独療法だけでなく、既存の経口血糖降下薬との併用療法においても有効性及び安全性が示されたことから、糖尿病治療薬の新たな選択肢となることが期待される。

機構は、本剤の単独療法、併用療法について臨床試験により有効性及び安全性が確認されたこと（「（3）有効性について」及び「（4）安全性について」の項を参照）から、本剤は 2 型糖尿病治療薬の選択肢の 1 つになり得ると考える。

（2）国際共同治験の結果の解釈について

機構は、国際共同治験として実施された国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）の結果の解釈に際しては、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号）及び「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」（平成 10 年 8 月 11 日付、医薬発第 739 号、ICH-E5 ガイドライン）に基づき、以下のように検討した。

1）内因性及び外因性民族的要因について

機構は、国際共同試験に参加した各国における内因性及び外因性民族的要因の違いについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。内因性民族的要因として、2 型糖尿病の病態に関しては、欧米人ではインスリン抵抗性が、日本人ではインスリン分泌低下が主に関与すると考えられているが、国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）の結果、ベースラインにおけるインスリン抵抗性及びインスリン分泌能の指標（HOMA-IR 及び HOMA-IS）は、本剤の有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼさないものと考えられた。また、ベースラインの被験者背景は表 42 のとおりであり、日本人集団は全集団と比較して、男性の割合が高く、体重及び BMI の値が小さく、糖尿病罹病期間の長い被験者が多い傾向がみられた。しかし、これらの違いは本剤の有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼさないものと考えられた（「2）日本人集団と全集団における有効性について」及び「3）日本人と全集団における安全性について」の項で後述）。

表 42　ベースラインの被験者背景（1245.20 試験　日本人集団及び全集団：FAS）

項目		日本人集団（n=129）			全集団（n=651）		
		プラセボ群（n=41）	本剤 10 mg 群（n=43）	本剤 25 mg 群（n=45）	プラセボ群（n=219）	本剤 10 mg 群（n=216）	本剤 25 mg 群（n=216）
HbA1c（%）		7.97±0.70	7.80±0.68	7.81±0.69	7.92±0.76	7.89±0.88	7.86±0.85
空腹時血糖（mg/dL）		157.6±28.1	150.0±22.2	147.7±25.1	155.2±34.5	153.5±32.4	152.8±34.2
体重（kg）		69.85±12.12	70.35±13.55	70.46±14.30	78.89±19.92	78.93±18.70	78.26±18.09
BMI（kg/m^2）		25.67±4.17	25.48±3.74	25.55±4.22	28.90±6.20	28.46±5.49	28.28±5.58
性別 a)	男性	32（78.0）	34（79.1）	35（77.8）	118（53.9）	137（63.4）	142（65.7）
	女性	9（22.0）	9（20.9）	10（22.2）	101（46.1）	79（36.6）	74（34.3）
年齢（歳）	平均値±標準偏差	56.9±8.8	58.8±9.7	55.1±11.0	54.7±10.9	56.2±11.7	53.9±11.6
	50 未満 a)	7（17.1）	9（20.9）	17（37.8）	66（30.1）	64（29.6）	82（38.0）
	50 以上 65 未満 a)	27（65.9）	22（51.2）	18（40.0）	121（55.3）	97（44.9）	90（41.7）
	65 以上 75 未満 a)	6（14.6）	10（23.3）	9（20.0）	25（11.4）	46（21.3）	40（18.5）
	75 以上 a)	1（2.4）	2（4.7）	1（2.2）	7（3.2）	9（4.2）	4（1.9）
eGFR（mL/min/1.73m^2）	平均値±標準偏差	90.7±15.8	92.2±16.1	90.1±17.6	87.0±18.2	88.0±19.3	87.9±18.4
	90 以上 a)	19（46.3）	21（48.8）	21（46.7）	88（40.2）	91（42.1）	91（42.1）
	60 以上 90 未満 a)	21（51.2）	22（51.2）	24（53.3）	118（53.9）	112（51.9）	115（53.2）
	30 以上 60 未満 a)	1（2.4）	0（0.0）	0（0.0）	13（5.9）	13（6.0）	10（4.6）
糖尿病罹病期間（年）a)	1 以下	7（17.1）	7（16.3）	7（15.6）	67（30.6）	79（36.6）	84（38.9）
	1 超 5 以下	20（48.8）	21（48.8）	19（42.2）	102（46.6）	92（42.6）	82（38.0）
	5 超 10 以下	10（24.4）	7（16.3）	12（26.7）	32（14.6）	29（13.4）	37（17.1）
	10 超	4（9.8）	8（18.6）	7（15.6）	18（8.2）	16（7.4）	13（6.0）

平均値±標準偏差
a) 例数（割合%）

外因性民族的要因としては、食事栄養素の比率に、日本人と欧米人に若干の差があることが示唆されたものの、2 型糖尿病の診断基準、治療目標、治療方法、臨床試験の実施方法及び臨床試験の規制に本邦と参加各国で大きな違いはないと考えられる。

機構は、以下のように考える。国際共同試験に参加した各国と本邦において、2 型糖尿病の疾患定義、診断基準、病態及び治療法等は本邦を含め参加各国で同様と考えられる。しかしながら、食事習慣に違いがあると考えられること、被験者背景に違いが認められること、国内外における本剤投与時の薬物動態及び薬力学的作用について体重による影響が認められていることから（「（ii）臨床薬理試験成績の概要＜審査の概略＞（1）国内外における薬物動態及び薬力学的作用の比較について」の項を参照）、内因性及び外因性民族的要因が臨床的有効性及び安全性に及ぼす影響を検討した（「2）日本人集団と全集団における有効性について」及び「3）日本人集団と全集団における安全性について」の項を参照）。

2）日本人集団と全集団における有効性について

申請者は、以下のように説明している。国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）のベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量の調整済み平均値のプラセボ群に対する群間差及びその 95 %信頼区間は、本剤 10 mg 群の日本人集団で-0.58［-0.82, -0.34］%、全集団で-0.74［-0.88, -0.59］%、25 mg 群の日本人集団で-0.86［-1.10, -0.63］%及び全集団で-0.85［-0.99, -0.70］%であり、本剤 10 mg 群では全集団に比べ日本人集団で小さかったが、本剤 25 mg 群では同程度であった（表 24、表 25）。ベースラインから投与 24 週時までの空腹時血糖変化量の調整済み平均値のプラセボ群に対する群間差及びその 95 %信頼区間は、本剤 10 mg 群の日本人集団で-20.3［-29.0, -11.6］mg/dL 及び全集団で-31.1［-36.7, -25.5］mg/dL、25 mg 群の日本人集団で-30.4［-39.1, -21.8］mg/dL 及び全集団で-36.0［-41.6, -30.4］mg/dL で、本剤 10 mg 群及び 25 mg 群ともに全集団に比べて日本人集団で小さかった。これは主に、本剤群のベースラインからの変化量は日本人集団と全集団で同程度であったのに対し、プラセボ群のベースラインからの変化量（平均値）が日本人（-3.4 mg/dL）と全集団（10.2 mg/dL）で異なっていたことに起因すると考えられた。以上、本剤 10 及び 25 mg のいずれの用量についても、両集団間で大きな違いは認められなかった。性別、体重、BMI 及び糖尿病罹病期間に加え、2 型糖尿病の民族差の要因として、インスリン抵抗性及びインスリン分泌能の指標（HOMA-IR 及び HOMA-IS）によるサブグループ解析を行ったところ、同一のサブグループにおける日本人集団と全集団の結果に大きな違いは認められなかった（表 43）。

表 43　性別、体重、BMI、糖尿病罹病期間、HOMA-IR 及び HOMA-IS の違いによる HbA1c 変化量の比較
（1245.20 試験　日本人集団及び全集団：FAS）

項目		日本人集団（n=129）			全集団（n=651）		
		プラセボ群（n=41）	本剤 10 mg 群（n=43）	本剤 25 mg 群（n=45）	プラセボ群（n=219）	本剤 10 mg 群（n=216）	本剤 25 mg 群（n=216）
性別	男性	0.02±0.68（n=32）	-0.55±0.83（n=34）	-0.92±0.66（n=35）	0.08±0.79（n=118）	-0.68±0.90（n=137）	-0.83±0.85（n=142）
	女性	-0.13±0.20（n=9）	-0.38±0.39（n=9）	-0.35±0.42（n=10）	0.06±0.74（n=101）	-0.63±0.90（n=79）	-0.61±0.73（n=74）
体重（kg）	70 以下	0.12±0.51（n=21）	-0.48±0.69（n=26）	-0.76±0.68（n=24）	0.18±0.64（n=81）	-0.66±0.92（n=80）	-0.73±0.74（n=79）
	70 超 80 以下	-0.15±0.67（n=15）	-0.78±0.89（n=9）	-0.55±0.45（n=11）	0.01±0.72（n=51）	-0.71±0.96（n=46）	-0.70±0.93（n=48）
	80 超 90 以下	-0.38±0.70（n=4）	-0.15±1.17（n=4）	-0.90±0.68（n=7）	-0.03±0.86（n=34）	-0.58±0.96（n=38）	-0.88±0.85（n=37）
	90 超	0.80（n=1）	-0.53±0.48（n=4）	-1.70±0.46（n=3）	0.03±0.92（n=53）	-0.68±0.77（n=52）	-0.76±0.82（n=52）
BMI（kg/m^2）	25 未満	0.04±0.54（n=22）	-0.53±0.81（n=21）	-0.74±0.72（n=22）	0.06±0.60（n=69）	-0.75±0.84（n=63）	-0.73±0.82（n=69）
	25 以上	-0.07±0.68（n=19）	-0.50±0.73（n=22）	-0.85±0.60（n=23）	0.08±0.84（n=150）	-0.62±0.92（n=153）	-0.77±0.82（n=147）
糖尿病罹病期間（年）	1 以下	-0.19±0.36（n=7）	-0.43±1.25（n=7）	-0.73±0.78（n=7）	-0.20±0.67（n=67）	-0.83±0.95（n=79）	-0.77±0.92（n=84）
	1 超 5 以下	-0.16±0.68（n=20）	-0.66±0.74（n=21）	-0.68±0.67（n=19）	0.18±0.85（n=102）	-0.61±0.82（n=92）	-0.78±0.76（n=82）
	5 超 10 以下	0.30±0.54（n=10）	-0.26±0.24（n=7）	-0.78±0.47（n=12）	0.18±0.60（n=32）	-0.54±1.00（n=29）	-0.66±0.70（n=37）
	10 超	－	－	－	0.32±0.62（n=18）	-0.31±0.74（n=16）	-0.77±0.88（n=13）

表 43　性別、体重、BMI、糖尿病罹病期間、HOMA-IR 及び HOMA-IS の違いによる HbA1c 変化量の比較
（1245.20 試験　日本人集団及び全集団：FAS）（続き）

項目		日本人集団（n=129）			全集団（n=651）		
		プラセボ群（n=41）	本剤 10 mg 群（n=43）	本剤 25 mg 群（n=45）	プラセボ群（n=219）	本剤 10 mg 群（n=216）	本剤 25 mg 群（n=216）
HOMA-IR（mU/L×mmol/L）	4 以下	0.05±0.60（n=30）	-0.40±0.64（n=29）	-0.70±0.64（n=33）	0.01±0.72（n=92）	-0.56±0.82（n=99）	-0.76±0.77（n=100）
	4 超 5.5 以下	－	－	－	-0.01±0.95（n=39）	-0.86±1.10（n=43）	-0.56±0.76（n=28）
	5.5 超 8.5 以下	－	－	－	0.04±0.58（n=37）	-0.67±0.72（n=34）	-0.78±0.85（n=46）
	8.5 超	－	－	－	0.34±0.86（n=41）	-0.70±1.11（n=30）	-0.92±0.93（n=33）
HOMA-IS（mU/mmol）	25 以下	0.09±0.56（n=17）	-0.56±0.60（n=17）	-0.93±0.73（n=18）	0.10±0.68（n=44）	-0.82±1.10（n=39）	-0.98±1.10（n=46）
	25 超 40 以下	-0.08±0.74（n=13）	-0.43±0.98（n=12）	-0.50±0.43（n=6）	0.09±0.73（n=41）	-0.69±0.94（n=49）	-0.69±0.76（n=35）
	40 超 70 以下	-0.22±0.57（n=6）	-0.58±0.99（n=8）	-0.67±0.62（n=14）	0.06±0.81（n=47）	-0.66±0.79（n=61）	-0.70±0.71（n=60）
	70 超	－	－	－	0.06±0.84（n=77）	-0.52±0.88（n=57）	-0.71±0.68（n=66）

平均値±標準偏差（例数）、－：該当せず

機構は、主要評価項目である HbA1c 変化量について、全集団において本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されていること、日本人集団と全集団との間に大きな違いがないことが確認されていること、同一のサブグループにおける日本人集団と全集団の HbA1c 変化量の結果について臨床的に問題となるような違いはなかったことが確認されていること等から、両集団における有効性に明らかな乖離は認められず、一貫性がみられていると判断して差し支えないと考える。

3）日本人集団と全集団における安全性について

申請者は、以下のように説明している。副作用の発現割合は全集団に比べ日本人集団で低い又は同程度であった。また、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は日本人集団と全集団で大きな違いはなかった。

表 44　日本人集団及び全集団における有害事象の発現状況（1245.20 試験：安全性解析対象集団）

	日本人集団（n=129）			全集団（n=651）		
	プラセボ群（n=41）	本剤 10 mg 群（n=43）	本剤 25 mg 群（n=45）	プラセボ群（n=220）	本剤 10 mg 群（n=216）	本剤 25 mg 群（n=215）
すべての有害事象	22（53.7）	23（53.5）	20（44.4）	131（59.5）	115（53.2）	128（59.5）
すべての副作用	0（0.0）	3（7.0）	8（17.8）	14（6.4）	22（10.2）	38（17.7）
重篤な有害事象	0（0.0）	2（4.7）	0（0.0）	5（2.3）	8（3.7）	5（2.3）
投与中止に至った有害事象	0（0.0）	0（0.0）	3（6.7）	8（3.6）	2（0.9）	4（1.9）

発現例数（発現割合%）

発現割合が高かった有害事象（日本人集団及び全集団のいずれかの投与群で 5 %を超えた有害事象）について、日本人集団では、鼻咽頭炎、高血糖、多尿及び口渇が認められ、このうち、いずれかの投与群において全集団より日本人集団で発現割合が高かった有害事象は、鼻咽頭炎、多尿及び口渇であった。しかしながら、全般的に、全集団と日本人集団で発現割合の高かった有害事象に大きな違いはなかった（表 45）。

表 45　いずれかの投与群で 5 %超に発現した有害事象（1245.20 試験：安全性解析対象集団）

	日本人集団（n=129）			全集団（n=651）		
事象名	プラセボ群（n=41）	本剤 10 mg 群（n=43）	本剤 25 mg 群（n=45）	プラセボ群（n=220）	本剤 10 mg 群（n=216）	本剤 25 mg 群（n=215）
すべての事象	22（53.7）	23（53.5）	20（44.4）	131（59.5）	115（53.2）	128（59.5）
鼻咽頭炎	12（29.3）	9（20.9）	5（11.1）	17（7.7）	16（7.4）	11（5.1）
尿路感染	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	9（4.1）	12（5.6）	8（3.7）
高血糖	3（7.3）	0（0.0）	0（0.0）	35（15.9）	5（2.3）	4（1.9）
脂質異常症	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	10（4.5）	11（5.1）	7（3.3）
多尿	0（0.0）	3（7.0）	2（4.4）	0（0.0）	3（1.4）	5（2.3）
口渇	0（0.0）	2（4.7）	4（8.9）	0（0.0）	3（1.4）	7（3.3）

発現例数（割合%）、MedDRA ver[redacted]

また、日本人集団と全集団で違いがみられた性別、体重、BMI 及び糖尿病罹病期間について、サブグループ別の有害事象の発現割合には両集団間に大きな違いはなかったことから（表 46）、これらの被験者背景の違いが本剤の安全性評価に大きな影響を与えないと考えられた。

表 46　性別、体重、BMI、糖尿病罹病期間、HOMA-IR 及び HOMA-IS の違いによる有害事象の発現状況
（1245.20 試験　日本人集団及び全集団：安全性解析対象集団）

項目		日本人集団（n=129）			全集団（n=651）		
		プラセボ群（n=41）	本剤 10 mg 群（n=43）	本剤 25 mg 群（n=45）	プラセボ群（n=220）	本剤 10 mg 群（n=216）	本剤 25 mg 群（n=215）
性別	男性	17/32（53.1）	17/34（50.0）	14/35（40.0）	65/119（54.6）	61/137（44.5）	78/141（55.3）
	女性	5/9（55.6）	6/9（66.7）	6/10（60.0）	66/101（65.3）	54/79（68.4）	50/74（67.6）
体重（kg）	70 以下	11/21（52.4）	14/26（53.8）	10/24（41.7）	46/81（56.8）	44/80（55.0）	47/79（59.5）
	70 超 80 以下	7/15（46.7）	6/9（66.7）	8/11（72.7）	27/52（51.9）	23/46（50.0）	26/47（55.3）
	80 超 90 以下	3/4（75.0）	0/4（0.0）	1/7（14.3）	24/34（70.6）	15/38（39.5）	19/37（51.4）
	90 超	1/1（100.0）	3/4（75.0）	1/3（33.3）	34/53（64.2）	33/52（63.5）	36/52（69.2）
BMI（kg/m^2）	25 未満	13/22（59.1）	12/21（57.1）	12/22（54.5）	40/70（57.1）	31/63（49.2）	41/68（60.3）
	25 以上	9/19（47.4）	11/22（50.0）	8/23（34.8）	91/150（60.7）	84/153（54.9）	87/147（59.2）
糖尿病罹病期間（年）	1 以下	3/7（42.9）	4/7（57.1）	1/7（14.3）	39/68（57.4）	41/79（51.9）	53/83（63.9）
	1 超 5 以下	11/20（55.0）	9/21（42.9）	7/19（36.8）	65/102（63.7）	51/92（55.4）	50/82（61.0）
	5 超 10 以下	5/10（50.0）	4/7（57.1）	7/12（58.3）	16/32（50.0）	13/29（44.8）	18/37（48.6）
	10 超	3/4（75.0）	6/8（75.0）	5/7（71.4）	11/18（61.1）	10/16（62.5）	7/13（53.8）
HOMA-IR（mU/L×mmol/L）	4 以下	16/30（53.3）	14/29（48.3）	16/33（48.5）	46/93（49.5）	45/99（45.5）	58/99（58.6）
	4 超 5.5 以下	1/3（33.3）	5/8（62.5）	2/5（40.0）	25/39（64.1）	22/43（51.2）	16/28（57.1）
	5.5 超 8.5 以下	5/8（62.5）	2/3（66.7）	1/2（50.0）	24/37（64.9）	23/34（67.6）	27/46（58.7）
	8.5 超	－	2/2（100.0）	1/5（20.0）	31/41（75.6）	20/30（66.7）	22/33（66.7）
HOMA-IS（mU/mmol）	25 以下	9/17（52.9）	7/17（41.2）	8/18（44.4）	23/45（51.1）	17/39（43.6）	25/45（55.6）
	25 超 40 以下	7/13（53.8）	6/12（50.0）	3/6（50.0）	26/41（63.4）	20/49（40.8）	19/35（54.3）
	40 超 70 以下	2/6（33.3）	5/8（62.5）	6/14（42.9）	24/47（51.1）	30/61（49.2）	36/60（60.0）
	70 超	4/5（80.0）	5/5（100.0）	3/7（42.9）	53/77（68.8）	43/57（75.4）	43/66（65.2）

発現例数/該当するカテゴリーにおける例数（発現割合%）、－：該当せず

以上のことから、安全性について、全集団の結果と日本人集団での結果に大きな違いはないと考える。

機構は、日本人集団と全集団との間に臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いはなく、日本人に特有の安全性上の懸念はみられていないと解釈して差し支えないと考える。

4）長期投与時の有効性及び安全性

機構は、国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）とその延長試験である国際共同第 III 相延長長期投与試験（1245.31 試験）を含めた成績から、本剤について日本人集団と全集団で HbA1c 変化量の推移に大きな違いはみられていないことを確認した（図 2）。安全性については、日本人集団と全

集団との間に臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いはみられていないことから、長期投与時の有効性及び安全性は示されていると考える。

機構は、1）～4）の検討結果から、国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）とその延長試験である国際共同第 III 相延長長期投与試験（1245.31 試験）の全集団の成績を日本人 2 型糖尿病患者の成績とみなすことに大きな問題はないと考える。

(3) 有効性について

1) 単独療法の有効性について

機構は、以下のように考える。eGFR（mL/min/1.73 m^2）が50以上の2型糖尿病患者を対象とした単独療法の国際共同第 III 相試験（1245.20試験）において、主要評価項目であるベースラインから投与24週時までの HbA1c 変化量について、プラセボ群との群間差（調整済み平均値）とその97.5 %信頼区間は、本剤10 mg 群では-0.74［-0.91, -0.57］%、25 mg 群では-0.85［-1.02, -0.68］%であり、プラセボ群に対する本剤10 mg 群及び25 mg 群の優越性が検証された（表24）。ベースラインから投与24週時までの HbA1c 変化量について、ベースラインの HbA1c 別での本剤10 mg 群及び25 mg 群のプラセボ群との群間差（調整済み平均値）とその95 %信頼区間は、7 %未満では-0.25［-0.77, 0.26］%（n=17）及び-0.46［-0.94, 0.02］%（n=22）、7 %以上8 %未満では-0.48［-0.69, -0.27］%（n=118）及び-0.62［-0.83, -0.41］%（n=111）、8 %以上では-1.19［-1.42, -0.96］%（n=81）及び-1.21［-1.44, -0.98］%（n=83）であり、ベースラインの HbA1c が高いほど HbA1c 変化量は大きかった。国内第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38試験）において、主要評価項目であるベースラインから投与12週時までの HbA1c 変化量について、プラセボ群との群間差（調整済み平均値）とその95 %信頼区間は、本剤10 mg 群では-0.70［-0.85, -0.55］%、25 mg 群では-0.95［-1.10, -0.80］%であり、プラセボ群に対する優越性が検証された（表20）。また、ベースラインから投与52週時までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は本剤10 mg 継続群で-0.66±0.66 %（n=109）、25 mg 継続群で-0.83±0.72 %（n=109）であった。国際共同第 III 相試験（1245.20試験）の延長試験である国際共同第 III 相延長長期投与試験（1245.31試験）におけるベースライン（先行試験開始時）から投与52週時までの HbA1c 変化量（平均値±標準偏差）は、本剤10 mg 群で-0.66±0.90 %（n=216）、25 mg 群で-0.80±0.79 %（n=216）であり、投与52週まで効果（HbA1c 低下）が維持されていた。したがって、本剤10 mg 及び25 mg の単独療法の有効性は示されていると判断した。

2) 併用療法の有効性について

機構は、国内第 III 相長期投与試験（併用療法）（1245.52 試験）におけるベースラインからの HbA1c 変化量について、いずれの併用療法群においても投与 52 週まで効果（HbA1c 低下）が維持されていること（表 38、図 3）から、各併用療法の有効性は確認されていると考える。

(4) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。国内第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）、国内第 III 相長期投与試験（併用療法）（1245.52 試験）の単独療法及び各併用療法における有害事

象の発現状況（表 47）、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析[145]における有害事象の発現状況（表 48）、国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析[146]における有害事象の発現状況（表 49）について検討した結果、本剤の安全性上の大きな懸念はみられなかった。

表 47　単独及び各併用療法における有害事象の発現状況（1245.38 試験、1245.52 試験：安全性解析対象集団）

事象名	1245.38試験		1245.52試験				
	単独		SU併用			BG併用	
	本剤10 mg 継続群（n=109）	本剤25 mg 継続群（n=109）	本剤 10 mg群（n=136）	本剤 25 mg群（n=137）	BG群（n=63）	本剤 10 mg群（n=68）	本剤 25 mg群（n=65）
すべての有害事象	78（71.6）	82（75.2）	105（77.2）	106（77.4）	54（85.7）	46（67.6）	55（84.6）
すべての副作用	21（19.3）	20（18.3）	19（14.0）	25（18.2）	13（20.6）	13（19.1）	9（13.8）
重篤な有害事象	3（2.8）	8（7.3）	10（7.4）	7（5.1）	3（4.8）	7（10.3）	2（3.1）
投与中止に至った有害事象	3（2.8）	5（4.6）	4（2.9）	5（3.6）	3（4.8）	2（2.9）	2（3.1）

事象名	1245.52 試験							
	TZD併用		α-GI併用		DPP-4 併用		グリニド併用	
	本剤 10 mg群（n=137）	本剤 25 mg群（n=136）	本剤 10 mg群（n=69）	本剤 25 mg群（n=70）	本剤 10 mg群（n=68）	本剤 25 mg群（n=71）	本剤 10 mg群（n=70）	本剤 25 mg群（n=70）
すべての有害事象	106（77.4）	101（74.3）	52（75.4）	49（70.0）	56（82.4）	57（80.3）	49（70.0）	50（71.4）
すべての副作用	20（14.6）	19（14.0）	7（10.1）	5（7.1）	9（13.2）	18（25.4）	9（12.9）	9（12.9）
重篤な有害事象	12（8.8）	12（8.8）	2（2.9）	5（7.1）	7（10.3）	5（7.0）	1（1.4）	4（5.7）
投与中止に至った有害事象	5（3.6）	6（4.4）	1（1.4）	3（4.3）	5（7.4）	5（7.0）	1（1.4）	3（4.3）

発現例数（発現割合%）

表 48　日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与試験の併合解析における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	発現例数（発現割合%）			発現率（/100 人・年）		
	プラセボ群（n=171）	本剤 10 mg 群（n=330）	本剤 25 mg 群（n=329）	プラセボ群（n=171）	本剤 10 mg 群（n=330）	本剤 25 mg 群（n=329）
すべての有害事象	79（46.2）	230（69.7）	216（65.7）	192.42	154.96	141.39
すべての副作用	10（5.8）	46（13.9）	49（14.9）	13.99	17.77	19.51
重篤な有害事象	4（2.3）	12（3.6）	18（5.5）	5.58	4.23	6.52
投与中止に至った有害事象	8（4.7）	9（2.7）	12（3.6）	11.06	3.15	4.27

表 49　国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	発現例数（発現割合%）			発現率（/100 人・年）		
	プラセボ群（n=3498）	本剤 10 mg 群（n=3612）	本剤 25 mg 群（n=4585）	プラセボ群（n=3498）	本剤 10 mg 群（n=3612）	本剤 25 mg 群（n=4585）
すべての有害事象	2400（68.6）	2459（68.1）	3189（69.6）	211.36	174.24	168.73
すべての副作用	532（15.2）	739（20.5）	912（19.9）	21.86	27.02	24.19
重篤な有害事象	442（12.6）	346（9.6）	472（10.3）	17.40	11.17	11.20
投与中止に至った有害事象	186（5.3）	173（4.8）	226（4.9）	6.80	5.35	5.11

機構は、併用された経口血糖降下薬の用量又は種類による安全性への影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 III 相長期投与試験（併用療法）（1245.52 試験）における本剤 10 mg 及び 25 mg（以下同順）の有害事象の発現割合について、SU 併用における種類別では、グリメピリドで 77.6 %（90/116 例）及び 75.0 %（90/120 例）、グリクラジドで 76.9 %（10/13 例）及び 90.0 %（9/10 例）、グリベンクラミドで 71.4 %（5/7 例）及び 100.0 %（7/7 例）であり、SU の種類によって大きく変わることはなかった。グリメピリドの用量別では、2 mg/日以下で 76.3 %（74/97 例）及び 74.7 %（71/95 例）、2 mg/日超で 84.2 %（16/19 例）及び 76.0 %（19/25 例）で、い

145 日本人2型糖尿病患者を対象とした単回投与試験を除く本剤又は対照薬が単独投与された4試験（1245.15、1245.20（日本人被験者のみ）、1245.31（日本人被験者のみ）及び1245.38試験）の併合解析

146 国内外の2型糖尿病患者を対象とした単回投与試験を除く17試験（1245.2、1245.4、1245.9、1245.10、1245.15、1245.19、1245.20（非盲検パートの本剤25 mg群を除く）、1245.23（非盲検パートの本剤25 mg群を除く）、1245.24、1245.25、1245.28、1245.31、1245.33、1245.36、1245.38、1245.44及び1245.48試験）の併合解析

ずれも同程度であった。BG 併用におけるメトホルミンの用量別では、750 mg/日以下で 74.5 %（38/51 例）及び 92.2 %（47/51 例）、750 mg/日超 1000 mg/日以下で 66.7 %（4/6 例）及び 66.7 %（2/3 例）、1000 mg/日超で 36.4 %（4/11 例）及び 54.5 %（6/11 例）で、用量に依存した発現割合の増加は認められなかった。TZD 併用におけるピオグリタゾンの用量別では、15 mg/日以下で 78.9 %（60/76 例）及び 76.6 %（59/77 例）、15 mg/日超で 75.4 %（46/61 例）及び 71.2 %（42/59 例）で、用量に依存した発現割合の増加は認められなかった。α-GI 併用における種類別では、ボグリボースで 73.2 %（30/41 例）及び 70.6 %（24/34 例）、ミグリトールで 73.9 %（17/23 例）及び 70.4 %（19/27 例）、アカルボースで 100.0 %（5/5 例）及び 66.7 %（6/9 例）であり、いずれも同程度であった。DPP-4 併用におけるシタグリプチンリン酸塩水和物の用量別では、50 mg/日以下 82.7 %（43/52 例）及び 82.0 %（41/50 例）、50 mg/日超で 80.0 %（4/5 例）及び 66.7 %（6/9 例）であり、いずれも同程度であった。グリニド併用における種類別では、ミチグリニドカルシウム水和物 76.7 %（23/30 例）及び 71.1 %（27/38 例）、ナテグリニド 68.6 %（24/35 例）及び 75.9 %（22/29 例）でいずれも同程度であった。レパグリニドでは投与被験者が少なく、その有害事象の発現割合は 40.0 %（2/5 例）及び 33.3 %（1/3 例）であった。

海外インスリン併用試験（1245.33 試験）[147]における投与 78 週時までの有害事象の発現割合は、プラセボ群 87.1 %（148/170 例）、本剤 10 mg 群 84.6 %（143/169 例）、25 mg 群 87.1 %（135/155 例）、重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 16.5 %（28/170 例）、本剤 10 mg 群 16.6 %（28/169 例）、25 mg 群 18.1 %（28/155 例）で、投与群間で大きな違いは認められなかった。

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

1）低血糖

申請者は、以下のように説明している。第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）及び国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）とその延長試験である国際共同第 III 相延長長期投与試験（1245.31 試験）、国内第 III 相長期投与試験（併用療法）（1245.52 試験）における低血糖事象[84]の発現状況は表 50 のとおりであった。国内第 III 相長期投与試験（併用療法）（1245.52 試験）の SU 併用において低血糖事象の発現割合が高かったが、いずれの試験においても、他者の介助を必要とする事象は認められなかった。なお、グリメピリドの用量別の低血糖事象の発現割合は、2 mg/日以下で本剤 10 mg 群 1.0 %（1/97 例）及び 25 mg 群 3.2 %（3/95 例）、2 mg/日超で本剤 10 mg 群 10.5 %（2/19 例）及び 25 mg 群 8.0 %（2/25 例）であった。

[147] 海外1245.33試験：外国人2型糖尿病患者を対象に、基礎インスリン（グラルギン、デテミル、又はNPHインスリン）（メトホルミン又はSUの併用を可とする）に本剤10又は25 mgを1日1回78週間併用投与したときの有効性及び安全性等を検討した第IIb相プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

表 50　国内臨床試験及び国際共同治験における低血糖事象の発現状況（安全性解析対象集団）

試験名（試験番号）		12 週～24 週 a)			52 週		
		プラセボ群	本剤 10 mg 群	本剤 25 mg 群	プラセボ群	本剤 10 mg 群	本剤 25 mg 群
単独療法							
国内第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）		0/109（0.0）	0/109（0.0）	1/109（0.9）	－	0/109（0.0）	1/109（0.9）
国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）		1/220（0.5）	1/216（0.5）	1/215（0.5）d)	－	－	－
国際共同第 III 相延長長期投与試験（1245.31c)試験）		－	－	－	2/220（0.9）	1/216（0.5）	1/215（0.5）d)
併用療法							
国内第 III 相長期投与試験（1245.52 試験）	SU 併用	－	－	－	5/63（7.9）b)	6/136（4.4）	9/137（6.6）
	BG 併用	－	－	－	－	0/68（0.0）	1/65（1.5）
	TZD 併用	－	－	－	－	2/137（1.5）	1/136（0.7）
	α-GI 併用	－	－	－	－	0/69（0.0）	0/70（0.0）
	DPP-4 併用	－	－	－	－	0/68（0.0）	1/71（1.4）
	グリニド併用	－	－	－	－	0/70（0.0）	2/70（2.9）

発現例数/評価例数（発現割合%）、－：該当せず
a) 1245.38 試験：12 週、1245.20 試験：24 週
b) 1245.52 試験の SU 併用のメトホルミン群
c) 中間解析時の各投与群の投与期間（中央値）：プラセボ群 295.5 日、本剤 10 mg 群 322.5 日、本剤 25 mg 群 335.0 日
d) 日本人被験者では 1245.20 試験及び 1245.31 試験の本剤 25 mg 群で 1 例（同一被験者）の低血糖事象が認められた。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析[145]における低血糖事象の発現割合及び 100 人・年あたりの事象発現率（発現件数/100 人・年、以下同様）は、プラセボ群 0.0 %（0/171 例）及び 0.00、本剤 10 mg 群 0.3 %（1/330 例）及び 0.35、25 mg 群 0.6 %（2/329 例）及び 2.47 であり、いずれも軽度な事象であった。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団の併合解析[148]における低血糖事象の発現割合及び 100 人・年あたりの事象発現率は、本剤 10 mg 群 1.0 %（9/878 例）及び 1.95、25 mg 群 1.8 %（16/878 例）及び 5.96 であった。

国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析[146]における低血糖事象の発現割合及び 100 人・年あたりの事象発現率は、プラセボ群 12.7 %（443/3498 例）及び 65.76、本剤 10 mg 群 12.6 %（455/3612 例）及び 49.96、25 mg 群 10.9 %（499/4585 例）及び 46.37 であった。ほとんどの事象は症候性（プラセボ群 10.3 %（361/3498 例）、本剤 10 mg 群 10.2 %（370/3612 例）、25 mg 群 9.3 %（427/4585 例））で、他者による介助を必要とする事象（プラセボ群 0.4 %（14/3498 例）、本剤 10 mg 群 0.3 %（12/3612 例）、25 mg 群 0.3 %（16/4585 例））や高度な事象（プラセボ群 0.5 %（18/3498 例）、本剤 10 mg 群 0.4 %（14/3612 例）、25 mg 群 0.3 %（15/4585 例））は少なかった。投与中止に至った低血糖事象は、プラセボ群 0.1 %（3/3498 例）、本剤 10 mg 群 0.1 %（4/3612 例）、25 mg 群 0.1 %（5/4585 例）であった。

海外インスリン併用試験（1245.33 試験）[147]における投与 78 週後までの低血糖事象の発現割合は、プラセボ群 35.3 %（60/170 例）、本剤 10 mg 群 36.1 %（61/169 例）、25 mg 群 36.1 %（56/155 例）で、各投与群で同程度であった。他者の介助を必要とする事象は、本剤 25 mg 群のみに認められた（1.3 %（2/155 例））。

機構は、国内臨床試験では単独療法と比較して SU 併用で低血糖事象の発現割合が高い傾向が認められたこと、海外臨床試験においてインスリン併用時に本剤群でのみ他者の介助を必要とする

[148] 日本人2型糖尿病患者を対象とした単回投与試験を除く5試験（1245.15、1245.20（日本人被験者のみ）、1245.31（日本人被験者のみ）、1245.38及び1245.52試験）の併合解析

低血糖事象が認められたこと等から、低血糖について適切に注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き低血糖に関して情報収集する必要があると考える。

2）尿路感染症

申請者は、以下のように説明している。第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）の二重盲検治療期における尿路感染関連事象[85]の発現割合は、プラセボ群 0.9 %（1/109 例）、本剤 10 mg 群の 0.9 %（1/109 例）、本剤 25 mg 群の 0.9 %（1/109 例）、本剤 50 mg 群の 0.9 %（1/110 例）に認められた。全治療期において、本剤 10 mg 継続群 4.6 %（5/109 例）、本剤 25 mg 継続群 2.8 %（3/109 例）に認められた。そのうち、二重盲検期の本剤 25 mg 群に認められた 1 例 1 件（尿路感染）を除き副作用と判断された。国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）では、二重盲検パートではプラセボ群で 5.5 %（12/220 例）、本剤 10 mg 群で 6.0 %（13/216 例）、本剤 25 mg 群で 5.6 %（12/215 例）、シタグリプチン群で 5.1 %（11/215 例（うち日本人 1 例））、非盲検パートの本剤 25 mg 群で 3.7 %（3/81 例）に認められた。そのうち、本剤 10 mg 群の 3 例 3 件（尿路感染 2 例、無症候性細菌尿 1 例）、25 mg 群の 6 例 6 件（尿路感染 3 例、無症候性細菌尿 2 例、膀胱炎 1 例）、シタグリプチン群の 3 例 3 件（尿路感染 3 例）は副作用と判断された。国際共同第 III 相長期投与試験（1245.31 試験）では、プラセボ群で 8.2 %（18/220 例（日本人 1 例））、本剤 10 mg 群で 8.3 %（18/216 例）、25 mg 群で 7.4 %（16/215 例（日本人 1 例））、シタグリプチン群で 7.4 %（16/215 例（日本人 2 例））に認められた。そのうち、プラセボ群の 1 例 1 件（膀胱炎（日本人））、本剤 10 mg 群の 5 例 6 件（尿路感染 4 例、無症候性細菌尿/泌尿生殖器感染 1 例）、25 mg 群の 6 例 6 件（尿路感染 3 例、無症候性細菌尿 2 例、膀胱炎 1 例）、シタグリプチン群の 6 例 6 件（尿路感染 5 例（日本人 1 例）、膀胱炎 1 例（日本人））は副作用と判断された。国内第 III 相長期投与試験（併用療法）（1245.52 試験）では SU 併用の本剤 10 mg 群及び 25 mg 群（以下同順）で 4.4 %（6/136 例）及び 4.4 %（6/137 例）、メトホルミン群で 3.2 %（2/63 例）、BG 併用で 5.9 %（4/68 例）及び 4.6 %（3/65 例）、TZD 併用で 4.4 %（6/137 例）及び 4.4 %（6/136 例）、α-GI 併用で 4.3 %（3/69 例）及び 4.3 %（3/70 例）、DPP-4 併用で 7.4 %（5/68 例）及び 1.4 %（1/71 例）、グリニド併用で 4.3 %（3/70 例）及び 2.9 %（2/70 例）に認められた。そのうち、SU 併用の本剤 10 mg 群の 3 例 3 件（膀胱炎 2 例、尿路感染 1 例）、25 mg 群の 3 例 4 件（膀胱炎/尿路感染、膀胱炎、無症候性細菌尿）、BG 併用の本剤 10 mg 群の 2 例 2 件（尿路感染、膀胱炎）、TZD 併用の本剤 25 mg 群の 2 例 2 件（尿路感染 2 例）、α-GI 併用の本剤 10 mg 群の 1 例 1 件（膀胱炎）、DPP-4 併用の本剤 10 mg 群の 1 例 1 件（膀胱炎）、25 mg 群の 1 例 1 件（膀胱炎）、グリニド併用の本剤 10 mg 群の 2 例 2 件（尿路感染、無症候性細菌尿）は副作用と判断された。重篤な有害事象は BG 併用の本剤 10 mg 群の 1 例（尿路感染）、TZD 併用の本剤 25 mg 群の 1 例（腎盂腎炎）に認められた。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析[145]における尿路感染関連事象[85]の発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群 1.2 %（2/171 例）及び 2.76、本剤 10 mg 群 2.1 %（7/330 例）及び 2.48、25 mg 群 1.5 %（5/329 例）及び 1.79 で、各投与群で同程度であった。副作用の発現割合は、プラセボ群 1.2 %（2/171 例）、本剤 10 mg 群 2.1 %（7/330 例）、25 mg 群 0.9 %（3/329 例）であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独･併用投与集団の併合解析[148]における発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、本剤 10 mg 群 3.9 %（34/878 例）及び 4.25、25 mg 群 3.0 %（26/878 例）

及び 3.25 であった。腎盂腎炎が本剤 10 mg 群及び 25 mg 群に各 1 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析[146]における発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群 8.1 %（284/3498 例）及び 10.91、本剤 10 mg 群 8.9 %（321/3612 例）及び 10.48、25 mg 群 8.9 %（406/4585 例）及び 9.65 で、各投与群で同程度であった。副作用の発現割合は、プラセボ群、本剤 10 mg 群及び 25 mg 群（以下同順）で 2.9 %（100/3498 例）、3.1 %（112/3612 例）及び 3.1 %（143/4585 例）、重篤な有害事象の発現割合は、0.4 %（14/3498 例）、0.2 %（7/3612 例）及び 0.3 %（12/4585 例）であり、投与中止に至った事象は、0.1 %（5/3498 例）、0.4 %（13/3612 例）及び 0.3 %（14/4585 例）に認められた。ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、高度の事象を発現した被験者（プラセボ群 0.3 %（10/3498 例）、本剤 10 mg 群 0.1 %（5/3612 例）、25 mg 群 0.2 %（9/4585 例））は少なかった。尿路感染関連事象の発現回数について、2 回以上発現した被験者の割合は、プラセボ群 1.7 %（60/3498 例）、本剤 10 mg 群 2.1 %（77/3612 例）、25 mg 群 1.7 %（77/4585 例）であった。男女別では、男性ではプラセボ群 3.2 %（71/2221 例）、本剤 10 mg 群 3.6 %（83/2315 例）、25 mg 群 4.1 %（118/2901 例）、女性ではプラセボ群 16.7 %（213/1277 例）、本剤 10 mg 群 18.4 %（238/1297 例）、25 mg 群 17.1 %（288/1684 例）で、いずれの群も女性の方が高かった。

尿路感染関連事象の再発について検討するため、同意取得前 6 ヵ月以内に尿路感染関連事象を発現した被験者と発現していない被験者において、本剤投与後の尿路感染関連事象の発現割合を比較したところ、同意取得前 6 ヵ月以内に尿路感染関連事象を発現した被験者の発現割合は、プラセボ群 25.0 %（36/144 例）、本剤 10 mg 群 24.3 %（37/152 例）、25 mg 群 28.6 %（59/206 例）で、同意取得前 6 ヵ月以内に発現しなかった被験者（プラセボ群 7.7 %（229/2976 例）、本剤 10 mg 群 8.1 %（237/2924 例）、25 mg 群 7.6 %（294/3857 例））よりも高かったものの、本剤群とプラセボ群で同程度であった。急性腎盂腎炎はプラセボ群 3 例、本剤 10 mg 群 1 例、25 mg 群 2 例、尿路性敗血症はプラセボ群 2 例、本剤 10 mg 群 2 例、25 mg 群 1 例に発現し、100 人・年あたりの発現率は、本剤群でプラセボ群と比較して低かった（急性腎盂腎炎：プラセボ群 0.11、本剤 10 mg 群 0.03、25 mg 群 0.04、尿路性敗血症：プラセボ群 0.07、本剤 10 mg 群 0.06、25 mg 群 0.02）。急性腎盂腎炎及び尿路性敗血症が発現した全例が入院を必要とし、プラセボ群の 1 例（急性腎盂腎炎）及び本剤 10 mg 群の 1 例（尿路性敗血症）は投与中止に至ったが、プラセボ群の 1 例（急性腎盂腎炎）を除き回復した。ベースラインの HbA1c 別では、尿路感染関連事象の発現割合に明らかな傾向はなかった。

機構は、以下のように考える。国内及び国内外の臨床試験の併合解析においては尿路感染関連事象の発現割合はプラセボ群と同程度であった。しかしながら、国内外の臨床試験では本剤群で重篤な有害事象が発現しており、適切な対応が行われない場合には尿路感染症が重篤化する可能性が否定できないことから、それらについて適切に注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き尿路感染症に関して情報収集する必要がある。

3）性器感染症

申請者は、以下のように説明している。第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）の二重盲検治療期における性器感染症関連事象[86]の発現割合は、本剤 5 mg 群 0.9 %（1/110 例：精巣

上体炎）、本剤 10 mg 群 0.9 %（1/109 例：亀頭炎）、本剤 50 mg 群 0.9 %（1/110 例：亀頭炎）であり、いずれも副作用と判断された。全治療期においては、本剤 10 mg 継続群 5.5 %（6/109 例）であった。そのうち、本剤 10 mg 継続群の 4 例 4 件（亀頭炎 3 例、外陰部膣炎 1 例）は副作用と判断された。国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）では、二重盲検パートではプラセボ群で 0.0 %（0/220 例）、本剤 10 mg 群で 3.2 %（7/216 例）、本剤 25 mg 群で 4.2 %（9/215 例（うち日本人 1 例））、シタグリプチン群で 0.9 %（2/215 例）、非盲検パートの本剤 25 mg 群で 1.2 %（1/81 例（日本人））であった。そのうち、本剤 10 mg 群の 3 例 4 件（亀頭包皮炎、外陰部膣カンジダ症/性器カンジダ症、真菌性性器感染）、本剤 25 mg 群の 6 例 6 件（真菌性性器感染 2 例、外陰部膣カンジダ症（日本人）、亀頭炎、膣感染、外陰部真菌感染、各 1 例）、非盲検パートの本剤 25 mg 群の 1 例 1 件（亀頭包皮炎（日本人））は副作用と判断された。国際共同第 III 相長期投与試験（1245.31 試験）では、プラセボ群で 0.9 %（2/220 例）、本剤 10 mg 群で 4.6 %（10/216 例（日本人 1 例））、本剤 25 mg 群で 5.1 %（11/215 例（日本人 1 例））、シタグリプチン群で 0.9 %（2/215 例）であった。そのうち、プラセボ群の 1 例 1 件（亀頭炎）、本剤 10 mg 群の 5 例 7 件（亀頭包皮炎、性器感染/泌尿生殖器感染、外陰部膣カンジダ症/性器カンジダ症、外陰部膣カンジダ症（日本人）、真菌性性器感染）、本剤 25 mg 群の 7 例 7 件（真菌性性器感染 2 例、外陰部膣カンジダ症（日本人）、亀頭包皮炎、外陰膣真菌感染、亀頭炎、膣感染、各 1 例）は副作用と判断された。国内第 III 相長期投与試験（併用療法）（1245.52 試験）では SU 併用の本剤 10 mg 群及び 25 mg 群（以下同順）で 1.5 %（2/136 例）及び 0.0 %（0/137 例）、メトホルミン群 1.6 %（1/63 例）、BG 併用で 5.9 %（4/68 例）及び 3.1 %（2/65 例）、TZD 併用で 1.5 %（2/137 例）及び 0.7 %（1/136 例）、α-GI 併用で 2.9 %（2/69 例）及び 5.7 %（4/70 例）、DPP-4 併用で 1.5 %（1/68 例）及び 1.4 %（1/71 例）、グリニド併用で 0.0 %（0/70 例）及び 0.0 %（0/70 例）であった。そのうち、BG 併用の本剤 10 mg 群の 1 例 1 件（外陰部膣カンジダ症）、25 mg 群の 2 例 2 件（亀頭包皮炎、外陰部膣カンジダ症）、TZD 併用の本剤 10 mg 群の 1 例 1 件（外陰部膣カンジダ症）、α-GI 併用の本剤 10 mg 群の 1 例 1 件（外陰部膣カンジダ症）、25 mg 群の 1 例 1 件（外陰部膣カンジダ症）は副作用と判断された。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析[145]における性器感染関連事象[86]の発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群 0.0 %（0/171 例）及び 0.00、本剤 10 mg 群 2.7 %（9/330 例）及び 3.20、25 mg 群 0.9 %（3/329 例）及び 1.07 で、本剤群のみで発現した。副作用の発現割合は、プラセボ群 0.0 %（0/171 例）、本剤 10 mg 群 1.8 %（6/330 例）、25 mg 群 0.3 %（1/329 例）であり、重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った事象は本剤 10 mg 群の 1 例（外陰部膣炎）に認められた。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独･併用投与集団の併合解析[148]における発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、本剤 10 mg 群 2.3 %（20/878 例）及び 2.47、25 mg 群 1.3 %（11/878 例）及び 1.36 であった。

国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析[146]における発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群 1.0 %（35/3498 例）及び 1.27、本剤 10 mg 群 4.4 %（159/3612 例）及び 5.01、25 mg 群 4.8 %（218/4585 例）及び 5.07 で、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。副作用の発現割合は、プラセボ群、本剤 10 mg 群及び 25 mg 群（以下同順）で 0.4 %（13/3498 例）、2.5 %（92/3612 例）及び 2.5 %（116/4585 例）、重篤な有害事象は、0.1 %（2/3498 例）、0.1 %（4/3612 例）及び 0.0 %（0/4585 例）、投与中止に至った事象は、0.0 %（1/3498 例）、0.4 %（14/3612 例）及び 0.3 %（15/4585 例）に認められた。高度の事象はプラセボ群の 1/3498 例、本剤 10 mg 群の

1/3612 例、25 mg 群の 2/4585 例に認められた。性器感染関連事象の発現回数について、2 回以上発現した被験者の割合は、プラセボ群 0.1 %（3/3498 例）、本剤 10 mg 群 1.0 %（36/3612 例）、25 mg 群 0.9 %（43/4585 例）であった。男性及び女性の発現割合は、プラセボ群で 0.8 %（17/2221 例）及び 1.4 %（18/1277 例）、本剤 10 mg 群で 3.4 %（78/2315 例）及び 6.2 %（81/1297 例）、25 mg 群で 3.1 %（90/2901 例）及び 7.6 %（128/1684 例）であり、男女ともにプラセボ群と比較して本剤群で高く、いずれの群も女性の方が高かった。性器感染の再発について検討するため、同意取得前 6 ヵ月以内に性器感染を発現した被験者と発現していない被験者において、本剤投与後の性器感染の発現割合を比較したところ、同意取得前 6 ヵ月以内に性器感染を発現した被験者の発現割合は、プラセボ群 9.1 %（4/44 例）、本剤 10 mg 群 15.8 %（6/38 例）、25 mg 群 20.3 %（13/64 例）で、同意取得前 6 ヵ月以内に発現しなかった被験者（プラセボ群 0.9 %（28/3076 例）、本剤 10 mg 群 4.1 %（126/3038 例）、25 mg 群 4.6 %（182/3999 例））よりも発現割合が高く、またプラセボ群と比較して本剤群で高かった。ベースラインの HbA1c 別では、性器感染関連事象の発現割合に明らかな傾向はなかった。

機構は、国内外の臨床試験において、性器感染関連事象の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められていることから、性器感染症について適切に注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き性器感染症に関して情報収集する必要があると考える。

4）体液量減少（体重減少を含む）

申請者は、以下のように説明している。国内第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）の二重盲検治療期における体液量減少関連事象[149]の発現割合は、プラセボ群 0.9 %（1/109 例：脱水）、本剤 10 mg 群 0.9 %（1/109 例：脱水）、本剤 25 mg 群 0.9 %（1/109 例：起立性低血圧）であり、本剤 5 mg 群及び 50 mg 群では認められなかった。全治療期においては、本剤 10 mg 継続群 1.8 %（2/109 例：脱水 2 例）、本剤 25 mg 継続群 1.8 %（2/109 例：起立性低血圧、低血圧）であった。そのうち、本剤 10 mg 継続群で二重盲検治療期に発現した 1 例 1 件（脱水）は副作用と判断された。国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）では、二重盲検パートではプラセボ群 0.5 %（1/220 例：低血圧）、本剤 10 mg 群 0.5 %（1/216 例：低血圧）、25 mg 群 0.0 %（0/215 例）、シタグリプチン群 0.5 %（1/215 例：低血圧）、非盲検パートでは 1.2 %（1/81 例：低血圧）であった。副作用と判断された事象はなかった。国際共同第 III 相長期投与試験（1245.31 試験）では、プラセボ群 0.5 %（1/220 例：低血圧）、本剤 10 mg 群 2.3 %（5/216 例：失神 2 例、脱水、低血圧、起立性低血圧、各 1 例）、25 mg 群 0.5 %（1/215 例：低血圧）、シタグリプチン群 0.5 %（1/215 例：低血圧）であった。そのうち、本剤 10 mg 群の 1 例 1 件（起立性低血圧）は副作用と判断された。国内第 III 相長期投与試験（併用療法）（1245.52 試験）では、SU 併用の本剤 10 mg 群及び 25 mg 群（以下同順）で 2.9 %（4/136 例：血圧低下 2 例、低血圧、起立性低血圧、各 1 例）及び 1.5 %（2/137 例：低血圧、起立性低血圧）、メトホルミン群 0.0 %（0/63 例）、BG 併用で 4.4 %（3/68 例：低血圧 2 例、血圧低下 1 例）及び 0.0 %（0/65 例）、TZD 併用で 0.7 %（1/137 例：起立性低血圧）及び 2.2 %（3/136 例：血圧低下、低血圧、起立性低血圧）、α-GI 併用で 2.9 %（2/69 例：血圧低下、低血圧）及び 2.9 %（2/70 例：脱水、失神）、DPP-4 併用で 1.5 %（1/68 例：起立性低血圧）及び 0.0 %（0/71

[149] 高位語「total fluid volume decreased（全体液量減少）」に属し、かつ事象名に「volume deplet」を含むすべてのPTを対象に、重大な血管内体液量減少によると考えられる事象を事前に定義して収集された。

例）、グリニド併用で 0.0％（0/70 例）及び 0.0％（0/70 例）であった。そのうち、SU 併用の本剤 10 mg 群の 1 例 1 件（低血圧）、25 mg 群の 1 例 1 件（低血圧）、BG 併用の本剤 10 mg 群の 3 例 3 件（低血圧 2 例、血圧低下 1 例）は副作用と判断された。

臨床検査値への影響について、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）におけるベースラインから投与 12 週時までの変化量、国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）におけるベースラインから投与 24 週時までの変化量について、プラセボ群又はシタグリプチン群でほとんど変動は認められなかったが、本剤群では増加が認められた（赤血球数：0.2～0.3×10^{12}/L、ヘモグロビン：5～6 g/L、ヘマトクリット：2.1～2.7％）。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析 [145] における体液量減少関連事象の発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群 0.6％（1/171 例）及び 1.38、本剤 10 mg 群 1.5％（5/330 例）及び 1.76、25 mg 群 0.9％（3/329 例）及び 1.07 で、本剤 10 mg 群で体液量減少関連事象の発現割合及び発現率が高かったが、用量に伴う増加は認められなかった。副作用の発現割合は、プラセボ群 0.0％（0/171 例）、本剤 10 mg 群 0.6％（2/330 例）、25 mg 群 0.0％（0/329 例）であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独･併用投与集団の併合解析 [148] における発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、本剤 10 mg 群 1.8％（16/878 例）及び 1.97、25 mg 群 1.1％（10/878 例）及び 1.23 であった。

国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析 [146] における発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群 1.4％（49/3498 例）及び 1.79、本剤 10 mg 群 1.4％（52/3612 例）及び 1.60、本剤 25 mg 群 1.4％（66/4585 例）及び 1.49 で、いずれも各投与群で同程度であった。副作用の発現割合は、プラセボ群、本剤 10 mg 群及び 25 mg 群（以下同順）で 0.2％（6/3498 例）、0.3％（11/3612 例）及び 0.2％（9/4585 例）、重篤な有害事象の発現割合は、0.3％（12/3498 例）、0.2％（9/3612 例）及び 0.2％（11/4585 例）、投与中止に至った事象は、0.1％（4/3498 例）、0.0％（1/3612 例）及び 0.1％（4/4585 例）に認められた。高度の事象はプラセボ群 0.1％（5/3498 例）、本剤 10 mg 群 0.1％（3/3612 例）、25 mg 群 0.2％（8/4585 例）であった。ベースライン時の利尿薬の使用の有無別の体液量減少関連事象の発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、利尿薬を使用していなかった被験者ではプラセボ群 1.0％（24/2378 例）及び 1.33、本剤 10 mg 群 1.0％（24/2512 例）及び 1.08、25 mg 群 0.9％（29/3214 例）及び 0.93、利尿薬を使用していた被験者ではプラセボ群 2.2％（25/1120 例）及び 2.65、本剤 10 mg 群 2.5％（28/1100 例）及び 2.76、25 mg 群 2.7％（37/1371 例）及び 2.84 で、いずれの投与群においても利尿薬の使用によって体液量減少関連事象は増加した。利尿薬のうち、ループ利尿薬の使用の有無別の体液量減少関連事象の発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、ループ利尿薬を使用していなかった被験者ではプラセボ群 1.2％（39/3158 例）及び 1.59、本剤 10 mg 群 1.2％（39/3346 例）及び 1.30、25 mg 群 1.3％（55/4221 例）及び 1.34、ループ利尿薬を使用していた被験者ではプラセボ群 2.9％（10/340）及び 3.36、本剤 10 mg 群 4.9％（13/266 例）及び 5.64、25 mg 群 3.0％（11/364 例）及び 3.45 で、ループ利尿薬を使用していた被験者で体液量減少関連事象の発現割合及び発現率が高く、本剤 10 mg 群でプラセボ群と比べて高かった。

体重について、国内第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）、国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）、国際共同第 III 相長期投与試験（1245.31 試験）及び国内第 III 相長期投与試験（併用療法）（1245.52 試験）のいずれにおいても本剤投与群で減少が認められた（表 26、表 32、

表 39）。身体組成評価を行った海外 1245.28 試験[150]において、二重 X 線吸収法（DXA）を用いて検討されたベースラインから投与 52 週及び 104 週時までの脂肪量変化量は-1.35 及び-2.55 kg、除脂肪量変化量は-1.22 及び-0.46 kg であり、本剤投与による体重減少の約 50～85 %が脂肪量の減少によると推察された。また、同試験において MRI を用いて腹部内臓脂肪及び皮下脂肪が測定された結果、本剤投与によりいずれも減少が認められた。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において、体液量減少関連事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められていない。しかしながら、年齢、併用薬（利尿薬等）、季節等の外的要因により脱水のリスクが増大する可能性もあること等から、体液量減少について適切に注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き体液量減少に関して情報収集する必要がある。

5）多尿・頻尿

申請者は、以下のように説明している。第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）の二重盲検治療期における多尿・頻尿の発現割合は、プラセボ群 0.9 %（1/109 例：頻尿）、本剤 5 mg 群 4.5 %（5/110 例：頻尿 3 例、多尿 1 例、頻尿/多尿 1 例）、本剤 10 mg 群 1.8 %（2/109 例：多尿、頻尿、各 1 例）、本剤 25 mg 群 7.3 %（8/109 例：頻尿 7 例、多尿 1 例）、本剤 50 mg 群 6.4 %（7/110 例：頻尿 6 例、多尿 1 例）であった。そのうち、本剤 25 mg 群の 1 例 1 件（頻尿）を除き副作用と判断された。全治療期においては、本剤 10 mg 継続群 1.8 %（2/109 例：多尿、頻尿）、本剤 25 mg 継続群 8.3 %（9/109 例：頻尿 8 例、多尿 1 例）であった。そのうち、本剤 25 mg 群の 1 例 1 件（頻尿）を除き副作用と判断された。国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）では、二重盲検パートではプラセボ群 0.0 %（0/220 例）、本剤 10 mg 群 2.8 %（6/216 例：頻尿 3 例、多尿 2 例、多尿/頻尿 1 例）、25 mg 群 4.2 %（9/215 例：多尿 5 例、頻尿 4 例）、シタグリプチン群 0.9 %（2/215 例：多尿、頻尿）、非盲検パートでは 1.2 %（1/81 例：多尿）であった。そのうち、本剤 10 mg 群の 5 例 6 件（多尿、頻尿、各 2 例、多尿/頻尿 1 例）、25 mg 群の 7 例 7 件（頻尿 4 例、多尿 3 例）、シタグリプチン群の 1 例 1 件（多尿）、非盲検パートの 1 例 1 件（多尿）は副作用と判断された。国際共同第 III 相長期投与試験（1245.31 試験）では、プラセボ群 0.0 %（0/220 例）、本剤 10 mg 群 3.2 %（7/216 例：頻尿 4 例、多尿 2 例、多尿/頻尿 1 例）、25 mg 群 4.7 %（10/215 例：多尿、頻尿、各 5 例）、シタグリプチン群 0.9 %（2/215 例：多尿、頻尿）であった。そのうち、本剤 10 mg 群の 6 例 7 件（頻尿 3 例、多尿 2 例、多尿/頻尿 1 例）、25 mg 群の 9 例 9 件（頻尿 5 例、多尿 4 例）、シタグリプチン群の 1 例 1 件（多尿）は副作用と判断された。国内第 III 相長期投与試験（併用療法）（1245.52 試験）では、SU 併用の本剤 10 mg 群及び 25 mg 群（以下同順）で 2.2 %（3/136 例：頻尿 3 例）及び 4.4 %（6/137 例：頻尿 6 例）、メトホルミン群 0.0 %（0/63 例）、BG 併用で 2.9 %（2/68 例：頻尿、多尿/頻尿）及び 0.0 %（0/65 例）、TZD 併用で 8.8 %（12/137 例：頻尿 11 例、多尿 1 例）及び 3.7 %（5/136 例：頻尿 3 例、多尿 2 例）、α-GI 併用で 2.9 %（2/69 例：頻尿 2 例）及び 4.3 %（3/70 例：頻尿 3 例）、DPP-4 併用で 5.9 %（4/68 例：頻尿 4 例）及び 9.9 %（7/71 例：頻尿 7 例）、グリニド併用で 4.3 %（3/70 例：頻尿 3 例）及び 7.1 %（5/70 例：頻尿 5 例）であった。そのうち、SU 併用の本剤 10 mg 群の 3 例 3 件（頻尿 3 例）、25 mg 群の 5 例 5 件（頻尿 5 例）、

[150] 海外 1245.28 試験：外国人 2 型糖尿病患者を対象に、メトホルミンに本剤 25 mg を 1 日 1 回 104 週間及び延長投与期としてさらに 104 週間併用投与したときの有効性及び安全性等を検討した第 III 相グリメピリド対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

BG 併用の本剤 10 mg 群の 2 例 3 件（頻尿、頻尿/多尿）、TZD 併用の本剤 10 mg 群の 11 例 11 件（頻尿 10 例、多尿 1 例）、25 mg 群の 4 例 4 件（頻尿 2 例、多尿 2 例）、α-GI 併用の本剤 10 mg 群の 2 例 2 件（頻尿 2 例）、25 mg 群の 2 例 2 件（頻尿 2 例）、DPP-4 併用の本剤 10 mg 群の 3 例 3 件（頻尿 3 例）、25 mg 群の 7 例 7 件（頻尿 7 例）、グリニド併用の本剤 10 mg 群の 3 例 3 件（頻尿 3 例）、25 mg 群の 5 例 5 件（頻尿 5 例）は副作用と判断された。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析[145]における多尿・頻尿の発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群 0.6 %（1/171 例）及び 1.38、本剤 10 mg 群 2.4 %（8/330 例）及び 2.87、25 mg 群 4.6%（15/329 例）及び 5.55 で、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。そのうち、本剤 25 mg 群の 1 例 1 件を除きいずれも副作用と判断されたが、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独･併用投与集団の併合解析[148]における発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、本剤 10 mg 群 3.9 %（34/878 例）及び 4.31、25 mg 群 4.7 %（41/878 例）及び 5.25 であった。

国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析[146]における発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群 1.3 %（44/3498 例）及び 1.61、本剤 10 mg 群 3.5 %（128/3612 例）及び 4.04、25 mg 群 3.6 %（166/4585 例）及び 3.84 で、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。副作用の発現割合は、プラセボ群 0.9 %（31/3498 例）、本剤 10 mg 群 2.7 %（96/3612 例）、25 mg 群 3.0 %（137/4585 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。重篤な有害事象は認められなかったが、投与中止に至った事象は、プラセボ群 0.0 %（1/3489 例）、本剤 10 mg 群 0.1 %（4/3612 例）、25 mg 群 0.1 %（5/4585 例）に認められ、本剤群で高い傾向がみられた。高度の事象は 25 mg 群の 1 例（頻尿）のみに認められた。

機構は、国内外の臨床試験において、多尿・頻尿関連事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められていることから、多尿・頻尿について適切に注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き多尿及び頻尿に関連する有害事象に関して情報収集する必要があると考える。

6）腎障害

申請者は、以下のように説明している。国内第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）において、二重盲検治療期及び全治療期のいずれにおいても腎障害[151]は認められなかった。国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）における腎障害の発現割合は、二重盲検パートでは本剤 10 mg 群 0.5 %（1/216 例：急性腎不全）に認められ、副作用と判断された。プラセボ群、本剤 25 mg 群及びシタグリプチン群並びに非盲検パートの本剤 25 mg 群では認められなかった。国際共同第 III 相長期投与試験（1245.31 試験）では、本剤 10 mg 群 0.5 %（1/216 例：急性腎不全）、25 mg 群 0.5 %（1/215 例：腎機能障害）に認められ、そのうち、本剤 10 mg 群の急性腎不全は副作用と判断された。プラセボ群及びシタグリプチン群では認められなかった。国内第 III 相長期投与試験（併用療法）（1245.52 試験）では、腎障害は認められなかった。

[151] MedDRAの標準検索式（SMQ）「急性腎不全」

日本人2型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析[145]及び日本人2型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団の併合解析[148]において、腎障害は日本人で認められなかった。

国内外の2型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析[146]における腎障害の発現割合及び100人・年あたりの発現率は、プラセボ群1.0％（36/3498例）及び1.31、本剤10 mg群1.1％（39/3612例）及び1.20、25 mg群1.2％（57/4585例）及び1.28で、いずれも各投与群で同程度であった。副作用の発現割合は、プラセボ群、本剤10 mg群及び25 mg群（以下同順）で0.2％（6/3498例）、0.3％（12/3612例）及び0.3％（15/4585例）、重篤な有害事象の発現割合は、0.3％（12/3498例）、0.2％（7/3612例）及び0.2％（11/4585例）、投与中止に至った事象は、0.1％（4/3498例）、0.3％（11/3612例）及び0.2％（10/4585例）に認められた。多くの事象は軽度又は中等度であり、高度の事象を発現した被験者は少なかった（プラセボ群0.1％（5/3498例）、本剤10 mg群0.1％（5/3612例）、25 mg群0.2％（9/4585例））。急性腎不全及び腎不全の発現割合は、すべての投与群で同程度であった（急性腎不全：プラセボ群0.3％（11/3498例）、本剤10 mg群0.2％（7/3612例）、25 mg群0.3％（12/4585例）、腎不全：プラセボ群0.2％（8/3498例）、本剤10 mg群0.2％（9/3612例）、25 mg群0.2％（10/4585例））。高窒素血症及び乏尿は本剤群のみで発現したが、発現割合は低かった（0.1％未満）。

eGFRについて、第II相用量設定及び長期安全性試験（1245.38試験）及び国際共同第III相試験（1245.20試験）において、各投与群で大きな変動は認められなかった。

日本人2型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析[145]におけるeGFRについて、ベースラインから治験薬投与期間の最終測定値までの変化量（mL/min/1.73 m^2、中央値［Q1, Q3］）は、プラセボ群-0.8［-6.3, 4.6］（n=171）、本剤10 mg群-1.8［-6.9, 4.7］（n=172）、25 mg群-0.5［-6.8, 5.1］（n=173）で、すべての投与群で変化量は小さかった。

日本人2型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団の併合解析[148]におけるeGFRについて、ベースラインから治験薬投与期間の最終測定値までの変化量（mL/min/1.73 m^2、中央値［Q1, Q3］）は、本剤10 mg群0.82［-4.91, 8.11］（n=720）、25 mg群1.31［-4.23, 7.99］（n=722）であり、ベースラインの年齢別及びeGFR別の検討では、一定の傾向はみられなかった。尿中アルブミン/クレアチニン比（以下、「UACR」）について、ベースラインのUACR別（mg/g）（30未満：正常、30以上300未満：微量アルブミン尿、300以上：顕性アルブミン尿）に検討した。UACRのベースラインから治験薬投与期間の最終測定値までの変化量（mg/g、中央値［Q1, Q3］）は、ベースラインのUACRが正常な被験者では、プラセボ群1.2［-2.6, 6.1］（n=120）、本剤10 mg群0.0［-3.5, 3.9］（n=502）、25 mg群0.9［-2.8, 4.4］（n=509）、微量アルブミン尿の被験者では、プラセボ群-9.7［-44.5, 26.3］（n=42）、本剤10 mg群-22.1［-44.0, -3.0］（n=178）、25 mg群-17.7［-42.4, 2.7］（n=175）、本剤群でプラセボ群と比較して大きく低下する傾向がみられた。顕性アルブミン尿の被験者でも各投与群で低下する傾向がみられたが、患者数が少なく、UACRに及ぼす影響を投与群間で比較することは困難であった。

国内外の2型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析[146]におけるeGFRについて、ベースラインから治験薬投与期間の最終測定値までの変化量（mL/min/1.73 m^2、中央値［Q1, Q3］）は、プラセボ群-0.3［-6.8, 5.5］、本剤10 mg群-1.1［-7.5, 5.2］、25 mg群-1.4［-8.0, 5.3］で、やや本剤群で低下量が大きかった。ベースラインの年齢別の検討では、いずれの年齢区分においても本剤群でeGFRのベースラインからの低下量は大きい傾向があり、75歳以上の被験者においてその傾向は強

かった（表 51）。ベースラインの eGFR 別の検討では、ベースラインの eGFR が低い被験者で eGFR の低下量が大きくなる傾向はみられなかった（表 52）。

表 51　国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析における eGFR（mL/min/1.73 m^2）のベースラインからの変化量（年齢別）（安全性解析対象集団）

年齢区分	プラセボ群	本剤10 mg群	本剤25 mg群
50歳未満	-0.4［-7.0, 6.3］（409）	-0.7［-8.7, 6.4］（435）	-0.5［-9.0, 7.2］（651）
50 歳以上 65 歳未満	-0.3［-7.1, 5.9］（1702）	-0.9［-7.4, 5.4］（1579）	-1.7［-8.3, 5.5］（2048）
65 歳以上 75 歳未満	-0.2［-6.5, 5.1］（878）	-1.3［-7.1, 4.9］（829）	-1.3［-7.4, 4.4］（1028）
75 歳以上	-0.3［-5.7, 4.9］（215）	-1.9［-7.1, 2.7］（186）	-1.6［-5.6, 2.9］（227）

中央値［Q1, Q3］（解析対象例数）、単位：mL/min/1.73 m^2

表 52　国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析における eGFR（mL/min/1.73 m^2）のベースラインからの変化量（ベースラインの eGFR 別）（安全性解析対象集団）

eGFRの区分	プラセボ群	本剤10 mg群	本剤25 mg群
90以上	-3.6［-11.7, 4.2］（882）	-3.1［-11.1, 5.6］（884）	-4.1［12.9, 4.2］（1215）
60 以上 90 未満	-0.1［-5.9, 6.1］（1629）	-0.5［-6.6, 5.5］（1666）	-0.3［-6.5, 6.4］（2040）
30 以上 60 未満	0.8［-4.1, 5.6］（647）	-0.5［-5.8, 4.0］（472）	-1.2［-5.8, 3.7］（652）
30 未満	-0.2［-3.9, 2.4］（46）	2.5［-1.4, 18.4］（7）	-1.9［-5.1, 2.3］（47）

中央値［Q1, Q3］（解析対象例数）、単位：mL/min/1.73 m^2

尿 UACR について、UACR のベースラインから治験薬投与期間の最終測定値までの変化量（mg/g、中央値［Q1, Q3］）は、ベースラインの UACR が正常な被験者では、プラセボ群 0.9［-2.0, 6.0］（n=2086）、本剤 10 mg 群 0.0［-2.7, 5.3］（n=2049）、25 mg 群 0.9［-2.7, 4.4］（n=2697）、微量アルブミン尿の被験者では、プラセボ群-8.8［-35.0, 32.7］（n=788）、本剤 10 mg 群-22.0［-47.7, 0.0］（n=689）、25 mg 群-23.0［-55.7, 2.8］（n=924）、顕性アルブミン尿の被験者では、プラセボ群-119.1［-448.3, 305.9］（n=272）、本剤 10 mg 群-293.5［-591.4, -62.8］（n=217）、25 mg 群-330.6［-704.5, -80.4］（n=277）で、微量及び顕性アルブミン尿の被験者において、本剤群でプラセボ群と比較して大きく低下する傾向がみられた。血清シスタチン C について、ベースラインから治験薬投与期間の最終測定値までの変化量（mg/L、中央値［Q1, Q3］）は、プラセボ群-0.02［-0.11, 0.06］（n=446）、本剤 10 mg 群 0.03［-0.08, 0.11］（n=459）、25 mg 群 0.03［-0.08, 0.13］（n=459）で、プラセボ群ではわずかに低下したのに対し、本剤群ではわずかに上昇した。

治験薬投与期間中の eGFR の低下が治験薬投与中止後に回復するかどうかを検討するため、海外インスリン併用試験（1245.33 試験）[147] では治験薬投与終了後 4 週時、腎機能障害を伴う外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（1245.36 試験）[75] では治験薬投与終了後 3 週時、高血圧を有する外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（1245.48 試験）[152]では治験薬投与終了後 2 週時の eGFR について検討した。その結果、eGFR は、プラセボ群ではわずかな低下が続いたが、本剤群ではベースラインのレベルまで回復又はベースラインを超えて上昇した（表 53）。

[152] 海外1245.48試験：高血圧（収縮期血圧130～159 mmHgかつ拡張期血圧80～99 mmHg）を有する外国人2型糖尿病患者を対象に、本剤10 mg又は25 mgを12週間投与したときの本剤の有効性及び安全性を検討した第III相プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

表 53　eGFR（mL/min/1.73 m²）のベースラインからの変化量（1245.33、1245.36 及び 1245.48 試験）

項	1245.33試験			1245.48試験		
	プラセボ群	本剤10 mg群	本剤25 mg群	プラセボ群	本剤10 mg群	本剤25 mg群
ベースライン	84.58 ［67.71, 99.79］ （121）	83.83 ［70.66, 97.35］ （129）	82.50 ［66.88, 97.99］ （120）	82.40 ［72.45, 96.26］ （238）	80.51 ［71.58, 92.77］ （241）	82.32 ［72.70, 94.28］ （244）
治療期最終時点の変化量	-5.48 ［-12.10, -0.29］ （120）	-3.40 ［-12.38, -0.14］ （127）	-5.31 ［-12.15, 1.19］ （117）	-0.07 ［-6.42, 5.11］ （237）	-0.10 ［-6.02, 5.37］ （238）	-2.03 ［-8.33, 3.86］ （240）
治験薬投与終了後の変化量 a)	-5.35 ［-13.73, -0.08］ （112）	-0.87 ［-11.20, 6.31］ （118）	-0.49 ［-8.25, 6.25］ （113）	-0.13 ［-6.05, 5.20］ （236）	3.28 ［-2.73, 8.22］ （238）	2.65 ［-2.67, 7.87］ （243）

項	1245.36試験						
	eGFR 60以上90未満			eGFR 30以上60未満		eGFR 15以上30未満	
	プラセボ群	本剤10 mg群	本剤25 mg群	プラセボ群	本剤25 mg群	プラセボ群	本剤25 mg群
ベースライン	70.39 ［62.86, 81.03］ （32）	69.14 ［63.49, 73.03］ （41）	71.36 ［65.39, 80.11］ （38）	42.98 ［35.67, 49.71］ （104）	43.07 ［37.75, 49.93］ （105）	23.00 ［20.98, 24.40］ （18）	23.42 ［22.18, 27.07］ （21）
治療期最終時点の変化量	0.63 ［-6.96, 4.58］ （32）	0.13 ［-6.42, 5.29］ （38）	-4.03 ［-12.45, 0.89］ （37）	0.62 ［-4.50, 4.33］ （102）	-3.94 ［-7.48, -0.12］ （101）	-0.29 ［-3.94, 0.93］ （17）	-1.95 ［-7.10, -0.98］ （21）
治験薬投与終了後の変化量 a)	-2.70 ［-6.54, 4.60］ （30）	0.09 ［-5.30, 8.36］ （38）	3.16 ［-2.42, 7.15］ （37）	0.27 ［-3.31, 3.97］ （98）	1.34 ［-2.90, 4.05］ （103）	-0.95 ［-5.36, 0.66］ （18）	-0.45 ［-3.22, 2.69］ （21）

中央値［Q1, Q3］（解析対象例数）
a) 1245.33 試験：治験薬投与終了後 4 週時、1245.36 試験：治験薬投与終了後 3 週時、1245.48 試験：治験薬投与終了後 2 週時

治験薬投与期間中の血清シスタチンCの上昇が治験薬投与中止後に回復するかどうかを検討するため、高血圧を有する外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第III相試験（1245.48 試験）[152] の治験薬投与終了後 2 週時の血清シスタチンCについて検討した。血清シスタチンCのベースラインから治験薬投与終了時までの変化量（mg/L、中央値［Q1, Q3］）は、プラセボ群 0.00［-0.04, 0.06］（n=237）、本剤 10 mg群 0.04［-0.02, 0.09］（n=237）、25 mg群 0.05［-0.02, 0.11］（n=240）、ベースラインから治験薬投与終了後 2 週時までの変化量（中央値［Q1, Q3］）は、プラセボ群 0.02［-0.03, 0.07］（n=235）、本剤 10 mg群 0.02［-0.03, 0.07］（n=238）、25 mg群 0.01［-0.04, 0.06］（n=243）で、治験薬投与終了時ではプラセボ群と比較して本剤群でわずかに上昇したが、治験薬投与終了後 2 週時ではプラセボ群と本剤群で同程度であった。

以上の結果から、本剤は腎機能低下のリスクを増加させることはないと考えた。

機構は、以下のように考える。国内外における併合解析結果から、本剤投与後に eGFR の低下が認められており、腎機能への影響が否定できない。また、腎機能は本剤の安全性のみならず有効性にも関連していることから、定期的な腎機能検査等を行う旨の注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き腎機能障害に関して情報収集する必要がある（腎機能障害患者における有効性及び安全性については、「（7）特別な患者集団について 1）腎機能障害患者」の項を参照）。

7）ケトン体増加

申請者は、以下のように説明している。国内第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）の二重盲検治療期におけるケトン体増加関連事象[153]は、本剤 10 mg 群 0.9 %（1/109 例：尿中ケトン体陽性）に認められ、副作用と判断された。全治療期においては、本剤 10 mg 継続群 0.9 %（1/109 例：尿中ケトン体陽性）、本剤 25 mg 継続群 0.9 %（1/109 例：尿中ケトン体陽性）であり、いずれ

[153] MedDRAのPT：糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、尿中ケトン体、血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性、血中ケトン体、血中ケトン体陽性、ケトン尿、ケトーシス、糖尿病性ケトアシドーシス、ケトアシドーシス

も副作用と判断された。国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）ではいずれの投与群においてもケトン体増加関連事象は認められなかった。国際共同第 III 相長期投与試験（1245.31 試験）では、本剤 25 mg 群 0.5 %（1/215 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。プラセボ群、本剤 10 mg 群及びシタグリプチン群では認められなかった。国内第 III 相長期投与試験（併用療法）（1245.52 試験）ではいずれの投与群においても認められなかった。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析[145]におけるケトン体増加関連事象の発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群 0.0 %（0/171 例）及び 0.00、本剤 10 mg 群 0.3 %（1/330 例）及び 0.35、25 mg 群 0.6 %（2/329 例）及び 0.71 で、発現率は低かった。いずれも副作用と判断されたが、重篤な有害事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独･併用投与集団の併合解析[148]における発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、本剤 10 mg 群 0.1 %（1/878 例：尿中ケトン体陽性）及び 0.12、25 mg 群 0.2 %（2/878 例：尿中ケトン体陽性、血中ケトン体陽性）及び 0.25 であった。

国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析[146]における発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群 0.1 %（5/3498 例）及び 0.18、本剤 10 mg 群 0.1 %（3/3612 例）及び 0.09、本剤 25 mg 群 0.1 %（4/4585 例）及び 0.09 で、いずれも各投与群で同程度であった。そのうち、本剤 10 mg 群の 1 例（尿中ケトン体陽性）及び 25 mg 群の 2 例（血中ケトン体陽性、尿中ケトン体陽性）は副作用と判断された。重篤な有害事象は、プラセボ群の 2 例（糖尿病性ケトアシドーシス）に認められ、本剤 10 mg 群及び 25 mg 群では認められなかった。投与中止に至った事象は認められなかった。

機構は、インスリン分泌能が低下している 2 型糖尿病患者においては、本剤投与による体液量減少（「4）体液量減少（体重減少を含む）」の項を参照）等により、ケトン体増加を伴った糖尿病急性合併症を誘発する懸念が否定できないと考えることから、製造販売後調査において引き続きケトン体増加に関して情報収集する必要があると考える。

8）骨への影響

申請者は、以下のように説明している。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析[145]における骨折の有害事象[154]の発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群 0.6 %（1/171 例：外傷性骨折）及び 1.39、本剤 10 mg 群 2.1 %（7/330 例：歯牙破折 3 例、剥離骨折、顔面骨骨折、脛骨骨折、尺骨骨折、各 1 例）及び 2.46、25 mg 群 0.9 %（3/329 例：歯牙破折、足関節部骨折、肋骨骨折）及び 1.07 であった。副作用は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 25 mg 群 0.3 %（1/329 例）に認められ、プラセボ群及び本剤 10 mg 群では認められなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。骨代謝マーカー[155]について、25-OH ビタミン D、カルシウム及びリン酸塩のベースラインから治験薬投与終了時までの変化量は、いずれの投与群においても小さく、明らかな変動は認められなかった。インタクト副甲状腺ホルモン（以下、「iPTH」）及び尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（以下、「NTx」）のベースラインから治験薬投与終了時までの変化量は、本剤群で増加傾向がみられたのに対し、プラセボ群ではわずかに減少傾向が

154 事象名に「fracture」を含むすべてのPTを対象に、骨折を示唆する事象を事前に定義して収集された。

155 カルシウム、リン酸塩、ALPについては併合解析集団に含まれるすべての試験、25-OHビタミンD、iPTH及び尿中NTxについては1245.20、1245.38及び1245.52試験において評価された。

みられた。ALP のベースラインから治験薬投与終了時までの変化量は、いずれの投与群においてもわずかに低下傾向がみられた。

日本人2型糖尿病患者を対象とした単独・併用投与集団の併合解析[148]における骨折の有害事象[154]の発現割合及び100人・年あたりの発現率は、本剤10 mg 群3.0 %（26/878例）及び3.22、25 mg 群1.8 %（16/878例）及び1.98であった。重篤な有害事象は、本剤10 mg 群の3/878例（大腿骨骨折2例、骨盤骨折1例）及び25 mg 群の4/878例（足関節部骨折3例、骨盤骨折1例）に認められ、投与中止に至った有害事象は本剤10 mg 群の1/878例（大腿骨骨折）及び25 mg 群の2/878例（足関節部骨折、骨盤骨折）に認められた。

国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析 [146] における骨折の有害事象 [154] の発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群 1.6 %（55/3498 例）及び 2.01、本剤 10 mg 群 1.6 %（59/3612 例）及び 1.82、25 mg 群 1.1 %（50/4585 例）及び 1.13 で、本剤群で低い傾向であった。最もよくみられた事象は外傷性骨折であり、各投与群の発現割合は同程度であった（プラセボ群 0.6 %（20/3498 例）、本剤 10 mg 群 0.6 %（21/3612 例）、25 mg 群 0.3 %（13/4585 例））。その他の事象は、いずれの投与群においても発現割合は 0.2 %以下であった。上肢骨折及び顔面骨骨折は本剤群でのみ認められたが、いずれも発現割合は本剤群全体で 0.1 %未満と低かった。副作用は、本剤 10 mg 群の 1 例（足関節部骨折）に認められ、プラセボ群及び本剤 25 mg 群では認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.4 %（15/3498 例）、本剤 10 mg 群 0.3 %（12/3612 例）及び 25 mg 群 0.3 %（14/4584 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.1 %（4/3498 例）、本剤 10 mg 群 0.1 %（2/3612 例）、25 mg 群 0.0 %（2/4585 例）であった。骨代謝マーカーについて、カルシウム、リン酸塩、ALP はすべての試験で、また、25-OH ビタミン D、iPTH、及び尿中 NTx は国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）、メトホルミンとの併用試験（1245.28 試験）[150]、海外インスリンとの併用試験（1245.33 試験）[147] 及び国内第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）において評価した。すべての投与群で、25-OH ビタミン D 及び iPTH のベースラインから治験薬投与終了時までの変化量の変動はごくわずかであった。カルシウム、リン酸塩又は ALP のベースラインから治験薬投与終了時までの変化量は、いずれの投与群においても変動はみられなかった。尿中 NTx のベースラインから治験薬投与終了時までの変化量は、本剤群でわずかに増加傾向がみられたが、プラセボ群ではわずかに減少傾向がみられた。メトホルミンとの併用試験（1245.28 試験）[150] の中間解析では、体組成に関するサブスタディの一部として大腿骨頸部又は腰椎の T スコアに基づいて骨密度を評価した。その結果、本剤 25 mg 群又はグリメピリド群のいずれの投与群においても、52 週間の投与後に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤が骨折のリスクを増加することはないと考えた。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験の併合解析において骨折の有害事象がプラセボ群と比較して本剤群で増加している傾向は認められない。しかしながら、日本人集団においては骨折の有害事象が本剤群で増加していたこと、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていること等から、製造販売後調査において引き続き骨代謝への影響に関して情報収集する必要がある。

9）心血管系リスク

申請者は、以下のように説明している。4 つの主要な心血管イベント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、不安定狭心症による入院、以下、「MACE」）を主要評価項目とする心血管メタアナリシス[156]において検討した結果、MACE の発現割合及び 1000 人・年あたりの発現率は、全対照群 2.68 %（102/3799 例）及び 29.9、本剤群 2.28 %（141/6172 例）及び 25.8 で、本剤群で低かった。

バイタルサインについて、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析[145]におけるベースラインから治験薬投与期間の最終測定値までの変化量（中央値［Q1, Q3］）は、収縮期血圧（mmHg）ではプラセボ群-1.33［-10.33, 4.67］（n=171）、本剤 10 mg群-6.33［-13.33, 3.67］（n=172）、25 mg群-5.00［-11.67, 1.33］（n=173）、拡張期血圧（mmHg）ではプラセボ群-1.00［-6.00, 3.00］（n=171）、本剤 10 mg群-3.67［-8.33, 0.67］（n=172）、25 mg群-2.33［-7.33, 1.33］（n=173）であり、本剤群で収縮期及び拡張期血圧の低下が認められた。脈拍数はいずれの投与群においても変化は認められなかった。また、国内第III相長期投与試験（併用療法）（1245.52 試験）における収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインから投与 52 週時までの変化量（調整済み平均値±標準誤差）は、併用薬の種類によらず同程度であった。国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析[146]におけるベースラインから治験薬投与期間の最終測定値までの変化量（中央値［Q1, Q3］）は、収縮期血圧（mmHg）はプラセボ群-0.7［-10.0, 7.7］（n=3498）、本剤 10 mg群-4.0［-13.0, 5.0］（n=3293）、25 mg群-4.7［-14.0, 3.7］（n=4268）、拡張期血圧（mmHg）はプラセボ群-0.7［-6.3, 4.3］（n=3498）、本剤 10 mg群-2.0［-7.7, 2.7］（n=3293）、25 mg群-2.3［-8.0, 2.7］（n=4268）であり、本剤群で収縮期及び拡張期血圧の低下が認められた。脈拍数はいずれの投与群においても変化は認められなかった。

脂質パラメータについて、国内第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）におけるベースラインから投与 52 週時までの変化量（平均値±標準偏差）は、総コレステロール（以下、「TC」）は本剤 10 mg 継続群 0.09±0.06、本剤 25 mg 継続群 0.02±0.08、HDL コレステロール（以下、「HDL-C」）は本剤 10 mg 継続群 0.10±0.02、本剤 25 mg 継続群 0.15±0.02、LDL コレステロール（以下、「LDL-C」）は本剤 10 mg 群-0.04±0.05、本剤 25 mg 群-0.11±0.07、トリグリセリド（以下、「TG」）は本剤 10 mg 継続群-0.03±0.09、本剤 25 mg 群-0.26±0.10 で、投与 12 週時と大きな違いはなかった。国内第 III 相長期投与試験（併用療法）（1245.52 試験）におけるベースラインから投与 52 週時までの変化量（調整済み平均値±標準誤差）は、TC、HDL-C、LDL-C 及び TG については併用薬の種類によらず同程度であった。国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析[157]におけるベースラインから治験薬投与期間の最終測定値までの変化量のプラセボ群との群間差（調整済み平均値とその 95 %信頼区間[158]）は、TC（mmol/L）は本剤 10 mg 群 0.10［0.03, 0.16］、25 mg 群 0.14［0.08, 0.20］、HDL-C（mmol/L）は本剤 10 mg 群 0.05［0.03, 0.06］、25 mg 群 0.06［0.04, 0.07］、LDL-C（mmol/L）は本剤 10 mg 群 0.06［0.01, 0.11］、25 mg 群 0.07［0.02, 0.12］、TG（mmol/L）は本剤 10 mg 群-0.03［-0.11, 0.06］、25 mg 群 0.04［-0.05, 0.12］で、TC、HDL-C 及び LDL-C はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向がみられた。

---

156 心血管メタアナリシス：投与期間が12週間超の二重盲検比較試験（1245.19、1245.20、1245.23試験：24週間、1245.25試験（中間解析）、1245.28試験：52週間超（中間解析）、1245.31試験：76週間超（中間解析）、1245.33試験：78週間、1245.36試験：52週間）によるメタアナリシス

157 国内外の2型糖尿病患者を対象とした全試験のうち、1245.19、1245.20、1245.23、1245.25、1245.31及び1245.36 試験の併合解析

158 投与群、腎機能、地域、試験、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインの脂質パラメータを共変量、被験者を変量効果として、時点間にunstructuredの共分散構造を仮定し、制限付き最尤法により推定したMMRMモデル

心電図に関連する有害事象[159]について、国内外の主要な臨床試験[160]における発現頻度はいずれの試験でも低く、プラセボを対照とした試験では本剤とプラセボで同程度であった。QTc 間隔に対する影響を検討する試験（1245.16 試験）では、QTc 間隔の延長は認められなかった。

以上のように、脂質パラメータでは本剤投与により TC、HDL-C 及び LDL-C にわずかな上昇、TG にわずかな低下がみられたが、バイタルサインでは臨床的に問題となる変動はみられず、MACE の発現増加はみられていない。しかし、各試験の心血管イベントの発現例数が少ないことから、これらの結果は慎重に解釈すべきと考える。さらに、心血管系リスクの高い患者における本剤長期投与時の心血管系の安全性について検討するため、心血管系リスク評価における国際共同試験（1245.25 試験）[161]を実施中であり、今後 MACE に関して多くの情報が得られる予定である。

機構は、国内外の試験の併合解析において本剤投与により LDL-C の上昇が認められていること、本剤投与による体液量減少の可能性が示唆されていること（「4）体液量減少（体重減少を含む）」の項を参照）、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていること等から、製造販売後調査において引き続き心血管系リスクに関して情報収集するとともに、現在実施中の心血管系リスク評価における国際共同試験と併せて本剤の心血管系リスクを評価できるようにする必要があると考える。

10）悪性腫瘍リスク

申請者は、以下のように説明している。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析[145]における悪性腫瘍[162]の発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群 0.0 %（0/171 例）及び 0.00、本剤 10 mg 群 0.9 %（3/330 例：膀胱癌、女性乳癌、結腸癌/転移性肺癌/骨髄転移）及び 1.05、25 mg 群 1.5 %（5/329 例：胆管癌、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、食道癌、結腸癌、胃癌）及び 1.77 であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。腫瘍の増殖期間を考慮し、6 ヵ月超にわたって治験薬の投与を受けた被験者で、投与 6 ヵ月後以降に悪性腫瘍が報告された事象に関して検討したところ、悪性腫瘍の発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群 0.0 %（0/30 例）及び 0.00、本剤 10 mg 群 0.0 %（0/294 例）及び 0.00、25 mg 群 1.0 %（3/290 例）及び 2.32 であり、本剤 25 mg 群で 3 例に認められた。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独･併用投与集団の併合解析[148]における発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、本剤 10 mg 群 0.7 %（6/878 例）及び 0.73、25 mg 群 1.8 %（16/878 例）及び 1.97 であった。副作用は本剤 10 mg 群の 1 例（直腸癌）に認められた。

国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析[146]における発現割合及び 100 人・年あたりの発現割合は、プラセボ群 0.9 %（32/3498 例）及び 1.16、本剤 10 mg 群 1.0 %（37/3612 例）及び 1.13、25 mg 群 1.1 %（51/4585 例）及び 1.15 で、いずれの投与群でも同程度であった。副作用は、本剤 25 mg 群の 1/4585 例（膵癌）に認められ、プラセボ群及び本剤 10 mg 群では認められなかった。腫瘍の増殖期間を考慮し、6 ヵ月超にわたって治験薬の投与を受けた被験者で、投与 6 ヵ

---

159 MedDRAの標準検索式（SMQ）「不整脈」

160 1245.19、1245.20、1245.23、1245.33、1245.38及び1245.52試験について検討された。

161 1245.25 試験：心血管系リスクの高い2型糖尿病患者を対象に、本剤の心血管系に対する安全性を評価することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（登録被験者数7042例、うち日本人83例）が実施中である。用法・用量は本剤10 mg、25 mg又はプラセボを1日1回投与とされている。主要評価項目は「主要MACE（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、不安定狭心症による入院）に含まれるいずれかの事象が最初に発現するまでの期間」とされている。

162 MedDRAの標準検索式（SMQ）「悪性および詳細不明の腫瘍」（PT「黒色表皮腫」を除く）、「悪性疾患関連状態」

月後以降に悪性腫瘍が報告された事象に関して検討したところ、悪性腫瘍の発現割合及び100人・年あたりの発現割合は、プラセボ群0.7 %（16/2267例）及び1.22、本剤10 mg群0.8 %（22/2682例）及び1.31、25 mg群0.7 %（25/3570例）及び1.04で、いずれの投与群でも同程度であった。すべての悪性腫瘍についてのプラセボ群に対するハザード比とその95 %信頼区間は、本剤10 mg群1.05［0.64, 1.71］、25 mg群1.21［0.76, 1.92］であり、本剤10 mg群又は25 mg群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な悪性腫瘍のリスクの増加は認められなかった。腎癌について、プラセボ群に対するハザード比は、本剤10 mg群0.50［0.04, 5.46］、25 mg群0.50［0.05, 5.48］であり、本剤10 mg群又は25 mg群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な腎癌のリスクの増加は認められなかった。

以上のことから、本剤は悪性腫瘍のリスクを増加させることはないと考えた。

機構は、申請者の説明を了承するが、臨床試験における検討例数及び投与期間は限られていることから、製造販売後調査において引き続き悪性腫瘍に関して情報収集するとともに、国内外の市販後データ等を含めて注視していく必要があると考える。

（5）効能・効果について

機構は、以下のように考える。『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成22年7月9日付 薬食審査発0709第1号）（以下、「OADガイドライン」）において、OADガイドラインに基づき医療現場で併用が想定される既承認の経口血糖降下薬と治験薬の2剤併用療法（医療現場で併用が想定される組み合わせ）の臨床試験を実施する等によって治験薬の有用性が確認された場合、効能・効果の記載は「2 型糖尿病」とすることが適当である旨が示されている。本申請では、OADガイドラインに準じた臨床試験により単独療法及び併用療法の有効性が示され（「（3）有効性について」の項を参照）、それらの安全性も許容可能であること（「（4）安全性について」の項を参照）から、本剤の効能・効果を「2型糖尿病」とすることに問題はないと判断した。

（6）用法・用量について

1）用法

申請者は、以下のように説明している。2 型糖尿病患者を対象とした反復投与試験（1245.15 試験）において、日本人2型糖尿病患者に本剤1、5、10、25 mgを1日1回28日間反復経口投与したとき、投与27日目における24時間累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量（調整済み平均値）はそれぞれ40.8、77.1、80.9、93.0 gであった。さらに、投与24時間後までの各時点までの累積尿中グルコース排泄量について、臨床推奨用量の本剤10 mg群及び25 mg群では、尿中グルコース排泄は投与後24時間にわたり持続していた。以上より、本剤の投与回数は1日1回が妥当であると考える。投与タイミングについては、海外で実施した食事の影響試験（1245.79 試験）において、本剤25 mgの空腹時投与に比べて食後投与の$AUC_{0-\infty}$が約16 %、C_{max}が約37 %低下した。しかしながら、海外で実施した用法・用量比較試験（1276.9 試験）[163]において健康成人に本剤10 mgを1日1回、又は1回5 mgを1日2回5日間反復経口投与したとき、本剤の$AUC_{0-24\,h,\,ss}$は

[163] 海外1276.9試験：外国人健康成人を対象に、本剤1回5 mgを1日2回又は10 mgを1日1回5日間反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した無作為化非盲検2群2期クロスオーバー試験

ほぼ同程度であり、投与 24 時間後までの尿中グルコース排泄量に大きな違いはない（1 日 1 回投与：43.9 g、1 日 2 回投与：52.1 g）ことから、本剤の薬力学的作用に対する影響はC_{max}よりも投与間隔あたりの総曝露量（AUC）と相関することが考えられた。したがって、食事によるC_{max}の低下が血糖降下作用に及ぼす影響は小さいと考える。また、第II相試験及び第III相試験では、投与時の食事条件を制限しなかったが、本剤 10 及び 25 mg群において有意（対照群のある試験のみ）かつ臨床的に意味のある血糖降下作用を示し、安全性に大きな問題はなかった。なお、第II相試験及び第III相試験では、本剤の投与は朝投与のみと規定して試験を実施していたが、海外で実施した用法・用量比較試験（1276.10 試験）[164]において、本剤 5 又は 12.5 mgを 1 日 2 回朝夕、本剤 10 又は 25 mgを 1 日 1 回朝に 16 週間反復経口投与したとき、夜間頻尿の発現は全ての投与群で少なく、投与群間で発現状況に大きな違いはなかったことから、夕投与による夜間頻尿の発現リスクが上昇する傾向は認められなかった。以上より、本剤は投与タイミングを問わず投与可能と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の用法を 1 日 1 回経口投与とすることに問題はないと判断した。投与タイミングについては、血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} は食事により低下したものの AUC に対する影響は小さく、食事が血糖降下作用に及ぼす影響は小さいと想定されることから食前投与と規定する必要はない。しかし、朝以外の時間に 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性を検討した臨床試験成績がなく、昼から就寝前までの間に本剤が投与された場合に朝投与と同程度の有効性が得られるのか否かが不明である。また、夕投与では就寝中に本剤の効果が最大となることについて安全性の観点等から留意する必要がある。以上より、国内臨床試験において有効性及び安全性が検討された朝投与と規定することが適切と判断した。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2）用量

申請者は、以下のように説明している。有効性について、国内第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）において、ベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量は、本剤 5、10、25 及び 50 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意な低下が認められた（表 20）。また、本剤の HbA1c 低下作用に用量反応がみられたものの、本剤 5 mg 群と 10 mg 及び 25 mg 群と 50 mg 群で同程度であった。また、空腹時血糖値、体重、収縮期血圧の評価項目等も踏まえ、本剤の臨床推奨用量として 10 mg 及び/又は 25 mg が想定され、投与 52 週時の本剤 10 mg 継続群及び 25 mg 継続群においても投与 12 週後で認められた用量反応関係が継続していた（図 1）。さらに、国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）において、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量は、本剤 10 mg 群及び 25 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意な低下が認められ、本剤 25 mg 群では 10 mg 群よりもやや大きかった（表 24）。この結果は、日本人集団においても同様であった（表 25）。当該用量反応関係は、国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）の延長試験である国際共同第 III 相延長長期投与試験（1245.31 試験）においても投与 52 週時まで維持されていた（表 32）。この結果は、日本人集団においても同様であった（表 33）。

安全性について、本剤 10 及び 25 mg について、用量依存的な安全性の懸念は認められなかった。

---

[164] 海外1276.10試験：外国人2型糖尿病患者を対象に、メトホルミン1日2回投与への追加投与として、本剤1回5又は12.5 mgを1日2回若しくは本剤10又は25 mgを1日1回16週間反復経口投与したときの有効性及び安全性を評価したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

当初、上述の臨床試験における HbA1c の低下の程度等を踏まえ、本剤 1 日 1 回 25 mg を至適用量と考え、2013 年 3 月に米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）、2013 年 10 月に本邦に本剤 25 mg 錠の承認申請を行った。その後、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）における審査の過程において、SGLT2 阻害薬による血行動態への影響（利尿作用による血圧低下等）及び体液量減少への影響や、本剤 10 mg 投与でも臨床的に意味のある HbA1c の低下が認められるとの見解が示されたことを踏まえ、本剤の用量について再度検討した。その結果、国内第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）、国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）、国際共同第 III 相延長長期投与試験（1245.31 試験）成績から、日本人においてもより低い曝露量である本剤 10 mg 投与時に臨床的に意味のある有効性が示されていること、体液量減少等の本剤の潜在的リスクを軽減することを踏まえ、本剤 10 mg を開始用量とし、効果不十分な場合には経過を十分に観察しながら本剤 25 mg への増量を可とすることが適切と判断し、2013 年 12 月に本剤 10 mg 錠の追加承認申請を行った。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から、日本人において本剤 10 mg 群及び 25 mg 群のいずれにおいても HbA1c 変化量はプラセボ群と比較して有意な低下が認められており、その変化量は 10 mg 群より本剤 25 mg 群でやや大きかった。また、国際共同試験の結果からは本剤 10 及び 25 mg 群において用量依存的な安全性の懸念は認められていない。しかしながら、体液量減少等の本剤の潜在的リスクを軽減するとの申請者の説明は理解できることから、より低曝露量で臨床的に意味のある有効性が示されている本剤 10 mg から投与を開始することは適切である。したがって、海外と同様に本邦でも本剤の開始用量を 1 日 10 mg とし、効果不十分な場合には経過を十分に観察しながら 1 日 25 mg への増量を可とすることに問題はないと判断した。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。腎機能障害を伴う日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（1245.53 試験）において、本剤 25 mg を単回経口投与したときの曝露量は eGFR（mL/min/1.73 m^2）で区分した腎機能障害の程度に応じて増加し、腎機能正常患者（eGFR≥90）に対する $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（%）は、軽度腎機能障害患者（60≤ eGFR<90）、中等度腎機能障害患者（30≤eGFR<60）及び高度腎機能障害患者（15≤eGFR<30）で、それぞれ 128.8、143.8 及び 152.3 であった。累積尿中グルコース排泄量は、腎機能障害の程度に応じて減少し、投与 24 時間後までの尿中グルコース排泄量の投与前値からの変化量（平均値）は、腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者及び高度腎機能障害患者でそれぞれ 75.0、62.6、57.9 及び 23.7 g であった。

有効性について、eGFR が 50 以上の患者を対象に実施された国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）における eGFR 別のベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量は表 54 のとおりであった。全集団及び日本人集団のいずれにおいても、ベースラインの eGFR 区分にかかわらず、HbA1c は本剤 10 mg 群及び 25 mg 群でプラセボ群よりも低下した。なお、日本人集団では中等度腎機能障害患者はプラセボ群の 1 例のみであり、プラセボ群と比較した本剤の有効性を検討できなかった。

表 54　eGFR 別のベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量（1245.20 試験：FAS）

	eGFR（mL/min/1.73 m²）								
	30 以上 60 未満 [a]			60 以上 90 未満			90 以上		
全集団									
	プラセボ群（n=13）	本剤 10 mg 群（n=13）	本剤 25 mg 群（n=10）	プラセボ群（n=118）	本剤 10 mg 群（n=112）	本剤 25 mg 群（n=115）	プラセボ群（n=88）	本剤 10 mg 群（n=91）	本剤 25 mg 群（n=91）
ベースライン	7.52±0.66	8.18±1.19	7.76±0.70	7.91±0.74	7.74±0.77	7.79±0.85	7.99±0.80	8.04±0.94	7.95±0.87
投与 24 週時までの変化量 [b]	0.18±0.44	-0.81±1.07	-0.62±1.14	0.09±0.78	-0.51±0.82	-0.66±0. 70	0.03±0.79	-0.82±0.94	-0.89±0.91
プラセボ群との群間差 [c), d)]	―	-0.78［-1.37, -0.18］	-0.73［-1.36, -0.09］	―	-0.66［-0.86, -0.46］	-0.80［-1.00, -0.60］	―	-0.83［-1.06, -0.61］	-0.92［-1.15, -0.70］
日本人集団									
	プラセボ群（n=1）	本剤 10 mg 群（n=0）	本剤 25 mg 群（n=0）	プラセボ群（n=21）	本剤 10 mg 群（n=22）	本剤 25 mg 群（n=24）	プラセボ群（n=19）	本剤 10 mg 群（n=21）	本剤 25 mg 群（n=21）
ベースライン	6.80	―	―	7.90±0.57	7.69±0.54	7.60±0.49	8.10±0.80	7.91±0.79	8.04±0.82
投与 24 週時までの変化量 [b]	0.10	―	―	0.15±0.59	-0.48±0.70	-0.57±0.55	-0.19±0.60	-0.55±0.83	-1.05±0.69
プラセボ群との群間差 [c), e)]	―	―	―	―	-0.72［-1.05, -0.38］	-0.85［-1.17, -0.52］	―	-0.44［-0.78, -0.09］	-0.88［-1.23, -0.54］

単位：%、平均値±標準偏差、－：該当せず
a) eGFR（mL/min/1.73 m²）が 50 以上の患者を対象に実施された。
b) LOCF
c) 調整済み平均値［95 %信頼区間］
d) 投与群、地域、ベースラインの eGFR、投与群とベースラインの eGFR の交互作用項を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含む ANCOVA モデル
e) 投与群、ベースラインの eGFR、投与群とベースラインの eGFR の交互作用項を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含む ANCOVA モデル

また、国内第 II 相用量設定及び長期安全性試験（1245.38 試験）及び国内第 III 相長期投与試験（併用療法）（1245.52 試験）における eGFR 別のベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量は表 55 のとおりであった。eGFR が 60 未満の被験者は少なかったが、単独及び各併用療法のいずれにおいても HbA1c の低下が認められた。

表 55　eGFR 別のベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量 [a)b)]（1245.38 試験及び 1245.52 試験：FAS）

eGFR（mL/min/1.73 m²）	1245.38試験[c)]		1245.52試験[d)]				
	単独		SU併用			BG併用	
	本剤10 mg 継続群	本剤25 mg 継続群	本剤 10 mg群	本剤 25 mg群	メトホルミン群	本剤 10 mg群	本剤 25 mg群
90 以上	-0.73±0.10（n=37）	-0.89±0.09（n=38）	-0.92±0.08（n=54）	-0.99±0.09（n=50）	-0.99±0.12（n=25）	-1.00±0.10（n=25）	-1.02±0.10（n=29）
60 以上 90 未満	-0.56±0.07（n=68）	-0.73±0.07（n=70）	-0.97±0.07（n=71）	-0.96±0.07（n=76）	-0.97±0.10（n=36）	-0.68±0.08（n=42）	-0.97±0.09（n=34）
30 以上 60 未満	-0.45±0.20（n=4）	-0.89±0.42（n=1）	-0.62±0.18（n=11）	-0.79±0.18（n=11）	-0.92±0.43（n=2）	―	―

eGFR（mL/min/1.73 m²）	1245.52 試験 [d)]							
	TZD併用		α-GI併用		DPP-4 併用		グリニド併用	
	本剤 10 mg群	本剤 25 mg群	本剤 10 mg群	本剤 25 mg群	本剤 10 mg群	本剤 25 mg群	本剤 10 mg群	本剤 25 mg群
90以上	-0.98±0.07（n=57）	-0.95±0.07（n=55）	-1.00±0.10（n=24）	-0.72±0.11（n=21）	-0.85±0.11（n=24）	-0.77±0.11（n=23）	-0.90±0.13（n=27）	-0.97±0.12（n=32）
60以上90未満	-0.87±0.06（n=73）	-0.99±0.06（n=74）	-0.97±0.08（n=41）	-0.91±0.07（n=47）	-0.93±0.09（n=39）	-0.78±0.08（n=40）	-1.04±0.11（n=41）	-1.02±0.12（n=32）
30 以上 60 未満	-0.48±0.21（n=7）	-0.67±0.21（n=7）	―	―	―	―	―	―

単位：%、調整済み平均値±標準誤差、－：該当せず
a) LOCF
b) 投与群、ベースラインの eGFR、投与群とベースラインの eGFR の交互作用項を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含む ANCOVA モデル
c) eGFR（mL/min/1.73 m²）が 60 以上の患者を対象に実施された。
d) eGFR（mL/min/1.73 m²）が 30 以上（BG 併用では 60 以上）の患者を対象に実施された。

高度腎機能障害患者を含む 2 型糖尿病患者における有効性については、腎機能障害を伴う外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（1245.36 試験）[75] において検討した。eGFR 別のベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量は表 56 のとおりであり、腎機能の程度とともに有効性が減弱した。

表 56　eGFR 別のベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量（1245.36 試験：FAS）

	eGFR（mL/min/1.73 m^2）						
	15 以上 30 未満		30 以上 60 未満		60 以上 90 未満		
	プラセボ群（n=37）	本剤 25 mg 群（n=37）	プラセボ群（n=187）	本剤 25 mg 群（n=187）	プラセボ群（n=95）	本剤 10 mg 群（n=98）	本剤 25 mg 群（n=97）
ベースライン	8.16±0.99	8.06±1.05	8.04±0.80	8.03±0.79	8.09±0.80	8.02±0.84	7.96±0.73
投与 24 週時までの変化量 a)	-0.18±0.77	-0.04±1.62	0.05±0.73	-0.37±0.72	0.04±0.78	-0.46±0.71	-0.61±0.68
プラセボ群との群間差 b), c)	－	算出せず	－	-0.42［-0.56, -0.28］	－	-0.52［-0.72, -0.32］	-0.68［-0.88, -0.49］

	eGFR（mL/min/1.73 m^2）			
	30 以上 45 未満		45 以上 60 未満	
	プラセボ群（n=98）	本剤 25 mg 群（n=96）	プラセボ群（n=89）	本剤 25 mg 群（n=91）
ベースライン	8.01±0.78	7.95±0.79	8.08±0.81	8.12±0.79
投与 24 週時までの変化量 a)	0.17±0.75	-0.21±0.71	-0.09±0.68	-0.54±0.68
プラセボ群との群間差 b), c)	－	-0.39［-0.58, -0.19］	－	-0.46［-0.66, -0.27］

単位：%、平均値±標準偏差、－：該当せず
a) LOCF
b) 調整済み平均値［両側 95 %信頼区間］
c) 基礎治療薬及び投与群を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量として含む ANCOVA モデル

なお、当該試験では中等度腎機能障害患者への本剤 10 mg 投与は行っていなかったが、PK/PD 解析から得られたモデルを用いて、eGFR が 45 以上 60 未満の中等度腎機能障害患者に本剤 10 mg を 24 週間投与したときのベースラインからの HbA1c 変化量の分布からその中央値を算出した結果、-0.39 %と推定された。

安全性について、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析 [145] における eGFR 別の有害事象の発現状況は表 57 のとおりであった。eGFR が 30 以上 60 未満の中等度腎機能障害患者は少なかったが、安全性に大きな問題は認められなかった。性器感染関連事象は、本剤群のみで発現が認められた。軽度腎機能障害患者において、腎機能正常患者よりも有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 57　日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析における eGFR 別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	eGFR（mL/min/1.73 m^2）								
	30 以上 60 未満			60 以上 90 未満			90 以上		
	プラセボ群（n=3）	本剤 10 mg 群（n=4）	本剤 25 mg 群（n=3）	プラセボ群（n=100）	本剤 10 mg 群（n=195）	本剤 25 mg 群（n=199）	プラセボ群（n=68）	本剤 10 mg 群（n=131）	本剤 25 mg 群（n=127）
投与日数 a)	258.3±299.4	365.3±1.9	308.0±42.6	135.2±144.8	317.3±98.6	320.5±91.3	175.6±200.3	299.0±141.6	286.5±148.9
すべての有害事象	1（33.3）［48.31］	2（50.0）［79.92］	1（33.3）［54.19］	44（44.0）［198.90］	137（70.3）［150.60］	133（66.8）［136.29］	34（50.0）［201.60］	91（69.5）［165.61］	82（64.6）［153.76］
すべての副作用	1（33.3）［48.31］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	4（4.0）［10.85］	29（14.9）［18.63］	31（15.6）［19.69］	5（7.4）［15.37］	17（13.0）［17.16］	18（14.2）［19.75］
重篤な有害事象	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	3（3.0）［8.22］	5（2.6）［2.92］	13（6.5）［7.51］	1（1.5）［3.02］	7（5.3）［6.47］	5（3.9）［4.99］
投与中止に至った有害事象	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	6（6.0）［16.15］	6（3.1）［3.49］	7（3.5）［3.95］	2（2.9）［6.04］	3（2.3）［2.74］	5（3.9）［4.93］
低血糖事象 b)	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	1（0.5）［0.58］	1（0.5）［0.56］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	1（0.8）［5.82］
尿路感染症関連事象	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	1（1.0）［2.68］	4（2.1）［2.35］	2（1.0）［1.13］	1（1.5）［3.03］	3（2.3）［2.78］	3（2.4）［2.98］
性器感染症関連事象	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	5（2.6）［2.93］	3（1.5）［1.70］	0（0.0）［0.0］	4（3.1）［3.75］	0（0.0）［0.0］
体液量減少関連事象	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	2（1.0）［1.16］	3（1.5）［1.70］	1（1.5）［3.03］	3（2.3）［2.77］	0（0.0）［0.0］
腎障害	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］

発現例数（発現割合%）［発現例数/100 人・年］
a) 平均値±標準偏差
b) 発現例数（発現割合%）［発現件数/100 人・年］

国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析[146]における eGFR 別の有害事象の発現状況は表 58 のとおりであった。eGFR が低下するに従って有害事象の発現割合は増加した。尿路感染関連事象及び腎障害については、eGFR が 15 以上 30 未満及び 30 以上 60 未満の被験者において、プラセボ群に比較して本剤群で有害事象の発現割合が高い傾向がみられた。性器感染関連事象については、eGFR が 15 以上 30 未満の被験者では発現はなく、それ以外の eGFR の区分では、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合は高かった。

表 58　国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析における eGFR 別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	eGFR（mL/min/1.73 m²）					
	15 以上 30 未満			30 以上 60 未満		
	プラセボ群（n=52）	本剤 10 mg 群（n=7）	本剤 25 mg 群（n=56）	プラセボ群（n=710）	本剤 10 mg 群（n=544）	本剤 25 mg 群（n=739）
投与日数 a)	302.9±124.2	401.4±124.2	277.9±130.1	326.3±147.1	321.4±166.7	330.9±161.1
すべての有害事象	45（86.5）［350.23］	7（100.0）［1908.02］	45（80.4）［341.50］	552（77.7）［243.56］	392（72.1）［220.18］	551（74.6）［221.85］
すべての副作用	17（32.7）［51.21］	3（42.9）［74.49］	11（19.6）［29.67］	131（18.5）［23.86］	107（19.7）［26.57］	176（23.8）［31.62］
重篤な有害事象	12（23.1）［30.03］	1（14.3）［14.52］	15（26.8）［39.82］	136（19.2）［24.12］	79（14.5）［18.14］	111（15.0）［17.78］
投与中止に至った有害事象	9（17.3）［21.41］	1（14.3）［14.62］	8（14.3）［18.63］	55（7.7）［8.76］	44（8.1）［9.40］	56（7.6）［8.40］
低血糖事象 b)	20（38.5）［126.03］	3（42.9）［86.59］	15（26.8）［106.49］	155（21.8）［101.30］	96（17.6）［64.39］	145（19.6）［79.62］
尿路感染関連事象	6（11.5）［14.35］	2（28.6）［35.41］	9（16.1）［22.76］	69（9.7）［11.55］	74（13.6）［17.15］	87（11.8）［13.99］
性器感染関連事象	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	0（0.0）［0.0］	5（0.7）［0.78］	12（2.2）［2.53］	30（4.1）［4.55］
体液量減少関連事象	5（9.6）［11.46］	1（14.3）［14.12］	4（7.1）［9.44］	18（2.5）［2.87］	14（2.6）［2.96］	17（2.3）［2.56］
腎障害	6（11.5）［14.40］	2（28.6）［30.11］	7（12.5）［17.25］	19（2.7）［3.02］	22（4.0）［4.72］	33（4.5）［5.03］
	60 以上 90 未満			90 以上		
	プラセボ群（n=1780）	本剤 10 mg 群（n=1980）	本剤 25 mg 群（n=2380）	プラセボ群（n=954）	本剤 10 mg 群（n=1076）	本剤 25 mg 群（n=1404）
投与日数 a)	280.0±172.3	329.3±170.8	360.7±174.8	268.3±178.9	328.5±182.9	356.0±185.4
すべての有害事象	1208（67.9）［209.79］	1349（68.1）［174.47］	1637（68.8）［158.91］	595（62.4）［186.30］	708（65.8）［154.82］	954（67.9）［160.57］
すべての副作用	251（14.1）［20.44］	411（20.8）［27.46］	439（18.4）［21.81］	133（13.9）［21.37］	217（20.2）［26.27］	286（20.4）［24.69］
重篤な有害事象	205（11.5）［16.11］	180（9.1）［10.52］	237（10.0）［10.60］	89（9.3）［13.41］	86（8.0）［9.16］	109（7.8）［8.32］
投与中止に至った有害事象	85（4.8）［6.24］	85（4.3）［4.77］	101（4.2）［4.31］	37（3.9）［5.27］	43（4.0）［4.43］	61（4.3）［4.46］
低血糖事象 b)	206（11.6）［56.69］	251（12.7）［51.06］	237（10.0）［41.82］	62（6.5）［41.18］	104（9.7）［38.98］	102（7.3）［33.51］
尿路感染関連事象	144（8.1）［11.15］	162（8.2）［9.57］	194（8.2）［8.64］	65（6.8）［9.69］	82（7.6）［8.84］	116（8.3）［8.95］
性器感染関連事象	21（1.2）［1.54］	94（4.7）［5.41］	117（4.9）［5.13］	9（0.9）［1.28］	52（4.8）［5.49］	71（5.1）［5.39］
体液量減少関連事象	18（1.0）［1.32］	27（1.4）［1.51］	36（1.5）［1.54］	8（0.8）［1.13］	10（0.9）［1.03］	9（0.6）［0.66］
腎障害	8（0.4）［0.58］	14（0.7）［0.78］	14（0.6）［0.59］	3（0.3）［0.42］	1（0.1）［0.10］	3（0.2）［0.22］

発現例数（発現割合%）［発現例数/100 人・年］
a) 平均値±標準偏差
b) 発現例数（発現割合%）［発現件数/100 人・年］

さらに、eGFR が 30 以上 60 未満の中等度腎機能障害患者について、30 以上 45 未満と 45 以上 60 未満に分けて検討した（表 59）。投与中止に至った有害事象、尿路感染関連事象及び腎障害は、eGFR が 30 以上 45 未満の集団ではプラセボ群と比較して本剤群で多かった一方、eGFR が 45 以上 60 未満の集団ではそのような傾向は明らかではなかった。性器感染関連事象は、いずれの eGFR 区分においても、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かった。

表 59　国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析における eGFR 別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

		eGFR（mL/min/1.73 m²）					
		30 以上 45 未満			45 以上 60 未満		
		プラセボ群（n=239）	本剤 10 mg 群（n=138）	本剤 25 mg 群（n=225）	プラセボ群（n=471）	本剤 10 mg 群（n=406）	本剤 25 mg 群（n=514）
発現割合	すべての有害事象	190（79.5）［243.54］	98（71.0）［238.92］	178（79.1）［271.63］	362（76.9）［243.56］	294（72.4）［214.57］	373（72.6）［204.01］
	すべての副作用	50（20.9）［26.57］	27（19.6）［27.79］	64（28.4）［38.90］	81（17.2）［22.45］	80（19.7）［26.18］	112（21.8）［28.56］
	重篤な有害事象	49（20.5）［25.29］	23（16.7）［22.13］	45（20.0）［24.25］	87（18.5）［23.51］	56（13.8）［16.89］	66（12.8）［15.05］
	投与中止に至った有害事象	17（7.1）［7.82］	17（12.3）［15.22］	24（10.7）［12.01］	38（8.1）［9.26］	27（6.7）［7.57］	32（6.2）［6.86］
	低血糖事象 a)	54（22.6）［103.33］	28（20.3）［66.67］	58（25.8）［95.01］	101（21.4）［100.31］	68（16.7）［63.71］	87（16.9）［72.29］
	尿路感染関連事象	27（11.3）［13.15］	17（12.3）［16.39］	43（19.1）［23.95］	42（8.9）［10.71］	57（14.0）［17.39］	44（8.6）［9.95］
	性器感染関連事象	1（0.4）［0.45］	3（2.2）［2.62］	7（3.1）［3.49］	4（0.8）［0.96］	9（2.2）［2.50］	23（4.5）［5.02］
	体液量減少関連事象	8（3.3）［3.69］	1（0.7）［0.86］	6（2.7）［3.00］	10（2.1）［2.44］	13（3.2）［3.66］	11（2.1）［2.37］
	腎障害	8（3.3）［3.70］	9（6.5）［8.21］	19（8.4）［9.81］	11（2.3）［2.67］	13（3.2）［3.65］	14（2.7）［3.03］

発現例数（発現割合%）［発現例数/100 人・年］
a) 発現例数（発現割合%）［発現件数/100 人・年］

腎機能障害を伴う外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（1245.36 試験）[75] における腎機能障害別の投与 52 週後における有害事象の発現状況は表 60 のとおりであった。尿路感染関連事象及び腎障害の発現割合は、腎機能障害の程度に応じて高く、eGFR が 15 以上 30 未満の集団ではプラセボ群と比較して本剤群で高かった。

表 60　有害事象の発現状況（1245.36 試験：安全性解析対象集団）

	eGFR（mL/min/1.73 m²）						
	15 以上 30 未満		30 以上 60 未満		60 以上 90 未満		
	プラセボ群（n=37）	本剤 25 mg 群（n=37）	プラセボ群（n=187）	本剤 25 mg 群（n=187）	プラセボ群（n=95）	本剤 10 mg 群（n=98）	本剤 25 mg 群（n=97）
すべての有害事象	31（83.8）	34（91.9）	156（83.4）	156（83.4）	83（87.4）	86（87.8）	78（80.4）
すべての副作用	11（29.7）	10（27.0）	45（24.1）	51（27.3）	31（32.6）	37（37.8）	40（41.2）
重篤な有害事象	10（27.0）	11（29.7）	23（12.3）	22（11.8）	11（11.6）	6（6.1）	7（7.2）
投与中止に至った有害事象	6（16.2）	7（18.9）	6（3.2）	10（5.3）	5（5.3）	4（4.1）	4（4.1）
低血糖事象	12（32.4）	14（37.8）	53（28.3）	52（27.8）	23（24.2）	26（26.5）	22（22.7）
尿路感染関連事象	3（8.1）	7（18.9）	29（15.5）	31（16.6）	15（15.8）	14（14.3）	9（9.3）
性器感染関連事象	0（0.0）	1（2.7）	2（1.1）	5（2.7）	6（6.3）	7（7.1）	5（5.2）
体液量減少関連事象	2（5.4）	2（5.4）	5（2.7）	7（3.7）	1（1.1）	1（1.1）	0（0.0）
腎障害	4（10.8）	6（16.2）	5（2.7）	5（2.7）	0（0.0）	0（0.0）	2（2.1）

発現例数（発現割合%）

以上より、本剤の有効性は腎機能の低下に伴って減弱したが、腎機能障害を伴う外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（1245.36 試験）[75] における軽度及び中等度腎機能障害患者では、本剤 25 mg 群で有意かつ臨床的に意味のある HbA1c の低下が認められた。また 10 mg 群でも臨床的に意味のある低下が期待されると予測されたが、PK/PD 解析から得られたモデルを用いて推定した結果、eGFR が 30 以上 45 未満の集団では 45 以上 60 未満の集団と比較して効果が減弱すると考えられた。高度腎機能障害患者では、本剤 25 mg 群において HbA1c 変化量が小さく、プラセボ群と同程度であったことから、高度腎機能障害患者においては本剤の有効性は期待できないと考える。また、国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析 [146] において、腎機能の低下に伴う有害事象の発現割合の上昇が認められ、高度腎機能障害患者において尿路感染関連事象及び

腎障害の発現がプラセボ群と比較して多かった。中等度腎機能障害患者では、eGFR が 45 以上 60 未満の集団で尿路感染関連事象が本剤 10 mg 群で多く認められ、性器感染関連事象についてもプラセボ群と比較して本剤群で多い傾向がみられた。しかしながら、発現例数が少なく管理可能と考えられ、重篤及び投与中止に至った有害事象は少ないことから、安全性プロファイルは概ね正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者と同様と考える。一方、eGFR が 30 以上 45 未満の集団において、投与中止に至った有害事象、尿路感染関連事象、性器感染関連事象及び腎障害の発現が本剤群でプラセボ群と比較して多い傾向がみられた。以上を総合的に検討して、腎機能障害患者における本剤の投与については、有効性及び安全性の観点から eGFR が 45 未満の腎機能障害患者には本剤の投与は推奨されないものと考える。

機構は、以下のように考える。有効性について、高度の腎機能障害患者は、本剤の効果が期待できないことから投与しない旨を注意喚起する必要がある。また、本剤投与時の尿中グルコース排泄量が腎機能低下の程度に応じて減少していること、腎機能障害を伴う外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（1245.36 試験）[75] において、eGFR が 30 以上の集団で本剤 25 mg 群の HbA1c がプラセボ群と比較して有意に低下しているが、eGFR の低下に伴って HbA1c の低下量が減少しており、中等度以上の腎機能障害患者における本剤 10 mg 投与時の検討は限られていることから、中等度以上の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者では本剤の十分な有効性が得られない可能性がある。したがって、中等度以上の腎機能低下患者について腎機能の低下に伴う有効性の減弱について情報提供する必要がある。安全性については、腎機能障害を伴う外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（1245.36 試験）[75] において、腎機能障害の程度に応じて、本剤群で尿路感染関連事象及び腎障害の発現割合が増加している傾向が認められている。国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析 [146] における中等度腎機能障害患者では、尿路感染関連事象及び腎障害の発現割合がプラセボ群と比較して高く、eGFR が 30 以上 45 未満の集団において、投与中止に至った有害事象、尿路感染関連事象、性器感染関連事象及び腎障害の発現が本剤群でプラセボ群と比較して多い傾向が認められている。以上より、中等度腎機能低下患者については有効性及び安全性の観点から、投与の可否を慎重に判断する必要がある。なお、臨床試験における検討例数は限られているため、製造販売後調査において引き続き本剤が腎機能に及ぼす影響及び腎機能低下患者における安全性及び有効性に関して情報収集する必要がある。以上の点については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

2）肝機能障害患者

機構は、肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外で実施した第 II 相試験及び第 III 相試験では、スクリーニング時の血清 AST、ALT 又は ALP のいずれかが基準値上限の 3 倍超の患者は除外したため、高度の肝機能障害を伴う患者に投与した際の安全性は検討されていない。そこで軽度から中等度の肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況を検討した。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析 [145] における肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況は表 61 のとおりであり、肝機能障害あり（AST 又は ALT の少なくとも一方が基準値上限超と定義）の集団では、肝機能障害なし（AST 及び ALT が両者とも基準値以下と定義）の集団と比較して本剤投与時のリスクが増加する傾向は認められなかった。

表 61　日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析における肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	肝機能障害なし a)			肝機能障害あり b)		
	プラセボ群（n=141）	本剤 10 mg 群（n=270）	本剤 25 mg 群（n=280）	プラセボ群（n=30）	本剤 10 mg 群（n=60）	本剤 25 mg 群（n=49）
すべての有害事象	63（44.7）［179.80］	186（68.9）［155.13］	180（64.3）［137.36］	16（53.3）［265.88］	44（73.3）［154.28］	36（73.5）［165.75］
すべての副作用	7（5.0）［11.67］	42（15.6）［20.19］	41（14.6）［19.43］	3（10.0）［26.15］	4（6.7）［7.87］	8（16.3）［19.92］
重篤な有害事象	4（2.8）［6.70］	8（3.0）［3.47］	15（5.4）［6.46］	0（0.0）［0.00］	4（6.7）［7.55］	3（6.1）［6.90］
投与中止に至った有害事象	7（5.0）［11.59］	7（2.6）［3.02］	11（3.9）［4.66］	1（3.3）［8.35］	2（3.3）［3.74］	1（2.0）［2.21］

発現例数（発現割合%）［発現例数/100 人・年］
a)　肝機能障害なし：AST 及び ALT が両者とも基準値以下
b)　肝機能障害あり：AST 又は ALT の少なくとも一方が基準値上限超

国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析 [146] における肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況は表 62 のとおりであり、肝機能障害ありの集団では、肝機能障害なしの集団と比較して本剤投与時のリスクが増加する傾向は認められなかった。

表 62　国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析における肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	肝機能障害なし a)			肝機能障害あり b)		
	プラセボ群（n=3050）	本剤 10 mg 群（n=3157）	本剤 25 mg 群（n=3933）	プラセボ群（n=448）	本剤 10 mg 群（n=455）	本剤 25 mg 群（n=652）
すべての有害事象	2096（68.7）［209.90］	2156（68.3）［176.13］	2701（68.7）［165.73］	304（67.9）［222.06］	303（66.6）［161.88］	488（74.8）［187.57］
すべての副作用	464（15.2）［21.71］	652（20.7）［27.43］	757（19.2）［23.58］	68（15.2）［22.99］	87（19.1）［24.31］	155（23.8）［27.70］
重篤な有害事象	398（13.0）［17.84］	310（9.8）［11.53］	416（10.6）［11.74］	44（9.8）［14.18］	36（7.9）［8.84］	56（8.6）［8.38］
投与中止に至った有害事象	165（5.4）［6.87］	159（5.0）［5.65］	202（5.1）［5.42］	21（4.7）［6.32］	14（3.1）［3.32］	24（3.7）［3.44］

発現例数（発現割合%）［発現例数/100 人・年］
a)　肝機能障害なし：AST 及び ALT が両者とも基準値以下
b)　肝機能障害あり：AST 又は ALT の少なくとも一方が基準値上限超

機構は、以下のように考える。肝機能障害患者について、肝機能障害の程度に応じて本薬未変化体の曝露量が増加する傾向が認められている。また、臨床試験において AST、ALT 又は ALP が基準値上限の 3 倍超の高度肝機能障害患者に対する本剤の投与経験はなく、安全性及び有効性は検討されていないことから、高度の肝機能障害患者に対する本剤の投与については、慎重投与とする必要がある。なお、臨床試験において AST、ALT 又は ALP が基準値上限の 3 倍超の患者については検討されていないことからも製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要がある。

3）高齢者

申請者は、以下のように説明している。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析 [145] における年齢別の有害事象の発現状況は表 63 のとおりであった。すべての有害事象の発現割合は、本剤群では 65 歳未満及び 65 歳以上のいずれにおいてもプラセボ群よりも高かったが、100 人・年あたりの発現率ではプラセボ群よりも低かった。体液量減少関連事象の発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は 65 歳以上の本剤群で 65 歳未満の本剤群よりも高く、またプラセボ群よりも高かった。

表 63　日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析における年齢別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	<65			≥65		
	プラセボ群（n=130）	本剤 10 mg 群（n=244）	本剤 25 mg 群（n=241）	プラセボ群（n=41）	本剤 10 mg 群（n=86）	本剤 25 mg 群（n=88）
投与日数	161.8±178.1	309.1±120.4	313.3±111.2	126.8±151.2	314.9±109.0	290.5±132.8
すべての有害事象	61（46.9）［194.25］	165（67.6）［149.29］	162（67.2）［147.94］	18（43.9）［186.46］	65（75.6）［171.50］	54（61.4）［124.83］
すべての副作用	7（5.4）［12.21］	34（13.9）［17.81］	36（14.9）［19.23］	3（7.3）［21.24］	12（14.0）［17.67］	13（14.8）［20.31］
重篤な有害事象	3（2.3）［5.23］	10（4.1）［4.80］	13（5.4）［6.32］	1（2.4）［6.94］	2（2.3）［2.66］	5（5.7）［7.13］
投与中止に至った有害事象	6（4.6）［10.35］	7（2.9）［3.33］	6（2.5）［2.85］	2（4.9）［13.90］	2（2.3）［2.67］	6（6.8）［8.50］
低血糖事象 a)	0（0.0）［0.00］	0（0.0）［0.00］	2（0.8）［3.31］	0（0.0）［0.00］	1（1.2）［1.33］	0（0.0）［0.00］
尿路感染関連事象	1（0.8）［1.72］	6（2.5）［2.89］	3（1.2）［1.44］	1（2.4）［6.97］	1（1.2）［1.33］	2（2.3）［2.82］
性器感染関連事象	0（0.0）［0.00］	5（2.0）［2.41］	3（1.2）［1.43］	0（0.0）［0.00］	4（4.7）［5.39］	0（0.0）［0.00］
体液量減少関連事象	1（0.8）［1.72］	2（0.8）［0.95］	0（0.0）［0.00］	0（0.0）［0.00］	3（3.5）［4.03］	3（3.4）［4.26］
腎障害	0（0.0）［0.00］	0（0.0）［0.00］	0（0.0）［0.00］	0（0.0）［0.00］	0（0.0）［0.00］	0（0.0）［0.00］

平均値±標準偏差、発現例数（発現割合%）［発現例数/100 人・年］
a) 発現例数（発現割合%）［発現件数/100 人・年］

国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析[146]における年齢別の有害事象の発現状況は表 64 のとおりであった。すべての有害事象の発現割合は高齢になるほど高く、重篤な有害事象の発現割合は、すべての年齢区分において本剤群でプラセボ群より低かった。性器感染及び尿路感染関連事象については、65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上の年齢区分において、本剤群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった。体液量減少関連事象については、75 歳以上の年齢区分において本剤 25 mg 群でプラセボ群と比較して多かった。

表 64　国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析における年齢別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	<50			≤50<65		
	プラセボ群（n=443）	本剤 10 mg 群（n=518）	本剤 25 mg 群（n=732）	プラセボ群（n=1848）	本剤 10 mg 群（n=1899）	本剤 25 mg 群（n=2372）
投与日数	259.3±165.1	322.9±169.3	358.6±174.2	286.4±170.7	329.0±175.0	359.6±175.3
すべての有害事象	300（67.7）［230.00］	342（66.0）［160.51］	494（67.5）［157.54］	1246（67.4）［202.37］	1285（67.7）［170.11］	1624（68.5）［161.62］
すべての副作用	71（16.0）［25.80］	100（19.3）［25.48］	135（18.4）［22.03］	266（14.4）［20.50］	394（20.7）［27.38］	460（19.4）［23.12］
重篤な有害事象	33（7.4）［10.85］	27（5.2）［6.01］	48（6.6）［6.91］	196（10.6）［14.45］	174（9.2）［10.63］	214（9.0）［9.55］
投与中止に至った有害事象	11（2.5）［3.46］	10（1.9）［2.17］	15（2.0）［2.08］	83（4.5）［5.72］	96（5.1）［5.63］	100（4.2）［4.29］
低血糖事象 a)	43（9.7）［47.07］	50（9.7）［45.90］	50（6.8）［22.97］	216（11.7）［66.10］	233（12.3）［47.70］	249（10.5）［47.60］
尿路感染関連事象	44（9.9）［15.02］	34（6.6）［7.69］	66（9.0）［9.70］	142（7.7）［10.28］	168（8.8）［10.41］	169（7.1）［7.58］
性器感染関連事象	10（2.3）［3.22］	34（6.6）［7.64］	44（6.0）［6.38］	10（0.5）［0.69］	76（4.0）［4.53］	115（4.8）［5.08］
体液量減少関連事象	4（0.9）［1.26］	2（0.4）［0.43］	5（0.7）［0.69］	19（1.0）［1.31］	20（1.1）［1.17］	24（1.0）［1.03］
腎障害	2（0.5）［0.63］	0（0.0）［0.0］	7（1.0）［0.97］	16（0.9）［1.10］	21（1.1）［1.23］	25（1.1）［1.07］

表 64　国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析における年齢別の有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団）（続き）

	≤65<75			≥75		
	プラセボ群（n=971）	本剤 10 mg 群（n=978）	本剤 25 mg 群（n=1209）	プラセボ群（n=236）	本剤 10 mg 群（n=217）	本剤 25 mg 群（n=272）
投与日数	290.4±171.4	331.6±173.4	343.4±174.9	321.5±160.6	316.2±176.9	329.2±190.4
すべての有害事象	685（70.5）［225.50］	671（68.6）［179.63］	867（71.7）［181.10］	169（71.6）［197.53］	161（74.2）［232.32］	204（75.0）［219.80］
すべての副作用	162（16.7）［24.12］	202（20.7）［27.10］	265（21.9）［27.61］	33（14.0）［17.43］	43（19.8）［27.22］	52（19.1）［25.12］
重篤な有害事象	159（16.4）［22.76］	110（11.2）［13.09］	164（13.6）［15.62］	54（22.9）［29.71］	35（16.1）［20.49］	46（16.9）［20.13］
投与中止に至った有害事象	66（6.8）［8.66］	52（5.3）［5.90］	85（7.0）［7.53］	26（11.0）［12.82］	15（6.9）［8.06］	26（9.6）［10.63］
低血糖事象 a)	154（15.9）［77.92］	144（14.7）［55.26］	169（14.0）［57.11］	30（12.7）［42.81］	28（12.9）［54.64］	31（11.4）［48.53］
尿路感染関連事象	73（7.5）［9.94］	85（8.7）［10.17］	130（10.8）［12.19］	25（10.6）［12.92］	34（15.7）［20.03］	41（15.1）［17.82］
性器感染関連事象	12（1.2）［1.55］	40（4.1）［4.61］	48（4.0）［4.31］	3（1.3）［1.45］	9（4.1）［4.89］	11（4.0）［4.60］
体液量減少関連事象	21（2.2）［2.73］	25（2.6）［2.85］	25（2.1）［2.22］	5（2.1）［2.43］	5（2.3）［2.67］	12（4.4）［5.00］
腎障害	14（1.4）［1.81］	16（1.6）［1.81］	19（1.6）［1.67］	4（1.7）［1.93］	2（0.9）［1.06］	6（2.2）［2.47］

発現例数（発現割合%）［発現例数/100 人・年］
a) 発現例数（発現割合%）［発現件数/100 人・年］

以上より、国内外における併合解析において 75 歳以上の患者で体液量減少関連事象が多く認められたこと、また、一般に高齢者では生理的機能が低下していることが多いことから、経過を十分観察しながら慎重に投与することを注意喚起する。なお、85 歳以上の患者に対しては、使用経験が少ないため、新たに投与を開始することは推奨されないと考える。

機構は、以下のように考える。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした併合解析において、本剤の投与により高齢者で体液量減少関連事象が増加する傾向が認められている。また、国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析では、高齢者で尿路感染及び体液量減少関連事象の発現割合が高い傾向が認められている。以上より、本剤はその作用機序による脱水が懸念されること、高齢者では生理機能の低下、口渇への感受性の低下等から脱水症状をきたしやすいと考えられることから、高齢者について適切な注意喚起をするとともに、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要がある。

(8) 製造販売後の検討事項について

申請者は、長期投与時の安全性及び有効性について検討することを目的に、調査症例数 3000 例、観察期間 3 年間の製造販売後調査を実施し、尿路感染症及び性器感染症、体液量減少及び悪性腫瘍の発現状況等を検討すると説明している。

機構は、以下のように考える。併用する糖尿病治療薬の種類及び用量による安全性への影響、低血糖、体重減少、多尿・頻尿、腎障害、ケトン体増加、骨折、心血管系リスク並びに腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性等についても情報収集する必要がある。なお、製造販売後調査の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.1-7、5.3.5.1-10、5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、5.3.5.1-4 を実施した一部の実施医療機関において、調査時に提示された治験薬の温度管理記録が、治験当時の記録と異なっていることが認められたため、機構は申請者に対し発生経緯及び見解について説明を求めた。申請者は、治験の信頼性について自主点検を実施した結果も踏まえ、当該実施医療機関で取得された治験データの信頼性を担保できないと判断し、当該実施医療機関にて実施した 5.3.5.1-4 及び 5.3.5.1-7 の全症例について自主的に削除すると説明した。以上を踏まえて、機構は当該実施医療機関で組み入れられた全症例のデータが削除された後の承認申請資料に基づいて審査を行うことが適切であると判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

<u>実施医療機関</u>

・治験実施計画書からの逸脱（検査項目の一部について実施したことが確認出来なかった）

<u>治験依頼者</u>

・治験実施計画書からの逸脱（検査項目の一部について実施したことが確認出来なかった）に関してモニタリングで適切に把握していなかった。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は新規の経口血糖降下薬であり、2 型糖尿病における治療の選択肢の 1 つになり得ると考える。なお、機構は、中等度以上の腎機能障害患者への本剤投与の可否、併用する経口血糖降下薬の種類及び用量による安全性への影響、低血糖、尿路感染症、性器感染症、体液量減少、体重減少、多尿・頻尿、腎障害、ケトン体増加、骨折、心血管系リスク、悪性腫瘍における安全性、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者における安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

審査報告（2）

平成 26 年 10 月 30 日

I. 申請品目

［販　売　名］　①ジャディアンス錠 25 mg
②ジャディアンス錠 10 mg
［一　般　名］　エンパグリフロジン
［申 請 者 名］　日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
［申請年月日］　①平成 25 年 10 月 8 日
②平成 25 年 12 月 13 日

II. 審査内容

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

（1）国際共同治験の結果の解釈について

機構は、以下のように考えた。国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）の有効性について、主要評価項目である HbA1c 変化量は、全集団において本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されており、日本人集団と全集団との間に大きな違いは認められない。また、性別、体重、BMI 及び糖尿病罹病期間に加え、インスリン抵抗性及びインスリン分泌能の指標（HOMA-IR 及び HOMA-IS）によるサブグループ解析を行ったところ、同一のサブグループにおける日本人集団と全集団の結果に臨床的に問題となるような違いはなかった。以上より、両集団における有効性に明らかな乖離は認められず、一貫性がみられていると判断した。安全性については、日本人集団と全集団との間に臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いはなく、日本人に特有の安全性上の懸念はみられていないと判断した。また、長期投与時の有効性及び安全性については、国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）とその延長試験である国際共同第 III 相延長長期投与試験（1245.31 試験）を含めた成績から、日本人集団と全集団で HbA1c 変化量の推移に大きな違いはみられておらず、日本人集団と全集団との間に臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いはみられていないことから、長期投与時の有効性及び安全性は示されていると判断した。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

（2）有効性について

1）単独療法の有効性について

機構は、以下のように考えた。単独療法の国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）において、主要評価項目であるベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量について、プラセボ群に対する本剤 10 mg 群及び 25 mg 群の優越性が検証された（表 24）。国際共同第 III 相試験（1245.20 試験）の延長試験である国際共同第 III 相延長長期投与試験（1245.31 試験）におけるベースライン（先行試験開始

時）から投与 52 週時までの HbA1c 変化量の成績（図 2）から、投与 52 週まで効果（HbA1c 低下）が維持された。したがって、本剤 10 mg 及び 25 mg の単独療法の有効性は示されていると判断した。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

2）併用療法の有効性について

機構は、国内第 III 相長期投与試験（併用療法）（1245.52 試験）におけるベースラインからの HbA1c 変化量について、いずれの併用療法群においても投与 52 週まで効果（HbA1c 低下）が維持されていること（表 38、図 3）から、各併用療法の有効性は確認されていると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

(3) 安全性について

機構は、以下のように考えた。単独療法及び各併用療法における有害事象の発現状況（表 47～49）から、低血糖、尿路感染、性器感染、体液量減少等について適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と判断した。また、併用された経口血糖降下薬の用量及び種類による安全性への影響についても特段の問題はみられていないが、併用された経口血糖降下薬の種類や用量による安全性への影響について検討例数が少なかったものがある点を含め、製造販売後調査において引き続き安全性に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上のことから、機構は添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については、「（7）医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

一部の専門委員より、既承認の SGLT2 阻害薬で製造販売後に皮膚症状[165]の発現が高頻度で認められたことについて懸念が示されたことから、機構は、本剤の臨床試験における皮膚症状の発現状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析[145]における MedDRA の器官別大分類（SOC）「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群 1.8 %（3/171 例）及び 4.25、本剤 10 mg 群 9.7 %（32/330 例）及び 11.70、25 mg 群 10.3 %（34/329 例）及び 12.86 で、プラセボ群と比較して本剤群で多かった。プラセボ群に対する本剤 10 mg 群及び 25 mg 群の 100 人・年あたりの発現率の比とその 95 %信頼区間は 2.14［0.57, 8.06］及び 2.88［0.81, 10.23］であり、プラセボ群と比較して本剤群における統計学的に有意なリスクの増加は認められなかった。このうち副作用の発現割合は、プラセボ群 0.0 %（0/171 例）、本剤 10 mg 群 0.6 %（2/330 例）、25 mg 群 0.9 %（3/329 例）であった。重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った事象は本剤 25 mg 群の 1 例（蕁麻疹）に認められた。国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析[146]における SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合及び 100 人・年あたりの発現率は、プラセボ群 6.4 %（223/3498 例）及び 8.48、本剤 10 mg 群 6.4 %（232/3612 例）及び 7.42、25 mg 群 7.8 %（357/4585 例）及び 8.46 で、本剤群でプラセボ群と同程度であった。プラセボ群に対する本剤 10 mg 群及び 25 mg 群の 100 人・年あたりの発現率の比とその 95 %信頼区間は 0.93［0.77, 1.13］及び 1.11［0.93, 1.33］であり、プラセボ群と比較して本剤群における統計学的に有意

165 「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」（SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会 2014 年 8 月 29 日改訂）

なリスクの増加は認められなかった。このうち副作用の発現割合は、プラセボ群 0.5 %（18/3498 例）、本剤 10 mg 群 0.8 %（30/3612 例）、25 mg 群 1.0 %（47/4585 例）であった。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群 0.4 %（15/3498 例）、本剤 10 mg 群 0.1 %（4/3612 例）、25 mg 群 0.2 %（10/4585 例）、投与中止に至った事象の発現割合はプラセボ群 0.3 %（11/3498 例）、本剤 10 mg 群 0.4 %（13/3612 例）、25 mg 群 0.4 %（18/4585 例）であり、本剤群でプラセボ群と同程度又は少なかった。また、SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の初回発現時期については、投与開始早期（2 週間以内）に多く有害事象が発現する傾向は認められなかった。以上より、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独投与集団の併合解析 [145] においてプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められたものの、そのリスクは現時点で明らかではないと考えられ、重篤な有害事象及び投与中止に至った事象の発現状況からも、臨床試験において特に留意すべき皮膚症状は特定されなかった。しかしながら、皮疹、紅斑等の皮膚症状を認めた場合には速やかに投与の中止等の対応を検討する必要があることから、情報提供資材において皮膚症状について情報提供する。

機構は、申請者の説明を了承した。

(4) 効能・効果について

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

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

(5) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。本剤の用法を 1 日 1 回経口投与とすることに問題はないと判断した。投与タイミングについては、血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} は食事により低下したものの AUC に対する影響は小さく、食事が血糖降下作用に及ぼす影響は小さいと想定されることから食前投与と規定する必要はない。しかし、申請用量で朝以外の時間に 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性を検討した臨床試験成績がなく、昼から就寝前までの間に本剤が投与された場合に朝投与と同程度の有効性が得られるのか否かが不明であること、夕投与では就寝中に本剤の効果が最大となることについて安全性の観点等から留意する必要があることから、国内臨床試験において有効性及び安全性が検討された朝投与と規定することが適切である。臨床試験成績から、日本人において本剤 10 mg 群及び 25 mg 群のいずれにおいても HbA1c 変化量はプラセボ群と比較して有意な低下が認められており、その変化量は 10 mg 群より本剤 25 mg 群でやや大きかったこと、国際共同試験の結果からは本剤 10 及び 25 mg 群において用量依存的な安全性の懸念は認められていないが、体液量減少等の本剤の潜在的リスクを軽減するとの申請者の説明は理解できることから、より低曝露量で臨床的に意味のある有効性が示されている本剤 10 mg から投与を開始することは適切である。したがって、海外と同様に本邦でも本剤の開始用量を 1 日 10 mg とし、効果不十分な場合には経過を十分に観察しながら 1 日 25 mg への増量を可とすることに問題はないと判断した。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上のことから、機構は以下のように用法・用量を修正するよう申請者に求めた。

【用法・用量】

通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 25 mg 1 日 1 回に増量することができる。

（下線部追加）

申請者は、上記の用法・用量に修正すると回答した。

(6) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

機構は、以下のように考えた。有効性について、高度の腎機能障害患者は、本剤の効果が期待できないことから投与しない旨を注意喚起する必要がある。また、本剤投与時の尿中グルコース排泄量が腎機能低下の程度に応じて減少していること、腎機能障害を伴う外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（1245.36 試験）において、eGFR が 30 以上の集団で本剤 25 mg 群の HbA1c がプラセボ群と比較して有意に低下しているが、eGFR の低下に伴って HbA1c の低下量が減少しており、中等度以上の腎機能障害患者における本剤 10 mg 投与時の検討は限られていることから、中等度以上の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者では本剤の十分な有効性が得られない可能性がある（表 54、表 56）。したがって、中等度以上の腎機能低下患者について腎機能の低下に伴う有効性の減弱について情報提供する必要があると判断した。安全性については、腎機能障害を伴う外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（1245.36 試験）において、腎機能障害の程度に応じて、本剤群で尿路感染関連事象及び腎障害の発現割合が増加している傾向が認められた。国内外の 2 型糖尿病患者を対象とした試験の併合解析における中等度腎機能障害患者では、尿路感染関連事象及び腎障害の発現割合がプラセボ群と比較して高く、eGFR が 30 以上 45 未満の集団において、投与中止に至った有害事象、尿路感染関連事象、性器感染関連事象及び腎障害の発現が本剤群でプラセボ群と比較して多い傾向が認められた（表 58、表 59、表 60）。したがって、中等度腎機能低下患者については有効性及び安全性の観点から、投与の可否を慎重に判断する必要があると判断した。なお、臨床試験における検討例数は限られているため、製造販売後調査において引き続き本剤が腎機能に及ぼす影響及び腎機能低下患者における安全性及び有効性に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上のことから、機構は添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項に、高度の腎機能障害を有する患者については投与しない旨、中等度の腎機能障害を有する患者に対する投与については投与の必要性を慎重に判断する旨を注意喚起し、中等度腎機能障害患者を慎重投与とするよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については、「（7）医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

2) 肝機能障害患者

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

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

3) 高齢者

機構は、以下のように考えた。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした併合解析において、本剤投与により高齢者で体液量減少関連事象が増加する傾向が認められており、国内外の 2 型糖尿病患者を対

象とした併合解析では、高齢者で尿路感染及び体液量減少関連事象の発現割合が高い傾向が認められた。以上より、本剤はその作用機序による脱水が懸念されること、高齢者では生理機能の低下、口渇への感受性の低下等から脱水症状をきたしやすいと考えられることから、高齢者について適切な注意喚起をするとともに、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員に支持された（製造販売後の検討事項については、「（7）医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

(7) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（8）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、医薬品リスク管理計画において以下の点を追加で検討すべきと考えた。

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

機構は、以上の点について申請者に対応を求めたところ、申請者から以下の医薬品リスク管理計画の概要（表 65、表 66）及び特定使用成績調査の骨子（案）（表 67、表 68）が示され、それらの内容に問題ないことを確認した。

表 65　医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・低血糖 ・性器感染 ・尿路感染 ・多尿・頻尿 ・体液量減少に関連する事象	・体重減少の安全性への影響 ・ケトン体増加による影響 ・腎障害 ・骨折 ・悪性腫瘍	・高齢者への投与時の安全性 ・腎機能障害患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性 ・心血管リスクの高い患者への投与時の安全性 ・インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性
有効性に関する検討事項		
・長期投与における有効性 ・高齢者における有効性 ・インスリン製剤との併用時の有効性 ・GLP-1 受容体作動薬との併用時の有効性		

表 66　医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期投与に関する調査） ・特定使用成績調査（高齢者に関する調査） ・製造販売後臨床試験 a)	・市販直後調査 ・「医療従事者向け資材」の作成と提供 ・「患者向け資材」の作成と提供

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

表 67　特定使用成績調査（長期投与に関する調査）計画の骨子（案）

目　　的	使用実態下の長期投与における安全性及び有効性を検討する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	2 型糖尿病患者
観察期間	3 年間
予定症例数	3 年間投与の評価症例として 3000 例
主な調査項目	患者の背景因子、本剤の投与状況、併用薬剤、安全性評価（低血糖、体液量減少に関連する事象、性器感染、尿路感染、多尿・頻尿、腎障害、その他の有害事象等）、有効性評価（HbA1c 等）

表 68　特定使用成績調査（高齢者に関する調査）計画の骨子（案）

目　　的	使用実態下の高齢者における安全性及び有効性を検討する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	65 歳以上の 2 型糖尿病患者
観察期間	1 年間
予定症例数	販売開始 3 ヵ月以内に本剤の投与が開始された全症例
主な調査項目	患者の背景因子、本剤の投与状況、併用薬剤、安全性評価（低血糖、体液量減少に関連する事象、性器感染、尿路感染、その他の有害事象等）、有効性評価（HbA1c 等）

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

［効能・効果］　2 型糖尿病

［用法・用量］　通常、成人にはエンパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 25 mg 1 日 1 回に増量することができる。

［承認条件］　医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。