カナリア®配合錠
製造販売承認申請書添付資料
第２部（モジュール２）

2.5　臨床に関する概括評価

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 5
2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　薬理学的分類の特定 6
2.5.1.2　2 型糖尿病の臨床的／病態生理学的側面 6
2.5.1.2.1　2 型糖尿病の病態 6
2.5.1.2.2　2 型糖尿病に対する治療の現状と問題点 7
2.5.1.3　目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景 8
2.5.1.3.1　DPP-4 阻害薬及び SGLT2 阻害薬の薬理学的背景 8
2.5.1.3.2　テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg の併用実態 9
2.5.1.3.3　テネリグリプチン及びカナグリフロジンの含有量 9
2.5.1.3.4　本配合剤の臨床的意義 10
2.5.1.4　臨床開発計画 11
2.5.1.5　試験のデザイン，実施，解析に関して，現行の標準的方法との一致点，不一致点 16
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.2.1　製剤開発の概観 17
2.5.2.2　配合剤と単剤併用時の生物学的同等性 17
2.5.2.3　配合剤投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響 17
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.4　有効性の概括評価 20
2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験 20
2.5.4.2　試験デザイン及び試験方法 20
2.5.4.2.1　検討した被験者集団 20
2.5.4.2.2　試験デザイン 21
2.5.4.2.3　有効性の評価項目 21
2.5.4.2.4　解析対象及び解析方法 21
2.5.4.3　有効性の検討 22
2.5.4.3.1　HbA1c 22
2.5.4.3.2　空腹時血糖 24
2.5.4.3.3　食後 2 時間血糖 26
2.5.4.3.4　空腹時グルカゴン，食後グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ 28
2.5.4.3.5　体重 30
2.5.4.4　部分集団における有効性の検討 32

2.5.4.5　効果の持続，耐薬性 32
2.5.4.6　有効性のまとめ 33
2.5.5　安全性の概括評価 35
2.5.5.1　安全性評価計画 35
2.5.5.2　曝露状況 36
2.5.5.3　人口統計学的特性及びその他の特性 37
2.5.5.4　有害事象 38
2.5.5.4.1　有害事象の概要 39
2.5.5.4.2　比較的よく見られる有害事象 41
2.5.5.4.3　死亡 41
2.5.5.4.4　その他の重篤な有害事象 41
2.5.5.4.5　その他の重要な有害事象 42
2.5.5.4.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 43
2.5.5.5　臨床検査値の評価 55
2.5.5.6　バイタルサイン，安静時標準 12 誘導心電図の評価 56
2.5.5.7　特別な患者集団及び状況下における安全性 58
2.5.5.7.1　内因性及び外因性要因の検討 58
2.5.5.7.2　薬物相互作用 59
2.5.5.7.3　妊娠及び授乳時の使用 59
2.5.5.7.4　過量投与 59
2.5.5.7.5　薬物乱用 59
2.5.5.7.6　離脱症状及び反跳現象 60
2.5.5.7.7　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 60
2.5.5.8　市販後使用経験 60
2.5.5.8.1　テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg 併用時の安全性 60
2.5.5.8.2　テネリグリプチンのインスリン製剤併用試験（3000-A15 試験） 61
2.5.5.8.3　カナグリフロジンのインスリン製剤併用検証的試験（TA-7284-11 試験） 62
2.5.5.9　安全性のまとめ 63
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 67
2.5.6.1　ベネフィット 67
2.5.6.1.1　服薬の利便性を高めることで，服薬アドヒアランスの向上が期待できる 67
2.5.6.1.2　本邦初の DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬の配合剤である 67
2.5.6.1.3　テネリグリプチン 20 mg 又はカナグリフロジン 100 mg で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対し，臨床的に意義のある血糖降下作用を示す 68
2.5.6.1.4　テネリグリプチン 20 mg で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対し，体重

を減少させる 68
2.5.6.1.5　低血糖の発現リスクが低い 69
2.5.6.1.6　1 日 1 回投与で血糖コントロールが可能 69
2.5.6.2　リスク 69
2.5.6.2.1　腸閉塞 70
2.5.6.2.2　肝機能障害 70
2.5.6.2.3　間質性肺炎 70
2.5.6.2.4　体液量減少に関連する事象 71
2.5.6.2.5　多尿・頻尿 71
2.5.6.2.6　ケトアシドーシス・ケトン体増加による影響 72
2.5.6.2.7　尿路感染・腎盂腎炎・敗血症 72
2.5.6.2.8　性器感染 73
2.5.6.2.9　スルホニル尿素薬, インスリン製剤又はグリニド薬と併用時の低血糖リスク 74
2.5.6.3　結論 75
2.5.7　参考文献 76

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度−時間曲線下面積
BMI	body mass index	―
CANA	canagliflozin	カナグリフロジン
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ 4
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
GLP-1	glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HOMA	homeostasis model assessment	―
MedDRA/J	―	ICH 国際医薬用語集日本語版
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	日常生活の質
RT_G	renal threshold for glucose excretion	腎糖排泄閾値
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SGLT	sodium glucose co-transporter	ナトリウムーグルコース共輸送体
SOC	system organ class	器官別大分類
TNL	teneligliptin	テネリグリプチン
UGE	urinary glucose excretion	尿中グルコース排泄量

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類の特定

MT-2412 は，ジペプチジルペプチダーゼ 4（以下，DPP-4）阻害薬であるテネリグリプチンと，ナトリウムーグルコース共輸送体（以下，SGLT）2 阻害薬であるカナグリフロジンをそれぞれ 20 mg 及び 100 mg 含有する医療用配合剤である．

テネリグリプチンは本邦にて田辺三菱製薬株式会社がテネリア®錠 20 mg（テネリグリプチンとして 20 mg を含有）として製造販売承認を取得した DPP-4 阻害薬である．DPP-4 阻害薬は DPP-4 を阻害することにより，活性型グルカゴン様ペプチド-1（以下，GLP-1）の血中濃度を上昇させ，血糖値依存的にインスリン分泌を促進し，グルカゴン分泌を抑制することで血糖降下作用を発揮する 2 型糖尿病治療薬である［1］．

カナグリフロジンは本邦にて田辺三菱製薬株式会社がカナグル®錠 100 mg（カナグリフロジンとして 100 mg を含有）として製造販売承認を取得した SGLT2 阻害薬である．海外においては，共同開発会社である Janssen Research & Development 社が，2016 年 4 月現在，米国，欧州を含む世界 70 ヶ国以上で承認を取得している．SGLT2 阻害薬は，SGLT2 を選択的に阻害し，腎臓の近位尿細管でのグルコース再吸収を抑制することにより，血中に過剰に存在するグルコースを尿中に排泄する作用を有し，その結果，血糖降下作用を発揮する 2 型糖尿病治療薬である［2］［3］．

2.5.1.2　2 型糖尿病の臨床的／病態生理学的側面

2.5.1.2.1　2 型糖尿病の病態

糖尿病とは，インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝性疾患群である．慢性的に続く高血糖や代謝異常は，慢性の血管合併症，すなわち，網膜・腎の細小血管障害及び全身の動脈硬化症による大血管障害（虚血性心疾患，脳血管障害，末梢動脈疾患）を起こし進展させる．更に，神経障害，白内障などの合併症も起こし，患者の日常生活の質（以下，QOL）を著しく低下させる［4］．

糖尿病はその成因から，主として 1 型糖尿病と 2 型糖尿病に分類される．その大部分は 2 型糖尿病である．1 型糖尿病は主に自己免疫を基礎とした膵 β 細胞の破壊・消失がインスリン作用不足の主要な原因である．ヒト白血球型抗原（HLA）などの遺伝因子に何らかの誘因・環境因子が加わって起こり，他の自己免疫疾患（甲状腺疾患など）の合併が少なくなく，通常は絶対的インスリン欠乏に至る．2 型糖尿病は，インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子に，過食（特に高脂肪食），運動不足，肥満，ストレスなどの環境因子及び加齢が加わり発症する．インスリン分泌低下を主体とするものと，インスリン抵抗性が主体で，それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある．特定の機序，

疾患によって引き起こされた糖尿病は別のグループに分類され，妊娠中に発症又は初めて発見された耐糖能低下を妊娠糖尿病と定義されている．

国際糖尿病連合の発表によると，2015 年の糖尿病患者数は，全世界で約 4 億 1,500 万人と推計されており，2040 年には約 6 億 4,200 万人に増加すると予測されている［5］．平成 24 年厚生労働省国民健康・栄養調査［6］によると，本邦では糖尿病が強く疑われる人が約 950 万人，糖尿病の可能性を否定できない人を含めると約 2,050 万人と推計されている．糖尿病の患者数は，日本人の食生活の欧米化や慢性的な運動不足，肥満又は現代社会におけるストレスの蔓延など種々の環境要因によって，今後ますます増加することが予測されている．欧米では，糖尿病患者の主な死因は，心血管障害，特に冠動脈疾患であるが，日本においても高齢化と生活の欧米化が進み，今後ますますこれらの大血管障害の問題が重要視されると考えられる．

2.5.1.2.2　2 型糖尿病に対する治療の現状と問題点

糖尿病治療の目標は，健康な人と変わらない QOL の維持及び寿命の確保である．これを達成するため，血糖，体重，血圧及び血清脂質の良好なコントロール状態を維持することにより，糖尿病細小血管合併症（網膜症，腎症，神経障害）及び動脈硬化性疾患（虚血性心疾患，脳血管障害，末梢動脈疾患）の発症，進展を阻止することが重要であると考えられている［4］.

日本糖尿病学会が作成した血糖コントロール目標を表 2.5.1.2－1 に示した．血糖コントロール指標の 1 つである HbA1c は過去 1，2 ヶ月間の平均血糖値を反映する指標であり，血糖コントロール状態を反映する最も重要な指標であるとされている．合併症予防の観点から，HbA1c の目標値は 7.0%未満とされている［4］.

表 2.5.1.2－1　血糖コントロール目標

	コントロール目標値[*4]		
目標	血糖正常化を目指す際の目標[*1]	合併症予防のための目標[*2]	治療強化が困難な際の目標[*3]
HbA1c（%）	6.0 未満	7.0 未満	8.0 未満

治療目標は年齢，罹病期間，臓器障害，低血糖の危険性，サポート体制などを考慮して個別に設定する
*1：適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合，又は薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする
*2：合併症予防の観点から HbA1c の目標値を 7%未満とする．対応する血糖値としては，空腹時血糖値 130 mg/dL 未満，食後 2 時間血糖値 180 mg/dL 未満をおおよその目安とする
*3：低血糖などの副作用，その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする
*4：いずれも成人に対しての目標値であり，また，妊娠例は除くものとする
文献［4］より引用

2 型糖尿病の治療方針は食事療法，運動療法及び生活習慣改善に向けての患者教育が基本

となるが，これらの治療を 2，3 ヶ月継続しても目標の血糖コントロールを達成できない場合には経口血糖降下薬，インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬による治療を開始する．代謝異常の程度のみならず，年齢や肥満の程度，慢性合併症の程度，肝・腎機能並びにインスリン分泌能やインスリン抵抗性の程度を評価して，経口血糖降下薬かインスリン製剤か GLP-1 受容体作動薬か，更にはどの種類の経口血糖降下薬を使用するかを決定する．1 種類の経口血糖降下薬によって良好な血糖コントロールが得られない場合には，作用機序の異なる薬剤を併用する［4］．現在の薬物療法は，肝臓での糖新生抑制，インスリン感受性改善，インスリン分泌促進，糖吸収遅延，尿中グルコース排泄促進などを作用機序とした薬剤が広く使用されている．

2.5.1.3　目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景

2.5.1.3.1　DPP-4 阻害薬及び SGLT2 阻害薬の薬理学的背景

食事に応答して小腸から分泌される GLP-1 は血糖値依存的にインスリン分泌を促進し，グルカゴン分泌を抑制することで，食後血糖を調節している重要なホルモンである［7］．また，GLP-1 には膵 β 細胞量増加，胃排出の抑制，摂食抑制など多様な作用が報告されている［8］［9］［10］［11］．しかし，GLP-1 は生体内に広く存在する酵素 DPP-4 により急速に分解され，半減期が約 1.5 分と非常に短い［12］［13］．DPP-4 阻害薬は，DPP-4 活性を阻害することにより，血中 GLP-1 濃度を維持し，血糖降下作用を発揮する．GLP-1 によるインスリン分泌作用が血糖値依存的であることから，DPP-4 阻害薬単独使用では低血糖のリスクが低いと考えられている［4］［14］．

一方，SGLT2 は腎尿細管に分布しており，血液中から腎糸球体でろ過され原尿中に移行したグルコースのおよそ 90%を血液中に再吸収させる役割を果たしている［3］．SGLT2 阻害薬は，SGLT2 を阻害することにより尿中グルコース再吸収を阻害し，血糖降下作用を発揮する．高血糖状態の是正によって「糖毒性（Glucose toxicity）」が解除され，糖尿病の進展抑制や合併症の予防及び進展抑制に寄与すると考えられる．インスリンとは独立した機序により血糖降下作用を発揮するため，SGLT2 阻害薬単独使用では，低血糖のリスクが低いと考えられる．また，尿中グルコース排泄に伴うカロリーロスによる体重減少が期待される［4］．

このように，DPP-4 阻害薬及び SGLT2 阻害薬はそれぞれ異なる作用機序による血糖降下作用を有していることから，両薬剤の併用療法は，相補的な血糖降下作用が期待され，低血糖のリスクが低い組み合わせであると考えられる．また，テネリグリプチン 40 mg 単独投与と比較し，テネリグリプチン 40 mg 及びカナグリフロジン 200 mg 併用投与では，活性型 GLP-1 濃度及び総 GLP-1 濃度の増加が認められた［2.7.2.2.1］．当該検討と用量は異なるが，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg 併用投与においても，GLP-1 濃度の増加による相乗的な血糖降下作用が期待される．

2.5.1.3.2　テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg の併用実態

テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg はそれぞれ 2012 年 9 月及び 2014 年 9 月に本邦で発売され，特定使用成績調査が実施されている．ただし，カナグル®錠 100 mg が本邦で発売された時点で，テネリア®錠 20 mg の特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の被験者登録は大半が完了しており，カナグル®錠 100 mg の併用実態を評価することができなかった．そこで，カナグル®錠 100 mg の特定使用成績調査（長期使用に関する調査及び高齢者に関する調査）の中間データを用いて，テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg の併用実態を検討した．

カナグル®錠 100 mg の長期使用に関する特定使用成績調査の中間データ（2016 年 3 月 28 日カットオフ）では，調査票収集被験者 1192 名のうち，DPP-4 阻害薬を併用した被験者は 522 名（43.8%）であり，このうち，テネリア®錠 20 mg を併用した被験者は 108 名（20.7%）であった．

カナグル®錠 100 mg の高齢者に関する特定使用成績調査の中間データ（2016 年 3 月 28 日カットオフ）では，調査票収集被験者 1,067 名のうち DPP-4 阻害薬を併用した被験者は 689 名（64.6%）であり，このうち，テネリア®錠 20 mg を併用した被験者は 214 名（31.1%）であった．

いずれの調査結果においてもカナグル®錠 100 mg 服用被験者は DPP-4 阻害薬の併用割合が高く，中でもテネリア®錠 20 mg が多く併用されている実態が確認された．

また，American Association of Clinical Endocrinologists（AACE）及び American College of Endocrinology（ACE）が 2015 年に発行したガイドラインでは，低血糖リスクが低く，体重への影響がない又は体重減少作用を有する血糖降下薬の使用が推奨されており，経口血糖降下薬においては，メトホルミンに次いで，SGLT2 阻害薬，DPP-4 阻害薬の使用が推奨されている［15］［16］．このことからも DPP-4 阻害薬及び SGLT2 阻害薬の併用療法が 2 型糖尿病治療における選択肢の 1 つとなっていることが示唆される．

2.5.1.3.3　テネリグリプチン及びカナグリフロジンの含有量

テネリア®錠 20 mg の用法・用量は，「通常，成人にはテネリグリプチンとして 20 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 40 mg 1 日 1 回に増量することができる．」である．また，カナグル®錠 100 mg の用法・用量は，「通常，成人にはカナグリフロジンとして 100 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する．」である．テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg 併用時の医療現場における投与量について，カナグル®錠 100 mg の特定使用成績調査を用いて検討した．

カナグル®錠 100 mg の長期使用に関する特定使用成績調査の中間データ（2016 年 3 月 28 日カットオフ）では，調査票収集被験者において，テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg 併用被験者 108 名のうち，テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg をそれぞれ 20 mg/日及び 100 mg/日で服用した被験者は 101 名（93.5%）であり，40 mg/日及び 100 mg/日で服用し

た被験者は 7 名（6.5%）であった.

カナグル®錠 100 mg の高齢者に関する特定使用成績調査の中間データ（2016 年 3 月 28 日カットオフ）では，調査票収集被験者において，テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg 併用被験者 214 名のうち，テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg をそれぞれ 20 mg/日及び 100 mg/日で服用した被験者は 195 名（91.1%）であり，40 mg/日及び 100 mg/日で服用した被験者は 20 名（9.3%）であった（20 mg/日及び 100 mg/日で服用した被験者と 1 名重複）.

また，カナグリフロジンとテネリグリプチンの薬物相互作用試験（TA-7284-10 試験）の結果より，カナグリフロジンとテネリグリプチン併用による薬物動態学的な相互作用はないことが確認されている［2.7.2.3］.

このように，医療現場において，テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg 併用患者ではテネリグリプチンを 20 mg/日で服用している患者が多く，カナグリフロジンとテネリグリプチンの併用による薬物相互作用はないことから，MT-2412 の有効成分の含有量としてテネリグリプチン 20 mg／カナグリフロジン 100 mg が妥当であると考えた.

2.5.1.3.4　本配合剤の臨床的意義

2 型糖尿病の薬物療法では，患者の背景や病態を考慮し，血糖降下薬が選択されるが，1 種類の血糖降下薬で良好な血糖コントロールが得られない場合は作用機序の異なる薬剤を併用することとされている[4]. 本邦において経口血糖降下薬の併用服用割合は増加しており，2011 年には，経口血糖降下薬を服用している患者のうち，64.1%の患者が 2 剤以上の経口血糖降下薬を服用していることが報告されている［17］.

一方で，糖尿病患者は他の疾患の患者に比べ服薬アドヒアランスが低いとの報告もあり［18］，血糖降下薬の有効性が十分に発揮されていないと考えられることから，良好な血糖コントロールを維持するには，良好な服薬アドヒアランスを維持することが重要であると考えられる.

服薬アドヒアランスと血糖コントロールの関連は，血糖コントロールが良好（HbA1c ≤ 7.0%）な患者では，血糖コントロールが不良（HbA1c > 7.0%）な患者に比べ，服薬アドヒアランスが有意に良好であること［19］，糖尿病患者において，服薬アドヒアランスが 10%上昇すると HbA1c は 0.16%低下すること［20］，服薬アドヒアランスが 10%低下すると HbA1c が 0.14%上昇すること［21］などが報告されている．米国においては，服薬アドヒアランス改善が医療費の減少に繋がることも報告されている［22］.

更に，配合剤と服薬アドヒアランスの関連についても報告されている．グリブリド又はメトホルミンの単独投与からこれらの配合剤に切り替えられた患者は，これらの併用療法に切り替えられた患者に比べ服薬アドヒアランスは有意に高く，グリブリド及びメトホルミンの併用療法からこれらの配合剤に切り替えた際に，服薬アドヒアランスが有意に改善したことが報告されている［23］.

患者の服薬アドヒアランスを低下させる要因は様々であるが，血糖降下薬による体重増加

は服薬アドヒアランスを低下させる要因の 1 つである可能性が指摘されている［24］．一方，体重減少は服薬アドヒアランスを上昇させることが報告されている［25］．カナグリフロジンは体重減少が期待されるため，テネリグリプチン単剤治療患者にカナグリフロジンを上乗せすることで，体重を減少させることによる服薬アドヒアランスの改善が期待できる．

このように，テネリグリプチン及びカナグリフロジンを含有する MT-2412 は患者の利便性向上による服薬アドヒアランス改善を通じ，各薬剤の血糖降下作用を最大限に発揮できると考えられる．さらに，テネリグリプチン単剤治療から MT-2412 に切替えることで，体重を減少させることによる服薬アドヒアランスの改善も期待できる．このことから，MT-2412 が糖尿病治療の選択肢に加わることは，臨床的に意義があると考える．

2.5.1.4　臨床開発計画

MT-2412 の臨床開発計画策定にあたり，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施した［1.13.2—1］．「[redacted]」及び「[redacted]」について相談し，以下の助言を得た．

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

上記の助言を踏まえ，テネリグリプチン 20 mg 又はカナグリフロジン 100 mg 単剤治療で

血糖コントロールが不十分な患者, 並びにテネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg を併用している患者に対し, MT-2412 を使用可能とすることを目的とし, 開発を行った. 評価資料又は参考資料とした MT-2412 の臨床試験一覧を表 2.5.1.4－1 に示した.

テネリグリプチン 20 mg 又はカナグリフロジン 100 mg 単剤治療で血糖コントロールが不十分な患者に対して, テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg 併用時の有効性を検証すると共に安全性を評価するため, MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J02 試験を実施した. また, テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg 併用時の長期の安全性及び有効性を検討するため, MT-2412-J01 試験を実施した.

MT-2412-J02 試験, MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験は, いずれもテネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg を併用して評価しており, 配合剤を使用していない. このことから, 配合剤と単剤併用時の生物学的同等性を評価するため, MT-2412-J04 試験を実施した. 併せて, 同試験にて配合剤の薬物動態に及ぼす食事の影響について検討した.

以上の MT-2412-J02 試験, MT-2412-J03 試験, MT-2412-J01 試験及び MT-2412-J04 試験データを評価資料とした.

テネリグリプチン及びカナグリフロジンは本邦において「2 型糖尿病」を効能・効果として承認されているが, 両剤の各承認時点ではインスリン製剤と併用投与時の日本人における有効性及び安全性は検討されていなかった. そこで, 製造販売後臨床試験として, テネリグリプチンのインスリン製剤併用試験（3000-A15 試験）及びカナグリフロジンのインスリン製剤併用検証的試験（TA-7284-11 試験）を実施し, インスリン製剤併用時の有効性及び安全性を評価した. また, テネリグリプチン及びカナグリフロジンはインスリン製剤と併用する際に低血糖のリスクが増加するおそれがあることから, それぞれの添付文書において注意喚起している. 両剤を含有する MT-2412 がインスリン製剤と併用された際の低血糖リスクを評価するため, 3000-A15 試験及び TA-7284-11 試験データを参考資料とした.

また, テネリグリプチンとカナグリフロジンの薬物相互作用を検討するため, TA-7284-10 試験を実施した. 当該試験はカナグル®錠 100 mg の承認申請時に提出済であることから, 当該試験データを参考資料とした.

MT-2412 におけるテネリグリプチン及びカナグリフロジンの含有量についてはカナグル® 錠 100 mg の特定使用成績調査（長期使用に関する調査及び高齢者に関する調査）を基に臨床におけるテネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg の併用実態を踏まえて検討した.

すべての臨床試験は, ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し, 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守して実施した. また, 製造販売後臨床試験である 3000-A15 試験及び TA-7284-11 試験については, 上記に加え, 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準（GPSP）を遵守して実施した.

なお, 本項では, テネリグリプチン 20 mg を含有する治験薬を MP-513, カナグリフロジン 100 mg を含有する治験薬を TA-7284 と表記した. また, MT-2412-J02 試験については, 治療期間に MP-513 と TA-7284 を併用した群を MP-513 群, プラセボと TA-7284 を併用した群をプラセボ群と表記し, MT-2412-J03 試験については, 治療期間に TA-7284 と MP-513 を併

用した群を TA-7284 群，プラセボと MP-513 を併用した群をプラセボ群と表記した.

表 2.5.1.4－1　評価資料又は参考資料とした MT-2412 の臨床試験一覧（1／2）

試験番号	試験名	対象	試験デザイン	投与量，投与方法及び投与経路	被験者数	投与期間	添付資料番号
MT-2412-J02	MT-2412 の 2 型糖尿病患者を対象とした検証的試験 （カナグリフロジン単剤治療で効果不十分な患者を対象としたテネリグリプチン併用試験）	2 型糖尿病患者	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	カナグリフロジン 100 mg 及び テネリグリプチン 20 mg 又はプラセボ 1 日 1 回，経口投与	154 名 MP-513 群 77 名， プラセボ群 77 名	24 週間 a)	［5.3.5.1—1］ 評価資料
MT-2412-J03	MT-2412 の 2 型糖尿病患者を対象とした検証的試験 （テネリグリプチン単剤治療で効果不十分な患者を対象としたカナグリフロジン併用試験）	2 型糖尿病患者	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	テネリグリプチン 20 mg 及び カナグリフロジン 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回，経口投与	138 名 TA-7284 群 70 名， プラセボ群 68 名	24 週間 a)	［5.3.5.1—2］ 評価資料
MT-2412-J01	MT-2412 の 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験	2 型糖尿病患者	多施設共同 非盲検 長期投与	テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg 1 日 1 回，経口投与	153 名	52 週間 a)	［5.3.5.2—1］ 評価資料
MT-2412-J04	MT-2412 の健康成人男性志願者を対象とした臨床薬理試験 （生物学的同等性試験及び食事の影響試験）	健康成人男性	単回投与 ランダム化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験	［生物学的同等性試験］ MT-2412 1 錠又は テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg 単回，経口投与 ［食事の影響試験］ MT-2412 1 錠，単回，経口投与	［生物学的同等性試験］ 24 名 ［食事の影響試験］ 14 名	単回投与	［5.3.1.2—1］ 評価資料

a) テネリグリプチン及びカナグリフロジン併用期間，b) 治療期 28 週後以降効果が不十分な場合は，次回規定来院時に 20 mg から 40 mg へ増量した（増量は治療期 36 週後までとした），c) 治療期 I 期のテネリグリプチン投与群，d) 治療期 I 期のプラセボ投与群，e) 治療期 I 期にテネリグリプチンを服用した投与群，f) 治療期 I 期にプラセボ，II 期にテネリグリプチンを服用した投与群（治療期 II 期のみ）
TNL：テネリグリプチン，P：プラセボ，CANA：カナグリフロジン

表 2.5.1.4－1　評価資料又は参考資料とした MT-2412 の臨床試験一覧（2／2）

試験番号	試験名	対象	試験デザイン	投与量，投与方法及び投与経路	被験者数	投与期間	添付資料番号
3000-A15	テネリグリプチン（MP-513）の 2 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用試験（第 IV 相）	2 型糖尿病患者	治療期I期: 多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較 治療期II期: 多施設共同, 非盲検, 長期投与	治療期 I 期: テネリグリプチン 20 mg 又はプラセボ 治療期 II 期: テネリグリプチン 20 mg（40 mg へ増量可 [b)]） 1 日 1 回，経口投与	148 名 TNL群[c)] :77名 P群[d)]:71名 TNL/TNL群[e)]: 77名 P/TNL群(II期)[f)]: 63 名	治療期 I 期: 16 週 治療期 II 期: 36 週	［5.3.5.4—1］ 参考資料
TA-7284-11	カナグリフロジン（TA-7284）の 2 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用投与における二重盲検比較試験（第 IV 相）	2 型糖尿病患者	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	カナグリフロジン 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回，経口投与	146 名 CANA 群 76 名， プラセボ群 70 名	16 週	［5.3.5.4—2］ 参考資料
TA-7284-10	TA-7284 とテネリグリプチンの健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（薬物相互作用試験）	健康成人男性	非盲検 上乗せ（被相互作用薬単回投与，相互作用薬反復投与）試験	［Group 1］ 試験期間 I : カナグリフロジン 200 mg，単回，経口投与 試験期間 II : カナグリフロジン 200 mg，単回，経口投与，テネリグリプチン 40 mg，1 日 1 回（9 日間），経口投与 ［Group 2］ 試験期間 I : テネリグリプチン 40 mg，単回，経口投与 試験期間 II : テネリグリプチン 40 mg，単回，経口投与, カナグリフロジン 200 mg, 1 日 1 回 (9 日間)，経口投与	［Group 1］ 25 名 ［Group 2］ 19 名	［Group 1］ 試験期間 I : 単回投与 試験期間 II : 9 日間（7 日目併用投与） ［Group 2］ 試験期間 I : 単回投与 試験期間 II : 9 日間（7 日目併用投与）	［5.3.3.4—1］ 参考資料

a) テネリグリプチン及びカナグリフロジン併用期間，b) 治療期 28 週後以降効果が不十分な場合は，次回規定来院時に 20 mg から 40 mg へ増量した（増量は治療期 36 週後までとした），c) 治療期 I 期のテネリグリプチン投与群，d) 治療期 I 期のプラセボ投与群，e) 治療期 I 期にテネリグリプチンを服用した投与群，f) 治療期 I 期にプラセボ，II 期にテネリグリプチンを服用した投与群（治療期 II 期のみ）
TNL：テネリグリプチン，P：プラセボ，CANA：カナグリフロジン

2.5.1.5　試験のデザイン，実施，解析に関して，現行の標準的方法との一致点，不一致点

MT-2412 の開発に当たり実施した臨床試験のデザインについては表 2.5.1.4－1 に示した．

テネリグリプチン 20 mg 又はカナグリフロジン 100 mg で血糖コントロール不十分な患者に対し，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg 併用時の有効性を検証するため，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J02 試験を実施した．また，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg の長期併用時の安全性を検討するため，MT-2412-J01 試験を実施した．これらの臨床試験の実施に際しては，「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 22 年 7 月 9 日付　薬食審査発 0709 第 1 号）及び「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日付　薬審第 592 号）を参考にした．

MT-2412-J04 試験については，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号），「医薬品の臨床薬物動態試験について」（平成 13 年 6 月 1 日　医薬審発第 796 号）及び「薬物相互作用の検討方法について」（平成 13 年 6 月 4 日　医薬審発第 813 号）を参考に実施した．

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発の概観

MT-2412 は経口投与のフィルムコーティング錠であり，単剤であるテネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg と同様，[redacted]である．外観については，[redacted]を考慮してうすい橙色とした．

テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物は，水，崩壊試験第 1 液及び崩壊試験第 2 液に対する溶解度（20±1°C）がいずれも[redacted]mg/mL 以上で，溶けやすい化合物である．一方，カナグリフロジン水和物は，溶解性に[redacted]，[redacted]化合物である［2.7.1.1.1］．MT-2412 は[redacted]を基に製剤開発を行い，[redacted]，[redacted]，[redacted]コーティングする製造法とした．

MT-2412 と両単剤併用時の生物学的同等性は,「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）を参考に，溶出試験及びヒトにおける生物学的同等性試験（MT-2412-J04 試験）により評価した．

2.5.2.2　配合剤と単剤併用時の生物学的同等性

標準製剤（MP-513，TA-7284）及び試験製剤（MT-2412）について，溶出挙動の類似性を評価した．溶出試験の試験液（パドル法の回転数）は，pH1.2（50 rpm），[redacted]（50 rpm），pH6.8（50 rpm）及び水（50 rpm）を用いた．更に，難溶性薬物であるカナグリフロジン水和物については[redacted]を[redacted]%添加した pH1.2（50 rpm），[redacted]（50 rpm）及び pH6.8（50 及び 100 rpm）も用いた．いずれの試験条件においても標準製剤及び試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された［2.7.1.2.1］.

MP-513 及び TA-7284 の単剤併用に対する MT-2412 の生物学的同等性を，健康成人男性志願者を対象に検討した（MT-2412-J04 試験）．テネリグリプチン未変化体及びカナグリフロジン未変化体について，生物学的同等性判定パラメータである血漿中濃度−時間曲線下面積（以下，AUC）$_{0\text{-}72h}$ 及び最高血漿中濃度（以下，C_{max}）の対数値の LSMean の差の 90%信頼区間（以下，CI）は，生物学的同等性判定基準である log(0.80)～log(1.25)の範囲内にあった．したがって，MT-2412 は MP-513 及び TA-7284 の単剤併用と生物学的に同等であると判定した［2.7.1.2.2］.

2.5.2.3　配合剤投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響

MT-2412 を経口投与した際の薬物動態に及ぼす食事の影響について，健康成人男性志願者を対象に検討した（MT-2412-J04 試験）．テネリグリプチン未変化体の薬物動態パラメータは空腹時投与に比べて食後投与で末端消失相の消失速度定数（K_{el}）及び末端消失相の半減期（$t_{1/2}$）は有意な差を認めなかったが，$AUC_{0\text{-}72h}$，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は低下し，最高血漿中濃度到達時

間（t_{max}）及び平均滞留時間（MRT）は延長した．C_{max} では 20%を超える低下が認められたが，吸収量の指標となる $AUC_{0\text{-}72h}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の低下は 10%未満であり，食事による大きな影響を受けなかった．食事の摂取により MT-2412 投与後のテネリグリプチン未変化体の吸収速度に影響を与えると考えられたが，薬物の総吸収量を反映する指標である AUC に大きな影響を与えず，カナグリフロジン未変化体の薬物動態パラメータは食事による明確な影響を受けなかった．以上のことから，MT-2412 を 1 日 1 回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響は臨床的に意義のない程度であり，食後投与においても食前投与と同様の有効性及び安全性が期待できると考えられた［2.7.1.2.3］.

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

カナグリフロジンとテネリグリプチンの薬物相互作用試験（TA-7284-10 試験）を実施し，薬物動態学的相互作用及び探索的な薬力学的相互作用を検討した．MT-2412 は，テネリグリプチンとして 20 mg，カナグリフロジンとして 100 mg を含有する配合剤であるが，本試験の用量は，テネリグリプチンは 40 mg，カナグリフロジンは 200 mg を用いた．

カナグリフロジン未変化体の $AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比（テネリグリプチン併用投与時／単独投与時）の 90%CI 並びにテネリグリプチン未変化体の $AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比（カナグリフロジン併用投与時／単独投与時）の 90%CI は，いずれもあらかじめ設定した 0.8～1.25 の範囲内であり，カナグリフロジンとテネリグリプチンとの間に薬物動態学的相互作用はないと判定した．一方，MT-2412 の 2 倍に相当するカナグリフロジン 200 mg の反復投与条件下においてテネリグリプチン 40 mg を併用投与したときの活性型 GLP-1 濃度及び総 GLP-1 濃度は増加し，$AUC_{0\text{-}4h}$ 及び $AUC_{0\ 5\text{-}4h}$ の明らかな増加が認められた［2.7.2.2.1］．

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験

カナグリフロジン 100 mg 単剤治療で効果不十分な患者に対し，テネリグリプチン 20 mg を 24 週間併用した際の有効性は MT-2412-J02 試験から，テネリグリプチン 20 mg 単剤治療で効果不十分な患者に対し，カナグリフロジン 100 mg を 24 週間併用した際の有効性は MT-2412-J03 試験から評価した．また，テネリグリプチン 20 mg とカナグリフロジン 100 mg を長期投与（52 週間）した際の有効性は MT-2412-J01 試験から評価した．

MT-2412 の 2 型糖尿病患者に対する有効性を評価した臨床試験を表 2.5.4.1－1 に示した．

表 2.5.4.1－1　有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号	試験名	投与群	基礎治療薬	上乗せ薬	試験の種類 評価期間	添付資料 番号
MT-2412-J02	テネリグリプチン 上乗せ検証的試験	プラセボ群 MP-513 群	TA-7284	プラセボ MP-513	二重盲検 24 週間	［5.3.5.1—1］ 評価資料
MT-2412-J03	カナグリフロジン 上乗せ検証的試験	プラセボ群 TA-7284 群	MP-513	プラセボ TA-7284	二重盲検 24 週間	［5.3.5.1—2］ 評価資料
MT-2412-J01	長期投与試験	—	MP-513	TA-7284	非盲検 52 週間	［5.3.5.2—1］ 評価資料

2.5.4.2　試験デザイン及び試験方法

有効性評価に用いた臨床試験のデザイン，選択・除外基準などの試験概要は［2.7.6］に要約し，詳細な説明を個別の臨床試験総括報告書に記載した．

2.5.4.2.1　検討した被験者集団

MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験では，食事療法及び運動療法に加えてテネリグリプチン 20 mg 単剤治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした．MT-2412-J02 試験では，食事療法及び運動療法に加えてカナグリフロジン 100 mg 単剤治療で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした．MT-2412 は，市販後においても同様な患者に使用されることが想定される．

有効性評価に用いた臨床試験（MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験）における試験対象集団の人口統計学的及び基準値の特性を［2.7.3.3.1.1］に示した．MT-2412-J02 試験における空腹時血糖が他の試験と比較して低かったが，これは基礎治療薬であるカナグリフロジン 100 mg が MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験の基礎治療薬であるテネリグリプチン 20 mg に比べ，空腹時血糖を下げる作用が大きいことに起因していると考えられる［カナグル錠　初回承認時　M2.7.3.3.2］［テネリア錠　初回承認時　M2.7.3.3.2］．その他の被験者背景において，試験間及び投与群間で大きな差は認めなかった．

2.5.4.2.2　試験デザイン

MT-2412-J02 試験及び MT-2412-J03 試験は，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較法により実施した．単盲検下にてプラセボを 4 週間投与する観察期間の後，すべての選択基準を満たし，かつすべての除外基準に抵触していない被験者をランダム化した．MT-2412-J01 試験は非盲検下で実施した．

治療期間は，「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 22 年 7 月 9 日付　薬食審査発 0709 第 1 号）及び「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日付　薬審第 592 号）を参考とし，検証的試験では HbA1c を評価するのに十分な期間として 24 週間，長期投与試験では長期使用時の安全性及び有効性を評価する期間として 52 週間を設定した．

2.5.4.2.3　有効性の評価項目

検証的試験の主要評価項目は，過去 1，2 ヶ月間の平均血糖値を反映する指標であり，血糖コントロール状態を反映する最も重要な指標である HbA1c を設定した．また，HbA1c を補完する重要な指標として，空腹時血糖，食後 2 時間血糖，HbA1c コントロール目標達成率などを設定した．糖尿病患者の多くが肥満，高血圧，脂質代謝異常を伴っており，細小血管合併症及び大血管合併症の発症予防，進展抑制のためには血糖コントロールに加えて体重，血圧，血中脂質の管理を行っていく必要がある［4］．そこで，本試験でも血糖関連指標に加え，体重，血圧，脂質などを評価項目として設定した．更に食後の血糖，インスリン，C-ペプチド及びグルカゴンの変動などを評価するため，食事負荷試験を実施した．有効性評価項目の要約を［2.7.3.1.2］に記載した．

2.5.4.2.4　解析対象及び解析方法

有効性評価に用いた臨床試験（MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験）における有効性の主な解析対象集団は，最大の解析対象集団（FAS）とした．有効性の解析対象の定義及び解析方法は，［2.7.3.1.3］に記載した．

2.5.4.3　有効性の検討

2.5.4.3.1　HbA1c

MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験における HbA1c 変化量を表 2.5.4.3－1 に示した．

(1) テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

治療期間終了時における観察期間終了日からの HbA1c 変化量｛LSMean±標準誤差（以下，SE)｝は，MP-513 群 -0.94±0.08%，プラセボ群 0.00±0.08%であった．HbA1c 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は -0.94±0.11%であり，MP-513 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下を認めた（p<0.001）．

(2) カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

治療期間終了時における観察期間終了日からの HbA1c 変化量（LSMean±SE）は，TA-7284 群 -0.97±0.10%，プラセボ群 -0.10±0.10%であった．HbA1c 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は -0.88±0.14%であり，TA-7284 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下を認めた（p<0.001）．

(3) 長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

治療期間終了時におけるベースライン日からの HbA1c 変化量｛平均値±標準偏差（以下，SD)｝は -0.99±0.84%であり，95%CI は -1.12～-0.85%であった（95%CI は 0 を含まなかった）．

表 2.5.4.3－1　HbA1c 変化量（%）

試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象被験者数	投与前値		治療期間終了時における投与前値からの変化量 [1]								
							LS Mean[2]	SE	プラセボ群との比較				平均値	SD	平均値の95%CI
					平均値	SD			LSMean[2]	SE	LSMean[2]の95%CI	p 値			
MT-2412-J02	二重盲検	24 週	プラセボ群	77	8.09	0.85	0.00	0.08	－	－	－	－	-0.02	0.86	-0.21, 0.18
			MP-513 群	77	7.98	0.80	-0.94	0.08	-0.94	0.11	-1.16, -0.72	<0.001	-0.93	0.51	-1.05, -0.82
MT-2412-J03	二重盲検	24 週	プラセボ群	68	7.87	0.83	-0.10	0.10	－	－	－	－	-0.03	0.98	-0.26, 0.21
			TA-7284 群	70	8.18	0.90	-0.97	0.10	-0.88	0.14	-1.15, -0.60	<0.001	-1.04	0.79	-1.23, -0.85
MT-2412-J01	非盲検	52 週	－	153	8.14	0.94	－	－	－	－	－	－	-0.99	0.84	-1.12,-0.85

SD：標準偏差，SE：標準誤差，CI：信頼区間

1) 治療期間終了時の集計は last observation carried forward を適用した

2) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：投与前値）による LSMean

5.3.5.1―1　表 11.4.1－1，14.2.1，14.2.4，5.3.5.1―2　表 11.4.1－1，14.2.1，14.2.4 及び 5.3.5.2―1　表 11.4.1－1 より引用（一部改変）

2.5.4.3.2　空腹時血糖

MT-2412-J02 試験, MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験における空腹時血糖変化量を表 2.5.4.3－2 に示した.

(1) テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

治療期間終了時における観察期間終了日からの空腹時血糖変化量（LSMean±SE）は, MP-513 群 -5.6±2.7 mg/dL，プラセボ群 10.0±2.8 mg/dL であった．空腹時血糖変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は -15.6±3.9 mg/dL であり，MP-513 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下を認めた（$p<0.001$）.

(2) カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

治療期間終了時における観察期間終了日からの空腹時血糖変化量（LSMean±SE）は, TA-7284 群 -34.9±3.4 mg/dL，プラセボ群 3.9±3.5 mg/dL であった．空腹時血糖変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は -38.8±4.9 mg/dL であり，TA-7284 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下を認めた（$p<0.001$）.

(3) 長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

治療期間終了時におけるベースライン日からの空腹時血糖変化量（平均値±SD）は -38.6±29.8 mg/dL であり，95%CI は -43.4～-33.9 mg/dL であった（95%CI は 0 を含まなかった）.

表 2.5.4.3－2　空腹時血糖変化量（mg/dL）

試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象被験者数	投与前値		治療期間終了時における投与前値からの変化量[1]								
							LS Mean[2]	SE	プラセボ群との比較				平均値	SD	平均値の95%CI
					平均値	SD			LSMean[2]	SE	LSMean[2]の95%CI	p 値			
MT-2412-J02	二重盲検	24 週	プラセボ群	76	151.0	25.0	10.0	2.8	－	－	－	－	9.8	26.9	3.6, 15.9
			MP-513 群	77	148.5	21.2	-5.6	2.7	-15.6	3.9	-23.3, -7.9	<0.001	-5.4	21.6	-10.3, -0.5
MT-2412-J03	二重盲検	24 週	プラセボ群	67	167.0	33.6	3.9	3.5	－	－	－	－	5.3	34.6	-3.1, 13.7
			TA-7284 群	69	173.9	30.6	-34.9	3.4	-38.8	4.9	-48.5, -29.2	<0.001	-36.4	27.5	-43.0, -29.8
MT-2412-J01	非盲検	52 週	－	152	177.1	34.8	－	－	－	－	－	－	-38.6	29.8	-43.4, -33.9

SD：標準偏差，SE：標準誤差，CI：信頼区間

1) 治療期間終了時の集計は last observation carried forward を適用した

2) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：投与前値）による LSMean

5.3.5.1―1　表 11.4.1－3，14.2.5，5.3.5.1―2　表 11.4.1－3，14.2.5 及び 5.3.5.2―1　表 11.4.1－2 より引用（一部改変）

2.5.4.3.3　食後 2 時間血糖

MT-2412-J02 試験, MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験における食後 2 時間血糖変化量を表 2.5.4.3－3 に示した.

(1) テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

24 週後における観察期間終了日からの食後 2 時間血糖変化量(LSMean±SE)は, MP-513 群 -35.3±4.3 mg/dL，プラセボ群 2.3±4.5 mg/dL であった．食後 2 時間血糖変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は -37.6±6.2 mg/dL であり，MP-513 群はプラセボ群に対し統計学的に有意な低下を認めた（p<0.001）.

(2) カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

24 週後における観察期間終了日からの食後 2 時間血糖変化量（LSMean±SE）は，TA-7284 群 -60.1±4.9 mg/dL，プラセボ群 -9.2±5.1 mg/dL であった．食後 2 時間血糖変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は -50.9±7.1 mg/dL であり，TA-7284 群はプラセボ群に対し統計学的に有意な低下を認めた（p<0.001）.

(3) 長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

52 週後におけるベースライン日からの食後 2 時間血糖変化量（平均値±SD）は -60.7±55.3 mg/dL であり，95%CI は -69.9～-51.5 mg/dL であった（95%CI は 0 を含まなかった）.

表 2.5.4.3－3　食後 2 時間血糖変化量（mg/dL）

試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象被験者数	投与前値		治療期間終了時における投与前値からの変化量[1]								
							LS Mean[2]	SE	プラセボ群との比較				平均値	SD	平均値の 95%CI
					平均値	SD			LSMean[2]の	SE	95%CI	p 値			
MT-2412-J02	二重盲検	24 週	プラセボ群	65	232.6	45.6	2.3	4.5	－	－	－	－	2 2	44.8	-8.9, 13.3
			MP-513 群	73	232 2	44.7	-35.3	4.3	-37.6	6.2	-49.9, -25.2	<0.001	-35.2	34.3	-43.2, -27.2
MT-2412-J03	二重盲検	24 週	プラセボ群	61	247 1	56.0	-9.2	5.1	－	－	－	－	-6.9	54.6	-20.9, 7.0
			TA-7284 群	67	256 1	45.6	-60.1	4.9	-50.9	7.1	-64.9, -36.9	<0.001	-62.2	38.1	-71.5, -52.9
MT-2412-J01	非盲検	52 週	－	141	254.7	60.3	－	－	－	－	－	－	-60.7	55.3	-69.9, -51.5

SD：標準偏差，SE：標準誤差，CI：信頼区間

1) 治療期間終了時は MT-2412-J02，MT-2412-J03 は 24 週後の結果，MT-2412-J01 は 52 週後の結果を採用した

2) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：投与前値）による LSMean

5.3.5.1―1　表 11.4.1－16，14.2.16，5.3.5.1―2　表 11.4.1－16，14.2.16 及び 5.3.5.2―1　表 11.4.1－16 より引用（一部改変）

2.5.4.3.4　空腹時グルカゴン，食後グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$

MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験における，空腹時グルカゴン及び食後グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量を表 2.5.4.3－4 及び表 2.5.4.3－5 に示した．

(1) テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

治療期間終了時における観察期間終了日からの空腹時グルカゴン変化量（LSMean±SE）は，MP-513 群 5.3±2.6 pg/mL，プラセボ群 8.4±2.6 pg/mL であった．空腹時グルカゴン変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は -3.0±3.7 pg/mL であり，MP-513 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な差を認めなかった．

24 週後における観察期間終了日からの食後グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量（LSMean±SE）は，MP-513 群 2.5±5.7 hour･pg/mL，プラセボ群 23.5±6.0 hour･pg/mL であった．食後グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は -21.1±8.3 hour･pg/mL であり，MP-513 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下を認めた（p=0.012）．

(2) カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

治療期間終了時における観察期間終了日からの空腹時グルカゴン変化量（LSMean±SE）は，TA-7284 群 5.7±2.1 pg/mL，プラセボ群 8.5±2.1 pg/mL であった．空腹時グルカゴン変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は -2.7±3.0 pg/mL であり，TA-7284 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な差を認めなかった．

24 週後における観察期間終了日からの食後グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量（LSMean±SE）は，TA-7284 群 13.6±4.4 hour･pg/mL，プラセボ群 24.2±4.6 hour･pg/mL であった．食後グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は -10.6±6.4 hour･pg/mL であり，TA-7284 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な差を認めなかった．

(3) 長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

治療期間終了時におけるベースライン日からの空腹時グルカゴン変化量（平均値±SD）は -0.6±22.1 pg/mL であり，95%CI は -4.1～2.9 pg/mL であった（95%CI は 0 を含んだ）．

52 週後におけるベースライン日からの食後グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量（平均値±SD）は -6.7±41.6 hour･pg/mL であり，95%CI は -13.7～0.3 hour･pg/mL であった（95%CI は 0 を含んだ）．

表 2.5.4.3－4　空腹時グルカゴン変化量（pg/mL）

試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象被験者数	投与前値		治療期間終了時における投与前値からの変化量[1]								
							LS Mean[2]	SE	プラセボ群との比較				平均値	SD	平均値の95%CI
					平均値	SD			LSMean[2]	SE	LSMean[2]の95%CI	p 値			
MT-2412-J02	二重盲検	24 週	プラセボ群	76	121.5	19.3	8.4	2.6	－	－	－	－	8.5	21.7	3.5, 13.4
			MP-513 群	77	122.3	20.2	5.3	2.6	-3.0	3.7	-10.3, 4.2	0.409	5.2	24.8	-0.4, 10.8
MT-2412-J03	二重盲検	24 週	プラセボ群	67	121.4	19.4	8.5	2.1	－	－	－	－	7.2	22.3	1.8, 12.6
			TA-7284 群	69	116.7	21.3	5.7	2.1	-2.7	3.0	-8.6, 3.1	0.355	7.0	17.9	2.7, 11 3
MT-2412-J01	非盲検	52 週	－	152	125.3	21.8	－	－	－	－	－	－	-0.6	22.1	-4.1, 2.9

SD：標準偏差，SE：標準誤差，CI：信頼区間
1) 治療期間終了時の集計は last observation carried forward を適用した
2) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：投与前値）による LSMean
5.3.5.1―1　表 11.4.1－11，14.2.11，5.3.5.1―2　表 11.4.1－11，14.2.11 及び 5.3.5.2―1　表 11.4.1－11 より引用（一部改変）

表 2.5.4.3－5　食後グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量（hour･pg/mL）

試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象被験者数	投与前値		治療期間終了時における投与前値からの変化量[1]								
							LS Mean[2]	SE	プラセボ群との比較				平均値	SD	平均値の95%CI
					平均値	SD			LSMean[2]	SE	LSMean[2]の95%CI	p 値			
MT-2412-J02	二重盲検	24 週	プラセボ群	65	268.3	47.5	23.5	6.0	－	－	－	－	24.2	48.5	12.1, 36.2
			MP-513 群	73	272.1	48.0	2.5	5.7	-21.1	8.3	-37.4, -4.8	0.012	1.9	52.2	-10.3, 14.1
MT-2412-J03	二重盲検	24 週	プラセボ群	61	255.0	41.0	24.2	4.6	－	－	－	－	22.7	42.1	11 9, 33 5
			TA-7284 群	67	247.8	46.8	13.6	4.4	-10.6	6.4	-23.3, 2.0	0.099	14.9	37.9	5.7, 24.2
MT-2412-J01	非盲検	52 週	－	140	270.8	49.1	－	－	－	－	－	－	-6.7	41.6	-13.7, 0.3

SD：標準偏差，SE：標準誤差，CI：信頼区間，AUC：血漿中濃度−時間曲線下面積
1) 治療期間終了時は MT-2412-J02，MT-2412-J03 は 24 週後の結果，MT-2412-J01 は 52 週後の結果を採用した
2) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：投与前値）による LSMean
5.3.5.1―1　表 11.4.1－23，14.2.23，5.3.5.1―2　表 11.4.1－23，14.2.23 及び 5.3.5.2―1　表 11.4.1－24 より引用（一部改変）

2.5.4.3.5　体重

MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験における，体重変化量及び変化率を表 2.5.4.3－6 及び表 2.5.4.3－7 に示した．

(1) テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

治療期間終了時における観察期間終了日からの体重変化量及び変化率（LSMean±SE）は，MP-513 群 0.11±0.20 kg 及び 0.09±0.29%，プラセボ群 -0.98±0.20 kg 及び -1.34±0.29%であった．体重変化量及び変化率のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，それぞれ 1.09±0.29 kg 及び 1.43±0.41%であり，いずれもプラセボ群は MP-513 群に対して統計学的に有意な減少を認めた（いずれも $p<0.001$）

体重減少はカナグリフロジンに特徴的な作用であり，尿中グルコース排泄量（以下，UGE）増加に伴うカロリーロスが寄与していると考えられる［3］．治療期間終了時における観察期間終了日からの空腹時尿中グルコース／クレアチニン比変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は -7.22±4.04 mg/mg.CRE であり，プラセボ群に対して，MP-513 群で空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の減少が認められた．テネリグリプチン 20 mg を併用することでカナグリフロジン単独投与に比べて血糖が低下した結果，空腹時尿中グルコース／クレアチニン比が減少したことから，プラセボ群で認められた体重減少が MP-513 群では認められなかったと考えられる．また，観察期間終了日の空腹時尿中グルコース／クレアチニン比（平均値）は MP-513 群及びプラセボ群でそれぞれ 56.86 mg/mg.CRE 及び 64.07 mg/mg.CRE であり，観察期間終了日から MP-513 群の空腹時尿中グルコース／クレアチニン比がプラセボ群と比較し低い値を示していたことも要因と考えられる．

(2) カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

治療期間終了時における観察期間終了日からの体重変化量及び変化率（LSMean±SE）は，TA-7284 群 -2.29±0.22 kg 及び -3.32±0.31%，プラセボ群 -0.78±0.23 kg 及び -0.99±0.31%であった．体重変化量及び変化率のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，それぞれ -1.51±0.32 kg 及び -2.33±0.44%であり，いずれも TA-7284 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な減少を認めた（いずれも $p<0.001$）．

(3) 長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

治療期間終了時におけるベースライン日からの体重変化量及び変化率（平均値±SD）は -2.86±3.46 kg 及び -3.92±3.81%であり，95%CI はそれぞれ -3.42～-2.31 kg 及び -4.53～-3.31%であった（いずれも 95%CI は 0 を含まなかった）．

表 2.5.4.3－6　体重変化量（kg）

試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象被験者数	投与前値		治療期間終了時における投与前値からの変化量 1)								
									プラセボ群との比較				平均値	SD	平均値の95%CI
					平均値	SD	LS Mean2)	SE	LS Mean2)	SE	LSMean2)の95%CI	p 値			
MT-2412-J02	二重盲検	24 週	プラセボ群	76	73.58	15.86	-0.98	0.20	－	－	－	－	-0.98	1.68	-1.36, -0.60
			MP-513 群	77	72.32	12.08	0.11	0.20	1.09	0.29	0 52, 1.66	<0.001	0 11	1.85	-0.31, 0.53
MT-2412-J03	二重盲検	24 週	プラセボ群	67	73.35	12.98	-0.78	0.23	－	－	－	－	-0.79	2 11	-1.30, -0.27
			TA-7284 群	69	71.68	15.79	-2.29	0.22	-1.51	0.32	-2.15, -0.88	<0.001	-2.28	1.59	-2.66, -1.90
MT-2412-J01	非盲検	52 週	－	152	72.08	14.91			－	－	－	－	-2.86	3.46	-3.42, -2.31

SD：標準偏差，SE：標準誤差，CI：信頼区間
1) 治療期間終了時の集計は last observation carried forward を適用した
2) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：投与前値）による LSMean
5.3.5.1―1　表 11.4.1－6，14.2.6，5.3.5.1―2　表 11.4.1－6，14.2.6 及び 5.3.5.2―1　表 11.4.1－5 より引用（一部改変）

表 2.5.4.3－7　体重変化率（%）

試験番号	試験デザイン	投与期間	投与群	解析対象被験者数	投与前値（kg）		治療期間終了時における投与前値からの変化率 1)								
									プラセボ群との比較				平均値	SD	平均値の95%CI
					平均値	SD	LS Mean2)	SE	LS Mean2)	SE	LSMean2)の95%CI	p 値			
MT-2412-J02	二重盲検	24 週	プラセボ群	76	73.58	15.86	-1.34	0.29	－	－	－	－	-1.33	2.32	-1.86, -0.80
			MP-513 群	77	72.32	12.08	0.09	0.29	1.43	0.41	0.63, 2 23	<0.001	0.09	2.67	-0.52, 0.69
MT-2412-J03	二重盲検	24 週	プラセボ群	67	73.35	12.98	-0.99	0.31	－	－	－	－	-0.98	2.74	-1.65, -0.32
			TA-7284 群	69	71.68	15.79	-3.32	0.31	-2.33	0.44	-3.20, -1.45	<0.001	-3.33	2.40	-3.91, -2.76
MT-2412-J01	非盲検	52 週	－	152	72.08	14.91	－	－	－	－	－	－	-3.92	3.81	-4.53, -3.31

SD：標準偏差，SE：標準誤差，CI：信頼区間
1) 治療期間終了時の集計は last observation carried forward を適用した
2) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：投与前値）による LSMean
5.3.5.1―1　表 11.4.1－7，14.2.7，5.3.5.1―2　表 11.4.1－7，14.2.7 及び 5.3.5.2―1　表 11.4.1－6 より引用（一部改変）

2.5.4.4　部分集団における有効性の検討

有効性の評価項目である HbA1c 変化量について，投与前の HbA1c，同意取得年齢，性別，body mass index（以下，BMI），推算糸球体ろ過量（以下，eGFR），homeostasis model assessment（以下，HOMA）-β，HOMA-R（MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験のみ），罹病期間，糖尿病合併症，高血圧症合併症，脂質異常症合併症，Wash-out した糖尿病治療薬，体重及び空腹時 C-ペプチドを層別因子とした部分集団解析を行った［2.7.3.3.3］.

MT-2412-J02 試験においては，観察期間終了日の HbA1c が高い方，HOMA-β が低い方が，プラセボ群と比較し HbA1c の低下の程度が大きかった.

MT-2412-J03 試験においては, 観察期間終了日の HbA1c が高い方, 同意取得年齢が低い方, BMI が高い方，HOMA-R が高い方，罹病期間が短い方，体重が重い方及び空腹時 C-ペプチドが高い方が，プラセボ群と比較し HbA1c の低下の程度が大きかった.

MT-2412-J01 試験においては, ベースライン日の HbA1c が高い方, eGFR が高い方, HOMA-R が高い方，罹病期間が短い方及び空腹時 C-ペプチドが高い方が，ベースライン日からの HbA1c の低下の程度が大きかった.

いずれの試験においても投与前の HbA1c が高いほど, HbA1c の低下の程度が大きかった. また，HbA1c の低下の程度に偏りがあった層別区分のうち，最もその程度が小さかった層別区分は MT-2412-J01 試験の HbA1c<8.0%の区分であったが, HbA1c 変化量（平均値）は -0.54%, 95%CI は -0.65～-0.43%であった.

以上のことから，いずれの層別区分でも HbA1c の低下を認め，MP-513 及び TA-7284 併用において HbA1c 低下作用が著しく減弱する層別因子はなかった.

2.5.4.5　効果の持続，耐薬性

効果の持続及び耐薬性については，52 週間評価の MT-2412-J01 試験における HbA1c，空腹時血糖及び食後 2 時間血糖を基に評価した［2.7.3.5］.

HbA1c は，12 週後まで経時的に低下し，その後 52 週後まで持続した．空腹時血糖は，4 週後に低下し，その後 52 週後まで持続した．食後 2 時間血糖は，24 週後で低下を認め，52 週後まで持続した.

以上のことから，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg を 52 週間併用した際の HbA1c 並びに空腹時及び食後の血糖降下作用は 52 週間持続することが示された.

2.5.4.6　有効性のまとめ

(1) 血糖降下作用

MT-2412-J02 試験及び MT-2412-J03 試験において，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg を 1 日 1 回 24 週間併用した際の HbA1c 変化量は, いずれの試験においてもプラセボ群に対して有意な低下を認めた．また，空腹時血糖及び食後 2 時間血糖も同様に，プラセボ群に対して有意な低下を認めており，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg を併用することによる良好な HbA1c の低下は，空腹時血糖及び食後血糖両方の低下作用によるものと考えられる．また，テネリグリプチン 20 mg を上乗せした MT-2412-J02 試験において，食後グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ はプラセボ群に対して有意な低下を認め，カナグリフロジン 100 mg を上乗せした MT-2412-J03 試験では，食後グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ はプラセボ群に対して上昇を認めなかった．

以上のことから，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg を 1 日 1 回併用投与することにより良好な血糖降下作用が期待できると考えられる．

(2) 効果の持続

MT-2412-J01 試験において，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg を 52 週間併用した際に，52 週にわたり良好な血糖降下作用が認められた．

以上のことから，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg を併用投与した際の血糖降下作用は 52 週間減弱することなく持続すると考えられる．

(3) 部分集団における血糖降下作用

HbA1c 変化量の部分集団解析の結果，投与前の HbA1c が高いほど，HbA1c 低下の程度が大きかった．また，HbA1c 低下の程度に偏りがあった層別区分のうち，最もその程度が小さかった層別区分においても HbA1c の低下を認めた．

以上のことから，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg の併用投与において，HbA1c の低下作用が著しく減弱する層別因子はないと考えられる．

(4) 体重への影響

MT-2412-J03 試験において，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg を 24 週間併用した際の体重変化量は，プラセボ群に対し有意な減少を認めた．一方，MT-2412-J02 試験ではプラセボ群で MP-513 群に対し有意な減少を示し，MP-513 群は投与前値と比較して明らかな変動は認められなかった．MT-2412-J02 試験では，カナグリフロジン 100 mg にテネリグリプチン 20 mg を併用することにより，カナグリフロジン 100 mg 単独投与に比べて血糖が低下した結果，空腹時尿中グルコース／クレアチニン比が減少したため，プラセボ群で認められた体重減少が MP-513 群では認められなかったと考えられる．また，観察期間終了日から MP-513 群の空腹時尿中グルコース／クレアチニン比がプラセボ群と比較し低い値を示していたことも要因と考えられる．

以上のことから，テネリグリプチン 20 mg にカナグリフロジン 100 mg を上乗せすることで，体重を減少させると考えられる．

以上より,テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg の 1 日 1 回併用投与は，食事療法及び運動療法に加えてテネリグリプチン単剤治療又はカナグリフロジン単剤治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者において，HbA1c，空腹時血糖及び食後血糖の降下作用を 52 週間減弱せずに持続することが示された．HbA1c，空腹時血糖に加え，食後血糖の降下作用も示されたことから，細小血管障害に加え大血管障害の抑制にも寄与すると考えられる．

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価計画

MT-2412 の安全性は，2 型糖尿病患者を対象とし，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg を併用投与したテネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験），カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）及び長期投与試験（MT-2412-J01 試験）を用いて評価した．MT-2412 の安全性データを補完する目的で，テネリグリプチンのインスリン製剤併用試験（3000-A15 試験）及びカナグリフロジンのインスリン製剤併用検証的試験（TA-7284-11 試験）を参考資料とした．健康成人男性を対象とし，MT-2412 を投与又はテネリグリプチン及びカナグリフロジンを併用投与した生物学的同等性及び食事の影響試験（MT-2412-J04 試験）並びに薬物相互作用試験（TA-7284-10 試験）の安全性は［2.7.6.1］及び［2.7.6.2］に示した．安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.5.1－1 に示した．

テネリグリプチン 20 mg 又はカナグリフロジン 100 mg 単剤治療で血糖コントロールが不十分な患者に対して，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg を 24 週間併用した際の安全性は MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J02 試験から評価した．

また，テネリグリプチン 20 mg とカナグリフロジン 100 mg を長期投与（52 週間）した際の安全性は MT-2412-J01 試験から評価した．

MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験は，治験デザインや評価期間，上乗せ治験薬が異なるが，いずれもテネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg を併用した際の安全性を評価している．このことから，これらの試験結果を統合し，評価対象被験者数を増やすことによって，より包括的な安全性評価が可能になると考え，統合解析（第 III 相統合）を実施した．

テネリグリプチン及びカナグリフロジンは本邦において「2 型糖尿病」を効能・効果として承認されているが，いずれもインスリン製剤と併用投与時の日本人における有効性及び安全性は検討されていない．そこで，製造販売後臨床試験として，テネリグリプチンのインスリン製剤併用試験（3000-A15 試験）及びカナグリフロジンのインスリン製剤併用検証的試験（TA-7284-11 試験）を実施し，インスリン製剤併用時の有効性及び安全性を評価した．また，テネリグリプチン及びカナグリフロジンはインスリン製剤と併用する際に低血糖のリスクが増加するおそれがあることから，それぞれの添付文書において注意喚起している．両剤を含有する MT-2412 がインスリン製剤と併用された際の低血糖リスクを 3000-A15 試験及び TA-7284-11 試験の結果に基づき評価した．本試験の安全性データは 2.5.5.8.2 及び 2.5.5.8.3 に記述した．

表 2.5.5.1－1　安全性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号	試験名	投与群	基礎治療薬	上乗せ薬	試験の種類 評価期間	添付資料 番号
MT-2412-J02	テネリグリプチン 上乗せ検証的試験	プラセボ群	TA-7284	プラセボ	二重盲検 24 週間	[5.3.5.1—1] 評価資料
		MP-513 群		MP-513		
MT-2412-J03	カナグリフロジン 上乗せ検証的試験	プラセボ群	MP-513	プラセボ	二重盲検 24 週間	[5.3.5.1—2] 評価資料
		TA-7284 群		TA-7284		
MT-2412-J01	長期投与試験	—	MP-513	TA-7284	非盲検 52 週間	[5.3.5.2—1] 評価資料
3000-A15	テネリグリプチン のインスリン製剤 併用試験	プラセボ群	インスリン 製剤	プラセボ	治療期 I 期： 二重盲検 16 週間	[5.3.5.4—1] 参考資料
		TNL 群		MP-513		
		P／TNL 群(II 期) [a)]		MP-513	治療期 II 期： 非盲検 36 週間	
		TNL／TNL 群 [b)]				
TA-7284-11	カナグリフロジン のインスリン製剤 併用検証的試験	プラセボ群	インスリン 製剤	プラセボ	二重盲検 16 週間	[5.3.5.4—2] 参考資料
		CANA 群		TA-7284		

a) 治療期 I 期にプラセボ，II 期にテネリグリプチンを服用した投与群（治療期 II 期のみ），b) 治療期 I 期にテネリグリプチンを服用した投与群
TNL：テネリグリプチン，P：プラセボ，CANA：カナグリフロジン

2.5.5.2　曝露状況

各試験及び第 III 相統合の安全性解析対象集団における治療期間の治験薬併用服用期間の記述統計量を表 2.5.5.2－1 に示した．

MP-513 と TA-7284 を併用した被験者数は MT-2412-J02 試験 77 名，MT-2412-J03 試験 70 名，MT-2412-J01 試験 153 名及び第 III 相統合 300 名であった．基礎治療薬とプラセボを併用した被験者数は MT-2412-J02 試験 77 名及び MT-2412-J03 試験 68 名であった．いずれの試験においても，併用投与被験者数は安全性解析対象集団と等しかった．治験薬併用服用期間の平均値は，MT-2412-J02 試験で MP-513 群 166.8 日，プラセボ群 155.3 日，MT-2412-J03 試験で TA-7284 群 163.1 日，プラセボ群 160.5 日，MT-2412-J01 試験で 349.4 日，第 III 相統合で 259.1 日であった．

表 2.5.5.2－1　治療期間の治験薬併用服用期間の記述統計量

試験番号	併用期間	投与群	併用投与被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
MT-2412-J02	24 週間	プラセボ群	77	155.3	34.4	8	168.0	175
		MP-513 群	77	166.8	11.7	84	168.0	181
MT-2412-J03	24 週間	プラセボ群	68	160.5	28.0	25	168.0	203
		TA-7284 群	70	163.1	24.0	23	168.0	175
MT-2412-J01	52 週間	—	153	349.4	61.2	37	364.0	385
第 III 相統合	—	—	300	259.1	102.9	23	175.0	385

単位：日
5.3.5.1—1　表 12.1—1，5.3.5.1—2　表 12.1—1，5.3.5.2—1　表 12.1—1 及び 5.3.5.3—1　表 4.3 より引用（一部改変）

2.5.5.3　人口統計学的特性及びその他の特性

(1) テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

被験者の性別は，MP-513 群が男性 64 名（83.1%）／女性 13 名（16.9%），プラセボ群が男性 58 名（75.3%）／女性 19 名（24.7%）であった．MP-513 群及びプラセボ群の同意取得時年齢（平均値±SD）は 55.9±8.3 歳及び 54.1±10.2 歳，2 型糖尿病の罹病期間（平均値±SD）は 8.15±5.86 年及び 7.34±5.34 年，BMI（平均値±SD）は 25.53±3.95 kg/m^2 及び 26.50±4.82 kg/m^2 であった．MP-513 群及びプラセボ群の糖尿病治療薬を Wash-out した被験者は 43 名（55.8%）及び 37 名（48.1%）であり，主な Wash-out した糖尿病治療薬は DPP-4 阻害薬（MP-513 群 29 名，プラセボ群 25 名）及びビグアナイド薬（MP-513 群 20 名，プラセボ群 20 名）であった．MP-513 群及びプラセボ群の観察期間終了日の HbA1c（平均値±SD）は 7.98±0.80%及び 8.09±0.85%，空腹時血糖（平均値±SD）は 148.5±21.2 mg/dL 及び 151.5±25.3 mg/dL，eGFR（平均値±SD）は 84.6±17.6 mL/min/1.73m^2 及び 89.0±18.7 mL/min/1.73m^2 であった［表 2.7.4.1－4］.

(2) カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

被験者の性別は，TA-7284 群が男性 54 名（77.1%）／女性 16 名（22.9%），プラセボ群が男性 53 名（77.9%）／女性 15 名（22.1%）であった．TA-7284 群及びプラセボ群の同意取得時年齢（平均値±SD）は 58.4±8.9 歳及び 56.0±9.5 歳，2 型糖尿病の罹病期間（平均値±SD）は 8.34±7.74 年及び 6.50±3.89 年，BMI（平均値±SD）は 25.53±4.21 kg/m^2 及び 26.44±3.87 kg/m^2 であった. TA-7284 群及びプラセボ群の糖尿病治療薬を Wash-out した被験者は 27 名（38.6%）及び 17 名（25.0%）であり，主な Wash-out した糖尿病治療薬はビグアナイド薬（TA-7284 群 15 名，プラセボ群 6 名）及び DPP-4 阻害薬（TA-7284 群 11 名，プラセボ群 9 名）であった．TA-7284 群及びプラセボ群の観察期間終了日の HbA1c（平均値±SD）は 8.18±0.90%及び 7.87±0.83%，空腹時血糖（平均値±SD）は 173.9±30.4

mg/dL 及び 166.3±33.9 mg/dL，eGFR（平均値±SD）は 84.7±15.6 mL/min/1.73m^2 及び 83.9±17.1 mL/min/1.73m^2 であった［表 2.7.4.1－5］.

(3) 長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

被験者の性別は，男性 108 名（70.6%）／女性 45 名（29.4%）であった．同意取得時年齢（平均値±SD）は 56.1±10.4 歳，2 型糖尿病の罹病期間（平均値±SD）は 9.07±5.55 年，BMI（平均値±SD）は 26.52±4.47 kg/m^2 であった．糖尿病治療薬を Wash-out した被験者は 54 名（35.3%）であり，主な Wash-out した糖尿病治療薬はビグアナイド薬（31 名）及び DPP-4 阻害薬（25 名）であった．ベースライン日の HbA1c（平均値±SD）は 8.14±0.94%, 空腹時血糖（平均値±SD）は 177.3±34.8 mg/dL, eGFR（平均値±SD）は 86.7±19.2 mL/min/1.73m^2 であった［表 2.7.4.1－6］.

(4) 第 III 相統合

被験者の性別は，男性 226 名（75.3%）／女性 74 名（24.7%）であった．同意取得時年齢（平均値±SD）は 56.6±9.6 歳，2 型糖尿病の罹病期間（平均値±SD）は 8.66±6.20 年，BMI（平均値±SD）は 26.04±4.30 kg/m^2 であった．糖尿病治療薬を Wash-out した被験者は 124 名（41.3%）であり，主な Wash-out した糖尿病治療薬はビグアナイド薬（66 名）及び DPP-4 阻害薬（65 名）であった．投与前の HbA1c（平均値±SD）は 8.11±0.90%，空腹時血糖（平均値±SD）は 169.1±33.1 mg/dL, eGFR（平均値±SD）は 85.7±18.0 mL/min/1.73m^2 であった［表 2.7.4.1－7］.

2.5.5.4　有害事象

有害事象の集計にあたり，治験責任（分担）医師により報告されたすべての有害事象を，医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集日本語版（以下，MedDRA/J）に従って下層語（LLT）に読み替え，器官別大分類（以下，SOC）及び基本語（以下，PT）に基づいて集計した．各試験及び第 III 相統合はいずれも MedDRA/J ver.18.1 を使用した．

各試験において，同意取得日翌日から後観察期間終了日までを安全性評価期間とし，有害事象を調査した．MT-2412 の安全性は MP-513 及び TA-7284 併用投与開始以降に発現した有害事象により評価した．

有害事象の治験薬との因果関係は，治験責任（分担）医師が，「合理的な可能性あり」又は「合理的な可能性なし」の 2 段階で判断した．MP-513 又は TA-7284 いずれかとの因果関係が，治験責任（分担）医師により「合理的な可能性あり」と判断された場合，副作用とした．

有害事象の程度は，「軽度（被験者の日常生活に影響がない程度）」，「中等度（被験者の日常生活にその事象が原因で多少の支障がある程度）」，「高度（被験者の日常生活がその事象が原因でできない程度）」の 3 段階で評価した．

有害事象の重篤度は，「重篤でない」又は「重篤」に分類し，「重篤」に該当した場合は，更に「死亡」，「死亡につながるおそれのあるもの」，「治療のために病院又は診療所への入院，

又は入院期間の延長が必要となるもの」，「障害」，「障害につながるおそれのあるもの」，「上記に掲げる症例に準じて重篤であるもの」及び「後世代における先天性の疾病又は異常」に分類した．

2.5.5.4.1　有害事象の概要

(1)　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

治療期間における有害事象の発現割合及び発現件数は MP-513 群 55.8%（43／77 名）72 件，プラセボ群 49.4%（38／77 名）69 件であり，副作用は MP-513 群 6.5%（5／77 名）5 件，プラセボ群 14.3%（11／77 名）13 件であった．重篤な有害事象の発現割合及び発現件数は MP-513 群 1.3%（1／77 名）1 件，プラセボ群 2.6%（2／77 名）2 件であった．重篤な副作用はいずれの群も認められなかった．中止に至った有害事象の発現割合及び発現件数はプラセボ群 3.9%（3／77 名）3 件であり，MP-513 群では認められなかった．このうち副作用はプラセボ群 1.3%（1／77 名）1 件であった．死亡に至った有害事象は認められなかった［表 2.7.4.2－1］.

程度が高度と判断された有害事象は MP-513 群では認められず，プラセボ群では 1.3%（1／77 名）に認められ，内訳は膵癌が 1 名であった．本事象は重篤と判断されたが，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．中等度と判断された有害事象は MP-513 群 5.2%（4／77 名），プラセボ群 6.5%（5／77 名）に認められた．内訳は，MP-513 群で白内障，頭位性回転性めまい，大腸ポリープ及び夜間頻尿が各 1 名，プラセボ群で歯周炎，結腸癌，腓骨神経麻痺，腹痛及び弾発指が各 1 名であり，いずれも治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された［表 2.7.4.7－3］.

発現時期別の有害事象及び副作用は，いずれの群も治療期間が長くなるほど発現割合が高くなる傾向は認められなかった［表 2.7.4.7－4］.

(2)　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

治療期間における有害事象の発現割合及び発現件数は TA-7284 群 60.0%（42／70 名）69 件，プラセボ群 47.1%（32／68 名）57 件であり，副作用は TA-7284 群 10.0%（7／70 名）10 件，プラセボ群 11.8%（8／68 名）9 件であった．重篤な有害事象の発現割合及び発現件数は TA-7284 群 1.4%（1／70 名）1 件，プラセボ群 2.9%（2／68 名）2 件であった．重篤な副作用はプラセボ群 1.5%（1／68 名）1 件であり，TA-7284 群では認められなかった．中止に至った有害事象の発現割合及び発現件数は TA-7284 群 2.9%（2／70 名）5 件，プラセボ群 2.9%（2／68 名）2 件であり，このうち副作用は TA-7284 群 1.4%（1／70 名）4 件，プラセボ群 1.5%（1／68 名）1 件であった．死亡に至った有害事象は認められなかった［表 2.7.4.2－2］.

程度が高度と判断された有害事象は TA-7284 群では認められず，プラセボ群では 2.9%（2／68 名）に認められ，内訳は脳梗塞及びピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症が各 1 名であった．いずれの有害事象も重篤と判断され，このうち脳梗塞が治験薬との

因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．中等度と判断された有害事象はTA-7284 群 2.9%（2／70 名），プラセボ群 4.4%（3／68 名）に認められた．内訳は，TA-7284 群で胃癌及び胃新生物が 1 名（同一被験者），耳不快感及び発疹が 1 名（同一被験者），プラセボ群で頭位性回転性めまい，急性心不全及び熱中症が各 1 名であった．このうち耳不快感及び発疹が治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された［表 2.7.4.7－7］．

発現時期別の有害事象及び副作用は，いずれの群も治療期間が長くなるほど発現割合が高くなる傾向は認められなかった［表 2.7.4.7－8］．

(3)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

治療期間における有害事象並びに副作用の発現割合及び発現件数は 69.9%（107／153 名）269 件及び 22.9%（35／153 名）45 件であった．重篤な有害事象並びに副作用の発現割合及び発現件数は 7.2%（11／153 名）13 件及び 0.7%（1／153 名）1 件であった．中止に至った有害事象並びに副作用の発現割合及び発現件数は 4.6%（7／153 名）9 件及び 2.0%（3／153 名）4 件であった．死亡に至った有害事象は認められなかった［表 2.7.4.2－3］．

程度が高度と判断された有害事象は 1.3%（2／153 名）に認められ，内訳は直腸癌が 1 名，心房細動及び洞結節機能不全が 1 名（同一被験者）であった．いずれの有害事象も重篤と判断されたが，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．中等度と判断された有害事象は 7.8%（12／153 名）に認められ，内訳は心筋梗塞及び足関節部骨折が各 2 名，インフルエンザ及び肺炎が 1 名（同一被験者），筋炎及び口腔熱傷が 1 名（同一被験者），播種性帯状疱疹，糖尿病網膜症，胆道仙痛，肩回旋筋腱板症候群，関節脱臼及び上肢骨折が各 1 名であった．このうち心筋梗塞 1 名が治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された［表 2.7.4.7－11］．

発現時期別の有害事象及び副作用は，治療期間 1 日～治療期間 28 日における発現割合が高かった｛それぞれ 22.9%（35／153 名）及び 11.8%（18／153 名）｝．これは主に，「浸透圧利尿」に関する有害事象（多尿，頻尿又は口渇）が当該期間で 12 名に認められ，いずれも治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断されたためと考えられる．治療期間が長くなることにより有害事象及び副作用の発現割合が高くなる傾向は認められなかった［表 2.7.4.7－12］．

(4)　第 III 相統合

治療期間における有害事象並びに副作用の発現割合及び発現件数は 64.0%（192／300 名）410 件及び 15.7%（47／300 名）60 件であった．重篤な有害事象並びに副作用の発現割合及び発現件数は 4.3%（13／300 名）15 件及び 0.3%（1／300 名）1 件であった．中止に至った有害事象並びに副作用の発現割合及び発現件数は 3.0%（9／300 名）14 件及び 1.3%（4／300 名）8 件であった．死亡に至った有害事象は認められなかった［表

2.7.4.2－4］.

2.5.5.4.2　比較的よく見られる有害事象

(1)　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

PT 別でプラセボ群と比較して MP-513 群の発現割合が 3%以上高かった有害事象は，鼻咽頭炎，上気道感染，湿疹及び靭帯捻挫であった［表 2.7.4.7－1］が，副作用は認められなかった［表 2.7.4.7－2］.

(2)　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

PT 別でプラセボ群と比較して TA-7284 群の発現割合が 3%以上高かった有害事象は，胃食道逆流性疾患及び節足動物刺傷であった［表 2.7.4.7－5］が，副作用は認められなかった［表 2.7.4.7－6］.

(3)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

PT 別で発現割合が 3%以上であった有害事象は，鼻咽頭炎，頻尿，便秘，湿疹，咽頭炎，背部痛，外陰部腟カンジダ症，胃食道逆流性疾患及び口渇であった［表 2.7.4.7－9］. PT 別で発現割合が 3%以上であった副作用は，頻尿，外陰部腟カンジダ症及び口渇であった［表 2.7.4.7－10］.

2.5.5.4.3　死亡

MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験において死亡した被験者は認められなかった［2.7.4.2.1.2］.

2.5.5.4.4　その他の重篤な有害事象

(1)　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

重篤な有害事象の発現割合は，MP-513 群 1.3%（1／77 名），プラセボ群 2.6%（2／77 名）であった．内訳は，MP-513 群で大腸ポリープが 1 名，プラセボ群で結腸癌及び膵癌が各 1 名であり，膵癌の転帰は軽快，大腸ポリープ及び結腸癌は回復であった．治験薬との因果関係はいずれも「合理的な可能性なし」と判断された［表 2.7.4.2－5］［表 2.7.4.2－6］.

(2)　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

重篤な有害事象の発現割合は，TA-7284 群 1.4%（1／70 名），プラセボ群 2.9%（2／68 名）であった．内訳は，TA-7284 群で胃癌が 1 名，プラセボ群で脳梗塞及びピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症が各 1 名であり，転帰はいずれも回復であった．このうち脳梗塞の 1 名は治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判断された［表 2.7.4.2

－7］［表 2.7.4.2－8］.

(3)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

重篤な有害事象の発現割合は 7.2%（11／153 名）であり，内訳は白内障，心筋梗塞及び足関節部骨折が各 2 名，インフルエンザ及び肺炎が 1 名（同一被験者），心房細動及び洞結節機能不全が 1 名（同一被験者），播種性帯状疱疹，直腸癌及び肝細胞癌が各 1 名であった．直腸癌の転帰は未回復であったが，その他の事象はいずれも回復であった．このうち心筋梗塞の 1 名は治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された［表 2.7.4.2－9］［表 2.7.4.2－10］.

2.5.5.4.5　その他の重要な有害事象

有害事象の処置として中止に至った有害事象をその他の重要な有害事象とし，以下に記述した.

(1)　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群 3.9%（3／77 名）であり，MP-513 群では認められなかった．内訳は，結腸癌，膵癌及び弾発指が各 1 名であり，このうち弾発指の 1 名は治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判断された．膵癌の転帰は軽快，結腸癌及び弾発指は回復であった［表 2.7.4.2－11］［表 2.7.4.2－12］.

(2)　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

中止に至った有害事象の発現割合は，TA-7284 群 2.9%（2／70 名），プラセボ群 2.9%（2／68 名）であった．内訳は，TA-7284 群で胃癌が 1 名，浮動性めまい，耳不快感，発疹及び陰部そう痒症が 1 名（同一被験者）であった．このうち浮動性めまい，耳不快感，発疹及び陰部そう痒症は治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．転帰は胃癌及び浮動性めまいは回復，耳不快感，発疹及び陰部そう痒症は未回復であった．プラセボ群は脳梗塞及び急性心不全が各 1 名であり，このうち脳梗塞は治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．転帰は脳梗塞が回復，急性心不全は軽快であった［表 2.7.4.2－13］［表 2.7.4.2－14］［表 2.7.4.2－15］.

(3)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

中止に至った有害事象の発現割合は 4.6%（7／153 名）であり，内訳は，心筋梗塞が 2 名，外陰部腟カンジダ症及び湿疹が 1 名（同一被験者），心房細動及び洞結節機能不全が 1 名（同一被験者），直腸癌，肝細胞癌及び亀頭包皮炎が各 1 名であった．このうち外陰部腟カンジダ症及び湿疹の 1 名（同一被験者），心筋梗塞及び亀頭包皮炎の各 1 名は，治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．直腸癌の転帰は未回復であったが，その他の事象はいずれも回復であった［表 2.7.4.2－16］［表 2.7.4.2－17］［表

2.7.4.2－18］.

2.5.5.4.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，SOC ごとの有害事象発現割合に加え，MT-2412 における注目すべき有害事象について記述した.

2.5.5.4.6.1　器官別大分類ごとの有害事象発現割合

(1) テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

有害事象では，プラセボ群と比較して MP-513 群の発現割合が 5%以上高かった SOC は，「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」であった［表 2.7.4.7－1］が，副作用では該当する SOC は認められなかった［表 2.7.4.7－2］.

(2) カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

有害事象では，プラセボ群と比較して TA-7284 群の発現割合が 5%以上高かった SOC は，「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であった［表 2.7.4.7－5］が，副作用では該当する SOC は認められなかった［表 2.7.4.7－6］.

(3) 長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

有害事象では，発現割合が 5%以上であった SOC は，「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」，「筋骨格系および結合組織障害」，「皮膚および皮下組織障害」，「腎および尿路障害」，「傷害、中毒および処置合併症」，「眼障害」及び「臨床検査」であった［表 2.7.4.7－9］. 副作用では，発現割合が 5%以上であった SOC は，「腎および尿路障害」及び「感染症および寄生虫症」であった［表 2.7.4.7－10］.

2.5.5.4.6.2　MT-2412 の注目すべき有害事象

MT-2412 はテネリグリプチン及びカナグリフロジンの配合剤である．そこで，各配合成分の薬理作用，これまでに実施された非臨床試験及び臨床試験成績，市販後安全性情報，添付文書並びに医薬品リスク管理計画書などを踏まえ，注目すべき有害事象として，「低血糖関連事象」，「浸透圧利尿」，「体液量減少」，「外陰腟感染症」，「男性生殖器感染症」，「尿路感染症」，「骨折」，「静脈血栓塞栓症」，「血中ケトン体増加」，「体重減少」，「腎機能障害」，「肝機能障害」，「皮膚症状」，「心血管イベント関連事象」，「悪性腫瘍」，「腸閉塞関連症状」，「間質性肺疾患」，「QT 延長」，「胃腸障害」及び「膵炎」について評価した．各注目すべき有害事象の集計対象とする PT については，各配合成分の承認申請時に使用した PT リストを参考に，医学専門家と協議のうえ決定した［表 2.7.4.7－15］.

2.5.5.4.6.2.1　低血糖関連事象

MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験では，各来院時に被験者が持参した「低血糖症状調査票」の記載内容及び血糖値測定結果を確認し，治験責任（分担）医師が低血糖と判断した事象は表 2.5.5.4－1 に基づき分類し，症例報告書の低血糖欄に記録した．これらの低血糖を PT 別に集計する際，無症候性低血糖は「血中ブドウ糖減少」として集計した．その他の低血糖については，付随する症状を踏まえ検討し，いずれも「低血糖」として集計した．

表 2.5.5.4－1　低血糖の分類

重大な低血糖	他者により，積極的に糖質，グルカゴン投与，又はその他の蘇生処置を必要とするイベント
症候性低血糖	低血糖症の典型的な症状があり，血糖値が 70 mg/dL 以下のイベント
無症候性低血糖	低血糖症の典型的な症状はないが，血糖値が 70 mg/dL 以下のイベント
推定症候性低血糖	血糖値は測定されていないが，血糖値の 70 mg/dL 以下への低下により生じたと推定できる低血糖症状を伴うイベント
相対的低血糖	糖尿病患者の典型的な低血糖症状があると推定されるが血糖値が 70 mg/dL 超のイベント

MT-2412-J02 試験及び MT-2412-J03 試験では「低血糖関連事象」に関する有害事象は認められなかった．

(1)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

「低血糖関連事象」に関する有害事象は 2.6%（4／153 名）4 件に認められた．内訳は，低血糖が 2.0%（3／153 名）3 件，血中ブドウ糖減少が 0.7%（1／153 名）1 件であった．

低血糖分類別の内訳は，相対的低血糖が 2 名，症候性低血糖及び無症候性低血糖が各 1 名であり，重大な低血糖は認められなかった．程度はいずれも軽度であり，発現時の血糖自己測定値は 66～78 mg/dL であった．相対的低血糖 2 名及び症候性低血糖 1 名はジュースを飲むなど，飲食により回復した．治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判断されたのは，相対的低血糖 2 名及び無症候性低血糖 1 名であった．MP-513 及び TA-7284 併用開始から「低血糖関連事象」に関する有害事象発現までの経過日数は 22～303 日であり，発現時期に一定の傾向は認められなかった［表 2.7.4.2－20］．人年当たりの低血糖関連事象発生率は 0.03 であった［表 2.7.4.2－21］．

2.5.5.4.6.2.2　浸透圧利尿

MT-2412-J03 試験では「浸透圧利尿」に関する有害事象は認められなかった．

(1)　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

「浸透圧利尿」に関する有害事象は MP-513 群 1.3%（1／77 名），プラセボ群 1.3%（1／77 名）に認められた．内訳は，MP-513 群で夜間頻尿が 1 名，プラセボ群で口渇が 1 名であった．夜間頻尿の程度は中等度であり，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．口渇の程度は軽度であり，治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された［表 2.7.4.2－22］.

(2)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

「浸透圧利尿」に関する有害事象は 9.8%（15／153 名）に認められた．内訳は，頻尿が 10 名，口渇が 5 名，多尿が 3 名であった．いずれも治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断され，程度は軽度であった．「浸透圧利尿」に関する有害事象のうち 12 名 15 件は治療期間 1 日～治療期間 28 日に発現した［表 2.7.4.2－23］.

2.5.5.4.6.2.3　体液量減少

本項では，「体液量減少」に関する有害事象に加え，体液量関連パラメータの変動についても記述した．

(1)　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

「体液量減少」に関する有害事象は MP-513 群 1.3%（1／77 名）に認められた．内訳は，起立性低血圧が 1 名であり，程度は軽度，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．プラセボ群では「体液量減少」に関する有害事象は認められなかった［表 2.7.4.2－24］.

「体液量減少」に関連する臨床検査項目について，ヘマトクリット値，ヘモグロビン量，赤血球，血清 Na，血清 K 及び血清 Cl はいずれの群も明らかな変動は認められなかった．尿中 Na，尿中 K 及び尿中 Cl はいずれの群も変動に一定の傾向は認められなかった［表 2.7.4.7－16］［表 2.7.4.7－17］.

(2)　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

MT-2412-J03 試験において，「体液量減少」に関する有害事象は認められなかった．

「体液量減少」に関連する臨床検査項目について，ヘマトクリット値及びヘモグロビン量は TA-7284 群では 12 週後まで経時的に上昇し，その後明らかな変動なく推移した．プラセボ群では明らかな変動は認められなかった．赤血球，血清 Na，血清 K 及び血清 Cl は，いずれの群も明らかな変動は認められなかった．尿中 Na は TA-7284 群では 16 週後まで経時的に低下し，その後上昇したが，プラセボ群では変動に一定の傾向は認められなかった．尿中 K はいずれの群も変動に一定の傾向は認められなかった．尿中 Cl は TA-7284 群では 16 週後まで低下し，その後上昇したが，プラセボ群では変動に一定の傾向は認められなかった［表 2.7.4.7－19］［表 2.7.4.7－20］.

(3)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

「体液量減少」に関する有害事象は 1.3%（2／153 名）に認められた．内訳は，起立性低血圧が 2 名であり，このうち 1 名が治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．程度はいずれも軽度であった［表 2.7.4.2－25］.

「体液量減少」に関連する臨床検査項目について，ヘマトクリット値は 4 週後に上昇し 52 週後まで明らかな変動なく推移した. 赤血球もヘマトクリット値と同様の推移を示した．ヘモグロビン量はベースライン日から明らかな変動なく推移した．血清 Na，血清 K 及び血清 Cl は，いずれもベースライン日から明らかな変動なく推移した．尿中 Na，尿中 K 及び尿中 Cl は 4 週後に低下し 52 週後まで明らかな変動なく推移した［表 2.7.4.7－22］［表 2.7.4.7－23］.

2.5.5.4.6.2.4　外陰腟感染症

MT-2412-J02 試験及び MT-2412-J03 試験では「外陰腟感染症」に関する有害事象は認められなかった．なお，MT-2412-J02 試験では，「外陰腟感染症」の PT リストには該当しなかったが，プラセボ群で性器感染が 5.3%（1／19 名）に認められた.

(1)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

「外陰腟感染症」に関する有害事象は 11.1%（5／45 名）に認められた．内訳は，外陰部腟カンジダ症が 5 名であり，いずれも治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．いずれも程度は軽度であり，投薬処置により回復した．「外陰腟感染症」に関する有害事象を理由として治験薬を中止した被験者は 1 名であった［表 2.7.4.2－26］.

2.5.5.4.6.2.5　男性生殖器感染症

MT-2412-J02 試験及び MT-2412-J03 試験では「男性生殖器感染症」に関する有害事象は認められなかった.

(1)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

「男性生殖器感染症」に関する有害事象は 0.9%（1／108 名）に認められた．内訳は，亀頭包皮炎が 1 名であり，治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断され，当該被験者は治験薬の投与が中止された．程度は軽度であり，転帰は回復であった［表 2.7.4.2－27］.

2.5.5.4.6.2.6　尿路感染症

「尿路感染症」に関する有害事象の PT リストに腎盂腎炎は含まれているが，敗血症は含まれていない. そのため,「尿路感染症」に関する有害事象とは別に敗血症の有無を検討した.

(1)　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

「尿路感染症」に関する有害事象はプラセボ群 1.3%（1／77 名）に認められ，内訳は尿路感染が 1 名であり，程度は軽度，治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．MP-513 群では「尿路感染症」に関する有害事象は認められなかった．また，いずれの群でも敗血症は認められなかった［表 2.7.4.2－28］.

(2)　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

「尿路感染症」に関する有害事象はプラセボ群 1.5%（1／68 名）に認められ，内訳は膀胱炎が 1 名であり，程度は軽度，治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．TA-7284 群では「尿路感染症」に関する有害事象は認められなかった．また，いずれの群でも敗血症は認められなかった［表 2.7.4.2－29］.

(3)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

「尿路感染症」に関する有害事象は 1.3%（2／153 名）に認められた．内訳は，膀胱炎が 2 名であり，いずれも治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．程度はいずれも軽度であった．また，敗血症は認められなかった［表 2.7.4.2－30］.

2.5.5.4.6.2.7　骨折

本項では，「骨折」に関する有害事象に加え，骨関連パラメータの変動についても記述した．

(1)　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

MT-2412-J02 試験において，「骨折」に関する有害事象は認められなかった．

「骨折」に関連する臨床検査項目について，血清 Ca 及び血清 P はいずれの群も明らかな変動は認められなかった．尿中 Ca 及び尿中 P はいずれの群も変動に一定の傾向は認められなかった［表 2.7.4.7－16］［表 2.7.4.7－17］.

(2)　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

「骨折」に関する有害事象は TA-7284 群 1.4%（1／70 名）に認められ，内訳は足骨折が 1 名であり，程度は軽度，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．プラセボ群では「骨折」に関する有害事象は認められなかった［表 2.7.4.2－31］.

「骨折」に関連する臨床検査項目について，血清 Ca はいずれの群も明らかな変動は認められなかった．尿中 Ca は TA-7284 群では 4 週後に上昇し，24 週後まで上昇を維持した．プラセボ群では 16 週後から 24 週後まで継続的に上昇したが，プラセボ群の変動の程度は TA-7284 群に対して小さかった．血清 P は TA-7284 群では 4 週後から上昇したが，プラセボ群では明らかな変動は認められなかった．尿中 P はいずれの群も変動に一定の傾向は認められなかった［表 2.7.4.7－19］［表 2.7.4.7－20］.

(3)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

「骨折」に関する有害事象は 2.0%（3／153 名）に認められた．内訳は，足関節部骨折が 2 名，上肢骨折が 1 名であった．いずれも治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．足関節部骨折の 2 名はいずれも入院に至ったことから重篤と判断され，程度は中等度であった．上肢骨折の 1 名は非重篤，程度は中等度であった［表 2.7.4.2－32］．

「骨折」に関連する臨床検査項目について，血清 Ca はベースライン日から明らかな変動なく推移した．血清 P は 24 週後まで経時的に上昇し，その後明らかな変動なく推移した．尿中 Ca は 4 週後に低下し 52 週後まで明らかな変動なく推移した．尿中 P は 8 週後までに低下し，その後わずかに上昇し，52 週後まで推移した［表 2.7.4.7－22］［表 2.7.4.7－23］．

2.5.5.4.6.2.8　静脈血栓塞栓症

MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験において「静脈血栓塞栓症」に関する有害事象は認められなかった．

2.5.5.4.6.2.9　血中ケトン体増加

本項では，「血中ケトン体増加」に関する有害事象に加え，血中ケトン体分画の変動についても記述した．

(1)　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

「血中ケトン体増加」に関する有害事象は MP-513 群 1.3%（1／77 名），プラセボ群 2.6%（2／77 名）に認められ，内訳は MP-513 群で血中ケトン体増加が 1 名であり，プラセボ群で血中ケトン体増加が 2 名であった．いずれも程度は軽度，治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された［表 2.7.4.2－33］．

「血中ケトン体増加」に関連する臨床検査項目について，総ケトン体は MP-513 群では 4 週後から低下したが，プラセボ群では変動に一定の傾向は認められなかった．また，アセト酢酸及び 3-ヒドロキシ酪酸も同様の傾向が認められた［表 2.7.4.7－16］．

治療期間に総ケトン体が 3000 μmol/L を超えた被験者は 2 名（被験者識別コード：B2401 及び B2402）であった．B2401（MP-513 群）は観察期間開始日に 5380 μmol/L であり，その後低下し 4 週後及び 8 週後には 1000 μmol/L 以下となったが，再び上昇し 12 週後から 20 週後まで継続して 3000 μmol/L 超となった．24 週後以降追跡調査を行い，122 μmol/L まで低下した．B2402（プラセボ群）は 20 週後に 3120 μmol/L であったが，24 週後は 207 μmol/L であった．このうち B2402 のケトン体の上昇は有害事象（血中ケトン体増加）と判断され，程度は軽度，治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．

(2)　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

「血中ケトン体増加」に関する有害事象は TA-7284 群 2.9%（2／70 名），プラセボ群 2.9%（2／68 名）に認められ，内訳はいずれの群も血中ケトン体増加が各 2 名であった．いずれも程度は軽度，治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された［表 2.7.4.2－34］．

「血中ケトン体増加」に関連する臨床検査項目について，総ケトン体は TA-7284 群では 4 週後及び 8 週後に上昇し，その後 24 週後まで経時的に低下した．プラセボ群では 4 週後に上昇し，その後 24 週後まで低下したが，変動の程度は TA-7284 群に対して小さかった．また，アセト酢酸及び 3-ヒドロキシ酪酸も同様の傾向が認められた［表 2.7.4.7－19］．

治療期間に総ケトン体が 3000 μmol/L を超えた被験者は 2 名（被験者識別コード：C2105 及び C1206）であった．C2105（TA-7284 群）は 4 週後及び 16 週後に 3000 μmol/L 超に上昇したが，24 週後は 1250 μmol/L であった．C1206（プラセボ群）は 4 週後に 5610 μmol/L に上昇，8 週後に 256 μmol/L に低下した後上昇したが，24 週後は 87.2 μmol/L であった．いずれの被験者もケトン体の上昇は有害事象とは判断されなかった．

(3)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

「血中ケトン体増加」に関する有害事象は 2.0%（3／153 名）に認められた．

内訳は，血中ケトン体増加が 3 名であり，いずれも治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．程度はいずれも軽度であった［表 2.7.4.2－35］．

「血中ケトン体増加」に関連する臨床検査項目について，総ケトン体は 4 週後に上昇し，高い値を維持しながら推移した後，32 週後及び 52 週後ではわずかに減少した．また，アセト酢酸及び 3-ヒドロキシ酪酸も同様の推移を示した［表 2.7.4.7－22］．

治療期間に総ケトン体が 3000 μmol/L を超えた被験者は 1 名（被験者識別コード：A1702）であった．A1702 は 24 週後及び 28 週後にそれぞれ 3950 μmol/L 及び 3210 μmol/L に上昇したが，その後低下し，52 週後には 1920 μmol/L となった．当該被験者のケトン体の上昇は有害事象と判断されなかった．

2.5.5.4.6.2.10　体重減少

MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験において「体重減少」に関する有害事象は認められなかった．

2.5.5.4.6.2.11　腎機能障害

本項では，「腎機能障害」に関する有害事象に加え，腎機能パラメータの変動についても記述した．

(1)　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

MT-2412-J02 試験において，「腎機能障害」に関する有害事象は認められなかった．

「腎機能障害」に関連する臨床検査項目について，eGFR，尿素窒素，血清クレアチニン及び尿酸はいずれの群も明らかな変動は認められなかった．尿中アルブミン／クレアチニン比は MP-513 群では 4 週後から低下したが，プラセボ群では変動に一定の傾向は認められなかった．尿中クレアチニンは MP-513 群では一定の傾向は認められず，プラセボ群では明らかな変動なく推移した［表 2.7.4.7－16］［表 2.7.4.7－17］.

(2)　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

MT-2412-J03 試験において，「腎機能障害」に関する有害事象は認められなかった．

「腎機能障害」に関連する臨床検査項目について，eGFR は TA-7284 群では 4 週後から 16 週後まで低下し，24 週後にわずかに上昇したが，プラセボ群では明らかな変動は認められなかった．尿素窒素は TA-7284 群では 4 週後から上昇したが，プラセボ群では明らかな変動は認められなかった．血清クレアチニンは TA-7284 群では 4 週後から上昇したが，プラセボ群では明らかな変動は認められなかった．尿中クレアチニンは TA-7284 群では 4 週後から低下したが，プラセボ群では変動に一定の傾向は認められなかった．尿酸は TA-7284 群では 4 週後から低下したが，プラセボ群では明らかな変動は認められなかった．尿中アルブミン／クレアチニン比は TA-7284 群では 8 週後まで低下し，その後わずかに上昇したが，プラセボ群では明らかな変動は認められなかった［表 2.7.4.7－19］［表 2.7.4.7－20］.

(3)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

MT-2412-J01 試験において，「腎機能障害」に関する有害事象は認められなかった．

「腎機能障害」に関連する臨床検査項目について，尿素窒素は 4 週後に上昇し 28 週後まで経時的に上昇した後，52 週後まで明らかな変動なく推移した．尿中アルブミン／クレアチニン比は 4 週後に上昇したが，その後 24 週後まで経時的に低下し 52 週後まで維持した．尿中クレアチニンは 4 週後に低下し 52 週後まで明らかな変動なく推移した．尿酸は 4 週後に低下し 28 週後以降わずかに上昇した．eGFR 及び血清クレアチニンはいずれもベースライン日から明らかな変動は認められなかった［表 2.7.4.7－22］［表 2.7.4.7－23］.

2.5.5.4.6.2.12　肝機能障害

本項では，「肝機能障害」に関する有害事象に加え，肝機能パラメータの変動についても記述した．

(1)　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

「肝機能障害」に関する有害事象は MP-513 群 2.6%（2／77 名），プラセボ群 2.6%（2

／77 名）に認められた．内訳は，MP-513 群で脂肪肝及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 名，プラセボ群で脂肪肝及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 名であった．いずれも程度は軽度，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された［表 2.7.4.2－36］.

「肝機能障害」に関連する臨床検査項目について，AST 及び ALT はいずれの群も変動に一定の傾向は認められなかった．ALP は，MP-513 群では 4 週後からわずかに低下し，プラセボ群では 4 週後から経時的に上昇した．γ-GTP は，MP-513 群では変動に一定の傾向は認められなかったが，プラセボ群では 4 週後から経時的に上昇した．LDH はいずれの群も明らかな変動は認められなかった［表 2.7.4.7－16］.

(2)　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

「肝機能障害」に関する有害事象はプラセボ群 2.9%（2／68 名）に認められ，内訳は肝機能異常及び肝機能検査異常が各 1 名であった．いずれも程度は軽度，治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．TA-7284 群では「肝機能障害」に関する有害事象は認められなかった［表 2.7.4.2－37］.

「肝機能障害」に関連する臨床検査項目について，AST は TA-7284 群では 20 週後まで経時的に低下したが，プラセボ群では 20 週後まで経時的に上昇した．ALT は TA-7284 群では 20 週後まで経時的に低下したが，プラセボ群では 24 週後まで経時的に上昇した．ALP は TA-7284 群では 4 週後及び 8 週後に低下したが，プラセボ群では明らかな変動は認められなかった．γ-GTP は TA-7284 群では 4 週後から低下したが，プラセボ群では変動に一定の傾向は認められなかった．LDH はいずれの群も明らかな変動は認められなかった［表 2.7.4.7－19］.

(3)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

「肝機能障害」に関する有害事象は 1.3%（2／153 名）に認められた．内訳は，非アルコール性脂肪性肝炎及び肝機能検査異常が各 1 名であり，いずれも治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．程度はいずれも軽度と判断された［表 2.7.4.2－38］.

「肝機能障害」に関連する臨床検査項目について，AST 及び ALT 共に 24 週後又は 28 週後まで経時的に低下し，その後 52 週後までわずかに上昇した．ALP は 8 週後まで低下し，その後変動なく推移し，44 週後以降わずかに上昇した．γ-GTP は 24 週後まで経時的に低下し，52 週後まで明らかな変動なく推移した．LDH は 24 週後まで経時的に低下した後，わずかに上昇し 52 週後まで推移した［表 2.7.4.7－22］.

2.5.5.4.6.2.13　皮膚症状

(1)　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

「皮膚症状」に関する有害事象は MP-513 群 10.4%（8／77 名），プラセボ群 5.2%（4

／77 名）に認められた．内訳は，MP-513 群で湿疹 3 名，皮膚炎，皮膚嚢腫，アレルギー性皮膚炎，嵌入爪及び乾皮症が各 1 名であり，プラセボ群で丘疹及びそう痒症が 1 名（同一被験者），皮膚炎，乾癬及び酒さが各 1 名であった．いずれも程度は軽度，治験薬との因果関係は MP-513 群の湿疹 1 名を除いて「合理的な可能性なし」と判断された［表 2.7.4.2－39］.

(2)　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

「皮膚症状」に関する有害事象は TA-7284 群 10.0%（7／70 名），プラセボ群 2.9%（2／68 名）に認められた．内訳は，TA-7284 群で湿疹が 2 名，皮膚炎，過角化，汗疹，発疹及び酒さが各 1 名，プラセボ群で湿疹が 1 名，水疱及び蕁麻疹が 1 名（同一被験者）であった．TA-7284 群で認められた発疹 1 名の程度は中等度であり，治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断され，治験薬の投与が中止された．転帰は未回復であった．その他の事象はいずれも程度は軽度であったが，TA-7284 群の湿疹及び酒さの各 1 名は治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判断された［表 2.7.4.2－40］.

(3)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

「皮膚症状」に関する有害事象は 8.5%（13／153 名）に認められた．2 名以上に認められた事象は，湿疹が 8 名，全身性そう痒症が 2 名であった．治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判断された事象は湿疹が 2 名であり，このうち 1 名は治験薬の投与が中止された．いずれも転帰は回復であった．「皮膚症状」に関する有害事象の程度は，いずれも軽度と判断された［表 2.7.4.2－41］.

2.5.5.4.6.2.14　心血管イベント関連事象

本項では，「心血管イベント関連事象」に関する有害事象に加え，脂質パラメータの変動についても記述した．

(1)　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

「心血管イベント関連事象」に関する有害事象は MP-513 群 1.3%（1／77 名）に認められた．内訳は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 名であり，程度は軽度，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．プラセボ群では「心血管イベント関連事象」に関する有害事象は認められなかった［表 2.7.4.2－42］.

「心血管イベント関連事象」に関連する臨床検査項目について，総コレステロールは MP-513 群では 4 週後からわずかに低下し，プラセボ群では 4 週後からわずかに上昇した．LDL-C はいずれの群も明らかな変動は認められなかった［表 2.7.4.7－16］.

(2)　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

「心血管イベント関連事象」に関する有害事象は TA-7284 群 1.4%（1／70 名），プラ

セボ群 2.9%（2／68 名）に認められた．内訳は，TA-7284 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 名，プラセボ群で脳梗塞が 1 名，急性心不全及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 名（同一被験者）であった．TA-7284 群及びプラセボ群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は，程度が軽度，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．プラセボ群の脳梗塞は，程度が高度，重篤，治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．プラセボ群の急性心不全は，程度が中等度，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された［表 2.7.4.2－43］.

「心血管イベント関連事象」に関連する臨床検査項目について，総コレステロール及び LDL-C は TA-7284 群では 12 週後まで上昇した後低下したが，プラセボ群では明らかな変動は認められなかった［表 2.7.4.7－19］.

(3)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

「心血管イベント関連事象」に関する有害事象は 2.0%（3／153 名）に認められた．内訳は，心筋梗塞が 2 名，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 名であり，このうち心筋梗塞の 1 名が治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．心筋梗塞はいずれも重篤な有害事象であり，程度は中等度と判断され，当該被験者は治験薬の投与が中止された．いずれも転帰は回復であった．血中クレアチンホスホキナーゼ増加の程度は軽度であった［表 2.7.4.2－44］.

「心血管イベント関連事象」に関連する臨床検査項目について，総コレステロールはベースライン日から明らかな変動は認められなかった．LDL-C は一定の傾向は認められなかった［表 2.7.4.7－22］.

2.5.5.4.6.2.15　悪性腫瘍

(1)　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

「悪性腫瘍」に関する有害事象はプラセボ群 2.6%（2／77 名）に認められ，内訳は結腸癌及び膵癌が各 1 名であった．膵癌の程度は高度，結腸癌の程度は中等度と判断された．いずれも重篤であり，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．MP-513 群では「悪性腫瘍」に関する有害事象は認められなかった［表 2.7.4.2－45］.

(2)　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

「悪性腫瘍」に関する有害事象は TA-7284 群 1.4%（1／70 名）に認められ，内訳は胃癌が 1 名であり，程度は中等度，重篤，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断され，治験薬の投与が中止された．転帰は回復であった．プラセボ群では「悪性腫瘍」に関する有害事象は認められなかった［表 2.7.4.2－46］.

(3)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

「悪性腫瘍」に関する有害事象は 1.3%（2／153 名）に認められた．内訳は，直腸癌

及び肝細胞癌が各 1 名であり，いずれも治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．いずれの事象も重篤であり，直腸癌の程度は高度，肝細胞癌の程度は軽度と判断された．また，いずれの被験者も治験薬の投与が中止された．肝細胞癌の転帰は回復であった．直腸癌は未回復であった［表 2.7.4.2－47］.

2.5.5.4.6.2.16　腸閉塞関連症状

MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験において「腸閉塞関連症状」に関する有害事象は認められなかった.

2.5.5.4.6.2.17　間質性肺疾患

MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験において「間質性肺疾患」に関する有害事象は認められなかった.

2.5.5.4.6.2.18　QT 延長

MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験において「QT 延長」に関する有害事象は認められなかった.

2.5.5.4.6.2.19　胃腸障害

(1)　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

「胃腸障害」に関する有害事象は MP-513 群 11.7%（9／77 名），プラセボ群 7.8%（6／77 名）に認められた．内訳は，MP-513 群で齲歯 3 名，便秘 2 名，下痢，痔核，口内炎及び大腸ポリープが各 1 名，プラセボ群で便秘 2 名，腹部不快感，腹部膨満及び舌炎が各 1 名，齲歯，腹痛及び歯周病が 1 名（同一被験者）であった．MP-513 群の大腸ポリープ 1 名は重篤，程度は中等度であった．プラセボ群の腹痛 1 名の程度は中等度であった．その他の事象はいずれも軽度であった．MP-513 群の便秘 1 名，プラセボ群の便秘 2 名及び腹部膨満 1 名を除いて治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された［表 2.7.4.2－48］.

(2)　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

「胃腸障害」に関する有害事象は TA-7284 群 14.3%（10／70 名），プラセボ群 1.5%（1／68 名）に認められた．内訳は，TA-7284 群で胃食道逆流性疾患 3 名，下痢 2 名，腹痛，上腹部痛，裂肛，痔核及び嘔吐が各 1 名，プラセボ群で齲歯が 1 名であった．いずれも程度は軽度であり，裂肛を除いて治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された［表 2.7.4.2－49］.

(3)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

「胃腸障害」に関する有害事象は 15.0%（23／153 名）に認められた．4 名以上に認められた事象は便秘が 8 名，胃食道逆流性疾患が 5 名，下痢が 4 名であった．治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判断された事象は便秘が 4 名であった．「胃腸障害」に関する有害事象の程度は，いずれも軽度と判断された［表 2.7.4.2－50］．

2.5.5.4.6.2.20　膵炎

MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験において「膵炎」に関する有害事象は認められなかった．

2.5.5.5　臨床検査値の評価

本項では，臨床試験ごとに，臨床検査値の投与前値（観察期間終了日又はベースライン日）からの平均変化量又は平均変化率について評価した．体液量関連パラメータ，骨関連パラメータ，血中ケトン体分画，腎機能パラメータ，肝機能パラメータ及び脂質パラメータについては，それぞれ「注目すべき有害事象」の体液量減少（2.5.5.4.6.2.3），骨折（2.5.5.4.6.2.7），血中ケトン体増加（2.5.5.4.6.2.9），腎機能障害（2.5.5.4.6.2.11），肝機能障害（2.5.5.4.6.2.12）及び心血管イベント関連事象（2.5.5.4.6.2.14）の項に記述し，これ以外の臨床検査項目及び SOC が「臨床検査」に該当する有害事象について，本項に記述した．

なお，個々の臨床検査値について，臨床的に意義のある異常な変化｛臨床的徴候又は臨床症状に関連性のある場合，当該検査値異常に対して内科的又は外科的治療を行った場合，当該検査値異常のため治験薬の投与方法が変更（休薬，中止など）された場合，その他，治験責任（分担）医師が臨床的に意義のある異常と判断した場合｝であると治験責任（分担）医師に判断された場合には有害事象として取り上げた．

(1)　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

注目すべき有害事象に関連する臨床検査項目のほか，特記すべき変動を示した臨床検査項目は認められなかった［表 2.7.4.7－16］．

SOC が「臨床検査」に該当する有害事象は，MP-513 群で 6.5%（5／77 名），プラセボ群で 5.2%（4／77 名）に認められた．内訳は，MP-513 群で血中ケトン体増加，尿中アルブミン／クレアチニン比増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び眼圧上昇が各 1 名，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び血中トリグリセリド増加が 1 名（同一被験者），プラセボ群で血中ケトン体増加が 2 名，尿中アルブミン／クレアチニン比増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 名であった．このうち，MP-513 群の血中ケトン体増加 1 名及びプラセボ群の血中ケトン体増加 2 名は治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．いずれも軽度と判断され，SOC が「臨床検査」の有害事象を理由とした中止は認められなかった．

(2)　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

注目すべき有害事象に関連する臨床検査項目のほかに変動が認められた臨床検査項目を以下に記述した．

血清 Mg は TA-7284 群では 4 週後から上昇したが，プラセボ群は明らかな変動は認められなかった．尿中 pH は TA-7284 群では 4 週後から低下したが，プラセボ群は明らかな変動は認められなかった．その他，特記すべき変動を示した臨床検査項目は認められなかった［表 2.7.4.7－19］.

SOC が「臨床検査」に該当する有害事象は，TA-7284 群で 4.3%（3／70 名），プラセボ群で 5.9%（4／68 名）に認められた．内訳は，TA-7284 群で血中ケトン体増加が 2 名，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 名，プラセボ群で血中ケトン体増加が 2 名，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肝機能検査異常が各 1 名であった．このうち，TA-7284 群の血中ケトン体増加 2 名，プラセボ群の血中ケトン体増加 2 名及び肝機能検査異常 1 名は治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．いずれも軽度と判断され，SOC が「臨床検査」の有害事象を理由とした中止は認められなかった．

(3)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

注目すべき有害事象に関連する臨床検査項目のほかに変動が認められた臨床検査項目を以下に記述した．

尿中 Mg は 4 週後に低下し，52 週後まで明らかな変動なく推移した．その他，特記すべき変動を示した臨床検査項目は認められなかった［表 2.7.4.7－22］.

SOC が「臨床検査」に該当する有害事象は 5.2%（8／153 名）に認められた．内訳は，血中ケトン体増加が 3 名，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中ブドウ糖減少，肝機能検査異常，前立腺特異性抗原増加及び白血球数増加が各 1 名であった．このうち，血中ケトン体増加の 3 名，血中ブドウ糖減少の 1 名は治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．いずれも程度は軽度と判断され，SOC が「臨床検査」の有害事象を理由とした中止は認められなかった．

2.5.5.6　バイタルサイン，安静時標準 12 誘導心電図の評価

バイタルサインとして血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）及び脈拍数を測定し，評価した．なお，血圧は 1 回の来院につき 3 回測定し，3 回の測定結果の平均値を評価に用いた．

安静時標準 12 誘導心電図の診断結果については，不整脈診断及び波形診断などの結果を総合的に評価し，3 段階（正常，臨床的に問題とならない異常，臨床的に問題となる異常）で判定した．心電図判定結果については，心電図評価委員会にて評価の妥当性が検討された．

(1)　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

24 週後における観察期間終了日からの収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量（平均値±SD）は，MP-513 群が 2.87±10.56 mmHg 及び 0.72±6.73 mmHg，プラセボ群が 0.57±12.16

mmHg 及び -0.34±8.55 mmHg であった. 24 週後における観察期間終了日からの脈拍数の変化量（平均値±SD）は MP-513 群が 0.1±9.3 回/分，プラセボ群が 1.6±8.5 回/分であった［表 2.7.4.7－25］．バイタルサインにおいて，臨床的に問題となるような変動は認められなかった．

安静時標準 12 誘導心電図において，治験薬併用投与開始以降に「臨床的に問題となる異常」と判定された被験者はプラセボ群の 1 名（被験者識別コード：B2106）であった［表 2.7.4.7－28］．当該心電図異常は，有害事象（心房細動）として報告され，程度は軽度，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．このほかの被験者において，臨床的に問題となるような変動は認められなかった．

(2)　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

24 週後における観察期間終了日からの収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量（平均値±SD）は，TA-7284 群が -5.05±9.96 mmHg 及び -1.60±6.59 mmHg，プラセボ群が -0.54±12.51 mmHg 及び -0.66±7.33 mmHg であった．24 週後における観察期間終了日からの脈拍数の変化量（平均値±SD）は TA-7284 群が 2.5±8.6 回/分，プラセボ群が 0.8±8.4 回/分であった［表 2.7.4.7－26］．バイタルサインにおいて，臨床的に問題となるような変動は認められなかった．

安静時標準 12 誘導心電図において, 治験薬併用投与開始以降に臨床的に問題となるような変動は認められなかった［表 2.7.4.7－30］.

(3)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

52 週後におけるベースライン日からの収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量（平均値±SD）は -6.32±12.19 mmHg 及び -3.28±7.23 mmHg であった．52 週後におけるベースライン日からの脈拍数の変化量（平均値±SD）は -1.1±8.7 回/分であった［表 2.7.4.7－27］．バイタルサインにおいて，臨床的に問題となるような変動は認められなかった．

安静時標準 12 誘導心電図において，治験薬併用投与開始以降に「臨床的に問題となる異常」と判定された被験者は 2 名（被験者識別コード：A0109 及び A1112）であった［表 2.7.4.7－32］．A0109 は 12 週後及び中止時の心電図検査において臨床的に問題となる異常が認められた．精査した結果，心筋梗塞が重篤な有害事象として報告された．治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断され，治験薬の投与が中止された．程度は中等度と判断され，転帰は回復であった．A1112 は心筋梗塞を発症し，当該事象のため治験薬の投与が中止された．中止時の心電図検査において臨床的に問題となる異常が認められた．心筋梗塞が重篤な有害事象として報告され，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された. 程度は中等度と判断され, 転帰は回復であった[2.7.4.4.2].

2.5.5.7　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1　内因性及び外因性要因の検討

2.5.5.7.1.1　腎機能障害患者における安全性

カナグル®錠 100 mg の添付文書では，腎機能障害患者における血清クレアチニンの上昇及び eGFR の低下並びに体液量減少について注意喚起している．テネリグリプチン 20 mg とカナグリフロジン 100 mg の併用では，「体液量減少」に関する有害事象は MT-2412-J02 試験の MP-513 群で 1 名，MT-2412-J01 試験で 2 名に認められた．血清クレアチニン及び eGFR の変動については，MT-2412-J02 試験及び MT-2412-J01 試験では明らかな変動は認められなかったが，MT-2412-J03 試験においては，血清クレアチニンはプラセボ群に対し TA-7284 群で上昇し，eGFR は低下した．

このように，MT-2412 における「体液量減少」に関する有害事象への腎機能の影響については発現頻度が低く評価が困難であるが，テネリグリプチン 20 mg にカナグリフロジン 100 mg を上乗せした MT-2412-J03 試験では血清クレアチニンの上昇及び eGFR の低下が認められている．MT-2412 はカナグリフロジンを含有することから，カナグル®錠 100 mg の添付文書と同様の注意喚起が必要であると考える．

2.5.5.7.1.2　食事の影響

MT-2412-J04 試験において MT-2412 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果，食事の摂取が MT-2412 投与後のテネリグリプチン未変化体の吸収速度に影響を与えると考えられたが，薬物の総吸収量を反映する指標である AUC に大きな影響を与えず，MT-2412 を 1 日 1 回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響は臨床的に意義のない程度であると考えられた．カナグリフロジン未変化体の薬物動態パラメータは食事による明確な影響を受けなかった（2.5.2.3）．

以上のことから，MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験はいずれも朝食前に治験薬を服用するデザインであるが，朝食後に服用した場合においても，MT-2412 の安全性には影響を及ぼさないと考える．

2.5.5.7.1.3　血糖降下薬との併用時の低血糖リスク

低血糖は血糖降下薬で比較的頻度の高い事象であるため，注意が必要である．

MT-2412-J02 試験及び MT-2412-J03 試験では低血糖は認められなかったが，MT-2412-J01 試験において低血糖は 2.0%（3／153 名）3 件に認められた．併用投与開始から低血糖発現までの経過日数は 22～303 日であり，発現時期に一定の傾向は認められなかった．また，表 2.5.5.4－1 の分類に基づく重大な低血糖は認められなかった．

テネリグリプチンとインスリン製剤併用時の低血糖の副作用については製造販売後臨床試験であるテネリグリプチンのインスリン製剤併用試験（3000-A15 試験）で評価しており，発

現割合は 12.1%（17／140 名）であった（2.5.5.8.2）.

カナグリフロジンとインスリン製剤併用時の低血糖の副作用については製造販売後臨床試験であるカナグリフロジンのインスリン製剤併用検証的試験（TA-7284-11 試験）で評価しており，発現割合は 18.7%（14／75 名）であった（2.5.5.8.3）.

このように，テネリグリプチン 20 mg 又はカナグリフロジン 100 mg 単独投与と比較し，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg 併用投与において低血糖の発現割合は増加しないと考えられるが，MT-2412 はテネリグリプチン及びカナグリフロジンを含有することから，MT-2412 においても各配合成分の添付文書と同様の注意喚起が必要であると考える.

2.5.5.7.2　薬物相互作用

MT-2412 はテネリグリプチン及びカナグリフロジンを含有することから，各配合成分の添付文書において注意喚起している薬剤との併用については，MT-2412 においても同様の注意喚起を行う必要があると考える.

2.5.5.7.3　妊娠及び授乳時の使用

妊婦及び授乳婦を対象とした MT-2412（テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg 併用投与含む）の臨床試験は実施していないが，MT-2412 はテネリグリプチン及びカナグリフロジンを含有することから，妊婦，産婦，授乳婦等への投与に関しては，MT-2412 においても各配合成分の添付文書と同様の注意喚起を行う必要があると考える.

2.5.5.7.4　過量投与

これまでに実施した MT-2412（テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg 併用投与含む）の臨床試験において，治験実施計画書の規定を上回る投与量のテネリグリプチン又はカナグリフロジンを服用した被験者は，MT-2412-J03 試験で 1 名，MT-2412-J01 試験で 3 名認められたが，当該被験者で重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった．なお，臨床試験で用いたテネリグリプチン及びカナグリフロジン併用の最高用量は，TA-7284-10 試験で用いたテネリグリプチン 40 mg 及びカナグリフロジン 200 mg であり，当該用量で重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった［2.7.6.2］.

2.5.5.7.5　薬物乱用

これまでに実施した MT-2412（テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg 併用投与含む）の臨床試験において，薬物乱用を示唆する所見は認められなかった.

2.5.5.7.6　離脱症状及び反跳現象

これまでに実施した MT-2412（テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg 併用投与含む）の臨床試験において，離脱症状及び反跳現象を示唆する所見は認められなかった．

2.5.5.7.7　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

第 III 相統合における低血糖の発現割合は 1.0%（3／300 名）であり，程度はいずれも軽度であったが，自動車運転及び機械操作に影響する可能性も考えられることから，注意が必要と考える．MT-2412 においても各配合成分の添付文書と同様の注意喚起を行う必要があると考える．

2.5.5.8　市販後使用経験

MT-2412 は本邦で承認されておらず，市販後のデータは得られていない．一方，テネリグリプチン及びカナグリフロジンは，それぞれテネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg として本邦で発売されていることから，市販後におけるテネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg 併用時の安全性を以下に記述した．また，テネリグリプチン及びカナグリフロジンのインスリン製剤併用時の安全性については検討されていなかったことから，製造販売後臨床試験として実施した 3000-A15 試験及び TA-7284-11 試験の結果を以下に記述した．

市販後におけるテネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg の安全性は［2.7.4.6.2］及び［2.7.4.6.3］にそれぞれ記述した．

2.5.5.8.1　テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg 併用時の安全性

テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg はそれぞれ 2012 年 9 月及び 2014 年 9 月に本邦で発売され，特定使用成績調査が実施されている．ただし，カナグル®錠 100 mg が本邦で発売された時点で，テネリア®錠 20 mg の特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の被験者登録は大半が完了しており，テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg の併用被験者数は少なかったことから，カナグル®錠 100 mg の特定使用成績調査（長期使用に関する調査及び高齢者に関する調査）の中間データを用いて，テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg 併用時の安全性を評価した．

カナグル®錠 100 mg の長期使用に関する調査及び高齢者に関する調査において，MT-2412 の有効成分と同用量のテネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg（それぞれ 20 mg/日及び 100 mg/日）で併用した被験者集団を安全性解析対象集団とした．有害事象は，テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg（それぞれ 20 mg/日及び 100 mg/日）の併用開始から併用終了後 14 日までに発現した事象を集計した．ただし，有害事象を発現した被験者のテネリア®錠

20 mg 及びカナグル®錠 100 mg の 1 日用量が不明又は服用期間が不明の場合は当該有害事象を集計に含めることとした．副作用はカナグル®錠 100 mg との関連性が否定できない事象とした．

(1)　カナグル®錠 100 mg の長期使用に関する調査（2016 年 3 月 28 日カットオフ）

カナグル®錠 100 mg の長期使用に関する調査において安全性解析対象集団に該当した被験者は 101 名であり，年齢（平均値±SD）は 58.4±11.7 歳，テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg（それぞれ 20 mg/日及び 100 mg/日）の併用期間（平均値±SD）は 128.8±66.1 日であった．

有害事象の発現割合及び発現件数は 3.96%（4／101 名）4 件であり，内訳は気管支炎，膀胱炎，頻脈及び多尿が各 1 名であった．副作用の発現割合及び発現件数は 2.97%（3／101 名）3 件であり，内訳は膀胱炎，頻脈及び多尿が各 1 名であった．重篤な有害事象，重篤な副作用及び死亡は認められなかった［2.7.4.6.1］．

(2)　カナグル®錠 100 mg の高齢者に関する調査（2016 年 3 月 28 日カットオフ）

カナグル®錠 100 mg の高齢者に関する調査において安全性解析対象集団に該当した被験者は 194 名であり，年齢（平均値±SD）は 73.2±6.0 歳，テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg（それぞれ 20 mg/日及び 100 mg/日）の併用期間（平均値±SD）は 218.8±105.6 日であった．

有害事象の発現割合及び発現件数は 11.34%（22／194 名）34 件であり，最も多く認められた有害事象は口渇（3 名），次いで鼻咽頭炎，脱水，便秘，下痢，湿疹及び発疹が各 2 名であった．副作用の発現割合及び発現件数は 7.22%（14／194 名）18 件であり，最も多く認められた副作用は口渇（3 名），次いで便秘（2 名）及び発疹（2 名）であった．重篤な有害事象の発現割合及び発現件数は 1.55%（3／194 名）4 件であり，内訳は食道癌，脱水，下痢及び尿路結石が各 1 名であった．重篤な副作用及び死亡は認められなかった［表 2.7.4.6－1］．

2.5.5.8.2　テネリグリプチンのインスリン製剤併用試験（3000-A15 試験）

治療期 I 期（16 週間の二重盲検期）においていずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，鼻咽頭炎及び低血糖であった．鼻咽頭炎はプラセボ群で 18.3%（13／71 名），テネリグリプチン群（以下，TNL 群）で 7.8%（6／77 名），低血糖はプラセボ群で 7.0%（5／71 名），TNL 群で 11.7%（9／77 名）であった［表 2.7.4.7－34］．

治療期 I 期においていずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった副作用は，低血糖であり，プラセボ群で 5.6%（4／71 名），TNL 群で 5.2%（4／77 名）であった［表 2.7.4.7－35］．

治療期 I 期における重篤な有害事象とその発現割合は，プラセボ群で虫垂炎及び喉頭癌第 3 期が各 1.4%（1／71 名），TNL 群で良性前立腺肥大症が 1.3%（1／77 名）であった［表 2.7.4.7－36］．重篤な副作用は認められなかった．

治療期 I+II 期（16 週間の二重盲検期+36 週間の非盲検期）において，プラセボ／テネリグリプチン群（II 期）｛治療期 I 期にプラセボ，II 期にテネリグリプチンを服用した被験者の治療期 II 期における発現割合，以下，P／TNL 群（II 期）｝及びテネリグリプチン／テネリグリプチン群（治療期 I 期にテネリグリプチンを服用した被験者の治療期 I 期+II 期における発現割合，以下，TNL／TNL 群）のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，鼻咽頭炎，気管支炎，上気道感染，咽頭炎，低血糖，便秘及び齲歯であった．これらの有害事象における P／TNL 群（II 期）及び TNL／TNL 群の内訳は鼻咽頭炎が 20.6%（13／63 名）及び 28.6%（22／77 名），気管支炎が 6.3%（4／63 名）及び 5.2%（4／77 名），上気道感染が 4.8%（3／63 名）及び 5.2%（4／77 名），咽頭炎が 1.6%（1／63 名）及び 5.2%（4／77 名），低血糖が 11.1%（7／63 名）及び 27.3%（21／77 名），便秘が 4.8%（3／63 名）及び 10.4%（8／77 名），齲歯が 1.6%（1／63 名）及び 5.2%（4／77 名）であった［表 2.7.4.7－37］.

治療期 I+II 期において P／TNL 群（II 期）及び TNL／TNL 群のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった副作用は，低血糖及び便秘であった．これらの副作用における P／TNL 群（II 期）及び TNL／TNL 群の内訳は低血糖が 7.9%（5／63 名）及び 15.6%（12／77 名），便秘が 1.6%（1／63 名）及び 5.2%（4／77 名）であった［表 2.7.4.7－38］.

治療期 I+II 期における重篤な有害事象の発現割合は，P／TNL 群（II 期）で気管支炎及び脱水が 1.6%（1／63 名）（同一被験者），糖尿病網膜症及び硝子体出血が 1.6%（1／63 名）（同一被験者），脂肪腫，気管支拡張症及び胃潰瘍が各 1.6%（1／63 名），TNL／TNL 群で白内障が 2.6%（2／77 名），黄斑線維症，胃潰瘍及び尿管結石が各 1.3%（1／77 名）（白内障及び黄斑線維症の各 1 名は同一被験者），治療期 I 期に発現した良性前立腺肥大症が 1.3%（1／77 名）であった［表 2.7.4.7－39］．重篤な副作用は認められなかった．

2.5.5.8.3　カナグリフロジンのインスリン製剤併用検証的試験（TA-7284-11 試験）

カナグリフロジン投与群（以下，CANA 群）での発現割合が 3%以上であり，かつプラセボ群と比較して高かった有害事象の CANA 群における発現割合は，血中ブドウ糖減少 26.7%（20／75 名），低血糖症 25.3%（19／75 名），頻尿 5.3%（4／75 名），多尿 4.0%（3／75 名）及び血中ケトン体増加 4.0%（3／75 名）であった［表 2.7.4.7－43］．CANA 群での発現割合が 3%以上かつプラセボ群と比較して高かった副作用の CANA 群における発現割合は，血中ブドウ糖減少 20.0%（15／75 名），低血糖症 18.7%（14／75 名），頻尿 5.3%（4／75 名），多尿 4.0%（3／75 名）及び血中ケトン体増加 4.0%（3／75 名）であった［表 2.7.4.7－44］.

CANA 群で認められた重篤な有害事象は白内障及び硝子体出血が 1.3%（1／75 名）（同一被験者），網膜剥離及びアルコール性肝疾患が各 1.3%（1／75 名）であった［表 2.7.4.7－45］.
CANA 群において重篤な副作用は認められなかった.

2.5.5.9　安全性のまとめ

(1) テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）

有害事象の発現割合及び発現件数は MP-513 群 55.8%（43／77 名）72 件，プラセボ群 49.4%（38／77 名）69 件であり，副作用は MP-513 群 6.5%（5／77 名）5 件，プラセボ群 14.3%（11／77 名）13 件であった．有害事象では，プラセボ群と比較して MP-513 群の発現割合が 5%以上高かった SOC は，「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」であったが，副作用では該当する SOC は認められなかった．PT 別でプラセボ群と比較して MP-513 群の発現割合が 3%以上高かった有害事象は，鼻咽頭炎，上気道感染，湿疹及び靭帯捻挫であったが，副作用は認められなかった．

重篤な有害事象は，MP-513 群の大腸ポリープ，プラセボ群の結腸癌及び膵癌が各 1 名であり，転帰は軽快又は回復であった．重篤な副作用は認められなかった．中止に至った有害事象は MP-513 群では認められず，プラセボ群は結腸癌，膵癌及び弾発指が各 1 名であった．中止に至った副作用は弾発指が 1 名であった．死亡に至った有害事象は認められなかった．

MP-513 群で認められた注目すべき有害事象は，「浸透圧利尿」1 名，「体液量減少」1 名，「血中ケトン体増加」1 名，「肝機能障害」2 名，「皮膚症状」8 名，「心血管イベント関連事象」1 名，「胃腸障害」9 名であった．このうち，MP-513 群の発現割合が 5%以上かつプラセボ群の 2 倍以上であった項目は「皮膚症状」であった．

「皮膚症状」に関する有害事象は MP-513 群 10.4%（8／77 名），プラセボ群 5.2%（4／77 名）に認められた．DPP-4 阻害作用を有する類薬について，市販後に重篤な過敏症反応（アナフィラキシー，血管浮腫，発疹，蕁麻疹及びスティーブンス・ジョンソン症候群を含む表皮剥離）が報告されており，テネリグリプチンのサル毒性試験においても，尾，四肢及び耳介などに表皮剥脱，痂皮及び潰瘍などの皮膚症状が認められているが，本試験で認められた「皮膚症状」はいずれも軽度であった．

このように，MP-513 群の副作用の発現割合はプラセボ群に比べ低く，MP-513 群において重篤な副作用及び死亡は認められなかった．また，注目すべき有害事象として，MP-513 群では「浸透圧利尿」，「体液量減少」，「血中ケトン体増加」，「肝機能障害」，「皮膚症状」，「心血管イベント関連事象」及び「胃腸障害」に関する有害事象が認められたが，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg の既知の安全性プロファイルから逸脱せず，新たな注意喚起が必要となるリスクは認められなかった．

(2) カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）

有害事象の発現割合及び発現件数は TA-7284 群 60.0%（42／70 名）69 件，プラセボ群 47.1%（32／68 名）57 件であり，副作用は TA-7284 群 10.0%（7／70 名）10 件，プラセボ群 11.8%（8／68 名）9 件であった．有害事象では，プラセボ群と比較して TA-7284 群の発現割合が 5%以上高かった SOC は，「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であったが，副作用では該当する SOC は認められなかった．PT 別でプラセボ群と比較

して TA-7284 群の発現割合が 3%以上高かった有害事象は，胃食道逆流性疾患及び節足動物刺傷であったが，副作用は認められなかった．

重篤な有害事象は，TA7284 群が胃癌 1 名，プラセボ群が脳梗塞及びピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症が各 1 名であり，転帰はいずれも回復であった．重篤な副作用は脳梗塞が 1 名であった．中止に至った有害事象は，TA-7284 群で胃癌が 1 名並びに浮動性めまい，耳不快感，発疹及び陰部そう痒症が 1 名（同一被験者）であり，プラセボ群で脳梗塞及び急性心不全が各 1 名であった．中止に至った副作用は浮動性めまい，耳不快感，発疹及び陰部そう痒症が 1 名（同一被験者）並びに脳梗塞が 1 名であった．死亡に至った有害事象は認められなかった．

TA-7284 群で認められた注目すべき有害事象は，「骨折」1 名，「血中ケトン体増加」2 名，「皮膚症状」7 名，「心血管イベント関連事象」1 名，「悪性腫瘍」1 名及び「胃腸障害」10 名であった．このうち，TA-7284 群の発現割合が 5%以上かつプラセボ群の 2 倍であった項目は「皮膚症状」及び「胃腸障害」であった．

「皮膚症状」に関する有害事象は TA-7284 群 10.0%（7／70 名），プラセボ群 2.9%（2／68 名）に認められたが，「皮膚症状」の内訳は，特定の事象に発現の偏りは認められなかった．また，SGLT2 阻害薬の市販後に重篤な皮膚症状が報告されている［26］が，本試験では，発疹の 1 名（中等度）を除き，程度は軽度であった．

「胃腸障害」に関する有害事象は TA-7284 群 14.3%（10／70 名），プラセボ群 1.5%（1／68 名）に認められたが，「胃腸障害」の内訳は，特定の事象に発現の偏りは認められなかった．また，程度はいずれも軽度であり，転帰は回復であった．

臨床検査値の変動は，総ケトン体が TA-7284 群では 4 週後及び 8 週後に上昇し，その後 24 週後まで経時的に低下した．プラセボ群では 4 週後に上昇し，その後 24 週後まで低下したが，変動の程度は TA-7284 群に対して小さかった．カナグル錠 初回承認時に実施された臨床試験においても，カナグリフロジン投与によりケトン体の増加が認められている［カナグル錠 初回承認時 M2.7.4.2.1.5.2.16］．

このように，TA-7284 群の副作用の発現割合はプラセボ群と同程度であり，TA-7284 群において重篤な副作用及び死亡は認められなかった．また，注目すべき有害事象として，TA-7284 群では，「骨折」，「血中ケトン体増加」，「皮膚症状」，「心血管イベント関連事象」，「悪性腫瘍」及び「胃腸障害」に関する有害事象が認められたが，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg の既知の安全性プロファイルから逸脱せず，新たな注意喚起が必要となるリスクは認められなかった．

(3)　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）

有害事象並びに副作用の発現割合及び発現件数は，69.9%（107／153 名）269 件及び 22.9%（35／153 名）45 件であった．有害事象では，発現割合が 5%以上であった SOC は，「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」，「筋骨格系および結合組織障害」，「皮膚および皮下組織障害」，「腎および尿路障害」，「傷害、中毒および処置合併症」，「眼障害」及

び「臨床検査」であった．副作用では，発現割合が 5%以上であった SOC は，「腎および尿路障害」及び「感染症および寄生虫症」であった．PT 別で発現割合が 3%以上であった有害事象は，鼻咽頭炎，頻尿，便秘，湿疹，咽頭炎，背部痛，外陰部腟カンジダ症，胃食道逆流性疾患及び口渇であった．PT 別で発現割合が 3%以上であった副作用は，頻尿，外陰部腟カンジダ症及び口渇であった．

重篤な副作用は心筋梗塞が 1 名に認められたが，転帰は回復であった．中止に至った副作用は，外陰部腟カンジダ症及び湿疹が 1 名（同一被験者），心筋梗塞及び亀頭包皮炎が各 1 名であった．死亡に至った有害事象は認められなかった．

発現時期別の有害事象及び副作用は，治療期間 1 日～治療期間 28 日における発現割合が高かった．これは主に，「浸透圧利尿」に関する有害事象（多尿，頻尿又は口渇）が当該期間で 12 名に認められ，いずれも治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断されたためと考えられる．治療期間が長くなることにより有害事象及び副作用の発現割合が高くなる傾向は認められなかった．

本試験で認められた注目すべき有害事象は，「低血糖関連事象」4 名，「浸透圧利尿」15 名，「体液量減少」2 名，「外陰腟感染症」5 名，「男性生殖器感染症」1 名，「尿路感染症」2 名，「骨折」3 名，「血中ケトン体増加」3 名，「肝機能障害」2 名，「皮膚症状」13 名，「心血管イベント関連事象」3 名，「悪性腫瘍」2 名及び「胃腸障害」23 名であった．このうち，発現割合が 5%以上であった項目は「浸透圧利尿」，「外陰腟感染症」，「皮膚症状」及び「胃腸障害」であった．

「浸透圧利尿」に関する有害事象は，9.8%（15／153 名）に認められた．頻尿が 10 名と多かった．カナグル錠 初回承認時に実施された国内臨床試験において，カナグリフロジン 100 mg 群及びカナグリフロジン 200 mg 群で浸透圧利尿に関する有害事象（頻尿，口渇，多尿など）の発現割合がプラセボ群と比較して高く，大部分は投与早期（投与 4 週以内）に発現した［カナグル錠 初回承認時 M2.7.4.2.1.5.2.5］．本試験においても同様に「浸透圧利尿」に関する有害事象の多くは治療期間 28 日までに発現した．程度はいずれも軽度であった．

「外陰腟感染症」に関する有害事象は 11.1%（5／45 名）に認められた．カナグル錠 初回承認時に実施された国内臨床試験では，外陰腟感染症の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン 100 mg 群及びカナグリフロジン 200 mg 群でプラセボ群より高く，これらの有害事象の大部分は軽度で，標準的な治療薬で回復又は軽快した［カナグル錠 初回承認時 M2.7.4.2.1.5.2.2］．本試験においても，いずれの事象も程度は軽度であり，投薬処置により回復した．

「皮膚症状」に関する有害事象は 8.5%（13／153 名）に認められた．湿疹が 8 名と多かったが，程度はいずれも軽度であった．

「胃腸障害」に関する有害事象は 15.0%（23／153 名）に認められた．便秘が 8 名と多かったが，程度はいずれも軽度であった．

臨床検査値の変動は，総ケトン体が 4 週後に上昇し，高い値を維持しながら推移した

後，32 週後及び 52 週後ではわずかに減少した．

このように，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg を 1 日 1 回併用投与した際，治療期間が長くなることにより有害事象及び副作用の発現割合が高くなる傾向は認められなかった．また，注目すべき有害事象として，「低血糖関連事象」，「胃腸障害」，「浸透圧利尿」，「皮膚症状」，「外陰腟感染症」，「骨折」，「血中ケトン体増加」，「心血管イベント関連事象」，「体液量減少」，「尿路感染症」，「肝機能障害」，「悪性腫瘍」及び「男性生殖器感染症」に関する有害事象が認められたが，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg の既知の安全性プロファイルから逸脱せず，新たな注意喚起が必要となるリスクは認められなかった．

(4) 結論

テネリグリプチン 20 mg 又はカナグリフロジン 100 mg 単剤治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対し，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg を併用投与した際の忍容性が確認された．また，テネリグリプチン 20 mg 又はカナグリフロジン 100 mg 単独投与と比較し，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg の併用投与により，新たな注意喚起が必要となるリスクは認められず，52 週間の長期投与による有害事象の発現割合の増加も認められなかった．

以上より，MT-2412 はテネリグリプチン 20 mg 又はカナグリフロジン 100 mg 単剤治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対し，安全かつ良好な忍容性を有すると考えられる．

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　ベネフィット

MT-2412 の開発にあたり実施した MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験で得られた成績，並びにテネリグリプチン及びカナグリフロジンのベネフィットを踏まえ，MT-2412 のベネフィットについて以下に記載した．

2.5.6.1.1　服薬の利便性を高めることで，服薬アドヒアランスの向上が期待できる

2 型糖尿病において，1 種類の血糖降下薬で良好な血糖コントロールが得られない場合は作用機序の異なる薬剤を併用することとされている［4］．本邦において経口血糖降下薬の併用服用割合は増加しており，2011 年には，経口血糖降下薬を服用している患者のうち，64.1%の患者が 2 剤以上の経口血糖降下薬を服用していることが報告されている［17］．しかしながら，糖尿病患者は他の疾患の患者に比べ服薬アドヒアランスが低いとの報告もあり［18］，血糖降下薬の有効性が十分に発揮されていないと考えられる．そのため，良好な血糖コントロールを維持するには，良好な服薬アドヒアランスを維持することが重要であると考えられる．MT-2412 はテネリグリプチン 20 mg とカナグリフロジン 100 mg を配合し 1 剤とすることで，患者の利便性を高め，服薬アドヒアランスの向上が期待できる．

2.5.6.1.2　本邦初の DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬の配合剤である

DPP-4 阻害薬は 2009 年に本邦で初めて承認され，低血糖のリスクが低いという特徴を有する［4］［14］ことから，広く使用されている薬剤の 1 つである．一方，SGLT2 阻害薬は 2014 年に本邦で初めて承認され，低血糖リスクが低く，体重減少が期待されるという特徴を有する［4］．DPP-4 阻害薬及び SGLT2 阻害薬は，それぞれ異なる作用機序による血糖降下作用を有していることから，両薬剤を併用投与することにより，相補的な血糖降下作用が発揮されると考えられ，医療現場においても併用されている組み合わせである．また，テネリグリプチン 40 mg 単独投与と比較し，テネリグリプチン 40 mg 及びカナグリフロジン 200 mg 併用投与では，活性型 GLP-1 濃度及び総 GLP-1 濃度の増加が認められた［2.7.2.2.1］．当該検討と用量は異なるが，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg 併用投与においても，GLP-1 濃度の増加による相乗的な血糖降下作用が期待される．

MT-2412 は本邦初の DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬の配合剤であり，医療現場において，テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg の併用による治療が適切と考えられる患者にとって，新たな選択肢の一つになると考えられる．

2.5.6.1.3　テネリグリプチン 20 mg 又はカナグリフロジン 100 mg で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対し，臨床的に意義のある血糖降下作用を示す

MT-2412-J02 試験において，カナグリフロジン 100 mg で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，テネリグリプチン 20 mg を併用投与した際の，治療期間終了時における観察期間終了日からの HbA1c 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は -0.88±0.14%であり，臨床的に意義のある HbA1c の低下が認められた．

MT-2412-J03 試験において，テネリグリプチン 20 mg で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，カナグリフロジン 100 mg を併用投与した際の，治療期間終了時における観察期間終了日からの HbA1c 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は -0.94±0.11%であり，臨床的に意義のある HbA1c の低下が認められた．

また, DPP-4 阻害薬ではグルカゴンを減少させる［4］［テネリア錠 初回承認時 M2.5.4.3.5］が，SGLT2 阻害薬ではグルカゴンを上昇させることが報告されている［27］［28］．SGLT2 阻害薬では，グルカゴン上昇に伴い内因性糖産生が上昇することも報告されており，増加した内因性糖産生量は尿中グルコースとして排泄されるグルコース量の約 50%に相当することも報告されている［27］. MT-2412 において, テネリグリプチン 20 mg を上乗せした MT-2412-J02 試験では食後グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ の有意な低下が認められ，カナグリフロジン 100 mg を上乗せした MT-2412-J03 試験では食後グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ の上昇は認められなかった．カナグリフロジン 100 mg 投与においてグルカゴンを検討した臨床試験報告はないが，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg 併用投与は，カナグリフロジンによるグルカゴン上昇を抑制することにより良好な血糖降下作用に寄与している可能性が示唆される．

以上のことから，MT-2412 は，テネリグリプチン 20 mg 又はカナグリフロジン 100 mg で効果不十分な 2 型糖尿病患者いずれに対しても，臨床的に意義のある血糖降下作用を示すと考えられる．

2.5.6.1.4　テネリグリプチン 20 mg で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対し, 体重を減少させる

経口血糖降下薬の中にはスルホニル尿素薬やチアゾリジン薬のように，体重を増加させやすい薬剤があるが［4］，肥満はインスリン抵抗性を惹起する一因と考えられており，適正な体重を保つことが良好な血糖コントロールの維持に重要である．また，体重増加は患者の服薬アドヒアランスを低下させる要因の 1 つである可能性が指摘されている［24］.

MT-2412-J03 試験において，テネリグリプチン 20 mg で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，カナグリフロジン 100 mg を併用投与した際の，治療期間終了時における観察期間終了日からの体重変化量及び変化率のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，それぞれ -1.51±0.32 kg 及び -2.33±0.44%であり，いずれも TA-7284 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な減少を認めた．

以上の結果から, MT-2412 は, テネリグリプチン 20 mg 単剤治療から切替えられた際には，

体重を減少させると考えられ，良好な血糖コントロールの維持及び服薬アドヒアランスの改善が期待できる．

2.5.6.1.5　低血糖の発現リスクが低い

低血糖は経口血糖降下薬で比較的頻度の高い事象であるため，注意が必要である．テネリグリプチンは，DPP-4 活性を阻害することにより，血中 GLP-1 濃度を維持し，血糖降下作用を発揮するが，GLP-1 によるインスリン分泌作用が血糖値依存的であることから，DPP-4 阻害薬単独使用では低血糖のリスクが低いと考えられる［4］［14］．また，カナグリフロジンは，SGLT2 阻害により腎糖排泄閾値（以下，RT_G）を低下させ，尿中グルコースの排泄を促進するが，血糖値が RT_G 以下の場合には尿中グルコース排泄はほとんど起こらない［29］［30］．カナグリフロジン 100 mg 投与時の $RT_{G0\text{-}24h}$ は低血糖症状が起こる目安と考えられている 70 mg/dL を下回らず［カナグル錠 初回承認時 M2.7.2.2.3.2］，またカナグリフロジンは直接的にインスリン分泌を促進しないことから，SGLT2 阻害薬単独使用では，低血糖のリスクが低いと考えられる．このように，MT-2412 の配合成分はいずれも血糖値依存的な血糖降下作用を有していることから，MT-2412 についても低血糖リスクは低いと考えられる．

MT-2412-J02 試験及び MT-2412-J03 試験では低血糖は認められなかったが，MT-2412-J01 試験において低血糖は 2.0%（3／153 名）3 件に認められた．併用投与開始から低血糖発現までの経過日数は 22～303 日であり，発現時期に一定の傾向は認められなかった．また，重大な低血糖は認められなかった．

以上のことから，MT-2412 は低血糖の発現リスクが低い薬剤であると考えられる．

2.5.6.1.6　1 日 1 回投与で血糖コントロールが可能

既存の血糖降下薬には，α-グルコシダーゼ阻害薬やグリニド薬，ビグアナイド薬のように，1 日に 2～3 回の服用が必要となる薬剤がある．しかしながら，1 日あたりの服用回数が増えるに従い，服薬遵守率は低下することが報告されている［31］．そのため，1 日あたりの服用回数を減らすことは，良好な服薬遵守率，更には良好な服薬アドヒアランスを維持するうえで重要である．MT-2412 の配合成分であるテネリグリプチン及びカナグリフロジンは 1 日 1 回の服用で，血糖コントロールが可能であり，MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験において，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg を 1 日 1 回併用投与することで，臨床的に意義のある血糖降下作用が認められている．

以上のことから，MT-2412 は 1 日 1 回の投与で血糖コントロールが可能な薬剤であると考えられる．

2.5.6.2　リスク

MT-2412 は配合剤であることから，各配合成分であるテネリグリプチン及びカナグリフロ

ジンで認められるリスクについては留意する必要がある．以下にテネリア®錠 20 mg の添付文書に記載した重大な副作用並びにカナグル®錠 100 mg の医薬品リスク管理計画書に記載した重要な特定されたリスク及び添付文書に記載した重大な副作用を記載した．なお，MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験の結果，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg を併用することにより，各配合成分の既知の安全性プロファイルから逸脱せず，新たな注意喚起が必要となるリスクは認められなかった．

2.5.6.2.1　腸閉塞

本邦において，腸閉塞の報告が集積したことから DPP-4 阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬の添付文書における重大な副作用「腸閉塞」に関して，「使用上の注意」を改訂する指示が厚生労働省より発出された．また，テネリグリプチンの臨床試験においても併用療法長期投与試験（3000-A14 試験）のグリニド薬併用療法群において，「イレウス」の 1 名が重篤な副作用として報告されており［テネリア錠 効追承認時 M2.7.4.2.1.5.6］，テネリア®錠 20 mg の添付文書の「重大な副作用」の項に「腸閉塞」を記載している．

一方，MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験において「腸閉塞関連症状」に関する有害事象は発現しなかった．

このように，MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験において「腸閉塞関連症状」に関する有害事象は認められなかったが，MT-2412 はテネリグリプチンを含有することから，腸閉塞について注意喚起が必要であると考える．

2.5.6.2.2　肝機能障害

本邦において，市販後にテネリグリプチンと関連性の否定できない AST，ALT の上昇などを伴う肝機能障害が認められたことから，テネリア®錠 20 mg の添付文書における重大な副作用「肝機能障害」に関して，「使用上の注意」を改訂する指示が厚生労働省より発出された．

MT-2412-J02 試験において「肝機能障害」に関する有害事象は MP-513 群 2.6%（2／77 名），プラセボ群 2.6%（2／77 名）に認められた．MT-2412-J03 試験においてはプラセボ群 2.9%（2／68 名）に認められ，TA-7284 群では認められなかった．MT-2412-J01 試験においては 1.3%（2／153 名）に認められた．いずれの試験においても，AST，ALT などの肝機能パラメータに臨床的に問題となる変動は認められなかった．

このように，テネリグリプチン 20 mg 単独投与と比較し，MT-2412 において「肝機能障害」関連事象のリスクは増加しないと考えられるが，MT-2412 はテネリグリプチンを含有することから，肝機能障害について注意喚起が必要であると考える．

2.5.6.2.3　間質性肺炎

本邦において，市販後にテネリグリプチンと関連性の否定できない間質性肺炎関連事象が

認められたことから，テネリア®錠 20 mg の添付文書における重大な副作用「間質性肺炎」に関して，「使用上の注意」を改訂する指示が厚生労働省より発出された．

一方, MT-2412-J02 試験, MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験において「間質性肺疾患」に関する有害事象は発現しなかった．

このように，MT-2412-J02 試験，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験において「間質性肺疾患」に関する有害事象は認められなかったが，MT-2412 はテネリグリプチンを含有することから，間質性肺炎について注意喚起が必要であると考える．

2.5.6.2.4　体液量減少に関連する事象

カナグル錠 初回承認時に実施された臨床試験の結果, 国内統合解析 1 における血液量減少に関連する有害事象の発現割合はカナグリフロジン 100 mg 群で 0.6%，プラセボ群で 0.6%であった．一方，海外臨床試験の安全性統合解析（海外 DS3）における血液量減少に関連する有害事象の発現割合は，カナグリフロジン 100 mg 群で 2.3%，全対照群で 1.5%であった［カナグル錠 初回承認時 M2.7.4.2.1.5.2.6］．また，国内統合解析 1 におけるヘマトクリット値の 24 週後の平均変化量はカナグリフロジン 100 mg 群で 2.38%, プラセボ群で 0.07%であった［カナグル錠 初回承認時 M2.7.4.3］．これらはカナグリフロジンの薬理作用に伴う浸透圧利尿によって引き起こされると推察される．また，SGLT2 阻害薬で脱水関連の国内症例が集積したことなどから，カナグル®錠 100 mg の添付文書の「重大な副作用」の項に「脱水」を追記し，注意喚起している．

MT-2412-J02 試験において「体液量減少」に関する有害事象は MP-513 群 1.3%（1／77 名）に認められ，プラセボ群では認められなかった．MT-2412-J03 試験においては，当該有害事象は認められなかった．MT-2412-J01 試験においては 1.3%（2／153 名）に認められた．また，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験では，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg の併用によりヘマトクリット値の上昇など，体液量減少を示唆する臨床検査値の変動が認められた．

以上のことから，MT-2412 においても，体液量減少に関連する事象について注意喚起が必要であると考える．

2.5.6.2.5　多尿・頻尿

カナグル錠 初回承認時に実施された臨床試験の結果, 国内統合解析 1 における浸透圧利尿に関連する有害事象の発現割合はカナグリフロジン 100 mg 群で 3.7%，プラセボ群で 1.8%であった．また，海外臨床試験の安全性統合解析（海外 DS1）においてもプラセボ群に比べ，カナグリフロジン群で発現割合が高かった［カナグル錠 初回承認時 M2.7.4.2.1.5.2.5］．これらはカナグリフロジンの薬理作用に伴う浸透圧利尿によって引き起こされると推察される．また，カナグル®錠 100 mg に係る医薬品リスク管理計画書では，「多尿・頻尿」を重要な特

定されたリスクとして記載している．

MT-2412-J02 試験において多尿，頻尿を含む「浸透圧利尿」に関する有害事象は MP-513 群 1.3%（1／77 名），プラセボ群 1.3%（1／77 名）に認められた．MT-2412-J03 試験においては，当該有害事象は認められなかった．MT-2412-J01 試験においては 9.8%（15／153 名）に認められた．

このように，MT-2412-J01 試験で，多尿，頻尿を含む「浸透圧利尿」に関する有害事象が認められたが，MT-2412-J02 試験においてはカナグリフロジン 100 mg 単独投与と比較してテネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg の併用での発現割合の増加は認められなかった．カナグリフロジン 100 mg 単独投与と比較し，MT-2412 において多尿，頻尿のリスクは増加しないと考えられるが，MT-2412 はカナグリフロジンを含有することから，多尿・頻尿に関連する事象について注意喚起が必要であると考える．

2.5.6.2.6　ケトアシドーシス・ケトン体増加による影響

カナグル錠 初回承認時に実施された臨床試験の結果，国内統合解析 1 における血中ケトン体増加の有害事象の発現割合はカナグリフロジン 100 mg 群で 4.9%，プラセボ群で 2.4%であり，プラセボ群に比べカナグリフロジン群で発現割合が高かった［カナグル錠 初回承認時 M2.7.4.2.1.5.2.16］．カナグリフロジンの UGE 増加作用により，血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し，ケトーシスが現れ，ケトアシドーシスに至ることがある．国内外でカナグリフロジンを含む SGLT2 阻害薬の市販後において重篤例が報告されており，カナグル®錠 100 mg に係る医薬品リスク管理計画書では，「ケトアシドーシス，ケトン体増加による影響」を重要な特定されたリスクとして記載している．また，SGLT2 阻害薬でケトアシドーシスの国内症例が集積したことなどから，カナグル®錠 100 mg の添付文書の「重大な副作用」の項に「ケトアシドーシス」を追記し，注意喚起している．

MT-2412-J02 試験において「血中ケトン体増加」に関する有害事象は MP-513 群 1.3%（1／77 名），プラセボ群 2.6%（2／77 名）に認められた．MT-2412-J03 試験においては TA-7284 群 2.9%（2／70 名），プラセボ群 2.9%（2／68 名）に認められた．MT-2412-J01 試験においては 2.0%（3／153 名）に認められた．また，テネリグリプチン 20 mg とカナグリフロジン 100 mg の併用により，MT-2412-J02 試験においては総ケトン体が低下したが，MT-2412-J03 試験及び MT-2412-J01 試験では上昇した．

以上のことから，MT-2412 においても，ケトアシドーシス，ケトン体増加に関連する事象について注意喚起が必要であると考える．

2.5.6.2.7　尿路感染・腎盂腎炎・敗血症

カナグル錠 初回承認時に実施された臨床試験の結果，国内統合解析 1 における尿路感染症の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン 100 mg 群で 0.6%，プラセボ群で 0.6%であった．

一方，海外臨床試験の安全性統合解析（海外 DS3-LT2）における尿路感染症の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン 100 mg 群で 8.2%，全対照群で 6.7%であった［カナグル錠 初回承認時 M2.7.4.2.1.5.2.4］．カナグリフロジンの薬理作用である UGE 増加により会陰部の環境が変化する可能性が考えられ，この環境変化が尿路感染症に関連している可能性が考えられる．カナグル®錠 100 mg に係る医薬品リスク管理計画書では，「尿路感染」を重要な特定されたリスクとして記載している．また，SGLT2 阻害薬で腎盂腎炎から敗血症に至った国内症例が集積したことなどから，カナグル®錠 100 mg の添付文書の「重大な副作用」の項の「腎盂腎炎」に「敗血症」を追記し，尿路感染から腎盂腎炎，敗血症などの重篤な感染症に至ることがある旨，注意喚起している．

MT-2412-J02 試験において腎盂腎炎を含む「尿路感染症」に関する有害事象はプラセボ群 1.3%（1／77 名）に認められ，MP-513 群では認められなかった．MT-2412-J03 試験においてはプラセボ群 1.5%（1／68 名）に認められ，TA-7284 群では認められなかった．MT-2412-J01 試験においては 1.3%（2／153 名）に認められた．また，いずれの臨床試験においても，敗血症は認められなかった．

このように，カナグリフロジン 100 mg 単独投与と比較し，MT-2412 において尿路感染，腎盂腎炎及び敗血症のリスクは増加しないと考えられるが，MT-2412 はカナグリフロジンを含有することから，尿路感染，腎盂腎炎及び敗血症について注意喚起が必要であると考える．

2.5.6.2.8　性器感染

カナグル錠 初回承認時に実施された臨床試験の結果，国内統合解析 1 における外陰膣感染症の有害事象の発現割合はカナグリフロジン 100 mg 群で 5.7%であり，プラセボ群では認められなかった［カナグル錠 初回承認時 M2.7.4.2.1.5.2.2］．男性生殖器感染症の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン 100 mg 群では認められず，プラセボ群で 0.9%であった［カナグル錠 初回承認時 M2.7.4.2.1.5.2.3］．一方，海外臨床試験の安全性統合解析（海外 DS1）において，外陰膣感染症の有害事象の発現割合はカナグリフロジン 100 mg 群で 10.4%であり，プラセボ群で 3.2%であった［カナグル錠 初回承認時 M2.7.4.2.1.5.2.2］．男性生殖器感染症の有害事象の発現割合は，カナグリフロジン 100 mg 群で 4.2%であり，プラセボ群で 0.6%であった［カナグル錠 初回承認時 M2.7.4.2.1.5.2.3］．カナグリフロジンの薬理作用である UGE 増加により会陰部の環境が変化する可能性が考えられ，この環境変化が外陰膣感染症及び男性生殖器感染症に関連している可能性が考えられる．また，カナグル®錠 100 mg に係る医薬品リスク管理計画書では，「性器感染」を重要な特定されたリスクとして記載している．

MT-2412-J02 試験及び MT-2412-J03 試験において「外陰膣感染症」及び「男性生殖器感染症」に関する有害事象は認められなかった．なお，MT-2412-J02 試験では，「外陰膣感染症」の PT リストには該当しなかったが，プラセボ群で性器感染が 5.3%（1／19 名）に認められた．MT-2412-J01 試験において「外陰膣感染症」及び「男性生殖器感染症」に関する有害事象がそれぞれ 11.1%（5／45 名）及び 0.9%（1／108 名）に認められた．

このように，カナグリフロジン 100 mg 単独投与と比較し，MT-2412 において性器感染のリスクは増加しないと考えられるが，MT-2412 はカナグリフロジンを含有することから，性器感染について注意喚起が必要であると考える．

2.5.6.2.9　スルホニル尿素薬，インスリン製剤又はグリニド薬と併用時の低血糖リスク

DPP-4 阻害薬は，DPP-4 活性を阻害することにより，血中 GLP-1 濃度を維持し，血糖降下作用を発揮するが，GLP-1 によるインスリン分泌作用が血糖値依存的であることから，DPP-4 阻害薬単独使用では低血糖のリスクが低いと考えられる．テネリグリプチンにおける低血糖の副作用の発現割合は，スルホニル尿素薬併用時，チアゾリジン薬併用時，グリニド薬併用時，ビグアナイド薬併用時及びα-グルコシダーゼ阻害薬併用時でそれぞれ 8.9%（25／280 名），1.5%（3／201 名），3.8%（3／80 名），1.1%（1／95 名）及び 1.3%（1／75 名）であった［テネリア錠　効追承認時　M2.7.4.2.1.1］．また，インスリン製剤併用時の低血糖の副作用については製造販売後臨床試験であるテネリグリプチンのインスリン製剤併用試験（3000-A15 試験）で評価しており，発現割合は 12.1%（17／140 名）であった．スルホニル尿素薬又はインスリン製剤との併用において，他の血糖降下薬に比べ低血糖の発現割合が高かった．また，テネリア®錠 20 mg の添付文書の「重大な副作用」及び「重要な基本的注意」の項でスルホニル尿素薬併用時又はインスリン製剤併用時の低血糖発現について注意喚起している．

SGLT2 阻害薬は，SGLT2 を阻害することにより尿中グルコース再吸収を阻害し，血糖降下作用を発揮するが，インスリンとは独立した機序により血糖降下作用を発揮するため，SGLT2 阻害薬単独使用では，低血糖のリスクが低いと考えられる．カナグリフロジンにおける低血糖の副作用の発現割合は，スルホニル尿素薬併用時，チアゾリジン薬併用時，グリニド薬併用時，ビグアナイド薬併用時，α-グルコシダーゼ阻害薬併用時及び DPP-4 阻害薬併用時でそれぞれ 16.1%（20／124 名），4.8%（3／63 名），4.6%（3／65 名），5.6%（4／72 名），0.0%（0／62 名）及び 2.8%（2／71 名）であった［カナグル錠　初回承認時　M2.7.6.53］．また，インスリン製剤併用時の低血糖の副作用については製造販売後臨床試験であるカナグリフロジンのインスリン製剤併用検証的試験（TA-7284-11 試験）で評価しており，発現割合は 18.7%（14／75 名）であった．スルホニル尿素薬又はインスリン製剤との併用において，他の血糖降下薬に比べ低血糖の発現割合が高かった．また，カナグリフロジンの海外臨床試験においては，スルホニル尿素薬，インスリン製剤又はグリニド薬との併用時に低血糖の発現割合が高かった［カナグル錠　初回承認時　M2.7.4.2.1.5.2.1］．カナグル®錠 100 mg の添付文書の「重大な副作用」及び「重要な基本的注意」の項では，スルホニル尿素薬併用時，インスリン製剤併用時又はグリニド薬併用時の低血糖発現について注意喚起している．

MT-2412-J02 試験及び MT-2412-J03 試験では低血糖は認められなかったが，MT-2412-J01 試験において低血糖は 2.0%（3／153 名）に認められた．併用投与開始から低血糖発現までの経過日数は 22～303 日であり，発現時期に一定の傾向は認められなかった．また，重大な低血糖は認められなかった．

このように，テネリグリプチン 20 mg 又はカナグリフロジン 100 mg 単独投与と比較し，MT-2412 において低血糖の発現割合は増加しないと考えられるが，MT-2412 はテネリグリプチン及びカナグリフロジンを含有することから，スルホニル尿素薬，インスリン製剤又はグリニド薬と併用時の低血糖リスクについて注意喚起し，併用する場合にはこれらの薬剤の減量を検討するよう注意喚起が必要であると考える．

2.5.6.3　結論

MT-2412 は，テネリグリプチン 20 mg とカナグリフロジン 100 mg を含有する配合剤であり,テネリグリプチン及びカナグリフロジンで認められるベネフィットを有する薬剤である．MT-2412 は，MT-2412-J02 試験及び MT-2412-J03 試験の結果から，テネリグリプチン 20 mg 又はカナグリフロジン 100 mg で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対し，1 日 1 回投与で臨床的に意義のある血糖降下作用を示すと考えられる．また，MT-2412 は低血糖のリスクが低く，テネリグリプチン 20 mg 単剤治療からの切替え時には体重を減少させると考えられる．MT-2412 はテネリグリプチンとカナグリフロジンを 1 剤に配合することで，患者の利便性を高め，服薬アドヒアランスの向上が期待できる，本邦初の DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬の配合剤である．

MT-2412 は，テネリグリプチンとカナグリフロジンで認められるリスクを有する薬剤である．テネリア®錠 20 mg 又はカナグル®錠 100 mg で認められる重要な特定されたリスク及び重大な副作用として，腸閉塞，肝機能障害，間質性肺炎，体液量減少に関する事象，多尿・頻尿，ケトアシドーシス・ケトン体増加による影響，尿路感染・腎盂腎炎・敗血症，性器感染及びスルホニル尿素薬，インスリン製剤又はグリニド薬と併用時の低血糖リスクが知られている．一方，テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg を併用することにより，新たな注意喚起が必要となるリスクは認められなかった．

以上より，MT-2412 はリスクを上回るベネフィットが期待できる薬剤であり，テネリア®錠 20 mg 及びカナグル®錠 100 mg の併用による治療が適切と考えられる患者にとって，新たな選択肢の一つになると考えられる．

2.5.7　参考文献

［1］ Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. Diabetes Obes Metab. 2011;13:7-18.［資料番号：5.4―1］

［2］ Lamos EM, Younk LM, Davis SN. Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9(6):763-75.［資料番号：5.4―2］

［3］ Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Endocr Rev. 2011;32(4):515-31.［資料番号：5.4―3］

［4］ 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2016-2017. 文光堂.［資料番号：5.4―4］

［5］ International Diabetes Federation. 2015 Diabetes atlas executive summary [Internet]. [cited 2016 May 20]. Available from: http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html.［資料番号：5.4―5］

［6］ 厚生労働省. 結果の概要 第 1 部 糖尿病に関する状況: 平成 24 年国民健康・栄養調査報告 [Internet]. [cited 2016 May 20]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h24-houkoku-03.pdf［資料番号：5.4―6］

［7］ Edwards CMB, Todd JF, Mahmoudi M, Wang Z, Wang RM, Ghatei MA, et al. Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans: studies with the antagonist exendin 9-39. Diabetes. 1999;48:86-93.［資料番号：5.4―7］

［8］ Buteau J, Foisy S, Rhodes CJ, Carpenter L, Biden TJ, Prentki M. Protein kinase Czeta activation mediates glucagon-like peptide-1–induced pancreatic beta-cell proliferation. Diabetes. 2001;50:2237-43.［資料番号：5.4―8］

［9］ Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. Diabetes. 1999;48:2270-6.［資料番号：5.4―9］

［10］ Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. Dig Dis Sci. 1993;38:665-73.［資料番号：5.4―10］

［11］ Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. J Clin Invest. 1998;101:515-20.［資料番号：5.4―11］

［12］ Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. Diabetes. 1995;44:1126-31.［資料番号：5.4―12］

［13］ Holst JJ, Deacon CF. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. Diabetes. 1998;47:1663-70.［資料番号：5.4―13］

［14］ 日本糖尿病学会編. 血糖降下薬による治療（インスリンを除く）：科学的根拠に基づ

く糖尿病診療ガイドライン 2013. 東京: 南江堂; 2013.［資料番号：5.4―14］

［15］ Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. Endocr Pract. 2015;21(Suppl 1):1-87.［資料番号：5.4―15］

［16］ Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2016 executive summary. Endocr Pract. 2016;22(1):84-113.［資料番号：5.4―16］

［17］ Oishi M, Yamazaki K, Okuguchi F, Sugimoto H, Kanatsuka A, Kashiwagi A. Changes in oral antidiabetic prescriptions and improved glycemic control during the years 2002-2011 in Japan (JDDM32). J Diabetes Invest. 2014;5(5):581-7.［資料番号：5.4―17］

［18］ DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. Med Care. 2004;42(3):200-9.［資料番号：5.4―18］

［19］ Lawrence DB, Ragucci KR, Long LB, Parris BS, Helfer LA. Relationship of oral antihyperglycemic (sulfonylurea or metformin) medication adherence and hemoglobin A1c goal attainment for HMO patients enrolled in a diabetes disease management program. J Manag Care Pharm. 2006;12(6):466-71.［資料番号：5.4―19］

［20］ Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD. The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population. Diabetes Care. 2002;25:1015-21.［資料番号：5.4―20］

［21］ Pladevall M, Williams LK, Potts LA, Divine G, Xi H, Lafata JE. Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. Diabetes Care. 2004;27:2800-5.［資料番号：5.4―21］

［22］ Hansen RA, Farley JF, Droege M, Maciejewski ML. A retrospective cohort study of economic outcomes and adherence to monotherapy with metformin, pioglitazone, or a sulfonylurea among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States from 2003 to 2005. Clin Ther. 2010;32(7):1308-19.［資料番号：5.4―22］

［23］ Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. Clin Ther. 2002;24(3):460-7.［資料番号：5.4―23］

［24］ Pi-Sunyer FX. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Postgrad Med. 2009;121(5):94-107.［資料番号：5.4―24］

［25］ Grandy S, Fox KM, Hardy E. Association of weight loss and medication adherence among adults with type 2 diabetes mellitus: SHIELD (Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes). Curr Ther Res Clin Exp. 2013;75:77-82.

［資料番号：5.4―25］

［26］ 稲垣暢也, 植木浩二郎, 加来浩平, 門脇孝, 清野裕, 羽田勝計, 他. SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation [Internet]. 2016 年 5 月 12 日改訂. [cited 2016 May 20]. Available from: http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_SGLT2.pdf ［資料番号：5.4―26］

［27］ Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. J Clin Invest. 2014;124(2):509-14.［資料番号：5.4―27］

［28］ Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J Clin Invest. 2014;124(2):499-508.［資料番号：5.4―28］

［29］ Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. Diabet Med. 2010;27(2):136-42.［資料番号：5.4―29］

［30］ Nair S, Wilding JPH. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(1):34-42.［資料番号：5.4―30］

［31］ Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001;23(8):1296-310.［資料番号：5.4―31］