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）

2.7　臨床概要
2.7.6　個々の試験のまとめ

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧.....3
2.7.6 個々の試験のまとめ..... 4
2.7.6.1　生物学的同等性及び食事の影響試験（MT-2412-J04 試験）.....6
2.7.6.2　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） 30
2.7.6.3　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02 試験）.....51
2.7.6.4　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03 試験）.....152
2.7.6.5　長期投与試験（MT-2412-J01 試験）.....256
2.7.6.6　テネリグリプチンのインスリン製剤併用試験（3000-A15 試験）.....340
2.7.6.7　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）.....419

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）
1,5-AG	1,5-anhydroglucitol	1,5-アンヒドログルシトール
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
CL/F	apparent total clearance	見かけの総クリアランス
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
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GA	glycoalbumin	グリコアルブミン
GLP-1	glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HOMA	homeostasis model assessment	—
K_{el}	terminal elimination rate constant	末端消失相の消失速度定数
LOCF	last observation carried forward	—
MedDRA/J	—	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓病学会
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	preferred term	基本語
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SGLT	sodium glucose co-transporter	ナトリウム-グルコース共輸送体
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	末端消失相の半減期
t_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.7.6　個々の試験のまとめ

試験番号	地域	試験名	施設数	対象	試験デザイン及び対照の種類	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-J04	国内	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）	1	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	24 名	単回 （2 期）	［5.3.1.2－1］ 評価資料
						食事の影響試験 MT-2412 1 錠：空腹時又は食後，単回，経口投与	14 名	単回 （2 期）	
TA-7284-10	国内	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）	2	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	25 名	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
						［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	19 名	試験期間 I 単回投与 試験期間 II 9 日間 （7 日目併用投与）	
MT-2412-J02	国内	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）	25	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，並行群間比較試験	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 [1)]	［5.3.5.1－1］ 評価資料

1）テネリグリプチン及びカナグリフロジン併用期間，2）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）
3）治療期 I 期のテネリグリプチン投与群，4）治療期 I 期のプラセボ投与群，5）治療期 I 期にテネリグリプチンを服用した投与群
6）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

試験番号	地域	試験名	施設数	対象	試験デザイン及び対照の種類	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-J03	国内	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）	25	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，並行群間比較試験	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 [1]	［5.3.5.1－2］評価資料
MT-2412-J01	国内	MT-2412 の 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験	24	2 型糖尿病患者	多施設共同，非盲検，長期投与試験	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 [1]	［5.3.5.2－1］評価資料
3000-A15	国内	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）	31	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，並行群間比較試験	テネリグリプチン 20 mg 又はプラセボ：1 日 1 回，経口投与	148 名（TNL 群 [3]：77 名，プラセボ群 [4]：71 名）	16 週間	［5.3.5.4－1］参考資料
					治療期 II 期：多施設共同，非盲検，長期投与試験	テネリグリプチン 20 mg:1 日 1 回，経口投与（40 mg へ増量可 [2]）	140 名｛TNL/TNL 群 [5]：77 名，P/TNL 群(II 期)[6]：63 名｝	36 週間	
TA-7284-11	国内	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）	34	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，並行群間比較試験	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 週間	［5.3.5.4－2］参考資料

1）テネリグリプチン及びカナグリフロジン併用期間，2）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）
3）治療期 I 期のテネリグリプチン投与群，4）治療期 I 期のプラセボ投与群，5）治療期 I 期にテネリグリプチンを服用した投与群
6）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

2.7.6.1　生物学的同等性及び食事の影響試験（MT-2412-J04）

［添付資料：5.3.1.2—1］評価資料

2.7.6.1.1　試験方法

表 2.7.6.1－1　試験方法（1／5）

項目	内容
試験課題名	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）
試験番号	MT-2412-J04
目的	健康成人男性志願者を対象に，MT-2412（テネリグリプチン 20 mg 及びカナグリフロジン 100 mg 含有配合剤）1 錠と各単剤｛MP-513（テネリグリプチン 20 mg 含有製剤）1 錠及び TA-7284（カナグリフロジン 100 mg 含有製剤）1 錠｝併用投与時の生物学的同等性について検討する． また，健康成人男性志願者を対象に，MT-2412 1 錠を単回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検討する．
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	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
被験者数	計画時： 生物学的同等性試験；24 名（1 群 12 名） 食事の影響試験；14 名（1 群 7 名） 解析時： 生物学的同等性試験； 薬物動態解析対象 24 名（MT-2412 投与先行群 12 名，単剤併用投与先行群 12 名），安全性解析対象 24 名（MT-2412 投与先行群 12 名，単剤併用投与先行群 12 名） 食事の影響試験； 薬物動態解析対象 13 名（空腹時投与先行群 6 名，食後投与先行群 7 名），安全性解析対象 14 名（空腹時投与先行群 7 名，食後投与先行群 7 名） 【設定根拠】 生物学的同等性試験 MP-513 については過去に 2 群 2 期クロスオーバーデザインで実施された「MP-513 錠 10 mg と MP-513 錠 20 mg 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）（3000-A9）［テネリア錠　初回承認時　M2.7.6.2］」を基に，第 I 期投与後及び第 II 期投与後の最高血漿中濃度（以下，C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（以下，AUC）$_{0\text{-}72h}$ のデータを用いて，必要な被験者数を算出した． 一方，TA-7284 については過去に 2 群 2 期クロスオーバーデザインで実施された「TA-7284 の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（食事の影響試験）（TA-7284-08）［カナグル錠　初回承認時　M2.7.6.1］」を基に，第 I 期投与後及び第 II 期投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ のデータを用いて，必要な被験者数を算出した． MP-513 の各パラメータの対数変換後の個体内分散を算出したところ，C_{max}，$AUC_{0\text{-}72h}$ についてそれぞれ 0.0016，0.0003 であった．ただ

表 2.7.6.1－1 試験方法（2／5）

項目	内容
被験者数 （つづき）	し，これらの値はそれぞれ常用対数を用いて変換したときの値である．一方，TA-7284 では C_{max}，$AUC_{0\text{-}72h}$ の値はそれぞれ 0.016，0.004 と算出された．これらの値については，自然対数を用いて変換が行われている．ここで，二つの製剤の母平均の比を 0.9 と仮定した．算出された 4 つの値を自然対数値へと変換したとき，最大の分散となるのは TA-7284 の C_{max}（=0.016）であり，これに対して α=0.05，β=0.1 として被験者数を算出すると 1 群 11 名必要と算出された．この被験者数で他の 3 つのパラメータの検出力を算出すると，MP-513 の C_{max}，MP-513 の $AUC_{0\text{-}72h}$，TA-7284 の $AUC_{0\text{-}72h}$ の検出力はいずれも 99%以上であり，全体の検出力を算出すると 89%となった．この結果と脱落例を考慮して，1 群 12 名の計 24 名を設定した． 食事の影響試験 本試験の被験者数は，Julious SA［14］の報告を参考とし，テネリグリプチン及びカナグリフロジンの未変化体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを精度良く評価するため，少なくとも 12 名確保することとし，脱落例も考慮して，14 名を設定した．
対象	対象：健康成人男性志願者 選択基準： 事前検査時に以下の選択基準をすべて満たし，かつ同意能力を有する者を対象とした． (1) 年齢が 20 歳以上 45 歳以下（同意取得時）の健康成人男性志願者で文書による同意が得られた者 (2) 日本人 除外基準： 下記の条件のいずれかに抵触するものは対象から除外した． (1) 心臓，肝臓，腎臓，消化器系，呼吸器系，神経系，造血機能及び内分泌機能について，以下に示す疾患の現病歴又は治療歴（薬物治療，入院加療など）を有する者 1) 心臓：狭心症，不整脈，心筋梗塞，心不全などの心疾患 2) 肝臓，腎臓：肝機能及び腎機能の低下を伴う肝及び腎疾患 3) 消化器系：胃潰瘍，膵炎などの消化器疾患．ただし，薬物療法のみで 5 年以上再発がみられない者は除く 4) 呼吸器系：肺結核，閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患 5) 神経系：知覚障害などの神経障害を伴う疾患 6) 造血機能：基準値を著しく逸脱した貧血所見などを伴う血液疾患 7) 内分泌機能：甲状腺，副甲状腺機能，下垂体機能などの内分泌機能に著しく影響を及ぼすと判断される内分泌疾患 8) その他：悪性腫瘍 (2) アルコール中毒又は薬物中毒を有する者 (3) 薬物又は食物アレルギーの既往を有する者 (4) 事前検査において body mass index（以下，BMI）が 18.5 未満，又は 25.0 を超える者．又は体重が 50.0 kg 未満の者｛BMI 算出式は体重（kg）／身長（m）^{2} とし，小数点以下第 2 位を四捨五入した．｝

表 2.7.6.1－1 試験方法（3／5）

項目	内容
対象 （つづき）	(5) 同意取得前 12 週以内に 400 mL 以上，又は 4 週以内に 200 mL 以上の献血又は採血を行った者 (6) 同意取得前 1 年以内に 800 mL 以上の献血又は採血を行った者 (7) 薬剤の消化管吸収に影響を与えることが知られている外科的手術を行った者 (8) 事前検査で心臓疾患の兆候がみられる者（例えば安静時標準 12 誘導心電図検査において，QTc 間隔が 430 msec 以上であった者），又は過去に心臓疾患の既往がある者 (9) 事前検査で B 型肝炎表面（以下，HBs）抗原，梅毒血清反応，C 型肝炎ウイルス（以下，HCV）抗体，ヒト免疫不全ウイルス（以下，HIV）抗原・抗体が陽性の者 (10) 治験責任（分担）医師により入院前日及び入院期間中の禁酒，入院期間中の禁煙を保てないと判断された者 (11) 治験期間中，避妊することに同意が得られない者 (12) 同意取得前 12 週以内に他の治験に参加し，治験薬の投与を受けた者 (13) 治験薬投与開始前 7 日以内に今回用いられる治験薬以外の薬剤を使用した者 (14) 治験薬投与開始前 7 日以内にグレープフルーツ，クランベリー又はそれらを含む加工食品を摂取した者 (15) 治験薬投与開始前 2 週以内に St. John’s Wort を含む健康食品を摂取した者 (16) その他，治験責任（分担）医師が本試験の対象として不適格であると判断した者
被験薬，対照薬	被験薬：MT-2412 錠，MP-513 錠 20 mg 及び TA-7284 錠 100 mg 対照薬：なし
用法・用量，投与期間	用法・用量： (1) 生物学的同等性試験 10 時間以上の絶食後，MT-2412 1 錠又は各単剤（MP-513 1 錠及び TA-7284 1 錠）を水 150 mL と共に経口投与した． (2) 食事の影響試験 空腹時投与として，10 時間以上の絶食後，MT-2412 1 錠を水 150 mL と共に経口投与した．また，食後投与として，10 時間以上の絶食後，朝食｛約 600 kcal（糖質約 60%，脂質約 25%，たんぱく質約 15%)｝を 20 分以内に摂り，食事終了 10 分後に MT-2412 1 錠を水 150 mL と共に経口投与した． 投与期間：単回投与（各試験期間ごと 1 回投与）
試験期間	治験期間：同意取得から事後検査又は中止時検査終了まで 事前検査：1 日間（第 I 期の治験薬投与前 4 週以内） 投与期間：単回投与（第 I 期及び第 II 期で各 1 回投与） 事後検査：1 日間｛第 II 期治験薬投与から 14 日後（許容範囲＋7 日）｝ 評価期間：第 I 期の治験薬投与後から事後検査又は中止時検査終了まで

表 2.7.6.1－1 試験方法（4／5）

項目	内容
評価項目	薬物動態 (1)　生物学的同等性試験 1)　テネリグリプチン及びカナグリフロジンの薬物動態パラメータ 生物学的同等性判定パラメータ：$AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} 参考パラメータ：最高血漿中濃度到達時間（以下，t_{max}），$AUC_{0\text{-}\infty}$，平均滞留時間（以下，$MRT)_{0\text{-}\infty}$，末端消失相の消失速度定数（以下，K_{el}）及び末端消失相の半減期（以下，$t_{1/2}$） 2)　テネリグリプチン及びカナグリフロジン未変化体の血漿中濃度 (2)　食事の影響試験 1)　テネリグリプチン及びカナグリフロジンの薬物動態パラメータ $AUC_{0\text{-}72h}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，$MRT_{0\text{-}\infty}$，K_{el} 及び $t_{1/2}$ 2)　テネリグリプチン及びカナグリフロジン未変化体の血漿中濃度 安全性： 有害事象及び副作用
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.1－2，表 2.7.6.1－3 に示した．
統計手法	薬物動態： (1)　生物学的同等性試験 生物学的同等性判定パラメータである $AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} を対数変換し，MT-2412 投与又は各単剤併用投与，被験者，試験期及び投与群を要因とした分散分析から得られる対数値の平均値の差及びその 90%信頼区間（以下，CI）を算出した．また，t_{max} を除く他の参考パラメータ（$AUC_{0\text{-}\infty}$，$MRT_{0\text{-}\infty}$，K_{el} 及び $t_{1/2}$）は原則として対数変換し，上記と同様な解析を実施した．t_{max} については LSMean の差（MT-2412－単剤併用）及びその 90%CI を算出した． MT-2412 投与又は各単剤併用投与のテネリグリプチン及びカナグリフロジン未変化体の血漿中濃度について，採血時点ごとの記述統計量｛被験者数，平均値，標準偏差（以下，SD），中央値，最小値，最大値など｝をそれぞれ算出した． MT-2412 投与又は各単剤併用投与のテネリグリプチン及びカナグリフロジン未変化体の薬物動態パラメータについて，それぞれの記述統計量（被験者数，平均値，SD，中央値，最小値，最大値，幾何平均値及びその 95%CI）を算出した． (2)　食事の影響試験 t_{max} を除く各薬物動態パラメータを対数変換し，投与条件，被験者，試験期及び投与群を要因とした分散分析から得られる幾何平均値の比（LSMean の差の逆変換値）（食後投与／空腹時投与）及びその 90%CI を算出した．t_{max} については LSMean の差（MT-2412－単剤併用）及びその 90%CI を算出した．

表 2.7.6.1－1 試験方法（5／5）

項目	内容
統計手法 （つづき）	空腹時投与又は食後投与のテネリグリプチン及びカナグリフロジン未変化体の血漿中濃度について，採血時点ごとの記述統計量（被験者数，平均値，SD，中央値，最小値，最大値等）をそれぞれ算出した．テネリグリプチン及びカナグリフロジン未変化体の薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}72h}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，$MRT_{0\text{-}\infty}$，K_{el}及び$t_{1/2}$）について，空腹時投与又は食後投与ごとにそれぞれ記述統計量（被験者数，平均値，SD，中央値，最小値，最大値，幾何平均値及びその 95%CI）を算出した． 安全性： 有害事象は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）Version 18.0 に従って読み替えた．集計には基本語（以下，PT）を使用し，器官別大分類（以下，SOC）を用いて器官分類を行った． (1) 生物学的同等性試験 MT-2412 投与及び各単剤併用投与の有害事象並びに副作用について集計し，それぞれの発現率を算出した．なお，副作用は，有害事象のうち治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判断されたものとした． (2) 食事の影響試験 空腹時投与及び食後投与の有害事象並びに副作用について集計し，それぞれの発現率を算出した．なお，副作用は，有害事象のうち治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判断されたものとした．
試験実施施設	1 施設
試験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終規定観察日）

表 2.7.6.1－2　検査・観察スケジュール（生物学的同等性試験）

	同意取得日	事前検査	入院期間 （第I期，4泊5日）																入院期間 （第II期，4泊5日）													※1事後検査	中止時
			投与前日	投与日												1日後	2日後	3日後	投与前日	投与日										1日後	2日後	3日後		
時間(h)				0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	8	12	24	48	72		0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	8	12	24	48	72		
同意取得	●																																
治験薬投与				●																●													
絶食 ※2			←								→								←								→						
被験者背景		●																															
問診／診察		●	●	▲				●							●	●	●		●	▲				●							●	●	●	●	●
バイタルサイン		●		▲				●									●			▲				●								●	●	●
安静時標準12誘導心電図		●		▲				●									●			▲				●								●	●	●
臨床検査		●		▲											●		●			▲											●		●	●	●
抗原･抗体検査		●																																
血漿中薬物濃度測定用採血				▲	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			▲	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
有害事象				←														→																	●

●：必須項目

▲：治験薬投与前に実施した

※1：第 II 期終了時のみ実施した．第 I 期終了時及び中止被験者は実施しなかった

※2：治験薬投与の 10 時間以上前より，治験薬投与 4 時間後の採血が終了するまで絶食．治験薬投与 1 時間前より治験薬投与 1 時間後までは投与時に提供する水以外の飲食を禁止とした

5.3.1.2—1　表 9.5.1.1—1 より引用

表 2.7.6.1－3　検査・観察スケジュール（食事の影響試験）（1／2）

空腹時投与先行群

	同意取得日	事前検査	入院期間 （第I期，4泊5日）															入院期間 （第II期，4泊5日）														※1 事後検査	中止時
			投与前日	投与日											1日後	2日後	3日後	投与前日	投与日											1日後	2日後	3日後		
時間(h)				0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	8	12	24	48	72		pre	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	8	12	24	48	72		
同意取得	●																																
治験薬投与				●																●													
絶食 ※2			←―	――	――	――	――	――	――	――	―→							←→		←―	――	――	――	――	――	――	――	―→							
治験薬投与日の朝食 ※3																			●															
被験者背景		●																															
問診／診察		●	●	▲				●							●	●	●	●	△					●							●	●	●	●	●
バイタルサイン		●		▲				●									●		△					●									●	●	●
安静時標準12誘導心電図		●		▲				●									●		△					●									●	●	●
臨床検査		●		▲											●		●		△												●		●	●	●
抗原･抗体検査		●																																
血漿中薬物濃度測定用採血				▲	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		△		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
有害事象				←――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	――	―→		●

●：必須項目
▲：治験薬投与前に実施した
△：朝食前に実施した
pre：治験薬投与前（第 II 期）
※1：第 II 期終了時のみ実施した．第 I 期終了時及び中止被験者は実施しなかった
※2：第 I 期は，治験薬投与の 10 時間以上前より，治験薬投与 4 時間後の採血が終了するまで絶食
　　第 II 期は，朝食開始の 10 時間以上前より絶食．朝食後は治験薬投与 4 時間後の採血が終了するまで絶食
　　第 I 期及び第 II 期いずれも治験薬投与 1 時間前より治験薬投与 1 時間後までは朝食（第 II 期のみ）及び投与時に提供する水以外の飲食を禁止とした
※3：第 II 期は，朝食を 20 分以内に摂り，食事終了 10 分後に治験薬を投与した
5.3.1.2―1　表 9.5.1.1―1 より引用

表 2.7.6.1－3　検査・観察スケジュール（食事の影響試験）（2／2）

食後投与先行群

	同意取得日	事前検査	入院期間（第I期，4泊5日）																	入院期間（第II期，4泊5日）														※1事後検査	中止時
			投与前日	投与日													1日後	2日後	3日後	投与前日	投与日											1日後	2日後	3日後		
時間(h)				pre	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	8	12	24	48	72		0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	8	12	24	48	72		
同意取得	●																																		
治験薬投与					●															●															
絶食　※2			←→		←――――――――――――――――――――→															←――――――――――――――――――――→															
治験薬投与日の朝食　※3				●																															
被験者背景		●																																	
問診／診察		●	●	△					●							●	●	●	●	▲				●							●	●	●	●	●
バイタルサイン		●		△					●									●		▲				●									●	●	●
安静時標準12誘導心電図		●		△					●									●		▲				●									●	●	●
臨床検査		●		△												●		●		▲											●		●	●	●
抗原･抗体検査		●																																	
血漿中薬物濃度測定用採血				△		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		▲	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
有害事象					←――――――――――――――――――――→															←――――――――――――――――――――→															●

●：必須項目
▲：治験薬投与前に実施した
△：朝食前に実施した
pre：治験薬投与前（第 I 期）
※1：第 II 期終了時のみ実施した．第 I 期終了時及び中止被験者は実施しなかった
※2：第 II 期は，治験薬投与の 10 時間以上前より，治験薬投与 4 時間後の採血が終了するまで絶食
　　第 I 期は，朝食開始の 10 時間以上前より絶食．朝食後は治験薬投与 4 時間後の採血が終了するまで絶食
　　第 I 期及び第 II 期いずれも治験薬投与 1 時間前より治験薬投与 1 時間後までは朝食（第 I 期のみ）及び投与時に提供する水以外の飲食を禁止とした
※3：第 I 期は，朝食を 20 分以内に摂り，食事終了 10 分後に治験薬を投与した
5.3.1.2―1　表 9.5.1.1―1 より引用

2.7.6.1.2　要約

2.7.6.1.2.1　被験者の内訳

薬物動態の解析対象集団は，試験を完了し，生物学的同等性評価又は食事の影響評価が可能な被験者の集団とした．安全性の解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者の集団とした．

(1)　生物学的同等性試験

文書により治験参加に同意し，事前検査で適格と判断された被験者のうち，24 名がランダムに MT-2412 投与先行群又は単剤併用投与先行群に割付けられた．MT-2412 投与先行群，単剤併用投与先行群共に第 I 期及び第 II 期で各 12 名に治験薬が投与された．中止した被験者はなく，すべての被験者が治験を完了した．

薬物動態の解析対象集団は, MT-2412 投与先行群及び単剤併用投与先行群で各 12 名の計 24 名，安全性の解析対象集団は，MT-2412 投与先行群及び単剤併用投与先行群で各 12 名の計 24 名であった．

(2)　食事の影響試験

文書により治験参加に同意し，事前検査で適格と判断された被験者のうち，14 名がランダムに空腹時投与先行群又は食後投与先行群に割付けられた．空腹時投与先行群及び食後投与先行群の第 I 期で各 7 名，第 II 期でそれぞれ 6 名及び 7 名に治験薬が投与された．中止した被験者は空腹時投与先行群の 1 名であり，その理由は「被験者より中止の申し入れがあった」であった．治験を完了した被験者は，空腹時投与先行群 6 名，食後投与先行群 7 名，計 13 名であった．

薬物動態の解析対象集団は，第 I 期終了後第 II 期開始前に治験を中止した被験者 1 名を除いた空腹時投与先行群 6 名，食後投与先行群 7 名の計 13 名であった．安全性の解析対象集団は，空腹時投与先行群及び食後投与先行群で各 7 名の計 14 名であった．

2.7.6.1.2.2　被験者背景

生物学的同等性試験における被験者背景を表 2.7.6.1－4，食事の影響試験における被験者背景を表 2.7.6.1－5 に示した．

表 2.7.6.1－4　被験者背景（生物学的同等性試験，安全性の解析対象集団）

		Total N=24	COMBO => Co-administration N=12	Co-administration => COMBO N=12
Sex	Number of Subjects	24	12	12
	Category n (%)			
	M	24 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
Race	Number of Subjects	24	12	12
	Category n (%)			
	JAPANESE	24 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
Age (years)	Number of Subjects	24	12	12
	Category n (%)			
	20 - <30	12 (50.0)	6 (50.0)	6 (50.0)
	30 - <40	3 (12.5)	2 (16.7)	1 (8.3)
	40 =<	9 (37.5)	4 (33.3)	5 (41.7)
	Mean	33.0	33.2	32.8
	SD	8.5	9.6	7.6
	Median	29.0	31.5	29.0
	(Min, Max)	(21, 45)	(21, 45)	(23, 43)
Height (cm)	Number of Subjects	24	12	12
	Category n (%)			
	<150.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	150.0 - <160.0	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (8.3)
	160.0 - <170.0	7 (29.2)	3 (25.0)	4 (33.3)
	170.0 - <180.0	15 (62.5)	8 (66.7)	7 (58.3)
	180.0 =<	1 (4.2)	1 (8.3)	0 (0.0)
	Mean	171.59	173.34	169.83
	SD	6.00	5.06	6.55
	Median	172.10	172.50	171.15
	(Min, Max)	(157.4, 184.0)	(166.9, 184.0)	(157.4, 178.2)
Weight (kg)	Number of Subjects	24	12	12
	Category n (%)			
	<50.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50.0 - <60.0	13 (54.2)	6 (50.0)	7 (58.3)
	60.0 - <70.0	8 (33.3)	4 (33.3)	4 (33.3)
	70.0 - <80.0	3 (12.5)	2 (16.7)	1 (8.3)
	80.0 =<	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mean	61.70	62.81	60.60
	SD	7.07	7.33	6.94
	Median	59.50	61.15	59.35
	(Min, Max)	(51.8, 79.4)	(55.4, 79.4)	(51.8, 74.8)
BMI (kg/m^2)	Number of Subjects	24	12	12
	Category n (%)			
	<18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	18.5 - <20.0	8 (33.3)	4 (33.3)	4 (33.3)
	20.0 - <22.5	12 (50.0)	6 (50.0)	6 (50.0)
	22.5 - <25.0	4 (16.7)	2 (16.7)	2 (16.7)
	25.0 =<	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mean	20.93	20.87	20.99
	SD	1.75	1.78	1.80
	Median	20.85	20.45	20.95
	(Min, Max)	(18.5, 24.7)	(18.6, 23.9)	(18.5, 24.7)
Medical History	Number of Subjects	24	12	12
	Category n (%)			
	Y	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	N	24 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)

N：第 I 期被験者数
n：該当被験者数
COMBO=>Co-administration：MT-2412 投与先行群
Co-administration =>COMBO：単剤併用投与先行群
SD：標準偏差
5.3.1.2―1　表 11.2―1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.1－5　被験者背景（食事の影響試験，安全性の解析対象集団）

		Total N=14	Fasting => Fed N=7	Fed => Fasting N=7
Sex	Number of Subjects	14	7	7
	Category n (%)			
	M	14 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)
Race	Number of Subjects	14	7	7
	Category n (%)			
	JAPANESE	14 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)
Age (years)	Number of Subjects	14	7	7
	Category n (%)			
	20 - <30	8 (57.1)	4 (57.1)	4 (57.1)
	30 - <40	2 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)
	40 =<	4 (28.6)	2 (28.6)	2 (28.6)
	Mean	31.4	31.1	31.7
	SD	8.8	9.7	8.6
	Median	28.0	25.0	29.0
	(Min, Max)	(22, 45)	(22, 43)	(23, 45)
Height (cm)	Number of Subjects	14	7	7
	Category n (%)			
	<150.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	150.0 - <160.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	160.0 - <170.0	6 (42.9)	2 (28.6)	4 (57.1)
	170.0 - <180.0	7 (50.0)	5 (71.4)	2 (28.6)
	180.0 =<	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (14.3)
	Mean	171.27	172.89	169.66
	SD	5.31	4.09	6.19
	Median	171.75	174.10	168.10
	(Min, Max)	(163.1, 181.4)	(165.8, 177.6)	(163.1, 181.4)
Weight (kg)	Number of Subjects	14	7	7
	Category n (%)			
	<50.0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50.0 - <60.0	7 (50.0)	2 (28.6)	5 (71.4)
	60.0 - <70.0	5 (35.7)	4 (57.1)	1 (14.3)
	70.0 - <80.0	1 (7.1)	1 (14.3)	0 (0.0)
	80.0 =<	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (14.3)
	Mean	63.36	65.09	61.63
	SD	7.95	7.20	8.84
	Median	60.50	65.60	59.10
	(Min, Max)	(54.2, 80.5)	(54.8, 76.0)	(54.2, 80.5)
BMI (kg/m^2)	Number of Subjects	14	7	7
	Category n (%)			
	<18.5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	18.5 - <20.0	4 (28.6)	3 (42.9)	1 (14.3)
	20.0 - <22.5	4 (28.6)	0 (0.0)	4 (57.1)
	22.5 - <25.0	6 (42.9)	4 (57.1)	2 (28.6)
	25.0 =<	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mean	21.55	21.77	21.33
	SD	1.89	2.16	1.71
	Median	21.15	22.60	21.10
	(Min, Max)	(19.2, 24.5)	(19.2, 24.1)	(19.5, 24.5)
Medical History	Number of Subjects	14	7	7
	Category n (%)			
	Y	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	N	14 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)

N：第 I 期被験者数
n：該当被験者数
Fasting => Fed：空腹時投与先行群
Fed => Fasting：食後投与先行群
SD：標準偏差
5.3.1.2—1　表 11.2—2 より引用（一部改変）

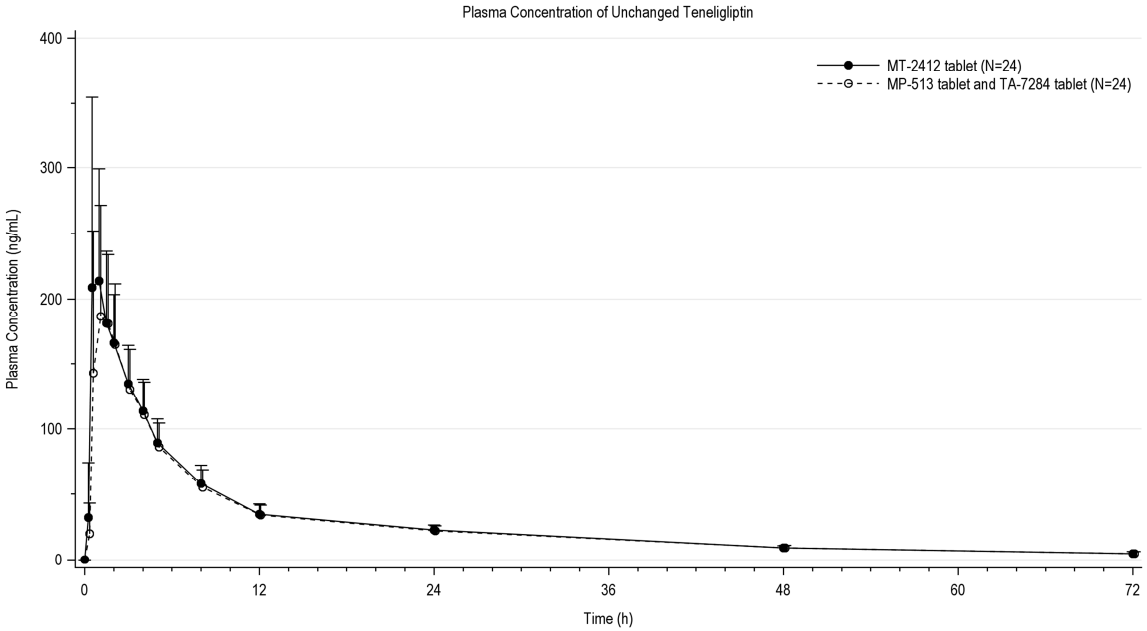
2.7.6.1.2.3　薬物動態

(1)　生物学的同等性試験

1)　テネリグリプチン未変化体の血漿中濃度

MT-2412 1 錠及び各単剤（MP-513 1 錠及び TA-7284 1 錠）を併用投与したときの，テネリグリプチン未変化体の血漿中濃度推移を図 2.7.6.1－1，テネリグリプチン未変化体の薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.6.1－6 に示した．

MT-2412 を投与したときのテネリグリプチン未変化体の血漿中濃度は，単剤併用投与したときと同様の推移を示した．MT-2412 を投与したときのテネリグリプチン未変化体の血漿中濃度は投与 1.00 時間後（中央値）で C_{max} である 268.6±104.4 ng/mL（平均値±SD）に達し，$t_{1/2}$ は 21.5±4.7 時間（平均値±SD）であった．また，$AUC_{0\text{-}72h}$ は 2002.9±303.2 ng·h/mL（平均値±SD）であった．一方，単剤併用投与したときのテネリグリプチン未変化体の血漿中濃度は投与 1.00 時間後（中央値）で C_{max} である 231.2±66.45 ng/mL（平均値±SD）に達し，$t_{1/2}$ は 22.9±5.7 時間（平均値±SD）であった．また，$AUC_{0\text{-}72h}$ は 1921.6±285.6 ng·h/mL（平均値±SD）であった．



平均値+標準偏差
投与前の血漿中濃度を Time=0 としてプロットした

図 2.7.6.1－1　テネリグリプチン未変化体の血漿中濃度推移

5.3.1.2—1　図 11.4.1.1.1—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.1－6　テネリグリプチン未変化体の薬物動態パラメータの記述統計量

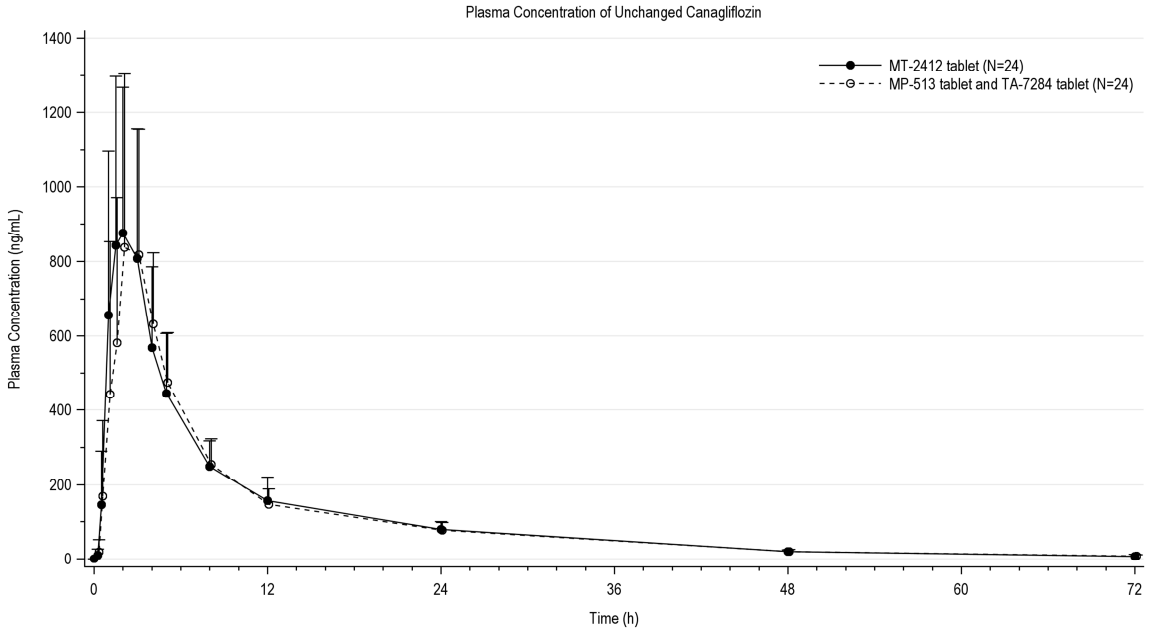
Study Drug		$AUC_{0\text{-}72h}$ (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng・h/mL)	$MRT_{0\text{-}\infty}$ (h)	Kel (/h)	$t_{1/2}$ (h)
MT-2412 tablet	Number of Subjects	24	24	24	24	24	24	24
	Mean	2002 9	268 6	1 17	2159 3	22 5	0 0336	21 5
	SD	303 2	104 4	1 04	307 5	5 1	0 0068	4 7
	Median	1999 4	247 4	1 00	2118 8	21 1	0 0357	19 5
	Min	1405 0	93 77	0 50	1575 6	16 1	0 0218	15 9
	Max	2910 5	619 6	5 00	3009 1	34 0	0 0436	31 8
	Geometric Mean	1981 6	251 2	---	2138 9	22 0	0 0330	21 0
	CV (%)	15 0	39 0	89 1	14 1	22 5	21 3	21 3
MP-513 tablet and TA-7284 tablet	Number of Subjects	24	24	24	24	24	24	24
	Mean	1921 6	231 2	1 31	2092 6	24 1	0 0319	22 9
	SD	285 6	66 45	0 92	272 4	6 1	0 0072	5 7
	Median	1891 2	218 6	1 00	2028 0	22 8	0 0317	21 9
	Min	1363 0	102 3	0 50	1565 9	16 3	0 0177	14 3
	Max	2755 3	379 4	5 00	2864 7	40 9	0 0485	39 1
	Geometric Mean	1902 2	222 0	---	2076 2	23 4	0 0311	22 3
	CV (%)	14 5	30 1	70 0	12 8	23 9	23 7	23 7

t_{max} の CV (%)＝SD／Mean×100．ただし，SD 及び Mean は対数変換しない
t_{max} 以外の CV (%)＝[exp (SD^2)－1] $^{1/2}$ ×100．ただし，SD は各データの対数変換後の標準偏差
---：該当なし
SD：標準偏差，CV：変動係数
5.3.1.2―1　表 11.4.1.1.1―1 より引用（一部改変）

2)　カナグリフロジン未変化体の血漿中濃度

MT-2412 1 錠及び各単剤（MP-513 1 錠及び TA-7284 1 錠）を併用投与したときの，カナグリフロジン未変化体の血漿中濃度推移を図 2.7.6.1－2 に，カナグリフロジン未変化体の薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.6.1－7 に示した．

MT-2412 を投与したときのカナグリフロジン未変化体の血漿中濃度は，単剤併用投与したときと同様の推移を示した．MT-2412 を投与したときのカナグリフロジン未変化体の血漿中濃度は投与 1.75 時間後（中央値）で C_{max} である 1158.0204±249.7505 ng/mL（平均値±SD）に達し，$t_{1/2}$ は 13.42±3.41 時間（平均値±SD）であった．また，$AUC_{0\text{-}72h}$ は 7833±1389 ng·h/mL（平均値±SD）であった．一方，単剤併用投与したときのカナグリフロジン未変化体の血漿中濃度は投与 2.00 時間後（中央値）で C_{max} である 1114.6822±285.9501 ng/mL（平均値±SD）に達し，$t_{1/2}$ は 13.83±3.74 時間（平均値±SD）であった．また，$AUC_{0\text{-}72h}$ は 7633±1616 ng·h/mL（平均値±SD）であった．



平均値+標準偏差
投与前の血漿中濃度を Time=0 としてプロットした

図 2.7.6.1－2　カナグリフロジン未変化体の血漿中濃度推移

5.3.1.2—1　図 11.4.1.1.2—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.1－7　カナグリフロジン未変化体の薬物動態パラメータの記述統計量

Study Drug		$AUC_{0\text{-}72h}$ (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng・h/mL)	$MRT_{0\text{-}\infty}$ (h)	Kel (/h)	$t_{1/2}$ (h)
MT-2412 tablet	Number of Subjects	24	24	24	24	24	24	24
	Mean	7833	1158 0204	2 35	7993	14 00	0 0548	13 42
	SD	1389	249 7505	2 25	1382	2 81	0 0131	3 41
	Median	7951	1181 6283	1 75	8183	13 76	0 0556	12 51
	Min	4913	401 1569	1 00	5079	10 08	0 0353	8 88
	Max	11662	1495 9717	12 00	11748	21 39	0 0780	19 65
	Geometric Mean	7715	1122 9330	---	7878	13 75	0 0532	13 02
	CV (%)	18 1	28 4	95 7	17 7	19 4	25 3	25 3
MP-513 tablet and TA-7284 tablet	Number of Subjects	24	24	24	24	24	24	24
	Mean	7633	1114 6822	2 50	7800	14 44	0 0535	13 83
	SD	1616	285 9501	1 21	1593	2 83	0 0135	3 74
	Median	7525	1118 1105	2 00	7886	13 50	0 0522	13 28
	Min	4905	470 3895	1 00	5120	10 11	0 0305	8 45
	Max	12978	1779 8145	5 00	13079	20 68	0 0820	22 70
	Geometric Mean	7486	1075 5530	---	7659	14 19	0 0518	13 38
	CV (%)	20 1	29 1	48 3	19 4	19 2	26 6	26 6

t_{max} の CV (%)＝SD／Mean×100．ただし，SD 及び Mean は対数変換しない
t_{max} 以外の CV (%)＝$[\exp(SD^2)-1]^{1/2}$ ×100．ただし，SD は各データの対数変換後の標準偏差
---：該当なし
SD：標準偏差，CV：変動係数
5.3.1.2—1　表 11.4.1.1.2—1 より引用（一部改変）

3)　生物学的同等性の評価

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の生物学的同等性判定パラメータ（$AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max}）の分散分析の結果を表 2.7.6.1－8 及び表 2.7.6.1－9 に

示した.

生物学的同等性の評価は，生物学的同等性判定パラメータである $AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} を対数変換し，製剤（MT-2412 又は単剤併用），被験者，試験期及び投与群を要因とした分散分析を行い，LSMean の差（MT-2412－単剤併用）及びその 90%CI を算出した.

テネリグリプチン未変化体の $AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} の対数値の LSMean の差（90%CI）は，それぞれ log（1.042）{log（1.020），log（1.064）} 及び log（1.131）{log（1.047），log（1.223）} であった．カナグリフロジン未変化体の $AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} の対数値の LSMean の差（90%CI）は，それぞれ log（1.031）{log（1.003），log（1.059）} 及び log（1.044) {log（0.968），log（1.126）} であった．したがって，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の $AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} の対数値の LSMean の差の 90%CI は，生物学的同等性判定基準である log（0.80）～log（1.25）の範囲内にあり，MT-2412 投与と，MP-513 及び TA-7284 の併用投与は生物学的に同等であると判定された.

表 2.7.6.1－8 テネリグリプチン未変化体の生物学的同等性判定パラメータ（$AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max}）の分散分析

$AUC_{0\text{-}72h}$

Variation Factor		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value	
Between-Subjects Variation Factor	Arm or Carry-Over Effect	1	0.0106	0.0106	0.25	0.624	
	Subject / Arm	22	0.9428	0.0429	24.60	< 0.001	*
Within-Subjects Variation Factor	Study Drug	1	0.0201	0.0201	11.52	0.003	*
	Period	1	0.0000	0.0000	0.01	0.942	
	Error	22	0.0383	0.0017	---	---	
Estimated Result	Difference of Mean	log(1.042)					
	90% CI for Difference of Mean	(log(1.020), log(1.064))					

C_{max}

Variation Factor		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value	
Between-Subjects Variation Factor	Arm or Carry-Over Effect	1	0.2879	0.2879	1.44	0.243	
	Subject / Arm	22	4.3930	0.1997	8.12	< 0.001	*
Within-Subjects Variation Factor	Study Drug	1	0.1830	0.1830	7.44	0.012	*
	Period	1	0.0358	0.0358	1.45	0.241	
	Error	22	0.5413	0.0246	---	---	
Estimated Result	Difference of Mean	log(1.131)					
	90% CI for Difference of Mean	(log(1.047), log(1.223))					

Difference of Mean =MT-2412 錠投与時の LSMean－MP-513 及び TA-7284 併用投与時の LSMean
第 I 期及び第 II 期両方の結果がある被験者のみ記載
$AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} は対数変換し，分散分析を行った
CI：信頼区間
*：$p<0.05$
5.3.1.2―1　表 11.4.1.2―1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.1－9 カナグリフロジン未変化体の生物学的同等性判定パラメータ（$AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max}）の分散分析

$AUC_{0\text{-}72h}$

Variation Factor		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value	
Between-Subjects Variation Factor	Arm or Carry-Over Effect	1	0.0000	0.0000	0.00	1.000	
	Subject / Arm	22	1.5756	0.0716	24.13	< 0.001	*
Within-Subjects Variation Factor	Study Drug	1	0.0110	0.0110	3.70	0.068	
	Period	1	0.0100	0.0100	3.35	0.081	
	Error	22	0.0653	0.0030	---	---	
Estimated Result	Difference of Mean	log(1.031)					
	90% CI for Difference of Mean	(log(1.003), log(1.059))					

C_{max}

Variation Factor		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value	
Between-Subjects Variation Factor	Arm or Carry-Over Effect	1	0.0000	0.0000	0.00	0.997	
	Subject / Arm	22	3.1395	0.1427	6.17	< 0.001	*
Within-Subjects Variation Factor	Study Drug	1	0.0223	0.0223	0.96	0.337	
	Period	1	0.0064	0.0064	0.28	0.605	
	Error	22	0.5091	0.0231	---	---	
Estimated Result	Difference of Mean	log(1.044)					
	90% CI for Difference of Mean	(log(0.968), log(1.126))					

Difference of Mean = MT-2412 錠投与時の LSMean－MP-513 及び TA-7284 併用投与時の LSMean
第 I 期及び第 II 期両方の結果がある被験者のみ記載
$AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} は対数変換し，分散分析を行った
CI：信頼区間
*：$p<0.05$
5.3.1.2—1　表 11.4.1.2—2 より引用（一部改変）

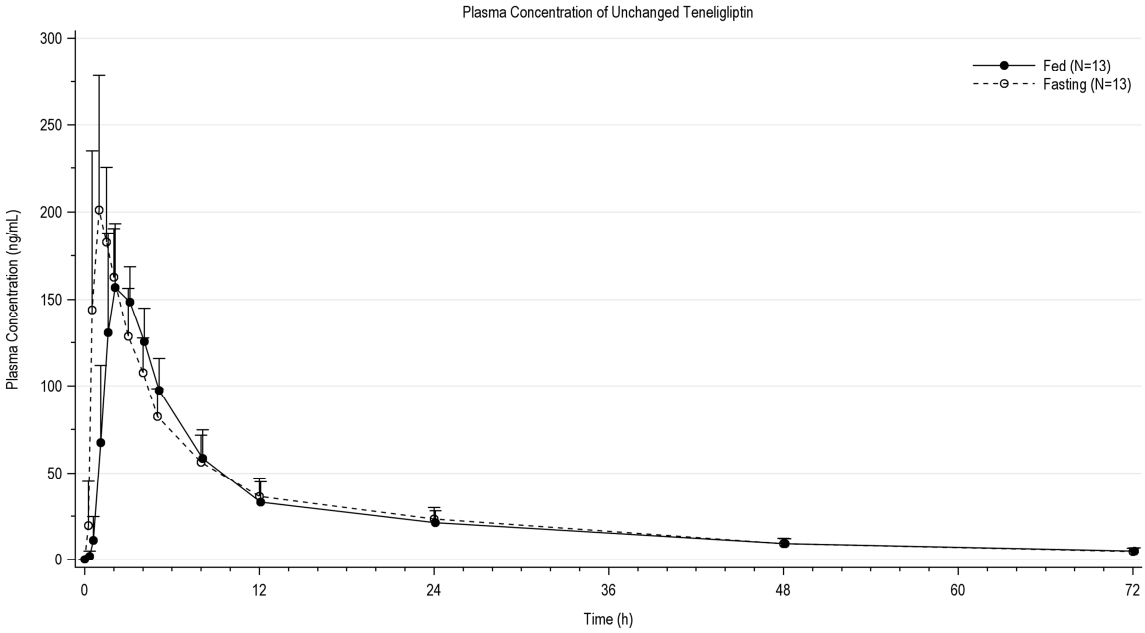
(2)　食事の影響試験

1)　テネリグリプチン未変化体の血漿中濃度

MT-2412 1 錠を空腹時又は食後投与したときの，テネリグリプチン未変化体の血漿中濃度推移を図 2.7.6.1－3 に，テネリグリプチン未変化体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1－10 に示した．

MT-2412 1 錠を空腹時投与したときのテネリグリプチン未変化体の血漿中濃度は投与 1.00 時間後（中央値）で C_{max} である 229.3±65.00 ng/mL（平均値±SD）に達し，$t_{1/2}$ は 21.2±4.7 時間（平均値±SD）であった．また，$AUC_{0\text{-}72h}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$MRT_{0\text{-}\infty}$及び K_{el} はそれぞれ 1968.8±425.6 ng·h/mL（平均値±SD，以下同様），2122.6±464.8 ng·h/mL，22.7±4.6 時間及び 0.0339±0.0064/h であった．一方，MT-2412 1 錠を食後投与したときのテネリグリプチン未変化体の血漿中濃度は投与 2.00 時間後（中央値）で C_{max} である 169.1±32.52 ng/mL（平均値±SD）に達し，$t_{1/2}$ は 22.9±3.7 時間（平均値±SD）であった．また，$AUC_{0\text{-}72h}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$MRT_{0\text{-}\infty}$及び K_{el} は，それぞれ 1823.5±415.4 ng·h/mL（平均値±SD，以下同様），1996.2±474.7 ng·h/mL，24.6±3.8 時間及び 0.0309±0.0046/h であった．

MT-2412 1 錠を食後投与したとき及び空腹時投与したときのテネリグリプチン未変化体の血漿中濃度は，投与 12 時間後以降ほぼ類似した経時推移を示した．



平均値+標準偏差
投与前の血漿中濃度を Time=0 としてプロットした

図 2.7.6.1－3　テネリグリプチン未変化体の血漿中濃度推移

5.3.1.2―1　図 11.4.2.1.1―1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.1－10　テネリグリプチン未変化体の薬物動態パラメータ

Fasting or Fed		$AUC_{0\text{-}72h}$ (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng・h/mL)	$MRT_{0\text{-}\infty}$ (h)	Kel (/h)	$t_{1/2}$ (h)
Fasting	Number of Subjects	13	13	13	13	13	13	13
	Mean	1968 8	229 3	1 15	2122 6	22 7	0 0339	21 2
	SD	425 6	65 00	0 55	464 8	4 6	0 0064	4 7
	Median	1852 2	206 0	1 00	2048 0	20 7	0 0337	20 6
	Min	1416 7	117 7	0 50	1558 3	18 0	0 0204	15 6
	Max	2925 0	358 9	2 00	3239 0	33 7	0 0446	34 0
	Geometric Mean	1930 0	220 5	---	2080 2	22 3	0 0333	20 8
	CV (%)	20 6	30 3	48 1	20 7	19 3	20 5	20 5
Fed	Number of Subjects	13	13	13	13	13	13	13
	Mean	1823 5	169 1	2 23	1996 2	24 6	0 0309	22 9
	SD	415 4	32 52	0 56	474 7	3 8	0 0046	3 7
	Median	1702 4	166 3	2 00	1880 2	25 6	0 0317	21 8
	Min	1440 7	127 8	1 50	1586 3	18 8	0 0222	18 5
	Max	2866 1	226 9	3 00	3241 1	29 9	0 0375	31 3
	Geometric Mean	1787 6	166 3	---	1954 2	24 4	0 0306	22 7
	CV (%)	20 0	19 1	25 3	20 6	16 0	15 5	15 5

t_{max} の CV (%)＝SD／Mean×100．ただし，SD 及び Mean は対数変換しない
t_{max} 以外の CV (%)＝$[\exp(SD^2)-1]^{1/2}$ ×100．ただし，SD は各データの対数変換後の標準偏差
---：該当なし
SD：標準偏差，CV：変動係数
5.3.1.2―1　表 11.4.2.1.1―1 より引用（一部改変）

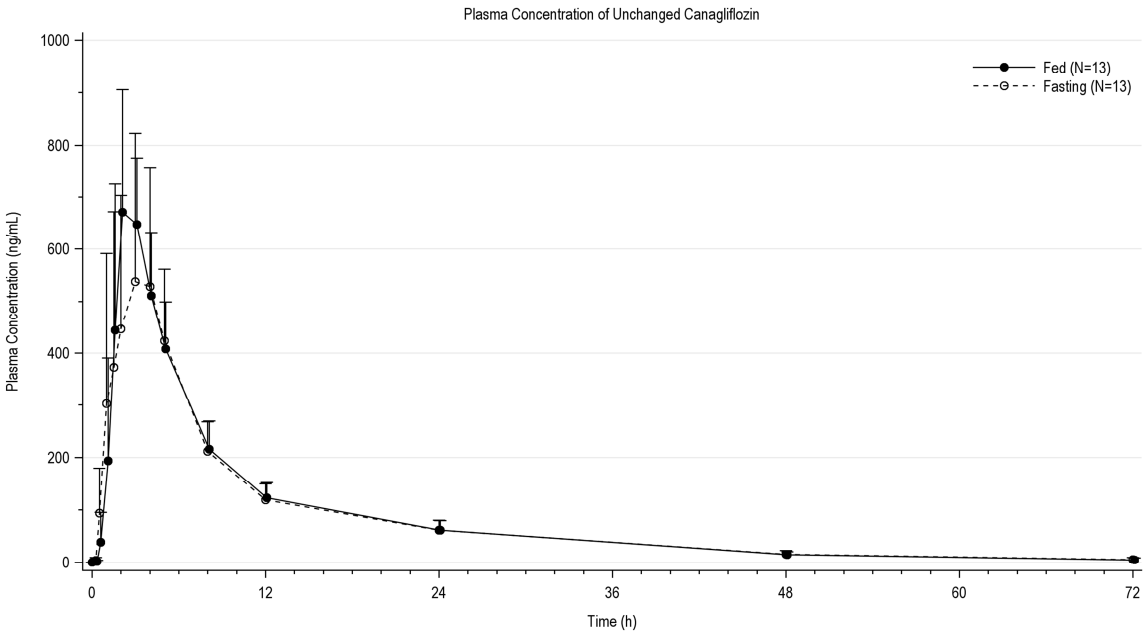
2)　カナグリフロジン未変化体の血漿中濃度

MT-2412　1 錠を空腹時又は食後投与したときの，カナグリフロジン未変化体の血漿中濃度推移を図 2.7.6.1－4 に，カナグリフロジン未変化体の薬物動態パラメータを表

2.7.6.1－11 に示した.

MT-2412 1 錠を空腹時投与したときのカナグリフロジン未変化体の血漿中濃度は投与 3.00 時間後（中央値）で C_{max} である 757.1988±168.1754 ng/mL（平均値±SD）に達し，$t_{1/2}$ は 13.29±5.09 時間（平均値±SD）であった．また，$AUC_{0\text{-}72h}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$MRT_{0\text{-}\infty}$ 及び K_{el} は, それぞれ 5873±1204 ng·h/mL（平均値±SD, 以下同様）, 6004±1210 ng·h/mL, 14.73±4.77 時間及び 0.0579±0.0177/h であった．一方，MT-2412 1 錠を食後投与したときのカナグリフロジン未変化体の血漿中濃度は投与後 2.00 時間（中央値）で C_{max} である 745.1783±186.6131 ng/mL（平均値±SD）に達し，$t_{1/2}$ は 12.59±2.21 時間（平均値±SD）であった．また，$AUC_{0\text{-}72h}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$MRT_{0\text{-}\infty}$及び K_{el} はそれぞれ 6088±1212 ng·h/mL（平均値±SD，以下同様），6190±1241 ng·h/mL，13.70±2.00 時間及び 0.0566±0.0096/h であった.

MT-2412 1 錠を食後投与したとき及び空腹時投与したときのカナグリフロジン未変化体の血漿中濃度は，投与 12 時間後以降はほぼ類似した経時推移を示した.



平均値+標準偏差
投与前の血漿中濃度を Time=0 としてプロットした

図 2.7.6.1－4　カナグリフロジン未変化体の血漿中濃度推移

5.3.1.2—1　図 11.4.2.1.2—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.1－11　カナグリフロジン未変化体の薬物動態パラメータ

Fasting or Fed		$AUC_{0\text{-}72h}$ (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng・h/mL)	$MRT_{0\text{-}\infty}$ (h)	Kel (/h)	$t_{1/2}$ (h)
Fasting	Number of Subjects	13	13	13	13	13	13	13
	Mean	5873	757 1988	2 96	6004	14 73	0 0579	13 29
	SD	1204	168 1754	1 11	1210	4 77	0 0177	5 09
	Median	5594	773 9581	3 00	5794	13 76	0 0617	11 24
	Min	4016	409 4703	1 50	4034	10 07	0 0258	7 15
	Max	8820	959 8480	5 00	8910	29 41	0 0970	26 84
	Geometric Mean	5768	737 7821	---	5897	14 22	0 0552	12 57
	CV (%)	19 8	25 0	37 4	19 8	26 3	34 3	34 3
Fed	Number of Subjects	13	13	13	13	13	13	13
	Mean	6088	745 1783	2 50	6190	13 70	0 0566	12 59
	SD	1212	186 6131	0 98	1241	2 00	0 0096	2 21
	Median	5833	707 3165	2 00	6009	13 81	0 0546	12 68
	Min	4758	442 4071	1 50	4782	9 38	0 0420	10 08
	Max	9427	1017 9171	5 00	9572	17 57	0 0687	16 52
	Geometric Mean	5992	723 2197	---	6090	13 56	0 0558	12 42
	CV (%)	18 2	26 2	39 2	18 4	15 4	17 5	17 5

t_{max} の CV (%)＝SD／Mean×100．ただし，SD 及び Mean は対数変換しない
t_{max} 以外の CV (%)＝[exp (SD^2)－1] $^{1/2}$ ×100．ただし，SD は各データの対数変換後の標準偏差
---：該当なし
SD：標準偏差，CV：変動係数
5.3.1.2―1　表 11.4.2.1.2―1 より引用（一部改変）

3)　食事の影響の評価

テネリグリプチン未変化体の薬物動態パラメータの解析結果を表 2.7.6.1－12，カナグリフロジン未変化体の薬物動態パラメータの解析結果を表 2.7.6.1－13 に示した．

MT-2412 の薬物動態に及ぼす食事の影響の評価は，t_{max} を除く各薬物動態パラメータを対数変換し，投与条件（食後投与又は空腹時投与），被験者，試験期及び投与群を要因とした分散分析を行い，幾何平均値の比（LSMean の差の逆変換値）（食後投与／空腹時投与）及びその 90%CI を算出した．ただし，t_{max} は LSMean の差（食後投与－空腹時投与）及びその 90%CI を算出した．

空腹時投与に対する食後投与のテネリグリプチン未変化体の $AUC_{0\text{-}72h}$，C_{max}，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$MRT_{0\text{-}\infty}$，K_{el} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 0.928（0.894，0.964），0.758（0.643，0.894），0.941（0.904，0.979），1.086（1.004，1.175），0.921（0.831，1.021）及び 1.086（0.980，1.203）であり，t_{max} の LSMean の差（90%CI）は 1.04（0.65，1.43）であった．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 K_{el} 及び $t_{1/2}$ 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，t_{max} 及び $MRT_{0\text{-}\infty}$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ことから，テネリグリプチンの食事の影響の要因の一つとして胃内容排出速度の遅延による吸収速度の低下が考えられた．また，食後投与したとき及び空腹時投与したときのテネリグリプチン未変化体の血漿中濃度は，投与 12 時間後以降ほぼ類似した経時推移を示した．

空腹時投与に対する食後投与のカナグリフロジン未変化体の $AUC_{0\text{-}72h}$，C_{max}，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$MRT_{0\text{-}\infty}$，K_{el} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 1.039（0.989，1.091），

0.984（0.792，1.224），1.032（0.986，1.081），0.949（0.862，1.046），1.017（0.893，1.158）及び 0.983（0.864，1.120）であり，t_{max} の LSMean の差（90%CI）は -0.47（-1.14，0.20）であった．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．また，食後投与したとき及び空腹時投与したときのカナグリフロジン未変化体の血漿中濃度は，投与 12 時間後以降はほぼ類似した経時推移を示した．

以上より，食事の摂取が MT-2412 1 錠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, 空腹時投与と食後投与の投与 12 時間後以降の血漿中濃度推移はほぼ同様であった．したがって，MT-2412 1 錠を 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．

表 2.7.6.1－12　テネリグリプチン未変化体の薬物動態パラメータの分散分析

$AUC_{0\text{-}72h}$

Variation Factor		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value	
Between-Subjects Variation Factor	Arm or Carry-Over Effect	1	0.0042	0.0042	0.05	0.828	
	Subject / Arm	11	0.9302	0.0846	29.73	< 0.001	*
Within-Subjects Variation Factor	Fasting or Fed	1	0.0360	0.0360	12.64	0.005	*
	Period	1	0.0045	0.0045	1.57	0.237	
	Error	11	0.0313	0.0028	---	---	
Estimated Result	Ratio of Geometric Mean	0.928					
	90% CI of Ratio of Geometric Mean	(0.894, 0.964)					

C_{max}

Variation Factor		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value	
Between-Subjects Variation Factor	Arm or Carry-Over Effect	1	0.0147	0.0147	0.19	0.670	
	Subject / Arm	11	0.8427	0.0766	1.41	0.288	
Within-Subjects Variation Factor	Fasting or Fed	1	0.4958	0.4958	9.15	0.012	*
	Period	1	0.0277	0.0277	0.51	0.490	
	Error	11	0.5962	0.0542	---	---	
Estimated Result	Ratio of Geometric Mean	0.758					
	90% CI of Ratio of Geometric Mean	(0.643, 0.894)					

t_{max}

Variation Factor		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value	
Between-Subjects Variation Factor	Arm or Carry-Over Effect	1	0.5057	0.5057	2.44	0.147	
	Subject / Arm	11	2.2827	0.2075	0.68	0.733	
Within-Subjects Variation Factor	Fasting or Fed	1	7.0112	7.0112	22.99	< 0.001	*
	Period	1	1.3574	1.3574	4.45	0.059	
	Error	11	3.3542	0.3049	---	---	
Estimated Result	Difference of Least Square Mean	1.04					
	90% CI of Difference of Least Square Mean	(0.65, 1.43)					

$AUC_{0\text{-}\infty}$

Variation Factor		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value	
Between-Subjects Variation Factor	Arm or Carry-Over Effect	1	0.0011	0.0011	0.01	0.913	
	Subject / Arm	11	0.9665	0.0879	27.94	< 0.001	*
Within-Subjects Variation Factor	Fasting or Fed	1	0.0243	0.0243	7.72	0.018	*
	Period	1	0.0015	0.0015	0.49	0.499	
	Error	11	0.0346	0.0031	---	---	
Estimated Result	Ratio of Geometric Mean	0.941					
	90% CI of Ratio of Geometric Mean	(0.904, 0.979)					

$MRT_{0\text{-}\infty}$

Variation Factor		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value	
Between-Subjects Variation Factor	Arm or Carry-Over Effect	1	0.2618	0.2618	9.17	0.011	*
	Subject / Arm	11	0.3140	0.0285	2.30	0.091	
Within-Subjects Variation Factor	Fasting or Fed	1	0.0445	0.0445	3.58	0.085	
	Period	1	0.0274	0.0274	2.21	0.165	
	Error	11	0.1365	0.0124	---	---	
Estimated Result	Ratio of Geometric Mean	1.086					
	90% CI of Ratio of Geometric Mean	(1.004, 1.175)					

Kel

Variation Factor		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value	
Between-Subjects Variation Factor	Arm or Carry-Over Effect	1	0.3256	0.3256	17.29	0.002	*
	Subject / Arm	11	0.2072	0.0188	0.89	0.571	
Within-Subjects Variation Factor	Fasting or Fed	1	0.0435	0.0435	2.07	0.178	
	Period	1	0.0133	0.0133	0.63	0.443	
	Error	11	0.2315	0.0210	---	---	
Estimated Result	Ratio of Geometric Mean	0.921					
	90% CI of Ratio of Geometric Mean	(0.831, 1.021)					

$t_{1/2}$

Variation Factor		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value	
Between-Subjects Variation Factor	Arm or Carry-Over Effect	1	0.3256	0.3256	17.29	0.002	*
	Subject / Arm	11	0.2072	0.0188	0.89	0.571	
Within-Subjects Variation Factor	Fasting or Fed	1	0.0435	0.0435	2.07	0.178	
	Period	1	0.0133	0.0133	0.63	0.443	
	Error	11	0.2315	0.0210	---	---	
Estimated Result	Ratio of Geometric Mean	1.086					
	90% CI of Ratio of Geometric Mean	(0.980, 1.203)					

Ratio of Geometric Mean=食後投与における幾何平均値／空腹時投与における幾何平均値
Difference of Least Square Mean=食後投与における LSMean－空腹時投与における LSMean
第 I 期及び第 II 期両方の結果がある被験者のみ記載
$AUC_{0\text{-}72h}$，C_{max}，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$MRT_{0\text{-}\infty}$，K_{el} 及び $t_{1/2}$ は対数変換し，分散分析を行った
t_{max} は対数変換せずに，分散分析を行った
CI：信頼区間
*：$p<0.05$
5.3.1.2―1　表 11.4.2.2.―1，表 11.4.2.2―2 及び表 11.4.2.2―3 より引用（一部改変）

表 2.7.6.1－13　カナグリフロジン未変化体の薬物動態パラメータの分散分析

$AUC_{0\text{-}72h}$

Variation Factor		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value	
Between-Subjects Variation Factor	Arm or Carry-Over Effect	1	0.0147	0.0147	0.21	0.658	
	Subject / Arm	11	0.7828	0.0712	14.73	< 0.001	*
Within-Subjects Variation Factor	Fasting or Fed	1	0.0095	0.0095	1.98	0.187	
	Period	1	0.0001	0.0001	0.03	0.874	
	Error	11	0.0531	0.0048	---	---	
Estimated Result	Ratio of Geometric Mean	1.039					
	90% CI of Ratio of Geometric Mean	(0.989, 1.091)					

C_{max}

Variation Factor		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value	
Between-Subjects Variation Factor	Arm or Carry-Over Effect	1	0.1342	0.1342	4.56	0.056	
	Subject / Arm	11	0.3237	0.0294	0.31	0.968	
Within-Subjects Variation Factor	Fasting or Fed	1	0.0016	0.0016	0.02	0.899	
	Period	1	0.0195	0.0195	0.21	0.659	
	Error	11	1.0446	0.0950	---	---	
Estimated Result	Ratio of Geometric Mean	0.984					
	90% CI of Ratio of Geometric Mean	(0.792, 1.224)					

t_{max}

Variation Factor		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value	
Between-Subjects Variation Factor	Arm or Carry-Over Effect	1	1.1541	1.1541	0.83	0.381	
	Subject / Arm	11	15.2113	1.3828	1.55	0.238	
Within-Subjects Variation Factor	Fasting or Fed	1	1.4288	1.4288	1.61	0.231	
	Period	1	0.0826	0.0826	0.09	0.766	
	Error	11	9.7827	0.8893	---	---	
Estimated Result	Difference of Least Square Mean	-0.47					
	90% CI of Difference of Least Square Mean	(-1.14, 0.20)					

$AUC_{0\text{-}\infty}$

Variation Factor		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value	
Between-Subjects Variation Factor	Arm or Carry-Over Effect	1	0.0039	0.0039	0.05	0.823	
	Subject / Arm	11	0.8106	0.0737	17.60	< 0.001	*
Within-Subjects Variation Factor	Fasting or Fed	1	0.0066	0.0066	1.58	0.235	
	Period	1	0.0001	0.0001	0.01	0.915	
	Error	11	0.0461	0.0042	---	---	
Estimated Result	Ratio of Geometric Mean	1.032					
	90% CI of Ratio of Geometric Mean	(0.986, 1.081)					

$MRT_{0\text{-}\infty}$

Variation Factor		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value	
Between-Subjects Variation Factor	Arm or Carry-Over Effect	1	0.3572	0.3572	7.82	0.017	*
	Subject / Arm	11	0.5025	0.0457	2.45	0.076	
Within-Subjects Variation Factor	Fasting or Fed	1	0.0174	0.0174	0.93	0.355	
	Period	1	0.0207	0.0207	1.11	0.315	
	Error	11	0.2052	0.0187	---	---	
Estimated Result	Ratio of Geometric Mean	0.949					
	90% CI of Ratio of Geometric Mean	(0.862, 1.046)					

Kel

Variation Factor		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value	
Between-Subjects Variation Factor	Arm or Carry-Over Effect	1	0.5924	0.5924	9.11	0.012	*
	Subject / Arm	11	0.7153	0.0650	1.93	0.145	
Within-Subjects Variation Factor	Fasting or Fed	1	0.0018	0.0018	0.05	0.822	
	Period	1	0.0229	0.0229	0.68	0.427	
	Error	11	0.3702	0.0337	---	---	
Estimated Result	Ratio of Geometric Mean	1.017					
	90% CI of Ratio of Geometric Mean	(0.893, 1.158)					

$t_{1/2}$

Variation Factor		Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Square	F-value	p-value	
Between-Subjects Variation Factor	Arm or Carry-Over Effect	1	0.5924	0.5924	9.11	0.012	*
	Subject / Arm	11	0.7153	0.0650	1.93	0.145	
Within-Subjects Variation Factor	Fasting or Fed	1	0.0018	0.0018	0.05	0.822	
	Period	1	0.0229	0.0229	0.68	0.427	
	Error	11	0.3702	0.0337	---	---	
Estimated Result	Ratio of Geometric Mean	0.983					
	90% CI of Ratio of Geometric Mean	(0.864, 1.120)					

Ratio of Geometric Mean=食後投与における幾何平均値／空腹時投与における幾何平均値
Difference of Least Square Mean=食後投与における LSMean－空腹時投与における LSMean
第 I 期及び第 II 期両方の結果がある被験者のみ記載
$AUC_{0\text{-}72h}$，C_{max}，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$MRT_{0\text{-}\infty}$，K_{el} 及び $t_{1/2}$ は対数変換し，分散分析を行った
t_{max} は対数変換せずに，分散分析を行った
CI：信頼区間
*：$p<0.05$
5.3.1.2―1　表 11.4.2.2―4，表 11.4.2.2―5 及び表 11.4.2.2―6 より引用（一部改変）

2.7.6.1.2.4　安全性評価

(1)　生物学的同等性試験

1)　有害事象

有害事象は認められなかった.

2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった.

3)　中止に至った有害事象

有害事象により中止した被験者は認められなかった.

4)　臨床検査値

臨床的に意義のある臨床検査値の変化は認められなかった.

5)　バイタルサイン

血圧，脈拍数及び体温のいずれの項目でも，治験薬投与前から事後検査時の変動に異常変動及び異常所見は認められなかった.

6)　12 誘導心電図

治験薬投与前後で特記すべき変動は認められず,「臨床的に問題となる異常」所見は認められなかった．また，心電図異常に関連する有害事象は認められなかった.

(2)　食事の影響試験

1)　有害事象

有害事象は, 空腹時投与先行群において, MT-2412 空腹時投与後に 14 名中 1 名（7.1%）で軽度の胃腸炎（Gastroenteritis）1 件が認められた．MT-2412 の食後投与後に発現した有害事象は認められなかった．副作用と判断された有害事象は認められなかった.

2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった.

3)　中止に至った有害事象

有害事象により中止した被験者は認められなかった.

4)　臨床検査値

臨床的に意義のある臨床検査値の変化は認められなかった.

5)　バイタルサイン

血圧，脈拍数及び体温のいずれの項目でも，治験薬投与前から事後検査時の変動に異常変動及び異常所見は認められなかった.

6) 12 誘導心電図

治験薬投与前後で特記すべき変動は認められず,「臨床的に問題となる異常」所見は認められなかった．また，心電図異常に関連する有害事象は認められなかった.

2.7.6.1.3　結論

(1) 生物学的同等性試験

MT-2412 1 錠と各単剤（MP-513 1 錠及び TA-7284 1 錠）併用投与は生物学的に同等であることが示された.

(2) 食事の影響試験

MT-2412 1 錠投与後のテネリグリプチン未変化体の薬物動態は食事の影響を受けることが示唆されたが，吸収量に大きな影響を与えないと考えられた．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．以上から，MT-2412 1 錠を単回経口投与した際の食事の影響は，テネリグリプチン未変化体の C_{max} の低下を除きわずかであり，本剤は食事により臨床的意義のある影響は受けないと考えられた.

2.7.6.2　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）

［添付資料：5.3.3.4―1］　参考資料

2.7.6.2.1　試験方法

表 2.7.6.2－1　試験方法（1／5）

項目	内容
試験課題名	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）
試験番号	TA-7284-10
目的	健康成人男性を対象に，カナグリフロジンとテネリグリプチンを併用投与した際の薬物相互作用，安全性及び忍容性について検討する．併せて，薬力学的作用を探索的に検討する．
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	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
被験者数	計画時： Group 1 として 25 名，Group 2 として 19 名 解析時： 薬物動態解析対象被験者数 Group 1 として 25 名，Group 2 として 18 名 薬力学解析対象被験者数（Group 2 のみ）18 名 安全性解析対象被験者数 Group 1 として 25 名，Group 2 として 19 名 【被験者数の設定根拠】 カナグリフロジンとテネリグリプチンを併用したときの薬物動態パラメータの個体内の変動係数及び幾何平均値の比に関する情報がないため，統計学的に被験者数を設定することが困難である．そこで，Group 1 については，過去に国内外で実施されたカナグリフロジンの単回投与による臨床試験で得られた個体内変動係数を参考に，必要被験者数を見積った．なお，主評価パラメータの 1 つである $AUC_{0\text{-}72h}$ はデータとして取得していないため，$AUC_{0\text{-}\infty}$で代用した．個体内変動係数が得られた試験は，国内で実施された製剤間バイオアベイラビリティ比較試験（TA-7284-03 試験）［カナグル錠　初回承認時　M2.7.6.4］及び海外で実施された食事の影響試験（DIA1043 試験）［カナグル錠　初回承認時　M2.7.6.3］であった．各試験の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の個体内変動係数は，TA-7284-03 試験でそれぞれ 6.65%及び 6.78%，DIA1043 試験でそれぞれ 22.06%及び 8.24%であった．個体内変動係数が大きかった DIA1043 試験の結果を参考とし，必要被験者数を見積もった．薬物動態パラメータの母平均の幾何平均値の比が 5%異なると仮定して，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値の比の 90%CI が 80～125%に収まる被験者数を算出すると，それぞれ 22 名及び 5 名であった（α=0.05, β=0.20）．なお，参考とした食事の影響試験での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値は，それぞれ約 1%及び約 8%異なっていた． 同様に，Group 2 では，過去に本治験と同一デザインで実施されたテネリグリプチンとグリメピリドとの薬物相互作用試験（3000-A10 試験）［テネリア錠　初回承認時　M2.7.6.11］の結果を参考とし，必要被験者数を見積もった．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の個体内変動係数は，それぞれ 18.48%及び 4.26%であった．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の幾何平均値の比の 90%CI が 80～125%

表 2.7.6.2－1　試験方法（2／5）

項目	内容
被験者数 （つづき）	に収まる被験者数を算出すると，それぞれ16名及び3名であった（α=0.05，β=0.20）．なお，3000-A10 試験での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の幾何平均値は，約3%及び約 8%異なっていた． 以上のことから，脱落を考慮し，Group 1 は 25 名，Group 2 は 19 名を設定した．
対象	対象：健康成人男性 選択基準： 事前検査時に以下の選択基準をすべて満たし，かつ同意能力を有する者を対象とした． (1) 年齢が 20 歳以上 50 歳以下（同意取得時）の健康成人男性で文書による同意が得られた者 (2) 日本人 除外基準： 事前検査時又は試験期間Ⅰの入所時に以下の除外基準に1つでも該当する者は対象から除外した． (1) 心臓，肝臓，腎臓，消化器系，呼吸器系，神経系，造血機能及び内分泌機能について，以下に示す疾患に対する薬物治療，入院加療などの治療歴を有する者 1) 心臓：狭心症，不整脈，心筋梗塞，心不全などの心疾患 2) 肝臓，腎臓：肝機能及び腎機能の低下を伴う肝及び腎疾患 3) 消化器系：胃潰瘍，膵炎などの消化器疾患（ただし，薬物療法のみで 5 年以上再発がみられない者は除く） 4) 呼吸器系：肺結核，閉塞性肺疾患などの呼吸器系疾患 5) 神経系：知覚障害などの神経障害を伴う疾患 6) 造血機能：基準値を著しく逸脱した貧血所見などを伴う血液疾患 7) 内分泌機能：甲状腺，副甲状腺機能，下垂体機能などの内分泌機能に著しく影響を及ぼすと判断される内分泌疾患 (2) アルコール中毒又は薬物中毒を有する者 (3) 薬物又は食物アレルギーの既往を有する者 (4) 事前検査において BMI が 18.5 kg/m^2 未満，又は 25.0 kg/m^2 を超える者．又は体重が 50.0 kg 未満の者 (5) 同意取得前 12 週以内に 400 mL 以上，又は 4 週以内に 200 mL 以上の献血又は採血を行った者 (6) 同意取得前 1 年以内に 800 mL 以上の献血又は採血を行った者 (7) 薬剤の消化管吸収に影響を与えることが知られている外科的手術（虫垂切除，ヘルニア手術を除く）を行った者 (8) 事前検査で心臓疾患の兆候がみられる者（例えば 12 誘導心電図検査において，QTc 間隔が 430 msec 以上であった者），又は過去に心臓疾患の既往がある者 (9) 事前検査で HBs 抗原，梅毒血清反応，HCV 抗体，HIV 抗原・抗体が陽性の者 (10) 治験責任（分担）医師により，入所前日及び入所期間中の禁酒，入所期間中の禁煙を保てないと判断された者

表 2.7.6.2－1　試験方法（3／5）

項目	内容
対象（つづき）	(11) 治験期間中，避妊することに同意が得られない者 (12) 同意取得前 12 週以内に他の治験に参加し，治験薬の投与を受けた者 (13) 過去にカナグリフロジン又はテネリグリプチンの投与を受けたことがある者 (14) 試験期間 I の TA-7284 又はテネリグリプチン投与開始前 7 日以内に今回用いられる治験薬以外の薬剤を使用した者 (15) 試験期間 I の TA-7284 又はテネリグリプチン投与開始前 7 日以内にグレープフルーツ，クランベリー及びそれらを含む加工食品を摂取した者 (16) 試験期間 I の TA-7284 又はテネリグリプチン投与開始前 14 日以内に St. John's Wort を含む健康食品を摂取した者 (17) その他，治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適格であると判断した者
被験薬，対照薬	被験薬：TA-7284 錠 200 mg，テネリア®（テネリグリプチン）錠 20 mg 対照薬：なし
用法・用量， 投与期間	用法・用量： (1) Group 1 試験期間 I：10 時間以上の絶食下にて，TA-7284 錠 200 mg 1 錠を朝食開始 30 分前に水 150 mL と共に経口投与した． 試験期間 II：Day 1～6，Day 8 及び Day 9 ではテネリグリプチン 20 mg 2 錠を朝食開始 30 分前に水 150 mL と共に経口投与した．また，Day 7 では，10 時間以上の絶食下にて，TA-7284 錠 200 mg 1 錠及びテネリグリプチン 20 mg 2 錠を朝食開始 30 分前に水 150 mL と共に経口投与した． (2) Group 2 試験期間 I：10 時間以上の絶食下にて，テネリグリプチン 20 mg 2 錠を朝食開始 30 分前に水 150 mL と共に経口投与した． 試験期間 II：Day 1～6，Day 8 及び Day 9 では TA-7284 錠 200 mg 1 錠を朝食開始 30 分前に水 150 mL と共に経口投与した．また，Day 7 では，10 時間以上の絶食下にて，TA-7284 錠 200 mg 1 錠及びテネリグリプチン 20 mg 2 錠を朝食開始 30 分前に水 150 mL と共に経口投与した． 投与期間： 被相互作用薬は単回投与，相互作用薬は反復投与（9 日間）
試験期間	治験期間：同意取得から事後検査又は中止時検査終了まで 事前検査：1 日間（試験期間 I の TA-7284 又はテネリグリプチン投与前 4 週以内） 投与期間：被相互作用薬は単回投与，相互作用薬は反復投与（9 日間） 評価期間：試験期間 I の TA-7284 又はテネリグリプチン投与後から事後検査まで 事後検査：1 日間｛TA-7284 又はテネリグリプチンの最終投与（試験期間 II）から 14＋7 日後｝

表 2.7.6.2－1　試験方法（4／5）

項目	内容
評価項目	薬物動態： (1) 血漿中カナグリフロジン濃度 (2) 血漿中テネリグリプチン濃度 (3) 薬物動態パラメータ Group 1：カナグリフロジンの C_{max}，t_{max}，$AUC_{0\text{-}24h}$，$AUC_{0\text{-}72h}$，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$t_{1/2}$，K_{el}，$MRT_{0\text{-}\infty}$及び見かけの総クリアランス（以下，CL/F） Group 2：テネリグリプチンの C_{max}，t_{max}，$AUC_{0\text{-}24h}$，$AUC_{0\text{-}72h}$，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$t_{1/2}$，K_{el}，$MRT_{0\text{-}\infty}$及び CL/F 薬力学： 活性型グルカゴン様ペプチド-1（以下，GLP-1）濃度（Group 2） 総 GLP-1 濃度（Group 2） 安全性： 有害事象，副作用，臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数及び体温）及び 12 誘導心電図
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.2－2 に示した．
統計手法	薬物動態： カナグリフロジンとテネリグリプチンを併用投与した際の薬物相互作用の評価について，Group 1 ではカナグリフロジンの $AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} を主評価パラメータとして，それぞれの幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）の 90%CI が 0.80～1.25 の範囲にあるとき薬物動態学的な相互作用が無いと判定することとした．また，Group 2 ではテネリグリプチンの $AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} を主評価パラメータとし，同様に薬物動態学的な相互作用が無いことを判定することとした．参考パラメータとして t_{max}，$AUC_{0\text{-}24h}$，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$t_{1/2}$，K_{el}，$MRT_{0\text{-}\infty}$及び CL/F も同様に幾何平均値の比とその 90%CI（t_{max} は算術平均の差の 90%CI）を算出した． カナグリフロジン及びテネリグリプチンの血漿中濃度について，Group 別に採血時間別の記述統計量を算出した． カナグリフロジン及びテネリグリプチンの薬物動態パラメータについて，Group 別に用法ごとの記述統計量及び用法間比（t_{max} は差）の記述統計量を算出した． また，カナグリフロジン及びテネリグリプチンの血漿中濃度時間推移のグラフを作成した． 薬力学： 活性型 GLP-1 濃度及び総 GLP-1 濃度について，Group 2 における採血時間別の記述統計量を算出した．また，薬力学的パラメータについて，Group 2 での用法ごとの記述統計量を算出した．また，テネリグリプチンとカナグリフロジンを併用投与した際の薬物相互作用について，活性型 GLP-1 及び総 GLP-1 濃度の C_{max}，t_{max}，$AUC_{0\text{-}4h}$ 及び $AUC_{0\ 5\text{-}4h}$ の平均値の差とその 95%CI を算出した．

表 2.7.6.2－1　試験方法（5／5）

項目	内容
統計手法 （つづき）	安全性： Group 別に発現時期区分ごとの有害事象及び副作用について集計し，それぞれの発現割合を算出した．また，Group 別に測定時点ごとの臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の測定結果について記述統計量又はシフトテーブルを示した． 信頼区間： 区間推定は信頼係数を 95%として算出した．ただし，薬物動態評価における薬物相互作用評価の区間推定は，信頼係数を 90%として算出した．
試験実施施設	2 施設
試験実施期間	2012 年 9 月 11 日～2012 年 11 月 12 日

表 2.7.6.2－2　検査，観察スケジュール（1／2）

Group 1

		同意取得日	事前検査	試験期間 I （入所）														試験期間 II （入所）																				*1 事後検査	中止時
				Day -1	Day 1										Day 2	Day 3	Day 4	Day -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7										Day 8	Day 9	Day 10		
時間（hr）					0	0 5	1	1 5	2	3	4	6	8	12	24	48	72								0	0 5	1	1 5	2	3	4	6	8	12	24	48	72		
同意取得		●																																					
治験薬投与					●																			●															
テネリグリプチン投与																			●	●	●	●	●	●	●										●	●			
被験者背景			●																																				
問診／診察			●	●	▲			●							●	●	●	●	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲			●							▲	▲	●	●	●
バイタルサイン			●	●	▲			●									●		▲						▲			●									●	●	●
12誘導心電図			●	●	▲			●									●		▲						▲			●									●	●	●
臨床検査			●		▲										●		●		▲						▲										▲		●	●	●
免疫検査			●																																				
PK	TA-7284測定用採血				▲	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●								▲	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	▲	●		
	テネリグリプチン測定用採血																			▲	▲	▲	▲	▲	▲															
有害事象					←――――――

表 2.7.6.2－2　検査，観察スケジュール（2／2）

Group 2

		同意取得日	事前検査	試験期間Ⅰ（入所）														試験期間Ⅱ（入所）																			*1事後検査	中止時
				Day -1	Day 1										Day 2		Day 3	Day 4	Day -1	Day 1						Day 7							Day 8		Day 9	Day 10		
時間（hr）					0	0 5	1	1 5	2	3	4	8	12	24	36	48	72								0	0 5	1	1 5	2	3	4	8	12	24	36	48	72		
同意取得		●																																			
治験薬投与																			●	●	●	●	●	●	●								●		●			
テネリグリプチン投与					●																				●													
被験者背景			●																																		
問診／診察			●	●	▲			●						●		●	●	●	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲			●					▲		▲	●	●	●
バイタルサイン			●	●	▲			●									●		▲						▲			●								●	●	●
12誘導心電図			●	●	▲			●									●		▲						▲			●								●	●	●
臨床検査			●		▲									●			●		▲						▲								▲			●	●	●
免疫検査			●																																			
PK	TA-7284測定用採血																				▲	▲	▲	▲	▲	▲													
	テネリグリプチン測定用採血				▲	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●								▲	●	●	●	●	●	●	●	●	▲	●	▲	●		
PD	活性型GLP-1濃度，総GLP-1濃度				▲	●	●	●	●	●	●														▲	●	●	●	●	●	●								
有害事象					←―――――――

2.7.6.2.2　要約

(1)　被験者の内訳

事前検査で適格と判断され，文書により治験参加に同意した被験者を治験に組み入れた．被験者の内訳は，Group 1 が 25 名及び Group 2 が 19 名であり，試験期間 I でカナグリフロジン 200 mg 又はテネリグリプチン 40 mg, 試験期間 II でカナグリフロジン 200 mg 及びテネリグリプチン 40 mg を投与した．Group 1 では 25 名，Group 2 では有害事象発現のため治験責任(分担)医師の判断により中止した1名を除く18名が治験を完了した．

薬物動態の解析対象集団は，カナグリフロジン及びテネリグリプチンの併用投与後の薬物濃度データが全く得られなかった被験者を除いた者とし，Group 1 で 25 名，Group 2 で 18 名であった．薬力学の解析対象集団は，カナグリフロジン及びテネリグリプチンの併用投与後の薬力学的評価データが全く得られなかった被験者を除いた者とし，Group 2 で 18 名であった．安全性解析対象集団は，カナグリフロジン又はテネリグリプチンを少なくとも 1 回投与された被験者，かつカナグリフロジン又はテネリグリプチン投与後の安全性データが得られた被験者とし，Group 1 で 25 名，Group 2 で 19 名，計 44 名であった．

(2)　被験者背景

安全性解析対象集団における被験者背景を表 2.7.6.2－3 に示した．

被験者の年齢, 身長, 体重及びBMIの平均値±SDは, Group 1の25名でそれぞれ27.4±6.2歳，171.2±3.8 cm，61.57±4.54 kg，21.00±1.53 kg/m^2，Group 2 の 19 名でそれぞれ 25.8±3.2 歳，170.7±4.7 cm，62.46±5.64 kg，21.45±1.83 kg/m^2 であった．

表 2.7.6.2－3　被験者背景（安全性解析対象集団）（1／2）

項目	カテゴリー	Group 1 N=25	
		被験者数	%
性別	男	25	100.0
人種	日本人	25	100.0
年齢(歳)	20-30未満	16	64.0
	30-40未満	9	36.0
	40-50	0	0.0
	平均値	27.4	
	標準偏差	6.2	
	中央値	25.0	
	最小値	20	
	最大値	39	
身長(cm)	150未満	0	0.0
	150-160未満	0	0.0
	160-170未満	9	36.0
	170-180未満	16	64.0
	180以上	0	0.0
	平均値	171.2	
	標準偏差	3.8	
	中央値	171.0	
	最小値	165	
	最大値	178	
体重(kg)	50.0-60.0未満	9	36.0
	60.0-70.0未満	16	64.0
	70.0-80.0未満	0	0.0
	80.0-90.0未満	0	0.0
	90.0以上	0	0.0
	平均値	61.57	
	標準偏差	4.54	
	中央値	61.40	
	最小値	51.0	
	最大値	69.1	
BMI(kg/m^2)	18.5-20.0未満	6	24.0
	20.0-22.5未満	16	64.0
	22.5-25.0	3	12.0
	平均値	21.00	
	標準偏差	1.53	
	中央値	21.20	
	最小値	18.5	
	最大値	24.4	
合併症の有無	無	25	100.0
	有	0	0.0

BMI：body mass index，N：合計被験者数
5.3.3.4―1　表 11.2―1 より引用

表 2.7.6.2－3　被験者背景（安全性解析対象集団）（2／2）

項目	カテゴリー	Group 2 N=19	
		被験者数	%
性別	男	19	100.0
人種	日本人	19	100.0
年齢(歳)	20-30未満	17	89.5
	30-40未満	2	10.5
	40-50	0	0.0
	平均値	25.8	
	標準偏差	3.2	
	中央値	25.0	
	最小値	22	
	最大値	34	
身長(cm)	150未満	0	0.0
	150-160未満	0	0.0
	160-170未満	9	47.4
	170-180未満	10	52.6
	180以上	0	0.0
	平均値	170.7	
	標準偏差	4.7	
	中央値	172.0	
	最小値	162	
	最大値	178	
体重(kg)	50.0-60.0未満	6	31.6
	60.0-70.0未満	11	57.9
	70.0-80.0未満	2	10.5
	80.0-90.0未満	0	0.0
	90.0以上	0	0.0
	平均値	62.46	
	標準偏差	5.64	
	中央値	62.50	
	最小値	54.7	
	最大値	75.8	
BMI(kg/m^2)	18.5-20.0未満	6	31.6
	20.0-22.5未満	8	42.1
	22.5-25.0	5	26.3
	平均値	21.45	
	標準偏差	1.83	
	中央値	21.90	
	最小値	18.5	
	最大値	24.3	
合併症の有無	無	19	100.0
	有	0	0.0

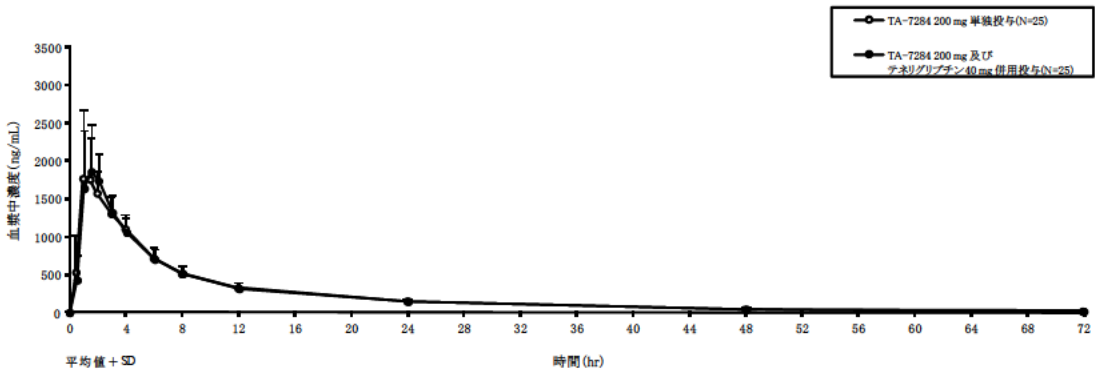
BMI：body mass index，N：合計被験者数
5.3.3.4―1　表 11.2―1 より引用

(3)　薬物動態

1)　カナグリフロジンの薬物動態に及ぼすテネリグリプチンの影響（Group 1）

カナグリフロジン 200 mg を単独投与又はカナグリフロジン 200 mg 及びテネリグリプチン 40 mg を併用投与した際の血漿中カナグリフロジン濃度推移を図 2.7.6.2—1 に，カナグリフロジンの薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.6.2－4 に，カナグリフロジンの薬物動態パラメータに対するテネリグリプチン併用投与の影響を表 2.7.6.2－5 に示した．

Group 1 では，カナグリフロジンの $AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} を主評価パラメータとしてカナグリフロジンの薬物動態パラメータに対するテネリグリプチン併用投与の影響を検討した．カナグリフロジン 200 mg を単独投与又はカナグリフロジン 200 mg 及びテネリグリプチン 40 mg を併用投与した際のカナグリフロジンの平均血漿中濃度は同様の推移を示した．$AUC_{0\text{-}72h}$ の幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）は 0.982，その 90%CI は 0.955～1.011 であり，C_{max} の幾何平均値の比は 0.982，その 90%CI は 0.880～1.095 であった．$AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%CI は事前に規定した範囲（0.80～1.25）内であったことから，カナグリフロジンの薬物動態はテネリグリプチン併用投与による影響を受けず，薬物動態学的な相互作用はないと判定した．



SD：標準偏差，N：合計被験者数

図 2.7.6.2—1　血漿中カナグリフロジン濃度推移（リニアプロット）
（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—1　図 11.4.1.1.1—1 より引用

表 2.7.6.2－4　カナグリフロジンの薬物動態パラメータの記述統計量（薬物動態解析対象集団）

NC:Not calculated
幾何平均値及び変動係数は0が算出対象に含まれる場合は算出せず，「NC」と表示する

Group 用法	要約統計量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24hr} (ng･hr/mL)	AUC_{0-72hr} (ng･hr/mL)	AUC_{0-t} (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	Kel (/hr)	$MRT_{0-\infty}$ (hr)	CL/F (L/hr)
Group 1	被験者数	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
TA-7284 200 mg 単独投与	平均値	2125.4794	1.6	12639	15681	15681	16063	14.10	0.0543	14.47	12.77
	標準偏差	646.5618	0.7	2032	2538	2538	2571	4.77	0.0164	3.32	2.14
	中央値	1971.4237	1.5	12394	15139	15139	15462	12.51	0.0554	14.38	12.93
	最小値	1254.4017	1.0	9061	10488	10488	10522	8.39	0.0276	9.42	9.49
	最大値	3183.9272	3.0	16385	20773	20773	21085	25.07	0.0826	22.19	19.01
	幾何平均値	2032.8840	1.5	12484	15483	15483	15863	13.40	0.0517	14.11	12.61
	変動係数(%)	31.2	42.0	16.1	16.4	16.4	16.4	33.1	33.1	23.1	16.4
Group 1	被験者数	25	25	25	25	25	24[a]	24[a]	24[a]	24[a]	24[a]
TA-7284 200 mg	平均値	2053.9118	1.7	12480	15389	15389	15796	13.26	0.0559	13.67	12.99
及び	標準偏差	506.7000	0.5	1997	2436	2436	2558	3.81	0.0138	2.90	2.14
テネリグリプチン 40 mg 併用投与	中央値	1957.5942	1.5	12263	15361	15361	15706	11.82	0.0587	12.95	12.74
	最小値	1261.0984	1.0	9400	11402	11402	11453	8.91	0.0310	10.21	9.45
	最大値	3221.0112	3.0	17088	20787	20787	21157	22.36	0.0778	19.63	17.46
	幾何平均値	1995.5326	1.6	12332	15207	15207	15597	12.80	0.0542	13.39	12.82
	変動係数(%)	24.9	30.3	15.7	15.8	15.8	16.5	27.2	27.2	20.6	16.5
Group 1	被験者数	25	25	25	25	25	24[a]	24[a]	24[a]	24[a]	24[a]
TA-7284 200 mg 単独投与	平均値	1.034	0.1	0.990	0.986	0.986	0.982	0.996	1.037	0.975	1.026
に対する	標準偏差	0.366	0.7	0.069	0.081	0.081	0.087	0.170	0.206	0.133	0.093
TA-7284 200 mg 及び	中央値	0.955	0.0	1.000	0.988	0.988	0.982	1.030	0.973	0.952	1.019
テネリグリプチン 40 mg 併用投与	最小値	0.529	-1.5	0.842	0.841	0.841	0.837	0.597	0.750	0.733	0.881
の比（併用投与/単独投与)*	最大値	2.027	1.0	1.104	1.127	1.127	1.135	1.335	1.673	1.239	1.195

変動係数(%) ＝ $[\exp(SD^2)-1]^{1/2}$ ×100にて算出する．SDは対数変換値の標準偏差を示す．
*: T_{max}は，差の要約統計量を算出する．

a：1 名は $t_{1/2}$ が算出できなかったため徐外し，n=24 となった
5.3.3.4―1　表 11.4.1.1.1―1 より引用

表 2.7.6.2－5　カナグリフロジンの薬物動態パラメータに対するテネリグリプチン併用投与の影響（主評価パラメータ）（薬物動態解析対象集団）

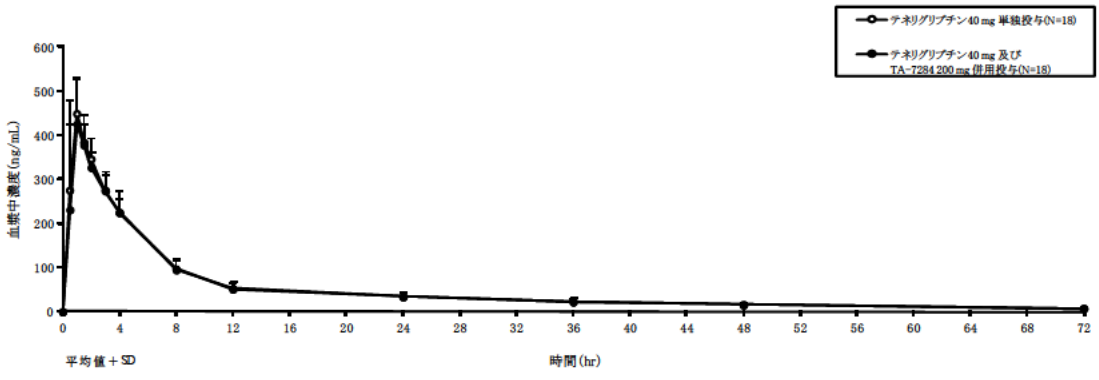
Group 1　TA-7284未変化体	被験者数	幾何平均値の比 （併用投与時／単独投与時）	幾何平均値の比の90%信頼区間
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng･hr/mL)	25	0.982	0.955 ～ 1.011
C_{max} (ng/mL)	25	0.982	0.880 ～ 1.095

5.3.3.4—1　表 11.4.1.1.2—1 より引用

2)　テネリグリプチンの薬物動態に及ぼすカナグリフロジンの影響（Group 2）

テネリグリプチン 40 mg を単独投与又はカナグリフロジン 200 mg 及びテネリグリプチン 40 mg を併用投与した際の血漿中テネリグリプチン濃度推移を図 2.7.6.2—2 に，テネリグリプチンの薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.6.2－6 に，テネリグリプチンの薬物動態パラメータに対するカナグリフロジン併用投与の影響を表 2.7.6.2－7 に示した．

Group 2 では，テネリグリプチンの $AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} を主評価パラメータとしてテネリグリプチンの薬物動態パラメータに対するカナグリフロジン併用投与の影響を検討した．テネリグリプチン 40 mg を単独投与又はカナグリフロジン 200 mg 及びテネリグリプチン 40 mg を併用投与した際のテネリグリプチンの平均血漿中濃度は同様の推移を示した．$AUC_{0\text{-}72h}$ の幾何平均値の比は 0.983，その 90%CI は 0.940～1.028 であり，C_{max} の幾何平均値の比は 0.976，その 90%CI は 0.903～1.056 であった．$AUC_{0\text{-}72h}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%CI は事前に規定した範囲（0.80～1.25）内であったことから，テネリグリプチンの薬物動態はカナグリフロジン併用投与による影響を受けず，薬物動態学的な相互作用はないと判定した．



SD：標準偏差，N：合計被験者数

図 2.7.6.2—2　血漿中テネリグリプチン濃度推移（リニアプロット）
（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—1　図 11.4.1.1.1—3 より引用

表 2.7.6.2－6　テネリグリプチンの薬物動態パラメータの記述統計量（薬物動態解析対象集団）

NC:Not calculated
幾何平均値及び変動係数は0が算出対象に含まれる場合は算出せず，「NC」と表示する

Group 用法	要約統計量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24hr} (ng･hr/mL)	AUC_{0-72hr} (ng･hr/mL)	AUC_{0-t} (ng･hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	Kel (/hr)	$MRT_{0-\infty}$ (hr)	CL/F (L/hr)
Group 2	被験者数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
テネリグリプチン40 mg 単独投与	平均値	458.3	1.1	2651.8	3494.3	3494.3	3781.2	24.0	0.0306	21.5	10.89
	標準偏差	78.75	0.6	337.9	534.4	534.4	646.3	6.5	0.0068	5.5	1.96
	中央値	485.3	1.0	2625.7	3391.8	3391.8	3635.5	21.8	0.0318	20.2	11.01
	最小値	272.5	0.5	1892.2	2534.8	2534.8	2612.4	16.9	0.0183	12.0	8.16
	最大値	545.9	3.0	3249.4	4526.5	4526.5	4902.7	37.9	0.0411	32.3	15.31
	幾何平均値	450.8	1.0	2630.9	3455.2	3455.2	3727.9	23.3	0.0297	20.9	10.73
	変動係数(%)	19.6	46.2	13.2	15.6	15.6	17.6	25.1	25.1	25.8	17.6
Group 2	被験者数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
TA-7284 200 mg	平均値	444.9	1.1	2595.4	3457.0	3457.0	3699.5	22.1	0.0325	20.7	11.20
及び	標準偏差	66.58	0.3	409.5	683.1	683.1	743.6	4.8	0.0059	4.2	2.08
テネリグリプチン 40 mg 併用投与	中央値	446.3	1.0	2489.5	3371.1	3371.1	3540.0	20.7	0.0336	20.5	11.31
	最小値	331.8	0.5	1878.8	2516.8	2516.8	2867.2	16.2	0.0188	14.7	7.62
	最大値	579.4	2.0	3498.5	4943.9	4943.9	5250.4	36.9	0.0427	31.0	13.95
	幾何平均値	440.1	1.1	2565.7	3396.3	3396.3	3632.9	21.7	0.0320	20.3	11.01
	変動係数(%)	15.3	29.0	15.7	19.4	19.4	19.6	19.8	19.7	20.0	19.6
Group 2	被験者数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
テネリグリプチン40 mg 単独投与	平均値	0.994	0.0	0.978	0.989	0.989	0.981	0.972	1.130	1.000	1.032
に対する	標準偏差	0.204	0.7	0.072	0.111	0.111	0.113	0.307	0.395	0.239	0.117
TA-7284 200 mg 及び	中央値	0.995	0.0	0.988	0.972	0.972	0.962	0.964	1.037	0.946	1.040
テネリグリプチン 40 mg 併用投与	最小値	0.666	-2.0	0.838	0.820	0.820	0.802	0.453	0.522	0.554	0.795
の比（併用投与/単独投与)*	最大値	1.633	1.0	1.128	1.317	1.317	1.258	1.912	2.201	1.542	1.247

変動係数(%) ＝ $[\exp(SD^2)-1]^{1/2}$ ×100にて算出する．SDは対数変換値の標準偏差を示す．

*: T_{max}は，差の要約統計量を算出する．

5.3.3.4―1　表 11.4.1.1.1―2 より引用

表 2.7.6.2－7　テネリグリプチンの薬物動態パラメータに対するカナグリフロジン併用投与の影響（主評価パラメータ）（薬物動態解析対象集団）

Group 2　テネリグリプチン未変化体	被験者数	幾何平均値の比 （併用投与時／単独投与時）	幾何平均値の比の90%信頼区間
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng･hr/mL)	18	0.983	0.940 ～ 1.028
C_{max} (ng/mL)	18	0.976	0.903 ～ 1.056

5.3.3.4—1　表 11.4.1.1.2—2 より引用

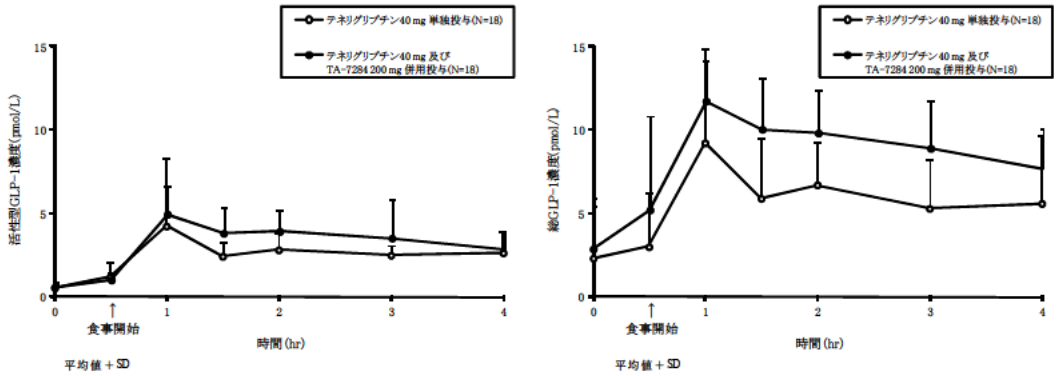
(4)　薬力学

テネリグリプチン 40 mg を単独投与又はカナグリフロジン 200 mg 及びテネリグリプチン 40 mg を併用投与した際の活性型 GLP-1 及び総 GLP-1 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.2—3 に，薬力学的パラメータの平均値の差（併用投与時－単独投与時）及びその 95%CI を表 2.7.6.2－8 に示した．

カナグリフロジン 200 mg 及びテネリグリプチン 40 mg を併用投与した際の活性型 GLP-1 及び総 GLP-1 の血漿中濃度は，いずれも単独投与時と比較し高値で推移した．

活性型 GLP-1 及び総 GLP-1 の薬力学的パラメータに対するカナグリフロジン併用投与の影響を検討した．活性型 GLP-1 の C_{max} の平均値の差（併用投与時－単独投与時）は 0.96 pmol/L, その 95%CI は -1.03～2.95 pmol/L, t_{max} の平均値の差は -0.4 時間, その 95%CI は -0.9～0.2 時間, $AUC_{0\text{-}4h}$ の平均値の差は 2.9 pmol･h/L, その 95%CI は 1.1～4.7 pmol･h/L, $AUC_{0\ 5\text{-}4h}$ の平均値の差は 2.9 pmol･h/L，その 95%CI は 1.1～4.7 pmol･h/L であった．これらの薬力学的パラメータのうち，$AUC_{0\text{-}4h}$ 及び $AUC_{0\ 5\text{-}4h}$ は，カナグリフロジン 200 mg 及びテネリグリプチン 40 mg を併用投与することによる増加が認められた．

総 GLP-1 の C_{max} の平均値の差は 2.98 pmol/L，その 95%CI は -0.24～6.19 pmol/L，t_{max} の平均値の差は -0.7 時間，その 95%CI は -1.4～0.0 時間，$AUC_{0\text{-}4h}$ の平均値の差は 11.5 pmol･h/L，その 95%CI は 7.8～15.2 pmol･h/L，$AUC_{0\ 5\text{-}4h}$ の平均値の差は 10.8 pmol･h/L，その 95%CI は 7.7～14.0 pmol･h/L であった．これらの薬力学的パラメータのうち，$AUC_{0\text{-}4h}$ 及び $AUC_{0\ 5\text{-}4h}$ は，カナグリフロジン 200 mg 及びテネリグリプチン 40 mg を併用投与することによる増加が認められた．



SD：標準偏差，N：合計被験者数

図 2.7.6.2—3　活性型 GLP-1 濃度及び総 GLP-1 濃度推移（リニアプロット）
（薬力学的評価の解析対象集団）

5.3.3.4—1　図 11.4.1.2.1—1

表 2.7.6.2－8　テネグリプチンの薬力学的パラメータに対するカナグリフロジン併用投与の影響（薬力学解析対象集団）

薬力学的パラメータ		被験者数	テネリグリプチン40 mg 単独投与	TA-7284 200 mg 及び テネリグリプチン 40 mg 併用投与	テネリグリプチン40 mg 単独投与に対する TA-7284 200 mg及びテネリグリプチン 40 mg 併用投与	
			平均値	平均値	平均値の差（併用投与時－単独投与時）	平均値の差の95%信頼区間
活性型GLP-1	C_{max}^{GLP-1} (pmol/L)	18	4.93	5.89	0.96	−1.03 ～ 2.95
	T_{max}^{GLP-1} (hr)	18	2.0	1.6	−0.4	−0.9 ～ 0.2
	AUC_{0-4hr}^{GLP-1} (pmol･hr/L)	18	10.0	12.9	2.9	1.1 ～ 4.7
	$AUC_{0.5-4hr}^{GLP-1}$ (pmol･hr/L)	18	9.6	12.5	2.9	1.1 ～ 4.7
総GLP-1	C_{max}^{TGLP-1} (pmol/L)	18	10.45	13.42	2.98	−0.24 ～ 6.19
	T_{max}^{TGLP-1} (hr)	18	2.0	1.3	−0.7	−1.4 ～ 0.0
	AUC_{0-4hr}^{TGLP-1} (pmol･hr/L)	18	22.8	34.3	11.5	7.8 ～ 15.2
	$AUC_{0.5-4hr}^{TGLP-1}$ (pmol･hr/L)	18	21.5	32.3	10.8	7.7 ～ 14.0

5.3.3.4—1　表 11.4.1.2.2—1 より引用

(5)　安全性

1)　有害事象

MedDRA/J SOC 別 PT 別の有害事象を表 2.7.6.2－9 に，MedDRA/J SOC 別 PT 別の副作用を表 2.7.6.2－10 に示した．

有害事象の発現被験者数（発現割合）及び発現件数は，Group 1 で 25 名中 3 名（12.0%）に 3 件，Group 2 で 19 名中 1 名（5.3%）に 1 件認められた．内訳は，Group 1 で鼻咽頭炎が 2 名（8.0%）に 2 件，頭痛が 1 名（4.0%）に 1 件，発現時期区分 3 に発現し，Group 2 で全身紅斑が 1 名（5.3%）に 1 件，発現時期区分 2 に発現した．発現した有

害事象の程度はいずれも軽度であった．カナグリフロジンの副作用は Group 2 で発現した全身紅斑 1 件であり，テネリグリプチンの副作用はなかった．発現した有害事象は，すべて回復した．

表 2.7.6.2－9　器官別大分類別基本語別有害事象（安全性解析対象集団）

Group 1

有害事象	Group 1											
	発現時期区分:1 TA-7284 200 mg 単独投与			発現時期区分:2 テネリグリプチン 40 mg 反復投与			発現時期区分:3 TA-7284 200 mg 及び テネリグリプチン 40 mg 併用投与			安全性評価期間全体		
	N=25			N=25			N=25			N=25		
(器官別大分類) (基本語)	発現件数	発現被験者数	発現割合(%)	発現件数	発現被験者数	発現割合(%)	発現件数	発現被験者数	発現割合(%)	発現件数	発現被験者数	発現割合(%)
計	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	12.0	3	3	12.0
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	8.0	2	2	8.0
鼻咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	8.0	2	2	8.0
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.0	1	1	4.0
頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.0	1	1	4.0

発現時期区分:
1. 試験期間Ⅰの被相互作用薬の投与後から試験期間Ⅱの相互作用薬投与までに発現
2. 試験期間Ⅱの相互作用薬投与後から試験期間Ⅱの被相互作用薬及び相互作用薬併用投与までに発現
3. 試験期間Ⅱの被相互作用薬及び相互作用薬併用投与後に発現

Group 2

有害事象	Group 2											
	発現時期区分:1 テネリグリプチン40 mg単回投与			発現時期区分:2 TA-7284 200 mg 反復投与			発現時期区分:3 TA-7284 200 mg 及び テネリグリプチン40 mg 併用投与			安全性評価期間全体		
	N=19			N=19			N=18			N=19		
(器官別大分類) (基本語)	発現件数	発現被験者数	発現割合(%)	発現件数	発現被験者数	発現割合(%)	発現件数	発現被験者数	発現割合(%)	発現件数	発現被験者数	発現割合(%)
計	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0	1	1	5.3
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0	1	1	5.3
全身紅斑	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0	1	1	5.3

発現時期区分:
1. 試験期間Ⅰの被相互作用薬の投与後から試験期間Ⅱの相互作用薬投与までに発現
2. 試験期間Ⅱの相互作用薬投与後から試験期間Ⅱの被相互作用薬及び相互作用薬併用投与までに発現
3. 試験期間Ⅱの被相互作用薬及び相互作用薬併用投与後に発現

N：合計被験者数

5.3.3.4―1　表 12.2.2―1 より引用

表 2.7.6.2－10　器官別大分類別基本語別副作用（安全性解析対象集団）

Group 2
治験薬

副作用	Group 2											
	発現時期区分:1 テネリグリプチン40 mg単回投与			発現時期区分:2 TA-7284 200 mg 反復投与			発現時期区分:3 TA-7284 200 mg 及び テネリグリプチン40 mg 併用投与			安全性評価期間全体		
	N=19			N=19			N=18			N=19		
（器官別大分類） （基本語）	発現件数	発現被験者数	発現割合(%)	発現件数	発現被験者数	発現割合(%)	発現件数	発現被験者数	発現割合(%)	発現件数	発現被験者数	発現割合(%)
計	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0	1	1	5.3
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0	1	1	5.3
全身紅斑	0	0	0.0	1	1	5.3	0	0	0.0	1	1	5.3

発現時期区分:
1. 試験期間Ⅰの被相互作用薬の投与後から試験期間Ⅱの相互作用薬投与までに発現
2. 試験期間Ⅱの相互作用薬投与後から試験期間Ⅱの被相互作用薬及び相互作用薬併用投与までに発現
3. 試験期間Ⅱの被相互作用薬及び相互作用薬併用投与後に発現

N：合計被験者数

5.3.3.4―1　表 12.2.2―2 より引用

2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

治験期間中に死亡，その他の重篤な有害事象はなかった．

3)　中止に至った有害事象

有害事象の発現により Group 2 の 1 名が治験を中止した．中止に至った被験者 1 名は，試験期間 II の Day 2 のカナグリフロジン投与後に軽度の全身紅斑を発現した．治験責任（分担）医師によりカナグリフロジンとの因果関係は合理的な可能性ありと判断され，テネリグリプチンとの因果関係は，テネリグリプチン投与 15 日後に発現した事象であることから，合理的な可能性なしと判断された．本事象は，アレグラ錠，リンデロン―VG 軟膏，セレスタミン錠による処置で回復した．

4)　臨床検査

治験期間を通して，血液学的検査及び生化学検査の各検査項目について平均値の推移には投与前後で特記すべき変動は認められなかった．尿検査においても特記すべき変化は認められなかった．

5)　バイタルサイン及び身体所見

血圧，脈拍数及び体温において，平均値の推移について特記すべき変動は認められなかった．また，いずれの被験者においても特記すべき変動は認められなかった．

6)　心電図

12 誘導心電図のパラメータの平均値の推移について特記すべき変動は認められなかった．また，いずれの被験者においてもパラメータの推移について特記すべき変動は認められず，臨床的に意義のある異常所見は認められなかった．

（MedDRA/J ver. 15.1）

2.7.6.2.3　結論

(1) カナグリフロジンとテネリグリプチンの併用投与による薬物動態学的な相互作用はないと考えられた.

(2) カナグリフロジン 200 mg とテネリグリプチン 40 mg を併用投与した際の薬力学的作用を探索的に検討した結果，活性型 GLP-1 及び総 GLP-1 の血漿中濃度は，いずれも単独投与時と比較して高値で推移した.

(3) カナグリフロジンとテネリグリプチンの併用投与による安全性に問題はなく，忍容性は良好であった.

2.7.6.3　テネリグリプチン上乗せ検証的試験（MT-2412-J02）

［添付資料：5.3.5.1―1］評価資料

2.7.6.3.1　試験方法

表 2.7.6.3－1　試験方法（1／8）

項目	内容
試験課題名	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）
試験番号	MT-2412-J02
目的	食事療法・運動療法に加えて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 型糖尿病患者を対象に，テネリグリプチン又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間併用投与したときのプラセボを対照とした MT-2412 の有効性を検証すると共に，安全性を検討する．
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照， 並行群間比較試験
被験者数	計画時： 割付被験者数として 140 名（1 群 70 名） 解析時： 割付被験者数 154 名 有効性解析対象被験者数 ・最大の解析対象集団（以下，FAS）154 名 （MP-513 群 77 名，プラセボ群 77 名） ・治験実施計画書に適合した解析対象集団（以下，PPS）149 名 （MP-513 群 75 名，プラセボ群 74 名） 安全性解析対象被験者数 154 名 （MP-513 群 77 名，プラセボ群 77 名） 【設定根拠】 有効性の主たる解析対象集団での治療期間終了時における観察期間終了日からの HbA1c 変化量について，検出すべきプラセボ群に対する MP-513 群の平均値の差を -0.50%，両群共通の SD を 0.8%と仮定したとき，有意水準を両側 5.0%として検出力を 90%確保するには，1 群あたり 55 名必要となる（t 検定による）．そこで，安全性評価と中止被験者数を考慮し，目標被験者数を 1 群あたり 70 名，合計 140 名と設定した．
対象	対象：2 型糖尿病患者 選択基準： 各時点で以下の選択基準をすべて満たし，かつ同意能力を有する患者を対象とした． (1)　観察期間開始日の選択基準 1)　本治験の参加について，文書にて同意が得られた患者． 2)　性別：不問． 3)　年齢：同意取得日における年齢が 20 歳以上，75 歳未満の患者．

表 2.7.6.3－1　試験方法（2／8）

項目	内容
対象（つづき）	4) 入院・外来：外来. 5) 糖尿病に対する食事療法及び運動療法を同一の内容で観察期間開始日前 8 週（56 日）以上実施中の患者．ただし，運動療法の実施については，合併症のため不可能な場合はその限りではない. 6) TA-7284 又はカナグル®錠を観察期間開始日の 8 週（56 日）以上前から一定の用法・用量（1 日 1 回 100 mg）で使用している患者．ただし，同意取得日翌日以降は TA-7284 を服用する. 7) 併用禁止薬である糖尿病治療薬を観察期間開始日前 8 週（56 日）以上使用していない患者．ただし，使用されている場合は，同意取得後に使用を中止し，8 週（56 日）以上の Wash-out を実施する. (2) 観察期間 2 週後の選択基準 8) 観察期間開始日の HbA1c が 7.0%以上 10.5%未満の患者. 9) 観察期間開始日の空腹時血糖が 270 mg/dL 以下の患者. 10) 糖尿病に対する食事療法，運動療法の内容が観察期間 2 週後まで変更されていない患者. 11) TA-7284 の用法・用量が観察期間 2 週後まで変更されていない患者. 12) 併用禁止薬を観察期間 2 週後まで使用していない患者. (3) 観察期間終了日の選択基準 13) 観察期間 2 週後の HbA1c が 7.0%以上 10.5%未満の患者. 14) 観察期間開始日の HbA1c と観察期間 2 週後の HbA1c の差が 0.5%以内の患者. 15) 糖尿病に対する食事療法，運動療法の内容が観察期間中変更されていない患者. 16) TA-7284 の用法・用量が観察期間終了日まで変更されていない患者. 17) 併用禁止薬を観察期間終了日まで使用していない患者. 除外基準： 各時点で以下の除外基準に 1 つでも該当する患者は対象から除外した. (1) 同意取得日から観察期間開始日までの除外基準 1) 1 型糖尿病，膵臓の障害により生じた糖尿病又は二次性糖尿病患者（クッシング症候群や先端肥大症など）. 2) インスリン製剤による血糖管理が必要とされる状態の患者（重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，重症感染症，手術前後，重症な外傷のある患者など）. 3) 遺伝性グルコース・ガラクトース吸収不全症又は腎性糖尿の患者. 4) 拒食症又は過食症の合併のある患者. 5) 極端な糖質制限の食事療法を実施している患者. 6) 尿路感染症を合併している患者. 7) 性器感染症を合併している患者. 8) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者.

表 2.7.6.3－1　試験方法（3／8）

項目	内容
対象（つづき）	9) コントロール不十分な高血圧症の患者（同意取得日又は観察期間開始日に当該実施医療機関で測定した安静時血圧が収縮期血圧 160 mmHg 以上，又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上の患者）. 10) 不整脈の治療を受けている患者. 11) 心室頻拍，心室細動の既往がある患者. 12) 同意取得日又は観察期間開始日の安静時標準 12 誘導心電図検査において以下の所見が認められた患者. (a) 発作性（上室性・心室・異所性心房）頻拍 (b) 房室ブロック（II・III 度） (c) 洞不全症候群（洞房ブロック，洞停止） (d) 心室細動 (e) QTc 延長（0.50 秒以上） 13) ニューヨーク心臓病学会（以下，NYHA）機能分類で III 又は IV の心不全症状のある患者. 14) 観察期間開始日前 6 ヶ月以内に，心筋梗塞，鬱血性心不全，不安定狭心症若しくは脳血管障害（ラクナ梗塞は除く）を発症した患者. 15) 一過性脳虚血発作又は明らかな神経症状を有する脳梗塞の既往がある患者. 16) Fontaine 分類で III 又は IV の閉塞性動脈硬化症を合併している患者. 17) 重篤な糖尿病合併症を有する患者. 増殖性網膜症，第 4 期以降の糖尿病腎症又は重篤な糖尿病神経障害を合併している患者. 18) 過度の常習飲酒者：1 日平均純アルコール 60 g 以上を毎日摂取している患者. （日本酒 3 合，焼酎 1 合，ビール中瓶 3 本，ウイスキー・ブランデーダブル 3 杯，ワイン グラス 5 杯） 19) 重篤な（例えば，入院加療が必要又は手術適応となる）肝疾患，腎疾患を合併している患者. 20) 同意取得日の推算糸球体ろ過量（以下，eGFR）が 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者．ただし，同意取得日と観察期間開始日が同日の場合は本基準を適用しない. 21) 同意取得日の AST，ALT が基準範囲上限の 2.5 倍を超える患者．ただし，同意取得日と観察期間開始日が同日の場合は本基準を適用しない. 22) 悪性腫瘍を合併している患者又は悪性腫瘍の既往がある患者．ただし，悪性腫瘍の既往があっても 5 年以上再発がみられない患者（抗がん剤を投与していた場合は最終投与から 5 年以上再発がみられない患者）は除く. 23) カナグル®錠の添付文書に記載されている禁忌に該当する患者. 24) テネリア®錠の添付文書に記載されている禁忌に該当する患者.

表 2.7.6.3－1　試験方法（4／8）

項目	内容
対象（つづき）	25) 男性及び妊娠可能な女性で，治験期間中に避妊することに同意が得られない患者. 26) 妊娠中，授乳中，妊娠している可能性のある女性患者. 27) 過去に MP-513 治療期間用治験薬又はテネリア®錠の投与を受けた患者. 28) 観察期間開始日前 8 週（56 日）以内に他の治験に参加し，治験薬を処方された患者，又は現在他の治験に参加している患者. (2) 観察期間 2 週後の除外基準 29) 観察期間開始日の eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者. 30) 観察期間開始日の AST，ALT が基準範囲上限の 2.5 倍を超える患者. (3) 観察期間終了日の除外基準 31) 観察期間終了日の安静時標準 12 誘導心電図検査において以下の所見が認められた患者. (a) 発作性（上室性・心室・異所性心房）頻拍 (b) 房室ブロック（II・III 度） (c) 洞不全症候群（洞房ブロック，洞停止） (d) 心室細動 (e) QTc 延長（0.50 秒以上） 32) 観察期間用 MP-513 プラセボ又は観察期間中の TA-7284 いずれかの服用率が 75%未満の患者. 33) その他，治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適格であると判断した患者.（同意取得日から観察期間開始日までに確認した除外基準についてもその状態が継続されていることを確認する.）
被験薬，対照薬	被験薬：TA-7284 錠 100 mg，MP-513 錠 20 mg 対照薬：MP-513 錠プラセボ
用法・用量，投与期間	(1) 同意取得日翌日以降，観察期間開始日まで： TA-7284 を 1 日 1 回 1 錠朝食前に水と共に経口投与した. (2) 観察期間開始日翌日以降，観察期間終了日まで： 観察期間用 MP-513 プラセボ及び TA-7284 を 1 日 1 回それぞれ 1 錠朝食前に水と共に経口投与した. (3) 観察期間終了日翌日以降，治療期間 24 週後まで： 治療期間用 MP-513（MP-513 又はプラセボ）及び TA-7284 を 1 日 1 回それぞれ 1 錠朝食前に水と共に経口投与した. (4) 治療期間 24 週後又は治療期間中止日の翌日から 2 週間： TA-7284 を 1 日 1 回 1 錠朝食前に水と共に経口投与した.
試験期間	観察期間 4 週間，治療期間 24 週間，後観察期間 2 週間

表 2.7.6.3－1　試験方法（5／8）

項目	内容
評価項目	有効性： ・主要評価項目：治療期間終了時※の HbA1c 変化量 ※治療期間終了時の集計には，治療期間 24 週後のデータを採用した．ただし，治療期間 24 週後のデータが欠値の場合は，last observation carried forward（以下，LOCF）法により，その直前の評価時期として採用された値を治療期間終了時として採用した． ・副次評価項目： (1) 各測定時期の HbA1c 変化量 (2) 空腹時血糖の変化量 (3) HbA1c 7.0%未満達成率，HbA1c 8.0%未満達成率 (4) 体重の変化量及び変化率 (5) 空腹時：インスリン，C-ペプチド，プロインスリン，グルカゴン，プロインスリン／インスリン比，プロインスリン／C-ペプチド比の変化量 (6) Homeostasis model assessment（以下，HOMA）-β，HOMA2-%B の変化量 (7) 食後：血糖，インスリン，C-ペプチド，グルカゴン，血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$，インスリン $AUC_{0\text{-}2h}$，C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$，グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$，インスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$，C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$，Incremental 血糖，Incremental インスリン，Incremental C-ペプチド，Incremental グルカゴン，血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，インスリン Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，C-ペプチド Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，グルカゴン Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，インスリン Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，C-ペプチド Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$の変化量 (8) 空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の変化量 (9) ウエスト周囲長の変化量 (10) 脂質（HDL-C，空腹時中性脂肪）の変化量及び変化率 (11) 血圧（収縮期血圧，拡張期血圧）の変化量 安全性： 有害事象，低血糖，臨床検査値，心電図検査，バイタルサイン
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.3－2 に示した．
統計手法	有効性： 有効性の解析は FAS を対象として，以下の解析を実施した． (1) 主要評価項目 1) 主解析（共分散分析） 観察期間終了日の HbA1c を共変量とした共分散分析により投与群間の比較を行い，投与群ごとの LSMean 及びその標準誤差（以下，SE）を示し，更に LSMean の群間差（MP-513 群－プラセボ群）の点推定値，その SE，その 95%CI 及び p 値を示した．

表 2.7.6.3－1　試験方法（6／8）

項目	内容
統計手法 （つづき）	2) 主解析（実測値，変化量の記述統計量） 治療期間終了時における実測値について，投与群ごとの記述統計量を算出した．また，治療期間終了時における観察期間終了日からの変化量について，投与群ごとの記述統計量と平均値の 95%CI，群間差（MP-513 群－プラセボ群）とその差の 95%CI を算出した． (2) 副次評価項目 1) 共分散分析 各評価項目に対して，各評価時期及び治療期間終了時（HbA1c，食事負荷試験における評価指標を除く）における変化量（変化率）に対して主要評価項目の主解析と同様な解析を実施した． 2) 実測値，変化量又は変化率の記述統計量 各評価時期及び治療期間終了時（HbA1c，食事負荷試験における評価指標を除く）における実測値について，投与群ごとの記述統計量を算出した．また，各評価時期における観察期間終了日からの副次評価項目の変化量又は変化率について，投与群ごとの記述統計量と平均値の 95%CI，群間差（MP-513 群－プラセボ群）とその差の 95%CI を算出した． 3) 治療期間終了時の HbA1c 7.0%未満達成率及び HbA1c 8.0%未満達成率の解析 治療期間終了時における投与群ごとの HbA1c の 7.0%未満及び 7.0%以上の各被験者数，HbA1c 7.0%未満達成率，その 95%CI（Exact な方法）を算出し，その達成率の群間差（MP-513 群－プラセボ群），その 95%CI（Exact な方法），p 値（Fisher 直接確率法）を算出した．同様に治療期間終了時における HbA1c 8.0%未満達成率についても解析を実施した． 4) 部分集団解析 FAS を対象に，HbA1c，空腹時血糖，体重，収縮期血圧及び拡張期血圧ごとのそれぞれの層別因子に基づく部分集団解析を行った．観察期間終了日の値を共変量とした共分散分析により，投与群ごとの LSMean 及びその SE を示し，更に LSMean の群間差（MP-513 群－プラセボ群）の点推定値，その SE，その 95%CI 及び p 値を示した．層別因子の詳細は，統計解析計画書に明記した．

表 2.7.6.3－1　試験方法（7／8）

項目	内容
統計手法 （つづき）	安全性： 　安全性の解析は安全性解析対象集団を対象とし，以下の解析を投与群ごとに実施した． (1) 有害事象の要約 有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，中止に至った有害事象，中止に至った副作用，死亡（転帰死亡の有害事象）が，TA-7284 及び治療期間用 MP-513 の併用服用開始以降から治療期間 24 週後来院後 2 週（14 日）（治療期間中止被験者は治療期間中止後 2 週）までに少なくとも 1 回認められた被験者数（以下，発現被験者数），有害事象の発現件数，発現割合及びその 95%CI（Exact な方法)を算出した． (2) 個別の有害事象 有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，中止に至った有害事象，中止に至った副作用について，MedDRA/J version : 18.1 の SOC 及び PT で分類される個別の有害事象の発現被験者数，発現割合を算出した． 併せて，有害事象及び副作用について，発現時期別（治療期間 1 日～治療期間 28 日，治療期間 29 日～治療期間 56 日，治療期間 57 日～治療期間 84 日，治療期間 85 日～治療期間 112 日，治療期間 113 日～治療期間 140 日，治療期間 141 日～）及び個別の事象に対する程度別の発現被験者数及び発現割合を算出した． (3) 注目すべき有害事象 1) 評価項目： 「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」，「膵炎」 2) 解析方法： 安全性解析対象集団を対象として，投与群ごとに，全体及び MedDRA/J version：18.1 における SOC 別，SOC 別・PT 別の発現被験者数，発現割合，発現件数を示した．また，低血糖については，曝露された人年あたりの発生率を投与群ごとに算出することとした．外陰腟感染症及び男性生殖器感染症の発現割合については，該当する性別に対する投与群ごとの被験者数を分母とした． 以上は，治験依頼者により取りまとめられた注目すべき有害事象に関する PT リストを用いて集計した．

表 2.7.6.3－1　試験方法（8／8）

項目	内容
統計手法 （つづき）	(4) 臨床検査 血液学的検査，血液生化学的検査，尿中アルブミン／クレアチニン比，尿検査（定性的検査項目以外）に対し評価時期別に記述統計量を算出した．各評価時期における観察期間終了日からの変化量に対しても同様に要約した．定性的な尿検査に関しては，各評価時期におけるカテゴリごとの頻度集計を行った．また，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査（定量的な尿検査は比重, pH のみ）に対しては, 観察期間終了日時点と TA-7284 及び治療期間用 MP-513 併用投与開始後の各評価時期の判定結果で構成されるシフトテーブルを作成した． (5) バイタルサイン 血圧及び脈拍数の項目に対し評価時期別に記述統計量を算出した．ただし，血圧においては来院ごとに実施された測定値の平均値を，当該来院時の測定値とした．各評価時期における観察期間終了日からの変化量に対しても同様に要約した． (6) 安静時標準 12 誘導心電図 各評価時期における判定結果（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）ごとの頻度集計を行い，観察期間終了日時点と TA-7284 及び治療期間用 MP-513 併用投与開始後の各評価時期の判定結果で構成されるシフトテーブルを作成した． (7) 部分集団解析 安全性解析対象集団を対象に，有害事象及び副作用ごとのそれぞれの層別因子（HbA1c，同意取得年齢，性別，BMI，eGFR，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）に基づく部分集団に対して，投与群ごとに有害事象，副作用の発現被験者数及び発現割合を算出した．
試験実施施設	25 施設
試験実施期間	2015 年 1 月 14 日（最初の被験者の同意取得日）～2016 年 2 月 9 日（最後の被験者の最終規定観察日）

表 2.7.6.3－2　検査・観察スケジュール

時期 / 項目	※1	観察期間			治療期間						治療期間前中止時	治療期間中止時	※2 後観察期間	追跡調査
	同意取得日	開始日	2週後	終了日	4週後	8週後	12週後	16週後	20週後	24週後			2[f] 週後	
VISIT番号	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	-		10	-
評価期間		4週間			24週間								2週間	
同意取得	○													
被験者背景	○	○	○	○										
観察期間用MP-513プラセボ投与*		←	—	→										
治療期間用MP-513投与*					←	—	—	—	—	→				
TA-7284投与*	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		→	
治験薬服用状況調査		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	
身長				○										
体重，ウエスト周囲長				○	○	○	○	○	○	○				
妊娠検査※3	○			○						○	○			
臨床検査	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○			●
尿中アルブミン／クレアチニン比	○	○		○	○	○	○			○	○			●
バイタルサイン	○[a)]	○[a)]		○	○	○	○	○	○	○	○			●
安静時標準12誘導心電図	○	○		○			○			○	○			●
HbA1c		○[d)]	○[d)]	○	○	○	○	○	○	○	○			
空腹時血糖		○[e)]		○	○	○	○	○	○	○				
空腹時 インスリン，C-ペプチド，プロインスリン，グルカゴン				○	○	○	○	○	○	○				
空腹時尿中グルコース／クレアチニン比				○	○		○			○				
HDL-C，空腹時中性脂肪	○	○		○	○	○	○	○	○	○				
食事負荷試験				○						○				
食事療法，運動療法調査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	
併用薬剤調査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[f)]		○	●
有害事象調査	○[b)]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	●
低血糖調査（血糖自己測定，低血糖症状調査票）	○[b),c)]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	●

○　：必須項目　　●：必要な場合実施

a)　：収縮期血圧 160 mmHg 未満，拡張期血圧 100 mmHg 未満の患者

b)　：同意取得日翌日より実施

c)　：血糖自己測定・低血糖症状調査票記載の指導

d)　：HbA1c 7.0%以上 10.5%未満の患者

e)　：270 mg/dL 以下の患者

f)　：治療期間前中止時は実施不要

*　：1 回目の服用は，初回処方の翌日に行った

※1：食事療法・運動療法（合併症のため不可能な場合はその限りではない）に加えて一定用法・用量の TA-7284 又はカナグル®錠投与（1 日 1 回 100 mg）を観察期間開始日前 8 週（56 日）以上実施中の患者は，同意取得日と観察期間開始日が同日でも可とした

※2：治療期間用 MP-513 の最終投与後 2 週（14 日）｛治療期間中止被験者は中止日後 2 週（14 日）｝までに発現した有害事象及び低血糖を本治験の集計に加える．なお，MP-513 の投与は行わないこととした

※3：妊娠検査は妊娠可能な女性のみ実施した

5.3.5.1-1　表 9.5.1―1 より引用

2.7.6.3.2　要約

2.7.6.3.2.1　被験者の内訳

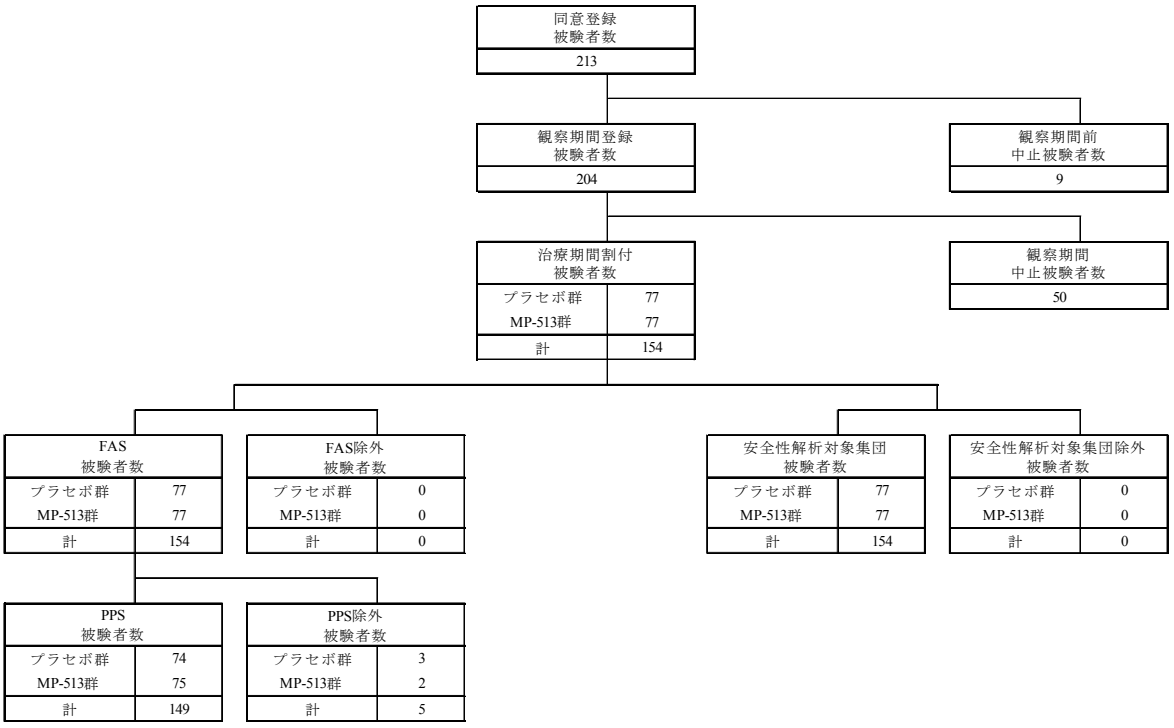
各解析対象集団に含まれる被験者の内訳を図 2.7.6.3－1 に示した.

同意登録した被験者は 213 名であり，そのうち 59 名が治療期間移行前に中止し，154 名が MP-513 群又はプラセボ群に割付けられた．各群の被験者数は MP-513 群 77 名，プラセボ群 77 名であった.

割付けられた被験者の治験中止理由を表 2.7.6.3－3 に示した.

治療期間に中止した被験者は MP-513 群 4 名（5.2%），プラセボ群 11 名（14.3%）であり，MP-513 群 73 名（94.8%），プラセボ群 66 名（85.7%）が治療期間を完了した．主な中止理由は，被験者からの申し入れによる中止が 5 名（MP-513 群 2 名，プラセボ群 3 名），治療期間中に HbA1c が 10.5%以上かつ観察期間終了日の HbA1c との差で 1.5%以上上昇による中止が 4 名（いずれもプラセボ群）であった.

有効性の解析対象集団は FAS とした．治療期間に移行した 154 名のすべてが FAS の解析対象となった．安全性解析対象集団は FAS と同様であった.



FAS：最大の解析対象集団，PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団

図 2.7.6.3－1　各解析対象集団に含まれる被験者の内訳

5.3.5.1—1　図 10.1－1 より引用

表 2.7.6.3－3　割付けられた被験者の治験中止理由

	中止理由	プラセボ群	MP-513群	計
(1)	被験者より中止の申し入れがあったため	3	2	5
(2)	本治験の対象として明らかに不適格であることが判明したため	0	0	0
(3)	有害事象等の発現のため，治験責任(分担)医師が治験の継続を困難と判断したため	3	0	3
(4)	原疾患の悪化のため，治験責任(分担)医師が治験の継続を困難と判断したため	0	0	0
(5)	妊娠していることが判明したため	0	1	1
(6)	治療期間中にHbA1cが10 5%以上となり，かつ観察期間終了日のHbA1cとの差で1 5%以上上昇したため	4	0	4
(7)	治療期間中の空腹時血糖が，観察期間終了日との差で100 mg/dL以上上昇したため	0	0	0
(8)	治療期間中に腸閉塞が発現したため	0	0	0
(9)	治療期間中に治療が必要とされる不整脈が発現したため	0	0	0
(10)	治療期間中にNYHA機能分類でIII又はIVの心不全症状が発現したため	0	0	0
(11)	治療期間中に心筋梗塞，鬱血性心不全，不安定狭心症若しくは脳血管障害（ラクナ梗塞は除く）が発現したため	0	0	0
(12)	治療期間中に実施した心電図検査において以下の所見を認めたため 発作性（上室性・心室・異所性心房）頻拍，房室ブロック（II・III度），洞不全症候群（洞房ブロック，洞停止），心室細動，QTc延長（0 50秒以上かつ観察期間終了日との差で0 06秒以上延長）	0	0	0
(13)	被験者の都合により来院がなく，治験継続（必要な観察・検査を含む）が実施不可能となることが判明したため	0	0	0
(14)	その他，治験責任（分担）医師が治験を中止すべきであると判断したため	1	1	2
	計	11	4	15

5.3.5.1—1　表 10.1－2 より引用

2.7.6.3.2.2　被験者背景

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3－4 に示した.

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ジペプチジルペプチダーゼ 4（以下，DPP-4）阻害薬（MP-513 群 29 名，プラセボ群 25 名），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 2.7.6.3－4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（1／3）

			プラセボ群 (N=77)	MP-513群 (N=77)
性別	被験者数		77	77
	男性		58(75 3)	64(83 1)
	女性		19(24 7)	13(16 9)
年齢 （同意取得日） (歳)	被験者数		77	77
	カテゴリー　n(%)			
		＜ 65	61(79 2)	66(85 7)
	65 ≦		16(20 8)	11(14 3)
		＜ 75	77(100 0)	77(100 0)
	75 ≦		0	0
	平均値		54 1	55 9
	標準偏差		10 2	8 3
	中央値		55 0	56 0
	範囲		(24, 72)	(32, 74)
2型糖尿病の 罹病期間 (年)	被験者数		77	77
	カテゴリー　n(%)			
		＜ 1	4(5 2)	3(3 9)
	1 ≦	＜ 5	24(31 2)	20(26 0)
	5 ≦		49(63 6)	54(70 1)
	平均値		7 34	8 15
	標準偏差		5 34	5 86
	中央値		6 10	7 20
	範囲		(0 6, 30 3)	(0 0, 28 3)
身長 （観察期間終了日） (cm)	被験者数		77	77
	平均値		166 40	168 25
	標準偏差		8 63	6 89
	中央値		167 00	168 90
	範囲		(145 6, 183 3)	(148 4, 183 1)
体重 （観察期間終了日） (kg)	被験者数		77	77
	平均値		73 58	72 32
	標準偏差		15 75	12 08
	中央値		73 40	70 40
	範囲		(48 4, 141 8)	(52 0, 102 8)
BMI （観察期間終了日） (kg/m^2)	被験者数		77	77
	カテゴリー　n(%)			
		＜ 25	34(44 2)	37(48 1)
	25 ≦		43(55 8)	40(51 9)
		＜ 30	60(77 9)	67(87 0)
	30 ≦		17(22 1)	10(13 0)
	平均値		26 50	25 53
	標準偏差		4 82	3 95
	中央値		25 90	25 20
	範囲		(19 0, 44 5)	(18 8, 36 3)
ウエスト周囲長 （観察期間終了日） (cm)	被験者数		77	77
	カテゴリー　n(%)			
	男性）	＜ 85	18(23 4)	18(23 4)
		85 ≦	40(51 9)	46(59 7)
	女性）	＜ 90	8(10 4)	7(9 1)
		90 ≦	11(14 3)	6(7 8)
	平均値		91 61	91 03
	標準偏差		10 58	9 70
	中央値		91 00	91 00
	範囲		(74 5, 129 7)	(76 0, 122 3)
運動療法	n(%)	なし	2(2 6)	0
		あり	75(97 4)	77(100 0)
飲酒状況	n(%)	なし	33(42 9)	29(37 7)
		あり	44(57 1)	48(62 3)
喫煙状況	n(%)	なし	38(49 4)	27(35 1)
		あり	20(26 0)	22(28 6)
		過去に喫煙していた	19(24 7)	28(36 4)

FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，eGFR：推算糸球体ろ過量，
HOMA：homeostasis model assessment，DPP-4：ジペプチジルペプチダーゼ 4，
SGLT：ナトリウムーグルコース共輸送体，GLP-1：グルカゴン様ペプチド-1
5.3.5.1—1　表 11.2—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.3－4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（2／3）

				プラセボ群 (N=77)	MP-513群 (N=77)
wash-outした 糖尿病治療薬	wash-out	n(%)	なし	40(51 9)	34(44 2)
			あり	37(48 1)	43(55 8)
	インスリン製剤	n(%)	なし	77(100 0)	77(100 0)
			あり	0	0
	スルホニル尿素薬	n(%)	なし	70(90 9)	65(84 4)
			あり	7(9 1)	12(15 6)
	チアゾリジン薬	n(%)	なし	74(96 1)	77(100 0)
			あり	3(3 9)	0
	グリニド薬	n(%)	なし	74(96 1)	70(90 9)
			あり	3(3 9)	7(9 1)
	α-グルコシダーゼ阻害薬	n(%)	なし	75(97 4)	77(100 0)
			あり	2(2 6)	0
	ビグアナイド薬	n(%)	なし	57(74 0)	57(74 0)
			あり	20(26 0)	20(26 0)
	DPP-4阻害薬	n(%)	なし	52(67 5)	48(62 3)
			あり	25(32 5)	29(37 7)
	SGLT2阻害薬	n(%)	なし	73(94 8)	76(98 7)
			あり	4(5 2)	1(1 3)
	GLP-1受容体作動薬	n(%)	なし	77(100 0)	77(100 0)
			あり	0	0
糖尿病合併症	合併症	n(%)	なし	50(64 9)	51(66 2)
			あり	27(35 1)	26(33 8)
	網膜症	n(%)	なし	69(89 6)	69(89 6)
			あり	8(10 4)	8(10 4)
	神経障害	n(%)	なし	65(84 4)	65(84 4)
			あり	12(15 6)	12(15 6)
	腎症	n(%)	なし	66(85 7)	64(83 1)
			あり	11(14 3)	13(16 9)
糖尿病合併症 以外の合併症	高血圧	n(%)	なし	37(48 1)	37(48 1)
			あり	40(51 9)	40(51 9)
	脂質異常症	n(%)	なし	20(26 0)	23(29 9)
			あり	57(74 0)	54(70 1)
HbA1c （観察期間終了日） (%)		被験者数		77	77
		カテゴリー	n(%)		
		＜ 8 0		39(50 6)	44(57 1)
		8 0 ≦ ＜ 9 0		24(31 2)	26(33 8)
		9 0 ≦		14(18 2)	7(9 1)
		平均値		8 09	7 98
		標準偏差		0 85	0 80
		中央値		7 90	7 80
		範囲		(6 8, 10 3)	(6 9, 10 6)
空腹時血糖 （観察期間終了日） (mg/dL)		被験者数		77	77
		カテゴリー	n(%)		
		＜ 110		2(2 6)	3(3 9)
		110 ≦ ＜ 160		51(66 2)	49(63 6)
		160 ≦ ＜ 200		22(28 6)	24(31 2)
		200 ≦		2(2 6)	1(1 3)
		平均値		151 5	148 5
		標準偏差		25 3	21 2
		中央値		145 0	147 0
		範囲		(101, 224)	(102, 200)
空腹時C-ペプチド （観察期間終了日） (ng/mL)		被験者数		77	77
		平均値		1 46	1 43
		標準偏差		0 66	0 77
		中央値		1 30	1 30
		範囲		(0 5, 3 4)	(0 6, 6 0)
空腹時インスリン （観察期間終了日） (μU/mL)		被験者数		76	75
		平均値		7 924	6 639
		標準偏差		5 576	4 066
		中央値		6 775	6 100
		範囲		(1 24, 30 79)	(1 17, 24 64)
空腹時プロインスリン （観察期間終了日） (pmol/L)		被験者数		77	77
		平均値		8 82	9 03
		標準偏差		5 95	8 95
		中央値		7 10	6 40
		範囲		(1 4, 32 5)	(1 9, 59 3)

FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，eGFR：推算糸球体ろ過量，
HOMA：homeostasis model assessment，DPP-4：ジペプチジルペプチダーゼ 4，
SGLT：ナトリウムーグルコース共輸送体，GLP-1：グルカゴン様ペプチド-1
5.3.5.1—1　表 11.2—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.3－4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（3／3）

		プラセボ群 (N=77)	MP-513群 (N=77)
HOMA-β（観察期間終了日）(%)	被験者数	76	75
	平均値	35 38	29 03
	標準偏差	30 75	16 12
	中央値	24 70	27 40
	範囲	(4 0, 197 9)	(4 7, 75 1)
HOMA2-%B（観察期間終了日）(%)	被験者数	77	77
	平均値	39 55	38 98
	標準偏差	18 36	14 83
	中央値	35 40	39 10
	範囲	(10 8, 106 7)	(13 4, 98 7)
eGFR（観察期間終了日）(mL/min/1 73m^2)	被験者数	77	77
	カテゴリー　n(%)		
	＜ 60	3(3 9)	3(3 9)
	60 ≦ ＜ 90	38(49 4)	48(62 3)
	90 ≦	36(46 8)	26(33 8)
	平均値	89 0	84 6
	標準偏差	18 7	17 6
	中央値	87 0	81 0
	範囲	(50, 142)	(54, 138)

FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，eGFR：推算糸球体ろ過量，
HOMA：homeostasis model assessment，DPP-4：ジペプチジルペプチダーゼ 4，
SGLT：ナトリウムーグルコース共輸送体，GLP-1：グルカゴン様ペプチド-1
5.3.5.1—1　表 11.2—1 より引用（一部改変）

2.7.6.3.2.3　有効性評価

(1)　主要評価項目

HbA1c の変化量

治療期間終了時における HbA1c の観察期間終了日からの変化量を表 2.7.6.3－5 に示した．

主要評価項目である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，MP-513 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（p<0.001）．また，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，MP-513 群 -0.94±0.08%，プラセボ群 0.00±0.08%であった．

表 2.7.6.3－5　治療期間終了時における HbA1c の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

HbA1c(%)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (MP-513群-プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の 95%信頼区間 （下限，上限）	p値
W24(LOCF)	プラセボ群	77	0 00	0 08	－	－	－	－
	MP-513群	77	-0 94	0 08	-0 94	0 11	(-1 16, -0 72)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の HbA1c）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1—1　表 11.4.1－1 より引用

(2)　副次評価項目

1)　各評価時期における HbA1c の変化量

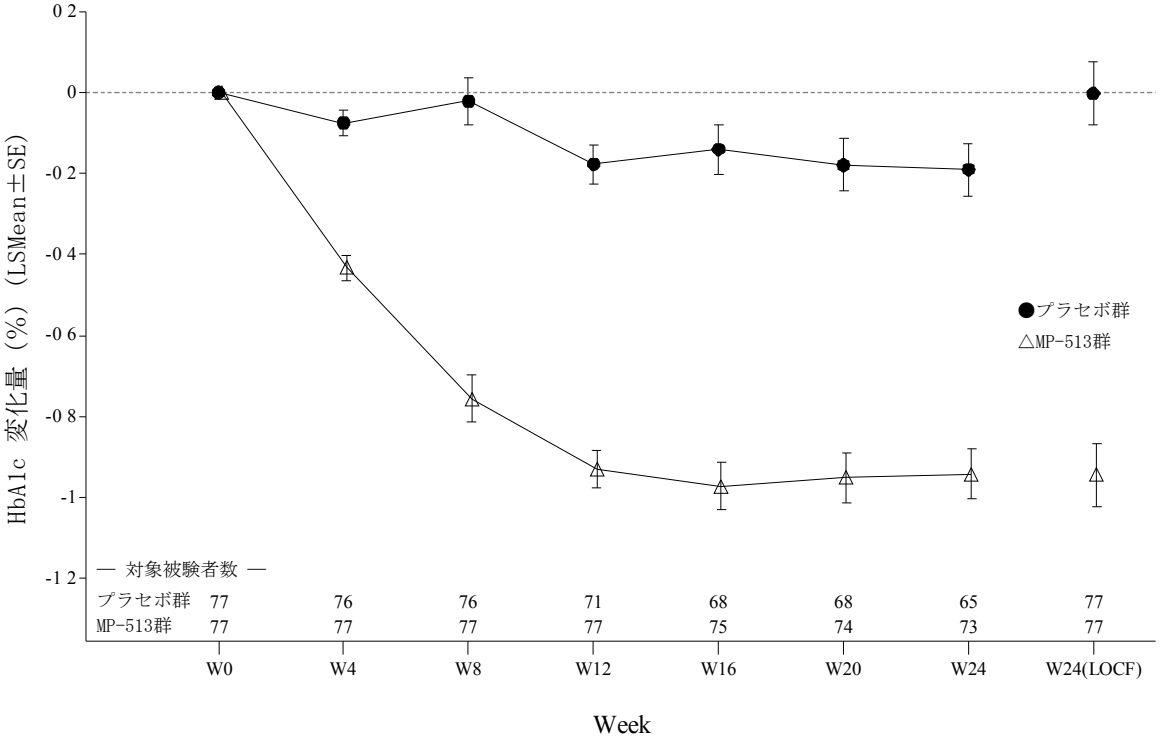
各評価時期における HbA1c の観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.3－6 及び表 2.7.6.3－7 に示した．また，HbA1c 変化量の経時推移を図 2.7.6.3－2 に示した．

24 週後の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，-0.75±0.09%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が認められた（p<0.001）．MP-513 群の HbA1c は 4 週後から 12 週後にかけて低下した後，24 週後まで維持したが，プラセボ群は 24 週後までわずかに低下して推移した．また，すべての評価時期において MP-513 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（いずれも p<0.001）．

表 2.7.6.3－6　各評価時期における HbA1c の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

HbA1c(%)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（MP-513群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	76	-0 08	0 03	－	－	－	－
	MP-513群	77	-0 43	0 03	-0 36	0 04	(-0 44, -0 27)	<0 001
W8	プラセボ群	76	-0 02	0 06	－	－	－	－
	MP-513群	77	-0 76	0 06	-0 73	0 08	(-0 90, -0 57)	<0 001
W12	プラセボ群	71	-0 18	0 05	－	－	－	－
	MP-513群	77	-0 93	0 05	-0 75	0 07	(-0 89, -0 62)	<0 001
W16	プラセボ群	68	-0 14	0 06	－	－	－	－
	MP-513群	75	-0 97	0 06	-0 83	0 08	(-1 00, -0 67)	<0 001
W20	プラセボ群	68	-0 18	0 06	－	－	－	－
	MP-513群	74	-0 95	0 06	-0 77	0 09	(-0 95, -0 60)	<0 001
W24	プラセボ群	65	-0 19	0 06	－	－	－	－
	MP-513群	73	-0 94	0 06	-0 75	0 09	(-0 93, -0 58)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の HbA1c）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1—1　表 11.4.1—2 より引用



WX：治療期間 X 週後
SE：標準誤差，LOCF：last observation carried forward，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.3－2　HbA1c 変化量の経時推移（共分散分析）（FAS）

5.3.5.1―1　図 11.4.1―1 より引用

表 2.7.6.3－7　各評価時期における HbA1c の変化量の記述統計量（FAS）

HbA1c (%)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	77	8.09	0.85	6.8	7.90	10.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	7.98	0.80	6.9	7.80	10.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	76	8.01	0.88	6.6	7.80	10.4	8.09 (0.86)	-0.08	0.32	-0.8	-0.10	1.0	(-0.15, -0.01)	-	-
	MP-513群	77	7.55	0.75	6.4	7.40	10.1	7.98 (0.80)	-0.43	0.22	-1.0	-0.40	0.1	(-0.48, -0.38)	-0.35	(-0.44, -0.26)
W8	プラセボ群	76	8.06	1.07	6.5	7.80	11.5	8.09 (0.86)	-0.03	0.62	-1.4	-0.05	3.0	(-0.17, 0.11)	-	-
	MP-513群	77	7.23	0.65	6.2	7.10	9.5	7.98 (0.80)	-0.75	0.39	-2.2	-0.70	0.2	(-0.84, -0.66)	-0.72	(-0.89, -0.55)
W12	プラセボ群	71	7.86	0.84	6.6	7.70	10.4	8.05 (0.86)	-0.19	0.46	-1.4	-0.20	0.9	(-0.30, -0.08)	-	-
	MP-513群	77	7.05	0.60	6.1	6.90	8.9	7.98 (0.80)	-0.92	0.47	-2.5	-0.80	0.0	(-1.03, -0.81)	-0.73	(-0.88, -0.58)
W16	プラセボ群	68	7.86	0.88	6.4	7.85	10.5	8.01 (0.83)	-0.14	0.58	-1.2	-0.20	2.0	(-0.28, 0.00)	-	-
	MP-513群	75	7.02	0.66	6.0	6.90	8.8	7.99 (0.80)	-0.97	0.52	-2.6	-0.80	0.1	(-1.09, -0.85)	-0.83	(-1.01, -0.64)
W20	プラセボ群	68	7.83	0.89	6.3	7.85	10.5	8.01 (0.83)	-0.18	0.64	-1.3	-0.20	2.3	(-0.34, -0.03)	-	-
	MP-513群	74	7.05	0.67	5.9	7.00	8.9	8.00 (0.80)	-0.95	0.52	-2.8	-0.90	-0.1	(-1.07, -0.83)	-0.77	(-0.96, -0.58)
W24	プラセボ群	65	7.83	0.86	6.4	7.90	10.6	8.02 (0.84)	-0.19	0.64	-1.8	-0.20	1.6	(-0.35, -0.04)	-	-
	MP-513群	73	7.06	0.69	6.0	6.90	9.0	8.00 (0.81)	-0.94	0.52	-3.1	-0.90	-0.1	(-1.06, -0.82)	-0.75	(-0.94, -0.55)
W24(LOCF)	プラセボ群	77	8.08	1.14	6.4	8.00	11.9	8.09 (0.85)	-0.02	0.86	-1.8	-0.20	3.1	(-0.21, 0.18)	-	-
	MP-513群	77	7.04	0.67	6.0	6.90	9.0	7.98 (0.80)	-0.93	0.51	-3.1	-0.90	-0.1	(-1.05, -0.82)	-0.92	(-1.14, -0.69)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　14.2.1 及び 14.2.4 より引用（一部改変）

2)　空腹時血糖の変化量

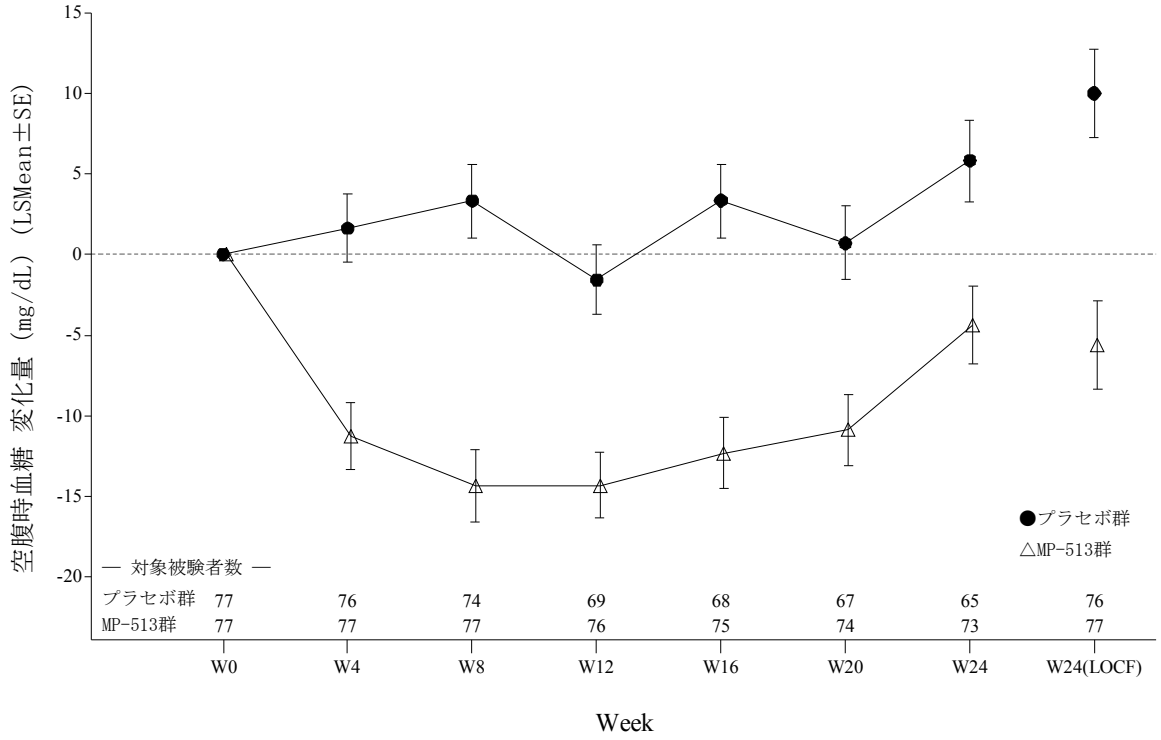
各評価時期における空腹時血糖の観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.3－8 及び表 2.7.6.3－9 に示した．また，空腹時血糖変化量の経時推移を図 2.7.6.3－3 に示した．

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が認められた（p<0.001）．MP-513 群の空腹時血糖は，4 週後から 8 週後まで低下したが，12 週後から上昇した．プラセボ群は 12 週後から上昇傾向であった．

表 2.7.6.3－8　各評価時期における空腹時血糖の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

空腹時血糖 (mg/dL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (MP-513群－プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間 （下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	76	1 6	2 1	－	－	－	－
	MP-513群	77	-11 3	2 1	-12 9	3 0	(-18 7, -7 0)	<0 001
W8	プラセボ群	74	3 3	2 3	－	－	－	－
	MP-513群	77	-14 4	2 2	-17 7	3 2	(-24 0, -11 4)	<0 001
W12	プラセボ群	69	-1 6	2 2	－	－	－	－
	MP-513群	76	-14 3	2 1	-12 7	3 0	(-18 6, -6 8)	<0 001
W16	プラセボ群	68	3 3	2 3	－	－	－	－
	MP-513群	75	-12 3	2 2	-15 7	3 2	(-21 9, -9 4)	<0 001
W20	プラセボ群	67	0 7	2 3	－	－	－	－
	MP-513群	74	-10 9	2 2	-11 6	3 2	(-17 8, -5 3)	<0 001
W24	プラセボ群	65	5 8	2 5	－	－	－	－
	MP-513群	73	-4 4	2 4	-10 2	3 5	(-17 1, -3 3)	0 004
W24(LOCF)	プラセボ群	76	10 0	2 8	－	－	－	－
	MP-513群	77	-5 6	2 7	-15 6	3 9	(-23 3, -7 9)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の空腹時血糖）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　表 11.4.1―3 より引用



WX：治療期間 X 週後
SE：標準誤差，LOCF：last observation carried forward，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.3－3　空腹時血糖変化量の経時推移（共分散分析）（FAS）

5.3.5.1―1　図 11.4.1―2 より引用

表 2.7.6.3－9　各評価時期における空腹時血糖の変化量の記述統計量（FAS）

空腹時血糖 (mg/dL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	77	151.5	25.3	101	145.0	224	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	148.5	21.2	102	147.0	200	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	76	152.3	29.7	102	149.0	251	151.0 (25.0)	1.4	18.2	-45	0.5	50	(-2.8, 5.5)	-	-
	MP-513群	77	137.5	20.7	83	135.0	208	148.5 (21.2)	-11.0	19.6	-57	-10.0	50	(-15.4, -6.5)	-12.3	(-18.4, -6.3)
W8	プラセボ群	74	154.1	34.1	100	145.0	328	151.0 (25.2)	3.1	22.0	-46	-1.5	124	(-2.0, 8.2)	-	-
	MP-513群	77	134.3	19.2	94	134.0	186	148.5 (21.2)	-14.2	17.5	-54	-14.0	17	(-18.1, -10.2)	-17.3	(-23.6, -10.9)
W12	プラセボ群	69	147.6	24.4	93	144.0	207	149.4 (24.8)	-1.8	18.2	-48	-2.0	45	(-6.2, 2.6)	-	-
	MP-513群	76	134.2	22.1	88	132.0	209	148.3 (21.3)	-14.1	20.9	-58	-16.5	45	(-18.9, -9.3)	-12.3	(-18.8, -5.8)
W16	プラセボ群	68	152.0	30.2	91	146.0	228	148.8 (24.3)	3.3	20.3	-57	2.0	67	(-1.6, 8.2)	-	-
	MP-513群	75	135.9	21.9	86	134.0	208	148.1 (21.4)	-12.3	18.3	-65	-13.0	40	(-16.5, -8.0)	-15.5	(-21.9, -9.1)
W20	プラセボ群	67	149.5	29.5	98	145.0	240	148.9 (24.5)	0.6	20.5	-41	0.0	78	(-4.4, 5.6)	-	-
	MP-513群	74	137.4	21.2	89	135.5	200	148.2 (21.5)	-10.8	18.5	-56	-11.5	34	(-15.1, -6.5)	-11.4	(-17.9, -4.9)
W24	プラセボ群	65	154.9	28.4	98	150.0	224	149.2 (24.8)	5.7	21.2	-36	4.0	73	(0.5, 11.0)	-	-
	MP-513群	73	144.3	24.4	85	144.0	248	148.6 (21.3)	-4.3	21.5	-62	-4.0	50	(-9.3, 0.7)	-10.0	(-17.2, -2.8)
W24(LOCF)	プラセボ群	76	160.8	35.9	98	154.0	328	151.0 (25.0)	9.8	26.9	-36	6.0	124	(3.6, 15.9)	-	-
	MP-513群	77	143.1	24.5	85	141.0	248	148.5 (21.2)	-5.4	21.6	-62	-5.0	50	(-10.3, -0.5)	-15.2	(-22.9, -7.4)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　14.2.5 より引用

3)　HbA1c 7.0%未満達成率，HbA1c 8.0%未満達成率

治療期間終了時に糖尿病合併症予防のための目標値である HbA1c 7.0%未満に到達した被験者数の割合を表 2.7.6.3－10，治療強化が困難な際の目標値である HbA1c 8.0%未満に到達した被験者数の割合を表 2.7.6.3－11 に示した．

治療期間終了時における HbA1c 7.0%未満達成率は，MP-513 群 50.00%，プラセボ群 8.11%であった．MP-513 群とプラセボ群の差は 41.89%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が認められた（p<0.001）．

治療期間終了時における HbA1c 8.0%未満達成率は，MP-513 群 75.76%，プラセボ群 18.42%であった．MP-513 群とプラセボ群との差は 57.34%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が認められた（p<0.001）．

表 2.7.6.3－10　治療期間終了時の HbA1c 7.0%未満達成率（FAS）

評価時期※3	投与群	解析対象被験者数	HbA1c 7 0%未満被験者数	HbA1c 7 0%以上被験者数	HbA1c7 0%達成率	HbA1c7 0%達成率の差	
					推定値(95%信頼区間※1)	推定値(95%信頼区間※1)	検定※2
W24(LOCF)	プラセボ群	74	6	68	8 11 (3 03 , 16 82)	–	–
	MP-513群	74	37	37	50 00 (38 14 , 61 86)	41 89 (25 85 , 56 22)	<0 001

HbA1c 7.0%達成率：HbA1c 値が 7.0%未満の被験者数の割合
※ 観察期間終了日の HbA1c が 7.0%未満の被験者は解析対象から除く
※1 Exact な方法による 95%信頼区間
※2 Fisher の直接確率法
※3 W24：治療期間 24 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　表 11.4.1―4 より引用

表 2.7.6.3－11　治療期間終了時の HbA1c 8.0%未満達成率（FAS）

評価時期※3	投与群	解析対象被験者数	HbA1c 8 0%未満被験者数	HbA1c 8 0%以上被験者数	HbA1c8 0%達成率	HbA1c8 0%達成率の差	
					推定値(95%信頼区間※1)	推定値(95%信頼区間※1)	検定※2
W24(LOCF)	プラセボ群	38	7	31	18 42 (7 74 , 34 33)	–	–
	MP-513群	33	25	8	75 76 (57 74 , 88 91)	57 34 (35 58 , 74 39)	<0 001

HbA1c 8.0%達成率：HbA1c 値が 8.0%未満の被験者数の割合
※ 観察期間終了日の HbA1c が 8.0%未満の被験者は解析対象から除く
※1 Exact な方法による 95%信頼区間
※2 Fisher の直接確率法
※3 W24：治療期間 24 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　表 11.4.1―5 より引用

4)　体重の変化量及び変化率

各評価時期における体重の観察期間終了日からの変化量及び変化率を表 2.7.6.3－12 及び表 2.7.6.3－13，その記述統計量を表 2.7.6.3－14 及び表 2.7.6.3－15 に示した．また，体重変化率の経時推移を図 2.7.6.3－4 に示した．

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，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が認められた（いずれも p<0.001）．MP-513 群の体重変化率は観察期間終了日の測定と明らかな変動は認められなかった．プラセボ群の体重変化率は 4 週後から 8 週後にかけて減少し，24 週後まで維持した．

表 2.7.6.3－12　各評価時期における体重の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

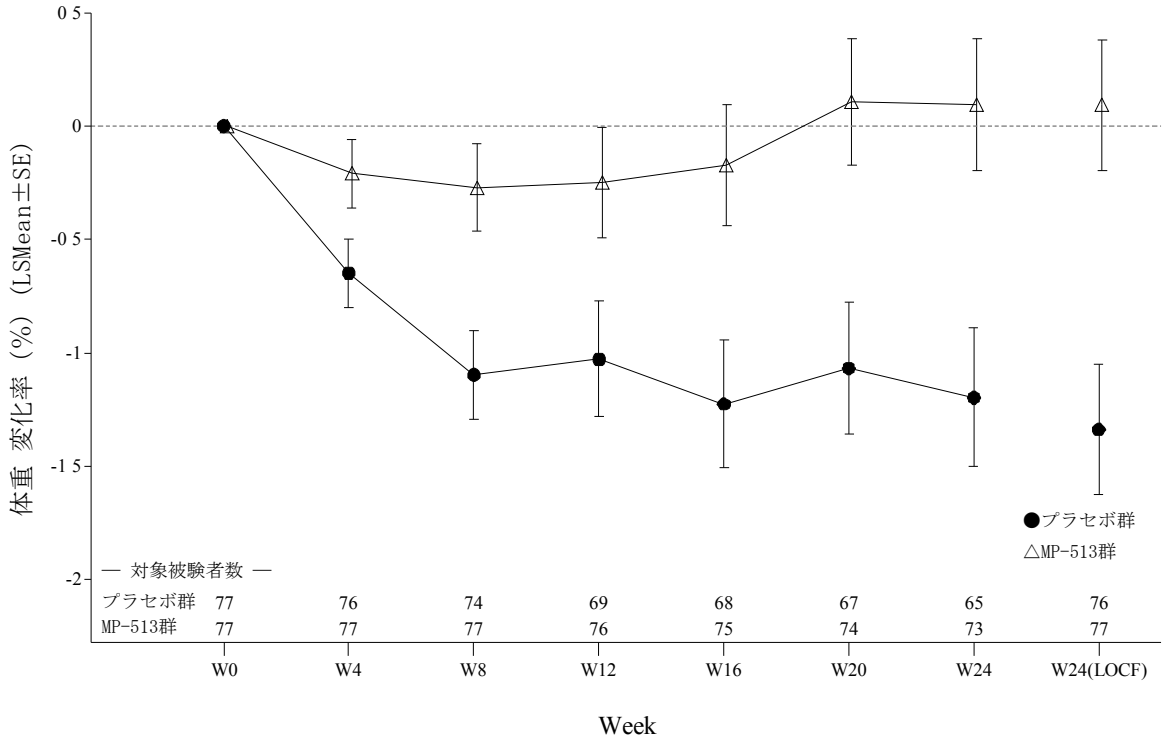
体重 (kg)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (MP-513群－プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	76	-0 47	0 11	–	–	–	–
	MP-513群	77	-0 16	0 11	0 31	0 16	(0 00, 0 63)	0 049
W8	プラセボ群	74	-0 80	0 14	–	–	–	–
	MP-513群	77	-0 19	0 14	0 60	0 20	(0 21, 1 00)	0 003
W12	プラセボ群	69	-0 72	0 19	–	–	–	–
	MP-513群	76	-0 16	0 18	0 56	0 26	(0 05, 1 07)	0 031
W16	プラセボ群	68	-0 88	0 21	–	–	–	–
	MP-513群	75	-0 10	0 20	0 78	0 28	(0 22, 1 34)	0 007
W20	プラセボ群	67	-0 79	0 21	–	–	–	–
	MP-513群	74	0 07	0 20	0 86	0 29	(0 28, 1 44)	0 004
W24	プラセボ群	65	-0 89	0 22	–	–	–	–
	MP-513群	73	0 10	0 21	0 99	0 30	(0 40, 1 59)	0 001
W24(LOCF)	プラセボ群	76	-0 98	0 20	–	–	–	–
	MP-513群	77	0 11	0 20	1 09	0 29	(0 52, 1 66)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の体重）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　表 11.4.1―6 より引用

表 2.7.6.3－13　各評価時期における体重の観察期間終了日からの変化率（共分散分析）（FAS）

体重 (kg)		観察期間終了日からの変化率			群間比較　（観察期間終了日からの変化率）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（MP-513群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	76	-0 65	0 15	–	–	–	–
	MP-513群	77	-0 21	0 15	0 44	0 21	(0 02, 0 86)	0 042
W8	プラセボ群	74	-1 10	0 20	–	–	–	–
	MP-513群	77	-0 27	0 19	0 83	0 28	(0 28, 1 37)	0 003
W12	プラセボ群	69	-1 03	0 26	–	–	–	–
	MP-513群	76	-0 25	0 24	0 78	0 35	(0 08, 1 48)	0 028
W16	プラセボ群	68	-1 23	0 28	–	–	–	–
	MP-513群	75	-0 17	0 27	1 06	0 39	(0 29, 1 83)	0 007
W20	プラセボ群	67	-1 07	0 29	–	–	–	–
	MP-513群	74	0 11	0 28	1 18	0 40	(0 38, 1 97)	0 004
W24	プラセボ群	65	-1 20	0 31	–	–	–	–
	MP-513群	73	0 10	0 29	1 29	0 42	(0 46, 2 13)	0 003
W24(LOCF)	プラセボ群	76	-1 34	0 29	–	–	–	–
	MP-513群	77	0 09	0 29	1 43	0 41	(0 63, 2 23)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の体重）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　表 11.4.1―7 より引用



WX：治療期間 X 週後
SE：標準誤差，LOCF：last observation carried forward，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.3－4　体重変化率の経時推移（共分散分析）（FAS）

5.3.5.1―1　図 11.4.1―3 より引用

表 2.7.6.3－14　各評価時期における体重の変化量の記述統計量（FAS）

体重 (kg)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	77	73.58	15.75	48.4	73.40	141.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	72.32	12.08	52.0	70.40	102.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	76	73.10	15.84	48.2	71.90	141.5	73.58 (15.86)	-0.47	1.02	-3.7	-0.40	2.7	(-0.70, -0.24)	-	-
	MP-513群	77	72.16	12.10	51.1	70.60	102.8	72.32 (12.08)	-0.15	0.93	-3.5	0.00	1.4	(-0.37, 0.06)	0.32	(0.01, 0.63)
W8	プラセボ群	74	73.38	15.59	48.7	71.90	140.0	74.18 (15.62)	-0.80	1.31	-4.6	-0.80	2.6	(-1.10, -0.49)	-	-
	MP-513群	77	72.12	12.14	50.0	70.70	103.0	72.32 (12.08)	-0.19	1.13	-3.4	-0.30	2.5	(-0.45, 0.07)	0.61	(0.21, 1.00)
W12	プラセボ群	69	73.03	15.77	48.2	72.30	142.0	73.75 (15.58)	-0.71	1.53	-5.5	-0.70	4.0	(-1.08, -0.35)	-	-
	MP-513群	76	72.34	12.26	50.0	71.70	105.6	72.50 (12.05)	-0.16	1.56	-4.1	-0.10	3.4	(-0.52, 0.19)	0.55	(0.04, 1.06)
W16	プラセボ群	68	73.12	15.68	47.7	72.90	142.2	74.00 (15.56)	-0.88	1.72	-6.3	-0.80	4.1	(-1.29, -0.46)	-	-
	MP-513群	75	72.03	11.91	51.4	71.70	103.4	72.13 (11.69)	-0.11	1.66	-6.4	-0.20	3.6	(-0.49, 0.27)	0.77	(0.21, 1.33)
W20	プラセボ群	67	73.39	15.58	46.2	72.80	141.7	74.18 (15.60)	-0.79	1.75	-7.3	-0.70	4.1	(-1.22, -0.37)	-	-
	MP-513群	74	72.46	11.68	52.1	71.60	103.2	72.38 (11.57)	0.08	1.73	-6.4	0.15	3.8	(-0.32, 0.48)	0.87	(0.29, 1.45)
W24	プラセボ群	65	73.58	15.60	44.7	73.10	142.3	74.46 (15.66)	-0.88	1.63	-6.5	-0.60	2.7	(-1.29, -0.48)	-	-
	MP-513群	73	72.44	12.06	50.7	71.40	103.9	72.34 (11.64)	0.10	1.86	-6.5	0.10	4.2	(-0.33, 0.53)	0.98	(0.39, 1.58)
W24(LOCF)	プラセボ群	76	72.59	15.78	44.7	72.35	142.3	73.58 (15.86)	-0.98	1.68	-6.5	-0.70	2.7	(-1.36, -0.60)	-	-
	MP-513群	77	72.42	12.50	50.7	71.40	103.9	72.32 (12.08)	0.11	1.85	-6.5	0.10	4.2	(-0.31, 0.53)	1.09	(0.52, 1.65)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　14.2.6 より引用

表 2.7.6.3－15　各評価時期における体重の変化率の記述統計量（FAS）

体重 (kg)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化率							群間比較　（観察期間終了日からの変化率）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	77	73.58	15.75	48.4	73.40	141.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	72.32	12.08	52.0	70.40	102.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	76	73.10	15.84	48.2	71.90	141.5	73.58 (15.86)	-0.65	1.35	-4.3	-0.61	3.4	(-0.96, -0.34)	-	-
	MP-513群	77	72.16	12.10	51.1	70.60	102.8	72.32 (12.08)	-0.21	1.29	-4.5	0.00	2.1	(-0.50, 0.08)	0.44	(0.02, 0.86)
W8	プラセボ群	74	73.38	15.59	48.7	71.90	140.0	74.18 (15.62)	-1.09	1.76	-5.3	-1.03	2.5	(-1.50, -0.69)	-	-
	MP-513群	77	72.12	12.14	50.0	70.70	103.0	72.32 (12.08)	-0.28	1.63	-5.2	-0.43	3.7	(-0.65, 0.09)	0.82	(0.27, 1.36)
W12	プラセボ群	69	73.03	15.77	48.2	72.30	142.0	73.75 (15.58)	-1.02	2.06	-6.8	-0.95	3.8	(-1.51, -0.52)	-	-
	MP-513群	76	72.34	12.26	50.0	71.70	105.6	72.50 (12.05)	-0.26	2.17	-6.4	-0.17	3.8	(-0.75, 0.24)	0.76	(0.06, 1.46)
W16	プラセボ群	68	73.12	15.68	47.7	72.90	142.2	74.00 (15.56)	-1.21	2.30	-9.6	-1.04	3.9	(-1.77, -0.66)	-	-
	MP-513群	75	72.03	11.91	51.4	71.70	103.4	72.13 (11.69)	-0.18	2.33	-10.1	-0.35	4.7	(-0.72, 0.35)	1.03	(0.27, 1.80)
W20	プラセボ群	67	73.39	15.58	46.2	72.80	141.7	74.18 (15.60)	-1.07	2.24	-8.7	-0.88	3.9	(-1.62, -0.52)	-	-
	MP-513群	74	72.46	11.68	52.1	71.60	103.2	72.38 (11.57)	0.11	2.49	-10.1	0.22	6.3	(-0.47, 0.68)	1.18	(0.38, 1.97)
W24	プラセボ群	65	73.58	15.60	44.7	73.10	142.3	74.46 (15.66)	-1.19	2.18	-7.8	-0.88	3.8	(-1.73, -0.64)	-	-
	MP-513群	73	72.44	12.06	50.7	71.40	103.9	72.34 (11.64)	0.08	2.68	-10.2	0.16	5.5	(-0.54, 0.71)	1.27	(0.44, 2.10)
W24(LOCF)	プラセボ群	76	72.59	15.78	44.7	72.35	142.3	73.58 (15.86)	-1.33	2.32	-9.6	-1.06	3.8	(-1.86, -0.80)	-	-
	MP-513群	77	72.42	12.50	50.7	71.40	103.9	72.32 (12.08)	0.09	2.67	-10.2	0.15	5.5	(-0.52, 0.69)	1.42	(0.62, 2.22)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　14.2.7 より引用

5)　空腹時インスリンの変化量

各評価時期における空腹時インスリンの観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.3－16 及び表 2.7.6.3－17 に示した.

治療期間終了時における観察期間終了日からの空腹時インスリン変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，1.421±0.591 μU/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上昇が認められた（p=0.017）.

表 2.7.6.3－16　各評価時期における空腹時インスリンの観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

空腹時インスリン (μU/mL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (MP-513群－プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	75	0 498	0 372	－	－	－	－
	MP-513群	73	1 085	0 377	0 587	0 531	(-0 463, 1 637)	0 271
W8	プラセボ群	70	0 810	0 400	－	－	－	－
	MP-513群	74	0 815	0 389	0 004	0 561	(-1 104, 1 113)	0 994
W12	プラセボ群	67	0 462	0 378	－	－	－	－
	MP-513群	72	0 904	0 365	0 442	0 528	(-0 602, 1 486)	0 404
W16	プラセボ群	66	0 966	0 475	－	－	－	－
	MP-513群	74	1 022	0 448	0 056	0 657	(-1 243, 1 354)	0 932
W20	プラセボ群	64	0 137	0 340	－	－	－	－
	MP-513群	71	0 636	0 323	0 499	0 471	(-0 433, 1 432)	0 291
W24	プラセボ群	63	0 770	0 469	－	－	－	－
	MP-513群	70	2 135	0 444	1 365	0 649	(0 082, 2 649)	0 037
W24(LOCF)	プラセボ群	75	0 531	0 416	－	－	－	－
	MP-513群	75	1 952	0 416	1 421	0 591	(0 254, 2 589)	0 017

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の空腹時インスリン）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　表 11.4.1―8 より引用

表 2.7.6.3－17　各評価時期における空腹時インスリンの変化量の記述統計量（FAS）

空腹時インスリン (μU/mL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	76	7.924	5.576	1.24	6.775	30.79	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	75	6.639	4.066	1.17	6.100	24.64	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	76	8.481	5.477	1.52	7.140	26.97	7.960 (5.605)	0.473	3.245	-11.56	0.330	11.18	(-0.274, 1.219)	-	-
	MP-513群	75	8.296	6.810	1.13	7.020	42.64	6.655 (4.120)	1.112	3.151	-7.17	0.620	18.00	(0.376, 1.847)	0.639	(-0.400, 1.679)
W8	プラセボ群	71	8.939	6.985	1.06	7.040	45.61	8.041 (5.727)	0.798	3.944	-5.20	0.180	26.24	(-0.142, 1.739)	-	-
	MP-513群	76	7.883	5.239	1.12	7.035	28.87	6.678 (4.080)	0.826	2.596	-6.67	0.875	8.47	(0.225, 1.428)	0.028	(-1.066, 1.122)
W12	プラセボ群	68	8.558	6.286	1.38	6.255	28.37	8.031 (5.822)	0.446	3.114	-8.43	0.040	10.24	(-0.314, 1.205)	-	-
	MP-513群	74	7.927	5.518	1.31	7.240	28.70	6.725 (4.116)	0.919	3.037	-8.44	0.385	11.52	(0.206, 1.633)	0.474	(-0.558, 1.505)
W16	プラセボ群	67	9.190	7.129	1.28	7.380	35.62	8.145 (5.818)	1.009	4.331	-8.72	0.285	19.72	(-0.056, 2.074)	-	-
	MP-513群	75	7.802	5.873	0.45	6.840	37.87	6.696 (4.063)	0.983	3.329	-9.17	0.425	13.23	(0.212, 1.755)	-0.026	(-1.309, 1.258)
W20	プラセボ群	65	8.425	5.751	0.54	7.170	27.47	8.315 (5.846)	0.030	2.813	-8.26	0.150	7.98	(-0.673, 0.732)	-	-
	MP-513群	72	7.980	5.551	1.94	7.410	36.86	6.840 (4.082)	0.733	2.754	-6.03	0.540	7.75	(0.081, 1.385)	0.703	(-0.245, 1.652)
W24	プラセボ群	64	9.116	6.859	1.35	7.260	37.84	8.211 (5.891)	0.785	3.447	-8.21	0.190	18.47	(-0.083, 1.653)	-	-
	MP-513群	71	9.281	6.341	1.70	7.470	31.20	6.847 (4.091)	2.121	3.893	-6.14	0.915	18.81	(1.193, 3.049)	1.335	(0.068, 2.603)
W24(LOCF)	プラセボ群	76	8.613	6.503	1.35	7.145	37.84	7.960 (5.605)	0.546	3.289	-8.21	0.190	18.47	(-0.211, 1.303)	-	-
	MP-513群	77	9.064	6.500	1.70	7.270	31.20	6.639 (4.066)	1.937	3.838	-6.14	0.860	18.81	(1.054, 2.820)	1.391	(0.238, 2.545)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　14.2.8 より引用

6)　空腹時 C-ペプチドの変化量

各評価時期における空腹時 C-ペプチドの観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.3－18 及び表 2.7.6.3－19 に示した.

治療期間終了時における観察期間終了日からの空腹時 C-ペプチド変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，0.18±0.07 ng/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上昇が認められた（p=0.019）.

表 2.7.6.3－18　各評価時期における空腹時 C-ペプチドの観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

空腹時C-ペプチド (ng/mL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (MP-513群－プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	76	0 04	0 04	–	–	–	–
	MP-513群	77	0 11	0 04	0 07	0 05	(-0 04, 0 17)	0 226
W8	プラセボ群	74	0 04	0 04	–	–	–	–
	MP-513群	77	0 05	0 04	0 01	0 05	(-0 09, 0 12)	0 797
W12	プラセボ群	69	0 02	0 05	–	–	–	–
	MP-513群	76	0 06	0 05	0 03	0 07	(-0 10, 0 16)	0 606
W16	プラセボ群	68	0 09	0 05	–	–	–	–
	MP-513群	75	0 12	0 05	0 03	0 07	(-0 10, 0 17)	0 631
W20	プラセボ群	67	-0 02	0 04	–	–	–	–
	MP-513群	74	0 11	0 04	0 13	0 06	(0 02, 0 24)	0 020
W24	プラセボ群	65	0 07	0 05	–	–	–	–
	MP-513群	73	0 28	0 05	0 21	0 08	(0 06, 0 35)	0 007
W24(LOCF)	プラセボ群	76	0 06	0 05	–	–	–	–
	MP-513群	77	0 23	0 05	0 18	0 07	(0 03, 0 33)	0 019

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の空腹時 C-ペプチド）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　表 11.4.1―9 より引用

表 2.7.6.3－19　各評価時期における空腹時 C-ペプチドの変化量の記述統計量（FAS）

空腹時C-ペプチド (ng/mL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	77	1.46	0.66	0.5	1.30	3.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	1.43	0.77	0.6	1.30	6.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	76	1.50	0.65	0.6	1.40	3.4	1.47 (0.66)	0.04	0.33	-0.9	0.00	0.7	(-0.04, 0.11)	-	-
	MP-513群	77	1.54	0.75	0.6	1.30	4.9	1.43 (0.77)	0.11	0.37	-1.1	0.10	1.2	(0.03, 0.19)	0.07	(-0.04, 0.18)
W8	プラセボ群	74	1.51	0.69	0.5	1.30	3.8	1.48 (0.66)	0.03	0.31	-0.8	0.05	1.0	(-0.04, 0.10)	-	-
	MP-513群	77	1.49	0.69	0.5	1.40	4.2	1.43 (0.77)	0.05	0.39	-1.8	0.10	0.9	(-0.03, 0.14)	0.02	(-0.09, 0.13)
W12	プラセボ群	69	1.48	0.68	0.5	1.30	3.4	1.46 (0.67)	0.02	0.36	-1.3	0.00	1.0	(-0.07, 0.11)	-	-
	MP-513群	76	1.50	0.67	0.6	1.30	3.6	1.44 (0.78)	0.06	0.49	-2.4	0.00	1.2	(-0.05, 0.17)	0.04	(-0.10, 0.18)
W16	プラセボ群	68	1.56	0.78	0.5	1.30	4.1	1.47 (0.67)	0.09	0.40	-1.0	0.00	1.4	(-0.01, 0.18)	-	-
	MP-513群	75	1.50	0.70	0.5	1.30	4.5	1.38 (0.57)	0.12	0.42	-1.0	0.10	1.6	(0.02, 0.22)	0.03	(-0.10, 0.17)
W20	プラセボ群	67	1.46	0.64	0.3	1.30	3.3	1.48 (0.67)	-0.03	0.29	-0.6	0.00	0.5	(-0.10, 0.04)	-	-
	MP-513群	74	1.50	0.63	0.6	1.40	4.0	1.39 (0.57)	0.11	0.37	-0.8	0.10	1.1	(0.03, 0.20)	0.14	(0.03, 0.25)
W24	プラセボ群	65	1.55	0.72	0.6	1.30	3.9	1.48 (0.68)	0.07	0.38	-0.8	0.10	1.2	(-0.03, 0.16)	-	-
	MP-513群	73	1.68	0.76	0.7	1.40	3.7	1.40 (0.57)	0.28	0.49	-0.8	0.20	1.9	(0.16, 0.39)	0.21	(0.06, 0.36)
W24(LOCF)	プラセボ群	76	1.52	0.71	0.5	1.30	3.9	1.47 (0.66)	0.05	0.37	-0.8	0.10	1.2	(-0.03, 0.14)	-	-
	MP-513群	77	1.67	0.79	0.7	1.40	3.7	1.43 (0.77)	0.24	0.57	-2.4	0.20	1.9	(0.11, 0.37)	0.18	(0.03, 0.34)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　14.2.9 より引用

7)　空腹時グルカゴンの変化量

各評価時期における空腹時グルカゴンの観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.3－20 及び表 2.7.6.3－21 に示した.

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は認められなかった.

表 2.7.6.3－20　各評価時期における空腹時グルカゴンの観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

空腹時グルカゴン (pg/mL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (MP-513群－プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	76	6 2	2 1	－	－	－	－
	MP-513群	77	3 0	2 1	-3 3	3 0	(-9 2, 2 7)	0 280
W8	プラセボ群	74	8 5	2 3	－	－	－	－
	MP-513群	77	3 7	2 2	-4 8	3 2	(-11 1, 1 5)	0 131
W12	プラセボ群	69	10 9	2 6	－	－	－	－
	MP-513群	76	3 8	2 5	-7 1	3 6	(-14 3, 0 1)	0 054
W16	プラセボ群	68	7 6	3 1	－	－	－	－
	MP-513群	75	4 7	2 9	-3 0	4 3	(-11 4, 5 5)	0 486
W20	プラセボ群	67	9 3	3 1	－	－	－	－
	MP-513群	74	5 7	2 9	-3 6	4 2	(-11 9, 4 7)	0 393
W24	プラセボ群	65	10 2	2 9	－	－	－	－
	MP-513群	73	6 8	2 7	-3 5	3 9	(-11 2, 4 3)	0 379
W24(LOCF)	プラセボ群	76	8 4	2 6	－	－	－	－
	MP-513群	77	5 3	2 6	-3 0	3 7	(-10 3, 4 2)	0 409

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の空腹時グルカゴン）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　表 11.4.1―11 より引用

表 2.7.6.3－21　各評価時期における空腹時グルカゴンの変化量の記述統計量（FAS）

空腹時グルカゴン (pg/mL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	77	121.8	19.3	86	117.0	168	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	122.3	20.2	85	119.0	184	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	76	127.8	25.9	83	121.0	231	121.5 (19.3)	6.3	18.4	-27	7.0	71	(2.1, 10.5)	-	-
	MP-513群	77	125.2	22.4	76	122.0	211	122.3 (20.2)	2.9	19.6	-49	4.0	45	(-1.6, 7.3)	-3.4	(-9.5, 2.6)
W8	プラセボ群	74	130.6	25.7	86	126.5	237	122.0 (19.3)	8.6	19.8	-34	9.0	77	(4.0, 13.2)	-	-
	MP-513群	77	126.0	22.2	86	120.0	221	122.3 (20.2)	3.6	20.9	-62	4.0	51	(-1.1, 8.4)	-4.9	(-11.5, 1.6)
W12	プラセボ群	69	132.2	27.4	91	128.0	221	121.1 (19.2)	11.1	22.3	-35	12.0	69	(5.7, 16.5)	-	-
	MP-513群	76	125.9	24.1	88	124.5	230	122.3 (20.3)	3.7	23.0	-47	3.0	71	(-1.6, 8.9)	-7.4	(-14.9, 0.0)
W16	プラセボ群	68	128.5	33.7	86	123.5	314	120.8 (19.1)	7.7	29.4	-41	6.5	154	(0.6, 14.8)	-	-
	MP-513群	75	126.3	26.7	82	124.0	244	121.7 (19.7)	4.6	21.6	-50	2.0	64	(-0.4, 9.6)	-3.1	(-11.6, 5.4)
W20	プラセボ群	67	130.2	31.8	82	124.0	221	120.9 (19.2)	9.3	26.6	-29	5.0	88	(2.9, 15.8)	-	-
	MP-513群	74	127.3	27.5	75	129.0	220	121.7 (19.9)	5.6	23.8	-41	6.0	90	(0.1, 11.1)	-3.7	(-12.1, 4.6)
W24	プラセボ群	65	131.0	26.0	85	125.0	228	120.6 (19.4)	10.4	22.3	-33	8.0	68	(4.8, 15.9)	-	-
	MP-513群	73	128.2	28.0	82	122.0	239	121.6 (20.0)	6.7	24.5	-59	4.0	73	(0.9, 12.4)	-3.7	(-11.6, 4.2)
W24(LOCF)	プラセボ群	76	130.0	25.7	85	124.0	228	121.5 (19.3)	8.5	21.7	-33	7.0	68	(3.5, 13.4)	-	-
	MP-513群	77	127.5	27.5	82	119.0	239	122.3 (20.2)	5.2	24.8	-59	3.0	73	(-0.4, 10.8)	-3.3	(-10.7, 4.2)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　14.2.11 より引用

8)　空腹時プロインスリン／インスリン比の変化量，空腹時プロインスリン／C-ペプチド比の変化量

各評価時期における空腹時プロインスリン／インスリン比及び空腹時プロインスリン／C-ペプチド比の観察期間終了日からの変化量を表 2.7.6.3－22 及び表 2.7.6.3－23，その記述統計量を表 2.7.6.3－24 及び表 2.7.6.3－25 に示した．

治療期間終了時における観察期間終了日からの空腹時プロインスリン／インスリン比変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，-0.0395±0.0099 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が認められた（p<0.001）．

治療期間終了時における観察期間終了日からの空腹時プロインスリン／C-ペプチド比変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，-0.0034±0.0008 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が認められた（p<0.001）．

表 2.7.6.3－22　各評価時期における空腹時プロインスリン／インスリン比の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

空腹時プロインスリン／インスリン比		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (MP-513群－プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	75	-0 0040	0 0062	–	–	–	–
	MP-513群	73	-0 0475	0 0063	-0 0435	0 0088	(-0 0609, -0 0260)	<0 001
W8	プラセボ群	70	-0 0034	0 0075	–	–	–	–
	MP-513群	74	-0 0447	0 0073	-0 0413	0 0105	(-0 0621, -0 0205)	<0 001
W12	プラセボ群	66	-0 0009	0 0073	–	–	–	–
	MP-513群	72	-0 0463	0 0070	-0 0453	0 0102	(-0 0655, -0 0252)	<0 001
W16	プラセボ群	66	-0 0059	0 0089	–	–	–	–
	MP-513群	74	-0 0354	0 0084	-0 0295	0 0123	(-0 0538, -0 0051)	0 018
W20	プラセボ群	64	-0 0080	0 0077	–	–	–	–
	MP-513群	71	-0 0358	0 0073	-0 0278	0 0106	(-0 0488, -0 0068)	0 010
W24	プラセボ群	63	-0 0130	0 0075	–	–	–	–
	MP-513群	70	-0 0459	0 0071	-0 0328	0 0103	(-0 0533, -0 0124)	0 002
W24(LOCF)	プラセボ群	75	-0 0047	0 0070	–	–	–	–
	MP-513群	75	-0 0441	0 0070	-0 0395	0 0099	(-0 0591, -0 0198)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の空腹時プロインスリン／インスリン比）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　表 11.4.1―12 より引用

表 2.7.6.3－23　各評価時期における空腹時プロインスリン／C-ペプチド比の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

空腹時プロインスリン／C-ペプチド比		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（MP-513群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	76	0 0007	0 0005	–	–	–	–
	MP-513群	77	-0 0042	0 0005	-0 0048	0 0008	(-0 0064, -0 0033)	<0 001
W8	プラセボ群	74	0 0009	0 0006	–	–	–	–
	MP-513群	77	-0 0040	0 0006	-0 0048	0 0008	(-0 0064, -0 0032)	<0 001
W12	プラセボ群	68	0 0004	0 0006	–	–	–	–
	MP-513群	76	-0 0042	0 0006	-0 0046	0 0009	(-0 0064, -0 0029)	<0 001
W16	プラセボ群	68	0 0001	0 0006	–	–	–	–
	MP-513群	75	-0 0040	0 0006	-0 0041	0 0008	(-0 0057, -0 0024)	<0 001
W20	プラセボ群	67	0 0000	0 0007	–	–	–	–
	MP-513群	74	-0 0031	0 0006	-0 0031	0 0009	(-0 0049, -0 0013)	<0 001
W24	プラセボ群	65	-0 0002	0 0007	–	–	–	–
	MP-513群	73	-0 0034	0 0006	-0 0032	0 0009	(-0 0050, -0 0014)	<0 001
W24(LOCF)	プラセボ群	76	0 0000	0 0006	–	–	–	–
	MP-513群	77	-0 0034	0 0006	-0 0034	0 0008	(-0 0050, -0 0018)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の空腹時プロインスリン／C-ペプチド比）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　表 11.4.1―13 より引用

表 2.7.6.3－24　各評価時期における空腹時プロインスリン／インスリン比の変化量の記述統計量（FAS）

空腹時プロインスリン／インスリン比		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	76	0.1825	0.0914	0.069	0.1670	0.513	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	75	0.1986	0.1223	0.068	0.1610	0.748	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	76	0.1807	0.0941	0.053	0.1650	0.540	0.1823 (0.0920)	-0.0007	0.0542	-0.116	-0.0030	0.309	(-0.0132, 0.0118)	-	-
	MP-513群	75	0.1488	0.0790	0.046	0.1290	0.440	0.2010 (0.1230)	-0.0509	0.0764	-0.512	-0.0410	0.061	(-0.0687, -0.0331)	-0.0502	(-0.0716, -0.0287)
W8	プラセボ群	71	0.1780	0.1002	0.058	0.1560	0.629	0.1799 (0.0879)	-0.0005	0.0598	-0.101	-0.0095	0.245	(-0.0147, 0.0138)	-	-
	MP-513群	76	0.1484	0.0891	0.033	0.1220	0.618	0.1973 (0.1226)	-0.0475	0.0821	-0.539	-0.0375	0.104	(-0.0665, -0.0285)	-0.0471	(-0.0708, -0.0233)
W12	プラセボ群	67	0.1812	0.0946	0.051	0.1640	0.465	0.1797 (0.0898)	0.0029	0.0606	-0.107	-0.0045	0.185	(-0.0120, 0.0178)	-	-
	MP-513群	74	0.1490	0.0852	0.046	0.1245	0.522	0.1994 (0.1242)	-0.0498	0.0811	-0.563	-0.0380	0.078	(-0.0689, -0.0308)	-0.0527	(-0.0770, -0.0285)
W16	プラセボ群	67	0.1759	0.0833	0.038	0.1610	0.411	0.1780 (0.0905)	-0.0010	0.0582	-0.149	-0.0060	0.203	(-0.0153, 0.0133)	-	-
	MP-513群	75	0.1579	0.1018	0.045	0.1300	0.608	0.1986 (0.1232)	-0.0397	0.1068	-0.562	-0.0375	0.463	(-0.0645, -0.0150)	-0.0387	(-0.0680, -0.0095)
W20	プラセボ群	65	0.1737	0.0919	0.050	0.1540	0.522	0.1787 (0.0917)	-0.0039	0.0533	-0.102	-0.0090	0.198	(-0.0172, 0.0094)	-	-
	MP-513群	72	0.1591	0.0926	0.048	0.1425	0.541	0.1998 (0.1250)	-0.0396	0.0880	-0.624	-0.0270	0.084	(-0.0604, -0.0187)	-0.0357	(-0.0608, -0.0106)
W24	プラセボ群	64	0.1718	0.0929	0.062	0.1590	0.533	0.1828 (0.0905)	-0.0096	0.0324	-0.103	-0.0070	0.054	(-0.0178, -0.0014)	-	-
	MP-513群	71	0.1512	0.0927	0.038	0.1280	0.490	0.2013 (0.1260)	-0.0489	0.0925	-0.619	-0.0380	0.156	(-0.0710, -0.0269)	-0.0394	(-0.0637, -0.0151)
W24(LOCF)	プラセボ群	76	0.1792	0.0959	0.062	0.1635	0.533	0.1823 (0.0920)	-0.0019	0.0449	-0.103	-0.0040	0.173	(-0.0122, 0.0085)	-	-
	MP-513群	77	0.1505	0.0898	0.038	0.1290	0.490	0.1986 (0.1223)	-0.0469	0.0900	-0.619	-0.0380	0.156	(-0.0677, -0.0262)	-0.0451	(-0.0680, -0.0221)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　14.2.12 より引用

表 2.7.6.3－25　各評価時期における空腹時プロインスリン／C-ペプチド比の変化量の記述統計量（FAS）

空腹時プロインスリン／C-ペプチド比		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	77	0.0180	0.0081	0.007	0.0170	0.050	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	0.0185	0.0114	0.007	0.0170	0.081	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	76	0.0188	0.0082	0.006	0.0170	0.044	0.0180 (0.0082)	0.0008	0.0055	-0.020	0.0000	0.034	(-0.0005, 0.0020)	-	-
	MP-513群	77	0.0142	0.0081	0.004	0.0130	0.056	0.0185 (0.0114)	-0.0042	0.0060	-0.038	-0.0030	0.005	(-0.0056, -0.0029)	-0.0050	(-0.0068, -0.0032)
W8	プラセボ群	74	0.0188	0.0086	0.006	0.0175	0.043	0.0178 (0.0082)	0.0009	0.0051	-0.007	0.0000	0.032	(-0.0002, 0.0021)	-	-
	MP-513群	77	0.0145	0.0096	0.005	0.0130	0.074	0.0185 (0.0114)	-0.0040	0.0057	-0.039	-0.0030	0.006	(-0.0053, -0.0027)	-0.0050	(-0.0067, -0.0032)
W12	プラセボ群	68	0.0184	0.0092	0.005	0.0165	0.049	0.0180 (0.0084)	0.0005	0.0054	-0.011	-0.0010	0.025	(-0.0008, 0.0018)	-	-
	MP-513群	76	0.0143	0.0095	0.005	0.0120	0.068	0.0186 (0.0114)	-0.0043	0.0062	-0.040	-0.0030	0.006	(-0.0057, -0.0029)	-0.0048	(-0.0067, -0.0029)
W16	プラセボ群	68	0.0181	0.0080	0.006	0.0160	0.042	0.0179 (0.0084)	0.0002	0.0053	-0.012	0.0005	0.022	(-0.0011, 0.0015)	-	-
	MP-513群	75	0.0145	0.0091	0.005	0.0120	0.063	0.0185 (0.0115)	-0.0040	0.0063	-0.041	-0.0030	0.008	(-0.0055, -0.0026)	-0.0042	(-0.0062, -0.0023)
W20	プラセボ群	67	0.0180	0.0084	0.006	0.0170	0.050	0.0179 (0.0085)	0.0001	0.0045	-0.010	0.0000	0.021	(-0.0010, 0.0012)	-	-
	MP-513群	74	0.0154	0.0107	0.005	0.0140	0.069	0.0186 (0.0115)	-0.0032	0.0068	-0.042	-0.0025	0.021	(-0.0048, -0.0016)	-0.0033	(-0.0052, -0.0013)
W24	プラセボ群	65	0.0180	0.0080	0.006	0.0160	0.041	0.0181 (0.0085)	-0.0001	0.0051	-0.010	0.0000	0.031	(-0.0014, 0.0011)	-	-
	MP-513群	73	0.0152	0.0101	0.005	0.0130	0.067	0.0187 (0.0116)	-0.0035	0.0066	-0.040	-0.0030	0.019	(-0.0051, -0.0020)	-0.0034	(-0.0054, -0.0014)
W24(LOCF)	プラセボ群	76	0.0180	0.0079	0.006	0.0170	0.041	0.0180 (0.0082)	0.0000	0.0048	-0.010	0.0000	0.031	(-0.0011, 0.0011)	-	-
	MP-513群	77	0.0150	0.0099	0.005	0.0130	0.067	0.0185 (0.0114)	-0.0035	0.0065	-0.040	-0.0030	0.019	(-0.0049, -0.0020)	-0.0035	(-0.0053, -0.0017)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　14.2.13 より引用

9)　HOMA-β の変化量，HOMA2-%B の変化量

各評価時期における HOMA-β 及び HOMA2-%B の観察期間終了日からの変化量を表 2.7.6.3－26 及び表 2.7.6.3－27，その記述統計量を表 2.7.6.3－28 及び表 2.7.6.3－29 に示した．

治療期間終了時における観察期間終了日からの HOMA-β 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，10.98±2.59%であり，MP-513 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な上昇が認められた（p <0.001）．

治療期間終了時における観察期間終了日からの HOMA2-%B 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，10.50±1.61%であり，MP-513 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な上昇が認められた（p <0.001）．

表 2.7.6.3－26　各評価時期における HOMA-β の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

HOMA-β (%)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (MP-513群－プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	75	1 60	1 68	－	－	－	－
	MP-513群	73	7 95	1 71	6 35	2 41	(1 59, 11 11)	0 009
W8	プラセボ群	70	2 90	1 62	－	－	－	－
	MP-513群	74	8 81	1 58	5 91	2 27	(1 42, 10 41)	0 010
W12	プラセボ群	67	1 53	1 81	－	－	－	－
	MP-513群	72	9 89	1 75	8 36	2 53	(3 36, 13 36)	0 001
W16	プラセボ群	66	2 44	2 07	－	－	－	－
	MP-513群	74	9 07	1 95	6 64	2 87	(0 97, 12 30)	0 022
W20	プラセボ群	64	0 50	1 79	－	－	－	－
	MP-513群	71	7 18	1 70	6 67	2 49	(1 76, 11 59)	0 008
W24	プラセボ群	63	0 61	2 02	－	－	－	－
	MP-513群	70	10 95	1 92	10 34	2 80	(4 79, 15 88)	<0 001
W24(LOCF)	プラセボ群	75	-0 63	1 82	－	－	－	－
	MP-513群	75	10 35	1 82	10 98	2 59	(5 86, 16 10)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の HOMA-β）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，HOMA：homeostasis model assessment
5.3.5.1―1　表 11.4.1―14 より引用

表 2.7.6.3－27　各評価時期における HOMA2-%B の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

HOMA2-%B (%)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（MP-513群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	76	0 28	1 06	–	–	–	–
	MP-513群	77	8 13	1 05	7 85	1 49	(4 91, 10 79)	<0 001
W8	プラセボ群	74	-0 23	1 02	–	–	–	–
	MP-513群	77	8 67	1 00	8 90	1 43	(6 07, 11 74)	<0 001
W12	プラセボ群	69	0 69	1 18	–	–	–	–
	MP-513群	76	9 46	1 12	8 77	1 62	(5 56, 11 98)	<0 001
W16	プラセボ群	68	0 56	1 15	–	–	–	–
	MP-513群	75	8 82	1 09	8 26	1 59	(5 12, 11 40)	<0 001
W20	プラセボ群	67	-0 48	1 17	–	–	–	–
	MP-513群	74	7 78	1 11	8 25	1 61	(5 07, 11 44)	<0 001
W24	プラセボ群	65	-1 42	1 19	–	–	–	–
	MP-513群	73	7 51	1 12	8 93	1 64	(5 69, 12 17)	<0 001
W24(LOCF)	プラセボ群	76	-2 56	1 14	–	–	–	–
	MP-513群	77	7 94	1 14	10 50	1 61	(7 31, 13 69)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の HOMA2-%B）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後

FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，HOMA：homeostasis model assessment

5.3.5.1―1　表 11.4.1―15 より引用

表 2.7.6.3－28　各評価時期における HOMA-β の変化量の記述統計量（FAS）

HOMA-β (%)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	76	35.38	30.75	4.0	24.70	197.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	75	29.03	16.12	4.7	27.40	75.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	76	36.75	25.05	3.7	32.05	124.5	35.66 (30.86)	0.91	16.85	-93.1	1.10	41.0	(-2.97, 4.79)	-	-
	MP-513群	75	40.37	29.63	7.3	36.60	182.9	28.87 (16.29)	8.66	13.62	-20.6	6.20	56.7	(5.49, 11.84)	7.75	(2.77, 12.74)
W8	プラセボ群	71	39.00	30.86	3.2	30.50	152.0	36.05 (31.74)	2.62	14.53	-71.7	2.10	46.3	(-0.85, 6.08)	-	-
	MP-513群	76	40.90	29.16	5.3	37.25	207.9	29.21 (16.16)	9.08	12.66	-21.1	7.20	52.3	(6.14, 12.01)	6.46	(1.98, 10.94)
W12	プラセボ群	68	37.87	27.14	4.6	32.00	123.1	36.65 (32.24)	0.88	15.94	-74.8	3.00	33.2	(-3.01, 4.77)	-	-
	MP-513群	74	41.60	26.25	5.4	37.80	136.7	29.41 (16.26)	10.50	14.77	-15.5	7.55	69.9	(7.03, 13.97)	9.62	(4.47, 14.77)
W16	プラセボ群	67	39.36	30.69	4.9	28.40	140.9	37.26 (32.23)	2.05	18.30	-57.0	0.85	74.4	(-2.45, 6.55)	-	-
	MP-513群	75	39.34	25.91	2.3	32.40	138.4	29.30 (16.05)	9.41	15.35	-20.0	7.50	63.3	(5.86, 12.97)	7.36	(1.73, 12.98)
W20	プラセボ群	65	37.70	26.31	4.1	31.60	115.6	37.92 (32.54)	-0.56	18.09	-104.7	0.95	39.8	(-5.08, 3.96)	-	-
	MP-513群	72	39.58	24.23	7.2	37.75	145.8	29.95 (16.03)	8.13	12.86	-24.0	6.10	38.7	(5.09, 11.18)	8.69	(3.38, 13.99)
W24	プラセボ群	64	37.80	26.85	3.7	29.30	115.7	37.46 (32.75)	0.00	15.95	-96.4	-0.30	34.2	(-4.01, 4.02)	-	-
	MP-513群	71	42.36	28.15	5.6	36.70	139.9	29.73 (16.01)	11.50	16.69	-21.9	7.50	71.0	(7.52, 15.48)	11.49	(5.88, 17.11)
W24(LOCF)	プラセボ群	76	34.86	25.95	3.7	26.20	115.7	35.66 (30.86)	-1.12	15.70	-96.4	-0.30	34.2	(-4.73, 2.49)	-	-
	MP-513群	77	42.19	29.73	5.6	34.70	139.9	29.03 (16.12)	10.84	16.46	-21.9	7.20	71.0	(7.05, 14.63)	11.96	(6.77, 17.15)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，HOMA：homeostasis model assessment
5.3.5.1―1　14.2.14 より引用

表 2.7.6.3－29　各評価時期における HOMA2-%B の変化量の記述統計量（FAS）

HOMA2-%B (%)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	77	39.55	18.36	10.8	35.40	106.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	38.98	14.83	13.4	39.10	98.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	76	40.02	16.37	12.0	38.10	90.3	39.80 (18.35)	0.22	8.91	-33.9	0.60	28.5	(-1.82, 2.26)	-	-
	MP-513群	77	47.16	17.74	20.6	44.60	114.1	38.98 (14.83)	8.18	9.97	-20.5	6.20	34.8	(5.92, 10.45)	7.96	(4.94, 10.99)
W8	プラセボ群	74	39.72	17.15	10.2	36.55	84.3	40.01 (18.34)	-0.29	8.38	-28.1	1.15	15.7	(-2.23, 1.65)	-	-
	MP-513群	77	47.70	17.35	18.0	45.90	136.8	38.98 (14.83)	8.72	9.47	-12.7	8.30	38.1	(6.58, 10.87)	9.02	(6.14, 11.90)
W12	プラセボ群	69	40.97	15.63	12.0	38.10	75.9	40.43 (18.70)	0.54	9.61	-32.2	1.10	16.4	(-1.77, 2.85)	-	-
	MP-513群	76	48.80	16.71	16.3	48.60	102.0	39.21 (14.79)	9.59	11.13	-14.8	7.25	49.1	(7.04, 12.13)	9.04	(5.61, 12.48)
W16	プラセボ群	68	41.26	18.31	12.2	37.00	94.6	40.84 (18.52)	0.42	9.62	-28.0	0.90	32.8	(-1.91, 2.75)	-	-
	MP-513群	75	47.35	15.88	18.4	46.10	82.6	38.41 (13.16)	8.94	9.54	-15.6	8.70	35.0	(6.74, 11.13)	8.52	(5.35, 11.69)
W20	プラセボ群	67	40.23	15.84	13.5	37.60	77.8	41.03 (18.60)	-0.80	10.57	-43.7	0.00	20.5	(-3.37, 1.78)	-	-
	MP-513群	74	46.68	14.72	15.9	46.00	75.3	38.61 (13.14)	8.06	10.06	-14.2	8.65	40.7	(5.73, 10.39)	8.86	(5.42, 12.30)
W24	プラセボ群	65	39.30	15.44	12.9	35.10	81.6	40.97 (18.80)	-1.68	9.89	-45.5	-0.60	16.0	(-4.13, 0.77)	-	-
	MP-513群	73	46.32	16.37	17.0	46.20	97.8	38.57 (13.22)	7.75	10.29	-15.1	6.70	42.9	(5.35, 10.15)	9.43	(6.02, 12.83)
W24(LOCF)	プラセボ群	76	37.16	15.84	12.3	33.50	81.6	39.80 (18.35)	-2.64	10.42	-45.5	-0.80	16.0	(-5.02, -0.26)	-	-
	MP-513群	77	46.99	17.67	17.0	46.20	102.0	38.98 (14.83)	8.01	10.44	-15.1	6.90	42.9	(5.64, 10.38)	10.66	(7.32, 13.99)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，HOMA：homeostasis model assessment
5.3.5.1―1　14.2.15 より引用

10)　食後血糖の変化量，Incremental 血糖の変化量

食事負荷試験における血糖及び Incremental 血糖の観察期間終了日からの変化量を表 2.7.6.3－30 及び表 2.7.6.3－31, その記述統計量を表 2.7.6.3－32 及び表 2.7.6.3－33 に示した．また，食事負荷試験における血糖及び Incremental 血糖の推移を図 2.7.6.3－5 及び図 2.7.6.3－6 に示した．

24 週後における観察期間終了日からの食事負荷 0.5, 1 及び 2 時間後の血糖変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，それぞれ -20.9±4.7 mg/dL，-31.9±5.4 mg/dL，及び -37.6±6.2 mg/dL であり，すべての評価時期において MP-513 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（いずれも $p<0.001$）．MP-513 群の 24 週後の食事負荷試験における血糖推移は，すべての評価時期で観察期間終了日より低い値で推移したが，プラセボ群はいずれも観察期間終了日と同程度であった．

24 週後における観察期間終了日からの食事負荷 0.5，1 及び 2 時間後の Incremental 血糖変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，それぞれ -10.4±3.0 mg/dL，-21.2±4.1 mg/dL 及び -27.3±5.0 mg/dL であり，すべての評価時期において MP-513 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（いずれも $p<0.001$）．

表 2.7.6.3－30　食事負荷試験における血糖の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

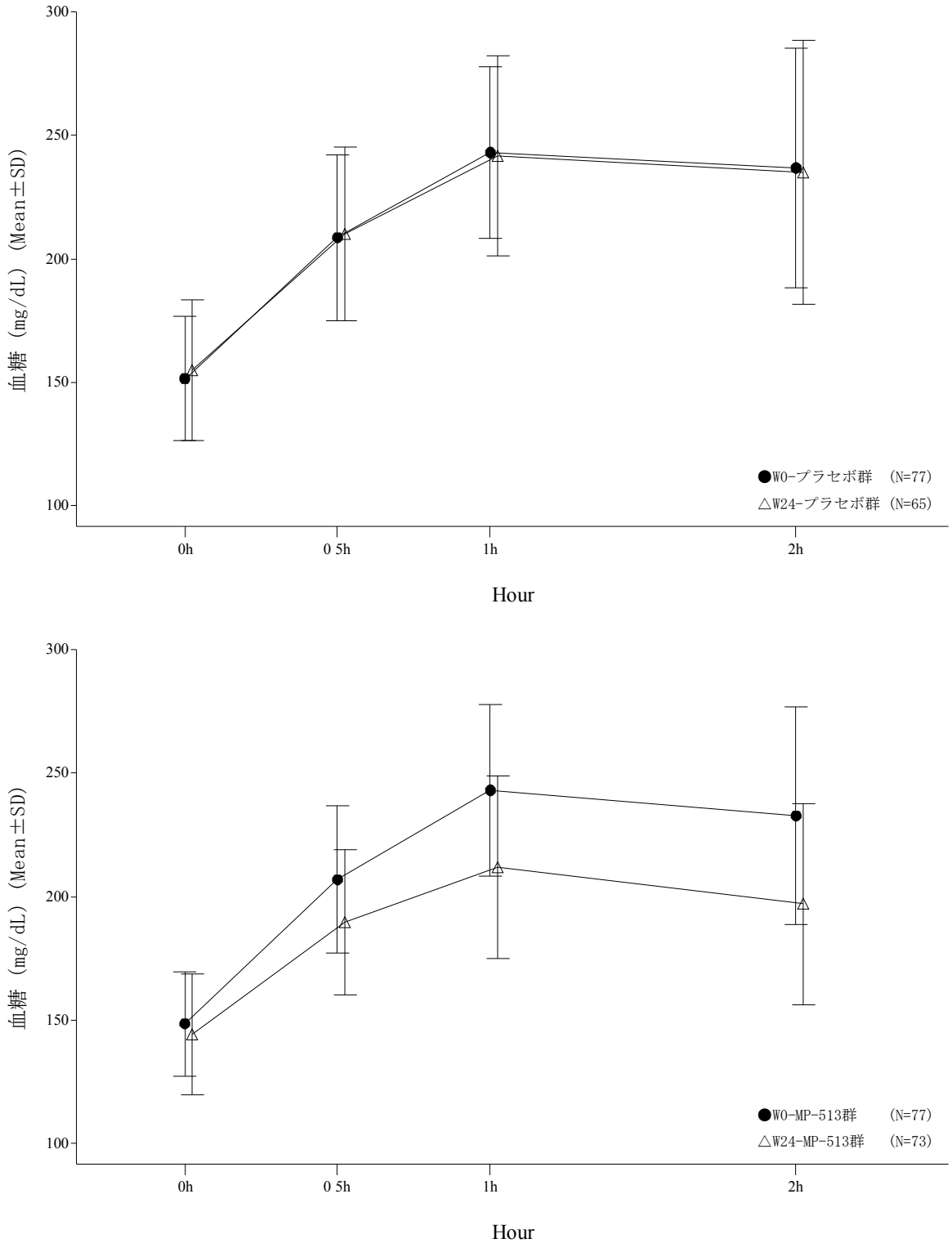
食後血糖 (mg/dL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (MP-513群－プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24-0h	プラセボ群	65	5 8	2 5	–	–	–	–
	MP-513群	73	-4 4	2 4	-10 2	3 5	(-17 1, -3 3)	0 004
W24-0 5h	プラセボ群	65	4 1	3 4	–	–	–	–
	MP-513群	73	-16 9	3 2	-20 9	4 7	(-30 1, -11 7)	<0 001
W24-1h	プラセボ群	65	1 3	3 9	–	–	–	–
	MP-513群	73	-30 7	3 7	-31 9	5 4	(-42 6, -21 3)	<0 001
W24-2h	プラセボ群	65	2 3	4 5	–	–	–	–
	MP-513群	73	-35 3	4 3	-37 6	6 2	(-49 9, -25 2)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の食後血糖）による LSMean
※W24-Xh：治療期間 24 週後食事負荷 X 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　表 11.4.1―16 より引用

表 2.7.6.3－31　食事負荷試験における Incremental 血糖の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

Incremental血糖 (mg/dL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (MP-513群－プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24-0 5h	プラセボ群	65	-1 9	2 2	–	–	–	–
	MP-513群	73	-12 3	2 1	-10 4	3 0	(-16 3, -4 5)	<0 001
W24-1h	プラセボ群	65	-4 9	3 0	–	–	–	–
	MP-513群	73	-26 0	2 8	-21 2	4 1	(-29 3, -13 1)	<0 001
W24-2h	プラセボ群	65	-3 6	3 7	–	–	–	–
	MP-513群	73	-30 9	3 4	-27 3	5 0	(-37 3, -17 4)	<0 001

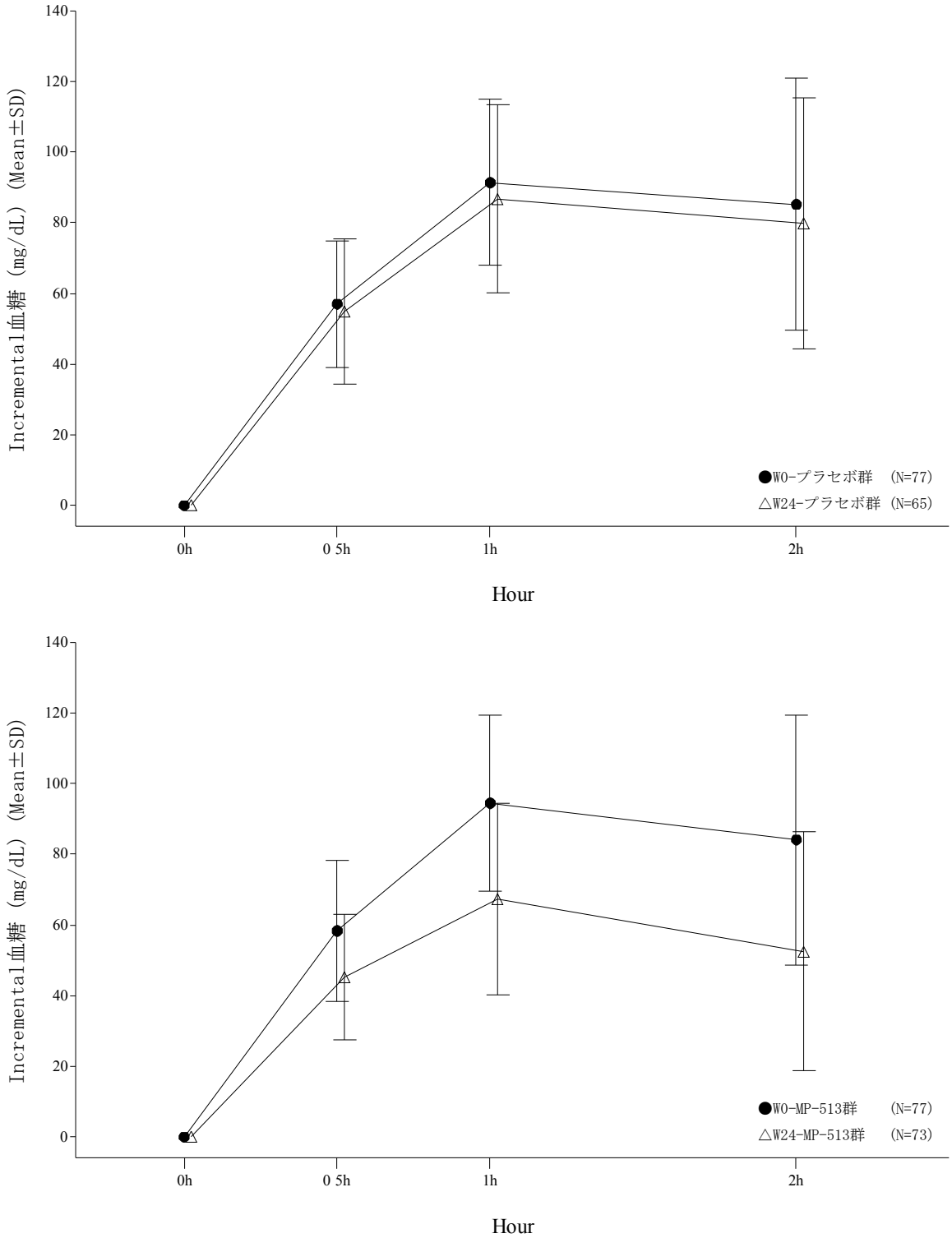
(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の Incremental 血糖）による LSMean
※W24-Xh：治療期間 24 週後食事負荷 X 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　表 11.4.1―26 より引用



WX：治療期間 X 週後，SD：標準偏差，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.3－5　食事負荷試験における血糖推移（FAS）

5.3.5.1—1　図 11.4.1—4 より引用



WX：治療期間 X 週後，SD：標準偏差，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.3－6　食事負荷試験における Incremental 血糖推移（FAS）

5.3.5.1―1　14.2.27 より引用

表 2.7.6.3－32　食事負荷試験における血糖の変化量の記述統計量（FAS）

食後血糖 (mg/dL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0-0h	プラセボ群	77	151.5	25.3	101	145.0	224	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	148.5	21.2	102	147.0	200	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-0.5h	プラセボ群	77	208.5	33.5	145	201.0	292	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	206.8	29.7	136	207.0	281	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-1h	プラセボ群	77	242.9	34.7	172	236.0	343	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	243.0	34.8	170	239.0	332	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-2h	プラセボ群	77	236.7	48.4	140	234.0	383	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	232.6	44.0	127	229.0	357	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24-0h	プラセボ群	65	154.9	28.4	98	150.0	224	149.2 (24.8)	5.7	21.2	-36	4.0	73	(0.5, 11.0)	-	-
	MP-513群	73	144.3	24.4	85	144.0	248	148.6 (21.3)	-4.3	21.5	-62	-4.0	50	(-9.3, 0.7)	-10.0	(-17.2, -2.8)
W24-0.5h	プラセボ群	65	209.9	35.1	133	209.0	305	205.6 (32.8)	4.3	30.4	-61	10.0	123	(-3.2, 11.9)	-	-
	MP-513群	73	189.6	29.4	94	188.0	271	206.7 (29.8)	-17.1	30.8	-95	-16.0	46	(-24.3, -9.9)	-21.4	(-31.8, -11.1)
W24-1h	プラセボ群	65	241.7	40.5	171	241.0	366	239.9 (32.0)	1.8	32.8	-59	-2.0	154	(-6.4, 9.9)	-	-
	MP-513群	73	211.7	36.8	77	213.0	293	242.8 (35.3)	-31.1	33.7	-99	-31.0	40	(-39.0, -23.3)	-32.9	(-44.1, -21.7)
W24-2h	プラセボ群	65	234.8	53.4	128	229.0	415	232.6 (45.6)	2.2	44.8	-141	2.0	166	(-8.9, 13.3)	-	-
	MP-513群	73	196.9	40.7	83	199.0	301	232.2 (44.7)	-35.2	34.3	-122	-31.0	41	(-43.2, -27.2)	-37.4	(-50.8, -24.1)

※W0-Xh：観察期間終了日食事負荷 X 時間後，W24-Xh：治療期間 24 週後食事負荷 X 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　14.2.16 より引用

表 2.7.6.3－33　食事負荷試験における Incremental 血糖の変化量の記述統計量（FAS）

Incremental血糖 (mg/dL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0-0.5h	プラセボ群	77	57.0	17.9	26	56.0	109	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	58.4	20.1	14	60.0	117	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-1h	プラセボ群	77	91.4	23.5	41	90.0	149	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	94.5	25.0	40	94.0	182	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-2h	プラセボ群	77	85.2	35.6	4	83.0	188	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	84.1	35.3	2	87.0	192	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24-0.5h	プラセボ群	65	55.0	20.5	17	54.0	105	56.4 (17.5)	-1.4	19.1	-38	-5.0	50	(-6.1, 3.3)	-	-
	MP-513群	73	45.3	17.7	9	45.0	94	58.1 (20.5)	-12.8	22.3	-73	-11.0	30	(-18.0, -7.6)	-11.4	(-18.5, -4.4)
W24-1h	プラセボ群	65	86.8	26.5	38	82.0	162	90.7 (22.8)	-4.0	24.3	-49	-5.0	81	(-10.0, 2.1)	-	-
	MP-513群	73	67.4	27.2	-15	72.0	137	94.2 (25.4)	-26.8	28.7	-109	-26.0	27	(-33.5, -20.2)	-22.9	(-31.9, -13.9)
W24-2h	プラセボ群	65	79.8	35.4	12	79.0	211	83.4 (34.4)	-3.5	33.6	-135	-6.0	93	(-11.9, 4.8)	-	-
	MP-513群	73	52.6	33.6	-53	55.0	155	83.5 (35.9)	-30.9	34.3	-131	-32.0	45	(-39.0, -22.9)	-27.4	(-38.9, -16.0)

※W0-Xh：観察期間終了日食事負荷 X 時間後，W24-Xh：治療期間 24 週後食事負荷 X 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　14.2.26 より引用

11)　食後 C-ペプチドの変化量

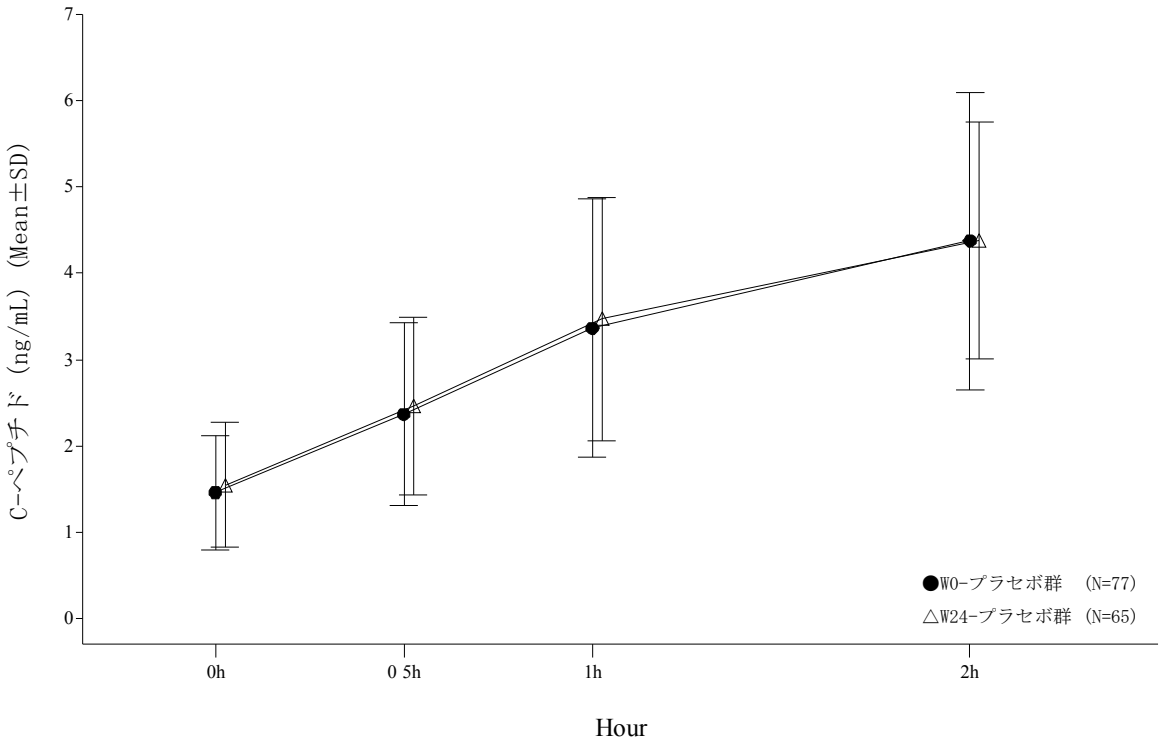
食事負荷試験における C-ペプチドの観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.3－34 及び表 2.7.6.3－35 に示した．また，食事負荷試験における C-ペプチド推移を図 2.7.6.3－7 に示した．

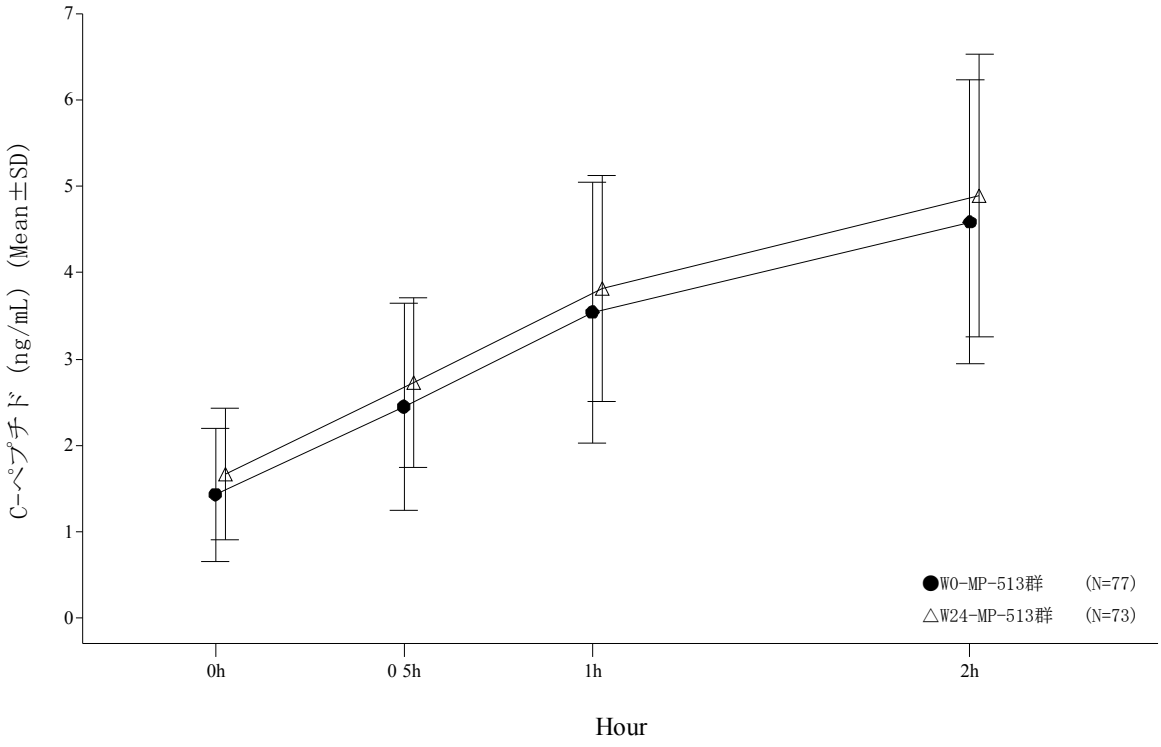
24 週後における観察期間終了日からの食事負荷 0.5，1 及び 2 時間後の C-ペプチド変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，それぞれ 0.29±0.10 ng/mL，0.31±0.15 ng/mL 及び 0.50±0.18 ng/mL であり，すべての評価時期において MP-513 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な上昇が認められた（いずれも p<0.05）．MP-513 群の 24 週後の食事負荷試験における C-ペプチド推移は，すべての評価時期で観察期間終了日より高かったが，プラセボ群は観察期間終了日の測定と同程度であった．

表 2.7.6.3－34　食事負荷試験における C-ペプチドの観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

食後C-ペプチド (ng/mL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 （MP-513群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の 95%信頼区間 （下限，上限）	p値
W24-0h	プラセボ群	65	0 07	0 05	–	–	–	–
	MP-513群	73	0 28	0 05	0 21	0 08	(0 06, 0 35)	0 007
W24-0 5h	プラセボ群	65	0 05	0 07	–	–	–	–
	MP-513群	73	0 35	0 07	0 29	0 10	(0 09, 0 50)	0 005
W24-1h	プラセボ群	65	0 02	0 11	–	–	–	–
	MP-513群	73	0 33	0 10	0 31	0 15	(0 02, 0 61)	0 039
W24-2h	プラセボ群	65	-0 12	0 13	–	–	–	–
	MP-513群	73	0 38	0 12	0 50	0 18	(0 14, 0 85)	0 006

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の食後 C-ペプチド）による LSMean
※W24-Xh：治療期間 24 週後食事負荷 X 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　表 11.4.1―18 より引用





WX：治療期間 X 週後，SD：標準偏差，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.3－7　食事負荷試験における C-ペプチド推移（FAS）

5.3.5.1―1　図 11.4.1―5 より引用

表 2.7.6.3－35　食事負荷試験における C-ペプチドの変化量の記述統計量（FAS）

食後C-ペプチド (ng/mL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0-0h	プラセボ群	77	1.46	0.66	0.5	1.30	3.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	1.43	0.77	0.6	1.30	6.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-0.5h	プラセボ群	77	2.37	1.06	0.8	2.20	5.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	2.45	1.20	0.9	2.30	9.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-1h	プラセボ群	77	3.36	1.50	1.0	3.10	8.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	3.54	1.51	1.3	3.30	10.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-2h	プラセボ群	77	4.38	1.72	1.6	4.00	10.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	4.59	1.64	1.8	4.30	12.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24-0h	プラセボ群	65	1.55	0.72	0.6	1.30	3.9	1.48 (0.68)	0.07	0.38	-0.8	0.10	1.2	(-0.03, 0.16)	-	-
	MP-513群	73	1.68	0.76	0.7	1.40	3.7	1.40 (0.57)	0.28	0.49	-0.8	0.20	1.9	(0.16, 0.39)	0.21	(0.06, 0.36)
W24-0.5h	プラセボ群	65	2.46	1.02	1.0	2.20	5.6	2.41 (1.06)	0.05	0.61	-1.8	0.00	2.0	(-0.10, 0.20)	-	-
	MP-513群	73	2.73	0.99	0.8	2.70	5.3	2.38 (0.85)	0.35	0.63	-0.9	0.40	2.4	(0.21, 0.50)	0.30	(0.09, 0.51)
W24-1h	プラセボ群	65	3.47	1.41	1.2	3.10	8.6	3.44 (1.53)	0.03	0.98	-2.2	0.00	5.0	(-0.21, 0.27)	-	-
	MP-513群	73	3.82	1.31	1.3	3.70	7.1	3.49 (1.30)	0.33	0.92	-4.2	0.40	2.4	(0.11, 0.54)	0.30	(-0.02, 0.62)
W24-2h	プラセボ群	65	4.38	1.37	1.7	4.00	7.7	4.50 (1.71)	-0.12	0.95	-3.4	0.00	1.8	(-0.35, 0.12)	-	-
	MP-513群	73	4.90	1.64	1.5	4.80	9.4	4.52 (1.42)	0.37	1.29	-6.5	0.30	2.9	(0.07, 0.67)	0.49	(0.10, 0.87)

※W0-Xh：観察期間終了日食事負荷 X 時間後，W24-Xh：治療期間 24 週後食事負荷 X 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　14.2.18 より引用

12)　食後グルカゴンの変化量

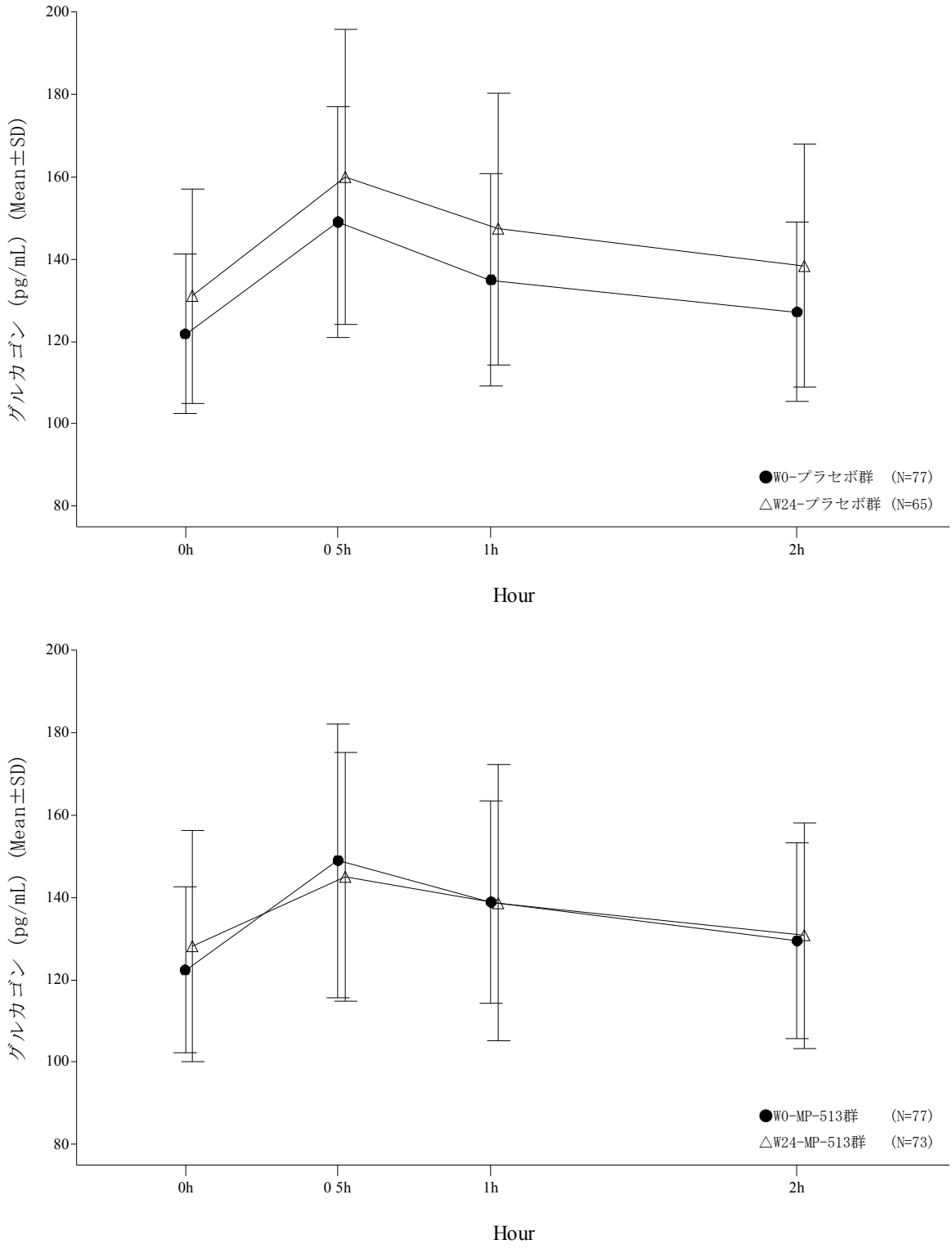
食事負荷試験におけるグルカゴンの観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.3－36 及び表 2.7.6.3－37 に示した．また，食事負荷試験におけるグルカゴン推移を図 2.7.6.3－8 に示した．

24 週後における観察期間終了日からの食事負荷 0.5, 1 及び 2 時間後のグルカゴン変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，それぞれ -15.0±5.0 pg/mL，-11.2±4.8 pg/mL 及び -8.6±4.2 pg/mL であり，すべての評価時期において MP-513 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（いずれも $p<0.05$）．プラセボ群の 24 週後の食事負荷試験におけるグルカゴン推移は，すべての評価時期で観察期間終了日より高かったが，MP-513 群は観察期間終了日の測定と同程度であった．

表 2.7.6.3－36　食事負荷試験におけるグルカゴンの観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

食後グルカゴン (pg/mL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（MP-513群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24-0h	プラセボ群	65	10 2	2 9	–	–	–	–
	MP-513群	73	6 8	2 7	-3 5	3 9	(-11 2, 4 3)	0 379
W24-0 5h	プラセボ群	65	11 9	3 6	–	–	–	–
	MP-513群	73	-3 1	3 4	-15 0	5 0	(-24 8, -5 2)	0 003
W24-1h	プラセボ群	65	12 7	3 5	–	–	–	–
	MP-513群	73	1 5	3 3	-11 2	4 8	(-20 8, -1 7)	0 021
W24-2h	プラセボ群	65	11 0	3 0	–	–	–	–
	MP-513群	73	2 4	2 9	-8 6	4 2	(-16 9, -0 3)	0 042

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の食後グルカゴン）による LSMean
※W24-X h：治療期間 24 週後食事負荷 X 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　表 11.4.1―19 より引用



WX：治療期間 X 週後，SD：標準偏差，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.3－8　食事負荷試験におけるグルカゴン推移（FAS）

5.3.5.1—1　図 11.4.1—6 より引用

表 2.7.6.3－37　食事負荷試験におけるグルカゴンの変化量の記述統計量（FAS）

食後グルカゴン (pg/mL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0-0h	プラセボ群	77	121.8	19.3	86	117.0	168	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	122.3	20.2	85	119.0	184	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-0.5h	プラセボ群	77	148.9	28.1	85	149.0	237	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	148.9	33.2	86	139.0	251	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-1h	プラセボ群	77	134.9	25.9	72	133.0	213	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	138.8	24.6	99	134.0	200	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-2h	プラセボ群	77	127.1	21.8	70	127.0	182	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	129.4	23.8	91	130.0	216	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24-0h	プラセボ群	65	131.0	26.0	85	125.0	228	120.6 (19.4)	10.4	22.3	-33	8.0	68	(4.8, 15.9)	-	-
	MP-513群	73	128.2	28.0	82	122.0	239	121.6 (20.0)	6.7	24.5	-59	4.0	73	(0.9, 12.4)	-3.7	(-11.6, 4.2)
W24-0.5h	プラセボ群	65	160.0	35.7	95	153.0	261	148.2 (29.0)	11.8	32.8	-71	10.0	100	(3.7, 19.9)	-	-
	MP-513群	73	144.9	30.2	104	142.0	265	147.9 (33.5)	-3.0	33.1	-100	0.0	64	(-10.8, 4.7)	-14.8	(-26.0, -3.7)
W24-1h	プラセボ群	65	147.2	33.0	84	141.0	241	133.9 (26.1)	13.3	27.6	-34	10.0	87	(6.5, 20.1)	-	-
	MP-513群	73	138.7	33.6	88	130.0	264	137.7 (24.4)	1.0	30.2	-89	0.0	83	(-6.1, 8.0)	-12.3	(-22.1, -2.5)
W24-2h	プラセボ群	65	138.4	29.6	97	136.0	252	127.1 (22.7)	11.3	24.0	-28	7.0	103	(5.3, 17.2)	-	-
	MP-513群	73	130.7	27.3	61	124.0	234	128.6 (24.0)	2.1	27.6	-104	6.0	51	(-4.4, 8.5)	-9.2	(-17.9, -0.4)

※W0-Xh：観察期間終了日食事負荷 X 時間後，W24-Xh：治療期間 24 週後食事負荷 X 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　14.2.19 より引用

13)　血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量，血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量

食事負荷試験における血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ 及び血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量を表 2.7.6.3－38 及び表 2.7.6.3－39，その記述統計量を表 2.7.6.3－40 及び表 2.7.6.3－41 に示した．

24 週後における観察期間終了日からの血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，-55.9±9.2 hour･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が認められた（$p<0.001$）．

24 週後における観察期間終了日からの血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，-35.0±6.0 hour･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が認められた（$p<0.001$）．

表 2.7.6.3－38　食事負荷試験における血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

血糖値AUC0-2h (hour・mg/dL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (MP-513群－プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24	プラセボ群	65	5 7	6 7	－	－	－	－
	MP-513群	73	-50 2	6 3	-55 9	9 2	(-74 1, -37 6)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　表 11.4.1―20 より引用

表 2.7.6.3－39　食事負荷試験における血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

血糖値Incremental AUC0-2h (hour・mg/dL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (MP-513群－プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24	プラセボ群	65	-6 2	4 4	－	－	－	－
	MP-513群	73	-41 2	4 1	-35 0	6 0	(-46 9, -23 1)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　表 11.4.1―30 より引用

表 2.7.6.3－40　食事負荷試験における血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量の記述統計量（FAS）

血糖値AUC0-2h (hour・mg/dL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	77	442.8	66.4	327	432.0	636	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	439.2	61.4	316	433.0	585	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24	プラセボ群	65	442.5	77.0	294	428.0	686	436.5 (61.8)	6.0	60.1	-109	5.0	279	(-8.9, 20.9)	-	-
	MP-513群	73	388.3	62.1	168	385.0	555	438.8 (62.1)	-50.5	53.7	-189	-55.0	63	(-63.0, -38.0)	-56.5	(-75.7, -37.4)

※W0：観察期間終了日，W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　14.2.20 より引用

表 2.7.6.3－41　食事負荷試験における血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量の記述統計量（FAS）

血糖値Incremental AUC0-2h (hour・mg/dL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	77	139.7	35.2	69	135.0	246	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	142.2	38.8	55	142.0	277	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24	プラセボ群	65	132.7	41.3	63	122.0	278	138.1 (33.2)	-5.4	34.9	-97	-10.0	133	(-14.0, 3.2)	-	-
	MP-513群	73	99.6	39.7	-13	103.0	190	141.5 (39.4)	-41.9	41.7	-152	-39.0	40	(-51.7, -32.2)	-36.5	(-49.6, -23.5)

※W0：観察期間終了日，W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　14.2.33 より引用

14) インスリン $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量

食事負荷試験におけるインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.3－42 及び表 2.7.6.3－43 に示した.

24 週後における観察期間終了日からのインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，5.827±3.205 hour･μU/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は認められなかった.

表 2.7.6.3－42　食事負荷試験におけるインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

インスリンAUC0-2h (hour・μU/mL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (MP-513群－プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24	プラセボ群	61	-1 636	2 314	－	－	－	－
	MP-513群	67	4 191	2 208	5 827	3 205	(-0 515, 12 170)	0 071

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日のインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　表 11.4.1―21 より引用

表 2.7.6.3－43　食事負荷試験におけるインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量の記述統計量（FAS）

インスリンAUC0-2h (hour・μU/mL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	74	60.870	39.002	13.61	54.305	227.23	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	74	56.982	29.306	14.02	49.845	162.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24	プラセボ群	63	62.201	35.602	13.62	54.490	183.34	64.013 (41.218)	-2.428	18.166	-62.32	-0.040	38.54	(-7.081, 2.225)	-	-
	MP-513群	69	64.743	34.489	11.03	55.120	195.86	57.536 (30.219)	4.913	21.217	-119.90	3.860	49.03	(-0.263, 10.088)	7.341	(0.398, 14.283)

※W0：観察期間終了日，W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　14.2.21 より引用

15)　C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量

食事負荷試験における C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.3－44 及び表 2.7.6.3－45 に示した.

24 週後における観察期間終了日からの C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，0.67±0.22 hour･ng/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上昇が認められた（p=0.003）.

表 2.7.6.3－44　食事負荷試験における C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

C-ペプチドAUC0-2h (hour・ng/mL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (MP-513群－プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24	プラセボ群	65	0 00	0 16	－	－	－	－
	MP-513群	73	0 68	0 15	0 67	0 22	(0 23, 1 11)	0 003

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　表 11.4.1―22 より引用

表 2.7.6.3－45　食事負荷試験における C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量の記述統計量（FAS）

C-ペプチドAUC0-2h (hour・ng/mL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	77	6.27	2.54	2.2	5.60	14.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	6.55	2.59	2.6	6.20	20.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24	プラセボ群	65	6.43	2.28	2.5	6.00	12.8	6.42 (2.56)	0.01	1.30	-3.6	0.10	4.6	(-0.32, 0.33)	-	-
	MP-513群	73	7.11	2.26	2.9	7.00	13.5	6.43 (2.08)	0.67	1.43	-6.9	0.70	4.4	(0.34, 1.01)	0.67	(0.20, 1.13)

※W0：観察期間終了日，W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　14.2.22 より引用

16)　グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量

食事負荷試験におけるグルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.3－46 及び表 2.7.6.3－47 に示した.

24 週後における観察期間終了日からのグルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ 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が認められた（p=0.012）.

表 2.7.6.3－46　食事負荷試験におけるグルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

グルカゴンAUC0-2h (hour・pg/mL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (MP-513群－プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24	プラセボ群	65	23 5	6 0	－	－	－	－
	MP-513群	73	2 5	5 7	-21 1	8 3	(-37 4, -4 8)	0 012

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日のグルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　表 11.4.1―23 より引用

表 2.7.6.3－47　食事負荷試験におけるグルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量の記述統計量（FAS）

グルカゴンAUC0-2h (hour・pg/mL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	77	269.8	46.4	153	265.0	398	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	274.0	48.0	202	268.0	385	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24	プラセボ群	65	292.5	59.6	194	282.0	459	268.3 (47.5)	24.2	48.5	-74	19.0	167	(12.1, 36.2)	-	-
	MP-513群	73	274.0	57.2	192	261.0	501	272.1 (48.0)	1.9	52.2	-149	-1.0	130	(-10.3, 14.1)	-22.2	(-39.3, -5.2)

※W0：観察期間終了日，W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　14.2.23 より引用

17) インスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量, C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量

食事負荷試験におけるインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ 及び C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量を表 2.7.6.3－48 及び表 2.7.6.3－49, その記述統計量を表 2.7.6.3－50 及び表 2.7.6.3－51 に示した.

24 週後における観察期間終了日からのインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，0.03291±0.00848 であり，MP-513 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な上昇が認められた（p<0.001）.

24 週後における観察期間終了日からの C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，0.00380±0.00057 であり，MP-513 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な上昇が認められた（p<0.001）.

表 2.7.6.3－48　食事負荷試験におけるインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

インスリンAUC0-2h／血糖値AUC0-2h		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（MP-513群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24	プラセボ群	61	-0 00546	0 00612	－	－	－	－
	MP-513群	67	0 02745	0 00584	0 03291	0 00848	(0 01613, 0 04969)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日のインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1—1　表 11.4.1—24 より引用

表 2.7.6.3－49　食事負荷試験における C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

C-ペプチドAUC0-2h／血糖値AUC0-2h		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（MP-513群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24	プラセボ群	65	-0 00018	0 00042	－	－	－	－
	MP-513群	73	0 00362	0 00039	0 00380	0 00057	(0 00266, 0 00493)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1—1　表 11.4.1—25 より引用

表 2.7.6.3－50　食事負荷試験におけるインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量の記述統計量（FAS）

インスリンAUC0-2h／血糖値AUC0-2h		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	74	0.14629	0.10973	0.0234	0.12600	0.6092	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	74	0.13379	0.07891	0.0275	0.11865	0.5128	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24	プラセボ群	63	0.14811	0.09483	0.0235	0.12820	0.4857	0.15504 (0.11663)	-0.00795	0.05274	-0.2009	-0.00220	0.1172	(-0.02146, 0.00555)	-	-
	MP-513群	69	0.17115	0.09457	0.0266	0.14830	0.4971	0.13471 (0.08123)	0.02973	0.05306	-0.2619	0.02910	0.1546	(0.01678, 0.04267)	0.03768	(0.01915, 0.05621)

※W0：観察期間終了日，W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　14.2.24 より引用

表 2.7.6.3－51　食事負荷試験における C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量の記述統計量（FAS）

C-ペプチドAUC0-2h／血糖値AUC0-2h		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	77	0.01484	0.00731	0.0039	0.01350	0.0391	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	0.01537	0.00675	0.0051	0.01370	0.0450	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24	プラセボ群	65	0.01515	0.00636	0.0043	0.01410	0.0315	0.01535 (0.00746)	-0.00020	0.00369	-0.0106	0.00010	0.0141	(-0.00111, 0.00071)	-	-
	MP-513群	73	0.01878	0.00649	0.0068	0.01830	0.0343	0.01515 (0.00591)	0.00363	0.00343	-0.0101	0.00320	0.0124	(0.00283, 0.00443)	0.00383	(0.00263, 0.00503)

※W0：観察期間終了日，W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―1　14.2.25 より引用

18)　空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の変化量

各評価時期における空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.3－52 及び表 2.7.6.3－53 に示した.

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，MP-513 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.3－52　各評価時期における空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

空腹時尿中グルコース／クレアチニン比 (mg/mg CRE)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (MP-513群－プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	75	-0 81	2 05	–	–	–	–
	MP-513群	77	-9 22	2 02	-8 41	2 89	(-14 11, -2 71)	0 004
W12	プラセボ群	68	-0 49	1 90	–	–	–	–
	MP-513群	76	-10 46	1 80	-9 97	2 63	(-15 17, -4 78)	<0 001
W24	プラセボ群	64	5 02	3 02	–	–	–	–
	MP-513群	73	-0 14	2 83	-5 16	4 15	(-13 37, 3 05)	0 216
W24(LOCF)	プラセボ群	75	7 14	2 86	–	–	–	–
	MP-513群	77	-0 08	2 83	-7 22	4 04	(-15 21, 0 76)	0 076

(a) 共分散分析モデル（因子 : 投与群，共変量 : 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）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　表 11.4.1―38 より引用

表 2.7.6.3－53　各評価時期における空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の変化量の記述統計量（FAS）

空腹時尿中グルコース／クレアチニン比 (mg/mg.CRE)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	76	64.07	27.19	19.4	60.70	178.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	56.86	28.59	0.8	52.10	153.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	76	62.08	33.28	9.3	56.10	239.0	64.05 (27.38)	-1.45	19.19	-52.8	-0.70	91.2	(-5.86, 2.97)	-	-
	MP-513群	77	48.26	24.30	1.4	44.60	138.3	56.86 (28.59)	-8.59	17.31	-78.4	-5.60	26.9	(-12.52, -4.67)	-7.15	(-13.00, -1.30)
W12	プラセボ群	69	60.97	24.65	22.3	57.40	123.3	63.13 (26.35)	-1.74	18.58	-61.2	0.15	49.0	(-6.23, 2.76)	-	-
	MP-513群	76	47.37	22.24	6.3	44.05	128.6	56.71 (28.75)	-9.34	18.67	-75.7	-6.15	33.1	(-13.61, -5.08)	-7.60	(-13.75, -1.46)
W24	プラセボ群	65	67.35	34.75	17.0	60.40	180.7	63.42 (26.98)	4.63	22.62	-53.3	4.70	79.8	(-1.02, 10.28)	-	-
	MP-513群	73	57.40	33.58	8.4	51.80	202.8	57.20 (27.68)	0.20	25.54	-48.6	-2.20	125.1	(-5.76, 6.16)	-4.43	(-12.63, 3.77)
W24(LOCF)	プラセボ群	76	70.31	38.52	17.0	63.20	239.0	64.05 (27.38)	6.90	24.10	-53.3	4.90	91.2	(1.35, 12.44)	-	-
	MP-513群	77	57.02	33.30	7.4	51.80	202.8	56.86 (28.59)	0.16	25.26	-48.6	-1.90	125.1	(-5.57, 5.89)	-6.74	(-14.65, 1.18)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　14.2.37 より引用

19) 脂質（HDL-C，空腹時中性脂肪）の変化率

各評価時期における HDL-C 及び空腹時中性脂肪の観察期間終了日からの変化率を表 2.7.6.3－54 及び表 2.7.6.3－55, その記述統計量を表 2.7.6.3－56 及び表 2.7.6.3－57 に示した.

治療期間終了時における観察期間終了日からの HDL-C 変化率のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，-2.15±2.01%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は認められなかった.

治療期間終了時における観察期間終了日からの空腹時中性脂肪変化率のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，-8.65±7.75%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は認められなかった.

表 2.7.6.3－54　各評価時期における HDL-C の観察期間終了日からの変化率（共分散分析）（FAS）

HDL-C (mg/dL)		観察期間終了日からの変化率			群間比較　（観察期間終了日からの変化率）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（MP-513群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	76	1 70	1 13	–	–	–	–
	MP-513群	77	0 96	1 12	-0 74	1 60	(-3 89, 2 42)	0 645
W8	プラセボ群	76	3 94	1 14	–	–	–	–
	MP-513群	77	2 33	1 13	-1 61	1 61	(-4 79, 1 58)	0 321
W12	プラセボ群	71	3 66	1 39	–	–	–	–
	MP-513群	77	3 30	1 33	-0 36	1 93	(-4 17, 3 45)	0 852
W16	プラセボ群	68	7 78	1 26	–	–	–	–
	MP-513群	75	3 90	1 20	-3 88	1 74	(-7 31, -0 44)	0 027
W20	プラセボ群	68	6 99	1 29	–	–	–	–
	MP-513群	74	4 30	1 23	-2 68	1 79	(-6 21, 0 85)	0 135
W24	プラセボ群	65	6 02	1 53	–	–	–	–
	MP-513群	73	2 99	1 45	-3 03	2 11	(-7 20, 1 14)	0 153
W24(LOCF)	プラセボ群	76	5 37	1 43	–	–	–	–
	MP-513群	77	3 22	1 42	-2 15	2 01	(-6 13, 1 83)	0 287

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の HDL-C）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　表 11.4.1―41 より引用

表 2.7.6.3－55　各評価時期における空腹時中性脂肪の観察期間終了日からの変化率（共分散分析）（FAS）

空腹時中性脂肪 (mg/dL)		観察期間終了日からの変化率			群間比較　（観察期間終了日からの変化率）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 （MP-513群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の 95%信頼区間 （下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	76	8 93	3 80	－	－	－	－
	MP-513群	77	-1 15	3 78	-10 08	5 37	(-20 70, 0 54)	0 063
W8	プラセボ群	76	10 00	6 12	－	－	－	－
	MP-513群	77	4 97	6 08	-5 03	8 65	(-22 11, 12 06)	0 562
W12	プラセボ群	71	20 66	9 48	－	－	－	－
	MP-513群	77	-1 87	9 10	-22 52	13 17	(-48 55, 3 51)	0 089
W16	プラセボ群	68	8 57	5 66	－	－	－	－
	MP-513群	75	5 19	5 39	-3 38	7 82	(-18 84, 12 09)	0 667
W20	プラセボ群	68	4 10	4 63	－	－	－	－
	MP-513群	74	0 56	4 44	-3 55	6 42	(-16 25, 9 15)	0 582
W24	プラセボ群	65	15 49	5 95	－	－	－	－
	MP-513群	73	4 01	5 62	-11 47	8 19	(-27 68, 4 73)	0 164
W24(LOCF)	プラセボ群	76	14 23	5 49	－	－	－	－
	MP-513群	77	5 58	5 45	-8 65	7 75	(-23 96, 6 66)	0 266

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の空腹時中性脂肪）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　表 11.4.1―43 より引用

表 2.7.6.3－56　各評価時期における HDL-C の変化率の記述統計量（FAS）

HDL-C (mg/dL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化率							群間比較　（観察期間終了日からの変化率）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	77	56.4	13.0	33	57.0	90	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	58.4	17.7	27	55.0	112	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	76	57.5	13.9	31	55.0	93	56.53 (13.08)	1.84	8.77	-16.4	2.41	21.4	(-0.16, 3.85)	-	-
	MP-513群	77	58.2	16.6	29	55.0	106	58.42 (17.71)	0.82	11.28	-18.9	0.00	44.4	(-1.74, 3.38)	-1.0	(-4.3, 2.2)
W8	プラセボ群	76	58.7	13.8	35	56.0	91	56.53 (13.08)	4.06	8.42	-15.7	5.03	20.8	(2.14, 5.99)	-	-
	MP-513群	77	59.2	17.9	31	55.0	124	58.42 (17.71)	2.21	11.56	-32.1	2.00	44.4	(-0.41, 4.83)	-1.9	(-5.1, 1.4)
W12	プラセボ群	71	58.1	14.0	32	56.0	89	55.99 (12.68)	3.93	10.21	-21.3	2.74	29.7	(1.51, 6.34)	-	-
	MP-513群	77	59.3	16.3	29	56.0	107	58.42 (17.71)	3.05	13.60	-26.5	0.00	45.7	(-0.04, 6.14)	-0.9	(-4.8, 3.1)
W16	プラセボ群	68	60.1	14.1	27	61.0	91	55.81 (12.84)	7.97	10.89	-19.2	7.62	45.9	(5.33, 10.61)	-	-
	MP-513群	75	60.3	17.1	30	57.0	117	58.59 (17.43)	3.73	10.11	-16.0	4.05	41.0	(1.41, 6.06)	-4.2	(-7.7, -0.8)
W20	プラセボ群	68	59.8	15.1	32	58.0	93	55.81 (12.84)	7.00	9.08	-9.1	6.78	34.8	(4.81, 9.20)	-	-
	MP-513群	74	60.8	19.4	33	56.0	118	58.49 (17.53)	4.28	11.75	-14.1	2.18	46.2	(1.56, 7.01)	-2.7	(-6.2, 0.8)
W24	プラセボ群	65	59.6	15.9	23	59.0	94	55.86 (13.03)	6.05	10.94	-30.3	6.56	31.9	(3.34, 8.76)	-	-
	MP-513群	73	59.5	18.5	31	55.0	124	58.22 (17.50)	2.96	13.38	-34.8	1.79	33.3	(-0.16, 6.08)	-3.1	(-7.2, 1.1)
W24(LOCF)	プラセボ群	76	59.8	15.4	23	59.0	94	56.53 (13.08)	5.46	10.73	-30.3	6.20	31.9	(3.00, 7.91)	-	-
	MP-513群	77	59.6	18.3	31	55.0	124	58.42 (17.71)	3.14	13.97	-34.8	1.79	40.7	(-0.03, 6.31)	-2.3	(-6.3, 1.7)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　14.2.40 より引用

表 2.7.6.3－57　各評価時期における空腹時中性脂肪の変化率の記述統計量（FAS）

空腹時中性脂肪 (mg/dL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化率							群間比較　（観察期間終了日からの変化率）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	77	134.2	91.8	37	102.0	493	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	162.1	196.9	36	119.0	1650	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	76	147.0	135.1	39	115.5	1075	134.49 (92.40)	9.78	31.45	-65.0	5.80	118.1	(2.60, 16.97)	-	-
	MP-513群	77	130.8	78.1	34	107.0	489	162.06 (196.93)	-1.99	36.95	-77.9	-7.59	108.5	(-10.38, 6.39)	-11.8	(-22.7, -0.8)
W8	プラセボ群	76	141.5	112.6	35	104.5	856	134.49 (92.40)	11.20	53.40	-73.1	4.14	377.6	(-1.00, 23.40)	-	-
	MP-513群	77	135.8	84.6	36	112.0	523	162.06 (196.93)	3.78	56.01	-84.2	-8.03	378.8	(-8.93, 16.50)	-7.4	(-24.9, 10.1)
W12	プラセボ群	71	168.5	221.8	40	108.0	1745	134.59 (93.47)	21.42	107.97	-43.7	2.23	869.4	(-4.14, 46.98)	-	-
	MP-513群	77	128.5	74.7	41	108.0	446	162.06 (196.93)	-2.57	39.02	-86.5	-8.44	122.9	(-11.43, 6.28)	-24.0	(-50.0, 2.0)
W16	プラセボ群	68	143.4	129.5	37	102.0	830	135.43 (95.21)	9.02	52.75	-55.1	0.57	361.1	(-3.74, 21.79)	-	-
	MP-513群	75	135.5	72.6	42	114.0	416	143.48 (97.18)	4.78	42.52	-76.2	-3.10	183.0	(-5.00, 14.57)	-4.2	(-20.0, 11.5)
W20	プラセボ群	68	137.3	140.5	29	105.0	1120	135.43 (95.21)	4.52	40.89	-64.1	4.88	161.8	(-5.38, 14.42)	-	-
	MP-513群	74	134.0	85.2	41	107.0	509	144.81 (97.15)	0.17	37.04	-83.9	-6.65	112.4	(-8.41, 8.76)	-4.3	(-17.3, 8.6)
W24	プラセボ群	65	157.8	176.0	48	115.0	1035	133.43 (92.88)	15.77	57.94	-61.1	5.17	344.2	(1.42, 30.13)	-	-
	MP-513群	73	140.3	86.6	36	110.0	509	145.48 (97.65)	3.76	36.90	-73.5	-4.27	126.9	(-4.85, 12.37)	-12.0	(-28.2, 4.2)
W24(LOCF)	プラセボ群	76	156.8	166.9	38	114.0	1035	134.49 (92.40)	14.97	56.19	-61.1	5.36	344.2	(2.13, 27.81)	-	-
	MP-513群	77	142.9	91.6	36	110.0	509	162.06 (196.93)	4.85	38.94	-73.5	-2.27	126.9	(-3.99, 13.69)	-10.1	(-25.6, 5.3)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　14.2.42 より引用

20)　血圧（収縮期血圧，拡張期血圧）の変化量

各評価時期における収縮期血圧及び拡張期血圧の観察期間終了日からの変化量を表 2.7.6.3－58 及び表 2.7.6.3－59，その記述統計量を表 2.7.6.3－60 及び表 2.7.6.3－61 に示した．また，収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量の経時推移を図 2.7.6.3－9 及び図 2.7.6.3－10 に示した．

治療期間終了時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変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，1.85±1.64 mmHg 及び 0.77±1.18 mmHg であり，いずれも MP-513 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.3－58　各評価時期における収縮期血圧の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

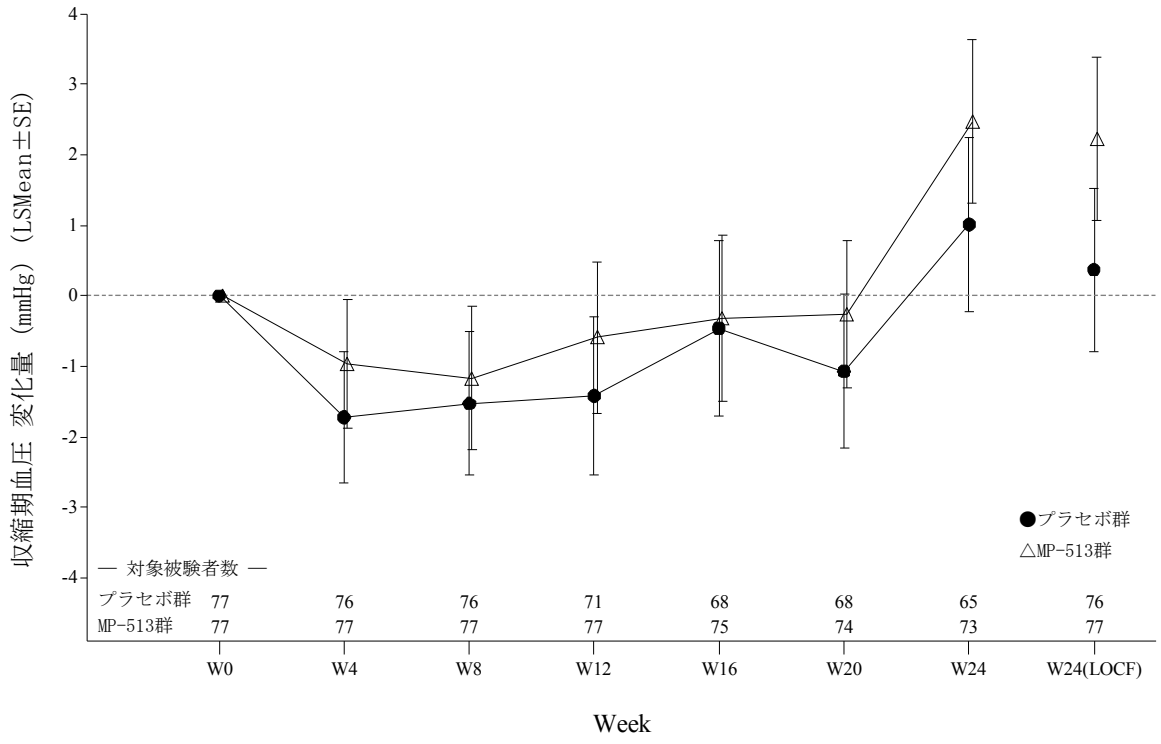
収縮期血圧 (mmHg)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (MP-513群－プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	76	-1 72	0 92	－	－	－	－
	MP-513群	77	-0 96	0 92	0 76	1 30	(-1 81, 3 33)	0 561
W8	プラセボ群	76	-1 53	1 02	－	－	－	－
	MP-513群	77	-1 16	1 01	0 36	1 43	(-2 47, 3 20)	0 801
W12	プラセボ群	71	-1 42	1 12	－	－	－	－
	MP-513群	77	-0 58	1 07	0 83	1 55	(-2 23, 3 89)	0 591
W16	プラセボ群	68	-0 46	1 24	－	－	－	－
	MP-513群	75	-0 32	1 18	0 14	1 72	(-3 26, 3 54)	0 934
W20	プラセボ群	68	-1 07	1 08	－	－	－	－
	MP-513群	74	-0 26	1 04	0 81	1 50	(-2 16, 3 78)	0 592
W24	プラセボ群	65	1 02	1 23	－	－	－	－
	MP-513群	73	2 47	1 16	1 46	1 70	(-1 90, 4 81)	0 392
W24(LOCF)	プラセボ群	76	0 37	1 16	－	－	－	－
	MP-513群	77	2 23	1 15	1 85	1 64	(-1 38, 5 08)	0 260

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の収縮期血圧）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　表 11.4.1―44 より引用

表 2.7.6.3－59　各評価時期における拡張期血圧の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

拡張期血圧 (mmHg)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 （MP-513群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間 （下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	76	-0 50	0 65	－	－	－	－
	MP-513群	77	-0 70	0 65	-0 20	0 92	(-2 02, 1 63)	0 831
W8	プラセボ群	76	-0 80	0 75	－	－	－	－
	MP-513群	77	-0 66	0 74	0 14	1 06	(-1 95, 2 23)	0 894
W12	プラセボ群	71	-1 57	0 82	－	－	－	－
	MP-513群	77	0 44	0 79	2 00	1 14	(-0 24, 4 25)	0 080
W16	プラセボ群	68	-0 03	0 83	－	－	－	－
	MP-513群	75	0 40	0 79	0 43	1 14	(-1 83, 2 69)	0 707
W20	プラセボ群	68	-0 39	0 85	－	－	－	－
	MP-513群	74	-0 17	0 82	0 22	1 18	(-2 12, 2 56)	0 851
W24	プラセボ群	65	-0 14	0 88	－	－	－	－
	MP-513群	73	0 54	0 83	0 68	1 21	(-1 72, 3 08)	0 578
W24(LOCF)	プラセボ群	76	-0 38	0 84	－	－	－	－
	MP-513群	77	0 38	0 83	0 77	1 18	(-1 57, 3 10)	0 517

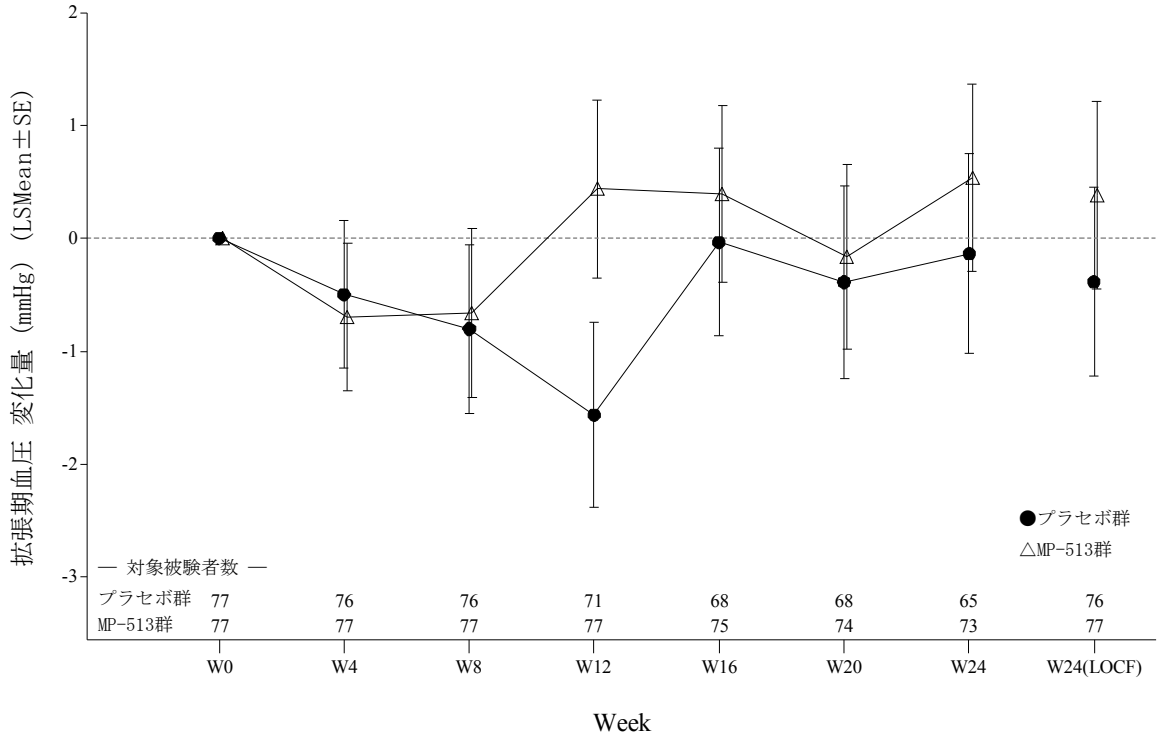
(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の拡張期血圧）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　表 11.4.1―45 より引用



WX：治療期間 X 週後
SE：標準誤差，LOCF：last observation carried forward，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.3－9　収縮期血圧の変化量の経時推移（共分散分析）（FAS）

5.3.5.1―1　14.2.44 より引用



WX：治療期間 X 週後
SE：標準誤差，LOCF：last observation carried forward，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.3－10　拡張期血圧の変化量の経時推移（共分散分析）（FAS）

5.3.5.1―1　14.2.46 より引用

表 2.7.6.3－60　各評価時期における収縮期血圧の変化量の記述統計量（FAS）

収縮期血圧 (mmHg)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	77	123.60	11.35	88.0	123.00	151.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	121.99	11.82	97.3	123.30	146.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	76	121.57	11.59	97.0	122.50	146.7	123.49 (11.39)	-1.92	8.09	-26.0	-1.50	19.0	(-3.77, -0.07)	-	-
	MP-513群	77	121.22	11.84	86.0	123.00	147.7	121.99 (11.82)	-0.76	9.03	-25.4	0.30	13.7	(-2.81, 1.28)	1.16	(-1.58, 3.89)
W8	プラセボ群	76	121.68	10.93	99.3	122.85	147.0	123.49 (11.39)	-1.82	8.74	-21.3	-1.20	20.0	(-3.82, 0.18)	-	-
	MP-513群	77	121.11	11.73	100.7	120.00	156.0	121.99 (11.82)	-0.87	10.91	-32.0	-1.60	20.7	(-3.35, 1.60)	0.94	(-2.22, 4.11)
W12	プラセボ群	71	121.99	12.98	88.7	121.70	149.0	123.68 (11.52)	-1.69	10.99	-26.7	-0.70	21.7	(-4.30, 0.91)	-	-
	MP-513群	77	121.66	11.69	97.0	120.70	150.7	121.99 (11.82)	-0.33	9.08	-25.7	-0.60	21.0	(-2.39, 1.73)	1.36	(-1.90, 4.63)
W16	プラセボ群	68	123.11	11.83	99.0	123.00	159.0	123.98 (11.49)	-0.87	12.87	-32.4	-0.30	40.7	(-3.98, 2.25)	-	-
	MP-513群	75	122.09	12.70	99.0	123.70	159.0	122.03 (11.48)	0.06	9.44	-27.3	0.00	23.3	(-2.11, 2.23)	0.93	(-2.78, 4.63)
W20	プラセボ群	68	122.59	11.09	94.7	125.15	146.7	123.98 (11.49)	-1.39	10.47	-33.0	-2.00	36.3	(-3.93, 1.14)	-	-
	MP-513群	74	122.38	11.54	100.0	122.00	150.7	122.33 (11.26)	0.04	9.34	-21.7	0.00	24.0	(-2.12, 2.21)	1.44	(-1.85, 4.72)
W24	プラセボ群	65	124.62	11.23	95.3	124.70	151.3	124.05 (11.60)	0.57	12.16	-18.3	-0.70	61.3	(-2.44, 3.58)	-	-
	MP-513群	73	125.18	11.75	101.0	125.00	151.0	122.31 (11.33)	2.87	10.56	-27.0	2.60	25.4	(0.41, 5.34)	2.30	(-1.52, 6.13)
W24(LOCF)	プラセボ群	76	123.52	11.56	95.3	124.35	151.3	123.49 (11.39)	0.02	12.20	-33.0	-0.70	61.3	(-2.77, 2.81)	-	-
	MP-513群	77	124.56	12.08	97.7	124.70	151.0	121.99 (11.82)	2.57	10.60	-27.0	2.60	25.4	(0.17, 4.98)	2.55	(-1.10, 6.20)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後

FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward

5.3.5.1―1　14.2.43 より引用

表 2.7.6.3－61　各評価時期における拡張期血圧の変化量の記述統計量（FAS）

拡張期血圧 (mmHg)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	77	76.96	9.43	58.3	76.70	95.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MP-513群	77	75.73	8.43	56.0	76.70	95.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	76	76.30	9.17	52.3	75.85	97.3	76.93 (9.49)	-0.63	6.24	-12.7	-0.65	18.0	(-2.05, 0.80)	-	-
	MP-513群	77	75.16	8.94	54.0	76.00	95.0	75.73 (8.43)	-0.57	5.73	-19.0	0.00	12.0	(-1.87, 0.73)	0.06	(-1.85, 1.97)
W8	プラセボ群	76	75.96	9.61	54.0	75.30	97.3	76.93 (9.49)	-0.96	7.39	-15.7	-1.05	21.0	(-2.65, 0.72)	-	-
	MP-513群	77	75.23	8.82	56.3	74.30	97.0	75.73 (8.43)	-0.50	6.44	-14.4	0.00	16.7	(-1.96, 0.96)	0.46	(-1.75, 2.68)
W12	プラセボ群	71	75.36	10.81	54.3	74.00	98.7	77.06 (9.56)	-1.70	7.50	-19.7	-1.40	17.6	(-3.47, 0.08)	-	-
	MP-513群	77	76.29	9.25	54.3	78.00	95.7	75.73 (8.43)	0.56	6.66	-18.0	1.00	15.0	(-0.95, 2.07)	2.25	(-0.05, 4.56)
W16	プラセボ群	68	76.88	8.86	61.7	74.70	94.3	77.15 (9.67)	-0.27	7.84	-17.4	0.30	24.0	(-2.17, 1.63)	-	-
	MP-513群	75	76.24	9.64	50.7	76.00	96.7	75.63 (8.29)	0.61	6.72	-17.3	1.40	14.0	(-0.94, 2.16)	0.88	(-1.53, 3.28)
W20	プラセボ群	68	76.52	9.87	50.7	75.35	94.3	77.15 (9.67)	-0.63	8.09	-28.0	-0.15	14.4	(-2.59, 1.33)	-	-
	MP-513群	74	75.84	8.45	57.3	76.00	96.7	75.78 (8.25)	0.06	7.19	-17.3	-0.50	17.4	(-1.61, 1.72)	0.69	(-1.85, 3.22)
W24	プラセボ群	65	76.66	10.19	54.7	75.70	97.0	77.00 (9.75)	-0.34	8.55	-16.6	0.00	19.4	(-2.46, 1.78)	-	-
	MP-513群	73	76.53	8.57	56.0	77.30	94.7	75.81 (8.31)	0.72	6.73	-14.7	0.40	22.0	(-0.85, 2.29)	1.05	(-1.52, 3.63)
W24(LOCF)	プラセボ群	76	76.35	10.28	50.7	75.50	97.0	76.93 (9.49)	-0.58	8.78	-28.0	-0.15	19.4	(-2.58, 1.43)	-	-
	MP-513群	77	76.30	8.56	56.0	77.30	94.7	75.73 (8.43)	0.57	6.74	-14.7	0.40	22.0	(-0.95, 2.10)	1.15	(-1.34, 3.65)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―1　14.2.45 より引用

21)　部分集団の検討

治療期間終了時における HbA1c の観察期間終了日からの変化量の部分集団解析を表 2.7.6.3－62 に示した.

有効性の主要評価項目である HbA1c について, HbA1c, 同意取得年齢, 性別, BMI, eGFR，HOMA-β，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-ペプチドについて，観察期間終了日の実測値を層別因子とした部分集団解析を行った.

MP-513 群又はプラセボ群のいずれかの群で被験者数が 10 名未満の層別区分を除き, 層別区分間の LSMean の差（MP-513 群－プラセボ群）の差が 0.3%以上であった層別因子は, HbA1c 及び HOMA-β であった. 観察期間終了日の HbA1c が高い方, HOMA-β が低い方が HbA1c の低下の程度が大きかった．また，HbA1c の低下の程度が小さかった層別区分の MP-513 群の変化量（LSMean）は，-0.82%～ -0.79%であり，いずれの層別区分でも HbA1c の低下が認められた.

表 2.7.6.3－62　治療期間終了時における HbA1c の観察期間終了日からの変化量の部分集団解析（FAS）（1／3）

HbA1c(%)			観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
層別因子 （観察期間終了日の実測値）		投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 （MP-513群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の 95%信頼区間 （下限，上限）	p値
HbA1c	＜8 %	プラセボ群	39	-0 01	0 08	–	–	–	–
		MP-513群	44	-0 79	0 07	-0 78	0 10	(-0 99, -0 57)	<0 001
	8 %≦＜9 %	プラセボ群	24	0 06	0 15	–	–	–	–
		MP-513群	26	-0 94	0 14	-1 00	0 21	(-1 42, -0 58)	<0 001
	9 %≦	プラセボ群	14	-0 25	0 30	–	–	–	–
		MP-513群	7	-1 61	0 44	-1 36	0 54	(-2 50, -0 23)	0 021
	＜8 %	プラセボ群	39	-0 01	0 08	–	–	–	–
		MP-513群	44	-0 79	0 07	-0 78	0 10	(-0 99, -0 57)	<0 001
	8 %≦	プラセボ群	38	-0 01	0 14	–	–	–	–
		MP-513群	33	-1 14	0 15	-1 13	0 20	(-1 53, -0 72)	<0 001
同意取得年齢	＜65 歳	プラセボ群	61	0 08	0 09	–	–	–	–
		MP-513群	66	-0 92	0 09	-1 00	0 13	(-1 25, -0 74)	<0 001
	65 歳≦	プラセボ群	16	-0 32	0 10	–	–	–	–
		MP-513群	11	-1 07	0 12	-0 76	0 16	(-1 10, -0 42)	<0 001
性別	男性	プラセボ群	58	0 00	0 09	–	–	–	–
		MP-513群	64	-0 97	0 09	-0 98	0 13	(-1 23, -0 73)	<0 001
	女性	プラセボ群	19	-0 02	0 15	–	–	–	–
		MP-513群	13	-0 81	0 18	-0 79	0 24	(-1 28, -0 30)	0 003
BMI	<25 kg/m^2	プラセボ群	34	-0 19	0 09	–	–	–	–
		MP-513群	37	-1 04	0 09	-0 85	0 12	(-1 10, -0 60)	<0 001
	25 kg/m^2≦	プラセボ群	43	0 15	0 12	–	–	–	–
		MP-513群	40	-0 86	0 12	-1 01	0 17	(-1 36, -0 67)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の HbA1c）による LSMean
FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，eGFR：推算糸球体ろ過量，HOMA：homeostasis model assessment
5.3.5.1―1　表 11.4.2―3 より引用

表 2.7.6.3－62　治療期間終了時における HbA1c の観察期間終了日からの変化量の部分集団解析（FAS）（2／3）

HbA1c(%)			観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
eGFR	＜60 mL/min/1 73m^2	プラセボ群	3	-0 21	0 19	–	–	–	–
		MP-513群	3	-0 76	0 19	-0 55	0 27	(-1 41, 0 31)	0 133
	60 mL/min/1 73m^2≦＜90 mL/min/1 73m^2	プラセボ群	38	0 03	0 11	–	–	–	–
		MP-513群	48	-0 97	0 10	-1 00	0 15	(-1 30, -0 70)	<0 001
	90mL/min/1 73m^2≦	プラセボ群	36	-0 02	0 12	–	–	–	–
		MP-513群	26	-0 91	0 14	-0 89	0 18	(-1 26, -0 52)	<0 001
HOMA-β	<30%	プラセボ群	45	0 04	0 11	–	–	–	–
		MP-513群	43	-1 04	0 11	-1 08	0 16	(-1 39, -0 77)	<0 001
	30%≦	プラセボ群	31	-0 09	0 11	–	–	–	–
		MP-513群	32	-0 82	0 11	-0 74	0 16	(-1 05, -0 42)	<0 001
罹病期間	＜1年	プラセボ群	4	0 64	0 46	–	–	–	–
		MP-513群	3	-0 69	0 53	-1 32	0 70	(-3 27, 0 62)	0 131
	1年≦＜5年	プラセボ群	24	0 09	0 15	–	–	–	–
		MP-513群	20	-0 69	0 17	-0 79	0 23	(-1 25, -0 32)	0 001
	5年≦	プラセボ群	49	-0 12	0 09	–	–	–	–
		MP-513群	54	-1 04	0 08	-0 92	0 12	(-1 15, -0 68)	<0 001
糖尿病合併症	有	プラセボ群	27	-0 04	0 15	–	–	–	–
		MP-513群	26	-1 00	0 15	-0 97	0 22	(-1 40, -0 53)	<0 001
	無	プラセボ群	50	-0 02	0 09	–	–	–	–
		MP-513群	51	-0 88	0 09	-0 86	0 13	(-1 12, -0 60)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の HbA1c）による LSMean
FAS：最大の解析対象集団，　BMI：body mass index，eGFR：推算糸球体ろ過量，HOMA：homeostasis model assessment
5.3.5.1―1　表 11.4.2―3 より引用

表 2.7.6.3－62　治療期間終了時における HbA1c の観察期間終了日からの変化量の部分集団解析（FAS）（3／3）

HbA1c(%)			観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
高血圧症合併症	有	プラセボ群	40	0 11	0 12	–	–	–	–
		MP-513群	40	-0 94	0 12	-1 05	0 17	(-1 38, -0 72)	<0 001
	無	プラセボ群	37	-0 13	0 10	–	–	–	–
		MP-513群	37	-0 94	0 10	-0 81	0 15	(-1 11, -0 52)	<0 001
脂質異常症合併症	有	プラセボ群	57	0 03	0 09	–	–	–	–
		MP-513群	54	-0 96	0 09	-0 99	0 13	(-1 25, -0 74)	<0 001
	無	プラセボ群	20	-0 11	0 16	–	–	–	–
		MP-513群	23	-0 89	0 15	-0 79	0 22	(-1 24, -0 33)	0 001
wash-outした糖尿病治療薬	有	プラセボ群	37	-0 03	0 09	–	–	–	–
		MP-513群	43	-0 92	0 09	-0 89	0 13	(-1 14, -0 63)	<0 001
	無	プラセボ群	40	-0 02	0 13	–	–	–	–
		MP-513群	34	-0 92	0 14	-0 90	0 19	(-1 28, -0 51)	<0 001
体重	＜70 kg	プラセボ群	34	-0 19	0 09	–	–	–	–
		MP-513群	35	-1 03	0 09	-0 84	0 12	(-1 09, -0 59)	<0 001
	70 kg≦	プラセボ群	43	0 14	0 12	–	–	–	–
		MP-513群	42	-0 87	0 12	-1 01	0 17	(-1 35, -0 67)	<0 001
空腹時C-ペプチド	1 0ng/mL未満	プラセボ群	19	-0 05	0 12	–	–	–	–
		MP-513群	18	-1 08	0 13	-1 03	0 18	(-1 39, -0 66)	<0 001
	1 0ng/mL以上2 0ng/mL未満	プラセボ群	43	-0 01	0 12	–	–	–	–
		MP-513群	46	-0 93	0 11	-0 92	0 16	(-1 24, -0 60)	<0 001
	2 0ng/mL以上	プラセボ群	15	0 08	0 17	–	–	–	–
		MP-513群	13	-0 81	0 19	-0 89	0 26	(-1 42, -0 36)	0 002

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の HbA1c）による LSMean
FAS：最大の解析対象集団，　BMI：body mass index，eGFR：推算糸球体ろ過量，HOMA：homeostasis model assessment
5.3.5.1―1　表 11.4.2―3 より引用

2.7.6.3.2.4　安全性評価

(1)　治験薬の投与期間

治験薬の併用服用期間の記述統計量を表 2.7.6.3－63 に示した.

治療期間の治験薬併用服用期間（平均値）は MP-513 群 166.8 日，プラセボ群 155.3 日であり，大きな差はなかった.

表 2.7.6.3－63　治験薬の併用服用期間の記述統計量（安全性解析対象集団）

	投与群	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
治療期間の治験薬併用服用期間	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

単位：日
5.3.5.1—1　表 12.1—1 より引用

(2)　有害事象

安全性データの要約，有害事象の内訳及び副作用の内訳を表 2.7.6.3－64，表 2.7.6.3－65 及び表 2.7.6.3－66 に示した.

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.

有害事象のうち, 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．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 15.6%（12／77 名），上気道感染 5.2%（4／77 名），湿疹 3.9%（3／77 名）及び靭帯捻挫 3.9%（3／77 名）であった．なお，この基準に該当する副作用はなかった.

表 2.7.6.3－64　安全性データの要約（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (N=77)			MP-513群 (N=77)		
	n (%)	件数	95%信頼区間	n (%)	件数	95%信頼区間
有害事象	38 (49 4)	69	37 8　～　61 0	43 (55 8)	72	44 1　～　67 2
副作用	11 (14 3)	13	7 4　～　24 1	5 (6 5)	5	2 1　～　14 5
重篤な有害事象	2 (2 6)	2	0 3　～　9 1	1 (1 3)	1	0 0　～　7 0
重篤な副作用	0 (0 0)	0	0 0　～　4 7	0 (0 0)	0	0 0　～　4 7
中止に至った有害事象	3 (3 9)	3	0 8　～　11 0	0 (0 0)	0	0 0　～　4 7
中止に至った副作用	1 (1 3)	1	0 0　～　7 0	0 (0 0)	0	0 0　～　4 7
死亡	0 (0 0)	0	0 0　～　4 7	0 (0 0)	0	0 0　～　4 7

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
95%信頼区間は Exact な方法を用いて算出
5.3.5.1—1　表 12.2.1—1 より引用

表 2.7.6.3－65　有害事象の内訳（安全性解析対象集団）（1／2）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=77) n (%)	MP-513群 (N=77) n (%)
計	38 (49.4)	43 (55.8)
感染症および寄生虫症	14 (18.2)	21 (27.3)
鼻咽頭炎	8 (10.4)	12 (15.6)
上気道感染	0 (0.0)	4 (5 2)
気管支炎	2 (2.6)	3 (3 9)
扁桃炎	1 (1.3)	3 (3 9)
咽頭炎	1 (1.3)	2 (2.6)
結膜炎	0 (0.0)	1 (1 3)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (1 3)
歯肉炎	1 (1.3)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (1.3)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (1.3)	0 (0.0)
歯周炎	1 (1.3)	0 (0.0)
尿路感染	1 (1.3)	0 (0.0)
性器感染	1 (1.3)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.6)	0 (0.0)
結腸癌	1 (1.3)	0 (0.0)
膵癌	1 (1.3)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.3)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (1.3)	0 (0.0)
神経系障害	2 (2.6)	1 (1 3)
頭痛	0 (0.0)	1 (1 3)
浮動性めまい	1 (1.3)	0 (0.0)
腓骨神経麻痺	1 (1.3)	0 (0.0)
眼障害	3 (3.9)	3 (3 9)
白内障	1 (1.3)	2 (2.6)
結膜出血	0 (0.0)	1 (1 3)
霰粒腫	1 (1.3)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1 (1.3)	0 (0.0)
糖尿病網膜症	1 (1.3)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (1.3)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (1 3)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	1 (1 3)
心臓障害	1 (1.3)	0 (0.0)
心房細動	1 (1.3)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (1 3)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (1 3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.9)	1 (1 3)
喉頭不快感	0 (0.0)	1 (1 3)
咳嗽	1 (1.3)	0 (0.0)
鼻出血	1 (1.3)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (1.3)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (7.8)	9 (11.7)
齲歯	1 (1.3)	3 (3 9)
便秘	2 (2.6)	2 (2.6)
下痢	0 (0.0)	1 (1 3)
痔核	0 (0.0)	1 (1 3)
口内炎	0 (0.0)	1 (1 3)
大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (1 3)
腹部不快感	1 (1.3)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (1.3)	0 (0.0)
腹痛	1 (1.3)	0 (0.0)
舌炎	1 (1.3)	0 (0.0)
歯周病	1 (1.3)	0 (0.0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―1　表 12.2.3―1 より引用

表 2.7.6.3－65　有害事象の内訳（安全性解析対象集団）（2／2）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=77) n (%)	MP-513群 (N=77) n (%)
肝胆道系障害	1 (1.3)	1 (1 3)
脂肪肝	1 (1.3)	1 (1 3)
皮膚および皮下組織障害	4 (5.2)	8 (10.4)
湿疹	0 (0.0)	3 (3 9)
皮膚炎	1 (1.3)	1 (1 3)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (1 3)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (1 3)
嵌入爪	0 (0.0)	1 (1 3)
乾皮症	0 (0.0)	1 (1 3)
丘疹	1 (1.3)	0 (0.0)
そう痒症	1 (1.3)	0 (0.0)
乾癬	1 (1.3)	0 (0.0)
酒さ	1 (1.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	5 (6.5)	2 (2.6)
背部痛	2 (2.6)	1 (1 3)
筋肉痛	1 (1.3)	1 (1 3)
弾発指	2 (2.6)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.3)	1 (1 3)
夜間頻尿	0 (0.0)	1 (1 3)
糖尿病性腎症	1 (1.3)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (1 3)
外陰腟そう痒症	0 (0.0)	1 (1 3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.6)	0 (0.0)
胸痛	1 (1.3)	0 (0.0)
口渇	1 (1.3)	0 (0.0)
臨床検査	4 (5.2)	5 (6 5)
血中ケトン体増加	2 (2.6)	1 (1 3)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (1.3)	1 (1 3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1 3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1 3)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	1 (1 3)
眼圧上昇	0 (0.0)	1 (1 3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (6.5)	5 (6 5)
靱帯捻挫	0 (0.0)	3 (3 9)
挫傷	3 (3.9)	1 (1 3)
頭部損傷	0 (0.0)	1 (1 3)
熱中症	0 (0.0)	1 (1 3)
擦過傷	2 (2.6)	0 (0.0)
節足動物刺傷	1 (1.3)	0 (0.0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1—1　表 12.2.3—1 より引用

表 2.7.6.3－66　副作用の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=77) n (%)	MP-513群 (N=77) n (%)
計	11 (14.3)	5 (6.5)
感染症および寄生虫症	2 (2.6)	0 (0.0)
尿路感染	1 (1.3)	0 (0.0)
性器感染	1 (1.3)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.3)	0 (0.0)
糖尿病網膜症	1 (1.3)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (3.9)	1 (1.3)
便秘	2 (2.6)	1 (1.3)
腹部膨満	1 (1.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.3)
湿疹	0 (0.0)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.6)	0 (0.0)
背部痛	1 (1.3)	0 (0.0)
弾発指	1 (1.3)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (1.3)
外陰腟そう痒症	0 (0.0)	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)	0 (0.0)
口渇	1 (1.3)	0 (0.0)
臨床検査	2 (2.6)	1 (1.3)
血中ケトン体増加	2 (2.6)	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.3)
熱中症	0 (0.0)	1 (1.3)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，％＝n/N×100
5.3.5.1―1　14.3.1.1 より引用

程度別の有害事象，発現時期別の有害事象及び副作用を表 2.7.6.3－67 及び表 2.7.6.3－68 に示した．

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，プラセボ群は 1.3%（1／77 名）に認められ，膵癌であった．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，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，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．

発現時期別の有害事象の発現割合は，いずれの時期も MP-513 群は 13.0%（10／77 名）～18.2%（14／77 名），プラセボ群は 7.9%（6／76 名）～20.6%（14／68 名）の範囲であった．また，いずれの群も治療期間が長くなるほど有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった．発現時期別の副作用の発現割合は，いずれの時期も MP-513 群は 0.0%～3.9%（3／77 名），プラセボ群は 1.4%（1／72 名）～5.3%（4／76 名）の範囲であり，いずれの群も治療期間が長くなるほど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 2.7.6.3－67　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（1／5）

System Organ Class Preferred Term	程度	プラセボ群 (N=77) n(%)	MP-513群 (N=77) n(%)
計	軽度	32 (41 6)	39 (50 6)
	中等度	5 (6 5)	4 (5 2)
	高度	1 (1 3)	0 (0 0)
感染症および寄生虫症	軽度	13 (16 9)	21 (27 3)
	中等度	1 (1 3)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
鼻咽頭炎	軽度	8 (10 4)	12 (15 6)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
上気道感染	軽度	0 (0 0)	4 (5 2)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
気管支炎	軽度	2 (2 6)	3 (3 9)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
扁桃炎	軽度	1 (1 3)	3 (3 9)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
咽頭炎	軽度	1 (1 3)	2 (2 6)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
結膜炎	軽度	0 (0 0)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
ウイルス性胃腸炎	軽度	0 (0 0)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
歯周炎	軽度	0 (0 0)	0 (0 0)
	中等度	1 (1 3)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
歯肉炎	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
麦粒腫	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
爪囲炎	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
尿路感染	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
性器感染	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	軽度	0 (0 0)	0 (0 0)
	中等度	1 (1 3)	0 (0 0)
	高度	1 (1 3)	0 (0 0)
膵癌	軽度	0 (0 0)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	1 (1 3)	0 (0 0)
結腸癌	軽度	0 (0 0)	0 (0 0)
	中等度	1 (1 3)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
血液およびリンパ系障害	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
鉄欠乏性貧血	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―1　14.3.1.4 より引用

表 2.7.6.3－67　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（2／5）

System Organ Class Preferred Term	程度	プラセボ群 (N=77) n(%)	MP-513群 (N=77) n(%)
神経系障害	軽度	1 (1.3)	1 (1.3)
	中等度	1 (1.3)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
腓骨神経麻痺	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (1.3)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	軽度	1 (1.3)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	軽度	3 (3.9)	2 (2.6)
	中等度	0 (0.0)	1 (1.3)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	軽度	1 (1.3)	1 (1.3)
	中等度	0 (0.0)	1 (1.3)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
霰粒腫	軽度	1 (1.3)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	軽度	1 (1.3)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病網膜症	軽度	1 (1.3)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	軽度	1 (1.3)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (1.3)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (1.3)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	軽度	1 (1.3)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	軽度	1 (1.3)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	3 (3.9)	1 (1.3)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭不快感	軽度	0 (0.0)	1 (1.3)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	軽度	1 (1.3)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	軽度	1 (1.3)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	軽度	1 (1.3)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―1　14.3.1.4 より引用

表 2.7.6.3－67　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（3／5）

System Organ Class Preferred Term	程度	プラセボ群 (N=77) n(%)	MP-513群 (N=77) n(%)
胃腸障害	軽度	5 (6 5)	8 (10 4)
	中等度	1 (1 3)	1 (1 3)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
大腸ポリープ	軽度	0 (0 0)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	1 (1 3)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
齲歯	軽度	1 (1 3)	3 (3 9)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
便秘	軽度	2 (2 6)	2 (2 6)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
下痢	軽度	0 (0 0)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
痔核	軽度	0 (0 0)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
口内炎	軽度	0 (0 0)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
腹痛	軽度	0 (0 0)	0 (0 0)
	中等度	1 (1 3)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
腹部不快感	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
腹部膨満	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
舌炎	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
歯周病	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
肝胆道系障害	軽度	1 (1 3)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
脂肪肝	軽度	1 (1 3)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
皮膚および皮下組織障害	軽度	4 (5 2)	8 (10 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
湿疹	軽度	0 (0 0)	3 (3 9)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
皮膚炎	軽度	1 (1 3)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
皮膚嚢腫	軽度	0 (0 0)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
アレルギー性皮膚炎	軽度	0 (0 0)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
嵌入爪	軽度	0 (0 0)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
乾皮症	軽度	0 (0 0)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―1　14.3.1.4 より引用

表 2.7.6.3－67　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（4／5）

System Organ Class Preferred Term	程度	プラセボ群 (N=77) n(%)	MP-513群 (N=77) n(%)
丘疹	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
そう痒症	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
乾癬	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
酒さ	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
筋骨格系および結合組織障害	軽度	4 (5 2)	2 (2 6)
	中等度	1 (1 3)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
背部痛	軽度	2 (2 6)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
筋肉痛	軽度	1 (1 3)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
弾発指	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	1 (1 3)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
腎および尿路障害	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	1 (1 3)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
夜間頻尿	軽度	0 (0 0)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	1 (1 3)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
糖尿病性腎症	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
生殖系および乳房障害	軽度	0 (0 0)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
外陰腟そう痒症	軽度	0 (0 0)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	2 (2 6)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
胸痛	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
口渇	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―1　14.3.1.4 より引用

表 2.7.6.3－67　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（5／5）

System Organ Class Preferred Term	程度	プラセボ群 (N=77) n(%)	MP-513群 (N=77) n(%)
臨床検査	軽度	4 (5 2)	5 (6 5)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
血中ケトン体増加	軽度	2 (2 6)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	軽度	1 (1 3)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	0 (0 0)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	0 (0 0)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
血中トリグリセリド増加	軽度	0 (0 0)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
眼圧上昇	軽度	0 (0 0)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
傷害、中毒および処置合併症	軽度	5 (6 5)	5 (6 5)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
靱帯捻挫	軽度	0 (0 0)	3 (3 9)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
挫傷	軽度	3 (3 9)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
頭部損傷	軽度	0 (0 0)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
熱中症	軽度	0 (0 0)	1 (1 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
擦過傷	軽度	2 (2 6)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
節足動物刺傷	軽度	1 (1 3)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―1　14.3.1.4 より引用

表 2.7.6.3－68　発現時期別の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象						副作用					
	プラセボ群 (N=77)			MP-513群 (N=77)			プラセボ群 (N=77)			MP-513群 (N=77)		
	N'	n	%	N'	n	%	N'	n	%	N'	n	%
治療期間1日～治療期間28日	77	9	11 7	77	14	18 2	77	3	3 9	77	3	3 9
治療期間29日～治療期間56日	76	9	11 8	77	10	13 0	76	4	5 3	77	0	0 0
治療期間57日～治療期間84日	76	6	7 9	77	11	14 3	76	3	3 9	77	0	0 0
治療期間85日～治療期間112日	72	7	9 7	77	11	14 3	72	1	1 4	77	0	0 0
治療期間113日～治療期間140日	69	9	13 0	76	11	14 5	69	1	1 4	76	2	2 6
治療期間141日～	68	14	20 6	76	13	17 1	68	1	1 5	76	0	0 0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，
% = n/N'×100
5.3.5.1―1　14.3.1.6 より引用

(3)　死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象及び重篤な有害事象発現被験者の一覧を表 2.7.6.3－69 及び表 2.7.6.3－70 に示した．

本治験では治験期間を通じて死亡は認められなかった．その他の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．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，膵癌は軽快，大腸ポリープ及び結腸癌は回復した．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．重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）を，2.7.6.3.4 に叙述した．

表 2.7.6.3－69　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=77) n (%)	MP-513群 (N=77) n (%)
計	2 (2.6)	1 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.6)	0 (0.0)
結腸癌	1 (1.3)	0 (0.0)
膵癌	1 (1.3)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.3)
大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (1.3)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―1　14.3.2.1 より引用

表 2.7.6.3－70　重篤な有害事象発現被験者の一覧（安全性解析対象集団）

被験者識別コード	投与群	性別	年齢（歳）	有害事象｛MedDRA/J（18.1）PT｝	TA-7284 及び治療期間用 MP-513 併用服用開始からの経過日数	持続日数	程度	治験薬の処置		転帰	治験薬との因果関係（合理的な可能性）	
								治療期間用 MP-513	TA-7284		治療期間用 MP-513	TA-7284
B0105	プラセボ群	男性	65	結腸癌	35	97	中等度	投与中止	投与中止	回復	なし	なし
B0201	プラセボ群	男性	59	膵癌	120	65	高度	投与中止	投与中止	軽快	なし	なし
B0303	MP-513 群	男性	71	大腸ポリープ	62	2	中等度	投与継続	投与継続	回復	なし	なし

年齢は同意取得時の年齢を示した
PT：基本語
5.3.7―3　より引用（一部改変）

(4)　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象，中止に至った副作用及び有害事象による中止被験者一覧を表 2.7.6.3－71，表 2.7.6.3－72 及び表 2.7.6.3－73 に示した．

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，結腸癌，膵癌及び弾発指が各 1 名であった．弾発指は治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」，その他の事象は「合理的な可能性なし」と判断され，いずれも軽快又は回復した．MP-513 群では認められなかった．

表 2.7.6.3－71　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=77) n (%)	MP-513群 (N=77) n (%)
計	3 (3.9)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.6)	0 (0.0)
結腸癌	1 (1.3)	0 (0.0)
膵癌	1 (1.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	0 (0.0)
弾発指	1 (1.3)	0 (0.0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―1　14.3.1.2 より引用

表 2.7.6.3－72　中止に至った副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=77) n (%)	MP-513群 (N=77) n (%)
計	1 (1.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	0 (0.0)
弾発指	1 (1.3)	0 (0.0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―1　14.3.1.3 より引用

表 2.7.6.3－73　有害事象による中止被験者一覧（安全性解析対象集団）

被験者識別コード	投与群	性別	年齢（歳）	有害事象{MedDRA/J（18.1）PT}	TA-7284 及び治療期間用 MP-513 併用服用開始からの経過日数	持続日数	程度	重篤度	治験薬の処置		転帰	治験薬との因果関係（合理的な可能性）	
									治療期間用 MP-513	TA-7284		治療期間用 MP-513	TA-7284
B0105	プラセボ群	男性	65	結腸癌	35	97	中等度	重篤	投与中止	投与中止	回復	なし	なし
B0201	プラセボ群	男性	59	膵癌	120	65	高度	重篤	投与中止	投与中止	軽快	なし	なし
B0703	プラセボ群	女性	65	弾発指	37	40	軽度	非重篤	投与中止	投与中止	回復	あり	あり

年齢は同意取得時の年齢を示した
PT：基本語
5.3.7―1，5.3.7―2 より引用（一部改変）

(5)　注目すべき有害事象

テネリグリプチン，カナグリフロジンの薬理作用及びこれまでに実施された非臨床試験，臨床試験並びに市販後安全性情報などの結果から，各配合成分における注目すべき有害事象は以下のとおりである．

- テネリグリプチン及びカナグリフロジンで注目すべき有害事象
「低血糖関連事象」，「肝機能障害」，「皮膚症状」，「心血管イベント関連事象」，「悪性腫瘍」

- テネリグリプチンで注目すべき有害事象
「腸閉塞関連症状」，「間質性肺疾患」，「QT 延長」，「胃腸障害」，「膵炎」

- カナグリフロジンで注目すべき有害事象
「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」

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配合剤であることから，各配合成分で注目すべき有害事象を MT-2412 でも注目すべき有害事象として解析を行った．なお，それぞれの注目すべき有害事象の集計対象とする PT の選定は，各配合成分の製造販売承認申請時に使用した PT リストを参考とし，医学専門家と協議のうえ決定した．

注目すべき有害事象のうち，「低血糖関連事象」，「外陰腟感染症」，「男性生殖器感染症」，「骨折」，「静脈血栓塞栓症」，「体重減少」，「腎機能障害」，「腸閉塞関連症状」，「間質性肺疾患」，「QT 延長」及び「膵炎」に関する有害事象は，いずれの群においても認められなかった．なお，「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)　浸透圧利尿

「浸透圧利尿」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.3－74 に示した．

「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．MP-513 群で認め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 2.7.6.3－74　「浸透圧利尿」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=77)		MP-513群 (N=77)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1
腎および尿路障害	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
夜間頻尿	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0
口渇	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―1　表 12.3.3―1 より引用

2)　体液量減少

「体液量減少」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.3－75 に示した．

「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，内訳は起立性低血圧であり，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．

表 2.7.6.3－75　「体液量減少」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=77)		MP-513群 (N=77)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
血管障害	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
起立性低血圧	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―1　表 12.3.3―2 より引用

3)　尿路感染症

「尿路感染症」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.3－76 に示した．

「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．

表 2.7.6.3－76　「尿路感染症」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=77)		MP-513群 (N=77)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0
感染症および寄生虫症	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0
尿路感染	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―1　表 12.3.3―3 より引用

4)　血中ケトン体増加

「血中ケトン体増加」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.3－77 に示した．

「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，内訳はいずれも「血中ケトン体増加」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 2.7.6.3－77　「血中ケトン体増加」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=77)		MP-513群 (N=77)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	2 (2.6)	2	1 (1.3)	1
臨床検査	2 (2.6)	2	1 (1.3)	1
血中ケトン体増加	2 (2.6)	2	1 (1.3)	1

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―1　表 12.3.3―4 より引用

5)　肝機能障害

「肝機能障害」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.3－78 に示した．

「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 名であり，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 2.7.6.3－78　「肝機能障害」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=77)		MP-513群 (N=77)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	2 (2.6)	2	2 (2.6)	2
肝胆道系障害	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1
脂肪肝	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1
臨床検査	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―1　表 12.3.3―5 より引用

6)　皮膚症状

「皮膚症状」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.3－79 に示した．

「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．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，プラセボ群で皮膚炎，乾癬及び酒さが各 1 名，丘疹及びそう痒症（同一被験者）が 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 2.7.6.3－79　「皮膚症状」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=77)		MP-513群 (N=77)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	4 (5.2)	5	8 (10.4)	8
皮膚および皮下組織障害	4 (5.2)	5	8 (10.4)	8
湿疹	0 (0.0)	0	3 (3.9)	3
皮膚炎	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1
皮膚嚢腫	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
嵌入爪	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
乾皮症	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
丘疹	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0
そう痒症	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0
乾癬	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0
酒さ	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―1　表 12.3.3―6 より引用

7)　心血管イベント関連事象

「心血管イベント関連事象」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.3－80 に示した.

「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，内訳は血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり，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.

表 2.7.6.3－80　「心血管イベント関連事象」に関する有害事象の内訳
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=77)		MP-513群 (N=77)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
臨床検査	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―1　表 12.3.3―7 より引用

8)　悪性腫瘍

「悪性腫瘍」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.3－81 に示した.

「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，重篤，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．結腸癌の程度は中等度，重篤，治験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された.

表 2.7.6.3－81　「悪性腫瘍」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=77)		MP-513群 (N=77)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	2 (2.6)	2	0 (0.0)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.6)	2	0 (0.0)	0
結腸癌	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0
膵癌	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―1　表 12.3.3―8 より引用

9)　胃腸障害

「胃腸障害」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.3－82 に示した．

「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 名であり，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（同一被験者）が 1 名であった．

MP-513 群の大腸ポリープ 1 名，プラセボ群の腹痛 1 名の程度は中等度であり，それ以外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 2.7.6.3－82　「胃腸障害」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=77)		MP-513群 (N=77)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	6 (7.8)	8	9 (11.7)	9
胃腸障害	6 (7.8)	8	9 (11.7)	9
齲歯	1 (1.3)	1	3 (3.9)	3
便秘	2 (2.6)	2	2 (2.6)	2
下痢	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
痔核	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
口内炎	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
大腸ポリープ	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
腹部不快感	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0
腹部膨満	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0
腹痛	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0
舌炎	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0
歯周病	1 (1.3)	1	0 (0.0)	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―1　表 12.3.3―9 より引用

(6)　臨床検査値

1)　治験期間を通しての臨床検査値

注目すべき有害事象に関連すると考えられる主な臨床検査項目について，以下に記述した．

「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，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が認められなかった．

「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が認められなかった．尿中 Ca 及び尿中 P はいずれの群も変動に一定の傾向が認められなかった．

「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，プラセボ群は変動に一定の傾向が認められなかった．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．

「腎機能障害」に関連する臨床検査項目について，eGFR 及び尿素窒素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，プラセボ群は変動に一定の傾向が認められなかった．

「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が認められなかった．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が認められなかったが，プラセボ群は 4 週後から経時的に上昇した．

「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．

上記以外の臨床検査項目において，特記すべき変動を示した臨床検査値はなかった．

2)　個々の被験者の変化

観察期間終了日は正常であり，4 週後以降に基準範囲を超えた被験者数がプラセボ群に対して 10%以上の差があった臨床検査項目は，総コレステロールであった．

治療期間に総ケトン体が 3000 μmol/L を超えた被験者は 2 名であった．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，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 週後以降も追跡調査を行い，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 の被験者は有害事象（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．

治療期間中に臨床検査値の変動が有害事象として報告されたのは，MP-513 群 5 名｛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，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（同一被験者），眼圧上昇が各 1 名｝，プラセボ群 4 名（血中ケトン体増加 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．

臨床検査値の有害事象を理由とした中止は認められず，いずれも軽度と判断された．

(7)　バイタルサイン

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 0.1±9.3 回/分，プラセボ群 1.6±8.5 回/分であった.

なお, 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.

(8)　安静時標準 12 誘導心電図

観察期間終了日は正常であったが，24 週後に「臨床的に問題となる異常」と判断されたプラセボ群 1 名は，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.

その他の被験者において，臨床的に問題となる変動は認められなかった.

(9)　安全性に関するその他観察項目

治療期間中に被験者の妊娠が報告されたため，以下に記述した.

本被験者｛B0608，女性，32 歳（同意取得時），MP-513 群｝は，治療期間 18 週後に妊娠 5 週であることが判明し, 治験を中止した. 後観察期間終了後に稽留流産となったが, 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．安全性評価期間中には，問題となる所見は認められなかった．本被験者は 24 歳時に出産を 1 回，25 歳時に妊娠中絶を 1 回経験していた.

2.7.6.3.3　結論

(1)　有効性

食事療法・運動療法に加えて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,テネリグリプチンを 24 週間併用することにより血糖改善効果が確認された.

副次評価項目において，プラセボ群で MP-513 群に対し有意な体重減少を認めた．体重減少作用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増加に伴うカロリーロスが寄与していると考えられる．テネリグリプチン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，尿中グルコース排泄量が減少したことから，カナグリフロジンによる体重減少作用が減弱したと考えられる．更に，観察期間終了時から MP-513 群の空腹時尿中グルコース／クレアチニン比は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.また,テネリグリプチン併用により,HOMA-β 及び HOMA2-%B が上昇したことから,インスリン分泌能の改善が示唆された.

(2)　安全性

MP-513 群の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であり，副作用の発現割合はプラセボ群より低かった．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．注目すべき有害事象として，MP-513 群で「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，テネリグリプチン及びカナグリフロジンの既知の安全性プロファイルから逸脱せず，カナグリフロジン単剤治療にテネリグリプチンを 24 週間併用した際の忍容性が確認された.

以上の結果から，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 型糖尿病患者に対し MT-2412 は有効かつ安全に使用できると考えられた.

2.7.6.3.4　死亡被験者及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）

治療期間に発現した重篤な有害事象：結腸癌

被験者識別コード： B0105	**性別：**男性	**年齢：**65 歳	**投与群：**プラセボ群
症例経過に記載されている有害事象： S状結腸がん		**重篤性：** 重篤（その他の医学的に重要な状態）	**治験薬に対する処置：** プラセボ及びTA-7284中止
併用薬：ザイロリック（50 mg/日）観察期間終了日前～投与中			
関連する病歴（発症時期）：2型糖尿病（投与開始7年4ヶ月前），高血圧症（投与開始6年4ヶ月前），脂質異常症，脂肪肝及び高尿酸血症（いずれも投与開始11年2ヶ月前），腺腫性甲状腺腫（投与開始6年3ヶ月前），便潜血（投与開始5年9ヶ月前），大腸ポリープ（良性）切除（投与開始5年1ヶ月前），			

本被験者は，投与開始 85 日前（治療期間用 MP-513 及び TA-7284 併用投与開始日の前日を投与開始 1 日前として表示，以下同様）に本治験の同意を取得し，治験を開始した．投与開始 127 日前の便潜血結果が陽性であり，精査目的のため他院 A を紹介していたが，被験者は仕事が忙しいなどの理由により，投与開始 35 日目（治療期間用 MP-513 及び TA-7284 併用開始日を投与開始 1 日目として表示，以下同様）に他院 A を受診した．他院 A にて実施した大腸内視鏡検査（CF）の結果，投与開始 38 日目に S 状結腸がんと診断された．投与開始 68 日目に他院 B に精査目的のため入院し，翌日治験薬（プラセボ及び TA-7284）の投与を中止し，投与開始 73 日目に退院した．治験責任医師は，投与開始 84 日目に被験者が持参した他院 B からの診療情報提供書により，投与開始 71 日目に内視鏡的粘膜切除術（EMR）を実施したが，外科手術を予定していることを確認し，今後の治療にも支障があるため治験を中止した．投与開始 89 日目に他院 B に術前血糖コントロールのため入院し，翌日から投与開始 102 日目までインスリン製剤が投与され，当該投与が終了した日に退院した．治験責任医師は，投与開始 133 日目に他院 B からの診療情報提供書により，投与開始 113 日目に他院 B に入院し，投与開始 115 日目に腹腔鏡下直腸高位前方切除術を施行，術後経過良好により投与開始 132 日目に退院したこと，術後補助化学療法の適応なく，経過観察が行われたことを確認した．また，退院した日を回復と判断した．

投与開始 5 年 1 ヶ月前に大腸ポリープ（良性）切除の既往があり，その後定期的なフォローの大腸内視鏡検査（CF）も必要であったが，被験者が仕事が忙しいなどを理由に実施していなかった．

治験責任医師は，がんがいつから形成されていたかは推測できないが，少なくとも治験参加前の便潜血検査で「陽性」と判定されていた時点では，がん化に形成されていた可能性が

高いと判断した．また，臨床所見及び治験薬投与開始からの時間的関連性から治験薬との因果関係は否定できると判断した．

治療期間に発現した重篤な有害事象：膵癌

被験者識別コード： B0201	**性別：**男性	**年齢：**59 歳	**投与群：**プラセボ群
症例経過に記載されている有害事象： 膵癌		**重篤性：** 重篤（入院）	**治験薬に対する処置：** プラセボ及びTA-7284 中止
併用薬： アムロジン錠5mg（5 mg /日）観察期間終了日前～投与中 ニューロタン錠50 mg（50 mg/日）観察期間終了日前～投与中			
関連する病歴（発症時期）：2型糖尿病（投与開始8年前），高血圧（投与開始8年9ヶ月前），歯周病（不明）			

本被験者は，投与開始 85 日前に本治験の同意を取得し，治験を開始した．投与開始 1 日前から投与開始 116 日目の間に著明な体重減少が認められたため，投与開始 120 日目に腹部エコー検査を実施した．その結果，上膵頭部に約 2 cm の mass 様エコー像が認められたことから, 投与開始 125 日目に他院を受診した. 投与開始 128 日目に他院に精査目的のため入院し，治験薬（プラセボ及び TA-7284）の投与を中止した．翌日の超音波内視鏡検査の結果，2 cm 大の不整な低エコー所見及び主膵管への途絶有と診断された．また，投与開始 129 日目から投与開始 154 日目まで血糖コントロール不良により，インスリン製剤を投与した．治験責任医師は，投与開始 143 日目に被験者より今後再入院予定であることを聴取し，治験継続は困難と判断し治験を中止した．投与開始 152 日目に他院に入院，投与開始 155 日目に膵頭十二指腸切除術を施行，術後の経過が順調により投与開始 172 日目に退院した．投与開始 160 日目から膵酵素補充薬などを投与した．治験責任医師は，他院からの診療情報提供書により，手術により病巣部は切除され，今後は補助化学療法にて治療を継続することを確認した．また，退院後の経過において，十二指腸切除の影響で下痢はあるものの，全身状態良好であること，今後は補助化学療法にて治療を継続していくため短期間で回復する可能性はないことから，投与開始 185 日目に軽快と判断した．

治験責任医師は，膵臓の腫瘍の大きさから推測すると治験薬服用開始前より存在していたものと考えられるため，治験薬との因果関係は否定できると判断した．

治療期間に発現した重篤な有害事象：大腸ポリープ

被験者識別コード： B0303	**性別：**男性	**年齢：**71 歳	**投与群：**MP-513群
症例経過に記載されている有害事象： 大腸ポリープ		**重篤性：** 重篤（入院）	**治験薬に対する処置：** MP-513及びTA-7284継続
併用薬： アンプラーグ（300 mg/日）観察期間終了日前～投与中 アイトロール（40 mg/日）観察期間終了日前～投与中 サインバルタカプセル（20 mg/日）観察期間終了日前～投与中 ナウゼリンOD（10 mg/日）観察期間終了日前～投与中 プルゼニド（頓用）観察期間終了日前～投与中 カリーユニ点眼液（適量）観察期間終了日前～投与中 ハルナールD（0.2 mg/日）観察期間終了日前～投与中 ブロプレス（4 mg/日）観察期間終了日前～投与中			
関連する病歴（発症時期）：2型糖尿病（投与開始17年前），大腸憩室及び大腸ポリープ（投与開始4年3ヶ月前）			

本被験者は，投与開始 85 日前に本治験の同意を取得し，治験を開始した．投与開始 33 日目の健康診断にて大腸内視鏡検査を実施した結果, 大腸ポリープの切除が必要と診断された．投与開始 62 日目に他院に入院し，翌日に内視鏡下大腸ポリープ切除術施行，投与開始 64 日目に退院した．治験責任医師は，投与開始 111 日目に被験者が投与開始 83 日目に他院を受診し，組織検査結果は異常なしと診断されたことを確認した．また，退院した日を回復と判断した．

治験責任医師は，治験開始以前より合併していた事象に対する処置のため，治験薬との因果関係は否定できると判断した．

2.7.6.4　カナグリフロジン上乗せ検証的試験（MT-2412-J03）

［添付資料：5.3.5.1―2］評価資料

2.7.6.4.1　試験方法

表 2.7.6.4－1　試験方法（1／8）

項目	内容
試験課題名	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）
試験番号	MT-2412-J03
目的	食事療法・運動療法に加えてテネリグリプチン単剤治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，カナグリフロジン又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間併用投与したときのプラセボを対照とした MT-2412 の有効性を検証すると共に，安全性を検討する．
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照， 並行群間比較試験
被験者数	計画時： 割付被験者数として 140 名（1 群 70 名） 解析時： 割付被験者数 138 名 有効性解析対象被験者数（FAS）138 名 （TA-7284 群 70 名，プラセボ群 68 名） 有効性解析対象被験者数（PPS）134 名 （TA-7284 群 68 名，プラセボ群 66 名） 安全性解析対象被験者数 138 名 （TA-7284 群 70 名，プラセボ群 68 名） 【設定根拠】 有効性の主たる解析対象集団での治療期間終了時における観察期間終了日からの HbA1c 変化量について，検出すべきプラセボ群に対する TA-7284 群の平均値の差を-0.50%, 両群共通の SD を 0.8%と仮定したとき，有意水準を両側 5.0%として検出力を 90%確保するには，1 群あたり 55 名必要となる（t 検定による）．そこで，安全性評価と中止被験者数を考慮し，目標被験者数を 1 群あたり 70 名，合計 140 名と設定した．
対象	対象：2 型糖尿病患者 選択基準： 各時点で以下の選択基準をすべて満たし，かつ同意能力を有する患者を対象とした． (1)　観察期間開始日の選択基準 1)　本治験の参加について，文書にて同意が得られた患者． 2)　性別：不問． 3)　年齢：同意取得日における年齢が 20 歳以上，75 歳未満の患者． 4)　入院・外来：外来．

表 2.7.6.4－1　試験方法（2／8）

項目	内容
対象（つづき）	5) 糖尿病に対する食事療法及び運動療法を同一の内容で観察期間開始日前 8 週（56 日）以上実施中の患者．ただし，運動療法の実施については，合併症のため不可能な場合はその限りではない． 6) MP-513 又はテネリア®錠を観察期間開始日の 8 週（56 日）以上前から一定の用法・用量（1 日 1 回 20 mg）で使用している患者．ただし，同意取得日翌日以降は MP-513 を服用する． 7) 併用禁止薬である糖尿病治療薬を観察期間開始日前 8 週（56 日）以上使用していない患者．ただし，使用されている場合は，同意取得後に使用を中止し，8 週（56 日）以上 Wash-out を実施する． (2) 観察期間 2 週後の選択基準 8) 観察期間開始日の HbA1c が 7.0%以上 10.5%未満の患者． 9) 観察期間開始日の空腹時血糖が 270 mg/dL 以下の患者． 10) 糖尿病に対する食事療法，運動療法の内容が観察期間 2 週後まで変更されていない患者． 11) MP-513 の用法・用量が観察期間 2 週後まで変更されていない患者． 12) 併用禁止薬を観察期間 2 週後まで使用していない患者． (3) 観察期間終了日の選択基準 13) 観察期間 2 週後の HbA1c が 7.0%以上 10.5%未満の患者． 14) 観察期間開始日の HbA1c と観察期間 2 週後の HbA1c の差が 0.5%以内の患者． 15) 糖尿病に対する食事療法，運動療法の内容が観察期間中変更されていない患者． 16) MP-513 の用法・用量が観察期間終了日まで変更されていない患者． 17) 併用禁止薬を観察期間終了日まで使用していない患者． 除外基準： 各時点で以下の除外基準に 1 つでも該当する患者は対象から除外した． (1) 同意取得日から観察期間開始日までの除外基準 1) 1 型糖尿病，膵臓の障害により生じた糖尿病又は二次性糖尿病患者（クッシング症候群や先端肥大症など）． 2) インスリン製剤による血糖管理が必要とされる状態の患者（重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，重症感染症，手術前後，重症な外傷のある患者など）． 3) 遺伝性グルコース・ガラクトース吸収不全症又は腎性糖尿の患者． 4) 拒食症又は過食症の合併のある患者． 5) 極端な糖質制限の食事療法を実施している患者． 6) 尿路感染症を合併している患者． 7) 性器感染症を合併している患者． 8) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者．

表 2.7.6.4－1　試験方法（3／8）

項目	内容
対象（つづき）	9) コントロール不十分な高血圧症の患者（同意取得日又は観察期間開始日に当該実施医療機関で測定した安静時血圧が収縮期血圧 160 mmHg 以上，又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上の患者）. 10) 不整脈の治療を受けている患者. 11) 心室頻拍，心室細動の既往がある患者. 12) 同意取得日又は観察期間開始日の安静時標準 12 誘導心電図検査において以下の所見が認められた患者. (a) 発作性（上室性・心室・異所性心房）頻拍 (b) 房室ブロック（II・III 度） (c) 洞不全症候群（洞房ブロック，洞停止） (d) 心室細動 (e) QTc 延長（0.50 秒以上） 13) NYHA 機能分類で III 又は IV の心不全症状のある患者. 14) 観察期間開始日前 6 ヶ月以内に，心筋梗塞，鬱血性心不全，不安定狭心症若しくは脳血管障害（ラクナ梗塞は除く）を発症した患者. 15) 一過性脳虚血発作又は明らかな神経症状を有する脳梗塞の既往がある患者. 16) Fontaine 分類で III 又は IV の閉塞性動脈硬化症を合併している患者. 17) 重篤な糖尿病合併症を有する患者. 増殖性網膜症，第 4 期以降の糖尿病腎症又は重篤な糖尿病神経障害を合併している患者. 18) 過度の常習飲酒者：1 日平均純アルコール 60 g 以上を毎日摂取している患者. （日本酒 3 合，焼酎 1 合，ビール中瓶 3 本，ウイスキー・ブランデーダブル 3 杯，ワイン グラス 5 杯） 19) 重篤な（例えば，入院加療が必要又は手術適応となる）肝疾患，腎疾患を合併している患者. 20) 同意取得日の eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者. ただし，同意取得日と観察期間開始日が同日の場合は本基準を適用しない. 21) 同意取得日の AST，ALT が基準範囲上限の 2.5 倍を超える患者．ただし，同意取得日と観察期間開始日が同日の場合は本基準を適用しない. 22) 悪性腫瘍を合併している患者又は悪性腫瘍の既往がある患者．ただし，悪性腫瘍の既往があっても 5 年以上再発がみられない患者（抗がん剤を投与していた場合は最終投与から 5 年以上再発がみられない患者）は除く. 23) カナグル®錠の添付文書に記載されている禁忌に該当する患者. 24) テネリア®錠の添付文書に記載されている禁忌に該当する患者.

表 2.7.6.4－1　試験方法（4／8）

項目	内容
対象（つづき）	25) 男性及び妊娠可能な女性で，治験期間中に避妊することに同意が得られない患者. 26) 妊娠中，授乳中，妊娠している可能性のある女性患者. 27) 過去に TA-7284 治療期間用治験薬又はカナグル®錠の投与を受けた患者. 28) 観察期間開始日前 8 週（56 日）以内に他の治験に参加し，治験薬を処方された患者，又は現在他の治験に参加している患者. (2) 観察期間 2 週後の除外基準 29) 観察期間開始日の eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者. 30) 観察期間開始日の AST，ALT が基準範囲上限の 2.5 倍を超える患者. (3) 観察期間終了日の除外基準 31) 観察期間終了日の安静時標準 12 誘導心電図検査において以下の所見が認められた患者. (a) 発作性（上室性・心室・異所性心房）頻拍 (b) 房室ブロック（II・III 度） (c) 洞不全症候群（洞房ブロック，洞停止） (d) 心室細動 (e) QTc 延長（0.50 秒以上） 32) 観察期間用 TA-7284 プラセボ又は観察期間中の MP-513 いずれかの服用率が 75%未満の患者. 33) その他，治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適格であると判断した患者.（同意取得日から観察期間開始日までに確認した除外基準についてもその状態が継続されていることを確認する.）
被験薬，対照薬	被験薬：MP-513 錠 20 mg，TA-7284 錠 100 mg 対照薬：TA-7284 錠プラセボ
用法・用量，投与期間	(1) 同意取得日翌日以降，観察期間開始日まで： MP-513 を 1 日 1 回 1 錠朝食前に水と共に経口投与した. (2) 観察期間開始日翌日以降，観察期間終了日まで： 観察期間用 TA-7284 プラセボ及び MP-513 を 1 日 1 回それぞれ 1 錠朝食前に水と共に経口投与した. (3) 観察期間終了日翌日以降，治療期間 24 週後まで： 治療期間用 TA-7284（TA-7284 又はプラセボ）及び MP-513 を 1 日 1 回それぞれ 1 錠朝食前に水と共に経口投与した. (4) 治療期間 24 週後又は治療期間中止日の翌日から 2 週間： MP-513 を 1 日 1 回 1 錠朝食前に水と共に経口投与した.

表 2.7.6.4－1　試験方法（5／8）

項目	内容
試験期間	観察期間 4 週間，治療期間 24 週間，後観察期間 2 週間
評価項目	有効性： ・主要評価項目：治療期間終了時※の HbA1c 変化量 ※治療期間終了時の集計には，治療期間 24 週後のデータを採用した．ただし，治療期間 24 週後のデータが欠値の場合は，LOCF 法により，その直前の評価時期として採用された値を治療期間終了時として採用した． ・副次評価項目： (1) 各測定時期の HbA1c 変化量 (2) 空腹時血糖の変化量 (3) HbA1c 7.0%未満達成率，HbA1c 8.0%未満達成率 (4) 体重の変化量及び変化率 (5) 空腹時：インスリン，C-ペプチド，プロインスリン，グルカゴン，プロインスリン／インスリン比，プロインスリン／C-ペプチド比の変化量 (6) HOMA-β，HOMA2-%B の変化量 (7) 食後：血糖，インスリン，C-ペプチド，グルカゴン，血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$，インスリン $AUC_{0\text{-}2h}$，C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$，グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$，インスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$，C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$，Incremental 血糖，Incremental インスリン，Incremental C-ペプチド，Incremental グルカゴン，血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，インスリン Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，C-ペプチド Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，グルカゴン Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，インスリン Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，C-ペプチド Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$の変化量 (8) 空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の変化量 (9) ウエスト周囲長の変化量 (10) 脂質（HDL-C，空腹時中性脂肪）の変化量及び変化率 (11) 血圧（収縮期血圧，拡張期血圧）の変化量 (12) 空腹時総アディポネクチン，空腹時高分子量アディポネクチンの変化量 安全性： 有害事象，低血糖，臨床検査値，心電図検査，バイタルサイン
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.4－2 に示した．
統計手法	有効性： 有効性の解析は FAS を対象として，以下の解析を実施した． (1) 主要評価項目 1) 主解析（共分散分析） 観察期間終了日の HbA1c を共変量とした共分散分析により投与群間の比較を行い，投与群ごとの LSMean 及びその SE を示し，更に LSMean の群間差（TA-7284 群－プラセボ群）の点推定値，その SE，その 95%CI 及び p 値を示した．

表 2.7.6.4－1　試験方法（6／8）

項目	内容
統計手法 （つづき）	2) 主解析（実測値，変化量の記述統計量） 治療期間終了時における実測値について，投与群ごとの記述統計量を算出した．また，治療期間終了時における観察期間終了日からの変化量について，投与群ごとの記述統計量と平均値の 95%CI，群間差（TA-7284 群－プラセボ群）とその差の 95%CI を算出した． (2) 副次評価項目 1) 共分散分析 各評価項目に対して，各評価時期及び治療期間終了時（HbA1c，食事負荷試験における評価指標を除く）における変化量（変化率）に対して主要評価項目の主解析と同様な解析を実施した． 2) 実測値，変化量又は変化率の記述統計量 各評価時期及び治療期間終了時（HbA1c，食事負荷試験における評価指標を除く）における実測値について，投与群ごとの記述統計量を算出した．また，各評価時期における観察期間終了日からの副次評価項目の変化量又は変化率について，投与群ごとの記述統計量と平均値の 95%CI，群間差（TA-7284 群－プラセボ群）とその差の 95%CI を算出した． 3) 治療期間終了時の HbA1c 7.0%未満達成率及び HbA1c 8.0%未満達成率の解析 治療期間終了時における投与群ごとの HbA1c の 7.0%未満及び 7.0%以上の各被験者数，HbA1c 7.0%未満達成率，その 95%CI（Exact な方法）を算出し，その達成率の群間差（TA-7284 群－プラセボ群），その 95%CI（Exact な方法），p 値（Fisher 直接確率法）を算出した．同様に治療期間終了時における HbA1c 8.0%未満達成率についても解析を実施した． 4) 部分集団解析 FAS を対象に，HbA1c，空腹時血糖，体重，収縮期血圧及び拡張期血圧ごとのそれぞれの層別因子に基づく部分集団解析を行った．観察期間終了日の値を共変量とした共分散分析により，投与群ごとの LSMean 及びその SE を示し，更に LSMean の群間差（TA-7284 群－プラセボ群）の点推定値，その SE，その 95%CI 及び p 値を示した．層別因子の詳細は，統計解析計画書に明記した．

表 2.7.6.4－1　試験方法（7／8）

項目	内容
統計手法 （つづき）	安全性： 　安全性の解析は安全性解析対象集団を対象とし，以下の解析を投与群ごとに実施した． (1) 有害事象の要約 有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，中止に至った有害事象，中止に至った副作用，死亡（転帰死亡の有害事象）が，MP-513 及び治療期間用 TA-7284 の併用服用開始以降から治療期間 24 週後来院後 2 週（14 日）（治療期間中止被験者は治療期間中止後 2 週）までに少なくとも 1 回認められた被験者数（以下，発現被験者数），有害事象の発現件数，発現割合及びその 95%CI（Exact な方法）を算出した． (2) 個別の有害事象 有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，中止に至った有害事象，中止に至った副作用について，MedDRA/J version：18.1 の SOC 及び PT で分類される個別の有害事象の発現被験者数，発現割合を算出した． 併せて，有害事象及び副作用について，発現時期別（治療期間 1 日～治療期間 28 日，治療期間 29 日～治療期間 56 日，治療期間 57 日～治療期間 84 日，治療期間 85 日～治療期間 112 日，治療期間 113 日～治療期間 140 日，治療期間 141 日～）及び個別の事象に対する程度別の発現被験者数及び発現割合を算出した． (3) 注目すべき有害事象 1) 評価項目： 「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」，「膵炎」 2) 解析方法 安全性解析対象集団を対象として，投与群ごとに，全体及び MedDRA/J version：18.1 における SOC 別，SOC 別・PT 別の発現被験者数，発現割合，発現件数を示した．また，低血糖については，曝露された人年あたりの発生率を投与群ごとに算出することとした．外陰腟感染症及び男性生殖器感染症の発現割合については，該当する性別に対する投与群ごとの被験者数を分母とした． 以上は，治験依頼者により取りまとめられた注目すべき有害事象に関する PT リストを用いて集計した．

表 2.7.6.4－1　試験方法（8／8）

項目	内容
統計手法 （つづき）	(4) 臨床検査 血液学的検査，血液生化学的検査，尿中アルブミン／クレアチニン比，尿検査（定性的検査項目以外）に対し評価時期別に記述統計量を算出した．各評価時期における観察期間終了日からの変化量に対しても同様に要約した．定性的な尿検査に関しては，各評価時期におけるカテゴリごとの頻度集計を行った．また，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査（定量的な尿検査は比重，pH のみ）に対しては，観察期間終了日時点と MP-513 及び治療期間用 TA-7284 併用投与開始後の各評価時期の判定結果で構成されるシフトテーブルを作成した． (5) バイタルサイン 血圧及び脈拍数の項目に対し評価時期別に記述統計量を算出した．ただし，血圧においては来院ごとに実施された測定値の平均値を当該来院時の測定値とした．各評価時期における観察期間終了日からの変化量に対しても同様に要約した． (6) 安静時標準 12 誘導心電図 各評価時期における判定結果（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）ごとの頻度集計を行い，観察期間終了日時点と MP-513 及び治療期間用 TA-7284 併用投与開始後の各評価時期の判定結果で構成されるシフトテーブルを作成した． (7) 部分集団解析 安全性解析対象集団を対象に，有害事象及び副作用ごとのそれぞれの層別因子（HbA1c，同意取得年齢，性別，BMI，eGFR，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）に基づく部分集団に対して，投与群ごとに有害事象，副作用の発現被験者数及び発現割合を算出した．
試験実施施設	25 施設
試験実施期間	2015 年 1 月 14 日（最初の被験者の同意取得日）～2016 年 1 月 9 日（最後の被験者の最終規定観察日）

表 2.7.6.4－2　検査・観察スケジュール

時期 / 項目	※1	観察期間			治療期間						治療期間前中止時	治療期間中止時	※2 後観察期間	追跡調査
	同意取得日	開始日	2週後	終了日	4週後	8週後	12週後	16週後	20週後	24週後			2[f]週後	
VISIT番号	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	-		10	-
評価期間		4週間			24週間								2週間	
同意取得	○													
被験者背景	○	○	○	○										
観察期間用TA-7284プラセボ投与*		←	→	→										
治療期間用TA-7284投与*					←	→	→	→	→	→				
MP-513投与*	←	→	→	→	→	→	→	→	→	→			→	
治験薬服用状況調査		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	
身長				○										
体重，ウエスト周囲長				○	○	○	○	○	○	○				
妊娠検査※3	○			○						○	○			
臨床検査	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○			●
尿中アルブミン／クレアチニン比	○	○		○	○	○	○			○	○			●
バイタルサイン	○[a)]	○[a)]		○	○	○	○	○	○	○	○			●
安静時標準12誘導心電図	○	○		○			○			○	○			●
HbA1c		○[d)]	○[d)]	○	○	○	○	○	○	○	○			
空腹時血糖		○[e)]		○	○	○	○	○	○	○				
空腹時 インスリン，C-ペプチド，プロインスリン，グルカゴン				○	○	○	○	○	○	○				
空腹時尿中グルコース／クレアチニン比				○	○		○			○				
HDL-C，空腹時中性脂肪	○	○		○	○	○	○	○	○	○				
空腹時 総アディポネクチン 高分子量アディポネクチン				○						○				
食事負荷試験				○						○				
食事療法，運動療法調査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	
併用薬剤調査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[f)]		○	●
有害事象調査	○[b)]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	●
低血糖調査（血糖自己測定，低血糖症状調査票）	○[b),c)]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	●

○：必須項目　　●：必要な場合実施

a)：収縮期血圧 160 mmHg 未満，拡張期血圧 100 mmHg 未満の患者

b)：同意取得日翌日より実施

c)：血糖自己測定・低血糖症状調査票記載の指導

d)：HbA1c 7.0%以上 10.5%未満の患者

e)：270 mg/dL 以下の患者

f)：治療期間前中止時は実施不要

*：1 回目の服用は，初回処方の翌日に行った

※1：食事療法・運動療法（合併症のため不可能な場合はその限りではない）に加えて一定用法・用量の MP-513 又はテネリア®錠投与（1 日 1 回 20 mg）を観察期間開始日前 8 週（56 日）以上実施中の患者は，同意取得日と観察期間開始日が同日でも可とした

※2：治療期間用 TA-7284 の最終投与後 2 週（14 日）｛治療期間中止被験者は中止日後 2 週（14 日）｝までに発現した有害事象及び低血糖を本治験の集計に加えた．なお，TA-7284 の投与は行わないこととした

※3：妊娠検査は妊娠可能な女性のみ実施した

5.3.5.1―2　表 9.5.1―1 より引用

2.7.6.4.2　要約

2.7.6.4.2.1　被験者の内訳

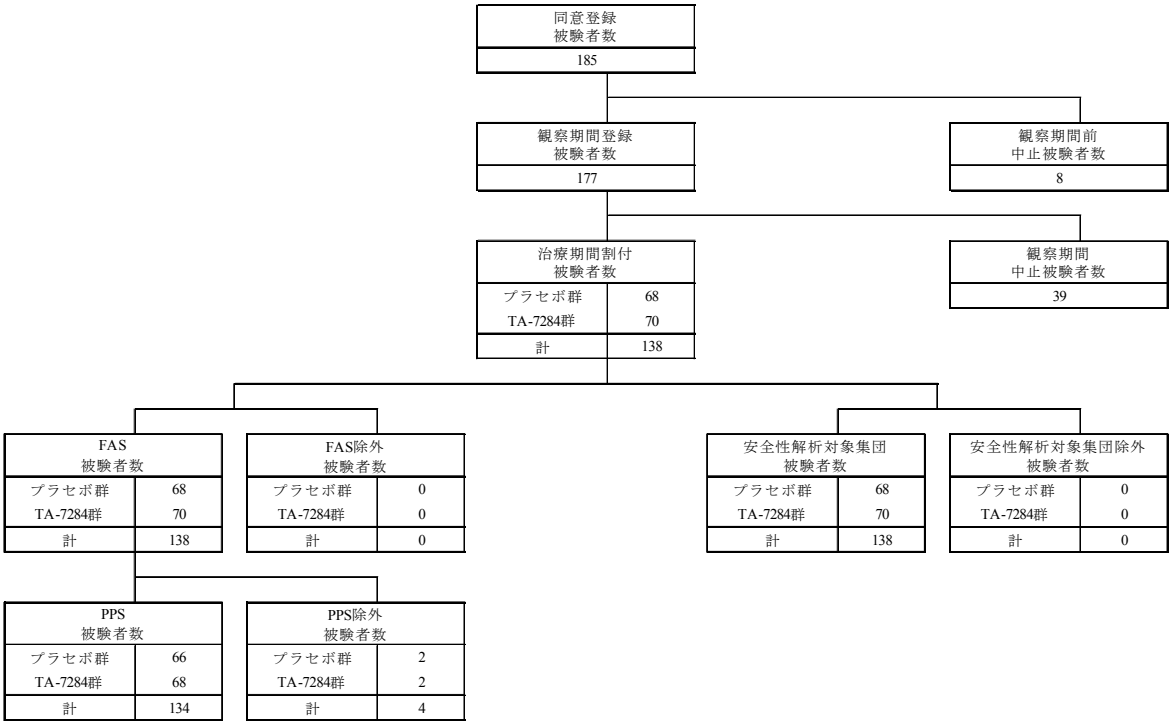
各解析対象集団に含まれる被験者の内訳を図 2.7.6.4－1 に示した.

同意登録した被験者は 185 名であり，そのうち 47 名が治療期間移行前に中止し，138 名が TA-7284 群又はプラセボ群に割付けられた．各群の被験者数は TA-7284 群 70 名，プラセボ群 68 名であった.

割付けられた被験者の治験中止理由を表 2.7.6.4－3 に示した.

治療期間に中止した被験者は TA-7284 群 3 名（4.3%），プラセボ群 7 名（10.3%）であり，TA-7284 群 67 名（95.7%），プラセボ群 61 名（89.7%）が治療期間を完了した．主な中止理由は，有害事象等の発現による中止が 3 名（TA-7284 群 2 名，プラセボ群 1 名），被験者からの申し入れによる中止が 3 名（TA-7284 群 1 名，プラセボ群 2 名）であった.

有効性の解析対象集団は FAS とした．治療期間に移行した 138 名のすべてが FAS の解析対象となった．安全性解析対象集団は FAS と同様であった.



FAS：最大の解析対象集団，PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団

図 2.7.6.4－1　各解析対象集団に含まれる被験者の内訳

5.3.5.1―2　図 10.1－1 より引用

表 2.7.6.4－3　割付けられた被験者の治験中止理由

中止理由		プラセボ群	TA-7284群	計
(1)	被験者より中止の申し入れがあったため	2	1	3
(2)	本治験の対象として明らかに不適格であることが判明したため	0	0	0
(3)	有害事象等の発現のため，治験責任(分担)医師が治験の継続を困難と判断したため	1	2	3
(4)	原疾患の悪化のため，治験責任(分担)医師が治験の継続を困難と判断したため	1	0	1
(5)	妊娠していることが判明したため	0	0	0
(6)	治療期間中にHbA1cが10 5%以上となり，かつ観察期間終了日のHbA1cとの差で1 5%以上上昇したため	1	0	1
(7)	治療期間中の空腹時血糖が，観察期間終了日との差で100 mg/dL以上上昇したため	0	0	0
(8)	治療期間中に腸閉塞が発現したため	0	0	0
(9)	治療期間中に治療が必要とされる不整脈が発現したため	0	0	0
(10)	治療期間中にNYHA機能分類でIII又はIVの心不全症状が発現したため	0	0	0
(11)	治療期間中に心筋梗塞，鬱血性心不全，不安定狭心症若しくは脳血管障害（ラクナ梗塞は除く）が発現したため	1	0	1
(12)	治療期間中に実施した心電図検査において以下の所見を認めたため 発作性（上室性・心室・異所性心房）頻拍，房室ブロック（II・III度），洞不全症候群（洞房ブロック，洞停止），心室細動，QTc延長（0 50秒以上かつ観察期間終了日との差で0 06秒以上延長）	0	0	0
(13)	被験者の都合により来院がなく，治験継続（必要な観察・検査を含む）が実施不可能となることが判明したため	1	0	1
(14)	その他，治験責任（分担）医師が治験を中止すべきであると判断したため	0	0	0
計		7	3	10

5.3.5.1—2　表 10.1－2 より引用

2.7.6.4.2.2　被験者背景

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4－4 に示した.

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被験者の同意取得時年齢（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），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 2.7.6.4－4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（1／3）

			プラセボ群 (N=68)	TA-7284群 (N=70)
性別	被験者数		68	70
	男性		53(77 9)	54(77 1)
	女性		15(22 1)	16(22 9)
年齢 （同意取得日） (歳)	被験者数		68	70
	カテゴリー　n(%)			
		＜ 65	52(76 5)	48(68 6)
	65 ≦		16(23 5)	22(31 4)
		＜ 75	68(100 0)	70(100 0)
	75 ≦		0	0
	平均値		56 0	58 4
	標準偏差		9 5	8 9
	中央値		57 5	60 0
	範囲		(29, 74)	(37, 74)
2型糖尿病の 罹病期間 (年)	被験者数		68	70
	カテゴリー　n(%)			
		＜ 1	6(8 8)	3(4 3)
	1 ≦	＜ 5	18(26 5)	25(35 7)
	5 ≦		44(64 7)	42(60 0)
	平均値		6 50	8 34
	標準偏差		3 89	7 74
	中央値		6 20	6 15
	範囲		(0 1, 17 2)	(0 1, 41 3)
身長 （観察期間終了日） (cm)	被験者数		68	70
	平均値		166 22	166 54
	標準偏差		7 44	9 15
	中央値		166 55	167 80
	範囲		(147 1, 180 9)	(145 1, 182 5)
体重 （観察期間終了日） (kg)	被験者数		68	70
	平均値		73 26	71 33
	標準偏差		12 91	15 94
	中央値		74 55	66 60
	範囲		(46 7, 116 5)	(47 3, 113 4)
BMI （観察期間終了日） (kg/m^2)	被験者数		68	70
	カテゴリー　n(%)			
		＜ 25	26(38 2)	35(50 0)
	25 ≦		42(61 8)	35(50 0)
		＜ 30	55(80 9)	60(85 7)
	30 ≦		13(19 1)	10(14 3)
	平均値		26 44	25 53
	標準偏差		3 87	4 21
	中央値		25 80	24 90
	範囲		(18 5, 39 7)	(18 1, 37 3)
ウエスト周囲長 （観察期間終了日） (cm)	被験者数		68	70
	カテゴリー　n(%)			
	男性）	＜ 85	8(11 8)	16(22 9)
	85 ≦		45(66 2)	38(54 3)
	女性）	＜ 90	8(11 8)	10(14 3)
	90 ≦		7(10 3)	6(8 6)
	平均値		92 45	90 40
	標準偏差		10 07	10 19
	中央値		90 55	89 00
	範囲		(70 0, 128 0)	(69 8, 124 5)
運動療法	n(%)	なし	0	1(1 4)
		あり	68(100 0)	69(98 6)
飲酒状況	n(%)	なし	24(35 3)	30(42 9)
		あり	44(64 7)	40(57 1)
喫煙状況	n(%)	なし	31(45 6)	24(34 3)
		あり	20(29 4)	26(37 1)
		過去に喫煙していた	17(25 0)	20(28 6)

FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，eGFR：推算糸球体ろ過量，
HOMA：homeostasis model assessment，DPP-4：ジペプチジルペプチダーゼ 4，
SGLT：ナトリウムーグルコース共輸送体，GLP-1：グルカゴン様ペプチド-1
5.3.5.1—2　表 11.2—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.4－4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（2／3）

				プラセボ群 (N=68)	TA-7284群 (N=70)
wash-outした 糖尿病治療薬	wash-out	n(%)	なし	51(75 0)	43(61 4)
			あり	17(25 0)	27(38 6)
	インスリン製剤	n(%)	なし	67(98 5)	70(100 0)
			あり	1(1 5)	0
	スルホニル尿素薬	n(%)	なし	64(94 1)	65(92 9)
			あり	4(5 9)	5(7 1)
	チアゾリジン薬	n(%)	なし	67(98 5)	66(94 3)
			あり	1(1 5)	4(5 7)
	グリニド薬	n(%)	なし	67(98 5)	70(100 0)
			あり	1(1 5)	0
	α-グルコシダーゼ阻害薬	n(%)	なし	67(98 5)	67(95 7)
			あり	1(1 5)	3(4 3)
	ビグアナイド薬	n(%)	なし	62(91 2)	55(78 6)
			あり	6(8 8)	15(21 4)
	DPP-4阻害薬	n(%)	なし	59(86 8)	59(84 3)
			あり	9(13 2)	11(15 7)
	SGLT2阻害薬	n(%)	なし	68(100 0)	70(100 0)
			あり	0	0
	GLP-1受容体作動薬	n(%)	なし	68(100 0)	70(100 0)
			あり	0	0
糖尿病合併症	合併症	n(%)	なし	41(60 3)	37(52 9)
			あり	27(39 7)	33(47 1)
	網膜症	n(%)	なし	60(88 2)	55(78 6)
			あり	8(11 8)	15(21 4)
	神経障害	n(%)	なし	62(91 2)	57(81 4)
			あり	6(8 8)	13(18 6)
	腎症	n(%)	なし	51(75 0)	55(78 6)
			あり	17(25 0)	15(21 4)
糖尿病合併症 以外の合併症	高血圧	n(%)	なし	36(52 9)	37(52 9)
			あり	32(47 1)	33(47 1)
	脂質異常症	n(%)	なし	21(30 9)	25(35 7)
			あり	47(69 1)	45(64 3)
HbA1c （観察期間終了日） (%)		被験者数		68	70
		カテゴリー	n(%)		
		＜ 8 0		45(66 2)	35(50 0)
		8 0≦ ＜ 9 0		15(22 1)	21(30 0)
		9 0≦		8(11 8)	14(20 0)
		平均値		7 87	8 18
		標準偏差		0 83	0 90
		中央値		7 60	7 95
		範囲		(7 0, 10 6)	(6 9, 10 7)
空腹時血糖 （観察期間終了日） (mg/dL)		被験者数		68	70
		カテゴリー	n(%)		
		＜ 110		0	0
		110≦ ＜ 160		38(55 9)	25(35 7)
		160≦ ＜ 200		22(32 4)	33(47 1)
		200≦		8(11 8)	12(17 1)
		平均値		166 3	173 9
		標準偏差		33 9	30 4
		中央値		158 0	170 0
		範囲		(117, 281)	(116, 253)
空腹時C-ペプチド （観察期間終了日） (ng/mL)		被験者数		68	70
		平均値		1 76	1 70
		標準偏差		0 65	0 75
		中央値		1 55	1 55
		範囲		(0 7, 3 8)	(0 6, 3 9)
空腹時インスリン （観察期間終了日） (μU/mL)		被験者数		67	68
		平均値		9 752	9 674
		標準偏差		5 025	6 818
		中央値		8 680	7 555
		範囲		(1 51, 23 50)	(0 84, 27 66)
空腹時プロインスリン （観察期間終了日） (pmol/L)		被験者数		68	70
		平均値		9 56	10 23
		標準偏差		5 72	7 56
		中央値		7 85	7 45
		範囲		(2 4, 28 9)	(1 3, 40 1)

FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，eGFR：推算糸球体ろ過量，
HOMA：homeostasis model assessment，DPP-4：ジペプチジルペプチダーゼ 4，
SGLT：ナトリウムーグルコース共輸送体，GLP-1：グルカゴン様ペプチド-1
5.3.5.1―2　表 11.2―1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.4－4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（3／3）

		プラセボ群 (N=68)	TA-7284群 (N=70)
HOMA-β（観察期間終了日）(%)	被験者数	67	68
	平均値	36 61	33 71
	標準偏差	22 65	28 02
	中央値	28 30	26 45
	範囲	(6 5, 138 7)	(5 7, 152 4)
HOMA2-%B（観察期間終了日）(%)	被験者数	68	70
	平均値	38 80	34 32
	標準偏差	15 67	14 70
	中央値	36 75	32 90
	範囲	(15 2, 107 7)	(11 7, 86 6)
HOMA-R（観察期間終了日）	被験者数	67	68
	平均値	4 03	4 13
	標準偏差	2 16	2 82
	中央値	3 60	3 15
	範囲	(0 4, 8 5)	(0 2, 13 0)
eGFR（観察期間終了日）(mL/min/1 73m^2)	被験者数	68	70
	カテゴリー　n(%)		
	＜ 60	2(2 9)	2(2 9)
	60 ≦ ＜ 90	44(64 7)	41(58 6)
	90 ≦	22(32 4)	27(38 6)
	平均値	83 9	84 7
	標準偏差	17 1	15 6
	中央値	80 5	85 5
	範囲	(57, 135)	(47, 116)

FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，eGFR：推算糸球体ろ過量，
HOMA：homeostasis model assessment，DPP-4：ジペプチジルペプチダーゼ 4，
SGLT：ナトリウムーグルコース共輸送体，GLP-1：グルカゴン様ペプチド-1
5.3.5.1―2　表 11.2―1 より引用（一部改変）

2.7.6.4.2.3　有効性評価

(1)　主要評価項目

HbA1c の変化量

治療期間終了時における HbA1c の観察期間終了日からの変化量を表 2.7.6.4－5 に示した．

主要評価項目である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，TA-7284 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（p<0.001）．また，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．

表 2.7.6.4－5　治療期間終了時における HbA1c の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

HbA1c(%)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群-プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24(LOCF)	プラセボ群	68	-0 10	0 10	―	―	―	―
	TA-7284群	70	-0 97	0 10	-0 88	0 14	(-1 15, -0 60)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の HbA1c）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　表 11.4.1－1 より引用

(2)　副次評価項目

1)　各評価時期における HbA1c の変化量

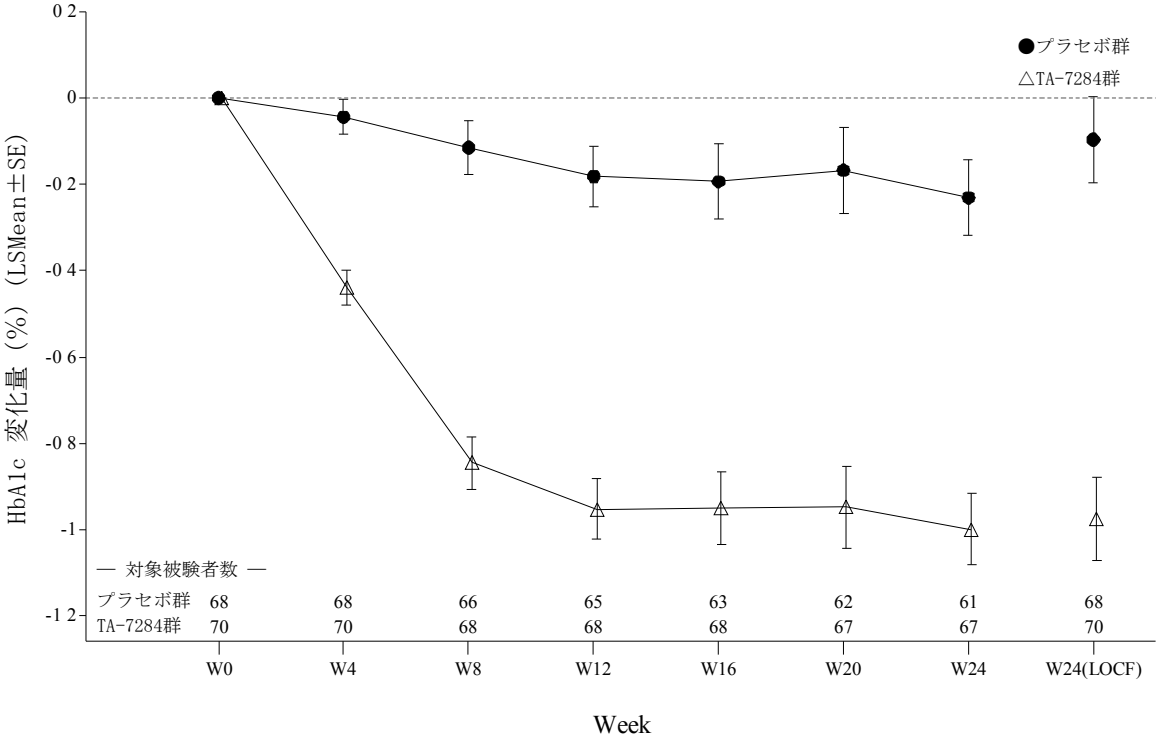
各評価時期における HbA1c の観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.4－6 及び表 2.7.6.4－7 に示した．また，HbA1c 変化量の経時推移を図 2.7.6.4－2 に示した．

24 週後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，-0.77±0.12%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が認められた（p<0.001）．TA-7284 群の HbA1c は 4 週後から 12 週後にかけて低下後，24 週後まで維持したが，プラセボ群は 24 週後までわずかに低下した．また，すべての評価時期において TA-7284 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（いずれも p<0.001）．

表 2.7.6.4－6　各評価時期における HbA1c の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

HbA1c(%)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	68	-0 04	0 04	－	－	－	－
	TA-7284群	70	-0 44	0 04	-0 39	0 06	(-0 51, -0 28)	<0 001
W8	プラセボ群	66	-0 12	0 06	－	－	－	－
	TA-7284群	68	-0 85	0 06	-0 73	0 09	(-0 90, -0 56)	<0 001
W12	プラセボ群	65	-0 18	0 07	－	－	－	－
	TA-7284群	68	-0 95	0 07	-0 77	0 10	(-0 97, -0 57)	<0 001
W16	プラセボ群	63	-0 19	0 09	－	－	－	－
	TA-7284群	68	-0 95	0 08	-0 76	0 12	(-1 00, -0 51)	<0 001
W20	プラセボ群	62	-0 17	0 10	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-0 95	0 10	-0 78	0 14	(-1 06, -0 50)	<0 001
W24	プラセボ群	61	-0 23	0 09	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-1 00	0 08	-0 77	0 12	(-1 01, -0 53)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の HbA1c）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　表 11.4.1―2 より引用



WX：治療期間 X 週後
SE：標準誤差，LOCF：last observation carried forward，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.4－2　HbA1c 変化量の経時推移（共分散分析）（FAS）

5.3.5.1―2　図 11.4.1―1 より引用

表 2.7.6.4－7　各評価時期における HbA1c の変化量の記述統計量（FAS）

HbA1c (%)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	7.87	0.83	7.0	7.60	10.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	8.18	0.90	6.9	7.95	10.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	68	7.84	0.91	6.4	7.55	10.9	7.87 (0.83)	-0.03	0.32	-0.7	0.00	0.8	(-0.11, 0.04)	-	-
	TA-7284群	70	7.73	0.84	6.3	7.50	9.8	8.18 (0.90)	-0.45	0.35	-1.3	-0.40	0.4	(-0.53, -0.36)	-0.41	(-0.53, -0.30)
W8	プラセボ群	66	7.76	0.88	6.4	7.50	10.0	7.84 (0.77)	-0.08	0.53	-1.3	-0.10	1.5	(-0.21, 0.06)	-	-
	TA-7284群	68	7.29	0.72	6.0	7.10	9.0	8.17 (0.89)	-0.88	0.53	-2.3	-0.80	0.1	(-1.01, -0.76)	-0.81	(-0.99, -0.63)
W12	プラセボ群	65	7.71	0.87	6.2	7.50	9.8	7.82 (0.77)	-0.11	0.65	-2.0	-0.10	2.4	(-0.27, 0.05)	-	-
	TA-7284群	68	7.15	0.63	6.2	7.10	8.8	8.17 (0.89)	-1.02	0.66	-3.1	-0.90	0.2	(-1.18, -0.86)	-0.91	(-1.13, -0.68)
W16	プラセボ群	63	7.73	0.98	6.3	7.50	10.8	7.84 (0.77)	-0.11	0.82	-2.1	-0.10	3.5	(-0.32, 0.09)	-	-
	TA-7284群	68	7.15	0.62	6.3	7.10	9.1	8.17 (0.89)	-1.03	0.75	-3.4	-0.85	0.5	(-1.21, -0.84)	-0.91	(-1.18, -0.64)
W20	プラセボ群	62	7.77	1.06	6.2	7.60	11.6	7.85 (0.77)	-0.08	0.96	-2.5	-0.10	3.6	(-0.32, 0.17)	-	-
	TA-7284群	67	7.15	0.65	6.2	7.00	9.2	8.18 (0.89)	-1.03	0.81	-3.8	-1.00	0.9	(-1.23, -0.83)	-0.95	(-1.26, -0.64)
W24	プラセボ群	61	7.70	0.93	6.1	7.50	10.9	7.85 (0.78)	-0.14	0.79	-2.8	0.00	1.3	(-0.35, 0.06)	-	-
	TA-7284群	67	7.11	0.65	6.2	7.00	9.1	8.18 (0.89)	-1.08	0.79	-3.6	-1.00	0.8	(-1.27, -0.89)	-0.93	(-1.21, -0.66)
W24(LOCF)	プラセボ群	68	7.84	1.15	6.1	7.50	11.6	7.87 (0.83)	-0.03	0.98	-2.8	0.05	3.6	(-0.26, 0.21)	-	-
	TA-7284群	70	7.14	0.67	6.2	7.00	9.1	8.18 (0.90)	-1.04	0.79	-3.6	-0.95	0.8	(-1.23, -0.85)	-1.01	(-1.31, -0.71)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　14.2.1 及び 14.2.4 より引用（一部改変）

2)　空腹時血糖の変化量

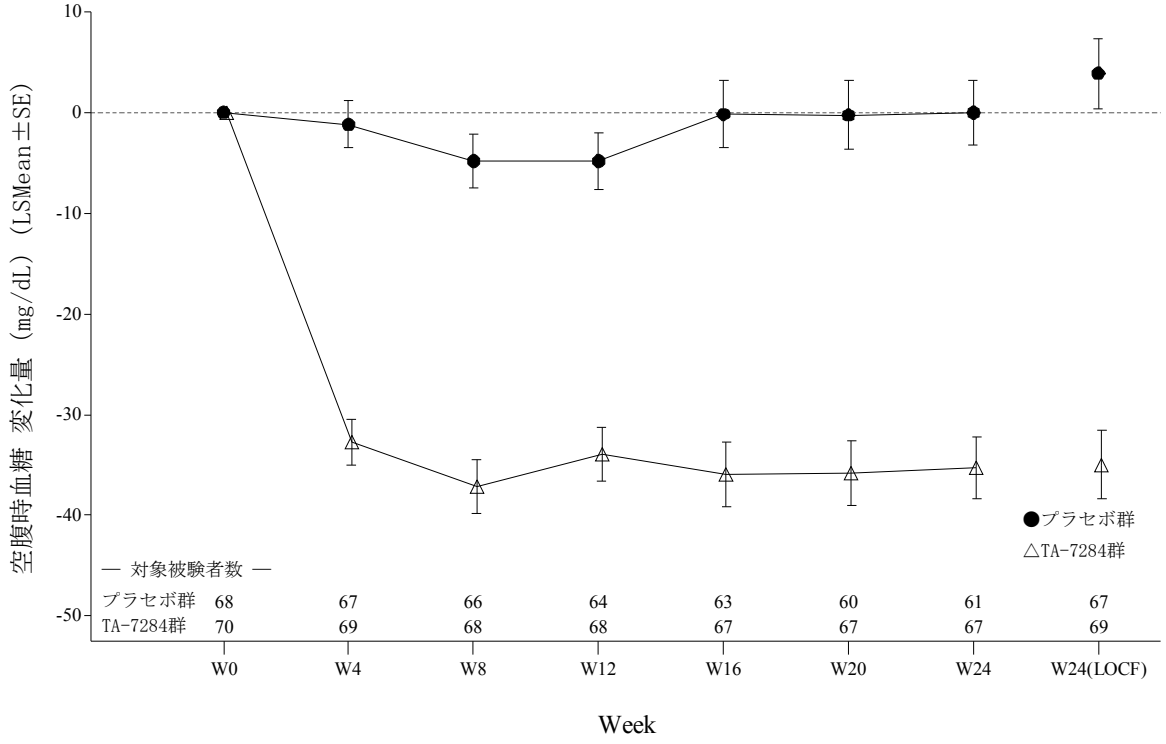
各評価時期における空腹時血糖の観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.4－8 及び表 2.7.6.4－9 に示した．また，空腹時血糖変化量の経時推移を図 2.7.6.4－3 に示した．

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が認められた（p<0.001）．TA-7284 群の空腹時血糖は 4 週後に低下し，24 週後まで維持したが，プラセボ群は明らかな変化がなかった．

表 2.7.6.4－8　各評価時期における空腹時血糖の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

空腹時血糖 (mg/dL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	67	-1 2	2 3	－	－	－	－
	TA-7284群	69	-32 8	2 3	-31 5	3 2	(-38 0, -25 1)	<0 001
W8	プラセボ群	66	-4 8	2 7	－	－	－	－
	TA-7284群	68	-37 2	2 7	-32 3	3 8	(-39 9, -24 8)	<0 001
W12	プラセボ群	64	-4 8	2 8	－	－	－	－
	TA-7284群	68	-33 9	2 7	-29 1	3 9	(-36 8, -21 4)	<0 001
W16	プラセボ群	63	-0 2	3 3	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-35 9	3 2	-35 7	4 7	(-45 0, -26 5)	<0 001
W20	プラセボ群	60	-0 3	3 4	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-35 8	3 2	-35 5	4 7	(-44 8, -26 3)	<0 001
W24	プラセボ群	61	-0 1	3 2	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-35 3	3 0	-35 2	4 4	(-44 0, -26 4)	<0 001
W24(LOCF)	プラセボ群	67	3 9	3 5	－	－	－	－
	TA-7284群	69	-34 9	3 4	-38 8	4 9	(-48 5, -29 2)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の空腹時血糖）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　表 11.4.1―3 より引用



WX：治療期間 X 週後
SE：標準誤差，LOCF：last observation carried forward，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.4－3　空腹時血糖変化量の経時推移（共分散分析）（FAS）

5.3.5.1―2　図 11.4.1―2 より引用

表 2.7.6.4－9　各評価時期における空腹時血糖の変化量の記述統計量（FAS）

空腹時血糖 (mg/dL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	166.3	33.9	117	158.0	281	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	173.9	30.4	116	170.0	253	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	67	167.0	30.7	116	160.0	274	167.0 (33.6)	0.0	20.2	-64	1.0	43	(-5.0, 4.9)	-	-
	TA-7284群	69	140.0	25.9	105	136.0	243	173.9 (30.6)	-33.9	23.0	-95	-30.0	17	(-39.4, -28.4)	-33.9	(-41.2, -26.5)
W8	プラセボ群	66	162.9	30.9	113	158.0	250	165.3 (30.7)	-2.4	29.0	-79	-6.0	75	(-9.5, 4.7)	-	-
	TA-7284群	68	135.2	21.1	97	132.0	198	174.8 (30.0)	-39.6	24.5	-106	-34.0	6	(-45.5, -33.7)	-37.2	(-46.3, -28.0)
W12	プラセボ群	64	162.9	30.2	124	155.5	240	165.3 (31.1)	-2.4	29.6	-79	-2.5	78	(-9.7, 5.0)	-	-
	TA-7284群	68	138.5	22.9	104	137.5	209	174.8 (30.0)	-36.3	24.3	-114	-34.0	6	(-42.2, -30.4)	-33.9	(-43.2, -24.6)
W16	プラセボ群	63	168.2	37.2	117	158.0	311	165.7 (31.1)	2.5	35.0	-87	1.0	155	(-6.3, 11.3)	-	-
	TA-7284群	67	136.9	20.2	101	133.0	179	175.4 (29.8)	-38.5	26.8	-108	-34.0	25	(-45.0, -32.0)	-41.0	(-51.8, -30.2)
W20	プラセボ群	60	168.5	38.6	110	162.0	305	166.6 (31.4)	1.8	31.3	-95	1.5	85	(-6.2, 9.9)	-	-
	TA-7284群	67	137.7	21.7	96	133.0	186	175.4 (29.8)	-37.7	27.6	-120	-33.0	22	(-44.4, -30.9)	-39.5	(-49.8, -29.2)
W24	プラセボ群	61	168.0	35.4	109	161.0	276	165.9 (31.6)	2.1	28.6	-72	5.0	65	(-5.3, 9.4)	-	-
	TA-7284群	67	138.2	24.7	102	134.0	215	175.4 (29.8)	-37.2	27.4	-107	-32.0	36	(-43.9, -30.5)	-39.3	(-49.1, -29.5)
W24(LOCF)	プラセボ群	67	172.3	41.3	109	163.0	311	167.0 (33.6)	5.3	34.6	-72	5.0	155	(-3.1, 13.7)	-	-
	TA-7284群	69	137.6	24.6	102	132.0	215	173.9 (30.6)	-36.4	27.5	-107	-31.0	36	(-43.0, -29.8)	-41.7	(-52.3, -31.1)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　14.2.5 より引用

3)　HbA1c 7.0%未満達成率，HbA1c 8.0%未満達成率

治療期間終了時に糖尿病合併症予防のための目標値である HbA1c 7.0%未満に到達した被験者数の割合を表 2.7.6.4－10，治療強化が困難な際の目標値である HbA1c 8.0%未満に到達した被験者数の割合を表 2.7.6.4－11 に示した．

治療期間終了時における HbA1c 7.0%未満達成率は，TA-7284 群 40.91%，プラセボ群 19.12%であった．TA-7284 群とプラセボ群の差は 21.79%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が認められた（p=0.008）．

治療期間終了時における HbA1c 8.0%未満達成率は，TA-7284 群 80.00%，プラセボ群 30.43%であった．TA-7284 群とプラセボ群の差は 49.57%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が認められた（p<0.001）．

表 2.7.6.4－10　治療期間終了時の HbA1c 7.0%未満達成率（FAS）

評価時期※3	投与群	解析対象被験者数	HbA1c 7 0%未満被験者数	HbA1c 7 0%以上被験者数	HbA1c7 0%達成率	HbA1c7 0%達成率の差	
					推定値(95%信頼区間※1)	推定値(95%信頼区間※1)	検定※2
W24(LOCF)	プラセボ群	68	13	55	19 12 (10 59 , 30 47)	–	–
	TA-7284群	66	27	39	40 91 (28 95 , 53 71)	21 79 (4 73 , 37 63)	0 008

HbA1c 7.0%達成率：HbA1c 値が 7.0%未満の被験者数の割合
※ 観察期間終了日の HbA1c が 7.0%未満の被験者は解析対象から除く
※1 Exact な方法による 95%信頼区間
※2 Fisher の直接確率法
※3 W24：治療期間 24 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　表 11.4.1―4 より引用

表 2.7.6.4－11　治療期間終了時の HbA1c 8.0%未満達成率（FAS）

評価時期※3	投与群	解析対象被験者数	HbA1c 8 0%未満被験者数	HbA1c 8 0%以上被験者数	HbA1c8 0%達成率	HbA1c8 0%達成率の差	
					推定値(95%信頼区間※1)	推定値(95%信頼区間※1)	検定※2
W24(LOCF)	プラセボ群	23	7	16	30 43 (13 21 , 52 92)	–	–
	TA-7284群	35	28	7	80 00 (63 06 , 91 56)	49 57 (23 82 , 70 35)	<0 001

HbA1c 8.0%達成率：HbA1c 値が 8.0%未満の被験者数の割合
※ 観察期間終了日の HbA1c が 8.0%未満の被験者は解析対象から除く
※1 Exact な方法による 95%信頼区間
※2 Fisher の直接確率法
※3 W24：治療期間 24 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　表 11.4.1―5 より引用

4)　体重の変化量及び変化率

各評価時期における体重の観察期間終了日からの変化量及び変化率を表 2.7.6.4－12 及び表 2.7.6.4－13，その記述統計量を表 2.7.6.4－14 及び表 2.7.6.4－15 に示した．また，体重変化率の経時推移を図 2.7.6.4－4 に示した．

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，-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が認められた（いずれも p<0.001）．TA-7284 群の体重変化率は 4 週後から 12 週後にかけて減少し，24 週後まで維持したが，プラセボ群は観察期間終了日よりわずかな減少であった．

表 2.7.6.4－12　各評価時期における体重の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

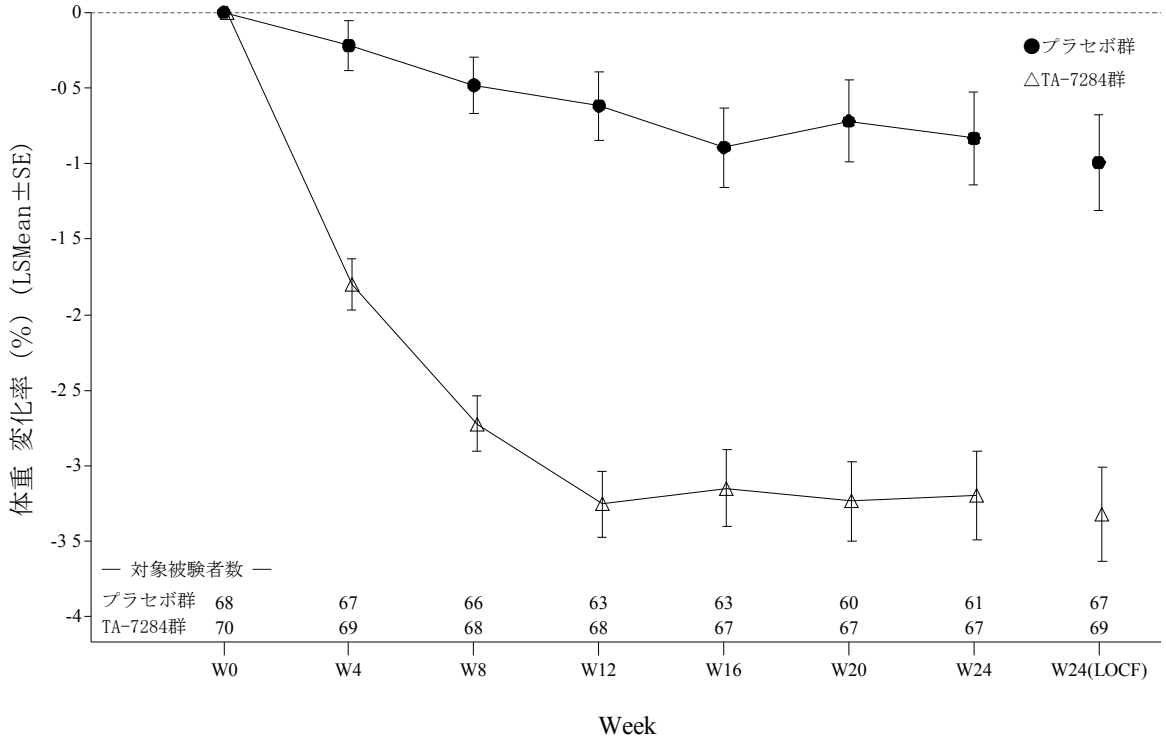
体重 (kg)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 （TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間 （下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	67	-0 18	0 12	–	–	–	–
	TA-7284群	69	-1 23	0 11	-1 05	0 16	(-1 38, -0 73)	<0 001
W8	プラセボ群	66	-0 35	0 13	–	–	–	–
	TA-7284群	68	-1 92	0 13	-1 57	0 18	(-1 94, -1 21)	<0 001
W12	プラセボ群	63	-0 48	0 16	–	–	–	–
	TA-7284群	68	-2 27	0 16	-1 79	0 22	(-2 23, -1 35)	<0 001
W16	プラセボ群	63	-0 68	0 19	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-2 23	0 19	-1 54	0 27	(-2 08, -1 01)	<0 001
W20	プラセボ群	60	-0 55	0 20	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-2 27	0 19	-1 72	0 27	(-2 26, -1 19)	<0 001
W24	プラセボ群	61	-0 66	0 22	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-2 23	0 21	-1 57	0 31	(-2 17, -0 96)	<0 001
W24(LOCF)	プラセボ群	67	-0 78	0 23	–	–	–	–
	TA-7284群	69	-2 29	0 22	-1 51	0 32	(-2 15, -0 88)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の体重）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　表 11.4.1―6 より引用

表 2.7.6.4－13　各評価時期における体重の観察期間終了日からの変化率（共分散分析）（FAS）

体重 (kg)		観察期間終了日からの変化率			群間比較　（観察期間終了日からの変化率）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	67	-0 22	0 17	－	－	－	－
	TA-7284群	69	-1 80	0 17	-1 58	0 24	(-2 05, -1 11)	<0 001
W8	プラセボ群	66	-0 48	0 18	－	－	－	－
	TA-7284群	68	-2 72	0 18	-2 24	0 26	(-2 75, -1 73)	<0 001
W12	プラセボ群	63	-0 62	0 23	－	－	－	－
	TA-7284群	68	-3 25	0 22	-2 63	0 32	(-3 26, -2 01)	<0 001
W16	プラセボ群	63	-0 90	0 26	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-3 15	0 26	-2 25	0 37	(-2 98, -1 52)	<0 001
W20	プラセボ群	60	-0 72	0 27	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-3 24	0 26	-2 52	0 38	(-3 26, -1 77)	<0 001
W24	プラセボ群	61	-0 83	0 31	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-3 20	0 29	-2 36	0 43	(-3 21, -1 52)	<0 001
W24(LOCF)	プラセボ群	67	-0 99	0 31	－	－	－	－
	TA-7284群	69	-3 32	0 31	-2 33	0 44	(-3 20, -1 45)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の体重）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　表 11.4.1―7 より引用



WX：治療期間 X 週後
SE：標準誤差，LOCF：last observation carried forward，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.4－4　体重変化率の経時推移（共分散分析）（FAS）

5.3.5.1―2　図 11.4.1―3 より引用

表 2.7.6.4－14　各評価時期における体重の変化量の記述統計量（FAS）

体重 (kg)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	73.26	12.91	46.7	74.55	116.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	71.33	15.94	47.3	66.60	113.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	67	73.17	12.86	46.8	74.60	116.4	73.35 (12.98)	-0.18	0.98	-3.7	-0.10	1.9	(-0.42, 0.06)	-	-
	TA-7284群	69	70.45	15.89	45.8	65.80	113.8	71.68 (15.79)	-1.23	0.92	-3.4	-1.20	2.4	(-1.45, -1.01)	-1.05	(-1.37, -0.73)
W8	プラセボ群	66	72.70	12.85	47.0	74.30	116.6	73.05 (12.85)	-0.35	1.11	-3.7	-0.20	2.4	(-0.63, -0.08)	-	-
	TA-7284群	68	70.10	15.53	47.7	65.55	112.0	72.01 (15.66)	-1.91	1.03	-4.4	-1.85	1.4	(-2.16, -1.67)	-1.56	(-1.93, -1.20)
W12	プラセボ群	63	72.25	12.94	47.5	73.30	117.4	72.73 (13.06)	-0.48	1.42	-5.8	-0.30	2.6	(-0.84, -0.12)	-	-
	TA-7284群	68	69.75	15.64	46.9	65.15	112.4	72.01 (15.66)	-2.26	1.14	-4.9	-2.05	2.0	(-2.54, -1.99)	-1.78	(-2.23, -1.34)
W16	プラセボ群	63	72.04	12.94	46.5	72.40	118.0	72.73 (13.06)	-0.69	1.74	-8.5	-0.60	2.6	(-1.12, -0.25)	-	-
	TA-7284群	67	70.03	15.54	47.4	65.70	112.6	72.25 (15.66)	-2.22	1.36	-5.3	-2.10	2.3	(-2.56, -1.89)	-1.54	(-2.08, -1.00)
W20	プラセボ群	60	71.98	13.23	46.7	69.70	117.0	72.53 (13.28)	-0.55	1.76	-7.5	-0.50	4.6	(-1.00, -0.09)	-	-
	TA-7284群	67	69.98	15.60	47.6	65.40	112.1	72.25 (15.66)	-2.27	1.26	-5.0	-2.30	1.4	(-2.57, -1.96)	-1.72	(-2.25, -1.19)
W24	プラセボ群	61	71.91	12.95	46.2	70.50	117.7	72.57 (13.18)	-0.66	1.89	-8.0	-0.60	4.5	(-1.15, -0.18)	-	-
	TA-7284群	67	70.03	15.71	47.4	65.70	112.0	72.25 (15.66)	-2.22	1.58	-5.5	-2.40	1.2	(-2.61, -1.84)	-1.56	(-2.17, -0.96)
W24(LOCF)	プラセボ群	67	72.56	12.71	46.2	72.90	117.7	73.35 (12.98)	-0.79	2.11	-8.5	-0.70	4.5	(-1.30, -0.27)	-	-
	TA-7284群	69	69.40	15.91	45.8	65.00	112.0	71.68 (15.79)	-2.28	1.59	-5.5	-2.50	1.2	(-2.66, -1.90)	-1.49	(-2.12, -0.86)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　14.2.6 より引用

表 2.7.6.4－15　各評価時期における体重の変化率の記述統計量（FAS）

体重 (kg)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化率							群間比較　（観察期間終了日からの変化率）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	73.26	12.91	46.7	74.55	116.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	71.33	15.94	47.3	66.60	113.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	67	73.17	12.86	46.8	74.60	116.4	73.35 (12.98)	-0.21	1.33	-5.6	-0.13	2.5	(-0.53, 0.11)	-	-
	TA-7284群	69	70.45	15.89	45.8	65.80	113.8	71.68 (15.79)	-1.81	1.43	-6.9	-1.82	3.6	(-2.15, -1.47)	-1.60	(-2.07, -1.13)
W8	プラセボ群	66	72.70	12.85	47.0	74.30	116.6	73.05 (12.85)	-0.48	1.48	-5.6	-0.30	3.0	(-0.84, -0.11)	-	-
	TA-7284群	68	70.10	15.53	47.7	65.55	112.0	72.01 (15.66)	-2.73	1.52	-7.7	-2.63	2.1	(-3.09, -2.36)	-2.25	(-2.76, -1.74)
W12	プラセボ群	63	72.25	12.94	47.5	73.30	117.4	72.73 (13.06)	-0.61	1.87	-6.9	-0.46	3.1	(-1.09, -0.14)	-	-
	TA-7284群	68	69.75	15.64	46.9	65.15	112.4	72.01 (15.66)	-3.26	1.74	-8.7	-2.89	3.0	(-3.68, -2.83)	-2.64	(-3.27, -2.02)
W16	プラセボ群	63	72.04	12.94	46.5	72.40	118.0	72.73 (13.06)	-0.89	2.24	-10.0	-0.79	3.1	(-1.46, -0.33)	-	-
	TA-7284群	67	70.03	15.54	47.4	65.70	112.6	72.25 (15.66)	-3.15	1.95	-7.0	-3.02	3.4	(-3.62, -2.67)	-2.25	(-2.98, -1.53)
W20	プラセボ群	60	71.98	13.23	46.7	69.70	117.0	72.53 (13.28)	-0.72	2.41	-9.7	-0.62	5.7	(-1.34, -0.10)	-	-
	TA-7284群	67	69.98	15.60	47.6	65.40	112.1	72.25 (15.66)	-3.24	1.82	-6.6	-3.50	2.1	(-3.68, -2.79)	-2.52	(-3.27, -1.77)
W24	プラセボ群	61	71.91	12.95	46.2	70.50	117.7	72.57 (13.18)	-0.83	2.52	-10.4	-0.77	5.6	(-1.48, -0.19)	-	-
	TA-7284群	67	70.03	15.71	47.4	65.70	112.0	72.25 (15.66)	-3.20	2.29	-7.8	-2.94	1.6	(-3.76, -2.64)	-2.36	(-3.21, -1.52)
W24(LOCF)	プラセボ群	67	72.56	12.71	46.2	72.90	117.7	73.35 (12.98)	-0.98	2.74	-10.4	-0.88	5.6	(-1.65, -0.32)	-	-
	TA-7284群	69	69.40	15.91	45.8	65.00	112.0	71.68 (15.79)	-3.33	2.40	-8.7	-3.32	1.6	(-3.91, -2.76)	-2.35	(-3.22, -1.47)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　14.2.7 より引用

5)　空腹時インスリンの変化量

各評価時期における空腹時インスリンの観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.4－16 及び表 2.7.6.4－17 に示した.

治療期間終了時における観察期間終了日からの空腹時インスリン変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，-2.067±0.584 μU/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低下が認められた（p<0.001）.

表 2.7.6.4－16　各評価時期における空腹時インスリンの観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

空腹時インスリン (μU/mL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 （TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の 95%信頼区間 （下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	65	0 501	0 381	–	–	–	–
	TA-7284群	65	-1 538	0 381	-2 038	0 538	(-3 103, -0 973)	<0 001
W8	プラセボ群	63	-0 142	0 479	–	–	–	–
	TA-7284群	65	-1 373	0 471	-1 231	0 672	(-2 561, 0 099)	0 069
W12	プラセボ群	62	-0 547	0 422	–	–	–	–
	TA-7284群	66	-1 183	0 409	-0 636	0 587	(-1 798, 0 526)	0 281
W16	プラセボ群	62	0 643	0 423	–	–	–	–
	TA-7284群	62	-1 363	0 423	-2 006	0 598	(-3 190, -0 821)	0 001
W20	プラセボ群	57	0 010	0 466	–	–	–	–
	TA-7284群	64	-1 603	0 440	-1 612	0 641	(-2 881, -0 344)	0 013
W24	プラセボ群	59	-0 042	0 445	–	–	–	–
	TA-7284群	64	-1 992	0 427	-1 950	0 617	(-3 171, -0 729)	0 002
W24(LOCF)	プラセボ群	66	-0 019	0 415	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-2 086	0 411	-2 067	0 584	(-3 222, -0 911)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の空腹時インスリン）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　表 11.4.1―8 より引用

表 2.7.6.4－17　各評価時期における空腹時インスリンの変化量の記述統計量（FAS）

空腹時インスリン (μU/mL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	67	9.752	5.025	1.51	8.680	23.50	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	68	9.674	6.818	0.84	7.555	27.66	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	66	10.153	6.602	2.15	8.475	37.14	9.736 (5.095)	0.496	3.491	-5.75	0.120	13.64	(-0.369, 1.362)	-	-
	TA-7284群	67	8.144	5.858	0.36	6.910	27.66	9.647 (6.944)	-1.533	2.681	-8.41	-1.060	4.43	(-2.198, -0.869)	-2.030	(-3.110, -0.950)
W8	プラセボ群	64	9.640	5.641	1.46	8.060	25.44	9.881 (5.146)	-0.154	3.521	-11.44	0.030	8.99	(-1.041, 0.733)	-	-
	TA-7284群	67	8.253	7.368	0.86	6.420	47.86	9.594 (6.631)	-1.362	4.083	-14.22	-1.340	20.20	(-2.373, -0.350)	-1.208	(-2.543, 0.128)
W12	プラセボ群	63	8.996	4.804	1.62	8.220	27.57	9.590 (4.878)	-0.513	3.576	-9.61	-0.175	7.83	(-1.421, 0.395)	-	-
	TA-7284群	68	8.560	5.854	1.43	6.960	31.53	9.821 (6.833)	-1.215	3.834	-14.10	-0.770	5.86	(-2.157, -0.272)	-0.701	(-2.000, 0.598)
W16	プラセボ群	63	10.450	6.186	1.43	9.320	30.98	9.917 (5.119)	0.624	3.437	-7.26	0.675	11.61	(-0.248, 1.497)	-	-
	TA-7284群	64	8.240	5.988	0.93	6.700	28.20	9.624 (6.593)	-1.344	3.362	-11.39	-1.170	7.53	(-2.198, -0.490)	-1.969	(-3.177, -0.760)
W20	プラセボ群	58	9.858	5.811	2.21	8.410	30.22	9.949 (5.074)	0.018	3.766	-11.34	0.620	9.12	(-0.981, 1.017)	-	-
	TA-7284群	66	8.384	6.154	0.99	6.875	30.26	10.030 (6.833)	-1.610	3.612	-12.09	-1.340	9.59	(-2.512, -0.708)	-1.628	(-2.957, -0.299)
W24	プラセボ群	60	9.704	5.800	1.75	8.255	34.17	9.796 (5.060)	-0.053	4.126	-10.60	-0.640	12.41	(-1.128, 1.023)	-	-
	TA-7284群	65	7.754	5.535	1.27	6.000	23.05	9.706 (6.621)	-1.982	3.170	-11.81	-1.510	3.68	(-2.774, -1.191)	-1.930	(-3.237, -0.622)
W24(LOCF)	プラセボ群	67	9.703	5.717	1.75	8.120	34.17	9.767 (5.062)	-0.029	3.961	-10.60	-0.120	12.41	(-1.003, 0.945)	-	-
	TA-7284群	69	7.635	5.513	0.36	6.000	23.05	9.687 (6.869)	-2.076	3.341	-11.87	-1.500	3.68	(-2.891, -1.261)	-2.047	(-3.304, -0.791)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　14.2.8 より引用

6)　空腹時 C-ペプチドの変化量

各評価時期における空腹時 C-ペプチドの観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.4－18 及び表 2.7.6.4－19 に示した.

治療期間終了時における観察期間終了日からの空腹時 C-ペプチド変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，-0.15±0.06 ng/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低下が認められた（p=0.017）.

表 2.7.6.4－18　各評価時期における空腹時 C-ペプチドの観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

空腹時C-ペプチド (ng/mL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	67	0 00	0 04	–	–	–	–
	TA-7284群	69	-0 16	0 04	-0 16	0 06	(-0 28, -0 04)	0 011
W8	プラセボ群	66	-0 10	0 05	–	–	–	–
	TA-7284群	68	-0 18	0 05	-0 08	0 08	(-0 23, 0 08)	0 321
W12	プラセボ群	64	-0 09	0 05	–	–	–	–
	TA-7284群	68	-0 16	0 05	-0 07	0 07	(-0 21, 0 08)	0 349
W16	プラセボ群	63	-0 05	0 05	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-0 19	0 05	-0 13	0 07	(-0 28, 0 01)	0 065
W20	プラセボ群	60	-0 05	0 06	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-0 16	0 05	-0 11	0 08	(-0 26, 0 04)	0 154
W24	プラセボ群	61	-0 08	0 05	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-0 24	0 05	-0 15	0 07	(-0 29, -0 02)	0 023
W24(LOCF)	プラセボ群	67	-0 09	0 05	–	–	–	–
	TA-7284群	69	-0 24	0 04	-0 15	0 06	(-0 28, -0 03)	0 017

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の空腹時 C-ペプチド）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　表 11.4.1―9 より引用

表 2.7.6.4－19　各評価時期における空腹時 C-ペプチドの変化量の記述統計量（FAS）

空腹時C-ペプチド (ng/mL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	1.76	0.65	0.7	1.55	3.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	1.70	0.75	0.6	1.55	3.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	67	1.76	0.70	0.7	1.60	4.0	1.76 (0.66)	-0.01	0.40	-1.4	0.00	1.3	(-0.10, 0.09)	-	-
	TA-7284群	69	1.53	0.76	0.4	1.40	3.4	1.69 (0.75)	-0.16	0.31	-1.0	-0.20	0.9	(-0.23, -0.08)	-0.15	(-0.27, -0.03)
W8	プラセボ群	66	1.66	0.66	0.5	1.55	3.9	1.76 (0.66)	-0.11	0.50	-2.2	-0.10	1.1	(-0.23, 0.02)	-	-
	TA-7284群	68	1.53	0.81	0.5	1.30	3.9	1.71 (0.75)	-0.18	0.41	-0.9	-0.20	1.5	(-0.27, -0.08)	-0.07	(-0.22, 0.09)
W12	プラセボ群	64	1.65	0.63	0.8	1.50	3.6	1.75 (0.65)	-0.10	0.51	-2.1	-0.10	1.6	(-0.23, 0.03)	-	-
	TA-7284群	68	1.55	0.74	0.5	1.40	3.4	1.71 (0.75)	-0.16	0.37	-1.3	-0.10	0.8	(-0.24, -0.07)	-0.06	(-0.21, 0.09)
W16	プラセボ群	63	1.70	0.62	0.6	1.60	3.8	1.75 (0.65)	-0.05	0.44	-1.3	0.00	0.9	(-0.16, 0.06)	-	-
	TA-7284群	67	1.54	0.80	0.4	1.40	3.9	1.72 (0.74)	-0.18	0.41	-1.3	-0.20	1.2	(-0.28, -0.08)	-0.13	(-0.28, 0.02)
W20	プラセボ群	60	1.69	0.63	0.7	1.50	3.6	1.74 (0.65)	-0.05	0.48	-1.8	-0.05	1.8	(-0.17, 0.07)	-	-
	TA-7284群	67	1.57	0.75	0.5	1.40	3.4	1.72 (0.74)	-0.16	0.43	-1.5	-0.20	0.9	(-0.26, -0.05)	-0.11	(-0.27, 0.05)
W24	プラセボ群	61	1.65	0.63	0.7	1.50	4.0	1.73 (0.65)	-0.08	0.45	-1.1	-0.10	0.9	(-0.20, 0.03)	-	-
	TA-7284群	67	1.49	0.73	0.5	1.30	3.6	1.72 (0.74)	-0.24	0.34	-1.1	-0.20	0.7	(-0.32, -0.15)	-0.15	(-0.29, -0.01)
W24(LOCF)	プラセボ群	67	1.67	0.62	0.7	1.50	4.0	1.76 (0.66)	-0.09	0.44	-1.1	-0.10	0.9	(-0.20, 0.01)	-	-
	TA-7284群	69	1.46	0.74	0.4	1.20	3.6	1.69 (0.75)	-0.23	0.34	-1.1	-0.20	0.7	(-0.31, -0.15)	-0.14	(-0.27, -0.01)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　14.2.9 より引用

7)　空腹時グルカゴンの変化量

各評価時期における空腹時グルカゴンの観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.4－20 及び表 2.7.6.4－21 に示した.

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は認められなかった.

表 2.7.6.4－20　各評価時期における空腹時グルカゴンの観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

空腹時グルカゴン (pg/mL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	67	2 4	2 2	－	－	－	－
	TA-7284群	69	2 7	2 2	0 4	3 2	(-5 9, 6 6)	0 909
W8	プラセボ群	66	1 8	2 3	－	－	－	－
	TA-7284群	68	7 3	2 2	5 5	3 2	(-0 8, 11 9)	0 088
W12	プラセボ群	64	6 4	1 9	－	－	－	－
	TA-7284群	68	9 2	1 9	2 8	2 7	(-2 5, 8 2)	0 299
W16	プラセボ群	63	8 3	2 4	－	－	－	－
	TA-7284群	67	5 4	2 3	-2 9	3 4	(-9 6, 3 8)	0 399
W20	プラセボ群	60	8 2	2 5	－	－	－	－
	TA-7284群	67	7 8	2 3	-0 3	3 4	(-7 0, 6 4)	0 925
W24	プラセボ群	61	7 9	2 3	－	－	－	－
	TA-7284群	67	5 5	2 2	-2 3	3 1	(-8 6, 3 9)	0 461
W24(LOCF)	プラセボ群	67	8 5	2 1	－	－	－	－
	TA-7284群	69	5 7	2 1	-2 7	3 0	(-8 6, 3 1)	0 355

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の空腹時グルカゴン）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　表 11.4.1―11 より引用

表 2.7.6.4－21　各評価時期における空腹時グルカゴンの変化量の記述統計量（FAS）

空腹時グルカゴン (pg/mL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	121.1	19.4	87	116.5	186	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	116.6	21.2	72	114.5	185	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	67	122.9	19.9	84	120.0	180	121.4 (19.4)	1.5	19.7	-44	0.0	52	(-3.3, 6.3)	-	-
	TA-7284群	69	120.3	24.6	81	116.0	198	116.7 (21.3)	3.6	19.7	-51	4.0	59	(-1.1, 8.3)	2.1	(-4.6, 8.8)
W8	プラセボ群	66	122.3	19.1	86	120.0	178	121.7 (19.5)	0.7	20.0	-69	2.5	50	(-4.2, 5.6)	-	-
	TA-7284群	68	125.0	24.1	84	123.5	211	116.6 (21.5)	8.4	20.7	-50	6.5	95	(3.4, 13.4)	7.7	(0.7, 14.7)
W12	プラセボ群	64	127.3	18.5	90	125.0	183	122.1 (19.6)	5.2	20.1	-41	5.5	72	(0.2, 10.2)	-	-
	TA-7284群	68	127.0	19.9	88	125.0	195	116.6 (21.5)	10.4	15.2	-25	8.0	64	(6.7, 14.1)	5.2	(-0.9, 11.3)
W16	プラセボ群	63	129.3	19.6	93	128.0	179	122.6 (19.4)	6.7	23.5	-60	9.0	64	(0.8, 12.6)	-	-
	TA-7284群	67	123.6	23.0	77	119.0	194	116.7 (21.6)	6.9	20.3	-31	11.0	67	(2.0, 11.9)	0.2	(-7.4, 7.8)
W20	プラセボ群	60	129.5	23.2	90	128.0	200	122.4 (19.8)	7.2	20.4	-42	4.5	54	(1.9, 12.4)	-	-
	TA-7284群	67	125.4	23.6	88	121.0	188	116.7 (21.6)	8.7	19.8	-34	9.0	72	(3.9, 13.6)	1.6	(-5.5, 8.6)
W24	プラセボ群	61	128.8	20.2	92	127.0	174	122.5 (19.6)	6.3	23.1	-41	3.0	64	(0.4, 12.2)	-	-
	TA-7284群	67	123.7	20.0	81	120.0	175	116.7 (21.6)	7.0	18.2	-44	7.0	42	(2.6, 11.4)	0.8	(-6.5, 8.0)
W24(LOCF)	プラセボ群	67	128.6	19.4	92	127.0	174	121.4 (19.4)	7.2	22.3	-41	7.0	64	(1.8, 12.6)	-	-
	TA-7284群	69	123.6	19.7	81	120.0	175	116.7 (21.3)	7.0	17.9	-44	7.0	42	(2.7, 11.3)	-0.2	(-7.1, 6.6)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　14.2.11 より引用

8)　空腹時プロインスリン／インスリン比の変化量，空腹時プロインスリン／C-ペプチド比の変化量

各評価時期における空腹時プロインスリン／インスリン比及び空腹時プロインスリン／C-ペプチド比の観察期間終了日からの変化量を表 2.7.6.4－22 及び表 2.7.6.4－23，その記述統計量を表 2.7.6.4－24 及び表 2.7.6.4－25 に示した．

治療期間終了時における観察期間終了日からの空腹時プロインスリン／インスリン比変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，-0.0046±0.0085 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は認められなかった．

治療期間終了時における観察期間終了日からの空腹時プロインスリン／C-ペプチド比変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，-0.0031±0.0007 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が認められた（p<0.001）．

表 2.7.6.4－22　各評価時期における空腹時プロインスリン／インスリン比の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

空腹時プロインスリン／インスリン比		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	65	-0 0011	0 0059	－	－	－	－
	TA-7284群	65	-0 0102	0 0059	-0 0092	0 0084	(-0 0258, 0 0075)	0 277
W8	プラセボ群	63	-0 0026	0 0058	－	－	－	－
	TA-7284群	65	-0 0179	0 0057	-0 0153	0 0082	(-0 0315, 0 0008)	0 063
W12	プラセボ群	62	-0 0005	0 0057	－	－	－	－
	TA-7284群	66	-0 0204	0 0055	-0 0199	0 0079	(-0 0356, -0 0043)	0 013
W16	プラセボ群	62	-0 0084	0 0063	－	－	－	－
	TA-7284群	62	-0 0125	0 0063	-0 0041	0 0089	(-0 0217, 0 0135)	0 644
W20	プラセボ群	57	-0 0046	0 0061	－	－	－	－
	TA-7284群	64	-0 0090	0 0058	-0 0044	0 0084	(-0 0211, 0 0123)	0 603
W24	プラセボ群	59	-0 0013	0 0065	－	－	－	－
	TA-7284群	63	-0 0065	0 0063	-0 0051	0 0090	(-0 0229, 0 0127)	0 571
W24(LOCF)	プラセボ群	66	-0 0020	0 0061	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-0 0067	0 0060	-0 0046	0 0085	(-0 0216, 0 0123)	0 587

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の空腹時プロインスリン／インスリン比）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　表 11.4.1―12 より引用

表 2.7.6.4－23　各評価時期における空腹時プロインスリン／C-ペプチド比の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

空腹時プロインスリン／C-ペプチド比		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	67	0 0003	0 0005	–	–	–	–
	TA-7284群	69	-0 0029	0 0005	-0 0032	0 0008	(-0 0047, -0 0017)	<0 001
W8	プラセボ群	66	0 0002	0 0005	–	–	–	–
	TA-7284群	68	-0 0036	0 0005	-0 0038	0 0007	(-0 0052, -0 0025)	<0 001
W12	プラセボ群	64	-0 0002	0 0005	–	–	–	–
	TA-7284群	68	-0 0026	0 0005	-0 0025	0 0007	(-0 0039, -0 0011)	<0 001
W16	プラセボ群	63	-0 0002	0 0005	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-0 0031	0 0005	-0 0029	0 0007	(-0 0042, -0 0015)	<0 001
W20	プラセボ群	60	0 0002	0 0006	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-0 0029	0 0005	-0 0030	0 0008	(-0 0046, -0 0015)	<0 001
W24	プラセボ群	61	0 0002	0 0006	–	–	–	–
	TA-7284群	66	-0 0029	0 0005	-0 0031	0 0008	(-0 0046, -0 0016)	<0 001
W24(LOCF)	プラセボ群	67	0 0002	0 0005	–	–	–	–
	TA-7284群	69	-0 0029	0 0005	-0 0031	0 0007	(-0 0045, -0 0016)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の空腹時プロインスリン／C-ペプチド比）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　表 11.4.1―13 より引用

表 2.7.6.4－24　各評価時期における空腹時プロインスリン／インスリン比の変化量の記述統計量（FAS）

空腹時プロインスリン／インスリン比		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	67	0.1598	0.0843	0.038	0.1380	0.431	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	68	0.1661	0.0805	0.055	0.1570	0.422	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	66	0.1601	0.0804	0.038	0.1385	0.402	0.1611 (0.0852)	-0.0008	0.0439	-0.183	0.0010	0.105	(-0.0117, 0.0101)	-	-
	TA-7284群	67	0.1575	0.0879	0.037	0.1340	0.512	0.1647 (0.0808)	-0.0106	0.0549	-0.141	-0.0120	0.189	(-0.0242, 0.0031)	-0.0098	(-0.0270, 0.0075)
W8	プラセボ群	64	0.1593	0.0860	0.040	0.1430	0.388	0.1626 (0.0862)	-0.0024	0.0432	-0.126	0.0020	0.136	(-0.0133, 0.0084)	-	-
	TA-7284群	67	0.1478	0.0750	0.041	0.1350	0.444	0.1643 (0.0817)	-0.0181	0.0544	-0.209	-0.0120	0.090	(-0.0316, -0.0046)	-0.0157	(-0.0329, 0.0015)
W12	プラセボ群	63	0.1610	0.0923	0.042	0.1360	0.467	0.1619 (0.0856)	-0.0003	0.0459	-0.142	0.0015	0.108	(-0.0119, 0.0114)	-	-
	TA-7284群	68	0.1462	0.0720	0.048	0.1280	0.449	0.1643 (0.0810)	-0.0206	0.0471	-0.164	-0.0190	0.102	(-0.0322, -0.0091)	-0.0203	(-0.0366, -0.0041)
W16	プラセボ群	63	0.1506	0.0858	0.034	0.1260	0.383	0.1596 (0.0865)	-0.0081	0.0426	-0.141	-0.0050	0.078	(-0.0190, 0.0027)	-	-
	TA-7284群	64	0.1541	0.0896	0.034	0.1290	0.400	0.1636 (0.0801)	-0.0128	0.0572	-0.133	-0.0180	0.163	(-0.0273, 0.0018)	-0.0046	(-0.0226, 0.0133)
W20	プラセボ群	58	0.1531	0.0752	0.040	0.1370	0.358	0.1580 (0.0845)	-0.0042	0.0509	-0.181	-0.0010	0.119	(-0.0177, 0.0093)	-	-
	TA-7284群	66	0.1570	0.0888	0.048	0.1370	0.422	0.1623 (0.0810)	-0.0094	0.0464	-0.098	-0.0060	0.105	(-0.0210, 0.0022)	-0.0052	(-0.0227, 0.0123)
W24	プラセボ群	60	0.1537	0.0754	0.042	0.1300	0.362	0.1557 (0.0830)	-0.0006	0.0498	-0.156	-0.0030	0.122	(-0.0136, 0.0124)	-	-
	TA-7284群	64	0.1570	0.0899	0.038	0.1345	0.512	0.1636 (0.0812)	-0.0071	0.0532	-0.105	-0.0150	0.109	(-0.0205, 0.0063)	-0.0065	(-0.0251, 0.0120)
W24(LOCF)	プラセボ群	67	0.1578	0.0769	0.042	0.1310	0.362	0.1608 (0.0846)	-0.0016	0.0481	-0.156	-0.0045	0.122	(-0.0134, 0.0102)	-	-
	TA-7284群	69	0.1596	0.0899	0.038	0.1430	0.512	0.1652 (0.0808)	-0.0070	0.0540	-0.105	-0.0150	0.109	(-0.0202, 0.0061)	-0.0054	(-0.0230, 0.0121)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　14.2.12 より引用

表 2.7.6.4－25　各評価時期における空腹時プロインスリン／C-ペプチド比の変化量の記述統計量（FAS）

空腹時プロインスリン／C-ペプチド比		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	0.0166	0.0080	0.007	0.0140	0.044	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	0.0176	0.0088	0.007	0.0150	0.040	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	67	0.0170	0.0078	0.007	0.0150	0.043	0.0166 (0.0080)	0.0004	0.0037	-0.012	0.0000	0.008	(-0.0005, 0.0013)	-	-
	TA-7284群	69	0.0147	0.0088	0.005	0.0120	0.060	0.0176 (0.0089)	-0.0030	0.0054	-0.019	-0.0020	0.020	(-0.0043, -0.0017)	-0.0033	(-0.0049, -0.0018)
W8	プラセボ群	66	0.0170	0.0083	0.007	0.0145	0.045	0.0167 (0.0081)	0.0003	0.0043	-0.013	0.0000	0.012	(-0.0007, 0.0014)	-	-
	TA-7284群	68	0.0140	0.0069	0.005	0.0120	0.039	0.0178 (0.0089)	-0.0037	0.0046	-0.020	-0.0025	0.004	(-0.0048, -0.0026)	-0.0041	(-0.0056, -0.0026)
W12	プラセボ群	64	0.0167	0.0078	0.004	0.0140	0.040	0.0167 (0.0082)	0.0000	0.0041	-0.012	0.0000	0.007	(-0.0011, 0.0010)	-	-
	TA-7284群	68	0.0150	0.0077	0.005	0.0130	0.051	0.0178 (0.0089)	-0.0027	0.0048	-0.022	-0.0020	0.014	(-0.0039, -0.0016)	-0.0027	(-0.0042, -0.0012)
W16	プラセボ群	63	0.0167	0.0076	0.006	0.0150	0.037	0.0168 (0.0082)	-0.0001	0.0049	-0.014	0.0000	0.010	(-0.0013, 0.0011)	-	-
	TA-7284群	67	0.0145	0.0069	0.004	0.0120	0.035	0.0177 (0.0089)	-0.0032	0.0044	-0.020	-0.0030	0.004	(-0.0043, -0.0022)	-0.0031	(-0.0048, -0.0015)
W20	プラセボ群	60	0.0167	0.0078	0.006	0.0150	0.039	0.0164 (0.0076)	0.0003	0.0051	-0.017	0.0000	0.011	(-0.0010, 0.0016)	-	-
	TA-7284群	67	0.0147	0.0083	0.005	0.0120	0.043	0.0177 (0.0089)	-0.0030	0.0040	-0.015	-0.0030	0.009	(-0.0040, -0.0020)	-0.0033	(-0.0049, -0.0017)
W24	プラセボ群	61	0.0168	0.0075	0.007	0.0150	0.038	0.0164 (0.0075)	0.0004	0.0046	-0.016	0.0000	0.010	(-0.0008, 0.0016)	-	-
	TA-7284群	66	0.0148	0.0079	0.004	0.0130	0.047	0.0178 (0.0090)	-0.0031	0.0050	-0.018	-0.0030	0.009	(-0.0043, -0.0018)	-0.0034	(-0.0051, -0.0018)
W24(LOCF)	プラセボ群	67	0.0170	0.0076	0.007	0.0150	0.038	0.0166 (0.0080)	0.0003	0.0047	-0.016	0.0000	0.010	(-0.0008, 0.0015)	-	-
	TA-7284群	69	0.0146	0.0078	0.004	0.0130	0.047	0.0176 (0.0089)	-0.0030	0.0049	-0.018	-0.0030	0.009	(-0.0042, -0.0018)	-0.0033	(-0.0049, -0.0017)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　14.2.13 より引用

9)　HOMA-β の変化量，HOMA2-%B の変化量

各評価時期における HOMA-β 及び HOMA2-%B の観察期間終了日からの変化量を表 2.7.6.4－26 及び表 2.7.6.4－27，その記述統計量を表 2.7.6.4－28 及び表 2.7.6.4－29 に示した．

治療期間終了時における観察期間終了日からの HOMA-β 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，5.12±2.54%であり，TA-7284 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な上昇が認められた（p=0.046）．

治療期間終了時における観察期間終了日からの HOMA2-%B 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，12.87±1.98%であり，TA-7284 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な上昇が認められた（p<0.001）．

表 2.7.6.4－26　各評価時期における HOMA-β の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

HOMA-β (%)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	65	1 60	1 59	－	－	－	－
	TA-7284群	65	6 03	1 59	4 43	2 25	(-0 03, 8 89)	0 051
W8	プラセボ群	63	-0 19	1 83	－	－	－	－
	TA-7284群	65	7 90	1 80	8 08	2 57	(3 00, 13 17)	0 002
W12	プラセボ群	62	-1 53	1 88	－	－	－	－
	TA-7284群	66	7 40	1 82	8 93	2 62	(3 74, 14 12)	<0 001
W16	プラセボ群	62	1 59	1 87	－	－	－	－
	TA-7284群	62	9 10	1 87	7 50	2 65	(2 26, 12 75)	0 005
W20	プラセボ群	57	-0 40	2 15	－	－	－	－
	TA-7284群	64	7 30	2 03	7 70	2 96	(1 83, 13 57)	0 011
W24	プラセボ群	59	-0 86	1 90	－	－	－	－
	TA-7284群	64	4 19	1 82	5 05	2 64	(-0 17, 10 27)	0 058
W24(LOCF)	プラセボ群	66	-1 53	1 80	－	－	－	－
	TA-7284群	67	3 58	1 79	5 12	2 54	(0 10, 10 14)	0 046

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の HOMA-β）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，HOMA：homeostasis model assessment
5.3.5.1―2　表 11.4.1―14 より引用

表 2.7.6.4－27　各評価時期における HOMA2-%B の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

HOMA2-%B (%)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 （TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の 95%信頼区間 （下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	67	-0 56	0 92	–	–	–	–
	TA-7284群	69	11 16	0 91	11 73	1 30	(9 16, 14 29)	<0 001
W8	プラセボ群	66	-0 78	1 28	–	–	–	–
	TA-7284群	68	13 26	1 26	14 04	1 80	(10 48, 17 60)	<0 001
W12	プラセボ群	64	-0 50	1 24	–	–	–	–
	TA-7284群	68	11 61	1 21	12 11	1 74	(8 67, 15 56)	<0 001
W16	プラセボ群	63	-1 21	1 39	–	–	–	–
	TA-7284群	67	12 29	1 35	13 50	1 95	(9 64, 17 36)	<0 001
W20	プラセボ群	60	-0 42	1 46	–	–	–	–
	TA-7284群	67	12 80	1 38	13 22	2 02	(9 22, 17 21)	<0 001
W24	プラセボ群	61	-1 29	1 44	–	–	–	–
	TA-7284群	67	11 29	1 37	12 58	1 99	(8 64, 16 52)	<0 001
W24(LOCF)	プラセボ群	67	-2 04	1 41	–	–	–	–
	TA-7284群	69	10 83	1 38	12 87	1 98	(8 95, 16 79)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の HOMA2-%B）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，HOMA：homeostasis model assessment
5.3.5.1―2　表 11.4.1―15 より引用

表 2.7.6.4－28　各評価時期における HOMA-β の変化量の記述統計量（FAS）

HOMA-β (%)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	67	36.61	22.65	6.5	28.30	138.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	68	33.71	28.02	5.7	26.45	152.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	66	37.45	30.33	6.7	32.55	219.2	36.14 (22.81)	1.71	14.15	-25.2	-0.20	80.5	(-1.80, 5.22)	-	-
	TA-7284群	67	39.93	31.18	2.6	35.20	160.6	33.84 (28.62)	5.93	11.74	-15.9	3.40	42.0	(3.02, 8.84)	4.22	(-0.29, 8.73)
W8	プラセボ群	64	36.43	23.41	7.4	28.55	118.7	37.06 (22.90)	-0.26	15.79	-50.2	0.20	42.6	(-4.24, 3.72)	-	-
	TA-7284群	67	41.43	31.99	6.2	35.30	164.0	33.37 (27.61)	7.97	13.07	-34.6	7.00	50.8	(4.73, 11.20)	8.22	(3.16, 13.29)
W12	プラセボ群	63	33.27	17.41	7.7	29.30	94.9	35.18 (19.07)	-1.63	14.60	-42.3	-1.80	37.1	(-5.34, 2.08)	-	-
	TA-7284群	68	41.66	28.92	6.4	32.70	177.4	34.20 (28.22)	7.50	16.42	-46.5	6.60	58.8	(3.47, 11.54)	9.13	(3.68, 14.58)
W16	プラセボ群	63	38.53	25.72	7.2	28.60	143.0	37.17 (23.00)	1.65	14.96	-37.4	2.60	46.4	(-2.16, 5.45)	-	-
	TA-7284群	64	41.60	30.38	5.0	35.50	137.3	32.73 (24.63)	9.04	14.29	-17.1	7.70	51.0	(5.41, 12.67)	7.40	(2.20, 12.60)
W20	プラセボ群	58	36.24	23.61	8.5	28.55	131.1	37.10 (23.29)	-0.53	14.40	-37.1	-1.10	50.5	(-4.35, 3.29)	-	-
	TA-7284群	66	41.91	31.65	6.6	34.95	144.6	34.83 (28.43)	7.41	18.03	-65.2	4.00	53.0	(2.91, 11.92)	7.94	(2.02, 13.86)
W24	プラセボ群	60	35.35	21.56	7.0	28.65	110.8	36.74 (22.98)	-1.21	16.34	-41.5	-1.50	45.1	(-5.47, 3.05)	-	-
	TA-7284群	65	38.40	26.84	4.9	30.60	127.0	33.70 (27.70)	4.52	14.88	-65.7	4.30	42.3	(0.80, 8.23)	5.72	(0.15, 11.30)
W24(LOCF)	プラセボ群	67	34.30	21.03	7.0	28.30	110.8	36.29 (22.67)	-1.84	16.48	-41.5	-1.35	45.1	(-5.89, 2.22)	-	-
	TA-7284群	69	37.76	26.67	2.6	30.60	127.0	33.78 (28.22)	3.89	15.13	-65.7	3.50	42.3	(0.19, 7.58)	5.72	(0.30, 11.15)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，HOMA：homeostasis model assessment
5.3.5.1―2　14.2.14 より引用

表 2.7.6.4－29　各評価時期における HOMA2-%B の変化量の記述統計量（FAS）

HOMA2-%B (%)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	38.80	15.67	15.2	36.75	107.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	34.32	14.70	11.7	32.90	86.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	67	37.77	14.95	13.4	37.30	111.9	38.42 (15.47)	-0.65	7.26	-20.0	-0.90	17.2	(-2.42, 1.12)	-	-
	TA-7284群	69	45.44	17.56	17.9	42.70	93.5	34.20 (14.77)	11.24	7.68	-6.6	9.50	33.1	(9.40, 13.09)	11.89	(9.36, 14.43)
W8	プラセボ群	66	37.62	13.86	15.3	36.50	80.7	38.77 (15.32)	-1.16	12.20	-36.5	-0.15	29.7	(-4.15, 1.84)	-	-
	TA-7284群	68	47.83	18.37	17.0	43.85	109.8	34.22 (14.88)	13.62	8.64	-5.5	13.20	31.3	(11.52, 15.71)	14.77	(11.17, 18.38)
W12	プラセボ群	64	37.66	14.49	15.4	34.85	102.0	38.65 (15.50)	-0.99	12.18	-38.2	-1.00	23.3	(-4.03, 2.05)	-	-
	TA-7284群	68	46.28	16.37	17.3	42.90	95.0	34.22 (14.88)	12.07	8.31	-16.9	12.55	33.9	(10.06, 14.08)	13.06	(9.49, 16.63)
W16	プラセボ群	63	36.95	13.52	13.9	34.80	86.1	38.60 (15.62)	-1.64	12.00	-43.2	-0.40	19.9	(-4.67, 1.38)	-	-
	TA-7284群	67	47.01	18.78	19.4	42.30	109.4	34.31 (14.97)	12.70	10.74	-9.2	10.70	43.4	(10.08, 15.32)	14.35	(10.40, 18.29)
W20	プラセボ群	60	37.41	15.39	13.2	34.65	91.4	38.15 (15.84)	-0.74	11.85	-31.9	-0.35	40.2	(-3.80, 2.32)	-	-
	TA-7284群	67	47.40	18.56	19.5	42.30	102.1	34.31 (14.97)	13.09	11.15	-15.5	12.30	45.3	(10.37, 15.80)	13.83	(9.78, 17.87)
W24	プラセボ群	61	36.56	14.18	10.0	32.80	74.8	38.23 (15.72)	-1.67	12.66	-36.1	-1.80	45.6	(-4.91, 1.57)	-	-
	TA-7284群	67	45.95	18.75	15.1	41.70	102.0	34.31 (14.97)	11.63	10.29	-12.9	10.80	43.5	(9.12, 14.14)	13.31	(9.29, 17.33)
W24(LOCF)	プラセボ群	67	35.95	14.20	10.0	32.80	74.8	38.42 (15.47)	-2.47	13.05	-36.1	-1.80	45.6	(-5.65, 0.71)	-	-
	TA-7284群	69	45.44	18.71	15.1	41.60	102.0	34.20 (14.77)	11.24	10.42	-12.9	10.60	43.5	(8.74, 13.74)	13.71	(9.71, 17.71)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，HOMA：homeostasis model assessment
5.3.5.1―2　14.2.15 より引用

10)　食後血糖の変化量，Incremental 血糖の変化量

食事負荷試験における血糖及び Incremental 血糖の観察期間終了日からの変化量を表 2.7.6.4－30 及び表 2.7.6.4－31, その記述統計量を表 2.7.6.4－32 及び表 2.7.6.4－33 に示した．また，食事負荷試験における血糖及び Incremental 血糖の推移を図 2.7.6.4－5 及び図 2.7.6.4－6 に示した．

24 週後における観察期間終了日からの食事負荷 0.5, 1 及び 2 時間後の血糖変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，それぞれ -42.6±5.8 mg/dL，-59.0±6.2 mg/dL 及び -50.9±7.1 mg/dL であり，すべての評価時期において TA-7284 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（いずれも $p<0.001$）．TA-7284 群の 24 週後の食事負荷試験における血糖推移は，すべての評価時期で観察期間終了日より低かったが，プラセボ群はいずれの評価時期も観察期間終了日と同程度であった．

24 週後における観察期間終了日からの食事負荷 0.5，1 及び 2 時間後の Incremental 血糖変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，それぞれ -8.6±3.4 mg/dL，-23.9±4.5 mg/dL 及び -16.2±4.8 mg/dL であり，すべての評価時期において TA-7284 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた（いずれも $p<0.05$）．

表 2.7.6.4－30　食事負荷試験における血糖の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

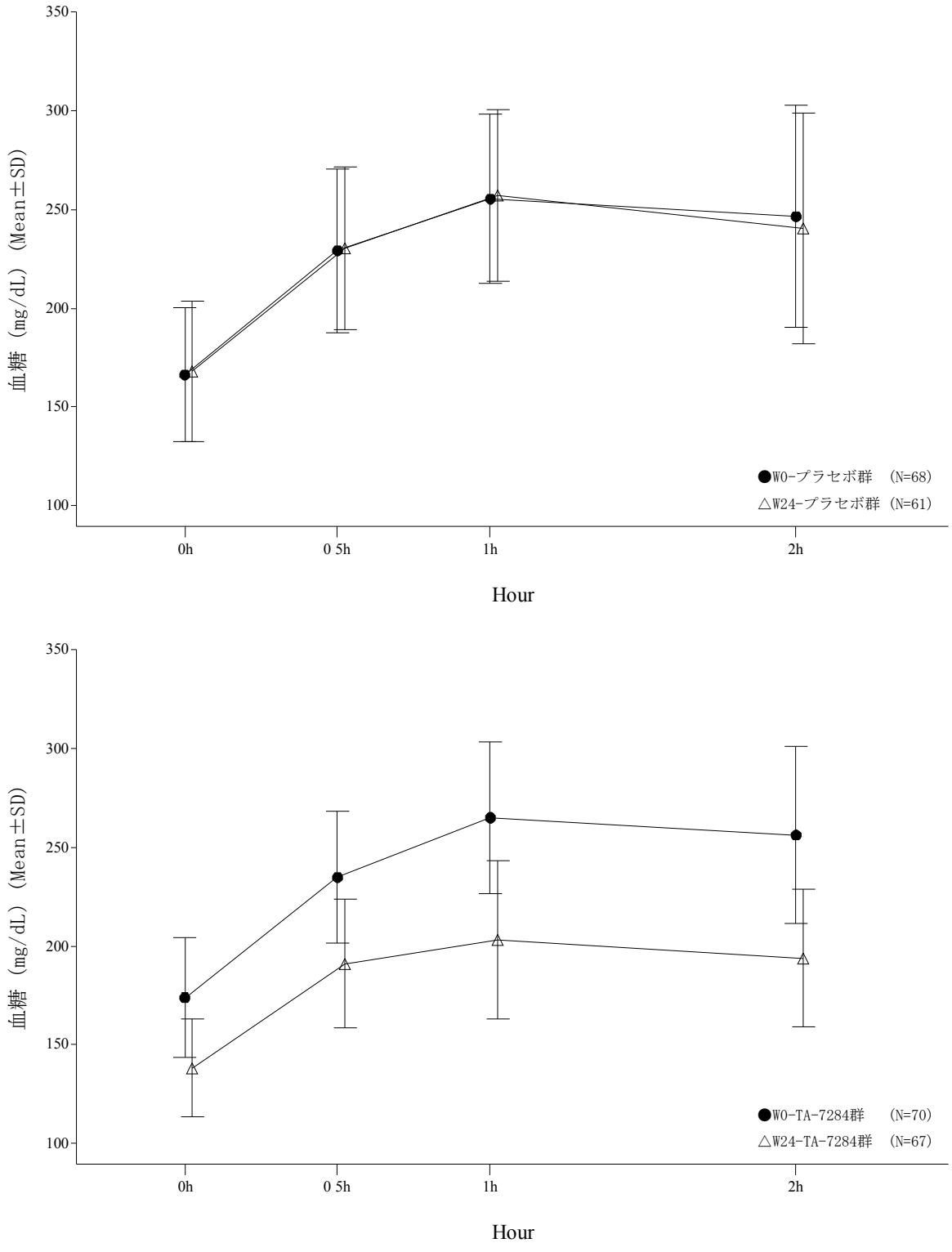
食後血糖 (mg/dL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24-0h	プラセボ群	61	-0 1	3 2	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-35 3	3 0	-35 2	4 4	(-44 0, -26 4)	<0 001
W24-0 5h	プラセボ群	61	-1 0	4 2	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-43 6	4 0	-42 6	5 8	(-54 1, -31 1)	<0 001
W24-1h	プラセボ群	61	-0 9	4 5	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-60 0	4 3	-59 0	6 2	(-71 4, -46 7)	<0 001
W24-2h	プラセボ群	61	-9 2	5 1	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-60 1	4 9	-50 9	7 1	(-64 9, -36 9)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の食後血糖）による LSMean
※W24-Xh：治療期間 24 週後食事負荷 X 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　表 11.4.1―16 より引用

表 2.7.6.4－31　食事負荷試験における Incremental 血糖の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

Incremental血糖 (mg/dL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24-0 5h	プラセボ群	61	-0 3	2 4	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-8 9	2 3	-8 6	3 4	(-15 3, -1 9)	0 012
W24-1h	プラセボ群	61	-0 8	3 3	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-24 8	3 1	-23 9	4 5	(-32 8, -15 1)	<0 001
W24-2h	プラセボ群	61	-8 9	3 5	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-25 1	3 3	-16 2	4 8	(-25 7, -6 7)	<0 001

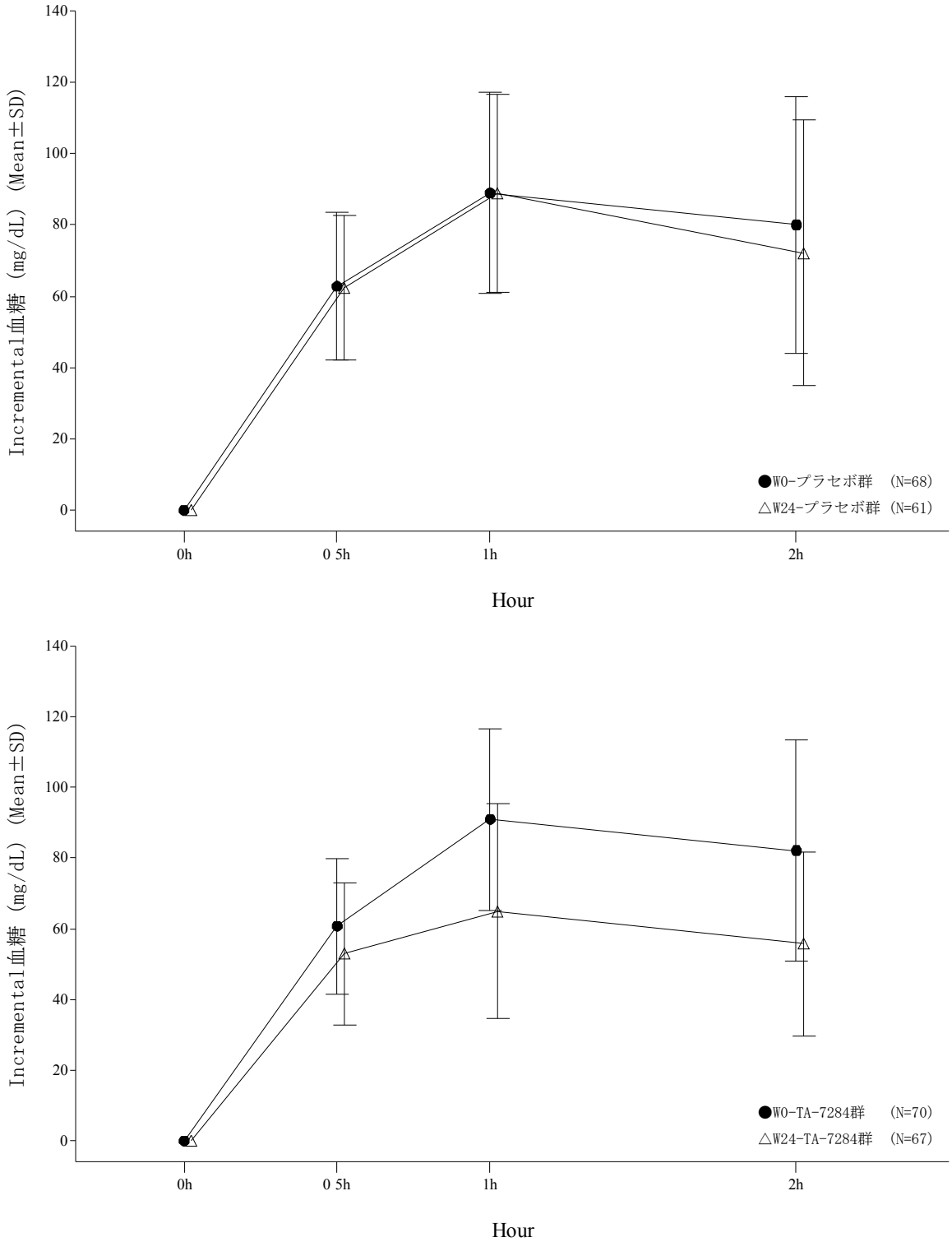
(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の Incremental 血糖）による LSMean
※W24-Xh：治療期間 24 週後食事負荷 X 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　表 11.4.1―26 より引用



WX：治療期間 X 週後，SD：標準偏差，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.4－5　食事負荷試験における血糖推移（FAS）

5.3.5.1―2　図 11.4.1―4 より引用



WX：治療期間 X 週後，SD：標準偏差，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.4－6　食事負荷試験における Incremental 血糖推移（FAS）

5.3.5.1―2　14.2.27 より引用

表 2.7.6.4－32　食事負荷試験における血糖の変化量の記述統計量（FAS）

食後血糖 (mg/dL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0-0h	プラセボ群	68	166.3	33.9	117	158.0	281	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	173.9	30.4	116	170.0	253	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-0.5h	プラセボ群	68	229.1	41.5	169	221.0	361	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	234.6	33.4	175	231.5	315	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-1h	プラセボ群	68	255.2	42.8	178	250.0	396	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	264.8	38.5	173	265.0	359	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-2h	プラセボ群	68	246.3	56.1	116	237.0	433	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	256.0	44.7	134	253.0	367	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24-0h	プラセボ群	61	168.0	35.4	109	161.0	276	165.9 (31.6)	2.1	28.6	-72	5.0	65	(-5.3, 9.4)	-	-
	TA-7284群	67	138.2	24.7	102	134.0	215	175.4 (29.8)	-37.2	27.4	-107	-32.0	36	(-43.9, -30.5)	-39.3	(-49.1, -29.5)
W24-0.5h	プラセボ群	61	230.4	41.2	150	220.0	359	229.6 (39.7)	0.8	41.0	-94	4.0	115	(-9.7, 11.3)	-	-
	TA-7284群	67	191.1	32.7	138	184.0	309	236.3 (32.8)	-45.3	34.4	-128	-48.0	64	(-53.7, -36.9)	-46.1	(-59.3, -32.9)
W24-1h	プラセボ群	61	256.8	43.3	144	257.0	357	255.4 (42.4)	1.3	39.6	-94	5.0	118	(-8.8, 11.5)	-	-
	TA-7284群	67	203.2	40.0	117	205.0	295	265.2 (39.2)	-62.0	38.9	-158	-57.0	51	(-71.5, -52.5)	-63.4	(-77.1, -49.6)
W24-2h	プラセボ群	61	240.1	58.4	125	236.0	414	247.1 (56.0)	-6.9	54.6	-147	1.0	95	(-20.9, 7.0)	-	-
	TA-7284群	67	193.9	34.6	108	194.0	264	256.1 (45.6)	-62.2	38.1	-151	-60.0	24	(-71.5, -52.9)	-55.3	(-71.7, -39.0)

※W0-Xh：観察期間終了日食事負荷 X 時間後，W24-Xh：治療期間 24 週後食事負荷 X 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　14.2.16 より引用

表 2.7.6.4－33　食事負荷試験における Incremental 血糖の変化量の記述統計量（FAS）

Incremental血糖 (mg/dL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0-0.5h	プラセボ群	68	62.8	20.6	18	59.0	114	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	60.7	19.1	6	60.5	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-1h	プラセボ群	68	88.9	28.1	6	89.5	162	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	90.9	25.7	24	89.5	161	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-2h	プラセボ群	68	80.0	36.1	-8	82.5	196	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	82.1	31.2	-7	80.5	169	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24-0.5h	プラセボ群	61	62.4	20.1	19	61.0	109	63.6 (20.1)	-1.2	23.9	-56	0.0	50	(-7.3, 4.9)	-	-
	TA-7284群	67	52.9	20.0	11	53.0	107	61.0 (19.2)	-8.1	22.4	-73	-11.0	39	(-13.5, -2.6)	-6.8	(-14.9, 1.3)
W24-1h	プラセボ群	61	88.8	27.7	26	86.0	172	89.5 (29.2)	-0.7	29.6	-66	-4.0	86	(-8.3, 6.9)	-	-
	TA-7284群	67	65.0	30.4	-12	70.0	123	89.9 (25.6)	-24.8	27.2	-103	-22.0	36	(-31.5, -18.2)	-24.1	(-34.1, -14.2)
W24-2h	プラセボ群	61	72.1	37.3	-13	78.0	145	81.1 (36.9)	-9.0	36.9	-99	-7.0	51	(-18.4, 0.4)	-	-
	TA-7284群	67	55.7	25.9	-19	55.0	110	80.7 (30.6)	-25.0	26.8	-105	-28.0	42	(-31.6, -18.5)	-16.0	(-27.2, -4.8)

※W0-Xh：観察期間終了日食事負荷 X 時間後，W24-Xh：治療期間 24 週後食事負荷 X 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　14.2.26 より引用

11)　食後 C-ペプチドの変化量

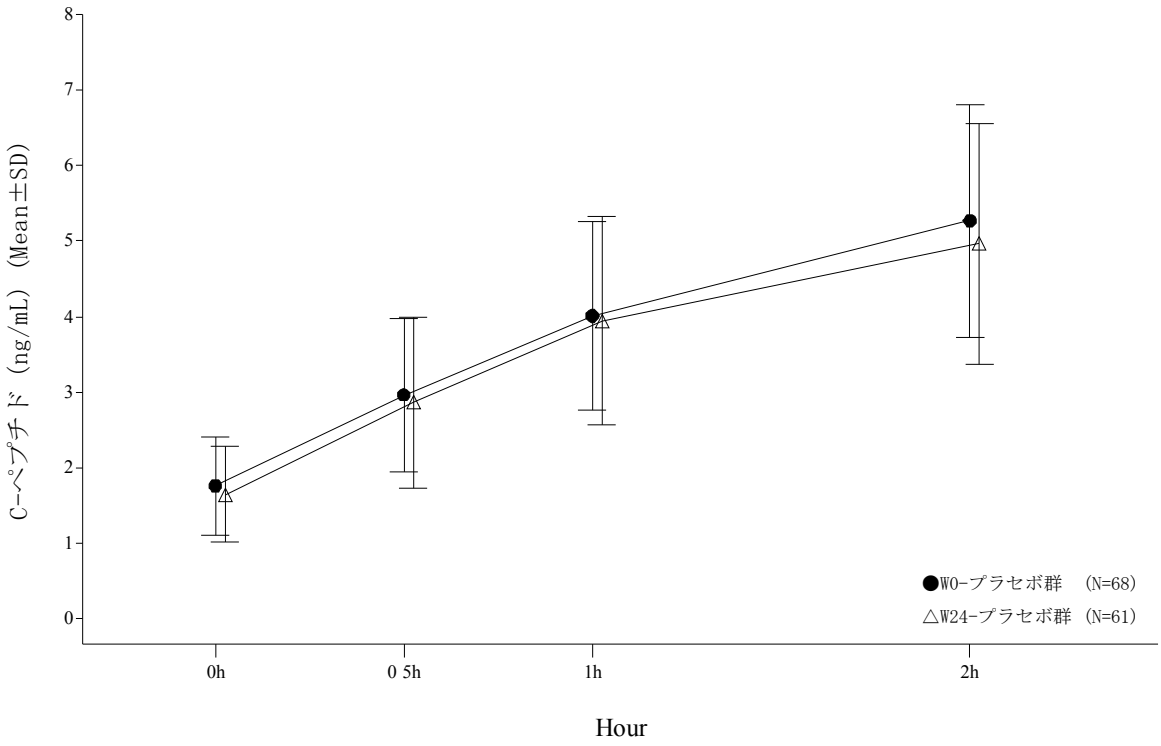
食事負荷試験における C-ペプチドの観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.4－34 及び表 2.7.6.4－35 に示した．また，食事負荷試験における C-ペプチド推移を図 2.7.6.4－7 に示した．

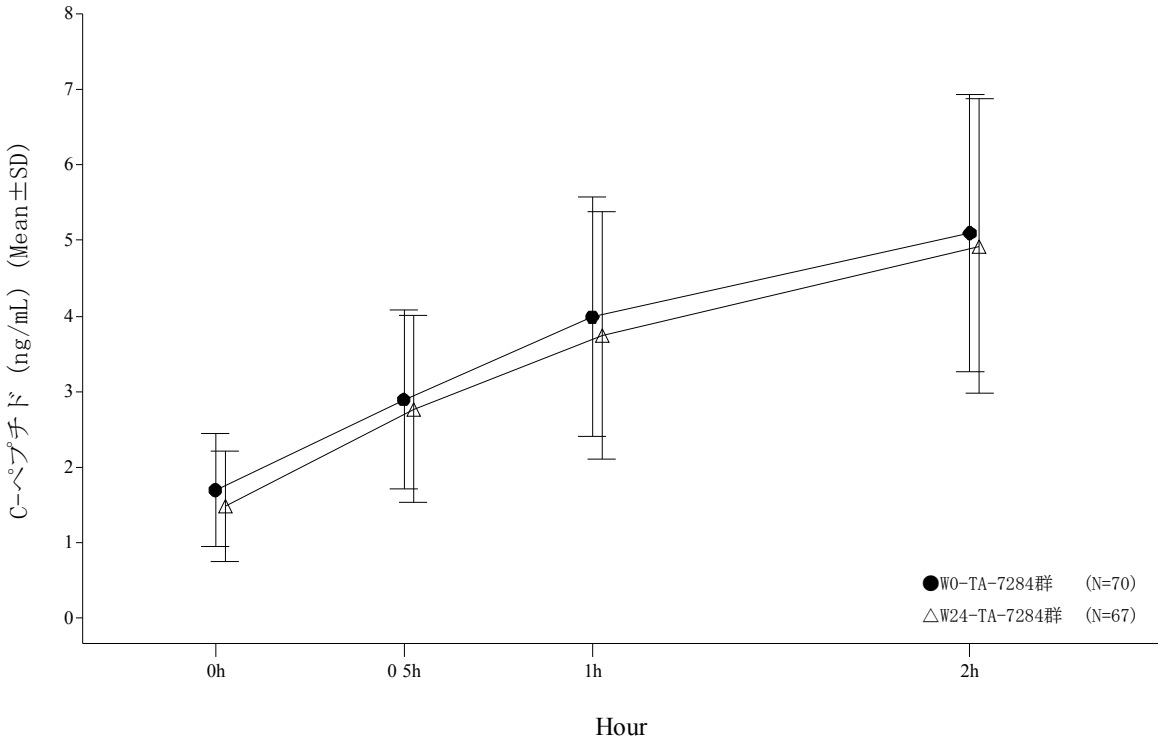
24 週後における観察期間終了日からの食事負荷 0.5，1 及び 2 時間後の C-ペプチド変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，それぞれ -0.12±0.14 ng/mL，-0.30±0.17 ng/mL 及び 0.04±0.21 ng/mL であり，すべての評価時期において TA-7284 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な差は認められなかった．24 週後の食事負荷試験における C-ペプチド推移は，TA-7284 群，プラセボ群のいずれにおいても，観察期間終了日と同様の推移を示した．

表 2.7.6.4－34　食事負荷試験における C-ペプチドの観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

食後C-ペプチド (ng/mL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24-0h	プラセボ群	61	-0 08	0 05	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-0 24	0 05	-0 15	0 07	(-0 29, -0 02)	0 023
W24-0 5h	プラセボ群	61	-0 06	0 10	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-0 18	0 10	-0 12	0 14	(-0 41, 0 17)	0 407
W24-1h	プラセボ群	61	-0 02	0 12	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-0 31	0 12	-0 30	0 17	(-0 63, 0 04)	0 085
W24-2h	プラセボ群	61	-0 28	0 15	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-0 24	0 14	0 04	0 21	(-0 38, 0 45)	0 864

a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の食後 C-ペプチド）による LSMean
※W24-Xh：治療期間 24 週後食事負荷 X 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　表 11.4.1―18 より引用





WX：治療期間 X 週後，SD：標準偏差，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.4－7　食事負荷試験における C-ペプチド推移（FAS）

5.3.5.1―2　図 11.4.1―5 より引用

表 2.7.6.4－35　食事負荷試験における C-ペプチドの変化量の記述統計量（FAS）

食後C-ペプチド (ng/mL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0-0h	プラセボ群	68	1.76	0.65	0.7	1.55	3.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	1.70	0.75	0.6	1.55	3.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-0.5h	プラセボ群	68	2.97	1.01	1.1	2.80	6.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	2.90	1.19	0.9	2.55	6.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-1h	プラセボ群	68	4.01	1.24	1.9	3.80	8.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	3.98	1.58	1.4	3.80	9.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-2h	プラセボ群	68	5.26	1.53	2.6	5.20	9.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	5.09	1.84	2.2	4.80	10.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24-0h	プラセボ群	61	1.65	0.63	0.7	1.50	4.0	1.73 (0.65)	-0.08	0.45	-1.1	-0.10	0.9	(-0.20, 0.03)	-	-
	TA-7284群	67	1.49	0.73	0.5	1.30	3.6	1.72 (0.74)	-0.24	0.34	-1.1	-0.20	0.7	(-0.32, -0.15)	-0.15	(-0.29, -0.01)
W24-0.5h	プラセボ群	61	2.87	1.13	1.1	2.70	8.0	2.92 (0.94)	-0.05	0.90	-2.2	0.00	4.1	(-0.28, 0.18)	-	-
	TA-7284群	67	2.77	1.24	0.9	2.40	6.0	2.95 (1.17)	-0.18	0.78	-1.6	-0.20	2.2	(-0.37, 0.01)	-0.13	(-0.42, 0.17)
W24-1h	プラセボ群	61	3.94	1.38	1.7	3.70	9.6	3.95 (1.11)	-0.01	1.03	-2.0	-0.10	4.3	(-0.27, 0.26)	-	-
	TA-7284群	67	3.74	1.64	0.9	3.30	8.4	4.06 (1.56)	-0.32	0.92	-2.2	-0.40	2.0	(-0.54, -0.09)	-0.31	(-0.65, 0.03)
W24-2h	プラセボ群	61	4.96	1.59	2.1	4.70	9.3	5.25 (1.53)	-0.29	1.28	-2.6	-0.30	3.5	(-0.61, 0.04)	-	-
	TA-7284群	67	4.93	1.95	1.9	4.50	11.3	5.16 (1.83)	-0.23	1.18	-3.1	-0.30	2.5	(-0.52, 0.06)	0.06	(-0.38, 0.49)

※W0-Xh：観察期間終了日食事負荷 X 時間後，W24-Xh：治療期間 24 週後食事負荷 X 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　14.2.18 より引用

12)　食後グルカゴンの変化量

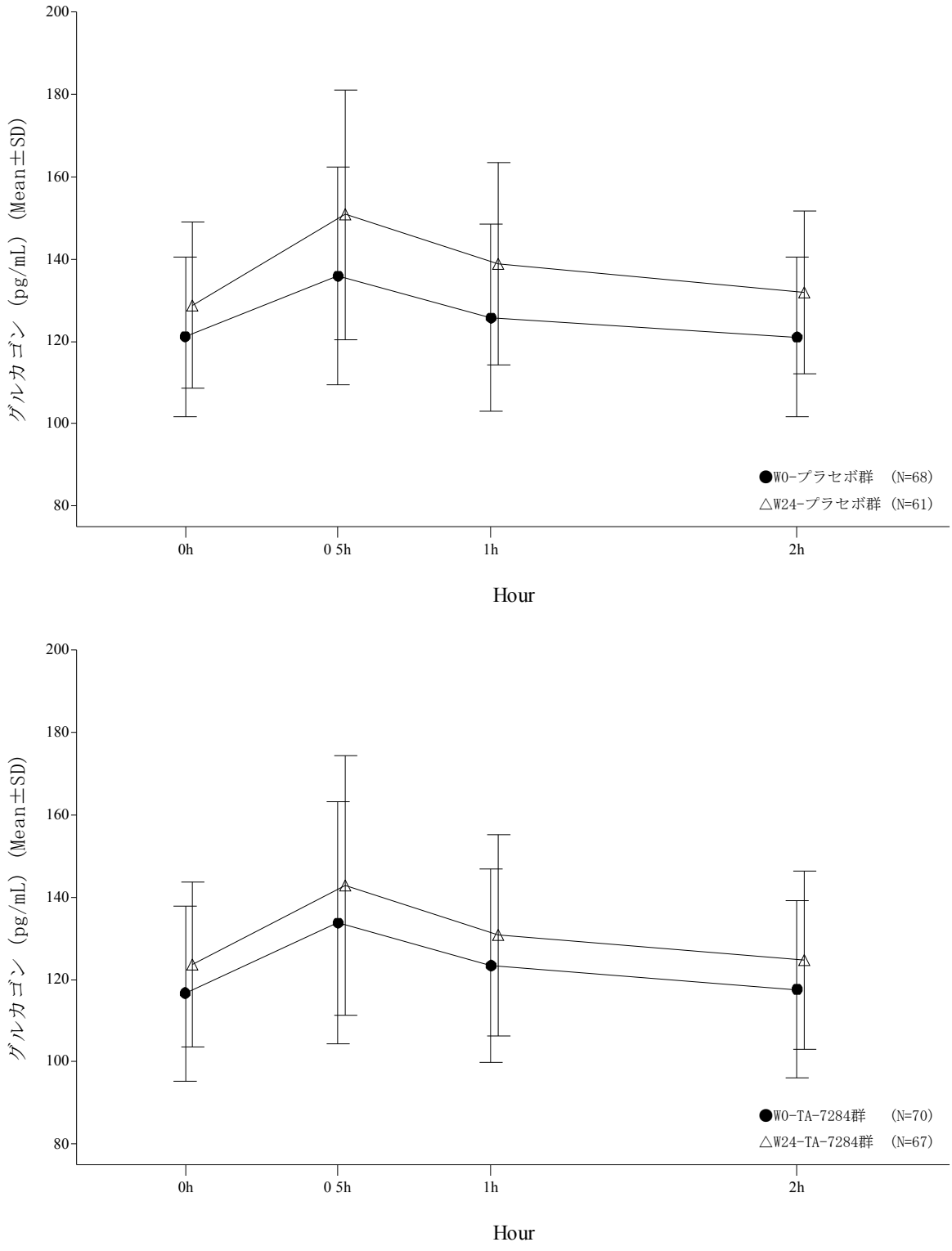
食事負荷試験におけるグルカゴンの観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.4－36 及び表 2.7.6.4－37 に示した．また，食事負荷試験におけるグルカゴン推移を図 2.7.6.4－8 に示した．

24 週後における観察期間終了日からの食事負荷 0.5, 1 及び 2 時間後のグルカゴン変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，それぞれ -6.1±4.4 pg/mL，-6.6±3.8 pg/mL 及び -5.2±3.3 pg/mL であり，すべての評価時期において TA-7284 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な差は認められなかった．24 週後の食事負荷試験におけるグルカゴン推移は，TA-7284 群，プラセボ群のいずれにおいても，すべての評価時期で観察期間終了日より高い値であった．

表 2.7.6.4－36　食事負荷試験におけるグルカゴンの観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

食後グルカゴン (pg/mL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24-0h	プラセボ群	61	7 9	2 3	–	–	–	–
	TA-7284群	67	5 5	2 2	-2 3	3 1	(-8 6, 3 9)	0 461
W24-0 5h	プラセボ群	61	14 4	3 2	–	–	–	–
	TA-7284群	67	8 3	3 1	-6 1	4 4	(-14 8, 2 7)	0 174
W24-1h	プラセボ群	61	13 0	2 7	–	–	–	–
	TA-7284群	67	6 4	2 6	-6 6	3 8	(-14 0, 0 9)	0 082
W24-2h	プラセボ群	61	11 3	2 4	–	–	–	–
	TA-7284群	67	6 1	2 3	-5 2	3 3	(-11 7, 1 3)	0 117

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の食後グルカゴン）による LSMean
※W24-Xh：治療期間 24 週後食事負荷 X 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　表 11.4.1―19 より引用



WX：治療期間 X 週後，SD：標準偏差，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.4－8　食事負荷試験におけるグルカゴン推移（FAS）

5.3.5.1―2　図 11.4.1―6 より引用

表 2.7.6.4－37　食事負荷試験におけるグルカゴンの変化量の記述統計量（FAS）

食後グルカゴン (pg/mL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0-0h	プラセボ群	68	121.1	19.4	87	116.5	186	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	116.6	21.2	72	114.5	185	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-0.5h	プラセボ群	68	135.8	26.4	92	133.0	221	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	133.7	29.4	81	128.5	241	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-1h	プラセボ群	68	125.7	22.8	89	121.0	205	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	123.3	23.5	78	120.5	210	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W0-2h	プラセボ群	68	121.0	19.3	87	118.5	176	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	117.6	21.5	78	116.0	190	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24-0h	プラセボ群	61	128.8	20.2	92	127.0	174	122.5 (19.6)	6.3	23.1	-41	3.0	64	(0.4, 12.2)	-	-
	TA-7284群	67	123.7	20.0	81	120.0	175	116.7 (21.6)	7.0	18.2	-44	7.0	42	(2.6, 11.4)	0.8	(-6.5, 8.0)
W24-0.5h	プラセボ群	61	150.7	30.3	100	146.0	276	136.9 (26.8)	13.8	27.3	-52	14.0	101	(6.9, 20.8)	-	-
	TA-7284群	67	142.8	31.6	72	138.0	229	134.0 (29.9)	8.8	26.6	-57	6.0	58	(2.3, 15.3)	-5.0	(-14.5, 4.4)
W24-1h	プラセボ群	61	138.9	24.5	98	136.0	223	126.6 (22.4)	12.3	25.7	-49	14.0	82	(5.7, 18.9)	-	-
	TA-7284群	67	130.7	24.5	86	131.0	192	123.6 (23.9)	7.1	21.8	-65	9.0	49	(1.8, 12.4)	-5.2	(-13.5, 3.1)
W24-2h	プラセボ群	61	131.9	19.7	97	131.0	186	121.8 (19.4)	10.0	23.2	-54	10.0	87	(4.1, 16.0)	-	-
	TA-7284群	67	124.7	21.7	73	125.0	183	117.5 (21.9)	7.2	20.1	-40	7.0	60	(2.3, 12.1)	-2.9	(-10.5, 4.7)

※W0-Xh：観察期間終了日食事負荷 X 時間後，W24-Xh：治療期間 24 週後食事負荷 X 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　14.2.19 より引用

13)　血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量，血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量

食事負荷試験における血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ 及び血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量を表 2.7.6.4－38 及び表 2.7.6.4－39，その記述統計量を表 2.7.6.4－40 及び表 2.7.6.4－41 に示した．

24 週後における観察期間終了日からの血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，-100.3±11.1 hour･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が認められた（$p<0.001$）．

24 週後における観察期間終了日からの血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，-30.0±6.0 hour･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が認められた（$p<0.001$）．

表 2.7.6.4－38　食事負荷試験における血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ (hour・mg/dL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24	プラセボ群	61	-5 6	8 0	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-105 9	7 6	-100 3	11 1	(-122 2, -78 4)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　表 11.4.1―20 より引用

表 2.7.6.4－39　食事負荷試験における血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$ (hour・mg/dL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24	プラセボ群	61	-5 4	4 3	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-35 4	4 1	-30 0	6 0	(-41 8, -18 2)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　表 11.4.1―30 より引用

表 2.7.6.4－40　食事負荷試験における血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量の記述統計量（FAS）

血糖値AUC0-2h (hour・mg/dL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	470.8	81.5	314	452.5	708	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	487.5	68.8	354	487.5	646	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24	プラセボ群	61	470.0	85.7	286	456.0	717	471.5 (79.1)	-1.5	75.9	-194	14.0	210	(-21.0, 17.9)	-	-
	TA-7284群	67	379.6	62.9	268	371.0	550	489.1 (69.6)	-109.6	63.9	-238	-99.0	83	(-125.2, -94.0)	-108.0	(-132.5, -83.6)

※W0：観察期間終了日，W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　14.2.20 より引用

表 2.7.6.4－41　食事負荷試験における血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量の記述統計量（FAS）

血糖値Incremental AUC0-2h (hour・mg/dL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	138.3	37.1	58	138.5	224	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	139.8	35.6	76	137.5	250	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24	プラセボ群	61	134.0	41.7	50	135.0	250	139.6 (37.4)	-5.7	39.7	-112	-9.0	80	(-15.8, 4.5)	-	-
	TA-7284群	67	103.2	38.0	19	105.0	184	138.4 (35.1)	-35.2	33.5	-134	-30.0	37	(-43.3, -27.0)	-29.5	(-42.3, -16.7)

※W0：観察期間終了日，W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　14.2.33 より引用

14) インスリン $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量

食事負荷試験におけるインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.4－42 及び表 2.7.6.4－43 に示した.

24 週後における観察期間終了日からのインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，-15.431±4.783 hour･μU/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低下が認められた（p=0.002）.

表 2.7.6.4－42　食事負荷試験におけるインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

インスリン$AUC_{0\text{-}2h}$ (hour・μU/mL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 （TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の 95%信頼区間 （下限，上限）	p値
W24	プラセボ群	57	-1 655	3 424	－	－	－	－
	TA-7284群	60	-17 087	3 338	-15 431	4 783	(-24 906, -5 957)	0 002

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日のインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　表 11.4.1―21 より引用

表 2.7.6.4－43　食事負荷試験におけるインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量の記述統計量（FAS）

インスリンAUC0-2h (hour・μU/mL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	67	79.924	37.128	22.84	72.380	187.68	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	67	80.099	52.275	19.75	64.450	262.07	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24	プラセボ群	58	76.404	40.151	18.49	64.615	248.13	78.048 (34.597)	-1.245	30.721	-75.93	-2.680	139.27	(-9.397, 6.906)	-	-
	TA-7284群	62	63.505	40.029	14.01	52.630	186.81	80.655 (53.232)	-17.476	27.721	-165.17	-12.350	30.31	(-24.637, -10.315)	-16.231	(-26.936, -5.525)

※W0：観察期間終了日，W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　14.2.21 より引用

15)　C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量

食事負荷試験における C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.4－44 及び表 2.7.6.4－45 に示した.

24 週後における観察期間終了日からの C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，-0.30±0.25 hour･ng/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は認められなかった.

表 2.7.6.4－44　食事負荷試験における C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$ (hour・ng/mL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24	プラセボ群	61	-0 20	0 18	－	－	－	－
	TA-7284群	67	-0 50	0 17	-0 30	0 25	(-0 80, 0 20)	0 242

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　表 11.4.1―22 より引用

表 2.7.6.4－45　食事負荷試験における C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量の記述統計量（FAS）

C-ペプチドAUC0-2h (hour・ng/mL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	7.58	2.11	3.8	7.30	12.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	7.42	2.73	2.9	7.10	16.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24	プラセボ群	61	7.30	2.33	3.3	6.80	15.3	7.50 (1.98)	-0.20	1.54	-3.7	-0.20	4.8	(-0.60, 0.19)	-	-
	TA-7284群	67	7.04	2.80	2.2	6.10	15.7	7.54 (2.70)	-0.50	1.34	-4.0	-0.60	2.4	(-0.83, -0.18)	-0.30	(-0.81, 0.20)

※W0：観察期間終了日，W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　14.2.22 より引用

16)　グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量

食事負荷試験におけるグルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.4－46 及び表 2.7.6.4－47 に示した.

24 週後における観察期間終了日からのグルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ 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は認められなかった.

表 2.7.6.4－46　食事負荷試験におけるグルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

グルカゴン$AUC_{0\text{-}2h}$ (hour・pg/mL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24	プラセボ群	61	24 2	4 6	－	－	－	－
	TA-7284群	67	13 6	4 4	-10 6	6 4	(-23 3, 2 0)	0 099

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日のグルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　表 11.4.1―23 より引用

表 2.7.6.4－47　食事負荷試験におけるグルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量の記述統計量（FAS）

グルカゴンAUC0-2h (hour・pg/mL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	253.1	40.8	191	242.5	399	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	247.5	45.8	163	241.5	397	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24	プラセボ群	61	277.7	43.4	202	269.0	421	255.0 (41.0)	22.7	42.1	-79	22.0	126	(11.9, 33.5)	-	-
	TA-7284群	67	262.8	45.7	164	263.0	376	247.8 (46.8)	14.9	37.9	-90	15.0	97	(5.7, 24.2)	-7.7	(-21.7, 6.2)

※W0：観察期間終了日，W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　14.2.23 より引用

17) インスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量, C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量

食事負荷試験におけるインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ 及び C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量を表 2.7.6.4－48 及び表 2.7.6.4－49, その記述統計量を表 2.7.6.4－50 及び表 2.7.6.4－51 に示した.

24 週後における観察期間終了日からのインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，-0.00119±0.01125 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は認められなかった.

24 週後における観察期間終了日からの C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，0.00333±0.00072 であり，TA-7284 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な上昇が認められた（$p<0.001$）.

表 2.7.6.4－48　食事負荷試験におけるインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

インスリン$AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値$AUC_{0\text{-}2h}$		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24	プラセボ群	57	0 00001	0 00806	－	－	－	－
	TA-7284群	60	-0 00118	0 00786	-0 00119	0 01125	(-0 02349, 0 02110)	0 916

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日のインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1—2　表 11.4.1—24 より引用

表 2.7.6.4－49　食事負荷試験における C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

C-ペプチド$AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値$AUC_{0\text{-}2h}$		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W24	プラセボ群	61	-0 00025	0 00052	－	－	－	－
	TA-7284群	67	0 00308	0 00050	0 00333	0 00072	(0 00190, 0 00476)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1—2　表 11.4.1—25 より引用

表 2.7.6.4－50　食事負荷試験におけるインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量の記述統計量（FAS）

インスリンAUC0-2h／血糖値AUC0-2h		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	67	0.17717	0.08973	0.0390	0.15040	0.4365	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	67	0.16916	0.11646	0.0368	0.13870	0.5576	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24	プラセボ群	58	0.16910	0.09519	0.0258	0.14240	0.5744	0.16970 (0.07907)	0.00006	0.07007	-0.1947	-0.00410	0.2909	(-0.01853, 0.01865)	-	-
	TA-7284群	62	0.17049	0.10753	0.0356	0.14390	0.4968	0.17019 (0.11925)	-0.00123	0.05633	-0.2409	0.00105	0.1552	(-0.01578, 0.01333)	-0.00128	(-0.02451, 0.02194)

※W0：観察期間終了日，W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　14.2.24 より引用

表 2.7.6.4－51　食事負荷試験における C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量の記述統計量（FAS）

C-ペプチドAUC0-2h／血糖値AUC0-2h		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	0.01670	0.00575	0.0065	0.01580	0.0334	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	0.01563	0.00640	0.0045	0.01465	0.0343	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24	プラセボ群	61	0.01623	0.00631	0.0053	0.01490	0.0354	0.01649 (0.00559)	-0.00026	0.00425	-0.0089	-0.00070	0.0137	(-0.00134, 0.00083)	-	-
	TA-7284群	67	0.01895	0.00790	0.0062	0.01760	0.0418	0.01586 (0.00638)	0.00308	0.00388	-0.0033	0.00230	0.0173	(0.00214, 0.00403)	0.00334	(0.00192, 0.00476)

※W0：観察期間終了日，W24：治療期間 24 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.1―2　14.2.25 より引用

18)　空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の変化量

各評価時期における空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の観察期間終了日からの変化量及びその記述統計量を表 2.7.6.4－52 及び表 2.7.6.4－53 に示した.

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，43.40±3.02 mg/mg.CRE であり，TA-7284 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な上昇が認められた（p<0.001）.

表 2.7.6.4－52　各評価時期における空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

空腹時尿中グルコース／クレアチニン比 (mg/mg CRE)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	67	0 39	1 56	－	－	－	－
	TA-7284群	69	45 75	1 53	45 36	2 19	(41 04, 49 68)	<0 001
W12	プラセボ群	64	0 95	1 63	－	－	－	－
	TA-7284群	68	44 27	1 58	43 32	2 27	(38 84, 47 80)	<0 001
W24	プラセボ群	61	1 95	2 27	－	－	－	－
	TA-7284群	67	45 06	2 17	43 11	3 14	(36 89, 49 32)	<0 001
W24(LOCF)	プラセボ群	67	1 85	2 15	－	－	－	－
	TA-7284群	69	45 25	2 12	43 40	3 02	(37 42, 49 37)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子 : 投与群，共変量 : 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）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　表 11.4.1―36 より引用

表 2.7.6.4－53　各評価時期における空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の変化量の記述統計量（FAS）

空腹時尿中グルコース／クレアチニン比 (mg/mg.CRE)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	2.11	5.89	0.0	0.20	33.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	2.07	4.58	0.0	0.20	26.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	67	2.53	6.52	0.0	0.20	30.0	2.14 (5.93)	0.39	3.50	-8.3	0.00	22.0	(-0.46, 1.25)	-	-
	TA-7284群	69	47.85	18.24	1.4	49.20	81.3	2.10 (4.60)	45.75	17.48	1.0	47.30	80.3	(41.55, 49.95)	45.36	(41.05, 49.66)
W12	プラセボ群	64	2.73	9.17	0.0	0.20	63.0	1.83 (5.28)	0.91	5.52	-10.8	0.00	29.9	(-0.47, 2.28)	-	-
	TA-7284群	68	46.44	18.04	0.5	46.20	83.7	2.13 (4.63)	44.31	17.34	0.1	43.90	82.1	(40.12, 48.51)	43.41	(38.92, 47.90)
W24	プラセボ群	61	3.85	13.11	0.0	0.20	87.7	1.85 (5.40)	2.00	13.11	-25.4	0.00	79.7	(-1.36, 5.36)	-	-
	TA-7284群	67	47.16	21.54	0.2	44.80	106.3	2.14 (4.67)	45.02	21.09	0.1	44.70	101.1	(39.88, 50.16)	43.02	(36.81, 49.23)
W24(LOCF)	プラセボ群	67	3.98	12.67	0.0	0.20	87.7	2.14 (5.93)	1.84	12.59	-25.4	0.00	79.7	(-1.23, 4.91)	-	-
	TA-7284群	69	47.35	21.86	0.2	44.80	106.3	2.10 (4.60)	45.25	21.41	0.1	44.70	101.1	(40.11, 50.40)	43.41	(37.43, 49.39)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　14.2.39 より引用

19) 脂質（HDL-C，空腹時中性脂肪）の変化率

各評価時期における HDL-C 及び空腹時中性脂肪の観察期間終了日からの変化率を表 2.7.6.4－54 及び表 2.7.6.4－55, その記述統計量を表 2.7.6.4－56 及び表 2.7.6.4－57 に示した.

治療期間終了時における観察期間終了日からの HDL-C 変化率のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，11.04±2.17%であり，TA-7284 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な上昇が認められた（p<0.001）.

治療期間終了時における観察期間終了日からの空腹時中性脂肪変化率のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，-21.10±6.25%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が認められた（p<0.001）.

表 2.7.6.4－54　各評価時期における HDL-C の観察期間終了日からの変化率（共分散分析）（FAS）

HDL-C (mg/dL)		観察期間終了日からの変化率			群間比較　（観察期間終了日からの変化率）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	68	0 25	1 26	–	–	–	–
	TA-7284群	70	4 29	1 24	4 05	1 77	(0 54, 7 55)	0 024
W8	プラセボ群	66	-1 49	1 40	–	–	–	–
	TA-7284群	68	5 20	1 38	6 69	1 97	(2 79, 10 59)	<0 001
W12	プラセボ群	65	-1 82	1 47	–	–	–	–
	TA-7284群	68	5 44	1 44	7 26	2 06	(3 18, 11 33)	<0 001
W16	プラセボ群	63	0 91	1 86	–	–	–	–
	TA-7284群	68	8 40	1 79	7 49	2 59	(2 38, 12 61)	0 004
W20	プラセボ群	62	-1 56	1 69	–	–	–	–
	TA-7284群	67	8 38	1 62	9 94	2 34	(5 30, 14 57)	<0 001
W24	プラセボ群	61	-1 06	1 66	–	–	–	–
	TA-7284群	67	9 36	1 59	10 42	2 30	(5 87, 14 97)	<0 001
W24(LOCF)	プラセボ群	68	-1 82	1 55	–	–	–	–
	TA-7284群	70	9 22	1 53	11 04	2 17	(6 74, 15 34)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の HDL-C）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　表 11.4.1―39 より引用

表 2.7.6.4－55　各評価時期における空腹時中性脂肪の観察期間終了日からの変化率（共分散分析）（FAS）

空腹時中性脂肪 (mg/dL)		観察期間終了日からの変化率			群間比較　（観察期間終了日からの変化率）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 （TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の 95%信頼区間 （下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	68	7 31	4 30	–	–	–	–
	TA-7284群	70	-9 85	4 24	-17 15	6 05	(-29 11, -5 19)	0 005
W8	プラセボ群	66	19 71	8 77	–	–	–	–
	TA-7284群	68	-7 78	8 64	-27 49	12 33	(-51 88, -3 10)	0 027
W12	プラセボ群	64	12 62	5 26	–	–	–	–
	TA-7284群	68	-2 40	5 10	-15 02	7 33	(-29 52, -0 51)	0 043
W16	プラセボ群	63	6 81	11 32	–	–	–	–
	TA-7284群	68	1 68	10 89	-5 13	15 73	(-36 25, 25 99)	0 745
W20	プラセボ群	61	14 57	6 00	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-7 42	5 72	-21 99	8 30	(-38 42, -5 57)	0 009
W24	プラセボ群	61	10 68	4 74	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-10 24	4 52	-20 92	6 55	(-33 88, -7 95)	0 002
W24(LOCF)	プラセボ群	68	10 43	4 44	–	–	–	–
	TA-7284群	70	-10 67	4 38	-21 10	6 25	(-33 45, -8 74)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の空腹時中性脂肪）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　表 11.4.1―41 より引用

表 2.7.6.4－56　各評価時期における HDL-C の変化率の記述統計量（FAS）

HDL-C (mg/dL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化率							群間比較　（観察期間終了日からの変化率）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	53.5	13.9	30	51.5	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	54.3	15.1	32	52.0	106	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	68	53.3	13.1	30	50.5	91	53.54 (13.87)	0.32	10.94	-28.1	0.00	26.5	(-2.33, 2.97)	-	-
	TA-7284群	70	56.2	15.0	34	54.0	95	54.26 (15.14)	4.22	10.61	-18.1	5.15	32.8	(1.69, 6.75)	3.9	(0.3, 7.5)
W8	プラセボ群	66	52.8	14.5	28	51.5	105	53.80 (13.86)	-1.51	12.37	-33.3	-2.69	41.9	(-4.55, 1.53)	-	-
	TA-7284群	68	56.0	14.5	33	54.5	92	53.47 (13.98)	5.22	10.52	-19.6	4.85	31.0	(2.68, 7.77)	6.7	(2.8, 10.7)
W12	プラセボ群	65	52.4	13.5	27	49.0	92	53.92 (13.94)	-1.87	14.34	-35.8	-2.63	60.5	(-5.42, 1.69)	-	-
	TA-7284群	68	56.1	14.4	33	53.0	98	53.47 (13.98)	5.49	9.80	-13.2	5.48	28.1	(3.11, 7.86)	7.4	(3.2, 11.6)
W16	プラセボ群	63	54.0	15.1	29	51.0	105	53.92 (14.10)	0.85	15.41	-24.7	-2.63	58.1	(-3.03, 4.73)	-	-
	TA-7284群	68	57.4	14.3	32	56.0	93	53.47 (13.98)	8.45	14.85	-36.0	6.17	49.0	(4.86, 12.04)	7.6	(2.4, 12.8)
W20	プラセボ群	62	52.3	14.3	28	49.0	98	53.45 (13.71)	-1.59	13.62	-34.4	-2.11	41.9	(-5.05, 1.86)	-	-
	TA-7284群	67	57.3	15.1	33	54.0	94	53.01 (13.57)	8.41	13.15	-13.0	7.55	51.0	(5.20, 11.61)	10.0	(5.3, 14.7)
W24	プラセボ群	61	53.1	13.7	27	50.0	83	54.18 (14.26)	-1.18	13.08	-24.4	0.00	37.2	(-4.53, 2.17)	-	-
	TA-7284群	67	57.7	14.9	34	53.0	101	53.01 (13.57)	9.46	13.30	-11.0	8.47	69.4	(6.22, 12.71)	10.6	(6.0, 15.3)
W24(LOCF)	プラセボ群	68	52.2	13.3	27	50.0	83	53.54 (13.87)	-1.74	12.80	-24.4	-0.88	37.2	(-4.84, 1.36)	-	-
	TA-7284群	70	58.7	15.5	34	55.0	101	54.26 (15.14)	9.15	13.38	-12.3	8.08	69.4	(5.96, 12.34)	10.9	(6.5, 15.3)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　14.2.42 より引用

表 2.7.6.4－57　各評価時期における空腹時中性脂肪の変化率の記述統計量（FAS）

空腹時中性脂肪 (mg/dL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化率							群間比較　（観察期間終了日からの変化率）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	171.6	141.1	55	134.5	909	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	151.6	91.1	38	131.5	453	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	68	166.1	138.6	52	135.0	1050	171.60 (141.06)	6.33	42.02	-72.3	-0.70	152.7	(-3.84, 16.50)	-	-
	TA-7284群	70	127.9	70.4	46	106.0	339	151.61 (91.12)	-8.90	31.48	-53.6	-17.08	95.5	(-16.40, -1.39)	-15.2	(-27.7, -2.8)
W8	プラセボ群	66	185.9	167.1	46	140.0	985	172.33 (143.15)	18.81	96.64	-71.2	10.64	734.7	(-4.95, 42.56)	-	-
	TA-7284群	68	134.6	87.3	47	105.0	449	153.72 (91.62)	-6.90	33.07	-61.8	-11.65	77.9	(-14.90, 1.11)	-25.7	(-50.2, -1.2)
W12	プラセボ群	64	180.2	176.9	47	137.0	1055	169.31 (144.04)	12.14	48.67	-66.2	4.75	210.4	(-0.02, 24.30)	-	-
	TA-7284群	68	143.5	92.6	37	112.5	440	153.72 (91.62)	-1.95	35.64	-67.5	-6.66	103.5	(-10.58, 6.68)	-14.1	(-28.7, 0.5)
W16	プラセボ群	63	163.5	142.2	47	128.0	929	170.17 (145.03)	5.74	46.87	-73.1	-5.08	203.3	(-6.06, 17.55)	-	-
	TA-7284群	68	138.9	123.4	41	110.0	920	153.72 (91.62)	2.66	117.39	-70.5	-17.97	911.0	(-25.75, 31.08)	-3.1	(-34.4, 28.3)
W20	プラセボ群	61	176.5	159.3	52	128.0	933	171.26 (146.61)	13.65	55.08	-70.2	3.23	267.0	(-0.46, 27.75)	-	-
	TA-7284群	67	131.4	77.9	43	113.0	375	155.07 (91.62)	-6.58	41.49	-79.5	-13.19	137.3	(-16.70, 3.54)	-20.2	(-37.2, -3.3)
W24	プラセボ群	61	169.4	159.9	44	132.0	1065	169.97 (147.26)	9.89	42.70	-73.6	7.54	149.4	(-1.05, 20.82)	-	-
	TA-7284群	67	127.9	73.6	39	121.0	469	155.07 (91.62)	-9.51	34.93	-65.0	-14.71	95.3	(-18.03, -0.99)	-19.4	(-33.0, -5.8)
W24(LOCF)	プラセボ群	68	171.6	153.6	44	132.5	1065	171.60 (141.06)	9.40	42.12	-73.6	4.40	149.4	(-0.79, 19.60)	-	-
	TA-7284群	70	125.2	73.2	39	115.5	469	151.61 (91.12)	-9.68	34.26	-65.0	-15.69	95.3	(-17.85, -1.51)	-19.1	(-32.0, -6.2)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　14.2.44 より引用

20)　血圧（収縮期血圧，拡張期血圧）の変化量

各評価時期における収縮期血圧及び拡張期血圧の観察期間終了日からの変化量を表 2.7.6.4－58 及び表 2.7.6.4－59，その記述統計量を表 2.7.6.4－60 及び表 2.7.6.4－61 に示した．また，収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量の経時推移を図 2.7.6.4－9 及び図 2.7.6.4－10 に示した．

治療期間終了時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のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，-2.86±1.68 mmHg 及び -0.80±1.16 mmHg 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差は認められなかった．

表 2.7.6.4－58　各評価時期における収縮期血圧の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

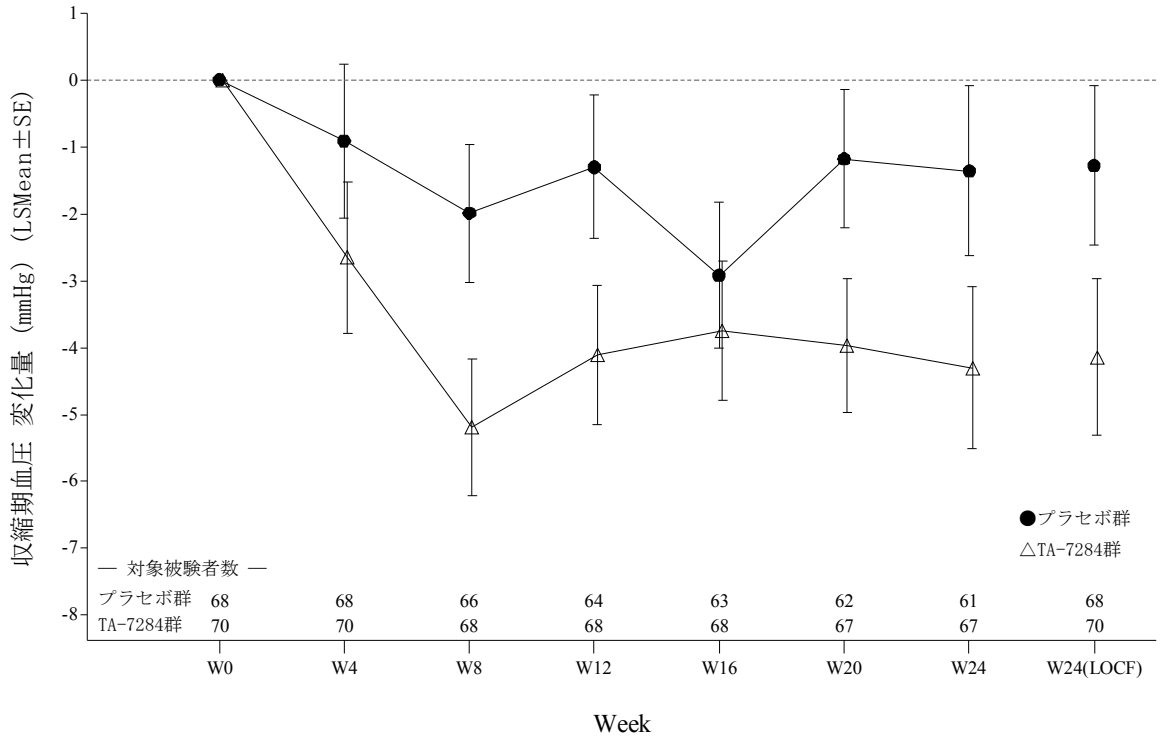
収縮期血圧 (mmHg)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	68	-0 92	1 14	–	–	–	–
	TA-7284群	70	-2 65	1 13	-1 74	1 61	(-4 92, 1 45)	0 283
W8	プラセボ群	66	-1 99	1 03	–	–	–	–
	TA-7284群	68	-5 20	1 02	-3 20	1 46	(-6 08, -0 32)	0 029
W12	プラセボ群	64	-1 31	1 07	–	–	–	–
	TA-7284群	68	-4 11	1 04	-2 81	1 50	(-5 77, 0 16)	0 063
W16	プラセボ群	63	-2 92	1 09	–	–	–	–
	TA-7284群	68	-3 75	1 05	-0 82	1 52	(-3 83, 2 18)	0 588
W20	プラセボ群	62	-1 18	1 03	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-3 97	0 99	-2 79	1 44	(-5 64, 0 06)	0 055
W24	プラセボ群	61	-1 36	1 27	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-4 30	1 21	-2 94	1 77	(-6 44, 0 56)	0 099
W24(LOCF)	プラセボ群	68	-1 28	1 19	–	–	–	–
	TA-7284群	70	-4 14	1 18	-2 86	1 68	(-6 18, 0 46)	0 091

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の収縮期血圧）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　表 11.4.1―42 より引用

表 2.7.6.4－59　各評価時期における拡張期血圧の観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

拡張期血圧 (mmHg)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 （TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間 （下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	68	0 16	0 73	–	–	–	–
	TA-7284群	70	-1 22	0 72	-1 37	1 03	(-3 41, 0 67)	0 185
W8	プラセボ群	66	0 08	0 69	–	–	–	–
	TA-7284群	68	-2 43	0 68	-2 51	0 96	(-4 42, -0 61)	0 010
W12	プラセボ群	64	0 07	0 68	–	–	–	–
	TA-7284群	68	-1 82	0 66	-1 89	0 94	(-3 75, -0 02)	0 047
W16	プラセボ群	63	-0 89	0 74	–	–	–	–
	TA-7284群	68	-1 86	0 71	-0 97	1 02	(-2 99, 1 05)	0 345
W20	プラセボ群	62	0 11	0 76	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-1 86	0 73	-1 97	1 05	(-4 05, 0 12)	0 064
W24	プラセボ群	61	-0 72	0 86	–	–	–	–
	TA-7284群	67	-1 54	0 82	-0 82	1 19	(-3 17, 1 52)	0 490
W24(LOCF)	プラセボ群	68	-0 84	0 82	–	–	–	–
	TA-7284群	70	-1 64	0 81	-0 80	1 16	(-3 09, 1 49)	0 490

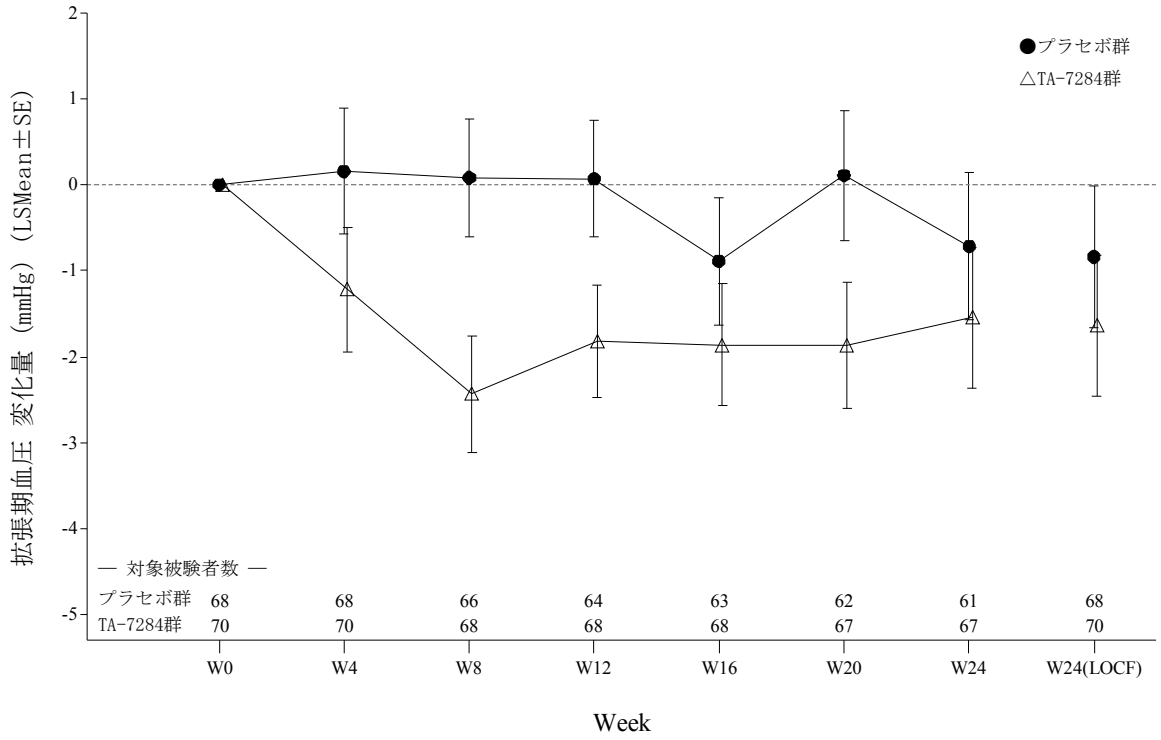
(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の拡張期血圧）による LSMean
※WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　表 11.4.1―43 より引用



WX：治療期間 X 週後
SE：標準誤差，LOCF：last observation carried forward，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.4－9　収縮期血圧の変化量の経時推移（共分散分析）（FAS）

5.3.5.1―2　14.2.46 より引用



WX：治療期間 X 週後
SE：標準誤差，LOCF：last observation carried forward，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.4－10　拡張期血圧の変化量の経時推移（共分散分析）（FAS）

5.3.5.1―2　14.2.48 より引用

表 2.7.6.4－60　各評価時期における収縮期血圧の変化量の記述統計量（FAS）

収縮期血圧 (mmHg)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	125.90	14.10	96.0	127.20	154.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	128.49	14.90	97.7	129.30	157.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	68	125.38	14.63	93.7	126.15	159.7	125.90 (14.10)	-0.53	10.17	-26.3	-1.65	30.7	(-2.99, 1.94)	-	-
	TA-7284群	70	125.46	13.05	95.7	126.85	155.0	128.49 (14.90)	-3.03	10.48	-29.6	-2.30	26.3	(-5.53, -0.53)	-2.51	(-5.98, 0.97)
W8	プラセボ群	66	124.60	12.45	92.0	124.85	155.3	125.94 (14.31)	-1.34	8.91	-23.3	-2.55	21.7	(-3.53, 0.85)	-	-
	TA-7284群	68	123.38	11.70	99.3	122.15	146.3	129.21 (14.48)	-5.83	11.10	-33.0	-5.70	25.3	(-8.52, -3.14)	-4.49	(-7.94, -1.05)
W12	プラセボ群	64	125.07	12.41	96.0	123.50	149.0	125.78 (14.49)	-0.71	9.34	-23.0	-0.35	25.7	(-3.05, 1.62)	-	-
	TA-7284群	68	124.54	13.24	90.0	125.00	153.7	129.21 (14.48)	-4.67	10.22	-28.0	-5.30	18.7	(-7.14, -2.20)	-3.96	(-7.34, -0.58)
W16	プラセボ群	63	123.12	11.37	96.0	123.30	149.3	125.44 (14.35)	-2.32	9.17	-21.7	-1.30	21.0	(-4.63, -0.01)	-	-
	TA-7284群	68	124.90	14.62	95.0	124.00	160.0	129.21 (14.48)	-4.30	10.06	-26.7	-3.50	18.0	(-6.74, -1.87)	-1.98	(-5.32, 1.36)
W20	プラセボ群	62	125.27	12.44	92.0	125.70	160.3	125.75 (14.24)	-0.49	8.67	-16.7	-1.65	24.0	(-2.69, 1.71)	-	-
	TA-7284群	67	124.72	11.81	98.0	123.30	162.3	129.33 (14.56)	-4.61	10.58	-30.0	-4.60	21.4	(-7.19, -2.03)	-4.12	(-7.51, -0.74)
W24	プラセボ群	61	124.62	13.75	100.3	125.30	157.3	125.16 (14.27)	-0.54	12.51	-46.0	-1.00	23.6	(-3.75, 2.66)	-	-
	TA-7284群	67	124.28	12.95	97.7	124.00	155.0	129.33 (14.56)	-5.05	9.96	-28.3	-6.70	20.6	(-7.48, -2.62)	-4.51	(-8.45, -0.57)
W24(LOCF)	プラセボ群	68	125.13	13.43	100.3	125.65	157.3	125.90 (14.10)	-0.77	12.12	-46.0	-0.85	23.6	(-3.71, 2.16)	-	-
	TA-7284群	70	123.85	12.97	97.7	123.65	155.0	128.49 (14.90)	-4.64	10.44	-28.3	-6.45	26.3	(-7.13, -2.15)	-3.87	(-7.67, -0.06)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　14.2.45 より引用

表 2.7.6.4－61　各評価時期における拡張期血圧の変化量の記述統計量（FAS）

拡張期血圧 (mmHg)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	77.74	10.48	54.0	77.65	98.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	70	77.19	9.08	60.0	78.15	97.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	68	77.84	10.44	52.3	78.30	102.3	77.74 (10.48)	0.09	7.09	-17.3	-1.00	19.0	(-1.62, 1.81)	-	-
	TA-7284群	70	76.03	8.92	57.0	75.35	98.3	77.19 (9.08)	-1.16	5.69	-15.3	-0.30	13.6	(-2.51, 0.20)	-1.25	(-3.41, 0.91)
W8	プラセボ群	66	77.67	8.79	50.7	77.35	97.3	77.63 (10.51)	0.03	7.37	-16.4	-0.85	19.3	(-1.78, 1.84)	-	-
	TA-7284群	68	74.96	8.31	58.3	76.35	97.0	77.35 (9.15)	-2.39	5.51	-15.3	-2.00	8.6	(-3.72, -1.05)	-2.42	(-4.64, -0.20)
W12	プラセボ群	64	77.55	9.18	50.0	78.35	96.7	77.50 (10.59)	0.05	6.20	-16.7	-0.85	15.0	(-1.50, 1.60)	-	-
	TA-7284群	68	75.55	9.26	52.7	74.80	98.7	77.35 (9.15)	-1.80	5.60	-16.6	-1.70	14.4	(-3.15, -0.45)	-1.85	(-3.88, 0.18)
W16	プラセボ群	63	76.35	9.04	52.3	75.30	96.0	77.22 (10.43)	-0.87	7.38	-19.6	-1.60	18.3	(-2.73, 0.99)	-	-
	TA-7284群	68	75.47	8.95	57.0	76.65	97.7	77.35 (9.15)	-1.88	5.59	-13.3	-1.50	14.4	(-3.23, -0.52)	-1.01	(-3.26, 1.25)
W20	プラセボ群	62	77.51	10.39	44.3	76.30	96.0	77.41 (10.41)	0.11	5.92	-13.6	-0.85	15.4	(-1.40, 1.61)	-	-
	TA-7284群	67	75.54	9.02	59.3	75.70	93.7	77.40 (9.21)	-1.86	6.68	-24.0	-2.00	19.7	(-3.49, -0.23)	-1.97	(-4.17, 0.24)
W24	プラセボ群	61	76.16	10.98	51.7	76.70	97.7	76.81 (10.23)	-0.66	7.33	-19.0	-0.70	14.0	(-2.53, 1.22)	-	-
	TA-7284群	67	75.81	9.48	56.7	76.70	98.7	77.40 (9.21)	-1.60	6.59	-17.3	-1.70	17.3	(-3.20, 0.01)	-0.94	(-3.38, 1.49)
W24(LOCF)	プラセボ群	68	76.84	10.92	51.7	77.00	97.7	77.74 (10.48)	-0.90	7.39	-19.0	-1.55	14.0	(-2.69, 0.89)	-	-
	TA-7284群	70	75.61	9.48	56.7	76.50	98.7	77.19 (9.08)	-1.58	6.83	-17.3	-1.70	17.3	(-3.21, 0.05)	-0.68	(-3.07, 1.71)

※W0：観察期間終了日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　14.2.47 より引用

21)　空腹時総アディポネクチン，空腹時高分子量アディポネクチンの変化量

治療期間終了時における空腹時総アディポネクチン及び空腹時高分子量アディポネクチンの観察期間終了日からの変化量を表 2.7.6.4－62 及び表 2.7.6.4－63，その記述統計量を表 2.7.6.4－64 及び表 2.7.6.4－65 に示した．

治療期間終了時における観察期間終了日からの空腹時総アディポネクチン及び空腹時高分子量アディポネクチンの変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は，0.384±0.148 μg/mL 及び 0.1984±0.0968 μg/mL 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上昇が認められた（それぞれ p=0.011 及び p=0.043）．

表 2.7.6.4－62　治療期間終了時における空腹時総アディポネクチンの観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

空腹時総アディポネクチン (μg/mL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 （TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間 （下限，上限）	p値
W24(LOCF)	プラセボ群	61	-0 234	0 107	－	－	－	－
	TA-7284群	66	0 150	0 103	0 384	0 148	(0 090, 0 677)	0 011

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の空腹時総アディポネクチン）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　表 11.4.1―44 より引用

表 2.7.6.4－63　治療期間終了時における空腹時高分子量アディポネクチンの観察期間終了日からの変化量（共分散分析）（FAS）

空腹時高分子量アディポネクチン (μg/mL)		観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
評価時期※	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 （TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間 （下限，上限）	p値
W24(LOCF)	プラセボ群	61	0 0628	0 0697	－	－	－	－
	TA-7284群	66	0 2612	0 0670	0 1984	0 0968	(0 0068, 0 3899)	0 043

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の空腹時高分子量アディポネクチン）による LSMean
※W24：治療期間 24 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　表 11.4.1―45 より引用

表 2.7.6.4－64　治療期間終了時における空腹時総アディポネクチンの変化量の記述統計量（FAS）

空腹時総アディポネクチン (μg/mL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	3.470	1.703	1.15	3.090	9.22	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	69	3.687	1.818	0.94	3.260	9.59	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24(LOCF)	プラセボ群	61	3.264	1.592	1.08	2.970	9.19	3.488 (1.686)	-0.224	0.828	-2.68	-0.230	2.18	(-0.436, -0.012)	-	-
	TA-7284群	67	3.714	1.676	1.06	3.350	7.81	3.594 (1.714)	0.142	0.926	-2.84	0.040	2.75	(-0.086, 0.369)	0.366	(0.056, 0.675)

※W0：観察期間終了日，W24：治療期間 24 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　14.2.49 より引用

表 2.7.6.4－65　治療期間終了時における空腹時高分子量アディポネクチンの変化量の記述統計量（FAS）

空腹時高分子量アディポネクチン (μg/mL)		被験者数	測定値					観察期間終了日からの変化量							群間比較　（観察期間終了日からの変化量）	
評価時期※	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	観察期間終了日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	平均値の差	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	68	1.1022	0.8864	0.389	0.6950	4.040	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TA-7284群	69	1.2893	1.0074	0.389	0.9400	4.780	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W24(LOCF)	プラセボ群	61	1.1755	1.0216	0.389	0.8000	5.180	1.1135 (0.8935)	0.0620	0.5351	-1.020	0.0000	1.950	(-0.0751, 0.1990)	-	-
	TA-7284群	67	1.4855	1.1292	0.389	1.1100	4.850	1.2381 (0.9480)	0.2620	0.5475	-1.110	0.1150	2.000	(0.1274, 0.3966)	0.2000	(0.0097, 0.3904)

※W0：観察期間終了日，W24：治療期間 24 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.1―2　14.2.50 より引用

22)　部分集団の検討

治療期間終了時における HbA1c の観察期間終了日からの変化量の部分集団解析を表 2.7.6.4－66 に示した.

有効性の主要評価項目である HbA1c について, HbA1c, 同意取得年齢, 性別, BMI, eGFR，HOMA-β，HOMA-R，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-ペプチドについて，観察期間終了日の実測値を層別因子とした部分集団解析を行った.

TA-7284 群又はプラセボ群のいずれかの群で被験者数が 10 名未満の層別区分を除き, 層別区分間の LSMean の差（TA-7284 群－プラセボ群）の差が 0.3%以上であった層別因子は HbA1c，同意取得年齢，BMI，HOMA-R，罹病期間，体重及び空腹時 C-ペプチドであった．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，罹病期間が低い方，体重が重い方及び空腹時 C-ペプチドが高い方が HbA1c の低下の程度が大きかった．HbA1c の低下の程度が小さかった層別区分の TA-7284 群の変化量（LSMean）は，-1.02%～ -0.57%であり，いずれの層別区分でも HbA1c の低下が認められた.

表 2.7.6.4－66　治療期間終了時における HbA1c の観察期間終了日からの変化量の部分集団解析（FAS）（1／3）

HbA1c(%)			観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
層別因子 （観察期間終了日の実測値）		投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 （TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の 95%信頼区間 （下限，上限）	p値
HbA1c	＜8 %	プラセボ群	45	0 06	0 10	–	–	–	–
		TA-7284群	35	-0 57	0 11	-0 62	0 14	(-0 91, -0 34)	<0 001
	8 %≦＜9 %	プラセボ群	15	-0 03	0 25	–	–	–	–
		TA-7284群	21	-1 26	0 21	-1 23	0 32	(-1 89, -0 57)	<0 001
	9 %≦	プラセボ群	8	-0 54	0 39	–	–	–	–
		TA-7284群	14	-1 89	0 30	-1 35	0 50	(-2 39, -0 31)	0 014
	＜8 %	プラセボ群	45	0 06	0 10	–	–	–	–
		TA-7284群	35	-0 57	0 11	-0 62	0 14	(-0 91, -0 34)	<0 001
	8 %≦	プラセボ群	23	-0 24	0 20	–	–	–	–
		TA-7284群	35	-1 49	0 17	-1 25	0 26	(-1 78, -0 72)	<0 001
同意取得年齢	＜65 歳	プラセボ群	52	0 02	0 12	–	–	–	–
		TA-7284群	48	-1 09	0 12	-1 11	0 17	(-1 45, -0 76)	<0 001
	65 歳≦	プラセボ群	16	-0 51	0 14	–	–	–	–
		TA-7284群	22	-0 70	0 12	-0 18	0 18	(-0 55, 0 18)	0 313
性別	男性	プラセボ群	53	-0 12	0 11	–	–	–	–
		TA-7284群	54	-1 06	0 11	-0 94	0 15	(-1 24, -0 64)	<0 001
	女性	プラセボ群	15	-0 02	0 25	–	–	–	–
		TA-7284群	16	-0 70	0 24	-0 67	0 35	(-1 38, 0 04)	0 062
BMI	<25 kg/m^2	プラセボ群	26	-0 32	0 10	–	–	–	–
		TA-7284群	35	-0 89	0 09	-0 57	0 14	(-0 84, -0 29)	<0 001
	25 kg/m^2≦	プラセボ群	42	0 00	0 15	–	–	–	–
		TA-7284群	35	-1 01	0 16	-1 00	0 22	(-1 44, -0 57)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の HbA1c）による LSMean
FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，eGFR：推算糸球体ろ過量，HOMA：homeostasis model assessment
5.3.5.1―2　表 11.4.2―3 より引用

表 2.7.6.4－66　治療期間終了時における HbA1c の観察期間終了日からの変化量の部分集団解析（FAS）（2／3）

HbA1c(%)			観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
層別因子 （観察期間終了日の実測値）		投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 （TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の 95%信頼区間 （下限，上限）	p値
eGFR	＜60 mL/min/1 73m^2	プラセボ群	2	0 25	0 27	–	–	–	–
		TA-7284群	2	-0 85	0 27	-1 10	0 45	(-6 87, 4 67)	0 250
	60 mL/min/1 73m^2≦＜90 mL/min/1 73m^2	プラセボ群	44	-0 10	0 13	–	–	–	–
		TA-7284群	41	-0 89	0 13	-0 79	0 18	(-1 16, -0 43)	<0 001
	90mL/min/1 73m^2≦	プラセボ群	22	-0 07	0 17	–	–	–	–
		TA-7284群	27	-1 15	0 16	-1 08	0 24	(-1 55, -0 60)	<0 001
HOMA-β	<30%	プラセボ群	34	-0 20	0 13	–	–	–	–
		TA-7284群	42	-1 08	0 12	-0 88	0 17	(-1 22, -0 53)	<0 001
	30%≦	プラセボ群	33	0 09	0 15	–	–	–	–
		TA-7284群	26	-0 83	0 17	-0 92	0 23	(-1 39, -0 45)	<0 001
HOMA-R	<2 5	プラセボ群	20	-0 41	0 11	–	–	–	–
		TA-7284群	23	-0 88	0 11	-0 47	0 16	(-0 80, -0 15)	0 005
	2 5≦	プラセボ群	47	0 05	0 13	–	–	–	–
		TA-7284群	45	-0 99	0 13	-1 03	0 19	(-1 40, -0 67)	<0 001
罹病期間	＜1年	プラセボ群	6	-0 42	0 23	–	–	–	–
		TA-7284群	3	-1 00	0 32	-0 59	0 39	(-1 55, 0 38)	0 186
	1年≦＜5年	プラセボ群	18	0 15	0 20	–	–	–	–
		TA-7284群	25	-0 97	0 17	-1 12	0 26	(-1 65, -0 60)	<0 001
	5年≦	プラセボ群	44	-0 18	0 12	–	–	–	–
		TA-7284群	42	-0 95	0 12	-0 77	0 17	(-1 11, -0 43)	<0 001
糖尿病合併症	有	プラセボ群	27	-0 05	0 16	–	–	–	–
		TA-7284群	33	-0 88	0 15	-0 83	0 22	(-1 27, -0 39)	<0 001
	無	プラセボ群	41	-0 13	0 12	–	–	–	–
		TA-7284群	37	-1 05	0 13	-0 92	0 18	(-1 28, -0 55)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の HbA1c）による LSMean
FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，eGFR：推算糸球体ろ過量，HOMA：homeostasis model assessment
5.3.5.1―2　表 11.4.2―3 より引用

表 2.7.6.4－66　治療期間終了時における HbA1c の観察期間終了日からの変化量の部分集団解析（FAS）（3／3）

HbA1c(%)			観察期間終了日からの変化量			群間比較　（観察期間終了日からの変化量）			
層別因子 （観察期間終了日の実測値）		投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 （TA-7284群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の 95%信頼区間 （下限，上限）	p値
高血圧症合併症	有	プラセボ群	32	-0 17	0 16	–	–	–	–
		TA-7284群	33	-0 99	0 15	-0 83	0 23	(-1 28, -0 37)	<0 001
	無	プラセボ群	36	-0 07	0 12	–	–	–	–
		TA-7284群	37	-0 93	0 12	-0 86	0 18	(-1 21, -0 51)	<0 001
脂質異常症合併症	有	プラセボ群	47	-0 06	0 13	–	–	–	–
		TA-7284群	45	-0 99	0 13	-0 93	0 19	(-1 30, -0 56)	<0 001
	無	プラセボ群	21	-0 18	0 14	–	–	–	–
		TA-7284群	25	-0 93	0 13	-0 75	0 20	(-1 15, -0 35)	<0 001
wash-outした糖尿病治療薬	有	プラセボ群	17	0 13	0 15	–	–	–	–
		TA-7284群	27	-0 94	0 12	-1 07	0 19	(-1 45, -0 68)	<0 001
	無	プラセボ群	51	-0 17	0 12	–	–	–	–
		TA-7284群	43	-1 00	0 14	-0 83	0 18	(-1 19, -0 46)	<0 001
体重	＜70 kg	プラセボ群	31	-0 18	0 13	–	–	–	–
		TA-7284群	41	-0 87	0 11	-0 68	0 17	(-1 03, -0 34)	<0 001
	70 kg≦	プラセボ群	37	-0 08	0 15	–	–	–	–
		TA-7284群	29	-1 06	0 17	-0 98	0 23	(-1 43, -0 53)	<0 001
空腹時C-ペプチド	1 0ng/mL未満	プラセボ群	4	-0 43	0 18	–	–	–	–
		TA-7284群	10	-0 95	0 11	-0 52	0 21	(-0 99, -0 05)	0 033
	1 0ng/mL以上2 0ng/mL未満	プラセボ群	43	-0 25	0 11	–	–	–	–
		TA-7284群	36	-1 02	0 13	-0 77	0 17	(-1 11, -0 43)	<0 001
	2 0ng/mL以上	プラセボ群	21	0 29	0 21	–	–	–	–
		TA-7284群	24	-0 93	0 20	-1 22	0 30	(-1 82, -0 62)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：観察期間終了日の HbA1c）による LSMean
FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，eGFR：推算糸球体ろ過量，HOMA：homeostasis model assessment
5.3.5.1―2　表 11.4.2―3 より引用

2.7.6.4.2.4　安全性評価

(1)　治験薬の投与期間

治験薬の併用服用期間の記述統計量を表 2.7.6.4－67 に示した.

治療期間の治験薬併用服用期間（平均値）は TA-7284 群 163.1 日，プラセボ群 160.5 日であり，同程度であった.

表 2.7.6.4－67　治験薬の併用服用期間の記述統計量（安全性解析対象集団）

	投与群	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
治療期間の治験薬併用服用期間	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

単位：日
5.3.5.1―2　表 12.1―1 より引用

(2)　有害事象

安全性データの要約，有害事象の内訳及び副作用の内訳を表 2.7.6.4－68，表 2.7.6.4－69 及び表 2.7.6.4－70 に示した.

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.

有害事象のうち, 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．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が各 4.3%（3／70 名）であった．なお，この基準に該当する副作用はなかった.

表 2.7.6.4－68　安全性データの要約（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (N=68)			TA-7284群 (N=70)		
	n (%)	件数	95%信頼区間	n (%)	件数	95%信頼区間
有害事象	32 (47.1)	57	34.8 ～ 59.6	42 (60.0)	69	47.6 ～ 71.5
副作用	8 (11.8)	9	5.2 ～ 21.9	7 (10.0)	10	4.1 ～ 19.5
重篤な有害事象	2 (2.9)	2	0.4 ～ 10.2	1 (1.4)	1	0.0 ～ 7.7
重篤な副作用	1 (1.5)	1	0.0 ～ 7.9	0 (0.0)	0	0.0 ～ 5.1
中止に至った有害事象	2 (2.9)	2	0.4 ～ 10.2	2 (2.9)	5	0.3 ～ 9.9
中止に至った副作用	1 (1.5)	1	0.0 ～ 7.9	1 (1.4)	4	0.0 ～ 7.7
死亡	0 (0.0)	0	0.0 ～ 5.3	0 (0.0)	0	0.0 ～ 5.1

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
95%信頼区間は Exact な方法を用いて算出
5.3.5.1―2　表 12.2.1―1 より引用

表 2.7.6.4－69　有害事象の内訳（安全性解析対象集団）（1／2）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=68) n (%)	TA-7284群 (N=70) n (%)
計	32 (47.1)	42 (60.0)
感染症および寄生虫症	18 (26.5)	21 (30.0)
鼻咽頭炎	11 (16.2)	13 (18.6)
足部白癬	0 (0.0)	2 (2.9)
上気道感染	0 (0.0)	2 (2.9)
咽頭炎	2 (2.9)	1 (1.4)
慢性副鼻腔炎	1 (1.5)	1 (1.4)
結膜炎	1 (1.5)	1 (1.4)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.4)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.4)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (1.4)
限局性感染	0 (0.0)	1 (1.4)
扁桃炎	2 (2.9)	0 (0.0)
気管支炎	1 (1.5)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (1.5)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (1.5)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (1.4)
胃癌	0 (0.0)	1 (1.4)
胃新生物	0 (0.0)	1 (1.4)
代謝および栄養障害	1 (1.5)	0 (0.0)
痛風	1 (1.5)	0 (0.0)
精神障害	1 (1.5)	0 (0.0)
不眠症	1 (1.5)	0 (0.0)
神経系障害	2 (2.9)	3 (4.3)
感覚鈍麻	1 (1.5)	1 (1.4)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.4)
頭痛	0 (0.0)	1 (1.4)
脳梗塞	1 (1.5)	0 (0.0)
記憶障害	1 (1.5)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.5)	2 (2.9)
糖尿病網膜症	0 (0.0)	2 (2.9)
白内障	0 (0.0)	1 (1.4)
結膜出血	1 (1.5)	0 (0.0)
耳および迷路障害	2 (2.9)	1 (1.4)
耳不快感	0 (0.0)	1 (1.4)
頭位性回転性めまい	2 (2.9)	0 (0.0)
心臓障害	1 (1.5)	1 (1.4)
左室肥大	0 (0.0)	1 (1.4)
左房拡張	0 (0.0)	1 (1.4)
急性心不全	1 (1.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.9)	0 (0.0)
喘息	1 (1.5)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (1.5)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (1.5)	10 (14.3)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	3 (4.3)
下痢	0 (0.0)	2 (2.9)
腹痛	0 (0.0)	1 (1.4)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.4)
裂肛	0 (0.0)	1 (1.4)
痔核	0 (0.0)	1 (1.4)
嘔吐	0 (0.0)	1 (1.4)
齲歯	1 (1.5)	0 (0.0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―2　表 12.2.3―1 より引用

表 2.7.6.4－69　有害事象の内訳（安全性解析対象集団）（2／2）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=68) n (%)	TA-7284群 (N=70) n (%)
肝胆道系障害	2 (2.9)	0 (0.0)
アルコール性肝疾患	1 (1.5)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.9)	7 (10.0)
湿疹	1 (1.5)	2 (2.9)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.4)
過角化	0 (0.0)	1 (1.4)
汗疹	0 (0.0)	1 (1.4)
発疹	0 (0.0)	1 (1.4)
酒さ	0 (0.0)	1 (1.4)
水疱	1 (1.5)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (1.5)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	8 (11.8)	5 (7.1)
背部痛	3 (4.4)	2 (2.9)
椎間板突出	1 (1.5)	2 (2.9)
関節痛	0 (0.0)	1 (1.4)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (1.5)	0 (0.0)
痛風性関節炎	1 (1.5)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (1.5)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (1.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (1.4)
陰部そう痒症	0 (0.0)	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	0 (0.0)
医療機器破損	1 (1.5)	0 (0.0)
臨床検査	4 (5.9)	3 (4.3)
血中ケトン体増加	2 (2.9)	2 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.5)	1 (1.4)
肝機能検査異常	1 (1.5)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (7.4)	5 (7.1)
節足動物刺傷	0 (0.0)	3 (4.3)
足骨折	0 (0.0)	1 (1.4)
挫傷	0 (0.0)	1 (1.4)
熱中症	2 (2.9)	0 (0.0)
靭帯捻挫	1 (1.5)	0 (0.0)
皮下血腫	1 (1.5)	0 (0.0)
擦過傷	1 (1.5)	0 (0.0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―2　表 12.2.3―1 より引用

表 2.7.6.4－70　副作用の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=68) n (%)	TA-7284群 (N=70) n (%)
計	8 (11.8)	7 (10.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (1.5)	0 (0.0)
神経系障害	1 (1.5)	2 (2.9)
感覚鈍麻	1 (1.5)	1 (1.4)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.4)
脳梗塞	1 (1.5)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (1.4)
耳不快感	0 (0.0)	1 (1.4)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.4)
裂肛	0 (0.0)	1 (1.4)
肝胆道系障害	1 (1.5)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	3 (4.3)
湿疹	0 (0.0)	1 (1.4)
発疹	0 (0.0)	1 (1.4)
酒さ	0 (0.0)	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)	0 (0.0)
痛風性関節炎	1 (1.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (1.4)
陰部そう痒症	0 (0.0)	1 (1.4)
臨床検査	3 (4.4)	2 (2.9)
血中ケトン体増加	2 (2.9)	2 (2.9)
肝機能検査異常	1 (1.5)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5)	0 (0.0)
熱中症	1 (1.5)	0 (0.0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，％＝n/N×100
5.3.5.1―2　14.3.1.1 より引用

程度別の有害事象，発現時期別の有害事象及び副作用を表 2.7.6.4－71 及び表 2.7.6.4－72 に示した．

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 2.9%（2／68 名）に認められ，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（同一被験者），耳不快感及び発疹（同一被験者）が各 1 名，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．

発現時期別の有害事象の発現割合は，いずれの時期も TA-7284 群は 8.6%（6／70 名）～19.1%（13／68 名），プラセボ群は 8.8%（6／68 名）～15.2%（10／66 名）の範囲であった．また，いずれの群も治療期間が長くなるほど有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった．発現時期別の副作用の発現割合は，いずれの時期も TA-7284 群は 0.0%～4.3%（3／69 名），プラセボ群は 0.0%～4.5%（3／66 名）の範囲であり，いずれの群も治療期間が長くなるほど

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 2.7.6.4－71　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（1／5）

System Organ Class Preferred Term	程度	プラセボ群 (N=68) n(%)	TA-7284群 (N=70) n(%)
計	軽度	27 (39 7)	40 (57 1)
	中等度	3 (4 4)	2 (2 9)
	高度	2 (2 9)	0 (0 0)
感染症および寄生虫症	軽度	18 (26 5)	21 (30 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
鼻咽頭炎	軽度	11 (16 2)	13 (18 6)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
足部白癬	軽度	0 (0 0)	2 (2 9)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
上気道感染	軽度	0 (0 0)	2 (2 9)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
咽頭炎	軽度	2 (2 9)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
慢性副鼻腔炎	軽度	1 (1 5)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
結膜炎	軽度	1 (1 5)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
胃腸炎	軽度	0 (0 0)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
ウイルス性胃腸炎	軽度	0 (0 0)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
歯肉炎	軽度	0 (0 0)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
限局性感染	軽度	0 (0 0)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
扁桃炎	軽度	2 (2 9)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
気管支炎	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
膀胱炎	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
爪囲炎	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	軽度	0 (0 0)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	1 (1 4)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
胃癌	軽度	0 (0 0)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	1 (1 4)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
胃新生物	軽度	0 (0 0)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	1 (1 4)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
代謝および栄養障害	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
痛風	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―2　14.3.1.4 より引用

表 2.7.6.4－71　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（2／5）

System Organ Class Preferred Term	程度	プラセボ群 (N=68) n(%)	TA-7284群 (N=70) n(%)
精神障害	軽度	1 (1.5)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	軽度	1 (1.5)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	軽度	1 (1.5)	3 (4.3)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	1 (1.5)	0 (0.0)
感覚鈍麻	軽度	1 (1.5)	1 (1.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	軽度	0 (0.0)	1 (1.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	軽度	0 (0.0)	1 (1.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	1 (1.5)	0 (0.0)
記憶障害	軽度	1 (1.5)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	軽度	1 (1.5)	2 (2.9)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病網膜症	軽度	0 (0.0)	2 (2.9)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	軽度	0 (0.0)	1 (1.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	軽度	1 (1.5)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	軽度	1 (1.5)	0 (0.0)
	中等度	1 (1.5)	1 (1.4)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
耳不快感	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	1 (1.4)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	軽度	1 (1.5)	0 (0.0)
	中等度	1 (1.5)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	軽度	0 (0.0)	1 (1.4)
	中等度	1 (1.5)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
左室肥大	軽度	0 (0.0)	1 (1.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
左房拡張	軽度	0 (0.0)	1 (1.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心不全	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	1 (1.5)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	2 (2.9)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	軽度	1 (1.5)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	軽度	1 (1.5)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―2　14.3.1.4 より引用

表 2.7.6.4－71　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（3／5）

System Organ Class Preferred Term	程度	プラセボ群 (N=68) n(%)	TA-7284群 (N=70) n(%)
胃腸障害	軽度	1 (1 5)	10 (14 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
胃食道逆流性疾患	軽度	0 (0 0)	3 (4 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
下痢	軽度	0 (0 0)	2 (2 9)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
腹痛	軽度	0 (0 0)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
上腹部痛	軽度	0 (0 0)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
裂肛	軽度	0 (0 0)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
痔核	軽度	0 (0 0)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
嘔吐	軽度	0 (0 0)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
齲歯	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
肝胆道系障害	軽度	2 (2 9)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
アルコール性肝疾患	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
肝機能異常	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
皮膚および皮下組織障害	軽度	2 (2 9)	6 (8 6)
	中等度	0 (0 0)	1 (1 4)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
発疹	軽度	0 (0 0)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	1 (1 4)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
湿疹	軽度	1 (1 5)	2 (2 9)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
皮膚炎	軽度	0 (0 0)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
過角化	軽度	0 (0 0)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
汗疹	軽度	0 (0 0)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
酒さ	軽度	0 (0 0)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
水疱	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
蕁麻疹	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―2　14.3.1.4 より引用

表 2.7.6.4－71　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（4／5）

System Organ Class Preferred Term	程度	プラセボ群 (N=68) n(%)	TA-7284群 (N=70) n(%)
筋骨格系および結合組織障害	軽度	7 (10 3)	5 (7 1)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	1 (1 5)	0 (0 0)
背部痛	軽度	3 (4 4)	2 (2 9)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
椎間板突出	軽度	1 (1 5)	2 (2 9)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
関節痛	軽度	0 (0 0)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	軽度	0 (0 0)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	1 (1 5)	0 (0 0)
痛風性関節炎	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
筋痙縮	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
筋骨格硬直	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
生殖系および乳房障害	軽度	0 (0 0)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
陰部そう痒症	軽度	0 (0 0)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
医療機器破損	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
臨床検査	軽度	4 (5 9)	3 (4 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
血中ケトン体増加	軽度	2 (2 9)	2 (2 9)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	1 (1 5)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
肝機能検査異常	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―2　14.3.1.4 より引用

表 2.7.6.4－71　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（5／5）

System Organ Class Preferred Term	程度	プラセボ群 (N=68) n(%)	TA-7284群 (N=70) n(%)
傷害、中毒および処置合併症	軽度	4 (5 9)	5 (7 1)
	中等度	1 (1 5)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
節足動物刺傷	軽度	0 (0 0)	3 (4 3)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
足骨折	軽度	0 (0 0)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
挫傷	軽度	0 (0 0)	1 (1 4)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
熱中症	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	1 (1 5)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
靭帯捻挫	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
皮下血腫	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)
擦過傷	軽度	1 (1 5)	0 (0 0)
	中等度	0 (0 0)	0 (0 0)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―2　14.3.1.4 より引用

表 2.7.6.4－72　発現時期別の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象						副作用					
	プラセボ群 (N=68)			TA-7284群 (N=70)			プラセボ群 (N=68)			TA-7284群 (N=70)		
	N'	n	%	N'	n	%	N'	n	%	N'	n	%
治療期間1日～治療期間28日	68	6	8 8	70	13	18 6	68	1	1 5	70	3	4 3
治療期間29日～治療期間56日	67	10	14 9	70	6	8 6	67	3	4 5	70	0	0 0
治療期間57日～治療期間84日	66	10	15 2	69	8	11 6	66	3	4 5	69	3	4 3
治療期間85日～治療期間112日	64	6	9 4	68	13	19 1	64	0	0 0	68	0	0 0
治療期間113日～治療期間140日	63	8	12 7	68	10	14 7	63	1	1 6	68	1	1 5
治療期間141日～	63	6	9 5	67	11	16 4	63	0	0 0	67	0	0 0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，
% = n/N'×100
5.3.5.1―2　14.3.1.6 より引用

(3)　死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象及び重篤な有害事象発現被験者の一覧を表 2.7.6.4－73 及び表 2.7.6.4－74 に示した．

本治験では治験期間を通じて死亡は認められなかった．その他の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．内訳は，TA-7284 群で胃癌，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，いずれも回復した．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．重篤な有害事象の個別被験者の

詳細（経過）を，2.7.6.4.4 に叙述した.

表 2.7.6.4－73　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=68) n (%)	TA-7284群 (N=70) n (%)
計	2 (2.9)	1 (1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (1.4)
胃癌	0 (0.0)	1 (1.4)
神経系障害	1 (1.5)	0 (0.0)
脳梗塞	1 (1.5)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)	0 (0.0)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (1.5)	0 (0.0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―2　14.3.2.1 より引用

表 2.7.6.4－74　重篤な有害事象発現被験者の一覧（安全性解析対象集団）

被験者識別コード	投与群	性別	年齢（歳）	有害事象｛MedDRA/J（18.1）PT｝	MP-513 及び治療期間用 TA-7284 併用服用開始からの経過日数	持続日数	程度	治験薬の処置		転帰	治験薬との因果関係（合理的な可能性）	
								MP-513	治療期間用 TA-7284		MP-513	治療期間用 TA-7284
C0602	プラセボ群	男性	58	脳梗塞	76	10	高度	投与継続	投与中止	回復	なし	あり
C1002	プラセボ群	女性	72	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	124	12	高度	投与継続	投与継続	回復	なし	なし
C2403	TA-7284 群	男性	73	胃癌	112	42	中等度	投与継続	投与中止	回復	なし	なし

年齢は同意取得時の年齢を示した
PT：基本語
5.3.7―3　より引用（一部改変）

(4)　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象，中止に至った副作用及び有害事象による中止被験者一覧を表 2.7.6.4－75，表 2.7.6.4－76 及び表 2.7.6.4－77 に示した．

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，中止に至った副作用の発現割合及び発現件数は 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．中止に至った有害事象の内訳は，TA-7284 群で胃癌，浮動性めまい，耳不快感，発疹及び陰部そう痒症が各 1 名であった．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同一被験者で発現し，治験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」とされ，処置はなく，浮動性めまいのみ回復した．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．

表 2.7.6.4－75　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=68) n (%)	TA-7284群 (N=70) n (%)
計	2 (2.9)	2 (2.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (1.4)
胃癌	0 (0.0)	1 (1.4)
神経系障害	1 (1.5)	1 (1.4)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.4)
脳梗塞	1 (1.5)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (1.4)
耳不快感	0 (0.0)	1 (1.4)
心臓障害	1 (1.5)	0 (0.0)
急性心不全	1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.4)
発疹	0 (0.0)	1 (1.4)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (1.4)
陰部そう痒症	0 (0.0)	1 (1.4)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―2　14.3.1.2 より引用

表 2.7.6.4－76　中止に至った副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=68) n (%)	TA-7284群 (N=70) n (%)
計	1 (1.5)	1 (1.4)
神経系障害	1 (1.5)	1 (1.4)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.4)
脳梗塞	1 (1.5)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (1.4)
耳不快感	0 (0.0)	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.4)
発疹	0 (0.0)	1 (1.4)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (1.4)
陰部そう痒症	0 (0.0)	1 (1.4)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―2　14.3.1.3 より引用

表 2.7.6.4－77　有害事象による中止被験者一覧（安全性解析対象集団）

被験者識別コード	投与群	性別	年齢（歳）	有害事象｛MedDRA/J（18.1）PT｝	MP-513 及び治療期間用 TA-7284 併用服用開始からの経過日数	持続日数	程度	重篤度	治験薬の処置		転帰	治験薬との因果関係（合理的な可能性）	
									MP-513	治療期間用 TA-7284		MP-513	治療期間用 TA-7284
C0602	プラセボ群	男性	58	脳梗塞	76	10	高度	重篤	投与継続	投与中止	回復	なし	あり
C1904	TA-7284 群	男性	66	浮動性めまい	2	22	軽度	非重篤	投与継続	投与中止	回復	なし	あり
				陰部そう痒症	2	109	軽度	非重篤	投与継続	投与中止	未回復	なし	あり
				発疹	5	106	中等度	非重篤	投与継続	投与中止	未回復	なし	あり
				耳不快感	5	106	中等度	非重篤	投与継続	投与中止	未回復	なし	あり
C2009	プラセボ群	男性	64	急性心不全	49	63	中等度	非重篤	投与中止	投与中止	軽快	なし	なし
C2403	TA-7284 群	男性	73	胃癌	112	42	中等度	重篤	投与継続	投与中止	回復	なし	なし

年齢は同意取得時の年齢を示した
PT：基本語
5.3.7—1，5.3.7—2　より引用（一部改変）

(5)　注目すべき有害事象

テネリグリプチン，カナグリフロジンの薬理作用及びこれまでに実施された非臨床試験，臨床試験並びに市販後安全性情報などの結果から，各配合成分における注目すべき有害事象は以下のとおりである．

- テネリグリプチン及びカナグリフロジンで注目すべき有害事象
「低血糖関連事象」，「肝機能障害」，「皮膚症状」，「心血管イベント関連事象」，「悪性腫瘍」

- テネリグリプチンで注目すべき有害事象
「腸閉塞関連症状」，「間質性肺疾患」，「QT 延長」，「胃腸障害」，「膵炎」

- カナグリフロジンで注目すべき有害事象
「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」

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配合剤であることから，各配合成分で注目すべき有害事象を MT-2412 でも注目すべき有害事象として解析を行った．なお，それぞれの注目すべき有害事象の集計対象とする PT の選定は，各配合成分の製造販売承認申請時に使用した PT リストを参考とし，医学専門家と協議のうえ決定した．

注目すべき有害事象のうち，「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」，「静脈血栓塞栓症」，「体重減少」，「腎機能障害」，「腸閉塞関連症状」，「間質性肺疾患」，「QT 延長」及び「膵炎」に関する有害事象は，いずれの群においても認められなかった．

1)　尿路感染症

「尿路感染症」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.4－78 に示した．

「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．

表 2.7.6.4－78　「尿路感染症」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=68)		TA-7284群 (N=70)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
膀胱炎	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1—2　表 12.3.3—1 より引用

2)　骨折

「骨折」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.4－79 に示した．

「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．

表 2.7.6.4－79　「骨折」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=68)		TA-7284群 (N=70)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
足骨折	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1—2　表 12.3.3—2 より引用

3)　血中ケトン体増加

「血中ケトン体増加」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.4－80 に示した．

「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，内訳はいずれも血中ケトン体増加であった．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 2.7.6.4－80　「血中ケトン体増加」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=68)		TA-7284群 (N=70)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	2 (2.9)	2	2 (2.9)	2
臨床検査	2 (2.9)	2	2 (2.9)	2
血中ケトン体増加	2 (2.9)	2	2 (2.9)	2

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1—2　表 12.3.3—3 より引用

4) 肝機能障害

「肝機能障害」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.4－81 に示した.

「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.

表 2.7.6.4－81　「肝機能障害」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=68)		TA-7284群 (N=70)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	2 (2.9)	2	0 (0.0)	0
肝胆道系障害	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
肝機能異常	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
臨床検査	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
肝機能検査異常	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1—2　表 12.3.3—4 より引用

5) 皮膚症状

「皮膚症状」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.4－82 に示した.

「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．内訳は，TA-7284 群で湿疹が 2 名，皮膚炎，過角化，汗疹，発疹，酒さが各 1 名であり，プラセボ群は湿疹が 1 名，水疱及び蕁麻疹（同一被験者）が 1 名であった.

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（TA-7284）の投与が中止された．その他の処置は行われず，発現 106 日後まで観察したが，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 2.7.6.4－82　「皮膚症状」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=68)		TA-7284群 (N=70)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	2 (2.9)	4	7 (10.0)	7
皮膚および皮下組織障害	2 (2.9)	4	7 (10.0)	7
湿疹	1 (1.5)	2	2 (2.9)	2
皮膚炎	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
過角化	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
汗疹	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
発疹	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
酒さ	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
水疱	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
蕁麻疹	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1—2　表 12.3.3—5 より引用

6)　心血管イベント関連事象

「心血管イベント関連事象」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.4－83 に示した．

「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（同一被験者）が 1 名であった．

表 2.7.6.4－83　「心血管イベント関連事象」に関する有害事象の内訳
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=68)		TA-7284群 (N=70)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	2 (2.9)	3	1 (1.4)	1
神経系障害	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
脳梗塞	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
心臓障害	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
急性心不全	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
臨床検査	1 (1.5)	1	1 (1.4)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.5)	1	1 (1.4)	1

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―2　表 12.3.3―6 より引用

7)　悪性腫瘍

「悪性腫瘍」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.4－84 に示した．

「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」と判断された．

表 2.7.6.4－84　「悪性腫瘍」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=68)		TA-7284群 (N=70)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
胃癌	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―2　表 12.3.3―7 より引用

8)　胃腸障害

「胃腸障害」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.4－85 に示した．

「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．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 名であり，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 2.7.6.4－85　「胃腸障害」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=68)		TA-7284群 (N=70)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	1 (1.5)	1	10 (14.3)	10
胃腸障害	1 (1.5)	1	10 (14.3)	10
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0	3 (4.3)	3
下痢	0 (0.0)	0	2 (2.9)	2
腹痛	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
上腹部痛	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
裂肛	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
痔核	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
嘔吐	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
齲歯	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.1―2　表 12.3.3―8 より引用

(6) 臨床検査値

1) 治験期間を通しての臨床検査値

注目すべき有害事象に関連すると考えられる主な臨床検査項目について，以下に記述した.

「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 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．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 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 16 週後まで低下し，その後上昇したが，プラセボ群は変動に一定の傾向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 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 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 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.

「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.

「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 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 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. クレアチニンは TA-7284 群で 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．尿中クレアチニンは TA-7284 群で 4 週後から低下したが，プラセボ群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 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．尿中アルブミン／クレアチニン比は TA-7284 群で 8 週後まで低下し，その後わずかに上昇したが，プラセボ群は明らかな変動は認められなかった．

「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 20 週後まで経時的に低下したが，プラセボ群は 20 週後まで経時的に上昇した．ALT は TA-7284 群で 20 週後まで経時的に低下したが，プラセボ群は 24 週後まで経時的に上昇した．ALP は TA-7284 群で 4 週後及び 8 週後に低下したが，プラセボ群は明らかな変動は認められなかった．γ-GTP は TA-7284 群で 4 週後から低下したが，プラセボ群は変動に一定の傾向は認められなかった．

「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 12 週後まで上昇した後，低下した．プラセボ群は明らかな変動は認められなかった．

この他に変動が認められた主な臨床検査項目について，血清 Mg は TA-7284 群で 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 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．

上記以外の臨床検査項目において，特記すべき変動を示した臨床検査値はなかった．

2)　個々の被験者の変化

観察期間終了日は正常であり，4 週後以降に基準範囲を超えた TA-7284 群の被験者数がプラセボ群に対して 10%以上の差があった臨床検査項目は，ヘマトクリット値，LDL-C，eGFR 及びケトン体分画（総ケトン体，アセト酢酸及び 3-ヒドロキシ酪酸）であった．

総ケトン体が 3000 μmol/L を超えた被験者は 2 名であった．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．いずれの被験者も有害事象とは判断されなかった．

治療期間中に臨床検査値の変動が有害事象として報告された臨床検査項目は，TA-7284 群は血中ケトン体増加 2.9%（2／70 名），血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1.4%（1／70 名），プラセボ群は血中ケトン体増加 2.9%（2／68 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 1.5%（1／68 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．

臨床検査値の有害事象を理由とした中止は認められず，いずれも軽度と判断された．

(7) バイタルサイン

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 2.5±8.6 回/分，プラセボ群 0.8±8.4 回/分であった.

なお, 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.

(8) 安静時標準 12 誘導心電図

安静時標準 12 誘導心電図において, 臨床的に問題となるような変動は認められなかった.

2.7.6.4.3　結論

(1)　有効性

食事療法・運動療法に加えてテネリグリプチ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, カナグリフロジンを 24 週間併用することにより血糖改善効果が確認された.

また，副次評価項目において，カナグリフロジン併用により，体重減少，ウエスト周囲長減少，HDL-C 上昇，空腹時中性脂肪低下の改善効果が認められ，血圧の低下が示唆された．更に，HOMA-β 及び HOMA2-%B が上昇したことから，インスリン分泌能の改善が示唆された.

(2)　安全性

TA-7284 群の有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して高かったが，副作用は同程度であった．TA-7284 群において重篤な副作用及び死亡は認められず，安全上大きな問題は認められなかった．注目すべき有害事象として，TA-7284 群で「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，テネリグリプチン及びカナグリフロジンの既知の安全性プロファイルから逸脱せず, テネリグリプチン単剤治療にカナグリフロジンを 24 週間併用した際の忍容性が確認された.

以上の結果から，テネリグリプチン単剤治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対し，MT-2412 は有効かつ安全に使用できると考えられた.

2.7.6.4.4　死亡被験者及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）

治療期間に発現した重篤な有害事象：脳梗塞

被験者識別コード： C0602	**性別：**男性	**年齢：**58 歳	**投与群：**プラセボ群
症例経過に記載されている有害事象： 右中大脳動脈領域多発性皮質枝梗塞		**重篤性：** 重篤（入院）	**治験薬に対する処置：** MP-513継続 プラセボ中止
併用薬：オルメテック錠20mg（20 mg/日）観察期間終了日前～投与中			
関連する病歴（発症時期）：2型糖尿病（投与開始1年前），高血圧症（投与開始105日前），脂質異常（投与開始357日前）			

本被験者は，投与開始 29 日前（MP-513 及び治療期間用 TA-7284 併用投与開始日の前日を投与開始 1 日前として表示，以下同様）に本治験の同意を取得し，治験を開始した．投与開始 73 日目（MP-513 及び治療期間用 TA-7284 併用開始日を投与開始 1 日目として表示，以下同様）のゴルフ中に左手に力が入らない感覚があり，翌日にも左手に力が入らず茶碗が持てなかったことから，他院を受診した．投与開始 76 日目に他院で実施した磁気共鳴画像／磁気共鳴血管撮影（MRI／MRA）により脳梗塞と診断され，治験薬（プラセボ）の投与を中止し，入院治療を開始した．入院した翌日に治験を中止した．抗血小板剤を投与し，投与開始 78 日目にリハビリを開始した．投与開始 83 日目に退院した．投与開始 86 日目に回復と判断した．

治験責任医師は，糖尿病による動脈硬化や元々あった狭窄などが原因で発現した可能性もあるが，治療期 11 週目に発現した事象であり，時間的関連性及び脱水による影響も考えられるため，TA-7284 との因果関係は否定できないと判断した．MP-513 との因果関係は，治験開始前よりテネリア錠®20 mg を長期間服用していること及び薬剤の作用機序から因果関係は否定できると判断した．

治療期間に発現した重篤な有害事象：ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症

被験者識別コード： C1002	**性別：**女性	**年齢：**72 歳	**投与群：**プラセボ群
症例経過に記載されている有害事象： 偽痛風		**重篤性：** 重篤（入院）	**治験薬に対する処置：** MP-513及びプラセボ継続
併用薬： ニューロタン錠25mg（25 mg/日）観察期間終了日前～投与中 リバロOD錠1mg（1 mg/日）観察期間終了日前～投与中 カリーユニ点眼液（適量）観察期間終了日前～投与中			
関連する病歴（発症時期）：2型糖尿病（投与開始12年前）			

本被験者は，投与開始 29 日前に本治験の同意を取得し，治験を開始した．投与開始 124 日目に発熱と両肩痛により他院の緊急外来を受診し，入院治療を開始した．投与開始 125 日目より 134 日目まで抗炎症剤などを投与した．症状の改善により投与開始 135 日目に退院した．他院からのレターにより，当初は血沈亢進などからリウマチ性多発筋痛症を疑ったが，非ステロイド性抗炎症薬のみで解熱，疼痛症状及び炎症反応も改善し，リウマチ性多発筋痛症は否定できると判断したこと及び確定診断はできていないが，経過から偽痛風であったと疑われたことを確認した．治験責任医師は，他院からのレター及び被験者が通常の生活に復帰していることから投与開始 136 日目に回復と判断した．

治験責任医師は，治験薬服用中に改善していること，MP-513 は服用開始より 5 ヶ月経過していること，TA-7284 は検査の結果から副作用である脱水などから引き起こされている可能性が否定できることから，治験薬との因果関係は否定できると判断した．

治療期間に発現した重篤な有害事象：胃癌

被験者識別コード： C2403	**性別：**男性	**年齢：**73 歳	**投与群：**TA-7284群
症例経過に記載されている有害事象： 胃癌		**重篤性：** 重篤（その他の医学的に重要な状態）	**治験薬に対する処置：** MP-513継続 TA-7284中止
併用薬： ノルバスク錠（2.5 mg/日）観察期間終了日前～投与中 ミカムロ配合錠AP（1錠/日）観察期間終了日前～投与中 バイアスピリン錠（100 mg/日）観察期間終了日前～投与中 フリバスOD錠（50 mg/日）観察期間終了日前～投与中 ベシケアOD錠（5 mg/日）観察期間終了日前～投与中			
関連する病歴（発症時期）：2型糖尿病（治験薬投与開始21年前）			

本被験者は，投与開始 29 日前に本治験の同意を取得し，治験を開始した．家族が被験者の体重減少を気にし，上部消化管内視鏡検査を勧めたことから，被験者は投与開始 84 日目に他院 A を受診した．他院 A にて胃潰瘍があると指摘され，他院 B を受診することになった．他院 B にて投与開始 108 日目に実施したコンピュータ断層撮影（CT）の結果，早期胃癌で内視鏡的摘出若しくは手術の必要があり 1 週間程度の入院が必要と診断された（投与開始 111 日目）．投与開始 112 日目に治験を中止し，治験薬（TA-7284）の服用は投与開始 111 日目までとなった．投与開始 125 日目に MP-513 の投与を終了した．投与開始 145 日目に他院 B に入院し，翌日に内視鏡手術を実施した．順調な経過により投与開始 154 日目に退院した．治験責任医師は退院した日を回復と判断した．

治験責任医師は，MP-513 及び TA-7284 服用開始前から発生していたと考えられるため，治験薬との因果関係は否定できると判断した．

2.7.6.5　長期投与試験（MT-2412-J01）

［添付資料：5.3.5.2―1］評価資料

2.7.6.5.1　試験方法

表 2.7.6.5－1　試験方法（1／8）

項目	内容
試験課題名	MT-2412 の 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験
試験番号	MT-2412-J01
目的	食事療法・運動療法に加えてテネリグリプチン単剤治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，カナグリフロジンを 1 日 1 回 52 週間併用投与したときの MT-2412 の安全性及び有効性を検討する．
開発のフェーズ	第 III 相
試験デザイン	多施設共同，非盲検，長期投与試験
被験者数	計画時：治療期間開始被験者数として 120 名 解析時：治療期間開始被験者数 153 名 安全性解析対象被験者数 153 名 有効性解析対象被験者数（FAS）153 名 【設定根拠】 新薬臨床評価ガイドライン「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　薬審第 592 号）を参考に，52 週間投与被験者数として 100 名を超えるよう，脱落・中止被験者数を考慮し，目標被験者数を 120 名と設定した．
対象	対象：2 型糖尿病患者 選択基準： 各時点で以下の選択基準をすべて満たし，かつ同意能力を有する患者を対象とした． (1) スクリーニング日の選択基準 1) 本治験の参加について，文書にて同意が得られた患者． 2) 性別：不問． 3) 年齢：同意取得日における年齢が 20 歳以上． 4) 入院・外来：外来． (2) ベースライン日の選択基準 5) スクリーニング日の HbA1c が 7.0%以上 10.5%未満の患者． 6) スクリーニング日の空腹時血糖が 270 mg/dL 以下の患者． 7) 糖尿病に対する食事療法及び運動療法を同一の内容でベースライン日前 12 週（84 日）以上実施中の患者．ただし，運動療法の実施については，合併症のため不可能な場合はその限りではない． 8) MP-513 錠又はテネリア®錠をベースライン日の 12 週（84 日）以上前から一定の用法・用量（1 日 1 回 20 mg）で使用している患者． 9) 併用禁止薬である糖尿病治療薬をベースライン日前 12 週（84 日）以上使用していない患者．ただし，使用している場合は，同意

表 2.7.6.5－1　試験方法（2／8）

項目	内容
対象（つづき）	取得後に使用を中止し，12 週（84 日）以上の Wash-out を実施する． 10) 糖尿病治療薬以外の併用禁止薬をスクリーニング日以降ベースライン日まで使用していない患者． 除外基準： 各時点までに以下の除外基準に 1 つでも該当する患者は対象から除外した． (1) スクリーニング日の除外基準 1) 1 型糖尿病，膵臓の障害により生じた糖尿病又は二次性糖尿病患者（クッシング症候群や先端肥大症など）． 2) インスリン製剤による血糖管理が必要とされる状態の患者（重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，重症感染症，手術前後，重症な外傷のある患者など）． 3) 遺伝性グルコース・ガラクトース吸収不全症又は腎性糖尿の患者． 4) 拒食症又は過食症の合併のある患者． 5) 尿路感染症を合併している患者． 6) 性器感染症を合併している患者． 7) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者． 8) コントロール不十分な高血圧症の患者（同意取得日又はスクリーニング日に当該実施医療機関で測定した安静時血圧が収縮期血圧 160 mmHg 以上，又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上の患者）． 9) 不整脈の治療を受けている患者． 10) 心室頻拍，心室細動の既往がある患者． 11) 同意取得日又はスクリーニング日の安静時標準 12 誘導心電図検査において以下の所見が認められた患者． (a) 発作性（上室性・心室・異所性心房）頻拍 (b) 房室ブロック（II・III 度） (c) 洞不全症候群（洞房ブロック，洞停止） (d) 心室細動 (e) QTc 延長（0.50 秒以上） 12) NYHA 機能分類で III 又は IV の心不全症状のある患者． 13) スクリーニング日前 6 ヶ月以内に，心筋梗塞，鬱血性心不全，不安定狭心症若しくは脳血管障害（ラクナ梗塞は除く）を発症した患者． 14) Fontaine 分類で III 又は IV の閉塞性動脈硬化症を合併している患者． 15) 重篤な糖尿病合併症を有する患者． 増殖性網膜症，第 4 期以降の糖尿病腎症又は重篤な糖尿病神経障害を合併している患者． 16) 過度の常習飲酒者：1 日平均純アルコール 60 g 以上を毎日摂取している患者（日本酒 3 合，焼酎 1 合，ビール中瓶 3 本，ウイスキー・ブランデーダブル 3 杯，ワイン グラス 5 杯）．

表 2.7.6.5－1　試験方法（3／8）

項目	内容
対象（つづき）	17) 重篤な（例えば，入院加療が必要又は手術適応となる）肝疾患，腎疾患を合併している患者. 18) 同意取得日の eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者．ただし，同意取得日とスクリーニング日が同日の場合は本基準を適用しない. 19) 同意取得日の AST，ALT が基準範囲上限の 2.5 倍を超える患者．ただし，同意取得日とスクリーニング日が同日の場合は本基準を適用しない. 20) 悪性腫瘍を合併している患者又は悪性腫瘍の既往がある患者．ただし，悪性腫瘍の既往があっても 5 年以上再発がみられない患者（抗がん剤を投与していた場合は最終投与から 5 年以上再発がみられない患者）は除く. 21) カナグル®錠の添付文書に記載されている禁忌に該当する患者. 22) テネリア®錠の添付文書に記載されている禁忌に該当する患者. 23) 男性及び妊娠可能な女性で，治験期間中に避妊することに同意が得られない患者. 24) 妊娠中，授乳中，妊娠している可能性のある女性患者. 25) 過去に TA-7284 治療期間用治験薬又はカナグル®錠の投与を受けた患者. 26) 極端な糖質制限の食事療法を実施している患者（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成の治験実施計画書[redacted]版より本基準を追加した.）. (2) ベースライン日の除外基準 27) ベースライン日の安静時標準 12 誘導心電図検査において以下の所見が認められた患者. (a) 発作性（上室性・心室・異所性心房）頻拍 (b) 房室ブロック（II・III 度） (c) 洞不全症候群（洞房ブロック，洞停止） (d) 心室細動 (e) QTc 延長（0.50 秒以上） 28) スクリーニング日の eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者. 29) スクリーニング日の AST，ALT が基準範囲上限の 2.5 倍を超える患者. 30) ベースライン日前 12 週（84 日）以内に他の治験に参加し治験薬を処方された患者，又は現在他の治験に参加している患者. 31) その他，治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適格であると判断した患者（スクリーニング日時点で確認した除外基準についてもその状態が継続されていることを確認する.）.

表 2.7.6.5－1　試験方法（4／8）

項目	内容
被験薬，対照薬	被験薬：MP-513 錠 20 mg，TA-7284 錠 100 mg 対照薬：該当なし
用法・用量， 投与期間	(1) 同意取得日翌日以降，ベースライン日まで：MP-513 錠 20 mg を 1 日 1 回 1 錠朝食前に水と共に経口投与した． (2) ベースライン日翌日以降，治療期間 52 週後まで：TA-7284 錠 100 mg 及び MP-513 錠 20 mg を 1 日 1 回 1 錠朝食前に水と共に経口投与した． (3) 後観察期間：MP-513 錠 20 mg を 1 日 1 回 1 錠朝食前に水と共に経口投与した．
試験期間	治療期間 52 週間，後観察期間 2 週間
評価項目	安全性： (1) 有害事象 (2) 低血糖 (3) 臨床検査値 (4) 心電図検査 (5) バイタルサイン 有効性： (1) HbA1c の変化量 (2) 空腹時血糖の変化量 (3) HbA1c 7.0%未満達成率，HbA1c 8.0%未満達成率 (4) 体重の変化量及び変化率 (5) BMI の変化量 (6) 空腹時：インスリン，C-ペプチド，プロインスリン，グルカゴン，プロインスリン／インスリン比，プロインスリン／C-ペプチド比の変化量 (7) HOMA-β，HOMA2-%B の変化量 (8) 食後：血糖，インスリン，C-ペプチド，グルカゴン，2 時間尿中グルコース排泄量，血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$，インスリン $AUC_{0\text{-}2h}$，C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$，グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$，インスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$，C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$，Incremental 血糖，Incremental インスリン，Incremental C-ペプチド，Incremental グルカゴン，血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，インスリン Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，C-ペプチド Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，グルカゴン Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，インスリン Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，C-ペプチド Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量 (9) 空腹時グリコアルブミン（以下，GA）の変化量 (10) 空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の変化量 (11) ウエスト周囲長の変化量 (12) 脂質（HDL-C，空腹時中性脂肪）の変化量及び変化率 (13) 血圧（収縮期血圧，拡張期血圧）の変化量

表 2.7.6.5－1　試験方法（5／8）

項目	内容
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.5－2 に示した.
統計手法	安全性： 安全性の解析は安全性解析対象集団を対象として行った. (1)　有害事象の要約 TA-7284 及び MP-513 併用服用開始以降から治療期間 52 週後来院後 2 週（14 日）（治療期間中止被験者は治療期間中止後 2 週）までに発現した有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，中止に至った有害事象，中止に至った副作用，死亡（転帰死亡の有害事象）が，少なくとも 1 回認められた被験者数（以下，発現被験者数），有害事象の発現件数，発現割合及び発現割合の 95%CI（Exact な方法）を算出した. (2)　個別の有害事象 TA-7284 及び MP-513 併用服用開始以降から治療期間 52 週後来院後 2 週（14 日）（治療期間中止被験者は治療期間中止後 2 週）までに発現した有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，中止に至った有害事象，中止に至った副作用について，MedDRA/J version：18.1 の SOC 及び PT で分類される個別の有害事象の発現被験者数，発現割合を算出した. 併せて，有害事象及び副作用について，発現時期別（治療期間 1 日～28 日，治療期間 29 日～56 日，治療期間 57 日～84 日，治療期間 85 日～112 日，治療期間 113 日～140 日，治療期間 141 日～168 日，治療期間 169 日～196 日，治療期間 197 日～224 日，治療期間 225 日～252 日，治療期間 253 日～280 日，治療期間 281 日～308 日，治療期間 309 日～336 日，治療期間 337 日～364 日，治療期間 365 日～）及び個別の事象に対する程度別の発現被験者数及び発現割合を算出した. (3)　注目すべき有害事象 1)　評価項目： TA-7284 及び MP-513 併用服用開始以降から治療期間 52 週後来院後 2 週（14 日）（治療期間中止被験者は治療期間中止後 2 週）までに発現した「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」，「膵炎」 2)　解析方法 安全性解析対象集団を対象として，全体及び MedDRA/J version：18.1 における SOC 別，SOC 別・PT 別の発現被験者数，発現割合及び発現件数を示した．また，曝露された人年あたりの低血糖発生率を算出した．外陰腟感染症及び男性生殖器感染症の発現割合については，該当する性別の被験者数を分母とした. 以上は，治験依頼者により取りまとめられた注目すべき有害事象に関する PT リストを用いて集計した.

表 2.7.6.5－1　試験方法（6／8）

項目	内容
統計手法 （つづき）	(4)　臨床検査 血液学的検査，血液生化学的検査，尿中アルブミン／クレアチニン比，尿検査（定性的検査項目以外）に対し評価時期別に記述統計量を算出した．各評価時期におけるベースライン日からの変化量に対しても同様に要約した．定性的な尿検査に関しては，各評価時期におけるカテゴリごとの頻度集計を行った．また，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査（定量的な尿検査は比重，pH のみ）に対しては，ベースライン日時点と TA-7284 及び MP-513 併用投与開始後の各評価時期の判定結果で構成されるシフトテーブルを作成した． (5)　バイタルサイン 血圧及び脈拍数の項目に対し評価時期別に記述統計量を算出した．ただし，血圧においては来院ごとに実施された測定値の平均値を，当該来院時の測定値とした．各評価時期におけるベースライン日からの変化量に対しても同様に要約した． (6)　安静時標準 12 誘導心電図 各評価時期における判定結果（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）ごとの頻度集計を行い，ベースライン日時点と TA-7284 及び MP-513 併用投与開始後の各評価時期の判定結果で構成されるシフトテーブルを作成した． (7)　部分集団解析 安全性解析対象集団を対象に，有害事象及び副作用について，ベースライン日における層別因子（HbA1c，同意取得年齢，性別，BMI，eGFR，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）に基づく部分集団に対して，有害事象，副作用の発現被験者数及び発現割合を算出した． 有効性： 有効性の解析は FAS を対象として行った． (1)　評価項目 1)　空腹時：血糖，インスリン，C-ペプチド，プロインスリン，グルカゴン，GA，中性脂肪，尿中グルコース／クレアチニン比，プロインスリン／インスリン比，プロインスリン／C-ペプチド比 食後：血糖，インスリン，C-ペプチド，グルカゴン，2 時間尿中グルコース排泄量，血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$，インスリン $AUC_{0\text{-}2h}$，C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$，グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$，インスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$，C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$，Incremental 血糖，Incremental インスリン，Incremental C-ペプチド，Incremental グルカゴン，血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，インスリン Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，C-ペプチド Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，グルカゴン Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，インスリン Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$，C-ペプチド Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$

表 2.7.6.5－1　試験方法（7／8）

項目	内容
統計手法 （つづき）	2) その他：HbA1c，HbA1c 7.0%未満達成率，HbA1c 8.0%未満達成率，体重，BMI，ウエスト周囲長，HOMA-β，HOMA2-%B，HDL-C，血圧（収縮期血圧，拡張期血圧） (2) 解析方法 1) 実測値，変化量又は変化率の記述統計量 各評価時期及び治療期間終了時※（食事負荷試験における評価指標を除く）における各評価項目の実測値について，記述統計量を算出した．併せて各評価時期におけるベースライン日からの変化量又は変化率について，記述統計量と平均値の 95%CI を算出した． ※治療期間終了時の集計には，治療期間 52 週後のデータを採用した．ただし，治療期間 52 週後のデータが欠値の場合は，LOCF 法により，その直前の評価時期として採用された値を治療期間終了時として採用した． 2) 治療期間終了時の HbA1c 7.0%未満達成率及び HbA1c 8.0%未満達成率の解析 治療期間終了時における HbA1c 値の 7.0%未満及び 7.0%以上の各被験者数，HbA1c 7.0%未満達成率，その 95%CI（F 分布に基づく）を算出した．なお，HbA1c 7.0%未満達成率の算出には以下の式を用いた． HbA1c 7.0%未満達成率＝（HbA1c 値が 7.0%未満の被験者数／各解析対象集団に含まれる被験者数）×100 ただし，ベースライン日の HbA1c 値が 7.0%未満の被験者は解析対象に含めなかった． 同様に治療期間終了時における HbA1c 8.0%未満達成率についても解析を実施した． (3) 有効性に関する推移図 HbA1c の変化量，空腹時血糖の変化量，収縮期血圧の変化量，拡張期血圧の変化量，体重の変化率に関して，平均値とその SD で要約した推移図を作成した． また，食事負荷試験における血糖，C-ペプチド，グルカゴン，Incremental 血糖，Incremental C-ペプチド，Incremental グルカゴンについて投与時期ごとに平均値とその SD で要約した推移図を作成した． (4) 多施設共同試験 施設別の解析は施設別の治療期間終了時におけるベースライン日からの HbA1c 変化量について，記述統計量，平均値の 95%CI を算出した． (5) 部分集団解析 FAS を対象として，HbA1c，空腹時血糖，体重，収縮期血圧及び拡張期血圧の評価項目ごとにベースライン日の層別因子に基づく部分集団に対して，解析を行った．治療期間終了時におけるベースライン日からの変化量又は変化率について，記述統計量，平均値の 95%CI を算出した．

表 2.7.6.5－1　試験方法（8／8）

項目	内容
試験実施施設	24 施設
試験実施期間	2014 年 8 月 19 日（最初の被験者の同意取得日）～2016 年 2 月 26 日（最後の被験者の最終規定観察日）

表 2.7.6.5－2　検査・観察スケジュール

時期 / 項目	※1 同意取得日	スクリーニング日	治療期間前脱落時	ベースライン日	治療期間 4週後	8週後	12週後	16週後	20週後	24週後	28週後	32週後	36週後	40週後	44週後	48週後	52週後	中止時	※2 後観察期間 2[f]週後	追跡調査
VISIT番号	0	1	-	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	-	16	-
評価期間				52週間															2週間	
同意取得	○																			
被験者背景	○	○		○																
TA-7284投与*				←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→			
MP-513投与*	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		→	
治験薬服用状況調査		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
身長				○																
体重				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
ウエスト周囲長				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
妊娠検査※3	○		○	○						○							○	○		
臨床検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		●
尿中アルブミン／クレアチニン比	○	○	○	○	○	○	○			○			○				○	○		●
バイタルサイン	○[a]	○[a]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		●
安静時標準12誘導心電図	○	○	○	○			○			○			○				○	○		●
HbA1c		○[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
空腹時血糖		○[e]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
空腹時 インスリン, C-ペプチド, プロインスリン, GA				○	○	○	○			○			○				○			
空腹時 グルカゴン				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
空腹時尿中グルコース／クレアチニン比				○	○		○			○			○				○			
HDL-C, 空腹時中性脂肪	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
食事負荷試験				○						○							○			
食事療法，運動療法調査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
併用薬剤調査				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●
有害事象調査	○[b]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●
低血糖調査（血糖自己測定，低血糖症状調査票）	○[b,c]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●

○：必須項目　　●：必要な場合実施

a)：収縮期血圧 160 mmHg 未満，拡張期血圧 100 mmHg 未満の患者

b)：同意取得日翌日より実施

c)：血糖自己測定・低血糖症状調査票記載の指導

d)：HbA1c 7.0%以上 10.5%未満の患者

e)：270 mg/dL 以下の患者

f)：治療期間前脱落時は実施不要

*：1 回目の服用は，初回処方の翌日に行った

※1: 食事療法・運動療法（合併症のため不可能な場合はその限りではない）に加えて一定用法・用量の MP-513 錠又はテネリア®錠投与（1 日 1 回 20 mg）をベースライン日前 12 週（84 日）以上実施中の患者は，同意取得日とスクリーニング日が同日でも可とした

※2：TA-7284 の最終投与後 2 週（14 日）｛中止被験者は中止日後 2 週（14 日）｝までに発現した有害事象及び低血糖を本治験の集計に加えた．なお，TA-7284 の投与は行わないこととした

※3：妊娠検査は妊娠可能な女性のみ実施した

GA：グリコアルブミン

5.3.5.2—1　表 9.5.1—1 より引用（一部改変）

2.7.6.5.2　要約

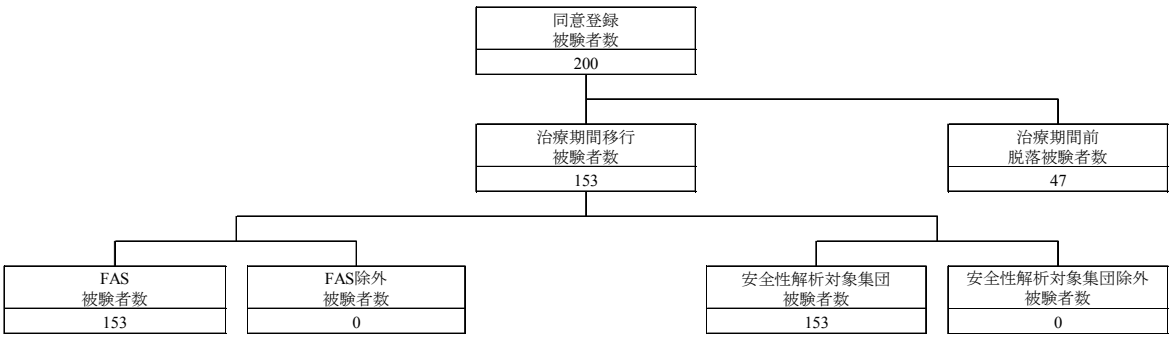
2.7.6.5.2.1　被験者の内訳

各解析対象集団に含まれる被験者の内訳を図 2.7.6.5－1 に示した.

同意登録被験者数は 200 名，うち 47 名が治療期間前に脱落し，153 名が治療期間に移行した.

治療期間移行被験者の治験中止理由を表 2.7.6.5－3 に示した.

治療期間移行後に治験を中止した被験者は 11 名（7.2%）であり，142 名（92.8%）は治験を完了した．治験を中止した被験者の中止理由は，「有害事象等の発現のため，治験責任（分担）医師が治験の継続を困難と判断したため」が 6 名，「被験者より中止の申し入れがあったため」が 2 名，「本治験の対象として明らかに不適格であることが判明したため」，「治療期間中に心筋梗塞，鬱血性心不全，不安定狭心症若しくは脳血管障害（ラクナ梗塞は除く）が発現したため」及び「その他，治験責任（分担）医師が治験を中止すべきであると判断したため」が各 1 名であった.



FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.5－1　各解析対象集団に含まれる被験者の内訳

5.3.5.2—1　図 10.1－1 より引用

表 2.7.6.5－3　治療期間移行被験者の治験中止理由

中止理由		計
(1)	被験者より中止の申し入れがあったため	2
(2)	本治験の対象として明らかに不適格であることが判明したため	1
(3)	有害事象等の発現のため，治験責任(分担)医師が治験の継続を困難と判断したため	6
(4)	原疾患の悪化のため，治験責任(分担)医師が治験の継続を困難と判断したため	0
(5)	妊娠していることが判明したため	0
(6)	治療期間中にHbA1cが10.5%以上となり，かつベースライン日のHbA1cとの差で1.5%以上上昇したため	0
(7)	治療期間中の空腹時血糖が，ベースライン日との差で100 mg/dL以上上昇したため	0
(8)	治療期間中に腸閉塞が発現したため	0
(9)	治療期間中に治療が必要とされる不整脈が発現したため	0
(10)	治療期間中にNYHA機能分類でIII又はIVの心不全症状が発現したため	0
(11)	治療期間中に心筋梗塞，鬱血性心不全，不安定狭心症若しくは脳血管障害（ラクナ梗塞は除く）が発現したため	1
(12)	治療期間中に実施した心電図検査において以下の所見を認めたため 発作性（上室性・心室・異所性心房）頻拍，房室ブロック（II・III度），洞不全症候群（洞房ブロック，洞停止），心室細動，QTc延長（0.50秒以上かつベースライン日との差で0.06秒以上延長）	0
(13)	被験者の都合により来院がなく，治験継続（必要な観察・検査を含む）が実施不可能となることが判明したため	0
(14)	その他，治験責任（分担）医師が治験を中止すべきであると判断したため	1
計		11

5.3.5.2―1　表 10.1－2 より引用

2.7.6.5.2.2　被験者背景

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5－4 に示した．なお，FAS は安全性解析対象集団と同じであったため，FAS に対する被験者背景は示さなかった．

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，ビグアナイド薬の 31 名（20.3%）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 2.7.6.5－4　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（1／3）

		(N=153)
性別	被験者数	153
	男性	108(70.6)
	女性	45(29.4)
年齢	被験者数	153
（同意取得日）	カテゴリー　n(%)	
(歳)	＜ 65	119(77.8)
	65 ≦	34(22.2)
	＜ 75	148(96.7)
	75 ≦	5(3.3)
	平均値	56.1
	標準偏差	10.4
	中央値	57.0
	範囲	(30, 85)
2型糖尿病の	被験者数	153
罹病期間	カテゴリー　n(%)	
(年)	＜ 1	6(3.9)
	1 ≦　＜ 5	35(22.9)
	5 ≦	112(73.2)
	平均値	9.07
	標準偏差	5.55
	中央値	7.70
	範囲	(0.2, 27.7)
身長	被験者数	153
（ベースライン日）	平均値	164.58
(cm)	標準偏差	9.12
	中央値	163.70
	範囲	(130.0, 184.9)
体重	被験者数	153
（ベースライン日）	平均値	72.12
(kg)	標準偏差	14.87
	中央値	69.80
	範囲	(43.4, 121.2)
BMI	被験者数	153
（ベースライン日）	カテゴリー　n(%)	
(kg/m^2)	＜ 25	61(39.9)
	25 ≦	92(60.1)
	＜ 30	122(79.7)
	30 ≦	31(20.3)
	平均値	26.52
	標準偏差	4.47
	中央値	25.90
	範囲	(16.5, 46.9)
ウエスト周囲長	被験者数	153
（ベースライン日）	カテゴリー　n(%)	
(cm)	男性）　＜ 85	29(19.0)
	85 ≦	79(51.6)
	女性）　＜ 90	19(12.4)
	90 ≦	26(17.0)
	平均値	92.76
	標準偏差	11.38
	中央値	91.60
	範囲	(64.5, 144.0)
運動療法	n(%)　なし	4(2.6)
	あり	149(97.4)

BMI：body mass index，eGFR：推算糸球体ろ過量，HOMA：homeostasis model assessment，
DPP-4：ジペプチジルペプチダーゼ 4，SGLT：ナトリウムーグルコース共輸送体，
GLP-1：グルカゴン様ペプチド-1
5.3.5.2―1　表 11.2―1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.5－4　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（2／3）

				(N=153)
飲酒状況		n(%)	なし	58(37.9)
			あり	95(62.1)
喫煙状況		n(%)	なし	75(49.0)
			あり	34(22.2)
			過去に喫煙していた	44(28.8)
wash-outした糖尿病治療薬	wash-out	n(%)	なし	99(64.7)
			あり	54(35.3)
	インスリン製剤	n(%)	なし	153(100.0)
			あり	0
	スルホニル尿素薬	n(%)	なし	142(92.8)
			あり	11(7.2)
	チアゾリジン薬	n(%)	なし	150(98.0)
			あり	3(2.0)
	グリニド薬	n(%)	なし	145(94.8)
			あり	8(5.2)
	α-グルコシダーゼ阻害薬	n(%)	なし	147(96.1)
			あり	6(3.9)
	ビグアナイド薬	n(%)	なし	122(79.7)
			あり	31(20.3)
	DPP-4阻害薬	n(%)	なし	128(83.7)
			あり	25(16.3)
	SGLT2阻害薬	n(%)	なし	152(99.3)
			あり	1(0.7)
	GLP-1受容体作動薬	n(%)	なし	149(97.4)
			あり	4(2.6)
糖尿病合併症	合併症	n(%)	なし	85(55.6)
			あり	68(44.4)
	網膜症	n(%)	なし	129(84.3)
			あり	24(15.7)
	神経障害	n(%)	なし	137(89.5)
			あり	16(10.5)
	腎症	n(%)	なし	102(66.7)
			あり	51(33.3)
糖尿病合併症以外の合併症	高血圧	n(%)	なし	64(41.8)
			あり	89(58.2)
	脂質異常症	n(%)	なし	25(16.3)
			あり	128(83.7)
HbA1c（ベースライン日）(%)		被験者数		153
		カテゴリー　n(%)		
		＜ 8.0		77(50.3)
		8.0 ≦ ＜ 9.0		49(32.0)
		9.0 ≦		27(17.6)
		平均値		8.14
		標準偏差		0.94
		中央値		7.90
		範囲		(6.1, 10.9)

BMI：body mass index，eGFR：推算糸球体ろ過量，HOMA：homeostasis model assessment，
DPP-4：ジペプチジルペプチダーゼ 4，SGLT：ナトリウムーグルコース共輸送体，
GLP-1：グルカゴン様ペプチド-1
5.3.5.2—1　表 11.2—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.5－4　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（3／3）

		(N=153)
空腹時血糖 （ベースライン日） (mg/dL)	被験者数 カテゴリー　n(%) ＜ 110 110 ≦ ＜ 160 160 ≦ ＜ 200 200 ≦	153 1(0.7) 53(34.6) 55(35.9) 44(28.8)
	平均値 標準偏差 中央値 範囲	177.3 34.8 174.0 (103, 281)
空腹時C-ペプチド （ベースライン日） (ng/mL)	被験者数 平均値 標準偏差 中央値 範囲	153 1.78 0.85 1.60 (0.6, 4.7)
空腹時インスリン （ベースライン日） (μU/mL)	被験者数 平均値 標準偏差 中央値 範囲	148 10.673 7.494 8.585 (0.92, 43.93)
空腹時プロインスリン （ベースライン日） (pmol/L)	被験者数 平均値 標準偏差 中央値 範囲	153 11.89 10.14 9.10 (1.7, 64.4)
HOMA-β （ベースライン日） (%)	被験者数 平均値 標準偏差 中央値 範囲	148 36.21 29.32 28.80 (2.2, 225.9)
HOMA2-%B （ベースライン日） (%)	被験者数 平均値 標準偏差 中央値 範囲	153 34.90 16.52 32.00 (9.5, 96.5)
HOMA-R （ベースライン日）	被験者数 平均値 標準偏差 中央値 範囲	148 4.76 3.59 3.60 (0.5, 18.7)
eGFR （ベースライン日） (mL/min/1.73m^2)	被験者数 カテゴリー　n(%) ＜ 60 60 ≦ ＜ 90 90 ≦	153 6(3.9) 83(54.2) 64(41.8)
	平均値 標準偏差 中央値 範囲	86.7 19.2 85.0 (35, 150)

BMI：body mass index，eGFR：推算糸球体ろ過量，HOMA：homeostasis model assessment，
DPP-4：ジペプチジルペプチダーゼ 4，SGLT：ナトリウムーグルコース共輸送体，
GLP-1：グルカゴン様ペプチド-1
5.3.5.2—1　表 11.2—1 より引用（一部改変）

2.7.6.5.2.3　有効性評価

(1) HbA1c の変化量

各評価時期におけるベースライン日からの HbA1c の変化量を表 2.7.6.5－5 に，経時推移を図 2.7.6.5－2 に示した．

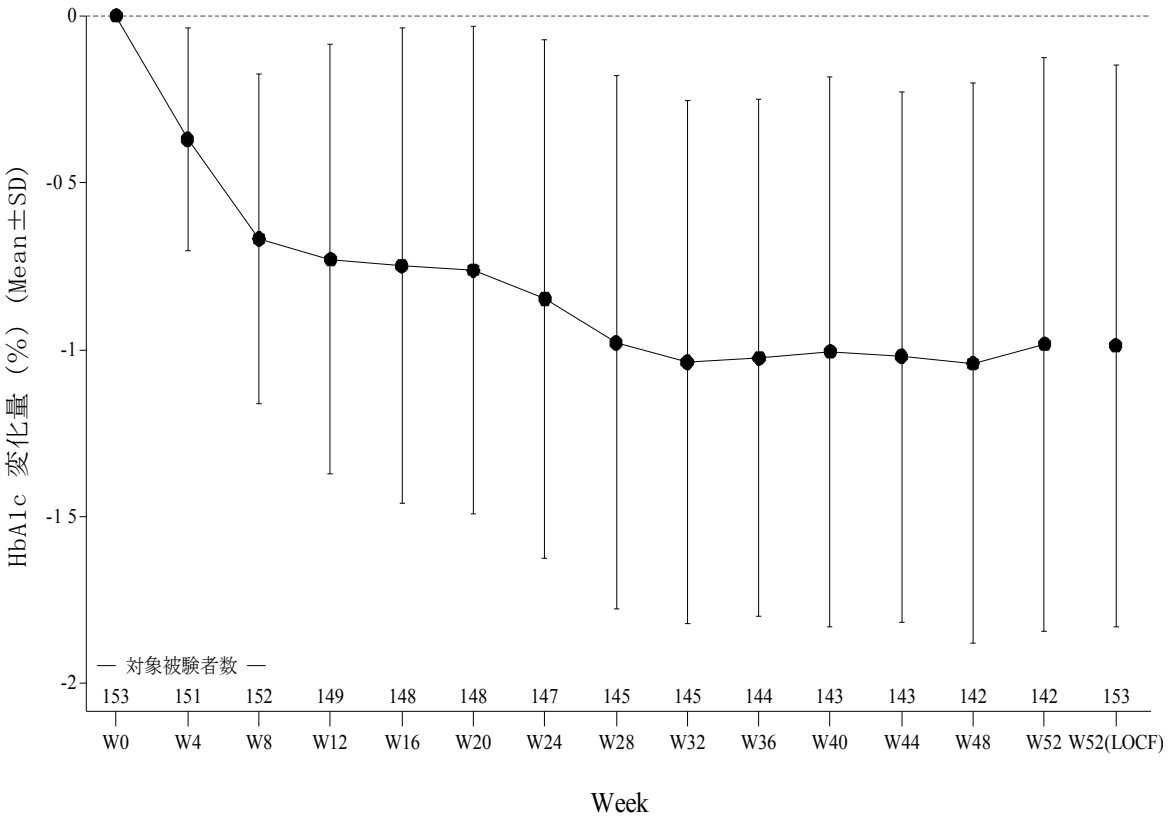
治療期間終了時におけるベースライン日からの HbA1c の変化量（平均値±SD）は -0.99±0.84%であり，95%CI は -1.12～-0.85%であった（95%CI は 0 を含まなかった）．

HbA1c は 12 週後まで経時的に低下し，その後は 52 週後まで維持した．

表 2.7.6.5－5　各評価時期における HbA1c の変化量（FAS）

HbA1c (%)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	153	8 14	0 94	6 1	7 90	10 9	-	-	-	-	-	-	-
W4	151	7 77	0 88	5 9	7 60	10 6	8 14 (0 94)	-0 37	0 33	-1 3	-0 30	0 7	(-0 42, -0 32)
W8	152	7 47	0 74	5 8	7 30	10 2	8 13 (0 94)	-0 67	0 49	-2 1	-0 60	0 4	(-0 75, -0 59)
W12	149	7 38	0 76	5 7	7 30	11 9	8 11 (0 93)	-0 73	0 64	-2 7	-0 70	1 1	(-0 83, -0 62)
W16	148	7 37	0 72	5 9	7 30	11 1	8 12 (0 93)	-0 75	0 71	-3 1	-0 70	0 8	(-0 87, -0 63)
W20	148	7 35	0 70	6 0	7 20	10 4	8 12 (0 93)	-0 76	0 73	-3 3	-0 70	0 8	(-0 88, -0 64)
W24	147	7 27	0 73	6 0	7 10	10 4	8 12 (0 93)	-0 85	0 78	-3 5	-0 70	0 5	(-0 97, -0 72)
W28	145	7 13	0 74	5 8	7 00	10 4	8 11 (0 94)	-0 98	0 80	-3 6	-0 90	0 6	(-1 11, -0 85)
W32	145	7 07	0 72	5 7	6 90	10 3	8 11 (0 94)	-1 04	0 78	-3 7	-0 90	0 6	(-1 17, -0 91)
W36	144	7 09	0 73	5 6	7 00	10 5	8 11 (0 94)	-1 03	0 77	-3 7	-1 00	0 7	(-1 15, -0 90)
W40	143	7 11	0 74	5 3	7 00	10 6	8 11 (0 94)	-1 01	0 82	-4 0	-0 90	0 8	(-1 14, -0 87)
W44	143	7 08	0 75	5 6	7 00	10 8	8 10 (0 93)	-1 02	0 79	-3 5	-0 90	0 7	(-1 15, -0 89)
W48	142	7 07	0 72	5 4	6 90	10 8	8 11 (0 94)	-1 04	0 84	-3 7	-0 90	0 8	(-1 18, -0 90)
W52	142	7 12	0 77	5 2	7 00	10 9	8 11 (0 94)	-0 98	0 86	-3 8	-0 90	1 0	(-1 13, -0 84)
W52(LOCF)	153	7 15	0 76	5 2	7 00	10 9	8 14 (0 94)	-0 99	0 84	-3 8	-0 90	1 0	(-1 12, -0 85)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.2―1　表 11.4.1－1 より引用



W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後，SD：標準偏差
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward

図 2.7.6.5－2　HbA1c 変化量の経時推移（FAS）

5.3.5.2—1　図 11.4.1－1 より引用

(2)　空腹時血糖の変化量

各評価時期におけるベースライン日からの空腹時血糖の変化量を表 2.7.6.5－6 に，経時推移を図 2.7.6.5－3 に示した．

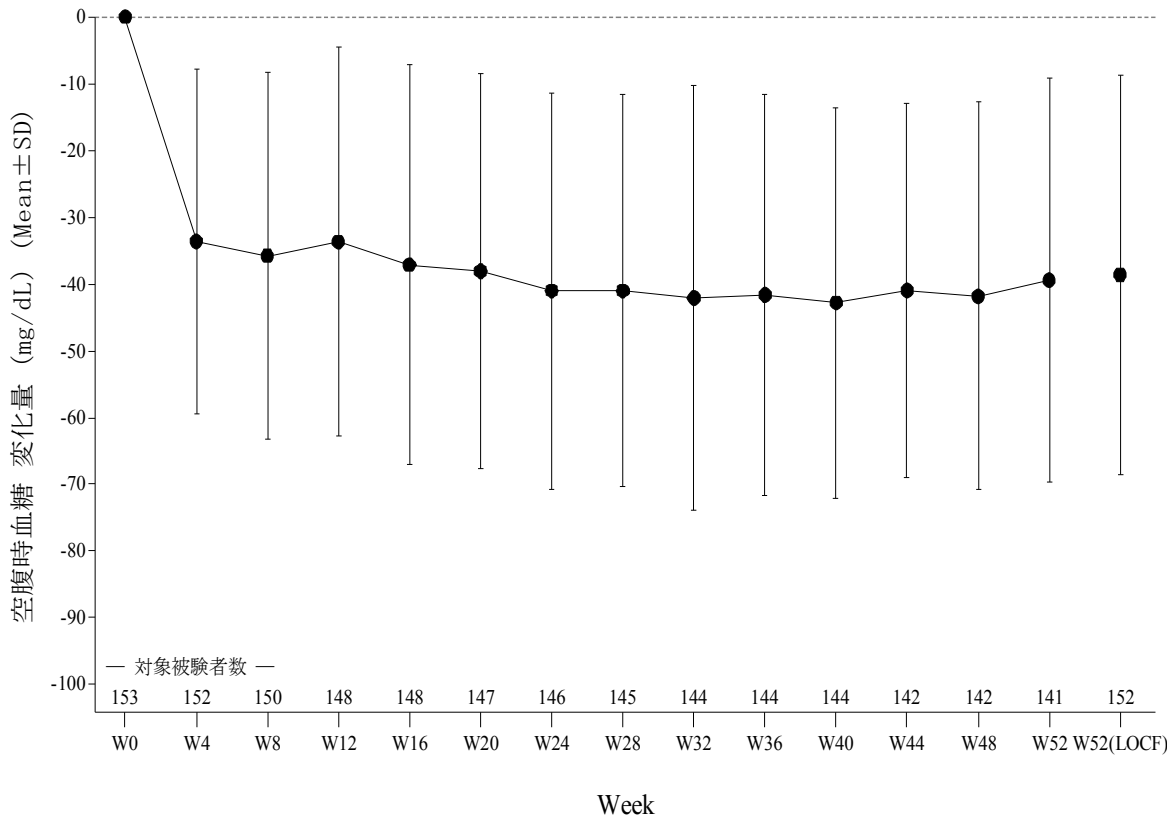
治療期間終了時におけるベースライン日からの空腹時血糖の変化量（平均値±SD）は -38.6±29.8 mg/dL であり，95%CI は -43.4～-33.9 mg/dL であった（95%CI は 0 を含まなかった）．

空腹時血糖は 4 週後に低下し，その後は 52 週後まで維持した．

表 2.7.6.5－6　各評価時期における空腹時血糖の変化量（FAS）

空腹時血糖 (mg/dL)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	153	177 3	34 8	103	174 0	281	-	-	-	-	-	-	-
W4	152	143 4	23 3	88	143 5	206	177 1 (34 8)	-33 6	25 8	-137	-33 0	28	(-37 7, -29 5)
W8	150	141 2	22 0	86	139 0	236	177 0 (34 9)	-35 8	27 4	-126	-34 0	19	(-40 2, -31 4)
W12	148	143 1	26 4	88	141 0	259	176 8 (34 5)	-33 7	29 1	-128	-32 0	44	(-38 4, -29 0)
W16	148	140 0	22 0	94	139 0	223	177 1 (34 9)	-37 1	29 9	-158	-35 5	24	(-42 0, -32 3)
W20	147	138 9	23 9	85	136 0	231	177 0 (35 0)	-38 1	29 6	-144	-34 0	20	(-42 9, -33 2)
W24	146	135 7	22 4	83	133 5	221	176 7 (35 0)	-41 0	29 7	-133	-40 0	21	(-45 9, -36 2)
W28	145	135 6	22 5	93	134 0	216	176 7 (35 2)	-41 1	29 3	-150	-40 0	14	(-45 9, -36 3)
W32	144	134 5	21 4	90	131 0	221	176 6 (35 3)	-42 1	31 7	-161	-41 0	59	(-47 3, -36 9)
W36	144	135 0	21 0	89	135 5	194	176 6 (35 3)	-41 6	30 1	-154	-38 5	42	(-46 6, -36 7)
W40	144	133 8	22 6	88	132 0	201	176 6 (35 3)	-42 8	29 3	-164	-43 0	17	(-47 7, -38 0)
W44	142	135 3	22 3	90	134 0	208	176 3 (35 4)	-41 0	28 0	-135	-39 5	25	(-45 6, -36 3)
W48	142	134 2	22 3	88	132 0	205	176 0 (35 1)	-41 8	29 0	-141	-39 5	55	(-46 7, -37 0)
W52	141	137 3	23 1	80	135 0	208	176 7 (35 4)	-39 5	30 3	-145	-38 0	86	(-44 5, -34 4)
W52(LOCF)	152	138 4	23 3	80	136 0	208	177 1 (34 8)	-38 6	29 8	-145	-37 0	86	(-43 4, -33 9)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.2—1　表 11.4.1—2 より引用



W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後，SD：標準偏差
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward

図 2.7.6.5－3　空腹時血糖変化量の経時推移（FAS）

5.3.5.2—1　図 11.4.1—2 より引用

(3)　HbA1c 7.0%未満達成率，HbA1c 8.0%未満達成率

治療期間終了時に糖尿病合併症予防のための目標値である HbA1c 7.0%未満に到達した被験者の割合を表 2.7.6.5－7 に，治療強化が困難な際の目標値である HbA1c 8.0%未満に到達した被験者の割合を表 2.7.6.5－8 に示した．

ベースライン日の HbA1c が 7.0%以上の被験者の治療期間終了時における HbA1c 7.0%未満達成率は 43.75%（63／144 名），ベースライン日の HbA1c が 8.0%以上の被験者の治療期間終了時における HbA1c 8.0%未満達成率は 72.37%（55／76 名）であった．

表 2.7.6.5－7　HbA1c 7.0%未満達成率（FAS）

評価時期※2	解析対象被験者数	HbA1c 7.0%未満被験者数	HbA1c 7.0%以上被験者数	HbA1c7.0%達成率
				推定値(95%信頼区間※1)
W52(LOCF)	144	63	81	43.75 (35.51 , 52.26)

HbA1c 7.0%達成率：HbA1c 値が 7.0%未満の被験者数の割合
※ ベースライン日の HbA1c が 7.0%未満の被験者は解析対象から除く
※1　F 分布に基づく 95%信頼区間
※2　W52：治療期間 52 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.2―1　表 11.4.1―3 より引用

表 2.7.6.5－8　HbA1c 8.0%未満達成率（FAS）

評価時期※2	解析対象被験者数	HbA1c 8.0%未満被験者数	HbA1c 8.0%以上被験者数	HbA1c8.0%達成率
				推定値(95%信頼区間※1)
W52(LOCF)	76	55	21	72.37 (60.91 , 82.01)

HbA1c 8.0%達成率：HbA1c 値が 8.0%未満の被験者数の割合
※ ベースライン日の HbA1c が 8.0%未満の被験者は解析対象から除く
※1　F 分布に基づく 95%信頼区間
※2　W52：治療期間 52 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.2―1　表 11.4.1―4 より引用

(4)　体重の変化量及び変化率

各評価時期における体重の変化量及び変化率を表 2.7.6.5－9 及び表 2.7.6.5－10 に，体重変化率の経時推移を図 2.7.6.5－4 に示した．

治療期間終了時におけるベースライン日からの体重の変化量（平均値±SD）は -2.86±3.46 kg，変化率は -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（それぞれの 95%CI は 0 を含まなかった）．

体重は 20 週後まで経時的に減少し，その後は 52 週後まで維持した．

表 2.7.6.5－9　各評価時期における体重の変化量（FAS）

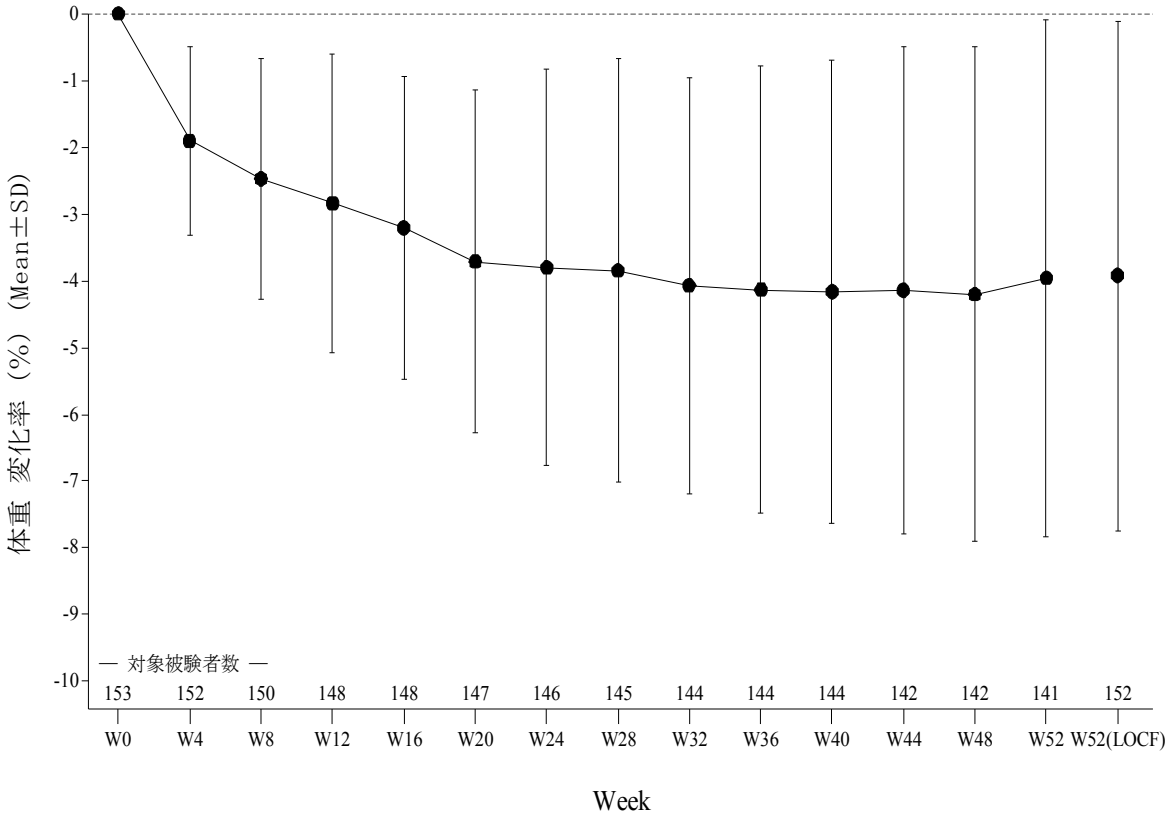
体重 (kg)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	153	72 12	14 87	43 4	69 80	121 2	-	-	-	-	-	-	-
W4	152	70 72	14 76	42 4	68 65	118 5	72 08 (14 91)	-1 35	1 07	-7 5	-1 25	1 1	(-1 53, -1 18)
W8	150	70 28	14 77	42 2	68 20	117 3	72 04 (14 98)	-1 76	1 37	-6 3	-1 60	2 0	(-1 98, -1 54)
W12	148	70 13	14 79	41 2	68 30	117 2	72 17 (15 04)	-2 03	1 67	-8 3	-1 80	2 1	(-2 31, -1 76)
W16	148	69 82	14 86	41 5	67 45	116 9	72 10 (15 06)	-2 28	1 67	-10 9	-2 00	2 4	(-2 55, -2 01)
W20	147	69 45	14 91	41 2	67 20	114 8	72 07 (15 10)	-2 63	1 90	-12 4	-2 50	1 6	(-2 94, -2 32)
W24	146	69 44	14 82	40 9	66 80	114 7	72 16 (15 12)	-2 72	2 23	-13 9	-2 70	2 8	(-3 09, -2 36)
W28	145	69 46	14 89	40 7	67 20	114 3	72 21 (15 16)	-2 75	2 40	-14 6	-2 40	3 4	(-3 14, -2 35)
W32	144	69 40	14 81	40 6	67 30	114 9	72 32 (15 15)	-2 92	2 47	-16 3	-2 65	3 0	(-3 33, -2 51)
W36	144	69 33	14 71	39 8	67 40	113 8	72 32 (15 15)	-2 99	2 78	-21 2	-2 55	3 1	(-3 45, -2 53)
W40	144	69 28	14 57	40 6	67 20	114 9	72 32 (15 15)	-3 04	2 99	-24 4	-2 55	3 7	(-3 53, -2 54)
W44	142	69 13	14 60	40 6	67 15	115 9	72 14 (15 15)	-3 01	3 22	-28 2	-2 60	2 7	(-3 55, -2 48)
W48	142	69 23	14 54	40 8	67 80	114 5	72 31 (15 25)	-3 08	3 36	-29 6	-2 60	2 3	(-3 64, -2 52)
W52	141	69 29	14 59	40 0	67 20	114 3	72 20 (15 28)	-2 91	3 55	-31 7	-2 30	2 6	(-3 50, -2 32)
W52(LOCF)	152	69 21	14 31	40 0	67 20	114 3	72 08 (14 91)	-2 86	3 46	-31 7	-2 30	2 6	(-3 42, -2 31)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.2―1　表 11.4.1―5 より引用

表 2.7.6.5－10　各評価時期における体重の変化率（FAS）

体重 (kg)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化率						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	153	72 12	14 87	43 4	69 80	121 2	-	-	-	-	-	-	-
W4	152	70 72	14 76	42 4	68 65	118 5	72 08 (14 91)	-1 91	1 41	-7 3	-1 84	1 3	(-2 13, -1 68)
W8	150	70 28	14 77	42 2	68 20	117 3	72 04 (14 98)	-2 47	1 81	-7 8	-2 40	2 7	(-2 76, -2 18)
W12	148	70 13	14 79	41 2	68 30	117 2	72 17 (15 04)	-2 84	2 24	-10 4	-2 45	3 1	(-3 21, -2 48)
W16	148	69 82	14 86	41 5	67 45	116 9	72 10 (15 06)	-3 21	2 27	-13 7	-2 87	3 2	(-3 58, -2 84)
W20	147	69 45	14 91	41 2	67 20	114 8	72 07 (15 10)	-3 71	2 57	-15 6	-3 48	2 8	(-4 13, -3 29)
W24	146	69 44	14 82	40 9	66 80	114 7	72 16 (15 12)	-3 80	2 97	-17 5	-3 83	4 8	(-4 29, -3 32)
W28	145	69 46	14 89	40 7	67 20	114 3	72 21 (15 16)	-3 85	3 17	-18 3	-3 94	5 9	(-4 37, -3 33)
W32	144	69 40	14 81	40 6	67 30	114 9	72 32 (15 15)	-4 07	3 11	-18 7	-4 08	5 2	(-4 58, -3 56)
W36	144	69 33	14 71	39 8	67 40	113 8	72 32 (15 15)	-4 13	3 35	-18 7	-3 82	5 3	(-4 68, -3 58)
W40	144	69 28	14 57	40 6	67 20	114 9	72 32 (15 15)	-4 16	3 47	-21 6	-3 66	6 3	(-4 74, -3 59)
W44	142	69 13	14 60	40 6	67 15	115 9	72 14 (15 15)	-4 15	3 65	-24 9	-3 67	3 6	(-4 75, -3 54)
W48	142	69 23	14 54	40 8	67 80	114 5	72 31 (15 25)	-4 20	3 70	-26 2	-3 78	3 4	(-4 82, -3 59)
W52	141	69 29	14 59	40 0	67 20	114 3	72 20 (15 28)	-3 96	3 87	-28 0	-3 38	4 5	(-4 60, -3 31)
W52(LOCF)	152	69 21	14 31	40 0	67 20	114 3	72 08 (14 91)	-3 92	3 81	-28 0	-3 34	4 5	(-4 53, -3 31)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.2―1　表 11.4.1―6 より引用



W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後，SD：標準偏差
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward

図 2.7.6.5－4　体重変化率の経時推移（FAS）

5.3.5.2—1　図 11.4.1—3 より引用

(5)　空腹時インスリンの変化量

各評価時期におけるベースライン日からの空腹時インスリンの変化量を表 2.7.6.5－11 に示した.

治療期間終了時におけるベースライン日からの空腹時インスリンの変化量（平均値±SD）は -3.027±4.136 μU/mL であり，95%CI は -3.701～-2.353 μU/mL であった（95%CI は 0 を含まなかった）.

表 2.7.6.5－11　各評価時期における空腹時インスリンの変化量（FAS）

空腹時インスリン (μU/mL)	被験者数	測定値					ベースラインからの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	148	10 673	7 494	0 92	8 585	43 93	-	-	-	-	-	-	-
W4	147	8 573	7 201	0 43	6 160	41 13	10 561 (7 539)	-2 223	4 718	-18 62	-1 780	28 51	(-3 003, -1 443)
W8	141	8 257	6 795	0 54	6 000	48 93	10 680 (7 585)	-2 480	3 614	-12 44	-1 820	6 86	(-3 088, -1 871)
W12	139	8 423	6 527	0 66	6 110	42 86	10 769 (7 565)	-2 353	4 153	-18 85	-1 840	22 37	(-3 063, -1 644)
W24	143	7 782	6 420	0 78	5 700	36 72	10 358 (7 243)	-2 603	4 129	-17 48	-1 870	16 23	(-3 298, -1 908)
W36	137	8 336	6 578	0 85	6 180	35 40	10 451 (7 259)	-2 319	3 681	-17 54	-1 710	7 86	(-2 950, -1 688)
W52	139	7 567	6 246	0 83	5 520	54 98	10 413 (7 288)	-2 927	4 066	-18 09	-2 060	11 05	(-3 619, -2 235)
W52(LOCF)	152	7 727	6 205	0 83	5 805	54 98	10 715 (7 502)	-3 027	4 136	-18 09	-2 070	11 05	(-3 701, -2 353)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.2―1　表 11.4.1―8 より引用

(6)　空腹時 C-ペプチドの変化量

各評価時期におけるベースライン日からの空腹時 C-ペプチドの変化量を表 2.7.6.5－12 に示した．

治療期間終了時におけるベースライン日からの空腹時 C-ペプチドの変化量（平均値±SD）は -0.28±0.52 ng/mL であり，95%CI は -0.36～-0.19 ng/mL であった（95%CI は 0 を含まなかった）．

表 2.7.6.5－12　各評価時期における空腹時 C-ペプチドの変化量（FAS）

空腹時C-ペプチド (ng/mL)	被験者数	測定値					ベースラインからの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	153	1 78	0 85	0 6	1 60	4 7	-	-	-	-	-	-	-
W4	152	1 63	0 91	0 5	1 40	5 2	1 78 (0 85)	-0 14	0 61	-2 0	-0 15	2 8	(-0 24, -0 05)
W8	150	1 59	0 82	0 5	1 40	4 3	1 77 (0 86)	-0 18	0 59	-2 8	-0 10	1 3	(-0 28, -0 08)
W12	148	1 66	0 84	0 5	1 45	4 5	1 77 (0 86)	-0 11	0 55	-2 1	-0 10	1 8	(-0 20, -0 02)
W24	146	1 51	0 82	0 5	1 30	4 3	1 76 (0 85)	-0 25	0 51	-2 0	-0 20	1 6	(-0 33, -0 16)
W36	144	1 52	0 84	0 5	1 30	6 0	1 77 (0 85)	-0 25	0 52	-2 0	-0 20	2 9	(-0 33, -0 16)
W52	141	1 48	0 73	0 5	1 20	4 6	1 76 (0 86)	-0 28	0 50	-2 3	-0 20	0 8	(-0 37, -0 20)
W52(LOCF)	152	1 50	0 74	0 5	1 30	4 6	1 78 (0 85)	-0 28	0 52	-2 3	-0 20	1 0	(-0 36, -0 19)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.2―1　表 11.4.1―9 より引用

(7)　空腹時グルカゴンの変化量

各評価時期におけるベースライン日からの空腹時グルカゴンの変化量を表 2.7.6.5－13 に示した．

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の変化量（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）．

表 2.7.6.5－13　各評価時期における空腹時グルカゴンの変化量（FAS）

空腹時グルカゴン (pg/mL)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	153	125 2	21 8	82	123 0	219	-	-	-	-	-	-	-
W4	152	125 3	26 7	82	121 5	264	125 3 (21 8)	0 1	22 0	-44	-1 0	120	(-3 5, 3 6)
W8	149	122 5	22 6	77	120 0	183	125 3 (21 9)	-2 9	19 7	-70	-3 0	46	(-6 1, 0 3)
W12	148	119 4	25 5	79	116 0	275	125 4 (21 9)	-6 0	20 1	-49	-6 0	62	(-9 3, -2 7)
W16	148	115 8	22 0	78	112 0	226	125 3 (22 0)	-9 6	18 1	-59	-11 5	45	(-12 5, -6 7)
W20	147	115 9	22 2	68	114 0	186	125 2 (22 0)	-9 4	19 5	-62	-7 0	44	(-12 5, -6 2)
W24	145	115 0	26 3	61	114 0	294	125 2 (22 1)	-10 1	23 9	-60	-11 0	123	(-14 1, -6 2)
W28	145	118 8	24 1	69	116 0	214	125 2 (22 1)	-6 4	21 9	-66	-5 0	52	(-10 0, -2 8)
W32	144	122 9	23 3	68	121 0	212	125 4 (22 0)	-2 4	20 7	-56	-2 0	49	(-5 8, 1 0)
W36	144	126 5	25 8	85	122 0	261	125 4 (22 0)	1 1	23 0	-56	2 0	90	(-2 7, 4 9)
W40	144	127 8	26 8	74	124 0	262	125 4 (22 0)	2 5	21 8	-58	1 5	84	(-1 1, 6 0)
W44	142	126 4	23 7	83	126 0	199	124 6 (20 7)	1 8	20 6	-64	3 5	61	(-1 6, 5 3)
W48	142	127 6	23 8	75	126 0	200	124 7 (20 7)	2 9	23 1	-53	1 5	69	(-0 9, 6 7)
W52	140	124 3	23 8	75	122 0	201	124 7 (20 8)	-0 5	21 2	-51	-1 0	60	(-4 0, 3 1)
W52(LOCF)	152	124 7	26 6	75	122 0	262	125 3 (21 8)	-0 6	22 1	-51	-1 0	60	(-4 1, 2 9)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.2—1　表 11.4.1—11 より引用

(8) 空腹時プロインスリン／インスリン比の変化量，空腹時プロインスリン／C-ペプチド比の変化量

各評価時期におけるベースライン日からの空腹時プロインスリン／インスリン比及び空腹時プロインスリン／C-ペプチド比の変化量を表 2.7.6.5－14 及び表 2.7.6.5－15 に示した．

治療期間終了時におけるベースライン日からの空腹時プロインスリン／インスリン比の変化量（平均値±SD）は -0.0092±0.0671 であり，95%CI は -0.0201～0.0018 であった（95%CI は 0 を含んだ）．

治療期間終了時におけるベースライン日からの空腹時プロインスリン／C-ペプチド比の変化量（平均値±SD）は -0.0047±0.0073 であり，95%CI は -0.0059～-0.0036 であった（95%CI は 0 を含まなかった）．

表 2.7.6.5－14　各評価時期における空腹時プロインスリン／インスリン比の変化量（FAS）

空腹時プロインスリン／インスリン比	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	148	0 1683	0 0842	0 030	0 1460	0 526	-	-	-	-	-	-	-
W4	147	0 1563	0 0766	0 040	0 1460	0 517	0 1686 (0 0855)	-0 0121	0 0586	-0 217	-0 0090	0 194	(-0 0217, -0 0024)
W8	141	0 1545	0 0830	0 048	0 1240	0 451	0 1659 (0 0850)	-0 0107	0 0674	-0 208	-0 0130	0 308	(-0 0220, 0 0007)
W12	139	0 1561	0 0840	0 034	0 1330	0 539	0 1659 (0 0834)	-0 0106	0 0592	-0 223	-0 0090	0 164	(-0 0207, -0 0005)
W24	143	0 1513	0 0732	0 042	0 1330	0 497	0 1676 (0 0835)	-0 0168	0 0609	-0 263	-0 0160	0 119	(-0 0271, -0 0066)
W36	136	0 1411	0 0659	0 036	0 1240	0 410	0 1676 (0 0840)	-0 0266	0 0566	-0 243	-0 0235	0 104	(-0 0363, -0 0168)
W52	139	0 1593	0 0860	0 030	0 1440	0 714	0 1677 (0 0827)	-0 0080	0 0663	-0 275	-0 0070	0 392	(-0 0193, 0 0033)
W52(LOCF)	152	0 1583	0 0853	0 030	0 1425	0 714	0 1681 (0 0845)	-0 0092	0 0671	-0 275	-0 0040	0 392	(-0 0201, 0 0018)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.2—1　表 11.4.1—12 より引用

表 2.7.6.5－15　各評価時期における空腹時プロインスリン／C-ペプチド比の変化量（FAS）

空腹時プロインスリン／C-ペプチド比	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	153	0 0196	0 0114	0 005	0 0160	0 070	-	-	-	-	-	-	-
W4	152	0 0151	0 0075	0 005	0 0130	0 048	0 0197 (0 0114)	-0 0046	0 0071	-0 031	-0 0030	0 010	(-0 0057, -0 0034)
W8	150	0 0147	0 0084	0 005	0 0130	0 072	0 0197 (0 0115)	-0 0050	0 0079	-0 034	-0 0030	0 031	(-0 0063, -0 0037)
W12	148	0 0144	0 0078	0 004	0 0120	0 059	0 0198 (0 0115)	-0 0054	0 0073	-0 036	-0 0040	0 012	(-0 0066, -0 0042)
W24	146	0 0143	0 0069	0 005	0 0130	0 046	0 0196 (0 0114)	-0 0053	0 0079	-0 043	-0 0040	0 011	(-0 0066, -0 0040)
W36	143	0 0143	0 0074	0 005	0 0130	0 060	0 0197 (0 0115)	-0 0054	0 0076	-0 041	-0 0040	0 011	(-0 0067, -0 0042)
W52	141	0 0152	0 0088	0 004	0 0130	0 066	0 0198 (0 0115)	-0 0046	0 0073	-0 042	-0 0030	0 008	(-0 0058, -0 0034)
W52(LOCF)	152	0 0150	0 0086	0 004	0 0130	0 066	0 0197 (0 0114)	-0 0047	0 0073	-0 042	-0 0030	0 008	(-0 0059, -0 0036)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.2―1　表 11.4.1―13 より引用

(9)　HOMA-β の変化量，HOMA2-%B の変化量

各評価時期におけるベースライン日からの HOMA-β 及び HOMA2-%B の変化量を表 2.7.6.5－16 及び表 2.7.6.5－17 に示した．

治療期間終了時におけるベースライン日からの HOMA-β の変化量（平均値±SD）は 1.87±15.32%であり，95%CI は -0.63～4.36%であった（95%CI は 0 を含んだ）．

治療期間終了時におけるベースライン日からの HOMA2-%B の変化量（平均値±SD）は 10.91±13.23%であり，95%CI は 8.79～13.03%であった（95%CI は 0 を含まなかった）．

表 2.7.6.5－16　各評価時期における HOMA-β の変化量（FAS）

HOMA-β (%)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	148	36 21	29 32	2 2	28 80	225 9	-	-	-	-	-	-	-
W4	147	39 14	31 65	1 8	29 80	174 2	35 66 (29 31)	2 77	18 03	-54 7	1 70	125 3	(-0 21, 5 75)
W8	141	39 68	32 93	1 8	29 00	228 8	36 57 (29 88)	2 82	15 58	-42 8	2 45	59 7	(0 19, 5 44)
W12	139	39 58	31 83	2 2	30 30	217 4	36 28 (29 39)	3 14	16 60	-51 5	1 90	94 7	(0 30, 5 97)
W24	143	40 50	33 80	2 8	29 20	208 6	35 25 (28 63)	5 04	19 28	-49 6	2 10	102 7	(1 79, 8 28)
W36	136	42 98	33 74	3 8	31 90	240 5	35 89 (29 26)	6 27	15 30	-44 8	4 35	70 2	(3 64, 8 91)
W52	139	38 33	31 07	3 5	29 10	257 0	35 45 (28 93)	2 32	15 29	-51 7	1 30	64 9	(-0 28, 4 93)
W52(LOCF)	152	38 60	30 63	3 5	29 65	257 0	36 38 (29 34)	1 87	15 32	-51 7	0 90	64 9	(-0 63, 4 36)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，HOMA：homeostasis model assessment
5.3.5.2―1　表 11.4.1―14 より引用

表 2.7.6.5－17　各評価時期における HOMA2-%B の変化量（FAS）

HOMA2-%B (%)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	153	34 90	16 52	9 5	32 00	96 5	-	-	-	-	-	-	-
W4	152	45 24	17 92	18 9	41 75	117 6	35 00 (16 53)	10 24	11 99	-28 2	9 35	50 5	(8 31, 12 16)
W8	150	46 15	19 01	15 2	42 45	116 7	35 02 (16 64)	11 13	12 72	-26 5	10 90	47 2	(9 08, 13 18)
W12	148	46 64	18 43	15 7	41 90	129 5	34 91 (16 53)	11 73	12 01	-28 8	10 60	48 7	(9 78, 13 68)
W24	146	47 62	19 12	15 3	42 80	117 1	34 89 (16 58)	12 72	12 46	-23 4	11 65	66 3	(10 68, 14 76)
W36	143	47 95	18 25	17 3	44 90	114 2	35 23 (16 59)	12 73	11 48	-16 3	11 40	49 8	(10 83, 14 62)
W52	141	46 31	17 12	15 7	44 00	100 9	34 98 (16 66)	11 34	13 35	-37 4	11 70	61 2	(9 11, 13 56)
W52(LOCF)	152	45 92	16 82	15 7	43 80	100 9	35 00 (16 53)	10 91	13 23	-37 4	11 10	61 2	(8 79, 13 03)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，HOMA：homeostasis model assessment
5.3.5.2―1　表 11.4.1―15 より引用

(10)　食後血糖の変化量，　Incremental 食後血糖の変化量

食事負荷試験における 24 週後及び 52 週後のベースライン日からの血糖及び Incremental 血糖の変化量を表 2.7.6.5－18 及び表 2.7.6.5－19 に，血糖及び Incremental 血糖の経時推移を図 2.7.6.5－5 及び図 2.7.6.5－6 に示した．

24 週後におけるベースライン日からの食事負荷 0.5, 1 及び 2 時間後の血糖の変化量（平均値±SD）は，それぞれ -50.1±37.6 mg/dL，-60.7±44.6 mg/dL 及び -63.3±50.4 mg/dL であり，95%CI はそれぞれ -56.3～-44.0 mg/dL，-68.0～-53.4 mg/dL 及び -71.5～-55.0 mg/dL であった（いずれも 95%CI は 0 を含まなかった）．

52 週後におけるベースライン日からの食事負荷 0.5, 1 及び 2 時間後の血糖の変化量（平均値±SD）は，それぞれ -50.6±39.0 mg/dL，-60.1±43.4 mg/dL 及び -60.7±55.3 mg/dL であり，95%CI はそれぞれ -57.1～-44.2 mg/dL，-67.3～-52.9 mg/dL 及び -69.9～-51.5 mg/dL であった（いずれも 95%CI は 0 を含まなかった）．

24 週後におけるベースライン日からの食事負荷 0.5，1 及び 2 時間後の Incremental 血糖の変化量（平均値±SD）は，それぞれ -9.1±22.1 mg/dL, -19.7±28.3 mg/dL 及び -22.3±33.5 mg/dL であり，95%CI はそれぞれ -12.7～-5.5 mg/dL, -24.3～-15.1 mg/dL 及び -27.7～-16.8 mg/dL であった（いずれも 95%CI は 0 を含まなかった）．

52 週後におけるベースライン日からの食事負荷 0.5，1 及び 2 時間後の Incremental 血糖の変化量（平均値±SD）は，それぞれ -11.2±23.4 mg/dL, -20.7±29.0 mg/dL 及び -21.2±39.5 mg/dL であり，95%CI はそれぞれ -15.1～-7.3 mg/dL, -25.5～-15.8 mg/dL 及び -27.8～-14.6 mg/dL であった（いずれも 95%CI は 0 を含まなかった）．

表 2.7.6.5－18　食事負荷試験における血糖の変化量（FAS）

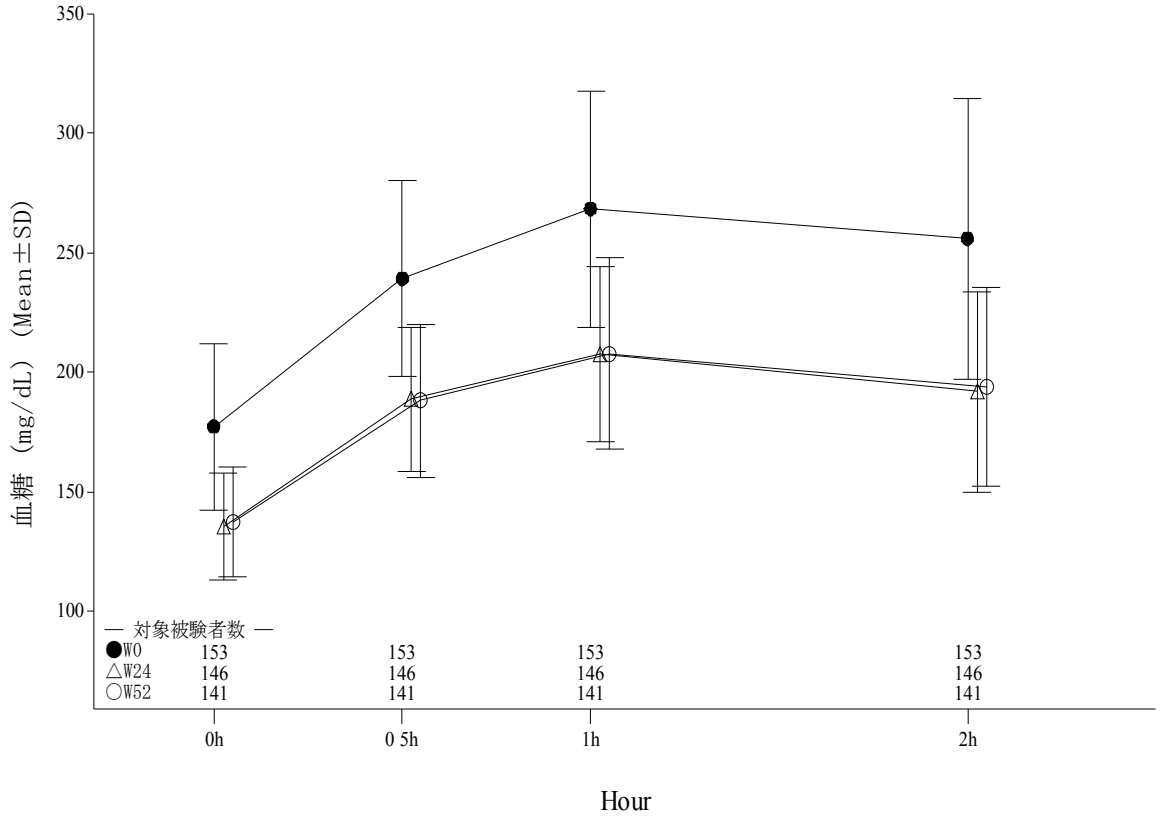
食後血糖 (mg/dL)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0-0h	153	177 3	34 8	103	174 0	281	-	-	-	-	-	-	-
W0-0 5h	153	239 2	41 2	129	240 0	359	-	-	-	-	-	-	-
W0-1h	153	268 4	49 4	133	267 0	441	-	-	-	-	-	-	-
W0-2h	153	255 9	58 8	97	258 0	439	-	-	-	-	-	-	-
W24-0h	146	135 7	22 4	83	133 5	221	176 7 (35 0)	-41 0	29 7	-133	-40 0	21	(-45 9, -36 2)
W24-0 5h	146	188 7	30 0	116	186 0	301	238 9 (41 7)	-50 1	37 6	-162	-51 0	74	(-56 3, -44 0)
W24-1h	146	207 8	36 6	119	206 5	332	268 5 (49 9)	-60 7	44 6	-209	-60 5	65	(-68 0, -53 4)
W24-2h	146	191 9	41 9	108	188 5	341	255 2 (59 7)	-63 3	50 4	-210	-57 5	67	(-71 5, -55 0)
W52-0h	141	137 3	23 1	80	135 0	208	176 7 (35 4)	-39 5	30 3	-145	-38 0	86	(-44 5, -34 4)
W52-0 5h	141	188 0	31 7	120	187 0	269	238 7 (41 2)	-50 6	39 0	-154	-51 0	72	(-57 1, -44 2)
W52-1h	141	207 7	40 1	117	205 0	363	267 8 (50 0)	-60 1	43 4	-194	-60 0	77	(-67 3, -52 9)
W52-2h	141	194 0	41 6	98	189 0	341	254 7 (60 3)	-60 7	55 3	-209	-62 0	129	(-69 9, -51 5)

※W0-Yh：ベースライン日食事負荷 Y 時間後，WX-Yh：治療期間 X 週後食事負荷 Y 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.2―1　表 11.4.1―16 より引用

表 2.7.6.5－19　食事負荷試験における Incremental 血糖の変化量（FAS）

Incremental血糖 (mg/dL)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0-0 5h	153	61 8	21 8	0	61 0	111	-	-	-	-	-	-	-
W0-1h	153	91 0	31 5	-10	91 0	229	-	-	-	-	-	-	-
W0-2h	153	78 5	39 8	-18	77 0	227	-	-	-	-	-	-	-
W24-0 5h	146	53 0	17 1	9	51 5	106	62 2 (22 1)	-9 1	22 1	-59	-10 0	67	(-12 7, -5 5)
W24-1h	146	72 1	26 4	-12	74 5	170	91 8 (31 3)	-19 7	28 3	-107	-22 0	67	(-24 3, -15 1)
W24-2h	146	56 2	35 7	-30	59 0	179	78 5 (40 7)	-22 3	33 5	-118	-25 0	68	(-27 7, -16 8)
W52-0 5h	141	50 8	20 7	0	51 0	116	62 0 (21 3)	-11 2	23 4	-61	-14 0	71	(-15 1, -7 3)
W52-1h	141	70 4	28 7	2	69 0	192	91 1 (31 4)	-20 7	29 0	-84	-25 0	101	(-25 5, -15 8)
W52-2h	141	56 7	33 0	-34	53 0	151	77 9 (41 2)	-21 2	39 5	-120	-24 0	79	(-27 8, -14 6)

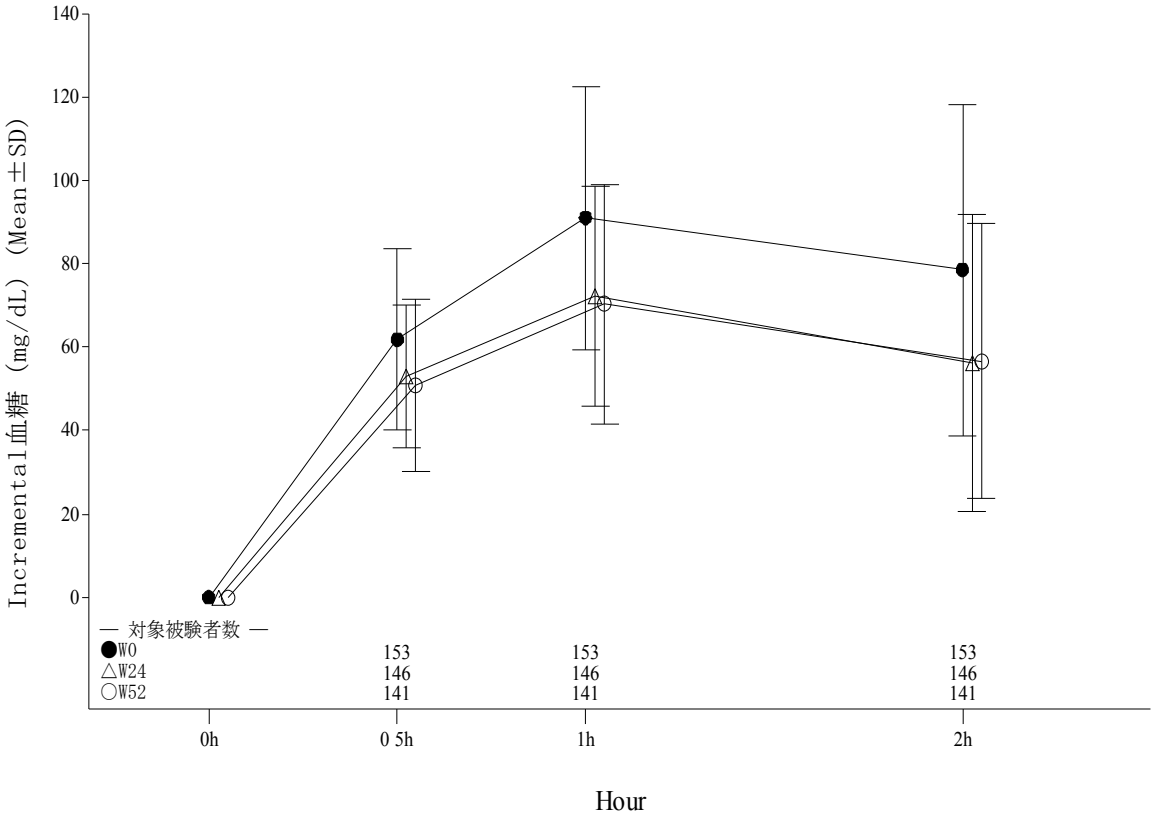
※W0-Yh：ベースライン日食事負荷 Y 時間後，WX-Yh：治療期間 X 週後食事負荷 Y 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.2―1　表 11.4.1―27 より引用



W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後，SD：標準偏差，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.5－5　食事負荷試験における血糖の経時推移（FAS）

5.3.5.2—1　図 11.4.1—4 より引用



W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後，SD：標準偏差，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.5－6　食事負荷試験における Incremental 血糖の経時推移（FAS）

5.3.5.2—1　図 11.4.1—7 より引用

(11)　食後 C-ペプチドの変化量

食事負荷試験における 24 週後及び 52 週後のベースライン日からの C-ペプチドの変化量を表 2.7.6.5－20 に，C-ペプチドの経時推移を図 2.7.6.5－7 に示した．

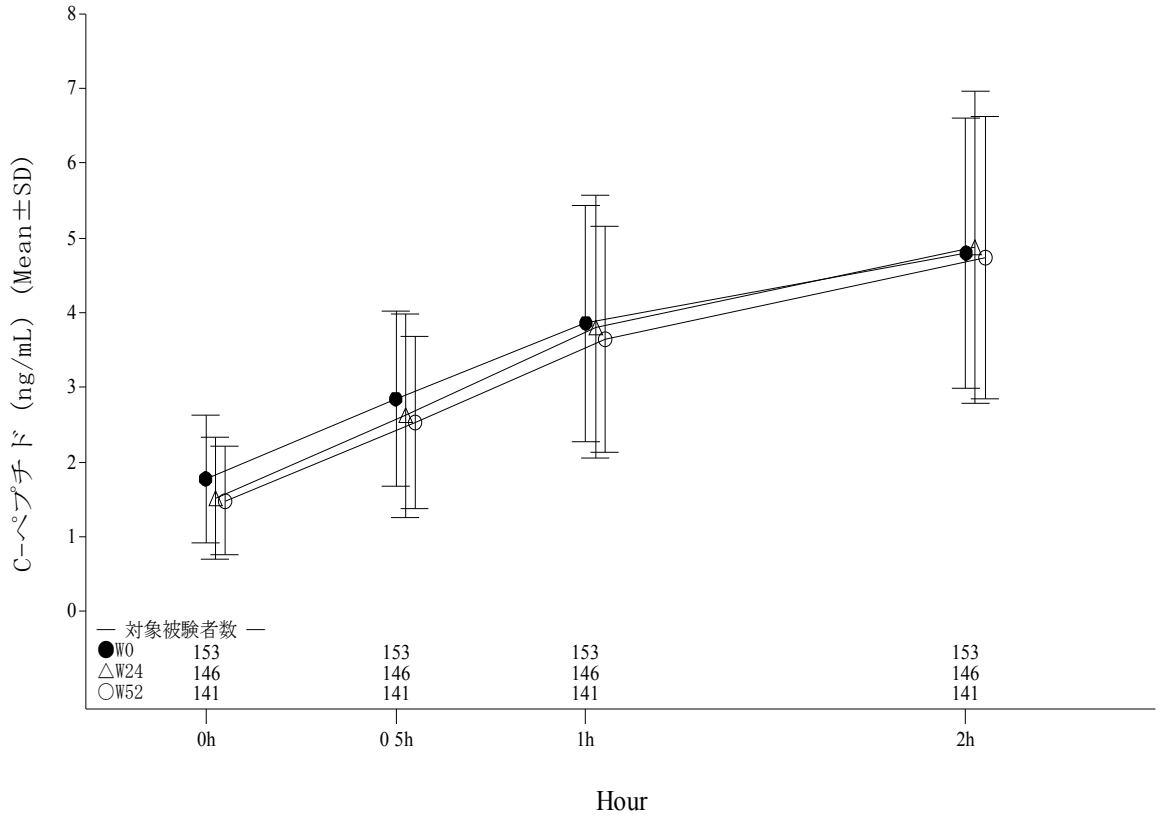
24 週後におけるベースライン日からの食事負荷 0.5，1 及び 2 時間後の C-ペプチドの変化量（平均値±SD）は，それぞれ -0.19±0.90 ng/mL，-0.06±1.09 ng/mL 及び 0.09±1.47 ng/mL であり，95%CI はそれぞれ -0.34～-0.05 ng/mL，-0.24～0.12 ng/mL 及び -0.15～0.33 ng/mL であった（95%CI は食事負荷 0.5 時間後では 0 を含まなかったが，1 及び 2 時間後では 0 を含んだ）．

52 週後におけるベースライン日からの食事負荷 0.5，1 及び 2 時間後の C-ペプチドの変化量（平均値±SD）は，それぞれ -0.29±0.78 ng/mL，-0.21±1.02 ng/mL 及び -0.03±1.31 ng/mL であり，95%CI はそれぞれ -0.41～-0.16 ng/mL，-0.38～-0.04 ng/mL 及び -0.25～0.19 ng/mL であった（95%CI は食事負荷 0.5 及び 1 時間後では 0 を含まなかったが，2 時間後では 0 を含んだ）．

表 2.7.6.5－20　食事負荷試験における C-ペプチドの変化量（FAS）

食後Cペプチド (ng/mL)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0-0h	153	1 78	0 85	0 6	1 60	4 7	-	-	-	-	-	-	-
W0-0 5h	153	2 84	1 18	0 8	2 60	7 4	-	-	-	-	-	-	-
W0-1h	153	3 85	1 58	0 9	3 60	9 7	-	-	-	-	-	-	-
W0-2h	153	4 79	1 80	1 5	4 50	10 1	-	-	-	-	-	-	-
W24-0h	146	1 51	0 82	0 5	1 30	4 3	1 76 (0 85)	-0 25	0 51	-2 0	-0 20	1 6	(-0 33, -0 16)
W24-0 5h	146	2 63	1 36	0 7	2 30	10 3	2 82 (1 18)	-0 19	0 90	-2 4	-0 20	4 7	(-0 34, -0 05)
W24-1h	146	3 80	1 76	0 9	3 45	12 8	3 86 (1 59)	-0 06	1 09	-2 6	-0 10	5 4	(-0 24, 0 12)
W24-2h	146	4 87	2 09	1 3	4 60	15 0	4 78 (1 83)	0 09	1 47	-4 1	-0 10	8 0	(-0 15, 0 33)
W52-0h	141	1 48	0 73	0 5	1 20	4 6	1 76 (0 86)	-0 28	0 50	-2 3	-0 20	0 8	(-0 37, -0 20)
W52-0 5h	141	2 53	1 16	0 7	2 30	6 1	2 82 (1 18)	-0 29	0 78	-3 2	-0 30	2 4	(-0 41, -0 16)
W52-1h	141	3 64	1 51	1 0	3 40	9 7	3 85 (1 60)	-0 21	1 02	-3 4	-0 10	2 9	(-0 38, -0 04)
W52-2h	141	4 74	1 89	1 5	4 50	11 8	4 77 (1 82)	-0 03	1 31	-3 9	0 00	3 8	(-0 25, 0 19)

※W0-Yh：ベースライン日食事負荷 Y 時間後，WX-Yh：治療期間 X 週後食事負荷 Y 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.2―1　表 11.4.1―18 より引用



W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後，SD：標準偏差，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.5－7　食事負荷試験における C-ペプチドの経時推移（FAS）

5.3.5.2—1　図 11.4.1—5 より引用

(12)　食後グルカゴンの変化量

食事負荷試験における 24 週後及び 52 週後のベースライン日からのグルカゴンの変化量を表 2.7.6.5－21 に，グルカゴンの経時推移を図 2.7.6.5－8 に示した.

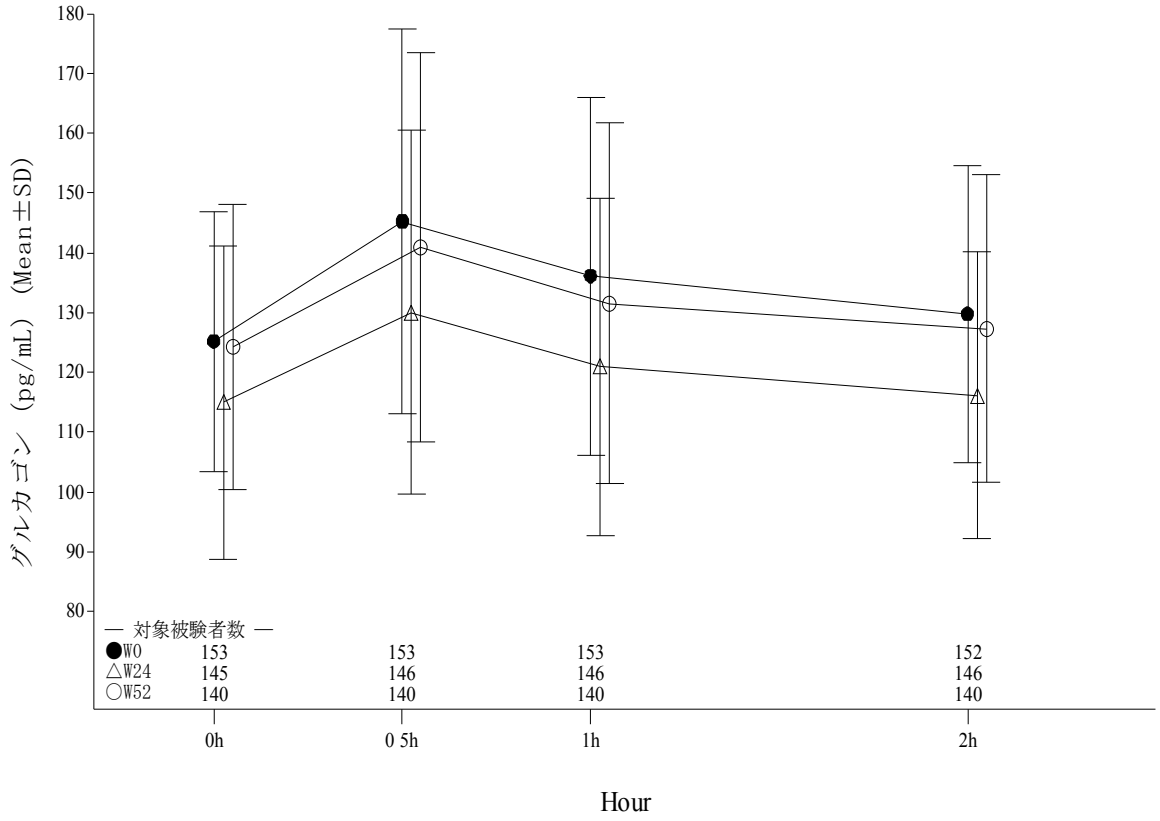
24 週後におけるベースライン日からの食事負荷 0.5, 1 及び 2 時間後のグルカゴンの変化量(平均値±SD)は, それぞれ -15.5±30.0 pg/mL, -15.8±25.7 pg/mL 及び -13.7±23.4 pg/mL であり, 95%CI はそれぞれ -20.4～-10.6 pg/mL, -20.0～-11.6 pg/mL 及び -17.5～-9.8 pg/mL であった（いずれも 95%CI は 0 を含まなかった）.

52 週後におけるベースライン日からの食事負荷 0.5, 1 及び 2 時間後のグルカゴンの変化量（平均値±SD）は，それぞれ -4.7±26.2 pg/mL，-4.7±26.1 pg/mL 及び -2.1±21.0 pg/mL であり，95%CI はそれぞれ -9.1～-0.3 pg/mL，-9.1～-0.4 pg/mL 及び -5.6～1.5 pg/mL であった（95%CI は食事負荷 0.5 及び 1 時間後では 0 を含まなかったが，2 時間後では 0 を含んだ）.

表 2.7.6.5－21　食事負荷試験におけるグルカゴンの変化量（FAS）

食後グルカゴン (pg/mL)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0-0h	153	125 2	21 8	82	123 0	219	-	-	-	-	-	-	-
W0-0 5h	153	145 3	32 1	92	139 0	291	-	-	-	-	-	-	-
W0-1h	153	136 1	29 9	82	132 0	287	-	-	-	-	-	-	-
W0-2h	152	129 8	24 9	79	126 0	248	-	-	-	-	-	-	-
W24-0h	145	115 0	26 3	61	114 0	294	125 2 (22 1)	-10 1	23 9	-60	-11 0	123	(-14 1, -6 2)
W24-0 5h	146	130 1	30 5	82	125 0	283	145 6 (31 7)	-15 5	30 0	-121	-18 0	121	(-20 4, -10 6)
W24-1h	146	121 0	28 1	71	118 0	255	136 7 (29 8)	-15 8	25 7	-73	-17 5	114	(-20 0, -11 6)
W24-2h	146	116 2	23 9	68	115 0	257	129 9 (25 0)	-13 7	23 4	-65	-15 0	104	(-17 5, -9 8)
W52-0h	140	124 3	23 8	75	122 0	201	124 7 (20 8)	-0 5	21 2	-51	-1 0	60	(-4 0, 3 1)
W52-0 5h	140	140 9	32 5	73	136 0	323	145 6 (30 7)	-4 7	26 2	-88	-4 5	80	(-9 1, -0 3)
W52-1h	140	131 5	30 2	74	125 0	280	136 3 (27 3)	-4 7	26 1	-76	-4 0	82	(-9 1, -0 4)
W52-2h	140	127 4	25 6	79	121 5	282	129 5 (23 5)	-2 1	21 0	-61	-1 0	41	(-5 6, 1 5)

※W0-Yh：ベースライン日食事負荷 Y 時間後，WX-Yh：治療期間 X 週後食事負荷 Y 時間後
FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.2―1　表 11.4.1―19 より引用



W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後，SD：標準偏差，FAS：最大の解析対象集団

図 2.7.6.5－8　食事負荷試験におけるグルカゴンの経時推移（FAS）

5.3.5.2―1　図 11.4.1―6 より引用

(13)　血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量，血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量

食事負荷試験における 24 週後及び 52 週後のベースライン日からの血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ 及

び血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量を表 2.7.6.5－22 及び表 2.7.6.5－23 に示した.

24 週後及び 52 週後におけるベースライン日からの血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量（平均値±SD）は，それぞれ -112.5±77.7 hour･mg/dL 及び -110.6±78.0 hour･mg/dL であり，95%CI はそれぞれ -125.2～-99.8 hour･mg/dL 及び -123.6～-97.6 hour･mg/dL であった（いずれも 95%CI は 0 を含まなかった）.

24 週後及び 52 週後におけるベースライン日からの血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量（平均値±SD）は，それぞれ -30.4±38.2 hour･mg/dL 及び -31.7±39.9 hour･mg/dL であり，95%CI はそれぞれ -36.7～-24.2 hour･mg/dL 及び -38.3～-25.0 hour･mg/dL であった（いずれも 95%CI は 0 を含まなかった）.

表 2.7.6.5－22　食事負荷試験における血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量（FAS）

血糖値AUC0-2h (hour・mg/dL)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	153	493 2	89 3	311	486 0	763	-	-	-	-	-	-	-
W24	146	380 2	61 5	233	375 5	593	492 7 (90 5)	-112 5	77 7	-354	-115 5	103	(-125 2, -99 8)
W52	141	381 2	65 1	225	378 0	597	491 8 (90 7)	-110 6	78 0	-362	-111 0	180	(-123 6, -97 6)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.2—1　表 11.4.1—21 より引用

表 2.7.6.5－23　食事負荷試験における血糖値 Incremental $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量（FAS）

血糖値 Incremental AUC0-2h (hour・mg/dL)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	153	138 6	45 7	29	137 0	339	-	-	-	-	-	-	-
W24	146	108 8	38 3	15	106 0	257	139 3 (46 3)	-30 4	38 2	-125	-33 5	97	(-36 7, -24 2)
W52	141	106 7	39 7	19	102 0	255	138 4 (46 2)	-31 7	39 9	-120	-34 0	56	(-38 3, -25 0)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.2—1　表 11.4.1—31 より引用

(14)　インスリン $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量

食事負荷試験における 24 週後及び 52 週後のベースライン日からのインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量を表 2.7.6.5－24 に示した.

24 週後及び 52 週後におけるベースライン日からのインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量（平均値±SD）は，それぞれ -9.206±25.045 hour･μU/mL 及び -11.064± 21.725 hour･μU/mL であり，95%CI はそれぞれ -13.454～-4.959 hour･μU/mL 及び -14.819～-7.309 hour･μU/mL であった（いずれも 95%CI は 0 を含まなかった）.

表 2.7.6.5－24　食事負荷試験におけるインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量（FAS）

インスリンAUC0-2h (hour・μU/mL)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	147	72 671	43 437	7 59	62 910	319 43	-	-	-	-	-	-	-
W24	141	63 129	45 044	11 10	51 430	327 19	71 968 (43 134)	-9 206	25 045	-82 56	-7 380	160 43	(-13 454, -4 959)
W52	136	60 967	43 886	9 78	51 225	350 55	71 821 (43 621)	-11 064	21 725	-89 54	-10 480	49 11	(-14 819, -7 309)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.2—1　表 11.4.1—22 より引用

(15)　C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量

食事負荷試験における 24 週後及び 52 週後のベースライン日からの C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量を表 2.7.6.5－25 に示した．

24 週後及び 52 週後におけるベースライン日からの C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量（平均値±SD）は，それぞれ -0.16±1.80 hour･ng/mL 及び -0.39±1.58 hour･ng/mL であり，95%CI はそれぞれ -0.45～0.14 hour･ng/mL 及び -0.65～-0.12 hour･ng/mL であった（95%CI は 52 週後では 0 を含まなかったが，24 週後では 0 を含んだ）．

表 2.7.6.5－25　食事負荷試験における C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量（FAS）

C-ペプチドAUC0-2h (hour・ng/mL)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	153	7 17	2 69	2 0	6 70	14 9	-	-	-	-	-	-	-
W24	146	6 99	3 06	2 1	6 60	23 2	7 15 (2 72)	-0 16	1 80	-4 2	-0 20	10 4	(-0 45, 0 14)
W52	141	6 75	2 65	2 3	6 50	17 4	7 14 (2 72)	-0 39	1 58	-5 0	-0 40	4 7	(-0 65, -0 12)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.2—1　表 11.4.1—23 より引用

(16)　グルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量

食事負荷試験における 24 週後及び 52 週後のベースライン日からのグルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量を表 2.7.6.5－26 に示した．

24 週後及び 52 週後におけるベースライン日からのグルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量（平均値±SD）は，それぞれ -28.9±47.2 hour･pg/mL 及び -6.7±41.6 hour･pg/mL であり，95%CI はそれぞれ -36.7～-21.2 hour･pg/mL 及び -13.7～0.3 hour･pg/mL であった（95%CI は 24 週後では 0 を含まなかったが，52 週後では 0 を含んだ）．

表 2.7.6.5－26　食事負荷試験におけるグルカゴン $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量（FAS）

グルカゴンAUC0-2h (hour・pg/mL)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	152	270 8	52 8	174	262 5	514	-	-	-	-	-	-	-
W24	145	242 8	52 4	146	239 0	535	271 5 (53 0)	-28 9	47 2	-144	-34 0	229	(-36 7, -21 2)
W52	140	264 0	54 2	171	252 5	563	270 8 (49 1)	-6 7	41 6	-135	-7 0	137	(-13 7, 0 3)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.2—1　表 11.4.1—24 より引用

(17) インスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量，C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量

食事負荷試験における 24 週後及び 52 週後のベースライン日からのインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ 及び C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量を表 2.7.6.5－27 及び表 2.7.6.5－28 に示した．

24 週後及び 52 週後におけるベースライン日からのインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量（平均値±SD）は，それぞれ 0.01677±0.07179 及び 0.01170±0.06198 であり，95%CI はそれぞれ 0.00460～0.02895 及び 0.00099～0.02242 であった（いずれも 95%CI は 0 を含まなかった）．

24 週後及び 52 週後におけるベースライン日からの C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量（平均値±SD）は，それぞれ 0.00368±0.00544 及び 0.00304±0.00496 であり，95%CI はそれぞれ 0.00279～0.00457 及び 0.00221～0.00387 であった（いずれも 95%CI は 0 を含まなかった）．

表 2.7.6.5－27　食事負荷試験におけるインスリン $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量（FAS）

インスリンAUC0-2h／血糖値AUC0-2h	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	147	0 15385	0 10009	0 0099	0 13200	0 7463	-	-	-	-	-	-	-
W24	141	0 17071	0 12612	0 0214	0 13890	0 8433	0 15198 (0 09838)	0 01677	0 07179	-0 1693	0 00445	0 5417	(0 00460, 0 02895)
W52	136	0 16467	0 11941	0 0203	0 13680	0 9129	0 15133 (0 09847)	0 01170	0 06198	-0 1484	0 00400	0 2748	(0 00099, 0 02242)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.2—1　表 11.4.1—25 より引用

表 2.7.6.5－28　食事負荷試験における C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$／血糖値 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量（FAS）

C-ペプチドAUC0-2h／血糖値AUC0-2h	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	153	0 01518	0 00669	0 0026	0 01410	0 0376	-	-	-	-	-	-	-
W24	146	0 01886	0 00858	0 0045	0 01715	0 0598	0 01518 (0 00677)	0 00368	0 00544	-0 0073	0 00270	0 0367	(0 00279, 0 00457)
W52	141	0 01821	0 00756	0 0047	0 01710	0 0453	0 01517 (0 00677)	0 00304	0 00496	-0 0080	0 00270	0 0224	(0 00221, 0 00387)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団
5.3.5.2—1　表 11.4.1—26 より引用

(18)　空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の変化量

各評価時期におけるベースライン日からの空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の変化量を表 2.7.6.5－29 に示した.

治療期間終了時におけるベースライン日からの空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の変化量（平均値±SD）は 48.67±22.36 mg/mg.CRE であり，95%CI は 45.08～52.25 mg/mg.CRE であった（95%CI は 0 を含まなかった）.

表 2.7.6.5－29　各評価時期における空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の変化量（FAS）

空腹時尿中グルコース／クレアチニン比 (mg/mg.CRE)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	153	3 61	8 08	0 1	0 30	47 5	-	-	-	-	-	-	-
W4	152	55 54	22 88	0 5	53 05	141 8	3 63 (8 10)	51 91	21 76	-1 5	48 35	141 3	(48 42, 55 40)
W12	148	55 53	20 11	4 2	53 85	110 6	3 52 (7 99)	52 01	19 99	-33 0	51 65	110 1	(48 76, 55 25)
W24	146	51 98	22 00	0 6	49 65	128 6	3 69 (8 25)	48 29	21 15	-11 3	47 20	117 3	(44 83, 51 75)
W36	144	49 94	23 43	2 2	47 65	125 1	3 69 (8 31)	46 26	22 75	-9 7	45 55	123 9	(42 51, 50 00)
W52	141	52 15	23 09	1 0	49 00	153 4	3 75 (8 38)	48 40	22 70	-10 7	46 60	152 9	(44 62, 52 18)
W52(LOCF)	152	52 29	22 76	1 0	48 85	153 4	3 63 (8 10)	48 67	22 36	-10 7	47 05	152 9	(45 08, 52 25)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.2―1　表 11.4.1―38 より引用

(19)　脂質（HDL-C，空腹時中性脂肪）の変化率

各評価時期におけるベースライン日からの HDL-C 及び空腹時中性脂肪の変化率を表 2.7.6.5－30 及び表 2.7.6.5－31 に示した.

治療期間終了時におけるベースライン日からの HDL-C の変化率（平均値±SD）は 9.27±16.37%であり，95%CI は 6.65～11.90%であった（95%CI は 0 を含まなかった）.

治療期間終了時におけるベースライン日からの空腹時中性脂肪の変化率（平均値±SD）は -1.05±74.76%であり，95%CI は -13.03～10.93%であった（95%CI は 0 を含んだ）.

表 2.7.6.5－30　各評価時期における HDL-C の変化率（FAS）

HDL-C (mg/dL)	被験者数	測定値					ベースラインからの変化率						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	153	56 2	16 0	24	54 0	139	-	-	-	-	-	-	-
W4	152	60 0	16 5	30	57 0	120	56 3 (16 0)	7 66	13 03	-23 9	7 46	52 5	(5 57, 9 75)
W8	152	61 0	16 4	29	60 0	119	56 3 (16 0)	9 63	13 72	-38 0	10 26	55 0	(7 43, 11 83)
W12	149	61 0	16 9	31	59 0	116	56 4 (16 1)	9 09	13 90	-36 9	7 78	65 0	(6 84, 11 34)
W16	148	62 4	16 1	30	62 0	116	56 5 (16 1)	11 81	14 19	-30 9	10 53	75 0	(9 51, 14 12)
W20	148	61 9	16 6	31	61 0	120	56 5 (16 1)	10 61	13 02	-24 1	8 93	62 5	(8 50, 12 73)
W24	147	62 1	16 6	30	61 0	118	56 5 (16 2)	11 06	14 74	-24 5	10 29	85 0	(8 66, 13 47)
W28	145	61 2	16 2	30	60 0	113	56 7 (16 3)	9 42	15 14	-25 9	6 49	67 5	(6 93, 11 91)
W32	145	60 8	16 3	30	58 0	109	56 7 (16 3)	8 64	15 46	-28 8	7 41	60 0	(6 10, 11 18)
W36	144	59 9	16 1	24	57 0	106	56 7 (16 3)	7 00	14 69	-33 3	6 16	55 9	(4 58, 9 42)
W40	144	60 9	16 4	27	59 0	113	56 7 (16 3)	8 78	15 02	-25 2	7 54	66 7	(6 31, 11 26)
W44	143	61 2	17 1	30	60 0	117	56 8 (16 3)	9 19	17 51	-44 1	6 86	97 5	(6 30, 12 09)
W48	142	61 6	16 5	28	60 0	113	56 5 (16 4)	10 57	16 35	-31 7	9 16	94 9	(7 86, 13 29)
W52	142	61 3	17 3	27	60 0	111	56 7 (16 4)	9 10	16 65	-27 5	7 63	97 4	(6 34, 11 87)
W52(LOCF)	152	60 9	16 9	27	60 0	111	56 3 (16 0)	9 27	16 37	-27 5	7 69	97 4	(6 65, 11 90)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.2―1　表 11.4.1―41 より引用

表 2.7.6.5－31　各評価時期における空腹時中性脂肪の変化率（FAS）

空腹時中性脂肪 (mg/dL)	被験者数	測定値					ベースラインからの変化率						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	153	152 6	169 9	33	109 0	1665	-	-	-	-	-	-	-
W4	152	120 2	96 4	28	91 0	990	152 0 (170 3)	-8 99	40 73	-77 0	-18 57	233 7	(-15 52, -2 47)
W8	151	127 4	126 4	31	104 0	1275	152 5 (170 7)	-6 35	40 47	-72 4	-15 12	215 1	(-12 86, 0 16)
W12	149	128 9	107 9	25	96 0	730	153 5 (171 7)	-3 81	56 85	-76 1	-13 43	360 3	(-13 02, 5 39)
W16	148	114 8	84 7	29	97 0	736	152 8 (172 2)	-13 01	33 90	-88 1	-15 95	122 8	(-18 51, -7 50)
W20	148	131 8	121 4	27	96 0	985	152 8 (172 2)	-3 85	51 92	-70 1	-16 30	245 6	(-12 28, 4 59)
W24	147	123 6	120 1	32	92 0	1095	152 4 (172 8)	-5 03	72 14	-83 4	-18 11	699 3	(-16 79, 6 73)
W28	145	126 9	114 2	33	96 0	1065	152 2 (173 4)	-5 53	44 55	-87 2	-15 70	218 9	(-12 85, 1 78)
W32	145	129 0	100 9	24	96 0	715	152 2 (173 4)	-3 22	40 59	-84 8	-11 54	135 0	(-9 88, 3 45)
W36	144	136 7	165 8	33	97 0	1725	152 8 (173 9)	-1 55	64 37	-81 1	-11 92	610 5	(-12 16, 9 05)
W40	144	122 1	95 3	29	95 0	612	152 8 (173 9)	-6 62	49 22	-91 7	-16 00	336 0	(-14 72, 1 49)
W44	143	127 3	99 6	31	99 0	789	153 2 (174 4)	-3 88	44 95	-89 8	-10 00	203 2	(-11 32, 3 55)
W48	142	123 1	94 7	28	91 0	617	151 4 (173 9)	-7 00	46 36	-90 8	-16 93	256 1	(-14 69, 0 69)
W52	142	134 7	166 7	31	95 5	1530	151 4 (173 9)	0 20	76 92	-84 2	-15 97	605 8	(-12 56, 12 96)
W52(LOCF)	152	133 6	162 7	31	94 5	1530	152 0 (170 3)	-1 05	74 76	-84 2	-16 06	605 8	(-13 03, 10 93)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.2―1　表 11.4.1―43 より引用

(20)　血圧（収縮期血圧，拡張期血圧）の変化量

各評価時期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を表 2.7.6.5－32 及び表 2.7.6.5－33 に，経時推移を図 2.7.6.5－9 及び図 2.7.6.5－10 に示した．

治療期間終了時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，それぞれ -6.02±12.35 mmHg 及び -3.13±7.32 mmHg であり，95%CI はそれぞれ -7.99～-4.04 mmHg 及び -4.30～-1.95 mmHg であった（いずれも 95%CI は 0 を含まなかった）．

各評価時期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は，いずれも 24 週後まで経時的に低下し，その後は明らかな変動なく推移した．

表 2.7.6.5－32　各評価時期における収縮期血圧の変化量（FAS）

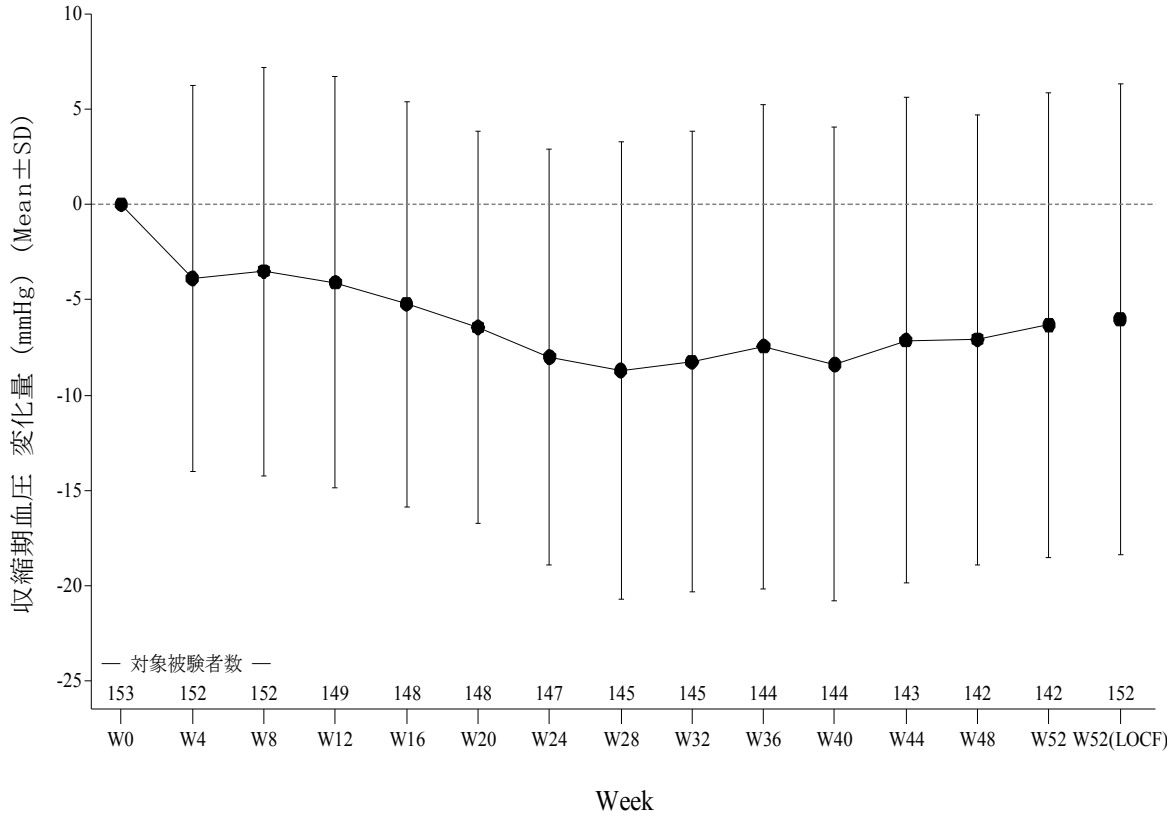
収縮期血圧 (mmHg)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	153	131 84	12 85	97 3	132 70	157 7	-	-	-	-	-	-	-
W4	152	127 92	12 03	104 0	127 50	157 3	131 80 (12 89)	-3 88	10 12	-32 3	-2 70	19 0	(-5 51, -2 26)
W8	152	128 29	11 68	100 3	127 70	163 0	131 80 (12 89)	-3 51	10 70	-29 7	-4 00	34 3	(-5 23, -1 80)
W12	149	128 02	12 19	97 0	128 70	160 7	132 11 (12 65)	-4 09	10 79	-32 0	-4 00	28 7	(-5 83, -2 34)
W16	148	126 98	12 47	103 0	125 15	166 7	132 19 (12 64)	-5 21	10 61	-31 6	-4 50	20 7	(-6 94, -3 49)
W20	148	125 75	12 61	95 3	125 00	158 0	132 19 (12 64)	-6 44	10 26	-34 3	-5 85	15 7	(-8 11, -4 78)
W24	147	124 18	11 80	91 3	124 30	151 3	132 18 (12 68)	-7 99	10 90	-37 3	-6 70	24 7	(-9 77, -6 22)
W28	145	123 72	12 26	92 0	124 30	160 3	132 43 (12 56)	-8 71	11 96	-42 0	-9 00	31 0	(-10 67, -6 75)
W32	145	124 18	12 08	92 3	125 30	155 3	132 43 (12 56)	-8 25	12 08	-41 4	-8 00	34 0	(-10 23, -6 26)
W36	144	125 15	12 59	97 3	124 70	163 3	132 59 (12 46)	-7 44	12 67	-33 4	-7 70	42 3	(-9 52, -5 35)
W40	144	124 20	13 32	98 0	123 15	170 3	132 59 (12 46)	-8 38	12 41	-42 7	-8 30	45 3	(-10 43, -6 34)
W44	143	125 56	13 07	92 0	125 70	182 7	132 67 (12 46)	-7 11	12 73	-40 4	-8 00	49 6	(-9 22, -5 01)
W48	142	125 39	11 88	94 7	124 85	175 0	132 49 (12 52)	-7 10	11 77	-36 3	-8 00	39 6	(-9 05, -5 14)
W52	142	126 19	12 56	100 0	127 00	156 7	132 51 (12 53)	-6 32	12 19	-36 4	-6 35	35 0	(-8 35, -4 30)
W52(LOCF)	152	125 79	12 52	100 0	127 00	156 7	131 80 (12 89)	-6 02	12 35	-36 4	-6 00	35 0	(-7 99, -4 04)

※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.2―1　表 11.4.1―44 より引用

表 2.7.6.5－33　各評価時期における拡張期血圧の変化量（FAS）

拡張期血圧 (mmHg)	被験者数	測定値					ベースライン日からの変化量						
評価時期※		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン日平均値（標準偏差）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	153	80 13	9 46	56 3	80 00	98 7	-	-	-	-	-	-	-
W4	152	79 32	8 96	59 7	78 70	101 3	80 17 (9 48)	-0 85	7 30	-17 4	-0 70	27 3	(-2 02, 0 32)
W8	152	79 81	8 48	57 0	80 30	100 3	80 17 (9 48)	-0 36	7 43	-22 0	-0 60	18 3	(-1 55, 0 83)
W12	149	79 22	8 89	55 7	79 30	97 3	80 40 (9 42)	-1 18	7 31	-23 0	-1 00	19 4	(-2 37, 0 00)
W16	148	79 01	8 90	56 0	78 50	100 7	80 34 (9 39)	-1 33	7 94	-17 4	-1 30	24 0	(-2 62, -0 04)
W20	148	78 48	8 93	56 7	79 50	100 3	80 34 (9 39)	-1 86	7 79	-18 4	-1 35	24 0	(-3 12, -0 59)
W24	147	76 70	9 05	50 3	76 30	97 0	80 26 (9 37)	-3 56	7 60	-25 7	-2 70	22 0	(-4 80, -2 32)
W28	145	77 24	8 86	50 0	76 70	102 7	80 33 (9 41)	-3 09	8 45	-23 4	-2 70	28 7	(-4 48, -1 71)
W32	145	76 72	9 86	50 7	76 70	98 0	80 33 (9 41)	-3 61	8 43	-27 0	-3 00	21 4	(-5 00, -2 23)
W36	144	77 32	8 95	49 7	77 00	101 0	80 45 (9 34)	-3 13	8 03	-25 0	-2 70	17 4	(-4 45, -1 81)
W40	144	77 01	9 19	56 7	77 15	104 7	80 45 (9 34)	-3 44	7 69	-26 4	-3 00	23 0	(-4 70, -2 17)
W44	143	78 09	8 88	54 3	78 70	101 3	80 54 (9 30)	-2 45	7 54	-27 4	-3 30	17 4	(-3 69, -1 20)
W48	142	77 07	8 58	52 3	77 30	103 7	80 36 (9 33)	-3 29	7 98	-26 7	-4 00	15 0	(-4 61, -1 96)
W52	142	76 98	9 32	48 7	78 00	103 7	80 27 (9 28)	-3 28	7 23	-19 4	-3 00	19 7	(-4 48, -2 08)
W52(LOCF)	152	77 04	9 17	48 7	77 30	103 7	80 17 (9 48)	-3 13	7 32	-19 4	-3 00	19 7	(-4 30, -1 95)

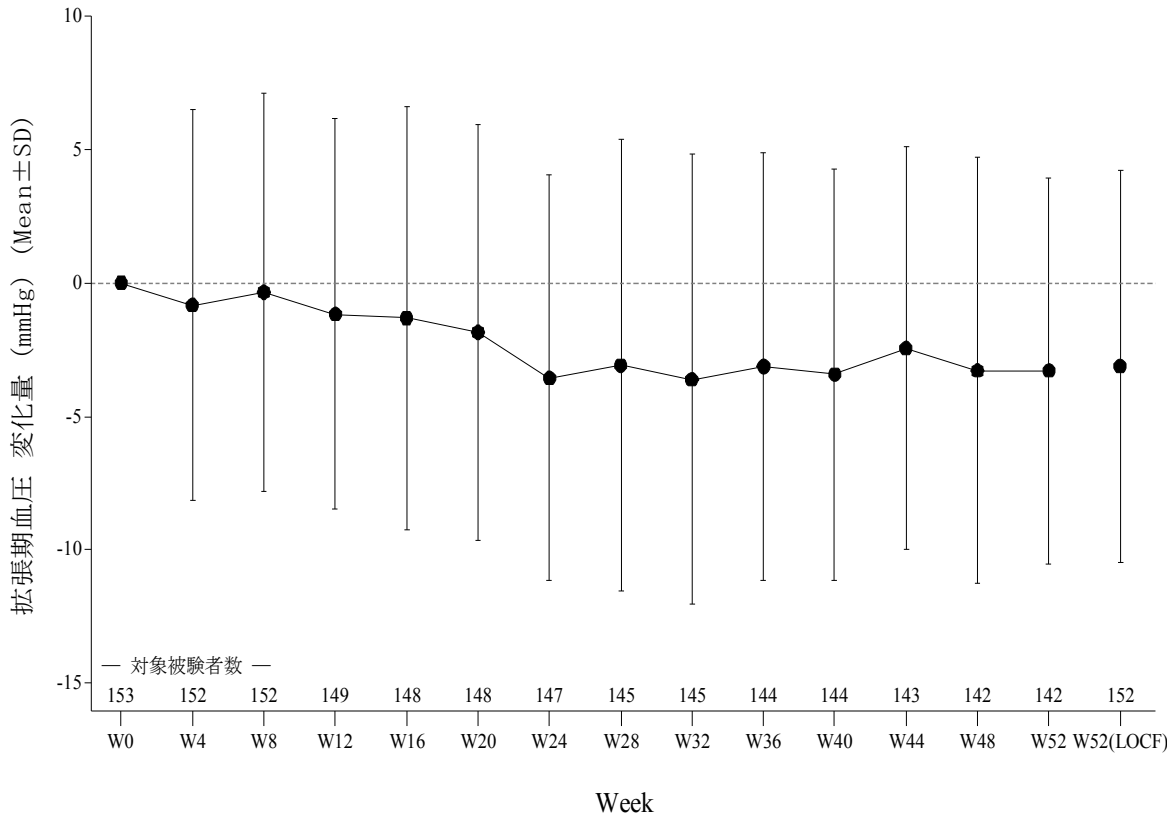
※W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward
5.3.5.2―1　表 11.4.1―45 より引用



W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後，SD：標準偏差
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward

図 2.7.6.5－9　収縮期血圧変化量の経時推移（FAS）

5.3.5.2―1　図 11.4.1―10 より引用



W0：ベースライン日，WX：治療期間 X 週後，SD：標準偏差
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward

図 2.7.6.5－10　拡張期血圧変化量の経時推移（FAS）

5.3.5.2—1　図 11.4.1—11 より引用

(21) 部分集団の検討

治療期間終了時におけるベースライン日からの HbA1c の変化量の部分集団解析を表 2.7.6.5－34 に示した．

主な有効性評価項目である HbA1c の変化量について，被験者背景のうち，HbA1c，同意取得年齢，性別，BMI，eGFR，HOMA-β，HOMA-R，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-ペプチドについて，ベースライン日の実測値を層別因子とした部分集団解析を行った．

被験者数が 10 名未満の層別区分を除き，層別区分間の差が 0.3%以上であった層別因子は，HbA1c，eGFR，HOMA-R，罹病期間及び空腹時 C-ペプチドであった．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，HbA1c の低下の程度が大きかった．HbA1c の低下の程度が小さかった層別区分についても，HbA1c の変化量は -0.89%～-0.54%であり，HbA1c の低下が認められた．

表 2.7.6.5－34　治療期間終了時における HbA1c の変化量（部分集団解析）（FAS）

HbA1c(%)		被験者数	ベースライン日からの変化量					
層別因子 （ベースライン日の実測値）			平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間 （下限　上限）
HbA1c	＜8％	77	-0 54	0 49	-1 4	-0 60	1 0	(-0 65, -0 43)
	8％≦＜9％	49	-1 16	0 76	-3 4	-1 30	0 9	(-1 38, -0 94)
	9％≦	27	-1 96	0 86	-3 8	-1 80	0 1	(-2 30, -1 62)
	＜8％	77	-0 54	0 49	-1 4	-0 60	1 0	(-0 65, -0 43)
	8％≦	76	-1 44	0 88	-3 8	-1 40	0 9	(-1 64, -1 24)
同意取得年齢	＜65 歳	119	-1 00	0 86	-3 8	-0 90	1 0	(-1 15, -0 84)
	65 歳≦	34	-0 96	0 80	-3 1	-1 05	0 9	(-1 24, -0 68)
性別	男性	108	-0 95	0 83	-3 4	-0 90	1 0	(-1 11, -0 80)
	女性	45	-1 07	0 87	-3 8	-1 00	0 2	(-1 33, -0 80)
BMI	<25 kg/m^2	61	-0 85	0 77	-3 1	-0 90	0 9	(-1 05, -0 66)
	25 kg/m^2≦	92	-1 08	0 88	-3 8	-1 00	1 0	(-1 26, -0 90)
eGFR	＜60 mL/min/1 73m^2	6	-0 58	0 96	-1 5	-0 90	1 0	(-1 59, 0 42)
	60 mL/min/1 73m^2≦＜90 mL/min/1 73m^2	83	-0 87	0 83	-3 5	-0 80	0 9	(-1 05, -0 68)
	90mL/min/1 73m^2≦	64	-1 18	0 81	-3 8	-1 10	0 3	(-1 39, -0 98)
HOMA-β	<30%	79	-0 98	0 82	-3 5	-1 00	0 9	(-1 16, -0 79)
	30%≦	69	-1 00	0 88	-3 8	-0 90	1 0	(-1 21, -0 79)
HOMA-R	<2 5	45	-0 70	0 73	-3 1	-0 60	0 9	(-0 92, -0 48)
	2 5≦	103	-1 11	0 86	-3 8	-1 00	1 0	(-1 28, -0 95)
罹病期間	＜1年	6	-1 30	1 44	-3 5	-1 60	0 5	(-2 81, 0 21)
	1年≦＜5年	35	-1 26	0 98	-3 8	-1 20	0 2	(-1 60, -0 92)
	5年≦	112	-0 89	0 74	-3 1	-0 90	1 0	(-1 02, -0 75)
糖尿症合併症	有	68	-1 01	0 87	-3 8	-0 95	1 0	(-1 22, -0 81)
	無	85	-0 97	0 83	-3 5	-0 90	0 9	(-1 14, -0 79)
高血圧症合併症	有	89	-0 94	0 87	-3 8	-0 80	1 0	(-1 13, -0 76)
	無	64	-1 05	0 80	-3 1	-1 00	0 9	(-1 25, -0 85)
脂質異常症合併症	有	128	-1 00	0 83	-3 8	-0 90	1 0	(-1 15, -0 86)
	無	25	-0 91	0 93	-3 1	-1 00	0 9	(-1 30, -0 53)
wash-outした糖尿病治療薬	有	54	-1 07	0 85	-3 5	-1 10	0 9	(-1 30, -0 84)
	無	99	-0 94	0 84	-3 8	-0 90	1 0	(-1 11, -0 78)
体重	＜70 kg	77	-0 92	0 82	-3 5	-0 90	0 9	(-1 11, -0 74)
	70 kg≦	76	-1 05	0 87	-3 8	-0 90	1 0	(-1 25, -0 86)
空腹時C-ペプチド	1 0ng/mL未満	25	-0 70	0 61	-1 7	-0 70	0 9	(-0 95, -0 45)
	1 0ng/mL以上2 0ng/mL未満	72	-1 09	0 86	-3 8	-1 00	0 5	(-1 29, -0 88)
	2 0ng/mL以上	56	-0 99	0 88	-3 4	-0 85	1 0	(-1 23, -0 75)

FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，eGFR：推算糸球体ろ過量，
HOMA：homeostasis model assessment
5.3.5.2—1　表 11.4.2—2 より引用

2.7.6.5.2.4　安全性評価

(1)　治験薬の投与期間

治験薬の併用服用期間の記述統計量を表 2.7.6.5－35 に示した.

TA-7284 及び MP-513 の併用服用期間の平均値は 349.4 日であった.

表 2.7.6.5－35　治験薬の併用服用期間の記述統計量（安全性解析対象集団）

	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
治療期間の治験薬併用服用期間	153	349.4	61.2	37	364.0	385

単位：日
5.3.5.2—1　表 12.1—1 より引用

(2)　有害事象

安全性データの要約，有害事象の内訳及び副作用の内訳をそれぞれ表 2.7.6.5－36，表 2.7.6.5－37 及び表 2.7.6.5－38 に示した.

治療期間における有害事象の発現割合及び発現件数は 69.9%（107／153 名）269 件，副作用の発現割合及び発現件数は 22.9%（35／153 名）45 件であった.

有害事象の発現割合が 5%以上であった SOC は，「感染症および寄生虫症」43.8%（67／153 名），「胃腸障害」15.0%（23／153 名），「筋骨格系および結合組織障害」12.4%（19／153 名），「皮膚および皮下組織障害」及び「腎および尿路障害」がいずれも 8.5%（13／153 名），「傷害，中毒および処置合併症」7.8%（12／153 名），「眼障害」及び「臨床検査」がいずれも 5.2%（8／153 名）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 30.7%（47／153 名），頻尿 6.5%（10／153 名），便秘及び湿疹がいずれも 5.2%（8／153 名），咽頭炎及び背部痛がいずれも 4.6%（7／153 名），外陰部腟カンジダ症，胃食道逆流性疾患及び口渇がいずれも 3.3%（5／153 名）であった.

副作用の発現割合が 5%以上であった SOC は，「腎および尿路障害」7.2%（11／153 名），「感染症および寄生虫症」5.2%（8／153 名）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 6.5%（10／153 名），外陰部腟カンジダ症及び口渇がいずれも 3.3%（5／153 名）であった.

表 2.7.6.5－36　安全性データの要約（安全性解析対象集団）

	(N=153)		
	n (%)	件数	95%信頼区間
有害事象	107 (69.9)	269	62.0 ～ 77.1
副作用	35 (22.9)	45	16.5 ～ 30.4
重篤な有害事象	11 (7.2)	13	3.6 ～ 12.5
重篤な副作用	1 (0.7)	1	0.0 ～ 3.6
中止に至った有害事象	7 (4.6)	9	1.9 ～ 9.2
中止に至った副作用	3 (2.0)	4	0.4 ～ 5.6
死亡	0 (0.0)	0	0.0 ～ 2.4

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
95%信頼区間は Exact な方法を用いて算出
5.3.5.2―1　表 12.2.1―1 より引用

表 2.7.6.5－37　有害事象の内訳（安全性解析対象集団）（1／4）

System Organ Class Preferred Term	(N=153) n (%)
計	107 (69.9)
感染症および寄生虫症	67 (43.8)
鼻咽頭炎	47 (30.7)
咽頭炎	7 (4.6)
外陰部腟カンジダ症	5 (3.3)
上気道感染	4 (2.6)
気管支炎	2 (1.3)
膀胱炎	2 (1.3)
インフルエンザ	2 (1.3)
口角口唇炎	1 (0.7)
結膜炎	1 (0.7)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.7)
胃腸炎	1 (0.7)
消化器カンジダ症	1 (0.7)
帯状疱疹	1 (0.7)
肺炎	1 (0.7)
副鼻腔炎	1 (0.7)
足部白癬	1 (0.7)
扁桃炎	1 (0.7)
ヘリコバクター感染	1 (0.7)
感染性腸炎	1 (0.7)
播種性帯状疱疹	1 (0.7)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2.6)
直腸癌	1 (0.7)
子宮平滑筋腫	1 (0.7)
消化管粘膜下腫瘍	1 (0.7)
肝細胞癌	1 (0.7)
免疫系障害	2 (1.3)
季節性アレルギー	2 (1.3)
代謝および栄養障害	7 (4.6)
低血糖	3 (2.0)
脂質異常症	2 (1.3)
痛風	1 (0.7)
食欲減退	1 (0.7)
精神障害	4 (2.6)
不眠症	2 (1.3)
感情障害	1 (0.7)
不安障害	1 (0.7)
神経系障害	3 (2.0)
頭痛	2 (1.3)
浮動性めまい	1 (0.7)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2―1　表 12.2.3―1 より引用

表 2.7.6.5－37　有害事象の内訳（安全性解析対象集団）（2／4）

System Organ Class Preferred Term	(N=153) n (%)
計	107 (69.9)
眼障害	8 (5.2)
糖尿病網膜症	3 (2.0)
白内障	2 (1.3)
眼乾燥	2 (1.3)
眼精疲労	1 (0.7)
角膜びらん	1 (0.7)
硝子体剥離	1 (0.7)
耳および迷路障害	2 (1.3)
回転性めまい	1 (0.7)
耳垢栓塞	1 (0.7)
心臓障害	3 (2.0)
心筋梗塞	2 (1.3)
心房細動	1 (0.7)
洞結節機能不全	1 (0.7)
血管障害	4 (2.6)
起立性低血圧	2 (1.3)
高血圧	1 (0.7)
静脈瘤	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.0)
アレルギー性鼻炎	2 (1.3)
咳嗽	1 (0.7)
胃腸障害	23 (15.0)
便秘	8 (5.2)
胃食道逆流性疾患	5 (3.3)
下痢	4 (2.6)
腹部不快感	2 (1.3)
腹痛	2 (1.3)
胃炎	2 (1.3)
慢性胃炎	1 (0.7)
齲歯	1 (0.7)
十二指腸炎	1 (0.7)
痔核	1 (0.7)
裂孔ヘルニア	1 (0.7)
大腸ポリープ	1 (0.7)
肝胆道系障害	2 (1.3)
胆道仙痛	1 (0.7)
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (0.7)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2―1　表 12.2.3―1 より引用

表 2.7.6.5－37　有害事象の内訳（安全性解析対象集団）（3／4）

System Organ Class Preferred Term	(N=153) n (%)
計	107 (69.9)
皮膚および皮下組織障害	13 (8.5)
湿疹	8 (5.2)
全身性そう痒症	2 (1.3)
皮膚炎	1 (0.7)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.7)
皮下出血	1 (0.7)
そう痒症	1 (0.7)
脂漏性皮膚炎	1 (0.7)
乾皮症	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	19 (12.4)
背部痛	7 (4.6)
関節痛	2 (1.3)
筋痙縮	2 (1.3)
外骨腫	1 (0.7)
筋骨格痛	1 (0.7)
筋炎	1 (0.7)
変形性関節症	1 (0.7)
足底筋膜炎	1 (0.7)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.7)
腱鞘炎	1 (0.7)
筋骨格硬直	1 (0.7)
椎間板障害	1 (0.7)
腎および尿路障害	13 (8.5)
頻尿	10 (6.5)
多尿	3 (2.0)
糖尿病性腎症	2 (1.3)
尿閉	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	3 (2.0)
陰部そう痒症	2 (1.3)
亀頭包皮炎	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.9)
口渇	5 (3.3)
疲労	1 (0.7)
臨床検査	8 (5.2)
血中ケトン体増加	3 (2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)
血中ブドウ糖減少	1 (0.7)
肝機能検査異常	1 (0.7)
前立腺特異性抗原増加	1 (0.7)
白血球数増加	1 (0.7)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2—1　表 12.2.3—1 より引用

表 2.7.6.5－37　有害事象の内訳（安全性解析対象集団）（4／4）

System Organ Class Preferred Term	(N=153) n (%)
計	107 (69.9)
傷害、中毒および処置合併症	12 (7.8)
足関節部骨折	2 (1.3)
靭帯捻挫	2 (1.3)
節足動物刺傷	1 (0.7)
第２度熱傷	1 (0.7)
関節脱臼	1 (0.7)
刺創	1 (0.7)
挫傷	1 (0.7)
創傷	1 (0.7)
眼外傷	1 (0.7)
上肢骨折	1 (0.7)
口腔熱傷	1 (0.7)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2―1　表 12.2.3―1 より引用

表 2.7.6.5－38　副作用の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	(N=153) n (%)
計	35 (22.9)
感染症および寄生虫症	8 (5.2)
外陰部腟カンジダ症	5 (3.3)
膀胱炎	2 (1.3)
消化器カンジダ症	1 (0.7)
足部白癬	1 (0.7)
代謝および栄養障害	2 (1.3)
低血糖	2 (1.3)
心臓障害	1 (0.7)
心筋梗塞	1 (0.7)
血管障害	2 (1.3)
高血圧	1 (0.7)
起立性低血圧	1 (0.7)
胃腸障害	4 (2.6)
便秘	4 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.3)
湿疹	2 (1.3)
腎および尿路障害	11 (7.2)
頻尿	10 (6.5)
多尿	3 (2.0)
尿閉	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)
亀頭包皮炎	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.9)
口渇	5 (3.3)
疲労	1 (0.7)
臨床検査	4 (2.6)
血中ケトン体増加	3 (2.0)
血中ブドウ糖減少	1 (0.7)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，％＝n/N×100
5.3.5.2―1　表 12.2.3―2 より引用

程度別の有害事象を表 2.7.6.5－39 に，発現時期別の有害事象及び副作用を表 2.7.6.5－40 に示した．

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，直腸癌，心房細動及び洞結節機能不全がいずれも 0.7%（1／153 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認められなかった．

中等度と判断された有害事象は 7.8%（12／153 名）に認められ，心筋梗塞及び足関節部骨折がいずれも 1.3%（2／153 名），インフルエンザ，肺炎，播種性帯状疱疹，糖尿病網膜症，胆道仙痛，筋炎，肩回旋筋腱板症候群，関節脱臼，上肢骨折及び口腔熱傷がい

ずれも 0.7%（1／153 名）であった．このうち心筋梗塞は，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．

発現時期別の有害事象の発現割合は，6.1%（9／147 名）～22.9%（35／153 名）の範囲であった．発現時期別の副作用の発現割合は，0.0%～11.8%（18／153 名）の範囲であった．有害事象及び副作用共に，治療期間 1 日～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）｝．治療期間が長くなるほど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 2.7.6.5－39　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（1／7）

System Organ Class Preferred Term	程度	(N=153) n(%)
計	軽度	93 (60.8)
	中等度	12 (7.8)
	高度	2 (1.3)
感染症および寄生虫症	軽度	65 (42.5)
	中等度	2 (1.3)
	高度	0 (0.0)
インフルエンザ	軽度	1 (0.7)
	中等度	1 (0.7)
	高度	0 (0.0)
肺炎	軽度	0 (0.0)
	中等度	1 (0.7)
	高度	0 (0.0)
播種性帯状疱疹	軽度	0 (0.0)
	中等度	1 (0.7)
	高度	0 (0.0)
鼻咽頭炎	軽度	47 (30.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
咽頭炎	軽度	7 (4.6)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	軽度	5 (3.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
上気道感染	軽度	4 (2.6)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
気管支炎	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
膀胱炎	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
口角口唇炎	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
結膜炎	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
爪の皮膚糸状菌症	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
胃腸炎	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
消化器カンジダ症	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
帯状疱疹	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
副鼻腔炎	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
足部白癬	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2―1　14.3.1.1 より引用

表 2.7.6.5－39　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（2／7）

System Organ Class Preferred Term	程度	(N=153) n(%)
扁桃炎	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
感染性腸炎	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	軽度	3 (2.0)
	中等度	0 (0.0)
	高度	1 (0.7)
直腸癌	軽度	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)
	高度	1 (0.7)
子宮平滑筋腫	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
消化管粘膜下腫瘍	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
肝細胞癌	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
免疫系障害	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
季節性アレルギー	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
代謝および栄養障害	軽度	7 (4.6)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
低血糖	軽度	3 (2.0)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
脂質異常症	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
痛風	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
食欲減退	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
精神障害	軽度	4 (2.6)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
不眠症	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
感情障害	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2—1　14.3.1.1 より引用

表 2.7.6.5－39　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（3／7）

System Organ Class Preferred Term	程度	(N=153) n(%)
不安障害	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
神経系障害	軽度	3 (2.0)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
頭痛	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
浮動性めまい	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
眼障害	軽度	7 (4.6)
	中等度	1 (0.7)
	高度	0 (0.0)
糖尿病網膜症	軽度	2 (1.3)
	中等度	1 (0.7)
	高度	0 (0.0)
白内障	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
眼乾燥	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
眼精疲労	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
角膜びらん	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
硝子体剥離	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
耳および迷路障害	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
回転性めまい	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
耳垢栓塞	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
心臓障害	軽度	0 (0.0)
	中等度	2 (1.3)
	高度	1 (0.7)
心房細動	軽度	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)
	高度	1 (0.7)
洞結節機能不全	軽度	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)
	高度	1 (0.7)
心筋梗塞	軽度	0 (0.0)
	中等度	2 (1.3)
	高度	0 (0.0)
血管障害	軽度	4 (2.6)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2—1　14.3.1.1 より引用

表 2.7.6.5－39　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（4／7）

System Organ Class Preferred Term	程度	(N=153) n(%)
起立性低血圧	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
高血圧	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
静脈瘤	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	3 (2.0)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
咳嗽	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
胃腸障害	軽度	23 (15.0)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
便秘	軽度	8 (5.2)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	軽度	5 (3.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
下痢	軽度	4 (2.6)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
腹部不快感	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
腹痛	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
胃炎	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
慢性胃炎	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
齲歯	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
十二指腸炎	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
痔核	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
大腸ポリープ	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2—1　14.3.1.1 より引用

表 2.7.6.5－39　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（5／7）

System Organ Class Preferred Term	程度	(N=153) n(%)
肝胆道系障害	軽度	1 (0.7)
	中等度	1 (0.7)
	高度	0 (0.0)
胆道仙痛	軽度	0 (0.0)
	中等度	1 (0.7)
	高度	0 (0.0)
非アルコール性脂肪性肝炎	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	軽度	13 (8.5)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
湿疹	軽度	8 (5.2)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
全身性そう痒症	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
皮膚炎	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
皮下出血	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
そう痒症	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
乾皮症	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	軽度	17 (11.1)
	中等度	2 (1.3)
	高度	0 (0.0)
筋炎	軽度	0 (0.0)
	中等度	1 (0.7)
	高度	0 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	軽度	0 (0.0)
	中等度	1 (0.7)
	高度	0 (0.0)
背部痛	軽度	7 (4.6)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
関節痛	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
筋痙縮	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
外骨腫	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2—1　14.3.1.1 より引用

表 2.7.6.5－39　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（6／7）

System Organ Class Preferred Term	程度	(N=153) n(%)
筋骨格痛	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
変形性関節症	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
足底筋膜炎	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
腱鞘炎	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
筋骨格硬直	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
椎間板障害	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
腎および尿路障害	軽度	13 (8.5)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
頻尿	軽度	10 (6.5)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
多尿	軽度	3 (2.0)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
糖尿病性腎症	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
尿閉	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	軽度	3 (2.0)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
陰部そう痒症	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
亀頭包皮炎	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	6 (3.9)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
口渇	軽度	5 (3.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
疲労	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
臨床検査	軽度	8 (5.2)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
血中ケトン体増加	軽度	3 (2.0)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2—1　14.3.1.1 より引用

表 2.7.6.5－39　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（7／7）

System Organ Class Preferred Term	程度	(N=153) n(%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
肝機能検査異常	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
前立腺特異性抗原増加	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
白血球数増加	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	軽度	7 (4.6)
	中等度	5 (3.3)
	高度	0 (0.0)
足関節部骨折	軽度	0 (0.0)
	中等度	2 (1.3)
	高度	0 (0.0)
関節脱臼	軽度	0 (0.0)
	中等度	1 (0.7)
	高度	0 (0.0)
上肢骨折	軽度	0 (0.0)
	中等度	1 (0.7)
	高度	0 (0.0)
口腔熱傷	軽度	0 (0.0)
	中等度	1 (0.7)
	高度	0 (0.0)
靭帯捻挫	軽度	2 (1.3)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
節足動物刺傷	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
第２度熱傷	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
刺創	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
挫傷	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
創傷	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)
眼外傷	軽度	1 (0.7)
	中等度	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2—1　14.3.1.1 より引用

表 2.7.6.5－40　発現時期別の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象 (N=153)			副作用 (N=153)		
	N'	n	%	N'	n	%
治療期間1日～治療期間28日	153	35	22.9	153	18	11.8
治療期間29日～治療期間56日	153	25	16.3	153	5	3.3
治療期間57日～治療期間84日	151	18	11.9	151	5	3.3
治療期間85日～治療期間112日	151	17	11.3	151	0	0.0
治療期間113日～治療期間140日	148	17	11.5	148	1	0.7
治療期間141日～治療期間168日	148	11	7.4	148	3	2.0
治療期間169日～治療期間196日	147	9	6.1	147	1	0.7
治療期間197日～治療期間224日	146	10	6.8	146	1	0.7
治療期間225日～治療期間252日	145	17	11.7	145	0	0.0
治療期間253日～治療期間280日	144	13	9.0	144	0	0.0
治療期間281日～治療期間308日	144	15	10.4	144	1	0.7
治療期間309日～治療期間336日	144	21	14.6	144	3	2.1
治療期間337日～治療期間364日	143	14	9.8	143	0	0.0
治療期間365日～	143	9	6.3	143	0	0.0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N'×100
5.3.5.2—1　14.3.1.3 より引用

(3)　死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象及び重篤な有害事象発現被験者の一覧を表 2.7.6.5－41 及び表 2.7.6.5－42 に示した．

本治験では治験期間を通じて死亡は認められなかった．

その他の重篤な有害事象の発現割合及び発現件数は 7.2%（11／153 名）13 件であり，白内障，心筋梗塞及び足関節部骨折がいずれも 1.3%（2／153 名），インフルエンザ，肺炎，播種性帯状疱疹，直腸癌，肝細胞癌，心房細動及び洞結節機能不全がいずれも 0.7%（1／153 名）に認められた．

その他の重篤な副作用の発現割合及び発現件数は 0.7%（1／153 名）1 件であり，心筋梗塞が 1 名に認められた．

転帰は直腸癌を除いていずれも回復した．

重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）を 2.7.6.5.4 に叙述した．

表 2.7.6.5－41　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	(N=153) n (%)
計	11 (7.2)
感染症および寄生虫症	2 (1.3)
インフルエンザ	1 (0.7)
肺炎	1 (0.7)
播種性帯状疱疹	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.3)
直腸癌	1 (0.7)
肝細胞癌	1 (0.7)
眼障害	2 (1.3)
白内障	2 (1.3)
心臓障害	3 (2.0)
心筋梗塞	2 (1.3)
心房細動	1 (0.7)
洞結節機能不全	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)
足関節部骨折	2 (1.3)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2―1　14.3.2.1 より引用

表 2.7.6.5－42　重篤な有害事象発現被験者の一覧（安全性解析対象集団）

被験者識別コード	性別	年齢※（歳）	有害事象｛MedDRA/J（18.1）PT｝	TA-7284 及び MP-513 併用服用開始からの経過日数	持続日数	程度	治験薬の処置		転帰	治験薬との因果関係（合理的な可能性）	
							MP-513	TA-7284		MP-513	TA-7284
A0109	男性	57	心筋梗塞	84	70	中等度	投与中止	投与中止	回復	なし	あり
A0408	女性	69	白内障	329	85	軽度	投与継続	投与継続	回復	なし	なし
A0410	男性	54	白内障	268	68	軽度	投与継続	投与継続	回復	なし	なし
A0706	男性	61	肝細胞癌	67	97	軽度	投与継続	投与中止	回復	なし	なし
A1005	男性	66	播種性帯状疱疹	112	28	中等度	投与継続	投与継続	回復	なし	なし
A1112	男性	67	心筋梗塞	18	14	中等度	投与中止	投与中止	回復	なし	なし
A1212	男性	63	足関節部骨折	106	14	中等度	投与継続	投与継続	回復	なし	なし
A1311	男性	54	直腸癌	160	118	高度	投与継続	投与中止	未回復	なし	なし
A1601	男性	68	インフルエンザ	11	16	中等度	投与継続	投与継続	回復	なし	なし
			肺炎	11	16	中等度	投与継続	投与継続	回復	なし	なし
A1606	男性	65	心房細動	30	9	高度	投与中止	投与中止	回復	なし	なし
			洞結節機能不全	30	9	高度	投与中止	投与中止	回復	なし	なし
A1607	男性	80	足関節部骨折	207	101	中等度	投与継続	投与継続	回復	なし	なし

PT：基本語
※同意取得時の年齢を示した
5.3.7—3 より引用（一部改変）

(4)　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象，中止に至った副作用及び有害事象による中止被験者一覧をそれぞれ表 2.7.6.5－43，表 2.7.6.5－44 及び表 2.7.6.5－45 に示した．

中止に至った有害事象の発現割合及び発現件数は 4.6%（7／153 名）9 件であり，心筋梗塞が 1.3%（2／153 名），外陰部腟カンジダ症，直腸癌，肝細胞癌，心房細動，洞結節機能不全，湿疹及び亀頭包皮炎がいずれも 0.7%（1／153 名）に認められた．

中止に至った副作用の発現割合及び発現件数は 2.0%（3／153 名）4 件であり，外陰部腟カンジダ症，心筋梗塞，湿疹及び亀頭包皮炎がいずれも 0.7%（1／153 名）に認められた．転帰は直腸癌を除いていずれも回復した．

表 2.7.6.5－43　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	(N=153) n (%)
計	7 (4.6)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.3)
直腸癌	1 (0.7)
肝細胞癌	1 (0.7)
心臓障害	3 (2.0)
心筋梗塞	2 (1.3)
心房細動	1 (0.7)
洞結節機能不全	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)
湿疹	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)
亀頭包皮炎	1 (0.7)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2―1　14.3.2.3 より引用

表 2.7.6.5－44　中止に至った副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	(N=153) n (%)
計	3 (2.0)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.7)
心臓障害	1 (0.7)
心筋梗塞	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)
湿疹	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)
亀頭包皮炎	1 (0.7)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2―1　14.3.2.4 より引用

表 2.7.6.5－45　有害事象による中止被験者一覧（安全性解析対象集団）

被験者識別コード	性別	年齢※（歳）	有害事象｛MedDRA/J（18.1）PT｝	TA-7284 及び MP-513 併用服用開始からの経過日数	持続日数	程度	重篤度	治験薬の処置		転帰	治験薬との因果関係（合理的な可能性）	
								MP-513	TA-7284		MP-513	TA-7284
A0109	男性	57	心筋梗塞	84	70	中等度	重篤	投与中止	投与中止	回復	なし	あり
A0706	男性	61	肝細胞癌	67	97	軽度	重篤	投与継続	投与中止	回復	なし	なし
A1112	男性	67	心筋梗塞	18	14	中等度	重篤	投与中止	投与中止	回復	なし	なし
A1311	男性	54	直腸癌	160	118	高度	重篤	投与継続	投与中止	未回復	なし	なし
A1606	男性	65	心房細動	30	9	高度	重篤	投与中止	投与中止	回復	なし	なし
			洞結節機能不全	30	9	高度	重篤	投与中止	投与中止	回復	なし	なし
A1703	男性	58	亀頭包皮炎	328	35	軽度	非重篤	投与継続	投与中止	回復	なし	あり
A2201	女性	49	外陰部腟カンジダ症	16	71	軽度	非重篤	投与継続	投与中止	回復	なし	あり
			湿疹	16	71	軽度	非重篤	投与継続	投与中止	回復	なし	あり

PT：基本語
※同意取得時の年齢を示した
5.3.7―2 より引用（一部改変）

(5)　注目すべき有害事象

テネリグリプチン，カナグリフロジンの薬理作用及びこれまでに実施された非臨床試験，臨床試験並びに市販後安全性情報などの結果から，各配合成分における注目すべき有害事象は以下のとおりである．

- テネリグリプチン及びカナグリフロジンで注目すべき有害事象
「低血糖関連事象」，「肝機能障害」，「皮膚症状」，「心血管イベント関連事象」，「悪性腫瘍」

- テネリグリプチンで注目すべき有害事象
「腸閉塞関連症状」，「間質性肺疾患」，「QT 延長」，「胃腸障害」，「膵炎」

- カナグリフロジンで注目すべき有害事象
「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」

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配合剤であることから，各配合成分で注目すべき有害事象を MT-2412 でも注目すべき有害事象として解析を行った．なお，それぞれの注目すべき有害事象の集計対象とする PT の選定は，各配合成分の製造販売承認申請時に使用した PT リストを参考とし，医学専門家と協議のうえ決定した．

注目すべき有害事象のうち，「静脈血栓塞栓症」，「体重減少」，「腎機能障害」，「腸閉塞関連症状」，「間質性肺疾患」，「QT 延長」及び「膵炎」に関する有害事象は認められなかった．

1)　低血糖関連事象

低血糖は「重大な低血糖」，「症候性低血糖」，「無症候性低血糖」，「推定症候性低血糖」及び「相対的低血糖」のいずれかに分類された．これら低血糖を PT 別に集計する際，「無症候性低血糖」は「血中ブドウ糖減少」，その他に分類された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．

「低血糖関連事象」に関する有害事象の内訳及び人年あたりの「低血糖関連事象」発生率を表 2.7.6.5－46 及び表 2.7.6.5－47 に示した．

「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いずれも 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った．低血糖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．また，低血糖により中止となった被験者はいなかった．TA-7284 及び MP-513 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，治療期間が長くなるほど「低血糖関連事象」の発現割合が高くなる傾向は認められなかった．

人年あたりの「低血糖関連事象」発生率は 0.03 であった．

表 2.7.6.5－46　「低血糖関連事象」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	(N=153)	
	n (%)	件数
計	4 (2.6)	4
代謝および栄養障害	3 (2.0)	3
低血糖	3 (2.0)	3
臨床検査	1 (0.7)	1
血中ブドウ糖減少	1 (0.7)	1

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2—1　表 12.3.3—1 より引用

表 2.7.6.5－47　人年あたりの低血糖関連事象発生率（安全性解析対象集団）

	低血糖
N	153
総曝露期間（人・年）	146.18
発現件数	4
人年あたりの事象発生率	0.03

N：安全性解析対象集団被験者数
人年あたりの事象発生率：発現件数／総曝露期間（人･年）
5.3.5.2—1　表 12.3.3—2 より引用

2)　浸透圧利尿

「浸透圧利尿」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.5－48 に示した．

「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．

内訳は，頻尿 10 名，口渇 5 名，多尿 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」と判断された．程度はいずれも軽度であり，「浸透圧利尿」に関する有害事象を理由とした中止は認められなかった．「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～28 日に発現した．

表 2.7.6.5－48　「浸透圧利尿」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	(N=153) n (%)	 件数
計	15 (9.8)	18
腎および尿路障害	11 (7.2)	13
頻尿	10 (6.5)	10
多尿	3 (2.0)	3
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.3)	5
口渇	5 (3.3)	5

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2—1　表 12.3.3—3 より引用

3)　体液量減少

「体液量減少」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.5－49 に示した．

「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」と判断されたが，処置なく回復した．程度はいずれも軽度であり，「体液量減少」に関する有害事象を理由とした中止は認められなかった．

表 2.7.6.5－49　「体液量減少」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	(N=153) n (%)	 件数
計	2 (1.3)	2
血管障害	2 (1.3)	2
起立性低血圧	2 (1.3)	2

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2—1　表 12.3.3—4 より引用

4)　外陰腟感染症

「外陰腟感染症」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.5－50 に示した．

「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．

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た中止はこのうち 1 名であり，治験薬（TA-7284）の投与が中止された．

表 2.7.6.5－50　「外陰腟感染症」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	(N=45)	
	n (%)	件数
計	5 (11.1)	5
感染症および寄生虫症	5 (11.1)	5
外陰部腟カンジダ症	5 (11.1)	5

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者（女性のみ）数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2—1　表 12.3.3—5 より引用

5)　男性生殖器感染症

「男性生殖器感染症」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.5－51 に示した．

「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，治験薬（TA-7284）の投与は中止された．程度は軽度であった．投薬処置により回復した．

表 2.7.6.5－51　「男性生殖器感染症」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	(N=108)	
	n (%)	件数
計	1 (0.9)	1
生殖系および乳房障害	1 (0.9)	1
亀頭包皮炎	1 (0.9)	1

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者（男性のみ）数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2—1　表 12.3.3—6 より引用

6)　尿路感染症

「尿路感染症」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.5－52 に示した．

「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り，1 名は処置することなく，もう 1 名は投薬処置により回復した．「尿路感染症」に関する有害事象を理由とした中止は認められなかった．

表 2.7.6.5－52　「尿路感染症」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	(N=153) n (%)	件数
計	2 (1.3)	2
感染症および寄生虫症	2 (1.3)	2
膀胱炎	2 (1.3)	2

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2—1　表 12.3.3—7 より引用

7)　骨折

「骨折」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.5－53 に示した．

「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 2 名，上肢骨折 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 名は重篤な事象ではなく，程度は中等度であった．「骨折」に関する有害事象を理由とした中止は認められなかった．

表 2.7.6.5－53　「骨折」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	(N=153) n (%)	件数
計	3 (2.0)	3
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.0)	3
足関節部骨折	2 (1.3)	2
上肢骨折	1 (0.7)	1

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2—1　表 12.3.3—8 より引用

8)　血中ケトン体増加

「血中ケトン体増加」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.5－54 に示した．

「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り，処置することなく回復した．「血中ケトン体増加」に関する有害事象を理由とした中止は認められなかった．

表 2.7.6.5－54　「血中ケトン体増加」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	(N=153)	
	n (%)	件数
計	3 (2.0)	3
臨床検査	3 (2.0)	3
血中ケトン体増加	3 (2.0)	3

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2―1　表 12.3.3―9 より引用

9)　肝機能障害

「肝機能障害」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.5－55 に示した．

「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いずれも 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．「肝機能障害」に関する有害事象を理由とした中止は認められなかった．

表 2.7.6.5－55　「肝機能障害」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	(N=153)	
	n (%)	件数
計	2 (1.3)	2
肝胆道系障害	1 (0.7)	1
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (0.7)	1
臨床検査	1 (0.7)	1
肝機能検査異常	1 (0.7)	1

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2―1　表 12.3.3―10 より引用

10)　皮膚症状

「皮膚症状」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.5－56 に示した．

「皮膚症状」に関する有害事象は 8.5%（13／153 名）に認められた．

2 名以上に認められた事象は，湿疹 8 名，全身性そう痒症 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 2 件であり，このうち 1 名は治験薬（TA-7284）の投与が中止された．2 名共，投薬処置により回復した．「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 2.7.6.5－56　「皮膚症状」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	(N=153) n (%)	件数
計	13 (8.5)	17
皮膚および皮下組織障害	13 (8.5)	17
湿疹	8 (5.2)	9
全身性そう痒症	2 (1.3)	2
皮膚炎	1 (0.7)	1
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.7)	1
皮下出血	1 (0.7)	1
そう痒症	1 (0.7)	1
脂漏性皮膚炎	1 (0.7)	1
乾皮症	1 (0.7)	1

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2—1　表 12.3.3—11 より引用

11)　心血管イベント関連事象

「心血管イベント関連事象」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.5－57 に示した．

「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 2 名，血中クレアチンホスホキナーゼ増加 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，外科的及び投薬処置により回復した．また，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，治験薬（TA-7284 及び MP-513）の投与が中止された．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 2.7.6.5－57　「心血管イベント関連事象」に関する有害事象の内訳
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	(N=153) n (%)	件数
計	3 (2.0)	3
心臓障害	2 (1.3)	2
心筋梗塞	2 (1.3)	2
臨床検査	1 (0.7)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	1

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2—1　表 12.3.3—12 より引用

12)　悪性腫瘍

「悪性腫瘍」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.5－58 に示した．

「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いずれも 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．いずれも重篤な有害事象であり，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，いずれも治験薬（TA-7284）の投与が中止された．直腸癌の転帰は未回復，肝細胞癌の転帰は回復であった．

表 2.7.6.5－58　「悪性腫瘍」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	(N=153)	
	n (%)	件数
計	2 (1.3)	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.3)	2
直腸癌	1 (0.7)	1
肝細胞癌	1 (0.7)	1

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2―1　表 12.3.3―13 より引用

13)　胃腸障害

「胃腸障害」に関する有害事象の内訳を表 2.7.6.5－59 に示した．

「胃腸障害」に関する有害事象は 15.0%（23／153 名）に認められた．

4 名以上に認められた事象は，便秘 8 名，胃食道逆流性疾患 5 名，下痢 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 4 件であり，1 名は投薬処置により，残りの 3 名は処置することなく回復した．「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．「胃腸障害」に関する有害事象を理由とした中止は認められなかった．

表 2.7.6.5－59　「胃腸障害」に関する有害事象の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	(N=153)	
	n (%)	件数
計	23 (15.0)	29
胃腸障害	23 (15.0)	29
便秘	8 (5.2)	8
胃食道逆流性疾患	5 (3.3)	5
下痢	4 (2.6)	4
腹部不快感	2 (1.3)	2
腹痛	2 (1.3)	2
胃炎	2 (1.3)	2
慢性胃炎	1 (0.7)	1
齲歯	1 (0.7)	1
十二指腸炎	1 (0.7)	1
痔核	1 (0.7)	1
裂孔ヘルニア	1 (0.7)	1
大腸ポリープ	1 (0.7)	1

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
5.3.5.2―1　表 12.3.3―14 より引用

(6) 臨床検査値

1) 治験期間を通しての臨床検査値

注目すべき有害事象に関連すると考えられる主な臨床検査項目ついて，以下に記述した.

「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．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.

「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.

「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.

「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 は明らかな変動は認められなかった.

「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.

「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，LDL-C は一定の傾向は認められなかった.

その他の臨床検査項目について，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.

上記のほかに，特記すべき変動を示した臨床検査値は認められなかった.

2) 個々の被験者の変化

ベースライン日は正常であり，4 週後以降に基準範囲を超えた被験者割合が 10%以上となった臨床検査項目は，赤血球数，総コレステロール，LDL-C，eGFR 及びケトン体分画（総ケトン体，アセト酢酸及び 3-ヒドロキシ酪酸）であった.

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．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．総ケトン体の上昇は有害事象と判断されなかった．

SOC が「臨床検査」の有害事象は，血中ケトン体増加が 2.0%（3／153 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いずれも 0.7%（1／153 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，臨床検査値の有害事象を理由とした中止は認められなかった．

(7) バイタルサイン

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）はそれぞれ -6.32±12.19 mmHg 及び -3.28±7.23 mmHg であった．収縮期血圧及び拡張期血圧はいずれも 24 週後まで経時的に低下し，その後は明らかな変動なく推移した．

脈拍数は明らかな変動は認められず，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．

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．

(8) 安静時標準 12 誘導心電図

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．A0109 は 12 週後及び中止時に臨床的に問題となる異常が認められた（12 週後に II，III，aVF 陰性 T，異常 Q 波及び V3V4T 波増高．中止時に II，III，aVF 陰性 T 及び異常 Q 波）．精査した結果，心筋梗塞と診断され，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（TA-7284 及び MP-513）の投与が中止された．程度は中等度と判断された．A1112 は心筋梗塞を発症し，当該事象のため治験薬（TA-7284 及び MP-513）の投与は中止となった．中止時の検査にて臨床的に問題となる異常（下壁心筋梗塞）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た．いずれの被験者も外科的及び投薬処置により回復した．

2.7.6.5.3　結論

(1) 有効性

食事療法・運動療法に加えてテネリグリプチン単剤治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対して, カナグリフロジンを 1 日 1 回 52 週間併用投与することにより, 臨床的に意義のある血糖降下作用が認められ, その効果は 52 週間持続することが示された．また，体重減少，ウエスト周囲長減少，血圧低下及び HDL-C 上昇が認められ，空腹時中性脂肪低下が示唆された．更に，HOMA2-%B の上昇が認められ，インスリン分泌能の改善が示唆された.

(2) 安全性

被験者の 92.8%が，中止することなく治験を完了した．また，治療期間が長くなるほど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.

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，カナグリフロジン及びテネリグリプチンの既知の安全性プロファイルから逸脱せず, カナグリフロジン及びテネリグリプチンを 52 週間併用した際の忍容性が確認された.

以上の結果から，テネリグリプチン単剤治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対し，MT-2412 は安全かつ有効に使用できると考えられた.

2.7.6.5.4　死亡被験者及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）

治療期間に発現した重篤な有害事象：心筋梗塞

被験者識別コード：A0109	**性別：**男性	**年齢：**57歳
症例経過に記載されている有害事象： 心筋梗塞	**重篤性：** 重篤（入院）	**治験薬に対する処置：** 投与中止 （MP-513及びTA-7284）
併用薬（1日投与量）： モーラステープL40 mg（頓用）　ベースライン日前～投与中		
関連する病歴（発症時期）：2型糖尿病（投与開始7年11ヶ月前），脂質異常症（投与開始7年11ヶ月前）		

本被験者は，投与開始 86 日前（TA-7284 及び MP-513 併用投与開始日の前日を投与開始 1 日前として表示，以下同様）に治験参加の同意を取得し，治験を開始した．

投与開始 8 日前のスクリーニング日及びベースライン日の心電図検査にて軽度の左軸偏位が認められたが，治験責任医師は正常と判定した．

投与開始 84 日目（TA-7284 及び MP-513 併用開始日を投与開始 1 日目として表示，以下同様）の 12 週後の来院時の心電図検査で，II，III，aVF で T 波陰性化及び V3，V4 で T 波増高を認めたが，胸部症状は全くなく，運動をしても問題ないため，血液検査の結果確認を含めて 3 日後に再測定することとした．

投与開始 87 日目の心電図再測定にて，上述の異常所見に変わりがなかったため，治験中止と判断し，治験薬の投与を中止した．また，精査のため他院へ紹介した．

投与開始 101 日目に，心臓カテーテル検査のため他院に入院となった．冠動脈｛(右冠動脈（RCA)，左冠動脈前下行枝（LAD)，左冠動脈回旋枝（LCX)｝に高度狭窄を認め，多肢病変のため，2 期にわけて経皮的冠動脈形成術（PCI）治療予定であるが，現時点で胸痛や心不全徴候がないため，投与開始 103 日目に一旦退院となった．同日よりプラビックス，バイアスピリン錠，ニコランジル錠，カルベジロール錠の投与を開始した．

投与開始 104 日目に後観察の評価のため来院した．

投与開始 116 日目に治療 1 期目のため他院へ入院し，投与開始 117 日目に右冠動脈(RCA)に対して経皮的冠動脈形成術（PCI）を施行した．投与開始 119 日目に退院した．

投与開始 144 日目に治療 2 期目のため他院へ入院し，投与開始 145 日目に経皮的冠動脈形成術（PCI）施行し，合併症は認められなかった．

投与開始 147 日目に退院し，処方薬はコンプラビン配合錠，イコサペント酸エチル粒状カプセル，アトルバスタチン錠，カルベジロール錠，ラベプラゾール Na 錠，ブロプレス錠に変更となった．

投与開始 154 日目に追跡調査のため来院し，回復と判断された．

本被験者は糖尿病及び脂質異常症を合併しており，治験開始前から徐々に冠動脈の狭窄が起こっていたものと考えるが，ナトリウム - グルコース共輸送体（以下，SGLT）2 阻害剤では脱水が懸念されており，本事象の発生を助長した可能性もあるため，TA-7284 との因果関係は否定できないと治験責任医師は判断した．一方，MP-513 については投与開始から長期間経過しており合理的な可能性はないと考えられ，因果関係はないと治験責任医師は判断した．

治療期間に発現した重篤な有害事象：白内障

被験者識別コード：A0408	**性別：**女性	**年齢：**69歳
症例経過に記載されている有害事象： 右加齢性白内障の悪化	**重篤性：** 重篤（入院）	**治験薬に対する処置：** 投与継続
併用薬（1日投与量）： アムロジピン（5 mg）　ベースライン日前～投与中 酸化マグネシウム（頓用）　ベースライン日前～投与中 デュオトラバ配合点眼液（適量）　ベースライン日前～投与中		
関連する病歴（発症時期）：2型糖尿病（投与開始6年5ヶ月前），緑内障（投与開始6年3ヶ月前），左黄斑剥離手術（投与開始17年前），両加齢性白内障（不明）		

本被験者は，投与開始 86 日前に治験参加の同意を取得し，治験を開始した．

投与開始 290 日目に眼科定期受診にて，投与開始 329 日目に右加齢性白内障の手術の実施が決まった．

投与開始 329 日目に入院し，右加齢性白内障手術（超音波乳化吸引術，眼内レンズ挿入）を施行した．術後問題なく経過し，翌日退院した．

投与開始 339 日目に 48 週後の評価のため来院した．体調に変わりなかった．

投与開始 366 日目に治験薬の服用を終了した．

投与開始 381 日目に後観察の評価のため来院した．

投与開始 414 日目に眼科定期受診し，経過に問題がないため回復と判断された．

本事象は,加齢によるものであり,治験薬との因果関係はないと治験責任医師は判断した．

治療期間に発現した重篤な有害事象：白内障

被験者識別コード：A0410	**性別：**男性	**年齢：**54歳
症例経過に記載されている有害事象： 左加齢性白内障の悪化	**重篤性：** 重篤（入院）	**治験薬に対する処置：** 投与継続
併用薬（1日投与量）： ヒアレイン点眼液0.1%（適量）　ベースライン日前～投与中		
関連する病歴（発症時期）：2型糖尿病（投与開始10年前），糖尿病網膜症（投与開始4ヶ月前），高血圧（投与開始2年8ヶ月前），脂質異常症（投与開始2年8ヶ月前），両びまん性表層角膜炎（投与開始2年8ヶ月前），両加齢性白内障（投与開始4ヶ月前），足白癬（投与開始2年8ヶ月前）		

本被験者は，投与開始 85 日前に治験参加の同意を取得し，治験を開始した．

投与開始 252 日目の 36 週後の来院日に，眼科にてフルオレセイン蛍光眼底造影・インドシアニングリーン蛍光眼底造影（FA・IA）検査を実施し，左加齢性白内障手術の予定となった．

投与開始 268 日目に眼科入院し，左加齢性白内障手術（超音波乳化吸引術，眼内レンズ挿入）を施行し，翌日退院した．

投与開始 336 日目に 48 週後の評価のため来院した．眼科定期受診し，経過に問題ないため回復と判断された．

本事象は，治験開始前より合併しており，加齢によるものと考え，治験薬との因果関係はないと治験責任医師は判断した．

治療期間に発現した重篤な有害事象：肝細胞癌

被験者識別コード：A0706	**性別：**男性	**年齢：**61歳
症例経過に記載されている有害事象： 肝細胞癌	**重篤性：** 重篤（入院，その他の医学的に重要な状態）	**治験薬に対する処置：** 投与中止 （MP-513継続，TA-7284中止）
併用薬（1日投与量）：該当なし		
関連する病歴（発症時期）：NASH（不明）		

本被験者は，投与開始 96 日前に治験参加の同意を取得し，治験を開始した．

投与開始 3 ヶ月前から右下腹部の違和感があり，投与開始 10 日目に他院受診し，大腸バリウム検査及び腹部エコー検査の結果，右下腹部の症状の原因は認められず，腹部症状も改善傾向にあった．

投与開始 67 日目に実施したエコー検査にて肝臓内の腫瘍病変の存在が疑われたため，投与開始 90 日目に腹部コンピューター断層撮影（CT）を施行した．肝内に 10 mm 大の腫瘍の存在が指摘され，肝細胞癌も疑われた．

投与開始 108 日目にインドシアニングリーン（ICG）検査を実施した．投与開始 117 日目に核磁気共鳴画像（MRI）検査を実施した．検査所見は，HBcA 抗体（-），HCV（-），IgG 1444，IgM 63，AMA<40，AMA2<1.5，ヒアルロン酸 71.1，IV 型コラーゲン 126，血小板 8.7，腹部エコーで外側区腫瘤所見，コンピューター断層撮影（CT），核磁気共鳴画像（MRI）（EOB 実施）にて肝細胞癌と診断された．

投与開始 140 日目に，被験者から肝細胞癌開腹手術予定であると聴取したため，治験中止と判断し，同日中止時評価を実施した．

投与開始 154 日目に後観察の評価のため来院した．

投与開始 156 日目に他院へ入院し，翌日，開腹手術にて肝外側区域切除（肝臓 1／4 切除）を施行した．

投与開始 164 日目に退院し，肝細胞癌は回復と判断された．

本事象は，基礎疾患として NASH（非アルコール性脂肪性肝炎）存在下に発症した肝細胞癌であるため，治験薬との因果関係はないと治験責任医師は判断した．

治療期間に発現した重篤な有害事象：播種性帯状疱疹

被験者識別コード：A1005	**性別：**男性	**年齢：**66歳
症例経過に記載されている有害事象： 汎発性帯状疱疹	**重篤性：** 重篤（入院）	**治験薬に対する処置：** 投与継続
併用薬（1日投与量）：デパス錠0.5 mg（1.5 mg）　ベースライン日前～投与中		
関連する病歴（発症時期）：2型糖尿病（投与開始10年前），糖尿病網膜症（投与開始10ヶ月前），高血圧（投与開始4年前），腰痛症（投与開始4年前），不安神経症（投与開始24年前）		

本被験者は，投与開始 74 日前に治験参加の同意を取得し，治験を開始した．

投与開始 112 日目に右目頭に水疱ができはじめ，投与開始 116 日目より右顔面から頭部に水疱が広がり，投与開始 118 日目から体幹にも水疱ができはじめた．

投与開始 119 日目の 16 週後の来院時に，水疱を確認し，帯状疱疹の可能性があるため他院受診を被験者に指示した．同日午後に他院入院となった．入院日から投与開始 126 日目の退院日まで，抗ウイルス薬（ビクロックス）点滴が行われた．退院時は，薬物治療は実施していなかった．

投与開始 140 日目の 20 週後の来院時に汎発性帯状疱疹の回復を確認した．

本事象は，治験薬投与開始後，しばらく経過してからの発現であり，直近で近親者が亡くなったことで，多忙かつ憔悴していたことより免疫力が低下し発現したものと考えられ，治験薬との因果関係はないと治験責任医師は判断した．

治療期間に発現した重篤な有害事象：心筋梗塞

被験者識別コード：A1112	**性別：**男性	**年齢：**67歳
症例経過に記載されている有害事象： 心筋梗塞	**重篤性：** 重篤（入院）	**治験薬に対する処置：** 投与中止 （MP-513及びTA-7284）
併用薬（1日投与量）： アムロジン（5 mg）　ベースライン日前～投与開始17日目 ブロプレス（4 mg）　ベースライン日前～投与開始17日目 ナーカリシン（50 mg）　ベースライン日前～投与開始17日目		
関連する病歴（発症時期）：2型糖尿病（投与開始11年前），高血圧（投与開始11年前），脂質異常症（投与開始21年前），高尿酸血症（投与開始31年前）		

本被験者は，投与開始 92 日前に治験参加の同意を取得し，治験を開始した．

投与開始の約 1 週後に A 病院受診し，検査をしたが異常がなかったため処置せず帰宅した．後日，B 病院にて心電図検査をしたところ，ST 上昇を確認した．

投与開始 18 日目に再度 A 病院を受診し，入院にて経皮的冠動脈形成術施行となった．治験薬の服用は，入院前日までとなった．

投与開始 32 日目の退院にて，回復と判断された．その後，心臓リハビリテーションを導入し，同日よりコンプラビン配合錠が開始となった．また，2 型糖尿病，高血圧，高尿酸血症及び脂質異常症に対する治療薬が再開された．

本被験者は，原疾患及び合併症により心筋梗塞発症のハイリスク患者であり，本事象は，MP-513 については，長期内服により効果安定していること，TA-7284 についても積極的な飲水により脱水の回避はできていることから，心筋梗塞発症への関与は疑われず，治験薬との因果関係はないと治験責任医師は判断した．

治療期間に発現した重篤な有害事象：足関節部骨折

被験者識別コード：A1212	**性別：**男性	**年齢：**63歳
症例経過に記載されている有害事象： 骨折内固定除去（右足関節）	**重篤性：** 重篤（入院）	**治験薬に対する処置：** 投与継続
併用薬（1日投与量）： バイアスピリン錠100 mg（100 mg）　ベースライン日前～投与中 リンデロン-VG軟膏0.12%（適量）　投与開始79日目～投与開始126日目 オイラックスクリーム10%（適量）　投与開始79日目～投与開始126日目 ウレパールローション10%（適量）　投与開始79日目～投与開始126日目		
関連する病歴（発症時期）：右足関節脱臼骨折（内固定手術）（投与開始7ヶ月前）		

本被験者は，投与開始 23 日前に治験参加の同意を取得し，治験を開始した．

投与開始 231 日前に右下腿外側を骨折し，他院にて内固定手術を施行した．

投与開始 106 日目に右下腿外側の骨折内固定除去目的にて他院に入院した．同日，骨折内固定除去手術（抜釘術）を施行した．手術日は治験薬を服用しなかった．

投与開始 108 日目に退院した．

投与開始 120 日目の抜糸にて治療が終了したことから回復と判断された．

本事象は，治験開始前に施行された骨折内固定（右足関節）の除去目的の入院であり，治験薬との因果関係はないと治験責任医師は判断した．

治療期間に発現した重篤な有害事象：直腸癌

被験者識別コード：A1311	**性別：**男性	**年齢：**54歳
症例経過に記載されている有害事象： 直腸癌	**重篤性：** 重篤（その他の医学的に重要な状態）	**治験薬に対する処置：** 投与中止 （MP-513継続，TA-7284中止）
併用薬（1日投与量）：該当なし		
関連する病歴（発症時期）：2型糖尿病（投与開始21年前），脂質異常症（投与開始6ヶ月前），低カリウム血症（投与開始6ヶ月前）		

本被験者は，投与開始 113 日前に治験参加の同意を取得し，治験を開始した．

投与開始 160 日目に C 病院で受けたがん検診で便潜血反応陽性であったため，注腸検査を実施した．癌の疑いにて，D 病院紹介となった．

投与開始 188 日目に大腸内視鏡検査で直腸 Rb に 2 型の直腸癌を認めた. 生検検査の結果，投与開始 194 日目に中分化管状腸癌と診断された．腫瘍マーカーCEA は 18.1 と上昇した．

投与開始 209 日目に D 病院に入院した．

投与開始 210 日目にコンピューター断層撮影（CT）検査の結果，直腸周囲リンパ節転移が疑われることから，化学療法を先行し，その後に手術を行う方針とした．

投与開始 217 日目に初回化学療法として FOLFOX 療法を実施した. 5-Fu, レボホリナート，エルプラット，アロキシ，デカドロン，クロール・トリメトン，ザンタックが投与された．

投与開始 226 日目に中止時評価のため来院した．治験薬投与は来院前日までとなった．

投与開始 240 日目に後観察の評価のため来院した．

投与開始 278 日目に追跡調査のため来院し，転帰は未回復と判断された．今後，化学療法を 2 週又は 3 週ごとに行う予定であり，追跡調査は終了した．

本事象は，直腸癌の性質と治験薬の作用機序から，治験薬との因果関係はないと治験責任医師は判断した．

治療期間に発現した重篤な有害事象：インフルエンザ，肺炎

被験者識別コード：A1601	**性別：**男性	**年齢：**68歳
症例経過に記載されている有害事象： インフルエンザA，右肺炎	**重篤性：** 重篤（入院）	**治験薬に対する処置：** 投与継続
併用薬（1日投与量）：新ルルA錠（9錠）　投与開始6日目～投与開始11日目		
関連する病歴（発症時期）：2型糖尿病（投与開始16年前）		

本被験者は，投与開始 87 日前に治験参加の同意を取得し，治験を開始した．

投与開始 6 日目から倦怠感が続き，かぜ症状があるため市販薬の新ルル A 錠を内服したが徐々に体調が悪化した．

投与開始 11 日目に来院し，インフルエンザ A と診断した．また，胸部 X 線で右肺炎と診断したため当院入院し，タミフルカプセル，レスプレン錠，カロナール錠，フルペンの投与及びセファメジン α の点滴を開始した．CRP 値は 36.23 mg/dL であった．

投与開始 14 日目にフルペンの投与を終了し，ムコソルバン錠の投与を開始した．CRP 値は 9.29 mg/dL となり改善した．

投与開始 15 日目にセファメジン α の点滴を終了し，クラリス錠の投与を開始した．

投与開始 16 日目にタミフルカプセルの投与を終了し，退院した．レスプレン錠，カロナール錠，ムコソルバン錠及びクラリス錠は，投与開始 19 日目まで継続した．

投与開始 27 日目に胸部 X 線の所見及び CRP 値（0.22 mg/dL）から，インフルエンザ A 及び右肺炎は回復と判断された．

インフルエンザは感染により偶発的に発生したこと及び右肺炎はインフルエンザにより二次的に発現したと考えられるため，治験薬との因果関係はないと治験責任医師は判断した．

治療期間に発現した重篤な有害事象：心房細動，洞結節機能不全

被験者識別コード：A1606	**性別：**男性	**年齢：**65歳
症例経過に記載されている有害事象： 発作性心房細動，洞不全症候群	**重篤性：** 重篤（入院）	**治験薬に対する処置：** 投与中止 （MP-513及びTA-7284）
併用薬（1日投与量）： アドエアディスカス100 μg （頓用）　ベースライン日前～投与中 タリオン錠10 mg（頓用）　ベースライン日前～投与中 アロプリノール錠100 mg「サワイ」（100 mg）　ベースライン日前～投与中 キプレス錠10 mg（頓用）　ベースライン日前～投与中		
関連する病歴（発症時期）：2型糖尿病（投与開始10年2ヶ月前），気管支喘息（投与開始4年7ヶ月前），アレルギー性鼻炎（投与開始9年2ヶ月前），高尿酸血症（投与開始5年3ヶ月前）		

本被験者は，投与開始 100 日前に治験参加の同意を取得し，治験を開始した．同意取得時及びベースライン日の心電図は正常であった．

投与開始 30 日目にめまい症状にて他院受診した．洞不全症候群による脳虚血発作を認め集中治療室に緊急入院となった．発作性心房細動を認め，洞調律へ戻る際の徐脈が症状の原因と考えられた．サンリズムカプセルを開始した．

投与開始 31 日目に永久ペースメーカー植え込み術を施行し，一般病棟へ転棟した．

投与開始 32 日目に治験薬の投与を中止した．サンリズムカプセルは終了し，不整脈管理にヘルベッサーR カプセルを開始した．

投与開始 33 日目に不整脈管理にアスペノンカプセル，血栓予防にイグザレルト錠，2 型糖尿病治療にテネリア錠を開始した．

投与開始 34 日目に不整脈管理にベプリコール錠を開始した．

投与開始 39 日目に退院し，転帰は回復と判断された．

投与開始 52 日目に中止時評価のため来院した．ヘルベッサーR カプセル，アスペノンカプセル，イグザレルト錠，テネリア錠，ベプリコール錠は継続した．

治験開始前（投与開始 268 日前）に実施したホルター心電図でも発作性心房細動は散見されていること，洞不全症候群は加齢及び治験開始前（投与開始 268 日前）に実施したホルター心電図でもレート 38 の徐脈が認められていたことから，治験薬との因果関係はないと治験責任医師は判断した．

治療期間に発現した重篤な有害事象：足関節部骨折

被験者識別コード：A1607	**性別：**男性	**年齢：**80歳
症例経過に記載されている有害事象： 右足関節外踝骨折	**重篤性：** 重篤（入院）	**治験薬に対する処置：** 投与継続
併用薬（1日投与量）： リウマトレックス（6 mg／週）　ベースライン日前～投与中 ロキソプロフェンNaテープ100 mg（頓用）　ベースライン日前～投与中 アムロジン錠（2.5 mg）　ベースライン日前～投与中 アテレック錠（20 mg）　ベースライン日前～投与中 カルデナリン錠（1 mg）　ベースライン日前～投与中 ブロプレス錠（8 mg）　ベースライン日前～投与中 タムスロシン塩酸塩OD錠（0.2 mg）　ベースライン日前～投与中		
関連する病歴（発症時期）：2型糖尿病（投与開始13年5ヶ月前），高血圧（不明），脂質異常症（不明），前立腺肥大症（不明），関節リウマチ（不明），腰部脊柱管狭窄症（不明）		

本被験者は，投与開始 105 日前に治験参加の同意を取得し，治験を開始した．

投与開始 207 日目に土手でうっかり足を滑らせ転倒し，右足関節外踝骨折した．翌日に他院入院となった，

投与開始 210 日目に腰椎麻酔下にて右足関節内骨折観血的手術（プレート固定）を実施した．

投与開始 212 日目に創傷処置（カラヤヘッシブ貼付）し，本人の希望もあり，松葉杖使用のもと早期退院となった．

投与開始 224 日目の 32 週後の来院時は，松葉杖にて自立歩行であった．

投与開始 256 日目の 36 週後の来院時は，松葉杖なしで自立歩行であった．

投与開始 280 日目の 40 週後の来院時は，松葉杖なしで自立歩行であった．

投与開始 308 日目の 44 週後の来院時に他院でのリハビリが終了し，経過観察であることを確認した．転帰は回復と判断された．

本事象は，偶発的事故により発生したものであり，治験薬との因果関係はないと治験責任医師は判断した．

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

［添付資料：5.3.5.4―1］参考資料

2.7.6.6.1　試験方法

表 2.7.6.6－1　試験方法（1／8）

項目	内容
試験課題名	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）
試験番号	3000-A15
目的	食事療法・運動療法に加えてインスリン製剤単剤治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，テネリグリプチン（20 mg）又はプラセボを 1 日 1 回 16 週間投与したときのプラセボを対照とした有効性を検証すると共に安全性を検討する．また，テネリグリプチンを 1 日 1 回 52 週間又は 36 週間継続投与したときの安全性及び有効性を検討する．
開発のフェーズ	第 IV 相
試験デザイン	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，並行群間比較試験 治療期 II 期：多施設共同，非盲検，長期投与試験
被験者数	計画時： 治療期 I 期被験者数として 140 名（1 群 70 名） 解析時： 治療期開始被験者数 148 名 有効性解析対象被験者数 148 名 安全性解析対象被験者数 148 名 【設定根拠】 有効性の主たる解析対象集団における HbA1c 変化量（治療期 I 期終了時の HbA1c 値－観察期終了日の HbA1c 値）について，検出すべきプラセボ群に対するテネリグリプチン群の平均値の差を -0.50%，両群共通の SD を 0.8 と仮定した．このとき検出力 90%を確保するには 1 群あたり 55 名必要となり（t 検定，有意水準 5%），約 20%の脱落・中止被験者の考慮及び安全性評価を加味した結果，目標被験者数を 1 群あたり 70 名，合計 140 名と設定した．
対象	対象：2 型糖尿病患者 選択基準： (1)　観察期開始日の選択基準 1)　本試験の参加について，文書にて同意が得られた患者． 2)　性別：不問． 3)　年齢：同意取得日における年齢が 20 歳以上． 4)　入院・外来：外来． 5)　糖尿病に対する食事療法及び運動療法を観察期間開始日前 8 週（56 日）以上実施中の患者．ただし，運動療法の実施については，合併症のため不可能な場合はその限りではない．

表 2.7.6.6－1　試験方法（2／8）

項目	内容
対象（つづき）	6) 糖尿病に対する一定用法・用量のインスリン製剤（1 日投与量：8 単位以上 40 単位以下）を観察期開始日前 8 週（56 日）以上実施中の患者. 7) 併用禁止薬である糖尿病治療薬を観察期開始日前 8 週（56 日）以上使用していない患者．ただし，使用されている場合は同意取得後に使用を中止し，8 週（56 日）以上の Wash-out を実施する. (2) 観察期 2 週後の選択基準 8) 糖尿病に対する食事療法，運動療法の内容及びインスリン製剤の用法・用量が観察期 2 週後まで変更されていない患者．ただし，運動療法の継続については，合併症のため不可能な場合はその限りではない. 9) 併用禁止薬を観察期 2 週後まで使用していない患者. 10) 観察期開始日の HbA1c が 7.5%以上 10.5%未満の患者. 11) 観察期開始日の空腹時血糖が 270 mg/dL 以下の患者. 12) 観察期開始日の空腹時 C-ペプチド濃度が 0.6 ng/mL 以上の患者. (3) 観察期終了日（4 週後）の選択基準 13) 糖尿病に対する食事療法，運動療法の内容及びインスリン製剤の用法・用量が観察期間中変更されていない患者．ただし，運動療法の継続については，合併症のため不可能な場合はその限りではない. 14) 併用禁止薬を観察期間中使用していない患者. 15) 観察期 2 週後の HbA1c が 7.5%以上 10.5%未満の患者. 16) 観察期 2 週後の HbA1c と観察期開始日の HbA1c の差が 0.5%以内の患者. 除外基準： (1) 観察期開始日の除外基準 1) 1 型糖尿病，膵臓の障害により生じた糖尿病又は二次性糖尿病患者（クッシング症候群や先端肥大症など）. 2) 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，重症感染症，手術前後，重症な外傷のある患者など厳密な血糖管理が必要とされる状態の患者. 3) インスリン製剤の添付文書に記載されている禁忌に該当する患者. 4) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者. 5) コントロール不十分な高血圧症の患者（観察期開始日に当該実施医療機関で測定した安静時血圧が収縮期血圧 160 mmHg 以上，又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上の患者）. 6) 不整脈の治療を受けている患者. 7) 心室頻拍，心室細動の既往がある患者. 8) 観察期開始日の安静時標準 12 誘導心電図検査において以下の所見が認められた患者.

表 2.7.6.6－1　試験方法（3／8）

項目	内容
対象（つづき）	(a)　発作性（上室性・心室・異所性心房）頻拍 (b)　房室ブロック（II・III 度） (c)　洞不全症候群（洞房ブロック，洞停止） (d)　心室細動 (e)　QTc 延長（0.50 秒以上） 9)　NYHA 機能分類で III 又は IV の心不全症状のある患者. 10)　観察期開始日前 6 ヶ月以内に急性心筋梗塞の発症, 鬱血性心不全の発症又は不安定狭心症が発症した患者. 11)　重篤な糖尿病合併症を有する患者. 増殖性網膜症，第 4 期以降の糖尿病腎症又は重篤な糖尿病神経障害を合併している患者. 12)　過度の常習飲酒者:1 日平均純アルコール 60 g 以上を毎日摂取している患者. （日本酒 3 合，焼酎 1 合，ビール中瓶 3 本，ウイスキー・ブランデー ダブル 3 杯，ワイン グラス 5 杯） 13)　重篤な（例えば，入院加療が必要又は手術適応となる）肝疾患, 腎疾患を合併している患者. 14)　悪性腫瘍を合併している患者又は悪性腫瘍の既往がある患者. ただし, 悪性腫瘍の既往があっても 5 年以上再発がみられない患者（抗がん剤を投与していた場合は最終投与から 5 年以上再発がみられない患者）は除く. 15)　治療期間（52 週間）中，一定量のインスリン製剤を使用することが困難な患者. 16)　観察期開始日前 12 週（84 日）以内に治験又は他の試験に参加し治験薬又は他の試験薬を処方された患者, 若しくは現在治験又は他の試験に参加している患者. 17)　男性及び妊娠可能な女性で, 試験期間中に避妊することに同意が得られない患者. 18)　妊娠中，授乳中，妊娠している可能性のある女性患者. 19)　過去に MP-513 治療期用治験薬又はテネリア®錠の投与を受けた患者. (2)　観察期 2 週後の除外基準 20)　観察期開始日の血清クレアチニンが 2.0 mg/dL を超える患者. 21)　観察期開始日の AST, ALT が基準範囲上限の 2.5 倍を超える患者. 22)　観察期間中に低血糖症状が 2 回認められた患者, 又は観察期間中に低血糖症状が 1 回認められ, かつ低血糖症状が発現するリスクが高いと試験責任（分担）医師が判断した患者. (3)　観察期終了日（4 週後）の除外基準 23)　観察期終了日の安静時標準 12 誘導心電図検査において以下の所見が認められた患者. (a)　発作性（上室性・心室・異所性心房）頻拍 (b)　房室ブロック（II・III 度） (c)　洞不全症候群（洞房ブロック，洞停止） (d)　心室細動 (e)　QTc 延長（0.50 秒以上）

表 2.7.6.6－1　試験方法（4／8）

項目	内容
対象（つづき）	24) 観察期用試験薬（MP-513 錠プラセボ）の服用率又は観察期間中のインスリン製剤の使用率が 75%未満の患者. 25) 観察期間中に低血糖症状が 2 回認められた患者，又は観察期間中に低血糖症状が 1 回認められ，かつ低血糖症状が発現するリスクが高いと試験責任（分担）医師が判断した患者. 26) その他，試験責任（分担）医師が本試験の対象として不適格と判断した患者. （観察期開始日時点で確認した除外基準についてもその状態が継続されていることを確認する.）
被験薬，対照薬	被験薬：MP-513 錠 20 mg 対照薬：MP-513 錠プラセボ
用法・用量，投与期間	用法・用量： 1 日 1 回朝食前に，観察期においては観察期用試験薬（MP-513 錠プラセボ）1 錠を，治療期 I 期においては治療期 I 期用試験薬（MP-513 錠 20 mg 又は MP-513 錠プラセボ）1 錠を，治療期 II 期においては治療期 II 期用試験薬（MP-513 錠 20 mg）1 錠を，それぞれ経口投与した．なお，治療期 28 週後以降の臨床検査受託機関における HbA1c が 7.5%以上を示し，試験責任（分担）医師が安全性に問題がないと判断した場合は，次回規定来院時にテネリグリプチン 20 mg から 40 mg｛1 日 1 回，治療期 II 期用試験薬（MP-513 錠 20 mg）2 錠｝へ増量した．ただし，増量は治療期 36 週後までとし，それ以降の増量は不可とした．また，テネリグリプチン増量後の減量は不可とした．なお，テネリグリプチンの増量基準とインスリン製剤の減量に規定する基準を同時に満たした場合はインスリン製剤の減量を，テネリグリプチンの増量基準とインスリン製剤の増量に規定する基準を同時に満たした場合はテネリグリプチンの増量を，それぞれ優先して行った．また，観察期終了日，治療期 16 及び 52 週後の食事負荷試験時には，インスリン製剤の朝食（直）前投与がある場合はインスリン製剤の使用に合わせて食事負荷 30 分前から食事負荷直前の間に試験薬を投与し，インスリン製剤の朝食（直）前投与がない場合は食事負荷 30 分前に試験薬を投与した. 投与期間： 観察期：4 週間，治療期 I 期：16 週間，治療期 II 期：36 週間
試験期間	観察期：4 週間，治療期 I 期：16 週間，治療期 II 期：36 週間，治療期終了後観察期：2 週間
評価項目	有効性： ・主要評価項目 治療期 I 期終了時の HbA1c 変化量 ・副次評価項目 治療期 I 期終了時の空腹時血糖変化量，治療期 I 期終了時の食事負荷試験における血糖 $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量及び食後 2 時間血糖変化量

表 2.7.6.6－1　試験方法（5／8）

項目	内容
評価項目 （つづき）	・その他の評価項目 各測定時期及び治療期 II 期終了時の各変化量（HbA1c，空腹時血糖），治療期 II 期終了時の変化量（食後血糖），各測定時期，治療期 I 期終了時及び治療期 II 期終了時の各変化量［空腹時｛グルカゴン，C-ペプチド，GA，1,5-アンヒドログルシトール（以下，1,5-AG）｝，体重，BMI］，治療期 I 期終了時及び治療期 II 期終了時の変化量（食後 C-ペプチド），治療期 I 期終了時及び治療期 II 期終了時の HbA1c 7.0%未満達成率並びに HbA1c 8.0%未満達成率 安全性： 有害事象，低血糖症状，臨床検査値，安静時標準 12 誘導心電図検査，バイタルサイン
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.6－2 に示した．
統計手法	有効性： ・治療期 I 期 (1) 主要評価項目の主解析 解析対象：FAS，PPS 解析項目：治療期 I 期終了時の HbA1c 変化量 解析方法： 1) FAS を対象に，治療期 I 期終了時における観察期終了日からの HbA1c 変化量について，観察期終了日の HbA1c を共変量とした共分散分析モデルにより，投与群ごとの LSMean 及び LSMean の SE を示し，更に LSMean の群間差の点推定値，その SE，その 95%CI 及び p 値を示した．併せて，投与群ごとに記述統計量を算出し，プラセボ群（以下，P 群）に対するテネリグリプチン群（以下，TNL 群）の平均値の差の 95%CI を算出した． 2) PPS についても 1) と同様な解析を行い，結果の頑健性を検討した． 3) FAS について，製造販売後臨床試験実施計画書に規定する基準によるインスリン製剤増量後のデータをすべて欠値としたうえで統計解析計画書の「治療期 I 期終了時｛W16（LOCF）｝の取扱い」に従って取扱い，1) と同様な解析を行い，結果の頑健性を検討した． (2) 主要評価項目の副解析 解析対象：FAS 解析項目：治療期 I 期終了時の HbA1c 変化量 解析方法： 1) 治療期 I 期での各評価時点における観察期終了日からの HbA1c の変化量について，反復測定混合モデルを用いた経時的推移を考慮した解析を実施した．反復測定混合モデルを次のとおり定義した． 固定効果：投与群，評価時点，投与群と評価時点との交互作用

表 2.7.6.6－1　試験方法（6／8）

項目	内容
統計手法 （つづき）	共変量：観察期終了日の HbA1c，観察期終了日の HbA1c と評価時点との交互作用 変量効果：被験者 2) 治療期 I 期での各評価時点における観察期終了日からの HbA1c 変化量について，「(1) 主要評価項目の主解析」の 1) と同様な解析を実施した． (3) 副次評価項目の解析 解析対象：FAS 解析項目：治療期 I 期終了時の空腹時血糖変化量，治療期 I 期終了時の食事負荷試験における血糖 $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量及び食後 2 時間血糖変化量 解析方法：観察期終了日からの各項目の変化量について，「(1) 主要評価項目の主解析」の 1) と同様な解析を実施した．観察期終了日からの治療期 I 期終了時の空腹時血糖変化量については，「(2) 主要評価項目の副解析」と同様な解析も実施した． (4) その他の評価項目の解析 解析対象：FAS 解析項目：（空腹時）グルカゴン，C-ペプチド，GA，1,5-AG （食事負荷試験）血糖，血糖 $AUC_{0\text{-}2h}$，Δ血糖 $AUC_{0\text{-}2h}$，C-ペプチド，C-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$，ΔC-ペプチド $AUC_{0\text{-}2h}$ （その他）HbA1c 7.0%未満達成率，HbA1c 8.0%未満達成率，体重，BMI 解析方法： 1) HbA1c 7.0%未満達成率及び HbA1c 8.0%未満達成率以外の項目について，各評価時点における観察期終了日からの変化量について，「(1) 主要評価項目の主解析」の 1) と同様な解析を実施した．食後血糖及び食後 C-ペプチドにおける変化量は，測定時点と観察期終了日の同一採血時点から算出した． 2) 治療期 I 期終了時の HbA1c 7.0%未満達成率について，logistic 回帰分析モデルによる調整解析を行い，各投与群の調整前後のオッズ比とその 95%CI 及び p 値を示した．また，治療期 I 期終了時における投与群ごとの HbA1c 値の 7.0%未満及び 7.0%以上の各被験者数，HbA1c 7.0%未満達成率，その 95%CI（Exact な方法）を算出し，その達成率の群間差，その 95%CI（Exact な方法），p 値（Fisher の直接確率法）を算出した．HbA1c 8.0%未満達成率についても同様の解析を行った． ・治療期 I+II 期 解析対象：FAS 解析項目：（空腹時）HbA1c，血糖，グルカゴン，C-ペプチド，GA，1,5-AG （食事負荷試験）血糖，C-ペプチド （その他）HbA1c 7.0%未満達成率，HbA1c 8.0%未満達成率，体重，BMI

表 2.7.6.6－1　試験方法（7／8）

項目	内容
統計手法 （つづき）	解析方法： (1) HbA1c 7.0%未満達成率及び HbA1c 8.0%未満達成率以外の項目について，各評価時点における観察期終了日［治療期 I 期の P 群のうち治療期 II 期に移行した群｛以下，P/TNL 群（II 期）｝については治療期 16 週後］からの変化量について，記述統計量及び平均値の 95%CI を算出し，投与群ごとの paired t 検定により群内比較を行った．食後血糖及び食後 C-ペプチドにおける変化量は，測定時点と観察期終了日の同一採血時点から算出した． (2) HbA1c 及び空腹時血糖について，各評価時点におけるテネリグリプチン増量時点からの変化量について，記述統計量及び平均値の 95%CI を算出し，投与群ごとの paired t 検定により群内比較を行った． (3) 治療期 II 期終了時における，投与群ごとの HbA1c 値の 7.0%未満及び 7.0%以上の各被験者数，HbA1c 7.0%未満達成率，その 95%CI（Exact な方法）を算出した．HbA1c 8.0%未満達成率についても同様の解析を行った． (4) テネリグリプチン増量 16 週後における，投与群ごとの HbA1c 値の 7.0%未満及び 7.0%以上の各被験者数，HbA1c 7.0%未満達成率，その 95%CI（Exact な方法）を算出した．HbA1c 8.0%未満達成率についても同様の解析を行った． (5) HbA1c 及び空腹時血糖について，テネリグリプチン増量 16 週後における増量時点からの変化量が 0 未満の被験者の割合を算出した． 安全性： 集計は，治療期 I 期，治療期 I+II 期でそれぞれ行った． －治療期 I 期では，治療期 I 期及び後観察期（中止被験者）に発現した有害事象を集計対象とした． －治療期 I+II 期では，治療期 I 期の TNL 群（以下，TNL/TNL 群）については，治療期 I 期，治療期 II 期，及び後観察期に発現した有害事象を集計対象とした．P/TNL 群（II 期）については，治療期 II 期及び後観察期に発現した有害事象を集計対象とした．ただし，治療期 I 期より継続している有害事象については 1 名とカウントした．また，テネリグリプチン増量有無別（20 mg を維持した被験者，40 mg に増量した被験者）の集計も行った．テネリグリプチン 40 mg に増量した被験者については，増量前と増量後についての集計も行った．増量前後で有害事象が継続している場合，増量前後両方とも 1 名とカウントした． 解析対象：安全性解析対象集団 解析方法： (1) 有害事象の要約 下記の有害事象が，少なくとも 1 回認められた被験者数（以下，発現被験者数），有害事象の発現件数，発現割合及び，発現割合の 95%CI（Exact な方法）を算出した．治療期 I 期については，発現割合の群間差の推定値とその 95%CI（Exact な方法）を

表 2.7.6.6－1　試験方法（8／8）

項目	内容
統計手法 （つづき）	算出した． 有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，中止に至った有害事象，中止に至った副作用，死亡，低血糖症状，低血糖症状（因果関係あり） (2) 個別の有害事象 下記の有害事象について，発現被験者数及び発現割合を SOC，PT 別に算出した．副作用については発現件数も算出した．有害事象と副作用については，程度別の集計も行った． 有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，中止に至った有害事象，中止に至った副作用 (3) 発現時期別 有害事象及び副作用について，発現時期別に発現被験者数及び発現割合を算出した．発現割合の算出には，各期間に存在した被験者を分母とした． (4) インスリン製剤別 (1)と同じ有害事象について，インスリン製剤の種類別及びインスリン製剤の増量有無別に，発現被験者数及び発現割合を算出した．また，インスリン製剤の種類別及び用量別に，有害事象の発現被験者数，発現割合及び発現件数を算出した．
試験実施施設	31 施設
試験実施期間	2014 年 2 月 14 日（最初の被験者の同意取得日）～2016 年 1 月 28 日（最後の被験者の最終規定観察日）

表 2.7.6.6－2　観察，検査，調査項目及び時期（スケジュール表）

時期 ＼ 項目		※1	観察期			治療期 I 期					治療期 II 期									※2	追跡調査
		同意取得日	観察期開始日	観察期2週後	観察期終了日（4週後）	治療期2週後	治療期4週後	治療期8週後	治療期12週後	治療期16週後	治療期20週後	治療期24週後	治療期28週後	治療期32週後	治療期36週後	治療期40週後	治療期44週後	治療期48週後	治療期52週後（又は中止時）	治療期終了後観察期（2週間）	
VISIT 番号		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
同意取得		○																			
被験者背景		○	○	○	○																
観察期用試験薬投与*			←		→																
治療期 I 期用試験薬投与*						←				→											
治療期 II 期用試験薬投与*											←								→		
試験薬服用状況調査				○	○[g]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
身長，腹囲					○																
体重					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[i]		
妊娠検査※3			○							○									○		
臨床検査			○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		●
バイタルサイン			○[b]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		●
安静時標準 12 誘導心電図			○		○					○				○					○		●
有害事象調査						○[h]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●
低血糖症状調査(調査票，SMBG)		○[a]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●
HbA1c			○[c]	○[c,d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
空腹時血糖			○[e]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[i]		
空腹時	グルカゴン，C-ペプチド，GA，1,5-AG		○[f]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○[i]		
食後	血糖，C-ペプチド（0 5，1，2 時間後）				○					○									○[i]		

○：必須項目　　●　：必要な場合実施

a)：血糖自己測定・低血糖症状調査票記載の指導.
b)：収縮期血圧 160 mmHg 未満，拡張期血圧 100 mmHg 未満の患者.
c)：HbA1c7.5%以上 10.5%未満の患者.
d)：HbA1c 観察期開始日との差が 0.5%以内の患者.
e)：270 mg/dL 以下の患者.
f)：C-ペプチドのみ測定.
g)：観察期用試験薬（MP-513 錠プラセボ）の服用及び観察期間中のインスリン製剤の使用状況調査：いずれも 75%以上.
h)：治療期用試験薬処方日の翌日より実施.
i)：中止時は実施不要.
＊：1 回目の服用は，初回処方の翌日に行った.
※1：食事療法・運動療法（合併症のため不可能な場合はその限りではない）に加えてインスリン製剤治療を 8 週（56 日）以上一定の内容で継続中の患者は同意取得日と観察期開始日が同日でも可とした.
※2：治療期用試験薬の最終投与後 2 週（14 日）｛中止症例は中止日後 2 週（14 日)｝までの有害事象及び低血糖症状を本試験の集計に加えることとした．なお，試験薬の投与は行わないこととした.
※3：妊娠検査は妊娠可能な女性のみ実施した.
5.3.5.4―1　表 9.5.1.1―1 より引用

2.7.6.6.2　要約

2.7.6.6.2.1　被験者の内訳

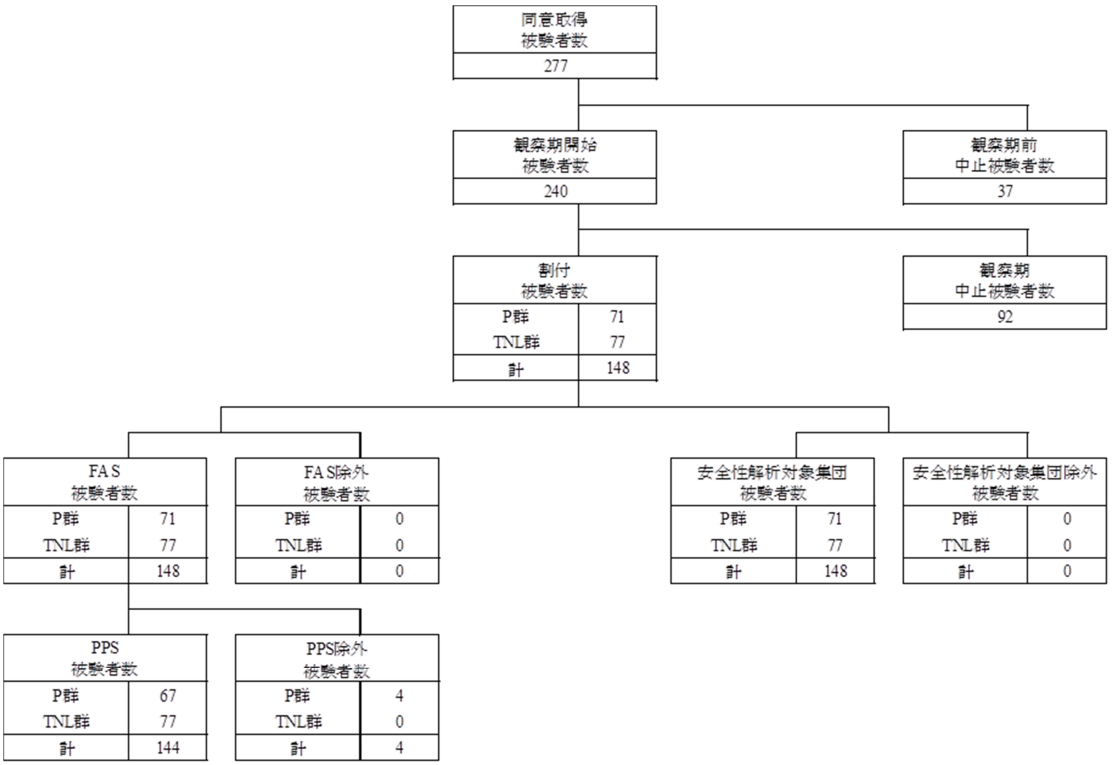
治療期 I 期及び治療期 I+II 期における各解析対象集団に含まれる被験者の内訳をそれぞれ図 2.7.6.6－1 及び図 2.7.6.6－2 に示した.

同意取得被験者数は 277 名で，240 名が観察期を開始した．観察期間中に 92 名の被験者が脱落し，残る 148 名（P 群 71 名，TNL 群 77 名）が治療期 I 期を開始した.

治療期 I 期に試験を中止した被験者は 10 名（P 群 8 名，TNL 群 2 名）で，残る 138 名が治療期 I 期を完了し，治療期 II 期に移行した．治療期 II 期に試験を中止した被験者は 10 名｛P/TNL 群（II 期）6 名，TNL/TNL 群 4 名｝で，残る 128 名が治療期 II 期を完了した.

治療期 I 期及び治療期 I+II 期における割付けられた被験者の中止理由をそれぞれ表 2.7.6.6－3 及び表 2.7.6.6－4 に示した.

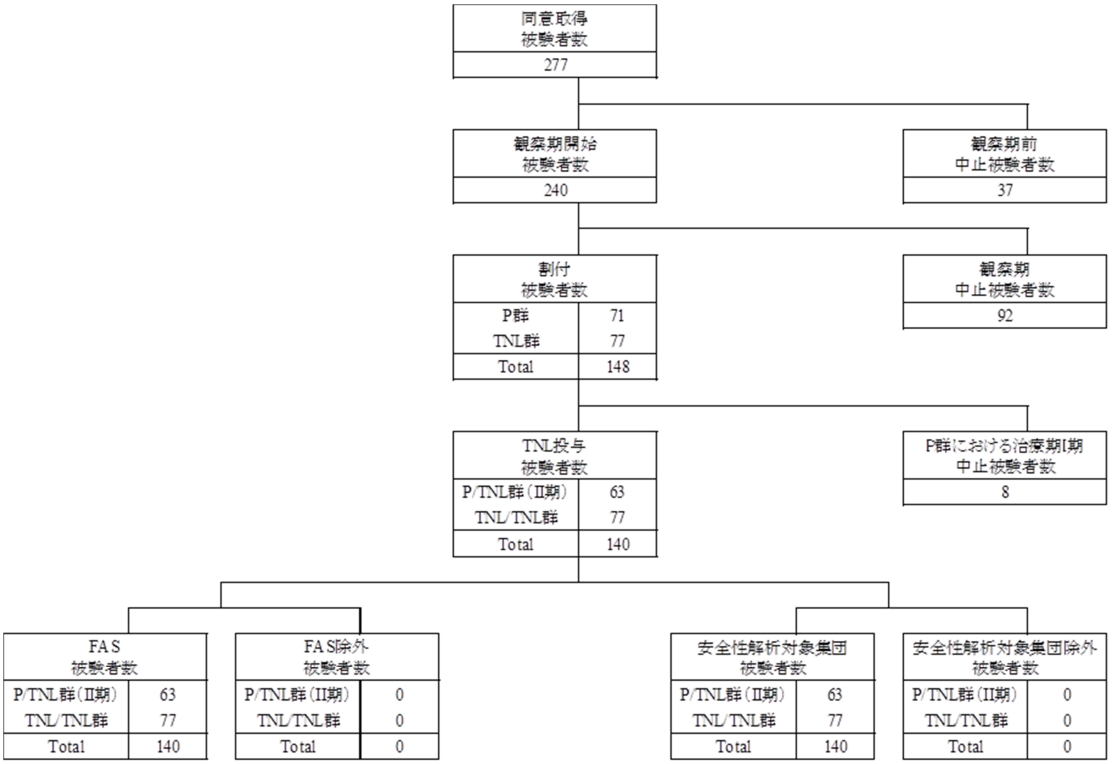
有効性の解析対象集団は FAS とした．治療期 I 期では試験薬を割付けられた 148 名のすべてが FAS の解析対象となった．治療期 I+II 期では試験薬の割付が行われ，TNL が投与された 140 名のすべてが FAS の解析対象となった．安全性解析対象集団は，治療期 I 期及び治療期 I+II 期共に FAS と同様であった.



FAS：最大の解析対象集団，PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

図 2.7.6.6－1　治療期 I 期における各解析対象集団に含まれる被験者の内訳

5.3.5.4—1　図 11.1.1—1 より引用（一部改変）



FAS：最大の解析対象集団，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

図 2.7.6.6－2　治療期 I+II 期における各解析対象集団に含まれる被験者の内訳

5.3.5.4—1　図 11.1.2—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－3　治療期 I 期における割付けられた被験者の中止理由

中止理由（治療期I期）	P群	TNL群
(1)　被験者より中止の申し入れがあったため	1	0
(2)　本試験の対象として明らかに不適格であることが判明したため	0	1
(3)　有害事象等の発現のため，試験責任（分担）医師が試験の継続を困難と判断したため	3	0
(4)　原疾患の悪化のため，試験責任（分担）医師が試験の継続が妥当でないと判断したため	0	0
(5)　妊娠していることが判明したため	0	0
(6)　治療期間中にHbA1cが10.5%以上となり，かつ観察期終了日のHbA1cとの差で1.5%以上上昇したため	0	0
(7)　治療期間中の空腹時血糖が，観察期終了日と比し100mg/dL以上上昇したため	2	1
(8)　治療期間中に腸閉塞が発現したため	0	0
(9)　治療期間中に治療が必要とされる不整脈が発現したため	0	0
(10) 治療期間中にNYHA機能分類でIII若しくはIVの心不全症状が発現したため	0	0
(11) 治療期間中に急性心筋梗塞，鬱血性心不全，不安定狭心症が発現したため	1	0
(12) 治療期間中に実施した心電図検査において以下の所見を認めたため 発作性（上室性・心室・異所性心房）頻拍，房室ブロック（II・III度），洞不全症候群（洞房ブロック，洞停止），心室細動，QTc延長（0.50秒以上かつ観察期終了日との差で0.06秒以上延長）	0	0
(13) 被験者の都合により来院がなく，試験継続（必要な観察・検査を含む）が実施不可能となることが判明したため	0	0
(14) その他，試験責任（分担）医師が試験を中止すべきであると判断したため	1	0
計	8	2

P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　表 10.1―2 より引用

表 2.7.6.6－4　治療期 I+II 期における割付けられた被験者の中止理由

中止理由（治療期I＋II期）	P/TNL群（II期）	TNL/TNL群	Total
(1) 被験者より中止の申し入れがあったため	2	0	2
(2) 本試験の対象として明らかに不適格であることが判明したため	0	1	1
(3) 有害事象等の発現のため，試験責任（分担）医師が試験の継続を困難と判断したため	1	0	1
(4) 原疾患の悪化のため，試験責任（分担）医師が試験の継続が妥当でないと判断したため	0	0	0
(5) 妊娠していることが判明したため	0	0	0
(6) 治療期間中にHbA1cが10.5%以上となり，かつ観察期終了日のHbA1cとの差で1.5%以上上昇したため	0	2	2
(7) 治療期間中の空腹時血糖が，観察期終了日と比し100mg/dL以上上昇したため	2	3	5
(8) 治療期間中に腸閉塞が発現したため	0	0	0
(9) 治療期間中に治療が必要とされる不整脈が発現したため	0	0	0
(10) 治療期間中にNYHA機能分類でIII若しくはIVの心不全症状が発現したため	0	0	0
(11) 治療期間中に急性心筋梗塞，鬱血性心不全，不安定狭心症が発現したため	0	0	0
(12) 治療期間中に実施した心電図検査において以下の所見を認めたため 発作性（上室性・心室・異所性心房）頻拍，房室ブロック（II・III度），洞不全症候群（洞房ブロック，洞停止），心室細動，QTc延長（0.50秒以上かつ観察期終了日との差で0.06秒以上延長）	0	0	0
(13) 被験者の都合により来院がなく，試験継続（必要な観察・検査を含む）が実施不可能となることが判明したため	0	0	0
(14) その他，試験責任（分担）医師が試験を中止すべきであると判断したため	1	0	1
計	6	6	12

P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　表 10.1—4 より引用

2.7.6.6.2.2　被験者背景

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6－5 に示した.

治療期 I 期の主な被験者背景は，以下のとおりであった.

被験者の性別は，P 群で男性 53 名（74.6%）／女性 18 名（25.4%），TNL 群で男性 59 名（76.6%）／女性 18 名（23.4%）であった．被験者の年齢及び BMI はそれぞれ P 群で 57.4±12.0 歳（平均値±SD，以下同様）及び 25.11±3.66 kg/m^2，TNL 群で 60.1±11.3 歳及び 24.87±3.14 kg/m^2 であった.

観察期終了日におけるインスリン製剤の平均 1 日投与量は，P 群で 21.4 単位，TNL 群で 21.2 単位であった．併用したインスリン製剤の種類は，P 群及び TNL 群共に，持効型溶解より混合型を使用した被験者がやや多く，中間型を使用した被験者は少なかった．インスリン製剤種類別の平均 1 日投与量は，混合型，中間型及び持効型溶解でそれぞれ P 群で 26.2 単位，18.3 単位及び 15.8 単位，TNL 群で 23.5 単位，12.0 単位及び 18.2 単位であった.

治療期 I 期に，インスリン製剤を増量した被験者の割合は，P 群で 1.4%（1／71 名）であり，TNL 群ではいなかった．インスリン製剤を減量した被験者の割合は，P 群で 1.4%（1／71 名），TNL 群で 1.3%（1／77 名）であった．インスリン製剤を増量かつ減量した被験者の割合は，P 群で 1.4%（1／71 名）であり，TNL 群ではいなかった．

治療期 I+II 期の主な被験者背景は，以下のとおりであった．

被験者の性別は，P/TNL 群（II 期）で男性 46 名（73.0%）／女性 17 名（27.0%），TNL/TNL 群で男性 59 名（76.6%）／女性 18 名（23.4%）であった．被験者の年齢及び BMI はそれぞれ P/TNL 群（II 期）で 57.4±11.8 歳及び 25.12±3.75 kg/m^2，TNL/TNL 群で 60.1±11.3 歳及び 24.87±3.14 kg/m^2 であった．

観察期終了日におけるインスリン製剤の平均 1 日投与量は, P/TNL 群（II 期）で 21.6 単位，TNL/TNL 群で 21.2 単位であった．併用したインスリン製剤の種類は，P/TNL 群（II 期）及び TNL/TNL 群共に，持効型溶解より混合型を使用した被験者がやや多く，中間型を使用した被験者は少なかった．インスリン製剤種類別の平均 1 日投与量は，混合型，中間型及び持効型溶解でそれぞれ P/TNL 群（II 期）で 27.3 単位，18.3 単位及び 15.4 単位，TNL/TNL 群で 23.5 単位，12.0 単位及び 18.2 単位であった．

治療期 I+II 期に，インスリン製剤を増量した被験者の割合は，P/TNL 群（II 期）で 9.5%（6／63 名），TNL/TNL 群で 11.7%（9／77 名）であった．インスリン製剤を減量した被験者の割合は，P/TNL 群（II 期）で 7.9%（5／63 名），TNL/TNL 群で 6.5%（5／77 名）であった．インスリン製剤を増量かつ減量した被験者の割合は，P/TNL 群（II 期）で 3.2%（2／63 名），TNL/TNL 群で 5.2%（4／77 名）であった．

表 2.7.6.6－5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（1／5）

		P群 P/TNL群 (N=71)	TNL群 TNL/TNL群 (N=77)	P/TNL群（II期） (N=63)	Total※ (N=140)
性別	被験者数	71	77	63	140
	男性	53(74.6)	59(76.6)	46(73.0)	105(75.0)
	女性	18(25.4)	18(23.4)	17(27.0)	35(25.0)
年齢	被験者数	71	77	63	140
（同意取得時）	カテゴリー　n(%)				
(歳)	＜ 40	7(9.9)	6(7.8)	6(9.5)	12(8.6)
	40 ≦　＜ 50	10(14.1)	11(14.3)	9(14.3)	20(14.3)
	50 ≦　＜ 60	21(29.6)	11(14.3)	18(28.6)	29(20.7)
	60 ≦　＜ 70	24(33.8)	33(42.9)	22(34.9)	55(39.3)
	70 ≦	9(12.7)	16(20.8)	8(12.7)	24(17.1)
	＜ 65	49(69.0)	46(59.7)	44(69.8)	90(64.3)
	65 ≦	22(31.0)	31(40.3)	19(30.2)	50(35.7)
	平均値	57.4	60.1	57.4	58.9
	標準偏差	12.0	11.3	11.8	11.6
	中央値	58.0	63.0	58.0	62.0
	範囲	(26, 81)	(34, 79)	(26, 81)	(26, 81)
2型糖尿病の	被験者数	71	77	63	140
罹病期間	カテゴリー　n(%)				
(年)	＜ 1	3(4.2)	4(5.2)	3(4.8)	7(5.0)
	1 ≦　＜ 5	9(12.7)	13(16.9)	8(12.7)	21(15.0)
	5 ≦　＜ 10	21(29.6)	19(24.7)	18(28.6)	37(26.4)
	10 ≦	38(53.5)	41(53.2)	34(54.0)	75(53.6)
	平均値	12.97	11.85	12.83	12.29
	標準偏差	9.22	8.14	8.89	8.47
	中央値	11.00	10.30	11.00	10.80
	範囲	(0.7, 47.3)	(0.3, 41.5)	(0.7, 47.3)	(0.3, 47.3)
身長	被験者数	71	77	63	140
（観察期終了日）	平均値	164.7	164.3	164.2	164.2
(cm)	標準偏差	9.9	8.4	10.1	9.1
	中央値	166.0	165.0	164.0	164.5
	範囲	(143, 182)	(143, 183)	(143, 182)	(143, 183)
体重	被験者数	71	77	63	140
（観察期終了日）	平均値	68.61	67.62	68.20	67.88
(kg)	標準偏差	13.68	12.98	13.97	13.39
	中央値	69.50	66.10	69.50	67.90
	範囲	(36.5, 98.6)	(41.9, 105.2)	(36.5, 97.2)	(36.5, 105.2)
BMI	被験者数	71	77	63	140
（観察期終了日）	カテゴリー　n(%)				
(kg/m^2)	＜ 20	5(7.0)	3(3.9)	5(7.9)	8(5.7)
	20 ≦　＜ 25	35(49.3)	40(51.9)	29(46.0)	69(49.3)
	25 ≦　＜ 30	22(31.0)	28(36.4)	21(33.3)	49(35.0)
	30 ≦	9(12.7)	6(7.8)	8(12.7)	14(10.0)
	＜ 25	40(56.3)	43(55.8)	34(54.0)	77(55.0)
	25 ≦	31(43.7)	34(44.2)	29(46.0)	63(45.0)
	平均値	25.11	24.87	25.12	24.98
	標準偏差	3.66	3.14	3.75	3.42
	中央値	24.50	24.50	24.50	24.50
	範囲	(16.7, 33.1)	(17.1, 33.6)	(16.7, 33.1)	(16.7, 33.6)

※Total：TNL/TNL 群+P/TNL 群（II 期）

FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，CCr：クレアチニンクリアランス，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

5.3.5.4―1　表 11.2―1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（2／5）

			P群 P/TNL群 (N=71)	TNL群 TNL/TNL群 (N=77)	P/TNL群（II期） (N=63)	Total※ (N=140)
腹囲 （観察期終了日） (cm)	被験者数		71	77	63	140
	カテゴリー　n(%)					
	男性）　＜ 85		11(15.5)	14(18.2)	10(15.9)	24(17.1)
	85 ≦		42(59.2)	45(58.4)	36(57.1)	81(57.9)
	女性）　＜ 90		15(21.1)	15(19.5)	14(22.2)	29(20.7)
	90 ≦		3(4.2)	3(3.9)	3(4.8)	6(4.3)
	男性）　＜ 90		28(39.4)	27(35.1)	24(38.1)	51(36.4)
	90 ≦		25(35.2)	32(41.6)	22(34.9)	54(38.6)
	女性）　＜ 80		4(5.6)	3(3.9)	4(6.3)	7(5.0)
	80 ≦		14(19.7)	15(19.5)	13(20.6)	28(20.0)
	平均値		89.0	88.9	88.9	88.9
	標準偏差		8.7	8.9	8.8	8.8
	中央値		88.0	89.0	88.0	89.0
	範囲		(67, 109)	(68, 112)	(67, 108)	(67, 112)
運動療法	n(%)	なし	0	0	0	0
		あり	71(100.0)	77(100.0)	63(100.0)	140(100.0)
食事療法	n(%)	なし	0	0	0	0
		あり	71(100.0)	77(100.0)	63(100.0)	140(100.0)
	内容（kcal）被験者数		71	77	63	140
	カテゴリー　n(%)					
	＜ 1400		3(4.2)	2(2.6)	2(3.2)	4(2.9)
	1400 ≦ ＜ 1600		15(21.1)	11(14.3)	15(23.8)	26(18.6)
	1600 ≦ ＜ 1800		20(28.2)	29(37.7)	16(25.4)	45(32.1)
	1800 ≦		33(46.5)	35(45.5)	30(47.6)	65(46.4)
	平均値		1695.4	1703.2	1691.3	1697.9
	標準偏差		208.1	173.2	206.8	188.4
	中央値		1700.0	1700.0	1700.0	1700.0
	範囲		(1300, 2150)	(1200, 2000)	(1300, 2150)	(1200, 2150)
飲酒状況	n(%)	なし	33(46.5)	39(50.6)	30(47.6)	69(49.3)
		あり	38(53.5)	38(49.4)	33(52.4)	71(50.7)
喫煙状況	n(%)	なし	45(63.4)	54(70.1)	38(60.3)	92(65.7)
		あり	26(36.6)	23(29.9)	25(39.7)	48(34.3)
wash-outした 糖尿病治療	n(%)	なし	42(59.2)	40(51.9)	38(60.3)	78(55.7)
		あり	29(40.8)	37(48.1)	25(39.7)	62(44.3)
合併症	n(%)	なし	2(2.8)	3(3.9)	1(1.6)	4(2.9)
		あり	69(97.2)	74(96.1)	62(98.4)	136(97.1)
糖尿病合併症	n(%)	なし	30(42.3)	31(40.3)	27(42.9)	58(41.4)
		あり	41(57.7)	46(59.7)	36(57.1)	82(58.6)
	網膜症 n(%)	なし	43(60.6)	50(64.9)	40(63.5)	90(64.3)
		あり	28(39.4)	27(35.1)	23(36.5)	50(35.7)
	神経障害 n(%)	なし	59(83.1)	59(76.6)	51(81.0)	110(78.6)
		あり	12(16.9)	18(23.4)	12(19.0)	30(21.4)
	腎症 n(%)	なし	48(67.6)	54(70.1)	42(66.7)	96(68.6)
		あり	23(32.4)	23(29.9)	21(33.3)	44(31.4)
糖尿病性合併症 以外の合併症	n(%)	なし	3(4.2)	3(3.9)	2(3.2)	5(3.6)
		あり	68(95.8)	74(96.1)	61(96.8)	135(96.4)

※Total：TNL/TNL 群+P/TNL 群（II 期）

FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，CCr：クレアチニンクリアランス，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

5.3.5.4—1　表 11.2—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（3／5）

		P群 P/TNL群 (N=71)	TNL群 TNL/TNL群 (N=77)	P/TNL群（II期） (N=63)	Total※ (N=140)
HbA1c （観察期終了日） (%)	被験者数	71	77	63	140
	カテゴリー　n(%)				
	＜ 7.0	0	0	0	0
	7.0 ≦ ＜ 8.0	14(19.7)	17(22.1)	12(19.0)	29(20.7)
	8.0 ≦	57(80.3)	60(77.9)	51(81.0)	111(79.3)
	＜ 8.0	14(19.7)	17(22.1)	12(19.0)	29(20.7)
	8.0 ≦ ＜ 9.0	32(45.1)	34(44.2)	27(42.9)	61(43.6)
	9.0 ≦	25(35.2)	26(33.8)	24(38.1)	50(35.7)
	平均値	8.73	8.70	8.79	8.74
	標準偏差	0.81	0.81	0.81	0.81
	中央値	8.60	8.50	8.70	8.60
	範囲	(7.1, 10.6)	(7.4, 10.3)	(7.4, 10.6)	(7.4, 10.6)
空腹時血糖 （観察期終了日） (mg/dL)	被験者数	71	77	63	140
	カテゴリー　n(%)				
	＜ 130	18(25.4)	14(18.2)	14(22.2)	28(20.0)
	130 ≦ ＜ 160	22(31.0)	26(33.8)	20(31.7)	46(32.9)
	160 ≦ ＜ 200	18(25.4)	25(32.5)	16(25.4)	41(29.3)
	200 ≦	13(18.3)	12(15.6)	13(20.6)	25(17.9)
	平均値	162.8	163.9	165.6	164.7
	標準偏差	45.0	40.4	45.8	42.8
	中央値	157.0	158.0	157.0	158.0
	範囲	(80, 318)	(50, 284)	(80, 318)	(50, 318)
空腹時グルカゴン （観察期終了日） (pg/mL)	被験者数	71	77	63	140
	平均値	122.5	124.6	120.8	122.9
	標準偏差	26.4	27.5	22.9	25.5
	中央値	119.0	121.0	119.0	120.5
	範囲	(76, 229)	(76, 220)	(76, 222)	(76, 222)
空腹時C-ペプチド （観察期終了日） (ng/mL)	被験者数	71	77	63	140
	平均値	1.003	0.986	1.037	1.009
	標準偏差	0.498	0.443	0.506	0.471
	中央値	0.900	0.900	0.900	0.900
	範囲	(0.09, 2.50)	(0.10, 2.10)	(0.20, 2.50)	(0.10, 2.50)
空腹時GA （観察期終了日） (%)	被験者数	71	77	63	140
	平均値	23.82	24.29	23.99	24.16
	標準偏差	3.32	3.33	3.28	3.30
	中央値	23.80	23.70	23.80	23.75
	範囲	(15.5, 31.9)	(17.7, 31.8)	(17.6, 31.9)	(17.6, 31.9)
空腹時1,5-AG （観察期終了日） (μg/mL)	被験者数	71	77	63	140
	平均値	3.609	3.678	3.572	3.630
	標準偏差	2.547	3.053	2.551	2.829
	中央値	2.800	3.100	2.800	3.050
	範囲	(0.99, 12.10)	(0.99, 18.20)	(0.99, 12.10)	(0.99, 18.20)

※Total：TNL/TNL 群+P/TNL 群（II 期）

FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，CCr：クレアチニンクリアランス，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

5.3.5.4―1　表 11.2―1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（4／5）

			P群 P/TNL群 (N=71)	TNL群 TNL/TNL群 (N=77)	P/TNL群（II期） (N=63)	Total※ (N=140)
食後血糖 （観察期終了日） (mg/dL)	0.5時間	被験者数	71	77	63	140
		平均値	227.4	227.1	227.6	227.3
		標準偏差	51.3	45.8	51.7	48.4
		中央値	226.0	220.0	227.0	222.0
		範囲	(124, 367)	(149, 367)	(124, 367)	(124, 367)
	1時間	被験者数	71	77	63	140
		平均値	270.0	271.2	270.8	271.0
		標準偏差	62.5	54.1	63.0	58.1
		中央値	274.0	266.0	275.0	268.5
		範囲	(84, 400)	(157, 461)	(84, 400)	(84, 461)
	2時間	被験者数	71	77	63	140
		カテゴリー　n(%)				
		＜ 180	6(8.5)	3(3.9)	5(7.9)	8(5.7)
		180 ≦ ＜ 220	6(8.5)	12(15.6)	5(7.9)	17(12.1)
		220 ≦	59(83.1)	62(80.5)	53(84.1)	115(82.1)
		平均値	274.7	279.3	275.9	277.8
		標準偏差	70.1	63.7	69.8	66.3
		中央値	286.0	270.0	286.0	280.5
		範囲	(82, 438)	(130, 468)	(82, 438)	(82, 468)
食後C-ペプチド （観察期終了日） (ng/mL)	0.5時間	被験者数	71	77	63	140
		平均値	1.69	1.65	1.74	1.69
		標準偏差	0.77	0.75	0.78	0.76
		中央値	1.60	1.50	1.60	1.50
		範囲	(0.5, 3.7)	(0.4, 3.7)	(0.5, 3.7)	(0.4, 3.7)
	1時間	被験者数	71	77	63	140
		平均値	2.27	2.22	2.32	2.26
		標準偏差	0.99	0.89	1.03	0.95
		中央値	2.20	2.10	2.30	2.15
		範囲	(0.8, 5.5)	(0.4, 5.2)	(0.8, 5.5)	(0.4, 5.5)
	2時間	被験者数	71	77	63	140
		平均値	2.87	2.86	2.90	2.88
		標準偏差	1.28	1.20	1.34	1.26
		中央値	2.80	2.80	2.80	2.80
		範囲	(0.8, 7.0)	(0.4, 8.6)	(0.8, 7.0)	(0.4, 8.6)
CCr （観察期終了日） (mL/min)		被験者数	71	77	63	140
		カテゴリー　n(%)				
		＜ 30	0	0	0	0
		30 ≦ ＜ 50	2(2.8)	2(2.6)	2(3.2)	4(2.9)
		50 ≦ ＜ 80	14(19.7)	21(27.3)	12(19.0)	33(23.6)
		80 ≦	55(77.5)	54(70.1)	49(77.8)	103(73.6)
		平均値	110.6	103.6	110.1	106.5
		標準偏差	39.3	40.9	38.7	39.9
		中央値	104.0	93.0	104.0	101.0
		範囲	(42, 196)	(46, 240)	(42, 196)	(42, 240)
観察期間中の 併用薬の有無		n(%)　なし	4(5.6)	7(9.1)	3(4.8)	10(7.1)
		あり	67(94.4)	70(90.9)	60(95.2)	130(92.9)

※Total：TNL/TNL 群+P/TNL 群（II 期）

FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，CCr：クレアチニンクリアランス，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

5.3.5.4—1　表 11.2—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（5／5）

			P群 P/TNL群 (N=71)	TNL群 TNL/TNL群 (N=77)	P/TNL群（II期） (N=63)	Total※ (N=140)
インスリン製剤の1日投与量（観察期終了日）(単位)		被験者数	71	77	63	140
		平均値	21.4	21.2	21.6	21.4
		標準偏差	10.6	10.1	10.8	10.4
		中央値	20.0	19.0	20.0	19.5
		範囲	(8, 40)	(8, 40)	(8, 40)	(8, 40)
インスリン製剤の1日投与量（インスリン製剤種類別）（観察期終了日）(単位)	混合型	被験者数	37	44	32	76
		平均値	26.2	23.5	27.3	25.1
		標準偏差	10.1	10.7	10.2	10.6
		中央値	24.0	22.0	27.0	24.0
		範囲	(8, 40)	(8, 40)	(8, 40)	(8, 40)
	中間型	被験者数	4	1	4	5
		平均値	18.3	12.0	18.3	17.0
		標準偏差	14.1	-	14.1	12.5
		中央値	13.0	12.0	13.0	12.0
		範囲	(8, 39)	(12, 12)	(8, 39)	(8, 39)
	持効型溶解	被験者数	30	32	27	59
		平均値	15.8	18.2	15.4	16.9
		標準偏差	7.9	8.3	7.2	7.9
		中央値	13.0	15.5	12.0	14.0
		範囲	(8, 35)	(8, 35)	(8, 32)	(8, 35)

※Total：TNL/TNL 群+P/TNL 群（II 期）
FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，CCr：クレアチニンクリアランス，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　表 11.2―1 より引用（一部改変）

2.7.6.6.2.3　有効性評価

(1)　主要評価項目

1)　治療期 I 期終了時の HbA1c の変化量

治療期 I 期終了時における観察期終了日からの HbA1c の変化量を表 2.7.6.6－6 に示した．

治療期 I 期終了時における観察期終了日からの HbA1c 変化量（LSMean±SE）は，P 群 -0.07±0.08%，TNL 群 -0.87±0.08%であった．HbA1c 変化量の TNL 群と P 群との差（LSMean±SE）は -0.80±0.11%であり，TNL 群の HbA1c は P 群と比較して統計学的に有意に低下した（共分散分析，p<0.001）．

表 2.7.6.6－6　治療期 I 期終了時における HbA1c の変化量（FAS）

HbA1c (%)		W0からの変化量			群間比較（W0からの変化量）P群 vs TNL群			
評価時点	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TNL群－P群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W16(LOCF)	P群	71	-0.07	0.08	－	－	－	－
	TNL群	77	-0.87	0.08	-0.80	0.11	(-1.02, -0.58)	<0.001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：W0 の HbA1c）による LSMean
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，W0：観察期終了日，W16：治療期 16 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　表 11.4.1.1.1―1 より引用（一部改変）

2)　治療期 I 期の各評価時期における HbA1c の変化量

治療期 I 期の各評価時期における HbA1c の観察期終了日からの変化量及びその実測値，変化量の記述統計量を表 2.7.6.6－7 及び表 2.7.6.6－8 に示した．また，HbA1c 変化量の推移を図 2.7.6.6－3 に示した．

治療期 I 期の各評価時点における観察期終了日からの HbA1c 変化量の推移は，TNL 群では治療期 2 週後から治療期 12 週後まで経時的に低下し，治療期 16 週後まで維持した．各評価時点における HbA1c 変化量について，観察期終了日の HbA1c を共変量とした共分散分析を行った結果，TNL 群ではすべての評価時点において P 群と比較して統計学的に有意に低下した．

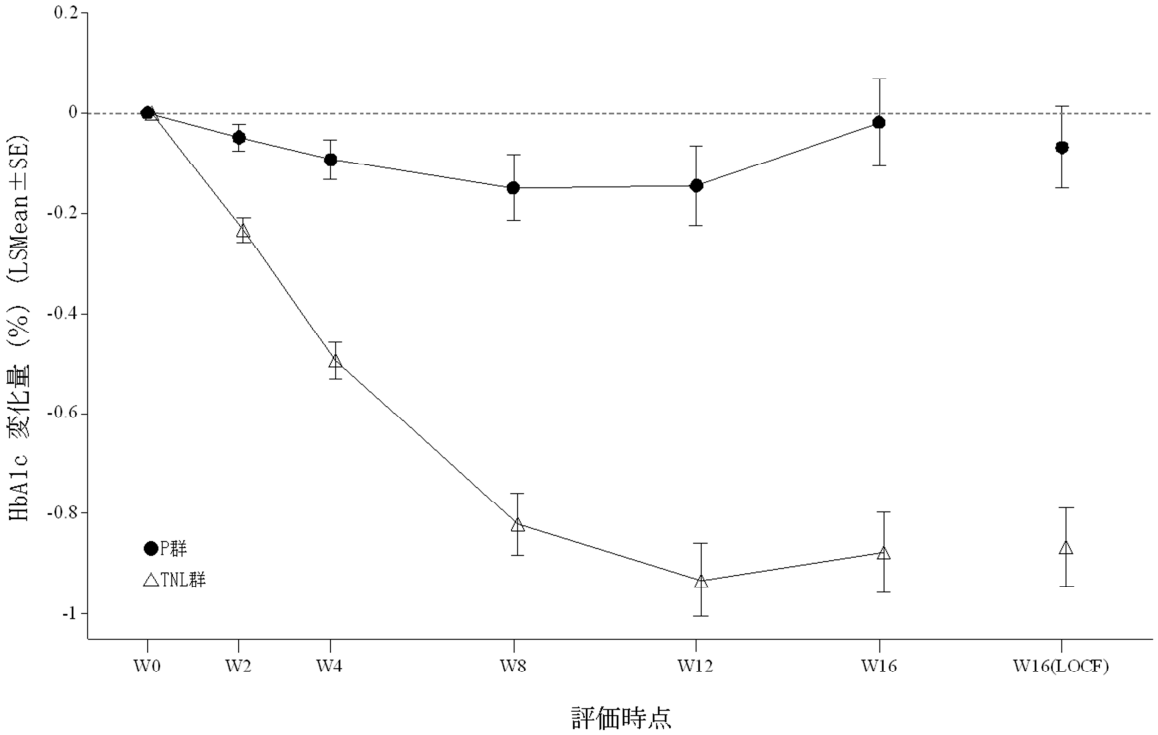
表 2.7.6.6－7　治療期 I 期の各評価時点における HbA1c の変化量（FAS）

HbA1c (%)		W0からの変化量			群間比較（W0からの変化量） P群 vs TNL群			
評価時点	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TNL群－P群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W2	P群	71	-0.05	0.03	－	－	－	－
	TNL群	77	-0.23	0.03	-0.18	0.04	(-0.26, -0.11)	<0.001
W4	P群	68	-0.09	0.04	－	－	－	－
	TNL群	77	-0.49	0.04	-0.40	0.05	(-0.51, -0.29)	<0.001
W8	P群	66	-0.15	0.07	－	－	－	－
	TNL群	77	-0.82	0.06	-0.67	0.09	(-0.85, -0.49)	<0.001
W12	P群	65	-0.15	0.08	－	－	－	－
	TNL群	76	-0.93	0.07	-0.79	0.11	(-1.00, -0.57)	<0.001
W16	P群	63	-0.02	0.09	－	－	－	－
	TNL群	75	-0.88	0.08	-0.86	0.12	(-1.09, -0.62)	<0.001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：W0 の HbA1c）による LSMean

FAS：最大の解析対象集団，W0：観察期終了日，WX：治療期 X 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

5.3.5.4—1　表 11.4.1.1.2—3 より引用（一部改変）



FAS：最大の解析対象集団，SE：標準誤差，LOCF：last observation carried forward，W0：観察期終了日，WX：治療期 X 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

図 2.7.6.6－3　治療期Ⅰ期における HbA1c 変化量の推移（FAS）

5.3.5.4—1　図 11.4.1.1.2—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－8　治療期Ⅰ期の各評価時点における HbA1c の実測値，変化量の記述統計量（FAS）

HbA1c (%)		被験者数	測定値					W0からの変化量						
評価時点	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	W0 平均値（SD）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	P群	71	8.73	0.81	7.1	8.60	10.6	-	-	-	-	-	-	-
	TNL群	77	8.70	0.81	7.4	8.50	10.3	-	-	-	-	-	-	-
W2	P群	71	8.68	0.86	7.1	8.70	10.7	8.73 (0.81)	-0.05	0.22	-0.4	-0.10	0.5	(-0.10, 0.00)
	TNL群	77	8.46	0.81	6.9	8.30	10.1	8.70 (0.81)	-0.23	0.22	-0.7	-0.20	0.2	(-0.28, -0.18)
W4	P群	68	8.63	0.95	6.7	8.60	10.8	8.73 (0.83)	-0.09	0.35	-0.7	-0.10	0.8	(-0.18, -0.01)
	TNL群	77	8.20	0.84	6.5	8.00	9.8	8.70 (0.81)	-0.49	0.31	-1.4	-0.50	0.1	(-0.56, -0.43)
W8	P群	66	8.61	0.98	6.6	8.50	11.0	8.76 (0.81)	-0.15	0.51	-1.4	-0.10	1.3	(-0.28, -0.03)
	TNL群	77	7.88	0.89	6.2	7.70	10.1	8.70 (0.81)	-0.82	0.56	-2.4	-0.80	1.1	(-0.94, -0.69)
W12	P群	65	8.63	0.97	6.8	8.60	10.9	8.78 (0.80)	-0.15	0.61	-1.8	-0.10	1.3	(-0.30, 0.00)
	TNL群	76	7.78	0.89	6.1	7.70	9.8	8.70 (0.81)	-0.93	0.68	-3.0	-1.00	1.1	(-1.08, -0.77)
W16	P群	63	8.76	0.97	6.9	8.90	10.8	8.79 (0.81)	-0.03	0.64	-1.8	-0.10	1.5	(-0.19, 0.13)
	TNL群	75	7.82	0.97	6.0	7.70	10.1	8.69 (0.80)	-0.87	0.74	-3.1	-0.90	1.4	(-1.04, -0.70)
W16 (LOCF)	P群	71	8.66	0.99	6.7	8.70	10.8	8.73 (0.81)	-0.07	0.63	-1.8	-0.20	1.5	(-0.22, 0.08)
	TNL群	77	7.83	0.97	6.0	7.70	10.1	8.70 (0.81)	-0.86	0.73	-3.1	-0.80	1.4	(-1.03, -0.70)

FAS：最大の解析対象集団，SD：標準偏差，LOCF：last observation carried forward，W0：観察期終了日，WX：治療期 X 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

5.3.5.4—1　表 11.4.1.1.2—4 より引用（一部改変）

(2)　副次評価項目

1)　治療期 I 期終了時の空腹時血糖の変化量

治療期 I 期終了時における観察期終了日からの空腹時血糖の変化量を表 2.7.6.6－9，治療期 I 期の各評価時期における空腹時血糖の観察期間終了日からの変化量及びその実測値，変化量の記述統計量をそれぞれ表 2.7.6.6－10 及び表 2.7.6.6－11 に示した．また，空腹時血糖変化量の推移を図 2.7.6.6－4 に示した．

治療期 I 期終了時における観察期終了日からの空腹時血糖変化量（LSMean±SE）は，P 群 8.0±4.6 mg/dL，TNL 群 -5.4±4.4 mg/dL であった．空腹時血糖変化量の TNL 群と P 群との差（LSMean±SE）は -13.4±6.3 mg/dL であり，TNL 群の空腹時血糖は P 群と比較して統計学的に有意に低下した（共分散分析，p=0.036）．

治療期 I 期の各評価時点における観察期終了日からの空腹時血糖変化量の推移は，TNL 群では治療期 2 週後から有意に低下し，治療期 16 週後までおおむね維持された．

表 2.7.6.6－9　治療期 I 期終了時における空腹時血糖の変化量（FAS）

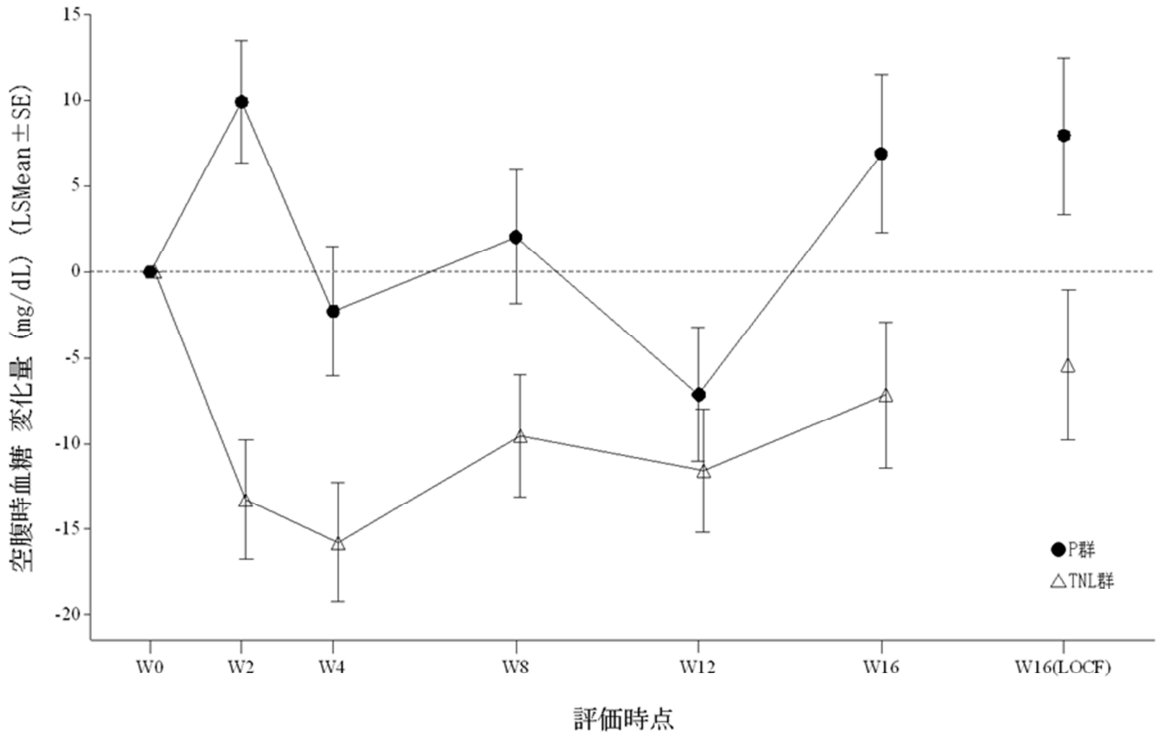
空腹時血糖（mg/dL）		W0からの変化量			群間比較（W0からの変化量） P群 vs TNL群			
評価時点	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TNL群－P群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W16(LOCF)	P群	70	8.0	4.6	－	－	－	－
	TNL群	77	-5.4	4.4	-13.4	6.3	(-25.9, -0.9)	0.036

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：W0 の空腹時血糖）による LSMean
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，W0：観察期終了日，W16：治療期 16 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　表 11.4.1.2.1—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－10　治療期 I 期の各評価時点における空腹時血糖の変化量（FAS）

空腹時血糖（mg/dL）		W0からの変化量			群間比較（W0からの変化量） P群 vs TNL群			
評価時点	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TNL群－P群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W2	P群	70	9.9	3.6	－	－	－	－
	TNL群	76	-13.2	3.5	-23.2	5.0	(-33.0, -13.3)	<0.001
W4	P群	65	-2.3	3.7	－	－	－	－
	TNL群	77	-15.7	3.4	-13.5	5.1	(-23.5, -3.4)	0.009
W8	P群	66	2.1	3.9	－	－	－	－
	TNL群	77	-9.6	3.6	-11.6	5.3	(-22.0, -1.2)	0.029
W12	P群	64	-7.1	3.9	－	－	－	－
	TNL群	75	-11.5	3.6	-4.4	5.3	(-14.9, 6.0)	0.403
W16	P群	63	6.9	4.6	－	－	－	－
	TNL群	74	-7.2	4.3	-14.1	6.3	(-26.5, -1.7)	0.027

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：W0 の空腹時血糖）による LSMean
FAS：最大の解析対象集団，W0：観察期終了日，WX：治療期 X 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　表 11.4.1.2.1—2 より引用（一部改変）



FAS : 最大の解析対象集団，SE : 標準誤差，LOCF : last observation carried forward，W0 : 観察期終了日，WX : 治療期 X 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

図 2.7.6.6－4　治療期Ⅰ期における空腹時血糖変化量の推移（FAS）

5.3.5.4—1　図 11.4.1.2.1—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－11　治療期Ⅰ期の各評価時点における空腹時血糖の実測値，変化量の記述統計量（FAS）

空腹時血糖 (mg/dL)		被験者数	測定値					W0からの変化量						
評価時点	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	W0 平均値（SD）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	P群	71	162.8	45.0	80	157.0	318	-	-	-	-	-	-	-
	TNL群	77	163.9	40.4	50	158.0	284	-	-	-	-	-	-	-
W2	P群	70	172.5	43.3	92	169.0	287	162.4 (45.1)	10.2	37.0	-62	4.0	109	(1.3, 19.0)
	TNL群	76	150.2	38.2	67	146.0	245	163.7 (40.6)	-13.5	30.3	-70	-12.0	58	(-20.4, -6.5)
W4	P群	65	161.7	43.3	53	164.0	268	164.0 (44.5)	-2.3	38.9	-116	-5.0	91	(-11.9, 7.3)
	TNL群	77	148.2	34.6	72	144.0	229	163.9 (40.4)	-15.7	31.2	-99	-13.0	61	(-22.8, -8.6)
W8	P群	66	166.9	42.2	94	165.5	283	165.1 (45.0)	1.8	32.3	-83	-1.0	91	(-6.1, 9.8)
	TNL群	77	154.6	40.0	89	149.0	310	163.9 (40.4)	-9.4	37.2	-81	-11.0	139	(-17.8, -0.9)
W12	P群	64	158.3	39.2	80	159.0	273	165.5 (45.5)	-7.1	41.4	-151	-7.0	94	(-17.5, 3.2)
	TNL群	75	153.9	34.7	87	150.0	262	165.4 (38.7)	-11.5	34.7	-89	-10.0	90	(-19.5, -3.5)
W16	P群	63	172.3	47.5	95	166.0	284	165.6 (45.8)	6.8	40.4	-95	3.0	90	(-3.4, 17.0)
	TNL群	74	157.8	43.9	78	150.5	322	164.8 (38.5)	-7.0	38.3	-84	-12.5	151	(-15.9, 1.8)
W16 (LOCF)	P群	70	170.6	47.6	95	163.5	284	162.4 (45.1)	8.3	42.5	-95	2.5	109	(-1.8, 18.4)
	TNL群	77	158.2	44.0	78	151.0	322	163.9 (40.4)	-5.7	41.4	-84	-12.0	151	(-15.1, 3.7)

FAS：最大の解析対象集団，SD：標準偏差，LOCF：last observation carried forward，W0：観察期終了日，WX：治療期 X 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

5.3.5.4―1　表 11.4.1.2.1―3 より引用（一部改変）

2)　治療期 I 期終了時の食事負荷試験における血糖 $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量及び食後 2 時間血糖変化量

治療期 16 週後における観察期終了日からの食後血糖 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量を表 2.7.6.6－12, 治療期16週後における観察期終了日からの食後血糖の変化量を表 2.7.6.6－13, 治療期 I 期の各評価時点における食後血糖の実測値，観察期終了日からの変化量の記述統計量を表 2.7.6.6－14，治療期 I 期における食後血糖の推移を図 2.7.6.6－5 に示した．

治療期 16 週後における観察期終了日からの食後血糖 $AUC_{0\text{-}2h}$ 変化量の TNL 群と P 群との差（LSMean±SE）は -63.861±15.562 mg･hr/dL であり，TNL 群の食後血糖 $AUC_{0\text{-}2h}$ は P 群と比較して統計学的に有意に低下した（共分散分析，p<0.001）．

表 2.7.6.6－12　治療期 16 週後における食後血糖 $AUC_{0\text{-}2h}$ の変化量（FAS）

食後血糖AUC (mg･hr/dL)		W0からの変化量			群間比較（W0からの変化量） P群 vs TNL群			
評価時点	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TNL群－P群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W16	P群	63	9.827	11.437	－	－	－	－
	TNL群	74	-54.035	10.552	-63.861	15.562	(-94.640, -33.083)	<0.001

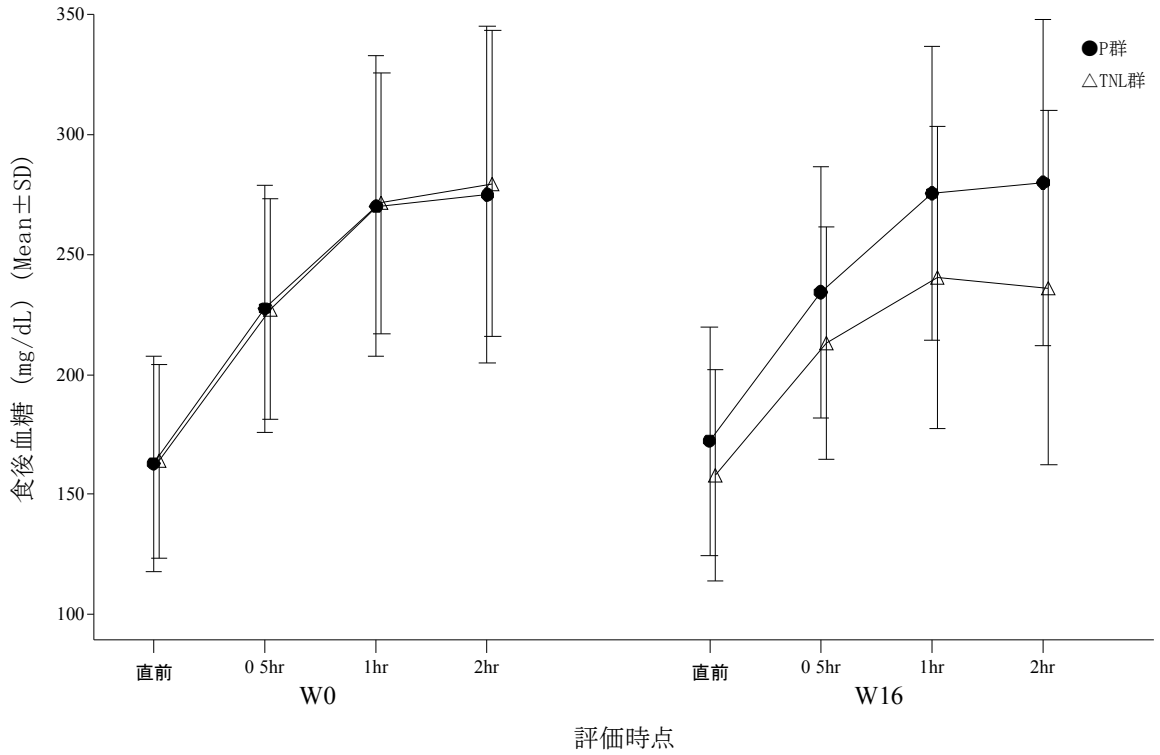
(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：W0 の食後血糖 $AUC_{0\text{-}2h}$）による LSMean
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，FAS：最大の解析対象集団，W0：観察期終了日，W16：治療期 16 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　表 11.4.1.2.2―1 より引用（一部改変）

治療期 16 週後における観察期終了日からの食後血糖変化量の TNL 群と P 群の差（LSMean±SE）は，食後 0.5 時間 -21.2±7.4 mg/dL，食後 1 時間 -35.6±8.6 mg/dL 及び食後 2 時間 -45.9±10.3 mg/dL であり，TNL 群の食後血糖はいずれの採血時点も P 群と比較して統計学的に有意に低下した（共分散分析，食後 0.5 時間 p=0.005，食後 1 時間 p<0.001 及び食後 2 時間 p<0.001）．

表 2.7.6.6－13　治療期 16 週後における食後血糖の変化量（FAS）

食後血糖 (mg/dL)			W0からの変化量			群間比較（W0からの変化量）P群 vs TNL群			
評価時点	採血時点	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差（TNL群－P群）	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間（下限，上限）	p値
W16	食後 0.5時間	P群	63	6.6	5.4	－	－	－	－
		TNL群	74	-14.7	5.0	-21.2	7.4	(-35.9, -6.6)	0.005
	食後 1時間	P群	63	4.3	6.4	－	－	－	－
		TNL群	74	-31.3	5.9	-35.6	8.6	(-52.7, -18.5)	<0.001
	食後 2時間	P群	63	3.0	7.6	－	－	－	－
		TNL群	74	-42.9	7.0	-45.9	10.3	(-66.3, -25.5)	<0.001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：W0 の食後血糖）による LSMean
FAS：最大の解析対象集団，W0：観察期終了日，W16：治療期 16 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　表 11.4.1.2.2—2 より引用（一部改変）



FAS：最大の解析対象集団，SD：標準偏差，W0：観察期終了日，W16：治療期 16 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

図 2.7.6.6－5　治療期Ⅰ期における食後血糖の推移（FAS）

5.3.5.4—1　図 11.4.1.2.2—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－14　治療期 I 期の各評価時点における食後血糖の実測値，変化量の記述統計量（FAS）

食後血糖 (mg/dL)			被験者数	測定値					W0からの変化量						
評価時点	採血時点	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	W0 平均値（SD）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	食後 0 5時間	P群	71	227.4	51.3	124	226.0	367	-	-	-	-	-	-	-
		TNL群	77	227.1	45.8	149	220.0	367	-	-	-	-	-	-	-
	食後 1時間	P群	71	270.0	62.5	84	274.0	400	-	-	-	-	-	-	-
		TNL群	77	271.2	54.1	157	266.0	461	-	-	-	-	-	-	-
	食後 2時間	P群	71	274.7	70.1	82	286.0	438	-	-	-	-	-	-	-
		TNL群	77	279.3	63.7	130	270.0	468	-	-	-	-	-	-	-
W16	食後 0 5時間	P群	63	234.3	52.1	112	220.0	355	227.6 (51.7)	6.6	55.4	-104	5.0	184	(-7.3, 20.6)
		TNL群	74	213.1	48.6	130	212.5	353	227.8 (45.8)	-14.7	42.0	-104	-16.5	160	(-24.4, -5.0)
	食後 1時間	P群	63	275.4	61.1	132	275.0	414	270.8 (63.0)	4.6	56.7	-122	6.0	133	(-9.7, 18.8)
		TNL群	74	240.4	62.9	99	237.5	395	271.9 (54.6)	-31.4	53.4	-150	-33.0	190	(-43.8, -19.1)
	食後 2時間	P群	63	279.8	68.1	97	282.0	417	275.9 (69.8)	3.9	64.5	-147	5.0	177	(-12.3, 20.1)
		TNL群	74	236.0	73.7	96	226.0	397	279.7 (64.4)	-43.6	68.1	-192	-47.0	214	(-59.4, -27.9)

FAS：最大の解析対象集団，SD：標準偏差，W0：観察期終了日，W16：治療期 16 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

5.3.5.4—1　表 11.4.1.2.2—3 より引用（一部改変）

(3)　その他の評価項目

1)　治療期 I+II 期の HbA1c の変化量

治療期 I+II 期の各評価時点における HbA1c の実測値，変化量の記述統計量を表 2.7.6.6－15，HbA1c 変化量の推移を図 2.7.6.6－6 に示した．

治療期 II 期終了時｛P/TNL 群（II 期）では TNL 投与 36 週後（LOCF），TNL/TNL 群では TNL 投与 52 週後（LOCF）｝における TNL 投与前からの HbA1c 変化量（平均値±SD）について，投与群ごとに群内比較を行った結果，P/TNL 群（II 期）の TNL 投与 36 週後（LOCF）-0.88±0.80%, TNL/TNL 群の TNL 投与 52 週後（LOCF）-0.81±0.93%であり，P/TNL 群（II 期）及び TNL/TNL 群共に TNL 投与前と比較して統計学的に有意に低下した（paired t 検定，いずれも $p<0.001$）．

治療期 I+II 期の各評価時点における TNL 投与前からの HbA1c 変化量について，投与群ごとに paired t 検定により群内比較を行った．P/TNL 群（II 期）では TNL 投与 4 週後から統計学的に有意に低下し，その効果は TNL 投与 36 週後まで持続した．TNL/TNL 群では TNL 投与 2 週後よりすべての時点で TNL 投与前と比較して統計学的に有意に低下し，その効果は TNL 投与 52 週後まで持続した．

また，P/TNL 群（II 期）及び TNL/TNL 群の TNL 投与 4 週後から TNL 投与 36 週後における TNL 投与前からの HbA1c 変化量は，ほぼ同様の推移を示した．

表 2.7.6.6－15　治療期 I+II 期の各評価時点における HbA1c の実測値，変化量の記述統計量（FAS）（1／2）

HbA1c (%)			被験者数	測定値					ベースラインからの変化量							
(TNL投与xx週後)	評価時点	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン平均値（SD）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	p値（paired-t検定）
(W0)	W16	P/TNL群（II期）	63	8.76	0.97	6.9	8.90	10.8	-	-	-	-	-	-	-	-
	W0	TNL/TNL群	77	8.70	0.81	7.4	8.50	10.3	-	-	-	-	-	-	-	-
		Total	140	8.73	0.88	6.9	8.70	10.8	-	-	-	-	-	-	-	-
(W2)	-	P/TNL群（II期）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	W2	TNL/TNL群	77	8.46	0.81	6.9	8.30	10.1	8.70 (0.81)	-0.23	0.22	-0.7	-0.20	0.2	(-0.28, -0.18)	<0.001
		Total	77	8.46	0.81	6.9	8.30	10.1	8.70 (0.81)	-0.23	0.22	-0.7	-0.20	0.2	(-0.28, -0.18)	<0.001
(W4)	W20	P/TNL群（II期）	63	8.33	0.97	6.3	8.40	10.6	8.76 (0.97)	-0.43	0.30	-1.4	-0.40	0.2	(-0.50, -0.35)	<0.001
	W4	TNL/TNL群	77	8.20	0.84	6.5	8.00	9.8	8.70 (0.81)	-0.49	0.31	-1.4	-0.50	0.1	(-0.56, -0.43)	<0.001
		Total	140	8.26	0.90	6.3	8.20	10.6	8.73 (0.88)	-0.46	0.31	-1.4	-0.40	0.2	(-0.51, -0.41)	<0.001
(W8)	W24	P/TNL群（II期）	63	8.04	0.97	5.9	8.10	10.5	8.76 (0.97)	-0.72	0.49	-1.9	-0.70	0.6	(-0.84, -0.60)	<0.001
	W8	TNL/TNL群	77	7.88	0.89	6.2	7.70	10.1	8.70 (0.81)	-0.82	0.56	-2.4	-0.80	1.1	(-0.94, -0.69)	<0.001
		Total	140	7.95	0.92	5.9	7.75	10.5	8.73 (0.88)	-0.77	0.53	-2.4	-0.80	1.1	(-0.86, -0.69)	<0.001
(W12)	W28	P/TNL群（II期）	62	7.95	0.99	5.5	7.90	10.5	8.79 (0.95)	-0.83	0.59	-2.3	-0.90	0.4	(-0.98, -0.68)	<0.001
	W12	TNL/TNL群	76	7.78	0.89	6.1	7.70	9.8	8.70 (0.81)	-0.93	0.68	-3.0	-1.00	1.1	(-1.08, -0.77)	<0.001
		Total	138	7.86	0.94	5.5	7.80	10.5	8.74 (0.87)	-0.88	0.64	-3.0	-0.90	1.1	(-0.99, -0.78)	<0.001
(W16)	W32	P/TNL群（II期）	62	7.90	0.99	5.6	7.80	10.6	8.79 (0.95)	-0.89	0.64	-2.4	-0.90	0.4	(-1.06, -0.73)	<0.001
	W16	TNL/TNL群	75	7.82	0.97	6.0	7.70	10.1	8.69 (0.80)	-0.87	0.74	-3.1	-0.90	1.4	(-1.04, -0.70)	<0.001
		Total	137	7.85	0.98	5.6	7.70	10.6	8.73 (0.87)	-0.88	0.70	-3.1	-0.90	1.4	(-1.00, -0.76)	<0.001
(W20)	W36	P/TNL群（II期）	61	7.82	1.02	5.9	7.80	10.7	8.78 (0.95)	-0.96	0.71	-2.9	-0.80	0.3	(-1.14, -0.78)	<0.001
	W20	TNL/TNL群	74	7.90	1.05	5.9	7.70	10.4	8.71 (0.82)	-0.81	0.75	-3.0	-0.80	0.6	(-0.98, -0.63)	<0.001
		Total	135	7.86	1.04	5.9	7.70	10.7	8.74 (0.88)	-0.88	0.74	-3.0	-0.80	0.6	(-1.00, -0.75)	<0.001
(W24)	W40	P/TNL群（II期）	59	7.78	0.95	6.0	7.70	9.9	8.77 (0.91)	-0.99	0.72	-3.0	-0.80	0.2	(-1.18, -0.80)	<0.001
	W24	TNL/TNL群	74	7.85	1.08	5.5	7.70	10.8	8.71 (0.82)	-0.86	0.81	-3.3	-0.80	1.2	(-1.04, -0.67)	<0.001
		Total	133	7.82	1.02	5.5	7.70	10.8	8.74 (0.86)	-0.92	0.77	-3.3	-0.80	1.2	(-1.05, -0.78)	<0.001
(W28)	W44	P/TNL群（II期）	59	7.79	0.92	5.9	7.80	10.5	8.77 (0.91)	-0.98	0.69	-3.0	-0.90	0.3	(-1.16, -0.80)	<0.001
	W28	TNL/TNL群	74	7.85	1.13	5.3	7.60	10.6	8.71 (0.82)	-0.86	0.89	-3.2	-0.85	1.0	(-1.07, -0.65)	<0.001
		Total	133	7.82	1.04	5.3	7.70	10.6	8.74 (0.86)	-0.92	0.81	-3.2	-0.90	1.0	(-1.05, -0.78)	<0.001

FAS：最大の解析対象集団，SD：標準偏差，LOCF：last observation carried forward，W0：観察期終了日，WX：治療期 X 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

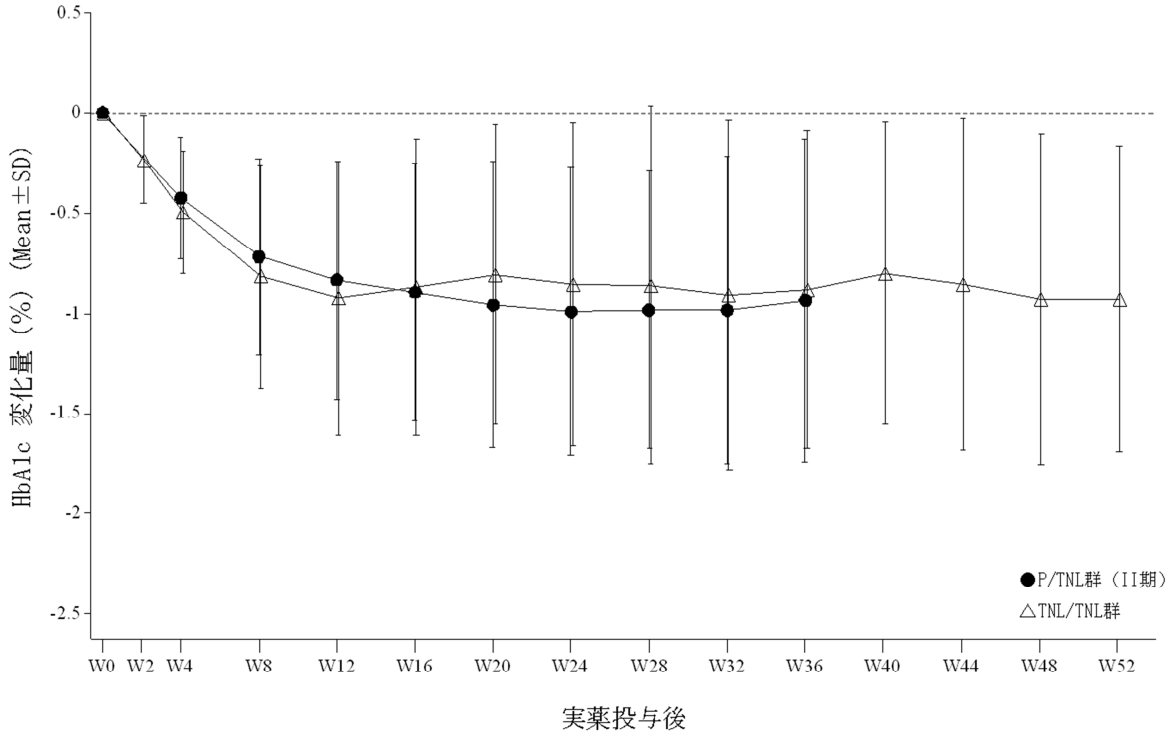
5.3.5.4—1　表 11.4.1.3.1—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－15　治療期 I+II 期の各評価時点における HbA1c の実測値，変化量の記述統計量（FAS）（2／2）

HbA1c (%)			被験者数	測定値					ベースラインからの変化量							
(TNL投与xx週後)	評価時点	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン平均値（SD）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	p値（paired-t検定）
(W32)	W48	P/TNL群（II期）	58	7.81	0.99	5.8	7.75	11.6	8.79 (0.90)	-0.98	0.77	-3.2	-1.00	1.4	(-1.18, -0.78)	<0.001
	W32	TNL/TNL群	74	7.80	1.11	5.4	7.45	10.8	8.71 (0.82)	-0.91	0.87	-3.1	-0.95	1.9	(-1.11, -0.71)	<0.001
		Total	132	7.80	1.05	5.4	7.60	11.6	8.75 (0.86)	-0.94	0.83	-3.2	-1.00	1.9	(-1.08, -0.80)	<0.001
(W36)	W52	P/TNL群（II期）	57	7.84	1.02	6.1	7.60	11.7	8.77 (0.90)	-0.94	0.81	-2.6	-1.00	1.5	(-1.15, -0.72)	<0.001
	W36	TNL/TNL群	73	7.82	1.06	5.3	7.60	10.9	8.71 (0.83)	-0.88	0.80	-3.2	-0.90	1.3	(-1.07, -0.70)	<0.001
		Total	130	7.83	1.04	5.3	7.60	11.7	8.74 (0.86)	-0.91	0.80	-3.2	-0.90	1.5	(-1.04, -0.77)	<0.001
(W40)	-	P/TNL群（II期）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	W40	TNL/TNL群	73	7.90	1.04	5.5	7.60	10.4	8.71 (0.83)	-0.80	0.76	-3.0	-0.80	1.0	(-0.98, -0.62)	<0.001
		Total	73	7.90	1.04	5.5	7.60	10.4	8.71 (0.83)	-0.80	0.76	-3.0	-0.80	1.0	(-0.98, -0.62)	<0.001
(W44)	-	P/TNL群（II期）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	W44	TNL/TNL群	73	7.85	1.06	5.3	7.70	10.9	8.71 (0.83)	-0.86	0.83	-3.2	-0.80	2.4	(-1.05, -0.66)	<0.001
		Total	73	7.85	1.06	5.3	7.70	10.9	8.71 (0.83)	-0.86	0.83	-3.2	-0.80	2.4	(-1.05, -0.66)	<0.001
(W48)	-	P/TNL群（II期）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	W48	TNL/TNL群	70	7.80	1.10	5.2	7.55	10.4	8.73 (0.83)	-0.93	0.83	-3.3	-0.90	1.9	(-1.13, -0.73)	<0.001
		Total	70	7.80	1.10	5.2	7.55	10.4	8.73 (0.83)	-0.93	0.83	-3.3	-0.90	1.9	(-1.13, -0.73)	<0.001
(W52)	-	P/TNL群（II期）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	W52	TNL/TNL群	71	7.77	1.08	5.2	7.60	10.5	8.70 (0.84)	-0.93	0.77	-3.3	-0.90	1.0	(-1.11, -0.75)	<0.001
		Total	71	7.77	1.08	5.2	7.60	10.5	8.70 (0.84)	-0.93	0.77	-3.3	-0.90	1.0	(-1.11, -0.75)	<0.001
(W36) (LOCF)		P/TNL群（II期）	63	7.88	1.06	6.1	7.60	11.7	8.76 (0.97)	-0.88	0.80	-2.6	-1.00	1.5	(-1.08, -0.68)	<0.001
(W52) (LOCF)		TNL/TNL群	77	7.89	1.19	5.2	7.60	10.8	8.70 (0.81)	-0.81	0.93	-3.3	-0.90	2.1	(-1.02, -0.60)	<0.001
		Total	140	7.88	1.13	5.2	7.60	11.7	8.73 (0.88)	-0.84	0.87	-3.3	-0.90	2.1	(-0.99, -0.70)	<0.001

FAS：最大の解析対象集団，SD：標準偏差，LOCF：last observation carried forward，W0：観察期終了日，WX：治療期 X 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

5.3.5.4—1　表 11.4.1.3.1—1 より引用（一部改変）



FAS：最大の解析対象集団，SD：標準偏差，W0：TNL 投与前｛TNL/TNL 群では観察期終了日，P/TNL 群（II 期）では治療期 16 週後｝，WX：TNL 投与 X 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

図 2.7.6.6－6　治療期 I+II 期における HbA1c 変化量の推移（FAS）

5.3.5.4—1　図 11.4.1.3.1—1 より引用（一部改変）

2)　治療期 I+II 期の空腹時血糖の変化量

治療期 I+II 期の各評価時点における空腹時血糖の実測値，変化量の記述統計量を表 2.7.6.6－16，空腹時血糖変化量の推移を図 2.7.6.6－7 に示した．

治療期 II 期終了時｛P/TNL 群（II 期）では TNL 投与 36 週後（LOCF），TNL/TNL 群では TNL 投与 52 週後（LOCF）｝における TNL 投与前からの空腹時血糖変化量（平均値±SD）について，投与群ごとに群内比較を行った．P/TNL 群（II 期）の TNL 投与 36 週後（LOCF）では -20.0±47.2 mg/dL であり，TNL 投与前と比較して統計学的に有意に低下した（paired t 検定，p=0.001）．TNL/TNL 群の TNL 投与 52 週後（LOCF）では -3.0±53.0 mg/dL であり，TNL 投与前と比較して統計学的に有意な差は認められなかった（paired t 検定，p=0.620）．

治療期 I+II 期の各評価時点における TNL 投与前からの空腹時血糖変化量について，投与群ごとに paired t 検定により群内比較を行った．P/TNL 群（II 期）では TNL 投与 4 週後から統計学的に有意に低下し，その効果は TNL 投与 36 週後まで持続した．TNL/TNL 群では TNL 投与 16 週後及び TNL 投与 52 週後を除いた評価時点で TNL 投与前と比較して統計学的に有意に低下し，その効果は TNL 投与 52 週後までおおむね維持された．

また，P/TNL 群（II 期）及び TNL/TNL 群の TNL 投与 4 週後から TNL 投与 36 週後における TNL 投与前からの空腹時血糖変化量は，ほぼ同様の推移を示した.

表 2.7.6.6－16　治療期 I+II 期の各評価時点における空腹時血糖の実測値，変化量の記述統計量（FAS）（1／2）

空腹時血糖 (mg/dL)			被験者数	測定値					ベースラインからの変化量							
(TNL投与xx週後)	評価時点	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン平均値（SD）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	p値（paired-t検定）
(W0)	W16	P/TNL群（II期）	63	172.3	47.5	95	166.0	284	-	-	-	-	-	-	-	-
	W0	TNL/TNL群	77	163.9	40.4	50	158.0	284	-	-	-	-	-	-	-	-
		Total	140	167.7	43.7	50	161.0	284	-	-	-	-	-	-	-	-
(W2)	-	P/TNL群（II期）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	W2	TNL/TNL群	76	150.2	38.2	67	146.0	245	163.7 (40.6)	-13.5	30.3	-70	-12.0	58	(-20.4, -6.5)	<0.001
		Total	76	150.2	38.2	67	146.0	245	163.7 (40.6)	-13.5	30.3	-70	-12.0	58	(-20.4, -6.5)	<0.001
(W4)	W20	P/TNL群（II期）	63	144.5	33.8	73	142.0	222	172.3 (47.5)	-27.9	33.2	-119	-18.0	18	(-36.2, -19.5)	<0.001
	W4	TNL/TNL群	77	148.2	34.6	72	144.0	229	163.9 (40.4)	-15.7	31.2	-99	-13.0	61	(-22.8, -8.6)	<0.001
		Total	140	146.5	34.2	72	143.5	229	167.7 (43.7)	-21.2	32.6	-119	-16.0	61	(-26.6, -15.7)	<0.001
(W8)	W24	P/TNL群（II期）	63	153.8	35.6	82	151.0	233	172.3 (47.5)	-18.5	39.0	-110	-16.0	64	(-28.4, -8.7)	<0.001
	W8	TNL/TNL群	77	154.6	40.0	89	149.0	310	163.9 (40.4)	-9.4	37.2	-81	-11.0	139	(-17.8, -0.9)	0.030
		Total	140	154.2	38.0	82	150.0	310	167.7 (43.7)	-13.5	38.2	-110	-15.5	139	(-19.9, -7.1)	<0.001
(W12)	W28	P/TNL群（II期）	61	152.8	32.7	86	150.0	238	172.7 (47.7)	-19.9	43.5	-134	-17.0	77	(-31.0, -8.7)	<0.001
	W12	TNL/TNL群	75	153.9	34.7	87	150.0	262	165.4 (38.7)	-11.5	34.7	-89	-10.0	90	(-19.5, -3.5)	0.005
		Total	136	153.4	33.7	86	150.0	262	168.7 (43.0)	-15.3	39.0	-134	-12.5	90	(-21.9, -8.7)	<0.001
(W16)	W32	P/TNL群（II期）	61	147.0	33.2	93	146.0	232	173.3 (47.8)	-26.3	40.7	-123	-29.0	71	(-36.7, -15.9)	<0.001
	W16	TNL/TNL群	74	157.8	43.9	78	150.5	322	164.8 (38.5)	-7.0	38.3	-84	-12.5	151	(-15.9, 1.8)	0.118
		Total	135	152.9	39.7	78	147.0	322	168.7 (43.0)	-15.8	40.4	-123	-17.0	151	(-22.6, -8.9)	<0.001
(W20)	W36	P/TNL群（II期）	61	153.0	43.7	77	145.0	311	173.3 (47.8)	-20.4	42.2	-135	-17.0	143	(-31.2, -9.5)	<0.001
	W20	TNL/TNL群	74	154.3	42.0	65	147.5	289	166.3 (38.4)	-11.9	37.2	-83	-9.5	96	(-20.6, -3.3)	0.007
		Total	135	153.7	42.6	65	147.0	311	169.4 (42.9)	-15.7	39.6	-135	-13.0	143	(-22.5, -9.0)	<0.001
(W24)	W40	P/TNL群（II期）	59	156.7	39.3	76	151.0	263	175.4 (47.2)	-18.7	37.4	-118	-17.0	52	(-28.5, -9.0)	<0.001
	W24	TNL/TNL群	74	148.4	39.2	85	141.5	268	166.3 (38.4)	-17.9	34.3	-116	-18.5	78	(-25.8, -9.9)	<0.001
		Total	133	152.1	39.3	76	146.0	268	170.3 (42.6)	-18.2	35.6	-118	-18.0	78	(-24.3, -12.1)	<0.001
(W28)	W44	P/TNL群（II期）	59	151.4	38.5	80	142.0	261	175.4 (47.2)	-24.0	43.6	-120	-30.0	64	(-35.4, -12.7)	<0.001
	W28	TNL/TNL群	74	147.1	40.5	39	140.5	276	166.3 (38.4)	-19.1	39.5	-112	-19.0	86	(-28.3, -10.0)	<0.001
		Total	133	149.0	39.5	39	141.0	276	170.3 (42.6)	-21.3	41.2	-120	-27.0	86	(-28.4, -14.2)	<0.001

FAS：最大の解析対象集団，SD：標準偏差，LOCF：last observation carried forward，W0：観察期終了日，WX：治療期 X 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

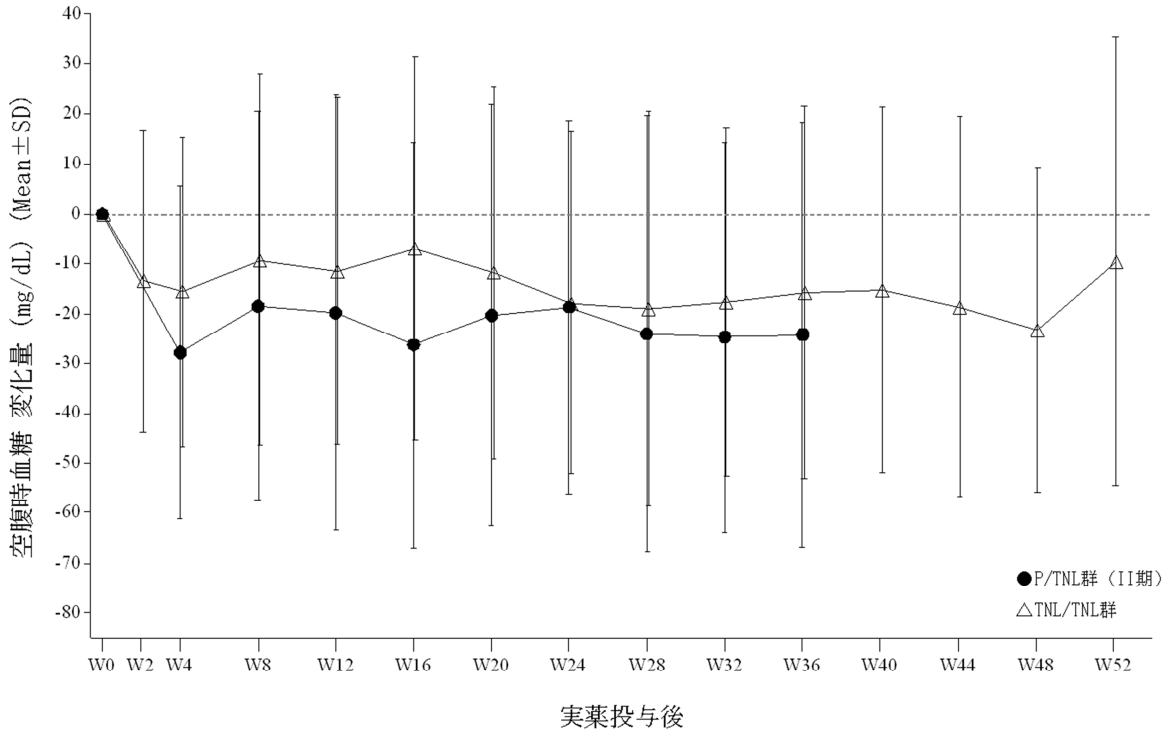
5.3.5.4—1　表 11.4.1.3.2—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－16　治療期 I+II 期の各評価時点における空腹時血糖の実測値，変化量の記述統計量（FAS）（2／2）

空腹時血糖 (mg/dL)			被験者数	測定値					ベースラインからの変化量							
(TNL投与xx週後)	評価時点	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン平均値（SD）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	p値（paired-t検定）
(W32)	W48	P/TNL群（II期）	57	151.4	41.8	85	146.0	297	176.1 (47.3)	-24.8	39.1	-114	-20.0	60	(-35.2, -14.4)	<0.001
	W32	TNL/TNL群	74	148.5	35.7	70	142.5	241	166.3 (38.4)	-17.8	34.9	-112	-14.0	72	(-25.9, -9.7)	<0.001
		Total	131	149.7	38.3	70	145.0	297	170.5 (42.6)	-20.8	36.8	-114	-14.0	72	(-27.2, -14.5)	<0.001
(W36)	W52	P/TNL群（II期）	57	151.9	36.8	76	145.0	253	176.1 (47.3)	-24.3	42.4	-120	-16.0	59	(-35.5, -13.0)	<0.001
	W36	TNL/TNL群	73	150.0	39.9	75	144.0	267	165.9 (38.6)	-15.9	37.3	-104	-18.0	88	(-24.6, -7.2)	<0.001
		Total	130	150.8	38.5	75	144.5	267	170.4 (42.7)	-19.6	39.7	-120	-17.5	88	(-26.4, -12.7)	<0.001
(W40)	-	P/TNL群（II期）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	W40	TNL/TNL群	73	150.7	36.9	80	147.0	265	165.9 (38.6)	-15.3	36.6	-94	-14.0	96	(-23.8, -6.7)	<0.001
		Total	73	150.7	36.9	80	147.0	265	165.9 (38.6)	-15.3	36.6	-94	-14.0	96	(-23.8, -6.7)	<0.001
(W44)	-	P/TNL群（II期）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	W44	TNL/TNL群	72	147.5	41.1	74	140.5	274	166.2 (38.8)	-18.7	38.1	-80	-21.0	105	(-27.6, -9.7)	<0.001
		Total	72	147.5	41.1	74	140.5	274	166.2 (38.8)	-18.7	38.1	-80	-21.0	105	(-27.6, -9.7)	<0.001
(W48)	-	P/TNL群（II期）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	W48	TNL/TNL群	68	144.7	35.4	86	139.0	250	168.1 (38.4)	-23.4	32.6	-104	-25.0	60	(-31.3, -15.5)	<0.001
		Total	68	144.7	35.4	86	139.0	250	168.1 (38.4)	-23.4	32.6	-104	-25.0	60	(-31.3, -15.5)	<0.001
(W52)	-	P/TNL群（II期）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	W52	TNL/TNL群	71	157.4	43.6	91	151.0	318	166.9 (38.0)	-9.6	45.1	-83	-12.0	158	(-20.3, 1.1)	0.077
		Total	71	157.4	43.6	91	151.0	318	166.9 (38.0)	-9.6	45.1	-83	-12.0	158	(-20.3, 1.1)	0.077
(W36) (LOCF)		P/TNL群（II期）	63	152.4	41.2	76	143.0	259	172.3 (47.5)	-20.0	47.2	-120	-16.0	143	(-31.8, -8.1)	0.001
(W52) (LOCF)		TNL/TNL群	77	160.9	46.3	91	152.0	318	163.9 (40.4)	-3.0	53.0	-83	-7.0	158	(-15.1, 9.0)	0.620
		Total	140	157.1	44.1	76	150.0	318	167.7 (43.7)	-10.6	51.0	-120	-14.5	158	(-19.2, -2.1)	0.015

FAS：最大の解析対象集団，SD：標準偏差，LOCF：last observation carried forward，W0：観察期終了日，WX：治療期 X 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

5.3.5.4―1　表 11.4.1.3.2―1 より引用（一部改変）



FAS：最大の解析対象集団，SD：標準偏差，W0：TNL 投与前｛TNL/TNL 群では観察期終了日，P/TNL 群（II 期）では治療期 16 週後｝，WX：TNL 投与 X 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

図 2.7.6.6－7　治療期 I+II 期における空腹時血糖変化量の推移（FAS）

5.3.5.4—1　図 11.4.1.3.2—1 より引用（一部改変）

3)　治療期 I+II 期の食後血糖の変化量

治療期 I+II 期の各評価時点における食後血糖の実測値，変化量の記述統計量を表 2.7.6.6－17，食後血糖の推移を図 2.7.6.6－8 に示した．

治療期 I+II 期の各評価時点における TNL 投与前からの食後 2 時間の血糖変化量（平均値±SD）は，P/TNL 群（II 期）では TNL 投与 36 週後 -58.0±61.2 mg/dL，TNL/TNL 群では TNL 投与 16 週後 -43.6±68.1 mg/dL, TNL 投与 52 週後 -54.9±59.6 mg/dL であり，P/TNL 群（II 期）及び TNL/TNL 群共に TNL 投与前と比較して統計学的に有意に低下した（paired t 検定，いずれも $p<0.001$）．

P/TNL 群（II 期）及び TNL/TNL 群の TNL 投与後の各評価時点の食後 0.5 時間及び食後 1 時間の血糖についても，TNL 投与前と比較して統計学的に有意に低下した．

表 2.7.6.6－17　治療期 I+II 期の各評価時点における食後血糖の実測値，変化量の記述統計量（FAS）（1／2）

食後血糖 (mg/dL)				被験者数	測定値					ベースラインからの変化量							
(TNL投与xx週後)	評価時点	採血時点	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン平均値（SD）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	p値（paired-t検定）
(W0)	W16	食後	P/TNL群（II期）	63	234.3	52.1	112	220.0	355	-	-	-	-	-	-	-	-
	W0	0.5時間	TNL/TNL群	77	227.1	45.8	149	220.0	367	-	-	-	-	-	-	-	-
			Total	140	230.3	48.7	112	220.0	367	-	-	-	-	-	-	-	-
	W16	食後	P/TNL群（II期）	63	275.4	61.1	132	275.0	414	-	-	-	-	-	-	-	-
	W0	1時間	TNL/TNL群	77	271.2	54.1	157	266.0	461	-	-	-	-	-	-	-	-
			Total	140	273.1	57.2	132	269.5	461	-	-	-	-	-	-	-	-
	W16	食後	P/TNL群（II期）	63	279.8	68.1	97	282.0	417	-	-	-	-	-	-	-	-
	W0	2時間	TNL/TNL群	77	279.3	63.7	130	270.0	468	-	-	-	-	-	-	-	-
			Total	140	279.5	65.5	97	277.5	468	-	-	-	-	-	-	-	-
(W16)	-	食後	P/TNL群（II期）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	W16	0.5時間	TNL/TNL群	74	213.1	48.6	130	212.5	353	227.8 (45.8)	-14.7	42.0	-104	-16.5	160	(-24.4, -5.0)	0.004
			Total	74	213.1	48.6	130	212.5	353	227.8 (45.8)	-14.7	42.0	-104	-16.5	160	(-24.4, -5.0)	0.004
	-	食後	P/TNL群（II期）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	W16	1時間	TNL/TNL群	74	240.4	62.9	99	237.5	395	271.9 (54.6)	-31.4	53.4	-150	-33.0	190	(-43.8, -19.1)	<0.001
			Total	74	240.4	62.9	99	237.5	395	271.9 (54.6)	-31.4	53.4	-150	-33.0	190	(-43.8, -19.1)	<0.001
	-	食後	P/TNL群（II期）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	W16	2時間	TNL/TNL群	74	236.0	73.7	96	226.0	397	279.7 (64.4)	-43.6	68.1	-192	-47.0	214	(-59.4, -27.9)	<0.001
			Total	74	236.0	73.7	96	226.0	397	279.7 (64.4)	-43.6	68.1	-192	-47.0	214	(-59.4, -27.9)	<0.001
(W36)	W52	食後	P/TNL群（II期）	57	207.2	39.0	113	208.0	292	239.2 (50.3)	-32.0	52.6	-185	-30.0	71	(-45.9, -18.0)	<0.001
	-	0.5時間	TNL/TNL群	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Total	57	207.2	39.0	113	208.0	292	239.2 (50.3)	-32.0	52.6	-185	-30.0	71	(-45.9, -18.0)	<0.001
	W52	食後	P/TNL群（II期）	57	224.6	54.5	86	228.0	318	280.3 (60.5)	-55.7	55.2	-213	-55.0	47	(-70.3, -41.0)	<0.001
	-	1時間	TNL/TNL群	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Total	57	224.6	54.5	86	228.0	318	280.3 (60.5)	-55.7	55.2	-213	-55.0	47	(-70.3, -41.0)	<0.001
	W52	食後	P/TNL群（II期）	57	225.9	62.2	76	221.0	367	283.9 (69.0)	-58.0	61.2	-209	-54.0	62	(-74.3, -41.8)	<0.001
	-	2時間	TNL/TNL群	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Total	57	225.9	62.2	76	221.0	367	283.9 (69.0)	-58.0	61.2	-209	-54.0	62	(-74.3, -41.8)	<0.001

FAS：最大の解析対象集団，SD：標準偏差，W0：観察期終了日，WX：治療期 X 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

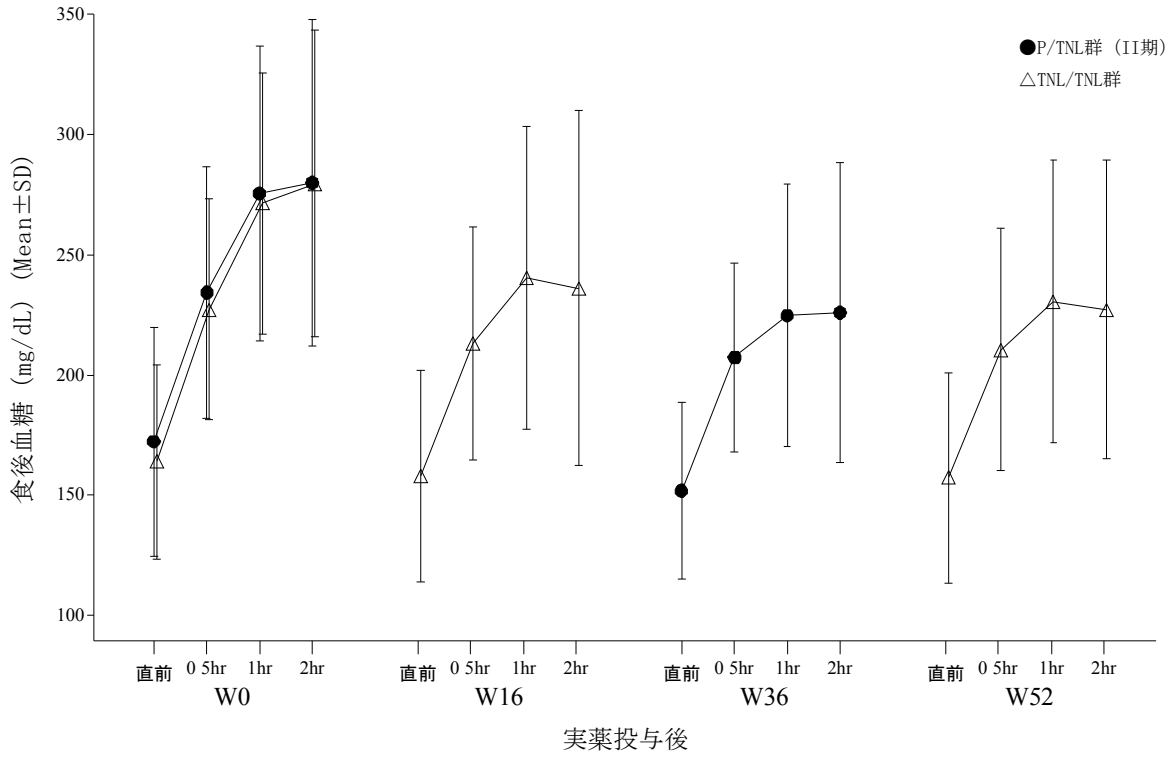
5.3.5.4—1　表 11.4.1.3.3—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－17　治療期 I+II 期の各評価時点における食後血糖の実測値，変化量の記述統計量（FAS）（2／2）

食後血糖 (mg/dL)				被験者数	測定値					ベースラインからの変化量							
(TNL投与xx週後)	評価時点	採血時点	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン平均値（SD）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）	p値（paired-t検定）
(W52)	-	食後	P/TNL群（II期）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	W52	0.5時間	TNL/TNL群	71	210.5	50.2	106	209.0	358	228.7 (46.0)	-18.2	50.3	-141	-20.0	154	(-30.1, -6.3)	0.003
			Total	71	210.5	50.2	106	209.0	358	228.7 (46.0)	-18.2	50.3	-141	-20.0	154	(-30.1, -6.3)	0.003
	-	食後	P/TNL群（II期）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	W52	1時間	TNL/TNL群	71	230.5	58.4	124	237.0	351	272.7 (55.2)	-42.1	53.4	-235	-45.0	67	(-54.8, -29.5)	<0.001
			Total	71	230.5	58.4	124	237.0	351	272.7 (55.2)	-42.1	53.4	-235	-45.0	67	(-54.8, -29.5)	<0.001
	-	食後	P/TNL群（II期）	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	W52	2時間	TNL/TNL群	71	227.2	62.2	115	228.0	392	282.1 (64.3)	-54.9	59.6	-199	-48.0	90	(-69.0, -40.8)	<0.001
			Total	71	227.2	62.2	115	228.0	392	282.1 (64.3)	-54.9	59.6	-199	-48.0	90	(-69.0, -40.8)	<0.001

FAS：最大の解析対象集団，SD：標準偏差，W0：観察期終了日，WX：治療期 X 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

5.3.5.4—1　表 11.4.1.3.3—1 より引用（一部改変）



FAS：最大の解析対象集団，SD：標準偏差，W0：TNL 投与前｛TNL/TNL 群では観察期終了日，P/TNL 群（II 期）では治療期 16 週後｝，WX：TNL 投与 X 週後，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

図 2.7.6.6－8　治療期 I+II 期における食後血糖の推移（FAS）

5.3.5.4―1　図 11.4.1.3.3―1 より引用（一部改変）

2.7.6.6.2.4　安全性評価

(1)　試験薬の投与期間

試験薬の服用期間の記述統計量を表 2.7.6.6－18 に示した.インスリン製剤の使用期間は試験薬の服用期間と同一であるため，本項には示さなかった.

治療期 I 期における試験薬の服用期間及びインスリンの使用期間（平均値±SD）は，P 群で 104.8±23.7 日，TNL 群で 111.9±5.1 日であった.

治療期 I+II 期における試験薬の服用期間及びインスリンの使用期間（平均値±SD）は，P/TNL 群（II 期）で 244.2±31.9 日，TNL/TNL 群で 351.7±52.0 日であった.

表 2.7.6.6－18　試験薬の服用期間の記述統計量（安全性解析対象集団）

	投与群	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
観察期	－	148	27.9	1.1	25	28.0	31
治療期I期	P群	71	104.8	23.7	14	112.0	126
	TNL群	77	111.9	5.1	84	112.0	120
治療期I＋II期	P/TNL群（II期）	63	244.2	31.9	69	252.0	261
	TNL/TNL群	77	351.7	52.0	84	364.0	371
	Total	140	303.4	69.4	69	357.0	371
治療期I＋II期（増量後）※	P/TNL群（II期，増量）	41	136.1	19.8	37	141.0	155
	TNL/TNL群（増量）	41	137.4	10.0	107	141.0	149

単位：日
※増量時点からの日数
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　表 12.1—1 より引用

(2)　有害事象

治療期 I 期の安全性データの要約を表 2.7.6.6－19，有害事象の発現割合を表 2.7.6.6－20，副作用の発現割合を表 2.7.6.6－21 に示した.

治療期 I 期における有害事象の発現割合及び発現件数は，P 群で 53.5%（38／71 名）64 件，TNL 群で 44.2%（34／77 名）65 件であり，副作用の発現割合及び発現件数は，P 群で 7.0%（5／71 名）12 件，TNL 群で 6.5%（5／77 名）15 件であった.

治療期 I 期における低血糖症状の発現割合及び発現件数は，P 群で 7.0%（5／71 名）15 件，TNL 群で 11.7%（9／77 名）22 件であり，副作用と判断された低血糖症状の発現割合及び発現件数は，P 群で 5.6%（4／71 名）10 件，TNL 群で 5.2%（4／77 名）14 件であった.

表 2.7.6.6－19 治療期Ⅰ期：安全性データの要約（安全性解析対象集団）

	P群 (N=71)			TNL群 (N=77)			群間比較	
	n (%)	件数	95%信頼区間	n (%)	件数	95%信頼区間	発現率の差 (TNL群-P群)	発現率の差の95%信頼区間
有害事象	38 (53.5)	64	41.3 ～ 65.5	34 (44.2)	65	32.8 ～ 55.9	-9.4	-25.3 ～ 6.9
副作用	5 (7.0)	12	2.3 ～ 15.7	5 (6.5)	15	2 1 ～ 14.5	-0.5	-16.6 ～ 15.5
重篤な有害事象	2 (2.8)	2	0.3 ～ 9.8	1 (1.3)	1	0.0 ～ 7.0	-1.5	-17.6 ～ 14.6
重篤な副作用	0 (0.0)	0	0.0 ～ 5.1	0 (0.0)	0	0.0 ～ 4.7	-	- ～ -
中止に至った有害事象	4 (5.6)	4	1.6 ～ 13.8	0 (0.0)	0	0.0 ～ 4.7	-5.6	-21.6 ～ 10.5
中止に至った副作用	0 (0.0)	0	0.0 ～ 5.1	0 (0.0)	0	0.0 ～ 4.7	-	- ～ -
死亡	0 (0.0)	0	0.0 ～ 5.1	0 (0.0)	0	0.0 ～ 4.7	-	- ～ -
低血糖症状	5 (7.0)	15	2.3 ～ 15.7	9 (11.7)	22	5 5 ～ 21.0	4.6	-11.5 ～ 20.7
低血糖症状(因果関係あり)	4 (5.6)	10	1.6 ～ 13.8	4 (5.2)	14	1.4 ～ 12.8	-0.4	-16.6 ～ 15.6

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
95%信頼区間は Exact な方法を用いて算出
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1 表 12.2.1.1—1 より引用

表 2.7.6.6－20 治療期Ⅰ期：有害事象（安全性解析対象集団）（1／2）

System Organ Class Preferred Term	P群 (N=71) n (%)	TNL群 (N=77) n (%)
計	38 (53.5)	34 (44.2)
感染症および寄生虫症	18 (25.4)	15 (19.5)
鼻咽頭炎	13 (18.3)	6 (7.8)
上気道感染	0	3 (3.9)
気管支炎	1 (1.4)	1 (1.3)
胃腸炎	1 (1.4)	1 (1.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.4)	1 (1.3)
咽頭炎	1 (1.4)	1 (1.3)
歯周炎	0	1 (1.3)
白癬感染	0	1 (1.3)
ウイルス性腸炎	0	1 (1.3)
虫垂炎	1 (1.4)	0
インフルエンザ	1 (1.4)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.4)	0
喉頭癌第３期	1 (1.4)	0
代謝および栄養障害	6 (8.5)	10 (13.0)
低血糖	5 (7.0)	9 (11.7)
高尿酸血症	0	1 (1.3)
脂質異常症	1 (1.4)	0
精神障害	1 (1.4)	2 (2.6)
不眠症	1 (1.4)	1 (1.3)
不安障害	0	1 (1.3)
神経系障害	3 (4.2)	0
頚腕症候群	1 (1.4)	0
坐骨神経痛	1 (1.4)	0
肋間神経痛	1 (1.4)	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1 14.3.1.1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－20　治療期Ⅰ期：有害事象（安全性解析対象集団）（2／2）

System Organ Class Preferred Term	P群 (N=71) n (%)	TNL群 (N=77) n (%)
計	38 (53.5)	34 (44.2)
眼障害	3 (4.2)	0
角膜びらん	1 (1.4)	0
糖尿病網膜症	1 (1.4)	0
網膜症	1 (1.4)	0
心臓障害	1 (1.4)	0
不安定狭心症	1 (1.4)	0
血管障害	0	1 (1.3)
高血圧	0	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.4)	2 (2.6)
咳嗽	0	1 (1.3)
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.3)
しゃっくり	1 (1.4)	0
胃腸障害	5 (7.0)	7 (9.1)
便秘	2 (2.8)	3 (3.9)
下痢	0	2 (2.6)
嘔吐	1 (1.4)	1 (1.3)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.3)
腹部膨満	1 (1.4)	0
上腹部痛	1 (1.4)	0
胃炎	1 (1.4)	0
歯痛	1 (1.4)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (4.2)	3 (3.9)
汗疹	0	2 (2.6)
湿疹	1 (1.4)	1 (1.3)
接触性皮膚炎	1 (1.4)	0
皮膚乾燥	1 (1.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.8)	2 (2.6)
筋痙縮	0	1 (1.3)
四肢痛	0	1 (1.3)
関節周囲炎	0	1 (1.3)
変形性脊椎症	2 (2.8)	0
腎および尿路障害	0	1 (1.3)
遺尿	0	1 (1.3)
生殖系および乳房障害	0	3 (3.9)
良性前立腺肥大症	0	2 (2.6)
子宮脱	0	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4)	0
口渇	1 (1.4)	0
臨床検査	1 (1.4)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.8)	3 (3.9)
靭帯捻挫	1 (1.4)	1 (1.3)
膝蓋骨骨折	0	1 (1.3)
創傷	0	1 (1.3)
足骨折	1 (1.4)	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，％＝n/N×100
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　14.3.1.1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－21　治療期 I 期：副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	P群 (N=71)		TNL群 (N=77)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	5 (7.0)	12	5 (6.5)	15
代謝および栄養障害	4 (5.6)	10	4 (5.2)	14
低血糖	4 (5.6)	10	4 (5.2)	14
胃腸障害	1 (1.4)	2	1 (1.3)	1
便秘	0	0	1 (1.3)	1
腹部膨満	1 (1.4)	1	0	0
嘔吐	1 (1.4)	1	0	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100,
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　14.3.1.2 より引用（一部改変）

治療期 I 期における程度別の有害事象の発現割合を表 2.7.6.6－22，時期別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.6－23 に示した．

程度が高度と判断された有害事象はいずれの群でも認められなかった．中等度と判断された有害事象は P 群 8.5%（6／71 名），TNL 群 3.9%（3／77 名）に認められた．内訳は，P 群で虫垂炎，インフルエンザ，喉頭癌第 3 期，頚腕症候群，変形性脊椎症及び足骨折が各 1 名，TNL 群で胃腸炎，良性前立腺肥大症及び膝蓋骨骨折が各 1 名であった．副作用の程度はいずれも軽度であった．

時期別の有害事象の発現割合は，P 群で 2.8%（2／71 名）～20.0%（14／70 名），TNL 群で 5.2%（4／77 名）～22.1%（17／77 名）の範囲であり，いずれの群も治療期間が長くなるほど有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった．時期別の副作用の発現割合は，P 群で 0.0%（0／71 名）～4.2%（3／71 名），TNL 群で 0.0%（0／77 名）～3.9%（3／77 名）の範囲であり，いずれの群も治療期間が長くなるほど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 2.7.6.6－22　治療期Ⅰ期：程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（1／4）

System Organ Class Preferred Term	重症度	P群 (N=71) n (%)	TNL群 (N=77) n (%)
計	軽度	32 (45 1)	31 (40 3)
	中等度	6 (8 5)	3 (3 9)
	高度	0	0
感染症および寄生虫症	軽度	16 (22 5)	14 (18 2)
	中等度	2 (2 8)	1 (1 3)
	高度	0	0
胃腸炎	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	1 (1 3)
	高度	0	0
鼻咽頭炎	軽度	13 (18 3)	6 (7 8)
	中等度	0	0
	高度	0	0
上気道感染	軽度	0	3 (3 9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
気管支炎	軽度	1 (1 4)	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
ウイルス性胃腸炎	軽度	1 (1 4)	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
咽頭炎	軽度	1 (1 4)	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
歯周炎	軽度	0	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
白癬感染	軽度	0	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
ウイルス性腸炎	軽度	0	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
虫垂炎	軽度	0	0
	中等度	1 (1 4)	0
	高度	0	0
インフルエンザ	軽度	0	0
	中等度	1 (1 4)	0
	高度	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	軽度	0	0
	中等度	1 (1 4)	0
	高度	0	0
喉頭癌第３期	軽度	0	0
	中等度	1 (1 4)	0
	高度	0	0
代謝および栄養障害	軽度	6 (8 5)	10 (13 0)
	中等度	0	0
	高度	0	0
低血糖	軽度	5 (7 0)	9 (11 7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
高尿酸血症	軽度	0	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
脂質異常症	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　14.3.1.4 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－22　治療期 I 期：程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（2／4）

System Organ Class Preferred Term	重症度	P群 (N=71) n (%)	TNL群 (N=77) n (%)
計	軽度	32 (45 1)	31 (40 3)
	中等度	6 (8 5)	3 (3 9)
	高度	0	0
精神障害	軽度	1 (1 4)	2 (2 6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
不眠症	軽度	1 (1 4)	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
不安障害	軽度	0	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
神経系障害	軽度	2 (2 8)	0
	中等度	1 (1 4)	0
	高度	0	0
頚腕症候群	軽度	0	0
	中等度	1 (1 4)	0
	高度	0	0
坐骨神経痛	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
肋間神経痛	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
眼障害	軽度	3 (4 2)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
角膜びらん	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
糖尿病網膜症	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
網膜症	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
心臓障害	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
不安定狭心症	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血管障害	軽度	0	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
高血圧	軽度	0	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	1 (1 4)	2 (2 6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
咳嗽	軽度	0	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
アレルギー性鼻炎	軽度	0	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
しゃっくり	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　14.3.1.4 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－22　治療期 I 期：程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（3／4）

System Organ Class Preferred Term	重症度	P群 (N=71) n (%)	TNL群 (N=77) n (%)
計	軽度	32 (45 1)	31 (40 3)
	中等度	6 (8 5)	3 (3 9)
	高度	0	0
胃腸障害	軽度	5 (7 0)	7 (9 1)
	中等度	0	0
	高度	0	0
便秘	軽度	2 (2 8)	3 (3 9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
下痢	軽度	0	2 (2 6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
嘔吐	軽度	1 (1 4)	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
胃食道逆流性疾患	軽度	0	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
腹部膨満	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
上腹部痛	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
胃炎	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
歯痛	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚および皮下組織障害	軽度	3 (4 2)	3 (3 9)
	中等度	0	0
	高度	0	0
汗疹	軽度	0	2 (2 6)
	中等度	0	0
	高度	0	0
湿疹	軽度	1 (1 4)	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
接触性皮膚炎	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
皮膚乾燥	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格系および結合組織障害	軽度	1 (1 4)	2 (2 6)
	中等度	1 (1 4)	0
	高度	0	0
筋痙縮	軽度	0	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
四肢痛	軽度	0	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
関節周囲炎	軽度	0	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
変形性脊椎症	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	1 (1 4)	0
	高度	0	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100,
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　14.3.1.4 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－22　治療期 I 期：程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（4／4）

System Organ Class Preferred Term	重症度	P群 (N=71) n (%)	TNL群 (N=77) n (%)
計	軽度	32 (45 1)	31 (40 3)
	中等度	6 (8 5)	3 (3 9)
	高度	0	0
腎および尿路障害	軽度	0	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
遺尿	軽度	0	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
生殖系および乳房障害	軽度	0	2 (2 6)
	中等度	0	1 (1 3)
	高度	0	0
良性前立腺肥大症	軽度	0	1 (1 3)
	中等度	0	1 (1 3)
	高度	0	0
子宮脱	軽度	0	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
口渇	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
臨床検査	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	1 (1 4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
傷害、中毒および処置合併症	軽度	1 (1 4)	2 (2 6)
	中等度	1 (1 4)	1 (1 3)
	高度	0	0
膝蓋骨骨折	軽度	0	0
	中等度	0	1 (1 3)
	高度	0	0
靭帯捻挫	軽度	1 (1 4)	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
創傷	軽度	0	1 (1 3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
足骨折	軽度	0	0
	中等度	1 (1 4)	0
	高度	0	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　14.3.1.4 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－23　治療期 I 期：時期別の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象						副作用					
	P群			TNL群			P群			TNL群		
	(N=71)			(N=77)			(N=71)			(N=77)		
	N'	n	%	N'	n	%	N'	n	%	N'	n	%
治療期　1日～7日	71	4	5 6	77	4	5 2	71	0	0 0	77	1	1 3
治療期　8日～14日	71	2	2 8	77	4	5 2	71	1	1 4	77	0	0 0
治療期　15日～28日	71	13	18 3	77	8	10 4	71	3	4 2	77	2	2 6
治療期　29日～56日	70	14	20 0	77	12	15 6	70	1	1 4	77	1	1 3
治療期　57日～84日	66	13	19 7	77	17	22 1	66	2	3 0	77	3	3 9
治療期　85日～	65	8	12 3	77	7	9 1	65	2	3 1	77	2	2 6

N：安全性解析対象集団被験者数，N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N'×100，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　14.3.1.6 より引用（一部改変）

治療期 I+II 期の安全性データの要約を表 2.7.6.6－24，有害事象の発現割合を表 2.7.6.6－25，副作用の発現割合を表 2.7.6.6－26 に示した．

治療期 I+II 期における有害事象の発現割合及び発現件数は，P/TNL 群（II 期）で 66.7%（42／63 名）112 件，TNL/TNL 群で 77.9%（60／77 名）240 件であり，副作用の発現割合及び発現件数は，P/TNL 群（II 期）で 11.1%（7／63 名）15 件，TNL/TNL 群で 20.8%（16／77 名）66 件であった．

治療期 I+II 期における低血糖症状の発現割合及び発現件数は，P/TNL 群（II 期）で 11.1%（7／63 名）16 件，TNL/TNL 群で 27.3%（21／77 名）88 件であり，副作用と判断された低血糖症状の発現割合及び発現件数は，P/TNL 群（II 期）で 7.9%（5／63 名）12 件，TNL/TNL 群で 15.6%（12／77 名）60 件であった．

表 2.7.6.6－24　治療期 I+II 期：安全性データの要約（安全性解析対象集団）

	P/TNL群（II期）				TNL/TNL群				Total			
	(N=63)				(N=77)				(N=140)			
	n	(%)	件数	95%信頼区間	n	(%)	件数	95%信頼区間	n	(%)	件数	95%信頼区間
有害事象	42	(66.7)	112	53.7 ～ 78.0	60	(77.9)	240	67.0 ～ 86.6	102	(72.9)	352	64.7 ～ 80.0
副作用	7	(11.1)	15	4.6 ～ 21.6	16	(20.8)	66	12.4 ～ 31.5	23	(16.4)	81	10.7 ～ 23.6
重篤な有害事象	5	(7.9)	7	2.6 ～ 17.6	5	(6.5)	6	2 1 ～ 14.5	10	(7.1)	13	3.5 ～ 12.7
重篤な副作用	0	(0.0)	0	0.0 ～ 5.7	0	(0.0)	0	0.0 ～ 4.7	0	(0.0)	0	0.0 ～ 2.6
中止に至った有害事象	1	(1.6)	1	0.0 ～ 8.5	0	(0.0)	0	0.0 ～ 4.7	1	(0.7)	1	0.0 ～ 3.9
中止に至った副作用	0	(0.0)	0	0.0 ～ 5.7	0	(0.0)	0	0.0 ～ 4.7	0	(0.0)	0	0.0 ～ 2.6
死亡	0	(0.0)	0	0.0 ～ 5.7	0	(0.0)	0	0.0 ～ 4.7	0	(0.0)	0	0.0 ～ 2.6
低血糖症状	7	(11.1)	16	4.6 ～ 21.6	21	(27.3)	88	17.7 ～ 38.6	28	(20.0)	104	13.7 ～ 27.6
低血糖症状（因果関係あり）	5	(7.9)	12	2.6 ～ 17.6	12	(15.6)	60	8 3 ～ 25.6	17	(12.1)	72	7.2 ～ 18.7

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
95%信頼区間は Exact な方法を用いて算出
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　表 12.2.1.2—1 より引用

表 2.7.6.6－25　治療期 I+II 期：有害事象（安全性解析対象集団）（1／3）

System Organ Class Preferred Term	P/TNL群 (II期) (N=63) n (%)	TNL/TNL群 (N=77) n (%)	Total (N=140) n (%)
計	42 (66.7)	60 (77.9)	102 (72.9)
感染症および寄生虫症	21 (33.3)	36 (46.8)	57 (40.7)
鼻咽頭炎	13 (20.6)	22 (28.6)	35 (25.0)
気管支炎	4 (6.3)	4 (5.2)	8 (5.7)
上気道感染	3 (4.8)	4 (5.2)	7 (5.0)
咽頭炎	1 (1.6)	4 (5.2)	5 (3.6)
インフルエンザ	3 (4.8)	3 (3.9)	6 (4 3)
胃腸炎	0	3 (3.9)	3 (2 1)
歯周炎	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.4)
口腔ヘルペス	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.4)
蜂巣炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
慢性副鼻腔炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
毛包炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
帯状疱疹	0	1 (1.3)	1 (0.7)
歯髄炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
ヘリコバクター感染	0	1 (1.3)	1 (0.7)
細菌性上気道感染	0	1 (1.3)	1 (0.7)
白癬感染	0	1 (1.3)	1 (0.7)
ウイルス性腸炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
性器膿瘍	0	1 (1.3)	1 (0.7)
ダニ皮膚炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
感染性皮膚炎	1 (1.6)	0	1 (0.7)
歯肉炎	1 (1.6)	0	1 (0.7)
副鼻腔炎	1 (1.6)	0	1 (0.7)
足部白癬	1 (1.6)	0	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.6)	0	1 (0.7)
脂肪腫	1 (1.6)	0	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	1 (1.6)	0	1 (0.7)
赤血球増加症	1 (1.6)	0	1 (0.7)
免疫系障害	1 (1.6)	2 (2.6)	3 (2.1)
季節性アレルギー	1 (1.6)	2 (2.6)	3 (2.1)
代謝および栄養障害	11 (17.5)	21 (27 3)	32 (22.9)
低血糖	7 (11.1)	21 (27 3)	28 (20.0)
高尿酸血症	0	1 (1.3)	1 (0.7)
脂質異常症	2 (3.2)	0	2 (1.4)
脱水	1 (1.6)	0	1 (0.7)
高脂血症	1 (1.6)	0	1 (0.7)
精神障害	2 (3.2)	3 (3.9)	5 (3.6)
不眠症	1 (1.6)	2 (2.6)	3 (2.1)
不安障害	0	1 (1.3)	1 (0.7)
うつ病	1 (1.6)	0	1 (0.7)
神経系障害	8 (12.7)	3 (3.9)	11 (7.9)
頭痛	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.4)
感覚鈍麻	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.4)
糖尿病性ニューロパチー	0	1 (1.3)	1 (0.7)
頚腕症候群	2 (3.2)	0	2 (1.4)
浮動性めまい	2 (3.2)	0	2 (1.4)
神経痛	1 (1.6)	0	1 (0.7)
末梢性ニューロパチー	1 (1.6)	0	1 (0.7)
肋間神経痛	1 (1.6)	0	1 (0.7)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　14.3.1.15 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－25　治療期 I+II 期：有害事象（安全性解析対象集団）（2／3）

System Organ Class Preferred Term	P/TNL群 (II期) (N=63) n (%)	TNL/TNL群 (N=77) n (%)	Total (N=140) n (%)
計	42 (66.7)	60 (77.9)	102 (72.9)
眼障害	2 (3.2)	4 (5.2)	6 (4.3)
白内障	0	2 (2.6)	2 (1.4)
糖尿病網膜症	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.4)
硝子体浮遊物	0	1 (1.3)	1 (0.7)
黄斑線維症	0	1 (1.3)	1 (0.7)
網膜症	1 (1.6)	0	1 (0.7)
硝子体出血	1 (1.6)	0	1 (0.7)
耳および迷路障害	0	2 (2.6)	2 (1.4)
耳鳴	0	1 (1.3)	1 (0.7)
頭位性回転性めまい	0	1 (1.3)	1 (0.7)
血管障害	1 (1.6)	2 (2.6)	3 (2 1)
高血圧	1 (1.6)	2 (2.6)	3 (2 1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.8)	3 (3.9)	6 (4 3)
アレルギー性鼻炎	1 (1.6)	2 (2.6)	3 (2 1)
咳嗽	0	1 (1.3)	1 (0.7)
気管支拡張症	1 (1.6)	0	1 (0.7)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.6)	0	1 (0.7)
胃腸障害	7 (11.1)	16 (20.8)	23 (16.4)
便秘	3 (4.8)	8 (10.4)	11 (7.9)
齲歯	1 (1.6)	4 (5.2)	5 (3.6)
下痢	1 (1.6)	2 (2.6)	3 (2.1)
胃潰瘍	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.4)
嘔吐	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.4)
胃炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.3)	1 (0.7)
痔核	0	1 (1.3)	1 (0.7)
上腹部痛	1 (1.6)	0	1 (0.7)
慢性胃炎	1 (1.6)	0	1 (0.7)
腸炎	1 (1.6)	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	0	1 (1.3)	1 (0.7)
アルコール性肝疾患	0	1 (1.3)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	5 (7.9)	8 (10.4)	13 (9.3)
湿疹	1 (1.6)	2 (2.6)	3 (2.1)
汗疹	1 (1.6)	2 (2.6)	3 (2.1)
発疹	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.4)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
乾癬	0	1 (1.3)	1 (0.7)
全身性皮疹	0	1 (1.3)	1 (0.7)
日光皮膚炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
皮膚乾燥	1 (1.6)	0	1 (0.7)
そう痒症	1 (1.6)	0	1 (0.7)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　14.3.1.15 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－25　治療期 I+II 期：有害事象（安全性解析対象集団）（3／3）

System Organ Class Preferred Term	P/TNL群 (II期) (N=63) n (%)	TNL/TNL群 (N=77) n (%)	Total (N=140) n (%)
計	42 (66.7)	60 (77.9)	102 (72 9)
筋骨格系および結合組織障害	10 (15.9)	12 (15.6)	22 (15.7)
筋痙縮	0	3 (3.9)	3 (2.1)
四肢痛	0	3 (3.9)	3 (2.1)
筋肉痛	1 (1.6)	2 (2.6)	3 (2.1)
関節周囲炎	0	2 (2.6)	2 (1.4)
背部痛	3 (4.8)	1 (1.3)	4 (2.9)
変形性関節症	0	1 (1.3)	1 (0.7)
骨粗鬆症	0	1 (1.3)	1 (0.7)
足底筋膜炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
腱鞘炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
弾発指	0	1 (1.3)	1 (0.7)
関節痛	2 (3.2)	0	2 (1.4)
筋力低下	1 (1.6)	0	1 (0.7)
筋骨格痛	1 (1.6)	0	1 (0.7)
変形性脊椎症	1 (1.6)	0	1 (0.7)
椎間板突出	1 (1.6)	0	1 (0.7)
筋骨格硬直	1 (1.6)	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	0	2 (2.6)	2 (1.4)
尿管結石	0	1 (1.3)	1 (0.7)
遺尿	0	1 (1.3)	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	0	3 (3.9)	3 (2.1)
良性前立腺肥大症	0	2 (2.6)	2 (1.4)
子宮脱	0	1 (1.3)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.2)	2 (2.6)	4 (2.9)
空腹	0	1 (1.3)	1 (0.7)
倦怠感	0	1 (1.3)	1 (0.7)
注射部位疼痛	1 (1.6)	0	1 (0.7)
口渇	1 (1.6)	0	1 (0.7)
臨床検査	2 (3.2)	3 (3.9)	5 (3.6)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (1.3)	1 (0.7)
尿中血陽性	0	1 (1.3)	1 (0.7)
体重減少	0	1 (1.3)	1 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	0	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	0	1 (0.7)
肝機能検査異常	1 (1.6)	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	5 (7.9)	6 (7.8)	11 (7.9)
咬刺傷	0	2 (2.6)	2 (1.4)
足骨折	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (1.4)
靭帯捻挫	0	1 (1.3)	1 (0.7)
膝蓋骨骨折	0	1 (1.3)	1 (0.7)
皮下血腫	0	1 (1.3)	1 (0.7)
挫傷	0	1 (1.3)	1 (0.7)
創傷	0	1 (1.3)	1 (0.7)
歯牙破折	0	1 (1.3)	1 (0.7)
節足動物刺傷	1 (1.6)	0	1 (0.7)
関節損傷	1 (1.6)	0	1 (0.7)
熱中症	1 (1.6)	0	1 (0.7)
半月板損傷	1 (1.6)	0	1 (0.7)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　14.3.1.15 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－26　治療期 I+II 期：副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	P/TNL群 (II期) (N=63)		TNL/TNL群 (N=77)		Total (N=140)	
	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数
計	7 (11.1)	15	16 (20.8)	66	23 (16.4)	81
代謝および栄養障害	5 (7.9)	12	12 (15.6)	60	17 (12.1)	72
低血糖	5 (7.9)	12	12 (15.6)	60	17 (12.1)	72
胃腸障害	1 (1.6)	1	4 (5.2)	5	5 (3.6)	6
便秘	1 (1.6)	1	4 (5.2)	4	5 (3.6)	5
胃炎	0	0	1 (1.3)	1	1 (0.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1.3)	1	1 (0.7)	1
空腹	0	0	1 (1.3)	1	1 (0.7)	1
臨床検査	1 (1.6)	2	0	0	1 (0.7)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	1	0	0	1 (0.7)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	1	0	0	1 (0.7)	1

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　14.3.1.16 より引用（一部改変）

治療期 I+II 期における程度別の有害事象の発現割合を表 2.7.6.6－27，時期別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.6－28 に示した．

程度が高度と判断された有害事象は，P/TNL 群（II 期）及び TNL/TNL 群に胃潰瘍が各 1 名認められた．中等度と判断された有害事象は P/TNL 群（II 期）19.0%（12／63 名），TNL/TNL 群 10.4%（8／77 名）に認められた．内訳は，P/TNL 群（II 期）で気管支炎及びインフルエンザが各 2 名，鼻咽頭炎，脱水，うつ病，気管支拡張症，齲歯，湿疹，変形性脊椎症，椎間板突出，足骨折，関節損傷及び半月板損傷が各 1 名，TNL/TNL 群で胃腸炎，毛包炎，白内障，黄斑線維症，日光皮膚炎，尿管結石，良性前立腺肥大症，倦怠感，咬刺傷及び膝蓋骨骨折が各 1 名であった．副作用の程度はいずれも軽度であった．

時期別の有害事象の発現割合は，P/TNL 群（II 期）で 7.1%（4／56 名）～41.3%（26／63 名），TNL/TNL 群で 36.4%（28／77 名）～48.6%（36／74 名）の範囲であり，いずれの群も治療期間が長くなるほど有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった．時期別の副作用の発現割合は，P/TNL 群（II 期）で 0.0%（0／56 名）～6.6%（4／61 名），TNL/TNL 群で 5.2%（4／77 名）～13.5%（10／74 名）の範囲であり，いずれの群も治療期間が長くなるほど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 2.7.6.6－27　治療期 I+II 期：程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（1／7）

System Organ Class Preferred Term	重症度	P/TNL群 (II期) (N=63) n (%)	TNL/TNL群 (N=77) n (%)	Total (N=140) n (%)
計	軽度	29 (46 0)	51 (66 2)	80 (57 1)
	中等度	12 (19 0)	8 (10 4)	20 (14 3)
	高度	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
感染症および寄生虫症	軽度	16 (25 4)	34 (44 2)	50 (35 7)
	中等度	5 (7 9)	2 (2 6)	7 (5 0)
	高度	0	0	0
気管支炎	軽度	2 (3 2)	4 (5 2)	6 (4 3)
	中等度	2 (3 2)	0	2 (1 4)
	高度	0	0	0
インフルエンザ	軽度	1 (1 6)	3 (3 9)	4 (2 9)
	中等度	2 (3 2)	0	2 (1 4)
	高度	0	0	0
鼻咽頭炎	軽度	12 (19 0)	22 (28 6)	34 (24 3)
	中等度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	高度	0	0	0
胃腸炎	軽度	0	2 (2 6)	2 (1 4)
	中等度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	高度	0	0	0
毛包炎	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	高度	0	0	0
上気道感染	軽度	3 (4 8)	4 (5 2)	7 (5 0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
咽頭炎	軽度	1 (1 6)	4 (5 2)	5 (3 6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
歯周炎	軽度	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口腔ヘルペス	軽度	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
蜂巣炎	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
慢性副鼻腔炎	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
帯状疱疹	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
歯髄炎	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ヘリコバクター感染	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
細菌性上気道感染	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
白癬感染	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ウイルス性腸炎	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
性器膿瘍	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
ダニ皮膚炎	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　14.3.1.18 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－27　治療期 I+II 期：程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（2／7）

System Organ Class Preferred Term	重症度	P/TNL群 (II期) (N=63) n (%)	TNL/TNL群 (N=77) n (%)	Total (N=140) n (%)
計	軽度	29 (46 0)	51 (66 2)	80 (57 1)
	中等度	12 (19 0)	8 (10 4)	20 (14 3)
	高度	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
感染性皮膚炎	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
歯肉炎	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
副鼻腔炎	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
足部白癬	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
脂肪腫	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
血液およびリンパ系障害	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
赤血球増加症	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
免疫系障害	軽度	1 (1 6)	2 (2 6)	3 (2 1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
季節性アレルギー	軽度	1 (1 6)	2 (2 6)	3 (2 1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
代謝および栄養障害	軽度	10 (15 9)	21 (27 3)	31 (22 1)
	中等度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	高度	0	0	0
脱水	軽度	0	0	0
	中等度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	高度	0	0	0
低血糖	軽度	7 (11 1)	21 (27 3)	28 (20 0)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
脂質異常症	軽度	2 (3 2)	0	2 (1 4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
高尿酸血症	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
高脂血症	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
精神障害	軽度	1 (1 6)	3 (3 9)	4 (2 9)
	中等度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	高度	0	0	0
うつ病	軽度	0	0	0
	中等度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	高度	0	0	0
不眠症	軽度	1 (1 6)	2 (2 6)	3 (2 1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
不安障害	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　14.3.1.18 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－27　治療期 I+II 期：程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（3／7）

System Organ Class Preferred Term	重症度	P/TNL群 (II期) (N=63) n (%)	TNL/TNL群 (N=77) n (%)	Total (N=140) n (%)
計	軽度	29 (46 0)	51 (66 2)	80 (57 1)
	中等度	12 (19 0)	8 (10 4)	20 (14 3)
	高度	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
神経系障害	軽度	8 (12 7)	3 (3 9)	11 (7 9)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頭痛	軽度	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
感覚鈍麻	軽度	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頚腕症候群	軽度	2 (3 2)	0	2 (1 4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
浮動性めまい	軽度	2 (3 2)	0	2 (1 4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
神経痛	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
末梢性ニューロパチー	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
肋間神経痛	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
眼障害	軽度	2 (3 2)	3 (3 9)	5 (3 6)
	中等度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	高度	0	0	0
白内障	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	高度	0	0	0
黄斑線維症	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	高度	0	0	0
糖尿病網膜症	軽度	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
硝子体浮遊物	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
網膜症	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
硝子体出血	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
耳および迷路障害	軽度	0	2 (2 6)	2 (1 4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
耳鳴	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
頭位性回転性めまい	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　14.3.1.18 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－27　治療期 I+II 期：程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（4／7）

System Organ Class Preferred Term	重症度	P/TNL群 (II期) (N=63) n (%)	TNL/TNL群 (N=77) n (%)	Total (N=140) n (%)
計	軽度	29 (46 0)	51 (66 2)	80 (57 1)
	中等度	12 (19 0)	8 (10 4)	20 (14 3)
	高度	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
血管障害	軽度	1 (1 6)	2 (2 6)	3 (2 1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
高血圧	軽度	1 (1 6)	2 (2 6)	3 (2 1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	2 (3 2)	3 (3 9)	5 (3 6)
	中等度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	高度	0	0	0
気管支拡張症	軽度	0	0	0
	中等度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	高度	0	0	0
アレルギー性鼻炎	軽度	1 (1 6)	2 (2 6)	3 (2 1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
咳嗽	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃腸障害	軽度	5 (7 9)	15 (19 5)	20 (14 3)
	中等度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	高度	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
胃潰瘍	軽度	0	0	0
	中等度	0	0	0
	高度	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
齲歯	軽度	0	4 (5 2)	4 (2 9)
	中等度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	高度	0	0	0
便秘	軽度	3 (4 8)	8 (10 4)	11 (7 9)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
下痢	軽度	1 (1 6)	2 (2 6)	3 (2 1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
嘔吐	軽度	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃炎	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
胃食道逆流性疾患	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
痔核	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
上腹部痛	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
慢性胃炎	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腸炎	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
肝胆道系障害	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
アルコール性肝疾患	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　14.3.1.18 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－27　治療期 I+II 期：程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（5／7）

System Organ Class Preferred Term	重症度	P/TNL群 (II期) (N=63) n (%)	TNL/TNL群 (N=77) n (%)	Total (N=140) n (%)
計	軽度	29 (46 0)	51 (66 2)	80 (57 1)
	中等度	12 (19 0)	8 (10 4)	20 (14 3)
	高度	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
皮膚および皮下組織障害	軽度	4 (6 3)	7 (9 1)	11 (7 9)
	中等度	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
	高度	0	0	0
湿疹	軽度	0	2 (2 6)	2 (1 4)
	中等度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	高度	0	0	0
日光皮膚炎	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	高度	0	0	0
汗疹	軽度	1 (1 6)	2 (2 6)	3 (2 1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
発疹	軽度	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
乾癬	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
全身性皮疹	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮膚乾燥	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
そう痒症	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	軽度	8 (12 7)	12 (15 6)	20 (14 3)
	中等度	2 (3 2)	0	2 (1 4)
	高度	0	0	0
変形性脊椎症	軽度	0	0	0
	中等度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	高度	0	0	0
椎間板突出	軽度	0	0	0
	中等度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	高度	0	0	0
背部痛	軽度	3 (4 8)	1 (1 3)	4 (2 9)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋痙縮	軽度	0	3 (3 9)	3 (2 1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
四肢痛	軽度	0	3 (3 9)	3 (2 1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋肉痛	軽度	1 (1 6)	2 (2 6)	3 (2 1)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
関節周囲炎	軽度	0	2 (2 6)	2 (1 4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
関節痛	軽度	2 (3 2)	0	2 (1 4)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
変形性関節症	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　14.3.1.18 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－27　治療期 I+II 期：程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（6／7）

System Organ Class Preferred Term	重症度	P/TNL群 (II期) (N=63) n (%)	TNL/TNL群 (N=77) n (%)	Total (N=140) n (%)
計	軽度	29 (46 0)	51 (66 2)	80 (57 1)
	中等度	12 (19 0)	8 (10 4)	20 (14 3)
	高度	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
骨粗鬆症	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
足底筋膜炎	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腱鞘炎	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
弾発指	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋力低下	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋骨格痛	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
筋骨格硬直	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
腎および尿路障害	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	高度	0	0	0
尿管結石	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	高度	0	0	0
遺尿	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
生殖系および乳房障害	軽度	0	2 (2 6)	2 (1 4)
	中等度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	高度	0	0	0
良性前立腺肥大症	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	高度	0	0	0
子宮脱	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	2 (3 2)	1 (1 3)	3 (2 1)
	中等度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	高度	0	0	0
倦怠感	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	高度	0	0	0
空腹	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
注射部位疼痛	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
口渇	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　14.3.1.18 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－27　治療期 I+II 期：程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（7／7）

System Organ Class Preferred Term	重症度	P/TNL群 (II期) (N=63) n (%)	TNL/TNL群 (N=77) n (%)	Total (N=140) n (%)
計	軽度	29 (46 0)	51 (66 2)	80 (57 1)
	中等度	12 (19 0)	8 (10 4)	20 (14 3)
	高度	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
臨床検査	軽度	2 (3 2)	3 (3 9)	5 (3 6)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
尿中血陽性	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
体重減少	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
肝機能検査異常	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	軽度	2 (3 2)	4 (5 2)	6 (4 3)
	中等度	3 (4 8)	2 (2 6)	5 (3 6)
	高度	0	0	0
咬刺傷	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	高度	0	0	0
足骨折	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	高度	0	0	0
膝蓋骨骨折	軽度	0	0	0
	中等度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	高度	0	0	0
関節損傷	軽度	0	0	0
	中等度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	高度	0	0	0
半月板損傷	軽度	0	0	0
	中等度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	高度	0	0	0
靱帯捻挫	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
皮下血腫	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
挫傷	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
創傷	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
歯牙破折	軽度	0	1 (1 3)	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
節足動物刺傷	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0
熱中症	軽度	1 (1 6)	0	1 (0 7)
	中等度	0	0	0
	高度	0	0	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　14.3.1.18 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－28　治療期 I+II 期：時期別の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象									副作用								
	P/TNL群 (II期)			TNL/TNL群			Total			P/TNL群 (II期)			TNL/TNL群			Total		
	(N=63)			(N=77)			(N=140)			(N=63)			(N=77)			(N=140)		
	N'	n	%	N'	n	%	N'	n	%	N'	n	%	N'	n	%	N'	n	%
実薬投与後　1日～84日	63	26	41 3	77	31	40 3	140	57	40 7	63	3	4 8	77	4	5 2	140	7	5 0
実薬投与後　85日～168日	62	20	32 3	77	28	36 4	139	48	34 5	62	4	6 5	77	7	9 1	139	11	7 9
実薬投与後　169日～252日	61	22	36 1	74	36	48 6	135	58	43 0	61	4	6 6	74	10	13 5	135	14	10 4
実薬投与後　253日～	56	4	7 1	74	31	41 9	130	35	26 9	56	0	0 0	74	5	6 8	130	5	3 8
I期より継続	63	9	14 3	-	-	-	63	9	14 3	63	0	0 0	-	-	-	63	0	0 0

N：安全性解析対象集団被験者数, N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数, n：発現被験者数, % = n/N' ×100
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　14.3.1.20 より引用（一部改変）

有害事象のうち，低血糖症状について以下に示した．

治療期 I 期における低血糖症状の発現割合を表 2.7.6.6－29，インスリン製剤の種類別及び用量別の低血糖症状の発現割合を表 2.7.6.6－30，総曝露期間（人・年）あたりの低血糖症状及び因果関係ありの低血糖症状の発現割合を表 2.7.6.6－31，インスリン製剤の種類別の総曝露期間（人・年）あたりの低血糖症状の発現割合を表 2.7.6.6－32，インスリン製剤の種類別の減量前後の総曝露期間（人・年）あたりの低血糖症状の発現割合を表 2.7.6.6－33，インスリン製剤の種類別の時期別の低血糖症状の発現割合を表 2.7.6.6－34，インスリン製剤の種類別の発現時間別の低血糖症状の発現割合を表 2.7.6.6－35 に示した．

治療期 I 期における低血糖症状の発現割合は，P 群で 7.0%（5／71 名），TNL 群で 11.7%（9／77 名）であり，P 群と TNL 群に統計学的に有意な差は認められなかった（Fisher の直接確率法，p=0.406）．因果関係ありの低血糖症状の発現割合及び発現件数は，P 群で 5.6%（4／71 名）10 件，TNL 群で 5.2%（4／77 名）14 件であり，P 群と TNL 群に統計学的に有意な差は認められなかった（Fisher の直接確率法，p=1.000）．発現した低血糖症状はいずれも軽度であり，重篤な低血糖症状又は中止に至った低血糖症状は認められなかった．

治療期 I 期におけるインスリン製剤の種類別の低血糖症状発現割合は，使用している被験者数の少なかった中間型を除いた混合型及び持効型溶解では，P 群に比べて TNL 群で大きな違いはなかった．混合型及び持効型溶解では，P 群及び TNL 群共にインスリン製剤の種類によって低血糖症状発現割合に差は認められなかった．

治療期 I 期におけるインスリン製剤の用量別の低血糖症状発現割合は，P 群及び TNL 群共にインスリン製剤の 1 日投与量（種類区別せず）の平均値未満と平均値以上の間に大きな違いはなかった（P 群：平均値未満 5.0%，平均値以上 9.7%，TNL 群：平均値未満 14.6%，平均値以上 8.3%）．

治療期 I 期におけるインスリン製剤の種類別及び用量別の低血糖症状発現割合は，使用している被験者の少なかった中間型を除いた混合型及び持効型溶解では，P 群及び TNL 群共に，インスリン製剤の 1 日投与量の平均値以上に比べて平均値未満でやや高く，

インスリンの 1 日投与量が多い被験者で低血糖症状発現割合が高くなる傾向は認められなかった.

治療期 I 期における人・年あたりの低血糖症状発現割合は, P 群で 0.74, TNL 群で 0.93 であり，大きな違いはなかった．インスリン製剤の種類別の人・年あたりの低血糖症状発現割合は，P 群及び TNL 群共にインスリン製剤の種類による大きな違いはなかった.

インスリン製剤を減量した被験者は P 群 2 名，TNL 群 1 名であり，インスリン製剤の減量後に低血糖症状は発現しなかった.

治療期 I 期における低血糖症状発現時の試験薬の投与期間を 1 日～7 日, 8 日～14 日, 15 日～28 日，29 日～56 日，57 日～84 日，85 日～として集計したときの治療期 I 期における低血糖症状発現割合は, いずれの投与期間でも P 群と TNL 群で大きな違いはなく, 特定の投与期間で発現割合が高くなる傾向や投与期間が長くなることにより発現割合が高くなる傾向は認められなかった．インスリン製剤の種類別においても，使用していた被験者が少なかった中間型を除いた混合型及び持効型溶解では同様であった.

治療期 I 期における低血糖症状の発現時間を 0 時～6 時前，6 時～12 時前，12 時～18 時前, 18 時～24 時前に分類して集計したときの治療期 I 期における低血糖症状発現割合は, いずれの時間帯でも P 群と TNL 群で大きな違いはなかった. インスリン製剤の種類別においても，使用していた被験者が少なかった中間型を除いた混合型及び持効型溶解では同様であった.

表 2.7.6.6－29　治療期 I 期：低血糖症状（安全性解析対象集団）

	投与群	N	低血糖			群間比較（P群 vs TNL群）		
			n	(%)	発現率の95%信頼区間（下限, 上限）	発現率の差 (TNL群-P群)	発現率の差の95%信頼区間（下限, 上限）	p値
治療期I期	P群	71	5	(7.0)	(2.3 , 15.7)	-	-	-
	TNL群	77	9	(11.7)	(5.5 , 21.0)	4.6	(-11 5 , 20.7)	0.406

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
95%信頼区間は Exact な方法を用いて算出
p 値は Fisher の直接確率法を用いて算出
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　表 12.2.3.1―3 より引用

表 2.7.6.6－30　治療期 I 期：インスリン製剤の種類別及び用量別の低血糖症状（安全性解析対象集団）

インスリン製剤の種類	インスリン製剤の1日投与量		P群(N=71)				TNL群(N=77)			
	平均値(単位)	カテゴリ	N’	n	(%)	件数	N’	n	(%)	件数
全体（種類区別せず）	21.3	全体	71	5	(7.0)	15	77	9	(11.7)	22
		平均値未満	40	2	(5.0)	2	41	6	(14.6)	18
		平均値以上	31	3	(9.7)	13	36	3	(8.3)	4
混合型	24.8	全体	37	2	(5.4)	11	44	5	(11.4)	8
		平均値未満	19	2	(10.5)	11	24	4	(16.7)	6
		平均値以上	18	0		0	20	1	(5.0)	2
中間型	17.0	全体	4	1	(25.0)	2	1	0		0
		平均値未満	3	0		0	1	0		0
		平均値以上	1	1	(100.0)	2	0	-	-	-
持効型溶解	17.0	全体	30	2	(6.7)	2	32	4	(12.5)	14
		平均値未満	22	2	(9.1)	2	19	3	(15.8)	13
		平均値以上	8	0		0	13	1	(7.7)	1

N：安全性解析対象集団被験者数, N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数, n：発現被験者数, % = n/N’ ×100，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　表 12.2.3.1—4 より引用

表 2.7.6.6－31　治療期 I 期：総曝露期間（人・年）あたりの低血糖症状及び因果関係ありの低血糖症状（安全性解析対象集団）

	低血糖		因果関係ありの低血糖	
	P群	TNL群	P群	TNL群
N	71	77	71	77
総曝露期間（人・年）	20.39	23.71	20.39	23.71
発現件数	15	22	10	14
発現件数ごとの被験者数 (発現率)				
1件	2(2.8)	4(5.2)	2(2.8)	2(2.6)
2件	1(1.4)	3(3.9)	1(1.4)	0
3件以上	2(2.8)	2(2.6)	1(1.4)	2(2.6)
人年あたりの事象発現率	0.74	0.93	0.49	0.59

N：安全性解析対象集団被験者数，%＝（発現件数ごとの被験者数）/N×100
人年あたりの事象発現率：発現件数/総曝露期間（人･年）
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　表 12.2.3.1—5 より引用

表 2.7.6.6－32　治療期 I 期：インスリン製剤の種類別の総曝露期間（人・年）あたりの低血糖症状（安全性解析対象集団）

	P群(N=71)			TNL群(N=77)		
	混合型 (N'=37)	中間型 (N'=4)	持効型溶解 (N'=30)	混合型 (N'=44)	中間型 (N'=1)	持効型溶解 (N'=32)
総曝露期間(人･年)	10.37	1.25	8.77	13.53	0.33	9.85
発現件数	11	2	2	8	0	14
発現件数ごとの被験者数(%)						
1件	0	0	2(6.7)	2(4.5)	0	2(6.3)
2件	0	1(25.0)	0	3(6.8)	0	0
3件以上	2(5.4)	0	0	0	0	2(6.3)
人年あたりの事象発現率	1.06	1.60	0.23	0.59	0	1.42

N：安全性解析対象集団被験者数，N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数，%＝（発現件数ごとの被験者数）/N'×100
人年あたりの事象発現率：発現件数/総曝露期間（人･年）
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　表 12.2.3.1―6 より引用

表 2.7.6.6－33　治療期 I 期：インスリン製剤の種類別の減量前後の総曝露期間（人・年）あたりの低血糖症状（安全性解析対象集団）

	P群(N=2)				TNL群(N=1)			
	全体（種類区別せず） (N'=2)	混合型 (N'=2)	中間型 (N'=0)	持効型溶解 (N'=0)	全体（種類区別せず） (N'=1)	混合型 (N'=1)	中間型 (N'=0)	持効型溶解 (N'=0)
初回減量前								
総曝露期間(人･年)	0.50	0.50	-	-	0.08	0.08	-	-
発現件数	5	5	-	-	0	0	-	-
人年あたりの事象発現率	10.00	10.00	-	-	0	0	-	-
初回減量後								
総曝露期間(人･年)	0.02	0.02	-	-	0.15	0.15	-	-
発現件数	0	0	-	-	0	0	-	-
人年あたりの事象発現率	0	0	-	-	0	0	-	-

N：安全性解析対象集団被験者数，N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数
人年あたりの事象発現率：発現件数/総曝露期間（人･年）
I 期中にインスリン製剤を減量した被験者を対象とした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　表 12.2.3.1―7 より引用

表 2.7.6.6－34　治療期 I 期：インスリン製剤の種類別の時期別の低血糖症状

（安全性解析対象集団）

インスリン製剤の種類	投与期間	P群(N=71)				TNL群(N=77)			
		N'	n	(%)	件数	N'	n	(%)	件数
全体（種類区別せず）	治療期　1日～7日	71	0		0	77	2	(2.6)	3
	治療期　8日～14日	71	1	(1.4)	1	77	1	(1.3)	1
	治療期　15日～28日	71	3	(4.2)	3	77	3	(3.9)	4
	治療期　29日～56日	70	2	(2.9)	4	77	2	(2.6)	3
	治療期　57日～84日	66	1	(1.5)	1	77	5	(6.5)	7
	治療期　85日～	65	3	(4.6)	6	77	3	(3.9)	4
	全体	71	5	(7.0)	15	77	9	(11.7)	22
混合型	治療期　1日～7日	37	0		0	44	0		0
	治療期　8日～14日	37	1	(2.7)	1	44	1	(2.3)	1
	治療期　15日～28日	37	1	(2.7)	1	44	1	(2.3)	1
	治療期　29日～56日	36	2	(5.6)	4	44	1	(2.3)	1
	治療期　57日～84日	34	1	(2.9)	1	44	3	(6.8)	3
	治療期　85日～	33	2	(6.1)	4	44	2	(4.5)	2
	全体	37	2	(5.4)	11	44	5	(11.4)	8
中間型	治療期　1日～7日	4	0		0	1	0		0
	治療期　8日～14日	4	0		0	1	0		0
	治療期　15日～28日	4	0		0	1	0		0
	治療期　29日～56日	4	0		0	1	0		0
	治療期　57日～84日	4	0		0	1	0		0
	治療期　85日～	4	1	(25.0)	2	1	0		0
	全体	4	1	(25.0)	2	1	0		0
持効型溶解	治療期　1日～7日	30	0		0	32	2	(6.3)	3
	治療期　8日～14日	30	0		0	32	0		0
	治療期　15日～28日	30	2	(6.7)	2	32	2	(6.3)	3
	治療期　29日～56日	30	0		0	32	1	(3.1)	2
	治療期　57日～84日	28	0		0	32	2	(6.3)	4
	治療期　85日～	28	0		0	32	1	(3.1)	2
	全体	30	2	(6.7)	2	32	4	(12.5)	14

N：安全性解析対象集団被験者数，N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N' ×100，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

5.3.5.4—1　表 12.2.3.1—8 より引用

表 2.7.6.6－35　治療期 I 期：インスリン製剤の種類別の発現時間別の低血糖症状

（安全性解析対象集団）

インスリン製剤の種類	発現時間	P群(N=71)				TNL群(N=77)			
		N'	n	(%)	件数	N'	n	(%)	件数
全体（種類区別せず）	0時から6時前	71	1	(1.4)	2	77	0		0
	6時から12時前	71	2	(2.8)	9	77	6	(7.8)	6
	12時から18時前	71	3	(4.2)	3	77	4	(5.2)	11
	18時から24時前	71	1	(1.4)	1	77	4	(5.2)	5
	全体	71	5	(7.0)	15	77	9	(11.7)	22
混合型	0時から6時前	37	0		0	44	0		0
	6時から12時前	37	2	(5.4)	9	44	3	(6.8)	3
	12時から18時前	37	1	(2.7)	1	44	2	(4.5)	2
	18時から24時前	37	1	(2.7)	1	44	3	(6.8)	3
	全体	37	2	(5.4)	11	44	5	(11.4)	8
中間型	0時から6時前	4	1	(25.0)	2	1	0		0
	6時から12時前	4	0		0	1	0		0
	12時から18時前	4	0		0	1	0		0
	18時から24時前	4	0		0	1	0		0
	全体	4	1	(25.0)	2	1	0		0
持効型溶解	0時から6時前	30	0		0	32	0		0
	6時から12時前	30	0		0	32	3	(9.4)	3
	12時から18時前	30	2	(6.7)	2	32	2	(6.3)	9
	18時から24時前	30	0		0	32	1	(3.1)	2
	全体	30	2	(6.7)	2	32	4	(12.5)	14

N：安全性解析対象集団被験者数，N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N' ×100，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

5.3.5.4—1　表 12.2.3.1—9 より引用

治療期 I+II 期における低血糖症状の発現割合を表 2.7.6.6－36，インスリン製剤の種類別及び用量別の低血糖症状の発現割合を表 2.7.6.6－37，総曝露期間（人・年）あたりの低血糖症状及び因果関係ありの低血糖症状の発現割合を表 2.7.6.6－38，インスリン製剤の種類別の総曝露期間（人・年）あたりの低血糖症状の発現割合を表 2.7.6.6－39，インスリン製剤の種類別の減量前後の総曝露期間（人・年）あたりの低血糖症状の発現割合を表 2.7.6.6－40，インスリン製剤の種類別の時期別の低血糖症状の発現割合を表 2.7.6.6－41，インスリン製剤の種類別の発現時間別の低血糖症状の発現割合を表 2.7.6.6－42 に示した．

治療期 I+II 期における低血糖症状の発現割合は，P/TNL 群（II 期）で 11.1%（7／63 名），TNL/TNL 群で 27.3%（21／77 名）であった．因果関係ありの低血糖症状の発現割合及び発現件数は，P/TNL 群（II 期）で 7.9%（5／63 名）12 件，TNL/TNL 群で 15.6%（12／77 名）60 件であった．発現した低血糖症状はいずれも軽度であり，重篤な低血糖症状又は中止に至った低血糖症状は認められなかった．

治療期 I+II 期におけるインスリン製剤の種類別の低血糖症状発現割合は，使用している被験者数の少なかった中間型を除いた混合型及び持効型溶解では，P/TNL 群（II 期）及び TNL/TNL 群共にインスリン製剤の種類によって低血糖症状発現割合に差は認められなかった．

治療期 I+II 期におけるインスリン製剤の用量別の低血糖症状発現割合は, P/TNL 群（II 期）及び TNL/TNL 群共に，インスリン製剤の 1 日投与量（種類区別せず）の平均値未満と平均値以上の間に大きな違いはなかった｛P/TNL 群（II 期）：平均値未満 8.6%，平均値以上 14.3%，TNL/TNL 群：平均値未満 29.3%，平均値以上 25.0%｝.

治療期 I+II 期におけるインスリン製剤の種類別及び用量別の低血糖症状発現割合は，使用している被験者の少なかった中間型を除いた混合型及び持効型溶解では，P/TNL 群（II 期）及び TNL/TNL 群共に，インスリン製剤の 1 日投与量の平均値以上に比べて平均値未満でやや高く，インスリンの 1 日投与量が多い被験者で低血糖症状発現割合が高くなる傾向は認められなかった.

治療期 I+II 期における人･年あたりの低血糖症状発現割合は, P/TNL 群（II 期）で 0.38, TNL/TNL 群で 1.19 であった．インスリン製剤の種類別の人・年あたりの低血糖症状発現割合は，P/TNL 群（II 期）及び TNL/TNL 群共にインスリン製剤の種類による大きな違いはなかった.

治療期 I+II 期にインスリン製剤を減量した被験者は, P/TNL 群（II 期）で 7 名, TNL/TNL 群で 9 名であった．インスリン製剤の減量後に人・年あたりの低血糖症状発現割合が上昇したのは，P/TNL 群（II 期）の中間型及び TNL/TNL 群の持効型溶解であり，P/TNL 群（II 期）の中間型は該当する被験者が 1 名であったこと，TNL/TNL 群の持効型溶解では, 1 名の被験者が初回減量後も低血糖症状を 30 回繰り返したことが影響したと考えられた.

治療期 I+II 期における低血糖症状発現時の試験薬の投与期間を 1 日～84 日，85 日～168 日，169 日～252 日，253 日～として集計したときの治療期 I+II 期における低血糖症状発現割合は，P/TNL 群（II 期）及び TNL/TNL 群共に，特定の投与期間で発現割合が高くなる傾向や投与期間が長くなることにより発現割合が高くなる傾向は認められなかった．インスリン製剤の種類別においても，使用していた被験者が少なかった中間型を除いた混合型及び持効型溶解では同様であった.

治療期 I+II 期における低血糖症状の発現時間を 0 時～6 時前，6 時～12 時前，12 時～18 時前，18 時～24 時前に分類して集計したときの治療期 I+II 期における低血糖発現割合は，P/TNL 群（II 期）及び TNL/TNL 群共にいずれの時間帯でも大きな違いはなかった．インスリン製剤の種類別においても，使用していた被験者が少なかった中間型を除いた混合型及び持効型溶解では同様であった.

表 2.7.6.6－36　治療期 I+II 期：低血糖症状（安全性解析対象集団）

	投与群	N	低血糖		
			n	(%)	発現率の95%信頼区間（下限，上限）
治療期I＋II期	P/TNL群(II期)	63	7	(11.1)	(4.6 , 21.6)
	TNL/TNL群	77	21	(27.3)	(17.7 , 38.6)
	Total	140	28	(20.0)	(13.7 , 27.6)

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　表 12.2.3.2—3 より引用

表 2.7.6.6－37　治療期 I+II 期：インスリン製剤の種類別及び用量別の低血糖症状（安全性解析対象集団）

インスリン製剤の種類	インスリン製剤の1日投与量		P/TNL群(II期)(N=63)				TNL/TNL群(N=77)				Total(N=140)			
	平均値（単位）	カテゴリ	N’	n	(%)	件数	N’	n	(%)	件数	N’	n	(%)	件数
全体（種類区別せず）	21.4	全体	63	7	(11.1)	16	77	21	(27.3)	88	140	28	(20.0)	104
		平均値未満	35	3	(8.6)	4	41	12	(29.3)	38	76	15	(19.7)	42
		平均値以上	28	4	(14.3)	12	36	9	(25.0)	50	64	13	(20.3)	62
混合型	25.1	全体	32	3	(9.4)	9	44	12	(27.3)	31	76	15	(19.7)	40
		平均値未満	15	2	(13.3)	8	25	8	(32.0)	22	40	10	(25.0)	30
		平均値以上	17	1	(5.9)	1	19	4	(21.1)	9	36	5	(13.9)	10
中間型	17.0	全体	4	1	(25.0)	3	1	0		0	5	1	(20.0)	3
		平均値未満	3	0		0	1	0		0	4	0		0
		平均値以上	1	1	(100.0)	3	0	-	-	-	1	1	(100.0)	3
持効型溶解	16.9	全体	27	3	(11.1)	4	32	9	(28.1)	57	59	12	(20.3)	61
		平均値未満	20	3	(15.0)	4	19	6	(31.6)	23	39	9	(23.1)	27
		平均値以上	7	0		0	13	3	(23.1)	34	20	3	(15.0)	34

N: 安全性解析対象集団被験者数, N': 各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数, n: 発現被験者数, % = n/N’ ×100
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　表 12.2.3.2—4 より引用

表 2.7.6.6－38　治療期 I+II 期：総曝露期間（人・年）あたりの低血糖症状及び因果関係ありの低血糖症状（安全性解析対象集団）

	低血糖			因果関係ありの低血糖		
	P/TNL群（II期）	TNL/TNL群	Total	P/TNL群（II期）	TNL/TNL群	Total
N	63	77	140	63	77	140
総曝露期間（人・年）	41.91	74.24	116.15	41.91	74.24	116.15
発現件数	16	88	104	12	60	72
発現件数ごとの被験者数（%）						
1件	3(4.8)	10(13.0)	13(9.3)	2(3.2)	6(7.8)	8(5.7)
2件	2(3.2)	1(1.3)	3(2.1)	2(3.2)	0	2(1.4)
3件以上	2(3.2)	10(13.0)	12(8.6)	1(1.6)	6(7.8)	7(5.0)
人年あたりの事象発現率	0.38	1.19	0.90	0.29	0.81	0.62

N：安全性解析対象集団被験者数，%＝（発現件数ごとの被験者数）/N×100
人年あたりの事象発現率：発現件数/総曝露期間（人・年）
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　表 12.2.3.2―5 より引用

表 2.7.6.6－39　治療期 I+II 期：インスリン製剤の種類別の総曝露期間（人・年）あたりの低血糖症状（安全性解析対象集団）

	P/TNL群（II期）(N=63)			TNL/TNL群(N=77)			Total(N=140)		
	混合型 (N'=32)	中間型 (N'=4)	持効型溶解 (N'=27)	混合型 (N'=44)	中間型 (N'=1)	持効型溶解 (N'=32)	混合型 (N'=76)	中間型 (N'=5)	持効型溶解 (N'=59)
総曝露期間（人・年）	21.42	2.23	18.26	42.42	1.00	30.82	63.84	3.23	49.08
発現件数	9	3	4	31	0	57	40	3	61
発現件数ごとの被験者数（%）									
1件	1(3.1)	0	2(7.4)	7(15.9)	0	3(9.4)	8(10.5)	0	5(8.5)
2件	1(3.1)	0	1(3.7)	0	0	1(3.1)	1(1.3)	0	2(3.4)
3件以上	1(3.1)	1(25.0)	0	5(11.4)	0	5(15.6)	6(7.9)	1(20.0)	5(8.5)
人年あたりの事象発現率	0.42	1.35	0.22	0.73	0	1.85	0.63	0.93	1.24

N：安全性解析対象集団被験者数，N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数，%＝（発現件数ごとの被験者数）/N'×100
人年あたりの事象発現率：発現件数/総曝露期間（人・年）
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　表 12.2.3.2―6 より引用

表 2.7.6.6－40　治療期 I+II 期：インスリン製剤の種類別の減量前後の総曝露期間（人・年）あたりの低血糖症状（安全性解析対象集団）

	P/TNL群（II期）(N=7)				TNL/TNL群(N=9)				Total(N=16)			
	全体（種類区別せず）(N'=7)	混合型 (N'=2)	中間型 (N'=1)	持効型溶解 (N'=4)	全体（種類区別せず）(N'=9)	混合型 (N'=7)	中間型 (N'=0)	持効型溶解 (N'=2)	全体（種類区別せず）(N'=16)	混合型 (N'=9)	中間型 (N'=1)	持効型溶解 (N'=6)
初回減量前												
総曝露期間（人･年）	2.45	0.78	0.07	1.60	5.06	4.07	-	0.99	7.51	4.85	0.07	2.59
発現件数	7	5	0	2	14	10	-	4	21	15	0	6
人年あたりの事象発現率	2.86	6.41	0	1.25	2.77	2.46	-	4.04	2.80	3.09	0	2.32
初回減量後												
総曝露期間（人･年）	1.98	0.62	0.61	0.75	3.16	2.16	-	1.00	5.14	2.78	0.61	1.75
発現件数	6	3	3	0	35	4	-	31	41	7	3	31
人年あたりの事象発現率	3.03	4.84	4.92	0	11.08	1.85	-	31.00	7.98	2.52	4.92	17.71

N：安全性解析対象集団被験者数，N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数
人年あたりの事象発現率：発現件数/総曝露期間（人･年）
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P/TNL 群（II 期）は II 期中，TNL/TNL 群は I+II 期中にインスリン製剤を減量した被験者を対象とした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　表 12.2.3.2―7 より引用

表 2.7.6.6－41　治療期 I+II 期：インスリン製剤の種類別の時期別の低血糖症状

（安全性解析対象集団）

インスリン製剤の種類	投与期間	P/TNL群（II期） (N=63)				TNL/TNL群 (N=77)				Total (N=140)			
		N'	n	(%)	件数	N'	n	(%)	件数	N'	n	(%)	件数
全体（種類区別せず）	TNL投与後　1日～84日	63	3	(4.8)	6	77	8	(10.4)	18	140	11	(7.9)	24
	TNL投与後　85日～168日	62	3	(4.8)	3	77	9	(11.7)	14	139	12	(8.6)	17
	TNL投与後　169日～252日	61	5	(8.2)	6	74	10	(13.5)	20	135	15	(11.1)	26
	TNL投与後　253日～	56	1	(1.8)	1	74	11	(14.9)	36	130	12	(9.2)	37
	I期より継続	63	0		0	-	-	-	-	63	0		0
	全体	63	7	(11.1)	16	77	21	(27.3)	88	140	28	(20.0)	104
混合型	TNL投与後　1日～84日	32	1	(3.1)	4	44	4	(9.1)	6	76	5	(6.6)	10
	TNL投与後　85日～168日	32	2	(6.3)	2	44	4	(9.1)	5	76	6	(7.9)	7
	TNL投与後　169日～252日	31	2	(6.5)	3	42	6	(14.3)	7	73	8	(11.0)	10
	TNL投与後　253日～	29	0		0	42	7	(16.7)	13	71	7	(9.9)	13
	I期より継続	32	0		0	-	-	-	-	32	0		0
	全体	32	3	(9.4)	9	44	12	(27.3)	31	76	15	(19.7)	40
中間型	TNL投与後　1日～84日	4	0		0	1	0		0	5	0		0
	TNL投与後　85日～168日	3	1	(33.3)	1	1	0		0	4	1	(25.0)	1
	TNL投与後　169日～252日	3	1	(33.3)	1	1	0		0	4	1	(25.0)	1
	TNL投与後　253日～	3	1	(33.3)	1	1	0		0	4	1	(25.0)	1
	I期より継続	4	0		0	-	-	-	-	4	0		0
	全体	4	1	(25.0)	3	1	0		0	5	1	(20.0)	3
持効型溶解	TNL投与後　1日～84日	27	2	(7.4)	2	32	4	(12.5)	12	59	6	(10.2)	14
	TNL投与後　85日～168日	27	0		0	32	5	(15.6)	9	59	5	(8.5)	9
	TNL投与後　169日～252日	27	2	(7.4)	2	31	4	(12.9)	13	58	6	(10.3)	15
	TNL投与後　253日～	24	0		0	31	4	(12.9)	23	55	4	(7.3)	23
	I期より継続	27	0		0	-	-	-	-	27	0		0
	全体	27	3	(11.1)	4	32	9	(28.1)	57	59	12	(20.3)	61

N : 安全性解析対象集団被験者数, N' : 各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数, n : 発現被験者数, % = n/N' ×100

P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした

P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

5.3.5.4―1　表 12.2.3.2―8 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－42　治療期 I+II 期：インスリン製剤の種類別の発現時間別の低血糖症状
（安全性解析対象集団）

インスリン製剤の種類	発現時間	P/TNL群（II期）(N=63)				TNL/TNL群(N=77)				Total(N=140)			
		N'	n	(%)	件数	N'	n	(%)	件数	N'	n	(%)	件数
全体（種類区別せず）	0時から6時前	63	2	(3.2)	4	77	3	(3.9)	5	140	5	(3.6)	9
	6時から12時前	63	4	(6.3)	6	77	12	(15.6)	49	140	16	(11.4)	55
	12時から18時前	63	2	(3.2)	2	77	7	(9.1)	17	140	9	(6.4)	19
	18時から24時前	63	2	(3.2)	4	77	9	(11.7)	17	140	11	(7.9)	21
	全体	63	7	(11.1)	16	77	21	(27.3)	88	140	28	(20.0)	104
混合型	0時から6時前	32	0		0	44	2	(4.5)	3	76	2	(2.6)	3
	6時から12時前	32	2	(6.3)	4	44	5	(11.4)	8	76	7	(9.2)	12
	12時から18時前	32	1	(3.1)	1	44	3	(6.8)	5	76	4	(5.3)	6
	18時から24時前	32	2	(6.3)	4	44	8	(18.2)	15	76	10	(13.2)	19
	全体	32	3	(9.4)	9	44	12	(27.3)	31	76	15	(19.7)	40
中間型	0時から6時前	4	1	(25.0)	3	1	0		0	5	1	(20.0)	3
	6時から12時前	4	0		0	1	0		0	5	0		0
	12時から18時前	4	0		0	1	0		0	5	0		0
	18時から24時前	4	0		0	1	0		0	5	0		0
	全体	4	1	(25.0)	3	1	0		0	5	1	(20.0)	3
持効型溶解	0時から6時前	27	1	(3.7)	1	32	1	(3.1)	2	59	2	(3.4)	3
	6時から12時前	27	2	(7.4)	2	32	7	(21.9)	41	59	9	(15.3)	43
	12時から18時前	27	1	(3.7)	1	32	4	(12.5)	12	59	5	(8.5)	13
	18時から24時前	27	0		0	32	1	(3.1)	2	59	1	(1.7)	2
	全体	27	3	(11.1)	4	32	9	(28.1)	57	59	12	(20.3)	61

N : 安全性解析対象集団被験者数, N' : 各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数, n : 発現被験者数, % = n/N' ×100
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　表 12.2.3.2—9 より引用

(3)　死亡及びその他の重篤な有害事象

治療期 I 期の重篤な有害事象の発現割合，治療期 I+II 期の重篤な有害事象の発現割合及び重篤な有害事象発現被験者の一覧をそれぞれ表 2.7.6.6－43，表 2.7.6.6－44 及び表 2.7.6.6－45 に示した．

本試験では試験期間を通じて死亡は認められなかった．

治療期 I 期に発現したその他の重篤な有害事象の発現割合は，P 群 2.8%（2／71 名），TNL 群 1.3%（1／77 名）であった．内訳は，P 群で虫垂炎，喉頭癌第 3 期，TNL 群で良性前立腺肥大症が各 1 名であり，いずれの有害事象も試験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．

治療期 I+II 期に発現したその他の重篤な有害事象の発現割合は，P/TNL 群（II 期）7.9%（5／63 名），TNL/TNL 群 6.5%（5／77 名）であった．内訳は，P/TNL 群（II 期）で気管支炎，脂肪腫，脱水，糖尿病網膜症，硝子体出血，気管支拡張症及び胃潰瘍が各 1 名，TNL/TNL 群で白内障 2 名，黄斑線維症，胃潰瘍，尿管結石及び治療期 I 期に発現した良性前立腺肥大症が各 1 名であり，いずれの有害事象も試験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．P/TNL 群（II 期）の気管支炎と脱水，糖尿病網膜症と硝子体出血，TNL/TNL 群の黄斑線維症と白内障は同一被験者に発現した．

表 2.7.6.6－43　治療期 I 期：重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	P群 (N=71) n (%)	TNL群 (N=77) n (%)
計	2 (2.8)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	0
虫垂炎	1 (1.4)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.4)	0
喉頭癌第３期	1 (1.4)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.3)
良性前立腺肥大症	0	1 (1.3)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　14.3.1.3 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－44　治療期 I+II 期：重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	P/TNL群(II期) (N=63) n (%)	TNL/TNL群 (N=77) n (%)	Total (N=140) n (%)
計	5 (7 9)	5 (6 5)	10 (7 1)
感染症および寄生虫症	1 (1 6)	0	1 (0 7)
気管支炎	1 (1 6)	0	1 (0 7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1 6)	0	1 (0 7)
脂肪腫	1 (1 6)	0	1 (0 7)
代謝および栄養障害	1 (1 6)	0	1 (0 7)
脱水	1 (1 6)	0	1 (0 7)
眼障害	1 (1 6)	2 (2 6)	3 (2 1)
白内障	0	2 (2 6)	2 (1 4)
黄斑線維症	0	1 (1 3)	1 (0 7)
糖尿病網膜症	1 (1 6)	0	1 (0 7)
硝子体出血	1 (1 6)	0	1 (0 7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1 6)	0	1 (0 7)
気管支拡張症	1 (1 6)	0	1 (0 7)
胃腸障害	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
胃潰瘍	1 (1 6)	1 (1 3)	2 (1 4)
腎および尿路障害	0	1 (1 3)	1 (0 7)
尿管結石	0	1 (1 3)	1 (0 7)
生殖系および乳房障害	0	1 (1 3)	1 (0 7)
良性前立腺肥大症	0	1 (1 3)	1 (0 7)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　14.3.1.17 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－45　重篤な有害事象発現被験者の一覧（安全性解析対象集団）

被験者識別コード	投与群	性別	年齢※（歳）	MedDRA/J（18.1）PT	試験薬投与開始からの経過日数	発現時の試験薬投与量	持続日数	程度	重篤度		試験薬の処置	転帰	試験薬との因果関係（合理的な可能性）	
									医師判断	企業判断			医師判断	企業判断
50304	P/TNL	男性	66	糖尿病網膜症	193	20 mg	211	軽度	非重篤	重篤	投与継続	未回復	なし	なし
				硝子体出血	293	40 mg	111	軽度	重篤	重篤	投与継続	軽快	なし	なし
50401	TNL/TNL	男性	58	尿管結石	364	20 mg	53	中等度	重篤	重篤	最終投与後に発現	軽快	なし	なし
50605	P/TNL	男性	54	胃潰瘍	263	40 mg	152	高度	重篤	重篤	投与継続	回復	なし	なし
50809	P/TNL	男性	79	脱水	272	40 mg	1	中等度	重篤	重篤	最終投与後に発現	回復	なし	なし
				気管支炎	272	40 mg	45	中等度	重篤	重篤	最終投与後に発現	回復	なし	なし
50916	P	男性	68	喉頭癌第3期	119	-	24	中等度	重篤	重篤	投与中止	未回復	なし	なし
51005	P/TNL	女性	67	気管支拡張症	324	40 mg	70	中等度	重篤	重篤	投与中止	軽快	なし	なし
51101	TNL/TNL	男性	62	白内障	265	20 mg	49	軽度	重篤	重篤	投与継続	回復	なし	なし
51203	P	男性	56	虫垂炎	64	-	6	中等度	重篤	重篤	投与中止	回復	なし	なし
52103	TNL/TNL	男性	67	良性前立腺肥大症	12	20 mg	14	中等度	重篤	重篤	投与継続	回復	なし	なし
52204	TNL/TNL	男性	67	胃潰瘍	148	20 mg	30	高度	重篤	重篤	投与継続	回復	なし	なし
52306	P/TNL	男性	64	脂肪腫	182	20 mg	8	軽度	重篤	重篤	投与継続	回復	なし	なし
52702	TNL/TNL	女性	66	黄斑線維症	162	20 mg	62	中等度	重篤	重篤	投与継続	回復	なし	なし
				白内障	162	20 mg	62	中等度	重篤	重篤	投与継続	回復	なし	なし

※同意取得時年齢
PT：基本語
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.7—3 より引用（一部改変）

(4)　中止に至った有害事象

治療期 I 期に中止に至った有害事象の発現割合を表 2.7.6.6－46，治療期 I+II 期に中止に至った有害事象の発現割合を表 2.7.6.6－47，有害事象による中止被験者一覧を表 2.7.6.6－48 に示した．

治療期 I 期に中止に至った有害事象の発現割合及び発現件数は，P 群 5.6%（4／71 名）4 件であり，TNL 群では認められなかった．治療期 I 期に中止に至った副作用はなかった．

治療期 I+II 期に中止に至った有害事象の発現割合及び発現件数は，P/TNL 群（II 期）1.6%（1／63 名）1 件であり，TNL/TNL 群では認められなかった．治療期 I+II 期に中止に至った副作用はなかった．

表 2.7.6.6－46　治療期 I 期：中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	P群 (N=71) n (%)	TNL群 (N=77) n (%)
計	4 (5.6)	0
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	0
虫垂炎	1 (1.4)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.4)	0
喉頭癌第３期	1 (1.4)	0
眼障害	1 (1.4)	0
糖尿病網膜症	1 (1.4)	0
心臓障害	1 (1.4)	0
不安定狭心症	1 (1.4)	0

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　14.3.2.1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－47　治療期 I+II 期：中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	P/TNL群(II期) (N=63) n (%)	TNL/TNL群 (N=77) n (%)	Total (N=140) n (%)
計	1 (1.6)	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	0	1 (0.7)
気管支拡張症	1 (1.6)	0	1 (0.7)

MedDRA/J version：18.1
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% = n/N×100
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4—1　14.3.2.2 より引用（一部改変）

表 2.7.6.6－48　有害事象による中止被験者一覧（安全性解析対象集団）

被験者識別コード	投与群	性別	年齢※（歳）	MedDRA/J（18.1）PT	試験薬投与開始からの経過日数	発現時の試験薬投与量	持続日数	程度	重篤度		試験薬の処置	転帰	試験薬との因果関係（合理的な可能性）	
									医師判断	企業判断			医師判断	企業判断
50206	P	男性	77	不安定狭心症	35	-	33	軽度	非重篤	非重篤	投与中止	回復	なし	なし
50916	P	男性	68	喉頭癌第3期	119	-	24	中等度	重篤	重篤	投与中止	未回復	なし	なし
51005	P/TNL	女性	67	気管支拡張症	324	40 mg	70	中等度	重篤	重篤	投与中止	軽快	なし	なし
51203	P	男性	56	虫垂炎	64	-	6	中等度	重篤	重篤	投与中止	回復	なし	なし
52003	P	男性	48	糖尿病網膜症	19	-	51	軽度	非重篤	非重篤	投与中止	回復	なし	なし

※同意取得時年齢
PT：基本語，P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.7―2 より引用（一部改変）

(5)　臨床検査値

本試験期間を通じて，臨床的に重要な異常は認められなかった．

(6)　バイタルサイン

治療期 I 期において，P 群及び TNL 群について，観察期と治療期 I 期の血圧及び脈拍数を比較した結果，変化は認められなかった．

治療期 I+II 期において，TNL/TNL 群の TNL 投与前後の血圧及び脈拍数を比較した結果，変化は認められなかった．P/TNL 群（II 期）の TNL 投与前後の血圧及び脈拍数にも変化は認められなかった．

(7)　安静時標準 12 誘導心電図

本試験期間を通じて，臨床的に問題となる異常は認められなかった．

(8)　テネリグリプチンの増量に関する検討

増量有無別の安全性データの要約及び増量有無別の総曝露期間（人・年）あたりの低血糖症状及び因果関係ありの低血糖症状の発現割合をそれぞれ表 2.7.6.6－49 及び表 2.7.6.6－50 に示した．

増量の有無別の有害事象の発現割合及び発現件数は，P/TNL 群（II 期）の 20 mg 維持群で 54.5%（12／22 名）23 件，40 mg 増量群で 73.2%（30／41 名）89 件｛増量前 61.0%（25／41 名）43 件，増量後 65.9%（27／41 名）58 件｝，TNL/TNL 群の 20 mg 維持群で 80.6%（29／36 名）120 件，40 mg 増量群で 75.6%（31／41 名）120 件｛増量前 73.2%（30／41 名）82 件，増量後 63.4%（26／41 名）59 件｝であった．P/TNL 群（II 期）では 20 mg 維持群よりも 40 mg 増量群の有害事象発現割合がやや高かったが，40 mg 増量群の増量前後の有害事象発現割合に大きな違いはなく，テネリグリプチンの増量による有害事象発現割合の上昇傾向は認められなかった．TNL/TNL 群では 20 mg 維持群と 40 mg 増量群の間，及び 40 mg 増量群の増量前後で有害事象の発現割合に大きな違いはなく，テネリグリプチンの増量による有害事象発現割合の上昇傾向は認められなかった．

増量の有無別の副作用，重篤な有害事象及び副作用，中止に至った有害事象，低血糖症状の有害事象及び副作用の発現割合及び発現件数も同様の傾向であった．テネリグリプチンの増量後，重篤な副作用又は中止に至った副作用は認められなかった．

増量の有無別の人・年あたりの低血糖症状発現割合は，P/TNL 群（II 期）の 20 mg 維持群 0.21，40 mg 増量群 0.47｛増量前 0.55，増量後 0.40｝，TNL/TNL 群の 20 mg 維持群 1.37，40 mg 増量群 1.03｛増量前 0.99，増量後 1.10｝といずれの投与群も低く，テネリグリプチンの増量による低血糖症状発現割合の上昇傾向は認められなかった．

表 2.7.6.6－49　増量有無別：安全性データの要約（安全性解析対象集団）

	増量有無別	P/TNL群(II期) (N=63)					TNL/TNL群 (N=77)				
		N'	n	(%)	件数	95%信頼区間	N'	n	(%)	件数	95%信頼区間
有害事象	20mg維持	22	12	(54.5)	23	32.2 ～ 75.6	36	29	(80.6)	120	64.0 ～ 91.8
	40mg増量	41	30	(73.2)	89	57.1 ～ 85.8	41	31	(75.6)	120	59.7 ～ 87.6
	増量前		25	(61.0)	43	44.5 ～ 75.8		30	(73.2)	82	57.1 ～ 85.8
	増量後		27	(65.9)	58	49.4 ～ 79.9		26	(63.4)	59	46.9 ～ 77.9
副作用	20mg維持	22	2	(9.1)	3	1.1 ～ 29.2	36	6	(16.7)	39	6.4 ～ 32.8
	40mg増量	41	5	(12.2)	12	4.1 ～ 26.2	41	10	(24.4)	27	12.4 ～ 40.3
	増量前		2	(4.9)	6	0.6 ～ 16.5		5	(12.2)	19	4.1 ～ 26.2
	増量後		5	(12.2)	6	4.1 ～ 26.2		8	(19.5)	9	8.8 ～ 34.9
重篤な有害事象	20mg維持	22	0	(0.0)	0	0.0 ～ 15.4	36	3	(8.3)	3	1.8 ～ 22.5
	40mg増量	41	5	(12.2)	7	4.1 ～ 26.2	41	2	(4.9)	3	0.6 ～ 16.5
	増量前		2	(4.9)	2	0.6 ～ 16.5		2	(4.9)	3	0.6 ～ 16.5
	増量後		4	(9.8)	6	2.7 ～ 23.1		1	(2.4)	2	0.1 ～ 12.9
重篤な副作用	20mg維持	22	0	(0.0)	0	0.0 ～ 15.4	36	0	(0.0)	0	0.0 ～ 9.7
	40mg増量	41	0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6	41	0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6
	増量前		0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6		0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6
	増量後		0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6		0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6
中止に至った有害事象	20mg維持	22	0	(0.0)	0	0.0 ～ 15.4	36	0	(0.0)	0	0.0 ～ 9.7
	40mg増量	41	1	(2.4)	1	0.1 ～ 12.9	41	0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6
	増量前		0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6		0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6
	増量後		1	(2.4)	1	0.1 ～ 12.9		0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6
中止に至った副作用	20mg維持	22	0	(0.0)	0	0.0 ～ 15.4	36	0	(0.0)	0	0.0 ～ 9.7
	40mg増量	41	0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6	41	0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6
	増量前		0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6		0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6
	増量後		0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6		0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6
死亡	20mg維持	22	0	(0.0)	0	0.0 ～ 15.4	36	0	(0.0)	0	0.0 ～ 9.7
	40mg増量	41	0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6	41	0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6
	増量前		0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6		0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6
	増量後		0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6		0	(0.0)	0	0.0 ～ 8.6
低血糖症状	20mg維持	22	2	(9.1)	3	1.1 ～ 29.2	36	9	(25.0)	46	12.1 ～ 42.2
	40mg増量	41	5	(12.2)	13	4.1 ～ 26.2	41	12	(29.3)	42	16.1 ～ 45.5
	増量前		3	(7.3)	7	1.5 ～ 19.9		8	(19.5)	25	8.8 ～ 34.9
	増量後		4	(9.8)	6	2.7 ～ 23.1		9	(22.0)	17	10.6 ～ 37.6
低血糖症状（因果関係あり）	20mg維持	22	1	(4.5)	1	0.1 ～ 22.8	36	5	(13.9)	37	4.7 ～ 29.5
	40mg増量	41	4	(9.8)	11	2.7 ～ 23.1	41	7	(17.1)	23	7.2 ～ 32.1
	増量前		2	(4.9)	6	0.6 ～ 16.5		4	(9.8)	17	2.7 ～ 23.1
	増量後		4	(9.8)	5	2.7 ～ 23.1		5	(12.2)	6	4.1 ～ 26.2

N：安全性解析対象集団被験者数, N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数, n：発現被験者数, % = n/N' ×100

95%信頼区間は Exact な方法を用いて算出

P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした

増量前後で有害事象が継続している場合，増量前後両方共 1 名とカウントした

P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン

5.3.5.4—1　表 12.6—1 より引用

表 2.7.6.6－50　増量有無別：総曝露期間（人・年）あたりの低血糖症状及び因果関係ありの低血糖症状（安全性解析対象集団）

増量有無別		低血糖		因果関係ありの低血糖	
		P/TNL群（II期）	TNL/TNL群	P/TNL群（II期）	TNL/TNL群
	N	63	77	63	77
20mg維持	N"	22	36	22	36
	総曝露期間(人･年)	14.33	33.49	14.33	33.49
	発現件数	3	46	1	37
	発現件数ごとの被験者数(発現率)				
	1件	1(4.5)	5(13.9)	1(4.5)	3(8.3)
	2件	1(4.5)	1(2.8)	0	0
	3件以上	0	3(8.3)	0	2(5.6)
	人年あたりの事象発現率	0.21	1.37	0.07	1.10
40mg増量	N"	41	41	41	41
	総曝露期間(人･年)	27.58	40.75	27.58	40.75
	発現件数	13	42	11	23
	発現件数ごとの被験者数(発現率)				
	1件	2(4.9)	5(12.2)	1(2.4)	3(7.3)
	2件	1(2.4)	0	2(4.9)	0
	3件以上	2(4.9)	7(17.1)	1(2.4)	4(9.8)
	人年あたりの事象発現率	0.47	1.03	0.40	0.56
増量前	総曝露期間(人･年)	12.69	25.36	12.69	25.36
	発現件数	7	25	6	17
	発現件数ごとの被験者数(発現率)				
	1件	2(4.9)	1(2.4)	1(2.4)	0
	2件	0	3(7.3)	0	1(2.4)
	3件以上	1(2.4)	4(9.8)	1(2.4)	3(7.3)
	人年あたりの事象発現率	0.55	0.99	0.47	0.67
増量後	総曝露期間(人･年)	15.18	15.49	15.18	15.49
	発現件数	6	17	5	6
	発現件数ごとの被験者数(発現率)				
	1件	3(7.3)	5(12.2)	3(7.3)	4(9.8)
	2件	0	2(4.9)	1(2.4)	1(2.4)
	3件以上	1(2.4)	2(4.9)	0	0
	人年あたりの事象発現率	0.40	1.10	0.33	0.39

N：安全性解析対象集団被験者数，N"：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数，%＝（発現件数ごとの被験者数）/N"×100
人年あたりの事象発現率：発現件数/総曝露期間（人･年）
P/TNL 群（II 期）については，I 期より継続している有害事象も 1 名とカウントした
増量前後で有害事象が継続している場合，増量前後両方共 1 名とカウントした
P/TNL 群（II 期）は II 期中，TNL/TNL 群は I+II 期中にインスリン製剤を減量した被験者を対象とした
P：プラセボ，TNL：テネリグリプチン
5.3.5.4―1　表 12.6―2 より引用（一部改変）

2.7.6.6.3　結論

(1) 有効性

食事療法及び運動療法に加えて，インスリン製剤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てテネリグリプチン 20 mg を 1 日 1 回 16 週間投与したときの有効性が検証された．また，2 型糖尿病患者に対するテネリグリプチン 20 mg の 1 日 1 回投与は，インスリン製剤併用下でも有効であることが示され，その血糖降下作用は 52 週間安定して得られることが確認された．更に，テネリグリプチン 20 mg の 1 日 1 回投与により効果が不十分な場合の 40 mg の 1 日 1 回投与への増量は，臨床的に意義のあるものと考えられた．

(2) 安全性

インスリン製剤併用下で，テネリグリプチン 20 mg を 1 日 1 回 16 週間投与したときの良好な忍容性が確認された．また，インスリン製剤併用下で，治療期 16 週後以降も投与期間が長くなることに伴って有害事象発現割合が増加する傾向は認められず，発現した有害事象の内容にも大きな変化がなかったことから，テネリグリプチンを長期間投与したときの良好な忍容性が確認された．更に，テネリグリプチンの 1 日投与量を 40 mg に増量した場合でも，有害事象発現割合の増加傾向は認められず，1 日投与量を 40 mg まで増量することに安全性上の問題はないものと考えられた．

以上の結果から，テネリグリプチンは，食事療法・運動療法に加えてインスリン製剤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て良好な忍容性及び有効性を示し，2 型糖尿病治療薬としてインスリン製剤との併用下で，安全かつ有効に長期間使用できる薬剤であると考えられた．

2.7.6.7　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）

［添付資料：5.3.5.4―2］参考資料

2.7.6.7.1　試験方法

表 2.7.6.7－1　試験方法（1／7）

項目	内容
試験課題名	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）
試験番号	TA-7284-11
目的	食事療法・運動療法に加えてインスリン製剤治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，カナグリフロジン（100 mg）又はプラセボを 1 日 1 回 16 週間投与した時のプラセボを対照とした有効性を検証すると共に安全性を検討する．
開発のフェーズ	第 IV 相
試験デザイン	多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験
被験者数	計画時： 割付被験者数として 140 名（1 群 70 名） 割付時： 計 146 名 ｛プラセボ群 70 名，TA-7284［カナグリフロジン（以下，CANA）］群 76 名｝ 解析時： 有効性解析対象集団（FAS）　計 146 名 （プラセボ群 70 名，CANA 群 76 名） 有効性解析対象集団（PPS）　計 139 名 （プラセボ群 70 名，CANA 群 69 名） 安全性解析対象集団　計 146 名 （プラセボ群 71 名，CANA 群 75 名） 【設定根拠】 海外の第 III 相心血管疾患（CV）アウトカム試験（DIA3008 試験）［カナグル錠 初回承認時 M2.7.6.45］のサブ試験であるインスリンサブ試験におけるインスリン量 30 単位以上を使用していた集団（Population 2）では，18 週時（LOCF）の HbA1c 変化量について，調整された平均値（投与群及び血糖降下薬の有無の層別を因子とし，ベースラインの HbA1c 値を共変量とした共分散分析の LSMean）のプラセボ群との差は，CANA 群で -0.65%（SE は 0.044）であったことから，CANA 群の HbA1c 変化量の平均値のプラセボ群との差を -0.60%，各投与群の SD を 1.0 と仮定した．このとき検出力 90%を確保するには 1 群あたり 60 名必要となる（t 検定，有意水準 5%）．脱落・中止被験者数の考慮及び安全性評価を加味した結果，目標被験者数を 1 群あたり 70 名，合計 140 名と設定した．

表 2.7.6.7－1　試験方法（2／7）

項目	内容
対象	対象：2 型糖尿病患者 選択基準： 各時点で以下の選択基準をすべて満たし，かつ同意能力を有する患者を対象とした． 観察期開始日の選択基準 (1) 本試験の参加について，文書にて同意が得られた患者． (2) 性別：不問． (3) 年齢：同意取得日における年齢が 20 歳以上． (4) 入院・外来：外来 (5) 糖尿病に対する食事療法及び運動療法を同一の内容で観察期開始日前 8 週（56 日）以上実施中の患者．ただし，運動療法の実施については，合併症のため不可能な場合はその限りではない． (6) 糖尿病に対する一定用法・用量のインスリン製剤（1 日投与量：8 単位以上 60 単位以下）を観察期開始日前 8 週（56 日）以上実施中の患者．ただし，各インスリン製剤 1 日投与量かつインスリン製剤合計の 1 日投与量が観察期開始日の±10%以内（ただし，1 日投与量が 10 単位以下の場合は±1 単位以内，10 単位を超え 20 単位以下の場合は±2 単位以内）の増減は許容する． (7) 併用禁止薬である糖尿病治療薬を観察期開始日前 8 週（56 日）以上使用していない患者．ただし，使用している場合は，同意取得後に使用を中止し，8 週（56 日）以上の Wash-out を実施する． 観察期 2 週後の選択基準 (8) 糖尿病に対する食事療法，運動療法の内容が観察期開始日から観察期 2 週後まで変更されていない患者．ただし，運動療法の継続については，合併症のため不可能な場合はその限りではない． (9) 糖尿病に対する一定用法・用量のインスリン製剤（1 日投与量：8 単位以上 60 単位以下）を観察期開始日の 8 週（56 日）以上前から観察期 2 週後まで実施中の患者．ただし，各インスリン製剤の 1 日投与量かつインスリン製剤合計の 1 日投与量が観察期 2 週後の±10%以内（ただし，1 日投与量が 10 単位以下の場合は±1 単位以内，10 単位を超え 20 単位以下の場合は±2 単位以内）の増減は許容する． (10) 併用禁止薬を観察期開始日から観察期 2 週後まで使用していない患者． (11) 観察期開始日の HbA1c が 7.5%以上 10.5%未満の患者． (12) 観察期開始日の空腹時血糖が 270 mg/dL 以下の患者． 治療期開始日（観察期 4 週後）の選択基準 (13) 糖尿病に対する食事療法，運動療法の内容が観察期間中変更されていない患者．ただし，運動療法の継続については，合併症のため不可能な場合はその限りではない．

表 2.7.6.7－1　試験方法（3／7）

項目	内容
対象（つづき）	(14) 糖尿病に対する一定用法・用量のインスリン製剤（1 日投与量：8 単位以上 60 単位以下）を観察期開始日の 8 週（56 日）以上前から治療期開始日まで実施中の患者．ただし，各インスリン製剤の 1 日投与量かつインスリン製剤合計の 1 日投与量が治療期開始日の±10%以内（ただし，1 日投与量が 10 単位以下の場合は±1 単位以内，10 単位を超え 20 単位以下の場合は±2 単位以内）の増減は許容する． (15) 併用禁止薬を観察期間中使用していない患者． (16) 観察期 2 週後の HbA1c が 7.5%以上 10.5%未満の患者． 除外基準： 各時点で以下の除外基準に 1 つでも該当する患者は対象から除外した． 観察期開始日の除外基準 (1) 1 型糖尿病，膵臓の障害により生じた糖尿病又は二次性糖尿病患者（クッシング症候群や先端肥大症など）． (2) 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，重症感染症，手術前後，重症な外傷のある患者など厳密な血糖管理が必要とされる状態の患者． (3) インスリン製剤の添付文書に記載されている禁忌に該当する患者． (4) コントロール不十分な高血圧症の患者（観察期開始日に当該実施医療機関で測定した安静時血圧が収縮期血圧 160 mmHg 以上，又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上の患者）． (5) 遺伝性グルコース・ガラクトース吸収不全症又は腎性糖尿の患者． (6) 拒食症又は過食症の合併のある患者． (7) 尿路感染症を合併している患者． (8) 性器感染症を合併している患者． (9) 重篤な糖尿病合併症を有する患者． 増殖性糖尿病網膜症，第 4 期以降の糖尿病腎症又は重篤な糖尿病神経障害を合併している患者． (10) 過度の常習飲酒者：1 日平均純アルコール 60 g 以上を毎日摂取している患者．（日本酒 3 合，焼酎 1 合，ビール中瓶 3 本，ウイスキー・ブランデーダブル 3 杯，ワイングラス 5 杯） (11) 重篤な（例えば，入院加療が必要又は手術適応となる）肝疾患，腎疾患を合併している患者． (12) NYHA 機能分類で III 又は IV の心不全症状のある患者． (13) 観察期開始日前 6 ヶ月以内に，心筋梗塞，脳血管障害（ラクナ梗塞は除く）を発症した患者．不安定狭心症，Fontaine 分類 III 又は IV の閉塞性動脈硬化症を合併している患者． (14) 悪性腫瘍を合併している患者又は悪性腫瘍の既往がある患者．ただし，悪性腫瘍の既往があっても 5 年以上再発がみられない患者（抗がん剤を投与していた場合は最終投与から 5 年以上再発がみられない患者）は除く． (15) 治療期（16 週間）中，一定用法･用量のインスリン製剤を使用することが困難な患者．

表 2.7.6.7－1　試験方法（4／7）

項目	内容
対象（つづき）	(16) 観察期開始日前 12 週（84 日）以内に治験又は他の試験に参加し治験薬又は他の試験薬を処方された患者，若しくは現在治験又は他の試験に参加している患者. (17) 男性及び妊娠可能な女性で，試験期間中に避妊することに同意が得られない患者 (18) 妊娠中，授乳中，妊娠している可能性のある女性患者. (19) 過去に TA-7284 治験薬（プラセボ錠を除く）又はカナグル®錠 100 mg の投与を受けた患者. (20) 極端な糖質制限の食事療法を実施している患者. 観察期 2 週後の除外基準 (21) 観察期開始日の eGFR が 45 mL/min/1.73m^2 未満の患者. (22) 観察期開始日の AST，ALT が基準範囲上限の 2.5 倍を超える患者. (23) 観察期間中に低血糖症状が 2 回認められた患者，又は観察期間中に低血糖症状が 1 回認められ，かつ低血糖症状が発現するリスクが高いと試験責任（分担）医師が判断した患者. 治療期開始日（観察期 4 週後）の除外基準 (24) 観察期用試験薬（TA-7284 錠プラセボ）の服用率又は観察期間中のインスリン製剤の使用率が 75%未満の患者. (25) 観察期間中に低血糖症状が 2 回認められた患者，又は観察期間中に低血糖症状が 1 回認められ，かつ低血糖症状が発現するリスクが高いと試験責任（分担）医師が判断した患者. (26) その他，試験責任（分担）医師が本試験の対象として不適格と判断した患者.（観察期開始日時点で確認した除外基準についてもその状態が継続されていることを確認する.）
被験薬，対照薬	被験薬：TA-7284 錠 100 mg 対照薬：TA-7284 錠プラセボ
用法・用量，投与期間	観察期（4 週間）において，観察期用試験薬（TA-7284 錠プラセボ）を，治療期（16 週間）においては，ブラインド用試験薬（TA-7284 錠 100 mg 又は TA-7284 錠プラセボ）を，それぞれ 1 日 1 回朝食前に 1 錠を水と共に経口投与した.
試験期間	観察期 4 週間，治療期 16 週間，治療期終了後観察期 2 週間
評価項目	有効性： ・主要評価項目 治療期終了時における治療期開始日からの HbA1c の変化量 ・副次評価項目 (1) 各評価時期における治療期開始日からの HbA1c の変化量 (2) 空腹時血糖の変化量 (3) HbA1c 7.0%未満達成率，HbA1c 8.0%未満達成率 (4) 空腹時尿中グルコース／クレアチニン比の変化量 (5) 体重の変化量及び変化率 (6) BMI の変化量 (7) ウエスト周囲長の変化量 (8) 脂質（HDL-C，空腹時中性脂肪）の変化量及び変化率 (9) 血圧（収縮期血圧，拡張期血圧）の変化量

表 2.7.6.7－1　試験方法（5／7）

項目	内容
評価項目 （つづき）	(10) 空腹時 C-ペプチド，空腹時プロインスリン，空腹時プロインスリン／C-ペプチド比の変化量 (11) HOMA2-%B の変化量 安全性： 有害事象，低血糖，臨床検査値，心電図検査，バイタルサイン
検査･観察スケジュール	表 2.7.6.7－2 に示した．
統計手法	有効性： 有効性の解析は FAS を対象として行った． 主要評価項目の解析 (1) 主要評価項目 治療期終了時における治療期開始日からの HbA1c の変化量 (2) 解析方法（主解析） 治療期終了時における治療期開始日からの HbA1c 変化量について，治療期開始日の HbA1c を共変量とした共分散分析モデルにより，投与群ごとの LSMean 及びその SE を示し，更に LSMean の群間差（CANA 群－プラセボ群）の点推定値及び SE とその 95%CI 及び p 値を算出した． 副次評価項目の解析 (1) 副次評価項目 空腹時：血糖，C-ペプチド，プロインスリン，中性脂肪，プロインスリン／C-ペプチド比，HOMA2-%B，尿中グルコース／クレアチニン比 その他：HbA1c，HbA1c 7.0%未満達成率，HbA1c 8.0%未満達成率，体重，BMI，ウエスト周囲長，HDL-C，収縮期血圧，拡張期血圧 1) 治療期開始日からの変化量 HbA1c, 空腹時血糖, 空腹時尿中グルコース／クレアチニン比，BMI，ウエスト周囲長，空腹時 C-ペプチド，空腹時プロインスリン，空腹時プロインスリン／C-ペプチド比，HOMA2-%B 2) 治療期開始日からの変化量及び変化率 体重，脂質（HDL-C，空腹時中性脂肪） 3) その他 HbA1c 7.0%未満達成率，HbA1c 8.0%未満達成率 (2) 解析方法 1) 変化量（変化率）の共分散分析：すべての評価項目 各評価時期及び治療期終了時（HbA1c は除く）における治療期開始日からの変化量（変化率）について，治療期開始日の値を共変量とした共分散分析モデルにより，投与群ごとの LSMean 及びその SE を示し，更に LSMean の群間差（CANA 群－プラセボ群）の点推定値及び SE とその 95%CI 及び p 値を算出した． 2) 実測値，変化量（変化率）の記述統計量 各評価時期及び治療期終了時における実測値について，投与群ごとの記述統計量を算出した．また，各評価時期における

表 2.7.6.7－1　試験方法（6／7）

項目	内容
統計手法 （つづき）	治療期開始日からの副次評価項目の変化量（変化率）について，投与群ごとの治療期開始日の平均値及びその SD，記述統計量，その 95%CI を算出した． 3)　治療期終了時の HbA1c 7.0%未満達成率及び HbA1c 8.0%未満達成率 治療期終了時の HbA1c 7.0%未満達成率において，logistic 回帰分析モデル（投与群を因子，治療期開始日の HbA1c 値を共変量とする）による調整解析を行い，各投与群の調整前後のオッズ比（プラセボ群を基準とする）とその 95%CI 及び p 値を算出した． また，治療期終了時における投与群ごとの HbA1c 値の 7.0%未満及び 7.0%以上の各被験者数，HbA1c 7.0%未満達成率，その 95%CI（Exact な方法）を算出し，その達成率の群間差（CANA 群－プラセボ群），その 95%CI（Exact な方法），p 値（Fisher 直接確率法）を算出した．HbA1c 7.0%未満達成率の算出においては，治療期開始日の HbA1c 値が 7.0%未満の被験者を解析対象に含めなかった．同様に治療期終了時における HbA1c 8.0%未満達成率についても解析を実施した． 安全性： 安全性の解析は安全性解析対象集団を対象として行った．また，MedDRA/J version:18.0 を用いた． 有害事象 (1)　治療期有害事象，治療期副作用の要約 治療期に発現した有害事象を対象として，有害事象，中止に至った有害事象，副作用，中止に至った副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，死亡における発現被験者数，発現割合及びその 95%CI を算出した．また，インスリン製剤の種類別，インスリン製剤増減量別に有害事象の要約として発現被験者数及び発現割合を算出した． (2)　治療期有害事象，治療期副作用の内訳 治療期有害事象，治療期副作用，重篤な治療期有害事象，重篤な治療期副作用，中止に至った治療期有害事象，中止に至った治療期副作用について，投与群ごとに，SOC 別及び PT 別の発現被験者数，発現割合を示した． 治療期有害事象，治療期副作用について，投与群ごとに，程度別及び発現時期別（治療期 1 日～治療期 28 日，治療期 29 日～治療期 56 日，治療期 57 日～治療期 84 日，治療期 85 日～治療期 112 日，治療期 113 日～）の発現被験者数，発現割合を示した．また，治療期有害事象について，投与群ごとに，インスリン製剤の種類別及び用量別（平均以上，平均未満）の発現被験者数，発現割合を示した． 注目すべき有害事象 (1)　評価項目 低血糖，尿路感染症，外陰腟感染症，男性生殖器感染症，体液

表 2.7.6.7－1　試験方法（7／7）

項目	内容
統計手法 （つづき）	量減少，浸透圧利尿，骨折，皮膚症状，悪性腫瘍，心血管イベント，肝機能障害，腎機能障害 (2) 解析方法 安全性解析対象集団を対象として，以下の解析を実施した．試験依頼者により取りまとめられた注目すべき有害事象に関する PT リストを用いて集計した．なお，注目すべき有害事象における低血糖は，治療期終了後観察期に発現した低血糖を除外して集計した． 1) 低血糖の発現割合 投与群ごとに低血糖の発現被験者数及び発現割合，発現割合の 95%CI（Exact な方法）を算出し，発現割合の群間差（CANA 群－プラセボ群）の推定値とその 95%CI（Exact な方法）及び p 値（Fisher の直接確率法）を算出した．更に，低血糖について，投与群ごとに曝露された人年あたりの発現割合を算出した．また，投与群ごとに発現件数別（1 件，2 件，3 件以上）の発現被験者数及び発現割合を算出した．また，ブラインド用試験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と判断された低血糖についても同様の集計解析を行った．更に，低血糖の種類別，インスリン製剤の種類別，インスリン製剤の用量別，低血糖の発現時期別及び低血糖の発現時間別等についての集計も行った． 2) 低血糖の種類別集計 投与群ごと，低血糖の種類別に発現被験者数，発現割合及び件数を算出した． 3) 有害事象の内訳 注目すべき有害事象に対し，投与群ごとに，全体及び MedDRA/J: version18.0 における SOC 別，SOC 別・PT 別の発現被験者数，発現割合及び件数を示した．なお，外陰腟感染症及び男性生殖器感染症の発現割合については，該当する性別に対する投与群ごとの被験者数を分母とした． 臨床検査値及びバイタルサイン 血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査（定性的検査項目以外）に対し評価時期別に記述統計量を算出した．各評価時期における治療期開始日からの変化量に対しても同様に要約した．定性的な尿検査に関しては，各評価時期におけるカテゴリごとの頻度集計を行った．また，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査（定量的な尿検査は，比重，pH のみ）に対しては，治療期開始日時点と試験薬投与後の各評価時期の判定結果で構成されるシフトテーブルを示した．血圧及び脈拍数の項目に対し評価時期別に記述統計量を算出した．各評価時期における治療期開始日からの変化量に対しても同様に要約した．
試験実施施設	34 施設
試験実施期間	2014 年 8 月 14 日（最初の被験者の同意取得日）～2015 年 7 月 3 日（最終の被験者の最終観察日）

表 2.7.6.7－2　観察，検査，調査項目及び時期（スケジュール表）

時期[#] ／ 項目	※1	観察期		治療期						※2
	同意取得日	観察期開始日	観察期2週後	治療期開始日（観察期4週後）	治療期4週後	治療期8週後	治療期12週後	治療期16週後	中止時	治療期終了後観察期（2週間）
同意取得	○									
被験者背景	○	○	○	○						
観察期用試験薬投与*		←→	←→							
ブラインド用試験薬投与*				←→	←→	←→	←→	←→		
試験薬服用状況調査			○	○[g)]	○	○	○	○	○	
身長				○						
体重，ウエスト周囲長				○	○	○	○	○		
妊娠検査※3		○						○	○	
臨床検査		○		○	○	○	○	○	○	
尿中アルブミン/クレアチニン比		○		○	○	○	○	○	○	
バイタルサイン		○[b)]		○	○	○	○	○	○	
安静時標準 12 誘導心電図		○		○				○	○	
有害事象調査				○[h)]	○	○	○	○	○	○
低血糖調査（SMBG，患者日誌）	○[a)]	○	○	○	○	○	○	○	○	○
HbA1c		○[c)]	○[c)]	○	○	○	○	○	○	
空腹時血糖		○[d)]		○	○	○	○	○		
脂質（HDL-C，空腹時中性脂肪，総コレステロール，LDL-C）		○[e)]		○	○	○	○	○	○[e)]	
空腹時 C-ペプチド，空腹時プロインスリン		○[f)]		○		○		○		
空腹時尿中グルコース/クレアチニン比				○	○			○		

a) ：血糖自己測定（SMBG）・患者日誌記載の指導．なお，SMBG は，少なくとも週 3 日以上，空腹時に測定した．また，低血糖症状発現時にも可能な限り測定した
b) ：収縮期血圧 160 mmHg 未満，拡張期血圧 100 mmHg 未満の患者
c) ：HbA1c 7.5%以上 10.5%未満の患者
d) ：270 mg/dL 以下の患者
e) ：総コレステロール及び LDL-C のみ測定した
f) ：C-ペプチドのみ測定した
g) ：観察期用試験薬（TA-7284 錠プラセボ）の服用及び観察期間中のインスリン製剤の使用状況調査：いずれも 75%以上
h) ：ブラインド用試験薬の服用開始後より実施
＊：1 回目の服用は，初回処方の当日に行った．治療期 16 週後の来院日は服用しない
＃：規定来院日は，前夜から 10 時間以上絶食し（ジュース，アルコールを含む），空腹で来院した（観察期 2 週後，治療期終了後観察期及び中止時は除く）．ただし，カロリーを含まない水等の摂取は可とした
※1：食事療法・運動療法（合併症のため不可能な場合はその限りではない）に加えてインスリン製剤治療を観察期開始日前 8 週（56 日）以上一定の内容で継続中の患者は，同意取得日と観察期開始日が同日でも可とした
※2：継続投与試験に参加する場合は，治療期終了後観察期は実施しなかった．治療期 16 週後来院後 2 週（14 日）｛治療期中止被験者は治療期中止日後 2 週（14 日），継続投与試験に参加する場合は治療期 16 週後｝までの有害事象及び低血糖を本試験の集計に加えた．なお，試験薬の投与は行わなかった
※3：妊娠検査は妊娠可能な女性のみ実施した
5.3.5.4―2　表 9.5.1.1－1 より引用（一部改変）

2.7.6.7.2　要約

2.7.6.7.2.1　被験者の内訳

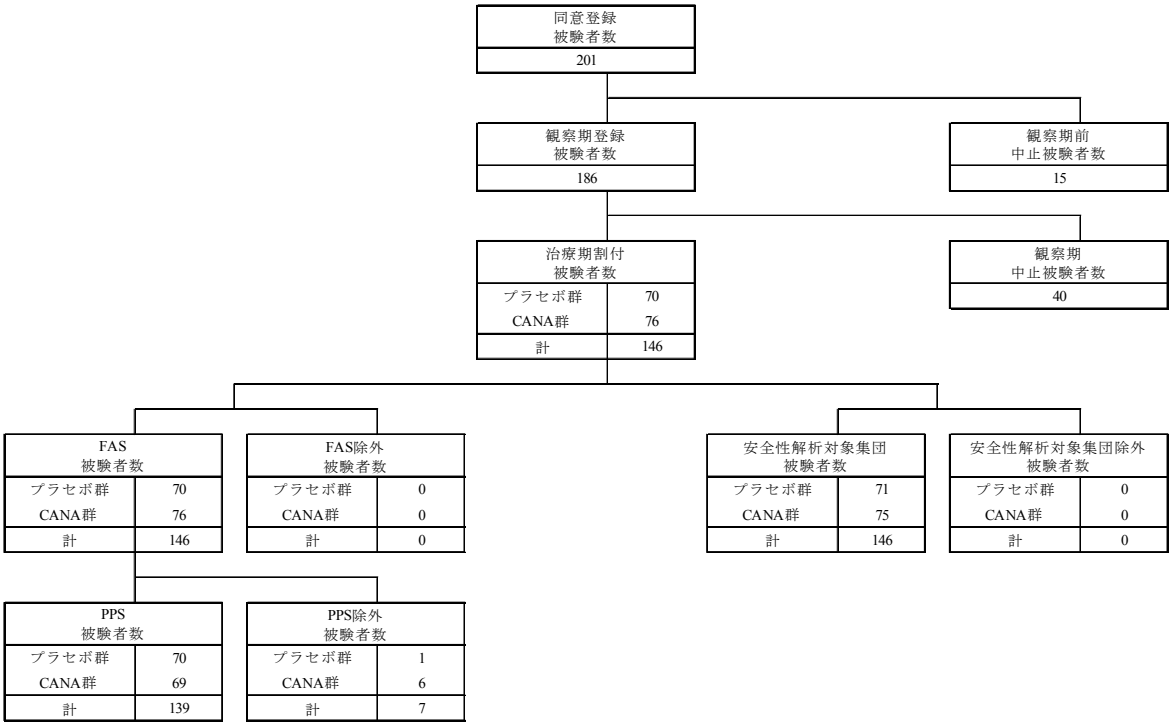
被験者の内訳を図 2.7.6.7－1 に示した.

同意登録した被験者は 201 名であり, そのうち 15 名が脱落し, 186 名が観察期を開始した. 観察期中に 40 名が脱落し，146 名が治療期に移行して 2 群に割付けられた．各群の被験者数は, プラセボ群 70 名, CANA 群 76 名であった. 割付けられた薬剤群は CANA 群であったが, 異なる薬剤番号のブラインド用試験薬が払い出されていたため，プラセボが投与されていた被験者 1 名については，FAS は割付けどおりの CANA 群として，PPS と安全性解析対象集団は実際に服用した薬剤群であるプラセボ群として取り扱った.

割付けられた被験者の中止理由を表 2.7.6.7－3 に示した.

治療期に試験を中止した被験者は 6 名（プラセボ群 3 名，CANA 群 3 名）であり，HbA1c が中止基準に該当したことによる中止が 2 名（プラセボ群 1 名，CANA 群 1 名），空腹時血糖が中止基準に該当したことによる中止が 1 名（プラセボ群），有害事象による中止が 1 名（CANA 群），原疾患の悪化による中止が 1 名（プラセボ群），被験者からの申し入れによる中止が 1 名（CANA 群）であった．治療期を完了した被験者は 140 名（プラセボ群 67 名，CANA 群 73 名）であり，割付けられた被験者の 95.9%であった.

有効性の主たる解析対象集団は FAS とした．各群に割付けられた被験者 146 名（プラセボ群 70 名，CANA 群 76 名）が FAS となった．割付けられた被験者のうち，試験薬を少なくとも 1 回投与された被験者の集団を安全性解析対象集団とした．146 名（プラセボ群：71 名，CANA 群：75 名）が安全性評価の解析対象となった.



FAS：最大の解析対象集団，PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4―2　図 10.1－1 より引用（一部改変）

図 2.7.6.7－1　被験者の内訳

表 2.7.6.7－3　割付けられた被験者の中止理由

中止理由	プラセボ群	CANA群	計
(1) 被験者より中止の申し入れがあったため	0	1	1
(2) 本試験の対象として明らかに不適格であることが判明したため	0	0	0
(3) 有害事象等の発現のため，試験責任(分担)医師が試験の継続を困難と判断したため	0	1	1
(4) 原疾患の悪化のため，試験責任(分担)医師が試験の継続を困難と判断したため	1	0	1
(5) 妊娠していることが判明したため	0	0	0
(6) 治療期中にHbA1cが10.5%以上となり，かつ治療期開始日のHbA1cとの差で1.5%以上上昇したため	1	1	2
(7) 治療期中の空腹時血糖が，治療期開始日との差で100 mg/dL以上上昇したため	1	0	1
(8) 被験者の都合により来院がなく，試験継続（必要な観察・検査を含む）が実施不可能となることが判明したため	0	0	0
(9) その他，試験責任（分担）医師が試験を中止すべきであると判断したため	0	0	0
計	3	3	6

CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4―2　表 10.1－2 より引用

2.7.6.7.2.2　被験者背景

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.7－4，インスリン製剤を増減量した被験者の割合を表 2.7.6.7－5 に示した．

プラセボ群及び CANA 群の男性の割合は 70.0%及び 57.9%，平均年齢は 56.1 歳及び 59.7 歳，平均 BMI は 25.99 kg/m^2 及び 26.88 kg/m^2 で，BMI 25 kg/m^2 以上の割合は 54.3%及び 60.5%であった．2 型糖尿病の平均罹病期間は，12.34 年及び 15.18 年であった．糖尿病治療薬を Wash-out した被験者の割合は，35.7%及び 40.8%であった．糖尿病治療薬の種類は，プラセボ群で DPP-4 阻害薬が最も多く 22.9%，次いでビグアナイド薬（12.9%），α-グルコシダーゼ阻害薬（5.7%）であり，CANA 群も同様の傾向であった．

プラセボ群及び CANA 群の治療期開始日の HbA1c の平均値は，8.85%及び 8.89%，空腹時血糖の平均値は，169.1 mg/dL 及び 169.9 mg/dL，空腹時 C-ペプチドの平均値は，1.018 ng/mL 及び 0.959 ng/mL，eGFR の平均値は，86.1 mL/min/1.73 m^2 及び 83.8 mL/min/1.73 m^2 であった．

プラセボ群及び CANA 群のインスリン製剤の平均 1 日投与量は，28.1 単位及び 31.1 単位であった．併用したインスリン製剤の種類は，プラセボ群及び CANA 群共に，混合型，持効型溶解及び持効型溶解＋超速効型又は速効型が同程度であり，中間型を使用した被験者はいなかった．インスリン製剤種類別の平均 1 日投与量は，プラセボ群で混合型，持効型溶解，混合型＋超速効型又は速効型及び持効型溶解＋超速効型又は速効型で，それぞれ 29.0 単位，20.9 単位，16.0 単位及び 36.7 単位であった．CANA 群でも，使用した被験者がいなかった混合型＋超速効型又は速効型を除いて同様の値であった．

プラセボ群及び CANA 群でインスリン製剤を増量した被験者の割合は，それぞれ 70 名中 10 名（14.3%），76 名中 3 名（3.9%）であった．プラセボ群及び CANA 群でインスリン製剤を増量かつ減量した被験者の割合は，それぞれ 70 名中 1 名（1.4%），76 名中 1 名（1.3%）であった．

表 2.7.6.7－4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（1／3）

		プラセボ群 (N=70)	CANA群 (N=76)
性別	被験者数	70	76
	男性	49(70 0)	44(57 9)
	女性	21(30 0)	32(42 1)
年齢 （同意取得日） (歳)	被験者数	70	76
	カテゴリー　n(%)		
	＜ 65	48(68 6)	47(61 8)
	65 ≦	22(31 4)	29(38 2)
	＜ 75	68(97 1)	74(97 4)
	75 ≦	2(2 9)	2(2 6)
	平均値	56 1	59 7
	標準偏差	10 9	9 4
	中央値	56 0	61 0
	範囲	(30, 78)	(37, 76)
2型糖尿病の 罹病期間 (年)	被験者数	70	76
	カテゴリー　n(%)		
	＜ 1	2(2 9)	0
	1 ≦　＜ 5	9(12 9)	7(9 2)
	5 ≦	59(84 3)	69(90 8)
	平均値	12 34	15 18
	標準偏差	8 21	8 61
	中央値	10 65	13 10
	範囲	(0 2, 39 8)	(2 4, 37 7)
身長 （治療期開始日） (cm)	被験者数	70	76
	平均値	163 72	161 20
	標準偏差	9 27	9 38
	中央値	164 95	161 55
	範囲	(142 4, 185 8)	(143 0, 183 5)
体重 （治療期開始日） (kg)	被験者数	70	76
	平均値	69 68	69 95
	標準偏差	13 13	13 93
	中央値	70 60	70 70
	範囲	(41 3, 105 6)	(42 4, 122 7)
BMI （治療期開始日） (kg/m^2)	被験者数	70	76
	カテゴリー　n(%)		
	＜ 25	32(45 7)	30(39 5)
	25 ≦	38(54 3)	46(60 5)
	＜ 30	55(78 6)	57(75 0)
	30 ≦	15(21 4)	19(25 0)
	平均値	25 99	26 88
	標準偏差	4 40	4 82
	中央値	25 40	26 20
	範囲	(17 9, 37 9)	(18 9, 49 2)
ウエスト周囲長 （治療期開始日） (cm)	被験者数	70	76
	カテゴリー　n(%)		
	男性）　＜ 85	13(18 6)	8(10 5)
	85 ≦	36(51 4)	36(47 4)
	女性）　＜ 90	11(15 7)	9(11 8)
	90 ≦	10(14 3)	23(30 3)
	平均値	90 80	92 93
	標準偏差	10 97	11 87
	中央値	89 25	93 10
	範囲	(69 0, 123 5)	(60 1, 139 0)
運動療法	n(%)　なし	0	1(1 3)
	あり	70(100 0)	75(98 7)
飲酒状況	n(%)　なし	30(42 9)	35(46 1)
	あり	40(57 1)	41(53 9)

FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，HOMA：homeostasis model assessment，eGFR：推算糸球体ろ過量，DPP-4：ジペプチジルペプチダーゼ 4，SGLT：ナトリウムーグルコース共輸送体，GLP-1：グルカゴン様ペプチド-1，CANA：カナグリフロジン

5.3.5.4―2　表 11.2―1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（2／3）

				プラセボ群 (N=70)	CANA群 (N=76)
喫煙状況		n(%)	なし	28(40 0)	33(43 4)
			あり	26(37 1)	21(27 6)
			過去に喫煙していた	16(22 9)	22(28 9)
wash-outした糖尿病治療	wash-out	n(%)	なし	45(64 3)	45(59 2)
			あり	25(35 7)	31(40 8)
	インスリン製剤	n(%)	なし	69(98 6)	75(98 7)
			あり	1(1 4)	1(1 3)
	スルホニル尿素薬	n(%)	なし	68(97 1)	76(100 0)
			あり	2(2 9)	0
	チアゾリジン薬	n(%)	なし	68(97 1)	73(96 1)
			あり	2(2 9)	3(3 9)
	速効型インスリン分泌促進薬	n(%)	なし	70(100 0)	76(100 0)
			あり	0	0
	α-グルコシダーゼ阻害薬	n(%)	なし	66(94 3)	72(94 7)
			あり	4(5 7)	4(5 3)
	ビグアナイド薬	n(%)	なし	61(87 1)	63(82 9)
			あり	9(12 9)	13(17 1)
	DPP-4阻害薬	n(%)	なし	54(77 1)	61(80 3)
			あり	16(22 9)	15(19 7)
	SGLT-2阻害剤	n(%)	なし	70(100 0)	75(98 7)
			あり	0	1(1 3)
	GLP-1受容体作動薬	n(%)	なし	70(100 0)	75(98 7)
			あり	0	1(1 3)
糖尿病合併症	合併症	n(%)	なし	22(31 4)	26(34 2)
			あり	48(68 6)	50(65 8)
	網膜症	n(%)	なし	44(62 9)	41(53 9)
			あり	26(37 1)	35(46 1)
	神経障害	n(%)	なし	57(81 4)	62(81 6)
			あり	13(18 6)	14(18 4)
	腎症	n(%)	なし	42(60 0)	45(59 2)
			あり	28(40 0)	31(40 8)
糖尿病合併症以外の合併症	高血圧	n(%)	なし	30(42 9)	28(36 8)
			あり	40(57 1)	48(63 2)
	脂質異常症	n(%)	なし	21(30 0)	13(17 1)
			あり	49(70 0)	63(82 9)
HbA1c（治療期開始日）(%)		被験者数		70	76
		カテゴリー n(%)			
		＜ 8 0		11(15 7)	12(15 8)
		8 0 ≦ ＜ 9 0		27(38 6)	28(36 8)
		9 0 ≦		32(45 7)	36(47 4)
		平均値		8 85	8 89
		標準偏差		0 84	0 81
		中央値		8 80	8 90
		範囲		(7 2, 10 3)	(7 4, 10 9)
空腹時血糖（治療期開始日）(mg/dL)		被験者数		70	76
		カテゴリー n(%)			
		＜ 110		10(14 3)	6(7 9)
		110 ≦ ＜ 130		6(8 6)	9(11 8)
		130 ≦ ＜ 160		16(22 9)	14(18 4)
		160 ≦		38(54 3)	47(61 8)
		平均値		169 1	169 9
		標準偏差		52 6	44 4
		中央値		171 5	170 0
		範囲		(59, 286)	(77, 288)
空腹時C-ペプチド（治療期開始日）(ng/mL)		被験者数		70	76
		平均値		1 018	0 959
		標準偏差		0 776	0 703
		中央値		0 850	0 800
		範囲		(0 09, 3 70)	(0 09, 3 90)
空腹時プロインスリン（治療期開始日）(pmol/L)		被験者数		70	76
		平均値		12 188	11 046
		標準偏差		39 094	49 570
		中央値		4 100	3 850
		範囲		(0 59, 325 00)	(0 59, 436 00)
HOMA2-%B（治療期開始日）(%)		被験者数		70	76
		平均値		24 18	22 62
		標準偏差		13 84	11 24
		中央値		21 40	20 25
		範囲		(5 4, 76 3)	(2 9, 58 0)

FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，HOMA：homeostasis model assessment，eGFR：推算糸球体ろ過量，DPP-4：ジペプチジルペプチダーゼ 4，SGLT：ナトリウムーグルコース共輸送体，GLP-1：グルカゴン様ペプチド-1，CANA：カナグリフロジン

5.3.5.4—2　表 11.2—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（3／3）

			プラセボ群 (N=70)	CANA群 (N=76)
eGFR （治療期開始日） (mL/min/1.73m^2)		被験者数	70	76
		カテゴリー　n(%)		
		＜ 60	9(12.9)	8(10.5)
		60 ≦ ＜ 90	30(42.9)	38(50.0)
		90 ≦	31(44.3)	30(39.5)
		平均値	86.1	83.8
		標準偏差	21.7	18.4
		中央値	85.5	83.5
		範囲	(46, 145)	(48, 129)
インスリン製剤の 1日投与量 （治療期開始日） (単位)		被験者数	70	76
		平均値	28.1	31.1
		標準偏差	14.0	15.1
		中央値	24.5	29.5
		範囲	(8, 59)	(8, 60)
インスリン製剤1日投与量 （インスリン製剤種類別） （治療期開始日） (単位)	混合型	被験者数	26	28
		平均値	29.0	33.1
		標準偏差	11.6	14.7
		中央値	25.5	31.0
		範囲	(12, 56)	(8, 60)
	中間型	被験者数	0	0
		平均値	-	-
		標準偏差	-	-
		中央値	-	-
		範囲	-	-
	持効型溶解	被験者数	24	24
		平均値	20.9	20.5
		標準偏差	12.2	12.3
		中央値	17.0	17.0
		範囲	(8, 52)	(8, 50)
	混合型 ＋超速効型又は速効型	被験者数	1	0
		平均値	16.0	-
		標準偏差	-	-
		中央値	16.0	-
		範囲	(16, 16)	-
	中間型 ＋超速効型又は速効型	被験者数	0	0
		平均値	-	-
		標準偏差	-	-
		中央値	-	-
		範囲	-	-
	持効型 ＋超速効型又は速効型	被験者数	19	24
		平均値	36.7	39.5
		標準偏差	14.9	12.1
		中央値	38.0	38.0
		範囲	(11, 59)	(15, 60)

FAS：最大の解析対象集団，BMI：body mass index，HOMA：homeostasis model assessment，eGFR：推算糸球体ろ過量，DPP-4：ジペプチジルペプチダーゼ 4，SGLT：ナトリウムーグルコース共輸送体，GLP-1：グルカゴン様ペプチド-1，CANA：カナグリフロジン

5.3.5.4—2　表 11.2—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－5　インスリン製剤を増減量した被験者の割合（FAS）

	プラセボ群 (N=70)	CANA群 (N=76)
	n (%)	n (%)
インスリン製剤変更なし	57(81.4)	59(77.6)
インスリン製剤変更あり（増量のみ）	10(14.3)	3(3.9)
インスリン製剤変更あり（減量のみ）	2(2.9)	13(17.1)
インスリン製剤変更あり（増量かつ減量）	1(1.4)	1(1.3)

インスリン製剤変更あり（増量のみ）：観察期終了日より後に，インスリン製剤の増量を行い，減量は行っていない被験者.
インスリン製剤変更あり（減量のみ）：観察期終了日より後に，インスリン製剤の減量を行い，増量は行っていない被験者.
インスリン製剤変更あり（増量かつ減量）：観察期終了日より後に，インスリン製剤の増量かつ減量を行った被験者.
CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4—2　表 11.2—2 より引用（一部改変）

2.7.6.7.2.3　有効性評価

(1)　主要評価項目（主解析）

FAS を対象とした治療期終了時｛以下，W16（LOCF）｝における治療期開始日（以下，W0）からの HbA1c 変化量を表 2.7.6.7－6 に示した.

W16（LOCF）における W0 からの HbA1c 変化量（LSMean±SE）は，プラセボ群，CANA 群でそれぞれ 0.13±0.08%，-0.97±0.08%であった．HbA1c 変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は -1.10±0.11%であり，プラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（p<0.001）.

表 2.7.6.7－6　治療期終了時における治療期開始日からの HbA1c 変化量（共分散分析）（FAS）

HbA1c (%)		W0からの変化量			群間比較（W0からの変化量）			
評価時点	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 （CANA群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の 95%信頼区間 （下限，上限）	p値
W16(LOCF)	プラセボ群	70	0 13	0 08	－	－	－	－
	CANA群	76	-0 97	0 08	-1 10	0 11	(-1 33, -0 87)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：W0 の HbA1c）による LSMean
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，W0：治療期開始日，WX：治療期 X 週後，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4—2　表 11.4.1.1.1－1 より引用（一部改変）

(2)　副次評価項目

1)　各評価時期における治療期開始日からの HbA1c 変化量

各評価時期における W0 からの HbA1c 変化量を表 2.7.6.7－7，その記述統計量を表 2.7.6.7－8 に示した．また，各評価時期における W0 からの HbA1c 変化量の推移を図 2.7.6.7－2 に示した.

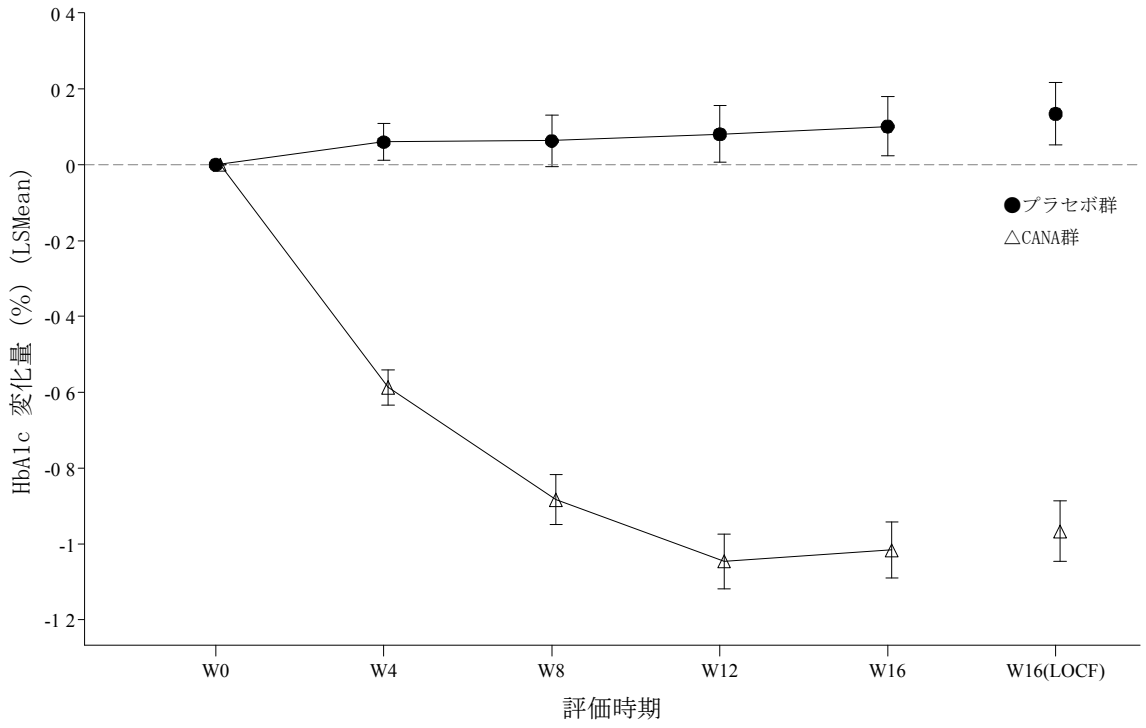
CANA 群の HbA1c は W4 から W12 まで経時的に低下し，その後 W16 まで維持した.

CANA 群はすべての評価時期においてプラセボ群に対し統計学的に有意な低下が認められた（いずれも p<0.001）.

表 2.7.6.7－7　各評価時期における治療期開始日からの HbA1c 変化量（共分散分析）（FAS）

HbA1c (%)		W0からの変化量			群間比較（W0からの変化量） プラセボ群 vs CANA群			
評価時点	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 （CANA群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の 95%信頼区間 （下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	70	0 06	0 05	–	–	–	–
	CANA群	76	-0 59	0 05	-0 65	0 07	(-0 78, -0 51)	<0 001
W8	プラセボ群	69	0 06	0 07	–	–	–	–
	CANA群	75	-0 88	0 07	-0 95	0 10	(-1 13, -0 76)	<0 001
W12	プラセボ群	69	0 08	0 08	–	–	–	–
	CANA群	74	-1 05	0 07	-1 13	0 10	(-1 33, -0 92)	<0 001
W16	プラセボ群	66	0 10	0 08	–	–	–	–
	CANA群	73	-1 02	0 07	-1 12	0 11	(-1 33, -0 91)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：W0 の HbA1c）による LSMean
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，W0：治療期開始日，WX：治療期 X 週後，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4―2　表 11.4.1.2.1―1 より引用（一部改変）



LSMean±SE
FAS : 最大の解析対象集団，LOCF : last observation carried forward，SE : 標準誤差，W0 : 治療期開始日，WX : 治療期 X 週後，CANA : カナグリフロジン

図 2.7.6.7－2　各評価時期における治療期開始日からの HbA1c 変化量の推移（共分散分析）（FAS）

5.3.5.4―2　図 11.4.1.2.1―1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－8　各評価時期における治療開始日からの HbA1c の実測値及び変化量の記述統計量（FAS）

HbA1c (%)		被験者数	測定値					W0からの変化量						
評価時点	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン平均値（SD）	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間（下限，上限）
W0	プラセボ群	70	8 85	0 84	7 2	8 80	10 3	-	-	-	-	-	-	-
	CANA群	76	8 89	0 81	7 4	8 90	10 9	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	70	8 91	0 96	6 8	8 90	11 1	8 85 (0 84)	0 06	0 40	-0 9	0 10	1 1	(-0 04, 0 16)
	CANA群	76	8 31	0 88	6 7	8 20	10 2	8 89 (0 81)	-0 59	0 41	-1 6	-0 60	0 6	(-0 68, -0 49)
W8	プラセボ群	69	8 92	1 05	6 6	8 90	11 5	8 86 (0 84)	0 06	0 56	-1 4	0 10	1 3	(-0 07, 0 20)
	CANA群	75	8 01	0 92	6 5	7 90	10 9	8 90 (0 81)	-0 88	0 58	-2 1	-0 90	1 3	(-1 02, -0 75)
W12	プラセボ群	69	8 92	1 04	6 9	8 80	11 6	8 83 (0 82)	0 09	0 63	-1 7	0 10	1 6	(-0 07, 0 24)
	CANA群	74	7 86	0 87	6 3	7 80	11 2	8 91 (0 81)	-1 05	0 62	-2 5	-1 10	1 6	(-1 19, -0 91)
W16	プラセボ群	66	8 92	1 02	6 8	8 90	11 0	8 81 (0 82)	0 11	0 64	-1 3	0 10	1 6	(-0 05, 0 27)
	CANA群	73	7 88	0 80	6 5	7 80	9 9	8 90 (0 81)	-1 02	0 66	-2 6	-1 00	0 4	(-1 18, -0 87)
W16(LOCF)	プラセボ群	70	8 99	1 11	6 8	8 95	11 5	8 85 (0 84)	0 14	0 66	-1 3	0 10	1 6	(-0 02, 0 29)
	CANA群	76	7 92	0 88	6 5	7 80	11 4	8 89 (0 81)	-0 97	0 73	-2 6	-0 90	1 8	(-1 14, -0 80)

FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，W0：治療期開始日，WX：治療期 X 週後，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4―2　14.2.8 より引用（一部改変）

2)　空腹時血糖の変化量

各評価時期における W0 からの空腹時血糖変化量を表 2.7.6.7－9，その記述統計量を表 2.7.6.7－10 に示した．また，各評価時期における W0 からの空腹時血糖変化量の推移を図 2.7.6.7－3 に示した．

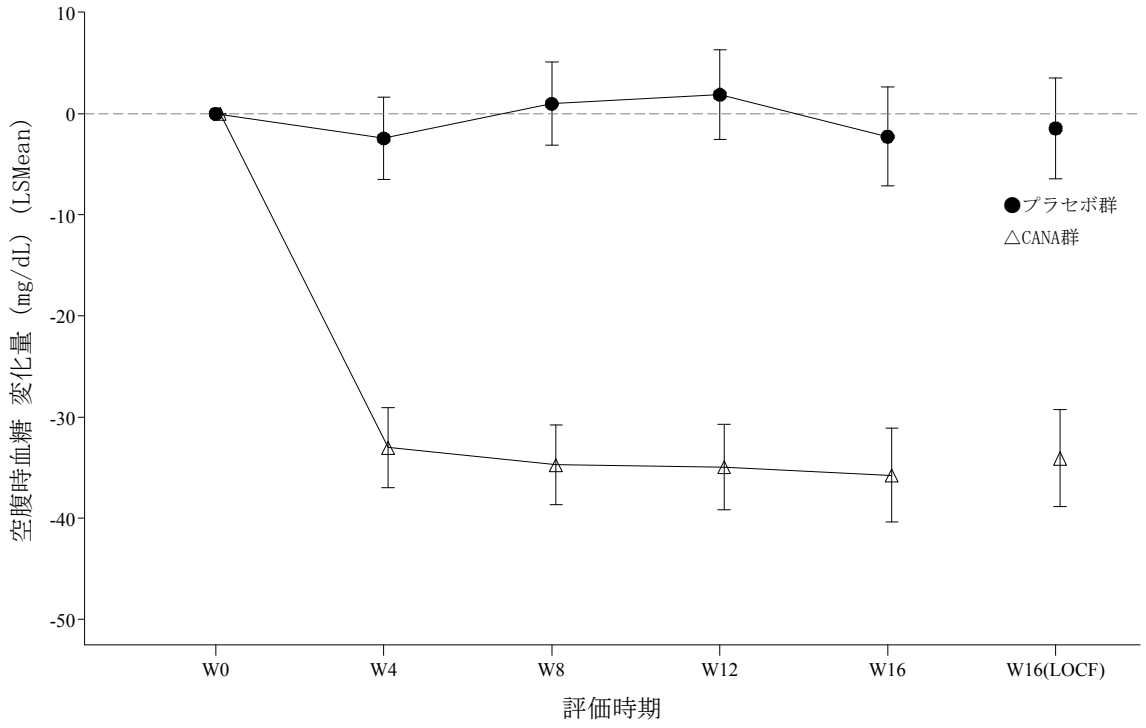
W16（LOCF）における W0 からの空腹時血糖変化量（LSMean±SE）は，プラセボ群，CANA 群でそれぞれ -1.4±5.0 mg/dL，-34.1±4.8 mg/dL であった．空腹時血糖変化量のプラセボ群との差（LSMean±SE）は -32.6±6.9 mg/dL であり，プラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（p<0.001）．

CANA 群の空腹時血糖は W4 で低下し，その後は W16 まで維持した．CANA 群は，すべての評価時期においてプラセボ群に対し統計学的に有意な低下が認められた（いずれも p<0.001）．

表 2.7.6.7－9　各評価時期における治療期開始日からの空腹時血糖変化量（共分散分析）（FAS）

空腹時血糖 (mg/dL)		W0からの変化量			群間比較（W0からの変化量） プラセボ群 vs CANA群			
評価時点	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (CANA群－プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の95%信頼区間 (下限，上限)	p値
W4	プラセボ群	70	-2 4	4 1	–	–	–	–
	CANA群	75	-33 0	3 9	-30 6	5 7	(-41 8, -19 4)	<0 001
W8	プラセボ群	67	1 0	4 1	–	–	–	–
	CANA群	74	-34 7	3 9	-35 7	5 7	(-47 0, -24 5)	<0 001
W12	プラセボ群	68	1 9	4 4	–	–	–	–
	CANA群	74	-35 0	4 2	-36 8	6 1	(-48 9, -24 8)	<0 001
W16	プラセボ群	66	-2 3	4 9	–	–	–	–
	CANA群	73	-35 8	4 6	-33 5	6 7	(-46 8, -20 1)	<0 001
W16(LOCF)	プラセボ群	70	-1 4	5 0	–	–	–	–
	CANA群	75	-34 1	4 8	-32 6	6 9	(-46 3, -18 9)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：W0 の空腹時血糖）による LSMean
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，W0：治療期開始日，WX：治療期 X 週後，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4—2　表 11.4.1.2.2—1 より引用（一部改変）



LSMean±SE

FAS : 最大の解析対象集団，SE : 標準誤差，LOCF : last observation carried forward，W0 : 治療期開始日，WX : 治療期 X 週後，CANA：カナグリフロジン

図 2.7.6.7－3　各評価時期における治療期開始日からの空腹時血糖変化量の推移（共分散分析）（FAS）

5.3.5.4―2　図 11.4.1.2.2―1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－10　各評価時期における治療開始日からの空腹時血糖の実測値，変化量の記述統計量（FAS）

空腹時血糖 (mg/dL)		被験者数	測定値					W0からの変化量						
評価時点	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン平均値 (SD)	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間 （下限，上限）
W0	プラセボ群	70	169 1	52 6	59	171 5	286	-	-	-	-	-	-	-
	CANA群	76	169 9	44 4	77	170 0	288	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	70	167 0	49 6	50	170 0	298	169 1 (52 6)	-2 1	44 2	-175	-1 5	90	(-12 6, 8 5)
	CANA群	75	137 2	34 9	78	135 0	271	170 6 (44 4)	-33 3	37 4	-122	-32 0	53	(-42 0, -24 7)
W8	プラセボ群	67	170 5	52 4	67	174 0	288	169 2 (50 6)	1 3	38 1	-157	2 0	73	(-8 0, 10 6)
	CANA群	74	135 6	34 1	65	132 5	221	170 6 (44 7)	-35 0	39 6	-154	-34 5	43	(-44 2, -25 8)
W12	プラセボ群	68	170 9	52 8	69	165 0	317	168 5 (50 7)	2 4	42 2	-133	2 5	114	(-7 8, 12 6)
	CANA群	74	135 2	34 1	70	132 5	248	170 6 (44 7)	-35 4	43 0	-144	-38 0	59	(-45 4, -25 5)
W16	プラセボ群	66	166 7	56 4	61	173 0	316	168 4 (50 3)	-1 7	46 8	-176	6 0	93	(-13 2, 9 8)
	CANA群	73	134 1	32 0	44	132 0	207	170 3 (44 9)	-36 2	47 4	-175	-36 0	64	(-47 3, -25 2)
W16(LOCF)	プラセボ群	70	168 0	58 3	61	173 5	317	169 1 (52 6)	-1 0	49 6	-176	6 0	114	(-12 9, 10 8)
	CANA群	75	136 1	34 4	44	134 0	248	170 6 (44 4)	-34 5	48 1	-175	-31 0	64	(-45 5, -23 4)

FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，SD：標準偏差，W0：治療期開始日，WX：治療期 X 週後，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4―2　14.2.11 より引用（一部改変）

(3)　体重の変化量及び変化率

各評価時期における W0 からの体重変化率を表 2.7.6.7－11，各評価時期における W0 からの体重変化率の推移を図 2.7.6.7－4 に示した．各評価時期における W0 からの体重変化量を表 2.7.6.7－12，各評価時期における W0 からの体重の実測値，変化量及び変化率の記述統計量を表 2.7.6.7－13 に示した．

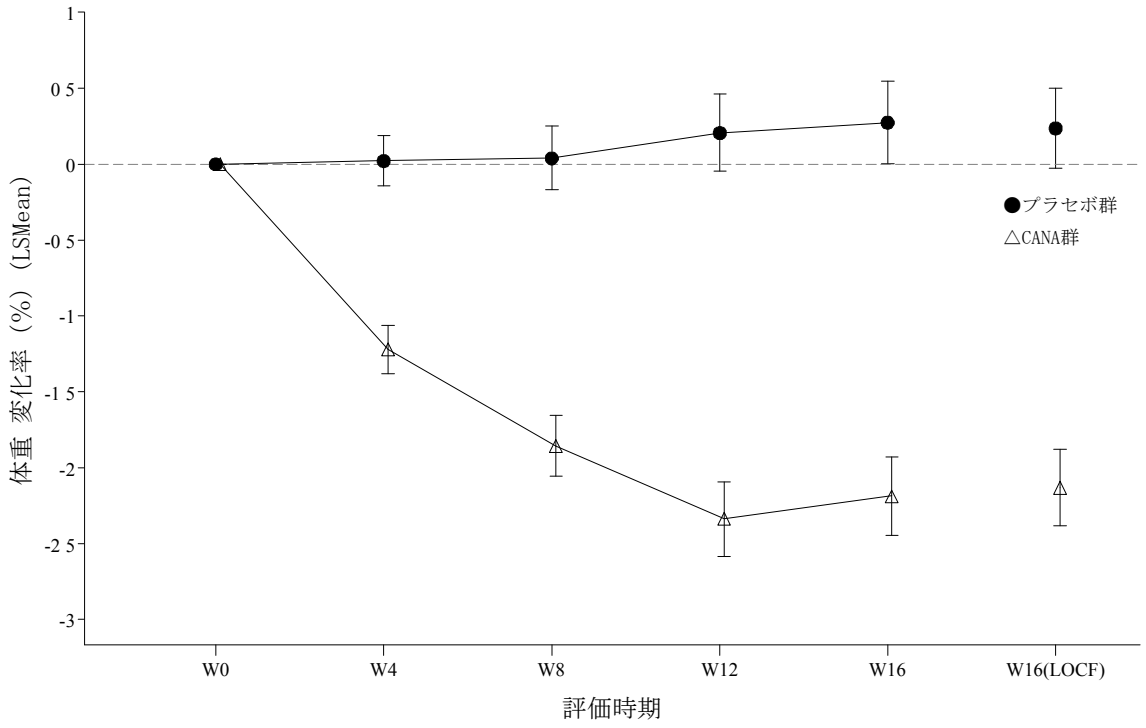
W16（LOCF）における W0 からの体重変化率（LSMean±SE）は，プラセボ群，CANA 群でそれぞれ 0.24±0.26%，-2.13±0.25%であった．体重変化率のプラセボ群との差（LSMean±SE）は -2.37±0.36%であり，プラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が認められた（p<0.001）．

CANA 群の体重は W4 から W12 まで経時的に減少し，その後 W16 まで維持した．すべての評価時期において CANA 群の W0 からの体重変化率は，プラセボ群に対し統計学的に有意な減少が認められた（いずれも p<0.001）．

表 2.7.6.7－11　各評価時期における治療期開始日からの体重変化率（共分散分析）（FAS）

体重 (kg)		W0からの変化率			群間比較　（W0からの変化率） プラセボ群 vs CANA群			
評価時点	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 （CANA群－プラセボ群）	標準誤差	LSMeanの差の 95%信頼区間 （下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	70	0 02	0 17	–	–	–	–
	CANA群	75	-1 22	0 16	-1 24	0 23	(-1 70, -0 79)	<0 001
W8	プラセボ群	68	0 04	0 21	–	–	–	–
	CANA群	74	-1 86	0 20	-1 90	0 29	(-2 47, -1 32)	<0 001
W12	プラセボ群	69	0 21	0 25	–	–	–	–
	CANA群	74	-2 34	0 25	-2 55	0 35	(-3 25, -1 85)	<0 001
W16	プラセボ群	66	0 27	0 27	–	–	–	–
	CANA群	73	-2 19	0 26	-2 46	0 37	(-3 20, -1 72)	<0 001
W16(LOCF)	プラセボ群	70	0 24	0 26	–	–	–	–
	CANA群	75	-2 13	0 25	-2 37	0 36	(-3 09, -1 65)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：W0 の体重）による LSMean
FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，　W0：治療期開始日，WX：治療期 X 週後，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4―2　表 11.4.1.2.5―1 より引用（一部改変）



LSMean±SE

FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，W0：治療期開始日，WX：治療期 X 週後，CANA：カナグリフロジン

図 2.7.6.7－4　各評価時期における治療期開始日からの体重変化率の推移（共分散分析）（FAS）

5.3.5.4―2　図 11.4.1.2.5―1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－12　各評価時期における治療期開始日からの体重変化量（共分散分析）（FAS）

体重 (kg)		W0からの変化量			群間比較　（W0からの変化量） プラセボ群 vs CANA群			
評価時点	投与群	被験者数	LSMean (a)	標準誤差	LSMeanの差 (CANA群－プラセボ群)	標準誤差	LSMeanの差の 95%信頼区間 （下限，上限）	p値
W4	プラセボ群	70	0 00	0 11	–	–	–	–
	CANA群	75	-0 87	0 11	-0 86	0 16	(-1 18, -0 55)	<0 001
W8	プラセボ群	68	0 01	0 15	–	–	–	–
	CANA群	74	-1 32	0 14	-1 33	0 21	(-1 74, -0 92)	<0 001
W12	プラセボ群	69	0 14	0 18	–	–	–	–
	CANA群	74	-1 60	0 17	-1 74	0 25	(-2 23, -1 26)	<0 001
W16	プラセボ群	66	0 18	0 19	–	–	–	–
	CANA群	73	-1 53	0 18	-1 70	0 26	(-2 22, -1 19)	<0 001
W16(LOCF)	プラセボ群	70	0 15	0 18	–	–	–	–
	CANA群	75	-1 49	0 18	-1 64	0 25	(-2 14, -1 14)	<0 001

(a) 共分散分析モデル（因子：投与群，共変量：W0 の体重）による LSMean

FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，W0：治療期開始日，WX：治療期 X 週後，CANA：カナグリフロジン

5.3.5.4―2　14.2.15 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－13　各評価時期における治療開始日からの体重の実測値，変化量及び変化率の記述統計量（FAS）

体重 (kg)		被験者数	測定値					W0からの変化量							W0からの変化率						
評価時点	投与群		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	ベースライン平均値 (SD)	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間 （下限，上限）	ベースライン平均値 (SD)	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95%信頼区間 （下限，上限）
W0	プラセボ群	70	69.68	13.13	41.3	70.60	105.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	CANA群	76	69.95	13.93	42.4	70.70	122.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
W4	プラセボ群	70	69.68	13.11	42.4	70.30	106.7	69.68 (13.13)	0.00	0.87	-2.0	-0.10	2.0	(-0.20, 0.21)	69.68 (13.13)	0.02	1.33	-3.4	-0.13	3.3	(-0.29, 0.34)
	CANA群	75	69.32	13.70	42.0	70.20	122.4	70.19 (13.86)	-0.87	1.05	-4.0	-0.80	1.6	(-1.11, -0.63)	70.19 (13.86)	-1.22	1.45	-4.8	-1.17	2.4	(-1.56, -0.89)
W8	プラセボ群	68	69.30	13.01	42.0	69.10	106.3	69.28 (12.99)	0.02	1.24	-2.7	-0.05	3.4	(-0.28, 0.32)	69.28 (12.99)	0.04	1.79	-4.4	-0.06	5.3	(-0.39, 0.48)
	CANA群	74	68.72	13.60	42.0	69.85	121.1	70.05 (13.90)	-1.32	1.25	-5.6	-1.15	2.0	(-1.62, -1.03)	70.05 (13.90)	-1.86	1.68	-6.6	-1.69	2.5	(-2.25, -1.47)
W12	プラセボ群	69	69.77	13.32	41.7	69.20	106.4	69.63 (13.22)	0.14	1.26	-2.2	0.10	5.4	(-0.16, 0.44)	69.63 (13.22)	0.21	1.82	-3.4	0.12	7.1	(-0.23, 0.64)
	CANA群	74	68.44	13.89	42.0	69.15	122.1	70.05 (13.90)	-1.61	1.63	-5.2	-1.50	2.6	(-1.98, -1.23)	70.05 (13.90)	-2.34	2.35	-7.8	-2.23	3.3	(-2.88, -1.79)
W16	プラセボ群	66	69.61	13.55	41.7	68.60	106.6	69.43 (13.47)	0.18	1.38	-2.5	0.25	5.4	(-0.16, 0.52)	69.43 (13.47)	0.28	2.04	-4.3	0.46	7.1	(-0.23, 0.78)
	CANA群	73	68.47	13.88	41.3	68.60	123.5	70.00 (13.99)	-1.53	1.64	-5.7	-1.50	2.3	(-1.91, -1.15)	70.00 (13.99)	-2.19	2.32	-8.1	-2.05	3.8	(-2.73, -1.65)
W16(LOCF)	プラセボ群	70	69.83	13.20	41.7	70.20	106.6	69.68 (13.13)	0.15	1.35	-2.5	0.20	5.4	(-0.17, 0.48)	69.68 (13.13)	0.24	2.00	-4.3	0.28	7.1	(-0.24, 0.71)
	CANA群	75	68.70	13.77	41.3	70.20	123.5	70.19 (13.86)	-1.49	1.66	-5.7	-1.50	2.3	(-1.87, -1.11)	70.19 (13.86)	-2.13	2.35	-8.1	-2.05	3.8	(-2.67, -1.59)

FAS：最大の解析対象集団，LOCF：last observation carried forward，SD：標準偏差，W0：治療期開始日，WX：治療期 X 週後，CANA：カナグリフロジン

5.3.5.4―2　14.2.16 より引用（一部改変）

2.7.6.7.2.4　安全性評価

(1)　試験薬の服用日数

観察期及び治療期における試験薬の服用日数の記述統計量（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.7－14 に示した.

プラセボ群及び CANA 群の治療期における服用日数（平均値）は，それぞれ 108.4 日及び 108.8 日であり，同程度であった.

表 2.7.6.7－14　試験薬の服用日数の記述統計量（安全性解析対象集団）

	投与群	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
観察期	―	146	27.7	1.4	24	28.0	31
治療期	プラセボ群	71	108.4	8.3	56	110.0	119
	CANA群	75	108.8	13.3	27	112.0	119

単位：日
CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4―2　14.3.1.1 より引用（一部改変）

(2)　有害事象

安全性データの要約を表 2.7.6.7－15，有害事象の内訳を表 2.7.6.7－16，副作用の内訳を表 2.7.6.7－17 に示した.

有害事象は，プラセボ群で 71 名中 46 名（64.8%）152 件，CANA 群で 75 名中 51 名（68.0%）249 件に発現した．副作用は，プラセボ群で 71 名中 16 名（22.5%）80 件，CANA 群で 75 名中 30 名（40.0%）146 件に発現した.

有害事象のうち，プラセボ群と比較して CANA 群で発現割合が 3%以上高かった SOC は，「腎および尿路障害」及び「臨床検査」であった.

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は，血中ブドウ糖減少 20 名（26.7%），低血糖症 19 名（25.3%），頻尿 4 名（5.3%），多尿 3 名（4.0%），血中ケトン体増加 3 名（4.0%）であった.

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は，血中ブドウ糖減少 15 名（20.0%），低血糖症 14 名（18.7%），頻尿 4 名（5.3%），多尿 3 名（4.0%），血中ケトン体増加 3 名（4.0%）であった．副作用の程度はいずれも軽度であった.

表 2.7.6.7－15　安全性データの要約（安全性解析対象集団）

	プラセボ群			CANA群		
	(N=71)			(N=75)		
	n (%)	件数	95%信頼区間	n (%)	件数	95%信頼区間
有害事象	46 (64.8)	152	52 5 ～ 75.8	51 (68.0)	249	56.2 ～ 78 3
副作用	16 (22.5)	80	13 5 ～ 34.0	30 (40.0)	146	28.9 ～ 52.0
重篤な有害事象	1 (1.4)	2	0.0 ～ 7.6	3 (4.0)	4	0.8 ～ 11 2
重篤な副作用	0 (0.0)	0	0.0 ～ 5.1	0 (0.0)	0	0.0 ～ 4.8
中止に至った有害事象	0 (0.0)	0	0.0 ～ 5.1	1 (1.3)	1	0.0 ～ 7.2
中止に至った副作用	0 (0.0)	0	0.0 ～ 5.1	0 (0.0)	0	0.0 ～ 4.8
死亡	0 (0.0)	0	0.0 ～ 5.1	0 (0.0)	0	0.0 ～ 4.8

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
95%信頼区間は Exact な方法を用いて算出

5.3.5.4―2　表 12.2.1―1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－16　有害事象の内訳（安全性解析対象集団）（1／3）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=71) n (%)	CANA群 (N=75) n (%)
計	46 (64.8)	51 (68.0)
感染症および寄生虫症	21 (29.6)	19 (25.3)
鼻咽頭炎	13 (18.3)	12 (16.0)
咽頭炎	3 (4.2)	1 (1.3)
結膜炎	2 (2.8)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (1.4)	2 (2.7)
インフルエンザ	1 (1.4)	1 (1.3)
感染性腸炎	1 (1.4)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (1.4)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	1 (1.3)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (1.3)
性器カンジダ症	0 (0.0)	1 (1.3)
爪囲炎	0 (0.0)	1 (1.3)
歯周炎	0 (0.0)	1 (1.3)
足部白癬	0 (0.0)	1 (1.3)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.3)
赤血球増加症	0 (0.0)	1 (1.3)
代謝および栄養障害	16 (22.5)	19 (25.3)
低血糖症	15 (21.1)	19 (25.3)
脂質異常症	1 (1.4)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (1.3)
不眠症	0 (0.0)	1 (1.3)
神経系障害	2 (2.8)	3 (4.0)
手根管症候群	1 (1.4)	0 (0.0)
頚腕症候群	1 (1.4)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (1.4)	1 (1.3)
頭痛	1 (1.4)	0 (0.0)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (1.3)
肋間神経痛	0 (0.0)	1 (1.3)

MedDRA/J version：18.0
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4―2　表 12.2.3―1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－16　有害事象の内訳（安全性解析対象集団）（2／3）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=71) n (%)	CANA群 (N=75) n (%)
眼障害	3 (4.2)	3 (4.0)
白内障	1 (1.4)	1 (1.3)
糖尿病網膜症	1 (1.4)	0 (0.0)
フォークト・小柳・原田症候群	1 (1.4)	0 (0.0)
緑内障	0 (0.0)	1 (1.3)
高眼圧症	0 (0.0)	1 (1.3)
網膜剥離	0 (0.0)	1 (1.3)
硝子体出血	0 (0.0)	1 (1.3)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.3)
動悸	0 (0.0)	1 (1.3)
血管障害	2 (2.8)	0 (0.0)
高血圧	2 (2.8)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.4)	1 (1.3)
喘息	1 (1.4)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (1.3)
胃腸障害	6 (8.5)	6 (8.0)
齲歯	2 (2.8)	0 (0.0)
腸炎	2 (2.8)	0 (0.0)
下痢	1 (1.4)	1 (1.3)
胃炎	1 (1.4)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.3)
便秘	0 (0.0)	2 (2.7)
消化不良	0 (0.0)	1 (1.3)
萎縮性胃炎	0 (0.0)	1 (1.3)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (1.3)
口内炎	0 (0.0)	1 (1.3)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.3)
アルコール性肝疾患	0 (0.0)	1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	2 (2.7)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.3)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.6)	5 (6.7)
背部痛	2 (2.8)	2 (2.7)
指炎	1 (1.4)	0 (0.0)
靭帯炎	1 (1.4)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.3)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (1.3)
変形性脊椎症	0 (0.0)	1 (1.3)
腱鞘炎	0 (0.0)	1 (1.3)
腎および尿路障害	1 (1.4)	4 (5.3)
頻尿	1 (1.4)	4 (5.3)
多尿	0 (0.0)	3 (4.0)

MedDRA/J version：18.0

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン

5.3.5.4—2　表 12.2.3—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－16　有害事象の内訳（安全性解析対象集団）（3／3）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=71) n (%)	CANA群 (N=75) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.8)	1 (1.3)
発熱	1 (1.4)	0 (0.0)
口渇	1 (1.4)	1 (1.3)
臨床検査	15 (21.1)	23 (30.7)
血中ブドウ糖減少	12 (16.9)	20 (26.7)
血中ケトン体増加	2 (2.8)	3 (4.0)
血中トリグリセリド増加	1 (1.4)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (1.3)
尿中血陽性	0 (0.0)	1 (1.3)
赤血球数増加	0 (0.0)	1 (1.3)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	3 (4.2)	1 (1.3)
足骨折	1 (1.4)	0 (0.0)
角膜損傷	1 (1.4)	0 (0.0)
熱傷	1 (1.4)	1 (1.3)

MedDRA/J version：18.0

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン

5.3.5.4―2　表 12.2.3―1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－17　副作用の内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=71) n (%)	CANA群 (N=75) n (%)
計	16 (22.5)	30 (40.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (1.3)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (1.3)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.3)
赤血球増加症	0 (0.0)	1 (1.3)
代謝および栄養障害	11 (15.5)	14 (18.7)
低血糖症	11 (15.5)	14 (18.7)
胃腸障害	0 (0.0)	2 (2.7)
便秘	0 (0.0)	2 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.3)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (1.3)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.3)
腱鞘炎	0 (0.0)	1 (1.3)
腎および尿路障害	1 (1.4)	4 (5.3)
頻尿	1 (1.4)	4 (5.3)
多尿	0 (0.0)	3 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.3)
口渇	0 (0.0)	1 (1.3)
臨床検査	7 (9.9)	18 (24.0)
血中ブドウ糖減少	6 (8.5)	15 (20.0)
血中ケトン体増加	1 (1.4)	3 (4.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (1.3)
尿中血陽性	0 (0.0)	1 (1.3)
赤血球数増加	0 (0.0)	1 (1.3)

MedDRA/J version：18.0
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4—2　表 12.2.3—2 より引用（一部改変）

程度別の有害事象を表 2.7.6.7－18，時期別の有害事象及び副作用を表 2.7.6.7－19 に示した．

有害事象の程度が高度の有害事象は，CANA 群 1 名に発現した硝子体出血，白内障の各 1 件であった．中等度の有害事象は，プラセボ群 4 名（5.6%），CANA 群 4 名（5.3%）に発現した．中等度の有害事象の内訳は，プラセボ群では手根管症候群，白内障，フォークト・小柳・原田症候群，靭帯炎，CANA 群では胃腸炎，網膜剥離，アルコール性肝疾患，背部痛であり，いずれの事象も 1 名のみに発現した．これら以外の有害事象の程度は軽度であった．

表 2.7.6.7－18　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（1／6）

System Organ Class Preferred Term	重症度	プラセボ群 (N=71) n(%)	CANA群 (N=75) n(%)
計	軽度	42 (59.2)	46 (61.3)
	中等度	4 (5.6)	4 (5.3)
	高度	0	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	軽度	21 (29.6)	18 (24.0)
	中等度	0	1 (1.3)
	高度	0	0
胃腸炎	軽度	1 (1.4)	1 (1.3)
	中等度	0	1 (1.3)
	高度	0	0
鼻咽頭炎	軽度	13 (18.3)	12 (16.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0
咽頭炎	軽度	3 (4.2)	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
インフルエンザ	軽度	1 (1.4)	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
気管支炎	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
膀胱炎	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
性器カンジダ症	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
爪囲炎	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
歯周炎	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
足部白癬	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
結膜炎	軽度	2 (2.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
感染性腸炎	軽度	1 (1.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
口腔ヘルペス	軽度	1 (1.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
血液およびリンパ系障害	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
赤血球増加症	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0

MedDRA/J version：18.0
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4―2　14.3.1.5 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－18　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（2／6）

System Organ Class Preferred Term	重症度	プラセボ群 (N=71) n(%)	CANA群 (N=75) n(%)
代謝および栄養障害	軽度	16 (22.5)	19 (25.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
低血糖症	軽度	15 (21.1)	19 (25.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
脂質異常症	軽度	1 (1.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
精神障害	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
不眠症	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
神経系障害	軽度	1 (1.4)	3 (4.0)
	中等度	1 (1.4)	0
	高度	0	0
浮動性めまい	軽度	1 (1.4)	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
坐骨神経痛	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
肋間神経痛	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
手根管症候群	軽度	0	0
	中等度	1 (1.4)	0
	高度	0	0
頚腕症候群	軽度	1 (1.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
頭痛	軽度	1 (1.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
眼障害	軽度	1 (1.4)	1 (1.3)
	中等度	2 (2.8)	1 (1.3)
	高度	0	1 (1.3)
白内障	軽度	0	0
	中等度	1 (1.4)	0
	高度	0	1 (1.3)
硝子体出血	軽度	0	0
	中等度	0	0
	高度	0	1 (1.3)
網膜剥離	軽度	0	0
	中等度	0	1 (1.3)
	高度	0	0

MedDRA/J version：18.0
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4—2　14.3.1.5 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－18　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（3／6）

System Organ Class Preferred Term		重症度	プラセボ群 (N=71) n(%)	CANA群 (N=75) n(%)
	緑内障	軽度	0	1 (1.3)
		中等度	0	0
		高度	0	0
	高眼圧症	軽度	0	1 (1.3)
		中等度	0	0
		高度	0	0
	フォークト・小柳・原田症候群	軽度	0	0
		中等度	1 (1.4)	0
		高度	0	0
	糖尿病網膜症	軽度	1 (1.4)	0
		中等度	0	0
		高度	0	0
心臓障害		軽度	0	1 (1.3)
		中等度	0	0
		高度	0	0
	動悸	軽度	0	1 (1.3)
		中等度	0	0
		高度	0	0
血管障害		軽度	2 (2.8)	0
		中等度	0	0
		高度	0	0
	高血圧	軽度	2 (2.8)	0
		中等度	0	0
		高度	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		軽度	1 (1.4)	1 (1.3)
		中等度	0	0
		高度	0	0
	上気道の炎症	軽度	0	1 (1.3)
		中等度	0	0
		高度	0	0
	喘息	軽度	1 (1.4)	0
		中等度	0	0
		高度	0	0
胃腸障害		軽度	6 (8.5)	6 (8.0)
		中等度	0	0
		高度	0	0
	便秘	軽度	0	2 (2.7)
		中等度	0	0
		高度	0	0
	下痢	軽度	1 (1.4)	1 (1.3)
		中等度	0	0
		高度	0	0
	腹部膨満	軽度	0	1 (1.3)
		中等度	0	0
		高度	0	0
	消化不良	軽度	0	1 (1.3)
		中等度	0	0
		高度	0	0
	萎縮性胃炎	軽度	0	1 (1.3)
		中等度	0	0
		高度	0	0

MedDRA/J version：18.0
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4—2　14.3.1.5 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－18　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（4／6）

System Organ Class Preferred Term	重症度	プラセボ群 (N=71) n(%)	CANA群 (N=75) n(%)
胃食道逆流性疾患	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
口内炎	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
齲歯	軽度	2 (2.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腸炎	軽度	2 (2.8)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
胃炎	軽度	1 (1.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
肝胆道系障害	軽度	0	0
	中等度	0	1 (1.3)
	高度	0	0
アルコール性肝疾患	軽度	0	0
	中等度	0	1 (1.3)
	高度	0	0
皮膚および皮下組織障害	軽度	0	2 (2.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
脂漏性皮膚炎	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
蕁麻疹	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格系および結合組織障害	軽度	3 (4.2)	4 (5.3)
	中等度	1 (1.4)	1 (1.3)
	高度	0	0
背部痛	軽度	2 (2.8)	1 (1.3)
	中等度	0	1 (1.3)
	高度	0	0
筋痙縮	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
筋骨格痛	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
変形性脊椎症	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
腱鞘炎	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
靱帯炎	軽度	0	0
	中等度	1 (1.4)	0
	高度	0	0

MedDRA/J version：18.0
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4—2　14.3.1.5 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－18　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（5／6）

System Organ Class Preferred Term	重症度	プラセボ群 (N=71) n(%)	CANA群 (N=75) n(%)
指炎	軽度	1 (1.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
腎および尿路障害	軽度	1 (1.4)	4 (5.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
頻尿	軽度	1 (1.4)	4 (5.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
多尿	軽度	0	3 (4.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	2 (2.8)	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
口渇	軽度	1 (1.4)	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
発熱	軽度	1 (1.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
臨床検査	軽度	15 (21.1)	23 (30.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中ブドウ糖減少	軽度	12 (16.9)	20 (26.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中ケトン体増加	軽度	2 (2.8)	3 (4.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中カリウム増加	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
尿中血陽性	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
赤血球数増加	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
肝酵素上昇	軽度	0	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
血中トリグリセリド増加	軽度	1 (1.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

MedDRA/J version：18.0
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4—2　14.3.1.5 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－18　程度別の有害事象（安全性解析対象集団）（6／6）

System Organ Class Preferred Term	重症度	プラセボ群 (N=71) n(%)	CANA群 (N=75) n(%)
傷害、中毒および処置合併症	軽度	3 (4.2)	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
熱傷	軽度	1 (1.4)	1 (1.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
足骨折	軽度	1 (1.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
角膜損傷	軽度	1 (1.4)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0

MedDRA/J version：18.0
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4—2　14.3.1.5 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－19　時期別の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象						副作用					
	プラセボ群			CANA群			プラセボ群			CANA群		
	(N=71)			(N=75)			(N=71)			(N=75)		
	N'	n	%	N'	n	%	N'	n	%	N'	n	%
治療期1日～治療期28日	71	20	28 2	75	28	37 3	71	8	11 3	75	16	21 3
治療期29日～治療期56日	71	20	28 2	74	32	43 2	71	8	11 3	74	16	21 6
治療期57日～治療期84日	70	19	27 1	73	21	28 8	70	7	10 0	73	15	20 5
治療期85日～治療期112日	70	20	28 6	73	24	32 9	70	8	11 4	73	12	16 4
治療期113日～	12	4	33 3	22	4	18 2	12	2	16 7	22	2	9 1

MedDRA/J version：18.0
N：安全性解析対象集団被験者数，N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，
% =n/N'×100，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4—2　14.3.1.7 より引用（一部改変）

(3)　死亡及びその他重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.7－20，重篤な有害事象発現被験者の一覧を表 2.7.6.7－21 に示した．

本試験では試験期間を通じて死亡は認められなかった．

重篤な有害事象は 4 名に発現し，プラセボ群で 1 名（1.4%）2 件，CANA 群で 3 名（4.0%）4 件であった．その内訳は，プラセボ群で白内障が 2 件，CANA 群で白内障，網膜剥離，硝子体出血，アルコール性肝疾患が各 1 件認められた．転帰は軽快又は回復であり，いずれの事象も試験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．

重篤な有害事象において，CANA 群で 2 件以上報告された有害事象はなかったが，4 件中 3 件は SOC「眼障害」であった．

表 2.7.6.7－20　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=71) n (%)	CANA群 (N=75) n (%)
計	1 (1.4)	3 (4.0)
眼障害	1 (1.4)	2 (2.7)
白内障	1 (1.4)	1 (1.3)
網膜剥離	0 (0.0)	1 (1.3)
硝子体出血	0 (0.0)	1 (1.3)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.3)
アルコール性肝疾患	0 (0.0)	1 (1.3)

MedDRA/J version：18.0
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4—2　14.3.2.1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－21　重篤な有害事象発現被験者の一覧（安全性解析対象集団）

被験者識別コード	投与群	性別	年齢※（歳）	MedDRA/J（18.0） PT	試験薬投与開始からの経過日数	持続日数	程度	重篤度	試験薬の処置	転帰	試験薬との因果関係
I0605	CANA群	男性	41	アルコール性肝疾患	43	43	中等度	重篤	投与中止	回復	合理的な可能性なし
I1007	プラセボ群	男性	40	白内障	31	14	中等度	重篤	投与継続	回復	合理的な可能性なし
				白内障	31	28	中等度	重篤	投与継続	回復	合理的な可能性なし
I3105	CANA群	女性	68	白内障	4	53	高度	重篤	投与継続	回復	合理的な可能性なし
				硝子体出血	4	53	高度	重篤	投与継続	回復	合理的な可能性なし
I3307	CANA群	男性	65	網膜剥離	86	19	中等度	重篤	投与継続	軽快	合理的な可能性なし

※同意取得時年齢
PT：基本語，CANA：カナグリフロジン
5.3.7—3 より引用（一部改変）

(4)　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.7－22 に示した．中止に至った有害事象は，CANA群で 75 名中 1 名（1.3%）1 件にアルコール性肝疾患が発現したが，プラセボ群では認められなかった．アルコール性肝疾患は重篤，中等度と判断され，試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 2.7.6.7－22　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=71) n (%)	CANA群 (N=75) n (%)
計	0 (0.0)	1 (1.3)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (1.3)
アルコール性肝疾患	0 (0.0)	1 (1.3)

MedDRA/J version：18.0
N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4—2　14.3.2.2 より引用（一部改変）

(5)　注目すべき有害事象

カナグリフロジンの薬理作用及び本試験開始までに実施された非臨床試験，臨床試験の結果から，特に注目すべき有害事象として，「低血糖」，「尿路感染症」，「外陰腟感染症」，「男性生殖器感染症」，「浸透圧利尿」，「体液量減少」，「心血管イベント」，「骨折」，「皮膚症状」，「悪性腫瘍」，「肝機能障害」，「腎機能障害」を分類して集計した．なお，注目すべき有害事象は，試験依頼者が作成した PT リストに基づいて集計した．

注目すべき有害事象のうち，「男性生殖器感染症」，「体液量減少」，「悪性腫瘍」，「心血管イベント」，「腎機能障害」に関する有害事象は，いずれの群においても認められなかった．

1)　低血糖

昏睡の症状が認められた低血糖を「低血糖昏睡」，意識消失の症状が認められた低血糖を「低血糖性意識消失」，痙攣の症状が認められた低血糖を「低血糖性痙攣」，その他の症状が認められた低血糖を「低血糖症」，無症候性低血糖を「血中ブドウ糖減少」の PT に割り当てた．また，低血糖を症候性低血糖，症候性低血糖の疑い，相対的低血糖，無症候性低血糖の 4 種に分類した．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低血糖を「重大」として集計した．なお，治療期終了後観察期に発現した低血糖は，注目すべき有害事象としての低血糖の集計から除外した．

低血糖発現割合を表 2.7.6.7－23，低血糖の種類別発現割合を表 2.7.6.7－24，インスリン製剤の種類別及び用量別の低血糖発現割合を表 2.7.6.7－25，人年あたりの低血糖発現割合を表 2.7.6.7－26，インスリン製剤の種類別の人年あたりの低血糖発現割合を表 2.7.6.7－27，インスリン製剤の種類別のインスリン減量前後の人年あたりの低血糖発現割合を表 2.7.6.7－28，インスリン製剤の種類別･投与期間別の低血糖発現割合を表 2.7.6.7－29，インスリン製剤の種類別･発現時間別の低血糖発現割合を表 2.7.6.7－30 に示した．

低血糖発現割合は，プラセボ群で 71 名中 21 名（29.6%），CANA 群で 75 名中 30 名（40.0%）であり，統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.225）．因果関係ありの低血糖発現割合は，プラセボ群で 71 名中 14 名（19.7%），CANA 群で 75 名中 23 名（30.7%）であり，統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.182）．

低血糖の内訳は，無症候性低血糖｛プラセボ群 11 名（15.5%）51 件，CANA 群 20 名（26.7%）96 件｝，症候性低血糖｛プラセボ群 13 名（18.3%）28 件，CANA 群 13 名（17.3%）73 件｝，症候性低血糖の疑い｛プラセボ群 3 名（4.2%）8 件，CANA 群 4 名（5.3%）6 件｝，相対的低血糖｛プラセボ群 2 名（2.8%）9 件，CANA 群 5 名（6.7%）5 件｝であった．CANA 群では無症候性低血糖の発現割合が最も高かった．いずれの群も重大な低血糖は認められなかった．

インスリン製剤の種類別では，混合型，持効型溶解の低血糖発現割合はプラセボ群

に比べて CANA 群で高かったが，持効型溶解＋超速効型又は速効型での発現割合は，プラセボ群と CANA 群で大きな違いはなかった．プラセボ群，CANA 群共にインスリン製剤の種類によって低血糖発現割合に差は認められなかった．

インスリン製剤の用量別の低血糖発現割合は，プラセボ群，CANA 群共にインスリン製剤 1 日投与量（種類区別せず）の平均値未満と平均値以上の間に大きな違いはなかった｛プラセボ群（平均値未満 27.5%，平均値以上 32.3%），CANA 群（平均値未満 39.5%，平均値以上 40.5%）｝．インスリン製剤の種類別及び用量別では，プラセボ群の持効型溶解＋超速効型又は速効型を除いて，プラセボ群，CANA 群共に低血糖発現割合は，インスリン製剤の 1 日投与量の平均値未満に比べて平均値以上で高かった．

人年あたりの低血糖発現割合は，プラセボ群が 4.51，CANA 群が 7.97 であり，CANA 群で高かった．

インスリン製剤の種類別の人年あたりの低血糖発現割合は，プラセボ群では混合型，持効型溶解，持効型溶解＋超速効型又は速効型の間に大きな違いはなかったが，使用している被験者が少なかった混合型＋超速効型又は速効型では人年あたりの発現割合が高かった．CANA 群では混合型に比べて持効型溶解，持効型溶解＋超速効型又は速効型の人年あたりの発現割合が高かった．

低血糖の発現状況から試験責任（分担）医師がインスリン製剤を減量した被験者の減量前後の人年あたりの低血糖発現割合は，減量前はプラセボ群が 22.31，CANA 群が 46.88 であったが，減量後はプラセボ群が 27.26，CANA 群が 24.27 であり，CANA 群の人年あたりの低血糖発現割合はインスリン製剤の減量により低下した．CANA 群では，インスリン製剤の種類にかかわらず，人年あたりの低血糖発現割合はインスリン製剤の減量により低下した．

低血糖発現時の試験薬の投与期間を治療期 1 日～7 日，治療期 8 日～14 日，治療期 15 日～28 日，治療期 29 日～56 日，治療期 57 日～84 日，治療期 85 日～112 日，治療期 113 日～として集計した低血糖発現割合は，被験者数が少なかった治療期 113 日～を除いて，いずれの投与期間でもプラセボ群に比べて CANA 群の発現割合はやや高かったが，特定の投与期間で発現割合が高くなる傾向や投与期間が長くなることにより発現割合が高くなる傾向は認められなかった．インスリン製剤の種類別においても同様であった．

低血糖の発現時間を 0 時～6 時前，6 時～12 時前，12 時～18 時前，18 時～24 時前に分類して集計した低血糖発現割合は，いずれの時間帯もプラセボ群に比べて CANA 群の発現割合はやや高く，プラセボ群，CANA 群共に 6 時～12 時前の発現割合が他の時間帯よりやや高かった．インスリン製剤の種類別でみると，CANA 群では，混合型で 12 時～18 時前，持効型溶解で 6 時～12 時前，持効型溶解＋超速効型又は速効型で 0 時～6 時前の発現割合がやや高かったが，いずれも発現件数は 6 時～12 時前で最も多く，インスリン製剤の種類による大きな違いは認められなかった．

表 2.7.6.7－23　低血糖発現割合（安全性解析対象集団）

投与群	N	低血糖			群間比較 （プラセボ群 vs CANA群）		
		n	(%)	発現率の 95%信頼区間 （下限，上限）	発現率の差 (CANA群-プラセボ群)	発現率の差の 95%信頼区間 （下限，上限）	p値
プラセボ群	71	21	(29.6)	(19.3 , 41.6)			
CANA群	75	30	(40.0)	(28.9 , 52.0)	10.4	(-6.0 , 26.3)	0.225

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
治療期終了後観察期中に発現した低血糖は集計から除外
95%CI は Exact な方法を用いて算出
5.3.5.4—2　表 12.3.3.2—1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－24　低血糖の種類別発現割合（安全性解析対象集団）

投与群	N	低血糖の発現率 (%)　－種類別－																	
		症候性低血糖			無症候性低血糖			症候性低血糖の疑い			相対的低血糖			重大な低血糖			計		
		n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数	n	(%)	件数
プラセボ群	71	13	(18 3)	28	11	(15 5)	51	3	(4 2)	8	2	(2 8)	9	0	(0 0)	0	21	(29 6)	96
CANA群	75	13	(17 3)	73	20	(26 7)	96	4	(5 3)	6	5	(6 7)	5	0	(0 0)	0	30	(40 0)	180

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
治療期終了後観察期中に発現した低血糖は集計から除外
5.3.5.4—2　表 12.3.3.2—2 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－25　インスリン製剤の種類別及び用量別の低血糖発現割合（安全性解析対象集団）

		1日投与量 平均値（単位）		プラセボ群(N=71)				CANA群(N=75)			
				N'	n	(%)	件数	N'	n	(%)	件数
インスリン製剤の1日投与量（種類区別せず）		29 7	全体	71	21	(29 6)	96	75	30	(40 0)	180
			平均値未満	40	11	(27 5)	41	38	15	(39 5)	85
			平均値以上	31	10	(32 3)	55	37	15	(40 5)	95
インスリン製剤の種類	混合型	31 1	全体	26	6	(23 1)	33	28	12	(42 9)	50
			平均値未満	16	3	(18 8)	5	14	5	(35 7)	7
			平均値以上	10	3	(30 0)	28	14	7	(50 0)	43
	中間型	-	全体	0	-	-	-	0	-	-	-
			平均値未満	0	-	-	-	0	-	-	-
			平均値以上	0	-	-	-	0	-	-	-
	持効型溶解	20 7	全体	24	5	(20 8)	29	24	8	(33 3)	64
			平均値未満	15	3	(20 0)	19	14	2	(14 3)	4
			平均値以上	9	2	(22 2)	10	10	6	(60 0)	60
	混合型＋超速効型又は速効型	16 0	全体	1	1	(100 0)	3	0	-	-	-
			平均値未満	0	-	-	-	0	-	-	-
			平均値以上	1	1	(100 0)	3	0	-	-	-
	中間型＋超速効型又は速効型	-	全体	0	-	-	-	0	-	-	-
			平均値未満	0	-	-	-	0	-	-	-
			平均値以上	0	-	-	-	0	-	-	-
	持効型溶解＋超速効型又は速効型	38 3	全体	20	9	(45 0)	31	23	10	(43 5)	66
			平均値未満	10	5	(50 0)	16	13	4	(30 8)	18
			平均値以上	10	4	(40 0)	15	10	6	(60 0)	48

N：安全性解析対象集団被験者数，N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，
% =n/N'×100，CANA：カナグリフロジン
治療期終了後観察期中に発現した低血糖は集計から除外
5.3.5.4—2　表 12.3.3.2—3 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－26　人年あたりの低血糖発現割合（安全性解析対象集団）

	低血糖	
	プラセボ群	CANA群
N	71	75
総曝露期間（人・年）	21.30	22.57
発現件数	96	180
発現件数ごとの被験者数 (発現率)		
1件	9(12.7)	12(16.0)
2件	2(2.8)	4(5.3)
3件以上	10(14.1)	14(18.7)
人年あたりの事象発生率	4.51	7.97

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
治療期終了後観察期中に発現した低血糖は集計から除外
人年あたりの事象発生率：発現件数/総曝露期間（人･年）
5.3.5.4―2　表 12.3.3.2―4 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－27　インスリン製剤の種類別の人年あたりの低血糖発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ群(N=71)						CANA群(N=75)					
	混合型 (N'=26)	中間型 (N'=0)	持効型溶解 (N'=24)	混合型＋超速効型又は速効型 (N'=1)	中間型＋超速効型又は速効型 (N'=0)	持効型溶解＋超速効型又は速効型 (N'=20)	混合型 (N'=28)	中間型 (N'=0)	持効型溶解 (N'=24)	混合型＋超速効型又は速効型 (N'=0)	中間型＋超速効型又は速効型 (N'=0)	持効型溶解＋超速効型又は速効型 (N'=23)
総曝露期間（人･年）	7.87	-	7.25	0.31	-	5.88	8.35	-	7.17	-	-	7.06
発現件数	33	-	29	3	-	31	50	-	64	-	-	66
発現件数ごとの被験者数（%）												
1件	3(11.5)	-	2(8.3)	0	-	4(20.0)	8(28.6)	-	1(4.2)	-	-	3(13.0)
2件	0	-	0	0	-	2(10.0)	2(7.1)	-	2(8.3)	-	-	0
3件以上	3(11.5)	-	3(12.5)	1(100.0)	-	3(15.0)	2(7.1)	-	5(20.8)	-	-	7(30.4)
人年あたりの事象発生率	4.19	-	4.00	9.78	-	5.28	5.99	-	8.93	-	-	9.35

N：安全性解析対象集団被験者数，N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，
% =n/N'×100，CANA：カナグリフロジン
人年あたりの事象発生率：発現件数/総曝露期間（人･年）
治療期終了後観察期中に発現した低血糖は集計から除外
5.3.5.4―2　表 12.3.3.2―5 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－28　インスリン製剤の種類別のインスリン減量前後の人年あたりの低血糖発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ群(N=3)						
	インスリン製剤の種類（種類区別せず）(N'=3)	混合型 (N'=1)	中間型 (N'=0)	持効型溶解 (N'=1)	混合型＋超速効型又は速効型 (N'=1)	中間型＋超速効型又は速効型 (N'=0)	持効型溶解＋超速効型又は速効型 (N'=0)
初回減量前							
曝露期間（人･年）	0.72	0.23	-	0.26	0.23	-	-
発現件数	16	14	-	0	2	-	-
人年あたりの事象発生率	22.31	60.88	-	0	8.70	-	-
初回減量後							
曝露期間（人･年）	0.18	0.08	-	0.03	0.08	-	-
発現件数	5	4	-	0	1	-	-
人年あたりの事象発生率	27.26	52.18	-	0	13.04	-	-

	CANA群(N=14)						
	インスリン製剤の種類（種類区別せず）(N'=14)	混合型 (N'=4)	中間型 (N'=0)	持効型溶解 (N'=5)	混合型＋超速効型又は速効型 (N'=0)	中間型＋超速効型又は速効型 (N'=0)	持効型溶解＋超速効型又は速効型 (N'=5)
初回減量前							
曝露期間（人･年）	1.54	0.42	-	0.59	-	-	0.53
発現件数	72	22	-	20	-	-	30
人年あたりの事象発生率	46.88	52.87	-	33.98	-	-	56.48
初回減量後							
曝露期間（人･年）	2.55	0.64	-	0.93	-	-	0.98
発現件数	62	17	-	18	-	-	27
人年あたりの事象発生率	24.27	26.65	-	19.28	-	-	27.47

N：安全性解析対象集団被験者数，N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数，CANA：カナグリフロジン
治療期終了後観察期中に発現した低血糖は集計から除外
治療期中にインスリンを減量した被験者を集計対象
人年あたりの事象発生率：発現件数/総曝露期間（人･年）
5.3.5.4―2　表 12.3.3.2―6 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－29　インスリン製剤の種類別･投与期間別の低血糖発現割合

（安全性解析対象集団）

		投与期間	プラセボ群(N=71)				CANA群(N=75)			
			N'	n	(%)	件数	N'	n	(%)	件数
インスリン製剤の種類（種類区別せず）		治療期1日～治療期7日	71	4	(5 6)	6	75	6	(8 0)	11
		治療期8日～治療期14日	71	7	(9 9)	8	75	8	(10 7)	15
		治療期15日～治療期28日	71	4	(5 6)	11	75	11	(14 7)	25
		治療期29日～治療期56日	71	11	(15 5)	24	74	16	(21 6)	42
		治療期57日～治療期84日	70	9	(12 9)	25	73	16	(21 9)	44
		治療期85日～治療期112日	70	10	(14 3)	18	73	16	(21 9)	43
		治療期113日～	12	3	(25 0)	4	22	0	(0 0)	0
		全体	71	21	(29 6)	96	75	30	(40 0)	180
インスリン製剤の種類	混合型	治療期1日～治療期7日	26	0	(0 0)	0	28	2	(7 1)	5
		治療期8日～治療期14日	26	2	(7 7)	3	28	2	(7 1)	2
		治療期15日～治療期28日	26	2	(7 7)	6	28	2	(7 1)	3
		治療期29日～治療期56日	26	3	(11 5)	7	28	5	(17 9)	17
		治療期57日～治療期84日	26	2	(7 7)	8	27	5	(18 5)	10
		治療期85日～治療期112日	26	3	(11 5)	7	27	6	(22 2)	13
		治療期113日～	5	1	(20 0)	2	4	0	(0 0)	0
		全体	26	6	(23 1)	33	28	12	(42 9)	50
	中間型	治療期1日～治療期7日	0	-	-	-	0	-	-	-
		治療期8日～治療期14日	0	-	-	-	0	-	-	-
		治療期15日～治療期28日	0	-	-	-	0	-	-	-
		治療期29日～治療期56日	0	-	-	-	0	-	-	-
		治療期57日～治療期84日	0	-	-	-	0	-	-	-
		治療期85日～治療期112日	0	-	-	-	0	-	-	-
		治療期113日～	0	-	-	-	0	-	-	-
		全体	0	-	-	-	0	-	-	-
	持効型溶解	治療期1日～治療期7日	24	1	(4 2)	3	24	1	(4 2)	1
		治療期8日～治療期14日	24	2	(8 3)	2	24	2	(8 3)	3
		治療期15日～治療期28日	24	1	(4 2)	1	24	3	(12 5)	7
		治療期29日～治療期56日	24	3	(12 5)	8	23	5	(21 7)	14
		治療期57日～治療期84日	24	4	(16 7)	8	23	7	(30 4)	21
		治療期85日～治療期112日	24	3	(12 5)	7	23	3	(13 0)	18
		治療期113日～	3	0	(0 0)	0	10	0	(0 0)	0
		全体	24	5	(20 8)	29	24	8	(33 3)	64
	混合型＋超速効型又は速効型	治療期1日～治療期7日	1	0	(0 0)	0	0	-	-	-
		治療期8日～治療期14日	1	0	(0 0)	0	0	-	-	-
		治療期15日～治療期28日	1	0	(0 0)	0	0	-	-	-
		治療期29日～治療期56日	1	0	(0 0)	0	0	-	-	-
		治療期57日～治療期84日	1	1	(100 0)	2	0	-	-	-
		治療期85日～治療期112日	1	1	(100 0)	1	0	-	-	-
		治療期113日～	0	-	-	-	0	-	-	-
		全体	1	1	(100 0)	3	0	-	-	-
	中間型＋超速効型又は速効型	治療期1日～治療期7日	0	-	-	-	0	-	-	-
		治療期8日～治療期14日	0	-	-	-	0	-	-	-
		治療期15日～治療期28日	0	-	-	-	0	-	-	-
		治療期29日～治療期56日	0	-	-	-	0	-	-	-
		治療期57日～治療期84日	0	-	-	-	0	-	-	-
		治療期85日～治療期112日	0	-	-	-	0	-	-	-
		治療期113日～	0	-	-	-	0	-	-	-
		全体	0	-	-	-	0	-	-	-
	持効型溶解＋超速効型又は速効型	治療期1日～治療期7日	20	3	(15 0)	3	23	3	(13 0)	5
		治療期8日～治療期14日	20	3	(15 0)	3	23	4	(17 4)	10
		治療期15日～治療期28日	20	1	(5 0)	4	23	6	(26 1)	15
		治療期29日～治療期56日	20	5	(25 0)	9	23	6	(26 1)	11
		治療期57日～治療期84日	19	2	(10 5)	7	23	4	(17 4)	13
		治療期85日～治療期112日	19	3	(15 8)	3	23	7	(30 4)	12
		治療期113日～	4	2	(50 0)	2	8	0	(0 0)	0
		全体	20	9	(45 0)	31	23	10	(43 5)	66

N：安全性解析対象集団被験者数，N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，
% =n/N'×100，CANA：カナグリフロジン
治療期終了後観察期中に発現した低血糖は集計から除外
5.3.5.4—2　表 12.3.3.2—7 より引用（一部改変）

表 2.7.6.7－30　インスリン製剤の種類別･発現時間別の低血糖発現割合

（安全性解析対象集団）

		発現時間	プラセボ群(N=71)				CANA群(N=75)			
			N'	n	(%)	件数	N'	n	(%)	件数
インスリン製剤の種類（種類区別せず）		0時から6時前	71	6	(8 5)	8	75	11	(14 7)	30
		6時から12時前	71	12	(16 9)	64	75	18	(24 0)	103
		12時から18時前	71	4	(5 6)	17	75	9	(12 0)	24
		18時から24時前	71	6	(8 5)	7	75	8	(10 7)	22
		全体	71	21	(29 6)	96	75	30	(40 0)	180
インスリン製剤の種類	混合型	0時から6時前	26	3	(11 5)	5	28	2	(7 1)	9
		6時から12時前	26	4	(15 4)	28	28	5	(17 9)	18
		12時から18時前	26	0	(0 0)	0	28	6	(21 4)	7
		18時から24時前	26	0	(0 0)	0	28	4	(14 3)	16
		全体	26	6	(23 1)	33	28	12	(42 9)	50
	中間型	0時から6時前	0	-	-	-	0	-	-	-
		6時から12時前	0	-	-	-	0	-	-	-
		12時から18時前	0	-	-	-	0	-	-	-
		18時から24時前	0	-	-	-	0	-	-	-
		全体	0	-	-	-	0	-	-	-
	持効型溶解	0時から6時前	24	1	(4 2)	1	24	2	(8 3)	11
		6時から12時前	24	4	(16 7)	28	24	8	(33 3)	52
		12時から18時前	24	0	(0 0)	0	24	1	(4 2)	1
		18時から24時前	24	0	(0 0)	0	24	0	(0 0)	0
		全体	24	5	(20 8)	29	24	8	(33 3)	64
	混合型＋超速効型又は速効型	0時から6時前	1	0	(0 0)	0	0	-	-	-
		6時から12時前	1	0	(0 0)	0	0	-	-	-
		12時から18時前	1	1	(100 0)	3	0	-	-	-
		18時から24時前	1	0	(0 0)	0	0	-	-	-
		全体	1	1	(100 0)	3	0	-	-	-
	中間型＋超速効型又は速効型	0時から6時前	0	-	-	-	0	-	-	-
		6時から12時前	0	-	-	-	0	-	-	-
		12時から18時前	0	-	-	-	0	-	-	-
		18時から24時前	0	-	-	-	0	-	-	-
		全体	0	-	-	-	0	-	-	-
	持効型溶解＋超速効型又は速効型	0時から6時前	20	2	(10 0)	2	23	7	(30 4)	10
		6時から12時前	20	4	(20 0)	8	23	5	(21 7)	33
		12時から18時前	20	3	(15 0)	14	23	2	(8 7)	16
		18時から24時前	20	6	(30 0)	7	23	4	(17 4)	6
		全体	20	9	(45 0)	31	23	10	(43 5)	66

N：安全性解析対象集団被験者数，N'：各カテゴリ別安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，
% =n/N'×100，CANA：カナグリフロジン
治療期終了後観察期中に発現した低血糖は集計から除外
5.3.5.4―2　表 12.3.3.2―8 より引用（一部改変）

2)　尿路感染症

尿路感染症の有害事象内訳を表 2.7.6.7－31 に示した．

尿路感染症の有害事象は，CANA 群で膀胱炎が 1 名（1.3%）のみ認められ，プラセボ群では発現しなかった．本事象は，試験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断されたが，軽度と判断され，試験は継続し，抗菌剤の投薬処置により回復した．

表 2.7.6.7－31　尿路感染症の有害事象内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=71)		CANA 群 (N=75)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
膀胱炎	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4—2　表 12.3.3.2—9 より引用（一部改変）

3)　外陰腟感染症

外陰腟感染症の有害事象内訳を表 2.7.6.7－32 に示した．

外陰腟感染症の有害事象は，CANA 群で性器カンジダ症が 1 名（3.2%）のみ認められ，プラセボ群では発現しなかった．本事象は，軽度であり，試験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断され，試験を継続した．W16 時点での転帰は未回復であり，継続投与試験に移行した．

表 2.7.6.7－32　外陰腟感染症の有害事象内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=22)		CANA 群 (N=31)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	0 (0.0)	0	1 (3.2)	1
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0	1 (3.2)	1
性器カンジダ症	0 (0.0)	0	1 (3.2)	1

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4—2　表 12.3.3.2—10 より引用（一部改変）

4)　浸透圧利尿

浸透圧利尿の有害事象内訳を表 2.7.6.7－33 に示した．

浸透圧利尿の有害事象発現割合は，プラセボ群 2 名（2.8%），CANA 群 4 名（5.3%）であり，プラセボ群と比較して CANA 群で高かった．浸透圧利尿に関する有害事象の内訳は，頻尿がプラセボ群 1 名（1.4%），CANA 群 4 名（5.3%），口渇がプラセボ群 1 名（1.4%），CANA 群 1 名（1.3%），多尿が CANA 群 3 名（4.0%）であった．プラセボ群の口渇（1 名）を除いて，いずれの事象も試験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．また，いずれの事象も軽度と判断され，無処置で試験を継続した．W16 時点での転帰は，未回復 4 名（プラセボ群 1 名，CANA 群 3 名），回復 2 名（プラセボ群 1 名，CANA 群 1 名）であり，プラセボ群 1 名を除いて継続投与試験

に移行した.

表 2.7.6.7－33　浸透圧利尿の有害事象内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=71)		CANA群 (N=75)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	2 (2.8)	2	4 (5.3)	8
腎および尿路障害	1 (1.4)	1	4 (5.3)	7
頻尿	1 (1.4)	1	4 (5.3)	4
多尿	0 (0.0)	0	3 (4.0)	3
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4)	1	1 (1.3)	1
口渇	1 (1.4)	1	1 (1.3)	1

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4—2　表 12.3.3.2—11 より引用（一部改変）

5)　骨折

骨折の有害事象内訳を表 2.7.6.7－34 に示した.

骨折の有害事象は，プラセボ群で足骨折が 1 名（1.4%）のみ認められ，CANA 群では発現しなかった．本事象は，軽度であり，試験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断され，試験を継続した．W16 時点での転帰は未回復であり，継続投与試験に移行した.

表 2.7.6.7－34　骨折の有害事象内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=71)		CANA群 (N=75)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0
足骨折	1 (1.4)	1	0 (0.0)	0

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4—2　表 12.3.3.2—12 より引用（一部改変）

6)　皮膚症状

皮膚症状の有害事象内訳を表 2.7.6.7－35 に示した.

皮膚症状の有害事象は，CANA 群で蕁麻疹が 1 名（1.3%），脂漏性皮膚炎が 1 名（1.3%）であり，プラセボ群では発現しなかった．いずれの事象も軽度であり，蕁麻疹は試験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．脂漏性皮膚炎はビタミン剤及び抗真菌剤の投薬処置を行い，蕁麻疹は無処置で試験を継続した．W16 時点での転帰はいずれも未回復であり，継続投与試験に移行した.

表 2.7.6.7－35　皮膚症状の有害事象内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=71)		CANA群 (N=75)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	0 (0.0)	0	2 (2.7)	2
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0	2 (2.7)	2
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
蕁麻疹	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4—2　表 12.3.3.2—13 より引用（一部改変）

7)　肝機能障害

肝機能障害の有害事象内訳を表 2.7.6.7－36 に示した．

肝機能障害の有害事象は，CANA 群で肝酵素上昇が 1 名（1.3%）のみ認められ，プラセボ群では発現しなかった．本事象は，軽度であり，試験薬との因果関係は「合理的な可能性なし」と判断された．無処置で試験を継続し，W16 時点での転帰は回復であり，継続投与試験に移行した．

表 2.7.6.7－36　肝機能障害の有害事象内訳（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=71)		CANA群 (N=75)	
	n (%)	件数	n (%)	件数
計	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
臨床検査	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1
肝酵素上昇	0 (0.0)	0	1 (1.3)	1

N：安全性解析対象集団被験者数，n：発現被験者数，% =n/N×100，CANA：カナグリフロジン
5.3.5.4—2　表 12.3.3.2—14 より引用（一部改変）

(6)　臨床検査値

赤血球数は，W4 の変化量（平均値±SD）がプラセボ群 1.1±16.5 $\times10^4/\mu L$，CANA 群 10.6±19.4 $\times10^4/\mu L$ であり，CANA 群はプラセボ群と比較して上昇し，W16 まで経時的に上昇した．W16 の変化量（平均値±SD）はプラセボ群 -0.7±19.8 $\times10^4/\mu L$，CANA 群 20.8±21.3 $\times10^4/\mu L$ であった．ヘモグロビン量は，CANA 群で W8 まで上昇し，W8 の変化量（平均値±SD）はプラセボ群 0.07±0.55 g/dL，CANA 群 0.54±0.61 g/dL であった．その後，CANA 群では W16 まで同程度で推移した．ヘマトクリット値は，CANA 群では W8 まで上昇し，W8 の変化量（平均値±SD）は，プラセボ群 0.00±1.57%，CANA 群 1.94±1.88%であった．その後，CANA 群では W16 まで同程度で推移した．

ALT は，CANA 群で W4 より経時的に低下し，W16 の変化量（平均値±SD）はプラセボ群 -0.8±9.1 U/L，CANA 群 -5.7±18.2 U/L であった．γ-GTP の W4 の変化量（平均値±SD）はプラセボ群 3.6±24.3 U/L，CANA 群 -6.0±12.8 U/L であり，CANA 群で低下した．その後，CANA 群では W16 まで同程度で推移した．その他の肝機能に関連する臨床検査値について，AST は，CANA 群で W4 より経時的に低下し，W16 の変化量（平均値±SD）

はプラセボ群 -1.2±9.1 U/L，CANA 群 -3.8±10.8 U/L であった．ALP の W4 の変化量（平均値±SD）はプラセボ群 7.0±32.4 U/L，CANA 群 -14.1±23.1 U/L であり，CANA 群で低下した．その後，CANA 群では W16 まで低下を維持した．

BUN の W4 の変化量（平均値±SD）はプラセボ群 -0.4±3.1 mg/dL，CANA 群 2.1±3.4 mg/dL であり，CANA 群で上昇した．その後，CANA 群では W16 まで上昇を維持した．

W0 の血中総ケトン体（平均値±SD）は，プラセボ群 139.76±137.71 μmol/L，CANA 群 169.43±146.36 μmol/L であった．W4 の変化量（平均値±SD）は，プラセボ群 17.75±186.31 μmol/L, CANA 群 91.43±243.90 μmol/L であり, CANA 群では W16 まで上昇が維持した．アセト酢酸及び 3-ヒドロキシ酪酸も血中総ケトン体と同様の変動を示した．血中総ケトン体が 1000 μmol/L 以上に上昇した被験者数はプラセボ群 1 名，CANA 群 3 名，3000 μmol/L 以上に上昇した被験者はいずれの群でも認められなかった．血中総ケトン体が 1000 μmol/L 以上に上昇した被験者についても倦怠感などの自覚症状は認められず，無処置で試験継続が可能であった．

有害事象として血中ケトン体増加が報告された被験者においては，ケトン体高値に随伴すると思われる倦怠感などの自覚症状発現は認められず，すべて無処置で試験継続が可能であった．W16 時点での転帰は，大部分が未回復で，継続投与試験に移行した．

血清電解質は，Mg が CANA 群で W4 より上昇し，W4 の変化量（平均値±SD）はプラセボ群 0.01±0.13 mg/dL，CANA 群 0.16±0.12 mg/dL であった．その後，CANA 群では W16 まで同程度で推移した．無機リンはプラセボ群と比較して CANA 群で上昇し，変化量は W8 でピークとなり，その後減少した．W8 の変化量（平均値±SD）はプラセボ群 -0.03±0.35 mg/dL，CANA 群 0.20±0.40 mg/dL であった．その他の電解質（Na，K，Cl，Ca）の変化にプラセボ群との大きな差は認められなかった．

尿検査（定量）において，比重は CANA 群でプラセボ群と比較してやや上昇し，pH は CANA 群でプラセボ群と比較して低下した．尿中クレアチニンは，プラセボ群と比較して CANA 群で W4 より低下し, W4 の変化量（平均値±SD）はプラセボ群 -3.702±74.246 mg/dL，CANA 群 -24.560±55.287 mg/dL であった．その後，CANA 群では W16 まで同程度で推移した．

尿中電解質は，尿中 Na が CANA 群で W4 より低下し，W4 の変化量（平均値±SD）はプラセボ群 -1.4±47.8 mEq/L，CANA 群 -24.1±46.5 mE/L であった．その後，CANA 群では W16 まで同程度で推移した．尿中 K はプラセボ群と比較して CANA 群で W4 より低下し, W4 の変化量（平均値±SD）はプラセボ群 -1.92±26.91 mEq/L, CANA 群 -8.27±28.22 mEq/L であった．その後，CANA 群では W16 まで同程度で推移した．尿中 Cl はプラセボ群と比較して CANA 群で W4 より低下し，W4 の変化量（平均値±SD）はプラセボ群 -1.9±52.5 mEq/L，CANA 群 -29.4±58.2 mEq/L であった．その後，CANA 群では W16 まで同程度で推移した. 尿中無機リンはプラセボ群と比較して CANA 群で W4 より上昇し，W4 の変化量（平均値±SD）はプラセボ群 -1.36±43.54 mg/dL，CANA 群 2.04±29.19 mg/dL であった．

尿検査（定性）において，尿ケトンはプラセボ群と比較して，CANA 群で陽性となった被験者が多く認められた．CANA 群では陽性化した被験者数は W12 に最大となり，その後減少した．

治療期中に臨床検査値の変動が有害事象として報告されたのは，プラセボ群では血中ブドウ糖減少が 12 名（16.9%），血中ケトン体増加が 2 名（2.8%），血中トリグリセリド増加が 1 名（1.4%），CANA 群では血中ブドウ糖減少が 20 名（26.7%），血中ケトン体増加が 3 名（4.0%），血中カリウム増加，尿中血陽性，赤血球数増加，肝酵素上昇が各 1 名（1.3%）であった．

このうち，プラセボ群の血中ブドウ糖減少 6 名（8.5 %），血中ケトン体増加 1 名（1.4%），CANA 群の血中ブドウ糖減少 15 名（20.0%），血中ケトン体増加 3 名（4.0%），血中カリウム増加，尿中血陽性，赤血球数増加の各 1 名（1.3%）は試験薬との因果関係は「合理的な可能性あり」と判断された．

臨床検査値の有害事象を理由とした投与中止は認められず，すべて軽度と判断された．

(7) バイタルサイン

血圧の W16 の変化量（平均値±SD）は，収縮期血圧がプラセボ群 0.20±10.14 mmHg，CANA 群 -4.25±10.20 mmHg，拡張期血圧がプラセボ群 0.00±6.33 mmHg，CANA 群 -1.74±6.90 mmHg であった．一方，脈拍数はいずれの群でも変化は認められなかった．

(8) 安静時標準 12 誘導心電図

W0 以降に新たに臨床的に意味があると判断された異常所見は認められなかった．

2.7.6.7.3　結論

(1) 有効性

食事療法・運動療法に加えてインスリン製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，カナグリフロジン 100 mg の 16 週間投与により HbA1c，空腹時血糖などの血糖コントロールに関する指標はプラセボと比較して統計学的に有意に低下した．また，合併症の危険因子である体重，HDL-C の改善も確認された．

(2) 安全性

低血糖の発現割合はプラセボ群と比較して CANA 群で高かったが，統計学的に有意な差は認められなかった．人年あたりの低血糖発現割合は，CANA 群で高かったが，インスリン製剤の減量により低血糖発現割合は低下した．外陰腟感染症及び尿路感染症は CANA 群でのみ発現したが，程度は軽度で発現割合も低かった．浸透圧利尿に関する有害事象の発現割合は CANA 群で上昇していた．また，重篤な副作用は認められなかった．カナグリフロジンの忍容性は良好であり，安全性上の大きな問題は認められなかった．

以上の結果から，インスリン製剤の併用下において，カナグリフロジンは経口血糖降下薬として有効かつ安全に使用できる薬剤であると考えられた．