CTD 第 2 部

2.5　臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
図一覧 4
略号及び用語の定義 5
2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　2型糖尿病の病態及び疫学 6
2.5.1.2　2型糖尿病の治療及び問題点 7
2.5.1.3　本配合剤の薬理学的分類及び作用機序 11
2.5.1.4　本配合剤の臨床的意義 12
2.5.1.5　臨床開発計画 17
2.5.1.5.1　本邦での臨床開発経緯と規制当局の主な助言 17
2.5.1.5.2　臨床データパッケージ 19
2.5.1.5.3　海外の開発状況 20
2.5.1.6　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 20
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 21
2.5.2.1　製剤の溶出同等性 21
2.5.2.2　生物薬剤学試験 21
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 21
2.5.4　有効性の概括評価 22
2.5.4.1　試験デザイン及び有効性評価項目 22
2.5.4.1.1　試験デザイン 22
2.5.4.1.2　有効性評価項目 23
2.5.4.2　試験対象集団 24
2.5.4.2.1　被験者の内訳 24
2.5.4.2.2　人口統計学的及びその他のベースライン値の特性 24
2.5.4.3　シタグリプチン又はイプラグリフロジンの追加投与試験の有効性（P842、P843） 25
2.5.4.3.1　HbA1c 値 25
2.5.4.3.2　空腹時血糖値 27
2.5.4.3.3　食後2時間血糖値及び食事負荷試験実施時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2hr}$ 28
2.5.4.3.4　体重 28
2.5.4.3.5　HbA1c 値（7.0%未満）達成割合 28
2.5.4.4　シタグリプチン又はイプラグリフロジン追加投与の有効性のまとめ 29
2.5.4.5　用法・用量 29

Confidential

2.5.4.6　部分集団における有効性の検討 30
2.5.4.6.1　シタグリプチン追加投与試験（P842） 30
2.5.4.6.2　イプラグリフロジン追加投与試験（P843） 30
2.5.4.7　効果の持続性に関する検討 31
2.5.4.7.1　長期併用投与試験（P849） 31
2.5.4.8　有効性のまとめ 32
2.5.5　安全性の概括評価 34
2.5.5.1　安全性評価対象試験 34
2.5.5.2　全般的な曝露状況 36
2.5.5.3　対象患者の背景 36
2.5.5.4　安全性の評価 36
2.5.5.4.1　比較的よくみられる有害事象 37
2.5.5.4.2　死亡 55
2.5.5.4.3　その他の重篤な有害事象 55
2.5.5.4.4　その他の重要な有害事象 55
2.5.5.4.5　器官別大分類別又は症候群別の有害事象 56
2.5.5.4.6　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見 61
2.5.5.4.7　特別な患者集団及び状況下における安全性 63
2.5.5.5　市販後データ 65
2.5.5.6　安全性評価のまとめ 65
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 69
2.5.6.1　臨床上のベネフィット 69
2.5.6.2　臨床上のリスク 72
2.5.6.3　臨床上のベネフィットとリスクのまとめ 75
2.5.7　参考文献 76

C Confidential

表一覧

頁

表 2.5.1-1　DPP-4阻害薬及び SGLT2阻害薬の処方状況 13
表 2.5.1-2　DPP-4阻害薬及び SGLT2阻害薬の他の経口血糖降下薬と併用時の処方状況（併用された経口血糖降下薬の薬剤クラス別） 14
表 2.5.1-3　処方された DPP-4阻害薬の内訳 14
表 2.5.1-4　処方された SGLT2阻害薬の内訳 15
表 2.5.1-5　シタグリプチンと SGLT2阻害薬併用の処方状況（成分別） 15
表 2.5.1-6　シタグリプチン1日投与量ベースの処方割合 16
表 2.5.1-7　イプラグリフロジン1日投与量ベースの処方割合 17
表 2.5.1-8　シタグリプチンとイプラグリフロジンを処方された患者に占める 1日投与量別の割合 17
表 2.5.1-9　臨床データパッケージ 19
表 2.5.5-1　安全性評価試験（P842、P843、P849、CL-0110）の概要（評価資料） 35
表 2.5.5-2　有害事象の要約（ASaT）（P842） 37
表 2.5.5-3　有害事象及び副作用の発現率（いずれかの投与群で発現率2%以上）（ASaT）（P842） 38
表 2.5.5-4　有害事象の要約（ASaT）（P843） 40
表 2.5.5-5　有害事象及び副作用の発現率（いずれかの投与群で発現率2%以上）（ASaT）（P843） 41
表 2.5.5-6　有害事象の要約（ASaT）（P849） 44
表 2.5.5-7　有害事象及び副作用の発現率（発現率2%以上）（ASaT）（P849） 45
表 2.5.5-8　発現時期別の有害事象の発現率（発現率2%以上）（ASaT）（P849） 47
表 2.5.5-9　有害事象の要約（SAF）（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110） 50
表 2.5.5-10　有害事象及び副作用の発現率　（発現率2%以上の有害事象及び副作用）（SAF）　（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110） 51
表 2.5.5-11　発現時期別の有害事象の発現率（発現率2%以上）（SAF）　（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団†）（CL-0110） 53
表 2.5.5-12　特に注目した器官別又は症候群別の有害事象（P842、P843、P849、CL-0110） 56

C Confidential

図一覧

頁

図 2.5.1-1　65歳未満の成人（妊娠例を除く）の血糖コントロール目標（HbA1c 値）.....8
図 2.5.1-2　高齢者糖尿病の血糖コントロール目標（HbA1c 値）.....9
図 2.5.1-3　病態に合わせた経口血糖降下薬の選択.....10
図 2.5.4-1　ベースラインからの HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P842）.....26
図 2.5.4-2　ベースラインからの HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P843）.....27
図 2.5.4-3　ベースラインからの HbA1c 値変化量の経時推移（%）（平均±標準誤差）（FAS）（P849）.....31

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
ADL	Activities of daily living	日常生活活動度
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASaT	All subjects as treated	治療期用治験薬を1回以上投与されたすべての被験者
AUC_{0-2hr}	Area under the concentration-time curve from 0 to 2 hours	濃度－時間曲線下面積（0から2時間）
BMI	Body mass index	体格指数
cLDA	Constrained longitudinal data analysis	制約付き経時データ解析
DPP-4	Dipeptidyl peptidase 4	ジペプチジルペプチダーゼ4
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	－
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
hr	Hour	時間
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ipra	Ipragliflozin	イプラグリフロジン
LS mean	Least-squares mean	最小二乗平均
NA	Not applicable	該当なし
PDLC	Pre-defined limits of change	事前に規定した範囲を超える変動
PT	Preferred Term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
SAF	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
SE	Standard error	標準誤差
SGLT2	Sodium-glucose co-transporter 2	Na^+/グルコース共輸送担体2
sita	Sitagliptin	シタグリプチン
SOC	System Organ Class	器官別大分類

Confidential

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

シタグリプチン／イプラグリフロジン配合剤50 mg/50 mg（以下、本配合剤）は、ジペプチジルペプチダーゼ4（以下、DPP-4）選択的阻害薬であるシタグリプチンリン酸塩水和物（以下、シタグリプチン）及びNa^+/グルコース共輸送担体2（以下、SGLT2）選択的阻害薬であるイプラグリフロジン L-プロリン（以下、イプラグリフロジン）を有効成分とし、1錠中にシタグリプチン／イプラグリフロジンとして50 mg/50 mg を含有する配合剤である。本配合剤は、「2型糖尿病　ただし、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの併用による治療が適切と判断される場合に限る。」を適応症として開発された。

シタグリプチンは、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.で合成された経口投与が可能な選択的 DPP-4阻害薬であり、1日1回投与の2型糖尿病治療薬として本邦で2009年に製造販売承認を取得した。

イプラグリフロジンは、アステラス製薬株式会社と寿製薬株式会社との共同研究により開発された経口投与が可能な選択的 SGLT2阻害薬であり、1日1回投与の2型糖尿病治療薬として、本邦で2014年に製造販売承認を取得した。

本項では、本配合剤の開発の根拠を述べる。

2.5.1.1　2型糖尿病の病態及び疫学

糖尿病の病態及び疫学

糖尿病はインスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である[資料5.4: 1]。糖尿病は、成因により主に1型（自己免疫性の作用、特発性）及び2型（インスリン分泌不足又はインスリン抵抗性増大）の2つに分類される[資料5.4: 1] [資料5.4: 14]。糖尿病の大部分を占める2型糖尿病は、複数の遺伝因子に環境因子及び加齢が加わり発症する[資料5.4: 1] [資料5.4: 14]。慢性の高血糖は、網膜症、腎症、神経障害及び動脈硬化症等の糖尿病合併症を引き起こし、糖尿病患者の生活の質（以下、QOL）を著しく低下させる[資料5.4: 1]。

全世界の成人糖尿病人口は2015年で4億1500万人（罹患率8.8%）であり、2040年には6億4200万人に達すると予測されている[資料5.4: 15]。同様に、本邦でも成人糖尿病人口は増加する傾向にある。厚生労働省の国民健康・栄養調査によると、本邦で糖尿病が強く疑われる者（20歳以上）は2002年に約740万人、2007年に約890万人、2012年に約950万人と推計され[資料5.4: 16]、年々増加の一途を辿っている。また、厚生労働省の患者調査によると、糖尿病を主な傷病として継続的に医療を受けている患者数は2008年に約237万人[資料5.4: 17]、2011年に約270万人[資料5.4: 18]、2014年に約317万人[資料5.4: 19]であった。本邦の2型糖尿病患者数は食生活の欧米化、運動不足やストレスの蔓延等、現代社会の様々な要因によって今後も増え続けることが予想される。

C Confidential

糖尿病の診断基準

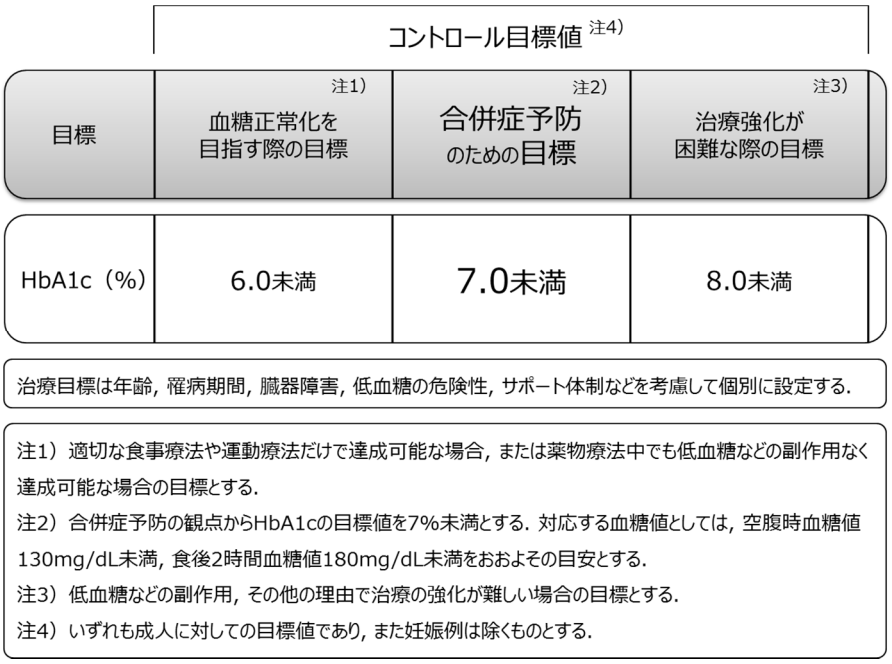
本邦の診断基準は、HbA1c 値6.5%以上、早朝空腹時血糖値126 mg/dL 以上、75 g 経口ブドウ糖負荷試験で2時間値200 mg/dL 以上、随時血糖値200 mg/dL 以上のいずれかが確認された場合を「糖尿病型」とし、別日の再検査（なるべく1ヵ月以内）で「糖尿病型」が再確認された場合に糖尿病と診断するものである（ただし、初回検査と再検査の少なくとも一方で、必ず血糖値の基準を満たすことが必要で、HbA1c のみの反復検査による診断は不可）。同日の血糖値と HbA1c 値が共に「糖尿病型」の場合、あるいは血糖値が「糖尿病型」、かつ糖尿病の典型的症状（口渇、多飲、多尿、体重減少等）又は確実な糖尿病網膜症が認められる場合は、初回検査のみで糖尿病と診断する[資料5.4: 1]。検査した血糖値や HbA1c が糖尿病型の判定基準以下であっても、過去に「糖尿病」と診断された証拠がある場合は、糖尿病として対応する[資料5.4: 14]。

2.5.1.2　　2型糖尿病の治療及び問題点

2型糖尿病の血糖コントロール目標

糖尿病治療の目標は、糖尿病合併症の発症、進展の阻止により、健康な人と変わらない QOL の維持、健康な人と変わらない寿命の確保にある[資料5.4: 1]。高血糖と細小血管合併症発症リスクとの関連性は十分に確立されており[資料5.4: 20]、Diabetes Control and Complications Trial（DCCT）[資料5.4: 21]、United Kingdom Prospective Diabetes Study（UKPDS）[資料5.4: 22]及び Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation（ADVANCE）[資料5.4: 23]の試験結果から、HbA1c 値7.0%未満を目標とした治療により、2型糖尿病患者の細小血管合併症の発症率が低下することが示されている。そのため、本邦では、合併症予防の観点から HbA1c の目標値を7.0%未満とするが、低血糖等の副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合は8.0%未満、適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合又は薬物療法中でも低血糖等の副作用なく達成可能な場合の目標を6.0%未満とすることとされている[図2.5.1-1] [資料5.4: 1]。また、治療目標は、年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性及びサポート体制等を考慮して、個別に設定することが推奨されている[資料5.4: 1]。

Confidential



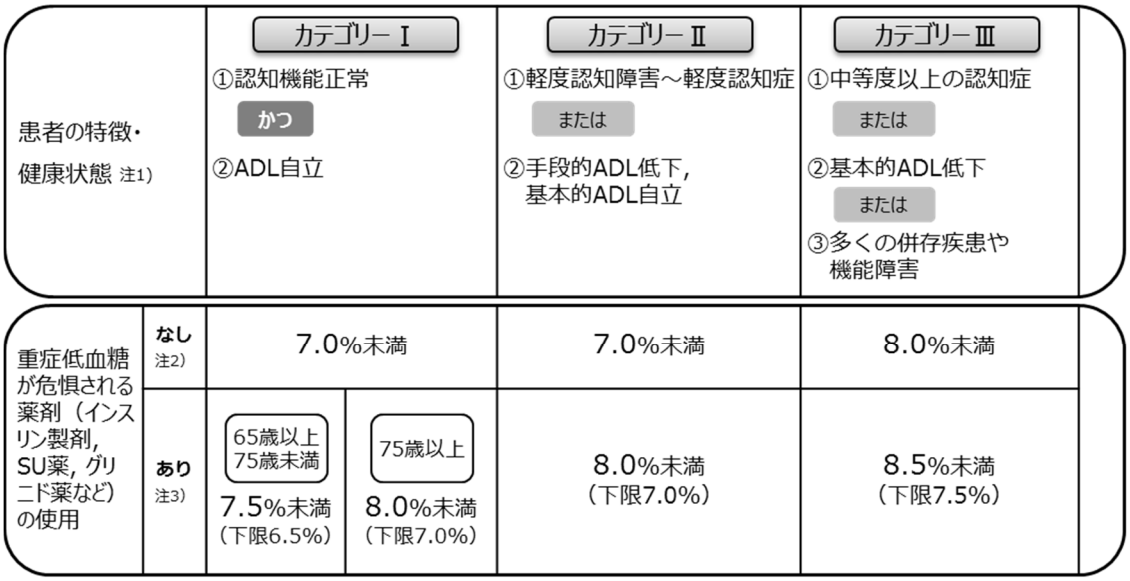
糖尿病治療ガイド2016-2017（p27　図7より改変）[資料5.4: 1]

図 2.5.1-1　　65 歳未満の成人（妊娠例を除く）の血糖コントロール目標（HbA1c 値）

近年、超高齢化社会を迎え、高齢者糖尿病は増加の一途を辿っている。高齢者糖尿病では心身機能の個人差が著しいことに加え、重症低血糖を来しやすいという問題点が存在する。重症低血糖は、認知機能の障害や心血管イベントのリスクともなり得る。このような現状を背景に、2015年4月に「高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会」が設置され、高齢者糖尿病の血糖コントロール目標が定められた[図 2.5.1-2] [資料5.4: 1]。

高齢者糖尿病においても、65歳未満の成人と同様に、合併症予防のための目標は7.0%未満である。また、適切な食事療法や運動療法だけで達成が可能な場合や、薬物療法の副作用なく達成が可能な場合には6.0%未満とする。ただし、中等度以上の認知症、基本的日常生活活動度（Activities of daily living ; ADL）低下又は多くの併存疾患や機能障害などで、治療の強化が難しい場合は8.0%未満に緩めた。さらに、加齢に伴って重症低血糖の危険性が高くなることに十分注意する必要があることから、重症低血糖が危惧される薬剤を使用する場合は、目標上限値の緩和に加え、目標下限値を設定し、より安全な治療を行うこととされている。なお、重症低血糖が危惧される薬剤を使用する場合でも、65歳未満からこれらの薬剤を用いて治療中であり、かつ血糖コントロール状態が図の目標や下限を下回る場合には、基本的に現状を維持するが、重症低血糖に十分注意する必要がある。

Confidential



治療目標は，年齢，罹病期間，低血糖の危険性，サポート体制などに加え，高齢者では認知機能や基本的ADL，手段的ADL，併存疾患なども考慮して個別に設定する．ただし，加齢に伴って重症低血糖の危険性が高くなることに十分注意する．

注1）認知機能や基本的ADL（着衣，移動，入浴，トイレの使用など），手段的ADL（IADL：買い物，食事の準備，服薬管理，金銭管理など）の評価に関しては，日本老年医学会のホームページ（http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/）を参照する．エンドオブライフの状態では，著しい高血糖を防止し，それに伴う脱水や急性合併症を予防する治療を優先する．
注2）高齢者糖尿病においても，合併症予防のための目標は7.0%未満である．ただし，適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合，または薬物療法の副作用なく達成可能な場合の目標を6.0%未満，治療の強化が難しい場合の目標を8.0%未満とする．下限を設けない．カテゴリーⅢに該当する状態で，多剤併用による有害作用が懸念される場合や，重篤な併存疾患を有し，社会的サポートが乏しい場合などには，8.5%未満を目標とすることも許容される．
注3）糖尿病罹病期間も考慮し，合併症発症・進展阻止が優先される場合には，重症低血糖を予防する対策を講じつつ，個々の高齢者ごとに個別の目標や下限を設定してもよい．65歳未満からこれらの薬剤を用いて治療中であり，かつ血糖コントロール状態が図の目標や下限を下回る場合には，基本的に現状を維持するが，重症低血糖に十分注意する．グリニド薬は，種類・使用量・血糖値等を勘案し，重症低血糖が危惧されない薬剤に分類される場合もある．

【重要な注意事項】糖尿病治療薬の使用にあたっては，日本老年医学界編「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」を参照すること．薬剤使用時には多剤併用を避け，副作用の出現に十分に注意する．

糖尿病治療ガイド2016-2017（p98　図16より改変）[資料5.4: 1]

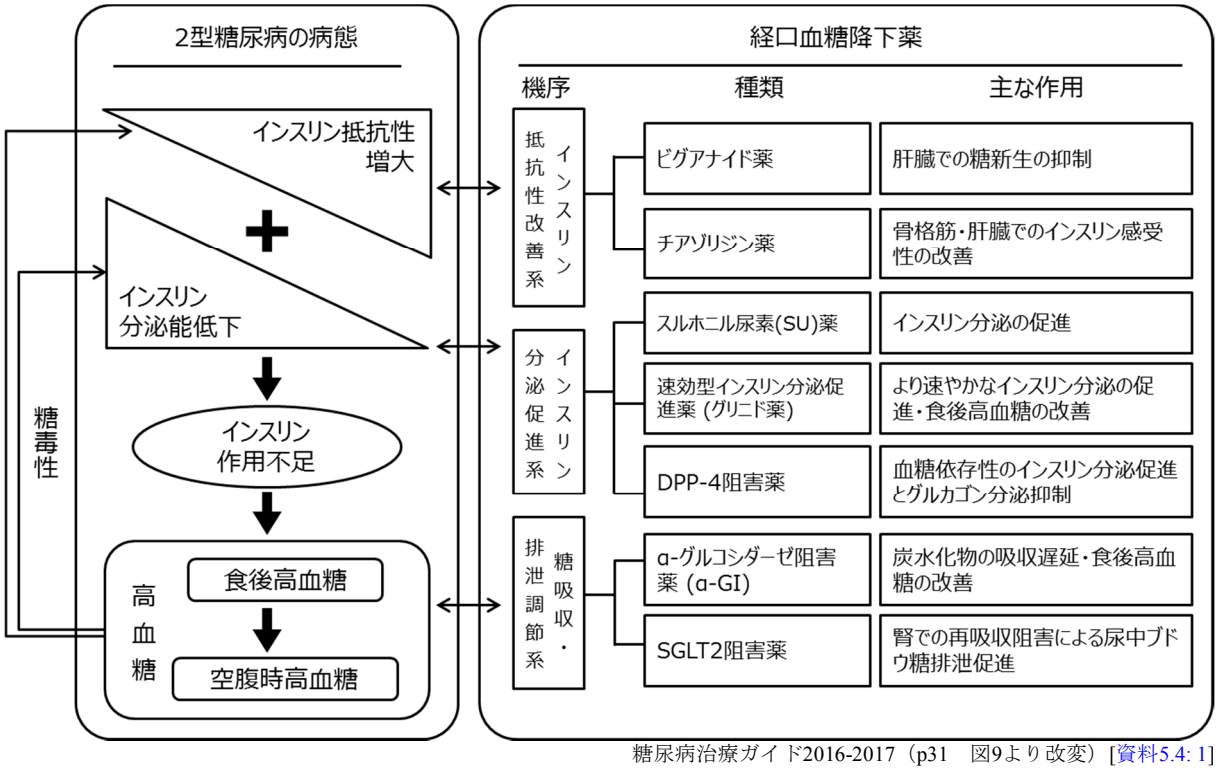
図 2.5.1-2　　高齢者糖尿病の血糖コントロール目標（HbA1c 値）

Confidential

2型糖尿病の治療

本邦における2型糖尿病治療は、食事・運動療法及び患者指導による生活習慣の改善が基本であり、十分な食事・運動療法を2～3ヵ月程度続けても目標の血糖値を達成できない場合に個々の患者に応じた薬物療法が開始される[資料5.4: 1]。薬物療法の選択に当たっては、代謝異常の程度のみならず、年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、肝・腎機能、並びにインスリン分泌能やインスリン抵抗性の程度を評価して、経口血糖降下薬かインスリン製剤かGlucagon-like peptide-1（以下、GLP-1）受容体作動薬か、さらにはどの種類の経口血糖降下薬を使用するかを決定する。1種類の経口血糖降下薬によって良好な血糖コントロールが得られない場合は、作用機序の異なった薬を併用する[図 2.5.1-3] [資料5.4: 1]。

また、糖尿病患者は多くの場合、肥満、高血圧、脂質代謝異常を伴うが、血液凝固線溶系の異常を伴うことも知られている。大血管及び細小血管合併症の発症・進展予防には血糖コントロールのみならず、体重、血圧、血中脂質の改善や、禁煙、節酒、適度の運動など生活習慣の是正が重要である[資料5.4: 1]。



糖尿病治療ガイド2016-2017（p31　図9より改変）[資料5.4: 1]

図 2.5.1-3　　病態に合わせた経口血糖降下薬の選択

Confidential

治療の問題点

血糖コントロールが十分でない2型糖尿病患者は多く、一般社団法人　糖尿病データマネジメント研究会による2015年度のデータでは、合併症予防のための血糖コントロール目標である HbA1c 値7.0%未満に達していない患者の割合が全体の4割を超えていた[資料5.4: 2]。2型糖尿病患者の血糖コントロール目標を達成する上で、血糖降下薬に対する低いアドヒアランスは重要な障害となっている[資料5.4: 3] [資料5.4: 4] [資料5.4: 5]。2型糖尿病治療において、患者が多く訴えるアドヒアランス低下の要因として、低血糖、体重増加、消化器症状等の経口血糖降下薬の副作用が知られている[資料5.4: 6] [資料5.4: 7] [資料5.4: 8]。また、服薬錠数の多さ（複数の併用治療）及び服薬回数の多さも、経口血糖降下薬に対するアドヒアランスを大きく低下させる要因である[資料5.4: 9] [資料5.4: 10] [資料5.4: 11] [資料5.4: 12] [資料5.4: 13] [資料5.4: 25] [資料5.4: 26] [資料5.4: 27] [資料5.4: 28] [資料5.4: 30]。複数の海外試験で、糖尿病治療のために複数の薬剤が処方された場合、アドヒアランスが低下するとの報告があるが、複数の血糖降下薬を服用中の2型糖尿病患者では、単剤併用中の患者に比べて配合剤使用中の患者の方がアドヒアランスが高い傾向にあり、単剤治療に新たな治療を追加する場合でも、単剤を併用した場合に比べて配合剤を使用した方が、アドヒアランスが高いことが報告されている[資料5.4: 24] [資料5.4: 29] [資料5.4: 31] [資料5.4: 32] [資料5.4: 33]。

したがって、複数の薬剤を併用する際には低血糖、体重増加、消化器症状等の副作用のリスクが低い薬剤同士の組合せにすること、また、服薬錠数の減る配合剤を服用することは、アドヒアランス向上のためには効果的な選択肢となる。

2.5.1.3　　本配合剤の薬理学的分類及び作用機序

本配合剤は、シタグリプチン及びイプラグリフロジンを有効成分とする配合剤である。

シタグリプチンは、DPP-4を阻害することにより、DPP-4により速やかに不活化される GLP-1、Glucose-dependent insulinotropic polypeptide（GIP）などのインクレチンペプチドの不活化を抑制する。そのため、シタグリプチンは活性型インクレチンの濃度を増やすことで、インクレチンのグルコース依存的なインスリン分泌促進作用並びにグルカゴン分泌抑制作用を増強し、血糖降下作用を発揮する。シタグリプチン投与により体重増加はみられず、単独使用では低血糖を来す可能性は低い。

イプラグリフロジンは、腎近位尿細管に発現する SGLT2を阻害し、グルコースの再吸収を阻害することにより血液中の過剰なグルコースを体外に排出することで、インスリン作用に依存することなく血糖降下作用を発揮する。イプラグリフロジン投与により体重減少が期待され、単独使用では低血糖を来す可能性は低い。

C Confidential

2.5.1.4　　本配合剤の臨床的意義

本配合剤の臨床的意義を、1）配合意義の科学的合理性、2）臨床的意義、3）医療用配合剤の承認要件への該当性、4）配合量の妥当性の観点から、以下に述べる。

1)　配合意義の科学的合理性

DPP-4阻害薬と SGLT2阻害薬は異なる作用機序を有することから、併用により相加的な血糖降下作用をもたらすことが期待される。特に、肥満を伴う2型糖尿病患者では、脂質異常や高血圧を伴いやすく大血管障害のリスクが高いが、両剤を併用することで強力な血糖降下作用が得られるとともに、体重増加のリスクが軽減されることが期待されるため、有用な併用治療であると考えられる。また、安全性の観点からも、両剤の作用機序及び単剤での特徴から考えて、その他の糖尿病治療薬で一般的によく知られている低血糖、体重増加、消化器症状等の発現リスクはいずれも低いと考えられる。実際に、スーグラ®錠（イプラグリフロジン）の製造販売承認申請時に評価された DPP-4阻害薬との長期併用投与試験（CL-0110）では、DPP-4阻害薬（シタグリプチン投与88例を含む）にイプラグリフロジンを52週間追加投与した際、上記の特徴を裏付ける試験成績が得られた[2.7.6.4.2 項]。

2)　臨床的意義

以下に述べるように、本配合剤は（1）併用療法と比べて1日あたりの服薬錠数を減らすことにより、患者の利便性を向上させ、アドヒアランス及び血糖コントロールの改善に資することが期待されること、(2）シタグリプチンとイプラグリフロジンは臨床現場で汎用されている薬剤であり、両剤の併用療法も治療選択肢の1つとして受け入れられていることから、臨床的に意義があると考えられる。

(1)　併用療法と比べて1日あたりの服薬錠数を減らすことにより、患者の利便性を向上させ、アドヒアランス及び血糖コントロールの改善に資することが期待される

シタグリプチン50 mg 1日1回又はイプラグリフロジン50 mg 1日1回の単剤の治療により効果不十分な場合に、本配合剤1日1回1錠に切り替えることで、1日あたりの錠数を増やすことなく、さらなる血糖降下作用が期待される。また、既にシタグリプチン50 mg 1日1回及びイプラグリフロジン50 mg 1日1回を併用し状態が安定している場合には、本配合剤1日1回1錠に切り替えることで、1日あたりの錠数が減少する。

本配合剤により患者の利便性が向上し、アドヒアランス改善に資することで、血糖コントロールの維持・改善が期待される[資料5.4: 24] [資料5.4: 31] [資料5.4: 32] [資料5.4: 33]。

C Confidential

(2)　シタグリプチンとイプラグリフロジンは、臨床現場で汎用されている薬剤であり、両剤の併用療法も治療選択肢の1つとして受け入れられている

2016年1月～12月の[redacted] 以下 [redacted]）に基づき、以下のとおり、臨床現場での使用実態を検討した。DPP-4阻害薬及び SGLT2阻害薬の処方状況を[表 2.5.1-1]に示す。

DPP-4阻害薬は現在最も汎用されている薬剤であり、経口血糖降下薬を処方された患者の[redacted]%が DPP-4阻害薬を処方されていた。SGLT2阻害薬の処方は全体の[redacted]%であった。DPP-4阻害薬又は SGLT2阻害薬を処方された患者の多くは他の経口血糖降下薬と併用で処方されていた（それぞれ[redacted]%及び[redacted]%）。

表 2.5.1-1　　DPP-4 阻害薬及び SGLT2 阻害薬の処方状況

[redacted]

DPP-4阻害薬及び SGLT2阻害薬の他の経口血糖降下薬と併用時の処方状況を、併用されている経口血糖降下薬の薬剤クラス別に[表 2.5.1-2]に示す。

DPP-4阻害薬と併用されている経口血糖降下薬として最も多いのはビグアナイド薬[redacted]%及びスルホニルウレア薬[redacted]%であり、SGLT2阻害薬は[redacted]%であった。SGLT2阻害薬と併用されている経口血糖降下薬として最も多いのは DPP-4阻害薬[redacted]%であり、次いでビグアナイド薬[redacted]%、スルホニルウレア薬[redacted]%であった。

Confidential

表 2.5.1-2　　DPP-4 阻害薬及び SGLT2 阻害薬の他の経口血糖降下薬と併用時の処方状況
（併用された経口血糖降下薬の薬剤クラス別）



DPP-4阻害薬及び SGLT2阻害薬の成分別の処方割合をそれぞれ[表 2.5.1-3]及び[表 2.5.1-4]に示す。

DPP-4阻害薬の上位[redacted]成分はシタグリプチン[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%であった。SGLT2阻害薬の上位[redacted]成分はイプラグリフロジン[redacted]%、[redacted]% [redacted]%であった。なお、シタグリプチンとの併用において、SGLT2阻害薬の中でイプラグリフロジンが最も多く[redacted]%であった[表 2.5.1-5]。

表 2.5.1-3　　処方された DPP-4 阻害薬の内訳



Confidential

表 2.5.1-4　　処方された SGLT2 阻害薬の内訳

[redacted]

表 2.5.1-5　　シタグリプチンと SGLT2 阻害薬併用の処方状況（成分別）

[redacted]

[redacted]によると、経口血糖降下薬の市場は2016年1月～12月の間で[redacted]患者人日であった（Copyright © [redacted]）。また、[redacted]によると、同期間の1人あたりの経口血糖降下薬の平均服用薬剤数は[redacted]剤であった（Copyright © [redacted]）。これを基に、1人あたりの1年間の平均服用日数を300日と仮定して算出すると、経口血糖降下薬を服用中の患者数は全国で約[redacted]万人と推計され、DPP-4阻害薬を服用中の患者数は約[redacted]万人、SGLT2阻害薬を服用中の患者数は約[redacted]万人、DPP-4阻害薬と SGLT2阻害薬を併用中の患者数は約[redacted]万人と推計される。これらは、DPP-4阻害薬と SGLT2阻害薬の組合せの治療ニーズが相当数あることを裏付けている。さらに SGLT2阻害薬に関しては、実臨床での有用なエビデンスが集積されつつあり、今後 DPP-4阻害薬との併用治療も含めて、使用が増加することが予想される。

シタグリプチンとイプラグリフロジンはそれぞれ DPP-4阻害薬と SGLT2阻害薬の中で最も汎用される薬剤であり、この薬剤クラスの併用の組合せとしても最も多いと考えられる。実際に、シタグリプチンと併用されている SGLT2阻害薬はイプラグリフロジンが最も多かった。

以上、臨床現場での使用実態から、DPP-4阻害薬であるシタグリプチンと SGLT2阻害薬であるイプラグリフロジンを組み合わせた本配合剤を新たな2型糖尿病治療の選択肢の1つ

Confidential

として医療現場に提供することに臨床的意義があると考えられる。

3)　医療用配合剤の承認要件への該当性

本邦では、2014年11月21日付　医薬食品局審査管理課長通知「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」において、新医療用配合剤の承認事由として「①輸液等用時調製が困難なもの、②副作用（毒性）軽減又は相乗効果があるもの、③患者の利便性の向上に明らかに資するもの、④その他配合意義に科学的合理性が認められるもの」と記載されている。

1）で述べたように、シタグリプチン及びイプラグリフロジンは、相補的な作用機序を持ち、国内の併用試験で、有害事象の発現率を増加させることなく血糖降下作用の上乗せ効果を発揮することが確認されたことから、本配合剤は配合意義に科学的合理性があり承認要件の④を満たすと考える。さらに、2）で述べたように、本配合剤は併用療法と比べて1日あたりの服薬錠数を減らすことにより、患者の利便性を向上させ、アドヒアランス及び血糖コントロールの改善に資することが期待されることから、承認要件の③についても満たすと考える。

4)　配合量の妥当性

配合量は、各単剤の1日投与量及び実臨床での併用状況を鑑み設定した。シタグリプチンは通常50 mg 1日1回投与であり、効果不十分な場合は、100 mg 1日1回まで増量することができる。シタグリプチン1日投与量ベースの処方割合[表 2.5.1-6]によると、シタグリプチン50 mg/日の処方割合が[redacted]%と最も多くを占めた。また、イプラグリフロジンは通常50 mg 1日1回投与であり、効果不十分な場合は、100 mg 1日1回まで増量することができる。イプラグリフロジンの処方割合[表 2.5.1-7]によると、イプラグリフロジン50 mg/日の処方割合が[redacted]%と最も多くを占めた。さらに、シタグリプチンとイプラグリフロジンを処方された患者に占める1日投与量別の割合[表 2.5.1-8]によると、1日投与量の組合せとしてシタグリプチン50 mg/日とイプラグリフロジン50 mg/日の組合せが全体の[redacted]%と最も多くを占めた。

表 2.5.1-6　　シタグリプチン 1 日投与量ベースの処方割合

[redacted]

Confidential

表 2.5.1-7　　イプラグリフロジン 1 日投与量ベースの処方割合

[redacted]

表 2.5.1-8　　シタグリプチンとイプラグリフロジンを処方された患者に占める 1 日投与量別の割合

[redacted]

2.5.1.5　　臨床開発計画

本邦での本配合剤の開発は、MSD 株式会社とアステラス製薬株式会社が共同で行っている。

2.5.1.5.1　　本邦での臨床開発経緯と規制当局の主な助言

本配合剤の本邦での臨床開発にあたり、医薬品医療機器総合機構相談（[redacted]：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に対面で実施）を実施し、当局の助言を求めた[1.13.2.1 項]。主な助言を以下に示す。

- [redacted]
  単剤同士の併用実績に関する使用実態やその時点における併用療法の妥当性も踏まえて説明する必要があることに留意すること。
- [redacted]。

Confidential

- [redacted]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被験者数と投与期間について」（平成7年5月24日付薬審第592号、以下「ICH E1ガイドライン」という。）を踏まえて、長期投与例数を集積できるよう計画する必要があると考える。なお、[redacted]
- [redacted]、ICH E1ガイドラインに従い、[redacted]
- SGLT2阻害薬は特に投与初期に脱水傾向となることから、被験者の安全性に十分配慮して、試験を実施する必要があると考える。

以上の助言を踏まえ、以下の対応を行った。

- [redacted]
- シタグリプチン投与中の被験者にイプラグリフロジンを追加投与するデザインである P843及び P849試験では、安全性に配慮するため、臨床検査項目として電解質を追加し、イプラグリフロジンの投与初期における注意喚起を治験実施計画書に記載した。
- [redacted]
- [redacted]

Confidential

2.5.1.5.2　　臨床データパッケージ

本製造販売承認申請の臨床データパッケージを[表 2.5.1-9]に示す。

表 2.5.1-9　　臨床データパッケージ

種類	相	対象者（地域）	試験略名	試験デザイン	用量／投与期間	番号
評価資料	I	日本人健康被験者（国内）	生物学的同等性試験	無作為化、非盲検、2期クロスオーバー、単独施設	シタグリプチン／イプラグリフロジン配合剤50 mg/50 mg、経口、空腹時単回投与 シタグリプチン錠50 mg及びイプラグリフロジン錠50 mg、経口、空腹時単回併用投与	P855
		日本人健康被験者（国内）	食事の影響試験	無作為化、非盲検、2期クロスオーバー、単独施設	シタグリプチン／イプラグリフロジン配合剤50 mg/50 mg、経口、食後及び空腹時単回投与	P860
	Ⅲ	日本人2型糖尿病患者（国内）	シタグリプチン追加投与試験	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	シタグリプチン50 mg 1日1回又はプラセボ、経口（二重盲検） イプラグリフロジン50 mg 1日1回、経口（非盲検） 24週間併用投与	P842
			イプラグリフロジン追加投与試験	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	イプラグリフロジン50 mg 1日1回又はプラセボ、経口（二重盲検） シタグリプチン50 mg 1日1回、経口（非盲検） 24週間併用投与	P843
			長期併用投与試験	非盲検、非対照	イプラグリフロジン50 mg 1日1回、経口（非盲検） シタグリプチン50 mg 1日1回、経口（非盲検） 52週間併用投与	P849
			長期併用投与試験	非盲検、非対照	イプラグリフロジン50 mg 1日1回、経口（非盲検）（投与20週以降、100 mg に増量可） DPP-4阻害薬、経口（非盲検） 52週間併用投与	CL-0110

臨床データパッケージには、2つの国内第Ⅰ相試験（P855、P860）及び4つの国内第Ⅲ相試験（P842、P843、P849、CL-0110）を評価資料として含めた。以下に試験の概要を示す。

生物学的同等性試験（P855）

日本人健康成人男性にシタグリプチン／イプラグリフロジン50 mg/50 mg 配合錠又は併用によりシタグリプチン50 mg 錠及びイプラグリフロジン50 mg 錠を空腹時に単回経口投与した際の相対的バイオアベイラビリティを評価するため、無作為化、非盲検、2期クロスオーバー、単回投与試験を実施した。

Confidential

食事の影響試験（P860）

日本人健康成人男性にシタグリプチン／イプラグリフロジン50 mg/50 mg 配合錠1錠を単回経口投与したときのシタグリプチン及びイプラグリフロジンの薬物動態パラメータに及ぼす標準高脂肪食の影響を評価するため、無作為化、非盲検、2期クロスオーバー、単回投与試験を実施した。

シタグリプチン追加投与試験（P842）

イプラグリフロジン50 mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者にシタグリプチン50 mg 1日1回を24週間追加投与した際の安全性及び有効性を検証するため、国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。

イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

シタグリプチン50 mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者にイプラグリフロジン50 mg 1日1回を24週間追加投与した際の安全性及び有効性を検証するため、国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。

長期併用投与試験（P849）

シタグリプチン50 mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者にイプラグリフロジン50 mg 1日1回を52週間追加投与した際の長期安全性を評価するため、国内第Ⅲ相非盲検非対照長期投与試験を実施した。

長期併用投与試験（CL-0110）

DPP-4阻害薬単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者にイプラグリフロジン50 mg（増量時：100 mg）1日1回を52週間追加投与した際の長期安全性を評価するため、国内第Ⅲ相非盲検非対照長期投与試験を実施した。

なお、CL-0110試験は、スーグラ®錠の製造販売承認申請時に提出し評価されている。本配合剤の製造販売承認申請においては、評価資料として位置付け、DPP-4阻害薬としてシタグリプチンを併用した部分集団の安全性を評価した。

2.5.1.5.3　海外の開発状況

2017年12月現在、海外では本配合剤の開発は実施及び計画されていない。

2.5.1.6　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

本配合剤の承認申請に関わるすべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、本邦の規制要件及びGCPを遵守して実施した。

C Confidential

2.5.2　　生物薬剤学に関する概括評価

開発した本配合剤（市販予定製剤）の生物薬剤学的な評価として、製剤の溶出挙動、各有効成分の単剤（本邦市販製剤と同一処方製剤）併用との生物学的同等性、本配合剤（市販予定製剤）の薬物動態に対する食事の影響を検討した。これらの概要を[2.7.1 項]に示す。

2.5.2.1　　製剤の溶出同等性

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審第487号 平成9年12月22日、薬食審査発0229第10号 平成24年2月29日により一部改正）に従い、本配合剤（市販予定製剤）の溶出挙動を本邦市販製剤であるジャヌビア®錠50 mg（有効成分シタグリプチン）及びスーグラ®錠50 mg（有効成分イプラグリフロジン）と比較した[2.7.1.1.1.2 項]。その結果、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの両有効成分について、本配合剤はジャヌビア®錠50 mg 及びスーグラ錠®50 mg と類似の溶出挙動を示した。

2.5.2.2　　生物薬剤学試験

本配合剤を用いて、臨床生物薬剤学試験2試験（P855及びP860）を実施した。P855試験では各有効成分の単剤（本邦市販製剤と同一処方製剤）を併用により単回投与した際と本配合剤（市販予定製剤）を単回投与した際の薬物動態を比較評価し、単剤併用と本配合剤が生物学的に同等であることを検証した[2.7.1.2.1 項] [2.7.1.3.1 項]。また、P860試験では本配合剤（市販予定製剤）を空腹時と食後で投与した際の各有効成分いずれの薬物動態に対しても食事の影響がないことを確認した[2.7.1.2.2 項] [2.7.1.3.2 項]。

なお、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの血漿中濃度はいずれもバリデーション済みの液体クロマトグラフィータンデム型質量分析で測定した[2.7.1.1.2 項]。

2.5.3　　臨床薬理に関する概括評価

該当なし。なお、非日本人健康被験者にシタグリプチン及びイプラグリフロジンを併用投与した際、双方向で薬物動態に影響を及ぼさないことが示されており（CL-0066）、その試験結果はイプラグリフロジンの初回承認申請時に提出済みである（eCTD 受付番号[redacted]、2.7.2.2.2.1.4.5 項）。

C Confidential

2.5.4　　有効性の概括評価

シタグリプチン／イプラグリフロジン配合剤50 mg/50 mg（以下、本配合剤）の2型糖尿病患者に対する有効性は、本配合剤の開発を目的として実施した以下の3つの国内第Ⅲ相試験（P842、P843、P849）の成績に基づいて評価した[2.7.3.1 項]。

- P842試験は、イプラグリフロジン50 mg 1日1回を投与中の2型糖尿病患者141例にシタグリプチン50 mg 又はプラセボを1日1回24週間追加投与した国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験［以下、シタグリプチン追加投与試験（P842）］である。
- P843試験は、シタグリプチン50 mg 1日1回を投与中の2型糖尿病患者143例にイプラグリフロジン50 mg 又はプラセボを1日1回24週間追加投与した国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験［以下、イプラグリフロジン追加投与試験（P843）］である。
- P849試験は、シタグリプチン50 mg 1日1回を投与中の2型糖尿病患者77例にイプラグリフロジン50 mg 1日1回を52週間追加投与した国内第Ⅲ相非盲検非対照試験［以下、長期併用投与試験（P849）］である。本試験では副次的に効果の持続を検討した。

なお、スーグラ®錠（イプラグリフロジン L-プロリン錠）の開発時にアステラス製薬株式会社は DPP-4阻害薬併用試験（CL-0110）を実施した。本試験はスーグラ®錠製造販売承認申請時に有効性と安全性が評価され（eCTD 受付番号[redacted]）、本配合剤の長期安全性評価の評価資料としたが、以下の理由から有効性評価には含めなかった。本試験にはシタグリプチンの100 mg/日併用例に加え、投与20週以降はイプラグリフロジンの増量例（50 mg/日から100 mg/日へ）も含まれており、本配合剤の用量（シタグリプチン／イプラグリフロジンとして50 mg/50 mg）を上回る用量が投与された被験者のデータが含まれているためである[2.7.6.4.2 項]。

これらの国内第Ⅲ相試験（P842、P843、P849）では、シタグリプチン単剤とイプラグリフロジン単剤が併用投与された。生物学的同等性試験（P855）により、各単剤の併用時と本配合剤投与時のシタグリプチンとイプラグリフロジンの薬物動態は生物学的に同等であることが示されたことから[2.7.6.2.1 項]、イプラグリフロジン50 mg とシタグリプチン50 mg の各単剤を併用して評価した第Ⅲ相試験（P842、P843、P849）の結果を、本配合剤投与時の結果として外挿することができると考えられる。

2.5.4.1　　試験デザイン及び有効性評価項目

2.5.4.1.1　　試験デザイン

P842試験は、食事・運動療法に加え、イプラグリフロジン単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない日本人2型糖尿病患者を対象にシタグリプチンを追加投与する無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検比較試験である。被験者は、単盲検下にて観察期用治験薬（プラセボ錠）を2週間投与後、シタグリプチン50 mg 群又はプラセボ群（1：1）に無作為に割り

C Confidential

付けられ、二重盲検下にて治験薬（シタグリプチン50 mg 錠又は対応するプラセボ錠のいずれか）1錠を1日1回24週間経口投与した。イプラグリフロジンは、治験期間を通じて一定の用量（50 mg 1日1回）を投与した[2.7.3.1.1.1 項]。

P843試験は、食事・運動療法に加え、シタグリプチン単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない日本人2型糖尿病患者を対象にイプラグリフロジンを追加投与する無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検比較試験である。被験者は、単盲検下にて観察期用治験薬（プラセボ錠）を2週間投与後、イプラグリフロジン50 mg 群又はプラセボ群（1：1）に無作為に割り付けられ、二重盲検下にて治験薬（イプラグリフロジン50 mg 錠又は対応するプラセボ錠のいずれか）1錠を1日1回24週間経口投与した。シタグリプチンは、治験期間を通じて一定の用量（50 mg 1日1回）を投与した[2.7.3.1.1.2 項]。

P849試験は、食事・運動療法に加え、シタグリプチン単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない日本人2型糖尿病患者を対象にイプラグリフロジンを追加投与する非対照、多施設共同、非盲検試験である。被験者は、非盲検下にて治験薬（イプラグリフロジン50 mg 錠）1錠を1日1回52週間経口投与した。シタグリプチンは、試験期間を通じて一定の用量（50 mg 1日1回）で投与した。あらかじめ設定した血糖値を超え、十分な血糖コントロールが得られない被験者にはレスキュー治療（グリメピリドの追加投与）を開始することとした。P849試験では、レスキュー治療の有効性への影響の交絡を避けるため、有効性解析ではレスキュー治療開始後のデータは欠測値として取り扱うこととした。なお、本試験ではレスキュー治療を受けた被験者はいなかった[2.7.3.1.4 項]。

2.5.4.1.2　　有効性評価項目

「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発0709第1号、平成22年7月9日）では、HbA1c 値は血糖コントロールの指標として推奨され、本邦の糖尿病治療ガイドでは、患者の糖代謝状態を総合的に判断する際に HbA1c 値を重要な血糖コントロール指標とし、空腹時血糖値及び食後2時間血糖値で補完するとしている[資料5.4: 1]。そこで、有効性評価を主要目的とした第Ⅲ相試験（P842、P843）では本ガイドラインを基に、有効性の主要評価項目を HbA1c 値のベースラインからの変化量とした。主要評価項目の測定時点は、第Ⅲ相試験（P842、P843）では治療期24週時とした。主要目的を長期安全性評価とした P849試験では、治療期52週時までの HbA1c 値のベースラインからの変化量を有効性の副次評価項目とした。HbA1c 値7.0%未満達成割合については、各試験（P842、P843、P849）の三次評価項目とした。

空腹時血糖値は、空腹時インスリン及びグルカゴン濃度を含むホルモン環境によって調節される基礎状態の血糖コントロールを反映する指標である[資料5.4: 34]。空腹時血糖値の改善も HbA1c 値とともに糖尿病性細小血管合併症のリスク軽減と関連することが示されている[資料5.4: 21]。空腹時血糖値のベースラインからの変化量は、P842及び P843試験では副次評価項目として、P849試験では三次評価項目として設定した。

C Confidential

食後2時間血糖値は、HbA1c 値を補完する有益な測定値であり[資料5.4: 1]、また、食後過血糖の評価指標として、食事負荷試験実施時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2hr}$ 変化量を用いて血糖レベルを総合的に評価することは有用と考えられる。P842及び P843試験では、食後2時間血糖値のベースラインからの変化量及び食事負荷試験実施時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ のベースラインからの変化量を副次評価項目に設定した。P849試験では食事負荷試験を実施しなかった。

肥満、特に内臓脂肪型肥満は、インスリン抵抗性と病態の進展を助長する重要な因子である。肥満を伴う糖尿病では、体重を減量することが推奨されており、糖尿病治療ガイドの中でもコントロール指標の1つとして体重が挙げられている[資料5.4: 1]。イプラグリフロジンは、これまでに実施された臨床試験ではプラセボ群と比較して有意な体重減少が認められている[資料5.4: 35]。このため、シタグリプチン投与中の2型糖尿病患者にイプラグリフロジンを追加投与する試験デザインである P843及び P849試験では、体重のベースラインからの変化量を、それぞれ副次評価項目及び三次評価項目として設定した[2.7.3.1.3 項]。

2.5.4.2　試験対象集団

2.5.4.2.1　被験者の内訳

P842試験では141例が無作為割付けされ、全例が有効性の解析対象となった（シタグリプチン追加投与群：70例、プラセボ群：71例）。P843試験では143例が無作為割付けされ、全例が有効性の解析対象となった（イプラグリフロジン追加投与群：73例、プラセボ群：70例）。P842及び P843試験の中止率は、それぞれ2.8%及び4.9%であった。P849試験では77例が組み入れられ、全例が有効性の解析対象となった。P849試験の中止率は、5.2%であった。いずれの試験でも主な中止理由は有害事象によるものであった[2.7.3.3.1.1項]。

2.5.4.2.2　人口統計学的及びその他のベースライン値の特性

P842、P843及び P849試験では年齢を20歳以上とし、年齢の基準に上限を設けなかった。P842、P843及び P849試験の人口統計学的変数及び他の基準値の特性を検討したところ、P842、P843及び P849試験の年齢の平均値は、それぞれ55.5歳、60.5歳及び58.9歳であり、男女の割合は、それぞれ70.2%及び29.8%（P842）、74.8%及び25.2%（P843）並びに64.9%及び35.1%（P849）であった。P842、P843及び P849試験のベースラインの HbA1c の平均値は、それぞれ8.04%、8.02%及び8.01%であった[2.7.3.3.1.2 項]。

検討した被験者集団は、食事・運動療法に加えてシタグリプチン又はイプラグリフロジンによる単剤治療を行っても十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者（HbA1c：7.0%以上、10.0%以下）であり、市販後に本配合剤の使用が想定される被験者が組み入れられた。ただし、妊婦、授乳婦及び小児は臨床試験の対象集団に組み入れられていない。また、推算糸球体濾過量（eGFR）が60 mL/min/1.73 m^2未満の中等度以上の腎機能障害患者は、除外基準により組み入れなかった。また、ALT 値又は AST 値が基準値上限の2倍を超える患者も、除外基準により組み入れ

C Confidential

なかった[2.7.3.4.5 項]。

2.5.4.3　シタグリプチン又はイプラグリフロジンの追加投与試験の有効性（P842、P843）

2.5.4.3.1　HbA1c 値

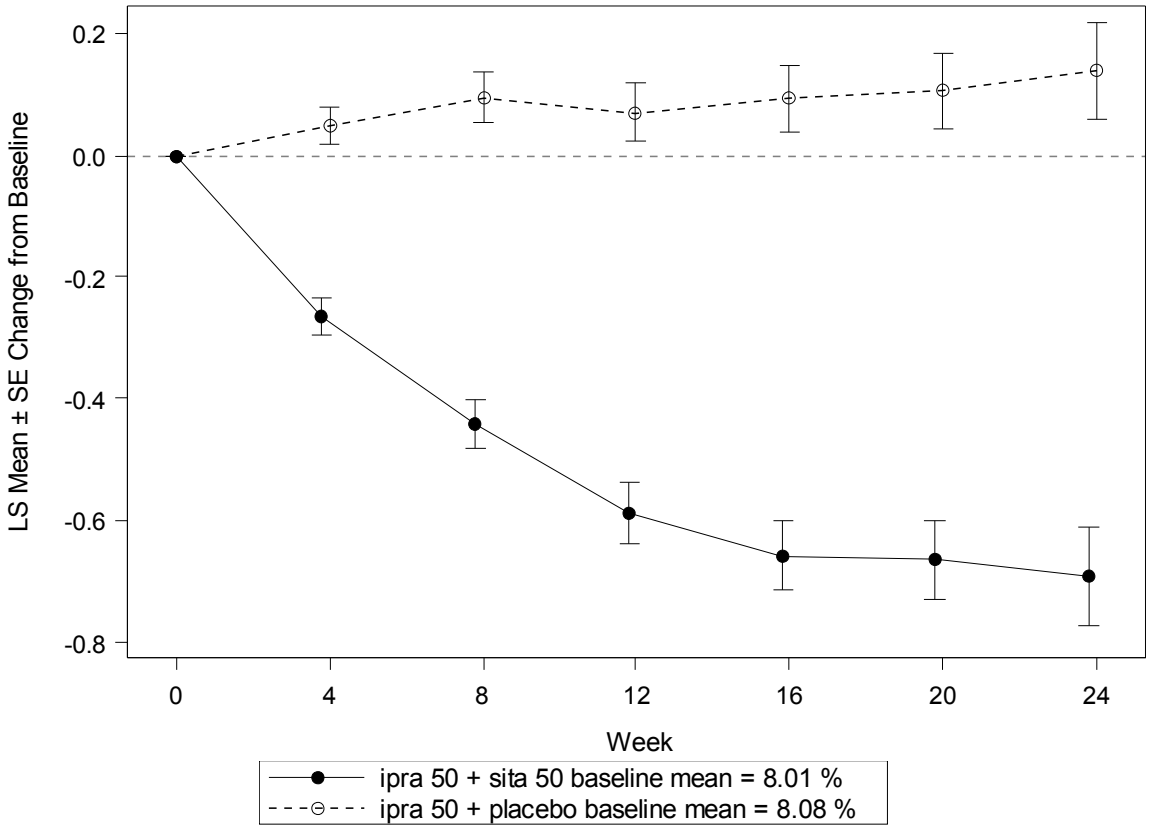
P842試験の治療期24週時では、シタグリプチン追加投与群の HbA1c 値変化量のプラセボ群との群間差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-0.83%（-1.05, -0.62）であり（p<0.001）、シタグリプチン追加投与群のプラセボ群に対する優越性が検証された[2.7.3.3.2.1 項]。P842試験のベースラインからの HbA1c 値変化量の経時推移を[図 2.5.4-1]に示す。

P843試験の治療期24週時では、イプラグリフロジン追加投与群の HbA1c 値変化量のプラセボ群との群間差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-0.77%（-0.98, -0.57）であり（p<0.001）、イプラグリフロジン追加投与群のプラセボ群に対する優越性が検証された[2.7.3.3.2.1 項]。 P843試験のベースラインからの HbA1c 値変化量の経時推移を[図 2.5.4-2]に示す。

以上より、イプラグリフロジン50 mg 単剤療法へのシタグリプチン50 mg の追加投与及びシタグリプチン50 mg 単剤療法へのイプラグリフロジン50 mg の追加投与による血糖降下作用の優れた追加効果が検証された。

C Confidential

Change from Baseline in HbA1c (%) over Time (LS Mean ± SE) by Treatment Group (FAS)

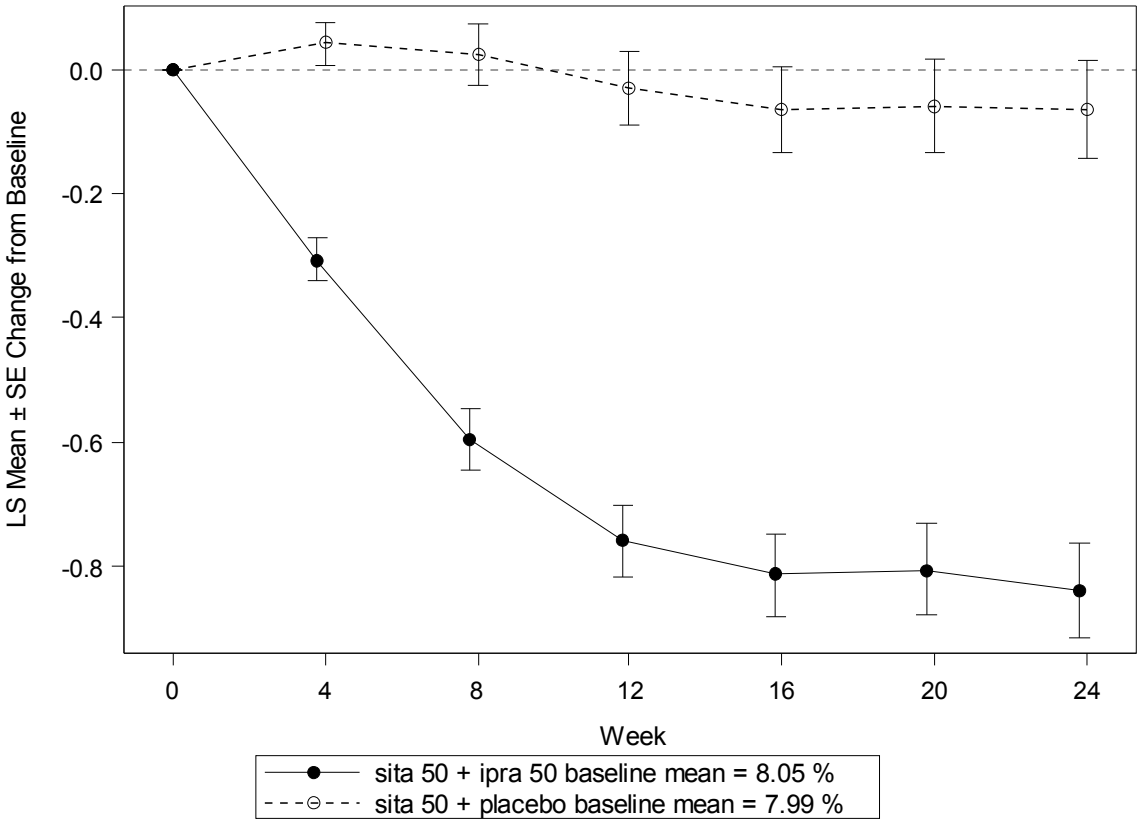


Source:　[P842MK0431J: analysis-adglu]

図 2.5.4-1　　ベースラインからの HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P842）

Confidential

Change from Baseline in HbA1c (%) over Time (LS Mean ± SE) by Treatment Group (FAS)



Source:　[P843MK0431J: analysis-adglu]

図 2.5.4-2　　ベースラインからの HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P843）

2.5.4.3.2　　空腹時血糖値

P842試験の治療期24週時では、シタグリプチン追加投与群の空腹時血糖値変化量のプラセボ群との群間差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-11.2 mg/dL（-17.2, -5.2）であった（p<0.001）[2.7.3.3.2.2 項]。

P843試験の治療期24週時では、イプラグリフロジン追加投与群の空腹時血糖値変化量のプラセボ群との群間差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-28.1 mg/dL（-34.8, -21.5）であった（p<0.001）[2.7.3.3.2.2 項]。

以上より、イプラグリフロジン50 mg 単剤療法へのシタグリプチン50 mg の追加投与及びシタグリプチン50 mg 単剤療法へのイプラグリフロジン50 mg の追加投与により空腹時血糖値の低下に

Confidential

優れた追加効果が認められた。

2.5.4.3.3　　食後2時間血糖値及び食事負荷試験実施時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2hr}$

P842試験の治療期24週時では、シタグリプチン追加投与群の食後2時間血糖値変化量のプラセボ群との群間差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-42.5 mg/dL（-53.7, -31.2）であった（p<0.001）[2.7.3.3.2.3 項]。

P843試験の治療期24週時では、イプラグリフロジン追加投与群の食後2時間血糖値変化量のプラセボ群との群間差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-48.5 mg/dL（-59.6, -37.5）であった（p<0.001）[2.7.3.3.2.3 項]。

以上より、イプラグリフロジン50 mg 単剤療法へのシタグリプチン50 mg の追加投与及びシタグリプチン50 mg 単剤療法へのイプラグリフロジン50 mg の追加投与により食後2時間血糖値の低下に優れた追加効果が認められた。

P842試験の治療期24週時では、シタグリプチン追加投与群の食事負荷試験実施時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2hr}$ 値変化量のプラセボ群との群間差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-67.0 mg･hr/dL（-84.0, -50.0）であった（p<0.001）[2.7.3.3.2.4 項]。

P843試験の治療期24週時では、イプラグリフロジン追加投与群の食事負荷試験実施時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2hr}$ 値変化量のプラセボ群との群間差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-84.6 mg･hr/dL（-102.6, -66.6）であった（p<0.001）[2.7.3.3.2.4 項]。

以上より、イプラグリフロジン50 mg 単剤療法へのシタグリプチン50 mg の追加投与及びシタグリプチン50 mg 単剤療法へのイプラグリフロジン50 mg の追加投与により食事負荷試験実施時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2hr}$ 値の低下に優れた追加効果が認められた。

2.5.4.3.4　　体重

P843試験の治療期24週時では、イプラグリフロジン追加投与群の体重変化量のプラセボ群との群間差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-1.8 kg（-2.5, -1.1）であった（p<0.001）[2.7.3.3.2.5 項]。

以上より、シタグリプチン50 mg 単剤療法へのイプラグリフロジン50 mg の追加投与により体重の減少に優れた追加効果が認められた。なお、P842試験では、体重は有効性の評価項目ではなかった[2.7.3.1 項]。

2.5.4.3.5　　HbA1c 値（7.0%未満）達成割合

P842試験の治療期24週時では、HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合は、シタグリプチン追加投与群及びプラセボ群で、それぞれ30.0%（21/70例）及び2.8%（2/71例）であった。HbA1c 値7.0%未満達成について、オッズ比（95%信頼区間）は15.1（3.4, 67.9）であった[2.7.3.3.2.6 項]。

P843試験の治療期24週時では、HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合は、イプラグリフロジン追加投与群及びプラセボ群で、それぞれ31.5%（23/73例）及び8.6%（6/70例）であった。HbA1c

Confidential

値7.0%未満達成について、オッズ比（95%信頼区間）は6.2（2.2, 17.7）であった[2.7.3.3.2.6 項]。

P842及び P843試験において、シタグリプチン追加投与群又はイプラグリフロジン追加投与群の HbA1c 値7.0%未満達成のオッズは、それぞれプラセボ群より高かった。

2.5.4.4　　シタグリプチン又はイプラグリフロジン追加投与の有効性のまとめ

P842試験では、食事・運動療法に加えてイプラグリフロジン単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者にシタグリプチン50 mg 又はプラセボを1日1回24週間追加投与したところ、シタグリプチン50 mg 1日1回追加投与は、プラセボと比較してすべての有効性評価項目（HbA1c 値、空腹時血糖値、食後2時間血糖値及び食事負荷試験実施時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2hr}$ の変化量）で、有意な血糖降下作用を示した。治療期24週時の HbA1c 値7.0%未満達成のオッズはシタグリプチン追加投与群でプラセボ群より高かった。

P843試験では、食事・運動療法に加えてシタグリプチン単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者にイプラグリフロジン50 mg 又はプラセボを1日1回24週間追加投与したところ、イプラグリフロジン50 mg 1日1回追加投与は優れた血糖降下作用を示した。イプラグリフロジン50 mg 1日1回追加投与はプラセボと比較して血糖に関連するすべての有効性評価項目（HbA1c 値、空腹時血糖値、食後2時間血糖値及び食事負荷試験実施時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2hr}$ の変化量）で、有意な血糖降下作用を示し、体重も有意な減少効果を示した。治療期24週時の HbA1c 値7.0%未満達成のオッズはイプラグリフロジン追加投与群でプラセボ群より高かった。

2.5.4.5　　用法・用量

本配合剤の用法は、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの既承認の用法に合わせ1日1回とした。シタグリプチン及びイプラグリフロジンはそれぞれの薬物動態に影響しないことが示されており（eCTD 受付番号[redacted]、CL-0066）、イプラグリフロジン及びシタグリプチンの併用時に、薬物動態に起因した薬物相互作用が各有効成分の有効性及び安全性に影響を与える可能性は非常に低いと考えられた。また、各単剤の併用投与時と本配合剤投与時のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの薬物動態は生物学的に同等であることが示された（P855）[2.7.6.2.1 項]。さらに、本配合剤投与時のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの薬物動態に対して食事の影響がみられていないことから、食事の有無にかかわらず投与可能であると考えられた（P860）[2.7.6.2.2 項]。

また、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの有効成分の配合量は、各単剤の1日投与量及び医療現場での使用状況（各製剤とも50 mg/日が初回投与量であり、最も一般的な投与量である）に鑑み、それぞれ50 mg/50 mg とした[2.5.1.4 項]。

本配合剤開発を目的とした国内第Ⅲ相試験（P842、P843、P849）で、シタグリプチン50 mg 及びイプラグリフロジン50 mg を1日1回朝（食前／食後を問わない）併用投与し、優れた有効性並びに良好な安全性及び忍容性が示されたことから、設定した用法・用量が適切であると考えられ

C Confidential

た[2.7.3.4.3 項] [2.7.3.4.4 項]。

2.5.4.6　部分集団における有効性の検討

本項では、国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験の2試験（P842、P843）の部分集団でのHbA1c 値の低下効果を試験ごとに検討した。部分集団は、人口統計学的特性と疾病の特性により分類した[2.7.3.3.3 項]。

2.5.4.6.1　シタグリプチン追加投与試験（P842）

P842試験の部分集団解析では、主要評価項目である治療期24週時の HbA1c 値変化量を評価した。年齢（65歳未満、65歳以上）、性別（男性、女性）、血糖降下薬による治療歴（有、無）、HbA1c のベースライン値（中央値未満、中央値以上；8.0%未満、8.0%以上）、BMI のベースライン値（25.0 kg/m^{2}未満、25.0 kg/m^{2}以上）の各部分集団で有効性の一貫性を検討した。

すべての部分集団において、シタグリプチン追加投与による一貫した HbA1c の低下効果が認められた。HbA1c 値低下量のプラセボ群との差は、HbA1c のベースライン値が高い部分集団（中央値以上、8.0%以上）の方が、低い部分集団（中央値未満、8.0%未満）より大きかった［差の最小二乗平均（95%信頼区間）、HbA1c のベースライン値が8.0%未満：-0.55%（-074, -0.36）、中央値未満：-0.58%（-0.78, -0.38）、HbA1c のベースライン値が8.0%以上：-1.03%（-1.44, -0.62）、中央値以上：-1.04%（-1.41, -0.67）］[2.7.3.3.3.1 項]。

2.5.4.6.2　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

P843試験の部分集団解析では、主要評価項目である治療期24週時の HbA1c 値変化量を評価した。年齢（65歳未満、65歳以上）、性別（男性、女性）、血糖降下薬による治療歴（有、無）、HbA1c のベースライン値（中央値未満、中央値以上；8.0%未満、8.0%以上）、BMI のベースライン値（25.0 kg/m^{2}未満、25.0 kg/m^{2}以上）の各部分集団で有効性の一貫性を検討した。さらに、P843試験では、腎機能のイプラグリフロジンの有効性への影響を評価するため、eGFR のベースライン値（90 mL/min/1.73m^{2}未満、90 mL/min/1.73m^{2}以上）別の部分集団でも同様に検討した。

すべての部分集団において、イプラグリフロジン追加投与による一貫した HbA1c の低下効果が認められた。HbA1c 値低下量のプラセボ群との差は、HbA1c のベースライン値が高い部分集団（中央値以上、8.0%以上）の方が、低い部分集団（中央値未満、8.0%未満）より大きかった［差の最小二乗平均（95%信頼区間）、HbA1c のベースライン値が8.0%未満：-0.49%（-0.72, -0.26）、中央値未満：-0.48%（-0.72, -0.24）、HbA1c のベースライン値が8.0%以上：-0.97%（-1.30, -0.65）、中央値以上：-0.96%（-1.26, -0.65）］[2.7.3.3.3.2 項]。

C Confidential

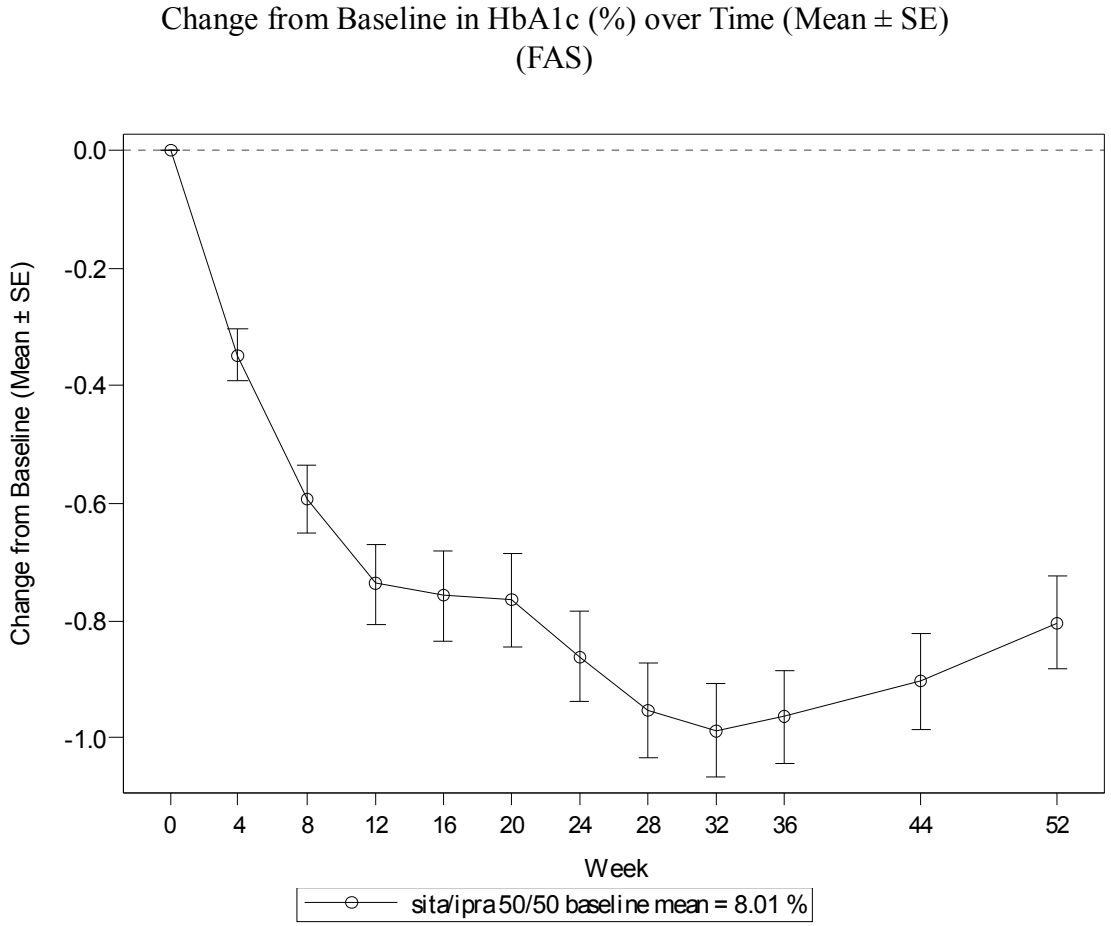
2.5.4.7　　効果の持続性に関する検討

本項では、シタグリプチン投与中の2型糖尿病患者にイプラグリフロジンを追加投与した国内第Ⅲ相長期併用投与試験（P849）で血糖降下作用の持続を評価した[2.7.3.5 項]。

2.5.4.7.1　　長期併用投与試験（P849）

2.5.4.7.1.1　　HbA1c 値

治療期52週時では、ベースラインからの HbA1c 値変化量［平均（95%信頼区間）］は-0.80%（-0.96, -0.65）であった。HbA1c 値は、イプラグリフロジン追加投与開始後から治療期12週時までにおおむね低下し、以降、治療期52週時まで維持された。ベースラインからの HbA1c 値変化量の詳細を[2.7.3.5.1.1 項]に示す。



Source:　[P849MK0431J: analysis-adeff]

図 2.5.4-3　　ベースラインからの HbA1c 値変化量の経時推移（%）
（平均±標準誤差）（FAS）（P849）

C Confidential

2.5.4.7.1.2　　空腹時血糖値

治療期52週時では、ベースラインからの空腹時血糖値変化量［平均（95%信頼区間）］は-24.5 mg/dL（-30.2, -18.8）であった。空腹時血糖値は、イプラグリフロジン追加投与開始後から治療期4週時まで低下し、以降、治療期52週時までおおむね維持された。ベースラインからの空腹時血糖値変化量の詳細を[2.7.3.5.1.2　項]に示す。

2.5.4.7.1.3　　体重

治療期52週時では、ベースラインからの体重変化量［平均（95%信頼区間）］は-2.3 kg（-2.9, -1.8）であった。体重は、イプラグリフロジン追加投与開始後から治療期24週時まで徐々に減少し、以降、治療期52週時までおおむね維持された。ベースラインからの体重変化量の詳細を[2.7.3.5.1.3　項]に示す。

2.5.4.7.1.4　　HbA1c 値（7.0%未満）達成割合

治療期52週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合は39.7%（29/73例）であった。なお、ベースライン HbA1c の平均値（平均±標準偏差）は8.0±0.7%であった[2.7.3.5.1.4　項]。

以上より、シタグリプチン50 mg 単剤投与中の2型糖尿病患者にイプラグリフロジン50 mg を追加投与したところ、治療期52週時まで、血糖降下作用が持続した[2.7.3.5.1.5　項]。

2.5.4.8　　有効性のまとめ

イプラグリフロジン投与中の2型糖尿病患者にシタグリプチンを追加投与した国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（P842）では、食事・運動療法に加えてイプラグリフロジン50 mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に対し、シタグリプチン50 mg 又はプラセボを1日1回24週間追加投与したところ、主要評価項目としたベースラインからの HbA1c 値変化量は、シタグリプチン追加投与群ではプラセボ群と比較して有意に大きかった（$p<0.001$）。

シタグリプチン投与中の2型糖尿病患者にイプラグリフロジンを追加投与した国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（P843）では、食事・運動療法に加えてシタグリプチン50 mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に対し、イプラグリフロジン50 mg 又はプラセボを1日1回追加投与したところ、主要評価項目としたベースラインからの HbA1c 値変化量は、イプラグリフロジン追加投与群ではプラセボ群と比較して有意に大きかった（$p<0.001$）。

P842及び P843試験では、副次評価項目としたベースラインからの空腹時血糖値変化量、食後2時間血糖値変化量及び食事負荷試験実施時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 変化量においても、シタグリプチン又はイプラグリフロジン追加投与群では、それぞれのプラセボ群と比較して有意な血糖降下作用を示した（$p<0.001$）。P843試験において、イプラグリフロジン追加投与群では、プラセ

C Confidential

ボ群と比較して、副次評価項目であるベースラインからの体重変化量は有意に大きかった（p<0.001）。

P842及びP843試験の三次評価項目であるHbA1c値7.0%未満達成について、HbA1c値7.0%未満達成のオッズはシタグリプチン及びイプラグリフロジン追加投与群では、それぞれのプラセボ群より高かった。

シタグリプチン投与中の2型糖尿病患者にイプラグリフロジンを追加投与した国内第Ⅲ相長期併用投与試験（P849）では、食事・運動療法に加えてシタグリプチン50 mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者にイプラグリフロジン50 mg 1日1回を追加投与したところ、HbA1c値（副次評価項目）は治療期12週時までにおおむね低下し、治療期52週時まで維持された。空腹時血糖値（三次評価項目）も治療期4週時まで低下し、治療期52週時までおおむね維持された。P849試験では、三次評価項目である体重も治療期24週時まで徐々に減少し、以降、治療期52週時までおおむね維持された。同じく三次評価項目であるHbA1c値7.0%未満達成について、HbA1c値7.0%未満を達成した被験者の割合は、P842及びP843試験とおおむね同程度であった。

以上より、P842及びP843試験において、イプラグリフロジン50 mg 1日1回で効果不十分な2型糖尿病患者にシタグリプチン50 mg 1日1回を追加投与した際、また、シタグリプチン50 mg 1日1回で効果不十分な2型糖尿病患者にイプラグリフロジン50 mg 1日1回を追加投与した際に、それぞれの単剤治療と比較して優れた有効性が認められたことから、シタグリプチン50 mg 1日1回及びイプラグリフロジン50 mg 1日1回の併用投与の妥当性が裏付けられ、本配合剤（申請製剤）の有効性が検証された。

C Confidential

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価対象試験

本配合剤の安全性は、各単剤を併用投与した4つの国内第Ⅲ相試験（P842、P843、P849、CL-0110）を評価資料として評価した。これらの臨床試験の概要を[表 2.5.5-1]に示す。

なお、生物学的同等性試験（P855）により、シタグリプチン50 mg とイプラグリフロジン50 mg の各単剤の併用時と本配合剤投与時の薬物動態は生物学的に同等であることが示されたことから[2.5.2.2 項]、シタグリプチン50 mg とイプラグリフロジン50 mg の各単剤を併用して評価した国内第Ⅲ相試験の結果は、本配合剤の結果として評価可能と考える。

- P842試験は、イプラグリフロジン50 mg 1日1回を投与中の2型糖尿病患者141例にシタグリプチン50 mg 又はプラセボを1日1回24週間追加投与した国内第Ⅲ相プラセボ対照比較試験である。
- P843試験は、シタグリプチン50 mg 1日1回を投与中の2型糖尿病患者143例にイプラグリフロジン50 mg 又はプラセボを1日1回24週間追加投与した国内第Ⅲ相プラセボ対照比較試験である。
- P849試験は、シタグリプチン50 mg 1日1回を投与中の2型糖尿病患者77例にイプラグリフロジン50 mg 1日1回を52週間追加投与した国内第Ⅲ相非盲検非対照試験である。
- CL-0110試験は、DPP-4阻害薬単剤を投与中の2型糖尿病患者にイプラグリフロジン50 mg（増量時 : 100 mg）1日1回を52週間追加投与した国内第Ⅲ相非盲検非対照長期投与試験［以下、長期併用投与試験（CL-0110）］である。CL-0110試験でシタグリプチン（50 mg/日又は100 mg/日）とイプラグリフロジン50 mg（増量時 : 100 mg）を併用した集団（以下、シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）88例も本配合剤の安全性評価に使用した。

P842、P843及び P849試験は、本配合剤の開発を目的として MSD 株式会社が実施した。CL-0110試験は、アステラス製薬株式会社が実施し、スーグラ®錠の製造販売承認申請時に評価された。

なお、健康被験者を対象とした生物薬剤学試験（P855、P860）では、シタグリプチンとイプラグリフロジンの併用投与時又は本配合剤投与時の忍容性は良好であった[2.7.6.2 項]。

C Confidential

表 2.5.5-1　　安全性評価試験（P842、P843、P849、CL-0110）の概要（評価資料）

試験番号	試験名（簡略名）	投与群／部分集団	用法・用量	安全性解析対象例数		投与期間
P842	イプラグリフロジン投与中の2型糖尿病患者にシタグリプチンを追加投与する国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験［シタグリプチン追加投与試験（P842)］	プラセボ群	イプラグリフロジン50 mg 1日1回 ＋プラセボ	71例		24週間
		シタグリプチン追加投与群	イプラグリフロジン50 mg 1日1回 ＋シタグリプチン50 mg 1日1回	70例		
P843	シタグリプチン投与中の2型糖尿病患者にイプラグリフロジンを追加投与する国内第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験［イプラグリフロジン追加投与試験（P843)］	プラセボ群	シタグリプチン50 mg 1日1回 ＋プラセボ	70例		24週間
		イプラグリフロジン追加投与群	シタグリプチン50 mg 1日1回 ＋イプラグリフロジン50 mg 1日1回	73例		
P849	シタグリプチン投与中の2型糖尿病患者にイプラグリフロジンを追加投与する国内第Ⅲ相非盲検非対照長期併用投与試験［長期併用投与試験（P849)］	シタグリプチン／イプラグリフロジン併用群	シタグリプチン50 mg 1日1回 ＋イプラグリフロジン50 mg 1日1回	77例		52週間
CL-0110	DPP-4阻害薬投与中の2型糖尿病患者にイプラグリフロジンを追加投与する国内第Ⅲ相非盲検非対照長期併用投与試験［長期併用投与試験（CL-0110)］	シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団†	シタグリプチン50 mg 1日1回 ＋イプラグリフロジン50 mg（増量時100 mg‡）1日1回	79例 （26例§）	合計 88例 （32例§）	52週間
			シタグリプチン100 mg 1日1回 ＋イプラグリフロジン50 mg（増量時100 mg‡）1日1回	9例 （6例§）		

† CL-0110試験の安全性解析対象例数106例のうち、イプラグリフロジン50 mg（増量時100 mg‡）とDPP-4阻害薬としてシタグリプチン（50 mg/日又は100 mg/日）を併用した88例の安全性データを本配合剤の安全性評価に含めた。
‡ CL-0110試験では、投与20週以降にイプラグリフロジンの50 mg 1日1回から100 mg 1日1回への増量が許容された。
§ イプラグリフロジン増量例数

C Confidential

2.5.5.2　全般的な曝露状況

P842、P843、P849及び CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）で合計308例がシタグリプチンとイプラグリフロジンを併用投与され、P849試験及び CL-0110試験で合計150例（うち、118例はシタグリプチン50 mg／イプラグリフロジン50 mg 併用）が52週の治療期を完了した。プラセボ対照試験（P842、P843）の治験薬の平均投与期間及び24週間投与完了例の割合は投与群間で特筆すべき違いはみられなかった[2.7.4.1.2 項]。

2.5.5.3　対象患者の背景

P842、P843、P849及び CL-0110試験について、被験者の年齢（平均値）はそれぞれ55.5歳、60.5歳、58.9歳及び58.3歳であり、男性の割合はそれぞれ70.2%、74.8%、64.9%及び61.4%であった。また、BMI（平均値）はそれぞれ26.9、25.8、25.9及び25.2 kg/m^2であった。2型糖尿病の罹病期間（平均値）はそれぞれ9.2年、9.3年、7.8年及び6.2年であった[2.7.3.3.1.2 項] [2.7.4.1.3 項]。各試験で規定した基礎治療薬以外の血糖降下薬の前治療を有する患者の割合は、それぞれ34.8%、42.7%、10.4%及び8.0%で、P849試験及び CL-0110試験で低かった。その他、投与群間及び試験間の被験者背景に特筆すべき違いは認められなかった。

P842、P843及び P849試験では、妊婦、授乳婦人、小児及び中等度以上の腎機能障害患者［推算糸球体濾過量（eGFR）（mL/min/1.73 m^2）が60未満］は組み入れなかった。また、CL-0110試験でも妊婦、授乳婦人、小児並びに血清クレアチニン値が基準値上限を超える又は尿中のアルブミン／クレアチニン比が300 mg/g クレアチニンを超える患者は組み入れなかった。

2.5.5.4　安全性の評価

本項では、安全性データを試験ごとに記述する。本配合剤の開発を目的として MSD 株式会社が実施した3つの国内第Ⅲ相試験（P842、P843、P849）と、スーグラ®錠の開発を目的としてアステラス製薬株式会社が実施した長期併用投与試験（CL-0110）は、試験デザイン及び安全性の評価方法に差異があるため、第Ⅲ相試験の4試験の併合解析は実施しなかった[2.7.4.1.1.2 項]。本配合剤の安全性は個々の試験の評価に基づき実施した。

MedDRA のバージョンは、以下のとおり各試験のデータ固定時の最新バージョンを用いた。なお、各試験で用いた安全性の評価方法の詳細は[2.7.4.1.1.2 項]に示す。

- P842試験：MedDRA Version 19.1
- P843試験：MedDRA Version 19.1
- P849試験：MedDRA Version 19.1
- CL-0110試験：MedDRA Version 12.1

C Confidential

2.5.5.4.1　　比較的よくみられる有害事象

治療期24週時までの評価では、シタグリプチンとイプラグリフロジンを併用投与した群で3%以上に発現した有害事象を「比較的よくみられる有害事象」と定義した。有害事象は経時的に集積されるため、治療期52週時までの長期投与時での評価では、シタグリプチンとイプラグリフロジンを併用投与した群で5%以上に発現した有害事象を「比較的よくみられる有害事象」と定義した。

2.5.5.4.1.1　　シタグリプチン追加投与試験（P842）

P842試験の有害事象及び副作用の発現率は、シタグリプチン追加投与群とプラセボ群でおおむね同程度であった。重篤な有害事象は、プラセボ群では発現がなかったのに対し、シタグリプチン追加投与群での発現率は4.3%（3/70例）であったが、重篤な副作用はなかった。いずれの投与群でも死亡例はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群では発現がなかったのに対し、シタグリプチン追加投与群では2.9%（2/70例）であった[表 2.5.5-2]。

表 2.5.5-2　　有害事象の要約（ASaT）（P842）
Adverse Event Summary
(ASaT)

	ipra 50 + sita 50		ipra 50 + placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	70		71		141	
with one or more adverse events	38	(54.3)	45	(63.4)	83	(58.9)
with no adverse event	32	(45.7)	26	(36.6)	58	(41.1)
with drug-related† adverse events	1	(1.4)	5	(7.0)	6	(4.3)
with serious adverse events	3	(4.3)	0	(0.0)	3	(2.1)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.4)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: tabulations-aeplus]

シタグリプチン追加投与群で3%以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎、湿疹、背部痛及び関節周囲炎であった[表 2.5.5-3]。プラセボ群と比較してシタグリプチン追加投与群で発現率が高い（群間差の95%信頼区間の下限が0を超えた）事象は湿疹であったが、いずれも非重篤で、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至った事象はなく、1例を除き因果関係なしと判定された[2.7.4.2.1.1.1 項]。

シタグリプチン追加投与群で3例以上に発現した副作用はなかった[2.7.4.2.1.1.1 項]。

C Confidential

表 2.5.5-3　　有害事象及び副作用の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（ASaT）（P842）
Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥ 2%) - Overall and Drug Related
(P842) (ASaT)

	ipra 50 + sita 50				ipra 50 + placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	70		70		71		71		141		141	
with one or more adverse events	38	(54.3)	1	(1.4)	45	(63.4)	5	(7.0)	83	(58.9)	6	(4.3)
with no adverse events	32	(45.7)	69	(98.6)	26	(36.6)	66	(93.0)	58	(41.1)	135	(95.7)
胃腸障害	7	(10.0)	0	(0.0)	12	(16.9)	0	(0.0)	19	(13.5)	0	(0.0)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
齲歯	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
下痢	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(4.2)	0	(0.0)	4	(2.8)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
大腸ポリープ	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(4.2)	1	(1.4)	4	(2.8)	1	(0.7)
肝胆道系障害	2	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	14	(20.0)	0	(0.0)	27	(38.0)	3	(4.2)	41	(29.1)	3	(2.1)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	6	(8.6)	0	(0.0)	18	(25.4)	0	(0.0)	24	(17.0)	0	(0.0)
歯周炎	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
咽頭炎	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(4.2)	0	(0.0)	4	(2.8)	0	(0.0)
足部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3	(4.3)	0	(0.0)	5	(7.0)	0	(0.0)	8	(5.7)	0	(0.0)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.2)	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)
臨床検査	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)	3	(2.1)	1	(0.7)

C Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence ≥ 2%) - Overall and Drug Related (P842) (ASaT)

	ipra 50 + sita 50				ipra 50 + placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)	4	(2.8)	1	(0.7)
低血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)	2	(1.4)	1	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	8	(11.4)	0	(0.0)	10	(14.1)	0	(0.0)	18	(12.8)	0	(0.0)
関節痛	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)
背部痛	3	(4.3)	0	(0.0)	3	(4.2)	0	(0.0)	6	(4.3)	0	(0.0)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
関節周囲炎	3	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)
神経系障害	2	(2.9)	0	(0.0)	3	(4.2)	0	(0.0)	5	(3.5)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
精神障害	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	7	(10.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	8	(5.7)	1	(0.7)
湿疹	4	(5.7)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.8)	1	(0.7)

†Determined by the investigator to be related to the drug.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA version 19.1.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: tabulations-aeplus]

Confidential

2.5.5.4.1.2　　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

P843試験の有害事象発現率は、イプラグリフロジン追加投与群とプラセボ群でおおむね同程度であった。P843試験の副作用発現率は、プラセボ群［5.7%（4/70例）］と比較し、イプラグリフロジン追加投与群［11.0%（8/73例）］でやや高かった。重篤な有害事象の発現率はプラセボ群5.7%（4/70例）、イプラグリフロジン追加投与群2.7%（2/73例）で、このうち重篤な副作用はイプラグリフロジン追加投与群の1.4%（1/73例）のみであった。いずれの投与群でも死亡例はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はいずれの投与群でも低かった［プラセボ群5.7%（4/70例）、イプラグリフロジン追加投与群2.7%（2/73例）］[表 2.5.5-4]。

表 2.5.5-4　　有害事象の要約（ASaT）（P843）
Adverse Event Summary
(ASaT)

	sita 50 + ipra 50		sita 50 + placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	73		70		143	
with one or more adverse events	37	(50.7)	46	(65.7)	83	(58.0)
with no adverse event	36	(49.3)	24	(34.3)	60	(42.0)
with drug-related† adverse events	8	(11.0)	4	(5.7)	12	(8.4)
with serious adverse events	2	(2.7)	4	(5.7)	6	(4.2)
with serious drug-related adverse events	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	2	(2.7)	4	(5.7)	6	(4.2)
discontinued due to a drug-related adverse event	2	(2.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
discontinued due to a serious adverse event	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(1.4)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: tabulations-aeplus]

イプラグリフロジン追加投与群で3%以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎、下痢及び口腔咽頭痛であった[表 2.5.5-5]。プラセボ群と比較してイプラグリフロジン追加投与群で発現率が高い事象はなかった[2.7.4.2.1.1.2 項]。

イプラグリフロジン追加投与群で3例以上に発現した副作用はなかった[2.7.4.2.1.1.2 項]。

C Confidential

表 2.5.5-5　有害事象及び副作用の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（ASaT）（P843）
Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥ 2%) - Overall and Drug Related
(P843) (ASaT)

	sita 50 + ipra 50				sita 50 + placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	73		73		70		70		143		143	
with one or more adverse events	37	(50.7)	8	(11.0)	46	(65.7)	4	(5.7)	83	(58.0)	12	(8.4)
with no adverse events	36	(49.3)	65	(89.0)	24	(34.3)	66	(94.3)	60	(42.0)	131	(91.6)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
眼障害	2	(2.7)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)
胃腸障害	8	(11.0)	2	(2.7)	12	(17.1)	2	(2.9)	20	(14.0)	4	(2.8)
便秘	2	(2.7)	2	(2.7)	4	(5.7)	2	(2.9)	6	(4.2)	4	(2.8)
齲歯	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
下痢	3	(4.1)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	4	(2.8)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	15	(20.5)	0	(0.0)	20	(28.6)	0	(0.0)	35	(24.5)	0	(0.0)
気管支炎	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(4.3)	0	(0.0)	4	(2.8)	0	(0.0)
胃腸炎	2	(2.7)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	10	(13.7)	0	(0.0)	10	(14.3)	0	(0.0)	20	(14.0)	0	(0.0)
歯周炎	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(4.3)	0	(0.0)	4	(2.8)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3	(4.1)	0	(0.0)	5	(7.1)	0	(0.0)	8	(5.6)	0	(0.0)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(5.7)	0	(0.0)	4	(2.8)	0	(0.0)
臨床検査	4	(5.5)	2	(2.7)	4	(5.7)	0	(0.0)	8	(5.6)	2	(1.4)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
血圧低下	2	(2.7)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.7)

Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence ≥ 2%) - Overall and Drug Related (P843) (ASaT)

	sita 50 + ipra 50				sita 50 + placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	1	(1.4)	1	(1.4)	3	(4.3)	0	(0.0)	4	(2.8)	1	(0.7)
低血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	9	(12.3)	1	(1.4)	6	(8.6)	1	(1.4)	15	(10.5)	2	(1.4)
背部痛	2	(2.7)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)
筋痙縮	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(2.9)	1	(1.4)	3	(2.1)	2	(1.4)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
神経系障害	4	(5.5)	2	(2.7)	3	(4.3)	0	(0.0)	7	(4.9)	2	(1.4)
頭痛	2	(2.7)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(2.1)	1	(0.7)
腎および尿路障害	2	(2.7)	2	(2.7)	2	(2.9)	0	(0.0)	4	(2.8)	2	(1.4)
頻尿	2	(2.7)	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(1.4)
尿管結石症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(8.2)	0	(0.0)	3	(4.3)	0	(0.0)	9	(6.3)	0	(0.0)
喘息	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	3	(4.1)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	5	(3.5)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	3	(4.1)	0	(0.0)	7	(10.0)	1	(1.4)	10	(7.0)	1	(0.7)
湿疹	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(4.3)	1	(1.4)	4	(2.8)	1	(0.7)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence ≥ 2%) - Overall and Drug Related (P843) (ASaT)

	sita 50 + ipra 50				sita 50 + placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)

†Determined by the investigator to be related to the drug.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA version 19.1.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: tabulations-aeplus]

Confidential

2.5.5.4.1.3　　長期併用投与試験（P849）

P849試験の有害事象発現率は77.9%（60/77例）、副作用発現率は24.7%（19/77例）であった。重篤な有害事象の発現率は6.5%（5/77例）で、重篤な副作用発現例及び死亡例はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低かった［5.2%（4/77例）］[表 2.5.5-6]。

表 2.5.5-6　　有害事象の要約（ASaT）（P849）
Adverse Event Summary
(ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

	sita/ipra 50/50	
	n	(%)
Subjects in population	77	
with one or more adverse events	60	(77.9)
with no adverse event	17	(22.1)
with drug-related† adverse events	19	(24.7)
with serious adverse events	5	(6.5)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)
who died	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	4	(5.2)
discontinued due to a drug-related adverse event	3	(3.9)
discontinued due to a serious adverse event	1	(1.3)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

Source:　[P849MK0431J: analysis-adsl] [P849MK0431J: tabulations-aeplus]

P849試験で5%以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎、頻尿、背部痛、口渇、便秘、インフルエンザ及び関節痛であった[表 2.5.5-7]。程度はいずれも軽度又は中等度であり、中等度の頻尿1例を除き治験薬の投与中止に至らなかった。頻尿（中等度）は治験薬の投与中止後に回復した[2.7.4.2.1.1.3 項]。

3例以上に発現した副作用は、頻尿、口渇及び便秘であったが、程度はいずれも軽度又は中等度であり、前述の中等度の頻尿1例を除き治験薬の投与中止に至らなかった[2.7.4.2.1.1.3 項]。

長期投与に伴い発現率が顕著に増加した有害事象や、明らかな遅発性の有害事象は認められなかった[表 2.5.5-8]。

C Confidential

表 2.5.5-7　有害事象及び副作用の発現率（発現率 2%以上）（ASaT）（P849）

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥ 2%) - Overall and Drug Related
(P849) (ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

	sita/ipra 50/50			
	Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		77	
with one or more adverse events	60	(77.9)	19	(24.7)
with no adverse events	17	(22.1)	58	(75.3)
心臓障害	4	(5.2)	0	(0.0)
狭心症	2	(2.6)	0	(0.0)
眼障害	7	(9.1)	0	(0.0)
糖尿病網膜症	3	(3.9)	0	(0.0)
眼乾燥	2	(2.6)	0	(0.0)
胃腸障害	18	(23.4)	4	(5.2)
上腹部痛	2	(2.6)	0	(0.0)
便秘	6	(7.8)	4	(5.2)
齲歯	3	(3.9)	0	(0.0)
大腸ポリープ	2	(2.6)	0	(0.0)
歯周病	2	(2.6)	0	(0.0)
嘔吐	2	(2.6)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(11.7)	6	(7.8)
口渇	8	(10.4)	6	(7.8)
免疫系障害	2	(2.6)	0	(0.0)
季節性アレルギー	2	(2.6)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	36	(46.8)	3	(3.9)
結膜炎	2	(2.6)	0	(0.0)
胃腸炎	2	(2.6)	0	(0.0)
インフルエンザ	5	(6.5)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	22	(28.6)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	2	(2.6)	0	(0.0)
歯周炎	2	(2.6)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	6	(7.8)	0	(0.0)
節足動物刺傷	2	(2.6)	0	(0.0)
挫傷	2	(2.6)	0	(0.0)
臨床検査	2	(2.6)	1	(1.3)
筋骨格系および結合組織障害	21	(27.3)	1	(1.3)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥ 2%) - Overall and Drug Related
(P849) (ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

	sita/ipra 50/50			
	Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	21	(27.3)	1	(1.3)
関節痛	4	(5.2)	0	(0.0)
背部痛	11	(14.3)	0	(0.0)
筋骨格硬直	2	(2.6)	1	(1.3)
頚部痛	2	(2.6)	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）	4	(5.2)	0	(0.0)
神経系障害	5	(6.5)	0	(0.0)
頚動脈硬化症	2	(2.6)	0	(0.0)
精神障害	4	(5.2)	0	(0.0)
不眠症	3	(3.9)	0	(0.0)
腎および尿路障害	12	(15.6)	12	(15.6)
頻尿	11	(14.3)	11	(14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(3.9)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	8	(10.4)	1	(1.3)
蕁麻疹	2	(2.6)	0	(0.0)
血管障害	2	(2.6)	0	(0.0)
高血圧	2	(2.6)	0	(0.0)

†Determined by the investigator to be related to the drug.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA version 19.1.

Source:　[P849MK0431J: analysis-adsl] [P849MK0431J: tabulations-aeplus]

C Confidential

表 2.5.5-8　発現時期別の有害事象の発現率（発現率 2%以上）（ASaT）（P849）

Subjects with Adverse Events by Onset Day Range
(Incidence >= 2% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

AE onset days	sita/ipra 50/50					
	<=12 weeks	>12 and <=24 weeks	>24 and <=36 weeks	>36 and <=48 weeks	>48 weeks	Total
Subjects in population	77	74	74	73	73	77
with one or more adverse events	41 (53.2)	27 (36.5)	28 (37.8)	19 (26.0)	9 (12.3)	60 (77.9)
with no adverse events	36 (46.8)	47 (63.5)	46 (62.2)	54 (74.0)	64 (87.7)	17 (22.1)
心臓障害	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	4 (5.2)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.6)
眼障害	1 (1.3)	1 (1.4)	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (1.4)	7 (9.1)
糖尿病網膜症	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.6)
胃腸障害	6 (7.8)	5 (6.8)	3 (4.1)	5 (6.8)	1 (1.4)	18 (23.4)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.6)
便秘	5 (6.5)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.8)
齲歯	1 (1.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (3.9)
大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.6)
歯周病	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.6)
嘔吐	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	9 (11.7)
口渇	6 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	8 (10.4)
免疫系障害	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
季節性アレルギー	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
感染症および寄生虫症	19 (24.7)	10 (13.5)	7 (9.5)	12 (16.4)	5 (6.8)	36 (46.8)
結膜炎	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
胃腸炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.6)
インフルエンザ	5 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.5)
鼻咽頭炎	10 (13.0)	6 (8.1)	3 (4.1)	7 (9.6)	5 (6.8)	22 (28.6)

C Confidential

Subjects with Adverse Events by Onset Day Range
(Incidence >= 2% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

AE onset days	sita/ipra 50/50					
	<=12 weeks	>12 and <=24 weeks	>24 and <=36 weeks	>36 and <=48 weeks	>48 weeks	Total
口腔ヘルペス	1 (1.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
歯周炎	1 (1.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.3)	2 (2.7)	3 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.8)
節足動物刺傷	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
挫傷	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
臨床検査	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	8 (10.4)	8 (10.8)	8 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (27.3)
関節痛	1 (1.3)	3 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.2)
背部痛	6 (7.8)	3 (4.1)	3 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (14.3)
筋骨格硬直	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
頚部痛	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
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)	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	4 (5.2)
神経系障害	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)	5 (6.5)
頚動脈硬化症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.6)
精神障害	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.2)
不眠症	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
腎および尿路障害	12 (15.6)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (15.6)
頻尿	11 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.6)	4 (5.4)	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	8 (10.4)

C Confidential

Subjects with Adverse Events by Onset Day Range
(Incidence >= 2% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

AE onset days	sita/ipra 50/50					
	<=12 weeks	>12 and <=24 weeks	>24 and <=36 weeks	>36 and <=48 weeks	>48 weeks	Total
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.6)
血管障害	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
高血圧	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA version 19.1.

Source:　[P849MK0431J: analysis-adsl] [P849MK0431J: tabulations-aeplus]

2.5.5.4.1.4　　長期併用投与試験（CL-0110：シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）

CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）の有害事象発現率は85.2%（75/88例）、副作用発現率は43.2%（38/88例）で、重篤な有害事象の発現率は4.5%（4/88例）で、重篤な副作用発現例及び死亡例はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は5.7%（5/88例）であった[表 2.5.5-9]。

シタグリプチン50 mg とイプラグリフロジン50 mg の併用集団の有害事象等の発現率は、シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団の結果と顕著な違いはなかった。

Confidential

表 2.5.5-9　　有害事象の要約（SAF）（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）

	Sita/Ipra All[†] N=88	Sita/Ipra 50 mg/50 mg[‡] N=53
	n (%)	n (%)
有害事象の発現例	75(85.2%)	45(84.9%)
副作用[§]の発現例	38(43.2%)	19(35.8%)
重篤な有害事象の発現例	4(4.5%)	2(3.8%)
重篤な副作用[§]の発現例	0(0.0%)	0(0.0%)
死亡例	0(0.0%)	0(0.0%)
副作用[§]による死亡例	0(0.0%)	0(0.0%)
治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例	5(5.7%)	4(7.5%)
治験薬の投与中止に至った副作用[§]の発現例	2(2.3%)	2(3.8%)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現例	1(1.1%)	0(0.0%)
治験薬の投与中止に至った重篤な副作用[§]の発現例	0(0.0%)	0(0.0%)

† シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団：シタグリプチン50 mg 又は100 mg とイプラグリフロジン50 mg（投与20週以降に増量した場合100 mg）の併用集団
‡ シタグリプチン50 mg とイプラグリフロジン50 mg の併用集団
§ 治験担当医師により、治験薬（イプラグリフロジン）に対して因果関係あり（「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」）と判定された有害事象

シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団で5%以上に発現した個々の有害事象は、鼻咽頭炎、頻尿、背部痛、便秘及び関節周囲炎であった[表 2.5.5-10]。いずれも軽度又は中等度で治験薬の投与中止に至らなかった[2.7.4.2.1.1.4 項]。

シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団で、3例以上に発現した副作用［イプラグリフロジンと「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」と治験担当医師が判定した有害事象］は、頻尿、便秘、口渇及び鼻咽頭炎であった。いずれも程度は軽度で治験薬の投与中止に至った事象はなかった[2.7.4.2.1.1.4 項]。

シタグリプチン50 mg とイプラグリフロジン50 mg の併用集団の個々の有害事象及び副作用の発現率は、シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団と顕著な違いはなかった[2.7.4.2.1.1.4 項]。

また、投与12週以降に、有害事象発現率の顕著な増加及び明らかな遅発性の有害事象は認められなかった[表 2.5.5-11]。

C Confidential

表 2.5.5-10　有害事象及び副作用の発現率
（発現率 2%以上の有害事象及び副作用）（SAF）
（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）

	Overall	Drug Related‡
	Sita/Ipra All† (N=88)	Sita/Ipra All† (N=88)
Incidence	75(85.2%)	38(43.2%)
眼障害	10(11.4%)	0(0.0%)
眼精疲労	2(2.3%)	0(0.0%)
結膜炎	3(3.4%)	0(0.0%)
糖尿病性網膜症	2(2.3%)	0(0.0%)
眼乾燥	2(2.3%)	0(0.0%)
飛蚊症	2(2.3%)	0(0.0%)
胃腸障害	27(30.7%)	7(8.0%)
腹痛	2(2.3%)	1(1.1%)
上腹部痛	2(2.3%)	0(0.0%)
便秘	7(8.0%)	4(4.5%)
齲歯	3(3.4%)	1(1.1%)
下痢	3(3.4%)	0(0.0%)
歯肉炎	2(2.3%)	0(0.0%)
歯周病	2(2.3%)	0(0.0%)
歯周炎	4(4.5%)	1(1.1%)
歯痛	3(3.4%)	0(0.0%)
全身障害および投与局所様態	11(12.5%)	5(5.7%)
空腹	2(2.3%)	2(2.3%)
末梢性浮腫	2(2.3%)	0(0.0%)
口渇	4(4.5%)	4(4.5%)
肝胆道系障害	4(4.5%)	2(2.3%)
脂肪肝	3(3.4%)	2(2.3%)
胆嚢ポリープ	2(2.3%)	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	48(54.5%)	5(5.7%)
胃腸炎	2(2.3%)	0(0.0%)
インフルエンザ	2(2.3%)	1(1.1%)
鼻咽頭炎	43(48.9%)	3(3.4%)
爪囲炎	2(2.3%)	0(0.0%)
足部白癬	2(2.3%)	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	15(17.0%)	0(0.0%)
凍瘡	2(2.3%)	0(0.0%)
関節捻挫	3(3.4%)	0(0.0%)
創傷	2(2.3%)	0(0.0%)
臨床検査	13(14.8%)	10(11.4%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2(2.3%)	2(2.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(2.3%)	2(2.3%)
尿中β2ミクログロブリン増加	2(2.3%)	1(1.1%)
体重減少	3(3.4%)	2(2.3%)
尿中ケトン体陽性	2(2.3%)	2(2.3%)
筋骨格系および結合組織障害	22(25.0%)	0(0.0%)
関節痛	4(4.5%)	0(0.0%)
背部痛	9(10.2%)	0(0.0%)
筋肉痛	3(3.4%)	0(0.0%)
関節周囲炎	5(5.7%)	0(0.0%)
筋骨格硬直	3(3.4%)	0(0.0%)
神経系障害	11(12.5%)	3(3.4%)
頭痛	3(3.4%)	2(2.3%)
感覚鈍麻	3(3.4%)	0(0.0%)
精神障害	6(6.8%)	1(1.1%)

C Confidential

	Overall	Drug Related‡
	Sita/Ipra All† (N=88)	Sita/Ipra All† (N=88)
不眠症	3(3.4%)	0(0.0%)
腎および尿路障害	16(18.2%)	15(17.0%)
頻尿	14(15.9%)	13(14.8%)
多尿	2(2.3%)	2(2.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(8.0%)	2(2.3%)
アレルギー性鼻炎	3(3.4%)	0(0.0%)
口腔咽頭痛	2(2.3%)	1(1.1%)
皮膚および皮下組織障害	9(10.2%)	2(2.3%)
接触性皮膚炎	2(2.3%)	0(0.0%)

† シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団：シタグリプチン50 mg 又は100 mg とイプラグリフロジン50 mg（投与20週以降に増量した場合100 mg）の併用集団
‡ 治験担当医師により、治験薬（イプラグリフロジン）に対して因果関係あり（「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」）と判定された有害事象

C Confidential

表 2.5.5-11　発現時期別の有害事象の発現率（発現率 2%以上）（SAF）
（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団†）（CL-0110）

Period‡	Total	Day 1 – 84 (≤12weeks)	Day 85 – 168 (>12 and ≤24 weeks)	Day 169 – 252 (>24 and ≤36 weeks)	Day 253 – 336 (>36 and ≤48 weeks)	Day 337 – (>48 weeks)
Number of Patients	88	88	87	83	82	79
Incidence	75(85.2%)	50(56.8%)	35(40.2%)	31(37.3%)	36(43.9%)	25(31.6%)
Death	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Serious Adverse Events except Death	4(4.5%)	2(2.3%)	1(1.1%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Discontinuation	5(5.7%)	3(3.4%)	1(1.1%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
眼障害	10(11.4%)	3(3.4%)	2(2.3%)	2(2.4%)	2(2.4%)	2(2.5%)
眼精疲労	2(2.3%)	1(1.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)
結膜炎	3(3.4%)	2(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.3%)
糖尿病性網膜症	2(2.3%)	0(0.0%)	1(1.1%)	1(1.2%)	0(0.0%)	1(1.3%)
眼乾燥	2(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	1(1.3%)
飛蚊症	2(2.3%)	0(0.0%)	1(1.1%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
胃腸障害	27(30.7%)	7(8.0%)	10(11.5%)	9(10.8%)	4(4.9%)	5(6.3%)
腹痛	2(2.3%)	0(0.0%)	1(1.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(2.5%)
上腹部痛	2(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	1(1.3%)
便秘	7(8.0%)	1(1.1%)	3(3.4%)	2(2.4%)	1(1.2%)	0(0.0%)
齲歯	3(3.4%)	1(1.1%)	1(1.1%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
下痢	3(3.4%)	1(1.1%)	1(1.1%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
歯肉炎	2(2.3%)	0(0.0%)	1(1.1%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
歯周病	2(2.3%)	1(1.1%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
歯周炎	4(4.5%)	0(0.0%)	1(1.1%)	3(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)
歯痛	3(3.4%)	2(2.3%)	1(1.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
全身障害および投与局所様態	11(12.5%)	8(9.1%)	1(1.1%)	2(2.4%)	2(2.4%)	0(0.0%)
空腹	2(2.3%)	2(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
末梢性浮腫	2(2.3%)	1(1.1%)	1(1.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
口渇	4(4.5%)	4(4.5%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
肝胆道系障害	4(4.5%)	1(1.1%)	2(2.3%)	1(1.2%)	0(0.0%)	1(1.3%)
脂肪肝	3(3.4%)	1(1.1%)	1(1.1%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
胆嚢ポリープ	2(2.3%)	0(0.0%)	1(1.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.3%)
感染症および寄生虫症	48(54.5%)	17(19.3%)	7(8.0%)	12(14.5%)	22(26.8%)	11(13.9%)
胃腸炎	2(2.3%)	1(1.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)
インフルエンザ	2(2.3%)	1(1.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.3%)
鼻咽頭炎	43(48.9%)	14(15.9%)	6(6.9%)	9(10.8%)	19(23.2%)	9(11.4%)

C Confidential

Period‡	Total	Day 1 – 84 (≤12weeks)	Day 85 – 168 (>12 and ≤24 weeks)	Day 169 – 252 (>24 and ≤36 weeks)	Day 253 – 336 (>36 and ≤48 weeks)	Day 337 – (>48 weeks)
爪囲炎	2(2.3%)	2(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
足部白癬	2(2.3%)	1(1.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	15(17.0%)	5(5.7%)	5(5.7%)	3(3.6%)	3(3.7%)	2(2.5%)
凍瘡	2(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(2.5%)
関節捻挫	3(3.4%)	1(1.1%)	1(1.1%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
創傷	2(2.3%)	0(0.0%)	1(1.1%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)
臨床検査	13(14.8%)	1(1.1%)	5(5.7%)	2(2.4%)	3(3.7%)	3(3.8%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	1(1.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	1(1.3%)
尿中β2ミクログロブリン増加	2(2.3%)	1(1.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.3%)
体重減少	3(3.4%)	0(0.0%)	3(3.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
尿中ケトン体陽性	2(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(2.4%)	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	22(25.0%)	5(5.7%)	9(10.3%)	5(6.0%)	8(9.8%)	3(3.8%)
関節痛	4(4.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(2.4%)	2(2.4%)	0(0.0%)
背部痛	9(10.2%)	3(3.4%)	2(2.3%)	1(1.2%)	3(3.7%)	0(0.0%)
筋肉痛	3(3.4%)	1(1.1%)	1(1.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.3%)
関節周囲炎	5(5.7%)	1(1.1%)	2(2.3%)	1(1.2%)	2(2.4%)	0(0.0%)
筋骨格硬直	3(3.4%)	0(0.0%)	2(2.3%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
神経系障害	11(12.5%)	5(5.7%)	3(3.4%)	3(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)
頭痛	3(3.4%)	2(2.3%)	1(1.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
感覚鈍麻	3(3.4%)	1(1.1%)	2(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
精神障害	6(6.8%)	1(1.1%)	3(3.4%)	2(2.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)
不眠症	3(3.4%)	0(0.0%)	2(2.3%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
腎および尿路障害	16(18.2%)	15(17.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)
頻尿	14(15.9%)	13(14.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)
多尿	2(2.3%)	2(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(8.0%)	3(3.4%)	0(0.0%)	3(3.6%)	3(3.7%)	0(0.0%)
アレルギー性鼻炎	3(3.4%)	2(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)
口腔咽頭痛	2(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	1(1.2%)	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	9(10.2%)	2(2.3%)	4(4.6%)	1(1.2%)	2(2.4%)	0(0.0%)
接触性皮膚炎	2(2.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(2.4%)	0(0.0%)

† シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団：シタグリプチン50 mg 又は100 mg とイプラグリフロジン50 mg（投与20週以降に増量した場合100 mg）の併用集団
‡ 治験薬の最初の処方日を Day1と定義した。

Confidential

2.5.5.4.2　　死亡

P842、P843、P849及び CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）で死亡例はなかった。

2.5.5.4.3　　その他の重篤な有害事象

P842試験でのその他の重篤な有害事象はシタグリプチン追加投与群で小腸炎、胃癌及び自殺企図が各1例報告されたが、プラセボ群では報告はなかった。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

P843試験でのその他の重篤な有害事象はイプラグリフロジン追加投与群で肺腫瘤、脳梗塞が各1例、プラセボ群で心筋症、尿管結石症、狭心症、睡眠時無呼吸症候群が各1例報告された。このうち、イプラグリフロジン追加投与群の1例（脳梗塞）は治験担当医師により治験薬（イプラグリフロジン）との因果関係ありと判定され、後遺症が残った。本事象はイプラグリフロジン投与126日目で発現し、脱水に関連する臨床症状、臨床検査値異常、血圧低下は認められなかった[2.7.4.2.1.3.2 項]。

P849試験でのその他の重篤な有害事象は狭心症が2例、挫傷、乳頭様甲状腺癌及び乳癌が各1例に認められた。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）でのその他の重篤な有害事象は、胸部不快感、イレウス、腱断裂が各1例に、肋骨骨折、脛骨骨折、腓骨骨折、外傷性肝損傷、深部静脈血栓症の5件が1例に報告された。いずれも治験担当医師により治験薬（イプラグリフロジン）との因果関係なし（否定できる）と判定された。

2.5.5.4.4　　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象をその他の重要な有害事象と定義した。

P842試験で治療期に治験薬の投与中止に至った有害事象は、シタグリプチン追加投与群でメレナ及び自殺企図が各1例に認められたが、プラセボ群では認められなかった。メレナの程度は軽度で非重篤であり、治験薬投与中止後に回復した。自殺企図の程度は重度で、重篤な有害事象と判定された[2.7.4.2.1.3.1 項]。いずれの事象も、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

P843試験で治験薬の投与中止に至った有害事象は、イプラグリフロジン追加投与群で2例に3件（脳梗塞：1例、頻尿及び頭痛：1例2件）、プラセボ群で4例（心筋症、膀胱炎：各1例、血中ブドウ糖増加：2例）に認められた。イプラグリフロジン追加投与群で発現した事象のうち、重篤な脳梗塞の程度は重度であったが、その他の程度は中等度であった。このうち脳梗塞、頻尿及び頭痛は、治験担当医師により治験薬（イプラグリフロジン）との因果関係ありと判定された。頻尿及び頭痛は非重篤で、いずれも治験薬投与中止後に回復した。

P849試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は4例（頻尿、薬疹、夜間頻尿及び乳癌）報告された。程度はいずれも中等度で、このうち3例（頻尿、薬疹及び夜間頻尿）は治験担当医師に

C Confidential

より治験薬（イプラグリフロジン）との因果関係ありと判定されたが、いずれも非重篤で、治験薬投与中止後に回復した。

CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では、治験薬の投与中止に至った有害事象が5例に9件（筋肉痛、脈絡膜の良性新生物、体重減少、排尿困難：各1例1件、多発性外傷、肋骨骨折、脛骨骨折、腓骨骨折、外傷性肝損傷：1例5件）報告された。1件［外傷性肝損傷（重度）］を除き、程度は軽度又は中等度であった。体重減少及び排尿困難は、治験担当医師により治験薬（イプラグリフロジン）との因果関係あり（関連あるかもしれない）と判定されたが、非重篤であった。このうち、体重減少は未回復であったが、排尿困難は薬物による治療後に回復した。

2.5.5.4.5　　器官別大分類別又は症候群別の有害事象

本項では、既承認の DPP-4阻害薬及び SGLT2阻害薬の臨床試験又は市販後データに基づき、特に注目した器官別又は症候群別の有害事象［MedDRA の基本語（PT）、器官別大分類（SOC）又はそれらの組合せ及び関連する臨床検査値］[表 2.5.5-12]の安全性評価を概括する。詳細な定義は[2.7.4.1.1.2.3.6 項]に示す。

表 2.5.5-12　特に注目した器官別又は症候群別の有害事象（P842、P843、P849、CL-0110）

分類	事象
DPP-4阻害薬及び SGLT2阻害薬のリスク	低血糖
DPP-4阻害薬のリスク	胃腸障害
	肝機能の臨床検査値異常
	筋骨格系および結合組織障害
	皮膚および皮下組織障害
	免疫機能への影響
	急性及び慢性膵炎
	重篤な過敏症反応
SGLT2阻害薬のリスク	尿路感染症
	性器感染症
	血液量減少
	多尿・頻尿
	ケトアシドーシス

P842、P843、P849及び CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）の解析からは、シタグリプチン／イプラグリフロジン併用時の特に注目した有害事象に大きな懸念は認められなかった。詳細は以下に示す。

Confidential

2.5.5.4.5.1　DPP-4阻害薬及びSGLT2阻害薬の薬理作用並びに臨床試験又は市販後データに基づくリスク

2.5.5.4.5.1.1　低血糖

P842、P843及びP849試験

P842、P843及びP849試験では、血糖値によらず、治験担当医師により症状を伴う低血糖と判断された事象を症候性低血糖と判定した。また、医学的又は非医学的な介助を必要とした症候性低血糖を重大な低血糖と判定した。意識水準の顕著な低下、意識消失又は発作を伴う事象は、医学的介助が実際に行われたどうかに関わらず、医学的な介助を必要とした事象に分類した。

プラセボ対照試験（P842、P843）では、特に関心のある安全性評価項目（Tier 1）として症候性低血糖を評価した[2.7.4.1.1.2.3.7 項]。

症候性低血糖の有害事象は、P842試験及びP843試験ではプラセボ群で各1例［P842：1.4%（1/71例）、P843：1.4%（1/70例）］に発現したのに対し、追加投与群では報告されなかった。P849試験でも症候性低血糖の有害事象は報告されなかった。

低血糖（症候性又は無症候性）の有害事象は、P842試験及びP843試験ではプラセボ群で各2例［P842：2.8%（2/71例）、P843：2.9%（2/70例）］に発現したのに対し追加投与群では報告されなかった。P849試験での有害事象の報告もなかった。

いずれの試験でも医学的又は非医学的介助を必要とする重大な低血糖の発現はなかった。

CL-0110試験

CL-0110試験では、治験担当医師により低血糖関連の有害事象と判定された事象を集計した。なお、重度の低血糖（低血糖昏睡、痙攣、ブドウ糖やグルカゴンの点滴・注射による投与が必要な状態）が発現した場合は、治験を中止することとした[2.7.4.1.1.2.3.7 項]。

CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）の低血糖関連の有害事象発現率は1.1%（1/88例）（低血糖症）であった。低血糖症は治験担当医師により治験薬（イプラグリフロジン）と因果関係あり（関連あるかもしれない）と判定されたが、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。重度の低血糖（低血糖昏睡、痙攣、ブドウ糖やグルカゴンの点滴・注射による投与が必要な状態）は発現しなかった。

C Confidential

2.5.5.4.5.2　DPP-4阻害薬の薬理作用及び臨床試験又は市販後データに基づくリスク

2.5.5.4.5.2.1　胃腸障害

「胃腸障害」（SOC）の有害事象発現率は、P842試験ではプラセボ群16.9%（12/71例）に対し、シタグリプチン追加投与群10.0%（7/70例）、P843試験ではプラセボ群17.1%（12/70例）に対し、イプラグリフロジン追加投与群11.0%（8/73例）であり、いずれもプラセボ群と比較し追加投与群での発現の増加はみられなかった。「胃腸障害」（SOC）に分類される個々の有害事象（基本語）の発現率は、P842試験及びP843試験で、プラセボ群と比較し追加投与群で発現の顕著な増加はみられなかった。「胃腸障害」（SOC）の有害事象発現率は、P849試験では23.4%（18/77例）、CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では30.7%（27/88例）であった。

シタグリプチン及びイプラグリフロジン併用時に発現した事象のうち、メレナ（P842）が投与中止に至り、小腸炎（P842、重度）及びイレウス（CL-0110、軽度）が重篤であったのを除き、いずれも程度は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

2.5.5.4.5.2.2　肝機能の臨床検査値異常

ALT 増加及び AST 増加の有害事象は、P842試験のシタグリプチン追加投与群では報告されず、P843試験及び P849試験でも報告されなかった。CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）での発現率は2.3%（2/88例）であった。

シタグリプチン及びイプラグリフロジン併用時の ALT 増加及び AST 増加の程度はいずれも軽度で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

また、いずれの試験でも ALT 及び AST の平均変化量に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.5.5.4.5.2.3　筋骨格系および結合組織障害

「筋骨格系および結合組織障害」（SOC）の有害事象発現率は、P842試験ではプラセボ群14.1%（10/71例）に対しシタグリプチン追加投与群11.4%（8/70例）、P843試験ではプラセボ群8.6%（6/70例）に対しイプラグリフロジン追加投与群12.3%（9/73例）であり、いずれも追加投与群での発現率の顕著な増加はみられなかった。「筋骨格系および結合組織障害」（SOC）に分類される個々の有害事象（基本語）の発現率は、P842試験及びP843試験で、プラセボ群と比較し追加投与群で発現の顕著な増加はみられなかった。「筋骨格系および結合組織障害」（SOC）の有害事象発現率は、P849試験では27.3%（21/77例）、CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では25.0%（22/88例）であった。

シタグリプチン及びイプラグリフロジン併用時の「筋骨格系および結合組織障害」（SOC）の有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度で、おおむね治験薬の投与中止には至らなかった。

C Confidential

2.5.5.4.5.2.4　　皮膚および皮下組織障害

「皮膚および皮下組織障害」（SOC）の有害事象発現率は、P842試験ではプラセボ群で1.4%（1/71例）と比較し、シタグリプチン追加投与群で10.0%（7/70例）と高かった。しかしながら、シタグリプチン追加投与群で発現した事象（湿疹：4例、爪甲剥離症、爪甲脱落症及び紅斑：各1例）の程度はいずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らず、軽快又は回復した。これらの7例中5例は治験薬最終投与日までに回復した。このうち、湿疹1例のみが治験担当医師により治験薬（イプラグリフロジン）との因果関係ありと判定された。P843試験ではプラセボ群［10.0%（7/70例）］と比較し、イプラグリフロジン追加投与群［4.1%（3/73例）］で発現の増加はみられなかった。「皮膚および皮下組織障害」（SOC）の有害事象発現率は、P849試験では10.4%（8/77例）、CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では10.2%（9/88例）であった。

P849試験では、イプラグリフロジンの投与2日目に非重篤な薬疹が発現し、治験薬の投与中止後に回復した。薬疹の程度は中等度であり、治験担当医師により治験薬（イプラグリフロジン）との因果関係ありと判定された。その他の「皮膚および皮下組織障害」（SOC）の有害事象は、いずれも程度は軽度で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

2.5.5.4.5.2.5　　免疫機能への影響

免疫機能関連の事象として「血液およびリンパ系障害」（SOC）、「免疫系障害」（SOC）、「感染症および寄生虫症」（SOC）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（SOC）に該当する有害事象及び血液学的検査の臨床検査値を評価した。

「血液およびリンパ系障害」（SOC）の有害事象は、P842試験ではいずれの投与群でも報告されず、P843試験ではプラセボ群1.4%（1/70例）に発現したのに対しイプラグリフロジン追加投与群では報告されなかった。P849試験及び CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では、「血液およびリンパ系障害」（SOC）の有害事象は報告されなかった。

「免疫系障害」（SOC）の有害事象は、P842試験及び P843試験ではプラセボ群で1.4%（1/71例）及び1.4%（1/70例）に発現したが、追加投与群では報告されなかった。P849試験では2.6%（2/77例）、CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では2.3%（2/88例）に報告された。

「感染症および寄生虫症」（SOC）の有害事象発現率は、P842試験ではプラセボ群38.0%（27/71例）に対しシタグリプチン追加投与群20.0%（14/70例）、P843試験ではプラセボ群28.6%（20/70例）に対しイプラグリフロジン追加投与群20.5%（15/73例）であり、いずれも追加投与による発現の増加はみられなかった。P842試験及び P843試験で、「感染症および寄生虫症」（SOC）に分類される個々の有害事象（基本語）の発現率に、プラセボ群と比較し追加投与群で増加はみられなかった。「感染症および寄生虫症」（SOC）の有害事象発現率は、P849試験では46.8%（36/77例）、CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では54.5%（48/88例）であった。

「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）」（SOC）の有害事象発現率は、P842試験ではプラセボ群1.4%（1/71例）に対しシタグリプチン追加投与群1.4%（1/70例）

C Confidential

であり、P843試験ではいずれの投与群でも報告されなかった。P849試験では5.2%（4/77例）、CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では1.1%（1/88例）であった。

「血液およびリンパ系障害」（SOC）、「免疫系障害」（SOC）、「感染症および寄生虫症」（SOC）及び「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）」（SOC）の有害事象のうち、P849試験の乳癌（中等度）、CL-0110試験の脈絡膜の良性新生物（軽度）各1例が治験薬の投与中止に至り、いずれも未回復であった。また、P842試験の重篤な胃癌（重度）も未回復であった。その他の有害事象はいずれも程度は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

また、いずれの試験でも、血液学的検査の臨床検査値（ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数、赤血球数、白血球数、白血球分画）の平均値に臨床的に顕著な変動はなく、P842試験及びP843試験の PDLC（ヘモグロビン、白血球数、好中球数、リンパ球数及び血小板数）の件数に顕著な群間差は認められなかった。

2.5.5.4.5.2.6　急性及び慢性膵炎

P842、P843、P849及び CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）で「急性および慢性膵炎」（HLT）の有害事象は報告されなかった。

2.5.5.4.5.2.7　重篤な過敏症反応

P842、P843、P849及び CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）で重篤な過敏症反応の有害事象は報告されなかった。

2.5.5.4.5.3　SGLT2阻害薬の薬理作用及び臨床試験又は市販後データに基づくリスク

2.5.5.4.5.3.1　尿路感染症

尿路感染症の有害事象発現率は、P842試験ではプラセボ群2.8%（2/71例）に対しシタグリプチン追加投与群では報告されず、P843試験ではプラセボ群1.4%（1/70例）に対しイプラグリフロジン追加投与群1.4%（1/73例：腎盂腎炎）であり、いずれも追加投与による発現の増加はみられなかった。P849試験では2.6%（2/77例：膀胱炎、尿路感染）、CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では1.1%（1/88例：尿道炎）であった。

シタグリプチン／イプラグリフロジン併用群での尿路感染症の有害事象は、いずれも程度は軽度で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

2.5.5.4.5.3.2　性器感染症

性器感染症の有害事象発現率は、P842試験ではプラセボ群1.4%（1/71例）に対しシタグリプチン追加投与群では報告されず、P843試験ではいずれの投与群でも報告されなかった。P849試験及び CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）でも報告されなかった。

C Confidential

2.5.5.4.5.3.3　　血液量減少

血液量減少（脱水、口渇、血圧低下等）の有害事象発現率は、P842試験ではプラセボ群2.8%（2/71例：口渇、浮動性めまい）に対しシタグリプチン追加投与群1.4%（1/70例：脱水）であり、P843試験ではプラセボ群2.9%（2/70例：浮動性めまい、体位性めまい）に対しイプラグリフロジン追加投与群4.1%（3/73例：血圧低下2例、脱水1例）であり、いずれも追加投与による発現の顕著な増加はみられなかった。P849試験では10.4%（8/77例：いずれも口渇）、CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では6.8%（6/88例：口渇4例、脱水1例、浮動性めまい1例）であり、長期投与に伴う発現率の顕著な増加は認められなかった。

血液量減少の有害事象は、程度はいずれも軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

2.5.5.4.5.3.4　　多尿・頻尿

多尿・頻尿の有害事象は、P842試験ではプラセボ群1.4%（1/71例）に発現したのに対しシタグリプチン追加投与群では報告されず、P843試験ではプラセボ群では報告されなかったのに対し、イプラグリフロジン追加投与群では2.7%（2/73例：いずれも頻尿）に発現し、いずれも追加投与による明らかな発現の増加はみられなかった。P849試験では頻尿が14.3%（11/77例）及び夜間頻尿が1.3%（1/77例）に、CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では頻尿が15.9%（14/88例）及び多尿が2.3%（2/88例）に発現した。

P843試験のイプラグリフロジン追加投与群1例（頻尿）及びP849試験の2例（頻尿及び夜間頻尿）は治験薬の投与中止に至ったが、投与中止後に回復した。その他の多尿・頻尿の有害事象は、いずれも程度は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

2.5.5.4.5.3.5　　ケトアシドーシス

P842、P843及びP849のシタグリプチン及びイプラグリフロジン併用投与時に、ケトアシドーシス及びケトン体増加の有害事象は報告されなかった。CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では、ケトアシドーシスの有害事象は報告されなかったが、尿中ケトン体陽性が2.3%（2/88例）に報告された。

2.5.5.4.6　　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見

2.5.5.4.6.1　　臨床検査値

プラセボ対照比較試験（P842、P843）及び長期併用投与試験（P849試験）では、特定の臨床検査項目（ヘモグロビン、白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数、血中尿素窒素、eGFR、総ビリルビン、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、血清尿酸、血清ナトリウム、血清カリウム、血清カルシウム、血清マグネシウム、血清リン酸塩）について、事前に規定した範囲を超える変動（以下、PDLC）を評価した。CL-0110試験では、肝機能検査項目、尿中メタネフリン及び尿中

Confidential

ノルメタネフリンについて、規定した基準を超える変動を評価した。

P842試験では、いずれの臨床検査項目でも、シタグリプチン追加投与群で臨床的に意味のある変動は認められず、プラセボ群と同程度であった。尿素窒素増加を除き、PDLC に該当した被験者の割合に投与群間で顕著な差は認められなかった。尿素窒素増加の PDLC（治療期中の最後の値が50%以上かつ基準値上限を超える）に該当したシタグリプチン追加投与群4例には、脱水や腎機能に関連する有害事象は認められなかった。

P843試験では、いずれの臨床検査項目でも、イプラグリフロジン追加投与群で臨床的に意味のある変動は認められず、プラセボ群と同程度であった。PDLC に該当した被験者の割合に投与群間で顕著な差は認められなかった。

P849試験及び CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では、いずれの臨床検査項目でも、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.5.5.4.6.2　　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

P842試験、P843試験及び P849試験では、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）、体重及び心電図検査項目［心房拍動数、心室拍動数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QRS 軸及び QTc 間隔］の平均変化量を算出した。なお、P843、P849及び CL-0110試験では、イプラグリフロジン追加投与時の体重減少効果を期待して体重変化量を有効性評価項目として設定した。

2.5.5.4.6.2.1　　バイタルサイン及び体重

P842試験では、いずれの投与群でも収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体重の平均変化量は小さく、投与群間で同程度あった。

P843試験では、体重は、イプラグリフロジン追加投与群でプラセボ群と比較して減少した。また、イプラグリフロジン追加投与群で収縮期血圧及び拡張期血圧は、プラセボ群と比較してやや低下した。脈拍数に顕著な変動はみられなかった。なお、イプラグリフロジン追加投与群で、血圧低下が2.7%（2/73例）、体重減少が1.4%（1/73例）に認められたが、程度はいずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らず、回復した。

P849試験では、体重は、イプラグリフロジン追加投与開始後から治療期24週時まで徐々に減少し、以降、治療期52週時までおおむね維持された。また、収縮期血圧及び拡張期血圧は、イプラグリフロジン追加投与開始後にやや低下した。なお、収縮期血圧は治療期28週時以降やや上昇したが、治療期52週時においてもベースラインより低値であった。脈拍数に顕著な変動はみられなかった。高血圧が2.6%（2/77例）、体重減少が1.3%（1/77例）に認められたが、いずれも程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では、収縮期血圧及び拡張期血圧はやや低下した。体重の平均値は24週時まで徐々に減少し、その後一定に推移した。なお、体重減少が3.4%（3/88例）に認められたが、いずれも軽度であった。

C Confidential

2.5.5.4.6.2.2　　心電図検査

P842及び P843試験では、QTc 間隔（Bazett 法）を含むいずれの心電図検査項目でも、平均変化量は小さく、投与群間で同程度であった。なお、心電図に関連する有害事象の発現は認められなかった。

P849試験では、QTc 間隔（Bazett 法）を含むいずれの心電図検査項目でも、平均変化量は小さかった。心電図に関連する有害事象として、心房細動が1.3%（1/77例）、上室性期外収縮が1.3%（1/77例）に認められた。いずれも軽度で治験薬の投与中止に至らず、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では、QTc 間隔を含む各項目の平均変化量を評価しなかったが、心電図に関連する有害事象として、心房細動が1.1%（1/88例）に報告されたが、治験担当医師により治験薬（イプラグリフロジン）との因果関係はなし（否定できる）と判定された。

2.5.5.4.7　　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.4.7.1　　内因性要因

内因性要因が本配合剤の安全性に及ぼす影響を評価するため、P842、P843、P849及び CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）における年齢（65歳未満、65歳以上）、性別（男女）、ベースラインの BMI（25 kg/m^2未満、25 kg/m^2以上）、腎機能［ベースラインの eGFRが60 mL/min/1.73 m^2未満、60 mL/min/1.73 m^2以上90 mL/min/1.73 m^2未満、90 mL/min/1.73 m^2以上］及び主な合併症の有無［高血圧、脂質異常症、虚血性心疾患（狭心症及び心筋梗塞）］の部分集団別の有害事象発現率を試験ごとに評価した。

P842試験では、プラセボ群と比較し、シタグリプチン追加投与群で有害事象発現率が高い部分集団はなかった。虚血性心疾患を合併した被験者は数が少なかったため、評価できなかった。

P843試験では、プラセボ群と比較し、イプラグリフロジン追加投与群で有害事象発現率が高い部分集団はなかった。

P849試験及び CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では対照群がないため単剤との比較はできないが、P849試験では、ベースラインの BMI が低い（<25 kg/m^2）部分集団の有害事象発現率は88.2%（30/34例）で、ベースラインの BMI が高い（≥25 kg/m^2）部分集団の有害事象発現率［69.8%（30/43例）］と比較してやや高かった。しかしながら、CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では、性別及び BMI を含む部分集団間で顕著な違いはなく P849試験と一貫した傾向は認められなかった。

2.5.5.4.7.2　　外因性要因

外因性要因が本配合剤の安全性に及ぼす影響を評価するため、P842、P843、P849及び CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）における利尿薬併用の有無の部分集団別

C Confidential

の有害事象発現率を評価した。

国内第Ⅲ相試験（P842、P843、P849、CL-0110）では、利尿薬の投与例は少なく、比較は困難であったが、利尿薬を併用した患者集団での顕著な有害事象の発現増加はみられなかった。

2.5.5.4.7.3　薬物相互作用

スーグラ®錠（アステラス製薬株式会社）の製造販売承認申請時に提出されたイプラグリフロジンのシタグリプチンとの薬物相互作用試験（CL-0066）[†]の結果、シタグリプチンとイプラグリフロジンに薬物動態的な薬物相互作用は認められなかった（eCTD 受付番号[redacted]）。シタグリプチン及びイプラグリフロジンの各単剤の添付文書で注意喚起されている薬物相互作用は、本配合剤でも同様に注意喚起する。

2.5.5.4.7.4　妊娠及び授乳時の使用

国内第Ⅲ相試験（P842、P843、P849、CL-0110）では、妊娠中の女性、出産の可能性がある女性、授乳中の女性は試験対象から除外しており、シタグリプチンとイプラグリフロジンの妊娠中及び授乳中の併用投与に関する臨床データは得られていない。そのため、各単剤と同様に、本配合剤でも妊婦及び授乳中の女性への使用は推奨されない。

2.5.5.4.7.5　過量投与

P842、P843及びP849試験で用いた最高用量は、シタグリプチン50 mg/日及びイプラグリフロジン50 mg/日である。これらの試験で、治験実施計画書で定義した過量投与（シタグリプチン100 mg/日超又はイプラグリフロジン100 mg/日超）に該当する被験者は報告されていない。また、CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団、シタグリプチン100 mg 又はイプラグリフロジン100 mg 投与例を含む）の安全性に特に問題はなかった[2.7.4.2.1.1.4 項]。

なお、日本人の健康被験者を対象とした臨床試験でシタグリプチンは最高400 mg まで[資料5.4: 36]、イプラグリフロジンは最高300 mg までの単回投与時の忍容性が確認されている[資料5.4: 37]。

2.5.5.4.7.6　薬物乱用

薬物乱用を評価した臨床試験は実施していない。

2.5.5.4.7.7　離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象を評価した臨床試験は実施していない。

[†] CL-0066試験は、非日本人健康成人（目標被験者数64例）を対象にシタグリプチン100 mg とイプラグリフロジン150 mg を併用投与したときの薬物相互作用を検討することを目的とした非盲検クロスオーバー試験である。非日本人健康成人男女（32例）にイプラグリフロジン150 mg 単剤を1日1回7日間食前反復経口投与及びシタグリプチン100 mg 単剤を併用投与（イプラグリフロジン投与5日目に食前単回経口投与）したとき、シタグリプチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の単独投与時に対する幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ1.00（0.97, 1.04）及び0.92（0.83, 1.03）であった。また、別の非日本人健康成人男女（32例）にシタグリプチン100 mg 単剤を1日1回7日間食前反復経口投与及びイプラグリフロジン150 mg 単剤を併用投与（シタグリプチン投与4日目に食前単回経口投与）したとき、イプラグリフロジンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の単独投与時に対する幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ0.95（0.93, 0.97）及び0.97（0.90, 1.03）であった。

C Confidential

2.5.5.4.7.8　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価した臨床試験は実施していない。

シタグリプチンとイプラグリフロジンの併用投与による明らかな低血糖リスクの増加は認められていないが、低血糖を引き起こすことが知られている薬剤（インスリン、スルホニルウレア剤等）との併用時に低血糖のリスクが増加する可能性がある。低血糖症状である意識消失等により、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害が生じる可能性があるため、高所作業、自動車運転等に従事している患者に投与する際は、注意が必要である。

2.5.5.5　　市販後データ

本配合剤は国内外で承認されておらず、市販後の使用経験はない。

有効成分製剤の定期的安全性最新情報（Periodic Safety Update Report: PSUR）や国内の使用状況からは、市販後の使用においてシタグリプチンとイプラグリフロジンの併用に特異的な新たな安全性上の懸念事項はみられていない。

2.5.5.6　　安全性評価のまとめ

評価資料とした4つの国内第Ⅲ相試験（P842、P843、P849、CL-0110）の安全性成績を以下にまとめる。

<u>シタグリプチン追加投与試験（P842）</u>

- イプラグリフロジン50 mg 1日1回を投与中の2型糖尿病患者にシタグリプチン50 mg 1日1回を24週間追加投与した国内第Ⅲ相プラセボ対照比較試験（P842）のシタグリプチン追加投与群（70例）で多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎、湿疹、背部痛及び関節周囲炎であった。このうち湿疹は、プラセボ群と比較し、シタグリプチン追加投与群で発現率が高かったが、程度はいずれも軽度で、治験薬の投与中止に至った事象はなく、1例を除き治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。
- 重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く、シタグリプチン追加投与群のみで発現したが、いずれの事象も治験担当医師により因果関係なしと判定された。いずれの投与群でも死亡例はなかった。
- 症候性低血糖、尿路感染症、性器感染症、血液量減少及び多尿・頻尿の有害事象に、プラセボ群と比較してシタグリプチン追加投与群で発現が増加する臨床的に重要な懸念は認められなかった。また、医学的又は非医学的介助を必要とする重大な低血糖は認められなかった。
- その他の特に注目した器官別大分類別又は症候群別の有害事象の解析で、プラセボ群と比

C Confidential

較してシタグリプチン追加投与群で「皮膚および皮下組織障害」の発現率が高かったが、いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らず、軽快又は回復した。

- イプラグリフロジン50 mg へのシタグリプチン50 mg の追加投与の忍容性は概して良好であった。また、本試験での有害事象の発現状況は、既存のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの安全性プロファイルと一貫するものであり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

<u>イプラグリフロジン追加投与試験（P843）</u>

- シタグリプチン50 mg 1日1回を投与中の2型糖尿病患者にイプラグリフロジン50 mg 1日1回を24週間追加投与した国内第Ⅲ相プラセボ対照比較試験（P843）のイプラグリフロジン追加投与群（73例）に多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎、下痢及び口腔咽頭痛であり、プラセボ群と比較してイプラグリフロジン追加投与群で発現率が高い有害事象はなかった。副作用は、プラセボ群で4例に発現したのに対し、イプラグリフロジン追加投与群で8例に発現し、やや高かった。
- 重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く、プラセボ群と比較してイプラグリフロジン追加投与群で発現の増加は認められなかった。このうち、イプラグリフロジン追加投与群の1例（脳梗塞）は治験担当医師により治験薬（イプラグリフロジン）との因果関係ありと判定された。いずれの投与群でも死亡例はなかった。
- 症候性低血糖、尿路感染症、性器感染症、血液量減少及び多尿・頻尿の有害事象の解析では、プラセボ群と比較してイプラグリフロジン追加投与群の発現率に顕著な増加は認められなかった。
- その他の特に注目した器官別大分類別又は症候群別の有害事象の解析で、プラセボ群と比較してイプラグリフロジン追加投与群で発現率に顕著な増加は認められなかった。
- シタグリプチン50 mg へのイプラグリフロジン50 mg の追加投与の忍容性は概して良好であった。また、本試験での有害事象の発現状況は、既存のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの安全性プロファイルと一貫するものであり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

<u>長期併用投与試験（P849、CL-0110：シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）</u>

- シタグリプチン50 mg 1日1回を投与中の2型糖尿病患者にイプラグリフロジン50 mg 1日1回を52週間併用投与した国内第Ⅲ相非盲検非対照長期併用投与試験（P849）で多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎、頻尿、背部痛、口渇、便秘、インフルエンザ及び関節痛であった。多く認められた副作用は、頻尿、口渇及び便秘であった。
- DPP-4阻害薬を投与中の2型糖尿病患者にイプラグリフロジン50 mg 1日1回（投与20週以降は100 mg 1日1回へ増量可）を52週間併用投与した国内第Ⅲ相非盲検非対照長期併用投与試験（CL-0110）のシタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団88例で多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎、頻尿、背部痛、便秘及び関節周囲炎であった。多く認められた副作用

C Confidential

は、頻尿、便秘、口渇及び鼻咽頭炎であった。

- P849及びCL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）で、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く、死亡例はなかった。投与中止に至った副作用としては、P849試験では、薬疹、頻尿及び夜間頻尿、CL-0110試験では、体重減少及び排尿困難が発現した。P849試験での薬疹の副作用の程度は中等度で、治験薬の投与中止後、治療薬の投与により回復した。
- P849試験では、低血糖（症候性又は無症候性）の有害事象は発現しなかった。CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では、低血糖症が1例に報告され、副作用と判定されたが、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。
- P849及びCL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）で、その他の特に注目した器官別大分類別又は症候群別の有害事象の解析では、既存のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの有害事象発現状況と比較し、新たな懸念は認められなかった。
- P849及びCL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）で、52週間の長期併用投与による臨床的に重要な懸念は認められなかった。
- P849及びCL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）で、52週間の長期併用投与に伴い発現率が顕著に増加する有害事象又は明らかな遅発性の有害事象は認められなかった。
- P849及びCL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）で、シタグリプチンへのイプラグリフロジンの追加投与の忍容性は概して良好であった。また、本試験での有害事象の発現状況は、既存のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの安全性プロファイルと一貫するものであり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

以上の結果に基づいた本配合剤の安全性の総合評価を以下に示す。

- イプラグリフロジンにシタグリプチンを追加投与する場合、臨床的に重要な懸念は認められず、安全性及び忍容性は概して良好である。
- シタグリプチンにイプラグリフロジンを追加投与する場合、イプラグリフロジン追加投与時に認められた安全性プロファイルは、イプラグリフロジンのこれまでの臨床試験でみられたものと概して同様で、安全性及び忍容性は概して良好である。しかしながら、これまでと同様、多尿・頻尿、血液量減少に関して、SGLT2阻害剤に共通の注意喚起が必要と考えられるため、投与後に十分に観察し注意することを添付文書の使用上の注意の項で注意喚起する。
- シタグリプチン又はイプラグリフロジンを追加投与したプラセボ対照試験では、プラセボ群と同様に低血糖リスクは低く、長期併用投与試験でも低血糖リスクは増加しなかった。また、医学的又は非医学的介助を要する重大な低血糖の発現も認められなかった。しかしながら、シタグリプチン、イプラグリフロジンともに、インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進薬又はスルホニルウレア剤との併用では、これらの薬剤による低血糖のリスクが増加するおそれがある。また、シタグリプチンとインスリン製剤又はスルホニルウレア

C Confidential

剤の併用では重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来すことも報告されていることから、臨床現場で本配合剤をこれらの薬剤と併用する際には低血糖リスクの増加が予想されるため、添付文書の使用上の注意の項で注意喚起する。

- 本配合剤の安全性データセット（シタグリプチンとイプラグリフロジン併用308例、うち52週間投与完了例150例）からは、長期投与による安全性プロファイルの明らかな変化は示唆されなかった。

C Confidential

2.5.6　　ベネフィットとリスクに関する結論

糖尿病治療の目標は、糖尿病合併症の発症、進展の阻止により、健康な人と変わらないQOLの維持、健康な人と変わらない寿命の確保にある[資料5.4: 1]。複数の大規模試験の結果から、2型糖尿病患者の細小血管合併症の発症率はHbA1c値7.0%未満を目標とした治療により低下することが示されており[資料5.4: 20] [資料5.4: 21] [資料5.4: 22] [資料5.4: 23]、本邦でも合併症予防のための目標値としてHbA1c値7.0%未満が設定されている[資料5.4: 1]。本邦の糖尿病治療ガイドでは、2型糖尿病治療では1種類の経口血糖降下薬で治療を開始し、効果が得られない場合に併用療法とすることが推奨されている[資料5.4: 1]。

しかしながら、本邦でHbA1c値7.0%未満を達成していない患者は、依然として全体の4割を超えている[資料5.4: 2]。2型糖尿病患者が血糖コントロールを達成する上で、経口血糖降下薬に対するアドヒアランスの低さは重要な障害として知られている[資料5.4: 3] [資料5.4: 4] [資料5.4: 5]。低血糖、体重増加、消化器症状等の経口血糖降下薬の副作用[資料5.4: 6] [資料5.4: 7] [資料5.4: 8]、併用治療による薬剤数又は服薬錠数の増加は、経口血糖降下薬に対するアドヒアランスを大きく低下させる要因となっている[資料5.4: 9] [資料5.4: 10] [資料5.4: 11] [資料5.4: 12] [資料5.4: 13]。

以上のことから、良好な血糖コントロールが得られるだけでなく、低血糖、体重増加、消化器症状等のリスクが低く、アドヒアランスの観点からも優れた治療選択肢は、2型糖尿病患者に対してベネフィットをもたらすと考えられる。

本項では、2型糖尿病治療患者における本配合剤のベネフィットとリスクについて、考察する。

2.5.6.1　　臨床上のベネフィット

1)　シタグリプチン50 mg 1日1回又はイプラグリフロジン50 mg 1日1回の単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者において、本配合剤1日1回1錠へ切り替えることで、1日あたりの錠数を増やすことなく、さらなる血糖降下作用が期待される。

イプラグリフロジン50 mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者にシタグリプチン50 mg 1日1回を追加投与した国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験［以下、シタグリプチン追加投与試験（P842）］の結果、有効性の主要評価項目とした治療期24週時のHbA1c値変化量は、プラセボ群に対してシタグリプチン追加投与群で有意に大きかった［群間差の最小二乗平均（95%信頼区間）：-0.83%（-1.05, -0.62）、p<0.001］[2.5.4.3.1 項]。有効性の副次評価項目とした治療期24週時の空腹時血糖値、食後2時間血糖値及び食事負荷試験実施時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ の各項目においても、プラセボ群に対してシタグリプチン追加投与群で有意に低下した（いずれもp<0.001）[2.5.4.3.2 項] [2.5.4.3.3 項]。有効性の三次評価項目としたHbA1c値7.0%未満を達成した被験者の割合は、シタグリプチン追加投与群で30.0%（21/70例）及びプラセボ群で2.8%（2/71例）であり、HbA1c値7.0%未満達成のオッズはプラセボ群と比べてシタグリプチン追加投与群で高かった［オッズ比（95%信頼区間）：15.1（3.4, 67.9）］[2.5.4.3.5 項]。

Confidential

シタグリプチン50 mg 1日1回単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者にイプラグリフロジン50 mg 1日1回を追加投与した国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験［以下、イプラグリフロジン追加投与試験（P843）］の結果、有効性の主要評価項目とした治療期24週時のHbA1c値変化量は、プラセボ群に対してイプラグリフロジン追加投与群で有意に大きかった［群間差の最小二乗平均（95%信頼区間）：-0.77%（-0.98, -0.57）、p<0.001］[2.5.4.3.1 項]。有効性の副次評価項目とした治療期24週時の空腹時血糖値、食後2時間血糖値、食事負荷試験実施時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ の各項目においても、プラセボ群に対してイプラグリフロジン追加投与群で有意に低下し、体重も有意に減少した（いずれも p<0.001）[2.5.4.3.2 項] [2.5.4.3.3 項] [2.5.4.3.4 項]。有効性の三次評価項目としたHbA1c値7.0%未満を達成した被験者の割合は、イプラグリフロジン追加投与群で31.5%（23/73例）及びプラセボ群で8.6%（6/70例）であり、HbA1c値7.0%未満達成のオッズはプラセボ群と比べてイプラグリフロジン追加投与群で高かった［オッズ比（95%信頼区間）：6.2（2.2, 17.7）］[2.5.4.3.5 項]。

なお、生物学的同等性試験（P855）の結果、各単剤の併用時と本配合剤投与時のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの薬物動態は生物学的に同等であることが確認されたことから[2.5.2.2 項]、シタグリプチン50 mg とイプラグリフロジン50 mg の各単剤を併用して評価した国内第Ⅲ相試験の結果は、本配合剤の結果として評価可能であると考えられる。

以上より、イプラグリフロジン50 mg 1日1回又はシタグリプチン50 mg 1日1回の単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者において、本配合剤1日1回1錠へ切り替えることで、1日あたりの錠数を増やすことなく、さらなる血糖降下作用が期待される。

2)　シタグリプチン50 mg 1日1回及びイプラグリフロジン50 mg 1日1回を併用し状態が安定している2型糖尿病患者において、本配合剤1日1回1錠に切り替えることで、より少ない1日あたりの錠数で、両剤の併用療法と同等の血糖コントロールが期待される。

本配合剤は、1錠中にシタグリプチン／イプラグリフロジンとして50 mg/50 mg を含有する配合剤であり、生物学的同等性試験（P855）の結果、シタグリプチン50 mg 及びイプラグリフロジン50 mg の各単剤の併用時と本配合剤投与時のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの薬物動態は生物学的に同等であることが確認された[2.5.2.2 項]。したがって、各単剤の併用から本配合剤に切り替えることで、より少ない1日あたりの錠数で、両剤の併用療法と同等の血糖コントロールが得られることが期待される。

3)　シタグリプチンとイプラグリフロジンは、併用に科学的合理性が認められる組合せである。また、両剤は臨床現場で汎用されている薬剤であり、両剤の併用療法も治療選択肢の1つとして受け入れられていることから、本配合剤は臨床的に意義があると考えられる。

Confidential

DPP-4阻害薬であるシタグリプチンと SGLT2阻害薬であるイプラグリフロジンは、異なる作用機序を有することから、単剤投与と比較して、併用投与ではより良好な血糖低下効果をもたらすことが期待される。また、両剤の特徴から、低血糖、体重増加、消化器症状のリスクが低い組合せであると考えられる[2.5.1.4 項]。これは、以下に示すように臨床データからも裏付けられた。

P842及び P843試験では、各単剤投与群と比較したシタグリプチン又はイプラグリフロジン追加投与群の治療期24週時の HbA1c 値変化量［群間差の最小二乗平均（95%信頼区間）］は、それぞれ-0.83%（-1.05, -0.62）及び-0.77%（-0.98, -0.57）であり（p<0.001）[2.5.4.3.1 項]、追加投与により各単剤の持つ HbA1c 低下効果が上乗せ効果として発揮されたと考えられた。

体重に関しては、各単剤投与群と比較して、P842試験ではシタグリプチン追加投与群で体重増加は認められず[2.5.5.4.6.2.1 項]、体重を副次的な有効性評価項目に設定した P843試験ではイプラグリフロジン追加投与群で体重が有意に減少した（p<0.001）[2.5.4.3.4 項]。さらに、低血糖及び胃腸障害 SOC の有害事象は、各単剤投与群と比較して、シタグリプチン又はイプラグリフロジン追加投与群で発現の増加はみられなかった。長期併用投与試験（P849、CL-0110 : シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）でも、長期投与に伴う発現の顕著な増加は認められなかった[2.5.5.4.5.1.1 項] [2.5.5.4.5.2.1 項]。

また、シタグリプチンとイプラグリフロジンは臨床現場で汎用されている薬剤であり、両剤の併用療法も治療選択肢の1つとして受け入れられている[2.5.1.4 項]。用量として、シタグリプチンとイプラグリフロジンとして50 mg/50 mg の組合せは最も一般的である[2.5.1.4 項]。

以上のことから、本配合剤の有効成分であるシタグリプチンとイプラグリフロジンは、併用の科学的合理性が認められる組合せであり、臨床現場での使用実態からも本配合剤の臨床的意義が支持されると考えられる。

4)　本配合剤は、アドヒアランス低下の要因となる一般的な経口血糖降下薬の副作用（低血糖、体重増加、消化器症状等）のリスクが低く、かつ1日1回1錠の簡便な用法であることから、患者のアドヒアランス向上が期待され、その結果として血糖コントロールの改善に資することが期待される。

2型糖尿病患者の血糖コントロール目標を達成する上で、血糖降下薬に対する低いアドヒアランスは重要な障害となっている[資料5.4: 3] [資料5.4: 4] [資料5.4: 5]。

2型糖尿病治療において、患者が多く訴えるアドヒアランス低下の要因として、低血糖、体重増加、消化器症状等の経口血糖降下薬の副作用が知られている[資料5.4: 6] [資料5.4: 7] [資料5.4: 8]。しかしながら、3）で述べたとおり、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの特徴及び両剤を併用した国内第Ⅲ相試験の結果から、本配合剤はこれらの副作用リスクが低いと考えられ、その他にも忍容性に大きく影響を与えるようなリスクは認められなかった[2.5.5 項]。

服薬錠数の多さ（複数の併用治療）及び服薬回数の多さも、経口血糖降下薬に対するアドヒアランスを大きく低下させる要因である[資料5.4: 9] [資料5.4: 10] [資料5.4: 11] [資料5.4: 12] [資料5.4:

Confidential

13] [資料5.4: 25] [資料5.4: 26] [資料5.4: 27] [資料5.4: 28] [資料5.4: 30]。複数の海外試験で、糖尿病治療のために複数の薬剤が処方された場合、アドヒアランスが低下するとの報告があるが、複数の血糖降下薬を服用中の2型糖尿病患者では、単剤併用中の患者に比べて配合剤使用中の患者の方がアドヒアランスが高い傾向にあり、単剤治療に新たな治療を追加する場合でも、単剤を併用した場合に比べて配合剤を使用した方が、アドヒアランスが高いことが報告されている[資料5.4: 24] [資料5.4: 29] [資料5.4: 31] [資料5.4: 32] [資料5.4: 33]。シタグリプチン50 mg/日とイプラグリフロジン50 mg/日の併用療法は1日1回2錠服薬するのに対して、本配合剤では1日1回1錠と簡便になることから、アドヒアランスの向上が期待される。

以上のとおり、本配合剤は、単剤では十分に血糖コントロール目標が達成できない2型糖尿病患者、又は既に併用して状態が安定している2型糖尿病患者にとって重要な選択肢になると考えられる。さらに、アドヒアランスも改善するベネフィットが期待されることから、その結果として血糖コントロールの改善に資することが期待される。

2.5.6.2　　臨床上のリスク

1)　本配合剤は、有効成分であるシタグリプチンとイプラグリフロジンの各単剤の併用時と同じリスクを有すると考えられる。

以下に要約したシタグリプチンとイプラグリフロジンを併用した4つの国内第Ⅲ相試験［P842、P843、P849及びCL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）］の安全性データ[2.5.5 項]より、本配合剤の臨床上のリスクを考察する。

比較的よくみられた有害事象

P842試験のシタグリプチン追加投与群で3%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎、湿疹、背部痛及び関節周囲炎であった。湿疹はプラセボ群と比較してシタグリプチン追加投与群で発現率が高かったが、いずれも程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった[2.5.5.4.1.1 項]。P843試験のイプラグリフロジン追加投与群で3%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎、下痢及び口腔咽頭痛であった。プラセボ群と比較してイプラグリフロジン追加投与群で発現率が高い事象はなかった[2.5.5.4.1.2 項]。

P849試験で5%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎、頻尿、背部痛、口渇、便秘、インフルエンザ及び関節痛であり、CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）では、鼻咽頭炎、頻尿、背部痛、便秘及び関節周囲炎であった。いずれの試験でも長期投与に伴い発現が顕著に増加する個々の有害事象は認められず、明らかな遅発性の有害事象も認められなかった[2.5.5.4.1.3 項] [2.5.5.4.1.4 項]。

死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象

P842、P843、P849及びCL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）に死亡

C Confidential

例はなかった[2.5.5.4.2 項]。シタグリプチンとイプラグリフロジンの併用群の重篤な有害事象の発現率は各試験で2.7%～6.5%（2～5例）であった[2.5.5.4.1 項]。このうち、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定されたのは P843試験の脳梗塞（1例）のみであったが、シタグリプチンへのイプラグリフロジン追加投与開始126日目での発現であり、脳梗塞発症前に脱水を示唆する所見はなかった（脳梗塞に先立ち血液量減少に関連する有害事象及び明らかな脱水症状はなく、本事象発現までのヘマトクリット、尿素窒素及びクレアチニン値は安定した推移であった）[2.5.5.4.3 項] [2.7.4.2.1.3.2 項]。

シタグリプチンとイプラグリフロジンの併用群で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は各試験で2.7%～5.7%（2～5例）であった。このうち、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定されたのは P843試験の脳梗塞（1例）、頻尿及び頭痛（1例2件）、P849試験の頻尿、薬疹及び夜間頻尿（各1例）、CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）の体重減少及び排尿困難（各1例）であったが、脳梗塞（後遺症あり）及び体重減少（未回復）を除き、いずれも回復した[2.5.5.4.1 項] [2.5.5.4.4 項] [2.7.4.2.1.3.2 項]。

DPP-4阻害薬の薬理作用及び臨床試験又は市販後データに基づくリスク

DPP-4阻害薬の薬理作用及び臨床試験又は市販後データに基づくリスクである「低血糖」、「胃腸障害」、「肝機能の臨床検査値異常」、「筋骨格系および結合組織障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「免疫機能への影響」、「急性及び慢性膵炎」、「重篤な過敏症反応」を検討した。

上記のうち、P842試験の「皮膚および皮下組織障害」の発現率はプラセボ群と比較してシタグリプチン追加投与群で高かったものの、その程度はいずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らず、軽快又は回復した。その他には P842及び P843試験で各単剤投与群と比較してシタグリプチン又はイプラグリフロジン追加投与群で発現が顕著に増加した事象はなかった。長期併用投与試験（P849、CL-0110：シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）でも長期投与に伴い発現が顕著に増加する事象は認められず、明らかな遅発性の事象も認められなかった[2.5.5.4.5.1 項] [2.5.5.4.5.2 項]。

低血糖（症候性又は無症候性）の有害事象は、P842、P843及び P849のシタグリプチンとイプラグリフロジン併用群では認められず、CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）で低血糖症が1.1%（1/88例）に認められたのみであった。いずれの試験でも医学的介助又は非医学的介助を必要とする重大な低血糖は認められなかった[2.5.5.4.5.1 項]。

SGLT2阻害薬の薬理作用及び臨床試験又は市販後データに基づくリスク

SGLT2阻害薬の薬理作用及び臨床試験又は市販後データに基づくリスクである、上記の「低血糖」に加え、「尿路感染症」、「性器感染症」、「血液量減少」、「多尿・頻尿」、「ケトアシドーシス」を検討した。

上記のうち、P842及び P843試験で各単剤投与群と比較してシタグリプチン又はイプラグリフロジン追加投与群で発現が顕著に増加した事象はなく、長期併用投与試験（P849、CL-0110：シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）でも長期投与に伴い発現が顕著に増加する事象は認められず、明らかな遅発性の有害事象も認められなかった[2.5.5.4.5.1 項] [2.5.5.4.5.3 項]。

C Confidential

P842試験を除く3試験は、シタグリプチン投与中の2型糖尿病患者にイプラグリフロジンを追加投与する試験デザインであったが、イプラグリフロジン追加投与時に認められた有害事象プロファイルは、イプラグリフロジンのこれまでの臨床試験でみられたものと一貫していた。特に、SGLT2阻害薬による脱水[資料5.4: 38]に関連して頻尿及び口渇が多く認められたが、ほとんどが追加投与開始28日目までに発現し、多くの場合が治験薬投与継続可能で軽快又は回復した。なお、P843試験の1例で脳梗塞の重篤な副作用が認められたが、前述のとおり、本事象は SGLT2阻害薬による脱水の関与が強く疑われる事象ではなかった。

さらに、SGLT2阻害薬で報告されている皮膚症状[資料5.4: 38]について、P849試験の1例でイプラグリフロジン追加投与開始2日目に薬疹が発現したが、非重篤で、発現日当日に治験薬の投与を中止した後に薬物治療で回復しており、これまでに報告されている皮膚症状と一貫する性質のものであった。

以上のように、P842、P843、P849及び CL-0110試験（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）から得られたシタグリプチンとイプラグリフロジンの併用時の安全性は概して良好であった。併用時に認められたリスクは、いずれもシタグリプチン又はイプラグリフロジンの安全性プロファイルから予測できるものと考えられ、両剤の併用により新たなリスクは示唆されなかった。また、各単剤治療から本配合剤へ切り替える際には、併用療法として単剤を追加投与する場合と同様に、追加投与薬（シタグリプチン又はイプラグリフロジン）特有の有害事象が現れやすいと考えられた。

本配合剤の安全性プロファイルを踏まえ、本配合剤のリスク管理を次のとおり実施することとした。単剤のリスクは本配合剤でも同様に認められる可能性があることから、本配合剤の医薬品リスク管理計画書（RMP）に各単剤の RMP に記載されたリスクを記載し、リスク最小化計画及び医薬品安全性監視活動を行う。また、リスク最小化計画の一部である添付文書について、本配合剤の添付文書に各単剤の添付文書の使用上の注意を記載する。

なお、DPP-4阻害薬及び SGLT2阻害薬は、それぞれ「インクレチン（GLP-1受容体作動薬と DPP-4阻害薬）の適正使用に関する委員会」及び「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」より、適正使用に関する Recommendation が発出されている[資料5.4: 39] [資料5.4: 38]。

本配合剤は、添付文書に記載した使用上の注意に加えて、上記の Recommendation を十分に踏まえて適正使用することが推奨される。

C Confidential

2.5.6.3　　臨床上のベネフィットとリスクのまとめ

本配合剤の臨床上のベネフィット

- シタグリプチン50 mg 1日1回又はイプラグリフロジン50 mg 1日1回の単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者において、本配合剤1日1回1錠へ切り替えることで、1日あたりの錠数を増やすことなく、さらなる血糖降下作用が得られる。
- シタグリプチン50 mg 1日1回及びイプラグリフロジン50 mg 1日1回を併用し状態が安定している2型糖尿病患者において、本配合剤1日1回1錠に切り替えることで、より少ない1日あたりの錠数で、各単剤の併用療法と同等の血糖コントロールが期待される。
- シタグリプチンとイプラグリフロジンは、併用に科学的合理性が認められる組合せである。また、両剤は臨床現場で汎用されている薬剤であり、両剤の併用療法も治療選択肢の1つとして受け入れられていることから、本配合剤は臨床的に意義があると考えられる。
- 本配合剤は、アドヒアランス低下の要因となる一般的な経口血糖降下薬の副作用（低血糖、体重増加、消化器症状等）のリスクが低く、かつ1日1回1錠の簡便な用法であることから、患者のアドヒアランス向上が期待され、その結果として血糖コントロールの改善に資することが期待される。

本配合剤の臨床上のリスク

- 本配合剤は、有効成分であるシタグリプチンとイプラグリフロジンの併用時と同じリスクを有すると考えられることから、本配合剤でも各単剤と同様の注意喚起を要すると考えられる。
- 本製造販売承認申請時に評価した安全性データセットからは、両剤の併用により新たなリスクは示唆されなかったことから、各単剤での注意喚起を本配合剤でも踏襲することで、リスク管理は可能と考えられた。

以上より、本配合剤の臨床上のベネフィットはリスクを上回り、2型糖尿病治療における臨床上有用な薬物療法の選択肢を提供するものであると考えられた。

Confidential

2.5.7　　参考文献

資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 1]	糖尿病治療ガイド 2016-2017.	日本糖尿病学会.	文光堂. 2016. p8-40, 48-56, 92-98
[資料5.4: 2]	基礎集計資料（2015年度）. 2015年度の治療法別 HbA1c の分布状況（2型糖尿病）.	糖尿病データマネジメント研究会.	[cited from the Internet 4 Apr 2017] http://jddm.jp/data/index-2015.html.
[資料5.4: 3]	Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study.	de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C, et al.	Clin Endocrinol (Oxf). 2014; 80: 47-56.
[資料5.4: 4]	The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population.	Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD, et al.	Diabetes Care. 2002; 25: 1015-21
[資料5.4: 5]	Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes.	Pladevall M, Williams LK, Potts LA, et al.	Diabetes Care. 2004; 27: 2800-5.
[資料5.4: 6]	Treatment preferences and medication adherence of people with Type 2 diabetes using oral glucose-lowering agents.	Hauber AB, Mohamed AF, Johnson FR, et al.	Diabet Med. 2009; 26: 416-24.
[資料5.4: 7]	Determinants of adherence to diabetes treatment (Abstract).	Larkin AT, Hoffman C, Stevens A, et al.	J Diabetes. 2015;7(6):864-71.
[資料5.4: 8]	糖尿病治療における服薬遵守の現状と課題.	松村典昭，中野博司.	日本臨床. 2015; 73: 470-3.
[資料5.4: 9]	Use of a pharmacologic indicator to compare compliance with tablets prescribed to be taken once, twice, or three times daily.	Pullar T, Birtwell AJ, Wiles PG, et al.	Clin Pharmacol Ther. 1988; 44: 540-5.
[資料5.4: 10]	Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes.	Dezii CM, Kawabata H, Tran M.	South Med J. 2002; 95: 68-71.
[資料5.4: 11]	Monitoring adherence to prescribed medication in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas.	Winkler A, Teuscher AU, Mueller B, et al.	Swiss Med Wkly. 2002; 132: 379-85.
[資料5.4: 12]	The DIACOM study (effect of DosIng frequency of oral Antidiabetic agents on the COMpliance and biochemical control of type 2 diabetes).	Kardas P.	Diabetes Obes Metab. 2005; 7: 722-8.
[資料5.4: 13]	Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis.	Srivastava K, Arora A, Kataria A, et al.	Patient Prefer Adherence. 2013; 7: 419-34.
[資料5.4: 14]	糖尿病診断の指針．糖尿病診療ガイドライン 2016.	日本糖尿病学会.	南江堂．2016.　p5-22.

C Confidential

資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 15]	DIABETES ATLAS. Seventh Edition. 2015.	International Diabetes Federation.	IDF Homepage. [cited from the Internet 11 Oct 2016] http://www.diabetesatlas.org/.
[資料5.4: 16]	平成24年 国民健康・栄養調査結果の概要.	厚生労働省.	厚生労働省.
[資料5.4: 17]	平成20 年(2008)患者調査の概況.	厚生労働省.	厚生労働省.
[資料5.4: 18]	平成23 年(2011)患者調査の概況.	厚生労働省.	厚生労働省.
[資料5.4: 19]	平成26 年(2014)患者調査の概況.	厚生労働省.	厚生労働省.
[資料5.4: 20]	Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).	UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.	Lancet. 1998; 352: 837-53.
[資料5.4: 21]	The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.	The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.	N Engl J Med. 1993; 329: 977-86.
[資料5.4: 22]	Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.	Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al.	BMJ. 2000; 321: 405-12.
[資料5.4: 23]	Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. ADVANCE Collaborative Group.	Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.	N Engl J Med. 2008; 358: 2560-72.
[資料5.4: 24]	Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients.	Cheong C, Barner JC, Lawson KA, et al.	Clin Ther. 2008; 30: 1893-907.
[資料5.4: 25]	Impact of dosage frequency on patient compliance.	Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ.	Diabetes Care. 1997; 20: 1512-7.
[資料5.4: 26]	Compliance with sulfonylureas in a health maintenance organization: a pharmacy record-based study.	Venturini F, Nichol MB, Sung JC, et al.	Ann Pharmacother. 1999; 33: 281-8.
[資料5.4: 27]	Variation in pharmacy prescription refill adherence measures by type of oral antihyperglycaemic drug therapy in seniors in Nova Scotia, Canada.	Morningstar BA, Sketris IS, Kephart GC, et al.	J Clin Pharm Ther. 2002; 27: 213-20.

C Confidential

資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 28]	Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes.	Dezii CM, Kawabata H, Tran M.	South Med J. 2002; 95: 68-71.
[資料5.4: 29]	Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: evaluation of a medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus.	Dailey G, Kim MS, Lian JF.	Clin Ther. 2001; 23: 1311-20.
[資料5.4: 30]	Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study.	Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD.	Diabet Med. 2002; 19: 279-84.
[資料5.4: 31]	Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy.	Melikian C, White TJ, Vanderplas A, et al.	Clin Ther. 2002; 24: 460-7.
[資料5.4: 32]	Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin.	Blonde L, Wogen J, Kreilick C, et al.	Diabetes Obes Metab. 2003; 5: 424-31.
[資料5.4: 33]	Impact of fixed-dose combination drugs on adherence to prescription medications.	Pan F, Chernew ME, Fendrick AM.	J Gen Intern Med. 2008; 23: 611-4.
[資料5.4: 34]	Glucose metabolism and regulation: Beyond insulin and glucagon	Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B, et al.	Diabetes Spectrum. 2004; 17: 183-90.
[資料5.4: 35]	医薬品インタビューフォーム スーグラ錠25mg スーグラ錠50mg	アステラス製薬株式会社	2016年6月.
[資料5.4: 36]	シタグリプチン初回申請時審査報告書(P013).	医薬品医療機器総合機構.	PMDA ホームページ. [cited from the Internet 15 Mar 2017]. http://www.pmda.go.jp/drugs/2009/P200900043/63015300_22100AMX02257_A100_1.pdf
[資料5.4: 37]	イプラグリフロジン初回申請時審査報告書(CL-0101).	医薬品医療機器総合機構.	PMDA ホームページ. [cited from the Internet 15 Mar 2017]. http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300172/800126000_22600AMX00009000_A100_1.pdf

C Confidential

資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 38]	SGLT2阻害薬の適正使用に関する Recommendation（2016年5月12日改訂）.	SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会.	日本糖尿病学会 [homepage on the Internet]. Amendment 2016 May 12 [cited 2016 May 15]. Available from: http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_SGLT2.pdf
[資料5.4: 39]	Recommendation（2011年9月29日修正）.	インクレチン（GLP-1受容体作動薬と DPP-4 阻害薬）の適正使用に関する委員会.	日本糖尿病学会 [homepage on the Internet]. Revised 2011Sep 29 [cited 2016 Sep 9]. Available from: http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/photos/797.pdf

C Confidential