CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 2
付録一覧 3
略号及び用語の定義 4
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 5
2.7.1.1　背景及び概観 5
2.7.1.1.1　製剤開発及び生物薬剤学的戦略の概要 5
2.7.1.1.1.1　製剤開発 6
2.7.1.1.1.2　ジャヌビア®（シタグリプチン）錠、スーグラ®（イプラグリフロジン）錠及び本配合剤の溶出性 7
2.7.1.1.2　分析法の概要 8
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1　生物学的同等性試験（P855） 9
2.7.1.2.2　食事の影響試験（P860） 10
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.1.3.1　生物学的同等性試験 10
2.7.1.3.2　食事の影響 11
2.7.1.4　結論 11
2.7.1.5　付録 12

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.1-1　臨床試験で使用した製剤 6
表 2.7.1-2　申請製剤の成分，配合目的，規格及び分量 7
表 2.7.1-3　ジャヌビア®錠50 mg と本配合剤の溶出試験結果 8
表 2.7.1-4　スーグラ®錠50 mg と本配合剤の溶出試験結果 8
表 2.7.1-5　臨床薬理試験で用いたヒト血漿中薬物濃度測定法 9

C Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.1-1　　生物薬剤学試験の要約 12

Confidential

略号及び用語の定義

略語	定義	
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}48\ hr}$	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 48 hours postdose	投与0時間から48時間後までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable point	投与0時間から定量可能最終時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィーータンデム型質量分析
QC	Quality control	QC
T_{max}	Time to maximum concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間

C Confidential

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

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）とNa^+/グルコース共輸送担体2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）の2つの有効成分からなる配合剤である。各有効成分の単剤は既に本邦で製造販売承認を取得している[1.5.1 項]。

本申請では臨床生物薬剤学試験2試験を実施し、各有効成分の単剤（本邦市販製剤と同一処方製剤）併用と本配合剤（市販予定製剤）の生物学的同等性（P855）及び本配合剤（市販予定製剤）の薬物動態に対する食事の影響（P860）を検討した。各単剤の初回承認申請時に各単剤の薬物動態及びこれら有効成分併用時の薬物相互作用に関する評価は終了しており[資料1.13.1.1.1]（eCTD 受付番号[redacted]）、新たな臨床薬理試験は実施していない。なお、イプラグリフロジンの初回承認申請時に実施した薬物相互作用試験（CL-0066）において、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薬物動態学的な薬物相互作用が起こる可能性が低いことが示されている（eCTD 受付番号[redacted]、2.7.2.2.2.1.4.5 項）。

2.7.1.1.1　製剤開発及び生物薬剤学的戦略の概要

本配合剤の開発では、ジャヌビア®錠50 mg とスーグラ®錠50 mg の併用投与と生物学的に同等である製剤を開発した。

本配合剤は，結晶セルロース（[redacted]）、ヒドロキシプロピルセルロース（[redacted]）、デンプングリコール酸ナトリウム（[redacted]）、ステアリン酸マグネシウム（[redacted]）及び Opadry®[redacted]（[redacted]）を含有する。

本配合剤の臨床開発全体を通して使用した配合剤は市販予定製剤の1種のみで、各有効成分の単剤は本邦市販製剤と同一処方製剤を用いた。[表 2.7.1-1]に臨床試験で用いた製剤を示す。製剤開発の概要は[2.7.1.1.1.1 項]に示す。

Confidential

表 2.7.1-1　　臨床試験で使用した製剤

試験番号	相	試験内容	化合物	製剤		
				種類	含有量†（mg）	ロット番号
健康被験者を対象とした試験						
P855	I	日本人健康男性被験者における相対的バイオアベイラビリティの評価（単剤併用 vs. 配合剤）	sita/ipra	FMI（FDC）	50/50	[redacted]
			sita	sFMI	50	[redacted]
			ipra	iFMI	50	[redacted]
P860	I	日本人健康男性被験者における食事による薬物動態への影響の評価	sita/ipra	FMI（FDC）	50/50	[redacted]
糖尿病患者を対象とした試験						
P842	Ⅲ	イプラグリフロジン単独療法にシタグリプチンによる治療を追加した日本人2型糖尿病患者での有効性／安全性の評価	sita	sFMI	50	[redacted]
			ipra	iFMI	50	[redacted]
P843	Ⅲ	シタグリプチン単独療法にイプラグリフロジンによる治療を追加した日本人2型糖尿病患者での有効性／安全性の評価	sita	sFMI	50	[redacted]
			ipra	iFMI	50	[redacted]
P849	Ⅲ	シタグリプチン単独療法にイプラグリフロジンによる治療を追加した日本人2型糖尿病患者での長期併用時の有効性／安全性の評価	sita	sFMI	50	[redacted]
			ipra	iFMI	50	[redacted]、[redacted]
CL-0110	Ⅲ	DPP-4阻害剤単独療法にイプラグリフロジンによる治療を追加した日本人2型糖尿病患者での長期併用時の有効性／安全性の評価	ipra	iFMI	50	[redacted]、[redacted]

sita/ipra：シタグリプチン／イプラグリフロジン配合剤、sita：シタグリプチン、ipra：イプラグリフロジン、FMI：市販予定製剤、FDC：配合剤、sFMI：シタグリプチン単剤の本邦市販製剤と同一処方製剤、iFMI：イプラグリフロジン単剤の本邦市販製剤と同一処方製剤、DPP-4：ジペプチジルペプチダーゼ4
† 遊離体としての含有量

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、単剤併用と本配合剤の生物学的同等性及び本配合剤の食事の影響を評価した。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。また、P860試験では本配合剤（市販予定製剤）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する食事の影響は見られなかった。これら試験のデザイン及び結果の概要を[2.7.1.2 項]に示す。

また、本配合剤の溶出挙動は、ジャヌビア®錠及びスーグラ®錠と類似しており[2.7.1.1.1.2 項]、生物学的同等性試験の結果を支持するものであった。

2.7.1.1.1.1　　製剤開発

本配合剤は、本邦市販のジャヌビア®錠50 mg とスーグラ®錠50 mg の併用投与時と生物学的に同等となるよう設計した錠剤である。ジャヌビア®錠50 mg 及びスーグラ®錠50 mg と類似の溶出性を示す配合剤を設計するため、各単剤と類似の処方及び製法を採用した[3.2.P.2.2 項]。本配合剤の組

Confidential

成を[表 2.7.1-2]に示す。

表 2.7.1-2　　申請製剤の成分，配合目的，規格及び分量

Component	Functionality	Specification	Quantity (mg/tablet)
Ipragliflozin L-Proline	Active pharmaceutical ingredient	In house	64.3 [d]
Microcrystalline cellulose [a]	[redacted]	JP	[redacted]
Sodium starch glycolate	[redacted]	JP	[redacted]
Hydroxypropylcellulose	[redacted]	JP	[redacted]
[redacted]			[redacted]
Sitagliptin phosphate hydrate	Active pharmaceutical ingredient	In house	64.25 [e]
Microcrystalline cellulose [b]	[redacted]	JP	[redacted]
Magnesium stearate	[redacted]	JP	[redacted]
Core total			[redacted]
Opadry® [redacted] [c]	[redacted]	In house	[redacted]
Total			350.2

a: [redacted].
b: [redacted].
c: The ratio (wt%) of hypromellose, macrogol [redacted], titanium oxide, talc, red ferric oxide, and yellow ferric oxide is [redacted].
d: 64.3 mg of ipragliflozin L-Proline corresponds to 50 mg of ipragliflozin.
e: 64.25 mg of sitagliptin phosphate hydrate corresponds to 50 mg of sitagliptin.

2.7.1.1.1.2　　ジャヌビア®（シタグリプチン）錠、スーグラ®（イプラグリフロジン）錠及び本配合剤の溶出性

「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）（以下、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン）に従い、ジャヌビア®錠50 mg（標準製剤）に対する本配合剤（試験製剤）の溶出挙動の比較、スーグラ®錠50 mg（標準製剤）に対する本配合剤（試験製剤）の溶出挙動の比較を行った。イプラグリフロジンについてはパドル法50 rpm にて溶出試験を行った。シタグリプチンについては、ジャヌビア®錠50 mg のパドル法50 rpm の評価においてベッセル底部に堆積が認められたことから、上記ガイドラインに従い、回転バスケット法100 rpm にて溶出試験を行った。本評価に使用したジャヌビア錠50 mg、スーグラ錠50 mg 及び本配合剤のロットはそれぞれ、[redacted]、[redacted]（包装ロット：[redacted]）及び[redacted]（包装ロット：[redacted]）である[3.2.P.5.4 項]。

[表 2.7.1-3]及び[表 2.7.1-4]はそれぞれ、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの[redacted]分における溶出率と標準製剤と試験製剤間の差を示す。シタグリプチン及びイプラグリフロジンは評価したすべての試験液において、標準製剤の[redacted]分における平均溶出率が[redacted]%以上であった。[redacted]分にお

C Confidential

ける平均溶出率の標準製剤と試験製剤との差は、すべての試験条件において[redacted]%以内であった。以上の結果から、シタグリプチン及びイプラグリフロジンについて、標準製剤と試験製剤は溶出挙動が類似していると判定された。

表 2.7.1-3　　ジャヌビア®錠 50 mg と本配合剤の溶出試験結果

Dissolution medium	Time (min)	Mean dissolved Sitagliptin (%, 12 vessels)		Difference in dissolution rate (%)	Judgment
		Reference product (Januvia Tablet 50 mg)	Test product (Sitagliptin / Ipragliflozin Tablet 50 mg/50 mg)		
pH1.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Similar
pH6.8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Similar
pH3.0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Similar
Water	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Similar

表 2.7.1-4　　スーグラ®錠 50 mg と本配合剤の溶出試験結果

Dissolution medium	Time (min)	Mean dissolved Ipragliflozin (%, 12 vessels)		Difference in dissolution rate (%)	Judgment
		Reference product (Suglat Tablet 50 mg)	Test product (Sitagliptin / Ipragliflozin Tablet 50 mg/50 mg)		
pH1.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Similar
pH6.8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Similar
pH3.0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Similar
Water	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Similar

2.7.1.1.2　　分析法の概要

本配合剤の溶出試験方法のバリデーションを実施した。pH1.2、pH3.0及び pH6.8の各試験液につき、特異性、真度、併行精度、直線性、範囲及び溶液の安定性の各評価基準を満たし、試験法の妥当性が確認された。一方、水については、シタグリプチンの真度において十分な回収率が得られず、添加剤との吸着があるものと考えられた。

ヒト血漿中におけるシタグリプチン及びイプラグリフロジンの濃度は、いずれも現行の規制ガイダンス［「医薬品開発にける生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について（薬食審査発0711第1号　平成25年7月11日）又は FDA Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation May 2001］に準拠したバリデーションを実施した液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定した［定量下限値は、シタグリプチン1.00 ng/mL（2.46 nmol/L）、イプラグリフロジン1.00 ng/mL］。[表 2.7.1-5]に臨床薬理試験で使用したヒト血漿中薬物濃度測定法と測定施設を示す。

C Confidential

シタグリプチンの測定は、[redacted]でバリデーションを実施した測定方法を用いて実施した。当該測定方法は、ヒト血漿中のシタグリプチンについて選択的かつ特異的であり、内因性成分による妨害は認められなかった。Quality control（以下、QC）試料の日内及び日間変動（n = 5）の真度は、理論値の9%を超えることはなかった。また、QC 試料の日内及び日間変動（n = 5）の精度（変動係数、以下、CV%）は、各濃度において15%未満であった。測定法バリデーション及び試料安定性データに関する詳細は、シタグリプチン臨床試験のバリデーション報告書[資料5.3.1.4.1: 03RJ9M]に示す。

イプラグリフロジンの測定は、[redacted]でバリデーションを実施した測定方法を用いて実施した。当該測定方法は、ヒト血漿中のイプラグリフロジンについて選択的かつ特異的であり、内因性成分による妨害は認められなかった。QC 試料の日内及び日間変動（n = 6）の真度は、理論値の8%を超えることはなかった。また、QC 試料の日内及び日間変動（n = 6）の精度（CV%）は、各濃度において13%未満であった。測定法バリデーション及び試料安定性データに関する詳細は、初回承認申請時に示した測定方法と同じである（eCTD 受付番号[redacted]、2.7.1.1.2 項）。

表 2.7.1-5　臨床薬理試験で用いたヒト血漿中薬物濃度測定法

分析物	測定方法	臨床試験番号	測定施設	所在地
シタグリプチン	ANI 9784.07（DM-627F）	P855、P860	[redacted]	[redacted]
イプラグリフロジン	1941-ME-0018	P855、P860	[redacted]	[redacted]

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本申請において、日本人健康男性被験者を対象とした生物学的同等性試験及び食事の影響試験をそれぞれ実施した。本項ではこれら2試験のデザイン及び主要な結果を要約する。

本配合剤の生物薬剤学試験で得られた薬物動態パラメータの要約統計量を[付録 2.7.1-1]に示す。また、これらの試験の安全性及び忍容性については[2.7.6.2 項]に示す。

2.7.1.2.1　生物学的同等性試験（P855）

本試験[資料5.3.1.2.1: P855]は、日本人健康男性被験者40例を対象とした、無作為化、2期、クロスオーバー、単独施設、非盲検試験である。本試験では、本配合剤（市販予定製剤）の単回投与とシタグリプチン及びイプラグリフロジンの各単剤（本邦市販製剤と同一処方製剤）の併用で単回投与した際の相対的バイオアベイラビリティを評価した。被験者を無作為に2群（各群20例）に割り付け、クロスオーバー法により各投与期に本配合剤1錠を空腹時単回投与又はシタグリプチン錠50 mg 1錠とイプラグリフロジン錠50 mg 1錠を併用で空腹時単回投与した（治験薬投与前10時間

C Confidential

以上、投与4時間後まで絶食)。各投与期の治験薬投与の間には少なくとも6日間の休薬期間を設けた。

結果及び結論：投与0時間から48時間後までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}48\ hr}$）及び最高血漿中薬物濃度（C_{max}）の幾何平均比（配合剤／単剤併用）及び90%信頼区間は、シタグリプチンでそれぞれ0.99 (0.98, 1.00) 及び0.97 (0.93, 1.02)、イプラグリフロジンでそれぞれ0.99 (0.97, 1.01）及び1.02（0.94, 1.10）であった。シタグリプチン及びイプラグリフロジンの $AUC_{0\text{-}48\ hr}$ 及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の評価基準である（0.80, 1.25）の範囲に含まれ、本配合剤は、シタグリプチン錠50 mg 及びイプラグリフロジン錠50 mg の併用と生物学的に同等であると判定した。

2.7.1.2.2　　食事の影響試験（P860）

本試験[資料5.3.1.1.1: P860]は、日本人健康男性被験者12例を対象とした、無作為化、2期、クロスオーバー、単独施設、非盲検試験である。本試験では、本配合剤（市販予定製剤）を単回経口投与した際のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの薬物動態への食事の影響を評価した。被験者を無作為に2群（各群6例）に割り付け、クロスオーバー法により各投与期に本配合剤1錠を空腹時に単回投与又は本配合剤1錠を標準的な高脂肪朝食の摂取後に単回投与した（治験薬投与前10時間以上、投与4時間後まで絶食)。各投与期の治験薬投与の間には少なくとも6日間の休薬期間を設けた。

結果及び結論：投与0時間から定量可能最終時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）及び C_{max} の幾何平均比（食後／空腹時）及び90%信頼区間はシタグリプチンで0.98（0.95, 1.02）及び1.04（0.88, 1.23)、イプラグリフロジンでそれぞれ1.02（0.97, 1.08）及び0.96（0.70, 1.31）であった。また、シタグリプチンの最高血漿中薬物濃度到達時間（T_{max}）の中央値は空腹時及び食後でそれぞれ2.25時間及び1.75時間、イプラグリフロジンの T_{max} の中央値は空腹時及び食後でそれぞれ2.00時間及び1.75時間であった。本試験において、シタグリプチンとイプラグリフロジンの薬物動態に対する食事の影響は見られなかった。

2.7.1.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

本申請において、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの生物薬剤学的評価を行った新たな臨床試験は2試験（P855及び P860）のみであり、本配合剤と各製剤間の生物学的同等性及び本配合剤での食事の影響についての結論はそれぞれ P855試験[2.7.1.2.1 項]及び P860試験[2.7.1.2.2 項]の結果に基づき判断した。

2.7.1.3.1　　生物学的同等性試験

本配合剤（市販予定製剤）の薬物動態をシタグリプチン単剤とイプラグリフロジン単剤（本邦市販製剤と同一処方製剤）を併用した際の薬物動態と比較する生物学的同等性試験（P855）を、

Confidential

日本人健康男性被験者を対象に実施した[2.7.1.2.1 項]。本試験の結果を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の評価基準に則り、各有効成分について評価した。その結果、主要評価パラメータとしたシタグリプチン及びイプラグリフロジンの $AUC_{0\text{-}48\ hr}$ 及び C_{max} が生物学的同等性の評価基準を満たしていたことから、本配合剤は各本邦市販製剤と同一処方製剤の併用との間で生物学的同等性が示された。

上記の生物薬剤学的特性から、本邦市販のシタグリプチン錠及びイプラグリフロジン錠の併用投与で得られた安全性及び有効性データは、本配合剤を投与したときのデータとして外挿可能であると考える。

2.7.1.3.2　　食事の影響

日本人健康男性被験者を対象に、標準的な高脂肪朝食による本配合剤の各有効成分の薬物動態に対する食事の影響を検討したところ、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} に対する食事の影響は見られなかった[2.7.1.2.2 項]。各単剤の過去の食事の影響試験でも各有効成分の薬物動態に対する臨床的に意味のある食事の影響は見られず[資料1.13.1.1.1の2.7.1.3.1 項] （eCTD 受付番号[redacted]、2.7.1.3.3 項）、本配合剤の試験結果と矛盾はなかった。したがって、各単剤と同様に本配合剤は食事を制限することなく投与可能であると考えられる。なお、単剤併用と本配合剤は生物学的に同等であり、第Ⅲ相試験（P842、P843及び P849）ではシタグリプチン及びイプラグリフロジンを単剤で食事の制限なく併用投与したが、これらの試験では有効性、安全性が確認されており、本配合剤が食事の影響を受けず投与可能であることを裏付けていると考える。

2.7.1.4　　結論

- 本配合剤は、各単剤の本邦市販製剤と同一処方製剤の併用との間で生物学的同等性が示され、第Ⅲ相試験で得られた有効性及び安全性データを本配合剤に外挿可能と考えられる。
- 本配合剤を投与した際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する食事の影響は見られなかった。したがって、各単剤と同様に本配合剤は食事を制限することなく投与可能であると考えられる。
- 市販予定製剤は評価した試験液で速やかに溶出し、本配合剤の溶出性は良好であることが示された。

C Confidential

2.7.1.5　付録

付録 2.7.1-1　生物薬剤学試験の要約

試験番号	目的（薬物動態）	試験デザイン	用法用量（製剤）	分析物	投与日	幾何平均値（95%信頼区間） N	$AUC_{0\text{-}48\ hr}$ (μM·hr 又は μg·hr/mL)†	$AUC_{0\text{-}last}$ (μM·hr 又は μg·hr/mL)†	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μM·hr 又は μg·hr/mL)†	C_{max} (μM 又は μg/mL)‡	T_{max}§ (hr)	$t_{1/2}$‖ (hr)	幾何平均比（90%信頼区間） AUC¶	C_{max}	試験条件／対照条件
P855	本配合剤（市販予定製剤）とシタグリプチン及びイプラグリフロジンの各単剤（いずれも本邦市販製剤と同一処方製剤）の併用の間の相対的バイオアベイラビリティの評価	無作為化、2期、クロスオーバー、単独施設、非盲検	空腹時 単回経口投与［配合剤（sita/ipra 50 mg/50 mg）］	sita	1	40	3.74 (3.59, 3.90)	—	3.85 (3.70, 4.01)	0.368 (0.338, 0.402)	2.00 [1.00, 6.00]	9.97 (14)	—	—	—
				ipra	1	40	4.09 (3.85, 4.34)	—	4.29 (4.04, 4.55)	0.696 (0.634, 0.764)	1.75 [0.50, 4.00]	12.8 (23)	—	—	—
			空腹時 単回経口投与（単剤 sita 50 mg + 単剤 ipra 50 mg）	sita	1	40	3.77 (3.60, 3.95)	—	3.89 (3.72, 4.07)	0.378 (0.346, 0.414)	3.00 [1.00, 6.00]	10.3 (13)	0.99 (0.98, 1.00)	0.97 (0.93, 1.02)	配合剤／単剤併用
				ipra	1	40	4.11 (3.87, 4.37)	—	4.32 (4.07, 4.60)	0.683 (0.624, 0.747)	2.00 [0.50, 4.00]	12.9 (24)	0.99 (0.97, 1.01)	1.02 (0.94, 1.10)	配合剤／単剤併用
P860	本配合剤（市販予定製剤）を経口投与した際の各有効成分の薬物動態への食事の影響の評価	無作為化、2期、クロスオーバー、単独施設、非盲検	空腹時 単回経口投与［配合剤（sita/ipra 50 mg/50 mg）］	sita	1	12	—	4.03 (3.56, 4.56)	4.13 (3.67, 4.66)	0.434 (0.359, 0.525)	2.25 [1.00, 4.00]	9.79 (14)	—	—	—
				ipra	1	12	—	4.32 (3.77, 4.95)	4.48 (3.90, 5.15)	0.811 (0.632, 1.04)	2.00 [0.50, 6.00]	11.9 (21)	—	—	—
			食後 単回経口投与［配合剤（sita/ipra 50 mg/50 mg）］	sita	1	12	—	3.96 (3.55, 4.41)	4.10 (3.67, 4.57)	0.452 (0.380, 0.537)	1.75 [1.00, 6.00]	10.7 (20)	0.98 (0.95, 1.02)	1.04 (0.88, 1.23)	食後／空腹時
				ipra	1	12	—	4.42 (3.84, 5.08)	4.60 (4.00, 5.30)	0.776 (0.596, 1.01)	1.75 [0.50, 6.00]	11.7 (27)	1.02 (0.97, 1.08)	0.96 (0.70, 1.31)	食後／空腹時

sita：シタグリプチン、ipra：イプラグリフロジン
† シタグリプチンは μM·hr、イプラグリフロジンは μg·hr/mL
‡ シタグリプチンは μM、イプラグリフロジンは μg/mL
§ 中央値 [最小値, 最大値]
‖ 幾何平均値（変動係数%）
¶ P855試験は $AUC_{0\text{-}48\ hr}$、P860試験は $AUC_{0\text{-}last}$

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
図一覧 4
付録一覧 5
略号及び用語の定義 7
2.7.3　臨床的有効性 8
2.7.3.1　背景及び概観 8
2.7.3.1.1　試験デザイン 9
2.7.3.1.1.1　シタグリプチン追加投与試験（P842） 9
2.7.3.1.1.2　イプラグリフロジン追加投与試験（P843） 9
2.7.3.1.1.3　長期併用投与試験（P849） 9
2.7.3.1.2　選択基準・除外基準の比較 10
2.7.3.1.3　有効性評価項目及び設定根拠 11
2.7.3.1.3.1　HbA1c 値 11
2.7.3.1.3.2　空腹時血糖値 12
2.7.3.1.3.3　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 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 12
2.7.3.1.3.4　体重 12
2.7.3.1.4　有効性の解析方法 13
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 14
2.7.3.2.1　シタグリプチン追加投与試験（P842） 14
2.7.3.2.2　イプラグリフロジン追加投与試験（P843） 14
2.7.3.2.3　長期併用投与試験（P849） 14
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.3.3.1　試験対象集団 14
2.7.3.3.1.1　被験者の内訳 14
2.7.3.3.1.2　人口統計学的及びその他のベースラインの特性 15
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 17
2.7.3.3.2.1　HbA1c 値 17
2.7.3.3.2.2　空腹時血糖値 22
2.7.3.3.2.3　食後2時間血糖値 25
2.7.3.3.2.4　食事負荷試験実施時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 27
2.7.3.3.2.5　体重 32
2.7.3.3.2.6　HbA1c 値（7.0%未満）達成割合 33
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 35
2.7.3.3.3.1　シタグリプチン追加投与試験（P842） 35

Confidential

2.7.3.3.3.2　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）……37
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析……39
2.7.3.4.1　薬物動態……39
2.7.3.4.2　有効性及び安全性……39
2.7.3.4.3　用法（1日1回、朝食前又は朝食後投与）……39
2.7.3.4.4　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）……40
2.7.3.4.5　特殊患者集団への投与……40
2.7.3.4.6　推奨用法・用量に関するまとめ……40
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性……41
2.7.3.5.1　長期併用投与試験（P849）……41
2.7.3.5.1.1　HbA1c 値……41
2.7.3.5.1.2　空腹時血糖値……43
2.7.3.5.1.3　体重……45
2.7.3.5.1.4　HbA1c 値（7.0%未満）達成割合……47
2.7.3.5.1.5　効果持続のまとめ……48
2.7.3.6　有効性のまとめ……48
2.7.3.7　付録……50

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.3-1　第Ⅲ相試験の概要（P842、P843、P849）……10
表 2.7.3-2　主な組入れ基準（P842、P843、P849）……11
表 2.7.3-3　個々の臨床試験における有効性評価項目……11
表 2.7.3-4　主な人口統計学的及び有効性評価項目のベースライン値（P842、P843、P849）（ASaT）……16
表 2.7.3-5　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）（P842）……18
表 2.7.3-6　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）（P843）……19
表 2.7.3-7　治療期24週時の空腹時血糖値変化量(mg/dL)（cLDA モデル）（FAS）（P842）……22
表 2.7.3-8　治療期24週時の空腹時血糖値変化量(mg/dL)（cLDA モデル）（FAS）（P843）……23
表 2.7.3-9　治療期24週時の食後2時間血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P842）……26
表 2.7.3-10　治療期24週時の食後2時間血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P843）……27
表 2.7.3-11　治療期24週時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 変化量（食事負荷時）（mg･hr/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P842）……28
表 2.7.3-12　治療期24週時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 変化量（食事負荷時）（mg･hr/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P843）……29
表 2.7.3-13　治療期24週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）（FAS）（P843）……32
表 2.7.3-14　治療期24週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合（%）（FAS/Multiple Imputation）（P842）……34
表 2.7.3-15　治療期24週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合（%）（FAS/Multiple Imputation）（P843）……34
表 2.7.3-16　治療期52週時までの HbA1c 値変化量（%）　（FAS）（P849）……42
表 2.7.3-17　治療期52週時までの空腹時血糖値変化量（mg/dL）　（FAS）（P849）……44
表 2.7.3-18　治療期52週時までの体重変化量（kg）　（FAS）（P849）……46
表 2.7.3-19　HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合（%）　（FAS）（P849）……48

Confidential

図一覧

頁

図 2.7.3-1　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）　20
図 2.7.3-2　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）　21
図 2.7.3-3　ベースラインからの空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P842）　24
図 2.7.3-4　ベースラインからの空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P843）　25
図 2.7.3-5　投与群別のグルコース値（食事負荷時）（mg/dL）　（平均±標準誤差）（FAS）（P842）　30
図 2.7.3-6　投与群別のグルコース値（食事負荷時）（mg/dL）　（平均±標準誤差）（FAS）（P843）　31
図 2.7.3-7　ベースラインからの体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P843）　33
図 2.7.3-8　治療期24週時の HbA1c 値変化量(%)の部分集団解析（cLDA モデル）（FAS）（P842）　36
図 2.7.3-9　治療期24週時の HbA1c 値変化量(%)の部分集団解析（cLDA モデル）（FAS）（P843）　38
図 2.7.3-10　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）　43
図 2.7.3-11　ベースラインからの空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）　（平均±標準誤差）（FAS）（P849）　45
図 2.7.3-12　ベースラインからの体重変化量の経時推移（kg）　（平均±標準誤差）（FAS）（P849）　47

C Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.3-1　被験者の内訳（無作為化された全被験者）（P842）.....50
付録 2.7.3-2　被験者の内訳（無作為化された全被験者）（P843）.....50
付録 2.7.3-3　被験者の内訳（組み入れられた全被験者）（P849）.....51
付録 2.7.3-4　被験者の人口統計学的特性（ASaT）（P842）.....52
付録 2.7.3-5　被験者の人口統計学的特性（ASaT）（P843）.....54
付録 2.7.3-6　被験者の人口統計学的特性（ASaT）（P849）.....56
付録 2.7.3-7　有効性評価項目のベースライン値（ASaT）（P842）.....58
付録 2.7.3-8　有効性評価項目のベースライン値（ASaT）（P843）.....59
付録 2.7.3-9　有効性評価項目のベースライン値（ASaT）（P849）.....61
付録 2.7.3-10　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）（経時型の共分散分析）（PP）（P842）.....62
付録 2.7.3-11　HbA1c 値変化量の経時推移（%）　（平均±標準偏差）（FAS）（P842）.....63
付録 2.7.3-12　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）（経時型の共分散分析）（PP）（P843）.....64
付録 2.7.3-13　HbA1c 値変化量の経時推移（%）　（平均±標準偏差）（FAS）（P843）.....65
付録 2.7.3-14　治療期24週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）　（経時型の共分散分析）（PP）（P842）.....66
付録 2.7.3-15　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（平均±標準偏差）（FAS）（P842）.....67
付録 2.7.3-16　治療期24週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）　（経時型の共分散分析）（PP）（P843）.....68
付録 2.7.3-17　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（平均±標準偏差）（FAS）（P843）.....69
付録 2.7.3-18　治療期24週時の食後2時間血糖値変化量（mg/dL）　（共分散分析）（PP）（P842）.....70
付録 2.7.3-19　治療期24週時の食後2時間血糖値変化量（mg/dL）　（共分散分析）（PP）（P843）.....70
付録 2.7.3-20　治療期24週時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 変化量（食事負荷時）（mg･hr/dL）（共分散分析）（PP）（P842）.....71
付録 2.7.3-21　治療期24週時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 変化量（食事負荷時）（mg･hr/dL）（共分散分析）（PP）（P843）.....71
付録 2.7.3-22　治療期24週時の体重変化量（kg）（経時型の共分散分析）（PP）（P843）.....72
付録 2.7.3-23　体重変化量の経時推移（kg）　（平均±標準偏差）（FAS）（P843）.....73
付録 2.7.3-24　治療期24週時の HbA1c 値変化量(%)の部分集団解析(被験者背景別)（cLDA

C Confidential

モデル）（FAS）（P842）.....74
付録 2.7.3-25　治療期24週時の HbA1c 値変化量(%)の部分集団解析(被験者背景別）（cLDA
モデル）（FAS）（P843）.....76
付録 2.7.3-26　ベースラインからの HbA1c 値変化量の経時推移（%）　（平均±標準偏差）
（FAS）（P849）.....78

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
AHAs	Antihyperglycemic agents	血糖降下薬
ALT	Alanine aminotransferase	アラニン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
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}2hr}$	Area under the concentration-time curve from 0 to 2 hour	濃度－時間曲線下面積（0から2時間）
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
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
FPG	Fasting plasma glucose	空腹時血糖値
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
ipra	Ipragliflozin	イプラグリフロジン
LS mean	Least-squares mean	最小二乗平均
NGSP	National glycohemoglobin standardization program	全米グリコヘモグロビン標準化プログラム
PMG	Post meal glucose	食後血糖値
PP	Per-Protocol	治験実施計画書に適合した
SD	Standard deviation	標準偏差
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

Confidential

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

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（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）と Na^+/グルコース共輸送担体2（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）の2つの有効成分からなる配合剤である。

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。各試験の試験デザインの概要を[2.7.3.1.1 項]に示す。

- 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）の開発を目的として、アステラス製薬株式会社が実施した DPP-4阻害薬併用試験（CL-0110）は、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した際の長期安全性を主として評価した第Ⅲ相試験である。CL-0110試験では、DPP-4阻害薬を投与された被験者の80%超がシタグリプチン1日1回を投与された。CL-0110試験は、スーグラ®錠の製造販売承認申請時に提出し、評価済みである（eCTD 受付番号[redacted]）。本配合剤の製造販売承認申請に際し、シタグリプチン（50 mg/日又は100 mg/日）を併用した集団の安全性データが含まれていたことから CL-0110試験を本配合剤の安全性評価に用いた。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、本製造販売承認申請での本配合剤の用量（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ること、また、本配合剤の長期投与時の有効性は治療期52週時までの P849試験データに基づいて評価されるため、本配合剤の有効性評価には用いなかった。本試験の全集団の有効性の結果は、[2.7.6.4.2 項]に示した。

なお、ヘモグロビン A1c（以下、HbA1c）値は NGSP 値で示す。

C Confidential

2.7.3.1.1　　試験デザイン

本項では有効性の評価に用いた3試験の試験デザインを要約し、各試験の概要を[表 2.7.3-1]に示す。

2.7.3.1.1.1　　シタグリプチン追加投与試験（P842）

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、二重盲検試験である。

本試験は、スクリーニング期（2週間以内）、観察期［2週間又は10週間（2週間のプラセボ観察期を含む）］、治療期（24週間）で構成された。観察期間には、2型糖尿病に対する前治療（来院1前8週間以内の SGLT2阻害薬以外の血糖降下薬による治療歴）の有無及び来院1時点で使用している SGLT2阻害薬の種類（イプラグリフロジン又は他の SGLT2阻害薬）に基づき被験者ごとに A グループの10週間又は B グループの2週間のいずれかに割り当てられた。

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を投与した。

2.7.3.1.1.2　　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

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、二重盲検試験である。

本試験は、スクリーニング期（2週間以内）、観察期［2週間又は10週間（2週間のプラセボ観察期を含む）］、治療期（24週間）で構成された。観察期間は、2型糖尿病に対する前治療（来院1前8週間以内の他の血糖降下薬の治療歴）の有無に基づき被験者ごとに A グループの10週間又は B グループの2週間のいずれかに割り当てられた。

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を投与した。

2.7.3.1.1.3　　長期併用投与試験（P849）

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。

本試験は、スクリーニング期（2週間以内）、観察期（0週間又は10週間）、治療期（52週間）で

Confidential

構成された。観察期間は、2型糖尿病に対する前治療（来院1前10週間以内の他の血糖降下薬の治療歴）の有無に基づき被験者ごとに A グループの10週間又は B グループの0週間のいずれかに割り当てられた。

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、試験期間を通して一定の用量を投与した。なお、来院4／治療期0週時後、血糖値が高く、レスキュー基準に該当した被験者は、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。

表 2.7.3-1　　第Ⅲ相試験の概要（P842、P843、P849）

試験番号	P842	P843	P849
試験名	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	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
有効性の主要目的	治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からの HbA1c 値変化量を指標として、シタグリプチン50 mg を1日1回追加投与した時の有効性をプラセボと比較する。	治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からの HbA1c 値変化量を指標として、イプラグリフロジン50 mg を1日1回追加投与した時の有効性をプラセボと比較する。	副次目的†：ベースライン（治療期0週時）からの HbA1c 値変化量を指標として、イプラグリフロジン50 mg を1日1回追加投与した時の有効性を検討する。
被験者集団	食事・運動療法に加え、イプラグリフロジン50 mg 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	食事・運動療法に加え、シタグリプチン50 mg 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	食事・運動療法に加え、シタグリプチン50 mg 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
試験デザイン及び投与期間	無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検試験（24週間）	無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検試験（24週間）	非対照、多施設共同、非盲検試験（52週間）
被験者数	141例（日本人）	143例（日本人）	77例（日本人）
用法・用量	シタグリプチン50 mg 1日1回又はプラセボ イプラグリフロジンは、試験期間を通じて一定の用量（50 mg 1日1回）を投与	イプラグリフロジン50 mg 1日1回又はプラセボ 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）を投与	イプラグリフロジン50 mg 1日1回 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）を投与
有効性主要評価項目	治療期24週時の HbA1c 値変化量	治療期24週時の HbA1c 値変化量	該当なし
有効性副次評価項目	治療期24週時の食後2時間血糖値変化量、グルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）変化量及び空腹時血糖値変化量	治療期24週時の空腹時血糖値変化量、食後2時間血糖値変化量、グルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）変化量及び体重変化量	HbA1c 値変化量
有効性の三次評価項目	治療期24週時の HbA1c 値（7.0%未満）達成割合	治療期24週時の HbA1c 値（7.0%未満）達成割合	空腹時血糖値変化量、体重変化量及び HbA1c 値（7.0%未満）達成割合
†主要目的が安全性及び忍容性の場合は副次目的を記載している。			

2.7.3.1.2　　選択基準・除外基準の比較

P842、P843及び P849試験の主な組入れ基準（選択基準及び除外基準）を[表 2.7.3-2]に示す。シ

Confidential

タグリプチン又はイプラグリフロジン単剤治療以外に3試験の組入れ基準に特筆すべき違いはなかった。組入れ基準の詳細は、各試験の治験実施計画書に示した[資料5.3.5.1.1: P842] [資料5.3.5.1.2: P843][資料5.3.5.2.1: P849]。

表 2.7.3-2　　主な組入れ基準（P842、P843、P849）

	シタグリプチン追加投与試験（P842）	イプラグリフロジン追加投与試験（P843）	長期併用投与試験（P849）
対象疾患	食事・運動療法に加え、イプラグリフロジン50 mg 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	食事・運動療法に加え、シタグリプチン50 mg 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	
性別	男性／女性		
年齢	20歳以上		
BMI	20 kg/m^{2}以上、45 kg/m^{2}以下		
HbA1c 値	7.0%以上10.0%以下		
空腹時血糖値	230 mg/dL 以下		

2.7.3.1.3　　有効性評価項目及び設定根拠

P842、P843及び P849試験で検討した有効性評価項目の概要を[表 2.7.3-3]に示す。

表 2.7.3-3　　個々の臨床試験における有効性評価項目

有効性評価項目	シタグリプチン追加投与試験（P842）	イプラグリフロジン追加投与試験（P843）	長期併用投与試験（P849）
HbA1c 値変化量	◎	◎	○
空腹時血糖値変化量	○	○	△
食後2時間血糖値変化量	○	○	－
食事負荷試験実施時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2hr}$ 変化量	○	○	－
体重変化量	－	○	△
HbA1c 値（7.0%未満）達成割合	△	△	△
◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：三次評価項目、－：該当なし			

2.7.3.1.3.1　　HbA1c 値

HbA1c 値は、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発0709第1号、平成22年7月9日）にて血糖コントロールの指標として推奨されている。HbA1c 値は、過去1～2ヵ月の血糖値を総合的に反映する指標であり、長期間の血糖コントロール指標として最も有用であ

Confidential

る[資料5.4: 1]。また、The Diabetes Control and Complications Trial（DCCT）[資料5.4: 21]及び The United Kingdom Prospective Diabetes Study（UKPDS）[資料5.4: 20]では、HbA1c 値の低下は糖尿病性細小血管合併症（すなわち、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害）のリスク軽減と関連する重要な血糖値の指標であることが報告されている。したがって、2型糖尿病患者の血糖値を管理する上で、HbA1c 値の低下効果を証明することは、イプラグリフロジンとシタグリプチンを併用する臨床的意義を確立するために重要である。

P842及び P843試験では、HbA1c 値のベースラインからの変化量を主要評価項目に設定した。また、主要目的を安全性評価とした P849試験では、副次評価項目に設定した。また、本開発プログラムでは、血糖値がコントロールされている目安として、HbA1c 値（7.0%未満）達成割合を三次評価項目に設定した。

2.7.3.1.3.2　　空腹時血糖値

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。

2.7.3.1.3.3　　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 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$

食後2時間血糖値は、HbA1c 値を補完する有益な指標である[資料5.4: 1]。また、食事負荷試験実施時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ は、食後過血糖を総合的に評価する上で有用な指標と考えられる。Diabetes Epidemiology : Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe（DECODE 試験）では、経口ブドウ糖負荷試験の2時間血糖値が高い患者で心血管イベントのリスクが高いことが報告されているが、空腹時血糖値は、そのようなリスクとの間に明白な関連性は認められていない[資料5.4: 40]。また、負荷後血糖が高い耐糖能異常者では、大血管障害による死亡率が血糖正常者に比較して高いことが舟形町で行われたコホート研究[資料5.4: 41]、及びその他の研究で報告されている[資料5.4: 42] [資料5.4: 43] [資料5.4: 44] [資料5.4: 45]。

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 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 変化量を副次評価項目に設定した。P849試験では、主要目的は安全性評価であり、食事負荷試験は実施しなかった。

2.7.3.1.3.4　　体重

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。内臓脂肪型肥満は、脂質異常症と心臓血管疾患のリスク増大とも関連している。糖尿病の慢性合併症の予防、進展抑制のためには、血糖コントロールのみでなく、体重を減少させる必要がある。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

C Confidential

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、三次評価項目として設定した。

2.7.3.1.4　　有効性の解析方法

有効性の主要な解析対象集団は最大の解析対象集団（以下、FAS）であり、治験薬が少なくとも1回投与され、ベースライン時又は無作為化後に治験薬を少なくとも1回投与された後の測定値を有するすべての被験者を含む。本項では主要な解析対象集団の解析方法について述べる。副次的な解析対象集団の解析方法及び結果は、各試験の治験総括報告書に記載した[資料5.3.5.1.1: P842] [資料5.3.5.1.2: P843] [資料5.3.5.2.1: P849]。

P842及び P843試験の主な有効性評価項目［HbA1c 値、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 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$、体重（体重は P843試験のみ）］の解析では、Liang and Zeger により提案された constrained Longitudinal Data Analysis（以下、cLDA モデル）を用いた[資料5.4: 46]。本モデルでは、（無作為化のため）投与群間で共通のベースラインの平均、及び投与群ごとに異なるベースライン後の各時点の平均を推定した。ベースラインとベースライン後の測定値を反応変数ベクトルとした。また、時点を分類変数として扱うため、平均値の経時推移に制約をおかないモデルである。無構造型の共分散行列を用いて、反復測定されたデータ間の相関をモデル化した。P842試験では、モデルには、投与群、時点、血糖降下薬による治療歴の有無、投与群と時点の交互作用、時点と血糖降下薬による治療歴の有無の交互作用、及び投与群と時点と血糖降下薬による治療歴の有無の交互作用の項が含まれる。P843試験では、モデルには、投与群、時点、血糖降下薬による治療歴の有無、投与群と時点の交互作用、時点と血糖降下薬による治療歴の有無の交互作用、及び投与群と時点と血糖降下薬による治療歴の有無の交互作用の項並びに共変量として推算糸球体濾過量（eGFR）のベースライン値が含まれる。

P842及び P843試験の主要仮説である治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値の平均変化量におけるシタグリプチン又はイプラグリフロジン追加投与群のプラセボ群（それぞれ追加投与しない群）に対する優越性は、cLDA モデルを用いて検証した。治療期24週時の HbA1c 値7.0%未満の達成割合の解析は、多重代入法により欠測値を補完し、投与群及び血糖降下薬による治療歴の有無の項を含むロジスティック回帰モデルを用いて実施した。P843試験では、eGFR のベースライン値も共変量としてモデルに含めた。

P849試験の長期有効性解析では、治療期52週時までの各時点で HbA1c 値のベースラインからの変化量を記述統計量及び95%信頼区間により要約した。欠測値は補完せず、連続量の三次評価項目も同様に集計した。また、HbA1c 値が7.0%未満となった被験者の数及び割合、並びに Clopper-Pearson の方法[資料5.4: 47]に基づく割合の95%信頼区間を時点ごとに示した。FAS に含まれ、各時点で HbA1c 値を有する被験者数を分母とした。欠測値は補完しなかった。また、P849試験ではレスキュー治療薬の使用を許容していたが、有効性解析とレスキュー治療の交絡を避け

C Confidential

るため、レスキュー治療開始後のデータは欠測値として扱うこととした。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。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　シタグリプチン追加投与試験（P842）

本試験では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。治療期24週時のシタグリプチン追加投与群のベースラインからの HbA1c 値変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-0.69%（-0.85, -0. 53）であり、プラセボ群では0.14%（-0.02, 0.29）であった[表 2.7.3-5]。

シタグリプチン追加投与群のベースラインからの HbA1c 値変化量は、プラセボ群より有意に大きかった［最小二乗平均（95%信頼区間）：-0.83%（-1.05, -0.62）（p<0.001）］。以上より、イプラグリフロジン50 mg 単剤治療にシタグリプチン50 mg を追加投与した際の有効性が示された[2.7.3.3.2 項]。

2.7.3.2.2　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

本試験では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。治療期24週時のイプラグリフロジン追加投与群のベースラインからの HbA1c 値変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-0.84%（-0.99, -0.69）であり、プラセボ群では-0.07%（-0.22, 0.09）であった[表 2.7.3-6]。

イプラグリフロジン追加投与群のベースラインからの HbA1c 値変化量は、プラセボ群より有意に大きかった［最小二乗平均（95%信頼区間）：-0.77%（-0.98, -0.57）（p<0.001）］。以上より、シタグリプチン50 mg 単剤治療にイプラグリフロジン50 mg を追加投与した際の有効性が示された[2.7.3.3.2 項]。

2.7.3.2.3　長期併用投与試験（P849）

本試験では77例が組み入れられ、全例が有効性の解析対象となった。治療期52週時の 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[2.7.3.5.1.1 項]。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

P842、P843及び P849試験の被験者の内訳をそれぞれ[付録 2.7.3-1]、[付録 2.7.3-2]及び[付録 2.7.3-3]に示す。各試験の中止率は、それぞれ、2.8%（P842）、4.9%（P843）及び5.2%（P849）であり、主な中止理由は有害事象によるものであった。

P842試験のシタグリプチン追加投与群とプラセボ群の中止率の比較については、おおむね特筆すべき違いは認められなかったが、P843試験のイプラグリフロジン追加投与群では2.7%、プラセ

C Confidential

ボ群で7.1%であり、プラセボ群の中止率がイプラグリフロジン追加投与群よりやや高かった。いずれも、主な中止理由は有害事象によるものであった。

2.7.3.3.1.2　　人口統計学的及びその他のベースラインの特性

主な人口統計学的及び有効性評価項目のベースライン値を[表 2.7.3-4]に示す。また、P842、P843及び P849試験の人口統計学的特性のベースライン値をそれぞれ[付録 2.7.3-4]、[付録 2.7.3-5]及び[付録 2.7.3-6]に示し、有効性評価項目のベースライン値をそれぞれ[付録 2.7.3-7]、[付録 2.7.3-8]及び[付録 2.7.3-9]に示す。

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。その他のベースラインの特性も、各試験の被験者で特筆すべき違いは認められなかった。

P842試験では65歳以上の割合がシタグリプチン追加投与群では32.9%、プラセボ群で15.5%であり、シタグリプチン追加投与群の割合がプラセボ群よりやや高かったが、それ以外の P842試験のシタグリプチン追加投与群とプラセボ群、P843試験のイプラグリフロジン追加投与群とプラセボ群のベースライン値の比較について、おおむね特筆すべき違いは認められなかった。

Confidential

表 2.7.3-4　主な人口統計学的及び有効性評価項目のベースライン値（P842、P843、P849）（ASaT）
Subject Characteristics (P842, P843, P849) (ASaT)

	Sitagliptin add-on study (P842)		Ipragliflozin add-on study (P843)		Long-term concomitant study (P849)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	141		143		77	
Gender						
Male	99	(70.2)	107	(74.8)	50	(64.9)
Female	42	(29.8)	36	(25.2)	27	(35.1)
Age (Years)						
Subjects with data	141		143		77	
Mean	55.5		60.5		58.9	
SD	10.7		9.7		10.5	
Median	55.0		63.0		60.0	
Range	28.0 to 78.0		38.0 to 80.0		38.0 to 79.0	
Body Weight (kg)						
Subjects with data	141		143		77	
Mean	73.0		69.9		69.4	
SD	13.8		11.4		11.8	
Median	71.3		67.4		68.6	
Range	43.7 to 121.6		43.1 to 101.1		47.5 to 111.2	
BMI (kg/m^2)						
Subjects with data	141		143		77	
Mean	26.9		25.8		25.9	
SD	4.5		3.3		3.4	
Median	26.1		25.3		25.3	
Range	20.0 to 43.7		20.1 to 38.4		20.2 to 42.1	
Baseline HbA1c (%)						
Subjects with data	141		143		77	
Mean	8.04		8.02		8.01	
SD	0.80		0.73		0.69	
Median	7.90		7.90		7.80	
Range	6.90 to 10.50		6.90 to 10.30		7.00 to 9.80	
Baseline Fasting Plasma Glucose (mg/dL)						
Subjects with data	141		143		77	
Mean	150.0		160.5		157.6	
SD	26.1		30.0		27.3	
Median	145.0		154.0		152.0	
Range	110.0 to 250.0		113.0 to 262.0		98.0 to 257.0	
Baseline 2-hr PMG (mg/dL)						
Subjects with data	140		143		0	
Mean	213.6		228.3			
SD	48.3		54.7			

C Confidential

Subject Characteristics
(P842, P843, P849) (ASaT)

	Sitagliptin add-on study (P842) n (%)	Ipragliflozin add-on study (P843) n (%)	Long-term concomitant study (P849) n (%)
Baseline 2-hr PMG (mg/dL)			
Median	208.0	222.0	
Range	121.0 to 345.0	127.0 to 389.0	
Baseline Glucose Total $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ after Meal (mg.hr/dL)			
Subjects with data	140	143	0
Mean	418.5	436.2	
SD	70.9	77.5	
Median	398.4	424.3	
Range	306.5 to 609.5	288.5 to 666.5	

Source:　[ISS: analysis-adsl]

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

本項では、プラセボ対照二重盲検比較試験である P842及び P843試験の有効性の結果を示す。効果の持続を検討した P849試験の有効性の結果を[2.7.3.5.1項]に示す。

2.7.3.3.2.1　HbA1c 値

P842試験の治療期24週時の HbA1c 値変化量及びその経時推移を[表 2.7.3-5]及び[図 2.7.3-1]に示す。また、P843試験の治療期24週時の HbA1c 値変化量及びその経時推移を[表 2.7.3-6]及び[図 2.7.3-2]に示す。

P842試験の治療期24週時におけるベースラインからの HbA1c 値変化量［最小二乗平均（95%信頼区間)］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-0.69%（-0.85, -0.53）及び0.14%（-0.02, 0.29）であった。各投与群のベースライン時の HbA1c 値の平均値（標準偏差）は、それぞれ8.01%（0.81）及び8.08%（0.79）であった。
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）であった（p<0.001)。HbA1c 値変化量の PP 解析及び平均値の経時推移を[付録 2.7.3-10]及び[付録 2.7.3-11]に示す。

P843試験の治療期24週時におけるベースラインからの HbA1c 値変化量［最小二乗平均（95%信頼区間)］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-0.84%（-0.99, -0.69）及び-0.07%（-0.22, 0.09）であった。各投与群のベースライン時の HbA1c 値の平均値（標準偏差）は、それぞれ8.05%（0.83）及び7.99%（0.62）であった。
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%

C Confidential

信頼区間)］は、-0.77%（-0.98, -0.57）であった（p<0.001）。HbA1c 値変化量の PP 解析及び平均値の経時推移を[付録 2.7.3-12]及び[付録 2.7.3-13]に示す。

表 2.7.3-5　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）（P842）
Constrained Longitudinal Data Analysis of Change from Baseline in HbA1c (%) at Week 24 (FAS)

Treatment	Baseline			Week 24			Change from Baseline at Week 24				
	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N†	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)‡
ipra 50 + sita 50	70	8.01	(0.81)	68	7.27	(0.70)	70	-0.71	(0.53)	-0.69	(-0.85, -0.53)
ipra 50 + placebo	71	8.08	(0.79)	69	8.10	(0.90)	71	0.06	(0.75)	0.14	(-0.02, 0.29)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)‡	p-Value
ipra 50 + sita 50 vs. ipra 50 + placebo	-0.83 (-1.05, -0.62)	<0.001
Root Mean Squared Error = 0.6		

†N = Number of subjects included in model.
LS Mean = Least Squares Mean.
‡Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Missing data approach is model-based.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: analysis-adglu]

Confidential

表 2.7.3-6　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）（P843）
Constrained Longitudinal Data Analysis of Change from Baseline in HbA1c (%) at Week 24 (FAS)

Treatment	Baseline			Week 24			Change from Baseline at Week 24				
	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N[†]	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)[‡]
sita 50 + ipra 50	73	8.05	(0.83)	71	7.20	(0.52)	73	-0.86	(0.64)	-0.84	(-0.99, -0.69)
sita 50 + placebo	70	7.99	(0.62)	65	7.86	(0.87)	70	-0.11	(0.70)	-0.07	(-0.22, 0.09)

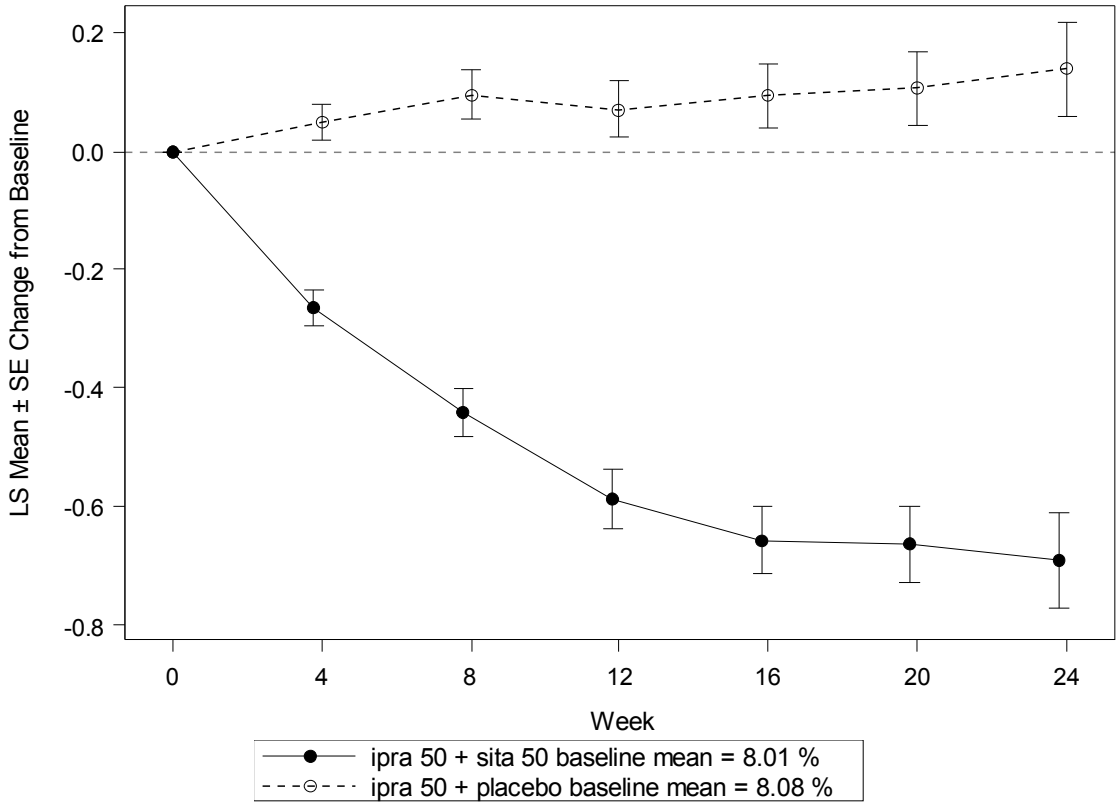
Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)[‡]	p-Value
sita 50 + ipra 50 vs. sita 50 + placebo	-0.77 (-0.98, -0.57)	<0.001
Root Mean Squared Error = 0.59		

[†] N = Number of subjects included in model.
LS Mean = Least Squares Mean.
[‡] Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs, and baseline eGFR value with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Missing data approach is model-based.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: analysis-adglu]

Confidential

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

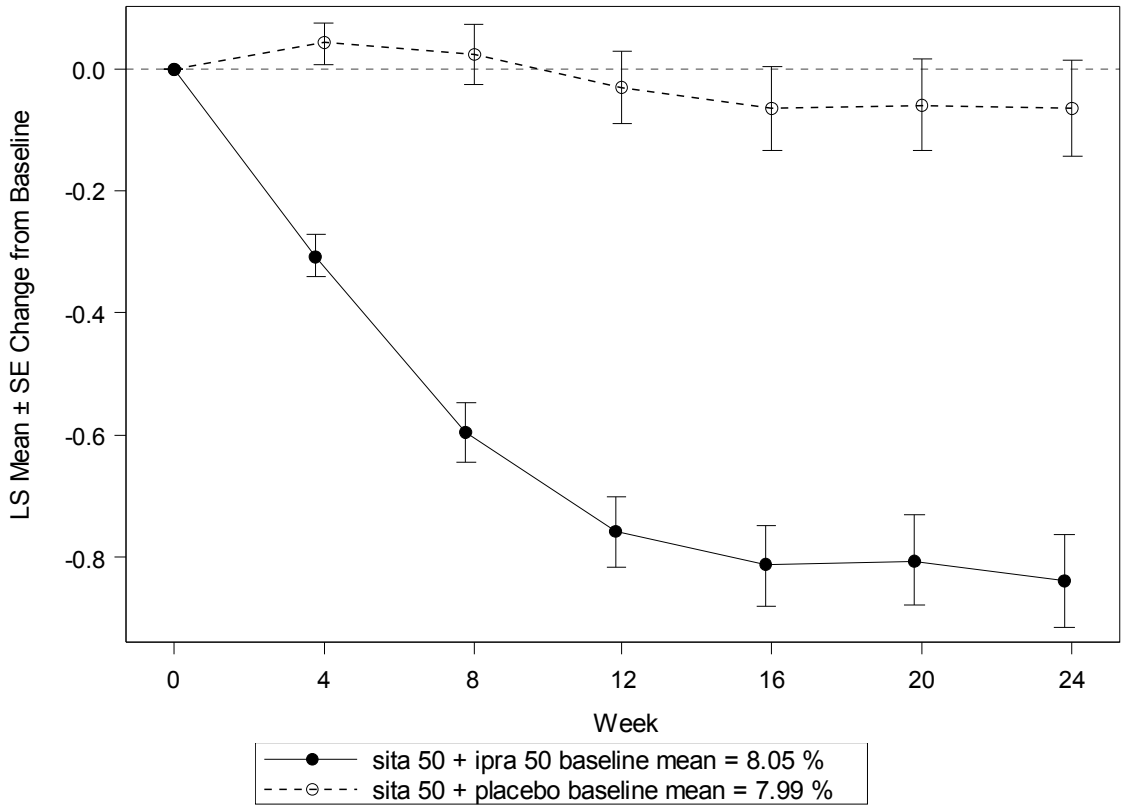


Source:　[P842MK0431J: analysis-adglu]

図 2.7.3-1　　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 2.7.3-2　　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）

以上より、P842及び P843試験では、イプラグリフロジン50 mg 又はシタグリプチン50 mg 単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者にそれぞれシタグリプチン50 mg 又はイプラグリフロジン50 mg を追加投与した結果、それぞれのプラセボ群と比較して、追加投与群の HbA1c 値はいずれも治療期16週時までに最大に近い低下を示し、主要評価項目とした治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量は、それぞれプラセボ群より有意に大きかった。

これらの試験成績により、イプラグリフロジン50 mg 単剤治療にシタグリプチン50 mg を追加投与した結果、また、シタグリプチン50 mg 単剤治療にイプラグリフロジン50 mg を追加投与した結果、各単剤治療より優れた有効性が示された。

C Confidential

2.7.3.3.2.2　　空腹時血糖値

P842試験の治療期24週時の空腹時血糖値変化量及びその経時推移を[表 2.7.3-7]及び[図 2.7.3-3]に示す。また、P843試験の治療期24週時の空腹時血糖値変化量及びその経時推移を[表 2.7.3-8]及び[図 2.7.3-4]に示す。

P842試験の治療期24週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］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-11.8 mg/dL（-16.3, -7.4）及び-0.6 mg/dL（-5.0, 3.8）であった。

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）。空腹時血糖値変化量の PP 解析及び平均値の経時推移を[付録 2.7.3-14]及び[付録 2.7.3-15]に示す。

P843試験の治療期24週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］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-30.3 mg/dL（-35.5, -25.0）及び-2.1 mg/dL（-7.6, 3.3）であった。

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）。空腹時血糖値変化量の PP 解析及び平均値の経時推移を[付録 2.7.3-16]及び[付録 2.7.3-17]に示す。

表 2.7.3-7　　治療期 24 週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P842）

Constrained Longitudinal Data Analysis of Change from Baseline in FPG (mg/dL) at Week 24
(FAS)

Treatment	Baseline			Week 24			Change from Baseline at Week 24				
	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N†	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)‡
ipra 50 + sita 50	70	148.8	(25.4)	68	136.4	(23.9)	70	-11.9	(16.0)	-11.8	(-16.3, -7.4)
ipra 50 + placebo	71	151.2	(27.0)	69	149.0	(25.7)	71	-1.4	(20.6)	-0.6	(-5.0, 3.8)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)‡	p-Value
ipra 50 + sita 50 vs. ipra 50 + placebo	-11.2 (-17.2, -5.2)	<0.001
Root Mean Squared Error = 16.7		

†N = Number of subjects included in model.
LS Mean = Least Squares Mean.
‡Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Missing data approach is model-based.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: analysis-adglu]

C Confidential

表 2.7.3-8　治療期 24 週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P843）

Constrained Longitudinal Data Analysis of Change from Baseline in FPG (mg/dL) at Week 24
(FAS)

Treatment	Baseline			Week 24			Change from Baseline at Week 24				
	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N†	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)‡
sita 50 + ipra 50	73	158.0	(33.2)	71	129.7	(16.6)	73	-28.4	(27.2)	-30.3	(-35.5, -25.0)
sita 50 + placebo	70	163.0	(26.2)	65	157.2	(28.5)	70	-3.9	(21.9)	-2.1	(-7.6, 3.3)

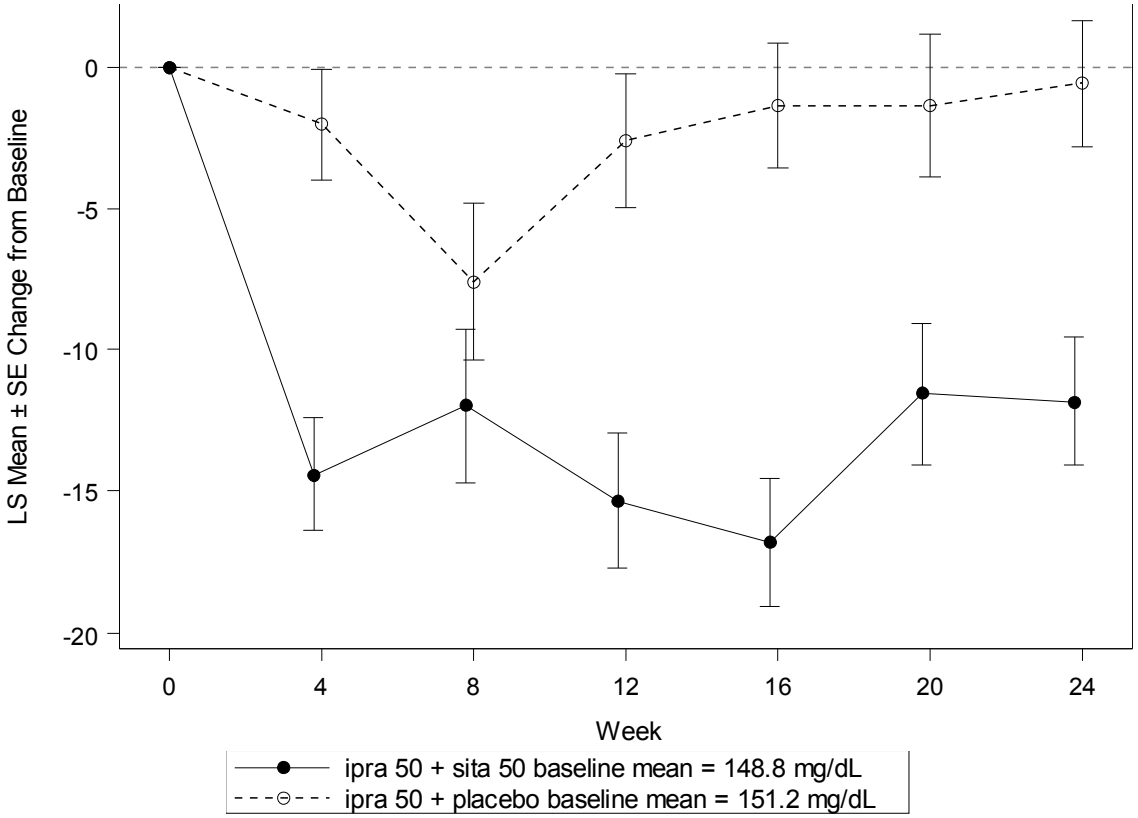
Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)‡	p-Value
sita 50 + ipra 50 vs. sita 50 + placebo	-28.1 (-34.8, -21.5)	<0.001
Root Mean Squared Error = 19.3		

† N = Number of subjects included in model.
LS Mean = Least Squares Mean.
‡ Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs, and baseline eGFR value with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Missing data approach is model-based.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: analysis-adglu]

C Confidential

Change from Baseline in FPG (mg/dL) over Time (LS Mean ± SE) by Treatment Group (FAS)

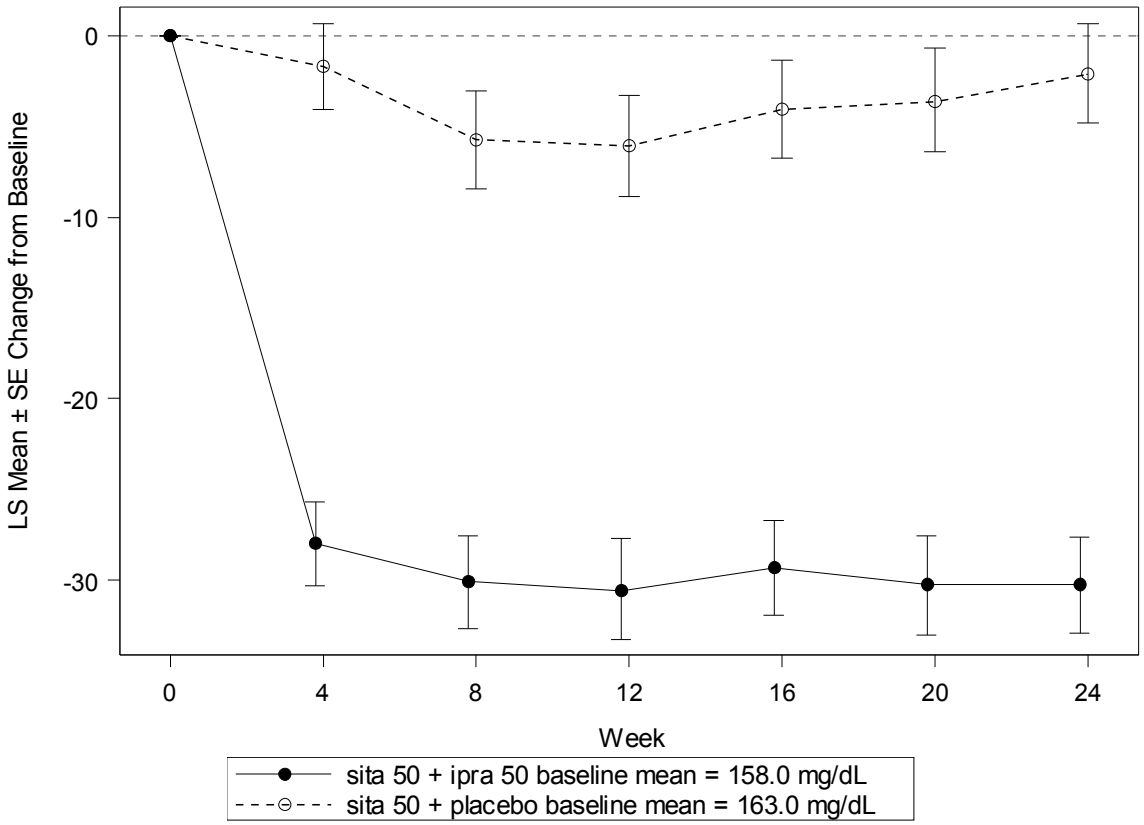


Source:　[P842MK0431J: analysis-adglu]

図 2.7.3-3　　ベースラインからの空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P842）

Confidential

Change from Baseline in FPG (mg/dL) over Time (LS Mean ± SE) by Treatment Group (FAS)



Source:　[P843MK0431J: analysis-adglu]

図 2.7.3-4　　ベースラインからの空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P843）

2.7.3.3.2.3　　食後2時間血糖値

P842及び P843試験の治療期24週時の食後2時間血糖値変化量をそれぞれ[表 2.7.3-9]及び[表 2.7.3-10]に示す。

P842試験の治療期24週時のベースラインからの食後2時間血糖値変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］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-39.0 mg/dL（-48.1, -29.9）及び3.4 mg/dL（-5.5, 12.3）であった。

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）。食後2時間血糖値変化量の

C Confidential

PP 解析データを[付録 2.7.3-18]に示す。

P843試験の治療期24週時のベースラインからの食後2時間血糖値変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］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-52.4 mg/dL (-61.5, -43.2) 及び-3.8 mg/dL（-13.3, 5.7）であった。

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）。食後2時間血糖値変化量の PP 解析データを[付録 2.7.3-19]に示す。

表 2.7.3-9　治療期 24 週時の食後 2 時間血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P842）

Constrained Longitudinal Data Analysis of Change from Baseline in 2-hr PMG (mg/dL) at Week 24
(FAS)

Treatment	Baseline			Week 24			Change from Baseline at Week 24				
	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N[†]	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)[‡]
ipra 50 + sita 50	70	211.9	(49.8)	67	173.4	(34.3)	70	-38.1	(40.4)	-39.0	(-48.1, -29.9)
ipra 50 + placebo	70	215.3	(47.0)	70	215.5	(43.5)	71	2.8	(38.9)	3.4	(-5.5, 12.3)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)[‡]	p-Value
ipra 50 + sita 50 vs. ipra 50 + placebo	-42.5 (-53.7, -31.2)	<0.001
Root Mean Squared Error = 31.4		

[†] N = Number of subjects included in model.
LS Mean = Least Squares Mean.
[‡] Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Missing data approach is model-based.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: analysis-admtt]

C Confidential

表 2.7.3-10　治療期 24 週時の食後 2 時間血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P843）
Constrained Longitudinal Data Analysis of Change from Baseline in 2-hr PMG (mg/dL) at Week 24
(FAS)

Treatment	Baseline			Week 24			Change from Baseline at Week 24				
	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N†	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)‡
sita 50 + ipra 50	73	225.3	(59.9)	71	175.6	(29.0)	73	-49.8	(50.9)	-52.4	(-61.5, -43.2)
sita 50 + placebo	70	231.5	(48.9)	65	225.3	(48.1)	70	-4.7	(35.8)	-3.8	(-13.3, 5.7)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)‡	p-Value
sita 50 + ipra 50 vs. sita 50 + placebo	-48.5 (-59.6, -37.5)	<0.001
Root Mean Squared Error = 31.9		

†N = Number of subjects included in model.
LS Mean = Least Squares Mean.
‡Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs, and baseline eGFR value with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Missing data approach is model-based.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: analysis-admtt]

2.7.3.3.2.4　　食事負荷試験実施時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$

P842及びP843試験の治療期24週時の食事負荷試験実施時のグルコース合計$AUC_{0\text{-}2\ hr}$変化量をそれぞれ[表 2.7.3-11]及び[表 2.7.3-12]に示し、同様にグルコース値の推移をそれぞれ[図 2.7.3-5]及び[図 2.7.3-6]に示す。

P842試験の治療期24週時の食事負荷試験実施時のベースラインからのグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］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-65.7 mg･hr/dL（-79.2, -52.2）及び1.3 mg･hr/dL（-11.9, 14.5）であった。
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 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$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）。食事負荷試験実施時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$変化量の PP 解析データを[付録 2.7.3-20]に示す。

P843試験の治療期24週時の食事負荷試験実施時のベースラインからのグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］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-86.9 mg･hr/dL（-101.0, -72.9）及び-2.3 mg･hr/dL（-17.0, 12.3）であった。
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 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$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）。食事負荷試験実施時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 変化量の PP 解析データを[付録

C Confidential

2.7.3-21]に示す。

表 2.7.3-11　治療期 24 週時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 変化量（食事負荷時）（mg･hr/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P842）

Constrained Longitudinal Data Analysis of Change from Baseline in Glucose Total $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ after Meal (mg.hr/dL) at Week 24 (FAS)

Treatment	Baseline			Week 24			Change from Baseline at Week 24				
	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N†	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)‡
ipra 50 + sita 50	70	414.4	(73.8)	67	349.9	(50.2)	70	-63.5	(54.2)	-65.7	(-79.2, -52.2)
ipra 50 + placebo	70	422.5	(68.2)	70	418.4	(68.0)	71	-0.3	(61.3)	1.3	(-11.9, 14.5)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)‡	p-Value
ipra 50 + sita 50 vs. ipra 50 + placebo	-67.0 (-84.0, -50.0)	<0.001
Root Mean Squared Error = 47.5		

† N = Number of subjects included in model.
LS Mean = Least Squares Mean.
‡ Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Missing data approach is model-based.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: analysis-admtt]

Confidential

表 2.7.3-12　治療期 24 週時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 変化量（食事負荷時）（mg･hr/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P843）

Constrained Longitudinal Data Analysis of Change from Baseline in Glucose Total $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ after Meal (mg.hr/dL) at Week 24 (FAS)

Treatment	Baseline			Week 24			Change from Baseline at Week 24				
	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N†	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)‡
sita 50 + ipra 50	73	429.4	(86.3)	71	347.4	(44.3)	73	-81.5	(74.7)	-86.9	(-101.0, -72.9)
sita 50 + placebo	70	443.4	(67.0)	65	435.8	(78.1)	70	-3.6	(54.4)	-2.3	(-17.0, 12.3)

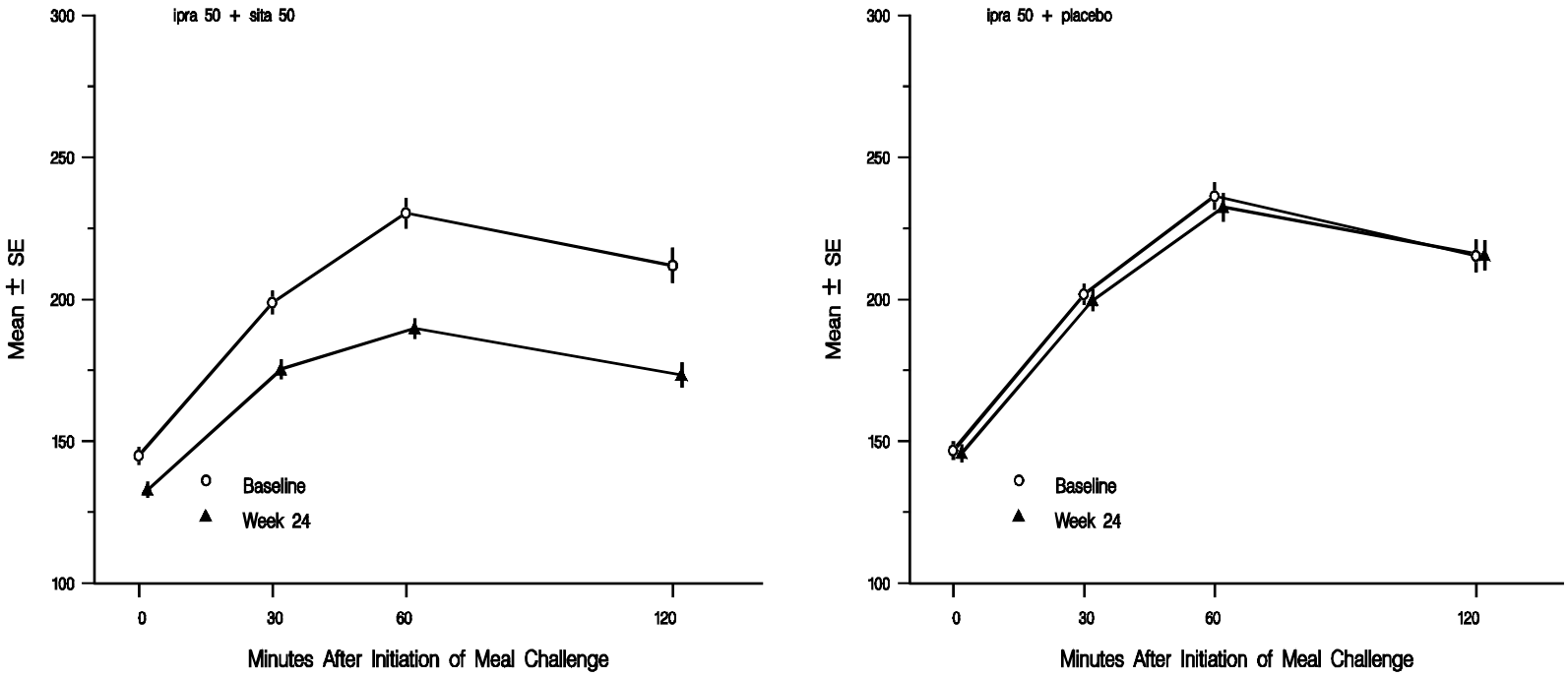
Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)‡	p-Value
sita 50 + ipra 50 vs. sita 50 + placebo	-84.6 (-102.6, -66.6)	<0.001
Root Mean Squared Error = 51.9		

† N = Number of subjects included in model.
LS Mean = Least Squares Mean.
‡ Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs, and baseline eGFR value with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Missing data approach is model-based.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: analysis-admtt]

C Confidential

Glucose (mg/dL) in Meal Tolerance Test over Time (Mean ± SE) by Treatment Group
(FAS)

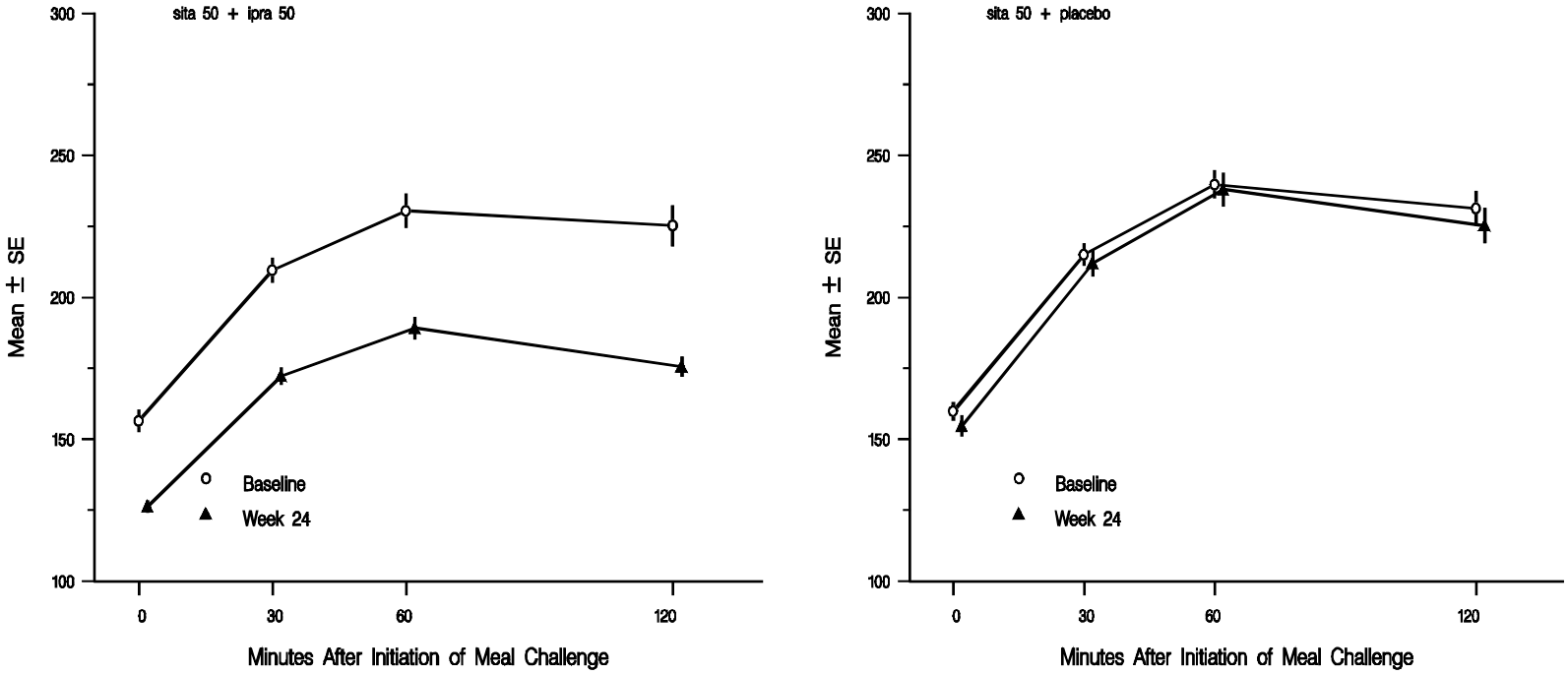


Source:　[P842MK0431J: analysis-admtt]

図 2.7.3-5　　投与群別のグルコース値（食事負荷時）（mg/dL）
（平均±標準誤差）（FAS）（P842）

Confidential

Glucose (mg/dL) in Meal Tolerance Test over Time (Mean ± SE) by Treatment Group
(FAS)



Source:　[P843MK0431J: analysis-admtt]

図 2.7.3-6　　投与群別のグルコース値（食事負荷時）（mg/dL）
（平均±標準誤差）（FAS）（P843）

Confidential

2.7.3.3.2.5　　体重

P843試験の治療期24週時の体重変化量及びその経時推移を[表 2.7.3-13]及び[図 2.7.3-7]に示す。

治療期24週時のベースラインからの体重変化量［最小二乗平均（95%信頼区間)］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-2.4 kg（-2.9, -1.9）及び-0.6 kg（-1.1, -0.1）であった。

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)。体重変化量の PP 解析及び平均値の経時推移を[付録 2.7.3-22]及び[付録 2.7.3-23]に示す。

表 2.7.3-13　治療期 24 週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）（FAS）（P843）
Constrained Longitudinal Data Analysis of Change from Baseline in Body Weight (kg) at Week 24
(FAS)

Treatment	Baseline			Week 24			Change from Baseline at Week 24				
	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N†	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)‡
sita 50 + ipra 50	73	69.8	(11.7)	71	67.4	(11.7)	73	-2.5	(1.7)	-2.4	(-2.9, -1.9)
sita 50 + placebo	70	70.1	(11.1)	65	69.5	(10.9)	70	-0.7	(2.2)	-0.6	(-1.1, -0.1)

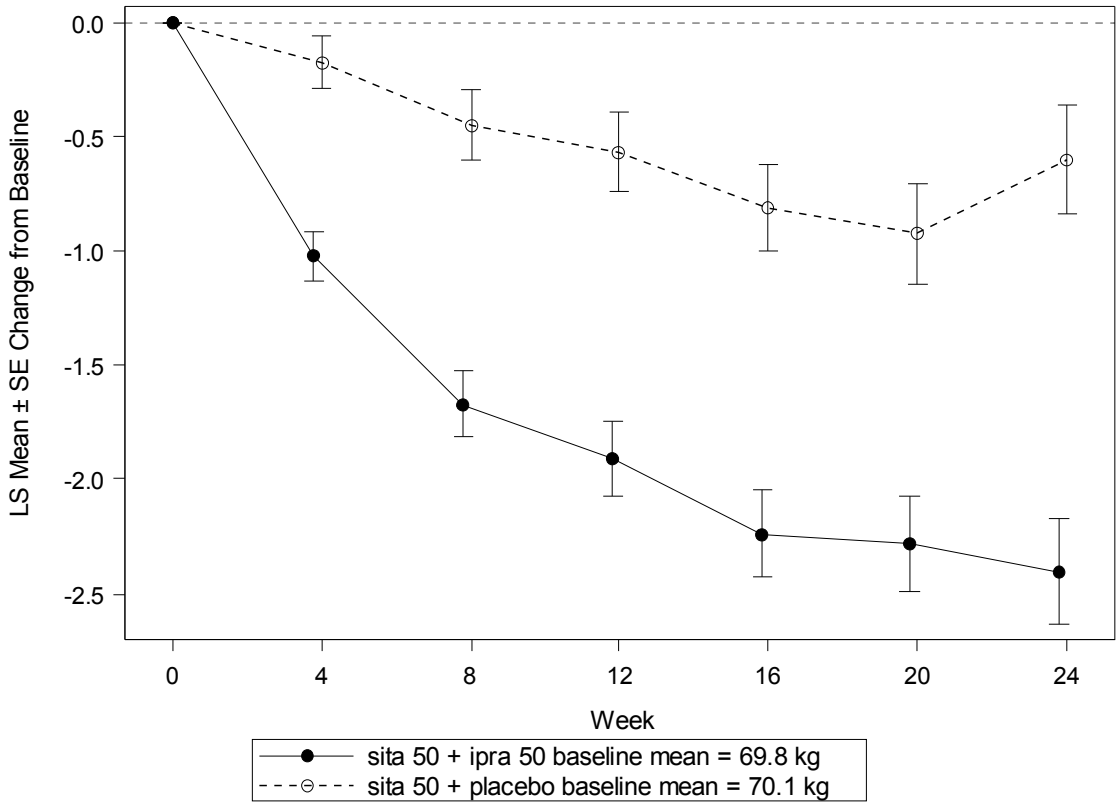
Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)‡	p-Value
sita 50 + ipra 50 vs. sita 50 + placebo	-1.8 (-2.5, -1.1)	<0.001
Root Mean Squared Error = 1.9		

† N = Number of subjects included in model.
LS Mean = Least Squares Mean.
‡ Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs, and baseline eGFR value with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Missing data approach is model-based.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: analysis-adglu]

Confidential

Change from Baseline in Body Weight (kg) over Time (LS Mean ± SE) by Treatment Group (FAS)



Source:　[P843MK0431J: analysis-adglu]

図 2.7.3-7　　ベースラインからの体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P843）

なお、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第Ⅲ相試験（P842）では体重を有効性評価項目とはしなかった[資料5.3.5.1.1: P842]。

2.7.3.3.2.6　　HbA1c 値（7.0%未満）達成割合

P842及び P843試験の治療期24週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合をそれぞれ[表 2.7.3-14]及び[表 2.7.3-15]に示す。

P842試験の治療期24週時に 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。

Confidential

P843試験の治療期24週時に 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 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。

表 2.7.3-14　　治療期 24 週時に HbA1c 値 7.0%未満を達成した被験者の割合（%）（FAS/Multiple Imputation）（P842）

Analysis of Subjects with HbA1c < 7.0% at Week 24 Logistic Regression Using Multiple Imputation
(FAS)

Treatment	N	Number (%) of Subjects with HbA1c < 7.0% (Raw Proportions)†	Adjusted Odds Ratio Relative to ipra 50 + placebo‡		
			Point Estimate	95% CI	p-Value
ipra 50 + sita 50	70	21 (30.0)	15.1	(3.4, 67.9)	<0.001
ipra 50 + placebo	71	2 (2.8)			

† Raw Proportion is calculated as 100 x (number of subjects with HbA1c < 7.0% at Week 24 / number of subjects who are in the FAS population), with no imputations of missing data.

‡ Adjusted odds ratio based on a logistic regression model fitted with fixed effects for treatment and prior use of AHAs.

Missing data imputed using the cLDA model fitted with fixed effects as in the primary analysis.

N = Number of subjects in FAS population.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adglu]

表 2.7.3-15　　治療期 24 週時に HbA1c 値 7.0%未満を達成した被験者の割合（%）（FAS/Multiple Imputation）（P843）

Analysis of Subjects with HbA1c < 7.0% at Week 24 Logistic Regression Using Multiple Imputation
(FAS)

Treatment	N	Number (%) of Subjects with HbA1c < 7.0% (Raw Proportions)†	Adjusted Odds Ratio Relative to sita 50 + placebo‡		
			Point Estimate	95% CI	p-Value
sita 50 + ipra 50	73	23 (31.5)	6.2	(2.2, 17.7)	<0.001
sita 50 + placebo	70	6 (8.6)			

† Raw Proportion is calculated as 100 x (number of subjects with HbA1c < 7.0% at Week 24 / number of subjects who are in the FAS population), with no imputations of missing data.

‡ Adjusted odds ratio based on a logistic regression model fitted with fixed effects for treatment, prior use of AHAs and baseline eGFR.

Missing data imputed using the cLDA model fitted with fixed effects as in the primary analysis.

N = Number of subjects in FAS population.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adglu]

C Confidential

2.7.3.3.3　　部分集団における結果の比較

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。

2.7.3.3.3.1　　シタグリプチン追加投与試験（P842）

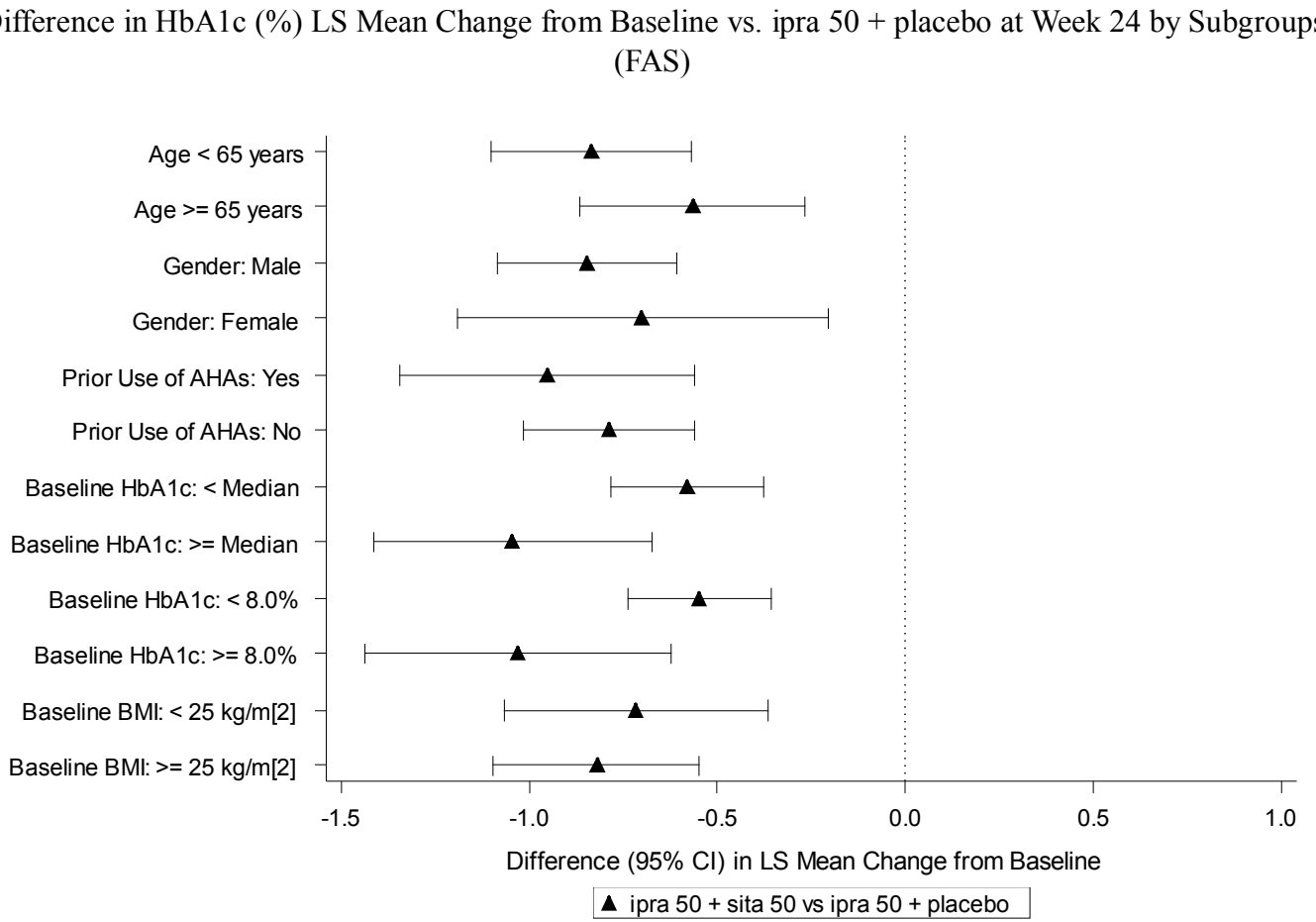
部分集団解析では、主要評価項目である治療期24週時の HbA1c 値変化量を評価した。年齢（65歳未満、65歳以上）、性別（男性、女性）、血糖降下薬による治療歴（有、無）、HbA1c のベースライン値（中央値未満、中央値以上；8.0%未満、8.0%以上）、BMI のベースライン値（25.0 kg/m^{2}未満、25.0 kg/m^{2}以上）の各部分集団で有効性の一貫性を検討した。

HbA1c のベースライン値及び他の人口統計学的因子等の主要な部分集団解析の結果を[図 2.7.3-8]に示す。部分集団解析の詳細な結果を[付録 2.7.3-24]に示す。

シタグリプチン追加投与群の HbA1c 値低下量は、プラセボ群より優れ、すべての部分集団において、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 中央値未満：-0.58%（-0.78, -0.38）、HbA1c 8.0%未満：-0.55%（-074, -0.36）、HbA1c 中央値以上：-1.04%（-1.41, -0.67）、HbA1c 8.0%以上：-1.03%（-1.44, -0.62）］[付録 2.7.3-24]。

Confidential



Source:　[P842MK0431J: analysis-adglu] [P842MK0431J: analysis-adbase]

図 2.7.3-8　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（cLDA モデル）（FAS）（P842）

Confidential

2.7.3.3.3.2　　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

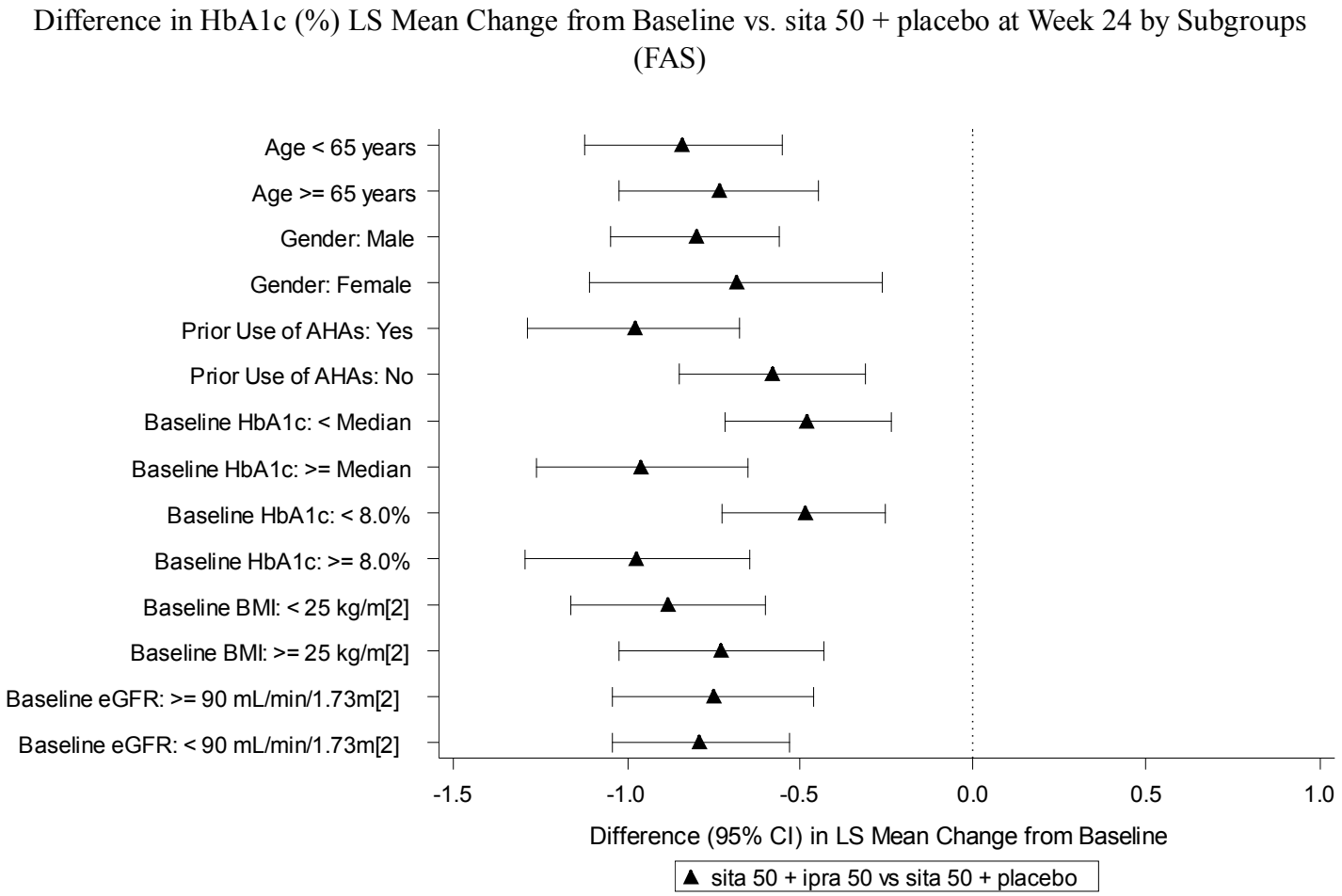
部分集団解析では、主要評価項目である治療期24週時の HbA1c 値変化量を評価した。年齢（65歳未満、65歳以上）、性別（男性、女性）、血糖降下薬による治療歴（有、無）、HbA1c のベースライン値（中央値未満、中央値以上；8.0%未満、8.0%以上）、BMI のベースライン値（25.0 kg/m^{2}未満、25.0 kg/m^{2}以上）の各部分集団で有効性の一貫性を検討した。さらに、P843試験では、イプラグリフロジンの有効性への腎機能の影響を評価するため、eGFR のベースライン値（90 mL/min/1.73 m^{2}未満、90 mL/min/1.73 m^{2}以上）の部分集団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

HbA1c 値及び eGFR のベースライン値並びに他の主な人口統計学的因子等の主要な部分集団解析結果を[図 2.7.3-9]に示す。部分集団解析の詳細な結果を[付録 2.7.3-25]に示す。

イプラグリフロジン追加投与群の HbA1c 値低下量は、プラセボ群より優れ、すべての部分集団において、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 中央値未満：-0.48%（-0.72, -0.24）、HbA1c 8.0%未満：-0.49%（-0.72, -0.26）、HbA1c 中央値以上：-0.96%（-1.26, -0.65）、HbA1c 8.0%以上：-0.97%（-1.30, -0.65）］[付録 2.7.3-25]。

Confidential



Source:　[P843MK0431J: analysis-adglu] [P843MK0431J: analysis-adbase]

図 2.7.3-9　　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（cLDA モデル）（FAS）（P843）

Confidential

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本配合剤の推奨用法・用量は、各単剤の既承認の用法・用量に基づき選択し、本配合剤の開発を目的として実施した国内第Ⅲ相試験3試験（P842、P843、P849）で得られたデータにより裏付けた。

2.7.3.4.1　薬物動態

イプラグリフロジンの承認申請時に評価された薬物相互作用試験（CL-0066）により、イプラグリフロジンとシタグリプチンは互い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]）、イプラグリフロジン単剤とシタグリプチン単剤の併用時に、薬物動態的な相互作用に起因した各有効成分の曝露量の変動に伴う有効性及び安全性への影響はないと考えられた。また、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）の結果は、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。

2.7.3.4.2　有効性及び安全性

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回を追加投与した結果、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回を追加投与した結果、それぞれ優れた有効性及び良好な安全性が認められた[2.7.3.3 項] [2.7.4.2 項]。

P849試験においても、治療期52週時まで持続した有効性及び良好な安全性が認められた[2.7.3.5 項] [2.7.6.4.1 項]。また、シタグリプチンとイプラグリフロジンを52週間併用投与した長期併用投与試験（CL-0110：シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）においても、良好な長期安全性が示されている[2.7.6.4.2 項]。

2.7.3.4.3　用法（1日1回、朝食前又は朝食後投与）

用法は、シタグリプチン及びイプラグリフロジンの各単剤の既承認の用法と同じ1日1回投与とした。

投与タイミングは、イプラグリフロジンの既承認の用法に合わせて、朝食前又は朝食後とした（シタグリプチンの既承認の用法に投与タイミングは規定されていない）。なお、食事の影響試験（P860）より、本配合剤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食事の影響を受けないことが示された[2.7.6.2.2 項]。

本用法設定の妥当性は、本配合剤開発を目的とした国内第Ⅲ相試験（P842、P843、P849）で各単剤を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も裏付けられた。

C Confidential

2.7.3.4.4　　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）

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（各単剤とも50 mg/日が初回投与量であり、かつ最も多く処方されている投与量であること、また、併用の組合せも50 mg/50 mg が最も多いこと）を鑑み、それぞれ50 mg/50 mg とした[2.5.1.4 項]。

本用量設定の妥当性は、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も裏付けられた。

2.7.3.4.5　　特殊患者集団への投与

本配合剤の開発を目的とした臨床試験（P842、P843、P849）では、中等度以上の腎機能障害（eGFRが60 mL/min/1.73 m^2未満）の患者及び ALT 値又は AST 値が基準値上限の2倍を超える患者は、除外基準により組み入れなかった。各単剤の添付文書より、腎機能障害患者及び肝機能障害患者への投与では、以下の注意が必要である。

腎機能障害患者への投与

シタグリプチンの既承認の添付文書では、「中等度以上の腎機能障害のある患者では、シタグリプチンの排泄が遅延し、血中濃度が上昇するおそれがあるため、腎機能の程度に応じて用量調節を行い、慎重に投与すること」とされている。重度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では、シタグリプチンの最大投与量は25 mg 1日1回であるため、本配合剤の投与の対象でない。中等度腎機能障害患者では、シタグリプチンの最大投与量は50 mg 1日1回であるが、通常投与量は25 mg 1日1回である。したがって、イプラグリフロジン治療中の中等度腎機能障害患者にシタグリプチンを追加投与する場合は、中等度腎機能障害患者での通常投与量である25 mg 1日1回から開始することが適切であり、シタグリプチンとして50 mg を含む本配合剤により投与を開始することは推奨されない。

肝機能障害患者への投与

イプラグリフロジンの既承認の添付文書では、「重度の肝機能障害のある患者では、イプラグリフロジンの使用経験がなく安全性が確立していないため、慎重に投与すること」とされている。シタグリプチン治療中の重度肝機能障害患者にイプラグリフロジンを併用する場合には、イプラグリフロジンの低用量から投与を開始して慎重に投与すべきであり、イプラグリフロジン50 mg を含む本配合剤により投与を開始することは推奨されない。

2.7.3.4.6　　推奨用法・用量に関するまとめ

- 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回の単剤治療で効果不十分な2型糖尿病患者にそれぞれシタグリプチン50 mg 1日1回又はイプラグリフロジン50 mg

C Confidential

1日1回を追加投与した国内第Ⅲ相試験（P842、P843）において、イプラグリフロジン50 mgとシタグリプチン50 mg の1日1回併用投与が血糖コントロールに有効であり、シタグリプチン及びイプラグリフロジンと一貫した安全性プロファイルを有することが示された。

- シタグリプチン50 mg 1日1回とイプラグリフロジン50 mg 1日1回を52週間併用投与した長期投与試験（P849）において、治療期52週時までの安全性と有効性の持続が示された。
- シタグリプチンとイプラグリフロジンを52週間併用投与した長期併用投与試験（CL-0110：シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）において、良好な長期安全性が示された[2.7.6.4.2 項]。
- 本配合剤は食事に関係なく服用可能であり、朝食前又は朝食後の服用とした。
- 重度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では、シタグリプチンの最大投与量は25 mg 1日1回であるため、本配合剤の投与の対象でない。
- 中等度腎機能障害患者では、シタグリプチンの排泄が遅延し、血中濃度が上昇するおそれがあるため、本配合剤においても慎重に投与する。特に、イプラグリフロジン治療中の中等度腎機能障害患者にシタグリプチンを併用する場合には、中等度腎機能障害患者でのシタグリプチンの通常投与量である25 mg 1日1回から開始することが適切であり、シタグリプチン50mg を含む本配合剤により投与を開始することは推奨されない。
- 重度肝機能障害患者では、イプラグリフロジンの使用経験がなく安全性が確立していないため、本配合剤においても慎重に投与する。特に、シタグリプチン治療中の重度肝機能障害患者にイプラグリフロジンを併用する場合には、イプラグリフロジンの低用量から投与を開始して慎重に投与すべきであり、イプラグリフロジン50 mg を含む本配合剤により投与を開始することは推奨されない。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

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52週間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。

以下に、治療期52週時までのベースラインからの HbA1c 値変化量、空腹時血糖値変化量、体重変化量及び HbA1c 値（7.0%未満）達成割合を示す。

2.7.3.5.1　長期併用投与試験（P849）

2.7.3.5.1.1　HbA1c 値

治療期52週時までの HbA1c 値変化量を[表 2.7.3-16]に、その経時推移を[図 2.7.3-10]（平均±標準誤差）及び[付録 2.7.3-26]（平均±標準偏差）に示す。治療期52週時の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。

C Confidential

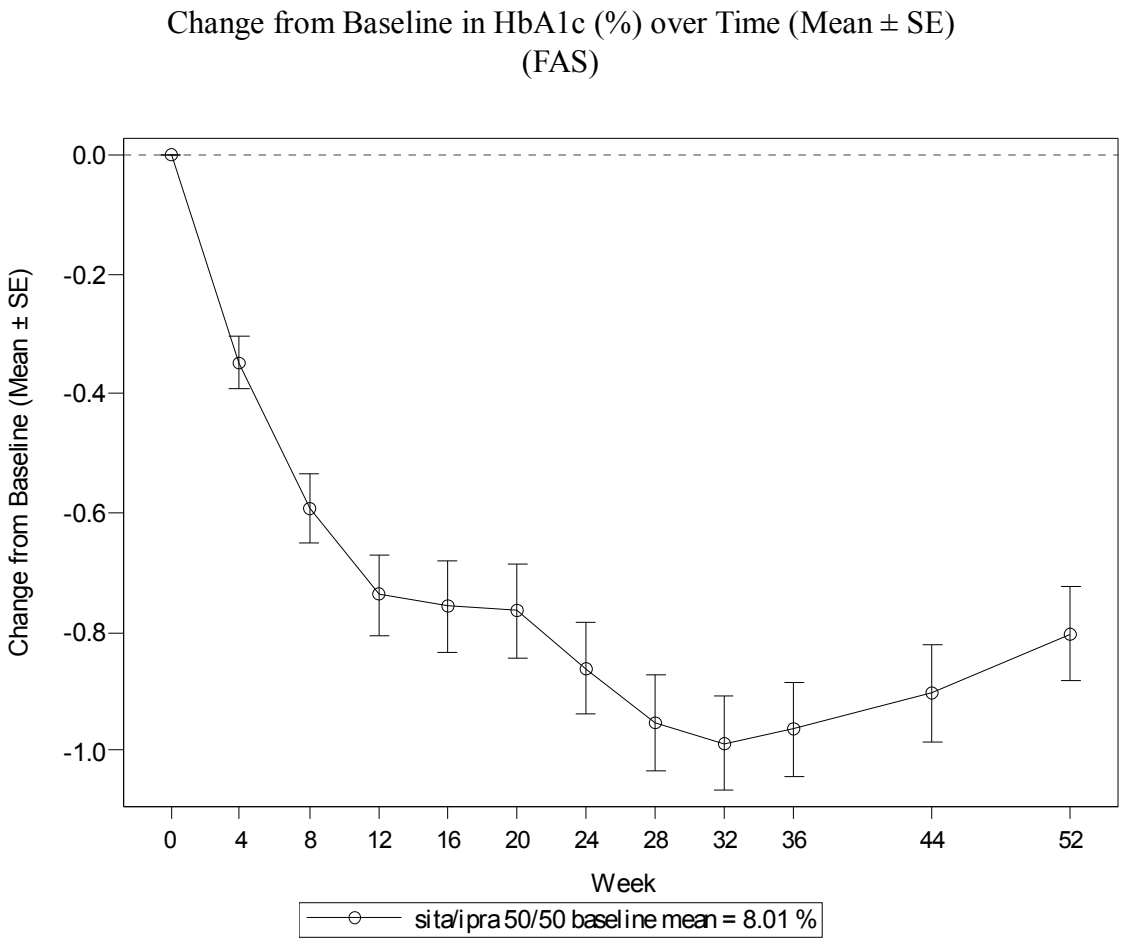
表 2.7.3-16　治療期 52 週時までの HbA1c 値変化量（%）
（FAS）（P849）
Mean (SD) Change from Baseline in HbA1c (%) over Time
(FAS)

Week	N	Baseline			Value			Change from Baseline			
		Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	95% CI
Week 0	77	8.01 (0.69)	7.80	[7.00, 9.80]	8.01 (0.69)	7.80	[7.00, 9.80]				
Week 4	76	8.00 (0.69)	7.80	[7.00, 9.80]	7.65 (0.68)	7.55	[6.60, 11.10]	-0.35 (0.37)	-0.30	[-1.30, 1.30]	(-0.43, -0.26)
Week 8	75	7.98 (0.66)	7.80	[7.00, 9.80]	7.38 (0.51)	7.30	[6.40, 8.70]	-0.59 (0.48)	-0.50	[-2.40, 0.30]	(-0.70, -0.48)
Week 12	75	7.98 (0.66)	7.80	[7.00, 9.80]	7.24 (0.51)	7.20	[6.20, 9.40]	-0.74 (0.60)	-0.70	[-3.00, 0.80]	(-0.88, -0.60)
Week 16	74	7.97 (0.66)	7.80	[7.00, 9.80]	7.21 (0.52)	7.20	[6.30, 9.30]	-0.76 (0.67)	-0.60	[-3.10, 0.70]	(-0.91, -0.60)
Week 20	74	7.97 (0.66)	7.80	[7.00, 9.80]	7.20 (0.54)	7.10	[6.00, 9.40]	-0.76 (0.68)	-0.70	[-3.00, 0.80]	(-0.92, -0.61)
Week 24	74	7.97 (0.66)	7.80	[7.00, 9.80]	7.11 (0.50)	7.00	[6.00, 9.00]	-0.86 (0.66)	-0.80	[-2.90, 0.40]	(-1.01, -0.71)
Week 28	74	7.97 (0.66)	7.80	[7.00, 9.80]	7.01 (0.52)	6.90	[6.00, 9.10]	-0.95 (0.68)	-0.85	[-3.00, 0.50]	(-1.11, -0.79)
Week 32	72	7.98 (0.67)	7.80	[7.00, 9.80]	6.99 (0.49)	7.00	[5.90, 8.50]	-0.99 (0.67)	-0.90	[-3.10, 0.10]	(-1.14, -0.83)
Week 36	73	7.97 (0.66)	7.80	[7.00, 9.80]	7.01 (0.50)	7.00	[5.80, 8.40]	-0.96 (0.67)	-0.80	[-3.10, 0.20]	(-1.12, -0.81)
Week 44	73	7.97 (0.66)	7.80	[7.00, 9.80]	7.07 (0.49)	7.00	[5.80, 8.40]	-0.90 (0.69)	-0.80	[-3.20, 0.40]	(-1.06, -0.74)
Week 52	73	7.97 (0.66)	7.80	[7.00, 9.80]	7.17 (0.56)	7.20	[6.00, 8.90]	-0.80 (0.66)	-0.70	[-2.90, 0.30]	(-0.96, -0.65)

Baseline is defined as the last available measurement prior to enrollment.
SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, CI = Confidence Interval.

Source:　[P849MK0431J: analysis-adeff]

Confidential



Source:　[P849MK0431J: analysis-adeff]

図 2.7.3-10　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）

2.7.3.5.1.2　空腹時血糖値

治療期52週時までの空腹時血糖値変化量及びその経時推移を[表 2.7.3-17]及び[図 2.7.3-11]に示す。治療期52週時の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。

Confidential

表 2.7.3-17　治療期 52 週時までの空腹時血糖値変化量（mg/dL）

（FAS）（P849）

Mean (SD) Change from Baseline in Fasting Plasma Glucose (mg/dL) over Time

(FAS)

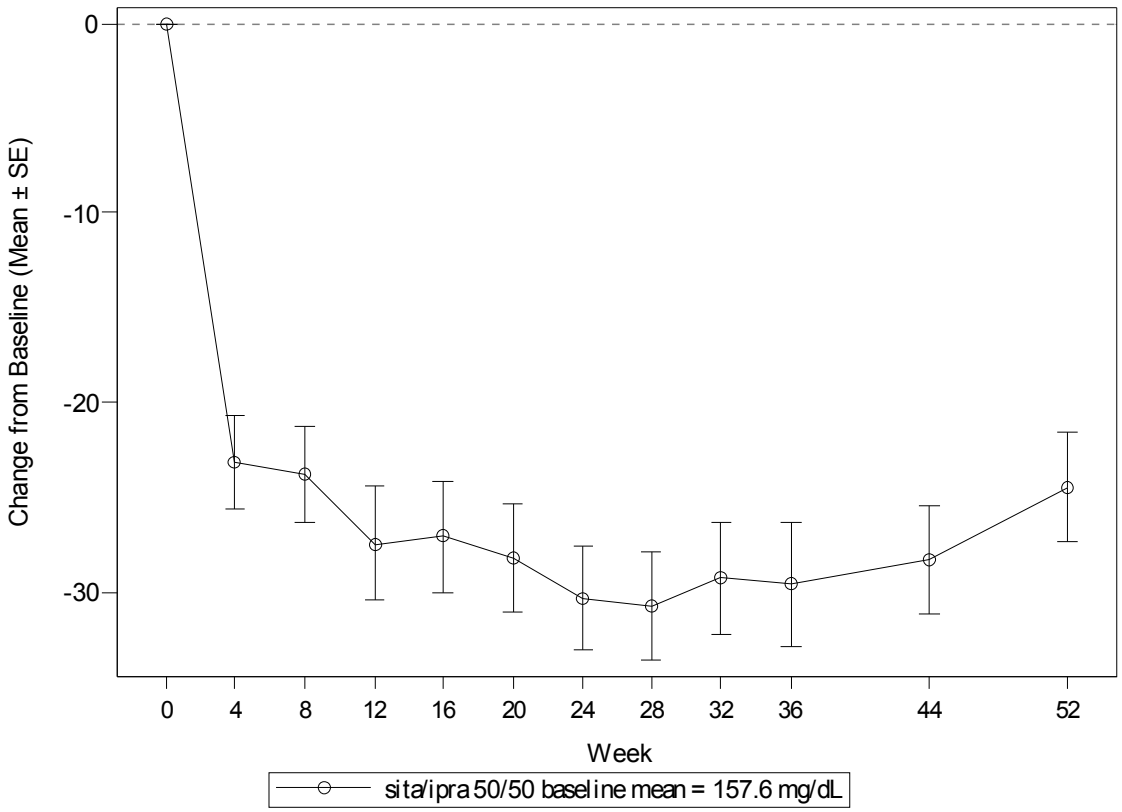
Week	N	Baseline			Value			Change from Baseline			
		Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	95% CI
Week 0	77	157.6 (27.3)	152.0	[98.0, 257.0]	157.6 (27.3)	152.0	[98.0, 257.0]				
Week 4	77	157.6 (27.3)	152.0	[98.0, 257.0]	134.4 (18.0)	132.0	[100.0, 207.0]	-23.2 (21.0)	-20.0	[-97.0, 16.0]	(-27.9, -18.4)
Week 8	75	156.3 (25.1)	152.0	[98.0, 217.0]	132.5 (17.3)	132.0	[101.0, 202.0]	-23.8 (22.2)	-25.0	[-74.0, 56.0]	(-28.9, -18.7)
Week 12	75	156.3 (25.1)	152.0	[98.0, 217.0]	128.8 (18.6)	126.0	[78.0, 189.0]	-27.5 (26.0)	-25.0	[-121.0, 31.0]	(-33.5, -21.5)
Week 16	74	155.7 (24.6)	152.0	[98.0, 217.0]	128.5 (18.8)	125.0	[90.0, 188.0]	-27.1 (24.8)	-25.0	[-99.0, 39.0]	(-32.9, -21.4)
Week 20	74	155.7 (24.6)	152.0	[98.0, 217.0]	127.4 (17.9)	127.0	[94.0, 184.0]	-28.2 (24.6)	-24.0	[-99.0, 38.0]	(-33.9, -22.5)
Week 24	74	155.7 (24.6)	152.0	[98.0, 217.0]	125.3 (17.0)	122.0	[96.0, 173.0]	-30.4 (23.9)	-27.5	[-101.0, 27.0]	(-35.9, -24.8)
Week 28	74	155.7 (24.6)	152.0	[98.0, 217.0]	124.9 (17.1)	122.0	[93.0, 176.0]	-30.8 (24.6)	-29.0	[-102.0, 30.0]	(-36.5, -25.1)
Week 32	72	155.7 (24.6)	152.0	[98.0, 217.0]	126.4 (19.5)	124.0	[80.0, 181.0]	-29.3 (25.5)	-25.0	[-119.0, 26.0]	(-35.3, -23.3)
Week 36	73	156.0 (24.6)	152.0	[98.0, 217.0]	126.4 (18.3)	122.0	[87.0, 172.0]	-29.6 (27.8)	-26.0	[-118.0, 24.0]	(-36.1, -23.1)
Week 44	73	156.0 (24.6)	152.0	[98.0, 217.0]	127.6 (18.0)	125.0	[91.0, 178.0]	-28.4 (24.2)	-26.0	[-104.0, 37.0]	(-34.0, -22.7)
Week 52	73	156.0 (24.6)	152.0	[98.0, 217.0]	131.5 (17.6)	130.0	[99.0, 180.0]	-24.5 (24.6)	-23.0	[-100.0, 32.0]	(-30.2, -18.8)

Baseline is defined as the last available measurement prior to enrollment.

SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, CI = Confidence Interval.

Source:　[P849MK0431J: analysis-adeff]

Confidential



Source:　[P849MK0431J: analysis-adeff]

図 2.7.3-11　ベースラインからの空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（平均±標準誤差）（FAS）（P849）

2.7.3.5.1.3　　体重

治期52週時までの体重変化量及びその経時推移を[表 2.7.3-18]及び[図 2.7.3-12]に示す。治療期52週時の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。

Confidential

表 2.7.3-18　治療期 52 週時までの体重変化量（kg）

（FAS）（P849）

Mean (SD) Change from Baseline in Body Weight (kg) over Time

(FAS)

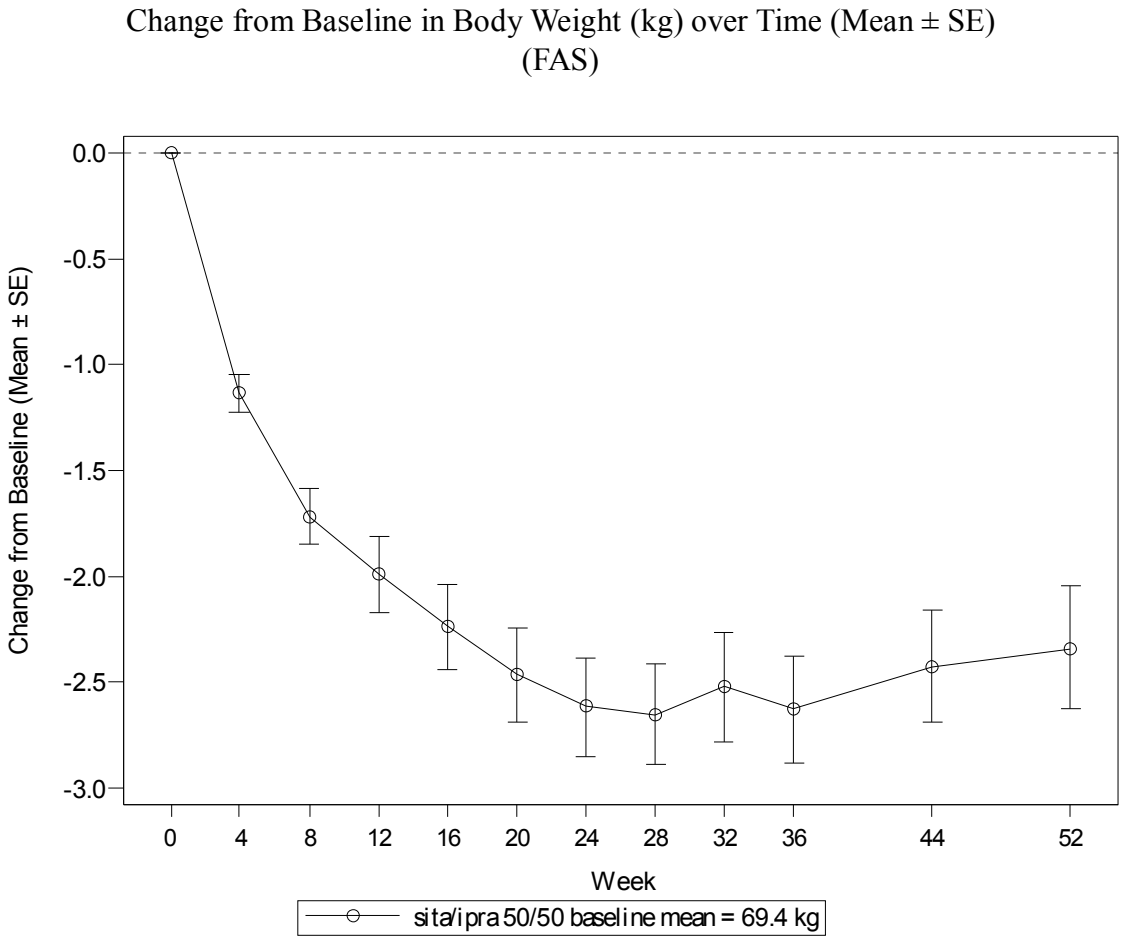
Week	N	Baseline			Value			Change from Baseline			
		Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	95% CI
Week 0	77	69.4 (11.8)	68.6	[47.5, 111.2]	69.4 (11.8)	68.6	[47.5, 111.2]				
Week 4	77	69.4 (11.8)	68.6	[47.5, 111.2]	68.3 (11.7)	67.8	[48.0, 109.7]	-1.1 (0.8)	-1.1	[-3.0, 0.5]	(-1.3, -1.0)
Week 8	75	69.5 (11.6)	68.6	[47.5, 111.2]	67.8 (11.5)	66.3	[47.0, 109.0]	-1.7 (1.2)	-1.5	[-5.5, 0.4]	(-2.0, -1.5)
Week 12	75	69.5 (11.6)	68.6	[47.5, 111.2]	67.5 (11.3)	66.6	[47.4, 107.6]	-2.0 (1.5)	-1.9	[-7.2, 1.1]	(-2.3, -1.6)
Week 16	74	69.5 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	67.3 (11.4)	66.3	[46.7, 107.2]	-2.2 (1.7)	-2.0	[-9.0, 1.5]	(-2.6, -1.8)
Week 20	74	69.5 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	67.0 (11.5)	66.0	[46.7, 108.2]	-2.5 (1.9)	-2.2	[-9.2, 1.0]	(-2.9, -2.0)
Week 24	74	69.5 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	66.9 (11.4)	65.4	[46.8, 105.7]	-2.6 (2.0)	-2.4	[-9.4, 0.8]	(-3.1, -2.2)
Week 28	74	69.5 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	66.8 (11.3)	65.3	[46.5, 104.8]	-2.6 (2.0)	-2.3	[-9.7, 1.2]	(-3.1, -2.2)
Week 32	72	69.6 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	67.1 (11.3)	65.8	[46.3, 104.7]	-2.5 (2.2)	-2.1	[-11.6, 1.7]	(-3.0, -2.0)
Week 36	73	69.7 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	67.0 (11.0)	65.6	[45.5, 101.8]	-2.6 (2.1)	-2.3	[-9.7, 0.8]	(-3.1, -2.1)
Week 44	73	69.7 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	67.2 (11.2)	65.7	[45.7, 102.4]	-2.4 (2.3)	-1.7	[-9.9, 1.7]	(-3.0, -1.9)
Week 52	73	69.7 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	67.3 (11.2)	65.8	[45.7, 101.7]	-2.3 (2.4)	-1.9	[-10.9, 1.9]	(-2.9, -1.8)

Baseline is defined as the last available measurement prior to enrollment.

SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, CI = Confidence Interval.

Source:　[P849MK0431J: analysis-adeff]

C Confidential



Source:　[P849MK0431J: analysis-adeff]

図 2.7.3-12　ベースラインからの体重変化量の経時推移（kg）
（平均±標準誤差）（FAS）（P849）

2.7.3.5.1.4　HbA1c 値（7.0%未満）達成割合

治療期52週時までに HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合を[表 2.7.3-19]に示す。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。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。

Confidential

表 2.7.3-19　　HbA1c 値 7.0%未満を達成した被験者の割合（%）
（FAS）（P849）
Summary of the Percentage of Subjects Achieving HbA1c < 7.0% by Visit
(FAS)

Visit	N	sita/ipra 50/50	
		n (%)	95% CI †
Week 4	76	7 (9.2)	(3.8, 18.1)
Week 8	75	12 (16.0)	(8.6, 26.3)
Week 12	75	22 (29.3)	(19.4, 41.0)
Week 16	74	23 (31.1)	(20.8, 42.9)
Week 20	74	21 (28.4)	(18.5, 40.1)
Week 24	74	29 (39.2)	(28.0, 51.2)
Week 28	74	38 (51.4)	(39.4, 63.1)
Week 32	72	34 (47.2)	(35.3, 59.3)
Week 36	73	35 (47.9)	(36.1, 60.0)
Week 44	73	32 (43.8)	(32.2, 55.9)
Week 52	73	29 (39.7)	(28.5, 51.9)

N = Number of subjects in the FAS population and have valid HbA1c measurements.
n = Number of subjects achieving HbA1c < 7.0%.
† Calculated by the method of Clopper and Pearson.
CI = Confidence Interval.

Source:[P849MK0431J: analysis-adeff]

2.7.3.5.1.5　　効果持続のまとめ

P849試験では、イプラグリフロジンを追加投与された被験者でHbA1c値のベースラインからの低下が治療期52週時まで持続した。また、空腹時血糖値のベースラインからの低下が治療期52週間にわたって持続した。また、体重のベースラインからの減少も治療期52週間にわたって持続した。さらに、P849試験では、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、シタグリプチン及びイプラグリフロジン併用によるHbA1c値の持続的な低下を裏付けるものであった。

以上より、P849試験においてイプラグリフロジン50 mgとシタグリプチン50 mgの1日1回併用投与により、治療期52週時まで血糖降下作用が持続することが示された。

2.7.3.6　　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相プラセボ対照二重盲検比較試験（P842）では、食事・運動療法に加え、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、シタグリプチン追加投与群のベースラインからのHbA1c値変化量（主要評価項目）は、プラセボ群より有意に大きかった（p<0.001）。

Confidential

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相プラセボ対照二重盲検比較試験（P843）でも、食事・運動療法に加え、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24週間追加投与したところ、イプラグリフロジン追加投与群のベースラインからの HbA1c 値変化量（主要評価項目）は、プラセボ群より有意に大きかった（$p<0.001$）。

P842及び P843試験の副次評価項目（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は、プラセボ群より有意な血糖降下作用を示した（$p<0.001$）。

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、プラセボを対照とした比較試験で有意な体重減少がみられたが[資料5.4: 35]、P843試験でも、イプラグリフロジン50 mg の追加投与群でプラセボ群より、副次評価項目である体重が有意に減少した（$p<0.001$）。

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又はイプラグリフロジン追加投与群で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第Ⅲ相長期併用投与試験（P849）では、HbA1c 値は、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。空腹時血糖値は、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。P849試験では P843試験と同様に体重減少がみられ、P849試験で HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合は、P842及び P843試験で HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合とおおむね同程度であった。

以上より、イプラグリフロジン50 mg 1日1回で効果不十分な場合にシタグリプチン50 mg 1日1回を追加投与した結果、また、シタグリプチン50 mg 1日1回で効果不十分な場合にイプラグリフロジン50 mg 1日1回を追加投与した結果、それぞれの単剤治療に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

2.7.3.7　　付録

付録 2.7.3-1　被験者の内訳（無作為化された全被験者）（P842）
Disposition of Subjects
(All Subjects Randomized)

	ipra 50 + sita 50		ipra 50 + placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized					32	
Subjects in population	70		71		141	
Trial Disposition						
Completed	68	(97.1)	69	(97.2)	137	(97.2)
Discontinued	2	(2.9)	2	(2.8)	4	(2.8)
Adverse Event	2	(2.9)	1	(1.4)	3	(2.1)
Physician Decision	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.						

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

付録 2.7.3-2　被験者の内訳（無作為化された全被験者）（P843）
Disposition of Subjects
(All Subjects Randomized)

	sita 50 + ipra 50		sita 50 + placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized					36	
Subjects in population	73		70		143	
Trial Disposition						
Completed	71	(97.3)	65	(92.9)	136	(95.1)
Discontinued	2	(2.7)	5	(7.1)	7	(4.9)
Adverse Event	2	(2.7)	4	(5.7)	6	(4.2)
Withdrawal By Subject	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.						

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

C Confidential

付録 2.7.3-3　被験者の内訳（組み入れられた全被験者）（P849）

Disposition of Subjects
(All Subjects Enrolled)

	sita/ipra 50/50		Total	
	n	(%)	n	(%)
Not Enrolled			15	
Subjects in population	77		77	
Trial Disposition				
Completed	73	(94.8)	73	(94.8)
Discontinued	4	(5.2)	4	(5.2)
Adverse Event	4	(5.2)	4	(5.2)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.				

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

Confidential

付録 2.7.3-4　被験者の人口統計学的特性（ASaT）（P842）
Subject Characteristics
(Demographic Characteristics)
(ASaT)

	ipra 50 + sita 50		ipra 50 + placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	70		71		141	
Gender						
Male	54	(77.1)	45	(63.4)	99	(70.2)
Female	16	(22.9)	26	(36.6)	42	(29.8)
Age (Years)						
< 65	47	(67.1)	60	(84.5)	107	(75.9)
>= 65	23	(32.9)	11	(15.5)	34	(24.1)
Subjects with data	70		71		141	
Mean	57.0		54.0		55.5	
SD	11.6		9.5		10.7	
Median	57.0		54.0		55.0	
Range	32.0 to 78.0		28.0 to 74.0		28.0 to 78.0	
Body Weight (kg)						
Subjects with data	70		71		141	
Mean	73.4		72.6		73.0	
SD	14.4		13.3		13.8	
Median	72.0		70.6		71.3	
Range	43.7 to 121.6		49.1 to 103.6		43.7 to 121.6	
BMI (kg/m^2)						
< 25	22	(31.4)	28	(39.4)	50	(35.5)
>= 25	48	(68.6)	43	(60.6)	91	(64.5)
Subjects with data	70		71		141	
Mean	26.8		27.1		26.9	
SD	4.4		4.6		4.5	
Median	26.2		25.8		26.1	
Range	20.0 to 39.2		20.7 to 43.7		20.0 to 43.7	
Prior Use of Other AHAs[†]						
Yes	24	(34.3)	25	(35.2)	49	(34.8)
No	46	(65.7)	46	(64.8)	92	(65.2)
Duration of Type 2 Diabetes Mellitus (Years)						
Subjects with data	70		71		141	
Mean	10.0		8.3		9.2	
SD	5.4		4.5		5.0	
Median	9.5		8.0		8.0	
Range	2.0 to 35.0		2.0 to 24.0		2.0 to 35.0	
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)						

C Confidential

Subject Characteristics
(Demographic Characteristics)
(ASaT)

	ipra 50 + sita 50		ipra 50 + placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
eGFR (mL/min/1.73m^2)						
>= 90	31	(44.3)	41	(57.7)	72	(51.1)
< 90	39	(55.7)	30	(42.3)	69	(48.9)
Subjects with data	70		71		141	
Mean	89.7		93.9		91.8	
SD	16.4		18.1		17.3	
Median	86.5		94.0		90.0	
Range	60.0 to 128.0		62.0 to 145.0		60.0 to 145.0	
Race						
ASIAN	70	(100.0)	71	(100.0)	141	(100.0)
Ethnicity						
NOT HISPANIC OR LATINO	70	(100.0)	71	(100.0)	141	(100.0)

†This refers to the use of AHAs other than SGLT2 inhibitors within 8 weeks of Visit 1.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl]

Confidential

付録 2.7.3-5　被験者の人口統計学的特性（ASaT）（P843）

Subject Characteristics
(Demographic Characteristics)
(ASaT)

	sita 50 + ipra 50		sita 50 + placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	73		70		143	
Gender						
Male	54	(74.0)	53	(75.7)	107	(74.8)
Female	19	(26.0)	17	(24.3)	36	(25.2)
Age (Years)						
< 65	44	(60.3)	39	(55.7)	83	(58.0)
>= 65	29	(39.7)	31	(44.3)	60	(42.0)
Subjects with data	73		70		143	
Mean	61.0		60.0		60.5	
SD	9.1		10.4		9.7	
Median	62.0		63.0		63.0	
Range	39.0 to 79.0		38.0 to 80.0		38.0 to 80.0	
Body Weight (kg)						
Subjects with data	73		70		143	
Mean	69.8		70.1		69.9	
SD	11.7		11.1		11.4	
Median	68.5		67.2		67.4	
Range	43.1 to 101.1		49.0 to 98.7		43.1 to 101.1	
BMI (kg/m^2)						
< 25	34	(46.6)	29	(41.4)	63	(44.1)
>= 25	39	(53.4)	41	(58.6)	80	(55.9)
Subjects with data	73		70		143	
Mean	25.7		26.0		25.8	
SD	3.5		3.1		3.3	
Median	25.2		25.4		25.3	
Range	20.1 to 38.4		21.1 to 34.4		20.1 to 38.4	
Prior Use of Other AHAs[†]						
Yes	31	(42.5)	30	(42.9)	61	(42.7)
No	42	(57.5)	40	(57.1)	82	(57.3)
Duration of Type 2 Diabetes Mellitus (Years)						
Subjects with data	73		70		143	
Mean	9.6		9.0		9.3	
SD	6.8		5.9		6.3	
Median	8.0		8.5		8.0	
Range	1.0 to 32.0		1.0 to 31.0		1.0 to 32.0	
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)						

C Confidential

Subject Characteristics
(Demographic Characteristics)
(ASaT)

	sita 50 + ipra 50		sita 50 + placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
eGFR (mL/min/1.73m^2)						
>= 90	20	(27.4)	17	(24.3)	37	(25.9)
< 90	53	(72.6)	53	(75.7)	106	(74.1)
Subjects with data	73		70		143	
Mean	82.0		83.4		82.7	
SD	13.5		16.7		15.1	
Median	80.0		81.0		80.0	
Range	59.0 to 128.0		60.0 to 138.0		59.0 to 138.0	
Race						
ASIAN	73	(100.0)	70	(100.0)	143	(100.0)
Ethnicity						
NOT HISPANIC OR LATINO	73	(100.0)	70	(100.0)	143	(100.0)

†This refers to the use of AHAs other than sitagliptin within 8 weeks of Visit 1.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl]

Confidential

付録 2.7.3-6　被験者の人口統計学的特性（ASaT）（P849）

Subject Characteristics
(Demographic Characteristics)
(ASaT)

	sita/ipra 50/50	
	n	(%)
Subjects in population	77	
Gender		
Male	50	(64.9)
Female	27	(35.1)
Age (Years)		
< 65	49	(63.6)
>= 65	28	(36.4)
Subjects with data	77	
Mean	58.9	
SD	10.5	
Median	60.0	
Range	38.0 to 79.0	
Body Weight (kg)		
Subjects with data	77	
Mean	69.4	
SD	11.8	
Median	68.6	
Range	47.5 to 111.2	
BMI (kg/m^2)		
< 25	34	(44.2)
>= 25	43	(55.8)
Subjects with data	77	
Mean	25.9	
SD	3.4	
Median	25.3	
Range	20.2 to 42.1	
Prior Use of Other AHAs †		
Yes	8	(10.4)
No	69	(89.6)
Duration of Type 2 Diabetes Mellitus (Years)		
Subjects with data	77	
Mean	7.8	
SD	5.1	
Median	7.0	
Range	1.0 to 24.0	
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)		

C Confidential

Subject Characteristics
(Demographic Characteristics)
(ASaT)

	sita/ipra 50/50	
	n	(%)
eGFR (mL/min/1.73m^2)		
>= 90	29	(37.7)
< 90	48	(62.3)
Subjects with data	77	
Mean	85.0	
SD	13.9	
Median	84.0	
Range	56.0 to 119.0	
Race		
ASIAN	77	(100.0)
Ethnicity		
NOT HISPANIC OR LATINO	77	(100.0)

† This refers to the use of AHAs other than sitagliptin within 10 weeks of Visit 1.

Source:　[P849MK0431J: analysis-adsl]

Confidential

付録 2.7.3-7　有効性評価項目のベースライン値（ASaT）（P842）
Subject Characteristics
(Baseline Efficacy Endpoints)
(ASaT)

	ipra 50 + sita 50		ipra 50 + placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	70		71		141	
Baseline HbA1c (%)						
Subjects with data	70		71		141	
Mean	8.01		8.08		8.04	
SD	0.81		0.79		0.80	
Median	7.80		8.00		7.90	
Range	6.90 to 10.20		6.90 to 10.50		6.90 to 10.50	
Baseline 2-hr PMG (mg/dL)						
Subjects with data	70		70		140	
Mean	211.9		215.3		213.6	
SD	49.8		47.0		48.3	
Median	204.5		208.0		208.0	
Range	133.0 to 344.0		121.0 to 345.0		121.0 to 345.0	
Baseline Glucose Total $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ after Meal (mg.hr/dL)						
Subjects with data	70		70		140	
Mean	414.4		422.5		418.5	
SD	73.8		68.2		70.9	
Median	396.0		408.8		398.4	
Range	306.5 to 609.5		312.8 to 594.5		306.5 to 609.5	
Baseline Fasting Plasma Glucose (mg/dL)						
Subjects with data	70		71		141	
Mean	148.8		151.2		150.0	
SD	25.4		27.0		26.1	
Median	145.0		143.0		145.0	
Range	110.0 to 241.0		113.0 to 250.0		110.0 to 250.0	
Classification of HbA1c (%) by Levels						
< 8%	44	(62.9)	33	(46.5)	77	(54.6)
≥ 8%	26	(37.1)	38	(53.5)	64	(45.4)
Baseline Insulin (microIU/mL)						
Subjects with data	70		71		141	
Mean	7.4		6.5		7.0	
SD	6.7		4.4		5.7	
Median	5.7		5.7		5.7	
Range	0.8 to 41.8		1.4 to 24.1		0.8 to 41.8	

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl]

C Confidential

付録 2.7.3-8　有効性評価項目のベースライン値（ASaT）（P843）
Subject Characteristics
(Baseline Efficacy Endpoints)
(ASaT)

	sita 50 + ipra 50		sita 50 + placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	73		70		143	
Baseline HbA1c (%)						
Subjects with data	73		70		143	
Mean	8.05		7.99		8.02	
SD	0.83		0.62		0.73	
Median	7.80		7.90		7.90	
Range	6.90 to 10.20		7.00 to 10.30		6.90 to 10.30	
Baseline Fasting Plasma Glucose (mg/dL)						
Subjects with data	73		70		143	
Mean	158.0		163.0		160.5	
SD	33.2		26.2		30.0	
Median	149.0		158.0		154.0	
Range	113.0 to 262.0		118.0 to 241.0		113.0 to 262.0	
Baseline 2-hr PMG (mg/dL)						
Subjects with data	73		70		143	
Mean	225.3		231.5		228.3	
SD	59.9		48.9		54.7	
Median	212.0		231.5		222.0	
Range	127.0 to 389.0		127.0 to 340.0		127.0 to 389.0	
Baseline Glucose Total $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ after Meal (mg.hr/dL)						
Subjects with data	73		70		143	
Mean	429.4		443.4		436.2	
SD	86.3		67.0		77.5	
Median	403.0		441.1		424.3	
Range	305.0 to 666.5		288.5 to 598.3		288.5 to 666.5	
Baseline Body Weight (kg)						
Subjects with data	73		70		143	
Mean	69.8		70.1		69.9	
SD	11.7		11.1		11.4	
Median	68.5		67.2		67.4	
Range	43.1 to 101.1		49.0 to 98.7		43.1 to 101.1	
Classification of HbA1c (%) by Levels						
< 8%	38	(52.1)	37	(52.9)	75	(52.4)
≥ 8%	35	(47.9)	33	(47.1)	68	(47.6)
Baseline Insulin (microIU/mL)						
Subjects with data	73		70		143	
Mean	7.6		7.8		7.7	
SD	6.3		5.5		5.9	

C Confidential

Subject Characteristics
(Baseline Efficacy Endpoints)
(ASaT)

	sita 50 + ipra 50 n (%)	sita 50 + placebo n (%)	Total n (%)
Baseline Insulin (microIU/mL)			
Median	5.8	7.2	6.5
Range	1.9 to 41.9	0.7 to 35.5	0.7 to 41.9

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl]

Confidential

付録 2.7.3-9　有効性評価項目のベースライン値（ASaT）（P849）
Subject Characteristics
(Baseline Efficacy Endpoints)
(ASaT)

	sita/ipra 50/50	
	n	(%)
Subjects in population	77	
Baseline HbA1c (%)		
Subjects with data	77	
Mean	8.01	
SD	0.69	
Median	7.80	
Range	7.00 to 9.80	
Baseline Fasting Plasma Glucose (mg/dL)		
Subjects with data	77	
Mean	157.6	
SD	27.3	
Median	152.0	
Range	98.0 to 257.0	
Baseline Body Weight (kg)		
Subjects with data	77	
Mean	69.4	
SD	11.8	
Median	68.6	
Range	47.5 to 111.2	
Baseline Insulin (microIU/mL)		
Subjects with data	77	
Mean	8.2	
SD	4.4	
Median	6.7	
Range	2.2 to 25.0	
Classification of HbA1c (%) by Levels		
< 8.0%	45	(58.4)
>= 8.0%	32	(41.6)

Source:　[P849MK0431J: analysis-adsl]

Confidential

付録 2.7.3-10 治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）（経時型の共分散分析）（PP）（P842）
Longitudinal Analysis of Covariance of Change from Baseline in HbA1c (%) at Week 24 (PP)

Treatment	N	Baseline		Week 24		Change from Baseline at Week 24			
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)†
ipra 50 + sita 50	68	7.98	(0.80)	7.27	(0.70)	-0.71	(0.53)	-0.69	(-0.84, -0.53)
ipra 50 + placebo	69	8.04	(0.75)	8.10	(0.90)	0.06	(0.75)	0.13	(-0.02, 0.29)
Pairwise Comparison						Difference in LS Means (95% CI)†		p-Value	
ipra 50 + sita 50 vs. ipra 50 + placebo						-0.82 (-1.04, -0.60)		<0.001	
Root Mean Squared Error = 0.61									

N = Number of subjects in the population.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a longitudinal ANCOVA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs, and baseline value as a covariate.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: analysis-adglu]

C Confidential

付録 2.7.3-11 HbA1c 値変化量の経時推移（%）

（平均±標準偏差）（FAS）（P842）

Mean (SD) Change from Baseline in HbA1c (%) over Time by Treatment Group (FAS)

Week	Treatment	N	Baseline			Value			Change from Baseline		
			Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	ipra 50 + sita 50	70	8.01 (0.81)	7.80	[6.90, 10.20]	8.01 (0.81)	7.80	[6.90, 10.20]			
	ipra 50 + placebo	71	8.08 (0.79)	8.00	[6.90, 10.50]	8.08 (0.79)	8.00	[6.90, 10.50]			
Week 4	ipra 50 + sita 50	70	8.01 (0.81)	7.80	[6.90, 10.20]	7.72 (0.77)	7.50	[6.00, 10.10]	-0.28 (0.30)	-0.20	[-1.10, 0.60]
	ipra 50 + placebo	71	8.08 (0.79)	8.00	[6.90, 10.50]	8.12 (0.77)	8.10	[6.90, 10.50]	0.04 (0.19)	0.00	[-0.30, 0.60]
Week 8	ipra 50 + sita 50	69	7.97 (0.77)	7.80	[6.90, 9.90]	7.50 (0.67)	7.40	[6.00, 9.20]	-0.47 (0.37)	-0.40	[-1.70, 0.40]
	ipra 50 + placebo	69	8.08 (0.79)	8.00	[6.90, 10.50]	8.14 (0.82)	7.90	[6.90, 10.80]	0.05 (0.32)	0.00	[-0.60, 0.80]
Week 12	ipra 50 + sita 50	69	8.01 (0.82)	7.80	[6.90, 10.20]	7.38 (0.70)	7.20	[6.00, 9.90]	-0.63 (0.42)	-0.60	[-2.00, 0.30]
	ipra 50 + placebo	70	8.07 (0.79)	8.00	[6.90, 10.50]	8.10 (0.81)	7.85	[6.50, 10.60]	0.03 (0.43)	0.00	[-1.00, 1.30]
Week 16	ipra 50 + sita 50	68	7.98 (0.80)	7.80	[6.90, 10.20]	7.31 (0.67)	7.20	[6.00, 10.00]	-0.68 (0.46)	-0.60	[-2.50, 0.10]
	ipra 50 + placebo	70	8.07 (0.79)	8.00	[6.90, 10.50]	8.11 (0.85)	7.90	[6.70, 10.90]	0.04 (0.47)	0.05	[-1.00, 1.70]
Week 20	ipra 50 + sita 50	68	7.98 (0.80)	7.80	[6.90, 10.20]	7.30 (0.68)	7.20	[5.80, 10.00]	-0.68 (0.48)	-0.60	[-2.20, 0.50]
	ipra 50 + placebo	69	8.04 (0.75)	8.00	[6.90, 10.50]	8.08 (0.77)	7.90	[6.80, 10.50]	0.04 (0.58)	0.00	[-1.90, 2.30]
Week 24	ipra 50 + sita 50	68	7.98 (0.80)	7.80	[6.90, 10.20]	7.27 (0.70)	7.15	[5.70, 9.80]	-0.71 (0.53)	-0.60	[-2.50, 0.50]
	ipra 50 + placebo	69	8.04 (0.75)	8.00	[6.90, 10.50]	8.10 (0.90)	7.90	[6.80, 11.80]	0.06 (0.75)	0.10	[-2.90, 3.60]

Baseline is defined as the last available measurement prior to randomization.
SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adglu]

Confidential

付録 2.7.3-12 治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）（経時型の共分散分析）（PP）（P843）
Longitudinal Analysis of Covariance of Change from Baseline in HbA1c (%) at Week 24 (PP)

Treatment	N	Baseline Mean	Baseline (SD)	Week 24 Mean	Week 24 (SD)	Change from Baseline at Week 24 Mean	Change from Baseline at Week 24 (SD)	LS Mean	(95% CI)†
sita 50 + ipra 50	70	8.07	(0.84)	7.21	(0.53)	-0.86	(0.65)	-0.86	(-1.02, -0.70)
sita 50 + placebo	65	7.97	(0.62)	7.86	(0.87)	-0.11	(0.70)	-0.08	(-0.25, 0.08)
Pairwise Comparison						Difference in LS Means (95% CI)†		p-Value	
sita 50 + ipra 50 vs. sita 50 + placebo						-0.78 (-1.00, -0.55)		<0.001	
Root Mean Squared Error = 0.66									

N = Number of subjects in the population.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a longitudinal ANCOVA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs, and baseline eGFR value and baseline value as a covariate.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: analysis-adglu]

Confidential

付録 2.7.3-13　　HbA1c 値変化量の経時推移（%）

（平均±標準偏差）（FAS）（P843）

Mean (SD) Change from Baseline in HbA1c (%) over Time by Treatment Group (FAS)

Week	Treatment	N	Baseline			Value			Change from Baseline		
			Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	sita 50 + ipra 50	73	8.05 (0.83)	7.80	[6.90, 10.20]	8.05 (0.83)	7.80	[6.90, 10.20]			
	sita 50 + placebo	70	7.99 (0.62)	7.90	[7.00, 10.30]	7.99 (0.62)	7.90	[7.00, 10.30]			
Week 4	sita 50 + ipra 50	72	8.05 (0.83)	7.80	[6.90, 10.20]	7.74 (0.80)	7.50	[6.50, 9.90]	-0.32 (0.27)	-0.30	[-1.10, 0.50]
	sita 50 + placebo	69	7.99 (0.62)	7.90	[7.00, 10.30]	8.02 (0.75)	7.90	[6.60, 10.80]	0.03 (0.30)	0.00	[-0.80, 1.00]
Week 8	sita 50 + ipra 50	72	8.05 (0.83)	7.80	[6.90, 10.20]	7.44 (0.70)	7.30	[6.00, 9.40]	-0.61 (0.39)	-0.60	[-1.60, 0.20]
	sita 50 + placebo	67	7.98 (0.63)	7.90	[7.00, 10.30]	7.97 (0.78)	7.90	[6.50, 10.90]	-0.01 (0.46)	0.10	[-2.00, 1.00]
Week 12	sita 50 + ipra 50	72	8.05 (0.83)	7.80	[6.90, 10.20]	7.28 (0.59)	7.20	[6.20, 8.80]	-0.78 (0.49)	-0.70	[-2.30, 0.40]
	sita 50 + placebo	66	7.96 (0.62)	7.90	[7.00, 10.30]	7.91 (0.78)	7.90	[6.20, 10.60]	-0.05 (0.56)	0.00	[-2.40, 1.60]
Week 16	sita 50 + ipra 50	72	8.05 (0.83)	7.80	[6.90, 10.20]	7.22 (0.53)	7.10	[6.30, 8.80]	-0.83 (0.57)	-0.70	[-2.90, 0.40]
	sita 50 + placebo	65	7.97 (0.62)	7.90	[7.00, 10.30]	7.85 (0.82)	7.90	[6.00, 10.80]	-0.11 (0.61)	-0.10	[-2.60, 1.60]
Week 20	sita 50 + ipra 50	71	8.06 (0.83)	7.80	[6.90, 10.20]	7.24 (0.53)	7.20	[6.30, 8.70]	-0.83 (0.61)	-0.70	[-2.90, 0.40]
	sita 50 + placebo	65	7.97 (0.62)	7.90	[7.00, 10.30]	7.86 (0.89)	7.80	[6.00, 11.30]	-0.11 (0.67)	-0.10	[-2.70, 1.50]
Week 24	sita 50 + ipra 50	71	8.06 (0.83)	7.80	[6.90, 10.20]	7.20 (0.52)	7.10	[6.20, 8.50]	-0.86 (0.64)	-0.80	[-2.80, 0.50]
	sita 50 + placebo	65	7.97 (0.62)	7.90	[7.00, 10.30]	7.86 (0.87)	7.80	[5.90, 10.70]	-0.11 (0.70)	-0.10	[-2.80, 1.60]

Baseline is defined as the last available measurement prior to randomization.
SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adglu]

C Confidential

付録 2.7.3-14　　治療期 24 週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（経時型の共分散分析）（PP）（P842）

Longitudinal Analysis of Covariance of Change from Baseline in FPG (mg/dL) at Week 24 (PP)

Treatment	N	Baseline		Week 24		Change from Baseline at Week 24			
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)†
ipra 50 + sita 50	68	148.3	(25.6)	136.4	(23.9)	-11.9	(16.0)	-11.5	(-15.8, -7.2)
ipra 50 + placebo	69	150.4	(26.7)	149.0	(25.7)	-1.4	(20.6)	-0.2	(-4.4, 4.0)
Pairwise Comparison						Difference in LS Means (95% CI)†		p-Value	
ipra 50 + sita 50 vs. ipra 50 + placebo						-11.3 (-17.3, -5.2)		<0.001	
Root Mean Squared Error = 16.9									

N = Number of subjects in the population.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a longitudinal ANCOVA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs, and baseline value as a covariate.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: analysis-adglu]

C Confidential

付録 2.7.3-15　　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）

（平均±標準偏差）（FAS）（P842）

Mean (SD) Change from Baseline in FPG (mg/dL) over Time by Treatment Group (FAS)

Week	Treatment	N	Baseline			Value			Change from Baseline		
			Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	ipra 50 + sita 50	70	148.8 (25.4)	145.0	[110.0, 241.0]	148.8 (25.4)	145.0	[110.0, 241.0]			
	ipra 50 + placebo	71	151.2 (27.0)	143.0	[113.0, 250.0]	151.2 (27.0)	143.0	[113.0, 250.0]			
Week 4	ipra 50 + sita 50	70	148.8 (25.4)	145.0	[110.0, 241.0]	134.3 (19.8)	131.0	[102.0, 186.0]	-14.5 (16.7)	-12.0	[-78.0, 28.0]
	ipra 50 + placebo	71	151.2 (27.0)	143.0	[113.0, 250.0]	149.2 (21.5)	147.0	[110.0, 219.0]	-2.0 (17.6)	0.0	[-79.0, 26.0]
Week 8	ipra 50 + sita 50	69	148.7 (25.6)	145.0	[110.0, 241.0]	136.0 (20.1)	132.0	[107.0, 208.0]	-12.6 (20.4)	-12.0	[-69.0, 55.0]
	ipra 50 + placebo	69	151.3 (27.3)	143.0	[113.0, 250.0]	142.7 (22.1)	138.0	[83.0, 210.0]	-8.6 (26.9)	-6.0	[-144.0, 35.0]
Week 12	ipra 50 + sita 50	69	148.6 (25.5)	145.0	[110.0, 241.0]	133.9 (19.6)	131.0	[107.0, 200.0]	-14.7 (19.8)	-12.0	[-110.0, 42.0]
	ipra 50 + placebo	70	151.1 (27.1)	143.0	[113.0, 250.0]	147.5 (23.3)	143.0	[104.0, 231.0]	-3.6 (21.5)	-0.5	[-65.0, 64.0]
Week 16	ipra 50 + sita 50	68	148.3 (25.6)	145.0	[110.0, 241.0]	131.9 (19.7)	130.0	[94.0, 194.0]	-16.4 (19.3)	-14.0	[-74.0, 22.0]
	ipra 50 + placebo	70	151.1 (27.1)	143.0	[113.0, 250.0]	149.0 (23.3)	144.5	[117.0, 238.0]	-2.1 (19.4)	1.0	[-58.0, 42.0]
Week 20	ipra 50 + sita 50	68	148.3 (25.6)	145.0	[110.0, 241.0]	136.4 (23.7)	134.0	[105.0, 229.0]	-11.9 (24.1)	-13.0	[-78.0, 71.0]
	ipra 50 + placebo	69	150.4 (26.7)	143.0	[113.0, 250.0]	148.2 (24.3)	142.0	[107.0, 218.0]	-2.2 (17.7)	-2.0	[-47.0, 60.0]
Week 24	ipra 50 + sita 50	68	148.3 (25.6)	145.0	[110.0, 241.0]	136.4 (23.9)	130.5	[101.0, 260.0]	-11.9 (16.0)	-11.0	[-65.0, 30.0]
	ipra 50 + placebo	69	150.4 (26.7)	143.0	[113.0, 250.0]	149.0 (25.7)	145.0	[104.0, 242.0]	-1.4 (20.6)	-1.0	[-49.0, 99.0]

Baseline is defined as the last available measurement prior to randomization.
SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adglu]

C Confidential

付録 2.7.3-16　　治療期 24 週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（経時型の共分散分析）（PP）（P843）

Longitudinal Analysis of Covariance of Change from Baseline in FPG (mg/dL) at Week 24 (PP)

Treatment	N	Baseline		Week 24		Change from Baseline at Week 24			
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)†
sita 50 + ipra 50	70	157.4	(33.5)	129.4	(16.6)	-28.0	(27.2)	-28.7	(-33.1, -24.3)
sita 50 + placebo	65	161.1	(25.6)	157.2	(28.5)	-3.9	(21.9)	-1.9	(-6.5, 2.7)
Pairwise Comparison						Difference in LS Means (95% CI)†		p-Value	
sita 50 + ipra 50 vs. sita 50 + placebo						-26.8 (-33.2, -20.4)		<0.001	
Root Mean Squared Error = 18.5									

N = Number of subjects in the population.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a longitudinal ANCOVA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs, and baseline eGFR value and baseline value as a covariate.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: analysis-adglu]

C Confidential

付録 2.7.3-17　　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）

（平均±標準偏差）（FAS）（P843）

Mean (SD) Change from Baseline in FPG (mg/dL) over Time by Treatment Group (FAS)

Week	Treatment	N	Baseline			Value			Change from Baseline		
			Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	sita 50 + ipra 50	73	158.0 (33.2)	149.0	[113.0, 262.0]	158.0 (33.2)	149.0	[113.0, 262.0]			
	sita 50 + placebo	70	163.0 (26.2)	158.0	[118.0, 241.0]	163.0 (26.2)	158.0	[118.0, 241.0]			
Week 4	sita 50 + ipra 50	73	158.0 (33.2)	149.0	[113.0, 262.0]	131.7 (18.6)	129.0	[92.0, 185.0]	-26.3 (25.9)	-22.0	[-98.0, 26.0]
	sita 50 + placebo	69	163.2 (26.3)	158.0	[118.0, 241.0]	160.6 (27.4)	156.0	[103.0, 231.0]	-2.6 (16.5)	-2.0	[-37.0, 37.0]
Week 8	sita 50 + ipra 50	72	158.0 (33.4)	149.0	[113.0, 262.0]	130.0 (17.2)	127.5	[93.0, 180.0]	-28.0 (26.9)	-23.5	[-117.0, 26.0]
	sita 50 + placebo	67	162.4 (26.4)	158.0	[118.0, 241.0]	155.0 (29.3)	149.0	[102.0, 234.0]	-7.4 (20.8)	-8.0	[-71.0, 33.0]
Week 12	sita 50 + ipra 50	72	158.0 (33.4)	149.0	[113.0, 262.0]	129.6 (15.9)	129.0	[93.0, 163.0]	-28.4 (26.4)	-23.0	[-124.0, 22.0]
	sita 50 + placebo	66	161.9 (26.2)	157.5	[118.0, 241.0]	154.6 (31.0)	149.0	[103.0, 286.0]	-7.3 (24.2)	-9.5	[-70.0, 72.0]
Week 16	sita 50 + ipra 50	72	158.0 (33.4)	149.0	[113.0, 262.0]	130.6 (15.9)	129.0	[99.0, 170.0]	-27.4 (27.7)	-22.5	[-131.0, 16.0]
	sita 50 + placebo	65	161.1 (25.6)	157.0	[118.0, 241.0]	155.4 (26.6)	150.0	[95.0, 228.0]	-5.7 (20.0)	-6.0	[-53.0, 64.0]
Week 20	sita 50 + ipra 50	71	158.1 (33.7)	149.0	[113.0, 262.0]	130.0 (19.0)	128.0	[87.0, 188.0]	-28.1 (26.8)	-22.0	[-106.0, 27.0]
	sita 50 + placebo	65	161.1 (25.6)	157.0	[118.0, 241.0]	156.0 (28.8)	149.0	[88.0, 234.0]	-5.1 (23.8)	-4.0	[-59.0, 56.0]
Week 24	sita 50 + ipra 50	71	158.1 (33.7)	149.0	[113.0, 262.0]	129.7 (16.6)	129.0	[89.0, 161.0]	-28.4 (27.2)	-23.0	[-111.0, 23.0]
	sita 50 + placebo	65	161.1 (25.6)	157.0	[118.0, 241.0]	157.2 (28.5)	152.0	[109.0, 241.0]	-3.9 (21.9)	-3.0	[-59.0, 49.0]

Baseline is defined as the last available measurement prior to randomization.
SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adglu]

C Confidential

付録 2.7.3-18　治療期 24 週時の食後 2 時間血糖値変化量（mg/dL）（共分散分析）（PP）（P842）

Analysis of Covariance of Change from Baseline in 2-hr PMG (mg/dL) at Week 24 (PP)

Treatment	N	Baseline Mean	Baseline (SD)	Week 24 Mean	Week 24 (SD)	Change from Baseline at Week 24 Mean	Change from Baseline at Week 24 (SD)	LS Mean	(95% CI)†
ipra 50 + sita 50	67	211.6	(50.6)	173.4	(34.3)	-38.1	(40.4)	-37.5	(-45.3, -29.7)
ipra 50 + placebo	69	213.4	(44.7)	216.2	(43.5)	2.8	(38.9)	4.2	(-3.4, 11.9)
Pairwise Comparison						Difference in LS Means (95% CI)†		p-Value	
ipra 50 + sita 50 vs. ipra 50 + placebo						-41.7 (-52.4, -31.0)		<0.001	
Root Mean Squared Error = 31.5									

N = Number of subjects in the population.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on an ANCOVA model with terms for treatment, prior use of AHAs and baseline value as a covariate.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: analysis-admtt]

付録 2.7.3-19　治療期 24 週時の食後 2 時間血糖値変化量（mg/dL）（共分散分析）（PP）（P843）

Analysis of Covariance of Change from Baseline in 2-hr PMG (mg/dL) at Week 24 (PP)

Treatment	N	Baseline Mean	Baseline (SD)	Week 24 Mean	Week 24 (SD)	Change from Baseline at Week 24 Mean	Change from Baseline at Week 24 (SD)	LS Mean	(95% CI)†
sita 50 + ipra 50	70	224.1	(60.2)	174.4	(27.6)	-49.7	(51.3)	-51.1	(-58.7, -43.5)
sita 50 + placebo	65	230.0	(46.4)	225.3	(48.1)	-4.7	(35.8)	-2.6	(-10.5, 5.3)
Pairwise Comparison						Difference in LS Means (95% CI)†		p-Value	
sita 50 + ipra 50 vs. sita 50 + placebo						-48.5 (-59.4, -37.6)		<0.001	
Root Mean Squared Error = 31.9									

N = Number of subjects in the population.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on an ANCOVA model with terms for treatment, prior use of AHAs, baseline eGFR value and baseline value as covariates.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: analysis-admtt]

C Confidential

付録 2.7.3-20　治療期 24 週時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 変化量（食事負荷時）（mg･hr/dL）（共分散分析）（PP）（P842）

Analysis of Covariance of Change from Baseline in Glucose Total $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ after Meal (mg.hr/dL) at Week 24 (PP)

Treatment	N	Baseline Mean	Baseline (SD)	Week 24 Mean	Week 24 (SD)	Change from Baseline at Week 24 Mean	Change from Baseline at Week 24 (SD)	LS Mean	(95% CI)†
ipra 50 + sita 50	67	413.4	(73.9)	349.9	(50.2)	-63.5	(54.2)	-63.7	(-75.5, -52.0)
ipra 50 + placebo	69	420.1	(65.4)	419.8	(67.5)	-0.3	(61.3)	2.5	(-9.0, 14.1)
Pairwise Comparison						Difference in LS Means (95% CI)†		p-Value	
ipra 50 + sita 50 vs. ipra 50 + placebo						-66.2 (-82.4, -50.1)		<0.001	
Root Mean Squared Error = 47.4									

N = Number of subjects in the population.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on an ANCOVA model with terms for treatment, prior use of AHAs and baseline value as a covariate.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: analysis-admtt]

付録 2.7.3-21　治療期 24 週時のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 変化量（食事負荷時）（mg･hr/dL）（共分散分析）（PP）（P843）

Analysis of Covariance of Change from Baseline in Glucose Total $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ after Meal (mg.hr/dL) at Week 24 (PP)

Treatment	N	Baseline Mean	Baseline (SD)	Week 24 Mean	Week 24 (SD)	Change from Baseline at Week 24 Mean	Change from Baseline at Week 24 (SD)	LS Mean	(95% CI)†
sita 50 + ipra 50	70	426.9	(86.4)	345.8	(42.6)	-81.0	(75.2)	-84.3	(-96.7, -72.0)
sita 50 + placebo	65	439.5	(64.9)	435.8	(78.1)	-3.6	(54.4)	0.0	(-12.8, 12.9)
Pairwise Comparison						Difference in LS Means (95% CI)†		p-Value	
sita 50 + ipra 50 vs. sita 50 + placebo						-84.3 (-102.1, -66.6)		<0.001	
Root Mean Squared Error = 51.9									

N = Number of subjects in the population.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on an ANCOVA model with terms for treatment, prior use of AHAs, baseline eGFR value and baseline value as covariates.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: analysis-admtt]

C Confidential

付録 2.7.3-22　　治療期 24 週時の体重変化量（kg）（経時型の共分散分析）（PP）（P843）

Longitudinal Analysis of Covariance of Change from Baseline in Body Weight (kg) at Week 24 (PP)

Treatment	N	Baseline		Week 24		Change from Baseline at Week 24			
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)†
sita 50 + ipra 50	70	70.2	(11.7)	67.7	(11.5)	-2.4	(1.7)	-2.4	(-2.9, -2.0)
sita 50 + placebo	65	70.2	(11.3)	69.5	(10.9)	-0.7	(2.2)	-0.6	(-1.1, -0.1)
Pairwise Comparison						Difference in LS Means (95% CI)†		p-Value	
sita 50 + ipra 50 vs. sita 50 + placebo						-1.8 (-2.5, -1.2)		<0.001	
Root Mean Squared Error = 2									

N = Number of subjects in the population.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a longitudinal ANCOVA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs, and baseline eGFR value and baseline value as a covariate.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: analysis-adglu]

Confidential

付録 2.7.3-23　　体重変化量の経時推移（kg）

（平均±標準偏差）（FAS）（P843）

Mean (SD) Change from Baseline in Body Weight (kg) over Time by Treatment Group (FAS)

Week	Treatment	N	Baseline			Value			Change from Baseline		
			Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	sita 50 + ipra 50	73	69.8 (11.7)	68.5	[43.1, 101.1]	69.8 (11.7)	68.5	[43.1, 101.1]			
	sita 50 + placebo	70	70.1 (11.1)	67.2	[49.0, 98.7]	70.1 (11.1)	67.2	[49.0, 98.7]			
Week 4	sita 50 + ipra 50	73	69.8 (11.7)	68.5	[43.1, 101.1]	68.8 (11.7)	66.6	[42.3, 101.2]	-1.0 (1.0)	-1.0	[-3.2, 1.5]
	sita 50 + placebo	69	70.3 (11.1)	67.4	[49.0, 98.7]	70.1 (11.2)	67.7	[47.8, 99.6]	-0.2 (0.9)	-0.2	[-2.3, 1.7]
Week 8	sita 50 + ipra 50	72	69.9 (11.7)	68.7	[43.1, 101.1]	68.2 (11.6)	66.1	[41.8, 100.3]	-1.7 (1.3)	-1.6	[-5.4, 1.9]
	sita 50 + placebo	67	70.2 (11.2)	67.0	[49.0, 98.7]	69.7 (11.2)	66.2	[48.2, 99.5]	-0.4 (1.1)	-0.4	[-3.6, 2.3]
Week 12	sita 50 + ipra 50	72	69.9 (11.7)	68.7	[43.1, 101.1]	68.0 (11.6)	66.3	[41.7, 98.8]	-1.9 (1.4)	-1.9	[-4.9, 2.2]
	sita 50 + placebo	66	70.1 (11.3)	66.8	[49.0, 98.7]	69.5 (11.1)	67.2	[49.1, 100.8]	-0.6 (1.5)	-0.4	[-5.6, 2.1]
Week 16	sita 50 + ipra 50	72	69.9 (11.7)	68.7	[43.1, 101.1]	67.7 (11.4)	66.5	[42.3, 98.8]	-2.2 (1.5)	-2.2	[-6.2, 1.8]
	sita 50 + placebo	65	70.2 (11.3)	67.0	[49.0, 98.7]	69.4 (11.0)	66.4	[49.7, 99.2]	-0.8 (1.7)	-0.6	[-9.2, 2.3]
Week 20	sita 50 + ipra 50	71	69.9 (11.8)	68.5	[43.1, 101.1]	67.6 (11.6)	66.3	[41.6, 97.6]	-2.3 (1.6)	-2.2	[-6.8, 1.7]
	sita 50 + placebo	65	70.2 (11.3)	67.0	[49.0, 98.7]	69.2 (10.8)	66.0	[50.1, 101.4]	-1.0 (2.0)	-0.9	[-11.0, 2.7]
Week 24	sita 50 + ipra 50	71	69.9 (11.8)	68.5	[43.1, 101.1]	67.4 (11.7)	66.0	[41.2, 97.5]	-2.5 (1.7)	-2.4	[-6.4, 2.5]
	sita 50 + placebo	65	70.2 (11.3)	67.0	[49.0, 98.7]	69.5 (10.9)	66.7	[49.7, 101.2]	-0.7 (2.2)	-0.3	[-13.0, 3.0]

Baseline is defined as the last available measurement prior to randomization.
SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adglu]

C Confidential

付録 2.7.3-24　　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）（cLDA モデル）（FAS）（P842）

Subgroup Analysis of Change from Baseline in HbA1c (%) at Week 24 (FAS)

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)[†]	Difference in LS Means vs. ipra 50 + placebo (95% CI)[†]
Age: < 65 years					
ipra 50 + sita 50	47	8.01 (0.87)	7.34 (0.82)	-0.65 (-0.85, -0.45)	-0.84 (-1.10, -0.57)
ipra 50 + placebo	60	8.13 (0.82)	8.17 (0.92)	0.18 (-0.00, 0.37)	
Age: ≥ 65 years					
ipra 50 + sita 50	23	7.99 (0.70)	7.13 (0.37)	-0.73 (-0.96, -0.50)	-0.57 (-0.87, -0.27)
ipra 50 + placebo	11	7.77 (0.50)	7.65 (0.66)	-0.16 (-0.43, 0.10)	
Gender: Male					
ipra 50 + sita 50	54	8.01 (0.86)	7.24 (0.75)	-0.74 (-0.91, -0.57)	-0.85 (-1.09, -0.60)
ipra 50 + placebo	45	8.23 (0.85)	8.18 (0.86)	0.10 (-0.08, 0.29)	
Gender: Female					
ipra 50 + sita 50	16	7.98 (0.66)	7.39 (0.52)	-0.52 (-0.92, -0.13)	-0.70 (-1.19, -0.21)
ipra 50 + placebo	26	7.82 (0.59)	7.96 (0.97)	0.17 (-0.12, 0.47)	
Prior Use of AHAs: Yes[‡]					
ipra 50 + sita 50	24	8.20 (0.91)	7.60 (0.90)	-0.59 (-0.86, -0.31)	-0.95 (-1.34, -0.56)
ipra 50 + placebo	25	7.94 (0.64)	8.30 (1.10)	0.36 (0.09, 0.63)	
Prior Use of AHAs: No[‡]					
ipra 50 + sita 50	46	7.90 (0.74)	7.10 (0.51)	-0.83 (-1.01, -0.66)	-0.79 (-1.02, -0.56)
ipra 50 + placebo	46	8.15 (0.85)	7.99 (0.77)	-0.05 (-0.22, 0.13)	
Baseline HbA1c: < Median					
ipra 50 + sita 50	39	7.44 (0.27)	6.95 (0.44)	-0.51 (-0.64, -0.37)	-0.58 (-0.78, -0.38)
ipra 50 + placebo	31	7.40 (0.23)	7.46 (0.40)	0.07 (-0.07, 0.22)	
Baseline HbA1c: ≥ Median					
ipra 50 + sita 50	31	8.71 (0.70)	7.71 (0.75)	-0.89 (-1.17, -0.61)	-1.04 (-1.41, -0.67)
ipra 50 + placebo	40	8.60 (0.65)	8.62 (0.87)	0.15 (-0.10, 0.41)	
Baseline HbA1c: < 8.0%					
ipra 50 + sita 50	44	7.50 (0.29)	6.97 (0.44)	-0.50 (-0.63, -0.38)	-0.55 (-0.74, -0.36)
ipra 50 + placebo	33	7.43 (0.26)	7.46 (0.39)	0.04 (-0.10, 0.19)	
Baseline HbA1c: ≥ 8.0%					
ipra 50 + sita 50	26	8.87 (0.66)	7.79 (0.77)	-0.90 (-1.22, -0.58)	-1.03 (-1.44, -0.62)

C Confidential

Subgroup Analysis of Change from Baseline in HbA1c (%) at Week 24 (FAS)

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)[†]	Difference in LS Means vs. ipra 50 + placebo (95% CI)[†]
ipra 50 + placebo	38	8.63 (0.65)	8.68 (0.85)	0.13 (-0.14, 0.40)	
Baseline BMI: < 25 kg/m[2]					
ipra 50 + sita 50	22	8.06 (0.86)	7.13 (0.76)	-0.80 (-1.06, -0.55)	-0.72 (-1.07, -0.37)
ipra 50 + placebo	28	8.01 (0.79)	7.84 (0.80)	-0.09 (-0.33, 0.16)	
Baseline BMI: ≥25 kg/m[2]					
ipra 50 + sita 50	48	7.98 (0.79)	7.34 (0.67)	-0.64 (-0.84, -0.44)	-0.82 (-1.10, -0.55)
ipra 50 + placebo	43	8.12 (0.79)	8.26 (0.94)	0.18 (-0.02, 0.39)	

[†] Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
[‡] Based on a cLDA model with terms for treatment, time and the interaction of time by treatment with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Median is calculated by the pooling baseline data from both treatment groups.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adglu] [P842MK0431J: analysis-adbase]

C Confidential

付録 2.7.3-25　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）（cLDA モデル）（FAS）（P843）

Subgroup Analysis of Change from Baseline in HbA1c (%) at Week 24 (FAS)

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)[†]	Difference in LS Means vs. sita 50 + placebo (95% CI)[†]
Age: < 65 years					
sita 50 + ipra 50	44	8.17 (0.83)	7.27 (0.52)	-0.86 (-1.07, -0.66)	-0.84 (-1.12, -0.55)
sita 50 + placebo	39	8.05 (0.64)	8.07 (0.95)	-0.03 (-0.25, 0.19)	
Age: ≥ 65 years					
sita 50 + ipra 50	29	7.88 (0.81)	7.09 (0.53)	-0.83 (-1.04, -0.61)	-0.73 (-1.02, -0.45)
sita 50 + placebo	31	7.91 (0.59)	7.56 (0.65)	-0.09 (-0.31, 0.12)	
Gender: Male					
sita 50 + ipra 50	54	8.07 (0.79)	7.17 (0.50)	-0.89 (-1.07, -0.71)	-0.80 (-1.04, -0.56)
sita 50 + placebo	53	7.96 (0.58)	7.77 (0.82)	-0.08 (-0.27, 0.10)	
Gender: Female					
sita 50 + ipra 50	19	8.00 (0.94)	7.29 (0.59)	-0.70 (-0.99, -0.41)	-0.68 (-1.11, -0.26)
sita 50 + placebo	17	8.08 (0.74)	8.11 (0.98)	-0.02 (-0.34, 0.30)	
Prior Use of AHAs: Yes[‡]					
sita 50 + ipra 50	31	8.13 (0.79)	7.26 (0.46)	-0.85 (-1.07, -0.63)	-0.98 (-1.28, -0.67)
sita 50 + placebo	30	8.04 (0.71)	8.12 (0.88)	0.13 (-0.11, 0.36)	
Prior Use of AHAs: No[‡]					
sita 50 + ipra 50	42	8.00 (0.86)	7.16 (0.57)	-0.83 (-1.03, -0.63)	-0.58 (-0.85, -0.31)
sita 50 + placebo	40	7.96 (0.55)	7.67 (0.82)	-0.25 (-0.46, -0.05)	
Baseline HbA1c: < Median					
sita 50 + ipra 50	38	7.41 (0.25)	6.94 (0.43)	-0.45 (-0.62, -0.29)	-0.48 (-0.72, -0.24)
sita 50 + placebo	30	7.47 (0.26)	7.43 (0.63)	0.03 (-0.15, 0.20)	
Baseline HbA1c: ≥ Median					
sita 50 + ipra 50	35	8.75 (0.64)	7.49 (0.46)	-1.16 (-1.39, -0.92)	-0.96 (-1.26, -0.65)
sita 50 + placebo	40	8.38 (0.52)	8.20 (0.89)	-0.20 (-0.43, 0.03)	
Baseline HbA1c: < 8.0%					
sita 50 + ipra 50	38	7.41 (0.25)	6.94 (0.43)	-0.44 (-0.61, -0.27)	-0.49 (-0.72, -0.26)
sita 50 + placebo	37	7.55 (0.29)	7.56 (0.67)	0.05 (-0.11, 0.21)	
Baseline HbA1c: ≥ 8.0%					
sita 50 + ipra 50	35	8.75 (0.64)	7.49 (0.46)	-1.19 (-1.43, -0.96)	-0.97 (-1.30, -0.65)
sita 50 + placebo	33	8.48 (0.52)	8.22 (0.95)	-0.22 (-0.47, 0.03)	
Baseline BMI: < 25 kg/m[2]					
sita 50 + ipra 50	34	7.91 (0.81)	7.13 (0.51)	-0.82 (-1.04, -0.59)	-0.88 (-1.16, -0.60)
sita 50 + placebo	29	8.04 (0.57)	7.92 (0.67)	0.07 (-0.17, 0.30)	
Baseline BMI: ≥25 kg/m[2]					
sita 50 + ipra 50	39	8.18 (0.83)	7.27 (0.54)	-0.86 (-1.07, -0.65)	-0.73 (-1.02, -0.43)
sita 50 + placebo	41	7.95 (0.66)	7.82 (0.99)	-0.13 (-0.35, 0.08)	

C Confidential

Subgroup Analysis of Change from Baseline in HbA1c (%) at Week 24 (FAS)

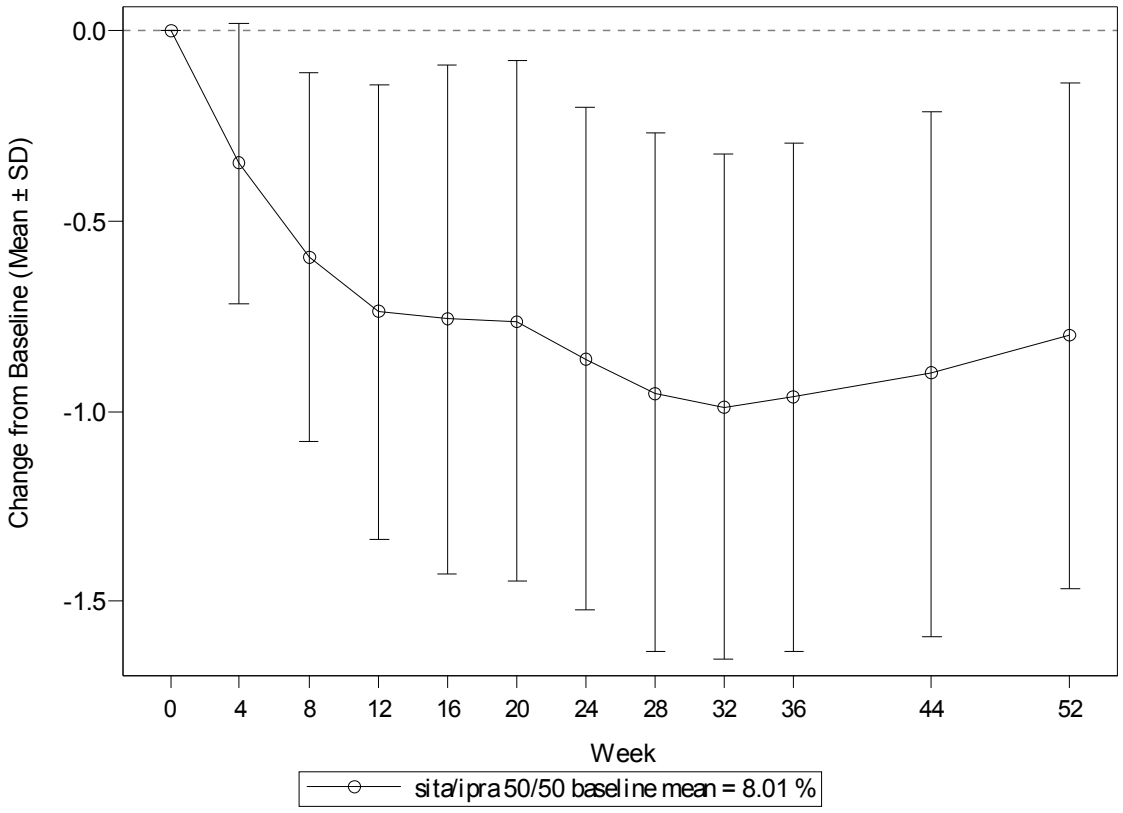
Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)[†]	Difference in LS Means vs. sita 50 + placebo (95% CI)[†]
Baseline eGFR: ≥ 90 mL/min/1.73m[2][§]					
sita 50 + ipra 50	20	8.52 (0.91)	7.41 (0.46)	-0.99 (-1.23, -0.75)	-0.75 (-1.04, -0.46)
sita 50 + placebo	17	8.01 (0.46)	7.93 (0.57)	-0.24 (-0.50, 0.02)	
Baseline eGFR: < 90 mL/min/1.73m[2][§]					
sita 50 + ipra 50	53	7.88 (0.73)	7.13 (0.53)	-0.77 (-0.96, -0.58)	-0.79 (-1.04, -0.53)
sita 50 + placebo	53	7.98 (0.67)	7.84 (0.94)	0.02 (-0.17, 0.21)	

[†] Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs, and baseline eGFR with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
[‡] Based on a cLDA model with terms for treatment, time and the interaction of time by treatment and baseline eGFR value with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
[§] Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Median is calculated by the pooling baseline data from both treatment groups.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adglu] [P843MK0431J: analysis-adbase]

C Confidential

付録 2.7.3-26　　ベースラインからの HbA1c 値変化量の経時推移（%）
（平均±標準偏差）（FAS）（P849）
Change from Baseline in HbA1c (%) over Time (Mean ± SD)
(FAS)



Source:　[P849MK0431J: analysis-adeff]

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
付録一覧 6
略号及び用語の定義 8
2.7.4　臨床的安全性 9
2.7.4.1　医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
2.7.4.1.1.1　安全性データの構成 9
2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法 12
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 23
2.7.4.1.3　人口統計学的特性及び他の基準値の特性 28
2.7.4.2　有害事象 30
2.7.4.2.1　有害事象の解析 30
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 30
2.7.4.2.1.2　死亡 45
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 45
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 55
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 64
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 87
2.7.4.3　臨床検査値の評価 88
2.7.4.3.1　シタグリプチン追加投与試験（P842） 88
2.7.4.3.2　イプラグリフロジン追加投与試験（P843） 89
2.7.4.3.3　長期併用投与試験（P849） 89
2.7.4.3.4　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） 89
2.7.4.4　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 90
2.7.4.4.1　バイタルサイン及び体重 90
2.7.4.4.1.1　シタグリプチン追加投与試験（P842） 90
2.7.4.4.1.2　イプラグリフロジン追加投与試験（P843） 90
2.7.4.4.1.3　長期併用投与試験（P849） 90
2.7.4.4.1.4　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） 91
2.7.4.4.2　心電図検査項目 92
2.7.4.4.2.1　シタグリプチン追加投与試験（P842） 92
2.7.4.4.2.2　イプラグリフロジン追加投与試験（P843） 92

Confidential

2.7.4.4.2.3　長期併用投与試験（P849）……92
2.7.4.4.2.4　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）……92
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性……93
2.7.4.5.1　内因性要因……93
2.7.4.5.1.1　シタグリプチン追加投与試験（P842）……94
2.7.4.5.1.2　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）……95
2.7.4.5.1.3　長期併用投与試験（P849）……96
2.7.4.5.1.4　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）……97
2.7.4.5.2　外因性要因……98
2.7.4.5.2.1　シタグリプチン追加投与試験（P842）……98
2.7.4.5.2.2　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）……99
2.7.4.5.2.3　長期併用投与試験（P849）……99
2.7.4.5.2.4　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）……100
2.7.4.5.3　薬物相互作用……100
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用……100
2.7.4.5.5　過量投与……101
2.7.4.5.6　薬物乱用……101
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象……101
2.7.4.5.8　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……101
2.7.4.6　市販後データ……102
2.7.4.6.1　シタグリプチンの市販後の使用経験……102
2.7.4.6.2　イプラグリフロジンの市販後の使用経験……104
2.7.4.7　付録……105

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.4-1　安全性評価試験（P842、P843、P849、CL-0110）の概要（評価資料）.....11
表 2.7.4-2　安全性評価項目の解析方法（P842、P843）.....14
表 2.7.4-3　有害事象の程度の判定基準（P842、P843、P849）.....16
表 2.7.4-4　有害事象の程度の判定基準（CL-0110）.....16
表 2.7.4-5　治験薬との因果関係の判定基準（P842、P843、P849）.....17
表 2.7.4-6　治験薬との因果関係の判定基準（CL-0110）.....18
表 2.7.4-7　器官別又は症候群別の有害事象の特定（P842、P843、P849、CL-0110）.....21
表 2.7.4-8　治験薬（イプラグリフロジン）への曝露状況（ASaT）（P842）.....24
表 2.7.4-9　治験薬（シタグリプチン）への曝露状況（ASaT）（P842）.....24
表 2.7.4-10　治験薬（プラセボ）への曝露状況（ASaT）（P842）.....24
表 2.7.4-11　治験薬（シタグリプチン）への曝露状況（ASaT）（P843）.....25
表 2.7.4-12　治験薬（イプラグリフロジン）への曝露状況（ASaT）（P843）.....25
表 2.7.4-13　治験薬（プラセボ）への曝露状況（ASaT）（P843）.....25
表 2.7.4-14　治験薬（シタグリプチン）への曝露状況（ASaT）（P849）.....26
表 2.7.4-15　治験薬（イプラグリフロジン）への曝露状況（ASaT）（P849）.....26
表 2.7.4-16　治験薬（イプラグリフロジン）への曝露状況（FAS）　（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）.....27
表 2.7.4-17　併用薬（シタグリプチン）への曝露状況（FAS）　（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）.....27
表 2.7.4-18　被験者の内訳（SAF）（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）.....27
表 2.7.4-19　人口統計学的特性及び他の基準値（FAS）　（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）.....29
表 2.7.4-20　有害事象の要約（ASaT）（P842）.....31
表 2.7.4-21　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）.....32
表 2.7.4-22　有害事象の要約（ASaT）（P843）.....34
表 2.7.4-23　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）.....35
表 2.7.4-24　有害事象の要約（ASaT）（P849）.....37
表 2.7.4-25　有害事象及び副作用の発現率（発現率2%以上）（ASaT）（P849）.....39
表 2.7.4-26　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）.....41
表 2.7.4-27　有害事象及び副作用の発現率　（発現率2%以上）（SAF）　（シタグリプチン

Confidential

／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）.....42
表 2.7.4-28　有害事象及び副作用の発現率　（発現率2%以上）（SAF）　（シタグリプチン50 mg／イプラグリフロジン50 mg 併用集団）（CL-0110）.....44
表 2.7.4-29　その他の重篤な有害事象一覧（ASaT）（P842）.....46
表 2.7.4-30　その他の重篤な有害事象一覧（ASaT）（P843）.....48
表 2.7.4-31　その他の重篤な有害事象一覧（ASaT）（P849）.....51
表 2.7.4-32　その他の重篤な有害事象一覧（SAF）（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）.....54
表 2.7.4-33　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧（ASaT）（P842）.....56
表 2.7.4-34　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧（ASaT）（P843）.....58
表 2.7.4-35　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧（ASaT）（P849）.....61
表 2.7.4-36　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧（SAF）　（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）.....63
表 2.7.4-37　症候性低血糖の有害事象の解析（ASaT）（P842）.....65
表 2.7.4-38　低血糖（症候性又は無症候性）の有害事象の要約（ASaT）（P842）.....65
表 2.7.4-39　症候性低血糖の有害事象の解析（ASaT）（P843）.....66
表 2.7.4-40　低血糖（症候性又は無症候性）の有害事象の要約（ASaT）（P843）.....67
表 2.7.4-41　低血糖（症候性又は無症候性）の有害事象発現例数（ASaT）（P849）.....68
表 2.7.4-42　低血糖関連の有害事象の一覧（SAF）　（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）.....68
表 2.7.4-43　尿路感染症の有害事象の解析（ASaT）（P842）.....77
表 2.7.4-44　尿路感染症の有害事象の解析（ASaT）（P843）.....77
表 2.7.4-45　尿路感染症の有害事象の要約（ASaT）（P849）.....78
表 2.7.4-46　尿路感染症関連の有害事象の一覧（SAF）　（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）.....79
表 2.7.4-47　性器感染症の有害事象の解析（ASaT）（P842）.....80
表 2.7.4-48　性器感染症の有害事象の解析（ASaT）（P843）.....80
表 2.7.4-49　性器感染症の有害事象の要約（ASaT）（P849）.....81
表 2.7.4-50　血液量減少の有害事象の解析（ASaT）（P842）.....82
表 2.7.4-51　血液量減少の有害事象の解析（ASaT）（P843）.....82
表 2.7.4-52　血液量減少の有害事象の要約（ASaT）（P849）.....83
表 2.7.4-53　血液量減少の有害事象の要約（SAF）　（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）.....83
表 2.7.4-54　多尿・頻尿の有害事象の解析（ASaT）（P842）.....84
表 2.7.4-55　多尿・頻尿の有害事象の解析（ASaT）（P843）.....85
表 2.7.4-56　多尿・頻尿の有害事象の要約（ASaT）（P849）.....86
表 2.7.4-57　多尿・頻尿の有害事象の要約（SAF）　（シタグリプチン／イプラグリフロ

Confidential

ジン併用集団）（CL-0110）.....87
表 2.7.4-58　内因性要因別の有害事象発現率（ASaT）（P842）.....94
表 2.7.4-59　内因性要因別の有害事象発現率（ASaT）（P843）.....95
表 2.7.4-60　内因性要因別の有害事象発現率（ASaT）（P849）.....96
表 2.7.4-61　内因性要因別の有害事象発現率（SAF）　（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）.....97
表 2.7.4-62　利尿薬併用の有無別の有害事象発現率（ASaT）（P842）.....98
表 2.7.4-63　利尿薬併用の有無別の有害事象発現率（ASaT）（P843）.....99
表 2.7.4-64　利尿薬併用の有無別の有害事象発現率（ASaT）（P849）.....99
表 2.7.4-65　利尿薬併用の有無別の有害事象発現率（SAF）　（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）.....100

Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.4-1　副作用の併合解析（ASaT）（P842、P843、P849）……105
付録 2.7.4-2　尿路感染症の有害事象に含めた基本語（P842、P843、P849）……107
付録 2.7.4-3　性器感染症の有害事象に含めた基本語（P842、P843、P849）……107
付録 2.7.4-4　血液量減少の有害事象に含めた基本語（P842、P843、P849、CL-0110）……108
付録 2.7.4-5　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0%超）　（ASaT）（P842）……109
付録 2.7.4-6　有害事象の発現率の解析（いずれかの投与群で4例以上発現）　（ASaT）（P842）……114
付録 2.7.4-7　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0%超）　（ASaT）（P843）……115
付録 2.7.4-8　有害事象の発現率の解析（いずれかの投与群で4例以上発現）　（ASaT）（P843）……121
付録 2.7.4-9　有害事象及び副作用の発現率（発現率0%超）（ASaT）（P849）……122
付録 2.7.4-10　発現時期別の有害事象の発現率（発現率2%以上）（ASaT）（P849）……126
付録 2.7.4-11　有害事象及び副作用の発現率（発現率0%超）（SAF）　（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）……129
付録 2.7.4-12　有害事象及び副作用の発現率（発現率0%超）（SAF）（シタグリプチン50 mg／イプラグリフロジン50 mg 併用集団）（CL-0110）……132
付録 2.7.4-13　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）……135
付録 2.7.4-14　臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合（ASaT）（P842）……137
付録 2.7.4-15　臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合（ASaT）（P843）……144
付録 2.7.4-16　収縮期血圧の平均変化量（ASaT）（P842）……151
付録 2.7.4-17　拡張期血圧の平均変化量（ASaT）（P842）……152
付録 2.7.4-18　脈拍数の平均変化量（ASaT）（P842）……153
付録 2.7.4-19　体重の平均変化量（ASaT）（P842）……154
付録 2.7.4-20　収縮期血圧の平均変化量（ASaT）（P843）……155
付録 2.7.4-21　拡張期血圧の平均変化量（ASaT）（P843）……156
付録 2.7.4-22　脈拍数の平均変化量（ASaT）（P843）……157
付録 2.7.4-23　体重の平均変化量（ASaT）（P843）……158
付録 2.7.4-24　収縮期血圧の平均変化量（ASaT）（P849）……159
付録 2.7.4-25　拡張期血圧の平均変化量（ASaT）（P849）……160
付録 2.7.4-26　脈拍数の平均変化量（ASaT）（P849）……161
付録 2.7.4-27　体重の平均変化量（ASaT）（P849）……162

C Confidential

付録 2.7.4-28　収縮期血圧の平均変化量（SAF）　（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）.....163
付録 2.7.4-29　拡張期血圧の平均変化量（SAF）　（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）.....164
付録 2.7.4-30　脈拍数の平均変化量（SAF）　（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）.....165
付録 2.7.4-31　体重の平均変化量（SAF）　（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）.....166
付録 2.7.4-32　QTc 間隔（Bazett 法）の平均変化量（ASaT）（P842）.....167
付録 2.7.4-33　QTc 間隔（Bazett 法）の平均変化量（ASaT）（P843）.....168
付録 2.7.4-34　QTc 間隔（Bazett 法）の平均変化量（ASaT）（P849）.....169

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
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
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
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
hr	Hour	時間
ipra	Ipragliflozin	イプラグリフロジン
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
SAF	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
SD	Standard deviation	標準偏差
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
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類

Confidential

2.7.4　臨床的安全性

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。本項では、本配合剤の安全性を要約する。

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性データの構成

本配合剤の安全性は、日本人を対象とした4つの国内第Ⅲ相試験（P842、P843、P849、CL-0110）を評価資料として用いて評価した。

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検証されたことから[2.7.1.2.1 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、本配合剤の有効性及び安全性を支持する結果として評価可能であると判断した。本配合剤の製造販売承認申請に用いた4つの第Ⅲ相臨床試験の概要を[表 2.7.4-1]及び以下に示す。

- 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。
- 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例の安全性も評価した。また、CL-0110試験の全体集団（DPP-4阻害薬としてシタグリプチン以外を併用した被験者を含む）の結果は[2.7.6.4.2 項]に示した。

Confidential

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]。

Confidential

表 2.7.4-1　　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

Confidential

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価方法

本項では、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を評価するために各試験で用いた安全性の評価方法を記述する。

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）とでは、試験デザイン及び安全性の評価方法に差異が存在する[2.7.4.1.1.2.3 項]。以下に示す理由から、本配合剤の安全性評価に際しては4試験の併合解析を行わず、個々の試験の安全性データを評価した。

- 二重盲検プラセボ対照比較試験（P842、P843）及び非盲検長期併用投与試験（P849、CL-0110）を併合する場合、試験デザインの差異（二重盲検と非盲検、投与期間の差異及びコントロール群の有無、等）が併合した結果の解釈に及ぼす影響が比較的大きいこと。
- P842試験ではイプラグリフロジンに対するシタグリプチン追加投与時の安全性、P843試験ではシタグリプチンに対するイプラグリフロジン追加投与時の安全性を、それぞれプラセボ追加投与時と比較検討するデザインであることから、P842及びP843試験を併合することにより新たな安全性のシグナルを検出できる可能性は低いこと。
- 長期併用投与試験であるP849及びCL-0110試験を併合する場合、安全性評価方法[2.7.4.1.1.2.3 項]の差異（治験薬との因果関係の判定基準、因果関係の判定対象の薬剤及び低血糖の定義等）により、適切な評価ができるよう併合することが困難であること。

なお、本配合剤の添付文書の副作用の発現頻度は、本配合剤の開発を目的として実施した3つの国内第Ⅲ相試験（P842、P843、P849）で報告された副作用の集計結果[付録 2.7.4-1]を基に記載した。

2.7.4.1.1.2.1　　安全性解析対象集団

<u>P842、P843及びP849試験</u>

治療期用治験薬を1回以上投与されたすべての被験者［All subject as treated（以下、ASaT）］を、安全性解析対象集団として評価した。

長期併用投与試験（P849）では、治験実施計画書で規定した血糖値のレスキュー基準に該当した被験者に対して、レスキュー治療（非盲検のグリメピリドの追加投与）を開始することとした。レスキュー治療薬が安全性及び忍容性の評価に影響を及ぼす可能性を考慮し、安全性の主要な解析ではレスキュー治療開始後のデータを除外する予定であったが、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。プラセボ対照比較試験（P842、P843）では、レスキュー治療は規定しなかった。

<u>CL-0110試験</u>

CL-0110試験では、治療期用治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を、安全性解析対象集団［Safety Analysis Set（以下、SAF）］として評価した。

C Confidential

2.7.4.1.1.2.2　　安全性評価項目の解析方法

2.7.4.1.1.2.2.1　　プラセボ対照比較試験（P842、P843）

P842及び P843試験の安全性評価項目の解析方法を[表 2.7.4-2]に示す。P842及び P843試験の安全性データの解析は、段階的な方法（tiered approach）を用いており、各段階（tier）により実施した解析が異なる。

P842及び P843試験では、DPP-4阻害薬及び SGLT2阻害薬で懸念される安全性検討事項[2.7.4.2.1.5項]のうち、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・頻尿の有害事象を「Tier 1」の安全性評価項目として事前に規定し、群間比較に関する統計的検定の P 値及び95%信頼区間を算出した。群間比較は、P842試験ではシタグリプチン追加投与群とプラセボ群間で、P843試験ではイプラグリフロジン追加投与群とプラセボ群間で行った。

その他の安全性評価項目は「Tier 2」又は「Tier 3」とし、「Tier 2」の評価項目は、群間比較のための群間差の点推定値とその95%信頼区間を評価し、「Tier 3」の評価項目は、投与群ごとの点推定値を算出した。「Tier 1」に該当しない有害事象［(基本語及び器官別大分類（以下、SOC)］並びに事前に規定した範囲を超える変動（pre-defined limits of change：以下、PDLC）で、いずれかの投与群で4例以上に発現した事象は「Tier 2」とし、それ以外のすべての有害事象及び PDLC は「Tier 3」とした。「Tier 1」の評価項目として事前に規定しない、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のような連続量の測定値のベースラインからの変化量は「Tier 3」の安全性評価項目とし、ベースライン、投与期間中及びベースラインからの変化量の記述統計量を、投与群ごとに表形式にて報告した。

「Tier 1」及び「Tier 2」の各事象を発現した被験者の割合に関する群間比較の P 値（「Tier 1」のみ）及び群間差の95%信頼区間は、Miettinen and Nurminen の方法[資料5.4: 48]を用いて算出した。

Confidential

表 2.7.4-2　　安全性評価項目の解析方法（P842、P843）

Tier	安全性評価項目†	P 値	群間差の95%信頼区間	記述統計量
Tier 1	・ 症候性低血糖の有害事象 ・ 尿路感染症の有害事象 ・ 性器感染症の有害事象 ・ 血液量減少の有害事象 ・ 多尿・頻尿の有害事象	X	X	X
Tier 2	・ 有害事象 ・ 副作用 ・ 重篤な有害事象 ・ 重篤な副作用 ・ 有害事象による中止 ・ 有害事象、器官別大分類並びに臨床検査値又はバイタルサインの PDLC‡（いずれかの投与群で4例以上に発現）		X	X
Tier 3	・ 有害事象、器官別大分類又は PDLC‡（いずれの投与群でも発現が4例未満） ・ 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のベースラインからの変化量			X

† 臨床症状及び臨床検査値の有害事象
‡ 事前に規定した Tier 1又は Tier 2の評価項目を除く

2.7.4.1.1.2.2.2　　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>P849試験</u>

P849試験の有害事象及び PDLC の解析では、次の2種類の方法を用いることとした。

- 主要な方法では、レスキュー治療薬を開始した被験者については、レスキュー治療薬の開始以前に得られたすべての時点のデータを含み、レスキュー治療薬を開始しなかった被験者については、安全性にかかわるすべての時点のデータを含めることとした。
- 副次的な方法では、レスキュー治療薬の開始の有無にかかわらず、すべての時点のデータを含めることとした。低血糖の集計には、主要な方法のみを用いることとした。

しかしながら、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ため、安全性にかかわるすべての時点のデータを含めた。有害事象及び PDLC について、各事象を発現した被験者の数及び割合を示した。また、長期投与に伴い増加する有害事象を検討するため、有害事象の発現時期別の解析を示した。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の各時点でのベースラインからの変化量を、記述統計量により要約した。

C Confidential

CL-0110試験

有害事象について、各事象を発現した被験者の数及び割合を示した。また、長期投与に伴い増加する有害事象を検討するため、有害事象の発現時期別の解析を示した。

臨床検査値及びバイタルサインの各時点でのベースラインからの変化量を、記述統計量により要約した。臨床検査値及び心電図について、ベースラインと各測定時点又は各時期のクロス表を作成した。

2.7.4.1.1.2.3　有害事象の取扱い

2.7.4.1.1.2.3.1　有害事象の定義及び収集期間

P842、P843及び P849試験

これら3試験では、有害事象を次の様に定義した。すなわち、医薬品の使用又は治験実施計画書に規定された手順と時間的に関連して生じる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常など）、症状又は疾患を意味し、医薬品の使用又は治験実施計画書に規定された手順との因果関係の有無は問わない。治験依頼者製品使用開始前から存在した状態が、治験依頼者製品使用と時間的な関連をもって悪化した場合（すなわち頻度や程度に関して、臨床的に問題となるあらゆる好ましくない変化が生じた場合など）も、有害事象として扱った。

治験実施計画書に規定した有害事象の報告期間は、同意取得から治験薬投与終了後の追跡調査期間（14日間）とした。ただし、治験薬投与終了後14日以降であっても、治験薬との因果関係が疑われる重篤な有害事象については収集対象とした。重篤な有害事象については、回復又は症状が安定するまで追跡した。非重篤な有害事象についても転帰を可能な限り追跡した。

CL-0110試験

本試験では、有害事象を次の様に定義した。有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。事象が一旦消失した後に再発した場合（臨床検査値に異常があると判断された場合を含む）並びに合併症及び有害事象の程度が悪化したと判断される場合は、新たな有害事象とした。検査所見（例えば、臨床検査項目、バイタルサイン、心電図データ、身体所見）で認められた異常は、以下の条件に合致する場合に、有害事象と定義した。

- 臨床的徴候や臨床症状を引き起こしている場合
- 積極的な治療を要する場合
- 治験薬投与の中断又は中止を要する場合
- 治験責任医師等が身体所見や検査値の異常に臨床的な意義があると判断した場合

治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験担当医師）は、割付け時以降のすべての臨床検査値の変動を評価した。治療期及び後観察期の臨床検査値の変動については、割付け時（ベースライン）の値と比較し異常の有無を判定した。臨床検査値が基準範囲内であるかどうかにかかわら

C Confidential

ず、臨床的な意義があると判定された異常変動を有害事象とした。ただし、異常変動が既に有害事象として挙げられている症状、徴候又は病気と関連する場合には、必ずしも別の有害事象として取り上げなかった。

後観察期は治験薬投与終了後4週間とした。治験中に生じたすべての有害事象は、消失若しくは臨床的に重要でなくなるまで、又は慢性化したと明らかに判断されるまで、追跡調査を行った。

2.7.4.1.1.2.3.2　　有害事象の程度

P842、P843及び P849試験

有害事象の程度は、以下の3段階で治験担当医師が判定した[表 2.7.4-3]。

表 2.7.4-3　　有害事象の程度の判定基準（P842、P843、P849）

程度	判定基準
軽度	徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられるもの
中等度	通常の活動に支障をきたす程度の不快感をもたらすもの
重度	仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害をきたしたもの

CL-0110試験

臨床検査値の異常変動を含む有害事象の程度は、平成4年6月29日薬安第80号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」のグレードを参考にして、「軽度」、「中等度」、「重度」の3段階で治験担当医師が判定した。この基準に規定されていない項目については、[表 2.7.4-4]に従って判断した。

表 2.7.4-4　　有害事象の程度の判定基準（CL-0110）

程度	判定基準
軽度	日常の活動に支障がないもの
中等度	日常の活動に支障があるもの
重度	日常の活動が不可能になるもの

Confidential

2.7.4.1.1.2.3.3　　治験薬との因果関係

P842、P843及び P849試験

治験薬との因果関係は、[表 2.7.4-5]に示す基準に従って、治験担当医師が「関連あり」又は「関連なし」の2段階で判定した。

本配合剤の開発を目的として実施した P842、P843及び P849試験では、治験担当医師は治験薬としてシタグリプチン及びイプラグリフロジンのそれぞれに対して因果関係を判定した。シタグリプチン又はイプラグリフロジンのいずれか1つ若しくは両方に対して「関連あり」と判定された場合を「副作用」として集計した。

表 2.7.4-5　　治験薬との因果関係の判定基準（P842、P843、P849）

判定	判定基準
関連あり：治験依頼者製品との因果関係に合理的な可能性がある	治験依頼者製品に曝露した事実がある。 治験依頼者製品の投与と有害事象の発現との時間的関連性が合理的である。 有害事象は、他の要因（他剤、原疾患、既往歴、合併症等の被験者素因や環境因子等）より治験依頼者製品が原因であるという説明の方がふさわしい。
関連なし：治験依頼者製品との因果関係に合理的な可能性がない	治験依頼者製品が投与されていない、 又は、治験依頼者製品の投与と有害事象の発現との時間的関連性が合理的ではない、 又は、治験依頼者製品より、その他の要因が有害事象発現の原因であるという説明がよりふさわしい。 （有害事象を伴わない過量投与も関連なしとする）

Confidential

CL-0110試験

治験薬との因果関係は、[表 2.7.4-6]に示す基準に従って、治験担当医師が「否定できる」、「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」の3段階で判定した。

CL-0110試験では、治験担当医師は併用薬である DPP-4阻害薬との因果関係は判定せず、治験薬（イプラグリフロジン）との因果関係のみを判定した。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」と判定された有害事象を「副作用」として集計した。

表 2.7.4-6　　治験薬との因果関係の判定基準（CL-0110）

判定	判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や、他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが、以下の項目のいずれかに該当する場合 ・　要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・　投与中止に関する情報が不明確な場合
多分（おそらく）関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や、以下の項目に該当する場合 ・　再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・　合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない又はそれらによる可能性が考えにくい場合

2.7.4.1.1.2.3.4　　有害事象名の読替え

P842、P843、P849及び CL-0110試験共通

有害事象名は、治験担当医師が症例報告書に記載した有害事象名を MedDRA の基本語へ読み替え、器官別大分類に従って分類した。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。添付文書に用いる副作用の集計（P842、P843及び P849）でも、各試験のデータ固定時の最新バージョンを用いて集計した。

- 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

また、同一被験者に発現した同一分類の有害事象発現例数は1例として集計した。

C Confidential

2.7.4.1.1.2.3.5　　重篤な有害事象の定義

P842、P843及び P849試験

投与量にかかわらず生じた以下の有害事象を重篤な有害事象と定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 先天異常・出生異常
- その他の医学的に重要な事象

  死に至らない、生命を脅かさない、あるいは入院を必要としなくとも、適切な医学的判断から、被験者を危険にさらすおそれがあり、上記の重篤な有害事象に至らぬように内科的又は外科的治療が必要と思われる事象

上記の基準に加え、ICH の重篤な有害事象の基準ではないが、各国の規制要件を満たすために、以下の基準に合致する事象を重篤な有害事象と同様に収集した。

- 癌
- 過量投与に伴う事象

CL-0110試験

重篤な有害事象とは、用量を問わず発現した好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものとした。

1) 死に至るもの
2) 生命を脅かすもの（その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象が最も重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない）
3) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
4) 先天異常をきたすもの
5) 入院又は入院期間の延長が必要となるもの（有害事象が原因の治療／観察／検査のための入院は重篤とみなす）
6) その他の医学的に重要な事象

即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象の場合には、緊急報告を必要とするか否かを医学的及び科学的根拠に基づいて判断する必要があり、通常、それらも重篤とみなすべきである。この例として、救急室等で集中治療を必要とする気管支痙攣、入院には至らないものの血液障害又は痙攣をきたした場合、薬物依存症又は薬物乱用などが挙げられる。

C Confidential

加えて、以下に示すすべての医学的事象は、上記条件に該当しなくても治験担当医師は重篤な有害事象として報告することとした。

- 急性肝不全
- 急性腎不全
- 急性呼吸不全
- 無顆粒球症
- アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック
- 悪性腫瘍
- 再生不良性貧血
- エンドトキシンショック（確定又は疑い）
- 医薬品からの感染原因の伝染（確定又は疑い）
- 先天性異常
- 肝壊死
- 悪性高血圧
- 肺線維症
- 肺高血圧症
- 硬化性症候群
- 痙攣（中枢神経系）
- トルサード　ド　ポアン
- 中毒性表皮壊死融解症
- 心室細動

2.7.4.1.1.2.3.6　　器官別又は症候群別の有害事象の解析

本配合剤で特に注目して評価した器官別又は症候群別の有害事象は、各単剤の薬理作用並びに各単剤の添付文書、医薬品リスク管理計画及びSGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation（2016年5月12日改訂）[資料5.4: 38]で注意喚起されている事象に基づき選択した。

4つの国内第Ⅲ相試験（P842、P843、P849、CL-0110）の結果を基に検討した13の安全性のリスク及びその定義を[表 2.7.4-7]に示す。評価結果は[2.7.4.2.1.5 項]に示した。

低血糖、尿路感染症及び性器感染症については、P842、P843及びP849試験では有害事象用語に基づき定義したのに対し、CL-0110試験では治験担当医師の判定に基づき定義した。

C Confidential

表 2.7.4-7　　器官別又は症候群別の有害事象の特定（P842、P843、P849、CL-0110）

分類	事象	定義	
		種類	該当する有害事象用語又は臨床検査値
DPP-4阻害薬及びSGLT2阻害薬のリスク	低血糖	P842、P843、P849： 申請者が選択したPT	低血糖
		CL-0110： 治験担当医師による判定	該当なし
DPP-4阻害薬のリスク	胃腸障害	申請者が選択したSOC	胃腸障害（SOC）
	肝機能の臨床検査値異常	申請者が選択したPT及び臨床検査値	ALT増加、AST増加 肝機能検査（AST、ALT）の臨床検査値
	筋骨格系および結合組織障害	申請者が選択したSOC	筋骨格系および結合組織障害（SOC）
	皮膚および皮下組織障害	申請者が選択したSOC	皮膚および皮下組織障害（SOC）
	免疫機能への影響	申請者が選択したSOC及び臨床検査値	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） 血液学的検査の臨床検査値
	急性及び慢性膵炎	申請者が選択したHLT	急性および慢性膵炎（HLT）
	重篤な過敏症反応	申請者が選択したSMQ又はPT	重篤な有害事象のうち、 以下のSMQ（広域）に含まれるPT アナフィラキシー反応（SMQ） 血管浮腫（SMQ） 喘息／気管支痙攣（SMQ） 重症皮膚副作用（SMQ） 又は 以下の英語を含むPT Rash、Eruption、Exanthema又はErythema
SGLT2阻害薬のリスク	尿路感染症	P842、P843、P849： 申請者が選択したPT	[付録 2.7.4-2]参照
		CL-0110： 治験担当医師による判定	該当なし
	性器感染症	P842、P843、P849： 申請者が選択したPT	[付録 2.7.4-3]参照
		CL-0110： 治験担当医師による判定	該当なし
	血液量減少	申請者が選択したPT	[付録 2.7.4-4]参照
	多尿・頻尿	申請者が選択したPT	夜間頻尿、頻尿、多尿、尿量増加
	ケトアシドーシス	申請者が選択したPT	ケトアシドーシス、ケトン体増加

PT：基本語、HLT：高位語、SOC：器官別大分類、SMQ：MedDRA標準検索式
P842、P843及びP849試験ではMedDRA Version 19.1を、CL-0110試験ではMedDRA Version 12.1を用いて、該当する各用語を個々の試験で検索した。

C Confidential

2.7.4.1.1.2.3.7　　低血糖の定義

P842、P843及び P849試験

P842、P843及び P849試験では、低血糖は以下のとおり分類し、集計した。

- 症候性低血糖（Symptomatic Hypoglycaemia）：治験担当医師が症状を伴う低血糖と判断した事象を、症候性低血糖と判定した。本診断は血糖値の結果を必要としない。
- 無症候性低血糖（Asymptomatic Hypoglycaemia）：血糖値が70 mg/dL 以下を示したが、治験担当医師が症状を伴わない事象と判断した事象を、無症候性低血糖と判定した。
- 重大な低血糖（Severe Hypoglycaemia）：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含む事象は、医学的介助が実際に行われたかどうかにかかわらず、医学的な介助を必要とした事象に分類した。

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。

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。

Confidential

2.7.4.1.2　　全般的な曝露状況

P842、P843及び P849試験の治験薬への曝露状況（治療期以降）を[表 2.7.4-8]から[表 2.7.4-15]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）での治験薬又は併用薬への曝露状況（治療期以降）を[表 2.7.4-16]及び[表 2.7.4-17]に示す。P842、P843及び P849試験の被験者の内訳を[2.7.3.3.1.1 項]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）の被験者の内訳を[表 2.7.4-18]に示す。

P842試験では、治療期（シタグリプチン50 mg とイプラグリフロジン50 mg の併用投与）に組み入れられた70例のうち、68例が24週間の治療期を完了した。平均投与期間はシタグリプチンが164.3日間、イプラグリフロジンが164.5日間であった。プラセボの平均投与期間は164.5日間であり、実薬とプラセボの投与期間は同程度であった。

P843試験では、治療期（シタグリプチン50 mg とイプラグリフロジン50 mg の併用投与）に組み入れられた73例のうち、71例が24週間の治療期を完了した。平均投与期間は、シタグリプチンが162.0日間、イプラグリフロジンが165.0日間であった。プラセボの平均投与期間は159.0日間であり、実薬とプラセボの投与期間は同程度であった。

P849試験では、治療期（シタグリプチン50 mg とイプラグリフロジン50 mg の併用投与）に組み入れられた77例のうち73例が52週間の治療期を完了した。治療期52週時までの平均投与期間は、シタグリプチン及びイプラグリフロジンともに345.7日間であった。

CL-0110試験では、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（増量時100 mg）を投与された88例のうち77例が52週間の治療期を完了した。このうち、シタグリプチン50 mg とイプラグリフロジン50 mg が併用投与された被験者は53例で、うち45例が52週間の治療期を完了した。シタグリプチン及びイプラグリフロジンの平均投与期間は343.5日間及び343.3日間であった。

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）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、このうち150例が52週間の治療期を完了した。

C Confidential

表 2.7.4-8　治験薬（イプラグリフロジン）への曝露状況（ASaT）（P842）
Extent of Exposure to Ipragliflozin by Dose (ASaT)

Ipragliflozin	≤ 12 weeks	> 12 weeks to ≤ 24 weeks	> 24 weeks	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	2	105	34	141	29 to 175 days	164.5 days
50 mg	2	105	34	141	29 to 175 days	164.5 days

Each subject who received Ipragliflozin is counted once on the "Any Dose" row in the column that reflects the total duration of exposure to Ipragliflozin.

Each subject is counted again on one or more specific dose category rows that correspond to the actual dose(s) received. On each applicable specific dose row, the subject is counted once in the column that reflects the duration of exposure to that specific dose.

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

表 2.7.4-9　治験薬（シタグリプチン）への曝露状況（ASaT）（P842）
Extent of Exposure to Sitagliptin by Dose (ASaT)

Sitagliptin	≤ 12 weeks	> 12 weeks to ≤ 24 weeks	> 24 weeks	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	1	51	18	70	69 to 175 days	164.3 days
50 mg	1	51	18	70	69 to 175 days	164.3 days

Each subject who received Sitagliptin is counted once on the "Any Dose" row in the column that reflects the total duration of exposure to Sitagliptin.

Each subject is counted again on one or more specific dose category rows that correspond to the actual dose(s) received. On each applicable specific dose row, the subject is counted once in the column that reflects the duration of exposure to that specific dose.

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

表 2.7.4-10　治験薬（プラセボ）への曝露状況（ASaT）（P842）
Extent of Exposure to Placebo (ASaT)

Placebo	≤ 12 weeks	> 12 weeks to ≤ 24 weeks	> 24 weeks	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	1	54	16	71	28 to 175 days	164.5 days

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

Confidential

表 2.7.4-11　治験薬（シタグリプチン）への曝露状況（ASaT）（P843）
Extent of Exposure to Sitagliptin by Dose
(ASaT)

Sitagliptin	≤ 12 weeks	> 12 weeks to ≤ 24 weeks	> 24 weeks	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	5	102	36	143	2 to 177 days	162.0 days
50 mg	5	102	36	143	2 to 177 days	161.9 days
100 mg	1	0	0	1	15 to 15 days	15.0 days

Each subject who received Sitagliptin is counted once on the "Any Dose" row in the column that reflects the total duration of exposure to Sitagliptin.

Each subject is counted again on one or more specific dose category rows that correspond to the actual dose(s) received. On each applicable specific dose row, the subject is counted once in the column that reflects the duration of exposure to that specific dose.

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

表 2.7.4-12　治験薬（イプラグリフロジン）への曝露状況（ASaT）（P843）
Extent of Exposure to Ipragliflozin by Dose
(ASaT)

Ipragliflozin	≤ 12 weeks	> 12 weeks to ≤ 24 weeks	> 24 weeks	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	1	54	18	73	27 to 177 days	165.0 days
50 mg	1	54	18	73	27 to 177 days	165.0 days

Each subject who received Ipragliflozin is counted once on the "Any Dose" row in the column that reflects the total duration of exposure to Ipragliflozin.

Each subject is counted again on one or more specific dose category rows that correspond to the actual dose(s) received. On each applicable specific dose row, the subject is counted once in the column that reflects the duration of exposure to that specific dose.

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

表 2.7.4-13　治験薬（プラセボ）への曝露状況（ASaT）（P843）
Extent of Exposure to Placebo
(ASaT)

Placebo	≤ 12 weeks	> 12 weeks to ≤ 24 weeks	> 24 weeks	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	4	48	18	70	2 to 175 days	159.0 days

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

C Confidential

表 2.7.4-14　治験薬（シタグリプチン）への曝露状況（ASaT）（P849）
Extent of Exposure to Sitagliptin by Dose (ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

Sitagliptin	≤ 12 weeks	> 12 weeks to ≤ 24 weeks	> 24 weeks to ≤ 36 weeks	> 36 weeks to ≤ 48 weeks	> 48 weeks	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	3	0	1	0	73	77	2 to 370 days	345.7 days
50 mg	3	0	1	0	73	77	2 to 370 days	345.7 days
100 mg	3	0	0	0	0	3	1 to 1 days	1.0 days

Each subject who received Sitagliptin is counted once on the "Any Dose" row in the column that reflects the total duration of exposure to Sitagliptin.

Each subject is counted again on one or more specific dose category rows that correspond to the actual dose(s) received. On each applicable specific dose row, the subject is counted once in the column that reflects the duration of exposure to that specific dose.

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

表 2.7.4-15　治験薬（イプラグリフロジン）への曝露状況（ASaT）（P849）
Extent of Exposure to Ipragliflozin by Dose (ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

Ipragliflozin	≤ 12 weeks	> 12 weeks to ≤ 24 weeks	> 24 weeks to ≤ 36 weeks	> 36 weeks to ≤ 48 weeks	> 48 weeks	Total Subjects	Duration Range	Mean Duration
Any Dose	3	0	1	0	73	77	2 to 370 days	345.7 days
50 mg	3	0	1	0	73	77	2 to 370 days	345.7 days
100 mg	2	0	0	0	0	2	1 to 1 days	1.0 days

Each subject who received Ipragliflozin is counted once on the "Any Dose" row in the column that reflects the total duration of exposure to Ipragliflozin.

Each subject is counted again on one or more specific dose category rows that correspond to the actual dose(s) received. On each applicable specific dose row, the subject is counted once in the column that reflects the duration of exposure to that specific dose.

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

C Confidential

表 2.7.4-16　治験薬（イプラグリフロジン）への曝露状況（FAS）
（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
服薬期間（日）	平均（標準偏差）	343.3 (73.31)	333.7 (87.99)
	中央値	364.0	364.0
	最小値-最大値	37-385	37-385
服薬率 (%)	平均（標準偏差）	99.03 (2.111)	99.24 (1.524)
	最小値-最大値	88.1-100.0	91.9-100.0

† 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 及びイプラグリフロジン50 mg（投与終了まで増量なし）の併用集団

表 2.7.4-17　併用薬（シタグリプチン）への曝露状況（FAS）
（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
服薬期間（日）	平均（標準偏差）	343.5 (73.19)	333.9 (87.90)
	中央値	364.0	364.0
	最小値-最大値	39-385	39-385
服薬率 (%)	平均（標準偏差）	98.95 (2.371)	99.30 (1.484)
	最小値-最大値	86.6-100.0	92.3-100.0

† 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 及びイプラグリフロジン50 mg（投与終了まで増量なし）の併用集団

表 2.7.4-18　被験者の内訳（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†		Sita/Ipra 50 mg/50 mg‡	
	n	(%)	n	(%)
症例数	88		53	
完了例数	77	(87.5)	45	(84.9)
中止例数	11	(12.5)	8	(15.1)
中止理由				
有害事象	5	(45.5)	4	(50.0)
同意の撤回	6	(54.5)	4	(50.0)
その他	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 及びイプラグリフロジン50 mg（投与終了まで増量なし）の併用集団

Confidential

2.7.4.1.3　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

P842、P843及びP849試験での人口統計学的特性及び他の基準値の特性を[2.7.3.3.1.2 項]に示す。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）での人口統計学的特性及び他の基準値の特性を[表 2.7.4-19]に示す。

P842、P843、P849及びCL-0110試験の被験者の年齢（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、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、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、34.8%、42.7%、10.4%及び8.0%で、P849試験及びCL-0110試験では低かった。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、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（以下、eGFR）が60 mL/min/1.73m^{2}未満］は組み入れなかった。また、CL-0110試験でも妊婦、授乳婦、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。

Confidential

表 2.7.4-19　人口統計学的特性及び他の基準値（FAS）
（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）

DPP-4 Inhibitor	Variable		Sita/Ipra All†	Sita/Ipra 50 mg/50 mg‡
Sitagliptin	Age [At the Time of Informed Consent] (years)	Mean	58.3	59.6
		SD	10.50	10.59
		Min-Max	23-80	23-76
		Median	60.0	61.0
		< 65 years	63(71.6%)	35(66.0%)
		65 years <=	25(28.4%)	18(34.0%)
		Total	88	53
	Sex	Male	54(61.4%)	34(64.2%)
		Female	34(38.6%)	19(35.8%)
		Total	88	53
	BMI [Visit 1] (kg/m^2)	Mean	25.22	24.82
		SD	3.866	3.952
		Min	19.5-38.8	19.5-38.8
		Median	24.28	24.19
		< 25 kg/m^2	50(56.8%)	34(64.2%)
		25 kg/m^2 <=	38(43.2%)	19(35.8%)
		Total	88	53
	Duration of Disease [Visit 1] (months)	Mean	74.0	67.3
		SD	55.05	52.12
		Min-Max	4-266	4-266
		Median	61.0	58.0
		< 60 months	41(46.6%)	27(50.9%)
		60 months <=	47(53.4%)	26(49.1%)
		Total	88	53
	Complication	No	3(3.4%)	1(1.9%)
		Yes	85(96.6%)	52(98.1%)
		Total	88	53
	Tobacco History	Never Used Tobacco	27(30.7%)	16(30.2%)
		Former Tobacco User	36(40.9%)	26(49.1%)
		Current Tobacco User	25(28.4%)	11(20.8%)
		Total	88	53
	Alcohol History	Never Used Alcohol	28(31.8%)	18(34.0%)
		Former Alcohol User	6(6.8%)	2(3.8%)
		Current Alcohol User	54(61.4%)	33(62.3%)
		Total	88	53
	Alcohol Consumption Amount§	Not Alcohol User	34(38.6%)	20(37.7%)
		LEVEL1	44(50.0%)	28(52.8%)
		LEVEL2	10(11.4%)	5(9.4%)
		LEVEL3	0(0.0%)	0(0.0%)
		Total	88	53
	Subject with Washout	No	81(92.0%)	50(94.3%)
		Yes	7(8.0%)	3(5.7%)
		Total	88	53

† 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 及びイプラグリフロジン50 mg（投与終了まで増量なし）の併用集団
§ 飲酒量の定義（1日量）：LEVEL 1（ビール中ビン1本未満／清酒1合未満／ウイスキー・ブランデー60 mL 未満／焼酎（35度）90 mL 未満／ワイン240 mL 未満）、LEVEL 2（ビール中ビン1本以上3本未満／清酒1合以上3合未満／ウイスキー・ブランデー60 mL 以上180 mL 未満／焼酎（35度）90 mL 以上270 mL 未満／ワイン240 mL 以上720 mL 未満）、LEVEL 3（ビール中ビン3本以上／清酒3合以上／ウイスキー・ブランデー180 mL 以上／焼酎（35度）270 mL 以上／ワイン720 mL 以上）

C Confidential

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

本項では、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治療期24週までに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するため、治療期52週時までの長期投与の評価では、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。副作用は、個々の試験で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例以上に発現した事象を考察した。プラセボ対照比較試験（P842、P843）では、いずれかの投与群で4例以上の被験者に発現した有害事象及び臨床検査値の PDLC の発現率について、群間差の95%信頼区間を算出した。多くの有害事象及び PDLC に対して多重性を調整せずに信頼区間を算出するため、信頼区間が0を含まない事象が偶発的に起こる可能性がある。したがって、群間差の95%信頼区間は、詳細な検討を要する群間差を特定する手段とするが、特定された群間差が必ずしも治験薬投与との関連を意味するものではない。

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　シタグリプチン追加投与試験（P842）

P842試験の有害事象の要約を[表 2.7.4-20]に示す。

有害事象発現率は、プラセボ群63.4%（45/71例）に対し、シタグリプチン追加投与群54.3%（38/70例）、副作用発現率は、プラセボ群7.0%（5/71例）に対し、シタグリプチン追加投与群1.4%（1/70例）であり、シタグリプチン追加投与群とプラセボ群で同程度であった。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の発現率は2.9%（2/70例）であった。

Confidential

表 2.7.4-20　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]

P842試験のいずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象及び副作用を[表 2.7.4-21]に、発現したすべての有害事象及び副作用を[付録 2.7.4-5]に示す。いずれかの投与群で4例以上に発現した有害事象について、群間差及び95%信頼区間を[付録 2.7.4-6]に示す。

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8.6%（6/70例）、湿疹5.7%（4/70例）、背部痛4.3%（3/70例）及び関節周囲炎4.3%（3/70例）であった。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[付録 2.7.4-6]、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。低血糖の有害事象は、プラセボ群での発現率が2.8%（2/71例）に対し、シタグリプチン追加投与群では認められなかった。

シタグリプチン追加投与群で発現した副作用は、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湿疹の1例であった。

C Confidential

表 2.7.4-21　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)

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

2.7.4.2.1.1.2　　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

P843試験の有害事象の要約を[表 2.7.4-22]に示す。

有害事象発現率は、プラセボ群65.7%（46/70例）に対し、イプラグリフロジン追加投与群50.7%（37/73例）であり、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。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）に対し、イプラグリフロジン追加投与群2.7%（2/73例）であり、重篤な副作用は、プラセボ群では発現がみられなかったのに対し、イプラグリフロジン追加投与群の発現率は1.4%（1/73例）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、プラセボ群5.7%（4/70例）に対し、イプラグリフロジン追加投与群2.7%（2/73例）であった。

表 2.7.4-22　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]

P843試験のいずれかの投与群で2%以上に発現した有害事象及び副作用を[表 2.7.4-23]に、発現したすべての有害事象及び副作用を[付録 2.7.4-7]に示す。いずれかの投与群で4例以上に発現した有害事象について、群間差及び95%信頼区間を[付録 2.7.4-8]に示す。

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13.7%（10/73例）、下痢4.1%（3/73例）及び口腔咽頭痛4.1%（3/73例）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（群間差の95%信頼区間の下限が0を超えた）事象はなかった。低血糖の有害事象は、プラセボ群での発現率2.9%（2/70例）に対し、イプラグリフロジン追加投

C Confidential

与群では発現しなかった。

イプラグリフロジン追加投与群で発現した副作用は、便秘及び頻尿が各2例並びに血圧低下、頚動脈狭窄、脳梗塞、陰部そう痒症、体重減少、頭痛、筋痙縮及び脱水が各1例にみられた。

表 2.7.4-23　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)

C 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]

2.7.4.2.1.1.3　　長期併用投与試験（P849）

P849試験の有害事象の要約を[表 2.7.4-24]に示す。

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）であったが、重篤な副作用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5.2%（4/77例）であった。

表 2.7.4-24　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]

C Confidential

P849試験の2%以上に発現した有害事象及び副作用を[表 2.7.4-25]に、発現したすべての有害事象及び副作用を[付録 2.7.4-9]に示す。

5%以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎28.6%（22/77例）、頻尿及び背部痛14.3%（11/77例）、口渇10.4%（8/77例）、便秘7.8%（6/77例）、インフルエンザ6.5%（5/77例）及び関節痛5.2%（4/77例）であった。このうち、頻尿（中等度）1例は治験薬の投与中止に至ったがその後回復した。低血糖の有害事象は発現しなかった。

3例以上に発現した副作用は、頻尿14.3%（11/77例）、口渇7.8%（6/77例）及び便秘5.2%（4/77例）であったが、程度はいずれも軽度から中等度であり、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。

C Confidential

表 2.7.4-25　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]

P849試験の2%以上に発現した有害事象の発現時期別の解析を[付録 2.7.4-10]に示す。

有害事象の発現率は、投与0～12週時と比べ、いずれの投与期間でも増加はみられなかった。有害事象のうち、頻尿、口渇、便秘及びインフルエンザの発現率は、投与0～12週時に他の期間より高かった。このうち、特に頻尿は11例中10例が、口渇は8例中6例が投与28日目までに発現した。投与12週以降に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。

C Confidential

2.7.4.2.1.1.4　　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）の有害事象の要約を[表 2.7.4-26]に示す。

シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団で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）であった。重篤な有害事象の発現率は4.5%（4/88例）であった。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。

シタグリプチン50 mg／イプラグリフロジン50 mg 併用集団での有害事象発現率は、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。

表 2.7.4-26　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 及びイプラグリフロジン50 mg（投与終了まで増量なし）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

CL-0110試験のシタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団の2%以上に発現した有害事象及び副作用を[表 2.7.4-27]に、シタグリプチン50 mg／イプラグリフロジン50 mg 併用集団の2%以上に発現した有害事象及び副作用を[表 2.7.4-28]に示す。各集団で発現したすべての有害事象及び副作用を[付録 2.7.4-11]及び[付録 2.7.4-12]に示す。

シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団で5%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎48.9%（43/88例）、頻尿15.9%（14/88例）、背部痛10.2%（9/88例）、便秘8.0%（7/88例）及び関節周囲炎5.7%（5/88例）であった。低血糖症の有害事象は1例に認められたが、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）は認められなかった。

Confidential

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14.8%（13/88例）、便秘4.5%（4/88例）、口渇4.5%（4/88例）及び鼻咽頭炎3.4%（3/88例）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。

シタグリプチン50 mg／イプラグリフロジン50 mg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。

表 2.7.4-27　有害事象及び副作用の発現率
（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）

	Overall (N=88)	Drug Related† (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%)

C Confidential

	Overall (N=88)	Drug Related† (N=88)
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%)
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 2.7.4-28　有害事象及び副作用の発現率
（発現率 2%以上）（SAF）
（シタグリプチン 50 mg／イプラグリフロジン 50 mg 併用集団）（CL-0110）

	Overall (N=53)	Drug Related† (N=53)
Incidence	45(84.9%)	19(35.8%)
眼障害	6(11.3%)	0(0.0%)
結膜炎	3(5.7%)	0(0.0%)
飛蚊症	2(3.8%)	0(0.0%)
胃腸障害	16(30.2%)	3(5.7%)
腹痛	2(3.8%)	1(1.9%)
便秘	2(3.8%)	1(1.9%)
齲歯	2(3.8%)	0(0.0%)
下痢	3(5.7%)	0(0.0%)
歯肉炎	2(3.8%)	0(0.0%)
歯周炎	2(3.8%)	1(1.9%)
歯痛	2(3.8%)	0(0.0%)
全身障害および投与局所様態	7(13.2%)	3(5.7%)
末梢性浮腫	2(3.8%)	0(0.0%)
口渇	2(3.8%)	2(3.8%)
感染症および寄生虫症	26(49.1%)	4(7.5%)
インフルエンザ	2(3.8%)	1(1.9%)
鼻咽頭炎	23(43.4%)	2(3.8%)
傷害、中毒および処置合併症	7(13.2%)	0(0.0%)
関節捻挫	2(3.8%)	0(0.0%)
臨床検査	5(9.4%)	3(5.7%)
体重減少	2(3.8%)	1(1.9%)
筋骨格系および結合組織障害	12(22.6%)	0(0.0%)
関節痛	4(7.5%)	0(0.0%)
背部痛	2(3.8%)	0(0.0%)
筋肉痛	3(5.7%)	0(0.0%)
筋骨格硬直	2(3.8%)	0(0.0%)
神経系障害	7(13.2%)	3(5.7%)
頭痛	2(3.8%)	2(3.8%)
精神障害	4(7.5%)	1(1.9%)
不眠症	2(3.8%)	0(0.0%)
腎および尿路障害	5(9.4%)	5(9.4%)
頻尿	4(7.5%)	4(7.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(5.7%)	1(1.9%)
アレルギー性鼻炎	2(3.8%)	0(0.0%)

シタグリプチン50 mg 及びイプラグリフロジン50 mg（投与終了まで増量なし）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

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2%以上に発現した有害事象の発現時期別の解析を[付録 2.7.4-13]に示す。

頻尿は14例中10例が、口渇は4例中3例が投与28日目までに発現した。投与12週以降に発現率が顕著に増加する事象や、明らかな遅発性の有害事象は認められなかった。

C Confidential

2.7.4.2.1.2　　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。

2.7.4.2.1.3　　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1　　シタグリプチン追加投与試験（P842）

P842試験のその他の重篤な有害事象一覧を[表 2.7.4-29]に示す。重篤な有害事象を発現した被験者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.7: 3]に、すべての重篤な有害事象の叙述を[資料5.3.5.1.1: P842]に示す。

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。

C Confidential

表 2.7.4-29　その他の重篤な有害事象一覧（ASaT）（P842）
Listing of Subjects With Non-Fatal Serious Adverse Events (ASaT)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
ipra 50 + sita 50										
Trial Number=0431J-842, Site Number=[redacted], Subject ID=842-01* Gender=M, Race=Asian, Age=43 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=175										
842-01*	Treatment	37	小腸炎	1.29 Weeks	Severe	Y	N(I, S)	None	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 0 mg
Trial Number=0431J-842, Site Number=[redacted], Subject ID=842-02* Gender=M, Race=Asian, Age=76 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=173										
842-02*	Treatment	167	胃癌	Continuing	Severe	Y	N(I, S)	None	Not Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-842, Site Number=[redacted], Subject ID=842-03* Gender=M, Race=Asian, Age=54 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=98										
842-03*	Treatment	98	自殺企図	4.14 Weeks	Severe	Y	N(I, S)	Discontinued	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to the specified study medication(s). Y = related to specified medication(s), N = not related to specified medication(s). I = Ipragliflozin, S = Sitagliptin or Placebo.

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA Version 19.1.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: tabulations-aeplus; ceplus; explus]

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

2.7.4.2.1.3.2　　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

P843試験のその他の重篤な有害事象一覧を[表 2.7.4-30]に示す。重篤な有害事象を発現した被験者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.7: 3]に、すべての重篤な有害事象の叙述を[資料5.3.5.1.2: P843]に示す。

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例に認められた。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た。重篤な副作用の経緯を以下に叙述する。

- 症例番号843-02*（67歳、男性）：既往歴に冠動脈ステント挿入、合併症に狭心症、便秘、脂質異常症、高血圧のある患者が、重度の脳梗塞を投与126日目に発現し、同日に治験薬の投与を中止した。脳梗塞により入院し、1.2ヵ月間持続し当該事象による後遺症（軽度の麻痺及び歩行障害）が残ったが、日常生活に支障ないレベルまで回復した。本患者で、脳梗塞に先立ち、血液量減少に関連する有害事象、明らかな脱水症状は確認できなかった。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り、血圧低下もなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

表 2.7.4-30　その他の重篤な有害事象一覧（ASaT）（P843）
Listing of Subjects With Non-Fatal Serious Adverse Events (ASaT)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
sita 50 + ipra 50										
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-01* Gender=M, Race=Asian, Age=62 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=170										
843-01*	Treatment	42	肺腫瘤	Continuing	Mild	Y	N(S, I)	None	Resolving	ipragliflozin 0 mg; sitagliptin phosphate 0 mg
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-02* Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=126										
843-02*	Treatment	126	脳梗塞	1.18 Months	Severe	Y	Y(I) N(S)	Discontinued	Sequelae	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
sita 50 + placebo										
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-03* Gender=M, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=22										
843-03*	Treatment	21	心筋症	2.07 Months	Severe	Y	N(S, I)	Discontinued	Resolved	placebo (unspecified) 0 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-04* Gender=F, Race=Asian, Age=69 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=175										
843-04*	Treatment	186	尿管結石症	Continuing	Moderate	Y	N(S, I)	N/A	Not Resolved	11 days since previous dose
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-05* Gender=M, Race=Asian, Age=42 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=173										
843-05*	Treatment	140	狭心症	Continuing	Moderate	Y	N(S, I)	None	Resolving	placebo (unspecified) 0 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-06* Gender=M, Race=Asian, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=175										

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

C Confidential

Listing of Subjects With Non-Fatal Serious Adverse Events
(ASaT)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
sita 50 + placebo										
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-06* Gender=M, Race=Asian, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=175										
843-06*	Treatment	28	睡眠時無呼吸症候群	Continuing	Mild	Y	N(S, I)	None	Resolving	placebo (unspecified) 0 mg; sitagliptin phosphate 50 mg

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to the specified study medication(s). Y = related to specified medication(s), N = not related to specified medication(s). S = Sitagliptin, I = Ipragliflozin or Placebo.

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA Version 19.1.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: tabulations-aeplus; ceplus; explus]

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

2.7.4.2.1.3.3　　長期併用投与試験（P849）

P849試験のその他の重篤な有害事象一覧を[表 2.7.4-31]に示す。重篤な有害事象を発現した被験者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.7: 3]に、すべての重篤な有害事象の叙述を[資料5.3.5.2.1: P849]に示す。

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例に認められたが、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。

Confidential

表 2.7.4-31　その他の重篤な有害事象一覧（ASaT）（P849）
Listing of Subjects With Non-Fatal Serious adverse events (ASaT)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
sita/ipra 50/50										
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-01* Gender=M, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=363										
849-01*	Treatment	173	狭心症	2.17 Months	Moderate	Y	N(S, I)	None	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-02* Gender=M, Race=Asian, Age=79 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=364										
849-02*	Treatment	70	挫傷	2.33 Months	Severe	Y	N(S, I)	None	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-03* Gender=M, Race=Asian, Age=62 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=363										
849-03*	Treatment	234	乳頭様甲状腺癌	Continuing	Mild	Y	N(S, I)	None	Not Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-04* Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=357										
849-04*	Treatment	258	狭心症	3.52 Months	Mild	Y	N(S, I)	Interrupted	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-05* Gender=F, Race=Asian, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=202										

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

Listing of Subjects With Non-Fatal Serious adverse events
(ASaT)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
sita/ipra 50/50										
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-05* Gender=F, Race=Asian, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=202										
849-05*	Treatment	128	乳癌	Continuing	Moderate	Y	N(S, I)	Discontinued	Not Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to the specified study medication(s). Y = related to specified medication(s), N = not related to specified medication(s). S = Sitagliptin, I = Ipragliflozin.

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA version 19.1.

Source:　[P849MK0431J: analysis-adsl] [P849MK0431J: tabulations-aeplus; ceplus; explus]

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

2.7.4.2.1.3.4　　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）のその他の重篤な有害事象一覧を[表 2.7.4-32]に示す。重篤な有害事象を発現した被験者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.7: 6]に、すべての重篤な有害事象の叙述を[資料5.3.5.2.2: CL-0110]に示す。

その他の重篤な有害事象は、胸部不快感、イレウス及び腱断裂が各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。

Confidential

表 2.7.4-32　その他の重篤な有害事象一覧（SAF）（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）

症例番号（性別／年齢）	シタグリプチンの用量	イプラグリフロジンの投与期間（増量日）	MedDRA（Ver. 12.1）基本語	発現日[a] 終了日[a]	程度	重篤度	転帰	治験薬との関連性	処置
投与期間中イプラグリフロジン50 mg 投与を継続した被験者									
0110-02*（女性／57）	50 mg	Day 1～ Day 383 (NA)	胸部不快感	Day 35 Day 64	軽度	重篤	回復	否定できる	なし
0110-03*（男性／48）	100 mg	Day 1～ Day 365 (NA)	イレウス	Day 97 Day 210	軽度	重篤	回復	否定できる	薬物治療及びその他（断食）
0110-04*（女性／50）	50 mg	Day 1～ Day 364 (NA)	腱断裂	Day 22 -	中等度	重篤	軽快	否定できる	薬剤治療及びその他（関節鏡視下肩回旋筋腱板修復、三角巾による固定、テープによる固定、理学療法）
20週以降イプラグリフロジン50 mg から100 mg 投与へ増量した被験者									
0110-05*（男性／80）	50 mg	Day 1～ Day 179 (Day 141)	肋骨骨折	Day 179[b] Day 345	中等度	重篤	回復	否定できる	薬剤治療及びその他（超音波骨折治療法）
			脛骨骨折	Day 179[b] -	中等度	重篤	軽快	否定できる	薬剤治療及びその他（超音波骨折治療法、デブリードマン、外固定、内固定）
			腓骨骨折	Day 179[b] Day 345	中等度	重篤	回復	否定できる	薬剤治療及びその他（超音波骨折治療法、デブリードマン、外固定、内固定）
			外傷性肝損傷	Day 179[b] Day 343	重度	重篤	回復	否定できる	薬剤治療及びその他（経カテーテル動脈塞栓術、肝区域切除、開腹止血術）
			深部静脈血栓症	Day 180 Day 343	重度	重篤	回復	否定できる	薬剤治療及びその他（血栓除去）

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
NA：該当なし。20週時に増量しなかった。
[a]：治験薬の初回処方日を Day 1とした。[b]：最終投与後

Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Appendix 13.2.5.1，13.2.7.2

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

2.7.4.2.1.4　　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。

2.7.4.2.1.4.1　　シタグリプチン追加投与試験（P842）

P842試験の治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を[表 2.7.4-33]に示す。

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。非重篤なメレナは、投与69日目に発現し、同日に治験薬の投与を中止したが、軽度で、1.7週間持続し回復した。本事象は、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。自殺企図は、重篤な有害事象と判定されたため、その他の重篤な有害事象の項 [2.7.4.2.1.3.1項]で叙述した。

Confidential

表 2.7.4-33　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧（ASaT）（P842）
Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Discontinuation (ASaT)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
ipra 50 + sita 50										
Trial Number=0431J-842, Site Number=[redacted], Subject ID=842-04* Gender=F, Race=Asian, Age=52 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=69										
842-04*	Treatment	69	メレナ	1.71 Weeks	Mild	N	N(I, S)	Discontinued	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-842, Site Number=[redacted], Subject ID=842-03* Gender=M, Race=Asian, Age=54 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=98										
842-03*	Treatment	98	自殺企図	4.14 Weeks	Severe	Y	N(I, S)	Discontinued	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
ipra 50 + placebo										
Trial Number=0431J-842, Site Number=[redacted], Subject ID=842-05* Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=29										
842-05*	Placebo Run-In	-1	尿路感染	4.14 Weeks	Mild	N	Y(I) N(S)	Discontinued	Resolved	ipragliflozin 50 mg; placebo (unspecified) 0 mg

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to the specified study medication(s). Y = related to specified medication(s), N = not related to specified medication(s). I = Ipragliflozin, S = Sitagliptin or Placebo.

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA Version 19.1.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: tabulations-aeplus; ceplus; explus]

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

2.7.4.2.1.4.2　　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

P843試験の治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を[表 2.7.4-34]に示す。

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、脳梗塞は重度であったが、その他は中等度であった。また、イプラグリフロジン追加投与群の脳梗塞、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。治験薬の投与中止に至った副作用の経緯を以下に叙述する。脳梗塞は重篤な有害事象と判定されたため、その他の重篤な有害事象の項[2.7.4.2.1.3.2 項]に叙述した。

- 症例番号843-07*（71歳、男性）：非重篤な頻尿及び頭痛を発現した。頻尿は投与5日目に、頭痛は投与6日目に発現し、投与27日目に治験薬の投与を中止した。程度はいずれも中等度で、それぞれ1.0ヵ月間及び4.3週間持続し回復した。これらの事象は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）との因果関係ありと判定された。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

表 2.7.4-34　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧（ASaT）（P843）
Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Discontinuation (ASaT)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
sita 50 + ipra 50										
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted] Subject ID=843-02* Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=126										
843-02*	Treatment	126	脳梗塞	1.18 Months	Severe	Y	Y(I) N(S)	Discontinued	Sequelae	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-07* Gender=M, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=27										
843-07*	Treatment	5	頻尿	1.02 Months	Moderate	N	Y(I) N(S)	Discontinued	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
		6	頭痛	4.29 Weeks	Moderate	N	Y(I) N(S)	Discontinued	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
sita 50 + placebo										
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-03* Gender=M, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=22										
843-03*	Treatment	21	心筋症	2.07 Months	Severe	Y	N(S, I)	Discontinued	Resolved	placebo (unspecified) 0 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted] Subject ID=843-08* Gender=M, Race=Asian, Age=77 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=40										
843-08*	Treatment	28	血中ブドウ糖増加	1.91 Months	Mild	N	N(S, I)	Discontinued	Resolved	placebo (unspecified) 0 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-09* Gender=M, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=97										
843-09*	Treatment	77	血中ブドウ糖増加	1.87 Months	Mild	N	N(S, I)	Discontinued	Resolved	placebo (unspecified) 0 mg; sitagliptin phosphate 50 mg

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Discontinuation
(ASaT)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
sita 50 + placebo										
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-10* Gender=F, Race=Asian, Age=43 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2										
843-10*	Treatment	3	膀胱炎	2.14 Weeks	Mild	N	N(S, I)	Discontinued	Resolved	1 day since previous dose

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to the specified study medication(s). Y = related to specified medication(s), N = not related to specified medication(s). S = Sitagliptin, I = Ipragliflozin or Placebo.

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA Version 19.1.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: tabulations-aeplus; ceplus; explus]

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

2.7.4.2.1.4.3　　長期併用投与試験（P849）

P849試験で治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4-35]に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、頻尿、薬疹、夜間頻尿及び乳癌が各1例に認められ、程度はいずれも中等度であった。このうち3例（頻尿、薬疹、夜間頻尿）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。治験薬の投与中止に至った副作用の経緯を以下に叙述する。乳癌は、重篤な有害事象と判定されたため、[2.7.4.2.1.3.3 項]に叙述した。

- 症例番号849-06*（68歳、男性）：非重篤な頻尿は投与16日目に発現し、投与84日目に治験薬の投与を中止したが、程度は中等度で、3.2ヵ月間持続し回復した。
- 症例番号849-07*（66歳、女性）：非重篤な薬疹（胸部、体幹及び四肢の掻痒感と湿疹）は投与2日目に発現し、同日に治験薬の投与を中止したが、程度は中等度で、3.4週間持続し回復した。外用ステロイド及び抗ヒスタミン薬等による薬物治療を行った。
- 症例番号849-08*（69歳、男性）：非重篤な夜間頻尿は投与1日目に発現し、投与27日目に治験薬の投与を中止したが、程度は中等度で、2.3ヵ月間持続し回復した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

表 2.7.4-35　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧（ASaT）（P849）
Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Discontinuation (ASaT)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
sita/ipra 50/50										
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-06* Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84										
849-06*	Treatment	16	頻尿	3.19 Months	Moderate	N	Y(I) N(S)	Discontinued	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-07* Gender=F, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2										
849-07*	Treatment	2	薬疹	3.43 Weeks	Moderate	N	Y(I) N(S)	Discontinued	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-08* Gender=M, Race=Asian, Age=69 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=27										
849-08*	Treatment	1	夜間頻尿	2.3 Months	Moderate	N	Y(I) N(S)	Discontinued	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-05* Gender=F, Race=Asian, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=202										
849-05*	Treatment	128	乳癌	Continuing	Moderate	Y	N(S, I)	Discontinued	Not Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to the specified study medication(s). Y = related to specified medication(s), N = not related to specified medication(s). S = Sitagliptin, I = Ipragliflozin.

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA version 19.1.

Source:　[P849MK0431J: analysis-adsl] [P849MK0431J: tabulations-aeplus; ceplus; explus]

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

2.7.4.2.1.4.4　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）の治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を[表 2.7.4-36]に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、筋肉痛、脈絡膜の良性新生物、体重減少、排尿困難が各1例に、多発性外傷、肋骨骨折、脛骨骨折、腓骨骨折、外傷性肝損傷の5件が1例に報告された。このうち、肋骨骨折、脛骨骨折、腓骨骨折、外傷性肝損傷は重篤とされた。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。治験薬の投与中止に至った副作用の経緯を以下に叙述する。

- 症例番号0110-08*（68歳、女性）：非重篤な体重減少は投与87日目に発現し、程度は軽度であり、投与98日目に治験薬の投与を中止したが未回復であった。
- 症例番号0110-09*（76歳、女性）：非重篤な排尿困難は投与59日目に発現し、程度は軽度で、投与137日目に治験薬の投与を中止し、薬物療法を実施し、投与138日目に回復した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

表 2.7.4-36　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧（SAF）
（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）

症例番号 （性別／年齢）	シタグリプチンの用量	イプラグリフロジンの投与期間（増量日）	MedDRA（Ver. 12.1）基本語	発現日[a] 終了日[a]	程度	重篤度	転帰	治験薬との関連性	処置
20週前に投与を中止した被験者									
0110-06* （男性／62）	50 mg	Day 1～ Day 37 (DC)	筋肉痛	Day 34 Day 39	軽度	非重篤	回復	否定できる	なし
0110-07* （男性／62）	50 mg	Day 1～ Day 91 (DC)	脈絡膜の良性新生物	Day 84 -	軽度	非重篤	未回復	否定できる	薬物治療
0110-08* （女性／68）	50 mg	Day 1～ Day 98 (DC)	体重減少	Day 87 -	軽度	非重篤	未回復	関連あるかもしれない	なし
0110-09* （女性／76）	50 mg	Day 1～ Day 137 (DC)	排尿困難	Day 59 Day 138	軽度	非重篤	回復	関連あるかもしれない	薬物治療
20週以降イプラグリフロジン50 mg から100 mg 投与へ増量した被験者									
0110-05* （男性／80）	50 mg	Day 1～ Day 179 (Day 141)	多発性外傷	Day 179[b] Day 192	軽度	非重篤	回復	否定できる	薬物治療及びその他（外傷の処置）
			肋骨骨折	Day 179[b] Day 345	中等度	重篤	回復	否定できる	薬剤治療及びその他（超音波骨折治療法）
			脛骨骨折	Day 179[b] -	中等度	重篤	軽快	否定できる	薬剤治療及びその他（超音波骨折治療法、デブリードマン、外固定、内固定）
			腓骨骨折	Day 179[b] Day 345	中等度	重篤	回復	否定できる	薬剤治療及びその他（超音波骨折治療法、デブリードマン、外固定、内固定）
			外傷性肝損傷	Day 179[b] Day 343	重度	重篤	回復	否定できる	薬剤治療及びその他（経カテーテル動脈塞栓術、肝区域切除、開腹止血術）

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
DC：20週時にイプラグリフロジンの増量判断を行う前に投与を中止した。
[a]：治験薬の初回処方日を Day 1とした。[b]：最終投与後

Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Appendix 13.2.5.1，13.2.7.4

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

2.7.4.2.1.5　　器官別又は症候群別有害事象の解析

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を評価した。

P842、P843、P849及び CL-0110試験の解析からは、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みとめられなかった。詳細は以下に示す。

2.7.4.2.1.5.1　　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

2.7.4.2.1.5.1.1　　低血糖

DPP-4阻害薬及び SGLT2阻害薬は、その作用機序から単剤使用又は低血糖のリスクの低い薬剤との併用では低血糖を起こしにくいと考えられ、実際に各単剤の臨床試験における低血糖の発現率は低かった。しかしながら、低血糖は患者の予後に影響する可能性があり、一般的に血糖降下薬による治療中に注意すべき臨床的に重要な事象である。

P842、P843及び P849試験では低血糖（症候性又は無症候性）、CL-0110試験では低血糖関連の有害事象を評価した。

プラセボ対照試験（P842、P843）では、症候性低血糖の有害事象を特に関心のある安全性評価項目「Tier 1」として群間差の P 値及び95%信頼区間を算出し、さらに低血糖（症候性又は無症候性）の有害事象を発現した被験者の数及び割合を要約した。長期併用投与試験（P849）では、低血糖（症候性又は無症候性）の有害事象を発現した被験者の数及び割合を要約した。長期併用投与試験（CL-0110）では、低血糖関連の有害事象を一覧で示した。

シタグリプチン追加投与試験（P842）

P842試験の症候性低血糖の有害事象の解析を[表 2.7.4-37]に、低血糖（症候性又は無症候性）の有害事象の要約を[表 2.7.4-38]に示す。

症候性低血糖の有害事象は、プラセボ群での発現率1.4%（1/71例）に対し、シタグリプチン追加投与群では認められなかった。低血糖（症候性又は無症候性）は、プラセボ群に症候性低血糖及び無症候性低血糖が各1例に発現した。いずれの投与群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。

Confidential

表 2.7.4-37　症候性低血糖の有害事象の解析（ASaT）（P842）
Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events (Symptomatic Hypoglycemia) (ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs ipra 50 + placebo Estimate (95% CI)[†]	p-value[†]
Subjects in population				
ipra 50 + sita 50	70			
ipra 50 + placebo	71			
with one or more adverse events of symptomatic hypoglycemia[‡]				
ipra 50 + sita 50	0	(0.0)	-1.4 (-7.6, 3.9)	0.321
ipra 50 + placebo	1	(1.4)		

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.
[‡] Symptomatic hypoglycemia: event with clinical symptoms reported by the investigator as hypoglycemia (biochemical documentation not required).

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

表 2.7.4-38　低血糖（症候性又は無症候性）の有害事象の要約（ASaT）（P842）
Summary of Subjects with Hypoglycemia Adverse Events (ASaT)

	ipra 50 + sita 50 n (%)	ipra 50 + placebo n (%)	Total n (%)
Subjects in population	70	71	141
With one or more:			
Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic)	0 (0.0)	2 (2.8)	2 (1.4)
Symptomatic	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requiring non-medical assistance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requiring medical assistance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asymptomatic	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)

n = Number of subjects with one or more events. Subjects are counted a single time for each applicable category.
Asymptomatic episode: Episodes without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤70 mg/dL.
Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.
Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical. Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure are classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.

Source:　[P842MK0431J:analysis-adsl] [P842MK0431J:analysis-adha]

Confidential

イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

P843試験の症候性低血糖の有害事象の解析を[表 2.7.4-39]に、低血糖（症候性又は無症候性）の有害事象の要約を[表 2.7.4-40]に示す。

症候性低血糖の有害事象は、プラセボ群での発現率1.4%（1/70例）に対し、イプラグリフロジン追加投与群では認められなかった。低血糖（症候性又は無症候性）は、プラセボ群に症候性低血糖及び無症候性低血糖が各1例に発現した。いずれの投与群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。

表 2.7.4-39　症候性低血糖の有害事象の解析（ASaT）（P843）
Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events
(Symptomatic Hypoglycemia)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs sita 50 + placebo Estimate (95% CI)†	 p-value†
Subjects in population				
sita 50 + ipra 50	73			
sita 50 + placebo	70			
with one or more adverse events of symptomatic hypoglycemia‡				
sita 50 + ipra 50	0	(0.0)	-1.4 (-7.7, 3.6)	0.307
sita 50 + placebo	1	(1.4)		

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.
‡ Symptomatic hypoglycemia: event with clinical symptoms reported by the investigator as hypoglycemia (biochemical documentation not required).

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

C Confidential

表 2.7.4-40　低血糖（症候性又は無症候性）の有害事象の要約（ASaT）（P843）
Summary of Subjects with Hypoglycemia Adverse Events (ASaT)

	ipra 50 + sita 50 n (%)	ipra 50 + placebo n (%)	Total n (%)
Subjects in population	73	70	143
With one or more:			
Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (1.4)
Symptomatic	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requiring non-medical assistance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requiring medical assistance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asymptomatic	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)

n = Number of subjects with one or more events. Subjects are counted a single time for each applicable category.
Asymptomatic episode: Episodes without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤70 mg/dL.
Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.
Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical. Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure are classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.

Source:　[P843MK0431J:analysis-adsl] [P843MK0431J:analysis-adha]

長期併用投与試験（P849）

P849試験の低血糖（症候性又は無症候性）の有害事象発現例数を[表 2.7.4-41]に示す。

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。

Confidential

表 2.7.4-41　低血糖（症候性又は無症候性）の有害事象発現例数（ASaT）（P849）
Summary of Subjects with Hypoglycemia Adverse Events (ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

	sita/ipra 50/50 n (%)
Subjects in population	77
With one or more:	
Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic)	0 (0.0)
Symptomatic	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)
Requiring non-medical assistance	0 (0.0)
Requiring medical assistance	0 (0.0)
Asymptomatic	0 (0.0)

n = Number of subjects with one or more events. Subjects are counted a single time for each applicable category.
Asymptomatic episode: Episodes without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤70 mg/dL.
Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.
Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical. Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure are classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.

Source:[P849MK0431J:analysis-adsl] [P849MK0431J:analysis-adha]

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）の低血糖関連の有害事象の一覧を[表 2.7.4-42]に示す。

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、非重篤で、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。

表 2.7.4-42　低血糖関連の有害事象の一覧（SAF）
（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）

症例番号 （性別／年齢）	シタグリプチンの用量	イプラグリフロジンの投与期間（増量日）	MedDRA（Ver. 12.1）基本語	発現日[a] 終了日[a]	程度	重篤度	転帰	治験薬との関連性	処置
投与期間中イプラグリフロジン50 mg 投与を継続した被験者									
0110-10* （男性／56）	50 mg	Day 1～ Day 364 (NA)	低血糖症	Day 64 Day 64	軽度	非重篤	回復	関連あるかもしれない	その他（被験者自身の判断で飴を摂取）

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
NA：該当なし。20週時に増量しなかった。
[a]：治験薬の初回処方日を Day 1 とした。

Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Appendix 13.2.5.1, 13.2.7.1.2

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

2.7.4.2.1.5.2　　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

2.7.4.2.1.5.2.1　　胃腸障害

DPP-4阻害薬の臨床試験及び市販後において胃腸障害が多く発現している。

本項では、胃腸障害として MedDRA の「胃腸障害」（SOC）に該当する有害事象を評価した。

シタグリプチン追加投与試験（P842）

P842試験の「胃腸障害」（SOC）の有害事象発現率は、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）であり、シタグリプチンの追加投与による発現の増加はみられなかった[付録 2.7.4-5]。また、「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、プラセボ群と比較しシタグリプチン追加投与群で発現の顕著な増加はみられなかった。シタグリプチン追加投与群で発現した事象（大腸ポリープ：2例、上腹部痛、メレナ、小腸炎、下痢及び胃ポリープ：各1例）のうち、メレナが投与中止に至り、小腸炎が重篤で重度であったのを除き、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かった。

イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

P843試験の「胃腸障害」（SOC）の有害事象発現率は、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、イプラグリフロジンの追加投与による発現の増加はみられなかった[付録 2.7.4-7]。また、「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、プラセボ群と比較しイプラグリフロジン追加投与群で発現の顕著な増加はみられなかった。イプラグリフロジン追加投与群で発現した事象（下痢：3例、便秘：2例、食中毒、悪心、腹部不快感及び胃食道逆流性疾患：各1例）は、いずれも非重篤で、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。

長期併用投与試験（P849）

P849試験の「胃腸障害」（SOC）の有害事象発現率は23.4%（18/77例）であった[付録 2.7.4-9]。発現した事象（便秘：6例、齲歯：3例、上腹部痛、大腸ポリープ、歯周病及び嘔吐：各2例、腹部膨満、慢性胃炎、下痢、悪心及び耳下腺腫大：各1例）は、いずれも非重篤で、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。

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「胃腸障害」（SOC）の有害事象発現率は30.7%（27/88例）であった[付録 2.7.4-11]。発現した事象（便秘：7例、歯周炎：4例、齲歯、下痢及び歯痛：各3例、腹痛、上腹部痛、歯肉炎及び歯周病：各2例、腹部不快感、腹部膨満、出血性腸憩室炎、消化不良、小腸炎、腸炎、胃潰瘍、胃炎、イレウス及び口の感覚鈍麻：各1例）の程度はいずれも軽度で、イレウスを除き非重篤で、治験薬の投与中止に至った事象はなく、多くは回復した。

C Confidential

2.7.4.2.1.5.2.2　　肝機能の臨床検査値異常

DPP-4阻害薬の国内／国外の市販後において、ALT、AST 等の検査値異常を伴う重篤な肝機能障害（黄疸を伴う症例もあり）が報告されている。

本項では、肝機能の臨床検査値異常として、ALT 増加及び AST 増加の有害事象並びにこれら肝機能検査の臨床検査値を評価した。

シタグリプチン追加投与試験（P842）

P842試験では、プラセボ群の1例に非重篤で軽度の ALT 増加及び AST 増加［ともに1.4%（1/71例）］が発現したが、シタグリプチン追加投与群では認められなかった[付録 2.7.4-5]。また、ALT 及び AST の平均変化量は小さく、投与群間で同程度であった[資料5.3.5.1.1: P842]。ALT 及び AST の PDLC に該当した被験者の割合は、プラセボ群と比較し、シタグリプチン追加投与群で増加しなかった[付録 2.7.4-14]。

なお、シタグリプチン追加投与群での肝機能検査値に関連する有害事象は認められなかった。

イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

P843試験では ALT 増加及び AST 増加の有害事象は発現しなかった[付録 2.7.4-7]。また、ALT 及び AST の平均変化量は小さく、投与群間で同程度であった[資料5.3.5.1.2: P843]。ALT 及び AST の PDLC に該当した被験者は、いずれの投与群でも認められなかった[付録 2.7.4-15]。

なお、イプラグリフロジン追加投与群での肝機能検査値に関連する有害事象として、肝機能異常（ALT、アルカリホスファターゼ及びγGTP の増加）が1例に認められたが、非重篤で、程度は軽度で、治験薬の中止に至らず、1回の測定のみの増加で、治験薬投与中に回復した。

長期併用投与試験（P849）

P849試験では、ALT 増加及び AST 増加の有害事象は発現しなかった[付録 2.7.4-9]。また、ALT 及び AST の平均変化量に臨床上問題となる変動はみられなかった。

なお、その他の肝機能検査値に関連する有害事象は認められなかった。

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 ALT 増加及び AST 増加の有害事象発現率は、ともに2.3%（2/88例）であった[付録 2.7.4-11]。ALT 増加及び AST 増加の有害事象は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）との因果関係ありと判定されたが、基準値上限の3倍未満の増加であり、いずれも非重篤で、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。また、ALT 及び AST の平均変化量に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

なお、その他の肝機能検査値に関連する有害事象として、肝酵素増加及び肝機能異常が各1例に認められ、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）との因果関係ありと判定された。しかしながら、肝酵素増加（ALT、AST 及びアルカリホスファターゼ増加）は、非重篤で程度は軽度で、治験薬の中止に至らず治験薬投与中に回復し、肝機能異常（ALT 及び AST 増加）

C Confidential

は、非重篤で程度は軽度で、減量を要したものの、治験薬の中止に至らなかった。本患者の臨床検査値の推移を[資料5.3.5.2.2: CL-0110]に示す。

Confidential

2.7.4.2.1.5.2.3　　筋骨格系および結合組織障害

関節痛、背部痛、筋肉痛及び四肢痛が1剤以上のDPP-4阻害薬の添付文書に記載されている。なお、これらの事象の生理学的な機序は明らかになっていない。

本項では、筋骨格系および結合組織障害として「筋骨格系および結合組織障害」（SOC）に該当する有害事象を評価した。

シタグリプチン追加投与試験（P842）

P842試験の「筋骨格系および結合組織障害」（SOC）の有害事象発現率は、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）であり、プラセボ群と比較し、シタグリプチン追加投与群での発現の増加はみられなかった[付録 2.7.4-5]。また、「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、プラセボ群と比較しシタグリプチン追加投与群で発現の顕著な増加はみられなかった。シタグリプチン追加投与群で発現した事象（背部痛及び関節周囲炎：各3例、関節痛、関節炎及び末梢関節炎：各1例）は、いずれも非重篤で、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らず、背部痛の1例を除き回復した。

イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

P843試験の「筋骨格系および結合組織障害」（SOC）の有害事象発現率は、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、プラセボ群と比較し、イプラグリフロジン追加投与群での発現の顕著な増加はみられなかった [付録 2.7.4-7]。また、「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、プラセボ群と比較しイプラグリフロジン追加投与群で発現の顕著な増加はみられなかった。イプラグリフロジン追加投与群で発現した事象（背部痛：2例、狭窄性腱鞘炎、顎関節症候群、変形性脊椎症、筋肉痛、関節痛、筋痙縮及びピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症：各1例）は、いずれも非重篤で、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らず、軽快又は回復した。

長期併用投与試験（P849）

P849試験の「筋骨格系および結合組織障害」（SOC）の有害事象発現率は27.3%（21/77例）であった[付録 2.7.4-9]。発現した事象（背部痛：11例、関節痛：4例、筋骨格硬直及び頚部痛：各2例、椎間板突出、筋痙縮、変形性関節症、四肢痛及び弾発指：各1例）は、いずれも非重篤で、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。

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「筋骨格系および結合組織障害」（SOC）の有害事象発現率は25.0%（22/88例）であった[付録 2.7.4-11]。発現した事象（背部痛：9例、関節周囲炎：5例、関節痛：4例、筋肉痛及び筋骨格硬直：各3例、関節炎、筋膜炎、筋痙縮、腱鞘炎、椎間板突出及び筋骨格系胸痛：各1例）は、いずれも非重篤で、程度は軽度又は中等度で、筋肉痛1例を除き治験薬の投与中止には至らなかった。

C Confidential

2.7.4.2.1.5.2.4　　皮膚および皮下組織障害

シタグリプチンの国内及び海外の市販後において、重症皮膚障害の報告がある。また、「皮膚および皮下組織障害」（SOC）に該当する有害事象は、薬剤開発で一般的に懸念される事象である。

本項では、皮膚および皮下組織障害として「皮膚および皮下組織障害」（SOC）に該当する有害事象を評価した。

シタグリプチン追加投与試験（P842）

P842試験の「皮膚および皮下組織障害」（SOC）の有害事象発現率は、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10.0%（7/70例）であり[付録 2.7.4-5]、群間差の95%信頼区間の下限が0を超えた[付録 2.7.4-6]。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）は、いずれも非重篤で、程度は軽度で、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、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事象は、湿疹の1例のみであった。

イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

P843試験の「皮膚および皮下組織障害」（SOC）の有害事象発現率は、プラセボ群10.0%（7/70例）に対し、イプラグリフロジン追加投与群4.1%（3/73例）であり、イプラグリフロジンの追加投与による発現の増加はみられなかった[付録 2.7.4-7]。イプラグリフロジン追加投与群で発現した事象（皮膚炎、湿疹及びそう痒症：各1例）は、いずれも非重篤で、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らず、湿疹を除き回復し、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

長期併用投与試験（P849）

P849試験の「皮膚および皮下組織障害」（SOC）の有害事象発現率は10.4%（8/77例）であった[付録 2.7.4-9]。発現した事象（蕁麻疹：2例、皮脂欠乏症、接触皮膚炎、薬疹、湿疹、皮脂欠乏性湿疹及びそう痒症：各1例）は、いずれも非重篤で、薬疹を除き程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。薬疹（胸部、体幹及び四肢の掻痒感と湿疹）の程度は中等度で、イプラグリフロジンの投与2日目に発現し、治験薬の投与中止後、外用ステロイド及び抗ヒスタミン薬等により回復した。薬疹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[表 2.7.4-35]。

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「皮膚および皮下組織障害」（SOC）の有害事象発現率は10.2%（9/88例）であった[付録 2.7.4-11]。発現した事象（接触性皮膚炎：2例、ざ瘡、皮膚乾燥、湿疹、紅色汗疹、そう痒症、発疹、蕁麻疹及び皮脂欠乏症：各1例）は、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かった。

C Confidential

2.7.4.2.1.5.2.5　　免疫機能への影響

DPP-4はCD26と同一のタンパク質であり、活性化リンパ球に発現しているため、理論上、DPP-4阻害による免疫機能への影響の懸念がある。

本項では、免疫機能への影響として「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。

シタグリプチン追加投与試験（P842）

P842試験の「血液およびリンパ系障害」（SOC）の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった[付録 2.7.4-5]。「免疫系障害」（SOC）の有害事象発現率は、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発現はなかった[付録 2.7.4-5]。「感染症および寄生虫症」（SOC）の有害事象発現率は、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）であった[付録 2.7.4-5]。また、「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シタグリプチン追加投与群で顕著な増加はみられなかった。「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、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）であった[付録 2.7.4-5]。いずれもシタグリプチンの追加投与による発現の顕著な増加はみられなかった。また、シタグリプチン追加投与群で認められた事象（鼻咽頭炎：6例、歯周炎：2例、気管支炎、爪囲炎、口腔ヘルペス、アデノウイルス結膜炎、上気道感染、帯状疱疹、咽頭炎、歯肉炎及び胃癌：各1例）は、重篤な胃癌（[2.7.4.2.1.3.1 項] 参照）を除き、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かった。

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）の平均変動[資料5.3.5.1.1: P842]及び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）[付録 2.7.4-14]に顕著な群間差は認められなかった。

イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

P843試験の「血液およびリンパ系障害」（SOC）の有害事象発現率は、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では発現は認められなかった。「免疫系障害」（SOC）の有害事象発現率は、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で発現は認められなかった。「感染症および寄生虫症」（SOC）の有害事象発現率は、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）であった。また、「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イプラグリフロジン追加投与群で顕著な増加はみられなかった。「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）の有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった[付録 2.7.4-7]。いずれもイプラグリフロジンの追加投与による顕著な発現の増加はみられなかった。イプラグリフロジン追加投与群で認められた事象（鼻咽頭炎：10例、胃腸炎：2例、歯周炎、気管支炎、ウイルス性胃腸炎、腎盂腎炎及び肺炎：各1例）は、いずれも非重篤で、程度は軽度又は中等

C Confidential

度で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

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）の平均変動[資料5.3.5.1.2: P843]及び 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）[付録 2.7.4-15]に顕著な群間差は認められなかった。

長期併用投与試験（P849）

P849試験の「血液およびリンパ系障害」（SOC）の有害事象はなく、「免疫系障害」（SOC）の有害事象発現率は2.6%（2/77例）及び「感染症および寄生虫症」（SOC）の有害事象発現率は46.8%（36/77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5.2%（4/77例）であった[付録 2.7.4-9]。発現した事象（鼻咽頭炎：22例、インフルエンザ：5例、季節性アレルギー、結膜炎、胃腸炎、口腔ヘルペス及び歯周炎：各2例、肛門カンジダ症、気管支炎、膀胱炎、せつ、ヘリコバクター胃潰瘍、陰部ヘルペス、歯肉炎、ヘリコバクター性胃炎、ヘリコバクター感染、麦粒腫、歯冠周囲炎、咽頭炎、副鼻腔炎、尿路感染、乳癌、口唇の良性新生物、乳頭様甲状腺癌及び脂漏性角化症：各1例）の程度は、鼻咽頭炎（非重篤、中等度）1例、インフルエンザ（非重篤、中等度）2例、胃腸炎（非重篤、中等度）1例及び乳癌（重篤、中等度）1例を除きいずれも軽度であった。乳癌を除き、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

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）の平均値に顕著な変動は認められなかった[資料5.3.5.2.1: P849]。

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「血液およびリンパ系障害」（SOC）の有害事象はなく、「免疫系障害」（SOC）の有害事象発現率は2.3%（2/88例）及び「感染症および寄生虫症」（SOC）の有害事象発現率は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1.1%（1/88例）（脈絡膜の良性新生物）であった[付録 2.7.4-11]。発現した事象（鼻咽頭炎：43例、胃腸炎、爪囲炎、足部白癬及びインフルエンザ：各2例、季節性アレルギー、金属アレルギー、気管支炎、感染性結膜炎、ウイルス性胃腸炎、帯状疱疹、上気道感染、尿道炎、創傷感染、ヘリコバクター性胃炎及び脈絡膜の良性新生物：各1例）はいずれも非重篤で、程度は創傷感染（中等度）を除きいずれも軽度であった。また、脈絡膜の良性新生物（軽度）を除き、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

血液学的検査の臨床検査値［白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、単球及びリンパ球）］の平均値に顕著な変動は認められなかった[資料5.3.5.4.1: CL-0110_sitagliptin]。

C Confidential

2.7.4.2.1.5.2.6　　急性及び慢性膵炎

DPP-4阻害薬の使用により、急性膵炎が発現する可能性が示唆されている。シタグリプチンの市販後に国内で急性膵炎の報告があり、海外の自発報告でも出血性膵炎又は壊死性膵炎も報告されている。

本項では、急性および慢性膵炎として「急性および慢性膵炎」（HLT）に該当する有害事象を評価した。

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）の有害事象の発現は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2.7　　重篤な過敏症反応

シタグリプチンの国内及び海外で市販後に、重篤なアナフィラキシー及び血管浮腫を発現した報告がある。

本項では、重篤な過敏症反応として、アナフィラキシー反応（MedDRA 標準検索式: 以下、SMQ）、血管浮腫（SMQ）、喘息／気管支痙攣（SMQ）又は重症皮膚副作用（SMQ）に該当する重篤な有害事象及び基本語（英語）に Rash、Eruption、Exanthema 又は Erythema を含む重篤な有害事象を評価した。

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の発現は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.3　　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

2.7.4.2.1.5.3.1　　尿路感染症

糖尿病患者は感染症にかかりやすいことが知られており、SGLT2阻害薬の薬理作用による尿中グルコース排泄量の増加に伴い、尿路感染症や性器感染症の発現と悪化のリスクを高めることが懸念される。

P842、P843及びP849試験では、尿路感染症として[付録 2.7.4-2]に該当する有害事象を評価した。

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」として群間差の検定の P 値及び95%信頼区間を算出した。長期併用投与試験（P849）では、基本語ごとに要約した。長期併用投与試験（CL-0110）では、尿路感染症として、治験担当医師が尿路感染症に関連すると判断した有害事象を一覧で提示した。

シタグリプチン追加投与試験（P842）

P842試験の尿路感染症の有害事象の解析を[表 2.7.4-43]に示す。

尿路感染症の有害事象は、プラセボ群の発現率2.8%（2/71例：膀胱炎及び尿路感染）に対し、シタグリプチン追加投与群で発現は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.4-43　尿路感染症の有害事象の解析（ASaT）（P842）
Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events
(Urinary Tract Infection)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs ipra 50 + placebo Estimate (95% CI)†	p-value†
Subjects in population				
ipra 50 + sita 50	70			
ipra 50 + placebo	71			
with one or more adverse events of urinary tract infection				
ipra 50 + sita 50	0	(0.0)	-2.8 (-9.7, 2.5)	0.159
ipra 50 + placebo	2	(2.8)		

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

P843試験の尿路感染症の有害事象の解析を[表 2.7.4-44]に示す。

尿路感染症の有害事象発現率は、プラセボ群1.4%（1/70例：膀胱炎）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、イプラグリフロジンの追加投与による発現の増加はみられなかった。イプラグリフロジン追加投与群で発現した事象は、非重篤で、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らず回復した。本事象は、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。

表 2.7.4-44　尿路感染症の有害事象の解析（ASaT）（P843）
Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events
(Urinary Tract Infection)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs sita 50 + placebo Estimate (95% CI)†	p-value†
Subjects in population				
sita 50 + ipra 50	73			
sita 50 + placebo	70			
with one or more adverse events of urinary tract infection				
sita 50 + ipra 50	1	(1.4)	-0.1 (-6.5, 6.1)	0.976
sita 50 + placebo	1	(1.4)		

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

C Confidential

長期併用投与試験（P849）

P849試験の尿路感染症の有害事象の要約を[表 2.7.4-45]に示す。

尿路感染症の有害事象発現率は、2.6%（2/77例：膀胱炎、尿路感染）であった。いずれも治験薬（イプラグリフロジン）との因果関係ありと判定されたが、非重篤で、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

表 2.7.4-45　尿路感染症の有害事象の要約（ASaT）（P849）
Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(Urinary Tract Infection)
(ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

	sita/ipra 50/50	
	n	(%)
Subjects in population	77	
with one or more adverse events of urinary tract infection	2	(2.6)
with no adverse events of urinary tract infection	75	(97.4)
尿路感染	2	(2.6)
膀胱炎	1	(1.3)
尿路感染	1	(1.3)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A bolded term 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]

Confidential

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）の尿路感染症関連の有害事象の一覧を[表 2.7.4-46]に示す。

尿路感染症関連の有害事象発現率は1.1%（1/88例：尿道炎）であった。本事象は、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、非重篤で、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らず回復した。

表 2.7.4-46　尿路感染症関連の有害事象の一覧（SAF）
（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）

症例番号（性別／年齢）	シタグリプチンの用量	イプラグリフロジンの投与期間（増量日）	MedDRA（Ver. 12.1）基本語	発現日[a] 終了日[a]	程度	重篤度	転帰	治験薬との関連性	処置
投与期間中イプラグリフロジン50 mg 投与を継続した被験者									
0110-11*（男性／48）	50 mg	Day 1～Day 364 (NA)	尿道炎	Day 176 Day 196	軽度	非重篤	回復	多分（おそらく）関連あり	薬物治療

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
NA：該当なし。20週時に増量しなかった。
[a]：治験薬の初回処方日を Day 1とした。

Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Appendix 13.2.5.1，13.2.7.1.1，13.2.7.1.3

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.7.4.2.1.5.3.2　性器感染症

糖尿病患者は感染症にかかりやすいことが知られており、SGLT2阻害薬の薬理作用による尿中グルコース排泄量の増加に伴い、尿路感染症及び性器感染症の発現と悪化のリスクを高めることが懸念される。

P842、P843及び P849試験では、性器感染症として、[付録 2.7.4-3]に該当する有害事象を評価した。

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」として群間差の P 値及び95%信頼区間を算出した。長期併用投与試験（P849）では、基本語ごとに要約した。

長期併用投与試験（CL-0110）では、治験担当医師が性器感染症に関連すると判断した有害事象を一覧で提示した。

シタグリプチン追加投与試験（P842）

P842試験の性器感染症の有害事象の解析を[表 2.7.4-47]に示す。

性器感染症の有害事象は、プラセボ群の発現率1.4%（1/71例：外陰部腟カンジダ症）に対し、シタグリプチン追加投与群では認められなかった。

C Confidential

表 2.7.4-47　性器感染症の有害事象の解析（ASaT）（P842）
Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events (Genital Infection) (ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs ipra 50 + placebo Estimate (95% CI)†	p-value†
Subjects in population				
ipra 50 + sita 50	70			
ipra 50 + placebo	71			
with one or more adverse events of genital infection				
ipra 50 + sita 50	0	(0.0)	-1.4 (-7.6, 3.9)	0.321
ipra 50 + placebo	1	(1.4)		

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

P843試験の性器感染症の有害事象の解析を[表 2.7.4-48]に示す。

性器感染症の有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.4-48　性器感染症の有害事象の解析（ASaT）（P843）
Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events (Genital Infection) (ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs sita 50 + placebo Estimate (95% CI)†	p-value†
Subjects in population				
sita 50 + ipra 50	73			
sita 50 + placebo	70			
with one or more adverse events of genital infection				
sita 50 + ipra 50	0	(0.0)	0.0 (-5.2, 5.0)	>0.999
sita 50 + placebo	0	(0.0)		

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

Confidential

長期併用投与試験（P849）

P849試験の性器感染症の有害事象の要約を[表 2.7.4-49]に示す。P849試験では、性器感染症の有害事象の発現は認められなかった。

表 2.7.4-49　性器感染症の有害事象の要約（ASaT）（P849）
Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(Genital Infection)
(ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

	sita/ipra 50/50	
	n	(%)
Subjects in population	77	
with one or more adverse events of genital infection	0	(0.0)
with no adverse events of genital infection	77	(100.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A bolded term 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]

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）では、性器感染症の有害事象の発現は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.3.3　血液量減少

SGLT2阻害薬の尿中グルコース排泄促進作用により浸透圧利尿作用が働くことで、血管内の体液量が減少するため、血液量減少に関連する有害事象（脱水、口渇、血圧低下等）が発現する可能性がある。

本項では、血液量減少として、[付録 2.7.4-4]に該当する有害事象を評価した。

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」として群間差の検定の P 値及び95%信頼区間を算出した。長期併用投与試験（P849、CL-0110）では、基本語ごとに要約した。

シタグリプチン追加投与試験（P842）

P842試験の血液量減少の有害事象の解析を[表 2.7.4-50]に示す。

血液量減少の有害事象発現率は、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）であった。シタグリプチンの追加投与による発現の増加はみられなかった。

C Confidential

表 2.7.4-50　血液量減少の有害事象の解析（ASaT）（P842）
Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events
(Hypovolaemia)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs ipra 50 + placebo Estimate (95% CI)†	 p-value†
Subjects in population				
ipra 50 + sita 50	70			
ipra 50 + placebo	71			
with one or more adverse events of hypovolemia				
ipra 50 + sita 50	1	(1.4)	-1.4 (-8.5, 5.2)	0.569
ipra 50 + placebo	2	(2.8)		

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

P843試験の血液量減少の有害事象の解析を[表 2.7.4-51]に示す。

血液量減少の有害事象発現率は、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）であった。イプラグリフロジンの追加投与による発現の増加はみられなかった。イプラグリフロジン追加投与群で発現した事象は、いずれも非重篤で、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

表 2.7.4-51　血液量減少の有害事象の解析（ASaT）（P843）
Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events
(Hypovolaemia)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs sita 50 + placebo Estimate (95% CI)†	 p-value†
Subjects in population				
sita 50 + ipra 50	73			
sita 50 + placebo	70			
with one or more adverse events of hypovolemia				
sita 50 + ipra 50	3	(4.1)	1.3 (-6.3, 9.0)	0.685
sita 50 + placebo	2	(2.9)		

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

C Confidential

長期併用投与試験（P849）

P849試験の血液量減少関連の有害事象の要約を[表 2.7.4-52]に示す。

血液量減少関連の有害事象発現率は、10.4%（8/77例）（いずれも口渇）であった。いずれも非重篤で、程度は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

表 2.7.4-52　血液量減少の有害事象の要約（ASaT）（P849）
Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(Hypovolaemia)
(ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

	sita/ipra 50/50	
	n	(%)
Subjects in population	77	
with one or more adverse events of hypovolaemia	8	(10.4)
with no adverse events of hypovolaemia	69	(89.6)
血液量減少症	8	(10.4)
口渇	8	(10.4)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A bolded term 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]

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）の血液量減少の有害事象の要約を[表 2.7.4-53]に示す。

血液量減少の有害事象発現率は6.8%（6/88例）であり、内訳は口渇4.5%（4/88例）、脱水1.1%（1/88例）及び浮動性めまい1.1%（1/88例）であった。いずれも非重篤で、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

表 2.7.4-53　血液量減少の有害事象の要約（SAF）
（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）

	(N=88)
Incidence	6(6.8%)
口渇	4(4.5%)
脱水	1(1.1%)
浮動性めまい	1(1.1%)

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

Confidential

2.7.4.2.1.5.3.4　　多尿・頻尿

SGLT2阻害薬による尿中グルコース排泄量の増加により尿浸透圧が上昇し、浸透圧利尿によって尿量増加に関連する有害事象（多尿、頻尿、夜間頻尿等）が発現する可能性がある。

本項では、多尿・頻尿として、多尿、頻尿、夜間頻尿及び尿量増加の有害事象を評価した。

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」として群間差のP値及び95%信頼区間を算出した。長期併用投与試験（P849、CL-0110）では、基本語ごとに要約した。

シタグリプチン追加投与試験（P842）

P842試験の多尿・頻尿の有害事象の解析を[表 2.7.4-54]に示す。

多尿・頻尿の有害事象は、プラセボ群の発現率1.4%（1/71例：頻尿）に対し、シタグリプチン追加投与群では認められなかった。シタグリプチンの追加投与による発現の増加はみられなかった。

表 2.7.4-54　多尿・頻尿の有害事象の解析（ASaT）（P842）
Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events
(Polyuria and Pollakiuria)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs ipra 50 + placebo Estimate (95% CI)†	 p-value†
Subjects in population				
ipra 50 + sita 50	70			
ipra 50 + placebo	71			
with one or more adverse events of polyuria and pollakiuria				
ipra 50 + sita 50	0	(0.0)	-1.4 (-7.6, 3.9)	0.321
ipra 50 + placebo	1	(1.4)		

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

C Confidential

イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

P843試験の多尿・頻尿の有害事象の解析を[表 2.7.4-55]に示す。

多尿・頻尿の有害事象は、プラセボ群では発現しなかったが、イプラグリフロジン追加投与群での発現率は2.7%（2/73例：いずれも頻尿）であった。このうち1例の程度は中等度で治験薬を投与中止し、1例の程度は軽度で治験薬の投与中止に至らず、いずれも非重篤で回復した。

表 2.7.4-55　多尿・頻尿の有害事象の解析（ASaT）（P843）
Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events
(Polyuria and Pollakiuria)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs sita 50 + placebo Estimate (95% CI)†	 p-value†
Subjects in population				
sita 50 + ipra 50 sita 50 + placebo	73 70			
with one or more adverse events of polyuria and pollakiuria				
sita 50 + ipra 50 sita 50 + placebo	2 0	(2.7) (0.0)	2.7 (-2.6, 9.5)	0.165

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

Confidential

長期併用投与試験（P849）

P849試験の多尿・頻尿の有害事象の要約を[表 2.7.4-56]に示す。

多尿・頻尿の有害事象発現率は、頻尿が14.3%（11/77例）及び夜間頻尿が1.3%（1/77例）であった。いずれも非重篤で、程度は軽度又は中等度で、中等度の2例（頻尿、夜間頻尿：各1例）を除き、治験薬の投与中止に至らなかった。中等度の2例の有害事象（頻尿、夜間頻尿：各1例）は治験薬の投与中止後に回復した。

表 2.7.4-56　多尿・頻尿の有害事象の要約（ASaT）（P849）
Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(Polyuria and Pollakiuria)
(ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

	sita/ipra 50/50	
	n	(%)
Subjects in population	77	
with one or more adverse events of polyuria and pollakiuria	12	(15.6)
with no adverse events of polyuria and pollakiuria	65	(84.4)
多尿及び頻尿	12	(15.6)
夜間頻尿	1	(1.3)
頻尿	11	(14.3)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A bolded term 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]

C Confidential

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）の多尿・頻尿の有害事象の要約を[表 2.7.4-57]に示す。

多尿・頻尿の有害事象発現率は、頻尿15.9%（14/88例）及び多尿2.3%（2/88例）であった。いずれも非重篤で、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

表 2.7.4-57　多尿・頻尿の有害事象の要約（SAF）
（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）

	(N=88)
Incidence	15(17.0%)
頻尿	14(15.9%)
多尿	2(2.3%)

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

2.7.4.2.1.5.3.5　ケトアシドーシス

SGLT2阻害薬の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。

本項では、ケトアシドーシスとして、ケトアシドーシス及びケトン体増加の有害事象を評価した。

P842、P843及び P849試験では、シタグリプチン／イプラグリフロジン併用群でケトアシドーシス及びケトン体増加の有害事象は認められなかった[付録 2.7.4-5] [付録 2.7.4-7] [付録 2.7.4-9]。

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の発現は認められなかったが、尿中ケトン体陽性が2.3%（2/88例）に認められた[付録 2.7.4-11]。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例の叙述は各治験総括報告書に示す[資料5.3.5.1.1: P842] [資料5.3.5.1.2: P843] [資料5.3.5.2.1: P849] [資料5.3.5.2.2: CL-0110]。

Confidential

2.7.4.3　　臨床検査値の評価

P842、P843、P849及び CL-0110試験で測定した臨床検査項目について、ベースラインからの平均変化量を算出した。

P842、P843及び 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、尿素窒素、eGFR、総ビリルビン、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、尿酸、血清電解質（Na、K、Ca、Mg 及び P）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。本項では、プラセボ対照比較試験（P842、P843）での PDLC の評価結果について述べる。

本項では、群間差の95%信頼区間を詳細な検討を要する差を特定する手段とするが、特定された群間差が必ずしも治験薬投与との関連を意味するものではない。

2.7.4.3.1　　シタグリプチン追加投与試験（P842）

すべての臨床検査項目の平均変化量を[資料5.3.5.1.1: P842]に示す。いずれの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。

臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合を[付録 2.7.4-14]に示す。いずれかの投与群で4例以上に該当した PDLC のうち、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（群間差の95%信頼区間の下限が0を超えた）項目は、尿素窒素の増加（治療期中の最後の値が50%以上かつ基準値上限を超える）のみであった。PDLC に該当した尿素窒素の増加は、プラセボ群ではなかったのに対し、シタグリプチン追加投与群では5.7%（4/70例）にみられたが、これらの被験者で、脱水や腎機能に関連する有害事象は認められなかった。

なお、シタグリプチン追加投与群で、これらの臨床検査値に関連する有害事象は認められなかった。

C Confidential

2.7.4.3.2　　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

すべての臨床検査項目の平均変化量を[資料5.3.5.1.2: P843]に示す。血液量及び電解質に関連する主な臨床検査項目［ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、尿素窒素及び血清電解質（Na、K、Cl、Ca、Mg 及び P)］のうち、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、尿素窒素及び血清電解質（Mg 及び P）でわずかに上昇する傾向が認められたものの、いずれの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。

臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合を[付録 2.7.4-15]に示す。

いずれかの投与群で4例以上に該当した PDLC のうち、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かった（群間差の95%信頼区間の下限が0を超えた）項目はなかった。

なお、イプラグリフロジン追加投与群で、これらの臨床検査値に関連する有害事象として、白血球数減少が1例に認められたが、非重篤で、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らず回復した。本事象は、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。

2.7.4.3.3　　長期併用投与試験（P849）

すべての臨床検査項目の平均変化量を[資料5.3.5.2.1: P849]に示す。血液量及び電解質に関連する主な臨床検査項目［ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、尿素窒素及び血清電解質（Na、K、Cl、Ca、Mg 及び P)］のうち、ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、尿素窒素及び一部の血清電解質（Mg 及び P）でわずかに上昇する傾向が認められたが、いずれの項目でも平均変化量は小さかった。

なお、これらの臨床検査値に関連する有害事象として、血中トリグリセリド増加が1例に認められた。本事象は治験薬投与終了時の検査で認められ、非重篤で、程度は軽度で、7日後の再検査で回復が認められた。

2.7.4.3.4　　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）

すべての臨床検査項目の平均変化量を[資料5.3.5.4.1: CL-0110_sitagliptin]に示す。体液量及び電解質に関連する主な臨床検査項目［ヘマトクリット、尿素窒素、血清電解質（Na、K、Cl、Ca、Mg 及び P)、尿中電解質（Na、K、Cl、Ca、Mg 及び P)］のうち、ヘマトクリット、尿素窒素、血清電解質（Mg 及び P)、尿中電解質（Ca、Mg 及び P）でわずかに上昇する傾向が認められたが、いずれの項目でも平均変化量は小さかった。

なお、これらの臨床検査値に関連する有害事象として、ALT 増加、AST 増加、尿中 β_2ミクログロブリン増加及び尿中ケトン体陽性が2.3%（2/88例）に、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中マグネシウム増加、血中副甲状腺ホルモン増加、尿中白血球陽性、尿中アルブミン／クレアチニン比増加及び肝酵素上昇が1.1%（1/88例）に認められた。いずれも非重篤で、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く、ALT 増加、AST 増加、血中副甲状腺ホルモン増加の各1例を除き、回復した。

C Confidential

2.7.4.4　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

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。安全性評価に加え、P843、P849及び CL-0110試験では、体重変化量を有効性評価項目として設定した。

2.7.4.4.1　バイタルサイン及び体重

2.7.4.4.1.1　シタグリプチン追加投与試験（P842）

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体重について、治療期24週時までの各時点の平均変化量を[付録 2.7.4-16]、[付録 2.7.4-17]、[付録 2.7.4-18]及び[付録 2.7.4-19]に示す。いずれの投与群でも臨床的に意味のある変動はみられなかった。

なお、シタグリプチン追加投与群でのバイタルサインに関連する有害事象の発現は認められなかった。

2.7.4.4.1.2　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体重について、治療期24週時までの各時点の平均変化量を [付録 2.7.4-20]、[付録 2.7.4-21]、[付録 2.7.4-22]及び[付録 2.7.4-23]に示す。

収縮期血圧及び拡張期血圧は、プラセボ群と比較し、イプラグリフロジン追加投与群でやや低下した。体重は、プラセボ群と比較し、イプラグリフロジン追加投与群で低下した。いずれの投与群でも脈拍数に臨床的に意味のある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のバイタルサインに関連する有害事象として、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、いずれも非重篤で、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らず回復した。このうち、血圧低下及び体重減少の各1例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。

2.7.4.4.1.3　長期併用投与試験（P849）

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体重について、治療期52週時までの各時点の平均変化量を[付録 2.7.4-24]、[付録 2.7.4-25]、[付録 2.7.4-26]及び[付録 2.7.4-27]に示す。

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。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。

なお、バイタルサインに関連する有害事象として、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、いずれも非重篤で、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。高血圧は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が、体重減少は治験薬との因果関係あり（イプラグリフロジン）と判定された。

C Confidential

2.7.4.4.1.4　　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）

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体重について平均変化量を[付録 2.7.4-28]、[付録 2.7.4-29]、[付録 2.7.4-30]及び[付録 2.7.4-31]に示す。収縮期血圧及び拡張期血圧では治療期20週時までにベースラインからわずかに低下した。体重の平均値は治療期24週時まで徐々に減少し、その後一定に推移した。

なお、バイタルサインに関連する有害事象としては、体重減少が3.4%（3/88例）に認められたが、いずれも非重篤で、程度は軽度であり、1例は治験薬の投与中止に至ったが、2例は投与中止に至らなかった。

Confidential

2.7.4.4.2　心電図検査項目

2.7.4.4.2.1　シタグリプチン追加投与試験（P842）

すべての心電図検査項目の治療期24週時までの平均変化量を[資料5.3.5.1.1: P842]に示す。治療期24週時までの QTc 間隔（Bazett 法）の平均変化量を[付録 2.7.4-32]に示す。いずれの投与群でも臨床的に意味のある変動はみられなかった。

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。

2.7.4.4.2.2　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

すべての心電図検査項目の治療期24週時までの平均変化量を[資料5.3.5.1.2: P843]に示す。治療期24週時までの QTc 間隔（Bazett 法）の平均変化量を[付録 2.7.4-33]に示す。いずれの投与群でも臨床的に意味のある変動はみられなかった。

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。

2.7.4.4.2.3　長期併用投与試験（P849）

すべての心電図検査項目の治療期52週時までの平均変化量を[資料5.3.5.2.1: P849]に示す。治療期52週時までの QTc 間隔（Bazett 法）の平均変化量を[付録 2.7.4-34]に示す。いずれの項目でも意味のある変動はみられなかった。

心電図に関連する有害事象として、心房細動及び上室性期外収縮が各1.3%（1/77例）が認められたが、いずれも非重篤で、程度は軽度で治験薬の投与中止に至らず、心房細動は未回復であったが上室性期外収縮は回復し、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。

2.7.4.4.2.4　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）

すべての心電図検査項目の異常所見のシフトテーブルを[資料5.3.5.4.1: CL-0110_sitagliptin]に示す。CL-0110試験では QTc 間隔を含む各項目の平均変化量を評価しなかった。

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、非重篤で、程度は軽度であり、治験担当医師により治験薬（イプラグリフロジン）との因果関係はなし（否定できる）と判定された。

Confidential

2.7.4.5　　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　　内因性要因

本項では、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）、BMI（25未満、25以上）、腎機能［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。

プラセボ対照試験（P842、P843）では各部分集団における有害事象発現率をプラセボ群と比較し、長期併用投与試験（P849、CL-0110）では有害事象発現率を部分集団間で比較した。なお、部分集団解析は例数が限られているため、結果の解釈には注意が必要である。

Confidential

2.7.4.5.1.1　　シタグリプチン追加投与試験（P842）

内因性要因別の有害事象発現率を[表 2.7.4-58]に示す。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の発現率が高い（95%信頼区間の下限が0を超える）部分集団はなかった。高血圧を合併しない被験者の部分集団での有害事象発現率は、プラセボ群で74.4%（29/39例）と比較して、シタグリプチン追加投与群で50.0%（16/32例）で95%信頼区間の上限が0を下回った。虚血性心疾患を合併した被験者は少なかったため、有害事象発現率の比較評価はできなかった。

表 2.7.4-58　内因性要因別の有害事象発現率（ASaT）（P842）
Subjects with Adverse Events by Intrinsic Factor (P842)
(ASaT)

	ipra 50 + sita 50			ipra 50 + placebo			Difference in % vs. ipra 50 + placebo
	N	n	(%)	N	n	(%)	Estimate (95% CI)‡
With one or more adverse events	70	38	(54.3)	71	45	(63.4)	-9.1 (-24.9, 7.2)
Age (Years)							
< 65	47	22	(46.8)	60	38	(63.3)	-16.5 (-34.5, 2.5)
>= 65	23	16	(69.6)	11	7	(63.6)	5.9 (-25.3, 39.8)
Gender							
Male	54	27	(50.0)	45	29	(64.4)	-14.4 (-32.9, 5.3)
Female	16	11	(68.8)	26	16	(61.5)	7.2 (-23.1, 34.4)
BMI (kg/m^2)							
< 25	22	13	(59.1)	28	16	(57.1)	1.9 (-25.3, 28.4)
>= 25	48	25	(52.1)	43	29	(67.4)	-15.4 (-34.4, 5.0)
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)							
>= 90	31	15	(48.4)	41	29	(70.7)	-22.3 (-43.5, 0.6)
60 to < 90	39	23	(59.0)	30	16	(53.3)	5.6 (-17.6, 28.6)
< 60	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	--
Hypertension							
Yes	38	22	(57.9)	32	16	(50.0)	7.9 (-15.4, 30.5)
No	32	16	(50.0)	39	29	(74.4)	-24.4 (-45.1, -1.7)
Dyslipidemia							
Yes	51	28	(54.9)	60	36	(60.0)	-5.1 (-23.2, 13.2)
No	19	10	(52.6)	11	9	(81.8)	-29.2 (-56.6, 7.6)
Ischemic cardiac disease †							
Yes	2	2	(100.0)	0	0	(0.0)	--
No	68	36	(52.9)	71	45	(63.4)	-10.4 (-26.4, 6.0)

N = number of subjects in population within the applicable level of classification variable
n (%) = number (%) of subjects with adverse events within the applicable level of classification variable
† angina pectoris and myocardial infarction
‡ Based on Miettinen & Nurminen method.
MedDRA Version 19.1.

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

C Confidential

2.7.4.5.1.2　　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

内因性要因別の有害事象発現率を[表 2.7.4-59]に示す。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有害事象発現率が高い（95%信頼区間の下限が0を超える）部分集団はなかった。65歳未満及び eGFR が60 mL/min/1.73m^{2}以上90 mL/min/1.73m^{2}未満の部分集団では、有害事象発現率が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低かった。

表 2.7.4-59　内因性要因別の有害事象発現率（ASaT）（P843）
Subjects with Adverse Events by Intrinsic Factor (P843)
(ASaT)

	sita 50 + ipra 50			sita 50 + placebo			Difference in % vs. sita 50 + placebo
	N	n	(%)	N	n	(%)	Estimate (95% CI)‡
With one or more adverse events	73	37	(50.7)	70	46	(65.7)	-15.0 (-30.5, 1.2)
Age (Years)							
< 65	44	18	(40.9)	39	27	(69.2)	-28.3 (-47.3, -6.8)
>= 65	29	19	(65.5)	31	19	(61.3)	4.2 (-20.1, 27.9)
Gender							
Male	54	25	(46.3)	53	34	(64.2)	-17.9 (-35.6, 1.1)
Female	19	12	(63.2)	17	12	(70.6)	-7.4 (-36.7, 23.6)
BMI (kg/m^2)							
< 25	34	17	(50.0)	29	18	(62.1)	-12.1 (-35.2, 12.6)
>= 25	39	20	(51.3)	41	28	(68.3)	-17.0 (-37.2, 4.6)
eGFR (mL/min/1.73m^2)							
>= 90	20	9	(45.0)	17	8	(47.1)	-2.1 (-33.0, 29.1)
60 to < 90	51	27	(52.9)	53	38	(71.7)	-18.8 (-36.3, -0.1)
< 60	2	1	(50.0)	0	0	(0.0)	--
Hypertension							
Yes	43	22	(51.2)	40	27	(67.5)	-16.3 (-36.2, 5.0)
No	30	15	(50.0)	30	19	(63.3)	-13.3 (-36.9, 11.8)
Dyslipidemia							
Yes	54	29	(53.7)	50	33	(66.0)	-12.3 (-30.3, 6.7)
No	19	8	(42.1)	20	13	(65.0)	-22.9 (-50.4, 8.7)
Ischemic cardiac disease †							
Yes	4	2	(50.0)	3	2	(66.7)	-16.7 (-71.5, 52.4)
No	69	35	(50.7)	67	44	(65.7)	-14.9 (-30.8, 1.7)

N = number of subjects in population within the applicable level of classification variable
n (%) = number (%) of subjects with adverse events within the applicable level of classification variable
† angina pectoris and myocardial infarction
‡ Based on Miettinen & Nurminen method.
MedDRA Version 19.1.

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

Confidential

2.7.4.5.1.3　　長期併用投与試験（P849）

内因性要因別の有害事象発現率を[表 2.7.4-60]に示す。

有害事象発現率について、年齢（65歳未満、65歳以上）の部分集団間で顕著な違いはなかった。BMI が低い部分集団（25 kg/m^{2}未満）の有害事象発現率88.2%（30/34例）は BMI が高い（25 kg/m^{2}以上）部分集団69.8%（30/43例）と比較してやや高かった。eGFR については、60 mL/min/1.73 m^{2}未満の部分集団は対象となる例数が1例であったため比較は難しいが、60 mL/min/1.73 m^{2}以上90 mL/min/1.73 m^{2}未満の部分集団での有害事象発現率76.6%（36/47例）と90 mL/min/1.73 m^{2}以上の部分集団79.3%（23/29例）との間に顕著な違いはなかった。

合併症の有無別の部分集団については、いずれの分類でも合併症ありの部分集団での有害事象発現率は合併症なしの部分集団と比較して高くなることはなかった。

表 2.7.4-60　内因性要因別の有害事象発現率（ASaT）（P849）
Subjects with Adverse Events by Intrinsic Factor (P849)
(ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

	sita/ipra 50/50		
	N	n	(%)
With one or more adverse events	77	60	(77.9)
Age (Years)			
< 65	49	38	(77.6)
>= 65	28	22	(78.6)
Gender			
Male	50	37	(74.0)
Female	27	23	(85.2)
BMI (kg/m^2)			
< 25	34	30	(88.2)
>= 25	43	30	(69.8)
eGFR (mL/min/1.73m^2)			
>= 90	29	23	(79.3)
60 to < 90	47	36	(76.6)
< 60	1	1	(100.0)
Hypertension			
Yes	37	28	(75.7)
No	40	32	(80.0)
Dyslipidemia			
Yes	57	43	(75.4)
No	20	17	(85.0)
Ischemic cardiac disease †			
Yes	2	2	(100.0)
No	75	58	(77.3)

N = number of subjects in population within the applicable level of classification variable
n (%) = number (%) of subjects with adverse events within the applicable level of classification variable
† angina pectoris and myocardial infarction
MedDRA Version 19.1.

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

C Confidential

2.7.4.5.1.4　　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）

内因性要因別の有害事象発現率を[表 2.7.4-61]に示す。

有害事象発現率について、年齢（65歳未満、65歳以上）、性別（男性、女性）及び BMI（25 kg/m^{2}未満、25 kg/m^{2}以上）の部分集団間で顕著な違いはなかった。eGFR については、60 mL/min/1.73m^{2}未満の部分集団は対象となる例数が2例と少数であったため比較は難しいが、60 mL/min/1.73m^{2}以上90 mL/min/1.73m^{2}未満の部分集団での有害事象発現率82.0%（41/50例）と90 mL/min/1.73m^{2}以上の部分集団88.9%（32/36例）との間に顕著な違いはなかった。

合併症の有無別の部分集団については、虚血性心疾患（狭心症及び心筋梗塞）ありの被験者が3例と少数であったため、比較は難しいが、いずれの分類でも合併症ありの部分集団と合併症なしの部分集団との間に有害事象発現率の顕著な違いはなかった。

表 2.7.4-61　内因性要因別の有害事象発現率（SAF）
（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）

	(N=88)	
	Incidence	95%CI
Age		
< 65 years	55/63(87.3%)	(76.5 , 94.4)
65 years <=	20/25(80.0%)	(59.3 , 93.2)
Sex		
Male	45/54(83.3%)	(70.7 , 92.1)
Female	30/34(88.2%)	(72.5 , 96.7)
BMI [Visit 1]		
< 25 kg/m^2	42/50(84.0%)	(70.9 , 92.8)
25 kg/m^2 <=	33/38(86.8%)	(71.9 , 95.6)
Baseline value in eGFR		
<60 mL/min/1.73m^2	2/2(100.0%)	-
60 to <90 mL/min/1.73m^2	41/50(82.0%)	(68.6 , 91.4)
>=90 mL/min/1.73m^2	32/36(88.9%)	(73.9 , 96.9)
Concomitant Disease of Dyslipidemia		
No	25/30(83.3%)	(65.3 , 94.4)
Yes	50/58(86.2%)	(74.6 , 93.9)
Concomitant Disease of Hypertension		
No	39/46(84.8%)	(71.1 , 93.7)
Yes	36/42(85.7%)	(71.5 , 94.6)
Concomitant Disease of Ischemic cardiac disease		
No	72/85(84.7%)	(75.3 , 91.6)
Yes	3/3(100.0%)	(29.2 , 100.0)

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

Confidential

2.7.4.5.2　　外因性要因

本項では、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の有害事象発現率を評価した。

プラセボ対照試験（P842、P843）では各部分集団における有害事象発現率をプラセボ群と比較し、長期併用投与試験（P849、CL-0110）では有害事象発現率を部分集団間で比較した。なお、部分集団解析は例数が限られているため、結果の解釈には注意が必要である。

2.7.4.5.2.1　　シタグリプチン追加投与試験（P842）

利尿薬併用の有無別の有害事象発現率を[表 2.7.4-62]に示す。利尿薬を併用した被験者は各群1例であったため、有害事象発現率の意味のある比較はできなかった。

表 2.7.4-62　利尿薬併用の有無別の有害事象発現率（ASaT）（P842）
Subjects with Adverse Events by Use of Diuretics (P842)
(ASaT)

	ipra 50 + sita 50			ipra 50 + placebo			Difference in % vs. ipra 50 + placebo
	N	n	(%)	N	n	(%)	Estimate (95% CI)‡
With one or more adverse events	70	38	(54.3)	71	45	(63.4)	-9.1 (-24.9, 7.2)
Use of diuretics							
Yes	1	0	(0.0)	1	1	(100.0)	-100.0 (-100.0, 58.7)
No	69	38	(55.1)	70	44	(62.9)	-7.8 (-23.8, 8.6)

N = number of subjects in population within the applicable level of classification variable
n (%) = number (%) of subjects with adverse events within the applicable level of classification variable
‡ Based on Miettinen & Nurminen method.

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

Confidential

2.7.4.5.2.2　　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）

利尿薬併用の有無別の有害事象発現率を[表 2.7.4-63]に示す。利尿薬を併用した被験者は少数であったため、比較に限界があるものの、利尿薬併用ありの集団での顕著な有害事象の発現増加は示唆されなかった。

表 2.7.4-63　利尿薬併用の有無別の有害事象発現率（ASaT）（P843）
Subjects with Adverse Events by Use of Diuretics (P843)
(ASaT)

	sita 50 + ipra 50			sita 50 + placebo			Difference in % vs. sita 50 + placebo
	N	n	(%)	N	n	(%)	Estimate (95% CI)‡
With one or more adverse events	73	37	(50.7)	70	46	(65.7)	-15.0 (-30.5, 1.2)
Use of diuretics							
Yes	2	0	(0.0)	4	2	(50.0)	-50.0 (-86.6, 37.1)
No	71	37	(52.1)	66	44	(66.7)	-14.6 (-30.3, 2.0)

N = number of subjects in population within the applicable level of classification variable
n (%) = number (%) of subjects with adverse events within the applicable level of classification variable
‡ Based on Miettinen & Nurminen method.

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

2.7.4.5.2.3　　長期併用投与試験（P849）

利尿薬併用の有無別の有害事象発現率を[表 2.7.4-64]に示す。利尿薬を併用した被験者が4例と少数であったため、比較に限界があるものの、利尿薬併用ありの集団での顕著な有害事象の発現増加は示唆されなかった。

表 2.7.4-64　利尿薬併用の有無別の有害事象発現率（ASaT）（P849）
Subjects with Adverse Events by Use of Diuretics (P849)
(ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

	sita/ipra 50/50		
	N	n	(%)
With one or more adverse events	77	60	(77.9)
Use of diuretics			
Yes	4	3	(75.0)
No	73	57	(78.1)

N = number of subjects in population within the applicable level of classification variable
n (%) = number (%) of subjects with adverse events within the applicable level of classification variable

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

C Confidential

2.7.4.5.2.4　　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）

利尿薬併用の有無別の有害事象発現率を[表 2.7.4-65]に示す。利尿薬を併用した被験者が4例と少数であったため、比較に限界があるものの、利尿薬併用ありの集団での顕著な有害事象の発現増加は示唆されなかった。

表 2.7.4-65　利尿薬併用の有無別の有害事象発現率（SAF）
（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）

Variable	Use of Diuretics	Incidence	95%CI
Incidence of TEAEs	No	71/84(84.5%)	(75.0 , 91.5)
	Yes	4/4(100.0%)	(39.8 , 100.0)
Incidence of Drug Related TEAEs	No	35/84(41.7%)	(31.0 , 52.9)
	Yes	3/4(75.0%)	(19.4 , 99.4)

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

2.7.4.5.3　　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。各単剤の添付文書によると、シタグリプチン及びイプラグリフロジン単剤では臨床的に意味のある薬物相互作用を起こす、あるいは他剤による薬物相互作用の影響を受ける可能性は低いと考えられる。

2.7.4.5.4　　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。妊娠及び授乳時の併用投与に関する十分なデータは得られていないため、各単剤と同様に、本配合剤も妊婦及び授乳中の女性への使用は推奨されない。

C Confidential

2.7.4.5.5　　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試験のシタグリプチン／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]。

2.7.4.5.6　　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。

2.7.4.5.7　　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。

2.7.4.5.8　　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。

Confidential

2.7.4.6　　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。

なお、本配合剤の有効成分であるシタグリプチン及びイプラグリフロジンの市販後の使用経験は、以下のとおりである。有効成分製剤の定期的安全性最新情報（Periodic Safety Update Report: 以下、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。

2.7.4.6.1　　シタグリプチンの市販後の使用経験

シタグリプチンには12.5 mg 錠、25 mg 錠、50 mg 錠及び100 mg 錠があり、2006年8月4日にメキシコで初めて承認されてから、2017年12月現在で132ヵ国において市販（販売）許可・承認されている。シタグリプチンの PSUR（調査単位期間 : 2014年8月4日～2017年8月3日）[資料5.3.6.1: PSUR]によると、患者1人当たり1年間に365錠が投与されたと仮定した場合、シタグリプチンの市販開始から2017年8月3日までの世界における推定患者数は約4,757万人・年であった。

PSUR の調査単位期間中に規制当局又は企業により、シタグリプチンの安全性の理由による販売承認の取り消し等の措置は行われなかった。シタグリプチンの企業中核データシート（Core Company Data Sheet: 以下、CCDS）は2015年10月改訂で、The Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin（以下、TECOS）の試験結果から、PRECAUTIONS の pancreatitis（膵炎）に関する記載が整備され、SIDE EFFECTS の pancreatitis（膵炎）の項に TECOS の試験結果が追記された。CCDS は2016年3月改訂で、SIDE EFFECT の Postmarketing Experiences の項に pemphigoid（類天疱瘡）が追記されたが、2016年12月改訂で記載用語が基本語（PT）から下位語（LLT）へ変更されて bullous pemphigoid（水疱性類天疱瘡）に修正され、PRECAUTIONS にも追記された。また、CCDS は2017年5月改訂で、腎機能障害の記載整備及び重症度の定義に関連する変更が行われた。なお、国内でも「類天疱瘡」の副作用の報告が集積していたことから、2016年4月にシタグリプチンの添付文書の「重大な副作用」の項に「類天疱瘡」を追記した。

PSUR の調査単位期間中、2015年10月に TECOS の試験結果に基づき、acute pancreatic（急性膵炎）がコア・リスクマネジメントプラン（Core Risk Management Plan: 以下、cRMP）の重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクへと変更された。また、2016年12月に bullous pemphigoid（水疱性類天疱瘡）が、cRMP の重要な特定されたリスクに追記された。なお、国内の医薬品リスク管理計画書においては、重要な特定されたリスクとして「急性膵炎」を既に記載している。医薬品リスク管理計画書の2016年7月改訂版では、「急性膵炎」等の設定理由に TECOS の試験結果を、また重要な潜在的リスクとして「類天疱瘡」を追記した。医薬品リスク管理計画書の2017年4月改訂版では、「長期使用に関する特定使用成績調査」「α-グルコシダーゼ阻害剤を併用する患者に対する特定使用成績調査」「インスリン製剤を併用する患者に対する特定使用成績調査」及び「（製造販売後臨床試験）日本人2型糖尿病患者を対象としたシタグリプチン及びグリベンクラミドの短期投与が血糖日内変動に及ぼす影響を持続血糖モニター器にて検討するランダム化非盲検比較試験」の終了に係わる変更及び記載整備等を行ったが、安全性検討事項の変更はなかった。

C Confidential

PSUR の調査単位期間中に収集された臨床試験の結果、文献や市販後の使用経験などの安全性データから、リスク・ベネフィット評価を行った結果、安全性検討事項などに新たな重大な懸念事項は認められず、特にシタグリプチンとイプラグリフロジンの併用に特化した新たな安全性上の懸念事項もなく、シタグリプチンの CCDS 及び cRMP は、シタグリプチンの安全性プロファイルを十分に示している。

Confidential

2.7.4.6.2　　イプラグリフロジンの市販後の使用経験

イプラグリフロジンには25 mg 錠及び50 mg 錠があり、2014年1月17日に日本で初めて承認され、海外では2015年1月に韓国で承認されている。

イプラグリフロジンの承認以降、規制当局又は企業により、イプラグリフロジンの安全性の理由による販売承認の取り消し等の措置は行われていない。

イプラグリフロジンの添付文書には「脱水」に関する注意が「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項に記載されていたが、集積状況を踏まえて、2015年1月改訂で「慎重投与」及び「重大な副作用」の項にも追記された。また、2015年9月改訂で、国内の市販後において腎盂腎炎があらわれた後に敗血症を発現した事例が集積したことから、「重大な副作用」の項に「敗血症」が追記されるとともに、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項の尿路感染、性器感染に関する注意が一部変更された。また、ケトアシドーシスの報告が集積したことから「重大な副作用」の項に「ケトアシドーシス」が追記されるとともに、「重要な基本的注意」の項のケトアシドーシスに関する注意が一部変更された。さらに、国内の市販後において副作用報告が集積したことから「その他の副作用」の項に「そう痒症」が追記された。なお、イプラグリフロジンの最新の添付文書は2016年6月改訂版であり、国内で市販後の副作用報告が集積したことから、「その他の副作用」の項に「眼瞼浮腫」、「悪心」、「嘔吐」、「顔面浮腫」、「脱力感」、「筋肉痛」及び「背部痛」が追記された。

イプラグリフロジンの医薬品リスク管理計画書は2015年12月改訂で、重要な特定されたリスク「尿路感染」の設定理由に、市販後における腎盂腎炎及び敗血症の発現状況が追記された。また、重要な潜在的リスク「ケトン体増加による影響」が、重要な特定されたリスク「ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響」に変更された。なお、2016年6月改訂版の医薬品リスク管理計画書では、インスリン製剤併用二重盲検並行群間比較試験の終了及びインスリン減量試験の実施に係わる変更が行われたが、安全性検討事項の変更や追加はなかった。2017年6月改訂版の医薬品リスク管理計画書では、高齢者を対象とした特定使用成績調査及び GLP-1受容体作動薬併用試験の終了並びにインスリン減量試験の開始に係わる変更や記載整備等が行われたが、安全性検討事項の変更や追加はなかった。

イプラグリフロジンの市販後の安全性データから、安全性検討事項などに新たな重大な懸念事項は認められず、特にイプラグリフロジンとシタグリプチンの併用に特化した新たな安全性上の懸念事項もなく、イプラグリフロジンの最新の添付文書及び医薬品リスク管理計画書は、イプラグリフロジンの安全性プロファイルを十分に示しているものと考える。

C Confidential

2.7.4.7　　付録

付録 2.7.4-1　副作用の併合解析（ASaT）（P842、P843、P849）

Subjects With Drug-Related adverse events
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Subjects Treated with Coadministration of Sitagliptin 50 mg and Ipragliflozin 50 mg)
(Excluding Data after Glycemic Rescue)

	Sitagliptin add-on study (P842)		Ipragliflozin add-on study (P843)		Long-term concomitant study (P849)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	70		73		77		220	
with one or more drug-related adverse events	1	(1.4)	8	(11.0)	19	(24.7)	28	(12.7)
with no drug-related adverse events	69	(98.6)	65	(89.0)	58	(75.3)	192	(87.3)
胃腸障害	0	(0.0)	2	(2.7)	4	(5.2)	6	(2.7)
便秘	0	(0.0)	2	(2.7)	4	(5.2)	6	(2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(7.8)	6	(2.7)
口渇	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(7.8)	6	(2.7)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.9)	3	(1.4)
膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.5)
陰部ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.5)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.5)
臨床検査	0	(0.0)	2	(2.7)	1	(1.3)	3	(1.4)
血圧低下	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
体重減少	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(0.9)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
脱水	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(0.9)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.5)
神経系障害	0	(0.0)	2	(2.7)	0	(0.0)	2	(0.9)

C Confidential

Subjects With Drug-Related adverse events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (ASaT) (Subjects Treated with Coadministration of Sitagliptin 50 mg and Ipragliflozin 50 mg) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

	Sitagliptin add-on study (P842)		Ipragliflozin add-on study (P843)		Long-term concomitant study (P849)		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	0	(0.0)	2	(2.7)	0	(0.0)	2	(0.9)
頚動脈狭窄	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
脳梗塞	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
頭痛	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
腎および尿路障害	0	(0.0)	2	(2.7)	12	(15.6)	14	(6.4)
夜間頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.5)
頻尿	0	(0.0)	2	(2.7)	11	(14.3)	13	(5.9)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
陰部そう痒症	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(0.9)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(0.5)
湿疹	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)

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:　[ISS: analysis-adsl] [ISS: tabulations-aeplus]

Confidential

付録 2.7.4-2　尿路感染症の有害事象に含めた基本語（P842、P843、P849）

細菌性腎盂腎炎	気腫性腎盂腎炎	膿腎症	膀胱膿瘍
細菌尿	好酸球性膀胱炎	腎膿瘍	尿路膿瘍
膀胱カンジダ症	大腸菌性腎盂腎炎	腎嚢胞感染	尿路感染
膀胱憩室炎	大腸菌性尿路感染	腎結核	細菌性尿路感染
カンジダ尿	真菌性膀胱炎	レンサ球菌性尿路感染	腸球菌性尿路感染
膀胱炎	泌尿生殖器感染	膀胱三角部炎	真菌性尿路感染
大腸菌性膀胱炎	腎感染	膀胱結核	シュードモナス性尿路感染
出血性膀胱炎	ループス膀胱炎	泌尿生殖器結核	ブドウ球菌性尿路感染
細菌性膀胱炎	膀胱マラコプラキア	尿膜管膿瘍	尿路の炎症
びらん性膀胱炎	腎周囲膿瘍	尿管膿瘍	泌尿生殖器細菌感染
間質性膀胱炎	腎盂膀胱炎	尿管炎	泌尿生殖器真菌感染
クレブシエラ膀胱炎	腎盂腎炎	尿道膿瘍	尿路性敗血症
シュードモナス菌性膀胱炎	急性腎盂腎炎	尿道よう	
潰瘍性膀胱炎	慢性腎盂腎炎	感染後尿道狭窄	
気腫性膀胱炎	真菌性腎盂腎炎	尿道炎	

MedDRA Version 19.1

付録 2.7.4-3　性器感染症の有害事象に含めた基本語（P842、P843、P849）

後天性包茎	女性生殖器結核	骨盤内感染	精索の炎症
細菌性前立腺炎	臍帯炎	骨盤内炎症性疾患	精巣膿瘍
細菌性腟症	壊疽性亀頭炎	骨盤内敗血症	泌尿生殖器結核
カンジダ性亀頭炎	性器膿瘍	陰茎膿瘍	結核性子宮内膜炎
亀頭包皮炎	性器カンジダ症	陰茎感染	卵管卵巣膿瘍
感染性亀頭包皮炎	性器感染	肝周囲炎	臍帯敗血症
バルトリン腺膿瘍	細菌性性器感染	前立腺感染	泌尿生殖器細菌感染
バルトリン腺炎	女性性器感染	前立腺膿瘍	泌尿生殖器真菌感染
カンジダ性子宮頚管炎	真菌性性器感染	前立腺炎	子宮膿瘍
男性外性器蜂巣炎	男性性器感染	大腸菌性前立腺炎	子宮感染
子宮頚管炎	生殖器の炎症	結核性前立腺炎	子宮の炎症
嚢胞性子宮頚管炎	泌尿生殖器感染	前立腺精嚢炎	腟膿瘍
レンサ球菌性子宮頚管炎	感染性陰嚢水瘤	子宮留膿症	腟蜂巣炎
子宮頚部の炎症	子宮内感染	膿精液症	腟感染
陰核膿瘍	硬化性苔癬	直腸腟中隔膿瘍	腟の炎症
ダグラス窩膿瘍	悪露感染	卵管炎	細菌性腟炎
子宮内膜炎	男性生殖器結核	結核性卵管炎	ガードネレラ菌性腟炎
細菌性子宮内膜炎	子宮筋層炎	卵管卵巣炎	外陰部膿瘍
脱落膜性子宮内膜炎	卵巣炎	陰嚢膿瘍	女性外陰部蜂巣炎
精巣上体炎	精巣炎	陰嚢感染	外陰部炎
ブラストミセス菌性精巣上体炎	卵巣膿瘍	陰嚢の炎症	外陰部腟カンジダ症
精巣上体結核	卵巣細菌感染	精嚢膿瘍	外陰腟真菌感染
びらん性亀頭炎	子宮傍組織膿瘍	精嚢感染	外陰部腟炎
大腸菌性腟炎	子宮傍組織炎	精嚢腺炎	レンサ球菌性外陰部腟炎
卵管膿瘍	骨盤膿瘍	感染性精索炎	

MedDRA Version 19.1

C Confidential

付録 2.7.4-4　血液量減少の有害事象に含めた基本語（P842、P843、P849、CL-0110）

外来血圧低下	脱水	低血圧	ショック
血圧低下	拡張期低血圧	血液量減少症	失神
拡張期血圧低下	浮動性めまい	血液量減少性ショック	口渇
起立血圧低下	体位性めまい	起立性低血圧	尿量減少
収縮期血圧低下	ヘマトクリット増加	起立不耐性	
血中ナトリウム増加	ヘモグロビン増加	起立性頻脈症候群	
血中尿素増加	高ナトリウム血症	失神寸前の状態	

MedDRA Version 19.1 for Protocols 842, 843, and 849, Version 12.1 for Protocol CL-0110.

C Confidential

付録 2.7.4-5　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 0%超）（ASaT）（P842）

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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)
眼障害	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
眼精疲労	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
糖尿病網膜症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胃腸障害	7	(10.0)	0	(0.0)	12	(16.9)	0	(0.0)	19	(13.5)	0	(0.0)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
上腹部痛	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
小腸炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胃ポリープ	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
メレナ	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
歯周病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
末梢腫脹	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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	(%)
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)
口渇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(0.7)	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)
胆管拡張	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
脂肪肝	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
アデノウイルス結膜炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
虫垂炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
気管支炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
慢性副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
細菌性結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
歯肉炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
帯状疱疹	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
口腔ヘルペス	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
爪囲炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
上気道感染	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)

Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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	(%)
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)
外陰部腟カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)
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)
節足動物咬傷	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
節足動物刺傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.2)	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)
関節脱臼	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
靭帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
四肢損傷	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
前立腺特異性抗原増加	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
尿中ケトン体陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)
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)
脱水	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
脂質異常症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
低血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)	2	(1.4)	1	(0.7)

Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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	(%)
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)
関節炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
背部痛	3	(4.3)	0	(0.0)	3	(4.2)	0	(0.0)	6	(4.3)	0	(0.0)
椎間板障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
末梢関節炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腱鞘炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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）	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
胃癌	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
脂肪腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
糖尿病性ニューロパチー	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
味覚異常	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
適応障害	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
自殺企図	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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	(%)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)
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)
乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
陰部そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
上気道の炎症	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	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)
紅斑	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
環状紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
爪甲剥離症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
爪甲脱落症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: tabulations-aeplus]

Confidential

付録 2.7.4-6　有害事象の発現率の解析（いずれかの投与群で 4 例以上発現）（ASaT）（P842）

Analysis of Subjects With Adverse Events (Incidence ≥4 Subjects in One or More Treatment Groups) (ASaT)

	ipra 50 + sita 50		ipra 50 + placebo		Difference in % vs ipra 50 + placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†
Subjects in population	70		71		
with one or more adverse events	38	(54.3)	45	(63.4)	-9.1 (-24.9, 7.2)
with no adverse events	32	(45.7)	26	(36.6)	9.1 (-7.2, 24.9)
胃腸障害	7	(10.0)	12	(16.9)	-6.9 (-18.7, 4.7)
感染症および寄生虫症	14	(20.0)	27	(38.0)	-18.0 (-32.4, -3.0)
鼻咽頭炎	6	(8.6)	18	(25.4)	-16.8 (-29.3, -4.6)
傷害、中毒および処置合併症	3	(4.3)	5	(7.0)	-2.8 (-11.8, 5.8)
筋骨格系および結合組織障害	8	(11.4)	10	(14.1)	-2.7 (-14.3, 8.9)
皮膚および皮下組織障害	7	(10.0)	1	(1.4)	8.6 (1.2, 18.1)
湿疹	4	(5.7)	0	(0.0)	5.7 (0.4, 13.8)

† Based on Miettinen & Nurminen method.

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.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

MedDRA Version 19.1.

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

Confidential

付録 2.7.4-7　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 0%超）（ASaT）（P843）

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
狭心症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
心筋症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
感音性難聴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
メニエール病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
眼障害	2	(2.7)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)
緑内障	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
網膜静脈閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
硝子体出血	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
腹部不快感	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
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)
小腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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	(%)
胃腸障害	8	(11.0)	2	(2.7)	12	(17.1)	2	(2.9)	20	(14.0)	4	(2.8)
食中毒	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
大腸ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
悪心	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
膵石灰化	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
歩行障害	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
末梢腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
肝機能異常	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
感染性腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胃腸炎	2	(2.7)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)
ウイルス性胃腸炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
麦粒腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)

Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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	(%)
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)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
肺炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腎盂腎炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
足部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
節足動物刺傷	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(5.7)	0	(0.0)	4	(2.8)	0	(0.0)
熱中症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
関節脱臼	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
四肢圧挫損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
脊椎圧迫骨折	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
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)
グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
体重減少	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
白血球数減少	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
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)
脱水	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)

Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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)
高尿酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
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)
関節痛	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
背部痛	2	(2.7)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
筋痙縮	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(2.9)	1	(1.4)	3	(2.1)	2	(1.4)
筋骨格不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
筋肉痛	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
変形性関節症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
変形性脊椎症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
顎関節症候群	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
狭窄性腱鞘炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
頚動脈狭窄	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
脳梗塞	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
糖尿病性ニューロパチー	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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	(%)
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)
頭蓋内血腫	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
精神障害	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
不眠症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
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)
生殖系および乳房障害	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
陰部そう痒症	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
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)
肺腫瘤	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
睡眠時無呼吸症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
皮膚炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
湿疹	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(4.3)	1	(1.4)	4	(2.8)	1	(0.7)

Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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	(%)
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)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
そう痒症	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
日光皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
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

付録 2.7.4-8　有害事象の発現率の解析（いずれかの投与群で 4 例以上発現）（ASaT）（P843）

Analysis of Subjects With Adverse Events (Incidence ≥4 Subjects in One or More Treatment Groups) (ASaT)

	sita 50 + ipra 50		sita 50 + placebo		Difference in % vs sita 50 + placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[†]
Subjects in population	73		70		
with one or more adverse events	37	(50.7)	46	(65.7)	-15.0 (-30.5, 1.2)
with no adverse events	36	(49.3)	24	(34.3)	15.0 (-1.2, 30.5)
胃腸障害	8	(11.0)	12	(17.1)	-6.2 (-18.2, 5.5)
便秘	2	(2.7)	4	(5.7)	-3.0 (-11.5, 4.5)
感染症および寄生虫症	15	(20.5)	20	(28.6)	-8.0 (-22.2, 6.2)
鼻咽頭炎	10	(13.7)	10	(14.3)	-0.6 (-12.5, 11.2)
傷害、中毒および処置合併症	3	(4.1)	5	(7.1)	-3.0 (-12.2, 5.3)
挫傷	0	(0.0)	4	(5.7)	-5.7 (-13.8, -0.5)
臨床検査	4	(5.5)	4	(5.7)	-0.2 (-9.1, 8.4)
筋骨格系および結合組織障害	9	(12.3)	6	(8.6)	3.8 (-6.9, 14.5)
神経系障害	4	(5.5)	3	(4.3)	1.2 (-7.1, 9.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(8.2)	3	(4.3)	3.9 (-4.8, 13.2)
皮膚および皮下組織障害	3	(4.1)	7	(10.0)	-5.9 (-15.7, 2.9)

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.

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.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

MedDRA Version 19.1.

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

Confidential

付録 2.7.4-9　有害事象及び副作用の発現率（発現率 0%超）（ASaT）（P849）

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%) - 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)
心房細動	1	(1.3)	0	(0.0)
上室性期外収縮	1	(1.3)	0	(0.0)
眼障害	7	(9.1)	0	(0.0)
眼瞼炎	1	(1.3)	0	(0.0)
糖尿病網膜症	3	(3.9)	0	(0.0)
眼乾燥	2	(2.6)	0	(0.0)
黄斑線維症	1	(1.3)	0	(0.0)
胃腸障害	18	(23.4)	4	(5.2)
腹部膨満	1	(1.3)	0	(0.0)
上腹部痛	2	(2.6)	0	(0.0)
慢性胃炎	1	(1.3)	0	(0.0)
便秘	6	(7.8)	4	(5.2)
齲歯	3	(3.9)	0	(0.0)
下痢	1	(1.3)	0	(0.0)
大腸ポリープ	2	(2.6)	0	(0.0)
悪心	1	(1.3)	0	(0.0)
耳下腺腫大	1	(1.3)	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)
胸部不快感	1	(1.3)	0	(0.0)
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)
肛門カンジダ症	1	(1.3)	0	(0.0)
気管支炎	1	(1.3)	0	(0.0)
結膜炎	2	(2.6)	0	(0.0)
膀胱炎	1	(1.3)	1	(1.3)
せつ	1	(1.3)	0	(0.0)
ヘリコバクター胃潰瘍	1	(1.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - Overall and Drug Related (P849) (ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

	sita/ipra 50/50			
	Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	36	(46.8)	3	(3.9)
胃腸炎	2	(2.6)	0	(0.0)
陰部ヘルペス	1	(1.3)	1	(1.3)
歯肉炎	1	(1.3)	0	(0.0)
ヘリコバクター性胃炎	1	(1.3)	0	(0.0)
ヘリコバクター感染	1	(1.3)	0	(0.0)
麦粒腫	1	(1.3)	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)
歯冠周囲炎	1	(1.3)	0	(0.0)
歯周炎	2	(2.6)	0	(0.0)
咽頭炎	1	(1.3)	0	(0.0)
副鼻腔炎	1	(1.3)	0	(0.0)
尿路感染	1	(1.3)	1	(1.3)
傷害、中毒および処置合併症	6	(7.8)	0	(0.0)
動物による引っかき傷	1	(1.3)	0	(0.0)
節足動物刺傷	2	(2.6)	0	(0.0)
挫傷	2	(2.6)	0	(0.0)
肉離れ	1	(1.3)	0	(0.0)
臨床検査	2	(2.6)	1	(1.3)
血中トリグリセリド増加	1	(1.3)	0	(0.0)
体重減少	1	(1.3)	1	(1.3)
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)
椎間板突出	1	(1.3)	0	(0.0)
筋痙縮	1	(1.3)	0	(0.0)
筋骨格硬直	2	(2.6)	1	(1.3)
頚部痛	2	(2.6)	0	(0.0)
変形性関節症	1	(1.3)	0	(0.0)
四肢痛	1	(1.3)	0	(0.0)
弾発指	1	(1.3)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4	(5.2)	0	(0.0)
乳癌	1	(1.3)	0	(0.0)
口唇の良性新生物	1	(1.3)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - Overall and Drug Related (P849) (ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

	sita/ipra 50/50			
	Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)
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)
乳頭様甲状腺癌	1	(1.3)	0	(0.0)
脂漏性角化症	1	(1.3)	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)
頚腕症候群	1	(1.3)	0	(0.0)
神経痛	1	(1.3)	0	(0.0)
坐骨神経痛	1	(1.3)	0	(0.0)
精神障害	4	(5.2)	0	(0.0)
抑うつ気分	1	(1.3)	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)
神経因性膀胱	1	(1.3)	0	(0.0)
夜間頻尿	1	(1.3)	1	(1.3)
頻尿	11	(14.3)	11	(14.3)
生殖系および乳房障害	1	(1.3)	0	(0.0)
子宮頚部嚢胞	1	(1.3)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(3.9)	0	(0.0)
喘息	1	(1.3)	0	(0.0)
鼻出血	1	(1.3)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	1	(1.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	8	(10.4)	1	(1.3)
皮脂欠乏症	1	(1.3)	0	(0.0)
接触皮膚炎	1	(1.3)	0	(0.0)
薬疹	1	(1.3)	1	(1.3)
湿疹	1	(1.3)	0	(0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1	(1.3)	0	(0.0)
そう痒症	1	(1.3)	0	(0.0)
蕁麻疹	2	(2.6)	0	(0.0)
血管障害	2	(2.6)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%) - Overall and Drug Related
(P849) (ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

	sita/ipra 50/50			
	Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)
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]

Confidential

付録 2.7.4-10 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)

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]

Confidential

付録 2.7.4-11 有害事象及び副作用の発現率（発現率 0%超）（SAF）
（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）

	Overall (N=88)	Drug Related† (N=88)
Incidence	75(85.2%)	38(43.2%)
心臓障害	2(2.3%)	0(0.0%)
心房細動	1(1.1%)	0(0.0%)
動悸	1(1.1%)	0(0.0%)
眼障害	10(11.4%)	0(0.0%)
眼精疲労	2(2.3%)	0(0.0%)
白内障	1(1.1%)	0(0.0%)
結膜炎	3(3.4%)	0(0.0%)
糖尿病性網膜浮腫	1(1.1%)	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%)
緑内障	1(1.1%)	0(0.0%)
飛蚊症	2(2.3%)	0(0.0%)
翼状片	1(1.1%)	0(0.0%)
胃腸障害	27(30.7%)	7(8.0%)
腹部不快感	1(1.1%)	0(0.0%)
腹部膨満	1(1.1%)	1(1.1%)
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%)
出血性腸憩室炎	1(1.1%)	0(0.0%)
消化不良	1(1.1%)	0(0.0%)
小腸炎	1(1.1%)	0(0.0%)
腸炎	1(1.1%)	0(0.0%)
胃潰瘍	1(1.1%)	0(0.0%)
胃炎	1(1.1%)	0(0.0%)
歯肉炎	2(2.3%)	0(0.0%)
イレウス	1(1.1%)	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%)
口の感覚鈍麻	1(1.1%)	0(0.0%)
全身障害および投与局所様態	11(12.5%)	5(5.7%)
胸部不快感	1(1.1%)	0(0.0%)
悪寒	1(1.1%)	0(0.0%)
疲労	1(1.1%)	0(0.0%)
空腹	2(2.3%)	2(2.3%)
倦怠感	1(1.1%)	0(0.0%)
末梢性浮腫	2(2.3%)	0(0.0%)
発熱	1(1.1%)	0(0.0%)
口渇	4(4.5%)	4(4.5%)
肝胆道系障害	4(4.5%)	2(2.3%)
肝機能異常	1(1.1%)	1(1.1%)
脂肪肝	3(3.4%)	2(2.3%)
胆嚢ポリープ	2(2.3%)	0(0.0%)
免疫系障害	2(2.3%)	0(0.0%)
季節性アレルギー	1(1.1%)	0(0.0%)
金属アレルギー	1(1.1%)	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	48(54.5%)	5(5.7%)
気管支炎	1(1.1%)	0(0.0%)

C Confidential

	Overall (N=88)	Drug Related† (N=88)
感染性結膜炎	1(1.1%)	0(0.0%)
胃腸炎	2(2.3%)	0(0.0%)
ウイルス性胃腸炎	1(1.1%)	0(0.0%)
帯状疱疹	1(1.1%)	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%)
上気道感染	1(1.1%)	0(0.0%)
尿道炎	1(1.1%)	1(1.1%)
創傷感染	1(1.1%)	0(0.0%)
ヘリコバクター性胃炎	1(1.1%)	1(1.1%)
傷害、中毒および処置合併症	15(17.0%)	0(0.0%)
動物咬傷	1(1.1%)	0(0.0%)
節足動物咬傷	1(1.1%)	0(0.0%)
凍瘡	2(2.3%)	0(0.0%)
腓骨骨折	1(1.1%)	0(0.0%)
足骨折	1(1.1%)	0(0.0%)
関節捻挫	3(3.4%)	0(0.0%)
靭帯捻挫	1(1.1%)	0(0.0%)
多発性外傷	1(1.1%)	0(0.0%)
肋骨骨折	1(1.1%)	0(0.0%)
腱断裂	1(1.1%)	0(0.0%)
脛骨骨折	1(1.1%)	0(0.0%)
擦過傷	1(1.1%)	0(0.0%)
筋挫傷	1(1.1%)	0(0.0%)
挫傷	1(1.1%)	0(0.0%)
創傷	2(2.3%)	0(0.0%)
歯牙破折	1(1.1%)	0(0.0%)
外傷性肝損傷	1(1.1%)	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%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.1%)	0(0.0%)
血中マグネシウム増加	1(1.1%)	0(0.0%)
血中副甲状腺ホルモン増加	1(1.1%)	1(1.1%)
体重減少	3(3.4%)	2(2.3%)
尿中白血球陽性	1(1.1%)	1(1.1%)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1(1.1%)	0(0.0%)
尿中ケトン体陽性	2(2.3%)	2(2.3%)
肝酵素上昇	1(1.1%)	1(1.1%)
代謝および栄養障害	3(3.4%)	2(2.3%)
脱水	1(1.1%)	0(0.0%)
低血糖症	1(1.1%)	1(1.1%)
食欲減退	1(1.1%)	1(1.1%)
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%)
関節炎	1(1.1%)	0(0.0%)
背部痛	9(10.2%)	0(0.0%)
筋膜炎	1(1.1%)	0(0.0%)
筋痙縮	1(1.1%)	0(0.0%)
筋肉痛	3(3.4%)	0(0.0%)
関節周囲炎	5(5.7%)	0(0.0%)
腱鞘炎	1(1.1%)	0(0.0%)
椎間板突出	1(1.1%)	0(0.0%)

C Confidential

	Overall (N=88)	Drug Related† (N=88)
筋骨格系胸痛	1(1.1%)	0(0.0%)
筋骨格硬直	3(3.4%)	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）	1(1.1%)	0(0.0%)
脈絡膜の良性新生物	1(1.1%)	0(0.0%)
神経系障害	11(12.5%)	3(3.4%)
頚腕症候群	1(1.1%)	0(0.0%)
糖尿病性ニューロパチー	1(1.1%)	1(1.1%)
浮動性めまい	1(1.1%)	0(0.0%)
頭痛	3(3.4%)	2(2.3%)
感覚鈍麻	3(3.4%)	0(0.0%)
坐骨神経痛	1(1.1%)	0(0.0%)
肋間神経痛	1(1.1%)	0(0.0%)
精神障害	6(6.8%)	1(1.1%)
遺糞	1(1.1%)	0(0.0%)
不眠症	3(3.4%)	0(0.0%)
不安障害	1(1.1%)	0(0.0%)
適応障害	1(1.1%)	1(1.1%)
腎および尿路障害	16(18.2%)	15(17.0%)
排尿困難	1(1.1%)	1(1.1%)
頻尿	14(15.9%)	13(14.8%)
多尿	2(2.3%)	2(2.3%)
生殖系および乳房障害	1(1.1%)	0(0.0%)
月経困難症	1(1.1%)	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(8.0%)	2(2.3%)
過換気	1(1.1%)	0(0.0%)
アレルギー性鼻炎	3(3.4%)	0(0.0%)
上気道の炎症	1(1.1%)	1(1.1%)
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%)
ざ瘡	1(1.1%)	1(1.1%)
接触性皮膚炎	2(2.3%)	0(0.0%)
皮膚乾燥	1(1.1%)	0(0.0%)
湿疹	1(1.1%)	0(0.0%)
紅色汗疹	1(1.1%)	0(0.0%)
そう痒症	1(1.1%)	0(0.0%)
発疹	1(1.1%)	1(1.1%)
蕁麻疹	1(1.1%)	1(1.1%)
皮脂欠乏症	1(1.1%)	0(0.0%)
血管障害	1(1.1%)	0(0.0%)
深部静脈血栓症	1(1.1%)	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

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象及び副作用の発現率（発現率 0%超）（SAF）
（シタグリプチン 50 mg／イプラグリフロジン 50 mg 併用集団）（CL-0110）

	Overall (N=53)	Drug Related† (N=53)
Incidence	45(84.9%)	19(35.8%)
心臓障害	1(1.9%)	0(0.0%)
心房細動	1(1.9%)	0(0.0%)
眼障害	6(11.3%)	0(0.0%)
白内障	1(1.9%)	0(0.0%)
結膜炎	3(5.7%)	0(0.0%)
糖尿病性網膜浮腫	1(1.9%)	0(0.0%)
糖尿病性網膜症	1(1.9%)	0(0.0%)
飛蚊症	2(3.8%)	0(0.0%)
翼状片	1(1.9%)	0(0.0%)
胃腸障害	16(30.2%)	3(5.7%)
腹部膨満	1(1.9%)	1(1.9%)
腹痛	2(3.8%)	1(1.9%)
便秘	2(3.8%)	1(1.9%)
齲歯	2(3.8%)	0(0.0%)
下痢	3(5.7%)	0(0.0%)
出血性腸憩室炎	1(1.9%)	0(0.0%)
小腸炎	1(1.9%)	0(0.0%)
腸炎	1(1.9%)	0(0.0%)
胃潰瘍	1(1.9%)	0(0.0%)
胃炎	1(1.9%)	0(0.0%)
歯肉炎	2(3.8%)	0(0.0%)
歯周病	1(1.9%)	0(0.0%)
歯周炎	2(3.8%)	1(1.9%)
歯痛	2(3.8%)	0(0.0%)
口の感覚鈍麻	1(1.9%)	0(0.0%)
全身障害および投与局所様態	7(13.2%)	3(5.7%)
胸部不快感	1(1.9%)	0(0.0%)
悪寒	1(1.9%)	0(0.0%)
空腹	1(1.9%)	1(1.9%)
末梢性浮腫	2(3.8%)	0(0.0%)
発熱	1(1.9%)	0(0.0%)
口渇	2(3.8%)	2(3.8%)
肝胆道系障害	2(3.8%)	1(1.9%)
脂肪肝	1(1.9%)	1(1.9%)
胆嚢ポリープ	1(1.9%)	0(0.0%)
免疫系障害	2(3.8%)	0(0.0%)
季節性アレルギー	1(1.9%)	0(0.0%)
金属アレルギー	1(1.9%)	0(0.0%)
感染症および寄生虫症	26(49.1%)	4(7.5%)
胃腸炎	1(1.9%)	0(0.0%)
ウイルス性胃腸炎	1(1.9%)	0(0.0%)
帯状疱疹	1(1.9%)	0(0.0%)
インフルエンザ	2(3.8%)	1(1.9%)
鼻咽頭炎	23(43.4%)	2(3.8%)
爪囲炎	1(1.9%)	0(0.0%)
足部白癬	1(1.9%)	0(0.0%)
上気道感染	1(1.9%)	0(0.0%)
尿道炎	1(1.9%)	1(1.9%)
ヘリコバクター性胃炎	1(1.9%)	1(1.9%)
傷害、中毒および処置合併症	7(13.2%)	0(0.0%)
凍瘡	1(1.9%)	0(0.0%)

C Confidential

	Overall (N=53)	Drug Related† (N=53)
足骨折	1(1.9%)	0(0.0%)
関節捻挫	2(3.8%)	0(0.0%)
腱断裂	1(1.9%)	0(0.0%)
創傷	1(1.9%)	0(0.0%)
歯牙破折	1(1.9%)	0(0.0%)
臨床検査	5(9.4%)	3(5.7%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.9%)	1(1.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.9%)	1(1.9%)
尿中β2ミクログロブリン増加	1(1.9%)	0(0.0%)
体重減少	2(3.8%)	1(1.9%)
尿中ケトン体陽性	1(1.9%)	1(1.9%)
代謝および栄養障害	3(5.7%)	2(3.8%)
脱水	1(1.9%)	0(0.0%)
低血糖症	1(1.9%)	1(1.9%)
食欲減退	1(1.9%)	1(1.9%)
筋骨格系および結合組織障害	12(22.6%)	0(0.0%)
関節痛	4(7.5%)	0(0.0%)
背部痛	2(3.8%)	0(0.0%)
筋痙縮	1(1.9%)	0(0.0%)
筋肉痛	3(5.7%)	0(0.0%)
関節周囲炎	1(1.9%)	0(0.0%)
椎間板突出	1(1.9%)	0(0.0%)
筋骨格系胸痛	1(1.9%)	0(0.0%)
筋骨格硬直	2(3.8%)	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）	1(1.9%)	0(0.0%)
脈絡膜の良性新生物	1(1.9%)	0(0.0%)
神経系障害	7(13.2%)	3(5.7%)
糖尿病性ニューロパチー	1(1.9%)	1(1.9%)
浮動性めまい	1(1.9%)	0(0.0%)
頭痛	2(3.8%)	2(3.8%)
感覚鈍麻	1(1.9%)	0(0.0%)
坐骨神経痛	1(1.9%)	0(0.0%)
肋間神経痛	1(1.9%)	0(0.0%)
精神障害	4(7.5%)	1(1.9%)
遺糞	1(1.9%)	0(0.0%)
不眠症	2(3.8%)	0(0.0%)
適応障害	1(1.9%)	1(1.9%)
腎および尿路障害	5(9.4%)	5(9.4%)
排尿困難	1(1.9%)	1(1.9%)
頻尿	4(7.5%)	4(7.5%)
多尿	1(1.9%)	1(1.9%)
生殖系および乳房障害	1(1.9%)	0(0.0%)
月経困難症	1(1.9%)	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(5.7%)	1(1.9%)
アレルギー性鼻炎	2(3.8%)	0(0.0%)
口腔咽頭痛	1(1.9%)	1(1.9%)
皮膚および皮下組織障害	6(11.3%)	2(3.8%)
ざ瘡	1(1.9%)	1(1.9%)
接触性皮膚炎	1(1.9%)	0(0.0%)
湿疹	1(1.9%)	0(0.0%)
紅色汗疹	1(1.9%)	0(0.0%)
発疹	1(1.9%)	1(1.9%)
蕁麻疹	1(1.9%)	1(1.9%)
皮脂欠乏症	1(1.9%)	0(0.0%)

C Confidential

	Overall (N=53)	Drug Related† (N=53)
シタグリプチン50 mg 及びイプラグリフロジン50 mg（投与終了まで増量なし）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

付録 2.7.4-13 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

付録 2.7.4-14 臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合（ASaT）（P842）
Subjects With Laboratory Findings That Met Predetermined Criteria (ASaT)

Test Name (Unit)	Criterion	ipra 50 + sita 50 n/m (%)	ipra 50 + placebo n/m (%)	Difference in % vs ipra 50 + placebo Estimate (95% CI)[†]
Chemistry				
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	At Least One Value Increase ≥ 50% and value > ULN	5/70 (7.1)	2/71 (2.8)	4.3 (-3.5 ,13.3)
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 50% and value > ULN	4/70 (5.7)	0/71 (0.0)	5.7 (0.4 ,13.8)
Alanine Aminotransferase (IU/L)	At Least One Value ≥ 3x ULN	0/70 (0.0)	1/71 (1.4)	
	At Least One Value > 5x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	At Least One Value > 10x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	At Least One Value > 20x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value ≥ 3x ULN	0/70 (0.0)	1/71 (1.4)	
	Last On-Treatment Value > 5x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 10x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 20x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	

C Confidential

Subjects With Laboratory Findings That Met Predetermined Criteria (ASaT)

Test Name (Unit)	Criterion	ipra 50 + sita 50 n/m (%)	ipra 50 + placebo n/m (%)	Difference in % vs ipra 50 + placebo Estimate (95% CI)[†]
Chemistry				
Alkaline Phosphatase (IU/L)	At Least One Value > 1.5x ULN	1/70 (1.4)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 1.5x ULN	1/70 (1.4)	0/71 (0.0)	
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	At Least One Value ≥ 3x ULN	0/70 (0.0)	1/71 (1.4)	
	At Least One Value > 5x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	At Least One Value > 10x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	At Least One Value > 20x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value ≥ 3x ULN	0/70 (0.0)	1/71 (1.4)	
	Last On-Treatment Value > 5x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 10x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 20x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	

C Confidential

Subjects With Laboratory Findings That Met Predetermined Criteria (ASaT)

Test Name (Unit)	Criterion	ipra 50 + sita 50 n/m (%)	ipra 50 + placebo n/m (%)	Difference in % vs ipra 50 + placebo Estimate (95% CI)[†]
Chemistry				
Calcium (mg/dL)	At Least One Value Increase ≥ 1.0 mg/dL and value > ULN	0/70 (0.0)	1/71 (1.4)	
	At Least One Value Decrease ≥ 1.0 mg/dL and value < LLN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 1.0 mg/dL and value > ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 1.0 mg/dL and value < LLN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
eGFR (mL/min/1.73m[2])	At Least One Value Decrease > 30%	0/70 (0.0)	1/71 (1.4)	
	At Least One Value Decrease > 50%	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Decrease > 30%	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Decrease > 50%	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
Potassium (mEq/L)	At Least One Value Decrease ≥ 1.0 mEq/L and value < LLN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	At Least One Value Increase ≥ 1.0 mEq/L and value > ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	At Least One Value > 5.4 mEq/L and value increased by 15% above baseline	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	At Least One Value ≥ 6.0 mEq/L	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 1.0 mEq/L and value < LLN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 1.0 mEq/L and value > ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 5.4 mEq/L and value increased by 15% above baseline	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value ≥ 6.0 mEq/L	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	

Confidential

Subjects With Laboratory Findings That Met Predetermined Criteria (ASaT)

Test Name (Unit)	Criterion	ipra 50 + sita 50 n/m (%)	ipra 50 + placebo n/m (%)	Difference in % vs ipra 50 + placebo Estimate (95% CI)[†]
Chemistry				
Sodium (mEq/L)	At Least One Value Decrease ≥ 10 mEq/L and value < LLN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	At Least One Value Increase ≥ 10 mEq/L and value > ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	At Least One Value > 155 mEq/L	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 10 mEq/L and value < LLN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 10 mEq/L and value > ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 155 mEq/L	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
Uric Acid (mg/dL)	At Least One Value Increase ≥ 50% and value > ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 50% and value > ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
Bilirubin (mg/dL)	At Least One Value > 2x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value >2 x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	

Confidential

Subjects With Laboratory Findings That Met Predetermined Criteria (ASaT)

Test Name (Unit)	Criterion	ipra 50 + sita 50 n/m (%)	ipra 50 + placebo n/m (%)	Difference in % vs ipra 50 + placebo Estimate (95% CI)[†]
Chemistry				
Inorganic Phosphorus (mg/dL)	At Least One Value Increase ≥ 0.5 mg/dL and value > ULN	1/70 (1.4)	4/71 (5.6)	-4.2 (-12.4 ,2.7)
	At Least One Value Decrease ≥ 0.5 mg/dL and value < LLN	1/70 (1.4)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 0.5 mg/dL and value > ULN	0/70 (0.0)	2/71 (2.8)	
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 0.5 mg/dL and value < LLN	1/70 (1.4)	0/71 (0.0)	
Magnesium (mg/dL)	At Least One Value Increase ≥ 1.0 mg/dL and value > ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	At Least One Value Decrease ≥ 1.0 mg/dL and value < LLN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 1.0 mg/dL and value > ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 1.0 mg/dL and value < LLN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
AST (IU/L) or ALT (IU/L)	At Least One Value ≥ 3x ULN	0/70 (0.0)	1/71 (1.4)	
	At Least One Value > 5x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	At Least One Value > 10x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	At Least One Value > 20x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value ≥ 3x ULN	0/70 (0.0)	1/71 (1.4)	
	Last On-Treatment Value > 5x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 10x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 20x ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	

C Confidential

Subjects With Laboratory Findings That Met Predetermined Criteria (ASaT)

Test Name (Unit)	Criterion	ipra 50 + sita 50 n/m (%)	ipra 50 + placebo n/m (%)	Difference in % vs ipra 50 + placebo Estimate (95% CI)[†]
Chemistry				
AST (IU/L) or ALT (IU/L)+ Total Bilirubin (mg/dL)	At Least One Value ALT ≥ 3× ULN or AST ≥ 3× ULN with concurrent Bilirubin > 2× ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value ALT ≥ 3× ULN or AST ≥ 3× ULN with concurrent Bilirubin > 2× ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
Hematology				
Leukocytes (/microL)	At Least One Value Decrease ≥ 50% and value < LLN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	At Least One Value Increase ≥ 20% and value > ULN	3/70 (4.3)	2/71 (2.8)	
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 50% and value < LLN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 20% and value > ULN	1/70 (1.4)	2/71 (2.8)	
Hemoglobin (gm/dL)	At Least One Value Decrease ≥ 1.5 g/dL	4/70 (5.7)	3/71 (4.2)	1.5 (-6.8 ,10.2)
	At Least One Value Increase > 2.0 g/dL	2/70 (2.9)	0/71 (0.0)	
	At Least One Value Increase > 2.0 g/dL and value > ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 1.5 g/dL	1/70 (1.4)	1/71 (1.4)	
	Last On-Treatment Value Increase > 2.0 g/dL	1/70 (1.4)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Increase > 2.0 g/dL and value > ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	

Confidential

Subjects With Laboratory Findings That Met Predetermined Criteria (ASaT)

Test Name (Unit)	Criterion	ipra 50 + sita 50 n/m (%)	ipra 50 + placebo n/m (%)	Difference in % vs ipra 50 + placebo Estimate (95% CI)[†]
Hematology				
Lymphocytes (/microL)	At Least One Value Decrease ≥ 20% and value < LLN	2/70 (2.9)	2/71 (2.8)	
	At Least One Value Increase ≥ 20% and value > ULN	2/70 (2.9)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 20% and value < LLN	0/70 (0.0)	1/71 (1.4)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 20% and value > ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
Neutrophils (/microL)	At Least One Value Decrease ≥ 20% and value < LLN	7/70 (10.0)	8/71 (11.3)	-1.3 (-12.2 ,9.6)
	At Least One Value Increase ≥ 20% and value > ULN	2/70 (2.9)	2/71 (2.8)	
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 20% and value < LLN	1/70 (1.4)	3/71 (4.2)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 20% and value > ULN	1/70 (1.4)	1/71 (1.4)	
Platelet (10[4]/microL)	At Least One Value Decrease ≥ 25% and value < LLN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	At Least One Value Increase ≥ 100% and value > ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 25% and value < LLN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 100% and value > ULN	0/70 (0.0)	0/71 (0.0)	

[†]Based on Miettinen and Nurminen method.

n = Number of Subjects with post-baseline test results that met the predetermined criterion.

m = Number of Subjects with at least one post-baseline test result. For the criteria that involve a comparison to baseline, a baseline value is also required.

LLN = Lower Limit of Normal range. ULN = Upper Limit of Normal range.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adlb]

Confidential

付録 2.7.4-15 臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合（ASaT）（P843）
Subjects With Laboratory Findings That Met Predetermined Criteria (ASaT)

Test Name (Unit)	Criterion	sita 50 + ipra 50 n/m (%)	sita 50 + placebo n/m (%)	Difference in % vs sita 50 + placebo Estimate (95% CI)[†]
Chemistry				
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	At Least One Value Increase ≥ 50% and value > ULN	2/73 (2.7)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 50% and value > ULN	1/73 (1.4)	0/69 (0.0)	
Alanine Aminotransferase (IU/L)	At Least One Value ≥ 3x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value > 5x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value > 10x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value > 20x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value ≥ 3x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 5x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 10x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 20x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	

C Confidential

Subjects With Laboratory Findings That Met Predetermined Criteria
(ASaT)

Test Name (Unit)	Criterion	sita 50 + ipra 50 n/m (%)	sita 50 + placebo n/m (%)	Difference in % vs sita 50 + placebo Estimate (95% CI)[†]
Chemistry				
Alkaline Phosphatase (IU/L)	At Least One Value > 1.5x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 1.5x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	At Least One Value ≥ 3x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value > 5x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value > 10x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value > 20x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value ≥ 3x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 5x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 10x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 20x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	

C Confidential

Subjects With Laboratory Findings That Met Predetermined Criteria (ASaT)

Test Name (Unit)	Criterion	sita 50 + ipra 50 n/m (%)	sita 50 + placebo n/m (%)	Difference in % vs sita 50 + placebo Estimate (95% CI)[†]
Chemistry				
Calcium (mg/dL)	At Least One Value Increase ≥ 1.0 mg/dL and value > ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value Decrease ≥ 1.0 mg/dL and value < LLN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 1.0 mg/dL and value > ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 1.0 mg/dL and value < LLN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
eGFR (mL/min/1.73m[2])	At Least One Value Decrease > 30%	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value Decrease > 50%	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Decrease > 30%	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Decrease > 50%	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
Potassium (mEq/L)	At Least One Value Decrease ≥ 1.0 mEq/L and value < LLN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value Increase ≥ 1.0 mEq/L and value > ULN	3/73 (4.1)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value > 5.4 mEq/L and value increased by 15% above baseline	1/73 (1.4)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value ≥ 6.0 mEq/L	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 1.0 mEq/L and value < LLN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 1.0 mEq/L and value > ULN	1/73 (1.4)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 5.4 mEq/L and value increased by 15% above baseline	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value ≥ 6.0 mEq/L	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	

C Confidential

Subjects With Laboratory Findings That Met Predetermined Criteria
(ASaT)

Test Name (Unit)	Criterion	sita 50 + ipra 50 n/m (%)	sita 50 + placebo n/m (%)	Difference in % vs sita 50 + placebo Estimate (95% CI)[†]
Chemistry				
Sodium (mEq/L)	At Least One Value Decrease ≥ 10 mEq/L and value < LLN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value Increase ≥ 10 mEq/L and value > ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value > 155 mEq/L	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 10 mEq/L and value < LLN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 10 mEq/L and value > ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 155 mEq/L	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
Uric Acid (mg/dL)	At Least One Value Increase ≥ 50% and value > ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 50% and value > ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
Bilirubin (mg/dL)	At Least One Value > 2x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value >2 x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	

C Confidential

Subjects With Laboratory Findings That Met Predetermined Criteria (ASaT)

Test Name (Unit)	Criterion	sita 50 + ipra 50 n/m (%)	sita 50 + placebo n/m (%)	Difference in % vs sita 50 + placebo Estimate (95% CI)[†]
Chemistry				
Inorganic Phosphorus (mg/dL)	At Least One Value Increase ≥ 0.5 mg/dL and value > ULN	2/73 (2.7)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value Decrease ≥ 0.5 mg/dL and value < LLN	0/73 (0.0)	3/69 (4.3)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 0.5 mg/dL and value > ULN	2/73 (2.7)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 0.5 mg/dL and value < LLN	0/73 (0.0)	2/69 (2.9)	
Magnesium (mg/dL)	At Least One Value Increase ≥ 1.0 mg/dL and value > ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value Decrease ≥ 1.0 mg/dL and value < LLN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 1.0 mg/dL and value > ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 1.0 mg/dL and value < LLN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
AST (IU/L) or ALT (IU/L)	At Least One Value ≥ 3x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value > 5x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value > 10x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value > 20x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value ≥ 3x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 5x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 10x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value > 20x ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	

Confidential

Subjects With Laboratory Findings That Met Predetermined Criteria (ASaT)

Test Name (Unit)	Criterion	sita 50 + ipra 50 n/m (%)	sita 50 + placebo n/m (%)	Difference in % vs sita 50 + placebo Estimate (95% CI)[†]
Chemistry				
AST (IU/L) or ALT (IU/L)+ Total Bilirubin (mg/dL)	At Least One Value ALT ≥ 3× ULN or AST ≥ 3× ULN with concurrent Bilirubin > 2× ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value ALT ≥ 3× ULN or AST ≥ 3× ULN with concurrent Bilirubin > 2× ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
Hematology				
Leukocytes (/microL)	At Least One Value Decrease ≥ 50% and value < LLN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value Increase ≥ 20% and value > ULN	1/73 (1.4)	4/69 (5.8)	-4.4 (-12.8 ,2.3)
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 50% and value < LLN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 20% and value > ULN	0/73 (0.0)	3/69 (4.3)	
Hemoglobin (gm/dL)	At Least One Value Decrease ≥ 1.5 g/dL	0/73 (0.0)	5/69 (7.2)	-7.2 (-15.9 ,-2.0)
	At Least One Value Increase > 2.0 g/dL	2/73 (2.7)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value Increase > 2.0 g/dL and value > ULN	1/73 (1.4)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 1.5 g/dL	0/73 (0.0)	2/69 (2.9)	
	Last On-Treatment Value Increase > 2.0 g/dL	2/73 (2.7)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Increase > 2.0 g/dL and value > ULN	1/73 (1.4)	0/69 (0.0)	

Confidential

Subjects With Laboratory Findings That Met Predetermined Criteria (ASaT)

Test Name (Unit)	Criterion	sita 50 + ipra 50 n/m (%)	sita 50 + placebo n/m (%)	Difference in % vs sita 50 + placebo Estimate (95% CI)[†]
Hematology				
Lymphocytes (/microL)	At Least One Value Decrease ≥ 20% and value < LLN	5/73 (6.8)	2/69 (2.9)	4.0 (-4.0 ,12.6)
	At Least One Value Increase ≥ 20% and value > ULN	0/73 (0.0)	1/69 (1.4)	
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 20% and value < LLN	3/73 (4.1)	1/69 (1.4)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 20% and value > ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
Neutrophils (/microL)	At Least One Value Decrease ≥ 20% and value < LLN	7/73 (9.6)	8/69 (11.6)	-2.0 (-13.0 ,8.6)
	At Least One Value Increase ≥ 20% and value > ULN	5/73 (6.8)	3/69 (4.3)	2.5 (-6.1 ,11.4)
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 20% and value < LLN	2/73 (2.7)	3/69 (4.3)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 20% and value > ULN	2/73 (2.7)	2/69 (2.9)	
Platelet (10[4]/microL)	At Least One Value Decrease ≥ 25% and value < LLN	1/73 (1.4)	0/69 (0.0)	
	At Least One Value Increase ≥ 100% and value > ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Decrease ≥ 25% and value < LLN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	
	Last On-Treatment Value Increase ≥ 100% and value > ULN	0/73 (0.0)	0/69 (0.0)	

[†]Based on Miettinen and Nurminen method.

n = Number of Subjects with post-baseline test results that met the predetermined criterion.

m = Number of Subjects with at least one post-baseline test result. For the criteria that involve a comparison to baseline, a baseline value is also required.

LLN = Lower Limit of Normal range. ULN = Upper Limit of Normal range.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adlb]

C Confidential

付録 2.7.4-16 収縮期血圧の平均変化量（ASaT）（P842）

Mean (SD) Change from Baseline in Systolic Blood Pressure (mmHg) over Time by Treatment Group (ASaT)

			Baseline			Value			Change from Baseline		
Week	Treatment	N	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	ipra 50 + sita 50	70	123.6 (13.0)	122.0	[98.0, 153.0]	123.6 (13.0)	122.0	[98.0, 153.0]			
	ipra 50 + placebo	71	125.0 (12.5)	126.0	[94.0, 148.0]	125.0 (12.5)	126.0	[94.0, 148.0]			
Week 4	ipra 50 + sita 50	70	123.6 (13.0)	122.0	[98.0, 153.0]	121.6 (11.5)	123.0	[95.0, 151.0]	-2.0 (10.7)	-0.5	[-33.0, 16.0]
	ipra 50 + placebo	71	125.0 (12.5)	126.0	[94.0, 148.0]	123.1 (11.8)	124.0	[104.0, 150.0]	-2.0 (8.6)	-2.0	[-25.0, 26.0]
Week 8	ipra 50 + sita 50	70	123.6 (13.0)	122.0	[98.0, 153.0]	120.9 (10.8)	120.0	[97.0, 143.0]	-2.7 (10.8)	-3.0	[-24.0, 25.0]
	ipra 50 + placebo	70	124.9 (12.6)	125.5	[94.0, 148.0]	122.7 (12.4)	124.0	[93.0, 150.0]	-2.3 (10.9)	-2.0	[-28.0, 20.0]
Week 12	ipra 50 + sita 50	69	123.8 (13.0)	122.0	[98.0, 153.0]	122.4 (12.4)	123.0	[91.0, 155.0]	-1.4 (10.5)	-1.0	[-26.0, 26.0]
	ipra 50 + placebo	70	124.9 (12.6)	125.5	[94.0, 148.0]	122.3 (11.7)	119.5	[100.0, 148.0]	-2.6 (11.0)	-3.0	[-26.0, 26.0]
Week 16	ipra 50 + sita 50	68	124.1 (12.9)	122.5	[98.0, 153.0]	123.2 (13.2)	122.0	[85.0, 156.0]	-0.9 (10.3)	-1.5	[-22.0, 27.0]
	ipra 50 + placebo	70	124.9 (12.6)	125.5	[94.0, 148.0]	121.7 (13.4)	121.5	[97.0, 151.0]	-3.2 (11.9)	-4.0	[-33.0, 23.0]
Week 20	ipra 50 + sita 50	68	124.1 (12.9)	122.5	[98.0, 153.0]	121.6 (12.6)	122.0	[94.0, 144.0]	-2.5 (12.0)	-2.0	[-38.0, 22.0]
	ipra 50 + placebo	69	124.8 (12.7)	125.0	[94.0, 148.0]	122.1 (12.5)	120.0	[94.0, 159.0]	-2.7 (11.2)	-3.0	[-29.0, 23.0]
Week 24	ipra 50 + sita 50	68	124.1 (12.9)	122.5	[98.0, 153.0]	122.0 (13.5)	121.0	[87.0, 155.0]	-2.1 (11.3)	-2.5	[-30.0, 22.0]
	ipra 50 + placebo	69	124.8 (12.7)	125.0	[94.0, 148.0]	120.0 (12.5)	120.0	[94.0, 157.0]	-4.8 (12.4)	-5.0	[-38.0, 20.0]

Baseline is defined as the last available measurement prior to randomization.
SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P842MK0431J: analysis-advs]

C Confidential

付録 2.7.4-17 拡張期血圧の平均変化量（ASaT）（P842）

Mean (SD) Change from Baseline in Diastolic Blood Pressure (mmHg) over Time by Treatment Group (ASaT)

			Baseline			Value			Change from Baseline		
Week	Treatment	N	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	ipra 50 + sita 50	70	74.2 (8.3)	72.0	[57.0, 92.0]	74.2 (8.3)	72.0	[57.0, 92.0]			
	ipra 50 + placebo	71	77.0 (8.9)	77.0	[55.0, 98.0]	77.0 (8.9)	77.0	[55.0, 98.0]			
Week 4	ipra 50 + sita 50	70	74.2 (8.3)	72.0	[57.0, 92.0]	74.0 (8.4)	75.0	[52.0, 92.0]	-0.1 (6.7)	-0.5	[-16.0, 16.0]
	ipra 50 + placebo	71	77.0 (8.9)	77.0	[55.0, 98.0]	75.5 (8.1)	75.0	[56.0, 95.0]	-1.4 (6.0)	-2.0	[-18.0, 16.0]
Week 8	ipra 50 + sita 50	70	74.2 (8.3)	72.0	[57.0, 92.0]	73.0 (9.1)	72.0	[50.0, 97.0]	-1.1 (7.6)	-0.5	[-16.0, 18.0]
	ipra 50 + placebo	70	77.0 (9.0)	77.0	[55.0, 98.0]	75.4 (9.4)	75.0	[53.0, 96.0]	-1.7 (6.1)	-2.0	[-24.0, 15.0]
Week 12	ipra 50 + sita 50	69	74.3 (8.3)	72.0	[57.0, 92.0]	73.9 (9.1)	73.0	[49.0, 96.0]	-0.4 (6.2)	0.0	[-15.0, 16.0]
	ipra 50 + placebo	70	77.0 (9.0)	77.0	[55.0, 98.0]	75.5 (9.5)	74.0	[57.0, 98.0]	-1.6 (6.2)	-2.5	[-14.0, 12.0]
Week 16	ipra 50 + sita 50	68	74.5 (8.2)	73.0	[57.0, 92.0]	73.4 (10.7)	74.0	[41.0, 98.0]	-1.1 (7.0)	-1.0	[-19.0, 18.0]
	ipra 50 + placebo	70	77.0 (9.0)	77.0	[55.0, 98.0]	75.1 (8.7)	75.0	[57.0, 100.0]	-2.0 (6.3)	-2.5	[-17.0, 12.0]
Week 20	ipra 50 + sita 50	68	74.5 (8.2)	73.0	[57.0, 92.0]	73.0 (10.0)	72.5	[49.0, 96.0]	-1.5 (7.6)	-2.0	[-13.0, 19.0]
	ipra 50 + placebo	69	76.9 (8.9)	77.0	[55.0, 98.0]	75.0 (9.8)	74.0	[54.0, 109.0]	-1.9 (8.0)	-2.0	[-22.0, 16.0]
Week 24	ipra 50 + sita 50	68	74.5 (8.2)	73.0	[57.0, 92.0]	73.0 (10.5)	71.5	[45.0, 102.0]	-1.5 (8.5)	-2.0	[-20.0, 19.0]
	ipra 50 + placebo	69	76.9 (8.9)	77.0	[55.0, 98.0]	73.8 (10.0)	72.0	[55.0, 105.0]	-3.1 (8.2)	-4.0	[-18.0, 22.0]

Baseline is defined as the last available measurement prior to randomization.
SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P842MK0431J: analysis-advs]

C Confidential

付録 2.7.4-18 脈拍数の平均変化量（ASaT）（P842）

Mean (SD) Change from Baseline in Pulse Rate (beats/min) over Time by Treatment Group (ASaT)

			Baseline			Value			Change from Baseline		
Week	Treatment	N	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	ipra 50 + sita 50	70	71.5 (10.8)	72.0	[50.0, 116.0]	71.5 (10.8)	72.0	[50.0, 116.0]			
	ipra 50 + placebo	71	73.0 (10.8)	72.0	[52.0, 107.0]	73.0 (10.8)	72.0	[52.0, 107.0]			
Week 4	ipra 50 + sita 50	70	71.5 (10.8)	72.0	[50.0, 116.0]	71.7 (9.3)	71.0	[54.0, 99.0]	0.2 (8.1)	0.0	[-23.0, 24.0]
	ipra 50 + placebo	71	73.0 (10.8)	72.0	[52.0, 107.0]	72.8 (10.2)	72.0	[52.0, 95.0]	-0.2 (8.1)	0.0	[-21.0, 20.0]
Week 8	ipra 50 + sita 50	70	71.5 (10.8)	72.0	[50.0, 116.0]	72.1 (10.2)	71.0	[54.0, 101.0]	0.6 (7.8)	0.0	[-27.0, 17.0]
	ipra 50 + placebo	70	72.7 (10.7)	72.0	[52.0, 107.0]	72.8 (10.4)	71.5	[56.0, 98.0]	0.1 (7.8)	0.0	[-26.0, 22.0]
Week 12	ipra 50 + sita 50	69	71.6 (10.9)	72.0	[50.0, 116.0]	73.2 (9.2)	72.0	[56.0, 92.0]	1.6 (8.5)	2.0	[-24.0, 19.0]
	ipra 50 + placebo	70	72.7 (10.7)	72.0	[52.0, 107.0]	74.3 (11.7)	73.0	[54.0, 109.0]	1.6 (7.8)	0.5	[-17.0, 19.0]
Week 16	ipra 50 + sita 50	68	71.6 (11.0)	72.0	[50.0, 116.0]	72.3 (9.9)	72.0	[54.0, 96.0]	0.7 (9.6)	1.0	[-20.0, 28.0]
	ipra 50 + placebo	70	72.7 (10.7)	72.0	[52.0, 107.0]	73.3 (9.9)	72.0	[54.0, 99.0]	0.5 (7.4)	1.0	[-26.0, 19.0]
Week 20	ipra 50 + sita 50	68	71.6 (11.0)	72.0	[50.0, 116.0]	72.8 (10.9)	71.5	[56.0, 108.0]	1.2 (8.1)	1.0	[-18.0, 22.0]
	ipra 50 + placebo	69	72.4 (10.4)	72.0	[52.0, 107.0]	73.4 (10.4)	72.0	[53.0, 111.0]	1.0 (8.5)	1.0	[-19.0, 29.0]
Week 24	ipra 50 + sita 50	68	71.6 (11.0)	72.0	[50.0, 116.0]	73.8 (11.4)	72.0	[54.0, 115.0]	2.2 (8.3)	1.5	[-20.0, 31.0]
	ipra 50 + placebo	69	72.4 (10.4)	72.0	[52.0, 107.0]	72.2 (10.1)	72.0	[51.0, 101.0]	-0.2 (7.2)	1.0	[-28.0, 17.0]

Baseline is defined as the last available measurement prior to randomization.
SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P842MK0431J: analysis-advs]

C Confidential

付録 2.7.4-19 体重の平均変化量（ASaT）（P842）

Mean (SD) Change from Baseline in Body Weight (kg) over Time by Treatment Group (ASaT)

			Baseline			Value			Change from Baseline		
Week	Treatment	N	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	ipra 50 + sita 50	70	73.4 (14.4)	72.0	[43.7, 121.6]	73.4 (14.4)	72.0	[43.7, 121.6]			
	ipra 50 + placebo	71	72.6 (13.3)	70.6	[49.1, 103.6]	72.6 (13.3)	70.6	[49.1, 103.6]			
Week 4	ipra 50 + sita 50	70	73.4 (14.4)	72.0	[43.7, 121.6]	73.4 (14.5)	72.2	[43.6, 122.5]	-0.0 (0.9)	0.0	[-1.8, 1.9]
	ipra 50 + placebo	71	72.6 (13.3)	70.6	[49.1, 103.6]	72.5 (13.5)	71.1	[49.3, 104.1]	-0.1 (0.9)	-0.1	[-2.3, 1.8]
Week 8	ipra 50 + sita 50	69	73.5 (14.5)	72.3	[43.7, 121.6]	73.7 (14.7)	73.3	[43.4, 122.5]	0.2 (1.3)	0.4	[-3.6, 2.8]
	ipra 50 + placebo	69	72.3 (13.0)	70.6	[49.1, 103.6]	71.8 (13.1)	70.4	[48.3, 104.0]	-0.4 (1.1)	-0.6	[-2.8, 2.7]
Week 12	ipra 50 + sita 50	69	73.3 (14.5)	71.6	[43.7, 121.6]	73.5 (14.6)	72.4	[43.6, 122.5]	0.1 (1.3)	0.0	[-3.0, 3.3]
	ipra 50 + placebo	70	72.7 (13.4)	71.0	[49.1, 103.6]	72.2 (13.6)	70.5	[47.6, 104.3]	-0.5 (1.3)	-0.5	[-3.3, 3.3]
Week 16	ipra 50 + sita 50	68	73.2 (14.6)	71.4	[43.7, 121.6]	73.3 (14.7)	73.0	[43.5, 122.4]	0.1 (1.6)	-0.1	[-3.5, 4.3]
	ipra 50 + placebo	70	72.7 (13.4)	71.0	[49.1, 103.6]	72.3 (13.6)	70.7	[46.7, 104.2]	-0.4 (1.4)	-0.5	[-3.0, 3.3]
Week 20	ipra 50 + sita 50	68	73.2 (14.6)	71.4	[43.7, 121.6]	73.3 (14.8)	73.4	[44.5, 123.6]	0.1 (1.8)	0.1	[-5.2, 5.1]
	ipra 50 + placebo	69	72.8 (13.5)	71.3	[49.1, 103.6]	72.2 (13.6)	70.9	[46.3, 104.2]	-0.6 (1.6)	-0.6	[-4.7, 4.5]
Week 24	ipra 50 + sita 50	68	73.2 (14.6)	71.4	[43.7, 121.6]	73.2 (15.0)	73.3	[43.5, 124.6]	-0.0 (2.0)	0.2	[-4.9, 4.3]
	ipra 50 + placebo	69	72.8 (13.5)	71.3	[49.1, 103.6]	72.2 (13.7)	70.8	[46.3, 104.7]	-0.6 (1.8)	-0.6	[-5.1, 4.5]

Baseline is defined as the last available measurement prior to randomization.
SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P842MK0431J: analysis-advs]

C Confidential

付録 2.7.4-20 収縮期血圧の平均変化量（ASaT）（P843）

Mean (SD) Change from Baseline in Systolic Blood Pressure (mmHg) over Time by Treatment Group (ASaT)

			Baseline			Value			Change from Baseline		
Week	Treatment	N	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	sita 50 + ipra 50	73	131.7 (15.1)	132.0	[100.0, 180.0]	131.7 (15.1)	132.0	[100.0, 180.0]			
	sita 50 + placebo	70	129.2 (14.4)	128.5	[99.0, 155.0]	129.2 (14.4)	128.5	[99.0, 155.0]			
Week 4	sita 50 + ipra 50	73	131.7 (15.1)	132.0	[100.0, 180.0]	128.1 (13.3)	128.0	[102.0, 167.0]	-3.6 (10.6)	-5.0	[-31.0, 21.0]
	sita 50 + placebo	69	129.3 (14.5)	129.0	[99.0, 155.0]	129.1 (13.7)	130.0	[104.0, 163.0]	-0.3 (10.3)	1.0	[-22.0, 32.0]
Week 8	sita 50 + ipra 50	72	131.8 (15.2)	132.0	[100.0, 180.0]	126.9 (14.5)	128.5	[90.0, 169.0]	-4.9 (10.6)	-3.0	[-32.0, 20.0]
	sita 50 + placebo	67	129.4 (14.7)	129.0	[99.0, 155.0]	127.0 (14.3)	129.0	[92.0, 159.0]	-2.4 (12.0)	-2.0	[-26.0, 36.0]
Week 12	sita 50 + ipra 50	72	131.8 (15.2)	132.0	[100.0, 180.0]	124.1 (13.3)	122.0	[88.0, 160.0]	-7.7 (12.7)	-7.0	[-43.0, 20.0]
	sita 50 + placebo	66	129.5 (14.8)	129.5	[99.0, 155.0]	127.4 (15.1)	125.5	[94.0, 167.0]	-2.1 (12.3)	-2.0	[-26.0, 36.0]
Week 16	sita 50 + ipra 50	72	131.8 (15.2)	132.0	[100.0, 180.0]	123.6 (12.4)	123.0	[101.0, 150.0]	-8.3 (11.3)	-8.0	[-38.0, 16.0]
	sita 50 + placebo	65	129.7 (14.8)	130.0	[99.0, 155.0]	127.8 (14.8)	128.0	[98.0, 163.0]	-1.8 (11.6)	0.0	[-32.0, 26.0]
Week 20	sita 50 + ipra 50	71	131.6 (15.1)	132.0	[100.0, 180.0]	126.2 (16.0)	127.0	[90.0, 161.0]	-5.3 (13.3)	-4.0	[-44.0, 33.0]
	sita 50 + placebo	65	129.7 (14.8)	130.0	[99.0, 155.0]	126.6 (12.8)	126.0	[96.0, 159.0]	-3.0 (11.5)	-2.0	[-29.0, 28.0]
Week 24	sita 50 + ipra 50	71	131.6 (15.1)	132.0	[100.0, 180.0]	123.5 (14.1)	123.0	[97.0, 155.0]	-8.1 (13.2)	-6.0	[-37.0, 22.0]
	sita 50 + placebo	65	129.7 (14.8)	130.0	[99.0, 155.0]	128.5 (14.1)	129.0	[97.0, 160.0]	-1.2 (12.9)	-2.0	[-25.0, 42.0]

Baseline is defined as the last available measurement prior to randomization.
SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P843MK0431J: analysis-advs]

Confidential

付録 2.7.4-21 拡張期血圧の平均変化量（ASaT）（P843）

Mean (SD) Change from Baseline in Diastolic Blood Pressure (mmHg) over Time by Treatment Group (ASaT)

			Baseline			Value			Change from Baseline		
Week	Treatment	N	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	sita 50 + ipra 50	73	78.1 (8.8)	78.0	[56.0, 96.0]	78.1 (8.8)	78.0	[56.0, 96.0]			
	sita 50 + placebo	70	78.1 (10.7)	79.0	[56.0, 97.0]	78.1 (10.7)	79.0	[56.0, 97.0]			
Week 4	sita 50 + ipra 50	73	78.1 (8.8)	78.0	[56.0, 96.0]	77.8 (9.8)	77.0	[56.0, 98.0]	-0.2 (6.5)	0.0	[-14.0, 13.0]
	sita 50 + placebo	69	78.2 (10.7)	79.0	[56.0, 97.0]	78.6 (10.6)	78.0	[57.0, 99.0]	0.4 (6.3)	1.0	[-12.0, 18.0]
Week 8	sita 50 + ipra 50	72	78.1 (8.8)	78.0	[56.0, 96.0]	76.0 (10.0)	76.0	[53.0, 94.0]	-2.1 (6.9)	-2.0	[-18.0, 16.0]
	sita 50 + placebo	67	78.0 (10.6)	79.0	[56.0, 96.0]	77.5 (12.0)	78.0	[53.0, 99.0]	-0.5 (6.9)	-1.0	[-20.0, 16.0]
Week 12	sita 50 + ipra 50	72	78.1 (8.8)	78.0	[56.0, 96.0]	75.6 (9.4)	75.0	[55.0, 97.0]	-2.5 (7.3)	-1.0	[-24.0, 13.0]
	sita 50 + placebo	66	78.1 (10.7)	79.5	[56.0, 96.0]	76.8 (10.8)	77.0	[49.0, 96.0]	-1.3 (6.2)	-0.5	[-24.0, 13.0]
Week 16	sita 50 + ipra 50	72	78.1 (8.8)	78.0	[56.0, 96.0]	75.2 (8.7)	74.5	[55.0, 95.0]	-3.0 (7.2)	-2.0	[-19.0, 17.0]
	sita 50 + placebo	65	78.3 (10.6)	80.0	[56.0, 96.0]	78.4 (11.9)	79.0	[46.0, 107.0]	0.2 (8.0)	0.0	[-27.0, 14.0]
Week 20	sita 50 + ipra 50	71	78.2 (8.9)	78.0	[56.0, 96.0]	76.1 (9.5)	76.0	[47.0, 103.0]	-2.1 (7.2)	-2.0	[-17.0, 14.0]
	sita 50 + placebo	65	78.3 (10.6)	80.0	[56.0, 96.0]	76.8 (10.9)	75.0	[52.0, 99.0]	-1.5 (6.7)	-1.0	[-20.0, 12.0]
Week 24	sita 50 + ipra 50	71	78.2 (8.9)	78.0	[56.0, 96.0]	74.6 (10.3)	74.0	[53.0, 97.0]	-3.6 (7.1)	-4.0	[-27.0, 14.0]
	sita 50 + placebo	65	78.3 (10.6)	80.0	[56.0, 96.0]	77.5 (10.8)	78.0	[54.0, 97.0]	-0.8 (7.7)	-2.0	[-17.0, 18.0]

Baseline is defined as the last available measurement prior to randomization.
SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P843MK0431J: analysis-advs]

C Confidential

付録 2.7.4-22 脈拍数の平均変化量（ASaT）（P843）

Mean (SD) Change from Baseline in Pulse Rate (beats/min) over Time by Treatment Group (ASaT)

			Baseline			Value			Change from Baseline		
Week	Treatment	N	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	sita 50 + ipra 50	73	70.8 (11.1)	69.0	[50.0, 100.0]	70.8 (11.1)	69.0	[50.0, 100.0]			
	sita 50 + placebo	70	72.6 (10.2)	72.0	[56.0, 107.0]	72.6 (10.2)	72.0	[56.0, 107.0]			
Week 4	sita 50 + ipra 50	73	70.8 (11.1)	69.0	[50.0, 100.0]	69.8 (10.6)	69.0	[48.0, 95.0]	-1.0 (8.2)	0.0	[-32.0, 28.0]
	sita 50 + placebo	69	72.8 (10.2)	72.0	[56.0, 107.0]	73.9 (12.4)	72.0	[49.0, 120.0]	1.2 (6.5)	2.0	[-13.0, 19.0]
Week 8	sita 50 + ipra 50	72	70.8 (11.2)	69.0	[50.0, 100.0]	68.5 (10.4)	67.5	[47.0, 96.0]	-2.3 (7.4)	-3.0	[-25.0, 15.0]
	sita 50 + placebo	67	72.3 (9.9)	72.0	[56.0, 107.0]	73.8 (11.3)	72.0	[53.0, 105.0]	1.6 (8.1)	0.0	[-18.0, 31.0]
Week 12	sita 50 + ipra 50	72	70.8 (11.2)	69.0	[50.0, 100.0]	69.2 (11.0)	68.5	[44.0, 94.0]	-1.6 (9.2)	-1.0	[-29.0, 22.0]
	sita 50 + placebo	66	72.2 (10.0)	71.5	[56.0, 107.0]	73.1 (9.7)	72.0	[55.0, 101.0]	0.8 (7.5)	0.5	[-22.0, 16.0]
Week 16	sita 50 + ipra 50	72	70.8 (11.2)	69.0	[50.0, 100.0]	68.3 (9.0)	68.0	[48.0, 90.0]	-2.5 (7.1)	-2.0	[-32.0, 12.0]
	sita 50 + placebo	65	72.0 (9.9)	71.0	[56.0, 107.0]	74.5 (11.3)	71.0	[53.0, 101.0]	2.5 (8.8)	2.0	[-18.0, 26.0]
Week 20	sita 50 + ipra 50	71	71.0 (11.2)	69.0	[50.0, 100.0]	69.5 (10.9)	70.0	[47.0, 93.0]	-1.5 (8.5)	-1.0	[-34.0, 20.0]
	sita 50 + placebo	65	72.0 (9.9)	71.0	[56.0, 107.0]	74.9 (11.8)	73.0	[55.0, 98.0]	2.9 (7.4)	3.0	[-18.0, 23.0]
Week 24	sita 50 + ipra 50	71	71.0 (11.2)	69.0	[50.0, 100.0]	70.0 (10.5)	69.0	[44.0, 98.0]	-0.9 (9.4)	0.0	[-41.0, 29.0]
	sita 50 + placebo	65	72.0 (9.9)	71.0	[56.0, 107.0]	72.7 (11.4)	71.0	[52.0, 99.0]	0.7 (7.6)	1.0	[-18.0, 21.0]

Baseline is defined as the last available measurement prior to randomization.
SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P843MK0431J: analysis-advs]

Confidential

付録 2.7.4-23 体重の平均変化量（ASaT）（P843）

Mean (SD) Change from Baseline in Body Weight (kg) over Time by Treatment Group (ASaT)

			Baseline			Value			Change from Baseline		
Week	Treatment	N	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	sita 50 + ipra 50	73	69.8 (11.7)	68.5	[43.1, 101.1]	69.8 (11.7)	68.5	[43.1, 101.1]			
	sita 50 + placebo	70	70.1 (11.1)	67.2	[49.0, 98.7]	70.1 (11.1)	67.2	[49.0, 98.7]			
Week 4	sita 50 + ipra 50	73	69.8 (11.7)	68.5	[43.1, 101.1]	68.8 (11.7)	66.6	[42.3, 101.2]	-1.0 (1.0)	-1.0	[-3.2, 1.5]
	sita 50 + placebo	69	70.3 (11.1)	67.4	[49.0, 98.7]	70.1 (11.2)	67.7	[47.8, 99.6]	-0.2 (0.9)	-0.2	[-2.3, 1.7]
Week 8	sita 50 + ipra 50	72	69.9 (11.7)	68.7	[43.1, 101.1]	68.2 (11.6)	66.1	[41.8, 100.3]	-1.7 (1.3)	-1.6	[-5.4, 1.9]
	sita 50 + placebo	67	70.2 (11.2)	67.0	[49.0, 98.7]	69.7 (11.2)	66.2	[48.2, 99.5]	-0.4 (1.1)	-0.4	[-3.6, 2.3]
Week 12	sita 50 + ipra 50	72	69.9 (11.7)	68.7	[43.1, 101.1]	68.0 (11.6)	66.3	[41.7, 98.8]	-1.9 (1.4)	-1.9	[-4.9, 2.2]
	sita 50 + placebo	66	70.1 (11.3)	66.8	[49.0, 98.7]	69.5 (11.1)	67.2	[49.1, 100.8]	-0.6 (1.5)	-0.4	[-5.6, 2.1]
Week 16	sita 50 + ipra 50	72	69.9 (11.7)	68.7	[43.1, 101.1]	67.7 (11.4)	66.5	[42.3, 98.8]	-2.2 (1.5)	-2.2	[-6.2, 1.8]
	sita 50 + placebo	65	70.2 (11.3)	67.0	[49.0, 98.7]	69.4 (11.0)	66.4	[49.7, 99.2]	-0.8 (1.7)	-0.6	[-9.2, 2.3]
Week 20	sita 50 + ipra 50	71	69.9 (11.8)	68.5	[43.1, 101.1]	67.6 (11.6)	66.3	[41.6, 97.6]	-2.3 (1.6)	-2.2	[-6.8, 1.7]
	sita 50 + placebo	65	70.2 (11.3)	67.0	[49.0, 98.7]	69.2 (10.8)	66.0	[50.1, 101.4]	-1.0 (2.0)	-0.9	[-11.0, 2.7]
Week 24	sita 50 + ipra 50	71	69.9 (11.8)	68.5	[43.1, 101.1]	67.4 (11.7)	66.0	[41.2, 97.5]	-2.5 (1.7)	-2.4	[-6.4, 2.5]
	sita 50 + placebo	65	70.2 (11.3)	67.0	[49.0, 98.7]	69.5 (10.9)	66.7	[49.7, 101.2]	-0.7 (2.2)	-0.3	[-13.0, 3.0]

Baseline is defined as the last available measurement prior to randomization.
SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P843MK0431J: analysis-advs]

C Confidential

付録 2.7.4-24 収縮期血圧の平均変化量（ASaT）（P849）

Mean (SD) Change from Baseline in Systolic Blood Pressure (mmHg) over Time (ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

		Baseline			Value			Change from Baseline		
Week	N	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	77	129.2 (14.7)	128.0	[90.0, 158.0]	129.2 (14.7)	128.0	[90.0, 158.0]			
Week 4	77	129.2 (14.7)	128.0	[90.0, 158.0]	127.7 (14.2)	129.0	[96.0, 159.0]	-1.5 (10.5)	0.0	[-31.0, 18.0]
Week 8	75	128.8 (14.6)	128.0	[90.0, 158.0]	125.2 (15.0)	126.0	[94.0, 160.0]	-3.6 (11.2)	-4.0	[-33.0, 20.0]
Week 12	75	128.8 (14.6)	128.0	[90.0, 158.0]	124.2 (13.7)	124.0	[92.0, 163.0]	-4.6 (10.6)	-4.0	[-34.0, 19.0]
Week 16	74	128.9 (14.6)	128.0	[90.0, 158.0]	123.7 (13.6)	124.0	[92.0, 158.0]	-5.3 (10.9)	-5.0	[-36.0, 14.0]
Week 20	74	128.9 (14.6)	128.0	[90.0, 158.0]	122.8 (13.6)	124.5	[90.0, 152.0]	-6.1 (11.2)	-7.0	[-36.0, 18.0]
Week 24	74	128.9 (14.6)	128.0	[90.0, 158.0]	122.1 (12.0)	123.0	[88.0, 153.0]	-6.9 (12.5)	-7.5	[-44.0, 20.0]
Week 28	74	128.9 (14.6)	128.0	[90.0, 158.0]	121.1 (12.6)	120.5	[91.0, 156.0]	-7.9 (11.4)	-8.5	[-28.0, 30.0]
Week 32	72	128.4 (14.5)	128.0	[90.0, 158.0]	123.4 (14.5)	124.0	[96.0, 176.0]	-5.0 (11.8)	-4.5	[-43.0, 26.0]
Week 36	73	128.6 (14.5)	128.0	[90.0, 158.0]	123.1 (13.3)	122.0	[95.0, 166.0]	-5.6 (12.7)	-4.0	[-41.0, 22.0]
Week 44	73	128.6 (14.5)	128.0	[90.0, 158.0]	125.3 (12.3)	126.0	[98.0, 173.0]	-3.3 (12.0)	-2.0	[-31.0, 20.0]
Week 52	73	128.6 (14.5)	128.0	[90.0, 158.0]	125.7 (13.8)	127.0	[95.0, 155.0]	-2.9 (13.1)	-2.0	[-49.0, 26.0]

Baseline is defined as the last available measurement prior to enrollment.

SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P849MK0431J: analysis-advs]

C Confidential

付録 2.7.4-25 拡張期血圧の平均変化量（ASaT）（P849）

Mean (SD) Change from Baseline in Diastolic Blood Pressure (mmHg) over Time (ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

		Baseline			Value			Change from Baseline		
Week	N	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	77	78.3 (10.0)	78.0	[53.0, 97.0]	78.3 (10.0)	78.0	[53.0, 97.0]			
Week 4	77	78.3 (10.0)	78.0	[53.0, 97.0]	76.7 (9.2)	76.0	[56.0, 99.0]	-1.6 (7.8)	-3.0	[-18.0, 24.0]
Week 8	75	78.2 (10.1)	78.0	[53.0, 97.0]	76.5 (9.1)	77.0	[56.0, 99.0]	-1.7 (8.3)	-2.0	[-24.0, 24.0]
Week 12	75	78.2 (10.1)	78.0	[53.0, 97.0]	76.5 (8.8)	78.0	[56.0, 95.0]	-1.7 (8.3)	0.0	[-29.0, 22.0]
Week 16	74	78.2 (10.2)	78.0	[53.0, 97.0]	76.4 (9.6)	76.5	[56.0, 93.0]	-1.8 (8.3)	-1.0	[-20.0, 19.0]
Week 20	74	78.2 (10.2)	78.0	[53.0, 97.0]	75.4 (10.6)	75.5	[50.0, 97.0]	-2.8 (9.0)	-2.5	[-19.0, 31.0]
Week 24	74	78.2 (10.2)	78.0	[53.0, 97.0]	76.4 (9.3)	78.0	[54.0, 95.0]	-1.8 (8.4)	-2.5	[-24.0, 26.0]
Week 28	74	78.2 (10.2)	78.0	[53.0, 97.0]	74.7 (8.9)	75.5	[56.0, 97.0]	-3.5 (8.3)	-3.5	[-27.0, 22.0]
Week 32	72	77.9 (10.1)	78.0	[53.0, 97.0]	75.7 (10.0)	77.0	[54.0, 96.0]	-2.1 (8.4)	-2.0	[-22.0, 25.0]
Week 36	73	78.1 (10.2)	78.0	[53.0, 97.0]	75.6 (10.7)	76.0	[53.0, 99.0]	-2.5 (9.6)	-3.0	[-21.0, 31.0]
Week 44	73	78.1 (10.2)	78.0	[53.0, 97.0]	76.7 (9.2)	76.0	[60.0, 95.0]	-1.4 (8.4)	-1.0	[-18.0, 28.0]
Week 52	73	78.1 (10.2)	78.0	[53.0, 97.0]	75.6 (8.6)	77.0	[51.0, 90.0]	-2.5 (8.8)	-1.0	[-32.0, 26.0]

Baseline is defined as the last available measurement prior to enrollment.

SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P849MK0431J: analysis-advs]

Confidential

付録 2.7.4-26 脈拍数の平均変化量（ASaT）（P849）

Mean (SD) Change from Baseline in Pulse Rate (beats/min) over Time (ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

		Baseline			Value			Change from Baseline		
Week	N	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	77	72.1 (9.9)	71.0	[53.0, 97.0]	72.1 (9.9)	71.0	[53.0, 97.0]			
Week 4	77	72.1 (9.9)	71.0	[53.0, 97.0]	72.3 (9.4)	72.0	[51.0, 94.0]	0.2 (8.2)	0.0	[-30.0, 17.0]
Week 8	75	72.1 (10.0)	71.0	[53.0, 97.0]	72.1 (10.6)	72.0	[51.0, 118.0]	0.0 (8.5)	0.0	[-24.0, 21.0]
Week 12	75	72.1 (10.0)	71.0	[53.0, 97.0]	72.3 (10.3)	72.0	[54.0, 106.0]	0.2 (8.9)	0.0	[-24.0, 26.0]
Week 16	74	72.3 (9.9)	71.5	[53.0, 97.0]	70.8 (9.9)	68.0	[53.0, 103.0]	-1.5 (8.6)	-1.0	[-24.0, 16.0]
Week 20	74	72.3 (9.9)	71.5	[53.0, 97.0]	72.9 (10.2)	72.0	[54.0, 105.0]	0.6 (9.4)	0.0	[-30.0, 24.0]
Week 24	74	72.3 (9.9)	71.5	[53.0, 97.0]	71.4 (9.7)	69.5	[55.0, 97.0]	-0.9 (8.3)	-1.0	[-24.0, 19.0]
Week 28	74	72.3 (9.9)	71.5	[53.0, 97.0]	71.3 (9.1)	72.0	[54.0, 90.0]	-1.0 (8.1)	0.0	[-24.0, 20.0]
Week 32	72	72.7 (9.8)	72.0	[53.0, 97.0]	70.3 (8.4)	70.0	[54.0, 93.0]	-2.3 (8.4)	-3.0	[-30.0, 20.0]
Week 36	73	72.4 (10.0)	72.0	[53.0, 97.0]	71.7 (9.9)	71.0	[48.0, 102.0]	-0.7 (10.7)	0.0	[-36.0, 24.0]
Week 44	73	72.4 (10.0)	72.0	[53.0, 97.0]	71.2 (8.5)	72.0	[56.0, 96.0]	-1.2 (9.3)	0.0	[-36.0, 16.0]
Week 52	73	72.4 (10.0)	72.0	[53.0, 97.0]	70.7 (10.1)	69.0	[45.0, 100.0]	-1.7 (9.1)	-1.0	[-32.0, 24.0]

Baseline is defined as the last available measurement prior to enrollment.

SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P849MK0431J: analysis-advs]

Confidential

付録 2.7.4-27 体重の平均変化量（ASaT）（P849）

Mean (SD) Change from Baseline in Body Weight (kg) over Time (ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

		Baseline			Value			Change from Baseline		
Week	N	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	77	69.4 (11.8)	68.6	[47.5, 111.2]	69.4 (11.8)	68.6	[47.5, 111.2]			
Week 4	77	69.4 (11.8)	68.6	[47.5, 111.2]	68.3 (11.7)	67.8	[48.0, 109.7]	-1.1 (0.8)	-1.1	[-3.0, 0.5]
Week 8	75	69.5 (11.6)	68.6	[47.5, 111.2]	67.8 (11.5)	66.3	[47.0, 109.0]	-1.7 (1.2)	-1.5	[-5.5, 0.4]
Week 12	75	69.5 (11.6)	68.6	[47.5, 111.2]	67.5 (11.3)	66.6	[47.4, 107.6]	-2.0 (1.5)	-1.9	[-7.2, 1.1]
Week 16	74	69.5 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	67.3 (11.4)	66.3	[46.7, 107.2]	-2.2 (1.7)	-2.0	[-9.0, 1.5]
Week 20	74	69.5 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	67.0 (11.5)	66.0	[46.7, 108.2]	-2.5 (1.9)	-2.2	[-9.2, 1.0]
Week 24	74	69.5 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	66.9 (11.4)	65.4	[46.8, 105.7]	-2.6 (2.0)	-2.4	[-9.4, 0.8]
Week 28	74	69.5 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	66.8 (11.3)	65.3	[46.5, 104.8]	-2.6 (2.0)	-2.3	[-9.7, 1.2]
Week 32	72	69.6 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	67.1 (11.3)	65.8	[46.3, 104.7]	-2.5 (2.2)	-2.1	[-11.6, 1.7]
Week 36	73	69.7 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	67.0 (11.0)	65.6	[45.5, 101.8]	-2.6 (2.1)	-2.3	[-9.7, 0.8]
Week 44	73	69.7 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	67.2 (11.2)	65.7	[45.7, 102.4]	-2.4 (2.3)	-1.7	[-9.9, 1.7]
Week 52	73	69.7 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	67.3 (11.2)	65.8	[45.7, 101.7]	-2.3 (2.4)	-1.9	[-10.9, 1.9]

Baseline is defined as the last available measurement prior to enrollment.

SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P849MK0431J: analysis-advs]

Confidential

付録 2.7.4-28 収縮期血圧の平均変化量（SAF）

（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）

Variable	Evaluation Time Point	N	Mean	STD	Min	Max	Median	Q1	Q3
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Week 2	88	-3.2	13.44	-30	46	-4.0	-13.0	6.0
	Week 4	88	-4.9	12.40	-31	37	-6.5	-14.0	4.0
	Week 8	85	-5.5	13.02	-31	45	-6.0	-14.0	2.0
	Week 12	86	-6.9	15.03	-38	59	-8.0	-17.0	0.0
	Week 16	84	-7.4	14.84	-39	57	-6.5	-17.0	2.0
	Week 20	84	-8.9	13.42	-40	24	-7.5	-18.5	0.0
	Week 24	81	-8.2	13.78	-40	29	-8.0	-16.0	2.0
	Week 28	81	-9.9	12.78	-40	24	-11.0	-18.0	-3.0
	Week 32	81	-8.8	13.57	-36	35	-8.0	-18.0	-1.0
	Week 36	80	-7.8	13.29	-35	45	-10.0	-17.0	1.0
	Week 40	78	-7.5	13.19	-33	35	-8.0	-17.0	-2.0
	Week 44	78	-6.7	14.12	-39	38	-7.0	-16.0	3.0
	Week 48	77	-6.6	14.17	-36	28	-7.0	-16.0	1.0
	Week 52	78	-6.6	14.20	-36	34	-8.0	-15.0	2.0
	Week 20 LOCF	88	-8.2	13.63	-40	24	-7.0	-18.0	1.0
	End of Treatment	88	-5.6	14.21	-36	34	-6.0	-14.5	2.5
	Follow-up	86	-3.2	15.42	-39	29	-3.0	-14.0	7.0

Confidential

付録 2.7.4-29 拡張期血圧の平均変化量（SAF）

（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）

Variable	Evaluation Time Point	N	Mean	STD	Min	Max	Median	Q1	Q3
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Week 2	88	-1.5	7.41	-18	24	-1.0	-7.0	3.0
	Week 4	88	-2.5	8.39	-24	29	-2.5	-7.0	2.0
	Week 8	85	-1.7	8.07	-19	29	-2.0	-6.0	2.0
	Week 12	86	-2.1	8.99	-21	40	-2.0	-7.0	2.0
	Week 16	84	-2.8	9.17	-24	37	-3.0	-8.5	4.0
	Week 20	84	-4.5	7.91	-24	23	-4.5	-8.5	0.0
	Week 24	81	-5.0	8.11	-22	25	-5.0	-10.0	0.0
	Week 28	81	-4.3	9.00	-25	23	-4.0	-9.0	0.0
	Week 32	81	-3.4	9.03	-22	29	-5.0	-9.0	1.0
	Week 36	80	-3.6	9.07	-25	30	-4.0	-10.0	1.0
	Week 40	78	-4.2	9.15	-25	24	-4.5	-10.0	2.0
	Week 44	78	-3.2	7.74	-18	26	-4.0	-8.0	2.0
	Week 48	77	-3.7	8.27	-22	26	-4.0	-8.0	1.0
	Week 52	78	-4.3	7.96	-28	22	-4.0	-8.0	0.0
	Week 20 LOCF	88	-4.2	7.88	-24	23	-4.0	-8.0	0.0
	End of Treatment	88	-4.0	7.97	-28	22	-4.0	-8.0	0.0
	Follow-up	86	-1.7	8.86	-24	22	0.0	-7.0	4.0

Confidential

付録 2.7.4-30 脈拍数の平均変化量（SAF）

（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）

Variable	Evaluation Time Point	N	Mean	STD	Min	Max	Median	Q1	Q3
Pulse Rate (bpm)	Week 2	88	-0.2	7.06	-14	28	-1.0	-5.0	4.5
	Week 4	88	0.3	8.17	-22	24	0.0	-6.0	6.0
	Week 8	85	0.3	7.89	-18	32	0.0	-4.0	5.0
	Week 12	86	-0.7	7.80	-16	26	0.0	-6.0	3.0
	Week 16	84	-1.5	7.15	-19	18	-1.0	-6.0	3.0
	Week 20	84	-0.4	9.56	-30	27	0.0	-6.0	5.5
	Week 24	81	-1.6	7.03	-21	18	0.0	-6.0	3.0
	Week 28	81	-0.8	7.75	-20	16	-2.0	-6.0	4.0
	Week 32	81	-1.0	9.92	-17	57	-2.0	-7.0	3.0
	Week 36	80	-0.9	7.35	-19	14	0.0	-7.0	5.0
	Week 40	78	-1.0	8.00	-20	21	0.0	-6.0	4.0
	Week 44	78	-0.6	7.68	-16	15	-0.5	-6.0	5.0
	Week 48	77	-1.2	8.50	-24	25	-1.0	-6.0	5.0
	Week 52	78	-1.7	6.98	-14	17	-3.0	-6.0	2.0
	Week 20 LOCF	88	-0.4	9.37	-30	27	0.0	-6.0	5.0
	End of Treatment	88	-1.1	9.65	-30	57	-2.0	-6.0	3.0
	Follow-up	86	-1.0	8.42	-23	18	-1.0	-5.0	4.0

C Confidential

付録 2.7.4-31 体重の平均変化量（SAF）

（シタグリプチン／イプラグリフロジン併用集団）（CL-0110）

Variable	Evaluation Time Point	N	Mean	STD	Min	Max	Median	Q1	Q3
Change from Baseline in Body Weight (kg)	Week 2	88	-1.05	0.803	-3.2	2.1	-1.05	-1.55	-0.55
	Week 4	88	-1.51	0.932	-3.9	0.4	-1.45	-2.10	-0.90
	Week 8	85	-2.04	1.217	-5.3	0.8	-2.00	-2.70	-1.20
	Week 12	86	-2.36	1.433	-7.7	1.2	-2.25	-3.00	-1.60
	Week 16	84	-2.81	1.683	-8.0	0.4	-2.70	-3.75	-1.65
	Week 20	84	-2.93	1.778	-9.4	0.5	-2.60	-3.95	-1.80
	Week 24	81	-3.18	1.978	-9.6	0.3	-3.00	-4.40	-1.80
	Week 28	81	-3.11	2.036	-9.2	1.0	-3.00	-4.50	-1.60
	Week 32	81	-3.11	2.059	-8.6	0.7	-3.10	-4.40	-1.60
	Week 36	80	-3.17	2.124	-9.4	1.1	-3.10	-4.35	-1.65
	Week 40	78	-3.01	2.234	-9.0	1.3	-2.90	-4.60	-1.50
	Week 44	78	-2.84	2.157	-9.3	1.5	-2.60	-4.60	-1.40
	Week 48	77	-2.88	2.230	-9.4	0.8	-2.50	-3.90	-1.50
	Week 52	78	-2.85	2.071	-10.0	0.8	-2.40	-3.70	-1.40
	Week 20 LOCF	88	-2.87	1.772	-9.4	0.5	-2.60	-3.90	-1.75
	End of Treatment	88	-2.79	2.031	-10.0	0.8	-2.40	-3.70	-1.40
	Follow-up	86	-1.78	1.956	-7.9	2.6	-1.80	-2.80	-0.60

Confidential

付録 2.7.4-32 QTc 間隔（Bazett 法）の平均変化量（ASaT）（P842）

Mean (SD) Change from Baseline in QTc Interval Bazett (msec) over Time by Treatment Group (ASaT)

			Baseline			Value			Change from Baseline		
Week	Treatment	N	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	ipra 50 + sita 50	70	421.3 (22.2)	419.0	[361.0, 481.0]	421.3 (22.2)	419.0	[361.0, 481.0]			
	ipra 50 + placebo	71	417.1 (21.5)	414.0	[367.0, 463.0]	417.1 (21.5)	414.0	[367.0, 463.0]			
Week 24	ipra 50 + sita 50	68	421.2 (22.4)	419.0	[361.0, 481.0]	420.0 (20.8)	421.0	[364.0, 460.0]	-1.2 (16.4)	0.5	[-46.0, 41.0]
	ipra 50 + placebo	71	417.1 (21.5)	414.0	[367.0, 463.0]	418.7 (23.1)	421.0	[362.0, 486.0]	1.6 (16.3)	1.0	[-35.0, 53.0]

Baseline is defined as the last available measurement prior to randomization.
SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adeg]

Confidential

付録 2.7.4-33 QTc 間隔（Bazett 法）の平均変化量（ASaT）（P843）

Mean (SD) Change from Baseline in QTc Interval Bazett (msec) over Time by Treatment Group (ASaT)

Week	Treatment	N	Baseline			Value			Change from Baseline		
			Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	sita 50 + ipra 50	73	414.9 (21.7)	416.0	[366.0, 475.0]	414.9 (21.7)	416.0	[366.0, 475.0]			
	sita 50 + placebo	70	417.9 (16.9)	417.0	[385.0, 479.0]	417.9 (16.9)	417.0	[385.0, 479.0]			
Week 24	sita 50 + ipra 50	72	415.1 (21.8)	416.5	[366.0, 475.0]	417.2 (22.5)	418.5	[359.0, 475.0]	2.1 (16.7)	0.5	[-31.0, 62.0]
	sita 50 + placebo	68	417.9 (17.2)	416.5	[385.0, 479.0]	421.1 (19.9)	419.0	[375.0, 489.0]	3.3 (16.0)	2.0	[-31.0, 71.0]

Baseline is defined as the last available measurement prior to randomization.
SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adeg]

Confidential

付録 2.7.4-34 QTc 間隔（Bazett 法）の平均変化量（ASaT）（P849）

Mean (SD) Change from Baseline in QTc Interval Bazett (msec) over Time (ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

Week	N	Baseline			Value			Change from Baseline		
		Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]
Week 0	77	417.1 (20.0)	418.0	[362.0, 460.0]	417.1 (20.0)	418.0	[362.0, 460.0]			
Week 24	77	417.1 (20.0)	418.0	[362.0, 460.0]	420.1 (20.1)	422.0	[366.0, 476.0]	3.1 (16.0)	2.0	[-38.0, 50.0]
Week 52	73	416.8 (20.3)	418.0	[362.0, 460.0]	417.4 (21.4)	416.0	[343.0, 463.0]	0.6 (14.9)	2.0	[-59.0, 35.0]

Baseline is defined as the last available measurement prior to enrollment.

SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum.

Source:　[P849MK0431J: analysis-adeg]

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

MSD 株式会社

2.7.5　　参考文献

添付資料番号	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: 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: 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/P201300172/80012600_22600AMX00009000_A100_1.pdf
[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: 40]	Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria.	The DECODE study group.	Lancet. 1999; 354: 617-21.
[資料5.4: 41]	Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study.	Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al.	Diabetes Care. 1999; 22: 920-4.
[資料5.4: 42]	Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program.	Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM, et al.	Diabetes Care. 1999; 22: 1262-5.
[資料5.4: 43]	Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up.	Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al.	Diabetologia. 1996; 39: 1577-83.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 44]	Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study.	Lowe LP, Liu K, Greenland P, et al.	Diabetes Care. 1997; 20: 163-9.
[資料5.4: 45]	Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study.	Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K, et al.	Diabetes Care. 2003; 26: 868-74.
[資料5.4: 46]	Longitudinal data analysis of continuous and discrete responses for pre-post designs.	Liang KY, Zeger SL.	Sankhyā: The Indian Journal of Statistics. 2000; 62: 134-48.
[資料5.4: 47]	The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial	Clopper CJ, Pearson ES	Biometrika. 1934, 26; 404-13.
[資料5.4: 48]	Comparative analysis of two rates.	Miettinen O, Nurminen M.	Statist Med. 1985; 4: 213-26.

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
図一覧 6
略号及び用語の定義 7
2.7.6　個々の試験のまとめ 10
2.7.6.1　臨床試験一覧表 10
2.7.6.2　個々の臨床薬理試験のまとめ 11
2.7.6.2.1　日本人健康被験者を対象とした生物学的同等性試験（P855試験）［評価資料］ 11
2.7.6.2.1.1　試験方法 11
2.7.6.2.1.2　被験者の内訳及び背景 13
2.7.6.2.1.3　薬物動態の結果 14
2.7.6.2.1.4　安全性の結果 17
2.7.6.2.1.5　結論 17
2.7.6.2.2　日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験（P860試験）［評価資料］ 18
2.7.6.2.2.1　試験方法 18
2.7.6.2.2.2　被験者の内訳及び背景 19
2.7.6.2.2.3　薬物動態の結果 20
2.7.6.2.2.4　安全性の結果 23
2.7.6.2.2.5　結論 23
2.7.6.3　個々の臨床試験（二重盲検比較試験）のまとめ 24
2.7.6.3.1　シタグリプチン追加投与試験（P842）［評価資料］ 24
2.7.6.3.1.1　試験方法 24
2.7.6.3.1.2　被験者の内訳 30
2.7.6.3.1.3　被験者背景 32
2.7.6.3.1.4　有効性の結果 36
2.7.6.3.1.5　安全性の結果 43
2.7.6.3.1.6　結論 62
2.7.6.3.2　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）［評価資料］ 64
2.7.6.3.2.1　試験方法 64
2.7.6.3.2.2　被験者の内訳 70
2.7.6.3.2.3　被験者背景 72
2.7.6.3.2.4　有効性の結果 76
2.7.6.3.2.5　安全性の結果 86
2.7.6.3.2.6　結論 108

Confidential

2.7.6.4　個々の臨床試験（非盲検非対照試験）のまとめ 110
2.7.6.4.1　長期併用投与試験（P849）［評価資料］ 110
2.7.6.4.1.1　試験方法 110
2.7.6.4.1.2　被験者の内訳 113
2.7.6.4.1.3　被験者背景 115
2.7.6.4.1.4　有効性の結果 119
2.7.6.4.1.5　安全性の結果 127
2.7.6.4.1.6　結論 143
2.7.6.4.2　長期併用投与試験（CL-0110）［評価資料］ 144
2.7.6.4.2.1　試験方法の概略 144
2.7.6.4.2.2　被験者の内訳及び解析対象集団 152
2.7.6.4.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性 153
2.7.6.4.2.4　治験薬の曝露 155
2.7.6.4.2.5　有効性 156
2.7.6.4.2.6　安全性 161
2.7.6.4.2.7　結論 169

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表 10
表 2.7.6.2.1-1　治験薬の内容（P855） 12
表 2.7.6.2.1-2　被験者の内訳（P855） 13
表 2.7.6.2.1-3　被験者の背景（P855） 14
表 2.7.6.2.1-4　日本人健康被験者に空腹時に MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤50 mg/50 mg を単回経口投与又は シタグリプチン錠50 mg 及びイプラグリフロジン錠50 mg を単回併用経口投与した際のシタグリプチンの薬物動態パラメータの要約　（P855） 15
表 2.7.6.2.1-5　日本人健康被験者に空腹時に MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤50 mg/50 mg を単回経口投与又は シタグリプチン錠50 mg 及びイプラグリフロジン錠50 mg を単回併用経口投与した際のイプラグリフロジンの薬物動態パラメータの要約　（P855） 16
表 2.7.6.2.2-1　治験薬の内容（P860） 19
表 2.7.6.2.2-2　被験者の内訳（P860） 20
表 2.7.6.2.2-3　被験者の背景（P860） 20
表 2.7.6.2.2-4　日本人健康被験者に MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤50 mg/50 mg を空腹時又は 標準高脂肪朝食摂取後に単回経口投与した際のシタグリプチンの薬物動態パラメータの要約（P860） 21
表 2.7.6.2.2-5　日本人健康被験者に MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤50 mg/50 mg を空腹時又は 標準高脂肪朝食摂取後に単回経口投与した際のイプラグリフロジンの薬物動態パラメータの要約（P860） 22
表 2.7.6.3.1-1　安全性パラメータの解析方針（P842） 30
表 2.7.6.3.1-2　被験者の内訳　（無作為化されたすべての被験者）（P842） 31
表 2.7.6.3.1-3　人口統計学的特性に関する被験者背景　（ASaT）（P842） 33
表 2.7.6.3.1-4　ベースライン時の有効性評価項目に関する被験者背景　（ASaT）（P842） 35
表 2.7.6.3.1-5　治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量（FAS）（P842） 36
表 2.7.6.3.1-6　治療期24週時のベースラインからの食後2時間血糖値（食事負荷時）変化量（FAS）（P842） 38
表 2.7.6.3.1-7　治療期24週時のベースラインからのグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）変化量（FAS）（P842） 40
表 2.7.6.3.1-8　治療期24週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量（FAS）（P842） 41
表 2.7.6.3.1-9　治療期24週時の HbA1c 値（7.0%未満）達成割合（FAS）（P842） 43
表 2.7.6.3.1-10　有害事象の要約　（ASaT）（P842） 44
表 2.7.6.3.1-11　有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に

Confidential

至った有害事象の解析（Tier 2）（ASaT）（P842）.....45
表 2.7.6.3.1-12　有害事象及び副作用の発現率（発現率>0%）（P842）.....47
表 2.7.6.3.1-13　症候性低血糖の有害事象発現率の解析（ASaT）（P842）.....52
表 2.7.6.3.1-14　低血糖の有害事象の要約（ASaT）（P842）.....53
表 2.7.6.3.1-15　尿路感染症の有害事象発現率の解析（ASaT）（P842）.....54
表 2.7.6.3.1-16　性器感染症の有害事象発現率の解析（ASaT）（P842）.....55
表 2.7.6.3.1-17　血液量減少の有害事象発現率の解析（ASaT）（P842）.....56
表 2.7.6.3.1-18　多尿・頻尿の有害事象発現率の解析（ASaT）（P842）.....57
表 2.7.6.3.1-19　その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧　（ASaT）（P842）.....59
表 2.7.6.3.1-20　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（P842）.....61
表 2.7.6.3.2-1　安全性パラメータの解析方針（P843）.....70
表 2.7.6.3.2-2　被験者の内訳　（無作為化されたすべての被験者）（P843）.....71
表 2.7.6.3.2-3　人口統計学的特性に関する被験者背景　（ASaT）（P843）.....73
表 2.7.6.3.2-4　ベースライン時の有効性評価項目に関する被験者背景　（ASaT）（P843）.....75
表 2.7.6.3.2-5　治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量（FAS）（P843）.....77
表 2.7.6.3.2-6　治療期24週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量（FAS）（P843）.....79
表 2.7.6.3.2-7　治療期24週時のベースラインからの食後2時間血糖値（食事負荷時）変化量（FAS）（P843）.....81
表 2.7.6.3.2-8　治療期24週時のベースラインからのグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）変化量（FAS）（P843）.....83
表 2.7.6.3.2-9　治療期24週時のベースラインからの体重変化量（FAS）（P843）.....84
表 2.7.6.3.2-10　治療期24週時の HbA1c 値（7.0%未満）達成割合（FAS）（P843）.....86
表 2.7.6.3.2-11　有害事象の要約　（ASaT）（P843）.....87
表 2.7.6.3.2-12　有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象の解析（Tier 2）（ASaT）（P843）.....88
表 2.7.6.3.2-13　有害事象及び副作用の発現率（発現率>0%）　（ASaT）（P843）.....90
表 2.7.6.3.2-14　症候性低血糖の有害事象発現率の解析（ASaT）（P843）.....96
表 2.7.6.3.2-15　低血糖の有害事象の要約（ASaT）（P843）.....97
表 2.7.6.3.2-16　尿路感染症の有害事象発現率の解析（ASaT）（P843）.....98
表 2.7.6.3.2-17　性器感染症の有害事象発現率の解析（ASaT）（P843）.....99
表 2.7.6.3.2-18　血液量減少の有害事象発現率の解析（ASaT）（P843）.....100
表 2.7.6.3.2-19　多尿・頻尿の有害事象発現率の解析（ASaT）（P843）.....101
表 2.7.6.3.2-20　その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧　（ASaT）（P843）.....103
表 2.7.6.3.2-21　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（P843）.....106
表 2.7.6.4.1-1　被験者の内訳　（治療期に組み入れられた被験者）（P849）.....114
表 2.7.6.4.1-2　人口統計学的特性　（ASaT）（P849）.....116
表 2.7.6.4.1-3　有効性評価項目のベースライン値　（ASaT）（P849）.....118

Confidential

表 2.7.6.4.1-4　ベースラインからの HbA1c 値変化量（平均値±標準偏差）　（FAS）（P849）……120
表 2.7.6.4.1-5　ベースラインからの空腹時血糖値変化量（平均値±標準偏差）　（FAS）（P849）……122
表 2.7.6.4.1-6　ベースラインからの体重変化量（平均値±標準偏差）　（FAS）（P849）……124
表 2.7.6.4.1-7　HbA1c 値（7.0%未満）達成割合　（FAS）（P849）……126
表 2.7.6.4.1-8　有害事象の要約　（ASaT）（レスキュー治療開始後のデータを除く）（P849）……127
表 2.7.6.4.1-9　有害事象及び副作用の発現率（発現率>0%）　（ASaT）（レスキュー治療開始後のデータを除く）（P849）……129
表 2.7.6.4.1-10　発現時期別の有害事象の発現率（発現率2%以上）　（ASaT）（レスキュー治療開始後のデータを除く）（P849）……133
表 2.7.6.4.1-11　低血糖（症候性又は無症候性）の有害事象発現例数　（ASaT）（レスキュー治療開始後のデータを除く）（P849）……136
表 2.7.6.4.1-12　その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧　（ASaT）（P849）……138
表 2.7.6.4.1-13　治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧　（ASaT）（P849）……141
表 2.7.6.4.2-1　主な中止理由……153
表 2.7.6.4.2-2　解析対象集団……153
表 2.7.6.4.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性：FAS……154
表 2.7.6.4.2-4　治験薬の曝露状況：FAS……155
表 2.7.6.4.2-5　DPP-4阻害剤の曝露状況：FAS……155
表 2.7.6.4.2-6　HbA1c 値が7.0%未満又は6.5%未満であった被験者の割合：FAS……158
表 2.7.6.4.2-7　有害事象の要約：SAF……162
表 2.7.6.4.2-8　器官別大分類，基本語別のすべての有害事象と副作用：SAF……162
表 2.7.6.4.2-9　重篤な有害事象の一覧……166
表 2.7.6.4.2-10　投与中止に至った有害事象の一覧……167
表 2.7.6.4.2-11　低血糖関連の有害事象の一覧……168
表 2.7.6.4.2-12　尿路感染症関連の有害事象の一覧……168
表 2.7.6.4.2-13　多尿及び頻尿関連の有害事象：SAF……168

Confidential

図一覧

頁
図 2.7.6.3.1-1　被験者の内訳　（同意取得から治験完了又は治験中止まで）（P842）.....31
図 2.7.6.3.1-2　ベースラインから治療期24週時までの HbA1c 値変化量（LS mean）の 経時的推移（FAS）（P842）.....37
図 2.7.6.3.1-3　投与群別のグルコース値（食事負荷時）の推移（FAS）（P842）.....39
図 2.7.6.3.1-4　ベースラインから治療期24週時までの空腹時血糖値変化量（LS mean）の経時的推移（FAS）（P842）.....42
図 2.7.6.3.2-1　被験者の内訳　（同意取得から治験完了又は治験中止まで）（P843）.....71
図 2.7.6.3.2-2　ベースラインから治療期24週時までの HbA1c 値変化量（LS mean）の 経時的推移（FAS）（P843）.....78
図 2.7.6.3.2-3　ベースラインから治療期24週時までの空腹時血糖値変化量（LS mean）の 経時的推移（FAS）（P843）.....80
図 2.7.6.3.2-4　投与群別の食事負荷時のグルコースの推移（FAS）（P843）.....82
図 2.7.6.3.2-5　ベースラインから治療期24週時までの体重変化量（LS mean）の 経時的推移（FAS）（P843）.....85
図 2.7.6.4.1-1　被験者の内訳　（同意を取得した被験者）（P849）.....114
図 2.7.6.4.1-2　ベースラインからの HbA1c 値変化量の経時推移（平均値±標準誤差）（FAS）（P849）.....121
図 2.7.6.4.1-3　ベースラインからの空腹時血糖値変化量の経時推移（平均値±標準誤差）（FAS）（P849）.....123
図 2.7.6.4.1-4　ベースラインからの体重変化量の経時推移（平均値±標準誤差）　（FAS）（P849）.....125
図 2.7.6.4.2-1　被験者の内訳.....152
図 2.7.6.4.2-2　HbA1c 値の推移（全被験者）：FAS.....156
図 2.7.6.4.2-3　HbA1c 値の推移（投与群別）：FAS.....157
図 2.7.6.4.2-4　空腹時血糖値の推移（全被験者）：FAS.....159
図 2.7.6.4.2-5　空腹時血糖値の推移（投与群別）：FAS.....160

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
AHAs	Antihyperglycemic agents	血糖降下薬
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニン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
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}2hr}$	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）
$AUC_{0\text{-}48\ hr}$	Area under the concentration-time curve from 0 to 48 hours postdose	投与0時間から48時間後までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	投与0時間から無限大時間まで外挿した血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	Area under the concentration-time curve from time 0 to last measurable time point	投与0時間から定量可能最終時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
cLDA	Constrained longitudinal data analysis	制約付き経時データ解析
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
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
FMI	Final market image	市販予定製剤
FPG	Fasting plasma glucose	空腹時血糖値
γ-GTP	Gamma-glutamyl trranspeptidase	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
hr	Hour	時間
ipra	Ipragliflozin	イプラグリフロジン
kel	Elimination rate constant	消失速度定数
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LS mean	Least squares mean	最小二乗平均
$MRT_{0\text{-}48\ hr}$	Mean residence time from 0 to 48 hours postdose	投与0時間から48時間後までの平均滞留時間
NA	Not applicable	該当なし
PDLC	Pre-defined limit of change	事前に規定した範囲を超える変動
PMG	Post meal glucose	食後血糖値
SD	Standard deviation	標準偏差

C Confidential

略号及び用語の定義（続き）

略号	定義	
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
$t_{1/2}$	Apparent terminal elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間

Confidential

略号及び用語の定義［長期併用投与試験（CL-0110）に対応］

略号	定義	
25-OH ビタミン D	25-hydroxy vitamin D	25-ヒドロキシビタミン D
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ASP1941	(1S)-1,5-anhydro-1-C-[3-(1-benzothiophen-2-ylmethyl)-4-fluorophenyl]-D-glucitol compound with L-proline (1:1)	イプラグリフロジン L-プロリンの活性本体（フリー体）であるイプラグリフロジンの開発化合物番号
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BAP	Bone specific alkaline phosphatase	血清骨型アルカリホスファターゼ
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CTx	Cross-linked C-terminal telopeptide of type I collagen	I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド
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
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
Intact-PTH	Intact-parathyroid hormone	インタクト副甲状腺ホルモン
JDS	Japan Diabetes Society	日本糖尿病学会
LOCF	Last observation carried forward	－
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NA	Not applicable	該当せず／算出不能
NT_X	Cross-linked N-terminal telopeptide of type I collagen	I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PT	Preferred term	MedDRA の基本語
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SGLT	Sodium-glucose co-transporter	Na^+/グルコース共輸送担体
SOC	System organ class	MedDRA の器官別大分類
TRACP-5b	Tartrate-resistant acid phosphatase-5b	酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ

C Confidential

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び 対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間	被験者数 （例）	試験報告書の 添付場所	試験の 進行状況・ 報告書の種類
第Ⅰ相 （評価資料）	P855 （国内）	本配合剤投与時と各単剤併用投与時の相対的バイオアベイラビリティの評価	日本人健康被験者	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、空腹時、単回経口投与 シタグリプチン50 mg 及びイプラグリフロジン50 mg、空腹時、単回併用経口投与	単回	40	[資料5.3.1.2.1:P855]	完了 完全な報告書
第Ⅰ相 （評価資料）	P860 （国内）	本配合剤投与時の食事の影響の評価	日本人健康被験者	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、食後及び空腹時、単回経口投与	単回	12	[資料5.3.1.1.1:P860]	完了 完全な報告書
第Ⅲ相 （評価資料）	P842 （国内）	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型糖尿病患者を対象としたシタグリプチン追加投与時の有効性及び安全性の検討	日本人2型糖尿病患者	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（非盲検）＋シタグリプチン50 mg 又はプラセボ1日1回（二重盲検）、朝食前又は朝食後、経口併用投与	24週間	141	[資料5.3.5.1.1:P842]	完了 完全な報告書
第Ⅲ相 （評価資料）	P843 （国内）	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型糖尿病患者を対象としたイプラグリフロジン追加投与時の有効性及び安全性の検討	日本人2型糖尿病患者	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（非盲検）＋イプラグリフロジン50 mg 又はプラセボ1日1回（二重盲検）、朝食前又は朝食後、経口併用投与	24週間	143	[資料5.3.5.1.2:P843]	完了 完全な報告書
第Ⅲ相 （評価資料）	P849 （国内）	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型糖尿病患者を対象としたイプラグリフロジン追加投与時の長期安全性及び有効性の検討	日本人2型糖尿病患者	非盲検、非対照	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、朝食前又は朝食後、経口併用投与	52週間	77	[資料5.3.5.2.1:P849]	完了 完全な報告書
第Ⅲ相 （評価資料）	CL-0110 （国内）	DPP-4阻害剤単独療法で血糖管理不十分な2型糖尿病患者を対象としたイプラグリフロジン追加投与時の長期安全性及び有効性の検討	日本人2型糖尿病患者	非盲検、非対照	イプラグリフロジン50 mg 1日1回（投与20週以降100 mg 1日1回増量可）＋DPP-4阻害剤、イプラグリフロジン朝食前、経口併用投与	52週間	106	[資料5.3.5.2.2:CL-0110]	完了 完全な報告書

Confidential

2.7.6.2　　個々の臨床薬理試験のまとめ

2.7.6.2.1　　日本人健康被験者を対象とした生物学的同等性試験（P855試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.2.1: P855]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.1.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

日本人健康被験者を対象とした MK-0431J の相対的バイオアベイラビリティを評価する試験／P855試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

日本人健康被験者に MK-0431J（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、MK-0431J）又はシタグリプチン錠50 mg 及びイプラグリフロジン錠50 mg を空腹時に単回併用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。

仮説

MK-0431J を単回経口投与又は同用量のシタグリプチン錠50 mg 及びイプラグリフロジン錠50 mg を単回併用経口投与した際の血漿中シタグリプチン及びイプラグリフロジン濃度の投与0時間から48時間後までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}48\ hr}$）及び最高血漿中薬物濃度（C_{max}）の幾何平均比（GMR）（MK-0431J／シタグリプチン及びイプラグリフロジン併用時）は（0.80, 1.25）の範囲内に含まれる。

試験デザイン

本試験は、20～45歳の40例の日本人健康被験者を対象とした、無作為化、2期、クロスオーバー、単独施設、非盲検試験であった。各投与期に、被験者は無作為化された順序で、2つの処方のうちいずれかを単回経口投与した。処方 A では、MK-0431J の市販予定製剤（FMI）を空腹時単回経口投与、処方 B では、シタグリプチン錠50 mg 及びイプラグリフロジン錠50 mg を空腹時単回併用経口投与した。第1期と第2期の投与の間隔は6日間以上とした。

Confidential

投与期間

単回

用法・用量

第1期及び第2期に、MK-0431J 1錠を単回経口投与又はシタグリプチン錠50 mg 1錠及びイプラグリフロジン錠50 mg 1錠を単回併用経口投与した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.1-1]に示す。

表 2.7.6.2.1-1　治験薬の内容（P855）

薬剤	力価	剤形
シタグリプチン錠50 mg	シタグリプチン50 mg	錠剤
イプラグリフロジン錠50 mg	イプラグリフロジン50 mg	錠剤
MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤50 mg/50 mg	シタグリプチン50 mg/ イプラグリフロジン50 mg	錠剤

診断／選択基準

スクリーニング時に体格指数（BMI）が18.5 kg/m^{2}以上25.0 kg/m^{2}未満で、20歳以上45歳以下の健康な日本人男性

評価基準

【薬物動態】

血漿中シタグリプチン及びイプラグリフロジン濃度測定用検体を、投与前及び投与48時間後までの規定した時点で採取した。MK-0431J を単回経口投与又はシタグリプチン及びイプラグリフロジンを単回併用経口投与した際のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの $AUC_{0\text{-}48\ hr}$ 及び C_{max} を生物学的同等性の評価パラメータ、投与0時間から無限大時間まで外挿した血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、最高血漿中薬物濃度到達時間（T_{max}）、消失速度定数（kel）、消失半減期（$t_{1/2}$）及び投与0時間から48時間後までの平均滞留時間（$MRT_{0\text{-}48\ hr}$）を参考パラメータとした。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通じて収集した。

統計計画及び解析

シタグリプチン及びイプラグリフロジンの $AUC_{0\text{-}48\ hr}$ 及び C_{max} を自然対数変換し、処方及び時期を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。SAS PROC MIXED の REPEATED ステートメントにて、共分散構造を unstructured とした共分散行列を用いて処方間の不等分散を考慮

C Confidential

し、同一被験者内における異なる処方の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の計算には、Kenward & Roger による方法を用いた（DDFM=KR）。シタグリプチン及びイプラグリフロジンの $AUC_{0\text{-}48\ hr}$ 及び C_{max} の GMR（MK-0431J／シタグリプチン及びイプラグリフロジン併用時）及びその90%信頼区間（CI）を算出し、生物学的同等性判定の許容域（0.80, 1.25）と比較した。それらの GMR の90%CI がすべて許容域範囲内（0.80, 1.25）にあるとき、MK-0431J 投与時のシタグリプチン及びイプラグリフロジンのバイオアベイラビリティとシタグリプチン及びイプラグリフロジン併用時のバイオアベイラビリティは同等と判定することとした。

2.7.6.2.1.2　　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.1-2]及び[表 2.7.6.2.1-3]に示す。

表 2.7.6.2.1-2　　被験者の内訳（P855）

	処方 A→B		処方 B→A		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	20		20		40	
内訳						
完了	20	(100.0)	20	(100.0)	40	(100.0)
中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

各被験者は、該当の被験者背景の最新の記録に基づき、1回カウントされた。
処方 A：MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤50 mg/50 mg 1錠を単回経口投与した。
処方 B：シタグリプチン錠50 mg 1錠とイプラグリフロジン錠50 mg 1錠を単回併用経口投与した。

C Confidential

表 2.7.6.2.1-3　　被験者の背景（P855）

	処方 A→B		処方 B→A		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	20		20		40	
性別						
男性	20	(100.0)	20	(100.0)	40	(100.0)
年齢（歳）						
20～39歳	19	(95.0)	19	(95.0)	38	(95.0)
40～59歳	1	(5.0)	1	(5.0)	2	(5.0)
平均値	27.5		27.0		27.2	
標準偏差	5.5		6.5		5.9	
中央値	26.5		25.0		25.5	
範囲	20～41		20～44		20～44	
人種						
アジア系	20	(100.0)	20	(100.0)	40	(100.0)
民族						
非ヒスパニック系又はラテン系	20	(100.0)	20	(100.0)	40	(100.0)

処方 A：MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤50 mg/50 mg 1錠を単回経口投与した。
処方 B：シタグリプチン錠50 mg 1錠とイプラグリフロジン錠50 mg 1錠を単回併用経口投与した。

2.7.6.2.1.3　　薬物動態の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者40例から得られたすべての血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。空腹時に日本人健康被験者に MK-0431J を単回経口投与又はシタグリプチン錠50 mg 及びイプラグリフロジン錠50 mg を単回併用経口投与した際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の要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.1-4]及び[表 2.7.6.2.1-5]に示す。

MK-0431J を単回経口投与又は同用量のシタグリプチン錠及びイプラグリフロジン錠を単回併用経口投与した際のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの $AUC_{0\text{-}48\ hr}$ 及び C_{max} の評価に基づき、以下のとおり生物学的同等性が示された。

- シタグリプチンの $AUC_{0\text{-}48\ hr}$ 及び C_{max} の GMR（90%CI）は、それぞれ0.99（0.98, 1.00）及び0.97（0.93, 1.02）であった。
- イプラグリフロジンの $AUC_{0\text{-}48\ hr}$ 及び C_{max} の GMR（90%CI）は、それぞれ0.99（0.97, 1.01）及び1.02（0.94, 1.10）であった。

Confidential

表 2.7.6.2.1-4　日本人健康被験者に空腹時に MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤 50 mg/50 mg を単回経口投与又はシタグリプチン錠 50 mg 及びイプラグリフロジン錠 50 mg を単回併用経口投与した際のシタグリプチンの薬物動態パラメータの要約

（P855）

薬物動態パラメータ	処方 A			処方 B			処方 A／処方 B		Pseudo
	N	幾何平均	95%信頼区間	N	幾何平均	95%信頼区間	幾何平均比	90%信頼区間	被験者内%CV‖
$AUC_{0\text{-}48\ hr}$ (nM·hr)†	40	3742.15	(3588.84, 3902.01)	40	3771.78	(3600.78, 3950.89)	0.99	(0.98, 1.00)	3
C_{max} (nM)†	40	368.30	(337.57, 401.83)	40	378.29	(345.97, 413.63)	0.97	(0.93, 1.02)	12
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (nM·hr)†	40	3851.65	(3696.56, 4013.25)	40	3891.07	(3716.80, 4073.51)	0.99	(0.98, 1.00)	3
T_{max} (hr)‡	40	2.00	[1.00, 6.00]	40	3.00	[1.00, 6.00]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	40	9.97	(14)	40	10.3	(13)	-	-	-
kel (1/hr)§	40	0.070	(14)	40	0.067	(13)	-	-	-
$MRT_{0\text{-}48\ hr}$ (hr)§	40	10.8	(11)	40	10.9	(11)	-	-	-

処方 A：MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤50 mg/50 mg 1錠を単回経口投与した。
処方 B：シタグリプチン錠50 mg 1錠とイプラグリフロジン錠50 mg 1錠を単回併用経口投与した。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値［最小値, 最大値］
§ 幾何平均（幾何平均による変動係数%）。100×sqrt (exp(s^2)-1)により算出した。s^2は自然対数尺度上の分散の推定値。
‖ Pseudo 被験者内%CV= 100×sqrt((s_A^2+s_B^2-2s_{AB})/2)。s_A^2及び s_B^2 は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、s_{AB}は、共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

C Confidential

表 2.7.6.2.1-5　日本人健康被験者に空腹時に MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤 50 mg/50 mg を単回経口投与又はシタグリプチン錠 50 mg 及びイプラグリフロジン錠 50 mg を単回併用経口投与した際のイプラグリフロジンの薬物動態パラメータの要約（P855）

薬物動態パラメータ	処方 A			処方 B			処方 A／処方 B		Pseudo
	N	幾何平均	95%信頼区間	N	幾何平均	95%信頼区間	幾何平均比	90%信頼区間	被験者内%CV‖
$AUC_{0\text{-}48\ hr}$ (ng·hr/mL)†	40	4086.82	(3849.83, 4338.39)	40	4112.50	(3868.84, 4371.52)	0.99	(0.97, 1.01)	5
C_{max} (ng/mL)†	40	696.20	(634.19, 764.28)	40	682.69	(623.65, 747.31)	1.02	(0.94, 1.10)	21
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)†	40	4287.73	(4039.08, 4551.68)	40	4323.47	(4066.17, 4597.06)	0.99	(0.97, 1.01)	6
T_{max} (hr)‡	40	1.75	[0.50, 4.00]	40	2.00	[0.50, 4.00]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	40	12.8	(23)	40	12.9	(24)	-	-	-
kel (1/hr)§	40	0.054	(23)	40	0.054	(24)	-	-	-
$MRT_{0\text{-}48\ hr}$ (hr)§	40	9.57	(11)	40	9.90	(11)	-	-	-

処方 A：MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤50 mg/50 mg 1錠を単回経口投与した。
処方 B：シタグリプチン錠50 mg 1錠とイプラグリフロジン錠50 mg 1錠を単回併用経口投与した。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値［最小値, 最大値］
§ 幾何平均（幾何平均による変動係数%）。$100\times sqrt\ (exp(s^2)-1)$により算出した。$s^2$は自然対数尺度上の分散の推定値。
‖ Pseudo 被験者内%CV= $100\times sqrt((s_A^2+s_B^2-2s_{AB})/2)$。$s_A^2$及び s_B^2 は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、s_{AB}は、共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

Confidential

2.7.6.2.1.4　　安全性の結果

本試験では、被験者40例に治験実施計画書に従って治験薬を投与し、その全被験者を安全性解析に含めた。日本人健康被験者に MK-0431J を単回経口投与並びにシタグリプチン錠50 mg 及びイプラグリフロジン錠50 mg を単回併用経口投与した際の忍容性は良好であった。有害事象及び死亡はなく、中止した被験者もいなかった。臨床検査又はバイタルサインに臨床的に意味のある治験薬に関連する変化はなかった。

2.7.6.2.1.5　　結論

1) 空腹時に MK-0431J を単回経口投与又はシタグリプチン錠50 mg 及びイプラグリフロジン錠50 mg を単回併用経口投与した際のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの $AUC_{0\text{-}48\ hr}$ 及び C_{max} の GMR の90%CI は、（0.80, 1.25）の範囲に含まれた。したがって、MK-0431J とシタグリプチン錠50 mg 及びイプラグリフロジン錠50 mg の併用投与の生物学的同等性が示された。
2) 日本人健康被験者に MK-0431J を単回経口投与並びにシタグリプチン錠50 mg 及びイプラグリフロジン錠50 mg を単回併用経口投与した際の忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.2　　日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験（P860試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.1.1: P860]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.2.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

日本人健康被験者を対象とした MK-0431J の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する単回投与試験／P860試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

日本人健康被験者に MK-0431J 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朝食の影響を評価する。

仮説（推定）

日本人健康成人男性に、標準高脂肪朝食摂取後又は空腹時に MK-0431J を単回経口投与した際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［投与0時間から定量可能最終時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-last}}$）、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）］を推定する。

試験デザイン

本試験は、20～45歳の12例の日本人健康被験者を対象とした、無作為化、2期、クロスオーバー、単独施設、非盲検試験であった。各投与期に、被験者は無作為化された順序で、2つの処置のうちいずれかを単回経口投与した。MK-0431J の FMI 1錠を、処置 A では空腹時に、処置 B では標準高脂肪朝食摂取後に単回経口投与した。第1期と第2期の投与の間隔は6日間以上とした。

投与期間

単回

C Confidential

用法・用量

第1期及び第2期に、MK-0431J 1錠を空腹時又は標準高脂肪朝食摂取後に単回経口投与した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.2-1]に示す。

表 2.7.6.2.2-1　治験薬の内容（P860）

薬剤	力価	剤形
MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤50 mg/50 mg	シタグリプチン50 mg/イプラグリフロジン50 mg	錠剤

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18.5 kg/m^{2}以上25.0 kg/m^{2}未満で、20歳以上45歳以下の健康な日本人男性

評価基準

【薬物動態】

血漿中シタグリプチン及びイプラグリフロジン濃度測定用検体を、MK-0431J 投与前及び投与48時間後までの規定した時点で採取した。血漿中シタグリプチン及びイプラグリフロジン濃度を測定し、空腹時及び標準高脂肪朝食摂取後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（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$等）を評価した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通じて収集した。

統計計画及び解析

シタグリプチン及びイプラグリフロジンの$AUC_{0\text{-last}}$及びC_{max}を自然対数変換し、処置及び時期を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。SAS PROC MIXED の REPEATED ステートメントにて、共分散構造を unstructured とした共分散行列を用いて、処置間の不等分散を考慮し、同一被験者内における異なる処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の計算には、Kenward & Roger による方法を用いた（DDFM=KR）。シタグリプチン及びイプラグリフロジンの$AUC_{0\text{-last}}$及びC_{max}の GMR（食後／空腹時）及びその90%CI を算出した。

2.7.6.2.2.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.2-2]及び[表 2.7.6.2.2-3]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.2-2　　被験者の内訳（P860）

	処置 A→B		処置 B→A		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	6		6		12	
内訳						
完了	6	(100.0)	6	(100.0)	12	(100.0)
中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

各被験者は、該当の被験者背景の最新の記録に基づき、1回カウントされた。
処置 A：MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤50 mg/50 mg 1錠を空腹時に単回経口投与した。
処置 B：MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤50 mg/50 mg 1錠を標準高脂肪朝食摂取後に単回経口投与した。

表 2.7.6.2.2-3　　被験者の背景（P860）

	処置 A→B		処置 B→A		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	6		6		12	
性別						
男性	6	(100.0)	6	(100.0)	12	(100.0)
年齢						
20～39歳	6	(100.0)	6	(100.0)	12	(100.0)
40～59歳	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
平均値	22.8		24.2		23.5	
標準偏差	3.8		3.5		3.6	
中央値	21.5		24.0		22.5	
範囲	20～30		20～29		20～30	
人種						
アジア系	6	(100.0)	6	(100.0)	12	(100.0)
民族						
非ヒスパニック系又はラテン系	6	(100.0)	6	(100.0)	12	(100.0)

処置 A：MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤50 mg/50 mg 1錠を空腹時に単回経口投与した。
処置 B：MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤50 mg/50 mg 1錠を標準高脂肪朝食摂取後に単回経口投与した。

2.7.6.2.2.3　　薬物動態の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者12例から得られたすべての血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。日本人健康被験者に MK-0431J を空腹時又は標準高脂肪朝食摂取後に単回経口投与した際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の要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.2-4]及び[表 2.7.6.2.2-5]に示す。

MK-0431J を空腹時又は標準高脂肪朝食摂取後に単回経口投与した際のシタグリプチン及びイプラグリフロジンの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} は以下のとおりであった。

- シタグリプチンの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の GMR（食後／空腹時）（90%CI）は、それぞれ0.98（0.95, 1.02）及び1.04（0.88, 1.23）であった。
- イプラグリフロジンの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の GMR（食後／空腹時）（90%CI）は、それぞれ1.02（0.97, 1.08）及び0.96（0.70, 1.31）であった。

Confidential

表 2.7.6.2.2-4　　日本人健康被験者に MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤 50 mg/50 mg を空腹時又は標準高脂肪朝食摂取後に単回経口投与した際のシタグリプチンの薬物動態パラメータの要約（P860）

薬物動態パラメータ	処置 A（空腹時）			処置 B（食後）			処置 B（食後）／処置 A（空腹時）		Pseudo 被験者内%CV[‖]
	N	幾何平均	95%信頼区間	N	幾何平均	95%信頼区間	幾何平均比	90%信頼区間	
$AUC_{0\text{-last}}$ (nM·hr)[†]	12	4032.57	(3564.76, 4561.77)	12	3957.26	(3552.35, 4408.34)	0.98	(0.95, 1.02)	5
C_{max} (nM)[†]	12	434.23	(359.34, 524.73)	12	451.62	(379.64, 537.24)	1.04	(0.88, 1.23)	23
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (nM·hr)[†]	12	4132.74	(3668.62, 4655.57)	12	4096.37	(3674.20, 4567.06)	0.99	(0.96, 1.03)	5
T_{max} (hr)[‡]	12	2.25	[1.00, 4.00]	12	1.75	[1.00, 6.00]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)[§]	12	9.79	(14)	12	10.7	(20)	-	-	-
kel (1/hr)[§]	12	0.071	(14)	12	0.065	(20)	-	-	-
$MRT_{0\text{-last}}$ (hr)[§]	12	10.4	(10)	12	10.7	(13)	-	-	-

処置 A：MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤50 mg/50 mg 1錠を空腹時に単回経口投与した。
処置 B：MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤50 mg/50 mg 1錠を標準高脂肪朝食摂取後に単回経口投与した。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値［最小値, 最大値］
§ 幾何平均（幾何平均による変動係数%）。$100\times\mathrm{sqrt}(\exp(s^2)-1)$により算出した。$s^2$は自然対数尺度上の分散の推定値。
‖ Pseudo 被験者内%CV= $100\times\mathrm{sqrt}((s_A^2+s_B^2-2s_{AB})/2)$。$s_A^2$及び s_B^2 は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、s_{AB}は、共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

C Confidential

表 2.7.6.2.2-5　日本人健康被験者に MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤 50 mg/50 mg を空腹時又は標準高脂肪朝食摂取後に単回経口投与した際のイプラグリフロジンの薬物動態パラメータの要約（P860）

薬物動態パラメータ	処置 A（空腹時）			処置 B（食後）			処置 B（食後）／処置 A（空腹時）		Pseudo 被験者内%CV‖
	N	幾何平均	95%信頼区間	N	幾何平均	95%信頼区間	幾何平均比	90%信頼区間	
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)†	12	4318.99	(3771.43, 4946.06)	12	4418.51	(3844.35, 5078.43)	1.02	(0.97, 1.08)	7
C_{max} (ng/mL)†	12	810.62	(632.25, 1039.30)	12	775.83	(596.14, 1009.70)	0.96	(0.70, 1.31)	43
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)†	12	4482.25	(3901.11, 5149.95)	12	4603.17	(4000.52, 5296.60)	1.03	(0.97, 1.08)	7
T_{max} (hr)‡	12	2.00	[0.50, 6.00]	12	1.75	[0.50, 6.00]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	12	11.9	(21)	12	11.7	(27)	-	-	-
kel (1/hr)§	12	0.058	(21)	12	0.059	(27)	-	-	-
$MRT_{0\text{-last}}$ (hr)§	12	9.20	(11)	12	9.71	(15)	-	-	-

処置 A：MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤50 mg/50 mg 1錠を空腹時に単回経口投与した。
処置 B：MK-0431J（シタグリプチン／イプラグリフロジン）配合剤50 mg/50 mg 1錠を標準高脂肪朝食摂取後に単回経口投与した。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値［最小値, 最大値］
§ 幾何平均（幾何平均による変動係数%）。$100\times\mathrm{sqrt}(\exp(s^2)-1)$により算出した。$s^2$は自然対数尺度上の分散の推定値。
‖ Pseudo 被験者内%CV= $100\times\mathrm{sqrt}((s_A^2+s_B^2-2s_{AB})/2)$。$s_A^2$及び s_B^2 は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、s_{AB}は、共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

Confidential

2.7.6.2.2.4　　安全性の結果

本試験では、被験者12例に治験実施計画書に従って治験薬を投与し、その全被験者を安全性解析に含めた。日本人健康被験者に MK-0431J を空腹時又は標準高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の忍容性は良好であった。有害事象及び死亡はなく、中止した被験者もいなかった。臨床検査又はバイタルサインに臨床的に意味のある治験薬に関連する変化はなかった。

2.7.6.2.2.5　　結論

1) 標準高脂肪朝食摂取後に MK-0431J を単回経口投与した際、シタグリプチンの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} に影響は見られなかった。
2) 標準高脂肪朝食摂取後に MK-0431J を単回経口投与した際、イプラグリフロジンの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} に影響は見られなかった。
3) 日本人健康被験者に MK-0431J を空腹時又は食後に単回経口投与した際の忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.3　　個々の臨床試験（二重盲検比較試験）のまとめ

2.7.6.3.1　　シタグリプチン追加投与試験（P842）［評価資料］

P842試験の概要を以下に示す。P842試験の治験総括報告書は[資料5.3.5.1.1: P842]に添付する。

2.7.6.3.1.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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としてシタグリプチン追加投与時の安全性及び有効性を検証するための第Ⅲ相多施設共同無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験／P842

治験責任医師／実施医療機関

計27施設

公表文献

該当なし

治験期間

2015年11月9日～2016年11月18日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

スクリーニング期及び観察期（プラセボ観察期を除く）：10週間以内（イプラグリフロジンを基礎治療として投与）

プラセボ観察期（単盲検期）：2週間（イプラグリフロジンを基礎治療として、シタグリプチンのプラセボを観察期用治験薬として投与）

治療期（二重盲検期）：24週間（イプラグリフロジンを基礎治療として、シタグリプチン又はシタグリプチンのプラセボを被験薬又は被験薬のプラセボとして投与）

目的及び仮説

食事・運動療法に加えイプラグリフロジン50 mg 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型糖尿病患者に対し、以下の項目を検討する。

【主要目的】

1)　治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からの hemoglobin A1c（以下、HbA1c）値変化量を指標として、シタグリプチン50 mg を1日1回追加投与した時の有効性をプラセボと

C Confidential

比較する。

2)　シタグリプチン50 mg を1日1回24週間追加投与した時の安全性及び忍容性を検討する。

【主要仮説】

3)　シタグリプチン50 mg 1日1回追加投与は、治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からの HbA1c 値低下量において、プラセボに対し優れている。

【副次目的】

1)　治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からの食後2時間血糖値変化量を指標として、シタグリプチン50 mg を1日1回追加投与した時の有効性をプラセボと比較する。

2)　治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からのグルコース合計 area under the concentration-time curve from 0 to 2 hour（以下、$AUC_{0\text{-}2\ hr}$）（食事負荷時）変化量を指標として、シタグリプチン50 mg を1日1回追加投与した時の有効性をプラセボと比較する。

3)　治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からの空腹時血糖値変化量を指標として、シタグリプチン50 mg を1日1回追加投与した時の有効性をプラセボと比較する。

【副次仮説】

1)　シタグリプチン50 mg 1日1回追加投与は、治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からの食後2時間血糖値低下量において、プラセボに対し優れている。

2)　シタグリプチン50 mg 1日1回追加投与は、治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からのグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）変化量において、プラセボに対し優れている。

3)　シタグリプチン50 mg 1日1回追加投与は、治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からの空腹時血糖値低下量において、プラセボに対し優れている。

【三次目的】

1)　治療期24週時の HbA1c 値（7.0%未満）達成割合を指標として、シタグリプチン50 mg を1日1回追加投与した時の有効性をプラセボと比較する。

<u>試験デザイン</u>

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、二重盲検試験であった。

本試験は、スクリーニング期（2週間以内）、観察期［2週間又は10週間（2週間のプラセボ観察期を含む）］、治療期（24週間）で構成された。観察期間は、2型糖尿病に対する前治療［来院1前8週間以内の sodium-glucose co-transporter 2（以下、SGLT2）阻害薬以外の血糖降下薬の治療歴］及び来院1時点で使用している SGLT2阻害薬の種類（イプラグリフロジン又は他の SGLT2阻害薬）に基づき被験者ごとに A グループ（10週間）又は B グループ（2週間）のいずれかが割り当てられた。

被験者は、単盲検下にて観察期用治験薬（プラセボ錠）を2週間服用後、シタグリプチン50 mg

C Confidential

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（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週間経口服用することとした。なお、イプラグリフロジンは、治験期間を通じて一定の用量で服用することとした。

用法・用量

プラセボ観察期を除くスクリーニング期及び観察期（来院1／スクリーニング時翌日～来院3／治療期-2週時当日）は、来院1の翌日より非盲検下にて本試験用イプラグリフロジン（イプラグリフロジン50 mg 錠）1錠を1日1回朝（食前食後は問わない）、最大10週間経口投与した。

プラセボ観察期（来院3／治療期-2週時翌日～来院4／治療期0週時当日）は、非盲検の本試験用イプラグリフロジン（イプラグリフロジン50 mg 錠）1錠と同時に、来院3翌日より単盲検下にて観察期用治験薬（シタグリプチン50 mg 錠に対応するプラセボ錠）1錠を1日1回朝（食前食後は問わない）、2週間経口投与した。

治療期（来院4／治療期0週時翌日～来院10／治療期24週時当日又は中止時来院当日）は、非盲検の本試験用イプラグリフロジン（イプラグリフロジン50 mg 錠）1錠と同時に、来院4翌日より二重盲検下にて二重盲検期用治験薬（シタグリプチン50 mg 錠又は対応するプラセボ錠）1錠を1日1回朝（食前食後は問わない）、24週間経口投与することとした。

来院日当日の治験薬投与のタイミングとしては、来院1／スクリーニング後は、治験薬を服用せずに来院し、症例登録及び新たな治験薬処方を除くすべての治験手順実施後に実施医療機関のスタッフ立ち会いの下で前回来院時に処方した治験薬（本試験用イプラグリフロジン及び本試験用シタグリプチン）を服用した。食事負荷試験がある来院では食事負荷の30分前に服用することとした。

診断／選択基準

本試験では、20歳以上で、食事・運動療法に加え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日本人2型糖尿病患者（HbA1c 値が7.0%以上10.0%以下）を対象とした。組入れ基準の詳細は[資料5.3.5.1.1: P842]を参照。

Confidential

評価項目

【有効性】

有効性の評価項目として、以下を含めた。

主要評価項目

治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量

副次評価項目

(1)　治療期24週時のベースラインからの食後2時間血糖値変化量

(2)　治療期24週時のベースラインからのグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）変化量

(3)　治療期24週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量

三次評価項目

治療期24週時の HbA1c 値（7.0%未満）達成割合

【安全性】

安全性の評価項目として、以下を含めた。

- 有害事象（低血糖を含む）
- バイタルサイン（体重、血圧、脈拍）
- 臨床検査
- 心電図

統計計画及び解析

有効性及び安全性の各評価項目について、無作為化前に得られた最後の値（通常、来院4で得られた測定値）をベースライン値と定義した。

すべての統計的検定は有意水準0.05（両側）で行った。有効性及び安全性の解析は、A グループ及び B グループの両方を含む、組み入れられた被験者全体を対象とした。

【有効性】

本試験の主要な有効性解析対象集団は full analysis set（以下、FAS）とした。FAS は以下を満たす、無作為化されたすべての被験者と定義した。

- 治療期の治験薬を少なくとも1回は服用した
- 結果変数の測定値を少なくとも1つ有する（ベースライン又はベースライン後）
- ベースラインのデータが必要な解析に対しては、ベースラインのデータを有する

したがって、ベースラインの測定値を有さない被験者であっても、ベースライン後の測定値を有する場合は、constrained longitudinal data analysis（以下、cLDA）モデル[資料5.4: 46]を用いた有効性の主解析に含めることを可能とした。また、ベースライン後の測定値を有さない被験者であっても、ベースラインの測定値を有する場合は、cLDA モデルを用いた解析に含めることを可能とした。

主要及び副次目的

FASについて、主要評価項目である治療期24週時のベースラインからのHbA1c値変化量をcLDAモデルを用いて解析した。モデルには、投与群、時点、血糖降下薬による治療歴の有無、投与群

C Confidential

と時点の交互作用、時点と血糖降下薬による治療歴の有無の交互作用及び投与群と時点と血糖降下薬による治療歴の有無の交互作用の項を含めた。このモデルでは、ベースラインの平均は投与群間で共通で、ベースライン後の各時点では投与群ごとに平均が異なると仮定した。ベースライン及びベースライン後の各時点で測定された値を反応変数のベクトルとした。平均値の経時推移に制約をおかないよう、時点は分類変数として扱った。無構造型の共分散行列を用いて、反復測定されたデータ間の相関をモデル化した。24週時のベースラインからの変化量の群間差をこのモデルから推定及び検定し、主要仮説について検討した。

副次評価項目である、治療期24週時のベースラインからの食後2時間血糖値変化量、グルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）変化量及び空腹時血糖値変化量も、HbA1c と同様に cLDA モデルを用いて解析した。

三次目的

HbA1c のベースラインからの変化量の解析に用いられた cLDA モデルを、治療期24週時の HbA1c 値（7.0%未満）達成割合の解析に対しても用い、HbA1c の欠測データを補完した。欠測値の補完は、平均が主解析の cLDA モデルより得られる予測値に等しく、分散が予測値に対する標準誤差の二乗に等しい一変量周辺正規分布に基づき行われた。cLDA モデルから、各欠測値の補完を10セット行った。観測されたデータは補完しなかった。補完後、治療期24週時に HbA1c 値（7.0%未満）を達成した被験者と達成しなかった被験者で分類した。

オッズ比を推定するために、10個の補完データセットをロジスティック回帰分析でそれぞれ解析した。ロジスティック回帰分析モデルには投与群と血糖降下薬による治療歴の有無の項を含めた。対数オッズ比の推定値は、Robins & Wang の漸近理論[資料5.4: 49]を用いて併合した。例数が少ないことによるバイアスとばらつきを考慮し、信頼区間及び P 値を算出するために Kenward & Roger の自由度を用いた。対数オッズ比は、最終的にオッズ比に逆変換して報告した。

本試験では、治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値低下量に関する、シタグリプチン50 mg のプラセボに対する優越性が、本試験の唯一の主要仮説である。したがって、主要仮説の検定について、多重性の調整は不要であり、行わなかった。

副次仮説である、治療期24週時のベースラインからの食後2時間血糖値低下量、グルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）低下量及び空腹時血糖値低下量に関する、シタグリプチン50 mg のプラセボに対する優越性は、それぞれ名目上の有意水準0.05（両側）で検定した。

【安全性】

本試験の安全性解析対象集団は All Subjects as treated（以下、ASaT）とした。ASaT は無作為化され、治療期の治験薬を少なくとも1回は服用したすべての被験者から成る。ASaT を用いた安全性解析では、被験者は実際に投与された治験薬に対応する群に含めた。

臨床検査、バイタルサイン又は心電図の各項目の解析に含まれるには、治療期の治験薬を少なくとも1回は服用したあとに得られた測定値が少なくとも1つ必要とした。ベースラインからの変化量を評価するには、ベースラインの測定値も必要とした。

C Confidential

安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を含むすべての安全性評価項目を用いて、臨床的な観点から評価した。

安全性データの解析は段階的な方法（tiered approach）を用いた[表 2.7.6.3.1-1]。段階（tier）により異なる解析を行った。事前に規定した、特に関心のある安全性パラメータ又は有害事象を「Tier 1」の安全性評価項目とし、群間比較に関する統計的検定の P 値、並びに群間差の点推定値及び95%信頼区間を算出した。その他の安全性評価項目は「Tier 2」又は「Tier 3」とした。Tier 2の評価項目は、群間差の点推定値及び95%信頼区間を用いて評価した。Tier 3の評価項目については、投与群ごとの点推定値のみを算出した。

Tier 1の事象として事前に規定しない有害事象（基本語及び器官別大分類）、並びに臨床検査値の pre-defined limit of change（以下、PDLC）は、発現した例数に基づき Tier 2又は Tier 3に分類した。いずれかの投与群で4例以上に発現した事象は Tier 2とし、それ以外のすべての有害事象及び PDLC は Tier 3とした。

各群の例数が等しく、発現数が4例未満のときには、発現率の群間差の95%信頼区間は常に0を含む。そのため、意味のある可能性のある差を解釈するために追加で得られる情報がほとんどないことから、4例以上を基準とした。多くの95%信頼区間が多重性を調整せずに算出されるため、それらの信頼区間は、有害事象及び PDLC の群間差が統計的に有意であるかを評価する正式な方法ではなく、結果の評価の際に有用な記述的指標と考えるべきである。

Tier 1の評価項目として事前に規定しない、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のような連続量の測定値のベースラインからの変化量は Tier 3の安全性評価項目とした。ベースライン、投与期間中及びベースラインからの変化量の記述統計量を、投与群ごとに表形式にて報告した。

本試験では、以下を Tier 1の安全性評価項目とする。

- 症候性低血糖の有害事象
- 尿路感染症の有害事象
- 性器感染症の有害事象
- 血液量減少の有害事象
- 多尿・頻尿の有害事象

また、以下を Tier 2の安全性評価項目とする。

- 有害事象
- 副作用†
- 重篤な有害事象
- 重篤な副作用†
- 有害事象による中止
- いずれかの投与群で4例以上に発現した有害事象、器官別大分類、並びに臨床検査値の PDLC

Tier 1及び Tier 2の各事象を発現した被験者の割合に関する群間比較の P 値（Tier 1のみ）及び群間差の95%信頼区間は、Miettinen and Nurminen の方法[資料5.4: 48]を用いて算出した。

Confidential

† 本試験では、治験担当医師は、非盲検治験薬イプラグリフロジン及び二重盲検治験薬シタグリプチン（シタグリプチン又はプラセボ）のそれぞれについて因果関係を判定した。いずれかの薬剤の一つにでも因果関係がありと判定された場合を治験薬との因果関係あり（副作用）とした。

表 2.7.6.3.1-1　　安全性パラメータの解析方針（P842）

Tier	安全性評価項目†	P 値	群間差の95%CI	記述統計量
Tier 1	• 症候性低血糖の有害事象 • 尿路感染症の有害事象 • 性器感染症の有害事象 • 血液量減少の有害事象 • 多尿・頻尿の有害事象	X	X	X
Tier 2	• 有害事象 • 副作用 • 重篤な有害事象 • 重篤な副作用 • 有害事象による中止 • 有害事象、器官別大分類、並びに臨床検査値のPDLC‡（いずれかの投与群で4例以上に発現）		X	X
Tier 3	• 有害事象、器官別大分類又は PDLC‡（いずれの投与群でも発現が4例未満） • 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のベースラインからの変化量			X

† 臨床症状及び臨床検査値の有害事象
‡ 事前に規定した Tier 1又は Tier 2の評価項目を除く

安全性解析では、共変量による調整は行わなかった。

2.7.6.3.1.2　　被験者の内訳

被験者の内訳を[図 2.7.6.3.1-1]及び[表 2.7.6.3.1-2]に示す。

同意を取得した173例のうち、観察期中に32例が脱落した。その脱落理由は、選択基準に合致しない／除外基準に該当するが30例、有害事象の発現及び被験者による同意撤回が各1例であった。選択基準等を満たした141例（シタグリプチン追加投与群70例、プラセボ群71例）が無作為に割り付けられた。

無作為化された被験者141例のうち、治療期24週を完了した被験者はシタグリプチン追加投与群が68例、プラセボ群が69例であった。治験を中止した被験者は、シタグリプチン追加投与群が2例（有害事象の発現：2例）、プラセボ群が2例（有害事象の発現：1例、治験担当医師の判断：1例）であった。なお、プラセボ群の有害事象の発現による中止は、治療期に発現した有害事象ではなく、プラセボ観察期に発現した有害事象による治験薬の投与中止のため、[表 2.7.6.3.1-10]には含まれない。また、医師の判断による中止は、HbA1c 値の上昇により、治験薬の投与中止とな

Confidential

ったが、HbA1c 値の上昇は有害事象と判断されなかったため、[表 2.7.6.3.1-10]及び[表 2.7.6.3.1-20]には含まれない。

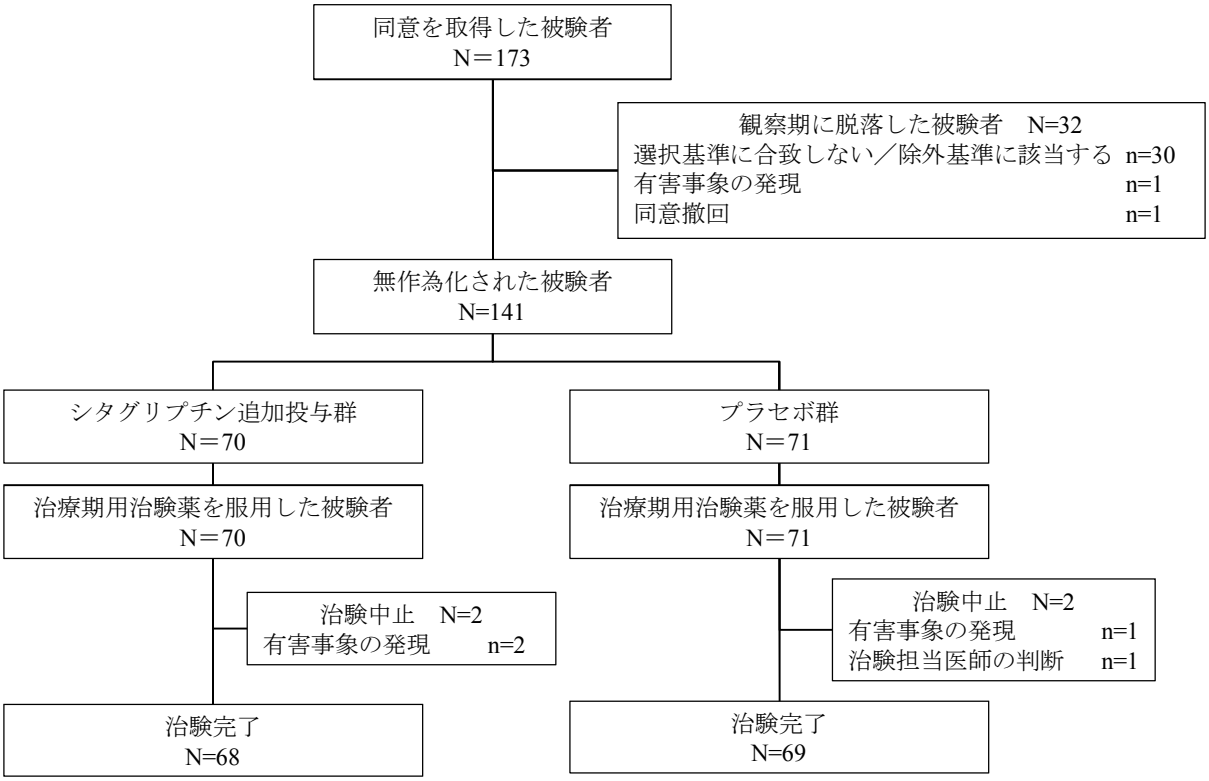


図 2.7.6.3.1-1　　被験者の内訳
（同意取得から治験完了又は治験中止まで）（P842）

表 2.7.6.3.1-2　　被験者の内訳
（無作為化されたすべての被験者）（P842）

Disposition of Subjects
(All Subjects Randomized)

	ipra 50 + sita 50		ipra 50 + placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized					32	
Subjects in population	70		71		141	
Trial Disposition						
Completed	68	(97.1)	69	(97.2)	137	(97.2)
Discontinued	2	(2.9)	2	(2.8)	4	(2.8)
Adverse Event	2	(2.9)	1	(1.4)	3	(2.1)
Physician Decision	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.						

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

C Confidential

2.7.6.3.1.3　　被験者背景

無作為化された被験者141例のうち、ASaT 及び FAS から除外された被験者はいなかったため、ASaT 及びすべての有効性評価項目の FAS は141例（シタグリプチン追加投与群70例、プラセボ群71例）であった。

人口統計学的特性に関する被験者背景を[表 2.7.6.3.1-3]に、ベースライン時の有効性評価項目に関する被験者背景を[表 2.7.6.3.1-4]に示す。

人口統計学的特性では、男性の割合は70.2%（シタグリプチン追加投与群77.1%、プラセボ群63.4%）、年齢の平均値は55.5歳（シタグリプチン追加投与群57.0歳、プラセボ群54.0歳）、65歳以上の割合は24.1%（シタグリプチン追加投与群32.9%、プラセボ群15.5%）、body mass index（以下、BMI）の平均値は26.9 kg/m^2（シタグリプチン追加投与群26.8 kg/m^2、プラセボ群27.1 kg/m^2）であった。

ベースライン時の有効性評価項目では、HbA1c 値の平均値は8.04%（シタグリプチン追加投与群8.01%、プラセボ群8.08%）、食後2時間血糖値の平均値は213.6 mg/dL（シタグリプチン追加投与群211.9 mg/dL、プラセボ群215.3 mg/dL）、グルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ の平均値は418.5 mg·hr/dL（シタグリプチン追加投与群414.4 mg·hr/dL、プラセボ群422.5 mg·hr/dL）、空腹時血糖値の平均値は150.0 mg/dL（シタグリプチン追加投与群148.8 mg/dL、プラセボ群151.2 mg/dL）であった。

人口統計学的特性及びベースライン時の有効性評価項目の被験者背景では、65歳以上の割合がシタグリプチン追加投与群でやや高かったが、その他の項目では投与群間で大きな差異は認められなかった。また、既往歴・合併症、前治療薬及び併用薬に関する被験者背景においても、投与群間で大きな差異は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-3　　人口統計学的特性に関する被験者背景（ASaT）（P842）

Subject Characteristics
(Demographic Characteristics)
(ASaT)

	ipra 50 + sita 50		ipra 50 + placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	70		71		141	
Gender						
Male	54	(77.1)	45	(63.4)	99	(70.2)
Female	16	(22.9)	26	(36.6)	42	(29.8)
Age (Years)						
< 65	47	(67.1)	60	(84.5)	107	(75.9)
>= 65	23	(32.9)	11	(15.5)	34	(24.1)
Subjects with data	70		71		141	
Mean	57.0		54.0		55.5	
SD	11.6		9.5		10.7	
Median	57.0		54.0		55.0	
Range	32.0 to 78.0		28.0 to 74.0		28.0 to 78.0	
Body Weight (kg)						
Subjects with data	70		71		141	
Mean	73.4		72.6		73.0	
SD	14.4		13.3		13.8	
Median	72.0		70.6		71.3	
Range	43.7 to 121.6		49.1 to 103.6		43.7 to 121.6	
BMI (kg/m^2)						
< 25	22	(31.4)	28	(39.4)	50	(35.5)
>= 25	48	(68.6)	43	(60.6)	91	(64.5)
Subjects with data	70		71		141	
Mean	26.8		27.1		26.9	
SD	4.4		4.6		4.5	
Median	26.2		25.8		26.1	
Range	20.0 to 39.2		20.7 to 43.7		20.0 to 43.7	
Prior Use of Other AHAs[†]						
Yes	24	(34.3)	25	(35.2)	49	(34.8)
No	46	(65.7)	46	(64.8)	92	(65.2)
Duration of Type 2 Diabetes Mellitus (Years)						
Subjects with data	70		71		141	
Mean	10.0		8.3		9.2	
SD	5.4		4.5		5.0	
Median	9.5		8.0		8.0	
Range	2.0 to 35.0		2.0 to 24.0		2.0 to 35.0	
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)						

Confidential

Subject Characteristics
(Demographic Characteristics)
(ASaT)

	ipra 50 + sita 50		ipra 50 + placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
eGFR (mL/min/1.73m^2)						
>= 90	31	(44.3)	41	(57.7)	72	(51.1)
< 90	39	(55.7)	30	(42.3)	69	(48.9)
Subjects with data	70		71		141	
Mean	89.7		93.9		91.8	
SD	16.4		18.1		17.3	
Median	86.5		94.0		90.0	
Range	60.0 to 128.0		62.0 to 145.0		60.0 to 145.0	
Race						
ASIAN	70	(100.0)	71	(100.0)	141	(100.0)
Ethnicity						
NOT HISPANIC OR LATINO	70	(100.0)	71	(100.0)	141	(100.0)

†This refers to the use of AHAs other than SGLT2 inhibitors within 8 weeks of Visit 1.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl]

Confidential

表 2.7.6.3.1-4　　ベースライン時の有効性評価項目に関する被験者背景（ASaT）（P842）

Subject Characteristics (Baseline Efficacy Endpoints) (ASaT)

	ipra 50 + sita 50		ipra 50 + placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	70		71		141	
Baseline HbA1c (%)						
Subjects with data	70		71		141	
Mean	8.01		8.08		8.04	
SD	0.81		0.79		0.80	
Median	7.80		8.00		7.90	
Range	6.90 to 10.20		6.90 to 10.50		6.90 to 10.50	
Baseline 2-hr PMG (mg/dL)						
Subjects with data	70		70		140	
Mean	211.9		215.3		213.6	
SD	49.8		47.0		48.3	
Median	204.5		208.0		208.0	
Range	133.0 to 344.0		121.0 to 345.0		121.0 to 345.0	
Baseline Glucose Total $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ after Meal (mg.hr/dL)						
Subjects with data	70		70		140	
Mean	414.4		422.5		418.5	
SD	73.8		68.2		70.9	
Median	396.0		408.8		398.4	
Range	306.5 to 609.5		312.8 to 594.5		306.5 to 609.5	
Baseline Fasting Plasma Glucose (mg/dL)						
Subjects with data	70		71		141	
Mean	148.8		151.2		150.0	
SD	25.4		27.0		26.1	
Median	145.0		143.0		145.0	
Range	110.0 to 241.0		113.0 to 250.0		110.0 to 250.0	
Classification of HbA1c (%) by Levels						
< 8%	44	(62.9)	33	(46.5)	77	(54.6)
≥ 8%	26	(37.1)	38	(53.5)	64	(45.4)
Baseline Insulin (microIU/mL)						
Subjects with data	70		71		141	
Mean	7.4		6.5		7.0	
SD	6.7		4.4		5.7	
Median	5.7		5.7		5.7	
Range	0.8 to 41.8		1.4 to 24.1		0.8 to 41.8	

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl]

C Confidential

2.7.6.3.1.4　　有効性の結果

2.7.6.3.1.4.1　主要評価項目

治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量

治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量（FAS）を[表 2.7.6.3.1-5]に、その経時的推移を[図 2.7.6.3.1-2]に示す。

治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量（最小二乗平均）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-0.69%及び0.14%であった。HbA1c 値変化量のシタグリプチン追加投与群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-0.83%（-1.05, -0.62）であり、シタグリプチン追加投与群の HbA1c 値はプラセボ群より有意に低下した（p<0.001）。

表 2.7.6.3.1-5　　治療期 24 週時のベースラインからの HbA1c 値変化量（FAS）（P842）

Constrained Longitudinal Data Analysis of Change from Baseline in HbA1c (%) at Week 24 (FAS)

Treatment	Baseline			Week 24			Change from Baseline at Week 24				
	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N†	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)‡
ipra 50 + sita 50	70	8.01	(0.81)	68	7.27	(0.70)	70	-0.71	(0.53)	-0.69	(-0.85, -0.53)
ipra 50 + placebo	71	8.08	(0.79)	69	8.10	(0.90)	71	0.06	(0.75)	0.14	(-0.02, 0.29)

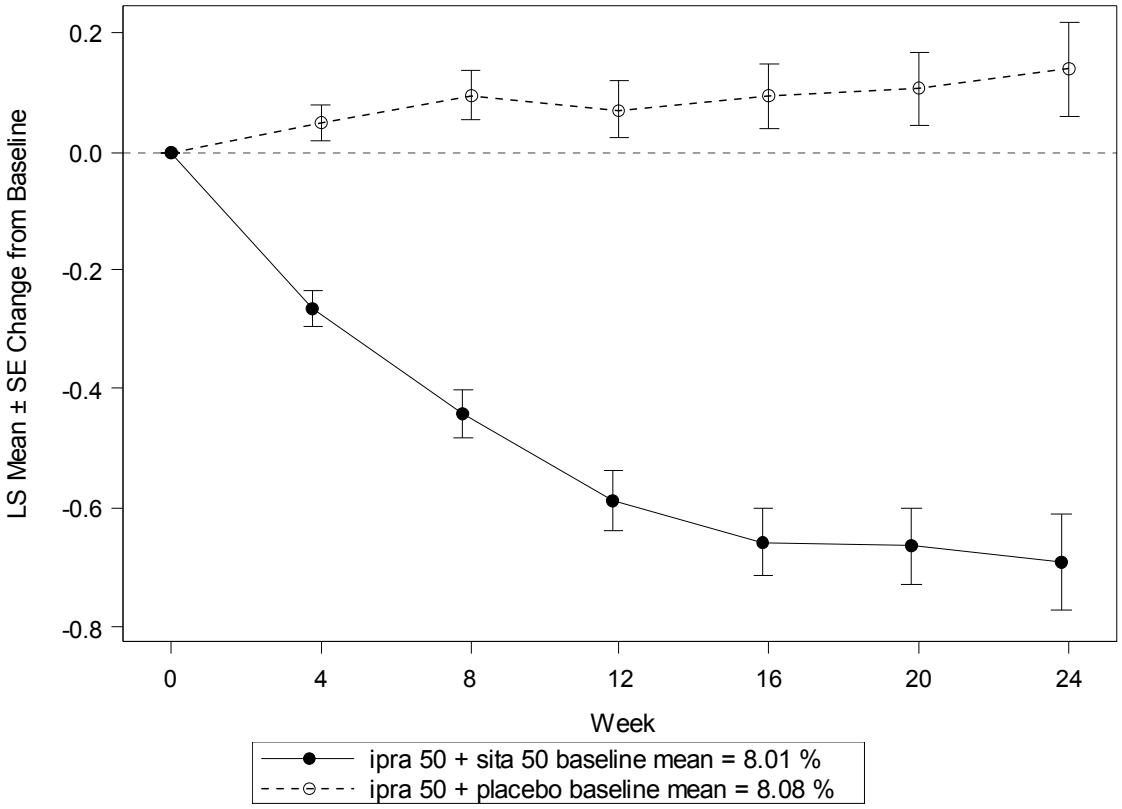
Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)‡	p-Value
ipra 50 + sita 50 vs. ipra 50 + placebo	-0.83 (-1.05, -0.62)	<0.001
Root Mean Squared Error = 0.6		

† N = Number of subjects included in model.
LS Mean = Least Squares Mean.
‡ Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Missing data approach is model-based.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: analysis-adglu]

C Confidential

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



Source:　[P842MK0431J: analysis-adglu]

図 2.7.6.3.1-2　　ベースラインから治療期 24 週時までの HbA1c 値変化量（LS mean）の経時的推移（FAS）（P842）

2.7.6.3.1.4.2　副次評価項目

治療期24週時のベースラインからの食後2時間血糖値（食事負荷時）変化量

治療期24週時のベースラインからの食後2時間血糖値（食事負荷時）変化量（FAS）を[表 2.7.6.3.1-6]に示す。

治療期24週時のベースラインからの食後2時間血糖値変化量（最小二乗平均）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-39.0 mg/dL 及び3.4 mg/dL であった。食後2時間血糖値変化量のシタグリプチン追加投与群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-42.5 mg/dL（-53.7, -31.2）であり、シタグリプチン追加投与群の食後2時間血糖値はプラセボ群よ

C Confidential

り有意に低下した（p<0.001）。

表 2.7.6.3.1-6　　治療期 24 週時のベースラインからの食後 2 時間血糖値（食事負荷時）変化量（FAS）（P842）

Constrained Longitudinal Data Analysis of Change from Baseline in 2-hr PMG (mg/dL) at Week 24
(FAS)

Treatment	Baseline			Week 24			Change from Baseline at Week 24				
	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N†	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)‡
ipra 50 + sita 50	70	211.9	(49.8)	67	173.4	(34.3)	70	-38.1	(40.4)	-39.0	(-48.1, -29.9)
ipra 50 + placebo	70	215.3	(47.0)	70	215.5	(43.5)	71	2.8	(38.9)	3.4	(-5.5, 12.3)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)‡	p-Value
ipra 50 + sita 50 vs. ipra 50 + placebo	-42.5 (-53.7, -31.2)	<0.001
Root Mean Squared Error = 31.4		

†N = Number of subjects included in model.
LS Mean = Least Squares Mean.
‡Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Missing data approach is model-based.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: analysis-admtt]

治療期24週時のベースラインからのグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）変化量

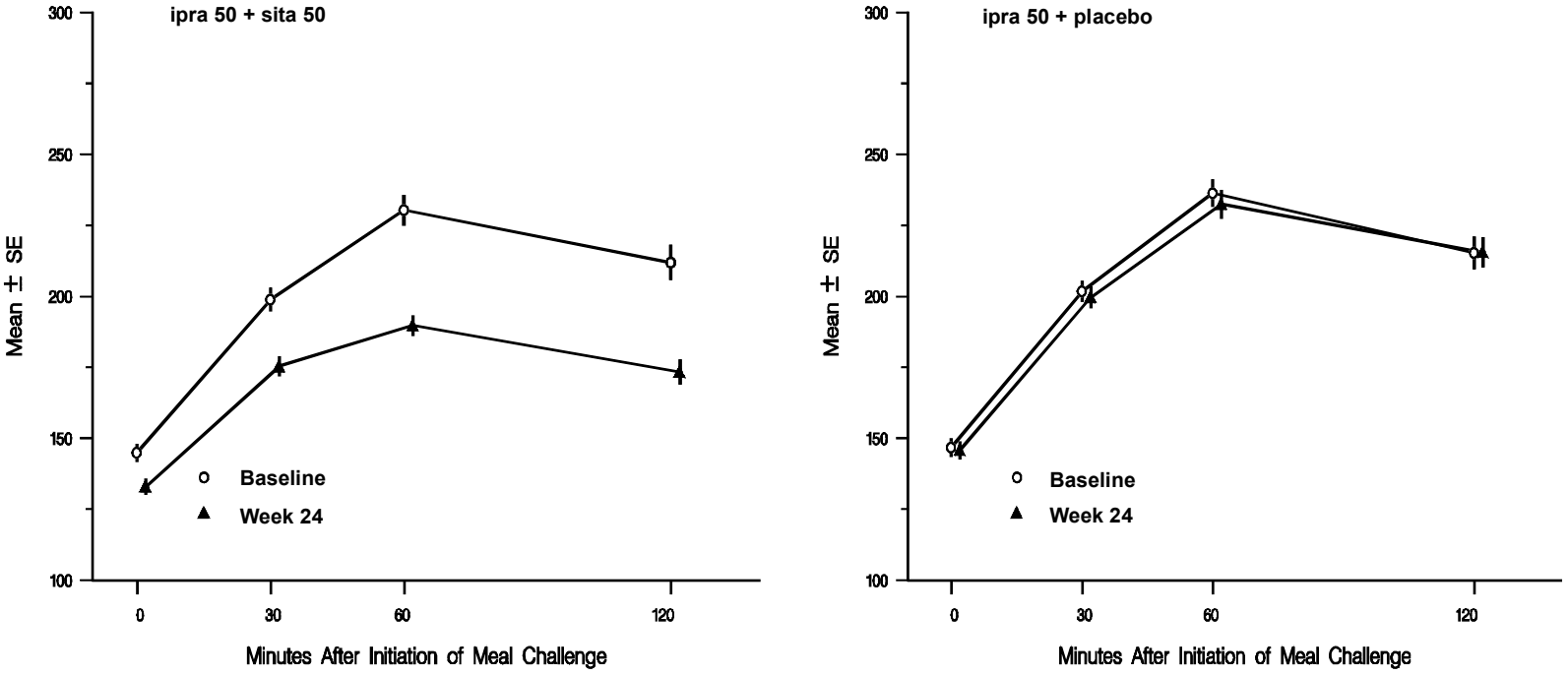
投与群別のグルコース値（食事負荷時）の推移を[図 2.7.6.3.1-3]に、治療期24週時のベースラインからのグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）変化量（FAS）を[表 2.7.6.3.1-7]に示す。

治療期24週時のベースラインからのグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 変化量（最小二乗平均）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-65.7 mg·hr/dL 及び1.3 mg·hr/dL であった。グルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 変化量のシタグリプチン追加投与群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-67.0 mg·hr/dL（-84.0, -50.0）であり、シタグリプチン追加投与群のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ はプラセボ群より有意に減少した（p<0.001）。

Confidential

Glucose (mg/dL) in Meal Tolerance Test over Time (Mean ± SE) by Treatment Group

(FAS)



Source:　[P842MK0431J: analysis-admtt]

図 2.7.6.3.1-3　　投与群別のグルコース値（食事負荷時）の推移（FAS）（P842）

C Confidential

表 2.7.6.3.1-7　　治療期 24 週時のベースラインからのグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）変化量（FAS）（P842）

Constrained Longitudinal Data Analysis of Change from Baseline in Glucose Total $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ after Meal (mg.hr/dL) at Week 24
(FAS)

Treatment	Baseline			Week 24			Change from Baseline at Week 24				
	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N†	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)‡
ipra 50 + sita 50	70	414.4	(73.8)	67	349.9	(50.2)	70	-63.5	(54.2)	-65.7	(-79.2, -52.2)
ipra 50 + placebo	70	422.5	(68.2)	70	418.4	(68.0)	71	-0.3	(61.3)	1.3	(-11.9, 14.5)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)‡	p-Value
ipra 50 + sita 50 vs. ipra 50 + placebo	-67.0 (-84.0, -50.0)	<0.001
Root Mean Squared Error = 47.5		

† N = Number of subjects included in model.
LS Mean = Least Squares Mean.
‡ Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Missing data approach is model-based.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: analysis-admtt]

治療期 24 週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量

治療期24週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量（FAS）を[表 2.7.6.3.1-8]に、その経時的推移を[図 2.7.6.3.1-4]に示す。

治療期24週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量（最小二乗平均）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-11.8 mg/dL 及び-0.6 mg/dL であった。空腹時血糖値変化量のシタグリプチン追加投与群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-11.2 mg/dL（-17.2, -5.2）であり、シタグリプチン追加投与群の空腹時血糖値はプラセボ群より有意に低下した（p<0.001）。

Confidential

表 2.7.6.3.1-8　　治療期 24 週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量（FAS）（P842）

Constrained Longitudinal Data Analysis of Change from Baseline in FPG (mg/dL) at Week 24
(FAS)

Treatment	Baseline			Week 24			Change from Baseline at Week 24				
	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N[†]	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)[‡]
ipra 50 + sita 50	70	148.8	(25.4)	68	136.4	(23.9)	70	-11.9	(16.0)	-11.8	(-16.3, -7.4)
ipra 50 + placebo	71	151.2	(27.0)	69	149.0	(25.7)	71	-1.4	(20.6)	-0.6	(-5.0, 3.8)

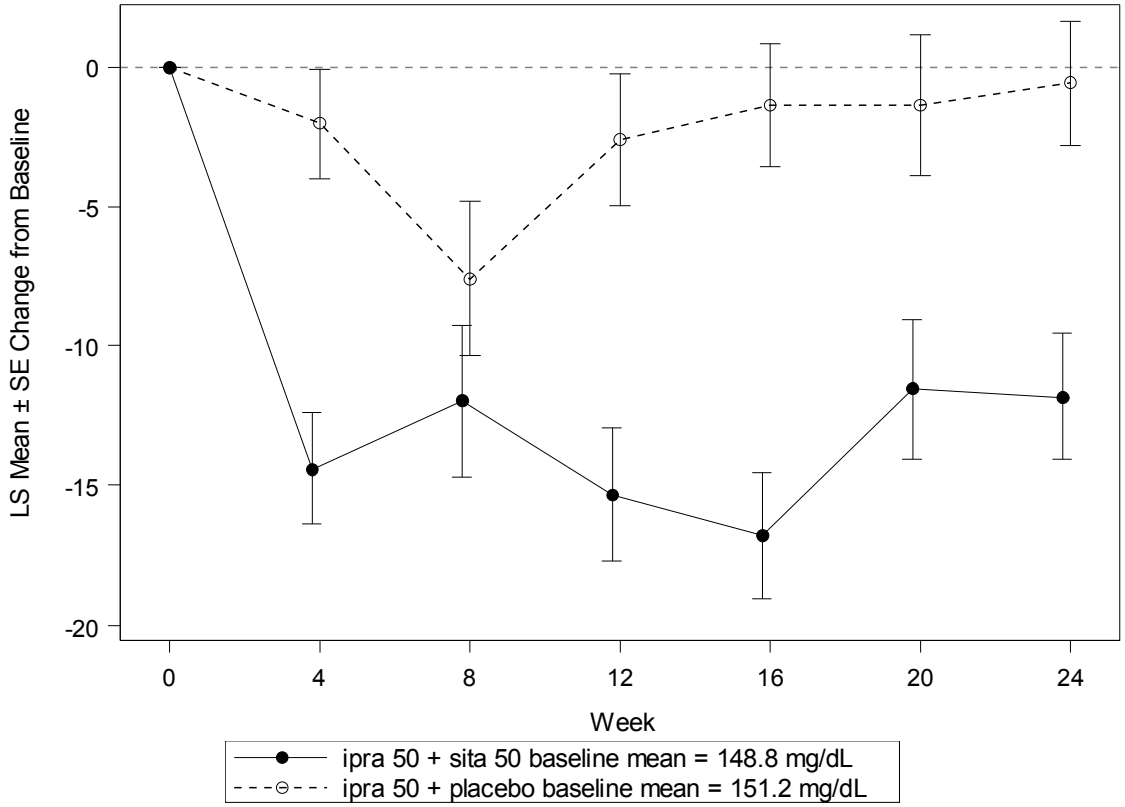
Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)[‡]	p-Value
ipra 50 + sita 50 vs. ipra 50 + placebo	-11.2 (-17.2, -5.2)	<0.001
Root Mean Squared Error = 16.7		

[†] N = Number of subjects included in model.
LS Mean = Least Squares Mean.
[‡] Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Missing data approach is model-based.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: analysis-adglu]

C Confidential

Change from Baseline in FPG (mg/dL) over Time (LS Mean ± SE) by Treatment Group (FAS)



Source:　[P842MK0431J: analysis-adglu]

図 2.7.6.3.1-4　　ベースラインから治療期 24 週時までの空腹時血糖値変化量（LS mean）の経時的推移（FAS）（P842）

2.7.6.3.1.4.3　三次評価項目

治療期 24 週時の HbA1c 値（7.0%未満）達成割合

治療期24週時の HbA1c 値（7.0%未満）達成割合（FAS）を[表 2.7.6.3.1-9]に示す。

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%未満の達成について、シタグリプチン追加投与群のプラセボ群に対するオッズ比（95%信頼区間）は、15.1（3.4, 67.9）であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-9　　治療期 24 週時の HbA1c 値（7.0%未満）達成割合（FAS）（P842）

Analysis of Subjects with HbA1c < 7.0% at Week 24 Logistic Regression Using Multiple Imputation
(FAS)

Treatment	N	Number (%) of Subjects with HbA1c < 7.0% (Raw Proportions)†	Adjusted Odds Ratio Relative to ipra 50 + placebo‡		
			Point Estimate	95% CI	p-Value
ipra 50 + sita 50	70	21 (30.0)	15.1	(3.4, 67.9)	<0.001
ipra 50 + placebo	71	2 (2.8)			

† Raw Proportion is calculated as 100 x (number of subjects with HbA1c < 7.0% at Week 24 / number of subjects who are in the FAS population), with no imputations of missing data.

‡ Adjusted odds ratio based on a logistic regression model fitted with fixed effects for treatment and prior use of AHAs.
Missing data imputed using the cLDA model fitted with fixed effects as in the primary analysis.

N = Number of subjects in FAS population.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adglu]

2.7.6.3.1.5　　安全性の結果

2.7.6.3.1.5.1　有害事象

2.7.6.3.1.5.1.1　　有害事象の要約

有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-10]に、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象の解析（Tier 2）を[表 2.7.6.3.1-11]に示す。

有害事象発現率は、シタグリプチン追加投与群が54.3%（38/70例）、プラセボ群が63.4%（45/71例）であった。副作用発現率は、シタグリプチン追加投与群が1.4%（1/70例）、プラセボ群が7.0%（5/71例）であった。

本試験では死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、シタグリプチン追加投与群でのみ4.3%（3/70例）の被験者で認められ、重篤な副作用は両群で認められなかった。

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のみ2.9%（2/70例）の被験者で認められたが、治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、発現率の群間差の95%信頼区間の下限値が0を超えるものはなかった。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-10　　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]

Confidential

表 2.7.6.3.1-11　有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象の解析（Tier 2）（ASaT）（P842）

Analysis of Adverse Event Summary (Tier 2)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs ipra 50 + placebo Estimate (95% CI)[†]
Subjects in population			
ipra 50 + sita 50	70		
ipra 50 + placebo	71		
with one or more adverse events			
ipra 50 + sita 50	38	(54.3)	-9.1 (-24.9, 7.2)
ipra 50 + placebo	45	(63.4)	
with drug-related[‡] adverse events			
ipra 50 + sita 50	1	(1.4)	-5.6 (-14.3, 1.4)
ipra 50 + placebo	5	(7.0)	
with serious adverse events			
ipra 50 + sita 50	3	(4.3)	4.3 (-1.0, 11.9)
ipra 50 + placebo	0	(0.0)	
with serious drug-related adverse events			
ipra 50 + sita 50	0	(0.0)	0.0 (-5.2, 5.2)
ipra 50 + placebo	0	(0.0)	
discontinued[§] due to an adverse event			
ipra 50 + sita 50	2	(2.9)	2.9 (-2.4, 9.9)
ipra 50 + placebo	0	(0.0)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.
[‡] Determined by the investigator to be related to the drug.
[§] Study medication withdrawn.
Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

2.7.6.3.1.5.1.2　有害事象及び副作用

有害事象及び副作用の発現率を[表 2.7.6.3.1-12]に示す。

発現率が高かった器官別大分類は、感染症および寄生虫症［シタグリプチン追加投与群20.0%（14/70例）、プラセボ群38.0%（27/71例）］、胃腸障害［シタグリプチン追加投与群10.0%（7/70例）、プラセボ群16.9%（12/71例）］、及び筋骨格系および結合組織障害［シタグリプチン追加投与群11.4%（8/70例）、プラセボ群14.1%（10/71例）］であった。

比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で5%以上）は、鼻咽頭炎［シタグリプチン追加投与群8.6%（6/70例）、プラセボ群25.4%（18/71例）］及び湿疹［シタグリプチン追加投与群5.7%（4/70例）、プラセボ群0.0%（0/71例）］であった。

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（群間差の95%信頼区間

Confidential

の下限が0を超えた）器官別大分類は、皮膚および皮下組織障害［シタグリプチン追加投与群10.0%（7/70例）、プラセボ群1.4%（1/71例）］で、有害事象は湿疹［シタグリプチン追加投与群5.7%（4/70例）、プラセボ群0.0%（0/71例）］であった。シタグリプチン追加投与群で発現した皮膚および皮下組織障害の有害事象（湿疹：4例、爪甲剥離症、爪甲脱落症及び紅斑：各1例）は、いずれも非重篤で、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らず軽快又は回復した。

両群で認められた個々の副作用はすべて1例ずつの発現で、シタグリプチン追加投与群で発現した副作用は、湿疹1.4%（1/70例）であり、プラセボ群で発現した副作用は、口渇、膀胱炎、尿路感染、外陰部腟カンジダ症、尿中ケトン体陽性、低血糖及び頻尿が各1.4%（1/71例）であった。シタグリプチン追加投与群で発現した湿疹の程度は軽度で、治験薬の投与を中止することなく回復した。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-12　　有害事象及び副作用の発現率（発現率>0%）（P842）

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%) - 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)
眼障害	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
眼精疲労	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
糖尿病網膜症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胃腸障害	7	(10.0)	0	(0.0)	12	(16.9)	0	(0.0)	19	(13.5)	0	(0.0)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
上腹部痛	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
小腸炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胃ポリープ	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
メレナ	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
歯周病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
末梢腫脹	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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	(%)
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)
口渇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(0.7)	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)
胆管拡張	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
脂肪肝	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
アデノウイルス結膜炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
虫垂炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
気管支炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
慢性副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
細菌性結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
歯肉炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
帯状疱疹	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
口腔ヘルペス	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
爪囲炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
上気道感染	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)

Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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	(%)
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)
外陰部腟カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)
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)
節足動物咬傷	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
節足動物刺傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.2)	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)
関節脱臼	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
靭帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
四肢損傷	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
前立腺特異性抗原増加	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
尿中ケトン体陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)
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)
脱水	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
脂質異常症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
低血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)	2	(1.4)	1	(0.7)

Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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	(%)
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)
関節炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
背部痛	3	(4.3)	0	(0.0)	3	(4.2)	0	(0.0)	6	(4.3)	0	(0.0)
椎間板障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
末梢関節炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腱鞘炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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）	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
胃癌	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
脂肪腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
糖尿病性ニューロパチー	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
味覚異常	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
適応障害	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
自殺企図	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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	(%)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)
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)
乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
陰部そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
上気道の炎症	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	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)
紅斑	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
環状紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
爪甲剥離症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
爪甲脱落症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: tabulations-aeplus]

Confidential

2.7.6.3.1.5.1.3　　特に関心のある有害事象

症候性低血糖（Tier 1）

症候性低血糖の有害事象発現率の解析を[表 2.7.6.3.1-13]に示す。

症候性低血糖の有害事象は、シタグリプチン追加投与群では認められず、プラセボ群では1.4%（1/71例）に発現した。

表 2.7.6.3.1-13　　症候性低血糖の有害事象発現率の解析（ASaT）（P842）

Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events
(Symptomatic Hypoglycemia)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs ipra 50 + placebo Estimate (95% CI)†	 p-value†
Subjects in population				
ipra 50 + sita 50	70			
ipra 50 + placebo	71			
with one or more adverse events of symptomatic hypoglycemia‡				
ipra 50 + sita 50	0	(0.0)	-1.4 (-7.6, 3.9)	0.321
ipra 50 + placebo	1	(1.4)		

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.
‡ Symptomatic hypoglycemia: event with clinical symptoms reported by the investigator as hypoglycemia (biochemical documentation not required).

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

C Confidential

低血糖（症候性又は無症候性）

低血糖の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-14]に示す。

低血糖（症候性又は無症候性）の有害事象は、シタグリプチン追加投与群では認められず、プラセボ群では2.8%（2/71例）に発現した。なお、プラセボ群で発現した低血糖（2例2件）の程度はいずれも軽度であり、治験薬の投与中止に至らなかった。医学的介助又は非医学的介助を必要とする低血糖は報告されなかった。

表 2.7.6.3.1-14　　低血糖の有害事象の要約（ASaT）（P842）

Summary of Subjects with Hypoglycemia Adverse Events (ASaT)

	ipra 50 + sita 50 n (%)	ipra 50 + placebo n (%)	Total n (%)
Subjects in population	70	71	141
With one or more:			
Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic)	0 (0.0)	2 (2.8)	2 (1.4)
Symptomatic	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requiring non-medical assistance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requiring medical assistance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asymptomatic	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)

n = Number of subjects with one or more events. Subjects are counted a single time for each applicable category.
Asymptomatic episode: Episodes without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤70 mg/dL.
Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.
Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical. Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure are classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.

Source:　[P842MK0431J:analysis-adsl] [P842MK0431J:analysis-adha]

Confidential

尿路感染症の有害事象（Tier 1）

尿路感染症の有害事象発現率の解析を[表 2.7.6.3.1-15]に示す。

尿路感染症の有害事象は、シタグリプチン追加投与群では認められず、プラセボ群では2.8%（2/71例）に発現した。なお、プラセボ群に発現した事象は膀胱炎及び尿路感染が各1例であった。いずれの事象も程度は軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

表 2.7.6.3.1-15　尿路感染症の有害事象発現率の解析（ASaT）（P842）

Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events
(Urinary Tract Infection)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs ipra 50 + placebo Estimate (95% CI)†	 p-value†
Subjects in population				
ipra 50 + sita 50	70			
ipra 50 + placebo	71			
with one or more adverse events of urinary tract infection				
ipra 50 + sita 50	0	(0.0)	-2.8 (-9.7, 2.5)	0.159
ipra 50 + placebo	2	(2.8)		

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

C Confidential

性器感染症の有害事象（Tier 1）

性器感染症の有害事象発現率の解析を[表 2.7.6.3.1-16]に示す。

性器感染症の有害事象は、シタグリプチン追加投与群では認められず、プラセボ群では1.4%（1/71例）に発現した。プラセボ群に発現した事象は外陰部腟カンジダ症であり、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

表 2.7.6.3.1-16　　性器感染症の有害事象発現率の解析（ASaT）（P842）

Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events
(Genital Infection)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs ipra 50 + placebo Estimate (95% CI)†	 p-value†
Subjects in population				
ipra 50 + sita 50	70			
ipra 50 + placebo	71			
with one or more adverse events of genital infection				
ipra 50 + sita 50	0	(0.0)	-1.4 (-7.6, 3.9)	0.321
ipra 50 + placebo	1	(1.4)		

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

C Confidential

血液量減少の有害事象（Tier 1）

血液量減少の有害事象発現率の解析を[表 2.7.6.3.1-17]に示す。

血液量減少の有害事象は、シタグリプチン追加投与群で1.4%（1/70例）、プラセボ群が2.8%（2/71例）に発現したが、シタグリプチン追加投与による発現の増加は認められなかった。シタグリプチン追加投与群に発現した事象は脱水であり、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至ることなく回復した。プラセボ群に発現した事象は浮動性めまい及び口渇であり、いずれの事象も程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

表 2.7.6.3.1-17　　血液量減少の有害事象発現率の解析（ASaT）（P842）

Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events
(Hypovolaemia)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs ipra 50 + placebo Estimate (95% CI)†	 p-value†
Subjects in population				
ipra 50 + sita 50	70			
ipra 50 + placebo	71			
with one or more adverse events of hypovolemia				
ipra 50 + sita 50	1	(1.4)	-1.4 (-8.5, 5.2)	0.569
ipra 50 + placebo	2	(2.8)		

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

Confidential

多尿・頻尿の有害事象（Tier 1）

多尿・頻尿の有害事象発現率の解析を[表 2.7.6.3.1-18]に示す。

多尿・頻尿の有害事象は、シタグリプチン追加投与群では認められず、プラセボ群では1.4%（1/71例）に発現した。なお、プラセボ群に発現した事象は頻尿であり、程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

表 2.7.6.3.1-18　　多尿・頻尿の有害事象発現率の解析（ASaT）（P842）

Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events
(Polyuria and Pollakiuria)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs ipra 50 + placebo Estimate (95% CI)†	 p-value†
Subjects in population				
ipra 50 + sita 50	70			
ipra 50 + placebo	71			
with one or more adverse events of polyuria and pollakiuria				
ipra 50 + sita 50	0	(0.0)	-1.4 (-7.6, 3.9)	0.321
ipra 50 + placebo	1	(1.4)		

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

以上の結果より、プラセボの追加投与と比較して、シタグリプチンの追加投与による低血糖（症候性又は無症候性）、尿路感染症、性器感染症、血液量減少及び多尿・頻尿の有害事象の発現の増加はみられなかった。

過量投与

本試験では、過量投与に該当した被験者はいなかった。

潜在的薬剤性肝障害

本試験では、潜在的薬剤性肝障害［drug-induced liver injury（DILI）］の基準に該当した被験者はいなかった。

Confidential

2.7.6.3.1.5.2　重篤な有害事象

死亡

本試験では死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を[表 2.7.6.3.1-19]に示す。すべての重篤な有害事象の叙述を治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P842]の付録16.2.7.1に添付する。

その他の重篤な有害事象は、シタグリプチン追加投与群に3例3件（小腸炎、胃癌、自殺企図）発現し、プラセボ群では発現しなかった。いずれの事象も程度は重度であったが、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。

Confidential

表 2.7.6.3.1-19　その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ASaT）（P842）

Listing of Subjects With Non-Fatal Serious Adverse Events (ASaT)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
ipra 50 + sita 50										
Trial Number=0431J-842, Site Number=[redacted] Subject ID=842-01* Gender=M, Race=Asian, Age=43 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=175										
842-01*	Treatment	37	小腸炎	1.29 Weeks	Severe	Y	N(I, S)	None	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 0 mg
Trial Number=0431J-842, Site Number=[redacted], Subject ID=842-02* Gender=M, Race=Asian, Age=76 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=173										
842-02*	Treatment	167	胃癌	Continuing	Severe	Y	N(I, S)	None	Not Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-842, Site Number=[redacted], Subject ID=842-03* Gender=M, Race=Asian, Age=54 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=98										
842-03*	Treatment	98	自殺企図	4.14 Weeks	Severe	Y	N(I, S)	Discontinued	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to the specified study medication(s). Y = related to specified medication(s), N = not related to specified medication(s). I = Ipragliflozin, S = Sitagliptin or Placebo.

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA version 19.1.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: tabulations-aeplus; ceplus; explus]

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

2.7.6.3.1.5.3　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧を[表 2.7.6.3.1-20]に示す。

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に2例2件（メレナ、自殺企図）発現し、プラセボ群では発現しなかった。メレナの程度は軽度、自殺企図は重度であったものの、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、治験薬の投与中止後に回復した。

なお、プラセボ観察期に発現した尿路感染1例1件が治療期中に治験薬の投与中止に至った。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-20　　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（P842）

Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Discontinuation (ASaT)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
ipra 50 + sita 50										
Trial Number=0431J-842, Site Number=[redacted], Subject ID=842-04* Gender=F, Race=Asian, Age=52 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=69										
842-04*	Treatment	69	メレナ	1.71 Weeks	Mild	N	N(I, S)	Discontinued	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-842, Site Number=[redacted], Subject ID=842-03* Gender=M, Race=Asian, Age=54 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=98										
842-03*	Treatment	98	自殺企図	4.14 Weeks	Severe	Y	N(I, S)	Discontinued	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
ipra 50 + placebo										
Trial Number=0431J-842, Site Number=[redacted], Subject ID=842-05* Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=29										
842-05*	Placebo Run-In	-1	尿路感染	4.14 Weeks	Mild	N	Y(I) N(S)	Discontinued	Resolved	ipragliflozin 50 mg; placebo (unspecified) 0 mg

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to the specified study medication(s). Y = related to specified medication(s), N = not related to specified medication(s). I = Ipragliflozin, S = Sitagliptin or Placebo.

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA version 19.1.

Source:　[P842MK0431J: analysis-adsl] [P842MK0431J: tabulations-aeplus; ceplus; explus]

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

2.7.6.3.1.5.4　臨床検査値、体重、バイタルサイン、心電図

各臨床検査項目の平均値の変動に臨床的に問題となるものはなかった。

尿ケトン体に関連する有害事象は、シタグリプチン追加投与群では認められなかったが、プラセボ群では、尿ケトン体陽性［尿ケトン体（定性）+2］が1例で認められた。本事象は、投与115日目に発現し、程度は軽度で、治験薬の投与中止には至らず回復した。本事象は、治験担当医師により、基礎治療薬がイプラグリフロジンであるためイプラグリフロジンとの因果関係ありと判定されたが、治療期に追加投与されたプラセボとの因果関係はなしと判定された。なお、治療期に尿ケトン体（定性）+3以上を示した被験者は、認められなかった。

シタグリプチン追加投与群で PDLC に該当した臨床検査値の変動は、ヘモグロビンの増加及び減少、白血球数の増加、好中球数の増加及び減少、リンパ球数の増加及び減少、尿素窒素の増加、alkaline phosphatase（ALP）の増加、並びに P の増加及び減少であった。PDLC のうち、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（群間差の95%信頼区間の下限が0を超えた）項目は、尿素窒素の増加（治療期中の最後の値について、50%以上かつ基準値上限を超える上昇）［シタグリプチン追加投与群5.7%（4/70例）、プラセボ群0.0%（0/71例）］であった。尿素窒素の増加がみられた4例の被験者には、脱水や腎機能に関連する有害事象は認められなかった。器官別大分類「臨床検査」の個々の有害事象は、シタグリプチン追加投与群で認められず、プラセボ群に1例2件［alanine aminotransferase（以下、ALT）増加、aspartate aminotransferase（以下、AST）増加：各1件］報告され、共に基準値上限の3倍以上5倍未満の増加であった。当該有害事象は、共に被験者の最終来院時（治療期24週時）に報告された（ALT：131 IU/L、AST：154 IU/L）。治療期16及び20週時は中央検査機関による ALT 及び AST の測定を治験実施計画書で規定していなかったものの、当該医療機関で測定した院内測定値を含め、ALT 及び AST はプラセボの追加投与開始から治療期20週時までほぼ基準値内（中央検査機関の ALT 基準値：5～40、AST 基準値：10～40）で推移し、投与期間延長に依存した増加はみられなかった。また、ALT 及び AST は最終来院時の3日後の検査で回復が認められ、治験担当医師は治験薬との因果関係なしと判定した。

体重、血圧及び脈拍数のベースラインからの平均変化量は、いずれの項目でも小さく、関連する有害事象の発現はなかった。

心電図測定項目のベースラインからの平均変化量は、いずれの項目でも小さく、関連する有害事象の発現は認められなかった。

2.7.6.3.1.6　　結論

食事・運動療法に加えイプラグリフロジン50 mg 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型糖尿病患者に対し、シタグリプチン50 mg を1日1回24週間追加投与した結果、以下の結論が得られた。

- シタグリプチン50 mg 1日1回追加投与は、治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値低

C Confidential

下量において、プラセボに対し優れていた。

- シタグリプチン50 mg 1日1回追加投与は、治療期24週時のベースラインからの食後2時間血糖値（食事負荷時）、グルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）及び空腹時血糖値低下量において、いずれもプラセボに対して優れていた。
- シタグリプチン50 mg を1日1回24週間追加投与した時の忍容性は概して良好であった。
- シタグリプチン50 mg 1日1回24週間追加投与した時の有害事象の発現状況は、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。

C Confidential

2.7.6.3.2　　イプラグリフロジン追加投与試験（P843）［評価資料］

P843試験の概要を以下に示す。P843試験の治験総括報告書は[資料5.3.5.1.2: P843]に添付する。

2.7.6.3.2.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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としてイプラグリフロジン追加投与時の安全性及び有効性を検証するための第Ⅲ相多施設共同無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験／P843

治験責任医師／実施医療機関

計25施設

公表文献

該当なし

治験期間

2015年11月12日～2016年11月25日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

スクリーニング期及び観察期（プラセボ観察期を除く）：10週間以内（シタグリプチンを基礎治療として投与）

プラセボ観察期（単盲検）：2週間（シタグリプチンを基礎治療として、イプラグリフロジンのプラセボを観察期用治験薬として投与）

治療期（二重盲検）：24週間（シタグリプチンを基礎治療として、イプラグリフロジン又はイプラグリフロジンのプラセボを被験薬又は被験薬のプラセボとして投与）

目的及び仮説

食事・運動療法に加えシタグリプチン50 mg 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型糖尿病患者に対し、以下の項目を検討する。

【主要目的】

1) 治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からの hemoglobin A1c（以下、HbA1c）値変化量を指標として、イプラグリフロジン50 mg を1日1回追加投与した時の有効性をプラセボと比較する。

Confidential

2)　イプラグリフロジン50 mgを1日1回24週間追加投与した時の安全性及び忍容性を検討する。

【主要仮説】

1)　イプラグリフロジン50 mg 1日1回追加投与は、治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からの HbA1c 値低下量において、プラセボに対し優れている。

【副次目的】

1)　治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からの空腹時血糖値変化量を指標として、イプラグリフロジン50 mg を1日1回追加投与した時の有効性をプラセボと比較する。
2)　治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からの食後2時間血糖値変化量を指標として、イプラグリフロジン50 mg を1日1回追加投与した時の有効性をプラセボと比較する。
3)　治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からのグルコース合計 area under the concentration-time curve from 0 to 2 hour（以下、$AUC_{0\text{-}2\ hr}$）（食事負荷時）変化量を指標として、イプラグリフロジン50 mg を1日1回追加投与した時の有効性をプラセボと比較する。
4)　治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からの体重変化量を指標として、イプラグリフロジン50 mg を1日1回追加投与した時の有効性をプラセボと比較する。

【副次仮説】

1)　イプラグリフロジン50 mg 1日1回追加投与は、治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からの空腹時血糖値低下量において、プラセボに対し優れている。
2)　イプラグリフロジン50 mg 1日1回追加投与は、治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からの食後2時間血糖値低下量において、プラセボに対し優れている。
3)　イプラグリフロジン50 mg 1日1回追加投与は、治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からのグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）変化量において、プラセボに対し優れている。
4)　イプラグリフロジン50 mg 1日1回追加投与は、治療期24週時のベースライン（治療期0週時）からの体重低下量において、プラセボに対し優れている。

【三次目的】

1)　治療期24週時の HbA1c 値（7.0%未満）達成割合を指標として、イプラグリフロジン50 mg を1日1回追加投与した時の有効性をプラセボと比較する。

試験デザイン

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、二重盲検試験であった。

本試験は、スクリーニング期（2週間以内）、観察期［2週間又は10週間（2週間のプラセボ観察期を含む）］、治療期（24週間）で構成された。観察期間は、2型糖尿病に対する前治療（来院1前8週間以内の他の血糖降下薬の治療歴）に基づき被験者ごとに A グループ（10週間）又は B グルー

C Confidential

プ（2週間）のいずれかが割り当てられた。

被験者は、単盲検下にて観察期用治験薬（プラセボ錠）を2週間服用後、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週間経口服用することとした。なお、シタグリプチンは、治験期間を通じて一定の用量で服用することとした。

用法・用量

プラセボ観察期を除くスクリーニング期及び観察期（来院1／スクリーニング時翌日～来院3／治療期-2週時当日）は、来院1の翌日より非盲検下にて本試験用シタグリプチン（シタグリプチン50 mg 錠）1錠を1日1回朝（食前食後は問わない）、最大10週間経口投与した。

プラセボ観察期（来院3／治療期-2週時翌日～来院4／治療期0週時当日）は、非盲検の本試験用シタグリプチン（シタグリプチン50 mg 錠）1錠と同時に、来院3翌日より単盲検下にて観察期用治験薬（イプラグリフロジン50 mg 錠に対応するプラセボ錠）1錠を1日1回朝（食前食後は問わない）、2週間経口投与した。

治療期（来院4／治療期0週時翌日～来院10／治療期24週時当日又は中止時来院当日）は、非盲検の本試験用シタグリプチン（シタグリプチン50 mg 錠）1錠と同時に、来院4翌日より二重盲検下にて二重盲検期用治験薬（イプラグリフロジン50 mg 錠又は対応するプラセボ錠）1錠を1日1回朝（食前食後は問わない）、24週間経口投与することとした。

来院日当日の治験薬投与のタイミングとしては、来院1／スクリーニング後は、治験薬を服用せずに来院し、症例登録及び新たな治験薬処方を除くすべての治験手順実施後に実施医療機関のスタッフ立ち会いの下で前回来院時に処方した治験薬（本試験用シタグリプチン及び本試験用イプラグリフロジン）を服用した。食事負荷試験がある来院では食事負荷の30分前に服用することとした。

診断／選択基準

本試験では、20歳以上で、食事・運動療法に加えシタグリプチン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日本人2型糖尿病患者（HbA1c 値が7.0%以上10.0%以下）を対象とした。組入れ基準の詳細は[資料5.3.5.1.2: P843]を参照。

評価項目

【有効性】

有効性の評価項目として、以下を含めた。

主要評価項目

治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量

Confidential

副次評価項目

(1)　治療期24週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量

(2)　治療期24週時のベースラインからの食後2時間血糖値変化量

(3)　治療期24週時のベースラインからのグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）変化量

(4)　治療期24週時のベースラインからの体重変化量

三次評価項目

治療期24週時の HbA1c 値（7.0%未満）達成割合

【安全性】

安全性の評価項目として、以下を含めた。

- 有害事象（低血糖を含む）
- バイタルサイン（体重、血圧、脈拍）
- 臨床検査
- 心電図

統計計画及び解析

有効性及び安全性の各評価項目について、無作為化前に得られた最後の値（通常、来院4で得られた測定値）をベースライン値と定義した。

すべての統計的検定は有意水準0.05（両側）で行った。有効性及び安全性の解析は、A グループ及び B グループの両方を含む、組み入れられた被験者全体を対象とした。

【有効性】

本試験の主要な有効性解析対象集団は full analysis set（以下、FAS）とした。FAS は以下を満たす、無作為化されたすべての被験者と定義した。

- 治療期の治験薬を少なくとも1回は服用した
- 結果変数の測定値を少なくとも1つ有する（ベースライン又はベースライン後）
- ベースラインのデータが必要な解析に対しては、ベースラインのデータを有する

したがって、ベースラインの測定値を有さない被験者であっても、ベースライン後の測定値を有する場合は、constrained longitudinal data analysis（以下、cLDA）モデル[資料5.4: 46]を用いた有効性の主解析に含めることを可能とした。また、ベースライン後の測定値を有さない被験者であっても、ベースラインの測定値を有する場合は、cLDA モデルを用いた解析に含めることを可能とした。

主要及び副次目的

FAS について、主要評価項目である治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量を、cLDA モデルを用いて解析した。モデルには、投与群、時点、血糖降下薬による治療歴の有無、投与群と時点の交互作用、時点と血糖降下薬による治療歴の有無の交互作用及び投与群と時点と血糖降下薬による治療歴の有無の交互作用の項並びに共変量として推定糸球体濾過量のベースライン値を含めた。このモデルでは、ベースラインの平均は投与群間で共通で、ベースライン後の各時点では投与群ごとに平均が異なると仮定した。ベースライン及びベースライン後の各時点で

C Confidential

測定された値を反応変数のベクトルとした。平均値の経時推移に制約をおかないよう、時点は分類変数として扱った。無構造型の共分散行列を用いて、反復測定されたデータ間の相関をモデル化した。24週時のベースラインからの変化量の群間差をこのモデルから推定及び検定し、主要仮説について検討した。

副次評価項目である、治療期24週時の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、グルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）変化量及び体重変化量も、HbA1c と同様に cLDA モデルを用いて解析した。

三次目的

HbA1c のベースラインからの変化量の解析に用いられた cLDA モデルを、治療期24週時の HbA1c 値（7.0%未満）達成割合の解析に対しても用い、HbA1c の欠測データを補完した。欠測値の補完は、平均が主解析の cLDA モデルより得られる予測値に等しく、分散が予測値に対する標準誤差の二乗に等しい一変量周辺正規分布に基づき行われた。cLDA モデルから、各欠測値の補完を10セット行った。観測されたデータは補完しなかった。補完後、治療期24週時に HbA1c 値（7.0%未満）を達成した被験者と達成しなかった被験者で分類した。

オッズ比を推定するために、10個の補完データセットをロジスティック回帰分析でそれぞれ解析した。ロジスティック回帰分析モデルには、投与群及び血糖降下薬による治療歴の有無の項並びに共変量として推定糸球体濾過量のベースライン値を含めた。対数オッズ比の推定値は、Robins & Wang の漸近理論[資料5.4: 49]。を用いて併合した。例数が少ないことによるバイアスとばらつきを考慮し、信頼区間及び P 値を算出するために Kenward & Roger の自由度を用いた。対数オッズ比は、最終的にオッズ比に逆変換して報告した。

本試験では、治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値低下量に関する、イプラグリフロジン50 mg のプラセボに対する優越性が、本試験の唯一の主要仮説である。したがって、主要仮説の検定について、多重性の調整は不要であり、行わなかった。

副次仮説である、治療期24週時のベースラインからの空腹時血糖値低下量、食後2時間血糖値低下量、グルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）低下量及び体重変化量に関する、イプラグリフロジン50 mg のプラセボに対する優越性は、それぞれ名目上の有意水準0.05（両側）で検定した。

【安全性】

本試験の安全性解析対象集団は All Subjects as treated（以下、ASaT）とした。ASaT は無作為化され、治療期の治験薬を少なくとも1回は服用したすべての被験者から成る。ASaT を用いた安全性解析では、被験者は実際に投与された治験薬に対応する群に含めた。

臨床検査、バイタルサイン又は心電図の各項目の解析に含まれるには、治療期の治験薬を少なくとも1回は服用したあとに得られた測定値が少なくとも1つ必要とした。ベースラインからの変化量を評価するには、ベースラインの測定値も必要とした。

安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を含むすべての安全

C Confidential

性評価項目を用いて、臨床的な観点から評価した。

安全性データの解析は段階的な方法（tiered approach）を用いた[表 2.7.6.3.2-1]。段階（tier）により異なる解析を行った。事前に規定した、特に関心のある安全性パラメータ又は有害事象を「Tier 1」の安全性評価項目とし、群間比較に関する統計的検定の P 値、並びに群間差の点推定値及び95%信頼区間を算出した。その他の安全性評価項目は「Tier 2」又は「Tier 3」とした。Tier 2の評価項目は、群間差の点推定値及び95%信頼区間を用いて評価した。Tier 3の評価項目については、投与群ごとの点推定値のみを算出した。

Tier 1の事象として事前に規定しない有害事象（基本語及び器官別大分類）、並びに臨床検査値の pre-defined limit of change（以下、PDLC）は、発現した例数に基づき Tier 2又は Tier 3に分類した。いずれかの投与群で4例以上に発現した事象は Tier 2とし、それ以外のすべての有害事象及び PDLC は Tier 3とした。

各群の例数が等しく、発現数が4例未満のときには、発現率の群間差の95%信頼区間は常に0を含む。そのため、意味のある可能性のある差を解釈するために追加で得られる情報がほとんどないことから、4例以上を基準とした。多くの95%信頼区間が多重性を調整せずに算出されるため、それらの信頼区間は、有害事象及び PDLC の群間差が統計的に有意であるかを評価する正式な方法ではなく、結果の評価の際に有用な記述的指標と考えるべきである。

Tier 1の評価項目として事前に規定しない、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のような連続量の測定値のベースラインからの変化量は Tier 3の安全性評価項目とした。ベースライン、投与期間中及びベースラインからの変化量の記述統計量を、投与群ごとに表形式にて報告した。

本試験では、以下を Tier 1の安全性評価項目とする。

- 症候性低血糖の有害事象
- 尿路感染症の有害事象
- 性器感染症の有害事象
- 血液量減少の有害事象
- 多尿・頻尿の有害事象

また、以下を Tier 2の安全性評価項目とする。

- 有害事象
- 副作用†
- 重篤な有害事象
- 重篤な副作用†
- 有害事象による中止
- いずれかの投与群で4例以上に発現した有害事象、器官別大分類、並びに臨床検査値の PDLC

Tier 1及び Tier 2の各事象を発現した被験者の割合に関する群間比較の P 値（Tier 1のみ）及び群間差の95%信頼区間は、Miettinen and Nurminen の方法[資料5.4: 48]を用いて算出した。

† 本試験では、治験担当医師は、非盲検治験薬シタグリプチン及び二重盲検治験薬イプラグリフロジン（イプラグリフロジン又はプラセボ）のそれぞれについて因果関係を判定した。いずれか

C Confidential

の薬剤の一つにでも因果関係がありと判定された場合を治験薬との因果関係あり（副作用）とした。

表 2.7.6.3.2-1　　安全性パラメータの解析方針（P843）

Tier	安全性評価項目†	P 値	群間差の95%CI	記述統計量
Tier 1	• 症候性低血糖の有害事象 • 尿路感染症の有害事象 • 性器感染症の有害事象 • 血液量減少の有害事象 • 多尿・頻尿の有害事象	X	X	X
Tier 2	• 有害事象 • 副作用 • 重篤な有害事象 • 重篤な副作用 • 有害事象による中止 • 有害事象、器官別大分類、並びに臨床検査値の PDLC‡（いずれかの投与群で4例以上に発現）		X	X
Tier 3	• 有害事象、器官別大分類又は PDLC‡（いずれの投与群でも発現が4例未満） • 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のベースラインからの変化量			X
† 臨床症状及び臨床検査値の有害事象 ‡ 事前に規定した Tier 1又は Tier 2の評価項目を除く				

安全性解析では、共変量による調整は行わなかった。

2.7.6.3.2.2　　被験者の内訳

被験者の内訳を[図 2.7.6.3.2-1]及び[表 2.7.6.3.2-2]に示す。

同意を取得した179例のうち、観察期中に36例が脱落した。その脱落理由は、選択基準に合致しない／除外基準に該当するが31例、有害事象の発現及び被験者による同意撤回が各2例、治験担当医師の判断が1例であった。選択基準等を満たした143例（イプラグリフロジン追加投与群73例、プラセボ群70例）が無作為に割り付けられた。

無作為化された被験者143例のうち、治療期24週を完了した被験者はイプラグリフロジン追加投与群が71例、プラセボ群が65例であった。治験を中止した被験者はイプラグリフロジン追加投与群が2例（有害事象の発現：2例）、プラセボ群が5例（有害事象の発現：4例、被験者による同意撤回：1例）であり、プラセボ群の中止率がイプラグリフロジン追加投与群よりやや高かった。

Confidential

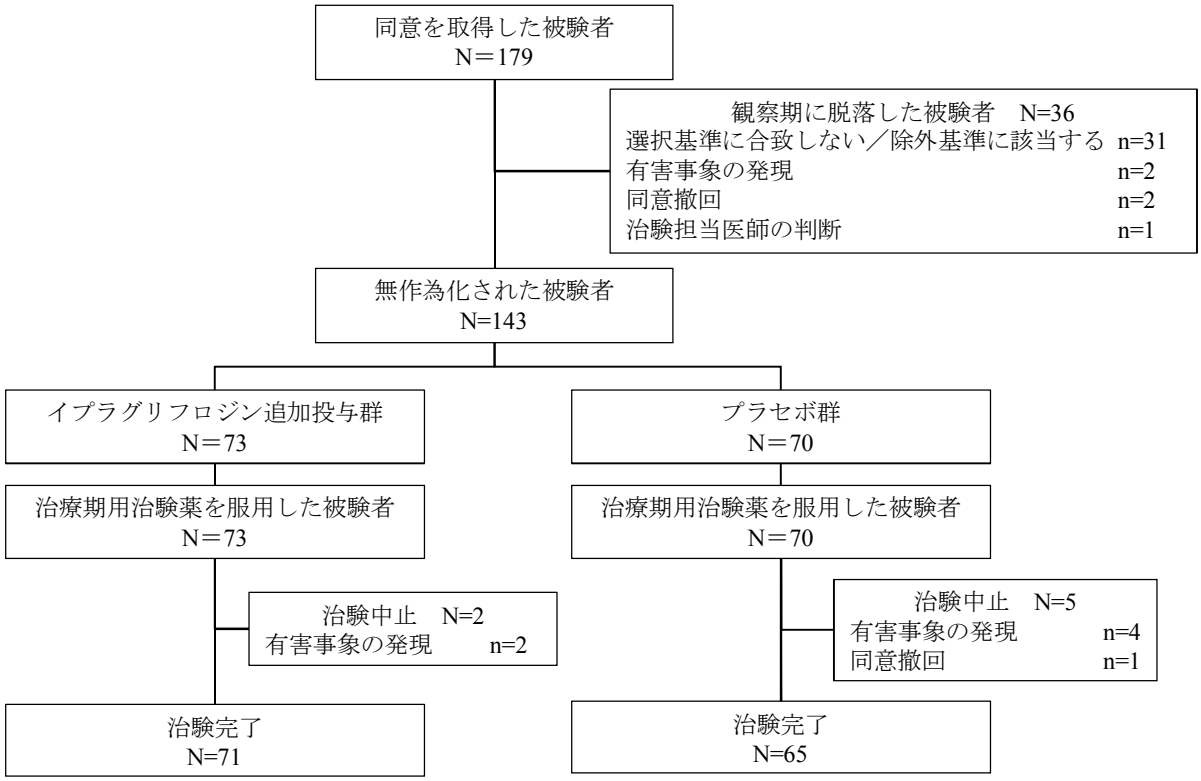


図 2.7.6.3.2-1　　被験者の内訳
（同意取得から治験完了又は治験中止まで）（P843）

表 2.7.6.3.2-2　　被験者の内訳
（無作為化されたすべての被験者）（P843）

Disposition of Subjects
(All Subjects Randomized)

	sita 50 + ipra 50		sita 50 + placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized					36	
Subjects in population	73		70		143	
Trial Disposition						
Completed	71	(97.3)	65	(92.9)	136	(95.1)
Discontinued	2	(2.7)	5	(7.1)	7	(4.9)
Adverse Event	2	(2.7)	4	(5.7)	6	(4.2)
Withdrawal By Subject	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.7)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.						

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

C Confidential

2.7.6.3.2.3　　被験者背景

無作為化された被験者143例のうち、ASaT 及び FAS から除外された被験者はいなかったため、ASaT 及びすべての有効性評価項目の FAS は143例（イプラグリフロジン追加投与群73例、プラセボ群70例）であった。

人口統計学的特性に関する被験者背景を[表 2.7.6.3.2-3]に、ベースライン時の有効性評価項目に関する被験者背景を[表 2.7.6.3.2-4]に示す。

人口統計学的特性では、男性の割合は74.8%（イプラグリフロジン追加投与群74.0%、プラセボ群75.7%）、年齢の平均値は60.5歳（イプラグリフロジン追加投与群61.0歳、プラセボ群60.0歳）、65歳以上の割合は42.0%（イプラグリフロジン追加投与群39.7%、プラセボ群44.3%）、body mass index（以下、BMI）の平均値は25.8 kg/m^2（イプラグリフロジン追加投与群25.7 kg/m^2、プラセボ群26.0 kg/m^2）であった。

ベースライン時の有効性評価項目では、HbA1c 値の平均値は8.02%（イプラグリフロジン追加投与群8.05%、プラセボ群7.99%）、空腹時血糖値の平均値は160.5 mg/dL（イプラグリフロジン追加投与群158.0 mg/dL、プラセボ群163.0 mg/dL）、食後2時間血糖値の平均値は228.3 mg/dL（イプラグリフロジン追加投与群225.3 mg/dL、プラセボ群231.5 mg/dL）、グルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ の平均値は436.2 mg·hr/dL（イプラグリフロジン追加投与群429.4 mg·hr/dL、プラセボ群443.4 mg·hr/dL）、体重の平均値は69.9 kg（イプラグリフロジン追加投与群69.8 kg、プラセボ群70.1 kg）であった。

人口統計学的特性及びベースライン時の有効性評価項目の被験者背景では、投与群間で大きな差異は認められなかった。また、既往歴・合併症、前治療薬及び併用薬に関する被験者背景においても、投与群間で大きな差異は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.6.3.2-3　　人口統計学的特性に関する被験者背景（ASaT）（P843）

Subject Characteristics
(Demographic Characteristics)
(ASaT)

	sita 50 + ipra 50		sita 50 + placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	73		70		143	
Gender						
Male	54	(74.0)	53	(75.7)	107	(74.8)
Female	19	(26.0)	17	(24.3)	36	(25.2)
Age (Years)						
< 65	44	(60.3)	39	(55.7)	83	(58.0)
>= 65	29	(39.7)	31	(44.3)	60	(42.0)
Subjects with data	73		70		143	
Mean	61.0		60.0		60.5	
SD	9.1		10.4		9.7	
Median	62.0		63.0		63.0	
Range	39.0 to 79.0		38.0 to 80.0		38.0 to 80.0	
Body Weight (kg)						
Subjects with data	73		70		143	
Mean	69.8		70.1		69.9	
SD	11.7		11.1		11.4	
Median	68.5		67.2		67.4	
Range	43.1 to 101.1		49.0 to 98.7		43.1 to 101.1	
BMI (kg/m^2)						
< 25	34	(46.6)	29	(41.4)	63	(44.1)
>= 25	39	(53.4)	41	(58.6)	80	(55.9)
Subjects with data	73		70		143	
Mean	25.7		26.0		25.8	
SD	3.5		3.1		3.3	
Median	25.2		25.4		25.3	
Range	20.1 to 38.4		21.1 to 34.4		20.1 to 38.4	
Prior Use of Other AHAs[†]						
Yes	31	(42.5)	30	(42.9)	61	(42.7)
No	42	(57.5)	40	(57.1)	82	(57.3)
Duration of Type 2 Diabetes Mellitus (Years)						
Subjects with data	73		70		143	
Mean	9.6		9.0		9.3	
SD	6.8		5.9		6.3	
Median	8.0		8.5		8.0	
Range	1.0 to 32.0		1.0 to 31.0		1.0 to 32.0	
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)						

C Confidential

Subject Characteristics
(Demographic Characteristics)
(ASaT)

	sita 50 + ipra 50		sita 50 + placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
eGFR (mL/min/1.73m^2)						
>= 90	20	(27.4)	17	(24.3)	37	(25.9)
< 90	53	(72.6)	53	(75.7)	106	(74.1)
Subjects with data	73		70		143	
Mean	82.0		83.4		82.7	
SD	13.5		16.7		15.1	
Median	80.0		81.0		80.0	
Range	59.0 to 128.0		60.0 to 138.0		59.0 to 138.0	
Race						
ASIAN	73	(100.0)	70	(100.0)	143	(100.0)
Ethnicity						
NOT HISPANIC OR LATINO	73	(100.0)	70	(100.0)	143	(100.0)

[†]This refers to the use of AHAs other than sitagliptin within 8 weeks of Visit 1.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl]

Confidential

表 2.7.6.3.2-4　　ベースライン時の有効性評価項目に関する被験者背景（ASaT）（P843）

Subject Characteristics (Baseline Efficacy Endpoints) (ASaT)

	sita 50 + ipra 50		sita 50 + placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	73		70		143	
Baseline HbA1c (%)						
Subjects with data	73		70		143	
Mean	8.05		7.99		8.02	
SD	0.83		0.62		0.73	
Median	7.80		7.90		7.90	
Range	6.90 to 10.20		7.00 to 10.30		6.90 to 10.30	
Baseline Fasting Plasma Glucose (mg/dL)						
Subjects with data	73		70		143	
Mean	158.0		163.0		160.5	
SD	33.2		26.2		30.0	
Median	149.0		158.0		154.0	
Range	113.0 to 262.0		118.0 to 241.0		113.0 to 262.0	
Baseline 2-hr PMG (mg/dL)						
Subjects with data	73		70		143	
Mean	225.3		231.5		228.3	
SD	59.9		48.9		54.7	
Median	212.0		231.5		222.0	
Range	127.0 to 389.0		127.0 to 340.0		127.0 to 389.0	
Baseline Glucose Total $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ after Meal (mg.hr/dL)						
Subjects with data	73		70		143	
Mean	429.4		443.4		436.2	
SD	86.3		67.0		77.5	
Median	403.0		441.1		424.3	
Range	305.0 to 666.5		288.5 to 598.3		288.5 to 666.5	
Baseline Body Weight (kg)						
Subjects with data	73		70		143	
Mean	69.8		70.1		69.9	
SD	11.7		11.1		11.4	
Median	68.5		67.2		67.4	
Range	43.1 to 101.1		49.0 to 98.7		43.1 to 101.1	
Classification of HbA1c (%) by Levels						
< 8%	38	(52.1)	37	(52.9)	75	(52.4)
≥ 8%	35	(47.9)	33	(47.1)	68	(47.6)
Baseline Insulin (microIU/mL)						
Subjects with data	73		70		143	
Mean	7.6		7.8		7.7	
SD	6.3		5.5		5.9	

C Confidential

Subject Characteristics
(Baseline Efficacy Endpoints)
(ASaT)

	sita 50 + ipra 50 n (%)	sita 50 + placebo n (%)	Total n (%)
Baseline Insulin (microIU/mL)			
Median	5.8	7.2	6.5
Range	1.9 to 41.9	0.7 to 35.5	0.7 to 41.9

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl]

2.7.6.3.2.4　有効性の結果

2.7.6.3.2.4.1　主要評価項目

治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量

治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量（FAS）を[表 2.7.6.3.2-5]に、その経時的推移を[図 2.7.6.3.2-2]に示す。

治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量（最小二乗平均）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-0.84%及び-0.07%であった。HbA1c 値変化量のイプラグリフロジン追加投与群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-0.77%（-0.98, -0.57）であり、イプラグリフロジン追加投与群の HbA1c 値はプラセボ群より有意に低下した（p<0.001）。

C Confidential

表 2.7.6.3.2-5　　治療期 24 週時のベースラインからの HbA1c 値変化量（FAS）（P843）

Constrained Longitudinal Data Analysis of Change from Baseline in HbA1c (%) at Week 24 (FAS)

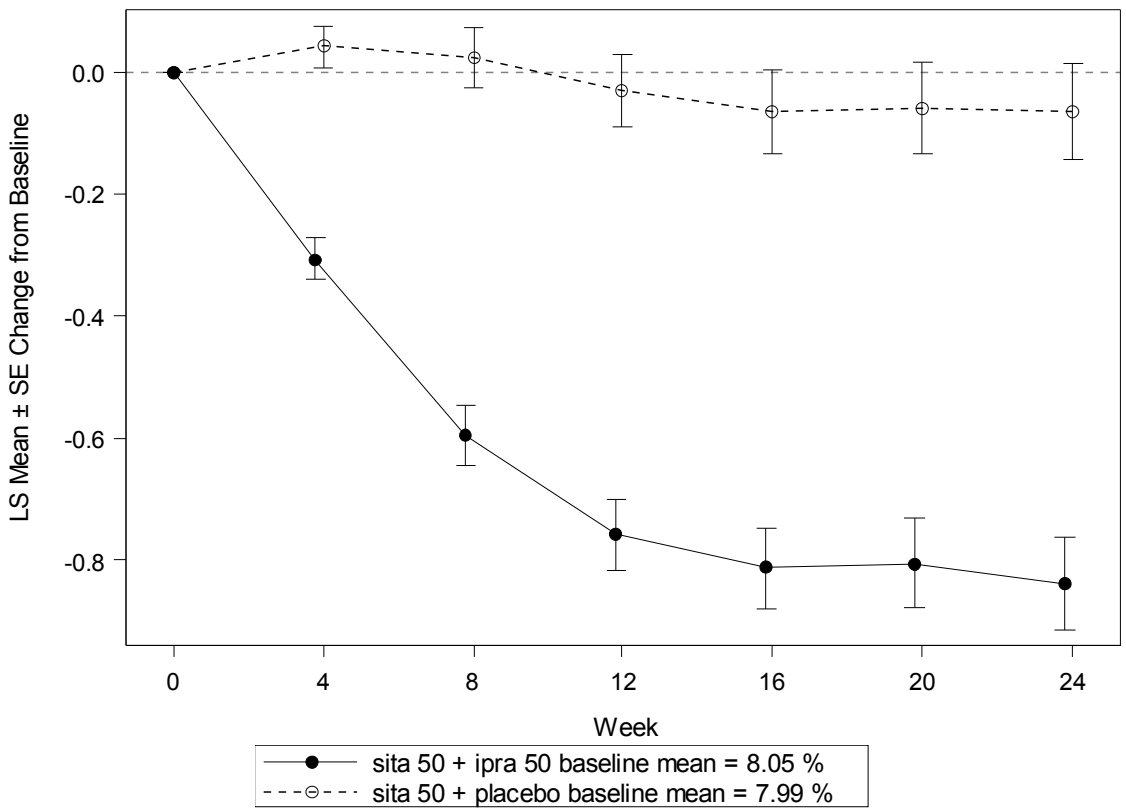
Treatment	Baseline			Week 24			Change from Baseline at Week 24				
	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N†	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)‡
sita 50 + ipra 50	73	8.05	(0.83)	71	7.20	(0.52)	73	-0.86	(0.64)	-0.84	(-0.99, -0.69)
sita 50 + placebo	70	7.99	(0.62)	65	7.86	(0.87)	70	-0.11	(0.70)	-0.07	(-0.22, 0.09)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)‡	p-Value
sita 50 + ipra 50 vs. sita 50 + placebo	-0.77 (-0.98, -0.57)	<0.001
Root Mean Squared Error = 0.59		

† N = Number of subjects included in model.
LS Mean = Least Squares Mean.
‡ Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs, and baseline eGFR value with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Missing data approach is model-based.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: analysis-adglu]

C Confidential



Source:　[P843MK0431J: analysis-adglu]

図 2.7.6.3.2-2　　ベースラインから治療期 24 週時までの HbA1c 値変化量（LS mean）の経時的推移（FAS）（P843）

2.7.6.3.2.4.2　副次評価項目

治療期24週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量

治療期24週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量（FAS）を[表 2.7.6.3.2-6]に、その経時的推移を[図 2.7.6.3.2-3]に示す。

治療期24週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量（最小二乗平均）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-30.3 mg/dL 及び-2.1 mg/dL であった。空腹時血糖値変化量のイプラグリフロジン追加投与群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-28.1 mg/dL（-34.8, -21.5）であり、イプラグリフロジン追加投与群の空腹時血糖値はプラセボ群よ

Confidential

り有意に低下した（p<0.001）。

表 2.7.6.3.2-6　　治療期 24 週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量（FAS）（P843）

Constrained Longitudinal Data Analysis of Change from Baseline in FPG (mg/dL) at Week 24
(FAS)

Treatment	Baseline			Week 24			Change from Baseline at Week 24				
	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N†	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)‡
sita 50 + ipra 50	73	158.0	(33.2)	71	129.7	(16.6)	73	-28.4	(27.2)	-30.3	(-35.5, -25.0)
sita 50 + placebo	70	163.0	(26.2)	65	157.2	(28.5)	70	-3.9	(21.9)	-2.1	(-7.6, 3.3)

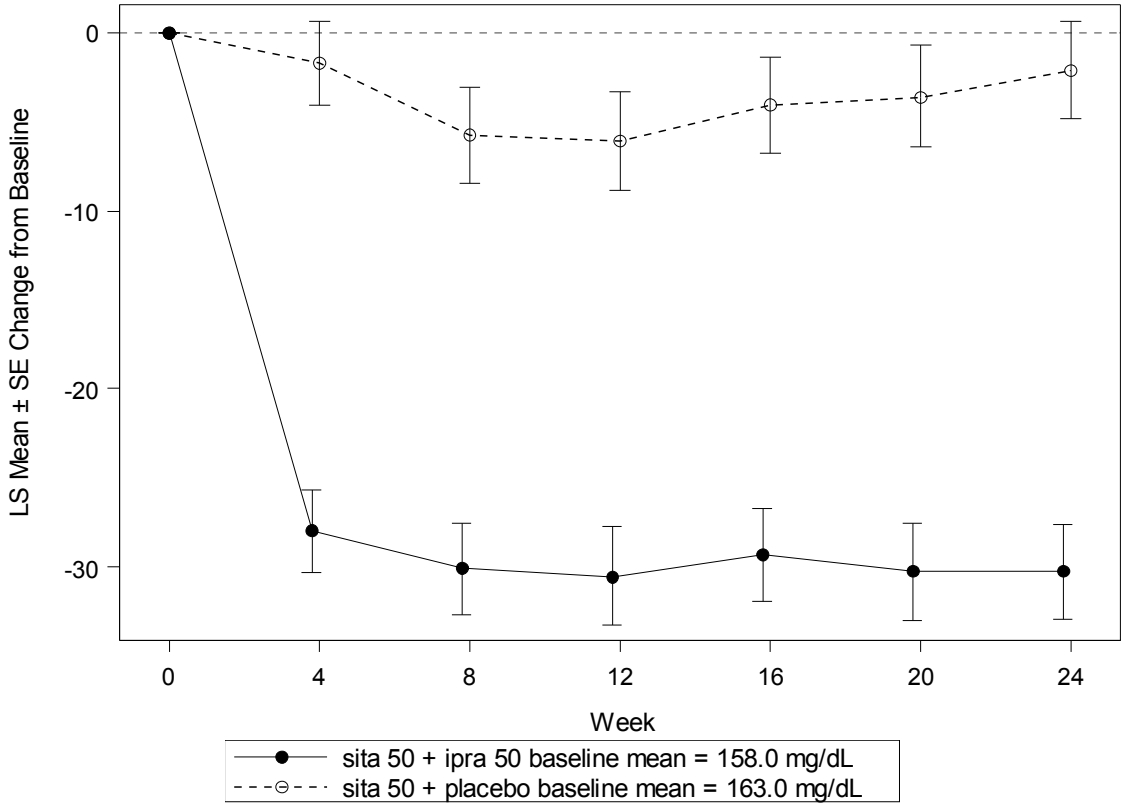
Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)‡	p-Value
sita 50 + ipra 50 vs. sita 50 + placebo	-28.1 (-34.8, -21.5)	<0.001
Root Mean Squared Error = 19.3		

† N = Number of subjects included in model.
LS Mean = Least Squares Mean.
‡ Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs, and baseline eGFR value with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Missing data approach is model-based.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: analysis-adglu]

C Confidential

Change from Baseline in FPG (mg/dL) over Time (LS Mean ± SE) by Treatment Group (FAS)



Source:　[P843MK0431J: analysis-adglu]

図 2.7.6.3.2-3　　ベースラインから治療期 24 週時までの空腹時血糖値変化量（LS mean）の経時的推移（FAS）（P843）

治療期24週時のベースラインからの食後2時間血糖値（食事負荷時）変化量

治療期24週時のベースラインからの食後2時間血糖値（食事負荷時）変化量（FAS）を[表2.7.6.3.2-7]に示す。

治療期24週時のベースラインからの食後2時間血糖値変化量（最小二乗平均）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-52.4 mg/dL 及び-3.8 mg/dL であった。食後2時間血糖値変化量のイプラグリフロジン追加投与群とプラセボ群との差［最小二乗平均 (95%信頼区間)］は、-48.5 mg/dL（-59.6, -37.5）であり、イプラグリフロジン追加投与群の食後2時間血糖値はプラセボ群より有意に低下した（p<0.001）。

C Confidential

表 2.7.6.3.2-7　　治療期 24 週時のベースラインからの食後 2 時間血糖値（食事負荷時）変化量（FAS）（P843）

Constrained Longitudinal Data Analysis of Change from Baseline in 2-hr PMG (mg/dL) at Week 24
(FAS)

Treatment	Baseline N	Baseline Mean	Baseline (SD)	Week 24 N	Week 24 Mean	Week 24 (SD)	Change from Baseline at Week 24 N†	Change Mean	Change (SD)	LS Mean	(95% CI)‡
sita 50 + ipra 50	73	225.3	(59.9)	71	175.6	(29.0)	73	-49.8	(50.9)	-52.4	(-61.5, -43.2)
sita 50 + placebo	70	231.5	(48.9)	65	225.3	(48.1)	70	-4.7	(35.8)	-3.8	(-13.3, 5.7)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)‡	p-Value
sita 50 + ipra 50 vs. sita 50 + placebo	-48.5 (-59.6, -37.5)	<0.001
Root Mean Squared Error = 31.9		

†N = Number of subjects included in model.
LS Mean = Least Squares Mean.
‡Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs, and baseline eGFR value with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Missing data approach is model-based.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: analysis-admtt]

治療期24週時のベースラインからのグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）変化量

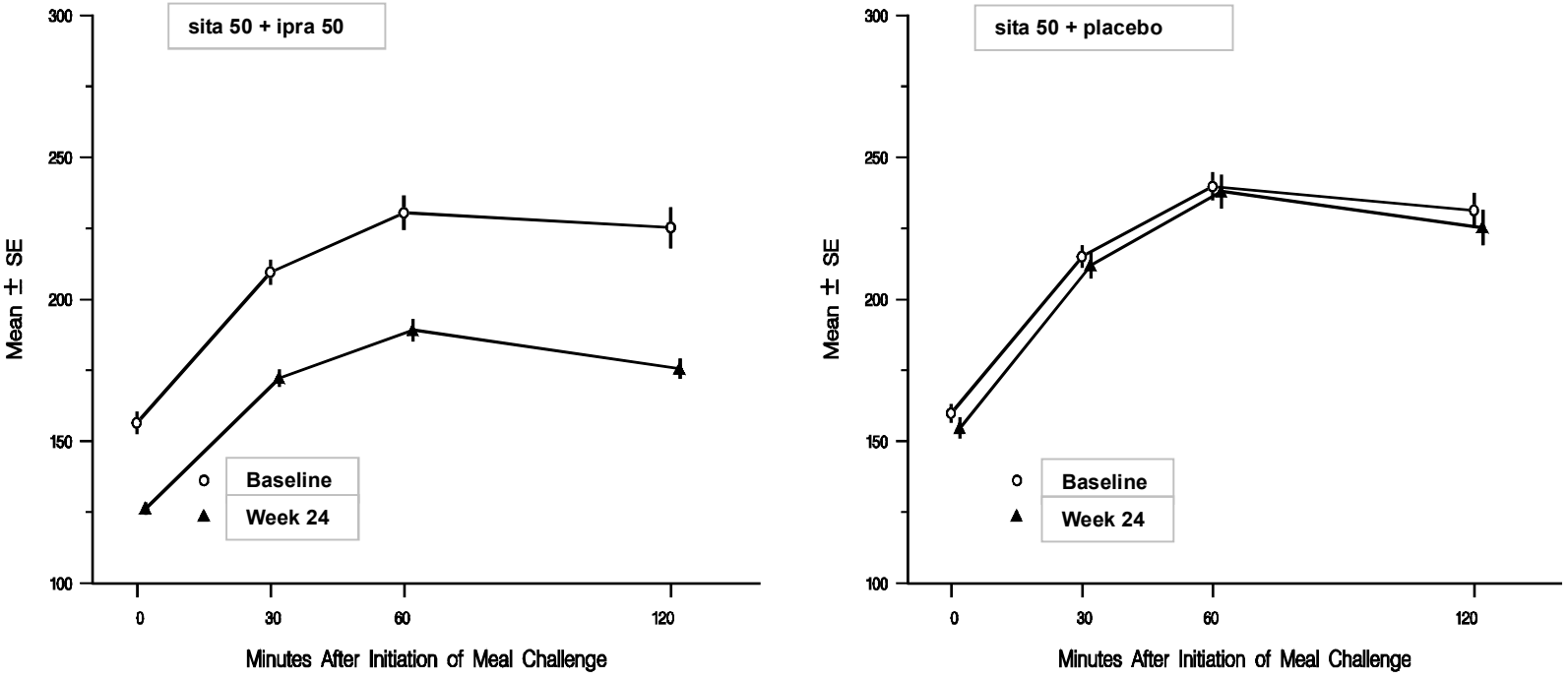
投与群別のグルコース値（食事負荷時）の推移を[図 2.7.6.3.2-4]に、治療期24週時のベースラインからのグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）変化量（FAS）を[表 2.7.6.3.2-8]に示す。

治療期24週時のベースラインからのグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 変化量（最小二乗平均）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-86.9 mg·hr/dL 及び-2.3 mg·hr/dL であった。グルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ 変化量のイプラグリフロジン追加投与群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-84.6 mg·hr/dL（-102.6, -66.6）であり、イプラグリフロジン追加投与群のグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ はプラセボ群より有意に減少した（p<0.001）。

Confidential

Glucose (mg/dL) in Meal Tolerance Test over Time (Mean ± SE) by Treatment Group

(FAS)



Source:　[P843MK0431J: analysis-admtt]

図 2.7.6.3.2-4　　投与群別の食事負荷時のグルコースの推移（FAS）（P843）

Confidential

表 2.7.6.3.2-8　　治療期 24 週時のベースラインからのグルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）変化量（FAS）（P843）

Constrained Longitudinal Data Analysis of Change from Baseline in Glucose Total $AUC_{0\text{-}2\ hr}$ after Meal (mg.hr/dL) at Week 24
(FAS)

Treatment	Baseline			Week 24			Change from Baseline at Week 24				
	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N†	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)‡
sita 50 + ipra 50	73	429.4	(86.3)	71	347.4	(44.3)	73	-81.5	(74.7)	-86.9	(-101.0, -72.9)
sita 50 + placebo	70	443.4	(67.0)	65	435.8	(78.1)	70	-3.6	(54.4)	-2.3	(-17.0, 12.3)

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)‡	p-Value
sita 50 + ipra 50 vs. sita 50 + placebo	-84.6 (-102.6, -66.6)	<0.001
Root Mean Squared Error = 51.9		

† N = Number of subjects included in model.
LS Mean = Least Squares Mean.
‡ Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs, and baseline eGFR value with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Missing data approach is model-based.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: analysis-admtt]

治療期24週時のベースラインからの体重変化量

治療期24週時のベースラインからの体重変化量（FAS）を[表 2.7.6.3.2-9]に、その経時的推移を[図 2.7.6.3.2-5]に示す。

治療期24週時のベースラインからの体重変化量（最小二乗平均）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-2.4 kg 及び-0.6 kg であった。体重変化量のイプラグリフロジン追加投与群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-1.8 kg（-2.5, -1.1）であり、イプラグリフロジン追加投与群の体重はプラセボ群より有意に減少した（p<0.001）。

C Confidential

表 2.7.6.3.2-9　　治療期 24 週時のベースラインからの体重変化量（FAS）（P843）

Constrained Longitudinal Data Analysis of Change from Baseline in Body Weight (kg) at Week 24
(FAS)

Treatment	Baseline			Week 24			Change from Baseline at Week 24				
	N	Mean	(SD)	N	Mean	(SD)	N[†]	Mean	(SD)	LS Mean	(95% CI)[‡]
sita 50 + ipra 50	73	69.8	(11.7)	71	67.4	(11.7)	73	-2.5	(1.7)	-2.4	(-2.9, -1.9)
sita 50 + placebo	70	70.1	(11.1)	65	69.5	(10.9)	70	-0.7	(2.2)	-0.6	(-1.1, -0.1)

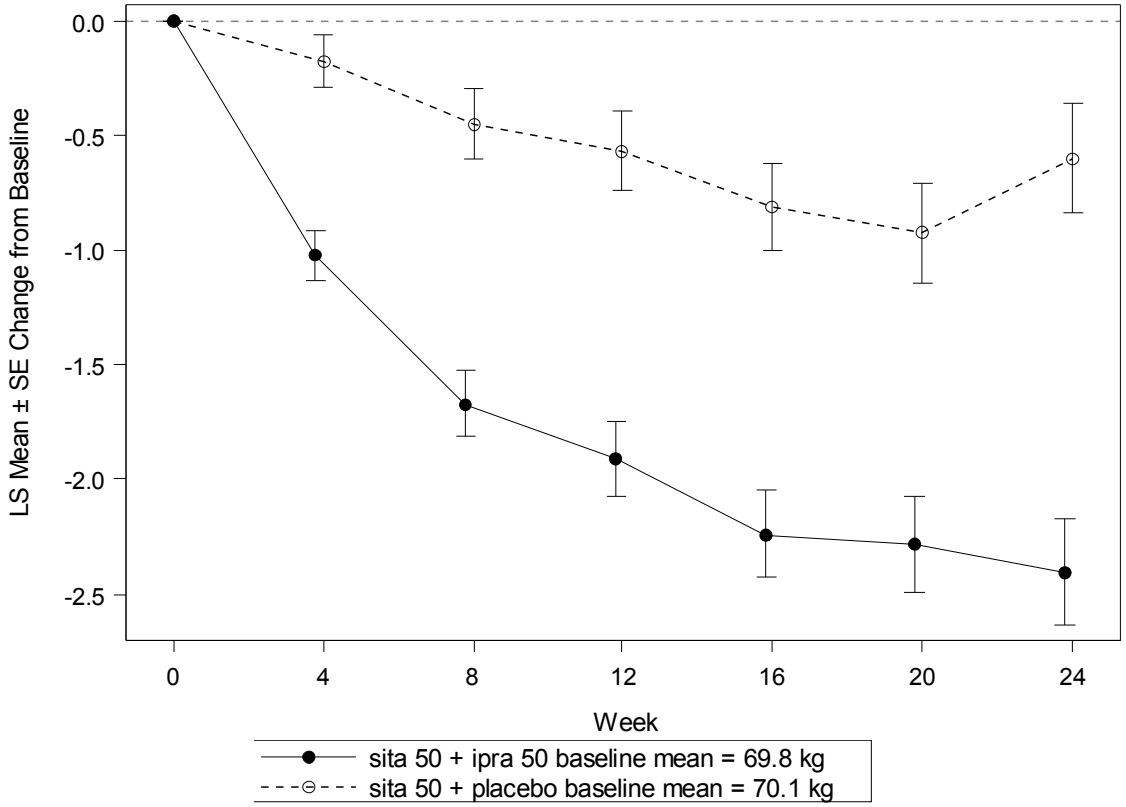
Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)[‡]	p-Value
sita 50 + ipra 50 vs. sita 50 + placebo	-1.8 (-2.5, -1.1)	<0.001
Root Mean Squared Error = 1.9		

[†] N = Number of subjects included in model.
LS Mean = Least Squares Mean.
[‡] Based on a cLDA model with terms for treatment, time, prior use of AHAs, and the interactions of treatment by time, time by prior use of AHAs and treatment by time by prior use of AHAs, and baseline eGFR value with the constraint that the mean baseline is the same for both treatment groups.
Missing data approach is model-based.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: analysis-adglu]

C Confidential

Change from Baseline in Body Weight (kg) over Time (LS Mean ± SE) by Treatment Group (FAS)



Source:　[P843MK0431J: analysis-adglu]

図 2.7.6.3.2-5　　ベースラインから治療期 24 週時までの体重変化量（LS mean）の経時的推移（FAS）（P843）

2.7.6.3.2.4.3　三次評価項目

治療期24週時の HbA1c 値（7.0%未満）達成割合

治療期24週時の HbA1c 値（7.0%未満）達成割合（FAS）を[表 2.7.6.3.2-10]に示す。

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 値7.0%未満の達成について、イプラグリフロジン追加投与群のプラセボ群に対するオッズ比（95%信頼区間）は、6.2（2.2, 17.7）であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.2-10　　治療期 24 週時の HbA1c 値（7.0%未満）達成割合（FAS）（P843）

Analysis of Subjects with HbA1c < 7.0% at Week 24 Logistic Regression Using Multiple Imputation
(FAS)

Treatment	N	Number (%) of Subjects with HbA1c < 7.0% (Raw Proportions)†	Adjusted Odds Ratio Relative to sita 50 + placebo‡		
			Point Estimate	95% CI	p-Value
sita 50 + ipra 50	73	23 (31.5)	6.2	(2.2, 17.7)	<0.001
sita 50 + placebo	70	6 (8.6)			

† Raw Proportion is calculated as 100 x (number of subjects with HbA1c < 7.0% at Week 24 / number of subjects who are in the FAS population), with no imputations of missing data.

‡ Adjusted odds ratio based on a logistic regression model fitted with fixed effects for treatment, prior use of AHAs and baseline eGFR.

Missing data imputed using the cLDA model fitted with fixed effects as in the primary analysis.

N = Number of subjects in FAS population.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adglu]

2.7.6.3.2.5　　安全性の結果

2.7.6.3.2.5.1　有害事象

2.7.6.3.2.5.1.1　　有害事象の要約

有害事象の要約を[表 2.7.6.3.2-11]に、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象の解析（Tier 2）を[表 2.7.6.3.2-12]に示す。

有害事象発現率は、イプラグリフロジン追加投与群が50.7%（37/73例）、プラセボ群が65.7%（46/70例）であった。副作用発現率は、イプラグリフロジン追加投与群が11.0%（8/73例）、プラセボ群が5.7%（4/70例）であった。

本試験では死亡例は認められなかった。重篤な有害事象発現率は、イプラグリフロジン追加投与群が2.7%（2/73例）、プラセボ群が5.7%（4/70例）であり、重篤な副作用はイプラグリフロジン追加投与群で1.4%（1/73例）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、イプラグリフロジン追加投与群が2.7%（2/73例）、プラセボ群が5.7%（4/70例）であり、治験薬の投与中止に至った副作用はイプラグリフロジン追加投与群で2.7%（2/73例）に認められた。

有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、発現率の群間差の95%信頼区間の下限値が0を超えるものはなかった。

C Confidential

表 2.7.6.3.2-11　　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]

Confidential

表 2.7.6.3.2-12　有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象の解析（Tier 2）（ASaT）（P843）

Analysis of Adverse Event Summary (Tier 2)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs sita 50 + placebo Estimate (95% CI)[†]
Subjects in population			
sita 50 + ipra 50	73		
sita 50 + placebo	70		
with one or more adverse events			
sita 50 + ipra 50	37	(50.7)	-15.0 (-30.5, 1.2)
sita 50 + placebo	46	(65.7)	
with drug-related[‡] adverse events			
sita 50 + ipra 50	8	(11.0)	5.2 (-4.4, 15.3)
sita 50 + placebo	4	(5.7)	
with serious adverse events			
sita 50 + ipra 50	2	(2.7)	-3.0 (-11.5, 4.5)
sita 50 + placebo	4	(5.7)	
with serious drug-related adverse events			
sita 50 + ipra 50	1	(1.4)	1.4 (-3.9, 7.4)
sita 50 + placebo	0	(0.0)	
discontinued[§] due to an adverse event			
sita 50 + ipra 50	2	(2.7)	-3.0 (-11.5, 4.5)
sita 50 + placebo	4	(5.7)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.
[‡] Determined by the investigator to be related to the drug.
[§] Study medication withdrawn.
Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

2.7.6.3.2.5.1.2　有害事象及び副作用

有害事象及び副作用の発現率を[表 2.7.6.3.2-13]に示す。

発現率が高かった器官別大分類は、感染症および寄生虫症［イプラグリフロジン追加投与群20.5%（15/73例）、プラセボ群28.6%（20/70例）］、筋骨格系および結合組織障害［イプラグリフロジン追加投与群12.3%（9/73例）、プラセボ群8.6%（6/70例）］、及び胃腸障害［イプラグリフロジン追加投与群11.0%（8/73例）、プラセボ群17.1%（12/70例）］であった。

比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で5%以上）は、鼻咽頭炎［イプラグリフロジン追加投与群13.7%（10/73例）、プラセボ群14.3%（10/70例）］、便秘［イプラグリフロジン追加投与群2.7%（2/73例）、プラセボ群5.7%（4/70例）］、挫傷［イプラグリフロジン追加投与群0.0%（0/73例）、プラセボ群5.7%（4/70例）］であった。

Confidential

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かった（群間差の95%信頼区間の下限が0を超えた）有害事象はなかった。

両群で認められた個々の副作用はすべて2例以下の発現で、イプラグリフロジン追加投与群で発現した副作用は、便秘及び頻尿が2.7%（2/73例）、血圧低下、体重減少、脱水、筋痙縮、頚動脈狭窄、脳梗塞、頭痛及び陰部そう痒症がいずれも1.4%（1/73例）であった。イプラグリフロジン追加投与群で発現した副作用のうち、同一被験者に発現した頚動脈狭窄及び脳梗塞を除いて、いずれも程度は軽度又は中等度であった。頚動脈狭窄及び脳梗塞の程度は重度で、頚動脈狭窄は手術により回復し、脳梗塞は後遺症（軽度の麻痺及び歩行障害）が残ったものの、治験薬の投与中止後に日常生活に支障ないレベルまで回復した。

C Confidential

表 2.7.6.3.2-13　有害事象及び副作用の発現率（発現率>0%）（ASaT）（P843）

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
狭心症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
心筋症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
感音性難聴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
メニエール病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
眼障害	2	(2.7)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)
緑内障	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
網膜静脈閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
硝子体出血	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
腹部不快感	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
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)
小腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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	(%)
胃腸障害	8	(11.0)	2	(2.7)	12	(17.1)	2	(2.9)	20	(14.0)	4	(2.8)
食中毒	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
大腸ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
悪心	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
膵石灰化	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
歩行障害	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
末梢腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
肝機能異常	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
感染性腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胃腸炎	2	(2.7)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)
ウイルス性胃腸炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
麦粒腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)

C Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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	(%)
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)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
肺炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腎盂腎炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
足部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
節足動物刺傷	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(5.7)	0	(0.0)	4	(2.8)	0	(0.0)
熱中症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
関節脱臼	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
四肢圧挫損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
脊椎圧迫骨折	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
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)
グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
体重減少	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
白血球数減少	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
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)
脱水	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)

Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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)
高尿酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
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)
関節痛	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
背部痛	2	(2.7)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
筋痙縮	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(2.9)	1	(1.4)	3	(2.1)	2	(1.4)
筋骨格不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
筋肉痛	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
変形性関節症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
変形性脊椎症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
顎関節症候群	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
狭窄性腱鞘炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
頚動脈狭窄	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
脳梗塞	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
糖尿病性ニューロパチー	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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	(%)
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)
頭蓋内血腫	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
精神障害	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
不眠症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
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)
生殖系および乳房障害	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
陰部そう痒症	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
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)
肺腫瘤	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
睡眠時無呼吸症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
皮膚炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
湿疹	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(4.3)	1	(1.4)	4	(2.8)	1	(0.7)

C Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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	(%)
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)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
そう痒症	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
日光皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
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

2.7.6.3.2.5.1.3　　特に関心のある有害事象

症候性低血糖（Tier 1）

症候性低血糖の有害事象発現率の解析を[表 2.7.6.3.2-14]に示す。

症候性低血糖の有害事象は、イプラグリフロジン追加投与群では認められず、プラセボ群では1.4%（1/70例）に発現した。

表 2.7.6.3.2-14　　症候性低血糖の有害事象発現率の解析（ASaT）（P843）

Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events
(Symptomatic Hypoglycemia)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs sita 50 + placebo Estimate (95% CI)[†]	 p-value[†]
Subjects in population				
sita 50 + ipra 50	73			
sita 50 + placebo	70			
with one or more adverse events of symptomatic hypoglycemia[‡]				
sita 50 + ipra 50	0	(0.0)	-1.4 (-7.7, 3.6)	0.307
sita 50 + placebo	1	(1.4)		

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.
[‡] Symptomatic hypoglycemia: event with clinical symptoms reported by the investigator as hypoglycemia (biochemical documentation not required).

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

C Confidential

低血糖（症候性又は無症候性）

低血糖の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.2-15]に示す。

低血糖の有害事象（症候性及び無症候性）は、イプラグリフロジン追加投与群では認められず、プラセボ群では2.9%（2/70例）に発現した。なお、プラセボ群で発現した低血糖（2例2件）の程度はいずれも軽度であり、治験薬の投与中止に至らなかった。医学的介助又は非医学的介助を必要とする低血糖は報告されなかった。

表 2.7.6.3.2-15　　低血糖の有害事象の要約（ASaT）（P843）

Summary of Subjects with Hypoglycemia Adverse Events (ASaT)

	ipra 50 + sita 50 n (%)	ipra 50 + placebo n (%)	Total n (%)
Subjects in population	73	70	143
With one or more:			
Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (1.4)
Symptomatic	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requiring non-medical assistance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Requiring medical assistance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asymptomatic	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)

n = Number of subjects with one or more events. Subjects are counted a single time for each applicable category.
Asymptomatic episode: Episodes without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤70 mg/dL.
Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.
Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical. Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure are classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.

Source:　[P843MK0431J:analysis-adsl] [P843MK0431J:analysis-adha]

C Confidential

尿路感染症の有害事象（Tier 1）

尿路感染症の有害事象発現率の解析を[表 2.7.6.3.2-16]に示す。

尿路感染症の有害事象は、イプラグリフロジン追加投与群及びプラセボ群の両群で1例（いずれも女性被験者）に発現し、イプラグリフロジンの追加投与による発現の増加は認められなかった。イプラグリフロジン追加投与群に発現した腎盂腎炎の程度は軽度であり、治験薬の投与中止に至ることなく回復した。プラセボ群に発現した膀胱炎の程度は軽度であり、治験薬の投与中止に至った。

表 2.7.6.3.2-16　　尿路感染症の有害事象発現率の解析（ASaT）（P843）

Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events
(Urinary Tract Infection)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs sita 50 + placebo Estimate (95% CI)†	 p-value†
Subjects in population				
sita 50 + ipra 50	73			
sita 50 + placebo	70			
with one or more adverse events of urinary tract infection				
sita 50 + ipra 50	1	(1.4)	-0.1 (-6.5, 6.1)	0.976
sita 50 + placebo	1	(1.4)		

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

Confidential

性器感染症の有害事象（Tier 1）

性器感染症の有害事象発現率の解析を[表 2.7.6.3.2-17]に示す。

性器感染症の有害事象は、イプラグリフロジン追加投与群及びプラセボ群の両群で認められなかった。

表 2.7.6.3.2-17　性器感染症の有害事象発現率の解析（ASaT）（P843）

Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events
(Genital Infection)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs sita 50 + placebo Estimate (95% CI)†	 p-value†
Subjects in population				
sita 50 + ipra 50	73			
sita 50 + placebo	70			
with one or more adverse events of genital infection				
sita 50 + ipra 50	0	(0.0)	0.0 (-5.2, 5.0)	>0.999
sita 50 + placebo	0	(0.0)		

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

Confidential

血液量減少の有害事象（Tier 1）

血液量減少の有害事象発現率の解析を[表 2.7.6.3.2-18]に示す。

血液量減少の有害事象は、イプラグリフロジン追加投与群で4.1%（3/73例）、プラセボ群で2.9%（2/70例）に発現したが、イプラグリフロジンの追加投与による発現の顕著な増加は認められなかった。イプラグリフロジン追加投与群に発現した事象は、血圧低下が2例及び脱水が1例であり、いずれの事象も程度は軽度で、治験薬の投与中止に至ることなく回復した。プラセボ群に発現した事象は浮動性めまい及び体位性めまいが各1例であり、いずれの事象も程度は軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

表 2.7.6.3.2-18　　血液量減少の有害事象発現率の解析（ASaT）（P843）

Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events
(Hypovolaemia)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs sita 50 + placebo Estimate (95% CI)†	 p-value†
Subjects in population				
sita 50 + ipra 50	73			
sita 50 + placebo	70			
with one or more adverse events of hypovolemia				
sita 50 + ipra 50	3	(4.1)	1.3 (-6.3, 9.0)	0.685
sita 50 + placebo	2	(2.9)		

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

Confidential

多尿・頻尿の有害事象（Tier 1）

多尿・頻尿の有害事象発現率の解析を[表 2.7.6.3.2-19]に示す。

多尿・頻尿の有害事象は、イプラグリフロジン追加投与群のみに2.7%（2/73例）で認められたが発現率は低く、イプラグリフロジンの追加投与による発現の顕著な増加は認められなかった。イプラグリフロジン追加投与群に発現した事象は2例とも頻尿であった。頻尿を発現した被験者のうち、1例の程度は中等度で治験薬の投与中止に至ったが投与中止後に回復し、もう1例の程度は軽度であり投与中止に至ることなく回復した。

表 2.7.6.3.2-19　　多尿・頻尿の有害事象発現率の解析（ASaT）（P843）

Analysis of Subjects with Tier 1 Adverse Events
(Polyuria and Pollakiuria)
(ASaT)

Treatment	n	(%)	Difference in % vs sita 50 + placebo Estimate (95% CI)†	 p-value†
Subjects in population				
sita 50 + ipra 50	73			
sita 50 + placebo	70			
with one or more adverse events of polyuria and pollakiuria				
sita 50 + ipra 50	2	(2.7)	2.7 (-2.6, 9.5)	0.165
sita 50 + placebo	0	(0.0)		

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.

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

以上の結果より、プラセボの追加投与と比較して、イプラグリフロジンの追加投与による低血糖（症候性又は無症候性）、尿路感染症、性器感染症、血液量減少及び多尿・頻尿の有害事象の発現の顕著な増加はみられなかった。

過量投与

本試験では、過量投与に該当した被験者はいなかった。

潜在的薬剤性肝障害

本試験では、潜在的薬剤性肝障害［drug-induced liver injury（DILI）］の基準に該当した被験者はいなかった。

Confidential

2.7.6.3.2.5.2　重篤な有害事象

死亡

本試験では死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を[表 2.7.6.3.2-20]に示す。すべての重篤な有害事象の叙述を治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P843]の付録16.2.7.1に添付する。

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2例2件（肺腫瘤、脳梗塞）、プラセボ群4例4件（心筋症、尿管結石症、狭心症、睡眠時無呼吸症候群）であった。イプラグリフロジン追加投与群の脳梗塞（重度）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。当該被験者の概略を以下に記述する。

- 症例番号843-02*：イプラグリフロジン追加投与開始126日目に脳梗塞（重度）が発現し、同日に治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止後、当該事象による後遺症（軽度の麻痺及び歩行障害）が残ったが、日常生活に支障ないレベルまで回復した。治験担当医師により、イプラグリフロジンには脱水作用があるため、本事象と治験薬との関連は否定できないとして、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、本被験者は、治験薬以外のリスク因子として加齢、喫煙歴、冠動脈ステント装着の既往歴並びに高血圧、狭心症及び脂質異常症の合併症を有していた。また、脱水と関連する臨床症状や、臨床検査値の変動（ヘマトクリット、尿素窒素及びクレアチニン）、血圧低下は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

表 2.7.6.3.2-20　　その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧
（ASaT）（P843）

Listing of Subjects With Non-Fatal Serious Adverse Events
(ASaT)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
sita 50 + ipra 50										
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-01* Gender=M, Race=Asian, Age=62 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=170										
843-01*	Treatment	42	肺腫瘤	Continuing	Mild	Y	N(S, I)	None	Resolving	ipragliflozin 0 mg; sitagliptin phosphate 0 mg
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-02* Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=126										
843-02*	Treatment	126	脳梗塞	1.18 Months	Severe	Y	Y(I) N(S)	Discontinued	Sequelae	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
sita 50 + placebo										
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-03* Gender=M, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=22										
843-03*	Treatment	21	心筋症	2.07 Months	Severe	Y	N(S, I)	Discontinued	Resolved	placebo (unspecified) 0 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-04* Gender=F, Race=Asian, Age=69 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=175										
843-04*	Treatment	186	尿管結石症	Continuing	Moderate	Y	N(S, I)	N/A	Not Resolved	11 days since previous dose
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-05* Gender=M, Race=Asian, Age=42 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=173										
843-05*	Treatment	140	狭心症	Continuing	Moderate	Y	N(S, I)	None	Resolving	placebo (unspecified) 0 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-06* Gender=M, Race=Asian, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=175										

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

Listing of Subjects With Non-Fatal Serious Adverse Events
(ASaT)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
sita 50 + placebo										
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-06* Gender=M, Race=Asian, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=175										
843-06*	Treatment	28	睡眠時無呼吸症候群	Continuing	Mild	Y	N(S, I)	None	Resolving	placebo (unspecified) 0 mg; sitagliptin phosphate 50 mg

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to the specified study medication(s). Y = related to specified medication(s), N = not related to specified medication(s). S = Sitagliptin, I = Ipragliflozin or Placebo.

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA version 19.1.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: tabulations-aeplus; ceplus; explus]

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

C Confidential

2.7.6.3.2.5.3　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧を[表 2.7.6.3.2-21]に示す。

治療期に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3件（脳梗塞、頻尿及び頭痛）、プラセボ群で4例4件（心筋症、血中ブドウ糖増加2件、膀胱炎）発現した。イプラグリフロジン追加投与群の脳梗塞（重度）、頻尿及び頭痛（いずれも中等度）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。頻尿及び頭痛は治験薬の投与中止後に回復し、脳梗塞は後遺症（軽度の麻痺及び歩行障害）が残ったものの治験薬の投与中止後に日常生活に支障ないレベルまで回復した。イプラグリフロジン追加投与群の頻尿及び頭痛を発現した被験者の概略を以下に記述する。なお、脳梗塞を発現した被験者の概略は[2.7.6.3.2.5.2 項]に記載した。

- 症例番号843-07*：イプラグリフロジン追加投与開始5日目に頻尿（中等度）、6日目に頭痛（中等度）が発現し、27日目に治験薬の投与を中止した。いずれの事象も治験担当医師により治験薬（イプラグリフロジン）との因果関係ありと判定されたが、治験薬の投与中止後に回復した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

表 2.7.6.3.2-21　　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ASaT）（P843）

Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Discontinuation (ASaT)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
sita 50 + ipra 50										
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-02* Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=126										
843-02*	Treatment	126	脳梗塞	1.18 Months	Severe	Y	Y(I) N(S)	Discontinued	Sequelae	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-07* Gender=M, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=27										
843-07*	Treatment	5	頻尿	1.02 Months	Moderate	N	Y(I) N(S)	Discontinued	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
		6	頭痛	4.29 Weeks	Moderate	N	Y(I) N(S)	Discontinued	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
sita 50 + placebo										
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-03* Gender=M, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=22										
843-03*	Treatment	21	心筋症	2.07 Months	Severe	Y	N(S, I)	Discontinued	Resolved	placebo (unspecified) 0 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-08* Gender=M, Race=Asian, Age=77 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=40										
843-08*	Treatment	28	血中ブドウ糖増加	1.91 Months	Mild	N	N(S, I)	Discontinued	Resolved	placebo (unspecified) 0 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted], Subject ID=843-09* Gender=M, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=97										
843-09*	Treatment	77	血中ブドウ糖増加	1.87 Months	Mild	N	N(S, I)	Discontinued	Resolved	placebo (unspecified) 0 mg; sitagliptin phosphate 50 mg

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Discontinuation (ASaT)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
sita 50 + placebo										
Trial Number=0431J-843, Site Number=[redacted] Subject ID=843-10* Gender=F, Race=Asian, Age=43 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2										
843-10*	Treatment	3	膀胱炎	2.14 Weeks	Mild	N	N(S, I)	Discontinued	Resolved	1 day since previous dose

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to the specified study medication(s). Y = related to specified medication(s), N = not related to specified medication(s). S = Sitagliptin, I = Ipragliflozin or Placebo.

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA version 19.1.

Source:　[P843MK0431J: analysis-adsl] [P843MK0431J: tabulations-aeplus; ceplus; explus]

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

2.7.6.3.2.5.4　臨床検査値、体重、バイタルサイン、心電図

血液量及び電解質に関連する主な臨床検査項目［ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、尿素窒素及び血清電解質（Na、K、Cl、Ca、Mg 及び P)］のうち、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、尿素窒素、Mg 及び P でわずかな上昇が認められたが、臨床的に意義のある変化は認められなかった。肝機能に関連する主な臨床検査項目［総ビリルビン、aspartate aminotransferase（AST)、alanine aminotransferase（ALT)、gamma glutamyltranspeptidase（γ-GTP)、alkaline phosphatase（ALP）及び lactate dehydrogenase（LDH)］、腎機能に関する主な臨床検査項目（クレアチニン及び推算糸球体濾過量) 並びにその他の臨床検査項目で、臨床上問題となる変動はみられなかった。

治療期の治験薬投与後に、尿ケトン体（定性）+3以上を示した被験者はいなかった。

イプラグリフロジン追加投与群で認められた臨床検査値に関する有害事象は、白血球数減少が1例であったが、程度は軽度で治験担当医師による治験薬との因果関係はなしであり、治験薬の投与中止に至ることなく回復した。

イプラグリフロジン追加投与群で PDLC に該当した臨床検査値の変動は、ヘモグロビンの増加、白血球数の増加、好中球数の増加又は減少、リンパ球数の減少、血小板の減少、尿素窒素の増加、K の増加及び P の増加であった。PDLC のうち、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かった（群間差の95%信頼区間の下限が0を超えた）項目はなかった。また、器官別大分類「臨床検査」に関する有害事象として報告された事象もなかった。

体重、血圧及び脈拍数のうち、体重の減少及び血圧（収縮期・拡張期）の低下傾向がみられ、関連する有害事象として体重減少が1例及び血圧低下が2例に報告されたが、いずれも程度は軽度であり、治験薬の投与中止に至ることなく回復した。

心電図測定項目のベースラインからの平均変化量は、いずれの項目でも小さく、関連する有害事象の発現は認められなかった。

2.7.6.3.2.6　　結論

食事・運動療法に加えシタグリプチン50 mg 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型糖尿病患者に対し、イプラグリフロジン50 mg を1日1回24週間追加投与した結果、以下の結論が得られた。

- イプラグリフロジン50 mg 1日1回追加投与は、治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値低下量において、プラセボに対し優れていた。
- イプラグリフロジン50 mg 1日1回追加投与は、治療期24週時のベースラインからの空腹時血糖値、食後2時間血糖値（食事負荷時)、グルコース合計 $AUC_{0\text{-}2\ hr}$（食事負荷時）及び体重低下量において、いずれもプラセボに対し優れていた。
- イプラグリフロジン50 mg 1日1回24週間追加投与した時の忍容性は概して良好であった。
- イプラグリフロジン50 mg 1日1回24週間追加投与した時の有害事象の発現状況は、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

C Confidential

全性の懸念は認められなかった。

Confidential

2.7.6.4　個々の臨床試験（非盲検非対照試験）のまとめ

2.7.6.4.1　長期併用投与試験（P849）［評価資料］

P849試験の概要を以下に示す。P849試験の治験総括報告書は[資料5.3.5.2.1: P849]に添付する。

2.7.6.4.1.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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としてイプラグリフロジン追加投与時の安全性及び有効性を検討するための第Ⅲ相多施設共同非盲検長期併用投与試験／P849

治験責任医師／実施医療機関

計12施設

公表文献

該当なし

治験期間

2015年10月29日～2017年3月7日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

スクリーニング期及び観察期：12週間以内（シタグリプチンを基礎治療として投与）

治療期：52週間（シタグリプチンを基礎治療として、イプラグリフロジンを被験薬として投与）

目的

食事・運動療法に加えシタグリプチン50 mg 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型糖尿病患者に対し、以下の項目を検討する。

【主要目的】

イプラグリフロジン50 mg を1日1回52週間追加投与した時の安全性及び忍容性を検討する。

【副次目的】

ベースライン（治療期0週時）からの hemoglobin A1c（以下、HbA1c）値変化量を指標として、イプラグリフロジン50 mg を1日1回追加投与した時の有効性を検討する。

【三次目的】

以下の項目を指標として、イプラグリフロジン50 mg を1日1回追加投与した時の有効性を検

Confidential

討する。

- ベースライン（治療期0週時）からの空腹時血糖値変化量
- ベースライン（治療期0週時）からの体重変化量
- HbA1c 値（7.0%未満）達成割合

試験デザイン

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、非盲検試験であった。

本試験は、スクリーニング期（2週間以内）、観察期（0週間又は10週間）、治療期（52週間）で構成された。観察期間は、2型糖尿病に対する前治療（来院1前10週間以内の他の血糖降下薬の治療歴）に基づき被験者ごとに A グループ（10週間）又は B グループ（0週間）のいずれかが割り当てられた。

被験者は、治療期に、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週間経口服用した。シタグリプチンは、治験期間を通じて一定の用量で服用した。なお、治療期0週時後、血糖値が高く、レスキュー基準に該当した被験者は、レスキュー治療（グリメピリドの投与）を開始することとした。

用法・用量

スクリーニング期及び観察期（来院1／スクリーニング時翌日～来院4／治療期0週時当日）は、来院1の翌日より非盲検下にて本試験用シタグリプチン（シタグリプチン50 mg 錠）1錠を1日1回朝（食前食後は問わない）、最大12週間経口投与した。

治療期（来院4／治療期0週時翌日～来院15／治療期52週時前日又は中止時来院前日）は、本試験用シタグリプチン（シタグリプチン50 mg 錠）1錠と同時に、来院4翌日より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回朝（食前食後は問わない）、52週間経口投与した。

来院日当日の治験薬投与のタイミングとしては、来院1／スクリーニング後は、治験薬を服用せずに来院し、すべての治験手順実施後に実施医療機関のスタッフ立ち会いの下で前回来院時に処方した治験薬（本試験用シタグリプチン及び本試験用イプラグリフロジン）を服用した。来院15／治療期52週時又は中止時は、治験薬は服用しなかった。

診断／選択基準

本試験では、20歳以上で、食事・運動療法に加えシタグリプチン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日本人2型糖尿病患者（HbA1c 値が7.0%以上10.0%以下）を対象とした。組入れ基準の詳細は[資料5.3.5.2.1: P849]を参照。

Confidential

評価項目

【有効性】

有効性の評価項目として、以下を含めた。

副次評価項目

- ベースライン（治療期0週時）からの HbA1c 値変化量

三次評価項目

- ベースライン（治療期0週時）からの空腹時血糖値変化量
- ベースライン（治療期0週時）からの体重変化量
- HbA1c 値（7.0%未満）達成割合

【安全性】

安全性の評価項目として、以下を含めた。

- 有害事象（低血糖を含む）
- バイタルサイン（体重、血圧、脈拍）
- 臨床検査
- 心電図

統計計画及び解析

【安全性】

本試験の安全性解析対象集団を All Subjects as treated（以下、ASaT）とした。ASaT は治療期の治験薬を少なくとも1回は服用したすべての被験者と定義した。臨床検査、バイタルサイン又は心電図の各項目の解析に含めるには、治療期の治験薬を少なくとも1回は服用したあとに得られた測定値が少なくとも1つ必要であり、ベースラインからの変化量を評価するには、ベースラインの測定値も必要とした。

安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を含むすべての安全性評価項目を用いて、臨床的な観点から評価した。

有害事象及び pre-defined limit of change（以下、PDLC）の解析では、次の2種類の方法を用いることとした。主要な方法では、レスキュー治療薬を開始した被験者については、レスキュー治療薬の開始以前に得られたすべての時点のデータを含み、レスキュー治療薬を開始しなかった被験者については、安全性に関わるすべての時点のデータを含めることとした†。副次的な方法では、レスキュー治療薬の開始の有無にかかわらず、すべての時点のデータを含めることとした†。低血糖の集計には、主要な方法のみを用いることとした。

有害事象及び PDLC について、各事象を発現した被験者の数及び割合を示した。臨床検査、バイタルサイン及び心電図の各時点でのベースラインからの変化量を、記述統計量により要約した。

有害事象について、各事象を発現した被験者の数及び割合に関する時期別の集計を追加で実施した。

副作用は、有害事象のうち治験担当医師によって治験薬（シタグリプチン又はイプラグリフロジンのいずれかあるいは両方）との因果関係ありと判定されたものと定義した。

C Confidential

欠測値は補完しなかった。

【有効性】

本試験の有効性解析対象集団を最大の解析対象集団［full analysis set（以下、FAS）］とした。FASは以下を満たす、組み入れられたすべての被験者と定義した。

- 治療期の治験薬を少なくとも1回は服用した
- 結果変数の測定値を少なくとも1つ有する（ベースライン又はベースライン後）
- ベースラインのデータが必要な解析に対しては、ベースラインのデータを有する

レスキュー治療による交絡の影響を避けるため、有効性解析においては、レスキュー治療開始後のデータは欠測値として扱うこととした†。

HbA1c 値の各時点でのベースラインからの変化量を、記述統計量及び95%信頼区間により要約した。欠測値は補完しなかった。連続量の三次評価項目も同様に集計した。

HbA1c 値が7.0%未満となった被験者の数及び割合、及び Clopper-Pearson の方法[資料5.4: 47]に基づく割合の95%信頼区間を、時点ごとに示した。FAS に含まれ、各時点で HbA1c 値を有する被験者数を分母とした。欠測値は補完しなかった。

† 本試験では、レスキュー治療を開始した被験者はいなかった。

2.7.6.4.1.2　　被験者の内訳

被験者の内訳を[図 2.7.6.4.1-1]及び[表 2.7.6.4.1-1]に示す。

同意を取得した92例のうち、選択基準等を満たした77例が来院4（治療期0週時）で治療期に組み入れられた。観察期中に脱落した15例の脱落理由はすべて選択基準に合致しない／除外基準に該当するであった。

治療期に組み入れられた後、治験薬の投与中止に至った被験者は4例であった。4例の中止理由はすべて有害事象の発現であった。

Confidential

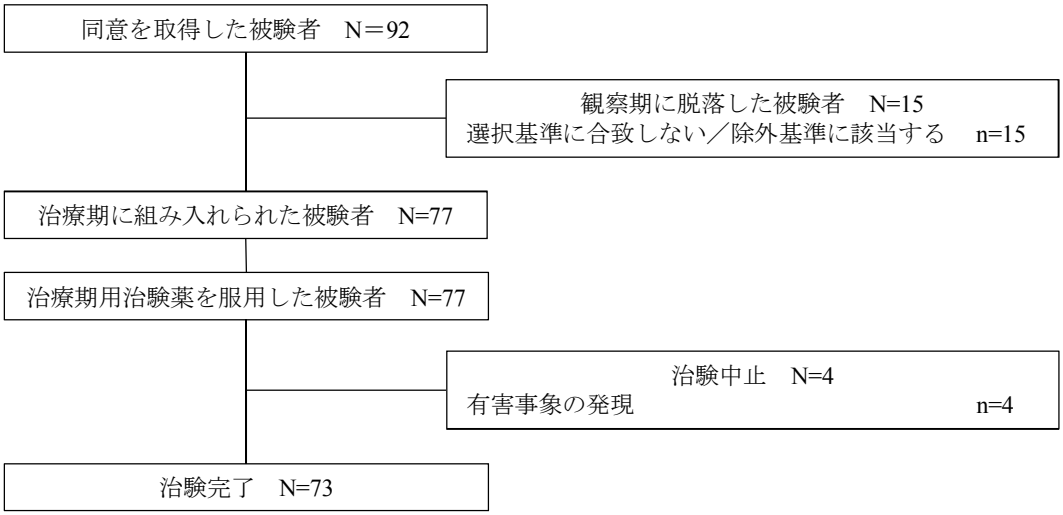


図 2.7.6.4.1-1　　被験者の内訳
（同意を取得した被験者）（P849）

表 2.7.6.4.1-1　　被験者の内訳
（治療期に組み入れられた被験者）（P849）

Disposition of Subjects
(All Subjects Enrolled)

	sita/ipra 50/50		Total	
	n	(%)	n	(%)
Not Enrolled			15	
Subjects in population	77		77	
Trial Disposition				
Completed	73	(94.8)	73	(94.8)
Discontinued	4	(5.2)	4	(5.2)
Adverse Event	4	(5.2)	4	(5.2)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.				

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

Confidential

2.7.6.4.1.3　　被験者背景

本試験では、治療期に組み入れられた被験者77例すべてを ASaT 及び FAS とした。本試験では、レスキュー治療を開始した被験者はいなかった。

人口統計学的特性を[表 2.7.6.4.1-2]に、及び有効性評価項目のベースライン値を[表 2.7.6.4.1-3]に示す。

男性の割合は64.9%、年齢（平均値）は58.9歳、body mass index（以下、BMI）（平均値）は25.9 kg/m^2であった。HbA1c 値及び空腹時血糖値のベースライン値（平均値）は、それぞれ8.01%及び157.6 mg/dL であった。

Confidential

表 2.7.6.4.1-2　　人口統計学的特性
（ASaT）（P849）

Subject Characteristics
(Demographic Characteristics)
(ASaT)

	sita/ipra 50/50	
	n	(%)
Subjects in population	77	
Gender		
Male	50	(64.9)
Female	27	(35.1)
Age (Years)		
< 65	49	(63.6)
>= 65	28	(36.4)
Subjects with data	77	
Mean	58.9	
SD	10.5	
Median	60.0	
Range	38.0 to 79.0	
Body Weight (kg)		
Subjects with data	77	
Mean	69.4	
SD	11.8	
Median	68.6	
Range	47.5 to 111.2	
BMI (kg/m^2)		
< 25	34	(44.2)
>= 25	43	(55.8)
Subjects with data	77	
Mean	25.9	
SD	3.4	
Median	25.3	
Range	20.2 to 42.1	
Prior Use of Other AHAs †		
Yes	8	(10.4)
No	69	(89.6)
Duration of Type 2 Diabetes Mellitus (Years)		
Subjects with data	77	
Mean	7.8	
SD	5.1	
Median	7.0	
Range	1.0 to 24.0	
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)		

C Confidential

Subject Characteristics
(Demographic Characteristics)
(ASaT)

	sita/ipra 50/50	
	n	(%)
eGFR (mL/min/1.73m^2)		
>= 90	29	(37.7)
< 90	48	(62.3)
Subjects with data	77	
Mean	85.0	
SD	13.9	
Median	84.0	
Range	56.0 to 119.0	
Race		
ASIAN	77	(100.0)
Ethnicity		
NOT HISPANIC OR LATINO	77	(100.0)

† This refers to the use of AHAs other than sitagliptin within 10 weeks of Visit 1.

Source:　[P849MK0431J: analysis-adsl]

Confidential

表 2.7.6.4.1-3　　有効性評価項目のベースライン値（ASaT）（P849）

Subject Characteristics
(Baseline Efficacy Endpoints)
(ASaT)

	sita/ipra 50/50	
	n	(%)
Subjects in population	77	
Baseline HbA1c (%)		
Subjects with data	77	
Mean	8.01	
SD	0.69	
Median	7.80	
Range	7.00 to 9.80	
Baseline Fasting Plasma Glucose (mg/dL)		
Subjects with data	77	
Mean	157.6	
SD	27.3	
Median	152.0	
Range	98.0 to 257.0	
Baseline Body Weight (kg)		
Subjects with data	77	
Mean	69.4	
SD	11.8	
Median	68.6	
Range	47.5 to 111.2	
Baseline Insulin (microIU/mL)		
Subjects with data	77	
Mean	8.2	
SD	4.4	
Median	6.7	
Range	2.2 to 25.0	
Classification of HbA1c (%) by Levels		
< 8.0%	45	(58.4)
>= 8.0%	32	(41.6)

Source:　[P849MK0431J: analysis-adsl]

Confidential

2.7.6.4.1.4　　有効性の結果

2.7.6.4.1.4.1　副次評価項目

ベースラインからの HbA1c 値変化量

ベースラインからの HbA1c 値変化量を[表 2.7.6.4.1-4]に、ベースラインからの HbA1c 値変化量の経時推移を[図 2.7.6.4.1-2]に示す。

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。治療期52週時のベースラインからの HbA1c 値平均変化量（95%信頼区間）は-0.80%（-0.96, -0.65）であった。

Confidential

表 2.7.6.4.1-4　　ベースラインからの HbA1c 値変化量（平均値±標準偏差）（FAS）（P849）

Mean (SD) Change from Baseline in HbA1c (%) over Time (FAS)

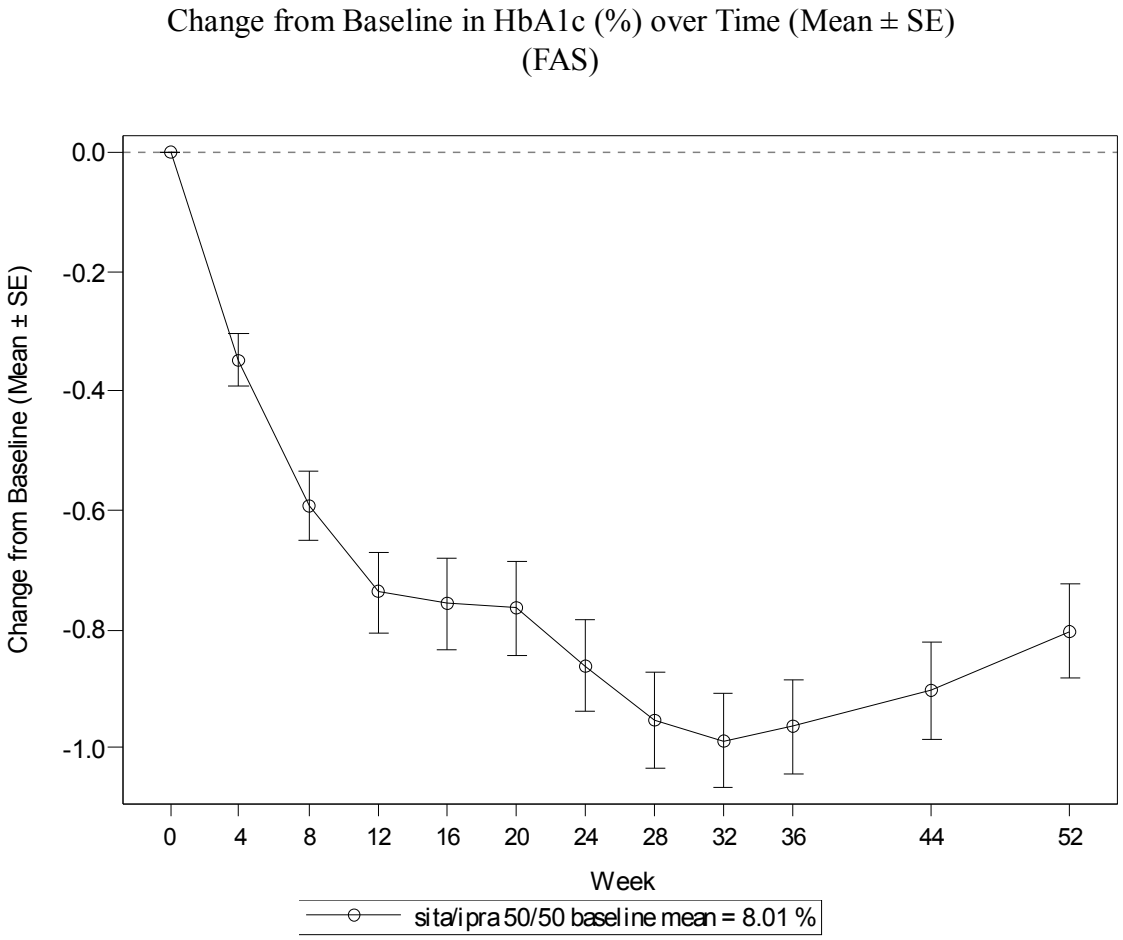
Week	N	Baseline			Value			Change from Baseline			
		Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	95% CI
Week 0	77	8.01 (0.69)	7.80	[7.00, 9.80]	8.01 (0.69)	7.80	[7.00, 9.80]				
Week 4	76	8.00 (0.69)	7.80	[7.00, 9.80]	7.65 (0.68)	7.55	[6.60, 11.10]	-0.35 (0.37)	-0.30	[-1.30, 1.30]	(-0.43, -0.26)
Week 8	75	7.98 (0.66)	7.80	[7.00, 9.80]	7.38 (0.51)	7.30	[6.40, 8.70]	-0.59 (0.48)	-0.50	[-2.40, 0.30]	(-0.70, -0.48)
Week 12	75	7.98 (0.66)	7.80	[7.00, 9.80]	7.24 (0.51)	7.20	[6.20, 9.40]	-0.74 (0.60)	-0.70	[-3.00, 0.80]	(-0.88, -0.60)
Week 16	74	7.97 (0.66)	7.80	[7.00, 9.80]	7.21 (0.52)	7.20	[6.30, 9.30]	-0.76 (0.67)	-0.60	[-3.10, 0.70]	(-0.91, -0.60)
Week 20	74	7.97 (0.66)	7.80	[7.00, 9.80]	7.20 (0.54)	7.10	[6.00, 9.40]	-0.76 (0.68)	-0.70	[-3.00, 0.80]	(-0.92, -0.61)
Week 24	74	7.97 (0.66)	7.80	[7.00, 9.80]	7.11 (0.50)	7.00	[6.00, 9.00]	-0.86 (0.66)	-0.80	[-2.90, 0.40]	(-1.01, -0.71)
Week 28	74	7.97 (0.66)	7.80	[7.00, 9.80]	7.01 (0.52)	6.90	[6.00, 9.10]	-0.95 (0.68)	-0.85	[-3.00, 0.50]	(-1.11, -0.79)
Week 32	72	7.98 (0.67)	7.80	[7.00, 9.80]	6.99 (0.49)	7.00	[5.90, 8.50]	-0.99 (0.67)	-0.90	[-3.10, 0.10]	(-1.14, -0.83)
Week 36	73	7.97 (0.66)	7.80	[7.00, 9.80]	7.01 (0.50)	7.00	[5.80, 8.40]	-0.96 (0.67)	-0.80	[-3.10, 0.20]	(-1.12, -0.81)
Week 44	73	7.97 (0.66)	7.80	[7.00, 9.80]	7.07 (0.49)	7.00	[5.80, 8.40]	-0.90 (0.69)	-0.80	[-3.20, 0.40]	(-1.06, -0.74)
Week 52	73	7.97 (0.66)	7.80	[7.00, 9.80]	7.17 (0.56)	7.20	[6.00, 8.90]	-0.80 (0.66)	-0.70	[-2.90, 0.30]	(-0.96, -0.65)

Baseline is defined as the last available measurement prior to enrollment.

SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, CI = Confidence Interval.

Source:　[P849MK0431J: analysis-adeff]

Confidential



Source:　[P849MK0431J: analysis-adeff]

図 2.7.6.4.1-2　　ベースラインからの HbA1c 値変化量の経時推移（平均値±標準誤差）（FAS）（P849）

2.7.6.4.1.4.2　三次評価項目

ベースラインからの空腹時血糖値変化量

ベースラインからの空腹時血糖値変化量を[表 2.7.6.4.1-5]に、ベースラインからの空腹時血糖値変化量の経時推移を[図 2.7.6.4.1-3]に示す。

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。治療期52週時のベースラインからの空腹時血糖値平均変化量（95%信頼区間）は-24.5 mg/dL（-30.2, -18.8）であった。

Confidential

表 2.7.6.4.1-5　　ベースラインからの空腹時血糖値変化量（平均値±標準偏差）（FAS）（P849）

Mean (SD) Change from Baseline in Fasting Plasma Glucose (mg/dL) over Time (FAS)

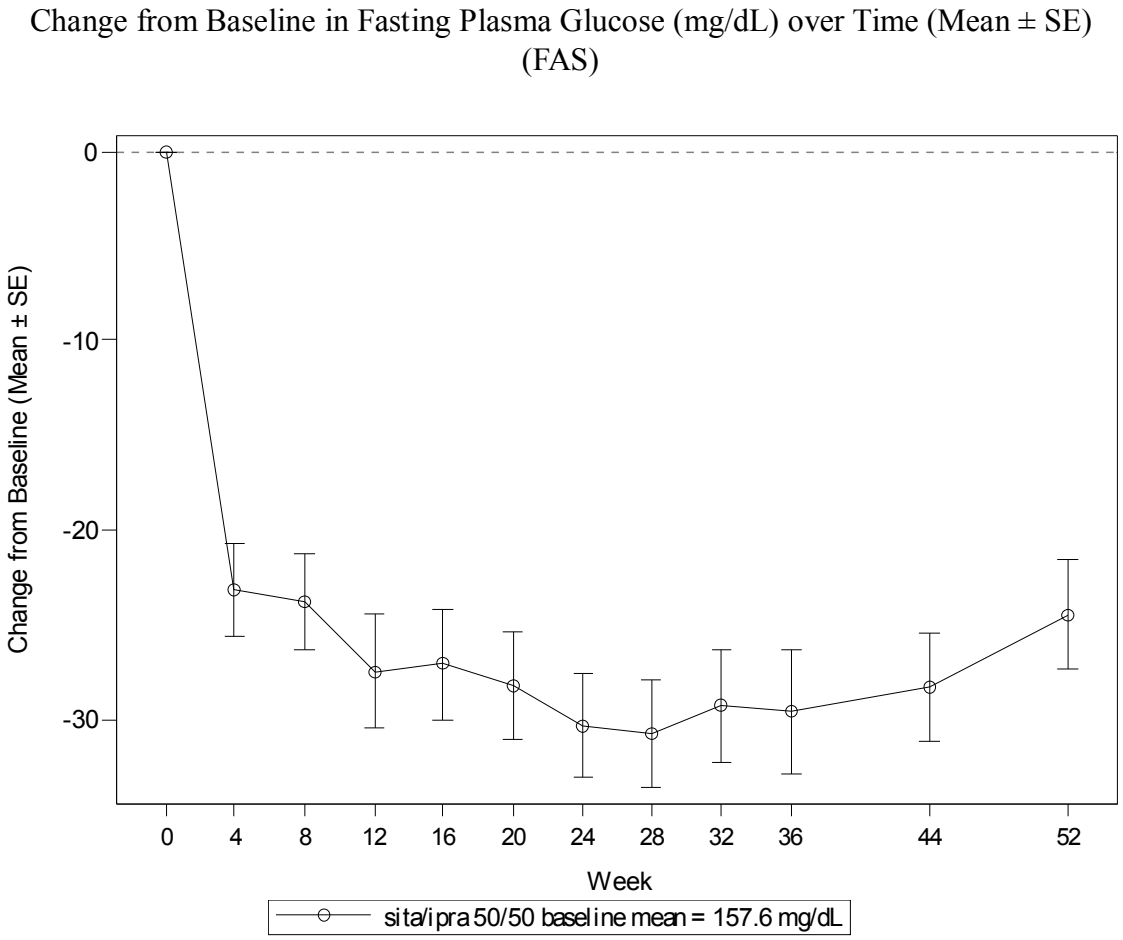
		Baseline			Value			Change from Baseline			
Week	N	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	95% CI
Week 0	77	157.6 (27.3)	152.0	[98.0, 257.0]	157.6 (27.3)	152.0	[98.0, 257.0]				
Week 4	77	157.6 (27.3)	152.0	[98.0, 257.0]	134.4 (18.0)	132.0	[100.0, 207.0]	-23.2 (21.0)	-20.0	[-97.0, 16.0]	(-27.9, -18.4)
Week 8	75	156.3 (25.1)	152.0	[98.0, 217.0]	132.5 (17.3)	132.0	[101.0, 202.0]	-23.8 (22.2)	-25.0	[-74.0, 56.0]	(-28.9, -18.7)
Week 12	75	156.3 (25.1)	152.0	[98.0, 217.0]	128.8 (18.6)	126.0	[78.0, 189.0]	-27.5 (26.0)	-25.0	[-121.0, 31.0]	(-33.5, -21.5)
Week 16	74	155.7 (24.6)	152.0	[98.0, 217.0]	128.5 (18.8)	125.0	[90.0, 188.0]	-27.1 (24.8)	-25.0	[-99.0, 39.0]	(-32.9, -21.4)
Week 20	74	155.7 (24.6)	152.0	[98.0, 217.0]	127.4 (17.9)	127.0	[94.0, 184.0]	-28.2 (24.6)	-24.0	[-99.0, 38.0]	(-33.9, -22.5)
Week 24	74	155.7 (24.6)	152.0	[98.0, 217.0]	125.3 (17.0)	122.0	[96.0, 173.0]	-30.4 (23.9)	-27.5	[-101.0, 27.0]	(-35.9, -24.8)
Week 28	74	155.7 (24.6)	152.0	[98.0, 217.0]	124.9 (17.1)	122.0	[93.0, 176.0]	-30.8 (24.6)	-29.0	[-102.0, 30.0]	(-36.5, -25.1)
Week 32	72	155.7 (24.6)	152.0	[98.0, 217.0]	126.4 (19.5)	124.0	[80.0, 181.0]	-29.3 (25.5)	-25.0	[-119.0, 26.0]	(-35.3, -23.3)
Week 36	73	156.0 (24.6)	152.0	[98.0, 217.0]	126.4 (18.3)	122.0	[87.0, 172.0]	-29.6 (27.8)	-26.0	[-118.0, 24.0]	(-36.1, -23.1)
Week 44	73	156.0 (24.6)	152.0	[98.0, 217.0]	127.6 (18.0)	125.0	[91.0, 178.0]	-28.4 (24.2)	-26.0	[-104.0, 37.0]	(-34.0, -22.7)
Week 52	73	156.0 (24.6)	152.0	[98.0, 217.0]	131.5 (17.6)	130.0	[99.0, 180.0]	-24.5 (24.6)	-23.0	[-100.0, 32.0]	(-30.2, -18.8)

Baseline is defined as the last available measurement prior to enrollment.

SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, CI = Confidence Interval.

Source:　[P849MK0431J: analysis-adeff]

C Confidential



Source:　[P849MK0431J: analysis-adeff]

図 2.7.6.4.1-3　　ベースラインからの空腹時血糖値変化量の経時推移（平均値±標準誤差）（FAS）（P849）

ベースラインからの体重変化量

ベースラインからの体重変化量を[表 2.7.6.4.1-6]に、ベースラインからの体重変化量の経時推移を[図 2.7.6.4.1-4]に示す。

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。治療期52週時のベースラインからの体重平均変化量（95%信頼区間）は-2.3 kg（-2.9, -1.8）であった。

Confidential

表 2.7.6.4.1-6　　ベースラインからの体重変化量（平均値±標準偏差）（FAS）（P849）

Mean (SD) Change from Baseline in Body Weight (kg) over Time (FAS)

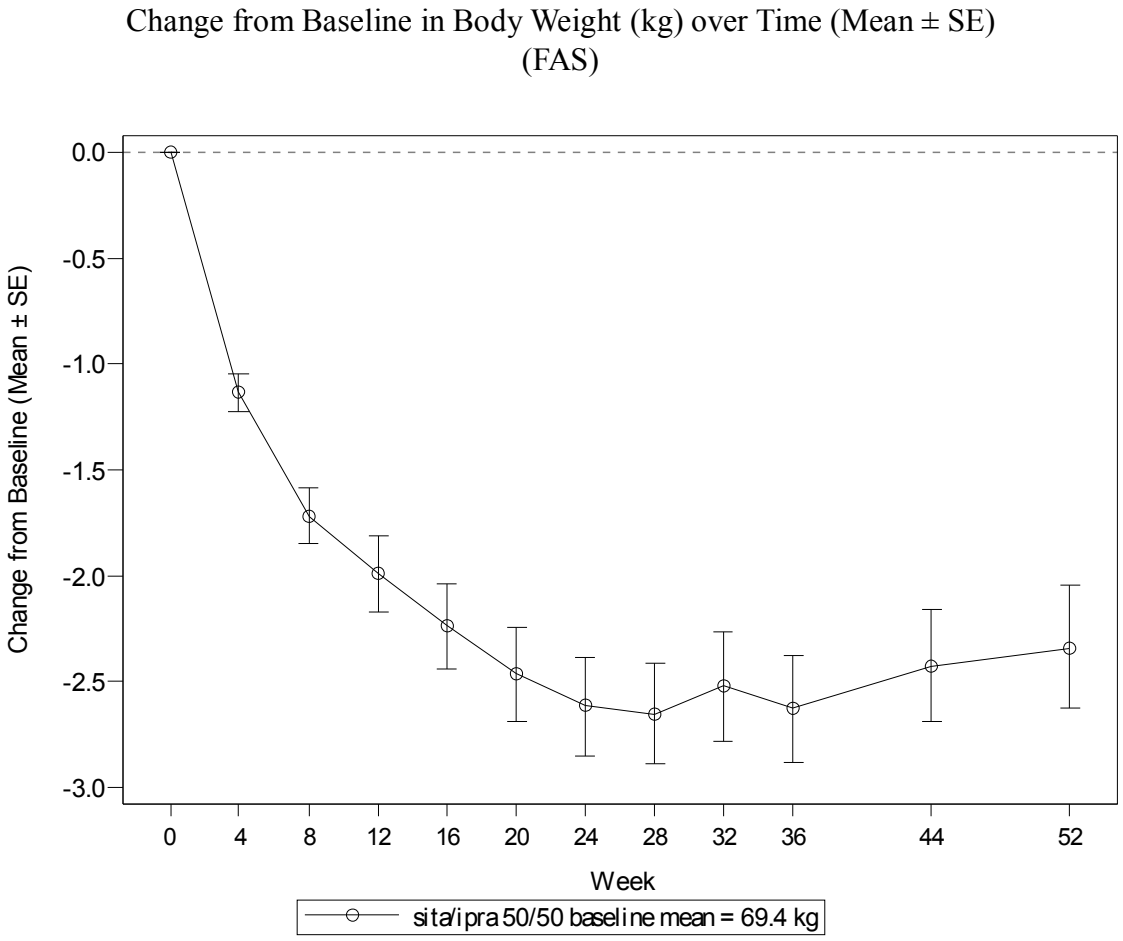
		Baseline			Value			Change from Baseline			
Week	N	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	Mean (SD)	Median	[Min, Max]	95% CI
Week 0	77	69.4 (11.8)	68.6	[47.5, 111.2]	69.4 (11.8)	68.6	[47.5, 111.2]				
Week 4	77	69.4 (11.8)	68.6	[47.5, 111.2]	68.3 (11.7)	67.8	[48.0, 109.7]	-1.1 (0.8)	-1.1	[-3.0, 0.5]	(-1.3, -1.0)
Week 8	75	69.5 (11.6)	68.6	[47.5, 111.2]	67.8 (11.5)	66.3	[47.0, 109.0]	-1.7 (1.2)	-1.5	[-5.5, 0.4]	(-2.0, -1.5)
Week 12	75	69.5 (11.6)	68.6	[47.5, 111.2]	67.5 (11.3)	66.6	[47.4, 107.6]	-2.0 (1.5)	-1.9	[-7.2, 1.1]	(-2.3, -1.6)
Week 16	74	69.5 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	67.3 (11.4)	66.3	[46.7, 107.2]	-2.2 (1.7)	-2.0	[-9.0, 1.5]	(-2.6, -1.8)
Week 20	74	69.5 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	67.0 (11.5)	66.0	[46.7, 108.2]	-2.5 (1.9)	-2.2	[-9.2, 1.0]	(-2.9, -2.0)
Week 24	74	69.5 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	66.9 (11.4)	65.4	[46.8, 105.7]	-2.6 (2.0)	-2.4	[-9.4, 0.8]	(-3.1, -2.2)
Week 28	74	69.5 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	66.8 (11.3)	65.3	[46.5, 104.8]	-2.6 (2.0)	-2.3	[-9.7, 1.2]	(-3.1, -2.2)
Week 32	72	69.6 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	67.1 (11.3)	65.8	[46.3, 104.7]	-2.5 (2.2)	-2.1	[-11.6, 1.7]	(-3.0, -2.0)
Week 36	73	69.7 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	67.0 (11.0)	65.6	[45.5, 101.8]	-2.6 (2.1)	-2.3	[-9.7, 0.8]	(-3.1, -2.1)
Week 44	73	69.7 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	67.2 (11.2)	65.7	[45.7, 102.4]	-2.4 (2.3)	-1.7	[-9.9, 1.7]	(-3.0, -1.9)
Week 52	73	69.7 (11.7)	68.6	[47.5, 111.2]	67.3 (11.2)	65.8	[45.7, 101.7]	-2.3 (2.4)	-1.9	[-10.9, 1.9]	(-2.9, -1.8)

Baseline is defined as the last available measurement prior to enrollment.

SD = Standard Deviation, Min = Minimum, Max = Maximum, CI = Confidence Interval.

Source:　[P849MK0431J: analysis-adeff]

Confidential



Source:　[P849MK0431J: analysis-adeff]

図 2.7.6.4.1-4　　ベースラインからの体重変化量の経時推移（平均値±標準誤差）（FAS）（P849）

C Confidential

HbA1c 値（7.0%未満）達成割合

各評価時点で HbA1c 値（7.0%未満）を達成した被験者の割合を[表 2.7.6.4.1-7]に示す。治療期52週時の HbA1c 値（7.0%未満）達成割合（95%信頼区間）は39.7%（28.5, 51.9）であった。

表 2.7.6.4.1-7　　HbA1c 値（7.0%未満）達成割合（FAS）（P849）

Summary of the Percentage of Subjects Achieving HbA1c < 7.0% by Visit (FAS)

Visit	N	sita/ipra 50/50	
		n (%)	95% CI †
Week 4	76	7 (9.2)	(3.8, 18.1)
Week 8	75	12 (16.0)	(8.6, 26.3)
Week 12	75	22 (29.3)	(19.4, 41.0)
Week 16	74	23 (31.1)	(20.8, 42.9)
Week 20	74	21 (28.4)	(18.5, 40.1)
Week 24	74	29 (39.2)	(28.0, 51.2)
Week 28	74	38 (51.4)	(39.4, 63.1)
Week 32	72	34 (47.2)	(35.3, 59.3)
Week 36	73	35 (47.9)	(36.1, 60.0)
Week 44	73	32 (43.8)	(32.2, 55.9)
Week 52	73	29 (39.7)	(28.5, 51.9)

N = Number of subjects in the FAS population and have valid HbA1c measurements.
n = Number of subjects achieving HbA1c < 7.0%.
† Calculated by the method of Clopper and Pearson.
CI = Confidence Interval.

Source:[P849MK0431J: analysis-adeff]

C Confidential

2.7.6.4.1.5　　安全性の結果

2.7.6.4.1.5.1　有害事象

2.7.6.4.1.5.1.1　　有害事象の要約

有害事象の要約を[表 2.7.6.4.1-8]に示す。

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。

重篤な有害事象発現率は6.5%（5/77例）であった。重篤な副作用及び死亡はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は5.2%（4/77例）であった。治験薬の投与中止に至った副作用発現率は3.9%（3/77例）であった。

表 2.7.6.4.1-8　　有害事象の要約
（ASaT）（レスキュー治療開始後のデータを除く）（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]

Confidential

2.7.6.4.1.5.1.2　　有害事象及び副作用

有害事象及び副作用の発現率を[表 2.7.6.4.1-9]に示す。

有害事象の発現率が高かった器官別大分類は感染症および寄生虫症46.8%（36/77例）、筋骨格系および結合組織障害27.3%（21/77例）、胃腸障害23.4%（18/77例）及び腎および尿路障害15.6%（12/77例）であった。

個々の有害事象のうち、5%以上に発現した事象は、鼻咽頭炎28.6%（22/77例）、頻尿14.3%（11/77例）、背部痛14.3%（11/77例）、口渇10.4%（8/77例）、便秘7.8%（6/77例）、インフルエンザ6.5%（5/77例）及び関節痛5.2%（4/77例）で、これらの事象の程度はいずれも軽度又は中等度だった。

個々の副作用のうち2例以上に発現した副作用は、頻尿14.3%（11/77例）、口渇7.8%（6/77例）及び便秘5.2%（4/77例）で、これらの事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。

C Confidential

表 2.7.6.4.1-9　　有害事象及び副作用の発現率（発現率>0%）（ASaT）（レスキュー治療開始後のデータを除く）（P849）

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - 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)
心房細動	1	(1.3)	0	(0.0)
上室性期外収縮	1	(1.3)	0	(0.0)
眼障害	**7**	**(9.1)**	**0**	**(0.0)**
眼瞼炎	1	(1.3)	0	(0.0)
糖尿病網膜症	3	(3.9)	0	(0.0)
眼乾燥	2	(2.6)	0	(0.0)
黄斑線維症	1	(1.3)	0	(0.0)
胃腸障害	**18**	**(23.4)**	**4**	**(5.2)**
腹部膨満	1	(1.3)	0	(0.0)
上腹部痛	2	(2.6)	0	(0.0)
慢性胃炎	1	(1.3)	0	(0.0)
便秘	6	(7.8)	4	(5.2)
齲歯	3	(3.9)	0	(0.0)
下痢	1	(1.3)	0	(0.0)
大腸ポリープ	2	(2.6)	0	(0.0)
悪心	1	(1.3)	0	(0.0)
耳下腺腫大	1	(1.3)	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)**
胸部不快感	1	(1.3)	0	(0.0)
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)**
肛門カンジダ症	1	(1.3)	0	(0.0)
気管支炎	1	(1.3)	0	(0.0)
結膜炎	2	(2.6)	0	(0.0)
膀胱炎	1	(1.3)	1	(1.3)
せつ	1	(1.3)	0	(0.0)
ヘリコバクター胃潰瘍	1	(1.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%) - Overall and Drug Related
(P849) (ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

	sita/ipra 50/50			
	Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**36**	**(46.8)**	**3**	**(3.9)**
胃腸炎	2	(2.6)	0	(0.0)
陰部ヘルペス	1	(1.3)	1	(1.3)
歯肉炎	1	(1.3)	0	(0.0)
ヘリコバクター性胃炎	1	(1.3)	0	(0.0)
ヘリコバクター感染	1	(1.3)	0	(0.0)
麦粒腫	1	(1.3)	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)
歯冠周囲炎	1	(1.3)	0	(0.0)
歯周炎	2	(2.6)	0	(0.0)
咽頭炎	1	(1.3)	0	(0.0)
副鼻腔炎	1	(1.3)	0	(0.0)
尿路感染	1	(1.3)	1	(1.3)
傷害、中毒および処置合併症	**6**	**(7.8)**	**0**	**(0.0)**
動物による引っかき傷	1	(1.3)	0	(0.0)
節足動物刺傷	2	(2.6)	0	(0.0)
挫傷	2	(2.6)	0	(0.0)
肉離れ	1	(1.3)	0	(0.0)
臨床検査	**2**	**(2.6)**	**1**	**(1.3)**
血中トリグリセリド増加	1	(1.3)	0	(0.0)
体重減少	1	(1.3)	1	(1.3)
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)
椎間板突出	1	(1.3)	0	(0.0)
筋痙縮	1	(1.3)	0	(0.0)
筋骨格硬直	2	(2.6)	1	(1.3)
頚部痛	2	(2.6)	0	(0.0)
変形性関節症	1	(1.3)	0	(0.0)
四肢痛	1	(1.3)	0	(0.0)
弾発指	1	(1.3)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**4**	**(5.2)**	**0**	**(0.0)**
乳癌	1	(1.3)	0	(0.0)
口唇の良性新生物	1	(1.3)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%) - Overall and Drug Related
(P849) (ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

	sita/ipra 50/50			
	Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)
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)**
乳頭様甲状腺癌	1	(1.3)	0	(0.0)
脂漏性角化症	1	(1.3)	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)
頚腕症候群	1	(1.3)	0	(0.0)
神経痛	1	(1.3)	0	(0.0)
坐骨神経痛	1	(1.3)	0	(0.0)
精神障害	**4**	**(5.2)**	**0**	**(0.0)**
抑うつ気分	1	(1.3)	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)**
神経因性膀胱	1	(1.3)	0	(0.0)
夜間頻尿	1	(1.3)	1	(1.3)
頻尿	11	(14.3)	11	(14.3)
生殖系および乳房障害	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**
子宮頚部嚢胞	1	(1.3)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**(3.9)**	**0**	**(0.0)**
喘息	1	(1.3)	0	(0.0)
鼻出血	1	(1.3)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	1	(1.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**8**	**(10.4)**	**1**	**(1.3)**
皮脂欠乏症	1	(1.3)	0	(0.0)
接触皮膚炎	1	(1.3)	0	(0.0)
薬疹	1	(1.3)	1	(1.3)
湿疹	1	(1.3)	0	(0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1	(1.3)	0	(0.0)
そう痒症	1	(1.3)	0	(0.0)
蕁麻疹	2	(2.6)	0	(0.0)
血管障害	**2**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%) - Overall and Drug Related
(P849) (ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

	sita/ipra 50/50			
	Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)
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]

発現時期別の有害事象の発現率（発現率2%以上）を[表 2.7.6.4.1-10]に示す。なお、発現時期別の解析では、同一事象を異なる期間で複数回発現した被験者は、該当する期間ごとに1例として集計し、試験の全期間を通じた集計では、発現回数にかかわらず1例として集計した。

発現時期別の有害事象の発現率は、投与0～12週時は53.2%（41/77例）、投与12～24週時は36.5%（27/74例）、投与24～36週時は37.8%（28/74例）、投与36～48週時は26.0%（19/73例）、投与48週時超は12.3%（9/73例）と、投与0～12週時で高い傾向がみられたが、併用投与期間が長くなることに伴って有害事象が顕著に増加する傾向はみられなかった。個々の事象のうち、頻尿、口渇、便秘及びインフルエンザは、投与0～12週時の発現率が高かった。特に sodium-glucose co-transporter 2（SGLT2）阻害薬で注目されている有害事象である頻尿は11例中10例が、口渇は8例中6例が投与28日目までに発現した。これらの4事象の程度はいずれも軽度又は中等度で、多くの場合が治験薬投与継続可能であり、軽快又は回復した。

Confidential

表 2.7.6.4.1-10　発現時期別の有害事象の発現率（発現率 2%以上）（ASaT）（レスキュー治療開始後のデータを除く）（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]

Confidential

2.7.6.4.1.5.1.3　　特に関心のある有害事象

低血糖

低血糖（症候性又は無症候性）の有害事象発現例数を[表 2.7.6.4.1-11]に示す。

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。

表 2.7.6.4.1-11　　低血糖（症候性又は無症候性）の有害事象発現例数（ASaT）（レスキュー治療開始後のデータを除く）（P849）

Summary of Subjects with Hypoglycemia Adverse Events (ASaT) (Excluding Data after Glycemic Rescue)

	sita/ipra 50/50 n (%)
Subjects in population	77
With one or more:	
Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic)	0 (0.0)
Symptomatic	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)
Requiring non-medical assistance	0 (0.0)
Requiring medical assistance	0 (0.0)
Asymptomatic	0 (0.0)

n = Number of subjects with one or more events. Subjects are counted a single time for each applicable category.

Asymptomatic episode: Episodes without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤70 mg/dL.

Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.

Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical. Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure are classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.

Source:[P849MK0431J:analysis-adsl] [P849MK0431J:analysis-adha]

過量投与

本試験では、過量投与に該当した被験者はいなかった。

潜在的薬剤性肝障害

本試験では、潜在的薬剤性肝障害［drug-induced liver injury（DILI）］の基準に該当した被験者はいなかった。

C Confidential

2.7.6.4.1.5.2　重篤な有害事象

死亡

死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を[表 2.7.6.4.1-12]に示す。また、すべての重篤な有害事象の叙述を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1: P849]の付録16.2.7に添付する。

その他の重篤な有害事象は、5例5件［狭心症（2例）、挫傷、乳頭様甲状腺癌及び乳癌］に認められたが、治験担当医師によりいずれも治験薬との因果関係なしと判定された。

Confidential

表 2.7.6.4.1-12　その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ASaT）（P849）

Listing of Subjects With Non-Fatal Serious Adverse Events (ASaT)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
sita/ipra 50/50										
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-01* Gender=M, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=363										
849-01*	Treatment	173	狭心症	2.17 Months	Moderate	Y	N(S, I)	None	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-02* Gender=M, Race=Asian, Age=79 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=364										
849-02*	Treatment	70	挫傷	2.33 Months	Severe	Y	N(S, I)	None	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-03* Gender=M, Race=Asian, Age=62 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=363										
849-03*	Treatment	234	乳頭様甲状腺癌	Continuing	Mild	Y	N(S, I)	None	Not Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-04* Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=357										
849-04*	Treatment	258	狭心症	3.52 Months	Mild	Y	N(S, I)	Interrupted	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-05* Gender=F, Race=Asian, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=202										

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

Listing of Subjects With Non-Fatal Serious Adverse Events
(ASaT)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
sita/ipra 50/50										
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-05* Gender=F, Race=Asian, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=202										
849-05*	Treatment	128	乳癌	Continuing	Moderate	Y	N(S, I)	Discontinued	Not Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to the specified study medication(s). Y = related to specified medication(s), N = not related to specified medication(s). S = Sitagliptin, I = Ipragliflozin.

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA Version 19.1.

Source:　[P849MK0431J: analysis-adsl] [P849MK0431J: tabulations-aeplus; ceplus; explus]

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

2.7.6.4.1.5.3　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧を[表 2.7.6.4.1-13]に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は4例4件に認められた。このうち治験薬との因果関係ありと判定された3例3件の経緯を以下に叙述する。

- 症例番号 849-06*：イプラグリフロジン追加投与開始16日目に中等度の頻尿が発現し、84日目に治験薬の投与を中止した。本事象は回復が確認された。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。
- 症例番号 849-07*：イプラグリフロジン追加投与開始2日目に中等度の薬疹（胸部、体幹及び四肢の掻痒感と湿疹）が発現した。同日に治験薬の投与を中止し、抗ヒスタミン薬（内服）及びステロイド薬（外用）等による薬物治療を行った。本事象は回復が確認された。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。
- 症例番号 849-08*：イプラグリフロジン追加投与開始1日目に中等度の夜間頻尿が発現した。27日目に治験薬の投与を中止した。本事象は回復が確認された。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。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

表 2.7.6.4.1-13　治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧（ASaT）（P849）

Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Discontinuation (ASaT)

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome	Total Dose on Day of AE Onset
sita/ipra 50/50										
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-06* Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84										
849-06*	Treatment	16	頻尿	3.19 Months	Moderate	N	Y(I) N(S)	Discontinued	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-07* Gender=F, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=2										
849-07*	Treatment	2	薬疹	3.43 Weeks	Moderate	N	Y(I) N(S)	Discontinued	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-08* Gender=M, Race=Asian, Age=69 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=27										
849-08*	Treatment	1	夜間頻尿	2.3 Months	Moderate	N	Y(I) N(S)	Discontinued	Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg
Trial Number=0431J-849, Site Number=[redacted], Subject ID=849-05* Gender=F, Race=Asian, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=202										
849-05*	Treatment	128	乳癌	Continuing	Moderate	Y	N(S, I)	Discontinued	Not Resolved	ipragliflozin 50 mg; sitagliptin phosphate 50 mg

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to the specified study medication(s). Y = related to specified medication(s), N = not related to specified medication(s). S = Sitagliptin, I = Ipragliflozin.

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

MedDRA Version 19.1.

Source:　[P849MK0431J: analysis-adsl] [P849MK0431J: tabulations-aeplus; ceplus; explus]

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

C Confidential

2.7.6.4.1.5.4　臨床検査値、体重、バイタルサイン、心電図

血液量及び電解質に関連する主な臨床検査項目［ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、尿素窒素及び血清電解質（Na、K、Cl、Ca、Mg 及び P)］のうち、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、尿素窒素及び一部の血清電解質（Mg 及び P）でわずかなに上昇が認められたが、臨床的に意味はないと考えられた。肝機能に関連する主な臨床検査項目［総ビリルビン、aspartate aminotransferase（AST)、alanine aminotransferase（ALT)、gamma glutamyltranspeptidase（γ-GTP)、alkaline phosphatase（以下、ALP）及び lactate dehydrogenase（LDH)］、腎機能に関する主な臨床検査項目（クレアチニン及び推算糸球体濾過量）並びにその他の臨床検査項目で、臨床上問題となる変動はみられなかった。本試験では尿ケトン体（定性）+3以上を示した被験者はいなかった。

臨床検査値に関する有害事象は、血中トリグリセリド増加が1例のみに認められた。本事象は治験薬投与終了時（治療期52週時）に発現し、程度は軽度で、7日後の再検査で回復が認められた。

PDLC に該当した臨床検査値の変動は、ヘモグロビンの増加、白血球数の増加又は減少、好中球数の増加又は減少、リンパ球数の増加又は減少、ALP の増加、尿素窒素の増加、Na の増加、K の増加、Ca の減少及び Mg の減少であった。PDLC に該当した臨床検査値の変動で、臨床的に大きな問題となるものはなく、関連する臨床検査値の有害事象の報告はなかった。

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。体重に関する有害事象として、体重減少が1例に発現したが、程度は軽度で治験薬の投与中止に至らなかった。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。血圧に関連する有害事象として、高血圧が2例に発現したが、程度は軽度で治験薬の投与中止に至らなかった。脈拍数に、大きな変動はみられなかった。

各心電図測定項目で、大きな変動はみられなかった。心電図に関する有害事象として、心房細動1例及び上室性期外収縮1例が報告されたが、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。

Confidential

2.7.6.4.1.6　　結論

食事・運動療法に加えシタグリプチン50 mg 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型糖尿病患者に対し、イプラグリフロジン50 mg を1日1回52週間追加投与した結果、以下の結論を得た。

1) イプラグリフロジン50 mg を1日1回52週間追加投与した時の忍容性は概して良好であった。
2) イプラグリフロジン50 mg を1日1回52週間追加投与した時の有害事象の発現状況は、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。
3) イプラグリフロジン50 mg 1日1回52週間追加投与により、臨床的に意味のある HbA1c 値の低下が認められた。

Confidential

2.7.6.4.2　　長期併用投与試験（CL-0110）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.2.2: CL-0110]の概要を以下に示す。

なお、本項中のイプラグリフロジン L-プロリン錠の用量は、フリー体であるイプラグリフロジン（ASP1941）としての用量を示す。

また、本項は、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の添付資料（2.7.6.31 項：DPP-4阻害剤併用試験［CL-0110］）より作成し、本製造販売承認申請のために一部改変した。

2.7.6.4.2.1　　試験方法の概略

<table>
<tr><td colspan="2">治験課題名：ASP1941 第 III 相試験　－2 型糖尿病患者を対象とした DPP-4 阻害剤併用長期投与試験－</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施医療機関：日本 30 施設</td></tr>
<tr><td colspan="2">公表文献：なし</td></tr>
<tr><td>治験期間：
治験開始日：2010 年 10 月
治験終了日：2012 年 6 月</td><td>開発のフェーズ：第 III 相</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
DPP-4 阻害剤単独療法にて血糖管理不十分な 2 型糖尿病患者を対象として，以下の項目を検討する。
＜主要な目的＞
・ASP1941（以下，本剤）を 1 日 1 回，DPP-4 阻害剤と併用投与（52 週間）した際の安全性の検討
＜副次的な目的＞
・本剤 50 mg 又は 100 mg を 1 日 1 回，DPP-4 阻害剤と併用投与（52 週間）した際の有効性の検討（有効性評価項目について，ベースラインと各評価時点及び治療期最終時点との比較）
・本剤 50 mg を 1 日 1 回，DPP-4 阻害剤と併用投与（52 週間）した際の効果の持続性の検討
・本剤 50 mg を 1 日 1 回，DPP-4 阻害剤と併用投与した際の血糖管理不十分な患者に対する本剤 100 mg への増量効果の検討</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験デザイン・治験方法：
多施設共同，非盲検試験として実施した。DPP-4 阻害剤以外の血糖降下薬を併用している被験者には，文書による同意取得後，Visit1 前，4 週間の washout 期を設定した。被験者は 6 週間の観察期を経て，その後 52 週間非盲検下で本剤 1 日 1 回 1 錠（50 mg）を服用した（治療期）。DPP-4 阻害剤の種類及び用法・用量（承認された用法・用量）は，Visit 1 前 4 週以降，Visit 17 の有効性評価項目の検査終了まで変更しないこととした。Visit 9（20W）来院時に増量基準を満たし，かつ被験者の安全性に問題ないと治験担当医師が判断し，かつ被験者も増量を希望する場合は，1 日 1 回 2 錠(100 mg)を服用した。増量後，安全性に問題があると判断された場合は 1 日 1 回 1 錠(50 mg)へ減量を可としたが，減量後に用量を変更することは不可とした。治験薬投与終了後，4 週間の後観察期を設けた。

【増量基準】
・Visit 3（0W）において HbA1c 値が 7.0%以上，かつ Visit 8（16W）時の HbA1c 値が 7.0%以上
・Visit 3（0W）において HbA1c 値が 7.0%未満，かつ Visit 8（16W）時の HbA1c 値が 6.5%以上

なお，本試験では HbA1c 値の表記として Japan Diabetes Society（JDS）値を用いた。</td></tr>
<tr><td colspan="2">目標被験者数：</td></tr>
</table>

C Confidential

100 例

【設定根拠】

「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 22 年 7 月 9 日付薬食審査発 0709 第 1 号）」で，「各被併用薬群毎に安全性を評価できる症例数が組み入れられるように配慮する必要がある（例として各被併用薬群毎に 50 から 100 例とする。）」と示されているため，100 例と設定した。

診断及び選択・除外基準：

1. 選択基準（以下の基準をすべて満たす者を対象とした）

＜同意取得時に確認する事項＞

(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の外来患者
(2) 文書による同意が得られている患者（DPP-4 阻害剤以外の血糖降下薬を washout する場合は Visit WO-1 の検査前に，washout を行わない場合は Visit 1 の検査前に文書による同意が得られている患者）
(3) 同意取得時点で，2 型糖尿病と診断されてから 12 週（84 日）以上経過している患者

＜Visit WO-1（washout 開始時）～Visit WO-2（washout 2 週後）までに確認する事項（DPP-4 阻害剤以外の血糖降下薬を washout する場合）＞

(4) Visit WO-1 の HbA1c 値が 8.5%以下の患者

＜Visit 1（スクリーニング時）に確認する事項＞

(5) Visit 1 の時点で 4 週（28 日）以上，DPP-4 阻害剤を単独で，一定の種類及び用法・用量（承認された用法・用量）で使用している患者

＜Visit 2～Visit 3 までに確認する事項＞

(6) Visit 2 の HbA1c 値が 6.5%以上 9.5%以下，かつ Visit 1 と Visit 2 の HbA1c 値の変化量が±1.0%以内の患者
(7) Visit 2 の BMI が 20.0 kg/m^2 以上 45.0 kg/m^2 以下の患者

2. 除外基準（以下の基準のいずれかに該当する者は対象から除外した）

＜Visit WO-1（washout 開始時）及び Visit 1（スクリーニング時）に確認する事項＞

(1) 1 型糖尿病の患者
(2) 増殖性網膜症を有する患者
(3) Visit 1 から遡って 12 週（84 日）以内にインスリンの投与を受けた患者
(4) 腎血管閉塞性疾患，腎摘出，腎移植等，医学的に重要な腎疾患の既往歴を有する患者
(5) 神経因性膀胱や前立腺肥大症等により，明らかな排尿障害を合併している患者
(6) 自覚症状を有する尿路感染症，性器感染症を有する患者
(7) 副腎皮質ステロイド製剤，免疫抑制剤，ループ利尿薬等を継続的に使用（内服，注射，吸入）する必要のある慢性疾患を有する患者
(8) Visit 1 から遡って 12 週（84 日）以内に，脳血管発作，不安定狭心症，心筋梗塞，血管形成術，重篤な心疾患（NYHA Class III–IV）の既往歴がある患者，又は本剤の投与や安全性の評価に影響を与えると治験担当医師が判断するような心・脳血管疾患を合併している患者
(9) 不安定な精神医学的疾患を有する患者
(10) 妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性のある女性患者
(11) 治験期間中に適切な避妊方法を施行できない患者
(12) 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者
(13) 薬物中毒，又はアルコール依存症の患者
(14) 悪性腫瘍の病歴を有する患者（ただし，悪性腫瘍の既往を有していても，同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍に対する治療を行わず，その再発を認めない患者は，組み入れ可能とする）
(15) 過去に本剤やその類薬（SGLT 阻害作用を有する治験薬）に対してアレルギー反応を示した患者

C Confidential

(16) 過去に本剤の投与（観察期プラセボを除く）を受けた患者
(17) 文書同意取得日から遡って 12 週（84 日）以内に，他の医療用医薬品・医療機器の治験又は製造販売後臨床試験に参加した経験のある患者，又は現在参加している患者
(18) 本試験で規定した来院や服薬ルール等，被験者が遵守すべき事項をひとつでも遵守できない患者，又はこれに同意しない患者

＜Visit 2～Visit 3 までに確認する事項＞
(19) Visit 2 の血清クレアチニン値が基準値上限を超える患者
(20) Visit 2 の尿中のアルブミン／クレアチニン比が 300 mg/g クレアチニンを超える患者
(21) Visit 2 の AST 値又は ALT 値が基準値上限の 2 倍を超える患者
(22) Visit 1 から Visit 2 までに自覚症状を有する尿路感染症，性器感染症を発症した患者
(23) 血圧のコントロールが不良の患者（Visit 2 の 5 分間安静後の坐位の収縮期血圧が 170 mmHg を超える，又は拡張期血圧が 95 mmHg を超える患者）
(24) Visit 2 に重篤な消化管障害を合併している患者，又は重篤な消化管障害の手術歴を有する患者
(25) 糖尿病性ケトアシドーシスの患者
(26) Visit 2 で妊娠が確認された閉経前の女性
(27) その他，治験担当医師により，本試験に組み入れるのが不適当と判断された患者

治験薬，投与量及び投与方法：

1. 治験薬及びロット番号

ASP1941 錠 50 mg：ASP1941 として 50 mg を含有するフィルムコート錠
ロット番号：[redacted]，[redacted]

2. 投与量及び投与方法

ASP1941 錠 50 mg 1 錠を 1 日 1 回朝食前に 52 週間経口投与した。Visit 9（20W）来院日に増量された場合，ASP1941 錠 50 mg 2 錠を 1 日 1 回朝食前に経口投与した。

3. 治験薬の増量及び減量

Visit 9（20W）来院日に規定されたすべての検査が終了するまで増量は行わなかった。Visit 9（20W）来院時に増量基準（治験デザイン・治験方法　参照）を満たし，かつ被験者の安全性に問題ないと治験担当医師が判断し，被験者も増量を希望する場合，Visit 9 来院時にのみ 1 日 1 回 2 錠（100 mg）への増量を可能とした。
投与量を増量した場合，原則として治療期終了時まで増量後の用量（100 mg）を維持して治験を継続した。ただし，1 日 1 回 2 錠（100 mg）へ増量後，安全性に問題があると判断された場合は 1 日 1 回 1 錠（50 mg）へ減量を可としたが，減量後に用量を変更することは不可とした。

【設定根拠】

(1) 投与量の設定根拠
第 I 相試験［CL-0101］で，日本人健康成人男性に本剤を 7 日間反復投与したときの尿中グルコース排泄作用には本剤 50 mg 群と 100 mg 群で大きな差は認められなかった。また，第 II 相用量設定試験［CL-0103］で，日本人 2 型糖尿病患者に本剤を 100 mg まで 12 週間投与したときの安全性に大きな問題はなく，主要評価項目である HbA1c 値の変化量は本剤 50 mg 群と 100 mg 群で同程度であり，プラセボとの変化量の差はおよそ−1.2%であり，50 mg/日以上で臨床的に意義のある血糖低下作用を示すと考えた。よって，50 mg/日が臨床推奨用量になると考えられた。更に，50 mg/日と 100 mg/日の副次評価項目で比較した際に，空腹時血糖値の低下量及び HbA1c 値の目標達成率（6.5%未満の達成率及び 7.0%未満の達成率）において 100 mg 群が 50 mg 群を上回ったことから，50 mg/日を投与しても効果不十分な患者では，100 mg/日への増量は有用であると考えられた。以上の結果から，本剤の臨床用量と考えられる 50 mg/日及び 100 mg/日を本試験の投与量として設

C Confidential

定した。

(2) 投与方法の設定根拠
日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験［CL-0101］において，7 日間反復投与したときの本剤の血漿中未変化体濃度及び尿中グルコース排泄作用の持続性を考慮したところ，1 日 1 回経口投与が妥当であると考えられたため設定した。また，食事の影響を検討したところ，空腹時と食後で血漿中未変化体濃度に大きな差がみられなかったことから，朝食前，朝食後のいずれでも投与が可能であると考えられたが，被験者ごとの投与時期を統一するために朝食前投与とした。

(3) 投与期間の設定根拠
治療期は，「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間（薬審第 592 号，平成 7 年 5 月 24 日付）」に基づき，52 週間として設定した。また，HbA1c 値が安定していることを確認するために観察期を 6 週間設定し，後観察期は投与終了後の安全性を確認するために 4 週間設定した。なお，DPP-4 阻害剤以外の血糖降下薬を併用していた場合，それらの血糖降下薬の前投与の影響を少なくするため，観察期以前に washout 期を 4 週間設定することとした。

評価期間：
評価期間前観察期間：6 週間
治験薬投与期間：52 週間
投与後観察期間（後観察期）：4 週間

併用治療（薬剤及び療法）：
(1) 併用禁止薬
Visit 1 から Visit 17（若しくは中止時）の有効性評価項目の検査終了まで，DPP-4 阻害剤以外のすべての血糖降下薬の投与を禁止した。また，Visit 1 前 4 週以降 Visit 17（若しくは中止時）の有効性評価項目の検査終了まで，DPP-4 阻害剤の種類及び用法・用量の変更を禁止した。なお，Visit 17（若しくは中止時）の有効性評価項目の検査終了後はすべての血糖降下薬の投与，DPP-4 阻害剤の種類及び用法・用量の変更を可能とした。
(2) 条件付併用可能薬
Visit 1 の来院から Visit 17（若しくは中止時）の有効性評価項目の検査終了まで，リウマチ，喘息等の慢性疾患のための副腎皮質ステロイド製剤，免疫抑制剤及びループ利尿薬の継続的投与（内服，注射，吸入）を禁止した。ただし，塗布等の局所使用の場合や，一時的な場合は使用を認めた。また，Visit 1 の来院から Visit 17（若しくは中止時）の有効性評価項目の検査終了まで，血糖に直接影響を与えると考えられるブドウ糖及びグルカゴン等の継続的投与（点滴，注射）を禁止した。ただし，一時的な場合は使用を認めた。
(3) 併用禁止療法
Visit 1 の来院までに実施されていた食事療法は，Visit 17（若しくは中止時）の有効性評価項目の検査終了まで内容の変更を禁止した。また，Visit 1 の来院から Visit 17（若しくは中止時）の有効性評価項目の検査終了まで糖尿病の治療を目的とした入院療法を禁止した。

Confidential

評価項目，評価スケジュール及び評価基準：

1．評価スケジュール

	washout 期[a]		観察期		治療期						
Visit	WO-1	WO-2	1	2	3[b]	4	5	6	7	8	9
来院日[c]（週）	−10	−8	−6	−2	0	2	4	8	12	16	20
来院日[d]（日目）	−70	−56	−42	−14	1	15	29	57	85	113	141
来院時期の許容範囲（日目）	−	−	−49～−35	−21～−7	1	8～22	23～36	50～64	78～92	106～120	134～148
来院日[e]（日目）	1	15	29	−	−	−	−	−	−	−	−
来院時期の許容範囲（日目）	1	12～22	29～39	−	−	−	−	−	−	−	−
同意取得	X[f]		X[f]								
患者背景調査	X	X	X	X							
選択除外基準確認	X		X	X							
症例登録				X[g]							
治験薬の増量判断											X
身長[h]・体重・バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ウエスト周囲径					X						
身体所見	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X		X		X			X		X	
妊娠検査（閉経前の女性のみ）				X							
治験薬の処方					X	X	X	X	X	X	X
服薬状況確認					X	X	X	X	X	X	X
前治療薬・併用薬調査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象調査[i]					X	X	X	X	X	X	X
血液学的検査 血液生化学検査 尿検査（細菌を除く）[j]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査（細菌）[j]					X			X		X	
尿検査（メタネフリン及びノルメタネフリン）											
骨代謝関連検査 1 血清 CTx 血清 BAP（骨型 ALP） 尿中 NTx，TRACP-5b					X			X		X	
骨代謝関連検査 2 25-OH ビタミン D Intact-PTH					X						
HbA1c 測定（JDS 値）	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
空腹時血糖値測定	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
空腹時インスリン測定・レプチン測定・アディポネクチン測定					X	X	X	X	X	X	

Confidential

評価スケジュール（続き）

	治療期								後観察期
Visit	10	11	12	13	14	15	16	17/ 中止時	18
来院日[c]（週）	24	28	32	36	40	44	48	52/ 中止時	Visit 17 又は中止時+ 4
来院日[d]（日目）	169	197	225	253	281	309	337	365 /中止時	Visit 17 又は中止時+ 28
来院時期の許容範囲（日目）	156～183	184～211	212～239	240～267	268～295	296～323	324～351	352～386[k]	Visit 17 又は中止時 + 14 – + 42
同意取得									
患者背景調査									
選択除外基準確認									
症例登録									
治験薬の増量判断									
身長[h]・体重・バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ウエスト周囲径	X							X	
身体所見	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X		X		X			X	X
妊娠検査（閉経前の女性のみ）	X							X	X
治験薬の処方	X	X	X	X	X	X	X		
服薬状況確認	X	X	X	X	X	X	X	X	
前治療薬・併用薬調査	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象調査[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学的検査 血液生化学検査 尿検査（細菌を除く）[j]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査（細菌）[j]	X				X			X	
尿検査（メタネフリン及びノルメタネフリン）					X			X	
骨代謝関連検査 1 血清 CTx 血清 BAP（骨型 ALP） 尿中 NTx，TRACP-5b	X		X		X			X	X
骨代謝関連検査 2 25-OH ビタミン D Intact-PTH	X							X	
HbA1c 測定（JDS 値）	X	X	X	X	X	X	X	X	X
空腹時血糖値測定	X	X	X	X	X	X	X	X	X
空腹時インスリン測定・レプチン測定・アディポネクチン測定	X				X			X	

a：DPP-4 阻害剤以外の血糖降下薬を併用している被験者は，文書による同意取得後 washout 期を設けた。
b：Visit 3 の値をベースラインとした。
c：DPP-4 阻害剤は，「新薬の 14 日処方制限」に該当する薬剤が存在するため，この期間中の場合，制限に準じた処方を行うこととした。
d：治験薬初回処方日（Visit 3）を 1 日目とし，その前日を-1 日目とした。被験者は来院日には朝食を摂らず，また治験薬及び DPP-4 阻害剤を服用しないで午前中に来院することとした。
e：washout 期の来院日の基準日及び許容範囲は，washout 開始日（Visit WO-1）を 1 日目とし，その翌日を 2 日目とした。被験者は来院日には朝食を摂らず，また血糖降下薬を服用しないで午前中に来院することとした。
f: 同意取得は washout を行う場合は Visit WO-1 の検査前に，washout を行わない場合は Visit 1 の検査前に実施することとした。
g：症例登録は Visit 2 - Visit 3 間に実施することとした。
h：身長は Visit 1 のみ測定することとした。

C Confidential

i：有害事象調査は治験薬服薬後から実施することとした。
j：尿路感染症が疑われる場合は，規定外の来院であっても，可能な限り尿検査（沈渣と細菌）を実施することとした。
k：Visit 17 の来院時期の許容範囲を示す。

2. 有効性

HbA1c 値，空腹時血糖値，空腹時インスリン，レプチン，アディポネクチン，体重，ウエスト周囲径，尿糖（定量）

3. 安全性

有害事象，バイタルサイン，臨床検査値，12 誘導心電図，eGFR

有害事象については，治験薬を服用した後に発現した事象を調査対象とした。なお，尿糖の陽性は本剤の作用メカニズムによる変化と考えられるため，有害事象とはしなかった。治験薬との関連性は以下の基準により判定し，「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを，「治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）」と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
多分（おそらく）関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快をしめす場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

有害事象の程度は，平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号添付「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」のグレードを参考に判定した。この基準に規定されていない項目については，以下に従って判定した。

・軽　度：日常の活動に支障がないもの
・中等度：日常の活動に支障があるもの
・重　度：日常の活動が不可能になるもの

C Confidential

統計解析：
1. 解析対象集団：
(1) Full analysis set（FAS）
本剤を 1 回以上服用し，本剤投与後に有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定されている被験者を FAS とした。
(2) 安全性解析対象集団［Safety analysis set（SAF）］
本剤を 1 回以上服用している被験者を SAF とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値：
FAS 及び SAF について，解析を行った。被験者背景項目，−6 週時及び−2 週時の HbA1c 値について，度数集計あるいは要約統計量を算出した。

3. 有効性：
FAS について解析を行った。
・実測値及びベースラインからの変化量について，各評価時点及び治療期最終時点の要約統計量を算出した。
・各評価時点及び治療期最終時点において，HbA1c 値が 6.5%及び 7.0%未満になった被験者の例数，割合を算出した。

4. 安全性：
SAF について解析を行った。
(1) 有害事象
・有害事象の有無及び治験薬との関連性が否定できない有害事象の有無について，例数及び割合を算出した。
・有害事象の各事象について，器官別大分類別（MedDRA：SOC コード），基本語別（MedDRA：PT コード），程度別に例数及び割合を算出した。
(2) 臨床検査値
・計量値項目について，各測定時点の実測値の要約統計量を算出した。
・計数値について，ベースライン×各測定時点のクロス表を作成した。
(3) バイタルサイン
・各測定時点の実測値の要約統計量を算出した。
(4) 12 誘導心電図
・ベースラインと各時期のクロス表を作成した。

報告書の日付：2013 年 1 月 29 日

C Confidential

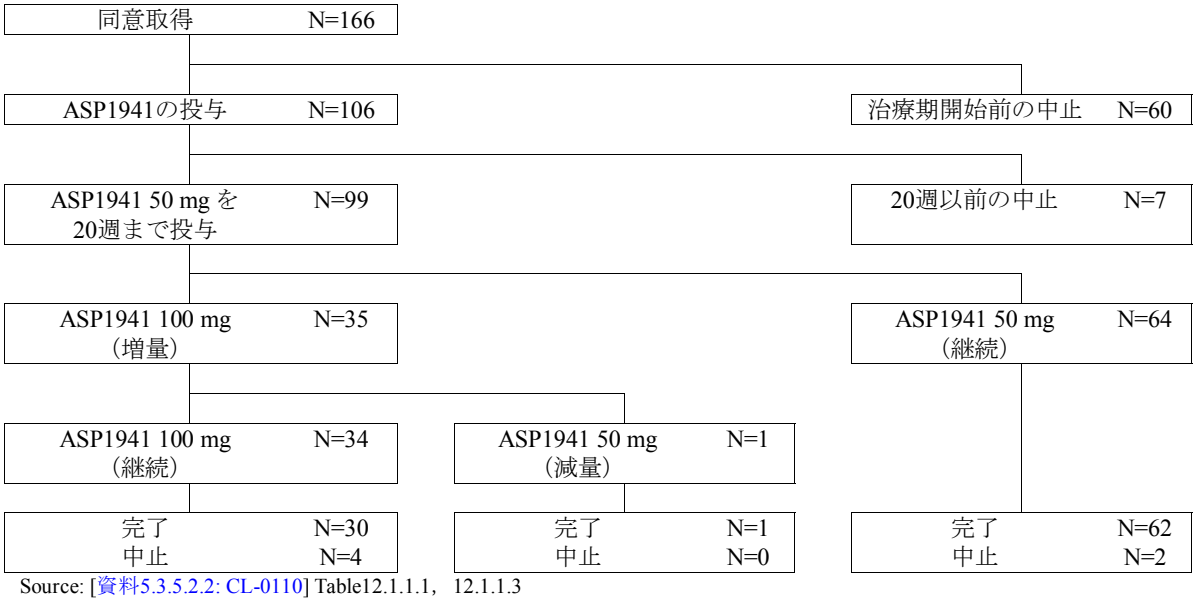
2.7.6.4.2.2　　被験者の内訳及び解析対象集団

2.7.6.4.2.2.1　　被験者の内訳

166例から同意を取得した。このうち106例に本剤50 mg の投与が開始された。106例のうち，7例が20週時の治験薬の増量判断より前に投与を中止し，99例が増量基準を満たすか否かを評価された。増量基準を満たした36例のうち，35例が投与量を50 mg から100 mg に増量したが，1例は，被験者が体重減少について不安を示したため，増量することなく50 mg 投与を継続した。増量した35例のうち，1例は有害事象の肝機能異常のため，20週時の増量後に50 mg に減量した。減量1例を含む31例が試験を完了し，4例が試験を中止した。一方，20週時の増量基準を満たさなかった63例及び増量基準を満たしたが増量しなかった1例の計64例が50 mg投与を20週時以降も継続した。64例のうち，62例が試験を完了し，2例が試験を中止した[図 2.7.6.4.2-1]。

本剤を投与された106例のうち，13例（12.3%）が治験を中止した。これら被験者のうち，7例が20週以前に中止となった。20週以前の主な中止理由は，有害事象（5例）であった。50 mg/50 mg 群では，20週以降に2例が同意の撤回のため中止となった。50 mg/100 mg 群では，20週以降に4例が同意の撤回（2例），有害事象（1例），その他（1例）のため中止となった[表 2.7.6.4.2-1]。

図 2.7.6.4.2-1　　被験者の内訳



Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Table12.1.1.1，12.1.1.3

Confidential

表 2.7.6.4.2-1　　主な中止理由

	全被験者	ASP1941 50 mg/50 mg	ASP1941 50 mg/100 mg
治療期開始前に中止になった被験者	60	-	-
選択・除外基準抵触	52 (86.7%)	-	-
糖尿病の悪化	1 (1.7%)	-	-
同意の撤回	3 (5.0%)	-	-
その他	4 (6.7%)	-	-
治療期開始後に中止になった被験者	13	2	4
有害事象	6 (46.2%)	0	1 (25.0%)
同意の撤回	6 (46.2%)	2 (100.0%)	2 (50.0%)
その他	1 (7.7%)	0	1 (25.0%)

例数(%)
50 mg/50 mg 群は20週以降も50 mg を維持した被験者，50 mg/100 mg 群は20週以降に100 mg に増量した被験者を対象とした。
Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Table 12.1.1.2，12.1.1.6.1，12.1.1.6.2，Appendix 13.2.1.1，13.2.1.2

2.7.6.4.2.2.2　　解析対象集団

本剤を投与された106例を FAS 及び SAF の対象とした。計99例が20週時に増量基準を満たしているかを評価され，35例が100 mg に増量され，64例が50 mg に維持された。50 mg/50 mg 群では64例，50 mg/100 mg 群では20週以降に50 mg に減量された1例を含む35例が FAS 及び SAF の対象となった[表 2.7.6.4.2-2]。

表 2.7.6.4.2-2　　解析対象集団

		全被験者	ASP1941 50 mg/50 mg	ASP1941 50 mg/100 mg
FAS	採用	106 (100.0%)	64 (100.0%)	35 (100.0%)
	除外	0	0	0
SAF	採用	106 (100.0%)	64 (100.0%)	35 (100.0%)
	除外	0	0	0

例数(%)
50 mg/50 mg 群は20週以降も50 mg を維持した被験者，50 mg/100 mg 群は20週以降に100 mg に増量した被験者を対象とした。
Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Table 12.1.1.5.1，12.1.1.5.2

2.7.6.4.2.3　　人口統計学的及び他の基準値の特性

全被験者での平均年齢は58.1歳であり，約70%の被験者は65歳未満であった。男性被験者は64.2%であった。BMI の平均値は25.24 kg/m^{2}であった。糖尿病の罹病期間の平均値及び中央値はそれぞれ，77.4カ月及び66.0カ月であった。治療期開始時（ベースライン）の HbA1c 値及び空腹時血糖値の平均値はそれぞれ，7.44%及び166.4 mg/dL であった[表 2.7.6.4.2-3]。

投与群別の比較では，65歳未満の被験者の割合は，50 mg/50 mg 群に比べ50 mg/100 mg 群の方が高かった。男性被験者の割合は，50 mg/100 mg 群に比べ50 mg/50 mg 群の方が高かった。HbA1c 値及び空腹時血糖値の平均値は，50 mg/50 mg 群よりも50 mg/100 mg 群で高かった[表 2.7.6.4.2-3]。

Confidential

表 2.7.6.4.2-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性：FAS

		全被験者 N = 106	ASP1941 50 mg/50 mg N = 64	ASP1941 50 mg/100 mg N = 35
年齢（歳）[同意取得時]	平均値（標準偏差）	58.1 (10.53)	58.5 (10.63)	56.0 (10.19)
	最小値-最大値	23-80	23-76	38-80
	65 歳未満	76 (71.7%)	44 (68.8%)	28 (80.0%)
	65歳以上	30 (28.3%)	20 (31.3%)	7 (20.0%)
性別	男性	68 (64.2%)	44 (68.8%)	20 (57.1%)
	女性	38 (35.8%)	20 (31.3%)	15 (42.9%)
身長（cm）[Visit 1]	平均値（標準偏差）	163.02 (10.091)	163.08 (8.931)	163.53 (11.658)
	最小値-最大値	138.5-185.5	141.7-182.1	145.0-185.5
体重（kg）[Visit 1]	平均値（標準偏差）	67.32 (13.673)	66.91 (13.361)	69.45 (13.699)
	最小値-最大値	38.4-114.4	44.7-114.4	47.2-103.5
BMI（kg/m^2）[Visit 1]	平均値（標準偏差）	25.24 (4.138)	25.12 (4.433)	25.85 (3.680)
	最小値-最大値	19.5-44.6	19.5-44.6	20.1-38.8
	25 kg/m^2未満	61 (57.5%)	40 (62.5%)	16 (45.7%)
	25 kg/m^2以上	45 (42.5%)	24 (37.5%)	19 (54.3%)
罹病期間（カ月）[Visit 1]	平均値（標準偏差）	77.4 (57.27)	76.9 (61.43)	79.5 (53.66)
	中央値	66.0	62.5	62.0
	最小値-最大値	3-266	3-266	4-254
	60カ月未満	46 (43.4%)	30 (46.9%)	14 (40.0%)
	60カ月以上	60 (56.6%)	34 (53.1%)	21 (60.0%)
合併症	なし	3 (2.8%)	1 (1.6%)	2 (5.7%)
	あり	103 (97.2%)	63 (98.4%)	33 (94.3%)
喫煙歴	喫煙歴なし	34 (32.1%)	19 (29.7%)	12 (34.3%)
	過去に喫煙習慣あり	43 (40.6%)	30 (46.9%)	10 (28.6%)
	喫煙者	29 (27.4%)	15 (23.4%)	13 (37.1%)
飲酒習慣	飲酒習慣なし	31 (29.2%)	18 (28.1%)	9 (25.7%)
	過去に飲酒習慣あり	9 (8.5%)	5 (7.8%)	4 (11.4%)
	飲酒習慣あり	66 (62.3%)	41 (64.1%)	22 (62.9%)
飲酒量 [a]	飲酒なし	40 (37.7%)	23 (35.9%)	13 (37.1%)
	レベル1	54 (50.9%)	35 (54.7%)	16 (45.7%)
	レベル2	12 (11.3%)	6 (9.4%)	6 (17.1%)
	レベル3	0	0	0
eGFR（$mL/min/1.73\ m^2$）[投与開始時]	平均値（標準偏差）	86.39 (14.972)	82.96 (14.163)	92.27 (14.131)
	最小値-最大値	55.1-130.1	55.1-130.1	64.4-123.0
	90 $mL/min/1.73\ m^2$未満	66 (62.3%)	46 (71.9%)	16 (45.7%)
	90 $mL/min/1.73\ m^2$以上	40 (37.7%)	18 (28.1%)	19 (54.3%)
HbA1c 値（%）[投与開始時]	平均値（標準偏差）	7.44 (0.767)	7.26 (0.544)	7.86 (0.938)
	最小値-最大値	6.2-9.9	6.3-9.0	6.2-9.9
空腹時血糖値（mg/dL）[投与開始時]	平均値（標準偏差）	166.4 (30.78)	159.1 (25.06)	182.5 (34.18)
	最小値-最大値	114-258	119-258	117-247

例数（%）
50 mg/50 mg 群は20週以降も50 mg を維持した被験者，50 mg/100 mg 群は20週以降に100 mg に増量した被験者を対象とした。
a：飲酒量のレベルは1日量に基づき，LEVEL 1［ビール中ビン1本未満，清酒1合未満，ウイスキー・ブランデー60 mL 未満，焼酎（35度）90 mL 未満，ワイン240 mL 未満］，LEVEL 2［ビール中ビン1本以上3本未満，清酒1合以上3合未満，ウイスキー・ブランデー60 mL 以上180 mL 未満，焼酎（35度）90 mL 以上270 mL 未満，ワイン240 mL 以上720 mL 未満，LEVEL 3［ビール中ビン3本以上，清酒3合以上，ウイスキー・ブランデー180 mL 以上，焼酎（35度）270 mL 以上，ワイン720 mL 以上］とした。
Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Table 12.1.2.1.1.1，12.1.2.1.1.2，12.1.2.2.1.1，12.1.2.2.1.2，12.1.2.3.1.1，12.1.2.3.1.2，12.1.2.4.1.1，12.1.2.4.1.2

Confidential

2.7.6.4.2.4　　治験薬の曝露

全被験者では，本剤の平均服薬率は99.13%であり，服薬コンプライアンスは良好であった。本剤の平均服薬期間は343.7日であった。

本剤の平均服薬率は，50 mg/50 mg 群で99.23%，50 mg/100 mg 群で99.04%であり，両群ともに服薬コンプライアンスは良好であった。本剤の平均服薬期間は50 mg/50 mg 群で364.5日，50 mg/100 mg 群で357.1日であった[表 2.7.6.4.2-4]。

なお，DPP-4阻害剤の服薬状況は，本剤と同程度であった[表 2.7.6.4.2-5]。

表 2.7.6.4.2-4　　治験薬の曝露状況：FAS

		全被験者 N=106	ASP1941 50 mg/50 mg N=64	ASP1941 50 mg/100 mg N=35
服薬期間（日）	平均(標準偏差)	343.7 (74.32)	364.5 (17.69)	357.1 (39.71)
	中央値	364.0	364.0	364.0
	最小値-最大値	23-385	238-385	179-385
服薬率（%）	平均(標準偏差)	99.13 (1.947)	99.23 (1.476)	99.04 (2.447)
	最小値-最大値	88.1-100.0	91.5-100.0	88.1-100.0

50 mg/50 mg 群は20週以降も50 mg を維持した被験者，50 mg/100 mg 群は20週以降に100 mg に増量した被験者を対象とした。
Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Table 12.2.1.1.1，12.2.1.1.2

表 2.7.6.4.2-5　　DPP-4 阻害剤の曝露状況：FAS

		全被験者 N=106	ASP1941 50 mg/50 mg N=64	ASP1941 50 mg/100 mg N=35
DPP-4阻害剤の種類	シタグリプチン	88 (83.0%)	50 (78.1%)	32 (91.4%)
	アログリプチン	11 (10.4%)	8 (12.5%)	3 (8.6%)
	ビルダグリプチン	7 (6.6%)	6 (9.4%)	0
服薬期間（日）	平均(標準偏差)	344.0 (73.53)	364.6 (17.64)	357.3 (39.43)
	中央値	364.0	364.0	364.0
	最小値-最大値	39-385	238-385	179-385
服薬率（%）	平均(標準偏差)	99.05 (2.184)	99.28 (1.478)	98.75 (3.007)
	最小値-最大値	86.6-100.0	91.5-100.0	86.6-100.0

50 mg/50 mg 群は20週以降も50 mg を維持した被験者，50 mg/100 mg 群は20週以降に100 mg に増量した被験者を対象とした。
Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Table 12.1.2.1.1.1, Table 12.1.2.1.1.2, Table 12.1.3.3.1.1 and Table 12.1.3.3.1.2

Confidential

2.7.6.4.2.5　有効性

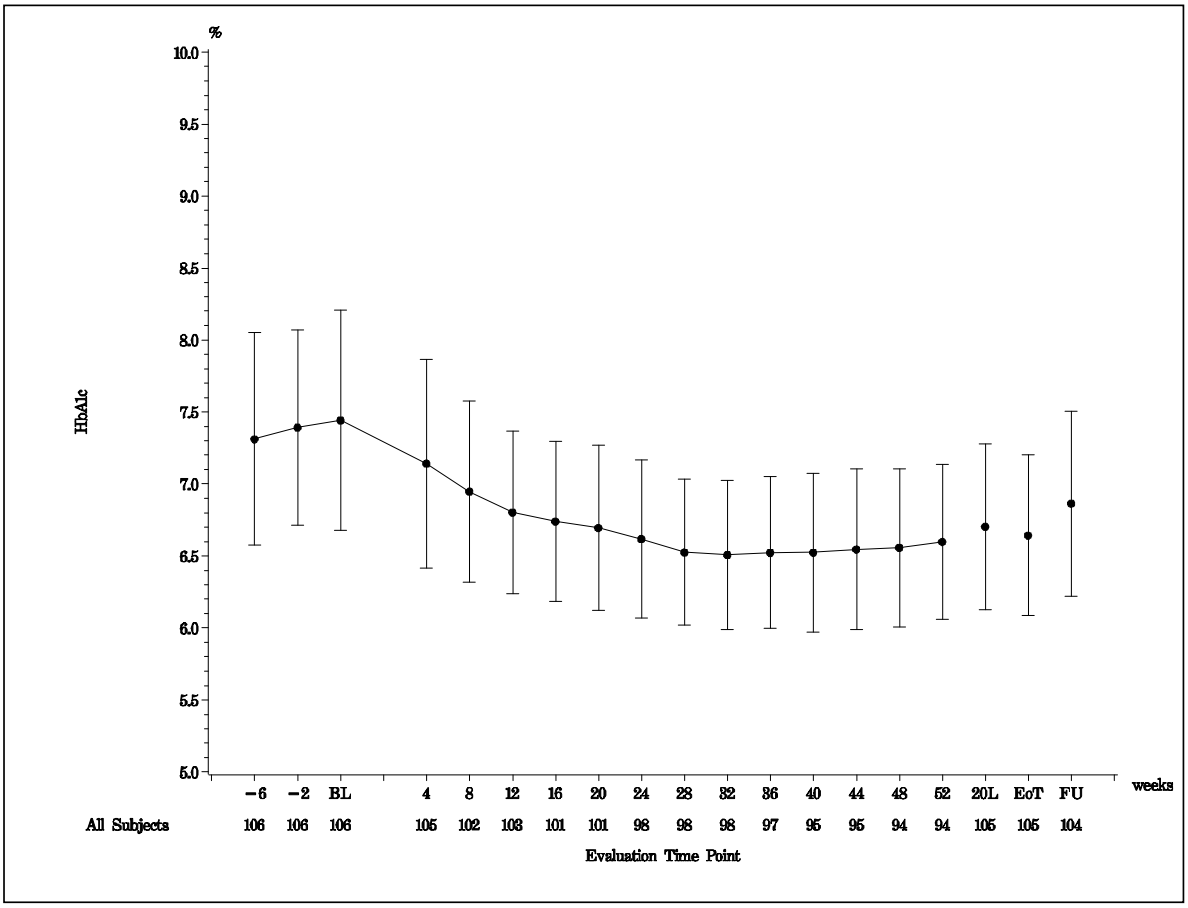
2.7.6.4.2.5.1　HbA1c 値

2.7.6.4.2.5.1.1　HbA1c 値の推移

全被験者では，HbA1c 値の平均値はベースライン時で7.44%，投与開始後20週又は20週時が欠測の場合は最直前（20週 LOCF）で6.70%，投与終了時で6.64%であった。HbA1c 値の平均値は，投与開始後4週時には低下がみられ，32週時まで低下し，その後ほぼ一定に推移した[図 2.7.6.4.2-2]。

50 mg/100 mg 群では，20週時に投与量を100 mg に増量した後，HbA1c 値の平均値は更に低下した[図 2.7.6.4.2-3]。

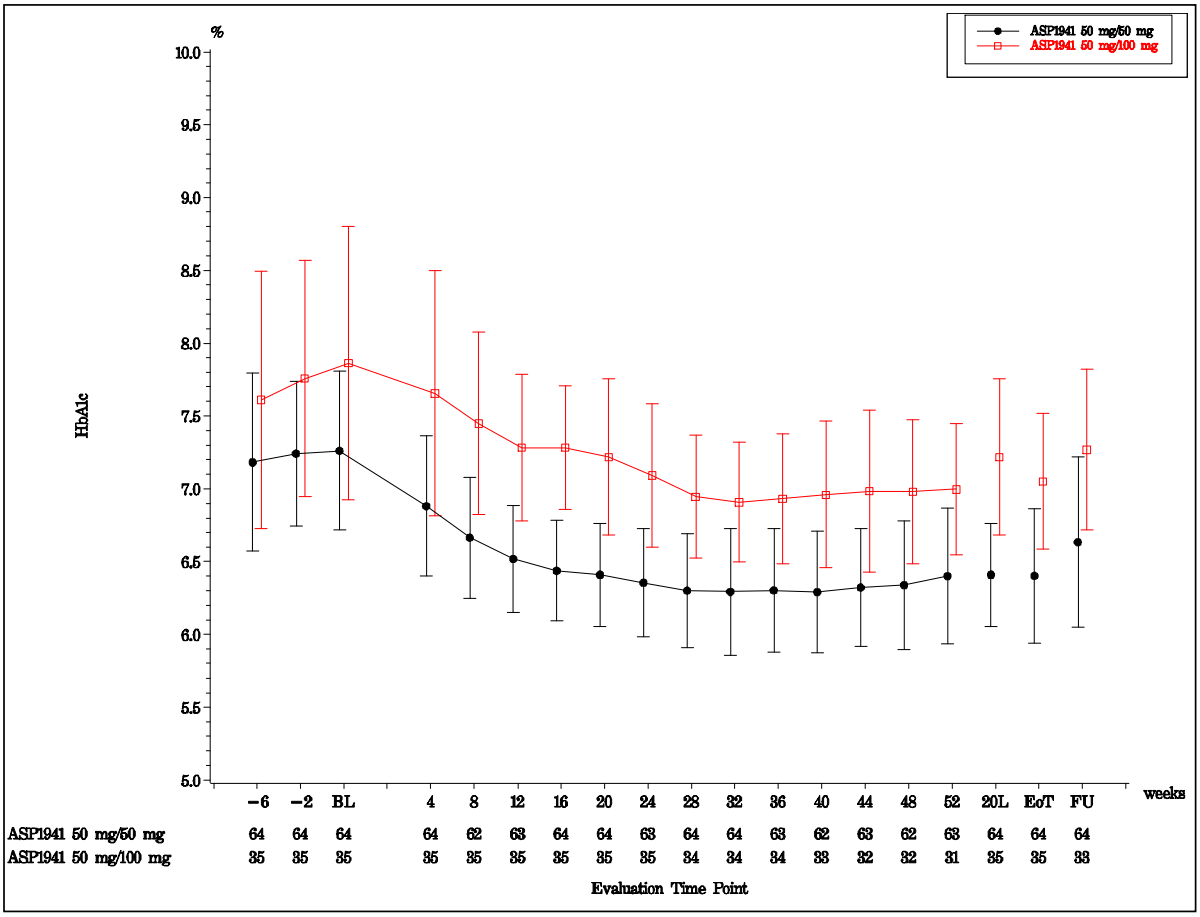
図 2.7.6.4.2-2　HbA1c 値の推移（全被験者）：FAS



X 軸の各評価時点の下の数値は被験者数を示す。
BL：ベースライン（投与開始），EoT：投与終了時，FU：後観察時，20L：20週 LOCF
Source：[資料5.3.5.2.2: CL-0110] Figure 12.3.1.1.1

Confidential

図 2.7.6.4.2-3　　HbA1c 値の推移（投与群別）：FAS



X 軸の各評価時点の下の数値は被験者数を示す。
BL：ベースライン（投与開始），EoT：投与終了時，FU：後観察時，20L：20週 LOCF
Source：[資料5.3.5.2.2: CL-0110] Figure 12.3.1.1.2

2.7.6.4.2.5.1.2　　HbA1c 値が7.0%未満又は6.5%未満であった被験者の割合

全被験者で HbA1c 値が7.0%未満の被験者の割合は，ベースライン時で26.4%，20週 LOCF で70.5%，投与終了時で67.6%であり，6.5%未満の被験者の割合は，ベースライン時で2.8%，20週 LOCF で35.2%，投与終了時で43.8%であった。HbA1c 値が7.0%未満又は6.5%未満となった被験者の割合は，投与開始後に増加した。

50 mg/100 mg 群では，HbA1c 値が7.0%未満又は6.5%未満となった被験者の割合は，20週時の増量後に増加した[表 2.7.6.4.2-6]。

Confidential

表 2.7.6.4.2-6　　HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%未満であった被験者の割合：FAS

HbA1c 値が 7.0%未満

	全被験者	ASP1941 50 mg/50 mg	ASP1941 50 mg/100 mg
投与開始 (ベースライン)	28/106 (26.4%) [18.3, 35.9]	17/64 (26.6%) [16.3, 39.1]	6/35 (17.1%) [6.6, 33.6]
4週	46/105 (43.8%) [34.1, 53.8]	36/64 (56.3%) [43.3, 68.6]	7/35 (20.0%) [8.4, 36.9]
8週	62/102 (60.8%) [50.6, 70.3]	51/62 (82.3%) [70.5, 90.8]	8/35 (22.9%) [10.4, 40.1]
12週	68/103 (66.0%) [56.0, 75.1]	57/63 (90.5%) [80.4, 96.4]	9/35 (25.7%) [12.5, 43.3]
16週	69/101 (68.3%) [58.3, 77.2]	63/64 (98.4%) [91.6, 100.0]	5/35 (14.3%) [4.8, 30.3]
20週	72/101 (71.3%) [61.4, 79.9]	60/64 (93.8%) [84.8, 98.3]	11/35 (31.4%) [16.9, 49.3]
24週	76/98 (77.6%) [68.0, 85.4]	61/63 (96.8%) [89.0, 99.6]	15/35 (42.9%) [26.3, 60.6]
28週	83/98 (84.7%) [76.0, 91.2]	62/64 (96.9%) [89.2, 99.6]	21/34 (61.8%) [43.6, 77.8]
32週	79/98 (80.6%) [71.4, 87.9]	59/64 (92.2%) [82.7, 97.4]	20/34 (58.8%) [40.7, 75.4]
36週	79/97 (81.4%) [72.3, 88.6]	59/63 (93.7%) [84.5, 98.2]	20/34 (58.8%) [40.7, 75.4]
40週	79/95 (83.2%) [74.1, 90.1]	59/62 (95.2%) [86.5, 99.0]	20/33 (60.6%) [42.1, 77.1]
44週	79/95 (83.2%) [74.1, 90.1]	58/63 (92.1%) [82.4, 97.4]	21/32 (65.6%) [46.8, 81.4]
48週	70/94 (74.5%) [64.4, 82.9]	53/62 (85.5%) [74.2, 93.1]	17/32 (53.1%) [34.7, 70.9]
52週	67/94 (71.3%) [61.0, 80.1]	54/63 (85.7%) [74.6, 93.3]	13/31 (41.9%) [24.5, 60.9]
20 週 LOCF	74/105 (70.5%) [60.8, 79.0]	60/64 (93.8%) [84.8, 98.3]	11/35 (31.4%) [16.9, 49.3]
投与終了時	71/105 (67.6%) [57.8, 76.4]	55/64 (85.9%) [75.0, 93.4]	13/35 (37.1%) [21.5, 55.1]
後観察時	63/104 (60.6%) [50.5, 70.0]	49/64 (76.6%) [64.3, 86.2]	11/33 (33.3%) [18.0, 51.8]

HbA1c 値が 6.5%未満

	全被験者	ASP1941 50 mg/50 mg	ASP1941 50 mg/100 mg
投与開始 (ベースライン)	3/106 (2.8%) [0.6, 8.0]	1/64 (1.6%) [0.0, 8.4]	2/35 (5.7%) [0.7, 19.2]
4週	14/105 (13.3%) [7.5, 21.4]	10/64 (15.6%) [7.8, 26.9]	1/35 (2.9%) [0.1, 14.9]
8週	22/102 (21.6%) [14.0, 30.8]	20/62 (32.3%) [20.9, 45.3]	0/35 (0.0%) [0.0, 10.0]
12週	32/103 (31.1%) [22.3, 40.9]	29/63 (46.0%) [33.4, 59.1]	2/35 (5.7%) [0.7, 19.2]
16週	34/101 (33.7%) [24.6, 43.8]	33/64 (51.6%) [38.7, 64.2]	0/35 (0.0%) [0.0, 10.0]
20週	35/101 (34.7%) [25.5, 44.8]	33/64 (51.6%) [38.7, 64.2]	1/35 (2.9%) [0.1, 14.9]
24週	37/98 (37.8%) [28.2, 48.1]	34/63 (54.0%) [40.9, 66.6]	3/35 (8.6%) [1.8, 23.1]
28週	41/98 (41.8%) [31.9, 52.2]	40/64 (62.5%) [49.5, 74.3]	1/34 (2.9%) [0.1, 15.3]
32週	43/98 (43.9%) [33.9, 54.3]	39/64 (60.9%) [47.9, 72.9]	4/34 (11.8%) [3.3, 27.5]
36週	46/97 (47.4%) [37.2, 57.8]	41/63 (65.1%) [52.0, 76.7]	5/34 (14.7%) [5.0, 31.1]
40週	47/95 (49.5%) [39.1, 59.9]	42/62 (67.7%) [54.7, 79.1]	5/33 (15.2%) [5.1, 31.9]
44週	45/95 (47.4%) [37.0, 57.9]	42/63 (66.7%) [53.7, 78.0]	3/32 (9.4%) [2.0, 25.0]
48週	41/94 (43.6%) [33.4, 54.2]	39/62 (62.9%) [49.7, 74.8]	2/32 (6.3%) [0.8, 20.8]
52週	43/94 (45.7%) [35.4, 56.3]	40/63 (63.5%) [50.4, 75.3]	3/31 (9.7%) [2.0, 25.8]
20 週 LOCF	37/105 (35.2%) [26.2, 45.2]	33/64 (51.6%) [38.7, 64.2]	1/35 (2.9%) [0.1, 14.9]
投与終了時	46/105 (43.8%) [34.1, 53.8]	40/64 (62.5%) [49.5, 74.3]	3/35 (8.6%) [1.8, 23.1]
後観察時	29/104 (27.9%) [19.5, 37.5]	26/64 (40.6%) [28.5, 53.6]	2/33 (6.1%) [0.7, 20.2]

HbA1c 値が7.0%未満又は6.5%未満であった被験者数／解析対象例数（%）[95%信頼区間]
50 mg/50 mg 群は20週以降も50 mg を維持した被験者，50 mg/100 mg 群は20週以降に100 mg に増量した被験者を対象とした。
Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Table 12.3.1.4.1，12.3.1.4.2，12.3.1.5.1，12.3.1.5.2

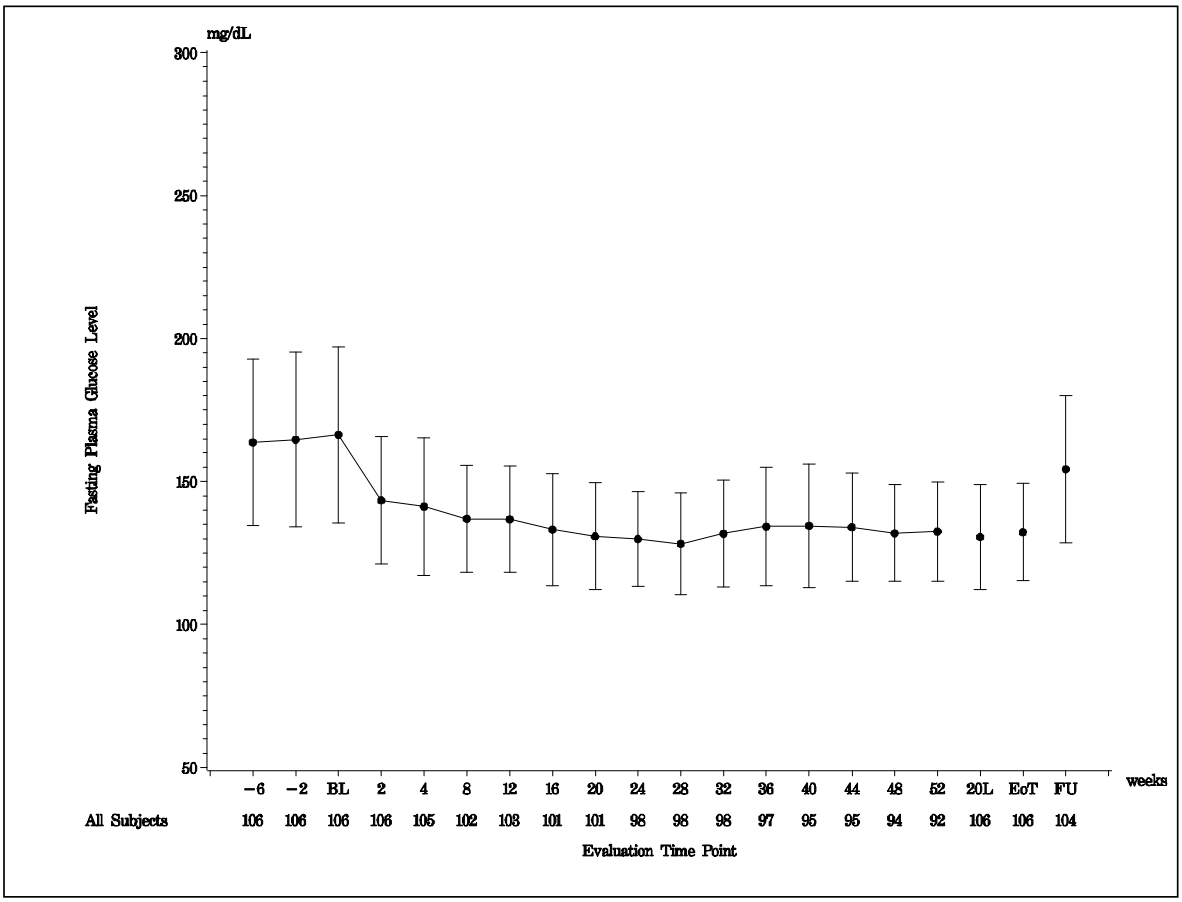
C Confidential

2.7.6.4.2.5.2　　空腹時血糖値

全被験者の空腹時血糖値の平均値は, ベースライン時で166.4 mg/dL, 20週 LOCF で130.7 mg/dL, 投与終了時で132.3 mg/dL であった。空腹時血糖値の平均値は，28週時まで低下し，その後ほぼ一定に推移した[図 2.7.6.4.2-4]。

50 mg/100 mg 群では，20週時の増量後，空腹時血糖値の平均値は24週時点では低下し，その後ほぼ一定に推移した[図 2.7.6.4.2-5]。

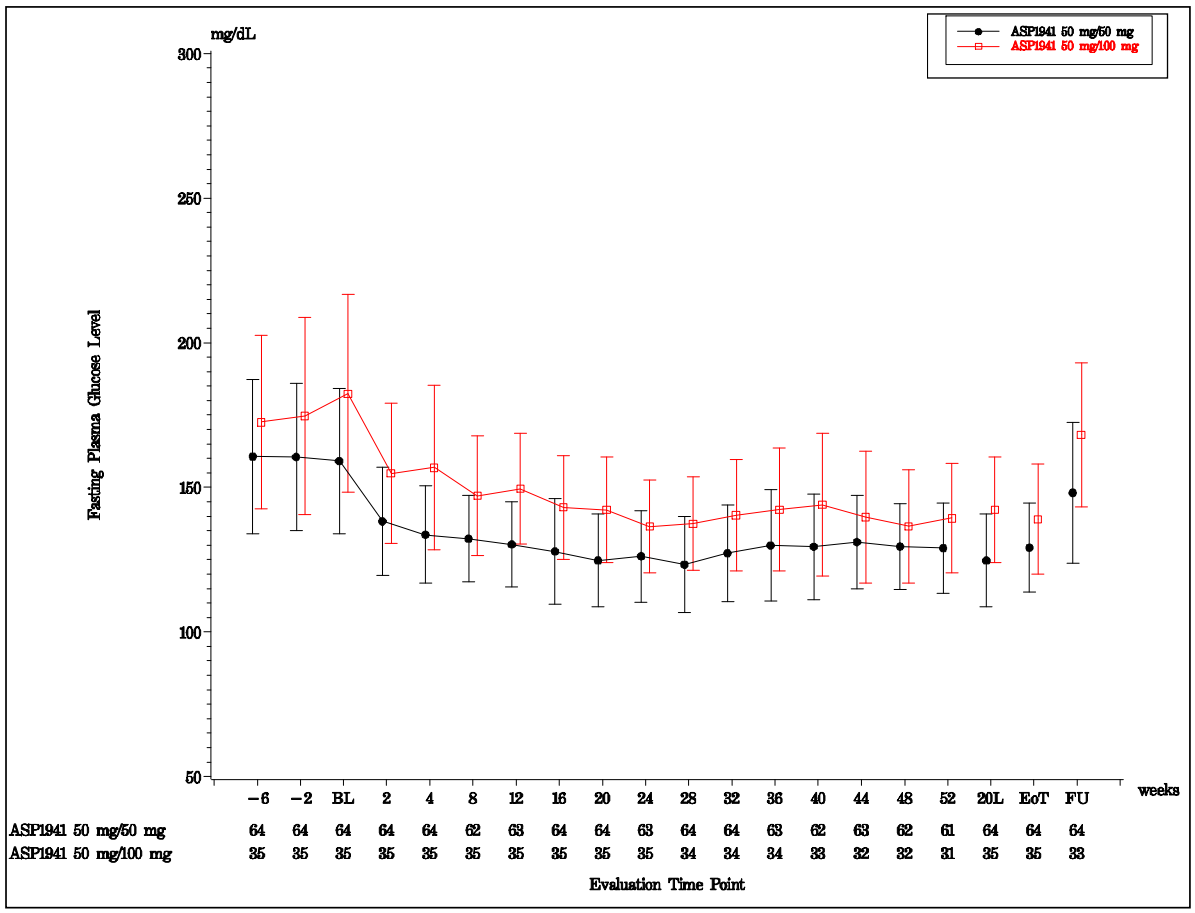
図 2.7.6.4.2-4　　空腹時血糖値の推移（全被験者）: FAS



X 軸の各評価時点の下の数値は被験者数を示す。
BL：ベースライン（投与開始），EoT：投与終了時，FU：後観察時，20L：20週 LOCF
Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Figure 12.3.2.1.1

Confidential

図 2.7.6.4.2-5　　空腹時血糖値の推移（投与群別）：FAS



X 軸の各評価時点の下の数値は被験者数を示す。
BL：ベースライン（投与開始），EoT：投与終了時，FU：後観察時，20L：20週 LOCF
Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Figure 12.3.2.1.2

2.7.6.4.2.5.3　　その他の有効性評価項目

空腹時インスリン

全被験者における空腹時インスリンの平均値は，ベースライン時で7.51 μU/mL，20週 LOCF で6.01 μU/mL，投与終了時で5.24 μU/mL であった。空腹時インスリンの平均値は，2週時に低下し，その後ほぼ一定に推移した。

レプチン

全被験者におけるレプチンの平均値は, ベースライン時で7.64 ng/mL, 20週 LOCF で6.63 ng/mL, 投与終了時で6.88 ng/mL であった。レプチンの平均値は8週時まで低下し，その後ほぼ一定に推移した。

アディポネクチン

全被験者におけるアディポネクチンの平均値は，ベースライン時で6.80 μg/mL，20週 LOCF で

Confidential

7.40 µg/mL, 投与終了時で7.58 µg/mL であった。アディポネクチンの平均値は, 16週時まで増加し, その後ほぼ一定に推移した。

体重

全被験者における体重の平均値は，ベースライン時で67.38 kg，20週 LOCF で64.70 kg，投与終了時で64.69 kg であった。体重の平均値は24週時まで徐々に減少し，その後ほぼ一定に推移した。5%の体重減少がみられた被験者の割合は，20週 LOCF で32.1%，投与終了時で30.2%であった。

ウエスト周囲径

全被験者におけるウエスト周囲径の平均値は，ベースライン時で88.57 cm，投与終了時で86.00 cm であった。

尿糖／クレアチニン比

全被験者における尿糖／クレアチニン比の平均値は，ベースライン時で2446.73 mg/g Cr，20週 LOCF で40363.28 mg/g Cr，投与終了時で50050.61 mg/g Cr であった。尿糖／クレアチニン比の平均値は，2週時で顕著に増加し，その後ほぼ一定に推移した。

2.7.6.4.2.6　安全性

2.7.6.4.2.6.1　有害事象

有害事象の発現率は全被験者で83.0%（88/106例）であり，ほとんどの有害事象は軽度であった[表 2.7.6.4.2-7]。投与期間が長くなることに伴う，発現率の増加傾向はみられなかった。投与量増量前と比較して，増量後に有害事象の発現率が増加することはなかった。被験者の5%以上にみられた有害事象は，鼻咽頭炎，頻尿，背部痛，便秘，関節周囲炎であり，投与期間が長くなることに伴って，発現頻度が増加した有害事象はなかった。また，便秘及び鼻咽頭炎を除いて，投与量増量後の発現率が，増量前と比較して明らかに高い有害事象はなかった[表 2.7.6.4.2-8]。

副作用の発現率は全被験者で43.4%（46/106例）であり[表 2.7.6.4.2-7]，ほとんどの副作用は軽度であった。投与期間が長くなることに伴う，発現率の増加傾向はみられなかった。投与量増量前と比較して，増量後に副作用の発現率が増加することはなかった。被験者の3%以上にみられた副作用は，頻尿，口渇，便秘であり[表 2.7.6.4.2-8]，投与期間が長くなることに伴って，発現頻度が増加した副作用はなかった。また，便秘を除いて，投与量増量後の発現率が増量前と比較して明らかに高い副作用はなかった。

C Confidential

表 2.7.6.4.2-7　　有害事象の要約：SAF

	全被験者 N=106	ASP1941 50 mg/50 mg N=64	ASP1941 50 mg/100 mg N=35
有害事象の発現例数(%) [95% CI]	88 (83.0%) [74.5, 89.6]	52 (81.3%) [69.5, 89.9]	30 (85.7%) [69.7, 95.2]
有害事象の発現件数	346	194	139
程度別の有害事象の発現例数(%)[a]			
軽度	82 (77.4%)	50 (78.1%)	27 (77.1%)
中等度	4 (3.8%)	2 (3.1%)	2 (5.7%)
重度	2 (1.9%)	0	1 (2.9%)
副作用の発現例数(%) [95% CI]	46 (43.4%) [33.8, 53.4]	23 (35.9%) [24.3, 48.9]	19 (54.3%) [36.6, 71.2]
副作用の発現件数	88	48	34
程度別の副作用の発現例数(%)[a]			
軽度	45 (42.5%)	23 (35.9%)	19 (54.3%)
中等度	0	0	0
重度	1 (0.9%)	0	0
投与中止に至った有害事象の発現例数(%)	6 (5.7%)	0	1 (2.9%)
投与中止に至った副作用の発現例数(%)	3 (2.8%)	0	0
重篤な有害事象の発現例数(%)	5 (4.7%)	3 (4.7%)	1 (2.9%)
重篤な副作用の発現例数(%)	1 (0.9%)	0	0
低血糖関連の有害事象の発現例数(%)	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
低血糖関連の副作用の発現例数(%)	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
尿路感染症関連の有害事象の発現例数(%)	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
尿路感染症関連の副作用の発現例数 (%)	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
性器感染症関連の有害事象の発現例数(%)	0	0	0
性器感染症関連の副作用の発現例数(%)	0	0	0
多尿及び頻尿関連の有害事象の発現例数(%)	19 (17.9%)	8 (12.5%)	11 (31.4%)
多尿及び頻尿関連の副作用の発現例数(%)	18 (17.0%)	8 (12.5%)	10 (28.6%)

50 mg/50 mg 群は20週以降も50 mg を維持した被験者，50 mg/100 mg 群は20週以降に100 mg に増量した被験者を対象とした。
a：同一の被験者が重症度の異なる同一の有害事象を複数回発現した場合，最も重い重症度で，MedDRA 基本語別に分類した有害事象をカウントした。
Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Table 12.6.1.1.1，12.6.1.1.2，12.6.1.2.1，12.6.1.2.2，12.6.1.3.1，12.6.1.3.2，12.6.1.8.1.1，12.6.1.8.1.2，12.6.1.8.2.1，12.6.1.8.2.2

表 2.7.6.4.2-8　　器官別大分類，基本語別のすべての有害事象と副作用：SAF

MedDRA Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	有害事象			副作用		
	全被験者	ASP1941 50 mg/50 mg	ASP1941 50 mg/100 mg	全被験者	ASP1941 50 mg/50 mg	ASP1941 50 mg/100 mg
	(N=106)	(N=64)	(N=35)	(N=106)	(N=64)	(N=35)
全有害事象	88(83.0%)	52(81.3%)	30(85.7%)	46(43.4%)	23(35.9%)	19(54.3%)
心臓障害	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)	0	0	0
心房細動	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
動悸	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
眼障害	11(10.4%)	6(9.4%)	4(11.4%)	0	0	0
眼精疲労	3(2.8%)	1(1.6%)	2(5.7%)	0	0	0
白内障	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
結膜炎	3(2.8%)	2(3.1%)	0	0	0	0
糖尿病性網膜浮腫	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
糖尿病性網膜症	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)	0	0	0
眼乾燥	2(1.9%)	0	2(5.7%)	0	0	0
緑内障	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
飛蚊症	2(1.9%)	2(3.1%)	0	0	0	0
翼状片	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
胃腸障害	27(25.5%)	17(26.6%)	9(25.7%)	7(6.6%)	3(4.7%)	4(11.4%)
腹部不快感	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
腹部膨満	1(0.9%)	1(1.6%)	0	1(0.9%)	1(1.6%)	0
腹痛	2(1.9%)	2(3.1%)	0	1(0.9%)	1(1.6%)	0

C Confidential

MedDRA Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	有害事象			副作用		
	全被験者	ASP1941 50 mg/50 mg	ASP1941 50 mg/100 mg	全被験者	ASP1941 50 mg/50 mg	ASP1941 50 mg/100 mg
	(N=106)	(N=64)	(N=35)	(N=106)	(N=64)	(N=35)
上腹部痛	2(1.9%)	0	2(5.7%)	0	0	0
便秘	7(6.6%)	2(3.1%)	4(11.4%)	4(3.8%)	1(1.6%)	3(8.6%)
齲歯	3(2.8%)	2(3.1%)	1(2.9%)	1(0.9%)	0	1(2.9%)
下痢	3(2.8%)	3(4.7%)	0	0	0	0
出血性腸憩室炎	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
消化不良	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
小腸炎	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
腸炎	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
胃潰瘍	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
胃炎	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
歯肉炎	2(1.9%)	2(3.1%)	0	0	0	0
イレウス	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
歯周病	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)	0	0	0
歯周炎	4(3.8%)	2(3.1%)	2(5.7%)	1(0.9%)	1(1.6%)	0
歯痛	3(2.8%)	2(3.1%)	1(2.9%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	14(13.2%)	8(12.5%)	5(14.3%)	8(7.5%)	4(6.3%)	3(8.6%)
胸部不快感	2(1.9%)	2(3.1%)	0	1(0.9%)	1(1.6%)	0
悪寒	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
疲労	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
空腹	2(1.9%)	0	1(2.9%)	2(1.9%)	0	1(2.9%)
倦怠感	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
末梢性浮腫	3(2.8%)	2(3.1%)	1(2.9%)	1(0.9%)	0	1(2.9%)
発熱	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
口渇	5(4.7%)	3(4.7%)	2(5.7%)	5(4.7%)	3(4.7%)	2(5.7%)
肝胆道系障害	4(3.8%)	3(4.7%)	1(2.9%)	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)
肝機能異常	1(0.9%)	0	1(2.9%)	1(0.9%)	0	1(2.9%)
脂肪肝	3(2.8%)	2(3.1%)	1(2.9%)	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)
胆嚢ポリープ	2(1.9%)	2(3.1%)	0	0	0	0
免疫系障害	2(1.9%)	2(3.1%)	0	0	0	0
季節性アレルギー	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
金属アレルギー	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	60(56.6%)	35(54.7%)	23(65.7%)	6(5.7%)	5(7.8%)	1(2.9%)
気管支炎	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
ネコ引っかき病	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
感染性結膜炎	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
胃腸炎	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	2(1.9%)	2(3.1%)	0	1(0.9%)	1(1.6%)	0
帯状疱疹	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
インフルエンザ	2(1.9%)	2(3.1%)	0	1(0.9%)	1(1.6%)	0
鼻咽頭炎	52(49.1%)	30(46.9%)	20(57.1%)	3(2.8%)	2(3.1%)	1(2.9%)
爪真菌症	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
爪囲炎	2(1.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
足部白癬	3(2.8%)	2(3.1%)	1(2.9%)	0	0	0
上気道感染	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
尿道炎	1(0.9%)	1(1.6%)	0	1(0.9%)	1(1.6%)	0
創傷感染	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	1(0.9%)	1(1.6%)	0	1(0.9%)	1(1.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症	17(16.0%)	10(15.6%)	7(20.0%)	0	0	0
動物咬傷	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)	0	0	0
節足動物咬傷	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)	0	0	0
凍瘡	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)	0	0	0
腓骨骨折	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
足骨折	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
関節捻挫	4(3.8%)	4(6.3%)	0	0	0	0
靭帯捻挫	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
多発性外傷	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
肋骨骨折	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
腱断裂	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
脛骨骨折	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
擦過傷	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0

Confidential

MedDRA Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	有害事象			副作用		
	全被験者	ASP1941 50 mg/50 mg	ASP1941 50 mg/100 mg	全被験者	ASP1941 50 mg/50 mg	ASP1941 50 mg/100 mg
	(N=106)	(N=64)	(N=35)	(N=106)	(N=64)	(N=35)
筋挫傷	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
挫傷	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
創傷	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)	0	0	0
歯牙破折	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
外傷性肝損傷	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
臨床検査	14(13.2%)	4(6.3%)	9(25.7%)	10(9.4%)	2(3.1%)	7(20.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3(2.8%)	1(1.6%)	2(5.7%)	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(2.8%)	1(1.6%)	2(5.7%)	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)
尿中β2ミクログロブリン増加	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)	1(0.9%)	0	1(2.9%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
血中マグネシウム増加	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加	1(0.9%)	0	1(2.9%)	1(0.9%)	0	1(2.9%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
体重減少	3(2.8%)	1(1.6%)	1(2.9%)	2(1.9%)	0	1(2.9%)
尿中白血球陽性	1(0.9%)	0	1(2.9%)	1(0.9%)	0	1(2.9%)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
尿中ケトン体陽性	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)
肝酵素上昇	1(0.9%)	0	1(2.9%)	1(0.9%)	0	1(2.9%)
代謝および栄養障害	4(3.8%)	3(4.7%)	0	2(1.9%)	1(1.6%)	0
脱水	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
低血糖症	1(0.9%)	1(1.6%)	0	1(0.9%)	1(1.6%)	0
食欲減退	2(1.9%)	1(1.6%)	0	1(0.9%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	24(22.6%)	13(20.3%)	10(28.6%)	0	0	0
関節痛	4(3.8%)	4(6.3%)	0	0	0	0
関節炎	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
背部痛	10(9.4%)	3(4.7%)	7(20.0%)	0	0	0
筋膜炎	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
筋痙縮	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
筋肉痛	3(2.8%)	2(3.1%)	0	0	0	0
骨関節炎	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
関節周囲炎	6(5.7%)	3(4.7%)	3(8.6%)	0	0	0
腱鞘炎	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
椎間板突出	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
筋骨格硬直	3(2.8%)	2(3.1%)	1(2.9%)	0	0	0
足変形	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(0.9%)	0	0	0	0	0
脈絡膜の良性新生物	1(0.9%)	0	0	0	0	0
神経系障害	14(13.2%)	8(12.5%)	5(14.3%)	4(3.8%)	3(4.7%)	0
頚腕症候群	2(1.9%)	0	2(5.7%)	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	1(0.9%)	1(1.6%)	0	1(0.9%)	1(1.6%)	0
浮動性めまい	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
体位性めまい	1(0.9%)	1(1.6%)	0	1(0.9%)	1(1.6%)	0
頭痛	5(4.7%)	3(4.7%)	1(2.9%)	3(2.8%)	2(3.1%)	0
感覚鈍麻	4(3.8%)	2(3.1%)	2(5.7%)	1(0.9%)	1(1.6%)	0
坐骨神経痛	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
肋間神経痛	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
精神障害	7(6.6%)	5(7.8%)	2(5.7%)	1(0.9%)	1(1.6%)	0
遺糞	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
不眠症	4(3.8%)	3(4.7%)	1(2.9%)	0	0	0
不安障害	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
適応障害	1(0.9%)	1(1.6%)	0	1(0.9%)	1(1.6%)	0
腎および尿路障害	21(19.8%)	8(12.5%)	11(31.4%)	20(18.9%)	8(12.5%)	10(28.6%)
排尿困難	1(0.9%)	0	0	1(0.9%)	0	0
夜間頻尿	1(0.9%)	1(1.6%)	0	1(0.9%)	1(1.6%)	0
頻尿	17(16.0%)	6(9.4%)	11(31.4%)	16(15.1%)	6(9.4%)	10(28.6%)

C Confidential

MedDRA Version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	有害事象			副作用		
	全被験者	ASP1941 50 mg/50 mg	ASP1941 50 mg/100 mg	全被験者	ASP1941 50 mg/50 mg	ASP1941 50 mg/100 mg
	(N=106)	(N=64)	(N=35)	(N=106)	(N=64)	(N=35)
多尿	2(1.9%)	2(3.1%)	0	2(1.9%)	2(3.1%)	0
腎障害	1(0.9%)	0	0	1(0.9%)	0	0
生殖系および乳房障害	2(1.9%)	2(3.1%)	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
月経困難症	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9(8.5%)	5(7.8%)	4(11.4%)	3(2.8%)	2(3.1%)	1(2.9%)
過換気	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	3(2.8%)	2(3.1%)	1(2.9%)	0	0	0
鼻漏	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
上気道の炎症	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)
口腔咽頭痛	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)	1(0.9%)	1(1.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	10(9.4%)	7(10.9%)	3(8.6%)	3(2.8%)	3(4.7%)	0
ざ瘡	1(0.9%)	1(1.6%)	0	1(0.9%)	1(1.6%)	0
接触性皮膚炎	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)	0	0	0
皮膚乾燥	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
発汗障害	1(0.9%)	1(1.6%)	0	1(0.9%)	1(1.6%)	0
湿疹	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
紅色汗疹	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
そう痒症	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0
発疹	1(0.9%)	1(1.6%)	0	1(0.9%)	1(1.6%)	0
蕁麻疹	1(0.9%)	1(1.6%)	0	1(0.9%)	1(1.6%)	0
皮脂欠乏症	1(0.9%)	1(1.6%)	0	0	0	0
血管障害	2(1.9%)	1(1.6%)	1(2.9%)	1(0.9%)	1(1.6%)	0
高血圧	1(0.9%)	1(1.6%)	0	1(0.9%)	1(1.6%)	0
深部静脈血栓症	1(0.9%)	0	1(2.9%)	0	0	0

発現例数（発現率）
Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Table 12.6.1.4.1，12.6.1.4.2

Confidential

2.7.6.4.2.6.2　　死亡，その他の重篤な有害事象

本試験中，死亡例の報告はなかった。

重篤な有害事象の発現率は全被験者で4.7%（5例/106例）であり，発現件数は9件であった。治験薬との関連性は，腎障害を除くすべての重篤な有害事象で否定された[表 2.7.6.4.2-9]。

重篤な有害事象の叙述を CL-0110の治験総括報告書[資料5.3.5.2.2: CL-0110]の別添1に示した。

表 2.7.6.4.2-9　　重篤な有害事象の一覧

症例番号 (性別/年齢)	投与期間 （増量日）	MedDRA （v. 12.1） 基本語	発現日 [a] 終了日 [a]	程度	重篤度	転帰	治験薬との関連性	処置
20週前に投与を中止した被験者								
0110-01* (男性/49)	Day 1～ Day 23 (DC)	腎障害	Day 15 Day 41	重度	重篤	回復	多分(おそらく)関連あり	薬物治療及びその他（塩分・水分制限）
投与期間中 ASP1941 50 mg 投与を継続した被験者								
0110-02* (女性/57)	Day 1～ Day 383 (NA)	胸部不快感	Day 35 Day 64	軽度	重篤	回復	否定できる	なし
0110-03* (男性/48)	Day 1～ Day 365 (NA)	イレウス	Day 97 Day 210	軽度	重篤	回復	否定できる	薬物治療及びその他（断食）
0110-04* (女性/50)	Day 1～ Day 364 (NA)	腱断裂	Day 22 -	中等度	重篤	軽快	否定できる	薬剤治療及びその他（関節鏡視下肩回旋筋腱板修復，三角巾による固定，テープによる固定，理学療法）
20週以降 ASP1941 50 mg から100 mg 投与へ増量した被験者								
0110-05* (男性/80)	Day 1～ Day 179 (Day 141)	肋骨骨折	Day 179[b] Day 345	中等度	重篤	回復	否定できる	薬剤治療及びその他（超音波骨折治療法）
		脛骨骨折	Day 179[b] -	中等度	重篤	軽快	否定できる	薬剤治療及びその他（超音波骨折治療法，デブリードマン，外固定，内固定）
		腓骨骨折	Day 179[b] Day 345	中等度	重篤	回復	否定できる	薬剤治療及びその他（超音波骨折治療法，デブリードマン，外固定，内固定）
		外傷性肝損傷	Day 179[b] Day 343	重度	重篤	回復	否定できる	薬剤治療及びその他（経カテーテル動脈塞栓術，肝区域切除，開腹止血術）
		深部静脈血栓症	Day 180 Day 343	重度	重篤	回復	否定できる	薬剤治療及びその他（血栓除去）

DC：20週時に ASP1941の増量判断を行う前に投与を中止した。
NA：該当なし。20週時に増量を行わなかった。
a：治験薬の初回処方日を Day 1とした。b：最終投与後
Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Appendix 13.2.5.1，13.2.7.2

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

C Confidential

2.7.6.4.2.6.3　　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現率は，全被験者で5.7%（6例/106例）であり，発現件数は10件であった。これらの事象のうち，体重減少，排尿困難，腎障害は治験薬との関連性が否定されなかった[表 2.7.6.4.2-10]。

表 2.7.6.4.2-10　　投与中止に至った有害事象の一覧

症例番号 (性別/年齢)	投与期間 （増量日）	MedDRA （v. 12.1） 基本語	発現日 [a] 終了日 [a]	程度	重篤度	転帰	治験薬との関連性	処置
20週前に投与を中止した被験者								
0110-06* (男性/62)	Day 1～ Day 37 (DC)	筋肉痛	Day 34 Day 39	軽度	非重篤	回復	否定できる	なし
0110-07* (男性/62)	Day 1～ Day 91 (DC)	脈絡膜の良性新生物	Day 84 -	軽度	非重篤	未回復	否定できる	薬物治療
0110-08* (女性/68)	Day 1～ Day 98 (DC)	体重減少	Day 87 -	軽度	非重篤	未回復	関連あるかもしれない	なし
0110-09* (女性/76)	Day 1～ Day 137 (DC)	排尿困難	Day 59 Day 138	軽度	非重篤	回復	関連あるかもしれない	薬物治療
0110-01* (男性/49)	Day 1～ Day 23 (DC)	腎障害	Day 15 Day 41	重度	重篤	回復	多分(おそらく)関連あり	薬物治療及びその他（塩分・水分制限）
20週以降 ASP1941 50 mg から100 mg 投与へ増量した被験者								
0110-05* (男性/80)	Day 1～ Day 179 (Day 141)	多発性外傷	Day 179[b] Day 192	軽度	非重篤	回復	否定できる	薬物治療及びその他（外傷の処置）
		肋骨骨折	Day 179[b] Day 345	中等度	重篤	回復	否定できる	薬剤治療及びその他（超音波骨折治療法）
		脛骨骨折	Day 179[b] -	中等度	重篤	軽快	否定できる	薬剤治療及びその他（超音波骨折治療法，デブリードマン，外固定，内固定）
		腓骨骨折	Day 179[b] Day 345	中等度	重篤	回復	否定できる	薬剤治療及びその他（超音波骨折治療法，デブリードマン，外固定，内固定）
		外傷性肝損傷	Day 179[b] Day 343	重度	重篤	回復	否定できる	薬剤治療及びその他（経カテーテル動脈塞栓術，肝区域切除，開腹止血術）

DC：20週時に ASP1941の増量判断を行う前に投与を中止した。
a：治験薬の初回処方日を Day 1とした。b：最終投与後
Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Appendix 13.2.5.1，13.2.7.4

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

Confidential

2.7.6.4.2.6.4　　注目すべき有害事象

低血糖関連の有害事象の発現率は0.9%（1例/106例）であった[表 2.7.6.4.2-11]。尿路感染症関連の有害事象の発現率は0.9%（1例/106例）であった[表 2.7.6.4.2-12]。性器感染症関連の有害事象はみられなかった。多尿及び頻尿関連の有害事象の発現率は17.9%（19例/106例）であった[表 2.7.6.4.2-13]。

表 2.7.6.4.2-11　　低血糖関連の有害事象の一覧

症例番号 (性別/年齢)	投与 期間 （増量日）	MedDRA （v. 12.1） 基本語	発現日 [a] 終了日 [a]	程度	重篤度	転帰	治験薬との関連性	処置
投与期間中 ASP1941 50 mg 投与を継続した被験者								
0110-10* (男性/56)	Day 1～ Day 364 (NA)	低血糖症	Day 64 Day 64	軽度	非重篤	回復	関連あるかもしれない	その他 (被験者自身の判断で飴を摂取)

NA：該当なし。20週時に増量を行わなかった。
a：治験薬の初回処方日を Day 1とした。
Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Appendix 13.2.5.1，13.2.7.1.2

表 2.7.6.4.2-12　　尿路感染症関連の有害事象の一覧

症例番号 (性別/年齢)	投与 期間 （増量日）	MedDRA （v. 12.1） 基本語	発現日 [a] 終了日 [a]	程度	重篤度	転帰	治験薬との関連性	処置
投与期間中 ASP1941 50 mg 投与を継続した被験者								
0110-11* (男性/48)	Day 1～ Day 364 (NA)	尿道炎	Day 176 Day 196	軽度	非重篤	回復	多分(おそらく)関連あり	薬物治療

NA：該当なし。20週時に増量を行わなかった。
a：治験薬の初回処方日を Day 1とした。
Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Appendix 13.2.5.1，13.2.7.1.1，13.2.7.1.3

表 2.7.6.4.2-13　　多尿及び頻尿関連の有害事象：SAF

MedDRA Version 12.1 基本語（PT）	全被験者 N=106	ASP1941 50 mg/50 mg N=64	ASP1941 50 mg/100 mg N=35
多尿及び頻尿関連の有害事象の発現例数(%)	19 (17.9%)	8 (12.5%)	11 (31.4%)
夜間頻尿	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
頻尿	17 (16.0%)	6 (9.4%)	11 (31.4%)
多尿	2 (1.9%)	2 (3.1%)	0

50 mg/50 mg 群は20週以降も50 mg を維持した被験者，50 mg/100 mg 群は20週以降に100 mg に増量した被験者を対象とした。
Source: [資料5.3.5.2.2: CL-0110] Table 12.6.1.3.1，12.6.1.3.2，12.6.1.4.1，12.6.1.4.2

2.7.6.4.2.6.5　　臨床検査値

試験期間中，臨床検査値（平均値）に臨床的に意義のある変化はみられなかった。

50 mg/100 mg 群では，臨床検査値（平均値）に投与量増量による明らかな影響はみられなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

C Confidential

2.7.6.4.2.6.6　　バイタルサイン

バイタルサインの平均値に臨床的に意義のある異常な変化はみられなかった。

2.7.6.4.2.6.7　　心電図

試験期間中に臨床的に意義のある異常が1例の被験者（心房細動）にみられ，有害事象（心房細動）として報告された。

2.7.6.4.2.6.8　　eGFR

eGFR の平均値に顕著な変化はみられなかった。

2.7.6.4.2.7　　結論

- 本剤1日1回50 mg（1日1回100 mg へ増量可能）と DPP-4阻害剤を52週間，併用投与したときの安全性に問題はなく，本試験で得られた安全性プロファイルはこれまでの非臨床試験及び臨床試験から予測されるものであった。
- DPP-4阻害剤を服用している2型糖尿病患者に対する本剤の血糖降下作用は，投与開始後の最初の評価時点（HbA1c 値は4週時，空腹時血糖値は2週時）で確認され，投与終了時（52週時）まで持続した。
- 本剤100 mg 投与は，本剤50 mg 投与で効果不十分な被験者に対して，臨床的に有益であると考えられた。

C Confidential