目次

2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 5
2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面 5
2.5.1.2.1 糖尿病の病態 5
2.5.1.2.2 糖尿病の診断 5
2.5.1.2.3 糖尿病の治療 7
2.5.1.3 製品開発の科学的背景 9
2.5.1.3.1 現行の治療法とその問題点 9
2.5.1.3.2 本剤の臨床的意義 10
2.5.1.4 臨床開発計画 12
2.5.1.5 臨床試験デザインの設定について 14
2.5.1.5.1 治験相談と機構の意見・助言 14
2.5.1.5.2 国内臨床試験デザインと設定根拠・留意点 16
2.5.1.6 臨床データパッケージ 19
2.5.1.6.1 薬物動態及び薬力学に関する臨床データパッケージ 20
2.5.1.6.2 有効性に関する臨床データパッケージ 20
2.5.1.6.3 安全性に関する臨床データパッケージ 20
2.5.1.7 海外における開発計画 21
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 22
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 22
2.5.3.1 1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学の比較 22
2.5.3.2 母集団薬物動態解析 22
2.5.4 有効性の概括評価 23
2.5.4.1 試験の概要 23
2.5.4.1.1 試験方法の概観 23
2.5.4.1.2 有効性評価項目 24
2.5.4.1.3 解析対象集団 24

2.5.4.2 試験対象集団 25
2.5.4.2.1 患者の内訳 25
2.5.4.2.2 人口統計学的特性及び有効性評価項目のベースライン値 25
2.5.4.3 有効性評価 26
2.5.4.3.1 主要評価項目 26
2.5.4.3.2 副次評価項目 27
2.5.4.4 部分集団での結果の比較 28
2.5.4.4.1 HbA1c 値のベースラインからの変化量に対する各因子の影響 28
2.5.4.5 用法及び用量の設定 29
2.5.4.5.1 用法・用量の設定根拠 29
2.5.4.6 効果の持続，耐薬性 30
2.5.4.7 有効性の結論 30
2.5.5 安全性の概括評価 32
2.5.5.1 全般的な曝露状況 32
2.5.5.2 人口統計学的特性及びその他の特性 32
2.5.5.3 いずれかの投与群で発現割合 2%以上であった主な有害事象 33
2.5.5.3.1 T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与） 33
2.5.5.3.2 T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与） 33
2.5.5.3.3 T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001） 34
2.5.5.4 重篤な有害事象 34
2.5.5.5 投与中止に至った有害事象 34
2.5.5.6 注目すべき有害事象及び関連する臨床検査値 35
2.5.5.6.1 低血糖に関連する有害事象 35
2.5.5.6.2 ケトン体増加に関連する有害事象及び関連する臨床検査値 37
2.5.5.6.3 尿路感染症に関連する有害事象 40
2.5.5.6.4 性器感染症に関連する有害事象 40
2.5.5.6.5 頻尿又は多尿に関連する有害事象 40
2.5.5.6.6 体液量減少に関連する有害事象 40
2.5.5.7 その他の安全性 41
2.5.5.7.1 薬物性肝障害 41
2.5.5.7.2 その他の臨床検査値 41

2.5.5.7.3 バイタルサイン....41
2.5.5.7.4 心電図所見....42
2.5.5.7.5 妊娠....42
2.5.5.7.6 安全性に影響する因子....42
2.5.5.8 製造販売後のデータ....42
2.5.5.9 安全性の結論....43
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論....45
2.5.6.1 治療の背景....45
2.5.6.1.1 疾患又は症状....45
2.5.6.1.2 現行の治療....45
2.5.6.2 ベネフィット....46
2.5.6.3 リスク....49
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価....53
2.5.6.5 補遺....53
2.5.7 参考文献....53

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
1,5-AG	1,5-アンヒドログルシトール
AUC_{24h}	時間 0 から 24 時間までの血漿中（全血中又は血清中）濃度－時間曲線下面積
BMI	体格指数［体重 (kg) / 身長 $(m)^2$］
BSA	体表面積
CL	経口クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
eGFR	推算糸球体濾過量
FAS	最大の解析対象集団
GFR	体表面積で補正した推算糸球体濾過量
HbA1c	ヘモグロビン A1c（NGSP［National Glycohemoglobin Standardization Program］値）
HLA	ヒト白血球抗原
IA-2	Insulinoma-associated Antigen-2
Ka	1 次吸収速度定数
OGTT	経口ブドウ糖負荷試験
PD	薬力学
PK	薬物動態
PPK	母集団薬物動態
Q	コンパートメント間の見かけのクリアランス
QOL	日常生活の質（Quality of life）
SGLT	Na^+/グルコース共輸送担体
T1DM	1 型糖尿病
T2DM	2 型糖尿病
V_c	セントラルコンパートメントの見かけの分布容積
V_p	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
イプラグリフロジン L-プロリン	(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-{3-[(1-benzothiophen-2-yl)methyl]-4-fluorophenyl}-D-glucitol — (2*S*)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1:1)
試験薬	イプラグリフロジン L-プロリン又はプラセボ
潜在的な副作用	イプラグリフロジンとの因果関係に合理的な可能性があると考えられる有害事象
副作用	試験薬との因果関係が否定できない有害事象
プラセボ run-in 期	観察期用試験薬を最初に服用してから，治療期用試験薬を最初に服用するまでの期間
用量群	イプラグリフロジン 25，50，100 mg/日のいずれかの用量を投与した群

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としての用量を示した。

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類

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）は，アステラス製薬株式会社と寿製薬株式会社との共同研究において見出されたヒト Na^+/グルコース共輸送担体（SGLT）2 選択的阻害薬である。腎近位尿細管における SGLT2 によるグルコース再吸収を阻害し，尿中へのグルコース排泄を促進することによって血糖値を低下させる経口血糖降下薬である。日本では，2006 年 4 月より臨床試験が開始され，2014 年 1 月にイプラグリフロジン（スーグラ®錠）は 2 型糖尿病を効能・効果として製造販売承認を取得した。

2.5.1.2　目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.1　糖尿病の病態

糖尿病は，インスリン作用不足により慢性的な高血糖を呈する疾患である。このインスリン作用不足は，膵 β 細胞からのインスリン分泌の不全と末梢組織のインスリン抵抗性によるもので，これらは遺伝又は環境因子によって引き起こされる［Taylor et al, 1994; DeFronzo et al, 1992］。糖尿病は成因により大きく 1 型糖尿病，2 型糖尿病及びその他の特定の機序・疾患によるものに分類される［日本糖尿病学会, 2016 (b)］。1 型糖尿病は膵 β 細胞の破壊により通常は絶対的インスリン欠乏に至る。一方，2 型糖尿病はインスリン分泌の低下とインスリン抵抗性の両因子が関与する。高血糖が持続するとインスリン分泌の低下やインスリン抵抗性の増悪といった悪循環（糖毒性）が形成される［Rossetti et al, 1990］。また，慢性的な高血糖は，大血管症（脳血管障害，虚血性心疾患及び末梢動脈疾患）や細小血管症（糖尿病腎症，神経障害及び網膜症）の糖尿病合併症を引き起こし，生命予後と日常生活の質（QOL）を悪化させる［Stratton et al, 2000］。

糖尿病データベース構築委員会の報告によると，1 型糖尿病患者は糖尿病患者の約 6%を占めている［糖尿病データベース構築委員会, 2015］。厚生労働省の「平成 28 年国民健康・栄養調査結果の概要」［厚生労働省, 2017］では，国内の糖尿病の現況として糖尿病が強く疑われる人は約 1000 万人との推計値を報告しており，平成 9 年の調査以降増加している。

2.5.1.2.2　糖尿病の診断

糖尿病は，慢性高血糖を確認し，更に症状，臨床所見，家族歴及び体重歴等を参考として総合的に診断される。

1．糖代謝異常の判定区分と判定基準

糖尿病治療ガイド 2016-2017［日本糖尿病学会, 2016 (b)］では，以下の(1)～(4)のいずれかが確認された場合は「糖尿病型」と判定する。ただし，(1)～(3)のいずれかと(4)が確認された場合には，糖尿病と診断してよいとしている。以下の(5)及び(6)の血糖値が確認された場合には「正常型」と判定する。これら「糖尿病型」「正常型」いずれにも属さない場合は「境界型」と判定すると定めている。

(1) 早朝空腹時血糖値 126 mg/dL 以上
(2) 75 g OGTT[a] で 2 時間値 200 mg/dL 以上
(3) 随時血糖値 200 mg/dL 以上
(4) HbA1c 値が 6.5%以上
(5) 早朝空腹時血糖値 110 mg/dL 未満
(6) 75 g OGTT[a] で 2 時間値 140 mg/dL 未満

a：Oral Glucose Tolerance Test：経口ブドウ糖負荷試験

2．糖尿病の診断

日本糖尿病学会の診断手順では，血糖値と HbA1c 値の同日測定を推奨している。また，別の日に行った検査で，「糖尿病型」が再確認できれば糖尿病と診断できる。ただし，初回検査と再検査の少なくとも一方で，必ず血糖値の基準を満たしていることが必要で，HbA1c 値のみの反復検査による診断は不可としている。

血糖値が「糖尿病型」を示し，かつ次のいずれかが認められる場合には，初回検査だけでも糖尿病と診断できる。

(1) 口渇，多飲，多尿，体重減少等の糖尿病の典型的な症状
(2) 確実な糖尿病網膜症

検査した血糖値や HbA1c 値が「糖尿病型」の判定基準以下であっても，過去に「糖尿病型」を示した検査データがある場合や，上記(1)，(2)の存在の記録がある場合は，糖尿病の疑いをもって対応するとしている。

3．1 型糖尿病の診断

1 型糖尿病は主に自己免疫を基礎にした膵 β 細胞の破壊性病変によりインスリンの欠乏が生じて発症する糖尿病である。典型的には若年者に急激に発症するとされてきたが，あらゆる年齢層に起こり得る。HLA などの遺伝因子にウイルス感染などの何らかの誘引・環境因子が加わって起こる。他の自己免疫疾患の合併が少なくない。膵 β 細胞の破壊が進行して，インスリンの絶対的欠乏に陥ることが多い［日本糖尿病学会, 2016 (b)］。

発症，進行の様式によって，劇症 1 型糖尿病，急性発症 1 型糖尿病，緩徐進行 1 型糖尿病に分類され，それぞれの診断基準は下記のとおりである［日本糖尿病学会, 2017］。

(1) 劇症 1 型糖尿病

下記 1)，2)及び 3)を満たす。

1) 糖尿病症状発現後 1 週間前後以内でケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る（初診時尿ケトン体陽性，血中ケトン体上昇のいずれかを認める）。
2) 初診時の（随時）血糖値が 288 mg/dL（16.0 mmol/L）以上であり，かつ HbA1c 値<8.7%（劇症 1 型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合には，必ずしもこの数字は該当しない）である。
3) 発症時の尿中 C ペプチド<10 μg/day，又は，空腹時血清 C ペプチド<0.3 ng/mL かつグルカゴン負荷後（又は食後 2 時間）血清 C ペプチド<0.5 ng/mL である。

(2) 急性発症 1 型糖尿病

下記 1)，2)及び 3)又は 1)，2)及び 4)を満たす。

1) 口渇，多飲，多尿，体重減少などの糖尿病（高血糖）症状の出現後，おおむね 3 カ月以内にケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る（尿ケトン体陽性，血中ケトン体上昇のいずれかを認める場合，ケトーシスと診断する。また，臨床的判断によりただちにインスリン治療を開始した結果，ケトーシスやケトアシドーシスに陥らない例がある）。
2) 糖尿病診断早期より継続してインスリン治療を必要とする（1 型糖尿病の診断当初にインスリン治療を必要とした後，数カ月間インスリン治療なしで血糖コントロール可能な時期が一過性に存在しても，再度インスリン治療が必要な状態となりそれが持続する場合も含める）。
3) 膵島関連自己抗体が陽性である（グルタミン酸脱炭酸酵素抗体，IA-2 抗体，インスリン自己抗体，亜鉛輸送担体 8 抗体，膵島細胞抗体のうちいずれかの自己抗体の陽性が経過中に確認された場合，膵島関連自己抗体陽性と判定する。ただし，インスリン自己抗体はインスリン治療開始前に測定した場合に限る）。
4) 膵島関連自己抗体が証明できないが，内因性インスリン分泌が欠乏している（空腹時血清 C ペプチド<0.6 ng/mL を，内因性インスリン分泌欠乏の基準とする。ただし，劇症 1 型糖尿病の診断基準を満たす場合はそれに従う。また，HNF-1α 遺伝子異常，ミトコンドリア遺伝子異常，KCNJ11 遺伝子異常などの単一遺伝子異常を鑑別する）。

(3) 緩徐進行 1 型糖尿病

下記 1)及び 2)を満たす。

1) 経過のどこかの時点でグルタミン酸脱炭酸酵素抗体若しくは膵島細胞抗体が陽性である。
2) 糖尿病の発症（若しくは診断）時，ケトーシス若しくはケトアシドーシスはなく，ただちには高血糖是正のためインスリン療法が必要とならない（ソフトドリンクケトーシス［ケトアシドーシス］で発症した場合はこの限りではない）。

2.5.1.2.3 糖尿病の治療

糖尿病治療の目標は，大血管症や小血管症の合併症の発症，進展を阻止し，健康人と同様な QOL を保ち，健康人と変わらない寿命を確保することにある。そのためには，まず血糖コントロールにより血糖値を適正な範囲に維持するべきである。治療開始早期に良好な血糖コントロールを達

成し，その状態を維持することができれば，長期予後の改善が期待できる。細小血管症を抑制するためには空腹時血糖値及び HbA1c 値の是正が重要であり，大血管症を抑制するためには，更に食後高血糖の是正も必要である［Stratton et al, 2000; Tominaga et al, 1999］。しかし，血糖コントロールの急激な是正あるいは厳格すぎる血糖コントロールは，ときに重篤な低血糖，細小血管症の増悪，突然死等を起こしうるので，本来血糖コントロールの目標は患者の病態に応じて個別に設定すべきである［The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 2008］。

日本糖尿病学会は妊娠例を除く成人に対して，図 2.5.1-1 の血糖コントロール目標を定めているが，年齢，罹病期間，臓器障害，低血糖の危険性，サポート体制などを考慮して個別に設定することとしている［日本糖尿病学会, 2016 (b)］。

図 2.5.1-1　血糖コントロール目標



a：適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合，又は薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。

b：合併症予防の観点から HbA1c 値の目標値を 7%未満とする。対応する血糖値としては，空腹時血糖値 130 mg/dL 未満，食後 2 時間血糖値 180 mg/dL 未満をおおよその目安とする。

c：低血糖などの副作用，その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。

出典：糖尿病治療ガイド 2016-2017. 文光堂;2016

1 型糖尿病患者に対する現行の基本治療としてインスリン療法が行われており，長期にわたり良好な血糖コントロールを続けるには，強化インスリン療法が必要である。加えて，食後血糖改善を目的として α-グルコシダーゼ阻害薬を併用することもある。糖尿病診療ガイドライン 2016［日本糖尿病学会, 2016 (a)］等で示されているインスリン製剤及び α-グルコシダーゼ阻害薬の作用機序及び特徴は以下のとおりである。

1．インスリン製剤

インスリン療法は，糖尿病において不足した内因性インスリン分泌を補う目的で行う治療である。インスリン製剤は，その作用発現時間及び作用持続時間に基づき，短時間型のものから超速効型インスリン製剤，速効型インスリン製剤，中間型インスリン製剤，持効型溶解インスリン製剤に分類される。速効型と中間型インスリンを様々な割合で組み合わせた混合型インスリン製剤，

超速効型インスリンの混合型製剤及び超速効型インスリンと持効型溶解インスリンの配合溶解製剤がある。

1 型糖尿病においては，インスリンの生理的分泌パターンを模したボーラスインスリンとベーサルインスリンの補充に，自己血糖測定を併用して厳格な血糖制御を行う強化インスリン療法を基本にする。強化インスリン療法には，各食前の速効型あるいは超速効型インスリンと 1 日 1〜2 回の中間型あるいは持効型溶解インスリン皮下注射を用いるインスリン頻回注射法と，速効型あるいは超速効型インスリンをポンプにより皮下注入する持続皮下インスリン注入療法がある。

2．α-グルコシダーゼ阻害薬

α-グルコシダーゼ阻害薬は，腸管での糖の分解を抑制して吸収を遅らせることで，食後の高血糖・高インスリン血症を抑える効果がある。単独療法での HbA1c 値や空腹時血糖値の改善効果は他の薬物に比べて小さいが，大血管症抑制のエビデンスがあり，ユニークな作用機序を有しているため他の薬物との併用に適している［Van et al, 2005］。

2.5.1.3　製品開発の科学的背景

2.5.1.3.1　現行の治療法とその問題点

1 型糖尿病患者に対する現行の基本治療としてインスリン療法が行われているが，インスリン投与によって低血糖を認めることがある［高橋 他, 1998; The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group, 1998］。低血糖は血糖降下薬に共通したリスクであるが，特に強化インスリン療法では，血糖コントロールが良好になるのと比例して，重症な低血糖が多くなるという報告がある［The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group, 1993］。インスリン投与量を増加することで低血糖を来す可能性があり，インスリン投与量を十分に増量出来ない患者が存在する。また，長期リスクとして体重増加などにも注意が必要である［United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998］。

1 型糖尿病患者に投与可能な効能・効果を有する経口血糖降下薬は α-グルコシダーゼ阻害薬のみであり，食後血糖改善を目的としてインスリン療法に併用することもある。しかし，HbA1c 値の改善効果は他の血糖降下薬に比べて小さい［日本糖尿病学会, 2016 (a)］。また，食後の投与では効果が大きく減弱するため毎食直前投与が必要で，服薬アドヒアランスの不良に注意を要する。副作用として放屁や下痢等の消化器症状がしばしばみられ，まれに重篤な肝障害がおこることがある［Chiasson et al, 1994］。

2 型糖尿病患者と比較して 1 型糖尿病患者への薬物療法の選択肢は限られており，糖尿病データマネジメント研究会による集計では，平均 HbA1c 値は 2 型糖尿病患者で 7.00%であるのに対し，1 型糖尿病患者では 7.80%であり，血糖コントロールが十分ではない患者が存在している［糖尿病データマネジメント研究会, 2017］。

2.5.1.3.2 本剤の臨床的意義

イプラグリフロジンは，SGLT2 選択的阻害薬である。SGLT は，Na^+の濃度勾配を駆動力としてグルコースを細胞内へ能動輸送するトランスポーターである。これまでにヒトにおいて SGLT1 と SGLT2 の機能が明らかになっており，消化管におけるグルコース吸収は SGLT1 が，腎近位尿細管におけるグルコース再吸収は SGLT2 が，それぞれ主たる役割を担っている（図 2.5.1-2）［Wright et al, 2007］。SGLT1 遺伝子異常を有すると，出生時より重篤な下痢が発現する［Turk et al, 1991］。一方，SGLT2 遺伝子異常を有する人もまれに確認されているが，腎性糖尿以外は無症状であり，腎機能異常も認められず日常生活に支障はない［Santer et al, 2003］。これまでに SGLT2 選択的阻害薬が糖尿病モデル動物において尿中グルコース排泄を促進することにより，高血糖を改善し，更に糖毒性の軽減によりインスリン抵抗性，膵臓の疲弊（膵インスリン含量の減少）や糖尿病性腎症の進行（尿中微量アルブミンの増加）を抑制することが報告されている［Arakawa et al, 2001; Nawano et al, 2000］。

イプラグリフロジンを初めとする SGLT2 選択的阻害薬は，糖吸収・排泄調整系の経口血糖降下薬に分類されている（図 2.5.1-3）［日本糖尿病学会, 2016 (b)］。SGLT2 選択的阻害薬は，インスリン抵抗性改善系やインスリン分泌促進系の経口血糖降下薬と異なり，インスリン非依存的に血糖降下作用を発現し，体重減少作用も示す。インスリン製剤と作用機序が異なるため，1 型糖尿病患者において重篤な低血糖の発現頻度を増加させることなく相加的な血糖降下作用が期待されており，近年，SGLT2 選択的阻害薬の 1 型糖尿病患者を対象とした臨床試験が国内外で実施されている［Henry et al, 2015; Perkins et al, 2014］。

1 型糖尿病に関連したイプラグリフロジンの非臨床試験については，イプラグリフロジン初回申請時に「ストレプトゾトシン誘発 1 型糖尿病ラットにおける高血糖改善作用（単回経口投与）」の試験結果が提出され評価されている（初回申請時 CTD 2.6.2.2.3.2 項）。また，イプラグリフロジンの初回申請後，「ストレプトゾトシン誘発 1 型糖尿病ラットにおけるイプラグリフロジンの効果」が検討され，結果が報告されている［Tahara et al, 2014］。これらにより，イプラグリフロジンの 1 型糖尿病モデル動物における血糖降下作用は既に明らかにされている。

イプラグリフロジンが 1 型糖尿病における血糖管理に大きく寄与することが期待されたことから，臨床開発に着手した。以下に，期待されるイプラグリフロジンの臨床的意義をまとめた。

- インスリン非依存的に血糖降下作用を発現するため，1 型糖尿病患者においても血糖降下作用が期待される。
- インスリン製剤と作用機序が異なるため，インスリン製剤との相加的効果が期待される。
- 体重減少作用が期待される。
- インスリン分泌促進作用がないため，重篤な低血糖の発現を増加させるリスクが低く，安全に血糖管理が行われることが期待される。
- 腸管における SGLT1 によるグルコース吸収の阻害作用は弱いため，α-グルコシダーゼ阻害薬でみられる放屁や下痢等の消化器症状の発現リスクが低く，より安全に血糖管理が行われることが期待される。

- 1 日 1 回朝食前又は朝食後経口投与で血糖降下作用を示すため, α-グルコシダーゼ阻害薬よりも服薬アドヒアランス向上が期待される。

図 2.5.1-2　SGLT1 及び SGLT2 を介した消化管におけるグルコース吸収と腎近位尿細管におけるグルコース再吸収，及びイプラグリフロジンの作用メカニズム

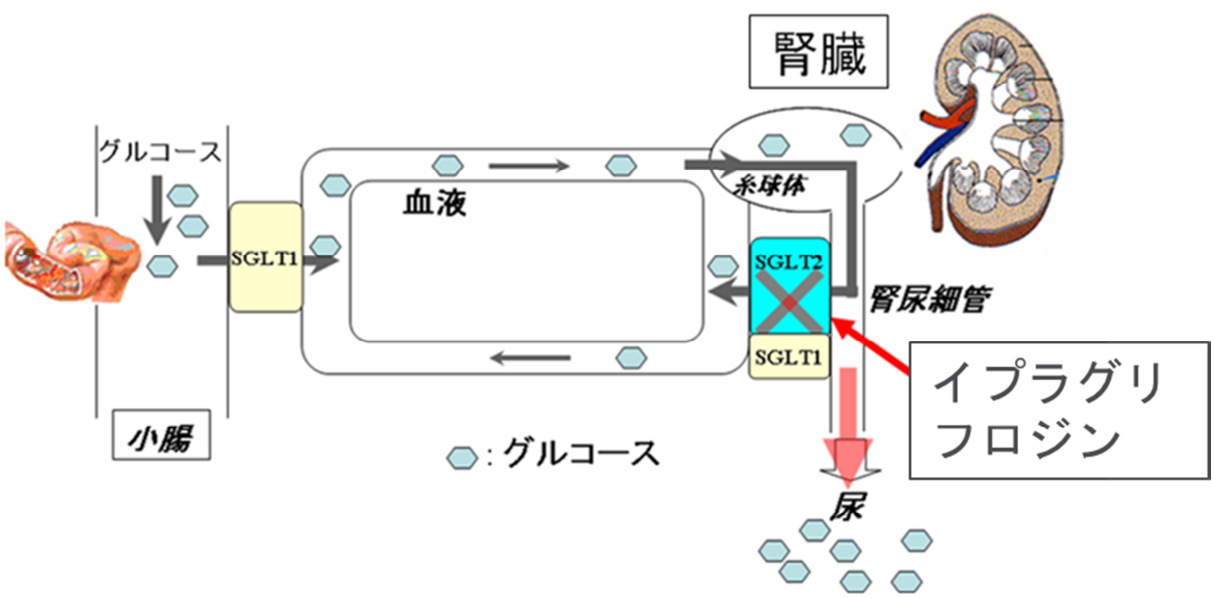
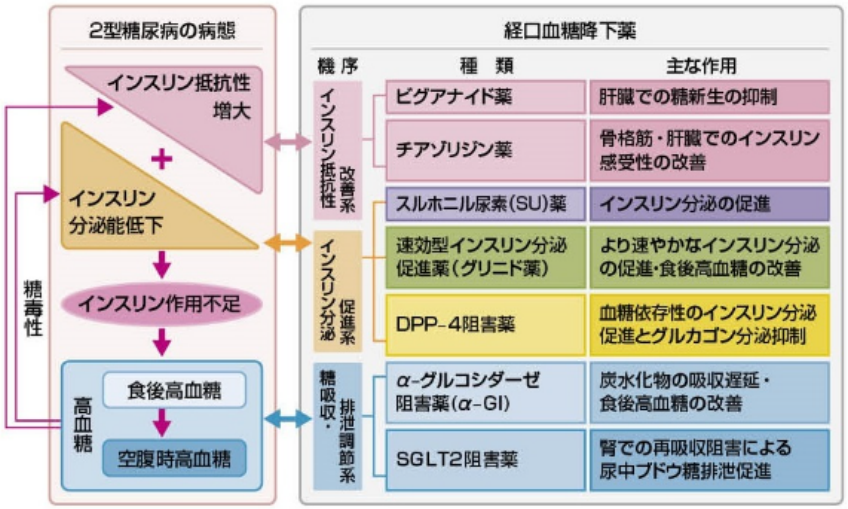


図 2.5.1-3　病態に合わせた経口血糖降下薬の選択



出典：糖尿病治療ガイド 2016-2017. 文光堂;2016

2.5.1.4　臨床開発計画

本製造販売承認事項一部変更承認申請において，評価資料と位置付けた臨床試験の一覧を表 2.5.1-1 に示した。

イプラグリフロジンの 1 型糖尿病患者を対象とした臨床開発は，2015 年 2 月より開始した。まず，1 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験［以下，T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）］を実施した。そして，1 型糖尿病患者におけるイプラグリフロジンの至適用量を検討するため，本試験と T2DM 患者血糖日内変動試験（CL-0070）との PK/PD 比較解析（1941-PK-0101）を行った。次に，1 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用二重盲検並行群間比較試験［以下，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）］を実施した。

表 2.5.1-1　臨床試験の一覧

対象 （地域）	試験名 （試験番号）	投与 例数 [a]	試験デザイン	用法・用量・投与期間	有効性 評価項目	安全性 評価項目	添付資料 番号
1 型糖尿病 患者 （日本）	T1DM 患者 PK/PD 試験 （CL-6001）	43 例	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 並行群間	イプラグリフロジン 25 mg，50 mg，100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与（2 週間）	-	バイタルサイン 12 誘導心電図 臨床検査値 有害事象 血糖自己測定値	5.3.4.2-1
1 型糖尿病 患者 （日本）	T1DM 患者 第 3 相試験 （CL-6002）	治療 I 期 175 例 治療 II 期 166 例	治療 I 期 プラセボ対照 無作為化 二重盲検 並行群間 治療 II 期 非盲検 非対照	治療 I 期 イプラグリフロジン 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与（24 週間） 治療 II 期 イプラグリフロジン 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与（イプラグリフロジンは 32 週時より 100 mg に増量を可とし，増量後に安全性に問題がある場合は減量可）（28 週間）	HbA1c 値 空腹時血糖値 血糖自己測定値 グリコアルブミン レプチン アディポネクチン グルカゴン 併用インスリン投与単位数 体重 ウエスト周囲径	バイタルサイン 12 誘導心電図 臨床検査値 有害事象	5.3.5.1-1 5.3.5.1-1.1

a：試験薬であるイプラグリフロジン L-プロリン又はプラセボを投与した患者数

2.5.1.5 臨床試験デザインの設定について

2.5.1.5.1 治験相談と機構の意見・助言

2.5.1.5.1.1 [redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，機構）との[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]）を実施し，[redacted]の妥当性，[redacted]の妥当性，[redacted]の[redacted]の 3 点について相談した。

1. [redacted]の妥当性

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）と T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）を[redacted]する計画であった。しかし，機構より,[redacted] との助言を得た。

その後検討を重ね, T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）[redacted]に T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）を[redacted]した。

2. [redacted]の妥当性

（1）T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）及び T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）における[redacted]について

機構との相談の結果，第 3 相試験において[redacted]について，[redacted]こととした。

その後検討を重ね，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の[redacted]した。

（2）T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）の[redacted]，[redacted]，[redacted]及び[redacted]について

機構より,[redacted] との助言を得た。

（3）T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の[redacted]について

機構より,[redacted] との助言を得た。

（4）T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の[redacted]について

機構より,「『経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン』について（平成 22 年 7 月 9 日付薬食審査発 0709 第 1 号）を参考に,[redacted] との助言を得た。本助言を踏まえ,[redacted]として実施した。

（5）T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の[redacted]について

機構より[redacted]との助言を得た。本助言を踏まえ,[redacted]することに努めた。

（6）T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の[redacted]について

機構より[redacted]との助言を得た。本助言を踏まえ,[redacted]を追加することとした。

3. [redacted]の[redacted]

機構より,[redacted] との助言を得た。

2.5.1.5.2 国内臨床試験デザインと設定根拠・留意点

2.5.1.5.2.1 有効性評価項目

HbA1c 値は安定した血糖コントロールの指標として国際的に広く容認されている。T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）では，イプラグリフロジンのプラセボに対する優越性を検証するため，治療 I 期最終時点における HbA1c 値のベースラインからの変化量を主要評価項目とした。また，イプラグリフロジンの薬理効果を多角的に評価するため，空腹時血糖値，血糖自己測定値，グリコアルブミン，レプチン，アディポネクチン，グルカゴン，併用インスリン投与単位数（ベーサルインスリン 1 日投与量，ボーラスインスリン 1 日投与量，総インスリン 1 日投与量），体重，ウエスト周囲径を副次評価項目として設定した。

2.5.1.5.2.2 臨床試験のデザイン及び設定根拠

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）及び T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の治験実施計画書の設定根拠や留意点を，以下に示した。

なお，治験実施計画書を立案するにあたり検討した主な事項は，下記 4 項目であった。

1. 目標症例数
2. 投与期間
3. 試験薬の用量
4. 試験薬の用法

2.5.1.5.2.2.1 T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）

目標症例数

イプラグリフロジン投与時の薬物動態及び薬力学の評価が可能と考えられる例数として 1 群 10 例と設定した。

投与期間

日本人健康成人男性を対象とした第 1 相試験（1941-CL-0101）の結果，血漿中未変化体濃度は反復投与 3 日目でほぼ定常に達することが確認された。日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 2 相試験（1941-CL-0103）において，投与 2 週間で血糖値の低下が確認できた。また，日本人健康成人を対象とした第 1 相試験（1941-CL-0101）において，1 日の尿中グルコース排泄量は単回投与後と 7 日間反復投与後で大きく変わらなかったことから，イプラグリフロジンの血糖降下作用及び尿中グルコース排泄作用を評価できる期間として，本試験の投与期間を 2 週間と設定した。

試験薬の用量

日本人健康成人を対象とした第 1 相試験（1941-CL-0101），日本人 2 型糖尿病患者を対象とした腎機能低下患者 PK/PD 試験（1941-CL-0073）及び T2DM 患者血糖日内変動試験（CL-0070）の結果，血漿中未変化体濃度は投与量の増加に伴って上昇したが，尿中グルコース排泄量はイプラグリフロジン 50 mg 群と 100 mg 群で同程度であった。イプラグリフロジンの血糖低下作用が尿中グルコースの再吸収抑制作用に依存することを踏まえると，1 型糖尿病患者においても 50 mg 以上の用量にて尿中グルコース排泄量はイプラグリフロジン 50 mg 群と 100 mg 群で同程度を示すと考えられた。

以上より，本試験では 1 型糖尿病患者におけるイプラグリフロジンの曝露量と尿中グルコース排泄作用の関係性，及び安全性を確認するため，イプラグリフロジン 25 mg，50 mg 及び 100 mg を投与量として設定した。

試験薬の用法

日本人健康成人を対象とした第 1 相試験（1941-CL-0101）の結果，7 日間反復投与したときのイプラグリフロジン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，被験者ごとの食後血糖の変動を確認するために朝食前投与とした。

2.5.1.5.2.2.2　T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）

目標症例数

イプラグリフロジンと同じ SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンでは 1 型糖尿病患者における 8 週間投与で HbA1c 値を 0.4%（標準偏差 0.5%）低下させたデータが公表されている［Perkins et al, 2014］。試験デザインの相違などを考慮し，プラセボ群の低下を 0%，共通の標準偏差を 0.7%，イプラグリフロジン 50 mg 群とプラセボ群の差が 0.4%と仮定し，割り付け比を 2:1，検出力を 90%とすると，必要な被験者数はそれぞれイプラグリフロジン 50 mg 群で 97 例，プラセボ群で 49 例となるため（両側有意水準 0.05），最大の解析対象集団（FAS）除外例を考慮し，治療 I 期用試験薬投与例として 150 例（イプラグリフロジン 50 mg 群 100 例，プラセボ群 50 例）とした。

投与期間

治療 I 期（二重盲検期）は，主要評価項目である HbA1c 値を評価するために十分な投与期間として 24 週間と設定した。全体の投与期間としては，長期投与試験のガイドラインに基づき，52 週間（治療 II 期（非盲検期）は 28 週間）と設定した。また，HbA1c 値が安定していることを確認するため，スクリーニング期とプラセボ run-in 期を合わせて 6 週間設定し，投与開始初期のプラセボ効果を軽減するため，プラセボ run-in 期を 2 週間設定した。さらに，投与終了後の安全性を確認するため，後観察期は 4 週間と設定した。

なお, α-グルコシダーゼ阻害薬を併用していた場合, これら前治療薬の影響を少なくするため, スクリーニング期以前の washout 期は 6 週間と設定した。

試験薬の用量

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）の結果，投与開始日及び投与開始 2 週間後の薬物動態パラメータ（AUC_{24h} 及び C_{max}）及び尿中グルコース排泄量の Day -1 からの変化量は投与量に依存した増加が認められた。

血糖変動の影響を考慮したパラメータである尿中グルコース排泄クリアランスを用いて，尿中グルコース排泄機能への作用を評価した。投与開始 2 週間後の尿中グルコース排泄クリアランスの Day -1 からの変化量の平均値はイプラグリフロジン 25 mg 群で 23.5 mL/min，50 mg 群で 32.6 mL/min，100 mg 群で 41.5 mL/min であった。T2DM 患者血糖日内変動試験（CL-0070，初回申請時 CTD5.3.4.2-1 項）と比較すると，投与開始 2 週間後の尿中グルコース排泄クリアランスの Day -1 からの変化量の平均値はイプラグリフロジン 50 mg 群で 32.9 mL/min，100 mg 群で 37.8 mL/min であり，1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者における尿中グルコース排泄クリアランス増加の程度に大きな差は認められなかった。

総インスリン 1 日投与量について，Day -1 から投与開始 2 週間後の変化率の平均値はイプラグリフロジン 25 mg 群で-14.77%, 50 mg 群で-18.40%, 100 mg 群で-19.25%であり, 50 mg 群と 100 mg 群では同程度の使用量の減少が認められた。

また，安全性において明確な用量間差は認められず，重篤な有害事象及び第三者の介助が必要な重度の低血糖も認められなかった。

以上より，1 型糖尿病患者においても，2 型糖尿病患者と同じく 50 mg 以上で十分な血糖降下作用と忍容性が期待される。更に T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）で個別値に着目すると，尿中グルコース排泄クリアランスのばらつきの影響から 100 mg 群において 50 mg より高い血糖降下作用が得られる可能性も示唆されたことから，50 mg を投与しても効果不十分な患者において，100 mg への増量効果の検討は有用であると考えられた。

従って，本試験の治療 I 期では，50 mg を投与量として設定し，治療 II 期に増量可能なデザインとし，50 mg 及び 100 mg を投与量として設定した。

試験薬の用法

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）において，1 型糖尿病患者にイプラグリフロジン 25，50 又は 100 mg を 1 日 1 回 14 日間食前反復経口投与したとき，最終投与後の C_{max}（平均±標準偏差）は 694 ± 174，1400 ± 273 及び 2680 ± 346 ng/mL，AUC_{24h} は 2510 ± 495，5790 ± 1130 及び 10600 ± 2050 ng· h/mL であった。T2DM 患者血糖日内変動試験（CL-0070, 初回申請時 CTD5.3.4.2-1 項）において，2 型糖尿病患者にイプラグリフロジン 50 又は 100 mg を 1 日 1 回 14 日間食前反復経口投与したとき, 最終投与後の C_{max} は 1225 ± 255 及び 2030 ± 654 ng/mL, AUC_{24h} は 4808 ± 1460 及び 9210 ± 3939 ng· h/mL であった。2 型糖尿病患者と同様に 1 型糖尿病患者にイプラグリフロジ

ンを反復投与したときの曝露量はほぼ同程度であったことから 1 日 1 回経口投与が妥当と考え設定した。また, 朝食時の食後血糖の上昇を抑制できる可能性がある朝食前又は朝食後投与とした。

2.5.1.6　臨床データパッケージ

評価資料とした臨床データパッケージを，表 2.5.1-2 に示した。試験方法の概略は，2.7.6 個々の試験のまとめに記載した。

表 2.5.1-2　臨床データパッケージ（評価資料）

分類	対象 （地域）	試験又は報告書名 （試験又は報告書番号）	試験デザイン	用法・用量・投与期間 [a]	添付資料番号
臨床薬理試験	1 型糖尿病患者 （日本）	T1DM 患者 PK/PD 試験 （CL-6001）	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 並行群間	イプラグリフロジン 25 mg，50 mg，100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与（2 週間）	5.3.4.2-1
第 3 相試験	1 型糖尿病患者 （日本）	T1DM 患者第 3 相試験 （CL-6002）	治療 I 期 プラセボ対照 無作為化 二重盲検 並行群間 治療 II 期 非盲検 非対照	治療 I 期 イプラグリフロジン 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与（24 週間） 治療 II 期 イプラグリフロジン 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与（イプラグリフロジンは 32 週時より 100 mg に増量を可とし，増量後に安全性に問題がある場合は減量可）（28 週間）	5.3.5.1-1 5.3.5.1-1.1
PK/PD 比較解析	T1DM 患者 T2DM 患者 （日本）	PK/PD 比較解析 （PK-0101）	—	1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学の比較 （CL-6001，CL-0070）	5.3.4.2-2
PPK 解析	T1DM 患者 （日本）	PPK 解析 （PK-0102）	—	母集団薬物動態解析 （CL-6001, CL-6002）	5.3.3.5-1

a：PK-0101 及び PK-0102 は，解析内容を記載

2.5.1.6.1　薬物動態及び薬力学に関する臨床データパッケージ

薬物動態及び薬力学に関する臨床データパッケージ（評価資料）は，T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）1 試験，並びに PK/PD 比較解析（PK-0101）及び PPK 解析（PK-0102）の 2 報告書である。

2.5.1.6.2　有効性に関する臨床データパッケージ

有効性に関する臨床データパッケージ（評価資料）は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）1 試験である。

2.5.1.6.3　安全性に関する臨床データパッケージ

安全性に関する臨床データパッケージ（評価資料）は，T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）及び T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の 2 試験である。

2.5.1.7　海外における開発計画

海外で開発は計画していない。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本申請にあたり，新たに実施した生物薬剤学に関する試験はない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学の比較

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）と T2DM 患者血糖日内変動試験（CL-0070）を用いて，1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学を比較した［2.7.2.3.1.1 1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学の比較（PK-0101）］。

イプラグリフロジンを 2 週間反復投与したときの最終投与日（Day 14）における C_{max} 及び AUC_{24h} は，1 型糖尿病患者においても 2 型糖尿病患者と同様に投与量に依存した増加が認められ，その曝露量は同程度であった。Day 14 における尿中グルコース排泄クリアランスのベースラインからの変化量は，1 型糖尿病患者においても 2 型糖尿病患者と同様に投与量の増加に従い増大し，大きな差は認められなかった。プラセボ群，イプラグリフロジン 50 mg 及び 100 mg 群の Day 14 における，AUC_{24h} と尿中グルコース排泄クリアランスの関係は，1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者の間で類似していた。

2.5.3.2　母集団薬物動態解析

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）から得られた血漿中未変化体濃度データ（554 点，114 症例）から，事前情報を用いた非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析を行い，薬物動態の共変量を探索し，その影響を定量的に評価した［2.7.2.3.1.2 母集団薬物動態解析（PK-0102）］。

イプラグリフロジン投与後の血漿中濃度推移は，1 次吸収過程のある 2-コンパートメントモデル（パラメータとして Ka，CL，V_c，Q 及び V_p を含む）により良く記述することができた。

CL の母集団平均値は，体表面積で補正した推算糸球体濾過量（GFR）の算術平均値（92.63 mL/min）において男性は 9.36 L/h，女性は 8.10 L/h と推定された。共変量モデル式より，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）から得られた GFR の範囲（54.0 − 146 mL/min）において，CL は母集団平均に対して−19.6%から 20.3%まで変化することが示唆された。共変量モデルには，2 型糖尿病患者のモデル（初回申請時 CTD2.7.2.3.5.1 項）には含まれない性別が選択された一方，2 型糖尿病患者のモデルでは選択された体表面積（BSA）が含まれなかった。BSA は性別により有意な差があり，1 型糖尿病患者において性別の代わりに BSA を組み込んだ場合，CL に与える影響は同程度となることから，両患者集団における共変量は，概ね同等と考えられた。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　試験の概要

インスリン製剤による治療中の 1 型糖尿病におけるイプラグリフロジンの有効性は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）で評価した。

2.5.4.1.1　試験方法の概観

2.5.4.1.1.1　対象患者

インスリンでの血糖管理が不十分な 1 型糖尿病患者を対象とした。

主な選択基準を以下に示す。

- 同意取得時の年齢が 20 歳以上の外来患者
- 同意取得時点で，1 型糖尿病と診断されてから 12 週以上経過した患者
- 治療 I 期開始前 6 週時点で，インスリン製剤による治療を開始してから 12 週以上経過した患者
- 治療 I 期開始前 6 週から遡って 12 週以内に，新規のインスリン製剤の投与及び持続皮下インスリン注入療法と頻回注射療法間の切替を行わなかった患者
- 治療 I 期開始前 6 週又は治療 I 期開始前 2 週の HbA1c 値（本試験では NGSP 値を用いた）が 7.5%以上 11.0%以下，かつ治療 I 期開始前 6 週から治療 I 期開始前 2 週の HbA1c 値の変動が ± 2.0%以内である患者
- 治療 I 期開始前 6 週又は治療 I 期開始前 2 週の空腹時血中 C-peptide 値が 0.6 ng/mL 未満である患者

また，治療 I 期開始前 6 週から遡って 8 週以内にインスリン製剤及び α-グルコシダーゼ阻害薬以外の血糖降下薬を投与した患者及び治療 I 期開始前 6 週から遡って 4 週以内に α-グルコシダーゼ阻害薬を投与した患者は除外とした。

2.5.4.1.1.2　試験デザイン

治療 I 期はプラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較のデザインとした。

治療 I 期開始前 6 週から治療期 24 週（若しくは治療 I 期での中止時）の有効性評価項目の検査終了まで，インスリン製剤の新規投与は禁止とした。ただし，同一成分であれば異なる製品名のインスリン製剤への変更は可能とした。

治療 II 期は非盲検, 非対照とし, イプラグリフロジン長期投与時の安全性, 効果の持続性, 100 mg への増量効果を検討するため継続投与を行った。

2.5.4.1.1.3　用法・用量及び投与期間

治療 I 期の 1 日投与量は 50 mg とし，治療 II 期に 100 mg に増量可能なデザインとした。

治療期 28 週時点の HbA1c 値が 8.0%以上である場合及び試験担当医師がイプラグリフロジンを増量しても患者の安全性に問題ないと判断した場合は，治療期 32 週よりイプラグリフロジンの投与量を 100 mg へ増量することとした（増量後，安全性に問題があると判断された場合はイプラグリフロジンの投与量を 50 mg へ減量可とし，減量後に用量を再度変更することは不可とすることとした)。用法は，1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与，投与期間は治療 I 期を 24 週間，治療 II 期を 28 週間とすることとした。

2.5.4.1.1.4　インスリン療法

治療 I 期開始前 6 週から治療期 24 週（若しくは治療 I 期での中止時）まで，インスリン製剤の新規投与及び持続皮下インスリン注入療法と頻回注射療法間の切替は禁止とした（持続皮下インスリン注入療法から頻回注射療法への一時的な切替［2 週間以内］は可能とした)。

ベースライン時に，治療 I 期開始前 6 週のインスリン製剤 1 日投与量からの 15%減量を推奨し，血糖自己測定値が 80 mg/dL 未満だった場合はインスリン製剤投与量の減量を検討することとした。

2.5.4.1.2　有効性評価項目

主要評価項目は HbA1c 値とした。本試験の HbA1c 値は NGSP 値を用いた。副次評価項目は空腹時血糖値，血糖自己測定値，グリコアルブミン，レプチン，アディポネクチン，グルカゴン，併用インスリン投与単位数（ベーサルインスリン 1 日投与量，ボーラスインスリン 1 日投与量，総インスリン 1 日投与量)，体重及びウエスト周囲径とした。

2.5.4.1.3　解析対象集団

治療 I 期終了時では，治療 I 期用試験薬を 1 回以上服用し，治療 I 期用試験薬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患者による集団を FAS とし，FAS を主たる有効性解析対象集団とした。

治療 II 期終了時（試験終了時）では，イプラグリフロジンを 1 回以上服用し，イプラグリフロジン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患者による集団を FAS とし，FAS を主たる有効性解析対象集団とすることとした。

2.5.4.2　試験対象集団

2.5.4.2.1　患者の内訳

治療 I 期の FAS は 174 例であった。試験を中止した患者は 9 例であり，主な中止理由は有害事象（プラセボ群 3 例［5.0%］，イプラグリフロジン 50 mg 群 1 例［0.9%］）及び同意の撤回（プラセボ群 1 例［1.7%］，イプラグリフロジン 50 mg 群 2 例［1.7%］）であった。

治療 II 期終了時での FAS は治療 I 期でプラセボ，治療 II 期でイプラグリフロジンを投与された 54 例及び治療 I 期でイプラグリフロジンを投与された 115 例を合わせた 169 例であった。治療 II 期で試験を中止した患者は 5 例であり，主な中止理由は有害事象 3 例であった。

2.5.4.2.2　人口統計学的特性及び有効性評価項目のベースライン値

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の治療 I 期での背景因子は，プラセボ群及びイプラグリフロジン 50 mg 群で，ほぼ同様であった。プラセボ群及びイプラグリフロジン 50 mg 群（以下同順）ともに女性が 54.2%及び 53.0%と多く，平均年齢は 48.3 及び 49.7 歳であった。平均体重は 64.68 及び 66.06 kg であり，平均 BMI は 24.21 及び 24.67 kg/m^2 であった。罹病期間の中央値は 12.87 及び 11.78 年であった。ベースラインの eGFR の平均値は 93.85 及び 93.76 mL/min/1.73 m^2 であり，90 mL/min/1.73 m^2 以上の患者の割合が最も高く，52.5%及び 55.7%であった。α-グルコシダーゼ阻害薬の washout の有無では，washout なしの患者の割合が高く 94.9%及び 93.9%であった。インスリン製剤投与方法は，頻回注射療法の割合が高く 96.6%及び 93.0%であった。ベースラインでのインスリン一日投与量の減量は，なしの割合が高く 50.8%及び 53.9%であった。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の HbA1c のベースライン平均値は，プラセボ群（8.67%）とイプラグリフロジン 50 mg 群（8.68%）でほぼ同様であった。空腹時血糖のベースライン平均値も，プラセボ群（196.4 mg/dL）とイプラグリフロジン 50 mg 群（191.8 mg/dL）でほぼ同様であった。ベースラインでのベーサルインスリン 1 日投与量，ボーラスインスリン 1 日投与量及び総インスリン 1 日投与量に，各群間での大きな違いはみられなかった。

治療 II 期の背景因子では，治療 II 期終了時の FAS のうち，治療 I 期でイプラグリフロジン 50 mg を投与した 115 例（イプラグリフロジン群）の値は治療 I 期のイプラグリフロジン群と同じであった。治療 II 期の増量の有無別を比較すると，性別では女性の割合が治療 I 期及び治療 II 期にイプラグリフロジンを投与し，32 週時に用量 50 mg を維持した群（50 mg 維持群，47.1%）に比べて治療 I 期及び治療 II 期にイプラグリフロジンを投与し，32 週時に用量を 50 mg から 100 mg へ増量した群（［増量後 50 mg へ減量した被験者を含む］100 mg 増量群，63.6%）の方がやや高かった。その他の項目では増量の有無別で大きな違いはみられなかった。

2.5.4.3 有効性評価

2.5.4.3.1 主要評価項目

主要な解析：治療 I 期終了時の HbA1c 値のベースラインからの変化量（FAS）

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）での治療 I 期終了時の HbA1c 値のベースラインからの変化量を表 2.5.4- 1 に示す。

HbA1c 値のベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で-0.11%，イプラグリフロジン 50 mg 群で-0.47%であった。投与群を固定効果，ベースラインの HbA1c 値を共変量とした共分散分析の結果, ベースラインからの変化量の調整済みの平均値のプラセボとの差（95%CI）は-0.36%（-0.57, -0.14）であり，イプラグリフロジン 50 mg 群ではプラセボ群と比べて，統計的に有意な HbA1c 値の低下が認められた（P=0.001）。

表 2.5.4- 1　　治療 I 期終了時の HbA1c 値（%）のベースラインからの変化量：FAS

投与群	プラセボ群 n=59	50 mg 群 n=115
ベースラインの平均値（SD）	8.67 (0.79)	8.68 (0.81)
治療 I 期終了時の平均値（SD）	8.56 (0.82)	8.21 (0.97)
治療 I 期終了時のベースラインからの変化量の平均値（SD）	-0.11 (0.64)	-0.47 (0.74)
共分散分析モデル [a]		
調整済み平均値のプラセボとの差（95% CI）	－	-0.36 (-0.57, -0.14)
P 値	－	0.001

a：投与群を固定効果，ベースラインの HbA1c 値を共変量とした共分散分析モデル
Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.3A.1.1, Table 12.3A.1.2.2

副次的な解析

（1）治療 I 期終了時までの HbA1c 値の推移

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）で, ベースラインでの HbA1c の平均値は, プラセボ群で（8.67%）とイプラグリフロジン 50 mg 群（8.68%）でほぼ同様であった。治療期用試験薬投与開始後の HbA1c の平均値は，プラセボ群ではほとんど変化はみられなかったが，イプラグリフロジン 50 mg 群では，HbA1c の平均値の低下が治療期 4 週時にみられ，24 週時までその低下が維持された。治療 I 期終了時の HbA1c の平均値は, プラセボ群で 8.56%, イプラグリフロジン 50 mg 群で 8.21%であった。

（2）HbA1c 値が 8.0%未満又は 7.0%未満の患者の数及び割合

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）で，ベースラインで HbA1c 値が 8.0%未満であった患者の割合は，プラセボ群（20.3%）とイプラグリフロジン 50 mg 群（18.3%）で同程度であり，HbA1c 値が 7.0%未満の患者はいなかった。治療 I 期終了時で HbA1c 値が 8.0%未満となった患者の割合は，プラセボ群（23.7%）よりイプラグリフロジン 50 mg 群（47.8%）で明らかに高かった。7.0%未満

となった患者の割合も，プラセボ群（1.7%）よりイプラグリフロジン 50 mg 群（6.1%）で高かった。

2.5.4.3.2 副次評価項目

2.5.4.3.2.1 併用インスリン投与単位数

（1）治療 I 期終了時のベースラインからの変化量

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の治療 I 期終了時の併用インスリン投与単位数（ベーサルインスリン 1 日投与量，ボーラスインスリン 1 日投与量，総インスリン 1 日投与量）で，ベーサルインスリン投与単位数の治療 I 期終了時のベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で 0.38 IU，イプラグリフロジン 50 mg 群で-3.38 IU であった。投与群を固定効果，ベースラインの併用ベーサルインスリン投与単位数を共変量とした共分散分析の結果，ベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボとの差（95% CI）は，-3.75 IU（-4.73，-2.76）であり，イプラグリフロジン 50 mg 群では，プラセボ群と比べて統計的に有意なベーサルインスリン 1 日投与量の低下が認められた（P<0.001）。ボーラスインスリン 1 日投与量の治療 I 期終了時のベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で 0.25 IU，イプラグリフロジン 50 mg 群で-3.25 IU であった。投与群を固定効果，ベースラインの併用ボーラスインスリン投与単位数を共変量とした共分散分析の結果，調整済み平均値のプラセボとの差（95% CI）は，-3.66 IU（-5.13，-2.19）であり，イプラグリフロジン 50 mg 群では，プラセボ群と比べて統計的に有意なボーラスインスリン 1 日投与量の低下が認められた（P<0.001）。総インスリン 1 日投与量の治療 I 期終了時のベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で 0.63 IU，イプラグリフロジン 50 mg 群で-6.64 IU であった。投与群を固定効果，ベースラインの総インスリン投与単位数を共変量とした共分散分析の結果，調整済み平均値のプラセボとの差（95% CI）は，-7.35 IU（-9.09，-5.61）であり，イプラグリフロジン 50 mg 群では，プラセボ群と比べて統計的に有意な総インスリン 1 日投与量の低下が認められた（P<0.001）。

（2）治療 I 期終了時までの実測値の推移

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の治療 I 期終了時までの併用インスリン投与単位数の推移をみると，イプラグリフロジン 50 mg 群では，ベーサルインスリン 1 日投与量は，16 週時まで低下し，その後は 24 週時まで低下が維持された。ボーラスインスリン 1 日投与量は，8 週時まで低下し，その後は 24 週時まで低下が維持された。総インスリン 1 日投与量は，8 週時まで低下し，その後は 24 週時まで低下が維持された。一方，プラセボ群では，併用インスリン投与単位数は，いずれも 2 週時に低下したが，その後は 24 週時まで徐々に増加した。治療 I 期終了時でのベースラインからの併用インスリン投与単位数の変化率の平均値は，ベーサルインスリン 1 日投与量，ボーラスインスリン 1 日投与量及び総インスリン 1 日投与量のいずれも，プラセボ群よりイプラグリフロジン 50 mg 群の方が明らかに低かった（ベーサルインスリン 1 日投与量：プラセボ群 3.47%，

イプラグリフロジン 50 mg 群-18.68%，ボーラスインスリン 1 日投与量：プラセボ群 1.14%，イプラグリフロジン 50 mg 群-9.43%，総インスリン 1 日投与量：プラセボ群 1.49%，イプラグリフロジン 50 mg 群-13.77%）。

2.5.4.3.2.2　体重

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）で，治療 I 期終了時の体重のベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で-0.04 kg，イプラグリフロジン 50 mg 群で-2.92 kg であった。投与群を固定効果，ベースラインの体重を共変量とした共分散分析の結果，ベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボとの差 (95% CI) は-2.87 kg (-3.58, -2.16) であり, イプラグリフロジン 50 mg 群ではプラセボ群と比べて，統計的に有意な体重の低下が認められた（P<0.001）。

2.5.4.3.2.3　その他の副次評価項目（空腹時血糖値，血糖自己測定値，グリコアルブミン値，レプチン値，アディポネクチン値，グルカゴン値，ウエスト周囲径）

T1DM 患者第 3 相試験 (CL-6002) の, その他の副次評価項目（空腹時血糖値, 血糖自己測定値, グリコアルブミン値，レプチン値，アディポネクチン値，グルカゴン値及びウエスト周囲径）について治療 I 期終了時のベースラインからの変化量を検討した。投与群を固定効果，ベースライン値を共変量とした共分散分析の結果，空腹時血糖値，血糖自己測定値のうち朝食前，朝食開始後 1 時間，昼食前及び夕食前の測定値，グリコアルブミン値，レプチン値，アディポネクチン値及びウエスト周囲径では，治療 I 期終了時のベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボとの差に，イプラグリフロジン 50 mg 群ではプラセボ群と比べて，統計的な有意差が認められた。一方，グルカゴン，血糖自己測定値のうち昼食開始後 1 時間，夕食開始後 1 時間及び就寝前の測定値では治療 I 期終了時のベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボとの差に, イプラグリフロジン 50 mg 群ではプラセボ群と比べて, 統計的な有意差は認められなかった。

2.5.4.4　部分集団での結果の比較

2.5.4.4.1　HbA1c 値のベースラインからの変化量に対する各因子の影響

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）について，患者背景（性別，年齢，BMI，罹病期間，ベースラインの eGFR，α-グルコシダーゼ阻害薬の washout の有無，治療 I 期開始前 2 週のインスリン製剤の投与方法，ベースラインのインスリン製剤 1 日投与量の減量の有無，ベースラインの HbA1c 値及びベースラインのインスリン製剤の 1 日投与量）で分類し, 有効性主要評価項目である HbA1c 値のベースラインからの変化量に対する各因子の影響について検討した。

年齢 65 歳以上，eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満，α-グルコシダーゼ阻害薬の washout あり及びインスリン投与方法の持続皮下インスリン注入のサブグループでは，患者が

少なく，評価は困難と考えられた。その他の因子では，サブグループ間で大きな違いはみられなかった。

2.5.4.5　用法及び用量の設定

2.5.4.5.1　用法・用量の設定根拠

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）及び T2DM 患者血糖日内変動試験（CL-0070）の結果から，2 型糖尿病患者と同様に 1 型糖尿病患者にイプラグリフロジンを食前反復投与したときの曝露量は同程度と考えられた（2.7.2.3.1.1 項）。

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）及び T2DM 患者血糖日内変動試験（CL-0070）で，血糖変動の影響を考慮したパラメータである尿中グルコース排泄クリアランスを用いて，イプラグリフロジンの尿中グルコース排泄機能への作用を評価した結果，1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者間で尿中グルコース排泄クリアランス増加の程度に大きな差は認められなかった（2.7.2.3.1.1 項）。

これらの結果から，イプラグリフロジンの薬物動態及び薬力学プロファイルに 1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者間で大きな差異はなく，1 型糖尿病患者も 2 型糖尿病患者と同じ投与量で同程度の尿中グルコース排泄機能への作用が期待できると考えられた。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）で，1 型糖尿病患者にインスリン製剤とイプラグリフロジンを併用投与した際のイプラグリフロジンの有効性及び安全性を検討した。治療 I 期（24 週）終了時の HbA1c 値のベースラインからの変化量はプラセボ群で-0.11%，50 mg 群で-0.47%であり，投与群を固定効果，ベースラインの HbA1c 値を共変量とした共分散分析の結果，ベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボとの差は-0.36%であった。イプラグリフロジン 50 mg 群では，プラセボ群と比べて統計的に有意な HbA1c 値の低下が認められた。また，50 mg 群で安全性に大きな問題はなかった。これらの成績から，イプラグリフロジンの用量を 1 日 50 mg とすることは適切であることが確認された。

以上の結果より，1 型糖尿病においても，2 型糖尿病と同様にイプラグリフロジンの用法・用量を「50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与」と設定した。

また，T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）で，イプラグリフロジン 25，50 又は 100 mg を 1 日 1 回経口投与した結果, 投与開始日及び投与開始後 2 週時の薬物動態パラメータ（AUC_{24h}及びC_{max}）及び尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量は投与量に依存した増加が認められたこと及び安全性で明確な用量間差は認められなかったことから，100 mg までの増量を可能とし，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の治療 II 期で，その効果を検討した。

治療 II 期で, ベースラインの HbA1c 値の平均値は 50 mg 維持群で 8.41%, 100 mg 増量群で 9.13%であり, 100 mg 増量群で高かった。投与最終時での HbA1c 値のベースラインからの変化量は 50 mg 維持群−0.43%，100 mg 増量群−0.20%であった。100 mg 増量群での投与最終時の HbA1c 値の 32 週時からの変化量は 0.01%であり，50 mg 維持群では，最終投与時の HbA1c 値の 32 週時からの変化量は 0.29%であった。

HbA1c 値が 8.0%未満であった被験者の割合は，50 mg 維持群ではベースライン 27.9%から投与最終時 52.9%へ増加し，100 mg 増量群でベースライン 2.3%及び増量前の 32 週時 0%から投与最終時 6.8%へ増加した。空腹時血糖値では，100 mg 増量群での投与最終時の 32 週時からの空腹時血糖値の変化量は−7.6 mg/dL であり，50 mg 維持群では投与最終時の 32 週時からの空腹時血糖値の変化量は 6.5 mg/dL であった。

体重では, 100 mg 増量群での投与最終時の 32 週時からの体重の変化量は−0.23 kg であり, 50 mg 維持群では，投与最終時の 32 週時からの体重の変化量は 0.09 kg であった。

これらのことから，T1DM 患者で，イプラグリフロジンの 1 日投与量を 100 mg へ増量することは有用であると考えられた。

2.5.4.6　効果の持続，耐薬性

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）での治療期 52 週までの投与成績により，イプラグリフロジンの効果の持続性を検討した。

試験薬投与開始後，イプラグリフロジン群の HbA1c の平均値の低下が治療期 4 週時にみられ，その後 52 週の治療期を通じて，その低下が維持された。投与最終時のイプラグリフロジン群の HbA1c 値の治療期開始時からの変化量は−0.33%であった。

2.5.4.7　有効性の結論

- T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の治療 I 期で，イプラグリフロジン 50 mg 群ではプラセボ群と比べて，統計的に有意な HbA1c 値の低下が認められた（P=0.001）。また，治療期用試験薬投与開始後の HbA1c の平均値は，プラセボ群ではほとんど変化はみられなかったが，イプラグリフロジン 50 mg 群では，HbA1c の平均値の低下が治療期 4 週時にみられ，24 週時までその低下が維持された。
- T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の治療 I 期で，イプラグリフロジン 50 mg 群ではプラセボ群と比べて，統計的に有意なベーサルインスリン，ボーラスインスリン及び総インスリンの 1 日投与量の低下が認められた（全て P<0.001）。また，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の治療 I 期終了時までの併用インスリン投与単位数の推移をみると, イプラグリフロジン 50 mg 群では，ベーサルインスリン 1 日投与量は，16 週時まで低下し，その後は 24 週時まで低下が維持された。ボーラスインスリン 1 日投与量は，8 週時まで低下し，その後は 24 週時まで低下が維持された。総インスリン 1 日投与量は，8 週時まで低下し，その後は 24 週時まで低下が維持された。一方，プラセボ群では，併用インスリン投与単位数は，いずれも 2 週時に低下したが，その後は 24 週時まで徐々に増加した。
- T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の治療 I 期で，イプラグリフロジン 50 mg 群ではプラセボ群と比べて，統計的に有意な体重の低下が認められた（P<0.001）。

- T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）での治療期 52 週までの投与成績により，イプラグリフロジンの効果の持続性を検討した。試験薬投与開始後，イプラグリフロジン群の HbA1c 値は 4 週時に低下し，変動はあるものの 52 週時までその効果は維持された。
- 投与最終時の HbA1c 値の 32 週時からの変化量は，100 mg 増量群で 0.01%であり，50 mg 維持群で 0.29%であった。HbA1c 値が 8.0%未満であった被験者の割合は, 50 mg 維持群ではベースライン 27.9%から投与最終時 52.9%へ増加し，100 mg 増量群でベースライン 2.3%及び増量前の 32 週時 0%から投与最終時 6.8%へ増加した。空腹時血糖値では，100 mg 増量群での投与最終時の 32 週時からの空腹時血糖値の変化量は−7.6 mg/dL であり，50 mg 維持群では投与最終時の 32 週時からの空腹時血糖値の変化量は 6.5 mg/dL であった。体重では，100 mg 増量群での投与最終時の 32 週時からの体重の変化量は−0.23 kg であり，50 mg 維持群では，投与最終時の 32 週時からの体重の変化量は 0.09 kg であった。

  これらのことから，T1DM 患者で，イプラグリフロジンの 1 日投与量を 100 mg へ増量することは有用であると考えられた。

2.5.5　安全性の概括評価

インスリン製剤による治療中の 1 型糖尿病患者を対象としたイプラグリフロジンの安全性は，国内 2 試験で評価した。その主な安全性は T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）で評価し，副次的に T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）でも評価した（2.7.4.1.1.1 項）。

2.5.5.1　全般的な曝露状況

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）：イプラグリフロジンの投与を少なくとも 1 回受けた患者は，115 例であった。この全例を安全性解析対象集団に含めた。試験薬の投与期間の中央値は，プラセボ群と 50 mg 群でともに 168.0 日であった。投与期間 20 週以上の割合は，プラセボ群と 50 mg 群でともに 90%を上回った（2.7.4.1.2 項）。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）：イプラグリフロジンを 52 週投与したとき（治療 I 期 50 mg 群），少なくとも 1 回の投与を受けた患者は 115 例であった。この全例を安全性解析対象集団に含めた。投与期間の中央値は 364.0 日，投与期間 48 週以上の割合は 94.8%であった。治療 II 期 32 週時の増量有無別にみると，投与状況は同様であった。イプラグリフロジンを治療 II 期から 28 週投与したとき（治療 I 期プラセボ群），少なくとも 1 回の投与を受けた患者は 54 例であった。この全例を安全性解析対象集団に含めた。投与期間の中央値は 196.0 日，投与期間 24～36 週の割合は 98.1%であった（2.7.4.1.2 項）。

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）：イプラグリフロジンの投与を少なくとも 1 回受けた患者は，32 例であった。25 mg 群，50 mg 群，100 mg 群での患者数は，それぞれ 10，12，10 例であった。これらの全例を安全性解析対象集団に含めた。試験薬の投与期間の中央値は，全ての投与群で 14.0 日であった（2.7.4.1.2 項）。

2.5.5.2　人口統計学的特性及びその他の特性

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）：患者背景に，投与群間の明らかな不均衡はみられなかった。50 mg 群における女性の割合は約 53%，年齢の平均値は約 50 歳，BMI の平均値は約 25 kg/m^2，罹病期間の中央値は約 12 年，eGFR の平均値は約 94 mL/min/1.73 m^2，総インスリン 1 日投与量の平均値は約 49 IU であった（2.7.4.1.3 項）。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）：イプラグリフロジンを 52 週投与したとき（治療 I 期 50 mg 群）の患者背景は，24 週投与したとき（50 mg 群）と同一であった。治療 II 期 32 週時の増量有無別にみると，患者背景の明らかな違いはなかった。イプラグリフロジンを治療 II 期から 28 週投与したとき（治療 I 期プラセボ群）の患者背景は，プラセボ群と同様であった（2.7.4.1.3 項）。

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）：患者背景に，投与群間の明らかな不均衡はみられなかった。試験薬の投与を受けた患者における女性の割合は約 67%，年齢の平均値は約 44 歳，BMI の平均値は約 25 kg/m^2，罹病期間の中央値は 167.0 カ月（約 14 年）であった（2.7.4.1.3 項）。

2.5.5.3　いずれかの投与群で発現割合 2%以上であった主な有害事象

2.5.5.3.1　T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

低血糖は, プラセボ群と 50 mg 群で 90%以上にみられた。低血糖以外の有害事象の発現割合は, プラセボ群と 50 mg 群で 30%未満であった。50 mg 群での発現割合が 2%以上で，かつプラセボ群の 2 倍以上であったか又はプラセボ群より 10%以上高かった潜在的な副作用は, 8 事象であった。このうち，最も多くみられた有害事象は血中ケトン体増加（9.6%）であり，次いで頭痛（6.1%），体重減少（4.3%），ケトーシス，陰部そう痒症（各 3.5%），便秘，筋痙縮，湿疹（各 2.6%）の順であった（2.7.4.2.1.1.1 項）。

50 mg 群での発現割合が 2%以上であった主な副作用は，9 事象であった。このうち，最も多くみられた副作用は低血糖（97.4%）であり，次いで血中ケトン体増加（8.7%），口渇，体重減少（各 4.3%），ケトーシス，頭痛，頻尿，陰部そう痒症（各 3.5%），便秘（2.6%）の順であった（2.7.4.2.1.1.4 項）。

2.5.5.3.2　T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

イプラグリフロジンを 52 週投与したとき（治療 I 期 50 mg 群），低血糖は全例にみられた。低血糖に次いで多くみられた有害事象は，鼻咽頭炎（42.6%）と血中ケトン体増加（12.2%）であった。他の有害事象の発現割合は 10%未満であった（2.7.4.2.1.1.2 項）。発現割合が 2%以上であった主な副作用は 12 事象であった。このうち，最も多くみられた副作用は低血糖（100.0%）であり，次いで血中ケトン体増加（11.3%），体重減少（8.7%），便秘，口渇（各 5.2%），頻尿，陰部そう痒症（各 4.3%），細菌尿，ケトーシス，頭痛（各 3.5%），齲歯，感覚鈍麻（各 2.6%）の順であった（2.7.4.2.1.1.4 項）。

イプラグリフロジンを 52 週投与したとき（治療 I 期 50 mg 群），有害事象のほとんどは軽度であり，重度の有害事象はみられなかった。中等度の有害事象は，115 例中 25 例（21.7%）に 37 件みられた。2 例以上にみられた中等度の有害事象は，低血糖（5 例 12 件），インフルエンザ，血中ケトン体増加（各 2 例 2 件）であった。イプラグリフロジンを治療 II 期から 28 週投与したとき（治療 I 期プラセボ群），有害事象のほとんどは軽度であった。重度の有害事象は，重篤な有害事象である吻合不全（1 例 1 件）であった（2.7.4.2.1.1.3 項）。

イプラグリフロジンを 52 週投与したとき（治療 I 期 50 mg 群），投与期間の経過に伴って，有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。発現割合が 2%以上であった主な有害事象を基本語別にみたとき，個々の主な有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。主な有害事象のうち，血中ケトン体増加は day 1～84 の時期に最もよくみられ（7.8%），それ以降も散発的にみられたが，day 337 以降の時期にはみられなかった。ケトーシスも day 1～84 の時期に最もよくみられ（3.5%），それ以降も散発的にみられたが，day 253～336 以降の時期にはみられなかった。口渇（4.3%）と頻尿（3.5%）は day 1～84 の時期に最もよくみられ，他に day 169～252 の時

期にもみられた（各 0.9%）。体重減少は day 1～84 の時期に最もよくみられ（3.5%），それ以降も散発的にみられた。他の有害事象の発現時期に，特徴的な傾向はみられなかった（2.7.4.2.1.1.2 項）。

2.5.5.3.3 T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）

低血糖は，全ての投与群で 90%以上にみられた。低血糖以外の有害事象の発現割合は，全ての投与群で 25%未満（3 例未満）であった。いずれかの用量群で 2 例以上にみられ，かつ用量増加に伴い発現例数が増加した潜在的な副作用は，血中ケトン体増加であった（2.7.4.2.1.1.1 項）。

25 mg 群と 50 mg 群の各 1 例でみられた中等度の有害事象を除き，残る全ての有害事象は軽度であった。中等度の有害事象は，25 mg 群で 10 例中 1 例（10.0%）に 1 件，50 mg 群で 12 例中 1 例（8.3%）に 3 件みられた。中等度の有害事象は，全て低血糖であった（2.7.4.2.1.1.3 項）。

2.5.5.4 重篤な有害事象

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）：重篤な有害事象は，プラセボ群の 2 例（3.3%）でみられた（2.7.4.2.1.3 項）。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）：イプラグリフロジンを 52 週投与したとき（治療 I 期 50 mg 群），重篤な有害事象は 2 例（1.7%）にみられた。その内訳は，感音性難聴（1 例 1 件）と顔面麻痺（1 例 1 件）の 2 事象であった。イプラグリフロジンを治療 II 期から 28 週投与したとき（治療 I 期プラセボ群），イプラグリフロジン投与後に発現した重篤な有害事象は 2 例（3.7%）にみられた。その内訳は，頭位性回転性めまい（1 例 1 件）と結腸癌・吻合不全（1 例各 1 件）の 3 事象であった。これら 5 事象は，治療 I 期にみられず，治療 II 期に発現した。このうち，顔面麻痺と結腸癌・吻合不全は，治療 II 期 32 週時に 100 mg へ増量した後に発現した。これら 5 事象の全てで，イプラグリフロジンとの因果関係が否定された（2.7.4.2.1.3 項）。

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）：重篤な有害事象はみられなかった（2.7.4.2.1.3 項）。

2.5.5.5 投与中止に至った有害事象

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）：投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群（5.0%）より 50 mg 群（0.9%）で低かった。50 mg 群でみられた投与中止に至った有害事象は，薬疹 1 例であった（2.7.4.2.1.4 項）。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）：イプラグリフロジンを 52 週投与したとき（治療 I 期 50 mg 群），投与中止に至った有害事象は 3 例（2.6%）にみられた。その内訳は，腟感染，血中ケトン体増加，薬疹の 3 事象であった。このうち腟感染と血中ケトン体増加は，治療 I 期にみられず，治療 II 期に発現した。イプラグリフロジンを治療 II 期から 28 週投与したとき（治療 I 期プラセボ群），イプラグリフロジン投与後に発現した投与中止に至った有害事象はみられなかった（2.7.4.2.1.4 項）。

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）：投与中止に至った有害事象はみられなかった（2.7.4.2.1.4 項）。

2.5.5.6 注目すべき有害事象及び関連する臨床検査値

2.5.5.6.1 低血糖に関連する有害事象

低血糖に関連する有害事象を評価した結果，主に以下のことが示された（2.7.4.2.1.5.1 項）。

- 低血糖に関連する有害事象は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）と T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）の全ての投与群で 90%以上にみられた。T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）における低血糖に関連する有害事象の発現割合は，プラセボ群（93.3%）より 50 mg 群（98.3%）でやや高かった。その発現率も，プラセボ群（52.2 件／人年）より 50 mg 群（64.3 件／人年）でやや高かった。
- 第三者の介助が必要となる Major な低血糖に関連する有害事象は，イプラグリフロジンを 52 週投与したとき（治療 I 期 50 mg 群）に 1 例（0.9%），イプラグリフロジンを治療 II 期から 28 週投与したとき（治療 I 期プラセボ群）に 1 例（1.9%）にみられた。後者の事象は最終投与の 7 日後に発現したことから，イプラグリフロジンとの因果関係は否定された。重篤又は投与中止に該当する有害事象は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）と T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）のいずれの用量群でもみられなかった。これらの用量群における有害事象のほとんどは軽度であり，重度の有害事象はみられなかった。
- Day 1 での低血糖に関連する有害事象の発現割合は，T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）のプラセボ群（9.1%）に比べ，いずれの用量群（50.0%～60.0%）でも高かった。発現時期を 4 週ごとに区分したときの発現割合は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）の 50 mg 群で day 1～28 及び day 29～56 の時期にやや高く（それぞれ 86.1%以上，85.2%），day 57～84 以降の時期に一定の範囲内で推移した（74.6%～80.7%）。イプラグリフロジンを 52 週投与したとき（治療 I 期 50 mg 群），低血糖に関連する有害事象を 12 週ごとに区分した発現割合は，day 1～84 及び day 85～168 の時期にやや高く（それぞれ 97.4%，93.9%），day 169～252 以降の時期に一定の範囲内で推移した（79.5%～87.6%）。
- T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）のプラセボ群と 50 mg 群では，低血糖に関連する有害事象のほとんどが発現した当日に回復し，残る事象も翌日には回復した。翌日に回復を持ち越した事象の発現率は，プラセボ群（約 1.23 件／人年）より 50 mg 群（約 0.36 件／人年）で低かった。イプラグリフロジンを 52 週投与したときにも（治療 I 期 50 mg 群），低血糖に関連する有害事象のほとんどは発現した当日に回復し，残る事象も翌日には回復した。

以上のように，低血糖に関連する有害事象は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）と T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）の全ての投与群で 90%以上にみられた。T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）での有害事象はプラセボ群に比べ全ての用量群で day 1 から多くみられ，T1DM 患者第 3 相試験

（CL-6002）（24 週投与）での発現割合と発現率はプラセボ群より 50 mg 群でやや高かった。第三者の介助が必要となる Major な低血糖に関連する有害事象は，イプラグリフロジンを 52 週投与したときに 1 例（0.9%），イプラグリフロジンを治療 II 期から 28 週投与したときに 1 例（1.9%）にみられた。しかし，いずれの用量群でも有害事象のほとんどは軽度であり，重篤な有害事象はみられなかった。また，全ての患者で投与が継続され，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）での有害事象は発現した当日又は翌日に回復した。さらに，イプラグリフロジンを 52 週投与したときの有害事象の発現割合は，投与期間の経過に伴って低下する傾向にあった後，一定の範囲内で推移した。これらの結果から，インスリン治療中の 1 型糖尿病患者にイプラグリフロジンを併用したとき，低血糖が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えられる。

表 2.5.5-1　低血糖に関連する有害事象の要約：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）

	24 週投与				52 週投与（治療 I 期投与群別）			
	プラセボ		イプラグリフロジン					
			50 mg		プラセボ [a]		50 mg [a]	
	(N=60，人年=26.8)		(N=115，人年=53.1)		(N=54，人年=33.9)		(N=115，人年=122.3)	
	n (%)	件 (Rate)	n (%)	件 (Rate)	n (%)	件 (Rate)	n (%)	件 (Rate)
有害事象	56 (93.3)	1399 (52.2)	113 (98.3)	3412 (64.3)	52 (96.3)	1897 (56.0)	115 (100.0)	6303 (51.5)
副作用	51 (85.0)	1170 (43.7)	112 (97.4)	3335 (62.8)	50 (92.6)	1614 (47.7)	115 (100.0)	5770 (47.2)
重篤な有害事象	1 (1.7)	1 (0.0)	0	0	0	0	0	0
重篤な副作用	1 (1.7)	1 (0.0)	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (1.7)	1 (0.0)	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った副作用	1 (1.7)	1 (0.0)	0	0	0	0	0	0
重症度別の有害事象								
軽度	56 (93.3)	1398 (52.2)	113 (98.3)	3405 (64.1)	52 (96.3)	1893 (55.9)	115 (100.0)	6291 (51.4)
中等度	0	0	2 (1.7)	7 (0.1)	2 (3.7)	4 (0.1)	5 (4.3)	12 (0.1)
重度	1 (1.7)	1 (0.0)	0	0	0	0	0	0
重度別の有害事象								
Major	1 (1.7)	1 (0.0)	0	0	1 (1.9)	1 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.0)
Minor	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
種類別の有害事象								
症候性低血糖	48 (80.0)	742 (27.7)	103 (89.6)	1648 (31.0)	48 (88.9)	1060 (31.3)	106 (92.2)	3065 (25.1)
かつ血糖値≤50 mg/dL	37 (61.7)	205 (7.7)	75 (65.2)	470 (8.9)	37 (68.5)	237 (7.0)	81 (70.4)	811 (6.6)
無症候性低血糖	51 (85.0)	599 (22.4)	97 (84.3)	1676 (31.6)	45 (83.3)	751 (22.2)	103 (89.6)	3093 (25.3)
かつ血糖値≤50 mg/dL	18 (30.0)	59 (2.2)	50 (43.5)	218 (4.1)	14 (25.9)	57 (1.7)	55 (47.8)	396 (3.2)
推定症候性低血糖	2 (3.3)	4 (0.1)	11 (9.6)	49 (0.9)	5 (9.3)	21 (0.6)	11 (9.6)	59 (0.5)
相対的低血糖	8 (13.3)	54 (2.0)	17 (14.8)	39 (0.7)	6 (11.1)	65 (1.9)	24 (20.9)	86 (0.7)

ND = Not determined，Rate = 発現率（件／人年）

a：治療 II 期 32 週時，50 mg/日から 100 mg/日への増量を含む。

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.1.2.1，Table 12.6A.1.1.2.2，Table 12.6B.1.1.2.1，Table 12.6B.1.1.2.2

なお，イプラグリフロジンの併用に伴う低血糖のリスクを軽減するため，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）では，ベースラインのインスリン製剤 1 日投与量を治療 I 期開始前 6 週時から 15%減量することを推奨した。インスリン製剤の投与量は，患者の症状や血糖自己測定を含む検査所見等に応じて，通常診療下での担当医師指示に従って調整された。その結果，50 mg 群では，インスリン 1 日投与量のベースラインからの持続的な減少が確認された。イプラグリフロジンを 52

週投与したときにも，インスリン 1 日投与量のベースラインからの持続的な減少が確認された（2.7.4.2.1.5.1 項）。

2.5.5.6.2 ケトン体増加に関連する有害事象及び関連する臨床検査値

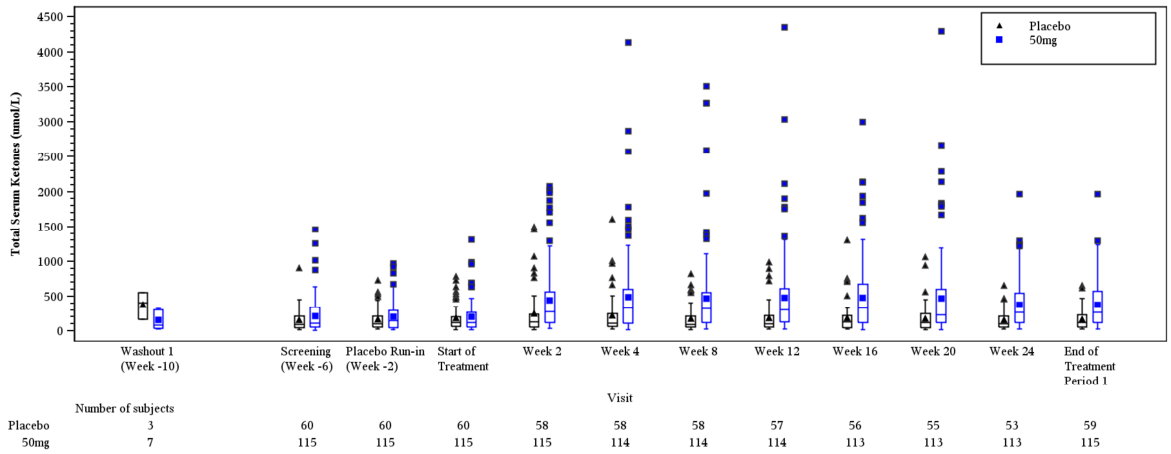
ケトン体増加に関連する有害事象とケトン体分画（血清総ケトン体，アセト酢酸，3-ヒドロキシ酪酸）を評価した結果，主に以下のことが示された（2.7.4.2.1.5.2 項，2.7.4.2.1.6.1 項，2.7.4.3.1 項）。

- ケトン体増加に関連する有害事象の発現割合は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）のプラセボ群（3.3%）より 50 mg 群（13.0%）で高かった。50 mg 群における有害事象のほとんどは軽度であり，重篤又は投与中止に該当する有害事象と意識障害を来す糖尿病性ケトアシドーシスはみられなかった。
- イプラグリフロジンを 52 週投与したとき（治療 I 期 50 mg 群），ケトン体増加に関連する有害事象の発現割合は 17.4%であった。有害事象のほとんどは軽度であり，投与中止に至った有害事象は 1 例（0.9%）でみられたが，重篤な有害事象と意識障害を来す糖尿病性ケトアシドーシスはみられなかった。ケトン体増加に関連する有害事象は day 1～84 の時期に最もよくみられ（11.3%），それ以降も散発的にみられた。
- T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）における血清総ケトン体，アセト酢酸及び 3-ヒドロキシ酪酸の各平均値は，25 mg，50 mg，100 mg の全ての用量群で，全般的に Day 2 から Day 15 にかけてベースラインから明らかに増加した。
- T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）における血清総ケトン体，アセト酢酸及び 3-ヒドロキシ酪酸の各平均値は，プラセボ群に比べ 50 mg 群でベースラインから明らかに増加した（図 2.5.5-1）。イプラグリフロジンを 52 週投与したとき（治療 I 期 50 mg 群），これら 3 項目の各平均値のベースラインからの増加は，治療 I 期と治療 II 期を通して一定の範囲内で推移した（ベースライン平均値に対する比：それぞれ約 180%～約 253%，約 177%～約 235%，約 182%～約 260%）。その後，これら 3 項目の各平均値は後観察時にほぼ回復した（ベースライン平均値に対する比：それぞれ約 123%，約 121%，約 124%）。
- T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）では，糖尿病性ケトアシドーシスの検査所見の 1 つである血清総ケトン体 3000 µmol/L 以上［日本糖尿病学会編，糖尿病治療ガイド 2016-2017］の値が 4 週時から 20 週時にかけて各時点 1～2 例で，44 週時と 48 週時の各 1 例でみられたものの，個々の患者の中止基準の 1 つである血清総ケトン体 5000 µmol/L 以上（CL-6002［5.3.5.1-1］付録 13.1.1）の値と糖尿病性ケトアシドーシスはみられなかった。
- T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）において，治療 I 期最終時の血清総ケトン体が基準値上限（122 µmol/L）以下からそれを超える高値にシフトした割合は，プラセボ群（31.0%）より 50 mg 群（57.9%）で 25%以上高かった。アセト酢酸と 3-ヒドロキシ酪酸も，血清総ケトン体と同様の結果であった。

以上のように, ケトン体増加に関連する有害事象の発現割合は, T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）のプラセボ群（3.3%）より 50 mg 群（13.0%）で高かった。ケトン体分画の平均値は，プラセボ群に比べ 50 mg 群でベースラインから明らかに増加した。しかし，50 mg 群における有害事象のほとんどは軽度であり，重篤又は投与中止に該当する有害事象と意識障害を来す糖尿病性ケトアシドーシスはみられなかった。また，イプラグリフロジンを 52 週投与したとき，投与期間の経過に伴って，有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。これらの結果から，インスリン治療中の 1 型糖尿病患者にイプラグリフロジンを併用したとき，インスリン用量の減量調整やイプラグリフロジンの尿中グルコース排泄促進作用に伴う脂肪酸代謝の亢進により，血糖コントロールが良好であっても，ケトン体は個々の患者で大きな臨床的問題とならない程度に増加し得ると考えられる。

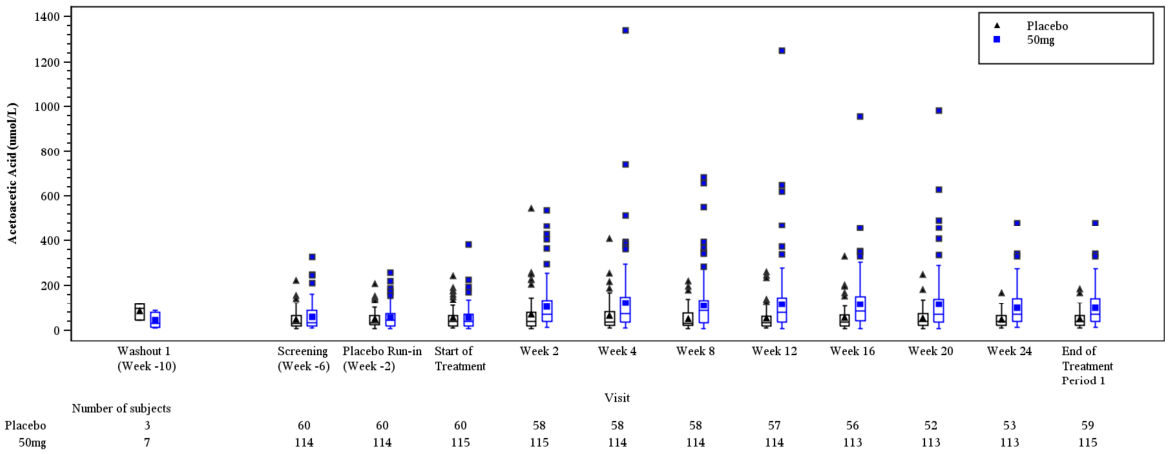
図 2.5.5-1　ケトン体分画の推移：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

A. 血清総ケトン体（基準範囲：26.0–122 μmol/L）



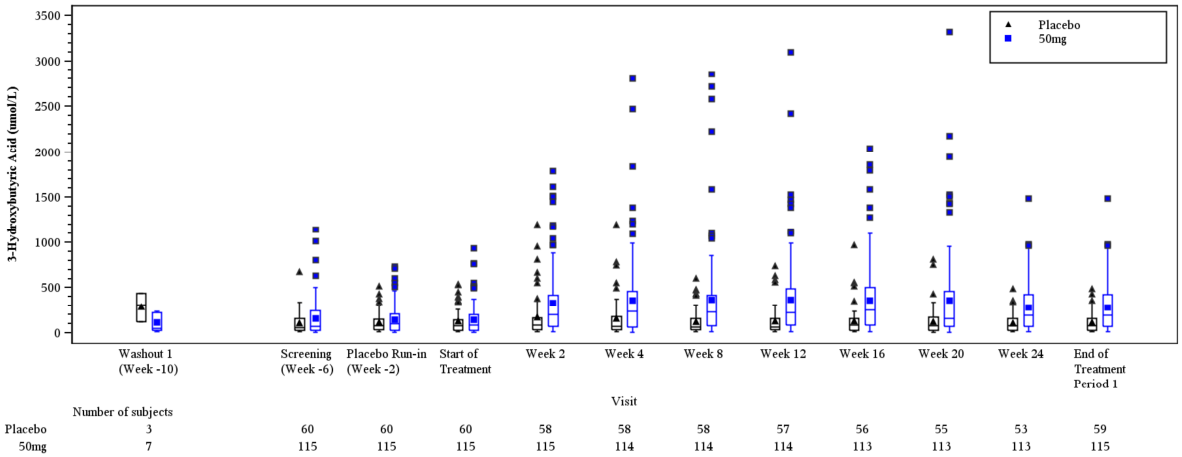
Number of subjects											
Placebo	3	60	60	60	58	58	58	57	56	55	53	59
50mg	7	114	114	115	115	114	114	114	113	113	113	115

B. アセト酢酸（基準範囲：13.0–69.0 μmol/L）



Number of subjects											
Placebo	3	60	60	60	58	58	58	57	56	52	53	59
50mg	7	114	114	115	115	114	114	114	113	113	113	115

C. 3-ヒドロキシ酪酸（基準範囲：≤ 76.0 μmol/L）



Number of subjects											
Placebo	3	60	60	60	58	58	58	57	56	55	53	59
50mg	7	114	114	115	115	114	114	114	113	113	113	115

箱のひげより上方の記号＝外れ値（第 3 四分位点＋1.5 × 四分位範囲より大きい値），箱の上ひげ= 外れ値を除く最大値，箱の上端＝第 3 四分位点，箱の中の記号＝平均値，箱の中の線＝中央値，箱の下端＝第 1 四分位点，箱の下ひげ＝外れ値を除く最小値

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Figure 12.6A.2.1.2

2.5.5.6.3 尿路感染症に関連する有害事象

尿路感染症に関連する有害事象の発現割合は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）のプラセボ群（10.0%）より 50 mg 群（3.5%）で低かった。50 mg 群における有害事象のほとんどは軽度であり，重篤又は投与中止に該当する有害事象はみられなかった。また，イプラグリフロジンを 52 週投与したとき，投与期間の経過に伴って，有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった（2.7.4.2.1.5.3 項）。これらの結果から，一般的な治療と同様，尿路感染症の悪化に注意する必要があるものの，インスリン治療中の 1 型糖尿病患者にイプラグリフロジンを併用したとき，イプラグリフロジンが臨床的に問題となる尿路感染症を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.5.5.6.4 性器感染症に関連する有害事象

性器感染症に関連する有害事象は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）の 50 mg 群（5.2%）でみられた。しかし，50 mg 群における全ての有害事象は軽度であり，重篤又は投与中止に該当する有害事象はみられなかった。また，イプラグリフロジンを 52 週投与したとき，投与期間の経過に伴って，有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった（2.7.4.2.1.5.4 項）。これらの結果から，インスリン治療中の 1 型糖尿病患者にイプラグリフロジンを併用したとき，性器感染症が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えられる。

2.5.5.6.5 頻尿又は多尿に関連する有害事象

頻尿又は多尿に関連する有害事象の発現割合は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）のプラセボ群（3.3%）より 50 mg 群（6.1%）で高かった。しかし，全ての有害事象は軽度であり，重篤又は投与中止に該当する有害事象はみられなかった。また，イプラグリフロジンを 52 週投与したとき，投与期間の経過に伴って，有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった（2.7.4.2.1.5.5 項）。これらの結果から，インスリン治療中の 1 型糖尿病患者にイプラグリフロジンを併用したとき，頻尿又は多尿が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えられる。

2.5.5.6.6 体液量減少に関連する有害事象

体液量減少に関連する有害事象の発現割合は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）のプラセボ群（5.0%）と 50 mg 群（6.1%）で同様であった。また，いずれの投与群でも全ての有害事象は軽度であり，重篤又は投与中止に該当する有害事象はみられなかった（2.7.4.2.1.5.6 項）。さらに，体液量減少に関連する有害事象は，day 57～84 の時期より後にはみられなかった（2.7.4.2.1.6.1 項）。イプラグリフロジンを 52 週投与したとき，投与期間の経過に伴って，有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった（2.7.4.2.1.5.6 項）。これらの結果から，インスリ

ン治療中の 1 型糖尿病患者にイプラグリフロジンを併用したとき，イプラグリフロジンが臨床的に問題となる体液量減少を引き起こす可能性は低いと考えられる。

2.5.5.7　その他の安全性

2.5.5.7.1　薬物性肝障害

インスリン治療中の 1 型糖尿病患者にイプラグリフロジンを併用したとき，肝障害の潜在的可能性は T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）と T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）で示されなかった（2.7.4.3.2 項）。

2.5.5.7.2　その他の臨床検査値

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）: 2.5.5.6.2 項に示すケトン体分画を除き，臨床検査値のベースラインからの平均変化量の推移に，プラセボ群と 50 mg 群の間で明らかな違いはみられなかった。また，50 mg 群のケトン体分画を除く臨床検査値で，臨床的に問題となるベースラインからの変動はみられなかった（2.7.4.3.3 項）。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）イプラグリフロジンを 52 週投与したとき（治療 I 期 50 mg 群），2.5.5.6.2 項に示す 50 mg 群のケトン体分画を除く臨床検査値で，臨床的に問題となるベースラインからの変動はみられなかった（2.7.4.3.3 項）。

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）: 2.5.5.6.2 項に示すケトン体分画を除き，臨床検査値のベースラインからの平均変化量の推移に，プラセボ群と各用量群の間で明らかな違いはみられなかった。いずれの用量群でも，臨床的に問題となるベースラインからの変動はみられなかった（2.7.4.3.3 項）。

2.5.5.7.3　バイタルサイン

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）: 治療 I 期最終時の収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数はプラセボ群に比べ 50 mg 群で僅かに低下したが，臨床的に問題となるベースラインからの変動はみられなかった（2.7.4.4.1 項）。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）: イプラグリフロジンを 52 週投与したとき（治療 I 期 50 mg 群），収縮期血圧と拡張期血圧の僅かな低下は，24 週時以降も持続し，後観察時にほぼ回復した。脈拍数には，ベースラインからの明らかな変化がみられなかった（2.7.4.4.1 項）。

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）: 収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの平均変化量の推移に，プラセボ群と各用量群の間で臨床的に問題となる違い又は用量増加に伴う明らかな変化はみられなかった（2.7.4.4.1 項）。

2.5.5.7.4 心電図所見

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）：臨床的に問題のある心電図異常がみられたのは，50 mg 群のみであった。その異常はベースラインで 3 例（ペースメーカ 2 例，心房細動 1 例），治療 I 期最終時で 2 例（ペースメーカ 2 例）であり，臨床的に問題となるベースラインからの変動はみられなかった（2.7.4.4.2 項）。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）：イプラグリフロジンを 52 週投与したとき（治療 I 期 50 mg 群）の結果は，24 週投与したとき（50 mg 群）と同様であった（2.7.4.4.2 項）。

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）：臨床的に重要な心電図異常は，いずれの投与群でもみられなかった（2.7.4.4.2 項）。

2.5.5.7.5 妊娠

1 型糖尿病患者を対象とした T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の終了後，妊娠 1 例が報告された。患者は，治療 I 期にプラセボ，治療 II 期にイプラグリフロジン 50 mg/日，治療 II 期 32 週時以降に 100 mg/日の投与を受け，その後試験を完了した。患者は，後観察来院後に他院で妊娠 6 週と診断された。推定受胎日は，試験薬最終投与日の 3 日前であった。出産予定日は，2018 年 11 月下旬である（2.7.4.5.4 項）。

2.5.5.7.6 安全性に影響する因子

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）で，内因性要因と外因性要因が安全性に及ぼす影響を評価した。インスリン製剤投与方法（持続皮下インスリン注入，頻回注射）による影響は，持続皮下インスリン注入の例数が限定的であったこともあり，明らかでなかった。他の要因（内因性要因：性別，年齢，eGFR のベースライン値，外因性要因：インスリン製剤 1 日投与量の減量指示，総インスリン 1 日投与量）による明らかな影響は，有害事象と低血糖に関連する有害事象の発現割合にみられなかった（2.7.4.5.1 項，2.7.4.5.2 項）。

2.5.5.8 製造販売後のデータ

本剤の製造販売承認を取得した 2014 年 1 月 17 日から 2017 年 1 月 16 日までの安全性定期報告で，2 型糖尿病患者におけるイプラグリフロジンのベネフィットリスクプロファイルへの影響はないと考えられた。また，追加の医薬品安全性監視活動やリスク最小化策を含む医薬品リスク管理計画の改訂は，不要と判断された。なお，イプラグリフロジンは日本と韓国の 2 カ国で 2 型糖尿病治療剤として販売されている。定期的ベネフィットリスク評価報告は作成されていない（2.7.4.6 項）。

2.5.5.9　安全性の結論

以下に示すように，インスリン製剤による治療中の 1 型糖尿病患者において，イプラグリフロジンの併用は用量 25，50 及び 100 mg/日の範囲で安全かつ忍容性が良好であった。また，臨床的に大きな問題となる可能性がある有害事象はなかった。

- T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）において，低血糖以外の有害事象の発現割合は，プラセボ群と 50 mg 群で 30%未満であった。50 mg 群での発現割合が 2%以上で，かつプラセボ群の 2 倍以上であったか又はプラセボ群より 10%以上高かった潜在的な副作用は，8 事象であった。このうち，最も多くみられた有害事象は血中ケトン体増加（9.6%）であり，次いで頭痛（6.1%），体重減少（4.3%），ケトーシス，陰部そう痒症（各 3.5%），便秘，筋痙縮，湿疹（各 2.6%）の順であった。
- T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）において，イプラグリフロジンを 52 週投与したとき（治療 I 期 50 mg 群），投与期間の経過に伴って，有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。発現割合が 2%以上であった主な有害事象を基本語別にみたとき，個々の主な有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。
- T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）と T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）のいずれの用量群でも，有害事象のほとんどは軽度であった。
- 重篤な有害事象は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）と T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）のいずれの用量群でもみられなかった。T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）でイプラグリフロジンを 52 週投与したとき（治療 I 期 50 mg 群），重篤な有害事象は 2 例（1.7%）に 2 件みられた。イプラグリフロジンを治療 II 期から 28 週投与したとき（治療 I 期プラセボ群），イプラグリフロジン投与後に発現した重篤な有害事象は 2 例（3.7%）に 3 件みられた。これら 5 事象の全てで，イプラグリフロジンとの因果関係が否定された。
- 投与中止に至った有害事象の発現割合は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）のプラセボ群（5.0%）より 50 mg 群（0.9%）で低かった。T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）でイプラグリフロジンを 52 週投与したとき（治療 I 期 50 mg 群），投与中止に至った有害事象は 3 例（2.6%）にみられた。イプラグリフロジンを治療 II 期から 28 週投与したとき（治療 I 期プラセボ群），イプラグリフロジン投与後に発現した投与中止に至った有害事象はみられなかった。投与中止に至った有害事象は，T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）でみられなかった。
- 低血糖に関連する有害事象は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）と T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）の全ての投与群で 90%以上にみられた。T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）での有害事象はプラセボ群に比べ全ての用量群で day 1 から多くみられ，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）での発現割合と発現率はプラセボ群より 50 mg 群でやや高かった。第三者の介助が必要となる Major な低血糖に関連する有害事象は，イプラグリフロジンを 52 週投与したときに 1 例（0.9%），イプラグリフロジンを治療 II 期から 28 週投与したときに 1 例（1.9%）にみられた。しかし，いずれの用量群でも有害事象のほとんどは軽度であり，重

篤な有害事象はみられなかった。また，全ての患者で投与が継続され，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）での有害事象は発現した当日又は翌日に回復した。さらに，イプラグリフロジンを 52 週投与したときの有害事象の発現割合は，投与期間の経過に伴って低下する傾向にあった後，一定の範囲内で推移した。これらの結果から，インスリン治療中の 1 型糖尿病患者にイプラグリフロジンを併用したとき，低血糖が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えられる。

- ケトン体増加に関連する有害事象の発現割合は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）のプラセボ群（3.3%）より 50 mg 群（13.0%）で高かった。ケトン体分画の平均値は，プラセボ群に比べ 50 mg 群でベースラインから明らかに増加した。しかし，50 mg 群における有害事象のほとんどは軽度であり，重篤又は投与中止に該当する有害事象と意識障害を来す糖尿病性ケトアシドーシスはみられなかった。また，イプラグリフロジンを 52 週投与したとき，投与期間の経過に伴って，有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。これらの結果から，インスリン治療中の 1 型糖尿病患者にイプラグリフロジンを併用したとき，インスリン用量の減量調整やイプラグリフロジンの尿中グルコース排泄促進作用に伴う脂肪酸代謝の亢進により，血糖コントロールが良好であっても，ケトン体は個々の患者で大きな臨床的問題とならない程度に増加し得ると考えられる。
- 性器感染症に関連する有害事象は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）の 50 mg 群（5.2%）でみられた。しかし，50 mg 群における全ての有害事象は軽度であり，重篤又は投与中止に該当する有害事象はみられなかった。また，イプラグリフロジンを 52 週投与したとき，投与期間の経過に伴って，有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。これらの結果から，インスリン治療中の 1 型糖尿病患者にイプラグリフロジンを併用したとき，性器感染症が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えられる。
- 頻尿又は多尿に関連する有害事象の発現割合は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）のプラセボ群（3.3%）より 50 mg 群（6.1%）で高かった。しかし，全ての有害事象は軽度であり，重篤又は投与中止に該当する有害事象はみられなかった。また，イプラグリフロジンを 52 週投与したとき，投与期間の経過に伴って，有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。これらの結果から，インスリン治療中の 1 型糖尿病患者にイプラグリフロジンを併用したとき，頻尿又は多尿が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えられる。
- 上記以外の注目すべき有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図所見，妊娠，安全性に影響する因子に関して，臨床的に大きな懸念は示されなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

糖尿病は，インスリン作用不足により慢性的な高血糖を呈する疾患である。このインスリン作用不足は，膵β細胞からのインスリン分泌の不全と末梢組織のインスリン抵抗性によるもので，これらは遺伝又は環境因子によって引き起こされる［Taylor et al, 1994; DeFronzo et al, 1992］。糖尿病は成因により大きく 1 型糖尿病，2 型糖尿病及びその他の特定の機序・疾患によるものに分類される。1 型糖尿病は膵β細胞の破壊により通常は絶対的インスリン欠乏に至る。一方，2 型糖尿病はインスリン分泌の低下とインスリン抵抗性の両因子が関与する。高血糖が持続するとインスリン分泌の低下やインスリン抵抗性の増悪といった悪循環（糖毒性）が形成される［Rossetti et al, 1990］。また，慢性的な高血糖は，大血管症（脳血管障害，虚血性心疾患及び末梢動脈疾患）や細小血管症（糖尿病腎症，神経障害及び網膜症）の糖尿病合併症を引き起こし，生命予後と QOL を悪化させる［Stratton et al, 2000］。

糖尿病データベース構築委員会の報告によると，1 型糖尿病患者は糖尿病患者の約 6%を占めている［糖尿病データベース構築委員会, 2015］。厚生労働省の「平成 28 年国民健康・栄養調査結果の概要」［厚生労働省, 2017］では，国内の糖尿病の現況として糖尿病が強く疑われる人は約 1000 万人との推計値を報告しており，平成 9 年の調査以降増加している。

2.5.6.1.2　現行の治療

1 型糖尿病患者に対する現行の基本治療としてインスリン療法が行われており，長期にわたり良好な血糖コントロールを続けるには，強化インスリン療法が必要である。加えて，食後血糖改善を目的としてα-グルコシダーゼ阻害薬を併用することもある。

糖尿病診療ガイドライン 2016［日本糖尿病学会, 2016 (a)］等で示されている，インスリン製剤及びα-グルコシダーゼ阻害薬の作用機序，特徴及び副作用は以下のとおりである。

1．インスリン製剤

インスリン療法は，糖尿病において不足した内因性インスリン分泌を補う目的で行う治療である。インスリン製剤は，その作用発現時間及び作用持続時間に基づき，短時間型のものから超速効型インスリン製剤，速効型インスリン製剤，中間型インスリン製剤，持効型溶解インスリン製剤に分類される。速効型と中間型インスリンを様々な割合で組み合わせた混合型インスリン製剤，超速効型インスリンの混合型製剤及び超速効型インスリンと持効型溶解インスリンの配合溶解製剤がある。

1 型糖尿病においては，インスリンの生理的分泌パターンを模したボーラスインスリンとベーサルインスリンの補充に，自己血糖測定を併用して厳格な血糖制御を行う強化インスリン療法を

基本にする。強化インスリン療法には，各食前の速効型あるいは超速効型インスリンと 1 日 1～2 回の中間型あるいは持効型溶解インスリン皮下注射を用いるインスリン頻回注射法と，速効型あるいは超速効型インスリンをポンプにより皮下注入する持続皮下インスリン注入療法がある。

インスリン投与によって低血糖を認めることがある［高橋 他, 1998; The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group, 1998］。低血糖は血糖降下薬に共通したリスクであるが，特に強化インスリン療法では，血糖コントロールが良好になるのにつれて，重症な低血糖が多くなるという報告がある［The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group, 1993］。また，長期リスクとして体重増加などにも注意が必要である［United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998］。

2．α-グルコシダーゼ阻害薬

α-グルコシダーゼ阻害薬は，腸管での糖の分解を抑制して吸収を遅らせることで，食後の高血糖・高インスリン血症を抑える効果がある。単独療法での HbA1c 値や空腹時血糖値の改善効果は他の薬物に比べて小さいが，大血管症抑制のエビデンスがあり，ユニークな作用機序を有しているため他の薬物との併用に適している［Van et al, 2005］。低血糖時にはブドウ糖で対処する。食後の投与では効果が大きく減弱するため毎食直前投与が必要で，服薬アドヒアランスの不良に注意する。副作用として放屁や下痢等の消化器症状がしばしばみられ，まれに重篤な肝障害がおこることがある［Chiasson et al, 1994］。

1 型糖尿病患者に対する現行の基本治療であるインスリン療法, 特に強化インスリン療法では，血糖コントロールが良好になるのにつれて重症な低血糖が多くなるという報告がある。インスリン投与量を増加することで低血糖を来す可能性があり，インスリン投与量を十分に増量出来ない患者が存在する。しかし，1 型糖尿病患者に対してインスリン製剤以外で投与可能な薬剤は α-グルコシダーゼ阻害薬のみである。2 型糖尿病患者と比較して 1 型糖尿病患者への治療の選択肢は限られており，糖尿病データマネジメント研究会による集計では，平均 HbA1c 値は 2 型糖尿病患者で 7.00%であるのに対し，1 型糖尿病患者では 7.80%であり，血糖コントロールが十分ではない患者が存在している［糖尿病データマネジメント研究会, 2017］。

また, インスリン療法の長期リスクとして体重増加などにも注意が必要である。α-グルコシダーゼ阻害薬は毎食直前投与が必要ため服薬アドヒアランスに注意が必要なほか，副作用として放屁や下痢等の消化器症状がしばしばみられ，まれに重篤な肝障害がおこることがある。

2.5.6.2　ベネフィット

1．1 型糖尿病患者に対して臨床上意義のある血糖降下作用が期待される。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）において，イプラグリフロジン 50 mg を 1 日 1 回 24 週間投与したときの治療 I 期最終時点における HbA1c 値のベースラインからの変化量のプラセボとの差（投与群を固定効果，ベースラインの HbA1c 値を共変量とした共分散分析による調整済み平均値

の差）は-0.36%であった。イプラグリフロジン 50 mg 群ではプラセボ群に対して，統計的に有意な HbA1c 値の低下が認められ，イプラグリフロジンのプラセボに対する優越性が検証された（P=0.001：有意水準両側 0.05）。また，治療 I 期最終時点における HbA1c 値が 8.0%未満となった患者の割合はプラセボ群 23.7%に対し，イプラグリフロジン 50 mg 群では 47.8%，HbA1c 値が 7.0%未満となった患者の割合はプラセボ群 1.7%に対し，イプラグリフロジン 50 mg 群では 6.1%であり，イプラグリフロジン 50 mg 群はプラセボ群を全て上回った。また，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）において，イプラグリフロジン 50 mg を 1 日 1 回 24 週間投与したときの治療 I 期最終時点における総インスリン 1 日投与量のベースラインからの変化量のプラセボとの差（投与群を固定効果，ベースラインの併用総インスリン 1 日投与量を共変量とした共分散分析による調整済み平均値の差）は-7.35 IU であり，イプラグリフロジン 50 mg 群では，プラセボ群に比べて，統計的に有意な総インスリン 1 日投与量の低下がみられた（P<0.001，共分散分析）。したがって，イプラグリフロジンの併用により，インスリン投与量を調整し減量された上でも，血糖降下作用を示すことが示唆された。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）において，イプラグリフロジン 50 mg/イプラグリフロジン群の HbA1c 値の平均値の低下は投与 4 週時にみられ，その後変動はあるものの投与 52 週の治療期を通じてその効果は維持された。また，イプラグリフロジン 50 mg/イプラグリフロジン群の総インスリン 1 日投与量は投与 8 週時まで低下し，その後投与 52 週の治療期を通じてその低下が維持された。したがって，イプラグリフロジンの併用により，インスリン投与量を調整し減量された上でも，血糖降下作用の持続が確認された。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）において，投与最終時の HbA1c 値の 32 週時からの変化量は，100 mg 増量群で 0.01%であり，50 mg 維持群で 0.29%であった。HbA1c 値が 8.0%未満であった被験者の割合は，100 mg 増量群でベースライン 2.3%及び増量前の 32 週時 0%から投与最終時 6.8%へ増加した。投与最終時の空腹時血糖値の 32 週時からの変化量は，100 mg 増量群で-7.6 mg/dL であり，50 mg 維持群で 6.5 mg/dL であった。投与最終時の体重の 32 週時からの変化量は，100 mg 増量群で-0.23 kg であり，50 mg 維持群で 0.09 kg であった。このことから，イプラグリフロジンの 1 日投与量を 100 mg へ増量することは有用であると考えられた。

以上より，イプラグリフロジンにより 1 型糖尿病患者において血糖降下作用が期待される。

2．1 型糖尿病患者においてインスリン製剤と併用しても重篤な低血糖の発現リスクに影響を与えないことが期待される。

低血糖は血糖降下薬に共通したリスクである。特に強化インスリン療法では，血糖コントロールが良好になるのにつれて，重症な低血糖が多くなるという報告がある［The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group, 1993］。イプラグリフロジンはインスリン分泌促進作用がないことから，単独では低血糖の発現リスクは低い。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）において，24 週間投与したときの低血糖の発現割合は，プラセボ群 93.3%に対し，イプラグリフロジン 50 mg 群では 98.3%であった。また，重篤な低血糖，

重度な低血糖及び第三者の介助が必要な低血糖はプラセボ群で 1 例（1.7%）発現が確認されたが，イプラグリフロジン 50 mg 群では確認されなかった。52 週投与したとき，イプラグリフロジン 50 mg/イプラグリフロジン群にて，第三者の介助が必要な低血糖は 1 例（0.9%）発現が確認されたが，重篤な低血糖及び及び重度な低血糖は確認されなかった。

以上のことから，イプラグリフロジンは 1 型糖尿病患者においてインスリン製剤と併用して，血糖降下作用を示しても重篤な低血糖の発現リスクに大きな影響はないことが期待される。

3. 1 型糖尿病患者に対して体重減少作用が期待される。

インスリン療法はインスリンの同化作用により体重増加を来すことがある［United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998］。また近年，日本でも肥満を伴った 1 型糖尿病患者が増加している［糖尿病データマネジメント研究会, 2017］。体重増加により必要なインスリン量が増加し，さらなる体重増加をもたらす可能性がある。特に内臓脂肪が蓄積すると脂質異常や高血圧を伴いやすく，これらは大血管症のリスクとなるため，血糖コントロールだけでなく，肥満を解消することが重要である。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）において，イプラグリフロジン 50 mg を 1 日 1 回 24 週間投与したときの治療 I 期最終時点における体重のベースラインからの変化量のプラセボとの差は -2.87 kg であり，イプラグリフロジン 50 mg 群ではプラセボ群に比べて，統計的に有意な体重の減少がみられた（P<0.001，共分散分析）。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）において，イプラグリフロジン 50 mg/イプラグリフロジン群の体重の平均値の低下は投与 2 週時からみられ，その後投与 52 週の治療期を通じてその低下が維持され，体重減少作用の持続が確認された。

以上のことから，イプラグリフロジンは 1 型糖尿病患者において，血糖降下作用に加え，体重減少作用が期待される。

4. 1 日 1 回の経口投与が可能で，利便性及び患者の服薬アドヒアランス向上が期待される。

1 型糖尿病患者に投与可能な既存の経口血糖降下薬 α-グルコシダーゼ阻害薬は，食後の投与では効果が大きく減弱するため，1 日 3 回毎食直前投与が必要である。

イプラグリフロジンは 1 日 1 回の経口投与で血糖降下作用を示し，また，食直前投与の制限がないため食前に服用を忘れても食後に投与可能であることからも，服薬アドヒアランス向上が期待される。

5. 治療の選択肢が限られている 1 型糖尿病患者に対して新たな選択肢となることが期待される。

1 型糖尿病患者に投与可能な既存の経口血糖降下薬は α-グルコシダーゼ阻害薬のみである。α-グルコシダーゼ阻害薬の HbA1c 値の改善効果は他の血糖降下薬に比べて小さく［日本糖尿病学会, 2016 (a)］，副作用として放屁や下痢等の消化器症状がしばしばみられ，まれに重篤な肝障害がお

こることがある［Chiasson et al, 1994］。2 型糖尿病患者と比較して治療の選択肢が限られ，血糖コントロールが十分ではない 1 型糖尿病患者に対して，イプラグリフロジンは新たな治療の選択肢の 1 つになることが期待される。

2.5.6.3　リスク

1. インスリン療法の代替にされるリスク

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）において，イプラグリフロジンの併用により，インスリン投与量を調整し減量された上でも，血糖降下作用を示すことが示唆された。

一方で，インスリンの細胞へのブドウ糖取り込み作用は生命維持に欠かせないことから，1 型糖尿病患者において，インスリン療法を欠くことはできない。

したがって，添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意に「本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起こるおそれがあるので，本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。」を追加記載した。

2. 低血糖に関連するリスク

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）において，イプラグリフロジンの併用により，インスリン投与量を調整し減量された上でも，血糖降下作用を示すことが示唆されたことから，併用するインスリン製剤を減量しない場合，低血糖発現リスクを増加させる可能性がある。したがって，添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意に「本剤とインスリン製剤の併用にあたっては，低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし，過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお，臨床試験では，インスリン製剤の 1 日投与量は 15%減量することが推奨された。」及び重要な基本的注意（1）に「本剤の使用にあたっては，患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に，インスリン製剤，スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤，スルホニルウレア剤，速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬と併用する場合には，これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤の減量を検討すること。」を記載した。また，医薬品リスク管理計画書にて，重要な特定されたリスクに設定し，安全性監視活動及びリスク最小化活動を行う。

3. ケトン体上昇に関連するリスク

イプラグリフロジンの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する可能性がある。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）において，イプラグリフロジン 50 mg を 1 日 1 回 24 週間投与したときのケトン体上昇に関連する有害事象の発現割合は，プラセボ群（3.3%）よりイプラグリフロジン 50 mg 群（13.0%）で高かった。また，治療 I 期最終時点における血中総ケトン体のベー

スラインからの変化量はプラセボ群-21.96 μmol/L に対し，イプラグリフロジン 50 mg 群では 182.47 μmol/L であった。また，イプラグリフロジンを 52 週投与したとき，投与期間の経過に伴って，ケトン体上昇に関連する有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。

ケトアシドーシスの発現は認められなかったが，ケトン体上昇が認められた。ケトン体上昇はケトアシドーシス発現に至る可能性がある。したがって，添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意に「本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起こるおそれがあるので，本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。」,「本剤とインスリン製剤の併用にあたっては，低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし，過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお，臨床試験では，インスリン製剤の 1 日投与量は 15%減量することが推奨された。」，重要な基本的注意（1）に「1 型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合，ケトアシドーシス等のリスクが高まるため，過度の減量に注意すること。」，重要な基本的注意 (9) に「本剤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。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため，以下の点に留意すること。 1）悪心・嘔吐，食欲減退，腹痛，過度な口渇，倦怠感，呼吸困難，意識障害等の症状が認められた場合には，血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 2）特に，1 型糖尿病患者，インスリン分泌能の低下，インスリン製剤の減量や中止，過度な糖質摂取制限，食事摂取不良，感染症，脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので，観察を十分に行うこと。 3) 患者に対し，以下の点を指導すること。 ・ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐，食欲減退，腹痛，過度な口渇，倦怠感，呼吸困難，意識障害等)。 ・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。 ・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。 特に，1 型糖尿病患者に対しては，上記 3 点に加えて，ケトアシドーシス発現リスクが高いことも説明すること。」さらに，相互作用糖尿病用薬との併用注意に「1 型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合，ケトアシドーシス等のリスクが高まるため，過度の減量に注意すること。」を記載した。また，医薬品リスク管理計画書にて，重要な特定されたリスクに設定し，安全性監視活動及びリスク最小化活動を行う。

4. 頻尿・多尿及び体液量減少に関連するリスク

イプラグリフロジンの尿中グルコース排泄促進作用により尿浸透圧が上昇し，浸透圧利尿によって尿量が増加する可能性がある。また，浸透圧利尿による二次的な変化として体液量に影響を及ぼす可能性も考えられる。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）において，24 週間投与したときの頻尿又は多尿に関連する有害事象の発現割合は，プラセボ群（3.3%）よりイプラグリフロジン 50 mg 群（6.1%）で高かった。また，体液量減少に関連する有害事象の発現割合は，プラセボ群（5.0%）とイプラグリフロ

ジン 50 mg 群（6.1%）で同程度であった。また，イプラグリフロジンを 52 週投与したとき，投与期間の経過に伴って，頻尿又は多尿に関連する有害事象及び体液量減少に関連する有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。

イプラグリフロジンを 2 型糖尿病患者に投与したときの比較試験における，頻尿又は多尿に関連する有害事象の発現割合は，プラセボ群 (2.4%)，イプラグリフロジン全投与量群 (7.8%) であった（初回申請時 CTD2.7.4.2.1.5.4 項）。また，体液量減少に関連する有害事象の発現割合は，プラセボ群（1.6%），イプラグリフロジン全投与量群（4.7%）であった（初回申請時 CTD2.7.4.2.1.5.5 項）。

以上のとおり，イプラグリフロジンを 1 型糖尿病患者に投与したときの頻尿又は多尿に関連する有害事象及び体液量減少に関連する有害事象の発現状況は，2 型糖尿病患者に投与したときと大きな相違は認められず，イプラグリフロジンを 2 型糖尿病患者に投与したときと同様に軽度の体液量減少（脱水）が生じている可能性が示唆された。

したがって，添付文書（案）の重要な基本的注意（8）に「本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また，体液量が減少することがあるので，適度な水分補給を行うよう指導し，観察を十分に行うこと。脱水，血圧低下等の異常が認められた場合は，休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿剤併用患者等）においては，脱水や糖尿病性ケトアシドーシス，高浸透圧高血糖症候群，脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。」を記載した。また，医薬品リスク管理計画書にて，重要な特定されたリスクに設定し，安全性監視活動及びリスク最小化活動を行う。

5. 尿路感染症及び性器感染症に関連するリスク

イプラグリフロジンの尿中グルコース排泄促進作用により尿路感染症及び性器感染症を発現する可能性がある。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）において，24 週間投与したときの尿路感染症に関連する有害事象の発現割合は，プラセボ群（10.0%），イプラグリフロジン 50 mg 群（3.5%）であった。性器感染症に関連する有害事象の発現割合は，プラセボ群（0%），イプラグリフロジン 50 mg 群（5.2%）であった。また，イプラグリフロジンを 52 週投与したとき，投与期間の経過に伴って，尿路感染症に関連する有害事象及び性器感染症に関連する有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。

イプラグリフロジンを 2 型糖尿病患者に投与したときの比較試験における，尿路感染症に関連する有害事象の発現割合は，プラセボ群（2.7%），イプラグリフロジン全投与量群（1.4%）であった（初回申請時 CTD2.7.4.2.1.5.2 項）。また，性器感染症に関連する有害事象の発現割合は，プラセボ群（0.8%），イプラグリフロジン全投与量群（1.9%）であった（初回申請時 CTD2.7.4.2.1.5.3 項）。

以上のとおり，イプラグリフロジンを 1 型糖尿病患者に投与したときの尿路感染症及び性器感染症に関連する有害事象の発現状況は，2 型糖尿病患者に投与したときと大きな相違は認められ

ず，イプラグリフロジンを 2 型糖尿病患者に投与したときと同様に尿路感染症及び性器感染症に関連する有害事象が発現する可能性が示唆された。したがって，添付文書（案）の重要な基本的注意（7）に「尿路感染を起こし，腎盂腎炎，敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また，膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し，発症した場合には適切な処置を行うとともに，状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。」を記載した。また，医薬品リスク管理計画書にて，重要な特定されたリスクに設定し，安全性監視活動及びリスク最小化活動を行う。

6. 比較的よくみられる有害事象発現リスク

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）において，24 週間投与したとき，イプラグリフロジン 50 mg 群で 2%以上にみられ，かつプラセボ群と比べて 2 倍以上の発現割合であった有害事象は，発現割合が高い順に血中ケトン体増加，頭痛，体重減少，ケトーシス，陰部そう痒症，便秘，筋痙縮及び湿疹であった。各事象の発現割合はプラセボ群及びイプラグリフロジン 50 mg 群でそれぞれ，血中ケトン体増加が 1.7%及び 9.6%，頭痛が 1.7%及び 6.1%，体重減少が 0%及び 4.3%，ケトーシスが 1.7%及び 3.5%, 陰部そう痒症が 0%及び 3.5%, 便秘が 0%及び 2.6%, 筋痙縮が 0%及び 2.6%, 湿疹が 0%及び 2.6%であった。

1 型糖尿病患者試験を対象とした T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）及び T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の副作用として発現割合が高かった事象については，添付文書（案）の副作用に，1 型糖尿病患者における主な副作用として「承認時までの国内の臨床試験では，201 例中 197 例（98.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は低血糖 196 例（97.5%），血中ケトン体増加 21 例（10.4%），体重減少 12 例（6.0%），膀胱炎 9 例（4.5%），頻尿 8 例（4.0%），口渇 7 例（3.5%），ケトーシス 6 例（3.0%），陰部そう痒症 6 例（3.0%），便秘 6 例（3.0%），頭痛 4 例（2.0%），細菌尿 4 例（2.0%）」を追加記載した。

7. イプラグリフロジンの薬理作用に伴う尿糖陽性及び血清 1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）が糖尿病管理の指標とならないリスク

尿糖及び血清 1,5-AG は，糖尿病患者にとって，その病状を表す臨床検査項目になり得る。しかし，SGLT2 選択的阻害薬であるイプラグリフロジンは，その作用機序に基づく尿中へのグルコース排泄促進作用により，イプラグリフロジン投与中は血糖コントロールが良好であっても尿糖陽性，血清 1,5-AG 低値を示す。

以上のとおり，イプラグリフロジン服用時の尿糖や血清 1,5-AG の検査所見を誤って解釈される懸念がある。したがって，添付文書（案）の臨床検査結果に及ぼす影響に「本剤の作用機序により，本剤服用中は尿糖陽性，血清 1,5-AG 低値を示す。尿糖，血清 1,5-AG の検査結果は，血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。」を記載した。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

イプラグリフロジンは SGLT2 選択的阻害薬であり，インスリン非依存的に血糖降下作用を発現するため，インスリン製剤と併用することにより相加的効果が期待される。イプラグリフロジンはプラセボに対して，併用インスリン投与量を減少させてなお，統計的に有意かつ臨床上意義のある HbA1c 値の低下を示した。強化インスリン療法では血糖コントロールが良好になるのにつれて重症低血糖が多くなるという報告があるが，イプラグリフロジンとの併用により血糖降下作用を示しても重篤な低血糖の発現リスクに大きな影響は認められなかった。また，インスリン療法はインスリンの同化作用により体重増加を来すことがあり，体重増加により必要なインスリン量が増加し，さらなる体重増加をもたらす可能性があるが，イプラグリフロジンはインスリン製剤との併用投与でも体重減少作用を示した。加えて，SGLT2 選択的阻害薬と同じくインスリン非依存的に血糖降下作用を示す α-グルコシダーゼ阻害薬は，糖の吸収を遅らせることにより食後の高血糖のみを特異的に抑制する薬剤であるため 1 日 3 回毎食前投与が必要となり煩雑であるが，イプラグリフロジンは 1 日 1 回の朝食前又は朝食後投与であるため，服薬アドヒアランス向上が期待される。さらに，1 型糖尿病患者に投与可能な既存の経口血糖降下薬は α-グルコシダーゼ阻害薬のみであり，2 型糖尿病患者と比較して治療の選択肢が限られ，血糖コントロールが十分ではない 1 型糖尿病患者に対して，新たな治療の選択肢の 1 つになることが期待される。

一方，インスリン療法の代替にされるリスクや，低血糖，尿路感染症，性器感染症，頻尿・多尿，体液量減少及びケトン体上昇に関連する副作用の発現リスク，作用機序から尿糖，血清 1,5-AG を誤って解釈されるリスクが想定されるが，添付文書の使用上の注意の項目にそれぞれ留意点を明記し注意喚起しており，重大な問題は避けられると考えた。

以上より，イプラグリフロジンのベネフィット・リスクバランスは良好であり，1 型糖尿病患者に対する新たな治療の選択肢になると考えられる。

2.5.6.5　補遺

該当資料なし。

2.5.7　参考文献

Arakawa K, Ishihara T, Oku A, Nawano M, Ueta K, Kitamura K, et al. Improved diabetic syndrome in C57BL/KsJ-db/db mice by oral administration of the Na^+-glucose cotransporter inhibitor T-1095. Br J Pharmacol. 2001;132(2):578-86.

Chiasson J-L, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter controlled clinical trial. Ann Intern Med. 1994;121:928-35.

DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. Diabetes Care. 1992;15(3):318-68.

Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, Mudaliar S, Chalamandaris AG, Kasichayanula S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor Dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Diabetes Care. 2015;38(3):412-9.

厚生労働省. 平成 28 年国民健康・栄養調査結果の概要. Available from: http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189.html. 2017.

Nawano M, Oku A, Ueta K, Umebayashi I, Ishirahara T, Arakawa K, et al. Hyperglycemia contributes insulin resistance in hepatic and adipose tissue but not skeletal muscle of ZDF rats. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2000;278:535-43.

日本糖尿病学会. 糖尿病専門医研修ガイドブック改訂第 7 版. 診断と治療社;2017.

日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン 2016. 南江堂;2016.(a)

日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2016-2017. 文光堂;2016.(b)

Perkins BA, Cherney DZ, Partridge H, Soleymanlou N, Tschirhart H, Zinman B, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial. Diabetes Care. 2014;37(5):1480-3.

Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. Diabetes Care. 1990;13(6):610-30.

Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. J Am Soc Nephrol. 2003;14:2873-82.

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321:405-12.

Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, Yamajuku D, Kihara R, Hayashizaki Y, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycaemia, oxidative stress, inflammation and liver injury in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. J Pharma Pharmacol. 2014;66:975-87.

高橋良当，高山真一郎，伊藤威之，井上幸子，大森安恵. 糖尿病における治療後有痛性神経障害 86 例の病態. 糖尿病. 1998;41:165-70.

Taylor SI, Accili D, Imai Y. Insulin resistance or insulin deficiency. Which is the primary cause of NIDDM? Diabetes. 1994;43:735-40.

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2545-59.

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-86.

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol. 1998;116:874-86.

Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care. 1999;22(6):920-4.

糖尿病データベース構築委員会. 糖尿病合併症の実態とその抑制に関する大規模観察研究. 糖尿病. 2015;58(6):426-36.

糖尿病データマネジメント研究会. 基礎集計資料（2016 年度）. Available from: http://jddm.jp/data/index-2016.html

Turk E, Zabel B, Mundlos S, Dyer J, Wright EM. Glucose/galactose malabsorption caused by a defect in the Na^+/glucose cotransporter. Nature. 1991;350:354-6.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. United Kingdom, Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. Ann Intern Med. 1998;128(3):165-75.

Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2005;18(2).

Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. J Intern Med. 2007;261:32-43.