目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法.....3
2.7.1.1　背景及び概観.....3
2.7.1.1.1　生体試料中薬物濃度測定法.....3
2.7.1.2　個々の試験結果の要約.....3
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....3

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
イプラグリフロジン	イプラグリフロジン L-プロリン

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

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）の生物薬剤学的特徴は，初回申請時 CTD 2.7.1 項 に記載されている。

今回, 1 型糖尿病に対する適応症追加のために, 1 型糖尿病患者を対象とした, T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）及び T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）を実施した。これらの臨床試験では，製造販売承認を取得しているスーグラ®錠と同等の製剤を使用した。

2.7.1.1.1　生体試料中薬物濃度測定法

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）及び T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）における血漿中イプラグリフロジン濃度測定法は，初回申請時に薬物濃度測定法として十分な精度及び真度を有することが確認されている測定法を用いた（初回申請時 CTD 2.7.1.1.2.2 項）。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

目次

2.7.2　臨床薬理試験 3
2.7.2.1　背景及び概観 3
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 3
2.7.2.2.1　1 型糖尿病患者を対象とした PK/PD 試験（CL-6001） 3
2.7.2.2.2　1 型糖尿病患者を対象とした第 3 相試験（CL-6002） 6
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.2.3.1　薬物動態及び薬力学 7
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） 7
2.7.2.3.1.2　母集団薬物動態解析（PK-0102） 8
2.7.2.4　特別な試験 9

略語及び用語の一覧

略号及び用語	定義
Ae	尿中排泄量
Ae_{24h} (%)	時間 0 から 24 時間までの尿中排泄率
AUC	血漿中（全血中又は血清中）濃度－時間曲線下面積
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
BSA	体表面積
CL	経口クリアランス
$CL_{r, glucose}$	尿中グルコース排泄クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
GFR	体表面積で補正した推算糸球体濾過量
eGFR	推算糸球体濾過量
イプラグリフロジン	イプラグリフロジン L-プロリン
Ka	1 次吸収速度定数
N/A	該当なし not available
PD	薬力学
PDAS	薬力学解析対象集団
PK	薬物動態
PKAS	薬物動態解析対象集団
プラセボ run-in 期	観察期用試験薬を最初に投与してから，治療期用試験薬を最初に投与するまでの期間
PTR	ピーク／トラフ比
Q	コンパートメント間の見かけのクリアランス
R_{ac} (AUC)	AUC により算出された蓄積率
T1DM	1 型糖尿病
T2DM	2 型糖尿病
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
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

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す。

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

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）の臨床薬理学的特徴は，初回申請時 CTD 2.7.2 項に記載されている。

今回，1 型糖尿病に対する適応症追加のために，1 型糖尿病患者を対象とした T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）及び T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）を実施した。

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）では，イプラグリフロジンの 1 型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的特徴を検討し，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）では第 3 相試験でのイプラグリフロジンの血漿中濃度について検討した。

表 2.7.2- 1　　薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験一覧

試験の種類	試験名 （試験番号）	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	患者数 [a] PKAS PDAS-1/2
臨床薬理試験	T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）	薬力学 薬物動態 安全性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	イプラグリフロジン 25, 50, 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与	2 週間	42 43/41
第 3 相試験	T1DM 患者 第 3 相試験（CL-6002）	有効性 安全性 薬物動態	治療 I 期 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 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 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）	治療 I 期 24 週間 治療 II 期 28 週間	治療 I 期 175 -/- 治療 II 期 169 -/-

a：PKAS（薬物動態解析対象集団），PDAS（薬力学解析対象集団）

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 1 型糖尿病患者を対象とした PK/PD 試験（CL-6001）

添付資料 5.3.4.2-1

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）は，国内の 1 型糖尿病患者 43 例（20～72 歳）を対象とした，薬力学（血糖日内変動，尿中グルコース排泄量，尿中グルコース排泄クリアランス），薬物動態及び安全性を検討するための，多施設共同，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間試験である。単盲検下にて前観察期用試験薬（プラセボ）を投与し，翌日から二重盲検下にて評価期用試験薬（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 14 日間朝食前に反復投与した。

Day 1 及び Day 14 の薬物動態パラメータを表 2.7.2- 2 に示した。Day 1 及び Day 14 の C_{max} 及び AUC_{24h} は投与量の増加にしたがい上昇した。Day 1 及び Day 14 のイプラグリフロジン尿中排泄率は，いずれの投与量においても低かった。

表 2.7.2- 2　　1 型糖尿病患者における薬物動態パラメータ（イプラグリフロジン）

パラメータ	25 mg (N=10)	50 mg (N=12)	100 mg (N=10)
Day 1			
AUC_{24h} (ng·h/mL)	2060 (313)	4650 (929)	8720 (1350)
C_{max} (ng/mL)	626 (128)	1230 (289)	2300 (737)
t_{max} (h)	0.500 (0.467 − 1.05)	0.975 (0.433 − 3.02)	0.508 (0.450 − 1.53)
Ae_{24h} (%)	0.893 (0.186)	1.16 (0.367)	1.02 (0.287)
Day 14			
AUC_{24h} (ng·h/mL)	2510 (495)	5790 (1130)	10600 (2050)
C_{max} (ng/mL)	694 (174)	1400 (273)	2680 (346)
t_{max} (h)	0.525 (0.500 − 1.02)	0.742 (0.467 − 2.00)	1.00 (0.500 − 1.00)
CL (L/h)	10.3 (2.00)	8.96 (1.88)	9.80 (2.24)
PTR	25.1 (14.6)	21.3 (7.16)	21.7 (7.50)
R_{ac} (AUC)	1.22 (0.17)	1.26 (0.154)	1.21 (0.115)
Ae_{24h} (%)	1.09 (0.233)	1.52 (0.524)	1.46 (0.369)

平均値（標準偏差）, t_{max} のみ中央値 （最小値 − 最大値）

Source：1941-CL-6001（5.3.4.2-1）Table 8，Table 9

尿中グルコース排泄量を，表 2.7.2- 3 に示した。Day 14 の投与後 24 時間までの尿中グルコース排泄量について, ベースラインからの変化量の平均値は, プラセボ群で− 0.118 g, 25 mg 群で 63.1 g, 50 mg 群で 82.4 g 及び 100 mg 群で 93.9 g であった。

表 2.7.2- 3　　1 型糖尿病患者における投与後 24 時間の尿中グルコース排泄量

評価時期	プラセボ (N=10)	イプラグリフロジン		
		25 mg (N=9)	50 mg (N=12)	100 mg (N=10)
ベースライン	24.8 (20.4)	7.93 (8.97)	8.63 (9.52)	11.1 (7.00)
Day 1	19.7 (17.8)	54.0 (16.9)	64.9 (23.6)	94.6 (21.5)
Day 14	24.6 (21.9)	71.0 (33.0)	91.0 (47.9)	105 (32.7)
ベースラインからの変化量				
Day 1	−7.72 (17.1)	46.0 (15.6)	56.3 (20.2)	83.5 (21.0)
Day 14	−0.118 (15.1)	63.1 (29.6)	82.4 (44.7)	93.9 (33.5)

平均値（標準偏差），単位：g

Source：1941-CL-6001（5.3.4.2-1）Table 13

投与後 24 時間までの血糖値の AUC を表 2.7.2- 4 に示した。Day 14 の投与後 24 時間までの血糖値の AUC のベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で 365 h·mg/dL，25 mg 群で − 126 h·mg/dL，50 mg 群で− 180 h·mg/dL 及び 100 mg 群で− 539 h·mg/dL であった。

表 2.7.2- 4　　1 型糖尿病患者における投与後 24 時間までの血糖値の AUC

評価時期	プラセボ (N=10)	イプラグリフロジン		
		25 mg (N=9)	50 mg (N=12)	100 mg (N=10)
ベースライン	5050 (1300)	4500 (842)	4230 (1070)	4460 (657)
Day 1	5320 (1180)[a]	3820 (585)	3230 (741)	3940 (686)
Day 14	5410 (1820)	4370 (1280)	4050 (898)	3930 (938)
ベースラインからの変化量				
Day 1	84.4 (806)[a]	−673 (413)	−997 (978)	−522 (651)
Day 14	365 (1250)	−126 (760)	−180 (1090)	−539 (545)

平均値（標準偏差），単位：h·mg/dL，a：N=9

Source：1941-CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.5.2.1.2

1 日あたりのインスリン投与量（ベーサルインスリン，ボーラスインスリン，総インスリン；ベーサルインスリン+ボーラスインスリン）を表 2.7.2- 5 に示した。ベーサルインスリン，ボーラスインスリン，総インスリンの投与量は，Day 14 において，全ての投与群で減少したが，その低下率は実薬群でプラセボ群より大きかった。

表 2.7.2- 5　　1 型糖尿病患者における 1 日当たりのインスリン投与量

	評価時期	プラセボ (N=10)	イプラグリフロジン		
			25 mg (N=9)	50 mg (N=12)	100 mg (N=10)
ベーサル インスリン	ベースライン	16.7 (7.24)	17.1 (8.02)	16.7 (7.00)	18.6 (4.88)
	Day 1	16.0 (7.59)	15.2 (8.13)	15.6 (6.24)	18.1 (5.51)
	Day 14	15.5 (9.26)	13.8 (8.74)	12.5 (5.48)	15.8 (5.05)
	ベースラインからの変化率（%）				
	Day 1	−3.94 (14.3)	−12.1 (13.3)	−5.96 (9.37)	−3.33 (10.5)
	Day 14	−10.0 (24.8)	−20.8 (22.7)	−25.4 (22.6)	−14.7 (18.9)
ボーラス インスリン	ベースライン	27.3 (11.7)	29.6 (12.9)	22.1 (6.42)	33.8 (10.5)
	Day 1	27.2 (12.0)	28.5 (14.0)	20.2 (6.39)	31.5 (9.92)
	Day 14	26.7 (11.4)	26.9 (13.6)	18.8 (5.22)	27.2 (11.8)
	ベースラインからの変化率（%）				
	Day 1	−0.42 (6.78)	−5.06 (12.6)	−8.16 (12.0)	−6.55 (7.04)
	Day 14	−1.09 (15.7)	−10.7 (13.4)	−13.9 (12.2)	−21.3 (19.6)
総インスリン	ベースライン	44.0 (17.8)	46.7 (19.7)	38.8 (12.3)	52.4 (11.1)
	Day 1	43.2 (17.1)	43.7 (21.3)	35.8 (11.5)	49.6 (11.1)
	Day 14	42.2 (19.4)	40.7 (21.6)	31.3 (9.25)	43.0 (15.0)
	ベースラインからの変化率（%）				
	Day 1	−1.32 (4.94)	−7.74 (11.9)	−7.46 (9.52)	−5.26 (6.10)
	Day 14	−4.51 (16.3)	−14.8 (14.0)	−18.4 (12.5)	−19.3 (16.8)

平均値（標準偏差），単位：International Unit（IU）

Source：1941-CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.7.1.1.1.2, Table 12.7.1.2.1.2

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促進機能への作用を評価した（表 2.7.2- 6）。Day 14 の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の平均値は，プラセボ群で

− 0.748 mL/min，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。

表 2.7.2- 6　　1 型糖尿病患者における投与後 24 時間までの尿中グルコース排泄クリアランス

評価時期	プラセボ (N=10)	イプラグリフロジン		
		25 mg (N=9)	50 mg (N=12)	100 mg (N=10)
ベースライン	7.13 (5.13)	2.77 (2.85)	2.94 (3.09)	3.98 (2.38)
Day 1	6.08 (4.18) [a]	23.6 (7.31)	32.7 (7.62)	40.6 (9.18)
Day 14	6.38 (4.36)	26.2 (8.15)	35.5 (13.9)	45.5 (12.2)
ベースラインからの変化量				
Day 1	−2.68 (4.36) [a]	20.8 (7.09)	29.8 (7.36)	36.6 (10.4)
Day 14	−0.748 (3.74)	23.5 (7.35)	32.6 (13.3)	41.5 (13.6)

平均値（標準偏差），単位：mL/min，a：Day1 のみ N=8

Source：1941-CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.5.11.1.2

2.7.2.2.2　　1 型糖尿病患者を対象とした第 3 相試験（CL-6002）

添付資料 5.3.5.1-1，5.3.5.1-1.1

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）は，国内の 1 型糖尿病患者（22～81 歳）を対象にした，プラセボ対照，多施設共同，二重盲検，並行群間比較試験である。被験者は 4 週間のスクリーニング期と，単盲検下，2 週間のプラセボ run-in 期の後に，イプラグリフロジン 50 mg 又はプラセボ群のいずれかに割り付けられ，二重盲検下で，試験薬を 24 週間服用した（治療 I 期）。その後，他施設共同，非盲検，非対照試験に移行し，イプラグリフロジン 50 mg 又は 100 mg を 52 週まで服用した（治療 II 期）。50 mg から 100 mg への増量判断は，32 週時に実施した。

直前服薬から 18 − 30 時間後に採取されたサンプルをトラフと定義し，その血漿中未変化体濃度の各治療期の要約統計量を表 2.7.2- 7 に示した。治療期 2 週，4 週，8 週，16 週，24 週，36 週，44 週及び 52 週時における直前服用量が 50 mg 及び 100 mg の血漿中イプラグリフロジン濃度の平均トラフ値は 65.3 − 86.5 ng/mL 及び 132 − 172 ng/mL であった。

表 2.7.2- 7　　1 型糖尿病患者におけるトラフ血漿中イプラグリフロジン濃度

		治療 I 期					治療 II 期		
統計量	直前服用量	2 週時	4 週時	8 週時	16 週時	24 週時	36 週時	44 週時	52 週時
例数 平均値 (標準偏差)	50 mg	111 75.2 (82.3)	112 69.2 (37.2)	111 86.5 (150)	112 75.3 (63.0)	109 76.0 (53.0)	95 65.3 (44.6)	94 79.5 (146)	94 66.0 (42.8)
	100 mg	-	-	-	-	-	67 172 (243)	61 132 (62.9)	65 166 (232)

単位：ng/mL

Source：1941-CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.4A.2，Table 12.4B.2

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態及び薬力学

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）

添付資料 5.3.4.2-2

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。

イプラグリフロジンを反復投与したときの Day 14 における C_{max} 及び AUC_{24h} を表 2.7.2- 8 に示した。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曝露量の増加が認められ，その曝露量は同程度であった。

表 2.7.2- 8 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者における Day14 の薬物動態パラメータ（イプラグリフロジン）

	25 mg (N=0/10)	50 mg (N=9/12)	100 mg (N=9/10)
C_{max} (ng/mL)			
2 型糖尿病患者	N/A	1230 (255)	2030 (654)
1 型糖尿病患者	694 (174)	1400 (273)	2680 (346)
AUC_{24h} (ng.h/mL)			
2 型糖尿病患者	N/A	4810 (1460)	9210 (3940)
1 型糖尿病患者	2510 (495)	5790 (1130)	10600 (2050)

例数（N=2 型糖尿病患者/1 型糖尿病患者），平均値（標準偏差），N/A: not available

Source：1941-PK-0101（5.3.4.2-2）Table 3

薬力学の比較のために，Day 14 における尿中グルコース排泄クリアランスを表 2.7.2- 9 に示した。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いと考えられた。

表 2.7.2- 9 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者における Day14 の尿中グルコース排泄クリアランス

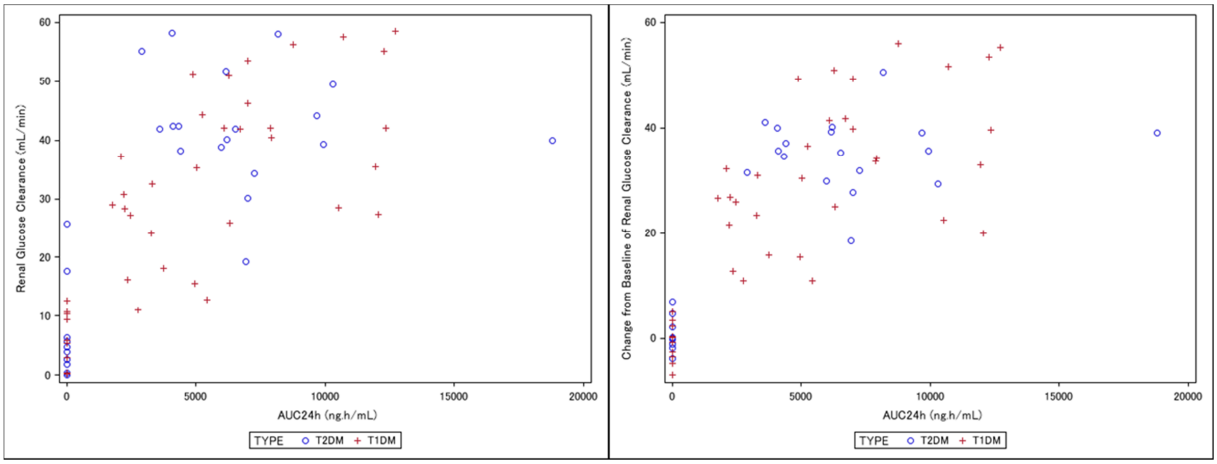
	プラセボ (N=10/10)	イプラグリフロジン		
		25 mg (N=0/9)	50 mg (N=9/12)	100 mg (N=9/10)
$CL_{r,\ glucose}$ (mL/min)				
2 型糖尿病患者	6.88 (8.28)	N/A	40.7 (11.7)	44.3 (7.38)
1 型糖尿病患者	6.38 (4.36)	26.2 (8.15)	35.5 (13.9)	45.5 (12.2)
Change from Baseline in $CL_{r,\ glucose}$ (mL/min)				
2 型糖尿病患者	0.560 (3.23)	N/A	32.9 (6.97)	37.8 (6.08)
1 型糖尿病患者	−0.748 (3.74)	23.5 (7.35)	32.6 (13.3)	41.5 (13.6)

例数（N=2 型糖尿病患者/1 型糖尿病患者），平均値（標準偏差），N/A: not available

Source：1941-PK-0101（5.3.4.2-2）Table 4

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を図 2.7.2- 1 に示した。1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者の AUC_{24h} と尿中グルコース排泄クリアランスの関係は類似していた。

図 2.7.2- 1　　1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者における Day14 の AUC_{24h} と尿中グルコース排泄クリアランスの関係



T1DM：1 型糖尿病患者，T2DM：2 型糖尿病患者
Source：1941-PK-0101（5.3.4.2-2）Figure 2

2.7.2.3.1.2　母集団薬物動態解析（PK-0102）

添付資料 5.3.3.5-1

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。事前情報には，T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）から得られた血漿中未変化体濃度データ（736 点，32 症例）から構築したモデルを使用した。

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。個体間変動は CL に仮定した。個体間変動及び残差変動は，それぞれ指数誤差モデル及び比例誤差モデルを用いて記述した。

CL に対する共変量探索の結果，GFR［eGFR × BSA/1.73（体表面積）］と性別が有意な共変量として最終モデルに組み込まれた。共変量モデル式を以下に示す。

$$CL_i\ (L/h) = CL_{pop} \times (GFR_i/92.63)^{0.404} \times (1\ \text{for male, } 0.865\ \text{for female}) \times \exp(\eta_i)$$

CL_i：被験者 i の CL
CL_{pop}：GFR が算術平均値に等しい男性患者の母集団平均 CL
GFR_i：被験者 i の GFR（投与前値，算術平均値：92.63 mL/min）
η_i：被験者 i の母集団平均 CL からの偏差

最終モデルにおいて得られた母集団パラメータ推定値を表 2.7.2- 10 に示す。

表 2.7.2- 10　　母集団パラメータ推定値

パラメータ		推定値	相対推定誤差 (%)	95%CI [a]
母集団平均	CL (L/h)	9.36	1.2	9.13 − 9.59
	Vc (L)	31.7	0.4	31.5 − 31.9
	Q (L/h)	8.19	0.4	8.12 − 8.26
	Vp (L)	66.4	1.0	65.1 − 67.7
	Ka (1/h)	5.38	0.6	5.32 − 5.44
共変量	GFR	0.404	17.2	0.268 − 0.540
	女性	0.865	2.7	0.819 − 0.912
個体間変動 [b]	CL	0.0273 (16.6%)	11.3	0.0213 − 0.0333
残差誤差	比例誤差	0.252	8.1	0.212 − 0.292

a: Wald 95% 信頼区間，b: 個体間変動分散 ω^2（変動係数%：$\sqrt{\exp(\omega^2)-1}\times 100$）

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

Q：コンパートメント間の見かけのクリアランス

Ka：1 次吸収速度定数

CL の母集団平均値は, 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 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。

2.7.2.4　特別な試験

特別な試験は実施されていない。

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 試験の概要 3
2.7.3.1.2 試験方法の概観 3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1 T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002） 8
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.3.3.1 試験対象集団 9
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 15
2.7.3.3.3 部分集団での結果の比較 28
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 30
2.7.3.4.1 用法・用量の設定根拠 30
2.7.3.4.2 増量効果の検討 31
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 39
2.7.3.6 参考文献 46
2.7.3.7 付録 46

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
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 $(m)^2$］
C_{max}	最高血中濃度
eGFR	推算糸球体濾過量
FAS	最大の解析対象集団
HbA1c	ヘモグロビン A1c（NGSP［National Glycohemoglobin Standardization Program］値）
PD	薬力学
PK	薬物動態
PKAS	薬物動態解析対象集団
PPS	試験実施計画書に適合した対象集団
SAF	安全性解析対象集団
T1DM	1 型糖尿病
T2DM	2 型糖尿病

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 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 L-プロリン（以下，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（表 2.7.3-1）。

表 2.7.3-1　　臨床的有効性を評価した臨床試験一覧

試験の種類	試験名（試験番号）	目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	患者数[a]
第 3 相試験	T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）	有効性 安全性 薬物動態	治療 I 期 無作為化，二重盲検，プラセボ対照，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 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 に増量可とし，増量後に安全性に問題がある場合は減量可）	治療 I 期 24 週間 治療 II 期 28 週間	治療 I 期 174 治療 I 期+治療 II 期 169

a：最大の解析対象集団（FAS）

2.7.3.1.2 試験方法の概観

2.7.3.1.2.1 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。

2.7.3.1.2.2　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。

2.7.3.1.2.3　用法・用量及び投与期間

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）での試験薬の用法・用量及び投与期間を表 2.7.3-2 に示す。

治療 I 期のイプラグリフロジンの 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。

これらの用法・用量は 1 型糖尿病患者を対象とした試験（T1DM 患者 PK/PD 試験［CL-6001］）及び日本人 2 型糖尿病患者を対象とした試験（T2DM 患者血糖日内変動試験［CL-0070，初回申請時 CTD 5.3.4.2-1 項］）の以下の結果から，1 型糖尿病患者でも，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たことから設定した。

- 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。
- 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ベースラインからの変化量の平均値は 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）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ベースラインからの変化量の平均値は 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 型糖尿病患者での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，ベースラインから投与開始 2 週間後の変化率の平均値は 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 群では同程度に減少した。

- 安全性で明確な用量反応は認められず，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。

さらに 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イプラグリフロジンの投与量 100 mg で 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で，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。

また，イプラグリフロジンを反復投与したときの最終投与後の曝露量は，50 mg 群及び 100 mg 群ともに，1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者で同程度であった（CL-6001 試験及び CL-0070 試験での C_{max} 平均値 : それぞれ 50 mg 群で 1400 及び 1230 ng/mL，100 mg 群で 2680 及び 2030 ng/mL，AUC_{24h} 平均値 : 50 mg 群で 5790 及び 4810 ng· h/mL，100 mg 群で 10600 及び 9210 ng· h/mL）。以上より，1 型糖尿病患者にも，2 型糖尿病患者への投与と同様に 1 日 1 回経口投与が妥当と考え，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または朝食後投与とした。

投与期間について，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。

表 2.7.3-2　　用法・用量及び投与期間

区分	プラセボ run-in 期	治療 I 期（二重盲検期）	治療 II 期（非盲検期）
投与期間	2 週間	24 週間	28 週間
用法	1 日 1 回（朝食前又は朝食後）		
用量	プラセボ	イプラグリフロジン 50 mg 又はプラセボ	・イプラグリフロジン 50 mg ・治療期 32 週時点で，増量基準 [a] を全て満たす場合は，イプラグリフロジン 1 日 1 回 2 錠（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 1 日 1 回 1 錠(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

a : 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

2.7.3.1.2.4　併用療法

インスリン療法

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）でのインスリン療法を表 2.7.3-3 に示す。

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。

表 2.7.3-3　　インスリン療法

時期	内容
治療 I 期開始前 6 週～治療期 24 週（若しくは治療 I 期での中止時）	・インスリン製剤の新規投与は禁止（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） ・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（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は可能）
ベースライン時	・治療 I 期開始前 6 週時点のインスリン製剤から 1 日投与量の 15%を減量することを担当医師により推奨。投与量は患者が通常診療下で医師の指示により実施している用量調整方法に従い調整。
血糖自己測定時	・測定値が 80 mg/dL 未満だった場合は投与インスリン量の減量を検討

併用禁止薬剤・療法

イプラグリフロジンの効果を正しく評価するため，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の併用禁止薬剤及び療法を設定した（表 2.7.3-4 及び表 2.7.3-5）。

表 2.7.3-4　　併用禁止薬剤

期間	治療 I 期開始前 6 週から遡って 8 週（55 日）前～治療 II 期終了時（若しくは中止時）の有効性評価項目の検査終了	治療 I 期開始前 6 週から遡って 4 週（27 日）前～治療 II 期終了時（若しくは中止時）の有効性評価項目の検査終了
併用禁止薬剤	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	α-グルコシダーゼ阻害薬

表 2.7.3-5　　併用禁止療法

期間	治療 I 期開始前 6 週～治療 II 期終了時（若しくは中止時）の有効性評価項目の検査終了
併用禁止療法	糖尿病治療を目的とした新たな入院療法

条件付併用可能薬剤

治療 I 期開始前 6 週から治療 II 期終了時（若しくは中止時）の有効性評価項目の検査終了時までの，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の条件付併用可能薬剤を表 2.7.3-6 に示す。

表 2.7.3-6　　条件付併用可能薬剤

条件付併用可能薬剤	副腎皮質ステロイド製剤及び免疫抑制剤の継続的投与（内服，注射，吸入，坐剤）を禁止。ただし，塗布等の局所使用や一時的な使用は認める。	ブドウ糖及びグルカゴン等の投与（点滴，注射）を禁止し，投与が必要と判断された場合は試験を中止。ただし，低血糖治療を目的としない一時的なブドウ糖及びグルカゴン等の投与（点滴，注射）は認めるが，規定の来院時に使用する場合は，有効性評価項目の検査終了後に投与する。また，ブドウ糖（経口）の使用は認める。
条件付きの理由	血糖値を上昇させ，免疫力を低下させる可能性があるため	血糖に直接影響を与えると考えられるため

2.7.3.1.2.5　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。HbA1c 値は現在糖尿病の血糖コントロールの指標として最も汎用されているため設定した。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。

2.7.3.1.2.6　統計解析

1. 主たる有効性解析対象集団

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最大の解析対象集団（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. 有効性評価項目の解析

治療 I 期終了時

主要評価項目（HbA1c）の主要な解析

治療 I 期終了時の HbA1c 値のベースラインからの変化量について，HbA1c 値のベースラインを共変量とした以下のモデルを用いた共分散分析により，イプラグリフロジン 50 mg とプラセボを比較した。有意水準は両側 0.05 とした。

- モデル

治療 I 期終了時の HbA1c 値のベースラインからの変化量=投与薬剤+ HbA1c 値のベースライン

主要評価項目（HbA1c）の副次的な解析

HbA1c の実測値及びベースラインからの変化量について，各時点の要約統計量を算出した。また，各時点の，HbA1c 値が 8.0%未満及び 7.0%未満の患者の数及び割合をそれぞれ算出した。PPS についても HbA1c の主要な解析と同様の解析を行った。

副次評価項目の解析

副次評価項目の治療 I 期終了時のベースラインからの変化量について，ベースラインを共変量とした共分散分析を用いてイプラグリフロジン 50 mg とプラセボを比較した。有意水準は両側 0.05 とした。また，実測値及びベースラインからの変化量について，各時点の要約統計量を算出した。

治療 II 期終了時（治験終了時）

主要評価項目（HbA1c）の主要な解析

1. HbA1c 値の実測値及びベースラインからの変化量について, 各時点の要約統計量を算出した。
2. 各時点において，HbA1c が 8.0%未満の被験者の例数，割合を算出した。
3. 各時点において，HbA1c が 7.0%未満の被験者の例数，割合を算出した。
4. 治療 I 期イプラグリフロジン 50 mg 群の増量有無別†についても同様に解析した。

†：治療 I 期イプラグリフロジン 50 mg 群の増量有無別

- 50 mg 群 50 mg 維持：Visit 12（32W）において 50 mg を維持した被験者。
- 50 mg 群 100 mg へ増量：Visit 12（32W）において 100 mg へ増量した被験者。増量後，50 mg へ減量した被験者を含む。

副次評価項目の解析

1. 副次評価項目の実測値及びベースラインからの変化量について，各時点の要約統計量を算出した。
2. 空腹時血糖値について，治療 I 期イプラグリフロジン 50 mg 群の増量有無別についても同様に解析した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）

添付資料 5.3.5.1-1，5.3.5.1-1.1

治療 I 期終了時

治療 I 期用試験薬を投与された 175 例のうち，166 例が治療 I 期を完了し，9 例が試験を中止した。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 項目でも測定された 174 例を FAS とした。

有効性の主要評価項目である治療 I 期終了時の 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。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-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，共分散分析）。試験結果の詳細は 2.7.6.2 T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）に示す。

治療 II 期終了時（治験終了時）

治療 I 期を完了した被験者のうち，治療 I 期はプラセボ群で治療 II 期からイプラグリフロジンの投与を開始した 54 例（プラセボ/イプラグリフロジン群）と，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）のうち，治療 II 期移行前に中止した 3 例を除

いた 112 例が治療 II 期に移行した。治療 II 期では全ての被験者がイプラグリフロジンを服用した。治療 II 期に移行した被験者のうち，プラセボ/イプラグリフロジン群の 53 例，イプラグリフロジン群の 108 例が治療 II 期を完了した。イプラグリフロジン群での中止例は 4 例であり，その中止理由は有害事象が 3 例，同意の撤回が 1 例であった。

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 項目でも測定されたプラセボ/イプラグリフロジン群 54 例及びイプラグリフロジン群 115 例を FAS とした。

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。イプラグリフロジン投与最終時の HbA1c 値のベースラインからの変化量は−0.33%であった。増量の有無別では，ベースラインの HbA1c 値の平均値は治療 I 期にイプラグリフロジン 50 mg を投与し 32 週時でも 50 mg を維持した群（50 mg 維持群）で 8.41%，治療 I 期はイプラグリフロジン 50 mg を投与し 32 週時に 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］）が 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 増量群の最終投与時での 32 週時からの HbA1c 値の変化量は 0.01%であり , 50 mg 維持群では，0.29%であった。

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　患者の内訳及び解析対象集団

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の治療 I 期の患者の内訳及び解析対象集団を表 2.7.3-7 に，治療 I 期及び治療 II 期の患者の内訳及び解析対象集団を表 2.7.3- 8 に示す。

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 期では，治療 I 期でイプラグリフロジンを投与され治療 II 期に移行した 112 例及び治療 II 期移行前に中止した 3 例を合わせた 115 例全例が FAS，SAF 及び PKAS の対象となった。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。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。

表 2.7.3-7　　患者の内訳及び解析対象集団（治療 I 期）：無作為化例

	プラセボ群 n=60	50 mg 群 n=115	合計 n=175
治療 I 期			
治療 I 期用治験薬投与例	60 (100.0%)	115 (100.0%)	175 (100.0%)
FAS	59 (98.3%)	115 (100.0%)	174 (99.4%)
完了例	54 (90.0%)	112 (97.4%)	166 (94.9%)
中止した患者	6 (10.0%)	3 (2.6%)	9 (5.1%)
中止理由			
有害事象	3 (5.0%)	1 (0.9%)	4 (2.3%)
同意の撤回	1 (1.7%)	2 (1.7%)	3 (1.7%)
試験実施計画書からの逸脱	2 (3.3%)	0	2 (1.1%)

例数（割合）
Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.1A.1.4, Table 12.1A.1.5

表 2.7.3- 8　　患者の内訳及び解析対象集団（治療 I 期+治療 II 期）：無作為化例

	プラセボ/イプラグリフロジン群 n=60	イプラグリフロジン群 n=115
治療 I 期+治療 II 期		
イプラグリフロジン投与例	54 (90.0%)	115 (100.0%)
FAS	54 (90.0%)	115 (100.0%)
治療 II 期 [a]		
完了例	53 (98.1%)	108 (96.4%)
中止した患者	1 (1.9%)	4 (3.6%)
中止理由		
有害事象	0	3 (2.7%)
同意の撤回	0	1 (0.9%)
その他	1 (1.9%)	0

例数（割合）
a：治療 II 期に移行したプラセボ/イプラグリフロジン群 54 例，イプラグリフロジン群 112 例を母数とした。
Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Table 12.1B.1.2, Table 12.1B.1.4

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及び有効性評価項目の基準値

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の治療 I 期のプラセボ群及びイプラグリフロジン 50 mg 群の人口統計学的特性及び患者背景を表 2.7.3-9 に示す。

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 1 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。

表 2.7.3-9　人口統計学的特性及び他の基準値（治療 I 期終了時）：FAS

		プラセボ群 n=59	50 mg 群 n=115	合計 n=174	P 値
性別	男性	27 (45.8%)	54 (47.0%)	81 (46.6%)	1.000[b]
	女性	32 (54.2%)	61 (53.0%)	93 (53.4%)	
年齢（歳）	平均値（SD）	48.3 (12.8)	49.7 (13.1)	49.2 (12.9)	0.475[c]
	最小値，最大値	22, 74	22, 81	22, 81	
	<65	52 (88.1%)	96 (83.5%)	148 (85.1%)	0.504[b]
	≥65	7 (11.9%)	19 (16.5%)	26 (14.9%)	
罹病期間（年）	平均値（SD）	14.23 (9.20)	13.20 (8.28)	13.55 (8.59)	0.454[c]
	中央値	12.87	11.78	12.32	
	最小値，最大値	0.6, 32.9	0.3, 35.7	0.3, 35.7	
	<10	22 (37.3%)	43 (37.4%)	65 (37.4%)	1.000[b]
	≥10	37 (62.7%)	72 (62.6%)	109 (62.6%)	
体重（kg）（治療 I 期開始前 2 週）	平均値（SD）	64.68 (9.07)	66.06 (11.39)	65.59 (10.66)	0.422[c]
	最小値，最大値	47.3, 85.6	47.5, 114.2	47.3, 114.2	
身長（cm）（治療 I 期開始前 6 週）	平均値（SD）	163.44 (8.96)	163.34 (9.86)	163.38 (9.54)	0.953[c]
	最小値，最大値	140.2, 181.2	142.7, 184.6	140.2, 184.6	
BMI（kg/m^2）（治療 I 期開始前 2 週）	平均値（SD）	24.21 (2.82)	24.67 (2.95)	24.51 (2.90)	0.326[c]
	最小値，最大値	20.1, 33.5	20.1, 34.5	20.1, 34.5	
	<25	35 (59.3%)	69 (60.0%)	104 (59.8%)	1.000[b]
	≥25	24 (40.7%)	46 (40.0%)	70 (40.2%)	
喫煙歴	喫煙歴なし	24 (40.7%)	54 (47.0%)	78 (44.8%)	0.660[b]
	喫煙者	20 (33.9%)	32 (27.8%)	52 (29.9%)	
	過去に喫煙習慣あり	15 (25.4%)	29 (25.2%)	44 (25.3%)	
飲酒習慣	飲酒習慣なし	16 (27.1%)	31 (27.0%)	47 (27.0%)	0.967[b]
	飲酒習慣あり	39 (66.1%)	74 (64.3%)	113 (64.9%)	
	過去に飲酒習慣あり	4 (6.8%)	10 (8.7%)	14 (8.0%)	
飲酒量[a]	Level 1	31 (79.5%)	63 (85.1%)	94 (83.2%)	—
	Level 2	7 (17.9%)	11 (14.9%)	18 (15.9%)	
	Level 3	1 (2.6%)	0	1 (0.9%)	
α-グルコシダーゼ阻害薬 washout	なし	56 (94.9%)	108 (93.9%)	164 (94.3%)	1.000[b]
	あり	3 (5.1%)	7 (6.1%)	10 (5.7%)	
インスリンの投与方法（治療 I 期開始前 2 週）	持続皮下インスリン注入療法	2 (3.4%)	8 (7.0%)	10 (5.7%)	0.498[b]
	頻回注射療法	57 (96.6%)	107 (93.0%)	164 (94.3%)	
インスリン 1 日投与量の減量（治療 I 期開始時）	なし	30 (50.8%)	62 (53.9%)	92 (52.9%)	0.750[b]
	あり	29 (49.2%)	53 (46.1%)	82 (47.1%)	
eGFR（$mL/min/1.73\ m^2$）（ベースライン）	平均値（SD）	93.85 (21.55)	93.76 (20.92)	93.79 (21.07)	0.979[c]
	最小値，最大値	57.8, 147.1	54.2, 152.7	54.2, 152.7	
	30 to <60	1 (1.7%)	3 (2.6%)	4 (2.3%)	0.899[b]
	60 to <90	27 (45.8%)	48 (41.7%)	75 (43.1%)	
	≥90	31 (52.5%)	64 (55.7%)	95 (54.6%)	

a：飲酒量は以下の 3 レベルに分類した。
レベル 1：ビール中ビン 1 本未満，清酒 1 合（180.39 mL）未満，ウイスキー・ブランデー60 mL 未満，焼酎（35 度）90 mL 未満，又はワイン 240 mL 未満
レベル 2：ビール中ビン 1 本以上 3 本未満，清酒 1 合（180.39 mL）以上 3 合（541.17 mL）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，又はワイン 240 mL 以上 720 mL 未満
レベル 3：ビール中ビン 3 本以上，清酒 3 合（541.17 mL）以上，ウイスキー・ブランデー180 mL 以上，焼酎（35 度）270 mL 以上，又はワイン 720 mL 以上

b：Fisher の直接確率法，c：t 検定
Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.1A.2.1

治療 II 期の FAS での人口統計学的特性及び患者背景を表 2.7.3- 10 に示す。治療 II 期終了時の FAS のうち，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 50 mg 維持群（47.1%）に比べて 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。

表 2.7.3- 10　　人口統計学的特性及び他の基準値（治療 II 期終了時）：FAS

		イプラグリフロジン群 n=115	増量の有無別	
			50 mg 維持群 n=68	100 mg 増量群 n=44
性別	男性	54 (47.0%)	36 (52.9%)	16 (36.4%)
	女性	61 (53.0%)	32 (47.1%)	28 (63.6%)
年齢（歳）	平均値（SD）	49.7 (13.1)	50.5 (13.6)	48.8 (12.3)
	最小値，最大値	22, 81	22, 78	28, 81
	< 65	96 (83.5%)	55 (80.9%)	39 (88.6%)
	≥ 65	19 (16.5%)	13 (19.1%)	5 (11.4%)
罹病期間（年）	平均値（SD）	13.20 (8.28)	13.60 (8.60)	12.69 (8.06)
	中央値	11.78	10.97	12.66
	最小値，最大値	0.3, 35.7	0.6, 34.9	0.3, 35.7
	< 10	43 (37.4%)	26 (38.2%)	16 (36.4%)
	≥ 10	72 (62.6%)	42 (61.8%)	28 (63.6%)
体重（kg）（Visit 2）	平均値（SD）	66.06 (11.39)	65.21 (10.68)	67.41 (12.76)
	最小値，最大値	47.5, 114.2	47.8, 94.9	47.5, 114.2
身長（cm）（Visit 1）	平均値（SD）	163.34 (9.86)	163.33 (9.77)	162.92 (10.12)
	最小値，最大値	142.7, 184.6	142.7, 184.6	145.5, 184.0
BMI（kg/m^2）（Visit 2）	平均値（SD）	24.67 (2.95)	24.32 (2.22)	25.34 (3.74)
	最小値，最大値	20.1, 34.5	20.1, 30.7	20.6, 34.5
	< 25	69 (60.0%)	43 (63.2%)	24 (54.5%)
	≥ 25	46 (40.0%)	25 (36.8%)	20 (45.5%)
喫煙歴	喫煙歴なし	54 (47.0%)	30 (44.1%)	23 (52.3%)
	喫煙者	32 (27.8%)	22 (32.4%)	9 (20.5%)
	過去に喫煙習慣あり	29 (25.2%)	16 (23.5%)	12 (27.3%)
飲酒習慣	飲酒習慣なし	31 (27.0%)	16 (23.5%)	15 (34.1%)
	飲酒習慣あり	74 (64.3%)	46 (67.6%)	26 (59.1%)
	過去に飲酒習慣あり	10 (8.7%)	6 (8.8%)	3 (6.8%)
飲酒量 [a]	Level 1	63 (85.1%)	37 (80.4%)	24 (92.3%)
	Level 2	11 (14.9%)	9 (19.6%)	2 (7.7%)
	Level 3	0	0	0
α-グルコシダーゼ阻害薬 washout	なし	108 (93.9%)	66 (97.1%)	39 (88.6%)
	あり	7 (6.1%)	2 (2.9%)	5 (11.4%)
インスリンの投与方法（治療 I 期開始前 2 週）	持続皮下インスリン注入療法	8 (7.0%)	6 (8.8%)	2 (4.5%)
	頻回注射療法	107 (93.0%)	62 (91.2%)	42 (95.5%)
インスリン 1 日投与量の減量（治療 I 期開始時）	なし	62 (53.9%)	32 (47.1%)	27 (61.4%)
	あり	53 (46.1%)	36 (52.9%)	17 (38.6%)
eGFR（$mL/min/1.73\ m^2$）（ベースライン）	平均値（SD）	93.76 (20.92)	94.33 (22.19)	93.28 (18.69)
	最小値，最大値	54.2, 152.7	54.2, 152.7	57.8, 151.3
	30 to < 60	3 (2.6%)	1 (1.5%)	1 (2.3%)
	60 to < 90	48 (41.7%)	29 (42.6%)	19 (43.2%)
	≥ 90	64 (55.7%)	38 (55.9%)	24 (54.5%)

a：飲酒量は以下の 3 レベルに分類した。

Level 1：ビール中ビン 1 本未満，清酒 1 合（180.39 mL）未満，ウイスキー・ブランデー60 mL 未満，焼酎（35 度）90 mL 未満，又はワイン 240 mL 未満

Level 2：ビール中ビン 1 本以上 3 本未満，清酒 1 合（180.39 mL）以上 3 合（541.17 mL）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，又はワイン 240 mL 以上 720 mL 未満

Level 3：ビール中ビン 3 本以上，清酒 3 合（541.17 mL）以上，ウイスキー・ブランデー180 mL 以上，焼酎（35 度）270 mL 以上，又はワイン 720 mL 以上

Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Table 12.1B.2.1

HbA1c，空腹時血糖，インスリン 1 日投与量及び体重の治療 I 期終了時のベースライン値を表 2.7.3-11 に示す。T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）での 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。

表 2.7.3-11　評価項目（HbA1c，空腹時血糖，インスリン 1 日投与量及び体重）のベースライン値（治療 I 期終了時）：FAS

		プラセボ群 n=59	50 mg 群 n=115	合計 n=174	P 値
HbA1c（%）（ベースライン）	平均値（SD）	8.67 (0.79)	8.68 (0.81)	8.68 (0.80)	0.903[a]
	最小値, 最大値	7.2, 10.9	7.2, 11.4	7.2, 11.4	
空腹時血糖（mg/dL）（ベースライン）	平均値（SD）	196.4 (70.9)	191.8 (69.0)	193.4 (69.5)	0.683[a]
	最小値, 最大値	63, 423	49, 351	49, 423	
ベーサルインスリン 1 日投与量（IU）（ベースライン）	平均値（SD）	18.94 (9.94)	19.15 (9.80)	19.08 (9.82)	0.892[a]
	最小値，最大値	5.3, 58.0	2.0, 74.3	2.0, 74.3	
ボーラスインスリン 1 日投与量（IU）（ベースライン）	平均値（SD）	31.54 (17.46)	30.09 (15.62)	30.58 (16.23)	0.577[a]
	最小値，最大値	9.7, 86.7	7.3, 102.0	7.3, 102.0	
総インスリン 1 日投与量（IU）（ベースライン）	平均値（SD）	50.48 (24.95)	49.24 (22.58)	49.66 (23.35)	0.741[a]
	最小値，最大値	19.7, 120.7	17.3, 176.3	17.3, 176.3	
	<50	38 (64.4%)	72 (62.6%)	110 (63.2%)	0.869[b]
	≥50	21 (35.6%)	43 (37.4%)	64 (36.8%)	
体重 1kg 当たりの総インスリン 1 日投与量（IU/kg）（ベースライン）	平均値（SD）	0.76 (0.29)	0.74 (0.28)	0.75 (0.28)	0.632[a]
	最小値，最大値	0.3, 1.6	0.2, 2.2	0.2, 2.2	
	<0.3	0	1 (0.9%)	1 (0.6%)	1.000[b]
	≥0.3	59 (100.0%)	114 (99.1%)	173 (99.4%)	
体重（kg）（ベースライン）	平均値（SD）	64.64 (9.25)	66.18 (11.49)	65.66 (10.78)	0.374[a]
	最小値，最大値	47.0, 86.4	47.8, 114.2	47.0, 114.2	

a：t 検定，b：Fisher の直接確率法
Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.1A.2.1

HbA1c，空腹時血糖，インスリン 1 日投与量及び体重の治療 II 期終了時のベースライン値を表 2.7.3-12 に示す。

イプラグリフロジン群のベースラインの HbA1c 値は，治療 I 期のイプラグリフロジン群と同じであった。増量の有無別を比較すると，ベースラインの HbA1c 値，空腹時血糖値，インスリン 1 日投与量及び体重はいずれも 100 mg への増量群で高かった。

表 2.7.3-12　評価項目（HbA1c，空腹時血糖，インスリン 1 日投与量及び体重）のベースライン値（治療 II 期終了時）：FAS

		イプラグリフロジン群 n=115	増量の有無別	
			50 mg 維持群 n=68	100 mg 増量群 n=44
HbA1c（%）（ベースライン）	平均値（SD）	8.68 (0.81)	8.41 (0.67)	9.13 (0.84)
	最小値，最大値	7.2, 11.4	7.2, 9.9	7.5, 11.4
	< 8.0	21 (18.3%)	19 (27.9%)	1 (2.3%)
	≥ 8.0	94 (81.7%)	49 (72.1%)	43 (97.7%)
空腹時血糖値（mg/dL）（ベースライン）	平均値（SD）	191.8 (69.0)	172.5 (65.5)	219.3 (66.8)
	最小値，最大値	49, 351	49, 337	63, 351
ベーサルインスリン 1 日投与量（IU）（ベースライン）	平均値（SD）	19.15 (9.80)	18.75 (8.78)	19.85 (11.52)
	最小値，最大値	2.0, 74.3	2.0, 46.0	8.0, 74.3
ボーラスインスリン 1 日投与量（IU）（ベースライン）	平均値（SD）	30.09 (15.62)	28.54 (12.44)	32.15 (19.57)
	最小値，最大値	7.3, 102.0	7.3, 75.3	10.3, 102.0
総インスリン 1 日投与量（IU）（ベースライン）	平均値（SD）	49.24 (22.58)	47.29 (17.70)	52.00 (28.86)
	最小値，最大値	17.3, 176.3	17.3, 105.3	20.3, 176.3
	< 50	72 (62.6%)	45 (66.2%)	25 (56.8%)
	≥ 50	43 (37.4%)	23 (33.8%)	19 (43.2%)
体重 1kg 当たりの総インスリン 1 日投与量（IU/kg）（ベースライン）	平均値（SD）	0.74 (0.28)	0.73 (0.24)	0.75 (0.33)
	最小値，最大値	0.2, 2.2	0.2, 1.5	0.3, 2.2
	< 0.3	1 (0.9%)	1 (1.5%)	0
	≥ 0.3	114 (99.1%)	67 (98.5%)	44 (100.0%)
体重（kg）（ベースライン）	平均値（SD）	66.18 (11.49)	65.37 (10.83)	67.46 (12.82)
	最小値，最大値	47.8, 114.2	48.7, 95.8	47.8, 114.2

例数（割合）

Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Table 12.1B.2.1

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　主要評価項目（HbA1c）

2.7.3.3.2.1.1　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 2.7.3-13 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 2.7.3-13　　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
Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.3A.1.1, Table 12.3A.1.2.2

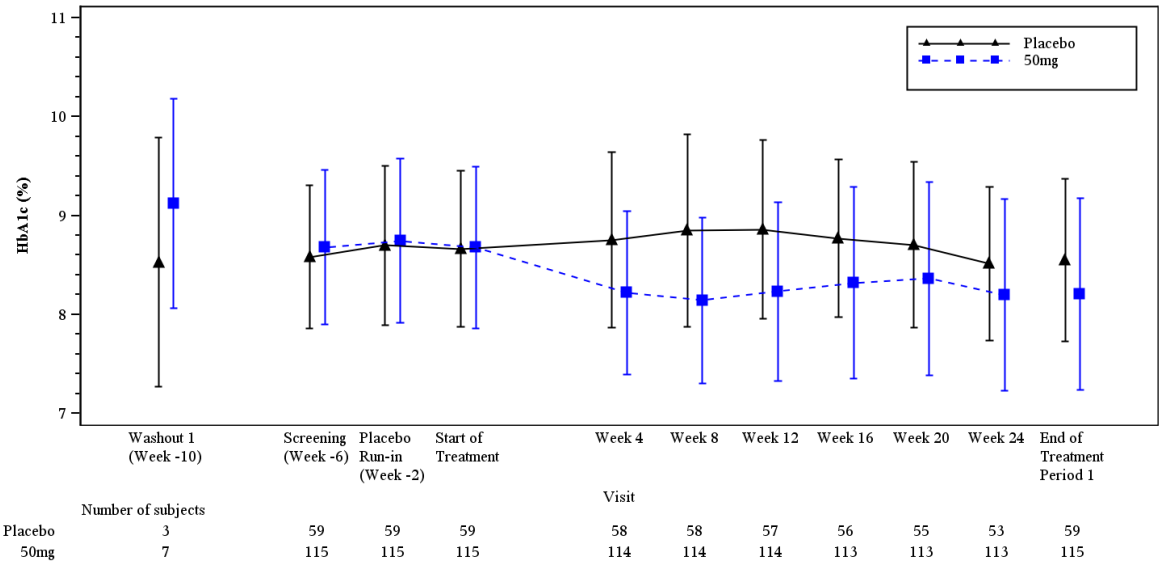
2.7.3.3.2.1.2　副次的な解析

（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）での治療 I 期終了時までの HbA1c 値の推移を図 2.7.3-1 及び表 2.7.3-14 に示す。

ベースラインでの HbA1c の平均値は，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。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。

図 2.7.3-1　　治療 I 期終了時までの HbA1c 値（%）の推移：FAS



Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Figure 12.3A.1.2

表 2.7.3-14　　治療 I 期終了時までの HbA1c 値（%）の推移：FAS

投与群	プラセボ群			50 mg 群		
	n	平均値（SD）	変化量（SD）	n	平均値（SD）	変化量（SD）
治療 I 期開始前 6 週	59	8.59 (0.72)	−	115	8.68 (0.78)	−
治療 I 期開始前 2 週	59	8.70 (0.81)	−	115	8.75 (0.83)	−
ベースライン	59	8.67 (0.79)	−	115	8.68 (0.81)	−
治療期 4 週時	58	8.76 (0.88)	0.11 (0.47)	114	8.23 (0.82)	-0.46 (0.36)
治療期 8 週時	58	8.85 (0.97)	0.20 (0.55)	114	8.15 (0.84)	-0.54 (0.50)
治療期 12 週時	57	8.86 (0.90)	0.20 (0.61)	114	8.24 (0.90)	-0.45 (0.61)
治療期 16 週時	56	8.78 (0.80)	0.11 (0.63)	113	8.33 (0.97)	-0.36 (0.71)
治療期 20 週時	55	8.71 (0.84)	0.07 (0.64)	113	8.37 (0.98)	-0.33 (0.73)
治療期 24 週時	53	8.52 (0.78)	-0.09 (0.61)	113	8.20 (0.97)	-0.48 (0.72)
治療 I 期終了時	59	8.56 (0.82)	-0.11 (0.64)	115	8.21 (0.97)	-0.47 (0.74)

Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.3A.1.2.2

（2）治療 I 期終了時までの 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）での治療 I 期終了時までの HbA1c 値が 8.0%未満又は 7.0%未満となった患者の数及び割合を表 2.7.3-15 に示す。

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。

表 2.7.3-15　　HbA1c 値が 8.0%又は 7.0%未満の患者の数及び割合：FAS

	HbA1c 値 8.0%未満						HbA1c 値 7.0%未満					
	プラセボ群			50 mg 群			プラセボ群			50 mg 群		
	n	患者数（%）	95%CI（%）	n	患者数（%）	95%CI（%）	n	患者数（%）	95%CI（%）	n	患者数（%）	95%CI（%）
ベースライン	59	12 (20.3)	11.0, 32.8	115	21 (18.3)	11.7, 26.5	59	0	0.0, 6.1	115	0	0.0, 3.2
治療期 4 週時	58	9 (15.5)	7.3, 27.4	114	45 (39.5)	30.4, 49.1	58	0	0.0, 6.2	114	7 (6.1)	2.5, 12.2
治療期 8 週時	58	9 (15.5)	7.3, 27.4	114	50 (43.9)	34.6, 53.5	58	1 (1.7)	0.0, 9.2	114	9 (7.9)	3.7, 14.5
治療期 12 週時	57	6 (10.5)	4.0, 21.5	114	49 (43.0)	33.7, 52.6	57	0	0.0, 6.3	114	5 (4.4)	1.4, 9.9
治療期 16 週時	56	7 (12.5)	5.2, 24.1	113	49 (43.4)	34.1, 53.0	56	0	0.0, 6.4	113	4 (3.5)	1.0, 8.8
治療期 20 週時	55	11 (20.0)	10.4, 33.0	113	43 (38.1)	29.1, 47.7	55	0	0.0, 6.5	113	3 (2.7)	0.6, 7.6
治療期 24 週時	53	13 (24.5)	13.8, 38.3	113	55 (48.7)	39.2, 58.3	53	0	0.0, 6.7	113	7 (6.2)	2.5, 12.3
治療 I 期終了時	59	14 (23.7)	13.6, 36.6	115	55 (47.8)	38.4, 57.3	59	1 (1.7)	0.0, 9.1	115	7 (6.1)	2.5, 12.1

Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.3A.1.2.4, 12.3A.1.2.5

2.7.3.3.2.2　副次評価項目

2.7.3.3.2.2.1　空腹時血糖値

（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 期終了時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量を表 2.7.3-16 に示す。

治療 I 期終了時の空腹時血糖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 -1.4 mg/dL，イプラグリフロジン 50 mg 群で-45.2 mg/dL であった。投与群を固定効果，ベースラインの空腹時血糖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（95% CI）は-47.4 mg/dL（-67.3, -27.5）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，統計的に有意な空腹時血糖値の低下が認められた（P<0.001）。

表 2.7.3-16　　治療 I 期終了時の空腹時血糖値（mg/dL）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）	196.4 (70.9)	191.8 (69.0)
治療 I 期終了時の平均値（SD）	195.0 (90.7)	146.1 (48.7) [a]
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）	-1.4 (92.7)	-45.2 (71.7) [a]
共分散分析モデル [b]		
調整済み平均値のプラセボとの差（95% CI）	－	-47.4 (-67.3, -27.5)
P 値	－	<0.001

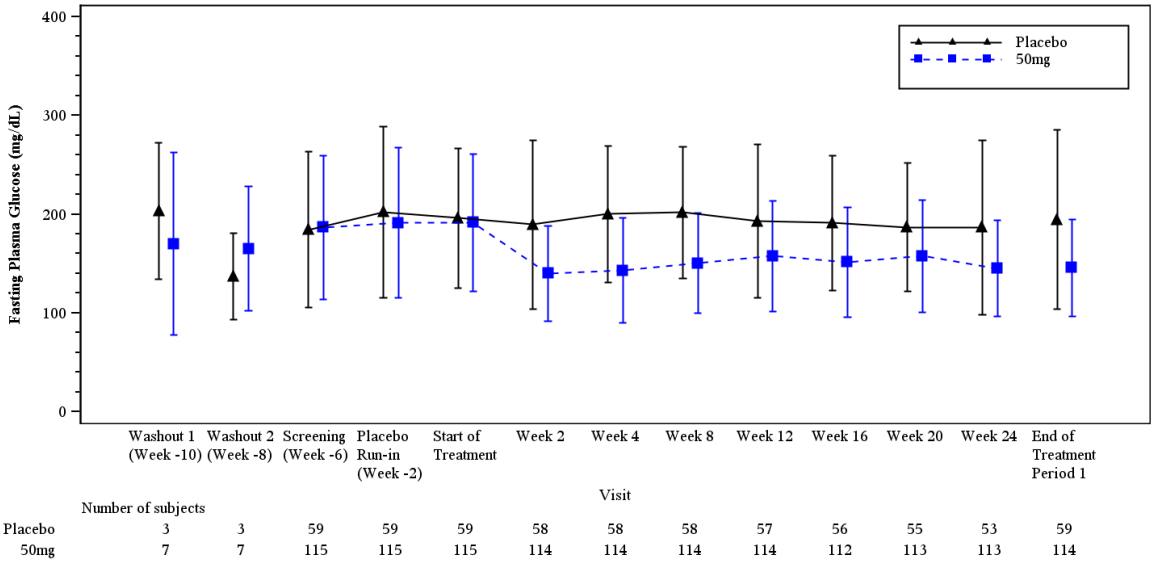
a：n=114，b：投与群を固定効果，ベースラインの空腹時血糖値を共変量とした共分散分析
Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.3A.2.1.1, Table 12.3A.2.1.2

（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）での治療 I 期終了時までの空腹時血糖値の推移を図 2.7.3-2 及び表 2.7.3-17 に示す。

治療期用試験薬投与開始後の空腹時血糖値の平均値は，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，ベースラインからの空腹時血糖値の低下が治療期 2 週時にみられ，その後その低下が維持された。

図 2.7.3-2　　治療 I 期終了時までの空腹時血糖値（mg/dL）の推移：FAS



Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Figure 12.3A.2.1.1

表 2.7.3-17　　治療 I 期終了時までの空腹時血糖値（mg/dL）の推移：FAS

投与群	プラセボ群			50 mg 群		
	n	平均値（SD）	変化量（SD）	n	平均値（SD）	変化量（SD）
washout 期-1	3	203.7 (69.2)	−	7	170.4 (92.4)	−
washout 期-2	3	137.7 (43.7)	−	7	165.6 (63.0)	−
治療 I 期開始前 6 週	59	184.7 (78.6)	−	115	186.9 (72.4)	−
治療 I 期開始前 2 週	59	202.7 (86.4)	−	115	191.8 (75.9)	−
ベースライン	59	196.4 (70.9)	−	115	191.8 (69.0)	−
治療期 2 週時	58	189.9 (85.5)	-8.1 (93.8)	114	140.8 (48.2)	-50.5 (69.3)
治療期 4 週時	58	200.5 (68.9)	5.4 (73.2)	114	143.5 (53.2)	-47.8 (65.7)
治療期 8 週時	58	202.2 (66.6)	7.0 (81.2)	114	150.8 (50.7)	-40.5 (69.3)
治療期 12 週時	57	193.4 (77.3)	-2.4 (93.6)	114	158.0 (55.8)	-33.2 (67.4)
治療期 16 週時	56	191.4 (67.9)	-1.8 (81.5)	112	151.9 (55.5)	-38.6 (67.6)
治療期 20 週時	55	187.3 (65.0)	-3.8 (81.5)	113	158.3 (56.7)	-33.9 (67.2)
治療期 24 週時	53	187.1 (88.1)	-4.6 (95.9)	113	145.5 (48.6)	-45.6 (71.9)
治療 I 期終了時	59	195.0 (90.7)	-1.4 (92.7)	114	146.1 (48.7)	-45.2 (71.7)

Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.3A.2.1.2

2.7.3.3.2.2.2　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）のベースラインからの変化量を表 2.7.3-18 に示す。

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は（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）。

表 2.7.3-18　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）（IU）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
ベーサルインスリン 1 日投与量（IU）		
ベースラインの平均値（SD）	18.94 (9.94)	19.15 (9.80)
治療 I 期終了時の平均値（SD）	19.32 (10.13)	15.77 (9.43)
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）	0.38 (2.47)	-3.38 (3.50)
調整済み平均値のプラセボとの差（95% CI）[a]	－	-3.75 (-4.73, -2.76)
P 値 [a]	－	<0.001
ボーラスインスリン 1 日投与量（IU）		
ベースラインの平均値（SD）	31.54 (17.46)	30.09 (15.62)
治療 I 期終了時の平均値（SD）	31.79 (17.36)	26.83 (13.96)
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）	0.25 (3.84)	-3.25 (5.45)
調整済み平均値のプラセボとの差（95% CI）[a]	－	-3.66 (-5.13, -2.19)
P 値 [a]	－	<0.001
総インスリン 1 日投与量（IU）		
ベースラインの平均値（SD）	50.48 (24.95)	49.24 (22.58)
治療 I 期終了時の平均値（SD）	51.10 (24.99)	42.60 (21.14)
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）	0.63 (4.52)	-6.64 (6.22)
調整済み平均値のプラセボとの差（95% CI）[a]	－	-7.35 (-9.09, -5.61)
P 値 [a]	－	<0.001

a：投与群を固定効果，ベースラインの併用インスリン投与単位数を共変量とした共分散分析
Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.3A.2.7.1，Table 12.3A.2.7.2.1

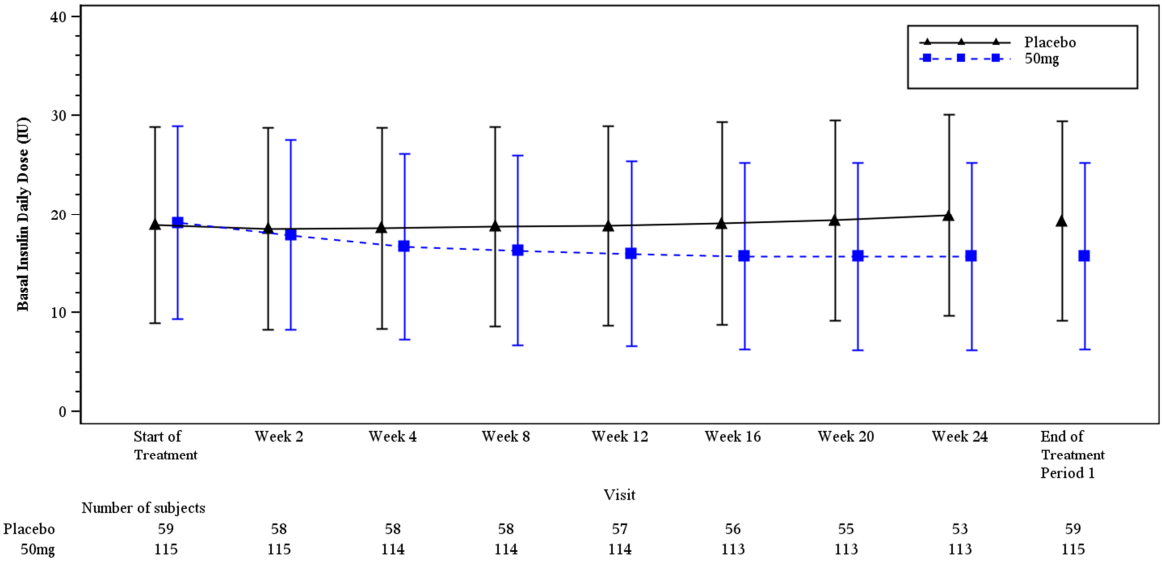
（2）治療 I 期終了時までの実測値の推移

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）の治療 I 期での推移を図 2.7.3- 3 及び表 2.7.3- 19 に示す。

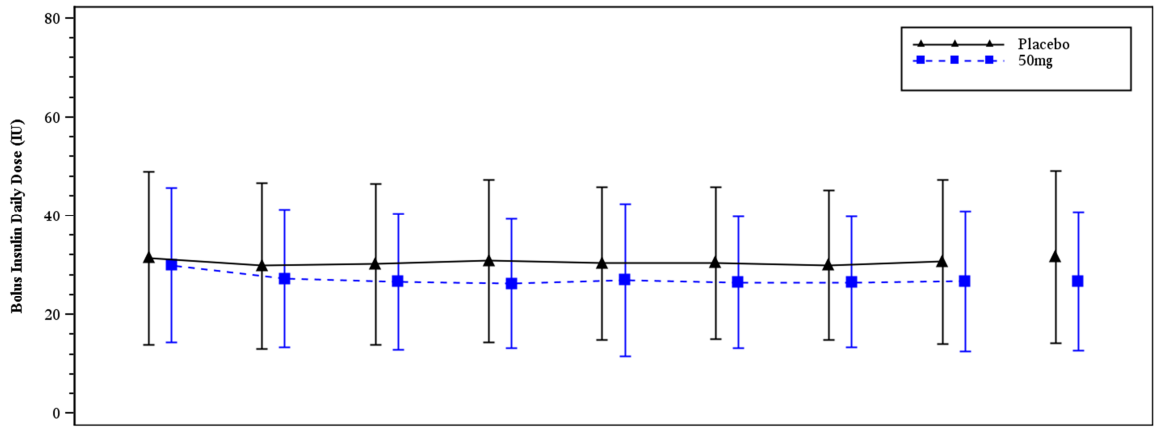
治療 I 期の併用インスリン投与単位数の推移をみると，イプラグリフロジン 50 mg 群では，ベーサルインスリン 1 日投与量は，16 週時まで低下し，その後は 24 週時まで低下が維持された。ボーラスインスリン 1 日投与量は，8 週時まで低下し，その後は 24 週時まで低下が維持された。総インスリン 1 日投与量は，8 週時まで低下し，その後は 24 週時まで低下が維持された。一方，プラセボ群では，併用インスリン投与単位数はいずれも 2 週時に低下したが，その後は 24 週時まで徐々に増加した。治療 I 期終了時でのベースラインからの併用インスリン投与単位数の変化率の平均値は，ベーサルインスリン 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%）。

図 2.7.3- 3　　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）の推移（治療 I 期）：FAS

ベーサルインスリン 1 日投与量（IU）

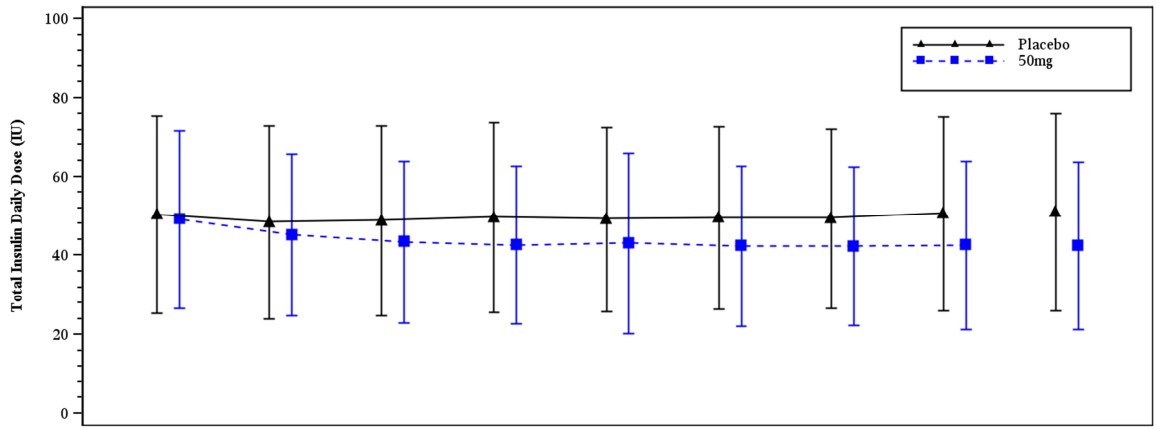


ボーラスインスリン１日投与量（IU）



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

総インスリン１日投与量（IU）



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

Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Figure 12.3A.2.7.1

表 2.7.3- 19　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）の推移：FAS

	プラセボ群				50 mg 群			
	n	平均値（SD）	変化量（SD）	変化率（%）	n	平均値（SD）	変化量（SD）	変化率（%）
ベーサルインスリン 1 日投与量（IU）								
ベースライン	59	18.94 (9.94)	－	－	115	19.15 (9.80)	－	－
治療期 2 週時	58	18.55 (10.25)	-0.45 (1.94)	-2.96 (10.50)	115	17.90 (9.59)	-1.25 (2.00)	-7.07 (10.25)
治療期 4 週時	58	18.64 (10.21)	-0.34 (1.67)	-2.23 (9.52)	114	16.76 (9.39)	-2.37 (2.75)	-12.82 (12.78)
治療期 8 週時	58	18.80 (10.13)	-0.19 (1.88)	-0.63 (11.65)	114	16.35 (9.57)	-2.77 (3.04)	-15.37 (14.39)
治療期 12 週時	57	18.85 (10.15)	0.05 (1.99)	1.12 (12.61)	114	16.04 (9.35)	-3.09 (3.37)	-16.60 (15.49)
治療期 16 週時	56	19.10 (10.30)	0.21 (1.99)	2.12 (12.97)	113	15.79 (9.41)	-3.36 (3.46)	-18.33 (15.86)
治療期 20 週時	55	19.39 (10.16)	0.27 (2.12)	2.38 (14.63)	113	15.76 (9.49)	-3.39 (3.47)	-18.97 (17.90)
治療期 24 週時	53	19.92 (10.19)	0.35 (2.59)	2.61 (16.83)	113	15.77 (9.47)	-3.42 (3.51)	-18.79 (16.70)
治療 I 期終了時	59	19.32 (10.13)	0.38 (2.47)	3.47 (16.92)	115	15.77 (9.43)	-3.38 (3.50)	-18.68 (16.66)
ボーラスインスリン 1 日投与量（IU）								
ベースライン	59	31.54 (17.46)	－	－	115	30.09 (15.62)	－	－
治療期 2 週時	58	30.01 (16.72)	-1.49 (4.72)	-4.31 (12.27)	115	27.39 (13.84)	-2.70 (4.57)	-8.85 (15.24)
治療期 4 週時	58	30.33 (16.23)	-1.26 (5.10)	-2.80 (12.81)	114	26.76 (13.67)	-3.38 (4.72)	-11.14 (13.21)
治療期 8 週時	58	30.97 (16.40)	-0.62 (5.69)	-0.62 (16.10)	114	26.38 (12.93)	-3.75 (5.15)	-11.48 (13.48)
治療期 12 週時	57	30.46 (15.38)	-0.16 (3.44)	-0.04 (11.08)	114	27.13 (15.34)	-3.01 (5.05)	-10.11 (13.31)
治療期 16 週時	56	30.53 (15.32)	0.18 (4.75)	1.59 (14.91)	113	26.66 (13.25)	-3.54 (5.41)	-10.37 (15.46)
治療期 20 週時	55	30.11 (15.10)	-0.43 (5.88)	-0.34 (14.90)	113	26.66 (13.19)	-3.45 (5.88)	-9.75 (17.46)
治療期 24 週時	53	30.81 (16.58)	0.21 (3.90)	0.84 (13.48)	113	26.89 (14.08)	-3.28 (5.49)	-9.47 (16.53)
治療 I 期終了時	59	31.79 (17.36)	0.25 (3.84)	1.14 (13.24)	115	26.83 (13.96)	-3.25 (5.45)	-9.43 (16.41)
総インスリン 1 日投与量（IU）								
ベースライン	59	50.48 (24.95)	－	－	115	49.24 (22.58)	－	－
治療期 2 週時	58	48.56 (24.57)	-1.94 (5.07)	-4.14 (9.08)	115	45.29 (20.42)	-3.95 (5.05)	-7.90 (9.01)
治療期 4 週時	58	48.97 (24.06)	-1.61 (5.52)	-2.93 (9.18)	114	43.53 (20.40)	-5.74 (5.59)	-11.95 (10.14)
治療期 8 週時	58	49.77 (24.08)	-0.81 (6.34)	-1.15 (11.26)	114	42.74 (19.91)	-6.53 (5.87)	-13.40 (10.03)
治療期 12 週時	57	49.31 (23.30)	-0.11 (4.08)	0.00 (8.32)	114	43.17 (22.71)	-6.10 (5.89)	-13.33 (10.36)
治療期 16 週時	56	49.62 (23.17)	0.39 (5.21)	1.45 (10.25)	113	42.45 (20.22)	-6.90 (6.26)	-14.12 (10.82)
治療期 20 週時	55	49.49 (22.76)	-0.16 (6.35)	0.33 (10.35)	113	42.42 (19.98)	-6.84 (6.78)	-13.87 (11.74)
治療期 24 週時	53	50.73 (24.56)	0.55 (4.61)	1.01 (9.32)	113	42.66 (21.30)	-6.70 (6.24)	-13.86 (11.35)
治療 I 期終了時	59	51.10 (24.99)	0.63 (4.52)	1.49 (9.50)	115	42.60 (21.14)	-6.64 (6.22)	-13.77 (11.33)

Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.3A.2.7.2.1，Table 12.3A.2.7.2.2

2.7.3.3.2.2.3　血糖自己測定値

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 期終了時の血糖自己測定値のベースラインからの変化量を表 2.7.3-20 に示す。

投与群を固定効果，ベースラインの血糖自己測定値を共変量とした共分散分析の結果，治療 I 期終了時の血糖自己測定値の調整済み平均値のプラセボとの差は，朝食前で-40.25 mg/dL，朝食開始後 1 時間で-19.68 mg/dL，昼食前で-24.72 mg/dL，昼食開始後 1 時間で-12.63 mg/dL，夕食前で-31.34 mg/dL，夕食開始後 1 時間で-3.64 mg/dL，就寝前で 1.81 mg/dL であった。このうち朝食前，朝食開始後 1 時間，昼食前及び夕食前でイプラグリフロジン 50 mg 群ではプラセボ群と比べて，

統計的に有意な血糖自己測定値の低下が認められた（それぞれ P<0.001，P=0.027，P=0.001 及び P<0.001）。

表 2.7.3-20　治療 I 期終了時の血糖自己測定値（mg/dL）のベースラインからの変化量：FAS

		プラセボ群		50 mg 群		共分散分析 [a]	
		n	平均値（SD）	n	平均値（SD）	調整済み平均値のプラセボとの差（95% CI）	P 値
朝食前	ベースライン	58	175.80 (62.15)	112	172.20 (61.14)	-40.25 (-53.37, -27.13)	<0.001
	治療 I 期終了時	57	177.39 (53.27)	112	138.50 (39.47)		
	変化量	56	6.30 (55.99)	110	-33.67 (58.69)		
朝食開始後 1 時間	ベースライン	56	225.25 (69.03)	110	227.29 (72.50)	-19.68 (-37.14, -2.22)	0.027
	治療 I 期終了時	54	209.69 (60.99)	112	192.67 (56.80)		
	変化量	52	-8.04 (71.53)	107	-34.30 (66.47)		
昼食前	ベースライン	59	171.64 (85.22)	114	164.25 (57.31)	-24.72 (-39.63, -9.81)	0.001
	治療 I 期終了時	57	162.61 (52.39)	113	136.50 (46.75)		
	変化量	57	-8.35 (84.72)	113	-28.21 (61.79)		
昼食開始後 1 時間	ベースライン	57	211.96 (73.00)	109	202.57 (60.13)	-12.63 (-29.39, 4.13)	0.139
	治療 I 期終了時	56	206.19 (53.52)	113	193.12 (55.28)		
	変化量	55	-3.85 (77.21)	107	-12.19 (61.49)		
夕食前	ベースライン	59	171.73 (61.28)	114	179.07 (63.89)	-31.34 (-48.99, -13.69)	<0.001
	治療 I 期終了時	57	188.12 (62.99)	114	158.70 (55.29)		
	変化量	57	15.75 (83.82)	113	-19.57 (62.09)		
夕食開始後 1 時間	ベースライン	56	188.82 (57.76)	111	205.45 (60.97)	-3.64 (-22.04, 14.76)	0.696
	治療 I 期終了時	55	190.59 (65.50)	112	193.67 (58.24)		
	変化量	53	0.36 (67.01)	109	-12.38 (64.59)		
就寝前	ベースライン	55	188.94 (72.92)	115	195.85 (62.50)	1.81 (-17.15, 20.76)	0.851
	治療 I 期終了時	54	187.88 (53.27)	113	189.23 (59.12)		
	変化量	51	-4.40 (76.92)	113	-6.01 (80.54)		

a：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

Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.3A.2.2.1，Table 12.3A.2.2.2

2.7.3.3.2.2.4　体重

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）での治療 I 期終了時の体重のベースラインからの変化量を表 2.7.3-21 に示す。

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）。

表 2.7.3-21　治療 I 期終了時の体重（kg）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）	64.64 (9.25)	66.18 (11.49)
治療 I 期終了時の平均値（SD）	64.60 (9.46)	63.25 (11.57)
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）	-0.04 (2.02)	-2.92 (2.34)
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）	－	-2.87 (-3.58, -2.16)
P 値	－	<0.001

a：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
Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.3A.2.8.1, Table 12.3A.2.8.2.1

2.7.3.3.2.2.5　グリコアルブミン

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 期終了時のグリコアルブミン値のベースラインからの変化量を表 2.7.3-22 に示す。

治療 I 期終了時のグリコアルブミン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-0.20%，イプラグリフロジン 50 mg 群で-2.02%であった。投与群を固定効果，ベースラインのグリコアルブミン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（95% CI）は-1.92%（-2.79, -1.04）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，統計的に有意なグリコアルブミン値の減少が認められた（P<0.001）。

表 2.7.3-22　治療 I 期終了時でのグリコアルブミン値（%）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）	25.37 (3.35)	24.97 (3.55)
治療 I 期終了時の平均値（SD）	25.17 (3.78)	22.95 (3.82)
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）	-0.20 (2.86)	-2.02 (2.89)
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）	－	-1.92 (-2.79, -1.04)
P 値	－	<0.001

a：投与群を固定効果，ベースラインのグリコアルブミン値を共変量とした共分散分析
Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.3A.2.3.1, Table 12.3A.2.3.2

2.7.3.3.2.2.6　レプチン

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 期終了時のレプチン値のベースラインからの変化量を表 2.7.3-23 に示す。

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の治療 I 期終了時のレプチン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 2.90 ng/mL，イプラグリフロジン 50 mg 群で 0.13 ng/mL であった。投

与群を固定効果，ベースラインのレプチン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（95% CI）は-2.73 ng/mL（-4.37，-1.09）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，統計的に有意なレプチン値の低下が認められた（P=0.001）。

表 2.7.3-23　治療 I 期終了時のレプチン値（ng/mL）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）	13.97 (9.51)	14.45 (10.38)
治療 I 期終了時の平均値（SD）	16.87 (10.96)	14.58 (10.31)
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）	2.90 (5.11)	0.13 (5.32)
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）	－	-2.73 (-4.37, -1.09)
P 値	－	0.001

a：投与群を固定効果，ベースラインのレプチン値を共変量とした共分散分析
Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.3A.2.4.1, Table 12.3A.2.4.2

2.7.3.3.2.2.7　アディポネクチン

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 期終了時のアディポネクチン値のベースラインからの変化量を表 2.7.3-24 に示す。

治療 I 期終了時のアディポネクチン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 0.28 μg/mL，イプラグリフロジン 50 mg 群で 1.96 μg/mL であった。投与群を固定効果，ベースラインのアディポネクチン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（95% CI）は，1.72 μg/mL（1.02，2.42）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，統計的に有意なアディポネクチン値の上昇が認められた（P<0.001）。

表 2.7.3-24　治療 I 期終了時のアディポネクチン値（μg/mL）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）	10.82 (5.05)	10.26 (4.88)
治療 I 期終了時の平均値（SD）	11.10 (4.78)	12.23 (6.17)
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）	0.28 (1.57)	1.96 (2.49)
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）	－	1.72 (1.02, 2.42)
P 値	－	<0.001

a：投与群を固定効果，ベースラインのアディポネクチン値を共変量とした共分散分析
Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.3A.2.5.1, Table 12.3A.2.5.2

2.7.3.3.2.2.8 グルカゴン

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 期終了時のグルカゴン値のベースラインからの変化量を表 2.7.3-25 に示す。

治療 I 期終了時のグルカゴン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-2.2 pg/mL, イプラグリフロジン 50 mg 群で-4.7 pg/mL であった。投与群を固定効果，ベースラインのグルカゴン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（95% CI）は，-1.0 pg/mL（-6.5，4.5）であり，統計的な有意差は認められなかった（P=0.715）。

表 2.7.3-25　　治療 I 期終了時でのグルカゴン値（pg/mL）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）	113.2 (22.7)	116.0 (19.1)
治療 I 期終了時の平均値（SD）	111.0 (20.0)	111.3 (19.5)
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）	-2.2 (20.4)	-4.7 (20.4)
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）	－	-1.0 (-6.5, 4.5)
P 値	－	0.715

a：投与群を固定効果，ベースラインのグルカゴン値を共変量とした共分散分析
Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.3A.2.6.1, Table 12.3A.2.6.2

2.7.3.3.2.2.9 ウエスト周囲径

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 期終了時のウエスト周囲径のベースラインからの変化量を表 2.7.3-26 に示す。

治療 I 期終了時のウエスト周囲径のベースラインからの変化量の平均値はプラセボ群で-0.06 cm, イプラグリフロジン 50 mg 群で-2.77 cm であった。投与群を固定効果，ベースラインのウエスト周囲径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，-2.56 cm（-3.86，-1.25）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，統計的に有意なウエスト周囲径の減少が認められた（P<0.001）。

表 2.7.3-26　　治療 I 期終了時のウエスト周囲径（cm）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）	85.11 (9.12)	86.86 (9.79)
治療 I 期終了時の平均値（SD）	84.59 (9.27) [a]	84.09 (9.96)
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）	-0.06 (3.44) [a]	-2.77 (4.38)
共分散分析モデル [b]		
調整済み平均値のプラセボとの差（95% CI）	－	-2.56 (-3.86, -1.25)
P 値	－	<0.001

a：n=57，b：投与群を固定効果，ベースラインのウエスト周囲径を共変量とした共分散分析
Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.3A.2.9.1, Table 12.3A.2.9.2

2.7.3.3.3　部分集団での結果の比較

2.7.3.3.3.1　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。

各項目で分類した治療 I 期終了時の HbA1c 値のベースラインからの変化量を表 2.7.3- 27 に，HbA1c 値の調整済み平均値のプラセボとの差（共分散分析）のサブグループ解析の Forest Plot（治療 I 期）を図 2.7.3- 4 に示す。

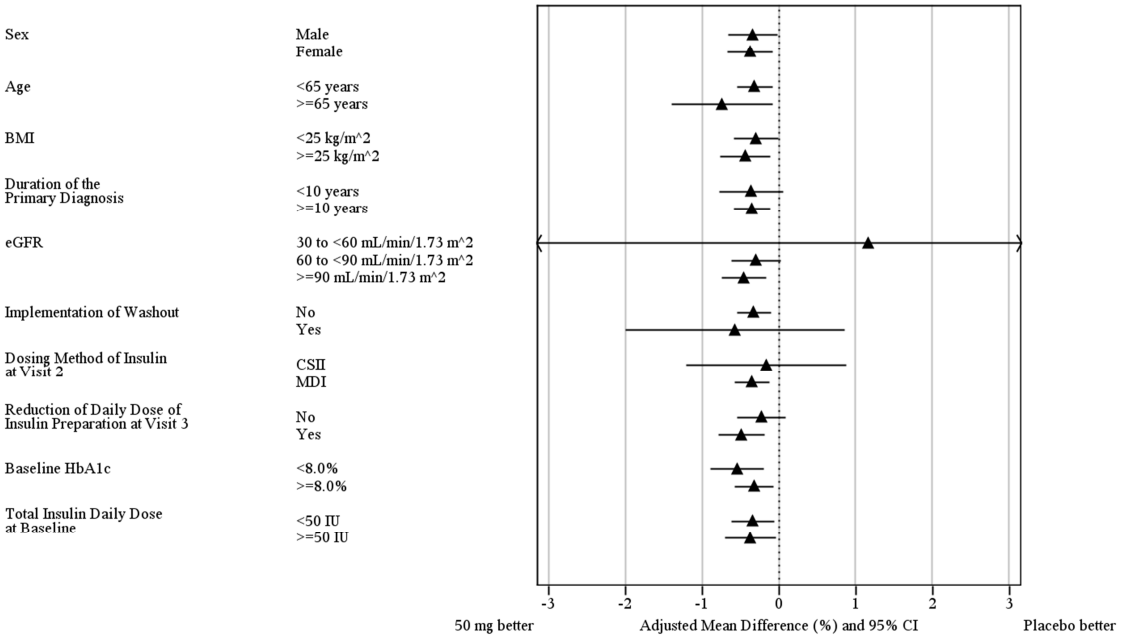
年齢 65 歳以上，eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満，α-グルコシダーゼ阻害薬の washout あり及びインスリン投与方法の持続皮下インスリン注入のサブグループでは，患者が少なく，評価は困難と考えられた。その他の因子では，サブグループ間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3- 27　治療 I 期終了時でのベースラインからの HbA1c 値の変化量（%）のサブグループ解析：FAS

		投与群	n	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）	調整済み平均値のプラセボとの差（95% CI）	P 値
性別	男性	プラセボ	27	-0.24 (0.76)	—	—
		50 mg	54	-0.51 (0.68)	-0.34 (-0.67, -0.02)	0.038
	女性	プラセボ	32	0.00 (0.49)	—	—
		50 mg	61	-0.43 (0.79)	-0.38 (-0.68, -0.08)	0.014
年齢	65 歳未満	プラセボ	52	-0.16 (0.64)	—	—
		50 mg	96	-0.49 (0.73)	-0.32 (-0.55, -0.09)	0.007
	65 歳以上	プラセボ	7	0.27 (0.49)	—	—
		50 mg	19	-0.36 (0.79)	-0.74 (-1.40, -0.09)	0.028
BMI	25 kg/m^2 未満	プラセボ	35	-0.14 (0.57)	—	—
		50 mg	69	-0.44 (0.80)	-0.30 (-0.59, -0.01)	0.042
	25 kg/m^2 以上	プラセボ	24	-0.06 (0.73)	—	—
		50 mg	46	-0.51 (0.63)	-0.44 (-0.77, -0.11)	0.009
罹病期間	10 年未満	プラセボ	22	0.05 (0.65)	—	—
		50 mg	43	-0.32 (0.87)	-0.36 (-0.78, 0.06)	0.089
	10 年以上	プラセボ	37	-0.21 (0.62)	—	—
		50 mg	72	-0.56 (0.63)	-0.36 (-0.59, -0.12)	0.004
eGFR（mL/min/1.73 m^2）	30 以上 60 未満	プラセボ	1	-0.60 (−)	—	—
		50 mg	3	0.43 (0.85)	1.17 (-11.61, 13.95)	0.453
	60 以上 90 未満	プラセボ	27	-0.04 (0.60)	—	—
		50 mg	48	-0.30 (0.73)	-0.30 (-0.62, 0.02)	0.067
	90 以上	プラセボ	31	-0.16 (0.68)	—	—
		50 mg	64	-0.64 (0.68)	-0.45 (-0.74, -0.17)	0.002
α-グルコシダーゼ阻害薬 washout	なし	プラセボ	56	-0.13 (0.63)	—	—
		50 mg	108	-0.45 (0.74)	-0.33 (-0.55, -0.11)	0.004
	あり	プラセボ	3	0.23 (0.87)	—	—
		50 mg	7	-0.73 (0.75)	-0.57 (-2.00, 0.86)	0.375
インスリンの投与方法（治療 I 期開始前 2 週）	持続皮下インスリン注入療法	プラセボ	2	-0.55 (0.07)	—	—
		50 mg	8	-0.73 (0.67)	-0.17 (-1.21, 0.87)	0.716
	頻回注射療法	プラセボ	57	-0.09 (0.64)	—	—
		50 mg	107	-0.45 (0.74)	-0.35 (-0.57, -0.13)	0.002
インスリンの 1 日投与量の減量（ベースライン）	なし	プラセボ	30	-0.25 (0.72)	—	—
		50 mg	62	-0.47 (0.73)	-0.23 (-0.54, 0.09)	0.155
	あり	プラセボ	29	0.03 (0.50)	—	—
		50 mg	53	-0.48 (0.75)	-0.49 (-0.79, -0.19)	0.002
ベースラインの HbA1c 値	8.0%未満	プラセボ	12	0.20 (0.58)	—	—
		50 mg	21	-0.27 (0.52)	-0.55 (-0.89, -0.20)	0.003
	8.0%以上	プラセボ	47	-0.19 (0.63)	—	—
		50 mg	94	-0.52 (0.77)	-0.33 (-0.58, -0.07)	0.012
ベースラインのインスリン製剤 1 日投与量	50 IU 未満	プラセボ	38	-0.05 (0.58)	—	—
		50 mg	72	-0.39 (0.77)	-0.34 (-0.62, -0.06)	0.017
	50 IU 以上	プラセボ	21	-0.22 (0.72)	—	—
		50 mg	43	-0.60 (0.67)	-0.37 (-0.70, -0.04)	0.027

Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Table 12.3A.1.3.1

図 2.7.3- 4　HbA1c 値の調整済み平均値のプラセボとの差（共分散分析）のサブグループ解析の Forest Plot（治療 I 期）：FAS



Source：CL-6002（5.3.5.3-1）Figure 12.3A.1.4

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　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%，イプラグリフロジン 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。

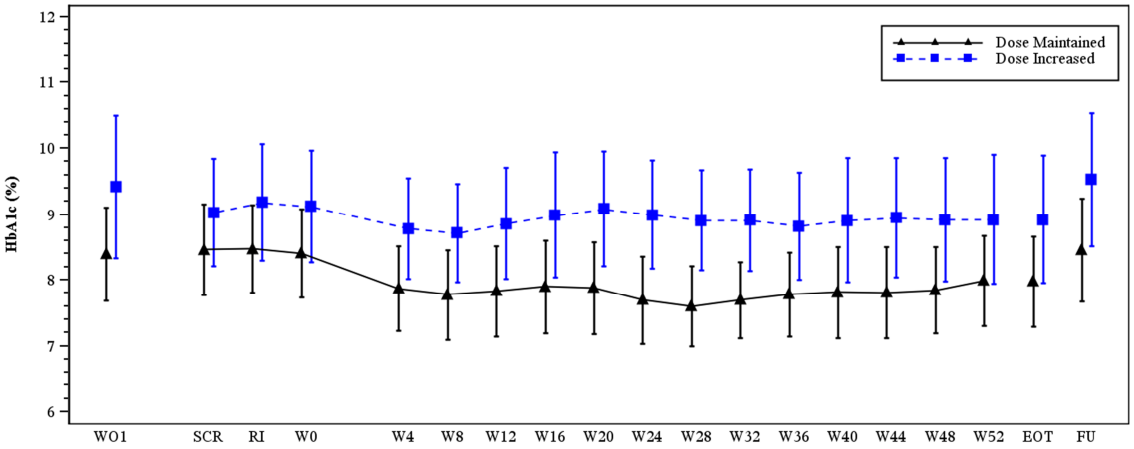
また，T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）で，イプラグリフロジン 25，50 又は 100 mg を 1 日 1 回経口投与した結果, 投与開始日及び投与開始後 2 週時の薬物動態パラメータ（AUC_{24h} 及び C_{max}）及び尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量は投与量に依存した増加が認められたこと及び安全性で明確な用量間差は認められなかったことから，100 mg までの増量を可能とした。

2.7.3.4.2 増量効果の検討

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の治療 II 期で，用法・用量を 1 日 1 回 100 mg まで増量可能とし，その効果を検討した。

治療 I 期イプラグリフロジン群での治療 II 期の増量の有無別の HbA1c 値 (%) の推移を示す（図 2.7.3- 5）。ベースラインの HbA1c 値の平均値は 50 mg 維持群 8.41%, 100 mg 増量群 9.13%であり，100 mg 増量群で高かった（表 2.7.3- 28）。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。

図 2.7.3- 5　　HbA1c 値（%）の推移（治療 II 期終了時），治療 I 期イプラグリフロジン群での治療 II 期の増量の有無別：イプラグリフロジン群



Number of subjects																		
Dose Maintained	2	68	68	68	68	68	68	68	67	68	68	67	68	68	68	67	67	68	68
Dose Increased	5	44	44	44	44	44	44	43	44	44	44	44	44	44	43	42	42	44	43

Dose Maintained：治療 I 期及び治療 II 期にイプラグリフロジン投与，32 週時に用量 50 mg を維持

Dose Increased：治療 I 期及び治療 II 期にイプラグリフロジン投与，32 週時に用量を 50 mg から 100 mg へ増量。増量後 50 mg へ減量した被験者を含む

Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Figure 12.3B.1.1

表 2.7.3- 28　HbA1c 値（%）の推移（治療 II 期終了時），増量の有無別：イプラグリフロジン群

	50 mg 維持				100 mg 増量			
	n	平均値（SD）	ベースラインからの変化量（SD）	32 週時からの変化量（SD）	n	平均値（SD）	ベースラインからの変化量（SD）	32 週時からの変化量（SD）
治療 I 期開始前 6 週	68	8.47 (0.69)	－	－	44	9.03 (0.81)	－	－
治療 I 期開始前 2 週	68	8.48 (0.67)	－	－	44	9.18 (0.88)	－	－
ベースライン	68	8.41 (0.67)	－	－	44	9.13 (0.84)	－	－
治療期 4 週時	68	7.88 (0.65)	-0.53 (0.29)	－	44	8.79 (0.77)	-0.34 (0.44)	－
治療期 8 週時	68	7.78 (0.68)	-0.63 (0.44)	－	44	8.72 (0.75)	-0.41 (0.57)	－
治療期 12 週時	68	7.84 (0.69)	-0.58 (0.55)	－	44	8.86 (0.85)	-0.27 (0.66)	－
治療期 16 週時	68	7.90 (0.70)	-0.51 (0.65)	－	43	8.99 (0.95)	-0.15 (0.73)	－
治療期 20 週時	67	7.89 (0.70)	-0.54 (0.66)	－	44	9.09 (0.87)	-0.04 (0.70)	－
治療期 24 週時	68	7.70 (0.66)	-0.71 (0.63)	－	44	9.00 (0.82)	-0.13 (0.73)	－
治療期 28 週時	68	7.60 (0.61)	-0.81 (0.64)	－	44	8.91 (0.76)	-0.21 (0.62)	－
治療期 32 週時	67	7.70 (0.58)	-0.72 (0.68)	－	44	8.92 (0.77)	-0.21 (0.68)	－
治療期 36 週時	68	7.79 (0.64)	-0.63 (0.70)	0.09 (0.23) [a]	44	8.82 (0.81)	-0.30 (0.70)	-0.09 (0.32)
治療期 40 週時	68	7.82 (0.69)	-0.59 (0.68)	0.12 (0.33) [a]	44	8.91 (0.95)	-0.21 (0.78)	-0.00 (0.45)
治療期 44 週時	68	7.81 (0.69)	-0.60 (0.64)	0.12 (0.36) [a]	43	8.95 (0.91)	-0.19 (0.80)	0.03 (0.49)
治療期 48 週時	67	7.85 (0.66)	-0.57 (0.68)	0.16 (0.36) [b]	42	8.92 (0.94)	-0.24 (0.75)	0.02 (0.50)
治療期 52 週時	67	7.99 (0.69)	-0.43 (0.69)	0.30 (0.38) [b]	42	8.92 (0.98)	-0.24 (0.73)	0.02 (0.54)
投与最終時	68	7.98 (0.69)	-0.43 (0.68)	0.29 (0.38) [a]	44	8.92 (0.97)	-0.20 (0.75)	0.01 (0.53)
後観察時	68	8.46 (0.78)	0.05 (0.71)	0.77 (0.55) [a]	43	9.53 (1.01)	0.39 (0.80)	0.60 (0.64)

50 mg 維持：治療 I 期及び治療 II 期にイプラグリフロジン投与，32 週時に用量 50 mg を維持

100 mg 増量：治療 I 期及び治療 II 期にイプラグリフロジン投与，32 週時に用量を 50 mg から 100 mg へ増量。増量後 50 mg へ減量した被験者を含む

a：n=67

b：n=66

Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Table 12.3B.1.1，Table 12.3B.1.2

治療 II 期終了時までの 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 増量群ではベースライン 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（表 2.7.3- 29）。

HbA1c 値が 7.0%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 0.0%，投与最終時 4.4%であり，100 mg 増量群では HbA1c 値が 7.0%未満であった被験者はいなかった（表 2.7.3- 30）。

表 2.7.3- 29　HbA1c 値が 8.0%未満であった被験者の割合の推移（治療 II 期終了時），増量の有無別：イプラグリフロジン群

	50 mg 維持			100 mg 増量		
	n	被験者数（%）	95%CI（%）	n	被験者数（%）	95%CI（%）
ベースライン	68	19 (27.9)	17.7, 40.1	44	1 (2.3)	0.1, 12.0
治療期 4 週時	68	38 (55.9)	43.3, 67.9	44	6 (13.6)	5.2, 27.4
治療期 8 週時	68	44 (64.7)	52.2, 75.9	44	5 (11.4)	3.8, 24.6
治療期 12 週時	68	43 (63.2)	50.7, 74.6	44	5 (11.4)	3.8, 24.6
治療期 16 週時	68	44 (64.7)	52.2, 75.9	43	4 (9.3)	2.6, 22.1
治療期 20 週時	67	40 (59.7)	47.0, 71.5	44	2 (4.5)	0.6, 15.5
治療期 24 週時	68	51 (75.0)	63.0, 84.7	44	3 (6.8)	1.4, 18.7
治療期 28 週時	68	56 (82.4)	71.2, 90.5	44	0 (0.0)	0.0, 8.0
治療期 32 週時	67	49 (73.1)	60.9, 83.2	44	0 (0.0)	0.0, 8.0
治療期 36 週時	68	46 (67.6)	55.2, 78.5	44	5 (11.4)	3.8, 24.6
治療期 40 週時	68	42 (61.8)	49.2, 73.3	44	2 (4.5)	0.6, 15.5
治療期 44 週時	68	42 (61.8)	49.2, 73.3	43	3 (7.0)	1.5, 19.1
治療期 48 週時	67	41 (61.2)	48.5, 72.9	42	2 (4.8)	0.6, 16.2
治療期 52 週時	67	35 (52.2)	39.7, 64.6	42	3 (7.1)	1.5, 19.5
投与最終時	68	36 (52.9)	40.4, 65.2	44	3 (6.8)	1.4, 18.7
後観察時	68	18 (26.5)	16.5, 38.6	43	1 (2.3)	0.1, 12.3

Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Table 12.3B.1.3

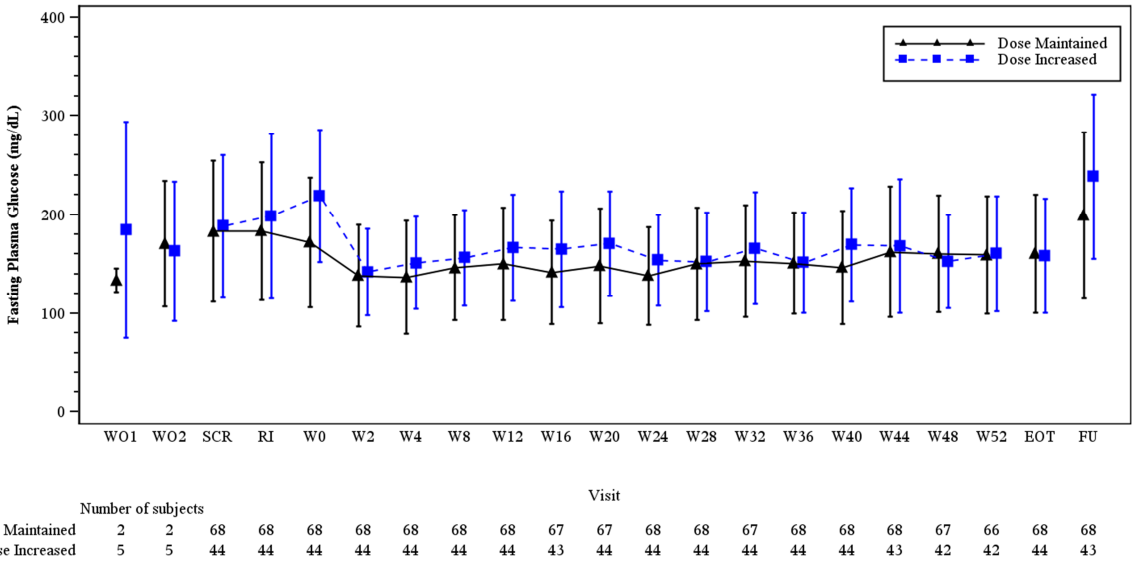
表 2.7.3- 30　HbA1c 値が 7.0%未満であった被験者の割合の推移（治療 II 期終了時），増量の有無別：イプラグリフロジン群

	50 mg 維持			100 mg 増量		
	n	被験者数（%）	95%CI（%）	n	被験者数（%）	95%CI（%）
ベースライン	68	0 (0.0%)	0.0, 5.3	44	0	0.0, 8.0
治療期 4 週時	68	7 (10.3%)	4.2, 20.1	44	0	0.0, 8.0
治療期 8 週時	68	9 (13.2%)	6.2, 23.6	44	0	0.0, 8.0
治療期 12 週時	68	5 (7.4%)	2.4, 16.3	44	0	0.0, 8.0
治療期 16 週時	68	4 (5.9%)	1.6, 14.4	43	0	0.0, 8.2
治療期 20 週時	67	3 (4.5%)	0.9, 12.5	44	0	0.0, 8.0
治療期 24 週時	68	7 (10.3%)	4.2, 20.1	44	0	0.0, 8.0
治療期 28 週時	68	5 (7.4%)	2.4, 16.3	44	0	0.0, 8.0
治療期 32 週時	67	5 (7.5%)	2.5, 16.6	44	0	0.0, 8.0
治療期 36 週時	68	4 (5.9%)	1.6, 14.4	44	0	0.0, 8.0
治療期 40 週時	68	4 (5.9%)	1.6, 14.4	44	0	0.0, 8.0
治療期 44 週時	68	4 (5.9%)	1.6, 14.4	43	0	0.0, 8.2
治療期 48 週時	67	4 (6.0%)	1.7, 14.6	42	0	0.0, 8.4
治療期 52 週時	67	3 (4.5%)	0.9, 12.5	42	0	0.0, 8.4
投与最終時	68	3 (4.4%)	0.9, 12.4	44	0	0.0, 8.0
後観察時	68	1 (1.5%)	0.0, 7.9	43	0	0.0, 8.2

Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Table 12.3B.1.4

治療 I 期イプラグリフロジン群での治療 II 期の増量の有無別の空腹時血糖値（mg/dL）の推移を示す（図 2.7.3- 6）。ベースラインの空腹時血糖値の平均値は 50 mg 維持群 172.5 mg/dL，100 mg 増量群 219.3 mg/dL であり，100 mg 増量群で高かった（表 2.7.3- 31）。投与最終時での空腹時血糖値のベースラインからの変化量は 50 mg 維持群−11.5 mg/dL，100 mg 増量群−60.7 mg/dL であった。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空腹時血糖値の 32 週時からの変化量は 6.5 mg/dL であった。

図 2.7.3- 6　　空腹時血糖値（mg/dL）の推移（治療 II 期終了時），治療 I 期イプラグリフロジン群での治療 II 期の増量の有無別：イプラグリフロジン群



Number of subjects	WO1	WO2	SCR	RI	W0	W2	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W32	W36	W40	W44	W48	W52	EOT	FU
Dose Maintained	2	2	68	68	68	68	68	68	68	67	67	68	68	67	68	68	68	67	66	68	68
Dose Increased	5	5	44	44	44	44	44	44	44	43	44	44	44	44	44	44	43	42	42	44	43

Dose Maintained：治療 I 期及び治療 II 期にイプラグリフロジン投与，32 週時に用量 50 mg を維持

Dose Increased：治療 I 期及び治療 II 期にイプラグリフロジン投与，32 週時に用量を 50 mg から 100 mg へ増量。増量後 50 mg へ減量した被験者を含む

Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Figure 12.3B.2.1.1

表 2.7.3- 31　空腹時血糖値（mg/dL）の推移（治療 II 期終了時），増量の有無別：イプラグリフロジン群

	50 mg 維持				100 mg 増量			
	n	平均値（SD）	ベースラインからの変化量（SD）	32 週時からの変化量（SD）	n	平均値（SD）	ベースラインからの変化量（SD）	32 週時からの変化量（SD）
治療 I 期開始前 6 週	68	183.6 (71.3)	－	－	44	188.6 (71.6)	－	－
治療 I 期開始前 2 週	68	184.0 (69.3)	－	－	44	198.8 (82.7)	－	－
ベースライン	68	172.5 (65.5)	－	－	44	219.3 (66.8)	－	－
治療期 2 週時	68	138.8 (51.6)	-33.7 (65.8)	－	44	142.6 (43.7)	-76.7 (68.8)	－
治療期 4 週時	68	137.1 (56.9)	-35.4 (60.6)	－	44	151.6 (46.5)	-67.7 (70.2)	－
治療期 8 週時	68	146.7 (52.9)	-25.8 (62.9)	－	44	156.8 (48.2)	-62.5 (74.7)	－
治療期 12 週時	68	150.8 (56.8)	-21.7 (62.6)	－	44	167.2 (53.6)	-52.1 (72.4)	－
治療期 16 週時	67	142.1 (52.3)	-29.0 (60.1)	－	43	165.4 (58.5)	-54.3 (77.3)	－
治療期 20 週時	67	148.6 (58.2)	-25.1 (62.7)	－	44	171.2 (52.6)	-48.1 (73.2)	－
治療期 24 週時	68	138.7 (49.3)	-33.8 (65.4)	－	44	154.5 (45.8)	-64.7 (78.5)	－
治療期 28 週時	68	150.8 (56.9)	-21.7 (69.5)	－	44	152.7 (50.1)	-66.6 (79.4)	－
治療期 32 週時	67	153.4 (56.3)	-19.2 (67.5)	－	44	166.3 (56.2)	-53.0 (82.9)	－
治療期 36 週時	68	151.4 (51.1)	-21.1 (72.5)	-1.2 (38.1)[a]	44	151.8 (50.8)	-67.5 (85.7)	-14.5 (69.3)
治療期 40 週時	68	147.2 (57.1)	-25.3 (69.9)	-6.6 (56.7)[a]	44	169.8 (57.0)	-49.5 (81.0)	3.6 (75.1)
治療期 44 週時	68	162.8 (65.4)	-9.7 (68.5)	8.8 (63.4)[a]	43	168.7 (67.3)	-51.1 (75.2)	1.9 (49.9)
治療期 48 週時	67	160.8 (58.7)	-11.0 (68.6)	6.1 (45.7)[b]	42	153.2 (47.0)	-65.6 (65.4)	-14.2 (64.0)
治療期 52 週時	66	159.6 (59.5)	-11.3 (70.2)	5.3 (55.3)[c]	42	160.8 (58.1)	-58.0 (67.3)	-6.6 (61.5)
投与最終時	68	161.0 (59.4)	-11.5 (69.4)	6.5 (55.2)[a]	44	158.6 (57.7)	-60.7 (67.4)	-7.6 (60.3)
後観察時	68	199.8 (83.5)	27.3 (85.3)	45.4 (72.3)[a]	43	238.8 (83.1)	18.5 (90.0)	71.6 (79.7)

50 mg 維持：治療 I 期及び治療 II 期にイプラグリフロジン投与，32 週時に用量 50 mg を維持

100 mg 増量：治療 I 期及び治療 II 期にイプラグリフロジン投与，32 週時に用量を 50 mg から 100 mg へ増量。増量後 50 mg へ減量した被験者を含む

a：n=67

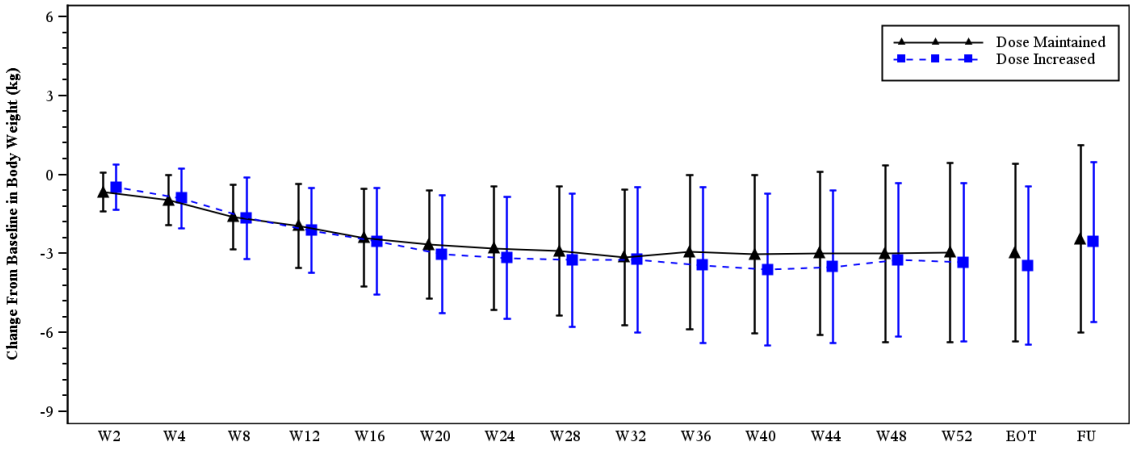
b：n=66

c：n=65

Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Table 12.3B.2.1.1，Table 12.3B.2.1.2

治療 I 期イプラグリフロジン群での治療 II 期の増量の有無別の体重（kg）のベースラインからの変化量の推移を示す（図 2.7.3- 7）。ベースラインの体重の平均値は 50 mg 維持群 65.37 kg, 100 mg 増量群 67.46 kg であり，100 mg 増量群で高かった（表 2.7.3- 32）。投与最終時での体重のベースラインからの変化量は 50 mg 維持群−2.95 kg，100 mg 増量群−3.43 kg であった。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，投与最終時の体重の 32 週時からの変化量は 0.09 kg であった。

図 2.7.3- 7　　体重（kg）のベースラインからの変化量の推移（治療 II 期終了時），治療 I 期イプラグリフロジン群での治療 II 期の増量の有無別：イプラグリフロジン群



Number of subjects																
Dose Maintained	68	68	68	68	68	67	68	68	67	68	68	68	67	67	68	68
Dose Increased	44	44	44	44	43	44	44	44	44	44	44	43	42	42	44	43

Dose Maintained：治療 I 期及び治療 II 期にイプラグリフロジン投与，32 週時に用量 50 mg を維持

Dose Increased：治療 I 期及び治療 II 期にイプラグリフロジン投与，32 週時に用量を 50 mg から 100 mg へ増量。増量後 50 mg へ減量した被験者を含む

Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Figure 12.3B.2.8.2

表 2.7.3- 32　　体重（kg）の推移（治療 II 期終了時），増量の有無別：イプラグリフロジン群

	50 mg 維持				100 mg 増量			
	n	平均値（SD）	ベースラインからの変化量（SD）	32 週時からの変化量（SD）	n	平均値（SD）	ベースラインからの変化量（SD）	32 週時からの変化量（SD）
治療 I 期開始前 6 週	68	64.98 (10.83)	－	－	44	67.08 (12.78)	－	－
治療 I 期開始前 2 週	68	65.21 (10.68)	－	－	44	67.41 (12.76)	－	－
ベースライン	68	65.37 (10.83)	－	－	44	67.46 (12.82)	－	－
治療期 2 週時	68	64.73 (10.86)	-0.64 (0.74)	－	44	67.00 (12.98)	-0.46 (0.86)	－
治療期 4 週時	68	64.42 (10.88)	-0.95 (0.94)	－	44	66.57 (12.93)	-0.89 (1.14)	－
治療期 8 週時	68	63.78 (10.92)	-1.59 (1.22)	－	44	65.83 (13.23)	-1.63 (1.54)	－
治療期 12 週時	68	63.46 (11.03)	-1.92 (1.59)	－	44	65.36 (12.91)	-2.10 (1.60)	－
治療期 16 週時	68	63.00 (10.79)	-2.38 (1.84)	－	43	65.08 (12.91)	-2.52 (2.02)	－
治療期 20 週時	67	62.52 (10.86)	-2.64 (2.06)	－	44	64.45 (12.73)	-3.01 (2.23)	－
治療期 24 週時	68	62.59 (10.87)	-2.78 (2.34)	－	44	64.32 (12.92)	-3.14 (2.32)	－
治療期 28 週時	68	62.49 (10.83)	-2.88 (2.45)	－	44	64.23 (13.16)	-3.23 (2.54)	－
治療期 32 週時	67	62.11 (10.77)	-3.11 (2.58)	－	44	64.25 (13.24)	-3.21 (2.76)	－
治療期 36 週時	68	62.46 (10.84)	-2.91 (2.92)	0.15 (0.87)[a]	44	64.05 (13.45)	-3.41 (2.95)	-0.20 (0.94)
治療期 40 週時	68	62.37 (10.84)	-3.00 (2.99)	0.05 (1.05)[a]	44	63.87 (13.32)	-3.59 (2.88)	-0.38 (1.00)
治療期 44 週時	68	62.40 (10.77)	-2.97 (3.08)	0.08 (1.30)[a]	43	64.30 (13.36)	-3.48 (2.90)	-0.30 (1.05)
治療期 48 週時	67	62.62 (10.80)	-2.98 (3.34)	0.09 (1.47)[b]	42	64.52 (13.56)	-3.22 (2.91)	-0.14 (1.07)
治療期 52 週時	67	62.67 (10.99)	-2.93 (3.39)	0.12 (1.64)[b]	42	64.43 (13.63)	-3.31 (3.00)	-0.23 (1.30)
投与最終時	68	62.42 (11.10)	-2.95 (3.37)	0.09 (1.65)[a]	44	64.03 (13.52)	-3.43 (2.99)	-0.23 (1.27)
後観察時	68	62.95 (11.04)	-2.42 (3.56)	0.63 (1.96)[a]	43	65.14 (13.60)	-2.53 (3.03)	0.66 (1.66)

50 mg 維持：治療 I 期及び治療 II 期にイプラグリフロジン投与，32 週時に用量 50 mg を維持

100 mg 増量：治療 I 期及び治療 II 期にイプラグリフロジン投与，32 週時に用量を 50 mg から 100 mg へ増量。増量後 50 mg へ減量した被験者を含む

a：n=67

b：n=66

Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Table 12.3B.2.8.1，Table 12.3B.2.8.2

以上のように， HbA1c 値について 32 週時から投与最終時の変化量をみると，50 mg 維持群ではわずかに上昇（0.29%）したのに対して，100 mg 増量群は増量前とほぼ同様の値（0.01%）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。空腹時血糖値では，100 mg 増量群の 32 週時から投与最終時の変化量は−7.6 mg/dL，50 mg 維持群での 32 週時からの変化量は 6.5 mg/dL であり，100 mg 増量群では増量前からの空腹時血糖値の低下がみられた。体重では，100 mg 増量群の 32 週時から投与最終時の変化量は−0.23 kg，50 mg 維持群では 0.09 kg であり，100 mg 増量群では増量前からの体重の低下がみられた。

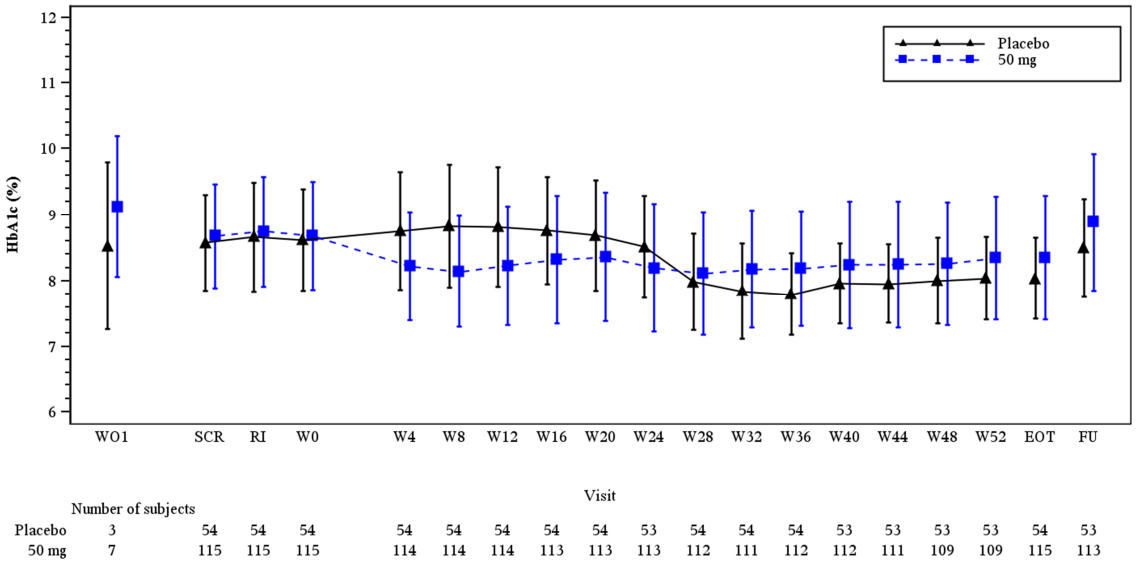
これらのことから，T1DM 患者で，イプラグリフロジンの 1 日投与量を 100 mg へ増量することは有用であると考えられた。

2.7.3.5　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。

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（図 2.7.3- 8）。投与最終時の HbA1c 値の治療期開始時からの変化量は−0.33%であった（表 2.7.3- 33）。

図 2.7.3- 8　　HbA1c 値（%）の推移（治療 II 期終了時），治療 I 期の投与群別：FAS



Placebo：　プラセボ/イプラグリフロジン群
50 mg：イプラグリフロジン群
Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Figure 12.3B.1.1

表 2.7.3- 33　　HbA1c 値（%）の推移（治療 II 期終了時）：FAS

	治療 I 期／治療 II 期							
	プラセボ/イプラグリフロジン				イプラグリフロジン群			
	n	平均値（SD）	n	変化量（SD）[a]	n	平均値（SD）	n	変化量（SD）[b]
治療 I 期開始前 6 週	54	8.58 (0.72)	－	－	115	8.68 (0.78)	－	－
治療 I 期開始前 2 週	54	8.67 (0.82)	－	－	115	8.75 (0.83)	－	－
治療期開始時	54	8.63 (0.77)	－	－	115	8.68 (0.81)	－	－
治療期 4 週時	54	8.76 (0.88)	－	－	114	8.23 (0.82)	114	-0.46 (0.36)
治療期 8 週時	54	8.83 (0.92)	－	－	114	8.15 (0.84)	114	-0.54 (0.50)
治療期 12 週時	54	8.82 (0.90)	－	－	114	8.24 (0.90)	114	-0.45 (0.61)
治療期 16 週時	54	8.76 (0.81)	－	－	113	8.33 (0.97)	113	-0.36 (0.71)
治療期 20 週時	54	8.69 (0.83)	－	－	113	8.37 (0.98)	113	-0.33 (0.73)
治療期 24 週時	53	8.52 (0.78)	－	－	113	8.20 (0.97)	113	-0.48 (0.72)
治療期 28 週時	54	7.99 (0.73)	53	-0.52 (0.41)	112	8.12 (0.93)	112	-0.58 (0.69)
治療期 32 週時	54	7.85 (0.72)	53	-0.66 (0.58)	111	8.18 (0.89)	111	-0.52 (0.72)
治療期 36 週時	54	7.81 (0.61)	53	-0.71 (0.64)	112	8.19 (0.87)	112	-0.50 (0.71)
治療期 40 週時	53	7.97 (0.61)	52	-0.55 (0.67)	112	8.25 (0.96)	112	-0.44 (0.74)
治療期 44 週時	53	7.96 (0.60)	52	-0.55 (0.65)	111	8.25 (0.96)	111	-0.44 (0.73)
治療期 48 週時	53	8.01 (0.65)	52	-0.51 (0.67)	109	8.27 (0.93)	109	-0.44 (0.72)
治療期 52 週時	53	8.05 (0.62)	52	-0.49 (0.64)	109	8.35 (0.93)	109	-0.35 (0.71)
投与最終時	54	8.04 (0.61)	53	-0.49 (0.64)	115	8.35 (0.94)	115	-0.33 (0.72)
後観察時	53	8.51 (0.74)	52	-0.03 (0.55)	113	8.89 (1.03)	113	0.20 (0.78)

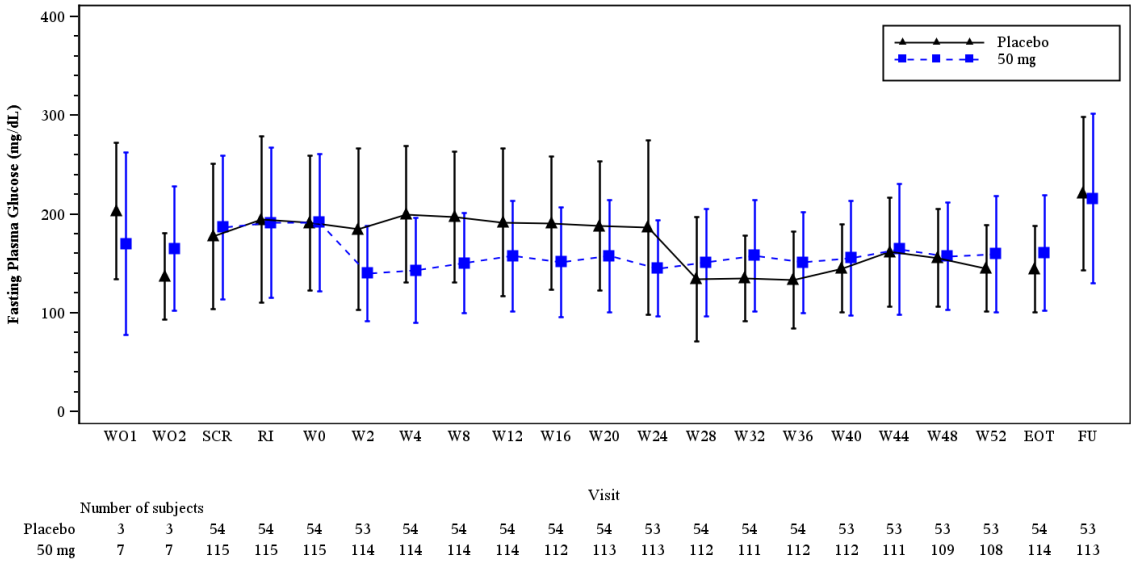
a：治療期 24 週をベースラインとする。

b：治療期開始時をベースラインとする。

Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Table 12.3B.1.1

イプラグリフロジン群の空腹時血糖値は 2 週時に低下し，変動はあるものの 52 週までその効果は維持された（図 2.7.3- 9）。投与最終時の空腹時血糖値の治療期開始時からの変化量は−30.3 mg/dL であった（表 2.7.3- 34）。

図 2.7.3- 9　　空腹時血糖値（mg/dL）の推移（治療 II 期終了時），治療 I 期の投与群別：FAS



Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Figure 12.3B.2.1.1

表 2.7.3- 34　　空腹時血糖値（mg/dL）の推移（治療 II 期終了時）：FAS

	治療 I 期／治療 II 期							
	プラセボ/イプラグリフロジン群				イプラグリフロジン群			
	n	平均値（SD）	n	ベースラインからの変化量[a]（SD）	n	平均値（SD）	n	ベースラインからの変化量（SD）[b]
治療 I 期開始前 6 週	54	178.0 (73.2)	—	—	115	186.9 (72.4)	—	—
治療 I 期開始前 2 週	54	195.1 (84.1)	—	—	115	191.8 (75.9)	—	—
治療期開始時	54	191.8 (68.2)	—	—	115	191.8 (69.0)	—	—
治療期 2 週時	53	185.1 (81.7)	—	—	114	140.8 (48.2)	114	-50.5 (69.3)
治療期 4 週時	54	200.1 (69.0)	—	—	114	143.5 (53.2)	114	-47.8 (65.7)
治療期 8 週時	54	197.7 (66.3)	—	—	114	150.8 (50.7)	114	-40.5 (69.3)
治療期 12 週時	54	192.2 (75.0)	—	—	114	158.0 (55.8)	114	-33.2 (67.4)
治療期 16 週時	54	191.4 (67.5)	—	—	112	151.9 (55.5)	112	-38.6 (67.6)
治療期 20 週時	54	188.5 (65.1)	—	—	113	158.3 (56.7)	113	-33.9 (67.2)
治療期 24 週時	53	187.1 (88.1)	—	—	113	145.5 (48.6)	113	-45.6 (71.9)
治療期 28 週時	54	134.9 (62.9)	53	-52.1 (80.7)	112	151.5 (54.1)	112	-39.3 (76.5)
治療期 32 週時	54	135.8 (43.3)	53	-52.0 (84.4)	111	158.5 (56.4)	111	-32.6 (75.5)
治療期 36 週時	54	134.1 (48.9)	53	-54.0 (83.1)	112	151.5 (50.8)	112	-39.4 (80.8)
治療期 40 週時	53	145.7 (44.4)	52	-42.2 (84.9)	112	156.1 (57.9)	112	-34.8 (75.0)
治療期 44 週時	53	162.1 (55.4)	52	-25.0 (90.3)	111	165.1 (65.9)	111	-25.7 (73.7)
治療期 48 週時	53	156.0 (49.3)	52	-31.1 (81.2)	109	157.9 (54.4)	109	-32.1 (72.2)
治療期 52 週時	53	145.7 (43.8)	52	-41.6 (96.6)	108	160.1 (58.7)	108	-29.5 (72.4)
イプラグリフロジン投与最終時	54	145.0 (43.7)	53	-42.2 (95.7)	114	160.9 (58.3)	114	-30.3 (71.9)
後観察時	53	221.5 (77.5)	52	33.7 (94.2)	113	216.2 (85.4)	113	24.5 (87.1)

a：治療期 24 週をベースラインとする。

b：治療期開始時をベースラインとする。

Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Table 12.3B.2.1.1

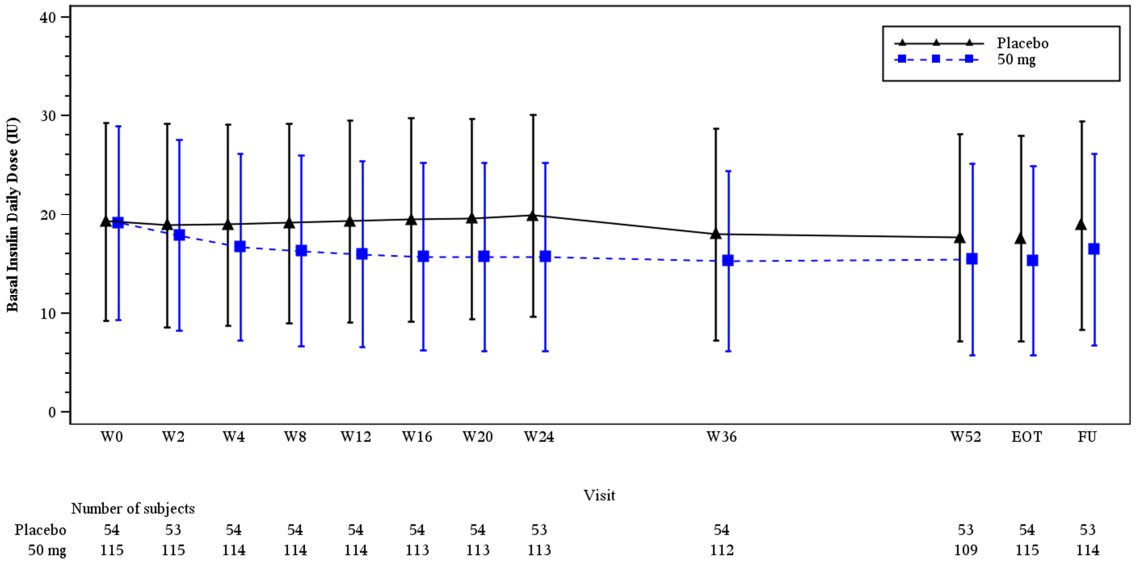
併用インスリン投与単位数の推移をみると，イプラグリフロジン群でのベーサルインスリン 1 日投与量は，16 週時まで低下し，その後は 52 週時まで低下が維持された。ベーサルインスリン 1 日投与量のイプラグリフロジン投与最終時点での治療期開始時からの変化量の平均値は，−3.76 IU であった。

イプラグリフロジン群での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 52 週時まで低下が維持された。ボーラスインスリン 1 日投与量のイプラグリフロジン投与最終時点での治療期開始時からの変化量の平均値は，−2.51 IU であった。

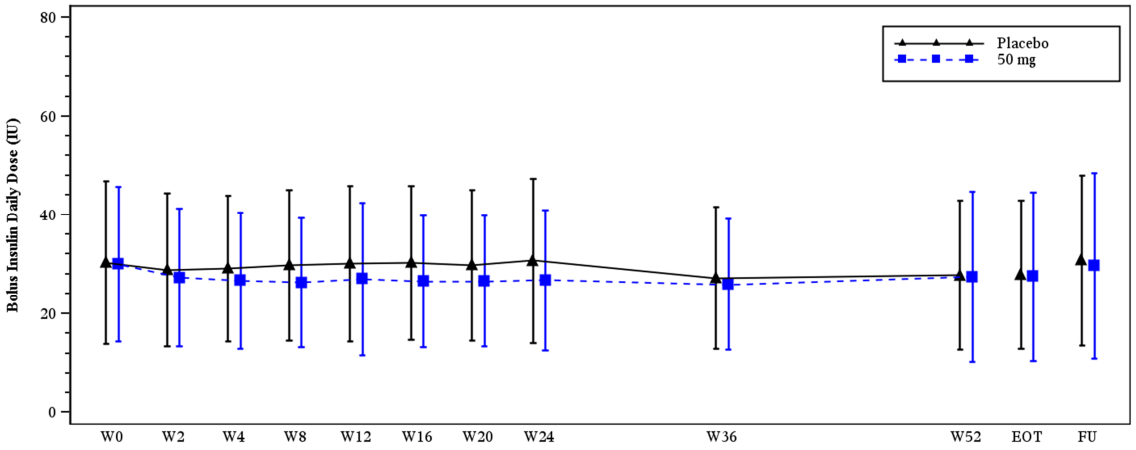
イプラグリフロジン群での総インスリン 1 日投与量は，8 週時まで低下し，その後は 52 週時まで低下が維持された。総インスリン 1 日投与量のイプラグリフロジン投与最終時点での治療期開始時からの変化量の平均値は，−6.27 IU であった（図 2.7.3- 10，表 2.7.3- 35）。

図 2.7.3- 10　　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）の推移（治療 II 期終了時）: FAS

ベーサルインスリン 1 日投与量（IU）

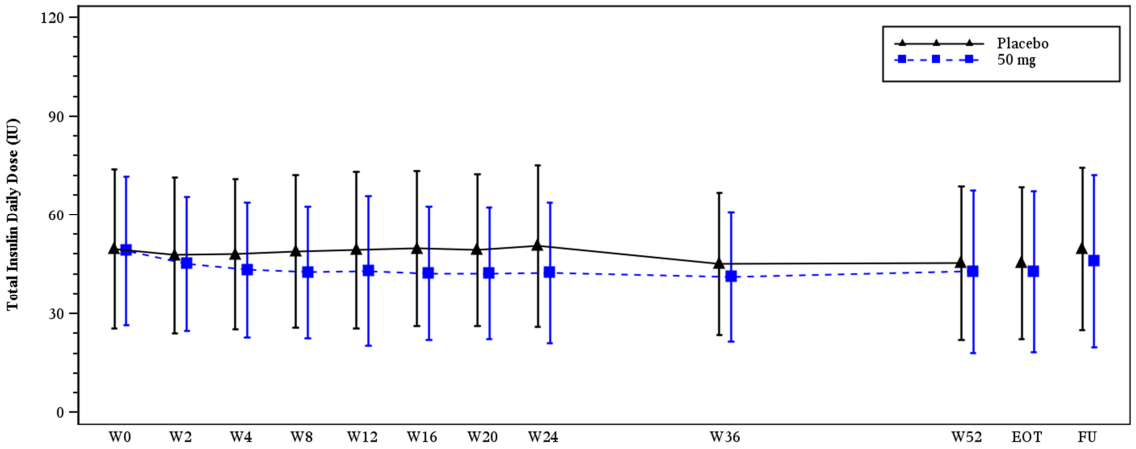


ボーラスインスリン１日投与量（IU）



Number of subjects												
Placebo	54	53	54	54	54	54	54	53	54	53	54	53
50 mg	115	115	114	114	114	113	113	113	112	109	115	114

総インスリン１日投与量（IU）



Number of subjects												
Placebo	54	53	54	54	54	54	54	53	54	53	54	53
50 mg	115	115	114	114	114	113	113	113	112	109	115	114

Placebo：プラセボ/イプラグリフロジン群
50 mg：イプラグリフロジン群
Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Figure 12.3B.2.7.1

表 2.7.3- 35　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）の推移（治療 II 期終了時）：FAS

	プラセボ/イプラグリフロジン群				イプラグリフロジン群			
	n	平均値（SD）	変化量（SD）[a]	変化率（%）[a]	n	平均値（SD）	変化量（SD）[b]	変化率（%）[b]
ベーサルインスリン１日投与量（IU）								
治療期開始時	54	19.32 (9.98)	—	—	115	19.15 (9.80)	—	—
治療期 2 週時	53	18.96 (10.29)	—	—	115	17.90 (9.59)	-1.25 (2.00)	-7.07 (10.25)
治療期 4 週時	54	18.99 (10.18)	—	—	114	16.76 (9.39)	-2.37 (2.75)	-12.82 (12.78)
治療期 8 週時	54	19.15 (10.09)	—	—	114	16.35 (9.57)	-2.77 (3.04)	-15.37 (14.39)
治療期 12 週時	54	19.34 (10.19)	—	—	114	16.04 (9.35)	-3.09 (3.37)	-16.60 (15.49)
治療期 16 週時	54	19.51 (10.26)	—	—	113	15.79 (9.41)	-3.36 (3.46)	-18.33 (15.86)
治療期 20 週時	54	19.60 (10.13)	—	—	113	15.76 (9.49)	-3.39 (3.47)	-18.97 (17.90)
治療期 24 週時	53	19.92 (10.19)	—	—	113	15.77 (9.47)	-3.42 (3.51)	-18.79 (16.70)
治療期 36 週時	54	18.05 (10.67)	-1.68 (2.78)[c]	-10.10 (17.21)[c]	112	15.35 (9.07)	-3.83 (3.75)	-20.54 (18.41)
治療期 52 週時	53	17.69 (10.42)	-2.15 (3.36)[d]	-11.96 (20.86)[d]	109	15.51 (9.67)	-3.80 (3.91)	-20.53 (19.11)
イプラグリフロジン投与最終時	54	17.62 (10.34)	-2.12 (3.33)[c]	-11.78 (20.70)[c]	115	15.39 (9.53)	-3.76 (3.85)	-20.59 (18.96)
後観察時	53	18.95 (10.56)	-0.87 (3.46)[d]	-4.59 (20.50)[d]	114	16.49 (9.66)	-2.75 (3.96)	-14.06 (19.23)
ボーラスインスリン１日投与量（IU）								
治療期開始時	54	30.44 (16.37)	—	—	115	30.09 (15.62)	—	—
治療期 2 週時	53	28.97 (15.40)	—	—	115	27.39 (13.84)	-2.70 (4.57)	-8.85 (15.24)
治療期 4 週時	54	29.21 (14.69)	—	—	114	26.76 (13.67)	-3.38 (4.72)	-11.14 (13.21)
治療期 8 週時	54	29.89 (15.15)	—	—	114	26.38 (12.93)	-3.75 (5.15)	-11.48 (13.48)
治療期 12 週時	54	30.23 (15.63)	—	—	114	27.13 (15.34)	-3.01 (5.05)	-10.11 (13.31)
治療期 16 週時	54	30.40 (15.47)	—	—	113	26.66 (13.25)	-3.54 (5.41)	-10.37 (15.46)
治療期 20 週時	54	29.90 (15.16)	—	—	113	26.66 (13.19)	-3.45 (5.88)	-9.75 (17.46)
治療期 24 週時	53	30.81 (16.58)	—	—	113	26.89 (14.08)	-3.28 (5.49)	-9.47 (16.53)
治療期 36 週時	54	27.34 (14.29)	-3.37 (6.66)[c]	-8.64 (15.72)[c]	112	26.02 (13.12)	-3.94 (6.26)	-11.56 (16.69)
治療期 52 週時	53	27.86 (15.02)	-2.48 (4.66)[d]	-6.87 (13.95)[d]	109	27.55 (17.13)	-2.55 (7.09)	-8.61 (17.84)
イプラグリフロジン投与最終時	54	28.01 (14.92)	-2.68 (4.85)[c]	-7.25 (14.08)[c]	115	27.58 (16.94)	-2.51 (7.08)	-8.44 (18.20)
後観察時	53	30.87 (17.09)	0.59 (7.47)[d]	3.84 (22.79)[d]	114	29.76 (18.72)	-0.50 (8.38)	-1.12 (18.72)
総インスリン１日投与量（IU）								
治療期開始時	54	49.76 (24.16)	—	—	115	49.24 (22.58)	—	—
治療期 2 週時	53	47.93 (23.59)	—	—	115	45.29 (20.42)	-3.95 (5.05)	-7.90 (9.01)
治療期 4 週時	54	48.20 (22.85)	—	—	114	43.53 (20.40)	-5.74 (5.59)	-11.95 (10.14)
治療期 8 週時	54	49.04 (23.09)	—	—	114	42.74 (19.91)	-6.53 (5.87)	-13.40 (10.03)
治療期 12 週時	54	49.57 (23.77)	—	—	114	43.17 (22.71)	-6.10 (5.89)	-13.33 (10.36)
治療期 16 週時	54	49.90 (23.48)	—	—	113	42.45 (20.22)	-6.90 (6.26)	-14.12 (10.82)
治療期 20 週時	54	49.50 (22.97)	—	—	113	42.42 (19.98)	-6.84 (6.78)	-13.87 (11.74)
治療期 24 週時	53	50.73 (24.56)	—	—	113	42.66 (21.30)	-6.70 (6.24)	-13.86 (11.35)
治療期 36 週時	54	45.38 (21.51)	-5.05 (6.56)[c]	-9.18 (9.06)[c]	112	41.37 (19.68)	-7.77 (7.62)	-15.80 (11.86)
治療期 52 週時	53	45.54 (23.21)	-4.63 (4.76)[d]	-9.41 (8.72)[d]	109	43.06 (24.60)	-6.35 (8.18)	-13.91 (13.47)
イプラグリフロジン投与最終時	54	45.63 (23.00)	-4.80 (4.88)[c]	-9.64 (8.79)[c]	115	42.97 (24.26)	-6.27 (8.16)	-13.76 (13.60)
後観察時	53	49.82 (24.63)	-0.28 (8.49)[d]	0.25 (15.57)[d]	114	46.24 (26.04)	-3.25 (9.54)	-7.07 (14.63)

a：治療期 24 週をベースラインとする。

b：治療期開始時をベースラインとする。

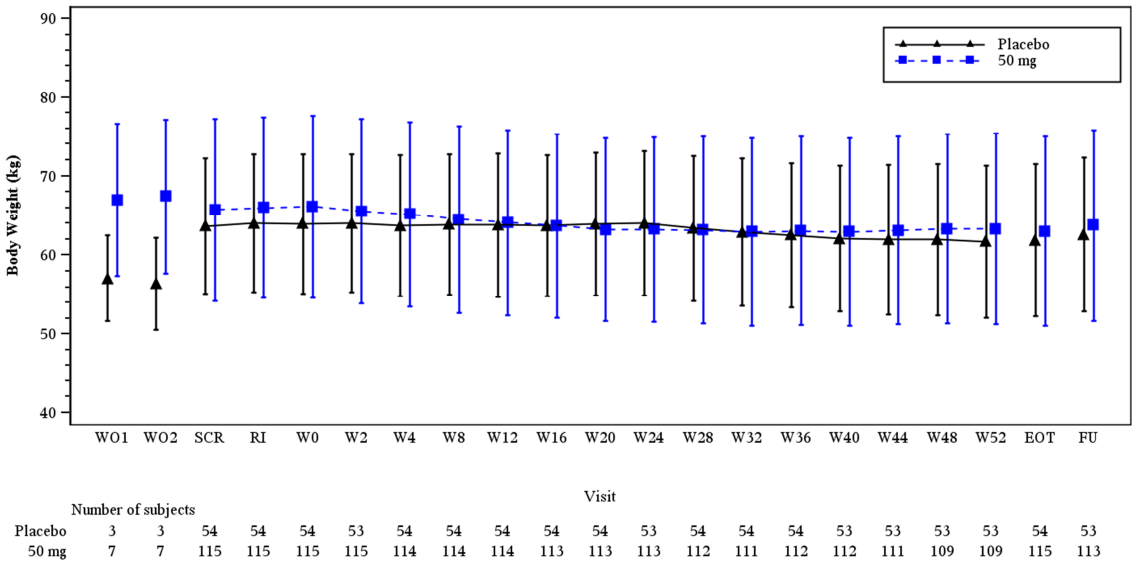
c：n=53

d：n=52

Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Table 12.3B.2.7.1，Table 12.3B.2.7.2

イプラグリフロジン群の体重は 2 週時から低下がみられ，52 週を通じて低下が維持された（図 2.7.3- 11）。投与最終時の体重の治療期開始時からの変化量は−3.13 kg であった（表 2.7.3- 36）。

図 2.7.3- 11　　体重（kg）の推移（治療 II 期終了時）：FAS
治療 I 期の投与群別



Placebo：プラセボ/イプラグリフロジン群
50 mg：イプラグリフロジン群
Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Figure 12.3B.2.8.1

表 2.7.3- 36　　体重（kg）の推移（治療 II 期終了時）：FAS

	プラセボ/イプラグリフロジン群			イプラグリフロジン群		
	n	平均値（SD）	変化量（SD）[a]	n	平均値（SD）	変化量（SD）[b]
治療 I 期開始前 6 週	54	63.72 (8.56)	—	115	65.80 (11.48)	—
治療 I 期開始前 2 週	54	64.07 (8.63)	—	115	66.06 (11.39)	—
治療期開始時	54	63.99 (8.74)	—	115	66.18 (11.49)	—
2 週時	53	64.08 (8.71)	—	115	65.61 (11.59)	-0.57 (0.78)
4 週時	54	63.77 (8.84)	—	114	65.21 (11.62)	-0.94 (1.02)
8 週時	54	63.91 (8.82)	—	114	64.56 (11.77)	-1.60 (1.36)
12 週時	54	63.85 (9.01)	—	114	64.16 (11.70)	-2.00 (1.60)
16 週時	54	63.76 (8.85)	—	113	63.74 (11.55)	-2.46 (1.91)
20 週時	54	63.94 (8.97)	—	113	63.23 (11.54)	-2.81 (2.15)
24 週時	53	64.08 (9.11)	—	113	63.28 (11.64)	-2.91 (2.32)
28 週時	54	63.43 (9.10)	-0.53 (1.15)[c]	112	63.17 (11.78)	-3.02 (2.48)
32 週時	54	62.94 (9.26)	-1.02 (1.27)[c]	111	62.96 (11.80)	-3.15 (2.64)
36 週時	54	62.57 (9.09)	-1.38 (1.60)[c]	112	63.08 (11.90)	-3.11 (2.93)
40 週時	53	62.12 (9.20)	-1.66 (1.79)[d]	112	62.96 (11.84)	-3.23 (2.95)
44 週時	53	62.00 (9.42)	-1.79 (2.03)[d]	111	63.14 (11.82)	-3.17 (3.01)
48 週時	53	62.02 (9.55)	-1.77 (2.15)[d]	109	63.35 (11.92)	-3.07 (3.17)
52 週時	53	61.75 (9.63)	-2.04 (2.15)[d]	109	63.35 (12.04)	-3.08 (3.24)
イプラグリフロジン投与最終時	54	61.92 (9.62)	-2.04 (2.13)[c]	115	63.04 (11.95)	-3.13 (3.21)
後観察時	53	62.62 (9.69)	-1.19 (2.10)[d]	113	63.78 (12.00)	-2.47 (3.35)

a：治療期 24 週をベースラインとする。

b：治療期開始時をベースラインとする。

c：n=53

d：n=52

Source：CL-6002（5.3.5.3-1.1）Table 12.3B.2.8.1

以上より，イプラグリフロジンの 52 週投与による HbA1c 値及び空腹時血糖値の低下並びにインスリン 1 日投与量及び体重の減少効果の持続性が確認された。

2.7.3.6　参考文献

なし

2.7.3.7　付録

なし

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
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 4
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 4
2.7.4.1.1.2 安全性評価に用いたデータと方法 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.2.1 患者数 8
2.7.4.1.2.2 投与期間 9
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.2 有害事象 14
2.7.4.2.1 有害事象の解析 14
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 15
2.7.4.2.1.2 死亡 21
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 21
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 22
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 23
2.7.4.2.1.6 有害事象のその他の解析 37
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 40
2.7.4.3 臨床検査値の評価 40
2.7.4.3.1 ケトン体代謝に関連する臨床検査値 40
2.7.4.3.1.1 ケトン体代謝に関連する臨床検査値の推移 41
2.7.4.3.1.2 個々の患者での変動 47
2.7.4.3.2 薬物性肝障害 49
2.7.4.3.3 他の臨床検査値 50
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 51
2.7.4.4.1 バイタルサイン 51
2.7.4.4.2 心電図所見 52
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 53
2.7.4.5.1 内因性要因 53

2.7.4.5.2 外因性要因 56
2.7.4.5.3 薬物相互作用 58
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 58
2.7.4.5.5 過量投与 58
2.7.4.5.6 薬物乱用 58
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 58
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 58
2.7.4.6 市販後データ 58
2.7.4.7 参考文献 59
2.7.4.8 付録 59

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
BMI	体格指数［体重 (kg) / 身長 $(m)^2$］
eGFR	推算糸球体濾過量
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
T1DM 患者 PK/PD 試験	1 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験
T1DM 患者第 3 相試験	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
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
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である。

2.7.4 臨床的安全性

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 安全性評価に用いた臨床試験

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 L-プロリン（以下，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 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（T1DM 患者第 3 相試験）（CL-6002）で評価し，副次的に 1 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（T1DM 患者 PK/PD 試験）（CL-6001）でも評価した（表 2.7.4-1）。

表 2.7.4-1　　安全性評価に用いた臨床試験の一覧

試験の種類	試験名（試験番号）	試験デザイン	用法・用量	投与期間	患者数 [a]
第 3 相試験	T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）	治療 I 期： 無作為化二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 治療 II 期： 非盲検非対照	1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与 治療 I 期： ・プラセボ ・イプラグリフロジン 50 mg 治療 II 期： ・50 mg （32 週時，100 mg に増量可 [b]）	52 週 （治療 I 期:24 週， 治療 II 期：28 週）	175
臨床薬理試験	T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）	無作為化二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	1 日 1 回朝食前に経口投与 ・プラセボ ・イプラグリフロジン 25, 50, 100 mg	2 週	43

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
b：イプラグリフロジン 50 mg の効果が不十分な場合（増量基準の詳細は，表 2.7.3-2 を参照）
Source：添付資料 5.2，CL-6002（5.3.5.1-1）付録 13.1.1

2.7.4.1.1.2 安全性評価に用いたデータと方法

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）と T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）では，有害事象，臨床検査，バイタルサイン及び心電図に関するデータを収集した。安全性評価のベースラインは，以下のとおりとした。

- T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の 24 週投与：治療 I 期開始時
- T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の 52 週投与：
  - 治療 I 期プラセボ群：治療 II 期開始時（治療 II 期からイプラグリフロジンを投与）
  - 治療 I 期イプラグリフロジン 50 mg 群：治療 I 期開始時
- T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）：治療期開始時

これらの試験で用いた安全性評価方法の概略を，次項以降に示す。

2.7.4.1.1.2.1 有害事象

1. 有害事象の定義

イプラグリフロジン又はプラセボ（試験薬）を投与された患者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象と定義した。臨床検査値，バイタルサイン，心電図，身体検査等の医学的検査で認められた異常は，以下のいずれかの基準に該当する場合に有害事象とした。

- 臨床的徴候又は臨床症状が認められる場合
- 積極的な治療を要する場合
- 試験薬投与の中断又は中止を要する場合
- 試験担当医師が，検査所見の異常に臨床的な問題があると判断した場合

2. 重篤な有害事象の定義

有害事象のうち，以下に該当するもの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（試験担当医師又は試験依頼者によって「生命を脅かす」と判断され，被験者が緊急の死の危険にさらされていたもの。その事象がもっと重症なものであったなら死に至ったかもしれないという仮定的な意味ではない[a]）
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの又は通常の生活機能の相当な失調
- 先天異常を来すもの
- 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）
- その他の医学的に重要な事象

3. 有害事象の重症度

試験担当医師は，臨床検査値の異常変動を含む有害事象の重症度を以下の 3 段階で判定した。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」のグレードも，判定の参考とした。

- 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

4. 試験薬との因果関係

試験担当医師は，有害事象と試験薬との因果関係を「否定できる」「関連あるかもしれない」「た

[a] T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）より先に実施された T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）では，「死に至ったかもしれない深刻な有害事象は含めない」である。

ぶん関連あり」の 3 段階で判定した。このうち,「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を「試験薬との因果関係が否定できない有害事象」(副作用) と定義した (表 2.7.4-2)。

表 2.7.4-2　個々の有害事象と試験薬との因果関係判定基準

因果関係	因果関係判定基準
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
たぶん関連あり	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

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）付録 13.1.1，CL-6001（5.3.4.2-1）付録 13.1.1

5. 有害事象の解析

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）では ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver. 19.0，T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）では MedDRA ver. 18.0 を用いて，有害事象をコード化した。解析対象の有害事象が同じ患者に 2 件以上発現した場合には，発現例数と割合を最も高い因果関係で集計した。なお，有害事象名は，2 試験ともに ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 19.0 を用いて英語から日本語に読み替えた。

二重盲検下の治療 I 期から非盲検下の治療 II 期に移行する T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）では，解析対象の有害事象を以下のとおりとした。

- 24 週投与：治療 I 期にプラセボ又はイプラグリフロジンを初回投与した後にみられた有害事象
- 52 週投与：イプラグリフロジンを初回投与した後にみられた有害事象
  - 治療 I 期プラセボ群では，治療 II 期からイプラグリフロジンを投与
  - 治療 I 期イプラグリフロジン 50 mg 群では，治療 I 期からイプラグリフロジンを投与

6. 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（潜在的な副作用）は，以下のとおりとした。

- T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）の 24 週投与：イプラグリフロジン 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（小数点第 1 位まで算出された発現割合の比 ; 以下同様）か又はプラセボ群より 10%以上高い有害事象
- T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）：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（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有害事象

なお，試験対象の患者数が少数であったため，いずれかの用量群での発現割合が 2%以上で，かつプラセボ群の 2 倍以上か又はプラセボ群より 10%以上高い有害事象を潜在的な副作用としなかった。

7. 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）では 6 種類のカテゴリをグループ化して評価した（表 2.7.4-3）。T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）では，低血糖に関連する有害事象のみを評価した。低血糖に関連する有害事象は試験担当医師による判定で特定し（表 2.7.4-4），他のカテゴリに該当する有害事象は有害事象用語のリストによる検索で特定した（表 2.7.4-5）。

表 2.7.4-3　注目すべき有害事象

カテゴリ	グループ化の方法	
	試験担当医師による判定	有害事象用語のリストによる検索
低血糖に関連する有害事象	○	–
ケトン体増加に関連する有害事象	–	○
尿路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	–	○
頻尿又は多尿に関連する有害事象	–	○
体液量減少に関連する有害事象	–	○

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）付録 13.1.9，CL-6001（5.3.4.2-1）付録 13.1.9

表 2.7.4-4　低血糖に関連する有害事象の種類と重度の判定基準

	判定基準
種類	
症候性低血糖	低血糖症の典型的な症状があり，血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
無症候性低血糖	低血糖症の典型的な症状はないが，血糖値が 70 mg/dL 以下の場合
推定症候性低血糖	血糖値は測定されていないが，血糖値の 70 mg/dL 以下への低下により生じたと推定できる低血糖症状を伴う場合
相対的低血糖	糖尿病患者の典型的な低血糖症状があると推定されるが，血糖値が 70 mg/dL 超の場合
重度	
Major	第三者の介助が必要な低血糖
Minor	Major 以外の低血糖

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）付録 13.1.1，CL-6001（5.3.4.2-1）付録 13.1.1，付録 13.1.9

表 2.7.4-5　注目すべき有害事象のグループ化に用いた有害事象用語のリスト

カテゴリ	有害事象用語のリスト
ケトン体増加に関連する有害事象	血中ケトン体増加，ケトン尿，ケトーシス，尿中ケトン体陽性
尿路感染症に関連する有害事象	無症候性細菌尿，細菌尿，膀胱炎，尿道炎
性器感染症に関連する有害事象	性器カンジダ症，陰部そう痒症，腟感染，外陰部腟カンジダ症，外陰腟そう痒症
頻尿又は多尿に関連する有害事象	頻尿，多尿，尿量増加
体液量減少に関連する有害事象	血圧低下，脱水，低血圧，失神，口渇

発現した有害事象の中から，Astellas に所属する医師資格を有する者が各カテゴリに該当する MedDRA 基本語を選択した。T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）では MedDRA ver. 19.0 を用いた。

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）付録 13.1.9

2.7.4.1.1.2.2 臨床検査

試験担当医師は，臨床検査値のベースラインからの変動を評価し，臨床的に問題があると判定した異常変動を有害事象とした。

2.7.4.1.1.2.3 バイタルサイン及び心電図

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数を T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）では坐位で，T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）では臥位で測定した。また，12 誘導心電図を記録した。試験担当医師は心電図チャートを判読し，心電図所見を「正常」「臨床的に問題のない異常」「臨床的に問題のある異常」の 3 段階で判定した。心電図所見が「臨床的に問題のない異常」又は「臨床的に問題のある異常」の場合には，その異常所見を記録した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 患者数

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（表 2.7.4-6）。

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。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。これらの全例を安全性解析対象集団に含めた（表 2.7.4-7）。

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（表 2.7.4-6）。

表 2.7.4-6　試験薬の投与を受けた患者数及び安全性解析対象集団の内訳

	プラセボ	イプラグリフロジン			
		25 mg	50 mg	100 mg	合計
T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）					
試験薬投与	60	–	115	–	115
安全性解析対象集団	60	–	115	–	115
T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）					
試験薬投与	11	10	12	10	32
安全性解析対象集団	11	10	12	10	32

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.1A.1.4，CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.1.1.2

表 2.7.4-7　イプラグリフロジンの投与を受けた患者数及び安全性解析対象集団の内訳

	プラセボ [a]	イプラグリフロジン 50 mg[a]	合計
T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）：治療 I 期投与群別			
イプラグリフロジン投与	54	115	169
安全性解析対象集団	54	115	169

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 12.1B.1.4

2.7.4.1.2.2　投与期間

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）：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（表 2.7.4-8）。

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），その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），その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（表 2.7.4-9）。

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）：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（表 2.7.4-8）。

表 2.7.4-8　試験薬の投与期間

	プラセボ	イプラグリフロジン			
		25 mg	50 mg	100 mg	合計
T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）					
例数	60	–	115	–	115
投与期間，日					
平均値（標準偏差）	158.7 (32.8)	–	167.1 (16.0)	–	167.1 (16.0)
中央値	168.0	–	168.0	–	168.0
範囲	5, 178	–	11, 182	–	11, 182
投与期間カテゴリ，n (%)					
0–2 週（1–14 日）	2 (3.3)	–	1 (0.9)	–	1 (0.9)
2–4 週（15–28 日）	0	–	0	–	0
4–8 週（29–56 日）	0	–	0	–	0
8–12 週（57–84 日）	1 (1.7)	–	0	–	0
12–16 週（85–112 日）	1 (1.7)	–	0	–	0
16–20 週（113–140 日）	1 (1.7)	–	1 (0.9)	–	1 (0.9)
≥20 週（≥141 日）	55 (91.7)	–	113 (98.3)	–	113 (98.3)
T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）					
例数	11	10	12	10	–
投与期間，日					
平均値（標準偏差）	12.9 (4.0)	14.2 (0.6)	14.0 (0.0)	14.1 (0.3)	–
中央値	14.0	14.0	14.0	14.0	–
範囲	1, 15	14, 16	14, 14	14, 15	–

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.2A.1.3，CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.2.1.1

表 2.7.4-9　イプラグリフロジンの投与期間

	治療 I 期投与群別		治療 I 期 50 mg 群 32 週時増量有無別	
	プラセボ [a]	50 mg[a]	50 mg を維持	100 mg に増量
T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）				
例数	54	115	68	44
投与期間，日				
平均値（標準偏差）	199.3 (19.5)	359.9 (45.4)	368.2 (11.3)	364.5 (15.2)
中央値	196.0	364.0	369.0	364.0
範囲	78, 224	11, 385	306, 385	293, 385
投与期間カテゴリ，n (%)				
0–12 週（1–84 日）	1 (1.9)	1 (0.9)	0	0
12–24 週（85–168 日）	0	2 (1.7)	0	0
24–36 週（169–252 日）	53 (98.1)	0	0	0
36–48 週（253–336 日）	0	3 (2.6)	1 (1.5)	2 (4.5)
≥ 48 週（≥ 337 日）	0	109 (94.8)	67 (98.5)	42 (95.5)

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 12.2B.1.2

2.7.4.1.3　試験対象集団の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，体格指数（BMI）の平均値は約 25 kg/m^2，罹病期間の中央値は約 12 年，推算糸球体濾過量（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（表 2.7.4-10）。

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（表 2.7.4-10，表 2.7.4-11）。

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（表 2.7.4-12）。

表 2.7.4-10　主な患者背景：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

		プラセボ (N = 60)	イプラグリフロジン 50 mg (N = 115)
性別			
n (%)	男性	27 (45.0)	54 (47.0)
	女性	33 (55.0)	61 (53.0)
年齢（同意取得時），歳			
平均値（標準偏差）		48.2 (12.7)	49.7 (13.1)
中央値		47	48
範囲		22, 74	22, 81
n (%)	< 65	53 (88.3)	96 (83.5)
	≥ 65	7 (11.7)	19 (16.5)
身長（観察期），cm			
平均値（標準偏差）		163.52 (8.90)	163.34 (9.86)
中央値		162.70	163.20
範囲		140.2, 181.2	142.7, 184.6
体重（観察期），kg			
平均値（標準偏差）		64.64 (9.00)	66.06 (11.39)
中央値		64.55	64.00
範囲		47.3, 85.6	47.5, 114.2
体格指数 BMI（観察期），kg/m^2			
平均値（標準偏差）		24.17 (2.81)	24.67 (2.95)
中央値		23.90	24.30
範囲		20.1, 33.5	20.1, 34.5
n (%)	< 25	36 (60.0)	69 (60.0)
	≥ 25	24 (40.0)	46 (40.0)
罹病期間，年			
平均値（標準偏差）		14.21 (9.12)	13.20 (8.28)
中央値		12.91	11.78
範囲		0.6, 32.9	0.3, 35.7
n (%)	< 10	22 (36.7)	43 (37.4)
	≥ 10	38 (63.3)	72 (62.6)
推算糸球体濾過量 eGFR（ベースライン），$mL/min/1.73\ m^2$			
平均値（標準偏差）		93.60 (21.45)	93.76 (20.92)
中央値		91.05	94.40
範囲		57.8, 147.1	54.2, 152.7
n (%)	≥ 90	31 (51.7)	64 (55.7)
	60 ≤ 値 < 90	28 (46.7)	48 (41.7)
	30 ≤ 値 < 60	1 (1.7)	3 (2.6)
	< 30	0	0
ベーサルインスリン 1 日投与量（ベースライン），IU			
平均値（標準偏差）		19.02 (9.88)	19.15 (9.80)
中央値		17.00	18.00
範囲		5.3, 58.0	2.0, 74.3
ボーラスインスリン 1 日投与量（ベースライン），IU			
平均値（標準偏差）		31.35 (17.37)	30.09 (15.62)
中央値		26.00	26.67
範囲		9.7, 86.7	7.3, 102.0
総インスリン 1 日投与量（ベースライン），IU			
平均値（標準偏差）		50.38 (24.75)	49.24 (22.58)
中央値		43.83	44.00
範囲		19.7, 120.7	17.3, 176.3
n (%)	< 50	39 (65.0)	72 (62.6)
	≥ 50	21 (35.0)	43 (37.4)

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.1A.2.3

表 2.7.4-11　主な患者背景：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

		治療 I 期投与群別		治療 I 期 50mg 群 32 週時増量有無別	
		プラセボ [a] (N = 54)	50mg[a] (N = 115)	50 mg を維持 (N = 68)	100 mg に増量 (N = 44)
性別					
n (%)	男性	22 (40.7)	54 (47.0)	36 (52.9)	16 (36.4)
	女性	32 (59.3)	61 (53.0)	32 (47.1)	28 (63.6)
年齢（同意取得時），歳					
平均値（標準偏差）		48.0 (12.7)	49.7 (13.1)	50.5 (13.6)	48.8 (12.3)
中央値		46.5	48.0	48.5	47.0
範囲		22, 74	22, 81	22, 78	28, 81
n (%)	< 65	47 (87.0)	96 (83.5)	55 (80.9)	39 (88.6)
	≥ 65	7 (13.0)	19 (16.5)	13 (19.1)	5 (11.4)
身長（観察期），cm					
平均値（標準偏差）		162.82 (9.07)	163.34 (9.86)	163.33 (9.77)	162.92 (10.12)
中央値		161.65	163.20	163.45	162.05
範囲		140.2, 181.2	142.7, 184.6	142.7, 184.6	145.5, 184.0
体重（観察期），kg					
平均値（標準偏差）		64.07 (8.63)	66.06 (11.39)	65.21 (10.68)	67.41 (12.76)
中央値		64.55	64.00	63.75	64.20
範囲		47.3, 84.3	47.5, 114.2	47.8, 94.9	47.5, 114.2
体格指数 BMI（観察期），kg/m^2					
平均値（標準偏差）		24.16 (2.65)	24.67 (2.95)	24.32 (2.22)	25.34 (3.74)
中央値		24.10	24.30	24.30	24.40
範囲		20.1, 33.5	20.1, 34.5	20.1, 30.7	20.6, 34.5
n (%)	< 25	32 (59.3)	69 (60.0)	43 (63.2)	24 (54.5)
	≥ 25	22 (40.7)	46 (40.0)	25 (36.8)	20 (45.5)
罹病期間，年					
平均値（標準偏差）		14.28 (9.27)	13.20 (8.28)	13.60 (8.60)	12.69 (8.06)
中央値		13.92	11.78	10.97	12.66
範囲		0.6, 32.9	0.3, 35.7	0.6, 34.9	0.3, 35.7
n (%)	< 10	19 (35.2)	43 (37.4)	26 (38.2)	16 (36.4)
	≥ 10	35 (64.8)	72 (62.6)	42 (61.8)	28 (63.6)
推算糸球体濾過量 eGFR（ベースライン）[b]，$mL/min/1.73\ m^2$					
平均値（標準偏差）		88.72 (17.49)	93.76 (20.92)	94.33 (22.19)	93.28 (18.69)
中央値		87.30	94.40	94.70	93.80
範囲		56.2, 127.1	54.2, 152.7	54.2, 152.7	57.8, 151.3
n (%)	≥ 90	21 (39.6)	64 (55.7)	38 (55.9)	24 (54.5)
	60 ≤値 < 90	31 (58.5)	48 (41.7)	29 (42.6)	19 (43.2)
	30 ≤ 値 < 60	1 (1.9)	3 (2.6)	1 (1.5)	1 (2.3)
ベーサルインスリン 1 日投与量（ベースライン）[b]，IU					
平均値（標準偏差）		19.92 (10.19)	19.15 (9.80)	18.75 (8.78)	19.85 (11.52)
中央値		18.00	18.00	17.50	17.00
範囲		5.0, 58.0	2.0, 74.3	2.0, 46.0	8.0, 74.3
ボーラスインスリン 1 日投与量（ベースライン）[b]，IU					
平均値（標準偏差）		30.81 (16.58)	30.09 (15.62)	28.54 (12.44)	32.15 (19.57)
中央値		27.33	26.67	26.00	29.00
範囲		9.0, 79.0	7.3, 102.0	7.3, 75.3	10.3, 102.0
総インスリン 1 日投与量（ベースライン）[b]，IU					
平均値（標準偏差）		50.73 (24.56)	49.24 (22.58)	47.29 (17.70)	52.00 (28.86)
中央値		44.33	44.00	42.67	46.17
範囲		19.8, 118.0	17.3, 176.3	17.3, 105.3	20.3, 176.3
n (%)	< 50	33 (62.3)	72 (62.6)	45 (66.2)	25 (56.8)
	≥ 50	20 (37.7)	43 (37.4)	23 (33.8)	19 (43.2)

a：治療 II 期 32 週時，50 mg/日から 100 mg/日への増量を含む。b：治療 I 期プラセボ群の 1 例でデータ欠測。

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.1B.2.2

表 2.7.4-12　主な患者背景：T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）

		プラセボ	イプラグリフロジン			合計
			25 mg	50 mg	100 mg	
		(N = 11)	(N = 10)	(N = 12)	(N = 10)	(N = 43)
性別						
n (%)	男性	4 (36.4)	4 (40.0)	2 (16.7)	4 (40.0)	14 (32.6)
	女性	7 (63.6)	6 (60.0)	10 (83.3)	6 (60.0)	29 (67.4)
年齢（同意取得時），歳						
平均値（標準偏差）		44.8 (12.5)	45.2 (16.1)	43.4 (12.3)	41.7 (14.0)	43.8 (13.3)
中央値		43.0	46.0	44.5	43.0	43.0
範囲		30, 72	20, 70	24, 68	20, 62	20, 72
身長（スクリーニング期），cm						
平均値（標準偏差）		163.29 (6.35)	162.03 (10.38)	162.60 (6.24)	165.80 (7.44)	163.39 (7.53)
中央値		163.90	162.40	161.80	166.45	164.10
範囲		150.1, 172.8	144.6, 179.8	154.8, 175.2	154.9, 176.9	144.6, 179.8
体重（スクリーニング期），kg						
平均値（標準偏差）		64.19 (8.11)	67.22 (9.62)	64.88 (10.32)	66.53 (6.82)	65.63 (8.65)
中央値		64.30	66.10	63.10	65.55	64.40
範囲		52.8, 75.2	52.9, 81.9	49.8, 85.6	57.9, 74.8	49.8, 85.6
体格指数 BMI（スクリーニング期），kg/m^2						
平均値（標準偏差）		24.05 (2.61)	25.97 (5.60)	24.54 (3.77)	24.25 (2.64)	24.68 (3.75)
中央値		23.40	24.40	23.10	24.00	23.40
範囲		20.0, 28.0	20.4, 34.0	20.8, 33.2	20.1, 28.8	20.0, 34.0
罹病期間，カ月						
平均値（標準偏差）		214.6 (94.0)	219.2 (175.4)	180.0 (114.2)	130.2 (62.5)	186.4 (119.1)
中央値		206.0	146.5	176.5	129.5	167.0
範囲		58, 358	46, 596	41, 398	65, 247	41, 596

Source：CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.1.2.1.1

なお，本申請では主に以下の患者を試験対象から除外したため，これらの患者集団での安全性は評価されていない。

- 妊娠中又は授乳中の患者（T1DM 患者第 3 相試験［CL-6002］の終了後，妊娠が報告された 1 例を除く［2.7.4.5.4 項］）
- 20 歳未満の患者
- 2 型糖尿病の患者
- 増殖性網膜症を有する患者（光凝固術等を実施し，症状が安定している患者は組み入れ可）
- 観察期開始から遡って 12 週以内に重度の低血糖（糖尿病性昏睡又は前昏睡，痙攣などの第三者の介助が必要な程度）又は糖尿病性ケトアシドーシスを発症した患者
- 自覚症状を有する尿路感染症，性器感染症を有する患者
- 排尿困難，無尿，乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者
- 医学的に重要な腎疾患の既往歴を有する患者，重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）：有害事象の発現割合は，プラセボ群（98.3%）と 50 mg 群（99.1%）で同様であった。有害事象の 1 例あたりの件数に，投与群間で明らかな違いはみられなかった。一方，副作用の発現割合は，プラセボ群（86.7%）より 50 mg 群（98.3%）でやや高かった。重篤な有害事象は，プラセボ群で 2 例（3.3%）にみられたが，50 mg 群でみられなかった。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（表 2.7.4-13）。

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），有害事象と副作用は全例にみられた。重篤な有害事象は 2 例（1.7%），投与中止に至った有害事象は 3 例（2.6%）にみられた。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。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有害事象の割合は 100.0%，副作用の割合は 94.4%であった。重篤な有害事象は 2 例（3.7%）にみられた。投与中止に至った有害事象はみられなかった。有害事象のほとんどは軽度であり，重度の有害事象は 1 例にみられた（表 2.7.4-13）。

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）：有害事象の発現割合は，全ての投与群で 90%以上であった。有害事象の 1 例あたりの件数に，投与群間で明らかな違いはみられなかった。一方，副作用の発現割合は，プラセボ群（10/11 例）より 25 mg 群（10/10 例）と 50 mg 群（12/12 例）でやや高かった。重篤な有害事象と投与中止に至った有害事象はみられなかった。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（表 2.7.4-14）。

表 2.7.4-13　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)			(N = 115)			(N = 54)			(N = 115)		
有害事象，n (%) 件	59	(98.3)	1523	114	(99.1)	3644	54	(100.0)	2057	115	(100.0)	6792
副作用，n (%) 件	52	(86.7)	1193	113	(98.3)	3424	51	(94.4)	1657	115	(100.0)	5909
死亡，n (%) 件	0			0			0			0		
重篤な有害事象，n (%) 件	2	(3.3)	2	0			2	(3.7)	3	2	(1.7)	2
重篤な副作用，n (%) 件	1	(1.7)	1	0			0			0		
投与中止に至った有害事象，n (%) 件	3	(5.0)	3	1	(0.9)	1	0			3	(2.6)	3
投与中止に至った副作用，n (%) 件	3	(5.0)	3	1	(0.9)	1	0			3	(2.6)	3
重症度別の有害事象，n (%) 件 [b]												
軽度	52	(86.7)	1515	102	(88.7)	3625	50	(92.6)	2049	90	(78.3)	6755
中等度	6	(10.0)	7	12	(10.4)	19	3	(5.6)	7	25	(21.7)	37
重度	1	(1.7)	1	0			1	(1.9)	1	0		

a：治療 II 期 32 週時，50 mg/日から 100 mg/日への増量を含む。b：有害事象が同じ患者に 2 件以上発現した場合には，発現例数と割合を最も重い重症度で集計した。

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.1.1，Table 12.6A.1.4.1，Table 12.6B.1.1.1，Table 12.6B.1.4.1

表 2.7.4-14　有害事象の要約：T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）

	プラセボ (N = 11)			イプラグリフロジン 25 mg (N = 10)			50 mg (N = 12)			100 mg (N = 10)		
有害事象，n (%) 件	11	(100.0)	80	10	(100.0)	108	12	(100.0)	156	9	(90.0)	89
副作用，n (%) 件	10	(90.9)	59	10	(100.0)	85	12	(100.0)	128	9	(90.0)	80
死亡，n (%) 件	0			0			0			0		
重篤な有害事象，n (%) 件	0			0			0			0		
重篤な副作用，n (%) 件	0			0			0			0		
投与中止に至った有害事象，n (%) 件	0			0			0			0		
投与中止に至った副作用，n (%) 件	0			0			0			0		
重症度別の有害事象，n (%) 件												
軽度	11	(100.0)	80	10	(100.0)	107	12	(100.0)	153	9	(90.0)	89
中等度	0			1	(10.0)	1	1	(8.3)	3	0		
重度	0			0			0			0		

Source：CL-6001（5.3.4.2-1）12.6.1.1.1.1

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　主な有害事象：並行群間比較試験

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（表 2.7.4-15）。

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（表 2.7.4-16）。

表 2.7.4-15　いずれかの投与群で発現割合 2%以上の有害事象：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

器官別大分類[a]（MedDRA/J ver. 19.0） 基本語	プラセボ (N = 60)	イプラグリフロジン 50 mg (N = 115)
全事象[a]，n (%)	59 (98.3)	114 (99.1)
胃腸障害	8 (13.3)	15 (13.0)
腹痛	2 (3.3)	0
便秘	0	3 (2.6)
下痢	4 (6.7)	1 (0.9)
悪心	1 (1.7)	3 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.0)	7 (6.1)
口渇	2 (3.3)	5 (4.3)
感染症および寄生虫症	25 (41.7)	45 (39.1)
細菌尿	2 (3.3)	2 (1.7)
膀胱炎	3 (5.0)	0
鼻咽頭炎	17 (28.3)	33 (28.7)
臨床検査	1 (1.7)	21 (18.3)
血中ケトン体増加	1 (1.7)	11 (9.6)
体重減少	0	5 (4.3)
代謝および栄養障害	56 (93.3)	113 (98.3)
高血糖	4 (6.7)	5 (4.3)
低血糖	56 (93.3)	113 (98.3)
ケトーシス	1 (1.7)	4 (3.5)
筋骨格系および結合組織障害	8 (13.3)	12 (10.4)
関節痛	1 (1.7)	3 (2.6)
背部痛	4 (6.7)	0
筋痙縮	0	3 (2.6)
神経系障害	2 (3.3)	9 (7.8)
頭痛	1 (1.7)	7 (6.1)
腎および尿路障害	3 (5.0)	9 (7.8)
頻尿	2 (3.3)	4 (3.5)
生殖系および乳房障害	2 (3.3)	7 (6.1)
陰部そう痒症	0	4 (3.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (5.0)	6 (5.2)
口腔咽頭痛	2 (3.3)	2 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.3)	9 (7.8)
湿疹	0	3 (2.6)
血管障害	2 (3.3)	0
高血圧	2 (3.3)	0

a：発現割合 2%未満の有害事象を含む。

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.11

表 2.7.4-16　有害事象：T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.0） 基本語	プラセボ (N = 11)	25 mg (N = 10)	50 mg (N = 12)	100 mg (N = 10)
全事象，n (%)	11 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)	9 (90.0)
胃腸障害	1 (9.1)	0	2 (16.7)	0
便秘	0	0	1 (8.3)	0
痔出血	1 (9.1)	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (8.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (9.1)	0	1 (8.3)	0
発熱	1 (9.1)	0	1 (8.3)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (10.0)	1 (8.3)	1 (10.0)
胃腸炎	0	1 (10.0)	0	0
鼻咽頭炎	0	1 (10.0)	1 (8.3)	0
上気道感染	0	0	0	1 (10.0)
臨床検査	0	3 (30.0)	1 (8.3)	2 (20.0)
β2 ミクログロブリン増加	0	1 (10.0)	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (10.0)	0	0
血中ケトン体増加	0	1 (10.0)	1 (8.3)	2 (20.0)
尿中ケトン体陽性	0	0	1 (8.3)	1 (10.0)
代謝および栄養障害	11 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)	9 (90.0)
食欲減退	0	0	1 (8.3)	0
高血糖	0	0	1 (8.3)	0
低血糖	11 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)	9 (90.0)
神経系障害	2 (18.2)	0	0	0
頭痛	2 (18.2)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (8.3)	0
頻尿	0	0	1 (8.3)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (8.3)	0
丘疹	0	0	1 (8.3)	0

Source：CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.6.1.2

2.7.4.2.1.1.2　主な有害事象の発現時期：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。

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（表 2.7.4-17）。なお，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）における有害事象の発現時期については，2.7.4.2.1.6.1

項に結果を示す。

表 2.7.4-17　発現割合 2%以上の有害事象の発現時期：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

器官別大分類[a]（MedDRA/J ver. 19.0） 基本語	発現時期，day[b]（治療 I 期 50 mg 群[c]）					合計
	1–84 (N = 115)	85–168 (N = 114)	169–252 (N = 113)	253–336 (N = 112)	337– (N = 110)	(N = 115)
全事象[a]，n (%)	112 (97.4)	111 (97.4)	105 (92.9)	95 (84.8)	99 (90.0)	115 (100.0)
胃腸障害	4 (3.5)	11 (9.6)	10 (8.8)	6 (5.4)	2 (1.8)	25 (21.7)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (2.7)	1 (0.9)	4 (3.5)
便秘	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	6 (5.2)
齲歯	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	5 (4.3)
悪心	0 (0.0)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (5.2)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	11 (9.6)
倦怠感	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (2.6)
発熱	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (2.6)
口渇	5 (4.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.2)
感染症および寄生虫症	31 (27.0)	21 (18.4)	12 (10.6)	30 (26.8)	25 (22.7)	68 (59.1)
細菌尿	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)	4 (3.5)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.6)
胃腸炎	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.8)	7 (6.1)
インフルエンザ	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.5)	7 (6.1)
鼻咽頭炎	24 (20.9)	13 (11.4)	7 (6.2)	20 (17.9)	15 (13.6)	49 (42.6)
歯周炎	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.6)
咽頭炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)	3 (2.6)
臨床検査	16 (13.9)	6 (5.3)	4 (3.5)	6 (5.4)	3 (2.7)	29 (25.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (2.6)
血中ケトン体増加	9 (7.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.7)	0 (0.0)	14 (12.2)
体重減少	4 (3.5)	1 (0.9)	3 (2.7)	2 (1.8)	1 (0.9)	10 (8.7)
代謝および栄養障害	112 (97.4)	107 (93.9)	100 (88.5)	89 (79.5)	93 (84.5)	115 (100.0)
高血糖	5 (4.3)	4 (3.5)	4 (3.5)	5 (4.5)	5 (4.5)	10 (8.7)
低血糖	112 (97.4)	107 (93.9)	99 (87.6)	89 (79.5)	93 (84.5)	115 (100.0)
ケトーシス	4 (3.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.5)
筋骨格系および結合組織障害	8 (7.0)	4 (3.5)	6 (5.3)	4 (3.6)	3 (2.7)	22 (19.1)
関節痛	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (2.6)
筋痙縮	3 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.5)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (2.6)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.6)
神経系障害	7 (6.1)	4 (3.5)	6 (5.3)	1 (0.9)	1 (0.9)	13 (11.3)
頭痛	6 (5.2)	3 (2.6)	3 (2.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	8 (7.0)
感覚鈍麻	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (3.5)
腎および尿路障害	7 (6.1)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)	12 (10.4)
頻尿	4 (3.5)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.3)
生殖系および乳房障害	5 (4.3)	2 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	10 (8.7)
陰部そう痒症	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (4.3)	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (3.6)	0 (0.0)	10 (8.7)
口腔咽頭痛	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	4 (3.5)
上気道の炎症	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.7)	0 (0.0)	5 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.7)	7 (6.1)	6 (5.3)	1 (0.9)	0 (0.0)	14 (12.2)
湿疹	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.2)

a：発現割合 2%未満の有害事象を含む。b：イプラグリフロジンの初回処方日を day 1 とした。c：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 12.6B.1.12.1.1

2.7.4.2.1.1.3　主な有害事象の重症度

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），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（表 2.7.4-18）。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（表 2.7.4-13）。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（2.7.4.2.1.3 項，Appendix 2.7.4.8-1B）。

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）: 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（表 2.7.4-14）。中等度の有害事象は，全て低血糖であった（CL-6001［5.3.4.2-1］Table 12.6.1.4，Table 12.6.1.1.2.1）。

表 2.7.4-18　発現割合 2%以上の有害事象の重症度及び試験薬との因果関係 : T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

器官別大分類[a]（MedDRA/J ver. 19.0） 基本語	治療 I 期 50 mg 群[b]（N = 115）				
	有害事象				副作用
	軽度	中等度	重度	合計	
全事象[a]，n (%) 件[c]	90 (78.3) 6755	25 (21.7) 37	0	115 (100.0) 6792	115 (100.0) 5909
胃腸障害	23 (20.0) 39	2 (1.7) 2	0	25 (21.7) 41	14 (12.2) 19
上腹部痛	3 (2.6) 7	1 (0.9) 1	0	4 (3.5) 8	1 (0.9) 1
便秘	5 (4.3) 5	1 (0.9) 1	0	6 (5.2) 6	6 (5.2) 6
齲歯	5 (4.3) 5	0	0	5 (4.3) 5	3 (2.6) 3
悪心	3 (2.6) 4	0	0	3 (2.6) 4	2 (1.7) 2
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (9.6) 14	0	0	11 (9.6) 14	9 (7.8) 11
倦怠感	3 (2.6) 3	0	0	3 (2.6) 3	1 (0.9) 1
発熱	3 (2.6) 3	0	0	3 (2.6) 3	2 (1.7) 2
口渇	6 (5.2) 6	0	0	6 (5.2) 6	6 (5.2) 6
感染症および寄生虫症	63 (54.8) 138	5 (4.3) 5	0	68 (59.1) 143	12 (10.4) 14
細菌尿	4 (3.5) 5	0	0	4 (3.5) 5	4 (3.5) 5
膀胱炎	3 (2.6) 3	0	0	3 (2.6) 3	2 (1.7) 2
胃腸炎	6 (5.2) 6	1 (0.9) 1	0	7 (6.1) 7	0
インフルエンザ	5 (4.3) 5	2 (1.7) 2	0	7 (6.1) 7	1 (0.9) 1
鼻咽頭炎	49 (42.6) 93	0	0	49 (42.6) 93	0
歯周炎	3 (2.6) 3	0	0	3 (2.6) 3	1 (0.9) 1
咽頭炎	3 (2.6) 5	0	0	3 (2.6) 5	0
臨床検査	26 (22.6) 35	3 (2.6) 3	0	29 (25.2) 38	26 (22.6) 33
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.6) 3	0	0	3 (2.6) 3	1 (0.9) 1
血中ケトン体増加	12 (10.4) 13	2 (1.7) 2	0	14 (12.2) 15	13 (11.3) 14
体重減少	9 (7.8) 10	1 (0.9) 1	0	10 (8.7) 11	10 (8.7) 11
代謝および栄養障害	110 (95.7) 6389	5 (4.3) 12	0	115 (100.0) 6401	115 (100.0) 5779
高血糖	10 (8.7) 88	0	0	10 (8.7) 88	0
低血糖	110 (95.7) 6291	5 (4.3) 12	0	115 (100.0) 6303	115 (100.0) 5770
ケトーシス	4 (3.5) 6	0	0	4 (3.5) 6	4 (3.5) 6
筋骨格系および結合組織障害	18 (15.7) 23	4 (3.5) 4	0	22 (19.1) 27	3 (2.6) 3
関節痛	2 (1.7) 2	1 (0.9) 1	0	3 (2.6) 3	0
筋痙縮	4 (3.5) 4	0	0	4 (3.5) 4	1 (0.9) 1
筋骨格痛	3 (2.6) 3	0	0	3 (2.6) 3	0
筋肉痛	3 (2.6) 3	0	0	3 (2.6) 3	0
神経系障害	12 (10.4) 21	1 (0.9) 1	0	13 (11.3) 22	7 (6.1) 11
頭痛	8 (7.0) 16	0	0	8 (7.0) 16	4 (3.5) 8
感覚鈍麻	4 (3.5) 4	0	0	4 (3.5) 4	3 (2.6) 3
腎および尿路障害	12 (10.4) 13	0	0	12 (10.4) 13	11 (9.6) 11
頻尿	5 (4.3) 5	0	0	5 (4.3) 5	5 (4.3) 5
生殖系および乳房障害	10 (8.7) 10	0	0	10 (8.7) 10	8 (7.0) 8
陰部そう痒症	5 (4.3) 5	0	0	5 (4.3) 5	5 (4.3) 5
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10 (8.7) 12	0	0	10 (8.7) 12	1 (0.9) 2
口腔咽頭痛	4 (3.5) 5	0	0	4 (3.5) 5	1 (0.9) 1
上気道の炎症	5 (4.3) 5	0	0	5 (4.3) 5	1 (0.9) 1
皮膚および皮下組織障害	13 (11.3) 17	1 (0.9) 1	0	14 (12.2) 18	6 (5.2) 8
湿疹	6 (5.2) 6	0	0	6 (5.2) 6	2 (1.7) 2

a：発現割合 2%未満の有害事象を含む。b：治療 II 期 32 週時，50 mg/日から 100 mg/日への増量を含む。c：有害事象が同じ患者に 2 件以上発現した場合には，発現例数と割合を最も重い重症度で集計した。

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6B.1.4.1，Table 12.6B.1.5，Table 12.6B.1.11

2.7.4.2.1.1.4　主な副作用

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）: 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（CL-6002［5.3.5.1-1］Table 12.6A.1.5）。

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），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（表 2.7.4-18）。

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。低血糖以外の副作用の発現割合は，全ての投与群で 25%未満（3 例未満）であった。いずれかの投与群で 2 例以上にみられた副作用は，低血糖に加え，血中ケトン体増加，頭痛の計 3 事象であった（CL-6001［5.3.4.2-1］Table 30）。

2.7.4.2.1.2　死亡

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）と T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）で，死亡に至った有害事象はみられなかった（表 2.7.4-13，表 2.7.4-14）。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

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（表 2.7.4-19）。重篤な有害事象（低血糖以外）の一覧を Appendix 2.7.4.8-1A に，低血糖に関連する重篤な有害事象の一覧を Appendix 2.7.4.8-2A に示す。

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（表 2.7.4-20，Appendix 2.7.4.8-1B）。

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）: 重篤な有害事象はみられなかった（表 2.7.4-14）。

表 2.7.4-19　重篤な有害事象：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.0） 基本語	プラセボ (N = 60)	イプラグリフロジン 50 mg (N = 115)
全事象，n (%)	2 (3.3)	0
感染症および寄生虫症	1 (1.7)	0
腹部膿瘍	1 (1.7)	0
代謝および栄養障害	1 (1.7)	0
低血糖	1 (1.7)	0

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.6

表 2.7.4-20　重篤な有害事象：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.0） 基本語	プラセボ [a] (N = 54)	イプラグリフロジン 50 mg[a] (N = 115)
全事象，n (%)	2 (3.7)	2 (1.7)
耳および迷路障害	1 (1.9)	1 (0.9)
感音性難聴	0	1 (0.9)
頭位性回転性めまい	1 (1.9)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (1.9)	0
吻合不全	1 (1.9)	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
結腸癌	1 (1.9)	0
神経系障害	0	1 (0.9)
顔面麻痺	0	1 (0.9)

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 12.6B.1.6

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として，投与中止に至った有害事象を評価した。

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（表 2.7.4-21）。

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（表 2.7.4-22）。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（表 2.7.4-21），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（表 2.7.4-22）。

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（表 2.7.4-14）。

表 2.7.4-21　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）

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.0） 基本語	プラセボ (N = 60)	イプラグリフロジン 50 mg (N = 115)
全事象，n (%)	3 (5.0)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	1 (1.7)	0
尿道炎	1 (1.7)	0
代謝および栄養障害	2 (3.3)	0
食物渇望	1 (1.7)	0
低血糖	1 (1.7)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.9)
薬疹	0	1 (0.9)

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.8

表 2.7.4-22　投与中止に至った有害事象：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.0） 基本語	プラセボ [a] (N = 54)	イプラグリフロジン 50 mg[a] (N = 115)
全事象，n (%)	0	3 (2.6)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.9)
膣感染	0	1 (0.9)
臨床検査	0	1 (0.9)
血中ケトン体増加	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.9)
薬疹	0	1 (0.9)

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 12.6B.1.8

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1　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。これらの詳細を (1)～(3) の小見出しに示す。

- 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，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 1 例（0.9%）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。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。

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（表 2.7.3-3）。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。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 日投与量のベースラインからの平均変化率は，治療 I 期最終時でそれぞれ−18.68%，−9.43%，−13.77%であった。一方，プラセボ群では，そのような変化は明らかでなかった。これらインスリン 1 日投与量のベースラインからの平均変化率は，治療 I 期最終時でそれぞれ 3.47%，1.14%，1.49%であった（表 2.7.3-19［最

大の解析対象集団]）。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（図 2.7.3-10［最大の解析対象集団]）。

また，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）のいずれの投与群でも全て基本語「低血糖」であった（表 2.7.4-15，表 2.7.4-16）。本項より後では，基本語「低血糖」と注目すべき有害事象「低血糖に関連する有害事象」を「低血糖に関連する有害事象」として同一表記する。

(1) 要約

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

低血糖に関連する有害事象は，プラセボ群と 50 mg 群の 90%以上にみられた。その発現割合はプラセボ群（93.3%）より 50 mg 群（98.3%）でやや高く，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。副作用の発現割合はプラセボ群（85.0%）より 50 mg 群（97.4%）で 10%以上高く，発現率もプラセボ群（43.7 件／人年）より 50 mg 群（62.8 件／人年）で約 1.4 倍高かった（表 2.7.4-23）。

重篤な有害事象と投与中止に至った有害事象は，50 mg 群でみられなかった。50 mg 群における有害事象のほとんどは軽度であり，重度の有害事象はみられなかった。第三者の介助が必要となる Major な有害事象は，50 mg 群でみられなかった。低血糖の種類別にみると，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（表 2.7.4-23）。

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），低血糖に関連する有害事象は全例にみられた。重篤な有害事象と投与中止に至った有害事象はみられなかった。低血糖に関連す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。第三者の介助が必要となる Major な有害事象は，1 例（0.9%）にみられた。本事象は投与終了日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），イプラグリフロジン投与後に発現した低血糖に関連する有害事象の発現状況に，上記と明らかな違いはなかった。第三者の介助が必要となる Major な有害事象は，1 例（1.9%）にみられた。本事象は最終投与の 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（表 2.7.4-23，CL-6002（5.3.5.1-1）付録 13.2B.7.2.1）。

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）

低血糖に関連する有害事象は，全ての投与群で 90%以上にみられた。重篤，投与中止又は Major に該当する有害事象は，いずれの投与群でもみられなかった。全て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（表 2.7.4-24）。

表 2.7.4-23　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

表 2.7.4-24　低血糖に関連する有害事象の要約：T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）

	プラセボ (N = 11)	25 mg (N = 10)	50 mg (N = 12)	100 mg (N = 10)
有害事象，n (%) 件	11 (100.0) 74	10 (100.0) 103	12 (100.0) 144	9 (90.0) 85
副作用，n (%) 件	10 (90.9) 54	10 (100.0) 83	12 (100.0) 122	9 (90.0) 77
重篤な有害事象，n (%) 件	0	0	0	0
重篤な副作用，n (%) 件	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象，n (%) 件	0	0	0	0
投与中止に至った副作用，n (%) 件	0	0	0	0
重症度別の有害事象，n (%) 件				
軽度	11 (100.0) 74	10 (100.0) 102	12 (100.0) 141	9 (90.0) 85
中等度	0	1 (10.0) 1	1 (8.3) 3	0
重度	0	0	0	0
重度別の有害事象，n (%) 件				
Major	0	0	0	0
Minor	11 (100.0) 74	10 (100.0) 103	12 (100.0) 144	9 (90.0) 85
種類別の有害事象，n (%) 件				
症候性低血糖	9 (81.8) 35	8 (80.0) 58	11 (91.7) 96	7 (70.0) 25
無症候性低血糖	10 (90.9) 39	10 (100.0) 44	9 (75.0) 34	9 (90.0) 60
推定症候性低血糖	0	0	3 (25.0) 3	0
相対的低血糖	0	1 (10.0) 1	4 (33.3) 11	0

Source：CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.6.1.1.1.1，Table 12.6.1.1.2.1

(2) 発現時期

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

発現時期を 4 週ごとに区分したときの低血糖に関連する有害事象の発現割合は，50 mg 群の 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%）。一方，プラセボ群での低血糖に関連する有害事象の発現割合は，day 1～28 及び day 29～56 の時期（それぞれ 71.7%以上，73.3%）と day 57～84 以降の時期（64.9%～76.8%）で同様であった（表 2.7.4-25）。

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，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%）。いずれの種類の低血糖についても，そ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（表 2.7.4-26）。

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）

低血糖に関連する有害事象の day 1 での発現割合は，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。いずれの用量群でも，有害事象の発現割合は day 1～3 の時期に高い傾向にあったが，一時的に終日退院中であった day 4～12 より後の day 13～14 でも高かった（表 2.7.4-27）。

表 2.7.4-25　低血糖に関連する有害事象の発現時期：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

	発現時期，day[a]						
	1–14	15–28	29–56	57–84	85–112	113–140	141–
プラセボ							
N	60	60	60	58	58	57	56
n (%)	43 (71.7)	36 (60.0)	44 (73.3)	42 (72.4)	42 (72.4)	37 (64.9)	43 (76.8)
50 mg							
N	115	115	115	114	114	114	114
n (%)	99 (86.1)	90 (78.3)	98 (85.2)	91 (79.8)	89 (78.1)	85 (74.6)	92 (80.7)

a：試験薬初回処方日を day 1 とした。

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.12.2

表 2.7.4-26　低血糖に関連する有害事象の発現時期：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

	発現時期，day[a]					合計
	1–84	85–168	169–252	253–336	337–	
50 mg[b]						
N	115	114	113	112	110	115
n (%)	112 (97.4)	107 (93.9)	99 (87.6)	89 (79.5)	93 (84.5)	115 (100.0)
種類別の有害事象，n (%)						
症候性低血糖	101 (87.8)	82 (71.9)	74 (65.5)	65 (58.0)	66 (60.0)	106 (92.2)
無症候性低血糖	93 (80.9)	85 (74.6)	63 (55.8)	68 (60.7)	67 (60.9)	103 (89.6)
推定症候性低血糖	11 (9.6)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	11 (9.6)
相対的低血糖	14 (12.2)	6 (5.3)	9 (8.0)	7 (6.3)	5 (4.5)	24 (20.9)

a：イプラグリフロジンの初回処方日を day 1 とした。b：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 12.6B.1.12.2.1

表 2.7.4-27　低血糖に関連する有害事象の発現時期：T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）

	プラセボ (N = 11)	25 mg (N = 10)	50 mg (N = 12)	100 mg (N = 10)
治療期開始前，n (%) 件				
Day -1 to Day 1	8 (72.7) 8	3 (30.0) 6	5 (41.7) 8	7 (70.0) 9
治療期開始後，n (%) 件				
Day 1	1 (9.1) 1	5 (50.0) 5	7 (58.3) 12	6 (60.0) 8
Day 2	4 (36.4) 4	9 (90.0) 16	9 (75.0) 14	6 (60.0) 10
Day 3	5 (45.5) 5	5 (50.0) 6	9 (75.0) 14	6 (60.0) 6
Day 4[a]	4 (36.4) 5	2 (20.0) 2	6 (50.0) 8	2 (20.0) 3
Day 5[a]	1 (9.1) 1	2 (20.0) 2	3 (25.0) 4	2 (20.0) 2
Day 6[a]	1 (9.1) 1	4 (40.0) 4	6 (50.0) 9	3 (30.0) 3
Day 7[a]	2 (18.2) 2	3 (30.0) 5	3 (25.0) 8	4 (40.0) 4
Day 8[a]	6 (54.5) 8	4 (40.0) 7	4 (33.3) 5	3 (30.0) 4
Day 9[a]	6 (54.5) 6	3 (30.0) 5	7 (58.3) 9	2 (20.0) 2
Day 10[a]	2 (18.2) 2	5 (50.0) 6	5 (41.7) 6	3 (30.0) 3
Day 11[a]	0	2 (20.0) 2	4 (33.3) 5	4 (40.0) 4
Day 12[a]	2 (18.2) 2	1 (10.0) 1	4 (33.3) 6	1 (10.0) 1
Day 13	4 (36.4) 7	4 (40.0) 5	4 (33.3) 6	7 (70.0) 10
Day 14	3 (27.3) 3	5 (50.0) 10	6 (50.0) 7	8 (80.0) 11

a：一時的に終日退院中

Source：CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.6.1.11

(3) 持続期間

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

低血糖に関連する有害事象のほとんどは，いずれの投与群でも発現した当日に回復し，残る事象も翌日には回復した。翌日に回復した件数はプラセボ群で 33 件，50 mg 群で 19 件であり，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（表 2.7.4-28）。

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。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低血糖に関連する有害事象の持続期間は上記と同様であった（表 2.7.4-29）。

表 2.7.4-28　低血糖に関連する有害事象の持続期間：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

	持続期間，日				回復以外	合計
	1	2	3–7	8–		
低血糖に関連する有害事象，件						
プラセボ	1365	33	0	0	1	1399
50 mg	3392	19	0	0	1	3412

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.14.1

表 2.7.4-29　低血糖に関連する有害事象の持続期間：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

	持続期間，日				回復以外	合計
	1	2	3–7	8–		
低血糖に関連する有害事象，件						
プラセボ [a]	1867	30	0	0	0	1897
50 mg[a]	6252	51	0	0	0	6303

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 12.6B.1.14.1

2.7.4.2.1.5.2　ケトン体増加に関連する有害事象

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）：ケトン体増加に関連する有害事象の発現割合は，プラセボ群（3.3%）より 50 mg 群（13.0%）で高かった。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，いずれの投与群でもみられなかった。50 mg 群における有害事象のほとんどは軽度であり，重度の有害事象はみられなかった。50 mg 群で最も多くみられた有害事象は，血中ケトン体増加であった（表 2.7.4-30，表 2.7.4-31）。

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），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。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ず，投与中止に至った有害事象は 1 例（0.9%）でみられた。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。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（表 2.7.4-30，表 2.7.4-32）。プラセボを 24 週投与した後にイプラグリフロジンを 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ケトン体増加に関連する有害事象の発現状況に，上記と明らかな違いはなかった（表 2.7.4-30）。なお，24 週投与の 50 mg 群で発現時期を 4 週ごとに区分したとき，ケトン体増加に関連する有害事象が特によくみられたのは day 15～28 の時期であった（6.1%）（表 2.7.4-45）。

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。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，ケトン体増加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 2.7.4-30　ケトン体増加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)	(N = 115)	(N = 54)	(N = 115)
有害事象，n (%) 件	2 (3.3) 2	15 (13.0) 16	7 (13.0) 9	20 (17.4) 24
副作用，n (%) 件	2 (3.3) 2	14 (12.2) 15	7 (13.0) 9	19 (16.5) 22
重篤な有害事象，n (%) 件	0	0	0	0
重篤な副作用，n (%) 件	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象, n (%) 件	0	0	0	1 (0.9) 1
投与中止に至った副作用，n (%) 件	0	0	0	1 (0.9) 1
重症度別の有害事象，n (%) 件				
軽度	2 (3.3) 2	13 (11.3) 14	7 (13.0) 9	18 (15.7) 22
中等度	0	2 (1.7) 2	0	2 (1.7) 2
重度	0	0	0	0

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.1.1.7，Table 12.6B.1.1.7

表 2.7.4-31　ケトン体増加に関連する有害事象: T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.0） 基本語	プラセボ (N = 60)	イプラグリフロジン 50 mg (N = 115)
全事象，n (%)	2 (3.3)	15 (13.0)
臨床検査	1 (1.7)	11 (9.6)
血中ケトン体増加	1 (1.7)	11 (9.6)
代謝および栄養障害	1 (1.7)	4 (3.5)
ケトーシス	1 (1.7)	4 (3.5)

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.2.6

表 2.7.4-32　ケトン体増加に関連する有害事象の発現時期：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.0） 基本語	発現時期，day[a]（治療 I 期 50 mg 群 [b]）					合計
	1–84 (N = 115)	85–168 (N = 114)	169–252 (N = 113)	253–336 (N = 112)	337– (N = 110)	(N = 115)
全事象，n (%)	13 (11.3)	3 (2.6)	2 (1.8)	4 (3.6)	2 (1.8)	20 (17.4)
臨床検査	9 (7.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)	15 (13.0)
血中ケトン体増加	9 (7.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.7)	0	14 (12.2)
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
代謝および栄養障害	4 (3.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	4 (3.5)
ケトーシス	4 (3.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	4 (3.5)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
ケトン尿	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)

a：イプラグリフロジンの初回処方日を day 1 とした。b：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 12.6B.1.12.7.1

2.7.4.2.1.5.3　尿路感染症に関連する有害事象

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）：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%）より 50 mg 群（3.5%）で低かった。重篤又は投与中止に該当する有害事象は，50 mg 群でみられなかった。50 mg 群における有害事象のほとんどは軽度であり，重度の有害事象はみられなかった（表 2.7.4-33）。50 mg 群で特に多くみられた有害事象はなかった（表 2.7.4-34）。

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），尿路感染症に関連する有害事象の発現割合は 7.8%であった。重篤な有害事象と投与中止に至った有害事象はみられなかった。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（表 2.7.4-33）。また，発現時期に特徴的な傾向はみられなかった（表 2.7.4-35）。プラセボを 24 週投与した後にイプラグリフロジンを 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尿路感染症に関連する有害事象の発現状況に，上記と明らかな違いはなかった（表 2.7.4-33）。

以上のように，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。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。

表 2.7.4-33　尿路感染症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		
	(N = 60)	50 mg (N = 115)	プラセボ [a] (N = 54)	50 mg [a] (N = 115)
有害事象，n (%) 件	6 (10.0) 7	4 (3.5) 4	7 (13.0) 9	9 (7.8) 10
副作用，n (%) 件	5 (8.3) 6	4 (3.5) 4	7 (13.0) 9	8 (7.0) 9
重篤な有害事象，n (%) 件	0	0	0	0
重篤な副作用，n (%) 件	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象，n (%) 件	1 (1.7) 1	0	0	0
投与中止に至った副作用，n (%) 件	1 (1.7) 1	0	0	0
重症度別の有害事象，n (%) 件				
軽度	6 (10.0) 7	3 (2.6) 3	7 (13.0) 9	8 (7.0) 9
中等度	0	1 (0.9) 1	0	1 (0.9) 1
重度	0	0	0	0

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.1.1.3，Table 12.6B.1.1.3

表 2.7.4-34　尿路感染症に関連する有害事象：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.0） 基本語	プラセボ (N = 60)	イプラグリフロジン 50 mg (N = 115)
全事象，n (%)	6 (10.0)	4 (3.5)
感染症および寄生虫症	6 (10.0)	4 (3.5)
無症候性細菌尿	0	1 (0.9)
細菌尿	2 (3.3)	2 (1.7)
膀胱炎	3 (5.0)	0
尿道炎	1 (1.7)	1 (0.9)

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.2.2

表 2.7.4-35　尿路感染症に関連する有害事象の発現時期：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.0） 基本語	発現時期，day [a]（治療 I 期 50 mg 群 [b]）					合計
	1–84 (N = 115)	85–168 (N = 114)	169–252 (N = 113)	253–336 (N = 112)	337– (N = 110)	(N = 115)
全事象，n (%)	2 (1.7)	2 (1.8)	0	4 (3.6)	2 (1.8)	9 (7.8)
感染症および寄生虫症	2 (1.7)	2 (1.8)	0	4 (3.6)	2 (1.8)	9 (7.8)
無症候性細菌尿	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
細菌尿	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.8)	1 (0.9)	4 (3.5)
膀胱炎	0	0	0	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.6)
尿道炎	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)

a：イプラグリフロジンの初回処方日を day 1 とした。b：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 12.6B.1.12.3.1

2.7.4.2.1.5.4　性器感染症に関連する有害事象

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）：性器感染症に関連する有害事象は，50 mg 群（5.2%）でみられた。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。全ての有害事象は軽度であった（表 2.7.4-36）。最も多くみられた有害事象は，陰部そう痒症であった（表 2.7.4-37）。

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），性器感染症に関連する有害事象の発現割合は 7.8%であった。重篤な有害事象はみられず，投与中止に至った有害事象は 1 例（0.9%）でみられた。全ての有害事象は軽度であった（表 2.7.4-36）。性器感染症に関連する有害事象は 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（表 2.7.4-38）。プラセボを 24 週投与した後にイプラグリフロジンを 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性器感染症に関連する有害事象の発現状況に，上記と明らかな違いはなかった（表 2.7.4-36）。

以上のように，性器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 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。

表 2.7.4-36　性器感染症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)	(N = 115)	(N = 54)	(N = 115)
有害事象，n (%) 件	0	6 (5.2) 6	2 (3.7) 2	9 (7.8) 9
副作用，n (%) 件	0	6 (5.2) 6	2 (3.7) 2	8 (7.0) 8
重篤な有害事象，n (%) 件	0	0	0	0
重篤な副作用，n (%) 件	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象，n (%) 件	0	0	0	1 (0.9) 1
投与中止に至った副作用，n (%) 件	0	0	0	1 (0.9) 1
重症度別の有害事象，n (%) 件				
軽度	0	6 (5.2) 6	2 (3.7) 2	9 (7.8) 9
中等度	0	0	0	0
重度	0	0	0	0

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.1.1.4，Table 12.6B.1.1.4

表 2.7.4-37　性器感染症に関連する有害事象：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.0） 基本語	プラセボ (N = 60)	イプラグリフロジン 50 mg (N = 115)
全事象，n (%)	0	6 (5.2)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.9)
性器カンジダ症	0	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	0	5 (4.3)
陰部そう痒症	0	4 (3.5)
外陰腟そう痒症	0	1 (0.9)

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.2.3

表 2.7.4-38　性器感染症に関連する有害事象の発現時期：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.0） 基本語	発現時期，day[a]（治療 I 期 50 mg 群 [b]）					合計
	1–84 (N = 115)	85–168 (N = 114)	169–252 (N = 113)	253–336 (N = 112)	337– (N = 110)	(N = 115)
全事象，n (%)	4 (3.5)	2 (1.8)	2 (1.8)	0	1 (0.9)	9 (7.8)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	3 (2.6)
性器カンジダ症	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
腟感染	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	4 (3.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	6 (5.2)
陰部そう痒症	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	5 (4.3)
外陰腟そう痒症	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)

a：イプラグリフロジンの初回処方日を day 1 とした。b：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 12.6B.1.12.4.1

2.7.4.2.1.5.5　頻尿又は多尿に関連する有害事象

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）：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 50 mg 群（6.1%）で高かった。重篤又は投与中止に該当する有害事象は，いずれの投与群でもみられなかった。全ての有害事象は軽度であった（表 2.7.4-39）。50 mg 群で最も多くみられた有害事象は頻尿であった（表 2.7.4-40）。

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），頻尿又は多尿に関連する有害事象の発現割合は 7.0%であった。重篤な有害事象と投与中止に至った有害事象はみられなかった。全ての有害事象は軽度であった（表 2.7.4-39）。頻尿又は多尿に関連する有害事象は，day 169～252 の時期にみられた頻尿 1 例（0.9%）を除き，day 1～84 の時期にみられた（6.1%）（表 2.7.4-41）。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頻尿又は多尿に関連する有害事象の発現状況に，上記と明らかな違いはなかった（表 2.7.4-39）。なお，24 週投与の 50 mg 群で発現時期を 4 週ごとに区分したとき，頻尿又は多尿に関連する有害事象が特によくみられたのは day 1～14 の時期であり（4.3%），day 29～56 の時期より後にはみられなかった（表 2.7.4-45）。

以上のように，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，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，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。

表 2.7.4-39　頻尿又は多尿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		
	(N = 60)	50 mg (N = 115)	プラセボ [a] (N = 54)	50 mg [a] (N = 115)
有害事象，n (%) 件	2 (3.3) 2	7 (6.1) 7	3 (5.6) 4	8 (7.0) 8
副作用，n (%) 件	2 (3.3) 2	7 (6.1) 7	3 (5.6) 4	8 (7.0) 8
重篤な有害事象，n (%) 件	0	0	0	0
重篤な副作用，n (%) 件	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象，n (%) 件	0	0	0	0
投与中止に至った副作用，n (%) 件	0	0	0	0
重症度別の有害事象，n (%) 件				
軽度	2 (3.3) 2	7 (6.1) 7	3 (5.6) 4	8 (7.0) 8
中等度	0	0	0	0
重度	0	0	0	0

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.1.1.5，Table 12.6B.1.1.5

表 2.7.4-40　頻尿又は多尿に関連する有害事象：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.0） 基本語	プラセボ (N = 60)	イプラグリフロジン 50 mg (N = 115)
全事象，n (%)	2 (3.3)	7 (6.1)
臨床検査	0	2 (1.7)
尿量増加	0	2 (1.7)
腎および尿路障害	2 (3.3)	5 (4.3)
頻尿	2 (3.3)	4 (3.5)
多尿	0	1 (0.9)

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.2.4

表 2.7.4-41　頻尿又は多尿に関連する有害事象の発現時期：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.0） 基本語	発現時期，day [a]（治療 I 期 50 mg 群 [b]）					合計
	1–84 (N = 115)	85–168 (N = 114)	169–252 (N = 113)	253–336 (N = 112)	337– (N = 110)	(N = 115)
全事象，n (%)	7 (6.1)	0	1 (0.9)	0	0	8 (7.0)
臨床検査	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
尿量増加	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.7)
腎および尿路障害	5 (4.3)	0	1 (0.9)	0	0	6 (5.2)
頻尿	4 (3.5)	0	1 (0.9)	0	0	5 (4.3)
多尿	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)

a：イプラグリフロジンの初回処方日を day 1 とした。b：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 12.6B.1.12.5.1

2.7.4.2.1.5.6　体液量減少に関連する有害事象

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）：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 50 mg 群（6.1%）で同様であった。重篤又は投与中止に該当する有害事象

は，いずれの投与群でもみられなかった。全ての有害事象は軽度であった（表 2.7.4-42）。50 mg 群で最も多くみられた有害事象は口渇であった（表 2.7.4-43）。

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），体液量減少に関連する有害事象の発現割合は 7.0%であった。重篤な有害事象と投与中止に至った有害事象はみられなかった。全ての有害事象は軽度であった（表 2.7.4-42）。体液量減少に関連する有害事象は，day 169～252 の時期にみられた口渇 1 例（0.9%）を除き，day 1～84 の時期にみられた（6.1%）（表 2.7.4-44）。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体液量減少に関連する有害事象の発現状況に，上記と明らかな違いはなかった（表 2.7.4-42）。なお，24 週投与の 50 mg 群で発現時期を 4 週ごとに区分したとき，体液量減少に関連する有害事象が特によくみられたのは day 1～14 の時期であり（2.6%），day 57～84 の時期より後にはみられなかった（表 2.7.4-45）。

以上のように，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。さらに，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。

表 2.7.4-42　体液量減少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		
	(N = 60)	50 mg (N = 115)	プラセボ [a] (N = 54)	50 mg [a] (N = 115)
有害事象，n (%) 件	3 (5.0) 3	7 (6.1) 7	2 (3.7) 2	8 (7.0) 8
副作用，n (%) 件	3 (5.0) 3	7 (6.1) 7	1 (1.9) 1	8 (7.0) 8
重篤な有害事象，n (%) 件	0	0	0	0
重篤な副作用，n (%) 件	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象, n (%) 件	0	0	0	0
投与中止に至った副作用，n (%) 件	0	0	0	0
重症度別の有害事象，n (%) 件				
軽度	3 (5.0) 3	7 (6.1) 7	2 (3.7) 2	8 (7.0) 8
中等度	0	0	0	0
重度	0	0	0	0

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.1.1.6，Table 12.6B.1.1.6

表 2.7.4-43　体液量減少に関連する有害事象：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.0） 基本語	プラセボ (N = 60)	イプラグリフロジン 50 mg (N = 115)
全事象，n (%)	3 (5.0)	7 (6.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.3)	5 (4.3)
口渇	2 (3.3)	5 (4.3)
臨床検査	0	1 (0.9)
血圧低下	0	1 (0.9)
代謝および栄養障害	0	1 (0.9)
脱水	0	1 (0.9)
神経系障害	1 (1.7)	0
失神	1 (1.7)	0

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.2.5

表 2.7.4-44　体液量減少に関連する有害事象の発現時期：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

器官別大分類（MedDRA/J ver. 19.0） 基本語	発現時期，day[a]（治療 I 期 50 mg 群 [b]）					合計
	1–84 (N = 115)	85–168 (N = 114)	169–252 (N = 113)	253–336 (N = 112)	337– (N = 110)	(N = 115)
全事象，n (%)	7 (6.1)	0	1 (0.9)	0	0	8 (7.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (4.3)	0	1 (0.9)	0	0	6 (5.2)
口渇	5 (4.3)	0	1 (0.9)	0	0	6 (5.2)
臨床検査	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
血圧低下	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
代謝および栄養障害	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)
脱水	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (0.9)

a：イプラグリフロジンの初回処方日を day 1 とした。b：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 12.6B.1.12.6.1

2.7.4.2.1.6　有害事象のその他の解析

2.7.4.2.1.6.1　有害事象の発現時期：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）の 50 mg 群では，有害事象の発現時期に特徴的な傾向はみられなかった。注目すべき有害事象の 1 つであるケトン体増加に関連する有害事象は，day 15～28 の時期に最もよくみられ（6.1%），それ以降も散発的にみられた。潜在的な副作用である血中ケトン体増加も，ケトン体増加に関連する有害事象と同様であった（表 2.7.4-45）。

頻尿又は多尿に関連する有害事象は，day 1～14 の時期に最もよくみられ（4.3%），day 29～56 の時期より後にはみられなかった。体液量減少に関連する有害事象も，day 1～14 の時期に最もよくみられ（2.6%），day 57～84 の時期より後にはみられなかった。他の潜在的な副作用又は注目すべき有害事象の発現時期に，特徴的な傾向はみられなかった（表 2.7.4-45）。

低血糖に関連する有害事象の発現時期については，2.7.4.2.1.5.1 項に示す。

表 2.7.4-45　有害事象の発現時期：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

	発現時期，day[a]（イプラグリフロジン 50 mg 群）						
	1–14 (N = 115)	15–28 (N = 115)	29–56 (N = 115)	57–84 (N = 114)	85–112 (N = 114)	113–140 (N = 114)	141– (N = 114)
有害事象，n (%)	101 (87.8)	95 (82.6)	101 (87.8)	95 (83.3)	92 (80.7)	95 (83.3)	97 (85.1)
潜在的な副作用（MedDRA/J ver. 19.0 基本語）							
便秘	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
血中ケトン体増加	1 (0.9)	5 (4.3)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)	1 (0.9)
体重減少	0	1 (0.9)	0	3 (2.6)	1 (0.9)	0	0
ケトーシス	0	2 (1.7)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0
筋痙縮	0	1 (0.9)	2 (1.7)	0	0	0	0
頭痛	1 (0.9)	3 (2.6)	2 (1.7)	0	0	1 (0.9)	2 (1.8)
陰部そう痒症	2 (1.7)	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)
湿疹	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
注目すべき有害事象							
低血糖に関連する有害事象	99 (86.1)	90 (78.3)	98 (85.2)	91 (79.8)	89 (78.1)	85 (74.6)	92 (80.7)
ケトン体増加に関連する有害事象	1 (0.9)	7 (6.1)	1 (0.9)	3 (2.6)	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)
尿路感染症に関連する有害事象	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0
性器感染症に関連する有害事象	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
頻尿又は多尿に関連する有害事象	5 (4.3)	2 (1.7)	0	0	0	0	0
体液量減少に関連する有害事象	3 (2.6)	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0	0	0

a：試験薬初回処方日を day 1 とした。

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.12.1，Table 12.6A.1.12.2，Table 12.6A.1.12.3，Table 12.6A.1.12.4，Table 12.6A.1.12.5，Table 12.6A.1.12.6，Table 12.6A.1.12.7

2.7.4.2.1.6.2　有害事象の発現に及ぼす治験薬増量の影響：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

増量基準を満たした患者において，増量前の 32 週間と増量後の 20 週間に発現した有害事象，個々の潜在的な副作用，個々の注目すべき有害事象の発現割合は，増量前後で同じであるか又は増量前より増量後に低かった（表 2.7.4-46）。このことから，増量前後の期間の違いを考慮しても，イプラグリフロジンの効果が不十分な患者において 50 mg/日から 100 mg/日に増量したとき，イプラグリフロジンの増量が臨床的に問題となる有害事象を引き起こす可能性は低いと考えられる。

表 2.7.4-46　増量前後の期間に発現した有害事象：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

	治療 I 期 50 mg 群 32 週時 100 mg に増量	
	増量前 32 週間 (N = 44)	増量後 20 週間 (N = 44)
有害事象，n (%)	44 (100.0)	43 (97.7)
潜在的な副作用（MedDRA/J ver. 19.0 基本語）		
便秘	1 (2.3)	1 (2.3)
血中ケトン体増加	6 (13.6)	2 (4.5)
体重減少	2 (4.5)	0
ケトーシス	2 (4.5)	0
筋痙縮	2 (4.5)	0
頭痛	1 (2.3)	0
陰部そう痒症	3 (6.8)	1 (2.3)
湿疹	2 (4.5)	1 (2.3)
注目すべき有害事象		
低血糖に関連する有害事象	44 (100.0)	40 (90.9)
ケトン体増加に関連する有害事象	8 (18.2)	2 (4.5)
尿路感染症に関連する有害事象	1 (2.3)	1 (2.3)
性器感染症に関連する有害事象	4 (9.1)	3 (6.8)
頻尿又は多尿に関連する有害事象	3 (6.8)	0
体液量減少に関連する有害事象	2 (4.5)	1 (2.3)

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6B.1.12.1.2，Table 12.6B.1.12.2.2，Table 12.6B.1.12.3.2，Table 12.6B.1.12.4.2，Table 12.6B.1.12.5.2，Table 12.6B.1.12.6.2，Table 12.6B.1.12.7.2

2.7.4.2.1.6.3　有害事象の持続期間：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）において，低血糖以外の注目すべき有害事象の持続期間に特徴的な傾向はみられなかった（表 2.7.4-47，表 2.7.4-48）。

低血糖に関連する有害事象の持続期間については，2.7.4.2.1.5.1 (3) 項に示す。

表 2.7.4-47　有害事象の持続期間：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

	イプラグリフロジン 50 mg 群					
	持続期間，日				回復以外	合計
	1–28	29–56	57–84	85–		
ケトン体増加に関連する有害事象，件	2	2	1	0	11	16
尿路感染症に関連する有害事象，件	0	1	1	1	1	4
性器感染症に関連する有害事象，件	1	0	1	0	4	6
頻尿又は多尿に関連する有害事象，件	1	0	2	1	3	7
体液量減少に関連する有害事象，件	2	1	1	0	3	7

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.14.2，Table 12.6A.1.14.3，Table 12.6A.1.14.4，Table 12.6A.1.14.5，Table 12.6A.1.14.6

表 2.7.4-48　有害事象の持続期間：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

	治療 I 期イプラグリフロジン 50 mg 群 [a]						
	持続期間，日					回復以外	合計
	1–28	29–56	57–84	85–168	169–		
ケトン体増加に関連する有害事象，件	3	5	2	0	6	8	24
尿路感染症に関連する有害事象，件	4	1	1	2	1	1	10
性器感染症に関連する有害事象，件	2	0	1	1	3	2	9
頻尿又は多尿に関連する有害事象，件	2	0	2	1	2	1	8
体液量減少に関連する有害事象，件	2	2	1	0	2	1	8

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 12.6B.1.14.2，Table 12.6B.1.14.3，Table 12.6B.1.14.4，Table 12.6B.1.14.5，Table 12.6B.1.14.6

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

安全性評価に用いた試験でみられた重篤な有害事象に関する叙述は，各試験の報告書に示す。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

重要な臨床検査値を評価するため，ベースラインからの推移又はベースラインからの変化量の推移を投与群別に検討した。一部の検査項目では，個々の患者での変動を投与群別に検討した。

2.7.4.3.1　ケトン体代謝に関連する臨床検査値

ケトン体代謝の主なパラメータとして，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。また，ケトン体代謝に関連するパラメータとして，遊離脂肪酸も評価した。その結果，主に以下のことが示された。これらの詳細を次項以降に示す。

- T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）試験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（表 2.7.4-49）。
- T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）におけるこれら 3 項目の平均値は，プラセボ群に比べ 50 mg 群でベースラインから著しく増加した（図 2.7.4-1A～C）。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%）（図 2.7.4-2A～C）。
- 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（図 2.7.4-1A，図 2.7.4-2A）。

- 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（表 2.7.4-50）。

以上のように，ケトン体分画の平均値は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）のプラセボ群に比べ 50 mg 群でベースラインから明らかに増加した。しかし，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）と T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）で，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 以上の値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。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。

2.7.4.3.1.1　ケトン体代謝に関連する臨床検査値の推移

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

血清総ケトン体のベースライン平均値は，プラセボ群（186.48 μmol/L）と 50 mg 群（200.78 μmol/L）で基準値上限（122 μmol/L）より高かった。3-ヒドロキシ酪酸のベースライン平均値も，プラセボ群（129.59 μmol/L）と 50 mg 群（144.57 μmol/L）で基準値上限（76.0 μmol/L）より高かった。アセト酢酸と遊離脂肪酸のベースライン平均値は，プラセボ群と 50 mg 群で基準範囲内にあった（図 2.7.4-1A～D，CL-6002［5.3.5.1-1］Table 12.6A.2.1.2）。

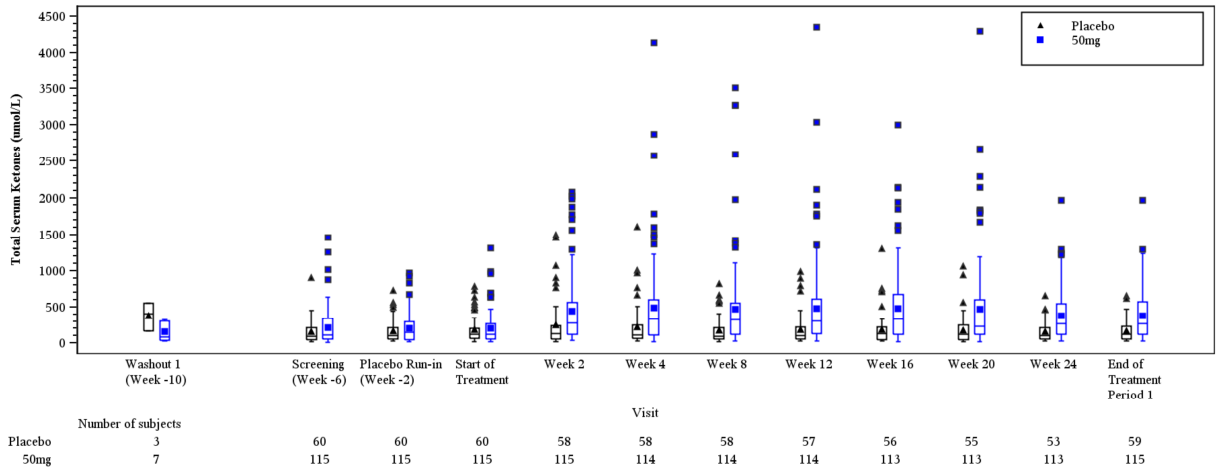
血清総ケトン体，アセト酢酸及び 3-ヒドロキシ酪酸の各平均値は，プラセボ群に比べ 50 mg 群でベースラインから明らかに増加した。50 mg 群でのこれら 3 項目の各平均値は，投与開始後最初の測定時点である 2 週時にベースラインから明らかに増加し，4 週時又は 12 週時に最大に達した（ベースライン平均値に対する比：それぞれ約 242%，約 219%，約 253%）。その後，これら 3 項目の各平均値は徐々に僅かながら減少した（24 週時のベースライン平均値に対する比：それぞれ約 189%，約 178%，約 193%）。一方，プラセボ群でのこれら 3 項目の各平均値は，2 週時に最大に達した（ベースライン平均値に対する比：それぞれ約 131%，約 124%，約 135%）。その後，これら 3 項目の各平均値は，徐々にベースライン平均値より低いスクリーニング時又は観察期開始時と同様の値まで減少した（24 週時のベースライン平均値に対する比:それぞれ約 85%, 約 88%, 約 84%）（図 2.7.4-1A～C，CL-6002［5.3.5.1-1］Table 12.6A.2.1.2）。

遊離脂肪酸の推移に，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。50 mg 群での遊離脂肪酸の平均値は，2 週時にベースラインからやや増加した（ベースライン平均値に対

する比：約 123%）。その後，遊離脂肪酸の平均値は徐々に僅かながら減少する傾向にあった（24 週時のベースライン平均値に対する比：約 113%）。プラセボ群での推移は 50 mg 群と同様であったが，遊離脂肪酸の増加は 50 mg 群に比べ僅かであった（2 週時のベースライン平均値に対する比：約 107%）（図 2.7.4-1D，CL-6002［5.3.5.1-1］Table 12.6A.2.1.2）。

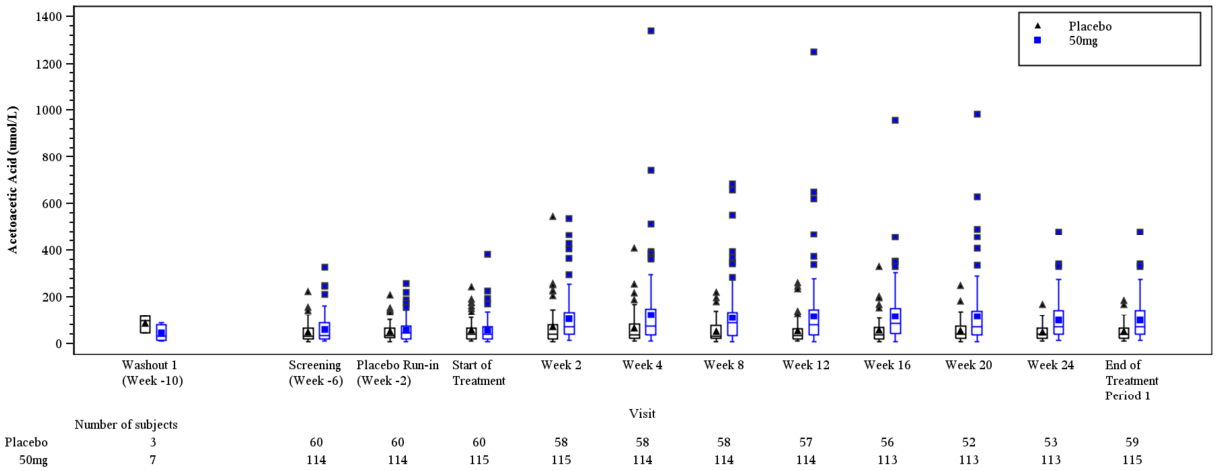
図 2.7.4-1　　ケトン体分画及び関連するパラメータの推移：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

A. 血清総ケトン体（基準範囲：26.0–122 µmol/L）



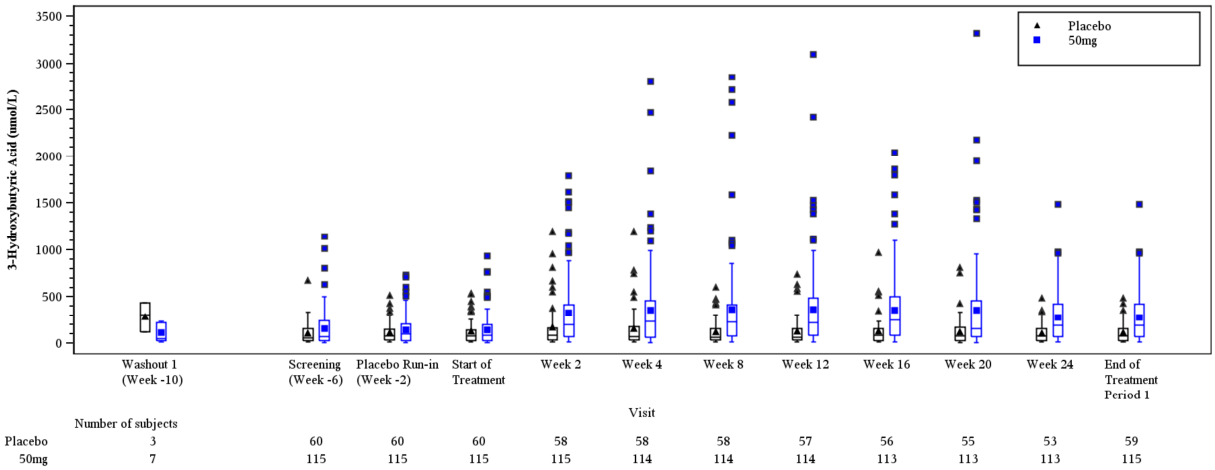
Number of subjects												
Placebo	3	60	60	60	58	58	58	57	56	55	53	59
50mg	7	115	115	115	115	114	114	114	113	113	113	115

B. アセト酢酸（基準範囲：13.0–69.0 µmol/L）



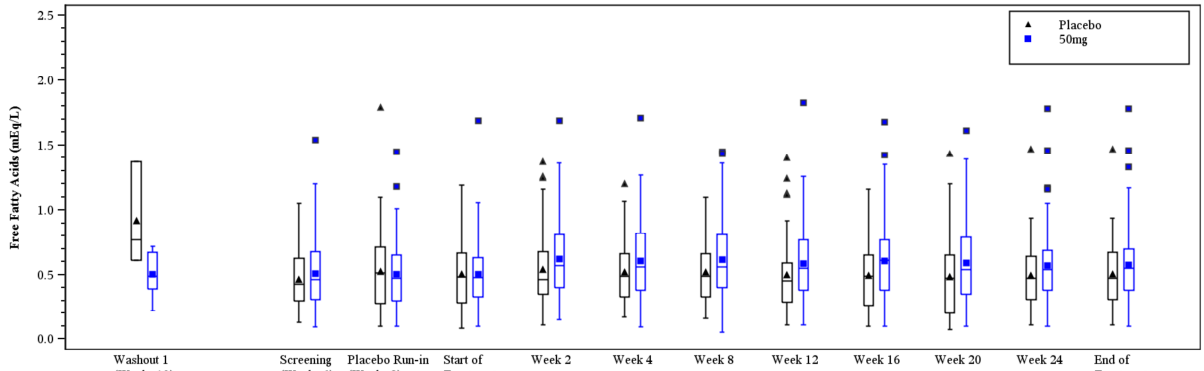
Number of subjects												
Placebo	3	60	60	60	58	58	58	57	56	52	53	59
50mg	7	114	114	115	115	114	114	114	113	113	113	115

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	115	115	115	115	114	114	114	113	113	113	115

D. 遊離脂肪酸（基準範囲：0.10–0.90 mEq/L）



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

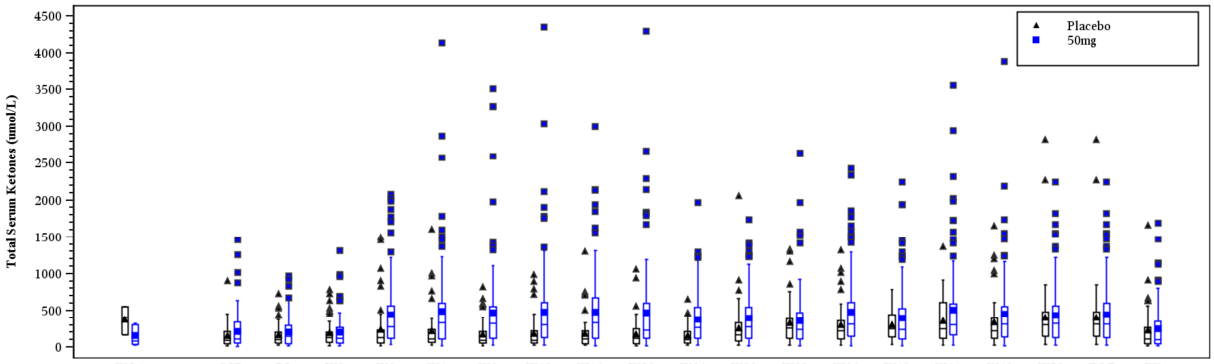
2.7.4.3.1.1.2　T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

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），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のベースラインからの増加は，24 週時以降も持続し，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%）。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）の値はみられなかった。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）においても，これら 3 項目の各平均値は 24 週時より後にベースラインから増加し，後観察時にほぼ回復した（図 2.7.4-2A～C，CL-6002［5.3.5.1-1］Table 12.6B.2.1.2）。

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），遊離脂肪酸の平均値のベースラインからの僅かな増加は，24 週時以降も持続し，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：約 116%～約 129%）。その後，遊離脂肪酸の平均値は後観察時に回復した（ベースライン平均値に対する比：104%）。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）においても，遊離脂肪酸の平均値は 24 週時より後にベースラインから僅かに増加し，後観察時に回復した（図 2.7.4-2D，CL-6002［5.3.5.1-1］Table 12.6B.2.1.2）。

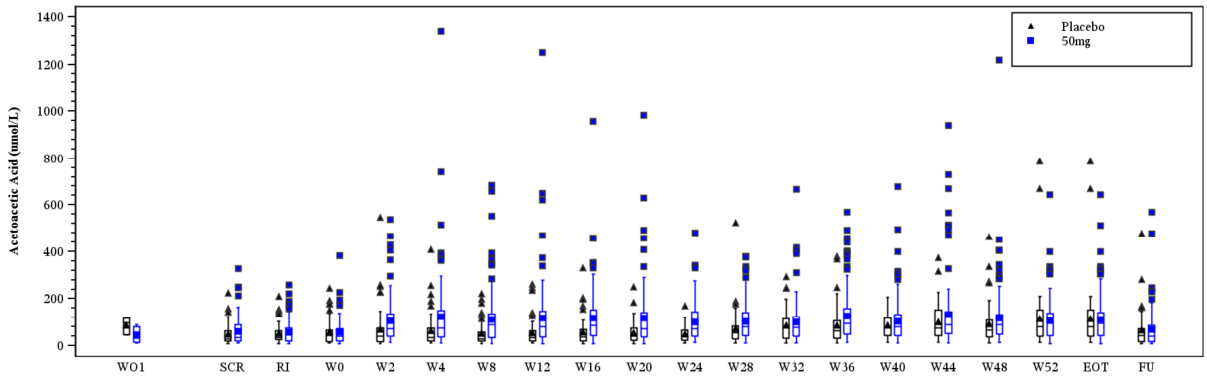
図 2.7.4-2　　ケトン体分画及び関連するパラメータの推移：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

A. 血清総ケトン体（基準範囲：26.0–122 µmol/L）[a]



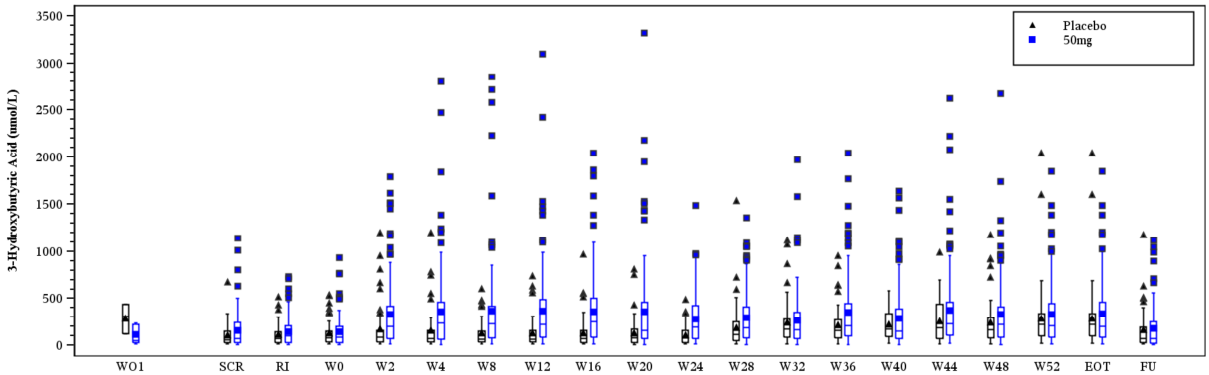
Number of subjects																				
Placebo	3	54	54	54	53	54	54	54	54	54	53	54	54	54	53	53	53	53	54	53
50mg	7	115	115	115	115	114	114	114	113	113	113	112	111	112	112	111	109	108	115	113

B. アセト酢酸（基準範囲：13.0–69.0 µmol/L）[a]



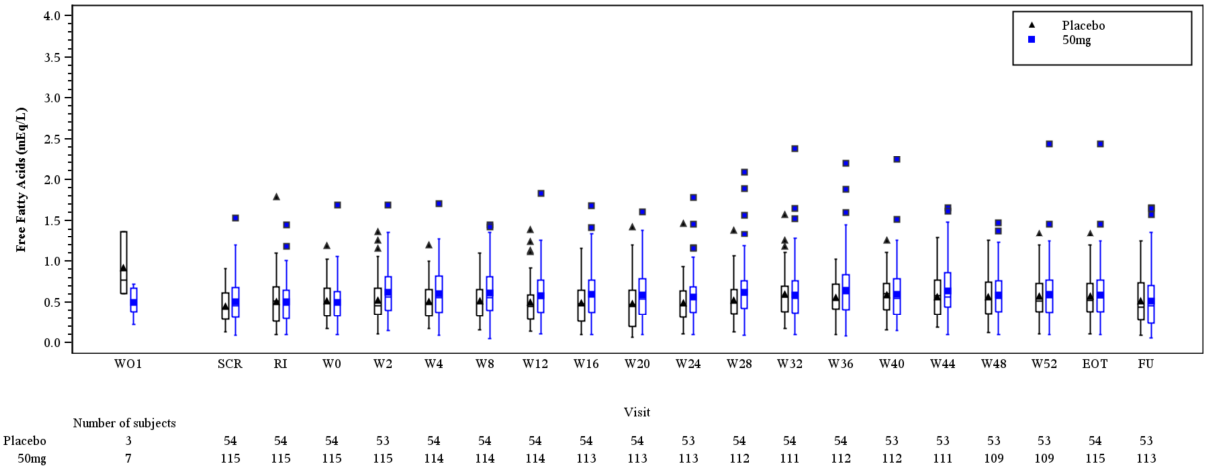
Number of subjects																				
Placebo	3	54	54	54	53	54	54	54	54	51	53	54	54	54	53	53	53	53	54	53
50mg	7	114	114	115	115	114	114	114	113	113	113	111	110	111	111	111	108	108	115	111

C. 3-ヒドロキシ酪酸（基準範囲：≤ 76.0 µmol/L）[a]



Number of subjects																				
Placebo	3	54	54	54	53	54	54	54	54	54	53	54	54	54	53	53	53	53	54	53
50mg	7	115	115	115	115	114	114	114	113	113	113	112	111	112	112	111	109	108	115	113

D. 遊離脂肪酸（基準範囲：0.10–0.90 mEq/L）[a]



	Number of subjects																			
Placebo	3	54	54	54	53	54	54	54	54	54	53	54	54	54	53	53	53	53	54	53
50mg	7	115	115	115	115	114	114	114	113	113	113	112	111	112	112	111	109	109	115	113

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

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）Figure 12.6B.2.1.2

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

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，25，50，100 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。100 mg 群でのアセト酢酸の平均値については，Day 2 と Day 15 で同様であった。血清総ケトン体が 3000 µmol/L 以上の値は，いずれの用量群でもみられなかった。一方，プラセボ群でのこれら 3 項目の各平均値は，Day 2 から Day 15 にかけてベースラインから減少した。遊離脂肪酸の平均値の推移については，いずれの投与群でも特徴的な傾向はみられなかった（表 2.7.4-49）。

表 2.7.4-49　ケトン体分画及び関連するパラメータの推移：T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）

パラメータ（基準範囲）	プラセボ (N = 11)	25 mg (N = 10)	50 mg (N = 12)	100 mg (N = 10)
血清総ケトン体，μmol/L（26.0–122）				
ベースライン値，mean (SD)	373.74 (322.59)	148.09 (162.80)	197.44 (139.87)	338.79 (298.77)
Day 2	306.80 (298.64)	197.61 (117.47)	237.51 (185.53)	511.50 (322.21)
Day 15 及び治療期最終時	271.13 (301.42)	321.47 (269.06)	554.51 (311.54)	571.97 (501.53)
後観察時	125.27 (148.73)	219.46 (180.20)	147.35 (155.60)	154.98 (186.25)
アセト酢酸，μmol/L（13.0–69.0）				
ベースライン値，mean (SD)	115.84 (93.59)	50.21 (44.85)	61.51 (39.45)	95.18 (70.53)
Day 2	84.33 (70.16)	65.05 (37.28)	68.25 (39.38)	138.27 (60.20)
Day 15 及び治療期最終時	75.61 (82.13)	87.39 (54.57)	135.28 (71.59)	136.99 (92.15)
後観察時	36.06 (34.94)	60.30 (43.90)	38.13 (28.81)	38.90 (39.27)
3-ヒドロキシ酪酸，μmol/L（≤ 76.0）				
ベースライン値，mean (SD)	257.87 (229.70)	97.93 (118.25)	136.00 (106.28)	244.14 (232.16)
Day 2	222.49 (231.15)	132.45 (82.04)	169.13 (148.21)	373.20 (267.72)
Day 15 及び治療期最終時	196.01 (222.07)	234.31 (223.42)	419.36 (242.88)	435.23 (415.71)
後観察時	89.16 (113.89)	159.15 (137.10)	109.17 (127.15)	116.18 (147.12)
遊離脂肪酸，mEq/L（0.10–0.90）				
ベースライン値，mean (SD)	0.605 (0.195)	0.441 (0.240)	0.485 (0.158)	0.720 (0.247)
Day 2	0.592 (0.202)	0.502 (0.204)	0.492 (0.154)	0.721 (0.230)
Day 15 及び治療期最終時	0.599 (0.271)	0.514 (0.222)	0.585 (0.112)	0.647 (0.174)
後観察時	0.373 (0.242)	0.481 (0.310)	0.592 (0.299)	0.571 (0.400)

Source：CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.6.2.1.2

2.7.4.3.1.2　個々の患者での変動

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）：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。遊離脂肪酸が基準値上限（0.90 mEq/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（5.6%）より 50 mg 群（9.2%）でやや高かった（表 2.7.4-50）。

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），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（64.9%），24 週投与したとき（50 mg 群：57.9%）よりやや高かった。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。遊離脂肪酸が基準値上限（0.90 mEq/L）以下からそれを超える高値にシフトした割合は（10.1%），24 週投与したとき（50 mg 群：9.2%）と同様であった（表 2.7.4-50）。

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）：2 週間の短期投与かつ比較的小規模な臨床薬理試験であり，ケトン体代謝に関連する臨床検査値に特徴的な変動は明らかでなかった（表 2.7.4-51）。

表 2.7.4-50　ケトン体分画及び関連するパラメータの変動：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）

		24 週投与		52 週投与
		プラセボ (N = 60)	50 mg (N = 115)	50 mg[a] (N = 115)
血清総ケトン体，μmol/L				
治療 I 期最終時	Shift to Low	2/58 (3.4)	0	–
	Shift to High	9/29 (31.0)	33/57 (57.9)	–
治療 II 期最終時	Shift to Low	–	–	1/113 (0.9)
	Shift to High	–	–	37/57 (64.9)
アセト酢酸，μmol/L				
治療 I 期最終時	Shift to Low	3/57 (5.3)	0	–
	Shift to High	7/45 (15.6)	38/86 (44.2)	–
治療 II 期最終時	Shift to Low	–	–	0
	Shift to High	–	–	47/86 (54.7)
3-ヒドロキシ酪酸，μmol/L				
治療 I 期最終時	Shift to Low	0	0	–
	Shift to High	8/29 (27.6)	32/54 (59.3)	–
治療 II 期最終時	Shift to Low	–	–	0
	Shift to High	–	–	36/54 (66.7)
遊離脂肪酸，mEq/L				
治療 I 期最終時	Shift to Low	0	0	–
	Shift to High	3/54 (5.6)	10/109 (9.2)	–
治療 II 期最終時	Shift to Low	–	–	0
	Shift to High	–	–	11/109 (10.1)

n/N (%)
NA = Not available，Shift to Low = 基準値下限以上からそれを下回る低値へのシフト，Shift to High = 基準値上限以下からそれを超える高値へのシフト

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.2.4.2，Table 12.6B.2.4.2

表 2.7.4-51　ケトン体分画及び関連するパラメータの変動：T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）

パラメータ（基準範囲）		プラセボ (N = 11)	25 mg (N = 10)	50 mg (N = 12)	100 mg (N = 10)
血清総ケトン体，μmol/L（26.0–122）					
Day 2	Shift to Low	0	0	0	0
	Shift to High	2/3 (66.7)	4/7 (57.1)	3/4 (75.0)	3/3 (100.0)
Day 15 及び治療期最終時	Shift to Low	0	0	0	0
	Shift to High	0	6/7 (85.7)	3/4 (75.0)	2/3 (66.7)
後観察時	Shift to Low	1/10 (10.0)	0	0	1/10 (10.0)
	Shift to High	0	4/7 (57.1)	0	1/3 (33.3)
アセト酢酸，μmol/L（13.0–69.0）					
Day 2	Shift to Low	0	0	0	0
	Shift to High	0	2/8 (25.0)	2/8 (25.0)	2/4 (50.0)
Day 15 及び治療期最終時	Shift to Low	0	0	0	0
	Shift to High	1/5 (20.0)	3/8 (37.5)	5/8 (62.5)	2/4 (50.0)
後観察時	Shift to Low	2/10 (20.0)	0	0	0
	Shift to High	1/5 (20.0)	2/8 (25.0)	1/8 (12.5)	0
3-ヒドロキシ酪酸，μmol/L（≤ 76.0）					
Day 2	Shift to Low	0	0	0	0
	Shift to High	2/3 (66.7)	4/7 (57.1)	3/4 (75.0)	4/4 (100.0)
Day 15 及び治療期最終時	Shift to Low	0	0	0	0
	Shift to High	0	6/7 (85.7)	3/4 (75.0)	3/4 (75.0)
後観察時	Shift to Low	0	0	0	0
	Shift to High	0	5/7 (71.4)	2/4 (50.0)	1/4 (25.0)
遊離脂肪酸，mEq/L（0.10-0.90）					
Day 2	Shift to Low	0	0	0	0
	Shift to High	1/10 (10.0)	1/10 (10.0)	0	2/7 (28.6)
Day 15 及び治療期最終時	Shift to Low	0	0	0	0
	Shift to High	2/10 (20.0)	1/10 (10.0)	0	0
後観察時	Shift to Low	0	0	0	0
	Shift to High	1/10 (10.0)	1/10 (10.0)	2/12 (16.7)	1/7 (14.3)

n/N (%)
Shift to Low = 基準値下限以上からそれを下回る低値へのシフト，Shift to High = 基準値上限以下からそれを超える高値へのシフト

Source：CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.6.2.3.2

2.7.4.3.2　薬物性肝障害

基準値上限の 3 倍を超えるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼの異常と基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビンの異常の同一検体での発現は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）と T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）でみられなかった。基準値上限の 1.5 倍を超えるアルカリホスファターゼの異常の発現割合は，T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）のプラセボ群（6.7%）より 50 mg 群（3.5%）で低く，その異常は T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）でみられなかった（表 2.7.4-52，表 2.7.4-53）。

以上のように，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。

表 2.7.4-52　肝機能に関連する主な臨床検査値の異常：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）

	24 週投与		52 週投与
	プラセボ (N = 60)	50 mg (N = 115)	50 mg[a] (N = 115)
AST			
> 3 × ULN	0	1/115 (0.9)	4/115 (3.5)
> 5 × ULN	0	1/115 (0.9)	2/115 (1.7)
ALT			
> 3 × ULN	0	2/115 (1.7)	3/115 (2.6)
> 5 × ULN	0	0	0
総ビリルビン			
> 2 × ULN	0	0	0
AST，ALT 及び総ビリルビン			
AST 又は ALT > 3 × ULN かつ総ビリルビン> 2 × ULN	0	0	0
アルカリホスファターゼ			
> 1.5 × ULN	4/60 (6.7)	4/115 (3.5)	6/115 (5.2)

治療 I 期中に異常を示した患者数／治療 I 期中に 1 時点以上で検査値が得られた患者数（%）
ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ULN = 基準値上限
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.2.5，Table 12.6B.2.5

表 2.7.4-53　肝機能に関連する主な臨床検査値の異常：T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）

	プラセボ (N = 11)	25 mg (N = 10)	50 mg (N = 12)	100 mg (N = 10)
AST				
> 3 × ULN	0	0	0	0
> 5 × ULN	0	0	0	0
ALT				
> 3 × ULN	0	0	0	0
> 5 × ULN	0	0	0	0
総ビリルビン				
> 2 × ULN	0	1/10 (10.0)	0	0
AST，ALT 及び総ビリルビン				
AST 又は ALT > 3 × ULN かつ総ビリルビン> 2 × ULN	0	0	0	0
アルカリホスファターゼ				
> 1.5 × ULN	0	0	0	0

治療期中に異常を示した患者数／治療期中に 1 時点以上で検査値が得られた患者数（%）
ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ULN = 基準値上限
Source：CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.6.2.5

2.7.4.3.3　他の臨床検査値

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）：2.7.4.3.1 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（CL-6002［5.3.5.1-1］Table 12.6A.2.1.1，Table 12.6A.2.1.2，Table 12.6A.2.1.3）。

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），2.7.4.3.1 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（CL-6002［5.3.5.1-1］Table 12.6B.2.1.1，Table 12.6B.2.1.2，Table 12.6B.2.1.3）。

T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）：2.7.4.3.1 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（CL-6001［5.3.4.2-1］9.2 項）。

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

2.7.4.4.1　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（表 2.7.4-54）。

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（表 2.7.4-54）。

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（CL-6001［5.3.4.2-1］Table 35）。

表 2.7.4-54　バイタルサインの推移：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）

	24 週投与		52 週投与
	プラセボ (N = 60)	50 mg (N = 115)	50 mg[a] (N = 115)
収縮期血圧，mmHg			
ベースライン値，mean (SD)	126.9 (14.2)	125.9 (16.0)	125.9 (16.0)
2 週時の変化量	-2.1 (10.2)	-2.5 (11.4)	-2.5 (11.4)
12 週時の変化量	-1.4 (13.1)	-4.5 (12.1)	-4.5 (12.1)
治療 I 期最終時の変化量	-3.8 (10.9)	-6.4 (13.4)	–
治療 II 期最終時の変化量	–	–	-4.6 (12.9)
後観察時	–	–	-1.0 (14.0)
拡張期血圧，mmHg			
ベースライン値，mean (SD)	76.4 (11.3)	76.4 (11.7)	76.4 (11.7)
2 週時の変化量	-1.7 (6.0)	-1.1 (8.6)	-1.1 (8.6)
12 週時の変化量	-1.6 (8.6)	-2.4 (8.5)	-2.4 (8.5)
治療 I 期最終時の変化量	-1.0 (8.1)	-2.5 (9.2)	–
治療 II 期最終時の変化量	–	–	-2.1 (8.6)
後観察時	–	–	-0.6 (9.7)
脈拍数，bpm			
ベースライン値，mean (SD)	74.4 (10.7)	76.2 (12.6)	76.2 (12.6)
2 週時の変化量	-0.2 (7.7)	0.3 (7.1)	0.3 (7.1)
12 週時の変化量	0.1 (8.9)	0.1 (10.1)	0.1 (10.1)
治療 I 期最終時の変化量	0.2 (8.9)	-1.2 (8.8)	–
治療 II 期最終時の変化量	–	–	-0.4 (9.0)
後観察時	–	–	-0.7 (10.6)

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.3.1，Table 12.6B.3.1

2.7.4.4.2　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（表 2.7.4-55，CL-6002［5.3.5.1-1］Appendix 13.2A.8.3）。

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（表 2.7.4-55）。

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（CL-6001［5.3.4.2-1］Table 36）。

表 2.7.4-55　臨床的に重要な心電図異常：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）

	24 週投与		52 週投与
	プラセボ (N = 60)	50 mg (N = 115)	50 mg[a] (N = 115)
ベースライン	0/60	3/115 (2.6)	3/115 (2.6)
24 週時	0/53	2/113 (1.8)	2/113 (1.8)
治療 I 期最終時	0/57	2/115 (1.7)	–
治療 II 期最終時	–	–	2/115 (1.7)
後観察時	–	–	2/113 (1.8)

臨床的に重要な異常であった患者数／各時点で検査値が得られた患者数（%）

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.4.1，Table 12.6B.4.1

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

内因性要因として，性別，年齢，eGFR のベースライン値の 3 項目を T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）で評価した。その結果は，以下のとおりであった。

- 性別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。重篤又は投与中止に該当する有害事象と低血糖以外の注目すべき有害事象の例数が限定的であったこともあり，これらの事象の発現割合に及ぼす性別の影響は明らかでなかった（表 2.7.4-56）。
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）による影響は，性別と同様の結果であった（表 2.7.4-57）。
- eGFR のベースライン値（正常［≥ 90 mL/min/1.73 m^2］, 軽度低下［60 ≤ 値 < 90 mL/min/1.73 m^2］, 中等度低下［30 ≤ 値 < 60 mL/min/1.73 m^2］）による影響も，中等度低下の例数が限定的であったこともあり，性別と同様の結果であった（表 2.7.4-58）。

表 2.7.4-56　有害事象の発現割合に及ぼす性別の影響：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

	男性						女性					
	プラセボ (N = 27)			50 mg (N = 54))			プラセボ (N = 33)			50 mg (N =61)		
有害事象，n (%) 件	26	(96.3)	606	53	(98.1)	1564	33	(100.0)	917	61	(100.0)	2080
重篤な有害事象	1	(3.7)	1		0		1	(3.0)	1		0	
投与中止に至った有害事象	2	(7.4)	2		0		1	(3.0)	1	1	(1.6)	1
注目すべき有害事象												
低血糖に関連する有害事象	24	(88.9)	568	52	(96.3)	1475	32	(97.0)	831	61	(100.0)	1937
ケトン体増加に関連する有害事象	1	(3.7)	1	5	(9.3)	5	1	(3.0)	1	10	(16.4)	11
尿路感染症に関連する有害事象	1	(3.7)	1	1	(1.9)	1	5	(15.2)	6	3	(4.9)	3
性器感染症に関連する有害事象		0			0			0		6	(9.8)	6
頻尿又は多尿に関連する有害事象		0			0		2	(6.1)	2	7	(11.5)	7
体液量減少に関連する有害事象	1	(3.7)	1	3	(5.6)	3	2	(6.1)	2	4	(6.6)	4

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.16.1.1

表 2.7.4-57　有害事象の発現割合に及ぼす年齢の影響：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

	< 65 歳						≥ 65 歳					
	プラセボ (N = 53)			50 mg (N = 96)			プラセボ (N = 7)			50 mg (N =19)		
有害事象，n (%) 件	52	(98.1)	1424	95	(99.0)	3131	7	(100.0)	99	19	(100.0)	513
重篤な有害事象	2	(3.8)	2	0			0			0		
投与中止に至った有害事象	3	(5.7)	3	1	(1.0)	1	0			0		
注目すべき有害事象												
低血糖に関連する有害事象	49	(92.5)	1315	94	(97.9)	2937	7	(100.0)	84	19	(100.0)	475
ケトン体増加に関連する有害事象	2	(3.8)	2	14	(14.6)	15	0			1	(5.3)	1
尿路感染症に関連する有害事象	6	(11.3)	7	4	(4.2)	4	0			0		
性器感染症に関連する有害事象	0			5	(5.2)	5	0			1	(5.3)	1
頻尿又は多尿に関連する有害事象	1	(1.9)	1	6	(6.3)	6	1	(14.3)	1	1	(5.3)	1
体液量減少に関連する有害事象	2	(3.8)	2	6	(6.3)	6	1	(14.3)	1	1	(5.3)	1

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.16.1.2

表 2.7.4-58　有害事象の発現割合に及ぼす eGFR ベースライン値の影響：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

	正常（≥ 90 mL/min/1.73 m^2）						軽度低下（60 ≤ 値 < 90 mL/min/1.73 m^2）						中等度低下（30 ≤ 値 < 60 mL/min/1.73 m^2）					
	プラセボ (N = 31)			50 mg (N = 64)			プラセボ (N = 28)			50 mg (N = 48)			プラセボ (N = 1)			50 mg (N = 3)		
有害事象，n (%) 件	30	(96.8)	818	63	(98.4)	1700	28	(100.0)	651	48	(100.0)	1909	1	(100.0)	54	3	(100.0)	35
重篤な有害事象		0			0		2	(7.1)	2		0			0			0	
投与中止に至った有害事象	1	(3.2)	1	1	(1.6)	1	2	(7.1)	2		0			0			0	
注目すべき有害事象																		
低血糖に関連する有害事象	28	(90.3)	749	62	(96.9)	1585	27	(96.4)	601	48	(100.0)	1797	1	(100.0)	49	3	(100.0)	30
ケトン体増加に関連する有害事象	2	(6.5)	2	10	(15.6)	11		0		5	(10.4)	5		0			0	
尿路感染症に関連する有害事象	3	(9.7)	3	4	(6.3)	4	2	(7.1)	2		0		1	(100.0)	2		0	
性器感染症に関連する有害事象		0		3	(4.7)	3		0		3	(6.3)	3		0			0	
頻尿又は多尿に関連する有害事象	1	(3.2)	1	4	(6.3)	4	1	(3.6)	1	3	(6.3)	3		0			0	
体液量減少に関連する有害事象	1	(3.2)	1	4	(6.3)	4	2	(7.1)	2	3	(6.3)	3		0			0	

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.16.1.3

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因として，インスリン製剤の投与方法（プラセボ run-in 期開始時），インスリン製剤 1 日投与量の減量指示（治療 I 期開始時），総インスリン 1 日投与量（ベースライン）の 3 項目を T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）で評価した。その結果は，以下のとおりであった。

- 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（表 2.7.4-59）。
- インスリン製剤 1 日投与量の減量指示（減量指示なし，減量指示あり）による影響は，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。重篤又は投与中止に該当する有害事象と低血糖以外の注目すべき有害事象の例数が限定的であったこともあり，これらの事象の発現割合に及ぼす減量指示の影響は明らかでなかった（表 2.7.4-60）。低血糖に関連する有害事象の発現時期別の推移に，減量指示による明らかな影響はみられなかった（表 2.7.4-61）。
- 総インスリン 1 日投与量（< 50 IU，≥ 50 IU）による影響は，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。重篤又は投与中止に該当する有害事象と低血糖以外の注目すべき有害事象の例数が限定的であったこともあり，これらの事象の発現割合に及ぼす総インスリン 1 日投与量の影響は明らかでなかった（表 2.7.4-62）。

表 2.7.4-59　有害事象の発現割合に及ぼすインスリン製剤投与方法の影響：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

	持続皮下インスリン注入						頻回注射					
	プラセボ (N = 2)			50 mg (N = 8)			プラセボ (N = 58)			50 mg (N = 107)		
有害事象，n (%) 件	2	(100.0)	68	8	(100.0)	311	57	(98.3)	1455	106	(99.1)	3333
重篤な有害事象		0			0		2	(3.4)	2		0	
投与中止に至った有害事象		0			0		3	(5.2)	3	1	(0.9)	1
注目すべき有害事象												
低血糖に関連する有害事象	2	(100.0)	63	8	(100.0)	281	54	(93.1)	1336	105	(98.1)	3131
ケトン体増加に関連する有害事象		0		1	(12.5)	1	2	(3.4)	2	14	(13.1)	15
尿路感染症に関連する有害事象	1	(50.0)	2		0		5	(8.6)	5	4	(3.7)	4
性器感染症に関連する有害事象		0			0			0		6	(5.6)	6
頻尿又は多尿に関連する有害事象		0		2	(25.0)	2	2	(3.4)	2	5	(4.7)	5
体液量減少に関連する有害事象		0		3	(37.5)	3	3	(5.2)	3	4	(3.7)	4

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.16.1.4

表 2.7.4-60　有害事象の発現割合に及ぼすインスリン製剤 1 日投与量減量指示の影響：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

	減量指示なし						減量指示あり					
	プラセボ (N = 30)			50 mg (N = 62)			プラセボ (N = 30)			50 mg (N = 53)		
有害事象，n (%)	29	(96.7)	734	61	(98.4)	1951	30	(100.0)	789	53	(100.0)	1693
重篤な有害事象	1	(3.3)	1	0			1	(3.3)	1	0		
投与中止に至った有害事象	1	(3.3)	1	1	(1.6)	1	2	(6.7)	2	0		
注目すべき有害事象												
低血糖に関連する有害事象	27	(90.0)	680	61	(98.4)	1823	29	(96.7)	719	52	(98.1)	1589
ケトン体増加に関連する有害事象	2	(6.7)	2	8	(12.9)	8	0			7	(13.2)	8
尿路感染症に関連する有害事象	4	(13.3)	5	1	(1.6)	1	2	(6.7)	2	3	(5.7)	3
性器感染症に関連する有害事象	0			2	(3.2)	2	0			4	(7.5)	4
頻尿又は多尿に関連する有害事象	0			2	(3.2)	2	2	(6.7)	2	5	(9.4)	5
体液量減少に関連する有害事象	0			4	(6.5)	4	3	(10.0)	3	3	(5.7)	3

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.16.1.5

表 2.7.4-61　低血糖に関連する有害事象の発現時期に及ぼすインスリン製剤 1 日投与量減量指示の影響：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与，イプラグリフロジン 50 mg 群）

	発現時期，day[a]						
	1–14	15–28	29–56	57–84	85–112	113–140	141–
減量指示なし							
例数	62	62	62	61	61	61	61
低血糖に関連する有害事象，n (%)	54 (87.1)	47 (75.8)	54 (87.1)	45 (73.8)	48 (78.7)	48 (78.7)	50 (82.0)
減量指示あり							
例数	53	53	53	53	53	53	53
低血糖に関連する有害事象，n (%)	45 (84.9)	43 (81.1)	44 (83.0)	46 (86.8)	41 (77.4)	37 (69.8)	42 (79.2)

a：試験薬初回処方日を day 1 とした。

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.17

表 2.7.4-62　有害事象の発現割合に及ぼす総インスリン 1 日投与量（ベースライン）の影響：T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

	< 50 IU						≥ 50 IU					
	プラセボ (N = 39)			50 mg (N = 72)			プラセボ (N = 21)			50 mg (N = 43)		
有害事象，n (%)	39	(100.0)	1128	72	(100.0)	2435	20	(95.2)	395	42	(97.7)	1209
重篤な有害事象	1	(2.6)	1	0			1	(4.8)	1	0		
投与中止に至った有害事象	3	(7.7)	3	1	(1.4)	1	0			0		
注目すべき有害事象												
低血糖に関連する有害事象	37	(94.9)	1033	72	(100.0)	2288	19	(90.5)	366	41	(95.3)	1124
ケトン体増加に関連する有害事象	2	(5.1)	2	11	(15.3)	12	0			4	(9.3)	4
尿路感染症に関連する有害事象	6	(15.4)	7	1	(1.4)	1	0			3	(7.0)	3
性器感染症に関連する有害事象	0			5	(6.9)	5	0			1	(2.3)	1
頻尿又は多尿に関連する有害事象	1	(2.6)	1	7	(9.7)	7	1	(4.8)	1	0		
体液量減少に関連する有害事象	0			3	(4.2)	3	3	(14.3)	3	4	(9.3)	4

Source：CL-6002（5.3.5.1-1）Table 12.6A.1.16.1.6

2.7.4.5.3 薬物相互作用

イプラグリフロジンと他剤との薬物相互作用は，2 型糖尿病を適応症とした初回申請時に評価されている。1 型糖尿病患者を対象とした新たな試験は，実施されていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

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（妊娠情報報告書，妊娠情報連絡票，CL-6002［5.3.5.1-1］付録 13.2B.5.1）。

2.7.4.5.5 過量投与

1 型糖尿病患者を対象とした T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）及び T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）で用いられた最も高い用量は 100 mg/日であり（2.7.4.1.2.1 項），これを超える用量での安全性は評価されていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物依存性を評価するための臨床試験は，これまでに実施されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価するための臨床試験は，これまでに実施されていない。

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するための臨床試験は，これまでに実施されていない。

2.7.4.6 市販後データ

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（添付資料 5.3.6-1）。

安全性定期報告の調査期間中に集積された副作用・感染症症例報告のうち，「使用上の注意」から予測できない副作用について，製造販売承認取得以降に収集された非重篤な副作用等も含めて検討した。その結果に基づく本剤の添付文書の主な改訂内容は，以下のとおりであった（添付資料 5.3.6-1）。

- 2015 年 1 月
  - 「脱水」を「重要な基本的注意」「高齢者への投与」の項に記載して注意喚起してきたが，「慎重投与」「重大な副作用」の項に追記した。
- 2015 年 9 月
  - 「敗血症」については，その主な原因となる「腎盂腎炎」を「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に記載して注意喚起してきたが，「腎盂腎炎」を含む尿路感染に伴って発現した「敗血症」も「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に追記した。
  - 「ケトアシドーシス」を「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起してきたが，「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に追記した。
  - 「そう痒症」を「その他の副作用」の項に追記した。
- 2016 年 6 月
  - 「眼瞼浮腫」「悪心」「嘔吐」「顔面浮腫」「脱力感」「筋肉痛」「背部痛」の 7 事象を「その他の副作用」の項に追記した。

2.7.4.7　参考文献

日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2016–2017. 東京: 文光堂; 2016.

2.7.4.8　付録

付録一覧

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（24 週投与）

Appendix 2.7.4.8-1A　Serious Adverse Events (Except Hypoglycemia)
Appendix 2.7.4.8-2A　Serious Hypoglycemia Adverse Events

T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）（52 週投与）

Appendix 2.7.4.8-1B　Serious Adverse Events (Except Hypoglycemia)
Appendix 2.7.4.8-2B　Serious Hypoglycemia Adverse Events

Serious Adverse Events (Except Hypoglycemia) (MedDRA v19.0)
All Randomized Subjects

Subject ID	Treatment Group	Age/ Sex/ Weight	Last Dose Day/ Date in Treatment Period 1	AE Number	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Day/ Onset Date/ End Day/ End Date/ Duration/ Onset Timing [1]/ TEAE	Serious (Reason)[2]/ Severity/ Outcome/ Action Taken/ Treatment Required	Relationship/ Reason for Selection of Relationship	Other Comments
Investigator Site = [redacted]									
S21509	Placebo	56 Years/ Male/ 85.6 kg	76/ [redacted]	2	Infections and infestations/ Abdominal abscess 腹部膿瘍/ Intra abdominal abscess	76/ [redacted] / 82/ [redacted] / 7/ Between/ Yes	Yes(RPH)/ Moderate/ Recovered/Resolved/ Drug Interrupted/ Yes (Medication Therapy)	Not Related/ From the daily situation of the subject the possibility of deleterious immune function is low. And not possibility of generating SAE by SGLT2 inhibitor and Insulin.	

E: estimated value
[1] 'Before' for 'Onset before first dose of study drug (treatment period 1)', 'Between' for 'Onset between first dose of study drug (treatment period 1) and visit 10/withdrawal',
and 'After' for 'Onset after last dose of study drug'
[2] Reason for seriousness: D = Death, RPH = Requires or prolongs hospitalization, CA = Congenital anomaly, LT = Life-threatening, PSDI = Persistent or significant disability/incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions, OMI = Other medical importance

Serious Hypoglycemia Adverse Events (MedDRA v19.0)
All Randomized Subjects

Subject ID	Treatment Group	Age/ Sex/ Weight	Last Dose Day/ Date in Treatment Period 1	AE Number	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Evaluation of Hypoglycemia/ Evaluation of Hypoglycemia Severity/ Blood Glucose (mg/dL)	Onset Day/ Onset Date/ End Day/ End Date/ Duration/ Onset Timing [1]/ TEAE	Serious (Reason)[2]/ Severity/ Outcome/ Action Taken/ Treatment Required	Relationship/ Reason for Selection of Relationship	Other Comments
Investigator Site = [redacted]										
S22302	Placebo	44 Years/ Female/ 61.8 kg	5/ [redacted]	14	Metabolism and nutrition disorders/ Hypoglycaemia 低血糖/ Hypoglycemia	Documented Symptomatic Hypoglycemia/ Major/ 32	4/ [redacted] / 5/ [redacted] / 2/ Between/ Yes	Yes(RPH)/ Severe/ Recovered/Resolved/ Drug Withdrawn/ Yes (Other Therapy (Glucose injection))	Possible/	Pre:Daytime Bolus 6IU.Post:Evening Basal 9IU.

E: estimated value
[1] 'Before' for 'Onset before first dose of study drug (treatment period 1)', 'Between' for 'Onset between first dose of study drug (treatment period 1) and visit 10/withdrawal',
and 'After' for 'Onset after last dose of study drug'
[2] Reason for seriousness: D = Death, RPH = Requires or prolongs hospitalization, CA = Congenital anomaly, LT = Life-threatening, PSDI = Persistent or significant disability/incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions, OMI = Other medical importance

Serious Adverse Events (Except Hypoglycemia) (MedDRA v19.0)
Subjects Who Received ASP1941

Subject ID	Treatment Group 1/3	Age/ Sex/ Weight	Day/Date of ASP1941 First/ Last Dose	AE Number/ AE Number of Treatment Period 1	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Day/ Onset Date/ End Day/ End Date/ Duration/ Onset Timing [1]/ TEAE	Serious (Reason)[2]/ Severity/ Outcome/ Action Taken/ Treatment Required	Relationship/ Reason for Selection of Relationship	Other Comments
Investigator Site = [redacted]									
S21025	50 mg/ 50/50/100 mg	73 Years/ Female/ 47.5 kg	2/ [redacted] / 376/ [redacted]	101/	Nervous system disorders/ Facial paralysis顔面麻痺/ Facial palsy	253/ [redacted] / / / / OT5/ Yes	Yes(RPH)/ Moderate/ Recovering/Resolving/ Dose Not Changed/ No	Not Related/ Because it comes from a type 1 diabetes mellitus.	
Investigator Site = [redacted]									
S21208	Placebo/ P/50/100 mg	74 Years/ Male/ 72.9 kg	169/ [redacted] / 246/ [redacted]	104/	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Colon cancer結腸癌/ Advanced Large intestine carcinoma (stage3)	231/ [redacted] / 300/ [redacted] / 70/ OT5/ Yes	Yes(RPH, OMI)/ Moderate/ Recovered/Resolved/ Dose Not Changed/ Yes (Non-Medication Therapy)	Not Related/ From the mechanism action with the study drug ,the causal relationship between this event and the study drug can be denied.	

E: estimated value
[1] OT1 = onset before first dose of study drug (Treatment Period 1), OT2 = onset between first dose of study drug (Treatment Period 1) and visit 10, OT3 = onset between visit 10 and first dose of study drug (Treatment Period 2), OT4 = onset after first dose of study drug (Treatment Period 2), OT5 = onset after increased dose of study drug (Treatment Period 2), OT6 = onset after reduced dose of study drug (Treatment Period 2), OT7 = onset after last dose of treatment
[2] Reason for seriousness: D = Death, RPH = Requires or prolongs hospitalization, CA = Congenital anomaly, LT = Life-threatening, PSDI = Persistent or significant disability/incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions, OMI = Other medical importance

Serious Adverse Events (Except Hypoglycemia) (MedDRA v19.0)
Subjects Who Received ASP1941

Subject ID	Treatment Group 1/3	Age/ Sex/ Weight	Day/Date of ASP1941 First/ Last Dose	AE Number/ AE Number of Treatment Period 1	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Day/ Onset Date/ End Day/ End Date/ Duration/ Onset Timing [1]/ TEAE	Serious (Reason)[2]/ Severity/ Outcome/ Action Taken/ Treatment Required	Relationship/ Reason for Selection of Relationship	Other Comments
				105/	Injury, poisoning and procedural complications/ Failure to anastomose吻合不全 / Suture insufficiency	268/ [redacted] / / / OT7/ Yes	Yes(RPH)/ Severe/ Recovering/Resolving/ Dose Not Changed/ Yes (Non-Medication Therapy)	Not Related/ Because it is finished the medication of sutdy drug.	
Investigator Site = [redacted]									
S20405	Placebo/ P/50/50 mg	64 Years/ Female/ 64.1 kg	175/ [redacted] / 364/ [redacted]	101/	Ear and labyrinth disorders/ Vertigo positional 頭位性回転性めまい/ Benign paroxysmal positional vertigo	248/ [redacted] / 253/ [redacted] / 6/ OT4/ Yes	Yes(RPH)/ Moderate/ Recovered/Resolved/ Dose Not Changed/ Yes (Medication Therapy)	Not Related/ The event was recovered during study drug administration.	

E: estimated value
[1] OT1 = onset before first dose of study drug (Treatment Period 1), OT2 = onset between first dose of study drug (Treatment Period 1) and visit 10, OT3 = onset between visit 10 and first dose of study drug (Treatment Period 2), OT4 = onset after first dose of study drug (Treatment Period 2), OT5 = onset after increased dose of study drug (Treatment Period 2), OT6 = onset after reduced dose of study drug (Treatment Period 2), OT7 = onset after last dose of treatment
[2] Reason for seriousness: D = Death, RPH = Requires or prolongs hospitalization, CA = Congenital anomaly, LT = Life-threatening, PSDI = Persistent or significant disability/incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions, OMI = Other medical importance

Serious Adverse Events (Except Hypoglycemia) (MedDRA v19.0)
Subjects Who Received ASP1941

Subject ID	Treatment Group 1/3	Age/ Sex/ Weight	Day/Date of ASP1941 First/ Last Dose	AE Number/ AE Number of Treatment Period 1	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Day/ Onset Date/ End Day/ End Date/ Duration/ Onset Timing [1]/ TEAE	Serious (Reason)[2]/ Severity/ Outcome/ Action Taken/ Treatment Required	Relationship/ Reason for Selection of Relationship	Other Comments
S20408	50 mg/ 50/50/50 mg	78 Years/ Male/ 84.7 kg	1/ [redacted] / 364/ [redacted]	102/	Ear and labyrinth disorders/ Deafness neurosensory感音性難聴/ Both Sensorineural hearing loss	231/ [redacted] / 239/ [redacted] / 9/ OT4/ Yes	Yes(OMI)/ Moderate/ Recovered/Resolved/ Dose Not Changed/ Yes (Medication Therapy)	Not Related/ Due to aging	

E: estimated value
[1] OT1 = onset before first dose of study drug (Treatment Period 1), OT2 = onset between first dose of study drug (Treatment Period 1) and visit 10, OT3 = onset between visit 10 and first dose of study drug (Treatment Period 2), OT4 = onset after first dose of study drug (Treatment Period 2), OT5 = onset after increased dose of study drug (Treatment Period 2), OT6 = onset after reduced dose of study drug (Treatment Period 2), OT7 = onset after last dose of treatment
[2] Reason for seriousness: D = Death, RPH = Requires or prolongs hospitalization, CA = Congenital anomaly, LT = Life-threatening, PSDI = Persistent or significant disability/incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions, OMI = Other medical importance

Serious Hypoglycemia Adverse Events (MedDRA v19.0)
Subjects Who Received ASP1941

NO DATA AVAILABLE FOR THIS REPORT

E: estimated value
[1] OT1 = onset before first dose of study drug (Treatment Period 1), OT2 = onset between first dose of study drug (Treatment Period 1) and visit 10, OT3 = onset between visit 10 and first dose of study drug (Treatment Period 2), OT4 = onset after first dose of study drug (Treatment Period 2), OT5 = onset after increased dose of study drug (Treatment Period 2), OT6 = onset after reduced dose of study drug (Treatment Period 2), OT7 = onset after last dose of treatment
[2] Reason for seriousness: D = Death, RPH = Requires or prolongs hospitalization, CA = Congenital anomaly, LT = Life-threatening, PSDI = Persistent or significant disability/incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions, OMI = Other medical importance