2.7.5　参考文献

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

該当なし

2.7.2　臨床薬理試験

該当なし

2.7.3　臨床的有効性

該当なし

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.7 項参照

目次

項番号	試験名（試験番号）	添付資料番号
2.7.6.1	T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）	5.3.4.2-1
2.7.6.2	T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）	5.3.5.1-1 5.3.5.1-1.1

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
Ae_{24h}	24 時間の尿中排泄量
Ae_{24h}%	時間 0 から 24 時間までの尿中排泄率
ASP1941	イプラグリフロジン L-プロリンの活性本体（フリー体）であるイプラグリフロジンの開発化合物番号
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{24h}	時間 0 から 24 時間までの AUC
AUC_{last}	時間 0 から定量可能最終時点までの AUC
BMI	体格指数［体重(kg)/身長$(m)^2$］
C_{0h}	投与後 0 時間の血漿中濃度
C_{24h}	投与後 24 時間の血漿中濃度
CI	信頼区間
CL/F	経口クリアランス
CL_R	腎クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CSII	持続皮下インスリン注入
CV	変動係数
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 値で示す
MDI	頻回注射
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
PDAS	薬力学解析対象集団
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
PTR	ピークトラフ比
プラセボ run-in 期	観察期用治験薬を最初に投与してから，治療期用治験薬を最初に投与するまでの期間
R_{ac} (AUC)	AUC により算出された蓄積率
R_{ac} (C_{max})	C_{max} により算出された蓄積率
SAF	安全性解析対象集団
SD	標準偏差
T1DM	1 型糖尿病
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間

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。

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　T1DM 患者 PK/PD 試験（CL-6001）：添付資料番号 5.3.4.2-1

2.7.6.1.1　試験方法

試験の標題：ASP1941 臨床薬理試験－1 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験－

試験実施施設：日本 12 施設

公表文献：未公表

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2015 年 9 月 1 日

試験終了日（最終の評価日）：2016 年 3 月 19 日

開発のフェーズ：第 2 相

目的

1 型糖尿病患者を対象に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 2 週間投与したときの，薬力学，薬物動態及び安全性を検討する。

試験方法

本試験は多施設共同，プラセボ対照，二重盲検並行群間比較試験として実施した。1 型糖尿病患者にイプラグリフロジン 25 mg，50 mg，100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 14 日間投与し，薬物動態，薬力学及び安全性を評価した。

評価期用試験薬投与開始日の 2 日前から投与後 3 日まで入院下（4 泊 5 日）で検査及び観察を実施した。試験薬投与前日に試験担当医師が試験薬の投与を開始することに問題ないと判断した被験者へ，二重盲検下にて割り付けられた試験薬を 1 日 1 回 3 錠 14 日間投与した。試験薬投与終了前日から試験薬投与終了翌日まで入院下（2 泊 3 日）で評価期の検査及び観察を実施した。また，試験薬投与終了後 1 週間以上 3 週間以内の後観察期を設けた。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

計画時：試験薬投与例として 1 群 10 例（4 群 40 例）

登録時:43 例(プラセボ群 11 例, イプラグリフロジン 25 mg 群 10 例, イプラグリフロジン 50 mg 群 12 例，イプラグリフロジン 100 mg 群 10 例)

解析時：安全性解析対象集団（SAF）43 例，薬物動態解析対象集団（PKAS）42 例，薬力学解析対象集団（PDAS）-1 43 例，PDAS-2 41 例

被験者数設定の根拠

イプラグリフロジン投与時の薬物動態及び薬力学の評価が可能と思われる例数として，実施可能性も考慮して設定した。

対象被験者・選択基準・除外基準

主な選択基準を以下に示す。

同意取得時

1. 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の外来患者で，性別は不問とした。
2. 同意取得時点で，1 型糖尿病と診断され，かつインスリン製剤による治療を開始してから 52 週（364 日）以上経過した患者。
3. 試験で規定した入院が可能であった患者。
4. 観察期用試験薬服薬日から後観察終了日前日まで試験用の日誌を記載できた患者。
5. 試験に関連する手順（例：併用禁止薬の投与中止等）を開始する前に，各実施施設の治験審査委員会が承認した同意説明文書により被験者本人から文書同意が得られた患者。

スクリーニング期

6. スクリーニング検査時のヘモグロビン A1c（HbA1c）値が 7.5%以上 10.0%以下であった患者。ただし，この基準範囲外で 7.3%以上 10.2%以下だった場合，1 回に限り，スクリーニング期許容範囲内での再測定が可能であり，再測定の HbA1c 値で判定することとした。
7. スクリーニング開始日から遡って 12 週（83 日）前から，インスリン製剤の 1 日投与量（医師の指示用量）が，±20%を超えて変更されなかった患者。
8. スクリーニング検査時の空腹時血中 C-peptide の値が 0.5 ng/mL 以下であった患者。
9. 試験担当医師が，スクリーニング開始から評価期終了まで合併症に対する治療内容を変更しないことが可能と判断した患者（感冒等の一過性の疾患に対する治療は除く）。
10. スクリーニング検査時の体格指数（BMI）が 20.0 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 以下であった患者。
11. 妊娠する可能性がある女性患者の場合，以下の全てに該当した患者。

- 試験期間中及び試験薬最終投与日の 28 日後まで妊娠しないことに同意した患者
- スクリーニング検査時の妊娠検査で陰性であった患者
- 異性間の性交渉を伴う場合は，試験期間中及び試験薬最終投与日の 28 日後まで，確立された避妊法（少なくともうち 1 つはバリア法）から 2 種類の避妊法を実施できた患者

試験薬，ロット番号

イプラグリフロジン錠 25 mg：イプラグリフロジン L-プロリンを 32.15 mg（イプラグリフロジンとして 25 mg）含有する淡黄色のフィルムコート錠，ロット番号 15059A

イプラグリフロジン錠 50 mg：イプラグリフロジン L-プロリンを 64.3 mg（イプラグリフロジンとして 50 mg）含有する淡紫色のフィルムコート錠，ロット番号 15060A

イプラグリフロジン錠 25 mg プラセボ:イプラグリフロジン錠 25 mg と外観上識別不能な錠剤，ロット番号 15056A

イプラグリフロジン錠 50 mg プラセボ:イプラグリフロジン錠 50 mg と外観上識別不能な錠剤，ロット番号 14137D

観察期用試験薬：評価期用試験薬のプラセボと同一の含量及び剤形，ロット番号 14137E

試験薬の用法・用量

イプラグリフロジン 25 mg，50 mg，100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 14 日間反復経口投与した。

試験期間

前観察期：3 日

試験薬投与期間：14 日

後観察期：1～3 週

評価項目

1. **薬物動態**

- 血漿中未変化体濃度
- 尿中未変化体濃度
- 薬物動態パラメータ

2. **薬力学**

- 血糖値（日内変動，血糖値 AUC）
- 空腹時血糖値
- グリコアルブミン
- 尿中グルコース排泄量
- 尿中グルコース排泄速度
- 尿中グルコース排泄クリアランス
- 排尿量
- 尿中グルコース濃度
- 体重

3. **安全性**

- 有害事象
- 臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）
- バイタルサイン（臥位血圧，臥位脈拍数）
- 12 誘導心電図
- 血糖自己測定値

(1) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号添付「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」のグレードを参考に判定した。この基準に規定されていない項目については，以下に従って判定することとした。

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

(2) 試験薬との関連性の判定基準

有害事象と試験薬との関連性は以下の基準により判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，副作用とした。

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

4. その他評価項目

- 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）
- 飲水量
- グルカゴン
- クレアチニンクリアランス（24 時間蓄尿）
- 推算糸球体濾過量（eGFR）
- 持続血糖測定

統計手法

1. 解析対象集団

SAF

評価期用試験薬の投与を少なくとも 1 回受けた全被験者を SAF とし，安全性解析に用いた。

PKAS

評価期用試験薬投与例で，かつ薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取されている被験者を PKAS とした。ただし，薬物動態解析担当者の判断により，上記を満たす被験者についても PKAS から除外されることとした。

PDAS

PDAS-1

評価期用試験薬投与例で，かつ薬力学評価項目が評価期用試験薬投与後に 1 時点以上で採取されている被験者を PDAS-1 とした。

PDAS-2

評価期用試験薬投与例で，かつ試験薬投与終了日の薬力学評価項目が採取されている被験者を PDAS-2 とした。PDAS-2 から除外する被験者は，症例検討にて決定した。

2. 被験者背景及びその他の基準値

SAF，PKAS，PDAS を用いて，被験者背景とその他のベースラインの特性について投与群ごとに要約した。連続変数の要約統計では，被験者数，平均値，標準偏差，最小値，中央値及び最大値を含めた。また，カテゴリ変数の要約統計では頻度及び割合を含めた。

3. 薬物動態

薬物動態パラメータの推定にはノンコンパートメント解析を用いた。血漿中イプラグリフロジン濃度測定値を用いて時点ごとの薬物動態パラメータ及び尿中イプラグリフロジン濃度測定値を用いて薬物動態パラメータを算出した。

血漿中及び尿中イプラグリフロジン濃度について，投与群及び時点ごとに要約統計を用いて要約した。薬物動態パラメータについて，投与群ごとに要約統計を用いて要約した。

4. 薬力学

要約統計を用いて, 投与群及び時点ごとに, 実測値及びベースラインからの変化量を要約した。

5. 安全性

有害事象：ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて，有害事象発現の例数及び割合を，器官別大分類，基本語及び投与群によって要約した。

臨床検査値：連続変数の臨床検査値は，要約統計を用いて，投与群及び時点ごとに，実測値及びベースラインからの変化量を要約した。カテゴリ変数の臨床検査値は，時点ごとに頻度及び割合によって要約した。

バイタルサイン：要約統計を用いて，投与群及び時点ごとに，実測値及びベースラインからの変化量を要約した。

12 誘導心電図：投与群及び時点ごとに要約した。

血糖自己測定値：要約統計を用いて，投与群及び時点ごとに，実測値及びベースラインからの変化量を要約した。

6. その他評価項目

要約統計を用いて, 投与群及び時点ごとに, 実測値及びベースラインからの変化量を要約した。

2.7.6.1.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

試験参加の同意が得られた 58 例のうち，43 例がプラセボ群又は各イプラグリフロジン群に無作為化された。無作為化された被験者のうち 42 例が試験を完了し，プラセボ群の 1 例が試験を中止した。中止理由は投与開始前日にインフルエンザがみられたためであり，試験薬投与に関連する有害事象ではなかった（表 2.7.6.1- 1）。

表 2.7.6.1- 1　　被験者の内訳と解析対象集団

	プラセボ群	イプラグリフロジン群			合計
		25 mg	50 mg	100 mg	
同意が取得された被験者数	−	−	−	−	58
無作為化された被験者数	11	10	12	10	43
試験薬投与例	11	10	12	10	43
試験中止例	1	0	0	0	1
解析対象集団					
SAF	11	10	12	10	43
PKAS	10	10	12	10	42
PDAS-1	11	10	12	10	43
PDAS-2	10	9	12	10	41

Source：CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.1.1.1，Table 12.1.1.2，Table 12.1.1.3

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

PDAS-2 での平均年齢は 41.7～47.2 歳であり，BMI は 23.93～26.56 kg/m^2 であった。イプラグリフロジン 50 mg 群では，他の群に比べて喫煙者の割合が低かった（8.3%）。他の項目では，全ての投与群で同様であった（表 2.7.6.1- 2）。

表 2.7.6.1- 2　　人口統計学的特性：PDAS-2

		プラセボ群 n=10	イプラグリフロジン群			合計 n=41
			25 mg n=9	50 mg n=12	100 mg n=10	
性別	男性	3 (30.0%)	3 (33.3%)	2 (16.7%)	4 (40.0%)	12 (29.3%)
	女性	7 (70.0%)	6 (66.7%)	10 (83.3%)	6 (60.0%)	29 (70.7%)
年齢（歳）	平均値（SD）	44.8 (13.2)	47.2 (15.7)	43.4 (12.3)	41.7 (14.0)	44.2 (13.4)
	最小値, 最大値	30, 72	20, 70	24, 68	20, 62	20, 72
身長（cm）	平均値（SD）	162.34 (5.81)	160.06 (8.80)	162.60 (6.24)	165.80 (7.44)	162.76 (7.09)
	最小値, 最大値	150.1, 170.8	144.6, 173.6	154.8, 175.2	154.9, 176.9	144.6, 176.9
体重（kg）	平均値（SD）	63.09 (7.63)	67.27 (10.20)	64.88 (10.32)	66.53 (6.82)	65.37 (8.73)
	最小値, 最大値	52.8, 74.0	52.9, 81.9	49.8, 85.6	57.9, 74.8	49.8, 85.6
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	23.93 (2.72)	26.56 (5.60)	24.54 (3.77)	24.25 (2.64)	24.76 (3.79)
	最小値, 最大値	20.0, 28.0	20.4, 34.0	20.8, 33.2	20.1, 28.8	20.0, 34.0
罹病期間（月）	平均値（SD）	213.9 (99.1)	230.6 (182.0)	180.0 (114.2)	130.2 (62.5)	187.2 (121.4)
	最小値, 最大値	58, 358	46, 596	41, 398	65, 247	41, 596
HbA1c（%）	平均値（SD）	8.66 (0.74)	8.51 (0.79)	8.45 (0.76)	8.85 (0.72)	8.61 (0.74)
	最小値, 最大値	7.6, 9.5	7.5, 10.0	7.5, 10.0	7.5, 9.9	7.5, 10.0
空腹時 C-peptide（ng/mL）	平均値（SD）	0.05 (0.13)	0.12 (0.16)	0.09 (0.14)	0.04 (0.07)	0.08 (0.13)
	最小値, 最大値	0.0, 0.4	0.0, 0.4	0.0, 0.4	0.0, 0.2	0.0, 0.4
飲酒歴	飲酒習慣なし	5 (50.0%)	4 (44.4%)	7 (58.3%)	3 (30.0%)	19 (46.3%)
	飲酒習慣あり	5 (50.0%)	4 (44.4%)	5 (41.7%)	6 (60.0%)	20 (48.8%)
	過去に飲酒習慣あり	0	1 (11.1%)	0	1 (10.0%)	2 (4.9%)
飲酒量 [a]	飲酒なし	5 (50.0%)	5 (55.6%)	7 (58.3%)	4 (40.0%)	21 (51.2%)
	レベル 1	3 (30.0%)	3 (33.3%)	5 (41.7%)	6 (60.0%)	17 (41.5%)
	レベル 2	2 (20.0%)	1 (11.1%)	0	0	3 (7.3%)
喫煙歴	喫煙歴なし	4 (40.0%)	5 (55.6%)	8 (66.7%)	6 (60.0%)	23 (56.1%)
	喫煙者	4 (40.0%)	4 (44.4%)	1 (8.3%)	3 (30.0%)	12 (29.3%)
	過去に喫煙習慣あり	2 (20.0%)	0	3 (25.0%)	1 (10.0%)	6 (14.6%)
合併症	なし	1 (10.0%)	2 (22.2%)	0	2 (20.0%)	5 (12.2%)
	あり	9 (90.0%)	7 (77.8%)	12 (100.0%)	8 (80.0%)	36 (87.8%)

例数（割合）

HbA1c：ヘモグロビン A1c　SD：標準偏差

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

Source：CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.1.2.1.4

2.7.6.1.3 試験薬の曝露

PDAS-2 の全例で，試験期間中に試験薬が 14 日間以上投与された。平均服薬率はいずれの群でも 98%を超えており，全ての群で服薬コンプライアンスは良好であった。

2.7.6.1.4 薬物動態

投与 1 日目（Day 1）及び投与 14 日目（Day 14）でのイプラグリフロジンの最高血漿中濃度（C_{max}）及び時間 0 から定量可能最終時点までの AUC（AUC_{last}）の平均値は 25 mg から 100 mg 群まで用量依存的な増加がみられた（表 2.7.6.1- 3）。Day 1 及び Day 14 のイプラグリフロジン尿中排泄率は，いずれの投与群においても低かった（表 2.7.6.1- 4）。

表 2.7.6.1- 3　　イプラグリフロジンの血漿中薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	用量 (mg)	要約統計量						
		n	平均値	SD	%CV	最小値	中央値	最大値
Day 1								
AUC_{last} (ng·h/mL)	25	10	2050	313	15.3	1540	1980	2400
	50	12	4630	922	19.9	2630	4500	6460
	100	10	8680	1340	15.5	6550	8600	10400
AUC_{24h} (ng·h/mL)	25	10	2060	313	15.2	1540	1990	2410
	50	12	4650	929	20.0	2640	4510	6500
	100	10	8720	1350	15.5	6580	8640	10400
C_{max} (ng/mL)	25	10	626	128	20.4	401	647	807
	50	12	1230	289	23.4	797	1250	1730
	100	10	2300	737	32.0	1050	2380	3830
t_{max} (h)	25	10	−	−	−	0.467	0.500	1.05
	50	12	−	−	−	0.433	0.975	3.02
	100	10	−	−	−	0.450	0.508	1.53
Day 14								
AUC_{last} (ng·h/mL)	25	10	2500	491	19.6	1770	2390	3290
	50	12	5760	1120	19.5	3720	5710	7830
	100	10	10600	2040	19.3	6950	11300	12600
AUC_{24h} (ng·h/mL)	25	10	2510	495	19.7	1770	2410	3320
	50	12	5790	1130	19.5	3740	5750	7870
	100	10	10600	2050	19.3	6990	11300	12700
C_{max} (ng/mL)	25	10	694	174	25.1	477	642	1060
	50	12	1400	273	19.5	803	1440	1750
	100	10	2680	346	12.9	2220	2640	3470
CL/F (L/h)	25	10	10.3	2.00	19.4	7.54	10.4	14.1
	50	12	8.96	1.88	21.0	6.35	8.73	13.4
	100	10	9.80	2.24	22.8	7.87	8.86	14.3
t_{max} (h)	25	10	−	−	−	0.500	0.525	1.02
	50	12	−	−	−	0.467	0.742	2.00
	100	10	−	−	−	0.500	1.00	1.00
C_{0h} (ng/mL)	25	10	32.5	15.7	48.3	13.4	24.7	58.6
	50	12	67.5	24.4	36.1	35.9	63.0	122
	100	10	125	35.9	28.8	48.3	138	155
C_{24h} (ng/mL)	25	10	34.0	14.0	41.1	15.6	31.7	55.0
	50	12	71.4	24.3	34.0	43.1	63.8	119
	100	10	137	45.1	33.0	76.7	135	199
PTR	25	10	25.1	14.6	58.3	10.2	20.0	52.6
	50	12	21.3	7.16	33.6	11.8	20.3	34.1
	100	10	21.7	7.50	34.6	12.3	19.7	34.7
R_{ac} (AUC)	25	10	1.22	0.170	13.9	0.938	1.17	1.51
	50	12	1.26	0.154	12.3	1.04	1.20	1.50
	100	10	1.21	0.115	9.5	1.06	1.20	1.47
R_{ac} (C_{max})	25	10	1.11	0.178	16.0	0.914	1.07	1.53
	50	12	1.17	0.296	25.3	0.855	1.06	1.88
	100	10	1.32	0.610	46.3	0.619	1.14	2.82

AUC_{last}：時間 0 から定量可能最終時点までの AUC　AUC_{24h}：時間 0 から 24 時間までの AUC　C_{max}：最高血漿中濃度　t_{max}：最高血漿中濃度到達時間　CL/F：経口クリアランス　C_{0h}：投与後 0 時間の血漿中濃度　C_{24h}：投与後 24 時間の血漿中濃度　PTR：ピークトラフ比　R_{ac} (AUC)：AUC により算出された蓄積率　R_{ac} (C_{max})：C_{max} により算出された蓄積率　CV：変動係数

Source：CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.4.3.1，Table 12.4.3.2

表 2.7.6.1- 4　　イプラグリフロジンの尿中薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	用量 (mg)	要約統計量						
		n	平均値	SD	%CV	最小値	中央値	最大値
Day 1								
Ae_{24h} (ug)	25	10	223	46.4	20.8	149	225	289
	50	12	582	183	31.5	355	545	1040
	100	10	1020	287	28.0	516	1060	1440
Ae_{24h}% (%)	25	10	0.893	0.186	20.8	0.594	0.899	1.15
	50	12	1.16	0.367	31.5	0.709	1.09	2.08
	100	10	1.02	0.287	28.0	0.516	1.06	1.44
CL_R (L/h)	25	10	0.110	0.0224	20.4	0.0786	0.111	0.146
	50	12	0.124	0.0193	15.6	0.0877	0.123	0.160
	100	10	0.117	0.0267	22.8	0.0715	0.121	0.144
Day 14								
Ae_{24h} (ug)	25	10	272	58.1	21.4	194	269	336
	50	12	762	262	34.4	346	794	1320
	100	10	1460	369	25.4	791	1500	2000
Ae_{24h}% (%)	25	10	1.09	0.233	21.4	0.777	1.07	1.34
	50	12	1.52	0.524	34.4	0.692	1.59	2.64
	100	10	1.46	0.369	25.4	0.791	1.50	2.00
CL_R (L/h)	25	10	0.109	0.0197	18.0	0.0845	0.105	0.142
	50	12	0.129	0.0282	21.8	0.0861	0.130	0.175
	100	10	0.139	0.0362	25.9	0.0753	0.140	0.215

Ae_{24h}：24 時間の尿中排泄量　Ae_{24h}%：時間 0 から 24 時間までの尿中排泄率　CL_R：腎クリアランス
Source：CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.4.4

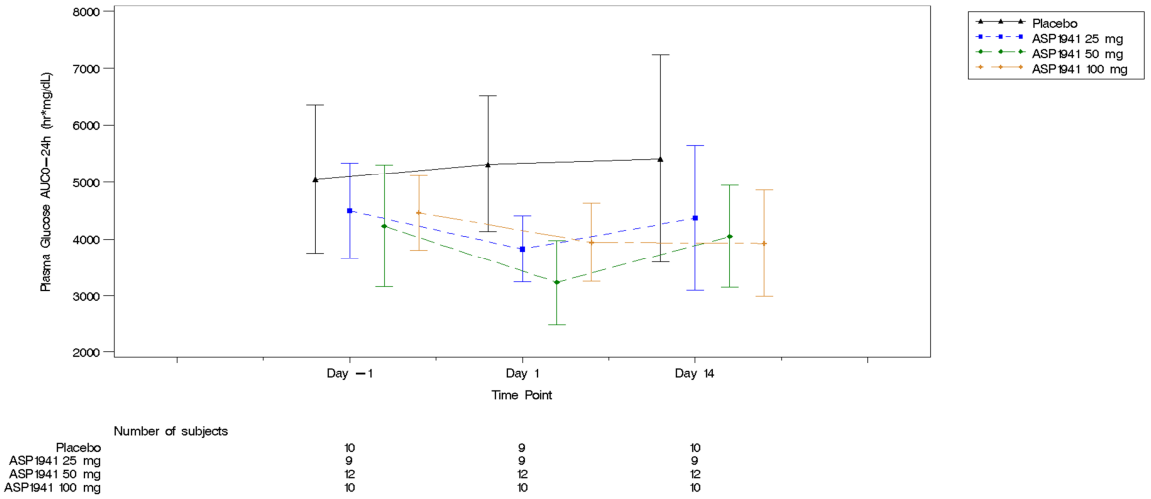
2.7.6.1.5　薬力学

血糖値

血糖値 AUC_{0-24h} のベースライン（Day −1）から Day 14 の変化量の平均値はプラセボ群で 365.12 h·mg/dL，25 mg 群で−126.08 h·mg/dL，50 mg 群で−179.70 h·mg/dL，100 mg 群で −538.58 h·mg/dL であった。いずれのイプラグリフロジン群でもデータのばらつきが大きく用量間の比較は困難であった（図 2.7.6.1- 1）。

Day 15 での空腹時血糖値は，イプラグリフロジン群ではプラセボ群に比べて，ベースライン（Day 1）からの低下がみられたが，データのばらつきが大きく用量依存性は明らかではなかった（表 2.7.6.1- 5）。

図 2.7.6.1- 1　　血糖値 $AUC_{0\text{-}24h}$（h·mg/dL）のプロット：PDAS-2



平均値 ± SD.

Source：CL-6001（5.3.4.2-1）Figure 12.5.2.2.2

表 2.7.6.1- 5　　空腹時血糖値（mg/dL）のベースラインからの変化量（共分散分析モデル）：PDAS-2

	投与群	n	平均値	SD	調整済み平均値の差（95% CI）[a]
Day 1（ベースライン）	プラセボ	10	150.9	72.4	–
	25 mg	9	152.2	68.1	–
	50 mg	12	128.3	32.9	–
	100 mg	10	198.2	75.4	–
ベースラインからの変化量					
Day 2	プラセボ	9	15.9	92.5	–
	25 mg	9	-37.0	47.7	-56.6 (-89.3, -23.9)
	50 mg	12	-42.0	24.8	-80.1 (-111.1, -49.0)
	100 mg	10	-75.2	60.7	-59.3 (-92.1, -26.6)
Day 3	プラセボ	9	24.7	84.8	–
	25 mg	9	-29.1	37.9	-56.9 (-95.1, -18.8)
	50 mg	12	-36.0	30.1	-79.5 (-115.7, -43.3)
	100 mg	10	-76.5	65.6	-74.1 (-112.3, -35.9)
Day 14	プラセボ	10	43.3	73.8	–
	25 mg	9	-12.7	86.9	-55.0 (-98.1, -12.0)
	50 mg	12	-7.7	26.4	-66.8 (-107.2, -26.3)
	100 mg	10	-75.9	59.1	-86.2 (-129.6, -42.8)
Day 15	プラセボ	10	24.9	68.8	–
	25 mg	9	-2.6	70.6	-26.6 (-69.3, 16.1)
	50 mg	12	-14.1	42.6	-52.9 (-93.1, -12.8)
	100 mg	10	-78.2	57.0	-73.9 (-117.1, -30.8)
後観察期	プラセボ	10	24.5	95.5	–
	25 mg	9	67.9	31.1	44.2 (-15.4, 103.9)
	50 mg	12	91.0	44.2	51.8 (-4.3, 107.9)
	100 mg	10	-21.8	104.4	-15.6 (-75.9, 44.6)

95% CI：95%信頼区間

a：ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルにより算出した。

Source：CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.5.3.1.2，Table 12.5.3.2.2

尿中グルコース排泄量

Day 1 での投与後 24 時間での累積尿中グルコース排泄量の平均値では，ベースラインに比べてイプラグリフロジン群で著しく増加し，用量依存的な増加がみられた。

尿中グルコース排泄クリアランス

Day 1 及び Day 14 の尿中グルコース排泄クリアランスの平均値では，全てのイプラグリフロジン群で，ベースラインに比べ用量依存的な増加がみられた（表 2.7.6.1- 6）。

表 2.7.6.1- 6　　尿中グルコース排泄クリアランス（mL/min）：PDAS-2

	プラセボ群	イプラグリフロジン群		
		25 mg	50 mg	100 mg
n（ベースライン）	10	9	12	10
0 – 4 時間				
Day -1（ベースライン）	10.540 (9.472)	4.743 (5.700)	5.900 (6.761)	10.707 (6.433)
Day 1	8.285 (8.905)	39.095 (11.318)	41.814 (9.101)	44.754 (12.110)
Day 14	9.249 (8.821)	41.609 (12.605)	46.223 (13.490)	61.076 (17.124)
0 – 10 時間				
Day -1（ベースライン）	9.850 (8.529)	3.596 (4.390)	5.391 (5.411)	7.630 (4.461)
Day 1	7.998 (6.351)[a]	37.257 (11.352)	43.103 (10.287)	50.941 (10.912)
Day 14	8.553 (7.336)	37.508 (10.817)	46.298 (15.521)	57.004 (13.172)
0 – 24 時間				
Day -1（ベースライン）	7.125 (5.125)	2.771 (2.851)	2.942 (3.092)	3.981 (2.375)
Day 1	6.078 (4.184)[b]	23.577 (7.311)	32.734 (7.624)	40.608 (9.183)
Day 14	6.377 (4.362)	26.231 (8.152)	35.540 (13.853)	45.506 (12.213)

平均値（SD）

a：n=9　b：n=8

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

グリコアルブミン

グリコアルブミンの平均値はベースラインに比べて，全てのイプラグリフロジン群で減少した。

体重

Day 15 での体重の平均値は，ベースラインに比べ，イプラグリフロジン群で僅かに減少したが，プラセボ群とイプラグリフロジン群での変化量の平均値は同様であった。

2.7.6.1.6　その他評価項目

インスリン 1 日投与量

Day 14 でのインスリンの 1 日投与量の平均変化率では，ベースラインに比べて全てのイプラグリフロジン群でベーサルインスリン，ボーラスインスリン及び総インスリンの投与量が減少した。

Day 14 でのインスリン 1 日投与量のベースラインからの変化量をプラセボ群との調整済み平均値の差でみると，全てのイプラグリフロジン群でベーサルインスリン，ボーラスインスリン及び総インスリンの投与量が減少した（表 2.7.6.1- 7）。

表 2.7.6.1- 7　インスリン 1 日投与量（IU）のベースラインからの変化量（共分散分析モデル）：PDAS-2

	投与群	n	平均値	SD	調整済み平均値の差（95% CI）[a]
ベーサルインスリン 1 日投与量					
Day -1（ベースライン）	プラセボ	10	16.70	7.24	−
	25 mg	9	17.10	8.02	−
	50 mg	12	16.72	7.00	−
	100 mg	10	18.60	4.88	−
ベースラインからの変化量					
Day 1	プラセボ	10	-0.70	2.58	−
	25 mg	9	-1.89	2.52	-1.17 (-3.15, 0.81)
	50 mg	12	-1.08	1.73	-0.38 (-2.23, 1.46)
	100 mg	10	-0.50	1.58	0.29 (-1.65, 2.23)
Day 14	プラセボ	10	-1.20	3.79	−
	25 mg	9	-3.33	4.50	-2.08 (-6.04, 1.89)
	50 mg	12	-4.27	4.98	-3.06 (-6.76, 0.63)
	100 mg	10	-2.80	3.65	-1.34 (-5.22, 2.54)
ボーラスインスリン 1 日投与量					
Day -1（ベースライン）	プラセボ	10	27.30	11.69	−
	25 mg	9	29.64	12.89	−
	50 mg	12	22.08	6.42	−
	100 mg	10	33.80	10.46	−
ベースラインからの変化量					
Day 1	プラセボ	10	-0.10	1.52	−
	25 mg	9	-1.16	3.41	-1.03 (-3.65, 1.59)
	50 mg	12	-1.92	2.81	-1.88 (-4.35, 0.60)
	100 mg	10	-2.30	3.02	-2.13 (-4.73, 0.48)
Day 14	プラセボ	10	-0.60	3.86	−
	25 mg	9	-2.72	3.70	-2.00 (-5.84, 1.84)
	50 mg	12	-3.25	3.14	-2.92 (-6.55, 0.72)
	100 mg	10	-6.60	5.42	-5.67 (-9.49, -1.85)
総インスリン 1 日投与量					
Day -1（ベースライン）	プラセボ	10	44.00	17.83	−
	25 mg	9	46.74	19.71	−
	50 mg	12	38.80	12.27	−
	100 mg	10	52.40	11.05	−
ベースラインからの変化量					
Day 1	プラセボ	10	-0.80	2.30	−
	25 mg	9	-3.04	5.71	-2.17 (-5.89, 1.55)
	50 mg	12	-3.00	3.79	-2.35 (-5.83, 1.14)
	100 mg	10	-2.80	3.52	-1.76 (-5.45, 1.92)
Day 14	プラセボ	10	-1.80	6.97	−
	25 mg	9	-6.06	6.95	-4.18 (-10.86, 2.51)
	50 mg	12	-7.52	7.06	-5.86 (-12.13, 0.41)
	100 mg	10	-9.40	7.31	-7.36 (-13.99, -0.74)

a：ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルにより算出した。
Source：CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.7.1.1.1.2，12.7.1.3.1.2

2.7.6.1.7 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象は, プラセボ群で 11 例（100.0%）, 25 mg 群で 10 例（100.0%）, 50 mg 群で 12 例（100.0%）, 100 mg 群で 9 例（90.0%）にみられた。プラセボ群及びイプラグリフロジン群での有害事象の発現割合に違いはみられなかった。死亡，重篤な有害事象及び試験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。有害事象の程度はほとんどが軽度であった（表 2.7.6.1- 8）。

表 2.7.6.1- 8　　有害事象の要約：SAF

	プラセボ群 n=11	イプラグリフロジン群		
		25 mg n=10	50 mg n=12	100 mg n=10
有害事象	11 (100.0) 80	10 (100.0) 108	12 (100.0) 156	9 (90.0) 89
副作用	10 (90.9) 59	10 (100.0) 85	12 (100.0) 128	9 (90.0) 80
重篤な有害事象	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0
試験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
有害事象の程度				
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

発現例数（割合）件数
Source：CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.6.1.1.1.1

2. 有害事象及び副作用

全ての有害事象及び副作用を表 2.7.6.1- 9 及び表 2.7.6.1- 10 に示す。

表 2.7.6.1- 9　　全ての有害事象：SAF

MedDRA ver. 18.0 器官別大分類 　基本語	プラセボ群 n=11	イプラグリフロジン群		
		25 mg n=10	50 mg n=12	100 mg n=10
全有害事象	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
低血糖症	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

発現例数（割合）

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

表 2.7.6.1- 10　全ての副作用：SAF

MedDRA ver. 18.0 器官別大分類 基本語	プラセボ群 n=11	イプラグリフロジン群		
		25 mg n=10	50 mg n=12	100 mg n=10
全副作用	10 (90.9)	10 (100.0)	12 (100.0)	9 (90.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (9.1)	0	0	0
発熱	1 (9.1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (8.3)	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (8.3)	0
臨床検査	0	2 (20.0)	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	10 (90.9)	10 (100.0)	12 (100.0)	9 (90.0)
低血糖症	10 (90.9)	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

発現例数（割合）

Source：CL-6001（5.3.4.2-1）Table 12.6.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

本試験では，死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 投与中止に至った有害事象

試験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

5. 注目すべき有害事象

低血糖関連の有害事象は，ほとんどが軽度と判断された。第三者の介助が必要な重度な低血糖はみられなかった。全てのイプラグリフロジン群での低血糖関連の有害事象の発現割合はプラセボ群と比べて day 1 から day 3 で高かった。

6. 臨床検査値

臨床検査値の血液学的検査及び尿検査では臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。総ケトン体と 3-ヒドロキシ酪酸はスクリーニングから後観察まで，全ての投与群で高かった。イプラグリフロジン 50 mg 群と 100 mg 群では，アセト酢酸は投与期間中に高値を示したが，後観察期に基準範囲内に低下した。イプラグリフロジン 25 mg 群の 1 例で総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えたが，ベースライン値以下に戻り，総ビリルビン上昇は軽快と判断された。その他では臨床的に問題となる値はみられなかった。

7. 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では，いずれの投与群でも臨床的に問題となる又は用量依存的なベースラインからの変化はみられなかった。

臨床的に問題となる心電図異常はみられなかった。

2.7.6.1.8 結論

イプラグリフロジン 25，50，100 mg の 1 日 1 回 2 週間投与により尿中グルコース排泄量が増加し，血糖値が低下した。Day 1 及び Day 14 でのイプラグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{last} は，25 mg から 100 mg まで用量依存的に増加した。1 型糖尿病患者にイプラグリフロジンの 25，50，100 mg を 1 日 1 回投与したとき，臨床的に問題となる安全性の懸念は示されなかった。

2.7.6.2　T1DM 患者第 3 相試験（CL-6002）：添付資料番号 5.3.5.1-1，5.3.5.1-1.1

2.7.6.2.1　試験方法

試験の標題: ASP1941　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－

試験実施施設：日本 36 施設

公表文献：未公表

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2016 年 8 月 29 日

試験終了日（最終の評価日）：2018 年 3 月 15 日

開発のフェーズ：第 3 相

目的

インスリン療法にて血糖管理不十分な 1 型糖尿病患者を対象として，以下の項目を検討する。

主要な目的

- イプラグリフロジン 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回，24 週間，インスリン製剤と併用投与した際の HbA1c 値の変化量に基づくイプラグリフロジンの有効性（プラセボに対する優越性）の検証及び安全性の検討。

副次的な目的

- イプラグリフロジンを 1 日 1 回，インスリン製剤と長期併用投与（52 週間）した際の安全性の検討。
- イプラグリフロジン 50 mg を 1 日 1 回，インスリン製剤と長期併用投与（52 週間）した際の HbA1c 値の変化量に基づく効果の持続性の検討。
- イプラグリフロジン 50 mg を 1 日 1 回，インスリン製剤と併用投与した際の効果不十分な患者に対する HbA1c 値の変化量に基づくイプラグリフロジン 100 mg への増量効果の検討。

試験方法

本試験は，観察期，治療 I 期，治療 II 期及び後観察期から構成された。治療 I 期はイプラグリフロジンの有効性，安全性をより客観的に評価するため，プラセボ対照，多施設共同，二重盲検，並行群間比較試験とした。また，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，治療 I 期から治療 II 期へ継続投与を行うこととし，治療 II 期は多施設共同，非対照，非盲検試験とした。

観察期

Visit 2（−2 週）より，単盲検下 2 週間のプラセボ run-in 期を設定し，規定の来院・検査を行った。観察期を終了した被験者の選択・除外基準に基づく適格性を判断し，適格であった被験者を本登録した。本登録された被験者は，イプラグリフロジン 50 mg 群又はプラセボ群に 2 : 1 の割合で無作為に割り付けられた。

治療 I 期（二重盲検期：24 週間）

二重盲検下でイプラグリフロジン 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 1 錠，24 週間，インスリン製剤と併用投与した。Visit 10（24 週）に被験者の安全性に問題ないと試験担当医師が判断した場合，治療 II 期に移行することとした。継続に際して被験者の安全性に問題があると試験担当医師が判断した場合は，試験薬の投与を終了し，後観察期間へ移行することとした。

治療 II 期（非盲検期：28 週間）

非盲検下でイプラグリフロジン 50 mg を 1 日 1 回 1 錠，28 週間，インスリン製剤と併用投与した。Visit 12（32 週：治療 II 期開始 8 週後）時点で，増量基準を全て満たす場合は，インスリン製剤投与量調整よりも優先して，Visit 12（32 週）よりイプラグリフロジン 1 日 1 回 2 錠（100 mg）への増量を行うこととした。なお，増量は，Visit 12（32 週）でのみ行った。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

計画時：150 例（イプラグリフロジン 50 mg 群 100 例，プラセボ群 50 例）

登録時：175 例（イプラグリフロジン 50 mg 群 115 例，プラセボ群 60 例）

解析時：治療 I 期

最大の解析対象集団（FAS）：174 例（イプラグリフロジン 50 mg 群 115 例，プラセボ群 59 例）

試験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：171 例（イプラグリフロジン 50 mg 群 114 例，プラセボ群 57 例）

SAF：175 例（イプラグリフロジン 50 mg 群 115 例，プラセボ群 60 例）

PKAS：175 例（イプラグリフロジン 50 mg 群 115 例，プラセボ群 60 例）

解析時：治療 II 期

解析対象例数：

FAS：169 例（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群［プラセボ/イプラグリフロジン群］54 例，治療 I 期からイプラグリフロジン 50 mg を投与された群［イプラグリフロジン群］115 例）

SAF：169 例（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 115 例）

PKAS：169 例（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 115 例）

被験者数設定の根拠

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

また, 2 型糖尿病患者を対象とした 52 週の単独療法及び併用療法の試験の完了例は 899 例中 699 例（77.8%）であったことから，本試験で治療 I 期にイプラグリフロジン 50 mg 群に割り付けられる被験者のうち，52 週投与例として 70 例以上確保できると想定した。

対象被験者・選択基準・除外基準

主な選択基準を以下に示す。

同意取得時

1. 同意取得時の年齢が 20 歳以上の外来患者。
2. 同意取得時点で，1 型糖尿病と診断されてから 12 週（84 日）以上経過した患者。
3. 試験に関連する手順（例：併用禁止薬の投与中止等）を開始する前に，各実施施設の治験審査委員会が承認した同意説明文書により被験者本人から文書同意が得られた患者。

Visit 1（−6 週）時

4. Visit 1（−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（84 日）以上経過した患者。
5. Visit 1（−6 週）から遡って 12 週（84 日）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と頻回注射間の切替を行っていなかった患者。ただし，Visit 1（−6 週）から遡って 12 週（84 日）以内でも，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並びに持続皮下インスリン注入から頻回注射への一時的な（14 日間以内）切替の場合は，組み入れ可能とした。

Visit 2（−2 週）～本登録まで

6. Visit 1（−6 週）又は Visit 2（−2 週）の HbA1c 値が 7.5%以上 11.0%以下，かつ Visit 1（−6 週）から Visit 2（−2 週）の HbA1c 値の変動が± 2.0%以内であった患者。
7. Visit 1（−6 週）又は Visit 2（−2 週）の空腹時血中 C-peptide の値が 0.6 ng/mL 未満であった患者。
8. Visit 2（−2 週）の BMI[a] が 20.0 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 以下であった患者。

a：身長は Visit 1（−6 週）の値を使用した。

試験薬，ロット番号

イプラグリフロジン錠 50 mg：イプラグリフロジン L-プロリンを 64.3 mg（イプラグリフロジンとして 50 mg）含有する淡紫色のフィルムコーティング錠，ロット番号 15060A

イプラグリフロジン錠 50 mg プラセボ：イプラグリフロジン錠 50 mg と外観上識別不能な錠剤，ロット番号 14137L

試験薬の用法・用量

治療 I 期では，イプラグリフロジン錠 50 mg を 1 錠，1 日 1 回朝食前又は朝食後に 24 週間経口投与した。治療 II 期では，イプラグリフロジン錠 50 mg を 1 錠（又は 2 錠），1 日 1 回朝食前又は朝食後に 28 週間経口投与した。

試験期間

観察期：4 週間

試験薬投与期間：治療 I 期（二重盲検期）：24 週間，治療 II 期（非盲検期）：28 週間

後観察期：4 週間

評価項目

1. 有効性

主要評価項目：HbA1c 値

副次評価項目：

- 空腹時血糖値
- 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）
- 血糖自己測定値
- グリコアルブミン値
- レプチン値
- アディポネクチン値
- グルカゴン値
- 体重
- ウエスト周囲径

2. 薬物動態

血漿中イプラグリフロジン未変化体濃度

3. 安全性

- 有害事象
- バイタルサイン（坐位血圧，坐位脈拍数）
- 臨床検査値
- 12 誘導心電図

(1) 有害事象の程度の判定基準

試験担当医師等は，各有害事象の重症度判定に以下の定義を用いた。なお，「副作用の重篤度分類」は，平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号厚生省薬務局安全課長通知「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」のグレードも参考にすることとした。

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

(2) 試験薬との関連性の判定基準

「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，副作用と定義した。

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

(3) 血糖測定と低血糖

測定値が 70 mg/dL 以下であった場合には，有害事象の低血糖とすることとした。試験担当医師等は低血糖の種類（症候性低血糖，無症候性低血糖，推定症候性低血糖又は相対的低血糖）[a]，低血糖の重度（Major 又は Minor）[b] を判断することとした。

a：低血糖の種類
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
b：低血糖の重度
Major（重度）：第三者の介助が必要な低血糖
Minor（軽度）：Major（重度）以外の低血糖

統計手法

解析対象集団以外では，治療 I 期終了時の解析方法を示す。

1. 解析対象集団

治療 I 期終了時の解析

FAS

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被験者による集団を FAS とした。

PPS

FAS に含まれる被験者のうち，以下の基準を満たす被験者による集団を PPS とした。

- 選択基準に合致し，除外基準に抵触しない被験者
- 治療 I 期用試験薬の投与期間が 56 日以上の被験者（ただし，効果不十分及び対象疾患の悪化にて中止した被験者については，PPS に含めることとした）
- 治療 I 期用試験薬の服薬率[a]が 80%以上の被験者
- 治療 I 期終了時までに併用禁止薬が使用されなかった被験者
- 治療 I 期終了時までに条件付併用可能薬が使用されなかった被験者，又は条件の範囲内で使用された被験者
- その他，治療 I 期終了時までに重大な治験実施計画書違反がなかった被験者

a：服薬率（治療 I 期用試験薬） ＝ （治療 I 期用試験薬処方錠数 − 治療 I 期用試験薬回収錠数 − 治療 I 期用試験薬紛失錠数） / （治療 I 期用試験薬最終服薬日 − 治療 I 期用試験薬初回処方日 ＋1） × 100

SAF

治療 I 期用試験薬を 1 回以上服用している被験者による集団を SAF とした。

PKAS

治療 I 期用試験薬投与例で, かつ薬物濃度測定用の試料が治療 I 期用試験薬投与後に 1 時点以上で採取されている被験者を対象とした。

治療 II 期終了時（試験終了時）の解析

FAS

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被験者による集団を FAS とした。

SAF

イプラグリフロジンを 1 回以上服用している被験者による集団を SAF とした。

PKAS

イプラグリフロジン投与例で，かつ薬物濃度測定用の試料がイプラグリフロジン投与後に 1 時点以上で採取されている被験者を対象とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

治療 I 期終了時の解析

FAS，PPS，SAF，PKAS について治療 I 期投与群別に解析を行った。治療 I 期終了時の解析においては，治療期開始時をベースラインとした。

被験者背景項目，ベースラインの有効性評価項目，併用インスリン投与単位数について，度数集計あるいは要約統計量を算出した。データの尺度・性質に応じて，2 標本 t 検定，Fisher の直接確率法等を用いて，投与群間の不均衡を検討した（有意水準両側 0.05 を目安とした）。

治療 II 期終了時の解析

FAS，SAF，PKAS について治療 I 期投与群別及び治療 I 期イプラグリフロジン 50 mg 群の増量の有無別に解析を行った。試験終了時の解析においては，50 mg 群のベースラインは治療期開始時，プラセボ群のベースラインは治療期 24 週時とした。

被験者背景項目，ベースラインの有効性評価項目，併用インスリン投与単位数について，度数集計あるいは要約統計量を算出した。

3. 有効性

治療 I 期終了時の解析：

FAS について治療 I 期投与群別に解析を行った。

主要評価項目：HbA1c 値

主要な解析：

治療 I 期最終時点における HbA1c 値のベースラインからの変化量について，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 群とプラセボ群を比較した（有意水準両側 0.05）。

＜モデル＞

治療 I 期最終時点における HbA1c 値のベースラインからの変化量 = 投与薬剤 + HbA1c 値のベースライン

副次的な解析：

1. PPS についても主要な解析と同様の解析を行った。
2. 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。
3. 各時点において，HbA1c 値が 8.0%未満の被験者の例数，割合を算出した。
4. 各時点において，HbA1c 値が 7.0%未満の被験者の例数，割合を算出した。

副次評価項目：

治療 I 期最終時点における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 群とプラセボ群を比較した（有意水準両側 0.05）。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 期終了時の解析：

FAS について治療 I 期投与群別に解析を行った。

主要評価項目：HbA1c 値

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 値が 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 値が 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[a]についても同様に解析した。

a：治療 I 期イプラグリフロジン 50 mg 群の増量有無別

・用量維持：Visit 12（32 週）において 50 mg を維持した被験者

・用量増量：Visit 12（32 週）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：

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。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。

4. 薬物動態

評価時期ごとに血漿中未変化体濃度の要約統計量を算出した。トラフでの血漿中未変化体濃度も同様に要約統計量を算出した。トラフの血漿中未変化体濃度は実際の最終投与から 18～30 時間以内と定義した。

5. 安全性

治療 I 期終了時の解析：

SAF について治療 I 期投与群別に解析を行った。

有害事象

治療 I 期用試験薬投与後に発現した有害事象について解析を行った。有害事象は MedDRA を用いてコード化した。有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象及び副作用の発現例数及び割合を示した。また，器官別大分類，基本語によって集計した。重症度による有害事象の発現例数及び割合を示した。低血糖，尿路感染症，性器感染症，頻尿又は多尿，体液減少及びケトン体増加に関連する有害事象を，特に注目すべき有害事象として解析計画書で定義し，解析を行った。

臨床検査値

連続変数の臨床検査値は，記述統計量を用いて，時点ごとに，実測値及びベースラインからの変化量を示した。カテゴリ変数の臨床検査値は，時点ごとに頻度及び割合を示した。投与期間中，基準範囲と比較して，ベースラインから各時点間で認められた臨床検査値のシフトテーブルを示した。

バイタルサイン

バイタルサインは，記述統計量を用いて，時点ごとに，実測値及びベースラインからの変化量を示した。

心電図

12 誘導心電図は時点ごとに結果について度数集計を行った。

治療 II 期終了時の解析：

SAF について治療 I 期投与群別に解析を行った。

有害事象

イプラグリフロジン投与後に発現した有害事象について解析を行った。有害事象は MedDRA を用いてコード化した。有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象及び副作用の発現例数及び割合を示した。また，器官別大分類，基本語によって集計した。重症度による有害事象の発

現例数及び割合を示した。特に注目すべき有害事象として，低血糖，尿路感染症，性器感染症，頻尿又は多尿，体液減少及びケトン体増加を定義し，解析を行った。

臨床検査値

連続変数の臨床検査値は，記述統計量を用いて，時点ごとに，実測値及びベースラインからの変化量を示した。カテゴリ変数の臨床検査値は，時点ごとに頻度及び割合を示した。投与期間中，基準範囲と比較して，ベースラインから各時点間で認められた臨床検査値のシフトテーブルを示した。

バイタルサイン

バイタルサインは，記述統計量を用いて，時点ごとに，実測値及びベースラインからの変化量を示した。

心電図

12 誘導心電図は時点ごとに結果について度数集計を行った。

2.7.6.2.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

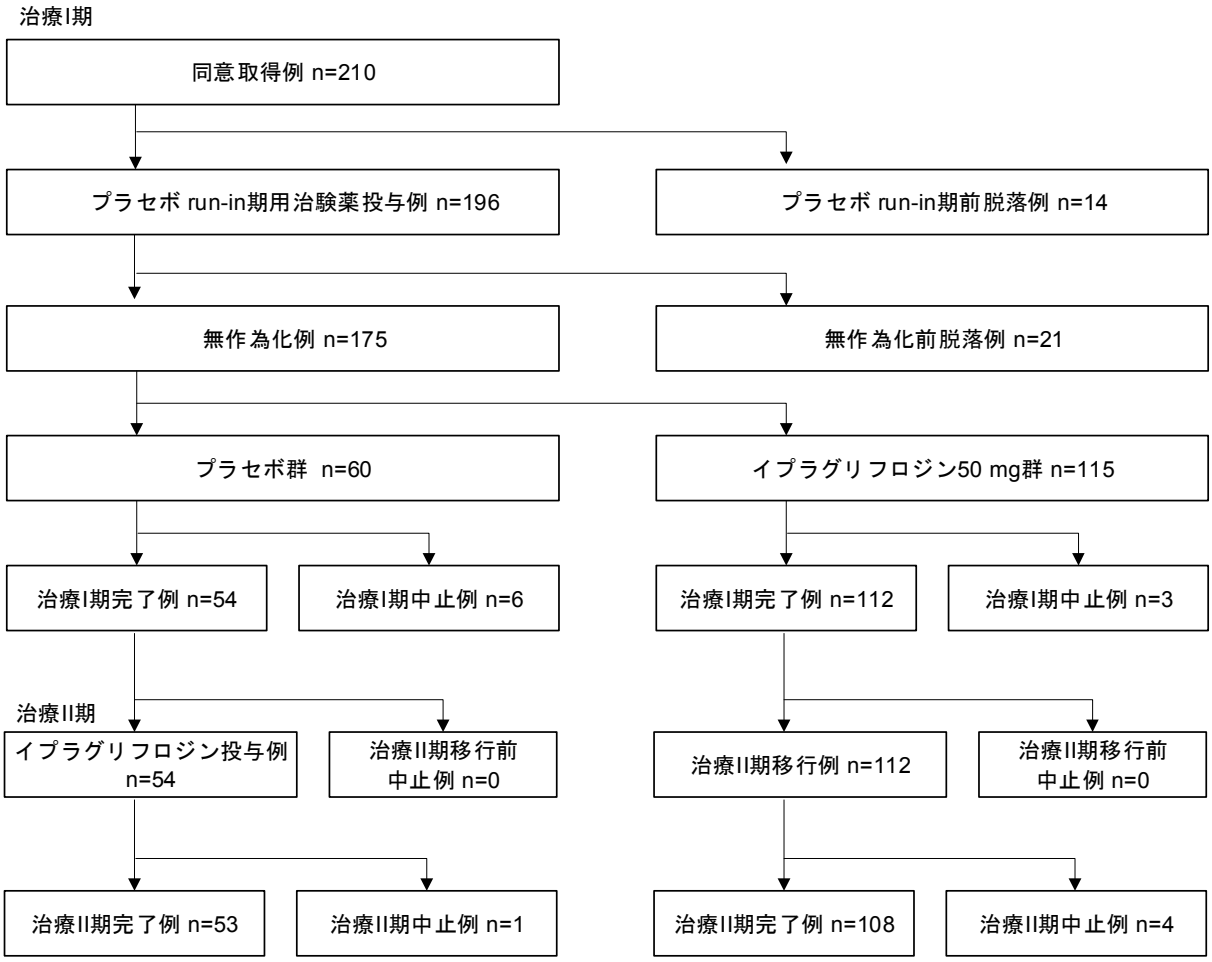
本試験では 210 例から同意を取得し，196 例にプラセボ run-in 期用試験薬が投与された（図 2.7.6.2- 1）。このうち，175 例が無作為化され，60 例がプラセボ（プラセボ群），115 例がイプラグリフロジン 50 mg（イプラグリフロジン 50 mg 群）に割り付けられた。無作為化前の脱落は 21 例であり，このうち 17 例は無作為化時の基準に合致しなかったための脱落であった。プラセボ群 54 例，イプラグリフロジン 50 mg 群 112 例が治療 I 期を完了し，中止例はプラセボ群で 6 例，イプラグリフロジン 50 mg 群で 3 例であった。治療 I 期での中止理由は有害事象が 4 例，同意の撤回が 3 例，治験実施計画書からの逸脱が 2 例であった。

治療 I 期を完了した被験者のうち，プラセボ/イプラグリフロジン群の 54 例，治療 I 期イプラグリフロジン 50 mg 群で治療 II 期でもイプラグリフロジンの投与を継続した 112 例が治療 II 期に移行した。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，治療 I 期からイプラグリフロジンが投与された被験者の 108 例が治療 II 期を完了した。治療 I 期からイプラグリフロジンが投与された被験者の治療 II 期での中止例は 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。治療 II 期の 32 週時に 100 mg へ増量された被験者は，プラセボ/イプラグリフロジン群で 24 例，治療 I 期からイプラグリフロジンが投与された被験者で 43 例であった。また，治療 I 期からイプラグリフロジンが投与された被験者の 1 例が 32 週時に 100 mg へ増量されたが，増量後 50 mg へ減量された。

治療 I 期用試験薬が投与された 175 例が SAF の対象となり，プラセボ群 60 例，イプラグリフロジン 50 mg 群 115 例であった（表 2.7.6.2- 1）。SAF の対象から治療 I 期用試験薬投与後の有効性評価項目が測定されていなかったプラセボ群の 1 例が除外され，FAS はプラセボ群 59 例，イプラグリフロジン 50 mg 群 115 例であった。PPS はプラセボ群 57 例，イプラグリフロジン 50 mg 群 114 例であり，PKAS はプラセボ群 60 例，イプラグリフロジン 50 mg 群 115 例であった。治療 I 期で

イプラグリフロジン 50 mg に無作為化された 115 例の被験者は，治療 I 期にイプラグリフロジンが投与され，全例が FAS，SAF 及び PKAS の対象となった。また，治療 I 期でプラセボに無作為化された被験者のうち，治療 II 期では 54 例にイプラグリフロジンが投与され，その全例が FAS，SAF 及び PKAS の対象となった（表 2.7.6.2- 2）。

図 2.7.6.2- 1　　被験者の内訳



Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.1A.1.1，Table 12.1A.1.4，Table 12.1A.1.5，Table 12.1A.1.6，Table 12.1B.1.1，Table 12.1B.1.2

表 2.7.6.2- 1　　解析対象集団（治療 I 期）：無作為化例

	プラセボ群 n=60	イプラグリフロジン 50 mg 群 n=115	合計 n=175
治療 I 期用試験薬投与例	60 (100.0%)	115 (100.0%)	175 (100.0%)
FAS	59 (98.3%)	115 (100.0%)	174 (99.4%)
PPS	57 (95.0%)	114 (99.1%)	171 (97.7%)
SAF	60 (100.0%)	115 (100.0%)	175 (100.0%)
PKAS	60 (100.0%)	115 (100.0%)	175 (100.0%)

例数（割合）

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.1A.1.4

表 2.7.6.2- 2　　解析対象集団（治療 II 期終了時）：無作為化例

	治療 I 期プラセボ n=60	治療 I 期イプラグリフロジン 50 mg n=115
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%)
SAF	54 (90.0%)	115 (100.0%)
PKAS	54 (90.0%)	115 (100.0%)

例数（割合）

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.1B.1.4

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

治療 I 期（二重盲検期）終了時の解析

治療 I 期の FAS の人口統計学的特性及び有効性評価項目のベースライン値を表 2.7.6.2- 3 に示す。被験者の人口統計学的特性のうち，性別では女性の割合がプラセボ群で 54.2%，イプラグリフロジン 50 mg 群で 53.0%であり，平均年齢はプラセボ群で 48.3 歳，イプラグリフロジン 50 mg 群で 49.7 歳であった。罹病期間の中央値はプラセボ群で 12.87 年，イプラグリフロジン 50 mg 群で 11.78 年であった。ベースラインの HbA1c 値はプラセボ群で 8.67%，イプラグリフロジン 50 mg 群で 8.68%であった。

いずれの項目でも両群間で不均衡はみられなかった。

表 2.7.6.2- 3　　人口統計学的特性及びベースライン値（治療 I 期）：FAS

		プラセボ群 n=59	イプラグリフロジン 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）（Visit 2）	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）（Visit 1）	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）（Visit 2）	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%)	
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（Visit 2）	CSII	2 (3.4%)	8 (7.0%)	10 (5.7%)	0.498[b]
	MDI	57 (96.6%)	107 (93.0%)	164 (94.3%)	
インスリン 1 日投与量の減量（Visit 3）	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%)	
HbA1c 値（%）（ベースライン）	平均値（SD）	8.67 (0.79)	8.68 (0.81)	8.68 (0.80)	0.903[c]
	最小値，最大値	7.2, 10.9	7.2, 11.4	7.2, 11.4	
	< 8.0	12 (20.3%)	21 (18.3%)	33 (19.0%)	0.838[b]
	≥ 8.0	47 (79.7%)	94 (81.7%)	141 (81.0%)	
空腹時血糖値（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[c]
	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[c]
	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[c]
	最小値，最大値	9.7, 86.7	7.3, 102.0	7.3, 102.0	

		プラセボ群 n=59	イプラグリフロジン 50 mg 群 n=115	合計 n=174	P 値
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[c]
	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[c]
	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[c]
	最小値，最大値	47.0, 86.4	47.8, 114.2	47.0, 114.2	

例数（割合）

CSII：持続皮下インスリン注入　MDI：頻回注射

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

b：Fisher の直接確率法　c：2 標本 t 検定

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.1A.2.1

治療 II 期終了時（試験終了時）の解析

FAS での人口統計学的特性及び有効性評価項目のベースライン値を表 2.7.6.2- 4 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 50 mg 群と同じであった。治療 I 期と治療 II 期にイプラグリフロジンが投与され，32 週時に増量されなかった被験者群（50 mg 維持群）と治療 I 期と治療 II 期にイプラグリフロジンが投与され，32 週時に用量を 100 mg へ増量された被験者に増量後 50 mg へ減量された被験者を含めた被験者群（100 mg 増量群）を比較すると，ベースラインの HbA1c 値及び空腹時血糖値はいずれも 100 mg 増量群で高かった。

表 2.7.6.2- 4　　人口統計学的特性及びベースライン値（治療 II 期終了時）：FAS

		プラセボ/イプラグリフロジン n=54	イプラグリフロジン n=115	増量の有無別	
				50 mg 維持 n=68	100 mg 増量 n=44
性別	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（歳）	平均値（SD）	48.0 (12.7)	49.7 (13.1)	50.5 (13.6)	48.8 (12.3)
	最小値，最大値	22, 74	22, 81	22, 78	28, 81
	< 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%)
罹病期間（年）	平均値（SD）	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
	最小値，最大値	0.6, 32.9	0.3, 35.7	0.6, 34.9	0.3, 35.7
	< 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%)
体重（kg）（Visit 2）	平均値（SD）	64.07 (8.63)	66.06 (11.39)	65.21 (10.68)	67.41 (12.76)
	最小値，最大値	47.3, 84.3	47.5, 114.2	47.8, 94.9	47.5, 114.2
身長（cm）（Visit 1）	平均値（SD）	162.82 (9.07)	163.34 (9.86)	163.33 (9.77)	162.92 (10.12)
	最小値，最大値	140.2, 181.2	142.7, 184.6	142.7, 184.6	145.5, 184.0
BMI（kg/m^2）（Visit 2）	平均値（SD）	24.16 (2.65)	24.67 (2.95)	24.32 (2.22)	25.34 (3.74)
	最小値，最大値	20.1, 33.5	20.1, 34.5	20.1, 30.7	20.6, 34.5
	< 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%)
喫煙歴	喫煙歴なし	22 (40.7%)	54 (47.0%)	30 (44.1%)	23 (52.3%)
	喫煙者	19 (35.2%)	32 (27.8%)	22 (32.4%)	9 (20.5%)
	過去に喫煙習慣あり	13 (24.1%)	29 (25.2%)	16 (23.5%)	12 (27.3%)
飲酒習慣	飲酒習慣なし	14 (25.9%)	31 (27.0%)	16 (23.5%)	15 (34.1%)
	飲酒習慣あり	36 (66.7%)	74 (64.3%)	46 (67.6%)	26 (59.1%)
	過去に飲酒習慣あり	4 (7.4%)	10 (8.7%)	6 (8.8%)	3 (6.8%)
飲酒量 [a]	Level 1	30 (83.3%)	63 (85.1%)	37 (80.4%)	24 (92.3%)
	Level 2	5 (13.9%)	11 (14.9%)	9 (19.6%)	2 (7.7%)
	Level 3	1 (2.8%)	0	0	0
Washout	なし	51 (94.4%)	108 (93.9%)	66 (97.1%)	39 (88.6%)
	あり	3 (5.6%)	7 (6.1%)	2 (2.9%)	5 (11.4%)
インスリンの投与方法（Visit 2）	CSII	2 (3.7%)	8 (7.0%)	6 (8.8%)	2 (4.5%)
	MDI	52 (96.3%)	107 (93.0%)	62 (91.2%)	42 (95.5%)
インスリン 1 日投与量の減量（Visit 3）	なし	27 (50.0%)	62 (53.9%)	32 (47.1%)	27 (61.4%)
	あり	27 (50.0%)	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）	88.72 (17.49)[b]	93.76 (20.92)	94.33 (22.19)	93.28 (18.69)
	最小値，最大値	56.2, 127.1	54.2, 152.7	54.2, 152.7	57.8, 151.3
	30 to < 60	1 (1.9%)	3 (2.6%)	1 (1.5%)	1 (2.3%)
	60 to < 90	31 (58.5%)	48 (41.7%)	29 (42.6%)	19 (43.2%)
	≥ 90	21 (39.6%)	64 (55.7%)	38 (55.9%)	24 (54.5%)
HbA1c 値（%）（ベースライン）	平均値（SD）	8.52 (0.78)[b]	8.68 (0.81)	8.41 (0.67)	9.13 (0.84)
	最小値，最大値	7.2, 10.3	7.2, 11.4	7.2, 9.9	7.5, 11.4
	< 8.0	13 (24.5%)	21 (18.3%)	19 (27.9%)	1 (2.3%)
	≥ 8.0	40 (75.5%)	94 (81.7%)	49 (72.1%)	43 (97.7%)

		プラセボ/イプラグリフロジン n=54	イプラグリフロジン n=115	増量の有無別	
				50 mg 維持 n=68	100 mg 増量 n=44
空腹時血糖値（mg/dL）（ベースライン）	平均値（SD）	187.1 (88.1)[b]	191.8 (69.0)	172.5 (65.5)	219.3 (66.8)
	最小値，最大値	40, 468	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）	19.92 (10.19)[b]	19.15 (9.80)	18.75 (8.78)	19.85 (11.52)
	最小値，最大値	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(IU)（ベースライン）	平均値（SD）	30.81 (16.58)[b]	30.09 (15.62)	28.54 (12.44)	32.15 (19.57)
	最小値，最大値	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（IU）（ベースライン）	平均値（SD）	50.73 (24.56)[b]	49.24 (22.58)	47.29 (17.70)	52.00 (28.86)
	最小値，最大値	19.8, 118.0	17.3, 176.3	17.3, 105.3	20.3, 176.3
	< 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%)
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）	0.77 (0.30)[b]	0.74 (0.28)	0.73 (0.24)	0.75 (0.33)
	最小値，最大値	0.3, 1.6	0.2, 2.2	0.2, 1.5	0.3, 2.2
	< 0.3	0	1 (0.9%)	1 (1.5%)	0
	≥ 0.3	53 (100.0%)	114 (99.1%)	67 (98.5%)	44 (100.0%)
体重（kg）（ベースライン）	平均値（SD）	64.08 (9.11)[b]	66.18 (11.49)	65.37 (10.83)	67.46 (12.82)
	最小値，最大値	50.6, 85.9	47.8, 114.2	48.7, 95.8	47.8, 114.2

例数（割合）

CSII：持続皮下インスリン注入　MDI：頻回注射

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

b：n=53

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.1B.2.1

2.7.6.2.3　試験薬の曝露

治療 I 期（二重盲検期）終了時の解析

試験薬投与期間の平均値はプラセボ群で 161.3 日，イプラグリフロジン 50 mg 群で 167.1 日であり，服薬率の平均値はプラセボ群で 96.31%，イプラグリフロジン 50 mg 群で 98.29%であった。服薬率 50%未満の被験者がプラセボ群の 1 例にみられた。

治療 II 期終了時（試験終了時）の解析

治験薬投与期間の平均値はイプラグリフロジン群で 359.9 日であり，服薬率の平均値は 98.39%であった。全ての被験者で服薬率は 80%以上であった。

2.7.6.2.4 有効性

治療 I 期（二重盲検期）終了時の解析

主要評価項目；HbA1c 値

治療 I 期最終時点の 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。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 群ではプラセボ群に比べて，統計的に有意な HbA1c 値の低下がみられた（P=0.001，共分散分析）（表 2.7.6.2- 5）。

表 2.7.6.2- 5　　治療 I 期最終時点における HbA1c 値（%）のベースラインからの変化量：FAS

	プラセボ群 n=59	イプラグリフロジン 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 期最終時点の平均値（SD）	8.56 (0.82)	8.21 (0.97)
治療 I 期最終時点で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 [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，ベースライン値を共変量とした共分散分析

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.3A.1.1，Table 12.3A.1.2.2

治療 I 期最終時点で HbA1c 値が 8.0%未満となった被験者の割合は，プラセボ群で 23.7%，イプラグリフロジン 50 mg 群で 47.8%であった。また，治療 I 期最終時点で HbA1c 値が 7.0%未満となった被験者の割合は，プラセボ群で 1.7%，イプラグリフロジン 50 mg 群で 6.1%であった。治療 I 期最終時点で HbA1c 値が 8.0%未満又は 7.0%未満となった被験者の割合は，いずれもプラセボ群に比べてイプラグリフロジン 50 mg 群で高かった。

副次評価項目

空腹時血糖値

治療 I 期最終時点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。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 群ではプラセボ群に比べて，統計的に有意な空腹時血糖値の低下がみられた（P<0.001，共分散分析）（表 2.7.6.2- 6）。

表 2.7.6.2- 6　治療 I 期最終時点における空腹時血糖値（mg/dL）のベースラインからの変化量：FAS

	プラセボ群 n=59	イプラグリフロジン 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 期最終時点の平均値（SD）	195.0 (90.7)	146.1 (48.7)[a]
治療 I 期最終時点で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[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，ベースライン値を共変量とした共分散分析

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.3A.2.1.1，Table 12.3A.2.1.2

併用インスリン投与単位数

治療 I 期最終時点における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 2.7.6.2-7 に示す。

ベーサルインスリン 1 日投与量の治療 I 期最終時点で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。調整済み平均値のプラセボとの差（95% CI）は，−3.75 IU（−4.73，−2.76）であり，イプラグリフロジン 50 mg 群ではプラセボ群に比べて，統計的に有意なベーサルインスリン 1 日投与量の低下がみられた（P<0.001，共分散分析）。ボーラスインスリン 1 日投与量の治療 I 期最終時点で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。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 群ではプラセボ群に比べて，統計的に有意なボーラスインスリン 1 日投与量の低下がみられた（P<0.001，共分散分析）。総インスリン 1 日投与量の治療 I 期最終時点で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。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 群ではプラセボ群に比べて，統計的に有意な総インスリン 1 日投与量の低下がみられた（P<0.001，共分散分析）。

表 2.7.6.2- 7　治療 I 期最終時点における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：FAS

	プラセボ群 n=59	イプラグリフロジン 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 期最終時点の平均値（SD）	19.32 (10.13)	15.77 (9.43)
治療 I 期最終時点で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 期最終時点の平均値（SD）	31.79 (17.36)	26.83 (13.96)
治療 I 期最終時点で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 期最終時点の平均値（SD）	51.10 (24.99)	42.60 (21.14)
治療 I 期最終時点で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，ベースライン値を共変量とした共分散分析

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.3A.2.7.1，Table 12.3A.2.7.2.1

血糖自己測定値

治療 I 期最終時点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 群ではプラセボ群に比べて，統計的に有意な血糖自己測定値の低下がみられた（共分散分析）（表 2.7.6.2- 8）。

表 2.7.6.2- 8　治療 I 期最終時点における血糖自己測定値（mg/dL）のベースラインからの変化量：FAS

		プラセボ群		イプラグリフロジン 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 期最終時	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 期最終時	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 期最終時	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 期最終時	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 期最終時	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 期最終時	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 期最終時	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（5.3.5.1-1.1）Table 12.3A.2.2.1，Table 12.3A.2.2.2

グリコアルブミン値

治療 I 期最終時点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。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 群ではプラセボ群に比べて，統計的に有意なグリコアルブミン値の低下がみられた（P<0.001，共分散分析）（表 2.7.6.2-9）。

表 2.7.6.2- 9　治療 I 期最終時点におけるグリコアルブミン値（%）のベースラインからの変化量：FAS

	プラセボ群 n=59	イプラグリフロジン 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 期最終時点の平均値（SD）	25.17 (3.78)	22.95 (3.82)
治療 I 期最終時点で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 [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，ベースライン値を共変量とした共分散分析

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.3A.2.3.1，Table 12.3A.2.3.2

レプチン値

治療 I 期最終時点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。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 群ではプラセボ群に比べて，統計的に有意なレプチン値の低下がみられた（P=0.001，共分散分析）（表 2.7.6.2-10）。

表 2.7.6.2- 10　治療 I 期最終時点におけるレプチン値（ng/mL）のベースラインからの変化量：FAS

	プラセボ群 n=59	イプラグリフロジン 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 期最終時点の平均値（SD）	16.87 (10.96)	14.58 (10.31)
治療 I 期最終時点で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 [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，ベースライン値を共変量とした共分散分析

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.3A.2.4.1，Table 12.3A.2.4.2

アディポネクチン値

治療 I 期最終時点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。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 群ではプラセボ群に比べて，統計的に有意なアディポネクチン値の上昇がみられた（P<0.001，共分散分析）（表 2.7.6.2- 11）。

表 2.7.6.2- 11　治療 I 期最終時点における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

	プラセボ群 n=59	イプラグリフロジン 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 期最終時点の平均値（SD）	11.10 (4.78)	12.23 (6.17)
治療 I 期最終時点で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 [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，ベースライン値を共変量とした共分散分析

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.3A.2.5.1，Table 12.3A.2.5.2

グルカゴン値

治療 I 期最終時点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。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，統計的な有意差はみられなかった（P=0.715，共分散分析）（表 2.7.6.2- 12）。

表 2.7.6.2- 12　治療 I 期最終時点におけるグルカゴン値（pg/mL）のベースラインからの変化量：FAS

	プラセボ群 n=59	イプラグリフロジン 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 期最終時点の平均値（SD）	111.0 (20.0)	111.3 (19.5)
治療 I 期最終時点で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 [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，ベースライン値を共変量とした共分散分析

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.3A.2.6.1，Table 12.3A.2.6..2

体重

治療 I 期最終時点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。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 群ではプラセボ群に比べて，統計的に有意な体重の減少がみられた（P<0.001，共分散分析）（表 2.7.6.2- 13）。

表 2.7.6.2- 13　治療 I 期最終時点における体重（kg）のベースラインからの変化量：FAS

	プラセボ群 n=59	イプラグリフロジン 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 期最終時点の平均値（SD）	64.60 (9.46)	63.25 (11.57)
治療 I 期最終時点で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 [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，ベースライン値を共変量とした共分散分析

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.3A.2.8.1，Table 12.3A.2.8.2.1

ウエスト周囲径

治療 I 期最終時点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。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 群ではプラセボ群に比べて，統計的に有意なウエスト周囲径の減少がみられた（P<0.001，共分散分析）（表 2.7.6.2- 14）。

表 2.7.6.2- 14　治療 I 期最終時点におけるウエスト周囲径（cm）のベースラインからの変化量：FAS

	プラセボ群 n=59	イプラグリフロジン 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 期最終時点の平均値（SD）	84.59 (9.27)[a]	84.09 (9.96)
治療 I 期最終時点で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 [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，ベースライン値を共変量とした共分散分析

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.3A.2.9.1，Table 12.3A.2.9.2

治療 II 期終了時（試験終了時）の解析

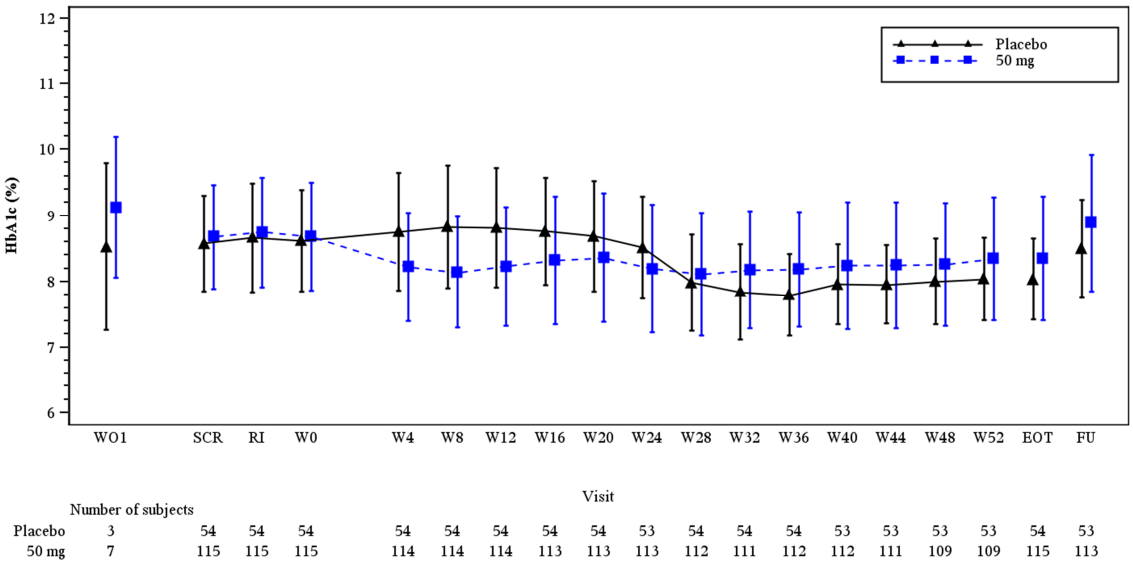
主要評価項目；HbA1c 値

イプラグリフロジン群の HbA1c 値は 4 週時に低下し，変動はあるものの 52 週時までその効果は維持された。投与最終時での HbA1c 値の投与開始時からの変化量は−0.33%であった。

増量の有無別では，投与最終時での HbA1c 値の投与開始時からの変化量は 50 mg 維持群−0.43%，100 mg 増量群−0.20%であった。100 mg 増量群では，投与最終時の HbA1c 値の 32 週時からの変化

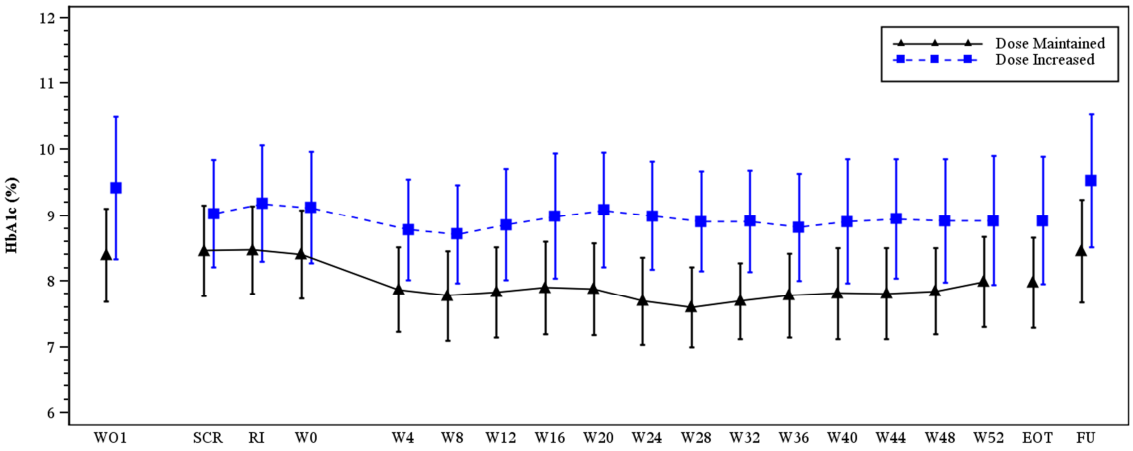
量は 0.01%であり，50 mg 維持群では，投与最終時の HbA1c 値の 32 週時からの変化量は 0.29%であった（図 2.7.6.2- 2）。

図 2.7.6.2- 2　　HbA1c 値（%）の推移（治療 II 期終了時）：FAS
治療 I 期の投与群別



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

治療 I 期イプラグリフロジン群の増量の有無別



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

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
Dose Maintained：50 mg 維持群

Dose Increased：100 mg 増量群
Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Figure 12.3B.1.1

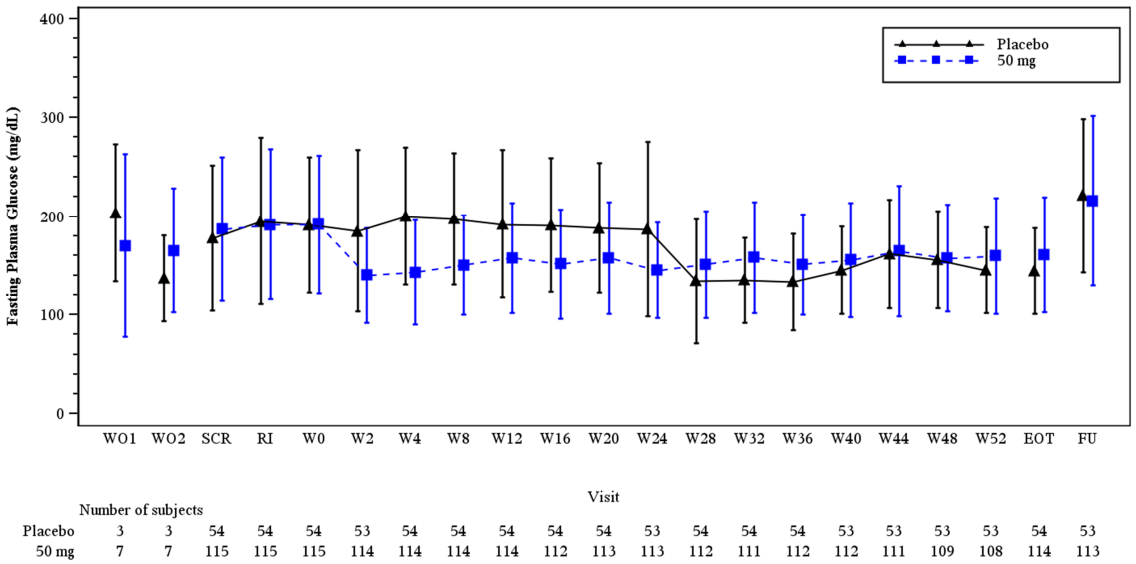
イプラグリフロジン群で HbA1c 値が 8.0%未満であった被験者の割合は，投与開始時 18.3%から投与最終時 34.8%へ増加した。増量の有無別では，50 mg 維持群は投与開始時 27.9%から投与最終時 52.9%へ増加し，100 mg 増量群は投与開始時 2.3%及び増量前の 32 週時 0%から投与最終時 6.8%へ増加した。イプラグリフロジン群で HbA1c 値が 7.0%未満であった被験者の割合は，投与開始時 0%から投与最終時 2.6%へ増加した。

副次評価項目

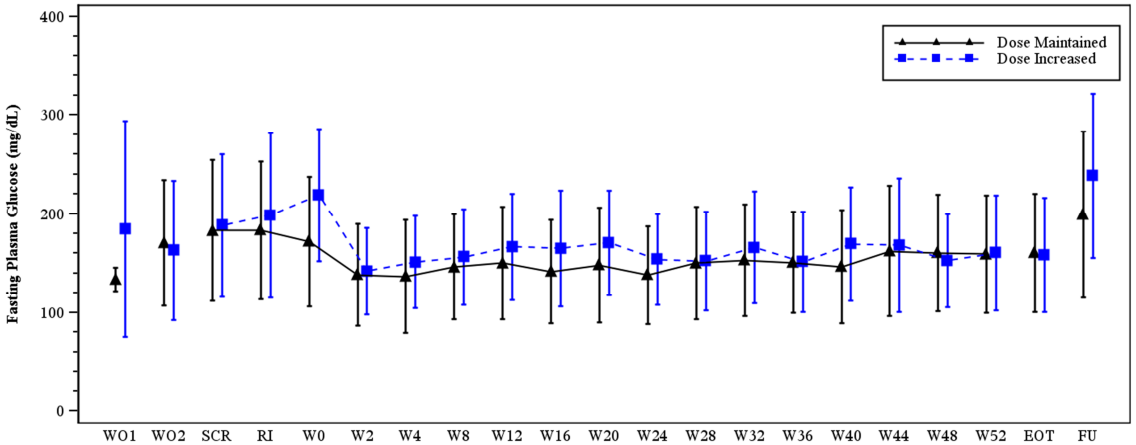
空腹時血糖値

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 週時までその効果は維持された。投与最終時の空腹時血糖値の投与開始時からの変化量は−30.3 mg/dL であった。増量の有無別では，投与最終時での空腹時血糖値の投与開始時からの変化量は 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空腹時血糖値の 32 週時からの変化量は−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 2.7.6.2- 3）。

図 2.7.6.2- 3　　空腹時血糖値（mg/dL）の推移（治療 II 期終了時）：FAS 治療 I 期の投与群別



治療 I 期イプラグリフロジン群の増量の有無別



Number of subjects																					
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

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
Dose Maintained：50 mg 維持群
Dose Increased：100 mg 増量群
Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Figure 12.3B.2.1.1

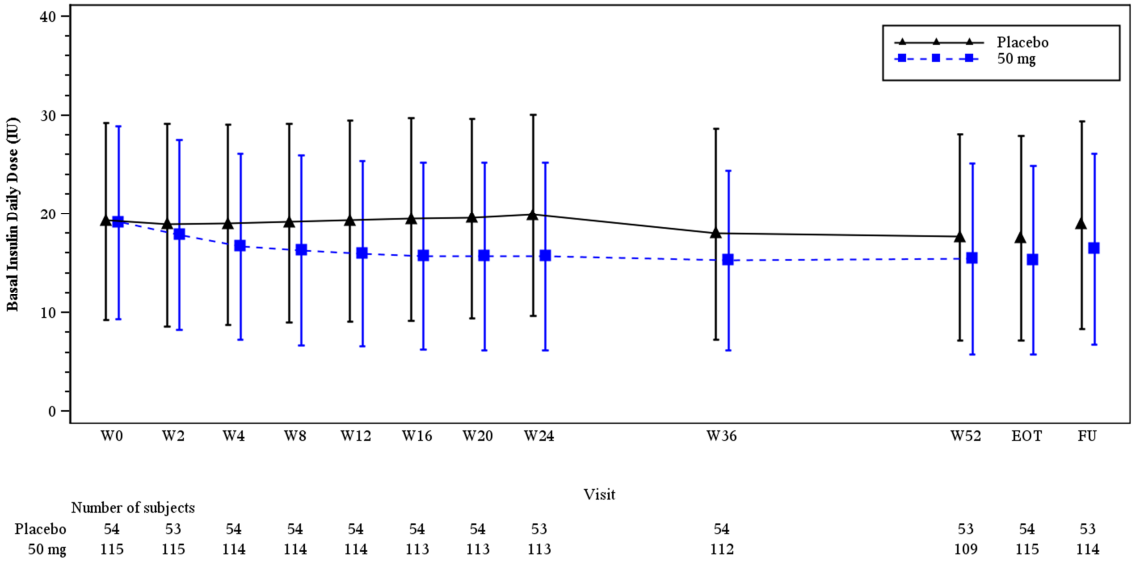
併用インスリン投与単位数

イプラグリフロジン群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投与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投与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投与開始時からの変化量の平均値は，−6.27 IU であった。増量の有無別では，50 mg 維持群及び 100 mg 増量群の併用インスリン投与単位数は，2 週時から低下がみられ，52 週時まで低下が維持された（図 2.7.6.2- 4）。

図 2.7.6.2- 4　　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

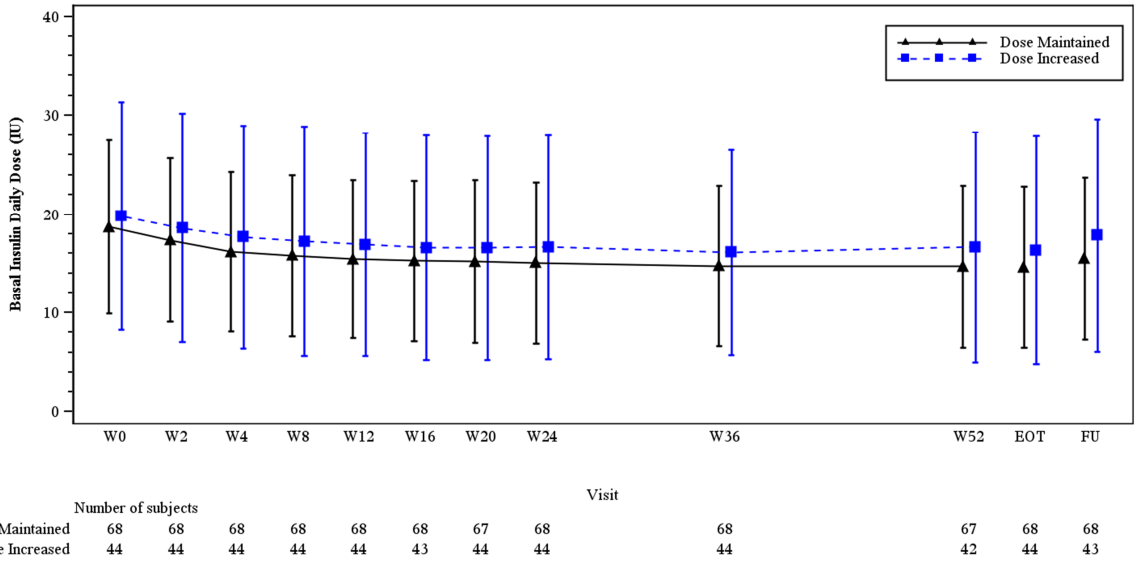
ベーサルインスリン 1 日投与量（IU）

治療 I 期の投与群別



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

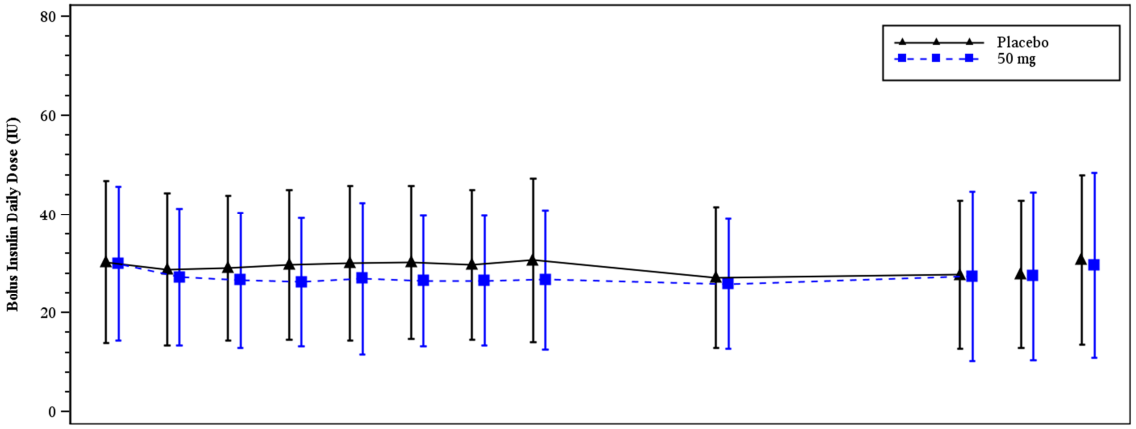
治療 I 期イプラグリフロジン群の増量の有無別



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

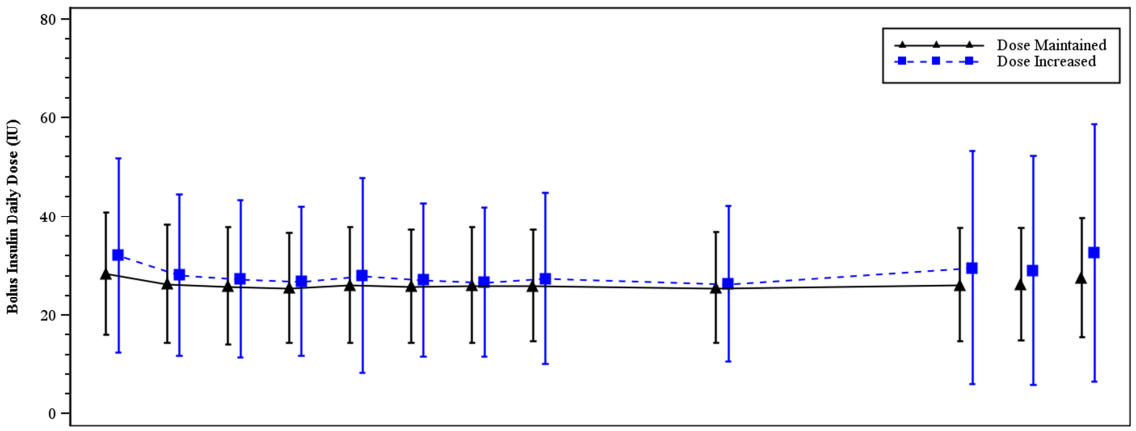
ボーラスインスリン１日投与量（IU）

治療 I 期の投与群別



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

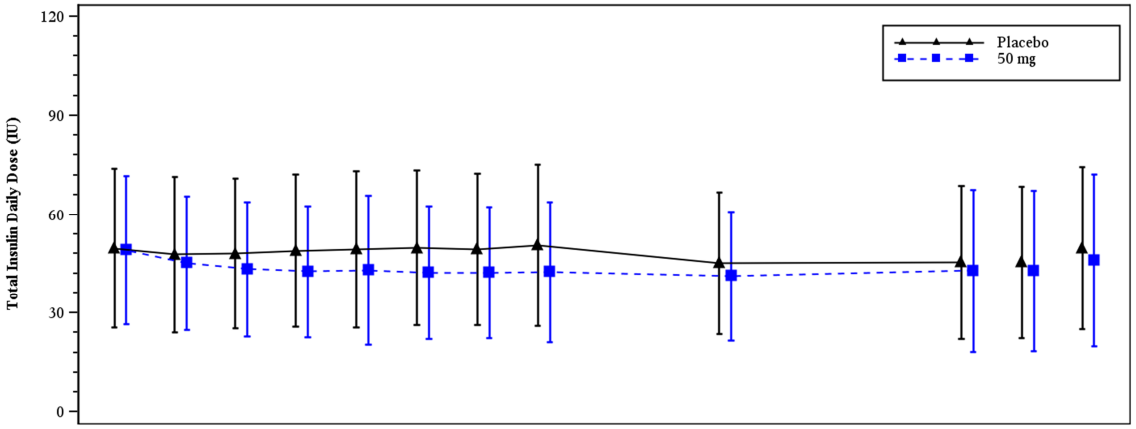
治療 I 期イプラグリフロジン群の増量の有無別



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

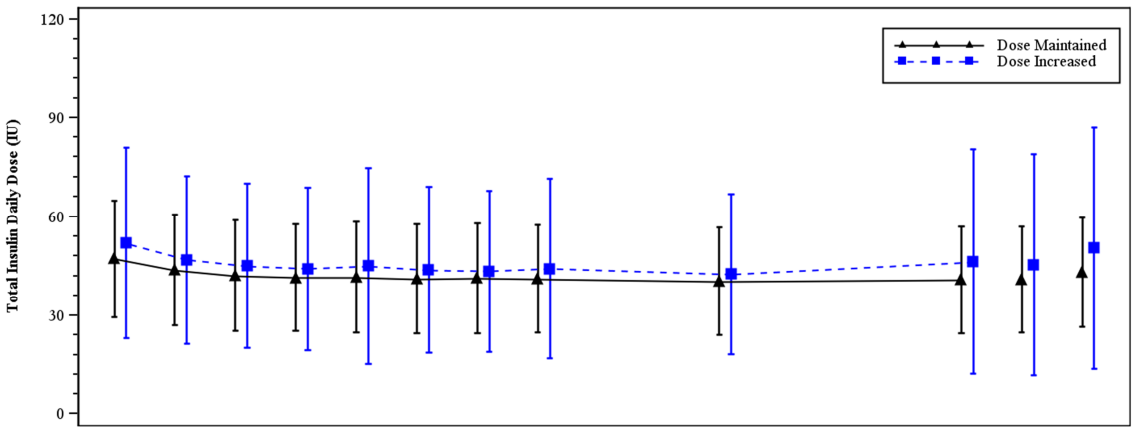
総インスリン１日投与量（IU）

治療 I 期の投与群別



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

治療 I 期イプラグリフロジン群の増量の有無別



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

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
Dose Maintained：50 mg 維持群
Dose Increased：100 mg 増量群
Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Figure 12.3B.2.7.1

血糖自己測定値

イプラグリフロジン群での投与最終時での血糖自己測定値の投与開始時からの変化量は，朝食前−30.25 mg/dL, 朝食開始後 1 時間−15.36 mg/dL, 昼食前−14.39 mg/dL, 昼食開始後 1 時間 3.53 mg/dL, 夕食前−11.88 mg/dL，夕食開始後 1 時間−1.38 mg/dL，就寝前 6.11 mg/dL であった。朝食前，朝食開始後 1 時間，昼食前及び夕食前で血糖値の変化量が大きかった。

グリコアルブミン値

イプラグリフロジン群のグリコアルブミン値は，2 週時に低下し，24 週時及び投与最終時ではその低下がほぼ維持された。

レプチン値

イプラグリフロジン群のレプチン値は，16 週時まで低下し，24 週時以降は投与開始時の値とほぼ同じであった。

アディポネクチン値

イプラグリフロジン群のアディポネクチン値は，52 週時まで持続的に上昇した。

グルカゴン値

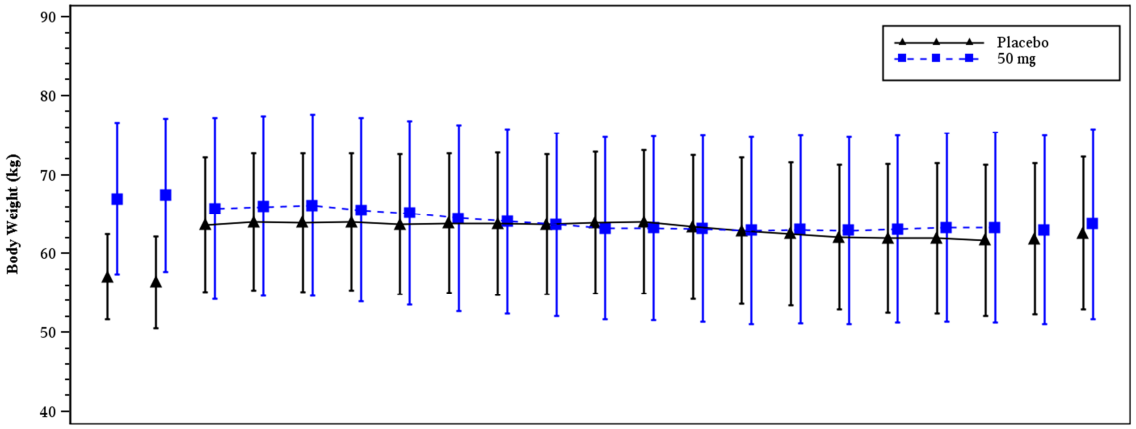
イプラグリフロジン群のグルカゴン値は，2 週時に上昇し 24 週時に投与開始時の値まで低下した。その後は 52 週時まで持続的に上昇した。

体重

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。投与最終時の体重の投与開始時からの変化量は−3.13 kg であった。増量の有無別では，投与最終時での体重の投与開始時からの変化量は 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体重の 32 週時からの変化量は−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 2.7.6.2- 5）。

図 2.7.6.2- 5　　体重（kg）の推移（治療 II 期終了時）：FAS

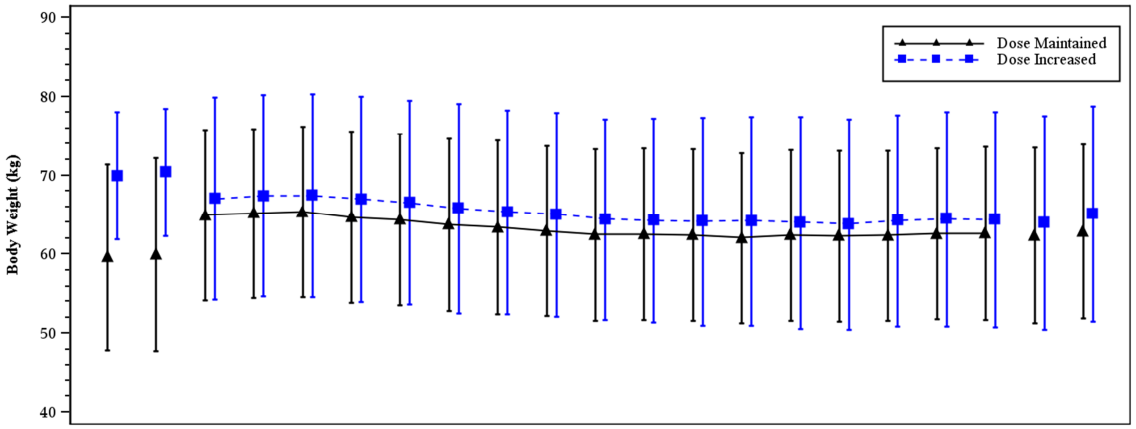
治療 I 期の投与群別



Number of subjects

	WO1	WO2	SCR	RI	W0	W2	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W32	W36	W40	W44	W48	W52	EOT	FU
Placebo	3	3	54	54	54	53	54	54	54	54	54	53	54	54	54	53	53	53	53	54	53
50 mg	7	7	115	115	115	115	114	114	114	113	113	113	112	111	112	112	111	109	109	115	113

治療 I 期イプラグリフロジン群の増量の有無別



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	68	67	68	68	67	68	68	68	67	67	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

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
Dose Maintained：50 mg 維持群
Dose Increased：100 mg 増量群
Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Figure 12.3B.2.8.1

ウエスト周囲径

イプラグリフロジン群のウエスト周囲径は，32 週時まで低下し，その後は 52 週時まで低下が維持された。

2.7.6.2.5 薬物動態

イプラグリフロジン 50 mg 投与での 2 週時から 52 週時までの血漿中未変化体濃度の平均値は 64.6～84.9 ng/mL であった。トラフの血漿中未変化体濃度の平均値は 65.3～86.5 ng/mL であった。

イプラグリフロジン 100 mg 投与での 36 週時から 52 週時までの血漿中未変化体濃度の平均値は 124～171 ng/mL であり, トラフでの血漿中未変化体濃度の平均値は 132～172 ng/mL であった。

2.7.6.2.6 安全性

1. 有害事象の概要

治療 I 期（二重盲検期）終了時の解析

有害事象の発現割合はプラセボ群で 98.3%（59/60 例），イプラグリフロジン 50 mg 群で 99.1%（114/115 例）であった。副作用の発現割合はプラセボ群で 86.7%（52/60 例），イプラグリフロジン 50 mg 群で 98.3%（113/115 例）であった。有害事象の発現割合はプラセボ群とイプラグリフロジン 50 mg 群で同程度であったが, 副作用の発現割合はプラセボ群よりイプラグリフロジン 50 mg 群で10%以上高かった。死亡例はみられなかった。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群で 3.3%（2/60 例）であり，イプラグリフロジン 50 mg 群ではみられなかった。特に注目すべき有害事象では，低血糖関連の有害事象の発現割合が，両群ともに高く，プラセボ群（93.3%）に比べて，イプラグリフロジン 50 mg 群（98.3%）でやや高かった。有害事象の程度では，ほとんどの事象が軽度及び中等度であった（表 2.7.6.2- 15）。

表 2.7.6.2- 15　有害事象の要約（治療 I 期）: SAF

	プラセボ群 n=60	イプラグリフロジン 50 mg 群 n=115
有害事象	59 (98.3%) 1523	114 (99.1%) 3644
副作用	52 (86.7%) 1193	113 (98.3%) 3424
重篤な有害事象	2 (3.3%) 2	0
重篤な副作用	1 (1.7%) 1	0
投与中止に至った有害事象	3 (5.0%) 3	1 (0.9%) 1
投与中止に至った副作用	3 (5.0%) 3	1 (0.9%) 1
死亡	0	0
低血糖関連の有害事象	56 (93.3%) 1399	113 (98.3%) 3412
尿路感染症関連の有害事象	6 (10.0%) 7	4 (3.5%) 4
性器感染症関連の有害事象	0	6 (5.2%) 6
頻尿又は多尿関連の有害事象	2 (3.3%) 2	7 (6.1%) 7
体液減少関連の有害事象	3 (5.0%) 3	7 (6.1%) 7
ケトン体増加関連の有害事象	2 (3.3%) 2	15 (13.0%) 16
有害事象の程度 [a]		
軽度	52 (86.7%) 1515	102 (88.7%) 3625
中等度	6 (10.0%) 7	12 (10.4%) 19
重度	1 (1.7%) 1	0

発現例数（割合）件数

a：同じ有害事象が複数回発現した場合には，発現例数（割合）は最も重い程度で集計した。

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.6A.1.1.1，Table 12.6A.1.4.1

治療 II 期終了時（試験終了時）の解析

イプラグリフロジン群の有害事象の発現割合は，100.0%（115/115 例）であった。副作用の発現割合も，100.0%（115/115 例）であった。死亡例はみられなかった。重篤な有害事象の発現割合は 1.7%（2/115 例）であった。投与中止に至った有害事象は 2.6%（3/115 例）にみられた。特に注目すべき有害事象の発現割合では，低血糖関連の有害事象の発現割合が 100.0%（115/115 例）で高かった。有害事象の程度では，全ての事象が軽度又は中等度であった。プラセボ/イプラグリフロジン群の有害事象の発現割合は，100.0%（54/54 例）であり，重篤な有害事象の発現割合は 3.7%（2/54 例）であった（表 2.7.6.2- 16）。

表 2.7.6.2- 16　有害事象の要約（治療 II 期終了時）：SAF

	プラセボ/イプラグリフロジン群 n=54	イプラグリフロジン群 n=115
有害事象	54 (100.0%) 2057	115 (100.0%) 6792
副作用	51 (94.4%) 1657	115 (100.0%) 5909
重篤な有害事象	2 (3.7%) 3	2 (1.7%) 2
重篤な副作用	0	0
投与中止に至った有害事象	0	3 (2.6%) 3
投与中止に至った副作用	0	3 (2.6%) 3
死亡	0	0
低血糖関連の有害事象	52 (96.3%) 1897	115 (100.0%) 6303
尿路感染症関連の有害事象	7 (13.0%) 9	9 (7.8%) 10
性器感染症関連の有害事象	2 (3.7%) 2	9 (7.8%) 9
頻尿又は多尿関連の有害事象	3 (5.6%) 4	8 (7.0%) 8
体液減少関連の有害事象	2 (3.7%) 2	8 (7.0%) 8
ケトン体増加関連の有害事象	7 (13.0%) 9	20 (17.4%) 24
有害事象の程度 [a]		
軽度	50 (92.6%) 2049	90 (78.3%) 6755
中等度	3 (5.6%) 7	25 (21.7%) 37
重度	1 (1.9%) 1	0

発現例数（割合）件数

a：同じ有害事象が複数回発現した場合には，発現例数（割合）は最も重い程度で集計した。

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.6B.1.1.1，Table 12.6B.1.4.1

2. 有害事象及び副作用

治療 I 期（二重盲検期）終了時の解析

全ての有害事象を表 2.7.6.2- 17 に，全ての副作用を表 2.7.6.2- 18 に示す。イプラグリフロジン 50 mg 群で発現割合が最も高かった有害事象は低血糖（プラセボ群 93.3%，イプラグリフロジン 50 mg 群 98.3%）であり，次いで鼻咽頭炎（プラセボ群 28.3%，イプラグリフロジン 50 mg 群 28.7%），血中ケトン体増加（プラセボ群 1.7%，イプラグリフロジン 50 mg 群 9.6%），頭痛（プラセボ群 1.7%，イプラグリフロジン 50 mg 群 6.1%）の順であった。これらの事象のうち，鼻咽頭炎の発現割合は両群間で同程度であったが，その他の事象の発現割合は，いずれもプラセボ群に比べイプラグリフロジン 50 mg 群で高かった。

イプラグリフロジン 50 mg 群で発現割合が最も高かった副作用は低血糖（プラセボ群 85.0%，イプラグリフロジン 50 mg 群 97.4%）であり，次いで血中ケトン体増加（プラセボ群 1.7%，イプラグリフロジン 50 mg 群 8.7%），口渇（プラセボ群 3.3%，イプラグリフロジン 50 mg 群 4.3%）及び体重減少（プラセボ群 0%，イプラグリフロジン 50 mg 群 4.3%）の順であった。これらの事象のうち，口渇の発現割合は両群間で同程度であったが，その他の事象の発現割合は，いずれもプラセボ群に比べてイプラグリフロジン 50 mg 群で高かった。

表 2.7.6.2- 17　全ての有害事象（治療 I 期）: SAF

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ群 n=60	イプラグリフロジン 50 mg 群 n=115
全有害事象	59 (98.3%)	114 (99.1%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.9%)
貧血	0	1 (0.9%)
心臓障害	2 (3.3%)	2 (1.7%)
冠動脈硬化症	1 (1.7%)	0
チアノーゼ	0	1 (0.9%)
動悸	0	1 (0.9%)
頻脈	1 (1.7%)	0
耳および迷路障害	1 (1.7%)	1 (0.9%)
外耳痛	0	1 (0.9%)
頭位性回転性めまい	1 (1.7%)	0
内分泌障害	1 (1.7%)	0
バセドウ病	1 (1.7%)	0
眼障害	4 (6.7%)	3 (2.6%)
眼精疲労	1 (1.7%)	0
アレルギー性結膜炎	1 (1.7%)	1 (0.9%)
マイボーム腺機能不全	0	1 (0.9%)
眼充血	1 (1.7%)	1 (0.9%)
網膜出血	1 (1.7%)	0
胃腸障害	8 (13.3%)	15 (13.0%)
腹部不快感	1 (1.7%)	0
腹部膨満	1 (1.7%)	1 (0.9%)
腹痛	2 (3.3%)	0
上腹部痛	1 (1.7%)	1 (0.9%)
肛門出血	1 (1.7%)	0
便秘	0	3 (2.6%)
齲歯	0	2 (1.7%)
下痢	4 (6.7%)	1 (0.9%)
嚥下障害	0	1 (0.9%)
腸炎	0	1 (0.9%)
胃炎	0	2 (1.7%)
痔出血	0	1 (0.9%)
悪心	1 (1.7%)	3 (2.6%)
歯周病	1 (1.7%)	0
口内炎	0	2 (1.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.0%)	7 (6.1%)
空腹	0	1 (0.9%)
倦怠感	1 (1.7%)	2 (1.7%)
発熱	0	1 (0.9%)
口渇	2 (3.3%)	5 (4.3%)
肝胆道系障害	0	3 (2.6%)
肝機能異常	0	2 (1.7%)
脂肪肝	0	1 (0.9%)
免疫系障害	0	1 (0.9%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ群 n=60	イプラグリフロジン 50 mg 群 n=115
季節性アレルギー	0	1 (0.9%)
感染症および寄生虫症	25 (41.7%)	45 (39.1%)
腹部膿瘍	1 (1.7%)	0
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
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.9%)
感染性湿疹	1 (1.7%)	0
胃腸炎	1 (1.7%)	2 (1.7%)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.7%)	0
性器カンジダ症	0	1 (0.9%)
麦粒腫	1 (1.7%)	0
インフルエンザ	1 (1.7%)	2 (1.7%)
鼻咽頭炎	17 (28.3%)	33 (28.7%)
爪囲炎	0	1 (0.9%)
歯周炎	0	2 (1.7%)
咽頭炎	1 (1.7%)	1 (0.9%)
肺炎	0	1 (0.9%)
化膿	1 (1.7%)	1 (0.9%)
唾液腺炎	1 (1.7%)	0
副鼻腔炎	0	1 (0.9%)
足部白癬	1 (1.7%)	0
扁桃炎	1 (1.7%)	0
上気道感染	0	1 (0.9%)
尿道炎	1 (1.7%)	1 (0.9%)
傷害、中毒および処置合併症	6 (10.0%)	3 (2.6%)
節足動物咬傷	1 (1.7%)	1 (0.9%)
節足動物刺傷	1 (1.7%)	1 (0.9%)
挫傷	1 (1.7%)	0
靭帯捻挫	1 (1.7%)	1 (0.9%)
処置による疼痛	1 (1.7%)	0
歯牙破折	0	1 (0.9%)
創傷	1 (1.7%)	0
臨床検査	1 (1.7%)	21 (18.3%)
血中コレステロール増加	0	1 (0.9%)
血中クレアチンホスホキナーゼ	0	1 (0.9%)
血中ケトン体増加	1 (1.7%)	11 (9.6%)
血圧低下	0	1 (0.9%)
尿中血陽性	1 (1.7%)	0
肝機能検査値上昇	0	1 (0.9%)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.9%)
尿量増加	0	2 (1.7%)
体重減少	0	5 (4.3%)
尿中白血球陽性	0	1 (0.9%)
代謝および栄養障害	56 (93.3%)	113 (98.3%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ群 n=60	イプラグリフロジン 50 mg 群 n=115
食欲減退	0	1 (0.9%)
脱水	0	1 (0.9%)
脂質異常症	0	1 (0.9%)
食物渇望	1 (1.7%)	0
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%)
関節炎	1 (1.7%)	0
背部痛	4 (6.7%)	0
関節腫脹	0	2 (1.7%)
筋痙縮	0	3 (2.6%)
筋骨格痛	1 (1.7%)	0
筋骨格硬直	0	1 (0.9%)
骨粗鬆症	0	1 (0.9%)
関節周囲炎	0	2 (1.7%)
変形性脊椎症	0	1 (0.9%)
狭窄性腱鞘炎	1 (1.7%)	0
神経系障害	2 (3.3%)	9 (7.8%)
頭痛	1 (1.7%)	7 (6.1%)
感覚鈍麻	0	2 (1.7%)
失神	1 (1.7%)	0
腎および尿路障害	3 (5.0%)	9 (7.8%)
糖尿病性腎症	0	1 (0.9%)
排尿困難	0	1 (0.9%)
頻尿	2 (3.3%)	4 (3.5%)
多尿	0	1 (0.9%)
腎嚢胞	1 (1.7%)	0
腎機能障害	0	1 (0.9%)
尿閉	0	1 (0.9%)
生殖系および乳房障害	2 (3.3%)	7 (6.1%)
乳房障害	1 (1.7%)	0
月経困難症	1 (1.7%)	0
子宮内膜症	0	1 (0.9%)
不規則月経	0	1 (0.9%)
陰部そう痒症	0	4 (3.5%)
外陰腟そう痒症	0	1 (0.9%)
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%)
咽頭浮腫	0	1 (0.9%)
アレルギー性鼻炎	1 (1.7%)	0
鼻漏	0	1 (0.9%)
上気道の炎症	0	2 (1.7%)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.3%)	9 (7.8%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ群 n=60	イプラグリフロジン 50 mg 群 n=115
皮膚炎	0	1 (0.9%)
薬疹	0	1 (0.9%)
湿疹	0	3 (2.6%)
嵌入爪	1 (1.7%)	0
白斑	0	1 (0.9%)
汗疹	0	1 (0.9%)
発疹	1 (1.7%)	0
皮膚亀裂	0	1 (0.9%)
蕁麻疹	0	1 (0.9%)
血管障害	2 (3.3%)	0
高血圧	2 (3.3%)	0

発現例数（割合）

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.6A.1.2.1

表 2.7.6.2- 18　全ての副作用（治療 I 期）：SAF

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ群 n=60	イプラグリフロジン 50 mg 群 n=115
全副作用	52 (86.7%)	113 (98.3%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.9%)
貧血	0	1 (0.9%)
耳および迷路障害	1 (1.7%)	0
頭位性回転性めまい	1 (1.7%)	0
胃腸障害	3 (5.0%)	9 (7.8%)
腹部不快感	1 (1.7%)	0
腹部膨満	1 (1.7%)	1 (0.9%)
腹痛	1 (1.7%)	0
上腹部痛	0	1 (0.9%)
便秘	0	3 (2.6%)
齲歯	0	2 (1.7%)
下痢	1 (1.7%)	0
嚥下障害	0	1 (0.9%)
胃炎	0	1 (0.9%)
悪心	0	2 (1.7%)
歯周病	1 (1.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.3%)	7 (6.1%)
空腹	0	1 (0.9%)
倦怠感	0	1 (0.9%)
発熱	0	1 (0.9%)
口渇	2 (3.3%)	5 (4.3%)
肝胆道系障害	0	3 (2.6%)
肝機能異常	0	2 (1.7%)
脂肪肝	0	1 (0.9%)
感染症および寄生虫症	6 (10.0%)	6 (5.2%)
無症候性細菌尿	0	1 (0.9%)
細菌尿	2 (3.3%)	2 (1.7%)
膀胱炎	2 (3.3%)	0
感染性湿疹	1 (1.7%)	0
性器カンジダ症	0	1 (0.9%)
インフルエンザ	0	1 (0.9%)
歯周炎	0	1 (0.9%)
尿道炎	1 (1.7%)	1 (0.9%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.9%)
歯牙破折	0	1 (0.9%)
臨床検査	1 (1.7%)	18 (15.7%)
血中コレステロール増加	0	1 (0.9%)
血中ケトン体増加	1 (1.7%)	10 (8.7%)
血圧低下	0	1 (0.9%)
尿中血陽性	1 (1.7%)	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.9%)
尿量増加	0	2 (1.7%)
体重減少	0	5 (4.3%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ群 n=60	イプラグリフロジン 50 mg 群 n=115
尿中白血球陽性	0	1 (0.9%)
代謝および栄養障害	51 (85.0%)	112 (97.4%)
食欲減退	0	1 (0.9%)
脱水	0	1 (0.9%)
食物渇望	1 (1.7%)	0
低血糖	51 (85.0%)	112 (97.4%)
ケトーシス	1 (1.7%)	4 (3.5%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.9%)
関節痛	0	1 (0.9%)
筋痙縮	0	1 (0.9%)
神経系障害	1 (1.7%)	6 (5.2%)
頭痛	0	4 (3.5%)
感覚鈍麻	0	2 (1.7%)
失神	1 (1.7%)	0
腎および尿路障害	2 (3.3%)	8 (7.0%)
糖尿病性腎症	0	1 (0.9%)
排尿困難	0	1 (0.9%)
頻尿	2 (3.3%)	4 (3.5%)
多尿	0	1 (0.9%)
尿閉	0	1 (0.9%)
生殖系および乳房障害	0	7 (6.1%)
子宮内膜症	0	1 (0.9%)
不規則月経	0	1 (0.9%)
陰部そう痒症	0	4 (3.5%)
外陰腟そう痒症	0	1 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.9%)
上気道の炎症	0	1 (0.9%)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7%)	3 (2.6%)
皮膚炎	0	1 (0.9%)
薬疹	0	1 (0.9%)
発疹	1 (1.7%)	0
蕁麻疹	0	1 (0.9%)

発現例数（割合）

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.6A.1.3

治療 II 期終了時（試験終了時）の解析

イプラグリフロジン群でみられた全ての有害事象を表 2.7.6.2- 19 に，全ての副作用を表 2.7.6.2-20 に示す。発現割合が最も高かった有害事象は低血糖 100.0%（115/115 例）であり，次いで鼻咽頭炎 42.6%（49/115 例），血中ケトン体増加 12.2%（14/115 例），体重減少 8.7%（10/115 例）及び高血糖 8.7%（10/115 例）の順であった。

イプラグリフロジン群で発現割合が最も高かった副作用は低血糖 100.0%（115/115 例）であり，次いで血中ケトン体増加 11.3%（13/115 例），体重減少 8.7%（10/115 例）の順であった。

表 2.7.6.2- 19　全ての有害事象（治療 II 期）：SAF

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 　基本語	イプラグリフロジン群 (N=115)
全有害事象	115 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.9%)
貧血	1 (0.9%)
心臓障害	3 (2.6%)
チアノーゼ	1 (0.9%)
動悸	2 (1.7%)
耳および迷路障害	3 (2.6%)
感音性難聴	1 (0.9%)
外耳痛	1 (0.9%)
メニエール病	1 (0.9%)
乗物酔い	1 (0.9%)
眼障害	10 (8.7%)
眼精疲労	1 (0.9%)
乱視	1 (0.9%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.9%)
角膜びらん	1 (0.9%)
眼乾燥	2 (1.7%)
眼そう痒症	1 (0.9%)
眼瞼浮腫	1 (0.9%)
眼瞼下垂	1 (0.9%)
マイボーム腺機能不全	1 (0.9%)
眼充血	1 (0.9%)
胃腸障害	25 (21.7%)
腹部膨満	1 (0.9%)
腹痛	1 (0.9%)
上腹部痛	4 (3.5%)
裂肛	1 (0.9%)
便秘	6 (5.2%)
齲歯	5 (4.3%)
下痢	2 (1.7%)
嚥下障害	1 (0.9%)
腸炎	2 (1.7%)
軟便	1 (0.9%)
胃ポリープ	1 (0.9%)
胃炎	2 (1.7%)
痔出血	1 (0.9%)
悪心	3 (2.6%)
歯周病	2 (1.7%)
口内炎	2 (1.7%)
嘔吐	1 (0.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (9.6%)
空腹	1 (0.9%)
倦怠感	3 (2.6%)
発熱	3 (2.6%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 　基本語	イプラグリフロジン群 (N=115)
口渇	6 (5.2%)
肝胆道系障害	3 (2.6%)
肝機能異常	2 (1.7%)
脂肪肝	1 (0.9%)
免疫系障害	3 (2.6%)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.9%)
薬物過敏症	1 (0.9%)
季節性アレルギー	1 (0.9%)
感染症および寄生虫症	68 (59.1%)
口角口唇炎	2 (1.7%)
無症候性細菌尿	1 (0.9%)
細菌尿	4 (3.5%)
気管支炎	1 (0.9%)
膀胱炎	3 (2.6%)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.9%)
胃腸炎	7 (6.1%)
性器カンジダ症	1 (0.9%)
歯肉炎	1 (0.9%)
インフルエンザ	7 (6.1%)
鼻咽頭炎	49 (42.6%)
口腔ヘルペス	1 (0.9%)
中耳炎	1 (0.9%)
急性中耳炎	1 (0.9%)
爪囲炎	1 (0.9%)
歯周炎	3 (2.6%)
咽頭炎	3 (2.6%)
肺炎	2 (1.7%)
化膿	1 (0.9%)
副鼻腔炎	1 (0.9%)
上気道感染	2 (1.7%)
尿道炎	1 (0.9%)
腟感染	1 (0.9%)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.9%)
傷害、中毒および処置合併症	10 (8.7%)
節足動物咬傷	2 (1.7%)
節足動物刺傷	1 (0.9%)
骨亀裂	1 (0.9%)
第１度熱傷	1 (0.9%)
挫傷	1 (0.9%)
擦過傷	1 (0.9%)
転倒	1 (0.9%)
靱帯捻挫	1 (0.9%)
半月板損傷	1 (0.9%)
処置による疼痛	1 (0.9%)
肋骨骨折	1 (0.9%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 　基本語	イプラグリフロジン群 (N=115)
皮下血腫	1 (0.9%)
歯牙破折	1 (0.9%)
臨床検査	29 (25.2%)
血中コレステロール増加	1 (0.9%)
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	1 (0.9%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.6%)
血中ケトン体増加	14 (12.2%)
血圧低下	1 (0.9%)
肝機能検査値上昇	1 (0.9%)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.9%)
尿中ケトン体陽性	1 (0.9%)
尿量増加	2 (1.7%)
体重減少	10 (8.7%)
尿中白血球陽性	1 (0.9%)
代謝および栄養障害	115 (100.0%)
食欲減退	1 (0.9%)
脱水	1 (0.9%)
脂質異常症	1 (0.9%)
高血糖	10 (8.7%)
高尿酸血症	1 (0.9%)
低血糖	115 (100.0%)
ケトーシス	4 (3.5%)
筋骨格系および結合組織障害	22 (19.1%)
関節痛	3 (2.6%)
背部痛	2 (1.7%)
骨痛	1 (0.9%)
関節腫脹	2 (1.7%)
筋痙縮	4 (3.5%)
筋骨格痛	3 (2.6%)
筋骨格硬直	2 (1.7%)
筋肉痛	3 (2.6%)
骨粗鬆症	1 (0.9%)
関節周囲炎	2 (1.7%)
関節リウマチ	1 (0.9%)
変形性脊椎症	1 (0.9%)
腱鞘炎	1 (0.9%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.9%)
肝臓血管腫	1 (0.9%)
神経系障害	13 (11.3%)
浮動性めまい	1 (0.9%)
顔面麻痺	1 (0.9%)
頭痛	8 (7.0%)
感覚鈍麻	4 (3.5%)
精神障害	2 (1.7%)
不眠症	2 (1.7%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 　基本語	イプラグリフロジン群 (N=115)
腎および尿路障害	12 (10.4%)
糖尿病性腎症	1 (0.9%)
排尿困難	1 (0.9%)
ケトン尿	1 (0.9%)
頻尿	5 (4.3%)
多尿	1 (0.9%)
腎機能障害	1 (0.9%)
尿閉	2 (1.7%)
生殖系および乳房障害	10 (8.7%)
乳房腫瘤	1 (0.9%)
月経困難症	1 (0.9%)
子宮内膜症	1 (0.9%)
不規則月経	1 (0.9%)
陰部そう痒症	5 (4.3%)
外陰腟そう痒症	1 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (8.7%)
口腔咽頭痛	4 (3.5%)
咽頭浮腫	1 (0.9%)
鼻漏	1 (0.9%)
上気道の炎症	5 (4.3%)
皮膚および皮下組織障害	14 (12.2%)
皮膚炎	1 (0.9%)
アトピー性皮膚炎	1 (0.9%)
接触性皮膚炎	1 (0.9%)
薬疹	1 (0.9%)
皮膚乾燥	1 (0.9%)
湿疹	6 (5.2%)
白斑	1 (0.9%)
汗疹	1 (0.9%)
そう痒症	1 (0.9%)
発疹	1 (0.9%)
皮膚亀裂	1 (0.9%)
蕁麻疹	2 (1.7%)

発現例数（割合）

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.6B.1.2.1

表 2.7.6.2- 20　全ての副作用（治療 II 期）：SAF

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 　基本語	イプラグリフロジン群 (N=115)
全副作用	115 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.9%)
貧血	1 (0.9%)
耳および迷路障害	1 (0.9%)
乗物酔い	1 (0.9%)
眼障害	3 (2.6%)
眼乾燥	2 (1.7%)
眼瞼浮腫	1 (0.9%)
胃腸障害	14 (12.2%)
腹部膨満	1 (0.9%)
腹痛	1 (0.9%)
上腹部痛	1 (0.9%)
便秘	6 (5.2%)
齲歯	3 (2.6%)
下痢	1 (0.9%)
嚥下障害	1 (0.9%)
胃ポリープ	1 (0.9%)
胃炎	1 (0.9%)
悪心	2 (1.7%)
歯周病	1 (0.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (7.8%)
空腹	1 (0.9%)
倦怠感	1 (0.9%)
発熱	2 (1.7%)
口渇	6 (5.2%)
肝胆道系障害	3 (2.6%)
肝機能異常	2 (1.7%)
脂肪肝	1 (0.9%)
感染症および寄生虫症	12 (10.4%)
無症候性細菌尿	1 (0.9%)
細菌尿	4 (3.5%)
膀胱炎	2 (1.7%)
性器カンジダ症	1 (0.9%)
歯肉炎	1 (0.9%)
インフルエンザ	1 (0.9%)
歯周炎	1 (0.9%)
尿道炎	1 (0.9%)
腟感染	1 (0.9%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.7%)
半月板損傷	1 (0.9%)
歯牙破折	1 (0.9%)
臨床検査	26 (22.6%)
血中コレステロール増加	1 (0.9%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.9%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 　基本語	イプラグリフロジン群 (N=115)
血中ケトン体増加	13 (11.3%)
血圧低下	1 (0.9%)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.9%)
尿中ケトン体陽性	1 (0.9%)
尿量増加	2 (1.7%)
体重減少	10 (8.7%)
尿中白血球陽性	1 (0.9%)
代謝および栄養障害	115 (100.0%)
食欲減退	1 (0.9%)
脱水	1 (0.9%)
高尿酸血症	1 (0.9%)
低血糖	115 (100.0%)
ケトーシス	4 (3.5%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.6%)
背部痛	1 (0.9%)
筋痙縮	1 (0.9%)
関節リウマチ	1 (0.9%)
神経系障害	7 (6.1%)
頭痛	4 (3.5%)
感覚鈍麻	3 (2.6%)
腎および尿路障害	11 (9.6%)
糖尿病性腎症	1 (0.9%)
排尿困難	1 (0.9%)
ケトン尿	1 (0.9%)
頻尿	5 (4.3%)
多尿	1 (0.9%)
尿閉	2 (1.7%)
生殖系および乳房障害	8 (7.0%)
子宮内膜症	1 (0.9%)
不規則月経	1 (0.9%)
陰部そう痒症	5 (4.3%)
外陰腟そう痒症	1 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.9%)
口腔咽頭痛	1 (0.9%)
上気道の炎症	1 (0.9%)
皮膚および皮下組織障害	6 (5.2%)
皮膚炎	1 (0.9%)
接触性皮膚炎	1 (0.9%)
薬疹	1 (0.9%)
湿疹	2 (1.7%)
そう痒症	1 (0.9%)
蕁麻疹	2 (1.7%)

発現例数（割合）

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）Table 12.6B.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

試験期間中の死亡例はみられなかった。

治療 I 期（二重盲検期）終了時の解析では，重篤な有害事象はプラセボ群の 2 例にみられ，イプラグリフロジン 50 mg 群ではみられなかった。プラセボ群でみられた重篤な有害事象は腹部膿瘍，低血糖であり，いずれも回復が確認された（表 2.7.6.2- 21）。

治療 II 期終了時（試験終了時）の解析では，イプラグリフロジン群でみられた重篤な有害事象は 2 例（感音性難聴，顔面麻痺）であり，プラセボ/イプラグリフロジン群でみられた重篤な有害事象は 2 例（頭位性回転性めまい，結腸癌及び吻合不全）であった。顔面麻痺及び吻合不全の転帰は軽快, 他の事象は回復が確認され, いずれの事象も治験薬との関連性は否定された（表 2.7.6.2- 22）。

重篤な有害事象の叙述を治験総括報告書別添 1 に示す。

表 2.7.6.2- 21　　重篤な有害事象一覧（治療 I 期）

被験者番号 投与群	性別 年齢	試験薬最終投与日	有害事象名 （MedDRA 基本語）	発現日 消失日	程度	転帰	試験薬との関連性	処置
S21509 プラセボ	男性 56 歳	76 日目	腹部膿瘍	76 日目 82 日目	中等度	回復	否定できる	薬剤治療
S22302 プラセボ	女性 44 歳	5 日目	低血糖	4 日目 5 日目	重度	回復	関連あるかもしれない	その他 （ブドウ糖注射）

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）付録 13.2A.7.1.4，付録 13.2A.7.2.4

表 2.7.6.2- 22　　重篤な有害事象一覧（治療 II 期終了時）

被験者番号 投与群†	性別 年齢	治験薬最終投与日	有害事象名 （MedDRA 基本語）	発現日 消失日	程度	転帰	治験薬との関連性	処置
S21025 50/50/100	女性 73 歳	376 日目	顔面麻痺	253 日目 —	中等度	軽快	否定できる	なし
S21208 P/50/100	男性 74 歳	246 日目	結腸癌	231 日目 300 日目	中等度	回復	否定できる	非薬物治療
			吻合不全	268 日目 —	重度	軽快	否定できる	非薬物治療
S20405 P/50/50	女性 64 歳	364 日目	頭位性回転性めまい	248 日目 253 日目	中等度	回復	否定できる	薬剤治療
S20408 50/50/50	男性 78 歳	364 日目	感音性難聴	231 日目 239 日目	中等度	回復	否定できる	薬剤治療

†：投与群を以下に示す。

P/50/50：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，32 週時以降も 50 mg 投与

P/50/100：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，32 週時以降は 100 mg 投与

50/50/50：治療 I 期と治療 II 期にイプラグリフロジン 50 mg，32 週時以降も 50 mg 投与

50/50/100：治療 I 期と治療 II 期にイプラグリフロジン 50 mg，32 週時以降は 100 mg 投与

Source：CL-6002（5.3.5.1-1.1）付録 13.2B.7.1.4，付録 13.2B.7.2.4

4. 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の叙述を治験総括報告書別添 1 に示す。

治療 I 期（二重盲検期）終了時の解析

投与中止に至った有害事象は尿道炎（プラセボ群 1 例），食物渇望（プラセボ群 1 例），低血糖（プラセボ群 1 例），薬疹（イプラグリフロジン 50 mg 群 1 例）であった。いずれも試験薬との関連性は否定されなかった。尿道炎以外の事象の転帰は回復であった。

治療 II 期終了時（試験終了時）の解析

イプラグリフロジン群でみられた投与中止に至った有害事象は 3 例（膣感染，血中ケトン体増加，薬疹）であり，プラセボ/イプラグリフロジン群ではみられなかった。いずれも治験薬との関連性は否定されなかった。膣感染以外の事象の転帰は回復であった。

5. 臨床検査値

治療 I 期（二重盲検期）終了時の解析

イプラグリフロジン 50 mg 群で，治療 I 期最終時に総ケトン体，アセト酢酸及び 3-ヒドロキシ酪酸の顕著な上昇がみられた。また，尿浸透圧の上昇，尿中アルブミンクレアチニン比の低下がみられた。尿検査（定性）では，尿中ケトン体，尿中酵母菌及び尿中粘液が+以上となった被験者の割合が増加した。その他の項目では，臨床的に問題となるベースラインからの明らかな変化はみられなかった。プラセボ群では尿中アルブミンクレアチニン比，尿中 Ca，尿中 Mg 及び尿中 β2 ミクログロブリンの低下がみられた。

治療 II 期終了時（試験終了時）の解析

イプラグリフロジン群の投与最終時に総ケトン体，アセト酢酸及び 3-ヒドロキシ酪酸の顕著な上昇がみられ，尿浸透圧の上昇，尿中アルブミンクレアチニン比及び尿中 Cl の低下がみられた。尿検査（定性）では，投与最終時に+以上となった被験者が最も増加した項目は尿中ケトン体（115 例中 12 例から 32 例）であった。その他の項目では，臨床的に問題となるベースラインからの明らかな変化はみられなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

治療 I 期（二重盲検期）終了時の解析

バイタルサイン及び心電図では，プラセボ群及びイプラグリフロジン 50 mg 群で臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

治療 II 期終了時（試験終了時）の解析

バイタルサイン及び心電図では，イプラグリフロジン群で臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

2.7.6.2.7 結論

- インスリン療法にて血糖管理不十分な 1 型糖尿病患者を対象として，イプラグリフロジン 50 mg をインスリン製剤と併用し，1 日 1 回 24 週間投与したとき，プラセボ群と比較して統計的に有意な HbA1c 値の低下がみられ，優越性が検証された。また，1 型糖尿病患者に対するイプラグリフロジン 50 mg の効果は 52 週間にわたり維持された。
- イプラグリフロジン 50 mg を 1 日 1 回，インスリン製剤と併用したとき，効果不十分な患者に対するイプラグリフロジン 100 mg 投与の有用性が示された。
- インスリン製剤と併用したイプラグリフロジンの 1 日 1 回長期投与（52 週間）では，安全性の懸念は示されなかった。