

## 審議結果報告書

平成 31 年 2 月 26 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]      フォシーガ錠5mg、同錠10mg  
[一 般 名]      ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物  
[申 請 者 名]      アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日]      平成 30 年 5 月 18 日

### [審 議 結 果]

平成 31 年 2 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 31 年 1 月 29 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg  
[一 般 名] ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物  
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 平成 30 年 5 月 18 日  
[剤形・含量] 1 錠中にダパグリフロジンプロピレングリコール水和物をダパグリフロジンとして 5 mg 又は 10 mg 含有するフィルムコーティング錠  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品  
[特 記 事 項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 1 型糖尿病に対するインスリン療法下での有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

2 型糖尿病

1 型糖尿病

(下線部追加)

### [用法及び用量]

2 型糖尿病

通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。

1 型糖尿病

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。

(下線部追記)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

平成30年12月28日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg  
[一般名] ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物  
[申請者] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 平成30年5月18日  
[剤形・含量] 1錠中にダパグリフロジンプロピレングリコール水和物をダパグリフロジンとして 5 mg 又は 10 mg 含有するフィルムコーティング錠

## [申請時の効能・効果]

## 2型糖尿病

1型糖尿病（ただしインスリン製剤による治療で十分な効果が得られない場合の補助療法に限る）

(下線部追加)

## [申請時の用法・用量]

2型糖尿病

通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。

1型糖尿病

通常、成人にはダパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(下線部追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	2
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	36
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	36

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物を有効成分とする SGLT2 阻害薬であり、腎近位尿細管における SGLT2 によるグルコース再吸収を阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することによって血糖降下作用を発現する。本邦において、本剤は、2014 年 3 月に「2 型糖尿病」の効能・効果にて承認されている。

1 型糖尿病は膵 β 細胞の破壊により内因性のインスリンを十分に産生できないことから、基本治療としてインスリン療法が行われている。しかしながら、多くの 1 型糖尿病患者ではインスリン療法のみでは推奨される血糖コントロールを達成することができていない (Diabetes Care 2017; 40: S1-135、Diabetes Care 2008; 31: 1360-6)。また、インスリン療法では低血糖症状が多く認められる。

本剤は、インスリン非依存的に血糖降下作用を発現するため、1 型糖尿病患者においてインスリン療法と併用することで、血糖降下作用だけではなく、体重減少作用や血糖変動の抑制効果が期待される。また、本剤は、尿中へのグルコース排泄促進作用により血漿グルコース依存的に血糖降下作用を発揮することから、低血糖を起こしにくいと考えられる。

今般、申請者は、第 III 相試験によりインスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者において本剤をインスリン製剤と併用投与したときの有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外において本剤は、1 型糖尿病における適応に対して 20 年 月に欧州、 月に米国で承認申請がなされているが、20 年 月時点では、海外のいずれの国・地域においても承認されていない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認申請時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の初回承認申請時に提出された非臨床薬理試験において、本薬を単回経口投与した STZ 誘発 1 型糖尿病モデルラットで血糖降下作用が認められていることから、本薬の 1 型糖尿病に対する薬理作用は示されていると判断した。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認申請時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請における本剤の臨床開発では[ ]の種類が異なる[ ]種類のフィルムコーティング錠が使用された。当該[ ]種類のフィルムコーティング錠と申請製剤は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成12年2月14日付け医薬審第67号、平成18年11月24日付け薬食審査発第1124004号により一部改正）に準じた溶出試験により生物学的に同等であることが初回承認申請時に示されている。

ヒト生体試料中の本剤の定量にはLC-MS/MS法が用いられ、ダパグリフロジンの血漿中濃度の定量下限は、0.200 ng/mLであった。

## 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、1型糖尿病患者を対象とした国内試験（D1695C00001試験）、海外第II相試験（MB102072試験）、国際共同第III相試験（MB102230試験）及び海外第III相試験（MB102229試験）、並びに母集団薬物動態解析の結果が提出された。以下に、主な試験成績を記述する。なお、本項において、本剤の投与量は、ダパグリフロジンとしての量で表記した。

### 6.2.1 1型糖尿病患者を対象とした国内第I相試験（CTD5.3.3.2-2：D1695C00001試験：Part A＜2015年10月～2016年6月＞）

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な日本人1型糖尿病患者（目標被験者数42例、各群14例）を対象に、本剤の薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、同意取得時点において過去12カ月以上インスリン製剤を使用しており、スクリーニング時（治験薬投与1～14日前）のHbA1cが7.0%以上10.0%以下、血中C-ペプチドが0.7 ng/mL未満、BMIが20.0 kg/m<sup>2</sup>以上35.0 kg/m<sup>2</sup>以下の18歳以上65歳以下の1型糖尿病患者とされた。

用法・用量は、プラセボ、本剤5 mg又は10 mgを1日1回7日間反復経口投与とされた。治験期間中における併用薬であるインスリン製剤の投与量は、治験責任（分担）医師の判断により調整することとされた。

無作為に割り付けられた42例全例が安全性及び薬力学的作用の解析対象集団とされ、このうち本剤が1回以上投与され、かつダパグリフロジンの血漿中濃度が得られた20例が薬物動態の解析対象集団とされた。

本剤の投与7日目の薬物動態パラメータは、表1のとおりであった。

表1 投与7日目における薬物動態パラメータ

パラメータ	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>t</sub> (ng・h/mL)
本剤5 mg群 (10例)	71.89±18.99	2.0 [1.0, 3.0]	346.07±154.65
本剤10 mg群 (10例)	167.51±43.60	2.0 [1.0, 3.0]	702.92±259.54

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>：中央値 [範囲]

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、AUC<sub>t</sub>：投与間隔間での濃度-時間曲線下面積

治験薬の投与7日目における24時間累積尿中グルコース排泄量及び血糖パラメータのベースラインからの変化量、並びに総インスリン1日投与量のベースラインからの変化率は、表2のとおりであった。

表2 投与7日目における24時間累積尿中グルコース排泄量及び血糖パラメータのベースラインからの変化量並びに総インスリン1日投与量のベースラインからの変化率

パラメータ	プラセボ群 (14例)	本剤5mg群 (14例)	本剤10mg群 (14例)
24時間累積尿中グルコース排泄量 (g) の変化量	-6.16±30.34	96.55±30.08	101.28±20.13
7点血糖測定値 (mg/dL) の変化量	6.54±52.69	-1.99±23.58	-5.68±40.36
空腹時血糖値 (mg/dL) の変化量	11.0±41.31	-10.4±62.10	-13.1±44.69
基礎インスリン1日投与量 (IU) の変化率 (%)	-16.75±7.22	-36.74±5.67	-39.63±3.47
ボーラスインスリン1日投与量 (IU) の変化率 (%)	4.56±5.91	-36.06±4.24	-39.89±3.37
総インスリン1日投与量 (IU) の変化率 (%)	-4.97±5.28	-36.86±3.32	-39.13±2.68

平均値±標準偏差、ただしインスリンの1日投与量は平均値±標準誤差

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群 7.1% (1/14例) 及び 0% (0/14例)、本剤 5 mg 群 14.3% (2/14例) 及び 14.3% (2/14例)、本剤 10 mg 群 35.7% (5/14例) 及び 21.4% (3/14例) であった。副作用は、本剤 5 mg 群 2例 (頻尿、口渇/頻尿、各1例)、本剤 10 mg 群 3例 (口渇/尿量増加/頻尿 2例、口渇 1例) に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値について、本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群で血中尿素窒素値の増加、尿中アルブミン/クレアチニン比の低下、本剤 10 mg 群でヘマトクリット値の増加が認められたが、有害事象と判断された事象はなかった。また、本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群で重炭酸値の低下、血中ケトン体、β-ヒドロキシ酪酸及びアセト酢酸の増加が認められたが、投与 14 日目にはベースライン値付近まで回復した。

低血糖関連事象の発現割合は、プラセボ群 78.6% (11/14例)、本剤 5 mg 群 71.4% (10/14例)、本剤 10 mg 群 100% (14/14例) であり、重篤な低血糖は認められなかった。糖尿病性ケトアシドーシス関連事象は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図において、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

## 6.2.2 1型糖尿病患者を対象とした海外第II相試験 (CTD5.3.3.2-1 : MB102072 試験<2012年2月~10月>)

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者 (目標被験者数 70例、各群 14例) を対象に、本剤の薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、同意取得時点において過去 12 カ月以上インスリン製剤を使用しており、スクリーニング時 (治験薬投与 4~33 日前) の HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下、血中 C-ペプチドが 0.7 ng/mL 未満の 18 歳以上 65 歳以下の 1 型糖尿病患者とされた。

用法・用量は、プラセボ、本剤 1 mg、2.5 mg、5 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回朝食時に 14 日間反復経口投与とされた。治験期間中における併用薬であるインスリン製剤の投与量は、治験責任 (分担) 医師の判断により調整することとされた。

無作為に割り付けられた 70 例全例が安全性及び薬力学的作用の解析対象集団とされ、このうち本剤が 1 回以上投与され、かつダパグリフロジンの血漿中濃度が得られた 54 例のうち、薬物動態パラメータの算出が可能であった 53 例が薬物動態の解析対象集団とされた。

本剤の投与 7 日目の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

表3 投与7日目における薬物動態パラメータ

パラメータ	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>t</sub> (ng・h/mL)
本剤 1 mg 群 (12 例)	13.58±6.24	0.5 [0.4, 4.0]	49.79±11.81
本剤 2.5 mg 群 (14 例)	25.48±8.27	1.0 [0.2, 3.0]	133.51±43.13
本剤 5 mg 群 (14 例)	73.47±30.18	1.0 [0.5, 4.0]	278.59±75.92
本剤 10 mg 群 (13 例)	140.12±41.09	1.0 [0.0, 4.0]	670.42±324.01

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>：中央値 [範囲]

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、AUC<sub>t</sub>：投与間隔間での濃度-時間曲線下面積

治験薬の投与7日目における24時間累積尿中グルコース排泄量及び血糖パラメータのベースラインからの変化量、並びに総インスリン1日投与量のベースラインからの変化率は、表4のとおりであった。

表4 投与7日目における24時間累積尿中グルコース排泄量及び血糖パラメータのベースラインからの変化量並びに総インスリン1日投与量のベースラインからの変化率

パラメータ	プラセボ群 (13 例)	本剤 1 mg 群 (13 例)	本剤 2.5 mg 群 (15 例)	本剤 5 mg 群 (14 例)	本剤 10 mg 群 (15 例)
24 時間累積尿中グルコース排泄量 (g) の変化量	-21.45±53.67	41.48±22.17	48.09±35.12	71.75±43.68	88.02±55.17
7 点血糖測定値 (mg/dL) の変化量	-16.52±52.76	-19.01±38.08	-17.29±24.75	-23.40±35.30	-17.55±37.56
空腹時血糖値 (mg/dL) の変化量	-8.31±92.01	-26.08±65.11	-19.87±59.43	-42.46±63.97	-35.62±52.41
基礎インスリン1日投与量 (IU) の変化率 (%)	14.92±32.06	-14.39±24.65	-1.12±29.50	-18.02±17.07	-2.53±30.64
ボーラスインスリン1日投与量 (IU) の変化率 (%)	-24.58±68.58	-19.44±20.74	-25.94±23.31	-16.16±38.88	-35.32±22.98
総インスリン1日投与量 (IU) の変化率 (%)	1.66±46.37	-15.98±16.68	-11.13±21.09	-19.31±20.12	-16.17±23.84

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群 61.5% (8/13 例) 及び 0% (0/13 例)、本剤 1 mg 群 38.5% (5/13 例) 及び 15.4% (2/13 例)、本剤 2.5 mg 群 46.7% (7/15 例) 及び 13.3% (2/15 例)、本剤 5 mg 群 50.0% (7/14 例) 及び 14.3% (2/14 例)、本剤 10 mg 群 40.0% (6/15 例) 及び 0% (0/15 例) であった。副作用は、本剤 1 mg 群 2 例 (錯感覚、鼻漏、各 1 例)、本剤 2.5 mg 群 2 例 (尿路感染、悪心/浮動性めまい/潮紅、各 1 例)、本剤 5 mg 群 2 例 (外陰膺真菌感染、異常な夢、各 1 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 5 mg 群の 1 例 (胃排出不全) に認められ、当該事象の発現により投与中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

低血糖関連事象の発現割合は、プラセボ群 61.5% (8/13 例)、本剤 1 mg 群 92.3% (12/13 例)、本剤 2.5 mg 群 60.0% (9/15 例)、本剤 5 mg 群 78.6% (11/14 例)、本剤 10 mg 群 66.7% (10/15 例) であり、重篤な低血糖は認められなかった。糖尿病性ケトアシドーシス関連事象は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図について、立位での心拍数が臥位と比較して 30 bpm より高値であった被験者がプラセボ群 23.1% (3/13 例)、本剤 1 mg 群 0% (0/13 例)、本剤 2.5 mg 群 20.0% (3/15 例)、本剤 5 mg 群 21.4% (3/14 例)、本剤 10 mg 群 35.7% (5/15 例) に認められた。

### 6.2.3 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5-1)

1 型糖尿病患者を対象とした海外 MB102072 試験、国際共同 MB102230 試験及び海外 MB102229 試験において本剤が投与された 1150 例 (性：男性 532 例、女性 618 例、人種：白人 1008 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 26 例、アジア人 103 例、その他の人種 13 例) から得られた 5793 点のダパグリフロジンの血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された (使用ソフトウェア：NONMEM (ver.7.3.0))。

母集団薬物動態解析に用いた被験者の各背景項目 (中央値 [範囲]、以下同様) について、年齢は 43 [18, 75] 歳、体重は 78.6 [45.9, 185] kg、eGFR<sup>1)</sup>は 88.5 [33.1, 179] mL/min/1.73 m<sup>2</sup> であった。

<sup>1)</sup> MDRD 式 [eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) = 194 × 血清クレアチニン<sup>-1.094</sup> × 年齢<sup>-0.287</sup> × (0.739 (女性の場合))] を用いて算出された。

基本モデルとして、一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルが構築された。ステップワイズ法により、CL/F に対する共変量として、性、体重及び eGFR、Vc/F に対する共変量として、性、年齢及び体重が検討された。その結果、CL/F に対して性、体重及び eGFR、Vc/F に対して性、年齢及び体重が共変量として最終モデルに組み込まれた。特定された共変量のうち、典型的な患者背景を有する被験者（性：男性、人種：白人、体重：78.7 kg、eGFR：88.6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）における本薬の曝露量（AUC）が ■■■ 倍を超える影響を及ぼす共変量はなかった。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 日本人及び外国人の 1 型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的作用の比較について

申請者は、日本人及び外国人の 1 型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的作用について、以下のように説明している。

本薬の薬物動態について、日本人 1 型糖尿病患者を対象とした D1695C00001 試験（Part A）と外国人 1 型糖尿病患者を対象とした MB102072 試験において、本剤 5 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回経口投与したときの投与 7 日目の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>r</sub> は国内外で大きな違いは認められなかった（表 1 及び表 3）。

薬力学的作用について、本剤 5 mg 及び 10 mg の投与 7 日目における 24 時間累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、D1695C00001 試験（Part A）では 96.55±30.08 g 及び 101.28±20.13 g、MB102072 試験では 71.75±43.68 g 及び 88.02±55.17 g であり、D1695C00001 試験（Part A）の方が高値であった（表 2 及び表 4）。その原因として、本剤 5 mg 及び 10 mg の投与 7 日目における総インスリン 1 日投与量の平均減量率が D1695C00001 試験（Part A）では MB102072 試験と比較して大きく（D1695C00001 試験（Part A）：36.86% 及び 39.13%、MB102072 試験：19.31% 及び 16.17%）、血糖値が日本人被験者では外国人被験者と比較して高値<sup>2)</sup>であったことが考えられる。両試験では試験開始前にインスリン投与量の最適化期間が設定されていなかった。MB102072 試験では二重盲検下で投与開始 1 週間は入院管理下で本剤を投与し、入院中は管理された食事下で自己血糖測定値を参考にインスリン投与量の調整が行われた。一方、D1695C00001 試験（Part A）では単盲検下で投与開始 2、6 及び 7 日目は入院、投与開始 3、4 及び 5 日目は在宅で本剤を投与し、在宅時のインスリン投与量の調整指示は最低 1 日 1 回の電話連絡にて実施していた。したがって、在宅と入院でのインスリン投与量の調整指示のタイミングが異なったこと等の試験デザインの違いが、両試験の投与 7 日目における総インスリン 1 日投与量の平均減量率が異なる原因の一つと考えられた。

以上より、インスリン投与量の減量の程度の違い等が日本人と外国人の 1 型糖尿病患者における薬力学的作用の評価に影響を及ぼした可能性があったが、インスリン投与量の減量が同程度であれば日本人及び外国人の 1 型糖尿病患者における薬力学的作用に大きな違いはなかった可能性が考えられること、本薬の薬物動態は日本人と外国人の 1 型糖尿病患者で大きな違いはなかったことから、日本人及び外国人の 1 型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学作用に臨床的に問題となる大きな違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。日本人及び外国人の 1 型糖尿病患者において、D1695C00001 試験（Part A）と MB102072 試験の成績から本薬の薬物動態には大きな違いが認められなかったことを確認した。一方で、薬力学的作用については、尿中グルコース排泄量は日本人被験者で外国人被験者と比べて高かったが、インスリン投与量の減量率及び血糖値の程度が試験間で異なり、これらの違いが尿中グルコース排

<sup>2)</sup> 本剤 5 mg 及び 10 mg の投与 7 日目における 7 点血糖測定値（平均値）は、国内 D1695C00001 試験（Part A）で 182.33 mg/dL 及び 171.33 mg/dL、MB102072 試験では 140.61 mg/dL 及び 147.36 mg/dL であった。

泄量の結果に影響を及ぼした可能性が考えられ、厳密な比較は困難であった。なお、国際共同 MB102230 試験における日本人部分集団での HbA1c、CGM に基づく 24 時間血糖値等の結果は、全集団と同様の傾向が認められており（表 6～表 8）、国際共同 MB102230 試験等を踏まえた本剤の有効性（日本人患者における有効性も含む）については、「7.R.1 有効性について」の項で引き続き検討した。

## 6.R.2 1 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験の用法・用量について

申請者は、第 III 相試験において設定した用法・用量について、本薬の薬物動態及び薬力学的作用の観点から、以下のように説明している。

外国人 1 型糖尿病患者を対象とした MB102072 試験と、外国人 2 型糖尿病患者を対象とした MB102003 試験<sup>3)</sup>及び MB102007 試験<sup>4)</sup>並びに日本人 2 型糖尿病患者を対象とした MB102025 試験<sup>5)</sup>から得られた薬物動態及び 24 時間累積尿中グルコース排泄量のデータ<sup>6)</sup>を用いて構築した E<sub>max</sub> モデル<sup>7)</sup>により、本剤の曝露－反応関係について検討した。その結果、1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者の両集団の評価において、ベースライン時の 24 時間累積尿中グルコース排泄量、空腹時血糖値及び eGFR<sup>8)</sup>が共変量として同定され、当該共変量を組み入れた E<sub>max</sub> モデル<sup>7)</sup>より、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者において、EC<sub>50</sub>（ダパグリフロジンの平均血漿中濃度（平均値±標準偏差、以下同様））は 8.17±3.21 ng/mL 及び 7.75±4.65 ng/mL、24 時間累積尿中グルコース排泄量の最大値は、71.14±6.88 g 及び 76.82±8.22 g と推定され、1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者における曝露－反応関係に大きな違いは認められなかった。日本人 1 型糖尿病患者を対象とした D1695C00001 試験（Part A）では総インスリン 1 日投与量の減量幅が MB102072 試験よりも大きく、この違いが薬力学的作用の結果に影響を及ぼした可能性があるため、当該試験データを含めた本剤の曝露－反応関係に関する解析はしていないが、本薬の薬物動態は日本人及び外国人の 1 型糖尿病患者では大きな違いはなかった（「6.R.1 日本人及び外国人の 1 型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的作用の比較について」の項を参照）。なお、日本人において、1 型糖尿病患者を対象とした D1695C00001 試験（Part A）及び 2 型糖尿病患者を対象とした MB102025 試験で本剤 10 mg の反復経口投与後の 24 時間累積尿中グルコース排泄量は 115.57±17.19 g 及び 71.443±11.42 g であり、1 型糖尿病患者で高値であったが、D1695C00001 試験（Part A）では試験期間中のインスリン投与量の減量が 24 時間累積尿中グルコース排泄量の評価に影響した可能性が考えられ、両試験の厳密な比較は困難であった。薬物動態については、D1695C00001 試験（Part A）及び MB102025 試験で本剤 10 mg の反復経口投与後の C<sub>max</sub> は 167.51±43.60 ng/mL 及び 200.4±70.53 ng/mL、AUC<sub>t</sub> は 702.92±259.54 ng・h/mL 及び 747.2±173.73 ng・h/mL であり、大きな違いは認められなかった。

<sup>3)</sup> MB102003 試験：外国人 2 型糖尿病患者を対象として、プラセボ、本剤 5 mg、25 mg 又は 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与された無作為化二重盲検試験

<sup>4)</sup> MB102007 試験：I 期において外国人健康成人、腎機能正常又は腎機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する外国人 2 型糖尿病患者を対象として、本剤 50 mg を単回経口投与され、II 期において腎機能正常又は腎機能障害（軽度、中等度及び重度）を有する外国人 2 型糖尿病患者を対象として、本剤 20 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与された非盲検試験

<sup>5)</sup> MB102025 試験：日本人 2 型糖尿病患者を対象として、プラセボ、本剤 2.5 mg、10 mg 又は 20 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与された無作為化二重盲検試験

<sup>6)</sup> MB102007 試験については、第 II 期の腎機能が正常又は軽度腎機能障害を有する外国人 2 型糖尿病患者に本剤 20 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与時の薬物動態及び 24 時間累積尿中グルコース排泄量のデータが用いられた。

<sup>7)</sup>  $E = E_0 + E_{max} \times [\text{平均血漿中濃度}] / ([\text{平均血漿中濃度}] + EC_{50})$

E：24 時間累積尿中グルコース排泄量の絶対値、E<sub>0</sub>：ベースラインの 24 時間累積尿中グルコース排泄量、E<sub>max</sub>：本剤が最大作用を示すときの 24 時間累積尿中グルコース排泄量、EC<sub>50</sub>：50% 有効濃度の平均血漿中濃度

<sup>8)</sup> 解析に用いた 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者のベースライン時における 24 時間累積尿中グルコース排泄量（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ 14.2±25.2 g 及び 3.36±8.75 g、ベースライン時の空腹時血糖値はそれぞれ 155±657.8 mg/dL 及び 151±34.5 mg/dL、ベースライン時の eGFR はそれぞれ 92.8±18.1 mL/min 及び 88.9±19.1 mL/min であった。

以上より、1型糖尿病患者と2型糖尿病患者において本剤を投与したときの薬物動態及び薬力学的作用について、特にD1695C00001試験（Part A）ではインスリン投与量が24時間累積尿中グルコース排泄量の評価に影響を及ぼした可能性があり、当該試験成績を含めた厳密な比較は困難であったが、その他の試験データに基づく本薬の薬物動態や曝露－反応関係は1型糖尿病患者と2型糖尿病患者で大きな違いは認められなかった。したがって、2型糖尿病患者における承認用法・用量を踏まえ、1型糖尿病患者を対象とした国際共同MB102230試験等での用法・用量として、本剤5 mg及び10 mgの1日1回投与を設定し、当該用法・用量で1型糖尿病患者における本剤の有効性及び安全性を検討したことは妥当と考える。

機構は、本剤の国内外の1型糖尿病患者と2型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的作用データの比較検討（国内外の1型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学的作用データの比較については「6.R.1 日本人及び外国人の1型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的作用の比較について」の項を参照）、並びに2型糖尿病患者における承認用法・用量を踏まえて、1型糖尿病患者を対象とした第III相試験（国際共同MB102230試験等）の用法・用量として本剤5 mg又は10 mgを1日1回経口投与と設定したとする申請者の説明を了承するが、日本人1型糖尿病患者における本剤の用法・用量の適切性については、「7.R.5 用法・用量について」の項で引き続き検討したい。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表5に示す3試験が提出された。

表5 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価資料	国際共同	MB102230	III	インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者	768	プラセボ又は本剤（5 mg 又は 10 mg）を1日1回経口投与	有効性 安全性
	国内	D1695C00001 Part B	III	インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者	151	本剤5 mg 又は 10 mg を1日1回経口投与	安全性 有効性
	海外	MB102229	III	インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者	833	プラセボ又は本剤（5 mg 又は 10 mg）を1日1回経口投与	有効性 安全性

本項において、本剤の投与量は、ダパグリフロジンとしての量で表記した。また、HbA1cは国際標準値（NGSP値）で表記した。

### 7.1 第III相試験

#### 7.1.1 国際共同第III相試験（CTD5.3.5.1-2：MB102230試験＜2015年7月～2018年4月＞）

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な日本人及び外国人<sup>9)</sup>の1型糖尿病患者（目標被験者数768例、各群256例）を対象に、インスリン製剤との併用療法における本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、インスリン製剤による治療<sup>10)</sup>を実施中の18歳以上75歳以下の1型糖尿病患者で、①～⑤の基準を満たすものとされた（①インスリン製剤による治療歴がスクリーニング来院前に12カ月間以上、②スクリーニング来院前の3カ月間における総インスリン1日投与量が0.3 IU/kg以上、③ベ

<sup>9)</sup> 米国、カナダ、英国、ドイツ、オランダ、ポーランド、ロシア、スウェーデン、スイス、ベルギー、アルゼンチン、チリ

<sup>10)</sup> インスリン製剤の投与方法（MDI（1日3回以上）又はCSII）がスクリーニング来院前の3カ月間以上変更されていない患者が対象とされた。

ースライン時の HbA1c が 7.5%以上 10.5%以下、④空腹時 C-ペプチドが 0.7 ng/mL 未満、⑤BMI が 18.5 kg/m<sup>2</sup>以上)。また、過去に本剤を含む SGLT2 阻害剤の使用歴を有する患者、スクリーニング来院前の 2 カ月以内にメトホルミン、チアゾリジン系薬剤等のインスリンの作用に影響を及ぼす薬剤又は週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬を使用した患者、スクリーニング来院前の 1 カ月以内にその他の血糖降下薬（インスリン製剤を除く）を使用した患者、又は Ccr<sup>11)</sup>が 60 mL/min 未満の患者は除外された。

本試験は、導入期（8 週間）、二重盲検期（24 週間）、継続投与期<sup>12)</sup>（28 週間）、後観察期（4 週間）から構成された。

用法・用量は、二重盲検期及び継続投与期では、プラセボ、本剤 5 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回経口投与とされた。併用薬であるインスリン製剤について、治験中にインスリン製剤の投与方法（MDI（1 日 3 回以上）又は CSII）は変更しないこととされた。また、低血糖の発現リスクを抑えるために、治験薬の初回投与後に総インスリン 1 日投与量を最大 20%減量することが推奨され、治験期間中は、SMBG 値、実施医療機関の標準的治療方法及び個々の状況を踏まえ治験責任（分担）医師の指示に基づき、インスリン投与量が調節された。なお、投与初期にインスリン投与量を減量した場合は、被験者の状態を考慮してその後インスリン投与量をベースラインレベルまで可能な限り漸増することとされた。

総投与症例 813 例（プラセボ群 272 例（うち日本人 58 例）、本剤 5 mg 群 271 例（うち日本人 55 例）、本剤 10 mg 群 270 例（うち日本人 41 例））全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。二重盲検期における治験中止例は 85 例であり、その内訳はプラセボ群 33 例（有害事象 11 例（うち日本人 3 例）、被験者からの申し出 15 例（うち日本人 2 例）、妊娠 2 例、追跡不能 1 例、コンプライアンス不良 1 例、その他 3 例）、本剤 5 mg 群 27 例（有害事象 17 例（うち日本人 3 例）、被験者からの申し出 5 例（うち日本人 1 例）、追跡不能 2 例、コンプライアンス不良 1 例、その他 2 例（日本人 2 例））、本剤 10 mg 群 25 例（有害事象 10 例（うち日本人 1 例）、被験者からの申し出 7 例、追跡不能 3 例、コンプライアンス不良 1 例、その他 4 例）であった。二重盲検期を完了した被験者 728 例のうち 717 例（プラセボ群 232 例（うち日本人 52 例）、本剤 5 mg 群 243 例（うち日本人 49 例）、本剤 10 mg 群 242 例（うち日本人 40 例））が継続投与期に移行した。継続投与期における中止例は 44 例であり、その内訳はプラセボ群 16 例（有害事象 7 例、被験者からの申し出 3 例、妊娠 1 例、組入れ基準を満たさず 3 例、その他 2 例）、本剤 5 mg 群 12 例（有害事象 7 例（うち日本人 1 例）、被験者からの申し出 4 例（うち日本人 1 例）、その他 1 例）、本剤 10 mg 群 16 例（有害事象 6 例、被験者からの申し出 5 例、追跡不能 1 例、妊娠 2 例、組入れ基準を満たさず 2 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量は表 6 のとおりであり、いずれの本剤群においてもプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

<sup>11)</sup> Cockcroft-Gault の式 [Ccr (mL/min) = (140-年齢) × 体重 / (72 × 血清クレアチニン)（女性の場合 : 0.85 × (140-年齢) × 体重 / (72 × 血清クレアチニン) ) ] を用いて算出された。

<sup>12)</sup> 被験者及び実施医療機関に対しては盲検下にて実施された。

表6 ベースラインから投与24週時までのHbA1c変化量（国際共同MB102230試験（投与24週）：有効性解析対象集団<sup>a)</sup>）

	投与群	ベースライン	投与24週時	ベースラインから の変化量	プラセボ群との群間差 <sup>b)</sup>	p値
全集団	プラセボ群 (267例)	8.40±0.63	8.43±0.86	0.03±0.67	—	—
	本剤5 mg群 (266例)	8.45±0.69	8.09±0.84	-0.36±0.63	-0.37 [-0.49, -0.26]	<0.0001
	本剤10 mg群 (267例)	8.39±0.67	7.99±0.76	-0.40±0.71	-0.42 [-0.53, -0.30]	<0.0001
日本人 部分集団	プラセボ群 (56例)	8.45±0.65	8.60±0.77	0.15±0.63	—	—
	本剤5 mg群 (55例)	8.40±0.61	7.98±0.81	-0.43±0.61	-0.58 [-0.83, -0.33]	
	本剤10 mg群 (41例)	8.43±0.62	7.78±0.77	-0.64±0.74	-0.81 [-1.07, -0.54]	

単位：%、平均値±標準偏差、群間差：調整済み平均 [95%信頼区間]

a) FASのうち、ベースライン値及びベースライン後に1回以上測定値が得られている被験者

b) 投与群、ベースラインのHbA1c、週数、層別因子（CGMの有無、インスリン投与方法、ベースラインのHbA1cの各組合せ）、投与群と週数の交互作用、週数とベースラインのHbA1cの交互作用を固定効果、被験者内誤差の分散共分散に無構造を仮定したMMRM、有意水準両側5%、Dunnett-Tamhaneステップアップ法（各対比較の標準正規偏差間に0.5の相関を考慮）による検定の多重性の調整

主な副次評価項目の結果は、表7のとおりであった。また、ベースラインから投与24週時までに重症低血糖<sup>13)</sup>を伴わずに0.5%以上のHbA1c低下を達成した被験者の割合は、全集団でプラセボ群20.1%（54/269例）、本剤5mg群39.5%（105/266例）、本剤10mg群41.6%（111/267例）であった。日本人部分集団では、プラセボ群17.2%（10/58例）、本剤5mg群45.5%（25/55例）、本剤10mg群61.0%（25/41例）であった。

表7 主な副次評価項目の結果（国際共同MB102230試験（投与24週）：有効性解析対象集団<sup>a)</sup>）

	評価項目	プラセボ群	本剤5 mg群	本剤10 mg群	
全 集 団	CGMに基づく24時間血糖値の 平均値 (mg/dL)	ベースライン	190.89±28.95 (257例)	192.67±28.68 (252例)	191.53±28.10 (255例)
		投与24週時の変化量	4.84±30.08 (257例)	-11.18±29.61 (252例)	-15.52±26.72 (255例)
	CGMに基づく24時間血糖値の 平均血糖変動幅 (mg/dL)	ベースライン	168.38±29.29 (257例)	169.35±29.60 (252例)	171.02±29.85 (255例)
		投与24週時の変化量	-2.56±27.46 (257例)	-12.37±30.52 (252例)	-12.85±28.67 (255例)
	体重 (kg)	ベースライン	79.03±19.05 (272例)	79.22±17.21 (269例)	80.39±8.51 (269例)
		投与24週時の変化率 (%)	0.20±4.56 (272例)	-3.15±3.34 (269例)	-3.67±3.56 (269例)
総インスリン1日投与量 (IU)	ベースライン	56.45±25.23 (266例)	59.09±28.05 (270例)	59.28±8.21 (267例)	
	投与24週時の変化率 (%)	1.54±17.76 (266例)	-8.68±17.29 (270例)	-9.20±20.81 (267例)	
日 本 人 部 分 集 団	CGMに基づく24時間血糖値の 平均値 (mg/dL)	ベースライン	198.68±25.08 (55例)	190.93±27.02 (52例)	189.81±26.91 (41例)
		投与24週時の変化量	1.11±31.87 (55例)	-11.92±24.87 (52例)	-22.28±25.73 (41例)
	CGMに基づく24時間血糖値の 平均血糖変動幅 (mg/dL)	ベースライン	169.80±26.64 (55例)	159.50±22.55 (52例)	161.28±24.28 (41例)
		投与24週時の変化量	-4.36±32.63 (55例)	-4.80±22.03 (52例)	-6.67±34.68 (41例)
	体重 (kg)	ベースライン	65.27±13.00 (58例)	66.23±12.03 (55例)	67.95±13.00 (41例)
		投与24週時の変化率 (%)	0.35±2.84 (58例)	-3.38±2.75 (55例)	-4.68±3.57 (41例)
総インスリン1日投与量 (IU)	ベースライン	45.34±18.23 (58例)	51.98±26.84 (55例)	48.78±24.29 (41例)	
	投与24週時の変化率 (%)	1.58±12.35 (58例)	-10.03±11.73 (55例)	-11.78±13.07 (41例)	

平均値±標準偏差（評価例数）

a) FASのうち、ベースライン値及びベースライン後に1回以上測定値が得られている被験者

ベースラインから投与52週時までのHbA1cの変化量、並びに体重及び総インスリン1日投与量の変化率は表8のとおりであり、HbA1c変化量の推移は図1のとおりであった。

<sup>13)</sup> ADAの推奨事項（Diabetes Care 2005; 28: 1245-9）に基づく「重症低血糖（severe hypoglycaemia）」

表8 ベースラインから投与52週時までのHbA1cの変化量、並びに体重及び総インスリン1日投与量の変化率  
(国際共同MB102230試験(投与52週):有効性解析対象集団<sup>a)</sup>)

評価項目		プラセボ群	本剤5 mg群	本剤10 mg群	
全集団	HbA1c (%)	ベースライン	8.41±0.64 (267例)	8.44±0.69 (267例)	8.42±0.69 (268例)
		投与52週時の変化量	0.08±0.82 (267例)	-0.15±0.76 (267例)	-0.18±0.75 (268例)
	体重 (kg)	ベースライン	78.88±18.87 (272例)	78.86±17.39 (269例)	80.10±18.33 (269例)
		投与52週時の変化率 (%)	0.74±3.92 (272例)	-3.58±4.31 (269例)	-4.03±4.29 (269例)
	総インスリン 1日投与量 (IU)	ベースライン	56.45±25.23 (266例)	59.09±28.05 (270例)	59.28±28.21 (267例)
		投与52週時の変化率 (%)	0.07±1.48 (266例)	-10.74±1.23 (270例)	-8.78±1.43 (267例)
日本人 部分 集団	HbA1c (%)	ベースライン	8.44±0.65 (56例)	8.41±0.67 (55例)	8.41±0.62 (41例)
		投与52週時の変化量	0.01±0.70 (56例)	-0.21±0.72 (55例)	-0.32±0.71 (41例)
	体重 (kg)	ベースライン	64.54±13.06 (58例)	66.19±11.92 (55例)	67.84±12.81 (41例)
		投与52週時の変化率 (%)	0.98±3.39 (58例)	-3.73±3.08 (55例)	-5.44±4.24 (41例)
	総インスリン 1日投与量 (IU)	ベースライン	45.34±18.23 (58例)	51.98±26.84 (55例)	48.78±24.29 (41例)
		投与52週時の変化率 (%)	8.03±3.20 (58例)	-6.15±2.03 (55例)	-8.03±2.96 (41例)

平均値±標準偏差(評価例数)、ただし総インスリン1日投与量は調整済み平均±標準誤差

a) FASのうち、ベースライン値及びベースライン後に1回以上測定値が得られている被験者

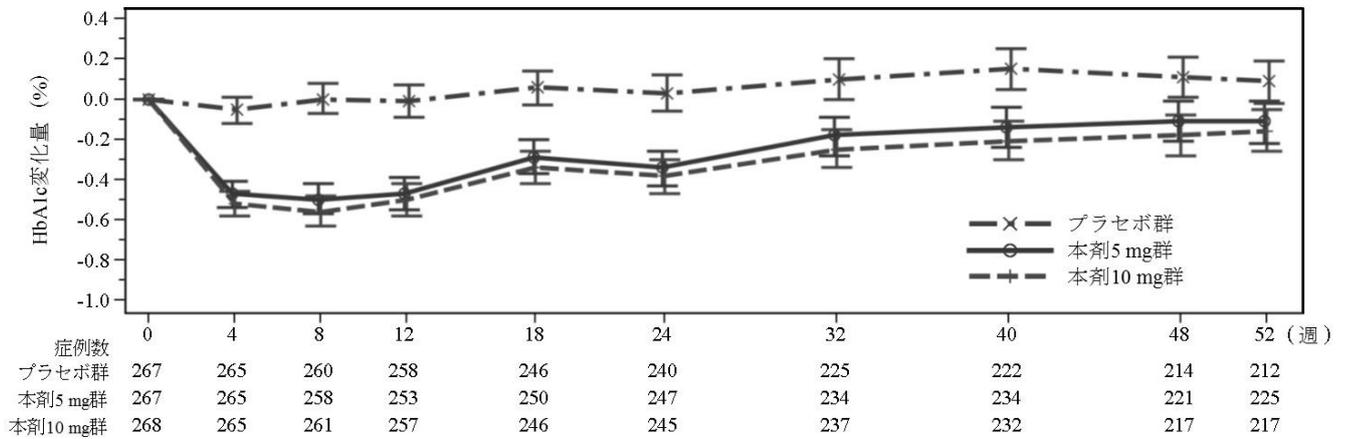


図1 ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量の推移(調整済み平均とその95%信頼区間)  
(国際共同MB102230試験:有効性解析対象集団)

安全性について、全治療期(投与52週間)において、全集団のいずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況、並びに日本人部分集団のいずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表9及び表10のとおりであった。

表9 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況  
(国際共同MB102230試験(投与52週、全集団):安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (272例)		本剤5 mg群 (271例)		本剤10 mg群 (270例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	75.4 (205)	18.0 (49)	82.3 (223)	32.5 (88)	75.9 (205)	30.7 (83)
上咽頭炎	25.4 (69)	0.4 (1)	21.0 (57)	0 (0)	23.3 (63)	0 (0)
上気道感染	5.5 (15)	0 (0)	9.6 (26)	0 (0)	6.3 (17)	0 (0)
頻尿	2.6 (7)	2.6 (7)	8.1 (22)	7.7 (21)	5.2 (14)	4.8 (13)
頭痛	4.8 (13)	0.4 (1)	6.3 (17)	0.7 (2)	6.7 (18)	1.9 (5)
胃腸炎	4.4 (12)	0 (0)	5.5 (15)	0 (0)	4.4 (12)	0 (0)
インフルエンザ	2.6 (7)	0 (0)	5.2 (14)	0 (0)	3.3 (9)	0 (0)
悪心	2.9 (8)	1.1 (3)	5.2 (14)	1.8 (5)	5.9 (16)	1.9 (5)
尿路感染	5.5 (15)	3.7 (10)	4.8 (13)	2.6 (7)	4.1 (11)	2.2 (6)
糖尿病性ケトアシドーシス	0.4 (1)	0.4 (1)	4.8 (13)	3.0 (8)	2.6 (7)	2.2 (6)
口渇	0.7 (2)	0.7 (2)	2.2 (6)	1.5 (4)	5.2 (14)	5.2 (14)

発現割合%(発現例数)、MedDRA/J ver.20.1

表10 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況  
(国際共同MB102230試験(投与52週、日本人部分集団):安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (58例)		本剤5 mg群 (55例)		本剤10 mg群 (41例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	82.8 (48)	20.7 (12)	87.3 (48)	41.8 (23)	87.8 (36)	53.7 (22)
上咽頭炎	44.8 (26)	0 (0)	41.8 (23)	0 (0)	41.5 (17)	0 (0)
頻尿	8.6 (5)	8.6 (5)	21.8 (12)	21.8 (12)	14.6 (6)	14.6 (6)
体重減少	1.7 (1)	1.7 (1)	10.9 (6)	9.1 (5)	17.1 (7)	17.1 (7)
歯周炎	5.2 (3)	0 (0)	5.5 (3)	0 (0)	7.3 (3)	0 (0)
膀胱炎	3.4 (2)	3.4 (2)	5.5 (3)	3.6 (2)	2.4 (1)	2.4 (1)
齲歯	5.2 (3)	0 (0)	5.5 (3)	0 (0)	4.9 (2)	0 (0)
ドライアイ	1.7 (1)	0 (0)	5.5 (3)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)
脱水	1.7 (1)	0 (0)	5.5 (3)	5.5 (3)	0 (0)	0 (0)
倦怠感	5.2 (3)	0 (0)	3.6 (2)	1.8 (1)	0 (0)	0 (0)
咽頭炎	3.4 (2)	0 (0)	3.6 (2)	0 (0)	7.3 (3)	0 (0)
口渇	1.7 (1)	1.7 (1)	3.6 (2)	3.6 (2)	19.5 (8)	19.5 (8)
気管支炎	6.9 (4)	0 (0)	3.6 (2)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)
胃腸炎	6.9 (4)	0 (0)	3.6 (2)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)
便秘	1.7 (1)	0 (0)	3.6 (2)	1.8 (1)	7.3 (3)	0 (0)
発疹	0 (0)	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	7.3 (3)	0 (0)
湿疹	5.2 (3)	1.7 (1)	3.6 (2)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.20.1

死亡例は本剤 5 mg 群 1 例 (脳挫傷) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 5.9% (16/272 例、うち日本人 1 例)、本剤 5 mg 群 11.8% (32/271 例、うち日本人 3 例)、本剤 10 mg 群 7.0% (19/270 例、うち日本人 4 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、表 11 のとおりであった。重篤な有害事象のうち、プラセボ群 4 例 (糖尿病性ケトアシドーシス、乳酸アシドーシス、自然流産/不全流産、前兆を伴う片頭痛、各 1 例)、本剤 5 mg 群 15 例 (糖尿病性ケトアシドーシス 8 例 (うち日本人 1 例)、低血糖、低血糖性痙攣、ケトーシス、脳梗塞 (日本人)、尿路感染、低血糖性痙攣/低血糖昏睡 (日本人)、ケトアシドーシス/腎盂腎炎/腎前性腎不全、各 1 例)、本剤 10 mg 群 7 例 (糖尿病性ケトアシドーシス 5 例 (うち日本人 1 例)、糖尿病性高血糖昏睡 (日本人)、糖尿病性ケトアシドーシス/低血糖性痙攣、各 1 例) は副作用と判断された。

表11 いずれかの投与群で2例以上に発現した重篤な有害事象  
(国際共同MB102230試験(投与52週、全集団):安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (272例)	本剤5 mg群 (271例)	本剤10 mg群 (270例)
すべての重篤な有害事象	5.9 (16)	11.8 (32)	7.0 (19)
糖尿病性ケトアシドーシス	0.4 (1)	4.8 (13)	2.6 (7)
低血糖	0.7 (2)	1.1 (3)	0 (0)
高血糖	0.4 (1)	0.7 (2)	0 (0)
低血糖性痙攣	0 (0)	0.7 (2)	0.4 (1)
蜂巣炎	0 (0)	0.7 (2)	0 (0)
胃腸炎	0 (0)	0.7 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.20.1

投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 6.6% (18/272 例、うち日本人 3 例)、本剤 5 mg 群 8.9% (24/271 例、うち日本人 4 例)、本剤 10 mg 群 6.3% (17/270 例、うち日本人 1 例) であり、プラセボ群の 6 例 (乳酸アシドーシス、前兆を伴う片頭痛、高血糖、外陰膺真菌感染、外陰膺炎/排尿困難、湿疹 (日本人)、各 1 例)、本剤 5 mg 群の 18 例 (糖尿病性ケトアシドーシス 7 例、泌尿生殖器感染 2 例、背部痛、頻尿、低血糖性痙攣、尿路感染、無力症/精神緩慢/胸痛/冷汗/混迷状態/頭痛/頻脈、ケトアシドーシス/急性腎前性腎不全/腎盂腎炎、低血糖性痙攣/低血糖昏睡 (日本人)、脳梗塞 (日本人)、ケトーシス/糖尿病性ケトアシドーシス (日本人)、各 1 例)、本剤 10 mg 群の 14 例 (糖尿病性ケトアシドーシス 3 例、真菌性性器感染 2 例、排尿困難、ケトーシス、悪心、多尿、無力症/疲労/悪心/呼気臭、膿尿/

尿路感染/糖尿病性ケトアシドーシス/低血糖性痙攣、尿路感染、急性腎盂腎炎、糖尿病性高血糖昏睡（日本人）、各 1 例）は副作用と判断された。

低血糖関連事象の発現割合は、プラセボ群 87.1%（237/272 例、うち日本人 50 例）、本剤 5 mg 群 85.2%（231/271 例、うち日本人 46 例）、本剤 10 mg 群 86.7%（234/270 例、うち日本人 34 例）であった。重篤な低血糖は、プラセボ群 2 例、本剤 5 mg 群 5 例（うち日本人 1 例）、本剤 10 mg 群 1 例に認められ、このうちプラセボ群の 1 例（低血糖）、本剤 5 mg 群の 2 例（低血糖性痙攣、低血糖性昏睡/低血糖性痙攣（日本人）、各 1 例）、本剤 10 mg 群の 1 例（低血糖性痙攣）は投与中止に至った。

糖尿病性ケトアシドーシス関連事象について、「确实<sup>14)</sup>」と判定された事象は、プラセボ群 1 例、本剤 5 mg 群 11 例（うち日本人 1 例）、本剤 10 mg 群 10 例（うち日本人 2 例）に認められた。重篤な糖尿病性ケトアシドーシスは、プラセボ群の 1 例、本剤 5 mg 群の 10 例（うち日本人 1 例）、本剤 10 mg 群の 7 例（うち日本人 1 例）に認められ、このうち本剤 5 mg 群の 8 例（うち日本人 1 例）、本剤 10 mg 群の 4 例は投与中止に至った。

臨床検査値について、ヘマトクリット高値<sup>15)</sup>は、プラセボ群 0.7%（2/272 例）、本剤 5 mg 群 2.6%（7/271 例、うち日本人 1 例）、本剤 10 mg 群 1.9%（5/270 例、うち日本人 1 例）に認められた。血清クレアチニン高値<sup>16)</sup>は、プラセボ群 0.4%（1/272 例）、本剤 5 mg 群 1.9%（5/271 例）、本剤 10 mg 群 2.2%（6/270 例、うち日本人 2 例）に認められた。肝機能検査値の上昇<sup>17)</sup>は、プラセボ群 8.1%（22/272 例、うち日本人 9 例）、本剤 5 mg 群 3.7%（10/271 例、うち日本人 2 例）、本剤 10 mg 群 5.6%（15/270 例、うち日本人 2 例）に認められた。

バイタルサインについて、本剤群ではベースラインから投与 52 週時の座位収縮期血圧の低下量がプラセボ群と比較してわずかに大きかった（プラセボ群 1.0 mmHg、本剤 5 mg 群 -2.8 mmHg、本剤 10 mg 群 -2.6 mmHg）。12 誘導心電図について、ほとんどの被験者でベースラインから投与 52 週時にかけて変化を認めず、心電図評価が正常から異常に変化した被験者の割合は、プラセボ群及び本剤群で同様であった。

### 7.1.2 国内第 III 相試験（CTD5.3.5.2-1 : D1695C00001 試験 Part B<2015 年 10 月～2017 年 6 月>）

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者（目標被験者数 140 例、各群 70 例）を対象に、インスリン製剤との併用療法における本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、インスリン製剤による治療<sup>10)</sup>を実施中の 18 歳以上 75 歳以下の 1 型糖尿病患者で、①～⑤の基準を満たすものとされた（①インスリン製剤による治療歴がスクリーニング来院前に 12 カ月間以上、②スクリーニング来院前の 3 カ月間における総インスリン 1 日投与量が 0.3 IU/kg 以上、③スクリーニング来院時の HbA1c が 7.5%以上 10.5%以下、④空腹時 C-ペプチドが 0.7 ng/mL 未満、⑤BMI が 20 kg/m<sup>2</sup> 以上）。また、過去に本剤を含む SGLT2 阻害剤の使用歴を有する患者、組入れ前の 6 カ月以内

14) 糖尿病性ケトアシドーシスに該当する可能性のある事象として治験責任（分担）医師により特定されたすべての事象について、治験依頼者が設置した独立判定委員会が評価を行い、①～③の基準を満たす場合に「确实」と判定された（①静脈血の pH が 7.3 未満、②重炭酸塩値が 18 mmol/L 以下、③過換気、脱水又は意識レベルの低下/錯乱の症状が 1 つ以上認められる）。

15) 55%超とされた。

16) ベースライン値の 1.5 倍以上とされた。

17) ①又は②に該当する場合とされた（①申請者が選択した PT に基づく肝障害に関連する有害事象、②AST、ALT 又は ALP が基準値上限の 3 倍超、若しくは、総ビリルビンにおいて、ベースライン値が基準値上限以下の場合は基準値上限の 1.5 倍超、ベースライン値が基準値上限超の場合は基準値上限の 2 倍超）。

にチアゾリジン系薬剤を使用した患者、組入れ前の1カ月以内に $\alpha$ -GI又はインスリン製剤以外の血糖降下薬を使用した患者、又はeGFR<sup>18)</sup>が45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以下の患者は除外された。

本試験は、スクリーニング期(2週間以内)、治療期(52週間)、後観察期(4週間)から構成された。スクリーニング前の1カ月以内に $\alpha$ -GIを投与していた被験者は、治療期前に1週間のwashout期間が設定された。

用法・用量は、本剤5 mg又は10 mgを1日1回経口投与とされた。併用薬であるインスリン製剤について、治験中にインスリン製剤の投与方法(MDI(1日3回以上)又はCSII)は変更しないこととされた。また、低血糖の発現リスクを抑えるために、治験薬の初回投与後に総インスリン1日投与量を最大20%減量することが推奨され、治験期間中は、SMBG値、実施医療機関の標準的治療方法及び個々の状況を踏まえ治験責任(分担)医師の指示に基づき、インスリン投与量が調節された。なお、投与初期にインスリン投与量を減量した場合は、被験者の状態を考慮してその後インスリン投与量をベースラインレベルまで可能な限り漸増することとされた。

総投与症例151例(本剤5 mg群76例、本剤10 mg群75例)全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は16例であり、その内訳は本剤5 mg群9例(有害事象4例、被験者からの申し出4例、妊娠1例)、本剤10 mg群7例(有害事象4例、被験者からの申し出3例)であった。

有効性について、主要評価項目は設定されず、副次評価項目の結果は表12のとおりであり、投与52週時までのHbA1c変化量の推移は図2のとおりであった。

表12 副次評価項目の結果(国内D1695C00001試験(Part B):有効性解析対象集団<sup>a)</sup>)

評価項目		本剤5 mg群	本剤10 mg群
HbA1c (%)	ベースライン	8.44±0.72 (74例)	8.39±0.71 (74例)
	投与52週時の変化量	-0.44±0.71 (68例)	-0.38±0.63 (68例)
6点SMBGに基づく 1日平均血糖値 (mg/dL)	ベースライン	178.29±39.16 (73例)	182.82±32.57 (72例)
	投与52週時の変化量	-13.83±40.23 (67例)	-17.72±36.12 (67例)
体重 (kg)	ベースライン	68.84±12.32 (74例)	65.65±10.36 (74例)
	投与52週時の変化率 (%)	-4.25±0.52 (68例)	-6.02±0.50 (68例)
総インスリン1日投与量 (IU)	ベースライン	53.54±19.55 (73例)	44.91±16.27 (73例)
	投与52週時の変化率 (%)	-12.97±1.73 (69例)	-13.39±1.80 (68例)

平均値±標準偏差(評価例数)

a) FASのうち、ベースライン値及びベースライン後に1回以上測定値が得られている被験者が対象とされた。

18) 日本人用 GFR 推算式 [eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) = 194 × (血清クレアチニン)<sup>-1.094</sup> × (年齢)<sup>-0.287</sup> (女性の場合: 0.739 × 194 × (血清クレアチニン)<sup>-1.094</sup> × (年齢)<sup>-0.287</sup>)] を用いて算出された。

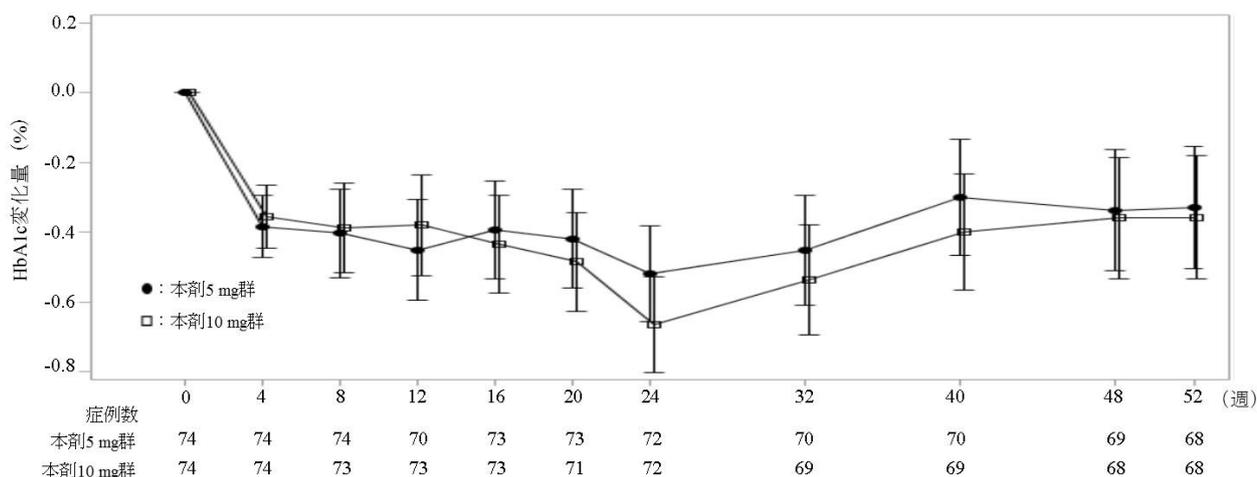


図2 ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量の推移（調整済み平均値とその95%信頼区間）  
（国内D1695C00001試験（Part B）：FAS）

安全性について、いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表13のとおりであった。

表13 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況  
（国内D1695C00001試験（Part B）：安全性解析対象集団）

事象名	本剤5 mg群 (76例)		本剤10 mg群 (75例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	88.2 (67)	30.3 (23)	73.3 (55)	29.3 (22)
上咽頭炎	32.9 (25)	0 (0)	42.7 (32)	0 (0)
胃腸炎	9.2 (7)	0 (0)	10.7 (8)	0 (0)
頻尿	9.2 (7)	9.2 (7)	8.0 (6)	6.7 (5)
背部痛	7.9 (6)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)
咽頭炎	6.6 (5)	0 (0)	12.0 (9)	0 (0)
ケトーシス	5.3 (4)	3.9 (3)	9.3 (7)	6.7 (5)
頭痛	5.3 (4)	0 (0)	8.0 (6)	1.3 (1)
湿疹	5.3 (4)	0 (0)	5.3 (4)	0 (0)
口渇	5.3 (4)	5.3 (4)	5.3 (4)	4.0 (3)
インフルエンザ	5.3 (4)	0 (0)	2.7 (2)	0 (0)
上腹部痛	3.9 (3)	0 (0)	4.0 (3)	0 (0)
下痢	3.9 (3)	0 (0)	4.0 (3)	0 (0)
歯周炎	3.9 (3)	0 (0)	1.3 (1)	0 (0)
気管支炎	2.6 (2)	0 (0)	5.3 (4)	0 (0)
齲蝕	0 (0)	0 (0)	6.7 (5)	0 (0)
蕁麻疹	0 (0)	0 (0)	4.0 (3)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.19.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤 5 mg 群 9.2%（7/76 例：糖尿病性ケトアシドーシス 2 例、心房細動、肝機能異常、胃腸炎、変形性関節症、自然流産、各 1 例）、本剤 10 mg 群 4.0%（3/75 例：硝子体出血、大腸炎/糖尿病性ケトアシドーシス、低血糖昏睡、各 1 例）であり、このうち本剤 5 mg 群 3 例（糖尿病性ケトアシドーシス 2 例、自然流産 1 例）及び本剤 10 mg 群 2 例（糖尿病性ケトアシドーシス、低血糖昏睡）は副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤 5 mg 群 5.3%（4/76 例：糖尿病性ケトアシドーシス、低血糖性意識消失、外陰部膣カンジダ症、尿閉、各 1 例）、本剤 10 mg 群 5.3%（4/75 例：倦怠感/ケトーシス、疲労、糖尿病性ケトアシドーシス、低血糖昏睡、各 1 例）であり、このうち本剤 10 mg 群 1 例に認められた疲労以外は、副作用と判断された。

低血糖関連事象の発現割合は、本剤 5 mg 群 98.7% (75/76 例)、本剤 10 mg 群 100% (75/75 例) であった。重篤な低血糖は本剤 10 mg 群 1 例 (低血糖昏睡) に認められ、投与中止に至った。

糖尿病性ケトアシドーシス関連事象について、「確実<sup>14)</sup>」と判定された事象が 3 例 (本剤 5 mg 群 2 例、本剤 10 mg 群 1 例) に認められ、いずれも重篤な有害事象とされ、そのうち 2 例 (本剤 5 mg 群、本剤 10 mg 群、各 1 例) が投与中止に至った。

臨床検査値について、ヘマトクリット高値<sup>15)</sup>が本剤 5 mg 群の 1 例に認められた。血清クレアチニン高値<sup>16)</sup>は、本剤 10 mg 群の 1 例に認められた。肝機能検査値の上昇<sup>17)</sup>は、本剤 5 mg 群 11.8% (9/76 例)、本剤 10 mg 群 10.7% (8/75 例) に認められた。このうち、本剤 5 mg 群の 1 例で基準値上限 10 倍超の AST 及び基準値上限 5 倍超の ALT が認められたが、5 日後の検査ではいずれも基準値上限 3 倍以下であった。

バイタルサインについて、ベースラインから投与 52 週時までに収縮期及び拡張期血圧平均値のわずかな減少が認められたが、両群間に差は認められなかった。坐位心拍数には変化は認められなかった。12 誘導心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

### 7.1.3 海外第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : MB102229 試験<2014 年 11 月~2017 年 8 月>)

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者 (目標被験者数 768 例、各群 256 例) を対象に、インスリン製剤との併用療法における本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、インスリン製剤による治療<sup>10)</sup>を実施中の 18 歳以上 75 歳以下の 1 型糖尿病患者で、①~⑤の基準を満たすものとされた (①インスリン製剤による治療歴がスクリーニング来院前に 12 カ月間以上、②スクリーニング来院前の 3 カ月間における総インスリン 1 日投与量が 0.3 IU/kg 以上、③ベースライン時の HbA1c が 7.5% 以上 10.5% 以下、④空腹時 C-ペプチドが 0.7 ng/mL 未満、⑤BMI が 18.5 kg/m<sup>2</sup> 以上)。また、過去に本剤を含む SGLT2 阻害剤\*の使用歴を有する患者、スクリーニング来院前の 2 カ月以内にメトホルミン、チアゾリジン系薬剤等のインスリンの作用に影響を及ぼす薬剤又は週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬を使用した患者、スクリーニング来院前の 1 カ月以内にその他の血糖降下薬 (インスリン製剤を除く) を使用した患者、又は Ccr<sup>11)</sup>が 60 mL/min 未満の患者は除外された。

本試験は、導入期 (8 週間)、二重盲検期 (24 週間)、継続投与期<sup>12)</sup> (28 週間) 及び後観察期 (4 週間) から構成された。

用法・用量は、二重盲検期及び継続投与期では、プラセボ、本剤 5 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回経口投与とされた。併用薬であるインスリン製剤について、治験中にインスリン製剤の投与方法 (MDI (1 日 3 回以上) 又は CSII) は変更しないこととされた。また、低血糖の発現リスクを抑えるために、治験薬の初回投与後に総インスリン 1 日投与量を最大 20% 減量することが推奨され、治験期間中は、SMBG 値、実施医療機関の標準的治療方法及び個々の状況を踏まえ治験責任 (分担) 医師の指示に基づき、インスリン投与量が調節された。なお、投与初期にインスリン投与量を減量した場合は、被験者の状態を考慮してその後インスリン投与量をベースラインレベルまで可能な限り漸増することとされた。

総投与症例 833 例 (プラセボ群 260 例、本剤 5 mg 群 277 例、本剤 10 mg 群 296 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。このうち無作為割付けシステムのエラーにより割付けに誤りがあった 55 例 (本剤 5 mg 群 18 例、本剤 10 mg 群 37 例) を除く 778 例 (プラセボ群 260 例、本剤 5 mg 群 259 例、本剤 10 mg 群 259 例) が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。二重盲検期 (24 週間) における治験中止例は 75 例であり、その内訳はプラセボ群 28 例 (有害事象 9 例、被験者からの申し出 10 例、

その他 9 例)、本剤 5 mg 群 24 例 (有害事象 6 例、被験者からの申し出 9 例、その他 9 例)、本剤 10 mg 群 23 例 (有害事象 8 例、被験者からの申し出 7 例、その他 8 例) であった。二重盲検期を完了した被験者 757 例のうち 747 例 (プラセボ群 227 例、本剤 5 mg 群 250 例、本剤 10 mg 群 270 例) が継続投与期に移行した。継続投与期における中止例は 39 例であり、その内訳はプラセボ群 9 例 (被験者からの申し出 6 例、その他 3 例)、本剤 5 mg 群 15 例 (有害事象 5 例、被験者からの申し出 5 例、その他 5 例)、本剤 10 mg 群 15 例 (有害事象 6 例、被験者からの申し出 6 例、その他 3 例) であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量は表 14 のとおりであり、いずれの本剤群においてもプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められた。

表 14 ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量 (海外 MB102229 試験 (投与 24 週) : 有効性解析対象集団<sup>a)</sup>)

投与群	ベースライン	投与 24 週時	ベースラインからの変化量	プラセボ群との群間差 <sup>b)</sup>	p 値
プラセボ群 (257 例)	8.50±0.67	8.43±0.92	-0.06±0.83	-	-
本剤 5 mg 群 (254 例)	8.52±0.72	8.04±0.90	-0.48±0.79	-0.42 [-0.56, -0.28]	<0.0001
本剤 10 mg 群 (254 例)	8.50±0.62	8.04±0.83	-0.46±0.75	-0.45 [-0.58, -0.31]	<0.0001

単位: %、平均値±標準偏差、群間差: 調整済み平均 [95%信頼区間]

a) FASのうち、ベースライン値及びベースライン後に1回以上測定値が得られている被験者

b) 投与群、ベースラインのHbA1c、週数、層別因子 (CGMの有無、インスリン投与方法、ベースラインのHbA1cの各組み合わせ)、投与群と週数の交互作用、週数とベースラインのHbA1cの交互作用を固定効果、被験者内誤差の分散共分散に無構造を仮定したMMRM、有意水準両側5%、Dunnett-Tamhane ステップアップ法 (各対比較の標準正規偏差間に0.5の相関を考慮) による検定の多重性の調整

主な副次評価項目の結果は、表 15 のとおりであった。また、ベースラインから投与 24 週時までに重症低血糖<sup>13)</sup>を伴わずに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合は、プラセボ群 25.3% (65/257 例)、本剤 5 mg 群 49.6% (127/256 例)、本剤 10 mg 群 50.8% (129/254 例) であった。

表 15 主な副次評価項目の解析結果 (海外MB102229試験 (投与24週) : 有効性解析対象集団<sup>a)</sup>)

評価項目		プラセボ群	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群
CGMに基づく24時間血糖値の平均値 (mg/dL)	ベースライン	191.35±29.61 (234例)	192.91±29.87 (238例)	189.40±27.26 (239例)
	投与24週時の変化量	1.52±33.50 (234例)	-14.62±29.07 (238例)	-15.80±28.60 (239例)
CGMに基づく24時間血糖値の平均血糖変動幅 (mg/dL)	ベースライン	169.09±34.27 (234例)	170.66±31.11 (238例)	170.97±31.40 (239例)
	投与24週時の変化量	-0.96±31.93 (234例)	-18.43±29.36 (238例)	-20.48±31.34 (239例)
体重 (kg)	ベースライン	84.42±18.51 (259例)	81.85±18.58 (259例)	81.76±16.49 (258例)
	投与24週時の変化率 (%)	0.08±3.21 (259例)	-3.00±3.70 (259例)	-3.65±3.72 (258例)
総インスリン 1日投与量 (IU)	ベースライン	61.74±26.56 (258例)	62.91±46.16 (258例)	59.59±28.20 (254例)
	投与24週時の変化率 (%)	2.29±22.30 (258例)	7.00±221.62 (258例)	-10.67±22.92 (254例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) FASのうち、ベースライン値及びベースライン後に1回以上測定値が得られている被験者

ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量は、プラセボ群 0.02±0.99 (228 例)、本剤 5 mg 群 -0.32±0.82 (221 例)、本剤 10 mg 群 -0.33±0.88 (211 例) であり、HbA1c 変化量の推移は図 3 のとおりであった。

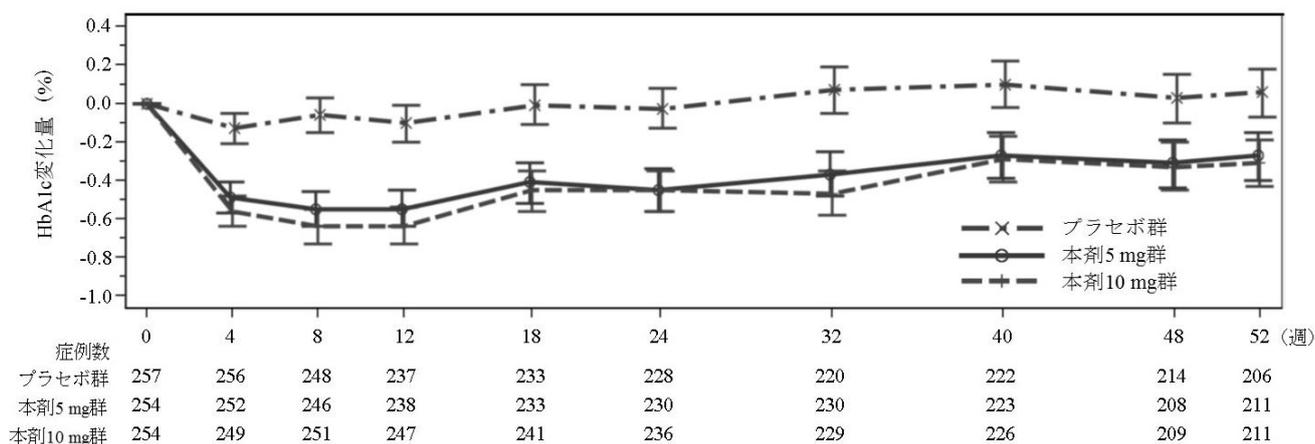


図3 ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量の推移（調整済み平均とその95%信頼区間）  
（海外MB102229試験（投与52週）：有効性解析対象集団）

安全性について、全治療期（投与52週間）において、いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表16のとおりであった。

表16 いずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況  
（MB102229試験（投与52週）：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (260例)		本剤5 mg群 (277例)		本剤10 mg群 (296例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	72.7 (189)	15.0 (39)	77.6 (215)	33.6 (93)	79.7 (236)	32.8 (97)
ウイルス性上気道感染	18.5 (48)	0 (0)	18.4 (51)	0 (0)	15.5 (46)	0 (0)
尿路感染	7.3 (19)	4.6 (12)	10.1 (28)	5.8 (16)	3.7 (11)	3.0 (9)
上気道感染	6.2 (16)	0 (0)	6.9 (19)	0 (0)	9.5 (28)	0 (0)
インフルエンザ	6.5 (17)	0 (0)	5.4 (15)	0 (0)	5.4 (16)	0 (0)
胃腸炎	3.1 (8)	0 (0)	5.4 (15)	0 (0)	3.4 (10)	0 (0)
悪心	2.7 (7)	0.8 (2)	5.1 (14)	1.1 (3)	5.1 (15)	0.3 (1)
頭痛	5.0 (13)	0.8 (2)	5.1 (14)	1.1 (3)	6.8 (20)	1.4 (4)
嘔吐	1.5 (4)	0.4 (1)	4.7 (13)	0.7 (2)	4.4 (13)	0.3 (1)
真菌性性器感染	0 (0)	0 (0)	4.0 (11)	3.2 (9)	3.0 (9)	2.7 (8)
咽頭炎	2.7 (7)	0 (0)	4.0 (11)	0 (0)	3.0 (9)	0 (0)
下痢	3.5 (9)	0.4 (1)	4.0 (11)	0.7 (2)	7.1 (21)	0.3 (1)
背部痛	3.8 (10)	0 (0)	4.0 (11)	0.7 (2)	2.0 (6)	0 (0)
咳嗽	1.9 (5)	0 (0)	4.0 (11)	0 (0)	2.7 (8)	0 (0)
糖尿病性ケトアシドーシス	1.5 (4)	0 (0)	3.6 (10)	1.1 (3)	2.7 (8)	2.0 (6)
外陰膺真菌感染	1.2 (3)	0.4 (1)	3.2 (9)	2.9 (8)	3.7 (11)	2.7 (8)
疲労	1.2 (3)	0 (0)	3.2 (9)	0.4 (1)	1.7 (5)	0.7 (2)
頻尿	3.1 (8)	2.7 (7)	3.2 (9)	2.5 (7)	3.7 (11)	3.7 (11)
副鼻腔炎	1.9 (5)	0 (0)	2.5 (7)	0 (0)	4.4 (13)	0 (0)
口渇	0.8 (2)	0.4 (1)	1.8 (5)	1.8 (5)	3.0 (9)	2.4 (7)
多尿	1.2 (3)	1.2 (3)	1.8 (5)	1.8 (5)	3.0 (9)	3.0 (9)
尿量増加	0.4 (1)	0.4 (1)	1.8 (5)	1.4 (4)	3.0 (9)	3.0 (9)
発熱	1.9 (5)	0 (0)	1.1 (3)	0 (0)	3.0 (9)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.20.0

死亡例は、プラセボ群1例（低血糖）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群11.5%（30/260例）、本剤5mg群13.4%（37/277例）、本剤10mg群13.5%（40/296例）であり、プラセボ群2例（低血糖、足関節部骨折、各1例）、本剤5mg群8例（糖尿病性ケトアシドーシス2例、低血糖2例、糖尿病性ケトアシドーシス/ケトーシス、ケトーシス、ケトアシドーシス、尿路感染/腎臓痛、各1例）、本剤10mg群13例（糖尿病性ケトアシドーシス5例、ケトアシドーシス3例、低血糖、ケトーシス、尿路感染、尿路性敗血症、過量投与、各1例）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群3.5%（9/260例）、本剤5mg群4.0%

(11/277 例)、本剤 10 mg 群 4.4% (13/296 例) であり、プラセボ群 5 例 (膿瘍、尿失禁、側腹部痛、足関節部骨折、外陰部膿炎、各 1 例)、本剤 5 mg 群 8 例 (糖尿病性ケトアシドーシス 2 例、低血糖、異常感、薬疹、外陰部灼熱感、嘔吐、筋肉疲労/筋痙攣、各 1 例)、本剤 10 mg 群 10 例 (糖尿病性ケトアシドーシス 7 例、血中ケトン体増加、真菌性性器感染、頭痛、各 1 例) は副作用と判断された。

低血糖関連事象の発現割合は、プラセボ群 81.5% (212/260 例)、本剤 5 mg 群 81.9% (227/277 例)、本剤 10 mg 群 81.4% (241/296 例) であった。重篤な低血糖は、プラセボ群 1.2% (3/260 例)、本剤 5 mg 群 1.1% (3/277 例)、本剤 10 mg 群 1.4% (4/296 例) に認められ、このうちプラセボ群の 1 例 (低血糖)、本剤 5 mg 群の 1 例 (低血糖) は投与中止に至った。

糖尿病性ケトアシドーシス関連事象について、「確実<sup>14)</sup>」と判定された事象は、プラセボ群 5 例、本剤 5 mg 群 12 例、本剤 10 mg 群 10 例に認められた。重篤な糖尿病性ケトアシドーシスは、プラセボ群の 3 例、本剤 5 mg 群の 11 例、本剤 10 mg 群の 9 例に認められ、このうち本剤 5 mg 群の 2 例、本剤 10 mg 群の 5 例は投与中止に至った。

臨床検査値について、ヘマトクリット高値<sup>15)</sup>は、プラセボ群 0.4% (1/260 例)、本剤 5 mg 群 2.6% (7/277 例)、本剤 10 mg 群 2.4% (7/296 例) に認められた。血清クレアチニン高値<sup>16)</sup>は、プラセボ群 2.3% (6/260 例)、本剤 5 mg 群 3.3% (9/277 例)、本剤 10 mg 群 3.4% (10/296 例) に認められた。肝機能検査値の上昇<sup>17)</sup>は、プラセボ群 3.8% (10/260 例)、本剤 5 mg 群 4.0% (11/277 例)、本剤 10 mg 群 4.4% (13/296 例) に認められた。

バイタルサインについて、本剤群ではベースラインから投与 52 週時の座位収縮期血圧の低下量がプラセボ群と比較してわずかに大きかった (プラセボ群 0.9 mmHg、本剤 5 mg 群 -2.3 mmHg、本剤 10 mg 群 -2.3 mmHg)。12 誘導心電図について、ほとんどの被験者でベースラインから投与 52 週時にかけて変化を認めず、心電図評価が正常から異常に変化した被験者の割合は、プラセボ群及び本剤群で同様であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

#### 7.R.1.1 1 型糖尿病患者に対する有効性について

機構は、以下のように考える。インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者における本剤投与時の有効性について、国際共同 MB102230 試験の主要評価項目であるベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量の群間差 [95%信頼区間] (本剤群 - プラセボ群) は、本剤 5 mg 群で -0.37 [-0.49, -0.26] %、本剤 10 mg 群で -0.42 [-0.53, -0.30] % であり、本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された (表 6)。また、CGM に基づく 24 時間血糖値、総インスリン 1 日投与量、体重等について、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群共にプラセボ群と比較して低下した (表 7)。

長期投与時の有効性について、国際共同 MB102230 試験において投与 52 週間にわたりベースライン時からの HbA1c の低下が認められ、総インスリン 1 日投与量及び体重についても、投与 52 週時点におけるベースラインからの低下が認められた (表 8 及び図 1)。国内 D1695C00001 試験 (Part B) においても同様に、HbA1c、6 点 SMBG に基づく 1 日平均血糖値、総インスリン 1 日投与量及び体重について、投与 52 週時点におけるベースラインからの低下が認められている (表 12 及び図 2)。

なお、海外 MB102229 試験においても、国際共同 MB102230 試験と同様の結果が認められている (表 14、表 15 及び図 3)。

以上の結果、及び「7.R.1.2 日本人患者における有効性について」の項での検討結果から、インスリ

ン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者において、本剤をインスリン療法に加えて投与した際の有効性は示されていると判断した。

### 7.R.1.2 日本人患者における有効性について

申請者は、以下のように説明している。1 型糖尿病に関する外因的民族的要因について、1 型糖尿病の病態は膵 β 細胞の破壊が特徴であり、生命維持のためにインスリン療法が必要となる点では、日本人と外国人との間に違いはない。疫学に関して、1 型糖尿病の発症率は地域間で異なり、日本では欧米と比較して低い。診断は、インスリン自己分泌能の枯渇を示す高血糖による急性代謝失調とインスリン依存状態で判定され、診断基準に国内外で明らかな差はない。治療法について、生涯にわたってインスリン療法が必要となり、強化インスリン療法が長期予後に有効であることは国内外で同様である。強化インスリン療法には、MDI と CSII があり、CSII を使用している患者の割合は、欧米と比較して日本で低い。

本薬の薬物動態及び薬力学的作用について、国内 D1695C00001 試験 (Part A) 及び海外 MB102072 試験の結果から、日本人及び外国人の本薬の薬物動態には大きな違いは認められていない。24 時間累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量は、日本人の方が外国人と比較して高値であったが、日本人における 7 点血糖測定値が外国人と比較して高値であったこと等が影響を及ぼした可能性が考えられた (「6.R.1 日本人及び外国人の 1 型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的作用の比較について」の項を参照)。

国際共同 MB102230 試験におけるベースラインの被験者背景は表 17 のとおりであり、日本人部分集団と全集団では主に年齢、BMI、糖尿病罹病期間及びインスリン投与方法について差がある傾向が認められているが、全体的には類似していた。なお、ベースラインでの総インスリン 1 日投与量は日本人部分集団で全集団と比較して少なかったが、体重あたりの総インスリン 1 日投与量では両集団に大きな違いはなかった。

表 17 ベースラインの被験者背景 (国際共同 MB102230 試験 : FAS)

項目	日本人部分集団			全集団		
	プラセボ群 (58 例)	本剤 5 mg 群 (55 例)	本剤 10 mg 群 (41 例)	プラセボ群 (272 例)	本剤 5 mg 群 (271 例)	本剤 10 mg 群 (270 例)
年齢 (歳)	47.0±13.5	46.2±12.8	47.3±9.4	43.0±13.7	42.7±13.4	42.4±12.8
HbA1c (%)	8.46±0.65	8.41±0.67	8.41±0.62	8.43±0.65	8.45±0.69	8.43±0.69
空腹時血糖値 (mg/dL)	197.2±74.11	201.6±75.85	178.8±71.12	188.4±75.87	192.7±75.84	180.1±76.83
eGFR <sup>a)</sup> (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	90 以上	58.6 (34)	61.8 (34)	65.9 (27)	51.1 (139)	49.8 (135)
	60 以上 90 未満	41.4 (24)	38.2 (21)	31.7 (13)	46.7 (127)	46.9 (127)
	60 未満	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)	2.2 (6)	3.3 (9)
性別 <sup>a)</sup>	男性	41.4 (24)	52.7 (29)	48.8 (20)	43.8 (119)	43.5 (118)
	女性	58.6 (34)	47.3 (26)	51.2 (21)	56.3 (153)	56.5 (153)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.79±4.30	24.03±3.43	25.38±3.50	27.62±5.41	27.27±5.13	27.80±5.53
糖尿病罹病期間 (年)	13.06±9.47	17.30±11.28	16.01±9.94	18.98±11.65	19.35±11.79	19.45±11.90
総インスリン 1 日投与量 (IU)	46.37±18.89	50.59±25.76	48.46±24.07	56.57±25.23	58.19±27.93	58.68±28.26
総インスリン 1 日投与量 (IU/kg)	0.71±0.21	0.74±0.26	0.70±0.22	0.71±0.24	0.73±0.26	0.73±0.27
インスリン投与方法	MDI <sup>a)</sup>	93.1 (54)	85.5 (47)	90.2 (37)	66.2 (180)	66.1 (179)
	CSII <sup>a)</sup>	6.9 (4)	14.5 (8)	9.8 (4)	33.8 (92)	33.9 (92)

平均値±標準偏差

a) 割合% (例数)

国際共同 MB102230 試験における日本人部分集団における有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量は、日本人部分集団及び全集団のいずれにおいても、本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群ではプラセボ群と比較して大きく、プラセボ群との群間差は本剤 5 mg 群より本剤 10 mg 群で大きい傾向が認められた (表 6)。

日本人部分集団と全集団のベースラインの被験者背景で差がある傾向が認められた年齢、BMI、糖尿病罹病期間及びインスリン投与方法について、各部分集団別に主要評価項目であるベースラインから投与24週までのHbA1c変化量を検討した結果、両集団のいずれの部分集団においても本剤群でHbA1cの低下が認められ、インスリン投与方法については、日本人部分集団のCSII使用例数が少ないため評価に限界はあるが、各部分集団間で大きな違いは認められなかった（表18）。

表18 被験者背景の違いによるベースラインから投与24週までのHbA1c変化量の比較  
 (国際共同MB102230試験(投与24週、日本人部分集団及び全集団)：有効性解析対象集団<sup>a)</sup>)

項目		日本人部分集団			全集団		
		プラセボ群 (58例)	本剤5mg群 (55例)	本剤10mg群 (41例)	プラセボ群 (272例)	本剤5mg群 (271例)	本剤10mg群 (270例)
年齢 (歳)	35歳未満	0.43±0.61 (10例)	-0.43±0.71 (10例)	-0.93±0.90 (3例)	0.11±0.85 (83例)	-0.28±0.74 (79例)	-0.46±0.81 (79例)
	35歳以上 50歳未満	0.11±0.65 (21例)	-0.54±0.56 (20例)	-0.79±0.75 (22例)	-0.01±0.58 (94例)	-0.41±0.60 (93例)	-0.45±0.71 (108例)
	50歳以上	0.08±0.61 (25例)	-0.33±0.62 (25例)	-0.39±0.69 (16例)	0.00±0.57 (90例)	-0.38±0.57 (94例)	-0.25±0.58 (80例)
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25以下	0.15±0.71 (31例)	-0.27±0.65 (33例)	-0.67±0.80 (20例)	0.01±0.77 (95例)	-0.23±0.68 (97例)
	25超	0.15±0.53 (25例)	-0.66±0.47 (22例)	-0.62±0.71 (21例)	0.04±0.60 (172例)	-0.44±0.60 (169例)	-0.34±0.71 (179例)
糖尿病 罹病期間 (年)	10年未満	0.28±0.63 (21例)	-0.39±0.76 (20例)	-0.59±0.87 (10例)	0.18±0.68 (62例)	-0.33±0.61 (65例)	-0.59±0.80 (55例)
	10年以上 20年以下	0.10±0.61 (23例)	-0.46±0.64 (14例)	-0.63±0.68 (18例)	-0.01±0.74 (82例)	-0.42±0.61 (78例)	-0.38±0.71 (98例)
	20年超	0.00±0.67 (12例)	-0.44±0.44 (21例)	-0.71±0.80 (13例)	-0.04±0.53 (112例)	-0.36±0.60 (114例)	-0.32±0.65 (109例)
インスリン 投与方法	MDI	0.17±0.64 (52例)	-0.41±0.63 (47例)	-0.61±0.76 (37例)	0.08±0.70 (176例)	-0.34±0.67 (176例)	-0.40±0.70 (175例)
	CSII	-0.10±0.34 (4例)	-0.51±0.50 (8例)	-1.03±0.21 (4例)	-0.07±0.59 (91例)	-0.41±0.57 (90例)	-0.39±0.73 (92例)

単位：％、平均値±標準偏差

a) FASのうち、ベースライン値及びベースライン後に1回以上測定値が得られている被験者

当該結果等から、これらの被験者背景の違いは本剤の有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼしていないと考えられ、日本人部分集団においても本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。1型糖尿病の診断基準、治療方法には本邦と国際共同試験に参加した他の地域で大きな違いはなく、内因性及び外因性民族的要因の違いについても、ベースラインの被験者背景において日本人部分集団と全集団との間で一部違いが認められたが、これらの違いが本剤の有効性の評価に及ぼす影響は大きくないことを確認した。また、主要評価項目であるベースラインから投与24週までのHbA1c変化量について、全集団と同様に日本人部分集団においてもベースラインからのHbA1cの低下が認められていること等から、日本人患者に対する本剤の有効性は期待できる。

## 7.R.2 安全性について

### 7.R.2.1 第III相試験における安全性について

申請者は、以下のように説明している。第III相試験における有害事象の発現状況は、表19のとおりであった。

表 19 第 III 相試験における有害事象<sup>a)</sup>の発現状況 (投与 52 週 : 安全性解析対象集団)

事象名	国際共同 MB102230 試験			海外 MB102229 試験			国内 D1695C00001 試験 Part B		
	プラセボ群 (272 例)	本剤 5 mg 群 (271 例)	本剤 10 mg 群 (270 例)	プラセボ群 (260 例)	本剤 5 mg 群 (277 例)	本剤 10 mg 群 (296 例)	本剤 5 mg 群 (76 例)	本剤 10 mg 群 (75 例)	
すべての有害事象	75.4 (205)	82.3 (223)	75.9 (205)	72.7 (189)	77.6 (215)	79.7 (236)	88.2 (67)	73.3 (55)	
すべての副作用	18.0 (49)	32.5 (88)	30.7 (83)	15.0 (39)	33.6 (93)	32.8 (97)	30.3 (23)	29.3 (22)	
重篤な有害事象	5.9 (16)	11.8 (32)	7.0 (19)	11.5 (30)	13.4 (37)	13.5 (40)	9.2 (7)	4.0 (3)	
投与中止に至った有害事象	6.6 (18)	8.9 (24)	6.3 (17)	3.5 (9)	4.0 (11)	4.4 (13)	5.3 (4)	5.3 (4)	
重症度	軽度	45.2 (123)	47.2 (128)	41.1 (111)	33.5 (87)	34.3 (95)	37.8 (112)	71.1 (54)	60.0 (45)
	中等度	24.3 (66)	24.4 (66)	29.3 (79)	31.9 (83)	36.1 (100)	31.8 (94)	13.2 (10)	10.7 (8)
	重度	4.8 (13)	10.3 (28)	4.4 (12)	5.8 (15)	6.5 (18)	9.1 (27)	3.9 (3)	2.7 (2)
	極めて重度	1.1 (3)	0.4 (1)	1.1 (3)	1.5 (4)	0.7 (2)	1.0 (3)	0 (0)	0 (0)
低血糖関連事象	87.1 (237) [3361.8]	85.2 (231) [3251.3]	86.7 (234) [3378.7]	81.5 (212) [3300.6]	81.9 (227) [2834.7]	81.4 (241) [3099.9]	98.7 (75) [5351.6]	100 (75) [5617.8]	
糖尿病性ケトアシドーシス 関連事象 <sup>b)</sup>	0.4 (1)	4.1 (11)	3.7 (10)	1.9 (5)	4.0 (11)	3.4 (10)	2.6 (2)	1.3 (1)	
尿路感染関連事象	6.6 (18)	9.2 (25)	5.2 (14)	8.1 (21)	11.6 (32)	5.4 (16)	0 (0)	4.0 (3)	
性器感染関連事象	3.7 (10)	11.1 (30)	10.4 (28)	3.1 (8)	15.5 (43)	13.5 (40)	2.6 (2)	2.7 (2)	
体液量減少関連事象	1.8 (5)	3.7 (10)	1.1 (3)	1.9 (5)	0 (0)	1.0 (3)	2.6 (2)	1.3 (1)	
肝臓関連事象	3.7 (10)	2.2 (6)	3.0 (8)	1.2 (3)	1.1 (3)	1.0 (3)	2.6 (2)	1.3 (1)	
腎障害	0.4 (1)	1.1 (3)	0.4 (1)	1.2 (3)	1.4 (4)	0.7 (2)	0 (0)	0 (0)	
骨折	1.5 (4)	3.0 (8)	1.9 (5)	3.1 (8)	1.4 (4)	2.0 (6)	1.3 (1)	1.3 (1)	
心血管系事象	1.1 (3)	0.4 (1)	1.1 (3)	0.4 (1)	0.4 (1)	0.7 (2)	—	—	
過敏症	7.7 (21)	10.0 (27)	6.7 (18)	2.3 (6)	5.4 (15)	5.1 (15)	7.9 (6)	14.7 (11)	
悪性腫瘍	0 (0)	0.4 (1)	0.7 (2)	1.2 (3)	1.4 (4)	1.7 (5)	0 (0)	0 (0)	
頻尿又は多尿関連事象	2.9 (8)	10.0 (27)	9.3 (25)	4.2 (11)	6.1 (17)	8.4 (25)	9.2 (7)	10.7 (8)	

発現割合 (発現例数)、低血糖関連事象の下端 : [100 人・年当たりの発現件数]

国際共同 MB102230 試験及び海外 MB102229 試験 : MedDRA/J ver.20.0、国内 D1695C00001 試験 Part B : MedDRA/J ver.19.0

- a) 本剤のリスク管理計画書(案)等に基づき、注目すべき有害事象が設定された。注目すべき有害事象は、MedDRA 標準検索式(SMQ)又は申請者が選択した基本語(PT)に基づき収集された。ただし、低血糖関連事象は治験担当医師の判定に基づき収集され、糖尿病性ケトアシドーシス関連事象及び心血管系事象は治験依頼者が設置した独立判定委員会により判定された。
- b) 糖尿病性ケトアシドーシスに該当する可能性のある事象のうち、治験依頼者が設置した独立判定委員会で「確実」と判定された事象。「確実」の基準は、静脈血の pH が 7.3 未満、重炭酸塩値が 18 mmol/L 以下であり、かつ過換気、脱水、又は意識レベルの低下/錯乱の症状が 1 つ以上認められることとされた。

副作用の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められた主な事象は、糖尿病性ケトアシドーシス関連事象、性器感染関連事象、頻尿又は多尿関連事象であり、いずれも本剤の既知の事象であった。低血糖関連事象の発現割合は、本剤群とプラセボ群で同程度であり、インスリン療法に本剤を併用しても低血糖関連事象の発現割合は増大しなかった。また、本剤 5 mg 群と比較して本剤 10 mg 群で発現割合が著しく高くなるような事象は認められなかった。

プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められた主な事象に関する詳細は、以下のとおりであった (糖尿病性ケトアシドーシス関連事象については「7.R.2.4 糖尿病性ケトアシドーシスについて」の項を参照)。

性器感染関連事象は、プラセボ群と比較して本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群で多く認められ、男性と比較して女性でより発現割合が高かったが (プラセボ群 : 男性 0% (0/251 例)、女性 6.4% (18/281 例)、本剤 5 mg 群 : 男性 5.5% (13/237 例)、女性 19.3% (60/311 例)、本剤 10 mg 群 : 男性 6.2% (17/273 例)、女性 17.4% (51/293 例) (国際共同 MB102230 試験及び海外 MB102229 試験の併合解析))、第 III 相試験において認められた性器感染関連事象の多くは軽度又は中等度であり、重篤な性器感染関連事象は認められなかった。

頻尿又は多尿関連事象は、プラセボ群と比較して本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群で多く認められたが、第 III 相試験において認められた頻尿又は多尿関連事象の多くは軽度又は中等度であり、重篤な頻尿又は多尿関連事象は認められなかった。

発現時期別の有害事象の発現状況について、国際共同 MB102230 試験及び国内 D1695C00001 試験 (Part B) において、本剤群では頻尿及び口渇は投与開始早期に多く発現する傾向が認められたが、プラセボ群でも頻尿は投与開始早期において多く発現する傾向が認められた。海外 MB102229 試験においては、投与開始早期において発現する傾向がある事象及び長期投与により発現が多くなる傾向は認められなかった。

国際共同 MB102230 試験における日本人部分集団及び全集団の有害事象の発現状況は、表 20 のとおりであった。

表 20 日本人部分集団及び全集団における有害事象<sup>a)</sup>の発現状況 (国際共同 MB102230 試験 (投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

事象名	日本人部分集団			全集団			
	プラセボ群 (58 例)	本剤 5 mg 群 (55 例)	本剤 10 mg 群 (41 例)	プラセボ群 (272 例)	本剤 5 mg 群 (271 例)	本剤 10 mg 群 (270 例)	
すべての有害事象	82.8 (48)	87.3 (48)	87.8 (36)	75.4 (205)	82.3 (223)	75.9 (205)	
すべての副作用	20.7 (12)	41.8 (23)	53.7 (22)	18.0 (49)	32.5 (88)	30.7 (83)	
重篤な有害事象	1.7 (1)	5.5 (3)	9.8 (4)	5.9 (16)	11.8 (32)	7.0 (19)	
投与中止に至った有害事象	5.2 (3)	7.3 (4)	2.4 (1)	6.6 (18)	8.9 (24)	6.3 (17)	
重症度	軽度	72.4 (42)	72.7 (40)	68.3 (28)	45.2 (123)	47.2 (128)	41.1 (111)
	中等度	10.3 (6)	9.1 (5)	14.6 (6)	24.3 (66)	24.4 (66)	29.3 (79)
	重度	0 (0)	5.5 (3)	2.4 (1)	4.8 (13)	10.3 (28)	4.4 (12)
	極めて重度	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)	1.1 (3)	0.4 (1)	1.1 (3)
低血糖関連事象	86.2 (50) [2720.4]	83.6 (46) [2991.6]	82.9 (34) [2459.6]	87.1 (237) [3361.8]	85.2 (231) [3251.3]	86.7 (234) [3378.7]	
糖尿病性ケトアシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	0 (0)	1.8 (1)	4.9 (2)	0.4 (1)	4.1 (11)	3.7 (10)	
尿路感染関連事象	3.4 (2)	5.5 (3)	2.4 (1)	6.6 (18)	9.2 (25)	5.2 (14)	
性器感染関連事象	1.7 (1)	1.8 (1)	2.4 (1)	3.7 (10)	11.1 (30)	10.4 (28)	
体液量減少関連事象	1.7 (1)	5.5 (3)	0 (0)	1.8 (5)	3.7 (10)	1.1 (3)	
肝臓関連事象	8.6 (5)	3.6 (2)	4.9 (2)	3.7 (10)	2.2 (6)	3.0 (8)	
腎障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	1.1 (3)	0.4 (1)	
骨折	0 (0)	1.8 (1)	2.4 (1)	1.5 (4)	3.0 (8)	1.9 (5)	
心血管系事象	0 (0)	1.8 (1)	2.4 (1)	1.1 (3)	0.4 (1)	1.1 (3)	
過敏症	17.2 (10)	12.7 (7)	17.1 (7)	7.7 (21)	10.0 (27)	6.7 (18)	
悪性腫瘍	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	0.4 (1)	0.7 (2)	
頻尿又は多尿関連事象	8.6 (5)	21.8 (12)	22.0 (9)	2.9 (8)	10.0 (27)	9.3 (25)	

発現割合% (発現例数)、低血糖関連事象の下端: [100 人・年当たりの発現件数]、MedDRA/J ver.20.1

a) 表 19 の注釈 a) と同様

b) 表 19 の注釈 b) と同様

日本人部分集団では、いずれの投与群でも全集団と比較して有害事象及び副作用の発現割合が高かった。その要因は、主として軽度の有害事象の発現割合が日本人部分集団で高かったことと考えられ、軽度の有害事象のうち特に頻尿、口渇及び体重減少の発現割合が日本人部分集団で高かった。一方、日本人部分集団における中等度及び重度の有害事象の発現割合は、全集団と比較して低かった。注目すべき有害事象について、日本人部分集団では全集団と比較して、肝臓関連事象、過敏症及び頻尿又は多尿関連事象の発現割合がやや高かった。日本人部分集団における肝臓関連事象及び過敏症の発現割合は、本剤群とプラセボ群で同程度又は本剤群で低かった。頻尿又は多尿関連事象のうち、全集団と比較して日本人部分集団で発現割合が高かった事象は頻尿であり、重症度はすべて軽度であった。

また、日本人部分集団と全集団のベースラインの被験者背景で差がある傾向が認められた年齢、BMI、糖尿病罹病期間及びインスリン投与方法について、部分集団別の有害事象の発現状況を検討した結果、CSII 使用患者の日本人部分集団の被験者数が少ないため、両集団間におけるインスリン投与方法の違いによる影響を厳密に評価することは困難であったが、各部分集団間で大きな違いは認められなかった (表 21)。

表 21 被験者背景の違いによる有害事象の発現状況の比較（国際共同 MB102230 試験（投与 52 週）：安全性解析対象集団）

項目		日本人部分集団			全集団		
		プラセボ群 (58 例)	本剤 5 mg 群 (55 例)	本剤 10 mg 群 (41 例)	プラセボ群 (272 例)	本剤 5 mg 群 (271 例)	本剤 10 mg 群 (270 例)
年齢 (歳)	35 歳未満	90.9 (10/11)	80.0 (8/10)	100 (3/3)	76.2 (64/84)	80.2 (65/81)	69.6 (55/79)
	35 歳以上 50 歳未満	85.7 (18/21)	90.0 (18/20)	86.4 (19/22)	74.7 (71/95)	81.9 (77/94)	75.5 (83/110)
	50 歳以上	76.9 (20/26)	88.0 (22/25)	87.5 (14/16)	75.3 (70/93)	84.4 (81/96)	82.7 (67/81)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23 以下	73.9 (17/23)	96.0 (24/25)	100 (12/12)	73.1 (38/52)	86.2 (50/58)	74.5 (35/47)
	23 超 25 以下	88.9 (8/9)	100 (8/8)	62.5 (5/8)	75.0 (33/44)	83.3 (35/42)	65.1 (28/43)
	25 超 27 以下	100 (11/11)	55.6 (5/9)	100 (7/7)	80.0 (36/45)	74.5 (35/47)	72.7 (32/44)
	27 超 30 以下	87.5 (7/8)	81.8 (9/11)	80.0 (8/10)	76.0 (38/50)	83.1 (49/59)	76.8 (53/69)
	30 超	71.4 (5/7)	100 (2/2)	100 (4/4)	74.1 (60/81)	83.1 (54/65)	85.1 (57/67)
糖尿病 罹病期間 (年)	10 年未満	72.7 (16/22)	90.0 (18/20)	100 (10/10)	73.0 (46/63)	84.6 (55/65)	80.7 (46/57)
	10 年以上 20 年以下	87.0 (20/23)	92.9 (13/14)	77.8 (14/18)	75.9 (63/83)	80.7 (67/83)	72.4 (71/98)
	20 年超	92.3 (12/13)	81.0 (17/21)	92.3 (12/13)	76.5 (88/115)	81.6 (93/114)	76.4 (84/110)
インスリン 投与方法	MDI	81.5 (44/54)	85.1 (40/47)	86.5 (32/37)	71.7 (129/180)	78.8 (141/179)	75.8 (135/178)
	CSII	100 (4/4)	100 (8/8)	100 (4/4)	82.6 (76/92)	89.1 (82/92)	76.1 (70/92)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

以上より、日本人部分集団における安全性プロファイルは全集団と概ね類似しており、臨床的に意義のある差は認められないと考えられた。

### 7.R.2.2 2 型糖尿病との安全性プロファイルの比較

申請者は、以下のように説明している。2 型糖尿病患者対象の短期プラセボ対照試験併合集団<sup>19)</sup>と 1 型糖尿病患者対象の短期プラセボ対照試験併合集団<sup>20)</sup>の有害事象の発現状況を比較した(表 22 及び表 23)。注目すべき有害事象について、低血糖関連事象の発現割合は、2 型糖尿病と比較して 1 型糖尿病で高かったが、1 型糖尿病のプラセボ群と本剤群で発現割合は同程度であった。なお、2 型糖尿病患者対象のインスリン併用試験 (D1690C00006 試験) では、低血糖関連事象の発現割合はプラセボ群 35.0% (69/197 例)、本剤群 42.3% (83/196 例) であった。性器感染関連事象の発現割合は、2 型糖尿病と比較して 1 型糖尿病で高かったが、2 型糖尿病患者と比較して 1 型糖尿病患者で性器感染の全体的な発現率が高い等、両集団間で特定の有害事象の発現率が異なるとする報告 (BMC Infect Dis 2002; 2: 1-6) を考慮すると、2 型糖尿病と 1 型糖尿病で本剤の安全性プロファイルに大きな違いはないと考えられる。尿路感染関連事象、体液量減少関連事象、腎障害、骨折及び頻尿又は多尿関連事象については、1 型糖尿病と 2 型糖尿病で発現割合に大きな違いはなかった。重篤な有害事象について、2 型糖尿病で最も多く報告された重篤な有害事象は SOC「心臓障害」に該当する事象であった。一方、1 型糖尿病で最も多く報告された重篤な有害事象は SOC「代謝及び栄養障害」で、主にケトン体増加関連の重篤な有害事象が多く報告された。この違いを除き、重篤な有害事象の発現傾向は、2 型糖尿病と 1 型糖尿病で概ね同様であった。

さらに、過敏症、肝臓関連事象、心血管系事象、悪性腫瘍及び糖尿病性ケトアシドーシス関連事象については、長期の併合データである 2 型糖尿病対象の全第 II 相/第 III 相試験併合集団<sup>21)</sup>と 1 型糖尿病患

19) 本剤の初回承認申請時に提出された 2 型糖尿病患者対象のプラセボ対照試験 13 試験 (国内 D1692C00005 試験を含む) の短期投与期間 (24 週以内) の併合データ (データカットオフ: 20 年 月 日)。

20) 国際共同 MB102230 試験及び海外 MB102229 試験の二重盲検期 (24 週間) の併合データ。

21) 本剤の初回承認申請時に提出された 2 型糖尿病患者対象の主要な第 II 相及び第 III 相の 21 試験 (国内 D1692C00006 試験を含む) のすべての短期+長期併合データ (データカットオフ: 20 年 月 日)。全本剤群 (2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg 及び 50 mg) 5936 例と全対照群 (プラセボ、基礎療法又は標準療法を含む実薬対照) 3403 例のデータを含む。累積曝露量は、本剤群で 6247.2 人・年、対照群 3637.6 人・年であった。過敏症、肝臓関連事象、心血管系事象及び悪性腫瘍の発現状況は、以下のとおりであった。過敏症関連事象: 本剤群 4.5% (270/5936 例)、対照群 4.3% (148/3403 例)、肝臓関連事象: 本剤群 1.6% (93/5936 例)、対照群 1.9% (65/3403 例)、心血管系事象 (中央判定された主要複合エンドポイントの発現割合): 本剤群 1.7% (95/5699 例)、対照群 2.5% (81/3240 例)、悪性腫瘍: 本剤群 1.5% (89/5936 例)、対照群 1.5% (51/3403 例)

者対象の長期プラセボ対照試験併合集団<sup>22)</sup>での発現状況を比較した(表 23)。その結果、1 型糖尿病長期プラセボ対照試験併合集団における本剤群の発現割合と大きく異ならなかった。なお、2 型糖尿病患者を対象とした試験では独立判定委員会による糖尿病性ケトアシドーシス関連事象の評価は行っておらず、基本語 (PT) 「糖尿病性ケトアシドーシス」を発現した被験者はインスリン併用試験 (D1690C00006 試験) での本剤群 1 例のみであった。

表 22 2 型糖尿病患者における有害事象<sup>a)</sup>の発現状況 (短期プラセボ対照試験併合集団)

事象名	プラセボ群 (2295 例)	本剤 10 mg 群 (2360 例)
すべての有害事象	55.7 (1279)	60.0 (1416)
すべての副作用	11.4 (261)	17.3 (409)
重篤な有害事象	5.4 (123)	5.1 (120)
投与中止に至った有害事象	3.6 (82)	4.3 (102)
低血糖関連事象	10.5 (242)	13.1 (309)
尿路感染症関連事象	3.5 (81)	4.7 (110)
性器感染症関連事象	0.6 (14)	5.5 (130)
体液量減少関連事象	0.7 (17)	1.1 (27)
腎障害	1.8 (42)	3.2 (76)
骨折	0.7 (17)	0.3 (8)
頻尿又は多尿関連事象	1.2 (27)	3.3 (78)

発現割合% (発現例数)

a) 注目すべき有害事象は、申請者が選択した基本語 (PT) に基づき収集された。

表 23 1 型糖尿病患者における有害事象<sup>a)</sup>の発現状況 (短期プラセボ対照試験併合集団、長期プラセボ対照試験併合集団)

事象名	短期プラセボ対照試験併合集団 (投与 24 週)			長期プラセボ対照試験併合集団 (投与 52 週)		
	プラセボ群 (532 例)	本剤 5 mg 群 (548 例)	本剤 10 mg 群 (566 例)	プラセボ群 (532 例)	本剤 5 mg 群 (548 例)	本剤 10 mg 群 (566 例)
すべての有害事象	62.4 (332)	70.1 (384)	68.6 (388)	74.1 (394)	79.9 (438)	77.9 (441)
すべての副作用	11.8 (63)	28.6 (157)	27.0 (153)	16.5 (88)	33.0 (181)	31.8 (180)
重篤な有害事象	3.8 (20)	6.8 (37)	5.5 (31)	8.6 (46)	12.6 (69)	10.4 (59)
投与中止に至った有害事象	3.8 (20)	4.2 (23)	3.5 (20)	5.1 (27)	6.4 (35)	5.3 (30)
低血糖関連事象	82.9 (441)	80.8 (443)	82.3 (466)	84.4 (449)	83.6 (458)	83.9 (475)
糖尿病性ケトアシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	0.6 (3)	2.0 (11)	1.9 (11)	1.1 (6)	4.0 (22)	3.5 (20)
尿路感染症関連事象	4.7 (25)	6.8 (37)	3.7 (21)	7.3 (39)	10.4 (57)	5.3 (30)
性器感染症関連事象	2.3 (12)	11.1 (61)	9.5 (54)	3.4 (18)	13.3 (73)	12.0 (68)
体液量減少関連事象	0.8 (4)	1.5 (8)	0.5 (3)	1.9 (10)	1.8 (10)	1.1 (6)
肝臓関連事象	1.7 (9)	1.3 (7)	1.4 (8)	2.4 (13)	1.6 (9)	1.9 (11)
腎障害	0 (0)	1.1 (6)	0.4 (2)	0.8 (4)	1.3 (7)	0.5 (3)
骨折	0.9 (5)	1.5 (8)	1.1 (6)	2.3 (12)	2.2 (12)	1.9 (11)
心血管系事象	0.4 (2)	0.4 (2)	0.9 (5)	0.8 (4)	0.4 (2)	0.9 (5)
過敏症	3.6 (19)	5.5 (30)	4.1 (23)	5.1 (27)	7.7 (42)	5.8 (33)
悪性腫瘍	0 (0)	0.4 (2)	0.5 (3)	0.6 (3)	0.9 (5)	1.2 (7)
頻尿又は多尿関連事象	3.4 (18)	8.2 (45)	9.0 (51)	3.6 (19)	8.0 (44)	8.8 (50)

発現割合% (発現例数)、短期プラセボ対照試験併合集団: MedDRA/J ver.20.0、長期プラセボ対照試験併合集団: MedDRA/J ver.20.1

a) 表 19 の注釈 a) と同様

b) 表 19 の注釈 b) と同様

以上より、1 型糖尿病患者においては、糖尿病性ケトアシドーシス関連事象を除き、2 型糖尿病患者と比較して臨床的に問題となる有害事象の発現が高くなる傾向は認められなかった。

機構は、「7.R.2.1 第 III 相試験における安全性について」及び「7.R.2.2 2 型糖尿病患者との安全性プロファイルの比較」を踏まえ、以下のように考える。インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者における本剤投与時の安全性について、各第 III 相試験において発現している主な事象は本剤の既知の事象であり、後述する事象 (特に糖尿病性ケトアシドーシス関連事象) に関する適切な注

<sup>22)</sup> 国際共同 MB102230 試験及び海外 MB102229 試験の二重盲検期 (24 週間)、継続投与期 (28 週間) 及び後観察期 (4 週間) の併合データ。

意喚起がなされることを前提とすれば、許容可能である。なお、日本人部分集団と全集団との間には、臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いはなく、日本人に特有の新たな安全性上の懸念は認められていない。

本剤の注目すべき有害事象のうち、2型糖尿病患者対象の臨床試験と比較して、1型糖尿病患者対象の臨床試験において発現割合が特に高かった低血糖関連事象及び糖尿病性ケトアシドーシス関連事象については、以下で検討を行った。

### 7.R.2.3 低血糖について

申請者は、以下のように説明している。第Ⅲ相試験における低血糖関連事象の発現状況は、表24のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間及び本剤の投与群間で発現割合及び曝露時間あたりの発現件数に大きな違いは認められなかった。

表24 第Ⅲ相試験における低血糖関連事象の発現状況（投与52週：安全性解析対象集団）

事象名	国際共同 MB102230 試験			海外 MB102229 試験			国内 D1695C00001 試験 Part B	
	プラセボ群 (272例)	本剤5mg群 (271例)	本剤10mg群 (270例)	プラセボ群 (260例)	本剤5mg群 (277例)	本剤10mg群 (296例)	本剤5mg群 (76例)	本剤10mg群 (75例)
すべての低血糖関連事象	87.1 (237) 8054 [3361.8]	85.2 (231) 7998 [3251.3]	86.7 (234) 8321 [3378.7]	81.5 (212) 7670 [3300.6]	81.9 (227) 7146 [2834.7]	81.4 (241) 8451 [3099.9]	98.7 (75) 3813 [5351.6]	100 (75) 3977 [5617.8]
重篤な低血糖	0.7 (2) 2 [0.8]	1.8 (5) 7 [2.9]	0.4 (1) 1 [0.4]	1.2 (3) 4 [1.7]	1.1 (3) 3 [1.2]	1.4 (4) 4 [1.5]	0 (0) 0 [0]	1.3 (1) 1 [1.4]
投与中止に至った低血糖 <sup>a)</sup>	0.4 (1) 1 [0.4]	0.7 (2) 3 [1.2]	0.4 (1) 1 [0.4]	0.4 (1) 1 [0.4]	0.4 (1) 1 [0.4]	0 (0) 0 [0]	1.3 (1) 1 [1.4]	1.3 (1) 1 [1.4]
重症低血糖 <sup>b)</sup>	8.5 (23) 65 [27.1]	8.9 (24) 97 [39.4]	9.6 (26) 84 [34.1]	11.5 (30) 85 [36.6]	10.5 (29) 46 [18.3]	8.4 (25) 58 [21.3]	2.6 (2) * 2 [2.8]	6.7 (5) * 5 [7.1]
症候性低血糖 <sup>b)</sup>	84.2 (229) 6228 [2599.6]	83.0 (225) 6121 [2488.3]	81.9 (221) 6494 [2636.9]	76.2 (198) 6010 [2586.2]	77.6 (215) 5775 [2290.8]	76.7 (227) 6744 [2473.7]	88.2 (67) * 2167 [3041.4]	97.3 (73) * 2234 [3155.7]
無症候性低血糖 <sup>b)</sup>	41.9 (114) 1548 [646.2]	39.9 (108) 1487 [604.5]	51.1 (138) 1564 [635.1]	40.0 (104) 1279 [550.4]	39.7 (110) 1035 [410.6]	45.6 (135) 1293 [474.3]	78.9 (60) * 1590 [2231.6]	85.3 (64) * 1594 [2251.6]
推定症候性低血糖 <sup>b)</sup>	12.1 (33) 125 [52.2]	10.0 (27) 119 [48.4]	14.8 (40) 105 [42.6]	18.8 (49) 182 [78.3]	17.3 (48) 131 [52.0]	15.9 (47) 149 [54.7]	17.1 (13) * 33 [46.3]	18.7 (14) * 68 [96.1]
相対的低血糖 <sup>b)</sup>	11.8 (32) 82 [34.2]	8.9 (24) 119 [48.4]	7.8 (21) 64 [26.0]	11.9 (31) 96 [41.3]	15.5 (43) 133 [52.8]	13.5 (40) 177 [64.9]	18.4 (14) * 19 [26.7]	14.7 (11) * 57 [80.5]
その他 <sup>b)</sup>	1.8 (5) 6 [2.5]	3.0 (8) 55 [22.4]	2.6 (7) 10 [4.1]	5.0 (13) 18 [7.8]	4.3 (12) 26 [10.3]	4.7 (14) 30 [11.0]	0 (0) 0 [0]	0 (0) 0 [0]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数 [100人・年あたりの発現件数]

a) 重篤な低血糖のうち、投与中止に至った事象

b) 低血糖関連事象は、ADAの推奨事項 (Diabetes Care 2005; 28: 1245-9) に基づき「重症低血糖 (severe hypoglycaemia)」、「症候性低血糖 (documented symptomatic hypoglycaemia)」、「無症候性低血糖 (asymptomatic hypoglycaemia)」、「推定症候性低血糖 (probable symptomatic hypoglycaemia)」、「相対的低血糖 (relative hypoglycaemia)」のいずれかに分類され、いずれにも該当しない低血糖は「その他」に分類された。

また、国際共同 MB102230 試験における日本人部分集団及び全集団の低血糖関連事象の発現状況は表25のとおりであり、推定症候性低血糖及び相対的低血糖を除き、全集団の方が日本人部分集団よりも発現割合及び曝露時間あたりの発現件数が高い傾向にあった。推定症候性低血糖及び相対的低血糖の発現状況についても、日本人部分集団において用量依存傾向は認められず、低血糖の発現リスクが全集団と比較して日本人部分集団で高いとは考えられなかった。

表 25 低血糖関連事象の発現状況（国際共同 MB102230 試験（投与 52 週）：安全性解析対象集団）

事象名	日本人部分集団			全集団		
	プラセボ群 (58 例)	本剤 5 mg 群 (55 例)	本剤 10 mg 群 (41 例)	プラセボ群 (272 例)	本剤 5 mg 群 (271 例)	本剤 10 mg 群 (270 例)
すべての低血糖関連事象	86.2 (50)	83.6 (46)	82.9 (34)	87.1 (237)	85.2 (231)	86.7 (234)
	1440 [2720.4]	1502 [2991.6]	992 [2459.6]	8054 [3361.8]	7998 [3251.3]	8321 [3378.7]
重篤な低血糖	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	0.7 (2)	1.8 (5)	0.4 (1)
	0 [0]	2 [4.0]	0 [0]	2 [0.8]	7 [2.9]	1 [0.4]
投与中止に至った低血糖 <sup>a)</sup>	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	0.4 (1)	0.7 (2)	0.4 (1)
	0 [0]	2 [4.0]	0 [0]	1 [0.4]	3 [1.2]	1 [0.4]
重症低血糖 <sup>b)</sup>	0 (0)	3.6 (2)	2.4 (1)	8.5 (23)	8.9 (24)	9.6 (26)
	0 [0]	10 [19.9]	1 [2.5]	65 [27.1]	97 [39.4]	84 [34.1]
症候性低血糖 <sup>b)</sup>	84.5 (49)	80.0 (44)	75.6 (31)	84.2 (229)	83.0 (225)	81.9 (221)
	1179 [2227.3]	1167 [2324.4]	811 [2010.9]	6228 [2599.6]	6121 [2488.3]	6494 [2636.9]
無症候性低血糖 <sup>b)</sup>	32.8 (19)	36.4 (20)	46.3 (19)	41.9 (114)	39.9 (108)	51.1 (138)
	202 [381.6]	194 [386.4]	139 [344.7]	1548 [646.2]	1487 [604.5]	1564 [635.1]
推定症候性低血糖 <sup>b)</sup>	10.3 (6)	12.7 (7)	19.5 (8)	12.1 (33)	10.0 (27)	14.8 (40)
	15 [28.3]	63 [125.5]	26 [64.5]	125 [52.2]	119 [48.4]	105 [42.6]
相対的低血糖 <sup>b)</sup>	19.0 (11)	12.7 (7)	7.3 (3)	11.8 (32)	8.9 (24)	7.8 (21)
	42 [79.3]	57 [113.5]	11 [27.3]	82 [34.2]	119 [48.4]	64 [26.0]
その他 <sup>b)</sup>	1.7 (1)	3.6 (2)	4.9 (2)	1.8 (5)	3.0 (8)	2.6 (7)
	2 [3.8]	11 [21.9]	4 [9.9]	6 [2.5]	55 [22.4]	10 [4.1]

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現件数 [100 人・年当たりの発現件数]

a) 表 24 の注釈 a) と同様。

b) 表 24 の注釈 b) と同様。

長期プラセボ対照試験併合集団<sup>22)</sup>における低血糖関連事象の発現時期別の発現状況は、表 26 のとおりであり、プラセボ群及び本剤群において、単位時間あたりの発現件数は主に投与 3 カ月以内で多い傾向が認められた。

表 26 発現時期別の低血糖関連事象の発現状況（長期プラセボ対照試験併合集団）

	1~2 週	2~4 週	2 カ月	3 カ月	4 カ月	5 カ月	6 カ月	7 カ月	8 カ月	9 カ月	10 カ月	11 カ月	12 カ月
すべての低血糖関連事象													
プラセボ群	236.7	197.9	286.7	341.6	253.8	242.0	295.2	239.0	204.7	205.7	209.8	187.1	194.9
本剤 5 mg 群	285.7	183.1	303.2	307.8	239.7	204.6	245.3	198.8	187.5	189.9	165.0	165.8	143.4
本剤 10 mg 群	316.8	190.0	272.1	327.6	247.8	224.1	262.5	203.7	196.4	199.7	180.0	182.9	189.4
重症低血糖 <sup>a)</sup>													
プラセボ群	4.5	3.4	3.0	3.0	2.8	2.5	2.1	3.6	1.7	1.5	0.9	0.6	0.4
本剤 5 mg 群	3.8	1.8	2.8	3.2	3.0	1.8	1.4	2.4	0.8	2.6	1.8	1.8	0.4
本剤 10 mg 群	4.8	2.3	1.7	2.7	2.7	1.7	1.9	0.4	1.5	1.4	1.2	2.1	1.2

100 人・年当たりの発現件数

a) ADA の推奨事項（Diabetes Care 2005; 28: 1245-9）に基づく「重症低血糖（severe hypoglycaemia）」

低血糖関連事象の発現割合は、2 型糖尿病患者と比較して 1 型糖尿病患者で発現割合が高かったが、1 型糖尿病患者を対象とした国際共同 MB102230 試験及び海外 MB102229 試験において、本剤群とプラセボ群の低血糖関連事象の発現状況は同程度であったことから、インスリンの補助療法として本剤を 1 型糖尿病患者に投与したときに、2 型糖尿病患者と比較して低血糖に関する新たな安全性上の懸念はないと考えられた。

以上より、2 型糖尿病と同様の注意喚起に加えて、低血糖リスクを軽減するために、第 III 相試験と同様に本剤投与開始時にインスリン投与量の減量を検討する旨等を注意喚起することで、1 型糖尿病患者に対する本剤投与時の低血糖のリスク上昇に関する懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験における低血糖関連事象の発現割合は、2 型糖尿病患者と比較して 1 型糖尿病患者で高かった。しかしながら、国際共同 MB102230 試験等におけるすべての低血糖関連事象及び重症の低血糖の発現割合及び 100 人・年当たりの発現件数は、本剤群とプラセボ群で同程

度であった。したがって、添付文書等において、2型糖尿病と同様の注意喚起に加え、1型糖尿病患者に対する本剤投与開始時にインスリン投与量の減量を検討する旨等の注意喚起を追加して、当該リスクを管理していくことが適切である。

#### 7.R.2.4 糖尿病性ケトアシドーシスについて

申請者は以下のように説明している。糖尿病性ケトアシドーシスに該当する可能性のある事象として治験責任（分担）医師により特定されたすべての事象について、治験依頼者が設置した独立判定委員会が評価を行い、「確実<sup>14)</sup>」、「可能性あり」、「可能性なし」のいずれかに判定された。第Ⅲ相試験における糖尿病性ケトアシドーシス関連事象の発現状況は、表27のとおりであった。

表27 糖尿病性ケトアシドーシス関連事象の発現状況（投与52週：安全性解析対象集団）

事象名	国際共同 MB102230 試験			海外 MB102229 試験			国内 D1695C00001 試験 Part B	
	プラセボ群 (272例)	本剤 5 mg 群 (271例)	本剤 10 mg 群 (270例)	プラセボ群 (260例)	本剤 5 mg 群 (277例)	本剤 10 mg 群 (296例)	本剤 5 mg 群 (76例)	本剤 10 mg 群 (75例)
確実	0.4 (1)	4.1 (11)	3.7 (10)	1.9 (5)	4.0 (11)	3.4 (10)	2.6 (2)	1.3 (1)
可能性あり	0.7 (2)	3.0 (8)	1.5 (4)	0.8 (2)	2.9 (8)	3.0 (9)	1.3 (1)	0 (0)
可能性なし	3.3 (9)	3.7 (10)	3.7 (10)	1.2 (3)	3.2 (9)	3.7 (11)	0 (0)	0 (0)
独立判定委員会 で評価された全事象	4.0 (11)	10.0 (27)	8.5 (23)	3.5 (9)	8.7 (24)	9.5 (28)	3.9 (3)	1.3 (1)

発現割合%（発現例数）

国際共同 MB102230 試験において、「確実」と判定された事象は22例22件（プラセボ群1例1件、本剤5mg群11例11件、本剤10mg群10例10件）に認められ、ほとんどの被験者に糖尿病性ケトアシドーシスの標準治療（静脈内インスリン及び静脈内補液投与）が行われ、すべての被験者で回復が確認された。そのうち18例18件（プラセボ群1例1件、本剤5mg群10例10件、本剤10mg群7例7件）は重篤な有害事象として報告され、12例（本剤5mg群8例、本剤10mg群4例）が投与中止に至り、投与中止に至った12例のうち本剤5mg群の2例を除いて副作用と判断された。「可能性あり」と判定された事象は14例15件（プラセボ群2例2件、本剤5mg群8例9件、本剤10mg群4例4件）に認められた。14例15件のうち本剤5mg群4例4件が重篤な有害事象として報告され、いずれも投与中止に至り、1例を除いて副作用と判断された。いずれも医療機関を受診するに至り、2件は糖尿病性ケトアシドーシスの標準治療（静脈内インスリン及び静脈内補液投与）が実施され、すべての被験者で回復が確認された。

国際共同 MB102230 試験の日本人部分集団では、本剤5mg群の1例1件及び本剤10mg群の2例2件が独立判定委員会により評価され、いずれも「確実」と判定された。本剤5mg群の1件の重症度は中等度で、主な原因は重症疾患<sup>23)</sup>であり、治験薬の投与中止に至った。本剤10mg群の1件の重症度は重度、非重篤で、主な原因はアルコール及びストレスであった。併発した高血糖性昏睡及び心停止により、治験薬の投与中止に至った。本剤10mg群のもう1件の重症度は中等度で、主な原因はインスリンポンプの故障であり、血糖は正常範囲であった。

海外 MB102229 試験において、「確実」と判定された事象は26例27件（プラセボ群5例5件、本剤5mg群11例12件、本剤10mg群10例10件）に認められ、すべての被験者で糖尿病性ケトアシドーシスの標準治療（静脈内インスリン及び静脈内補液投与）が行われ、回復が確認された。そのうち23例24件（プラセボ群3例3件、本剤5mg群11例12件、本剤10mg群9例9件）は重篤な有害事象として報告され、7例（本剤5mg群2例、本剤10mg群5例）が投与中止に至り、投与中止に至った7例のう

<sup>23)</sup> 糖尿病性ケトアシドーシスの発現と同時期に認められた重篤な急性胃腸炎が原因と判断されている。

ち本剤 5 mg 群の 1 例を除いて副作用と判断された。「可能性あり」と判定された事象は 19 例 27 件（プラセボ群 2 例 4 件、本剤 5 mg 群 8 例 13 件、本剤 10 mg 群 9 例 10 件）に認められ、このうち 5 例 5 件（本剤 5 mg 群 2 例 2 件、本剤 10 mg 群 3 例 3 件）が重篤な有害事象として報告され、本剤 10 mg 群の 1 例が投与中止に至り、副作用と判断された。

「確実」と判定された事象の初回発現の時期について、国際共同 MB102230 試験及び海外 MB102229 試験のいずれの投与群でも、投与初期も含めて特定の時期に発現が多くなる傾向は認めなかった。

国内 D1695C00001 (Part B) 試験において、「確実」と判定された事象は 3 例 3 件（本剤 5 mg 群 2 例 2 件、本剤 10 mg 群 1 例 1 件）に認められ、いずれも重篤な有害事象として報告され、このうち 2 例（本剤 5 mg 群、本剤 10 mg 群）が投与中止に至り、いずれも副作用と判断されたが、いずれの被験者も回復が確認された。「可能性あり」と判定された事象は本剤 5 mg 群の 1 例 1 件に認められたが、投与中止には至らなかった。

また、国内 D1695C00001 (Part B) における血中ケトン体自己測定に基づくベースラインからの血中ケトン体の変化量は、表 28 のとおりであった。

表 28 ベースラインからの血中ケトン体自己測定値の変化量（国内 D1695C00001 試験（Part B）：有効性解析対象集団<sup>a)</sup>）

投与群	ベースライン	投与 24 週時	投与 52 週時	ベースラインからの変化量	
				投与 24 週時	投与 52 週時
本剤 5 mg 群	0.14±0.09 (75 例)	0.22±0.12 (71 例)	0.19±0.12 (65 例)	0.08±0.01 (71 例)	0.05±0.01 (65 例)
本剤 10 mg 群	0.13±0.07 (74 例)	0.31±0.21 (70 例)	0.26±0.18 (67 例)	0.17±0.02 (70 例)	0.12±0.02 (67 例)

単位：mmol/L\*、平均値±標準偏差（評価例数）

a) FAS のうち、ベースライン値及びベースライン後に 1 回以上測定値が得られている被験者が対象とされた。

海外 MB102072 試験及び国内 D1695C00001 (Part A) 試験において、糖尿病性ケトアシドーシスに該当する可能性のある事象は認められなかった。

「確実」と判定された事象の主な原因について、長期プラセボ対照試験併合集団<sup>22)</sup>の結果を用いて検討した。長期プラセボ対照試験併合集団において「確実」と判定された事象 49 件のうち 25 件はインスリンの打ち忘れ及びインスリンポンプの故障、2 件は重症疾患<sup>23)</sup>であった。49 件中 9 件では糖尿病性ケトアシドーシス発現のリスク因子として 24 時間以内のアルコール摂取が挙げられた。また、49 件中 14 件（プラセボ群 1 件、本剤 5 mg 群 6 件、本剤 10 mg 群 7 件）は血糖値が正常範囲（血漿中グルコース値が 250 mg/dL 未満）であった。インスリン治療法別では、CSII 使用被験者で 28 例 29 件、MDI 使用被験者で 20 例 20 件に「確実」と判定された事象が発現した。以上のとおり、1 型糖尿病患者に対する本剤投与時の糖尿病性ケトアシドーシスの発現リスク増大に関連する潜在的な要因について、発現した個々の被験者から検討したが、明確なリスク因子を特定することはできなかった。また、長期プラセボ対照試験併合集団を対象に実施したリスク因子の探索的解析の結果、体重あたりのインスリン用量が低用量であること及び低体重により糖尿病性ケトアシドーシスのリスクが増加する可能性が示唆されたが、確定的な結論を得ることはできなかった。

以上、第 III 相試験において、糖尿病性ケトアシドーシス関連事象はプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められた。認められた事象の大部分は、インスリンの一時的な不足により引き起こされたもので、偶発的要因（インスリンの打ち忘れ又はインスリンポンプの故障）、インスリン必要量の増加（感染症等の重篤な疾患の徴候、又はアルコール摂取）によるものであり、一般的な糖尿病性ケトアシドーシスの発現要因と同じであった。また、臨床症状は、正常血糖範囲（血漿中グルコース値が

250 mg/dL 未満) の血糖値で発症した本剤群の 5 例を除き、1 型糖尿病患者に発現すると予想された症状と同様であり、「確実」と判定された事象が発現した被験者の多くは標準治療を受け、すべての被験者が回復した。外因性インスリンに依存している 1 型糖尿病患者は糖尿病性ケトアシドーシスのリスクが高まる被験者背景を有しており、インスリンの投与不遵守や不適切なインスリン投与量によって糖尿病性ケトアシドーシスが引き起こされることがある。また、市販後の安全性情報及び 1 型糖尿病の臨床試験において、高血糖を伴わずに糖尿病性ケトアシドーシスが発現した被験者が報告されていることから、血糖自己測定を行っている 1 型糖尿病患者が異常に気付にくいことや、医療機関において糖尿病性ケトアシドーシスの診断が遅れる可能性を考慮する必要があると考える。したがって、糖尿病性ケトアシドーシス関連事象の発現リスクを可能な限り抑えるため、添付文書及び医療従事者向け資材を用いて、糖尿病性ケトアシドーシスの症状、血糖値が高値でない場合も糖尿病性ケトアシドーシスが発現する可能性があること、ケトン体自己測定の方法とケトン体自己測定を要する状況に関する説明、インスリン投与を中断しないこと、これらの内容を患者へ周知すること等を、医療従事者に対して注意喚起するとともに、患者に対しても患者向け資材を用いて適切に注意喚起する。さらに、低血糖の発現だけでなく糖尿病性ケトアシドーシスの発現を避けるため、個々の患者の状態に応じたインスリン投与量の調整が重要である旨を注意喚起する。また、製造販売後において 1 型糖尿病患者における糖尿病性ケトアシドーシスの発現状況を引き続き情報収集する。

機構は、以下のように考える。国際共同 MB102230 試験等の成績より、糖尿病性ケトアシドーシス関連事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高く、重篤な糖尿病性ケトアシドーシス関連事象の発現が認められている。第 III 相試験で「確実」と判定された糖尿病性ケトアシドーシス関連事象のうち、重篤な糖尿病性ケトアシドーシス関連事象を発現した多くの被験者が投与中止に至ったが、「確実」と判定された事象を発現したすべての被験者が、適切な処置をすることにより回復していた。

一方、インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者に対して、本剤投与時の有効性は示されている（「7.R.1 有効性について」の項を参照）。また、1 型糖尿病患者に対する本剤投与時の全般的な安全性プロファイルは 2 型糖尿病と大きく異なる傾向は認められていない（「7.R.2.2 2 型糖尿病との安全性プロファイルの比較」の項を参照）。さらに、医療現場では、インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者に対するインスリンに追加する新たな治療選択肢が望まれている（「7.R.3 臨床的位置付けについて」の項を参照）。

以上を踏まえると、添付文書だけでなく医療従事者向け及び患者向けの資材も用いて、1 型糖尿病患者に対する本剤投与時の糖尿病性ケトアシドーシスの発現に関する適切な注意喚起を行い、当該事象に対するリスク最小化策を徹底することで、インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者に対する本剤投与は許容可能である。ただし、製造販売後も 1 型糖尿病患者に対する本剤投与時の糖尿病性ケトアシドーシスの発現に関して注視し、製造販売後の安全性監視活動を通して、糖尿病性ケトアシドーシスの発現に関するリスク因子を検討する等、引き続き当該事象に関する情報収集を実施する必要がある。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。本邦において、1 型糖尿病の患者数は 7~8 万人と推定されている。1 型糖尿病患者は、膵 β 細胞の破壊により通常は絶対的インスリン欠乏に至ることから、生涯にわたってインスリン治療 (MDI 又は CSII) が必要となる。多くの 1 型糖尿病患者はインスリン治療単独

では推奨される血糖値を達成できていない。1型糖尿病患者における平均 HbA1c 値は 7.8%であり、2型糖尿病患者の平均 HbA1c 値 7.0%と比較して血糖コントロールが十分ではない患者が多いと報告されている (<http://jddm.jp/data/index-2016.html>)。インスリン治療では低血糖が多く認められ、特に重症低血糖は生命を脅かすリスクとなっている。また、インスリン治療に伴う血糖変動幅の増大は、低血糖及び高血糖リスクを上昇させ、患者の生活の質に悪影響を及ぼすだけでなく、糖尿病における血管合併症の発症機序に影響を及ぼす一因となり得ることが報告されている (Diabetes Care 2015; 38: 1610-4)。さらに、インスリン治療の長期的リスクとして体重増加が挙げられる。体重増加は動脈硬化のリスクの一因であり、1型糖尿病患者では一般集団と比較すると心血管疾患罹患率及び死亡率が高いと報告されていることから (N Engl J Med 2014; 371: 1972-82)、体重管理は長期的な予後の重要な因子である。本剤の開発時点では1型糖尿病患者に投与可能な効能・効果を有する経口血糖降下薬は  $\alpha$ -GI のみであるが、血糖降下作用は十分とはいえず、毎食直前投与が必要なことによる服薬アドヒアランスの課題、下痢等の消化器症状等の副作用がある。

SGLT2 阻害薬である本剤は、グルコースを尿中に排泄することによってインスリン非依存的に血糖降下作用を示す。グルコース排泄量は血糖値に依存するため、臨床試験において、インスリン製剤と併用しても重症低血糖の発現リスクを上昇させなかった (表 24 及び表 25)。さらに血糖値変動の抑制、体重減少作用が示された (表 7、表 12 及び表 15)。

以上より、本剤は、インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者に対する新たな併用薬となると考える。

機構は、以下のように考える。インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者において本剤を併用投与することによって、血糖管理への寄与が期待できるとする申請者の説明は理解でき、本剤の臨床試験においてその有効性が確認され (「7.R.1 有効性について」の項を参照)、安全性は特に糖尿病性ケトアシドーシスに関する適切な注意喚起等がなされることを前提とすれば許容可能である (「7.R.2 安全性について」の項を参照)。したがって、インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者において、本剤は、インスリン療法に追加投与する治療の選択肢の一つになり得る。

#### 7.R.4 効能・効果について

機構は、以下のように考える。インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者において、本剤を併用投与することによる有効性が示されており (「7.R.1 有効性について」の項を参照)、糖尿病性ケトアシドーシスの発現割合がプラセボ群と比較して高い傾向は認められるが、適切な注意喚起等がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考えることから (「7.R.2 安全性について」の項を参照)、本剤の適応疾患に1型糖尿病を追加することは可能である。ただし、本剤の臨床試験における対象患者や本剤の臨床的位置付けも踏まえると (「7.R.3 臨床的位置付けについて」の項を参照)、本剤はインスリン療法に併用して使用する必要がある旨を用法・用量として明記することに加え、本剤の投与対象はインスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者であることを、効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載する必要がある。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。1型糖尿病患者と2型糖尿病患者における本剤の薬物動態及

び尿糖排泄量に対する曝露－反応関係の類似性がみられており（「6.R.2 1型糖尿病患者を対象とした第III相試験の用法・用量について」の項を参照）、日本人1型糖尿病患者と外国人の1型糖尿病患者でも薬物動態に関する類似性が認められた（「6.R.1 日本人及び外国人の1型糖尿病患者における薬物動態及び薬力学的作用の比較について」の項を参照）。

これらの検討等から、本剤5mg又は10mgを1日1回経口投与する用法・用量にて実施された1型糖尿病患者対象の国際共同MB102230試験及び海外MB102229試験では、本剤10mg群は本剤5mg群と比較して、HbA1c及び血糖値、体重、総インスリン1日投与量等の有効性の各評価項目におけるベースラインからの変化量又は変化率は高値であり、投与52週時点でも持続していた。また、本剤5mg群及び本剤10mg群の安全性について、糖尿病性ケトアシドーシス関連事象及び重度の低血糖事象も含めて、有害事象の発現状況に臨床的意義のある差は認められなかった。

日本人1型糖尿病患者における有効性及び安全性について、国際共同MB102230試験の日本人部分集団と全集団における有効性及び安全性に大きな違いは認められておらず、国内D1695C00001試験（Part B）においても、国際共同MB102230試験等と同様に、本剤10mg群では本剤5mg群と比較して高い有効性がみられ、有害事象の発現状況に臨床的意義のある差はみられなかった。

以上の第III相試験成績から、インスリン療法で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病に対する本剤の用法・用量として、本剤10mgを1日1回投与とすることが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。国際共同MB102230試験において、主要評価項目であるベースラインから投与24週時点までのHbA1c変化量について、本剤5mg群及び10mg群のいずれの群もプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められ、本剤5mg群と本剤10mg群の間で特段の差異は認められなかった。また、同様の傾向が海外MB102229試験においても認められている。安全性については、国際共同MB102230試験、海外MB102229試験及び国内D1695C00001試験（Part B）における本剤5mg群と本剤10mg群の有害事象の発現状況は、低血糖関連事象及び糖尿病性ケトアシドーシス関連事象も含め、大きな違いは認められていない。したがって、本剤5mgの1日1回投与は、1型糖尿病患者に対して有効性は示されており、安全性は適切な注意喚起がなされることを前提とすれば許容可能と考えるため、本剤の1型糖尿病患者に対する通常の用法・用量としては、2型糖尿病と同様に本剤5mgを1日1回投与とすることが適切である。

一方、国際共同MB102230試験、海外MB102229試験及び国内D1695C00001試験（Part B）における投与24週時点又は52週時点の体重及び総インスリン1日投与量のベースラインからの低下は、概ね本剤5mg群と比較して本剤10mg群で大きい傾向であった。さらに、国際共同MB102230試験の日本人部分集団では、主要評価項目であるベースラインから投与24週時点までのHbA1c変化量について、本剤5mg群と比較して本剤10mg群で大きかった。これらの結果等から、本剤10mgは、本剤5mgと比較して有効性がより期待できる用量と考えるが、国内D1695C00001試験（Part B）における本剤投与後の血中ケトン体自己測定値に用量依存性が認められ、本剤5mg群と比較して本剤10mg群でより増加する傾向であったこと（表28）を考慮すると、本剤5mgから投与を開始した上で、効果が不十分であった場合に限り、慎重に経過を観察しながら本剤10mgに増量することが適切である。

以上より、インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病における用法・用量は、既承認の2型糖尿病の用法・用量と同様に、5mgを1日1回経口投与とし、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10mgを1日1回まで増量可能と設定することが適切である。

また、本剤の臨床試験における対象患者や本剤の臨床的位置付けも踏まえると（「7.R.3 臨床的位置

付けについて」の項を参照)、本剤はインスリン療法に併用して使用する必要があることを用法・用量として明記し、本剤は1型糖尿病患者に対するインスリン療法の代替療法ではない旨等についても適切に注意喚起する必要がある。

以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.6 特別な背景を有する患者集団について

### 7.R.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者における安全性について、長期プラセボ対照試験併合集団<sup>22)</sup>及び国内D1695C00001試験(Part B)における腎機能障害の程度別(ベースラインのeGFR(mL/min/1.73m<sup>2</sup>)が正常:90以上、軽度障害:60以上90未満、中等度障害:60未満)の有害事象の発現状況は、表29及び表30のとおりであった。

長期プラセボ対照試験併合集団において、eGFR 60未満の部分集団では、60以上90未満及び90以上の部分集団と比較して副作用の発現割合が高い傾向が認められた。また、本剤5mg群ではeGFRが低い方が有害事象も発現割合が高い傾向が認められた。注目すべき有害事象について、本剤5mg群ではeGFRが低い方が尿路感染に関連する事象の発現割合が高い傾向がみられたが、eGFR 60未満の部分集団の例数は限られており、結果の解釈には限界がある。低血糖関連事象について、eGFR 60未満の部分集団では、60以上90未満及び90以上の部分集団と比較して発現割合が高い傾向がみられたが、曝露時間あたりの発現件数については、臨床上特記すべき傾向は認められなかった。

国内D1695C00001試験(Part B)において、eGFR 60未満の部分集団の例数はわずかであり、部分集団間の比較は困難であったが、60以上90未満と90以上の部分集団の比較において、本剤10mg群で頻尿又は多尿関連事象の発現割合が90以上の部分集団でやや高かった。

表29 腎機能障害の程度別の有害事象<sup>a)</sup>の発現状況(長期プラセボ対照試験併合集団)

事象名	eGFR 90 以上			eGFR 60 以上 90 未満			eGFR 60 未満		
	プラセボ群 (271 例)	本剤 5 mg 群 (262 例)	本剤 10 mg 群 (261 例)	プラセボ群 (239 例)	本剤 5 mg 群 (265 例)	本剤 10 mg 群 (284 例)	プラセボ群 (22 例)	本剤 5 mg 群 (21 例)	本剤 10 mg 群 (21 例)
すべての有害事象	72.7 (197)	77.5 (203)	78.2 (204)	75.3 (180)	81.9 (217)	77.5 (220)	77.3 (17)	85.7 (18)	81.0 (17)
すべての副作用	15.5 (42)	29.4 (77)	33.0 (86)	17.2 (41)	35.8 (95)	30.3 (86)	22.7 (5)	42.9 (9)	38.1 (8)
重篤な有害事象	7.0 (19)	11.5 (30)	11.5 (30)	9.6 (23)	14.0 (37)	8.5 (24)	18.2 (4)	9.5 (2)	23.8 (5)
投与中止に至った有害事象	4.4 (12)	6.5 (17)	5.4 (14)	5.4 (13)	6.8 (18)	4.6 (13)	9.1 (2)	0 (0)	14.3 (3)
低血糖関連事象	82.3 (223)	84.4 (221)	84.3 (220)	86.6 (207)	81.9 (217)	83.5 (237)	86.4 (19)	95.2 (20)	85.7 (18)
糖尿病性ケトアシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	1.5 (4)	4.6 (12)	3.4 (9)	0.8 (2)	3.8 (10)	3.5 (10)	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)
尿路感染関連事象	5.9 (16)	8.0 (21)	4.6 (12)	8.4 (20)	11.7 (31)	5.6 (16)	13.6 (3)	23.8 (5)	9.5 (2)
性器感染関連事象	1.5 (4)	12.2 (32)	11.1 (29)	5.4 (13)	14.7 (39)	12.7 (36)	4.5 (1)	9.5 (2)	14.3 (3)
体液量減少関連事象	1.1 (3)	1.1 (3)	0.4 (1)	2.5 (6)	2.3 (6)	1.8 (5)	4.5 (1)	4.8 (1)	0 (0)
肝臓関連事象	0.7 (2)	1.9 (5)	2.3 (6)	4.6 (11)	1.5 (4)	1.4 (4)	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)
腎障害	0.7 (2)	0.4 (1)	0 (0)	0.8 (2)	1.9 (5)	1.1 (3)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)
骨折	1.8 (5)	0.8 (2)	2.7 (7)	2.5 (6)	3.8 (10)	1.4 (4)	4.5 (1)	0 (0)	0 (0)
心血管系事象	0 (0)	0 (0)	1.1 (3)	1.7 (4)	0.8 (2)	0.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
過敏症	5.2 (14)	7.3 (19)	6.1 (16)	5.0 (12)	7.9 (21)	5.3 (15)	4.5 (1)	9.5 (2)	9.5 (2)
悪性腫瘍	0 (0)	0.8 (2)	0.8 (2)	0.4 (1)	1.1 (3)	1.8 (5)	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)
頻尿又は多尿関連事象	3.7 (10)	9.2 (24)	11.5 (30)	2.9 (7)	7.2 (19)	6.7 (19)	9.1 (2)	4.8 (1)	4.8 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.20.0

a) 表19の注釈a)と同様

b) 表19の注釈b)と同様

表 30 腎機能障害の程度別の有害事象<sup>a)</sup>の発現状況（国内 D1695C00001 試験（Part B）：安全性解析対象集団）

事象名	eGFR 90 以上		eGFR 60 以上 90 未満		eGFR 60 未満	
	本剤 5 mg 群 (37 例)	本剤 10 mg 群 (36 例)	本剤 5 mg 群 (37 例)	本剤 10 mg 群 (38 例)	本剤 5 mg 群 (2 例)	本剤 10 mg 群 (1 例)
すべての有害事象	81.1 (30)	80.6 (29)	94.6 (35)	65.8 (25)	100 (2)	100 (1)
すべての副作用	24.3 (9)	30.6 (11)	35.1 (13)	28.9 (11)	50.0 (1)	0 (0)
重篤な有害事象	5.4 (2)	5.6 (2)	13.5 (5)	2.6 (1)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	2.7 (1)	2.8 (1)	8.1 (3)	7.9 (3)	0 (0)	0 (0)
低血糖関連事象	97.3 (36)	100 (36)	100 (37)	100 (38)	100 (2)	100 (1)
糖尿病性ケトアシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	5.4 (2)	0 (0)	2.7 (1)	2.6 (1)	0 (0)	0 (0)
尿路感染関連事象	0 (0)	5.6 (2)	0 (0)	2.6 (1)	0 (0)	0 (0)
性器感染関連事象	0 (0)	2.8 (1)	5.4 (2)	2.6 (1)	0 (0)	0 (0)
体液量減少関連事象	2.7 (1)	0 (0)	2.7 (1)	2.6 (1)	0 (0)	0 (0)
肝臓関連事象	2.7 (1)	0 (0)	2.7 (1)	2.6 (1)	0 (0)	0 (0)
腎障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
骨折	0 (0)	2.8 (1)	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
過敏症	2.7 (1)	19.4 (7)	10.8 (4)	10.5 (4)	50.0 (1)	0 (0)
悪性腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頻尿又は多尿関連事象	10.8 (4)	16.7 (6)	8.1 (3)	5.3 (2)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.19.0

a) 表 19 の注釈 a) と同様。なお、独立判定委員会による心血管系事象の評価は実施されていない。

b) 表 19 の注釈 b) と同様

以上より、本剤群では有害事象の発現割合は eGFR が低い部分集団の方が高い傾向が認められたが、eGFR 60 未満の部分集団の例数は少数であり、結果の解釈には限界があると考えられる。なお、2 型糖尿病を対象とした過去の臨床試験においても、eGFR が低い部分集団で有害事象の発現割合が高い傾向が認められているが、eGFR が 45 以上の患者における有効性及び安全性に大きな問題は認められていない。

機構は、以下のように考える。第 III 相試験において、eGFR 60 未満の部分集団の例数は少数であり、腎機能障害の程度別の部分集団間での比較に限界はあるが、eGFR が低い部分集団で安全性のリスクが著しく上昇するような傾向は認められていない。ただし、中等度の腎機能障害患者における検討が限られていることや本剤の作用機序も踏まえて、腎機能障害患者への投与について既承認効能・効果と同様の注意喚起をする必要がある。

### 7.R.6.2 高齢者について

長期プラセボ対照試験併合集団<sup>22)</sup>及び国内 D1695C00001 試験（Part B）における年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現状況は、表 31 及び表 32 のとおりであった。65 歳未満の部分集団と比較すると 65 歳以上の部分集団の例数が少なかったため、部分集団間の比較には限界がある。65 歳以上の部分集団では 65 歳未満の部分集団と比較して副作用及び重篤な有害事象\*の発現割合が高い傾向がみられたが、プラセボ群でも同様の傾向が認められた。また、注目すべき有害事象について、65 歳以上の部分集団で 65 歳未満の部分集団と比較していずれの投与群でも発現割合が高い事象は認められなかった。

表 31 年齢別の有害事象<sup>a)</sup>の発現状況（長期プラセボ対照試験併合集団）

事象名	65歳未満			65歳以上		
	プラセボ群 (507例)	本剤5mg群 (520例)	本剤10mg群 (537例)	プラセボ群 (25例)	本剤5mg群 (28例)	本剤10mg群 (29例)
すべての有害事象	73.0 (370)	79.8 (415)	77.8 (418)	96.0 (24)	82.1 (23)	79.3 (23)
すべての副作用	16.0 (81)	32.7 (170)	31.5 (169)	28.0 (7)	39.3 (11)	37.9 (11)
重篤な有害事象	8.5 (43)	12.1 (63)	9.9 (53)	12.0 (3)	21.4 (6)	20.7 (6)
投与中止に至った有害事象	4.9 (25)	6.3 (33)	5.4 (29)	8.0 (2)	7.1 (2)	3.4 (1)
低血糖関連事象	84.2 (427)	83.8 (436)	84.0 (451)	88.0 (22)	78.6 (22)	82.8 (24)
糖尿病性ケトアシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	1.2 (6)	4.2 (22)	3.5 (19)	0 (0)	0 (0)	3.4 (1)
尿路感染関連事象	7.5 (38)	10.2 (53)	5.4 (29)	4.0 (1)	14.3 (4)	3.4 (1)
性器感染関連事象	3.6 (18)	13.5 (70)	12.5 (67)	0 (0)	10.7 (3)	3.4 (1)
体液量減少関連事象	1.8 (9)	1.9 (10)	0.9 (5)	4.0 (1)	0 (0)	3.4 (1)
肝臓関連事象	2.4 (12)	1.5 (8)	2.0 (11)	4.0 (1)	3.6 (1)	0 (0)
腎障害	0.6 (3)	1.2 (6)	0.4 (2)	4.0 (1)	3.6 (1)	3.4 (1)
骨折	2.4 (12)	1.7 (9)	2.0 (11)	0 (0)	10.7 (3)	0 (0)
心血管系事象	0.8 (4)	0.4 (2)	0.9 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
過敏症	4.9 (25)	7.3 (38)	6.1 (33)	8.0 (2)	14.3 (4)	0 (0)
悪性腫瘍	0.6 (3)	1.0 (5)	0.9 (5)	0 (0)	0 (0)	6.9 (2)
頻尿又は多尿関連事象	3.4 (17)	7.9 (41)	8.9 (48)	8.0 (2)	10.7 (3)	6.9 (2)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.20.1

a) 表 19 の注釈 a) と同様

b) 表 19 の注釈 b) と同様

表 32 年齢別の有害事象<sup>a)</sup>の発現状況（国内 D1695C00001 試験（Part B）：安全性解析対象集団）

事象名	65歳未満		65歳以上	
	本剤5mg群 (67例)	本剤10mg群 (62例)	本剤5mg群 (9例)	本剤10mg群 (13例)
すべての有害事象	88.1 (59)	72.6 (45)	88.9 (8)	76.9 (10)
すべての副作用	28.4 (19)	25.8 (16)	44.4 (4)	46.2 (6)
重篤な有害事象	10.4 (7)	4.8 (3)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	6.0 (4)	3.2 (2)	0 (0)	15.4 (2)
低血糖関連事象	98.5 (66)	100 (62)	100 (9)	100 (13)
糖尿病性ケトアシドーシス関連事象 <sup>b)</sup>	3.0 (2)	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)
尿路感染関連事象	0 (0)	4.8 (3)	0 (0)	0 (0)
性器感染関連事象	3.0 (2)	3.2 (2)	0 (0)	0 (0)
体液量減少関連事象	3.0 (2)	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)
肝臓関連事象	3.0 (2)	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)
腎障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
骨折	1.5 (1)	1.6 (1)	0 (0)	0 (0)
過敏症	6.0 (4)	16.1 (10)	22.2 (2)	7.7 (1)
悪性腫瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頻尿又は多尿関連事象	9.0 (6)	12.9 (8)	11.1 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.19.0

a) 表 19 の注釈 a) と同様。なお、独立判定委員会による心血管系事象の評価は実施されていない。

b) 表 19 の注釈 b) と同様

以上より、第 III 相試験において、65歳未満の患者と比較して高齢者（65歳以上）で発現割合が高まるような事象は認められておらず、高齢者における本剤投与時の安全性に大きな問題は認められなかった。

機構は、第 III 相試験において、年齢別の有害事象の発現状況から高齢者における安全性に特段の懸念はないことを確認したが、高齢者における検討が限られていることや本剤の作用機序も踏まえて、高齢者への投与について既承認効能・効果と同様の注意喚起をする必要があると考える。

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。インスリン療法下で実施された国際共同 MB102230 試験及び海外 MB102229 試験において、糖尿病性ケトアシドーシスの発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で

高かったことから、医薬品リスク管理計画（案）に設定されている本剤の安全性検討事項の中で、1型糖尿病患者への本剤の投与に際して特に検討すべき懸念事項は、「ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響」であると考え。以上より、使用実態下での本剤を投与した1型糖尿病患者における糖尿病性ケトアシドーシスの発現状況を確認することを目的とした製造販売後データベース調査を実施することを計画しているが、情報収集の手法等の詳細については検討中である。なお、糖尿病性ケトアシドーシスの発現に影響を及ぼすと考えられるインスリンの投与状況や発現直前の患者の背景情報等の情報を収集するため、自発報告等の通常の安全性監視活動において専用の質問票を用いた情報収集も行う予定である。

機構は、申請者の製造販売後における調査の検討方針について特段の問題はないと考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1.2 及び 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の1型糖尿病に対するインスリン療法下での有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤はインスリン療法に追加投与されることで1型糖尿病の治療の選択肢を提供するものである。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 31 年 1 月 29 日

### 申請品目

[販 売 名]                    フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg  
[一 般 名]                    ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物  
[申 請 者]                    アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日]                平成 30 年 5 月 18 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者における本剤投与時の有効性について、国際共同 MB102230 試験の主要評価項目であるベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量で本剤 5 mg 群及び本剤 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証されている。また、CGM に基づく 24 時間血糖値、総インスリン 1 日投与量、体重等について、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群共にプラセボ群と比較して低下している。長期投与時の有効性について、国際共同 MB102230 試験において投与 52 週間にわたりベースライン時からの HbA1c の低下が認められており、総インスリン 1 日投与量及び体重についても、投与 52 週時点におけるベースラインからの低下が認められている。

国際共同 MB102230 試験に基づく日本人患者における有効性について、ベースラインの被験者背景において日本人部分集団と全集団との間で一部違いが認められたが、これらの違いが本剤の有効性の評価に及ぼす影響は大きくないことを確認し、全集団と同様に日本人部分集団においてもベースラインからの HbA1c の低下が認められていること等から、日本人患者に対する本剤の有効性は期待できる。

以上の結果等を踏まえ、インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者において、本剤をインスリン療法に加えて投与したときの有効性は示されていると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

#### 1.2 安全性について

##### 1.2.1 低血糖について

機構は、以下のように考えた。臨床試験における低血糖関連事象の発現割合は、2 型糖尿病患者と比較して 1 型糖尿病患者で高かったが、国際共同 MB102230 試験等におけるすべての低血糖関連事象及び

重症の低血糖の発現割合及び100人・年当たりの発現件数は、本剤群とプラセボ群で同程度であった。したがって、添付文書等において、2型糖尿病と同様の注意喚起に加え、1型糖尿病患者に対する本剤投与開始時にインスリン投与量の減量を検討する旨等の注意喚起を追加することで、当該リスクを管理していくことが適切である。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した（低血糖に関連する主な注意喚起の内容については「1.4 用法・用量について」の項を参照）。

### 1.2.2 糖尿病性ケトアシドーシスについて

機構は、以下のように考えた。国際共同MB102230試験等の成績より、糖尿病性ケトアシドーシス関連事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高く、重篤な糖尿病性ケトアシドーシス関連事象の発現が認められているが、第III相試験で「確実<sup>24)</sup>」と判定された糖尿病性ケトアシドーシス関連事象を発現したすべての被験者が、糖尿病性ケトアシドーシスの標準的な治療（静脈内インスリン及び静脈内補液投与）により回復していた。

一方、インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者に対して、本剤投与時の有効性は示され、1型糖尿病患者に対する本剤投与時の全般的な安全性プロファイルは2型糖尿病と大きく異なる傾向は認められていない。

以上の点等を踏まえると、添付文書だけでなく医療従事者向け及び患者向けの資材も用いて、1型糖尿病患者に対する本剤投与時の糖尿病性ケトアシドーシスの発現に関する適切な注意喚起を行い、当該事象に対するリスク最小化策を徹底することで、インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者に対する本剤投与は許容可能である。ただし、製造販売後も1型糖尿病患者に対する本剤投与時の糖尿病性ケトアシドーシスの発現に関して注視し、製造販売後の安全性監視活動を通して、糖尿病性ケトアシドーシスの発現に関するリスク因子を検討する等、引き続き当該事象に関する情報収集を実施する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した（糖尿病性ケトアシドーシスに関連する主な注意喚起の内容については「1.4 用法・用量について」の項、製造販売後の検討事項については「1.5 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

### 1.3 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者において、本剤を併用投与することによる有効性が示されており、糖尿病性ケトアシドーシスの発現割合がプラセボ群と比較して高い傾向は認められるが、適切な注意喚起等がなされることを前提とすれば安全性は許容可能と考えることから、本剤の適応疾患に1型糖尿病を追加することは可能である。ただし、本剤の臨床試験における対象患者や本剤の臨床的位置付けも踏まえると、本剤はインスリン療法に併用して使用する必要がある旨を用法・用量として明記することに加え、本剤の投与対象はインスリン製剤

<sup>24)</sup> 糖尿病性ケトアシドーシスに該当する可能性のある事象として治験責任（分担）医師により特定されたすべての事象について、治験依頼者が設置した独立判定委員会が評価を行い、①～③の基準を満たす場合に「確実」と判定された（①静脈血のpHが7.3未満、②重炭酸塩値が18 mmol/L以下、③過換気、脱水又は意識レベルの低下／錯乱の症状が1つ以上認められる）。

による治療で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者であることを、効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、1型糖尿病に関する効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を以下のように整備するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

## [効能・効果]

### 1 型糖尿病

## [効能・効果に関連する使用上の注意]

本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。

## 1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。国際共同 MB102230 試験において、主要評価項目であるベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量について、本剤 5 mg 群及び 10 mg 群のいずれの群もプラセボ群に対して統計学的に有意な低下が認められ、本剤 5 mg 群と本剤 10 mg 群の間で特段の差異は認められなかった。また、同様の傾向が海外 MB102229 試験においても認められている。安全性については、国際共同 MB102230 試験、海外 MB102229 試験及び国内 D1695C00001 試験 (Part B) における本剤 5 mg 群と本剤 10 mg 群の有害事象の発現状況は、低血糖関連事象及び糖尿病性ケトアシドーシス関連事象も含め、大きな違いは認められていない。したがって、本剤 5 mg の 1 日 1 回投与は、1 型糖尿病患者に対して有効性は示されており、安全性は適切な注意喚起がなされることを前提とすれば許容可能と考えるため、本剤の 1 型糖尿病患者に対する通常の用法・用量としては、2 型糖尿病と同様に本剤 5 mg を 1 日 1 回投与とすることが適切である。

一方、国際共同 MB102230 試験、海外 MB102229 試験及び国内 D1695C00001 試験 (Part B) における投与 24 週時点又は 52 週時点の体重及び総インスリン 1 日投与量のベースラインからの低下は、概ね本剤 5 mg 群と比較して本剤 10 mg 群で大きい傾向であった。さらに、国際共同 MB102230 試験の日本人部分集団では、主要評価項目であるベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量について、本剤 5 mg 群と比較して本剤 10 mg 群で大きかった。これらの結果等から、本剤 10 mg は、本剤 5 mg と比較して有効性がより期待できる用量と考えるが、国内 D1695C00001 試験 (Part B) における本剤投与後の血中ケトン体自己測定値に用量依存性が認められ、本剤 5 mg 群と比較して本剤 10 mg 群でより増加する傾向であったことを考慮すると、本剤 5 mg から投与を開始した上で、効果が不十分であった場合に限り、慎重に経過を観察しながら本剤 10 mg に増量することが適切である。

以上より、インスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病における用法・用量は、既承認の 2 型糖尿病の用法・用量と同様に、5 mg を 1 日 1 回経口投与とし、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg を 1 日 1 回まで増量可能と設定することが適切である。また、本剤の臨床試験における対象患者や本剤の臨床的位置付けも踏まえると、本剤はインスリン療法に併用して使用する必要があることを用法・用量として明記し、本剤は 1 型糖尿病患者に対するインスリン療法の代替療法ではない旨等についても適切に注意喚起する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、1 型糖尿病に関する用法・用量を以下のように変更し、用法・用量に関連する使用上の注意を以下のように記載するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

#### [用法・用量]

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。

#### [用法・用量に関連する使用上の注意]

- ・本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起これるおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。
- ・本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の 1 日投与量の減量は 20%以内とすることが推奨された。

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 33 に示す安全性検討事項を設定すること、表 34 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 33 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・性器感染</li> <li>・尿路感染</li> <li>・低血糖</li> <li>・多尿・頻尿</li> <li>・体液量減少に関連する事象</li> <li>・ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少の安全性への影響</li> <li>・腎障害</li> <li>・肝障害</li> <li>・骨折</li> <li>・悪性腫瘍</li> <li>・下肢切断</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・高齢者への投与時の安全性</li> <li>・腎機能障害患者への投与時の安全性</li> <li>・肝機能障害患者への投与時の安全性</li> <li>・心不全患者への投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 34 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・製造販売後データベース調査（ケトン体増加による影響・ケトアシドーシス）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・医療従事者向け資材（2 型糖尿病と共通の適正使用ガイド、ケトアシドーシスに関するガイド）の作成と提供</li> <li>・患者向け資材（2 型糖尿病と共通のパンフレット、ケトアシドーシスに関するパンフレット及び携帯カード）の作成と提供</li> </ul>

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
28	27	主な原因は重症疾患 <sup>23)</sup> であり、治験薬の投与中止に至った。	主な原因は重症疾患 <sup>23)</sup> であり、治験薬の投与中止に至った。 <u>血糖は正常範囲であった。</u>
28	29～30	主な原因はインスリンポンプの故障であり、 <u>血糖は正常範囲であった。</u>	主な原因はインスリンポンプの故障であった。

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能及び新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

#### [効能・効果]

2 型糖尿病

1 型糖尿病

(下線部追加)

#### [用法・用量]

2 型糖尿病

通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。

1 型糖尿病

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。

(下線部追記)

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	American Diabetes Association	米国糖尿病学会
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CGM	Continuous glucose monitoring	持続血糖測定
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C <sub>cr</sub>	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion	持続皮下インスリン注入
EC <sub>50</sub>	Effective concentration resulting in 50%	50%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
E <sub>max</sub>	Maximum effect	最大効果
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Glycosylated haemoglobin Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
LC-MS/MS	high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MDI	Multiple daily injections	インスリン頻回注射法
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NGSP	National glycohemoglobin standardization program	国際標準値
PT	Preferred terms	基本語
SGLT2	Sodium glucose cotransporter 2	ナトリウム・グルコース共輸送担体 2
SMBG	Self-monitoring of blood glucose	血糖自己測定
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
STZ	Streptozotocin	ストレプトゾトシン
V <sub>c</sub> /F	Apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
α-GI	Alpha-glucosidase inhibitor	α-グルコシダーゼ阻害薬
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	— (該当なし)	フォシーガ錠 5 mg、同錠 10 mg
本薬	— (該当なし)	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物
副作用	— (該当なし)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象