2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

フォシーガ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　緒言 4
2.7.1.1.2　分析法 4
2.7.1.1.3　各臨床試験に用いられた製剤 6

表目次

表 1　臨床薬理試験におけるダパグリフロジン及びダパグリフロジン 3-O-グルクロン酸抱合体の測定法の要約 5
表 2　1 型糖尿病治療剤開発プログラムの臨床試験で用いた製剤 6

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
BMS-511926	ダパグリフロジンの脱エチル化体
BMS-512148	ダパグリフロジン
BMS-801576	ダパグリフロジンの 3-*O*-グルクロン酸抱合体
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid：エチレンジアミン四酢酸
HPLC	high performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
MS/MS	tandem mass spectrometry：タンデム質量分析法
rpm	round per minute：毎分の回転数

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　緒言

ダパグリフロジンの生物薬剤学的特性として、ダパグリフロジンの 2 型糖尿病の当該製造販売承認申請時（初回申請時）には、原薬の物理化学的特性及び生物薬剤学的製剤分類、製剤開発及び溶出特性、相対バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性、食事の影響及びダパグリフロジン、BMS-511926 及びダパグリフロジン 3-*O*-グルクロン酸抱合体定量用の生物学的分析法についての試験結果を提出している。

本申請で新たに提出する生物薬剤学的試験成績はないが、本臨床概要にはダパグリフロジン及び主代謝物であるダパグリフロジン 3-*O*-グルクロン酸抱合体の生体試料分析法及び各臨床試験に用いられた製剤について記載する。

2.7.1.1.2　分析法

臨床試験の薬物動態評価検体は [redacted] 社のプロジェクトコード OAZ2 でバリデートされた Method 番号 LCMSD 613 “Quantitation of BMS-512148 and BMS-801576 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection”によって測定された。この測定法において定量に用いる検体量は 50 µL であり、ダパグリフロジンの定量範囲は 0.200 ng/mL～100 ng/mL、代謝物であるダパグリフロジン 3-*O*-グルクロン酸抱合体の定量範囲は 1.00 ng/mL～500 ng/mL であった。

測定検体 50 µL に内部標準物質を含む溶液 50 µL を加え、分析対象物質をギ酸：アセトニトリル＝0.5：100（容量比）を用いたタンパク沈殿により分離し、Oasis HLB 96 穴プレートで固相抽出を行った。溶出液を窒素下約 50℃で乾固し、残渣を 100 µL の溶液（水：移動相 A＝50：50）（容量比）に再溶解させ、カラムスイッチングと陰イオン電子スプレー法による液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析で測定した。重み付け $1/x^2$ の線形最小二乗回帰により定量を行った。測定法の詳細は表 1に示した。

表 1　　臨床薬理試験におけるダパグリフロジン及びダパグリフロジン 3-O-グルクロン酸抱合体の測定法の要約

分析対象物質	検体の種類（抗凝固剤）	測定法	回帰モデル、及び重み付け	定量範囲（ng/mL）	測定精度（% CV）		真度（%偏差）	検体の安定性	測定法を使用した試験番号
					日間	日内			
ダパグリフロジン	血漿（K_2EDTA）	LC-MS/MS	Linear $1/x^2$	0.200 - 100	≤4.9%	≤3.8%	±2.0%	24 h at RT F/T= 5 cycles at both -20˚C and -70˚C LTS=1129 days at -20˚C	MB102072 MB102229 MB102230 D1695C00001
ダパグリフロジン 3-*O*-グルクロン酸抱合体	血漿（K_2EDTA）	LC-MS/MS	Linear $1/x^2$	1.00 - 500	≤5.3%	≤4.9%	±1.9%	24 h at RT F/T= 5 cycles at both -20˚C and -70˚C LTS=591 days at -20˚C and 1129 days at -70˚C	MB102072 MB102229 MB102230 D1695C00001

F/T：凍結融解、LC-MS/MS：液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析、LTS：長期安定性、RT：室温

2.7.1.1.3　　各臨床試験に用いられた製剤

表 2に 1 型糖尿病治療剤開発プログラムの臨床試験で用いたダパグリフロジン製剤の一覧を示す。

表 2　　1 型糖尿病治療剤開発プログラムの臨床試験で用いた製剤

試験番号	製剤含量（mg）	製剤処方
MB102072	1、2.5、5 及び 10	第 III 相製剤 [a]
MB102229	5	第 III 相製剤 [b]
MB102230	5	第 III 相製剤 [b]
D1695C00001	5 及び 10	第 III 相製剤 [b]

[a] 含量 1 mg 及び 2.5 mg の製剤の[redacted]は[redacted]、含量 5 mg 及び 10 mg の製剤の[redacted]は[redacted]を使用
[b] [redacted]は[redacted]を使用

臨床試験に用いた第 III 相製剤と市販用製剤の[redacted]は同じであるが、錠剤の[redacted]、[redacted]及び[redacted]が異なる。また、より大きな製造スケールで[redacted]するために、[redacted]の[redacted]の変更（[redacted]から[redacted]）を行った。MB102072 試験には[redacted]を含む第 III 相製剤（1 mg、2.5 mg）及び[redacted]を含む第 III 相製剤（5 mg、10 mg）を用いた。その後に実施した臨床試験においては[redacted]を含む第 III 相製剤を用いた。市販用製剤は[redacted]を含んでいる。

市販用製剤（フィルムコーティング錠）と[redacted]に[redacted]を使用した第 III 相製剤（フィルムコーティング錠）との同等性は、溶出挙動により確認した。ダパグリフロジンの 2 型糖尿病の当該製造販売承認申請時の申請資料の 2.3.P.2.2.1 項に示したとおり、3 種の溶出試験液（pH[redacted]、[redacted]、[redacted]）における溶出（パドル法、[redacted] rpm、[redacted]mL、37°C）はいずれも速やかであり（平均溶出率：[redacted] 分で [redacted]%以上）、市販用製剤（フィルムコーティング錠）及び初期の第 III 相製剤（フィルムコーティング錠）の、各製剤（2.5 mg、5 mg、10 mg）とも、同様の溶出挙動を示した。なお、申請する用法用量に基づき、5 mg 及び 10 mg 錠のみ市販品として採用している。また、初期の第 III 相製剤（[redacted]を使用）の各製剤（1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg）は、いずれにおいても、pH[redacted]の溶出試験液における溶出（パドル法、[redacted]rpm、[redacted] mL、37°C）は速やかであり（平均溶出率：[redacted] 分で [redacted]%以上）、同様の溶出挙動を示した。

また、[redacted]に[redacted]を使用した第 III 相製剤（フィルムコーティング錠）と市販用製剤（フィルムコーティング錠）については、5 mg 及び 10 mg 錠の溶出挙動を比較した。試験は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）に準じて行った。パドル法[redacted] rpm の条件下では、[redacted]の影響により、ベッセル内にマウントが見られ、溶出率のばらつきが大きくなった。このため、回転バスケット法[redacted] rpm の条件（[redacted] mL、37°C）でも評価を行った。ダパグリフロジンの 2 型糖尿病の当該製造販売承認申請時の申請資料の 2.3.P.2.2.1 項に示したとおり、いずれの溶出試験液（[redacted]、pH[redacted]、[redacted]、[redacted]）においても速やかな溶出を示し（平均溶出率：[redacted]分で [redacted]%以上）、後期の第 III 相製剤及び市販用製剤（いずれもフィルムコーティング錠）は、5 mg 及び 10 mg 錠とも、同様の溶出挙動を示した。これらの結果を、「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」の溶出挙動の同等性の判定基準で評価すると、各含量

（5 mg、10 mg）において、後期の第 III 相製剤と市販用製剤（いずれもフィルムコーティング錠）は生物学的に同等とみなせると判定された。

2.7.2　臨床薬理試験

フォシーガ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
本概要で引用した臨床薬理試験 5
2.7.2.1　背景及び概観 6
2.7.2.1.1　T1DM 患者を対象としたダパグリフロジンの臨床薬理試験の目的及び範囲 6
2.7.2.1.2　臨床薬理試験の概観 7
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1　臨床試験の一覧表 8
2.7.2.2.2　個々の試験 10
2.7.2.2.2.1　MB102072 試験 10
2.7.2.2.2.2　D1695C00001（Part A）試験 11
2.7.2.2.2.3　MB102229 試験（24 週 ST） 12
2.7.2.2.2.4　MB102230 試験（24 週 ST） 12
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.2.3.1　T1DM 患者におけるダパグリフロジンの母集団薬物動態解析 13
2.7.2.3.2　T1DM 患者と T2DM 患者におけるダパグリフロジンの UGE に対する影響の比較 16
2.7.2.3.3　日本人 T1DM 患者及び外国人 T1DM 患者におけるダパグリフロジンが UGE 及ぼす影響 18
2.7.2.3.4　T1DM 患者におけるダパグリフロジンが HbA1c に及ぼす影響 22
2.7.2.4　特別な試験 24
2.7.2.5　総括及び結論 25

表目次

表 1　ダパグリフロジンの臨床薬理試験一覧表 5
表 2　ダパグリフロジンの臨床薬理試験の一覧表 9
表 3　最終モデルにおけるダパグリフロジンの薬物動態パラメータ 14
表 4　T1DM 患者及び T2DM 患者における各用量の UGE（単位：g/24h） 16
表 5　解析データセットの共変量（ベースライン時）の要約 17

図目次

図 1　共変量が曝露量に及ぼす影響の程度（フルモデルでの検討）.....15
図 2　T1DM 患者及び T2DM 患者において推定されるダパグリフロジンの用量と UGE の関係（左：基本モデル、右：共変量モデル）.....18
図 3　日本人 T1DM 患者及び外国人 T1DM 患者にダパグリフロジンを投与したときの各用量における定常状態の AUC.....19
図 4　日本人 T1DM 患者及び外国人 T1DM 患者におけるダパグリフロジンの曝露量-反応関係.....20
図 5　日本人 T1DM 患者及び外国人 T1DM 患者における投与 7 日目の用量-反応関係（実測値及びモデル推定値）.....21
図 6　MB102229 試験（左）及び MB102230 試験（右）の 24 週目の HbA1c 低下量の用量-反応曲線（モデル予測）.....23

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AUC	Area under the plasma concentration time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the plasma concentration time curve at a dosing interval：投与期間τの血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index：ボディ・マス・インデックス
C_{avg}	Average plasma concentration：平均血漿中濃度
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CGM	Continuous glucose monitoring：持続血糖測定
CL/F	Apparent clearance：見かけのクリアランス
EC_{50}	Half maximal effective concentration：50%有効濃度
E_{max}	Maximum effect：最大薬効
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過率
FPG	Fasting plasma glucose：空腹時血糖
h	Hour(s)：時間
HbA1c	Haemoglobin A1c (glycated haemoglobin)：ヘモグロビン A1c（糖化ヘモグロビン）
IRR	Inhibition of renal glucose reabsorption：腎グルコース再吸収阻害
Q/F	Apparent intercompartmental clearance：コンパートメント間の見かけのクリアランス
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter type 2：ナトリウム・グルコース共輸送体 2
SMBG	Self-monitoring of blood glucose：血糖自己測定
ST	Short term：短期
T1DM	Type 1 diabetes mellitus：1 型糖尿病
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病
t_{max}	Time to reach maximum concentration：最高濃度到達時間
UGE	Urinary glucose excretion：尿糖排泄
Vc/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
Vp/F	Apparent peripheral volume of distribution：末梢コンパートメントの見かけの分布容積

本概要で引用した臨床薬理試験

表 1　　ダパグリフロジンの臨床薬理試験一覧表

試験	試験表題	CTD 記載箇所
臨床試験		
MB102072	T1DM 患者を対象としたインスリン療法へのダパグリフロジン追加併用投与の安全性、薬物動態及び薬力学を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 IIa 相試験	5.3.3.2.1
D1695C00001（Part A）	血糖コントロール不良の日本人 T1DM 患者を対象としたインスリンとダパグリフロジンの併用療法の安全性、有効性、薬物動態、及び薬力学を評価する臨床薬理試験	5.3.3.2.2
MB102229（24 週 ST）	T1DM 患者を対象としたインスリン療法へのダパグリフロジン追加併用投与の有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 III 相試験	5.3.5.1.1
MB102230（24 週 ST）	T1DM 患者を対象としたインスリン療法へのダパグリフロジン追加併用投与の有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 III 相試験 – 試験 2	5.3.5.1.2
モデル解析報告書		
	成人 T1DM 患者におけるダパグリフロジンの母集団薬物動態解析	5.3.3.5.1
	日本人 T1DM 患者と非日本人 T1DM 患者におけるダパグリフロジンの曝露量-反応関係の比較	5.3.4.2.1
	T1DM 患者と T2DM 患者における UGE に関するダパグリフロジンの曝露量-反応関係の解析	5.3.4.2.2
	T1DM 患者における HbA1c の用量-反応関係及び曝露量-反応関係の解析	5.3.4.2.3

HbA1c：ヘモグロビン A1c、ST：短期、T1DM：1 型糖尿病、T2DM：2 型糖尿病

2.7.2.1 背景及び概観

ダパグリフロジン（フォシーガ®）は、腎臓でのグルコース再吸収を担う主要なトランスポーターであるヒトナトリウム・グルコース共輸送体 2（SGLT2）に対する、強力かつ選択的な経口阻害剤である。ダパグリフロジンは腎臓でのグルコースの再吸収を抑制し、尿中排泄を促進させることにより、インスリン非依存的に血漿中グルコース濃度を低下させる。ダパグリフロジンは 2 型糖尿病（T2DM）治療薬として広く使用されており、血糖コントロールの改善及び体重減少効果を示すが、低血糖を起こすリスクは比較的低い。ダパグリフロジンは、T2DM 患者の血糖コントロールを改善する治療薬として現在、世界 90 か国以上で承認されており、欧州連合での承認取得は 2012 年 11 月、米国では 2014 年 1 月、本邦での承認取得は 2014 年 3 月である。

本概要は、インスリン療法では血糖コントロール不十分な成人 1 型糖尿病（T1DM）患者において、インスリン療法に追加併用投与する治療薬としてのダパグリフロジンの製造販売承認申請を裏付けるものである。T1DM 患者へのダパグリフロジンの臨床推奨用法・用量は 10 mg 1 日 1 回経口投与である。

ヒトにダパグリフロジンを 10 mg の用量で経口投与すると速やかに吸収され、高い絶対バイオアベイラビリティ（78%）を示し、曝露量は 0.1～500 mg の用量範囲で用量比例性を示す。血漿中ダパグリフロジン濃度の消失半減期は約 12.5 時間であり、腎臓でのグルコース再吸収阻害が 24 時間認められることから、ダパグリフロジンは 1 日 1 回投与が適当と考えられる。ダパグリフロジンはウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ 1A9（UGT1A9）により、主に 3-*O*-グルクロン酸抱合体（BMS-801576）に代謝される。T1DM 患者への臨床推奨用量 10 mg では、本代謝物は SGLT2 に対して臨床的に意義のある阻害作用を示さない。

In vitro 代謝試験及び臨床薬物相互作用試験から、併用投与によりダパグリフロジンが薬物相互作用を引き起こす可能性は低く、また、併用薬がダパグリフロジンの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性も低いことが示唆されている。ダパグリフロジンの腎排泄は極めて低い（<2%）。また、成人において、ダパグリフロジンの薬物動態パラメータは、年齢や、T2DM、体重、性別、人種、軽度又は中等度の肝機能障害、あるいは軽度の腎機能障害により意義のある影響を受けない。母集団薬物動態モデルに基づく曝露量-反応関係及び薬物動態／薬力学の評価では、T2DM 患者においてダパグリフロジン 5 mg／10 mg を 1 日 1 回投与とする用量に対する裏付けが得られた。

なお、ダパグリフロジンの臨床薬理プロファイルの詳細（健康成人及び T2DM 患者を対象とした 26 試験）については、ダパグリフロジン T2DM 承認申請資料（2.7.2 臨床薬理試験）に記載されている。

2.7.2.1.1 T1DM 患者を対象としたダパグリフロジンの臨床薬理試験の目的及び範囲

本概要は、T1DM 患者を対象としたダパグリフロジンの 4 試験の臨床薬理データ及び T2DM 患者を対象とした試験の臨床薬理データを併合して得られた追加解析データで構成されている。

臨床薬理のより詳細な内容については、ダパグリフロジンの T2DM 承認申請資料に記載されている。T2DM 患者におけるダパグリフロジンの薬物動態特性、内因性及び外因性要因の影響に基

づいて、T2DM 患者及び T1DM 患者におけるダパグリフロジンの臨床薬理学的特性は同様であると予想されていた。これらの仮定は、母集団薬物動態及び曝露量−反応関係（尿糖排泄［UGE］）の解析、並びに T1DM 患者と T2DM 患者の比較によって裏付けられた（2.7.2.3.1及び2.7.2.3.2項参照）。また、T1DM 患者における曝露量−反応関係（ヘモグロビン A1c［HbA1c］）についてもさらに解析を行った（2.7.2.3.4項参照）。

MB102072 試験及び D1695C00001（Part A）[1]試験では、インスリン療法中の T1DM 患者にダパグリフロジンを追加して反復併用投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を評価した。また、MB102229 試験及び MB102230 試験は、T1DM 患者を対象としたダパグリフロジンの有効性及び安全性を評価する第 III 相試験であった。これら第 III 相試験の探索的目的は、ダパグリフロジンの曝露量（血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC］及び最高血漿中濃度［C_{max}］）の観測値又はモデルからの予測値と、有効性及び／又は安全性評価項目との関係を、モデル解析により検討することであった。

2.7.2.1.2　臨床薬理試験の概観

MB102072 試験では、インスリン療法中の T1DM 患者 70 例にダパグリフロジンの 4 用量（1 mg、2.5 mg、5 mg 及び 10 mg）又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間併用投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。本試験は米国で実施され、T1DM 患者の大部分（88.6%）は白人であった。MB102072 試験で得られたデータと、T2DM 患者を対象とした 3 試験（MB102003 試験、MB102007 試験、及び MB102025 試験）から得られたデータと統合し、T1DM 患者におけるダパグリフロジンの曝露量と UGE との関係について、T2DM 患者と比較検討した（2.7.2.3.2項及び 5.3.4.2.2 項参照）。

D1695C00001（Part A）試験では、インスリン療法中の T1DM 患者 42 例にダパグリフロジンの 2 用量（5 mg 及び 10 mg）又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間併用投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。日本で実施された本試験に参加した T1DM 患者はすべて日本人であった。MB102072 試験及び D1695C00001（Part A）試験で得られたデータを用いて、ダパグリフロジンの曝露量と UGE の関係についてのモデル解析及びシミュレーションを実施した（2.7.2.3.3項及び 5.3.4.2.1 項参照）。

MB102229 試験及び MB102230 試験は、T1DM 患者を対象にダパグリフロジンの 2 用量（5 mg 及び 10 mg）の有効性及び安全性を評価した第 III 相試験であり、両試験とも短期投与期間及び長期投与期間で構成された。両試験の 24 週短期（ST）治療期間から得られたデータと MB102072 試験から得られたデータを統合解析し（被験者 1151 例）、母集団薬物動態解析と用量−反応関係／曝露量−反応関係（HbA1c）解析を実施した。母集団薬物動態解析（2.7.2.3.1項及び 5.3.3.5.1 項参照）では、T1DM 患者におけるダパグリフロジンの薬物動態特性について記述するとともに、T2DM 患者における薬物動態特性との比較を行った。用量−反応関係／曝露量−反応関係（HbA1c）解析（2.7.2.3.4項及び 5.3.4.2.3 項参照）では、T1DM 患者におけるダパグリフロジンと HbA1c との用量−反応関係及び曝露量−反応関係について、MB102229 試験及び MB102230 試験から統合された横断的データを用いて解析を行った。

[1] D1695C00001(Part B)は第 III 相長期安全性試験。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　臨床試験の一覧表

MB102072 試験、D1695C00001（Part A）試験、MB102229 試験及び MB102230 試験の一覧表を表 2に示す。

表 2　　ダパグリフロジンの臨床薬理試験の一覧表

試験番号	試験相	試験デザイン	試験目的	投与方法	例数	患者特性	結果
MB102072	IIa	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	インスリン療法で血糖コントロール不十分な T1DM 患者におけるダパグリフロジン追加併用投与の安全性、薬物動態及び薬力学の検討	インスリンへの追加併用としてダパグリフロジン 1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（14 日間）	70	男性 57.1%、白人 88.6%、平均年齢 35.3 歳、平均 BMI 値 24.88 kg/m^2	検討した用量範囲でダパグリフロジンの C_{max} 及び AUC は用量比例性を示した。投与 7 日目のダパグリフロジン投与群に UGE の用量依存的増加が認められた。ダパグリフロジン投与と 1 日総インスリン投与量の減少の関連が認められた。
D1695C00001（Part A）	I	無作為化、単盲検、プラセボ対照、並行群間比較	インスリン療法で血糖コントロール不十分な日本人 T1DM 患者におけるダパグリフロジン追加併用投与の薬物動態及び薬力学の評価	インスリンへの追加併用としてダパグリフロジン 5 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（7 日間）	42	女性 57.1%、日本人 100%、平均年齢 38.9 歳、平均 BMI 値 22.72 kg/m^2	ダパグリフロジンの C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加した。ベースラインから投与 7 日目までの UGE の増加はダパグリフロジン 5 mg 群と 10 mg 群で同程度であり、両群の UGE 増加はプラセボより大きかった。
MB102229（ST）[a]	III	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	ダパグリフロジンの薬物動態と有効性及び安全性の関係をモデル解析手法により検討	インスリンへの追加併用としてダパグリフロジン 5 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（24 週間）	778[b]	女性 52.1%、白人 95.6%、平均年齢 42.5 歳、平均 BMI 値 28.38 kg/m^2	5 mg 及び 10 mg の用量でダパグリフロジンの AUC は用量比例性を示した。5 mg 及び 10 mg の両群において、24 週間投与後の HbA1c に有意かつ臨床的に意義のある減少が認められた。
MB102230（ST）[a]	III	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	ダパグリフロジンの薬物動態と有効性及び安全性の関係をモデル解析手法により検討	インスリンへの追加併用としてダパグリフロジン 5 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与（24 週間）	813	女性 56.0%、白人 78.4%、平均年齢 42.7 歳、平均 BMI 値 27.56 kg/m^2	5 mg 及び 10 mg の用量でダパグリフロジンの AUC は用量比例性を示した。5 mg 及び 10 mg の両群において、24 週間投与後の HbA1c に有意かつ臨床的に意義のある減少が認められた。

[a]　患者数及び患者特性は、最大解析対象集団（Full Analysis Set）の患者を表す。

[b]　MB102229 試験では患者 833 例を無作為化したが、最初の 55 例の無作為化患者は IVRS 無作為化の不具合のため、最大解析対象集団から除外した。

AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、BMI：body mass index、C_{max}：最高血漿中濃度、HbA1c：ヘモグロビン A1c、IVRS：自動音声応答システム、ST：短期、T1DM：1 型糖尿病、UGE：尿糖排泄

2.7.2.2.2 個々の試験

MB102072 試験、D1695C00001（Part A）試験、MB102229（ST）試験、及び MB102230（ST）試験の要約を以下に示す。

2.7.2.2.2.1 MB102072 試験

本試験は、インスリン療法では血糖コントロール不十分（HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下）な T1DM 患者を対象としたダパグリフロジンの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、並行 5 群間比較、プラセボ対照、第 IIa 相試験であり、用量調節可能なインスリン療法中の T1DM 患者に追加併用薬としてダパグリフロジン 1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間経口投与した。

試験の主要目的は、ダパグリフロジン反復経口投与後の安全性及び忍容性を評価することであった。副次的目的として、中央検査施設での 7 点測定グルコースモニタリングによる 7 日間入院治療後の血漿中グルコース濃度の平均値のベースラインからの変化量をダパグリフロジン各投与群とプラセボ群で比較評価し、また、投与 7 日目におけるダパグリフロジン及びその不活性代謝物である 3-*O*-グルクロン酸抱合体の薬物動態を評価した。

無作為化され治療を受けた T1DM 患者は 70 例であり、そのうち 62 例が予定どおり試験を終了した。T1DM 患者の平均年齢 35.3 歳、男性 57.1%、白人 88.6%、平均 Body mass index（BMI）値 24.88 kg/m^2、平均 HbA1c 値 8.46%であった。薬物動態パラメータデータセットには 53 例、血漿中濃度データセットには 54 例が含まれた。

安全性

本試験の安全性については、臨床的安全性の本体の 2.7.4.1.1.4 項に記載した。

薬物動態

ダパグリフロジン及びその代謝物 3-*O*-グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び投与期間 τ の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_τ）はいずれも検討した用量範囲で用量比例性を示した。ダパグリフロジンは経口投与後速やかに吸収され、最高濃度到達時間（t_{max}）の中央値はダパグリフロジンで 0.50～1.00 時間、3-*O*-グルクロン酸抱合体で 1.00～2.00 時間であった。3-*O*-グルクロン酸抱合体の未変化体に対する AUC 比はいずれの用量でも 0.70～0.76 を示し、ほぼ一定であった。

薬力学作用

7 点測定グルコースモニタリング：毎食（朝、昼、夕）前、毎食後 2 時間及び就寝時の 7 時点の血漿中グルコース濃度を測定した。7 点測定血漿中グルコース濃度の平均値は、プラセボ群を含むダパグリフロジンの全投与群でベースラインよりも低値であった。プラセボ群のベースラインはダパグリフロジン投与群のベースラインよりも高値であった。また、プラセボ群とダパグリフロジン 1 mg 群では 7 点測定血漿中グルコース濃度の平均値が 7 日間の入院期間にわたって徐々に低下する傾向を示したが、ダパグリフロジン 2.5 mg、5 mg 及び 10 mg 群では 7 点測定血漿中グルコース濃度の平均値の低下は投与 1 日目で最大であり、投与 7 日目までにこの低下は縮小していた。投与 7 日目における 7 点測定血漿グルコース濃度の平均値のベースラインからの変化量は、いずれのダパグリフロジン投与群もプラセボ群と差はなかった。

UGE 及び腎グルコース再吸収阻害（IRR）：投与−1、1 及び 7 日目において、尿を 24 時間採取し、UGE 及び%IRR を求めた。プラセボ群における UGE のベースラインはより高値を示しば

らつきがみられたが、これは他のパラメータと一致しており、プラセボ群のベースラインにおける全般的な血糖コントロールの変動が示唆された。プラセボ群において、投与 7 日目の UGE のベースラインからの変化量は−21.45 g/24h であった。ダパグリフロジン 1 mg 及び 2.5 mg 群では投与 7 日目の UGE のベースラインからの変化量はそれぞれ 41.48 及び 48.09 g/24h であり、5 mg 及び 10 mg 群ではそれぞれ 71.71 及び 88.02 g/24h と大きく増加した。ダパグリフロジン各投与群において、尿中グルコースの用量依存的な増加がみられ、投与 7 日目の%IRR はプラセボ群に比べ顕著に高値を示した。%IRR が最も大きかったのはダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg 群であった。

空腹時血糖（FPG）：プラセボ群を含むダパグリフロジンの全投与群において、プラセボ又はダパグリフロジン投与後に FPG が低下する傾向を示した。ダパグリフロジン投与後の FPG 低下は投与 1 日目より投与 7 日目で大きかった。

持続血糖測定（CGM）：全般的な血糖コントロールの指標として、24 時間の全 CGM 値から 1 日平均血糖値を評価した。プラセボ群でも血糖コントロールに改善傾向がみられ、投与 7 日目における 1 日平均血糖値のベースラインからの変化量は-20.25 mg/dL であった。ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg 群ではさらに大きく低下し、1 日平均血糖値の変化量はそれぞれ-29.55 及び-41.27 mg/dL であった。CGM から、2 種類の血糖値変動の指標（標準偏差及び平均血糖変動幅）も評価した。いずれの指標においてもプラセボ群ではほとんど血糖値変動の改善がみられなかったのに対し、ダパグリフロジン投与群では血糖値変動により明確な改善がみられ、特に 5 mg 及び 10 mg 群で顕著であった。

1 日総インスリン投与量：投与 7 日目のダパグリフロジン投与により、1 日総インスリン投与量はベースラインから 11.13%～19.31%減少し、ダパグリフロジン 5 mg 群の変化率は-19.31%、10 mg 群では-16.17%であった。投与 7 日目のプラセボ群における変化率は+1.66%であった。

2.7.2.2.2.2 D1695C00001（Part A）試験

本試験は、インスリン療法では血糖コントロール不十分な日本人 T1DM 患者を対象としたダパグリフロジンとインスリンを併用投与したときの薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、単盲検、並行 3 群間比較、プラセボ対照、第 I 相試験であり、T1DM 患者にダパグリフロジン 5 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間経口投与した。

全 62 例の T1DM 患者が登録され、そのうち 42 例が無作為割り付けされた。T1DM 患者の募集は日本国内で行われ、いずれの T1DM 患者も日本人であった。T1DM 患者の平均年齢 38.9 歳、平均身長 161.8 cm、平均体重 59.55 kg、平均 BMI 値 22.72 kg/m^2 であり、日本の肥満基準（BMI ≥25 kg/m^2）に従うと約 24%は肥満であった。女性の割合は、T1DM 患者全体では 57.1%であり、プラセボ群では 78.6%、ダパグリフロジン 10 mg 群では 50.0%、ダパグリフロジン 5 mg 群では 42.9%であった。無作為化された全 T1DM 患者の平均 HbA1c 値はベースラインで 7.98%であり、投与群間で大きな差はみられなかった。ベースラインの平均 FPG 値は、ダパグリフロジン 10 mg 群とプラセボ群に比べ、ダパグリフロジン 5 mg 群でわずかに高値であった。

投与期間中の T1DM 患者は 1 日に少なくとも 7 回（通常、毎食［朝、昼、夕］前、毎食後及び就寝前）血糖値を自己測定し、異常に高値又は低値であった場合は治験担当医師に連絡した。

安全性

本試験の安全性については、臨床的安全性の本体の 2.7.4.1.1.4 項に記載した。

薬物動態

ダパグリフロジン及びその代謝物 3-*O*-グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC_{τ} はいずれも用量依存的に増加した。ダパグリフロジンの C_{max} の平均値は 5 mg 群で 71.89 ng/mL、10 mg 群で 167.51ng/mL であり、AUC_{τ} の平均値は 5 mg 群で 346.07 ng·h/mL、10 mg 群で 702.92 ng·h/mL であった。代謝物と未変化体の AUC_{τ} 比の平均値は、5 mg 群で 0.81、10 mg 群で 0.74 であった。未変化体及び 3-*O*-グルクロン酸抱合体の t_{max} の中央値はいずれも 5 及び 10 mg 群で 2 時間であった。5 及び 10 mg 群において、同様の消失プロファイル及び線形の薬物動態が認められた。

薬力学作用

UGE：投与 7 日目の UGE は、ダパグリフロジン 5 mg 群（96.55 g/24h）及び 10 mg 群（101.28 g/24h）で同様にベースラインより増加したが、プラセボ群（-6.16 g/24h）ではわずかに低下した。

1 日総インスリン投与量：投与 7 日目の 1 日総インスリン投与量のベースラインからの変化率は、ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-36.86%、-39.13%及び-4.97%であった。投与 7 日目以降（追跡調査期間中）において、5 mg 及び 10 mg 群の 1 日総インスリン投与量はいずれも 10 日目までにベースラインに戻った。

FPG：投与 7 日目の FPG の平均値はダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg 群ではベースラインより低下したが、プラセボ群ではベースラインより増加していた。

2.7.2.2.2.3　MB102229 試験（24 週 ST）

本試験は、インスリン療法では血糖コントロール不十分（HbA1c が 7.5%以上）な成人 T1DM 患者を対象としたダパグリフロジンの有効性及び安全性を評価するための無作為化、二重盲検、並行 3 群間比較、プラセボ対照、多施設共同第 III 相試験であり、インスリン療法中の T1DM 患者に追加併用薬としてダパグリフロジン 5 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復経口投与した。本試験は 24 週間の短期投与期間及びその後の 28 週間の長期投与期間で構成され、有効性の主要目的は 24 週間後の HbA1c のベースラインからの変化量の投与群間比較であった。

本試験における T1DM 患者の背景については、臨床的有効性に記載した（本体の 2.7.3.2.2.1 項参照）。

安全性

本試験の安全性については、臨床的有効性の本体の 2.7.3.2.2.1 項に記載した。

薬物動態及び薬力学作用

本試験の薬物動態は2.7.2.3.1項、HbA1c は2.7.2.3.4項及び臨床的有効性の本体の 2.7.3.2.2.1 項に記載した。

2.7.2.2.2.4　MB102230 試験（24 週 ST）

本試験は、インスリン療法では血糖コントロール不十分（HbA1c が 7.5%以上）な成人 T1DM 患者を対象としたダパグリフロジンの有効性及び安全性を評価するための無作為化、二重盲検、並行 3 群間比較、プラセボ対照、多施設共同第 III 相試験であり、インスリン療法中の T1DM 患者に追加併用薬としてダパグリフロジン 5 mg、10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復経口投与した。本試験は 24 週間の短期投与期間及びその後の 28 週間の長期投与期間で構成され、有効性の主要目的は 24 週間後の HbA1c のベースラインからの変化量の投与群間比較であった。

本試験における T1DM 患者の背景については、臨床的有効性に記載した（本体の 2.7.3.2.2.2 項参照）。

安全性

本試験の安全性については、臨床的有効性の本体の 2.7.3.2.2.1 項に記載した。

薬物動態及び薬力学作用

本試験の薬物動態は2.7.2.3.1項、HbA1 は2.7.2.3.4項及び臨床的有効性の本体の 2.7.3.2.2.2 項に記載した。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　T1DM 患者におけるダパグリフロジンの母集団薬物動態解析

目的

母集団薬物動態解析の目的は、T1DM 患者におけるダパグリフロジンの薬物動態特性について、個々の共変量による影響を含めて記述することであった。また、この母集団薬物動態解析において T1DM 患者と T2DM 患者におけるダパグリフロジンの薬物動態の比較も行った。

母集団薬物動態解析報告書は、MB102072 試験、MB102229 試験、及び MB102230 試験から得られたデータを用いた解析結果に基づき作成した。ダパグリフロジンの AUC を T1DM 患者において個別に推定し、T2DM 患者において既に推定済みの AUC との比較を行った。

データ及び方法

母集団薬物動態解析は、1 つの第 IIa 相試験（MB102072）と 2 つの第 III 相試験（MB102229 及び MB102230）における成人 T1DM 患者から得られた血漿中ダパグリフロジン濃度を用いて実施した。解析には、計 1151 例の被験者から採取し、かつ定量可能であった 5797 点の血漿中ダパグリフロジン濃度データを使用した。

ダパグリフロジンの薬物動態は、一次吸収過程と線形クリアランスを伴う 2-コンパートメントモデルに従い、一次吸収速度定数（Ka）、見かけのクリアランス（CL/F）、中央コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）、末梢コンパートメントの見かけの分布容積（Vp/F）、及びコンパートメント間の見かけのクリアランス（Q/F）というパラメータを用いて記述できた。最終モデルにおける各パラメータの母集団平均と相対標準誤差を表 3に示す。

CL/F、Vc/F、及び Q/F について、個体間変動には指数誤差モデルを、個体内変動には比例誤差モデルを用いた。推定された個体間変動及び個体内変動、及びそれらの相対標準誤差を表 3に示す。

表 3　　最終モデルにおけるダパグリフロジンの薬物動態パラメータ

母集団薬物動態パラメータ	母集団平均	相対標準誤差（%）	
Ka（h^{-1}）	2.97[a]	NA	
CL/F（L/h）	20.5	1.95	
Vc/F（L）	87	2.53	
Vp/F（L）	141	7.45	
Q/F（L/h）	12.3	5.89	
体重 on CL/F	0.41	14.8	
eGFR on CL/F	0.33	15.9	
性別 on CL/F	-0.14	14.7	
年齢 on Vc/F	-0.00338	27.9	
性別 on Vc/F	-0.175	12.9	
体重 on Vc/F	0.00811	8.5	
個体間変動	推定値	相対標準誤差（%）	Shrinkage（%）
CL/F	34.1%	3.86	8.23
Vc/F	16.6%	13.3	60.1
Q/F	35.4%	11.3	59.5
個体内変動	推定値	相対標準誤差（%）	Shrinkage（%）
MB102229 試験と MB102230 試験における個体内変動（比例誤差）	37.3%	1.91	9.54
MB102072 試験における個体内変動（比例誤差）	32.3%	8.52	7.06

成人 T1DM 患者におけるダパグリフロジンの母集団薬物動態解析報告書の表 8 から引用。

[a] T2DM 患者における推定値に基づく固定値を用いた。

CL/F：見かけのクリアランス、eGFR：推算糸球体濾過率、Ka：一次吸収速度定数、Q/F：コンパートメント間の見かけのクリアランス、Vc/F：中央コンパートメントの見かけの分布容積、Vp/F：末梢コンパートメントの見かけの分布容積

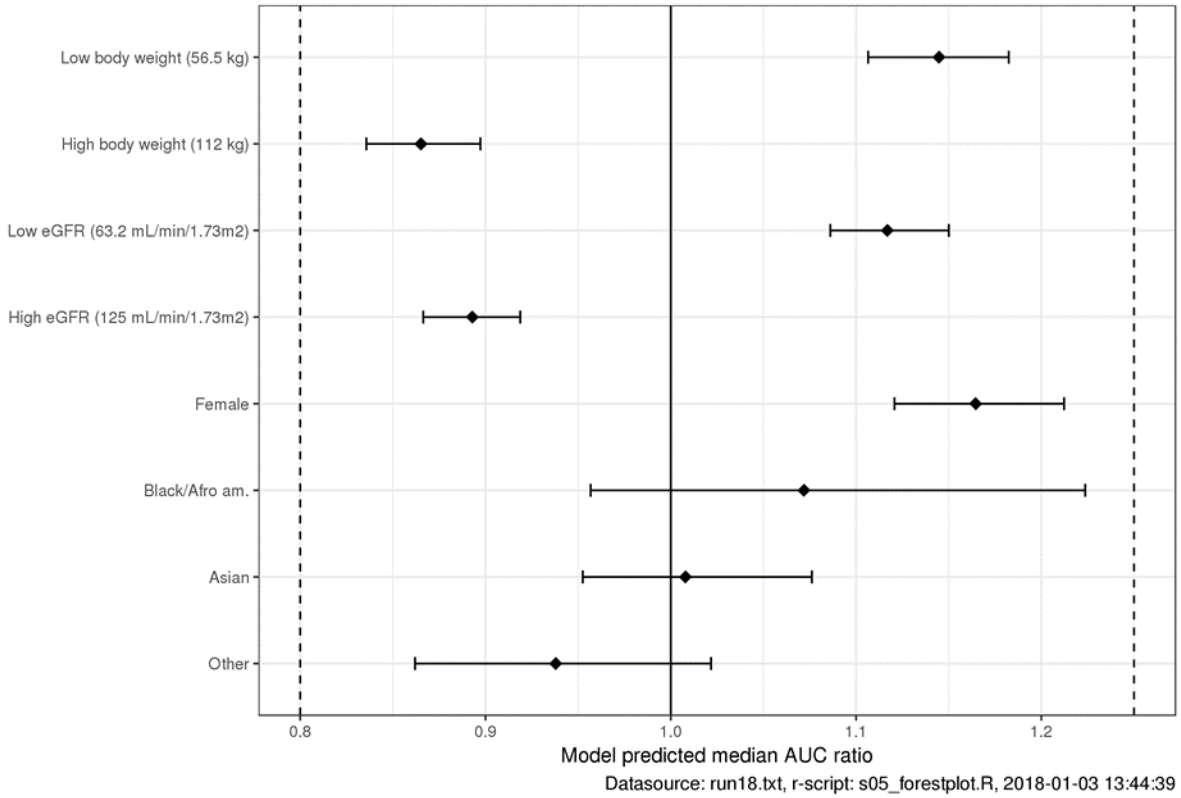
結果

母集団薬物動態解析の最終モデルは、成人 T1DM 患者における血漿中ダパグリフロジン濃度を適切に表現していた。CL/F の母集団平均は 20.5 L/h であり、以前に T2DM 患者及び健康被験者で求めた成人における推定値（22.9 L/h）と同程度であった。母集団薬物動態モデルから推定されたダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg における曝露量は用量比例性を示し、T1DM 患者と T2DM 患者との間で同程度の曝露量を示した。

成人 T2DM 患者及び健康被験者における母集団薬物動態解析で特定されていた共変量は、推算糸球体濾過率（eGFR）／クレアチニンクリアランスが CL/F に及ぼす影響（腎機能が高いと CL/F が増加）、性別が CL/F に及ぼす影響（男性で CL/F が高値）、及び体重が Vc/F に及ぼす影響（体重が重いと Vc/F が高値）であったが、この解析で T1DM 患者においてもこれらの共変量は認められた。さらに、CL/F に影響する共変量として体重（体重が重いと CL/F が高値）が、また、Vc/F に影響する共変量として性別（男性で Vc/F が高値）及び年齢（年齢が高いほど Vc/F が低値）が特定された。これらの共変量のうち、代表的な患者背景を持つ患者と比較してダパグリ

フロジンの曝露量が [redacted]%を超えて大きくなる影響を及ぼしたものはなく（図 1）、いずれの共変量の影響も臨床的に意味のないものと考えられた。

図 1　　共変量が曝露量に及ぼす影響の程度（フルモデルでの検討）



成人 T1DM 患者におけるダパグリフロジンの母集団薬物動態解析報告書の図 9 から引用。
縦の実線は基準とした典型的な患者（白人、男性、体重 78.7 kg、eGFR = 88.6 mL/min/1.73m^2）における AUC を表す。
体重の軽い患者（体重 56.5 kg）及び体重の重い患者（体重 112 kg）の AUC を体重 78.7 kg の患者の AUC と比較、eGFR が低値（63.2 mL/min/1.73m^2）の患者及び高値の患者（125 mL/min/1.73m^2）の AUC を eGFR が 88.6 mL/min/1.73m^2 の患者の AUC と比較、女性患者の AUC を男性患者の AUC と比較、また、アフリカ系米国人、アジア人、及びその他の人種の AUC を白人の AUC と比較した。黒点はモデルから推定された AUC の比の中央値を、横棒の範囲は 95%信頼区間を示す。
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、eGFR：推算糸球体濾過率。

結論

T1DM 患者におけるダパグリフロジンの薬物動態は、母集団薬物動態モデルにより適切に説明され、臨床的に意味のある共変量は特定されなかった。T1DM 患者で特定された共変量は、T2DM 患者で見られた共変量と同様であった。ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg を投与後のダパグリフロジンの曝露量は用量比例性を示し、成人 T1DM 患者と成人 T2DM 患者とで同程度の曝露量を示した。

2.7.2.3.2　T1DM 患者と T2DM 患者におけるダパグリフロジンの UGE に対する影響の比較

目的

T1DM 患者におけるダパグリフロジンの曝露量と UGE との関係について特徴を明らかにし、T2DM 患者におけるダパグリフロジンの曝露量と UGE との関係と比較するため、モデル解析を行った。

データ及び方法

T1DM 患者を対象とした 1 試験（MB102072 試験）、並びに T2DM 患者を対象とした 3 試験（MB102003 試験、MB102007 試験、及び MB102025 試験）から得られたデータを用いてモデルを構築した。非線形混合効果モデルを作成し、ダパグリフロジンの曝露量と UGE との関係について特徴を明らかにするとともに、UGE の反応に各症例のベースライン時の臨床検査値が及ぼす影響について評価を行った。このベースモデルには、最大薬効（E_{max}）及び 50%有効濃度（EC_{50}）に影響を及ぼす共変量として各症例の疾患（T1DM/T2DM）を予め組み込んだ。ベースライン時の FPG、UGE、及び eGFR といった共変量が E_{max} 及び EC_{50} に及ぼす影響について最終モデルにより評価を行った。MB102072 試験、MB102003 試験、MB102007 試験、及び MB102025 試験において報告された UGE の要約統計量を、各用量について表 4に示す。

表 4　T1DM 患者及び T2DM 患者における各用量の UGE（単位：g/24h）

用量	プラセボ	Dapa 1 mg	Dapa 2.5 mg	Dapa 5 mg	Dapa 10 mg	Dapa 20 mg	Dapa 25 mg	Dapa 100 mg
MB102072 試験 7 日目（T1DM 患者）								
例数	13	12	14	14	13			
平均値	8.93	48.04	60.24	82.83	98.77			
標準偏差	7.45	20.65	37.82	47.48	57.53			
MB102003 試験 14 日目（T2DM 患者）								
例数	8			11			12	14
平均値	1.19			36.62			70.10	69.88
標準偏差	2.02			47.20			35.83	28.76
MB102025 試験 14 日目（T2DM 患者）								
例数	9		9		9	9		
平均値	6.83		41.63		71.44	73.03		
標準偏差	11.40		13.4		11.42	20.82		
MB102007 試験 10 日目（T2DM 患者）								
例数						8*		
平均値						68.35		
標準偏差						41.61		

MB102072 試験総括報告書の表 10.2-1、MB102003 試験総括報告書の表 S.11.3.1A、MB102025 試験総括報告書の表 S 9.1.1、及び MB102007 試験総括報告書の表 S 9.2.1 をもとに作成（計算を追加実施）。
*：8 例のうち 4 例は腎機能が正常な患者であり、残りの 4 例は軽度の腎機能障害患者
Dapa：ダパグリフロジン、T1DM：1 型糖尿病、T2DM：2 型糖尿病。

UGE の反応について、T1DM 患者及び T2DM 患者における定常状態でのダパグリフロジン平均血漿中濃度（C_{avg}）、及び UGE（0～14 日目）を用いて解析を行った。この解析には、計 160 例の被験者から得たデータが利用可能であり、その内訳は T1DM 患者 70 例（MB102072 試験）、T2DM 患者 90 例（MB102003 試験 46 例、MB102007 試験 8 例［うち 4 例は腎機能が正常な患者であり、残りの 4 例は軽度の腎機能障害患者］、及び MB102025 試験 36 例）であった。このうち、定常状態での AUC が求められていなかった 8 例を除く被験者 152 例のデータを用いて、C_{avg} と UGE の変化との関係を評価した。この解析で評価を行った共変量はベースライン時の UGE、FPG、及び eGFR であった（表 5）。

表 5　　解析データセットの共変量（ベースライン時）の要約

共変量	平均値	標準偏差	範囲	5、95 パーセンタイル点
T1DM				
FPG_B（mg/dL）	155	657.8	（50.4, 295）	69.3, 268
$eGFR_B$（mL/min）	92.8	18.1	（49.8, 145）	70.5, 128
UGE_0（g/24h）	14.2	25.2	（0.0793, 194）	0.182, 40.9
T2DM				
FPG_B（mg/dL）	151	34.5	（95, 254）	114, 222
$eGFR_B$（mL/min）	88.9	19.1	（54.6, 138）	62.3, 128
UGE_0（g/24h）	3.36	8.75	（0.0264, 61.7）	0.0455, 10.7

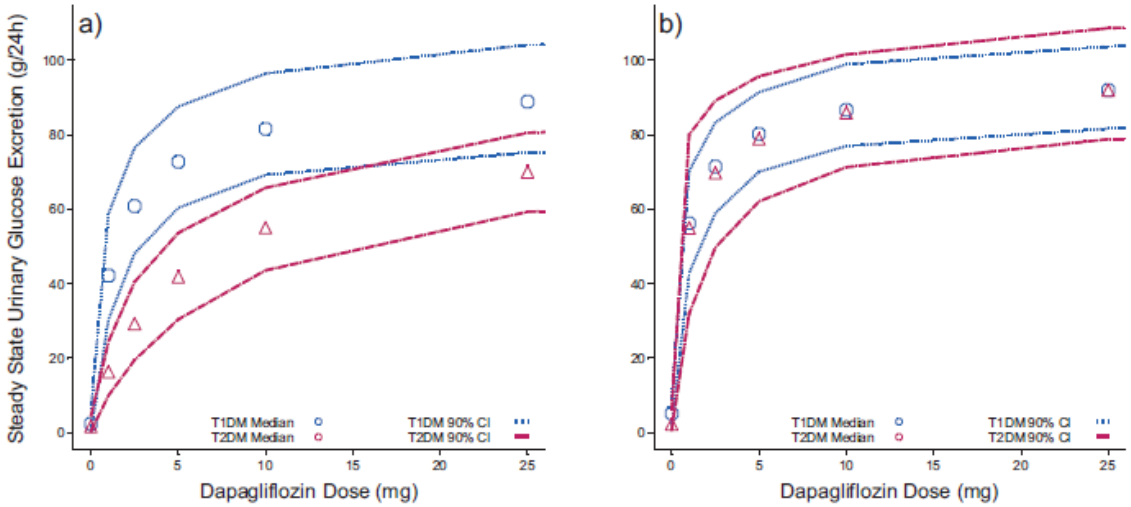
T1DM 患者と T2DM 患者における UGE に関するダパグリフロジンの曝露量-反応関係の解析報告書の表 4.1.1-1 から引用。

$eGFR_B$：ベースライン時の推算糸球体濾過率、FPG_B：ベースライン時の空腹時血糖、T1DM：1 型糖尿病、T2DM：2 型糖尿病、UGE_0：ベースライン時の尿糖排泄

結果

共変量を検討しない基本モデルでは、ダパグリフロジンの効力は T2DM 患者（EC_{50} = 12.24 ng/mL）よりも T1DM 患者（EC_{50} = 2.72 ng/mL）で大きいと考えられた。しかしながら前述した 3 つの共変量を用いて調整したモデルにおいては、ダパグリフロジンの効力はこれら 2 つの母集団で非常によく似ていた（T1DM 患者の EC_{50} = 8.12 ng/mL、T2DM 患者の EC_{50} = 7.75 ng/mL）（図 2）。

図 2　　T1DM 患者及び T2DM 患者において推定されるダパグリフロジンの用量と UGE の関係（左：基本モデル、右：共変量モデル）



T1DM 患者と T2DM 患者における UGE に関するダパグリフロジンの曝露量-反応関係の解析報告書の図 5.1.3-1 から引用。
(a)　：ベースライン時の FPG、eGFR、及び UGE による調整前。
(b)　：ベースライン時の FPG、eGFR、及び UGE による調整後。
注：用量-反応曲線の推定には曝露量-反応関係モデルを用いた。
eGFR：推算糸球体濾過率、FPG：空腹時血糖、T1DM：1 型糖尿病、T2DM：2 型糖尿病、UGE：尿糖排泄

結論

曝露量-反応関係は T1DM 患者と T2DM 患者とで同様であった。なお、基本モデルで観察された差は、これら 2 つの集団でベースライン時の UGE、FPG、及び eGFR が異なることによるものと考えられた。

2.7.2.3.3　日本人 T1DM 患者及び外国人 T1DM 患者におけるダパグリフロジンが UGE 及ぼす影響

目的

日本人 T1DM 患者及び外国人 T1DM 患者におけるダパグリフロジンの AUC と UGE との関係について特徴を明らかにするモデルを構築し、この関係に対し共変量が及ぼす影響について評価を行った。

データ及び方法

モデル構築には、日本人 T1DM 患者を対象とした試験（D1695C00001［Part A］）、及び外国人 T1DM 患者を対象とした試験（MB102072 試験）の 2 つの臨床試験から得た投与 7 日目の UGE データを統合して用いた。曝露量−反応関係の最終モデルは、統計学的及び経験則に基づいた判断の下でデータを解析することにより構築した。非線形混合効果モデルを用い、曝露量−反応関

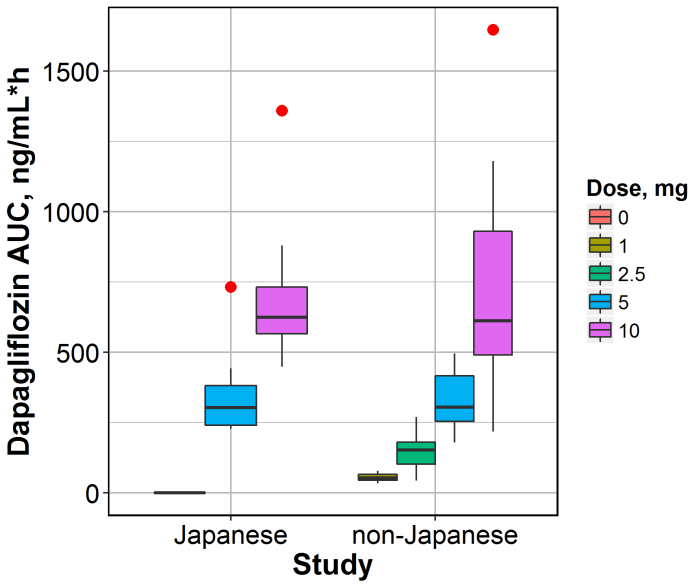
係のパラメータとそれらの分散、並びに共変量効果の推定を行った。最終モデルは、UGE に影響を及ぼす共変量として、ベースライン時の eGFR、投与 7 日目の平均血糖自己測定（SMBG）、及びインスリン総投与量のベースラインからの変化（%）を考慮したものであった。

結果

定常状態でのダパグリフロジン曝露量と投与 7 日目の UGE との関係は E_{max} モデルにより適切に記述できた。

D1695C00001 試験と MB102072 試験との間で、ダパグリフロジンの曝露量は対応する用量間で同程度であった（図 3）。UGE に関する用量-反応関係について見ると、2 つの試験の間には次のような違いがあった。MB102072 試験では、UGE の平均値は 5 mg 群で 83.6 g/24h、10 mg 群で 90.9 g/24h であった。一方、D1695C00001（Part A）試験では 5 mg 群と 10 mg 群との差は小さかった（それぞれ 115.9 g/24h と 118.1 g/24h）。これら 2 つの試験で得られた曝露量-反応関係を図 4に示す。

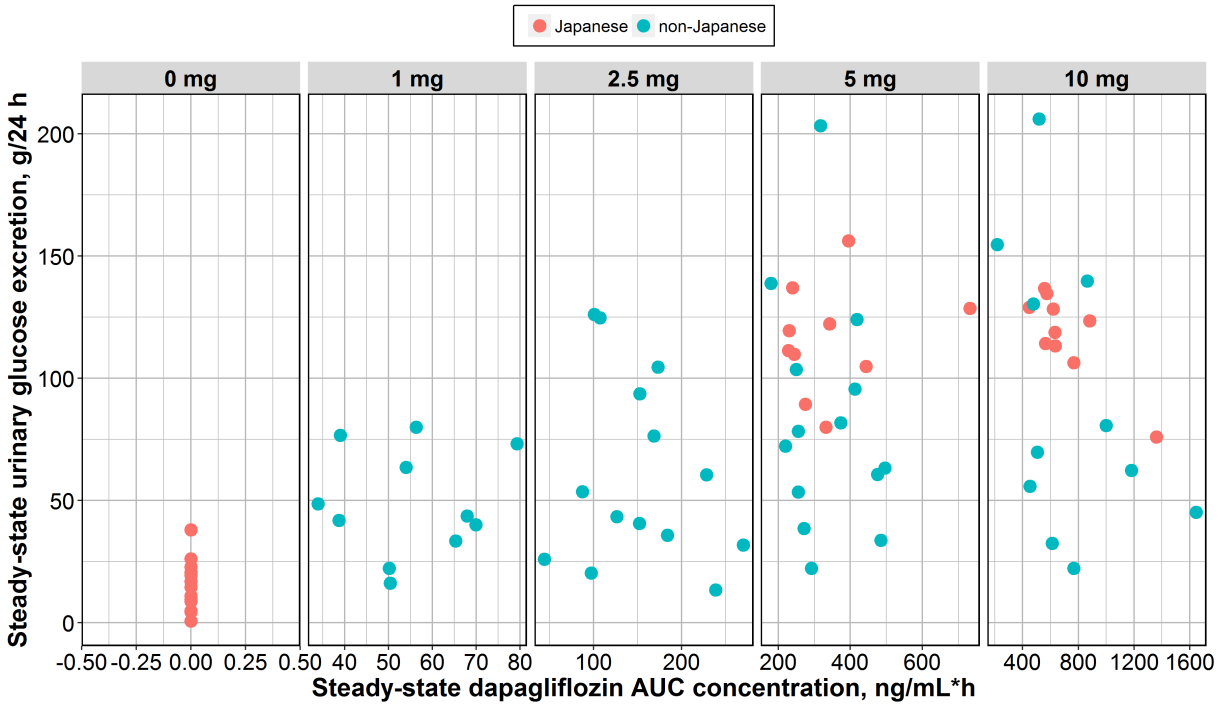
図 3　　日本人 T1DM 患者及び外国人 T1DM 患者にダパグリフロジンを投与したときの各用量における定常状態の AUC



日本人 T1DM 患者と外国人 T1DM 患者におけるダパグリフロジンの曝露量-反応関係の比較報告書の図 3.1-2 から引用。

太線は中央値（50 パーセンタイル点）を、箱の上下線はそれぞれ 25 パーセンタイル点（Q1）と 75 パーセンタイル点（Q3）を、ひげの下限及び上限は Q1 から四分位範囲の 1.5 倍を引いた点及び Q3 から四分位範囲の 1.5 倍を加えた点を、赤点は箱ひげの範囲から外れた値を示す。

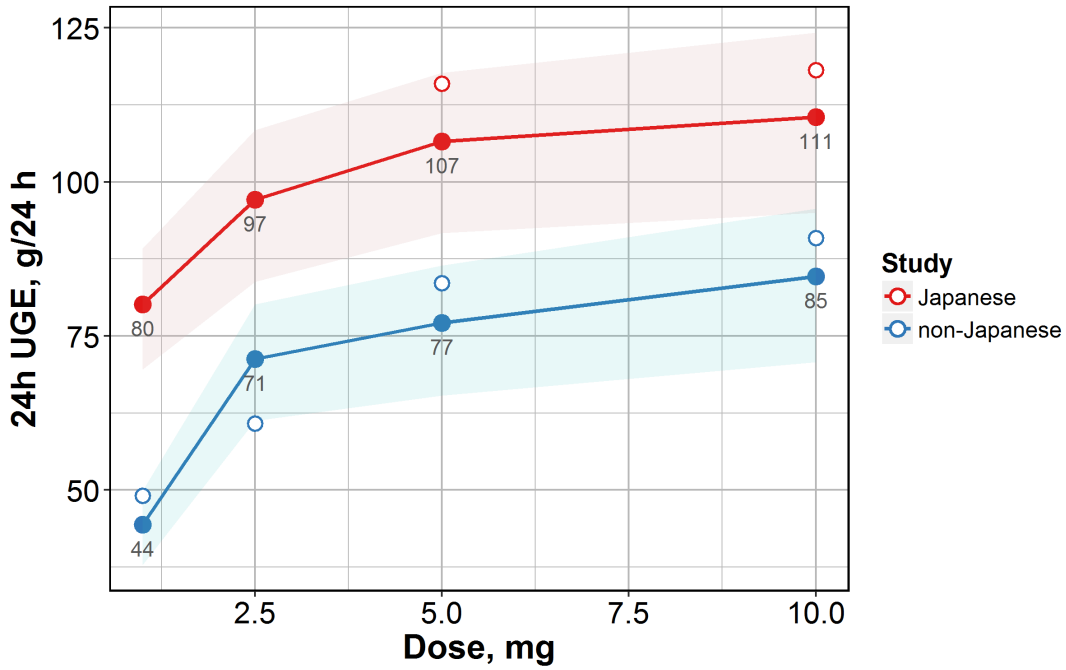
図 4　　日本人 T1DM 患者及び外国人 T1DM 患者におけるダパグリフロジンの曝露量-反応関係



日本人 T1DM 患者と外国人 T1DM 患者におけるダパグリフロジンの曝露量-反応関係の比較報告書の図 3.1-1 から引用。

モデル解析結果から、日本人患者と外国人患者との間で曝露量-反応関係に明白な差が観察された（図 5）。その主な理由として、インスリン投与量の減量と平均 SMBG という日常の血糖コントロールの差が示唆された。

図 5　　日本人 T1DM 患者及び外国人 T1DM 患者における投与 7 日目の用量-反応関係（実測値及びモデル推定値）



日本人 T1DM 患者と外国人 T1DM 患者におけるダパグリフロジンの曝露量-反応関係の比較報告書の図 3.3-1 から引用。
色付き丸印 = モデル推定値の平均（最終モデル）、色なし丸印 = 実測値の平均、網掛け領域＝シミュレーションから予測された四分位範囲、グレー文字 = 各投与群についてシミュレーションから予測された UGE 値。
注：シミュレーションに用いた各投与群の代表値として各試験の各投与群について算出された中央値を用いた。日本人患者集団 1 mg 及び 2.5 mg 投与による治療での予測には、AUC の中央値として外国人患者のデータの予測値を、共変量として 5 mg 及び 10 mg の日本人コホートのデータの中央値を用いた。
UGE：尿糖排泄

日本人集団では 5 mg 群と 10 mg 群との間で UGE に差がないが、D1695C00001 試験では投与 7 日目のインスリン投与量の減量幅が大きく、おそらくこの点が原因で、SMBG が高値を示したためである可能性がある。インスリン投与量減量の程度は 5 mg 群及び 10 mg 群ともに、MB102072 試験（平均減量率：19.31%及び 16.17%）に比べ、D1695C00001 試験の方が大きかった（平均減量率：36.86%及び 39.13%）。

この結果と、過去に実施した曝露量と UGE の関係の解析結果（2.7.2.3.2項）とは、MB102072 試験におけるダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg の効力の予測結果と整合性のあるものであった。ここに示すモデルから予測された UGE（5 mg 投与で 77 g/24h、10 mg 投与で 85 g/24h。図 5参照）は、過去の UGE に関する曝露量-反応関係解析で予測された効力と同様であった（5 mg 投与で 80 g/24h、10 mg 投与で 86 g/24h。図 2参照）。

結論

日本人 T1DM 患者において、インスリン投与量減量の程度が大きくなければ、MB102072 試験の外国人患者で観察された明確な用量-反応関係と曝露量-反応関係（UGE）が認められると予想される。

2.7.2.3.4　T1DM 患者におけるダパグリフロジンが HbA1c に及ぼす影響

目的

T1DM 患者における HbA1c に対するダパグリフロジンの影響について目視的に評価を行い、24 週目までの HbA1c の経時的変化に対するダパグリフロジンの用量及び曝露量との関係についてモデルを構築し、またこれらの関係に及ぼす共変量の影響について検討すること。

データ及び方法

視覚的な検討を行うとともに、T1DM 患者を対象とした 2 つの第 III 相試験（MB102229 試験及び MB102230 試験）の 24 週目までに得られた個別の HbA1c データを統合してモデル解析を行った。

これら 2 つの第 III 相試験ではいずれも、ベースライン時と、その後の 24 週間の投与期間中は 4 週間ごとに HbA1c を測定しており、この断続的な HbA1c データを用いて解析を行った。患者個別の AUC として、MB102072 試験、MB102229 試験、及び MB102230 試験の統合データを用いた母集団薬物動態解析モデルからの推定値を使用した（成人 T1DM 患者におけるダパグリフロジンの母集団薬物動態解析報告書参照）。E_{max} モデルで表される用量-反応関係及び曝露量-反応関係のパラメータを評価時点ごとに与えた混合効果モデルを用いて、T1DM において得られたデータを解析した。

モデル解析で評価対象とした共変量は、ベースライン時の HbA1c、eGFR、インスリン総投与量の減量（ベースライン時と比べた 24 週目でのインスリン投与量の減量分）、年齢、CGM による血糖値のベースライン、性別、人種（アジア人又はそれ以外）、及びインスリン投与法（連日反復皮下インスリン注入又は持続皮下インスリン注入）であった。これらの共変量は、T2DM 患者へのダパグリフロジン投与について以前に構築された曝露量-反応関係モデルのほか、T1DM 患者の UGE について構築された曝露量-反応関係モデルに基づき選定した（T1DM 患者における HbA1c の用量-反応関係及び曝露量-反応関係の解析報告書参照）。

これら T1DM 患者を対象とした臨床試験と T2DM 患者を対象とした臨床試験とでは試験デザインが異なるため、ダパグリフロジンが HbA1c に及ぼす影響について 2 つの試験を厳密に比較することは不可能であった。デザインの違いとしては、導入期間の相違（T2DM 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験では 2 週間であるのに対し、T1DM 患者を対象とした第 III 相試験では 8 週間）や、インスリン用量調節に関するルールの違い（T1DM 患者を対象とした試験では継続的に調節されたが T2DM 患者を対象とした試験では継続的に調節されなかった）などが挙げられる。したがって、HbA1c の用量-反応関係及び曝露量-反応関係について T1DM 患者と T2DM 患者の比較は検討していない。

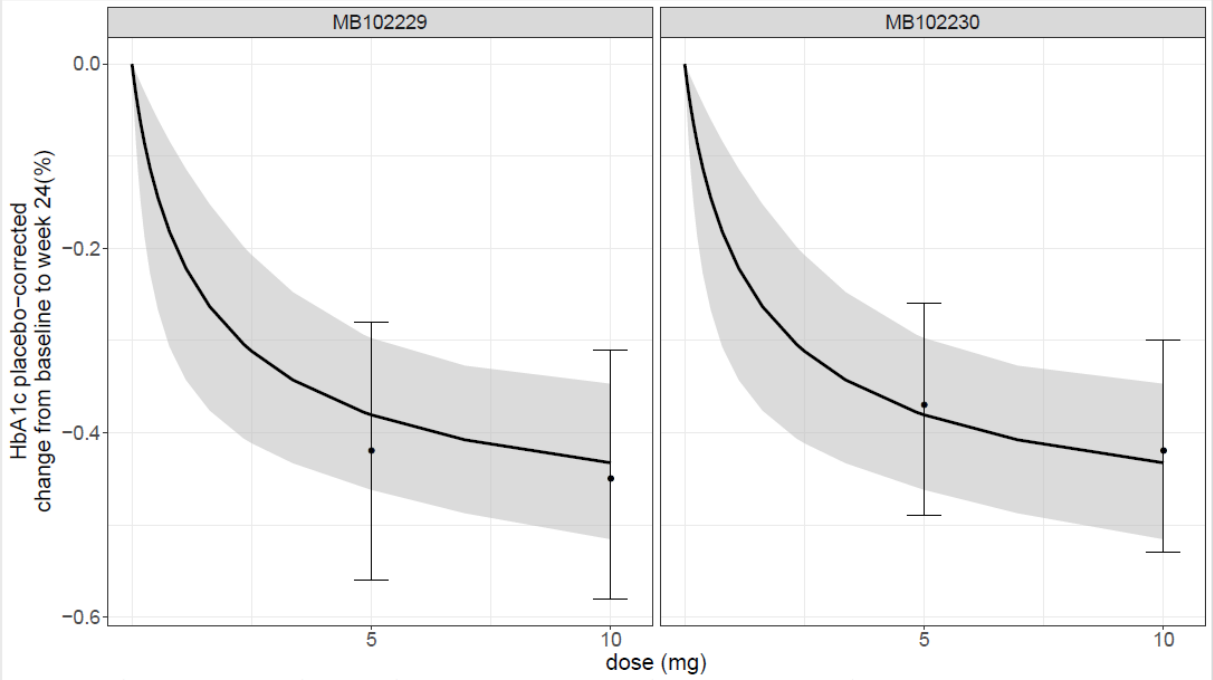
結果

用量-反応関係モデル及び曝露量-反応関係モデルは、T1DM 患者のデータによくあてはまった。プラセボ群で補正した 24 週目の HbA1c 平均低下量の用量-反応モデルによる予測値は、5 mg 投与で-0.38%（95%信頼区間：-0.46%～-0.30%）、10 mg 投与で-0.43%（95%信頼区間：-0.51%～--0.35%）であった。曝露量-反応関係モデルでは、T1DM 患者における 24 週目の HbA1c 低下量の予測値（ベースラインからの変化量をプラセボ群で補正）は 5 mg 投与で-0.40%（95%信頼区間：-0.50～-0.31）、10 mg 投与で-0.43%（95%信頼区間：-0.53～-0.34）であった。用量-反応モデル及び曝露量-反応関係モデルによる予測値は、MB102229 試験での平均観測値（5 mg 群で-0.42%、

10 mg 群で-0.45%）や、MB102230 試験での平均観測値（それぞれ-0.37%と-0.42%）とよく整合した（図 6）。

最終モデルにより、インスリンの投与方法が HbA1c 低下に影響を及ぼすことが明らかになった（持続皮下インスリン注入を使用している患者では HbA1c 低下率が約 20%大きい）が、この影響に臨床的意義はないと考えられた。また、モデル解析で評価した他の共変量のうち、HbA1c の用量-反応関係及び曝露量-反応関係に有意な影響を及ぼすほど高い精度で推定可能なものはなかった（T1DM 患者における HbA1c の用量-反応関係及び曝露量-反応関係の解析報告書の 5.2.1.2 項参照）。

図 6　　MB102229 試験（左）及び MB102230 試験（右）の 24 週目の HbA1c 低下量の用量-反応曲線（モデル予測）



T1DM 患者における HbA1c の用量-反応関係及び曝露量-反応関係の解析報告書の図 7 から引用。
注：実線及び網掛け領域はモデルから予測された平均値と 95%予測区間を表す。データポイントは実際の臨床データ（第 III 相試験の解析に用いた混合効果モデルにより推定したベースラインからの変化の平均と 95%信頼区間）を表す。
HbA1c：ヘモグロビン A1c

結論

用量-反応モデル及び曝露量-反応関係モデルは、T1DM 患者の HbA1c データを適切に記述できた。HbA1c 低下量のモデル推定値は、ダパグリフロジン用量 5 mg 及び 10 mg ともに観測データとよく整合した。

2.7.2.4　特別な試験

T1DM を有する特殊患者集団で実施された試験はない。

2.7.2.5　　総括及び結論

T1DM 患者を対象とした臨床薬理プログラムにより、以下の点が明らかになった。

- T1DM 患者におけるダパグリフロジンの薬物動態特性は T2DM 患者における薬物動態特性と同様であり、共変量についても臨床的意義のあるものは特定されなかった。したがって、T2DM 開発プログラムで得られた薬物動態学的な知見は、T1DM 患者集団にも適用可能と考えられる。
- ダパグリフロジンの曝露量-反応関係（UGE）は、共変量のベースライン値を考慮に入れると、T1DM 患者と T2DM 患者とで同様であった。
- 曝露量-反応関係（UGE）は、投与期間中のインスリン投与量減量の人種間の違いと血漿中グルコース値の人種間の違いを考慮すると、日本人 T1DM 患者と外国人 T1DM 患者とで同様であった。
- T1DM 患者における HbA1c の用量-反応関係及び曝露量-反応関係は、モデル解析により適切に記述することができた。

2.7.3　臨床的有効性

フォシーガ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
本概要で参照する試験及び報告 5
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 T1DM の背景と現行の治療選択肢 6
2.7.3.1.2 ダパグリフロジンの開発の経緯 7
2.7.3.1.3 本概要に記載する有効性の結果 7
2.7.3.1.4 試験デザインの特徴の概要 7
2.7.3.1.4.1 全般的な試験デザイン 7
2.7.3.1.4.2 試験対象集団 8
2.7.3.1.4.3 用量及び対照薬 8
2.7.3.1.4.4 有効性に関する目的 9
2.7.3.1.4.5 統計学的手法 10
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.3.2.1 臨床試験の一覧 11
2.7.3.2.2 個々の試験の要約 13
2.7.3.2.2.1 MB102229 試験 13
2.7.3.2.2.2 MB102230 試験 14
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.3.3.1 試験対象集団 16
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 16
2.7.3.3.1.2 治験実施計画書の逸脱 20
2.7.3.3.1.3 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性 20
2.7.3.3.1.4 治験治療の遵守状況 26
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 26
2.7.3.3.2.1 有効性の主要評価項目：HbA1c の変化量 26
2.7.3.3.2.2 有効性の副次評価項目：インスリンの 1 日投与量の変化率 30
2.7.3.3.2.3 有効性の副次評価項目：体重の変化率 35
2.7.3.3.2.4 有効性の副次評価項目：CGM に基づく 24 時間平均血糖値の変化量 37
2.7.3.3.2.5 有効性の副次評価項目：CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅（MAGE）の変化量 39
2.7.3.3.2.6 有効性の副次評価項目：CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化量 41
2.7.3.3.2.7 有効性の副次評価項目：重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合 43
2.7.3.3.2.8 探索的解析：患者報告アウトカム 43

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 43
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 53
2.7.3.4.1　推奨用法・用量 53
2.7.3.4.2　推奨用法・用量の裏付けとなる臨床データ 53
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 53
2.7.3.5.1　被験者の内訳 54
2.7.3.5.2　ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の変化量 54
2.7.3.5.3　ベースラインから投与 52 週時までの他の有効性評価項目の変化量 56
2.7.3.6　有効性に関する結論 56

表目次

表 1　本概要で参照する試験及び報告の一覧とそれらの Module 5 内の記載箇所 5
表 2　臨床的有効性及び安全性を検討するプラセボ対照第 III 相試験の概要 12
表 3　MB102229 試験及び MB102230 試験における人口統計学的特性及び糖尿病関連のベースライン特性（最大の解析対象集団） 22
表 4　MB102229 試験/MB102230 試験における糖尿病関連の病歴及び血管疾患の病歴（最大の解析対象集団） 24
表 5　MB102229 試験/MB102230 試験における主要有効性評価項目：投与 24 週時における HbA1c（最大の解析対象集団） 28
表 6　MB102229 試験/MB102230 試験における副次評価項目：投与 24 週時におけるインスリンの 1 日投与量（最大の解析対象集団） 31
表 7　MB102229 試験/MB102230 試験における副次評価項目：投与 24 週時における体重の変化率（最大の解析対象集団） 36
表 8　MB102229 試験/MB102230 試験における副次評価項目：投与 24 週時における 24 時間平均血糖値の変化量（最大の解析対象集団） 38
表 9　MB102229 試験/MB102230 試験における副次評価項目：投与 24 週時における平均血糖変動幅の変化量（最大の解析対象集団） 40
表 10　MB102229 試験/MB102230 試験における副次評価項目：投与 24 週時における CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化量（最大の解析対象集団） 42
表 11　MB102229 及び MB102230 試験における投与 52 週時の HbA1c（最大の解析対象集団） 55

図目次

図 1　MB102229 試験及び MB102230 試験のデザイン 8

図 2　MB102229 試験の被験者の内訳－52 週間の短期＋長期継続投与期間における被験者の登録から試験完了までの状況 17
図 3　MB102230 試験の被験者の内訳－52 週間の短期＋長期継続投与期間における被験者の登録から試験完了までの状況 19
図 4　ベースラインからの HbA1c の経時的変化－MB102229 試験及び MB102230 試験における 24 週間の短期投与期間（最大の解析対象集団） 29
図 5　MB102229 試験及び MB102230 試験における経時的な基礎インスリン（IU）の 1 日投与量のベースラインから 24 週時の変化率の平均値（最大の解析対象集団） 33
図 6　MB102229 試験及び MB102230 試験における経時的な追加インスリン（IU）の 1 日投与量のベースラインから 24 週時の変化率の平均値（最大の解析対象集団） 34
図 7　MB102229 試験/MB102230 試験（併合集団）におけるサブグループごとの投与 24 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量の Forest plot（最大の解析対象集団） 45

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
BMI	Body mass index
CGM	Continuous glucose monitoring：持続血糖測定
CI	Confidence interval：信頼区間
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion：持続皮下インスリン注入
CSR	Clinical Study Report：治験総括報告書
DKA	Diabetic ketoacidosis：糖尿病性ケトアシドーシス
ECG	Electrocardiogram：心電図
EU	European Union：欧州連合
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
HbA1c	Hemoglobin A1c (glycated hemoglobin)：ヘモグロビン A1c（糖化ヘモグロビン）
IVRS	Interactive Voice Response System：自動音声応答装置
LT	Long-term：長期
MAGE	Mean amplitude of glucose excursion：平均血糖変動幅
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter：ナトリウム・グルコース共輸送体 2
SMBG	Self-monitoring of blood glucose：血糖自己測定
ST	Short-term：短期
T1DM	Type 1 diabetes mellitus：1 型糖尿病
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病
UGE	Urinary glucose excretion：尿糖排泄

本概要で参照する試験及び報告

表 1　　本概要で参照する試験及び報告の一覧とそれらの Module 5 内の記載箇所

試験番号及び開発の相	試験の標題	CTD Module 5 内の記載場所
MB102229 試験（24w CSR 及び 52w CSR）第 III 相	1 型糖尿病（T1DM）患者を対象にダパグリフロジンをインスリン治療に追加併用投与したときの有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化並行群間比較二重盲検プラセボ対照第 III 相試験	Module 5.3.5.1
MB102230 試験（24w CSR 及び 52w CSR）第 III 相	T1DM 患者を対象にダパグリフロジンをインスリン治療に追加併用投与したときの有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化並行群間比較二重盲検プラセボ対照第 III 相試験	Module 5.3.5.1

試験番号及び開発の相	試験の標題	CTD Module 5 内の記載場所
D1695C00001（Part B）試験第 III 相	血糖コントロールが不十分な日本人 T1DM 患者を対象にダパグリフロジンをインスリン治療と併用投与したときの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を評価する臨床薬理試験及び長期投与試験－ Part B	Module 5.3.5.2

MB102229 試験と MB102230 試験には 24 週短期投与期の CSR 及び 52 週［短期＋長期継続投与期］の CSR、それぞれが存在する。

24w 24 week; 52w 52 week; CSR clinical study report; CTD Common Technical Document.

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 T1DM の背景と現行の治療選択肢

1 型糖尿病（T1DM）は、慢性高血糖を特徴とする深刻な疾患であり、その原因はインスリンを産生する膵β細胞が自己免疫反応で破壊されることである。慢性高血糖は、腎症や網膜症などの細小血管障害のみならず心筋梗塞や脳卒中のような大血管障害の発症とも関連がある（DCCT 1993、UKPDS 33）。血糖コントロールのほか、血圧や体重、脂質などの他の因子も、本患者集団における合併症の発症リスクを軽減する上で重要である。

T1DM は全世界の糖尿病症例の約 5～10%を占め、その発症率は上昇している（EURODIAB ACE Study Group 2000、Daneman 2006、Mayer-Davis et al 2017）。T1DM の発症率には大きな地域差がみられ、欧州では 1989 年から 1994 年までの標準年間平均発症率は 3.2～40.2 例/10 万人/年であるが、発症率が最も低い地域はマケドニア旧ユーゴスラビア共和国で、最も高い地域はフィンランドの 2 地域となっている（EURODIAB ACE Study Group 2000）。米国における 2015 年の年間発症率は、小児（0～14 歳）では 23.7 例/10 万人であった（IDF 2015）。

T1DM 患者は内因性のインスリンを産生する能力がないため、生涯にわたってインスリン療法が必要となる。しかし、強化インスリン療法は体重増加を伴い、このためインスリン感受性が低下する（Kilpatrick et al 2007a）。さらに、T1DM 患者の多くが、インスリン単独使用では推奨される血糖値を達成できていない（Beck et al 2012、Soedamah-Muthu et al 2008）。

インスリンによる血糖コントロールの重要な制限因子は、低血糖事象の発現頻度である。T1DM 患者の 11.8%に発作又は意識消失に至る重度の低血糖症エピソードが過去 12 カ月間に 1 回以上発生していたことが、臨床レジストリ試験によって示された（Weinstock et al 2013）。多くの低血糖事象では、ヘモグロビン A1c（HbA1c；糖化ヘモグロビン）に加えて血糖値変動の度合いが独立リスク因子であったが（Kilpatrick et al 2007b）、これは、T1DM 患者におけるインスリン誘発性の低血糖症を予防する上で血糖値変動の抑制が重要であることを示唆している。

本申請時現在、欧州連合（EU）では T1DM 患者に対するインスリン療法の補助療法として承認済みの治療法は存在せず、米国では 1 種類のみ（pramlintide）が補助療法として承認されているが、その適応は限られている。

2.7.3.1.2 ダパグリフロジンの開発の経緯

ダパグリフロジンは、腎臓でのグルコース再吸収に関与する主要な輸送体であるヒト腎臓のナトリウム・グルコース共輸送体 2（SGLT2）を高い選択性で強力に阻害するよう合理的に設計された経口阻害薬である。ダパグリフロジンは、腎臓でのグルコース再吸収を阻害し、それにより尿へのグルコースの排出を促進することによって血糖を低下させる。この作用はグルコースに依存し、インスリンには依存しない。

2 型糖尿病患者（T2DM）において、ダパグリフロジンは血糖コントロールを改善し、体重減少を促進するが、低血糖症が発生するリスクは比較的低い。T1DM 患者ではダパグリフロジンによる SGLT2 の阻害によって同様の血糖降下作用を得られるだけでなく、体重及び血圧の若干の低下が得られることも期待された。ダパグリフロジン投与後に排出されるグルコースの量は血漿グルコース濃度に依存する（DeFronzo et al 2013）ことから、ダパグリフロジン治療は、低血糖症が発生するリスクを比較的低く抑えながら、血糖値の変動を抑制する可能性があることも期待された。

T2DM 患者におけるダパグリフロジンの有効性及び安全性と、本剤が持つインスリン非依存性の作用機序を根拠として、ダパグリフロジンはインスリンに追加併用投与した場合、T1DM の有望な治療法となる可能性がある。ダパグリフロジンは、低血糖症を生じるリスクを高めることなく血糖値の変動を抑え、T1DM 患者の血糖コントロールを改善することが期待された。また、ダパグリフロジン治療は体重増加を抑制することも期待された。

2.7.3.1.3 本概要に記載する有効性の結果

臨床的有効性の本概要では、T1DM を対象としたダパグリフロジン開発プログラムに含まれる 2 つの重要な第 III 相有効性試験である MB102229 試験及び MB102230 試験から得られた有効性の結果を概説する。いずれの試験も、インスリン治療にダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg 又はプラセボを二重盲検で 24 週間追加投与したときの有効性及び安全性を比較評価した。さらに、長期継続投与期後の有効性を探索的に解析するため、52 週間の二重盲検投与後に一部の評価項目について再度解析を実施する計画であった。日本人 T1DM 患者を対象とした第 I 相/III 相試験である D1695C00001 試験の Part B では、有効性に関する探索的目的を設けた。国内 D1695C00001（Part B）試験はプラセボ対照が設定されていなかったことから、同試験の有効性の結果は本概要ではなく本概要の補遺に記載した。また、詳細については、D1695C00001（Part B）試験の治験総括報告書（CSR）を参照されたい。

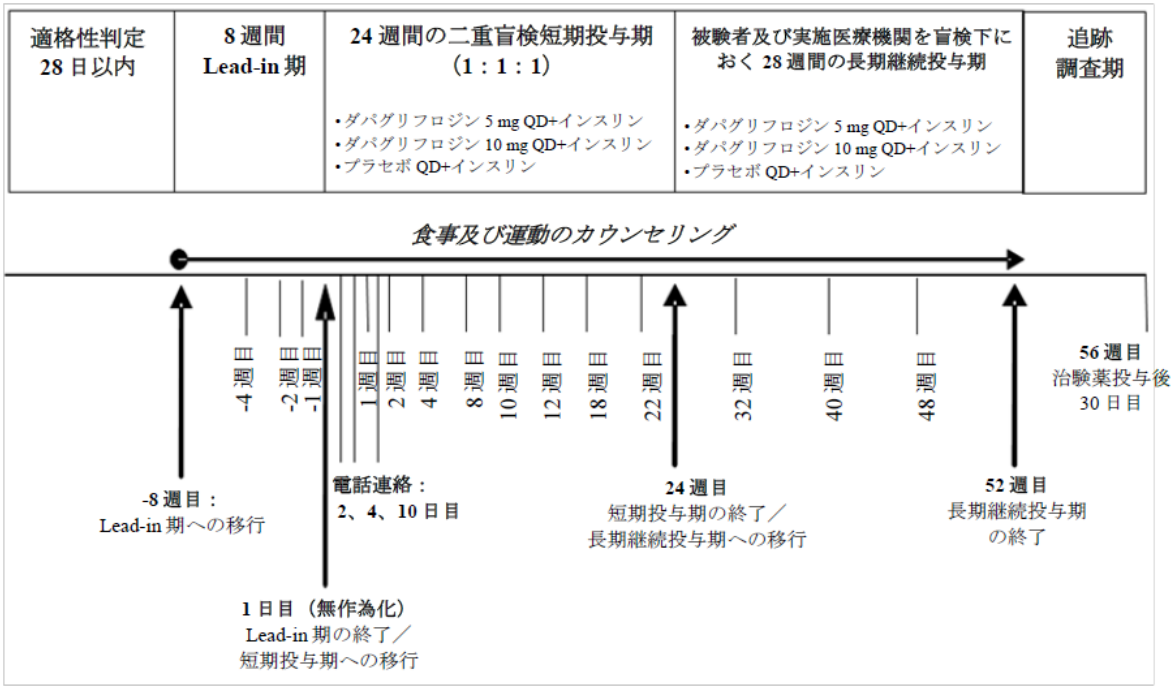
2.7.3.1.4 試験デザインの特徴の概要

2.7.3.1.4.1 全般的な試験デザイン

MB102229 試験及び MB102230 試験のデザインは類似しており、いずれも T1DM 患者を対象としてインスリン療法にダパグリフロジンを追加投与した場合の有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第 III 相試験であった。上記試験には 8 週間の導入期（Lead-in 期）、24 週間の短期投与期、及び 28 週間の長期継続投与期を設定した。有効性に関する主解析と副次解析は 24 週間の投与期間の結果に基づいて実施し、52 週間の結果

については長期投与の有効性に関する探索的解析として、特定の解析を再度実施した。安全性の解析には、24 週間及び 52 週間の結果を用いた。上記 2 試験のデザインを図 1に示す。

図 1　　MB102229 試験及び MB102230 試験のデザイン



In study MB102230, the visits at Week -4, Week 2, Week 10, and Week 22 could as an option be conducted as phone visits.

2.7.3.1.4.2　　試験対象集団

いずれの試験においても、試験対象集団は、インスリン治療を 12 カ月以上継続しているものの、中央検査による-1 週時の来院時の HbA1c 値が 7.5%以上 10.5%以下であり、十分な血糖コントロールが得られていない 18 歳以上 75 歳以下の T1DM 患者とした。

スクリーニング来院前の 1 カ月間に、高血糖症又は低血糖症による入院歴がある患者、又は内科的介入を要する糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）を発症した患者は試験から除外した。また、過去 6 カ月以内に発現した心血管事象、過去 5 年以内に発生した悪性腫瘍（治療済みの基底細胞癌又は扁平上皮細胞癌を除く）、又は腎機能不全/肝機能不全などの重大な併存疾患の既往がある患者も試験から除外した。選択基準及び除外基準の全リストについては、MB102229 試験及び MB102230 試験の CSR 5.3 項を参照されたい。

2.7.3.1.4.3　　用量及び対照薬

いずれの試験においても、ダパグリフロジン 5 mg 若しくは 10 mg 1 日 1 回投与、又はプラセボをインスリン療法に対する追加併用投与として用いた。T1DM を対象とする第 II 相試験（MB102072 試験）において、尿糖排泄（UGE）に基づく曝露反応関係が T1DM 患者と T2DM 患

者で非常に類似していることが示されたことから、ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg 1 日 1 回投与を、検討用法・用量として選択した。なお、ダパグリフロジン 5 mg は、T2DM 患者における最低有効用量として確立されている。T2DM 患者では、ダパグリフロジン 2.5 mg での UGE は有意に低く、HbA1c に対する効果が不十分であった。MB102072 試験における T1DM 患者の UGE についても同様の結果であり、投与 7 日目における UGE のベースラインからの平均変化量は、ダパグリフロジン 5 mg で 71.75 g/24h、10 mg で 88.02 g/24h であったのに対し、2.5 mg では 48.09 g/24h であった（MB102072 試験の CSR 10.2 項参照）。T2DM に対するダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg の投与は、いずれも複数の国で承認されている。T2DM 患者に対するダパグリフロジンの投与経験及び MB102072 試験の結果に基づき、5 mg 及び 10 mg 用量は、これより低い用量と比較してより大きな臨床的ベネフィットが得られると予想された。

インスリン治療では十分な血糖コントロールが得られない T1DM 患者を対象として、ダパグリフロジン追加療法の有効性及び安全性を評価するには、プラセボとの比較が最適な手法であると考えられた。治療期間中は、必要と考えられた場合は、被験者のインスリン用量の増量又は減量を可とした。したがって、インスリン療法にプラセボを追加併用投与するプラセボ群の設定は、倫理的観点からも妥当であると判断した。インスリン用量決定を管理するアルゴリズムは、治験実施計画書では規定しなかった。しかし、治験責任医師等は各来院時に血糖コントロールを確認し、血糖自己測定（SMBG）値、各治験実施施設の指針、及び各患者の状況に応じて行われる通常診療と同様に、インスリンの投与量を調節することとした（MB102229 試験及び MB102230 試験 24w CSR の Appendix 12.1.1 治験実施計画書 3.1 項参照）。T1DM の治療ガイドラインは、世界で比較的標準化されているため、試験が行われた地域間で、インスリンによる管理に基づく標準治療に臨床上意味のある相違は認められなかった。インスリンの用量調節を監視する独立した委員会は設定されなかった。

試験に組み入れられた被験者には、8 週間 Lead-in 期でインスリン治療を最適化し、その後適格性を確認したうえで、無作為割付けした。治験実施計画書では、低血糖症のリスクを軽減するために、無作為化割付け後 1 日目の治験薬の初回投与後にインスリンの 1 日投与量（基礎インスリンと追加インスリン）を最大で 20%減量することを治験責任医師等に推奨した（MB102229 試験及び MB102230 試験 24w CSR Appendix 12.1.1 治験実施計画書 3.1 項参照）。減量の時期と程度は、治験責任医師等の判断で決定した。インスリン投与量の初回減量後、インスリンを漸増してベースラインレベルまで戻すようにした。DKA のリスクを軽減するため、試験期間中はインスリン量をベースライン用量から 20%を上回って減量すべきではないとする推奨事項を、MB102229 試験の治験実施計画書 Amendment 05 及び MB102230 試験の治験実施計画書 Amendment 05 に追加した。無作為割付け前の 2 週間、Day 1～Week 2 の来院時、Week 10～Week 12 の来院時、及び Week 22～Week 24 の来院時に、被験者は基礎及び追加インスリンのすべての投与量を患者日誌に記録した。

日本人 T1DM 患者における用量及び対照薬の選択については補遺 2.7.3.1.4.3 項を参照されたい。

2.7.3.1.4.4　有効性に関する目的

MB102229 試験及び MB102230 試験の主要目的は以下のとおりであった。

- 二重盲検下での投与 24 週時におけるベースラインからの HbA1c の変化量について、ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg 及び用量調節可能なインスリン療法の併用をプラセボ及び用量調節可能なインスリン療法の併用と比較する

MB102229 試験及び MB102230 試験の副次目的は以下のとおりであった。

1. 二重盲検下での投与 24 週時に、ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg 及び用量調節可能なインスリン療法を併用した場合とプラセボ及び用量調節可能なインスリン療法を併用した場合の、ベースラインからのインスリンの 1 日投与量の変化率を比較する
2. 二重盲検下での投与 24 週時に、ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg 及び用量調節可能なインスリン療法を併用した場合とプラセボ及び用量調節可能なインスリン療法を併用した場合の、ベースラインからの体重の変化率を比較する
3. 二重盲検下での投与 24 週時に、ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg 及び用量調節可能なインスリン療法を併用した場合とプラセボ及び用量調節可能なインスリン療法を併用した場合の、持続血糖測定（CGM）に基づく 24 時間血糖値の平均値のベースラインからの変化量を比較する
4. 二重盲検下での投与 24 週時に、ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg 及び用量調節可能なインスリン療法を併用した場合とプラセボ及び用量調節可能なインスリン療法を併用した場合の、CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅（MAGE）のベースラインからの変化量を比較する
5. 二重盲検下での投与 24 週時に、ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg 及び用量調節可能なインスリン療法を併用した場合とプラセボ及び用量調節可能なインスリン療法を併用した場合の、CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合のベースラインからの変化量を比較する
6. ベースラインから投与 24 週時まで重度の低血糖事象が発現せず HbA1c 値が 0.5%以上低下した被験者の割合について、ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg 及び用量調節可能なインスリン療法の併用をプラセボ及び用量調節可能なインスリン療法の併用と比較する
7. これらの試験には、有効性に関する複数の探索的目的も設定し、これには投与 52 週時までのダパグリフロジンの効果の持続性を評価する目的を含めた。投与 52 週時までの全ての有効性解析は探索的評価として行った

2.7.3.1.4.5 統計学的手法

MB102229 試験及び MB102230 試験において、両側有意水準 0.0262（Dunnett and Tamhane のステップアップ法に基づく）で、投与 24 週時における HbA1c の平均値のダパグリフロジン各用量群とプラセボ群の差として 0.35%を検出力約 90%で検出するためには、標準偏差を 1.1%と仮定した場合、各投与群に 243 例の被験者が必要であった。投与後の評価が得られない被験者を 5%と仮定し、いずれの試験も合計 768 例の被験者（各群 256 例）を 1：1：1 の比で各投与群に無作為割付けする計画とした。

MB102229 試験では、自動音声応答装置（IVRS）を用いた無作為割付システムのエラーによって、最初の 55 例に対する無作為割付に影響が出た。該当する被験者をデータベース固定前に最大の解析対象集団から除外することとしたため、全ての有効性解析の対象外としたが、安全性解析対象集団及び安全性解析には含めた。主要評価項目の検出力を維持するため、無作為割付けの目標被験者数を 55 例増やした。このため、MB102229 試験において無作為割付けの計画被験者数は合計 823 例となった。

有効性解析には、最大の解析対象集団を用いた。有効性の主解析及び副解析には、24 週（短期投与期）の結果を用いた。有効性の探索的評価として 52 週間（短期＋長期継続投与期）の結果を用いて各評価項目を再度解析した。

ダパグリフロジン各用量群とプラセボ群との対比較を実施して治療効果を評価した。当該評価項目に関する全体の第 1 種の過誤率を 5%に維持するため、Dunnett and Tamhane のステップアップ法を用い、各比較の標準正規偏差間の 0.5 の相関を考慮できるようにした。ダパグリフロジン各用量群とプラセボ群との対比較で算出した両側 P 値がいずれも 5%未満となった場合、両用量群とも両側水準 5%で統計的有意であると判断した。また、2 つの対比較のうち、値の大きい P 値が 5%超かつ値の小さい P 値が 2.62%未満である場合、小さい方の P 値が得られた用量群の対比較において統計的有意であると判断することとした。統計学的手法の詳細については、MB102229 試験及び MB102230 試験の CSR 5.7 項を参照されたい。

有効性の主要評価項目及び副次評価項目の解析は、2.7.3.1.4.4項に記載した順序で階層的に解析し，統計的な検定を行った。有効性の副次評価項目に関する統計的検定は、先行する評価項目の検定結果が両用量群でともに有意であった場合にのみ実施した。探索的評価項目の P 値は算出しなかった。主解析の頑健性を評価するため、有効性の主要評価項目について感度分析を実施した。感度分析には、有効性の主要評価項目に関する de facto（intention-to-treat）estimand の評価を含めたが、これは米国食品医薬品局（FDA）の要請に応じた対応であり、MB102229 試験では事後解析として、MB102230 試験では事前に規定した解析として実施した。

MB102229 試験及び MB102230 試験では、tipping point analysis も行い、ランダムな欠測の仮定がどの程度シフトすれば主解析の結論を覆るかを評価した。解析には SAS の MI、MIXED 及び MIANALYZE を使った。ダパグリフロジン各用量群のデータ欠測値の補完にはシフトパラメータを適用した。シフトパラメータは、それぞれ 1.00、1.25、1.50、1.75 あるいは 2.00 に事前設定した。ダパグリフロジン各用量群で脱落した被験者は、シフトパラメータにより、試験に残っている被験者と比較して悪化したと仮定した。主解析と同じモデルを用いて、1000 個の補完されたデータセットに対して経時的繰り返し測定データの解析を再度行った。1000 回分の結果は併合し、SAS の MIANALYZE を用いて要約した。

MB102229 試験及び MB102230 試験のデータを併合し、有効性の主要評価項目についてサブグループ解析を行った。解析されたサブグループは、主な人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、及び 3 つのベースライン層別因子の組み合わせであった。サブグループ解析方法の詳細は、MB102229 試験 24w 及び MB102230 試験 24w CSR の 5.7.1.1 項を参照されたい。なお、混合モデルでは、「試験」を追加要因として含めた。もし MB102229 試験及び MB102230 試験にサブグループ下のサブカテゴリに含まれた被験者が著しく不均衡なために、モデルが収束しなかった場合は、併合集団でのサブグループ解析に使用するサブカテゴリについて代用プロトコル（すなわちダミー試験）を作成、試験を層別因子に含めないようにした。

米国部分集団では、各試験の有効性の副次評価項目についてもサブグループ解析を行った（2.7.3.3.3項）。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　臨床試験の一覧

MB102229 試験及び MB102230 試験の 2 臨床試験から得られた結果について、本概要にて考察する。上記 2 試験の要約記述を表 2に示し、各試験の説明を2.7.3.2.2項に記載した。

表 2　　臨床的有効性及び安全性を検討するプラセボ対照第 III 相試験の概要

試験番号	開始日／完了日	実施期間	対象患者集団	例数（N）	投与群	主要有効性評価項目
MB102229	最初の被験者の登録日：2014 年 11 月 11 日 最終被験者の 24 週投与期間の完了日：2017 年 1 月 4 日 最終被験者の 52 週投与期間の完了日：2017 年 8 月 25 日	24 週＋28 週	18 歳以上 75 歳以下の T1DM 患者で、12 カ月以上インスリン投与を行っているものの、十分な血糖コントロールが得られない患者（投与-1 週時の HbA1c 値が 7.5%以上 10.5%以下）	778[a] 例	ダパグリフロジン 5 mg＋インスリン（259 例） ダパグリフロジン 10 mg＋インスリン（259 例） プラセボ＋インスリン（260 例）	ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の変化量
MB102230	最初の被験者の登録日：2015 年 7 月 8 日 最終被験者の 24 週投与期間の完了日：2017 年 9 月 2 日 最終被験者の 52 週投与期間の完了日：2018 年 4 月 18 日	24 週＋28 週	18 歳以上 75 歳以下の T1DM 患者で、12 カ月以上インスリン投与を行っているものの、十分な血糖コントロールが得られない患者（投与-1 週時の HbA1c 値が 7.5%以上 10.5%以下）	813 例	ダパグリフロジン 5 mg＋インスリン（271 例） ダパグリフロジン 10 mg＋インスリン（270 例） プラセボ＋インスリン（272 例）	ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の変化量

[a]　被験者 833 例が無作為割付けされ、安全性解析対象集団に含めた。自動音声応答装置（IVRS）による無作為割付けシステムのエラーによって、最初の 55 例に対する無作為化割付に影響が生じたため、該当する被験者を最大の解析対象集団から除外した。

被験者数は、最大の解析対象集団に含まれる無作為化された被験者の数である。HbA1c：ヘモグロビン A1c、T1DM：1 型糖尿病

2.7.3.2.2 個々の試験の要約

臨床試験一覧表については、個々の試験のまとめ 2.7.6.1 項を参照されたい。

2.7.3.2.2.1 MB102229 試験

MB102229 試験は、十分な血糖コントロールが得られない（ベースライン時の HbA1c 値が 7.5%以上 10.5%以下）成人 T1DM 患者を対象に、ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg をインスリン療法に追加併用投与した場合の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、第 III 相試験であった。本試験には、8 週間の Lead-in 期間（インスリン治療の最適化）、24 週間の短期投与期間と、被験者及び治験実施施設の盲検下で引き続き実施した 28 週間の長期継続投与期間を設けた。

合計 1604 例の被験者が本試験に組み入れられた。無作為割付けされた 833 例が安全性解析対象集団に含められた。組み入れられたが無作為割付けされなかった 771 例のうち 585 例は、8 週間の Lead-in 期の後、無作為割り付け時の選択基準で不適格と判断された。無作為割付けされた被験者のうち、778 例を最大の解析対象集団に含めた。IVRS のエラーのため、最初の 55 例の被験者をデータベース固定前に最大の解析対象集団から除外した。無作為割付けされた被験者のうち、合計 747 例が本試験の長期継続投与期間に移行した。

最大の解析対象集団の被験者の平均年齢は 42.5 歳であり、65 歳以上の被験者は 44 例と少なかった。被験者の 95.6%は白人であり、多くは過体重で、body mass index（BMI）の平均値は 28.38 kg/m^2 であった。T1DM 罹病期間の平均値は 20.3 年であり、HbA1c 平均値は 8.53%であった。被験者の 36.8%は持続皮下インスリン注入（CSII）によるインスリン投与を受けており、33.0%はインスリン値の管理に CGM を用いていた。人口統計学的特性、特定の疾患の既往歴、及び糖尿病関連のベースライン特性は、治療群間で概ね同様であったが、ダパグリフロジン 5 mg 群では男性よりも女性の被験者数が多く、このほかの群の男女分布に偏りはみられなかった。

主要評価項目は、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の変化量とした。副次評価項目は、ベースラインから投与 24 週時までのインスリンの 1 日投与量の変化率、ベースラインから投与 24 週時までの体重の変化率、ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値の変化量、ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間血糖値の MAGE の変化量、ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化量、及び投与 24 週間時まで重度の低血糖事象が発現せず HbA1c 値が 0.5%以上低下した被験者の割合とした。

主要評価項目及び全ての副次評価項目に関して、統計的有意性が示された。ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時における HbA1c 値に統計的に有意かつ臨床的に重要な低下が認められた。ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-0.42%（95%信頼区間［CI］：-0.56～-0.28、P<0.0001）、10 mg 群では-0.45%（95% CI：-0.58～-0.31、P<0.0001）であった。本結果は全てのサブグループ及び全ての感度分析で一貫していた。投与 24 週時に認められたダパグリフロジンの有効性のベネフィットは、投与 52 週時においても持続していた。主要評価項目及び副次評価項目のいずれにおいても、ダパグリフロジン 10 mg はダパグリフロジン 5 mg と比較して高い効果が認められた。

治験薬の曝露期間の平均値は全投与群で類似しており、投与 24 週時では約 160 日、投与 52 週時では約 330 日であった。治験薬の累積曝露は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高

かったが、これは IVRS 無作為化システムのエラーによってダパグリフロジン群の被験者数が多くなったことが原因であった。

安全性解析対象集団に基づく安全性評価では、有害事象、臨床検査、心電図（ECG）、バイタルサイン、及び身体所見の解析を行った。全体として、重篤な有害事象の発現はごくわずかであり、発現率は投与群間で概ね同様であった。死亡は、ダパグリフロジン群では認められず、プラセボ群では 1 例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者は、いずれの投与群においてもごくわずかであった。

投与 24 週時で有害事象を発現した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 67.5%、10 mg 群で 69.9%であり、プラセボ群の 61.5%と比較してダパグリフロジン群で高かった。これは、主にダパグリフロジンの既知の副作用である性器感染を含む感染が多かったことが原因であった。投与 52 週時で有害事象を発現した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 77.6%、10 mg 群で 79.7%、プラセボ群で 72.7%であった。投与 24 週及び 52 週時での低血糖事象の発現件数は、いずれの投与群でも同様であった。投与 24 週時で「definite（確実）」と中央判定された DKA 事象の発現件数は、全投与群で同様であった。52 週間（短期＋長期継続投与）の投与期間を通して、「definite（確実）」と中央判定された DKA 事象の発現例数は、ダパグリフロジン両用量群でプラセボ群と比較して多かった（ダパグリフロジン 5 mg 群で 11 例［4.0%］、10 mg 群で 10 例［3.4%］、プラセボ群で 5 例［1.9%］）。全般的に、投与 52 週時の安全性プロファイルは投与 24 週時と同様であった。

以上のとおり、T1DM 患者において、用量調節可能なインスリン療法にダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg を追加投与したとき、インスリン単独療法と比較して、いずれの用量でも有意かつ臨床的に重要なベネフィットを示した。T1DM 患者において、用量調節可能なインスリン療法にダパグリフロジンを追加投与したときの忍容性は、全体として 24 週間及び 52 週間にわたって良好であった。また、DKA 事象の症状は T1DM 患者で予想される症状と同様であり、DKA を発現した被験者はいずれも DKA に対する治療後に回復した。

2.7.3.2.2.2 MB102230 試験

MB102230 試験は、十分な血糖コントロールが得られない（ベースライン時の HbA1c 値が 7.5%以上 10.5%以下）成人 T1DM 患者を対象に、ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg をインスリン療法に追加併用投与した場合の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、第 III 相試験であった。本試験には、8 週間の Lead-in 期間（インスリン治療の最適化）、24 週間の短期投与期間と、被験者及び治験実施施設の盲検下で引き続き実施した 28 週間の長期継続投与期間を設けた。

合計 1465 例の被験者が本試験に組み入れられた。無作為割付けされた 813 例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団に含められた。組み入れられたが無作為割付けされなかった 650 例のうち 503 例は、8 週間の Lead-in 期間の後、無作為割り付け時の選択基準で不適格と判断された症例であった。無作為割付けされた被験者のうち、合計 717 例が本試験の長期継続投与期に移行した。

被験者の平均年齢は 42.7 歳であった。被験者の 78.4%は白人であり、多くは過体重で、BMI 平均値は 27.6 kg/m^2 であった。T1DM 罹病期間の平均値は 19.26 年であり、HbA1c 平均値は 8.44%であった。被験者の 33.9%は CSII を用いたインスリン投与を受けており、31.7%はインスリン値の管理に CGM を用いていた。人口統計学的特性、特定の疾患の既往歴、及び糖尿病関連のベー

スライン特性は、いずれの投与群でも女性の被験者が若干多かったことを除き、治療群間で概ね同様であった。

主要評価項目は、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の変化量とした。副次評価項目は、ベースラインから投与 24 週時までのインスリンの 1 日投与量の変化率、ベースラインから投与 24 週時までの体重の変化率、ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値の変化量、ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間血糖値の MAGE の変化量、ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化量、及び投与 24 週時まで重度の低血糖事象が発現せず HbA1c 値が 0.5%以上低下した被験者の割合とした。

主要評価項目及び全ての副次評価項目に関して、統計的有意性が示された。ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時における HbA1c 値に統計的有意かつ臨床的に重要な低下が認められた。ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 値の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-0.37%（95% CI：-0.49～-0.26、P<0.0001）、10 mg 群では-0.42%（95% CI：-0.53～-0.30、P<0.0001）であった。この結果は、全てのサブグループ及び全ての感度分析で一貫していた。投与 52 週時まで HbA1c の低下効果が認められた。主要評価項目並びに 6 つの副次評価項目のうち 5 項目で、ダパグリフロジン 10 mg は、ダパグリフロジン 5 mg と比較して高い効果が認められた。

投与 24 週時（約 160～163 日）及び投与 52 週時（約 322～333 日）における治験薬の曝露期間の平均値は、全投与群で類似していた。安全性解析対象集団に基づく安全性評価では、有害事象、臨床検査、ECG、バイタルサイン、及び身体所見の解析を行った。全体として、重篤な有害事象の発現はごくわずかで、重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 10 mg 群及びプラセボ群と比較して高く、ダパグリフロジン 10 mg 群とプラセボ群では同程度であった。死亡は、短期投与期ではいずれの投与群においても認められなかったが、長期継続投与期間中にダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例が、麻薬及びアルコールの摂取下での運転による自動車事故で受けた重度の脳損傷のために死亡した。治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者の割合は、投与群間で同様であった。

投与 24 週時で有害事象を発現した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 72.7%、10 mg 群で 67.0%、プラセボ群で 63.2%であり、投与群間で概ね同様であった。ダパグリフロジン群において有害事象発現率が若干高かったのは、主に性器感染及び頻尿／尿量増加などのダパグリフロジンの既知の副作用が多かったことが原因であった。投与 52 週時で有害事象を発現した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 82.3%、10 mg 群で 75.9%、プラセボ群で 75.4%であった。投与 24 週時及び 52 週時での、低血糖事象の発現は、いずれの投与群でも同様であった。「確実」と中央判定された DKA 事象の発現率は、投与 24 週短期投与期ではダパグリフロジン 5 mg 群 2.6%、10 mg 群 2.2%、及びプラセボ群 0%、投与 52 週長期継続投与期ではそれぞれ 4.1%、3.7%、及び 0.4%であり、ダパグリフロジン両用量群で多かった。全体を通して、投与 52 週時の安全性プロファイルは投与 24 週時と類似しており、短期投与期間と比較して短期＋長期継続投与期間に発現率が上昇した事象は、ダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと一致していた。

以上のとおり、T1DM 患者において、用量調節可能なインスリン療法にダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg 追加投与したとき、インスリン単独療法と比較して、いずれの用量でも有意かつ臨床的に重要なベネフィットを示した。T1DM 患者において、用量調節可能なインスリン療法にダパグリフロジンを追加投与したときの忍容性は、全体として、24 週間及び 52 週間にわたって良好であった。「確実」と中央判定された DKA 事象の発現例数は、プラセボ群と比較して、ダパグ

リフロジン群で多かった。DKA 事象の症状は T1DM 患者に予想される症状と同様であり、DKA を発現した被験者はいずれも DKA に対する治療後に回復した。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本臨床的有効性の概要では、MB102229 試験と MB102230 試験で一貫した結果が得られていることを示すため、また試験間及び治療群間の結果を比較しやすくするため、両試験の有効性の主要及び副次解析結果を横並びで提示した。主要評価項目については、MB102229 試験と MB102230 試験の併合解析も行った（Module 5.3.5.3 Section 7 Appendix–Tables and Figures 参照）。一部の記載の参照先として、臨床薬理評価の結果（CTD Module 2.7.2）を引用している。

2.7.3.3.1　試験対象集団

MB102229 試験及び MB102230 試験の試験対象集団の要約を、以下の項に簡潔に記載する。詳細については、MB102229 試験及び MB102230 試験の CSR 6 項を参照されたい。

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

MB102229 試験

MB102229 試験には、17 カ国 138 施設から被験者 1604 例が組み入れられた（図 2）。登録被験者のうち、833 例[1]が 8 週間の Lead-in 期（インスリン治療の最適化）後に無作為割付けされた。組み入れられたが無作為割付けされなかった 771 例のうち 585 例は、8 週間の Lead-in 期間の後、無作為割り付け時の選択基準で不適格と判断され、125 例は、同意撤回した。

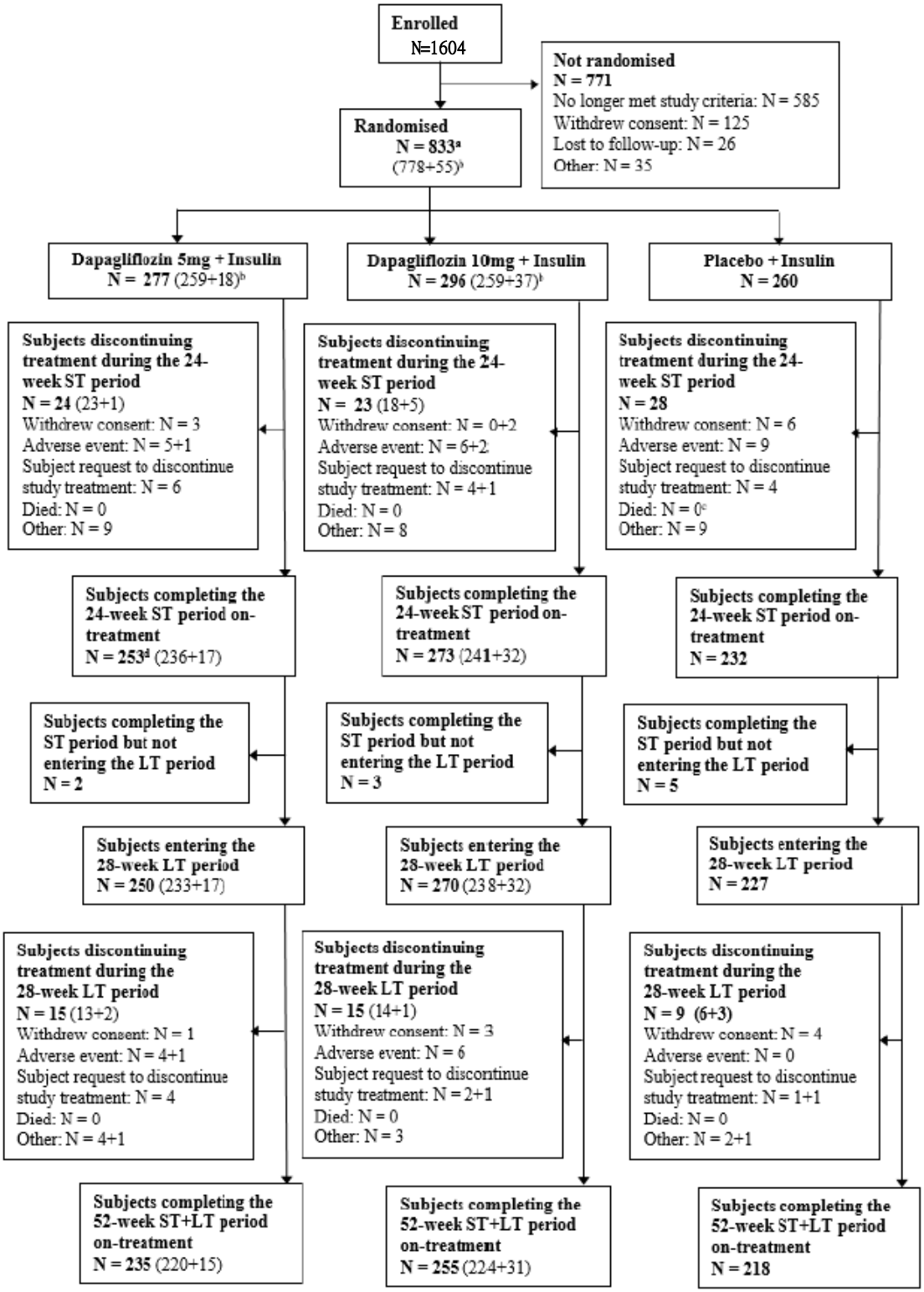
投与期を完了した被験者の割合は各投与群で同様であった。24 週間の短期投与を完了した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 91.3%、10 mg 群で 92.2%、プラセボ群で 89.2%であり、52 週間の長期継続投与を完了した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 84.8%、10 mg 群で 86.1%、プラセボ群で 83.8%であった（MB102229 試験 52w CSR の表 11.1.1.1 参照）。

短期＋長期継続投与期間に試験を完了しなかった理由として最も多かったのは有害事象であった。短期＋長期継続投与期間の全体を通して、有害事象の発現率は投与群間で同様であった。短期投与期間又は長期継続投与期間中に同意を撤回した被験者又は追跡不能となった被験者はほとんどみられなかった。

---

[1] このほかに 1 例の被験者が誤って無作為割付けされた（本被験者は実施施設で適格性確認前に無作為割付けされたが、HbA1c が選択基準を満たしていなかった）。当該被験者には治験薬投与を行わなかったため、最大の解析対象集団から除外した。

図 2　　MB102229 試験の被験者の内訳－52 週間の短期＋長期継続投与期間における被験者の登録から試験完了までの状況



MB102229 試験 ST CSR 及び MB102229 試験 ST+LT CSR の表 11.1.1.1 及び 11.1.1.2 から引用
a　One additional subject was randomised in error (the site randomised the subject before confirming eligibility); this subject did not receive any treatment and was removed from the full analysis set.
b　There were 55 subjects randomised prior to discovery of an IVRS randomisation system error, 18 and 37 in the dapagliflozin 5 mg and dapagliflozin 10 mg treatment groups, respectively.
c　One patient in the placebo group died during the short-term treatment period; the patient had previously discontinued study drug due to an AE of hypoglycemia
d　There is a discrepancy in the subject status summary tables for the ST and the ST+LT treatment periods (see Table 11.1.1.1 in the ST CSR and Table 11.1.1.1 in the ST+LT CSR). In raw.stat at ST DBL, subject [redacted] was recorded as completing the ST period on-treatment. This status was changed to "no" the raw.stat at ST+LT DBL. Accordingly, the data in this figure matches the data in the ST CSR and the ST Table 11.1.1.1 (N = 253), but not the data in the ST+LT Table 11.1.1.1 (N = 252).
Both MB102229 CSRs (24w ST CSR and 52w ST+LT CSR) report the enrolled subject number as 1605, but this was subsequently corrected to 1604.
AE adverse event; DBL database lock; IVRS Interactive Voice Response System; LT long-term; N number of subjects; ST short-term

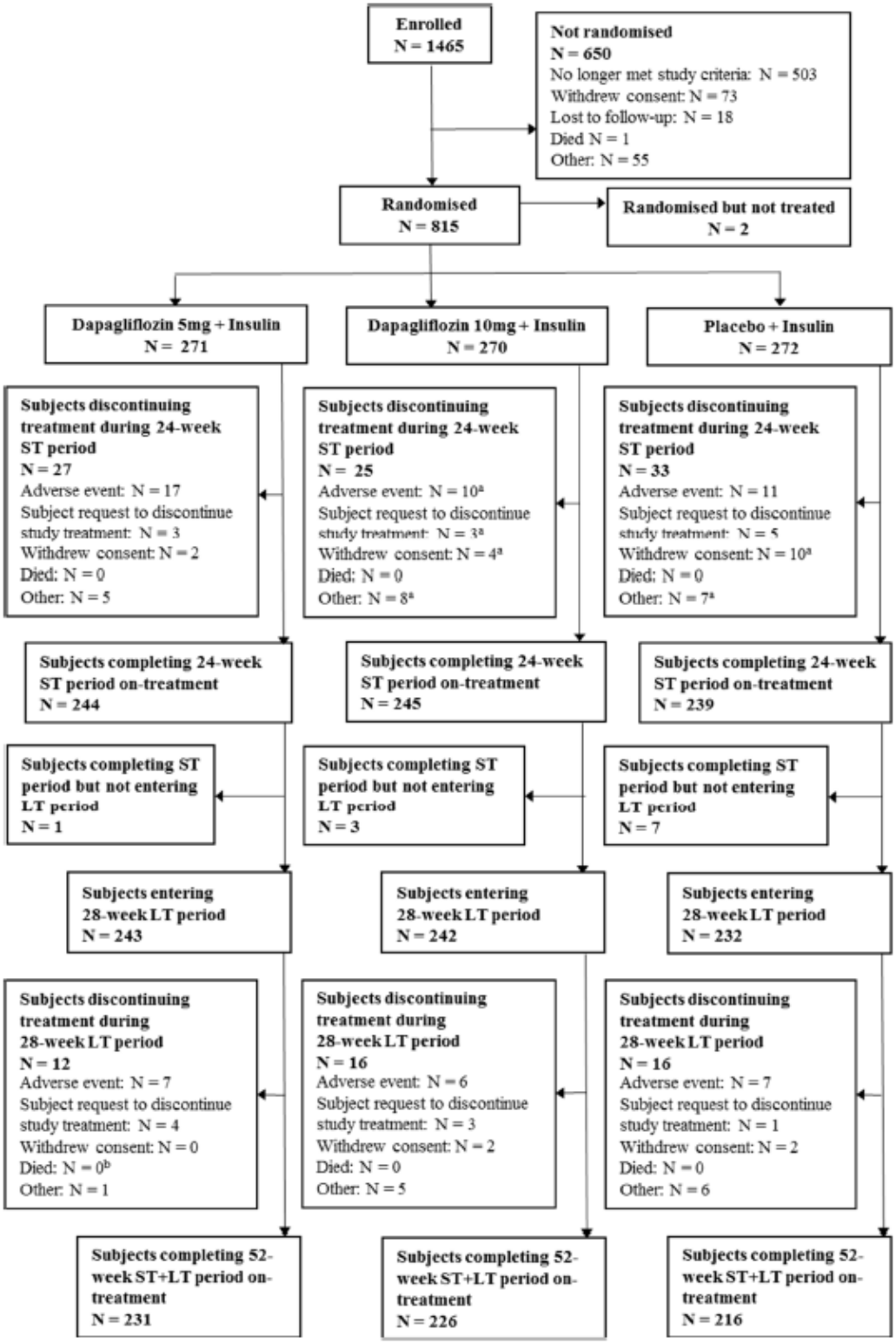
MB102230 試験

MB102230 試験には、13 カ国 148 施設から被験者 1465 例が組み入れられた（図 3）。登録被験者のうち、815 例が 8 週間の Lead-in 期（インスリン治療の最適化）後に無作為割付けされた。組み入れられたが無作為割付けされなかった 650 例のうち 503 例は、8 週間の Lead-in 期間の後、無作為割り付け時の選択基準で不適格と判断され、73 例は、同意撤回した。2 例は治験薬を投与しなかったため、最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団から除外した。

投与期を完了した被験者の割合は各投与群同様であった。24 週間の投与を完了した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 90.0%、10 mg 群で 90.7%、プラセボ群で 87.9%であり、52 週間の長期継続投与を完了した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 85.2%、10 mg 群で 83.7%、プラセボ群で 79.4%であった（MB102230 試験 52w CSR の表 11.1.1.1 参照）。

短期＋長期継続投与期間に、試験を完了しなかった主な理由は、有害事象であった。有害事象の発現により試験を完了しなかった被験者の割合は、短期＋長期継続投与期間を通して、投与群間で概ね同様であった。短期投与期間中又は長期継続投与期間中に同意を撤回した被験者又は追跡不能となった被験者はほとんどみられなかった。

図 3　　MB102230 試験の被験者の内訳－52 週間の短期＋長期継続投与期間における被験者の登録から試験完了までの状況



MB102230 52w CSR の表 11.1.1.1 から引用

a　For 3 subjects there are discrepancies in the reasons the subjects did not complete the ST treatment period between the 24w CSR Table 11.1.1.12 and 11.1.1.2 in CTD Module 5.3.5.1the 52w CSR Table 11.1.1.1.　In raw.stat at ST DBL, subject [redacted] in the dapagliflozin 10 mg group and subject [redacted] in the placebo group were recorded as "other" and both statuses were changed to "subject withdrew consent" in raw.stat at LT DBL.　In raw.stat at ST DBL, subject [redacted] was recorded as "adverse event" and this status was changed to "subject request to discontinue study treatment" in raw.stat at LT DBL Accordingly, the data in this figure matches the data in LT Table 11.1.1.1 but not in the 24w CSR or 24w CSR Table 11.1.1.2.

b　One subject in the 5 mg group discontinued as a result of injuries sustained in a motor vehicle accident involving driving under the influence of narcotics and alcohol and later passed away.

CTD Common Technical Document; LT long-term; N number of subjects; ST short-term

2.7.3.3.1.2　治験実施計画書の逸脱

MB102229 試験において、24 週間の投与期間中、最大の解析対象集団とした被験者の 33 例（4.2%）に当該治験実施計画書からの逸脱が認められた。さらに、IVRS エラーの影響を受けた被験者 55 例を最大の解析対象集団から除外した（2.7.3.1.4.5項）。最も多く認められた治験実施計画書からの逸脱は、無作為割付けされた被験者が 2 週間以上連続して治験薬を服用しなかったことであった。逸脱件数が少なかったことから、Per-protocol 解析は実施しなかった。

MB102230 試験においては、24 週間の投与期間中、最大の解析対象集団とした被験者の 42 例（5.2%）に当該治験実施計画書からの逸脱が認められた。最も多く認められた治験実施計画書からの逸脱は、無作為割付けされた被験者が 2 週以上連続して治験薬を服用しなかったことであった。逸脱件数が少なかったことから、Per-protocol 解析は実施しなかった。

治験実施計画書の逸脱に相当する内容の詳細については、MB102229 試験 24w CSR 及び MB1022230 試験 24w CSR の 5.7.2.2 項を参照されたい。

2.7.3.3.1.3　被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性

MB102229 試験及び MB102230 試験において、ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群間の人口統計学的特性は概ね同様であった（表 3）。上記 2 試験の各投与群の平均年齢は、41.9～43.0 歳であった。MB102229 試験では、被験者の 95.6%は白人であり、欧州の治験実施施設で無作為割付けされた被験者の割合は 59.3%で、米国の治験実施施設で無作為割付けされた割合は 29.9%であった。MB102230 試験では、被験者の 78.4%が白人、19.7%がアジア人であり、北米又は欧州の治験実施施設で無作為割付けされた被験者の割合は、それぞれ 34.6%及び 33.5%であった。MB102229 試験の被験者の男女比は、ダパグリフロジン 5 mg 群で女性被験者の割合が高かったことを除き、投与群間で同様でありバランスがとれていた。MB102230 試験では、全ての投与群で女性被験者の割合が若干高かった。全体集団と米国部分集団を比較した結果、人口統計学的特性は類似しており、米国における実際の T1DM 患者を代表する集団であることが示された。米国部分集団の人口統計学的特性（MB102229 試験及び MB102230 試験併合）は、Module 5.3.5.3（Section 7 Appendix–Tables and Figures）の表 7.1.1 を参照されたい。

MB102229 試験及び MB102230 試験において、BMI、T1DM 罹病期間、HbA1c、及びインスリンの 1 日投与量などの糖尿病関連のベースライン特性は、投与群間で概ね同様であった（表 3）。BMI は、欧州各国の T1DM 患者での典型的な値よりも若干高かった（Stadler et al 2017）。上記 2 試験の各投与群では、ベースラインの BMI の平均値は 27.3～28.6 kg/m^2、ベースラインの HbA1c 平均値は 8.43～8.53%、T1DM 罹病期間の平均値は 19.0～21.2 年であった。米国部分集団では、BMI の平均値は 29.88 kg/m^2、HbA1c 平均値は 8.43%、T1DM 罹病期間の平均値は 22.70 年であった（Module 5.3.5.3 Section 7 Appendix–Tables and Figures の表 7.1.1、表 7.2.1 参照）。両試験及び

米国部分集団で認められた主な糖尿病合併症は、この T1DM 罹病期間を有する被験者で予想されたものであった（表 4参照）。

選択されたインスリン投与方法は、投与群間でバランスがとれており、両試験間で同様であった。CSII の使用割合は、全体集団（35.3%）と比較し、米国部分集団（63.8%）で高かった。

これらの試験対象集団は、インスリン療法では十分な血糖コントロールが得られない T1DM 患者集団を代表する集団と考えられた。

表 3　MB102229 試験及び MB102230 試験における人口統計学的特性及び糖尿病関連のベースライン特性（最大の解析対象集団）

	Study MB102229				Study MB102230			
	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)	Total (N=778)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)	Total (N=813)
Age (years, mean [SD])	41.9 (14.08)	42.7 (14.11)	42.7 (13.57)	42.5 (13.91)	42.7 (13.35)	42.4 (12.80)	43.0 (13.73)	42.7 (13.29)
Sex (n [%])								
Male	111 (42.9)	130 (50.2)	132 (50.8)	373 (47.9)	118 (43.5)	121 (44.8)	119 (43.8)	358 (44.0)
Female	148 (57.1)	129 (49.8)	128 (49.2)	405 (52.1)	153 (56.5)	149 (55.2)	153 (56.3)	455 (56.0)
Race (n [%])								
White	248 (95.8)	247 (95.4)	249 (95.8)	744 (95.6)	210 (77.5)	219 (81.1)	208 (76.5)	637 (78.4)
Black	5 (1.9)	7 (2.7)	3 (1.2)	15 (1.9)	4 (1.5)	7 (2.6)	1 (0.4)	12 (1.5)
Asian	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	57 (21.0)	44 (16.3)	59 (21.7)	160 (19.7)
Other	6 (2.3)	5 (1.9)	7 (2.7)	18 (2.3)	0	0	4 (1.5)	4 (0.5)
Body weight (kg, mean [SD])	80.97 (18.369)	82.08 (17.418)	84.36 (18.332)	82.47 (18.078)	78.74 (17.384)	80.06 (18.302)	78.88 (18.867)	79.22 (18.183)
BMI (kg/m^2, mean [SD])	28.36 (5.804)	28.15 (5.152)	28.62 (5.251)	28.38 (5.406)	27.27 (5.128)	27.80 (5.525)	27.62 (5.414)	27.56 (5.357)
Region (n [%])								
North America	68 (26.3)	72 (27.8)	70 (26.9)	210 (27.0)	96 (35.4)	96 (35.6)	89 (32.7)	281 (34.6)
Latin America	30 (11.6)	24 (9.3)	25 (9.6)	79 (10.2)	41 (15.1)	32 (11.9)	33 (12.1)	106 (13.0)
Europe	146 (56.4)	154 (59.5)	161 (61.9)	461 (59.3)	79 (29.2)	101 (37.4)	92 (33.8)	272 (33.5)
Asia/Pacific	15 (5.8)	9 (3.5)	4 (1.5)	28 (3.6)	55 (20.3)	41 (15.2)	58 (21.3)	154 (18.9)
Duration of T1DM (years, mean [SD])	19.69 (12.035)	19.87 (11.056)	21.23 (12.190)	20.27 (11.776)	19.35 (11.785)	19.45 (11.896)	18.98 (11.653)	19.26 (11.766)
Total baseline insulin (IU, mean [SD])	62.134 (44.1578)	59.440 (28.1955)	63.133 (29.2737)	61.574 (34.6415)	58.188 (27.9293)	58.678 (28.2647)	56.574 (25.2281)	57.812 (27.1547)
HbA1c (%, mean [SD])	8.53 (0.711)	8.52 (0.639)	8.53 (0.672)	8.53 (0.674)	8.45 (0.693)	8.43 (0.694)	8.43 (0.645)	8.43 (0.677)

表 3　MB102229 試験及び MB102230 試験における人口統計学的特性及び糖尿病関連のベースライン特性（最大の解析対象集団）

	Study MB102229				Study MB102230			
	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)	Total (N=778)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)	Total (N=813)
HbA1c (n [%])								
<8%	66 (25.5)	51 (19.7)	62 (23.8)	179 (23.0)	69 (25.5)	79 (29.3)	76 (27.9)	224 (27.6)
≥8% and <9%	126 (48.6)	146 (56.4)	131 (50.4)	403 (51.8)	142 (52.4)	131 (48.5)	135 (49.6)	408 (50.2)
≥9%	67 (25.9)	62 (23.9)	67 (25.8)	196 (25.2)	60 (22.1)	60 (22.2)	61 (22.4)	181 (22.3)
Fasting C-peptide (number [%])								
<Lower limit of detection	217 (83.8)	219 (84.6)	224 (86.2)	217 (83.8)	228 (84.1)	218 (80.7)	221 (81.3)	667 (82.0)
≥0.05 mg/mL	40 (15.4)	34 (13.1)	30 (11.5)	40 (15.4)	38 (14.0)	50 (18.5)	50 (18.4)	138 (17.0)
Not reported	2 (0.8)	6 (2.3)	6 (2.3)	14 (1.8)	5 (1.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	8 (1.0)
Method of insulin administration								
MDI	162 (62.5)	165 (63.7)	165 (63.5)	492 (63.2)	179 (66.1)	178 (65.9)	180 (66.2)	537 (66.1)
CSII	97 (37.5)	94 (36.3)	95 (36.5)	286 (36.8)	92 (33.9)	92 (34.1)	92 (33.8)	276 (33.9)
GFR (mL/min /1.73 m^2)								
<60	10 (3.9)	6 (2.3)	16 (6.2)	32 (4.1)	9 (3.3)	10 (3.7)	6 (2.2)	25 (3.1)
≥60 and <90	129 (49.8)	123 (47.5)	112 (43.1)	364 (46.8)	127 (46.9)	136 (50.4)	127 (46.7)	390 (48.0)
≥90	120 (46.3)	130 (50.2)	132 (50.8)	382 (49.1)	135 (49.8)	124 (45.9)	139 (51.1)	398 (49.0)

MB102229 試験 24w CSR の表 11.1.4.1 及び 11.1.9.1、MB102230 試験 24w CSR の表 11.1.4.1 及び 11.1.9.1 から引用
This table includes all subjects who are in the full analysis dataset.
Percentages reported are based on the total number of subjects in each treatment group.
GFR is calculated using the Modification in Diet and Renal Disease formula.
The race subgroup of other includes subjects with reported race of American Indian/Alaska Native; Native Hawaiian/Other Pacific Islander; or Other.
Adj adjusted; BMI body mass index; CSII continuous subcutaneous insulin infusion; DAPA dapagliflozin; GFR glomerular filtration rate; HbA1C glycated hemoglobin A1c; INS insulin; IU international units; MDI multiple daily injections; N number of subjects; PLA placebo; SD standard deviation; T1DM type 1 diabetes mellitus

表 4　　MB102229 試験/MB102230 試験における糖尿病関連の病歴及び血管疾患の病歴（最大の解析対象集団）

	Study MB102229				Study MB102230			
	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)	Total (N=778)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)	Total (N=813)
Diabetes (%)								
Diabetic nephropathy	15 (5.8)	25 (9.7)	26 (10.0)	66 (8.5)	28 (10.3)	26 (9.6)	30 (11.0)	84 (10.3)
Diabetic neuropathy	56 (21.6)	61 (23.6)	85 (32.7)	202 (26.0)	74 (27.3)	56 (20.7)	56 (20.6)	186 (22.9)
Diabetic retinopathy	75 (29.0)	74 (28.6)	95 (36.5)	244 (31.4)	79 (29.2)	77 (28.5)	76 (27.9)	232 (28.5)
Microalbuminuria	23 (8.9)	21 (8.1)	24 (9.2)	68 (8.7)	29 (10.7)	21 (7.8)	22 (8.1)	72 (8.9)
Type 1 diabetes mellitus	259 (100.0)	259 (100.0)	260 (100.0)	778 (100.0)	271 (100.0)	270 (100.0)	272 (100.0)	813 (100.0)
Lipids (%)								
Dyslipidemia	114 (44.0)	109 (42.1)	122 (46.9)	345 (44.3)	112 (41.3)	104 (38.5)	125 (46.0)	341 (41.9)
Vascular history (%)								
Amputation	5 (1.9)	1 (0.4)	6 (2.3)	12 (1.5)	3 (1.1)	2 (0.7)	0 (0.0)	5 (0.6)
Carotid artery disease	4 (1.5)	6 (2.3)	7 (2.7)	17 (2.2)	7 (2.6)	1 (0.4)	4 (1.5)	12 (1.5)
Coronary artery disease	9 (3.5)	13 (5.0)	10 (3.8)	32 (4.1)	6 (2.2)	7 (2.6)	9 (3.3)	22 (2.7)
Hypertension	84 (32.4)	92 (35.5)	93 (35.8)	269 (34.6)	87 (32.1)	85 (31.5)	89 (32.7)	261 (32.1)
Peripheral vascular disease	11 (4.2)	6 (2.3)	12 (4.6)	29 (3.7)	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (1.8)	10 (1.2)
Stable angina	4 (1.5)	5 (1.9)	3 (1.2)	12 (1.5)	4 (1.5)	1 (0.4)	4 (1.5)	9 (1.1)

表 4　　MB102229 試験/MB102230 試験における糖尿病関連の病歴及び血管疾患の病歴（最大の解析対象集団）

	Study MB102229				Study MB102230			
	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)	Total (N=778)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)	Total (N=813)
Recent vascular history (%)								
CABG	3 (1.2)	6 (2.3)	0	9 (1.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)
Carotid endarterectomy or stenting	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.5)	2 (0.7)	0	0	2 (0.2)
Cerebrovascular accident	1 (0.4)	0	2 (0.8)	3 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
Congestive heart failure	0	5 (1.9)	0	5 (0.6)	0	0	0	0
Hospitalization for unstable angina	1 (0.4)	2 (0.8)	0	3 (0.4)	0	0	0	0
Percutaneous coronary intervention	4 (1.5)	7 (2.7)	6 (2.3)	17 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.4)
Peripheral vascular surgery	0	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (0.8)	0	3 (1.1)	0	3 (0.4)
Previous myocardial infarction	8 (3.1)	11 (4.2)	5 (1.9)	24 (3.1)	0	3 (1.1)	0	3 (0.4)
Transient ischemic attack	0	0	3 (1.2)	3 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)

MB102229 試験 24w CSR の表 11.1.5.2 及び MB102230 試験 24w CSR の表 11.1.5.2 から引用
Percentages reported are based on the total number of subjects in each treatment group.
CABG coronary artery bypass graft; DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo

2.7.3.3.1.4　　治験治療の遵守状況

服薬遵守状況は錠数（実際に服用した錠数の合計を、服用すべき錠数の合計で除した値）に基づいて評価した。遵守率が 80%以上 120%以下の場合、被験者は服薬を遵守していたとみなした。

MB102229 試験では、24 週間の短期投与期間中及び短期＋長期継続投与期間の 52 週間にわたって、被験者の 98%超が服薬を遵守していた。治療の遵守状況はいずれの投与群でも同様であった。

MB102230 試験では、被験者の 98%超が 24 週間の治療期間中及び 52 週間の短期＋長期継続投与期間中に服薬を遵守していた。治療の遵守状況はいずれの投与群でも同様であった。

詳細については MB102229 試験及び MB102230 試験の CSR 6.5.2 項を参照されたい。

2.7.3.3.2　　全有効性試験の結果の比較検討

本項には、主要有効性解析及び副次有効性解析の根拠とした MB102229 試験及び MB102230 試験の 24 週間の短期投与期間から得られた有効性の結果を記載する。長期継続投与期間の有効性に関する探索的解析として、52 週間の結果についても特定の解析を再度実施した。短期投与期間＋長期継続投与期間から得られた有効性の結果については2.7.3.5項を参照されたい。

2.7.3.3.2.1　　有効性の主要評価項目：HbA1c の変化量

主解析では、MB102229 試験及び MB102230 試験のいずれの試験においても、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量に統計的有意かつ臨床的に重要な低下が認められた（表 5）。HbA1c の低下は、インスリン投与量が減少したにもかかわらず、ダパグリフロジン両用量群で認められた。

MB102229 試験において、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-0.42%（95% CI：-0.56～-0.28、P<0.0001）、10 mg 群では-0.45%（95% CI：-0.58～-0.31、P<0.0001）であった。MB102230 試験においては、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-0.37%（95% CI：-0.49～-0.26、P<0.0001）、10 mg 群では-0.42%（95% CI：-0.53～-0.30、P<0.0001）であった。

いずれの試験においても、感度分析として、有効性の主要評価項目の de facto（intention-to-treat）estimand を算出した（本概要の2.7.3.1.4.5項、並びに MB102229 試験 24w CSR 及び MB102230 試験 24w CSR の 7.1.1.1 項参照）。MB102229 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差の de facto estimand は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-0.41%（95% CI：-0.55～-0.28）、10 mg 群では-0.39%（95% CI：-0.53～-0.26）であった（MB102229 試験 24w CSR 表 11.2.2.18 参照）。MB102230 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差の de facto estimand は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-0.32%（95% CI：-0.45～-0.19）、10 mg 群では-0.39%（95% CI：-0.52～-0.25）であった（MB102229 試験 24w CSR 表 11.2.2.18 参照）。

主要評価項目の他の感度解析からも、HbA1c 変化量の主解析の頑健性が示された（MB102229 及び MB102230 試験 24w CSR の 7.1.1.1 項、表 11.2.2.1～11.2.2.18 及び Appendix 12.1.9.7 参照）。

いずれの試験においても、tipping point analysis の結果は、主解析の結果忍容であり、主要解析の頑健性を支持することを示した（MB102229 及び MB102230 試験 24w CSR の 7.1.1.1 項、表 11.2.2.1～11.2.2.18 及び Appendix 12.1.9.7 参照）。いずれの試験においても、ダパグリフロジン群で認められた HbA1c 値の低下の大部分は投与開始から 4 週間で認められ、短期投与期間にわたって持続した（図 4）。ダパグリフロジンの有効性は、投与 52 週時の探索的解析でも持続していた。短期＋長期継続投与期間の有効性の結果に関する詳細な考察については、2.7.3.5項を参照されたい。

表 5　MB102229 試験/MB102230 試験における主要有効性評価項目：投与 24 週時における HbA1c（最大の解析対象集団）

	Study MB102229			Study MB102230		
	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
HbA1c (%) at Week 24[a]						
N[b]	254	254	257	266	267	267
Baseline mean (SD)	8.52 (0.716)	8.50 (0.622)	8.50 (0.666)	8.45 (0.685)	8.39 (0.670)	8.40 (0.630)
Week 24 mean (SD)	8.04 (0.902)	8.04 (0.826)	8.43 (0.924)	8.09 (0.843)	7.99 (0.762)	8.43 (0.858)
Mean change from baseline (SD)	-0.48 (0.790)	-0.46 (0.753)	-0.06 (0.831)	-0.36 (0.634)	-0.40 (0.710)	0.03 (0.668)
Adjusted mean change from baseline (SE)	-0.45 (0.0537)	-0.47 (0.0538)	-0.03 (0.0540)	-0.34 (0.0452)	-0.39 (0.0450)	0.03 (0.0453)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-0.55, -0.34)	(-0.58, -0.37)	(-0.13, 0.08)	(-0.43, -0.25)	(-0.48, -0.30)	(-0.06, 0.12)
Difference from placebo (SE)	-0.42 (0.0697)	-0.45 (0.0696)		-0.37 (0.0579)	-0.42 (0.0578)	
95% CI for difference from placebo	(-0.56, -0.28)	(-0.58, -0.31)		(-0.49, -0.26)	(-0.53, -0.30)	
P-value vs. placebo[c]	<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001	

MB102229 24w CSR 表 11.2.1.1 及び MB102230 24w CSR 表 11.2.1.1 から引用

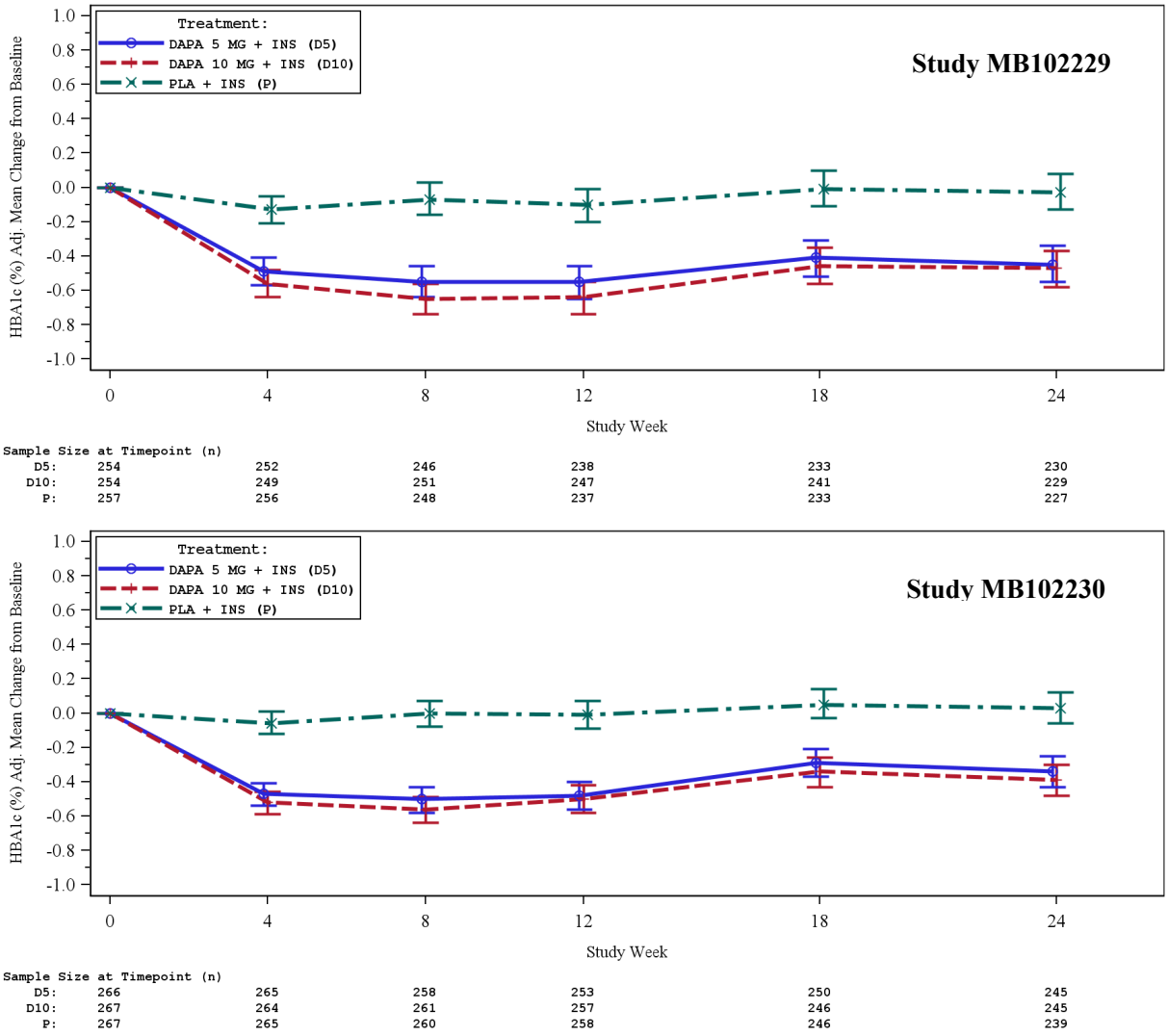
a Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline

b Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least one post-baseline value.

c Nominal p-value.

Adj adjusted; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error

図 4　　ベースラインからの HbA1c の経時的変化－MB102229 試験及び MB102230 試験における 24 週間の短期投与期間（最大の解析対象集団）



MB102229 試験 24w CSR の図 11.2.2.3 及び MB102230 試験 24w CSR の図 11.2.2.3 から引用
Full analysis dataset consists of all randomised subjects who took at least one dose of double-blind study drug during the short-term double-blind period and had at least one post-baseline value, excluding the first 55 randomised subjects in study MB102229 due to the presence of an IVRS randomisation system error.
Mean refers to mean change from baseline based on a mixed model with treatment, baseline value, week, week-by-treatment interaction, week-by-baseline interaction and stratum (one term for each combination of all stratification factors) as independent variables.
Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline.
Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.
D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; P placebo; ST short-term

2.7.3.3.2.2　有効性の副次評価項目：インスリンの 1 日投与量の変化率

MB102229 試験及び MB102230 試験のいずれにおいても、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて、投与 24 週時のインスリンの 1 日投与量に統計的に有意な減少が認められた（表 6）。

MB102229 試験において、ベースラインから投与 24 週時までのインスリンの 1 日投与量の調整済み平均変化率のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-8.80%、10 mg 群では-13.17%であった。MB102230 試験においては、ベースラインから投与 24 週時までのインスリンの 1 日投与量の調整済み平均変化率のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-10.78%、10 mg 群では-11.08%であった。

いずれの試験においても、ダパグリフロジン各用量群のインスリンの 1 日投与量は投与開始から 2 週間で減少し、その効果は短期投与期間にわたって持続した（MB102229 試験 24w CSR の図 11.2.3.2 及び MB102230 試験 24w CSR の図 11.2.3.2 参照）。

表 6　MB102229 試験/MB102230 試験における副次評価項目：投与 24 週時におけるインスリンの 1 日投与量（最大の解析対象集団）

	Study MB102229			Study MB102230		
	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Total daily insulin dose (IU) at Week 24[a]						
N[b]	258	254	258	270	267	266
Baseline mean (SD)	62.91 (46.157)	59.59 (28.203)	61.74 (26.557)	59.09 (28.051)	59.28 (28.210)	56.45 (25.225)
Week 24 mean (SD)	56.12 (30.750)	52.35 (27.379)	62.13 (27.406)	53.60 (27.040)	53.79 (29.535)	56.98 (28.120)
Mean percent change from baseline (SD)	-7.00 (221.615)	-10.67 (22.916)	2.29 (22.300)	-8.68 (17.292)	-9.20 (20.812)	1.54 (17.763)
Adj. mean percent change from baseline (SE)	-7.74 (1.4881)	-12.16 (1.4326)	1.16 (1.6593)	-8.73 (1.2158)	-9.05 (1.2309)	2.29 (1.3919)
95% CI for adj. mean % change from baseline	(-10.61, -4.77)	(-14.92, -9.30)	(-2.04, 4.47)	(-11.09, -6.31)	(-11.43, -6.60)	(-0.41, 5.06)
Difference from placebo (SE)	-8.80 (1.9555)	-13.17 (1.8643)		-10.78 (1.5291)	-11.08 (1.5331)	
95% CI for difference from placebo	(-12.56, -4.88)	(-16.75, -9.43)		(-13.73, -7.72)	(-14.04, -8.02)	
P-value vs. placebo[c]	<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001	

MB102229 24w CSR の表 11.2.1.1 及び MB102230 24w CSR の表 11.2.1.1 から引用

a Mixed model: ln(post)-ln(baseline) = ln(baseline) treatment week stratum week*treatment week*ln(baseline). Mean percent change from baseline calculated using the geometric mean back-transformed from the results calculated under the logarithm transformation. Stratum includes one term for each combination of all stratification factors.

b Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least one post-baseline value.

c Nominal p-value.

Adj adjusted; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; INS insulin; IU international units; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error

基礎インスリン、追加インスリン、及びインスリンの 1 日投与量の補助解析：

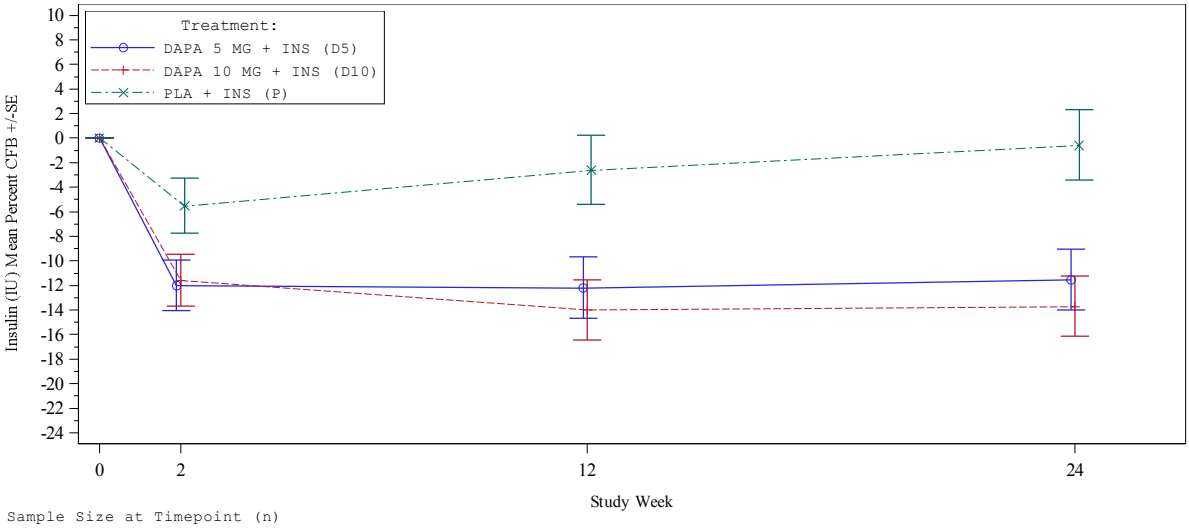
全インスリン 1 日投与量の有効性に関する副次有効性評価項目と本項で述べている補助解析は、個々の用量の被験者の記録をもとに解析された（2.7.3.1.4.3項）。基礎インスリン投与量は、無作為割付け前の 2 週間の記録をもとに解析された。

両試験とも、24 週時の全インスリン 1 日投与量のベースラインからの変化量の平均値及び中央値は、ダパグリフロジン各用量群でプラセボ群と比較して減少した（Module 5.3.5.3 Section 7 Appendix–Tables and Figures の表 7.4.1; MB102229 試験及び MB102230 試験 24w CSR 表 11.2.3.1 参照）。全インスリン投与量の減少は、投与開始後 2 週間以内にみられ、短期投与期間をとおして一定であった（図 5、図 6；MB102229 試験及び MB102230 試験 24w CSR 表 11.2.3.1～11.2.3.4）。全インスリン投与量の減少は、基礎及び追加インスリンの 1 日投与量がいずれも減少したためであり、両インスリンの減少量は概ね同程度であった（図 5、図 6）。

基礎インスリン、追加インスリン、及びインスリンの 1 日投与量のベースラインからの変化率の中央値のプロット図は、Module 5.3.5.3（Section 7 Appendix–Tables and Figures）の図 7.4.6 から 7.4.8 を参照されたい。基礎インスリン、追加インスリン及び全インスリンの 1 日投与量のベースラインからの変化率の中央値の表形式の要約は、Module 5.3.5.3（Section 7 Appendix–Tables and Figures）の表 7.4.1 から 7.4.3 を参照されたい。

図 5　　MB102229 試験及び MB102230 試験における経時的な基礎インスリン（IU）の 1 日投与量のベースラインから 24 週時の変化率の平均値（最大の解析対象集団）

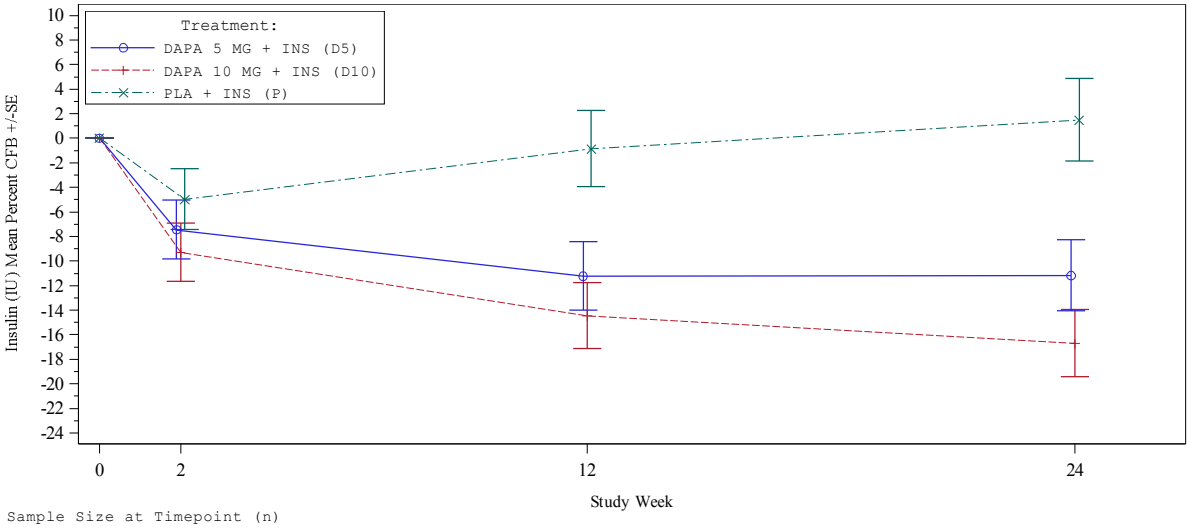
MB102229



Sample Size at Timepoint (n)

D5:	253	251	234	222
D10:	248	247	232	220
P:	249	246	221	209

MB102230



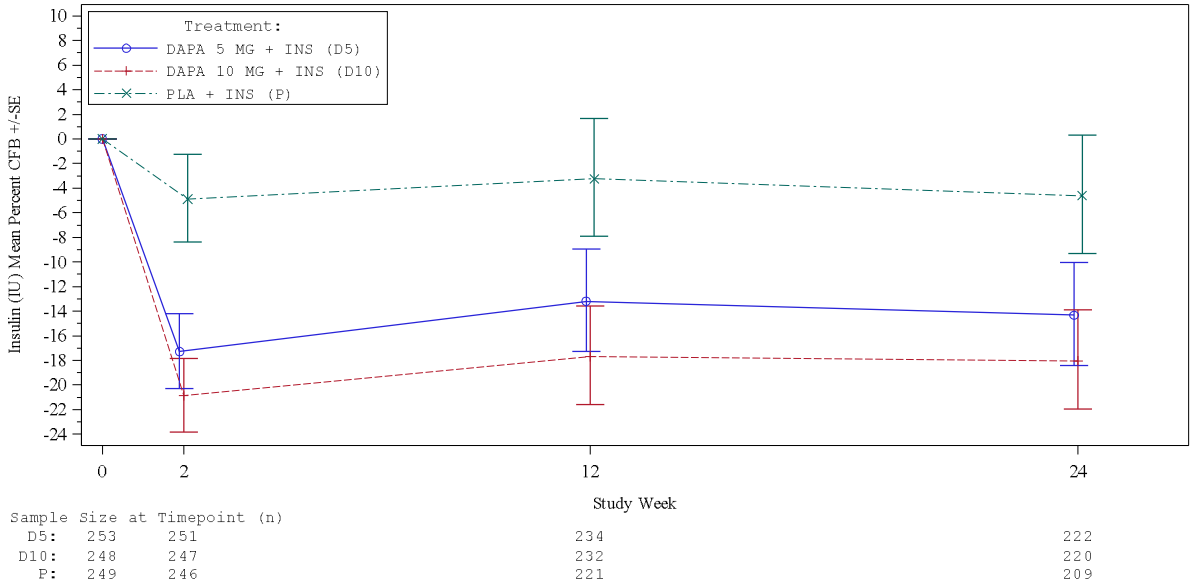
Sample Size at Timepoint (n)

D5:	261	258	239	232
D10:	260	257	236	225
P:	261	259	241	220

Module 5.3.5.3 Section 7 Appendix–Tables and Figures の図 7.4.4 から引用
Mean refers to mean percent change from baseline based on a mixed model with treatment, ln(baseline) value, week, week-by-treatment interaction, week-by-ln(baseline) interaction and stratum (one term for each combination of all stratification factors) as independent variables.
Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean percent change from baseline.
Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.

図 6　MB102229 試験及び MB102230 試験における経時的な追加インスリン（IU）の 1 日投与量のベースラインから 24 週時の変化率の平均値（最大の解析対象集団）

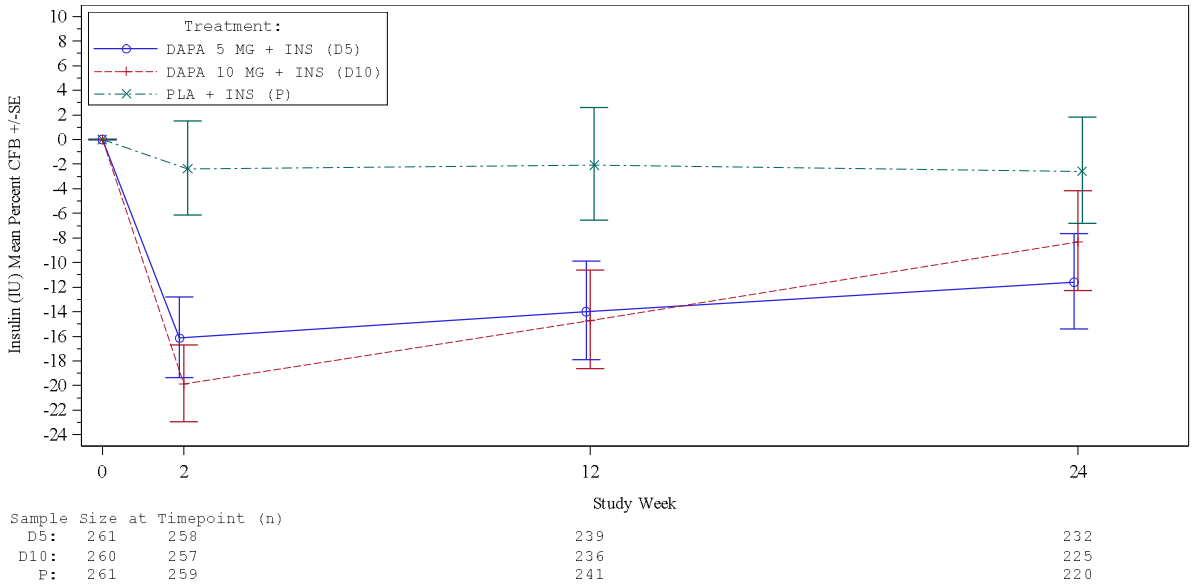
MB102229



Sample Size at Timepoint (n)

D5:	253	251	234	222
D10:	248	247	232	220
P:	249	246	221	209

MB102230



Sample Size at Timepoint (n)

D5:	261	258	239	232
D10:	260	257	236	225
P:	261	259	241	220

Module 5.3.5.3 Section 7 Appendix–Tables and Figures の図 7.4.5 から引用
Mean refers to mean percent change from baseline based on a mixed model with treatment, ln(baseline) value, week, week-by-treatment interaction, week-by-ln(baseline) interaction and stratum (one term for each combination of all stratification factors) as independent variables.
Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean percent change from baseline.
Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.

2.7.3.3.2.3　有効性の副次評価項目：体重の変化率

MB102229 試験及び MB102230 試験のいずれにおいても、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて、投与 24 週時における体重に統計的に有意な減少が認められた（表 7）。

MB102229 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの体重の調整済み平均変化率のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-3.05%、10 mg 群では-3.72%であった。MB102230 試験においては、ベースラインから投与 24 週時までの体重の調整済み平均変化率のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-3.21%、10 mg 群では-3.74%であった。

上記 2 試験のダパグリフロジン各用量群では、24 週間の短期投与期間にわたり、体重は持続的に減少した（MB102229 試験 24w CSR の図 11.2.4.2 及び MB102230 試験 24w CSR の図 11.2.4.2 参照）。

体重の変化量（kg）の補助解析：

MB102229 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの体重の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-2.56 kg、10 mg 群では-3.17 kg であった（Module 5.3.5.3 Section 7 Appendix–Tables and Figures の表 7.5.1 参照）。MB102230 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの体重の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-2.56 kg、10 mg 群では-2.90 kg であった（Module 5.3.5.3 Section 7 Appendix–Tables and Figures の表 7.5.2 参照）。

表 7　MB102229 試験/MB102230 試験における副次評価項目：投与 24 週時における体重の変化率（最大の解析対象集団）

	Study MB102229			Study MB102230		
	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Body weight (kg) at week 24[a]						
N[b]	259	258	259	269	269	272
Baseline mean (SD)	81.85 (18.582)	81.76 (16.493)	84.42 (18.506)	79.22 (17.214)	80.39 (18.510)	79.03 (19.052)
Week 24 mean (SD)	79.38 (18.152)	78.72 (15.906)	84.50 (18.752)	76.74 (16.957)	77.54 (18.553)	79.15 (19.339)
Mean percent change from baseline (SD)	-3.00 (3.704)	-3.65 (3.716)	0.08 (3.210)	-3.15 (3.339)	-3.67 (3.558)	0.20 (4.560)
Adj. mean percent change from baseline (SE)	-3.00 (0.2330)	-3.67 (0.2299)	0.05 (0.2407)	-3.22 (0.2731)	-3.76 (0.2721)	-0.02 (0.2844)
95% CI for adj. mean % change from baseline	(-3.45, -2.54)	(-4.12, -3.22)	(-0.42, 0.52)	(-3.76, -2.69)	(-4.29, -3.22)	(-0.57, 0.54)
Difference from placebo (SE)	-3.05 (0.3251)	-3.72 (0.3213)		-3.21 (0.3829)	-3.74 (0.3812)	
95% CI for difference from placebo	(-3.68, -2.41)	(-4.34, -3.08)		(-3.96, -2.45)	(-4.49, -2.99)	
P-value vs placebo[c]	<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001	

MB102229 24w CSR 表 11.2.1.1 及び MB102230 24w CSR 表 11.2.1.1 から引用

a Mixed model: ln(post)-ln(baseline) = ln(baseline) treatment week stratum week*treatment week*ln(baseline). Mean percent change from baseline calculated using the geometric mean back-transformed from the results calculated under the logarithm transformation. Stratum includes one term for each combination of all stratification factors.

b Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least one post-baseline value.

c Nominal p-value.

Adj adjusted; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error

2.7.3.3.2.4　有効性の副次評価項目：CGM に基づく 24 時間平均血糖値の変化量

MB102229 試験及び MB102230 試験のいずれにおいても、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて、投与 24 週時の CGM に基づく 24 時間平均血糖値に統計的に有意な低下が認められた（表 8）。

MB102229 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間平均血糖値の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-15.34 mg/dL、10 mg 群では-18.03 mg/dL であった。MB102230 試験においては、ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間平均血糖値の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-15.66 mg/dL、10 mg 群では-19.74 mg/dL であった。

いずれの試験においても、CGM に基づく 24 時間平均血糖値の結果は投与 12 週時及び投与 24 週時で同様であった（MB102229 試験 24w CSR の図 11.2.5.2 及び MB102230 試験 24w CSR の図 11.2.5.2 参照）。

表 8　MB102229 試験/MB102230 試験における副次評価項目：投与 24 週時における 24 時間平均血糖値の変化量（最大の解析対象集団）

	Study MB102229			Study MB102230		
	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
24-hour CGM mean value (mg/dL) at Week 24[a]						
N[b]	238	239	234	252	255	257
Baseline mean (SD)	192.91 (29.866)	189.40 (27.257)	191.35 (29.613)	192.67 (28.677)	191.53 (28.092)	190.89 (28.945)
Week 24 mean (SD)	178.29 (31.845)	173.60 (26.671)	192.87 (34.230)	181.49 (32.931)	176.01 (26.517)	195.73 (31.035)
Mean change from baseline (SD)	-14.62 (29.073)	-15.80 (28.602)	1.52 (33.501)	-11.18 (29.607)	-15.52 (26.717)	4.84 (30.079)
Adj. mean change from baseline (SE)	-10.28 (1.8862)	-12.97 (1.9231)	5.06 (1.9320)	-6.46 (1.8274)	-10.54 (1.8348)	9.20 (1.8504)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-13.99, -6.58)	(-16.75, -9.20)	(1.27, 8.85)	(-10.04, -2.87)	(-14.14, -6.94)	(5.57, 12.83)
Difference from placebo (SE)	-15.34 (2.4859)	-18.03 (2.5050)		-15.66 (2.3468)	-19.74 (2.3419)	
95% CI for difference from placebo	(-20.22, -10.46)	(-22.95, -13.11)		(-20.26, -11.05)	(-24.34, -15.14)	
P-value vs. placebo[c]	<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001	

MB102229 24w CSR の表 11.2.1.1 及び MB102230 24w CSR の表 11.2.1.1 から引用

a Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline

b Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least one post-baseline value.

c Nominal p-value.

Adj adjusted; CGM continuous glucose monitoring; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error.

2.7.3.3.2.5　有効性の副次評価項目：CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅（MAGE）の変化量

MB102229 試験及び MB102230 試験のいずれにおいても、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて、投与 24 週時の MAGE に統計的に有意な減少が認められた（表 9）。プラセボ群と比較したときのダパグリフロジン各用量群での減少は、MB102230 試験と比較して MB102229 試験で大きかった。

MB102229 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの MAGE の調整済み平均変化量のプラセボとの差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-17.30 mg/dL、10 mg 群では-18.93 mg/dL であった。MB102230 試験においては、ベースラインから投与 24 週時までの MAGE の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-9.85 mg/dL、10 mg 群では-9.36 mg/dL であった。

上記の効果は、投与 12 週時及び投与 24 週時で同様であった（MB102229 試験 24w CSR の図 11.2.5.5 及び MB102230 試験 24w CSR の図 11.2.5.5）。

表 9　MB102229 試験/MB102230 試験における副次評価項目：投与 24 週時における平均血糖変動幅の変化量（最大の解析対象集団）

	Study MB102229			Study MB102230		
	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
24-hour CGM MAGE (mg/dL) at Week 24[a]						
N[b]	238	239	234	252	255	257
Baseline mean (SD)	170.66 (31.114)	170.97 (31.398)	169.09 (34.269)	169.35 (29.604)	171.02 (29.854)	168.38 (29.288)
Week 24 mean (SD)	152.23 (34.448)	150.49 (32.802)	168.13 (34.892)	156.98 (33.887)	158.17 (35.687)	165.82 (28.223)
Mean change from baseline (SD)	-18.43 (29.361)	-20.48 (31.338)	-0.96 (31.927)	-12.37 (30.515)	-12.85 (28.671)	-2.56 (27.462)
Adj. mean change from baseline (SE)	-14.92 (1.9915)	-16.55 (2.0419)	2.38 (2.0477)	-10.17 (1.8980)	-9.68 (1.9135)	-0.33 (1.9316)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-18.83, -11.01)	(-20.56, -12.55)	(-1.64, 6.40)	(-13.90, -6.45)	(-13.44, -5.93)	(-4.12, 3.46)
Difference from placebo (SE)	-17.30 (2.6273)	-18.93 (2.6482)		-9.85 (2.4519)	-9.36 (2.4487)	
95% CI for difference from placebo	(-22.46, -12.14)	(-24.13, -13.73)		(-14.66, -5.03)	(-14.16, -4.55)	
P-value vs. placebo[c]	<0.0001	<0.0001		<0.0001	0.0001	

MB102229 24w CSR の表 11.2.1.1 及び MB102230 24w CSR の表 11.2.1.1 から引用

a Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline.

b Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least one post-baseline value.

c Nominal p-value.

Adj adjusted; CGM continuous glucose monitoring; CI confidence interval;; DAPA dapagliflozin; INS insulin; MAGE mean amplitude of glucose excursion; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error

2.7.3.3.2.6　有効性の副次評価項目：CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化量

MB102229 試験及び MB102230 試験のいずれにおいても、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて、投与 24 週時の CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合に統計的に有意な上昇が認められた（表 10）。

MB102229 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では 9.11%、10 mg 群では 10.65%であった。MB102230 試験においては、ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では 9.02%、10 mg 群では 10.70%であった。

ダパグリフロジン投与により、投与 24 週時に CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合は上昇したが、70 mg/dL 以下であった割合には、臨床的に重要な上昇は認められなかった（MB102229 試験 24w CSR の表 11.2.5.8 及び MB102230 試験 24w CSR の表 11.2.5.8 参照）。MB102229 試験では、ダパグリフロジン各用量群において、CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 以下であった割合に数値上のわずかな低下が認められた。ベースラインから投与 24 週時までの測定値が 70 mg/dL 以下であった割合の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-0.43%（95% CI：-1.24～-0.38）、10 mg 群では-0.47%（95% CI：-1.28～-0.34）であった。MB102230 試験では、ダパグリフロジン群において、CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 以下であった割合に臨床的に重要な変化は認められなかった。ベースラインから投与 24 週時までの測定値が 70 mg/dL 以下であった割合の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では+0.46%（95% CI：-0.23～1.16）、10 mg 群では+0.70%（95% CI：0.00～1.39）であった。

表 10　MB102229 試験/MB102230 試験における副次評価項目：投与 24 週時における CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化量（最大の解析対象集団）

	Study MB102229			Study MB102230		
	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
24-hour CGM values >70 mg/dL and ≤180 mg/dL(%) at Week 24[a]						
N[b]	238	239	234	252	255	257
Baseline mean (SD)	43.19 (12.368)	44.57 (12.374)	44.42 (12.893)	43.50 (12.434)	43.68 (11.826)	43.53 (12.548)
Week 24 mean (SD)	52.29 (14.840)	54.64 (13.101)	43.84 (14.717)	51.12 (14.152)	53.22 (13.392)	42.40 (13.226)
Mean change from Baseline (SD)	9.10 (13.477)	10.07 (14.149)	-0.58 (14.018)	7.62 (12.771)	9.53 (12.602)	-1.13(11.975)
Adj. mean change from baseline (SE)	6.98 (0.8824)	8.52 (0.9000)	-2.13 (0.9032)	5.92 (0.8169)	7.60 (0.8225)	-3.10 (0.8318)
95% CI for adj. mean change from baseline	(5.25, 8.71)	(6.75, 10.29)	(-3.90, -0.35)	(4.32, 7.52)	(5.98, 9.21)	(-4.73, -1.47)
Difference from placebo (SE)	9.11 (1.1611)	10.65 (1.1689)		9.02 (1.0415)	10.70 (1.0396)	
95% CI for difference from placebo	(6.83, 11.39)	(8.35, 12.94)		(6.97, 11.06)	(8.66, 12.74)	
P-value vs. placebo[c]	<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001	

MB102229 24w CSR の表 11.2.1.1 及び MB102230 24w CSR の表 11.2.1.1 から引用

a Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline

b Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least one post-baseline value

c Nominal p-value

Adj adjusted; CGM continuous glucose monitoring; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error

2.7.3.3.2.7 有効性の副次評価項目：重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合

MB102229 試験及び MB102230 試験のいずれにおいても、投与 24 週時までに重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった（MB102229 試験 24w CSR の表 11.2.1.1 及び MB102230 試験 24w CSR の表 11.2.1.1）。いずれの試験においても、重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者数は、ダパグリフロジン各用量群ともにプラセボ群の約 2 倍であった。

MB102229 試験では、重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 49.6%、10 mg 群では 50.8%であったのに対し、プラセボ群では 25.3%であった。MB102230 試験では、重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 39.5%及び 10 mg 群で 41.6%であったのに対し、プラセボ群では 20.1%であった。

2.7.3.3.2.8 探索的解析：患者報告アウトカム

MB102229 試験及び MB102230 試験の患者報告アウトカムデータから、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて、低血糖に対する不安が増大することなく治療満足度が向上したことが示唆された。（MB102229 試験 52w CSR の 7.1.9 項及び MB102230 試験 24w CSR の 7.1.4 項、52w CSR 7.1.10 項参照）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量に関して、サブグループ全体の治療効果の一貫性を評価するため、サブグループ解析を実施した（Module 5.3.5.3 Section 7 Appendix–Tables and Figures の表 7.3.2～表 7.3.6 参照）。MB102229 試験及び MB102230 試験のサブグループカテゴリは、性別、人種、民族、ベースラインの HbA1c、年齢、居住地域、インスリン投与方法、CGM の使用、及びベースラインの BMI と事前に規定した。サブグループ解析は、3 つのベースライン層別因子の組み合わせでも行われた[2]。更に、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の変化量については、米国部分集団と米国以外の集団を post-hoc サブグループ解析で比較した（Module 5.3.5.3 Section 7 Appendix–Tables and Figures の表 7.3.2 参照）。

全体として、評価対象とした全てのサブグループで、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c に対する効果は一貫していた（図 7）。ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c に対する効果は、各試験について個別に評価した場合でも、サブグループ全体で一貫性が認められた（MB102229 試験 24w CSR 及び MB102230 試験 24w CSR の 7.1.1.2 項参照）。サブグループ解析と一致して、PK / PD 解析により、ダパグリフロジンは T1DM 患者と T2DM 患者で同様に作用し、T1DM 患者にダパグリフロジンを投与したとき、年齢、性別、及び人種／民族等の内因性の特性にかかわらず同様の効果がみられることが示された（CTD Module 2.7.2 臨床薬理試験の 3.1～3.3 項参照）。

---

[2] 無作為化の際に用いられた層別因子の詳細は、MB102229 試験 24w CSR 及び MB102230 試験 CSR の 5.1 項参照。

MB102229 試験及び MB102230 試験では、米国の治験実施施設で無作為割付けされた被験者を対象に、有効性の副次評価項目の解析を実施した。米国に限定した本解析の結果は、全体集団の有効性の副次評価項目の解析結果と概ね同様であった（MB102229 試験 24w CSR の表 11.2.1.1.2 及び MB102230 試験 24w CSR の表 11.2.1.1.2 参照）。

図 7　　MB102229 試験/MB102230 試験（併合集団）におけるサブグループごとの投与 24 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量の Forest plot（最大の解析対象集団）

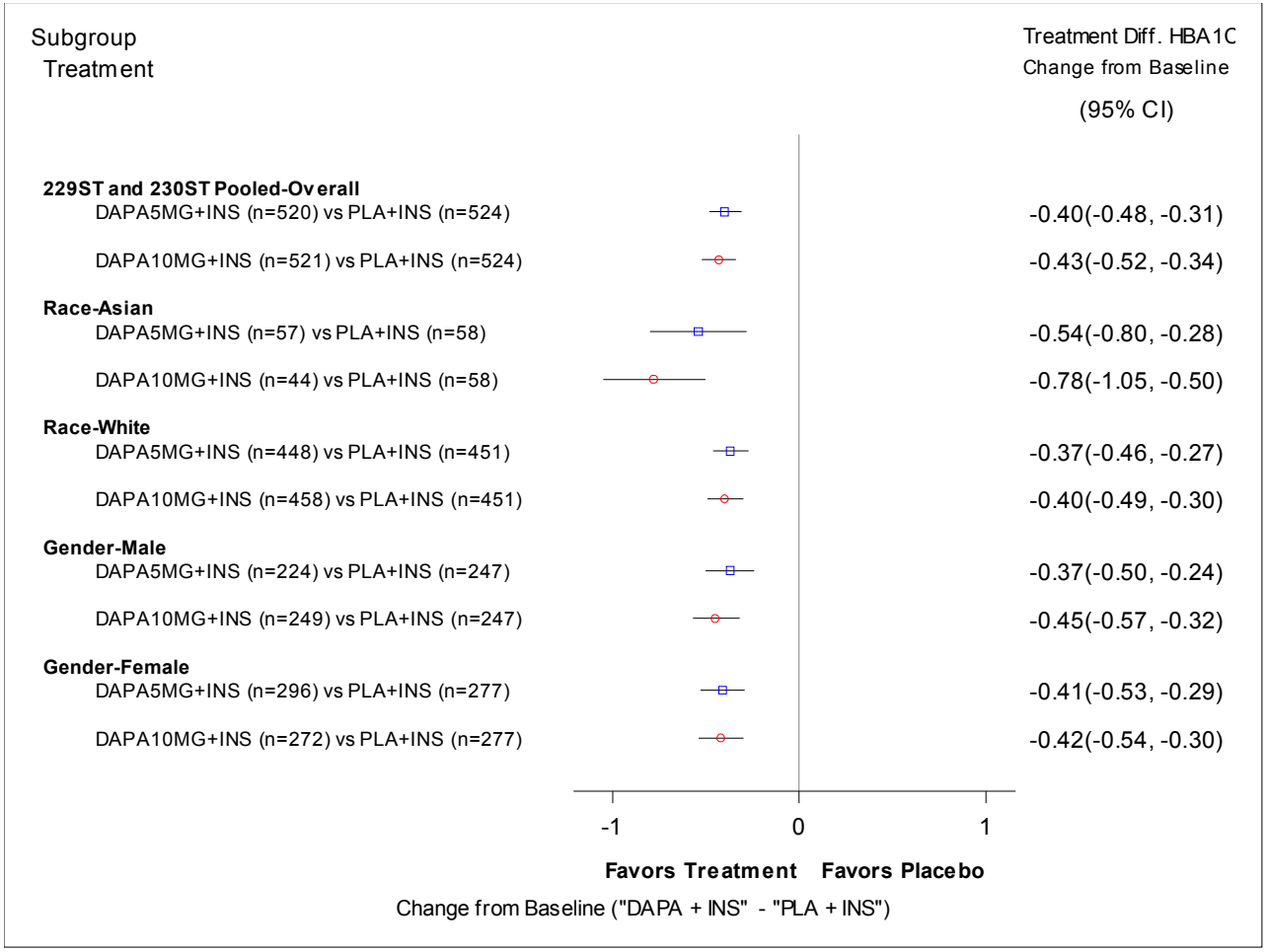


図 7　　MB102229 試験/MB102230 試験（併合集団）におけるサブグループごとの投与 24 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量の Forest plot（最大の解析対象集団）（続き）

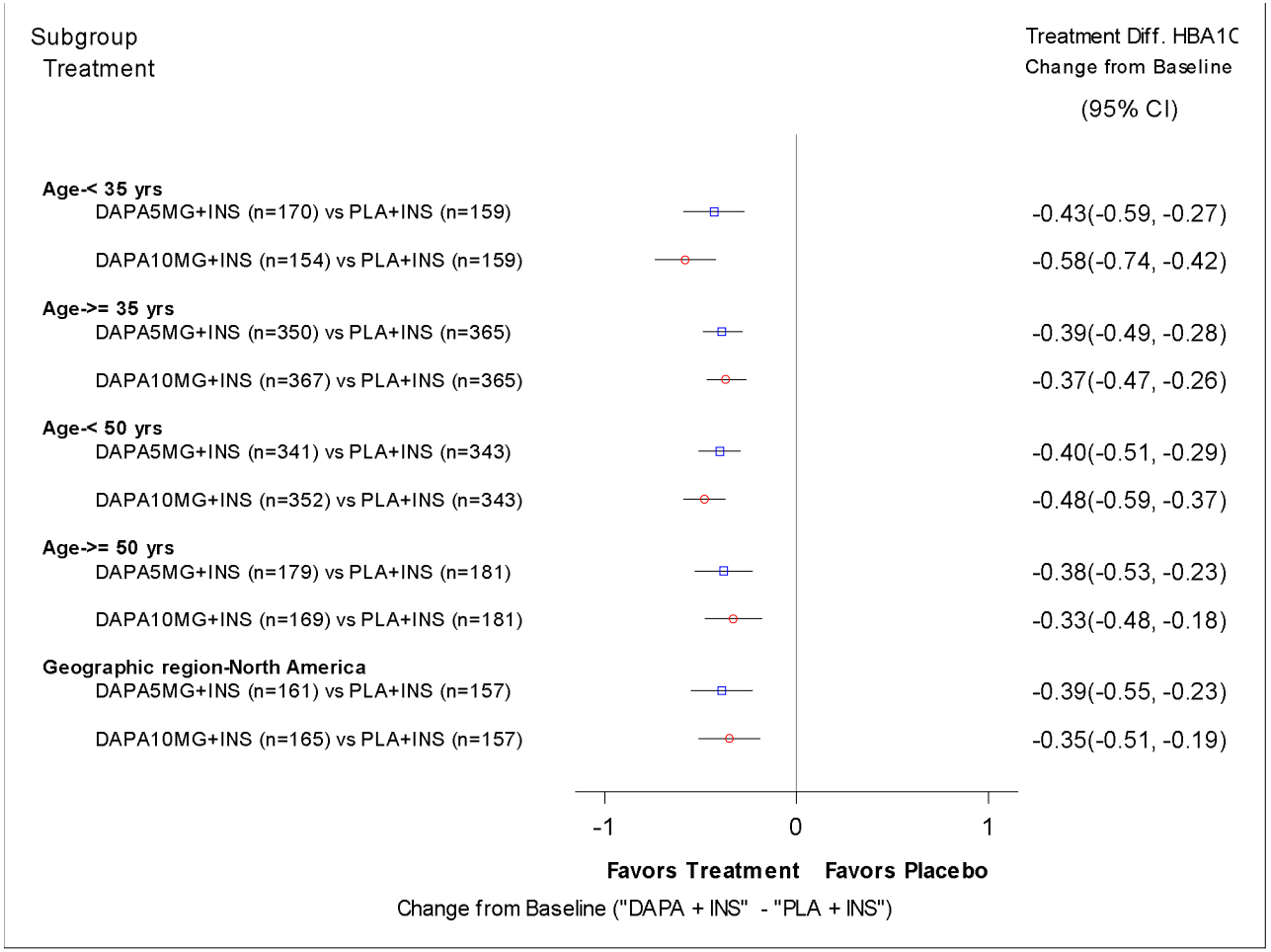


図 7　　MB102229 試験/MB102230 試験（併合集団）におけるサブグループごとの投与 24 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量の Forest plot（最大の解析対象集団）（続き）

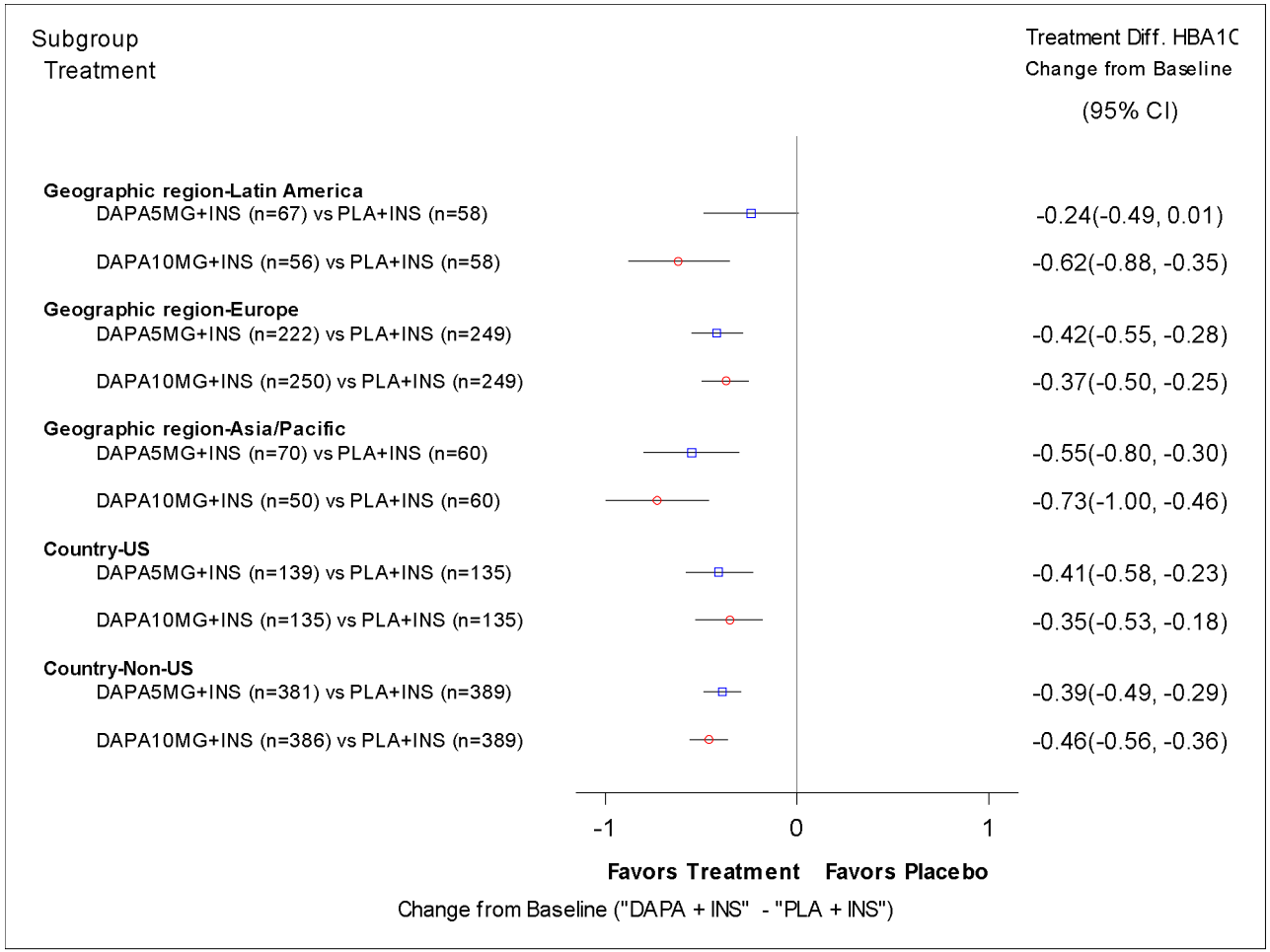


図 7　　MB102229 試験/MB102230 試験（併合集団）におけるサブグループごとの投与 24 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量の Forest plot（最大の解析対象集団）（続き）

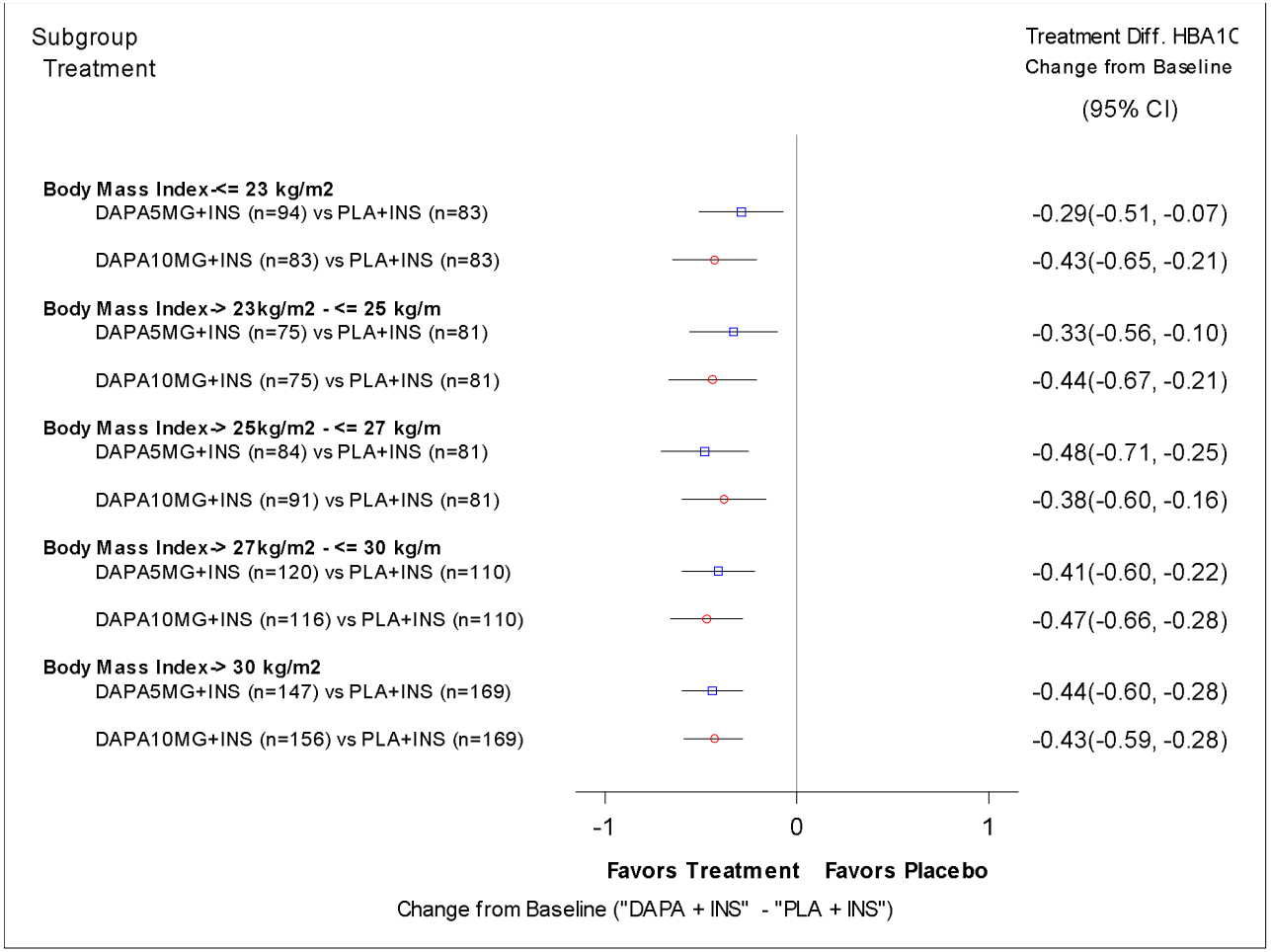


図 7　　MB102229 試験/MB102230 試験（併合集団）におけるサブグループごとの投与 24 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量の Forest plot（最大の解析対象集団）（続き）

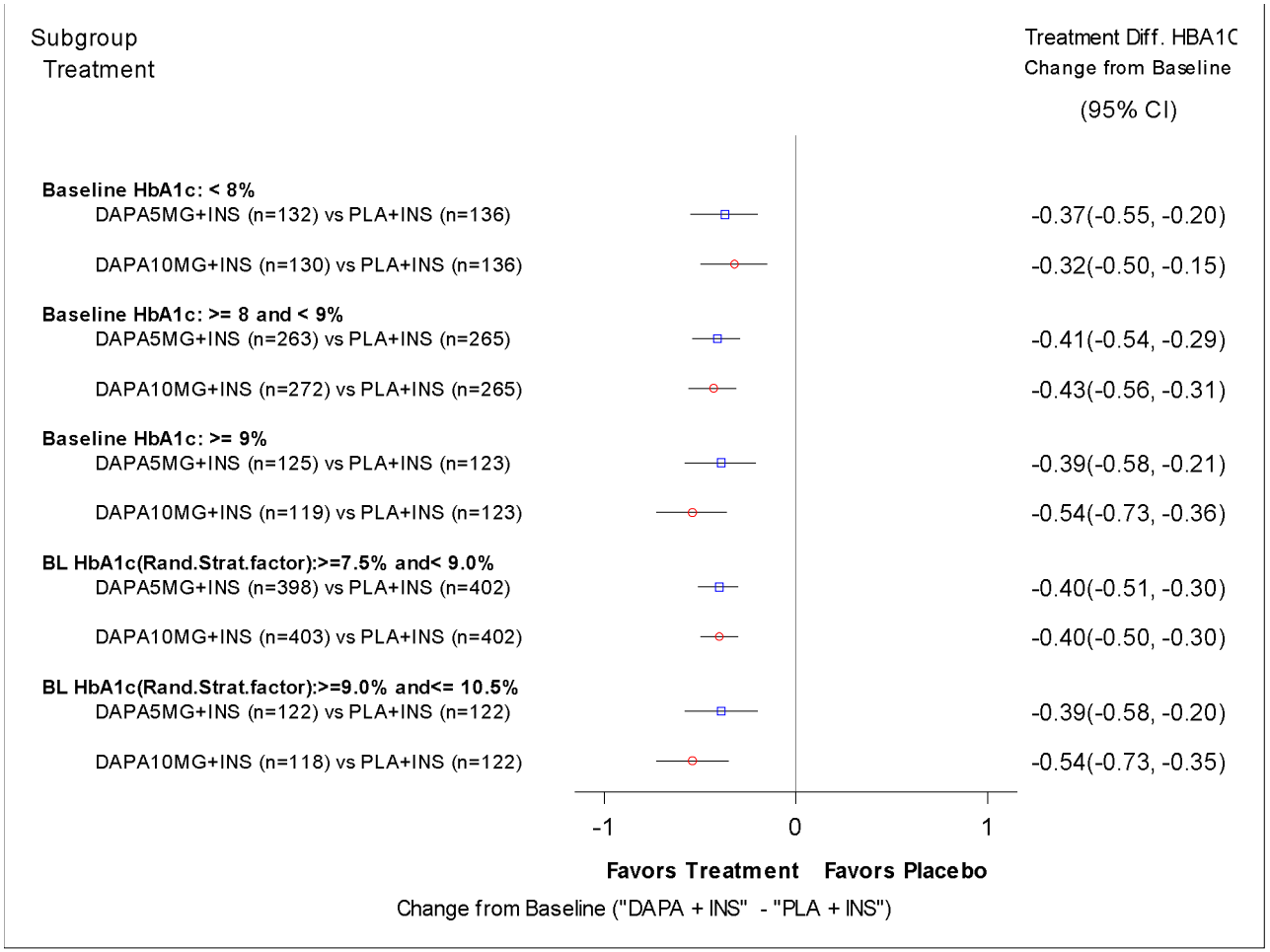


図 7　　MB102229 試験/MB102230 試験（併合集団）におけるサブグループごとの投与 24 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量の Forest plot（最大の解析対象集団）（続き）

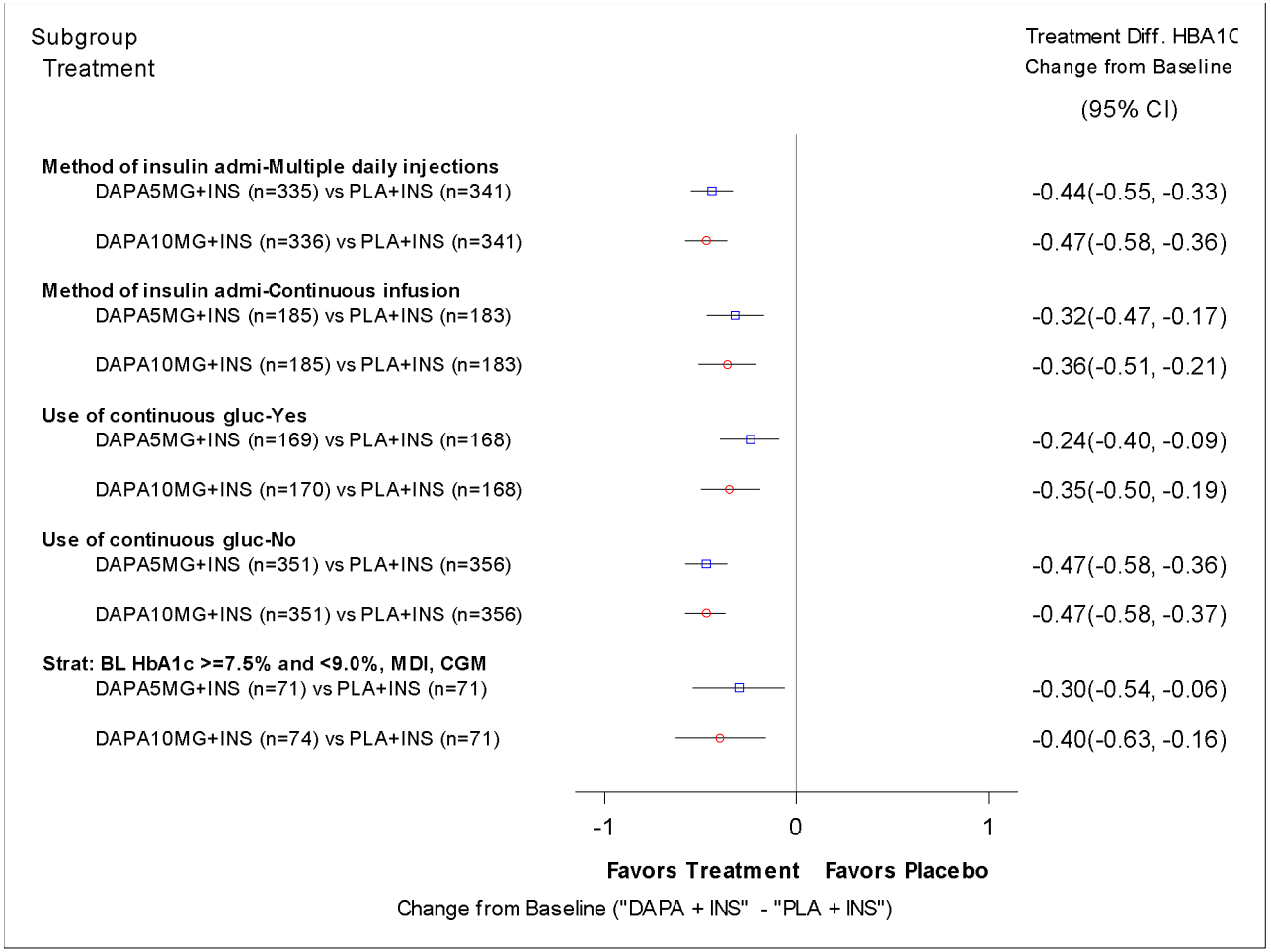
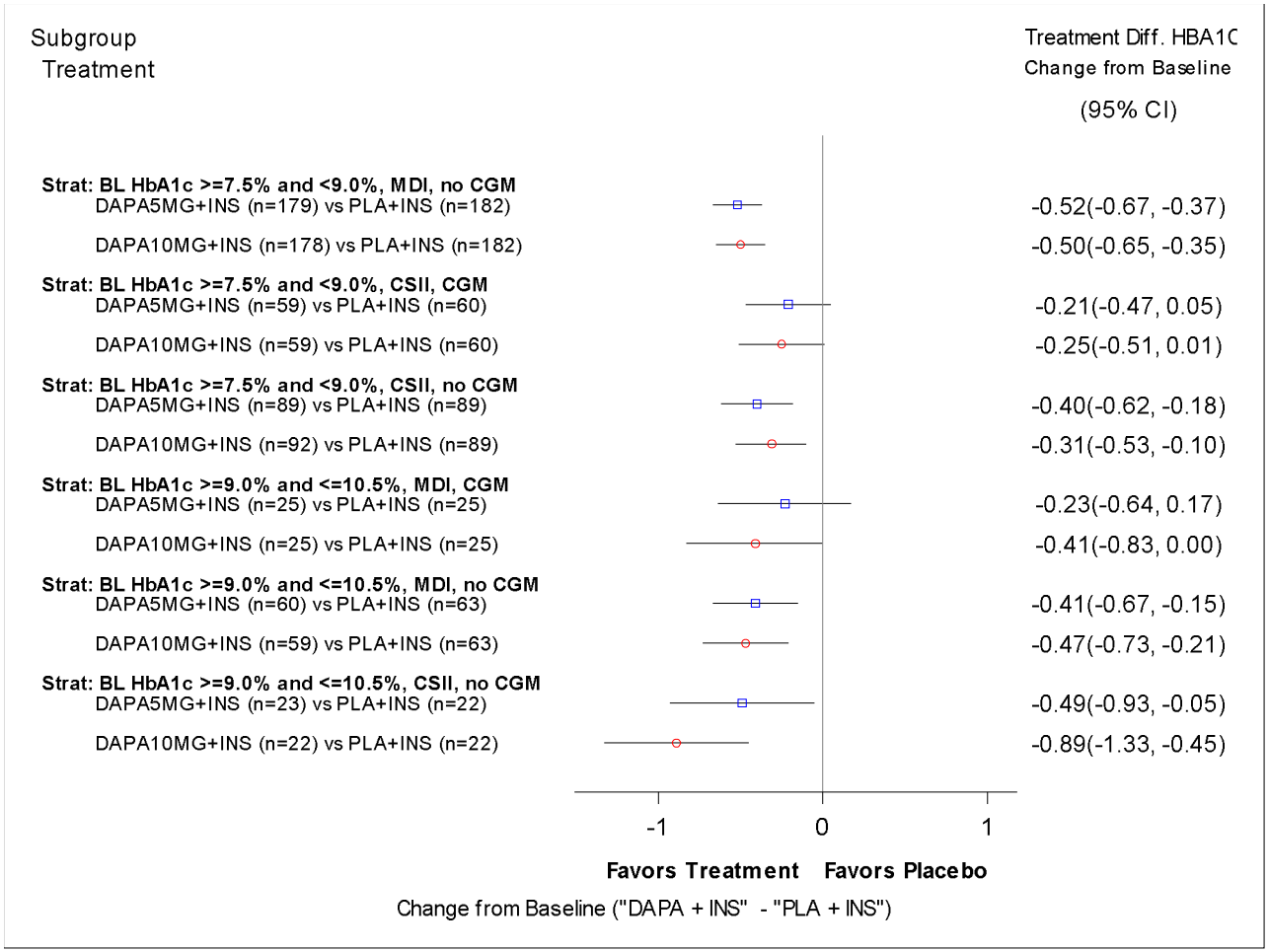


図 7　　MB102229 試験/MB102230 試験（併合集団）におけるサブグループごとの投与 24 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量の Forest plot（最大の解析対象集団）（続き）



Module 5.3.5.3 Section 7 Appendix–Tables and Figures の図 7.3.7 から引用
Overall mixed model: change from baseline = baseline treatment study week stratum week*treatment week*baseline

Subgroup mixed model: change from baseline = baseline treatment study week stratum week*treatment week*baseline subgroup treatment*subgroup week* subgroup and treatment*week*subgroup. Stratum includes one term for each combination of all other stratification factors after excluding the subgroup if the subgroup is a stratification factor. Otherwise, stratum includes one term for each combination of all stratification factors.
n is the number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least one postbaseline value.
BL baseline; CGM continuous glucose monitoring; CI confidence interval; CSII continuous subcutaneous insulin infusion; DAPA dapagliflozin; Diff difference; HbA1c glycated hemoglobin; LT long-term; INS insulin; MDI multiple daily injections; PLA placebo; ST short-term; US United States

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

日本人 T1DM 患者における推奨用法・用量に関する臨床情報の解析については補遺 2.7.3.4 項を参照されたい。

2.7.3.4.1 推奨用法・用量

インスリン療法では十分な血糖コントロールが得られない T1DM 患者の治療に使用する場合のダパグリフロジンの推奨用法・用量は、10 mg 1 日 1 回投与（食後又は空腹時）である。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量の裏付けとなる臨床データ

ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg 1 日 1 回投与は、EU 及び米国で T2DM の適応症で承認されている用量・用法である。EU では、10 mg 1 日 1 回投与が T2DM の治療として、5 mg 1 日 1 回投与が肝障害を有する T2DM 患者の開始用量として推奨されている。米国では、5 mg 1 日 1 回投与が T2DM の治療の開始用量として推奨されており、5 mg に対する忍容性が良好かつ血糖コントロールがさらに必要な患者では、10 mg への増量も可能である。

T1DM 臨床薬理プログラムでは、T1DM 患者におけるダパグリフロジンの薬物動態特性が T2DM 患者における薬物動態特性と類似していること、また、共変量を考慮した場合に、UGE の解析に基づく曝露-反応関係が T1DM と T2DM で類似していることが明らかにされた（臨床薬理試験の概要を参照）。

本概要及び臨床的安全性の概要に記載した T1DM 臨床開発プログラムにおける有効性解析及び安全性解析から、T1DM 患者に対しダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg は望ましいベネフィット-リスク・プロファイルを有することを示すエビデンスが得られた。ダパグリフロジン 10 mg は、5 mg と比較して、HbA1c 及び有効性の補助的指標に関して、一貫して高い有効性が認められた一方、2 用量の安全性プロファイルについては、有害事象全体、DKA 事象及び重度の低血糖事象のいずれにも臨床的に重要な差はみられなかった。有効性は、52 週の探索的解析時にも持続していた。T1DM 患者におけるダパグリフロジンのベネフィット-リスク・プロファイルの詳細については、臨床に関する概括評価の 6 項を参照されたい。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

MB102229 試験及び MB102230 試験の両試験では、24 週間の短期投与期間及び 28 週間の長期継続投与期間を設定し、有効性の主要評価項目及び副次評価項目並びに事前に規定した階層的検定手順には投与 24 週時のデータを用いた。投与 52 週時の有効性解析は探索的解析であったため、投与 52 週時の比較では P 値を算出しなかった。長期継続投与期における有効性の結果を以下にまとめる。52 週時における有効性の解析結果の詳細については、MB102229 試験 52w CSR 7 項及び MB102230 試験 52w CSR 7 項を参照されたい。

2.7.3.5.1 被験者の内訳

MB102229 試験では、合計 747 例の被験者を本試験の長期継続投与期間に組み入れた（MB102229 試験 52w CSR の表 11.1.1.1 参照）。52 週間の短期＋長期継続投与期間を完了した被験者の割合は高く、ダパグリフロジン 5 mg 群で 84.8%、10 mg 群で 86.1%、プラセボ群で 83.8%と、各投与群で同様であった。投与 52 週時におけるダパグリフロジン 5 mg、ダパグリフロジン 10 mg、又はプラセボの曝露日数の中央値は 364.0 日であった。

MB102230 試験では、合計 717 例の被験者を本試験の長期継続投与期に組み入れた（MB102230 試験 52w CSR の表 11.1.1.1 参照）。52 週間の短期＋長期継続投与期を完了した被験者の割合は高く、ダパグリフロジン 5 mg 群で 85.2%、10 mg 群で 83.7%、プラセボ群で 79.4%と、各投与群で同様であった。投与 52 週時におけるダパグリフロジン 5 mg、ダパグリフロジン 10 mg、又はプラセボの曝露日数の中央値は 365.0 日であった。

2.7.3.5.2 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の変化量

いずれの試験においても、ダパグリフロジンの効果は、投与 52 週時でも持続していた（表 11）。MB102229 試験では、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-0.33%（95% CI：-0.49～-0.17）、10 mg 群で-0.36%（95% CI：-0.52～-0.20）であった。MB102230 試験では、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-0.20%（95% CI：-0.34～-0.06）、10 mg 群で-0.25%（95% CI：-0.38～-0.10）であった。

表 11　　MB102229 及び MB102230 試験における投与 52 週時の HbA1c（最大の解析対象集団）

	Study MB102229				Study MB102230		
	DAPA 5 mg + INS (N=259)	**DAPA 10 mg + INS (N=259)**	**PLA + INS (N=260)**		**DAPA 5 mg + INS (N=271)**	**DAPA 10 mg + INS (N=270)**	**PLA + INS (N=272)**
HbA1c (%) at Week 52[a]							
N[a]	254	254	257		267	268	267
Baseline mean (SD)	8.53 (0.710)	8.52 (0.634)	8.53 (0.669)		8.44 (0.692)	8.42 (0.686)	8.41 (0.637)
N[b]	211	211	206		225	218	212
Week 52 mean (SD)	8.22 (1.014)	8.15 (0.961)	8.53 (1.078)		8.32 (0.945)	8.19 (0.839)	8.49 (0.947)
Mean change from baseline (SD)	-0.32 (0.822)	-0.33 (0.878)	0.02 (0.993)		-0.15 (0.758)	-0.18 (0.747)	0.08 (0.816)
Adj. mean change from baseline (SE)	-0.27 (0.0622)	-0.31 (0.0621)	0.06 (0.0628)		-0.11 (0.0528)	-0.16 (0.0528)	0.09 (0.0535)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-0.40, -0.15)	(-0.43, -0.19)	(-0.07, 0.18)		(-0.22, -0.01)	(-0.26, -0.05)	(-0.02, 0.19)
Difference from placebo (SE)	-0.33 (0.0830)	-0.36 (0.0828)			-0.20 (0.0702)	-0.25 (0.0703)	
95% CI for difference from placebo	(-0.49, -0.17)	(-0.53, -0.20)			(-0.34, -0.06)	(-0.38, -0.11)	

MB102229 52w CSR の表 11.2.1.1 及び MB102230 52w CSR の表 11.2.1.1 から引用
a　Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
b　Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and Week 52 values.
Data included for mixed model is up to 8 days post last dose of short-term plus long-term treatment period.
Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline
Stratum includes one term for each combination of all stratification factors.
Adj adjusted; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; HbA1c glycated hemoglobin; INS insulin; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error

2.7.3.5.3 ベースラインから投与 52 週時までの他の有効性評価項目の変化量

副次評価項目とした体重、及び重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合について、探索的評価項目として投与 52 週時についても解析した（MB102229 試験 52w CSR7.1.2 項及び MB102230 試験 52w CSR7.1.2 項参照）。上記評価項目で認められた投与 24 週時における効果は、投与 52 週時でも持続していた。

MB102229 試験では、ベースラインから投与 52 週時までの体重の調整済み平均変化率（%）のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-2.95%（95% CI：-3.83～-2.06）、10 mg 群では-4.54%（95% CI：-5.40～-3.66）であった（MB102229 試験 52w CSR7.1.4 項参照）。体重の調整済み平均変化量（kg）のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では、-2.56 kg（95% CI：-3.31～-1.82）、10 mg 群では-3.90 kg（95% CI：-4.64～-3.15）であった（Module 5.3.5.3 Section 7 Appendix–Tables and Figures の表 7.5.3 参照）。MB102230 試験では、ベースラインから投与 52 週時までの体重の調整済み平均変化率（%）のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-4.42%（95% CI：-5.19～-3.64）、10 mg 群では-4.86%（95% CI：-5.63～-4.08）であった（MB102230 試験 52w CSR7.1.4 項参照）。体重の調整済み平均変化量（kg）のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-3.50 kg（95% CI：-4.15～-2.86）、10 mg 群では-3.75 kg（95% CI：-4.40～-3.11）であった（Module 5.3.5.3 Section 7 Appendix–Tables and Figures の表 7.5.4 参照）。

MB102229 試験では、投与 52 週時における重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 40.2%、10 mg 群で 42.1%、プラセボ群で 23.7%であった。MB102230 試験では、投与 52 週時における重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 32.7%、10 mg 群で 32.2%、プラセボ群で 20.8%であった。

両試験において、長期継続投与期間中に週間単位で記録されたインスリン投与量に基づくと、投与 24 週時に認められたインスリン 1 日投与量の減少は投与 52 週時でも同様に認められると考えられた（MB102229 試験 52w CSR の図 11.2.2.1 及び MB102230 試験 52w CSR の 7.1.2 項参照）。なお、CGM は投与 24 週時以降は検討しなかったため、投与 52 週時の解析では、24 時間平均血糖値、MAGE、及び 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の解析は行わなかった。

2.7.3.6 有効性に関する結論

MB102229 試験及び MB102230 試験において、インスリン単独療法では十分な血糖コントロールが得られない T1DM 患者に対し、用量調節可能なインスリン療法にダパグリフロジンを 24 週間追加投与したとき、プラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に重要な血糖コントロールの改善が得られた。HbA1c の改善は、無作為化前に実施した 8 週間の Lead-in 期（インスリン治療の最適化）後、さらに無作為化後のインスリン用量の減少後に認められた。いずれのサブグループにおいても HbA1c の改善が認められた。両試験とも重度の低血糖事象の発現率が上昇することはなく、副次評価項目の解析全てで、ダパグリフロジン各用量群ではプラセボ群と比較して統計的に有意なベネフィットが認められた。血糖変動幅の低下及び体重の減少といった臨床的に重

要なベネフィットも認められた。ダパグリフロジン 10 mg 群では 5 mg 群と比較して、主要及び副次評価項目において、一貫して高い有効性が見られた。また、治療満足度の項目でも改善が示された。ダパグリフロジンの有効性は、投与 52 週時の探索的解析でも持続していた。

2.7.3　臨床的有効性　補遺

フォシーガ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
本概要で参照する臨床試験及び治験総括報告書 5
本概要の位置づけ 5
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 T1DM の背景と現行の治療選択肢 6
2.7.3.1.2 ダパグリフロジンの開発の経緯 6
2.7.3.1.3 本概要に記載する有効性の結果 7
2.7.3.1.4 試験デザインの特徴の概要 7
2.7.3.1.4.1 全般的な試験デザイン 7
2.7.3.1.4.2 試験対象集団 8
2.7.3.1.4.3 用量及び対照薬 9
2.7.3.1.4.4 有効性評価項目 9
2.7.3.1.4.5 統計学的手法 10
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.3.2.1 臨床試験の一覧 10
2.7.3.2.2 個々の試験の要約 10
2.7.3.2.2.1 D1695C00001 試験 Part B 11
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.3.3.1 試験対象集団 12
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 12
2.7.3.3.1.2 治験実施計画書の逸脱 14
2.7.3.3.1.3 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性 14
2.7.3.3.1.4 治験治療の遵守状況 19
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 19
2.7.3.3.2.1 有効性の主要評価項目：HbA1c の変化量 20
2.7.3.3.2.2 有効性の副次評価項目：インスリンの 1 日投与量の変化率 23
2.7.3.3.2.3 有効性の副次評価項目：体重の変化率 25
2.7.3.3.2.4 有効性の副次評価項目：CGM に基づく 24 時間平均血糖値の変化量 28
2.7.3.3.2.5 有効性の副次評価項目：CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅（MAGE）の変化量 29
2.7.3.3.2.6 有効性の副次評価項目：CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化量 30
2.7.3.3.2.7 有効性の副次評価項目：重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5% 以上低下した被験者の割合 31

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 31
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 32
2.7.3.4.1　推奨用法・用量 32
2.7.3.4.2　推奨用法・用量の裏付けとなる臨床データ 32
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 32
2.7.3.5.1　被験者の内訳 33
2.7.3.5.2　ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の変化量 33
2.7.3.5.3　ベースラインから投与 52 週時までの他の有効性評価項目の変化量 35
2.7.3.6　有効性に関する結論 35

表目次

表 1　被験者の内訳（投与期間終了までの登録状況）：MB102230 試験（日本人集団）− 52 週間 13
表 2　被験者の内訳（投与期間終了までの登録状況）：D1695C00001 試験 Part B—52 週間 14
表 3　人口統計学的データ及び糖尿病関連のベースライン特性：MB102230 試験（日本人集団、最大の解析対象集団） 16
表 4　糖尿病合併症及びその他の病歴：MB102230 試験（日本人集団、最大の解析対象集団） 17
表 5　人口統計学的データ及び糖尿病関連のベースライン特性：D1695C00001 試験 Part B（Randomized Set） 18
表 6　糖尿病及び糖尿病合併症の病歴：D1695C00001 試験 Part B（Randomized Set） 19
表 7　投与 24 週時における HbA1c：MB102230 試験（日本人集団、最大の解析対象集団） 20
表 8　投与 24 週時における HbA1c：D1695C00001 試験 Part B（最大の解析対象集団） 22
表 9　投与 24 週時におけるインスリンの 1 日投与量：MB102230 試験（日本人集団、最大の解析対象集団） 24
表 10　投与 24 週時におけるインスリンの 1 日投与量：D1695C00001 試験 Part B（最大の解析対象集団） 25
表 11　投与 24 週時における体重の変化率：MB102230 試験（日本人集団、最大の解析対象集団） 26
表 12　投与 24 週時における体重の変化率：D1695C00001 試験 Part B（最大の解析対象集団） 27
表 13　投与 24 週時における 24 時間血糖値の平均値の変化：MB102230 試験（日本人集団、最大の解析対象集団） 29

表 14　投与 24 週時における CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅の変化：MB102230 試験（日本人集団、最大の解析対象集団）.....30
表 15　投与 24 週時における CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合：MB102230 試験（日本人集団、最大の解析対象集団）.....31
表 16　投与 52 週時における HbA1c：MB102230 及び D1695C00001 試験 Part B（最大の解析対象集団）.....34

図目次

図 1　D1695C00001 試験 Part B のデザイン.....8
図 2　ベースラインからの HbA1c の経時的変化：MB102230 試験− 24 週間の短期投与期間（日本人集団、最大の解析対象集団）.....21
図 3　ベースラインからの HbA1c の経時的変化：D1695C00001 試験 Part B（最大の解析対象集団）.....23
図 4　ベースラインからの体重の経時的変化率：MB102230 試験− 24 週間の短期投与期間（日本人集団、最大の解析対象集団）.....26
図 5　ベースラインからの体重の経時的変化率：D1695C00001 試験 Part B（最大の解析対象集団）.....28

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	American Diabetes Association：米国糖尿病学会
α-GI	α-glucosidase inhibitor：α-グルコシダーゼ阻害薬
BMI	Body mass index：ボディ・マス・インデックス
CGM	Continuous glucose monitoring：持続血糖測定
CI	Confidence interval：信頼区間
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion：持続皮下インスリン注入
CSR	Clinical Study Report：治験総括報告書
DBP	Diastolic blood pressure：拡張期血圧
DKA	Diabetic ketoacidosis：糖尿病性ケトアシドーシス
GA	Glycoalbumin：グリコアルブミン
HbA1c	Haemoglobin A1c (glycated haemoglobin)：ヘモグロビン A1c（糖化ヘモグロビン）
JDDM	Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group：糖尿病データマネジメント研究会
MAGE	Mean amplitude of glucose excursion：平均血糖変動幅
MDI	Multiple daily injection：インスリン頻回注射
MMRM	Mixed Model with Repeated Measures：反復測定データについての混合モデル
SBP	Systolic blood pressure：収縮期血圧
SMBG	Self-monitoring of blood glucose：血糖自己測定
T1DM	Type 1 diabetes mellitus：1 型糖尿病
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病
UN	Unstructured covariance matrix：無構造の共分散構造

本概要で参照する臨床試験及び治験総括報告書

本概要の本体の「本概要で参照する臨床試験及び治験総括報告書」を参照。

本概要の位置づけ

本書（臨床的有効性　補遺）は、MB102230 試験の日本人集団及び国内 D1695C00001 試験 Part B における臨床的有効性の概要を記載し、臨床に関する概括評価　補遺の 2.5.1.1 項の表 1 に示す申請効能・効果及び申請用法・用量にて使用するダパグリフロジンプロピレングリコール水和物（販売名：フォシーガ®錠、以下、ダパグリフロジン）の日本における医薬品承認事項一部変更承認申請を補足するものである。

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　T1DM の背景と現行の治療選択肢

日本では 1 型糖尿病（T1DM）の患者数は 7 万人～8 万人と推定されている（日本 IDDM ネットワーク 2011）。

T1DM 患者は内因性のインスリンを十分に産生できないことから、生涯にわたってインスリン療法が必要となる。インスリン療法は進歩してきており、T1DM 患者においては、超速攻型インスリンと超持続型インスリンを用いた強化インスリン療法又は持続皮下インスリン注入（CSII）療法が用いられている。しかし、多くの T1DM 患者はインスリン単独使用では推奨される血糖値を達成することができていない（ADA 2017、Soedamah-Muthu et al 2008）。本邦においても、糖尿病データマネジメント研究会（JDDM）の統計（糖尿病データマネジメント研究会 2016）によると、T1DM の平均ヘモグロビン A1c（HbA1c）値（長期血糖コントロールの指標）は 7.80%であり、改善の傾向は認められるものの、2 型糖尿病（T2DM）の平均 HbA1c 値 7.00%より高く、糖尿病治療目標 7.0%未満（日本糖尿病学会 2016）に達していない。T1DM 患者にとってインスリン療法は生命を救う治療ではあるものの、インスリン治療に伴う低血糖がほとんどの T1DM 患者で認められ、患者の日常生活に悪影響を及ぼし、特に重症低血糖は逆に患者の生命を脅かすリスクとなっている。また、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（日本糖尿病学会 2016）。JDDM の統計（糖尿病データマネジメント研究会 2016）によると、T1DM の平均 body mass index（BMI）値は 22.98 と徐々に上昇してきている。体重増加は、動脈硬化のリスクの一因であり、T1DM 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の上昇との関連が依然として認められる（Lind et al 2014）ことから、体重管理は長期的な予後の重要な因子である。さらに、インスリン療法に伴う血糖変動幅の増大も患者の生活の質に悪影響を及ぼす（Vanstone et al 2015）。血糖変動幅は、多くの低血糖事象における独立リスク因子である（Kilpatrick et al 2007a）。血糖変動幅を小さくすることは、インスリン誘発性の低血糖症／高血糖症を予防するためだけでなく、T1DM 患者の生活の質を向上させると考えられる。

本申請時現在、本邦において T1DM 患者に対するインスリン療法の補助療法として利用できる薬物療法は、α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）のみであるが、その有効性は限られている。また、α-GI 治療はインスリンとの併用で毎食直前に服用する必要があるため、1 日 3 回食前投与と、服薬回数が多い。服薬回数が多いと服薬コンプライアンスが低くなるリスクを伴うこと、また、消化器症状を伴うといった短所もある。

以上のことから、日本の T1DM 患者において、インスリン療法に伴うリスク（低血糖、体重増加、大きな血糖変動幅）を増大させずに血糖を改善させる新たなインスリン補助療法に対するアンメットニーズは高いと考えられる。

2.7.3.1.2　ダパグリフロジンの開発の経緯

本概要の本体の 2.7.3.1.2 項を参照。

2.7.3.1.3　本概要に記載する有効性の結果

本書には、評価資料である MB102230 試験の日本人集団及び国内 D1695C00001 試験 Part B における臨床的有効性の概要を記載した。

MB102230 試験の日本人集団のデータは、全体集団での有効性の結果をもって日本人における有効性を推定することができるかについて、全体集団との一貫性を評価するための資料として、また、D1695C00001 試験 Part B のデータは非盲検長期投与試験で得られた副次的な有効性の情報として提示した。

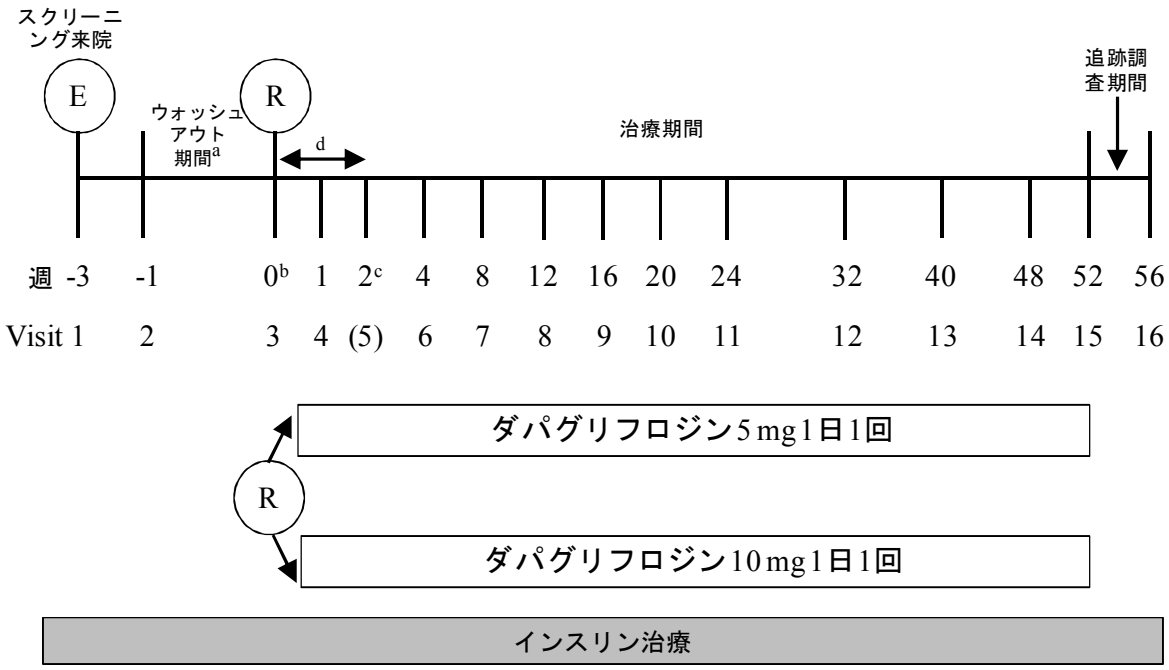
2.7.3.1.4　試験デザインの特徴の概要

2.7.3.1.4.1　全般的な試験デザイン

MB102230 試験については本概要の本体の 2.7.3.1.4.1 項を参照。

D1695C00001 試験 Part B は、多施設共同、無作為化、非盲検、2 投与群、並行群間、第 III 相試験であった。ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg を 52 週間にわたってインスリン療法の追加補助治療として投与したときの長期安全性を評価した。D1695C00001 試験 Part B のデザインを図 1 に示す。

図 1　　D1695C00001 試験 Part B のデザイン



E：登録、R：割付け

D1695C00001 試験 Part B 治験実施計画書の図 3 から引用

a. 組入れ時もしくは組入れ前 1 カ月以内に α-GI を服用している被験者については、ウォッシュアウト期間を置いた。インスリン単独治療を受けている被験者はウォッシュアウト期間を設けず、直接 Visit 3 に移行した。
b. ダパグリフロジンの投与開始日は 0 週時 Day 1 とした。
c. 投与 2 週時の Visit は、実施医療機関への来院又は電話（又は fax、email）連絡のいずれも可とした。
d. Day 2、Day 4 及び Day 10 に、被験者は自身の状態（自己測定の血糖値及び血中ケトン体測定値を含む）を治験責任医師等に電話（又は fax、email）で報告した。治験責任医師等は適切なインスリン投与量の調整を指示した。Day 4 及び Day 10 の許容範囲は ± 1 日とした。

2.7.3.1.4.2　　試験対象集団

MB102230 試験については本概要の本体の 2.7.3.1.4.2 項を参照。

D1695C00001 試験 Part B は、年齢 18 歳以上 75 歳以下で、インスリン治療が 12 カ月以上継続されており、十分な血糖コントロールが得られていない T1DM 患者を対象とした。血清 C ペプチドが 0.7 ng/mL 未満、スクリーニング来院時の HbA1c 値が 7.5%以上 10.5%以下と中央測定機関にて確認された患者を組入れ対象とした。

登録前の 1 カ月以内に、高血糖症又は低血糖症による入院履歴がある、又は内科的介入を要する糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）を発症した患者は試験から除外した。心血管事象（過去 6 カ月以内に発現）、癌、又は腎機能障害／肝機能障害などの重大な併存疾患の既往があった患者も試験から除外した。選択基準及び除外基準の詳細については D1695C00001 試験 Part B の治験総括報告書（CSR）の 5.3 項を参照されたい。

2.7.3.1.4.3　　用量及び対照薬

MB102230 試験については本概要の本体の 2.7.3.1.4.3 項を参照。

D1695C00001 試験 Part B では、被験者にダパグリフロジン 5 mg 1 日 1 回又は 10 mg 1 日 1 回を 52 週間投与し、その後 4 週間の追跡調査を行った。治験薬投与に加えて、被験者はインスリン頻回注射（MDI：基礎インスリン及び追加インスリンとして 1 日 3 回以上の注射）又は CSII による治療を継続した。

2.7.3.1.4.4　　有効性評価項目

MB102230 試験の日本人集団におけるサブグループ解析

MB102230 試験の日本人集団におけるサブグループ解析で全体集団との一貫性の検討に用いた評価項目は以下のとおりであった。

主要評価項目：

- HbA1c のベースラインから投与 24 週時までの変化量

副次評価項目：

- インスリンの 1 日投与量のベースラインから投与 24 週時までの変化率
- 体重のベースラインから投与 24 週時までの変化率
- 持続血糖測定（CGM）に基づく 24 時間血糖値の平均値のベースラインから投与 24 週時までの変化量
- CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅（MAGE）のベースラインから投与 24 週時までの変化量
- CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合のベースラインから投与 24 週時までの変化量
- ベースラインから投与 24 週時まで重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合

探索的評価項目

- ベースラインから投与 52 週時までの全有効性評価項目

D1695C00001 試験 Part B

D1695C00001 試験 Part B の有効性の評価項目は以下のとおりであった。なお、以下に示す全ての有効性の評価項目の結果の詳細については、個々の試験のまとめ 2.7.6.2.3.3 項及び D1695C00001 試験 Part B の CSR の 7.1 項を参照されたい。

有効性の評価項目（副次評価項目）：

- 投与 24 週及び 52 週時の HbA1c のベースラインからの変化量
- 投与 24 週及び 52 週時のグリコアルブミン（GA）値のベースラインからの変化量
- 投与 24 週及び 52 週時の血糖自己測定（SMBG）6 点測定値の平均値のベースラインからの変化量
- 投与 24 週及び 52 週時の SMBG 6 点測定値の食後血糖値のベースラインからの変化量
- 投与 24 週及び 52 週時のインスリンの 1 日投与量のベースラインからの変化率

- 投与 24 週及び 52 週時の体重のベースラインからの変化率
- ベースラインから投与 24 週及び 52 週時まで重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合
- 投与 24 週及び 52 週時の HbA1c がベースラインから 0.5%以上低下した被験者の割合
- 投与 24 週及び 52 週時の HbA1c が 7.0%未満であった被験者の割合
- ベースライン時に、座位収縮期血圧（SBP）が 140 mmHg 以上及び／又は座位拡張期血圧（DBP）が 90 mmHg 以上の高血圧がみられた被験者における、投与 24 週及び 52 週時の座位 SBP のベースラインからの変化量

2.7.3.1.4.5 統計学的手法

MB102230 試験では、有効性の各評価項目について日本人集団の解析を実施した。全体集団における解析と同様の方法で実施し、各比較の名目の P 値を示した。多重性の調整はしておらず、したがって検証的な結果とはみなされない。

D1695C00001 試験 Part B では、HbA1c、GA、SMBG 6 点測定値の平均値／食後血糖値及び SBP の変化量に関する有効性の解析は反復測定データについての混合モデル（MMRM）を用いて解析した。モデルから得られた各群の点推定値及び 95%信頼区間（CI）を時点ごとに示した。モデルには、ベースラインからの変化量を応答変数、投与群、層別因子及び来院時点をカテゴリカルな固定効果、ベースラインを共変量、並びに投与群×来院時点及びベースライン×来院時点の交互作用項を含めた。被験者内相関に関しては非構造化共分散行列を仮定した。インスリン 1 日投与量、体重の変化率に関する有効性の解析は、自然対数変換した値を用いて同様のモデルにより解析した。モデルから得られた推定値を指数変換し各群の変化率の点推定値及び 95% CI を時点ごとに示した。統計学的手法の詳細については、D1695C00001 試験 Part B の CSR の 5.7 項を参照されたい。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 臨床試験の一覧

MB102230 試験における日本人集団の被験者数は 154 例（ダパグリフロジン 5 mg 群 55 例、10 mg 群 41 例、プラセボ群 58 例）であった。日本人 T1DM 患者を対象とした D1695C00001 試験 Part B の被験者数は 151 例（ダパグリフロジン 5 mg 群 76 例、10 mg 群 75 例）であった。

2.7.3.2.2 個々の試験の要約

本項では、D1695C00001 試験 Part B の要約を提示する。MB102230 試験については本概要の本体の 2.7.3.2.2.2 項を参照。

2.7.3.2.2.1　D1695C00001 試験 Part B

D1695C00001 試験 Part B は、多施設共同、無作為化、非盲検、2 投与群、並行群間、第 III 相試験であった。被験者を、2 群（ダパグリフロジン 5 mg 1 日 1 回又は 10 mg 1 日 1 回）のいずれかの群に 1：1 の比で無作為割付けした。

日本の 29 施設で、合計 173 例の被験者を登録し、151 例を無作為割付けした。無作為割付けした 151 例全例を randomised set、最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。

概して、人口統計学的特性、糖尿病関連の病歴及びベースライン特性は投与群間で偏りはみられなかった。年齢の組入れ基準は 18～75 歳とした。実際に無作為割付けされた被験者の年齢範囲は 21～73 歳であった。平均年齢は 48.3 歳であり、35 歳未満が 13.9%、65 歳以上が 14.6%であった。平均 T1DM 罹病期間は 15.27 年であった。ダパグリフロジン 10 mg 群では女性がわずかに多く、5 mg 群では男性がわずかに多かった。平均ベースライン BMI は 24.97 kg/m^2 であり、投与群間で明らかな偏りは認められなかった。BMI のカテゴリー（<25 kg/m^2、≥25 kg/m^2、≥27 kg/m^2 及び≥30 kg/m^2）の分布は両投与群で類似しており、各カテゴリーの割合の差は 5%～8%であった。

D1695C00001 試験 Part B の有効性評価項目は2.7.3.1.4.4項に示した。

インスリン標準治療下で、血糖コントロールが不十分な日本人 T1DM 患者を対象にダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg を用量調節可能なインスリン療法の追加補助治療として 52 週間投与した。HbA1c、GA 及び SMBG 6 点測定値の結果より、血糖コントロールにベースラインからの改善が示された。同時に、インスリンの 1 日投与量のベースラインからの減少が認められた。また体重のベースラインからの減少が認められた。さらに、ベースラインで高血圧の既往歴のある被験者でベースライン値と比較して SBP の低下が認められた。

累積曝露は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 71.2 人年、10 mg 群で 70.8 人年であった。曝露の平均値及び中央値はダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群で同様であった。

D1695C00001 試験 Part B の全ての安全性解析は、安全性解析対象集団を対象に実施した。有害事象（低血糖事象及び DKA 事象を含む）、身体所見、バイタルサイン（血圧、心拍数）、心電図、臨床検査値及び尿検査を評価した。

全体として、血糖コントロールが不十分な T1DM 患者において用量調節可能なインスリン療法の追加補助治療として、ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg を 52 週間投与したときの忍容性は良好であった。有害事象のプロファイルは、概して両投与群で類似していたが、有害事象及び重篤な有害事象はダパグリフロジン 5 mg 群で 10 mg 群と比較して数値的にわずかに多かった。重篤な有害事象は 10 例（6.6%）で認められ、ダパグリフロジン 5 mg 群で 7 例、10 mg 群で 3 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 8 例（5.3%）で認められ、ダパグリフロジン 5 mg 群で 4 例、10 mg 群で 4 例であった。死亡例は認められなかった。

低血糖の発現割合は米国糖尿病学会（ADA）の全ての分類で投与群間に偏りはみられなかった。中央判定委員会で「definite（確実）」と判定された DKA 事象は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 2 例、10 mg 群で 1 例に認められた。

結論として、日本人 T1DM 患者に用量調節可能なインスリン療法の追加補助治療として 52 週間投与したときのダパグリフロジンの忍容性は良好であった。有害事象及び各注目すべき有害事象の発現率は T1DM 患者集団で予想されるものであり、DKA 事象はほとんど認められなかった。本試験で新たな安全性に対する懸念は認められなかった。

用量調節可能なインスリン療法へのダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg の日本人 T1DM 患者への追加投与は、インスリンの 1 日投与量を平均 12%～15%減量させ、HbA1c 及び血糖をはじめとした血糖コントロールの改善をもたらし、体重を減少させた。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項は MB102230 試験の日本人集団及び国内 D1695C00001 試験 Part B における有効性の結果に焦点を当てて記述した。MB102229 試験及び MB102230 試験の全体集団における有効性の結果については本概要の本体の 2.7.3.3 項を参照。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験において、日本人では、29 施設から 225 例の被験者を登録した（表 1）。登録被験者のうち、154 例を無作為割付けした。無作為割付けを実施しなかった理由として最も多かったのは被験者が試験の基準を満たさなくなった場合と、同意撤回であった。

24 週間の短期投与期間を終了した被験者の割合は、各投与群で類似しており、ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 89.1%、97.6%及び 91.4%であった。52 週間の長期継続投与期間を完了した被験者の割合は、85.5%、97.6%、89.7%であり、投与群間で明らかな差は認められなかった。

24 週間の短期投与期間及び長期継続投与期間中に治験薬の投与中止に至った理由として最も多かったのは有害事象の発現であり、その割合は投与群間で概ね類似していた。24 週間の短期投与及び長期継続投与期間中に追跡不能となった被験者はなかった。

D1695C00001 試験 Part B

D1695C00001 試験 Part B において、29 施設から 173 例の被験者を登録した（表 2）。登録被験者 173 例のうち、151 例を無作為割付けした。無作為割付けされた 151 例のうち、135 例（89.4%）が試験を完了した（ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 88.2%［67 例］及び 90.7%［68 例］）。試験を中止した理由は、有害事象 8 例（5.3%）、被験者／代諾者による同意撤回 7 例（4.6%）及び試験特有の中止基準に該当（試験中の妊娠）1 例（0.7%）であった。

表 1 被験者の内訳（投与期間終了までの登録状況）：MB102230 試験（日本人集団）－52 週間

	DAPA 5 mg + INS (N=55)	DAPA 10 mg + INS (N=41)	PLA + INS (N=58)	Total (N=154)
Subjects enrolled				225
Subjects randomized	55	41	58	154
Subjects completing short-term treatment period (%)	49 (89.1)	40 (97.6)	53 (91.4)	142 (92.2)
Subjects not completing short-term treatment period (%)	6 (10.9)	1 (2.4)	5 (8.6)	12 (7.8)
Reason for not completing short-term treatment period (%)				
Adverse event	3 (5.5)	1 (2.4)	3 (5.2)	7 (4.5)
Subject request to discontinue study treatment	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
Subject withdrew consent	0	0	2 (3.4)	2 (1.3)
Other	2 (3.6)	0	0	2 (1.3)
Subjects completed short-term treatment period but did not enter long-term treatment period	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)
Subjects entering long-term treatment period (%)	49 (89.1)	40 (97.6)	52 (89.7)	141 (91.6)
Subjects completing long-term treatment period (%)	47 (85.5)	40 (97.6)	52 (89.7)	139 (90.3)
Subjects not completing long-term treatment period (%)	2 (3.6)	0	0	2 (1.3)
Reason for not completing long-term treatment period (%)				
Adverse event	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
Withdrawal by subject/legal representative	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)

MB102230 ST Japanese Sub-population Output 表 11.1.1.1 及び MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.1.1.3 から引用

表 2　　被験者の内訳（投与期間終了までの登録状況）：D1695C00001 試験 Part B− 52 週間

	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)	Total (N=151)
Subjects enrolled			173
Subjects randomized	76	75	151
Subjects completing treatment period (%)	67 (88.2)	68 (90.7)	135 (89.4)
Subjects not completing treatment period (%)	9 (11.8)	7 (9.3)	16 (10.6)
Reason for not completing treatment period (%)			
Adverse event	4 (5.3)	4 (5.3)	8 (5.3)
Subject withdrew consent	4 (5.3)	3 (4.0)	7 (4.6)
Subject no longer meets study criteria	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Subjects completing the study (%)	67 (88.2)	68 (90.7)	135 (89.4)
Subjects not completing the study (%)	9 (11.8)	7 (9.3)	16 (10.6)
Reason for not completing the study (%)			
Adverse event	4 (5.3)	4 (5.3)	8 (5.3)
Development of study-specific withdrawal criteria	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Withdrawal by subject/legal representative	4 (5.3)	3 (4.0)	7 (4.6)

D1695C00001 Part B CSR の表 11.1.1.1 及び表 11.1.1.2 から引用

2.7.3.3.1.2　　治験実施計画書の逸脱

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験の日本人集団において、24 週間の短期投与期間中に治験実施計画書の逸脱が 5 例で報告された。治験実施計画書の逸脱として最も多かったのが、2 週以上連続で治験薬を服用せずであった（MB1022230 24w CSR の付録 12.2.2.1）。

治験実施計画書の逸脱の詳細については、MB102230 24w CSR の 5.7.2.2 項を参照。

D1695C00001 試験 Part B

D1695C00001 試験 Part B において、治験実施計画書の重大な逸脱はダパグリフロジン 10 mg 群の 1 例（0.7%）で報告された。当該被験者（[redacted]）は、2 週以上連続で治験薬を服用しなかった（D1695C00001 Part B CSR の表 11.1.1.4 及び付録 12.2.2）。

2.7.3.3.1.3　　被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群間の人口統計学的特性に概ね偏りはみられなかった（表 3）。各投与群の平均年齢は 46.2～47.3 歳

であった。投与群間の性別の割合に概ね偏りはみられなかったが、プラセボ群では女性被験者の方がわずかに多かった。

BMI、T1DM 罹病期間、HbA1c 及びインスリンの 1 日投与量といった糖尿病関連のベースライン特性に投与群間で概ね偏りはみられなかった。各投与群の被験者の平均ベースライン BMI は 24.03～25.38 kg/m^2、平均ベースライン HbA1c は 8.41%～8.46%、平均 T1DM 罹病期間は 13.06～17.30 年であった。糖尿病合併症及びその他の病歴を表 4に示す。

日本人集団の人口統計学的特性は全体集団と類似していたが、全体集団と比較して日本人集団では平均年齢がわずかに高く、BMI 及び CSII の使用割合がわずかに低かった。

当該試験における日本人集団は、本邦におけるインスリン療法で十分な血糖コントロールが得られない T1DM 患者を概ね代表する集団と考えられた。

表 3 人口統計学的データ及び糖尿病関連のベースライン特性：MB102230 試験（日本人集団、最大の解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=55)	DAPA 10 mg + INS (N=41)	PLA + INS (N=58)	Total (N=154)
Age (years, mean [SD])	46.2 (12.75)	47.3 (9.41)	47.0 (13.54)	46.8 (12.21)
Sex (n [%])				
Male	29 (52.7)	20 (48.8)	24 (41.4)	73 (47.4)
Female	26 (47.3)	21 (51.2)	34 (58.6)	81 (52.6)
Body weight (kg, mean [SD])	66.19 (11.922)	67.84 (12.809)	64.54 (13.060)	66.01 (12.583)
BMI (kg/m^2, mean [SD])	24.03 (3.432)	25.38 (3.498)	24.79 (4.298)	24.68 (3.811)
Duration of T1DM (years, mean [SD])	17.30 (11.282)	16.01 (9.939)	13.06 (9.465)	15.36 (10.372)
Total baseline insulin (IU, mean [SD])	50.59 (25.760)	48.46 (24.070)	46.37 (18.892)	48.43 (22.846)
HbA1c (%, mean [SD])	8.41 (0.666)	8.41 (0.619)	8.46 (0.651)	8.43 (0.644)
HbA1c (n [%])				
<8%	12 (21.8)	9 (22.0)	15 (25.9)	36 (23.4)
≥8% and <9%	32 (58.2)	24 (58.5)	27 (46.6)	83 (53.9)
≥9%	11 (20.0)	8 (19.5)	16 (27.6)	35 (22.7)
Fasting C-peptide (number [%])				
<Lower limit of detection	44 (80.0)	31 (75.6)	46 (79.3)	121 (78.6)
≥0.05 ng/mL	11 (20.0)	9 (22.0)	12 (20.7)	32 (20.8)
Not reported	0	1 (2.4)	0	1 (0.6)
Method of insulin administration				
MDI	47 (85.5)	37 (90.2)	54 (93.1)	138 (89.6)
CSII	8 (14.5)	4 (9.8)	4 (6.9)	16 (10.4)
GFR ($mL/min/1.73\ m^2$)				
<60	0	1 (2.4)	0	1 (0.6)
≥60 and <90	21 (38.2)	13 (31.7)	24 (41.4)	58 (37.7)
≥90	34 (61.8)	27 (65.9)	34 (58.6)	95 (61.7)

MB102230 ST Japanese Sub-population Output 表 11.1.4.3 及び表 11.1.9.1 から引用
This table includes subjects in full analysis set in Japan region.
Percentages reported are based on the number of subjects in full analysis set in each treatment group.
Glomerular Filtration Rate (GFR) is calculated using the Modification in Diet and Renal Disease (MDRD) formula.
Values with C-peptide < Lower limit of detection (0.05 ng/mL or 0.01665 nmol/L) were treated as 0.05 ng/mL or 0.01665 nmol/L, respectively, in the analysis.

表 4 糖尿病合併症及びその他の病歴：MB102230 試験（日本人集団、最大の解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=55)	DAPA 10 mg + INS (N=41)	PLA + INS (N=58)	Total (N=154)
Subjects with specific disease history (%)	55 (100.0)	41 (100.0)	58 (100.0)	154 (100.0)
Diabetes (%)				
Diabetic nephropathy	9 (16.4)	4 (9.8)	9 (15.5)	22 (14.3)
Diabetic neuropathy	10 (18.2)	3 (7.3)	12 (20.7)	25 (16.2)
Diabetic retinopathy	20 (36.4)	10 (24.4)	13 (22.4)	43 (27.9)
Microalbuminuria	7 (12.7)	3 (7.3)	5 (8.6)	15 (9.7)
Type 1 diabetes mellitus	55 (100.0)	41 (100.0)	58 (100.0)	154 (100.0)
Lipids (%)				
Dyslipidemia	25 (45.5)	21 (51.2)	24 (41.4)	70 (45.5)
Vascular history (%)				
Carotid artery disease	4 (7.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	5 (3.2)
Coronary artery disease (CAD)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.6)
Hypertension	16 (29.1)	9 (22.0)	15 (25.9)	40 (26.0)
Stable angina	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.6)
Endocrine-metabolic (%)				
Dyslipidemia	1 (1.8)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.3)
Hepatobiliary (%)				
Gallbladder disease	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.6)
Other relevant history (%)				
Benign prostatic hypertrophy	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (4.2)	2 (2.7)
Gout	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
Nocturia	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.6)
Renal-urinary tract stones	3 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)

MB102230 ST Japanese Sub-population Output 表 11.1.5.2 から引用
Percentages reported are based on the total number of subjects in each treatment group except for benign prostatic hypertrophy where percentages reported are based on the total number of male subjects in each treatment group.

D1695C00001 試験 Part B

D1695C00001 試験 Part B において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群間の人口統計学的特性に概ね偏りはみられなかった（表 5）。ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群の被験者の平均年齢は 47.7 歳及び 48.9 歳であった。ダパグリフロジン 10 mg 群では女性がわずかに多く、5 mg 群では男性がわずかに多かった。

BMI、T1DM 罹病期間、HbA1c 及びインスリンの 1 日投与量といった糖尿病関連のベースライン特性に投与群間で概ね偏りはみられなかった。ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群の被験者の平均ベースライン BMI は 25.28kg/m^2 及び 24.66 kg/m^2、平均ベースライン HbA1c は 8.43%及び 8.40%、平均 T1DM 罹病期間は 14.60 年及び 15.94 年であった。糖尿病合併症の病歴は、平均約 14～16 年の T1DM 罹病期間を有する被験者で予想されたものであった（表 6）。

当該試験対象集団は、本邦におけるインスリン療法で十分な血糖コントロールが得られない T1DM 患者集団を概ね代表する集団と考えられた。

表 5　人口統計学的データ及び糖尿病関連のベースライン特性：D1695C00001 試験 Part B（Randomized Set）

	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)	Total (N=151)
Age (years, mean [SD])	47.7 (12.85)	48.9 (12.93)	48.3 (12.86)
Sex (n [%])			
Male	43 (56.6)	33 (44.0)	76 (50.3)
Female	33 (43.4)	42 (56.0)	75 (49.7)
Body weight (kg, mean [SD])	68.91 (12.163)	65.64 (10.286)	67.29 (11.351)
BMI (kg/m^2, mean [SD])	25.28 (3.635)	24.66 (2.806)	24.97 (3.254)
Duration of T1DM (years, mean [SD])	14.60 (8.420)	15.94 (10.328)	15.27 (9.409)
Total daily insulin dose (IU, mean [SD])	53.48 (19.791)	44.73 (16.115)	49.13 (18.526)
HbA1c (%, mean [SD])	8.43 (0.711)	8.40 (0.715)	8.42 (0.711)
HbA1c (n [%])			
<8%	19 (25.0)	24 (32.0)	43 (28.5)
≥8% and <9%	40 (52.6)	36 (48.0)	76 (50.3)
≥9%	17 (22.4)	15 (20.0)	32 (21.2)
Fasting C-peptide (number [%])			
<0.1 ng/mL	63 (82.9)	65 (86.7)	128 (84.8)
≥0.1 ng/mL	13 (17.1)	10 (13.3)	23 (15.2)
Method of insulin administration			
MDI	72 (94.7)	70 (93.3)	142 (94.0)
CSII	4 (5.3)	5 (6.7)	9 (6.0)
eGFR (mL/min /1.73 m^2)			
≥45 and <60	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (2.0)
≥60 and <90	37 (48.7)	38 (50.7)	75 (49.7)
≥90	37 (48.7)	36 (48.0)	73 (48.3)

D1695C00001 Part B CSR の表 11.1.2.1、表 11.1.2.2、表 11.1.2.3 及び表 11.1.2.4 から引用
N is the number of subjects in the randomized set.
Percentages reported are based on the total number of randomized subjects in each treatment group.
For C-peptide values that were received with an operator sign as a part of the result (<, below detection limit for C-peptide) a process to strip the operator sign was applied and the resulting numeric values were used.
Total daily insulin dose is defined as the sum of all insulin doses (basal+bolus+premixed) for each day.
HbA1c stratum is the randomization stratum not derived baseline HbA1c.
Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) is calculated using the abbreviated Japanese guideline formula.

表 6 糖尿病及び糖尿病合併症の病歴：D1695C00001 試験 Part B（Randomized Set）

	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)	Total (N=151)
Diabetes (%)			
Type 1 diabetes mellitus	76 (100.0)	75 (100.0)	151 (100.0)
Diabetes related diseases (%)			
Retinopathy	27 (35.5)	23 (30.7)	50 (33.1)
Neuropathy autonomic	4 (5.3)	4 (5.3)	8 (5.3)
Neuropathy peripheral	21 (27.6)	12 (16.0)	33 (21.9)
Nephropathy	12 (15.8)	10 (13.3)	22 (14.6)
Angiopathy	3 (3.9)	3 (4.0)	6 (4.0)
Other	0	0	0

D1695C00001 Part B CSR の表 11.1.2.5 から引用
N is the number of subjects in the randomized set.
Percentages reported are based on the total number of randomized subjects in each treatment group.
Subjects can be reported in more than one category for diabetes related diseases.

2.7.3.3.1.4 治験治療の遵守状況

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験の日本人集団において、全例が 52 週間の投与期間を通して治験治療を遵守した（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.1.8）。

D1695C00001 試験 Part B

D1695C00001 試験 Part B において、全例が 52 週間の投与期間を通して治験治療を遵守した。治験治療の遵守状況はダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群間で類似していた（D1695C00001 Part B CSR の表 11.3.1.2）。

詳細については、MB102230 24w 及び 52w CSR の 6.5.2 項及び D1695C00001 Part B CSR の 6.5.3 項を参照。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

以降の項では、MB102230 試験の日本人集団及び D1695C00001 試験 Part B における 24 週間の短期投与期間から得られた有効性の結果を記載する。MB102230 試験及び D1695C00001 試験 Part B の 52 週間の長期投与終了時にも同じ評価項目の解析を行った（長期継続投与期間から得られた有効性の結果については2.7.3.5項を参照。D1695C00001 試験 Part B のその他の有効性解析の結果は D1695C00001 Part B CSR の 7.1 項を参照）。

2.7.3.3.2.1　有効性の主要評価項目：HbA1c の変化量

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量に低下が認められた（表 7）。

ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差はダパグリフロジン 5 mg 群で-0.58%（95% CI：-0.83～-0.33）、10 mg 群で-0.81%（95% CI：-1.07～-0.54）であり、全体集団の結果と一貫していた。

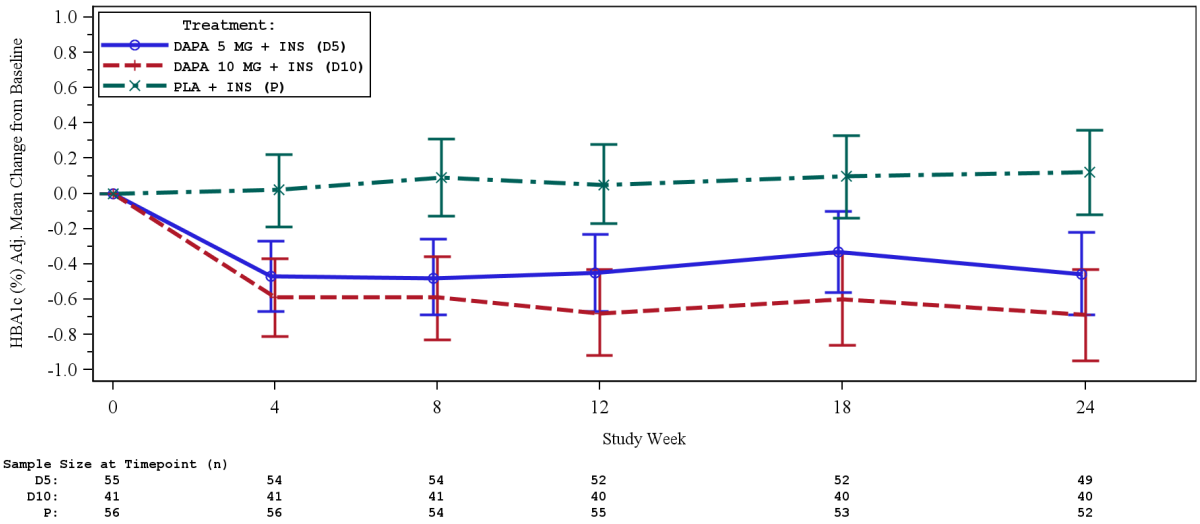
ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群のいずれにおいても、HbA1c 値は投与 4 週時には低下がみられ、その後は投与 24 週時まで低下が持続していた（図 2）。

表 7　投与 24 週時における HbA1c：MB102230 試験（日本人集団、最大の解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=55)	DAPA 10 mg + INS (N=41)	PLA + INS (N=58)
HbA1c (%) at Week 24[a]			
N[b]	55	41	56
Baseline mean (SD)	8.40 (0.610)	8.43 (0.616)	8.45 (0.646)
Week 24 mean (SD)	7.98 (0.809)	7.78 (0.770)	8.60 (0.769)
Mean change from baseline (SD)	-0.43 (0.606)	-0.64 (0.744)	0.15 (0.626)
Adjusted mean change from baseline (SE)	-0.46 (0.1188)	-0.69 (0.1324)	0.12 (0.1215)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-0.69, -0.22)	(-0.95, -0.43)	(-0.12, 0.36)
Difference from placebo (SE)	-0.58 (0.1259)	-0.81 (0.1342)	
95% CI for difference from placebo	(-0.83, -0.33)	(-1.07, -0.54)	

MB102230 ST Japanese Sub-population Output 表 11.2.1.1 から引用
a　Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline
b　the number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least one post-baseline value.

図 2　　ベースラインからの HbA1c の経時的変化：MB102230 試験− 24 週間の短期投与期間（日本人集団、最大の解析対象集団）



MB102230 ST Japanese Sub-population Output 図 11.2.2.3 から引用
Mean refers to mean change from baseline based on a mixed model with treatment, baseline value, week, week-by-treatment interaction, week-by-baseline interaction and stratum (one term for each combination of all stratification factors) as independent variables.
Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline.
Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.

D1695C00001 試験 Part B

ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の変化量は、D1695C00001 試験 Part B では副次評価項目であった。

D1695C00001 試験 Part B において、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量はダパグリフロジン 5 mg 群で-0.52%（95% CI：-0.66～-0.38）、10 mg 群で-0.66%（95% CI：-0.80～-0.53）であった（表 8）。

HbA1c 値の低下の大部分は投与開始 4 週間以内に認められ、この低下は 24 週間の短期投与期間中持続していた（図 3）。HbA1c の低下は 52 週間の長期継続投与期間の最長投与 52 週時まで持続していた。52 週間の長期継続投与期間における有効性の結果の要約については2.7.3.5項を参照。

表 8 投与 24 週時における HbA1c：D1695C00001 試験 Part B（最大の解析対象集団）

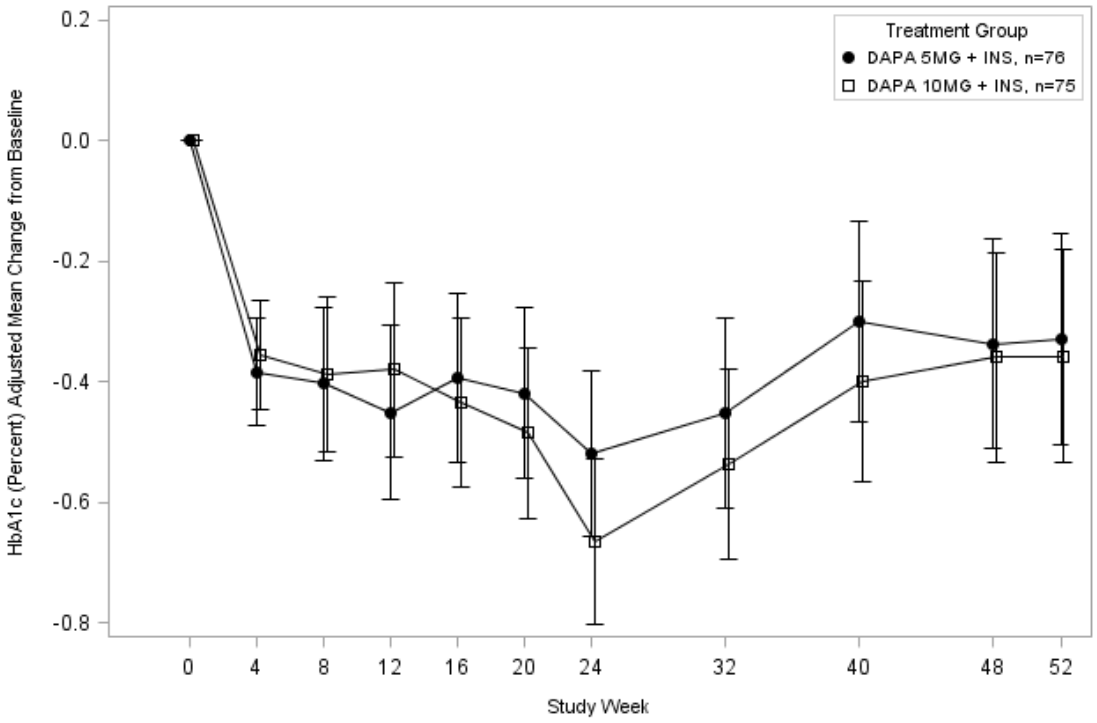
	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)
HbA1c (%) at Week 24[a]		
Baseline N[b]	74	74
Baseline mean (SD)	8.44 (0.719)	8.39 (0.711)
Week 24 N[b]	72	72
Week 24 mean (SD)	7.89 (0.833)	7.73 (0.699)
Mean change from baseline (SD)	-0.55 (0.637)	-0.67 (0.534)
Adjusted mean change from baseline (SE)	-0.52 (0.0696)	-0.66 (0.0696)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-0.66, -0.38)	(-0.80, -0.53)

D1695C00001 Part B CSR の表 11.2.1.1.1 から引用

a MIXED model: post-baseline - baseline = baseline treatment week stratum treatment*week baseline*week

b At baseline, N corresponds to the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline value and at least one post-baseline value. Otherwise N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and week t value.

図 3　　ベースラインからの HbA1c の経時的変化：D1695C00001 試験 Part B（最大の解析対象集団）



D1695C00001 Part B CSR の図 11.2.1.1 から引用
Mean value based on repeated measures analysis model: post-baseline - baseline = baseline treatment week stratum treatment*week baseline*week
Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline.

2.7.3.3.2.2　　有効性の副次評価項目：インスリンの 1 日投与量の変化率

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時におけるインスリンの 1 日投与量の減少が認められた（表 9）。

ベースラインから投与 24 週時までのインスリンの 1 日投与量の調整済み平均変化率のプラセボ群との差はダパグリフロジン 5 mg 群で-11.00%（95% CI：-15.28～-6.50）、10 mg 群で-13.43%（95% CI：-17.82～-8.81）であり、全体集団の結果と一貫していた。

インスリンの 1 日投与量は投与開始 2 週間以内にダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群で減少がみられ、その効果は 24 週間の短期投与期間中持続した（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 図 11.2.3.2 参照）。

表 9　　投与 24 週時におけるインスリンの 1 日投与量：MB102230 試験（日本人集団、最大の解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=55)	DAPA 10 mg + INS (N=41)	PLA + INS (N=58)
Total daily insulin dose (IU) at Week 24[a]			
N[b]	55	41	58
Baseline mean (SD)	51.98 (26.836)	48.78 (24.291)	45.34 (18.228)
Week 24 mean (SD)	46.66 (24.821)	43.10 (23.650)	45.60 (17.893)
Mean % change from baseline (SD)	-10.03 (11.732)	-11.78 (13.072)	1.58 (12.354)
Adj. mean % change from baseline (SE)	-11.11 (2.0803)	-13.54 (2.2661)	-0.13 (2.4596)
95% CI for adj. mean % change from baseline	(-15.12, -6.91)	(-17.90, -8.95)	(-4.87, 4.84)
Difference from placebo (SE)	-11.00 (2.2202)	-13.43 (2.2783)	
95% CI for difference from placebo	(-15.28, -6.50)	(-17.82, -8.81)	

MB102230 ST Japanese Sub-population Output 表 11.2.1.1 から引用

a　Mixed model: ln(post)-ln(baseline) = ln(baseline) treatment week stratum week*treatment week*ln(baseline). Mean percent change from baseline calculated using the geometric mean back-transformed from the results calculated under the logarithm transformation. Stratum includes one term for each combination of all stratification factors.

b　the number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least one post-baseline value.

D1695C00001 試験 Part B

D1695C00001 試験 Part B において、ベースラインから投与 24 週時までのインスリンの 1 日投与量の調整済み平均変化率はダパグリフロジン 5 mg 群で-15.30%（95% CI：-18.55～-11.92）、10 mg 群で-15.14%（95% CI：-18.43～-11.73）であった（表 10）。

インスリンの 1 日投与量は投与開始 12 週間以内にダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群で減少がみられ、その効果は 24 週間の短期投与期間中持続した（D1695C00001 Part B CSR の図 11.2.5）。

表 10　投与 24 週時におけるインスリンの 1 日投与量：D1695C00001 試験 Part B（最大の解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)
Total daily insulin dose (IU) at Week 24[a]		
Baseline N[b]	73	73
Baseline mean (SD)	53.54 (19.550)	44.91 (16.268)
Week 24 N[b]	72	71
Week 24 mean (SD)	45.67 (18.355)	38.22 (14.205)
Mean % change from baseline (SE)	-15.81 (1.523)	-15.44 (1.552)
Adj. mean % change from baseline (SE)	-15.30 (1.6770)	-15.14 (1.6944)
95% CI for adj. mean % change from baseline	(-18.55, -11.92)	(-18.43, -11.73)

D1695C00001 Part B CSR の表 11.2.5.1.1 から引用

a　MIXED model: (log(week t value) - log(baseline)) = log(baseline) treatment week stratum week*treatment week*log(baseline)
Estimates were back-transformed from the results calculated under the logarithm transformation. Total daily insulin dose is defined as the sum of all insulin doses (basal+bolus+premixed) for each day, and the value in analysis represented the mean value of the 7-day interval prior to the week summarized.

b　At baseline, N corresponds to the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline value and at least one post-baseline value. Otherwise N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and week t value.

2.7.3.3.2.3　有効性の副次評価項目：体重の変化率

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時における体重の減少が認められた（表 11）。

ベースラインから投与 24 週時までの体重の調整済み平均変化率のプラセボ群との差はダパグリフロジン 5 mg 群で-3.74%（95% CI：-4.91～-2.56）、10 mg 群で-4.97%（95% CI：-6.21～-3.72）であり、全体集団の結果と一貫していた。

ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群では、24 週間の短期投与期間中、体重は持続的に減少した（図 4）。

表 11　　投与 24 週時における体重の変化率：MB102230 試験（日本人集団、最大の解析対象集団）

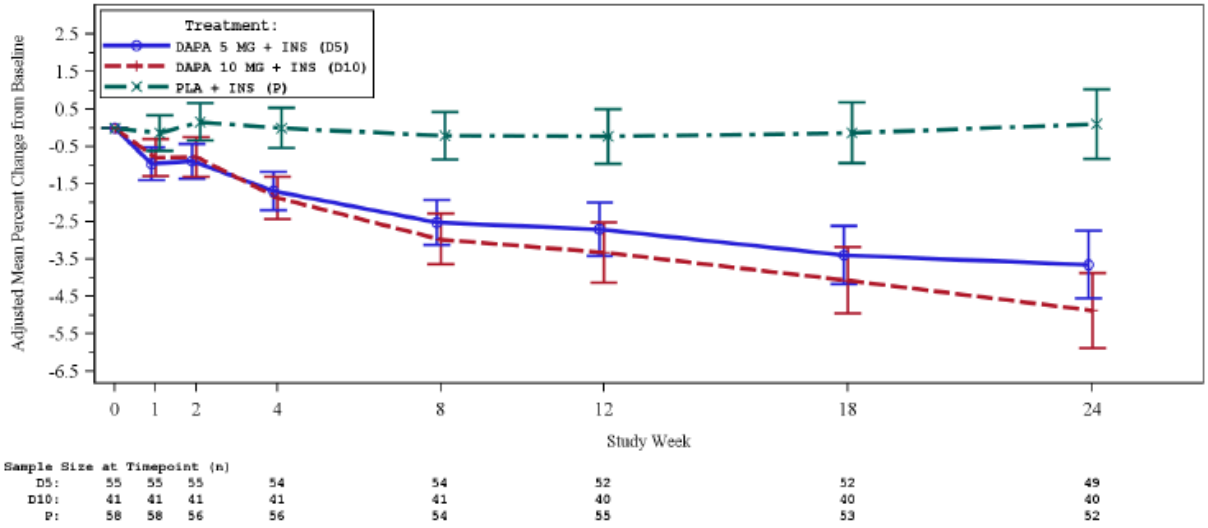
	DAPA 5 mg + INS (N=55)	DAPA 10 mg + INS (N=41)	PLA + INS (N=58)
Body weight (kg) at Week 24[a]			
N[b]	55	41	58
Baseline mean (SD)	66.23 (12.033)	67.95 (12.955)	65.27 (13.002)
Week 24 mean (SD)	64.01 (11.898)	64.93 (13.454)	65.53 (13.264)
Mean % change from baseline (SD)	-3.38 (2.749)	-4.68 (3.566)	0.35 (2.837)
Adj. mean % change from baseline (SE)	-3.65 (0.4518)	-4.88 (0.5046)	0.10 (0.4708)
95% CI for adj. mean % change from baseline	(-4.54, -2.75)	(-5.87, -3.88)	(-0.83, 1.03)
Difference from placebo (SE)	-3.74 (0.5953)	-4.97 (0.6302)	
95% CI for difference from placebo	(-4.91, -2.56)	(-6.21, -3.72)	

MB102230 ST Japanese Sub-population Output 表 11.2.1.1 から引用

a　Mixed model: ln(post)-ln(baseline) = ln(baseline) treatment week stratum week*treatment week*ln(baseline). Mean percent change from baseline calculated using the geometric mean back-transformed from the results calculated under the logarithm transformation. Stratum includes one term for each combination of all stratification factors.

b　the number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least one post-baseline value.

図 4　　ベースラインからの体重の経時的変化率：MB102230 試験– 24 週間の短期投与期間（日本人集団、最大の解析対象集団）



MB102230 ST Japanese Sub-population Output 図 11.2.4.2 から引用

Mean refers to mean percent change from baseline based on a mixed model with treatment, ln(baseline) value, week, week-by-treatment interaction, week-by-ln(baseline) interaction and stratum (one term for each combination of all stratification factors) as independent variables.

Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean percent change from baseline.

Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.

D1695C00001 試験 Part B

D1695C00001 試験 Part B において、ベースラインから投与 24 週時までの体重の調整済み平均変化率はダパグリフロジン 5 mg 群で-3.88%（95% CI：-4.74～-3.02）、10 mg 群で-5.26%（95% CI：-6.11～-4.41）であった（表 12）。

ダパグリフロジン 10 mg 群では 24 週間の短期投与期間中、体重は持続的に減少し、ダパグリフロジン 5 mg では投与 16 週時まで体重は持続的に減少し、その後はその減少が短期投与期間中持続した（図 5）。

表 12　投与 24 週時における体重の変化率：D1695C00001 試験 Part B（最大の解析対象集団）

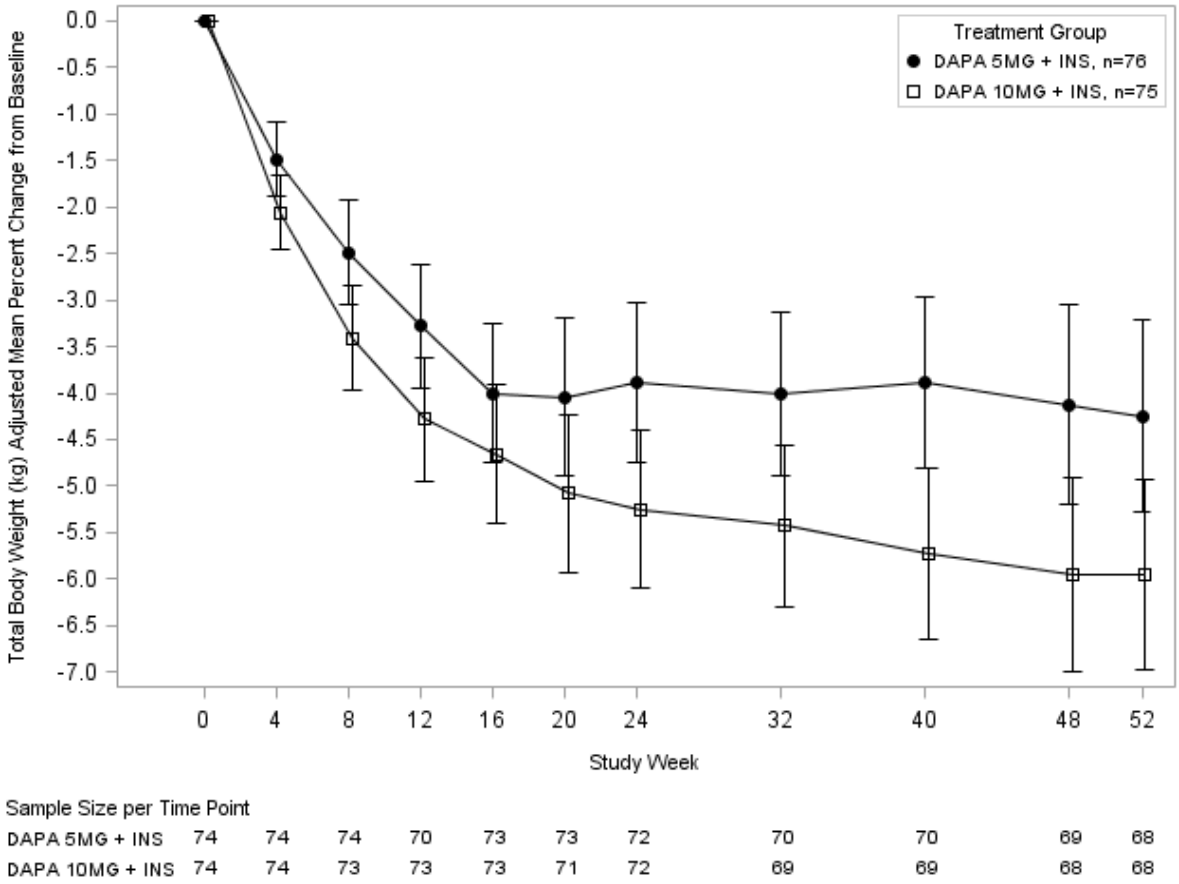
	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)
Body weight (kg) at Week 24[a]		
Baseline N[b]	74	74
Baseline mean (SD)	68.84 (12.320)	65.65 (10.356)
Week 24 N[b]	72	72
Week 24 mean (SD)	66.05 (11.933)	62.10 (10.064)
Mean % change from baseline (SE)	-3.89 (0.473)	-5.46 (0.359)
Adj. mean % change from baseline (SE)	-3.88 (0.4347)	-5.26 (0.4298)
95% CI for adj. mean % change from baseline	(-4.74, -3.02)	(-6.11, -4.41)

D1695C00001 Part B CSR の表 11.2.6.1.1 から引用

a　MIXED model: (log(week t value) - log(baseline)) = log(baseline) treatment week stratum week*treatment week*log(baseline)
Estimates were back-transformed from the results calculated under the logarithm transformation.

b　At baseline, N corresponds to the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline value and at least one post-baseline value. Otherwise N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and week t value.

図 5　　ベースラインからの体重の経時的変化率：D1695C00001 試験 Part B（最大の解析対象集団）



D1695C00001 Part B CSR の図 11.2.6.1 から引用
MIXED model: (log(week t value) - log(baseline)) = log(baseline) treatment week stratum week*treatment week*log(baseline)
Mean percent change from baseline was calculated using the geometric mean back-transformed from the results calculated under the logarithm transformation.
Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline.

2.7.3.3.2.4　　有効性の副次評価項目：CGM に基づく 24 時間平均血糖値の変化量

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時における CGM に基づく 24 時間平均血糖値の低下が認められた（表 13）。

ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間平均血糖値の調整済み平均変化量のプラセボ群との差はダパグリフロジン 5 mg 群で-15.95 mg/dL（95% CI：-25.88～-6.02）、10 mg 群で-27.69 mg/dL（95% CI：-38.07～-17.30）であり、全体集団の結果と一貫していた。

投与 12 週時と投与 24 週時の CGM に基づく 24 時間平均血糖値に対する作用は類似していた（MB102230 ST Japanese Sub-population Output 図 11.2.5.2）。

表 13　投与 24 週時における 24 時間血糖値の平均値の変化：MB102230 試験（日本人集団、最大の解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=55)	DAPA 10 mg + INS (N=41)	PLA + INS (N=58)
24-hour CGM mean value (mg/dL) at Week 24[a]			
N[b]	52	41	55
Baseline mean (SD)	190.93 (27.016)	189.81 (26.909)	198.68 (25.076)
Week 24 mean (SD)	179.02 (30.883)	167.53 (22.919)	199.79 (31.521)
Mean change from baseline (SD)	-11.92 (24.867)	-22.28 (25.729)	1.11 (31.872)
Adjusted mean change from baseline (SE)	-14.26 (4.6969)	-26.00 (5.2061)	1.69 (4.9587)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-23.54, -4.99)	(-36.28, -15.72)	(-8.10, 11.48)
Difference from placebo (SE)	-15.95 (5.0206)	-27.69 (5.2507)	
95% CI for difference from placebo	(-25.88, -6.02)	(-38.07, -17.30)	

MB102230 ST Japanese Sub-population Output 表 11.2.1.1 から引用
a　Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline
b　the number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least one post-baseline value.

D1695C00001 試験 Part B

該当せず。

2.7.3.3.2.5　有効性の副次評価項目：CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅（MAGE）の変化量

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時における MAGE の減少が認められた（表 14）。

ベースラインから投与 24 週時までの MAGE の調整済み平均変化量のプラセボ群との差はダパグリフロジン 5 mg 群で-6.37 mg/dL（95% CI：-16.87～4.12）、10 mg 群で-7.67 mg/dL（95% CI：-18.60～3.27）であり、全体集団の結果と同様の傾向が示された。

投与 12 週時と投与 24 週時の CGM に基づく 24 時間血糖値の MAGE に対する作用は類似していた（MB102230 ST Japanese Sub-population Output 図 11.2.5.5）。

表 14　投与 24 週時における CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅の変化：MB102230 試験（日本人集団、最大の解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=55)	DAPA 10 mg + INS (N=41)	PLA + INS (N=58)
24-hour CGM MAGE (mg/dL) at Week 24[a]			
N[b]	52	41	55
Baseline mean (SD)	159.50 (22.550)	161.28 (24.284)	169.80 (26.637)
Week 24 mean (SD)	154.70 (27.185)	154.60 (31.063)	165.44 (25.404)
Mean change from baseline (SD)	-4.80 (22.027)	-6.67 (34.678)	-4.36 (32.631)
Adjusted mean change from baseline (SE)	-7.10 (4.9461)	-8.39 (5.4780)	-0.73 (5.2204)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-16.87, 2.67)	(-19.21, 2.42)	(-11.04, 9.58)
Difference from placebo (SE)	-6.37 (5.3066)	-7.67 (5.5297)	
95% CI for difference from placebo	(-16.87, 4.12)	(-18.60, 3.27)	

MB102230 ST Japanese Sub-population Output 表 11.2.1.1 から引用
a Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline
b the number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least one post-baseline value.

D1695C00001 試験 Part B

該当せず。

2.7.3.3.2.6　有効性の副次評価項目：CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化量

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べてベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の上昇が認められた（表 15）。

ベースラインから投与 24 週時までの CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の調整済み平均変化量のプラセボ群との差はダパグリフロジン 5 mg 群で 10.02%（95% CI：5.38～14.66）、10 mg 群で 13.05%（95% CI：8.23～17.87）であり、全体集団の結果と一貫していた。

投与 24 週時にダパグリフロジン群では CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合は上昇したが、70 mg/dL 以下であった割合は上昇しなかった（MB102230 ST Japanese Sub-population Output 表 11.2.5.8 参照）。

表 15　投与 24 週時における CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合：MB102230 試験（日本人集団、最大の解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=55)	DAPA 10 mg + INS (N=41)	PLA + INS (N=58)
24-hour CGM values >70 mg/dL and ≤180 mg/dL(%) at Week 24[a]			
N[b]	52	41	55
Baseline mean (SD)	44.56 (12.595)	44.29 (11.327)	40.15 (11.100)
Week 24 mean (SD)	53.68 (13.991)	55.90 (11.946)	40.62 (14.088)
Mean change from Baseline (SD)	9.12 (12.251)	11.61 (13.050)	0.47 (13.909)
Adjusted mean change from baseline (SE)	11.17 (2.2082)	14.19 (2.4541)	1.14 (2.3571)
95% CI for adjusted mean change from baseline	(6.81, 15.53)	(9.35, 19.04)	(-3.51, 5.80)
Difference from placebo (SE)	10.02 (2.3455)	13.05 (2.4369)	
95% CI for difference from placebo	(5.38, 14.66)	(8.23, 17.87)	

MB102230 ST Japanese Sub-population Output 表 11.2.1.1 から引用
a　Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline
b　the number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least one post-baseline value.

D1695C00001 試験 Part B

該当せず。

2.7.3.3.2.7　有効性の副次評価項目：重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合

MB102230 試験の日本人集団

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時までに重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合の上昇が認められた（MB102230 ST Japanese Sub-population Output 表 11.2.1.1）。

重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合はダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 45.5%及び 61.0%であったのに対し、プラセボ群では 17.2%であり、全体集団の結果と一貫していた。

D1695C00001 試験 Part B

D1695C00001 試験 Part B において、重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合はダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 60.8%及び 61.3%であった（D1695C00001 Part B CSR 表 11.2.1.3.1）。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

MB102230 試験については本概要の本体の 2.7.3.3.3 項を参照。

D1695C00001 試験 Part B の部分集団における結果は D1695C00001 Part B CSR の 7.1.1 項を参照。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・用量

T1DM の治療に使用する場合のダパグリフロジンの推奨用法・用量は 10 mg の 1 日 1 回経口投与である。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量の裏付けとなる臨床データ

ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg の 1 日 1 回投与は、本邦において T2DM で承認されている用量・用法である。本邦における T2DM での用法・用量は「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。」である。

T1DM 臨床薬理プログラムにおいて、T1DM 患者と T2DM 患者におけるダパグリフロジンの薬物動態特性及び曝露-反応関係の類似性がみられた（臨床薬理試験 2.7.2.3.2 項参照）。また、日本人 T1DM 患者を対象とした D1695C00001 試験 Part A 及び日本人以外の T1DM 患者を対象とした MB102072 試験の併合データに基づく解析の結果、投与期間中のインスリン量の減量の差を考慮して実施した解析において、尿糖排泄量に対するダパグリフロジンの曝露-反応関係は日本人 T1DM 患者と日本人以外の T1DM 患者で類似性が認められた（臨床薬理試験 2.7.2.3.3 項参照）。

MB102230 試験の日本人集団における有効性及び安全性のデータは全体集団との一貫性が認められ、日本人 T1DM 患者においてダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg 投与が良好なベネフィット-リスク・プロファイルを有することが示された。MB102230 試験の日本人集団において、HbA1c 及び副次評価項目のいずれでも、ダパグリフロジン 10 mg 投与は 5 mg 投与と比較して高い効果が認められ、また、安全性プロファイルでは、全体、並びに DKA 及び重度の低血糖事象の発現リスクで両投与群間に意義のある差は認められなかった。MB102230 試験の 24 週時に認められた有効性は、52 週時の探索的解析でも持続していた。さらに、D1695C00001 試験 Part B において、ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg を投与したとき、投与 24 週時に認められた効果は、52 週時まで持続し、その効果はダパグリフロジン 10 mg 群で 5 mg 群と比較して高かった。

以上の根拠データに基づき、日本人 T1DM 患者に対するダパグリフロジンの臨床推奨用法・用量は、海外と同様に 10 mg の 1 日 1 回投与が適切であると考えられた。一方、5 mg 1 日 1 回投与でもベネフィットが得られる T1DM 患者が存在すること、及び T2DM 患者に対する承認用法・用量との一貫性を考慮し、本邦においては 5 mg 1 日 1 回投与とし、効果不十分な場合に 10 mg 1 日 1 回に増量することが可能な用法・用量とすることが妥当であると結論した。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

MB102230 試験には 24 週間の短期投与期間及びその後引続き投与される 28 週間の長期継続投与期間が設定された。D1695C00001 試験 Part B には 52 週間の投与期間が設定された。

投与 52 週時の有効性解析は探索的解析であったため、投与 52 週時の比較では P 値を算出しなかった。MB102230 試験及び D1695C00001 試験 Part B の長期継続投与期における有効性の結果を以下にまとめる。投与 52 週時で行われた全ての有効性解析の詳細な内容については、個々の

試験のまとめ 2.7.6.2.3.3 項、2.7.6.2.5.3 項、D1695C00001 試験 Part B の CSR の 7.1 項、及び MB102230 52w CSR の 7.1 項を参照されたい。

2.7.3.5.1　被験者の内訳

MB102230 試験では、合計 141 例の被験者を本試験の長期継続投与期に組み入れた（表 1）。52 週間の短期＋長期継続投与期を完了した被験者の割合は高く、ダパグリフロジン 5 mg 群で 85.5%、10 mg 群で 97.6%、プラセボ群で 89.7%であり、投与群間で明らかな差は認められなかった。投与 52 週時におけるダパグリフロジン 5 mg、10 mg、又はプラセボの曝露日数の中央値はいずれも 365.0 日であった（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.1.1 参照）。

D1695C00001 試験 Part B には、計 151 例（ダパグリフロジン 5 mg 群 76 例及び 10 mg 群 75 例）が無作為割付けされた（2.7.3.3.1.1項）。ほとんどの被験者が 52 週間の投与期間を完了し、その割合は投与群間で類似していた（ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 88.2%［67 例］及び 90.7%［68 例］）。投与 52 週時における累積曝露量は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 71.2 人年、10 mg 群で 70.8 人年であった（2.7.3.2.2.1項）。

2.7.3.5.2　ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の変化量

MB102230 試験では、ダパグリフロジンの効果は、投与 52 週時でも持続していた（表 16）。ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-0.22%（95% CI：-0.50～0.06）、10 mg 群で-0.33%（95% CI：-0.63～-0.04）であった。

D1695C00001 試験 Part B では、ダパグリフロジン群で投与 24 週時に認められた HbA1c の低下作用は、投与 52 週時まで持続していた（表 16）。ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量はダパグリフロジン 5 mg 群で-0.33%（95% CI：-0.50～-0.15）、10 mg 群で-0.36%（95% CI：-0.53～-0.18）であった。

表 16 投与 52 週時における HbA1c：MB102230 及び D1695C00001 試験 Part B（最大の解析対象集団）

	Study MB102230 (Japanese sub-population) –52-week			Study D1695C00001 Part B –52-week	
	DAPA 5 mg + INS (N=55)	DAPA 10 mg + INS (N=41)	PLA + INS (N=58)	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)
HbA1c (%) at Week 52[a]					
Baseline N[b]	55	41	56	74	74
Baseline mean (SD)	8.41 (0.666)	8.41 (0.619)	8.44 (0.647)	8.44 (0.719)	8.39 (0.711)
Week 52 N[b]	47	40	52	68	68
Week 52 mean (SD)	8.21 (1.013)	8.11 (0.914)	8.46 (0.791)	8.02 (0.883)	8.03 (0.835)
Mean change from baseline (SD)	-0.21 (0.716)	-0.32 (0.711)	0.01 (0.695)	-0.44 (0.705)	-0.38 (0.629)
Adjusted mean change from baseline (SE)[c]	-0.22 (0.1410)	-0.33 (0.1486)	NA	-0.33 (0.0887)	-0.36 (0.0888)
95% CI for adj. mean change from baseline[c]	(-0.50, 0.06)	(-0.63, -0.04)	NA	(-0.50, -0.15)	(-0.53, -0.18)

MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.2.2.1 及び D1695C00001 Part B CSR の表 11.2.1.1.1 から引用
MIXED model: post-baseline - baseline = baseline treatment week stratum treatment*week baseline*week
At baseline, N corresponds to the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline value and at least one post-baseline value.Otherwise N is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and week t value.
Adjusted mean change compared with placebo in HbA1c from baseline to Week 52 for study MB102230.
CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; HbA1c glycated hemoglobin; INS insulin; NA Not applicable; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error

2.7.3.5.3 ベースラインから投与 52 週時までの他の有効性評価項目の変化量

MB102230 試験

副次評価項目とした体重、及び重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合について、探索的評価項目として投与 52 週時についても解析した。上記評価項目で認められた投与 24 週時における効果は、投与 52 週時でも持続していた。

ベースラインからの体重の調整済み平均変化率のプラセボ群との差は、投与 24 週時ではダパグリフロジン 5 mg 群で-3.74%（95% CI：-4.91～-2.56）、10 mg 群で-4.97%（95% CI：-6.21～-3.72）であり、投与 52 週時ではダパグリフロジン 5 mg 群で-4.66%（95% CI：-6.06～-3.25）、10 mg 群で-6.30%（95% CI：-7.75～-4.82）であった（MB102230 ST Japanese Sub-population Output 表 11.2.1.1 及び MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.2.4.1）。

重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合は、投与 24 週時ではダパグリフロジン 5 mg 群で 45.5%、10 mg 群で 61.0%、プラセボ群で 17.2%であり、投与 52 週時ではダパグリフロジン 5 mg 群で 34.5%、10 mg 群で 41.5%、プラセボ群で 24.1%であった（MB102230 ST Japanese Sub-population Output 表 11.2.1.1 及び MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.2.6）。

投与 24 週時に認められたインスリン 1 日投与量の減少は投与 52 週時でも同様に認められたと考えられた（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 図 11.2.3.2 参照）。なお、CGM は投与 24 週時以降は検討しなかったため、投与 52 週時の解析では、24 時間平均血糖値、MAGE、及び 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の追加の解析は行わなかった。

D1695C00001 試験 Part B

ダパグリフロジン群で投与 24 週時に認められたその他の有効性評価項目である体重、インスリンの 1 日投与量、及び重度の低血糖事象が発現せず HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合に関しても、投与 52 週時まで効果が持続していた。

2.7.3.6 有効性に関する結論

MB102230 試験の全体集団と日本人集団の間で有効性の結果に一貫性が認められたことから、全体集団の結果をもって日本人における有効性を推定することは妥当であると考えられた。

MB102230 試験の全体集団と同様に日本人集団においても、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時において血糖コントロールの改善が認められた。ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群で認められた有益な効果は、副次評価項目においても示された。また、ダパグリフロジン 5 mg 群と比較して 10 mg 群では、重度の低血糖事象の発現率が上昇することなく、高い効果が認められた。ダパグリフロジンの有効性は、投与 52 週時の探索的解析でも持続していた。

さらに、D1695C00001 試験 Part B では、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群で投与 24 週時に認められた効果（HbA1c、体重、インスリンの 1 日投与量、及び重度の低血糖事象が発現せず

HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合のベースラインからの改善傾向）は投与 52 週時まで持続し、ダパグリフロジン 5 mg 群と比較して 10 mg 群では高い効果（効果の持続）が認められた。

2.7.4　臨床的安全性

フォシーガ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 6
本概要で参照する試験及び報告 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1 安全性データを用いた臨床試験の概要及びデータ併合戦略 8
2.7.4.1.1.2 関連する非臨床試験の成績 9
2.7.4.1.1.3 収集した安全性評価項目及び評価方法 9
2.7.4.1.1.4 個々の試験の要約 11
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 12
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 15
2.7.4.2 有害事象 18
2.7.4.2.1 有害事象の解析 18
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 18
2.7.4.2.1.1.1 全般的な有害事象 18
2.7.4.2.1.1.2 器官別大分類及び基本語別の有害事象 20
2.7.4.2.1.2 死亡 26
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 26
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 29
2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象 29
2.7.4.2.1.4.2 その他の重要な有害事象 31
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 31
2.7.4.2.1.5.1 低血糖 31
2.7.4.2.1.5.2 糖尿病性ケトアシドーシス 39
2.7.4.2.1.5.3 心血管系事象 49
2.7.4.2.1.5.4 肝臓関連事象 49
2.7.4.2.1.5.5 性器感染 50
2.7.4.2.1.5.6 尿路感染 51
2.7.4.2.1.5.7 体液量減少症 51
2.7.4.2.1.5.8 腎機能障害／腎不全 52
2.7.4.2.1.5.9 骨折 52
2.7.4.2.1.5.10 過敏症 52
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 53
2.7.4.3 臨床検査値の評価 53
2.7.4.3.1 顕著な異常値 53
2.7.4.3.2 臨床検査値の経時的変化 54

2.7.4.3.3　その他の臨床検査項目 54
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 54
2.7.4.4.1　バイタルサイン 55
2.7.4.4.2　心電図 55
2.7.4.4.3　身体的所見 55
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 55
2.7.4.5.1　内因性要因 55
2.7.4.5.1.1　年齢の影響 55
2.7.4.5.1.2　性別の影響 56
2.7.4.5.1.3　人種の影響 56
2.7.4.5.2　外因性要因 56
2.7.4.5.3　薬物相互作用 56
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 56
2.7.4.5.5　過量投与 57
2.7.4.5.6　薬物乱用 57
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 58
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 58
2.7.4.6　市販後データ 58
2.7.4.7　安全性に関する結論 58

表目次

表 1　本概要で参照する試験及び報告の一覧とそれらの Module 5 内の記載箇所 7
表 2　二重盲検下での治験薬の曝露の要約－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団） 13
表 3　二重盲検下での治験薬の曝露の要約－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団） 14
表 4　人口統計学的特性と糖尿病関連のベースライン特性－プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団） 16
表 5　人口統計学的特性と糖尿病関連のベースライン特性–MB102229 試験及び MB102230 試験（安全性解析対象集団） 17
表 6　有害事象全体の要約－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団） 19
表 7　有害事象全体の要約－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団） 19

表 8　有害事象の要約：いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した基本語別の有害事象－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）.....21
表 9　有害事象の要約：いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した基本語別の有害事象－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）.....23
表 10　有害事象の要約：いずれかの投与群で被験者 2 例以上に発現した器官別大分類別の重篤な有害事象－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）.....27
表 11　有害事象の要約：いずれかの投与群で被験者 2 例以上に発現した器官別大分類別の重篤な有害事象－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）.....28
表 12　有害事象の要約：全ての投与群で被験者 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）.....29
表 13　有害事象の要約：全ての投与群で被験者 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）.....30
表 14　低血糖事象の発現状況の要約－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）.....32
表 15　低血糖事象の発現状況の要約－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）.....33
表 16　糖尿病性ケトアシドーシス事象の中央判定を実施した被験者の要約－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）.....40
表 17　糖尿病性ケトアシドーシス事象の中央判定を実施した被験者の要約－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）.....41
表 18　「確実」と中央判定された糖尿病性ケトアシドーシス事象に関連する主因及び寄与因子の要約－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）.....43
表 19　「確実」と中央判定された糖尿病性ケトアシドーシス事象に関連する主因、寄与因子、及びリスク因子の要約－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）.....44
表 20　ダパグリフロジン群で報告された妊娠事例.....57
表 21　データモニタリング委員会による要求及び提言の要約.....59

図目次

図 1　ADA 分類に基づき評価した重度の低血糖事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）.....36

図 2　ADA 分類に基づき評価した重度の低血糖事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）.....37
図 3　「確実」と中央判定された糖尿病性ケトアシドーシス事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）.....47

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	American Diabetes Association：米国糖尿病学会
AE	Adverse event：有害事象
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
BMI	Body mass index：ボディ・マス・インデックス
CI	Confidence interval：信頼区間
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion：持続皮下インスリン注入
CSR	Clinical Study Report：治験総括報告書
CTD	Common technical document：コモン・テクニカル・ドキュメント
DBP	Diastolic blood pressure：拡張期血圧
DILI	Drug-induced liver injury：薬物性肝障害
DKA	Diabetic ketoacidosis：糖尿病性ケトアシドーシス
DKAAC	Diabetic Ketoacidosis Adjudication Committee ：糖尿病性ケトアシドーシス事象判定委員会
DMC	Data Monitoring Committee：データモニタリング委員会
ECG	Electrocardiogram：心電図
eCRF	Electronic Case Report Form：電子症例報告書
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
HbA1c	Haemoglobin A1c (glycated haemoglobin)：ヘモグロビン A1c（糖化ヘモグロビン）
IVRS	Interactive Voice Response System：自動音声応答装置
LOCF	Last observation carried forward：最終観測値による欠測値の補完
LT	Long-term：長期
MDI	Multiple daily injections, defined as 3 or more injections per day：インスリン頻回注射（1 日につき 3 回以上の注射を実施）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation reports：定期的ベネフィット - リスク評価報告
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PT	Preferred term：基本語
SAE	Serious adverse event ：重篤な有害事象
SBP	Systolic blood pressure：収縮期血圧
SD	Standard deviation：標準偏差
SOC	System organ class：器官別大分類
ST	Short-term：短期
T1DM	Type 1 diabetes mellitus：1 型糖尿病
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病
ULN	Upper limit of normal：基準値上限
US	United States：米国
w	Week：週

単位表記

本書において、数値と従来の/米国（US）単位の後に、角括弧（［ ］）内に SI 単位に換算した数値を表示することによってデータを提示する。

本概要において、主として、MB102229 試験と MB102230 試験のデータを示す。これらの試験は 52 週間の試験であり、24 週間の短期投与期と 28 週間の長期継続投与期を設定した。これらの試験の短期投与期のデータは 24 週治験総括報告書（24w CSR）に、短期投与期と長期継続投与期を合わせたデータは 52 週治験総括報告書（52w CSR）に記載した。

本概要で参照する試験及び報告

表 1　　本概要で参照する試験及び報告の一覧とそれらの Module 5 内の記載箇所

試験番号及び開発の相	試験の標題	CTD Module 5 内の記載箇所
MB102229 試験（24w CSR 及び 52w CSR） 第 III 相	1 型糖尿病（T1DM）患者を対象にダパグリフロジンをインスリン治療に追加併用投与したときの有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化並行群間比較二重盲検プラセボ対照第 III 相試験	Module 5.3.5.1
MB102230 試験（24w CSR 及び 52w CSR） 第 III 相	T1DM 患者を対象にダパグリフロジンをインスリン治療に追加併用投与したときの有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化並行群間比較二重盲検プラセボ対照第 III 相試験	Module 5.3.5.1
MB102072 試験 第 II 相	T1DM 患者を対象とするインスリン療法の併用薬としてのダパグリフロジンの安全性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 IIa 相パイロット試験	Module 5.3.3.2
D1695C00001（Part A）試験 第 I 相	血糖コントロールが不十分な日本人 T1DM 患者を対象にダパグリフロジンをインスリン治療と併用投与したときの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を評価する臨床薬理試験及び長期投与試験－Part A（PK/PD）	Module 5.3.3.2
D1695C00001（Part B）試験 第 III 相	血糖コントロールが不十分な日本人 T1DM 患者を対象にダパグリフロジンをインスリン治療と併用投与したときの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を評価する臨床薬理試験及び長期投与試験－Part B（安全性）	Module 5.3.5.2

MB102229 試験及び MB102230 試験の治験総括報告書には、それぞれ 24w CSR と 52w CSR がある。
24w 24-week; 52w 52-week; CSR clinical study report; CTD Common Technical Document; PD pharmacodynamics; PK pharmacokinetics

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

ダパグリフロジンの安全性及び忍容性については、2 型糖尿病（T2DM）を適応症としたダパグリフロジンの初回承認申請資料に詳細に記載されている。T2DM の初回承認申請資料は、安全性及び忍容性に関する最新情報で経時的に補完されており、特に、初回データカットオフデータの 30 カ月更新カットオフデータ及び膨大な市販後データが掲載されている。これらのデータは、世界各国で市販されているダパグリフロジンの添付文書に要約されており、本概要では、総称してダパグリフロジンの「既知の安全性プロファイル」とする。

臨床的安全性に関する本概要では、1 型糖尿病（T1DM）患者におけるダパグリフロジンの安全性及び忍容性に関する情報を提示すると共に、これらのデータとダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルとの比較を行う。データは主に、T1DM 患者を対象として、ダパグリフロジンをインスリン療法に追加併用投与する国際共同第 III 相試験である MB102229 試験及び MB102230 試験の 2 試験のデータを用いた。米国で実施した第 IIa 相パイロット試験の MB102072 試験及び日本で実施した第 I 相/III 相試験の D1695C00001 試験から得られたデータの概要については2.7.4.1.1.4項に簡潔に記載するが、上記 2 試験は、投与期間が短いこと、被験者数が少数であること、又はプラセボ対照が設定されていないことから、有害事象の全般的な考察又は臨床検査値の評価には含めていない。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の書面による [redacted] meeting で指示のあった[redacted]及び[redacted]に関する米国食品医薬品局の要求に関しては、本概要、付録及び Module 5.3.5.3 に掲載した。

2.7.4.1.1.1 安全性データを用いた臨床試験の概要及びデータ併合戦略

MB102229 試験及び MB102230 試験は、十分な血糖コントロールが得られない（ヘモグロビン A1c［HbA1c；糖化ヘモグロビン］値 7.5%以上と定義）成人 T1DM 患者を対象として、ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg をインスリン療法と追加併用投与した場合の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、3 群、並行群間、プラセボ対照、多施設共同、第 III 相試験であり、24 週間の短期投与期と、引き続き被験者及び治験実施施設の二重盲検下で行われる 28 週間の長期継続投与期を設定した。MB102229 試験及び MB102230 試験には、全体として、世界 24 カ国で 1648 例の被験者を無作為割付けし、安全性解析に組み入れた。

MB102072 試験は、T1DM 患者 70 例を対象として、14 日間にわたりダパグリフロジン 4 用量（1、2.5、5、及び 10 mg）をインスリン療法に追加併用投与した場合の安全性、薬物動態（PK）、及び薬力学（PD）を探索的に評価する無作為化、二重盲検、5 群、並行群間、プラセボ対照第 IIa 相試験である。

D1695C00001 試験には 2 つのパートを設けた。Part A は、日本人 T1DM 患者 42 例を対象として、7 日間にわたりダパグリフロジン 2 用量（5 mg 及び 10 mg）をインスリン療法に追加併用投与した場合とプラセボとを比較する無作為化、単盲検、並行群間、プラセボ対照第 I 相 PK/PD 試験であった。Part B は、日本人 T1DM 患者 151 例を対象として、52 週間にわたりダパグリフロジン 2 用量（5 mg 及び 10 mg）をインスリン療法に追加併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する無作為化、非盲検、並行群間、第 III 相試験であった。

上記試験はいずれも、該当する倫理原則及び規制上の要求事項を遵守して実施し、糖尿病研究に関する指針から関連のある要件を試験に反映させた（CPMP 2002、CHMP 2012、FDA 2008）。欧州医薬品庁及び米国食品医薬品局に科学的助言を仰ぎ、その内容を MB102229 試験及び MB102230 試験のデザインに取り入れた（コモン・テクニカル・ドキュメント［CTD］Module 1 参照）。

発現頻度の低い有害事象の発現が偏る可能性を検出し、また T1DM 患者に対するダパグリフロジン使用経験の概要を示すため、本概要を作成する際に MB1020229 試験及び MB102230 試験の短期投与期間及び短期＋長期継続投与期間のデータを併合した。

- 短期プラセボ対照第 III 相試験併合集団には、MB102229 試験及び MB102230 試験の 24 週間短期投与期のデータが含まれる。
- 短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団には、MB102229 試験及び MB102230 試験の 24 週間短期投与期、28 週間長期投与期及び 4 週間追跡調査期（56 週まで）のデータが含まれる。

安全性データを併合することによって稀な事象を評価でき、長期継続投与期のデータを含めることで長期の安全性も評価できることから、本概要では、主として併合した短期＋長期継続投与期の安全性データを示すこととした。短期投与期のみのデータは、Module 5.3.5.3 に添付した（Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8.1.1.2～表 8.3.5 及び図 8.3.2.6.2.7～図 8.3.2.6.5.12、短期投与期の横並びのデータ：表 8a1.4.2～表 8a.3.3.24 及び図 8a.3.2.6.4.7～図 8a.3.2.6.5.11）。

MB102072 試験及び D1695C00001（Part A）試験のデータは、投与期間が短く、被験者数が少数であったことから、これらは併合集団には含めなかった。D1695C00001（Part B）試験のデータについては、プラセボ対照を設定していなかったことからこれらは併合集団には含めなかった。D1695C00001（Part B）試験から得られた長期データについては別に記述する。

2.7.4.1.1.2　関連する非臨床試験の成績

T1DM を対象としたダパグリフロジン開発プログラムでは、非臨床試験を実施しなかった。T1DM プログラムにおける検討用量と曝露は承認適応症の T2DM と同じである。

2.7.4.1.1.3　収集した安全性評価項目及び評価方法

T1DM を対象としたダパグリフロジンの試験における安全性評価には、盲検下独立事象判定委員会による特定事象の判定が含まれる[1]。

- 糖尿病性ケトアシドーシス事象判定委員会（DKAAC）。中央判定に付した糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）に該当する可能性のある事象について、被験者が患者日誌に記録したケトン測定値、DKA と関連する可能性がある症状、関連リスク因子に基づき、DKA 事象を特定した。記録されたケトン（β-ヒドロキシ酪酸）値は 20000 以上であった。
- 心血管系事象判定委員会
- 肝臓関連事象判定委員会

[1] 2012 年に開始した MB102072 試験では DKA 事象判定委員会を設置しなかった。D1695C00001（Part A 及び Part B）試験では心血管系事象判定委員会を設置しなかった。

また、安全性評価は、有害事象、臨床検査、心電図（ECG）、バイタルサイン、及び身体的所見の標準的な医学的評価に基づいて実施した。全ての安全性解析は、規定した投与期間中の全データを用いて実施し、安全性評価項目を記述的に要約し、該当する場合には Kaplan-Meier 分析を用いて要約した。検出力が不足していたこと、また統計的検定を繰り返した場合にファミリーワイズの第一種の過誤率が高くなり、誤って解釈する可能性があることから、有害事象発現率の投与群間の比較では統計的検定を実施しなかった。併合データの提示では個々の試験の調整はしなかった。

T1DM を対象としたダパグリフロジンの各試験における安全性解析対象集団は、無作為割付け後に治験薬を 1 回以上投与した全ての被験者とした。誤った治験薬を治験期間全体にわたって投与した被験者については、実際に投与した治験薬の投与群に含めて評価した。

MB102229 試験及び MB102230 試験

MB102229 試験及び MB102230 試験では、注目すべき有害事象として、低血糖、DKA、心血管系事象、肝臓関連事象、性器感染、尿路感染、体液量減少症、骨折、腎機能の悪化、及び過敏症を評価した。上記の注目すべき有害事象について、2.7.4.2.1.5項で個別に記載する。

低血糖、低血糖事象、及び低血糖による治験薬の投与中止は、他の有害事象とは別に電子症例報告書（eCRF）の低血糖に関するページに記録した。低血糖事象の収集及び評価の詳細情報は、2.7.4.2.1.5.1項に記載する。

DKA に該当する可能性がある全ての事象については、治験責任医師等が盲検下独立判定委員会に報告した（DKAAC の綱領については各治験総括報告書［CSR］の付録 12.1.13 参照）。DKA 事象の評価は中央判定後の結果に基づいて実施した。DKA 中央判定プロセスについては、2.7.4.2.1.5.2項で詳細に記載する。

このほかの注目すべき有害事象については、CSR ごとに ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver. 20.0 又は 20.1 を用いて読み替え、主に事前に規定した基本語（PT）のリストに基づき評価した（PT 一覧については各試験の CSR の付録 12.2.7.8 参照）。短期プラセボ対照第 III 相試験併合集団の PT には MedDRA ver. 20.0 を用い、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団の PT には MedDRA ver. 20.1 を用いた。

心血管系事象及び肝臓関連事象についても盲検下独立判定委員会に報告した（判定委員会の綱領については各 CSR の付録 12.1.13 参照）。心血管系事象及び肝臓関連事象に関する中央判定の結果は、事前に規定した PT に基づく心血管系及び肝臓関連の有害事象の包括評価に補足した。

MB102229 試験及び MB102230 試験では、独立データモニタリング委員会（DMC）を設置して、有害事象（特に低血糖及び DKA 事象）の発現、臨床検査値及び安全性を定期的に評価し、試験継続中の被験者の安全性を確保した。DMC の会議議事録の要約を巻末の付録 A に示す。

MB102072 試験及び D1695C00001（Part A 及び Part B）試験

MB102072 試験及び D1695C00001（Part A 及び Part B）試験では、MB102229 試験及び MB102230 試験と同様に、安全性評価項目の収集及び評価を実施したが、MB102072 試験では DKAAC を設置せず、また D1695C00001（Part A 及び Part B）試験では心血管系事象の判定委員会を設置しなかった。

2.7.4.1.1.4 個々の試験の要約

MB102229 試験及び MB102230 試験の概要は、臨床的有効性 2.2 項に記載した。また、MB102072 試験及び D1695C00001（Part A）試験の概要は、臨床薬理試験 2.2 項に記載した。以下に、MB102072 試験及び D1695C00001（Part A）試験に関する安全性の結果の要約及び D1695C00001（Part B）試験の概要を記載する。

MB102072 試験：本試験は、インスリン療法では十分な血糖コントロールが得られない（HbA1c 値が 7.0%以上 10.0%以下）T1DM 患者を対象として、ダパグリフロジンの安全性、忍容性、PK、及び PD を評価することを目的とした無作為化、二重盲検、5 群、プラセボ対照、並行群間、探索的第 IIa 相試験である。被験者には、合計 14 日間にわたりダパグリフロジン 1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 又は外観が同一のプラセボを投与し、バイタルサイン、尿中ケトンなどの安全性に関する臨床検査値、及び有害事象を含む安全性パラメータを詳細に観察した。

被験者 70 例を無作為割付けして治験薬の投与を行い、62 例が計画通りに試験を完了した。死亡例はみられなかった。低血糖、性器感染／尿路感染、及び他の有害事象は、投与群間で概ね同様であった。中央判定を必要とする心血管系事象はみられなかった。肝障害又は肝機能検査に関連する有害事象はみられなかった。

重篤な有害事象はダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例に 1 件発現した。本事象は、試験 10 日目に発現した胃不全麻痺であり、本事象のために治験薬の投与を中止した。このほかに、ダパグリフロジン 10 mg 群の 1 例が治験薬の投与を中止した。本被験者には、試験 6 日目に重度の低血糖事象が発現したが、これは被験者がインスリンの減量を指示通りに行わなかったことが原因であると治験責任医師等により判断された。このために、治療の遵守に懸念があったことから、治験責任医師等は試験 8 日目に治験薬の投与を中止した。

投与期間中、臨床検査値の異常所見はほとんど認められず、投与群間で概ね同様であった。臨床的に重要な所見はみられなかった。いずれの投与群においても、空腹時尿中ケトン陽性所見が認められたが、全般的に症状を伴ってはいなかった。

D1695C00001（Part A）試験：本試験は、標準的なインスリン療法では十分な血糖コントロールが得られない日本人 T1DM 患者を対象として、ダパグリフロジンを 7 日間反復投与した場合の PK 及び主要 PD を評価することを目的とした無作為化、単盲検、3 群、並行群間、プラセボ対照第 I 相試験である。被験者には、7 日間にわたりダパグリフロジン 5 mg、10 mg、又は外観が同一のプラセボを投与し、有害事象（低血糖及び DKA を含む）、身体的所見、バイタルサイン、及び臨床検査値を観察した。

被験者 42 例を無作為割付けして治験薬の投与を行い、全例が計画通りに本試験の Part A を完了した。死亡例又は重篤な有害事象は認められなかった。よくみられた有害事象は、口渇（ダパグリフロジン 10 mg 群：4 例、5 mg 群：1 例）及び頻尿（ダパグリフロジン各投与群で各 2 例）であった。低血糖事象の発現率は、投与群間で同様であった。重度の低血糖事象又は DKA はみられなかった。プラセボ群の被験者 1 例に肝機能検査値の上昇が認められた。ダパグリフロジン各用量群では、血清ケトン、β-ヒドロキシ酪酸、及びアセト酢酸の平均値の上昇が認められたが、追跡調査時にはベースライン値に回復する傾向がみられた。

D1695C00001（Part B）試験：本試験は、インスリン療法では十分な血糖コントロールが得られない（HbA1c 値が 7.5%以上 10.5%以下）T1DM 患者を対象として、ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg を長期投与した場合の安全性及び忍容性を評価することを目的とした無作為化、非盲検、並行群間、第 III 相試験である。被験者には、52 週間にわたりダパグリフロジンを投与し、バイタルサイン、尿中ケトンなどの安全性に関する臨床検査値、及び有害事象を含む安全性パラメー

タを詳細に観察した。被験者には血中ケトン測定器を提供し、DKA に該当する可能性のある症状／徴候が発生した場合に血中ケトンを測定し記録するよう指示した。

被験者 151 例を無作為割付けして治験薬の投与を行い、135 例（89.4%）が計画通りに試験を完了した。治験薬の累積曝露は、各投与群で約 71 人・年であった。ベースライン時点の平均年齢は 48.3 歳であり、T1DM の平均罹病期間は 15.27 年、ベースライン時点の平均 HbA1c は 8.42%であった。ベースライン時点のインスリン投与方法として、ほとんどの被験者（両投与群ともに 93%超）がインスリン頻回注射（MDI）法を用いていた。全般的なベースラインパラメータ又は疾患特異的なベースラインパラメータに関して、両投与群間に著しい差はみられなかった。

本試験の主要目的は、日本人 T1DM 患者を対象として、ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg を長期投与（52 週間）した場合の安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、長期投与時の有効性を評価することであった。有効性の結果に関して、投与 52 週時におけるベースラインからの HbA1c の調整済み平均変化量は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-0.33%（95%信頼区間［CI］：-0.50～-0.15）、10 mg 群では-0.36%（95% CI：-0.53～-0.18）であった。

全体として、用量調節可能なインスリン療法への追加併用療法としてダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg を投与したときの忍容性は、52 週間にわたって良好であった。有害事象が発現した被験者の割合は 80.8%であった。有害事象及び重篤な有害事象の発現件数は、ダパグリフロジン 5 mg 群では 10 mg 群と比較して多く、重篤な有害事象はダパグリフロジン 5 mg 群で 7 例、10 mg 群で 3 例に発現した。いずれの投与群においても、治験薬の投与中止に至った有害事象はほとんど認められず、死亡例は報告されなかった。

低血糖事象は、1 例を除く全ての被験者に発現した。低血糖カテゴリ別の発現件数は、投与群間で概ね同様であったが、重度の低血糖事象はダパグリフロジン 5 mg 群（2 例［2.6%］）と比較して 10 mg 群（5 例［6.7%］）で多く認められた。「definite（確実）」と中央判定された DKA 事象は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 2 例、10 mg 群で 1 例に発現した。肝障害有害事象は、ダパグリフロジン 5 mg 群の 2 例及び 10 mg 群の 1 例に発現した。性器感染、尿路感染、体液量減少及び骨折の有害事象を発現した被験者は少数であった。腎機能障害又は腎不全の有害事象は認められなかった。過敏症の有害事象は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 6 例、10 mg 群で 11 例に発現したが、いずれも軽度であった。臨床検査、バイタルサイン、及び ECG の解析では、特記すべき経時的変化は認められなかった。

以上より、T1DM の日本人被験者において、用量調節可能なインスリン療法への追加併用療法としてダパグリフロジンを投与したとき、52 週間にわたって忍容性は良好であり、血糖コントロールを改善した。全般的な有害事象及び注目すべき有害事象の発現率は、T1DM 患者を対象とした本試験集団で予想されたものであった。新たな安全性上の懸念事項は特定されなかった。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

T1DM を対象とした第 III 相試験（MB102229 試験、MB102230 試験、及び D1695C00001［Part B］試験）では、計 1797 例を無作為割付けし、このうち 1265 例にダパグリフロジンを投与した。計 1082 例がダパグリフロジンの 52 週投与を完了し、997 例が 360 日を超えてダパグリフロジンを投与された。T1DM を対象とした第 III 相試験全体でのダパグリフロジンの累積曝露は 1159.0 人・年であった。

ダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルを考慮すると、無作為割付けした治験薬の曝露は、T1DM 被験者におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルを評価する上で適切であった。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における治験薬の曝露の併合データを表 2に、MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期の曝露状況を表 3に示した。

治験薬の曝露期間の平均値は投与群間で同様であった。治験薬の累積曝露は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン各用量群で大きかったが、これは主に、MB102229 試験において、自動音声応答装置（IVRS）による無作為化システムのエラーによってダパグリフロジン群の被験者数が多くなったことが原因であった（臨床的有効性の 1.4.5 項参照）。

年齢別、性別及び人種別の曝露は、それぞれ表 8b.3.1.1.1、表 8b.3.1.1.2、及び表 8b.3.1.1.3 に示す（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix – Tables and Figures」参照）。

表 2　二重盲検下での治験薬の曝露の要約－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）

	Number of subjects (%)			
Duration (days)	DAPA 5 mg + INS (N=548)	DAPA 10 mg + INS (N=566)	Pooled DAPA doses + INS (N=1114)	PLA + INS (N=532)
1-7	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	4 (0.8)
8-30	10 (1.8)	6 (1.1)	16 (1.4)	8 (1.5)
31-60	9 (1.6)	8 (1.4)	17 (1.5)	11 (2.1)
61-90	12 (2.2)	11 (1.9)	23 (2.1)	13 (2.4)
91-120	4 (0.7)	7 (1.2)	11 (1.0)	6 (1.1)
121-180	16 (2.9)	16 (2.8)	32 (2.9)	31 (5.8)
181-240	13 (2.4)	14 (2.5)	27 (2.4)	10 (1.9)
24-300	10 (1.8)	11 (1.9)	21 (1.9)	7 (1.3)
301-360	37 (6.8)	49 (8.7)	86 (7.7)	46 (8.6)
>360	434 (79.2)	441 (77.9)	875 (78.5)	396 (74.4)
Summary Statistics				
Mean	332.0	334.9	333.4	324.0
Median	365.0	365.0	365.0	364.0
Min, Max	2, 439	1, 406	1, 439	1, 394
Standard Deviation	90.14	84.66	87.37	95.81
Cumulative exposure (P-Y)	498.1	518.9	1017.0	472.0

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8b.3.1.1 から引用
This table includes all subjects in safety analysis set. Percentages reported are based on the total number of subjects in each treatment group. The extent of exposure to study drug during the ST+LT treatment period is defined as the difference between the last and the first dose of study drug of the ST+LT treatment period plus 1 day. Cumulative exposure is calculated as the sum of the exposure to study drug of all subjects (in years) in a treatment group.
The ST+LT placebo-controlled Phase III pool consists of all study MB102229 and MB102230 data included in the safety analysis set for the ST+LT period.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; LT long-term; PLA placebo; P-Y patient-years; ST short-term

表 3　二重盲検下での治験薬の曝露の要約－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）

	MB102229 Number of subjects (%)				MB102230 Number of subjects (%)			
Duration (Days)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA10 mg + INS (N=296)	Pooled DAPA doses + INS (N=573)	PLA + INS (N=260)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	Pooled DAPA doses + INS (N=541)	PLA + INS (N=272)
1-7	1 (0.4)	3 (1.0)	4 (0.7)	2 (0.8)	2 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.7)
8-30	7 (2.5)	3 (1.0)	10 (1.7)	3 (1.2)	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)	5 (1.8)
31-60	4 (1.4)	3 (1.0)	7 (1.2)	7 (2.7)	5 (1.8)	5 (1.9)	10 (1.8)	4 (1.5)
61-90	7 (2.5)	5 (1.7)	12 (2.1)	7 (2.7)	5 (1.8)	6 (2.2)	11 (2.0)	6 (2.2)
91-120	1 (0.4)	3 (1.0)	4 (0.7)	2 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (1.3)	4 (1.5)
121-180	7 (2.5)	9 (3.0)	16 (2.8)	12 (4.6)	9 (3.3)	7 (2.6)	16 (3.0)	19 (7.0)
181-240	6 (2.2)	7 (2.4)	13 (2.3)	4 (1.5)	7 (2.6)	7 (2.6)	14 (2.6)	6 (2.2)
241-300	5 (1.8)	4 (1.4)	9 (1.6)	2 (0.8)	5 (1.8)	7 (2.6)	12 (2.2)	5 (1.8)
301-360	24 (8.7)	34 (11.5)	58 (10.1)	33 (12.7)	13 (4.8)	15 (5.6)	28 (5.2)	13 (4.8)
>360	215 (77.6)	225 (76.0)	440 (76.8)	188 (72.3)	219 (80.8)	216 (80.0)	435 (80.4)	208 (76.5)
Summary statistics								
Mean	332.4	336.4	334.5	326.5	331.5	333.2	332.4	321.7
Median	364.0	364.0	364.0	364.0	365.0	365.0	365.0	365.0
Min, Max	5, 439	1, 406	1, 439	1, 384	2, 384	8, 399	2, 399	6, 394
Standard Deviation	90.92	82.95	86.84	94.77	89.50	86.61	87.99	96.92
Cumulative exposure (P-Y)	252.1	272.6	524.7	232.4	246.0	246.3	492.3	239.6

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8c3.1.1 から引用
This table includes all subjects in safety analysis set. Percentages reported are based on the total number of subjects in each treatment group. The extent of exposure to study drug during the ST+LT treatment period is defined as the difference between the last and the first dose of study drug of the ST+LT treatment period plus 1 day. Cumulative exposure is calculated as the sum of the exposure to study drug of all subjects (in years) in a treatment group.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; LT long-term; PLA placebo; P-Y patient-years; ST short-term

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

短期プラセボ対照第 III 相試験併合集団では、人口統計学的特性、疾患特性、及びベースライン特性は、投与群間で概ね同様であった。主な特性を表 4に要約した。短期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）の特性の詳細については、Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix – Tables and Figures」の表 8.1.4.2、表 8.1.9.2、表 8a.1.4.2、及び表 8a.1.9.2 を参照されたい。MB102229 試験及び MB102230 試験の主な特性を表 5に要約した。

MB102229 試験及び MB102230 試験の患者集団の特性は、臨床的有効性の 3.1 項に示した。D1695C00001（Part B）試験の患者集団の特性については、D1695C00001（Part B）試験の CSR の 6.4 項を参照されたい。

表 4　　人口統計学的特性と糖尿病関連のベースライン特性－プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=548)	DAPA 10 mg + INS (N=566)	Pooled DAPA doses + INS (N=1114)	PLA + INS (N=532)	Total (N=1646)
Age (years, mean [SD])	42.4 (13.65)	42.9 (13.38)	42.7 (13.51)	42.9 (13.64)	42.7 (13.55)
Sex (n [%])					
Male	237 (43.2)	273 (48.2)	510 (45.8)	251 (47.2)	761 (46.2)
Female	311 (56.8)	293 (51.8)	604 (54.2)	281 (52.8)	885 (53.8)
Race (n [%])					
White	474 (86.5)	501 (88.5)	975 (87.5)	457 (85.9)	1432 (87.0)
Black or African-American	9 (1.6)	14 (2.5)	23 (2.1)	4 (0.8)	27 (1.6)
Asian	59 (10.8)	44 (7.8)	103 (9.2)	60 (11.3)	163 (9.9)
Other	6 (1.1)	7 (1.2)	13 (1.2)	11 (2.1)	24 (1.5)
BMI (kg/m^2, mean [SD])	27.86 (5.457)	28.16 (5.377)	28.01 (5.416)	28.11 (5.354)	28.04 (5.395)
Duration of T1DM (years, mean [SD])	19.81 (12.041)	19.94 (11.614)	19.88 (11.820)	20.10 (11.965)	19.95 (11.864)
HbA1c (%, mean [SD])	8.48 (0.698)	8.46 (0.669)	8.47 (0.684)	8.48 (0.659)	8.47 (0.676)
GFR (n [%])					
<60 mL/min/1.73 m^2	21 (3.8)	21 (3.7)	42 (3.8)	22 (4.1)	64 (3.9)
≥60 and <90 mL/min/1.73 m^2	265 (48.4)	284 (50.2)	549 (49.3)	239 (44.9)	788 (47.9)
≥90 mL/min/1.73 m^2	262 (47.8)	261 (46.1)	523 (46.9)	271 (50.9)	794 (48.2)

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8.1.4.2 及び表 8.1.9.2 から引用
GFR is calculated using the Modification in Diet and Renal Disease (MDRD) formula.
The race subgroup of other includes subjects with reported race of American Indian/Alaska Native; Native Hawaiian/Other Pacific Islander; or Other.
The placebo-controlled Phase III pools consists of all study MB102229 and MB102230 data included in the safety analysis set for the 24-week short-term treatment period, 28-week long-term treatment period, and 4-week follow-up period.
BMI body mass index; DAPA dapagliflozin; GFR glomerular filtration rate; HbA1c glycated hemoglobin; INS insulin; LT long-term; PLA placebo; SD standard deviation; ST short-term; T1DM type 1 diabetes mellitus

表 5　人口統計学的特性と糖尿病関連のベースライン特性–MB102229 試験及び MB102230 試験（安全性解析対象集団）

	MB102229					MB102230				
	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	Pooled DAPA doses + INS (N=573)	PLA + INS (N=260)	Total (N=833)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	Pooled DAPA doses+INS (N=541)	PLA + INS (N=272)	Total (N=813)
Age (years, mean [SD])	42.1 (13.94)	43.4 (13.89)	42.7 (13.92)	42.7 (13.57)	42.7 (13.80)	42.7 (13.35)	42.4 (12.80)	42.6 (13.07)	43.0 (13.73)	42.7 (13.29)
Sex (%)										
Male	119 (43.0)	152 (51.4)	271 (47.3)	132 (50.8)	403 (48.4)	118 (43.5)	121 (44.8)	239 (44.2)	119 (43.8)	358 (44.0)
Female	158 (57.0)	144 (48.6)	302 (52.7)	128 (49.2)	430 (51.6)	153 (56.5)	149 (55.2)	302 (55.8)	153 (56.3)	455 (56.0)
Race (%)										
White	264 (95.3)	282 (95.3)	546 (95.3)	249 (95.8)	795 (95.4)	210 (77.5)	219 (81.1)	429 (79.3)	208 (76.5)	637 (78.4)
Black or African-American	5 (1.8)	7 (2.4)	12 (2.1)	3 (1.2)	15 (1.8)	4 (1.5)	7 (2.6)	11 (2.0)	1 (0.4)	12 (1.5)
Asian	2 (0.7)	0	2 (0.3)	1 (0.4)	3 (0.4)	57 (21.0)	44 (16.3)	101 (18.7)	59 (21.7)	160 (19.7)
Other	6 (2.2)	7 (2.4)	13 (2.3)	7 (2.7)	20 (2.4)	0	0	0	4 (1.5)	4 (0.5)
BMI (kg/m^2, mean [SD])	28.43 (5.711)	28.49 (5.226)	28.46 (5.461)	28.62 (5.251)	28.51 (5.394)	27.27 (5.128)	27.80 (5.525)	27.54 (5.332)	27.62 (5.414)	27.56 (5.357)
Duration of T1DM (years, mean [SD])	20.25 (12.284)	20.38 (11.357)	20.32 (11.804)	21.23 (12.190)	20.60 (11.926)	19.35 (11.785)	19.45 (11.896)	19.40 (11.830)	18.98 (11.653)	19.26 (11.766)
HbA1c (%, mean [SD])	8.52 (0.703)	8.49 (0.646)	8.51 (0.674)	8.53 (0.672)	8.51 (0.673)	8.45 (0.693)	8.43 (0.694)	8.44 (0.693)	8.43 (0.645)	8.43 (0.677)
GFR (n [%])										
<60 mL/min/1.73 m^2	12 (4.3)	11 (3.7)	23 (4.0)	16 (6.2)	39 (4.7)	9 (3.3)	10 (3.7)	19 (3.5)	6 (2.2)	25 (3.1)
≥60 and <90 mL/min/1.73 m^2	138 (49.8)	148 (50.0)	286 (49.9)	112 (43.1)	398 (47.8)	127 (46.9)	136 (50.4)	263 (48.6)	127 (46.7)	390 (48.0)
≥90 mL/min/1.73 m^2	127 (45.8)	137 (46.3)	264 (46.1)	132 (50.8)	396 (47.5)	135 (49.8)	124 (45.9)	259 (47.9)	139 (51.1)	398 (49.0)

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8a.1.4.2 及び表 8a.1.9.2 から引用
This table includes all subjects who are in safety analysis set.
Percentages reported are based on the total number of subjects in each treatment group.
The race subgroup of other includes subjects with reported race of American Indian/Alaska Native; Native Hawaiian/Other Pacific Islander; or Other.
BMI body mass index; DAPA dapagliflozin; GFR glomerular filtration rate; HbA1c glycated hemoglobin; INS insulin; LT long-term; PLA placebo; SD standard deviation; ST short-term; T1DM type 1 diabetes mellitus

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

本項には、主として、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団のデータについて記載する。T2DM を対象としたダパグリフロジン臨床開発プログラムから得られたダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルを踏まえて上記データを考察し、ダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルとの相違を詳細に記載する。D1695C00001（Part B）試験の長期継続投与期のデータについても考察する。MB102072 試験及び D1695C00001（Part A）試験については、死亡及び DKA のデータのみを本項に示す。このほかの安全性データの要約は、2.7.4.1.1.4項を参照されたい。短期プラセボ対照第 III 相試験併合集団のデータは、Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix – Tables and Figures」を参照されたい（表 8.1.1.2～表 8.3.5 及び図 8.3.2.6.2～図 8.3.2.6.5.12）。

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　全般的な有害事象

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団の有害事象全体を表 6に、MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期の有害事象全体を表 7に要約した。短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高かった。ダパグリフロジン群において有害事象発現率が高かったのは、性器感染（2.7.4.2.1.5.5項参照）及び頻尿／尿量増加などのダパグリフロジンの既知の副作用が多かったことが主な原因であった。ケトン関連事象の発現率も、プラセボと比較してダパグリフロジン群で高かった（2.7.4.2.1.5.2項参照）。表 6には重篤な有害事象として報告された低血糖及び DKA 事象のみが含まれる。低血糖及び DKA 事象は、それぞれ2.7.4.2.1.5.1項及び2.7.4.2.1.5.2項で考察する。

MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団、並びに D1695C00001（Part B）試験における有害事象の解析結果から、安全性上の懸念事項は特定されなかった（D1695C00001［Part B］試験 CSR の 8.2.1 項参照）。

サブグループ別の有害事象を2.7.4.5.1項及び2.7.4.5.2項に示す。

表 6　有害事象全体の要約－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）

	Number of subjects (%)			
	DAPA 5 mg + INS (N=548)	DAPA 10 mg + INS (N=566)	Pooled DAPA doses+INS (N=1114)	PLA + INS (N=532)
At least one adverse event	438 (79.9)	441 (77.9)	879 (78.9)	394 (74.1)
At least one related adverse event	181 (33.0)	180 (31.8)	361 (32.4)	88 (16.5)
Death	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	1 (0.2)
At least one SAE	69 (12.6)	59 (10.4)	128 (11.5)	46 (8.6)
At least one related SAE	23 (4.2)	20 (3.5)	43 (3.9)	6 (1.1)
SAE leading to discontinuation of study drug	22 (4.0)	13 (2.3)	35 (3.1)	9 (1.7)
AE leading to discontinuation of study drug	35 (6.4)	30 (5.3)	65 (5.8)	27 (5.1)

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8b.3.2.1 から引用
MedDRA Version: 20.1
N is the number of subjects in the safety analysis set.
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period. Only hypoglycemia and DKA events reported as SAEs are included in the AE, related AE, SAE, related SAE, and AE leading to discontinuation summary lines.
The ST+LT placebo-controlled Phase III pool consists of all study MB102229 and MB102230 data included in the safety analysis set for the ST+LT period.
AE adverse event; DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis; INS insulin; LT long-term; PLA placebo; SAE serious adverse event; ST short-term

表 7　有害事象全体の要約－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）

	MB102229 Number of subjects (percent)				MB102230 Number of subjects (percent)			
	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	Pooled Dapa doses + INS (N=573)	PLA + INS (N=260)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	Pooled Dapa doses + INS (N=541)	PLA + INS (N=272)
At least one adverse event	215 (77.6)	236 (79.7)	451 (78.7)	189 (72.7)	223 (82.3)	205 (75.9)	428 (79.1)	205 (75.4)
At least one related adverse event	93 (33.6)	97 (32.8)	190 (33.2)	39 (15.0)	88 (32.5)	83 (30.7)	171 (31.6)	49 (18.0)
Death	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
At least one SAE	37 (13.4)	40 (13.5)	77 (13.4)	30 (11.5)	32 (11.8)	19 (7.0)	51 (9.4)	16 (5.9)
At least one related SAE	8 (2.9)	13 (4.4)	21 (3.7)	2 (0.8)	15 (5.5)	7 (2.6)	22 (4.1)	4 (1.5)
SAE leading to disc. of study med.	5 (1.8)	8 (2.7)	13 (2.3)	3 (1.2)	17 (6.3)	5 (1.9)	22 (4.1)	6 (2.2)

表 7　　有害事象全体の要約－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）

	MB102229 Number of subjects (percent)				MB102230 Number of subjects (percent)			
	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	Pooled Dapa doses + INS (N=573)	PLA + INS (N=260)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	Pooled Dapa doses + INS (N=541)	PLA + INS (N=272)
AE leading to disc. of study med.	11 (4.0)	13 (4.4)	24 (4.2)	9 (3.5)	24 (8.9)	17 (6.3)	41 (7.6)	18 (6.6)

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8c.3.2.1 から引用
MedDRA Version: 20.1
N is the number of subjects in safety analysis set.
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period.　Only hypoglycemia and DKA events reported as SAEs are included in the AE, related AE, SAE, related SAE, and AE leading to discontinuation summary lines.
AE adverse event; DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis; INS insulin; LT long-term; PLA placebo; SAE serious adverse event; ST short-term

2.7.4.2.1.1.2　　器官別大分類及び基本語別の有害事象

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団でよくみられた PT 別の有害事象を表 8に、MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期でよくみられた PT 別の有害事象を表 9に示す。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団でよくみられた有害事象は、器官別大分類（SOC）別では感染症および寄生虫症、及び胃腸障害であった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix – Tables and Figures」の表 8b.3.2.2.1）。

ダパグリフロジン各用量群でプラセボ群と比較して有害事象の発現率が高かった（ダパグリフロジン 5 mg 群：79.9%、10 mg 群：77.9%、プラセボ群：74.1%）のは、主に SOC カテゴリの感染症および寄生虫症（ダパグリフロジン 5 mg 群：56.2%、10 mg 群：53.0%、プラセボ群：51.1%）と、腎および尿路障害（ダパグリフロジン 5 mg 群：10.4%、10 mg 群：12.0%、プラセボ群：5.6%）の発現率の差によるものと考えられた（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix – Tables and Figures」の表 8b.3.2.2.1）。性器感染及び尿路感染については、それぞれ2.7.4.2.1.5.5項及び2.7.4.2.1.5.6項で考察する。腎および尿路障害の SOC に含まれる事象の多くは、ダパグリフロジンの既知の副作用である頻尿／尿量の増加であったが、重篤な有害事象として報告された事象はなかったことから、本概要では詳細な考察を割愛した。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における SOC 別及び PT 別の有害事象の発現状況は、T2DM 患者と比較して T1DM 患者で性器感染の全体的な発現率が高いなど、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（de Leon et al 2002）を考慮すると、ダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であると考えられる。

表 8　有害事象の要約：いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した基本語別の有害事象－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=548)	DAPA 10 mg + INS (N=566)	Pooled DAPA doses + INS (N=1114)	PLA + INS (N=532)
Total subjects with an event	**438 (79.9)**	**441 (77.9)**	**879 (78.9)**	**394 (74.1)**
鼻咽頭炎	107 (19.5)	110 (19.4)	217 (19.5)	121 (22.7)
ウイルス性上気道感染	45 (8.2)	45 (8.0)	90 (8.1)	31 (5.8)
インフルエンザ	29 (5.3)	25 (4.4)	54 (4.8)	24 (4.5)
外陰腟真菌感染	19 (3.5)	23 (4.1)	42 (3.8)	8 (1.5)
尿路感染	41 (7.5)	22 (3.9)	63 (5.7)	34 (6.4)
胃腸炎	30 (5.5)	22 (3.9)	52 (4.7)	20 (3.8)
咽頭炎	14 (2.6)	18 (3.2)	32 (2.9)	14 (2.6)
真菌性性器感染	17 (3.1)	16 (2.8)	33 (3.0)	0
副鼻腔炎	10 (1.8)	16 (2.8)	26 (2.3)	16 (3.0)
気管支炎	14 (2.6)	15 (2.7)	29 (2.6)	17 (3.2)
ウイルス性胃腸炎	6 (1.1)	14 (2.5)	20 (1.8)	2 (0.4)
外陰部腟カンジダ症	11 (2.0)	12 (2.1)	23 (2.1)	2 (0.4)
膀胱炎	12 (2.2)	4 (0.7)	16 (1.4)	5 (0.9)
悪心	28 (5.1)	31 (5.5)	59 (5.3)	15 (2.8)
下痢	23 (4.2)	30 (5.3)	53 (4.8)	17 (3.2)
嘔吐	22 (4.0)	22 (3.9)	44 (3.9)	14 (2.6)
腹痛	7 (1.3)	12 (2.1)	19 (1.7)	7 (1.3)
上腹部痛	6 (1.1)	11 (1.9)	17 (1.5)	7 (1.3)
胃炎	14 (2.6)	10 (1.8)	24 (2.2)	4 (0.8)
歯痛	11 (2.0)	10 (1.8)	21 (1.9)	7 (1.3)
背部痛	20 (3.6)	16 (2.8)	36 (3.2)	16 (3.0)
四肢痛	11 (2.0)	15 (2.7)	26 (2.3)	12 (2.3)
筋骨格痛	12 (2.2)	12 (2.1)	24 (2.2)	8 (1.5)
関節痛	5 (0.9)	12 (2.1)	17 (1.5)	8 (1.5)
筋痙縮	4 (0.7)	12 (2.1)	16 (1.4)	3 (0.6)
口渇	11 (2.0)	23 (4.1)	34 (3.1)	4 (0.8)
発熱	5 (0.9)	12 (2.1)	17 (1.5)	9 (1.7)
疲労	16 (2.9)	11 (1.9)	27 (2.4)	8 (1.5)
糖尿病性ケトアシドーシス	23 (4.2)	14 (2.5)	37 (3.3)	4 (0.8)
頭痛	31 (5.7)	38 (6.7)	69 (6.2)	26 (4.9)
頻尿	31 (5.7)	25 (4.4)	56 (5.0)	15 (2.8)
多尿	10 (1.8)	18 (3.2)	28 (2.5)	4 (0.8)
体重減少	12 (2.2)	10 (1.8)	22 (2.0)	2 (0.4)
咳嗽	14 (2.6)	15 (2.7)	29 (2.6)	14 (2.6)
発疹	12 (2.2)	7 (1.2)	19 (1.7)	2 (0.4)

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8b.3.2.2.1 から引用
MedDRA Version 20.1

N is the number of subjects in the safety analysis set.
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period.　Only hypoglycemia and DKA events reported as SAEs are included.
The ST+LT placebo-controlled Phase III pool consists of all study MB102229 and MB102230 data included in the safety analysis set for the ST+LT period.
DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis; INS insulin; LT long-term; PLA placebo; SAE serious adverse event; ST short-term

表 9　有害事象の要約：いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した基本語別の有害事象－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）

	MB102229				MB102230			
Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	Pooled DAPA doses + INS (N=573)	PLA + INS (N=260)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	Pooled DAPA doses + INS (N=541)	PLA + INS (N=272)
Total Subjects with an Event	**215 (77.6)**	**236 (79.7)**	**451 (78.7)**	**189 (72.7)**	**223 (82.3)**	**205 (75.9)**	**428 (79.1)**	**205 (75.4)**
鼻咽頭炎	50 (18.1)	47 (15.9)	97 (16.9)	52 (20.0)	57 (21.0)	63 (23.3)	120 (22.2)	69 (25.4)
ウイルス性上気道感染	19 (6.9)	28 (9.5)	47 (8.2)	16 (6.2)	26 (9.6)	17 (6.3)	43 (7.9)	15 (5.5)
胃腸炎	15 (5.4)	10 (3.4)	25 (4.4)	8 (3.1)	15 (5.5)	12 (4.4)	27 (5.0)	12 (4.4)
尿路感染	28 (10.1)	11 (3.7)	39 (6.8)	19 (7.3)	13 (4.8)	11 (4.1)	24 (4.4)	15 (5.5)
インフルエンザ	15 (5.4)	16 (5.4)	31 (5.4)	17 (6.5)	14 (5.2)	9 (3.3)	23 (4.3)	7 (2.6)
外陰腟真菌感染	9 (3.2)	11 (3.7)	20 (3.5)	3 (1.2)	10 (3.7)	12 (4.4)	22 (4.1)	5 (1.8)
真菌性性器感染	11 (4.0)	9 (3.0)	20 (3.5)	0	6 (2.2)	7 (2.6)	13 (2.4)	0
気管支炎	8 (2.9)	8 (2.7)	16 (2.8)	4 (1.5)	6 (2.2)	7 (2.6)	13 (2.4)	13 (4.8)
咽頭炎	11 (4.0)	9 (3.0)	20 (3.5)	7 (2.7)	3 (1.1)	9 (3.3)	12 (2.2)	7 (2.6)
膀胱炎	4 (1.4)	3 (1.0)	7 (1.2)	2 (0.8)	8 (3.0)	1 (0.4)	9 (1.7)	3 (1.1)
ウイルス感染	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)	1 (0.4)	2 (0.7)	7 (2.6)	9 (1.7)	1 (0.4)
外陰部腟カンジダ症	8 (2.9)	7 (2.4)	15 (2.6)	1 (0.4)	3 (1.1)	5 (1.9)	8 (1.5)	1 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	5 (1.8)	7 (2.4)	12 (2.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	7 (2.6)	8 (1.5)	1 (0.4)
副鼻腔炎	7 (2.5)	13 (4.4)	20 (3.5)	5 (1.9)	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)	11 (4.0)
歯感染	7 (2.5)	3 (1.0)	10 (1.7)	3 (1.2)	1 (0.4)	5 (1.9)	6 (1.1)	0
悪心	14 (5.1)	15 (5.1)	29 (5.1)	7 (2.7)	14 (5.2)	16 (5.9)	30 (5.5)	8 (2.9)
下痢	11 (4.0)	21 (7.1)	32 (5.6)	9 (3.5)	12 (4.4)	9 (3.3)	21 (3.9)	8 (2.9)
嘔吐	13 (4.7)	13 (4.4)	26 (4.5)	4 (1.5)	9 (3.3)	9 (3.3)	18 (3.3)	10 (3.7)
胃炎	6 (2.2)	5 (1.7)	11 (1.9)	1 (0.4)	8 (3.0)	5 (1.9)	13 (2.4)	3 (1.1)
腹痛	4 (1.4)	5 (1.7)	9 (1.6)	4 (1.5)	3 (1.1)	7 (2.6)	10 (1.8)	3 (1.1)
歯痛	4 (1.4)	8 (2.7)	12 (2.1)	3 (1.2)	7 (2.6)	2 (0.7)	9 (1.7)	4 (1.5)
上腹部痛	2 (0.7)	7 (2.4)	9 (1.6)	3 (1.2)	4 (1.5)	4 (1.5)	8 (1.5)	4 (1.5)

表 9　有害事象の要約：いずれかの投与群で被験者の 2%以上に発現した基本語別の有害事象－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）

	MB102229				MB102230			
Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	Pooled DAPA doses + INS (N=573)	PLA + INS (N=260)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	Pooled DAPA doses + INS (N=541)	PLA + INS (N=272)
口内乾燥	0	2 (0.7)	2 (0.3)	0	6 (2.2)	0	6 (1.1)	1 (0.4)
背部痛	11 (4.0)	6 (2.0)	17 (3.0)	10 (3.8)	9 (3.3)	10 (3.7)	19 (3.5)	6 (2.2)
四肢痛	8 (2.9)	7 (2.4)	15 (2.6)	5 (1.9)	3 (1.1)	8 (3.0)	11 (2.0)	7 (2.6)
筋骨格痛	7 (2.5)	7 (2.4)	14 (2.4)	4 (1.5)	5 (1.8)	5 (1.9)	10 (1.8)	4 (1.5)
筋痙縮	1 (0.4)	6 (2.0)	7 (1.2)	1 (0.4)	3 (1.1)	6 (2.2)	9 (1.7)	2 (0.7)
関節痛	5 (1.8)	6 (2.0)	11 (1.9)	2 (0.8)	0	6 (2.2)	6 (1.1)	6 (2.2)
糖尿病性ケトアシドーシス	10 (3.6)	7 (2.4)	17 (3.0)	3 (1.2)	13 (4.8)	7 (2.6)	20 (3.7)	1 (0.4)
脱水	0	0	0	3 (1.2)	6 (2.2)	1 (0.4)	7 (1.3)	1 (0.4)
口渇	5 (1.8)	9 (3.0)	14 (2.4)	2 (0.8)	6 (2.2)	14 (5.2)	20 (3.7)	2 (0.7)
疲労	9 (3.2)	5 (1.7)	14 (2.4)	3 (1.2)	7 (2.6)	6 (2.2)	13 (2.4)	5 (1.8)
無力症	1 (0.4)	6 (2.0)	7 (1.2)	0	4 (1.5)	3 (1.1)	7 (1.3)	0
発熱	3 (1.1)	9 (3.0)	12 (2.1)	5 (1.9)	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)	4 (1.5)
胸痛	2 (0.7)	6 (2.0)	8 (1.4)	3 (1.2)	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)	2 (0.7)
頭痛	14 (5.1)	20 (6.8)	34 (5.9)	13 (5.0)	17 (6.3)	18 (6.7)	35 (6.5)	13 (4.8)
浮動性めまい	5 (1.8)	3 (1.0)	8 (1.4)	5 (1.9)	4 (1.5)	6 (2.2)	10 (1.8)	2 (0.7)
発疹	4 (1.4)	4 (1.4)	8 (1.4)	2 (0.8)	8 (3.0)	3 (1.1)	11 (2.0)	0
湿疹	3 (1.1)	0	3 (0.5)	0	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)	6 (2.2)
頻尿	9 (3.2)	11 (3.7)	20 (3.5)	8 (3.1)	22 (8.1)	14 (5.2)	36 (6.7)	7 (2.6)
多尿	5 (1.8)	9 (3.0)	14 (2.4)	3 (1.2)	5 (1.8)	9 (3.3)	14 (2.6)	1 (0.4)
体重減少	4 (1.4)	1 (0.3)	5 (0.9)	0	8 (3.0)	9 (3.3)	17 (3.1)	2 (0.7)
咳嗽	11 (4.0)	8 (2.7)	19 (3.3)	5 (1.9)	3 (1.1)	7 (2.6)	10 (1.8)	9 (3.3)
口腔咽頭痛	3 (1.1)	5 (1.7)	8 (1.4)	3 (1.2)	4 (1.5)	5 (1.9)	9 (1.7)	6 (2.2)
亀頭包皮炎	6 (2.2)	5 (1.7)	11 (1.9)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)	0
うつ病	2 (0.7)	4 (1.4)	6 (1.0)	6 (2.3)	6 (2.2)	5 (1.9)	11 (2.0)	4 (1.5)

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8c.3.2.2.1 から引用

MedDRA Version 20.1
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period.　Only hypoglycemia and DKA events reported as SAEs are included.
DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis; INS insulin; LT long-term; PLA placebo; SAE serious adverse event; ST short-term

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団で認められた有害事象のほとんどは、軽度又は中等度であった。極めて重度と判断された有害事象が発現した被験者はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群は 3 例（0.5%）、10 mg 群は 6 例（1.1%）、プラセボ群は 7 例（1.3%）であった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix – Tables and Figures」の表 8b.3.2.2.7）。

治験薬との関連ありと治験責任医師等により判断された有害事象は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で多く認められ、プラセボ群の 16.5%に対して、ダパグリフロジン 5 mg 群で 33.0%、10 mg 群で 31.8%であった。上記発現率の差は、有害事象全体の発現率の差と同様に、性器感染及び頻尿／尿量の増加に関連する有害事象がダパグリフロジン群に多く認められたことによるものと考えられた（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix – Tables and Figures」の表 8b.3.2.2.8）。

D1695C00001（Part B）試験の SOC 及び PT 別の有害事象のデータは、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団と同様であった（MB102229 試験 52w CSR の 8.2.2 項及び D1695C00001［Part B］試験 CSR の 8.2.2 項参照）。

2.7.4.2.1.2　死亡

MB102072 試験及び D1695C00001 試験では、死亡例は報告されなかった。MB102230 試験で 1 例が試験組み入れ後、Lead-in 期開始前に死亡した。短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、死亡例が 2 例報告された。

MB102229 試験で、治験薬の投与を中止したプラセボ群の 1 例が低血糖の疑いで夜間に死亡した。死亡した被験者の叙述については、MB102229 試験 24w CSR の 11.4.1 項を参照されたい。MB102230 試験で、ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例が、麻薬及びアルコールの摂取下での運転による自動車事故で受けた重度の脳損傷のために死亡した。死亡した被験者の叙述については、MB102230 試験 52w CSR の 11.4.1 項を参照されたい。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団の SOC 別の重篤な有害事象を表 10 に要約する。MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期の SOC 別の重篤な有害事象を表 11に要約する。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 12.6%、10 mg 群で 10.4%、プラセボ群で 8.6%であった。

重篤な有害事象が最も多く報告された SOC カテゴリは代謝および栄養障害であったが、主にケトン関連の事象であった。DKA 事象については、2.7.4.2.1.5.2項で考察する。このほかの SOC カテゴリの重篤な有害事象の発現はごくわずかであり、発現率は全投与群で概ね同様であった。PT 別の重篤な有害事象については、Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix – Tables and Figures」の表 8b.3.2.4.1 を参照されたい。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における重篤な有害事象の発現状況は、ダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であったが、ケトン関連の重篤な有害事象は、T1DM 試験併合集団で T2DM 試験と比較して多く認められた。

D1695C00001（Part B）試験の重篤な有害事象のデータは、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団と同様であった（D1695C00001［Part B］試験 CSR の 8.3.2 項参照）。

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述については、個々の試験の CSR の 11.4.2 項に記載した。

表 10　有害事象の要約：いずれかの投与群で被験者 2 例以上に発現した器官別大分類別の重篤な有害事象－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）

System organ class (%)	DAPA 5 mg + INS (N=548)	DAPA 10 mg + INS (N=566)	Pooled DAPA doses+INS (N=1114)	PLA + INS (N=532)
Total subjects with an event	**69 (12.6)**	**59 (10.4)**	**128 (11.5)**	**46 (8.6)**
代謝および栄養障害	35 (6.4)	25 (4.4)	60 (5.4)	11 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	4 (0.7)	8 (1.4)	12 (1.1)	8 (1.5)
感染症および寄生虫症	16 (2.9)	6 (1.1)	22 (2.0)	7 (1.3)
神経系障害	8 (1.5)	4 (0.7)	12 (1.1)	3 (0.6)
胃腸障害	3 (0.5)	8 (1.4)	11 (1.0)	3 (0.6)
心臓障害	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.4)	3 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	4 (0.7)	5 (0.4)	2 (0.4)
眼障害	2 (0.4)	0	2 (0.2)	1 (0.2)
腎および尿路障害	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (0.7)	6 (1.1)	10 (0.9)	1 (0.2)
血管障害	0	2 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0
肝胆道系障害	2 (0.4)	0	2 (0.2)	3 (0.6)

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8b.3.2.4.1 から引用
MedDRA Version 20.1
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 30 days after the last dose date in the ST+LT treatment period.
Includes serious adverse events of hypoglycemia and DKA.
The ST+LT placebo-controlled Phase III pool consists of all study MB102229 and MB102230 data included in the safety analysis set for ST+LT period.
DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis; INS insulin; LT long-term; PLA placebo; ST short-term

表 11　有害事象の要約：いずれかの投与群で被験者 2 例以上に発現した器官別大分類別の重篤な有害事象－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）

	MB102229				MB102230			
System organ class (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	Pooled DAPA doses + INS (N=573)	PLA + INS (N=260)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	Pooled DAPA doses + INS (N=541)	PLA + INS (N=272)
Total subjects with an event	**37 (13.4)**	**40 (13.5)**	**77 (13.4)**	**30 (11.5)**	**32 (11.8)**	**19 (7.0)**	**51 (9.4)**	**16 (5.9)**
代謝および栄養障害	16 (5.8)	18 (6.1)	34 (5.9)	6 (2.3)	19 (7.0)	7 (2.6)	26 (4.8)	5 (1.8)
感染症および寄生虫症	5 (1.8)	4 (1.4)	9 (1.6)	6 (2.3)	11 (4.1)	2 (0.7)	13 (2.4)	1 (0.4)
神経系障害	2 (0.7)	0	2 (0.3)	1 (0.4)	6 (2.2)	4 (1.5)	10 (1.8)	2 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.1)	5 (1.7)	8 (1.4)	6 (2.3)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)	2 (0.7)
胃腸障害	2 (0.7)	6 (2.0)	8 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.6)	2 (0.7)
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）	3 (1.1)	4 (1.4)	7 (1.2)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.6)	1 (0.4)
腎および尿路障害	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	0
全身障害および投与局所様態	1 (0.4)	3 (1.0)	4 (0.7)	2 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0
心臓障害	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)	3 (1.2)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	2 (0.7)
眼障害	2 (0.7)	0	2 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
血管障害	0	2 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	0

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8c.3.2.4.1 から引用
MedDRA Version: 20.1
N is the number of subjects in safety analysis set.
Includes serious adverse events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period.
The ST+LT placebo-controlled Phase III pool consists of all study MB102229 and MB102230 data included in the safety analysis set for ST+LT period.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; LT long-term; PLA placebo; ST short-term

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における治験薬の投与中止に至った有害事象を表 12に、MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期における治験薬の投与中止に至った有害事象を表 13に、PT 別に要約する。治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 6.4%、10 mg 群で 5.3%、プラセボ群で 5.1%であった。SOC 別の治験薬の投与中止に至った有害事象については、Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix – Tables and Figures」の表 8b.3.2.5 を参照されたい。

表 12 有害事象の要約：全ての投与群で被験者 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=548)	DAPA 10 mg + INS (N=566)	Pooled DAPA doses + INS (N=1114)	PLA + INS (N=532)
Total subjects with an event	**35 (6.4)**	**30 (5.3)**	**65 (5.8)**	**27 (5.1)**
糖尿病性ケトアシドーシス	13 (2.4)	7 (1.2)	20 (1.8)	0
ケトアシドーシス	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.4)	0
ケトーシス	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	0
低血糖	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	2 (0.4)
真菌性性器感染	0	3 (0.5)	3 (0.3)	0
尿路感染	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	0
泌尿生殖器感染	3 (0.5)	0	3 (0.3)	1 (0.2)
胃腸炎	3 (0.5)	0	3 (0.3)	0
外陰部腟炎	0	0	0	2 (0.4)
頭痛	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	0
低血糖性痙攣	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)	0
悪心	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0
嘔吐	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	0
排尿困難	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	1 (0.2)
無力症	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	0
筋痙縮	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)	0
心停止	0	1 (0.2)	1 (<0.1)	1 (0.2)

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8b.3.2.5 から引用
MedDRA Version: 20.1
N is the number of subjects in safety analysis set.
Includes events (serious and non-serious) with onset on or after the first date/time of double-blind treatment.
Includes discontinuations due to hypoglycemia and DKA only if reported as a serious adverse event.
The ST+LT placebo-controlled Phase III pool consists of all study MB102229 and MB102230 data included in the safety analysis set for the ST+LT period.
DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis; INS insulin; LT long-term; PLA placebo; ST short-term

表 13　有害事象の要約：全ての投与群で被験者 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）

	MB102229				MB102230			
Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	Pooled DAPA doses + INS (N=573)	PLA + INS (N=260)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	Pooled DAPA doses + INS (N=541)	PLA + INS (N=272)
Total subjects with an event	**11 (4.0)**	**13 (4.4)**	**24 (4.2)**	**9 (3.5)**	**24 (8.9)**	**17 (6.3)**	**41 (7.6)**	**18 (6.6)**
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.9)	0	11 (4.1)	4 (1.5)	15 (2.8)	0
ケトアシドーシス	0	3 (1.0)	3 (0.5)	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
ケトーシス	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	0
低血糖	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
胃腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)	0
真菌性性器感染	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)	0
泌尿生殖器感染	0	0	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.6)	1 (0.4)
尿路感染	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.6)	0
外陰部腟炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
嘔吐	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)	0
無力症	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	0
頭痛	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	0
低血糖性痙攣	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.6)	0
筋痙縮	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)	0
排尿困難	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)
心停止	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8c.3.2.5 から引用
MedDRA Version: 20.1
N is the number of subjects in safety analysis set.
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period. Includes discontinuations due to hypoglycemia and DKA only if reported as a serious adverse event.
DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis; INS insulin; LT long-term; PLA placebo; ST short-term

D1695C00001（Part B）試験における治験薬の投与中止に至った有害事象のデータは、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団と同様であった（D1695C00001［Part B］試験 CSR の 8.3.3 項参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者の叙述については、個々の試験の CSR の 11.4.3 項に記載した。

2.7.4.2.1.4.2　その他の重要な有害事象

T1DM 試験において、その他の重要な有害事象に分類された有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

MB102229 試験及び MB102230 試験では、注目すべき有害事象として、低血糖、DKA、心血管系事象、肝臓関連事象、性器感染、尿路感染、体液量減少症、骨折、腎機能の悪化、及び過敏症を事前に規定した。DKA 事象、心血管系事象及び肝臓関連事象に該当する可能性のある事象を中央判定の対象とした。本項では、注目すべき有害事象を個別に考察する。

2.7.4.2.1.5.1　低血糖

MB102229 試験及び MB102230 試験において、低血糖、低血糖事象、又は低血糖による治験薬の投与中止は、他の有害事象とは別に eCRF の低血糖に関するページに記録し、2005 年の米国糖尿病学会（ADA）ワークグループの低血糖推奨事項[2]（ADA 2005）に従って分類して集計し解析した。低血糖の症状について記録された患者日誌を用いて、被験者の各来院時に低血糖の具体的な症状を確認した。被験者が報告した症状が低血糖の臨床的な定義に該当するか否かについては、治験責任医師等が判断した。低血糖の定義に該当すると治験責任医師等が判断した症状又は血糖値のみを、eCRF の低血糖に関するページに記録することとした。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において低血糖事象全体及び重度の低血糖事象の発現率は、投与群間で同様であった（表 14）。MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期における低血糖事象全体及び重度の低血糖事象を表 15に要約する。

2017 年の ADA とヨーロッパ糖尿病学会の糖尿病研究の共同声明で提言された通り（ADA and EASD 2017）、ADA の 2005 年及び 2013 年の推奨事項における低血糖分類に加え、血糖値（自己血糖測定又は持続血糖モニタリング）54 mg/dL 未満について報告する。短期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、投与開始後の自己血糖測定値が 54 mg/dL 未満であった件数は、投与群間で同様であった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix – Tables and Figures」の表 8.3.2.6.5.7.2）。24 時間の持続血糖モニタリングで血糖値が 54 mg/dL 未満であった割合も、投与群間で同様であった（Module 5.3.5.3「Section 7 Appendix – Tables and Figures」の表 7.6.1）。

重度の低血糖事象の叙述については、MB102229 試験 24w 及び 52w CSR の Addendum 1、MB102230 試験 24w CSR の Addendum 1 及び 52w CSR の 11.4 項を参照されたい。

[2] 2005 年の ADA 推奨事項は、2013 年の ADA と Endocrine Society のワークグループの推奨事項と一致している（ADA and the Endocrine Society 2013）。

表 14　低血糖事象の発現状況の要約－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=548) (P-Y= 498.1)	DAPA 10 mg + INS (N=566) (P-Y= 518.9)	Pooled DAPA doses + INS (N=1114) P-Y=1017.0)	PLA + INS (N=532) (P-Y= 472.0)
Total number of hypoglycemic events	15144	16772	31916	15724
Total number (%) of subjects experiencing:				
At least 1 event[a]	458 (83.6)	475 (83.9)	933 (83.8)	449 (84.4)
1-5 events[a]	95 (17.3)	101 (17.8)	196 (17.6)	105 (19.7)
6-9 events[a]	53 (9.7)	45 (8.0)	98 (8.8)	32 (6.0)
≥10 events[a]	310 (56.6)	329 (58.1)	639 (57.4)	312 (58.6)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	3040.42	3232.23	3138.29	3331.67
ADA categorization				
Severe hypoglycemia				
Total number of events[b]	143 (0.9)	142 (0.8)	285 (0.9)	150 (1.0)
Total number (%) of subjects experiencing:				
At least 1 event[a]	53 (9.7)	51 (9.0)	104 (9.3)	53 (10.0)
1 event[a]	39 (7.1)	30 (5.3)	69 (6.2)	28 (5.3)
2 events[a]	8 (1.5)	7 (1.2)	15 (1.3)	13 (2.4)
≥3 events[a]	6 (1.1)	14 (2.5)	20 (1.8)	12 (2.3)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	28.71	27.37	28.02	31.78

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8b.3.2.6.5.1 から引用

[a] Percentages are based on the total number of subjects in safety analysis set.

[b] Percentages are based on the total number of events.

[c] Exposure-adjusted incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100P-Y) = events count*100/person-years of exposure

N is the number of subjects in safety analysis set.

Includes hypoglycemia events that are not reported and reported as serious adverse events with onset on or after the first date/time of double-blind treatment and on or prior to the last day of ST+LT treatment period plus 4 days and 30 days respectively.

The ST+LT placebo-controlled Phase III pool consists of all study MB102229 and MB102230 data included in the safety analysis set for the ST+LT period.

ADA categorization followed the 2005 ADA Workgroup on Hypoglycemia recommendations (ADA 2005).

ADA American Diabetes Association; DAPA dapagliflozin; INS insulin; LT long-term; IR incidence rate; N number of subjects; PLA placebo; P-Y person-years of exposure; ST short-term

表 15　　低血糖事象の発現状況の要約－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）

	MB102229 DAPA 5 mg + INS (N=277) (P-Y=252.1)	DAPA 10 mg + INS (N=296) (P-Y=272.6)	Pooled DAPA doses + INS (N=573) (P-Y=524.7)	PLA + INS (N=260) (P-Y=232.4)	MB102230 DAPA 5 mg + INS (N=271) (P-Y=246.0)	DAPA 10 mg + INS (N=270) (P-Y=246.3)	Pooled DAPA doses + INS (N=541) (P-Y=492.3)	PLA + INS (N=272) (P-Y=239.6)
Total number of hypoglycemic events	**7146**	**8451**	**15597**	**7670**	**7998**	**8321**	**16319**	**8054**
Total number (%) of subjects experiencing:								
At least one event[a]	227 (81.9)	241 (81.4)	468 (81.7)	212 (81.5)	231 (85.2)	234 (86.7)	465 (86.0)	237 (87.1)
1-5 events[a]	51 (18.4)	54 (18.2)	105 (18.3)	54 (20.8)	44 (16.2)	47 (17.4)	91 (16.8)	51 (18.8)
6-9 events[a]	27 (9.7)	20 (6.8)	47 (8.2)	16 (6.2)	26 (9.6)	25 (9.3)	51 (9.4)	16 (5.9)
≥10 events[a]	149 (53.8)	167 (56.4)	316 (55.1)	142 (54.6)	161 (59.4)	162 (60.0)	323 (59.7)	170 (62.5)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	2834.67	3099.87	2972.46	3300.58	3251.27	3378.74	3315.04	3361.82
ADA categorization								
Severe hypoglycemia								
Total number of events[b]	46 (0.6)	58 (0.7)	104 (0.7)	85 (1.1)	97 (1.2)	84 (1.0)	181 (1.1)	65 (0.8)
Total number (%) of subjects experiencing:								
At least one event[a]	29 (10.5)	25 (8.4)	54 (9.4)	30 (11.5)	24 (8.9)	26 (9.6)	50 (9.2)	23 (8.5)
1 event[a]	21 (7.6)	17 (5.7)	38 (6.6)	16 (6.2)	18 (6.6)	13 (4.8)	31 (5.7)	12 (4.4)
2 events[a]	5 (1.8)	2 (0.7)	7 (1.2)	9 (3.5)	3 (1.1)	5 (1.9)	8 (1.5)	4 (1.5)
≥3 events[a]	3 (1.1)	6 (2.0)	9 (1.6)	5 (1.9)	3 (1.1)	8 (3.0)	11 (2.0)	7 (2.6)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	18.25	21.27	19.82	36.58	39.43	34.11	36.77	27.13

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8c.3.2.6.5.1 から引用

[a] Percentages are based on the total number of subjects in safety analysis set.

[b] Percentages are based on the total number of events.

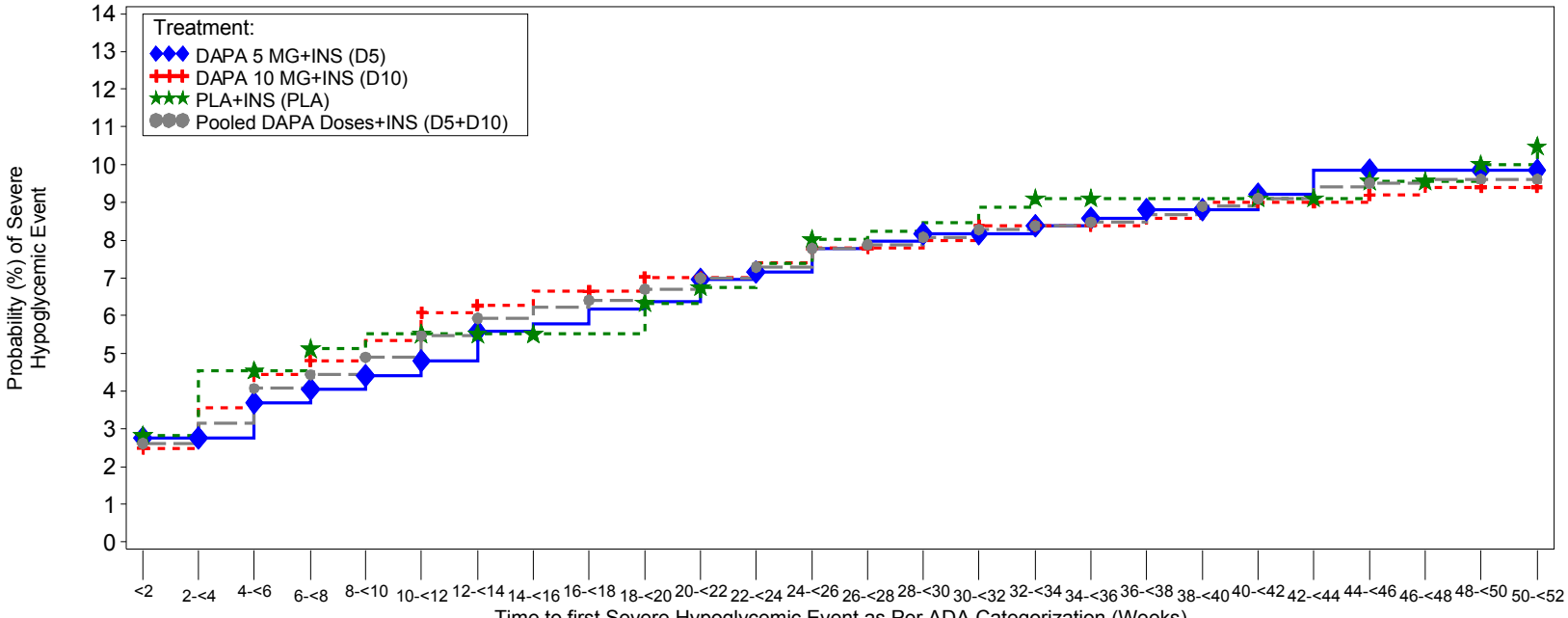
[c] Exposure-adjusted incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100P-Y) = events count*100/person years of exposure.

Includes hypoglycaemia events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period.
ADA categorization followed the 2005 ADA Workgroup on Hypoglycemia recommendations (ADA 2005).
ADA American Diabetes Association; DAPA dapagliflozin; INS insulin; IR incidence rate; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; P-Y person-years of exposure; ST short-term

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における ADA 分類に基づく重度の低血糖事象が発現するまでの期間について、Kaplan-Meier 曲線を図 1に示した。MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期における ADA 分類に基づく重度の低血糖事象が発現するまでの期間について、Kaplan-Meier 曲線を図 2に示した。重度の低血糖事象が発現した被験者は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 53 例、10 mg 群で 51 例、プラセボ群で 53 例であり、投与 52 週時における Kaplan-Meier 推定値はそれぞれ 9.8%、9.4%、及び 10.5%であった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix – Tables and Figures」の表 8b.3.2.6.5.10）。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団及び D1695C00001（Part B）試験では、低血糖事象の発現率は経時的に減少した（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix – Tables and Figures」の表 8b.3.2.6.5.10 及び D1695C00001［Part B］試験 CSR 表 11.3.2.3.1.1.3 参照）。

図 1　　ADA 分類に基づき評価した重度の低血糖事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）



Subjects at risk

D5:	n=	548	528	524	512	508	502	493	485	481	479	473	469	465	458	455	451	449	445	439	437	434	431	427	425	425	423
D10:	n=	566	547	539	530	524	519	511	502	500	496	487	486	481	475	469	467	460	459	456	454	452	449	445	442	439	432
PLA:	n=	532	512	501	493	488	478	472	465	462	462	453	446	439	424	421	420	417	412	411	411	411	407	405	401	399	393
D5+D10:	n=	1114	1075	1063	1042	1032	1021	1004	987	981	975	960	955	946	933	924	918	909	904	895	891	886	880	872	867	864	855

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の図 8b.3.2.6.5.11 から引用
Symbols represent censored observations.
Week is not scheduled visit week but actual days from the first dose of double-blind study drug divided by 7.
The results beyond Week 24 should be interpreted with caution as the number of subjects at risk might be limited.
Includes events with onset on or after the first date/time of double-blind treatment.
ADA categorization followed the 2005 ADA Workgroup on Hypoglycemia recommendations (ADA 2005).
ADA American Diabetes Association; D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; LT long-term; n number of subjects at risk at the beginning of each period; P placebo; PLA placebo; ST short-term

図 2　　ADA 分類に基づき評価した重度の低血糖事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）

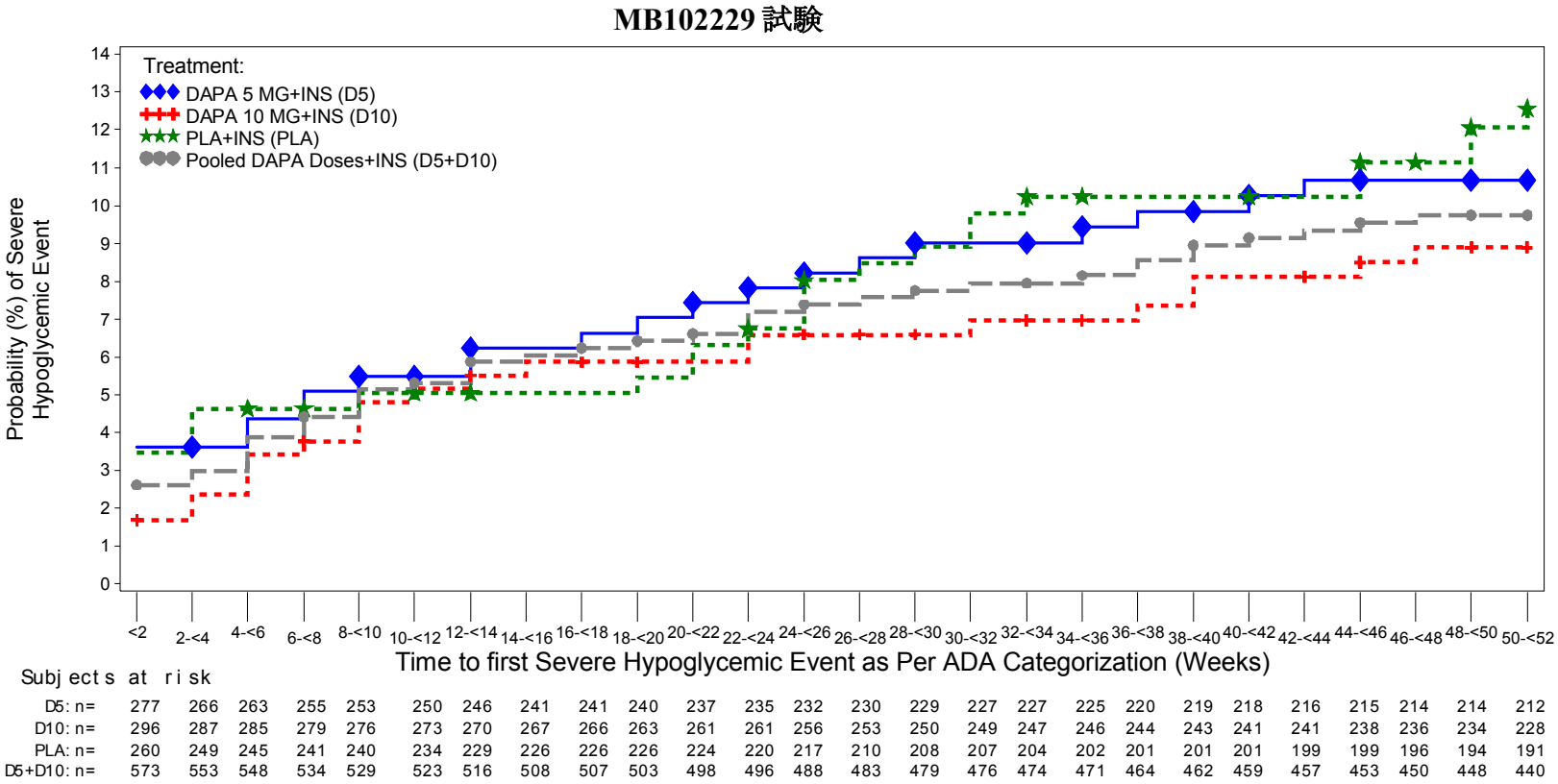
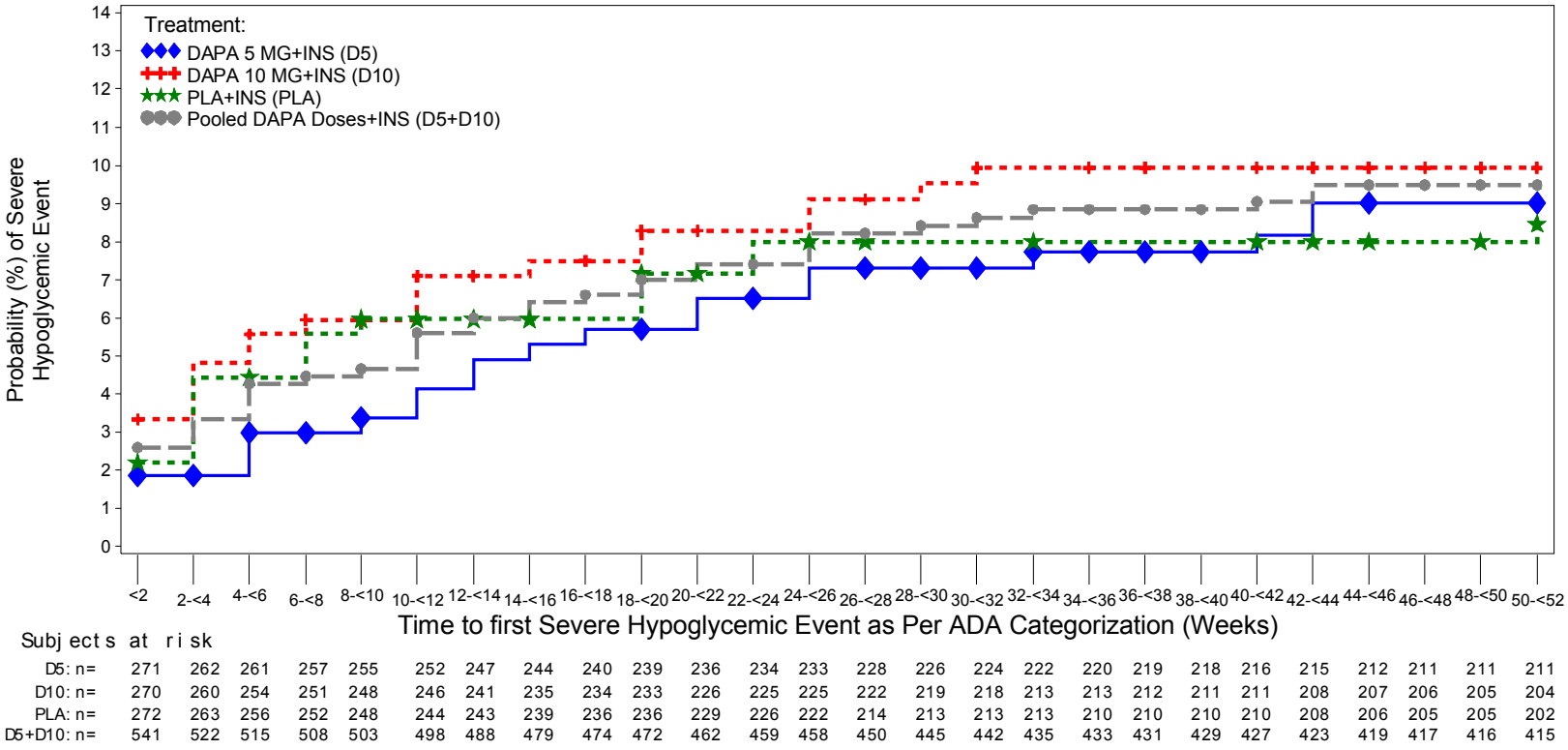


図 2　　ADA 分類に基づき評価した重度の低血糖事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）（続き）

MB102230 試験



Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の図 8c.3.2.6.5.11 から引用
Symbols represent censored observations.
Week is not scheduled visit week but actual days from the first dose of double-blind study medication divided by 7.
The results beyond Week 24 should be interpreted with caution as the number of subjects at risk might be limited.
Includes events with onset on or after the first date/time of double-blind treatment.
ADA categorization followed the 2005 ADA Workgroup on Hypoglycemia recommendations (ADA 2005).
ADA American Diabetes Association; D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; LT long-term; n number of subjects at risk at the beginning of each period; P placebo; PLA placebo; ST short-term

T1DM における低血糖事象のデータでは、T2DM 患者におけるダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと比較して、新たな安全性上の懸念事項は特定されなかった。

2.7.4.2.1.5.2 糖尿病性ケトアシドーシス

糖尿病性ケトアシドーシス事象の特定と評価

DKA に該当する可能性のある徴候／症状（過度の口渇、悪心・嘔吐、果物のにおいの息、及び脱力又は疲労など）の確認方法を被験者に説明し、血中ケトン測定器[3]及び取扱説明書を提供した。被験者には、DKA と関連があるかもしれない症状、血中ケトン測定値、及び関連リスク因子を患者日誌に記録し、自己測定した血中ケトン値が 0.6 mmol/L 以上となった場合は治験実施施設に連絡するよう指示した。

DKA に該当する可能性のある事象については、被験者が患者日誌に記録したケトン測定値、DKA との関連があるかもしれない症状、関連リスク因子に基づき、治験責任医師等が特定することとした。該当する可能性のある事象は、DKA 事象の eCRF ページに記録することとした（ケトン測定値及び症状、並びにリスク因子を含む）。さらに、治験責任医師等に対しては、事前に規定した PT リスト（個々の試験の CSR の付録 12.2.7.8 参照）に基づき特定した有害事象が DKA に該当する可能性のある事象であるか否か評価するよう依頼した。また、「可能性あり」と評価された事象については、中央判定を実施することとした。

DKA に該当する可能性のある事象として治験責任医師等により特定された全ての事象について、DKAAC が盲検下で独立して判定を実施した。DKA に該当する可能性のある事象は「definite（確実）」、「possible（可能性あり）」、又は「unlikely（可能性なし）」のいずれかに判定した。2009 年の ADA コンセンサスステートメント（Kitabchi et al 2009）に基づき DKAAC 綱領を作成し、DKA であることが「確実」と中央判定するための基準を規定した。DKA であることが「確実」と判定する基準は、静脈血の pH が 7.3 未満、重炭酸塩値が 18 mEq/L 以下（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／錯乱の症状が最低 1 つ認められることであった。DKA ではないと中央判定された事象は、判定者の判断で「可能性あり」又は「可能性なし」のいずれかに分類するものとした。「可能性あり」と「可能性なし」とを区別するための基準は規定しなかった（個々の試験の CSR の付録 12.1.1 に添付した治験実施計画書の 5.3.3 項及び付録 12.1.13 に添付した DKAAC 事象中央判定マニュアル参照）。DKA であることが「確実」と中央判定された有害事象は、判定者が ADA コンセンサスステートメントに基づき重症度を判定し、主因と寄与因子を特定することとした。データの完全性を期すため、DKA に該当する可能性のある事象のうち、DKA と中央判定された事象（すなわち「確実」とされた DKA 事象）だけでなく、DKA ではないと中央判定された事象（すなわち「可能性あり」及び「可能性なし」と中央判定された DKA 事象）についても以下に記載する。

糖尿病性ケトアシドーシス事象の概要

以下の項に示すデータには、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団、MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期、並びに D1695C00001（Part B）試験のデータが含まれる。

本項では、DKA であることが「確実」と中央判定された事象にフォーカスして記述する。

[3] MB102072 試験では、1 日 1 回実施される尿中ケトン検査によりケトン値を測定した。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における中央判定の結果の概要を表16に示す（治験薬初回投与前の Lead-in 期に中央判定された結果の概要については Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix – Tables and Figures」の表 8a.3.2.6.4.1 を参照）。MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期における中央判定の結果の概要を表 17に示す。全体として、中央判定された DKA 事象の件数は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で多かった。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、DKA であることが「確実」と中央判定された事象が発現した被験者は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 22 例（4.0%）、10 mg 群で 20 例（3.5%）、プラセボ群で 6 例（1.1%）であった（表 16）。

表 16　糖尿病性ケトアシドーシス事象の中央判定を実施した被験者の要約－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=548)	DAPA 10 mg + INS (N=566)	Pooled DAPA doses + INS (N=1114)	PLA + INS (N=532)
During ST+LT treatment period				
Number (%) of subjects with event adjudicated as definite DKA	22 (4.0)	20 (3.5)	42 (3.8)	6 (1.1)
Number (%) of subjects with event adjudicated as possible DKA	16 (2.9)	13 (2.3)	29 (2.6)	4 (0.8)
Number (%) of subjects with event adjudicated as unlikely DKA	19 (3.5)	21 (3.7)	40 (3.6)	12 (2.3)
Total number (%) of subjects with an event sent for adjudication	51 (9.3)	51 (9.0)	102 (9.2)	20 (3.8)

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8b.3.2.6.4.1 から引用
N is the number of subjects in safety analysis set.
Percentages are based on the number of subjects in safety analysis set.
Subjects can be in different categories.
Includes all subjects who have events that are not reported and reported as serious adverse events with an onset from Day 1 of the ST double-blind treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period.
DAPA Dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis; INS insulin; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term

表 17　糖尿病性ケトアシドーシス事象の中央判定を実施した被験者の要約－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）

	MB102229				MB102230			
	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	Pooled DAPA doses + INS (N=573)	PLA + INS (N=260)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	Pooled DAPA doses + INS (N=541)	PLA + INS (N=272)
During ST+LT double-blind period								
Number (%) of subjects with event adjudicated as definite DKA	11 (4.0)	10 (3.4)	21 (3.7)	5 (1.9)	11 (4.1)	10 (3.7)	21 (3.9)	1 (0.4)
Number (%) of subjects with event adjudicated as possible DKA	8 (2.9)	9 (3.0)	17 (3.0)	2 (0.8)	8 (3.0)	4 (1.5)	12 (2.2)	2 (0.7)
Number (%) of subjects with event adjudicated as unlikely DKA	9 (3.2)	11 (3.7)	20 (3.5)	3 (1.2)	10 (3.7)	10 (3.7)	20 (3.7)	9 (3.3)
Total Number (%) of subjects with an adjudicated event	24 (8.7)	28 (9.5)	52 (9.1)	9 (3.5)	27 (10.0)	23 (8.5)	50 (9.2)	11 (4.0)

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8c.3.2.6.4.1 から引用
Includes all subjects with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period.
Subjects can be in different categories.
DAPA Dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis; INS insulin; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term

MB102072 試験及び D1695C00001（Part A）試験において、DKA に該当する可能性のある事象は認められなかった。非プラセボ対照 D1695C00001（Part B）試験において、DKA であることが「確実」と中央判定された有害事象 3 件が、それぞれダパグリフロジン 5 mg 群の 2 例及び 10 mg 群の 1 例に発現した。またダパグリフロジン 5 mg 群では、1 例に「可能性あり」と中央判定された事象が 1 件発現した（D1695C00001［Part B］試験 CSR の 8.2.3.2 項参照）。

「確実」と中央判定された糖尿病性ケトアシドーシス事象

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、DKA であることが「確実」と中央判定された事象は 48 例に 49 件発現し、その内訳はダパグリフロジン 5 mg 群で 23 件、10 mg 群で 20 件、プラセボ群で 6 件であった（表 16及び Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix – Tables and Figures」の表 8b.3.2.6.4.2）。ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例で、DKA であることが「確実」と中央判定された事象が 2 件発現した。24 例（ダパグリフロジン 5 mg 群：14 例、10 mg 群：10 例）がケトアシドーシス又は DKA 事象のため治験薬の投与中止に至った（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix – Tables and Figures」の表 8b.3.2.5）。DKA であることが「確実」と中央判定された 49 件中 38 件は、軽度又は中等度の DKA 事象であると中央判定された（表 8b.3.2.6.4.3）。49 件中 35 件は標準診療（すなわちインスリン及び静脈内補液）により処置され、残りの多くはインスリンの追加投与による処置が行われ、全ての被験者で回復が確認された。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、DKA であることが「確実」と中央判定された事象の主な原因は、インスリンの打ち忘れ及びインスリンポンプの故障であり、49 件中 25 件に発生していた（表 18）。主な原因が不明であったのは 11 件であった。9 件では、24 時間以内のアルコール摂取がリスク因子であった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix – Tables and Figures」の表 8b.3.2.6.4.5）。DKA であることが「確実」と中央判定された事象は、持続皮下インスリン注入（CSII）使用被験者では 28 例に 29 件、MDI 使用被験者で 20 例に 20 件発現した（DKA の叙述参照、MB102229 試験及び MB102230 試験 CSR の 11.4.4 項及び MB102229 試験 52w CSR の Addendum 1）。DKA であることが「確実」と中央判定された事象 49 件中 14 件（ダパグリフロジン 5 mg 群：6 件、10 mg 群：7 件、プラセボ群 1 件）では、血糖値が正常血糖 DKA と判断される範囲内（血漿中グルコース値が 250 mg/dL［13.875 mmol/L］未満）であった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix – Tables and Figures」の表 8b.3.2.6.4.3）。

MB102229 試験及び MB102230 試験の短期投与期において DKA であることが「確実」と中央判定された事象の特性は、これら試験の長期継続投与期及び長期試験である D1695C00001（Part B）試験における事象の特性と同様であった。開発プログラム全体を通じて、全投与群の大部分の事象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（例：インスリンの打ち忘れ又はインスリンポンプの故障）、あるいはインスリン必要量の増加（例：感染症又は他の重篤な疾患の徴候、又は DKA 事象と関連したアルコール摂取）によるものであった。

ダパグリフロジン投与に伴って生じる DKA の潜在的リスク因子に注目し、個々の事象を詳細に検討したものの、ダパグリフロジン投与時に DKA 発現リスクが高い被験者を予測しうる明確な因子は特定されなかった（MB102229 試験及び MB102230 試験の adjudication packages、DKA narratives、MB102229 試験 52w CSR の 11.4.4 項及び Addendum 1、MB102230 試験 52w CSR の 11.4.4 項）。

表 18 「確実」と中央判定された糖尿病性ケトアシドーシス事象に関連する主因及び寄与因子の要約－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=548)	DAPA 10 mg + INS (N=566)	Pooled DAPA doses + INS (N=1114)	PLA + INS (N=532)
Total number of definite DKA events	**23**	**20**	**43**	**6**
Incidence rate per 100 patient-years	4.62	3.85	4.23	1.27
Primary cause on final adjudication forms				
Insulin pump failure[a]	4 (17.4)	5 (25.0)	9 (20.9)	2 (33.3)
Missed insulin dose[a]	8 (34.8)	5 (25.0)	13 (30.2)	1 (16.7)
Severe illness	1 (4.3)	1 (5.0)	2 (4.7)	0
Not identified[a]	7 (30.4)	3 (15.0)	10 (23.3)	1 (16.7)
Other[a]	3 (13.0)	6 (30.0)	9 (20.9)	2 (33.3)
Contributing factors on final adjudication forms				
Insulin pump failure[a]	5 (21.7)	4 (20.0)	9 (20.9)	2 (33.3)
Missed insulin dose[a]	8 (34.8)	6 (30.0)	14 (32.6)	1 (16.7)
Severe illness	3 (13.0)	2 (10.0)	5 (11.6)	0
Not identified[a]	5 (21.7)	1 (5.0)	6 (14.0)	0
Other[a]	8 (34.8)	15 (75.0)	23 (53.5)	4 (66.7)
Number of subjects experiencing event with				
At least 1 contributing factor[b]	17 (3.1)	18 (3.2)	35 (3.1)	6 (1.1)
1 contributing factor[b]	11 (2.0)	9 (1.6)	20 (1.8)	5 (0.9)
2 contributing factors[b]	6 (1.1)	9 (1.6)	15 (1.3)	1 (0.2)
≥3 contributing factors[b]	0	0	0	0

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8b.3.2.6.4.3 及び 8b.3.2.6.4.5 から引用

[a] Percentages are based on the total number of events

[b] Includes all contributing factors except for 'not identified'. Percentages are based on the total number of subjects in safety analysis set

Includes all events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period.

The ST+LT placebo-controlled Phase III pool consists of all study MB102229 and MB102230 data included in the safety analysis set for the ST+LT period.

DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis; INS insulin; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term

表 19　「確実」と中央判定された糖尿病性ケトアシドーシス事象に関連する主因、寄与因子、及びリスク因子の要約－MB102229 試験及び MB102230 試験の短期＋長期継続投与期（安全性解析対象集団）

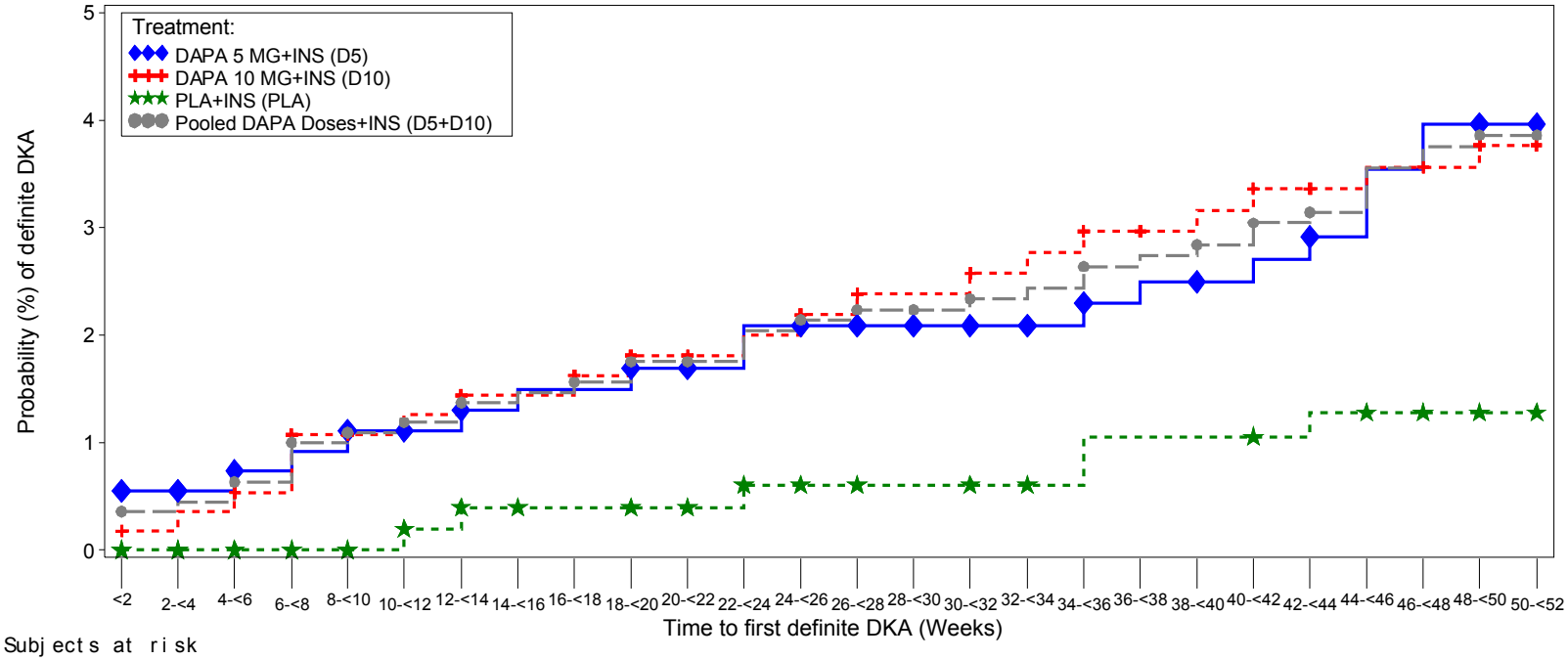
	MB102229				MB102230			
	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	Pooled DAPA doses+INS (N=573)	PLA + INS (N=260)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	Pooled DAPA doses + INS (N=541)	PLA + INS (N=272)
Total number of definite DKA events	12	10	22	5	11	10	21	1
Incidence rate per 100 patient-years	4.76	3.67	4.19	2.15	4.47	4.06	4.27	0.42
Primary cause on final adjudication forms								
Insulin pump failure[a]	3 (25.0)	2 (20.0)	5 (22.7)	2 (40.0)	1 (9.1)	3 (30.0)	4 (19.0)	0
Missed insulin dose[a]	4 (33.3)	4 (40.0)	8 (36.4)	1 (20.0)	4 (36.4)	1 (10.0)	5 (23.8)	0
Severe illness	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)	0
Not identified[a]	3 (25.0)	2 (20.0)	5 (22.7)	0	4 (36.4)	1 (10.0)	5 (23.8)	1 (100.0)
Other[a]	2 (16.7)	2 (20.0)	4 (18.2)	2 (40.0)	1 (9.1)	4 (40.0)	5 (23.8)	0
Contributing factors on final adjudication forms								
Insulin pump failure[a]	3 (25.0)	1 (10.0)	4 (18.2)	2 (40.0)	2 (18.2)	3 (30.0)	5 (23.8)	0
Missed insulin dose[a]	4 (33.3)	4 (40.0)	8 (36.4)	1 (20.0)	4 (36.4)	2 (20.0)	6 (28.6)	0
Severe illness	1 (8.3)	1 (10.0)	2 (9.1)	0	2 (18.2)	1 (10.0)	3 (14.3)	0
Not identified[a]	2 (16.7)	1 (10.0)	3 (13.6)	0	3 (27.3)	0	3 (14.3)	0
Other[a]	4 (33.3)	6 (60.0)	10 (45.5)	3 (60.0)	4 (36.4)	9 (90.0)	13 (61.9)	1 (100.0)
Number of subjects experiencing event with								
At least 1 contributing factor[b]	9 (3.2)	8 (2.7)	17 (3.0)	5 (1.9)	8 (3.0)	10 (3.7)	18 (3.3)	1 (0.4)
1 contributing factor[b]	7 (2.5)	4 (1.4)	11 (1.9)	4 (1.5)	4 (1.5)	5 (1.9)	9 (1.7)	1 (0.4)
2 contributing factors[b]	2 (0.7)	4 (1.4)	6 (1.0)	1 (0.4)	4 (1.5)	5 (1.9)	9 (1.7)	0
≥3 contributing factors[b]	0	0	0	0	0	0	0	0

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の表 8c.3.2.6.4.3 及び表 8c.3.2.6.4.5 から引用
a　Percentages are based on the total number of events

b　Includes all contributing factors except for ‘not identified’. Percentages are based on the total number of subjects in safety analysis set
Includes all events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period.
DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis; INS insulin; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、DKA であることが「確実」と中央判定された事象の発現は経時的に均等に分布しており、DKA 発現リスクが特に増大する時点を特定することはできなかった（図 3）。

図 3　「確実」と中央判定された糖尿病性ケトアシドーシス事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線－短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団（安全性解析対象集団）



Subjects at risk

D5:	n=	548	542	537	529	527	523	516	511	507	507	500	497	493	490	488	485	483	480	475	474	470	468	466	462	460	458
D10:	n=	566	561	558	554	549	547	542	533	533	529	522	521	517	513	506	506	500	498	495	493	492	488	485	481	480	472
PLA:	n=	532	527	525	517	515	507	500	491	488	488	482	476	470	456	454	454	452	447	444	444	444	439	436	434	432	427
D5+D10:	n=	1114	1103	1095	1083	1076	1070	1058	1044	1040	1036	1022	1018	1010	1003	994	991	983	978	970	967	962	956	951	943	940	930

Module 5.3.5.3 Section 8 Appendix – Tables and Figures の図 8b.3.2.6.4.7 から引用
Symbols represent censored observations.
Week is not scheduled visit but actual days from the first dose of study drug divided by 7.　Number of subjects at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period.　The results beyond Week 24 should be interpreted with caution as the number of subjects at risk might be limited.　Includes events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period.
The ST+LT placebo-controlled Phase III pool consists of all study MB102229 and MB102230 data included in the safety analysis set for the ST+LT period.
D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis; INS insulin; LT long-term; n number of subjects at risk at the beginning of each period; P placebo; PLA placebo; ST short-term

「可能性あり」と中央判定された糖尿病性ケトアシドーシス事象

DKA である「可能性あり」と中央判定された事象は、2009 年の ADA コンセンサスステートメントの基準に基づく DKA の要件を満たしていなかった。「可能性あり」と中央判定された事象でアシドーシスは確認されなかった。DKA である「可能性あり」と中央判定された事象は 33 例 42 件で、そのうち医療機関を受診するに至った事象は 7 件であり、このうち標準診療による DKA 治療記録が認められた事象は 4 件であった（詳細は、MB102229 試験及び MB102230 試験の CSR 11.4.4 項の DKA の叙述を参照）。

「可能性なし」と中央判定された糖尿病性ケトアシドーシス事象

DKA である「可能性なし」と中央判定された事象は 52 例 106 件であった（詳細は、MB102229 試験 24w CSR 及び 52w CSR の Addendum 1、MB102230 試験 24w CSR の Addendum 1、MB102230 試験 52w CSR の 11.4.4 項の叙述を参照）。

β-ヒドロキシ酪酸値

被験者に、DKA の一般的症状を説明し、毛細管血管血ケトンメーターを提供して、DKA の潜在的な症状/徴候又は併発疾患がみられた場合には、ケトンを測定するよう喚起した。被験者の測定で β-ヒドロキシ酪酸値が 0.6 mmol/L 以上になった場合、治験実施施設に連絡するよう被験者に説明した。これはケトンメーターの使用説明書に沿ったものであった。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における投与開始後の自己測定ケトン値の平均値は、ダパグリフロジン群でプラセボ群と比較して高く、ダパグリフロジン 5 mg 群で 0.3821 mmol/L、10 mg 群で 0.3812 mmol/L、プラセボ群で 0.2303 mmol/L であった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.3.2.7.1、表 8.3.3.2.7.1［ST placebo-controlled Phase III pool］）。ただし、β-ヒドロキシ酪酸値は、DKA であることが「確実」と中央判定された事象が発現した被験者、DKA である「可能性あり」と中央判定された事象が発現した被験者、及び DKA の要件を満たした事象が発現しなかった被験者の間で重なりが大きかった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の図 8.3.2.6.5.12 及び図 8b.3.2.6.5.12）。この理由としては、値に個人差があること（Wallace et al 2001）及び測定値が 3.0 mmol/L を超えた場合に毛細管血管血ケトンメーターの測定が不正確になること（Bergstrand et al 2011）が考えられる。

中央判定された糖尿病性ケトアシドーシス事象及び治験薬の投与中止

Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の Listing 12b.2.9.3 に DKA 事象及びケトアシドーシス事象について、(a) 重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象、(b) 治験薬の投与中断又は中止の原因として報告された事象を示す。Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の Listing 12b.2.9.2 に中央判定された DKA 事象（「確実」、「可能性あり」、又は「可能性なし」）が発現した全ての被験者を示し、また中央判定された DKA 事象の発現日と中止（理由を問わない）を比較できるように、事象の発現日及び治験薬の最終投与日を示す。

糖尿病性ケトアシドーシスに関する結論

DKA であることが「確実」と中央判定された事象は、ダパグリフロジン群ではプラセボ群と比較して、より多く認められた。臨床症状は、正常血糖範囲の血糖値で発症したダパグリフロジン投与例 14 例（ダパグリフロジン群：13 例、プラセボ群：1 例）を除き、誘発因子を含めて T1DM 患者に発現すると予想された症状と同様であった。DKA であることが「確実」と中央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、全例が回復した。DKA であること

が「確実」と中央判定された有害事象の再発はほとんどみられず、DKA 発現リスクが特に増大する時点は特定できなかった。

2.7.4.2.1.5.3 心血管系事象

全ての心血管系事象について、心血管系事象判定委員会が独立して判定を実施した。短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、心血管系事象が発現した被験者はごくわずかであった。心血管系事象の発現例数は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 2 例（0.4%）、10 mg 群で 5 例（0.9%）、プラセボ群で 4 例（0.8%）であったが、このうち死亡に至った有害事象はみられなかった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.6.1.1）。治験薬の投与中止に至った心血管系事象は 5 例にみられた。

D1695C00001（Part B）試験における心血管系事象の発現率は、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における発現率と同様であった（MB102229 試験 52w CSR の 8.2.3.3 項及び D1695C00001［Part B］試験 CSR の 8.3.2 項参照）。

T2DM 患者におけるダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと比較した場合、T1DM における心血管系事象のデータからは、新たな安全性上の懸念事項は示されなかった。

2.7.4.2.1.5.4 肝臓関連事象

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、肝臓関連事象が発現した被験者は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 9 例（1.6%）、10 mg 群で 11 例（1.9%）、プラセボ群で 13 例（2.4%）であり、いずれの投与群でもわずかであった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.6.1.2）。

D1695C00001（Part B）試験における肝臓関連事象の発現率は、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における発現率と同様であった（D1695C00001［Part B］試験 CSR の 8.2.3.8 項参照）。

T2DM 患者におけるダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと比較した場合、T1DM における肝臓関連事象データからは、新たな安全性上の懸念事項は示されなかった。

報告された全ての肝臓関連事象について、薬物性肝障害（DILI）の要件に該当する可能性を検討するため、肝臓関連事象判定委員会が独立して判定を実施した。短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、肝臓関連事象と中央判定された有害事象が発現した被験者は 4 例であった。

MB102229 試験の短期投与期において、ダパグリフロジン 10 mg 群の 2 例に、基準値上限（ULN）の 10 倍を上回るアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値及び/又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が認められ、治験薬との因果関係が「可能性あり」[4]と判断された。いずれの被験者においても、他の病因が存在する可能性があると考えられ、1 例ではアルコール性肝疾患、残る 1 例では「確実」と中央判定された DKA 事象との関連がある事象と考えられた。

[4] 「可能性あり」と判断される有害事象は、治験薬との関連性がある確率が 25～49%と定義し、「治験薬が障害を引き起こしたことを裏付けるエビデンスが曖昧でありながらも存在する」場合に「可能性あり」という。

MB102230 試験の短期＋長期継続投与期において、プラセボ群の 2 例に、肝臓関連事象と中央判定された有害事象が発現した。1 例では、肝機能検査値の上昇が 2 件認められたため、中央判定を実施したが[5]、いずれも治験薬との因果関係は「可能性なし」[6]と判断された。他の 1 例では、肝機能検査値の上昇が 1 件認められたため中央判定を実施したが、治験薬との因果関係は「可能性なし」と判断された。中央判定結果については個々の試験の CSR の付録 12.2.7.4 を、被験者の叙述については個々の試験の CSR の 11.4.5 項を参照されたい。

D1695C00001（Part B）試験において、ダパグリフロジン 5 mg 群の被験者 1 例に肝臓関連事象が認められた。本被験者は、ULN 値の 10 倍を上回る AST 値が認められたが、治験薬との因果関係は「可能性なし」と判断された（D1695C00001［Part B］試験 CSR の 8.2.3.8 項参照）。

2.7.4.2.1.5.5 性器感染

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、性器感染の有害事象は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 73 例（13.3%）、10 mg 群で 68 例（12.0%）、プラセボ群で 18 例（3.4%）であり、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で発現率が高かった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.6.2.1）。性器感染の有害事象が発現し、抗菌薬治療を受けた被験者の割合は、各投与群間で同様であった。性器感染が発現した被験者はプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で多かったものの、2 件超発現した被験者はごく少数であった。しかし、初回治療で奏効せず追加治療が必要となった被験者の割合は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で低かった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.6.2.5）。

性器感染の有害事象は、男性と比較して女性により多く認められ、発現率はダパグリフロジン 5 mg 群では男性の 5.5%に対して女性が 19.3%、10 mg 群では男性の 6.2%に対して女性が 17.4%、プラセボ群では男性の 0%に対して女性が 6.4%であった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.6.2.4）。

性器感染の多くは軽度であり、いずれの投与群においても重篤な性器感染は報告されなかった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.2.7 及び表 8b.3.2.4.1）。治験薬の投与中止に至った性器感染はごくわずかであり、その内訳は真菌性性器感染が 3 例（ダパグリフロジン 10 mg 群）、泌尿生殖器感染が 4 例（ダパグリフロジン 5 mg 群の 3 例及びプラセボ群の 1 例）、外陰腟真菌感染が 1 例（プラセボ群）、及び外陰部腟炎が 2 例（プラセボ群）であった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.5）。

T2DM 患者と比較して T1DM 患者ではカンジダ種のコロニー形成率が高い（オッズ比：3.4）とする報告（de Leon et al 2002）から予測された通り、性器感染の有害事象の発現率は、いずれの投与群においても T2DM 患者を対象としたダパグリフロジンの先行試験と比較して高かった。しかし、プラセボ群に対するダパグリフロジン群における性器感染の有害事象発現率の相対比は、T2DM 患者を対象としたダパグリフロジン投与の先行試験から得られた結果と同様であった。

---

[5] 肝機能検査値上昇の第 2 セットは治験薬投与後 30 日超での治験実施施設検査値であった。

[6] 「可能性なし」の事象は、治験薬との関連性がある確率が 25%未満と定義し、「他の病因が関係すると考えられる」場合に「可能性なし」という。

D1695C00001（Part B）試験における性器感染の有害事象の発現率は、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における発現率と同様であった（D1695C00001［Part B］試験 CSR の 8.2.3.3 項参照）。

T2DM 患者におけるダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと比較した場合、T1DM における性器感染の有害事象データからは、新たな安全性上の懸念事項は示されなかった。

2.7.4.2.1.5.6 尿路感染

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、尿路感染（腎感染含む）の有害事象が発現した被験者の割合が最も高かったのはダパグリフロジン 5 mg 群であり、最も低かったのは 10 mg 群であった（ダパグリフロジン 5 mg 群：10.4%、10 mg 群：5.3%、プラセボ群：7.3%、Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.6.3.1）。尿路感染が発現した被験者はプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で多かったものの、2 件超発現した被験者はごく少数であった。ダパグリフロジン群では抗菌薬治療を受けた被験者数が多く、また初回治療で奏効せず追加治療を受けた被験者が多かった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.6.2.5）。

尿路感染の有害事象は、男性と比較して女性により多く認められ、発現率はダパグリフロジン 5 mg 群では男性の 1.7%に対して女性が 17.0%、10 mg 群では男性の 1.5%に対して女性が 8.9%、プラセボ群では男性の 1.6%に対して女性が 12.5%であった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.6.2.4）。

重篤な尿路感染の有害事象が計 4 件報告され（腎盂腎炎 1 件及び尿路感染 3 件）、発現件数はダパグリフロジン 5 mg 群で 3 件、10 mg 群で 1 件であった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.4.1）。治験薬の投与中止に至った尿路感染の有害事象は、MB102229 試験ではみられず、MB102230 試験では 10 例（ダパグリフロジン 5 mg 群：5 例、10 mg 群：3 例、プラセボ群：2 例）に発現した（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.5、MB102229 試験及び MB102230 試験 52w CSR の表 11.3.2.6.3.3）。

D1695C00001（Part B）試験における尿路感染の有害事象の発現率（ダパグリフロジン 5 mg 群：0%、10 mg 群：4.0%）は、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団と比較して低かった（D1695C00001［Part B］試験 CSR の 8.2.3.4 項参照）。

T2DM 患者におけるダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと比較した場合、T1DM における尿路感染の有害事象データからは、新たな安全性上の懸念事項は示されなかった。

2.7.4.2.1.5.7 体液量減少症

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、体液量減少の有害事象の発現例数は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 10 例（1.8%）、10 mg 群で 6 例（1.1%）、プラセボ群で 10 例（1.9%）であり、ごくわずかであった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.6.6.1）。重篤な体液量減少又は治験薬の投与中止に至った体液量減少はみられなかった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.4.1 及び表 8b.3.2.5）。

D1695C00001（Part B）試験における体液量減少の有害事象の発現率は、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における発現率と同様であった（D1695C00001［Part B］試験 CSR の 8.2.3.6 項参照）。

T2DM 患者におけるダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと比較した場合、T1DM における体液量減少の有害事象データからは、新たな安全性上の懸念事項は示されなかった。

2.7.4.2.1.5.8 腎機能障害／腎不全

腎機能の悪化について、事前に規定した腎機能障害及び腎不全に関連する PT のリストに基づき評価した。短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、腎機能障害及び腎不全の有害事象は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 7 例（1.3%）、10 mg 群で 3 例（0.5%）、プラセボ群で 4 例（0.8%）認められ、発現例は少数であった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.6.6.2）。上記の有害事象のうち、2 例の重篤な有害事象を除く全ての有害事象は軽度として報告された。2 例の重篤な有害事象のうち 1 例は閉塞性尿路疾患（中等度の重篤な有害事象として報告された：Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.4.1）、他の 1 例は急性腎前性腎不全（重度の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象として報告され、急速輸液後に回復した：Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.4.1 及び表 8b.3.2.5）であった。

D1695C00001（Part B）試験において、腎機能障害又は腎不全の事象はみられなかった。

T2DM 患者におけるダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと比較した場合、T1DM における腎機能悪化のデータからは、新たな安全性上の懸念事項は示されなかった。

2.7.4.2.1.5.9 骨折

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、骨折の有害事象の発現例数は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 12 例（2.2%）、10 mg 群で 11 例（1.9%）、プラセボ群で 12 例（2.3%）であり、ごくわずかであった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.6.6.3）。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における骨折の有害事象の発現率は、短期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における発現率と同様であり（MB102229 試験及び MB102230 試験 52w CSR の 8.2.3.9 項参照）、また D1695C00001（Part B）試験における発現率とも同様であった（D1695C00001［Part B］試験 CSR の 8.2.3.7 項）。

T2DM 患者におけるダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと比較した場合、T1DM における骨折の有害事象データからは、新たな安全性上の懸念事項は示されなかった。

2.7.4.2.1.5.10 過敏症

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、過敏症に該当する可能性のある事象について、事前に規定した PT のリストに基づき評価した。過敏症に該当する有害事象は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 42 例（7.7%）、10 mg 群で 33 例（5.8%）、プラセボ群で 27 例（5.1%）に認められた（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.6.6.4）。重篤な有害事象として報告されたものはなく（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.4.1）、多くは、発疹、皮膚炎、湿疹のような皮膚に関連する軽度の事象であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数は 2 件で、うち 1 件はダパグリフロジン 5 mg 群で投与開始 134 日後に発現した薬疹、残る 1 件はプラセボ群で発現した湿疹であった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.5 参照）。

D1695C00001（Part B）試験における過敏症に関連する有害事象の発現率は、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における発現率と同様であった（D1695C00001［Part B ］試験 CSR の 8.2.3.11 項参照）。

T2DM 患者におけるダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと比較した場合、T1DM における過敏症関連の有害事象データからは、新たな安全性上の懸念事項は示されなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

T1DM を対象としたダパグリフロジン開発プログラムにおいて、以下の事象が報告された被験者については、プラセボ投与被験者も含めて安全性に関する叙述を作成した。

- 死亡
- 治験治療との関連を問わない全ての重篤な有害事象
- 有害事象による投与中止（治験薬との関連を問わず）
- DKA であることが「確実」と中央判定された事象
- DKA である「可能性あり」と中央判定された事象
- DKA である「可能性なし」と中央判定された事象
- 肝臓関連事象と中央判定された事象
- 重度の低血糖事象
- 心血管系事象と中央判定された事象
- 心血管系事象ではないと中央判定された事象

安全性に関する叙述は、MB102229 試験の 24w CSR の 11.4 項及び Addendum 1、MB102229 試験の 52w CSR の 11.4 項及び Addendum 1、MB102230 試験 24w CSR の 11.4 項及び Addendum 1、MB102230 試験 52w CSR の 11.4 項に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項では、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団のデータを示す。D1695C00001（Part B）試験、並びに MB102229 試験及び MB102230 試験の短期投与期の臨床検査値のデータは、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団と同様であった（MB102229 試験 24w CSR の 8.4 項、MB102230 試験 24w CSR の 8.4 項、及び D1695C00001［Part B］試験 CSR の 8.4 項参照）。

各被験者の全ての臨床検査結果については、個々の試験の CSR の付録 12.2.8.1 を参照されたい。

2.7.4.3.1 顕著な異常値

全体として、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、顕著な異常値及び肝機能検査値の上昇がみられた被験者はわずかであった。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、臨床検査値の顕著な異常値（肝機能検査を除く）が認められた被験者の割合を Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.3.1.1 に要約する。重要な所見は以下の通りであった。

- ヘマトクリット高値（0.55 vol 超）は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 2.6%、10 mg 群で 2.2%、プラセボ群で 0.6%の被験者に報告された。
- クレアチニン高値（ベースライン値の 1.5 倍以上）は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 2.6%、10 mg 群で 2.9%、プラセボ群で 1.3%の被験者に報告された。
- 血清電解質の顕著な異常値を発現した被験者はわずかであり、投与群間で同程度の割合で認められた。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、肝機能検査値の上昇が認められた被験者の割合を Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.3.2.1 に要約する。重要な所見は以下の通りであった。

- 肝機能検査値の上昇は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 4.6%、10 mg 群で 5.5%、プラセボ群で 6.2%の被験者に認められた。
- ALT 又は AST 値が ULN 値の 3 倍を上回り、ALT/AST 上昇後 14 日以内に総ビリルビン値が ULN 値の 1.5 倍を上回った被験者は MB102230 試験のプラセボ群で 1 例認められた（MB102229 試験 52w CSR の 8.4.1 項及び MB102230 試験 52w CSR の 8.4.1 項参照）。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における顕著な異常値及び肝機能検査値の上昇は、ダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であった。

2.7.4.3.2 臨床検査値の経時的変化

臨床検査パラメータの経時的変化の要約統計量を Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.3.3.1～表 8b.3.3.3.4 に、特定の臨床生化学検査パラメータの推移表を同表 8b.3.3.4.1～表 8b.3.3.4.3 に示す。

全体として、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、ダパグリフロジン群で尿糖が予測された通り上昇した点を除き、ベースラインから投与 52 週時までの臨床検査パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における臨床検査パラメータは、ダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であった。

2.7.4.3.3 その他の臨床検査項目

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、妊娠検査で陽性を示した被験者が 12 例認められた（詳細は、2.7.4.5.4項参照）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項では、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団のデータを示す。D1695C00001（Part B）試験のデータは、短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団のデータと同様であった（D1695C00001［Part B］試験 CSR の 8.5 項参照）。

2.7.4.4.1 バイタルサイン

座位収縮期血圧（SBP）、座位拡張期血圧（DBP）、及び座位心拍数の要約統計量の経時的変化を、それぞれ Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.4.1、表 8b.3.4.2、及び表 8b.3.4.3 に示す。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、ベースラインから投与 52 週時までの SBP の平均変化量は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-2.5 mmHg、10 mg 群で-2.4 mmHg、プラセボ群で 0.9 mmHg であった。ベースラインから投与 52 週時までの DBP の平均変化量は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-1.0 mmHg、10 mg 群で-1.0 mmHg、プラセボ群で 1.0 mmHg であった。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、ベースラインから投与 52 週時までの座位心拍数の平均変化量はダパグリフロジン 5 mg 群で 0.9 bpm、10 mg 群で 0.1 bpm、プラセボ群で 1.5 bpm であった。

短期プラセボ対照第 III 相試験併合集団におけるバイタルサインの測定値は、ダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であった。

2.7.4.4.2 心電図

ECG の要約データを Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.5 に示す。短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団の被験者の多くでは、ベースラインから投与 52 週時（最終観測値による欠測値の補完［LOCF］）までの ECG 評価に変化はみられなかった。ECG 評価が正常から異常に変化した被験者の割合及び異常から正常に変化した被験者の割合は、全投与群間で同様であった。

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団における心電図の測定結果は、ダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であった。

2.7.4.4.3 身体的所見

体重の変化については、臨床的有効性の 3.2.3 項に記載した。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢の影響

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、有害事象の発現率は、全ての投与群で加齢とともに増加した（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.2.2）。35 歳未満の被験者では、ダパグリフロジン 5 mg 群で 74.2%、10 mg 群で 73.6%、プラセボ群で 68.5%に有害事象が発現したのに対し、50 歳以上の被験者では、それぞれ 83.0%、

80.1%、及び 78.8%に有害事象が発現した。年齢別の有害事象の解析で、安全性上の懸念事項は特定されなかった。

2.7.4.5.1.2 性別の影響

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、有害事象の発現率は、男性被験者（ダパグリフロジン 5 mg 群：76.4%、10 mg 群：75.5%、プラセボ群：70.5%）と比較して女性被験者（ダパグリフロジン 5 mg 群：82.6%、10 mg 群：80.2%、プラセボ群：77.2%）で高く、男女別の評価でも主として、SOC の感染症および寄生虫症及び性器感染カテゴリに含まれる有害事象の発現が多かったことが原因であった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.2.3）。男女別の有害事象の解析で、安全性上の懸念事項は特定されなかった。

2.7.4.5.1.3 人種の影響

短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において、有害事象の発現率は全ての投与群で、白人被験者（ダパグリフロジン 5 mg 群：79.7%、10 mg 群：76.8%、プラセボ群：73.3%）と比較して、アジア人被験者（ダパグリフロジン 5 mg 群：84.7%、10 mg 群：86.4%、プラセボ群：83.3%）で高かった（Module 5.3.5.3「Section 8 Appendix - Tables and Figures」の表 8b.3.2.2.4）。このほかの人種の被験者数はごく少数であり、意義のある比較はできないことから、解釈には注意が必要である。人種別の有害事象の解析で、安全性上の懸念事項は特定されなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因が及ぼすダパグリフロジンへの影響については、T2DM を対象に先行実施したダパグリフロジン臨床プログラムで評価した。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ダパグリフロジンと他の薬剤又は食物との間に生じる相互作用については、T2DM を対象に先行実施したダパグリフロジン臨床プログラムで評価した。T1DM 患者で、他の薬剤又は食物との間に生じる相互作用が安全性に及ぼす潜在的な影響について、新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦又は授乳婦を対象としたダパグリフロジンの試験は実施されていない。妊娠第 2 期及び第 3 期の妊婦には、ダパグリフロジンの投与を避けること。ヒトでは、妊娠第 2～3 期に子宮内で胎児の腎臓が形態的発育をとげる。ラットの試験で、この期間に相当する時期の母動物にダパグリフロジンを投与すると、胎仔の腎盂及び尿細管の拡張の頻度及び／又は重症度が増加した。

授乳中の女性には、ダパグリフロジンの投与を避けること。授乳期ラットではダパグリフロジンは乳汁中に移行し、血漿中薬物濃度比は約 1：1 であった。ダパグリフロジン又はその代謝物がヒトの母乳に移行するかどうかは不明である。ヒトでは腎臓の機能的な発達・成熟は生後 2 年間まで継続することから、幼若ラットで認められたダパグリフロジン投与による腎盂及び尿細管の拡張は、ヒトにおいても生後 2 年間における腎臓の発達に対し潜在的リスクを有する可能性が

示唆された。さらに、乳汁を介してダパグリフロジンに曝露したラットでは離乳後に体重増加が抑制されていることから、2 歳未満の乳幼児に対するダパグリフロジンの曝露は避けるべきと考えられる。

T2DM 臨床プログラム及び市販後使用経験において、妊娠例及び授乳例は稀であった。このような症例における使用経験は限定的であるが、安全性上の懸念を増大させるものではない。

T1DM 試験では、妊婦の試験への参加を除外した。MB102229 試験及び MB102230 試験の短期投与期間において、被験者 6 例に妊娠が確認されたが、このうち 3 例がダパグリフロジン群の被験者、3 例がプラセボ群の被験者であった。MB102229 試験及び MB102230 試験の長期継続投与期間において、被験者 6 例に妊娠が確認され、このうち 5 例がダパグリフロジン群の被験者、1 例がプラセボ群の被験者であった。MB102072 試験、D1695C00001（Part A）試験、及び D1695C00001（Part B）試験の試験期間中に妊娠はみられなかった。妊娠が確認された場合、治験薬の投与を中止した。

ダパグリフロジン群で報告された妊娠事例を表 20に示す。被験者 [redacted] は早産（36 週）で、新生児には呼吸抑制、灌流不良、黄疸、舌小帯短縮症及び分娩時外傷による鎖骨骨折が認められた。被験者 [redacted] は出産したが、新生児には呼吸不全、先天性肺炎、肥大型心筋症、及び心室中隔の筋ジストロフィーが認められた。新生児は、1 週間後に呼吸不全が消失し、退院して自宅に帰った（詳細は、MB102230 試験 52w CSR の 8.5.4.1 項参照）。

表 20　　ダパグリフロジン群で報告された妊娠事例

Subject number	Age (years)	Dose	Estimated exposure to dapagliflozin during pregnancy	Outcome
[redacted]	3	5 mg	4 weeks	Unhealthy baby
	3	5 mg	5 weeks	Elective abortion
	2	5 mg	7 weeks	Spontaneous abortion
	2	10 mg	9 weeks	Unknown
	3	10 mg	3 weeks	Unknown
	3	5 mg	6 weeks	Unknown
	2	10 mg	3 weeks	Spontaneous abortion
	3	10 mg	5 weeks	Unhealthy baby

Estimated exposure and outcome are derived from AstraZeneca's safety database.

2.7.4.5.5　　過量投与

MB102229 試験において、被験者 1 例に 1 件の過量投与が報告された。本被験者は、投与開始から 1 週間、ダパグリフロジン 10 mg 1 日 3 回を摂取していた。過量投与に関連して、本被験者による何らかの症状の報告はなかった。

2.7.4.5.6　　薬物乱用

ダパグリフロジンの薬物乱用の可能性について試験では検討していない。乱用又は依存性が生じる危険性を示唆する情報は得られていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

ダパグリフロジンによる離脱症状及び反跳作用について試験では検討していない。離脱症状及び反跳現象が生じる危険性を示唆する情報は得られていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作の能力又は精神機能の障害に対する影響を検討する試験は実施していない。この点に関して、ダパグリフロジンが何らかの作用を及ぼすことを示唆する情報は得られていない。

2.7.4.6 市販後データ

ダパグリフロジンは T2DM 患者の治療薬として 2012 年 10 月 5 日にオーストラリアで初めて承認され、本申請時現在 90 カ国以上で承認されている。承認適応症の T2DM に対する市販後使用実績の概要は、各国の規制当局に提出される定期的ベネフィット - リスク評価報告（PBRER）に記載されている。2017 年 10 月 4 日にデータロックした最新の PBRER（約 2,995,081 人・年の市販後曝露実績を含む）では、臨床試験及び市販後使用実績を包括的に検討した結果、承認適応症にダパグリフロジンを使用したときに認められた全般的に良好なベネフィット - リスクプロファイルの変更を要するような情報はなかったと結論づけられている。

2.7.4.7 安全性に関する結論

血糖コントロールが不十分な T1DM 患者に対して、用量調節可能なインスリン療法への追加併用療法としてダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg を投与したところ、良好な忍容性が認められた。T1DM 臨床プログラムにおける安全性の結論は以下の通りである。

- 有害事象発現率は、投与群間で概ね同程度であったが、ダパグリフロジンの既知の副作用である性器感染及び頻尿／尿量増加についてはダパグリフロジン群において発現率が若干高かった。
- 短期＋長期継続投与期プラセボ対照第 III 相試験併合集団において 2 例が死亡した。1 例（プラセボ群）は低血糖の疑いで夜間に死亡した。他の 1 例（ダパグリフロジン群）は、麻薬及びアルコールの摂取下での運転による自動車事故で受けた重度の脳損傷のために死亡した。
- 全ての投与群で、重篤な有害事象の発現はごくわずかであり、ケトン関連事象の発現率は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高かった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象はごくわずかであり、発現率は全投与群で概ね同様であった。
- 重度の低血糖事象を含む低血糖事象は、全ての投与群で同程度の発現頻度であった。
- DKA であることが「確実」と中央判定された事象の発現件数は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で多く、そのほとんどが標準治療による処置を受け、全例が回復した。

DKA 事象の再発はごくわずかであり、報告された誘発因子は T1DM 患者で予想される因子と同様であった。

- 短期試験のデータは短期＋長期継続投与期試験のデータと同様であり、短期又は長期継続投与期に特有の安全性上の懸念事項は特定されなかった。
- T1DM 患者にダパグリフロジンを投与した場合の全般的な安全性プロファイルは、T1DM 試験患者集団においてプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で DKA 事象発現数が多かった点を除き、T2DM 患者におけるダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であった。

付録 A：MB102229 試験及び MB102230 試験のデータモニタリング委員会の会議議事録

DMC の非公開会議の議事録を添付する。DMC によってなされた試験実施、安全性、又は有効性に関する具体的な要求及び提言、並びに個々の議事録のリンク先を表 21に示す。

表 21　　データモニタリング委員会による要求及び提言の要約

データモニタリング委員会会議	要求/提言	議事録のリンク先
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（MB102229 試験）	・投与割付けが 1：1：1 の無作為化割付け法と矛盾しているため、当該問題をすぐに解決するよう DMC は Statistical Analysis Data Center（SDAC）及び治験依頼者に要求した。 ・可能であれば、モニターから得たケトン値のデータを被験者に提供することを考慮するよう DMC は治験依頼者に提案した。 ・エビデンス全体を確認後、本試験の変更又は中止を提言する適切なエビデンスはないという見解を DMC は全会一致で示した。	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の DMC 非公開会議の議事録
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（MB102229 試験）	・いずれの被験者も治験の同意説明なしに無作為化割付けすべきではない。 ・全被験者が血糖自己測定を頻回で記録すべきである。 ・割り付けられたレジメン（適切な標準治療及び追跡を含む）の遵守状況は良好であり、これを維持すべきである。 ・エビデンス全体を確認後、本試験の変更又は中止を提言する適切なエビデンスはないという見解を DMC は全会一致で示した。	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の DMC 非公開会議の議事録

表 21　データモニタリング委員会による要求及び提言の要約

データモニタリング委員会会議	要求/提言	議事録のリンク先
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（MB102229 試験及び MB102230 試験）	・SDAC が安全性モニタリング報告書において投与群を A、B、及び C で示すことに、DMC は全会一致で合意した。 ・SDAC は、割付けミス及び複数投与群への割付けが引き続き起こっているエビデンスを示した。これは早急かつ明確に是正されなければならない。 ・エビデンス全体（新たに得られた非盲検データを含む）を確認後、DMC はいずれの試験も変更又は中止を提言する適切な理由はないと判断した。 ・DKA に関する主な問題は以下の通りである。 1. 中央判定までの期間が、DMC メンバーが同様の試験で経験した期間に比べて大幅に長い。 2. SDAC 及び DMC は、DKA を発現した被験者について、DKA 判定委員会と同じ資料を同じ時期に受け取るべきである。 3. DKA の発現が最小限となるよう、医師及び被験者への教育に一層注意を払うべきである。例えば、一層の努力をし、ケトンの測定、ケトン上昇時の治療、及び正常血糖時でのケトアシドーシスの発現に関する理解について治験実施計画書を改訂するべきである。 4. DMC は、被験者がデータを収集することは可能であるが、異常値に対する介入がほとんどなされていないという認識を持っている。 5. DMC は、治験依頼者がデータカットオフ後かつ DMC 会議前に、DKA、低血糖、及び死亡に関する最新情報を SDAC に提供するよう要求する。 ・エビデンス全体（新たに得られた非盲検データを含む）を確認後、DMC はいずれの試験も変更又は中止を提言する適切な理由はないと判断した。	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の DMC 非公開会議の議事録
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（MB102229 試験及び MB102230 試験）	・DMC は、MB102229 試験の 2 例で 4 週時に不注意で投与が切り替わっていたことに関する解析計画及び安全性管理に、原則として合意した。 ・DMC は、約 3 カ月で DKA の最新の要約を提供するよう SDAC に要求した。 ・エビデンス全体（新たに得られた非盲検データを含む）を確認後、DMC はいずれの試験も変更又は中止を提言する適切な理由はないと判断した。	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の DMC 非公開会議の議事録

表 21　データモニタリング委員会による要求及び提言の要約

データモニタリング委員会会議	要求/提言	議事録のリンク先
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（MB102229 試験及び MB102230 試験）	・DMC は、次回の会議用に、被験者報告の血糖値及びケトン値の経時的な比較結果を提供するよう SDAC に要求した。 ・エビデンス全体（新たに得られた非盲検データを含む）を確認後、いずれの試験も変更又は中止を提言する適切な理由はないという見解を DMC は全会一致で示した。	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の DMC 非公開会議の議事録
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（MB102229 試験及び MB102230 試験）	・DMC は、追加で DKA 発現率のサブグループ解析結果を提供するよう SDAC に要求した。 ・DMC は全会一致で、治験依頼者に、持続血糖モニタリング時の適切な対応に関する被験者への教育について、一層の努力をすべきであると助言した。DMC は、患者日誌に記録されたデータ（臨床データベースに転記されるデータ）に明らかな矛盾があることから、次回の会議でその説明をするよう要求した。 ・エビデンス全体（新たに得られた非盲検データを含む）を確認後、いずれの試験も変更又は中止を提言する適切な理由はないという見解を DMC は全会一致で示した。	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の DMC 非公開会議の議事録
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（MB102230 試験）	・エビデンス全体（新たに得られた非盲検データを含む）を確認後、本試験の変更又は中止を提言する適切な理由はないという見解を DMC は全会一致で示した。	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の DMC 非公開会議の議事録

2.7.4　臨床的安全性　補遺

フォシーガ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
本概要で参照する試験及び報告 4
本概要の位置づけ 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた臨床試験の概略 5
2.7.4.1.1.2 関連する非臨床試験の成績 5
2.7.4.1.1.3 収集した安全性評価項目及び評価方法 5
2.7.4.1.1.4 個々の試験の要約 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 5
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 6
2.7.4.2 有害事象 7
2.7.4.2.1 有害事象の解析 7
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 7
2.7.4.2.1.1.1 全般的な有害事象 7
2.7.4.2.1.1.2 器官別大分類及び基本語別の有害事象 8
2.7.4.2.1.2 死亡 9
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 9
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 10
2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象 10
2.7.4.2.1.4.2 その他の重要な有害事象 10
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 11
2.7.4.2.1.5.1 低血糖 11
2.7.4.2.1.5.2 糖尿病性ケトアシドーシス 13
2.7.4.2.1.5.3 心血管系事象 13
2.7.4.2.1.5.4 肝臓関連事象 13
2.7.4.2.1.5.5 性器感染 14
2.7.4.2.1.5.6 尿路感染 14
2.7.4.2.1.5.7 体液量減少症 14
2.7.4.2.1.5.8 腎機能障害／腎不全 15
2.7.4.2.1.5.9 骨折 15
2.7.4.2.1.5.10 過敏症 15
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 15
2.7.4.3 臨床検査値の評価 15
2.7.4.3.1 顕著な異常値 15

2.7.4.3.2　臨床検査値の経時的変化 16
2.7.4.3.3　その他の臨床検査項目 16
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 16
2.7.4.4.1　バイタルサイン 16
2.7.4.4.2　心電図 17
2.7.4.4.3　身体的所見 17
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 17
2.7.4.5.1　内因性要因 17
2.7.4.5.1.1　年齢の影響 17
2.7.4.5.1.2　性別の影響 17
2.7.4.5.1.3　人種の影響 17
2.7.4.6　市販後データ 21
2.7.4.7　安全性に関する結論 21

表目次

表 1　二重盲検下での治験薬への曝露レベルの要約：短期＋長期継続投与期間 MB102230 試験（日本人集団、安全性解析対象集団） 6
表 2　全般的な有害事象の要約：MB102230 試験（日本人集団、安全性解析対象集団） 7
表 3　重篤な有害事象：MB102230 試験（日本人集団、安全性解析対象集団） 9
表 4　投与中止に至った有害事象：MB102230 試験（日本人集団、安全性解析対象集団） 10
表 5　反復性低血糖事象の要約：MB102230 試験（日本人集団、安全性解析対象集団） 11
表 6　有害事象の要約：いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象 MB102230 試験（安全性解析対象集団） 19

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	American Diabetes Association：米国糖尿病学会
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
CSR	Clinical study report：治験総括報告書
DBP	Diastolic blood pressure：拡張期血圧
DILI	Drug-induced liver injury：薬物性肝障害
DKA	Diabetic ketoacidosis：糖尿病性ケトアシドーシス
LOCF	Last observation carried forward：最終観測値による欠測値の補完
PT	Preferred term：基本語
SBP	Systolic blood pressure：収縮期血圧
SOC	System organ class：器官別大分類
T1DM	Type 1 diabetes mellitus：1 型糖尿病
ULN	Upper limit of normal：基準値上限

本概要で参照する試験及び報告

本概要の本体の「本概要で参照する臨床試験及び治験総括報告書」を参照。

本概要の位置づけ

本書（臨床的安全性　補遺）は、MB102230 試験の日本人集団における臨床的安全性の概要を記載し、臨床に関する概括評価　補遺の 2.5.1.1 項の表 1 に示す申請効能・効果及び申請用法・用量にて使用するダパグリフロジンプロピレングリコール水和物（販売名：フォシーガ®錠、以下、ダパグリフロジン）の日本における医薬品承認事項一部変更承認申請を補足するものである。

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

MB102230 試験はプラセボ対照無作為化試験であることから、制御不能な交絡バイアスを最小限に抑えられ、1 型糖尿病（T1DM）患者における安全性評価をより正確かつ厳密に行うことができる。本概要の補遺は、MB102230 試験の日本人集団における 24 週間の短期投与期間及び 28 週間の長期継続投与期間中の 52 週までの安全性及び忍容性に関するデータについて記載する。国内 D1695C00001 試験の安全性の試験成績については、臨床的有効性 補遺 2.7.3.2.2.1 項、本概要の本体、個々の試験のまとめ 2.7.6.2.2 項及び 2.7.6.2.3 項、並びに D1695C00001 試験 Part A 及び Part B の治験総括報告書（CSR）を参照。

2.7.4.1.1.1　安全性データに用いた臨床試験の概略

本概要の本体の 2.7.4.1.1.1 項を参照。

2.7.4.1.1.2　関連する非臨床試験の成績

本概要の本体の 2.7.4.1.1.2 項を参照。

2.7.4.1.1.3　収集した安全性評価項目及び評価方法

本概要の本体の 2.7.4.1.1.3 項を参照。

2.7.4.1.1.4　個々の試験の要約

MB102230 試験の試験成績については、個々の試験のまとめ 2.7.6.2.4 項及び 2.7.6.2.5 項並びに MB102230 24w 及び 52w CSR を参照。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

表 1に、MB102230 試験の日本人集団における治験薬への曝露レベルの要約を示す。平均曝露量はダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群間で同程度であった。累積曝露量も投与群間で類似していた。日本人集団における投与期間は、全体集団と概ね同様であった。

表 1 二重盲検下での治験薬への曝露レベルの要約：短期＋長期継続投与期間 MB102230 試験（日本人集団、安全性解析対象集団）

Duration (Days)	DAPA 5 mg + INS (N=55)	DAPA 10 mg + INS (N=41)	PLA + INS (N=58)
1-7	0	0	2 (3.4)
8-30	0	0	1 (1.7)
61-90	2 (3.6)	0	1 (1.7)
91-120	1 (1.8)	1 (2.4)	1 (1.7)
121-180	3 (5.5)	0	1 (1.7)
241-300	2 (3.6)	0	0
301-360	0	1 (2.4)	1 (1.7)
>360	47 (85.5)	39 (95.1)	51 (87.9)
Summary Statistics			
Mean	333.4	359.3	333.3
Median	365.0	365.0	365.0
Min, Max	73, 372	115, 369	6, 369
Standard Deviation	83.87	39.14	95.23
Cumulative exposure (patient-years)	50.2	40.3	52.9

MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.1.1 から引用
This table includes all subjects in safety analysis set. Percentages reported are based on the total number of subjects in each treatment group.
The extent of exposure to study medication during the short-term plus long-term treatment period is defined as the difference between the last and the first dose of study medication of the short-term plus long-term treatment periods plus 1 day.
Cumulative exposure is calculated as the sum of the exposure to study medication of all subjects (in years) in a treatment group.

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

MB102230 試験の日本人集団の人口統計学的特性及びその他の特性は、臨床的有効性 補遺 2.7.3.3.1.1 項を参照。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 全般的な有害事象

MB102230 試験の日本人集団の全般的な有害事象の要約を表 2に示した。日本人集団における全般的な有害事象の要約は、全体集団と概ね類似していた（MB102230 24w 及び 52w CSR の表 11.3.2.1 参照）。

日本人集団で報告された器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の有害事象の発現状況は、全体集団と概ね同様であった。

日本人集団においても、有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ群に比べてダパグリフロジン群で若干高かった（ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 87.3%、87.8%及び 82.8%）。発現率がプラセボ群に比べていずれかのダパグリフロジン群で高かった有害事象は、SOC 別では腎および尿路障害、臨床検査、一般・全身障害および投与部位の状態、代謝および栄養障害、並びに呼吸器、胸郭および縦隔障害であり、PT 別では頻尿、口渇、体重減少、発疹及び便秘であった（2.7.4.2.1.1.2項）。治験薬との因果関係が否定できないと治験責任医師等により判断された有害事象の発現率は、プラセボ群に比べてダパグリフロジン群で高かった（ダパグリフロジン 5 mg、10 mg 及びプラセボ群でそれぞれ 41.8%、53.7%及び 20.7%）。重篤な有害事象は、ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 3、4、1 例に発現し、その内訳は脳梗塞、低血糖昏睡、低血糖性痙攣、糖尿病性ケトアシドーシス、小腸炎、胃腸炎、心停止、糖尿病性高血糖昏睡、甲状腺新生物、及び組織球性壊死性リンパ節炎であった。重篤な有害事象として報告された低血糖はダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例に認められ、投与中止に至った。重篤な有害事象として報告された糖尿病性ケトアシドーシスはダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群の各 1 例に認められ、ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例は投与中止に至った。

表 2 全般的な有害事象の要約：MB102230 試験（日本人集団、安全性解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=55)	DAPA 10 mg + INS (N=41)	PLA + INS (N=58)
At least one adverse event	48 (87.3)	36 (87.8)	48 (82.8)
At least one related adverse event	23 (41.8)	22 (53.7)	12 (20.7)
Death	0	0	0
At least one SAE	3 (5.5)	4 (9.8)	1 (1.7)
At least one related SAE	3 (5.5)	2 (4.9)	0
SAE leading to discontinuation of study drug	3 (5.5)	1 (2.4)	0
AE leading to discontinuation of study drug	4 (7.3)	1 (2.4)	3 (5.2)
At least one SAE of hypoglycemia	1 (1.8)	0	0
SAE of hypoglycemia leading to discontinuation of study drug	1 (1.8)	0	0

表 2 全般的な有害事象の要約：MB102230 試験（日本人集団、安全性解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=55)	DAPA 10 mg + INS (N=41)	PLA + INS (N=58)
At least one ketone related SAE	1 (1.8)	1 (2.4)	0
Ketone related SAE leading to discontinuation of study drug	1 (1.8)	0	0

MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.2 から引用
MedDRA Version: 20.1
N is the number of subjects in safety analysis set.
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with an onset from Day 1 of the short-term double-blind treatment period up to and including 4 days and 30 days respectively, after the last dose date in the Short-term plus Long-term Treatment Period. Only hypoglycemia and DKA reported as a SAE is included in the AE, related AE, SAE, related SAE, and AE leading to discontinuation summary lines.

2.7.4.2.1.1.2 器官別大分類及び基本語別の有害事象

MB102230 試験の日本人集団における SOC 別の主な有害事象は、感染症および寄生虫症、腎および尿路障害、胃腸障害、臨床検査、並びに一般・全身障害および投与部位の状態であった。PT 別の主な有害事象は、上咽頭炎（MedDRA version 20.0 鼻咽頭炎に相当）、頻尿、体重減少及び口渇であった（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.2.5 参照）。

有害事象の発現率は、プラセボ群に比べてダパグリフロジン群で高かった。発現率がプラセボ群に比べていずれかのダパグリフロジン群で 5%以上高かった有害事象は、SOC 別では腎および尿路障害（ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 25.5%、26.8%、12.1%）、臨床検査（同 16.4%、26.8%、12.1%）、一般・全身障害および投与部位の状態（同 16.4%、24.4%、15.5%）、代謝および栄養障害（同 9.1%、4.9%、3.4%）、及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（同 7.3%、12.2%、3.4%）であり、PT 別では頻尿（同 21.8%、14.6%、8.6%）、口渇（同 3.6%、19.5%、1.7%）、体重減少（同 10.9%、17.1%、1.7%）、発疹（同 1.8%、7.3%、0%）及び便秘（同 3.6%、7.3%、1.7%）であった（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.2.1 参照）。

MB102230 試験の日本人集団における有害事象の重症度は、全体集団と概ね類似していた（MB102230 24w 及び 52w CSR の表 11.3.2.2.7）。日本人集団では、ほとんどの有害事象の重症度は軽度であった。重度の有害事象はダパグリフロジン 5 mg 群の 3 例（5.5%）（脳梗塞が 1 例、低血糖昏睡及び低血糖性痙攣が同一の 1 例、胃腸炎及び糖尿病性ケトアシドーシスが同一の 1 例の被験者に発現した）及びダパグリフロジン 10 mg 群の 1 例（2.4%）（糖尿病性ケトアシドーシス）に認められた。極めて重度の有害事象はダパグリフロジン 10 mg 群の 1 例（2.4%）に認められた（心停止及び糖尿病性高血糖昏睡が同一の 1 例の被験者に発現した）（MB102230 24w 及び 52w CSR の付録 12.2.7.1）。SOC 及び PT で分類した重症度ごとの全ての有害事象の要約については MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.2.7 を参照されたい。

治験薬との因果関係が否定できないと治験責任医師等により判断された有害事象は、プラセボ群に比べてダパグリフロジン群で多く発現し、ダパグリフロジン 5 mg、10 mg 及びプラセボ群でそれぞれ 41.8%、53.7%及び 20.7%であった。有害事象と概ね同様に、発現率の差異は主に SOC カテゴリの腎および尿路障害、臨床検査及び一般・全身障害および投与部位の状態によるもので、また、PT 別では頻尿（同 21.8%、14.6%及び 8.6%）、体重減少（同 9.1%、17.1%及び 1.7%）、

及び口渇（同 3.6%、19.5%及び 1.7%）によるものと考えられた（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.2.8 参照）。

2.7.4.2.1.2 死亡

MB102230 試験の日本人集団では死亡例は報告されなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

MB102230 試験の日本人集団における重篤な有害事象の要約を表 3に示した。重篤な有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 5.5%（3 例：脳梗塞が 1 例、低血糖昏睡及び低血糖性痙攣が同一の 1 例、糖尿病性ケトアシドーシス及び胃腸炎が同一の 1 例の被験者に発現）、10 mg 群で 9.8%（4 例：小腸炎が 1 例、心停止及び糖尿病性高血糖昏睡が同一の 1 例、糖尿病性ケトアシドーシスが 1 例、甲状腺新生物が 1 例の被験者に発現）及びプラセボ群で 1.7%（1 例：組織球性壊死性リンパ節炎が 1 例の被験者に発現）であった。PT 別では、2 例以上に報告された重篤な有害事象はなかった。

表 3 重篤な有害事象：MB102230 試験（日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=55)	DAPA 10 mg + INS (N=41)	PLA + INS (N=58)
Total Subjects with an Event	3 (5.5)	4 (9.8)	1 (1.7)
心臓障害	0	1 (2.4)	0
心停止	0	1 (2.4)	0
胃腸障害	0	1 (2.4)	0
小腸炎	0	1 (2.4)	0
代謝および栄養障害	1 (1.8)	1 (2.4)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.8)	1 (2.4)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (2.4)	1 (1.7)
甲状腺新生物	0	1 (2.4)	0
組織球性壊死性リンパ節炎	0	0	1 (1.7)
神経系障害	2 (3.6)	1 (2.4)	0
糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (2.4)	0
脳梗塞	1 (1.8)	0	0
低血糖昏睡	1 (1.8)	0	0
低血糖性痙攣	1 (1.8)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (1.8)	0	0
胃腸炎	1 (1.8)	0	0

MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.4.1 から引用
MedDRA Version: 20.1
N is the number of subjects in safety analysis set.
Includes serious adverse events with an onset from Day 1 of the short-term double-blind treatment period up to and including 30 days after the last dose date in the short-term plus long-term treatment period. Includes serious adverse events of hypoglycemia and DKA.

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

MB102230 試験の日本人集団における投与中止に至った有害事象の要約を表 4に示した。投与中止に至った有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 7.3%、2.4%及び 5.2%であった。

表 4 投与中止に至った有害事象：MB102230 試験（日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=55)	DAPA 10 mg + INS (N=41)	PLA + INS (N=58)
Total Subjects with an Event	4 (7.3)	1 (2.4)	3 (5.2)
心臓障害	0	1 (2.4)	0
心停止	0	1 (2.4)	0
神経系障害	2 (3.6)	1 (2.4)	0
糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (2.4)	0
脳梗塞	1 (1.8)	0	0
低血糖昏睡	1 (1.8)	0	0
低血糖性痙攣	1 (1.8)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (1.7)
先天性肝胆道系異常	0	0	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	1 (1.8)	0	0
胃腸炎	1 (1.8)	0	0
臨床検査	1 (1.8)	0	0
体重減少	1 (1.8)	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.8)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.8)	0	0
ケトーシス	1 (1.8)	0	0
精神障害	0	0	1 (1.7)
持続性抑うつ障害	0	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.7)
湿疹	0	0	1 (1.7)

MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.5 から引用
MedDRA Version: 20.1
N is the number of subjects in safety analysis set.
Includes adverse events (serious and non-serious) with an onset on or after the first date/time of double-blind treatment.
Includes discontinuations due to hypoglycaemia and DKA only if reported as a serious adverse event.

2.7.4.2.1.4.2 その他の重要な有害事象

本概要の本体の 2.7.4.2.1.4.2 項を参照。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 低血糖

MB102230 試験の日本人集団で発現した低血糖事象（米国糖尿病学会［ADA］のカテゴリに基づく）の発現率は、重度の低血糖事象を含め、全てのカテゴリの低血糖事象に関してダパグリフロジン群とプラセボ群間で同程度であった（表 5）。

表 5 反復性低血糖事象の要約：MB102230 試験（日本人集団、安全性解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=55) (P-Y=50.2)	DAPA 10 mg + INS (N=41) (P-Y=40.3)	PLA + INS (N=58) (P-Y=52.9)
Total number of hypoglycemic events	1502	992	1440
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	46 (83.6)	34 (82.9)	50 (86.2)
1-5 events[a]	8 (14.5)	9 (22.0)	13 (22.4)
6-9 events[a]	7 (12.7)	4 (9.8)	6 (10.3)
≥10 events[a]	31 (56.4)	21 (51.2)	31 (53.4)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y) including recurrences	2991.63	2459.63	2720.39
ADA categorisation			
Severe hypoglycemia			
Total number of events[b]	10 (0.7)	1 (0.1)	0
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	2 (3.6)	1 (2.4)	0
1 event[a]	0	1 (2.4)	0
2 events[a]	1 (1.8)	0	0
≥3 events[a]	1 (1.8)	0	0
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y) including recurrences	19.92	2.48	0
Documented symptomatic hypoglycemia			
Total number of events[b]	1167 (77.7)	811 (81.8)	1179 (81.9)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	44 (80.0)	31 (75.6)	49 (84.5)
1-3 events[a]	9 (16.4)	9 (22.0)	13 (22.4)
4-6 events[a]	5 (9.1)	2 (4.9)	7 (12.1)
≥7 events[a]	30 (54.5)	20 (48.8)	29 (50.0)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y) including recurrences	2324.39	2010.85	2227.32
Asymptomatic hypoglycemia			
Total number of events[b]	194 (12.9)	139 (14.0)	202 (14.0)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	20 (36.4)	19 (46.3)	19 (32.8)

表 5 反復性低血糖事象の要約：MB102230 試験（日本人集団、安全性解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=55) (P-Y=50.2)	DAPA 10 mg + INS (N=41) (P-Y=40.3)	PLA + INS (N=58) (P-Y=52.9)
1-5 events[a]	14 (25.5)	12 (29.3)	10 (17.2)
6-9 events[a]	2 (3.6)	3 (7.3)	0
≥10 events[a]	4 (7.3)	4 (9.8)	9 (15.5)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y) including recurrences	386.40	344.65	381.61
Probable symptomatic hypoglycaemia			
Total number of events[b]	63 (4.2)	26 (2.6)	15 (1.0)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	7 (12.7)	8 (19.5)	6 (10.3)
1-5 events[a]	5 (9.1)	7 (17.1)	5 (8.6)
6-9 events[a]	0	0	1 (1.7)
≥10 events[a]	2 (3.6)	1 (2.4)	0
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y) including recurrences	125.48	64.47	28.34
Relative hypoglycemia			
Total number of events[b]	57 (3.8)	11 (1.1)	42 (2.9)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	7 (12.7)	3 (7.3)	11 (19.0)
1-5 events[a]	3 (5.5)	2 (4.9)	9 (15.5)
6-9 events[a]	2 (3.6)	1 (2.4)	0
≥10 events[a]	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y) including recurrences	113.53	27.27	79.34
Other hypoglycemia			
Total number of events[b]	11 (0.7)	4 (0.4)	2 (0.1)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	2 (3.6)	2 (4.9)	1 (1.7)
1-5 events[a]	1 (1.8)	2 (4.9)	1 (1.7)
≥10 events[a]	1 (1.8)	0	0
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y) including recurrences	21.91	9.92	3.78

MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.6.5.1 から引用
Includes hypoglycemia events that are not reported and reported as serious adverse events with onset on or after the first date/time of double-blind treatment and on or prior to the last day of short-term double-blind treatment plus 4 days and 30 days respectively, or up to the start date of the long-term if earlier.
a Percentages are based on the total number of subjects in safety analysis set.
b Percentages are based on the total number of events.
N is the number of subjects in safety analysis set. P-Y = person-years of exposure.
Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100P-Y) = events count*100/person years of exposure.
ADA categories as per the criteria described by the Workgroup on Hypoglycemia, Diabetes Care, 28(5), 1245.

MB102230 試験の日本人集団で重度の低血糖事象（ADA のカテゴリに基づく）が発現した被験者はダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例（3.6%）、1 例（2.4%）及び 0 例（0%）（表 5）であり、投与 52 週時の Kaplan-Meier 推定値はそれぞれ 3.6%（95%信頼区間（CI）：0.9～13.8）、2.5%（95% CI：0.4～16.5）及び 0%（95% CI：0.0～0.0）であった（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.6.5.10 参照）。重度の低血糖症の発現は少なく、発現するリスクのある時間は特定されなかった。低血糖症が原因で治験薬投与の中止に至った被験者は、ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例のみであった（表 4）。

2.7.4.2.1.5.2　糖尿病性ケトアシドーシス

糖尿病性ケトアシドーシス事象の概要

MB102230 試験の日本人集団では、3 件（ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 件及びダパグリフロジン 10 mg 群の 2 件）の糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）事象が中央判定の対象となり、すべて「確実（definite)」と判定された（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.6.4.1 及び表 11.3.2.6.4.2 参照）。

中央判定で「確実（definite）」と判定された糖尿病性ケトアシドーシス事象

MB102230 試験の日本人集団では、ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例（1.8%）及びダパグリフロジン 10 mg 群の 2 例（4.9%）に発現した 3 件の DKA 事象が「確実（definite）」と判定された。ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例に発現した DKA 事象は、正常血糖 DKA で、中等度であった。治験責任医師等により判断されたその主要な原因は、重症疾患（severe illness）であった。ダパグリフロジン 10 mg 群の 1 例に発現した DKA 事象は、正常血糖 DKA ではなかった（グルコース値：12.0435 mmol/L）。当該事象は、重度の DKA であり、治験責任医師等により判断されたその主要な原因はアルコール及びストレスであった。当該被験者は、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。ダパグリフロジン 10 mg 群の別の 1 例に発現した DKA 事象は、正常血糖 DKA ではなかった（グルコース値：15.651 mmol/L）。当該事象は、中等度の DKA であり、治験責任医師等により判断されたその主要な原因はインスリンポンプの故障であった（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.6.4.3、MB102230 24w 及び 52w CSR の付録 12.2.7.3 参照）。

2.7.4.2.1.5.3　心血管系事象

MB102230 試験の日本人集団において、心血管系事象の発現は少数であり、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 1 例（1.8%）及び 1 例（2.4%）に認められた（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.6.1.1 参照）。プラセボ群では発現がなかった。これらの被験者は心血管系事象の発現により投与中止に至った（MB102230 24w 及び 52w CSR の付録 12.2.7.1）。死亡に至ったものはなかった。

2.7.4.2.1.5.4　肝臓関連事象

MB102230 試験の日本人集団のいずれの投与群においても肝臓関連事象の発現は少数であり、ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例（3.6%）、2 例（4.9%）及び 5 例（8.6%）に認められた（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.6.1.2 参照）。

肝臓関連事象の独立判定委員会は、報告された全ての肝臓関連事象について、薬物性肝障害（DILI）に該当するかを判断するため、独立して判定を実施した。MB102230 試験の日本人集団において、プラセボ群の 1 例が、24 週間の短期投与期間中に肝臓関連事象と判定された。当該被験者では 2 件の肝機能検査値の上昇について判定が実施され（2 回目の事象は治験薬の最終投与後 30 日超に治験実施医療機関で実施された検査値）、いずれの事象も治験薬との因果関係の有無については「おそらく関連なし」と判定された（MB102230 24w 及び 52w CSR の付録 12.2.7.4）。

2.7.4.2.1.5.5 性器感染

MB102230 試験の日本人集団において、性器感染の有害事象がダパグリフロジン 5 mg 群で 1 例（1.8%［女性被験者での発現率：1/26 例、3.8%］）、10 mg 群で 1 例（2.4%［女性被験者での発現率：1/21 例、4.8%］）及びプラセボ群で 1 例（1.7%［女性被験者での発現率：1/34 例、2.9%］）に発現した（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.6.2.1 及び表 11.3.2.6.2.4 参照）。発現した性器感染は、いずれも軽度（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.2.7 参照）、非重篤（同表 11.3.2.6.2.2 参照）であり、投与中止に至った有害事象ではなかった（同表 11.3.2.6.2.3 参照）。これらの被験者は抗菌薬による治療を受けた。性器感染の有害事象は各被験者 1 回のみの発現で、初回治療で奏効し、追加治療は不要であった（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.6.2.5 参照）。

2.7.4.2.1.5.6 尿路感染

MB102230 試験の日本人集団において、尿路感染（腎感染含む）の有害事象の発現は少数であった（ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 3 例［5.5%］、1 例［2.4%］及び 2 例［3.4%］）（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.6.3.1 参照）。ダパグリフロジン 5 mg 群及びプラセボ群の被験者では、本事象は 1 回のみの発現であったが、ダパグリフロジン 10 mg 群の被験者 1 例は、2 回の発現であった。抗菌薬による治療を受けたのは、ダパグリフロジン 5 mg 群の 3 例、10 mg 群の 1 例（両事象）及びプラセボ群の 1 例であった。いずれも初回治療で奏効し、追加治療は不要であった（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.6.2.5 参照）。

尿路感染の有害事象は女性被験者のみに発現し、女性被験者での発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 3/26 例（11.5%）、1/21 例（4.8%）及び 2/34 例（5.9%）であった（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.6.2.4 参照）。

発現した尿路感染の有害事象は、プラセボ群の中等度の 1 例を除き、いずれも軽度であり（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.2.7 参照）、すべて非重篤（同表 11.3.2.6.3.2 参照）で、投与中止に至った有害事象ではなかった（同表 11.3.2.6.3.3 参照）。

2.7.4.2.1.5.7 体液量減少症

MB102230 試験の日本人集団において、体液量減少の有害事象の発現は少数であった（ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 3 例［5.5%］、0 例［0%］及び 1 例［1.7%］）（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.6.6.1 参照）。いずれも非重篤で、投与中止に至った有害事象ではなかった（表 3及び表 4）。

2.7.4.2.1.5.8 腎機能障害／腎不全

MB102230 試験の日本人集団において、腎機能障害及び腎不全の有害事象の発現はなかった（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.6.6.2 参照）。

2.7.4.2.1.5.9 骨折

MB102230 試験の日本人集団において、骨折の有害事象の発現はダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 1 例（1.8%）及び 1 例（2.4%）に発現した（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.6.6.3 参照）。いずれも非重篤で、投与中止に至った有害事象ではなかった（表 3及び表 4）。

2.7.4.2.1.5.10 過敏症

MB102230 試験の日本人集団において、過敏症の有害事象はダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 7 例（12.7%）、7 例（17.1%）及び 10 例（17.2%）に発現した（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.6.6.4 参照）。いずれも非重篤で（表 3）、大部分は発疹、皮膚炎、湿疹といった皮膚に関連する軽度の事象であった。プラセボ群の 1 例で発現した湿疹は、投与中止に至った有害事象として報告された（表 4）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

本概要の本体の 2.7.4.2.2 項を参照。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 顕著な異常値

全体として、MB102230 試験の日本人集団における顕著な異常値及び肝機能検査値の上昇は少数であった。

MB102230 試験の日本人集団において臨床検査値の顕著な異常値（肝機能検査は除く）を認めた被験者の割合を MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.3.1.1 に要約して提示する。重要な所見は次のとおりであった。

- ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例（1.8%）及びダパグリフロジン 10 mg 群の 1 例（2.4%）でヘマトクリット高値（0.55 vol 超）及びヘモグロビン高値（180 g/L 超）が報告された。
- ダパグリフロジン 10 mg 群の 2 例（4.9%）でクレアチニン高値（ベースライン値の 1.5 倍以上）が報告された。
- プラセボ群の 4 例（6.9%）で血糖値高値（19.4 mmol/L 超）が報告された。
- クレアチンキナーゼ高値（基準値上限［ULN］の 5 倍超）及び（ULN の 10 倍超）がダパグリフロジン 10 mg 群で各 1 例に認められた。
- 血清電解質の顕著な異常値を発現した被験者は少数であった。

MB102230 試験の日本人集団において肝機能検査値の上昇を認めた被験者の割合を MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.3.2.1 及び表 11.3.3.2.2 に要約して提示する。重要な所見は次のとおりであった。

- ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例（3.6%）、2 例（4.9%）及び 9 例（15.5%）に肝機能検査値の上昇（有害事象の報告又は検査値）が認められた。
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値が ULN 値の 3 倍を上回り、ALT/AST 上昇後 14 日以内に総ビリルビン値が ULN 値の 1.5 倍を上回った被験者はプラセボ群で 1 例認められた。

2.7.4.3.2 臨床検査値の経時的変化

臨床検査値の経時的変化の要約統計を MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.3.3.1、表 11.3.3.3.2、表 11.3.3.3.3 及び表 11.3.3.3.4 に提示する。特定の血液生化学検査のシフトテーブルを MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.3.4.1、表 11.3.3.4.2 及び表 11.3.3.4.3 に提示する。

全体として、MB102230 試験の日本人集団においてベースラインから投与 52 週時までに臨床的に重要な臨床検査パラメータの変化は認められなかった。ダパグリフロジン投与群でみられた尿糖の上昇は予測されたものであった。

2.7.4.3.3 その他の臨床検査項目

MB102230 試験の日本人集団における妊娠検査陽性例はなかった（MB102230 24w 及び 52w CSR の付録 12.2.8.2）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

座位収縮期血圧（SBP）、座位拡張期血圧（DBP）及び座位心拍数の要約統計の経時的変化をそれぞれ MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.4.1、表 11.3.4.2 及び表 11.3.4.3 に提示する。

MB102230 試験の日本人集団における座位 SBP のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量はダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ-6.7 mmHg、-3.9 mmHg 及び 4.4 mmHg であった。座位 DBP のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量はそれぞれ-3.1 mmHg、-4.4 mmHg 及び 3.5 mmHg であった。

MB102230 試験の日本人集団における座位心拍数のベースラインから投与 52 週時までの平均変化量はダパグリフロジン 5 mg、10 mg 及びプラセボ群でそれぞれ 1.6 bpm、-2.6 bpm 及び 1.9 bpm であった。

全体として、臨床的に重要な血圧及び座位心拍数の変化は認められなかった。

2.7.4.4.2 心電図

心電図の要約データを MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.5 に提示する。MB102230 試験の日本人集団の大部分の被験者で、ベースラインから投与 52 週時（最終観測値による欠測値の補完［LOCF］）までの心電図評価に変化はなかった。心電図評価が正常から異常に変化した被験者の割合及び異常から正常に変化した被験者の割合はダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群間で大きな違いはなかった。

全体として、臨床的に重要な変化は心電図では認められなかった

2.7.4.4.3 身体的所見

体重については、臨床的有効性　補遺の 2.7.3.3.2.3 項を参照。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢の影響

MB102230 試験の日本人集団において、35 歳未満の群における有害事象の発現率はダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 8/10 例（80.0%）、3/3 例（100.0%）及び 10/11 例（90.9%）、35 歳以上 50 歳未満の群ではそれぞれ 18/20 例（90.0%）、19/22 例（86.4%）及び 18/21 例（85.7%）、50 歳以上の群ではそれぞれ 22/25 例（88.0%）、14/16 例（87.5%）及び 20/26 例（76.9%）であった（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.2.2 参照）。年齢別の有害事象の発現率に明らかな差は認められなかった。

2.7.4.5.1.2 性別の影響

MB102230 試験の日本人集団において、女性被験者における有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 22/26 例（84.6%）、20/21 例（95.2%）及び 29/34 例（85.3%）、男性被験者ではそれぞれ 26/29 例（89.7%）、16/20 例（80.0%）及び 19/24 例（79.2%）であった（MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.2.3 参照）。男性及び女性別の有害事象の発現率に明らかな差は認められなかった。

2.7.4.5.1.3 人種の影響

MB102230 試験の日本人集団における有害事象の発現率は（ダパグリフロジン 5 mg 群、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 87.3%、87.8%、82.8%）、全体集団（同 82.3%、75.9%、75.4%）と比較して大きな違いはなかった。

MB102230 試験の全体集団及び日本人集団において、いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象を表 6に示した。MB102230 試験の日本人集団における SOC 別の主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が 20%以上）は、感染症および寄生虫症、腎および尿路障害、胃腸障害、臨床検査並びに一般・全身障害および投与部位の状態であり、PT 別の主な有害事象（いずれかの投与群で発現率が 10%以上）は、上咽頭炎、頻尿、体重減少及び口渇であった。MB102230 試験の全体集団における SOC 別の主な有害事象は、感染症および寄生虫症並びに胃腸障害であり、PT 別の主な有害事象は、上咽頭炎であった。

MB102230 試験の日本人集団において、発現率がプラセボ群に比べていずれかのダパグリフロジン群で 5%以上高かった SOC 別の有害事象は、腎および尿路障害（同 25.5%、26.8%、12.1%）、臨床検査（同 16.4%、26.8%、12.1%）、一般・全身障害および投与部位の状態（同 16.4%、24.4%、15.5%）、代謝および栄養障害（同 9.1%、4.9%、3.4%）、及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（同 7.3%、12.2%、3.4%）であった。PT 別では、頻尿（同 21.8%、14.6%、8.6%）、口渇（同 3.6%、19.5%、1.7%）、体重減少（同 10.9%、17.1%、1.7%）、発疹（同 1.8%、7.3%、0%）、及び便秘（同 3.6%、7.3%、1.7%）であった。MB102230 試験の全体集団において、発現率がプラセボ群に比べていずれかのダパグリフロジン群で 5%以上高かった SOC 別の有害事象は、胃腸障害（同 25.5%、21.9%、18.0%）、代謝および栄養障害（同 14.8%、10.4%、9.6%）並びに腎および尿路障害（同 13.7%、13.7%、5.5%）であった。PT 別では、頻尿（同 8.1%、5.2%、2.6%）であった。

日本人集団は被験者数が少なかったため、解釈には注意が必要であるが、人種集団別の主な有害事象及びその発現率は概ね同程度であり、臨床的に意義のある差は認められなかった。

表 6　有害事象の要約：いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象 MB102230 試験（安全性解析対象集団）

	全体集団			日本人集団		
System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)	DAPA 5 mg + INS (N=55)	DAPA 10 mg + INS (N=41)	PLA + INS (N=58)
Total Subjects with an Event	223 (82.3)	205 (75.9)	205 (75.4)	48 (87.3)	36 (87.8)	48 (82.8)
感染症および寄生虫症	154 (56.8)	141 (52.2)	147 (54.0)	37 (67.3)	24 (58.5)	37 (63.8)
上咽頭炎	57 (21.0)	63 (23.3)	69 (25.4)	23 (41.8)	17 (41.5)	26 (44.8)
上気道感染	26 (9.6)	17 (6.3)	15 (5.5)	2 (3.6)	0	1 (1.7)
胃腸炎	15 (5.5)	12 (4.4)	12 (4.4)	2 (3.6)	1 (2.4)	4 (6.9)
インフルエンザ	14 (5.2)	9 (3.3)	7 (2.6)	2 (3.6)	1 (2.4)	1 (1.7)
尿路感染	13 (4.8)	11 (4.1)	15 (5.5)	0	0	0
膀胱炎	8 (3.0)	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (5.5)	1 (2.4)	2 (3.4)
気管支炎	6 (2.2)	7 (2.6)	13 (4.8)	2 (3.6)	1 (2.4)	4 (6.9)
咽頭炎	3 (1.1)	9 (3.3)	7 (2.6)	2 (3.6)	3 (7.3)	2 (3.4)
歯周炎	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (5.5)	3 (7.3)	3 (5.2)
胃腸障害	69 (25.5)	59 (21.9)	49 (18.0)	15 (27.3)	10 (24.4)	15 (25.9)
悪心	14 (5.2)	16 (5.9)	8 (2.9)	2 (3.6)	0	0
便秘	4 (1.5)	4 (1.5)	1 (0.4)	2 (3.6)	3 (7.3)	1 (1.7)
齲歯	0	0	0	3 (5.5)	2 (4.9)	3 (5.2)
腎および尿路障害	37 (13.7)	37 (13.7)	15 (5.5)	14 (25.5)	11 (26.8)	7 (12.1)
頻尿	22 (8.1)	14 (5.2)	7 (2.6)	12 (21.8)	6 (14.6)	5 (8.6)
臨床検査	30 (11.1)	36 (13.3)	23 (8.5)	9 (16.4)	11 (26.8)	7 (12.1)
体重減少	8 (3.0)	9 (3.3)	2 (0.7)	6 (10.9)	7 (17.1)	1 (1.7)
神経系障害	41 (15.1)	36 (13.3)	34 (12.5)	5 (9.1)	5 (12.2)	5 (8.6)
頭痛	17 (6.3)	18 (6.7)	13 (4.8)	1 (1.8)	1 (2.4)	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (11.8)	33 (12.2)	31 (11.4)	9 (16.4)	10 (24.4)	9 (15.5)
口渇	6 (2.2)	14 (5.2)	2 (0.7)	2 (3.6)	8 (19.5)	1 (1.7)
倦怠感	3 (1.1)	2 (0.7)	4 (1.5)	2 (3.6)	0	3 (5.2)
医療機器使用部位皮膚炎	2 (0.7)	1 (0.4)	5 (1.8)	2 (3.6)	1 (2.4)	4 (6.9)

表 6 有害事象の要約：いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象 MB102230 試験（安全性解析対象集団）

	全体集団			日本人集団		
System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)	DAPA 5 mg + INS (N=55)	DAPA 10 mg + INS (N=41)	PLA + INS (N=58)
代謝および栄養障害	40 (14.8)	28 (10.4)	26 (9.6)	5 (9.1)	2 (4.9)	2 (3.4)
脱水	6 (2.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (5.5)	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	32 (11.8)	21 (7.8)	26 (9.6)	7 (12.7)	6 (14.6)	10 (17.2)
発疹	8 (3.0)	3 (1.1)	0	1 (1.8)	3 (7.3)	0
湿疹	2 (0.7)	3 (1.1)	6 (2.2)	2 (3.6)	1 (2.4)	3 (5.2)
眼障害	7 (2.6)	19 (7.0)	15 (5.5)	5 (9.1)	4 (9.8)	6 (10.3)
眼乾燥	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (5.5)	1 (2.4)	1 (1.7)

MB102230 試験 52w 表 11.3.2.2.1 及び MB102230 LT Japanese Sub-population Output 表 11.3.2.2.1 から引用
MedDRA Version: 20.1
N is the number of subjects in safety analysis set.
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with an onset from Day 1 of the short-term double-blind treatment period up to and including 4 days and 30 days respectively, after the last dose date in the short-term plus long-term treatment period.
Only hypoglycemia and DKA reported as a SAE is included.

2.7.4.6 市販後データ

国内においては、2014 年 3 月 24 日に 2 型糖尿病の適応症で承認されている。国内市販後に実施した製造販売後調査及び国内市販後における副作用のまとめは、第 6 回安全性定期報告書（調査単位期間：2016 年 10 月 5 日～2017 年 10 月 4 日、2017 年 12 月 26 日提出）に記載のとおり。

2.7.4.7 安全性に関する結論

MB102230 試験の日本人集団における安全性プロファイルは、全体集団と概ね一貫しており、日本人集団においても同様の結果が示された。

MB102230 試験の日本人集団において、ダパグリフロジン群での有害事象の発現率は、プラセボ群に比べて若干高かった。ダパグリフロジン群で有害事象の発現率が高かったのは、主に頻尿／尿量増加に関連する有害事象が多かったことが原因であり、ダパグリフロジンの既知の作用機序と関連するものであった。ダパグリフロジン 10 mg 群及び 5 mg 群間では重篤な有害事象、有害事象又は全般的な安全性プロファイルに臨床的に重要な違いは認められなかった。DKA 又は重度の低血糖事象の発現リスクはいずれの投与群も低かった。

2.7.4.8　臨床的安全性　付録

フォシーガ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

2.7.4.8.1 SOC/PT 別の全有害事象 5
2.7.4.8.2 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 76
2.7.4.8.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 96
2.7.4.8.4 内因的要因別の SOC/PT 別の有害事象 218

表目次

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) 5
表 1.2 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population) 25
表 1.3 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part A) 31
表 1.4 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B) 32
表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) 41
表 1.6 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population) 67
表 2.1 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) 76
表 2.2 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population) 82
表 2.3 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part A) 84

表 2.4 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団)
(D1695C00001 Part B)..... 85

表 2.5 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST/LT Overall population) 88

表 2.6 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST/LT Japanese population) 94

表 3.1.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST Overall population) (DAPA 5 MG+INS)..... 96

表 3.1.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST Overall population) (DAPA 10 MG+INS)..... 108

表 3.1.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST Overall population) (PLA+INS)..... 120

表 3.2.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST Japanese population) (DAPA 5 MG+INS) 131

表 3.2.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST Japanese population) (DAPA 10 MG+INS)..... 135

表 3.2.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST Japanese population) (PLA+INS)..... 139

表 3.3.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団)
(D1695C00001 Part B) (DAPA 5MG + INS) 143

表 3.3.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団)
(D1695C00001 Part B) (DAPA 10MG + INS) 149

表 3.4.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 5 MG+INS)..... 155

表 3.4.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 10 MG+INS)..... 170

表 3.4.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST/LT Overall population) (PLA+INS) 186

表 3.5.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST/LT Japanese population) (DAPA 5 MG+INS)..... 201

表 3.5.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST/LT Japanese population) (DAPA 10 MG+INS)..... 207

表 3.5.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST/LT Japanese population) (PLA+INS)..... 212

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST Overall population)..... 218

表 4.2 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST Japanese population)..... 240

表 4.3 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団)
(D1695C00001 Part B)..... 247

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST/LT Overall population)..... 256

表 4.5 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST/LT Japanese population)..... 284

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST Overall population)..... 294

表 5.2 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST Japanese population)..... 314

表 5.3 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団)
(D1695C00001 Part B)..... 321

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST/LT Overall population)..... 330

表 5.5 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団)
(MB102230ST/LT Japanese population)..... 356

2.7.4.8.1 SOC/PT 別の全有害事象

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Patients with any AE	有害事象	197 (72.7)	181 (67.0)	172 (63.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	113 (41.7)	114 (42.2)	103 (37.9)
Abscess limb	四肢膿瘍	0	0	2 (0.7)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	1 (0.4)	0
Appendicitis	虫垂炎	1 (0.4)	0	0
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰膣炎	0	1 (0.4)	0
Bartholinitis	バルトリン腺炎	0	1 (0.4)	0
Bronchitis	気管支炎	2 (0.7)	4 (1.5)	11 (4.0)
Candida infection	カンジダ感染	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	2 (0.7)	0
Cystitis	膀胱炎	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	0	1 (0.4)	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	1 (0.4)	0
Ear infection	耳感染	1 (0.4)	0	0
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	1 (0.4)	0
Eye infection	眼感染	1 (0.4)	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (0.4)	0	0

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Fungal infection	真菌感染	0	0	1 (0.4)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	1 (0.4)
Furuncle	せつ	0	1 (0.4)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	9 (3.3)	7 (2.6)	7 (2.6)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	3 (1.1)	1 (0.4)
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
Genital candidiasis	性器カンジダ症	2 (0.7)	0	0
Genital herpes	陰部ヘルペス	0	1 (0.4)	0
Genital infection	性器感染	1 (0.4)	0	0
Genital infection fungal	真菌性性器感染	6 (2.2)	4 (1.5)	0
Genitourinary tract infection	泌尿生殖器感染	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
Gingivitis	歯肉炎	0	2 (0.7)	2 (0.7)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	1 (0.4)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (0.4)	3 (1.1)
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (0.4)	0	0
Infectious mononucleosis	伝染性単核症	0	0	1 (0.4)
Influenza	インフルエンザ	8 (3.0)	6 (2.2)	4 (1.5)
Labyrinthitis	迷路炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Laryngitis	喉頭炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Localised infection	限局性感染	0	2 (0.7)	1 (0.4)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	1 (0.4)
Lymphangitis	リンパ管炎	1 (0.4)	0	0
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	0	0	1 (0.4)

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Moraxella infection	モラクセラ感染	1 (0.4)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (0.4)	0	2 (0.7)
Onychomycosis	爪真菌症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	0	1 (0.4)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Otitis media	中耳炎	1 (0.4)	0	0
Periodontitis	歯周炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (0.7)	7 (2.6)	3 (1.1)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Pilonidal cyst	毛巣嚢胞	1 (0.4)	0	0
Pneumonia	肺炎	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Pulpitis dental	歯髄炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (0.4)	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	1 (0.4)	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (0.4)	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (0.4)	0	0
Rhinitis	鼻炎	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Salpingitis	卵管炎	1 (0.4)	0	0
Sepsis	敗血症	1 (0.4)	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (0.7)	3 (1.1)	10 (3.7)
Skin infection	皮膚感染	2 (0.7)	0	1 (0.4)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.4)	0	0
Tinea pedis	足部白癬	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
Tinea versicolour	癜風	1 (0.4)	0	0

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Tonsillitis	扁桃炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Tooth infection	歯感染	1 (0.4)	5 (1.9)	0
Tracheitis	気管炎	0	0	1 (0.4)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	16 (5.9)	12 (4.4)	12 (4.4)
Urethritis	尿道炎	1 (0.4)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	10 (3.7)	8 (3.0)	10 (3.7)
Vaginal infection	膣感染	4 (1.5)	0	1 (0.4)
Viral infection	ウイルス感染	1 (0.4)	7 (2.6)	1 (0.4)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	39 (14.4)	44 (16.3)	42 (15.4)
Vulvitis	外陰部炎	1 (0.4)	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	2 (0.7)	4 (1.5)	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰膣真菌感染	9 (3.3)	9 (3.3)	3 (1.1)
Wound infection	創傷感染	0	1 (0.4)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (0.7)	0
Benign neoplasm of thyroid gland	甲状腺の良性新生物	0	1 (0.4)	0
Lipoma	脂肪腫	0	1 (0.4)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	2 (0.7)	4 (1.5)
Anaemia	貧血	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	3 (1.1)
Immune system disorders	免疫系障害	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	1 (0.4)	0	0
Hypersensitivity	過敏症	2 (0.7)	0	2 (0.7)

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	1 (0.4)	0
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.4)	4 (1.5)	0
Goitre	甲状腺腫	1 (0.4)	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	1 (0.4)	0
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	0	2 (0.7)	0
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	0	1 (0.4)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	27 (10.0)	17 (6.3)	19 (7.0)
Acetonaemia	アセトン血症	0	0	1 (0.4)
Decreased appetite	食欲減退	5 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.7)
Dehydration	脱水	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	7 (2.6)	3 (1.1)	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	1 (0.4)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	1 (0.4)	0
Hyperglycaemia	高血糖	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	2 (0.7)	2 (0.7)
Hypoglycaemia	低血糖	3 (1.1)	0	1 (0.4)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	0	1 (0.4)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	0	2 (0.7)
Increased appetite	食欲亢進	1 (0.4)	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	0	0	1 (0.4)
Ketoacidosis	ケトアシドーシス	1 (0.4)	0	0
Ketosis	ケトーシス	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)
Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	0	0	1 (0.4)

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Magnesium deficiency	マグネシウム欠乏	0	0	1 (0.4)
Obesity	肥満	0	0	1 (0.4)
Overweight	過体重	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
Polydipsia	多飲症	4 (1.5)	1 (0.4)	0
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (0.4)
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Psychiatric disorders	精神障害	10 (3.7)	5 (1.9)	8 (2.9)
Adjustment disorder	適応障害	0	1 (0.4)	0
Aggression	攻撃性	0	1 (0.4)	0
Anxiety	不安	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Bradyphrenia	精神緩慢	1 (0.4)	0	0
Confusional state	錯乱状態	2 (0.7)	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.4)	0	2 (0.7)
Depression	うつ病	5 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.7)
Emotional disorder	情動障害	0	0	1 (0.4)
Insomnia	不眠症	2 (0.7)	0	1 (0.4)
Irritability	易刺激性	0	1 (0.4)	0
Mental status changes	精神状態変化	0	1 (0.4)	0
Neurosis	神経症	0	0	1 (0.4)
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	0	0	1 (0.4)
Nervous system disorders	神経系障害	30 (11.1)	28 (10.4)	22 (8.1)
Altered state of consciousness	意識変容状態	0	0	1 (0.4)
Areflexia	反射消失	0	0	1 (0.4)
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	1 (0.4)	0

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	1 (0.4)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.4)	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	1 (0.4)
Coma	昏睡	0	1 (0.4)	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (0.4)	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Disturbance in attention	注意力障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Dizziness	浮動性めまい	4 (1.5)	5 (1.9)	1 (0.4)
Dizziness postural	体位性めまい	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Dysgeusia	味覚異常	0	0	1 (0.4)
Headache	頭痛	10 (3.7)	15 (5.6)	10 (3.7)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (0.7)	0	0
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	1 (0.4)	0	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	2 (0.7)	0	0
Hypotonia	筋緊張低下	1 (0.4)	0	0
Lethargy	嗜眠	0	0	1 (0.4)
Lumbar radiculopathy	腰髄神経根障害	1 (0.4)	0	0
Migraine	片頭痛	0	0	1 (0.4)
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.4)	0	2 (0.7)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	1 (0.4)	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	1 (0.4)	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.4)
Sacral radiculopathy	仙部神経根症	1 (0.4)	0	0

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Sciatica	坐骨神経痛	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Seizure	痙攣発作	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Small fibre neuropathy	小径線維ニューロパチー	0	0	1 (0.4)
Somnolence	傾眠	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Syncope	失神	1 (0.4)	0	0
Tremor	振戦	0	1 (0.4)	0
Eye disorders	眼障害	4 (1.5)	12 (4.4)	8 (2.9)
Asthenopia	眼精疲労	0	1 (0.4)	0
Blepharitis	眼瞼炎	0	2 (0.7)	0
Cataract	白内障	0	1 (0.4)	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	2 (0.7)	1 (0.4)
Corneal disorder	角膜障害	1 (0.4)	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Diplopia	複視	0	1 (0.4)	0
Dry eye	眼乾燥	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Eye allergy	眼のアレルギー	0	0	1 (0.4)
Eye haemorrhage	眼出血	1 (0.4)	0	0
Eye pain	眼痛	0	1 (0.4)	0
Glaucoma	緑内障	0	1 (0.4)	0
Iritis	虹彩炎	0	1 (0.4)	0
Lacrimation increased	流涙増加	0	1 (0.4)	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	1 (0.4)	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	0	0	2 (0.7)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0	0	1 (0.4)

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	1 (0.4)
Vision blurred	霧視	1 (0.4)	0	0
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	0	1 (0.4)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
Deafness	難聴	1 (0.4)	0	0
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	0	1 (0.4)	0
Excessive cerumen production	耳垢分泌過多	0	0	1 (0.4)
Inner ear inflammation	内耳の炎症	0	1 (0.4)	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	1 (0.4)
Vertigo	回転性めまい	0	0	1 (0.4)
Cardiac disorders	心臓障害	4 (1.5)	9 (3.3)	6 (2.2)
Angina pectoris	狭心症	0	0	1 (0.4)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	1 (0.4)	0
Cardiac arrest	心停止	0	1 (0.4)	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	1 (0.4)
Extrasystoles	期外収縮	0	1 (0.4)	0
Microvascular coronary artery disease	微小血管性冠動脈疾患	0	0	1 (0.4)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.4)
Nodal rhythm	結節性調律	0	0	1 (0.4)
Palpitations	動悸	1 (0.4)	4 (1.5)	2 (0.7)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (0.4)	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (0.4)	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.4)	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (0.4)	1 (0.4)	0

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Vascular disorders	血管障害	5 (1.8)	7 (2.6)	4 (1.5)
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	1 (0.4)	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	1 (0.4)	0
Haematoma	血腫	0	1 (0.4)	0
Hypertension	高血圧	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)
Hypotension	低血圧	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
Varicose vein	静脈瘤	0	2 (0.7)	0
Vascular wall hypertrophy	血管壁肥厚	0	1 (0.4)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (3.7)	20 (7.4)	16 (5.9)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.4)	0	0
Asthma	喘息	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	1 (0.4)
Cough	咳嗽	1 (0.4)	4 (1.5)	6 (2.2)
Dysphonia	発声障害	0	0	2 (0.7)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	1 (0.4)
Epistaxis	鼻出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Nasal congestion	鼻閉	0	3 (1.1)	2 (0.7)
Nasal inflammation	鼻の炎症	1 (0.4)	0	0
Nasal oedema	鼻浮腫	0	0	1 (0.4)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (1.1)	3 (1.1)	5 (1.8)
Paranasal sinus discomfort	副鼻腔不快感	0	0	1 (0.4)
Pleuritic pain	胸膜痛	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	1 (0.4)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	1 (0.4)	0

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Respiratory disorder	呼吸障害	0	1 (0.4)	0
Respiratory tract congestion	気道うっ血	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	2 (0.7)	0
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	0	2 (0.7)	2 (0.7)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	1 (0.4)	0
Wheezing	喘鳴	0	0	1 (0.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	49 (18.1)	41 (15.2)	36 (13.2)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	1 (0.4)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Abdominal pain	腹痛	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
Abdominal pain lower	下腹部痛	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (1.5)	1 (0.4)	3 (1.1)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Breath odour	呼気臭	0	1 (0.4)	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Constipation	便秘	3 (1.1)	4 (1.5)	0
Dental caries	齲歯	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
Diarrhoea	下痢	7 (2.6)	6 (2.2)	7 (2.6)
Dry mouth	口内乾燥	6 (2.2)	0	0
Dyspepsia	消化不良	4 (1.5)	3 (1.1)	4 (1.5)
Enteritis	小腸炎	0	1 (0.4)	0
Enterocolitis	腸炎	0	0	1 (0.4)

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Faeces soft	軟便	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Flatulence	鼓腸	0	0	1 (0.4)
Food poisoning	食中毒	0	1 (0.4)	0
Gastric dilatation	胃拡張	0	0	1 (0.4)
Gastritis	胃炎	4 (1.5)	3 (1.1)	2 (0.7)
Gastroduodenitis	胃十二指腸炎	0	1 (0.4)	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	0	0	1 (0.4)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	4 (1.5)	2 (0.7)	0
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	1 (0.4)	0
Haematochezia	血便排泄	1 (0.4)	0	0
Haemorrhoids	痔核	1 (0.4)	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.4)
Hyperchlorhydria	胃酸過多	0	1 (0.4)	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.4)	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Lip oedema	口唇浮腫	1 (0.4)	0	0
Nausea	悪心	13 (4.8)	11 (4.1)	8 (2.9)
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	0	0	1 (0.4)
Oesophagitis	食道炎	0	0	1 (0.4)
Proctalgia	肛門周囲痛	0	0	1 (0.4)
Stomatitis	口内炎	0	0	1 (0.4)
Tooth disorder	歯の障害	1 (0.4)	0	0
Toothache	歯痛	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	0	1 (0.4)	0

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Vomiting	嘔吐	8 (3.0)	5 (1.9)	6 (2.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
Biliary colic	胆道仙痛	0	1 (0.4)	0
Hepatic cyst	肝嚢胞	0	0	1 (0.4)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Liver disorder	肝障害	1 (0.4)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	21 (7.7)	11 (4.1)	18 (6.6)
Alopecia	脱毛症	0	1 (0.4)	0
Cold sweat	冷汗	1 (0.4)	0	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (0.4)	0
Dermatitis	皮膚炎	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (0.4)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.4)	0	0
Eczema	湿疹	1 (0.4)	1 (0.4)	6 (2.2)
Erythema	紅斑	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Ingrowing nail	嵌入爪	0	0	1 (0.4)
Lipohypertrophy	脂肪肥大症	1 (0.4)	0	0
Miliaria	汗疹	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Nail disorder	爪の障害	0	0	1 (0.4)
Pain of skin	皮膚疼痛	0	0	1 (0.4)
Pruritus	そう痒症	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)
Rash	発疹	5 (1.8)	2 (0.7)	0
Rash generalised	全身性皮疹	0	1 (0.4)	0

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Rash macular	斑状皮疹	1 (0.4)	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.4)	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	1 (0.4)	0	0
Skin erosion	皮膚びらん	0	1 (0.4)	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	1 (0.4)
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (0.4)	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	0	0	1 (0.4)
Skin lesion	皮膚病変	1 (0.4)	0	0
Solar dermatitis	日光皮膚炎	0	0	1 (0.4)
Solar lentigo	日光黒子	1 (0.4)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (0.4)
Xeroderma	乾皮症	0	1 (0.4)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	24 (8.9)	36 (13.3)	24 (8.8)
Arthralgia	関節痛	0	5 (1.9)	4 (1.5)
Arthritis	関節炎	0	0	2 (0.7)
Back pain	背部痛	3 (1.1)	6 (2.2)	3 (1.1)
Exostosis	外骨腫	0	2 (0.7)	1 (0.4)
Fibromyalgia	線維筋痛	1 (0.4)	0	0
Flank pain	側腹部痛	0	1 (0.4)	2 (0.7)
Joint effusion	関節滲出液	0	0	1 (0.4)
Joint swelling	関節腫脹	0	2 (0.7)	0
Muscle contracture	筋拘縮	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Muscle spasms	筋痙縮	3 (1.1)	4 (1.5)	2 (0.7)
Muscle tightness	筋緊張	1 (0.4)	0	0

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.4)	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	1 (0.4)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.4)	0	0
Myalgia	筋肉痛	2 (0.7)	2 (0.7)	0
Neck pain	頚部痛	0	0	1 (0.4)
Neuropathic arthropathy	神経障害性関節症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (0.4)	3 (1.1)	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (0.4)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	3 (1.1)	7 (2.6)	7 (2.6)
Periarthritis	関節周囲炎	0	1 (0.4)	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (0.4)
Soft tissue swelling	軟部組織腫脹	0	0	1 (0.4)
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	1 (0.4)	0	0
Tendon pain	腱痛	1 (0.4)	0	0
Tendonitis	腱炎	1 (0.4)	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
Trigger finger	弾発指	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	34 (12.5)	33 (12.2)	12 (4.4)
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	1 (0.4)	0	0
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	0	1 (0.4)
Dysuria	排尿困難	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Haematuria	血尿	0	3 (1.1)	0
Ketonuria	ケトン尿	0	1 (0.4)	0
Leukocyturia	白血球尿	1 (0.4)	0	0
Micturition urgency	尿意切迫	2 (0.7)	0	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)
Pollakiuria	頻尿	22 (8.1)	14 (5.2)	6 (2.2)
Polyuria	多尿	5 (1.8)	9 (3.3)	1 (0.4)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	1 (0.4)
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Renal pain	腎臓痛	1 (0.4)	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.4)
Abortion spontaneous	自然流産	0	0	1 (0.4)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	7 (2.6)	11 (4.1)	4 (1.5)
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	0	0	1 (0.4)
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Breast mass	乳房腫瘤	1 (0.4)	0	0
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	0	0	1 (0.4)
Dysmenorrhoea	月経困難症	2 (0.7)	0	1 (0.4)
Genital discomfort	性器不快感	0	1 (0.4)	0
Menorrhagia	月経過多	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Metrorrhagia	不正子宮出血	0	1 (0.4)	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	2 (0.7)	0	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	3 (1.1)	0
Vaginal discharge	腟分泌物	0	1 (0.4)	0

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Vulvovaginal discomfort	外陰腟不快感	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	3 (1.1)	1 (0.4)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.4)
Congenital hepatobiliary anomaly	先天性肝胆道系異常	0	0	1 (0.4)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	25 (9.2)	29 (10.7)	19 (7.0)
Asthenia	無力症	3 (1.1)	2 (0.7)	0
Catheter site inflammation	カテーテル留置部位炎症	1 (0.4)	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	2 (0.7)	0	0
Chest pain	胸痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Fatigue	疲労	6 (2.2)	5 (1.9)	5 (1.8)
Feeling abnormal	異常感	2 (0.7)	0	0
Hunger	空腹	0	1 (0.4)	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
Malaise	倦怠感	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	2 (0.7)	1 (0.4)	5 (1.8)
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	1 (0.4)	0	0
Medical device site inflammation	医療機器使用部位炎症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	1 (0.4)	0
Medical device site rash	医療機器使用部位発疹	0	1 (0.4)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	1 (0.4)
Pain	疼痛	1 (0.4)	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	0	2 (0.7)
Pyrexia	発熱	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Thirst	口渇	6 (2.2)	14 (5.2)	1 (0.4)
Investigations	臨床検査	18 (6.6)	29 (10.7)	17 (6.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.5)	3 (1.1)	2 (0.7)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Blood calcium increased	血中カルシウム増加	0	1 (0.4)	0
Blood creatine increased	血中クレアチン増加	0	1 (0.4)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	3 (1.1)	2 (0.7)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0	0
Blood glucose abnormal	血中ブドウ糖異常	0	0	1 (0.4)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	3 (1.1)	1 (0.4)
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	0	0	1 (0.4)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	2 (0.7)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (0.4)	2 (0.7)
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	0	1 (0.4)	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	1 (0.4)	0
Blood urea increased	血中尿素増加	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Blood urine present	尿中血陽性	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Cardiac murmur	心雑音	0	0	1 (0.4)
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	1 (0.4)	0
Eosinophil count increased	好酸球数増加	0	2 (0.7)	0
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	1 (0.4)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.4)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.4)
Heart rate increased	心拍数増加	1 (0.4)	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	1 (0.4)	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.4)
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.4)	0
Mean cell volume decreased	平均赤血球容積減少	0	0	1 (0.4)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (0.4)	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.4)
Urine ketone body present	尿中ケトン体陽性	1 (0.4)	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	2 (0.7)	0
Weight decreased	体重減少	6 (2.2)	8 (3.0)	1 (0.4)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	16 (5.9)	13 (4.8)	18 (6.6)
Animal scratch	動物による引っかき傷	1 (0.4)	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	0	1 (0.4)
Bone contusion	骨挫傷	0	0	1 (0.4)
Contusion	挫傷	2 (0.7)	3 (1.1)	0
Epicondylitis	上顆炎	0	0	1 (0.4)
Fall	転倒	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	1 (0.4)	0
Foot fracture	足骨折	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
Heat stroke	熱射病	1 (0.4)	0	0
Joint dislocation	関節脱臼	1 (0.4)	0	0
Keratorhexis	角膜破裂	1 (0.4)	0	0

表 1.1 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Laceration	裂傷	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Limb injury	四肢損傷	1 (0.4)	0	0
Medication error	投薬過誤	0	0	1 (0.4)
Meniscus injury	半月板損傷	0	0	1 (0.4)
Muscle strain	肉離れ	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Road traffic accident	交通事故	1 (0.4)	0	0
Scratch	引っかき傷	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	1 (0.4)	0
Thermal burn	熱傷	0	0	1 (0.4)
Tooth fracture	歯牙破折	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Wound	創傷	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Wrist fracture	手首関節骨折	1 (0.4)	0	0
Social circumstances	社会環境	0	1 (0.4)	0
Stress at work	職場でのストレス	0	1 (0.4)	0
Product issues	製品の問題	0	1 (0.4)	0
Device dislocation	医療機器位置異常	0	1 (0.4)	0

MedDRA version 20.0

[redacted]

表 1.2 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=55)	DAPA 10 MG+INS (N=41)	PLA+INS (N=58)
Patients with any AE	有害事象	42 (76.4)	33 (80.5)	41 (70.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	24 (43.6)	17 (41.5)	21 (36.2)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	1 (2.4)	0
Bronchitis	気管支炎	1 (1.8)	1 (2.4)	2 (3.4)
Cystitis	膀胱炎	1 (1.8)	1 (2.4)	1 (1.7)
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	1 (2.4)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (2.4)	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	1 (2.4)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (2.4)	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (1.8)	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (1.8)	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Periodontitis	歯周炎	1 (1.8)	1 (2.4)	2 (3.4)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (1.8)	2 (4.9)	1 (1.7)
Salpingitis	卵管炎	1 (1.8)	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	1 (2.4)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (3.6)	0	1 (1.7)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	15 (27.3)	12 (29.3)	14 (24.1)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (1.8)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	1 (1.7)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	1 (1.7)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.8)	0	0
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	1 (1.8)	0	0

表 1.2 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=55)	DAPA 10 MG+INS (N=41)	PLA+INS (N=58)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	2 (4.9)	0
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	0	2 (4.9)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (3.6)	1 (2.4)	1 (1.7)
Dehydration	脱水	2 (3.6)	0	1 (1.7)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	1 (2.4)	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.8)	0	2 (3.4)
Depression	うつ病	1 (1.8)	0	0
Neurosis	神経症	0	0	1 (1.7)
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	0	0	1 (1.7)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (7.3)	4 (9.8)	2 (3.4)
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	1 (2.4)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (1.8)	0	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (2.4)	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	1 (1.8)	0	0
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	1 (1.7)
Headache	頭痛	0	1 (2.4)	1 (1.7)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1.8)	0	0
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	1 (1.8)	0	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	1 (1.8)	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	1 (2.4)	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (1.8)	0	0
Eye disorders	眼障害	2 (3.6)	3 (7.3)	2 (3.4)
Asthenopia	眼精疲労	0	1 (2.4)	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	1 (2.4)	1 (1.7)

表 1.2 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients DAPA 5 MG+INS (N=55)	 DAPA 10 MG+INS (N=41)	 PLA+INS (N=58)
Corneal disorder	角膜障害	1 (1.8)	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (2.4)	0
Dry eye	眼乾燥	1 (1.8)	1 (2.4)	0
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0	0	1 (1.7)
Cardiac disorders	心臓障害	0	2 (4.9)	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	1 (2.4)	0
Cardiac arrest	心停止	0	1 (2.4)	0
Vascular disorders	血管障害	0	1 (2.4)	1 (1.7)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	1 (2.4)	0
Hypertension	高血圧	0	0	1 (1.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.5)	2 (4.9)	1 (1.7)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	1 (1.7)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (3.6)	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	1 (2.4)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (1.8)	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	1 (2.4)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (14.5)	7 (17.1)	11 (19.0)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	1 (1.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	2 (3.4)
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Constipation	便秘	2 (3.6)	3 (7.3)	0
Dental caries	齲歯	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Diarrhoea	下痢	0	2 (4.9)	1 (1.7)
Dyspepsia	消化不良	1 (1.8)	0	0

表 1.2 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients DAPA 5 MG+INS (N=55)	 DAPA 10 MG+INS (N=41)	 PLA+INS (N=58)
Enteritis	小腸炎	0	1 (2.4)	0
Faeces soft	軟便	0	1 (2.4)	1 (1.7)
Gastritis	胃炎	0	0	1 (1.7)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (1.8)	0	0
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	1 (2.4)	0
Nausea	悪心	2 (3.6)	0	0
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	0	0	1 (1.7)
Stomatitis	口内炎	0	0	1 (1.7)
Toothache	歯痛	0	0	2 (3.4)
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (1.7)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (3.6)	1 (2.4)	1 (1.7)
Hepatic cyst	肝嚢胞	0	0	1 (1.7)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (1.8)	1 (2.4)	0
Liver disorder	肝障害	1 (1.8)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (5.5)	3 (7.3)	6 (10.3)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (2.4)	0
Eczema	湿疹	1 (1.8)	1 (2.4)	3 (5.2)
Lipohypertrophy	脂肪肥大症	1 (1.8)	0	0
Miliaria	汗疹	0	0	1 (1.7)
Nail disorder	爪の障害	0	0	1 (1.7)
Pain of skin	皮膚疼痛	0	0	1 (1.7)
Rash	発疹	0	2 (4.9)	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (1.8)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (7.3)	4 (9.8)	8 (13.8)

表 1.2 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=55)	DAPA 10 MG+INS (N=41)	PLA+INS (N=58)
Arthralgia	関節痛	0	2 (4.9)	2 (3.4)
Arthritis	関節炎	0	0	1 (1.7)
Back pain	背部痛	0	1 (2.4)	1 (1.7)
Flank pain	側腹部痛	0	0	1 (1.7)
Joint effusion	関節滲出液	0	0	1 (1.7)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	1 (1.7)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (1.8)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	2 (4.9)	2 (3.4)
Tenosynovitis	腱鞘炎	2 (3.6)	0	1 (1.7)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	13 (23.6)	11 (26.8)	6 (10.3)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	0	1 (1.7)
Ketonuria	ケトン尿	0	1 (2.4)	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (1.8)	1 (2.4)	0
Pollakiuria	頻尿	12 (21.8)	6 (14.6)	4 (6.9)
Polyuria	多尿	0	2 (4.9)	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (2.4)	1 (1.7)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	2 (4.9)	1 (1.7)
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	0	0	1 (1.7)
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	2 (4.9)	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (1.7)
Congenital hepatobiliary anomaly	先天性肝胆道系異常	0	0	1 (1.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	8 (14.5)	10 (24.4)	5 (8.6)
Chest discomfort	胸部不快感	2 (3.6)	0	0

表 1.2 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients DAPA 5 MG+INS (N=55)	DAPA 10 MG+INS (N=41)	PLA+INS (N=58)
Fatigue	疲労	0	1 (2.4)	0
Malaise	倦怠感	2 (3.6)	0	0
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	2 (3.6)	1 (2.4)	4 (6.9)
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	1 (1.8)	0	0
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	1 (2.4)	0
Thirst	口渇	2 (3.6)	8 (19.5)	0
Investigations	臨床検査	6 (10.9)	8 (19.5)	2 (3.4)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1 (2.4)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1 (2.4)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.7)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	1 (1.7)
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	1 (2.4)	0
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	1 (1.8)	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	1 (2.4)	0
Weight decreased	体重減少	4 (7.3)	6 (14.6)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.8)	0	4 (6.9)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	0	1 (1.7)
Contusion	挫傷	1 (1.8)	0	0
Epicondylitis	上顆炎	0	0	1 (1.7)
Laceration	裂傷	0	0	1 (1.7)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	1 (1.7)

MedDRA version 20.0

[redacted]

表 1.3 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part A)

		Number (%) of Patients		
		PLA + INS	DAPA 5MG + INS	DAPA 10MG + INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=14)	(N=14)	(N=14)
Patients with any AE	有害事象	1 (7.1)	2 (14.3)	5 (35.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (7.1)	0	2 (14.3)
Influenza	インフルエンザ	1 (7.1)	0	0
Mumps	ムンプス	0	0	1 (7.1)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	1 (7.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	1 (7.1)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	1 (7.1)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	2 (14.3)	2 (14.3)
Pollakiuria	頻尿	0	2 (14.3)	2 (14.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (7.1)	5 (35.7)
Malaise	倦怠感	0	0	1 (7.1)
Thirst	口渇	0	1 (7.1)	4 (28.6)
Investigations	臨床検査	0	0	2 (14.3)
Urine output increased	尿量増加	0	0	2 (14.3)

MedDRA version 19.0

[redacted]

表 1.4 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients	
		DAPA 5MG + INS	DAPA 10MG + INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=76)	(N=75)
Patients with any AE	有害事象	67 (88.2)	55 (73.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	46 (60.5)	45 (60.0)
Bronchitis	気管支炎	2 (2.6)	4 (5.3)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	1 (1.3)	0
Cystitis	膀胱炎	0	2 (2.7)
Eczema impetiginous	膿痂疹性湿疹	0	1 (1.3)
Enterocolitis bacterial	細菌性腸炎	1 (1.3)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	7 (9.2)	8 (10.7)
Gingivitis	歯肉炎	2 (2.6)	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	1 (1.3)
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (2.6)	0
Influenza	インフルエンザ	4 (5.3)	2 (2.7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	25 (32.9)	32 (42.7)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (1.3)	0
Paronychia	爪囲炎	1 (1.3)	0
Periodontitis	歯周炎	3 (3.9)	1 (1.3)
Pharyngitis	咽頭炎	5 (6.6)	9 (12.0)
Pneumonia	肺炎	1 (1.3)	0
Pulpitis dental	歯髄炎	0	1 (1.3)
Pyoderma	膿皮症	0	1 (1.3)
Rhinitis	鼻炎	2 (2.6)	1 (1.3)
Tinea pedis	足部白癬	1 (1.3)	1 (1.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.3)	1 (1.3)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (1.3)

表 1.4 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients DAPA 5MG + INS (N=76)	 DAPA 10MG + INS (N=75)
Vaginal infection	腟感染	1 (1.3)	0
Vaginitis bacterial	細菌性腟炎	0	1 (1.3)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (1.3)	0
Wound infection	創傷感染	1 (1.3)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.3)	0
Anaemia	貧血	1 (1.3)	0
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (1.3)	0
Basedow's disease	バセドウ病	1 (1.3)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (7.9)	8 (10.7)
Dehydration	脱水	1 (1.3)	1 (1.3)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	2 (2.6)	1 (1.3)
Increased appetite	食欲亢進	0	1 (1.3)
Ketosis	ケトーシス	4 (5.3)	7 (9.3)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (2.6)	2 (2.7)
Insomnia	不眠症	2 (2.6)	1 (1.3)
Somnambulism	夢遊症	0	1 (1.3)
Nervous system disorders	神経系障害	14 (18.4)	9 (12.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0	1 (1.3)
Cerebral ischaemia	脳虚血	1 (1.3)	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	2 (2.6)	0
Diplegia	両麻痺	0	1 (1.3)
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (2.7)
Dizziness postural	体位性めまい	1 (1.3)	0
Headache	頭痛	4 (5.3)	6 (8.0)

表 1.4 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients DAPA 5MG + INS (N=76)	 DAPA 10MG + INS (N=75)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1.3)	0
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	0	1 (1.3)
Hypoglycaemic unconsciousness	低血糖性意識消失	1 (1.3)	0
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	2 (2.6)	0
Sciatica	坐骨神経痛	2 (2.6)	0
Sensory disturbance	感覚障害	1 (1.3)	0
Syncope	失神	1 (1.3)	0
Eye disorders	眼障害	10 (13.2)	4 (5.3)
Cataract	白内障	2 (2.6)	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	1 (1.3)
Dry eye	眼乾燥	1 (1.3)	2 (2.7)
Macular oedema	黄斑浮腫	1 (1.3)	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	1 (1.3)	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1 (1.3)	0
Retinopathy	網膜症	1 (1.3)	0
Ulcerative keratitis	潰瘍性角膜炎	1 (1.3)	0
Vitreous detachment	硝子体剥離	1 (1.3)	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	1 (1.3)	0
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	1 (1.3)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (1.3)	2 (2.7)
Ear discomfort	耳不快感	0	1 (1.3)
Meniere's disease	メニエール病	1 (1.3)	0
Tinnitus	耳鳴	0	1 (1.3)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (2.6)	1 (1.3)

表 1.4 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients DAPA 5MG + INS (N=76)	 DAPA 10MG + INS (N=75)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (1.3)	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	1 (1.3)
Palpitations	動悸	1 (1.3)	0
Vascular disorders	血管障害	2 (2.6)	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1 (1.3)	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (1.3)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.6)	6 (8.0)
Cough	咳嗽	1 (1.3)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (1.3)	2 (2.7)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	2 (2.7)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	2 (2.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	13 (17.1)	19 (25.3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.3)	1 (1.3)
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (1.3)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (1.3)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (3.9)	3 (4.0)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	1 (1.3)
Colitis	大腸炎	0	1 (1.3)
Constipation	便秘	1 (1.3)	2 (2.7)
Dental caries	齲歯	0	5 (6.7)
Diarrhoea	下痢	3 (3.9)	3 (4.0)
Dry mouth	口内乾燥	2 (2.6)	0
Enteritis	小腸炎	1 (1.3)	1 (1.3)
Faeces soft	軟便	1 (1.3)	0

表 1.4 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients DAPA 5MG + INS (N=76)	 DAPA 10MG + INS (N=75)
Gastric mucosa erythema	胃粘膜紅斑	1 (1.3)	0
Gastric polyps	胃ポリープ	1 (1.3)	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (1.3)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2 (2.6)	0
Haemorrhoids	痔核	0	2 (2.7)
Nausea	悪心	0	2 (2.7)
Periodontal disease	歯周病	2 (2.6)	0
Stomatitis	口内炎	0	1 (1.3)
Vomiting	嘔吐	0	1 (1.3)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (3.9)	1 (1.3)
Biliary colic	胆道仙痛	1 (1.3)	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (1.3)	0
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	0	1 (1.3)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (1.3)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (1.3)	1 (1.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	13 (17.1)	15 (20.0)
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	1 (1.3)
Butterfly rash	蝶形皮疹	1 (1.3)	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	2 (2.6)	2 (2.7)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (1.3)	0
Eczema	湿疹	4 (5.3)	4 (5.3)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	2 (2.6)	1 (1.3)
Hyperkeratosis	過角化	0	2 (2.7)
Miliaria	汗疹	0	1 (1.3)

表 1.4 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients DAPA 5MG + INS (N=76)	 DAPA 10MG + INS (N=75)
Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症	1 (1.3)	0
Pruritus	そう痒症	1 (1.3)	0
Rash	発疹	0	1 (1.3)
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (1.3)	1 (1.3)
Urticaria	蕁麻疹	0	3 (4.0)
Xeroderma	乾皮症	1 (1.3)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	14 (18.4)	11 (14.7)
Arthralgia	関節痛	0	1 (1.3)
Back pain	背部痛	6 (7.9)	1 (1.3)
Bursitis	滑液包炎	1 (1.3)	0
Hip deformity	股関節変形	1 (1.3)	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (1.3)	1 (1.3)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.3)	2 (2.7)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	2 (2.6)	0
Myalgia	筋肉痛	1 (1.3)	0
Neck pain	頚部痛	0	2 (2.7)
Nodal osteoarthritis	結節性変形性関節症	0	1 (1.3)
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (1.3)	0
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (1.3)
Scoliosis	側弯症	0	1 (1.3)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1 (1.3)	0
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	0	1 (1.3)
Tendonitis	腱炎	0	1 (1.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	8 (10.5)	9 (12.0)

表 1.4 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients DAPA 5MG + INS (N=76)	 DAPA 10MG + INS (N=75)
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	0	1 (1.3)
Nocturia	夜間頻尿	0	2 (2.7)
Pollakiuria	頻尿	7 (9.2)	6 (8.0)
Urinary retention	尿閉	1 (1.3)	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.3)	0
Abortion spontaneous	自然流産	1 (1.3)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (2.6)	4 (5.3)
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	0	1 (1.3)
Menopausal symptoms	閉経期症状	1 (1.3)	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	1 (1.3)	1 (1.3)
Testicular pain	精巣痛	0	1 (1.3)
Vulvar erosion	外陰部びらん	0	1 (1.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	12 (15.8)	9 (12.0)
Application site erythema	適用部位紅斑	1 (1.3)	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (1.3)
Fatigue	疲労	0	1 (1.3)
Feeling abnormal	異常感	1 (1.3)	0
Injection site induration	注射部位硬結	1 (1.3)	0
Malaise	倦怠感	0	1 (1.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (2.6)	0
Pyrexia	発熱	2 (2.6)	2 (2.7)
Thirst	口渇	4 (5.3)	4 (5.3)
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	1 (1.3)	0
Investigations	臨床検査	6 (7.9)	3 (4.0)

表 1.4 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients	
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5MG + INS (N=76)	DAPA 10MG + INS (N=75)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.3)	0
Helicobacter test positive	ヘリコバクター検査陽性	1 (1.3)	0
Influenza A virus test positive	A型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (1.3)	0
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	2 (2.6)	0
Occult blood positive	便潜血陽性	1 (1.3)	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (1.3)	0
Urine output increased	尿量増加	0	2 (2.7)
Weight decreased	体重減少	0	1 (1.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	9 (11.8)	10 (13.3)
Alcohol poisoning	アルコール中毒	1 (1.3)	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	1 (1.3)
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (1.3)	0
Bone contusion	骨挫傷	0	1 (1.3)
Contusion	挫傷	0	2 (2.7)
Foot fracture	足骨折	1 (1.3)	0
Hand fracture	手骨折	0	1 (1.3)
Heat illness	熱中症	0	1 (1.3)
Joint dislocation	関節脱臼	1 (1.3)	0
Laceration	裂傷	1 (1.3)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	1 (1.3)
Limb injury	四肢損傷	0	1 (1.3)
Post-traumatic neck syndrome	外傷後頚部症候群	1 (1.3)	1 (1.3)
Procedural pain	処置による疼痛	1 (1.3)	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (1.3)	1 (1.3)

表 1.4 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients DAPA 5MG + INS (N=76)	 DAPA 10MG + INS (N=75)
Thermal burn	熱傷	1 (1.3)	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (1.3)
Tooth injury	歯牙損傷	1 (1.3)	0
Wound	創傷	0	1 (1.3)

MedDRA version 19.0

[redacted]

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Patients with any AE	有害事象	223 (82.3)	205 (75.9)	205 (75.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	154 (56.8)	141 (52.2)	147 (54.0)
Abscess limb	四肢膿瘍	0	1 (0.4)	2 (0.7)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	1 (0.4)	0
Appendicitis	虫垂炎	1 (0.4)	0	0
Bacteraemia	菌血症	0	1 (0.4)	0
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰膣炎	0	1 (0.4)	0
Bartholinitis	バルトリン腺炎	0	1 (0.4)	0
Bronchitis	気管支炎	6 (2.2)	7 (2.6)	13 (4.8)
Candida infection	カンジダ感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Carbuncle	よう	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Cellulitis	蜂巣炎	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.4)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
Cystitis	膀胱炎	8 (3.0)	1 (0.4)	3 (1.1)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	0	1 (0.4)	0
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.4)	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	1 (0.4)	0
Diarrhoea infectious	感染性下痢	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Ear infection	耳感染	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Ear infection bacterial	細菌性耳感染	1 (0.4)	0	0
Eczema impetiginous	膿痂疹性湿疹	1 (0.4)	0	0

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	1 (0.4)	0
Eye infection	眼感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Eyelid infection	眼瞼感染	1 (0.4)	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	2 (0.7)
Furuncle	せつ	0	1 (0.4)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	15 (5.5)	12 (4.4)	12 (4.4)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	7 (2.6)	1 (0.4)
Gastrointestinal infection	消化管感染	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)
Genital candidiasis	性器カンジダ症	2 (0.7)	0	0
Genital herpes	陰部ヘルペス	0	1 (0.4)	0
Genital infection	性器感染	1 (0.4)	0	0
Genital infection fungal	真菌性性器感染	6 (2.2)	7 (2.6)	0
Genitourinary tract infection	泌尿生殖器感染	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
Gingivitis	歯肉炎	0	3 (1.1)	4 (1.5)
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	0	1 (0.4)	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Hepatobiliary infection	肝胆道系感染	1 (0.4)	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.5)
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Infection	感染	0	0	1 (0.4)
Infectious mononucleosis	伝染性単核症	0	0	1 (0.4)

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Influenza	インフルエンザ	14 (5.2)	9 (3.3)	7 (2.6)
Labyrinthitis	迷路炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Laryngitis	喉頭炎	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Localised infection	限局性感染	0	3 (1.1)	2 (0.7)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	1 (0.4)
Lymphangitis	リンパ管炎	1 (0.4)	0	0
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	0	0	1 (0.4)
Moraxella infection	モラクセラ感染	1 (0.4)	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	57 (21.0)	63 (23.3)	69 (25.4)
Onychomycosis	爪真菌症	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	0	1 (0.4)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
Osteomyelitis	骨髄炎	0	1 (0.4)	0
Osteomyelitis acute	急性骨髄炎	0	1 (0.4)	0
Otitis media	中耳炎	1 (0.4)	0	0
Pericoronitis	歯冠周囲炎	1 (0.4)	0	0
Periodontitis	歯周炎	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.1)
Peritonsillar abscess	扁桃周囲膿瘍	1 (0.4)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	3 (1.1)	9 (3.3)	7 (2.6)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)
Pilonidal cyst	毛巣嚢胞	2 (0.7)	0	0
Pneumonia	肺炎	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
Pulpitis dental	歯髄炎	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	0	1 (0.4)	0
Pyoderma	膿皮症	0	0	1 (0.4)
Pyuria	膿尿	0	1 (0.4)	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	1 (0.4)	0
Rectal abscess	直腸膿瘍	0	0	1 (0.4)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (0.4)	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Rhinitis	鼻炎	3 (1.1)	2 (0.7)	0
Salpingitis	卵管炎	1 (0.4)	0	0
Sepsis	敗血症	2 (0.7)	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (1.1)	3 (1.1)	11 (4.0)
Skin infection	皮膚感染	2 (0.7)	0	3 (1.1)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.4)	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Tinea pedis	足部白癬	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
Tinea versicolour	癜風	1 (0.4)	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
Tooth infection	歯感染	1 (0.4)	5 (1.9)	0
Tracheitis	気管炎	0	0	1 (0.4)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	26 (9.6)	17 (6.3)	15 (5.5)
Urethritis	尿道炎	1 (0.4)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	13 (4.8)	11 (4.1)	15 (5.5)
Vaginal infection	膣感染	4 (1.5)	0	1 (0.4)
Viral infection	ウイルス感染	2 (0.7)	7 (2.6)	1 (0.4)

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)
Vulvitis	外陰部炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	3 (1.1)	5 (1.9)	1 (0.4)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	10 (3.7)	12 (4.4)	5 (1.8)
Vulvovaginitis	外陰腟炎	0	0	1 (0.4)
Wound infection	創傷感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）	3 (1.1)	4 (1.5)	3 (1.1)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	1 (0.4)	0
Colon cancer	結腸癌	1 (0.4)	0	0
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	0	2 (0.7)
Histiocytic necrotising lymphadenitis	組織球性壊死性リンパ節炎	0	0	1 (0.4)
Lipoma	脂肪腫	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	0	1 (0.4)	0
Tumour haemorrhage	腫瘍出血	0	1 (0.4)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	5 (1.8)	2 (0.7)	4 (1.5)
Anaemia	貧血	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	1 (0.4)
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (0.4)	0	3 (1.1)
Immune system disorders	免疫系障害	4 (1.5)	3 (1.1)	6 (2.2)
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	1 (0.4)	0	0
Hypersensitivity	過敏症	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	2 (0.7)	3 (1.1)

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (0.7)	7 (2.6)	2 (0.7)
Autoimmune thyroid disorder	自己免疫性甲状腺障害	1 (0.4)	0	0
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	0	1 (0.4)	0
Goitre	甲状腺腫	1 (0.4)	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	2 (0.7)	2 (0.7)
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	0	2 (0.7)	0
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	0	2 (0.7)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	40 (14.8)	28 (10.4)	26 (9.6)
Abnormal loss of weight	異常体重減少	0	0	1 (0.4)
Acetonaemia	アセトン血症	0	0	1 (0.4)
Acidosis	アシドーシス	0	1 (0.4)	0
Decreased appetite	食欲減退	5 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.7)
Dehydration	脱水	6 (2.2)	1 (0.4)	1 (0.4)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	13 (4.8)	7 (2.6)	1 (0.4)
Dyslipidaemia	脂質異常症	5 (1.8)	3 (1.1)	1 (0.4)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	4 (1.5)	0
Hyperglycaemia	高血糖	5 (1.8)	4 (1.5)	4 (1.5)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	2 (0.7)	2 (0.7)
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (0.4)	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.4)
Hypoglycaemia	低血糖	3 (1.1)	0	2 (0.7)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	0	2 (0.7)

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	0	2 (0.7)
Increased appetite	食欲亢進	1 (0.4)	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	0	0	1 (0.4)
Ketoacidosis	ケトアシドーシス	1 (0.4)	0	0
Ketosis	ケトーシス	3 (1.1)	4 (1.5)	2 (0.7)
Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	0	0	1 (0.4)
Magnesium deficiency	マグネシウム欠乏	0	0	1 (0.4)
Obesity	肥満	0	0	1 (0.4)
Overweight	過体重	1 (0.4)	0	3 (1.1)
Polydipsia	多飲症	4 (1.5)	1 (0.4)	0
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (0.4)
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	1 (0.4)	3 (1.1)	0
Psychiatric disorders	精神障害	15 (5.5)	14 (5.2)	12 (4.4)
Adjustment disorder	適応障害	0	1 (0.4)	0
Adjustment disorder with depressed mood	抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.4)	0	0
Aggression	攻撃性	0	1 (0.4)	0
Anxiety	不安	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)
Bradyphrenia	精神緩慢	1 (0.4)	0	0
Confusional state	錯乱状態	2 (0.7)	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
Depression	うつ病	6 (2.2)	5 (1.9)	4 (1.5)
Emotional disorder	情動障害	0	0	1 (0.4)
Insomnia	不眠症	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)
Irritability	易刺激性	0	1 (0.4)	0

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Major depression	大うつ病	1 (0.4)	0	0
Mental status changes	精神状態変化	0	2 (0.7)	0
Neurosis	神経症	0	0	1 (0.4)
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	0	0	1 (0.4)
Stress	ストレス	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Nervous system disorders	神経系障害	41 (15.1)	36 (13.3)	34 (12.5)
Altered state of consciousness	意識変容状態	0	0	1 (0.4)
Areflexia	反射消失	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Brain injury	脳損傷	1 (0.4)	0	0
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	1 (0.4)	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	2 (0.7)	1 (0.4)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	1 (0.4)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.4)	0	0
Cerebral vasoconstriction	脳血管収縮	1 (0.4)	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Coma	昏睡	0	1 (0.4)	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (0.4)	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	1 (0.4)	3 (1.1)	0
Disturbance in attention	注意力障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Dizziness	浮動性めまい	4 (1.5)	6 (2.2)	2 (0.7)
Dizziness postural	体位性めまい	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Dysgeusia	味覚異常	0	0	1 (0.4)
Facial spasm	顔面痙攣	0	0	1 (0.4)
Headache	頭痛	17 (6.3)	18 (6.7)	13 (4.8)

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	3 (1.1)	0	3 (1.1)
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	1 (0.4)	0	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Hypotonia	筋緊張低下	1 (0.4)	0	0
Lethargy	嗜眠	0	0	2 (0.7)
Loss of consciousness	意識消失	0	0	1 (0.4)
Lumbar radiculopathy	腰髄神経根障害	1 (0.4)	0	0
Migraine	片頭痛	0	0	1 (0.4)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (0.4)
Nerve compression	神経圧迫	1 (0.4)	0	0
Neuralgia	神経痛	0	0	1 (0.4)
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.4)	0	4 (1.5)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	1 (0.4)	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	1 (0.4)	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.4)
Sacral radiculopathy	仙部神経根症	1 (0.4)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	2 (0.7)	3 (1.1)	0
Seizure	痙攣発作	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Small fibre neuropathy	小径線維ニューロパチー	0	0	1 (0.4)
Somnolence	傾眠	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Syncope	失神	1 (0.4)	0	2 (0.7)
Tension headache	緊張性頭痛	0	1 (0.4)	0
Tongue biting	咬舌	0	1 (0.4)	0
Tremor	振戦	0	1 (0.4)	0

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Eye disorders	眼障害	7 (2.6)	19 (7.0)	15 (5.5)
Asthenopia	眼精疲労	0	1 (0.4)	0
Blepharitis	眼瞼炎	0	3 (1.1)	0
Cataract	白内障	0	2 (0.7)	0
Chalazion	霰粒腫	0	1 (0.4)	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (0.4)	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	2 (0.7)	1 (0.4)
Corneal disorder	角膜障害	1 (0.4)	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	2 (0.7)	3 (1.1)
Diplopia	複視	0	1 (0.4)	0
Dry eye	眼乾燥	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
Eye allergy	眼のアレルギー	0	0	1 (0.4)
Eye haemorrhage	眼出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Eye irritation	眼刺激	0	0	1 (0.4)
Eye pain	眼痛	0	1 (0.4)	0
Glaucoma	緑内障	0	1 (0.4)	0
Iritis	虹彩炎	0	1 (0.4)	0
Lacrimation increased	流涙増加	0	1 (0.4)	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	1 (0.4)	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	0	0	2 (0.7)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0	0	1 (0.4)
Retinal detachment	網膜剥離	0	1 (0.4)	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	3 (1.1)
Vision blurred	霧視	1 (0.4)	0	2 (0.7)

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	6 (2.2)	2 (0.7)	3 (1.1)
Cerumen impaction	耳垢栓塞	1 (0.4)	0	0
Deafness	難聴	1 (0.4)	0	0
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	0	1 (0.4)
Ear pruritus	耳そう痒症	0	0	1 (0.4)
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	0	1 (0.4)	0
Excessive cerumen production	耳垢分泌過多	0	0	1 (0.4)
Inner ear inflammation	内耳の炎症	0	1 (0.4)	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	1 (0.4)
Vertigo	回転性めまい	4 (1.5)	0	1 (0.4)
Cardiac disorders	心臓障害	8 (3.0)	12 (4.4)	10 (3.7)
Angina pectoris	狭心症	0	0	1 (0.4)
Aortic valve sclerosis	大動脈弁硬化症	1 (0.4)	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	1 (0.4)	0
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	0	1 (0.4)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	1 (0.4)	0
Cardiac arrest	心停止	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	1 (0.4)
Extrasystoles	期外収縮	0	1 (0.4)	0
Left ventricular failure	左室不全	0	0	1 (0.4)
Microvascular coronary artery disease	微小血管性冠動脈疾患	0	0	1 (0.4)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Nodal rhythm	結節性調律	0	0	1 (0.4)

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Palpitations	動悸	2 (0.7)	5 (1.9)	2 (0.7)
Pulmonary valve incompetence	肺動脈弁閉鎖不全症	0	1 (0.4)	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (0.4)	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Tachycardia	頻脈	2 (0.7)	0	1 (0.4)
Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	0	1 (0.4)	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Vascular disorders	血管障害	10 (3.7)	9 (3.3)	8 (2.9)
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	1 (0.4)	0
Haematoma	血腫	0	1 (0.4)	0
Hypertension	高血圧	5 (1.8)	3 (1.1)	5 (1.8)
Hypotension	低血圧	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.4)	0	0
Varicose vein	静脈瘤	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Vascular wall hypertrophy	血管壁肥厚	0	1 (0.4)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (4.8)	30 (11.1)	25 (9.2)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.4)	0	0
Allergic respiratory symptom	アレルギー性呼吸器症状	0	1 (0.4)	0
Allergic sinusitis	アレルギー性副鼻腔炎	0	1 (0.4)	0
Asthma	喘息	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Atelectasis	無気肺	0	0	1 (0.4)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	1 (0.4)
Catarrh	カタル	0	1 (0.4)	0

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Cough	咳嗽	3 (1.1)	7 (2.6)	9 (3.3)
Dysphonia	発声障害	0	0	2 (0.7)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Epistaxis	鼻出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	1 (0.4)
Nasal congestion	鼻閉	0	3 (1.1)	2 (0.7)
Nasal inflammation	鼻の炎症	1 (0.4)	0	0
Nasal oedema	鼻浮腫	0	0	1 (0.4)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (1.5)	5 (1.9)	6 (2.2)
Paranasal sinus discomfort	副鼻腔不快感	0	0	1 (0.4)
Pleural effusion	胸水	0	0	1 (0.4)
Pleuritic pain	胸膜痛	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	1 (0.4)	0
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	0	1 (0.4)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	1 (0.4)	0
Respiratory disorder	呼吸障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Respiratory tract congestion	気道うっ血	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	0	3 (1.1)	2 (0.7)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)	0	2 (0.7)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
Wheezing	喘鳴	0	0	1 (0.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	69 (25.5)	59 (21.9)	49 (18.0)

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Abdominal distension	腹部膨満	2 (0.7)	0	1 (0.4)
Abdominal pain	腹痛	3 (1.1)	7 (2.6)	3 (1.1)
Abdominal pain lower	下腹部痛	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (1.5)	4 (1.5)	4 (1.5)
Anal polyp	肛門ポリープ	0	1 (0.4)	0
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Breath odour	呼気臭	0	1 (0.4)	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)
Coeliac disease	セリアック病	1 (0.4)	0	0
Constipation	便秘	4 (1.5)	4 (1.5)	1 (0.4)
Dental caries	齲歯	3 (1.1)	3 (1.1)	4 (1.5)
Dental cyst	歯嚢胞	1 (0.4)	0	0
Diarrhoea	下痢	12 (4.4)	9 (3.3)	8 (2.9)
Diverticulum intestinal	腸憩室	0	0	1 (0.4)
Dry mouth	口内乾燥	6 (2.2)	0	1 (0.4)
Dyspepsia	消化不良	5 (1.8)	5 (1.9)	5 (1.8)
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Enteritis	小腸炎	0	1 (0.4)	0
Enterocolitis	腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Faeces soft	軟便	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Flatulence	鼓腸	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Food poisoning	食中毒	0	1 (0.4)	0
Gastric dilatation	胃拡張	0	0	1 (0.4)

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Gastric polyps	胃ポリープ	0	1 (0.4)	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.4)	0	0
Gastritis	胃炎	8 (3.0)	5 (1.9)	3 (1.1)
Gastroduodenitis	胃十二指腸炎	0	1 (0.4)	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	0	0	1 (0.4)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	5 (1.8)	2 (0.7)	1 (0.4)
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	1 (0.4)	0
Haematochezia	血便排泄	1 (0.4)	0	0
Haemorrhoids	痔核	1 (0.4)	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	2 (0.7)
Hyperchlorhydria	胃酸過多	0	1 (0.4)	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.4)	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	1 (0.4)	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (0.4)	0	0
Lip oedema	口唇浮腫	1 (0.4)	0	0
Nausea	悪心	14 (5.2)	16 (5.9)	8 (2.9)
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	0	0	1 (0.4)
Oesophagitis	食道炎	0	0	1 (0.4)
Pancreatic atrophy	膵萎縮	0	0	1 (0.4)
Proctalgia	肛門周囲痛	0	0	1 (0.4)
Salivary gland mass	唾液腺腫瘤	0	1 (0.4)	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.4)	0	0
Stomatitis	口内炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Swollen tongue	舌腫脹	0	1 (0.4)	0
Tooth disorder	歯の障害	1 (0.4)	0	0
Tooth impacted	埋伏歯	1 (0.4)	0	0
Toothache	歯痛	7 (2.6)	2 (0.7)	4 (1.5)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	0	1 (0.4)	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	0	1 (0.4)
Vomiting	嘔吐	9 (3.3)	9 (3.3)	10 (3.7)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (1.1)	3 (1.1)	5 (1.8)
Biliary colic	胆道仙痛	0	1 (0.4)	0
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	2 (0.7)
Hepatic cyst	肝嚢胞	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)
Hepatitis toxic	中毒性肝炎	0	0	1 (0.4)
Hyperplastic cholecystopathy	過形成性胆嚢症	0	0	1 (0.4)
Liver disorder	肝障害	1 (0.4)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	32 (11.8)	21 (7.8)	26 (9.6)
Acne cystic	嚢胞性ざ瘡	0	0	1 (0.4)
Alopecia	脱毛症	1 (0.4)	3 (1.1)	0
Blister	水疱	1 (0.4)	0	0
Cold sweat	冷汗	1 (0.4)	0	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (0.4)	0
Dermatitis	皮膚炎	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0	0

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (0.4)	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	3 (1.1)	0	1 (0.4)
Diabetic foot	糖尿病性足病変	0	1 (0.4)	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Ecchymosis	斑状出血	0	1 (0.4)	0
Eczema	湿疹	2 (0.7)	3 (1.1)	6 (2.2)
Erythema	紅斑	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
Hyperkeratosis	過角化	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Ingrowing nail	嵌入爪	0	0	2 (0.7)
Lipodystrophy acquired	後天性リポジストロフィー	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Lipohypertrophy	脂肪肥大症	1 (0.4)	0	0
Miliaria	汗疹	0	2 (0.7)	1 (0.4)
Nail disorder	爪の障害	0	0	1 (0.4)
Pain of skin	皮膚疼痛	0	0	1 (0.4)
Pruritus	そう痒症	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)
Psoriasis	乾癬	2 (0.7)	0	0
Rash	発疹	8 (3.0)	3 (1.1)	0
Rash generalised	全身性皮疹	0	1 (0.4)	0
Rash macular	斑状皮疹	1 (0.4)	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.4)	0	0
Scab	痂皮	1 (0.4)	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	1 (0.4)	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	1 (0.4)	0

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Skin erosion	皮膚びらん	0	1 (0.4)	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	2 (0.7)
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (0.4)	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	0	0	1 (0.4)
Skin lesion	皮膚病変	1 (0.4)	0	0
Skin mass	皮膚腫瘤	0	0	1 (0.4)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	1 (0.4)
Solar dermatitis	日光皮膚炎	0	0	1 (0.4)
Solar lentigo	日光黒子	1 (0.4)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (0.4)
Xeroderma	乾皮症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	37 (13.7)	48 (17.8)	44 (16.2)
Arthralgia	関節痛	0	6 (2.2)	6 (2.2)
Arthritis	関節炎	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)
Arthropathy	関節障害	0	1 (0.4)	0
Back pain	背部痛	9 (3.3)	10 (3.7)	6 (2.2)
Bursitis	滑液包炎	0	1 (0.4)	0
Exostosis	外骨腫	0	2 (0.7)	2 (0.7)
Fibromyalgia	線維筋痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Flank pain	側腹部痛	0	2 (0.7)	2 (0.7)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Joint effusion	関節滲出液	0	0	1 (0.4)
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4)

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Muscle contracture	筋拘縮	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Muscle spasms	筋痙縮	3 (1.1)	6 (2.2)	2 (0.7)
Muscle tightness	筋緊張	1 (0.4)	0	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.4)	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	1 (0.4)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	5 (1.8)	5 (1.9)	4 (1.5)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Myalgia	筋肉痛	3 (1.1)	4 (1.5)	1 (0.4)
Neck pain	頚部痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Neuropathic arthropathy	神経障害性関節症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (1.1)
Osteopenia	骨減少症	0	0	1 (0.4)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (0.4)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	3 (1.1)	8 (3.0)	7 (2.6)
Periarthritis	関節周囲炎	0	3 (1.1)	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	1 (0.4)	2 (0.7)
Pubic pain	恥骨痛	0	0	1 (0.4)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Soft tissue swelling	軟部組織腫脹	0	0	1 (0.4)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	2 (0.7)	0	0
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	1 (0.4)	0	0
Tendon pain	腱痛	1 (0.4)	0	0
Tendonitis	腱炎	1 (0.4)	0	3 (1.1)

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Tenosynovitis	腱鞘炎	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
Tenosynovitis stenosans	狭窄性腱鞘炎	1 (0.4)	0	0
Trigger finger	弾発指	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)
Vertebral foraminal stenosis	椎間孔狭窄	0	0	1 (0.4)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	37 (13.7)	37 (13.7)	15 (5.5)
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	1 (0.4)	0	0
Bladder outlet obstruction	膀胱出口部閉塞	0	1 (0.4)	0
Bladder pain	膀胱痛	0	1 (0.4)	0
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	0	1 (0.4)
Dysuria	排尿困難	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)
Haematuria	血尿	1 (0.4)	3 (1.1)	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	2 (0.7)	0	0
Ketonuria	ケトン尿	0	1 (0.4)	0
Leukocyturia	白血球尿	1 (0.4)	0	0
Micturition frequency decreased	排尿回数減少	0	0	1 (0.4)
Micturition urgency	尿意切迫	3 (1.1)	0	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)
Pollakiuria	頻尿	22 (8.1)	14 (5.2)	7 (2.6)
Polyuria	多尿	5 (1.8)	9 (3.3)	1 (0.4)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	1 (0.4)
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Renal pain	腎臓痛	1 (0.4)	0	0
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁	0	1 (0.4)	0
Urinary tract inflammation	尿路の炎症	0	1 (0.4)	0

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Abortion spontaneous	自然流産	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	12 (4.4)	17 (6.3)	4 (1.5)
Acquired phimosis	後天性包茎	1 (0.4)	0	0
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	2 (0.7)	2 (0.7)	0
Breast mass	乳房腫瘤	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.4)	0
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	0	0	1 (0.4)
Diabetic mastopathy	糖尿病性乳腺症	1 (0.4)	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	3 (1.1)	0	1 (0.4)
Genital discomfort	性器不快感	0	1 (0.4)	0
Menorrhagia	月経過多	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Menstrual disorder	月経障害	0	0	1 (0.4)
Menstruation delayed	月経遅延	1 (0.4)	0	0
Metrorrhagia	不正子宮出血	0	1 (0.4)	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	2 (0.7)	0	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	3 (1.1)	0
Vaginal discharge	腟分泌物	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Vaginal haemorrhage	腟出血	0	1 (0.4)	0
Vulvovaginal discomfort	外陰腟不快感	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥	0	1 (0.4)	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	4 (1.5)	1 (0.4)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.4)

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Congenital hepatobiliary anomaly	先天性肝胆道系異常	0	0	1 (0.4)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	32 (11.8)	33 (12.2)	31 (11.4)
Asthenia	無力症	4 (1.5)	3 (1.1)	0
Catheter site inflammation	カテーテル留置部位炎症	1 (0.4)	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	2 (0.7)	0	0
Chest pain	胸痛	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)
Cyst	嚢胞	1 (0.4)	0	0
Drug intolerance	薬物不耐性	0	0	1 (0.4)
Fatigue	疲労	7 (2.6)	6 (2.2)	5 (1.8)
Feeling abnormal	異常感	2 (0.7)	0	0
Hunger	空腹	0	1 (0.4)	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
Injection site bruising	注射部位内出血	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Injection site induration	注射部位硬結	1 (0.4)	0	0
Malaise	倦怠感	3 (1.1)	2 (0.7)	4 (1.5)
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	2 (0.7)	1 (0.4)	5 (1.8)
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	1 (0.4)	0	0
Medical device site inflammation	医療機器使用部位炎症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	1 (0.4)	0
Medical device site rash	医療機器使用部位発疹	0	1 (0.4)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	3 (1.1)
Pain	疼痛	2 (0.7)	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	0	2 (0.7)

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Pyrexia	発熱	2 (0.7)	3 (1.1)	4 (1.5)
Thirst	口渇	6 (2.2)	14 (5.2)	2 (0.7)
Investigations	臨床検査	30 (11.1)	36 (13.3)	23 (8.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.8)	4 (1.5)	3 (1.1)
Albumin urine present	尿中アルブミン陽性	1 (0.4)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.5)	3 (1.1)	3 (1.1)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	0
Blood calcium increased	血中カルシウム増加	0	1 (0.4)	0
Blood creatine increased	血中クレアチン増加	0	1 (0.4)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.7)	4 (1.5)	3 (1.1)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	4 (1.5)	1 (0.4)
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	0	0	1 (0.4)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	1 (0.4)	2 (0.7)
Blood pressure diastolic increased	拡張期血圧上昇	1 (0.4)	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	0	1 (0.4)	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	1 (0.4)	0
Blood urea increased	血中尿素増加	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Blood urine present	尿中血陽性	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Cardiac murmur	心雑音	0	0	1 (0.4)
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	1 (0.4)	0
Eosinophil count increased	好酸球数増加	0	2 (0.7)	0

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	1 (0.4)	0	0
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	0	1 (0.4)	0
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	3 (1.1)	0	0
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.4)
Haematocrit increased	ヘマトクリット増加	1 (0.4)	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.4)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	1 (0.4)	0	0
Heart rate increased	心拍数増加	1 (0.4)	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	1 (0.4)	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.4)	0
Mean cell volume decreased	平均赤血球容積減少	0	0	1 (0.4)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (0.4)	0	0
Occult blood positive	便潜血陽性	1 (0.4)	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	0	0	1 (0.4)
Urine analysis abnormal	尿検査異常	0	1 (0.4)	0
Urine ketone body present	尿中ケトン体陽性	1 (0.4)	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	2 (0.7)	0
Weight decreased	体重減少	8 (3.0)	9 (3.3)	2 (0.7)
Weight increased	体重増加	0	1 (0.4)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	29 (10.7)	25 (9.3)	29 (10.7)
Animal bite	動物咬傷	2 (0.7)	0	0
Animal scratch	動物による引っかき傷	1 (0.4)	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	1 (0.4)	0

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	0	1 (0.4)
Bone contusion	骨挫傷	0	0	2 (0.7)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	1 (0.4)	0	0
Contusion	挫傷	3 (1.1)	4 (1.5)	0
Costal cartilage fracture	肋軟骨骨折	1 (0.4)	0	0
Ear canal injury	外耳道損傷	0	1 (0.4)	0
Electric shock	感電	0	0	1 (0.4)
Epicondylitis	上顆炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Fall	転倒	2 (0.7)	4 (1.5)	3 (1.1)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	1 (0.4)	0
Foot fracture	足骨折	4 (1.5)	3 (1.1)	1 (0.4)
Heat stroke	熱射病	1 (0.4)	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	0	1 (0.4)
Intentional overdose	企図的過量投与	0	0	1 (0.4)
Joint dislocation	関節脱臼	1 (0.4)	0	0
Joint injury	関節損傷	1 (0.4)	0	0
Keratorhexis	角膜破裂	1 (0.4)	0	0
Laceration	裂傷	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)
Ligament sprain	靭帯捻挫	3 (1.1)	0	2 (0.7)
Limb injury	四肢損傷	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Lip injury	口唇損傷	1 (0.4)	0	0
Medication error	投薬過誤	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Meniscus injury	半月板損傷	0	0	2 (0.7)
Muscle strain	肉離れ	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)

表 1.5 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=271)	(N=270)	(N=272)
Pelvic fracture	骨盤骨折	1 (0.4)	0	0
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	0	0	1 (0.4)
Rib fracture	肋骨骨折	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
Road traffic accident	交通事故	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Scratch	引っかき傷	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	1 (0.4)	0
Tendon injury	腱損傷	0	0	1 (0.4)
Thermal burn	熱傷	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
Tooth fracture	歯牙破折	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Upper limb fracture	上肢骨折	0	0	1 (0.4)
Wound	創傷	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
Wrist fracture	手首関節骨折	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Social circumstances	社会環境	0	2 (0.7)	0
Marital problem	夫婦間の問題	0	1 (0.4)	0
Stress at work	職場でのストレス	0	1 (0.4)	0
Product issues	製品の問題	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Device breakage	医療機器破損	1 (0.4)	0	0
Device dislocation	医療機器位置異常	0	1 (0.4)	0

MedDRA version 20.1

[redacted]

表 1.6 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=55)	(N=41)	(N=58)
Patients with any AE	有害事象	48 (87.3)	36 (87.8)	48 (82.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	37 (67.3)	24 (58.5)	37 (63.8)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	1 (2.4)	0
Bronchitis	気管支炎	2 (3.6)	1 (2.4)	4 (6.9)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	1 (1.7)
Cystitis	膀胱炎	3 (5.5)	1 (2.4)	2 (3.4)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	1 (2.4)	0
Eczema impetiginous	膿痂疹性湿疹	1 (1.8)	0	0
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	1 (2.4)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (3.6)	1 (2.4)	4 (6.9)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	1 (1.8)	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	2 (4.9)	1 (1.7)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	1 (1.8)	1 (2.4)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (2.4)	1 (1.7)
Hordeolum	麦粒腫	1 (1.8)	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (1.8)	1 (2.4)	0
Influenza	インフルエンザ	2 (3.6)	1 (2.4)	1 (1.7)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	23 (41.8)	17 (41.5)	26 (44.8)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (1.8)	0	2 (3.4)
Pericoronitis	歯冠周囲炎	1 (1.8)	0	0
Periodontitis	歯周炎	3 (5.5)	3 (7.3)	3 (5.2)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (3.6)	3 (7.3)	2 (3.4)
Rhinitis	鼻炎	1 (1.8)	0	0

表 1.6 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=55)	(N=41)	(N=58)
Salpingitis	卵管炎	1 (1.8)	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (1.8)	1 (2.4)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (3.6)	0	1 (1.7)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (1.8)	1 (2.4)	1 (1.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.8)	1 (2.4)	3 (5.2)
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	0	2 (3.4)
Histiocytic necrotising lymphadenitis	組織球性壊死性リンパ節炎	0	0	1 (1.7)
Lipoma	脂肪腫	1 (1.8)	0	0
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	0	1 (2.4)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	1 (1.7)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	1 (1.7)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.8)	1 (2.4)	0
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	1 (1.8)	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	1 (2.4)	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	2 (4.9)	0
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	0	2 (4.9)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (9.1)	2 (4.9)	2 (3.4)
Dehydration	脱水	3 (5.5)	0	1 (1.7)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.8)	1 (2.4)	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (1.8)	1 (2.4)	0
Ketosis	ケトーシス	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (3.6)	2 (4.9)	3 (5.2)
Depression	うつ病	1 (1.8)	0	0

表 1.6 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=55)	(N=41)	(N=58)
Insomnia	不眠症	1 (1.8)	1 (2.4)	1 (1.7)
Neurosis	神経症	0	0	1 (1.7)
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	0	0	1 (1.7)
Stress	ストレス	0	1 (2.4)	0
Nervous system disorders	神経系障害	5 (9.1)	5 (12.2)	5 (8.6)
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	1 (2.4)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (1.8)	0	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (2.4)	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	1 (1.8)	0	0
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	1 (1.7)
Facial spasm	顔面痙攣	0	0	1 (1.7)
Headache	頭痛	1 (1.8)	1 (2.4)	1 (1.7)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1.8)	0	2 (3.4)
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	1 (1.8)	0	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	1 (1.8)	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	1 (2.4)	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (1.8)	0	0
Tension headache	緊張性頭痛	0	1 (2.4)	0
Eye disorders	眼障害	5 (9.1)	4 (9.8)	6 (10.3)
Asthenopia	眼精疲労	0	1 (2.4)	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (1.8)	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	1 (2.4)	1 (1.7)
Corneal disorder	角膜障害	1 (1.8)	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	2 (4.9)	1 (1.7)

表 1.6 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=55)	(N=41)	(N=58)
Dry eye	眼乾燥	3 (5.5)	1 (2.4)	1 (1.7)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0	0	1 (1.7)
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	2 (3.4)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	1 (1.7)
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	0	1 (1.7)
Cardiac disorders	心臓障害	0	2 (4.9)	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	1 (2.4)	0
Cardiac arrest	心停止	0	1 (2.4)	0
Vascular disorders	血管障害	0	1 (2.4)	2 (3.4)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	1 (2.4)	0
Hypertension	高血圧	0	0	2 (3.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (7.3)	5 (12.2)	2 (3.4)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	1 (1.7)
Cough	咳嗽	0	1 (2.4)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (3.6)	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	1 (2.4)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (1.8)	1 (2.4)	1 (1.7)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (1.8)	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (1.8)	2 (4.9)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	15 (27.3)	10 (24.4)	15 (25.9)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	1 (1.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	2 (3.4)
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (1.8)	1 (2.4)	2 (3.4)
Constipation	便秘	2 (3.6)	3 (7.3)	1 (1.7)

表 1.6 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=55)	(N=41)	(N=58)
Dental caries	齲歯	3 (5.5)	2 (4.9)	3 (5.2)
Dental cyst	歯嚢胞	1 (1.8)	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (1.8)	2 (4.9)	2 (3.4)
Dyspepsia	消化不良	1 (1.8)	0	0
Enteritis	小腸炎	0	1 (2.4)	0
Enterocolitis	腸炎	0	1 (2.4)	0
Faeces soft	軟便	0	1 (2.4)	1 (1.7)
Gastric polyps	胃ポリープ	0	1 (2.4)	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (1.8)	0	0
Gastritis	胃炎	2 (3.6)	0	1 (1.7)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (1.8)	0	0
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	1 (2.4)	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	1 (1.7)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (1.8)	0	0
Nausea	悪心	2 (3.6)	0	0
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	0	0	1 (1.7)
Stomatitis	口内炎	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Tooth impacted	埋伏歯	1 (1.8)	0	0
Toothache	歯痛	0	0	2 (3.4)
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (1.7)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (3.6)	2 (4.9)	3 (5.2)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	1 (1.7)
Hepatic cyst	肝嚢胞	1 (1.8)	1 (2.4)	1 (1.7)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (1.8)	1 (2.4)	2 (3.4)

表 1.6 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=55)	(N=41)	(N=58)
Hyperplastic cholecystopathy	過形成性胆嚢症	0	0	1 (1.7)
Liver disorder	肝障害	1 (1.8)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (12.7)	6 (14.6)	10 (17.2)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (2.4)	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (2.4)	0
Eczema	湿疹	2 (3.6)	1 (2.4)	3 (5.2)
Hyperkeratosis	過角化	0	0	1 (1.7)
Lipohypertrophy	脂肪肥大症	1 (1.8)	0	0
Miliaria	汗疹	0	1 (2.4)	1 (1.7)
Nail disorder	爪の障害	0	0	1 (1.7)
Pain of skin	皮膚疼痛	0	0	1 (1.7)
Psoriasis	乾癬	1 (1.8)	0	0
Rash	発疹	1 (1.8)	3 (7.3)	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	1 (1.7)
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (1.8)	0	0
Skin mass	皮膚腫瘤	0	0	1 (1.7)
Xeroderma	乾皮症	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	9 (16.4)	6 (14.6)	12 (20.7)
Arthralgia	関節痛	0	2 (4.9)	2 (3.4)
Arthritis	関節炎	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Back pain	背部痛	2 (3.6)	1 (2.4)	2 (3.4)
Flank pain	側腹部痛	0	0	1 (1.7)
Joint effusion	関節滲出液	0	0	1 (1.7)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (1.7)

表 1.6 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=55)	(N=41)	(N=58)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	1 (1.7)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (3.6)	1 (2.4)	1 (1.7)
Myalgia	筋肉痛	0	0	1 (1.7)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	1 (1.7)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (1.8)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	2 (4.9)	2 (3.4)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1 (1.8)	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	2 (3.6)	0	1 (1.7)
Trigger finger	弾発指	0	1 (2.4)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	14 (25.5)	11 (26.8)	7 (12.1)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	0	1 (1.7)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (1.8)	0	0
Ketonuria	ケトン尿	0	1 (2.4)	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (1.8)	1 (2.4)	0
Pollakiuria	頻尿	12 (21.8)	6 (14.6)	5 (8.6)
Polyuria	多尿	0	2 (4.9)	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (2.4)	1 (1.7)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (1.8)	2 (4.9)	1 (1.7)
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	0	0	1 (1.7)
Diabetic mastopathy	糖尿病性乳腺症	1 (1.8)	0	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	2 (4.9)	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (1.7)
Congenital hepatobiliary anomaly	先天性肝胆道系異常	0	0	1 (1.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (16.4)	10 (24.4)	9 (15.5)

表 1.6 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=55)	(N=41)	(N=58)
Chest discomfort	胸部不快感	2 (3.6)	0	0
Fatigue	疲労	0	1 (2.4)	0
Injection site bruising	注射部位内出血	0	0	1 (1.7)
Injection site induration	注射部位硬結	1 (1.8)	0	0
Malaise	倦怠感	2 (3.6)	0	3 (5.2)
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	2 (3.6)	1 (2.4)	4 (6.9)
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	1 (1.8)	0	0
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	1 (2.4)	0
Pyrexia	発熱	0	0	1 (1.7)
Thirst	口渇	2 (3.6)	8 (19.5)	1 (1.7)
Investigations	臨床検査	9 (16.4)	11 (26.8)	7 (12.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1 (2.4)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1 (2.4)	1 (1.7)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.7)
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	0	0	1 (1.7)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	1 (2.4)	1 (1.7)
Blood pressure diastolic increased	拡張期血圧上昇	1 (1.8)	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Blood urine present	尿中血陽性	0	0	1 (1.7)
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	1 (2.4)	0
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	1 (1.8)	0	0
Occult blood positive	便潜血陽性	1 (1.8)	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	1 (2.4)	0

表 1.6 SOC/PT 別の全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=55)	(N=41)	(N=58)
Weight decreased	体重減少	6 (10.9)	7 (17.1)	1 (1.7)
Weight increased	体重増加	0	1 (2.4)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (10.9)	3 (7.3)	6 (10.3)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	0	1 (1.7)
Contusion	挫傷	2 (3.6)	1 (2.4)	0
Costal cartilage fracture	肋軟骨骨折	1 (1.8)	0	0
Epicondylitis	上顆炎	0	0	1 (1.7)
Foot fracture	足骨折	1 (1.8)	0	0
Laceration	裂傷	0	0	2 (3.4)
Ligament sprain	靭帯捻挫	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Lip injury	口唇損傷	1 (1.8)	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	1 (2.4)	0
Thermal burn	熱傷	0	1 (2.4)	0
Wound	創傷	0	1 (2.4)	0
Product issues	製品の問題	1 (1.8)	0	0
Device breakage	医療機器破損	1 (1.8)	0	0

MedDRA version 20.1

[redacted]

2.7.4.8.2 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象

表 2.1 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Patients with any Drug related AE	因果関係の否定できない有害事象	78 (28.8)	71 (26.3)	32 (11.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	27 (10.0)	20 (7.4)	11 (4.0)
Bacterial vaginosis	細菌性腟症	0	1 (0.4)	0
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰腟炎	0	1 (0.4)	0
Candida infection	カンジダ感染	0	1 (0.4)	0
Cystitis	膀胱炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Fungal infection	真菌感染	0	0	1 (0.4)
Genital candidiasis	性器カンジダ症	2 (0.7)	0	0
Genital infection	性器感染	1 (0.4)	0	0
Genital infection fungal	真菌性性器感染	5 (1.8)	4 (1.5)	0
Genitourinary tract infection	泌尿生殖器感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	1 (0.4)
Otitis media	中耳炎	1 (0.4)	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (0.4)	0	0
Salpingitis	卵管炎	1 (0.4)	0	0
Urethritis	尿道炎	1 (0.4)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	7 (2.6)	4 (1.5)	7 (2.6)
Vaginal infection	腟感染	2 (0.7)	0	1 (0.4)

表 2.1 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Vulvitis	外陰部炎	1 (0.4)	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	2 (0.7)	4 (1.5)	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	5 (1.8)	5 (1.9)	1 (0.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	17 (6.3)	5 (1.9)	6 (2.2)
Acetonaemia	アセトン血症	0	0	1 (0.4)
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Dehydration	脱水	4 (1.5)	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	6 (2.2)	2 (0.7)	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	1 (0.4)	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	1 (0.4)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	1 (0.4)	0
Hypoglycaemia	低血糖	1 (0.4)	0	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	0	2 (0.7)
Ketoacidosis	ケトアシドーシス	1 (0.4)	0	0
Ketosis	ケトーシス	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	0	0	1 (0.4)
Overweight	過体重	0	0	1 (0.4)
Polydipsia	多飲症	3 (1.1)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
Aggression	攻撃性	0	1 (0.4)	0
Bradyphrenia	精神緩慢	1 (0.4)	0	0
Confusional state	錯乱状態	2 (0.7)	0	0
Emotional disorder	情動障害	0	0	1 (0.4)

表 2.1 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Irritability	易刺激性	0	1 (0.4)	0
Nervous system disorders	神経系障害	8 (3.0)	9 (3.3)	2 (0.7)
Altered state of consciousness	意識変容状態	0	0	1 (0.4)
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.4)	0	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (0.4)	0
Disturbance in attention	注意力障害	0	1 (0.4)	0
Dizziness	浮動性めまい	3 (1.1)	4 (1.5)	0
Dysgeusia	味覚異常	0	0	1 (0.4)
Headache	頭痛	2 (0.7)	4 (1.5)	0
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	1 (0.4)	0	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	2 (0.7)	0	0
Tremor	振戦	0	1 (0.4)	0
Eye disorders	眼障害	0	1 (0.4)	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (0.4)	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Palpitations	動悸	0	2 (0.7)	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.4)	0	0
Vascular disorders	血管障害	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Hypotension	低血圧	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	11 (4.1)	4 (1.5)	1 (0.4)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.4)	0	0
Breath odour	呼気臭	0	1 (0.4)	0
Constipation	便秘	1 (0.4)	0	0
Dry mouth	口内乾燥	3 (1.1)	0	0

表 2.1 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Dyspepsia	消化不良	1 (0.4)	0	0
Nausea	悪心	5 (1.8)	4 (1.5)	1 (0.4)
Toothache	歯痛	1 (0.4)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
Cold sweat	冷汗	1 (0.4)	0	0
Eczema	湿疹	0	0	1 (0.4)
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (0.4)	0
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (1.1)	2 (0.7)	0
Back pain	背部痛	1 (0.4)	0	0
Fibromyalgia	線維筋痛	1 (0.4)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	27 (10.0)	26 (9.6)	9 (3.3)
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	1 (0.4)	0	0
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	0	1 (0.4)
Dysuria	排尿困難	1 (0.4)	3 (1.1)	0
Ketonuria	ケトン尿	0	1 (0.4)	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)
Pollakiuria	頻尿	21 (7.7)	13 (4.8)	6 (2.2)
Polyuria	多尿	3 (1.1)	7 (2.6)	1 (0.4)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.4)
Abortion spontaneous	自然流産	0	0	1 (0.4)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (0.7)	10 (3.7)	0
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0

表 2.1 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Genital discomfort	性器不快感	0	1 (0.4)	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	3 (1.1)	0
Vulvovaginal discomfort	外陰腟不快感	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	3 (1.1)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (3.3)	17 (6.3)	1 (0.4)
Asthenia	無力症	3 (1.1)	2 (0.7)	0
Chest pain	胸痛	1 (0.4)	0	0
Fatigue	疲労	0	3 (1.1)	0
Feeling abnormal	異常感	1 (0.4)	0	0
Hunger	空腹	0	1 (0.4)	0
Malaise	倦怠感	1 (0.4)	0	0
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	1 (0.4)	0	0
Thirst	口渇	4 (1.5)	14 (5.2)	1 (0.4)
Investigations	臨床検査	6 (2.2)	9 (3.3)	2 (0.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	1 (0.4)	0
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	1 (0.4)
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	1 (0.4)	0	0
Urine ketone body present	尿中ケトン体陽性	1 (0.4)	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	2 (0.7)	0
Weight decreased	体重減少	3 (1.1)	6 (2.2)	0

MedDRA version 20.0

[redacted]

表 2.2 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=55)	DAPA 10 MG+INS (N=41)	PLA+INS (N=58)
Patients with any Drug related AE	因果関係の否定できない有害事象	20 (36.4)	20 (48.8)	7 (12.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (3.6)	1 (2.4)	1 (1.7)
Cystitis	膀胱炎	0	1 (2.4)	1 (1.7)
Salpingitis	卵管炎	1 (1.8)	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (1.8)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (3.6)	0	0
Dehydration	脱水	2 (3.6)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (3.6)	1 (2.4)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (1.8)	0	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (2.4)	0
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	1 (1.8)	0	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	1 (1.8)	0	0
Eye disorders	眼障害	0	1 (2.4)	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (2.4)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (1.8)	0	0
Constipation	便秘	1 (1.8)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.7)
Eczema	湿疹	0	0	1 (1.7)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	13 (23.6)	10 (24.4)	5 (8.6)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	0	1 (1.7)
Ketonuria	ケトン尿	0	1 (2.4)	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (1.8)	1 (2.4)	0
Pollakiuria	頻尿	12 (21.8)	6 (14.6)	4 (6.9)
Polyuria	多尿	0	2 (4.9)	0

表 2.2 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

		Number (%) of Patients		
		DAPA 5 MG+INS	DAPA 10 MG+INS	PLA+INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=55)	(N=41)	(N=58)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	2 (4.9)	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	2 (4.9)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (7.3)	8 (19.5)	0
Fatigue	疲労	0	1 (2.4)	0
Malaise	倦怠感	1 (1.8)	0	0
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	1 (1.8)	0	0
Thirst	口渇	2 (3.6)	8 (19.5)	0
Investigations	臨床検査	4 (7.3)	7 (17.1)	0
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	1 (1.8)	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	1 (2.4)	0
Weight decreased	体重減少	3 (5.5)	6 (14.6)	0

MedDRA version 20.0

[redacted]

表 2.3 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part A)

		Number (%) of Patients		
		PLA + INS	DAPA 5MG + INS	DAPA 10MG + INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=14)	(N=14)	(N=14)
Patients with any Drug related AE	因果関係の否定できない有害事象	0	2 (14.3)	3 (21.4)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	2 (14.3)	2 (14.3)
Pollakiuria	頻尿	0	2 (14.3)	2 (14.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (7.1)	3 (21.4)
Thirst	口渇	0	1 (7.1)	3 (21.4)
Investigations	臨床検査	0	0	2 (14.3)
Urine output increased	尿量増加	0	0	2 (14.3)

MedDRA version 19.0

[redacted]

表 2.4 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients	
		DAPA 5MG + INS	DAPA 10MG + INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=76)	(N=75)
Patients with any Drug related AE	因果関係の否定できない有害事象	23 (30.3)	22 (29.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (2.6)	3 (4.0)
Cystitis	膀胱炎	0	2 (2.7)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (1.3)
Vaginal infection	腟感染	1 (1.3)	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (1.3)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (6.6)	6 (8.0)
Dehydration	脱水	1 (1.3)	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	2 (2.6)	1 (1.3)
Increased appetite	食欲亢進	0	1 (1.3)
Ketosis	ケトーシス	3 (3.9)	5 (6.7)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (2.6)	3 (4.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0	1 (1.3)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (1.3)
Headache	頭痛	0	1 (1.3)
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	0	1 (1.3)
Hypoglycaemic unconsciousness	低血糖性意識消失	1 (1.3)	0
Syncope	失神	1 (1.3)	0
Eye disorders	眼障害	0	1 (1.3)
Dry eye	眼乾燥	0	1 (1.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (3.9)	3 (4.0)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (1.3)
Constipation	便秘	1 (1.3)	2 (2.7)
Dry mouth	口内乾燥	2 (2.6)	0

表 2.4 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients	
		DAPA 5MG + INS	DAPA 10MG + INS
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=76)	(N=75)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (2.6)	1 (1.3)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (1.3)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (1.3)	0
Pruritus	そう痒症	1 (1.3)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.3)
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (1.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	8 (10.5)	8 (10.7)
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	0	1 (1.3)
Nocturia	夜間頻尿	0	2 (2.7)
Pollakiuria	頻尿	7 (9.2)	5 (6.7)
Urinary retention	尿閉	1 (1.3)	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.3)	0
Abortion spontaneous	自然流産	1 (1.3)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (1.3)	2 (2.7)
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	0	1 (1.3)
Pruritus genital	陰部そう痒症	1 (1.3)	1 (1.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.6)	4 (5.3)
Feeling abnormal	異常感	1 (1.3)	0
Malaise	倦怠感	0	1 (1.3)
Thirst	口渇	4 (5.3)	3 (4.0)
Investigations	臨床検査	1 (1.3)	3 (4.0)
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	1 (1.3)	0
Urine output increased	尿量増加	0	2 (2.7)
Weight decreased	体重減少	0	1 (1.3)

MedDRA version 19.0

[redacted]

表 2.5 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Patients with any Drug related AE	因果関係の否定できない有害事象	88 (32.5)	83 (30.7)	49 (18.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	31 (11.4)	27 (10.0)	20 (7.4)
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	0	1 (0.4)	0
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰膣炎	0	1 (0.4)	0
Cystitis	膀胱炎	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	1 (0.4)
Genital candidiasis	性器カンジダ症	2 (0.7)	0	0
Genital infection	性器感染	1 (0.4)	0	0
Genital infection fungal	真菌性性器感染	5 (1.8)	7 (2.6)	0
Genitourinary tract infection	泌尿生殖器感染	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	1 (0.4)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	0	1 (0.4)
Otitis media	中耳炎	1 (0.4)	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (0.4)	0	0
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	0	1 (0.4)	0
Pyuria	膿尿	0	1 (0.4)	0
Salpingitis	卵管炎	1 (0.4)	0	0
Urethritis	尿道炎	1 (0.4)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	7 (2.6)	6 (2.2)	10 (3.7)
Vaginal infection	膣感染	3 (1.1)	0	1 (0.4)
Vulvitis	外陰部炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	3 (1.1)	4 (1.5)	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰膣真菌感染	5 (1.8)	9 (3.3)	4 (1.5)
Vulvovaginitis	外陰膣炎	0	0	1 (0.4)

表 2.5 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	21 (7.7)	10 (3.7)	7 (2.6)
Acetonaemia	アセトン血症	0	0	1 (0.4)
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Dehydration	脱水	5 (1.8)	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	8 (3.0)	6 (2.2)	1 (0.4)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	1 (0.4)	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	1 (0.4)	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (0.4)	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	1 (0.4)	0	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	0	2 (0.7)
Ketoacidosis	ケトアシドーシス	1 (0.4)	0	0
Ketosis	ケトーシス	2 (0.7)	2 (0.7)	0
Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	0	0	1 (0.4)
Overweight	過体重	0	0	1 (0.4)
Polydipsia	多飲症	3 (1.1)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
Aggression	攻撃性	0	1 (0.4)	0
Bradyphrenia	精神緩慢	1 (0.4)	0	0
Confusional state	錯乱状態	2 (0.7)	0	0
Emotional disorder	情動障害	0	0	1 (0.4)
Irritability	易刺激性	0	1 (0.4)	0
Nervous system disorders	神経系障害	8 (3.0)	11 (4.1)	5 (1.8)

表 2.5 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Altered state of consciousness	意識変容状態	0	0	1 (0.4)
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.4)	0	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (0.4)	0
Disturbance in attention	注意力障害	0	1 (0.4)	0
Dizziness	浮動性めまい	3 (1.1)	5 (1.9)	1 (0.4)
Dysgeusia	味覚異常	0	0	1 (0.4)
Headache	頭痛	2 (0.7)	5 (1.9)	1 (0.4)
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	1 (0.4)	0	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (0.4)
Tremor	振戦	0	1 (0.4)	0
Eye disorders	眼障害	0	1 (0.4)	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (0.4)	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.4)	3 (1.1)	0
Palpitations	動悸	0	2 (0.7)	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (0.4)	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.4)	0	0
Vascular disorders	血管障害	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypotension	低血圧	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (4.4)	8 (3.0)	4 (1.5)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.4)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	2 (0.7)	0
Breath odour	呼気臭	0	1 (0.4)	0

表 2.5 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Constipation	便秘	1 (0.4)	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Dry mouth	口内乾燥	3 (1.1)	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Nausea	悪心	5 (1.8)	5 (1.9)	3 (1.1)
Toothache	歯痛	1 (0.4)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)
Cold sweat	冷汗	1 (0.4)	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0	0
Eczema	湿疹	0	0	1 (0.4)
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (0.4)	0
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (1.1)	3 (1.1)	0
Back pain	背部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Fibromyalgia	線維筋痛	1 (0.4)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (0.4)	0
Trigger finger	弾発指	0	1 (0.4)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	28 (10.3)	27 (10.0)	11 (4.0)
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	1 (0.4)	0	0
Bladder pain	膀胱痛	0	1 (0.4)	0
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	0	1 (0.4)
Dysuria	排尿困難	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (0.4)	0	0

表 2.5 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients DAPA 5 MG+INS (N=271)	DAPA 10 MG+INS (N=270)	PLA+INS (N=272)
Ketonuria	ケトン尿	0	1 (0.4)	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)
Pollakiuria	頻尿	21 (7.7)	13 (4.8)	7 (2.6)
Polyuria	多尿	3 (1.1)	7 (2.6)	1 (0.4)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.4)
Abortion spontaneous	自然流産	0	0	1 (0.4)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3 (1.1)	11 (4.1)	0
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Genital discomfort	性器不快感	0	1 (0.4)	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	3 (1.1)	0
Vulvovaginal discomfort	外陰腟不快感	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	4 (1.5)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (3.7)	17 (6.3)	2 (0.7)
Asthenia	無力症	3 (1.1)	2 (0.7)	0
Chest pain	胸痛	1 (0.4)	0	0
Fatigue	疲労	1 (0.4)	3 (1.1)	0
Feeling abnormal	異常感	1 (0.4)	0	0
Hunger	空腹	0	1 (0.4)	0
Malaise	倦怠感	1 (0.4)	0	0
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	1 (0.4)	0	0
Thirst	口渇	4 (1.5)	14 (5.2)	2 (0.7)
Investigations	臨床検査	8 (3.0)	12 (4.4)	4 (1.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)

表 2.5 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients DAPA 5 MG+INS (N=271)	 DAPA 10 MG+INS (N=270)	 PLA+INS (N=272)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0	0
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	0	0	1 (0.4)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	1 (0.4)	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	1 (0.4)	0
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	1 (0.4)
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	1 (0.4)	0	0
Urine analysis abnormal	尿検査異常	0	1 (0.4)	0
Urine ketone body present	尿中ケトン体陽性	1 (0.4)	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	2 (0.7)	0
Weight decreased	体重減少	5 (1.8)	7 (2.6)	1 (0.4)

MedDRA version 20.1

[redacted]

表 2.6 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=55)	DAPA 10 MG+INS (N=41)	PLA+INS (N=58)
Patients with any Drug related AE	因果関係の否定できない有害事象	23 (41.8)	22 (53.7)	12 (20.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (7.3)	1 (2.4)	2 (3.4)
Cystitis	膀胱炎	2 (3.6)	1 (2.4)	2 (3.4)
Salpingitis	卵管炎	1 (1.8)	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (1.8)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4 (7.3)	1 (2.4)	0
Dehydration	脱水	3 (5.5)	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.8)	1 (2.4)	0
Ketosis	ケトーシス	1 (1.8)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (3.6)	1 (2.4)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (1.8)	0	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (2.4)	0
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	1 (1.8)	0	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	1 (1.8)	0	0
Eye disorders	眼障害	0	1 (2.4)	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (2.4)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (1.8)	0	0
Constipation	便秘	1 (1.8)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.7)
Eczema	湿疹	0	0	1 (1.7)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	14 (25.5)	10 (24.4)	6 (10.3)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	0	1 (1.7)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (1.8)	0	0
Ketonuria	ケトン尿	0	1 (2.4)	0

表 2.6 SOC/PT 別の因果関係の否定できない全有害事象 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	DAPA 5 MG+INS (N=55)	DAPA 10 MG+INS (N=41)	PLA+INS (N=58)
Nocturia	夜間頻尿	1 (1.8)	1 (2.4)	0
Pollakiuria	頻尿	12 (21.8)	6 (14.6)	5 (8.6)
Polyuria	多尿	0	2 (4.9)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	2 (4.9)	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	2 (4.9)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (7.3)	8 (19.5)	1 (1.7)
Fatigue	疲労	0	1 (2.4)	0
Malaise	倦怠感	1 (1.8)	0	0
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	1 (1.8)	0	0
Thirst	口渇	2 (3.6)	8 (19.5)	1 (1.7)
Investigations	臨床検査	6 (10.9)	9 (22.0)	2 (3.4)
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	0	0	1 (1.7)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	1 (2.4)	0
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	1 (1.8)	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	1 (2.4)	0
Weight decreased	体重減少	5 (9.1)	7 (17.1)	1 (1.7)

MedDRA version 20.1

[redacted]

2.7.4.8.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計

表 3.1.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=193)
Patients with any AE	有害事象	160 (59.0)	102 (39.7)	9 (4.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	83 (30.6)	54 (21.0)	1 (0.5)
Appendicitis	虫垂炎	1 (0.4)	0	0
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	0	1 (0.4)	0
Bronchitis	気管支炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Candida infection	カンジダ感染	1 (0.4)	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.4)	0	0
Cystitis	膀胱炎	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Ear infection	耳感染	1 (0.4)	0	0
Eye infection	眼感染	1 (0.4)	0	0
Folliculitis	毛包炎	0	1 (0.4)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	5 (1.8)	4 (1.6)	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	0	1 (0.4)	0
Genital candidiasis	性器カンジダ症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Genital infection	性器感染	0	1 (0.4)	0
Genital infection fungal	真菌性性器感染	5 (1.8)	2 (0.8)	0
Genitourinary tract infection	泌尿生殖器感染	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.4)	0	0

表 3.1.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=193)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.4)	0
Influenza	インフルエンザ	3 (1.1)	5 (1.9)	0
Labyrinthitis	迷路炎	1 (0.4)	0	0
Laryngitis	喉頭炎	1 (0.4)	0	0
Lymphangitis	リンパ管炎	1 (0.4)	0	0
Moraxella infection	モラクセラ感染	1 (0.4)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (0.4)	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (0.4)	0
Otitis media	中耳炎	1 (0.4)	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	1 (0.4)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.4)	0
Pilonidal cyst	毛巣嚢胞	0	1 (0.4)	0
Pneumonia	肺炎	2 (0.7)	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	1 (0.4)	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	1 (0.4)	0
Respiratory tract infection	気道感染	0	1 (0.4)	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	1 (0.4)	0
Rhinitis	鼻炎	1 (0.4)	0	1 (0.5)
Salpingitis	卵管炎	1 (0.4)	0	0
Sepsis	敗血症	1 (0.4)	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (0.7)	0	0
Skin infection	皮膚感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0

表 3.1.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=193)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.4)	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Tinea versicolour	癜風	0	1 (0.4)	0
Tooth infection	歯感染	0	1 (0.4)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	10 (3.7)	8 (3.1)	0
Urethritis	尿道炎	0	1 (0.4)	0
Urinary tract infection	尿路感染	8 (3.0)	3 (1.2)	0
Vaginal infection	膣感染	4 (1.5)	0	0
Viral infection	ウイルス感染	1 (0.4)	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	29 (10.7)	13 (5.1)	0
Vulvitis	外陰部炎	1 (0.4)	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	2 (0.7)	0	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰膣真菌感染	6 (2.2)	3 (1.2)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	3 (1.1)	0	0
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	1 (0.4)	0	0
Hypersensitivity	過敏症	2 (0.7)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (0.4)	0
Goitre	甲状腺腫	0	1 (0.4)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	20 (7.4)	12 (4.7)	0
Decreased appetite	食欲減退	4 (1.5)	1 (0.4)	0
Dehydration	脱水	3 (1.1)	3 (1.2)	0

表 3.1.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=193)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	5 (1.8)	2 (0.8)	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Hypoglycaemia	低血糖	2 (0.7)	2 (0.8)	0
Increased appetite	食欲亢進	1 (0.4)	0	0
Ketoacidosis	ケトアシドーシス	0	1 (0.4)	0
Ketosis	ケトーシス	1 (0.4)	0	0
Overweight	過体重	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Polydipsia	多飲症	4 (1.5)	0	0
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	0	1 (0.4)	0
Psychiatric disorders	精神障害	5 (1.8)	5 (1.9)	0
Anxiety	不安	0	1 (0.4)	0
Bradyphrenia	精神緩慢	1 (0.4)	0	0
Confusional state	錯乱状態	2 (0.7)	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.4)	0	0
Depression	うつ病	1 (0.4)	4 (1.6)	0
Insomnia	不眠症	2 (0.7)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	25 (9.2)	6 (2.3)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.4)	0	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.4)	0
Dizziness	浮動性めまい	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Dizziness postural	体位性めまい	1 (0.4)	0	0
Headache	頭痛	10 (3.7)	0	0

表 3.1.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=193)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (0.7)	0	0
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	0	1 (0.4)	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Hypotonia	筋緊張低下	1 (0.4)	0	0
Lumbar radiculopathy	腰髄神経根障害	1 (0.4)	0	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.4)	0	0
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	1 (0.4)	0	0
Sacral radiculopathy	仙部神経根症	1 (0.4)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Seizure	痙攣発作	0	1 (0.4)	0
Somnolence	傾眠	2 (0.7)	0	0
Syncope	失神	0	1 (0.4)	0
Eye disorders	眼障害	2 (0.7)	2 (0.8)	0
Corneal disorder	角膜障害	0	1 (0.4)	0
Dry eye	眼乾燥	0	1 (0.4)	0
Eye haemorrhage	眼出血	1 (0.4)	0	0
Vision blurred	霧視	1 (0.4)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (0.4)	0
Deafness	難聴	0	1 (0.4)	0
Cardiac disorders	心臓障害	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Palpitations	動悸	1 (0.4)	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (0.4)	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.4)	0	0

表 3.1.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=193)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (0.4)	0
Vascular disorders	血管障害	3 (1.1)	2 (0.8)	0
Hypertension	高血圧	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Hypotension	低血圧	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (2.6)	3 (1.2)	1 (0.5)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.4)	0	0
Cough	咳嗽	0	1 (0.4)	0
Epistaxis	鼻出血	1 (0.4)	0	0
Nasal inflammation	鼻の炎症	1 (0.4)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Respiratory tract congestion	気道うっ血	1 (0.4)	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	36 (13.3)	15 (5.8)	3 (1.6)
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (0.4)	0
Abdominal pain	腹痛	2 (0.7)	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	2 (0.7)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (1.5)	0	0
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	1 (0.4)	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.4)	0	0
Constipation	便秘	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Dental caries	齲歯	1 (0.4)	0	0
Diarrhoea	下痢	5 (1.8)	2 (0.8)	0

表 3.1.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=193)
Dry mouth	口内乾燥	6 (2.2)	0	0
Dyspepsia	消化不良	4 (1.5)	0	0
Gastritis	胃炎	0	4 (1.6)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	3 (1.2)	1 (0.5)
Haematochezia	血便排泄	1 (0.4)	0	0
Haemorrhoids	痔核	0	1 (0.4)	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.4)	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1 (0.4)	0	0
Lip oedema	口唇浮腫	1 (0.4)	0	0
Nausea	悪心	11 (4.1)	3 (1.2)	1 (0.5)
Tooth disorder	歯の障害	0	1 (0.4)	0
Toothache	歯痛	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Vomiting	嘔吐	7 (2.6)	0	1 (0.5)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (0.7)	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (0.4)	0	0
Liver disorder	肝障害	1 (0.4)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	16 (5.9)	6 (2.3)	0
Cold sweat	冷汗	1 (0.4)	0	0
Dermatitis	皮膚炎	2 (0.7)	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	1 (0.4)	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.4)	0	0
Eczema	湿疹	1 (0.4)	0	0
Erythema	紅斑	1 (0.4)	0	0

表 3.1.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=193)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.4)	0	0
Lipohypertrophy	脂肪肥大症	1 (0.4)	0	0
Pruritus	そう痒症	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Rash	発疹	3 (1.1)	2 (0.8)	0
Rash macular	斑状皮疹	1 (0.4)	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.4)	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	0	1 (0.4)	0
Skin fissures	皮膚亀裂	0	1 (0.4)	0
Skin lesion	皮膚病変	1 (0.4)	0	0
Solar lentigo	日光黒子	0	1 (0.4)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	14 (5.2)	11 (4.3)	0
Back pain	背部痛	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Fibromyalgia	線維筋痛	1 (0.4)	0	0
Muscle contracture	筋拘縮	0	2 (0.8)	0
Muscle spasms	筋痙縮	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Muscle tightness	筋緊張	1 (0.4)	0	0
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (0.4)	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	1 (0.4)	0
Myalgia	筋肉痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	1 (0.4)	0

表 3.1.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=193)
Pain in extremity	四肢痛	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	1 (0.4)	0	0
Tendon pain	腱痛	0	1 (0.4)	0
Tendonitis	腱炎	1 (0.4)	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	2 (0.7)	0	0
Trigger finger	弾発指	0	1 (0.4)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	29 (10.7)	5 (1.9)	0
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	0	1 (0.4)	0
Dysuria	排尿困難	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Leukocyturia	白血球尿	1 (0.4)	0	0
Micturition urgency	尿意切迫	0	2 (0.8)	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (0.4)	0	0
Pollakiuria	頻尿	21 (7.7)	1 (0.4)	0
Polyuria	多尿	5 (1.8)	0	0
Renal pain	腎臓痛	1 (0.4)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3 (1.1)	5 (1.9)	0
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	0	1 (0.4)	0
Breast mass	乳房腫瘤	0	1 (0.4)	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	2 (0.7)	0	0
Menorrhagia	月経過多	1 (0.4)	0	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Vulvovaginal discomfort	外陰腟不快感	0	1 (0.4)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	24 (8.9)	4 (1.6)	2 (1.0)

表 3.1.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=193)
Asthenia	無力症	3 (1.1)	0	0
Catheter site inflammation	カテーテル留置部位炎症	1 (0.4)	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	2 (0.7)	0	0
Chest pain	胸痛	1 (0.4)	0	0
Fatigue	疲労	5 (1.8)	3 (1.2)	0
Feeling abnormal	異常感	2 (0.7)	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	0	0
Malaise	倦怠感	3 (1.1)	0	1 (0.5)
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	1 (0.4)	0	0
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	0	0	1 (0.5)
Pain	疼痛	1 (0.4)	0	0
Pyrexia	発熱	2 (0.7)	0	0
Thirst	口渇	6 (2.2)	0	0
Investigations	臨床検査	14 (5.2)	2 (0.8)	2 (1.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.5)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.1)	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0	0
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	2 (0.7)	0	0
Blood urine present	尿中血陽性	0	1 (0.4)	0
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	0	0	1 (0.5)
Heart rate increased	心拍数増加	1 (0.4)	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (0.4)	0	0

表 3.1.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

		Number (%) of Patients		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=193)
Urine ketone body present	尿中ケトン体陽性	1 (0.4)	0	0
Weight decreased	体重減少	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.5)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	9 (3.3)	6 (2.3)	2 (1.0)
Animal scratch	動物による引っかき傷	0	0	1 (0.5)
Contusion	挫傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Fall	転倒	1 (0.4)	0	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Heat stroke	熱射病	0	1 (0.4)	0
Joint dislocation	関節脱臼	1 (0.4)	0	0
Keratorhexis	角膜破裂	1 (0.4)	0	0
Laceration	裂傷	1 (0.4)	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	1 (0.4)	0
Limb injury	四肢損傷	0	1 (0.4)	0
Muscle strain	肉離れ	1 (0.4)	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.4)	0	0
Road traffic accident	交通事故	1 (0.4)	0	0
Scratch	引っかき傷	1 (0.4)	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	2 (0.7)	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (0.4)	0	0
Wound	創傷	0	0	1 (0.5)
Wrist fracture	手首関節骨折	0	1 (0.4)	0

MedDRA version 20.0



表 3.1.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=198)
Patients with any AE	有害事象	149 (55.2)	100 (38.8)	12 (6.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	83 (30.7)	60 (23.3)	3 (1.5)
Angular cheilitis	口角口唇炎	1 (0.4)	0	0
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	0	1 (0.4)	0
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰膣炎	1 (0.4)	0	0
Bartholinitis	バルトリン腺炎	0	1 (0.4)	0
Bronchitis	気管支炎	0	4 (1.6)	0
Candida infection	カンジダ感染	0	2 (0.8)	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.4)	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	2 (0.7)	0	0
Cystitis	膀胱炎	1 (0.4)	0	0
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	1 (0.4)	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	1 (0.4)	0	0
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	1 (0.4)	0
Furuncle	せつ	0	1 (0.4)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	5 (1.9)	2 (0.8)	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	3 (1.1)	0	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	2 (0.7)	0	0
Genital herpes	陰部ヘルペス	1 (0.4)	0	0
Genital infection fungal	真菌性性器感染	4 (1.5)	1 (0.4)	0
Genitourinary tract infection	泌尿生殖器感染	1 (0.4)	0	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0

表 3.1.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=198)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	0	1 (0.5)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (0.4)	0
Hordeolum	麦粒腫	2 (0.7)	0	0
Influenza	インフルエンザ	3 (1.1)	4 (1.6)	0
Laryngitis	喉頭炎	1 (0.4)	0	0
Localised infection	限局性感染	2 (0.7)	0	0
Onychomycosis	爪真菌症	0	1 (0.4)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (0.4)	0
Periodontitis	歯周炎	0	1 (0.4)	0
Pharyngitis	咽頭炎	4 (1.5)	2 (0.8)	1 (0.5)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (0.4)	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	1 (0.4)	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (0.4)	0	0
Rhinitis	鼻炎	1 (0.4)	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Tonsillitis	扁桃炎	1 (0.4)	0	0
Tooth infection	歯感染	1 (0.4)	4 (1.6)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (2.2)	6 (2.3)	0
Urinary tract infection	尿路感染	6 (2.2)	2 (0.8)	1 (0.5)
Viral infection	ウイルス感染	3 (1.1)	4 (1.6)	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	31 (11.5)	18 (7.0)	0

表 3.1.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=198)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	2 (0.7)	3 (1.2)	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	5 (1.9)	6 (2.3)	0
Wound infection	創傷感染	1 (0.4)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）	2 (0.7)	0	0
Benign neoplasm of thyroid gland	甲状腺の良性新生物	1 (0.4)	0	0
Lipoma	脂肪腫	1 (0.4)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Anaemia	貧血	0	1 (0.4)	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (0.4)	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	1 (0.4)	0
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (0.7)	2 (0.8)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	1 (0.4)	0
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	1 (0.4)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	14 (5.2)	4 (1.6)	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.4)	0	0
Dehydration	脱水	1 (0.4)	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	3 (1.1)	0	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	1 (0.4)	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.4)	1 (0.4)	0

表 3.1.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=198)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Ketosis	ケトーシス	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Overweight	過体重	1 (0.4)	0	0
Polydipsia	多飲症	1 (0.4)	0	0
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	1 (0.4)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	5 (1.9)	0	0
Adjustment disorder	適応障害	1 (0.4)	0	0
Aggression	攻撃性	1 (0.4)	0	0
Anxiety	不安	1 (0.4)	0	0
Depression	うつ病	1 (0.4)	0	0
Irritability	易刺激性	1 (0.4)	0	0
Mental status changes	精神状態変化	1 (0.4)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	21 (7.8)	7 (2.7)	2 (1.0)
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	1 (0.4)	0	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1 (0.4)	0	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	1 (0.4)	0	0
Coma	昏睡	1 (0.4)	0	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (0.4)	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.4)	1 (0.5)
Disturbance in attention	注意力障害	1 (0.4)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	4 (1.5)	1 (0.4)	0
Headache	頭痛	11 (4.1)	3 (1.2)	1 (0.5)
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	1 (0.4)	0

表 3.1.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=198)
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.4)	0	0
Seizure	痙攣発作	1 (0.4)	0	0
Somnolence	傾眠	1 (0.4)	0	0
Tremor	振戦	1 (0.4)	0	0
Eye disorders	眼障害	9 (3.3)	4 (1.6)	0
Asthenopia	眼精疲労	1 (0.4)	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Cataract	白内障	1 (0.4)	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	2 (0.7)	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (0.4)	0
Diplopia	複視	1 (0.4)	0	0
Dry eye	眼乾燥	1 (0.4)	0	0
Eye pain	眼痛	1 (0.4)	0	0
Glaucoma	緑内障	0	1 (0.4)	0
Iritis	虹彩炎	0	1 (0.4)	0
Lacrimation increased	流涙増加	1 (0.4)	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (0.4)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (0.7)	0	0
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	1 (0.4)	0	0
Inner ear inflammation	内耳の炎症	1 (0.4)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	4 (1.5)	3 (1.2)	2 (1.0)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	1 (0.5)
Cardiac arrest	心停止	0	1 (0.4)	0

表 3.1.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=198)
Extrasystoles	期外収縮	0	1 (0.4)	0
Palpitations	動悸	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	0	1 (0.5)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (0.4)	0	0
Vascular disorders	血管障害	4 (1.5)	3 (1.2)	0
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	1 (0.4)	0	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1 (0.4)	0	0
Haematoma	血腫	1 (0.4)	0	0
Hypertension	高血圧	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Hypotension	低血圧	1 (0.4)	0	0
Varicose vein	静脈瘤	0	2 (0.8)	0
Vascular wall hypertrophy	血管壁肥厚	1 (0.4)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (3.3)	11 (4.3)	0
Asthma	喘息	1 (0.4)	0	0
Cough	咳嗽	2 (0.7)	2 (0.8)	0
Epistaxis	鼻出血	0	1 (0.4)	0
Nasal congestion	鼻閉	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Pleuritic pain	胸膜痛	1 (0.4)	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	1 (0.4)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	1 (0.4)	0
Respiratory disorder	呼吸障害	1 (0.4)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.4)	1 (0.4)	0

表 3.1.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=198)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	0	2 (0.8)	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	1 (0.4)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	30 (11.1)	14 (5.4)	1 (0.5)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.4)	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.4)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (0.4)	0
Breath odour	呼気臭	1 (0.4)	0	0
Constipation	便秘	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Dental caries	齲歯	0	1 (0.4)	0
Diarrhoea	下痢	2 (0.7)	4 (1.6)	0
Dyspepsia	消化不良	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Enteritis	小腸炎	0	1 (0.4)	0
Faeces soft	軟便	1 (0.4)	0	0
Food poisoning	食中毒	1 (0.4)	0	0
Gastritis	胃炎	3 (1.1)	0	0
Gastroduodenitis	胃十二指腸炎	1 (0.4)	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Gingival swelling	歯肉腫脹	1 (0.4)	0	0
Hyperchlorhydria	胃酸過多	1 (0.4)	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1 (0.4)	0	0
Nausea	悪心	9 (3.3)	5 (1.9)	1 (0.5)
Toothache	歯痛	1 (0.4)	0	0
Umbilical hernia	臍ヘルニア	1 (0.4)	0	0

表 3.1.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=198)
Vomiting	嘔吐	4 (1.5)	1 (0.4)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	2 (0.8)	0
Biliary colic	胆道仙痛	0	1 (0.4)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	1 (0.4)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (2.6)	4 (1.6)	0
Alopecia	脱毛症	0	1 (0.4)	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (0.4)	0
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (0.4)	0
Eczema	湿疹	1 (0.4)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.4)	0	0
Miliaria	汗疹	0	1 (0.4)	0
Pruritus	そう痒症	1 (0.4)	0	0
Rash	発疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Rash generalised	全身性皮疹	1 (0.4)	0	0
Skin erosion	皮膚びらん	1 (0.4)	0	0
Xeroderma	乾皮症	1 (0.4)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	25 (9.3)	14 (5.4)	0
Arthralgia	関節痛	3 (1.1)	2 (0.8)	0
Back pain	背部痛	5 (1.9)	1 (0.4)	0
Exostosis	外骨腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Flank pain	側腹部痛	0	1 (0.4)	0
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Muscle contracture	筋拘縮	1 (0.4)	0	0

表 3.1.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=198)
Muscle spasms	筋痙縮	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	1 (0.4)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (0.4)	0	0
Myalgia	筋肉痛	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Neuropathic arthropathy	神経障害性関節症	0	1 (0.4)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Pain in extremity	四肢痛	3 (1.1)	4 (1.6)	0
Periarthritis	関節周囲炎	1 (0.4)	0	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	1 (0.4)	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (0.4)	0	0
Trigger finger	弾発指	1 (0.4)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	32 (11.9)	1 (0.4)	0
Dysuria	排尿困難	3 (1.1)	0	0
Haematuria	血尿	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Ketonuria	ケトン尿	1 (0.4)	0	0
Nocturia	夜間頻尿	3 (1.1)	0	0
Pollakiuria	頻尿	14 (5.2)	0	0
Polyuria	多尿	9 (3.3)	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	1 (0.4)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	8 (3.0)	5 (1.9)	0
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	0	1 (0.4)	0
Genital discomfort	性器不快感	1 (0.4)	0	0

表 3.1.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=198)
Metrorrhagia	不正子宮出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	3 (1.1)	0	0
Vaginal discharge	膣分泌物	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Vulvovaginal discomfort	外陰膣不快感	0	2 (0.8)	0
Vulvovaginal pruritus	外陰膣そう痒症	3 (1.1)	1 (0.4)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	21 (7.8)	7 (2.7)	1 (0.5)
Asthenia	無力症	2 (0.7)	0	0
Chest pain	胸痛	1 (0.4)	0	0
Fatigue	疲労	4 (1.5)	1 (0.4)	0
Hunger	空腹	1 (0.4)	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	2 (0.8)	0
Malaise	倦怠感	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	0	1 (0.4)	0
Medical device site inflammation	医療機器使用部位炎症	0	1 (0.4)	0
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	0	1 (0.5)
Medical device site rash	医療機器使用部位発疹	0	1 (0.4)	0
Pyrexia	発熱	2 (0.7)	0	0
Thirst	口渇	14 (5.2)	0	0
Investigations	臨床検査	20 (7.4)	7 (2.7)	4 (2.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.5)
Blood calcium increased	血中カルシウム増加	0	0	1 (0.5)

表 3.1.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=198)
Blood creatine increased	血中クレアチン増加	0	1 (0.4)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.4)	0	0
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	1 (0.4)	0	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	0	1 (0.4)	0
Blood urine present	尿中血陽性	1 (0.4)	0	0
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	0	1 (0.5)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	2 (0.7)	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	1 (0.4)	0
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	1 (0.4)	0	0
Urine output increased	尿量増加	2 (0.7)	0	0
Weight decreased	体重減少	5 (1.9)	2 (0.8)	1 (0.5)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (2.6)	5 (1.9)	1 (0.5)
Contusion	挫傷	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Fall	転倒	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Femur fracture	大腿骨骨折	0	1 (0.4)	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Laceration	裂傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (0.4)	0	1 (0.5)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1 (0.4)	0	0

表 3.1.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

		Number (%) of Patients		
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=270)	(N=258)	(N=198)
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (0.4)	0
Social circumstances	社会環境	0	1 (0.4)	0
Stress at work	職場でのストレス	0	1 (0.4)	0
Product issues	製品の問題	0	1 (0.4)	0
Device dislocation	医療機器位置異常	0	1 (0.4)	0

MedDRA version 20.0

[redacted]

表 3.1.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=177)
Patients with any AE	有害事象	145 (53.3)	93 (36.0)	5 (2.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	76 (27.9)	47 (18.2)	2 (1.1)
Abscess limb	四肢膿瘍	0	2 (0.8)	0
Bronchitis	気管支炎	6 (2.2)	5 (1.9)	0
Cystitis	膀胱炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Fungal infection	真菌感染	0	1 (0.4)	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	1 (0.4)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	6 (2.2)	1 (0.4)	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4)	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (0.4)	0	0
Genitourinary tract infection	泌尿生殖器感染	1 (0.4)	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	2 (0.8)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Infectious mononucleosis	伝染性単核症	1 (0.4)	0	0
Influenza	インフルエンザ	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Labyrinthitis	迷路炎	0	1 (0.4)	0
Localised infection	限局性感染	1 (0.4)	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (0.4)	0	0
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	1 (0.4)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (0.7)	0	0
Onychomycosis	爪真菌症	0	1 (0.4)	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (0.4)	0	0

表 3.1.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=177)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.4)	0	0
Periodontitis	歯周炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	0	1 (0.4)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	6 (2.2)	4 (1.6)	0
Skin infection	皮膚感染	0	1 (0.4)	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Tonsillitis	扁桃炎	1 (0.4)	0	0
Tracheitis	気管炎	1 (0.4)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	8 (2.9)	4 (1.6)	0
Urinary tract infection	尿路感染	5 (1.8)	4 (1.6)	1 (0.6)
Vaginal infection	腟感染	1 (0.4)	0	0
Viral infection	ウイルス感染	0	1 (0.4)	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	31 (11.4)	15 (5.8)	1 (0.6)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.6)
Anaemia	貧血	0	0	1 (0.6)
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	14 (5.1)	6 (2.3)	2 (1.1)
Acetonaemia	アセトン血症	1 (0.4)	0	0

表 3.1.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=177)
Decreased appetite	食欲減退	2 (0.7)	0	0
Dehydration	脱水	0	1 (0.4)	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.4)	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	1 (0.4)	0
Hyperglycaemia	高血糖	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (0.7)	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	1 (0.4)	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (0.4)	0	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Iron deficiency	鉄欠乏	0	0	1 (0.6)
Ketosis	ケトーシス	0	1 (0.4)	0
Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	1 (0.4)	0	0
Magnesium deficiency	マグネシウム欠乏	1 (0.4)	0	0
Obesity	肥満	1 (0.4)	0	0
Overweight	過体重	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (0.6)
Psychiatric disorders	精神障害	5 (1.8)	3 (1.2)	0
Anxiety	不安	0	1 (0.4)	0
Depressed mood	抑うつ気分	2 (0.7)	0	0
Depression	うつ病	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Emotional disorder	情動障害	1 (0.4)	0	0
Insomnia	不眠症	1 (0.4)	0	0
Neurosis	神経症	1 (0.4)	0	0

表 3.1.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=177)
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	0	1 (0.4)	0
Nervous system disorders	神経系障害	16 (5.9)	6 (2.3)	0
Altered state of consciousness	意識変容状態	1 (0.4)	0	0
Areflexia	反射消失	1 (0.4)	0	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	1 (0.4)	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	1 (0.4)	0
Disturbance in attention	注意力障害	1 (0.4)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (0.4)	0
Dizziness postural	体位性めまい	1 (0.4)	0	0
Dysgeusia	味覚異常	1 (0.4)	0	0
Headache	頭痛	9 (3.3)	1 (0.4)	0
Lethargy	嗜眠	1 (0.4)	0	0
Migraine	片頭痛	0	1 (0.4)	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (0.4)	0	0
Small fibre neuropathy	小径線維ニューロパチー	1 (0.4)	0	0
Eye disorders	眼障害	6 (2.2)	2 (0.8)	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	1 (0.4)	0	0
Eye allergy	眼のアレルギー	1 (0.4)	0	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	1 (0.4)	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	1 (0.4)	0

表 3.1.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=177)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (0.4)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Excessive cerumen production	耳垢分泌過多	0	1 (0.4)	0
Tinnitus	耳鳴	0	1 (0.4)	0
Vertigo	回転性めまい	1 (0.4)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.4)	5 (1.9)	0
Angina pectoris	狭心症	0	1 (0.4)	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	1 (0.4)	0
Microvascular coronary artery disease	微小血管性冠動脈疾患	0	1 (0.4)	0
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (0.4)	0
Nodal rhythm	結節性調律	1 (0.4)	0	0
Palpitations	動悸	0	2 (0.8)	0
Vascular disorders	血管障害	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Hypertension	高血圧	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Hypotension	低血圧	1 (0.4)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (5.1)	4 (1.6)	0
Asthma	喘息	1 (0.4)	0	0
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	1 (0.4)	0
Cough	咳嗽	6 (2.2)	1 (0.4)	0
Dysphonia	発声障害	2 (0.7)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.4)	0	0
Nasal congestion	鼻閉	2 (0.7)	0	0
Nasal oedema	鼻浮腫	1 (0.4)	0	0

表 3.1.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=177)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	5 (1.8)	0	0
Paranasal sinus discomfort	副鼻腔不快感	1 (0.4)	0	0
Pleuritic pain	胸膜痛	0	1 (0.4)	0
Respiratory tract congestion	気道うっ血	1 (0.4)	0	0
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.4)	0
Wheezing	喘鳴	1 (0.4)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	26 (9.6)	14 (5.4)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.4)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (0.4)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (0.4)	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (0.4)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0	1 (0.4)	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.4)	0	0
Dental caries	齲歯	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Diarrhoea	下痢	6 (2.2)	1 (0.4)	0
Dyspepsia	消化不良	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Enterocolitis	腸炎	1 (0.4)	0	0
Faeces soft	軟便	0	1 (0.4)	0
Flatulence	鼓腸	1 (0.4)	0	0
Gastric dilatation	胃拡張	0	1 (0.4)	0
Gastritis	胃炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0

表 3.1.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=177)
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	0	1 (0.4)	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (0.4)	0
Nausea	悪心	6 (2.2)	2 (0.8)	0
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	0	1 (0.4)	0
Oesophagitis	食道炎	0	1 (0.4)	0
Proctalgia	肛門周囲痛	1 (0.4)	0	0
Stomatitis	口内炎	1 (0.4)	0	0
Toothache	歯痛	0	3 (1.2)	0
Vomiting	嘔吐	5 (1.8)	1 (0.4)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (0.4)	0
Hepatic cyst	肝嚢胞	0	1 (0.4)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (3.3)	9 (3.5)	0
Eczema	湿疹	3 (1.1)	3 (1.2)	0
Erythema	紅斑	0	1 (0.4)	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.4)	0	0
Ingrowing nail	嵌入爪	0	1 (0.4)	0
Miliaria	汗疹	0	1 (0.4)	0
Nail disorder	爪の障害	1 (0.4)	0	0
Pain of skin	皮膚疼痛	0	1 (0.4)	0
Pruritus	そう痒症	2 (0.7)	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (0.4)	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	0	1 (0.4)	0
Solar dermatitis	日光皮膚炎	0	1 (0.4)	0

表 3.1.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=177)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.4)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	20 (7.4)	8 (3.1)	1 (0.6)
Arthralgia	関節痛	4 (1.5)	0	0
Arthritis	関節炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Back pain	背部痛	2 (0.7)	0	1 (0.6)
Exostosis	外骨腫	1 (0.4)	0	0
Flank pain	側腹部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Joint effusion	関節滲出液	1 (0.4)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	2 (0.7)	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (0.7)	0	0
Neck pain	頚部痛	0	1 (0.4)	0
Neuropathic arthropathy	神経障害性関節症	1 (0.4)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	5 (1.8)	2 (0.8)	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	1 (0.4)	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.4)	0
Soft tissue swelling	軟部組織腫脹	1 (0.4)	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	1 (0.4)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	10 (3.7)	3 (1.2)	0
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	1 (0.4)	0
Dysuria	排尿困難	1 (0.4)	0	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Pollakiuria	頻尿	6 (2.2)	0	0

表 3.1.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=177)
Polyuria	多尿	1 (0.4)	0	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (0.4)	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (0.4)	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4)	0	0
Abortion spontaneous	自然流産	1 (0.4)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3 (1.1)	1 (0.4)	0
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	1 (0.4)	0	0
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	1 (0.4)	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (0.4)	0	0
Menorrhagia	月経過多	1 (0.4)	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	1 (0.4)	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	0	0
Congenital hepatobiliary anomaly	先天性肝胆道系異常	1 (0.4)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	16 (5.9)	5 (1.9)	0
Fatigue	疲労	5 (1.8)	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	0	0
Malaise	倦怠感	1 (0.4)	0	0
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	5 (1.8)	2 (0.8)	0
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	1 (0.4)	0	0
Medical device site inflammation	医療機器使用部位炎症	1 (0.4)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (0.4)	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Pyrexia	発熱	1 (0.4)	0	0

表 3.1.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=177)
Thirst	口渇	0	1 (0.4)	0
Investigations	臨床検査	11 (4.0)	8 (3.1)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.7)	0	0
Blood glucose abnormal	血中ブドウ糖異常	0	1 (0.4)	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	0	0
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	2 (0.7)	1 (0.4)	0
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	0	1 (0.4)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	2 (0.7)	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (0.4)	0	0
Cardiac murmur	心雑音	1 (0.4)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	0
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	0	1 (0.4)	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (0.4)	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.4)	0	0
Mean cell volume decreased	平均赤血球容積減少	0	1 (0.4)	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.4)	0
Weight decreased	体重減少	0	1 (0.4)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (2.6)	11 (4.3)	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	1 (0.4)	0

表 3.1.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=177)
Bone contusion	骨挫傷	1 (0.4)	0	0
Epicondylitis	上顆炎	1 (0.4)	0	0
Fall	転倒	1 (0.4)	0	0
Foot fracture	足骨折	0	1 (0.4)	0
Laceration	裂傷	0	2 (0.8)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (0.4)	0	0
Medication error	投薬過誤	0	1 (0.4)	0
Meniscus injury	半月板損傷	0	1 (0.4)	0
Muscle strain	肉離れ	1 (0.4)	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	1 (0.4)	0
Scratch	引っかき傷	0	1 (0.4)	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Thermal burn	熱傷	1 (0.4)	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (0.4)	0
Wound	創傷	0	1 (0.4)	0

MedDRA version 20.0

[redacted]

表 3.2.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population) (DAPA 5 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=55)	Day 85 - 168 (N=53)	Day 169 - 252 (N=39)
Patients with any AE	有害事象	32 (58.2)	19 (35.8)	3 (7.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	17 (30.9)	9 (17.0)	0
Bronchitis	気管支炎	1 (1.8)	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	1 (1.9)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (3.8)	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (1.8)	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	1 (1.9)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (1.9)	0
Periodontitis	歯周炎	0	1 (1.9)	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (1.9)	0
Salpingitis	卵管炎	1 (1.8)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.8)	1 (1.9)	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	12 (21.8)	3 (5.7)	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (1.8)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.8)	0	0
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	1 (1.8)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.8)	1 (1.9)	0
Dehydration	脱水	1 (1.8)	1 (1.9)	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (1.9)	0
Depression	うつ病	0	1 (1.9)	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (3.6)	3 (5.7)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (1.8)	0	0

表 3.2.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population) (DAPA 5 MG+INS)

		Number (%) of Patients		
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=55)	(N=53)	(N=39)
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	1 (1.9)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1.8)	0	0
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	0	1 (1.9)	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	0	1 (1.9)	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	1 (1.9)	0
Eye disorders	眼障害	0	2 (3.8)	0
Corneal disorder	角膜障害	0	1 (1.9)	0
Dry eye	眼乾燥	0	1 (1.9)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.6)	2 (3.8)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (1.8)	1 (1.9)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (1.8)	1 (1.9)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (9.1)	3 (5.7)	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (1.8)	0	0
Constipation	便秘	1 (1.8)	1 (1.9)	0
Dental caries	齲歯	1 (1.8)	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (1.8)	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (1.9)	0
Nausea	悪心	1 (1.8)	1 (1.9)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (3.6)	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (1.8)	0	0
Liver disorder	肝障害	1 (1.8)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (3.6)	1 (1.9)	0
Eczema	湿疹	1 (1.8)	0	0

表 3.2.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population) (DAPA 5 MG+INS)

		Number (%) of Patients		
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=55)	(N=53)	(N=39)
Lipohypertrophy	脂肪肥大症	1 (1.8)	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	0	1 (1.9)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (5.5)	1 (1.9)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (1.8)	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	1 (1.9)	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	2 (3.6)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	12 (21.8)	1 (1.9)	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (1.8)	0	0
Pollakiuria	頻尿	11 (20.0)	1 (1.9)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	8 (14.5)	1 (1.9)	1 (2.6)
Chest discomfort	胸部不快感	2 (3.6)	0	0
Malaise	倦怠感	2 (3.6)	0	0
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	2 (3.6)	1 (1.9)	0
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	1 (1.8)	0	0
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	0	0	1 (2.6)
Thirst	口渇	2 (3.6)	0	0
Investigations	臨床検査	3 (5.5)	1 (1.9)	2 (5.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0	0
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	0	0	1 (2.6)
Weight decreased	体重減少	2 (3.6)	1 (1.9)	1 (2.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.9)	0
Contusion	挫傷	0	1 (1.9)	0

MedDRA version 20.0

[redacted]

表 3.2.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=41)	Day 85 - 168 (N=41)	Day 169 - 252 (N=33)
Patients with any AE	有害事象	29 (70.7)	18 (43.9)	3 (9.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12 (29.3)	10 (24.4)	1 (3.0)
Angular cheilitis	口角口唇炎	1 (2.4)	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	1 (2.4)	0
Cystitis	膀胱炎	1 (2.4)	0	0
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	1 (2.4)	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (2.4)	0	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	0	1 (3.0)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (2.4)	0
Periodontitis	歯周炎	0	1 (2.4)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (2.4)	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	8 (19.5)	6 (14.6)	0
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (2.4)	1 (2.4)	0
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	1 (2.4)	1 (2.4)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (2.4)	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	1 (2.4)	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (4.9)	2 (4.9)	0
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	1 (2.4)	0	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (2.4)	0
Headache	頭痛	1 (2.4)	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	1 (2.4)	0

表 3.2.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population) (DAPA 10 MG+INS)

		Number (%) of Patients		
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=41)	(N=41)	(N=33)
Eye disorders	眼障害	3 (7.3)	1 (2.4)	0
Asthenopia	眼精疲労	1 (2.4)	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (2.4)	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (2.4)	0
Dry eye	眼乾燥	1 (2.4)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (2.4)	1 (3.0)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	1 (3.0)
Cardiac arrest	心停止	0	1 (2.4)	0
Vascular disorders	血管障害	1 (2.4)	0	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1 (2.4)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (4.9)	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	1 (2.4)	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	1 (2.4)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (9.8)	3 (7.3)	0
Constipation	便秘	2 (4.9)	1 (2.4)	0
Diarrhoea	下痢	0	2 (4.9)	0
Enteritis	小腸炎	0	1 (2.4)	0
Faeces soft	軟便	1 (2.4)	0	0
Gingival swelling	歯肉腫脹	1 (2.4)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (2.4)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	1 (2.4)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (4.9)	1 (2.4)	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (2.4)	0

表 3.2.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population) (DAPA 10 MG+INS)

		Number (%) of Patients		
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=41)	(N=41)	(N=33)
Eczema	湿疹	1 (2.4)	0	0
Rash	発疹	1 (2.4)	1 (2.4)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (4.9)	3 (7.3)	0
Arthralgia	関節痛	1 (2.4)	1 (2.4)	0
Back pain	背部痛	1 (2.4)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	2 (4.9)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	11 (26.8)	0	0
Ketonuria	ケトン尿	1 (2.4)	0	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (2.4)	0	0
Pollakiuria	頻尿	6 (14.6)	0	0
Polyuria	多尿	2 (4.9)	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	1 (2.4)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (4.9)	0	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	2 (4.9)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	8 (19.5)	1 (2.4)	1 (3.0)
Fatigue	疲労	1 (2.4)	0	0
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	0	1 (2.4)	0
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	0	1 (3.0)
Thirst	口渇	8 (19.5)	0	0
Investigations	臨床検査	5 (12.2)	2 (4.9)	2 (6.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	0	0
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	0	1 (3.0)

表 3.2.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population) (DAPA 10 MG+INS)

		Number (%) of Patients		
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=41)	(N=41)	(N=33)
Urine output increased	尿量増加	1 (2.4)	0	0
Weight decreased	体重減少	3 (7.3)	2 (4.9)	1 (3.0)

MedDRA version 20.0

[redacted]

表 3.2.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=58)	Day 85 - 168 (N=54)	Day 169 - 252 (N=39)
Patients with any AE	有害事象	34 (58.6)	22 (40.7)	1 (2.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	16 (27.6)	10 (18.5)	0
Bronchitis	気管支炎	0	2 (3.7)	0
Cystitis	膀胱炎	0	1 (1.9)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.7)	1 (1.9)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (1.7)	0	0
Periodontitis	歯周炎	1 (1.7)	1 (1.9)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (1.7)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.7)	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	12 (20.7)	5 (9.3)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (1.9)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	1 (1.9)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (1.9)	0
Dehydration	脱水	0	1 (1.9)	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.7)	1 (1.9)	0
Neurosis	神経症	1 (1.7)	0	0
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	0	1 (1.9)	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (3.4)	0	0
Dizziness postural	体位性めまい	1 (1.7)	0	0
Headache	頭痛	1 (1.7)	0	0
Eye disorders	眼障害	2 (3.4)	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (1.7)	0	0

表 3.2.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population) (PLA+INS)

		Number (%) of Patients		
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=58)	(N=54)	(N=39)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	1 (1.7)	0	0
Vascular disorders	血管障害	1 (1.7)	0	0
Hypertension	高血圧	1 (1.7)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.9)	0
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	1 (1.9)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (13.8)	5 (9.3)	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (1.9)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (3.4)	1 (1.9)	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (1.7)	0	0
Dental caries	齲歯	1 (1.7)	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (1.7)	0	0
Faeces soft	軟便	0	1 (1.9)	0
Gastritis	胃炎	1 (1.7)	0	0
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	0	1 (1.9)	0
Stomatitis	口内炎	1 (1.7)	0	0
Toothache	歯痛	0	2 (3.7)	0
Vomiting	嘔吐	1 (1.7)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (1.9)	0
Hepatic cyst	肝嚢胞	0	1 (1.9)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (3.4)	4 (7.4)	0
Eczema	湿疹	1 (1.7)	2 (3.7)	0
Miliaria	汗疹	0	1 (1.9)	0
Nail disorder	爪の障害	1 (1.7)	0	0

表 3.2.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population) (PLA+INS)

		Number (%) of Patients		
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=58)	(N=54)	(N=39)
Pain of skin	皮膚疼痛	0	1 (1.9)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	7 (12.1)	2 (3.7)	1 (2.6)
Arthralgia	関節痛	2 (3.4)	0	0
Arthritis	関節炎	1 (1.7)	0	0
Back pain	背部痛	0	0	1 (2.6)
Flank pain	側腹部痛	0	1 (1.9)	0
Joint effusion	関節滲出液	1 (1.7)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.7)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (1.7)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (3.4)	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	1 (1.9)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (6.9)	2 (3.7)	0
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	1 (1.9)	0
Pollakiuria	頻尿	4 (6.9)	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (1.9)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (1.7)	0	0
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	1 (1.7)	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.7)	0	0
Congenital hepatobiliary anomaly	先天性肝胆道系異常	1 (1.7)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (8.6)	1 (1.9)	0
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	4 (6.9)	1 (1.9)	0
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	1 (1.7)	0	0
Investigations	臨床検査	2 (3.4)	0	0

表 3.2.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population) (PLA+INS)

		Number (%) of Patients		
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=58)	(N=54)	(N=39)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.7)	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1 (1.7)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (3.4)	2 (3.7)	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	1 (1.9)	0
Epicondylitis	上顆炎	1 (1.7)	0	0
Laceration	裂傷	0	1 (1.9)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (1.7)	0	0

MedDRA version 20.0

[redacted]

表 3.3.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B) (DAPA 5MG + INS)

		Number (%) of Patients			
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252	> Day 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=76)	(N=73)	(N=71)	(N=70)
Patients with any AE	有害事象	46 (60.5)	26 (35.6)	30 (42.3)	43 (61.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12 (15.8)	11 (15.1)	17 (23.9)	28 (40.0)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.3)	0	0	2 (2.9)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	0	0	0	1 (1.4)
Enterocolitis bacterial	細菌性腸炎	0	0	1 (1.4)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (5.3)	0	1 (1.4)	2 (2.9)
Gingivitis	歯肉炎	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	2 (2.9)
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	4 (5.7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (6.6)	6 (8.2)	9 (12.7)	16 (22.9)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (1.4)	0	0
Paronychia	爪囲炎	0	0	1 (1.4)	0
Periodontitis	歯周炎	0	1 (1.4)	0	3 (4.3)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (1.3)	1 (1.4)	4 (5.6)	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	1 (1.4)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
Tinea pedis	足部白癬	0	1 (1.4)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	1 (1.4)	0
Vaginal infection	腟感染	0	0	0	1 (1.4)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	0	0	1 (1.4)
Wound infection	創傷感染	0	0	0	1 (1.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.3)	0	0	0

表 3.3.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B) (DAPA 5MG + INS)

		Number (%) of Patients			
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252	> Day 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=76)	(N=73)	(N=71)	(N=70)
Anaemia	貧血	1 (1.3)	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	0	1 (1.4)
Basedow's disease	バセドウ病	0	0	0	1 (1.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4 (5.3)	3 (4.1)	1 (1.4)	0
Dehydration	脱水	0	1 (1.4)	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0
Ketosis	ケトーシス	3 (3.9)	2 (2.7)	1 (1.4)	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
Insomnia	不眠症	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (9.2)	6 (8.2)	1 (1.4)	2 (2.9)
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	1 (1.4)	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	2 (2.6)	0	0	0
Dizziness postural	体位性めまい	1 (1.3)	0	0	0
Headache	頭痛	2 (2.6)	1 (1.4)	0	1 (1.4)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (1.4)	0	0
Hypoglycaemic unconsciousness	低血糖性意識消失	0	1 (1.4)	0	0
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0
Sensory disturbance	感覚障害	0	0	0	1 (1.4)
Syncope	失神	0	0	1 (1.4)	0
Eye disorders	眼障害	2 (2.6)	3 (4.1)	1 (1.4)	4 (5.7)
Cataract	白内障	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
Dry eye	眼乾燥	0	0	0	1 (1.4)

表 3.3.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B) (DAPA 5MG + INS)

		Number (%) of Patients			
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252	> Day 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=76)	(N=73)	(N=71)	(N=70)
Macular oedema	黄斑浮腫	1 (1.3)	0	0	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	1 (1.3)	0	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0	0	0	1 (1.4)
Retinopathy	網膜症	0	0	0	1 (1.4)
Ulcerative keratitis	潰瘍性角膜炎	0	1 (1.4)	0	0
Vitreous detachment	硝子体剥離	0	1 (1.4)	0	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0	0	1 (1.4)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (1.4)	0	0
Meniere's disease	メニエール病	0	1 (1.4)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	2 (2.8)	0
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	1 (1.4)	0
Palpitations	動悸	0	0	1 (1.4)	0
Vascular disorders	血管障害	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1 (1.3)	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	1 (1.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.6)	0	1 (1.4)	1 (1.4)
Cough	咳嗽	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (6.6)	6 (8.2)	0	4 (5.7)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.3)	1 (1.4)	0	1 (1.4)
Constipation	便秘	0	0	0	1 (1.4)
Diarrhoea	下痢	2 (2.6)	1 (1.4)	0	0

表 3.3.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B) (DAPA 5MG + INS)

		Number (%) of Patients			
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252	> Day 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=76)	(N=73)	(N=71)	(N=70)
Dry mouth	口内乾燥	2 (2.6)	0	0	0
Enteritis	小腸炎	0	1 (1.4)	0	0
Faeces soft	軟便	0	1 (1.4)	0	0
Gastric mucosa erythema	胃粘膜紅斑	0	1 (1.4)	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	0	1 (1.4)	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0
Periodontal disease	歯周病	0	0	0	2 (2.9)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.9)
Biliary colic	胆道仙痛	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	1 (1.4)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (1.4)	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	0	0	1 (1.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (7.9)	0	6 (8.5)	2 (2.9)
Butterfly rash	蝶形皮疹	1 (1.3)	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	1 (1.4)	0
Eczema	湿疹	1 (1.3)	0	2 (2.8)	1 (1.4)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0
Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症	0	0	0	1 (1.4)
Pruritus	そう痒症	1 (1.3)	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	0	0	1 (1.4)	0
Xeroderma	乾皮症	1 (1.3)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (10.5)	1 (1.4)	6 (8.5)	3 (4.3)

表 3.3.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B) (DAPA 5MG + INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=76)	Day 85 - 168 (N=73)	Day 169 - 252 (N=71)	> Day 252 (N=70)
Back pain	背部痛	4 (5.3)	1 (1.4)	3 (4.2)	1 (1.4)
Bursitis	滑液包炎	0	0	1 (1.4)	0
Hip deformity	股関節変形	1 (1.3)	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (1.3)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	1 (1.4)	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
Myalgia	筋肉痛	1 (1.3)	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	1 (1.4)	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	0	0	1 (1.4)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	8 (10.5)	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	7 (9.2)	0	0	0
Urinary retention	尿閉	1 (1.3)	0	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (1.4)
Abortion spontaneous	自然流産	0	0	0	1 (1.4)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0
Menopausal symptoms	閉経期症状	0	0	1 (1.4)	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	1 (1.3)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (7.9)	4 (5.5)	0	2 (2.9)
Application site erythema	適用部位紅斑	0	0	0	1 (1.4)
Feeling abnormal	異常感	0	1 (1.4)	0	0
Injection site induration	注射部位硬結	0	1 (1.4)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0
Pyrexia	発熱	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)

表 3.3.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B) (DAPA 5MG + INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=76)	Day 85 - 168 (N=73)	Day 169 - 252 (N=71)	> Day 252 (N=70)
Thirst	口渇	4 (5.3)	0	0	0
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	0	1 (1.4)	0	0
Investigations	臨床検査	2 (2.6)	1 (1.4)	0	3 (4.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (1.4)
Helicobacter test positive	ヘリコバクター検査陽性	1 (1.3)	0	0	0
Influenza A virus test positive	A型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (1.3)	0	0	0
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	0	0	0	2 (2.9)
Occult blood positive	便潜血陽性	1 (1.3)	0	0	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	1 (1.4)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (3.9)	0	4 (5.6)	2 (2.9)
Alcohol poisoning	アルコール中毒	0	0	1 (1.4)	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	0	1 (1.4)	0
Foot fracture	足骨折	1 (1.3)	0	0	0
Joint dislocation	関節脱臼	1 (1.3)	0	0	0
Laceration	裂傷	1 (1.3)	0	0	0
Post-traumatic neck syndrome	外傷後頚部症候群	0	0	1 (1.4)	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	0	1 (1.4)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	1 (1.4)	0
Thermal burn	熱傷	1 (1.3)	0	0	0
Tooth injury	歯牙損傷	0	0	0	1 (1.4)

MedDRA version 19.0

[redacted]

表 3.3.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B) (DAPA 10MG + INS)

		Number (%) of Patients			
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252	> Day 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=75)	(N=73)	(N=72)	(N=69)
Patients with any AE	有害事象	41 (54.7)	27 (37.0)	27 (37.5)	33 (47.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	14 (18.7)	17 (23.3)	13 (18.1)	27 (39.1)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.3)	2 (2.7)	0	1 (1.4)
Cystitis	膀胱炎	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
Eczema impetiginous	膿痂疹性湿疹	0	1 (1.4)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (4.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	5 (7.2)
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	0	1 (1.4)	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	7 (9.3)	7 (9.6)	8 (11.1)	18 (26.1)
Periodontitis	歯周炎	0	0	1 (1.4)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (1.3)	4 (5.5)	2 (2.8)	5 (7.2)
Pulpitis dental	歯髄炎	1 (1.3)	0	0	0
Pyoderma	膿皮症	1 (1.3)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	1 (1.4)	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	1 (1.4)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.3)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0
Vaginitis bacterial	細菌性膣炎	1 (1.3)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (6.7)	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (4.3)
Dehydration	脱水	0	0	0	1 (1.4)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	1 (1.4)
Increased appetite	食欲亢進	0	0	0	1 (1.4)

表 3.3.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B) (DAPA 10MG + INS)

		Number (%) of Patients			
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252	> Day 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=75)	(N=73)	(N=72)	(N=69)
Ketosis	ケトーシス	5 (6.7)	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.9)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
Insomnia	不眠症	0	0	1 (1.4)	0
Somnambulism	夢遊症	0	1 (1.4)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	5 (6.7)	3 (4.1)	3 (4.2)	3 (4.3)
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (1.3)	0	0	0
Diplegia	両麻痺	0	0	0	1 (1.4)
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.3)	0	2 (2.8)	0
Headache	頭痛	4 (5.3)	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.9)
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	0	1 (1.4)	0	0
Eye disorders	眼障害	2 (2.7)	1 (1.4)	0	1 (1.4)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	0	0	1 (1.4)
Dry eye	眼乾燥	2 (2.7)	0	0	0
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	1 (1.4)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
Ear discomfort	耳不快感	1 (1.3)	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	1 (1.4)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	1 (1.4)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	0	1 (1.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.3)	2 (2.7)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2 (2.7)	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0

表 3.3.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B) (DAPA 10MG + INS)

		Number (%) of Patients			
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252	> Day 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=75)	(N=73)	(N=72)	(N=69)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (10.7)	4 (5.5)	6 (8.3)	7 (10.1)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.3)	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	1 (1.4)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (1.3)	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.3)	1 (1.4)	0	2 (2.9)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	1 (1.4)
Colitis	大腸炎	0	0	0	1 (1.4)
Constipation	便秘	2 (2.7)	0	0	0
Dental caries	齲歯	2 (2.7)	0	2 (2.8)	1 (1.4)
Diarrhoea	下痢	0	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)
Enteritis	小腸炎	1 (1.3)	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (1.4)	0	0
Haemorrhoids	痔核	0	0	0	2 (2.9)
Nausea	悪心	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0
Stomatitis	口内炎	0	0	1 (1.4)	0
Vomiting	嘔吐	1 (1.3)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	0	0	0	1 (1.4)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (1.3)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (2.7)	3 (4.1)	6 (8.3)	6 (8.7)
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	0	0	1 (1.4)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
Eczema	湿疹	0	0	3 (4.2)	1 (1.4)

表 3.3.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B) (DAPA 10MG + INS)

		Number (%) of Patients			
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252	> Day 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=75)	(N=73)	(N=72)	(N=69)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1 (1.4)
Hyperkeratosis	過角化	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0
Miliaria	汗疹	0	1 (1.4)	0	0
Rash	発疹	1 (1.3)	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	0	0	0	1 (1.4)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (2.7)	3 (4.1)	4 (5.6)	4 (5.8)
Arthralgia	関節痛	0	0	1 (1.4)	0
Back pain	背部痛	0	0	0	1 (1.4)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (1.4)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.3)	1 (1.4)	0	1 (1.4)
Neck pain	頚部痛	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
Nodal osteoarthritis	結節性変形性関節症	0	0	1 (1.4)	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	1 (1.4)
Scoliosis	側弯症	0	0	1 (1.4)	0
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	0	1 (1.4)	0	0
Tendonitis	腱炎	1 (1.3)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	8 (10.7)	1 (1.4)	0	0
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	0	1 (1.4)	0	0
Nocturia	夜間頻尿	2 (2.7)	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	6 (8.0)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3 (4.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)

表 3.3.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B) (DAPA 10MG + INS)

		Number (%) of Patients			
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252	> Day 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=75)	(N=73)	(N=72)	(N=69)
Pruritus genital	陰部そう痒症	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0
Testicular pain	精巣痛	1 (1.3)	0	0	0
Vulvar erosion	外陰部びらん	1 (1.3)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (8.0)	3 (4.1)	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (1.4)	0	0
Fatigue	疲労	1 (1.3)	0	0	0
Malaise	倦怠感	1 (1.3)	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	2 (2.7)	0	0
Thirst	口渇	4 (5.3)	0	0	0
Investigations	臨床検査	2 (2.7)	0	1 (1.4)	0
Urine output increased	尿量増加	2 (2.7)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	0	1 (1.4)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (6.7)	1 (1.4)	5 (6.9)	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (1.3)	0	0	0
Bone contusion	骨挫傷	1 (1.3)	0	0	0
Contusion	挫傷	2 (2.7)	0	1 (1.4)	0
Hand fracture	手骨折	0	0	1 (1.4)	0
Heat illness	熱中症	0	0	1 (1.4)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	1 (1.4)	0
Limb injury	四肢損傷	1 (1.3)	0	0	0
Post-traumatic neck syndrome	外傷後頚部症候群	0	0	1 (1.4)	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	1 (1.4)	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (1.4)	0	0

表 3.3.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B) (DAPA 10MG + INS)

		Number (%) of Patients			
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252	> Day 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=75)	(N=73)	(N=72)	(N=69)
Wound	創傷	1 (1.3)	0	0	0

MedDRA version 19.0

[redacted]

表 3.4.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=246)	> Day 252 (N=236)
Patients with any AE	有害事象	162 (59.8)	104 (40.5)	85 (34.6)	106 (44.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	83 (30.6)	56 (21.8)	45 (18.3)	66 (28.0)
Appendicitis	虫垂炎	1 (0.4)	0	0	0
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	0	1 (0.4)	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)
Candida infection	カンジダ感染	1 (0.4)	0	0	0
Carbuncle	よう	0	0	1 (0.4)	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.4)	0	3 (1.2)	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	1 (0.4)	0
Cystitis	膀胱炎	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.3)
Diarrhoea infectious	感染性下痢	0	0	1 (0.4)	0
Ear infection	耳感染	1 (0.4)	0	0	2 (0.8)
Ear infection bacterial	細菌性耳感染	0	0	1 (0.4)	0
Eczema impetiginous	膿痂疹性湿疹	0	0	1 (0.4)	0
Eye infection	眼感染	1 (0.4)	0	0	0
Eyelid infection	眼瞼感染	0	0	0	1 (0.4)
Folliculitis	毛包炎	0	1 (0.4)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	5 (1.8)	4 (1.6)	4 (1.6)	3 (1.3)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.4)	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.4)	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	0	1 (0.4)	0	2 (0.8)
Genital candidiasis	性器カンジダ症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

表 3.4.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=246)	> Day 252 (N=236)
Genital infection	性器感染	0	1 (0.4)	0	0
Genital infection fungal	真菌性性器感染	5 (1.8)	2 (0.8)	0	1 (0.4)
Genitourinary tract infection	泌尿生殖器感染	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.4)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (0.4)
Hepatobiliary infection	肝胆道系感染	0	0	1 (0.4)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	1 (0.4)	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.4)	0	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.4)	0	0
Influenza	インフルエンザ	3 (1.1)	5 (1.9)	3 (1.2)	5 (2.1)
Labyrinthitis	迷路炎	1 (0.4)	0	0	0
Laryngitis	喉頭炎	1 (0.4)	0	0	0
Lymphangitis	リンパ管炎	1 (0.4)	0	0	0
Moraxella infection	モラクセラ感染	1 (0.4)	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	29 (10.7)	14 (5.4)	10 (4.1)	20 (8.5)
Onychomycosis	爪真菌症	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (0.4)	0	0
Otitis media	中耳炎	1 (0.4)	0	0	0
Pericoronitis	歯冠周囲炎	0	0	1 (0.4)	0
Periodontitis	歯周炎	0	1 (0.4)	0	2 (0.8)
Peritonsillar abscess	扁桃周囲膿瘍	0	0	0	1 (0.4)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.8)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.4)	0	0
Pilonidal cyst	毛巣嚢胞	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0

表 3.4.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=246)	> Day 252 (N=236)
Pneumonia	肺炎	2 (0.7)	0	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	1 (0.4)	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Rhinitis	鼻炎	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0
Salpingitis	卵管炎	1 (0.4)	0	0	0
Sepsis	敗血症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Skin infection	皮膚感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Tinea pedis	足部白癬	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Tinea versicolour	癜風	0	0	1 (0.4)	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	1 (0.4)	0
Tooth infection	歯感染	0	1 (0.4)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	10 (3.7)	8 (3.1)	1 (0.4)	12 (5.1)
Urethritis	尿道炎	0	1 (0.4)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	8 (3.0)	3 (1.2)	2 (0.8)	2 (0.8)
Vaginal infection	腟感染	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Viral infection	ウイルス感染	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	0	0	1 (0.4)
Vulvitis	外陰部炎	1 (0.4)	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0

表 3.4.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=246)	> Day 252 (N=236)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	6 (2.2)	4 (1.6)	1 (0.4)	1 (0.4)
Wound infection	創傷感染	0	0	1 (0.4)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.4)	2 (0.8)
Colon cancer	結腸癌	0	0	0	1 (0.4)
Lipoma	脂肪腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	0	0	4 (1.7)
Anaemia	貧血	0	0	0	3 (1.3)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	0	1 (0.4)
Immune system disorders	免疫系障害	3 (1.1)	0	0	1 (0.4)
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	1 (0.4)	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Autoimmune thyroid disorder	自己免疫性甲状腺障害	0	0	0	1 (0.4)
Goitre	甲状腺腫	0	1 (0.4)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	20 (7.4)	12 (4.7)	5 (2.0)	9 (3.8)
Decreased appetite	食欲減退	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0
Dehydration	脱水	3 (1.1)	3 (1.2)	1 (0.4)	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	5 (1.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.7)
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (1.3)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	0	1 (0.4)	0

表 3.4.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=246)	> Day 252 (N=236)
Hypoglycaemia	低血糖	2 (0.7)	2 (0.8)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	1 (0.4)	0
Increased appetite	食欲亢進	1 (0.4)	0	0	0
Ketoacidosis	ケトアシドーシス	0	1 (0.4)	0	0
Ketosis	ケトーシス	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Overweight	過体重	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Polydipsia	多飲症	4 (1.5)	0	0	0
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	0	1 (0.4)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	6 (2.2)	5 (1.9)	2 (0.8)	2 (0.8)
Adjustment disorder with depressed mood	抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	0	1 (0.4)
Anxiety	不安	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Bradyphrenia	精神緩慢	1 (0.4)	0	0	0
Confusional state	錯乱状態	2 (0.7)	0	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.4)	0	0	0
Depression	うつ病	1 (0.4)	4 (1.6)	1 (0.4)	0
Insomnia	不眠症	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Major depression	大うつ病	0	0	1 (0.4)	0
Nervous system disorders	神経系障害	26 (9.6)	6 (2.3)	3 (1.2)	8 (3.4)
Brain injury	脳損傷	0	0	0	1 (0.4)
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.4)	0	0	0
Cerebral vasoconstriction	脳血管収縮	0	0	0	1 (0.4)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	0	1 (0.4)
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.4)	0	0

表 3.4.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=246)	> Day 252 (N=236)
Dizziness	浮動性めまい	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
Dizziness postural	体位性めまい	1 (0.4)	0	0	0
Headache	頭痛	11 (4.1)	0	3 (1.2)	3 (1.3)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	0	1 (0.4)	0	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Hypotonia	筋緊張低下	1 (0.4)	0	0	0
Lumbar radiculopathy	腰髄神経根障害	1 (0.4)	0	0	0
Nerve compression	神経圧迫	0	0	0	1 (0.4)
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.4)	0	0	0
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	1 (0.4)	0	0	0
Sacral radiculopathy	仙部神経根症	1 (0.4)	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Seizure	痙攣発作	0	1 (0.4)	0	0
Somnolence	傾眠	2 (0.7)	0	0	0
Syncope	失神	0	1 (0.4)	0	0
Eye disorders	眼障害	2 (0.7)	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	0	1 (0.4)	0
Corneal disorder	角膜障害	0	1 (0.4)	0	0
Dry eye	眼乾燥	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Eye haemorrhage	眼出血	1 (0.4)	0	0	0
Vision blurred	霧視	1 (0.4)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.3)

表 3.4.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=246)	> Day 252 (N=236)
Cerumen impaction	耳垢栓塞	0	0	0	1 (0.4)
Deafness	難聴	0	1 (0.4)	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)
Aortic valve sclerosis	大動脈弁硬化症	0	0	1 (0.4)	0
Palpitations	動悸	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (0.4)	0	0
Vascular disorders	血管障害	3 (1.1)	2 (0.8)	4 (1.6)	3 (1.3)
Hypertension	高血圧	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Hypotension	低血圧	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.4)	0
Varicose vein	静脈瘤	0	0	0	1 (0.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (2.6)	3 (1.2)	3 (1.2)	1 (0.4)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.4)	0	0	0
Cough	咳嗽	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Epistaxis	鼻出血	1 (0.4)	0	0	0
Nasal inflammation	鼻の炎症	1 (0.4)	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Respiratory tract congestion	気道うっ血	1 (0.4)	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	1 (0.4)	0

表 3.4.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=246)	> Day 252 (N=236)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (0.4)	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	1 (0.4)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	37 (13.7)	17 (6.6)	14 (5.7)	16 (6.8)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (0.4)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Abdominal pain	腹痛	3 (1.1)	0	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (1.5)	0	0	0
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	1 (0.4)	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Coeliac disease	セリアック病	0	0	1 (0.4)	0
Constipation	便秘	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
Dental caries	齲歯	1 (0.4)	0	0	2 (0.8)
Dental cyst	歯嚢胞	0	0	1 (0.4)	0
Diarrhoea	下痢	6 (2.2)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)
Dry mouth	口内乾燥	6 (2.2)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	4 (1.5)	0	0	1 (0.4)
Dysphagia	嚥下障害	0	0	0	1 (0.4)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	1 (0.4)
Gastritis	胃炎	0	4 (1.6)	2 (0.8)	2 (0.8)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	4 (1.6)	1 (0.4)	0
Haematochezia	血便排泄	1 (0.4)	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	0	1 (0.4)	0	0

表 3.4.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=246)	> Day 252 (N=236)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.4)	0	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1 (0.4)	0	0	0
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	1 (0.4)	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	1 (0.4)	0
Lip oedema	口唇浮腫	1 (0.4)	0	0	0
Nausea	悪心	11 (4.1)	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	0	0	0	1 (0.4)
Stomatitis	口内炎	0	0	0	1 (0.4)
Tooth disorder	歯の障害	0	1 (0.4)	0	0
Tooth impacted	埋伏歯	0	0	1 (0.4)	0
Toothache	歯痛	2 (0.7)	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)
Vomiting	嘔吐	7 (2.6)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (0.7)	0	0	2 (0.8)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	0	0	0	1 (0.4)
Hepatic cyst	肝嚢胞	0	0	0	1 (0.4)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (0.4)	0	0	0
Liver disorder	肝障害	1 (0.4)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	16 (5.9)	7 (2.7)	6 (2.4)	8 (3.4)
Alopecia	脱毛症	0	0	1 (0.4)	0
Blister	水疱	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Cold sweat	冷汗	1 (0.4)	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0

表 3.4.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=246)	> Day 252 (N=236)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	0	1 (0.4)	2 (0.8)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.4)	0	0	0
Eczema	湿疹	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Erythema	紅斑	1 (0.4)	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.4)	0	0	0
Hyperkeratosis	過角化	0	0	0	1 (0.4)
Lipohypertrophy	脂肪肥大症	1 (0.4)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Psoriasis	乾癬	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Rash	発疹	3 (1.1)	3 (1.2)	0	2 (0.8)
Rash macular	斑状皮疹	1 (0.4)	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.4)	0	0	0
Scab	痂皮	0	0	0	1 (0.4)
Skin discolouration	皮膚変色	0	1 (0.4)	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	0	1 (0.4)	0	0
Skin lesion	皮膚病変	1 (0.4)	0	0	0
Solar lentigo	日光黒子	0	1 (0.4)	0	0
Xeroderma	乾皮症	0	0	0	1 (0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	14 (5.2)	12 (4.7)	8 (3.3)	7 (3.0)
Arthritis	関節炎	0	0	0	1 (0.4)
Back pain	背部痛	1 (0.4)	2 (0.8)	5 (2.0)	1 (0.4)
Fibromyalgia	線維筋痛	1 (0.4)	0	0	0

表 3.4.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=246)	> Day 252 (N=236)
Joint swelling	関節腫脹	0	0	1 (0.4)	0
Muscle contracture	筋拘縮	0	2 (0.8)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Muscle tightness	筋緊張	1 (0.4)	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (0.4)	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (0.7)	1 (0.4)	0	2 (0.8)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	1 (0.4)	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Neck pain	頚部痛	0	0	1 (0.4)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	1 (0.4)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	1 (0.4)	0	0	0
Tendon pain	腱痛	0	1 (0.4)	0	0
Tendonitis	腱炎	1 (0.4)	0	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Tenosynovitis stenosans	狭窄性腱鞘炎	0	0	1 (0.4)	0
Trigger finger	弾発指	0	1 (0.4)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	29 (10.7)	5 (1.9)	2 (0.8)	2 (0.8)
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	0	1 (0.4)	0	0
Dysuria	排尿困難	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

表 3.4.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=246)	> Day 252 (N=236)
Haematuria	血尿	0	0	0	1 (0.4)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Leukocyturia	白血球尿	1 (0.4)	0	0	0
Micturition urgency	尿意切迫	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (0.4)	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	21 (7.7)	1 (0.4)	0	0
Polyuria	多尿	5 (1.8)	0	0	0
Renal pain	腎臓痛	1 (0.4)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3 (1.1)	5 (1.9)	5 (2.0)	3 (1.3)
Acquired phimosis	後天性包茎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Breast mass	乳房腫瘤	0	1 (0.4)	0	0
Diabetic mastopathy	糖尿病性乳腺症	0	0	1 (0.4)	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Menorrhagia	月経過多	1 (0.4)	0	0	0
Menstruation delayed	月経遅延	0	0	1 (0.4)	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0
Vulvovaginal discomfort	外陰腟不快感	0	1 (0.4)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	25 (9.2)	4 (1.6)	4 (1.6)	4 (1.7)
Asthenia	無力症	3 (1.1)	0	0	1 (0.4)
Catheter site inflammation	カテーテル留置部位炎症	1 (0.4)	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	2 (0.7)	0	0	0
Chest pain	胸痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)

表 3.4.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=246)	> Day 252 (N=236)
Cyst	嚢胞	1 (0.4)	0	0	0
Fatigue	疲労	5 (1.8)	3 (1.2)	0	1 (0.4)
Feeling abnormal	異常感	2 (0.7)	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	0	0	0
Injection site induration	注射部位硬結	0	0	0	1 (0.4)
Malaise	倦怠感	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	1 (0.4)	0	0	0
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	0	0	1 (0.4)	0
Pain	疼痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Pyrexia	発熱	2 (0.7)	0	0	0
Thirst	口渇	6 (2.2)	0	0	0
Investigations	臨床検査	14 (5.2)	2 (0.8)	6 (2.4)	9 (3.8)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.5)	0	0	1 (0.4)
Albumin urine present	尿中アルブミン陽性	0	0	0	1 (0.4)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.1)	0	0	1 (0.4)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	2 (0.8)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (0.4)
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Blood pressure diastolic increased	拡張期血圧上昇	0	0	0	1 (0.4)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	1 (0.4)	0
Blood urine present	尿中血陽性	0	1 (0.4)	0	0

表 3.4.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=246)	> Day 252 (N=236)
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	0	0	1 (0.4)	0
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	0	0	1 (0.4)	2 (0.8)
Haematocrit increased	ヘマトクリット増加	0	0	0	1 (0.4)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	0	0	0	1 (0.4)
Heart rate increased	心拍数増加	1 (0.4)	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (0.4)	0	0	0
Occult blood positive	便潜血陽性	0	0	1 (0.4)	0
Urine ketone body present	尿中ケトン体陽性	1 (0.4)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	4 (1.5)	1 (0.4)	3 (1.2)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	9 (3.3)	6 (2.3)	9 (3.7)	10 (4.2)
Animal bite	動物咬傷	0	0	2 (0.8)	0
Animal scratch	動物による引っかき傷	0	0	1 (0.4)	0
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	0	0	1 (0.4)
Contusion	挫傷	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Costal cartilage fracture	肋軟骨骨折	0	0	1 (0.4)	0
Epicondylitis	上顆炎	0	0	1 (0.4)	0
Fall	転倒	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.8)
Heat stroke	熱射病	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Joint dislocation	関節脱臼	1 (0.4)	0	0	0
Joint injury	関節損傷	0	0	0	1 (0.4)
Keratorhexis	角膜破裂	1 (0.4)	0	0	0
Laceration	裂傷	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)

表 3.4.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 5 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=271)	Day 85 - 168 (N=257)	Day 169 - 252 (N=246)	> Day 252 (N=236)
Ligament sprain	靱帯捻挫	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
Limb injury	四肢損傷	0	1 (0.4)	0	0
Lip injury	口唇損傷	0	0	0	1 (0.4)
Muscle strain	肉離れ	1 (0.4)	0	0	0
Pelvic fracture	骨盤骨折	0	0	0	1 (0.4)
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Road traffic accident	交通事故	1 (0.4)	0	0	0
Scratch	引っかき傷	1 (0.4)	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Thermal burn	熱傷	0	0	0	1 (0.4)
Tooth fracture	歯牙破折	1 (0.4)	0	0	0
Wound	創傷	0	0	1 (0.4)	0
Wrist fracture	手首関節骨折	0	1 (0.4)	0	0
Product issues	製品の問題	0	0	0	1 (0.4)
Device breakage	医療機器破損	0	0	0	1 (0.4)

MedDRA version 20.1

[redacted]

表 3.4.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=245)	> Day 252 (N=236)
Patients with any AE	有害事象	149 (55.2)	105 (40.7)	83 (33.9)	93 (39.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	82 (30.4)	61 (23.6)	46 (18.8)	49 (20.8)
Abscess limb	四肢膿瘍	0	0	1 (0.4)	0
Angular cheilitis	口角口唇炎	1 (0.4)	0	0	0
Bacteraemia	菌血症	0	0	1 (0.4)	0
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	0	1 (0.4)	0	0
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰膣炎	1 (0.4)	0	0	0
Bartholinitis	バルトリン腺炎	0	1 (0.4)	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	4 (1.6)	2 (0.8)	2 (0.8)
Candida infection	カンジダ感染	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.4)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	2 (0.7)	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	1 (0.4)
Device related infection	医療機器関連感染	1 (0.4)	0	0	0
Ear infection	耳感染	0	0	1 (0.4)	0
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	1 (0.4)	0	0
Eye infection	眼感染	0	0	0	1 (0.4)
Furuncle	せつ	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	5 (1.9)	2 (0.8)	4 (1.6)	4 (1.7)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	3 (1.1)	0	2 (0.8)	2 (0.8)

表 3.4.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=245)	> Day 252 (N=236)
Gastrointestinal infection	消化管感染	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Genital herpes	陰部ヘルペス	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Genital infection fungal	真菌性性器感染	4 (1.5)	1 (0.4)	3 (1.2)	0
Genitourinary tract infection	泌尿生殖器感染	1 (0.4)	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	0	0	0	1 (0.4)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	0	1 (0.4)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (0.4)	0	0
Hordeolum	麦粒腫	2 (0.7)	0	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.4)
Influenza	インフルエンザ	3 (1.1)	4 (1.6)	2 (0.8)	1 (0.4)
Laryngitis	喉頭炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Localised infection	限局性感染	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	30 (11.1)	18 (7.0)	15 (6.1)	18 (7.6)
Onychomycosis	爪真菌症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (0.4)	0	0
Osteomyelitis	骨髄炎	0	0	0	1 (0.4)
Osteomyelitis acute	急性骨髄炎	0	0	0	1 (0.4)
Periodontitis	歯周炎	0	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Pharyngitis	咽頭炎	4 (1.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)	0	0	2 (0.8)
Pneumonia	肺炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Pulpitis dental	歯髄炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

表 3.4.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=245)	> Day 252 (N=236)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	0	0	1 (0.4)	0
Pyuria	膿尿	0	0	1 (0.4)	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (0.4)	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	0	0	1 (0.4)
Rhinitis	鼻炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.4)	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Tooth infection	歯感染	1 (0.4)	4 (1.6)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (2.2)	6 (2.3)	2 (0.8)	5 (2.1)
Urinary tract infection	尿路感染	5 (1.9)	2 (0.8)	5 (2.0)	2 (0.8)
Viral infection	ウイルス感染	3 (1.1)	4 (1.6)	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	2 (0.7)	4 (1.6)	0	1 (0.4)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	5 (1.9)	6 (2.3)	3 (1.2)	4 (1.7)
Wound infection	創傷感染	1 (0.4)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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 (0.4)	0	2 (0.8)	1 (0.4)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	0	1 (0.4)	0
Lipoma	脂肪腫	1 (0.4)	0	0	0
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	0	0	1 (0.4)	0
Tumour haemorrhage	腫瘍出血	0	0	0	1 (0.4)

表 3.4.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=245)	> Day 252 (N=236)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Anaemia	貧血	0	1 (0.4)	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (0.4)	0	2 (0.8)
Hypersensitivity	過敏症	0	0	0	1 (0.4)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (0.7)	3 (1.2)	0	2 (0.8)
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	1 (0.4)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	2 (0.8)	0	0
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	14 (5.2)	5 (1.9)	2 (0.8)	10 (4.2)
Acidosis	アシドーシス	0	0	0	1 (0.4)
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.4)	0	0	0
Dehydration	脱水	1 (0.4)	0	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	3 (1.1)	0	1 (0.4)	3 (1.3)
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	0	1 (0.4)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.8)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Ketosis	ケトーシス	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Polydipsia	多飲症	1 (0.4)	0	0	0

表 3.4.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=245)	> Day 252 (N=236)
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Psychiatric disorders	精神障害	5 (1.9)	0	6 (2.4)	4 (1.7)
Adjustment disorder	適応障害	1 (0.4)	0	0	0
Aggression	攻撃性	1 (0.4)	0	0	0
Anxiety	不安	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Depressed mood	抑うつ気分	0	0	1 (0.4)	0
Depression	うつ病	1 (0.4)	0	2 (0.8)	2 (0.8)
Insomnia	不眠症	0	0	0	2 (0.8)
Irritability	易刺激性	1 (0.4)	0	0	0
Mental status changes	精神状態変化	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Stress	ストレス	0	0	1 (0.4)	0
Nervous system disorders	神経系障害	21 (7.8)	7 (2.7)	9 (3.7)	4 (1.7)
Areflexia	反射消失	0	0	0	1 (0.4)
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	1 (0.4)	0	0	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	1 (0.4)	0	0	0
Coma	昏睡	1 (0.4)	0	0	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (0.4)	0	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Disturbance in attention	注意力障害	1 (0.4)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	4 (1.5)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Headache	頭痛	11 (4.1)	3 (1.2)	4 (1.6)	1 (0.4)
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	0	0	1 (0.4)	0

表 3.4.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=245)	> Day 252 (N=236)
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	1 (0.4)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Seizure	痙攣発作	1 (0.4)	0	0	0
Somnolence	傾眠	1 (0.4)	0	0	0
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	1 (0.4)	0
Tongue biting	咬舌	0	0	1 (0.4)	0
Tremor	振戦	1 (0.4)	0	0	0
Eye disorders	眼障害	9 (3.3)	5 (1.9)	3 (1.2)	4 (1.7)
Asthenopia	眼精疲労	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Blepharitis	眼瞼炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Cataract	白内障	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Chalazion	霰粒腫	0	0	0	1 (0.4)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	2 (0.7)	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Diplopia	複視	1 (0.4)	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	1 (0.4)	0	0	0
Eye haemorrhage	眼出血	0	0	0	1 (0.4)
Eye pain	眼痛	1 (0.4)	0	0	0
Glaucoma	緑内障	0	1 (0.4)	0	0
Iritis	虹彩炎	0	1 (0.4)	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	1 (0.4)	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (0.4)	0	0	0
Retinal detachment	網膜剥離	0	0	1 (0.4)	0

表 3.4.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=245)	> Day 252 (N=236)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	0	1 (0.4)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (0.7)	0	0	0
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	1 (0.4)	0	0	0
Inner ear inflammation	内耳の炎症	1 (0.4)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	4 (1.5)	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (1.3)
Arrhythmia	不整脈	0	0	0	1 (0.4)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	1 (0.4)	0
Cardiac arrest	心停止	0	1 (0.4)	0	0
Extrasystoles	期外収縮	0	1 (0.4)	0	0
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (0.4)
Palpitations	動悸	3 (1.1)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Pulmonary valve incompetence	肺動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (0.4)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	0	1 (0.4)	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	0	0	1 (0.4)
Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (0.4)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (0.4)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	4 (1.5)	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	1 (0.4)	0	0	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1 (0.4)	0	0	0
Haematoma	血腫	1 (0.4)	0	0	0
Hypertension	高血圧	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Hypotension	低血圧	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Varicose vein	静脈瘤	0	2 (0.8)	0	0

表 3.4.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=245)	> Day 252 (N=236)
Vascular wall hypertrophy	血管壁肥厚	1 (0.4)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (3.3)	11 (4.3)	5 (2.0)	7 (3.0)
Allergic respiratory symptom	アレルギー性呼吸器症状	0	0	0	1 (0.4)
Allergic sinusitis	アレルギー性副鼻腔炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Asthma	喘息	1 (0.4)	0	0	0
Catarrh	カタル	0	0	0	1 (0.4)
Cough	咳嗽	2 (0.7)	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	1 (0.4)	0
Epistaxis	鼻出血	0	1 (0.4)	0	0
Nasal congestion	鼻閉	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
Pleuritic pain	胸膜痛	1 (0.4)	0	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	1 (0.4)	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	1 (0.4)	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (0.4)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	30 (11.1)	16 (6.2)	14 (5.7)	17 (7.2)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	1 (0.4)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.4)	0	2 (0.8)	4 (1.7)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.4)	0	0	0

表 3.4.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=245)	> Day 252 (N=236)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
Anal polyp	肛門ポリープ	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Breath odour	呼気臭	1 (0.4)	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	1 (0.4)
Constipation	便秘	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
Dental caries	齲歯	0	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Diarrhoea	下痢	2 (0.7)	4 (1.6)	3 (1.2)	2 (0.8)
Dyspepsia	消化不良	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Dysphagia	嚥下障害	0	1 (0.4)	0	0
Enteritis	小腸炎	0	1 (0.4)	0	0
Enterocolitis	腸炎	0	0	0	1 (0.4)
Faeces soft	軟便	1 (0.4)	0	0	0
Flatulence	鼓腸	0	0	1 (0.4)	0
Food poisoning	食中毒	1 (0.4)	0	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	0	0	1 (0.4)	0
Gastritis	胃炎	3 (1.1)	0	0	2 (0.8)
Gastroduodenitis	胃十二指腸炎	1 (0.4)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Gingival swelling	歯肉腫脹	1 (0.4)	0	0	0
Hyperchlorhydria	胃酸過多	1 (0.4)	0	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1 (0.4)	0	0	0
Nausea	悪心	9 (3.3)	5 (1.9)	4 (1.6)	2 (0.8)
Salivary gland mass	唾液腺腫瘤	0	0	0	1 (0.4)

表 3.4.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=245)	> Day 252 (N=236)
Swollen tongue	舌腫脹	0	0	1 (0.4)	0
Toothache	歯痛	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	1 (0.4)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	4 (1.5)	1 (0.4)	4 (1.6)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	2 (0.8)	0	1 (0.4)
Biliary colic	胆道仙痛	0	1 (0.4)	0	0
Hepatic cyst	肝嚢胞	0	0	0	1 (0.4)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	1 (0.4)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (2.6)	5 (1.9)	6 (2.4)	7 (3.0)
Alopecia	脱毛症	0	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (0.4)	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0
Diabetic foot	糖尿病性足病変	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Ecchymosis	斑状出血	0	0	0	1 (0.4)
Eczema	湿疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.8)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Lipodystrophy acquired	後天性リポジストロフィー	0	0	0	1 (0.4)
Miliaria	汗疹	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Pruritus	そう痒症	1 (0.4)	0	0	0
Rash	発疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Rash generalised	全身性皮疹	1 (0.4)	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	1 (0.4)

表 3.4.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=245)	> Day 252 (N=236)
Skin erosion	皮膚びらん	1 (0.4)	0	0	0
Xeroderma	乾皮症	1 (0.4)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	26 (9.6)	14 (5.4)	8 (3.3)	10 (4.2)
Arthralgia	関節痛	3 (1.1)	2 (0.8)	0	1 (0.4)
Arthritis	関節炎	0	0	0	1 (0.4)
Arthropathy	関節障害	0	0	0	1 (0.4)
Back pain	背部痛	5 (1.9)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)
Bursitis	滑液包炎	0	0	0	1 (0.4)
Exostosis	外骨腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Flank pain	側腹部痛	0	2 (0.8)	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	0	1 (0.4)
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Muscle contracture	筋拘縮	1 (0.4)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0	0	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	1 (0.4)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (0.4)	0	2 (0.8)	2 (0.8)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	1 (0.4)	0
Myalgia	筋肉痛	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Neuropathic arthropathy	神経障害性関節症	0	1 (0.4)	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	3 (1.1)	4 (1.6)	0	1 (0.4)
Periarthritis	関節周囲炎	1 (0.4)	0	0	2 (0.8)

表 3.4.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=245)	> Day 252 (N=236)
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	1 (0.4)	0	0	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	1 (0.4)
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (0.4)	0	0	0
Trigger finger	弾発指	2 (0.7)	0	0	2 (0.8)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	32 (11.9)	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (1.7)
Bladder outlet obstruction	膀胱出口部閉塞	0	0	1 (0.4)	0
Bladder pain	膀胱痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Dysuria	排尿困難	3 (1.1)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Haematuria	血尿	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Ketonuria	ケトン尿	1 (0.4)	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	3 (1.1)	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	14 (5.2)	0	0	0
Polyuria	多尿	9 (3.3)	0	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	1 (0.4)	0	0	0
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁	0	0	0	1 (0.4)
Urinary tract inflammation	尿路の炎症	0	0	0	1 (0.4)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (0.4)
Abortion spontaneous	自然流産	0	0	0	1 (0.4)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	8 (3.0)	7 (2.7)	3 (1.2)	3 (1.3)
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	0	0	0	1 (0.4)
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	0	2 (0.8)	0	0
Breast mass	乳房腫瘤	0	0	1 (0.4)	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	0	0	0	1 (0.4)

表 3.4.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=245)	> Day 252 (N=236)
Genital discomfort	性器不快感	1 (0.4)	0	0	0
Metrorrhagia	不正子宮出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0
Vaginal discharge	腟分泌物	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Vaginal haemorrhage	腟出血	0	0	1 (0.4)	0
Vulvovaginal discomfort	外陰腟不快感	0	2 (0.8)	0	0
Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥	0	1 (0.4)	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	3 (1.1)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	22 (8.1)	7 (2.7)	4 (1.6)	0
Asthenia	無力症	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
Chest pain	胸痛	1 (0.4)	0	0	0
Fatigue	疲労	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Hunger	空腹	1 (0.4)	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	2 (0.8)	0	0
Injection site bruising	注射部位内出血	1 (0.4)	0	0	0
Malaise	倦怠感	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0
Medical device site inflammation	医療機器使用部位炎症	0	1 (0.4)	0	0
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	0	1 (0.4)	0
Medical device site rash	医療機器使用部位発疹	0	1 (0.4)	0	0
Pyrexia	発熱	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
Thirst	口渇	14 (5.2)	0	0	0
Investigations	臨床検査	22 (8.1)	8 (3.1)	6 (2.4)	6 (2.5)

表 3.4.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=245)	> Day 252 (N=236)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.4)	0
Blood calcium increased	血中カルシウム増加	0	0	1 (0.4)	0
Blood creatine increased	血中クレアチン増加	0	1 (0.4)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.1)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.4)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	1 (0.4)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.4)	0	0	0
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	1 (0.4)	0	0	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	0	1 (0.4)	0	0
Blood urine present	尿中血陽性	1 (0.4)	0	0	0
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	0	1 (0.4)	0
Eosinophil count increased	好酸球数増加	2 (0.7)	0	0	0
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	0	0	0	1 (0.4)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	1 (0.4)	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.4)	0	0	0
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	1 (0.4)	0	0	0
Urine analysis abnormal	尿検査異常	0	0	0	1 (0.4)
Urine output increased	尿量増加	2 (0.7)	0	0	0

表 3.4.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=270)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=245)	> Day 252 (N=236)
Weight decreased	体重減少	5 (1.9)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
Weight increased	体重増加	0	0	1 (0.4)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (2.6)	5 (1.9)	6 (2.4)	8 (3.4)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	0	1 (0.4)
Contusion	挫傷	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Ear canal injury	外耳道損傷	0	0	0	1 (0.4)
Fall	転倒	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	1 (0.4)	0	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Laceration	裂傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Limb injury	四肢損傷	0	0	0	2 (0.8)
Medication error	投薬過誤	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Muscle strain	肉離れ	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	1 (0.4)	0
Road traffic accident	交通事故	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1 (0.4)	0	0	0
Thermal burn	熱傷	0	0	0	1 (0.4)
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (0.4)	0	0
Wound	創傷	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Social circumstances	社会環境	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Marital problem	夫婦間の問題	0	0	1 (0.4)	0
Stress at work	職場でのストレス	0	1 (0.4)	0	0

表 3.4.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (DAPA 10 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252	> Day 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=270)	(N=258)	(N=245)	(N=236)
Product issues	製品の問題	0	1 (0.4)	0	0
Device dislocation	医療機器位置異常	0	1 (0.4)	0	0

MedDRA version 20.1

[redacted]

表 3.4.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=238)	> Day 252 (N=226)
Patients with any AE	有害事象	145 (53.3)	99 (38.4)	80 (33.6)	105 (46.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	76 (27.9)	49 (19.0)	37 (15.5)	59 (26.1)
Abscess limb	四肢膿瘍	0	2 (0.8)	0	0
Bronchitis	気管支炎	6 (2.2)	5 (1.9)	0	2 (0.9)
Carbuncle	よう	0	0	0	1 (0.4)
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	1 (0.4)	0
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	1 (0.4)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	1 (0.4)	0
Cystitis	膀胱炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Diarrhoea infectious	感染性下痢	0	0	1 (0.4)	0
Folliculitis	毛包炎	0	0	0	1 (0.4)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	6 (2.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (2.2)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4)	0	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (0.4)	0	0	0
Genitourinary tract infection	泌尿生殖器感染	1 (0.4)	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Hordeolum	麦粒腫	0	0	1 (0.4)	0
Infection	感染	0	0	1 (0.4)	0
Infectious mononucleosis	伝染性単核症	1 (0.4)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	3 (1.1)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)

表 3.4.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=238)	> Day 252 (N=226)
Labyrinthitis	迷路炎	0	1 (0.4)	0	0
Localised infection	限局性感染	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (0.4)	0	0	0
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	1 (0.4)	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	32 (11.8)	15 (5.8)	17 (7.1)	26 (11.5)
Onychomycosis	爪真菌症	0	1 (0.4)	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (0.4)	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Periodontitis	歯周炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.9)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Pulpitis dental	歯髄炎	0	1 (0.4)	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.4)
Pyoderma	膿皮症	0	0	1 (0.4)	0
Rectal abscess	直腸膿瘍	0	0	0	1 (0.4)
Sinusitis	副鼻腔炎	6 (2.2)	4 (1.6)	0	3 (1.3)
Skin infection	皮膚感染	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.4)	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Tracheitis	気管炎	1 (0.4)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	8 (2.9)	5 (1.9)	0	5 (2.2)

表 3.4.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (PLA+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=238)	> Day 252 (N=226)
Urinary tract infection	尿路感染	5 (1.8)	4 (1.6)	3 (1.3)	4 (1.8)
Vaginal infection	膣感染	1 (0.4)	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	0	1 (0.4)	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	0	2 (0.8)	2 (0.9)
Vulvitis	外陰部炎	0	0	0	1 (0.4)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	0	0	1 (0.4)	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰膣真菌感染	2 (0.7)	1 (0.4)	0	3 (1.3)
Vulvovaginitis	外陰膣炎	0	0	0	1 (0.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	3 (1.3)
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	0	0	2 (0.9)
Histiocytic necrotising lymphadenitis	組織球性壊死性リンパ節炎	0	0	0	1 (0.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
Anaemia	貧血	0	0	1 (0.4)	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	1 (0.4)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	2 (0.7)	2 (0.8)	0	2 (0.9)
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	14 (5.1)	6 (2.3)	6 (2.5)	5 (2.2)
Abnormal loss of weight	異常体重減少	0	0	0	1 (0.4)

表 3.4.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=238)	> Day 252 (N=226)
Acetonaemia	アセトン血症	1 (0.4)	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	2 (0.7)	0	0	0
Dehydration	脱水	0	1 (0.4)	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	1 (0.4)	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.4)	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Hyperglycaemia	高血糖	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (0.7)	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.4)	0
Hypoglycaemia	低血糖	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	1 (0.4)	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Iron deficiency	鉄欠乏	0	0	1 (0.4)	0
Ketosis	ケトーシス	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	1 (0.4)	0	0	0
Magnesium deficiency	マグネシウム欠乏	1 (0.4)	0	0	0
Obesity	肥満	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Overweight	過体重	1 (0.4)	2 (0.8)	0	1 (0.4)
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (0.4)	0
Psychiatric disorders	精神障害	5 (1.8)	3 (1.2)	3 (1.3)	2 (0.9)
Anxiety	不安	0	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Depressed mood	抑うつ気分	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)

表 3.4.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (PLA+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=238)	> Day 252 (N=226)
Depression	うつ病	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Emotional disorder	情動障害	1 (0.4)	0	0	0
Insomnia	不眠症	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)
Neurosis	神経症	1 (0.4)	0	0	0
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	0	1 (0.4)	0	0
Stress	ストレス	0	0	0	1 (0.4)
Nervous system disorders	神経系障害	16 (5.9)	6 (2.3)	7 (2.9)	8 (3.5)
Altered state of consciousness	意識変容状態	1 (0.4)	0	0	0
Areflexia	反射消失	1 (0.4)	0	0	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	1 (0.4)	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	1 (0.4)	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	1 (0.4)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Dizziness postural	体位性めまい	1 (0.4)	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	1 (0.4)	0	0	0
Facial spasm	顔面痙攣	0	0	0	1 (0.4)
Headache	頭痛	9 (3.3)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)
Lethargy	嗜眠	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Loss of consciousness	意識消失	0	0	1 (0.4)	0
Migraine	片頭痛	0	1 (0.4)	0	0
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (0.4)	0
Neuralgia	神経痛	0	0	0	1 (0.4)

表 3.4.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (PLA+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=238)	> Day 252 (N=226)
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (0.4)	0	0	0
Small fibre neuropathy	小径線維ニューロパチー	1 (0.4)	0	0	0
Syncope	失神	0	0	0	2 (0.9)
Eye disorders	眼障害	6 (2.2)	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (2.2)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Dry eye	眼乾燥	0	0	0	1 (0.4)
Eye allergy	眼のアレルギー	1 (0.4)	0	0	0
Eye irritation	眼刺激	0	0	0	1 (0.4)
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	1 (0.4)	0	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Vision blurred	霧視	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (0.4)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	0	1 (0.4)	0
Ear pruritus	耳そう痒症	0	0	1 (0.4)	0
Excessive cerumen production	耳垢分泌過多	0	1 (0.4)	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	1 (0.4)	0	0
Vertigo	回転性めまい	1 (0.4)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.4)	5 (1.9)	2 (0.8)	2 (0.9)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (0.4)	0	0

表 3.4.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (PLA+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=238)	> Day 252 (N=226)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	0	0	1 (0.4)
Cardiac arrest	心停止	0	0	0	1 (0.4)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	1 (0.4)	0	0
Left ventricular failure	左室不全	0	0	1 (0.4)	0
Microvascular coronary artery disease	微小血管性冠動脈疾患	0	1 (0.4)	0	0
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (0.4)	0	0
Nodal rhythm	結節性調律	1 (0.4)	0	0	0
Palpitations	動悸	0	2 (0.8)	0	0
Tachycardia	頻脈	0	0	1 (0.4)	0
Vascular disorders	血管障害	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	0	1 (0.4)	0
Hypertension	高血圧	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypotension	低血圧	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (5.1)	4 (1.6)	4 (1.7)	7 (3.1)
Asthma	喘息	1 (0.4)	0	0	0
Atelectasis	無気肺	0	0	1 (0.4)	0
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Cough	咳嗽	6 (2.2)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.9)
Dysphonia	発声障害	2 (0.7)	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.4)	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	1 (0.4)	0
Nasal congestion	鼻閉	2 (0.7)	0	0	0
Nasal oedema	鼻浮腫	1 (0.4)	0	0	0

表 3.4.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=238)	> Day 252 (N=226)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	5 (1.8)	0	0	1 (0.4)
Paranasal sinus discomfort	副鼻腔不快感	1 (0.4)	0	0	0
Pleural effusion	胸水	0	0	1 (0.4)	0
Pleuritic pain	胸膜痛	0	1 (0.4)	0	0
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	0	1 (0.4)	0
Respiratory disorder	呼吸障害	0	0	0	1 (0.4)
Respiratory tract congestion	気道うっ血	1 (0.4)	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	0	1 (0.4)
Wheezing	喘鳴	1 (0.4)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	26 (9.6)	15 (5.8)	10 (4.2)	10 (4.4)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.4)	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (0.4)	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (0.4)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0	1 (0.4)	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Constipation	便秘	0	0	0	1 (0.4)
Dental caries	齲歯	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.9)
Diarrhoea	下痢	6 (2.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)

表 3.4.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=238)	> Day 252 (N=226)
Diverticulum intestinal	腸憩室	0	0	1 (0.4)	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	1 (0.4)
Dyspepsia	消化不良	3 (1.1)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Enterocolitis	腸炎	1 (0.4)	0	0	0
Faeces soft	軟便	0	1 (0.4)	0	0
Flatulence	鼓腸	1 (0.4)	0	0	0
Gastric dilatation	胃拡張	0	1 (0.4)	0	0
Gastritis	胃炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	0	1 (0.4)	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.4)	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Nausea	悪心	6 (2.2)	2 (0.8)	0	1 (0.4)
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	0	1 (0.4)	0	0
Oesophagitis	食道炎	0	1 (0.4)	0	0
Pancreatic atrophy	膵萎縮	0	0	1 (0.4)	0
Proctalgia	肛門周囲痛	1 (0.4)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	1 (0.4)	0	0	0
Toothache	歯痛	0	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	0	1 (0.4)	0
Vomiting	嘔吐	5 (1.8)	1 (0.4)	4 (1.7)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	0	0	0	1 (0.4)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

表 3.4.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (PLA+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=238)	> Day 252 (N=226)
Hepatic cyst	肝嚢胞	0	1 (0.4)	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	0	1 (0.4)	2 (0.9)
Hepatitis toxic	中毒性肝炎	0	0	0	1 (0.4)
Hyperplastic cholecystopathy	過形成性胆嚢症	0	0	1 (0.4)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (3.3)	11 (4.3)	2 (0.8)	5 (2.2)
Acne cystic	嚢胞性ざ瘡	0	0	1 (0.4)	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	0	0	1 (0.4)
Eczema	湿疹	3 (1.1)	3 (1.2)	0	0
Erythema	紅斑	0	1 (0.4)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.4)	0	0	0
Hyperkeratosis	過角化	0	0	0	1 (0.4)
Ingrowing nail	嵌入爪	0	2 (0.8)	0	0
Lipodystrophy acquired	後天性リポジストロフィー	0	1 (0.4)	0	0
Miliaria	汗疹	0	1 (0.4)	0	0
Nail disorder	爪の障害	1 (0.4)	0	0	0
Pain of skin	皮膚疼痛	0	1 (0.4)	0	0
Pruritus	そう痒症	2 (0.7)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Skin irritation	皮膚刺激	0	1 (0.4)	0	0
Skin mass	皮膚腫瘤	0	0	0	1 (0.4)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	0	1 (0.4)
Solar dermatitis	日光皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.4)	0	0	0

表 3.4.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (PLA+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=238)	> Day 252 (N=226)
Xeroderma	乾皮症	0	0	1 (0.4)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	20 (7.4)	10 (3.9)	9 (3.8)	15 (6.6)
Arthralgia	関節痛	4 (1.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Arthritis	関節炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Back pain	背部痛	2 (0.7)	0	2 (0.8)	2 (0.9)
Exostosis	外骨腫	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Fibromyalgia	線維筋痛	0	0	0	1 (0.4)
Flank pain	側腹部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (0.4)	0	0
Joint effusion	関節滲出液	1 (0.4)	0	0	0
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (0.4)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (0.7)	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (0.7)	0	1 (0.4)	2 (0.9)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	1 (0.4)
Neck pain	頚部痛	0	1 (0.4)	0	0
Neuropathic arthropathy	神経障害性関節症	1 (0.4)	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Osteopenia	骨減少症	0	0	0	1 (0.4)
Pain in extremity	四肢痛	5 (1.8)	2 (0.8)	0	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Pubic pain	恥骨痛	0	0	0	1 (0.4)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.4)	0	0

表 3.4.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=238)	> Day 252 (N=226)
Soft tissue swelling	軟部組織腫脹	1 (0.4)	0	0	0
Tendonitis	腱炎	0	0	3 (1.3)	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	1 (0.4)	0	0
Trigger finger	弾発指	0	0	0	2 (0.9)
Vertebral foraminal stenosis	椎間孔狭窄	0	1 (0.4)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	10 (3.7)	3 (1.2)	1 (0.4)	3 (1.3)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	1 (0.4)	0	0
Dysuria	排尿困難	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Micturition frequency decreased	排尿回数減少	0	0	0	1 (0.4)
Nocturia	夜間頻尿	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Pollakiuria	頻尿	6 (2.2)	0	1 (0.4)	0
Polyuria	多尿	1 (0.4)	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (0.4)	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4)	0	0	0
Abortion spontaneous	自然流産	1 (0.4)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	1 (0.4)	0	0	0
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	1 (0.4)	0	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (0.4)	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	1 (0.4)	0	0	0
Menstrual disorder	月経障害	1 (0.4)	0	0	0
Vaginal discharge	腟分泌物	0	0	1 (0.4)	0

表 3.4.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (PLA+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=238)	> Day 252 (N=226)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	1 (0.4)	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	0	0	0
Congenital hepatobiliary anomaly	先天性肝胆道系異常	1 (0.4)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	16 (5.9)	5 (1.9)	5 (2.1)	9 (4.0)
Chest pain	胸痛	0	0	2 (0.8)	0
Drug intolerance	薬物不耐性	0	0	0	1 (0.4)
Fatigue	疲労	5 (1.8)	0	0	1 (0.4)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Injection site bruising	注射部位内出血	0	0	0	1 (0.4)
Malaise	倦怠感	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	5 (1.8)	2 (0.8)	0	0
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	1 (0.4)	0	0	0
Medical device site inflammation	医療機器使用部位炎症	1 (0.4)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Pyrexia	発熱	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.9)
Thirst	口渇	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Investigations	臨床検査	10 (3.7)	7 (2.7)	2 (0.8)	6 (2.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.4)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	0	0	0

表 3.4.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (PLA+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=238)	> Day 252 (N=226)
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	0	1 (0.4)	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	2 (0.7)	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (0.4)	0	0	0
Blood urine present	尿中血陽性	0	0	0	1 (0.4)
Cardiac murmur	心雑音	1 (0.4)	0	0	0
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	0	1 (0.4)	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (0.4)	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.4)	0	0	0
Mean cell volume decreased	平均赤血球容積減少	0	1 (0.4)	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	0	0	1 (0.4)	0
Weight decreased	体重減少	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (2.6)	11 (4.3)	8 (3.4)	5 (2.2)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	1 (0.4)	0	0
Bone contusion	骨挫傷	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Electric shock	感電	0	0	1 (0.4)	0
Epicondylitis	上顆炎	1 (0.4)	0	0	0
Fall	転倒	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.9)
Foot fracture	足骨折	0	1 (0.4)	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	0	1 (0.4)	0
Intentional overdose	企図的過量投与	0	0	0	1 (0.4)
Laceration	裂傷	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0

表 3.4.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=272)	Day 85 - 168 (N=258)	Day 169 - 252 (N=238)	> Day 252 (N=226)
Ligament sprain	靱帯捻挫	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Medication error	投薬過誤	0	1 (0.4)	0	0
Meniscus injury	半月板損傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Muscle strain	肉離れ	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	0	0	1 (0.4)	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	1 (0.4)	0	0
Scratch	引っかき傷	0	1 (0.4)	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0
Tendon injury	腱損傷	0	0	1 (0.4)	0
Thermal burn	熱傷	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (0.4)	0	0
Upper limb fracture	上肢骨折	0	0	0	1 (0.4)
Wound	創傷	0	1 (0.4)	0	0
Wrist fracture	手首関節骨折	0	0	0	1 (0.4)

MedDRA version 20.1

[redacted]

表 3.5.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population) (DAPA 5 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=55)	Day 85 - 168 (N=53)	Day 169 - 252 (N=49)	> Day 252 (N=48)
Patients with any AE	有害事象	32 (58.2)	19 (35.8)	25 (51.0)	25 (52.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	17 (30.9)	9 (17.0)	12 (24.5)	14 (29.2)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.8)	0	1 (2.0)	0
Cystitis	膀胱炎	0	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (2.1)
Eczema impetiginous	膿痂疹性湿疹	0	0	1 (2.0)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (3.8)	1 (2.0)	0
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (2.0)	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (2.1)
Hordeolum	麦粒腫	1 (1.8)	0	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	1 (1.9)	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	1 (2.0)	1 (2.1)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	12 (21.8)	3 (5.7)	4 (8.2)	7 (14.6)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (1.9)	0	0
Pericoronitis	歯冠周囲炎	0	0	1 (2.0)	0
Periodontitis	歯周炎	0	1 (1.9)	0	2 (4.2)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (1.9)	0	1 (2.1)
Rhinitis	鼻炎	0	0	1 (2.0)	0
Salpingitis	卵管炎	1 (1.8)	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	0	0	1 (2.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.8)	1 (1.9)	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (1.8)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (2.1)

表 3.5.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population) (DAPA 5 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=55)	Day 85 - 168 (N=53)	Day 169 - 252 (N=49)	> Day 252 (N=48)
Lipoma	脂肪腫	0	0	0	1 (2.1)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.8)	0	0	0
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	1 (1.8)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.8)	1 (1.9)	3 (6.1)	0
Dehydration	脱水	1 (1.8)	1 (1.9)	1 (2.0)	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	1 (2.0)	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	0	1 (2.0)	0
Ketosis	ケトーシス	0	0	1 (2.0)	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (1.9)	0	1 (2.1)
Depression	うつ病	0	1 (1.9)	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	0	1 (2.1)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (3.6)	3 (5.7)	1 (2.0)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (1.8)	0	0	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	1 (1.9)	0	0
Headache	頭痛	0	0	1 (2.0)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1.8)	0	0	0
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	0	1 (1.9)	0	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	0	1 (1.9)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	1 (1.9)	0	0
Eye disorders	眼障害	0	2 (3.8)	2 (4.1)	1 (2.1)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	0	1 (2.0)	0
Corneal disorder	角膜障害	0	1 (1.9)	0	0
Dry eye	眼乾燥	0	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (2.1)

表 3.5.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population) (DAPA 5 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=55)	Day 85 - 168 (N=53)	Day 169 - 252 (N=49)	> Day 252 (N=48)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.6)	2 (3.8)	1 (2.0)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (1.8)	1 (1.9)	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (1.8)	1 (1.9)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	1 (2.0)	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	1 (2.0)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (9.1)	3 (5.7)	5 (10.2)	6 (12.5)
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (1.8)	0	0	0
Constipation	便秘	1 (1.8)	1 (1.9)	0	0
Dental caries	齲歯	1 (1.8)	0	0	2 (4.2)
Dental cyst	歯嚢胞	0	0	1 (2.0)	0
Diarrhoea	下痢	0	0	1 (2.0)	0
Dyspepsia	消化不良	1 (1.8)	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	1 (2.1)
Gastritis	胃炎	0	0	1 (2.0)	1 (2.1)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (1.9)	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	1 (2.0)	0
Nausea	悪心	1 (1.8)	1 (1.9)	0	1 (2.1)
Stomatitis	口内炎	0	0	0	1 (2.1)
Tooth impacted	埋伏歯	0	0	1 (2.0)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (3.6)	0	0	1 (2.1)
Hepatic cyst	肝嚢胞	0	0	0	1 (2.1)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (1.8)	0	0	0
Liver disorder	肝障害	1 (1.8)	0	0	0

表 3.5.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population) (DAPA 5 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
		Day 1 - 84	Day 85 - 168	Day 169 - 252	> Day 252
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=55)	(N=53)	(N=49)	(N=48)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (3.6)	1 (1.9)	1 (2.0)	3 (6.3)
Eczema	湿疹	1 (1.8)	0	0	1 (2.1)
Lipohypertrophy	脂肪肥大症	1 (1.8)	0	0	0
Psoriasis	乾癬	0	0	1 (2.0)	0
Rash	発疹	0	0	0	1 (2.1)
Skin fissures	皮膚亀裂	0	1 (1.9)	0	0
Xeroderma	乾皮症	0	0	0	1 (2.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (5.5)	1 (1.9)	2 (4.1)	4 (8.3)
Arthritis	関節炎	0	0	0	1 (2.1)
Back pain	背部痛	0	0	2 (4.1)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (1.8)	0	0	1 (2.1)
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	1 (1.9)	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	0	0	1 (2.1)
Tenosynovitis	腱鞘炎	2 (3.6)	0	0	1 (2.1)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	12 (21.8)	1 (1.9)	0	1 (2.1)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0	0	0	1 (2.1)
Nocturia	夜間頻尿	1 (1.8)	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	11 (20.0)	1 (1.9)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	1 (2.0)	0
Diabetic mastopathy	糖尿病性乳腺症	0	0	1 (2.0)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	8 (14.5)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (2.1)
Chest discomfort	胸部不快感	2 (3.6)	0	0	0
Injection site induration	注射部位硬結	0	0	0	1 (2.1)

表 3.5.1 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population) (DAPA 5 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=55)	Day 85 - 168 (N=53)	Day 169 - 252 (N=49)	> Day 252 (N=48)
Malaise	倦怠感	2 (3.6)	0	0	0
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	2 (3.6)	1 (1.9)	0	0
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	1 (1.8)	0	0	0
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	0	0	1 (2.0)	0
Thirst	口渇	2 (3.6)	0	0	0
Investigations	臨床検査	3 (5.5)	1 (1.9)	5 (10.2)	1 (2.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0	0	0
Blood pressure diastolic increased	拡張期血圧上昇	0	0	0	1 (2.1)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	1 (2.0)	0
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	0	0	1 (2.0)	0
Occult blood positive	便潜血陽性	0	0	1 (2.0)	0
Weight decreased	体重減少	2 (3.6)	1 (1.9)	3 (6.1)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.9)	3 (6.1)	4 (8.3)
Contusion	挫傷	0	1 (1.9)	1 (2.0)	0
Costal cartilage fracture	肋軟骨骨折	0	0	1 (2.0)	0
Foot fracture	足骨折	0	0	0	1 (2.1)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	1 (2.0)	2 (4.2)
Lip injury	口唇損傷	0	0	0	1 (2.1)
Product issues	製品の問題	0	0	0	1 (2.1)
Device breakage	医療機器破損	0	0	0	1 (2.1)

MedDRA version 20.1



表 3.5.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population) (DAPA 10 MG+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=41)	Day 85 - 168 (N=41)	Day 169 - 252 (N=40)	> Day 252 (N=40)
Patients with any AE	有害事象	29 (70.7)	18 (43.9)	19 (47.5)	19 (47.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12 (29.3)	10 (24.4)	11 (27.5)	9 (22.5)
Angular cheilitis	口角口唇炎	1 (2.4)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	1 (2.4)	0	0
Cystitis	膀胱炎	1 (2.4)	0	0	1 (2.5)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	1 (2.5)
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	1 (2.4)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	1 (2.5)	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (2.4)	0	1 (2.5)	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	0	1 (2.5)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (2.4)	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	0	0	1 (2.5)
Influenza	インフルエンザ	0	0	1 (2.5)	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	8 (19.5)	6 (14.6)	6 (15.0)	4 (10.0)
Periodontitis	歯周炎	0	1 (2.4)	2 (5.0)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (2.4)	1 (2.4)	0	1 (2.5)
Tinea pedis	足部白癬	1 (2.4)	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	0	0	1 (2.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (2.5)	0
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	0	0	1 (2.5)	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	0	1 (2.5)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	0	1 (2.5)

表 3.5.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population) (DAPA 10 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=41)	Day 85 - 168 (N=41)	Day 169 - 252 (N=40)	> Day 252 (N=40)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (2.4)	0	1 (2.5)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	1 (2.5)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	1 (2.4)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
Insomnia	不眠症	0	0	0	1 (2.5)
Stress	ストレス	0	0	1 (2.5)	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (4.9)	2 (4.9)	1 (2.5)	0
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	1 (2.4)	0	0	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (2.4)	0	0
Headache	頭痛	1 (2.4)	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	1 (2.4)	0	0
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	1 (2.5)	0
Eye disorders	眼障害	3 (7.3)	1 (2.4)	1 (2.5)	1 (2.5)
Asthenopia	眼精疲労	1 (2.4)	0	0	1 (2.5)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (2.4)	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (2.4)	1 (2.5)	0
Dry eye	眼乾燥	1 (2.4)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (2.4)	1 (2.5)	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	1 (2.5)	0
Cardiac arrest	心停止	0	1 (2.4)	0	0
Vascular disorders	血管障害	1 (2.4)	0	0	0

表 3.5.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population) (DAPA 10 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=41)	Day 85 - 168 (N=41)	Day 169 - 252 (N=40)	> Day 252 (N=40)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1 (2.4)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (4.9)	1 (2.5)	2 (5.0)
Cough	咳嗽	0	0	1 (2.5)	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	1 (2.4)	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (2.5)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	1 (2.4)	0	1 (2.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (9.8)	3 (7.3)	4 (10.0)	3 (7.5)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	1 (2.5)
Constipation	便秘	2 (4.9)	1 (2.4)	0	0
Dental caries	齲歯	0	0	2 (5.0)	0
Diarrhoea	下痢	0	2 (4.9)	1 (2.5)	1 (2.5)
Enteritis	小腸炎	0	1 (2.4)	0	0
Enterocolitis	腸炎	0	0	0	1 (2.5)
Faeces soft	軟便	1 (2.4)	0	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	0	0	1 (2.5)	0
Gingival swelling	歯肉腫脹	1 (2.4)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (2.4)	0	1 (2.5)
Hepatic cyst	肝嚢胞	0	0	0	1 (2.5)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	1 (2.4)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (4.9)	1 (2.4)	2 (5.0)	3 (7.5)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (2.4)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
Eczema	湿疹	1 (2.4)	0	0	1 (2.5)

表 3.5.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population) (DAPA 10 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=41)	Day 85 - 168 (N=41)	Day 169 - 252 (N=40)	> Day 252 (N=40)
Miliaria	汗疹	0	0	1 (2.5)	0
Rash	発疹	1 (2.4)	1 (2.4)	0	1 (2.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (4.9)	3 (7.3)	0	2 (5.0)
Arthralgia	関節痛	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
Back pain	背部痛	1 (2.4)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	1 (2.5)
Pain in extremity	四肢痛	0	2 (4.9)	0	0
Trigger finger	弾発指	0	0	0	1 (2.5)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	11 (26.8)	0	0	0
Ketonuria	ケトン尿	1 (2.4)	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (2.4)	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	6 (14.6)	0	0	0
Polyuria	多尿	2 (4.9)	0	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	1 (2.4)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (4.9)	0	0	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	2 (4.9)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	8 (19.5)	1 (2.4)	1 (2.5)	0
Fatigue	疲労	1 (2.4)	0	0	0
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	0	1 (2.4)	0	0
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	0	1 (2.5)	0
Thirst	口渇	8 (19.5)	0	0	0
Investigations	臨床検査	5 (12.2)	2 (4.9)	3 (7.5)	2 (5.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	0	0	0

表 3.5.2 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population) (DAPA 10 MG+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=41)	Day 85 - 168 (N=41)	Day 169 - 252 (N=40)	> Day 252 (N=40)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	0	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	1 (2.5)
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	0	1 (2.5)	0
Urine output increased	尿量増加	1 (2.4)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	3 (7.3)	2 (4.9)	1 (2.5)	1 (2.5)
Weight increased	体重増加	0	0	1 (2.5)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (5.0)	1 (2.5)
Contusion	挫傷	0	0	1 (2.5)	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	1 (2.5)	0
Thermal burn	熱傷	0	0	0	1 (2.5)
Wound	創傷	0	0	1 (2.5)	0

MedDRA version 20.1

[redacted]

表 3.5.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=58)	Day 85 - 168 (N=54)	Day 169 - 252 (N=52)	> Day 252 (N=52)
Patients with any AE	有害事象	34 (58.6)	22 (40.7)	21 (40.4)	30 (57.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	16 (27.6)	10 (18.5)	10 (19.2)	19 (36.5)
Bronchitis	気管支炎	0	2 (3.7)	0	2 (3.8)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	1 (1.9)	0
Cystitis	膀胱炎	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.7)	1 (1.9)	0	3 (5.8)
Gingivitis	歯肉炎	0	0	1 (1.9)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	1 (1.9)
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	1 (1.9)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	12 (20.7)	5 (9.3)	8 (15.4)	10 (19.2)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (1.7)	0	1 (1.9)	0
Periodontitis	歯周炎	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (1.9)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (1.7)	0	0	1 (1.9)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.7)	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (1.9)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	3 (5.8)
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	0	0	2 (3.8)
Histiocytic necrotising lymphadenitis	組織球性壊死性リンパ節炎	0	0	0	1 (1.9)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (1.9)	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	1 (1.9)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
Dehydration	脱水	0	1 (1.9)	0	0

表 3.5.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=58)	Day 85 - 168 (N=54)	Day 169 - 252 (N=52)	> Day 252 (N=52)
Ketosis	ケトーシス	0	0	0	1 (1.9)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (1.9)
Insomnia	不眠症	0	0	0	1 (1.9)
Neurosis	神経症	1 (1.7)	0	0	0
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	0	1 (1.9)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (3.4)	0	0	4 (7.7)
Dizziness postural	体位性めまい	1 (1.7)	0	0	0
Facial spasm	顔面痙攣	0	0	0	1 (1.9)
Headache	頭痛	1 (1.7)	0	0	1 (1.9)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	0	2 (3.8)
Eye disorders	眼障害	2 (3.4)	0	2 (3.8)	2 (3.8)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (1.7)	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	0	1 (1.9)	0
Dry eye	眼乾燥	0	0	0	1 (1.9)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	1 (1.7)	0	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	1 (1.9)	0
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	0	1 (1.9)	0
Vascular disorders	血管障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.9)
Hypertension	高血圧	1 (1.7)	0	0	1 (1.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.9)	0

表 3.5.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population) (PLA+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=58)	Day 85 - 168 (N=54)	Day 169 - 252 (N=52)	> Day 252 (N=52)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (13.8)	5 (9.3)	1 (1.9)	5 (9.6)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (1.9)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (3.4)	1 (1.9)	0	1 (1.9)
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (1.7)	0	1 (1.9)	0
Constipation	便秘	0	0	0	1 (1.9)
Dental caries	齲歯	1 (1.7)	0	0	2 (3.8)
Diarrhoea	下痢	1 (1.7)	0	0	1 (1.9)
Faeces soft	軟便	0	1 (1.9)	0	0
Gastritis	胃炎	1 (1.7)	0	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	1 (1.9)	0
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	0	1 (1.9)	0	0
Stomatitis	口内炎	1 (1.7)	0	0	0
Toothache	歯痛	0	2 (3.7)	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (1.7)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (1.9)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	1 (1.9)
Hepatic cyst	肝嚢胞	0	1 (1.9)	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
Hyperplastic cholecystopathy	過形成性胆嚢症	0	0	1 (1.9)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (3.4)	4 (7.4)	1 (1.9)	3 (5.8)
Eczema	湿疹	1 (1.7)	2 (3.7)	0	0
Hyperkeratosis	過角化	0	0	0	1 (1.9)
Miliaria	汗疹	0	1 (1.9)	0	0

表 3.5.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population) (PLA+INS)

		Number (%) of Patients			
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Day 1 - 84 (N=58)	Day 85 - 168 (N=54)	Day 169 - 252 (N=52)	> Day 252 (N=52)
Nail disorder	爪の障害	1 (1.7)	0	0	0
Pain of skin	皮膚疼痛	0	1 (1.9)	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	0	1 (1.9)
Skin mass	皮膚腫瘤	0	0	0	1 (1.9)
Xeroderma	乾皮症	0	0	1 (1.9)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	7 (12.1)	2 (3.7)	3 (5.8)	3 (5.8)
Arthralgia	関節痛	2 (3.4)	0	0	0
Arthritis	関節炎	1 (1.7)	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	2 (3.8)	0
Flank pain	側腹部痛	0	1 (1.9)	0	0
Joint effusion	関節滲出液	1 (1.7)	0	0	0
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (1.9)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.7)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (1.7)	0	0	1 (1.9)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	1 (1.9)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	1 (1.9)	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (3.4)	0	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	1 (1.9)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (6.9)	2 (3.7)	1 (1.9)	0
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	1 (1.9)	0	0
Pollakiuria	頻尿	4 (6.9)	0	1 (1.9)	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (1.9)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (1.7)	0	0	0

表 3.5.3 SOC/PT 別の全有害事象の発現時期別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population) (PLA+INS)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients Day 1 - 84 (N=58)	Day 85 - 168 (N=54)	Day 169 - 252 (N=52)	> Day 252 (N=52)
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	1 (1.7)	0	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.7)	0	0	0
Congenital hepatobiliary anomaly	先天性肝胆道系異常	1 (1.7)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (8.6)	1 (1.9)	1 (1.9)	4 (7.7)
Injection site bruising	注射部位内出血	0	0	0	1 (1.9)
Malaise	倦怠感	0	0	0	3 (5.8)
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	4 (6.9)	1 (1.9)	0	0
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	1 (1.7)	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	0	1 (1.9)
Thirst	口渇	0	0	1 (1.9)	0
Investigations	臨床検査	2 (3.4)	0	1 (1.9)	4 (7.7)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.9)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.7)	0	0	0
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	0	0	0	1 (1.9)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1 (1.7)	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	0	1 (1.9)
Blood urine present	尿中血陽性	0	0	0	1 (1.9)
Weight decreased	体重減少	0	0	1 (1.9)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (3.4)	2 (3.7)	2 (3.8)	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	1 (1.9)	0	0
Epicondylitis	上顆炎	1 (1.7)	0	0	0
Laceration	裂傷	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (1.7)	0	1 (1.9)	0

MedDRA version 20.1

[redacted]

2.7.4.8.4 内因的要因別の SOC/PT 別の有害事象

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Patients with any AE	有害事象	57 (70.4)	69 (73.4)	71 (74.0)	49 (62.0)	73 (66.4)	59 (72.8)	56 (66.7)	59 (62.1)	57 (61.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	35 (43.2)	36 (38.3)	42 (43.8)	36 (45.6)	44 (40.0)	34 (42.0)	36 (42.9)	31 (32.6)	36 (38.7)
Abscess limb	四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Appendicitis	虫垂炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	1 (1.2)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰膣炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Bartholinitis	バルトリン腺炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (1.2)	0	1 (1.0)	2 (2.5)	1 (0.9)	1 (1.2)	3 (3.6)	5 (5.3)	3 (3.2)
Candida infection	カンジダ感染	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	2 (2.1)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Ear infection	耳感染	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Eye infection	眼感染	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Folliculitis	毛包炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Furuncle	せつ	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (2.5)	3 (3.2)	4 (4.2)	3 (3.8)	3 (2.7)	1 (1.2)	3 (3.6)	1 (1.1)	3 (3.2)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	3 (2.7)	0	1 (1.2)	0	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	0	1 (1.1)	0	1 (1.3)	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0
Genital candidiasis	性器カンジダ症	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Genital herpes	陰部ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Genital infection	性器感染	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Genital infection fungal	真菌性性器感染	2 (2.5)	2 (2.1)	2 (2.1)	0	2 (1.8)	2 (2.5)	0	0	0
Genitourinary tract infection	泌尿生殖器感染	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.1)
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	0	2 (2.5)	1 (1.2)	0	1 (1.1)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (2.2)
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (1.1)	0	0	2 (1.8)	0	0	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Infectious mononucleosis	伝染性単核症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Influenza	インフルエンザ	2 (2.5)	1 (1.1)	5 (5.2)	3 (3.8)	1 (0.9)	2 (2.5)	2 (2.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
Labyrinthitis	迷路炎	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Laryngitis	喉頭炎	1 (1.2)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Localised infection	限局性感染	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Lymphangitis	リンパ管炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Moraxella infection	モラクセラ感染	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0
Onychomycosis	爪真菌症	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.1)	0
Otitis media	中耳炎	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.1)	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (2.5)	0	0	4 (5.1)	2 (1.8)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (2.2)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.1)	0
Pilonidal cyst	毛巣嚢胞	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.1)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Salpingitis	卵管炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	2 (2.1)	2 (2.5)	0	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (3.2)	5 (5.4)
Skin infection	皮膚感染	1 (1.2)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.1)

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.1)
Tinea versicolour	癜風	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.1)
Tooth infection	歯感染	0	0	1 (1.0)	4 (5.1)	1 (0.9)	0	0	0	0
Tracheitis	気管炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (4.9)	4 (4.3)	8 (8.3)	4 (5.1)	6 (5.5)	2 (2.5)	3 (3.6)	5 (5.3)	4 (4.3)
Urethritis	尿道炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	3 (3.7)	4 (4.3)	3 (3.1)	3 (3.8)	3 (2.7)	2 (2.5)	3 (3.6)	3 (3.2)	4 (4.3)
Vaginal infection	膣感染	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (2.1)	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Viral infection	ウイルス感染	0	0	1 (1.0)	2 (2.5)	3 (2.7)	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	11 (13.6)	16 (17.0)	12 (12.5)	13 (16.5)	19 (17.3)	12 (14.8)	14 (16.7)	10 (10.5)	18 (19.4)
Vulvitis	外陰部炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	1 (1.2)	1 (1.1)	0	1 (1.3)	0	3 (3.7)	0	0	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰膣真菌感染	5 (6.2)	1 (1.1)	3 (3.1)	3 (3.8)	2 (1.8)	4 (4.9)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
Wound infection	創傷感染	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	0
Benign neoplasm of thyroid gland	甲状腺の良性新生物	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Lipoma	脂肪腫	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (1.1)	0	1 (1.3)	0	1 (1.2)	0	4 (4.2)	0
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	1 (1.1)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0
Immune system disorders	免疫系障害	2 (2.5)	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	2 (2.5)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)	2 (1.8)	1 (1.2)	0	0	0
Goitre	甲状腺腫	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.9)	0	0	0	0
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	9 (11.1)	12 (12.8)	6 (6.3)	5 (6.3)	5 (4.5)	7 (8.6)	5 (6.0)	5 (5.3)	9 (9.7)
Acetonaemia	アセトン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Decreased appetite	食欲減退	4 (4.9)	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.1)
Dehydration	脱水	2 (2.5)	2 (2.1)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.1)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	2 (2.5)	4 (4.3)	1 (1.0)	0	0	3 (3.7)	0	0	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	3 (3.2)	0	1 (1.3)	2 (1.8)	0	0	0	1 (1.1)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (1.2)	1 (1.1)	0	1 (1.3)	0	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.1)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	2 (2.2)
Hypoglycaemia	低血糖	0	1 (1.1)	2 (2.1)	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Increased appetite	食欲亢進	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Ketoacidosis	ケトアシドーシス	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Ketosis	ケトーシス	1 (1.2)	0	0	2 (2.5)	1 (0.9)	0	0	1 (1.1)	0
Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Magnesium deficiency	マグネシウム欠乏	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Obesity	肥満	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Overweight	過体重	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)	0	0	0	0	2 (2.2)
Polydipsia	多飲症	1 (1.2)	2 (2.1)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	0	1 (1.1)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	4 (4.9)	4 (4.3)	2 (2.1)	1 (1.3)	1 (0.9)	3 (3.7)	3 (3.6)	2 (2.1)	3 (3.2)
Adjustment disorder	適応障害	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Aggression	攻撃性	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Anxiety	不安	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Bradyphrenia	精神緩慢	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Confusional state	錯乱状態	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)
Depression	うつ病	1 (1.2)	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.3)	0	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0
Emotional disorder	情動障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Insomnia	不眠症	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Irritability	易刺激性	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Mental status changes	精神状態変化	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Neurosis	神経症	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (9.9)	8 (8.5)	14 (14.6)	3 (3.8)	14 (12.7)	11 (13.6)	9 (10.7)	6 (6.3)	7 (7.5)
Altered state of consciousness	意識変容状態	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Areflexia	反射消失	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (1.1)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Coma	昏睡	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.5)	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.5)	0	1 (1.1)	0
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Headache	頭痛	4 (4.9)	4 (4.3)	2 (2.1)	1 (1.3)	8 (7.3)	6 (7.4)	5 (6.0)	2 (2.1)	3 (3.2)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Hypotonia	筋緊張低下	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Lethargy	嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Lumbar radiculopathy	腰髄神経根障害	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Migraine	片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Sacral radiculopathy	仙部神経根症	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	2 (2.1)	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Seizure	痙攣発作	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Small fibre neuropathy	小径線維ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Somnolence	傾眠	1 (1.2)	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Syncope	失神	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	1 (1.2)	0	3 (3.1)	1 (1.3)	4 (3.6)	7 (8.6)	2 (2.4)	4 (4.2)	2 (2.2)
Asthenopia	眼精疲労	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	0
Cataract	白内障	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Corneal disorder	角膜障害	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0
Diplopia	複視	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Eye allergy	眼のアレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Eye haemorrhage	眼出血	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Glaucoma	緑内障	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Iritis	虹彩炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Vision blurred	霧視	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	2 (2.2)
Deafness	難聴	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Excessive cerumen production	耳垢分泌過多	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Inner ear inflammation	内耳の炎症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (2.5)	1 (1.1)	1 (1.0)	2 (2.5)	3 (2.7)	4 (4.9)	2 (2.4)	2 (2.1)	2 (2.2)
Angina pectoris	狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Extrasystoles	期外収縮	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Microvascular coronary artery disease	微小血管性冠動脈疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Nodal rhythm	結節性調律	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Palpitations	動悸	1 (1.2)	0	0	1 (1.3)	2 (1.8)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	1 (1.2)	3 (3.2)	1 (1.0)	1 (1.3)	4 (3.6)	2 (2.5)	2 (2.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Haematoma	血腫	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	1 (1.2)	2 (2.1)	0	1 (1.3)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
Hypotension	低血圧	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0
Varicose vein	静脈瘤	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0
Vascular wall hypertrophy	血管壁肥厚	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (6.2)	2 (2.1)	3 (3.1)	5 (6.3)	8 (7.3)	7 (8.6)	1 (1.2)	9 (9.5)	6 (6.5)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Asthma	喘息	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Cough	咳嗽	1 (1.2)	0	0	0	2 (1.8)	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (3.2)	2 (2.2)

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Epistaxis	鼻出血	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	0	0	2 (2.5)	0	1 (1.2)	0	2 (2.1)	0
Nasal inflammation	鼻の炎症	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Nasal oedema	鼻浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (2.5)	0	1 (1.0)	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.2)	0	3 (3.2)	2 (2.2)
Paranasal sinus discomfort	副鼻腔不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Pleuritic pain	胸膜痛	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Respiratory tract congestion	気道うっ血	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.9)	0	0	0	0
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Wheezing	喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	17 (21.0)	14 (14.9)	18 (18.8)	7 (8.9)	19 (17.3)	15 (18.5)	12 (14.3)	12 (12.6)	12 (12.9)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Abdominal pain	腹痛	2 (2.5)	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Abdominal pain lower	下腹部痛	2 (2.5)	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.2)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.2)	2 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Breath odour	呼気臭	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Constipation	便秘	0	1 (1.1)	2 (2.1)	0	3 (2.7)	1 (1.2)	0	0	0
Dental caries	齲歯	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)	0	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0
Diarrhoea	下痢	4 (4.9)	1 (1.1)	2 (2.1)	0	4 (3.6)	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (2.1)	4 (4.3)
Dry mouth	口内乾燥	5 (6.2)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.5)	0	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
Enteritis	小腸炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Faeces soft	軟便	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (1.1)
Flatulence	鼓腸	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Food poisoning	食中毒	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Gastric dilatation	胃拡張	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Gastritis	胃炎	0	1 (1.1)	3 (3.1)	0	1 (0.9)	2 (2.5)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Gastroduodenitis	胃十二指腸炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	3 (3.2)	1 (1.0)	0	2 (1.8)	0	0	0	0
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Hyperchlorhydria	胃酸過多	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Lip oedema	口唇浮腫	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	5 (6.2)	3 (3.2)	5 (5.2)	0	4 (3.6)	7 (8.6)	4 (4.8)	2 (2.1)	2 (2.2)
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Oesophagitis	食道炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Proctalgia	肛門周囲痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Stomatitis	口内炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Tooth disorder	歯の障害	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Toothache	歯痛	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	4 (4.9)	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.5)	2 (2.4)	2 (2.1)	2 (2.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (2.5)	0	0	0	2 (1.8)	0	0	1 (1.1)	0
Biliary colic	胆道仙痛	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Hepatic cyst	肝嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Liver disorder	肝障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (6.2)	9 (9.6)	7 (7.3)	4 (5.1)	5 (4.5)	2 (2.5)	4 (4.8)	8 (8.4)	6 (6.5)
Alopecia	脱毛症	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Cold sweat	冷汗	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Dermatitis	皮膚炎	0	2 (2.1)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Eczema	湿疹	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	0	0	3 (3.2)	3 (3.2)
Erythema	紅斑	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.1)	0
Ingrowing nail	嵌入爪	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Lipohypertrophy	脂肪肥大症	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Miliaria	汗疹	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Nail disorder	爪の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Pain of skin	皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Pruritus	そう痒症	2 (2.5)	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0
Rash	発疹	0	2 (2.1)	3 (3.1)	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0
Rash generalised	全身性皮疹	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin erosion	皮膚びらん	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Skin fissures	皮膚亀裂	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Skin lesion	皮膚病変	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Solar dermatitis	日光皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Solar lentigo	日光黒子	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Xeroderma	乾皮症	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (4.9)	8 (8.5)	12 (12.5)	2 (2.5)	19 (17.3)	15 (18.5)	4 (4.8)	9 (9.5)	11 (11.8)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	2 (1.8)	3 (3.7)	2 (2.4)	0	2 (2.2)
Arthritis	関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)
Back pain	背部痛	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.0)	0	4 (3.6)	2 (2.5)	0	2 (2.1)	1 (1.1)
Exostosis	外骨腫	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	1 (1.1)
Fibromyalgia	線維筋痛	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Joint effusion	関節滲出液	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Joint swelling	関節腫脹	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	0
Muscle contracture	筋拘縮	0	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	3 (3.1)	0	3 (2.7)	1 (1.2)	0	2 (2.1)	0
Muscle tightness	筋緊張	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (1.1)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (1.1)	2 (2.1)	0	1 (0.9)	0	0	0	2 (2.2)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (1.2)	0	1 (1.0)	0	2 (1.8)	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Neuropathic arthropathy	神経障害性関節症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.1)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	1 (1.0)	0	0	3 (3.7)	0	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (2.5)	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	6 (7.4)	3 (3.6)	1 (1.1)	3 (3.2)
Periarthritis	関節周囲炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Soft tissue swelling	軟部組織腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Tendon pain	腱痛	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Tendonitis	腱炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0
Trigger finger	弾発指	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	10 (12.3)	11 (11.7)	13 (13.5)	5 (6.3)	18 (16.4)	10 (12.3)	2 (2.4)	2 (2.1)	8 (8.6)
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Dysuria	排尿困難	1 (1.2)	1 (1.1)	0	1 (1.3)	0	2 (2.5)	0	0	1 (1.1)
Haematuria	血尿	0	0	0	0	2 (1.8)	1 (1.2)	0	0	0
Ketonuria	ケトン尿	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Leukocyturia	白血球尿	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Micturition urgency	尿意切迫	1 (1.2)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	0	1 (1.1)	0	0	2 (1.8)	1 (1.2)	0	0	1 (1.1)
Pollakiuria	頻尿	6 (7.4)	6 (6.4)	10 (10.4)	3 (3.8)	9 (8.2)	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.1)	4 (4.3)

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Polyuria	多尿	1 (1.2)	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.5)	4 (3.6)	3 (3.7)	0	0	1 (1.1)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.1)	0
Renal pain	腎臓痛	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Abortion spontaneous	自然流産	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3 (3.7)	2 (2.1)	2 (2.1)	3 (3.8)	4 (3.6)	4 (4.9)	1 (1.2)	2 (2.1)	1 (1.1)
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	0	1 (1.1)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Breast mass	乳房腫瘤	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	2 (2.5)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Genital discomfort	性器不快感	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Metrorrhagia	不正子宮出血	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (1.2)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	0	0	0	1 (0.9)	2 (2.5)	0	0	0
Vaginal discharge	腟分泌物	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Vulvovaginal discomfort	外陰腟不快感	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Congenital hepatobiliary anomaly	先天性肝胆道系異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (11.1)	8 (8.5)	8 (8.3)	6 (7.6)	11 (10.0)	12 (14.8)	2 (2.4)	8 (8.4)	9 (9.7)
Asthenia	無力症	2 (2.5)	0	1 (1.0)	1 (1.3)	0	1 (1.2)	0	0	0
Catheter site inflammation	カテーテル留置部位炎症	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Fatigue	疲労	3 (3.7)	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (2.1)	2 (2.2)
Feeling abnormal	異常感	1 (1.2)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Hunger	空腹	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	1 (1.1)
Malaise	倦怠感	0	3 (3.2)	0	0	2 (1.8)	0	0	1 (1.1)	0
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.1)	2 (2.2)
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Medical device site inflammation	医療機器使用部位炎症	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.1)	0
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Medical device site rash	医療機器使用部位発疹	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Pain	疼痛	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Pyrexia	発熱	1 (1.2)	0	1 (1.0)	1 (1.3)	1 (0.9)	0	0	1 (1.1)	0
Thirst	口渇	3 (3.7)	3 (3.2)	0	2 (2.5)	6 (5.5)	6 (7.4)	0	0	1 (1.1)
Investigations	臨床検査	5 (6.2)	10 (10.6)	3 (3.1)	4 (5.1)	14 (12.7)	11 (13.6)	5 (6.0)	5 (5.3)	7 (7.5)

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	3 (3.2)	0	0	2 (1.8)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	2 (2.1)	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.1)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (1.1)
Blood calcium increased	血中カルシウム増加	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Blood creatine increased	血中クレアチン増加	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Blood glucose abnormal	血中ブドウ糖異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (1.3)	0	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	0	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.3)	0	1 (1.2)	0	0	2 (2.2)
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.1)
Blood urine present	尿中血陽性	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Cardiac murmur	心雑音	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Heart rate increased	心拍数増加	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Mean cell volume decreased	平均赤血球容積減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Urine ketone body present	尿中ケトン体陽性	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	1 (1.2)	5 (5.3)	0	0	4 (3.6)	4 (4.9)	1 (1.2)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (4.9)	5 (5.3)	7 (7.3)	1 (1.3)	6 (5.5)	6 (7.4)	7 (8.3)	6 (6.3)	5 (5.4)
Animal scratch	動物による引っかき傷	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Bone contusion	骨挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Contusion	挫傷	1 (1.2)	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	2 (2.5)	0	0	0
Epicondylitis	上顆炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Fall	転倒	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	2 (2.5)	0	1 (1.1)	0
Femur fracture	大腿骨骨折	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Foot fracture	足骨折	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.8)	0	1 (1.2)	0	0
Heat stroke	熱射病	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Joint dislocation	関節脱臼	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Keratorhexis	角膜破裂	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Laceration	裂傷	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Limb injury	四肢損傷	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Medication error	投薬過誤	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Meniscus injury	半月板損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Muscle strain	肉離れ	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Rib fracture	肋骨骨折	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Road traffic accident	交通事故	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Scratch	引っかき傷	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	2 (2.1)	0	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.1)	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Thermal burn	熱傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (1.1)
Wound	創傷	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Wrist fracture	手首関節骨折	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Social circumstances	社会環境	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Stress at work	職場でのストレス	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0

表 4.1 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
		< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs	< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs	< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=81)	(N=94)	(N=96)	(N=79)	(N=110)	(N=81)	(N=84)	(N=95)	(N=93)
Product issues	製品の問題	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Device dislocation	医療機器位置異常	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0

MedDRA version 20.0

[redacted]

表 4.2 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=10)	>=35 - < 50 yrs (N=20)	>= 50 yrs (N=25)	< 35 yrs (N=3)	>=35 - < 50 yrs (N=22)	>= 50 yrs (N=16)	< 35 yrs (N=11)	>=35 - < 50 yrs (N=21)	>= 50 yrs (N=26)
Patients with any AE	有害事象	8 (80.0)	15 (75.0)	19 (76.0)	2 (66.7)	17 (77.3)	14 (87.5)	10 (90.9)	15 (71.4)	16 (61.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7 (70.0)	9 (45.0)	8 (32.0)	2 (66.7)	8 (36.4)	7 (43.8)	5 (45.5)	7 (33.3)	9 (34.6)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (10.0)	0	0	0	1 (4.5)	0	0	2 (9.5)	0
Cystitis	膀胱炎	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (4.8)	0
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (5.0)	1 (4.0)	0	0	0	2 (18.2)	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Periodontitis	歯周炎	0	0	1 (4.0)	0	0	1 (6.3)	0	2 (9.5)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (10.0)	0	0	1 (33.3)	1 (4.5)	0	0	0	1 (3.8)
Salpingitis	卵管炎	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (10.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	3 (30.0)	5 (25.0)	7 (28.0)	1 (33.3)	7 (31.8)	4 (25.0)	5 (45.5)	2 (9.5)	7 (26.9)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0

表 4.2 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=10)	>=35 - < 50 yrs (N=20)	>= 50 yrs (N=25)	< 35 yrs (N=3)	>=35 - < 50 yrs (N=22)	>= 50 yrs (N=16)	< 35 yrs (N=11)	>=35 - < 50 yrs (N=21)	>= 50 yrs (N=26)
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	0	1 (33.3)	1 (4.5)	0	0	0	0
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	0	0	0	1 (33.3)	1 (4.5)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (10.0)	1 (5.0)	0	0	1 (4.5)	0	0	0	1 (3.8)
Dehydration	脱水	1 (10.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (3.8)
Depression	うつ病	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Neurosis	神経症	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	4 (16.0)	0	2 (9.1)	2 (12.5)	2 (18.2)	0	0
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (9.1)	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0

表 4.2 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=10)	>=35 - < 50 yrs (N=20)	>= 50 yrs (N=25)	< 35 yrs (N=3)	>=35 - < 50 yrs (N=22)	>= 50 yrs (N=16)	< 35 yrs (N=11)	>=35 - < 50 yrs (N=21)	>= 50 yrs (N=26)
Eye disorders	眼障害	0	0	2 (8.0)	0	1 (4.5)	2 (12.5)	1 (9.1)	1 (4.8)	0
Asthenopia	眼精疲労	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (9.1)	0	0
Corneal disorder	角膜障害	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	0	0	1 (4.0)	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (6.3)	0	0	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	1 (3.8)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0)	1 (5.0)	1 (4.0)	0	2 (9.1)	0	0	0	1 (3.8)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (10.0)	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	2 (10.0)	6 (24.0)	1 (33.3)	3 (13.6)	3 (18.8)	2 (18.2)	5 (23.8)	4 (15.4)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (3.8)

表 4.2 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=10)	>=35 - < 50 yrs (N=20)	>= 50 yrs (N=25)	< 35 yrs (N=3)	>=35 - < 50 yrs (N=22)	>= 50 yrs (N=16)	< 35 yrs (N=11)	>=35 - < 50 yrs (N=21)	>= 50 yrs (N=26)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Constipation	便秘	0	1 (5.0)	1 (4.0)	0	2 (9.1)	1 (6.3)	0	0	0
Dental caries	齲歯	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)
Dyspepsia	消化不良	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Enteritis	小腸炎	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0
Faeces soft	軟便	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	1 (3.8)
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Nausea	悪心	0	1 (5.0)	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Stomatitis	口内炎	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
Toothache	歯痛	0	0	0	0	0	0	0	2 (9.5)	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (20.0)	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0
Hepatic cyst	肝嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (10.0)	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Liver disorder	肝障害	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	3 (15.0)	0	0	2 (9.1)	1 (6.3)	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (11.5)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Eczema	湿疹	0	1 (5.0)	0	0	1 (4.5)	0	0	2 (9.5)	1 (3.8)
Lipohypertrophy	脂肪肥大症	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0

表 4.2 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=10)	>=35 - < 50 yrs (N=20)	>= 50 yrs (N=25)	< 35 yrs (N=3)	>=35 - < 50 yrs (N=22)	>= 50 yrs (N=16)	< 35 yrs (N=11)	>=35 - < 50 yrs (N=21)	>= 50 yrs (N=26)
Miliaria	汗疹	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
Nail disorder	爪の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Pain of skin	皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Rash	発疹	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (6.3)	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	2 (10.0)	2 (8.0)	0	3 (13.6)	1 (6.3)	1 (9.1)	2 (9.5)	5 (19.2)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (6.3)	1 (9.1)	0	1 (3.8)
Arthritis	関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Back pain	背部痛	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	1 (3.8)
Flank pain	側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Joint effusion	関節滲出液	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (6.3)	1 (9.1)	0	1 (3.8)
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	1 (5.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (9.1)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (20.0)	5 (25.0)	6 (24.0)	0	7 (31.8)	4 (25.0)	1 (9.1)	2 (9.5)	3 (11.5)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Ketonuria	ケトン尿	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	2 (20.0)	4 (20.0)	6 (24.0)	0	5 (22.7)	1 (6.3)	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (7.7)
Polyuria	多尿	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (6.3)	0	0	0

表 4.2 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=10)	>=35 - < 50 yrs (N=20)	>= 50 yrs (N=25)	< 35 yrs (N=3)	>=35 - < 50 yrs (N=22)	>= 50 yrs (N=16)	< 35 yrs (N=11)	>=35 - < 50 yrs (N=21)	>= 50 yrs (N=26)
Renal cyst	腎嚢胞	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	2 (12.5)	0	1 (4.8)	0
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	0	0	0	0	2 (12.5)	0	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
Congenital hepatobiliary anomaly	先天性肝胆道系異常	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)	4 (20.0)	3 (12.0)	0	4 (18.2)	6 (37.5)	1 (9.1)	1 (4.8)	3 (11.5)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (5.0)	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	2 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	0	1 (5.0)	1 (4.0)	0	0	1 (6.3)	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (7.7)
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Thirst	口渇	1 (10.0)	1 (5.0)	0	0	4 (18.2)	4 (25.0)	0	0	0
Investigations	臨床検査	1 (10.0)	4 (20.0)	1 (4.0)	0	5 (22.7)	3 (18.8)	0	1 (4.8)	1 (3.8)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)

表 4.2 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=10)	>=35 - < 50 yrs (N=20)	>= 50 yrs (N=25)	< 35 yrs (N=3)	>=35 - < 50 yrs (N=22)	>= 50 yrs (N=16)	< 35 yrs (N=11)	>=35 - < 50 yrs (N=21)	>= 50 yrs (N=26)
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	4 (20.0)	0	0	3 (13.6)	3 (18.8)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (7.7)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Contusion	挫傷	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Epicondylitis	上顆炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Laceration	裂傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Ligament sprain	靱帯捻挫	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0

MedDRA version 20.0

[redacted]

表 4.3 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5MG + INS			DAPA 10MG + INS		
		< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs	< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=11)	(N=33)	(N=32)	(N=10)	(N=30)	(N=35)
Patients with any AE	有害事象	6 (54.5)	30 (90.9)	31 (96.9)	7 (70.0)	25 (83.3)	23 (65.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (36.4)	22 (66.7)	20 (62.5)	6 (60.0)	21 (70.0)	18 (51.4)
Bronchitis	気管支炎	1 (9.1)	0	1 (3.1)	0	3 (10.0)	1 (2.9)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (2.9)
Eczema impetiginous	膿痂疹性湿疹	0	0	0	1 (10.0)	0	0
Enterocolitis bacterial	細菌性腸炎	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (18.2)	5 (15.2)	0	2 (20.0)	3 (10.0)	3 (8.6)
Gingivitis	歯肉炎	0	0	2 (6.3)	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (3.0)	1 (3.1)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	2 (6.1)	2 (6.3)	0	2 (6.7)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (27.3)	15 (45.5)	7 (21.9)	4 (40.0)	16 (53.3)	12 (34.3)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	1 (3.0)	2 (6.3)	0	1 (3.3)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (9.1)	3 (9.1)	1 (3.1)	1 (10.0)	7 (23.3)	1 (2.9)
Pneumonia	肺炎	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Pyoderma	膿皮症	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Rhinitis	鼻炎	0	0	2 (6.3)	0	1 (3.3)	0
Tinea pedis	足部白癬	0	1 (3.0)	0	0	1 (3.3)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	1 (3.1)	0	1 (3.3)	0

表 4.3 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5MG + INS			DAPA 10MG + INS		
		< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs	< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=11)	(N=33)	(N=32)	(N=10)	(N=30)	(N=35)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Vaginal infection	腟感染	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Vaginitis bacterial	細菌性腟炎	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Wound infection	創傷感染	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Anaemia	貧血	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Basedow's disease	バセドウ病	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	4 (12.1)	2 (6.3)	1 (10.0)	3 (10.0)	4 (11.4)
Dehydration	脱水	0	1 (3.0)	0	0	0	1 (2.9)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	0	2 (6.1)	0	0	0	1 (2.9)
Increased appetite	食欲亢進	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Ketosis	ケトーシス	0	2 (6.1)	2 (6.3)	1 (10.0)	2 (6.7)	4 (11.4)
Psychiatric disorders	精神障害	0	2 (6.1)	0	0	1 (3.3)	1 (2.9)
Insomnia	不眠症	0	2 (6.1)	0	0	0	1 (2.9)
Somnambulism	夢遊症	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	7 (21.2)	7 (21.9)	0	6 (20.0)	3 (8.6)
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	0	1 (3.0)	1 (3.1)	0	0	0
Diplegia	両麻痺	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (2.9)
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	1 (3.1)	0	0	0

表 4.3 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5MG + INS			DAPA 10MG + INS		
		< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs	< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=11)	(N=33)	(N=32)	(N=10)	(N=30)	(N=35)
Headache	頭痛	0	2 (6.1)	2 (6.3)	0	4 (13.3)	2 (5.7)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Hypoglycaemic unconsciousness	低血糖性意識消失	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	0	0	2 (6.3)	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	2 (6.3)	0	0	0
Sensory disturbance	感覚障害	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Syncope	失神	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	3 (9.1)	7 (21.9)	1 (10.0)	2 (6.7)	1 (2.9)
Cataract	白内障	0	1 (3.0)	1 (3.1)	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Dry eye	眼乾燥	0	0	1 (3.1)	1 (10.0)	1 (3.3)	0
Macular oedema	黄斑浮腫	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Retinopathy	網膜症	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Ulcerative keratitis	潰瘍性角膜炎	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Vitreous detachment	硝子体剥離	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	1 (3.1)	0	0	2 (5.7)
Ear discomfort	耳不快感	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Meniere's disease	メニエール病	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	0	0	1 (2.9)

表 4.3 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5MG + INS			DAPA 10MG + INS		
		< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs	< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=11)	(N=33)	(N=32)	(N=10)	(N=30)	(N=35)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	2 (6.3)	0	1 (3.3)	0
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Palpitations	動悸	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	0	1 (3.0)	1 (3.1)	0	0	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (3.0)	1 (3.1)	0	4 (13.3)	2 (5.7)
Cough	咳嗽	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	1 (3.1)	0	2 (6.7)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (2.9)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (2.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (18.2)	3 (9.1)	8 (25.0)	2 (20.0)	7 (23.3)	10 (28.6)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (3.0)	0	0	1 (3.3)	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (3.0)	2 (6.3)	1 (10.0)	1 (3.3)	1 (2.9)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Colitis	大腸炎	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Constipation	便秘	0	0	1 (3.1)	0	0	2 (5.7)
Dental caries	齲歯	0	0	0	1 (10.0)	2 (6.7)	2 (5.7)
Diarrhoea	下痢	1 (9.1)	1 (3.0)	1 (3.1)	1 (10.0)	0	2 (5.7)
Dry mouth	口内乾燥	1 (9.1)	0	1 (3.1)	0	0	0
Enteritis	小腸炎	1 (9.1)	0	0	0	0	1 (2.9)

表 4.3 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5MG + INS			DAPA 10MG + INS		
		< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs	< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=11)	(N=33)	(N=32)	(N=10)	(N=30)	(N=35)
Faeces soft	軟便	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Gastric mucosa erythema	胃粘膜紅斑	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	2 (6.1)	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (2.9)
Nausea	悪心	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (2.9)
Periodontal disease	歯周病	0	1 (3.0)	1 (3.1)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	3 (9.1)	0	0	1 (3.3)	0
Biliary colic	胆道仙痛	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	1 (3.0)	0	0	1 (3.3)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	5 (15.2)	8 (25.0)	2 (20.0)	8 (26.7)	5 (14.3)
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Butterfly rash	蝶形皮疹	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	2 (6.1)	0	0	1 (3.3)	1 (2.9)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Eczema	湿疹	0	1 (3.0)	3 (9.4)	0	4 (13.3)	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	0	2 (6.3)	0	1 (3.3)	0
Hyperkeratosis	過角化	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (2.9)

表 4.3 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5MG + INS			DAPA 10MG + INS		
		< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs	< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=11)	(N=33)	(N=32)	(N=10)	(N=30)	(N=35)
Miliaria	汗疹	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Skin fissures	皮膚亀裂	0	0	1 (3.1)	0	0	1 (2.9)
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	1 (10.0)	2 (6.7)	0
Xeroderma	乾皮症	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (9.1)	5 (15.2)	8 (25.0)	0	4 (13.3)	7 (20.0)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Back pain	背部痛	0	1 (3.0)	5 (15.6)	0	0	1 (2.9)
Bursitis	滑液包炎	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Hip deformity	股関節変形	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	1 (3.1)	0	1 (3.3)	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	1 (3.1)	0	0	2 (5.7)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	2 (6.1)	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (2.9)
Nodal osteoarthritis	結節性変形性関節症	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Scoliosis	側弯症	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Tendonitis	腱炎	0	0	0	0	1 (3.3)	0

表 4.3 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5MG + INS			DAPA 10MG + INS		
		< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs	< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=11)	(N=33)	(N=32)	(N=10)	(N=30)	(N=35)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (9.1)	4 (12.1)	3 (9.4)	2 (20.0)	4 (13.3)	3 (8.6)
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Nocturia	夜間頻尿	0	0	0	1 (10.0)	1 (3.3)	0
Pollakiuria	頻尿	1 (9.1)	4 (12.1)	2 (6.3)	1 (10.0)	3 (10.0)	2 (5.7)
Urinary retention	尿閉	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Abortion spontaneous	自然流産	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (3.0)	1 (3.1)	0	2 (6.7)	2 (5.7)
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Menopausal symptoms	閉経期症状	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	0	1 (3.1)	0	1 (3.3)	0
Testicular pain	精巣痛	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Vulvar erosion	外陰部びらん	0	0	0	0	0	1 (2.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (18.2)	5 (15.2)	5 (15.6)	2 (20.0)	2 (6.7)	5 (14.3)
Application site erythema	適用部位紅斑	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	1 (10.0)	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Feeling abnormal	異常感	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Injection site induration	注射部位硬結	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	2 (6.1)	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	2 (18.2)	0	0	0	0	2 (5.7)
Thirst	口渇	0	1 (3.0)	3 (9.4)	1 (10.0)	2 (6.7)	1 (2.9)
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	0	1 (3.0)	0	0	0	0

表 4.3 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5MG + INS			DAPA 10MG + INS		
		< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs	< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=11)	(N=33)	(N=32)	(N=10)	(N=30)	(N=35)
Investigations	臨床検査	0	4 (12.1)	2 (6.3)	0	2 (6.7)	1 (2.9)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Helicobacter test positive	ヘリコバクター検査陽性	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Influenza A virus test positive	A型インフルエンザウイルス検査陽性	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	0	1 (3.0)	1 (3.1)	0	0	0
Occult blood positive	便潜血陽性	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	0	0	0	2 (6.7)	0
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	5 (15.2)	4 (12.5)	0	9 (30.0)	1 (2.9)
Alcohol poisoning	アルコール中毒	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Bone contusion	骨挫傷	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Contusion	挫傷	0	0	0	0	2 (6.7)	0
Foot fracture	足骨折	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Hand fracture	手骨折	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Heat illness	熱中症	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Joint dislocation	関節脱臼	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Laceration	裂傷	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Limb injury	四肢損傷	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Post-traumatic neck syndrome	外傷後頚部症候群	0	0	1 (3.1)	0	1 (3.3)	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	1 (3.0)	0	0	0	0

表 4.3 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5MG + INS			DAPA 10MG + INS		
		< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs	< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=11)	(N=33)	(N=32)	(N=10)	(N=30)	(N=35)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	1 (3.0)	0	0	1 (3.3)	0
Thermal burn	熱傷	0	0	1 (3.1)	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	0	0	0	1 (3.3)	0
Tooth injury	歯牙損傷	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Wound	創傷	0	0	0	0	1 (3.3)	0

MedDRA version 19.0

[redacted]

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Patients with any AE	有害事象	65 (80.2)	77 (81.9)	81 (84.4)	55 (69.6)	83 (75.5)	67 (82.7)	64 (76.2)	71 (74.7)	70 (75.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	44 (54.3)	50 (53.2)	60 (62.5)	41 (51.9)	54 (49.1)	46 (56.8)	48 (57.1)	50 (52.6)	49 (52.7)
Abscess limb	四肢膿瘍	0	0	0	0	1 (0.9)	0	2 (2.4)	0	0
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Appendicitis	虫垂炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Bacteraemia	菌血症	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	1 (1.2)	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰膣炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Bartholinitis	バルトリン腺炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	3 (3.7)	1 (1.1)	2 (2.1)	3 (3.8)	2 (1.8)	2 (2.5)	3 (3.6)	5 (5.3)	5 (5.4)
Candida infection	カンジダ感染	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Carbuncle	よう	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Cellulitis	蜂巣炎	2 (2.5)	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (1.1)	0	0	2 (1.8)	0	0	0	1 (1.1)
Cystitis	膀胱炎	0	4 (4.3)	4 (4.2)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Diarrhoea infectious	感染性下痢	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Ear infection	耳感染	2 (2.5)	1 (1.1)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Ear infection bacterial	細菌性耳感染	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Eczema impetiginous	膿痂疹性湿疹	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Eye infection	眼感染	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Eyelid infection	眼瞼感染	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0
Furuncle	せつ	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (3.7)	5 (5.3)	7 (7.3)	5 (6.3)	3 (2.7)	4 (4.9)	6 (7.1)	2 (2.1)	4 (4.3)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (1.2)	0	0	0	3 (2.7)	4 (4.9)	1 (1.2)	0	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.0)	2 (2.5)	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0
Genital candidiasis	性器カンジダ症	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Genital herpes	陰部ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Genital infection	性器感染	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Genital infection fungal	真菌性性器感染	2 (2.5)	2 (2.1)	2 (2.1)	0	3 (2.7)	4 (4.9)	0	0	0
Genitourinary tract infection	泌尿生殖器感染	2 (2.5)	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.1)
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	0	3 (3.7)	1 (1.2)	0	3 (3.2)
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Hepatobiliary infection	肝胆道系感染	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	3 (3.2)
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (1.1)	0	0	2 (1.8)	0	0	1 (1.1)	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Infection	感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Infectious mononucleosis	伝染性単核症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Influenza	インフルエンザ	2 (2.5)	5 (5.3)	7 (7.3)	4 (5.1)	1 (0.9)	4 (4.9)	3 (3.6)	3 (3.2)	1 (1.1)
Labyrinthitis	迷路炎	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Laryngitis	喉頭炎	1 (1.2)	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.2)	0	0	0
Localised infection	限局性感染	0	0	0	0	2 (1.8)	1 (1.2)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Lymphangitis	リンパ管炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Moraxella infection	モラクセラ感染	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	16 (19.8)	21 (22.3)	20 (20.8)	18 (22.8)	25 (22.7)	20 (24.7)	23 (27.4)	20 (21.1)	26 (28.0)
Onychomycosis	爪真菌症	0	1 (1.1)	2 (2.1)	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Osteomyelitis	骨髄炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Osteomyelitis acute	急性骨髄炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Otitis media	中耳炎	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Pericoronitis	歯冠周囲炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	1 (1.1)	2 (2.1)	0	1 (0.9)	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (2.1)	0
Peritonsillar abscess	扁桃周囲膿瘍	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (2.5)	1 (1.1)	0	4 (5.1)	4 (3.6)	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.1)	3 (3.2)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.2)	0	0	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0
Pilonidal cyst	毛巣嚢胞	2 (2.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Pneumonia	肺炎	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0	2 (2.5)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Pulpitis dental	歯髄炎	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	1 (1.1)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Pyoderma	膿皮症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Pyuria	膿尿	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Rectal abscess	直腸膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	1 (1.2)	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.5)	0	0	0
Salpingitis	卵管炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	1 (1.2)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	3 (3.1)	2 (2.5)	0	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (3.2)	6 (6.5)
Skin infection	皮膚感染	1 (1.2)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	3 (3.2)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.1)
Tinea versicolour	癜風	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	1 (1.2)	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Tooth infection	歯感染	0	0	1 (1.0)	4 (5.1)	1 (0.9)	0	0	0	0
Tracheitis	気管炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (6.2)	6 (6.4)	15 (15.6)	6 (7.6)	8 (7.3)	3 (3.7)	3 (3.6)	8 (8.4)	4 (4.3)

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Urethritis	尿道炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	4 (4.9)	4 (4.3)	5 (5.2)	5 (6.3)	2 (1.8)	4 (4.9)	5 (6.0)	5 (5.3)	5 (5.4)
Vaginal infection	膣感染	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (2.1)	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Viral infection	ウイルス感染	0	0	2 (2.1)	2 (2.5)	3 (2.7)	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (1.2)	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
Vulvitis	外陰部炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	1 (1.2)	2 (2.1)	0	2 (2.5)	0	3 (3.7)	0	1 (1.1)	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰膣真菌感染	6 (7.4)	1 (1.1)	3 (3.1)	4 (5.1)	2 (1.8)	6 (7.4)	2 (2.4)	1 (1.1)	2 (2.2)
Vulvovaginitis	外陰膣炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Wound infection	創傷感染	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	3 (3.2)	0	0	1 (0.9)	3 (3.7)	0	1 (1.1)	2 (2.2)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Colon cancer	結腸癌	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)
Histiocytic necrotising lymphadenitis	組織球性壊死性リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Lipoma	脂肪腫	0	2 (2.1)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Tumour haemorrhage	腫瘍出血	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.2)	4 (4.3)	0	1 (1.3)	0	1 (1.2)	0	4 (4.2)	0
Anaemia	貧血	1 (1.2)	2 (2.1)	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	1 (1.1)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
		< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs	< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs	< 35 yrs	>=35 - < 50 yrs	>= 50 yrs
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=81)	(N=94)	(N=96)	(N=79)	(N=110)	(N=81)	(N=84)	(N=95)	(N=93)
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0
Immune system disorders	免疫系障害	3 (3.7)	0	1 (1.0)	0	3 (2.7)	0	2 (2.4)	2 (2.1)	2 (2.2)
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	3 (3.7)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	0	0	2 (1.8)	0	2 (2.4)	0	1 (1.1)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	2 (2.1)	1 (1.3)	5 (4.5)	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0
Autoimmune thyroid disorder	自己免疫性甲状腺障害	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Goitre	甲状腺腫	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.9)	0	0	0	0
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	13 (16.0)	18 (19.1)	9 (9.4)	6 (7.6)	12 (10.9)	10 (12.3)	7 (8.3)	7 (7.4)	12 (12.9)
Abnormal loss of weight	異常体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Acetonaemia	アセトン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Acidosis	アシドーシス	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	4 (4.9)	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	1 (1.1)
Dehydration	脱水	2 (2.5)	3 (3.2)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.1)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	3 (3.7)	7 (7.4)	3 (3.1)	0	2 (1.8)	5 (6.2)	0	1 (1.1)	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	4 (4.3)	1 (1.0)	1 (1.3)	2 (1.8)	0	0	0	1 (1.1)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	0	0	0	3 (2.7)	1 (1.2)	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	2 (2.5)	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (3.8)	0	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	2 (2.2)
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	0	1 (1.1)	2 (2.1)	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)
Increased appetite	食欲亢進	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Ketoacidosis	ケトアシドーシス	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Ketosis	ケトーシス	2 (2.5)	1 (1.1)	0	2 (2.5)	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	0
Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Magnesium deficiency	マグネシウム欠乏	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Obesity	肥満	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Overweight	過体重	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.1)	2 (2.2)
Polydipsia	多飲症	1 (1.2)	2 (2.1)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	0	1 (1.1)	0	1 (1.3)	2 (1.8)	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	7 (8.6)	5 (5.3)	3 (3.1)	3 (3.8)	6 (5.5)	5 (6.2)	6 (7.1)	2 (2.1)	4 (4.3)
Adjustment disorder	適応障害	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Adjustment disorder with depressed	抑うつ気分を伴う適応障	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
mood	害									
Aggression	攻撃性	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Anxiety	不安	1 (1.2)	0	1 (1.0)	1 (1.3)	0	1 (1.2)	2 (2.4)	0	1 (1.1)
Bradyphrenia	精神緩慢	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Confusional state	錯乱状態	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	2 (2.2)
Depression	うつ病	2 (2.5)	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.5)	3 (2.7)	0	2 (2.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
Emotional disorder	情動障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Insomnia	不眠症	1 (1.2)	2 (2.1)	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (2.2)
Irritability	易刺激性	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Major depression	大うつ病	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Mental status changes	精神状態変化	0	0	0	0	0	2 (2.5)	0	0	0
Neurosis	神経症	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Stress	ストレス	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (1.1)
Nervous system disorders	神経系障害	12 (14.8)	13 (13.8)	16 (16.7)	4 (5.1)	18 (16.4)	14 (17.3)	12 (14.3)	12 (12.6)	10 (10.8)
Altered state of consciousness	意識変容状態	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Areflexia	反射消失	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.1)
Brain injury	脳損傷	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.9)	0	0	0	1 (1.1)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Cerebral vasoconstriction	脳血管収縮	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Coma	昏睡	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.8)	1 (1.2)	0	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.5)	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.3)	3 (2.7)	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.1)	0
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Facial spasm	顔面痙攣	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Headache	頭痛	7 (8.6)	6 (6.4)	4 (4.2)	1 (1.3)	10 (9.1)	7 (8.6)	6 (7.1)	4 (4.2)	3 (3.2)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (1.1)	2 (2.1)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Hypotonia	筋緊張低下	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Lethargy	嗜眠	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0
Loss of consciousness	意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Lumbar radiculopathy	腰髄神経根障害	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Migraine	片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Nerve compression	神経圧迫	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Neuralgia	神経痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Paraesthesia	錯感覚	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.2)	3 (3.2)	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Sacral radiculopathy	仙部神経根症	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	2 (2.1)	0	1 (0.9)	2 (2.5)	0	0	0
Seizure	痙攣発作	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Small fibre neuropathy	小径線維ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Somnolence	傾眠	1 (1.2)	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Syncope	失神	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Tongue biting	咬舌	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	1 (1.2)	1 (1.1)	5 (5.2)	2 (2.5)	9 (8.2)	8 (9.9)	5 (6.0)	6 (6.3)	4 (4.3)
Asthenopia	眼精疲労	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	0	0	0	0	3 (2.7)	0	0	0	0
Cataract	白内障	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0
Chalazion	霰粒腫	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Corneal disorder	角膜障害	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	0	0	0	0	2 (2.5)	0	3 (3.2)	0
Diplopia	複視	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	0	1 (1.1)	2 (2.1)	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.1)

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Eye allergy	眼のアレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Eye haemorrhage	眼出血	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Eye irritation	眼刺激	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Eye pain	眼痛	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Glaucoma	緑内障	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Iritis	虹彩炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Retinal detachment	網膜剥離	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
Vision blurred	霧視	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (1.1)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (1.2)	2 (2.1)	3 (3.1)	0	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (2.2)
Cerumen impaction	耳垢栓塞	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Deafness	難聴	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Ear pruritus	耳そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Excessive cerumen production	耳垢分泌過多	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Inner ear inflammation	内耳の炎症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Vertigo	回転性めまい	0	1 (1.1)	3 (3.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (2.5)	2 (2.1)	4 (4.2)	3 (3.8)	5 (4.5)	4 (4.9)	3 (3.6)	4 (4.2)	3 (3.2)
Angina pectoris	狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Aortic valve sclerosis	大動脈弁硬化症	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Extrasystoles	期外収縮	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Left ventricular failure	左室不全	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Microvascular coronary artery disease	微小血管性冠動脈疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.1)	0
Nodal rhythm	結節性調律	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Palpitations	動悸	1 (1.2)	0	1 (1.0)	2 (2.5)	2 (1.8)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	0
Pulmonary valve incompetence	肺動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (1.2)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	2 (2.5)	4 (4.3)	4 (4.2)	2 (2.5)	5 (4.5)	2 (2.5)	5 (6.0)	2 (2.1)	1 (1.1)
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.1)	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Haematoma	血腫	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	1 (1.2)	3 (3.2)	1 (1.0)	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.2)	3 (3.6)	1 (1.1)	1 (1.1)
Hypotension	低血圧	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.3)	1 (0.9)	0	2 (2.4)	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Varicose vein	静脈瘤	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0
Vascular wall hypertrophy	血管壁肥厚	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (6.2)	2 (2.1)	6 (6.3)	6 (7.6)	12 (10.9)	12 (14.8)	7 (8.3)	11 (11.6)	7 (7.5)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Allergic respiratory symptom	アレルギー性呼吸器症状	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Allergic sinusitis	アレルギー性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Asthma	喘息	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0
Atelectasis	無気肺	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Catarrh	カタル	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Cough	咳嗽	1 (1.2)	0	2 (2.1)	0	4 (3.6)	3 (3.7)	2 (2.4)	4 (4.2)	3 (3.2)
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0
Epistaxis	鼻出血	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Nasal congestion	鼻閉	0	0	0	2 (2.5)	0	1 (1.2)	0	2 (2.1)	0
Nasal inflammation	鼻の炎症	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Nasal oedema	鼻浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (2.5)	0	2 (2.1)	1 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.5)	0	3 (3.2)	3 (3.2)
Paranasal sinus discomfort	副鼻腔不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Pleural effusion	胸水	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Pleuritic pain	胸膜痛	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.2)	0	0
Respiratory tract congestion	気道うっ血	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	0	2 (2.4)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)	1 (0.9)	0	0	0	0
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	0	0	0	0	2 (1.8)	1 (1.2)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Wheezing	喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	23 (28.4)	18 (19.1)	28 (29.2)	13 (16.5)	24 (21.8)	22 (27.2)	17 (20.2)	16 (16.8)	16 (17.2)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Abdominal pain	腹痛	3 (3.7)	0	0	3 (3.8)	2 (1.8)	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (2.1)	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	3 (3.7)	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.2)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.2)	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.3)	3 (2.7)	0	1 (1.2)	2 (2.1)	1 (1.1)
Anal polyp	肛門ポリープ	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Breath odour	呼気臭	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	2 (2.1)	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Coeliac disease	セリアック病	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (2.1)	0	3 (2.7)	1 (1.2)	0	0	1 (1.1)
Dental caries	齲歯	0	0	3 (3.1)	1 (1.3)	2 (1.8)	0	2 (2.4)	2 (2.1)	0
Dental cyst	歯嚢胞	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	6 (7.4)	2 (2.1)	4 (4.2)	1 (1.3)	4 (3.6)	4 (4.9)	1 (1.2)	2 (2.1)	5 (5.4)
Diverticulum intestinal	腸憩室	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Dry mouth	口内乾燥	5 (6.2)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Dyspepsia	消化不良	1 (1.2)	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.5)	1 (0.9)	2 (2.5)	3 (3.6)	1 (1.1)	1 (1.1)
Dysphagia	嚥下障害	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Enteritis	小腸炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.2)	0	0
Faeces soft	軟便	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (1.1)
Flatulence	鼓腸	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0
Food poisoning	食中毒	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Gastric dilatation	胃拡張	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	2 (2.1)	6 (6.3)	1 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
Gastroduodenitis	胃十二指腸炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	3 (3.2)	2 (2.1)	0	2 (1.8)	0	0	1 (1.1)	0
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0
Hyperchlorhydria	胃酸過多	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Lip oedema	口唇浮腫	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	5 (6.2)	4 (4.3)	5 (5.2)	0	6 (5.5)	10 (12.3)	4 (4.8)	2 (2.1)	2 (2.2)
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Oesophagitis	食道炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Pancreatic atrophy	膵萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Proctalgia	肛門周囲痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Salivary gland mass	唾液腺腫瘤	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Swollen tongue	舌腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Tooth disorder	歯の障害	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Tooth impacted	埋伏歯	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Toothache	歯痛	4 (4.9)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (2.5)	0	0	1 (1.2)	2 (2.1)	1 (1.1)

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Vomiting	嘔吐	5 (6.2)	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.3)	4 (3.6)	4 (4.9)	4 (4.8)	3 (3.2)	3 (3.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (2.5)	1 (1.1)	0	0	2 (1.8)	1 (1.2)	0	3 (3.2)	2 (2.2)
Biliary colic	胆道仙痛	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Hepatic cyst	肝嚢胞	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.1)	2 (2.2)
Hepatitis toxic	中毒性肝炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Hyperplastic cholecystopathy	過形成性胆嚢症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Liver disorder	肝障害	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (7.4)	15 (16.0)	11 (11.5)	6 (7.6)	10 (9.1)	5 (6.2)	6 (7.1)	12 (12.6)	8 (8.6)
Acne cystic	嚢胞性ざ瘡	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Alopecia	脱毛症	1 (1.2)	0	0	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0
Blister	水疱	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Cold sweat	冷汗	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	2 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	2 (2.1)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Diabetic foot	糖尿病性足病変	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Ecchymosis	斑状出血	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Eczema	湿疹	0	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.2)	0	3 (3.2)	3 (3.2)
Erythema	紅斑	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0
Hyperkeratosis	過角化	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Ingrowing nail	嵌入爪	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0
Lipodystrophy acquired	後天性リポジストロフィー	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.1)	0
Lipohypertrophy	脂肪肥大症	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Miliaria	汗疹	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Nail disorder	爪の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Pain of skin	皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Pruritus	そう痒症	2 (2.5)	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	0
Psoriasis	乾癬	2 (2.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	4 (4.3)	4 (4.2)	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0
Rash generalised	全身性皮疹	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Scab	痂皮	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Skin erosion	皮膚びらん	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Skin fissures	皮膚亀裂	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Skin lesion	皮膚病変	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Skin mass	皮膚腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Solar dermatitis	日光皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Solar lentigo	日光黒子	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Xeroderma	乾皮症	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (7.4)	14 (14.9)	17 (17.7)	6 (7.6)	23 (20.9)	19 (23.5)	8 (9.5)	14 (14.7)	22 (23.7)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	3 (2.7)	3 (3.7)	2 (2.4)	0	4 (4.3)
Arthritis	関節炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	3 (3.2)
Arthropathy	関節障害	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Back pain	背部痛	3 (3.7)	3 (3.2)	3 (3.1)	1 (1.3)	5 (4.5)	4 (4.9)	2 (2.4)	2 (2.1)	2 (2.2)
Bursitis	滑液包炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Exostosis	外骨腫	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	2 (2.2)
Fibromyalgia	線維筋痛	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Flank pain	側腹部痛	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.1)	0
Joint effusion	関節滲出液	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (1.1)	0	0	2 (1.8)	0	0	0	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Muscle contracture	筋拘縮	0	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	3 (3.1)	1 (1.3)	3 (2.7)	2 (2.5)	0	2 (2.1)	0
Muscle tightness	筋緊張	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	2 (2.1)	3 (3.1)	1 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.5)	0	1 (1.1)	3 (3.2)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (1.2)	0	2 (2.1)	0	3 (2.7)	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0
Neck pain	頚部痛	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Neuropathic arthropathy	神経障害性関節症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.1)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	1 (1.0)	0	0	3 (3.7)	0	1 (1.1)	2 (2.2)
Osteopenia	骨減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (2.5)	0	1 (1.0)	0	2 (1.8)	6 (7.4)	3 (3.6)	1 (1.1)	3 (3.2)
Periarthritis	関節周囲炎	0	0	0	0	1 (0.9)	2 (2.5)	0	0	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.1)	0
Pubic pain	恥骨痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0
Soft tissue swelling	軟部組織腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Tendon pain	腱痛	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Tendonitis	腱炎	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.2)
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	0
Tenosynovitis stenosans	狭窄性腱鞘炎	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Trigger finger	弾発指	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.8)	1 (1.2)	0	0	2 (2.2)
Vertebral foraminal stenosis	椎間孔狭窄	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	10 (12.3)	12 (12.8)	15 (15.6)	5 (6.3)	20 (18.2)	12 (14.8)	2 (2.4)	5 (5.3)	8 (8.6)
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Bladder outlet obstruction	膀胱出口部閉塞	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Bladder pain	膀胱痛	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Dysuria	排尿困難	1 (1.2)	1 (1.1)	0	1 (1.3)	0	2 (2.5)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Haematuria	血尿	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.8)	1 (1.2)	0	0	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Ketonuria	ケトン尿	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Leukocyturia	白血球尿	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Micturition frequency decreased	排尿回数減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Micturition urgency	尿意切迫	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	0	1 (1.1)	0	0	2 (1.8)	1 (1.2)	0	0	1 (1.1)
Pollakiuria	頻尿	6 (7.4)	6 (6.4)	10 (10.4)	3 (3.8)	9 (8.2)	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (2.1)	4 (4.3)
Polyuria	多尿	1 (1.2)	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.5)	4 (3.6)	3 (3.7)	0	0	1 (1.1)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.1)	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Renal pain	腎臓痛	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Urinary tract inflammation	尿路の炎症	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.1)	0
Abortion spontaneous	自然流産	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.1)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	4 (4.9)	6 (6.4)	2 (2.1)	3 (3.8)	7 (6.4)	7 (8.6)	1 (1.2)	2 (2.1)	1 (1.1)
Acquired phimosis	後天性包茎	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (1.1)
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	0	2 (2.1)	0	1 (1.3)	0	1 (1.2)	0	0	0
Breast mass	乳房腫瘤	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Diabetic mastopathy	糖尿病性乳腺症	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	3 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Genital discomfort	性器不快感	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Menstrual disorder	月経障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Menstruation delayed	月経遅延	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Metrorrhagia	不正子宮出血	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (1.2)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	0	0	0	1 (0.9)	2 (2.5)	0	0	0
Vaginal discharge	腟分泌物	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.1)	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Vaginal haemorrhage	膣出血	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Vulvovaginal discomfort	外陰膣不快感	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0
Vulvovaginal dryness	外陰膣乾燥	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰膣そう痒症	0	0	0	1 (1.3)	1 (0.9)	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Congenital hepatobiliary anomaly	先天性肝胆道系異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	12 (14.8)	8 (8.5)	12 (12.5)	8 (10.1)	12 (10.9)	13 (16.0)	4 (4.8)	13 (13.7)	14 (15.1)
Asthenia	無力症	3 (3.7)	0	1 (1.0)	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0
Catheter site inflammation	カテーテル留置部位炎症	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	2 (2.5)	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	0	2 (2.1)	0
Cyst	嚢胞	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Drug intolerance	薬物不耐性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Fatigue	疲労	3 (3.7)	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.5)	2 (1.8)	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (2.1)	2 (2.2)
Feeling abnormal	異常感	1 (1.2)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Hunger	空腹	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Injection site bruising	注射部位内出血	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.2)	0	0
Injection site induration	注射部位硬結	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	3 (3.2)	0	0	2 (1.8)	0	1 (1.2)	2 (2.1)	1 (1.1)
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.1)	2 (2.2)

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Medical device site inflammation	医療機器使用部位炎症	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.1)	0
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Medical device site rash	医療機器使用部位発疹	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	2 (2.2)
Pain	疼痛	1 (1.2)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Pyrexia	発熱	1 (1.2)	0	1 (1.0)	1 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
Thirst	口渇	3 (3.7)	3 (3.2)	0	2 (2.5)	6 (5.5)	6 (7.4)	0	0	2 (2.2)
Investigations	臨床検査	8 (9.9)	13 (13.8)	9 (9.4)	5 (6.3)	17 (15.5)	14 (17.3)	7 (8.3)	8 (8.4)	8 (8.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	3 (3.2)	1 (1.0)	0	3 (2.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
Albumin urine present	尿中アルブミン陽性	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	2 (2.1)	1 (1.0)	0	2 (1.8)	1 (1.2)	2 (2.4)	0	1 (1.1)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Blood calcium increased	血中カルシウム増加	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Blood creatine increased	血中クレアチン増加	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.2)	0	1 (1.0)	2 (2.5)	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.1)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	2 (2.1)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)	1 (0.9)	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	0	1 (1.1)	2 (2.1)	1 (1.3)	0	1 (1.2)	0	0	3 (3.2)
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)
Blood pressure diastolic increased	拡張期血圧上昇	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0	1 (1.2)	0	2 (2.2)
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.1)
Blood urine present	尿中血陽性	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0
Cardiac murmur	心雑音	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Eosinophil count increased	好酸球数増加	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	2 (2.5)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Haematocrit increased	ヘマトクリット増加	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Heart rate increased	心拍数増加	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.1)	0
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Mean cell volume decreased	平均赤血球容積減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Occult blood positive	便潜血陽性	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Urine analysis abnormal	尿検査異常	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Urine ketone body present	尿中ケトン体陽性	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	1 (1.2)	6 (6.4)	1 (1.0)	0	4 (3.6)	5 (6.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	0
Weight increased	体重増加	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	8 (9.9)	8 (8.5)	13 (13.5)	1 (1.3)	12 (10.9)	12 (14.8)	9 (10.7)	8 (8.4)	12 (12.9)
Animal bite	動物咬傷	1 (1.2)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Animal scratch	動物による引っかき傷	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Bone contusion	骨挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Contusion	挫傷	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.0)	0	1 (0.9)	3 (3.7)	0	0	0
Costal cartilage fracture	肋軟骨骨折	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Ear canal injury	外耳道損傷	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Electric shock	感電	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Epicondylitis	上顆炎	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Fall	転倒	1 (1.2)	0	1 (1.0)	0	2 (1.8)	2 (2.5)	0	1 (1.1)	2 (2.2)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Foot fracture	足骨折	0	0	4 (4.2)	0	2 (1.8)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Heat stroke	熱射病	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Intentional overdose	企図的過量投与	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0
Joint dislocation	関節脱臼	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Joint injury	関節損傷	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Keratorhexis	角膜破裂	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Laceration	裂傷	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)	0	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.1)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	1 (1.1)	2 (2.1)	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)
Limb injury	四肢損傷	1 (1.2)	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	0
Lip injury	口唇損傷	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Medication error	投薬過誤	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.1)	0
Meniscus injury	半月板損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)
Muscle strain	肉離れ	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	2 (2.2)
Pelvic fracture	骨盤骨折	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Rib fracture	肋骨骨折	0	1 (1.1)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.1)	0
Road traffic accident	交通事故	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	0	0	0
Scratch	引っかき傷	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	2 (2.1)	0	1 (0.9)	1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.1)	0

表 4.4 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=81)	>=35 - < 50 yrs (N=94)	>= 50 yrs (N=96)	< 35 yrs (N=79)	>=35 - < 50 yrs (N=110)	>= 50 yrs (N=81)	< 35 yrs (N=84)	>=35 - < 50 yrs (N=95)	>= 50 yrs (N=93)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0
Tendon injury	腱損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0
Thermal burn	熱傷	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.2)	0	2 (2.1)	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (1.1)
Upper limb fracture	上肢骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Wound	創傷	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
Wrist fracture	手首関節骨折	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
Social circumstances	社会環境	0	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0	0
Marital problem	夫婦間の問題	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Stress at work	職場でのストレス	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
Product issues	製品の問題	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Device breakage	医療機器破損	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Device dislocation	医療機器位置異常	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0

MedDRA version 20.1

[redacted]

表 4.5 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=10)	>=35 - < 50 yrs (N=20)	>= 50 yrs (N=25)	< 35 yrs (N=3)	>=35 - < 50 yrs (N=22)	>= 50 yrs (N=16)	< 35 yrs (N=11)	>=35 - < 50 yrs (N=21)	>= 50 yrs (N=26)
Patients with any AE	有害事象	8 (80.0)	18 (90.0)	22 (88.0)	3 (100.0)	19 (86.4)	14 (87.5)	10 (90.9)	18 (85.7)	20 (76.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7 (70.0)	16 (80.0)	14 (56.0)	3 (100.0)	12 (54.5)	9 (56.3)	8 (72.7)	13 (61.9)	16 (61.5)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (10.0)	1 (5.0)	0	0	1 (4.5)	0	0	2 (9.5)	2 (7.7)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Cystitis	膀胱炎	0	2 (10.0)	1 (4.0)	0	0	1 (6.3)	1 (9.1)	1 (4.8)	0
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Eczema impetiginous	膿痂疹性湿疹	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (5.0)	1 (4.0)	0	0	1 (6.3)	2 (18.2)	1 (4.8)	1 (3.8)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	0	2 (12.5)	0	0	1 (3.8)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	1 (5.0)	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	0	1 (5.0)	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	2 (10.0)	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (4.8)	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	4 (40.0)	7 (35.0)	12 (48.0)	3 (100.0)	9 (40.9)	5 (31.3)	6 (54.5)	7 (33.3)	13 (50.0)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (3.8)
Pericoronitis	歯冠周囲炎	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	1 (5.0)	2 (8.0)	0	1 (4.5)	2 (12.5)	1 (9.1)	2 (9.5)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (10.0)	1 (5.0)	0	1 (33.3)	2 (9.1)	0	0	1 (4.8)	1 (3.8)

表 4.5 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=10)	>=35 - < 50 yrs (N=20)	>= 50 yrs (N=25)	< 35 yrs (N=3)	>=35 - < 50 yrs (N=22)	>= 50 yrs (N=16)	< 35 yrs (N=11)	>=35 - < 50 yrs (N=21)	>= 50 yrs (N=26)
Rhinitis	鼻炎	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Salpingitis	卵管炎	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (10.0)	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	1 (5.0)	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (4.8)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (4.8)	2 (7.7)
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.7)
Histiocytic necrotising lymphadenitis	組織球性壊死性リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Lipoma	脂肪腫	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	0	1 (33.3)	1 (4.5)	0	0	0	0
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	0	0	0	1 (33.3)	1 (4.5)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (10.0)	3 (15.0)	1 (4.0)	0	2 (9.1)	0	1 (9.1)	0	1 (3.8)
Dehydration	脱水	1 (10.0)	2 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (5.0)	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.5)	0	0	0	0

表 4.5 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=10)	>=35 - < 50 yrs (N=20)	>= 50 yrs (N=25)	< 35 yrs (N=3)	>=35 - < 50 yrs (N=22)	>= 50 yrs (N=16)	< 35 yrs (N=11)	>=35 - < 50 yrs (N=21)	>= 50 yrs (N=26)
Ketosis	ケトーシス	0	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (10.0)	1 (5.0)	0	0	1 (4.5)	1 (6.3)	1 (9.1)	1 (4.8)	1 (3.8)
Depression	うつ病	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (6.3)	1 (9.1)	0	0
Neurosis	神経症	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Stress	ストレス	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (5.0)	4 (16.0)	0	2 (9.1)	3 (18.8)	3 (27.3)	1 (4.8)	1 (3.8)
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
Facial spasm	顔面痙攣	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Headache	頭痛	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (6.3)	1 (9.1)	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (3.8)
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	1 (5.0)	4 (16.0)	0	1 (4.5)	3 (18.8)	2 (18.2)	2 (9.5)	2 (7.7)
Asthenopia	眼精疲労	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0

表 4.5 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=10)	>=35 - < 50 yrs (N=20)	>= 50 yrs (N=25)	< 35 yrs (N=3)	>=35 - < 50 yrs (N=22)	>= 50 yrs (N=16)	< 35 yrs (N=11)	>=35 - < 50 yrs (N=21)	>= 50 yrs (N=26)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (9.1)	0	0
Corneal disorder	角膜障害	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	0	0	0	0	2 (12.5)	0	1 (4.8)	0
Dry eye	眼乾燥	0	1 (5.0)	2 (8.0)	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (3.8)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (6.3)	0	0	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (9.1)	0	1 (3.8)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (3.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0)	1 (5.0)	2 (8.0)	0	4 (18.2)	1 (6.3)	1 (9.1)	0	1 (3.8)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Cough	咳嗽	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (10.0)	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	1 (5.0)	0	0	1 (4.5)	0	1 (9.1)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0

表 4.5 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=10)	>=35 - < 50 yrs (N=20)	>= 50 yrs (N=25)	< 35 yrs (N=3)	>=35 - < 50 yrs (N=22)	>= 50 yrs (N=16)	< 35 yrs (N=11)	>=35 - < 50 yrs (N=21)	>= 50 yrs (N=26)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.5)	1 (6.3)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (10.0)	3 (15.0)	11 (44.0)	2 (66.7)	5 (22.7)	3 (18.8)	3 (27.3)	6 (28.6)	6 (23.1)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (3.8)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	1 (3.8)
Constipation	便秘	0	1 (5.0)	1 (4.0)	0	2 (9.1)	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)
Dental caries	齲歯	0	0	3 (12.0)	0	2 (9.1)	0	1 (9.1)	2 (9.5)	0
Dental cyst	歯嚢胞	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	1 (5.0)	0	0	1 (4.5)	1 (6.3)	0	0	2 (7.7)
Dyspepsia	消化不良	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Enteritis	小腸炎	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0
Faeces soft	軟便	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	1 (3.8)
Gastric polyps	胃ポリープ	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	2 (8.0)	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	1 (5.0)	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Stomatitis	口内炎	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (9.1)	0	0

表 4.5 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=10)	>=35 - < 50 yrs (N=20)	>= 50 yrs (N=25)	< 35 yrs (N=3)	>=35 - < 50 yrs (N=22)	>= 50 yrs (N=16)	< 35 yrs (N=11)	>=35 - < 50 yrs (N=21)	>= 50 yrs (N=26)
Tooth impacted	埋伏歯	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Toothache	歯痛	0	0	0	0	0	0	0	2 (9.5)	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (20.0)	0	0	0	1 (4.5)	1 (6.3)	0	1 (4.8)	2 (7.7)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Hepatic cyst	肝嚢胞	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (4.8)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (10.0)	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	2 (7.7)
Hyperplastic cholecystopathy	過形成性胆嚢症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Liver disorder	肝障害	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)	4 (20.0)	2 (8.0)	1 (33.3)	4 (18.2)	1 (6.3)	2 (18.2)	3 (14.3)	5 (19.2)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Eczema	湿疹	0	1 (5.0)	1 (4.0)	0	1 (4.5)	0	0	2 (9.5)	1 (3.8)
Hyperkeratosis	過角化	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
Lipohypertrophy	脂肪肥大症	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
Miliaria	汗疹	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (9.1)	0	0
Nail disorder	爪の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Pain of skin	皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Psoriasis	乾癬	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	1 (5.0)	0	1 (33.3)	1 (4.5)	1 (6.3)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Skin fissures	皮膚亀裂	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
Skin mass	皮膚腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0

表 4.5 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=10)	>=35 - < 50 yrs (N=20)	>= 50 yrs (N=25)	< 35 yrs (N=3)	>=35 - < 50 yrs (N=22)	>= 50 yrs (N=16)	< 35 yrs (N=11)	>=35 - < 50 yrs (N=21)	>= 50 yrs (N=26)
Xeroderma	乾皮症	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	5 (25.0)	4 (16.0)	0	4 (18.2)	2 (12.5)	2 (18.2)	3 (14.3)	7 (26.9)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (6.3)	1 (9.1)	0	1 (3.8)
Arthritis	関節炎	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Back pain	背部痛	0	2 (10.0)	0	0	1 (4.5)	0	1 (9.1)	0	1 (3.8)
Flank pain	側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Joint effusion	関節滲出液	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (5.0)	1 (4.0)	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (6.3)	1 (9.1)	0	1 (3.8)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	1 (5.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (9.1)	0	0
Trigger finger	弾発指	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (20.0)	5 (25.0)	7 (28.0)	0	7 (31.8)	4 (25.0)	1 (9.1)	3 (14.3)	3 (11.5)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Ketonuria	ケトン尿	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0

表 4.5 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=10)	>=35 - < 50 yrs (N=20)	>= 50 yrs (N=25)	< 35 yrs (N=3)	>=35 - < 50 yrs (N=22)	>= 50 yrs (N=16)	< 35 yrs (N=11)	>=35 - < 50 yrs (N=21)	>= 50 yrs (N=26)
Pollakiuria	頻尿	2 (20.0)	4 (20.0)	6 (24.0)	0	5 (22.7)	1 (6.3)	1 (9.1)	2 (9.5)	2 (7.7)
Polyuria	多尿	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (6.3)	0	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.8)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (5.0)	0	0	0	2 (12.5)	0	1 (4.8)	0
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Diabetic mastopathy	糖尿病性乳腺症	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	0	0	0	0	2 (12.5)	0	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
Congenital hepatobiliary anomaly	先天性肝胆道系異常	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)	4 (20.0)	4 (16.0)	0	4 (18.2)	6 (37.5)	1 (9.1)	2 (9.5)	6 (23.1)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (5.0)	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Injection site bruising	注射部位内出血	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0
Injection site induration	注射部位硬結	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	2 (10.0)	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)	1 (3.8)
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	0	1 (5.0)	1 (4.0)	0	0	1 (6.3)	1 (9.1)	1 (4.8)	2 (7.7)
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Thirst	口渇	1 (10.0)	1 (5.0)	0	0	4 (18.2)	4 (25.0)	0	0	1 (3.8)

表 4.5 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=10)	>=35 - < 50 yrs (N=20)	>= 50 yrs (N=25)	< 35 yrs (N=3)	>=35 - < 50 yrs (N=22)	>= 50 yrs (N=16)	< 35 yrs (N=11)	>=35 - < 50 yrs (N=21)	>= 50 yrs (N=26)
Investigations	臨床検査	1 (10.0)	5 (25.0)	3 (12.0)	0	6 (27.3)	5 (31.3)	1 (9.1)	3 (14.3)	3 (11.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (9.1)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	1 (3.8)
Blood pressure diastolic increased	拡張期血圧上昇	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Blood urine present	尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Occult blood positive	便潜血陽性	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	5 (25.0)	1 (4.0)	0	3 (13.6)	4 (25.0)	0	1 (4.8)	0
Weight increased	体重増加	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	2 (10.0)	4 (16.0)	0	0	3 (18.8)	2 (18.2)	1 (4.8)	3 (11.5)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Contusion	挫傷	0	1 (5.0)	1 (4.0)	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Costal cartilage fracture	肋軟骨骨折	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0

表 4.5 SOC/PT 別の全有害事象の年齢別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients								
		DAPA 5 MG+INS			DAPA 10 MG+INS			PLA+INS		
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	< 35 yrs (N=10)	>=35 - < 50 yrs (N=20)	>= 50 yrs (N=25)	< 35 yrs (N=3)	>=35 - < 50 yrs (N=22)	>= 50 yrs (N=16)	< 35 yrs (N=11)	>=35 - < 50 yrs (N=21)	>= 50 yrs (N=26)
Epicondylitis	上顆炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Foot fracture	足骨折	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Laceration	裂傷	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (4.8)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	2 (8.0)	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (3.8)
Lip injury	口唇損傷	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Thermal burn	熱傷	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Wound	創傷	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0
Product issues	製品の問題	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0
Device breakage	医療機器破損	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 20.1

[redacted]

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Patients with any AE	有害事象	82 (69.5)	115 (75.2)	75 (62.0)	106 (71.1)	69 (58.0)	103 (67.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	38 (32.2)	75 (49.0)	39 (32.2)	75 (50.3)	34 (28.6)	69 (45.1)
Abscess limb	四肢膿瘍	0	0	0	0	0	2 (1.3)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Appendicitis	虫垂炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰膣炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Bartholinitis	バルトリン腺炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.7)	2 (1.3)	2 (1.7)	9 (5.9)
Candida infection	カンジダ感染	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Ear infection	耳感染	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Eye infection	眼感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Furuncle	せつ	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (2.5)	6 (3.9)	4 (3.3)	3 (2.0)	3 (2.5)	4 (2.6)

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	2 (1.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.8)	0
Genital candidiasis	性器カンジダ症	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0	0	0
Genital herpes	陰部ヘルペス	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Genital infection	性器感染	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Genital infection fungal	真菌性性器感染	1 (0.8)	5 (3.3)	1 (0.8)	3 (2.0)	0	0
Genitourinary tract infection	泌尿生殖器感染	0	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Gingivitis	歯肉炎	0	0	2 (1.7)	0	1 (0.8)	1 (0.7)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (0.7)
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.8)	0	0	2 (1.3)	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Infectious mononucleosis	伝染性単核症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Influenza	インフルエンザ	4 (3.4)	4 (2.6)	1 (0.8)	5 (3.4)	3 (2.5)	1 (0.7)
Labyrinthitis	迷路炎	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0
Laryngitis	喉頭炎	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0
Localised infection	限局性感染	0	0	2 (1.7)	0	0	1 (0.7)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Lymphangitis	リンパ管炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Moraxella infection	モラクセラ感染	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
Onychomycosis	爪真菌症	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	1 (0.7)

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male (N=118)	Female (N=153)	Male (N=121)	Female (N=149)	Male (N=119)	Female (N=153)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Otitis media	中耳炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
Pharyngitis	咽頭炎	0	2 (1.3)	1 (0.8)	6 (4.0)	3 (2.5)	0
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Pilonidal cyst	毛巣嚢胞	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0
Salpingitis	卵管炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.8)	1 (0.7)	0	3 (2.0)	5 (4.2)	5 (3.3)
Skin infection	皮膚感染	0	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.7)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	2 (1.7)	0	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.7)	0
Tinea versicolour	癜風	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Tooth infection	歯感染	0	1 (0.7)	2 (1.7)	3 (2.0)	0	0
Tracheitis	気管炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (4.2)	11 (7.2)	6 (5.0)	6 (4.0)	4 (3.4)	8 (5.2)

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Urethritis	尿道炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	10 (6.5)	1 (0.8)	7 (4.7)	1 (0.8)	9 (5.9)
Vaginal infection	膣感染	0	4 (2.6)	0	0	0	1 (0.7)
Viral infection	ウイルス感染	1 (0.8)	0	2 (1.7)	5 (3.4)	0	1 (0.7)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	19 (16.1)	20 (13.1)	17 (14.0)	27 (18.1)	16 (13.4)	26 (17.0)
Vulvitis	外陰部炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	0	2 (1.3)	0	4 (2.7)	0	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰膣真菌感染	0	9 (5.9)	0	9 (6.0)	0	3 (2.0)
Wound infection	創傷感染	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0
Benign neoplasm of thyroid gland	甲状腺の良性新生物	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Lipoma	脂肪腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (2.0)
Anaemia	貧血	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.3)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (1.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	2 (1.3)
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.3)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (0.7)	3 (2.5)	1 (0.7)	0	0
Goitre	甲状腺腫	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.8)	0	0	0

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	9 (7.6)	18 (11.8)	3 (2.5)	14 (9.4)	10 (8.4)	9 (5.9)
Acetonaemia	アセトン血症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.8)	4 (2.6)	0	1 (0.7)	2 (1.7)	0
Dehydration	脱水	0	5 (3.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	3 (2.5)	4 (2.6)	0	3 (2.0)	0	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	2 (1.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.8)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	3 (2.5)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (0.8)	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.7)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	0	0	0	2 (1.7)	0
Increased appetite	食欲亢進	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Ketoacidosis	ケトアシドーシス	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Ketosis	ケトーシス	0	1 (0.7)	0	3 (2.0)	1 (0.8)	0
Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Magnesium deficiency	マグネシウム欠乏	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Obesity	肥満	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Overweight	過体重	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (1.7)	0
Polydipsia	多飲症	3 (2.5)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	2 (1.7)	8 (5.2)	0	5 (3.4)	2 (1.7)	6 (3.9)
Adjustment disorder	適応障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Aggression	攻撃性	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Anxiety	不安	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Bradyphrenia	精神緩慢	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Confusional state	錯乱状態	0	2 (1.3)	0	0	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.7)	0
Depression	うつ病	1 (0.8)	4 (2.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
Emotional disorder	情動障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Insomnia	不眠症	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0
Irritability	易刺激性	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Mental status changes	精神状態変化	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Neurosis	神経症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Nervous system disorders	神経系障害	12 (10.2)	18 (11.8)	11 (9.1)	17 (11.4)	8 (6.7)	14 (9.2)
Altered state of consciousness	意識変容状態	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Areflexia	反射消失	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	0	0	1 (0.8)	0

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male (N=118)	Female (N=153)	Male (N=121)	Female (N=149)	Male (N=119)	Female (N=153)
Coma	昏睡	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.8)	3 (2.0)	2 (1.7)	3 (2.0)	0	1 (0.7)
Dizziness postural	体位性めまい	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Headache	頭痛	5 (4.2)	5 (3.3)	5 (4.1)	10 (6.7)	4 (3.4)	6 (3.9)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0	0	0
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	0	2 (1.3)	0	0	0	0
Hypotonia	筋緊張低下	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Lethargy	嗜眠	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Lumbar radiculopathy	腰髄神経根障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Migraine	片頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Sacral radiculopathy	仙部神経根症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	0
Seizure	痙攣発作	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Small fibre neuropathy	小径線維ニューロパチー	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Somnolence	傾眠	0	2 (1.3)	1 (0.8)	0	0	0

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Syncope	失神	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Eye disorders	眼障害	2 (1.7)	2 (1.3)	7 (5.8)	5 (3.4)	5 (4.2)	3 (2.0)
Asthenopia	眼精疲労	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	0	0	2 (1.7)	0	0	0
Cataract	白内障	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.8)	0
Corneal disorder	角膜障害	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Diplopia	複視	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Dry eye	眼乾燥	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Eye allergy	眼のアレルギー	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Eye haemorrhage	眼出血	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Glaucoma	緑内障	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Iritis	虹彩炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	0	0	0	0	0	2 (1.3)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Vision blurred	霧視	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Deafness	難聴	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Excessive cerumen production	耳垢分泌過多	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Inner ear inflammation	内耳の炎症	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Cardiac disorders	心臓障害	0	4 (2.6)	4 (3.3)	5 (3.4)	3 (2.5)	3 (2.0)
Angina pectoris	狭心症	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Extrasystoles	期外収縮	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Microvascular coronary artery disease	微小血管性冠動脈疾患	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Nodal rhythm	結節性調律	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Palpitations	動悸	0	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (2.0)	0	2 (1.3)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Vascular disorders	血管障害	3 (2.5)	2 (1.3)	4 (3.3)	3 (2.0)	2 (1.7)	2 (1.3)
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Haematoma	血腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Hypertension	高血圧	2 (1.7)	1 (0.7)	2 (1.7)	0	1 (0.8)	2 (1.3)
Hypotension	低血圧	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Varicose vein	静脈瘤	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0
Vascular wall hypertrophy	血管壁肥厚	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4.2)	5 (3.3)	12 (9.9)	8 (5.4)	4 (3.4)	12 (7.8)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Asthma	喘息	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Cough	咳嗽	1 (0.8)	0	2 (1.7)	2 (1.3)	1 (0.8)	5 (3.3)
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0	2 (1.3)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Epistaxis	鼻出血	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	0	2 (1.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
Nasal inflammation	鼻の炎症	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Nasal oedema	鼻浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.8)	2 (1.3)	2 (1.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (2.6)
Paranasal sinus discomfort	副鼻腔不快感	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Pleuritic pain	胸膜痛	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Respiratory tract congestion	気道うっ血	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	2 (1.3)	0	0

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	0	0	2 (1.7)	0	1 (0.8)	1 (0.7)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Wheezing	喘鳴	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	13 (11.0)	36 (23.5)	11 (9.1)	30 (20.1)	16 (13.4)	20 (13.1)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)
Abdominal pain	腹痛	0	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.8)	3 (2.0)	0	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (0.7)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0
Breath odour	呼気臭	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Constipation	便秘	1 (0.8)	2 (1.3)	0	4 (2.7)	0	0
Dental caries	齲歯	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
Diarrhoea	下痢	2 (1.7)	5 (3.3)	1 (0.8)	5 (3.4)	4 (3.4)	3 (2.0)
Dry mouth	口内乾燥	3 (2.5)	3 (2.0)	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (0.8)	3 (2.0)	2 (1.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (2.0)
Enteritis	小腸炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Faeces soft	軟便	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Flatulence	鼓腸	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Food poisoning	食中毒	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Gastric dilatation	胃拡張	0	0	0	0	0	1 (0.7)

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Gastritis	胃炎	0	4 (2.6)	0	3 (2.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
Gastroduodenitis	胃十二指腸炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	4 (2.6)	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Haematochezia	血便排泄	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Hyperchlorhydria	胃酸過多	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
Lip oedema	口唇浮腫	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Nausea	悪心	4 (3.4)	9 (5.9)	1 (0.8)	10 (6.7)	2 (1.7)	6 (3.9)
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Oesophagitis	食道炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Proctalgia	肛門周囲痛	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Stomatitis	口内炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Tooth disorder	歯の障害	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Toothache	歯痛	0	3 (2.0)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.3)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	3 (2.5)	5 (3.3)	3 (2.5)	2 (1.3)	1 (0.8)	5 (3.3)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (1.7)	0	0	2 (1.3)	1 (0.8)	0
Biliary colic	胆道仙痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Hepatic cyst	肝嚢胞	0	0	0	0	1 (0.8)	0

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	0	0
Liver disorder	肝障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (5.9)	14 (9.2)	5 (4.1)	6 (4.0)	7 (5.9)	11 (7.2)
Alopecia	脱毛症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Cold sweat	冷汗	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Eczema	湿疹	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (1.7)	4 (2.6)
Erythema	紅斑	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)
Ingrowing nail	嵌入爪	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Lipohypertrophy	脂肪肥大症	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Miliaria	汗疹	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Nail disorder	爪の障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Pain of skin	皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Pruritus	そう痒症	0	3 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
Rash	発疹	2 (1.7)	3 (2.0)	2 (1.7)	0	0	0
Rash generalised	全身性皮疹	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Rash macular	斑状皮疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Skin erosion	皮膚びらん	0	0	1 (0.8)	0	0	0

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Skin lesion	皮膚病変	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Solar dermatitis	日光皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Solar lentigo	日光黒子	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Xeroderma	乾皮症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (6.8)	16 (10.5)	10 (8.3)	26 (17.4)	10 (8.4)	14 (9.2)
Arthralgia	関節痛	0	0	2 (1.7)	3 (2.0)	4 (3.4)	0
Arthritis	関節炎	0	0	0	0	0	2 (1.3)
Back pain	背部痛	1 (0.8)	2 (1.3)	0	6 (4.0)	0	3 (2.0)
Exostosis	外骨腫	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.8)	0
Fibromyalgia	線維筋痛	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
Joint effusion	関節滲出液	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Joint swelling	関節腫脹	0	0	0	2 (1.3)	0	0
Muscle contracture	筋拘縮	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.8)	2 (1.3)	2 (1.7)	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.7)
Muscle tightness	筋緊張	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (0.8)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.7)	0	0	0
Neck pain	頚部痛	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Neuropathic arthropathy	神経障害性関節症	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.3)	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	3 (2.0)	2 (1.7)	5 (3.4)	3 (2.5)	4 (2.6)
Periarthritis	関節周囲炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Soft tissue swelling	軟部組織腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Tendon pain	腱痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Tendonitis	腱炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Trigger finger	弾発指	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	17 (14.4)	17 (11.1)	21 (17.4)	12 (8.1)	5 (4.2)	7 (4.6)
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Dysuria	排尿困難	0	2 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Haematuria	血尿	0	0	1 (0.8)	2 (1.3)	0	0
Ketonuria	ケトン尿	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Leukocyturia	白血球尿	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Micturition urgency	尿意切迫	0	2 (1.3)	0	0	0	0

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Nocturia	夜間頻尿	1 (0.8)	0	2 (1.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Pollakiuria	頻尿	12 (10.2)	10 (6.5)	10 (8.3)	4 (2.7)	2 (1.7)	4 (2.6)
Polyuria	多尿	4 (3.4)	1 (0.7)	6 (5.0)	3 (2.0)	0	1 (0.7)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Renal pain	腎臓痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Abortion spontaneous	自然流産	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.8)	6 (3.9)	1 (0.8)	10 (6.7)	0	4 (2.6)
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
Breast mass	乳房腫瘤	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	2 (1.3)	0	0	0	1 (0.7)
Genital discomfort	性器不快感	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Menorrhagia	月経過多	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Metrorrhagia	不正子宮出血	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	0	2 (1.3)	0	0	0	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	0	0	3 (2.0)	0	0
Vaginal discharge	腟分泌物	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Vulvovaginal discomfort	外陰腟不快感	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	0	0	3 (2.0)	0	1 (0.7)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Congenital hepatobiliary anomaly	先天性肝胆道系異常	0	0	0	0	0	1 (0.7)

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (5.1)	19 (12.4)	11 (9.1)	18 (12.1)	9 (7.6)	10 (6.5)
Asthenia	無力症	0	3 (2.0)	0	2 (1.3)	0	0
Catheter site inflammation	カテーテル留置部位炎症	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	2 (1.3)	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Fatigue	疲労	2 (1.7)	4 (2.6)	3 (2.5)	2 (1.3)	1 (0.8)	4 (2.6)
Feeling abnormal	異常感	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0	0	0
Hunger	空腹	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Malaise	倦怠感	0	3 (2.0)	0	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	4 (3.4)	1 (0.7)
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Medical device site inflammation	医療機器使用部位炎症	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Medical device site rash	医療機器使用部位発疹	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Pain	疼痛	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)
Pyrexia	発熱	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Thirst	口渇	3 (2.5)	3 (2.0)	7 (5.8)	7 (4.7)	1 (0.8)	0
Investigations	臨床検査	10 (8.5)	8 (5.2)	12 (9.9)	17 (11.4)	8 (6.7)	9 (5.9)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.4)	0	2 (1.7)	1 (0.7)	0	2 (1.3)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラー	3 (2.5)	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	2 (1.3)

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
	ゼ増加						
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Blood calcium increased	血中カルシウム増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Blood creatine increased	血中クレアチン増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	3 (2.5)	0	2 (1.7)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Blood glucose abnormal	血中ブドウ糖異常	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.8)	0
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.7)
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	2 (1.7)	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.7)
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Blood urine present	尿中血陽性	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Cardiac murmur	心雑音	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Eosinophil count increased	好酸球数増加	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Heart rate increased	心拍数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Mean cell volume decreased	平均赤血球容積減少	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Urine ketone body present	尿中ケトン体陽性	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	0	0	2 (1.3)	0	0
Weight decreased	体重減少	3 (2.5)	3 (2.0)	4 (3.3)	4 (2.7)	0	1 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (5.1)	10 (6.5)	6 (5.0)	7 (4.7)	8 (6.7)	10 (6.5)
Animal scratch	動物による引っかき傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Bone contusion	骨挫傷	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Contusion	挫傷	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (0.7)	0	0
Epicondylitis	上顆炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Fall	転倒	0	1 (0.7)	0	3 (2.0)	0	1 (0.7)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Foot fracture	足骨折	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Heat stroke	熱射病	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Joint dislocation	関節脱臼	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Keratorhexis	角膜破裂	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Laceration	裂傷	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Limb injury	四肢損傷	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 5.1 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Medication error	投薬過誤	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Meniscus injury	半月板損傷	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Muscle strain	肉離れ	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)
Road traffic accident	交通事故	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Scratch	引っかき傷	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.3)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Thermal burn	熱傷	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Wound	創傷	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Wrist fracture	手首関節骨折	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Social circumstances	社会環境	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Stress at work	職場でのストレス	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Product issues	製品の問題	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Device dislocation	医療機器位置異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0

MedDRA version 20.0

[redacted]

表 5.2 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Male (N=29)	Female (N=26)	Male (N=20)	Female (N=21)	Male (N=24)	Female (N=34)
Patients with any AE	有害事象	25 (86.2)	17 (65.4)	15 (75.0)	18 (85.7)	16 (66.7)	25 (73.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12 (41.4)	12 (46.2)	6 (30.0)	11 (52.4)	6 (25.0)	15 (44.1)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (3.4)	0	0	1 (4.8)	0	2 (5.9)
Cystitis	膀胱炎	0	1 (3.8)	0	1 (4.8)	0	1 (2.9)
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (7.7)	0	0	2 (8.3)	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (2.9)
Periodontitis	歯周炎	0	1 (3.8)	0	1 (4.8)	0	2 (5.9)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (3.8)	0	2 (9.5)	1 (4.2)	0
Salpingitis	卵管炎	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (3.4)	1 (3.8)	0	0	0	1 (2.9)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	9 (31.0)	6 (23.1)	5 (25.0)	7 (33.3)	5 (20.8)	9 (26.5)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (3.8)	0	0	0	0

表 5.2 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=29)	(N=26)	(N=20)	(N=21)	(N=24)	(N=34)
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	1 (5.0)	1 (4.8)	0	0
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	0	0	1 (5.0)	1 (4.8)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	2 (7.7)	0	1 (4.8)	0	1 (2.9)
Dehydration	脱水	0	2 (7.7)	0	0	0	1 (2.9)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (3.8)	0	0	0	2 (5.9)
Depression	うつ病	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Neurosis	神経症	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (3.4)	3 (11.5)	2 (10.0)	2 (9.5)	1 (4.2)	1 (2.9)
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Headache	頭痛	0	0	1 (5.0)	0	1 (4.2)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	2 (7.7)	1 (5.0)	2 (9.5)	1 (4.2)	1 (2.9)
Asthenopia	眼精疲労	0	0	1 (5.0)	0	0	0

表 5.2 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=29)	(N=26)	(N=20)	(N=21)	(N=24)	(N=34)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)	0
Corneal disorder	角膜障害	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Dry eye	眼乾燥	0	1 (3.8)	0	1 (4.8)	0	0
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (5.0)	1 (4.8)	0	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	0	0	1 (5.0)	0	0	1 (2.9)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.9)	1 (3.8)	2 (10.0)	0	0	1 (2.9)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (3.4)	1 (3.8)	0	0	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (13.8)	4 (15.4)	1 (5.0)	6 (28.6)	4 (16.7)	7 (20.6)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (2.9)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (2.9)
Constipation	便秘	1 (3.4)	1 (3.8)	0	3 (14.3)	0	0
Dental caries	齲歯	1 (3.4)	0	0	0	1 (4.2)	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	2 (9.5)	0	1 (2.9)

表 5.2 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Male (N=29)	Female (N=26)	Male (N=20)	Female (N=21)	Male (N=24)	Female (N=34)
Dyspepsia	消化不良	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Enteritis	小腸炎	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Faeces soft	軟便	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.9)
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Nausea	悪心	1 (3.4)	1 (3.8)	0	0	0	0
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Stomatitis	口内炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Toothache	歯痛	0	0	0	0	0	2 (5.9)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (6.9)	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)	0
Hepatic cyst	肝嚢胞	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (3.4)	0	0	1 (4.8)	0	0
Liver disorder	肝障害	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (6.9)	1 (3.8)	3 (15.0)	0	3 (12.5)	3 (8.8)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Eczema	湿疹	1 (3.4)	0	1 (5.0)	0	1 (4.2)	2 (5.9)
Lipohypertrophy	脂肪肥大症	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Miliaria	汗疹	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Nail disorder	爪の障害	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Pain of skin	皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Rash	発疹	0	0	2 (10.0)	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (3.4)	0	0	0	0	0

表 5.2 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=29)	(N=26)	(N=20)	(N=21)	(N=24)	(N=34)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (6.9)	2 (7.7)	1 (5.0)	3 (14.3)	3 (12.5)	5 (14.7)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	2 (9.5)	2 (8.3)	0
Arthritis	関節炎	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Back pain	背部痛	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.9)
Flank pain	側腹部痛	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Joint effusion	関節滲出液	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (3.4)	0	0	0	0	1 (2.9)
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	1 (5.0)	1 (4.8)	1 (4.2)	1 (2.9)
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (3.4)	1 (3.8)	0	0	1 (4.2)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	7 (24.1)	6 (23.1)	7 (35.0)	4 (19.0)	2 (8.3)	4 (11.8)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Ketonuria	ケトン尿	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (3.4)	0	1 (5.0)	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	6 (20.7)	6 (23.1)	4 (20.0)	2 (9.5)	1 (4.2)	3 (8.8)
Polyuria	多尿	0	0	1 (5.0)	1 (4.8)	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	0	1 (5.0)	0	1 (4.2)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	2 (9.5)	0	1 (2.9)
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	0	0	2 (9.5)	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Congenital hepatobiliary anomaly	先天性肝胆道系異常	0	0	0	0	0	1 (2.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.3)	5 (19.2)	4 (20.0)	6 (28.6)	3 (12.5)	2 (5.9)

表 5.2 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST Japanese population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Male (N=29)	Female (N=26)	Male (N=20)	Female (N=21)	Male (N=24)	Female (N=34)
Chest discomfort	胸部不快感	0	2 (7.7)	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	2 (7.7)	0	0	0	0
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	1 (3.4)	1 (3.8)	0	1 (4.8)	3 (12.5)	1 (2.9)
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (2.9)
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Thirst	口渇	2 (6.9)	0	4 (20.0)	4 (19.0)	0	0
Investigations	臨床検査	4 (13.8)	2 (7.7)	3 (15.0)	5 (23.8)	2 (8.3)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.4)	0	0	1 (4.8)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.4)	0	0	1 (4.8)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Weight decreased	体重減少	3 (10.3)	1 (3.8)	3 (15.0)	3 (14.3)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (3.8)	0	0	2 (8.3)	2 (5.9)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Contusion	挫傷	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Epicondylitis	上顆炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Laceration	裂傷	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	0	0	0	1 (2.9)

MedDRA version 20.0

[redacted]

表 5.3 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients			
		DAPA 5MG + INS		DAPA 10MG + INS	
		Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=43)	(N=33)	(N=33)	(N=42)
Patients with any AE	有害事象	35 (81.4)	32 (97.0)	23 (69.7)	32 (76.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	24 (55.8)	22 (66.7)	18 (54.5)	27 (64.3)
Bronchitis	気管支炎	0	2 (6.1)	2 (6.1)	2 (4.8)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	1 (2.3)	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	0	0	2 (4.8)
Eczema impetiginous	膿痂疹性湿疹	0	0	0	1 (2.4)
Enterocolitis bacterial	細菌性腸炎	0	1 (3.0)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (9.3)	3 (9.1)	4 (12.1)	4 (9.5)
Gingivitis	歯肉炎	1 (2.3)	1 (3.0)	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	0	0	1 (2.4)
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (4.7)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	2 (4.7)	2 (6.1)	0	2 (4.8)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	12 (27.9)	13 (39.4)	14 (42.4)	18 (42.9)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (2.3)	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	0	1 (3.0)	0	0
Periodontitis	歯周炎	3 (7.0)	0	1 (3.0)	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (4.7)	3 (9.1)	1 (3.0)	8 (19.0)
Pneumonia	肺炎	0	1 (3.0)	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	0	0	0	1 (2.4)
Pyoderma	膿皮症	0	0	1 (3.0)	0
Rhinitis	鼻炎	0	2 (6.1)	0	1 (2.4)
Tinea pedis	足部白癬	1 (2.3)	0	0	1 (2.4)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (2.3)	0	0	1 (2.4)

表 5.3 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients			
		DAPA 5MG + INS		DAPA 10MG + INS	
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Male (N=43)	Female (N=33)	Male (N=33)	Female (N=42)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	1 (2.4)
Vaginal infection	腟感染	0	1 (3.0)	0	0
Vaginitis bacterial	細菌性腟炎	0	0	0	1 (2.4)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	1 (3.0)	0	0
Wound infection	創傷感染	1 (2.3)	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (3.0)	0	0
Anaemia	貧血	0	1 (3.0)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (2.3)	0	0	0
Basedow's disease	バセドウ病	1 (2.3)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (4.7)	4 (12.1)	2 (6.1)	6 (14.3)
Dehydration	脱水	0	1 (3.0)	0	1 (2.4)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	0	2 (6.1)	0	1 (2.4)
Increased appetite	食欲亢進	0	0	0	1 (2.4)
Ketosis	ケトーシス	2 (4.7)	2 (6.1)	2 (6.1)	5 (11.9)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (4.7)	0	0	2 (4.8)
Insomnia	不眠症	2 (4.7)	0	0	1 (2.4)
Somnambulism	夢遊症	0	0	0	1 (2.4)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (16.3)	7 (21.2)	3 (9.1)	6 (14.3)
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	0	1 (2.4)
Cerebral ischaemia	脳虚血	1 (2.3)	0	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	0	2 (6.1)	0	0
Diplegia	両麻痺	0	0	0	1 (2.4)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	2 (4.8)
Dizziness postural	体位性めまい	1 (2.3)	0	0	0

表 5.3 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients			
		DAPA 5MG + INS		DAPA 10MG + INS	
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Male (N=43)	Female (N=33)	Male (N=33)	Female (N=42)
Headache	頭痛	2 (4.7)	2 (6.1)	2 (6.1)	4 (9.5)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (3.0)	0	0
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	0	0	1 (3.0)	0
Hypoglycaemic unconsciousness	低血糖性意識消失	0	1 (3.0)	0	0
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	1 (2.3)	1 (3.0)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	2 (4.7)	0	0	0
Sensory disturbance	感覚障害	1 (2.3)	0	0	0
Syncope	失神	0	1 (3.0)	0	0
Eye disorders	眼障害	8 (18.6)	2 (6.1)	1 (3.0)	3 (7.1)
Cataract	白内障	2 (4.7)	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	0	0	1 (2.4)
Dry eye	眼乾燥	1 (2.3)	0	0	2 (4.8)
Macular oedema	黄斑浮腫	1 (2.3)	0	0	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	0	1 (3.0)	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1 (2.3)	0	0	0
Retinopathy	網膜症	1 (2.3)	0	0	0
Ulcerative keratitis	潰瘍性角膜炎	0	1 (3.0)	0	0
Vitreous detachment	硝子体剥離	1 (2.3)	0	0	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	1 (2.3)	0	0	0
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	0	1 (3.0)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (2.3)	0	1 (3.0)	1 (2.4)
Ear discomfort	耳不快感	0	0	1 (3.0)	0
Meniere's disease	メニエール病	1 (2.3)	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	1 (2.4)

表 5.3 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients			
		DAPA 5MG + INS		DAPA 10MG + INS	
		Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=43)	(N=33)	(N=33)	(N=42)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (2.3)	1 (3.0)	1 (3.0)	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (2.3)	0	0	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	1 (3.0)	0
Palpitations	動悸	0	1 (3.0)	0	0
Vascular disorders	血管障害	2 (4.7)	0	0	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1 (2.3)	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1 (2.3)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (6.1)	0	6 (14.3)
Cough	咳嗽	0	1 (3.0)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (3.0)	0	2 (4.8)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	0	2 (4.8)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	0	2 (4.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (16.3)	6 (18.2)	6 (18.2)	13 (31.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (3.0)	0	1 (2.4)
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	0	1 (2.4)
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	1 (2.4)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (2.3)	2 (6.1)	2 (6.1)	1 (2.4)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	1 (3.0)	0
Colitis	大腸炎	0	0	0	1 (2.4)
Constipation	便秘	0	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (2.4)
Dental caries	齲歯	0	0	0	5 (11.9)
Diarrhoea	下痢	0	3 (9.1)	0	3 (7.1)
Dry mouth	口内乾燥	2 (4.7)	0	0	0
Enteritis	小腸炎	0	1 (3.0)	0	1 (2.4)

表 5.3 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients			
		DAPA 5MG + INS		DAPA 10MG + INS	
		Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=43)	(N=33)	(N=33)	(N=42)
Faeces soft	軟便	1 (2.3)	0	0	0
Gastric mucosa erythema	胃粘膜紅斑	0	1 (3.0)	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	1 (2.3)	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	1 (2.4)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (2.3)	1 (3.0)	0	0
Haemorrhoids	痔核	0	0	1 (3.0)	1 (2.4)
Nausea	悪心	0	0	1 (3.0)	1 (2.4)
Periodontal disease	歯周病	1 (2.3)	1 (3.0)	0	0
Stomatitis	口内炎	0	0	0	1 (2.4)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	1 (2.4)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (7.0)	0	1 (3.0)	0
Biliary colic	胆道仙痛	1 (2.3)	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (2.3)	0	0	0
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	0	0	1 (3.0)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (2.3)	0	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (2.3)	0	1 (3.0)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (18.6)	5 (15.2)	6 (18.2)	9 (21.4)
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	0	1 (3.0)	0
Butterfly rash	蝶形皮疹	1 (2.3)	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	2 (4.7)	0	0	2 (4.8)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (3.0)	0	0
Eczema	湿疹	1 (2.3)	3 (9.1)	2 (6.1)	2 (4.8)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	2 (4.7)	0	0	1 (2.4)
Hyperkeratosis	過角化	0	0	1 (3.0)	1 (2.4)

表 5.3 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients			
		DAPA 5MG + INS		DAPA 10MG + INS	
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Male (N=43)	Female (N=33)	Male (N=33)	Female (N=42)
Miliaria	汗疹	0	0	0	1 (2.4)
Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症	0	1 (3.0)	0	0
Pruritus	そう痒症	0	1 (3.0)	0	0
Rash	発疹	0	0	0	1 (2.4)
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (2.3)	0	1 (3.0)	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (3.0)	2 (4.8)
Xeroderma	乾皮症	1 (2.3)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (14.0)	8 (24.2)	4 (12.1)	7 (16.7)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	1 (2.4)
Back pain	背部痛	3 (7.0)	3 (9.1)	0	1 (2.4)
Bursitis	滑液包炎	0	1 (3.0)	0	0
Hip deformity	股関節変形	0	1 (3.0)	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (2.3)	0	0	1 (2.4)
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (3.0)	2 (6.1)	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (2.3)	1 (3.0)	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	1 (3.0)	0	0
Neck pain	頚部痛	0	0	1 (3.0)	1 (2.4)
Nodal osteoarthritis	結節性変形性関節症	0	0	0	1 (2.4)
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (2.3)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	1 (2.4)
Scoliosis	側弯症	0	0	1 (3.0)	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (3.0)	0	0
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	0	0	1 (3.0)	0
Tendonitis	腱炎	0	0	0	1 (2.4)

表 5.3 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients			
		DAPA 5MG + INS		DAPA 10MG + INS	
		Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=43)	(N=33)	(N=33)	(N=42)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (9.3)	4 (12.1)	3 (9.1)	6 (14.3)
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	0	0	0	1 (2.4)
Nocturia	夜間頻尿	0	0	0	2 (4.8)
Pollakiuria	頻尿	3 (7.0)	4 (12.1)	3 (9.1)	3 (7.1)
Urinary retention	尿閉	1 (2.3)	0	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (3.0)	0	0
Abortion spontaneous	自然流産	0	1 (3.0)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	2 (6.1)	2 (6.1)	2 (4.8)
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	0	0	1 (3.0)	0
Menopausal symptoms	閉経期症状	0	1 (3.0)	0	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	1 (3.0)	0	1 (2.4)
Testicular pain	精巣痛	0	0	1 (3.0)	0
Vulvar erosion	外陰部びらん	0	0	0	1 (2.4)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (9.3)	8 (24.2)	4 (12.1)	5 (11.9)
Application site erythema	適用部位紅斑	0	1 (3.0)	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	1 (3.0)	0
Fatigue	疲労	0	0	1 (3.0)	0
Feeling abnormal	異常感	0	1 (3.0)	0	0
Injection site induration	注射部位硬結	1 (2.3)	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	1 (3.0)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	2 (6.1)	0	0
Pyrexia	発熱	0	2 (6.1)	0	2 (4.8)
Thirst	口渇	3 (7.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	3 (7.1)
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	0	1 (3.0)	0	0

表 5.3 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients			
		DAPA 5MG + INS		DAPA 10MG + INS	
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Male (N=43)	Female (N=33)	Male (N=33)	Female (N=42)
Investigations	臨床検査	2 (4.7)	4 (12.1)	3 (9.1)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.3)	0	0	0
Helicobacter test positive	ヘリコバクター検査陽性	0	1 (3.0)	0	0
Influenza A virus test positive	A型インフルエンザウイルス検査陽性	0	1 (3.0)	0	0
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	1 (2.3)	1 (3.0)	0	0
Occult blood positive	便潜血陽性	0	1 (3.0)	0	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	1 (3.0)	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	0	2 (6.1)	0
Weight decreased	体重減少	0	0	1 (3.0)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (14.0)	3 (9.1)	5 (15.2)	5 (11.9)
Alcohol poisoning	アルコール中毒	0	1 (3.0)	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	0	1 (2.4)
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (2.3)	0	0	0
Bone contusion	骨挫傷	0	0	1 (3.0)	0
Contusion	挫傷	0	0	2 (6.1)	0
Foot fracture	足骨折	0	1 (3.0)	0	0
Hand fracture	手骨折	0	0	1 (3.0)	0
Heat illness	熱中症	0	0	0	1 (2.4)
Joint dislocation	関節脱臼	1 (2.3)	0	0	0
Laceration	裂傷	1 (2.3)	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	1 (3.0)	0
Limb injury	四肢損傷	0	0	1 (3.0)	0
Post-traumatic neck syndrome	外傷後頚部症候群	1 (2.3)	0	0	1 (2.4)
Procedural pain	処置による疼痛	1 (2.3)	0	0	0

表 5.3 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (D1695C00001 Part B)

		Number (%) of Patients			
		DAPA 5MG + INS		DAPA 10MG + INS	
		Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=43)	(N=33)	(N=33)	(N=42)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (2.3)	0	1 (3.0)	0
Thermal burn	熱傷	0	1 (3.0)	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	0	0	1 (2.4)
Tooth injury	歯牙損傷	1 (2.3)	0	0	0
Wound	創傷	0	0	0	1 (2.4)

MedDRA version 19.0

[redacted]

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Patients with any AE	有害事象	93 (78.8)	130 (85.0)	88 (72.7)	117 (78.5)	87 (73.1)	118 (77.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	53 (44.9)	101 (66.0)	50 (41.3)	91 (61.1)	54 (45.4)	93 (60.8)
Abscess limb	四肢膿瘍	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.3)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Appendicitis	虫垂炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Bacteraemia	菌血症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰膣炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Bartholinitis	バルトリン腺炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Bronchitis	気管支炎	2 (1.7)	4 (2.6)	4 (3.3)	3 (2.0)	3 (2.5)	10 (6.5)
Candida infection	カンジダ感染	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Carbuncle	よう	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0
Cellulitis	蜂巣炎	3 (2.5)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Cystitis	膀胱炎	1 (0.8)	7 (4.6)	0	1 (0.7)	0	3 (2.0)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Diarrhoea infectious	感染性下痢	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0
Ear infection	耳感染	0	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0	0
Ear infection bacterial	細菌性耳感染	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Eczema impetiginous	膿痂疹性湿疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Male (N=118)	Female (N=153)	Male (N=121)	Female (N=149)	Male (N=119)	Female (N=153)
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Eye infection	眼感染	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	0	0
Eyelid infection	眼瞼感染	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)
Furuncle	せつ	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	5 (4.2)	10 (6.5)	6 (5.0)	6 (4.0)	3 (2.5)	9 (5.9)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.7)	3 (2.5)	4 (2.7)	1 (0.8)	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	0	3 (2.0)	0	3 (2.0)	1 (0.8)	0
Genital candidiasis	性器カンジダ症	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0	0	0
Genital herpes	陰部ヘルペス	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Genital infection	性器感染	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Genital infection fungal	真菌性性器感染	1 (0.8)	5 (3.3)	2 (1.7)	5 (3.4)	0	0
Genitourinary tract infection	泌尿生殖器感染	0	5 (3.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Gingivitis	歯肉炎	0	0	2 (1.7)	1 (0.7)	2 (1.7)	2 (1.3)
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Hepatobiliary infection	肝胆道系感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (1.7)	2 (1.3)
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.8)	0	0	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
Infection	感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Infectious mononucleosis	伝染性単核症	0	0	0	0	0	1 (0.7)

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Influenza	インフルエンザ	7 (5.9)	7 (4.6)	1 (0.8)	8 (5.4)	5 (4.2)	2 (1.3)
Labyrinthitis	迷路炎	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0
Laryngitis	喉頭炎	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0
Localised infection	限局性感染	0	0	2 (1.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Lymphangitis	リンパ管炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Moraxella infection	モラクセラ感染	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	24 (20.3)	33 (21.6)	21 (17.4)	42 (28.2)	28 (23.5)	41 (26.8)
Onychomycosis	爪真菌症	0	3 (2.0)	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
Osteomyelitis	骨髄炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Osteomyelitis acute	急性骨髄炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Otitis media	中耳炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Pericoronitis	歯冠周囲炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	2 (1.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.3)
Peritonsillar abscess	扁桃周囲膿瘍	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.8)	2 (1.3)	2 (1.7)	7 (4.7)	4 (3.4)	3 (2.0)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Pilonidal cyst	毛巣嚢胞	2 (1.7)	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (0.8)	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.7)
Pulpitis dental	歯髄炎	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)	1 (0.8)	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Pyoderma	膿皮症	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Pyuria	膿尿	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Rectal abscess	直腸膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	3 (2.0)	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0
Salpingitis	卵管炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	2 (1.7)	0	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.8)	2 (1.3)	0	3 (2.0)	5 (4.2)	6 (3.9)
Skin infection	皮膚感染	0	2 (1.3)	0	0	1 (0.8)	2 (1.3)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)
Tinea pedis	足部白癬	2 (1.7)	0	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.7)	0
Tinea versicolour	癜風	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	1 (0.8)	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Tooth infection	歯感染	0	1 (0.7)	2 (1.7)	3 (2.0)	0	0
Tracheitis	気管炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	8 (6.8)	18 (11.8)	8 (6.6)	9 (6.0)	6 (5.0)	9 (5.9)
Urethritis	尿道炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	13 (8.5)	1 (0.8)	10 (6.7)	2 (1.7)	13 (8.5)
Vaginal infection	膣感染	0	4 (2.6)	0	0	0	1 (0.7)
Viral infection	ウイルス感染	2 (1.7)	0	2 (1.7)	5 (3.4)	0	1 (0.7)

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.3)
Vulvitis	外陰部炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	3 (2.0)	0	5 (3.4)	0	1 (0.7)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	0	10 (6.5)	0	12 (8.1)	0	5 (3.3)
Vulvovaginitis	外陰腟炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Wound infection	創傷感染	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）	3 (2.5)	0	0	4 (2.7)	1 (0.8)	2 (1.3)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Colon cancer	結腸癌	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)
Histiocytic necrotising lymphadenitis	組織球性壊死性リンパ節炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Lipoma	脂肪腫	2 (1.7)	0	0	1 (0.7)	0	0
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Tumour haemorrhage	腫瘍出血	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	4 (2.6)	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (2.0)
Anaemia	貧血	1 (0.8)	2 (1.3)	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	2 (1.3)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (1.7)	2 (1.3)	2 (1.7)	1 (0.7)	3 (2.5)	3 (2.0)
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	2 (1.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.3)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)	1 (0.7)

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	2 (1.3)	3 (2.5)	4 (2.7)	0	2 (1.3)
Autoimmune thyroid disorder	自己免疫性甲状腺障害	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Goitre	甲状腺腫	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	2 (1.3)
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	14 (11.9)	26 (17.0)	7 (5.8)	21 (14.1)	14 (11.8)	12 (7.8)
Abnormal loss of weight	異常体重減少	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Acetonaemia	アセトン血症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Acidosis	アシドーシス	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.8)	4 (2.6)	0	1 (0.7)	2 (1.7)	0
Dehydration	脱水	1 (0.8)	5 (3.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	3 (2.5)	10 (6.5)	1 (0.8)	6 (4.0)	0	1 (0.7)
Dyslipidaemia	脂質異常症	3 (2.5)	2 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	0	1 (0.8)	3 (2.0)	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	3 (2.5)	2 (1.3)	1 (0.8)	3 (2.0)	3 (2.5)	1 (0.7)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Hypoglycaemia	低血糖	1 (0.8)	2 (1.3)	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Male (N=118)	Female (N=153)	Male (N=121)	Female (N=149)	Male (N=119)	Female (N=153)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	0	0	0	2 (1.7)	0
Increased appetite	食欲亢進	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Ketoacidosis	ケトアシドーシス	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Ketosis	ケトーシス	0	3 (2.0)	1 (0.8)	3 (2.0)	1 (0.8)	1 (0.7)
Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Magnesium deficiency	マグネシウム欠乏	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Obesity	肥満	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Overweight	過体重	0	1 (0.7)	0	0	3 (2.5)	0
Polydipsia	多飲症	3 (2.5)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	0	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.3)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	4 (3.4)	11 (7.2)	4 (3.3)	10 (6.7)	5 (4.2)	7 (4.6)
Adjustment disorder	適応障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Adjustment disorder with depressed mood	抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Aggression	攻撃性	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Anxiety	不安	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)	2 (1.7)	1 (0.7)
Bradyphrenia	精神緩慢	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Confusional state	錯乱状態	0	2 (1.3)	0	0	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (1.7)	0
Depression	うつ病	2 (1.7)	4 (2.6)	2 (1.7)	3 (2.0)	1 (0.8)	3 (2.0)
Emotional disorder	情動障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Insomnia	不眠症	1 (0.8)	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.7)	3 (2.5)	0
Irritability	易刺激性	0	0	0	1 (0.7)	0	0

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Major depression	大うつ病	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Mental status changes	精神状態変化	0	0	0	2 (1.3)	0	0
Neurosis	神経症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Stress	ストレス	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Nervous system disorders	神経系障害	17 (14.4)	24 (15.7)	11 (9.1)	25 (16.8)	14 (11.8)	20 (13.1)
Altered state of consciousness	意識変容状態	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Areflexia	反射消失	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Brain injury	脳損傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Cerebral vasoconstriction	脳血管収縮	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0
Coma	昏睡	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.3)	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.8)	3 (2.0)	2 (1.7)	4 (2.7)	0	2 (1.3)
Dizziness postural	体位性めまい	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Facial spasm	顔面痙攣	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Headache	頭痛	7 (5.9)	10 (6.5)	5 (4.1)	13 (8.7)	7 (5.9)	6 (3.9)

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (1.7)	1 (0.7)	0	0	2 (1.7)	1 (0.7)
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	0	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	0
Hypotonia	筋緊張低下	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Lethargy	嗜眠	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)
Loss of consciousness	意識消失	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Lumbar radiculopathy	腰髄神経根障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Migraine	片頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Migraine with aura	前兆を伴う片頭痛	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Nerve compression	神経圧迫	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Neuralgia	神経痛	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.0)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Sacral radiculopathy	仙部神経根症	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	2 (1.3)	0	3 (2.0)	0	0
Seizure	痙攣発作	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Small fibre neuropathy	小径線維ニューロパチー	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Somnolence	傾眠	0	2 (1.3)	1 (0.8)	0	0	0
Syncope	失神	0	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.3)
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Tongue biting	咬舌	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Tremor	振戦	0	0	1 (0.8)	0	0	0

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Eye disorders	眼障害	2 (1.7)	5 (3.3)	8 (6.6)	11 (7.4)	9 (7.6)	6 (3.9)
Asthenopia	眼精疲労	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	0	0	2 (1.7)	1 (0.7)	0	0
Cataract	白内障	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0
Chalazion	霰粒腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.8)	0
Corneal disorder	角膜障害	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	0	0	2 (1.3)	2 (1.7)	1 (0.7)
Diplopia	複視	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Dry eye	眼乾燥	0	3 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Eye allergy	眼のアレルギー	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Eye haemorrhage	眼出血	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
Eye irritation	眼刺激	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Eye pain	眼痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Glaucoma	緑内障	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Iritis	虹彩炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	0	0	0	0	0	2 (1.3)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Retinal detachment	網膜剥離	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.7)
Vision blurred	霧視	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.7)	0

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.7)	4 (2.6)	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (0.7)
Cerumen impaction	耳垢栓塞	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Deafness	難聴	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Ear pruritus	耳そう痒症	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Excessive cerumen production	耳垢分泌過多	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Inner ear inflammation	内耳の炎症	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Vertigo	回転性めまい	1 (0.8)	3 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (1.7)	6 (3.9)	5 (4.1)	7 (4.7)	4 (3.4)	6 (3.9)
Angina pectoris	狭心症	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Aortic valve sclerosis	大動脈弁硬化症	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Extrasystoles	期外収縮	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Left ventricular failure	左室不全	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Microvascular coronary artery disease	微小血管性冠動脈疾患	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Nodal rhythm	結節性調律	0	0	0	0	0	1 (0.7)

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Palpitations	動悸	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (2.7)	0	2 (1.3)
Pulmonary valve incompetence	肺動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	2 (1.3)	1 (0.8)	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Vascular disorders	血管障害	3 (2.5)	7 (4.6)	5 (4.1)	4 (2.7)	4 (3.4)	4 (2.6)
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Haematoma	血腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Hypertension	高血圧	2 (1.7)	3 (2.0)	3 (2.5)	0	3 (2.5)	2 (1.3)
Hypotension	低血圧	1 (0.8)	2 (1.3)	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.7)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Varicose vein	静脈瘤	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0
Vascular wall hypertrophy	血管壁肥厚	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4.2)	8 (5.2)	14 (11.6)	16 (10.7)	8 (6.7)	17 (11.1)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Allergic respiratory symptom	アレルギー性呼吸器症状	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Allergic sinusitis	アレルギー性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Asthma	喘息	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Atelectasis	無気肺	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Catarrh	カタル	0	0	0	1 (0.7)	0	0

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Cough	咳嗽	1 (0.8)	2 (1.3)	2 (1.7)	5 (3.4)	3 (2.5)	6 (3.9)
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0	2 (1.3)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Epistaxis	鼻出血	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Nasal congestion	鼻閉	0	0	2 (1.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
Nasal inflammation	鼻の炎症	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Nasal oedema	鼻浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.8)	3 (2.0)	2 (1.7)	3 (2.0)	1 (0.8)	5 (3.3)
Paranasal sinus discomfort	副鼻腔不快感	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Pleural effusion	胸水	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Pleuritic pain	胸膜痛	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)
Respiratory tract congestion	気道うっ血	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0	0
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	0	0	3 (2.5)	0	1 (0.8)	1 (0.7)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	1 (0.7)	2 (1.7)	0	1 (0.8)	0
Wheezing	喘鳴	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	17 (14.4)	52 (34.0)	17 (14.0)	42 (28.2)	22 (18.5)	27 (17.6)

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.8)	2 (1.3)	2 (1.7)	5 (3.4)	0	3 (2.0)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.8)	2 (1.3)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.8)	3 (2.0)	1 (0.8)	3 (2.0)	3 (2.5)	1 (0.7)
Anal polyp	肛門ポリープ	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0
Breath odour	呼気臭	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	2 (1.3)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
Coeliac disease	セリアック病	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Constipation	便秘	1 (0.8)	3 (2.0)	0	4 (2.7)	0	1 (0.7)
Dental caries	齲歯	2 (1.7)	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (0.7)	2 (1.7)	2 (1.3)
Dental cyst	歯嚢胞	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	4 (3.4)	8 (5.2)	2 (1.7)	7 (4.7)	5 (4.2)	3 (2.0)
Diverticulum intestinal	腸憩室	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Dry mouth	口内乾燥	3 (2.5)	3 (2.0)	0	0	1 (0.8)	0
Dyspepsia	消化不良	1 (0.8)	4 (2.6)	2 (1.7)	3 (2.0)	1 (0.8)	4 (2.6)
Dysphagia	嚥下障害	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Enteritis	小腸炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Faeces soft	軟便	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Flatulence	鼓腸	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Food poisoning	食中毒	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Gastric dilatation	胃拡張	0	0	0	0	0	1 (0.7)

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Gastric polyps	胃ポリープ	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	1 (0.8)	7 (4.6)	0	5 (3.4)	1 (0.8)	2 (1.3)
Gastroduodenitis	胃十二指腸炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	5 (3.3)	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Haematochezia	血便排泄	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)
Hyperchlorhydria	胃酸過多	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Lip oedema	口唇浮腫	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Nausea	悪心	4 (3.4)	10 (6.5)	1 (0.8)	15 (10.1)	2 (1.7)	6 (3.9)
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Oesophagitis	食道炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Pancreatic atrophy	膵萎縮	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Proctalgia	肛門周囲痛	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Salivary gland mass	唾液腺腫瘤	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Swollen tongue	舌腫脹	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Tooth disorder	歯の障害	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Tooth impacted	埋伏歯	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Toothache	歯痛	1 (0.8)	6 (3.9)	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.7)	2 (1.3)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Vomiting	嘔吐	3 (2.5)	6 (3.9)	3 (2.5)	6 (4.0)	2 (1.7)	8 (5.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (1.7)	1 (0.7)	0	3 (2.0)	2 (1.7)	3 (2.0)
Biliary colic	胆道仙痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)
Hepatic cyst	肝嚢胞	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.3)
Hepatitis toxic	中毒性肝炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Hyperplastic cholecystopathy	過形成性胆嚢症	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Liver disorder	肝障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	10 (8.5)	22 (14.4)	8 (6.6)	13 (8.7)	10 (8.4)	16 (10.5)
Acne cystic	嚢胞性ざ瘡	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Alopecia	脱毛症	0	1 (0.7)	0	3 (2.0)	0	0
Blister	水疱	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Cold sweat	冷汗	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	2 (1.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	3 (2.0)	0	0	1 (0.8)	0
Diabetic foot	糖尿病性足病変	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Ecchymosis	斑状出血	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Eczema	湿疹	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (0.7)	2 (1.7)	4 (2.6)
Erythema	紅斑	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Hyperkeratosis	過角化	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)
Ingrowing nail	嵌入爪	0	0	0	0	0	2 (1.3)
Lipodystrophy acquired	後天性リポジストロフィー	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Lipohypertrophy	脂肪肥大症	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Miliaria	汗疹	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Nail disorder	爪の障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Pain of skin	皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Pruritus	そう痒症	0	3 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
Psoriasis	乾癬	0	2 (1.3)	0	0	0	0
Rash	発疹	3 (2.5)	5 (3.3)	3 (2.5)	0	0	0
Rash generalised	全身性皮疹	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Rash macular	斑状皮疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Scab	痂皮	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Skin erosion	皮膚びらん	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	0	0	2 (1.7)	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Skin lesion	皮膚病変	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Skin mass	皮膚腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Solar dermatitis	日光皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Solar lentigo	日光黒子	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Xeroderma	乾皮症	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	14 (11.9)	23 (15.0)	15 (12.4)	33 (22.1)	20 (16.8)	24 (15.7)
Arthralgia	関節痛	0	0	3 (2.5)	3 (2.0)	5 (4.2)	1 (0.7)
Arthritis	関節炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	3 (2.0)
Arthropathy	関節障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Back pain	背部痛	4 (3.4)	5 (3.3)	2 (1.7)	8 (5.4)	2 (1.7)	4 (2.6)
Bursitis	滑液包炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Exostosis	外骨腫	0	0	0	2 (1.3)	2 (1.7)	0
Fibromyalgia	線維筋痛	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Flank pain	側腹部痛	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.7)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Joint effusion	関節滲出液	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.8)	0	0	2 (1.3)	0	0
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (0.8)	0

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Muscle contracture	筋拘縮	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.8)	2 (1.3)	2 (1.7)	4 (2.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
Muscle tightness	筋緊張	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (1.7)	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	3 (2.5)	2 (1.3)	1 (0.8)	4 (2.7)	1 (0.8)	3 (2.0)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (0.8)	2 (1.3)	2 (1.7)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Neck pain	頚部痛	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0
Neuropathic arthropathy	神経障害性関節症	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.3)
Osteopenia	骨減少症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	3 (2.0)	3 (2.5)	5 (3.4)	3 (2.5)	4 (2.6)
Periarthritis	関節周囲炎	0	0	1 (0.8)	2 (1.3)	0	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
Pubic pain	恥骨痛	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Soft tissue swelling	軟部組織腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	2 (1.3)	0	0	0	0
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Tendon pain	腱痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Tendonitis	腱炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.3)

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Tenosynovitis stenosans	狭窄性腱鞘炎	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Trigger finger	弾発指	0	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (0.7)	2 (1.7)	0
Vertebral foraminal stenosis	椎間孔狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	17 (14.4)	20 (13.1)	21 (17.4)	16 (10.7)	5 (4.2)	10 (6.5)
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Bladder outlet obstruction	膀胱出口部閉塞	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Bladder pain	膀胱痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Dysuria	排尿困難	0	2 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Haematuria	血尿	0	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.3)	0	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0	2 (1.3)	0	0	0	0
Ketonuria	ケトン尿	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Leukocyturia	白血球尿	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Micturition frequency decreased	排尿回数減少	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Micturition urgency	尿意切迫	1 (0.8)	2 (1.3)	0	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (0.8)	0	2 (1.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Pollakiuria	頻尿	12 (10.2)	10 (6.5)	10 (8.3)	4 (2.7)	2 (1.7)	5 (3.3)
Polyuria	多尿	4 (3.4)	1 (0.7)	6 (5.0)	3 (2.0)	0	1 (0.7)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Renal pain	腎臓痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Urinary tract inflammation	尿路の炎症	0	0	0	1 (0.7)	0	0

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Abortion spontaneous	自然流産	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3 (2.5)	9 (5.9)	2 (1.7)	15 (10.1)	0	4 (2.6)
Acquired phimosis	後天性包茎	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0	0	0
Breast mass	乳房腫瘤	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Diabetic mastopathy	糖尿病性乳腺症	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	3 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)
Genital discomfort	性器不快感	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Menorrhagia	月経過多	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Menstrual disorder	月経障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Menstruation delayed	月経遅延	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Metrorrhagia	不正子宮出血	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	0	2 (1.3)	0	0	0	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	0	0	3 (2.0)	0	0
Vaginal discharge	腟分泌物	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Vaginal haemorrhage	腟出血	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Vulvovaginal discomfort	外陰腟不快感	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0	0
Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	0	0	4 (2.7)	0	1 (0.7)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	1 (0.7)

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Congenital hepatobiliary anomaly	先天性肝胆道系異常	0	0	0	0	0	1 (0.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (7.6)	23 (15.0)	12 (9.9)	21 (14.1)	15 (12.6)	16 (10.5)
Asthenia	無力症	1 (0.8)	3 (2.0)	0	3 (2.0)	0	0
Catheter site inflammation	カテーテル留置部位炎症	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	2 (1.3)	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	1 (0.8)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
Cyst	嚢胞	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Drug intolerance	薬物不耐性	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Fatigue	疲労	2 (1.7)	5 (3.3)	3 (2.5)	3 (2.0)	1 (0.8)	4 (2.6)
Feeling abnormal	異常感	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0	0	0
Hunger	空腹	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0	2 (1.3)
Injection site bruising	注射部位内出血	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Injection site induration	注射部位硬結	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	3 (2.0)	0	2 (1.3)	2 (1.7)	2 (1.3)
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	4 (3.4)	1 (0.7)
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Medical device site inflammation	医療機器使用部位炎症	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Medical device site rash	医療機器使用部位発疹	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	3 (2.5)	0
Pain	疼痛	0	2 (1.3)	0	0	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Pyrexia	発熱	0	2 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.3)	3 (2.5)	1 (0.7)
Thirst	口渇	3 (2.5)	3 (2.0)	7 (5.8)	7 (4.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
Investigations	臨床検査	17 (14.4)	13 (8.5)	15 (12.4)	21 (14.1)	11 (9.2)	12 (7.8)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.4)	1 (0.7)	3 (2.5)	1 (0.7)	0	3 (2.0)
Albumin urine present	尿中アルブミン陽性	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.5)	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.3)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Blood calcium increased	血中カルシウム増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Blood creatine increased	血中クレアチン増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (1.3)	4 (3.3)	0	2 (1.7)	1 (0.7)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (1.7)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (0.8)	0	0	4 (2.7)	1 (0.8)	0
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	1 (0.8)	2 (1.3)	0	2 (1.3)	2 (1.7)	1 (0.7)
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	1 (0.8)	0	2 (1.7)	0
Blood pressure diastolic increased	拡張期血圧上昇	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (1.3)
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Blood urine present	尿中血陽性	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Cardiac murmur	心雑音	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Eosinophil count increased	好酸球数増加	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	2 (1.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Haematocrit increased	ヘマトクリット増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Heart rate increased	心拍数増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Mean cell volume decreased	平均赤血球容積減少	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Occult blood positive	便潜血陽性	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Urine analysis abnormal	尿検査異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Urine ketone body present	尿中ケトン体陽性	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	0	0	2 (1.3)	0	0
Weight decreased	体重減少	5 (4.2)	3 (2.0)	4 (3.3)	5 (3.4)	0	2 (1.3)
Weight increased	体重増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	14 (11.9)	15 (9.8)	11 (9.1)	14 (9.4)	14 (11.8)	15 (9.8)
Animal bite	動物咬傷	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0	0	0
Animal scratch	動物による引っかき傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	1 (0.8)	0	0	0

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Bone contusion	骨挫傷	0	0	0	0	2 (1.7)	0
Clavicle fracture	鎖骨骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Contusion	挫傷	2 (1.7)	1 (0.7)	3 (2.5)	1 (0.7)	0	0
Costal cartilage fracture	肋軟骨骨折	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Ear canal injury	外耳道損傷	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Electric shock	感電	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Epicondylitis	上顆炎	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0
Fall	転倒	0	2 (1.3)	0	4 (2.7)	1 (0.8)	2 (1.3)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.8)	3 (2.0)	1 (0.8)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
Heat stroke	熱射病	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Intentional overdose	企図的過量投与	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Joint dislocation	関節脱臼	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Joint injury	関節損傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Keratorhexis	角膜破裂	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Laceration	裂傷	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (0.7)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	3 (2.0)	0	0	0	2 (1.3)
Limb injury	四肢損傷	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0
Lip injury	口唇損傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Medication error	投薬過誤	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Meniscus injury	半月板損傷	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)
Muscle strain	肉離れ	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.7)	0

表 5.4 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Overall population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=118)	(N=153)	(N=121)	(N=149)	(N=119)	(N=153)
Pelvic fracture	骨盤骨折	1 (0.8)	0	0	0	0	0
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	0	0	0	0	1 (0.8)	0
Rib fracture	肋骨骨折	2 (1.7)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)
Road traffic accident	交通事故	1 (0.8)	0	2 (1.7)	0	0	0
Scratch	引っかき傷	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.3)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Tendon injury	腱損傷	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Thermal burn	熱傷	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.3)
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Upper limb fracture	上肢骨折	0	0	0	0	0	1 (0.7)
Wound	創傷	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Wrist fracture	手首関節骨折	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
Social circumstances	社会環境	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0	0
Marital problem	夫婦間の問題	0	0	1 (0.8)	0	0	0
Stress at work	職場でのストレス	0	0	0	1 (0.7)	0	0
Product issues	製品の問題	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
Device breakage	医療機器破損	0	1 (0.7)	0	0	0	0
Device dislocation	医療機器位置異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0

MedDRA version 20.1

[redacted]

表 5.5 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Male (N=29)	Female (N=26)	Male (N=20)	Female (N=21)	Male (N=24)	Female (N=34)
Patients with any AE	有害事象	26 (89.7)	22 (84.6)	16 (80.0)	20 (95.2)	19 (79.2)	29 (85.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	17 (58.6)	20 (76.9)	9 (45.0)	15 (71.4)	14 (58.3)	23 (67.6)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (3.4)	1 (3.8)	0	1 (4.8)	1 (4.2)	3 (8.8)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Cystitis	膀胱炎	0	3 (11.5)	0	1 (4.8)	0	2 (5.9)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Eczema impetiginous	膿痂疹性湿疹	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (7.7)	1 (5.0)	0	2 (8.3)	2 (5.9)
Gastroenteritis norovirus	ノロウイルス性胃腸炎	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	1 (5.0)	1 (4.8)	1 (4.2)	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	1 (3.8)	0	1 (4.8)	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.9)
Hordeolum	麦粒腫	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (3.4)	0	1 (5.0)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	1 (3.4)	1 (3.8)	0	1 (4.8)	1 (4.2)	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	11 (37.9)	12 (46.2)	6 (30.0)	11 (52.4)	11 (45.8)	15 (44.1)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (3.8)	0	0	1 (4.2)	1 (2.9)
Pericoronitis	歯冠周囲炎	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	2 (6.9)	1 (3.8)	1 (5.0)	2 (9.5)	1 (4.2)	2 (5.9)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (3.4)	1 (3.8)	0	3 (14.3)	1 (4.2)	1 (2.9)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (3.8)	0	0	0	0

表 5.5 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Male (N=29)	Female (N=26)	Male (N=20)	Female (N=21)	Male (N=24)	Female (N=34)
Salpingitis	卵管炎	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (3.4)	0	0	1 (4.8)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (3.4)	1 (3.8)	0	0	0	1 (2.9)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	1 (3.8)	0	1 (4.8)	0	1 (2.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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 (3.4)	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)	2 (5.9)
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (2.9)
Histiocytic necrotising lymphadenitis	組織球性壊死性リンパ節炎	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Lipoma	脂肪腫	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Thyroid neoplasm	甲状腺新生物	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (3.8)	1 (5.0)	0	0	0
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	1 (5.0)	1 (4.8)	0	0
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	0	0	1 (5.0)	1 (4.8)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (6.9)	3 (11.5)	0	2 (9.5)	0	2 (5.9)
Dehydration	脱水	1 (3.4)	2 (7.7)	0	0	0	1 (2.9)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (3.8)	0	1 (4.8)	0	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (3.4)	0	0	1 (4.8)	0	0
Ketosis	ケトーシス	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (2.9)
Psychiatric disorders	精神障害	0	2 (7.7)	2 (10.0)	0	1 (4.2)	2 (5.9)
Depression	うつ病	0	1 (3.8)	0	0	0	0

表 5.5 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Male (N=29)	Female (N=26)	Male (N=20)	Female (N=21)	Male (N=24)	Female (N=34)
Insomnia	不眠症	0	1 (3.8)	1 (5.0)	0	1 (4.2)	0
Neurosis	神経症	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Stress	ストレス	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (3.4)	4 (15.4)	2 (10.0)	3 (14.3)	2 (8.3)	3 (8.8)
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Facial spasm	顔面痙攣	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Headache	頭痛	0	1 (3.8)	1 (5.0)	0	1 (4.2)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (3.8)	0	0	1 (4.2)	1 (2.9)
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Hypoglycaemic seizure	低血糖性痙攣	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Eye disorders	眼障害	0	5 (19.2)	1 (5.0)	3 (14.3)	4 (16.7)	2 (5.9)
Asthenopia	眼精疲労	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)	0
Corneal disorder	角膜障害	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	0	0	2 (9.5)	1 (4.2)	0

表 5.5 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Male (N=29)	Female (N=26)	Male (N=20)	Female (N=21)	Male (N=24)	Female (N=34)
Dry eye	眼乾燥	0	3 (11.5)	0	1 (4.8)	1 (4.2)	0
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (2.9)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (5.0)	1 (4.8)	0	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	0	0	1 (5.0)	0	1 (4.2)	1 (2.9)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (2.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.9)	2 (7.7)	3 (15.0)	2 (9.5)	0	2 (5.9)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (3.4)	1 (3.8)	0	0	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (3.4)	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.9)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	1 (3.8)	2 (10.0)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (20.7)	9 (34.6)	3 (15.0)	7 (33.3)	6 (25.0)	9 (26.5)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (2.9)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	1 (3.8)	0	1 (4.8)	1 (4.2)	1 (2.9)
Constipation	便秘	1 (3.4)	1 (3.8)	0	3 (14.3)	0	1 (2.9)

表 5.5 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	(N=29)	(N=26)	(N=20)	(N=21)	(N=24)	(N=34)
Dental caries	齲歯	2 (6.9)	1 (3.8)	2 (10.0)	0	2 (8.3)	1 (2.9)
Dental cyst	歯嚢胞	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	1 (3.8)	0	2 (9.5)	1 (4.2)	1 (2.9)
Dyspepsia	消化不良	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Enteritis	小腸炎	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Faeces soft	軟便	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.9)
Gastric polyps	胃ポリープ	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	1 (3.4)	1 (3.8)	0	0	0	1 (2.9)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Nausea	悪心	1 (3.4)	1 (3.8)	0	0	0	0
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Stomatitis	口内炎	0	1 (3.8)	0	0	1 (4.2)	0
Tooth impacted	埋伏歯	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Toothache	歯痛	0	0	0	0	0	2 (5.9)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (6.9)	0	0	2 (9.5)	2 (8.3)	1 (2.9)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Hepatic cyst	肝嚢胞	1 (3.4)	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (3.4)	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)	1 (2.9)

表 5.5 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Male (N=29)	Female (N=26)	Male (N=20)	Female (N=21)	Male (N=24)	Female (N=34)
Hyperplastic cholecystopathy	過形成性胆嚢症	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Liver disorder	肝障害	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (6.9)	5 (19.2)	5 (25.0)	1 (4.8)	5 (20.8)	5 (14.7)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Eczema	湿疹	1 (3.4)	1 (3.8)	1 (5.0)	0	1 (4.2)	2 (5.9)
Hyperkeratosis	過角化	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Lipohypertrophy	脂肪肥大症	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Miliaria	汗疹	0	0	1 (5.0)	0	0	1 (2.9)
Nail disorder	爪の障害	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Pain of skin	皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Psoriasis	乾癬	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Rash	発疹	0	1 (3.8)	3 (15.0)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Skin mass	皮膚腫瘤	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Xeroderma	乾皮症	0	1 (3.8)	0	0	1 (4.2)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (17.2)	4 (15.4)	2 (10.0)	4 (19.0)	4 (16.7)	8 (23.5)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	2 (9.5)	2 (8.3)	0
Arthritis	関節炎	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (2.9)
Back pain	背部痛	2 (6.9)	0	0	1 (4.8)	0	2 (5.9)
Flank pain	側腹部痛	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Joint effusion	関節滲出液	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (4.2)	0

表 5.5 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Male (N=29)	Female (N=26)	Male (N=20)	Female (N=21)	Male (N=24)	Female (N=34)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (6.9)	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.9)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	1 (5.0)	1 (4.8)	1 (4.2)	1 (2.9)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (3.4)	1 (3.8)	0	0	1 (4.2)	0
Trigger finger	弾発指	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	7 (24.1)	7 (26.9)	7 (35.0)	4 (19.0)	2 (8.3)	5 (14.7)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Ketonuria	ケトン尿	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (3.4)	0	1 (5.0)	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	6 (20.7)	6 (23.1)	4 (20.0)	2 (9.5)	1 (4.2)	4 (11.8)
Polyuria	多尿	0	0	1 (5.0)	1 (4.8)	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	0	1 (5.0)	0	1 (4.2)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (3.8)	0	2 (9.5)	0	1 (2.9)
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Diabetic mastopathy	糖尿病性乳腺症	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	0	0	2 (9.5)	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Congenital hepatobiliary anomaly	先天性肝胆道系異常	0	0	0	0	0	1 (2.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (13.8)	5 (19.2)	4 (20.0)	6 (28.6)	5 (20.8)	4 (11.8)

表 5.5 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Male (N=29)	Female (N=26)	Male (N=20)	Female (N=21)	Male (N=24)	Female (N=34)
Chest discomfort	胸部不快感	0	2 (7.7)	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Injection site bruising	注射部位内出血	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Injection site induration	注射部位硬結	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	2 (7.7)	0	0	2 (8.3)	1 (2.9)
Medical device site dermatitis	医療機器使用部位皮膚炎	1 (3.4)	1 (3.8)	0	1 (4.8)	3 (12.5)	1 (2.9)
Medical device site eczema	医療機器使用部位湿疹	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (2.9)
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Medical device site pruritus	医療機器使用部位そう痒感	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Thirst	口渇	2 (6.9)	0	4 (20.0)	4 (19.0)	0	1 (2.9)
Investigations	臨床検査	6 (20.7)	3 (11.5)	4 (20.0)	7 (33.3)	5 (20.8)	2 (5.9)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.4)	0	0	1 (4.8)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.4)	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Blood ketone body increased	血中ケトン体増加	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	1 (5.0)	0	1 (4.2)	0
Blood pressure diastolic increased	拡張期血圧上昇	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (2.9)
Blood urine present	尿中血陽性	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Free fatty acids increased	遊離脂肪酸増加	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Occult blood positive	便潜血陽性	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Urine output increased	尿量増加	0	0	0	1 (4.8)	0	0

表 5.5 SOC/PT 別の全有害事象の性別別集計 (安全性解析対象集団) (MB102230ST/LT Japanese population)

		Number (%) of Patients					
		DAPA 5 MG+INS		DAPA 10 MG+INS		PLA+INS	
System organ class / Preferred term	器官別大分類/基本語	Male (N=29)	Female (N=26)	Male (N=20)	Female (N=21)	Male (N=24)	Female (N=34)
Weight decreased	体重減少	5 (17.2)	1 (3.8)	3 (15.0)	4 (19.0)	0	1 (2.9)
Weight increased	体重増加	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (6.9)	4 (15.4)	1 (5.0)	2 (9.5)	3 (12.5)	3 (8.8)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Contusion	挫傷	1 (3.4)	1 (3.8)	1 (5.0)	0	0	0
Costal cartilage fracture	肋軟骨骨折	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Epicondylitis	上顆炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0
Foot fracture	足骨折	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Laceration	裂傷	0	0	0	0	2 (8.3)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	2 (7.7)	0	0	0	2 (5.9)
Lip injury	口唇損傷	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	1 (5.0)	0	0	0
Thermal burn	熱傷	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Wound	創傷	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Product issues	製品の問題	0	1 (3.8)	0	0	0	0
Device breakage	医療機器破損	0	1 (3.8)	0	0	0	0

MedDRA version 20.1

[redacted]

2.7.5　参考文献

フォシーガ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

参考文献

ADA 2005

American Diabetes Association.　Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia.　Diabetes Care 2005;28(5):1245-9.

ADA 2017

American Diabetes Association.　Standards of Medical Care in Diabetes—2017.　Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S1-135.

ADA and the Endocrine Society 2013

Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al.　Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society.　Diabetes Care 2013;36(5):1384-95.

ADA and EASD 2017

American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes.　Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: A joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2017;40(1):155-7.

Beck et al 2012

Beck RW, Tamborlane WV, Bergenstal RM, Miller KM, DuBose SN, Hall CA for the T1D Exchange Clinic Network.　The T1D exchange clinic registry.　J Clin Endocrinol Metab 2012;97(12):4383-9.

Bergstrand et al 2011

Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. AAPS J 2011;13(2):143-51.

CHMP 2012

Committee for Medicinal Products for Human Use.　Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus.　14 May 2012. CPMP/EWP/1080/00 Rev.1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf

CPMP 2002

Committee for Proprietary Medicinal Products.　Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus.　30 May 2002. CPMP/EWP/1080/00. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003262.pdf

Daneman 2006

Daneman D.　Type 1 Diabetes.　Lancet 2006;367(9513):847-58.

DCCT 1993

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.　The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.　N Engl J Med 1993;329(14):977-86.

de Leon et al 2002

de Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B.　Prevalence and risk factors for vaginal Candida colonization in women with type 1 and type 2 diabetes.　BMC Infect Dis 2002;2:1-6.

DeFronzo et al 2013

DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, et al.　Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes.　Diabetes Care 2013;36(10):3169-76.

EURODIAB ACE Study Group 2000

EURODIAB ACE Study Group.　Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe.　Lancet 2000;355(9207):873-6.　Erratum in: Lancet 2000;356(9242):1690.

FDA 2008

U.S. Department of Health and Human Services.　Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research.　Guidance for Industry - Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. Draft guidance.
https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071624.pdf

IDF 2015

International Diabetes Federation.　IDF Diabetes Atlas, 7th ed. Brussels, Belgium: 2015.　Available at: http://www.diabetesatlas.org.

Kilpatrick et al 2007a

Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL.　Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes.　Diabetologia 2007;50(12):2553-61.

Kilpatrick et al 2007b

Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL.　Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: “double diabetes” in the Diabetes Control and Complications Trial.　Diabetes Care 2007;30(3):707-12.

Kitabchi et al 2009

Kitabchi AE, Umpierrez GE, Mile JM, and Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009;32(7):1335-43

Lind et al 2014

Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdottir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. N Engl J Med 2014;371(21):1972-82.

Mayer-Davis et al 2017

Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. N Engl J Med 2017;376(15):1419-29.

Soedamah-Muthu et al 2008

Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH, for the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). Diabetes Care 2008;31(7):1360-6.

Stadler et al 2017

Stadler M, Bollow E, Fritsch M, Kerner W, Schuetz-Fuhrmann I, Krakow D, et al. Prevalence of elevated liver enzymes in adults with type 1 diabetes: A multicentre analysis of the German/Austrian DPV database. Diabetes Obes Metab 2017;19(8):1171-8.

UKPDS 33

UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352(9131):837-53.

Vanstone et al 2015

Vanstone M, Rewegan A, Brundisini F, Dejean D, Giacomini M. Patient perspectives on quality of life with uncontrolled type 1 diabetes mellitus: A systematic review and qualitative meta-synthesis. Ont Health Technol Assess Ser 2015;15(17):1-29.

Wallace et al 2001

Wallace TM, Meston NM, Gardner SG, Matthews DR. The hospital and home use of a 30-second hand-held blood ketone meter: guidelines for clinical practice. Diabet Med 2001;18(8):640-5.

Weinstock et al 2013

Weinstock RS, Xing D, Maahs DM, Michels A, Rickels MR, Peters AL, et al.　Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry.　J Clin Endocrinol Metab 2013;98(8):3411-9.

糖尿病データマネジメント研究会 2016

糖尿病データマネジメント研究会 [internet].　[cited 9 January 2018].　Available at: http://jddm.jp/data/index-2016.html#data_04

日本 IDDM ネットワーク 2011

日本 IDDM ネットワーク.　1 型糖尿病 [IDDM] レポート 2011 [internet].　[cited 16 February 2018]. Available at: http://japan-iddm.net/data/pdf/iddmhakusho2011_01_06.pdf

日本糖尿病学会 2016

日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン 2016 [internet]. [cited 9 January 2018].　Available at: http://www.jds.or.jp/modules/publication/index.php?content_id=4.

2.7.6　個々の試験のまとめ

フォシーガ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 8
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 10
2.7.6.2 個々の試験の概要 12
2.7.6.2.1 海外第 IIa 相試験（MB102072 試験） 12
2.7.6.2.1.1 被験者の内訳 21
2.7.6.2.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 22
2.7.6.2.1.3 薬物動態の評価 23
2.7.6.2.1.4 薬力学の評価 25
2.7.6.2.1.4.1 7 点血糖測定値 25
2.7.6.2.1.4.2 24 時間尿糖排泄量 28
2.7.6.2.1.4.3 空腹時血糖 30
2.7.6.2.1.4.4 持続血糖測定 32
2.7.6.2.1.4.4.1 CGM に基づく 24 時間血糖値の標準偏差及び平均血糖変動幅の変化 34
2.7.6.2.1.4.4.2 CGM に基づく 24 時間血糖値が特定の血糖範囲内であった割合の変化 34
2.7.6.2.1.4.5 インスリンの 1 日投与量の変化率 34
2.7.6.2.1.5 安全性の評価 36
2.7.6.2.1.5.1 曝露量 36
2.7.6.2.1.5.2 有害事象 36
2.7.6.2.1.5.3 死亡 39
2.7.6.2.1.5.4 その他の重篤な有害事象 39
2.7.6.2.1.5.5 投与中止に至った有害事象 39
2.7.6.2.1.5.6 その他の重要な有害事象 39
2.7.6.2.1.5.6.1 泌尿生殖器感染 39
2.7.6.2.1.5.6.2 心血管系事象 40
2.7.6.2.1.5.6.3 肝障害／肝機能検査値 40
2.7.6.2.1.5.6.4 低血糖症 40
2.7.6.2.1.5.7 臨床検査値の経時的変化 41
2.7.6.2.1.5.8 バイタルサイン 41
2.7.6.2.1.6 結論 41
2.7.6.2.2 国内第 I 相試験（D1695C00001 試験 Part A） 43
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳 49
2.7.6.2.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 49
2.7.6.2.2.3 薬物動態の評価 52
2.7.6.2.2.4 薬力学の評価 54
2.7.6.2.2.4.1 24 時間尿糖排泄量 54
2.7.6.2.2.4.2 インスリンの 1 日投与量の変化率 56
2.7.6.2.2.4.3 空腹時血糖 56

2.7.6.2.2.4.4　収縮期血圧 56
2.7.6.2.2.5　安全性の評価 56
2.7.6.2.2.5.1　曝露量 56
2.7.6.2.2.5.2　有害事象 56
2.7.6.2.2.5.3　死亡 58
2.7.6.2.2.5.4　その他の重篤な有害事象 58
2.7.6.2.2.5.5　投与中止に至った有害事象 58
2.7.6.2.2.5.6　その他の重要な有害事象 58
2.7.6.2.2.5.6.1　低血糖症 58
2.7.6.2.2.5.6.2　糖尿病性ケトアシドーシス 59
2.7.6.2.2.5.6.3　泌尿生殖器感染 59
2.7.6.2.2.5.6.4　腎機能障害／腎不全 59
2.7.6.2.2.5.6.5　肝障害 59
2.7.6.2.2.5.7　臨床検査値の評価 59
2.7.6.2.2.5.8　バイタルサイン及び心電図 60
2.7.6.2.2.5.8.1　バイタルサイン 60
2.7.6.2.2.5.8.2　心電図 60
2.7.6.2.2.6　結論 60

2.7.6.2.3　国内第 III 相試験（D1695C00001 試験 Part B） 61
2.7.6.2.3.1　被験者の内訳 67
2.7.6.2.3.2　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 68
2.7.6.2.3.3　有効性の評価 71
2.7.6.2.3.3.1　HbA1c のベースラインから投与 52 週までの変化量 71
2.7.6.2.3.3.2　グリコアルブミンの変化量 73
2.7.6.2.3.3.3　6 点 SMBG に基づく 24 時間血糖値の平均値の変化 74
2.7.6.2.3.3.4　6 点 SMBG に基づく食後血糖値の変化量 74
2.7.6.2.3.3.5　インスリンの 1 日投与量の変化率 74
2.7.6.2.3.3.6　体重の変化率 74
2.7.6.2.3.3.7　0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合 74
2.7.6.2.3.3.8　HbA1c が 7%未満であった被験者の割合 75
2.7.6.2.3.3.9　高血圧を有する被験者における収縮期血圧の変化量 75
2.7.6.2.3.3.10　ベースラインのボディ・マス・インデックス別の結果 75
2.7.6.2.3.4　安全性の評価 75
2.7.6.2.3.4.1　曝露量 75
2.7.6.2.3.4.2　有害事象 75
2.7.6.2.3.4.2.1　器官別大分類及び基本語別有害事象 81
2.7.6.2.3.4.3　死亡 81
2.7.6.2.3.4.4　その他の重篤な有害事象 81
2.7.6.2.3.4.5　投与中止に至った有害事象 82
2.7.6.2.3.4.6　その他の重要な有害事象 83
2.7.6.2.3.4.6.1　低血糖症 83
2.7.6.2.3.4.6.2　糖尿病性ケトアシドーシス 83
2.7.6.2.3.4.6.3　泌尿生殖器感染 83
2.7.6.2.3.4.6.4　腎機能障害／腎不全 83
2.7.6.2.3.4.6.5　肝障害 84
2.7.6.2.3.4.6.6　体液量減少 84

2.7.6.2.3.4.6.7　骨折 84
2.7.6.2.3.4.6.8　その他 84
2.7.6.2.3.4.7　臨床検査値の評価 84
2.7.6.2.3.4.7.1　顕著な異常値 84
2.7.6.2.3.4.7.2　臨床検査値の経時的変化 85
2.7.6.2.3.4.8　バイタルサイン及び心電図 85
2.7.6.2.3.4.8.1　バイタルサイン 85
2.7.6.2.3.4.8.2　心電図 85
2.7.6.2.3.5　結論 85

2.7.6.2.4　国際共同第 III 相試験（MB102230 試験 24 週短期投与） 86
2.7.6.2.4.1　被験者の内訳 97
2.7.6.2.4.2　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 99
2.7.6.2.4.3　有効性の評価 102
2.7.6.2.4.3.1　主要評価項目：HbA1c のベースラインから投与 24 週時までの変化量 102
2.7.6.2.4.3.1.1　感度解析 104
2.7.6.2.4.3.1.2　サブグループ解析 106
2.7.6.2.4.3.2　副次評価項目 110
2.7.6.2.4.3.2.1　インスリンの 1 日投与量の変化率 110
2.7.6.2.4.3.2.2　体重の変化率 112
2.7.6.2.4.3.2.3　CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値の変化 114
2.7.6.2.4.3.2.4　CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅の変化 117
2.7.6.2.4.3.2.5　CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化 119
2.7.6.2.4.3.2.6　重度の低血糖事象を伴わずに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合 121
2.7.6.2.4.3.3　探索的評価項目 121
2.7.6.2.4.4　安全性の評価 124
2.7.6.2.4.4.1　曝露量 124
2.7.6.2.4.4.2　有害事象 124
2.7.6.2.4.4.2.1　器官別大分類及び基本語別有害事象 136
2.7.6.2.4.4.3　死亡 137
2.7.6.2.4.4.4　その他の重篤な有害事象 137
2.7.6.2.4.4.5　投与中止に至った有害事象 137
2.7.6.2.4.4.6　その他の重要な有害事象 138
2.7.6.2.4.4.6.1　低血糖症 138
2.7.6.2.4.4.6.2　糖尿病性ケトアシドーシス 142
2.7.6.2.4.4.6.3　心血管系事象 146
2.7.6.2.4.4.6.4　肝胆道系事象 146
2.7.6.2.4.4.6.5　性器感染 147
2.7.6.2.4.4.6.6　尿路感染 148
2.7.6.2.4.4.6.7　体液量減少 149
2.7.6.2.4.4.6.8　腎機能障害／腎不全 149
2.7.6.2.4.4.6.9　骨折 149
2.7.6.2.4.4.6.10　過敏症 149
2.7.6.2.4.4.7　臨床検査値の評価 149
2.7.6.2.4.4.7.1　顕著な異常値 149

2.7.6.2.4.4.7.2　臨床検査値の経時的変化 150
2.7.6.2.4.4.7.3　その他の臨床検査パラメータ 150
2.7.6.2.4.4.8　バイタルサイン及び心電図 150
2.7.6.2.4.4.8.1　バイタルサイン 150
2.7.6.2.4.4.8.2　心電図 150
2.7.6.2.4.5　結論 150

2.7.6.2.5　国際共同第 III 相試験（MB102230 試験 52 週長期投与） 151
2.7.6.2.5.1　被験者の内訳 155
2.7.6.2.5.2　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 157
2.7.6.2.5.3　有効性の評価 157
2.7.6.2.5.3.1　探索的評価項目：HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量 157
2.7.6.2.5.3.2　その他の探索的評価項目 160
2.7.6.2.5.4　安全性の評価 164
2.7.6.2.5.4.1　曝露量 164
2.7.6.2.5.4.2　有害事象 164
2.7.6.2.5.4.2.1　器官別大分類及び基本語別有害事象 180
2.7.6.2.5.4.3　死亡 180
2.7.6.2.5.4.4　その他の重篤な有害事象 181
2.7.6.2.5.4.5　投与中止に至った有害事象 181
2.7.6.2.5.4.6　その他の重要な有害事象 183
2.7.6.2.5.4.6.1　低血糖症 183
2.7.6.2.5.4.6.2　糖尿病性ケトアシドーシス 187
2.7.6.2.5.4.6.3　心血管系事象 191
2.7.6.2.5.4.6.4　肝胆道系事象 191
2.7.6.2.5.4.6.5　性器感染 192
2.7.6.2.5.4.6.6　尿路感染 193
2.7.6.2.5.4.6.7　体液量減少 194
2.7.6.2.5.4.6.8　腎機能障害／腎不全 194
2.7.6.2.5.4.6.9　骨折 194
2.7.6.2.5.4.6.10　過敏症 195
2.7.6.2.5.4.7　臨床検査値の評価 195
2.7.6.2.5.4.7.1　顕著な異常値 195
2.7.6.2.5.4.7.2　臨床検査値の経時的変化 195
2.7.6.2.5.4.7.3　その他の臨床検査パラメータ 195
2.7.6.2.5.4.8　バイタルサイン及び心電図 196
2.7.6.2.5.4.8.1　バイタルサイン 196
2.7.6.2.5.4.8.2　心電図 196
2.7.6.2.5.5　結論 196

2.7.6.2.6　海外第 III 相試験（MB102229 試験 24 週短期投与） 197
2.7.6.2.6.1　被験者の内訳 204
2.7.6.2.6.2　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 206
2.7.6.2.6.3　有効性の評価 209
2.7.6.2.6.3.1　主要評価項目：HbA1c のベースラインから投与 24 週時までの変化量 209
2.7.6.2.6.3.1.1　感度解析 212

2.7.6.2.6.3.1.2　サブグループ解析 213
2.7.6.2.6.3.2　副次評価項目 215
2.7.6.2.6.3.2.1　インスリンの 1 日投与量の変化率 216
2.7.6.2.6.3.2.2　体重の変化率 218
2.7.6.2.6.3.2.3　CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値の変化 220
2.7.6.2.6.3.2.4　CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅の変化 223
2.7.6.2.6.3.2.5　CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化 225
2.7.6.2.6.3.2.6　重度の低血糖事象を伴わずに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合 227
2.7.6.2.6.3.3　探索的評価項目 227
2.7.6.2.6.4　安全性の評価 230
2.7.6.2.6.4.1　曝露量 230
2.7.6.2.6.4.2　有害事象 231
2.7.6.2.6.4.2.1　器官別大分類及び基本語別有害事象 243
2.7.6.2.6.4.3　死亡 243
2.7.6.2.6.4.4　その他の重篤な有害事象 243
2.7.6.2.6.4.5　投与中止に至った有害事象 244
2.7.6.2.6.4.6　その他の重要な有害事象 245
2.7.6.2.6.4.6.1　低血糖症 245
2.7.6.2.6.4.6.2　糖尿病性ケトアシドーシス 248
2.7.6.2.6.4.6.3　心血管系事象 252
2.7.6.2.6.4.6.4　肝胆道系事象 252
2.7.6.2.6.4.6.5　性器感染 253
2.7.6.2.6.4.6.6　尿路感染 254
2.7.6.2.6.4.6.7　体液量減少 254
2.7.6.2.6.4.6.8　腎機能障害／腎不全 254
2.7.6.2.6.4.6.9　骨折 255
2.7.6.2.6.4.6.10　過敏症 255
2.7.6.2.6.4.7　臨床検査値の評価 255
2.7.6.2.6.4.7.1　顕著な異常値 255
2.7.6.2.6.4.7.2　臨床検査値の経時的変化 255
2.7.6.2.6.4.7.3　その他の臨床検査パラメータ 255
2.7.6.2.6.4.8　バイタルサイン及び心電図 256
2.7.6.2.6.4.8.1　バイタルサイン 256
2.7.6.2.6.4.8.2　心電図 256
2.7.6.2.6.5　結論 256

2.7.6.2.7　海外第 III 相試験（MB102229 試験 52 週長期投与） 257
2.7.6.2.7.1　被験者の内訳 261
2.7.6.2.7.2　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 263
2.7.6.2.7.3　有効性の評価 263
2.7.6.2.7.3.1　探索的評価項目：HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量 263
2.7.6.2.7.3.2　その他の探索的評価項目 266
2.7.6.2.7.4　安全性の評価 270
2.7.6.2.7.4.1　曝露量 270

2.7.6.2.7.4.2　有害事象 270
2.7.6.2.7.4.2.1　器官別大分類及び基本語別有害事象 286
2.7.6.2.7.4.3　死亡 286
2.7.6.2.7.4.4　その他の重篤な有害事象 286
2.7.6.2.7.4.5　投与中止に至った有害事象 287
2.7.6.2.7.4.6　その他の重要な有害事象 288
2.7.6.2.7.4.6.1　低血糖症 288
2.7.6.2.7.4.6.2　糖尿病性ケトアシドーシス 291
2.7.6.2.7.4.6.3　心血管系事象 295
2.7.6.2.7.4.6.4　肝胆道系事象 295
2.7.6.2.7.4.6.5　性器感染 296
2.7.6.2.7.4.6.6　尿路感染 296
2.7.6.2.7.4.6.7　体液量減少 297
2.7.6.2.7.4.6.8　腎機能障害／腎不全 297
2.7.6.2.7.4.6.9　骨折 298
2.7.6.2.7.4.6.10　過敏症 298
2.7.6.2.7.4.7　臨床検査値の評価 298
2.7.6.2.7.4.7.1　顕著な異常値 298
2.7.6.2.7.4.7.2　臨床検査値の経時的変化 298
2.7.6.2.7.4.7.3　その他の臨床検査パラメータ 299
2.7.6.2.7.4.8　バイタルサイン及び心電図 299
2.7.6.2.7.4.8.1　バイタルサイン 299
2.7.6.2.7.4.8.2　心電図 299
2.7.6.2.7.5　結論 299

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	American Diabetes Association: 米国糖尿病学会
ALT	Alanine aminotransferase: アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance: 共分散分析
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 curve: 血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{ss}	Area under the curve from time 0–24h at steady state: 定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the concentration-time curve in one dosing interval: 投与間隔τにおける血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index: ボディ・マス・インデックス
BP	Blood pressure: 血圧
CGM	Continuous glucose monitoring: 持続血糖測定
CI	Confidence intervals: 信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration: 最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum plasma concentration: 最低血漿中濃度
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion: 持続皮下インスリン注入
DAPA	Dapagliflozin: ダパグリフロジン
DBP	Diastolic blood pressure: 拡張期血圧
DKA	Diabetic ketoacidosis: 糖尿病性ケトアシドーシス
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
FPG	Fasting plasma glucose: 空腹時血糖
GA	Glycoalbumin：グリコアルブミン
GFR	Glomerular filtration rate: 糸球体濾過率
HbA1c	Hemoglobin A1c (glycated hemoglobin): ヘモグロビン A1c（糖化ヘモグロビン）
ITT	intention-to-treat: 治療意図群
IVRS	Interactive Voice Response System: 音声自動応答システム
LOCF	Last observation carried forward: 最終観測値延長法
LT	Long-term extension: 長期継続
MAGE	Mean amplitude of glycemic excrusions: 平均血糖変動幅
MDI	Multiple daily injections: 反復投与
PT	Preferred term: 基本語
QD	Daily dose: 1 日 1 回
SBP	Systolic blood pressure: 収縮期血圧
SD	Standard deviation: 標準偏差
SE	Standard error: 標準誤差
SMBG	Self-monitored blood glucose: 血糖自己測定

略語及び専門用語	用語の説明
SOC	System organ class: 器官別大分類
ST	Short-term: 短期
T1DM	Type 1 diabetes mellitus: 1 型糖尿病
T_{max}	Time to maximum plasma concentration: 最高血漿中濃度到達時間

2.7.6.1　　臨床試験の一覧表

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 試験の種類 (資料の取扱い)	治験コード 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験のデザイン 及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 IIa 相 薬物動態 薬力学 安全性 （評価資料）	MB102072 米国	5.3.3.2	インスリンと併用したときのダパグリフロジンの安全性、薬物動態及び薬力学	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	錠剤 1 日 1 回 経口	70 例 DAPA 1 mg＋インスリン：13 例 DAPA 2.5 mg＋インスリン：15 例 DAPA 5 mg＋インスリン：14 例 DAPA 10 mg＋インスリン：15 例 プラセボ＋インスリン：13 例	1 型糖尿病患者	14 日間	完了 完全な報告書
第 I 相 薬物動態 薬力学 安全性／忍容性 （評価資料）	D1695C00001 Part A 日本	5.3.3.2	インスリンと併用したときのダパグリフロジンの薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性	無作為化 単盲検 プラセボ対照 並行群間比較	錠剤 1 日 1 回 経口	42 例 DAPA 5 mg＋インスリン：14 例 DAPA 10 mg＋インスリン：14 例 プラセボ＋インスリン：14 例	1 型糖尿病患者	7 日間	完了 完全な報告書
第 III 相 安全性／忍容性 有効性 （評価資料）	D1695C00001 Part B 日本	5.3.5.2	インスリンと併用したときのダパグリフロジンの安全性、忍容性及び有効性	多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間比較	錠剤 1 日 1 回 経口	151 例 DAPA 5 mg＋インスリン：76 例 DAPA 10 mg＋インスリン：75 例	1 型糖尿病患者	52 週間	完了 完全な報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 試験の種類 (資料の取扱い)	治験コード 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験のデザイン 及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 III 相（検証的試験） 有効性 安全性 （24 週短期投与期間評価資料）	MB102230 （24 週短期投与） 日本を含む 13 ヵ国	5.3.5.1	インスリンと併用したときのダパグリフロジンの有効性及び安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	錠剤 1 日 1 回 経口	合計 768 例（日本人内訳 154 例） DAPA 5 mg＋インスリン：256 例（日本人内訳 55 例） DAPA 10 mg＋インスリン：256 例（日本人内訳 41 例） プラセボ＋インスリン：256 例（日本人内訳 58 例）	1 型糖尿病患者	24 週間	完了 完全な報告書
	MB102230 52 週間（24 週短期投与＋28 週長期継続投与） 海外	5.3.5.1	インスリンと併用したときのダパグリフロジンの安全性及び忍容性並びに有効性の維持性	同上	同上	同上	同上	52 週間	完了 完全な報告書
第 III 相 有効性 安全性 （評価資料）	MB102229 （24 週短期投与） 海外	5.3.5.1	インスリンと併用したときのダパグリフロジンの有効性及び安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	錠剤 1 日 1 回 経口	833 例 DAPA 5 mg＋インスリン：277 例 DAPA 10 mg＋インスリン：296 例 プラセボ＋インスリン：260 例	1 型糖尿病患者	24 週間	完了 完全な報告書
	MB102229 52 週間（24 週短期投与＋28 週長期継続投与） 海外	5.3.5.1	インスリンと併用したときのダパグリフロジンの安全性及び忍容性並びに有効性の維持性	同上	同上	同上	同上	52 週間	完了 完全な報告書

DAPA：ダパグリフロジン

2.7.6.2　　個々の試験の概要

2.7.6.2.1　　海外第 IIa 相試験（MB102072 試験）

試験方法の概要を表 2に示す。

表 2　　試験方法の概要（MB102072 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	1 型糖尿病（T1DM）患者を対象とするインスリン療法の併用薬としてのダパグリフロジンの安全性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 IIa 相パイロット試験
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、5 群並行群間比較、二重盲検試験 試験のフローチャートを図 1に、試験スケジュールを表 3に示す。
目的	【主要目的】 二重盲検下で、14 日間経口投与後の各用量のダパグリフロジン（1 mg、2.5 mg、5 mg 及び 10 mg/day）＋インスリン併用の安全性及び忍容性を評価する。安全性及び忍容性は、重篤な有害事象、死亡、有害事象による中止、低血糖症、泌尿生殖器感染の有害事象、又は臨床的意義のあるバイタルサインの変化が生じた被験者の数によって評価した。 【副次的目的】 • 7 日間の二重盲検経口投与後のダパグリフロジン（1 mg、2.5 mg、5 mg 及び 10 mg/day）＋インスリン併用とプラセボ＋インスリン併用の中央検査機関での 7 点血糖測定に基づく平均血糖値のベースラインからの変化量を比較評価する。 • 投与 7 日目のダパグリフロジン及びその主要不活性代謝物であるダパグリフロジン 3-*O*-glucuronide の薬物動態を評価する。 【探索的目的】 • ダパグリフロジン＋インスリン併用とプラセボ＋インスリン併用の 7 日間の二重盲検投与後の入院中の持続血糖測定（CGM）に基づく 24 時間平均血糖値のベースライン（投与-1 日目）からの変化量が以下の範囲内である割合を比較評価する。 – 50 mg/dL 以上 – 70 mg/dL 以上 – 71 mg/dL 以上 180 mg/dL 以下 – 180 mg/dL 超 • 7 日間の二重盲検経口投与後のダパグリフロジン＋インスリン併用とプラセボ＋インスリン併用の CGM から推定した血糖変動のベースライン（投与-1 日目）からの変化量を比較評価する。 • 7 日間の二重盲検経口投与後のダパグリフロジン＋インスリン併用とプラセボ＋インスリン併用のインスリンの 1 日合計用量の入院中のベースライ

表 2　　試験方法の概要（MB102072 試験）

項目	内容
	ン（投与-1 日目）からの変化率を比較評価する。 • 7 日間の二重盲検経口投与後のダパグリフロジン（1 mg、2.5 mg、5 mg 及び 10 mg/day）＋インスリン併用とプラセボ＋インスリン併用の空腹時血糖（FPG）のベースラインからの変化量を比較評価する。 • 7 日間の二重盲検経口投与後の 24 時間尿糖排泄量及び腎臓でのグルコース再吸収の阻害率に対するダパグリフロジン用量の影響を評価する。
対象被験者	• 持効型インスリン（グラルギン又はデテミル）＋速効型食前インスリンの反復投与（1 日 2 回以上）又はインスリンポンプ療法（持続皮下インスリン注入［CSII］）を受けている 18 以上 65 歳以下の男性及び女性 T1DM 患者 • スクリーニング前のインスリンの使用歴が 12 ヵ月以上であり、かつインスリン投与方法（反復投与［MDI］又は CSII）がスクリーニング前に少なくとも 3 ヵ月間は変更されていない者 • 基礎インスリンの用量（被験者の自己報告による）が登録前の 2 週間安定している（1 日用量の変動が 20%以内）患者 • 血糖コントロールが不十分（中央検査機関で登録時に得られた糖化ヘモグロビン［HbA1c］が 7.0%以上かつ 10.0%以下であることと定義。1 回の再テストは許可）である患者 • 推算糸球体濾過率（GFR）が 60 mL/min/1.73 m^2 以下ではない患者 投与群間の均衡を確保するために、ボディ・マス・インデックス（BMI）区分（23 kg/m^2 以下又は 23 kg/m^2 超）及びインスリン投与方法（CSII 又は MDI）によって層別割付した。
予定被験者数	70 例（1 群当たり 14 例）
予定被験者数の設定根拠	本治験の主目的は、二重盲検下において、T1DM 患者にダパグリフロジン 1 mg、2.5 mg、5 mg 及び 10 mg を 1 日 1 回（QD）、14 日間経口投与したときの安全性プロファイル及び忍容性をプラセボと比較評価することである。 本治験では正式な統計学的仮説検定は計画しなかった。そのため、本治験における症例数は正式な検出力評価に基づいていない。目標症例数は 1 群当たり 14 例とし、70 例の被験者をダパグリフロジン 1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 及びプラセボ群に 1：1：1：1：1 の割合で無作為割付するものとした。
治験薬	ダパグリフロジン（1 mg 錠剤、ロット番号 [redacted]；2.5 mg 錠剤、ロット番号 [redacted]；5 mg 錠剤、ロット番号 [redacted]；10 mg 錠剤、ロット番号 [redacted]） プラセボ（ダパグリフロジン 1 mg 相当、ロット番号 [redacted]；2.5 mg 及び 5 mg 相当、ロット番号 [redacted]；10 mg 相当、ロット番号 [redacted]） 二重盲検下された治験薬キットには、ダパグリフロジン／プラセボ錠のボトル 3 本が含まれる。
用法・用量	二重盲検期初日（1 日目）に、ダパグリフロジン 1 mg 群、ダパグリフロジン 2.5 mg 群、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群のいずれか 1 群に 1：1：1：1：1 の割合で無作為割付した。被験者は 14 日間の二重盲検投与期間中に、継続中のインスリン療法と併用して治験薬を 1 日 1 回 3

表 2　　試験方法の概要（MB102072 試験）

項目	内容
	錠服用（二重盲検治験薬キット中の各ボトルから 1 錠）した。二重盲検中の治験薬の用量を変更することは不可とした。被験者はダパグリフロジン又はそのプラセボの 14 日間投与を受け、投与-3 から 7 日目まで入院した。退院後、1 週間の追跡調査期間を通じて、3 回の受診を行うものとした。
評価項目	【主要評価項目】 <u>安全性</u> 1） 14 日間のダパグリフロジン投与中に以下の事象が発現した被験者の数：死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、低血糖、泌尿生殖器感染の有害事象。 2） 14 日間のダパグリフロジン投与中に以下に定義する臨床的意義のあるバイタルサインの変化が生じた被験者の割合（%）： バイタルサインの異常の基準 • 心拍数（bpm）：心拍数 100 bpm 超かつベースラインからの上昇幅 30 bpm 超、又は心拍数 55 bpm 未満かつベースラインからの低下幅 15 bpm 超 • 収縮期血圧（SBP）（mmHg）：SBP が 140 mmHg 超かつベースラインからの上昇幅が 20 mmHg 超、又は SBP が 90 mmHg 未満かつベースラインからの低下幅が 20 mmHg 超 • 拡張期血圧（DBP）（mmHg）：DBP が 90 mmHg 超かつベースラインからの上昇幅が 10 mmHg 超、又は DBP が 55 mmHg 未満かつベースラインからの低下幅が 10 mmHg 超 起立性変化 • 心拍数（bpm）：立位心拍数－仰臥位心拍数が 30 bpm 超 • SBP（mmHg）：立位 SBP－仰臥位 SBP が-25 mmHg 未満 • DBP（mmHg）：立位 DBP－仰臥位 DBP が-10 mmHg 未満 【副次評価項目】 <u>薬力学</u> 二重盲検下で 7 日間経口投与後のダパグリフロジン（1 mg、2.5 mg、5 mg 及び 10 mg/day）＋インスリン併用とプラセボ＋インスリン併用の中央検査機関での 7 点血糖測定に基づく平均血糖値のベースラインからの変化量の比較 <u>薬物動態</u> 投与 7 日目のダパグリフロジン及びその主要不活性代謝物であるダパグリフロジン 3-*O*-glucuronide（BMS-801576）の血漿中濃度-時間データに基づく以下の反復投与薬物動態パラメータ：C_{max}、T_{max}、AUC_{τ}、AUC_{τ} の代謝物／親化合物比（分子量で補正） 【探索的評価項目】 • 二重盲検下で 7 日間投与後の以下のパラメータのベースライン（投与 1 日目）からの変化量：

表 2　　試験方法の概要（MB102072 試験）

項目	内容
	– CGM に基づく 24 時間血糖値が以下の範囲内である割合： – 2.8 mmol/L（50 mg/dL）以下 – 3.9 mmol/L（70 mg/dL）以下 – 3.9 mmol/L（70 mg/dL）超 10.0 mmol/L（180 mg/dL）以下 – 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超 – CGM に基づく 24 時間平均血糖値 – CGM に基づく 24 時間血糖値の標準偏差（SD） – CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅（MAGE） – FPG – 24 時間尿糖排泄量 – 腎臓でのグルコース再吸収の阻害率 – SBP – 以下のインスリン 1 日投与量の 7 日間の二重盲検投与後のベースライン（投与-1 日目）からの変化率： – 基礎インスリンの 1 日投与量 – 追加インスリンの 1 日投与量 – インスリンの 1 日投与量
解析方法	【安全性】 各投与群における発現率の推定値（カテゴリー変数の評価項目の場合）、又は平均及び 95%信頼区間（CI）の要約統計量（連続変数の評価項目の場合）を求めた。重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象については、詳細を記述した。 二重盲検投与期間の投与 1 日目から二重盲検投与期間の最終投与日の 4 日後までに発現した低血糖症を、二重盲検投与期間中に生じたものとみなした。二重盲検投与期間中に低血糖症が発現した被験者の割合を投与群別に表で示した。低血糖症は以下のとおり分類した。 • 重度の低血糖症：重度の意識障害により他人（第三者による）の介助を必要とした症候性事象、又は毛細血管中若しくは血漿中のグルコース濃度が 3 mmol/L（54 mg/dL）未満かつグルコース若しくはグルカゴン投与後の速やかな回復を示した症候性事象と定義した。 • 軽度の低血糖症：第三者の介助が必要ない毛細血管中若しくは血漿中のグルコース濃度が 3.5 mmol/L（63 mg/dL）未満の症候性事象、又は重度の低血糖症の基準に適合しない毛細血管中若しくは血漿中のグルコース濃度が 3.5 mmol/L（63 mg/dL）未満の無症候性事象と定義した。 • その他の低血糖症：低血糖症が示唆されると治験責任医師から報告されたが上記の基準に適合していなかった事象と定義した。 二重盲検投与期間中に発現し、かつ治験薬の投与中止に至った低血糖症を投与群別に要約した。投与中止に至った低血糖症を要約する際にカットオフ日の時間枠は設けなかった。

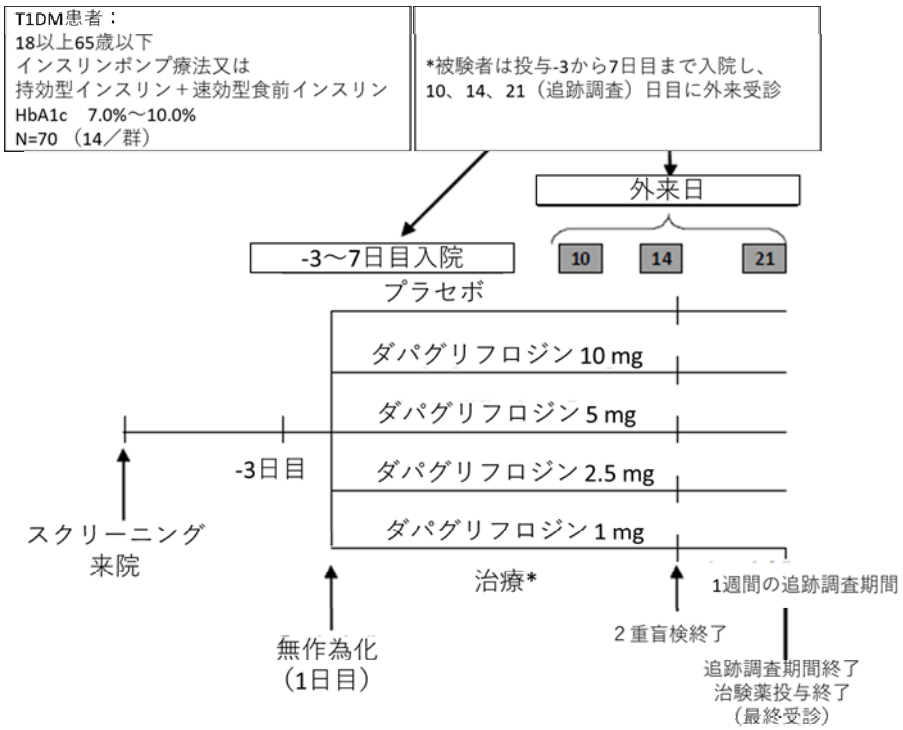
表 2　　試験方法の概要（MB102072 試験）

項目	内容
	【薬物動態】 二重盲検下で 7 日間経口投与後の各用量のダパグリフロジン（1 mg、2.5 mg、5 mg 及び 10 mg/day）群におけるダパグリフロジンとその主要不活性代謝物であるダパグリフロジン 3-*O*-glucuronide の両方について、以下の薬物動態パラメータの要約統計量を求めた：C_{max}、T_{max}、AUC_{τ}、AUC_{τ} の代謝物／親化合物比。 本治験の薬物動態評価項目のすべての解析は、薬物動態解析対象集団を対象として実施した。要約統計量として、算術平均、SD、幾何平均、変動係数、中央値、最小値、最大値及び範囲を計算した。また、投与 7 日目の C_{max}、T_{max}、AUC_{τ} 及び AUC_{τ} の代謝物／親化合物比の数値もリスト化した。さらに、ダパグリフロジンとその主要不活性代謝物であるダパグリフロジン 3-*O*-glucuronide の両方について、すべての採取時点での血漿中濃度を要約し、リスト化した。 【薬力学】 二重盲検下で 7 日間経口投与後のダパグリフロジン（1 mg、2.5 mg、5 mg 及び 10 mg/day）＋インスリン併用とプラセボ＋インスリン併用の中央検査機関での 7 点血糖測定に基づく平均血糖値のベースラインからの変化量を要約した。 中央検査機関での 7 点血糖測定のプロセスでは、各食事（朝食、昼食、夕食）の前及び 2 時間後並びに就寝時に血糖測定を行った。これらの数値の平均は T1DM 患者の HbA1c と相関することが明らかになっている。 CGM に関する評価はすべて、各被験者の 24 時間測定値に基づいて行った。特定の範囲より低値／高値又は範囲内である各 24 時間の測定値の割合から、臨床的に重要な目標値からの変動の情報が得られる。同様に、血糖測定値の 24 時間平均は、総合的な血糖コントロールの直接的な指標となる。解析の観点から、これらは血糖測定値の分布の位置指標とみなされる。血糖測定値の変動の指標に関しては、血糖不安定の指標として各被験者の血糖測定値の 24 時間 SD を計算した。SD によって血糖測定値のばらつきが定量化できるが、24 時間平均血糖値からの血糖測定値の重大な乖離と軽微な乖離は識別できない。重大な変動又は軽微な変動は酸化ストレスに関連していることから、血糖異常に関して臨床的に重要とみなされる。この理由から、24 時間ごとに各被験者について 24 時間 MAGE も計算し、平均血糖プロファイルからの重大な乖離に注目した。 投与-1、1、7 及び 14 日目に FPG を測定した。ベースラインから投与 7 日目までの変化量は、治験実施計画書で規定した薬力学評価項目である。これに加えて、他のすべての評価時点でのベースラインからの変化量を推定した。 24 時間尿糖排泄量はダパグリフロジンの作用機序に関連しており、24 時間採尿に基づいて測定した。投与 1 と 7 日目の両日のベースラインからの変化量を推定した。 腎臓でのグルコース再吸収の阻害率もダパグリフロジンの作用機序に関連しており、24 時間尿糖排泄量と同時に計算した。 被験者は、投与-3 から 21 日目まで毎日電子患者日誌デバイスに基礎インスリン及び追加インスリンの投与量を記録した。基礎インスリン、追加インスリン及び両方の合計について 1 日投与量を計算した。各投与群における各試験日のベースラ

表 2　　試験方法の概要（MB102072 試験）

項目	内容
	インからの変化量を要約した。ベースラインから投与 7 日目までの変化量は、治験実施計画書で規定した薬力学評価項目である。
実施施設	米国 12 施設
治験期間	2012 年 2 月～2012 年 10 月

図 1　　試験のフローチャート（MB102072 試験）



MB102072 試験の治験総括報告書　図 3.1-1 から引用

表 3　　試験スケジュール（MB102072 試験）

項目	スクリーニング来院*	入院						外来				
		ベースライン			二重盲検投与期						追跡調査期間	備考
		-3 日目	-2 日目	-1 日目	1 日目	2～6 日目	7 日目	8 日目	10 日目	14 日目/ET	21 日目	*-3 日目は、スクリーニング来院 30 日以内
全般的手順												
簡易身体所見	X						X			X	X	
身体所見		X			X							
仰臥位 BP 及び HR	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
立位 BP 及び HR				X	X		X			X		
ECG	X									X		
身長	X											
体重	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	スクリーニング、入院中毎日（-2 日目より）、各外来時
BMI	X											
併用薬／併用療法の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
インスリン投与量の調整（必要な場合）		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
安全性評価												
AE		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
低血糖事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
尿ケトン試験紙の交付及びトレーニング（必要な場合）		X						X	X			
被験者による毎日の尿ケトン検査（試験紙）（患者日誌に記録）		X	X	X	X	X	X	X	X	X		午後以降入院の場合、-2 日目に開始

表 3　　試験スケジュール（MB102072 試験）

項目	スクリーニング来院*	入院						外来				
		ベースライン			二重盲検投与期						追跡調査期間	備考
		-3 日目	-2 日目	-1 日目	1 日目	2～6 日目	7 日目	8 日目	10 日目	14 日目/ET	21 日目	*-3 日目は、スクリーニング来院 30 日以内
毎日の液体摂取量と出力量の記録		X	X	X	X	X	X					午後以降入院の場合、-2 日目に開始
薬物動態解析用 CGMS のデータ収集				X	X		X			X (13 日目)	X	被験者は試験期間中装置を着用し、すべてのデータを収集する。記された日にちは BMS 用に使用する。
SMBG 最低一日 4 回（朝食、昼食、夕食前及び就寝時、必要な場合）、外来期間含む。		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	被験者はすべての有効な SMBG 値を CGMS に入力すること
中央検査機関												
妊娠検査（尿）WOCBP のみ	X		X	X					X	X	X	
安全性に関する標準的な血液検査	X		X		X		X			X	X	
安全性に関する標準的な尿検査	X		X		X		X			X	X	
24 時間随時尿によるグルコース、ナトリウム、尿酸およびクレアチニンの定量				X	X		X					

表 3　　試験スケジュール（MB102072 試験）

項目	スクリーニング来院*	入院						外来				
		ベースライン			二重盲検投与期						追跡調査期間	備考
		-3 日目	-2 日目	-1 日目	1 日目	2～6 日目	7 日目	8 日目	10 日目	14 日目/ET	21 日目	*-3 日目は、スクリーニング来院 30 日以内
中央検査機関による 7 点血糖測定（朝昼夕 3 食の前と 2 時間後、及び就寝時〔夜 11 時前〕）				X	X		X					
FPG	X			X	X		X			X		
C ペプチド	X											
血清インスリン							X					7 日目投与前、昼食前、夕食後
HbA1c	X											
肝炎検査・TSH	X											
空腹時血清脂質	X						X			X		
遊離脂肪酸	X				X		X			X		
血清 β-ヒドロキシブチレート			X		X		X			X	X	
薬物動態評価解析用検体採血 0、0.5、1、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間後							X	X				7 日目の投与 24 時間後 PK 解析用検体は 8 日目に採取。

AE：有害事象、BMI：ボディ・マス・インデックス、BP：血圧、CGMS：持続血糖測定システム、ECG：心電図、FPG：空腹時血糖、HbA1c：糖化ヘモグロビン、HR：心拍数、SMBG：血糖自己測定、TSH：甲状腺刺激ホルモン、WOCBP：妊娠可能な女性
MB102072 試験の治験実施計画書　表 5.1-1 から引用

2.7.6.2.1.1　　被験者の内訳

本試験における被験者の内訳を表 4に、解析対象集団の内訳を表 5に示す。

171 例が組み入れられ、このうち 70 例が無作為割付けされ、治験薬の投与を受け、62 例（88.6%）が 2 週間の二重盲検の治療期間を完了した。主な中止理由は、同意撤回であった。

53 例を薬物動態パラメータ解析対象集団とし、54 例を薬物動態濃度解析対象集団とした。

表 4　　被験者の内訳（MB102072 試験）

	PLA + INS	DAPA 1 mg + INS	DAPA 2.5 mg + INS	DAPA 5 mg + INS	DAPA 10 mg + INS	Total
Subjects Enrolled	-	-	-	-	-	171
Subjects Randomized and Treated	13	13	15	14	15	70
Subjects Completing 2-Week Treatment Period	12 (92.3)	12 (92.3)	15 (100.0)	11 (78.6)	12 (80.0)	62 (88.6)
Subjects Not Completing 2-Week Treatment Period	1 (7.7)	1 (7.7)	0	3 (21.4)	3 (20.0)	8 (11.4)
Adverse Event	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.4)
Subject Request to Discontinue Treatment	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.4)
Subject Withdrew Consent	1 (7.7)	1 (7.7)	0	1 (7.1)	1 (6.7)	4 (5.7)
Subject No Longer Meets Study Criteria	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.4)
Other	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.4)
Subjects Continuing in the Study	12 (92.3)	12 (92.3)	15 (100.0)	11 (78.6)	12 (80.0)	62 (88.6)
Subjects Not Continuing in the Study	1 (7.7)	1 (7.7)	0	3 (21.4)	3 (20.0)	8 (11.4)

DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
MB102072 試験の治験総括報告書　表 5.1-1、表 5.1-2 から引用

表 5　　解析対象集団の内訳（MB102072 試験）

	PLA+ INS	DAPA 1 mg + INS	DAPA 2.5 mg + INS	DAPA 5 mg + INS	DAPA 10 mg + INS	Total
Randomized subjects[a]	13	13	15	14	15	70
Treated subjects[b]	13	13	15	14	15	70
Pharmacokinetic parameter subjects[c]	0	12	14	14	13	53
Pharmacokinetic concentration	0	13	14	14	13	54

表 5　　解析対象集団の内訳（MB102072 試験）

	PLA+ INS	DAPA 1 mg + INS	DAPA 2.5 mg + INS	DAPA 5 mg + INS	DAPA 10 mg + INS	Total
subjects[d]						

a　Randomized subjects who took at least one dose of double-blind study medication in the treatment group to which they were randomized.
b　Subjects who took at least one dose of double-blind study medication in the treatment group to which they were randomized unless subjects have never received the double-blind study medication they were randomized. In which case subjects will be included in the treatment group based on the first treatment received.
c　Randomized subjects who took at least one dose of double-blind study medication in the treatment group to which they were randomized with adequate pharmacokinetic profiles.
d　Randomized subjects who took at least one dose of double-blind study medication in the treatment group to which they were randomized with adequate pharmacokinetic concentration profiles.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
MB102072 試験の治験総括報告書　表 5.2-1 から引用

2.7.6.2.1.2　　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性を表 6に示す。

人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性は、投与群間で概ね類似していた。男女の比率はダパグリフロジン 1 mg 群では女性の被験者の方が多かった（男性 5 例、女性 8 例）が、全体として男性（40/70 例、57.1%）の方が女性よりもやや多かった。被験者のほとんどは白人で（88.6%）あった。全体で、平均年齢は約 35 歳、平均ボディ・マス・インデックス（BMI）は 24.9 kg/m^2 であった。BMI 25 kg/m^2 以上の被験者は 37%、27 kg/m^2 以上の被験者は 26%であった。ダパグリフロジン 10 mg 群の 5 例の BMI は 30 kg/m^2 超であった。1 例を除き、GFR は 60 mL/min/1.73 m^2 以上であった。

T1DM の平均罹病期間は 18.7 年（2.5～53.9 年）で、10 年超は 53 例（75.7%）であった。全体の平均 HbA1c は 8.46%であった。HbA1c が 9.0%以上の被験者の割合は、プラセボ群（7/13 例、53.8%）で最も高く、ダパグリフロジン 1 mg 群（1/13 例、7.7%）で最も低かった。また、HbA1c が 8%未満の被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群（2/14 例、14.3%）及びプラセボ群（3/13 例、23.1%）で他の投与群と比較して低かった。

表 6　　人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性（MB102072 試験）

	PLA + INS (N=13)	DAPA 1 mg + INS (N=13)	DAPA 2.5 mg + NS (N=15)	DAPA 5 mg + INS (N=14)	DAPA 10 mg + INS (N=15)	Total (N=70)
Age (years)				34.8	37.5	35.3
Mean (SD)	34.5 (12.18)	33.7 (9.11)	35.7 (13.93)	(14.00)	(15.24)	(12.86)
Min, Max	18, 58	23, 50	18, 65	19, 62	25.0, 55.0	26.0, 45.0
Gender (%)						
Male	8 (61.5)	5 (38.5)	11 (73.3)	8 (57.1)	8 (53.3)	40 (57.1)
Female	5 (38.5)	8 (61.5)	4 (26.7)	6 (42.9)	7 (46.7)	30 (42.9)
Race (%)	11 (84.6)	11 (84.6)	14 (93.3)	14 (100.0)	12 (80.0)	62 (88.6)
White	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (6.7)	0	2 (13.3)	5 (7.1)

表 6　　人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性（MB102072 試験）

	PLA + INS (N=13)	DAPA 1 mg + INS (N=13)	DAPA 2.5 mg + NS (N=15)	DAPA 5 mg + INS (N=14)	DAPA 10 mg + INS (N=15)	Total (N=70)
Black/African	0	1 (7.7)	0	0	0	1 (1.4)
American	1 (7.7)	0	0	0	1 (6.7)	2 (2.9)
Asian						
Other						
Weight (kg)	78.02	77.02	77.41	67.27	78.44	75.64
Mean (SD)	(11.40)	(16.68)	(13.39)	(7.58)	(19.94)	(14.72)
Min, Max	55.8, 93.0	55.8, 115.6	71.3, 93.0	58.0, 80.6)	51.9, 118.0	51.9, 118.0
Body Mass Index (kg/m^2)		25.12		23.40	25.83	24.88
Mean (SD)	25.27 (3.03)	(3.76)	24.78 (2.70)	(2.40)	(4.83)	(3.47)
Min, Max	21.1, 30.1	20.5, 33.1	21.4, 29.0	19.2, 27.5	19.0, 33.4	19.0, 33.4
Method of Insulin Administration						
Insulin pump	6 (46.2)	6 (46.2)	7 (46.7)	7 (50.0)	7 (46.7)	33 (47.1)
Daily injection	7 (53.8)	7 (53.8)	8 (53.3)	7 (50.0)	8 (53.3)	37 (52.9)
Duration of Diabetes (years)		20.12	21.67	17.21	18.07	18.70
Mean (SD)	13 (9.74)	(9.60)	(12.26)	(10.63)	(13.99)	(11.32)
Number (%)						
< 3 years	0	1 (7.7)	0	0	0	1 (1.4)
≥3 and ≤ 10 years	4 (30.8)	1 (7.7)	3 (20.0)	3 (21.4)	5 (33.3)	16 (22.9)
> 10 years	9 (69.2)	11 (84.6)	12 (80.0)	11 (78.6)	10 (66.7)	53 (75.7)
HbA1c (%)		8.21		8.50	8.39	8.46
Mean (SD)	8.75 (0.919)	(0.676)	8.45 (0.861)	(0.779)	(0.818)	(0.810)
Number (%)						
<8	3 (23.1)	5 (38.5)	6 (40.0)	2 (14.3)	5 (33.3)	21 (30.0)
≥8 and <9	3 (23.1)	7 (53.8)	4 (26.7)	8 (57.1)	5 (33.3)	27 (38.6)
≥9	7 (53.8)	1 (7.7)	5 (33.3)	4 (28.6)	5 (33.3)	22 (31.4)

DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo; N the number of subjects; SD standard deviation
MB102072 試験の治験総括報告書　表 5.3.1-1、表 5.3.1-2、表 5.4-1 から引用

2.7.6.2.1.3　　薬物動態の評価

薬物動態の評価を表 7に示す。

ダパグリフロジンとその代謝物であるダパグリフロジン 3-*O*-glucuronide の両方について、C_{max} と AUC_{τ} はどちらも用量に比例した増加を示した。ダパグリフロジンは経口投与後に速やかに吸収され、ダパグリフロジンの T_{max} の中央値は 0.50～1.00 時間の範囲であった。同様に、ダパグリフロジン 3-*O*-glucuronide の T_{max} の中央値は 1.00～2.00 時間の範囲であった。AUC_{τ} の代謝物／親化合物比はすべての用量群でほぼ一定であり、0.66～0.76 の範囲であった。

表 7　　薬物動態の評価（薬物動態解析対象集団）（MB102072 試験）

TREATMENT GROUP	STATISTIC	Dapagliflozin C_{max} (ng/mL)	Dapagliflozin T_{max} (h)	Dapagliflozin AUC_T (ng.h/mL)	Dapagliflozin 3-*O*-glucuronide C_{max} (ng/mL)	Dapagliflozin 3-*O*-glucuronide T_{max} (h)	Dapagliflozin 3-*O*-glucuronide AUC_T (ng.h/mL)	Ratio of metabolite to parent AUC
DAPA 1 mg + INS	N	12	12	12	12	12	12	12
	MEAN	13.58	1.04	49.79	11.07	1.42	51.58	0.74
	S.D.	6.240	1.040	11.807	3.512	0.901	15.398	0.218
	GEO.MEAN	12.18		48.42	10.58		49.63	0.72
	%CV	45.93	99.68	23.71	31.73	63.56	29.85	29.29
	MEDIAN	11.10	0.50	49.11	10.15	1.00	47.64	0.71
	MIN	3.8	0.4	31.5	6.5	0.9	32.4	0.5
	MAX	24.4	4.0	67.9	17.6	4.0	82.8	1.2
DAPA 2.5 mg + INS	N	14	14	14	14	14	14	14
	MEAN	25.48	1.08	133.51	23.91	1.83	141.23	0.76
	S.D.	8.270	0.684	43.128	10.636	0.866	50.924	0.254
	GEO.MEAN	24.19		127.17	21.96		132.38	0.73
	%CV	32.46	63.14	32.30	44.48	47.23	36.06	33.22
	MEDIAN	24.90	1.00	135.90	21.50	2.00	143.69	0.76
	MIN	13.9	0.2	77.0	12.4	1.0	64.9	0.4
	MAX	39.1	3.0	216.0	47.7	4.0	237.9	1.3
DAPA 5 mg + INS	N	14	14	14	14	14	14	14
	MEAN	73.47	1.03	278.59	53.92	1.57	277.46	0.70
	S.D.	30.177	0.888	75.918	23.362	0.855	92.465	0.180
	GEO.MEAN	66.11		269.09	49.22		262.58	0.68
	%CV	41.07	86.63	27.25	43.33	54.49	33.33	25.69
	MEDIAN	79.90	1.00	264.51	50.05	1.07	297.00	0.63
	MIN	20.6	0.5	158.7	17.5	0.8	148.5	0.5
	MAX	124.0	4.0	417.7	112.0	4.0	436.3	1.1
DAPA 10 mg + INS	N	13	13	13	13	13	13	13
	MEAN	140.12	1.27	670.42	110.58	1.84	610.68	0.70
	S.D.	41.092	1.107	324.008	29.641	1.613	241.791	0.225
	GEO.MEAN	134.34		600.01	106.68		567.77	0.66
	%CV	29.33	86.99	48.33	26.80	87.45	39.59	32.37
	MEDIAN	137.00	1.00	663.54	110.00	1.00	546.49	0.61
	MIN	73.4	0.0	208.5	56.8	0.5	242.2	0.4
	MAX	212.0	4.0	1424.8	163.0	6.0	1202.2	1.1

N is the number of randomized subjects who took at least one dose of dapagliflozin with adequate pharmacokinetic parameter profiles.
S.D. corresponds to the standard deviation around the mean.
GEO. Mean corresponds to the geometric mean.
CV corresponds to the coefficient of variation.
DAPA dapagliflozin; INS insulin
MB102072 試験の治験総括報告書　表 9.2-1 から引用

2.7.6.2.1.4　　薬力学の評価

2.7.6.2.1.4.1　　7 点血糖測定値

2 週間の二重盲検投与期間中の中央検査機関での 7 点血糖測定値のベースラインからの変化量の要約を表 8に、2 週間の二重盲検投与期間中の中央検査機関での 7 点血糖測定値のベースラインから投与 7 日目までの変化量の要約を表 9に示す。

プラセボ群を含むすべての投与群で平均 7 点血糖測定値はベースラインと比較して低下傾向を示した。ベースラインにおいて、プラセボ群はダパグリフロジン群より高い平均値を示した。ダパグリフロジン 2.5 mg、5 mg 及び 10 mg 群で、平均 7 点血糖測定値に対する最大の影響は投与 1 日目に認められた。平均 7 点血糖測定値のベースラインからの変化量について、いずれのダパグリフロジン群にもプラセボ群との差は認められなかった。

表 8　　中央検査機関での 7 点血糖測定値（mg/dL）のベースラインからの変化量の要約— 2 週二重盲検投与期間（無作為化された集団）（MB102072 試験）

			Baseline Value		Value at Visit		Change from Baseline			
Treatment Group	Day	N#	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Median	95% Confidence Interval
PLA + INS	Baseline	13			184.13	44.554				
(N=13)	Day 1	12	182.42	46.084	169.37	26.600	-13.05	48.933	-28.71	(-44.14 , 18.04)
	Day 7	13	184.13	44.554	167.62	27.342	-16.52	52.755	-10.43	(-48.40 , 15.36)
DAPA 1 mg + INS	Baseline	12			161.38	30.711				
(N=13)	Day1	9	152.29	16.902	140.68	24.677	-11.60	28.994	-4.43	(-33.89 , 10.68)
	Day 7	12	161.38	30.711	142.37	24.274	-19.01	38.077	-15.64	(-43.21 , 5.18)
DAPA 2.5 mg + INS	Baseline	15			166.20	37.055				
(N=15)	Day 1	14	171.29	32.571	133.34	29.554	-37.95	47.638	-37.14	(-65.45 , -10.44)
	Day 7	12	161.89	37.703	144.61	30.271	-17.29	24.751	-24.21	(-33.01 , -1.56)
DAPA 5 mg + INS	Baseline	14			164.01	28.338				
(N=14)	Day 1	13	164.02	29.495	132.43	19.445	-31.59	36.066	-30.57	(-53.39 , -9.80)
	Day 7	14	164.01	28.338	140.61	40.202	-23.40	35.296	-15.43	(-43.78 , -3.02)
DAPA 10 mg + INS	Baseline	13			165.41	37.322				
(N=15)	Day 1	13	165.41	37.322	138.00	32.286	-27.41	44.993	-31.14	(-54.60 , -0.22)
	Day 7	12	164.90	38.936	147.36	24.967	-17.55	37.561	-27.21	(-41.41 , 6.32)

N is the number of randomized subjects who took at least one dose of double-blind study medication.
At baseline, N# corresponds to the number of randomized subjects with non-missing baseline value and at least one post-baseline value. Otherwise N# is the number of randomized subjects with non-missing baseline and Day t values.
Includes the average of all available glucose values before and 2-hr after each meal (breakfast, lunch, dinner) as well as bedtime.
Only cases with all 7 measurements during a day were considered for analysis.
Day 1 estimates include measurements both prior and after the first dose of double-blind treatment medication.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
MB102072 試験の治験総括報告書　表 10.1-1 から引用

表 9　　中央検査機関での 7 点血糖測定値（mg/dL）のベースラインから投与 7 日目までの変化量の要約—2 週二重盲検投与期間（無作為化された集団）（MB102072 試験）

STATISTICS	PLA + INS (N=13)	DAPA 1 mg + INS (N=13)	DAPA 2.5 mg + INS (N=15)	DAPA 5 mg + INS (N=14)	DAPA 10 mg + INS (N=15)
N#	13	12	12	14	12
Baseline mean (SD)	184.13 (44.554)	161.38 (30.711)	161.89 (37.703)	164.01 (28.338)	164.90 (38.936)
Day 7 mean (SD)	167.62 (27.342)	142.37 (24.274)	144.61 (30.271)	140.61 (40.202)	147.36 (24.967)
Mean change from baseline (SE)	-16.52 (14.6316)	-19.01 (10.9920)	-17.29 (7.1451)	-23.40 (9.4334)	-17.55 (10.8430)
95% CI for mean change from baseline	-48.40 , 15.36	-43.21 , 5.18	-33.01 , -1.56	-43.78 , -3.02	-41.41 , 6.32
Difference from PLA + INS (SE)		-2.50 (18.5425)	-0.77 (16.7228)	-6.88 (17.1548)	-1.03 (18.4617)
95% CI for difference from placebo + ins		-40.85 , 35.86	-35.36 , 33.82	-42.21 , 28.45	-39.22 , 37.16

N is the number of randomized subjects who took at least one dose of double-blind study medication.
N# corresponds to the number of randomized subjects with non-missing baseline and Day 7 values.
Includes the average of all available glucose values before and 2-hr after each meal (breakfast, lunch, dinner) as well as bedtime.
Only cases with all 7 measurements during a day were considered for analysis.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error
MB102072 試験の治験総括報告書　表 10.1-2 から引用

2.7.6.2.1.4.2　　24 時間尿糖排泄量

24 時間尿糖排泄量のベースラインからの変化量を表 10に示す。

ダパグリフロジンの既知の作用機序と一致して、本治験で評価した用量範囲全体で 24 時間尿糖排泄量が用量依存的に増加した。投与 7 日目の 24 時間尿糖排泄量のベースラインからの変化量はプラセボ群では-21.45 g/24h（95% CI：-53.89, 10.98）、ダパグリフロジン 1 mg 群では 41.48 g/24h（95% CI：27.40, 55.57）、ダパグリフロジン 2.5 mg 群では 48.09 g/24h（95% CI：27.82, 68.37）であった。ダパグリフロジン 5 mg 群は 71.71 g/24h（95% CI：46.53, 96.97）、ダパグリフロジン 10 mg 群は 88.02 g/24h（95% CI：54.68, 121.35）であった。

表 10　24 時間尿糖排泄量（g/24h）のベースラインからの変化量（無作為化された集団）（MB102072 試験）

			Baseline Value		Value at Visit		Change from Baseline			
Treatment Group	Day	N#	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Median	95% Confidence Interval
PLA + INS (N=13)	Day -1	13			30.38	51.553				
	Baseline	13			30.38	51.553				
	Day 1	13	30.38	51.553	10.70	8.097	-19.68	53.197	-3.90	(-51.83 , 12.46)
	Day 7	13	30.38	51.553	8.93	7.451	-21.45	53.671	-3.00	(-53.89 , 10.98)
DAPA 1 mg + INS (N=13)	Day -1	12			6.73	6.342				
	Baseline	12			6.56	6.490				
	Day 1	11	6.92	6.680	43.61	10.472	36.69	10.152	33.50	(29.87 , 43.51)
	Day 7	12	6.56	6.490	48.04	20.649	41.48	22.171	38.20	(27.40 , 55.57)
DAPA 2.5 mg + INS (N=15)	Day -1	15			12.05	12.218				
	Baseline	15			12.05	12.218				
	Day 1	15	12.05	12.218	51.57	28.569	39.51	33.470	38.40	(20.98 , 58.05)
	Day 7	14	12.15	12.673	60.24	37.821	48.09	35.116	40.40	(27.82 , 68.37)
DAPA 5 mg + INS (N=14)	Day -1	14			11.08	10.834				
	Baseline	14			11.08	10.834				
	Day 1	14	11.08	10.834	63.04	24.309	51.96	23.879	55.60	(38.18 , 65.75)
	Day 7	14	11.08	10.834	82.83	47.476	71.75	43.677	60.15	(46.53 , 96.97)
DAPA 10 mg + INS (N=15)	Day -1	15			11.64	13.639				
	Baseline	14			11.85	14.129				
	Day 1	14	11.85	14.129	69.61	30.588	57.76	28.072	55.70	(41.55 , 73.97)
	Day 7	13	10.75	14.073	98.77	57.525	88.02	55.168	74.60	(54.68 , 121.35)

N is the number of randomized subjects who took at least one dose of double-blind study medication.
At baseline, N# corresponds to the number of randomized subjects with non-missing baseline value and at least one post-baseline value. Otherwise N# is the number of randomized subjects with non-missing baseline and Day t values.
The 24-hour period is defined based on the morning void (i.e. from the first morning void to the one of the next day).
Day 1 estimates include measurements both prior and after the first dose of double-blind treatment medication.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
MB102072 試験の治験総括報告書　表 10.2-1 から引用

2.7.6.2.1.4.3　　空腹時血糖

FPG のベースラインからの変化量を表 11に示す。

投与-1、1、7 及び 14 日目の FPG を評価した。FPG はプラセボ群も含め、いずれの投与群でも低下傾向が認められた。ダパグリフロジン群では、投与 1 日目で投与 7 日目と比較して数値的に大きな低下が認められた。

表 11 空腹時血糖（mg/dL）のベースラインからの変化量の要約—2 週二重盲検投与期間（無作為化された集団）（（MB102072 試験）

			Baseline Value		Value at Visit		Change from Baseline			
Treatment Group	Day	N#	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Median	95% Confidence Interval
PLA + INS (N=13)	Day -1	13			170.54	73.492				
	Day 1	13			158.92	77.534				
	Baseline	13			158.92	77.534				
	Day 7	13	158.92	77.534	150.62	65.594	-8.31	92.013	-13.00	(-63.91 , 47.30)
	Day 14	11	162.18	81.474	161.18	70.521	-1.00	133.524	11.00	(-90.70 , 88.70)
DAPA 1 mg + INS (N=13)	Day -1	12			159.17	49.898				
	Day 1	12			140.25	72.455				
	Baseline	12			146.83	76.218				
	Day 7	12	146.83	76.218	120.75	35.993	-26.08	65.113	-34.00	(-67.45 , 15.29)
	Day 14	12	146.83	76.218	135.33	53.700	-11.50	73.840	-7.50	(-58.42 , 35.42)
DAPA 2.5 mg+ INS (N=15)	Day -1	15			175.87	81.315				
	Day 1	14			149.07	57.318				
	Baseline	15			157.00	63.195				
	Day 7	15	157.00	63.195	137.13	61.457	-19.87	59.434	-13.00	(-52.78 , 13.05)
	Day 14	14	163.00	60.985	163.64	48.843	0.64	83.145	5.50	(-47.36 , 48.65)
DAPA 5 mg + INS (N=14)	Day -1	14			160.36	67.282				
	Day 1	14			158.29	58.854				
	Baseline	14			158.29	58.854				
	Day 7	13	158.85	61.218	116.38	40.736	-42.46	63.968	-50.00	(-81.12 , -3.81)
	Day 14	12	153.00	59.532	151.92	61.766	-1.08	75.656	0.00	(-49.15 , 46.99)
DAPA 10 mg + INS (N=15)	Day -1	15			159.67	81.006				
	Day 1	15			154.40	75.332				
	Baseline	14			157.14	77.395				
	Day 7	13	163.23	76.987	127.62	44.719	-35.62	52.405	-53.00	(-67.28 , -3.95)
	Day 14	11	161.45	72.434	133.73	41.809	-27.73	57.594	-39.00	(-66.42 , 10.96)

N is the number of randomized subjects who took at least one dose of double-blind study medication.
At baseline, N# corresponds to the number of randomized subjects with non-missing baseline value and at least one post-baseline value. Otherwise N# is the number of randomized subjects with non-missing baseline and Day t values.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
MB102072 試験の治験総括報告書 表 10.3-1 から引用

2.7.6.2.1.4.4　　持続血糖測定

1 日を通じたグルコースの変化を評価するために、本治験では CGM を実施した。CGM では 1 日当たり 288 の間質液中グルコース測定値が得られ、特定の時点での血糖測定値と比較して非常に多い情報を収集できる。様々なパラメータについて CGM の解析を行った。

CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値の変化 24 時間平均血糖値のベースラインからの変化量を表 12に示す。

24 時間の期間中のすべての CGM に基づいた 1 日平均血糖値を、総合的な血糖コントロールの指標として評価した。他の薬力学パラメータと同様に、プラセボ群で改善の傾向が認められ、投与 7 日目の 1 日平均血糖値のベースラインからの変化量は-20.25　mg/dL（95% CI：-65.29, 24.79）であった。ダパグリフロジン 5　mg 群及びダパグリフロジン 10　mg 群では明らかな減少が認められ、投与 7 日目の 1 日平均血糖値のベースラインからの変化量はそれぞれ-29.55 mg/dL（95% CI：-47.25, -11.85）及び-41.27　mg/dL（95% CI：-66.86, -15.69）であった。

表 12　　CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値の変化（無作為化された集団）（MB102072 試験）

			Baseline Value		Value at Visit		Change from Baseline			
Treatment Group	Day	N#	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Median	95% Confidence Interval
PLA + INS (N=13)	Baseline	10			173.66	42.998				
	Day 1	9	174.52	45.516	160.96	31.048	-13.56	61.015	5.96	(-60.46 , 33.34)
	Day 7	10	173.66	42.998	153.41	40.865	-20.25	62.959	-18.61	(-65.29 , 24.79)
DAPA 1 mg + INS (N=13)	Baseline	11			162.09	30.012				
	Day 1	11	162.09	30.012	159.39	44.556	-2.70	38.671	-8.71	(-28.68 , 23.28)
	Day 7	10	161.74	31.612	145.98	19.897	-15.76	32.015	-17.61	(-38.66 , 7.14)
DAPA 2.5 mg + INS (N=15)	Baseline	13			174.00	41.530				
	Day 1	11	170.65	44.535	151.14	32.552	-19.50	39.574	-27.16	(-46.09 , 7.08)
	Day 7	11	177.95	39.255	164.01	37.209	-13.93	49.102	-13.66	(-46.92 , 19.05)
DAPA 5 mg + INS (N=14)	Baseline	13			173.59	33.242				
	Day 1	10	174.12	33.663	146.46	33.709	-27.66	47.886	-18.32	(-61.92 , 6.60)
	Day 7	13	173.59	33.242	144.04	50.964	-29.55	29.296	-21.67	(-47.25 , -11.85)
DAPA 10 mg + INS (N=15)	Baseline	13			174.27	44.367				
	Day 1	13	174.27	44.367	158.45	42.931	-15.81	35.777	-20.01	(-37.43 , 5.81)
	Day 7	9	180.51	44.584	139.24	34.929	-41.27	33.287	-55.74	(-66.86 , -15.69)

N is the number of randomized subjects who took at least one dose of double-blind study medication.
At baseline, N# corresponds to the number of randomized subjects with non-missing baseline value and at least one post-baseline value. Otherwise N# is the number of randomized subjects with non-missing baseline and Day t values.
On each study day, only subjects with at least 70% of the glucose readings and any time distance between any 2 consecutive readings less than 3 hours are considered for analysis.
Glucose readings are obtained from continuous glucose monitoring.
The 24-hour period is defined based on midnight (i.e. from 00:00 to 23:59).
Day 1 estimates include measurements both prior and after the first dose of double-blind treatment medication.
All sensor readings below 40 mg/dL are output as 39 mg/dL and all sensor readings above 400 mg/dL are output as 401 mg/dL.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
MB102072 試験の治験総括報告書　表 10.5-4 から引用

2.7.6.2.1.4.4.1　　CGM に基づく 24 時間血糖値の標準偏差及び平均血糖変動幅の変化

CGM によって 2 つの異なる血糖変動の指標の評価も行った。24 時間平均血糖値の SD は、1 日を通じた測定値の変動の指標となる。MAGE は、大幅な（>1SD）血糖変動に注目することによって 1 日の血糖値の最も臨床的に意味のある変動を評価するアプローチである。どちらの血糖変動評価からも、プラセボ群ではわずかな改善が認められ、ダパグリフロジン群（特に 5 mg 及び 10 mg 用量群）では血糖変動の改善がより明確であった。投与 7 日目の SD のベースラインからの変化量は、プラセボ群では-2.32 mg/dL（95% CI：-34.55, 29.91）、ダパグリフロジン 5 mg 群では 15.80 mg/dL（95% CI：32.15, 0.55）、ダパグリフロジン 10 mg 群では-25.78 mg/dL（95% CI：-41.09, -10.47）であった。投与 7 日目の MAGE のベースラインからの変化量は、プラセボ群では-6.04 mg/dL（95% CI：-86.74, 74.66）、ダパグリフロジン 5 mg 群では-58.35 mg/dL（95% CI：-106.44, -10.25）、ダパグリフロジン 10 mg 群では-63.13 mg/dL（95% CI：-111.45, -14.80）であった。

2.7.6.2.1.4.4.2　　CGM に基づく 24 時間血糖値が特定の血糖範囲内であった割合の変化

T1DM 患者の血糖コントロールの状態を、特定の血糖範囲内であった割合の評価によって推定した。低血糖範囲内（2 レベル：70 mg/dL 未満及び 54 mg/dL 未満）であった割合、目標範囲内（71～180 mg/dL）であった割合及び高血糖範囲内（180 mg/dL 超）であった割合の評価を行った。低血糖範囲内の CGM 値の割合にベースラインからの明確な変化はなかったものの、高用量のダパグリフロジン投与群では 1 日平均値のベースラインからの変化量が大きい傾向があった。プラセボ群の投与 7 日目の 1 日平均値のベースラインからの平均変化量は-20.25 mg/dL（95% CI：-65.29, 24.79）、ダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群の 1 日平均値のベースラインからの変化量はそれぞれ-29.55 mg/dL（95% CI：-47.25, -11.85）及び-41.27 mg/dL（95% CI：-66.86, -15.69）であった。ダパグリフロジン群では高血糖範囲内の CGM 値の割合が低下し（5 mg［ベースラインからの変化量：-18.38%、95% CI：-27.47, -9.29］、10 mg［ベースラインからの変化量：-20.14%、95% CI：-35.94, -4.33］）、目標範囲内であった時間の割合が上昇した（5 mg［ベースラインからの変化量：13.89%、95% CI：4.31, 23.47］、10 mg［ベースラインからの変化量：15.72%、95% CI：3.96, 27.48］）。プラセボ群でもこれらのパラメータの改善を示し、高血糖範囲内の CGM 値の割合が低下し（ベースラインからの変化量：-18.38%、95% CI：-38.70, 8.11）、目標範囲内であった時間の割合が上昇した（ベースラインからの変化量：15.44%、95% CI は-7.90, 38.78）が、いずれも 95% CI は 0 を含んでいた。

2.7.6.2.1.4.5　　インスリンの 1 日投与量の変化率

インスリンの 1 日投与量のベースラインからの変化量を表 13に示す。

インスリン治療下でのダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg の追加投与による血糖パラメータの改善は、インスリンが減量された状況において認められた。インスリンの 1 日投与量のベースラインからの変化率は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-19.31%（95% CI：-30.13, -6.82）、ダパグリフロジン 10 mg 群では-16.17%（95% CI：-29.41, -0.45）であった。プラセボ群では投与初期にインスリンの 1 日投与量が増加し、投与 7 日目までにベースライン値に戻っていた（ベースラインからの変化率：1.66%、95% CI：-22.83, 33.92）。したがって、ダパグリフロジン群で観察された血糖コントロールの改善は、インスリン減量下で認められたものであった。

表 13　　インスリンの 1 日投与量の変化率（無作為化された集団）（MB102072 試験）

			Baseline Value		Value at Visit		Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Day	N#	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Median	95% Confidence Interval
PLA + INS (N=13)	BASELINE	13			48.15	20.388				
	DAY 1	13	48.15	20.388	54.58	20.618	14.59	39.644	8.99	(-7.03 , 41.23)
	DAY 7	13	48.15	20.388	51.27	24.792	1.66	46.369	-11.24	(-22.83 , 33.92)
DAPA 1 mg + INS (N=13)	BASELINE	13			56.98	28.522				
	DAY 1	13	56.98	28.522	54.36	29.688	-5.55	14.325	-2.47	(-13.82 , 3.52)
	DAY 7	12	56.90	29.788	50.49	31.734	-15.98	16.678	-7.20	(-25.93 , -4.68)
DAPA 2.5 mg + INS (N=15)	BASELINE	15			66.00	35.829				
	DAY 1	15	66.00	35.829	58.56	28.094	-9.84	21.810	-7.66	(-21.14 , 3.08)
	DAY 7	15	66.00	35.829	58.78	35.207	-11.13	21.086	-4.90	(-22.07 , 1.35)
DAPA 5 mg + INS (N=14)	BASELINE	14			39.36	15.061				
	DAY 1	14	39.36	15.061	34.45	10.160	-9.07	22.708	-14.88	(-21.28 , 5.03)
	DAY 7	14	39.36	15.061	31.52	12.287	-19.31	20.118	-17.31	(-30.13 , -6.82)
DAPA 10 mg + INS (N=15)	BASELINE	15			55.14	29.459				
	DAY 1	15	55.14	29.459	49.75	27.616	-10.77	16.101	-9.08	(-19.25 , -1.39)
	DAY 7	13	57.43	30.514	46.68	20.042	-16.17	23.840	-19.25	(-29.41 , -0.45)

N is the number of randomized subjects who took at least one dose of double-blind study medication.
At baseline, N# corresponds to the number of randomized subjects with non-missing baseline value and at least one post-baseline value. Otherwise N# is the number of randomized subjects with non-missing baseline and Day t values.
Total daily insulin is the sum of total daily basal and total daily bolus quantities.
The 24-hour period is defined based on midnight (i.e. from 00:00 to 23:59).
Day 1 estimates include measurements both prior and after the first dose of double-blind treatment medication. F/U=FOLLOW-UP.
Mean percent change from baseline was calculated using the geometric mean back-transformed from the results calculated under the logarithm transformation.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
MB102072 試験の治験総括報告書　表 10.4-3 から引用

2.7.6.2.1.5 安全性の評価

2.7.6.2.1.5.1 曝露量

2 週間の二重盲検投与期間中の曝露量を表 14に示す。治験薬に対する平均曝露日数は、11.9 日から 13.8 日の範囲で、投与群間で同等であった。

表 14 治験薬の曝露量の要約—2 週二重盲検投与期間（治療を受けた集団）（MB102072 試験）

	Number (%) of subjects				
Duration (Days)	PLA + INS N=13	DAPA 1 mg + INS N=13	DAPA 2.5 mg + INS N=15	DAPA 5 mg + INS N=14	DAPA 10 mg + INS N=15
1	0	1 (7.7)	0	0	1 (6.7)
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	1 (6.7)
5	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	1 (6.7)
8	1 (7.7)	0	0	2 (14.3)	0
9	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0
12	0	0	0	1 (7.1)	0
13	2 (15.4)	1 (7.7)	3 (20.0)	0	1 (6.7)
14	10 (76.9)	10 (76.9)	12 (80.0)	10 (71.4)	11 (73.3)
15	0	1 (7.7)	0	0	0
16	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0
20	0	0	0	1 (7.1)	0
Summary statistics					
Mean	13.4	13.0	13.8	13.4	11.9
Median	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
Min, Max	8, 14	1, 15	13, 14	8, 20	1, 14
Standard deviation	1.66	3.63	0.41	2.87	4.27

This table includes all treated subjects. Percentages reported are based on the total number of subjects in each treatment group. The extent of exposure to study medication during the double-blind treatment period is defined as the difference between the last and the first dose of study medication of the double-blind treatment period plus 1 day.
Table Note: There are isolated incidents in which the extent of exposure seems to be longer to double-blind medication rather than background insulin. This is an artifact of the analysis algorithm because on the last day of double-blind medication the insulin dose taken was not reported and therefore, the duration to it goes to the previous day were this was reported.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
MB102072 試験の治験総括報告書 表 6.1-1 から引用

2.7.6.2.1.5.2 有害事象

2 週間の二重盲検投与期間中の有害事象の要約を表 15に、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）別の 2 週間の二重盲検投与期間中の有害事象の要約を表 16に示す。

低血糖、泌尿生殖器感染及びその他の有害事象の発現率は投与群間で概して類似していた。

治験薬との関連ありと治験責任医師等により判断された有害事象は、ダパグリフロジン 1 mg 群の 2 例（15.4%）（錯感覚及び鼻漏）、ダパグリフロジン 2.5 mg 群の 2 例（13.3%）（悪心、尿路感染、浮動性めまい及び潮紅の有害事象）及びダパグリフロジン 5 mg 群の 2 例（14.3%）（外陰膣真菌感染及び異常な夢の有害事象）で報告された。ダパグリフロジン 10 mg 群及びプラセボ群では、治験薬との関連ありと治験責任医師等により判断された有害事象はなかった。

ダパグリフロジン投与群の被験者に報告された有害事象の大半は重症度が軽度又は中等度であった。1 件の重度の有害事象（胃排出不全）がダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例（7.1%）で報告された。その他の投与群には重度の有害事象の報告例はなかった。非常に重度の有害事象の発現はなかった。

表 15　有害事象の要約—2 週二重盲検投与期間（治療を受けた集団）（MB102072 試験）

	PLA + INS (N=13)	DAPA 1 mg + INS (N=13)	DAPA 2.5 mg + INS (N=15)	DAPA 5 mg + INS (N=14)	DAPA10 mg + INS (N=15)
At least one AE	8 (61.5)	5 (38.5)	7 (46.7)	7 (50.0)	6 (40.0)
At least one hypoglycemia	8 (61.5)	12 (92.3)	9 (60.0)	11 (78.6)	10 (66.7)
At least one AE or hypoglycemia	11 (84.6)	13 (100.0)	11 (73.3)	12 (85.7)	12 (80.0)
At least one related AE	0	2 (15.4)	2 (13.3)	2 (14.3)	0
Deaths	0	0	0	0	0
At least one SAE	0	0	0	1 (7.1)	0
At least one related SAE	0	0	0	0	0
SAE leading to discontinuation of study drug	0	0	0	1 (7.1)	0
AE leading to discontinuation of study drug	0	0	0	1 (7.1)	0
Hypoglycemia leading to discontinuation of study drug	0	0	0	0	1 (6.7)
At least one AE of genital infection	0	1 (7.7)	0	1 (7.1)	0
At least one AE of urinary tract infection	1 (7.7)	0	1 (6.7)	0	0

MedDRA Version: 15.1
N is the number of treated subjects.
Includes non-serious adverse events and hypoglycemia（低血糖症）with onset on or after the first date of double-blind treatment and on or prior to the last day of double-blind treatment plus 4 days.
Includes serious adverse events with onset on or after the first date of double-blind treatment and on or prior to the last day of double-blind treatment plus 30 days.
Only hypoglycemia（低血糖症）reported as a SAE is included in the AE, related AE, SAE, related SAE, and AE leading to discontinuation summary lines. All reported hypoglycemia（低血糖症）events within 4 days of last day of treatment are included in the hypoglycemia（低血糖症）line.
AE adverse event; DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo; N number of subjects; SAE serious adverse event
MB102072 試験の治験総括報告書　表 8.1-1 から引用

表 16　有害事象—2 週二重盲検投与期間（治療を受けた集団）（MB102072 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	PLA + INS (N=13)	DAPA 1 mg + INS (N=13)	DAPA 2.5 mg + INS (N=15)	DAPA 5 mg + INS (N=14)	DAPA 10 mg + INS (N=15)
Total subjects with an event	8 (61.5)	5 (38.5)	7 (46.7)	7 (50.0)	6 (40.0)
血液およびリンパ系障害					

表 16　有害事象—2 週二重盲検投与期間（治療を受けた集団）（MB102072 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	PLA + INS (N=13)	DAPA 1 mg + INS (N=13)	DAPA 2.5 mg + INS (N=15)	DAPA 5 mg + INS (N=14)	DAPA 10 mg + INS (N=15)
白血球減少症	0	0	0	0	1 (6.7)
リンパ節症	0	0	1 (6.7)	0	0
胃腸障害					
腹痛	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)
下痢	0	0	0	0	1 (6.7)
便秘	0	0	0	2 (14.3)	0
胃排出不全	0	0	0	1 (7.1)	0
悪心	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (6.7)	0	0
歯痛	0	0	0	1 (7.1)	0
嘔吐	1 (7.7)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態					
発熱	0	0	0	0	1 (6.7)
カテーテル留置部位疼痛	1 (7.7)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症					
上気道感染	0	0	0	0	1 (6.7)
トコジラミ寄生	1 (7.7)	0	0	0	0
尿路感染	1 (7.7)	0	1 (6.7)	0	0
膣感染	0	1 (7.7)	0	0	0
外陰膣真菌感染	0	0	0	1 (7.1)	0
代謝および栄養障害					
高血糖	0	0	1 (6.7)	1 (7.1)	1 (6.7)
低ナトリウム血症	0	0	1 (6.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	0	0	0	0	1 (6.7)
筋肉痛	1 (7.7)	0	0	0	0
腎および尿路障害					
尿意切迫	0	0	0	0	1 (6.7)
排尿困難	0	0	0	1 (7.1)	0
血尿	2 (15.4)	0	0	0	0
心臓障害					
頻脈	1 (7.7)	0	0	0	0
眼障害					
眼刺激	0	0	0	1 (7.1)	0
硝子体浮遊物	0	1 (7.7)	0	0	0
損傷、中毒、および処置合併症					
挫傷	0	0	1 (6.7)	0	0
神経系障害					
浮動性めまい	0	1 (7.7)	1 (6.7)	0	0
頭痛	1 (7.7)	2 (15.4)	0	1 (7.1)	0
錯感覚	0	1 (7.7)	0	0	0
精神障害					
異常な夢	0	0	0	1 (7.1)	0
生殖系および乳房障害					
月経困難症	1 (7.7)	0	1 (6.7)	1 (7.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
口腔咽頭痛	1 (7.7)	0	0	0	0

表 16 有害事象—2 週二重盲検投与期間（治療を受けた集団）（MB102072 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	PLA + INS (N=13)	DAPA 1 mg + INS (N=13)	DAPA 2.5 mg + INS (N=15)	DAPA 5 mg + INS (N=14)	DAPA 10 mg + INS (N=15)
鼻漏	0	1 (7.7)	0	0	0
血管障害					
潮紅	0	0	1 (6.7)	0	0

MedDRA Version: 15.1
N is the number of treated subjects.
Includes non-serious adverse events with onset on or after the first date of double-blind treatment and on or prior to the last day of double-blind treatment plus 4 days.
Includes serious adverse events with onset on or after the first date of double-blind treatment and on or prior to the last day of double-blind treatment plus 30 days.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo
MB102072 試験の治験総括報告書 表 8.6-1 から引用

2.7.6.2.1.5.3 死亡

本試験では、死亡例の報告はなかった。

2.7.6.2.1.5.4 その他の重篤な有害事象

ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例で重篤な有害事象（胃排出不全）が報告された。当該事象は治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。当該事象は投与中止に至った有害事象としても報告された。

2.7.6.2.1.5.5 投与中止に至った有害事象

ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例で投与中止に至った有害事象（胃排出不全）が報告された。当該事象は治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。

低血糖による中止はダパグリフロジン 10 mg 群の 1 例に報告された。当該被験者は投与 6 日目に重大な低血糖症を発現し、治験担当医師は被験者が指示どおりにインスリンを減量しなかったことが原因と判断した。治験担当医師は外来での当該被験者の治療遵守に関して懸念を示し、投与 8 日目に投与中止した。

2.7.6.2.1.5.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.2.1.5.6.1 泌尿生殖器感染

3 例が二重盲検投与期間中に尿路感染が示唆される事象を発現した。男性被験者 1 例（ダパグリフロジン 5 mg 群）が治験薬との関連なしと判断された軽度の排尿困難を発現した。尿路感染を発現した女性被験者 2 例のうち、1 例（プラセボ群）は治験薬に関連しないと判断された中等度の尿路感染を発現し、もう 1 例（ダパグリフロジン 2.5 mg 群）は治験薬に関連すると判断された軽度の尿路感染を発現した。尿路感染が示唆される事象のうち重篤な事象はなく、当該事象による中止例はなかった。

また、男性被験者 1 例（ダパグリフロジン 10 mg 群）に軽度の有害事象である尿意切迫、男性被験者 1 例（プラセボ群）に軽度の有害事象である血尿、女性被験者 1 例（プラセボ群）に軽度の有害事象である血尿が発現したが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

二重盲検投与期間中に性器感染が示唆される事象を発現した 2 例のうち、1 例（ダパグリフロジン 5 mg 群）は外陰膣真菌感染、もう 1 例（ダパグリフロジン 1 mg 群）は膣感染を発現したが、いずれも重症度が軽度であり、重篤な事象ではなかった。外陰膣真菌感染の事象は治験薬との関連あり、膣感染の事象は治験薬との関連なしと治験担当医師により判断された。性器感染が示唆される事象による中止例はなかった。

2.7.6.2.1.5.6.2 心血管系事象

心臓障害の SOC に属する心血管系有害事象である頻脈がプラセボ群の 1 例で報告された。当該事象は 24 時間持続し、治療を要せず回復した。治験担当医師は当該事象を治験薬との関連なしと判断した。

血管障害の有害事象（高血圧）がダパグリフロジン 2.5 mg 群の 1 例で報告された。当該事象は 13 日間持続し、治療を要せず回復した。治験担当医師は当該事象を治験薬に関連すると判断した。

中央判定を必要とした心血管系事象はなかった。

2.7.6.2.1.5.6.3 肝障害／肝機能検査値

肝障害又は肝機能検査値に関連する有害事象はなかった。

2.7.6.2.1.5.6.4 低血糖症

低血糖症の発現件数はプラセボ群を含むすべての群を通じて一定の傾向はみられず、ダパグリフロジンの用量との明らかな関連は認められなかった（表 17）。

表 17 主要な事象を除いた低血糖事象の要約—2 週二重盲検投与期間（治療を受けた集団）（MB102072 試験）

	PLA + INS (N=13)	DAPA 1 mg + INS (N=13)	DAPA 2.5 mg + INS (N=15)	DAPA 5 mg + INS (N=14)	DAPA 10 mg + INS (N=15)
Total number (%) of subjects experiencing at least 1 event	8 (61.5)	12 (92.3)	9 (60.0)	11 (78.6)	10 (66.7)
Number (%) experiencing					
≤3 events	2 (15.4)	5 (38.5)	6 (40.0)	3 (21.4)	8 (53.3)
4 to 6 events	4 (30.8)	1 (7.7)	2 (13.3)	6 (42.9)	2 (13.3)
≥7 events	2 (15.4)	6 (46.2)	1 (6.7)	2 (14.3)	0
Total number of hypoglycemic events	39	76	31	54	23
From Day 1 to Day 7	30	37	22	44	20
From Day 8 to end of treatment	9	39	9	10	3
Total number (%) of subjects experiencing at least 1minor episode	8 (61.5)	12 (92.3)	7 (46.7)	10 (71.4)	7 (46.7)
Number (%) experiencing minor episodes					
≤3 events	5 (38.5)	7 (53.8)	5 (33.3)	6 (42.9)	6 (40.0)
4 to 6 events	2 (15.4)	2 (15.4)	2 (13.3)	2 (14.3)	1 (6.7)

表 17　主要な事象を除いた低血糖事象の要約—2 週二重盲検投与期間（治療を受けた集団）（MB102072 試験）

	PLA + INS (N=13)	DAPA 1 mg + INS (N=13)	DAPA 2.5 mg + INS (N=15)	DAPA 5 mg + INS (N=14)	DAPA 10 mg + INS (N=15)
≥7 events	1 (7.7)	3 (23.1)	0	2 (14.3)	0
Total number of minor episodes	25	53	21	37	15
From Day 1 to Day 7	18	28	14	31	13
From Day 8 to end of treatment	7	25	7	6	2
Total number (%) of subjects experiencing at least 1other episode Number (%) experiencing other episodes	5 (38.5)	7 (53.8)	4 (26.7)	9 (64.3)	6 (40.0)
≤3 events	4 (30.8)	4 (30.8)	3 (20.0)	9 (64.3)	6 (40.0)
4 to 6 events	1 (7.7)	3 (23.1)	0	0	0
≥7 events	0	0	1 (16.7)	0	0
Total number of other episodes	14	23	10	17	7
From Day 1 to Day 7	12	9	8	13	6
From Day 8 to end of treatment	2	14	2	4	1

DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo
MB102072 試験の治験総括報告書　表 8.5.4-1 から引用

2.7.6.2.1.5.7　臨床検査値の経時的変化

投与期間中の臨床検査値異常は低頻度であり、投与群間で概して均衡がとれていた。臨床的意義があると判定された臨床検査値異常はなかった。

2.7.6.2.1.5.8　バイタルサイン

プラセボ群を含むすべての群でバイタルサインに臨床的意義のある異常が散見されたが、ダパグリフロジンの用量との関連は認められなかった。

2.7.6.2.1.6　結論

- T1DM 患者を対象とした本パイロット試験において、ダパグリフロジン 1 mg、2.5 mg、5 mg 及び 10 mg の 1 日 1 回投与の忍容性は全般的に良好であった。
- 低血糖症が高頻度でみられたが、低血糖症の発現率はプラセボ群を含む全投与群で類似していた。
- 投与 7 日目における 7 点血糖測定に基づく 1 日平均血糖値は、プラセボ群を含むすべての群でベースライン値に対して低下が認められた。
- 全体的に、T1DM 患者におけるダパグリフロジン及びその主要不活性代謝物の C_{max} 及び AUC_{τ} は健常被験者及び 2 型糖尿病患者に観察されるレベルと同程度であった。
- ダパグリフロジンの既知の作用機序と一致して、ダパグリフロジン群では 24 時間尿糖排泄量の用量依存的な増加が観察された。

- 以下の探索的評価項目の評価から、ダパグリフロジンが T1DM 患者の血糖コントロールを改善させる可能性が示唆された。
  - 投与 7 日目の FPG の用量依存的な低下傾向
  - CGM に基づく投与 7 日目の 24 時間平均血糖値の用量依存的な減少傾向
  - 24 時間平均血糖値の SD の減少によって示された 1 日を通じた血糖変動の減少傾向及び投与 7 日目の CGM に基づく MAGE の減少
  - 投与 7 日目の目標範囲内（71～180 mg/dL）の CGM 値の割合の上昇傾向
  - すべてのダパグリフロジン群におけるインスリンの 1 日合計用量の減少傾向

2.7.6.2.2　国内第 I 相試験（D1695C00001 試験 Part A）

D1695C00001 試験には薬物動態及び薬力学を検討する国内第 I 相試験 Part A と長期投与時の安全性及び有効性を検討する国内第 III 相試験 Part B が含まれる。「2.7.6　個々の試験のまとめ」では、これらのまとめを別々に記載した。

試験方法の概要を表 18に示す。

表 18　試験方法の概要（D1695C00001 試験 Part A）

項目	内容
治験実施計画書標題	血糖コントロールが不十分な日本人 1 型糖尿病（T1DM）患者を対象にダパグリフロジンをインスリン治療と併用投与したときの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を評価する臨床薬理試験及び長期投与試験
試験デザイン	無作為化、3 群並行群間比較、プラセボ対照、単盲検試験 試験のフローチャートを図 2に、試験スケジュールを表 19に示す。
目的	【主要目的】 単盲検下で、インスリン標準治療下で血糖コントロールが不十分な日本人 T1DM 患者にダパグリフロジンを 7 日間反復投与したときの薬物動態及び薬力学を評価する。 【副次的目的】 • インスリン標準治療下で血糖コントロールが不十分な日本人 T1DM 患者にダパグリフロジンを 7 日間反復投与したときの PD を評価する。 • インスリン標準治療下で血糖コントロールが不十分な日本人 T1DM 患者にダパグリフロジンを 7 日間反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 【探索的目的】 7 点血糖自己測定（SMBG）に基づく血糖値のベースラインからの変化量と薬力学パラメータとの関係を評価する。
対象被験者	中央検査機関で測定した C ペプチドが 0.7 ng/mL 未満であり、かつインスリン療法による血糖コントロールが不十分な（スクリーニング来院時の糖化ヘモグロビン［HbA1c］が 7.0%以上かつ 10.0%以下と定義）18 以上 65 歳以下の日本人 T1DM 患者
予定被験者数	42 例（1 群当たり 14 例）
予定被験者数の設定根拠	Part A の目的は探索的であることから、被験者数は統計学的検出力に基づいて設定していない。しかしながら、国内の第 I 相試験実施に際し、一般的に薬物動態プロファイルの評価には 1 群当たり 6～8 例の被験者数で十分であると考えられている。主要な薬力学評価（24 時間尿糖排泄量の平均変化量［g/24 h］）の観点からは、共通の標準偏差を 56（g/24 h）と想定した場合、評価可能例を各群 10～14 例とすれば、群間差の 95%信頼区間（CI）の片側の幅は 42～50（g/24 h）程度になると推定された。さらに、探索的に薬物動態・-薬力学関係を評価し、日本人 T1DM 患者における薬物動態・-薬力学関係を外国人 T1DM 患者における関係と比較する。この評価では、1 群当たり 10 例の被験者数で十分であると考えられた。したがって、目標被験者数は約 42 例とし、プラセボ群、ダパグリフロジン 5 mg

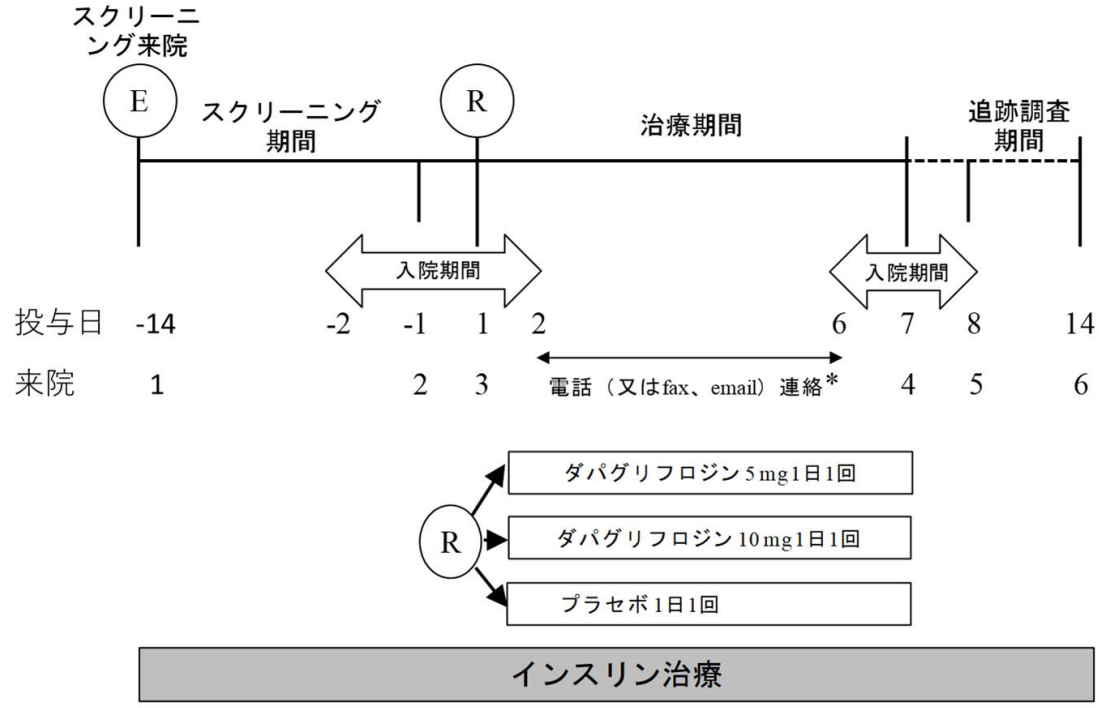
表 18　試験方法の概要（D1695C00001 試験 Part A）

項目	内容
	群及びダパグリフロジン 10 mg 群に 1：1：1 の割合で無作為割付けするように計画した。
治験薬	ダパグリフロジン（5 mg 錠剤、ロット番号 [redacted]、10 mg 錠剤、ロット番号 [redacted]） プラセボ（ダパグリフロジン 5 mg 相当、ロット番号 [redacted]；10 mg 相当、ロット番号 [redacted]）
用法・用量	被験者は、以下の 3 つの盲検投与群のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為割付けされ、インスリン標準治療下で、ダパグリフロジン 5 mg 錠又は 10 mg 錠若しくはそのプラセボの 7 日間の経口投与（1 日 1 回 2 錠）を単盲検下で受けた。
評価項目	【主要評価項目】 薬物動態 ダパグリフロジンとその主要代謝物であるダパグリフロジングルクロン酸抱合体（3-*O*-glucuronide）の最高血漿中濃度（C_{max}）、最低血漿中濃度（C_{min}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）及び投与間隔τにおける血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{τ}）並びに AUC_{τ}の代謝物／親化合物比 薬力学 投与 7 日目の 24 時間尿糖排泄量のベースラインからの変化量 【副次評価項目】 薬力学 投与 7 日目のベースラインからの空腹時血糖（FPG）の変化量、インスリンの 1 日用量、収縮期血圧（SBP） 安全性／忍容性 有害事象（低血糖及び糖尿病性ケトアシドーシス［DKA］事象など）、身体所見、バイタルサイン（血圧［BP］、心拍数［HR］）、心電図、臨床検査値、尿検査値 【探索的評価項目】 薬力学 7 点 SMBG、24 時間尿糖排泄量、インスリンの 1 日投与量及びそれらのベースラインからの変化率
解析方法	【薬物動態】 ダパグリフロジンとその主要代謝物であるダパグリフロジン 3-*O*-glucuronide の両方の C_{max}、C_{min}、T_{max} 及び AUC_{τ}、並びに AUC_{τ}の代謝物／親化合物比について、投与群別に要約統計量を求めた。 【薬力学】 ベースラインからの 24 時間尿糖排泄量の変化量を投与群別に要約した。ベースラインからの変化量を評価する副次薬力学パラメータ（FPG 及び SBP）についても、主要薬力学評価変数（24 時間尿糖排泄量）と同様の解析を実施した。ベースラインからの変化率を評価する薬力学パラメータ（基礎インスリンの 1 日投与量、追加インスリンの 1 日投与量、インスリンの 1 日投与量）についても同様の解析を実施したが、この場合は自然対数スケールで得られた要約統計量を指数変

表 18　　試験方法の概要（D1695C00001 試験 Part A）

項目	内容
	換してベースラインからの平均変化率を算出した。 【安全性】 有害事象の頻度を、器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別及び投与群別に要約した。重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象について個別に要約した。低血糖事象が発現した被験者の割合を、投与群別及び事象の重症度別に要約した。 事前に規定した基準に基づいて顕著な臨床検査値異常の評価を行った。選択した臨床検査値のベースラインからの変化量を投与群別に要約した。 バイタルサイン（体重を含む）の測定値及びベースラインからの変化量を投与群別に要約した。心電図トレースについては、正常／異常を投与群別に要約した。
実施施設	国内 1 施設
治験期間	2015 年 10 月～2016 年 6 月

図 2　　試験のフローチャート（D1695C00001 試験 Part A）



E：登録、R：割付け

*　投与 3 から 5 日目に被験者は少なくとも 1 日 1 回の電話（又は fax、email）連絡を行う。
D1695C00001 試験の治験実施計画書　図 1 から引用

表 19　　試験スケジュール（D1695C00001 試験 Part A）

期間	**スクリーニング期間**		**治療期間**				**追跡調査期間**
週（日目）	**-2 週（-14 日目）**	**-1 週（-1 日目）**	**0 週（1 日目）**	**0 週（3 日目～5 日目）**	**1 週（7 日目）**	**1 週（8 日目）**	**2 週（14 日目）**
Visit（来院）	**1**	**2**	**3**	**-**	**4**	**5**	**6**
許容範囲（日）	**+7**	**-**	**0**	**-**	**+2**	**-**	**+2**
一般項目							
身体所見	X						
簡易身体所見		X	X		X	X	X
バイタルサイン（BP、HR 及び）、体重	X	X	X		X	X	X
身長	X						
ECG	X					X	X
BMI	X		X			X	
併用薬／治療の確認	X	X	X		X	X	X
患者日誌の評価		X	X（2 日目）		X	X	X
インスリン投与量の調整（必要な場合）	←	―	―	―	―	―	→
入院		←（-2 日目から入院）	―→（2 日目に退院）		←（6 日目から入院）	―→	
電話（又は fax、email）連絡（CSP Amendment 2,5.8.1 項参照）				X（少なくとも 1			

表 19　　試験スケジュール（D1695C00001 試験 Part A）

期間	**スクリーニング期間**		**治療期間**				**追跡調査期間**
週（日目）	**-2 週（-14 日目）**	**-1 週（-1 日目）**	**0 週（1 日目）**	**0 週（3 日目～5 日目）**	**1 週（7 日目）**	**1 週（8 日目）**	**2 週（14 日目）**
Visit（来院）	**1**	**2**	**3**	**-**	**4**	**5**	**6**
許容範囲（日）	**+7**	**-**	**0**	**-**	**+2**	**-**	**+2**
				日 1 回の電話又は fax、email 連絡）			
安全性評価							
AE	◀	―	―	―	―	―	▶
低血糖事象	◀	―	―	―	―	―	▶
DKA	◀	―	―	―	―	―	▶
7 点 SMBG		◀	―	―	▶		
臨床検査							
安全性に関する標準的な血液検査	X		X			X	X
安全性に関する標準的な尿検査	X		X			X	X
妊娠検査（血清）WOCBP のみ	X						
妊娠検査（尿）WOCBP のみ			X			X	X
尿検査（ディップスティック）	X		X			X	X
尿顕微鏡検査	X		X			X	X
24 時間随時尿による尿糖、ナトリウム、尿酸及びクレアチニンの定量		X	X		X	X	
薬物動態解析用検体採血			X		X	X	

表 19　　試験スケジュール（D1695C00001 試験 Part A）

期間	**スクリーニング期間**		**治療期間**				**追跡調査期間**
週（日目）	**-2 週（-14 日目）**	**-1 週（-1 日目）**	**0 週（1 日目）**	**0 週（3 日目～5 日目）**	**1 週（7 日目）**	**1 週（8 日目）**	**2 週（14 日目）**
Visit（来院）	**1**	**2**	**3**	**-**	**4**	**5**	**6**
許容範囲（日）	**+7**	**-**	**0**	**-**	**+2**	**-**	**+2**
FPG			X		X	X	
C ペプチド	X						
肝炎検査	X						
TSH	X						
HbA1c	X		X				

AE：有害事象、BMI：ボディ・マス・インデックス、BP：血圧、CSP：治験実施計画書、DKA：糖尿病性ケトアシドーシス、ECG：心電図、FPG：空腹時血糖、HbA1c：糖化ヘモグロビン、HR：心拍数、SMBG：血糖自己測定、TSH：甲状腺刺激ホルモン、WOCBP：妊娠可能な女性
D1695C00001 試験 Part A の治験総括報告書　表 3 から引用

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

Part A の被験者の内訳を表 20に、解析対象集団の内訳を表 21に示す。

Part A に 62 例の被験者が組み入れられた。このうち 42 例が無作為割付けされ、すべての被験者が 7 日間の投与期間及び本試験を完了した。

無作為割付けされた 42 例（ダパグリフロジン 5 mg 群 14 例、ダパグリフロジン 10 mg 群 14 例、プラセボ群 14 例）すべてを、無作為化された被験者データセット、薬力学解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。薬物動態解析対象集団は、割付けられた治験薬の投与を 1 回以上受け、評価可能なダパグリフロジン及び／又は主要代謝物 3-*O*-glucuronide の血漿中濃度データが得られたすべての無作為化された被験者と定義した。ダパグリフロジン両投与群で各 10 例を薬物動態解析対象集団とした。

表 20 被験者の内訳（D1695C00001 試験 Part A）

	Total
Subjects enrolled	62
Subjects completing the enrollment period (%)	62 (100.0)
Subjects not completing the enrollment period (%)	0
Subjects randomized (%)	42 (67.7)
Subjects not randomized (%)	20 (32.3)
Reason for not being randomized (%)	
Incorrect enrolment	17 (27.4)
Withdrawal by subject/legal representative	3 (4.8)

Percentages reported are based on enrolled subjects.
D1695C00001 試験 Part A の治験総括報告書 表 10 から引用

表 21 解析対象集団の内訳（D1695C00001 試験 Part A）

	PLA + INS	DAPA 5 mg + INS	DAPA 10 mg + INS	Total
Randomized subjects data set[a]	14	14	14	42
Pharmacokinetic set[b]	0	10	10	20
Pharmacodynamic set[c]	14	14	14	42
Safety analysis set[d]	14	14	14	42

a All subjects who received a randomization number.
b Randomized subjects who had at least one dose of randomized study medication for Part A and had an evaluable plasma concentration data of dapagliflozin and/or its major metabolite dapagliflozin *3-O*-glucuronide.
c Randomized subjects who received at least one dose of randomized study medication for Part A, and who had a non-missing baseline value and at least one post-baseline value for at least one pharmacodynamic variable.
d Subjects who received at least one dose of study medication for Part A and who provide any safety records. Subjects will be analysed according to the treatment group for which they received medication.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
D1695C00001 試験 Part A の治験総括報告書 表 12 から引用

2.7.6.2.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性を表 22に示す。

最大の解析対象集団の被験者の平均年齢は 38.9 歳であった。45 歳を超える被験者は 28.6%であった。女性の被験者（57.1%）の方が男性（42.9%）よりも多く、男女の比率はプラセボ群で女性の割合がダパグリフロジン群より高かった。全被験者は日本人であった。被験者の約 24%が過体重であり、平均 BMI は 22.7 kg/m^2 であった。

T1DM の罹病期間中央値は 15.84 年であり、平均 HbA1c は 7.98%、平均体重は 59.55 kg であった。ダパグリフロジン群 5 mg のベースラインで測定した、平均 FPG は他の 2 群よりわずかに高かった。

総じて、人口統計学的特性、身体測定値、ベースラインの疾患特性、及びベースラインの糖尿病合併症の有病率は、投与群間で均衡がとれていた。病歴、併用薬及び用法・用量の遵守に関しても投与群間で大きな差は認められなかった。

表 22　人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性（D1695C00001 試験 Part A）

	PLA + INS (N = 14)	DAPA 5 mg + INS (N = 14)	DAPA 10 mg + INS (N = 14)	Total (N = 42)
Age (years)				
Mean	42.6	37.0	37.1	38.9
Median	41.5	35.0	33.0	35.5
Min, Max	28, 60	22, 57	26, 57	22, 60
Q1, Q3	33.0, 53.0	30.0, 46.0	30.0, 45.0	30.0, 46.0
SD	10.62	10.05	10.21	10.38
Age categorization (%)				
< 45 years	10 (71.4)	10 (71.4)	10 (71.4)	30 (71.4)
≥ 45 years	4 (28.6)	4 (28.6)	4 (28.6)	12 (28.6)
Gender (%)				
Male	3 (21.4)	8 (57.1)	7 (50.0)	18 (42.9)
Female	11 (78.6)	6 (42.9)	7 (50.0)	24 (57.1)
Race (%)				
Asian	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	42 (100.0)
Female age categorization (% females)				
≤ 50 years	7 (50.0)	6 (42.9)	6 (42.9)	19 (45.2)
> 50 years	4 (28.6)	0	1 (7.1)	5 (11.9)
Body mass index categorization (%)				
≤ 23 kg/m^2	7 (50.0)	8 (57.1)	9 (64.3)	24 (57.1)
> 23 kg/m^2	7 (50.0)	6 (42.9)	5 (35.7)	18 (42.9)
< 25 kg/m^2	10 (71.4)	10 (71.4)	12 (85.7)	32 (76.2)
≥ 25 kg/m^2	4 (28.6)	4 (28.6)	2 (14.3)	10 (23.8)
≥ 27 kg/m^2	1 (7.1)	1 (7.1)	0	2 (4.8)
≥ 30 kg/m^2	1 (7.1)	0	0	1 (2.4)
Baseline				
Height (cm)				
N#	14	14	14	42
Mean	157.6	163.8	163.9	161.8
Median	154.5	164.5	161.5	161.0
Min, Max	151, 174	146, 176	152, 179	146, 179
Q1, Q3	151.0, 163.0	159.0, 171.0	157.0, 174.0	153.0, 170.0
SD	7.68	9.58	9.52	9.25

表 22　人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性（D1695C00001 試験 Part A）

	PLA + INS (N = 14)	DAPA 5 mg + INS (N = 14)	DAPA 10 mg + INS (N = 14)	Total (N = 42)
Weight (kg)				
N#	14	14	14	42
Mean	57.19	61.63	59.81	59.55
Median	57.35	61.70	59.90	58.50
Min, Max	44.1, 77.4	49.8, 74.7	47.9, 79.2	44.1, 79.2
Q1, Q3	46.30, 63.40	54.60, 67.60	53.80, 63.30	53.40, 65.50
SD	10.733	7.552	8.643	9.038
Body mass index (kg/m^2)				
N#	14	14	14	42
Mean	22.94	23.00	22.21	22.72
Median	22.75	22.40	21.75	22.10
Min, Max	19.3, 31.3	20.0, 27.1	19.4, 25.6	19.3, 31.3
Q1, Q3	20.20, 25.30	21.60, 25.10	20.60, 24.10	20.30, 24.70
SD	3.411	2.339	2.060	2.627
Duration of type 1 diabetes (years)				
N#	14	14	14	42
Mean	16.89	15.94	14.69	15.84
Median	14.90	14.20	13.20	14.80
Min, Max	3.0, 34.5	2.5, 34.9	1.8, 46.3	1.8, 46.3
Q1, Q3	9.60, 21.70	12.00, 17.70	5.60, 19.70	9.00, 19.70
SD	10.530	9.235	12.368	10.561
Number (%)				
< 3 years	0	1 (7.1)	3 (21.4)	4 (9.5)
≥ 3 years and ≤ 10 years	4 (28.6)	2 (14.3)	3 (21.4)	9 (21.4)
> 10 years	10 (71.4)	11 (78.6)	8 (57.1)	29 (69.0)
HbA1c (%)				
N#	14	14	14	42
Mean	8.13	7.91	7.89	7.98
Median	7.95	7.90	7.95	7.90
Min, Max	7.0, 10.1	7.1, 9.1	7.0, 9.1	7.0, 10.1
Q1, Q3	7.60, 8.10	7.50, 8.10	7.40, 8.10	7.60, 8.10
SD	0.835	0.610	0.553	0.669
Number (%)				
< 8%	7 (50.0)	8 (57.1)	7 (50.0)	22 (52.4)
≥ 8% and < 9%	5 (35.7)	5 (35.7)	6 (42.9)	16 (38.1)
≥ 9%	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	4 (9.5)
Fasting plasma glucose (mg/dL)				
N#	14	14	14	42
Mean	134.00	142.93	133.36	136.76
Median	134.50	151.00	128.00	134.50
Min, Max	44.0, 263.0	66.0, 234.0	65.0, 210.0	44.0, 263.0
Q1, Q3	99.00, 156.00	97.00, 176.00	100.00, 157.00	99.00, 163.00
SD	63.898	49.930	42.239	51.675
C-peptide (ng/mL)				
N#	14	14	14	42
Mean	0.13	0.13	0.11	0.12
Median	0.10	0.10	0.10	0.10

表 22　人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性（D1695C00001 試験 Part A）

	PLA + INS (N = 14)	DAPA 5 mg + INS (N = 14)	DAPA 10 mg + INS (N = 14)	Total (N = 42)
Min, Max	0.1, 0.4	0.1, 0.5	0.1, 0.2	0.1, 0.5
Q1, Q3	0.10, 0.10	0.10, 0.10	0.10, 0.10	0.10, 0.10
SD	0.083	0.107	0.036	0.079
N (%)				
< 0.1 ng/mL	12 (85.7)	13 (92.9)	11 (78.6)	36 (85.7)
≥ 0.1 ng/mL	2 (14.3)	1 (7.1)	3 (21.4)	6 (14.3)

N is the number of subjects in the randomized set.
N# is the number of subjects with non-missing baseline values in the randomized set.
Percentages reported are based on the total number of randomized subjects in each treatment group.
For C-peptide values that were received with an operator sign as a part of the result (<, below detection limit for C-peptide) a process to strip the operator sign was applied and the resulting numeric values were used.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
D1695C00001 試験 Part A の治験総括報告書　表 13、14、15、16 から引用

2.7.6.2.2.3　薬物動態の評価

投与 7 日目の薬物動態パラメータを表 23に示す。

ダパグリフロジンの C_{max} の平均値は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 71.89 ng/mL、ダパグリフロジン 10 mg 群で 167.51 ng/mL であった。ダパグリフロジンの T_{max} の中央値は、ダパグリフロジンの両投与群共に 2 時間であった。ダパグリフロジンの AUC_{τ}の平均値は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 346.07 ng･h/mL、ダパグリフロジン 10 mg 群で 702.92 ng･h/mL であった。ダパグリフロジンの C_{min} の平均値は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 4.14 ng/mL、ダパグリフロジン 10 mg 群で 6.26 ng/mL であった。

主要代謝物ダパグリフロジン 3-*O*-glucuronide の C_{max} の平均値は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 64.51 ng/mL、ダパグリフロジン 10 mg 群で 142.94 ng/mL であった。ダパグリフロジン 3-*O*-glucuronide の T_{max} の中央値は、ダパグリフロジンの両投与群共に 2 時間であった。主要代謝物ダパグリフロジン 3-*O*-glucuronide の AUC_{τ}の平均値は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 358.84 ng･h/mL、ダパグリフロジン 10 mg 群で 692.40 ng･h/mL であった。ダパグリフロジン 3-*O*-glucuronide の C_{min} の平均値は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 4.35 ng/mL、ダパグリフロジン 10 mg 群で 6.56 ng/mL であった。

AUC_{τ}の代謝物／親化合物比の平均値は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 0.81、ダパグリフロジン 10 mg 群で 0.74 であった。

ダパグリフロジン及び主要代謝物ダパグリフロジン 3-*O*-glucuronide の血漿中濃度時間推移から、ダパグリフロジンの両投与群で消失プロファイルが同様であること及び薬物動態の線形性が認められた。ダパグリフロジン及び主要代謝物ダパグリフロジン 3-*O*-glucuronide の薬物動態が投与 7 日目に定常状態に達したことが確認された。

表 23　　投与 7 日目の薬物動態の評価—7 日単盲投与期間（薬物動態解析対象集団）（D1695C00001 試験 Part A）

		Dapagliflozin				*3-O*-glucuronide				Ratio of metabolite to Parent AUC
Treatment Group	Statistics	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_T (ng.h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_T (ng.h/mL)	
DAPA 5 mg + INS	N#	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	71.89	4.14		346.07	64.51	4.35		358.84	0.81
	SD	18.991	3.318		154.653	20.613	2.457		105.230	0.356
	Geo. Mean	69.31	3.40		322.72	61.88	3.89		345.87	0.75
	%CV	26.42	80.14		44.69	31.95	56.43		29.32	44.26
	Median	77.25	2.94	2.00	303.39	66.40	3.15	2.00	348.57	0.76
	Min	39.5	1.7	1.0	227.7	45.4	2.3	1.0	227.2	0.5
	Max	100.0	12.8	3.0	731.8	111.0	10.0	4.0	542.2	1.7
DAPA 10 mg + INS	N#	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	167.51	6.26		702.92	142.94	6.56		692.40	0.74
	SD	43.599	3.275		259.544	45.683	2.325		163.850	0.224
	Geo. Mean	162.09	5.71		670.01	136.62	6.25		675.50	0.70
	%CV	26.03	52.36		36.92	31.96	35.45		23.66	30.40
	Median	168.50	5.51	2.00	624.93	132.50	6.20	2.00	672.74	0.74
	Min	96.1	3.4	1.0	448.4	88.5	3.9	1.0	481.3	0.5
	Max	235.0	14.6	3.0	1359.3	219.0	12.1	3.0	991.6	1.1

N is the number of subjects in the pharmacokinetic set with adequate pharmacokinetic parameter profiles.
S.D. corresponds to the standard deviation.
Geo. Mean corresponds to the geometric mean.
CV corresponds to the coefficient of variation.
DAPA dapagliflozin; INS insulin
D1695C00001 試験 Part A の治験総括報告書　表 20 から引用

2.7.6.2.2.4　薬力学の評価

2.7.6.2.2.4.1　24 時間尿糖排泄量

投与 7 日目の 24 時間尿糖排泄量のベースラインからの変化量（g/24h）を表 24に示す。

投与 7 日目の 24 時間尿糖排泄量のベースラインからの平均変化量は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 96.55 g/24h、ダパグリフロジン 10 mg 群で 101.28 g/24h であり、ダパグリフロジンの両投与群で尿糖排泄量の同程度の増加が認められた。一方、プラセボ群では尿糖排泄量のわずかな減少（平均変化量-6.16 g/24h）が認められた。

表 24　投与 7 日目の 24 時間尿糖排泄量（g/24h）のベースラインからの変化量（薬力学解析対象集団）（D1695C00001 試験 Part A）

			Baseline value		Value at Visit		Change from Baseline			
Treatment Group	**Statistics**	**N#**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Mean**	**SD**	**Median**	**95% CI**
PLA + INS	Baseline	14			20.57	29.058				
(N=14)	Day 7	14	20.57	29.058	14.41	10.308	-6.16	30.337	-0.99	(-23.68, 11.35)
DAPA 5 mg + INS	Baseline	14			18.57	15.186				
(N=14)	Day 7	14	18.57	15.186	115.12	25.018	96.55	30.083	96.04	(79.18, 113.92)
DAPA 10 mg + INS	Baseline	14			14.28	13.070				
(N=14)	Day 7	14	14.28	13.070	115.57	17.186	101.28	20.129	101.05	(89.66, 112.91)

N is the number of subjects in the pharmacodynamic set (PD set).
At baseline, N# corresponds to the number of subjects in the PD set with non-missing baseline value and a post-baseline value. Otherwise N# is the number of subjects in the PD set with non-missing baseline and Day t values.
The 24-hour period is defined based on the morning void (i.e. from the first morning void to the one of the next day).
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
D1695C00001 試験 Part A の治験総括報告書　表 21 から引用

2.7.6.2.2.4.2　　インスリンの 1 日投与量の変化率

インスリンの 1 日投与量はダパグリフロジンの両投与群で減少していた。投与 1 日目のインスリンの平均 1 日投与量のベースラインからの変化率はダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ-25.02%及び-30.85%であり、プラセボ群では-6.26%であった。ダパグリフロジン投与群でのインスリンの大幅な減量は、7 日間の投与期間を通して認められた。投与 7 日目の変化率は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-36.86%、ダパグリフロジン 10 mg 群で-39.13%、プラセボ群で-4.97%であった。投与 10 日目には、インスリンの平均 1 日投与量はダパグリフロジン両投与群共にベースライン値に戻った。

2.7.6.2.2.4.3　　空腹時血糖

投与 7 日目の FPG のベースラインからの平均変化量はダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ-10.4 mg/dL 及び-13.1 mg/dL であり、プラセボ群では 11.0 mg/dL であった。投与 8 日目のベースラインからの平均変化量はダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ-18.6 mg/dL 及び-12.9 mg/dL であり、プラセボ群では 51.6 mg/dL であった。

投与 7 日目及び投与 8 日目ではベースラインと比べ、ダパグリフロジンの両投与群では FPG の平均値が減少したが、プラセボ群では FPG の平均値が上昇した。

2.7.6.2.2.4.4　　収縮期血圧

投与 7 日目ではベースラインと比べ、いずれの投与群においても座位 SBP の顕著な変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.5　　安全性の評価

2.7.6.2.2.5.1　　曝露量

本治験は治験実施計画書を遵守し、すべての被験者が 7 日間の治験薬の投与を受けた。

2.7.6.2.2.5.2　　有害事象

7 日間の単盲検投与期間中の有害事象の要約を表 25、有害事象の発現状況を表 26に示す。

有害事象はダパグリフロジン 5 mg 群の 2 例（14.3%）、ダパグリフロジン 10 mg 群の 5 例（35.7%）及びプラセボ群の 1 例（7.1%）で 1 件以上報告された。治験責任医師等が治験薬に関連すると判断した有害事象は、ダパグリフロジン 5 mg 群の 2 例（14.3%）及びダパグリフロジン 10 mg 群の 3 例（21.4%）で報告された。プラセボ群では、治験薬に関連すると判断された有害事象は報告されなかった。

最も発現率が高かった有害事象（PT）は口渇であり、ダパグリフロジン 5 mg 群で 7.1%（1/14 例）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 28.6%（4/14 例）であった。プラセボ群では口渇は発現しなかった。治験責任医師等が治験薬に関連すると判断した有害事象においても、最も発現率が高かった有害事象（PT）は口渇であり、ダパグリフロジン 5 mg 群で 7.1%（1/14 例）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 21.4%（3/14 例）であった。

表 25 有害事象の要約—7 日単盲検投与期間（安全性解析対象集団）（D1695C00001 試験 Part A）

	Number of subjects (%)			
	PLA + INS (N = 14)	DAPA 5 mg + INS (N = 14)	DAPA 10 mg + INS (N = 14)	Total (N = 42)
At least one AE	1 (7.1)	2 (14.3)	5 (35.7)	8 (19.0)
At least one hypoglycemia	14 (100.0)	12 (85.7)	14 (100.0)	40 (95.2)
At least one DKA event	0	0	0	0
At least one ae or hypoglycemia or DKA event	14 (100.0)	13 (92.9)	14 (100.0)	41 (97.6)
At least one related AE	0	2 (14.3)	3 (21.4)	5 (11.9)
Deaths	0	0	0	0
At least one SAE	0	0	0	0
At least one related SAE	0	0	0	0
SAE leading to discontinuation of study drug	0	0	0	0
AE leading to discontinuation of study drug	0	0	0	0
Hypoglycemia leading to discontinuation of study drug	0	0	0	0
DKA leading to discontinuation of study drug	0	0	0	0

MedDRA Version: 19.0
N is the number of subjects in the safety analysis set.
Includes non-serious adverse events and hypoglycemia（低血糖）with onset on or after the first date of single-blind treatment and on or prior to the last day of single-blind treatment plus 4 days or up to follow-up visit.
Includes serious adverse events with onset on or after the first date of single-blind treatment and on or prior to the last day of single-blind treatment plus 30 days or up to follow-up visit if earlier.
Only hypoglycemia（低血糖）/ DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）reported as a serious adverse event is included in the AE, related AE, SAE, related SAE, and AE leading to discontinuation summaries.
AE adverse event; DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis; INS insulin; PLA placebo; N number of subjects; SAE serious adverse event
D1695C00001 試験 Part A の治験総括報告書　表 29 から引用

表 26 有害事象—7 日単盲検投与期間（安全性解析対象集団）（D1695C00001 試験 Part A）

System organ class (%) Preferred term (%)	PLA + INS (N=14)	DAPA 5 mg + INS (N=14)	DAPA 10 mg + INS (N=14)
Total subjects with an event	1 (7.1)	2 (14.3)	5 (35.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (7.1)	5 (35.7)
口渇	0	1 (7.1)	4 (28.6)
倦怠感	0	0	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	1 (7.1)	0	2 (14.3)
ムンプス	0	0	1 (7.1)
副鼻腔炎	0	0	1 (7.1)
インフルエンザ	1 (7.1)	0	0
臨床検査	0	0	2 (14.3)

表 26 有害事象—7 日単盲検投与期間（安全性解析対象集団）（D1695C00001 試験 Part A）

System organ class (%) Preferred term (%)	PLA + INS (N=14)	DAPA 5 mg + INS (N=14)	DAPA 10 mg + INS (N=14)
尿量増加	0	0	2 (14.3)
腎および尿路障害	0	2 (14.3)	2 (14.3)
頻尿	0	2 (14.3)	2 (14.3)
代謝および栄養障害	0	0	1 (7.1)
食欲減退	0	0	1 (7.1)

MedDRA Version: 19.0
N is the number of subjects in the safety analysis set.
Includes non-serious adverse events with onset on or after the first date of single-blind treatment and on or prior to the last day of single-blind treatment plus 4 days or up to follow-up visit if earlier.
Includes serious adverse events with onset on or after the first date of single-blind treatment and on or prior to the last day of single-blind treatment plus 30 days or up to follow-up visit if earlier.
Only hypoglycemia（低血糖）/ DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）reported as a serious adverse event is included.
System organ class/preferred term sorted based on the frequency in DAPA 10 mg.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo; N number of subjects
D1695C00001 試験 Part A の治験総括報告書　表 30 から引用

2.7.6.2.2.5.3 死亡

死亡例の報告はなかった。

2.7.6.2.2.5.4 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.2.5.5 投与中止に至った有害事象

治験全体の中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.2.5.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.2.2.5.6.1 低血糖症

重度の低血糖は、被験者以外の人が被験者に対して炭水化物投与やグルカゴンの投与、あるいはその蘇生措置を積極的に行う必要がある事象、記録されている症候性の低血糖は、事象発現中に低血糖の典型的な症状が認められ、血漿グルコース濃度測定値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下である事象と定義した。重度の低血糖症は、報告されなかった（表 27）。記録されている症候性の低血糖が確認された被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群では 71.4%（10/14 例）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 100.0%（14/14 例）、プラセボ群では 78.6%（11/14 例）であった。治験薬投与中止に至る低血糖事象の発現はなかった。

表 27 低血糖事象の要約—7 日単盲検投与期間（安全性解析対象集団）（D1695C00001 試験 Part A）

	PLA+ INS (N=14)	DAPA 5 mg + INS (N=14)	DAPA 10 mg + INS (N=14)
Total number of hypoglycemic events	14 (100.0)	12 (85.7)	14 (100.0)
Severe hypoglycemia	0	0	0
Documented symptomatic hypoglycemia	11 (78.6)	10 (71.4)	14 (100.0)
Asymptomatic hypoglycemia	6 (42.9)	4 (28.6)	7 (50.0)
Probable symptomatic hypoglycemia	0	0	0
Relative hypoglycemia	1 (7.1)	3 (21.4)	0

N is the number of subjects in the safety analysis set.
Includes hypoglycemic（低血糖）events with onset on or after the first date of single-blind treatment and on or prior to the last day of single-blind treatment + 4 days or up to the follow-up visit if earlier.
Hypoglycemic events are categorized using the ADA recommendations, specified in the SAP.
Percentages reported are based on the total number of subjects in the safety analysis set in each treatment group.
ADA American Diabetes Association; DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo; SAP statistical analysis plan
D1695C00001 試験 Part A の治験総括報告書 表 32 から引用

2.7.6.2.2.5.6.2 糖尿病性ケトアシドーシス

DKA 事象は報告されなかった。

2.7.6.2.2.5.6.3 泌尿生殖器感染

泌尿生殖器感染の有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.2.5.6.4 腎機能障害／腎不全

腎機能障害又は腎不全の有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.2.5.6.5 肝障害

肝障害に関連する有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.2.5.7 臨床検査値の評価

臨床検査値のベースラインから投与 8 日目までの変化量に関する解析結果から、以下の所見を得た。

- ダパグリフロジン 10 mg 群におけるヘマトクリット平均値のわずかな上昇がみられた。
- 肝機能検査値、総蛋白、アルブミン、クレアチンキナーゼ、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素化合物、マグネシウム、リン及び尿酸に臨床的に意味のある変化はみられなかった。
- ダパグリフロジン両投与群に血中尿素窒素平均値のわずかな上昇及び尿中アルブミン／クレアチニン比の平均値のわずかな低下が認められたが、他のすべての腎機能検査値に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

- ダパグリフロジン両投与群における重炭酸平均値のわずかな低下がみられたが、投与 14 日目にはベースライン値に戻る傾向が認められた。
- ダパグリフロジン両投与群における血中ケトン体、β-ヒドロキシ酪酸及びアセト酢酸の平均値の上昇がみられたが、投与 14 日目にはベースライン値に戻る傾向が認められた。

2.7.6.2.2.5.8 バイタルサイン及び心電図

2.7.6.2.2.5.8.1 バイタルサイン

バイタルサインにおいて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.5.8.2 心電図

心電図において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.6 結論

日本人 T1DM 患者を対象に用量調節可能なインスリン治療へのダパグリフロジンの追加投与を実施した。ダパグリフロジン及びその主要代謝物の C_{max} 及び AUC_{τ}が用量依存的に増加し、薬物動態プロファイルは線形性であった。

薬力学に関する結果は、ダパグリフロジンの既知の作用である、腎臓によるインスリン非依存性の直接的なグルコース排泄と一致していたが、用量依存性はより緩徐であった。ダパグリフロジンの両投与群ではベースラインから投与 7 日目のインスリンの一日投与量が 36%以上と大幅に減量されており、当初の想定とは異なっていた。これは本試験が単盲検であり、治験責任医師等の判断でインスリンの用量調節を行ったことが関係していると考えられる。このインスリン用量の大幅な減量は、投与 7 日目の血糖値に影響を及ぼして尿糖排泄量の増加をもたらした可能性がある。また、インスリン用量の大幅な減少は、インスリン減少によるケトン体の増加及び重炭酸塩のわずかな減少をもたらした可能性がある。

有害事象及び他のすべての臨床所見はダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと一致していた。プラセボと比較してダパグリフロジン投与による低血糖の発現率の上昇は認められなかった。

2.7.6.2.3　国内第 III 相試験（D1695C00001 試験 Part B）

国内第 III 相試験 Part B の試験方法の概要を表 28に示す。

表 28　試験方法の概要（D1695C00001 試験 Part B）

項目	内容
治験実施計画書標題	血糖コントロールが不十分な日本人 1 型糖尿病（T1DM）患者を対象にダパグリフロジンをインスリン治療と併用投与したときの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を評価する臨床薬理試験及び長期投与試験
試験デザイン	無作為化、2 群並行群間比較、非盲検、多施設共同第 III 相試験 試験のフローチャートを図 3に、試験スケジュールを表 29に示す。
目的	【主要目的】 インスリン標準治療下で血糖コントロールが不十分な日本人 T1DM 患者を対象にダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg の長期（52 週間）投与時の安全性及び忍容性を評価する。 【副次的目的】 インスリン標準治療下で血糖コントロールが不十分な日本人 T1DM 患者を対象にダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg の長期（52 週間）投与時の有効性を評価する。 【探索的目的】 ボディ・マス・インデックス（BMI）に基づく有効性に関する結果をサブグループ間で比較する。
対象被験者	中央検査機関で測定した C ペプチドが 0.7 ng/mL 未満であり、かつインスリン療法による血糖コントロールが不十分な（スクリーニング来院時の HbA1c が 7.5%以上かつ 10.5%以下と定義）18 以上 75 歳以下の日本人 T1DM 患者
予定被験者数	約 140 例（1 群当たり 70 例）
予定被験者数の設定根拠	被験者数は、ダパグリフロジンの T1DM 支援のグローバルプログラムにおいて無作為割付けされた日本人 T1DM 患者と合計した時に、ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg が 52 週間にわたり投与される合計約 100 例の日本人 T1DM 患者が確保されるように設定した。
治験薬	ダパグリフロジン（5 mg 錠剤、ロット番号 [redacted]、10 mg 錠剤、ロット番号 [redacted]）
用法・用量	被験者をダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群のいずれかに 1：1 の割合で無作為割付けした。全投与群間で被験者特性を均等にするため、無作為割付けをスクリーニング来院時の HbA1c（9%未満又は 9%以上）によって層別化した。被験者は非盲検下でダパグリフロジン 5 mg 錠又は 10 mg 錠の 52 週間の経口投与（1 日 1 回）を受けた。 また、低血糖のリスクを最小限に抑えるために、治験薬の初回投与時に被験者のインスリン（基礎インスリンと追加インスリンの両方）の 1 日用量を最大 20%まで減量することを推奨した。インスリン用量の減量の程度は治験責任医師等の判断で決定した。医学的に必要な場合を除き、試験期間中のどの時点においても、ベースラインから 20%を超えるインスリンの 1 日投与量の減量は推奨しないこと

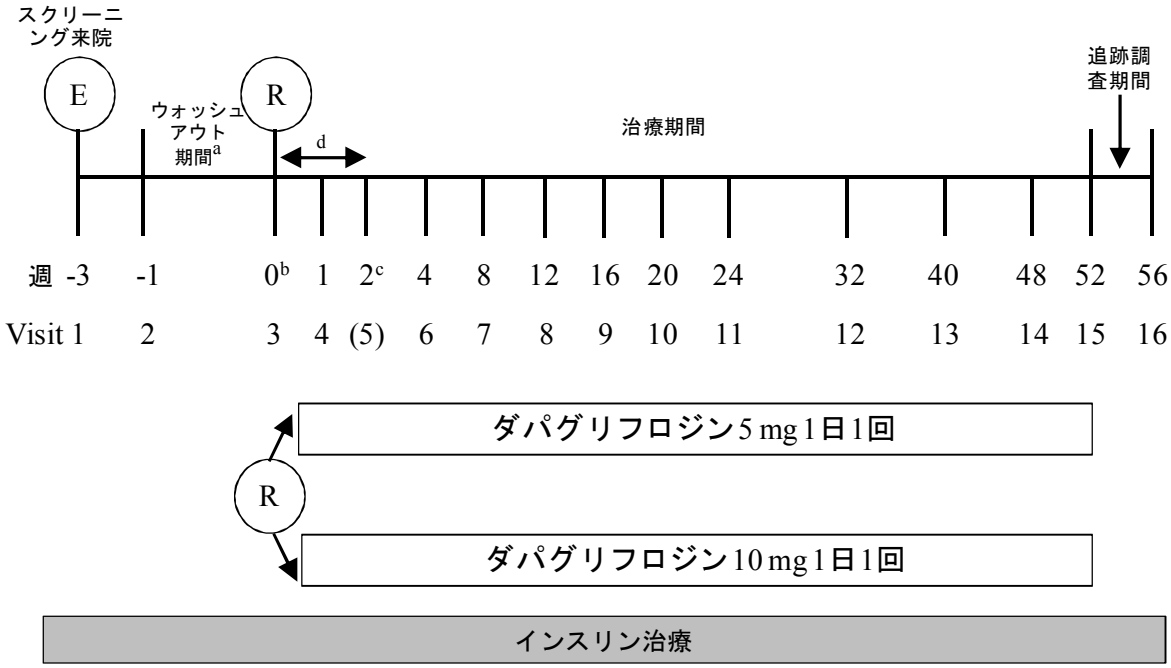
表 28　試験方法の概要（D1695C00001 試験 Part B）

項目	内容
	とした。 被験者は初回スクリーニング来院、1 週間のウォッシュアウト期間、52 週間の投与期間、並びに 4 週間の追跡調査期間を通じて、16 回の受診（うち投与 2 週目の 1 回は電話連絡可）を行うものとした。
評価項目	【主要評価項目】 安全性／忍容性 有害事象（低血糖の有害事象、糖尿病性ケトアシドーシス［DKA］事象など）、身体所見、バイタルサイン（血圧［BP］、心拍数［HR］）、心電図、臨床検査値、尿検査値 【副次評価項目】 有効性 • HbA1c のベースラインから投与 24 週及び 52 週時までの変化量 • グリコアルブミン（GA）のベースラインから投与 24 週及び 52 週時までの変化量 • 6 点 SMBG に基づく平均血糖値のベースラインから投与 24 週及び 52 週時までの変化量 • 6 点 SMBG に基づく食後血糖値のベースラインから投与 24 週及び 52 週時までの変化量 • インスリンの 1 日投与量のベースラインから投与 24 週及び 52 週時までの変化率 • 体重のベースラインから投与 24 週及び 52 週時までの変化率 • 投与 24 週及び 52 週時に重度の低血糖事象を伴わずに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合 • ベースラインから投与 24 週及び 52 週時までに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合 • 投与 24 週及び 52 週時に HbA1c が 7.0%未満であった被験者の割合 • ベースライン時に高血圧（座位収縮期血圧［SBP］が 140 mmHg 以上及び／又は座位拡張期血圧［DBP］が 90 mmHg 以上）であった被験者における座位 SBP のベースラインから投与 24 週及び 52 週時までの変化量 【探索的評価項目】 有効性 HbA1c、GA 及び 6 点 SMBG に基づく 1 日平均／食後血糖値のベースラインからの変化量、並びに体重及びインスリンの 1 日投与量のベースラインからの変化率の BMI に基づくサブグループ間の比較
解析方法	【安全性】 有害事象及び顕著な臨床検査値異常の発現率を投与群別に要約した。低血糖事象及び DKA 事象を報告するための専用ページを電子的な症例報告書（eCRF）内に収録した。低血糖及び／又は DKA 若しくは低血糖及び／又は DKA による投与中止は、事象が重篤な有害事象書を作成すべき重篤な有害事象の基準を満たしていない限り eCRF の有害事象ページには記録しなかった。重篤な有害事象として報

表 28　試験方法の概要（D1695C00001 試験 Part B）

項目	内容
	告された低血糖及び DKA 事象は、有害事象又は重篤な有害事象のすべての要約に収録した。専用 eCRF ページで報告された低血糖及び DKA 事象を含む個別の要約を作成した。低血糖事象を少なくとも 1 回発現した被験者の割合を、投与群別及び事象の重症度別に要約し、低血糖症の回数も要約した。中央判定された DKA 事象を発現した被験者を、投与群別に要約した。重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象すべてを詳細に記述した。安全性に関する各臨床検査値並びにバイタルサイン及び心電図データの各時点でのベースラインからの変化量を投与群別に要約した。 【有効性】 特別な記載がない限り、投与 52 週又は治験薬の早期投与中止までに得られたすべての有効性データを解析の対象とした。すべてのデータ（インスリン増量調整の有無を問わない）を用いて最終観測値延長法（LOCF）で値を計算した。ベースラインから 25%を超えるインスリン増量調整後の被験者のデータを解析から除外した場合は、増量日又はそれ以前の最後のベースライン後測定値を用いた。HbA1c、GA、6 点 SMBG に基づく平均血糖値、6 点 SMBG に基づく食後血糖値及び SBP のベースラインからの変化量に関する有効性解析は、反復測定混合モデルによって実施した。各時点の各投与群についての点推定値及び 95%信頼区間（CI）をモデルから求めた。被験者内相関に関しては非構造化共分散行列を仮定した。インスリンの 1 日投与量及び体重のベースラインからの変化率に関する有効性解析は、対数変換値を用いて同様のモデルによって実施した。モデルから得られた指数化推定値を用いて、ベースラインからの変化率の点推定値及び 95% CI を求めた。
実施施設	29 施設
治験期間	2015 年 10 月～2017 年 6 月

図 3　　試験のフローチャート（D1695C00001 試験 Part B）



E：登録、R：割付け

a.　組入れ時若しくは組入れ前 1 カ月以内に α-GI を服用している被験者については、ウォッシュアウト期間を置く。インスリン単独治療を受けている被験者はウォッシュアウト期間を設けず、直接来院 3 に移行する。
b.　ダパグリフロジンの投与開始日は 0 週目投与 1 日目である。
c.　2 週目の来院は、実施医療機関への来院又は電話（又は fax、email）連絡のいずれも可とする。
d.　投与 2、4 及び 10 日目に、被験者は自身の状態（自己測定の血糖値及び血中ケトン体測定値を含む）を治験責任医師等に電話（又は fax、email）で報告すること。治験責任医師等は適切なインスリン投与量の調整を指示する。投与 4 及び 10 日目の許容範囲は± 1 日とする。

D1695C00001 試験の治験実施計画書　図 3 から引用

表 29　試験スケジュール（D1695C00001 試験 Part B）

期間	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ期間	ｳｫｯｼｭｱｳﾄ期間	治療期間											追跡調査期間
週	**-3**	**-1**	**0**	**1**	**2**	**4**	**8**	**12**	**16**	**20**	**24**	**32, 40, 48**	**52**	**56**
Visit（来院）	**1**	**2**	**3**	**4**	**(5)**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12, 13, 14**	**15**	**16**
許容範囲（日）	**-7**	**±3**	**0**	**±1**	**±3**	**±3**	**±3**	**±3**	**±3**	**±3**	**±7**	**±7**	**±7**	**±7**
一般項目														
電話（又は fax、email）連絡			←		→									
身体所見	X													
簡易身体所見		X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン（BP、HR）及び体重	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長	X													
ECG	X										X		X	X
BMI	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬／治療の確認	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
患者日誌の評価		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
インスリン投与量の調整（必要な場合）	←													→
安全性評価														
AE	←													→
低血糖事象	←													→
DKA	←													→
4 点 SMBG			←										→	
臨床検査項目														
C ペプチド	X													
肝炎検査	X													

表 29　　試験スケジュール（D1695C00001 試験 Part B）

期間	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ期間	ｳｫｯｼｭｱｳﾄ期間	治療期間											追跡調査期間
週	**-3**	**-1**	**0**	**1**	**2**	**4**	**8**	**12**	**16**	**20**	**24**	**32, 40, 48**	**52**	**56**
Visit（来院）	**1**	**2**	**3**	**4**	**(5)**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12, 13, 14**	**15**	**16**
許容範囲（日）	**-7**	**±3**	**0**	**±1**	**±3**	**±3**	**±3**	**±3**	**±3**	**±3**	**±7**	**±7**	**±7**	**±7**
TSH	X													
安全性に関する標準的な血液検査	X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全性に関する標準的な尿検査	X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査（血清）WOCBP のみ	X													
妊娠検査（尿）WOCBP のみ			X			X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査（ディップスティック）	X		X			X	X		X		X	X	X	X
尿顕微鏡検査	X		X								X	X	X	X
4 点 SMBG 血中ケトン体			X					X			X		X	
HbA1c、GA	X		X			X	X	X	X	X	X	X	X	

AE：有害事象、BMI：ボディ・マス・インデックス、BP：血圧、DKA：糖尿病性ケトアシドーシス、ECG：心電図、GA：グリコアルブミン、HbA1c：糖化ヘモグロビン、HR：心拍数、IWRS：Web を使った応答による登録システム、SMBG：血糖自己測定、TSH：甲状腺刺激ホルモン、WOCBP：妊娠可能な女性
D1695C00001 試験 Part B の治験総括報告書　表 2 から引用

2.7.6.2.3.1　　被験者の内訳

Part B の被験者の内訳を表 30及び表 31に、解析対象集団の内訳を表 32に示す。

Part B に 173 例が組み入れられた。このうち 151 例が無作為割付けされ、135 例（89.4%）の被験者が 52 週間の投与期間及び本試験を完了した。中止の理由は、有害事象が 8 例（5.3%）、被験者／法定代理人による同意の撤回が 7 例（4.6%）、試験中止基準への適合が 1 例（0.7%）（試験期間中の妊娠）であった。

無作為割付けされた 151 例（ダパグリフロジン 5 mg 群 76 例、ダパグリフロジン 10 mg 群 75 例）すべてを最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

表 30　　被験者の内訳（D1695C00001 試験 Part B）

	Total
Subjects enrolled	173
Subjects completing the enrollment period (%)	151 (87.3)
Subjects not completing the enrollment period (%)	22 (12.7)
Reason for not completing the enrollment period (%)	
Incorrect enrolment	22 (12.7)
Subjects skipping the wash-out period (%)	144 (83.2)
Subjects not skipping the wash-out period (%)	7 (4.0)
Subjects randomized (%)	151 (87.3)
Subjects not randomized (%)	22 (12.7)
Reason for not being randomized (%)	
Incorrect enrolment	22 (12.7)

Percentages reported are based on enrolled subjects.
D1695C00001 試験 Part B の治験総括報告書　表 8 から引用

表 31　　無作為割付けされた被験者の内訳及び中止理由（D1695C00001 試験 Part B）

	DAPA 5 mg + INS	DAPA 10 mg + INS	Total
Subjects	76	75	151
Subjects completing the 52-week treatment period (%)	67 (88.2)	68 (90.7)	135 (89.4)
Subjects not completing the 52-week treatment period (%)	9 (11.8)	7 (9.3)	16 (10.6)
Reason for not completing the 52-week treatment period (%)			
Adverse event	4 (5.3)	4 (5.3)	8 (5.3)
Development of study-specific withdrawal criteria	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Subject decision	4 (5.3)	3 (4.0)	7 (4.6)
Subjects completing the study (%)	67 (88.2)	68 (90.7)	135 (89.4)
Reason for not completing the 52-week treatment period (%)	9 (11.8)	7 (9.3)	16 (10.6)
Adverse event	4 (5.3)	4 (5.3)	8 (5.3)
Development of study-specific withdrawal criteria	1 (1.3)	0	1 (0.7)

表 31 無作為割付けされた被験者の内訳及び中止理由（D1695C00001 試験 Part B）

	DAPA 5 mg + INS	DAPA 10 mg + INS	Total
Withdrawal by subject/ legal representative	4 (5.3)	3 (4.0)	7 (4.6)

This table includes all randomized subjects.
Percentages reported are based on the total number of randomized subjects in each treatment group.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
D1695C00001 試験 Part B の治験総括報告書 表 9 から引用

表 32 解析対象集団の内訳（D1695C00001 試験 Part B）

	DAPA 5 mg + INS	DAPA 10 mg + INS	Total
Randomized set[a]	76	75	151
Full analysis set[b]	76	75	151
Safety analysis set[c]	76	75	151

a Subjects who were randomized.
b Randomized subjects who took at least one dose of open-label study medication (Part B) during the open-label treatment period, have a non-missing baseline value and at least one post-baseline efficacy value for at least one efficacy variable during the open-label treatment period.
c Subjects who took at least one dose of open-label study medication (Part B) during the open-label treatment period.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
D1695C00001 試験 Part B の治験総括報告書 表 10 から引用

2.7.6.2.3.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性を表 33に示す。

ベースライン時の被験者の平均年齢は 48.3 歳であった。13.9%の被験者が 35 歳未満であり、14.6%の被験者が 65 歳以上であった。T1DM の平均罹病期間は 15.27 年であった。ベースライン時の平均 HbA1c は 8.42%であり、HbA1c が 9%未満の被験者の割合は 78.8%であった。インスリン頻回注射法を使用した被験者の割合は両投与群で 93%を超えていた。持続皮下インスリン注入治療を行った被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 5.3%、ダパグリフロジン 10 mg 群では 6.7%であった。一般的及び疾患特異的なベースラインパラメータの解析から、両投与群間で顕著な差は認められなかった。

表 33 人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性（D1695C00001 試験 Part B）

	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)	Total (N=151)
Age			
N#	76	75	151
Mean	47.7	48.9	48.3
Median	46.5	48.0	47.0
Min, Max	21, 73	21, 73	21, 73
Q1, Q3	39.0, 57.0	42.0, 58.0	39.0, 58.0
SD	12.85	12.93	12.86
Age categorization (%)			

表 33 人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性（D1695C00001 試験 Part B）

	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)	Total (N=151)
< 35 years	11 (14.5)	10 (13.3)	21 (13.9)
≥ 35 years and < 50 years	33 (43.4)	30 (40.0)	63 (41.7)
≥ 50 years	32 (42.1)	35 (46.7)	67 (44.4)
< 65 years	67 (88.2)	62 (82.7)	129 (85.4)
≥ 65 years and < 75 years	9 (11.8)	13 (17.3)	22 (14.6)
≥ 75 years	0	0	0
Gender (%)			
Male	43 (56.6)	33 (44.0)	76 (50.3)
Female	33 (43.4)	42 (56.0)	75 (49.7)
Female age categorization (% females)			
≤ 50 years	19 (57.6)	26 (61.9)	45 (60.0)
> 50 years	14 (42.4)	16 (38.1)	30 (40.0)
Body Mass Index categorization (%)			
< 25 kg/m^2	42 (55.3)	47 (62.7)	89 (58.9)
≥ 25 kg/m^2	34 (44.7)	28 (37.3)	62 (41.1)
≥ 27 kg/m^2	20 (26.3)	16 (21.3)	36 (23.8)
≥ 30 kg/m^2	7 (9.2)	3 (4.0)	10 (6.6)
Baseline			
Height (cm)			
N#	76	75	151
Mean	164.9	162.9	163.9
Median	166.0	162.0	165.0
Min, Max	143, 188	146, 181	143, 188
Q1, Q3	157.0, 171.5	158.0, 169.0	158.0, 170.0
SD	9.17	7.76	8.53
Weight (kg)			
N#	76	75	151
Mean	68.91	65.64	67.29
Median	67.55	63.00	65.30
Min, Max	46.9, 101.1	49.2, 97.0	46.9, 101.1
Q1, Q3	61.30, 75.15	58.00, 72.00	58.30, 73.50
SD	12.163	10.286	11.351
Body Mass Index (kg/m^2)			
N#	76	75	151
Mean	25.28	24.66	24.97
Median	24.65	24.00	24.20
Min, Max	19.8, 40.1	20.3, 33.6	19.8, 40.1
Q1, Q3	22.65, 27.60	22.50, 25.90	22.50, 26.70
SD	3.635	2.806	3.254
Diabetes (%)			
Type 1 diabetes mellitus	76 (100.0)	75 (100.0)	151 (100.0)
Diabetes related diseases (%)			
Retinopathy	27 (35.5)	23 (30.7)	50 (33.1)
Neuropathy autonomic	4 (5.3)	4 (5.3)	8 (5.3)
Neuropathy peripheral	21 (27.6)	12 (16.0)	33 (21.9)
Nephropathy	12 (15.8)	10 (13.3)	22 (14.6)
Angiopathy	3 (3.9)	3 (4.0)	6 (4.0)
Other	0	0	0

表 33　人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性（D1695C00001 試験 Part B）

	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)	Total (N=151)
Duration of type 1 diabetes (years)			
N#	76	75	151
Mean	14.60	15.94	15.27
Median	13.25	13.80	13.70
Min, Max	1.1, 34.8	0.3, 43.8	0.3, 43.8
Q1, Q3	8.50, 19.10	7.30, 21.80	7.60, 21.50
SD	8.420	10.328	9.409
N (%)			
< 10 years	25 (32.9)	27 (36.0)	52 (34.4)
≥ 10 years and ≤ 20 years	35 (46.1)	21 (28.0)	56 (37.1)
> 20 years	16 (21.1)	27 (36.0)	43 (28.5)
HbA1c (%)			
N#	76	75	151
Mean	8.43	8.40	8.42
Median	8.40	8.40	8.40
Min, max	7.0, 10.2	7.3, 10.2	7.0, 10.2
Q1, Q3	7.95, 8.90	7.90, 8.80	7.90, 8.90
SD	0.711	0.715	0.711
N (%)			
< 8%	19 (25.0)	24 (32.0)	43 (28.5)
≥ 8% and < 9%	40 (52.6)	36 (48.0)	76 (50.3)
≥ 9%	17 (22.4)	15 (20.0)	32 (21.2)
< 9%	59 (77.6)	60 (80.0)	119 (78.8)
≥ 9%	17 (22.4)	15 (20.0)	32 (21.2)
C-peptide (ng/mL)			
N#	76	75	151
Mean	0.14	0.12	0.13
Median	0.10	0.10	0.10
Min, Max	0.1, 0.6	0.1, 0.5	0.1, 0.6
Q1, Q3	0.10, 0.10	0.10, 0.10	0.10, 0.10
SD	0.107	0.070	0.090
N (%)			
< 0.1 ng/mL	63 (82.9)	65 (86.7)	128 (84.8)
≥ 0.1 ng/mL	13 (17.1)	10 (13.3)	23 (15.2)
Insulin administration			
Multiple daily injection	72 (94.7)	70 (93.3)	142 (94.0)
Continuous subcutaneous insulin infusion	4 (5.3)	5 (6.7)	9 (6.0)
Total daily insulin dose (IU/day)			
N#	76	75	151
Mean	53.48	44.73	49.13
Median	51.21	44.00	47.00
Min, Max	24.0, 114.9	19.6, 93.0	19.6, 114.9
Q1, Q3	38.14, 65.71	31.79, 54.00	33.43, 59.86
SD	19.791	16.115	18.526
Daily basal insulin dose (IU/day)			
N#	76	75	151
Mean	20.65	17.71	19.19

表 33　人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性（D1695C00001 試験 Part B）

	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)	Total (N=151)
Median	18.14	17.71	18.00
Min, Max	0.0, 41.4	6.0, 42.0	0.0, 42.0
Q1, Q3	15.36, 26.50	12.29, 22.00	13.71, 24.00
SD	8.746	7.258	8.148
Daily bolus insulin dose (IU/day)			
N#	76	75	151
Mean	31.05	26.94	29.01
Median	29.71	24.57	26.29
Min, Max	0.0, 85.1	9.4, 59.4	0.0, 85.1
Q1, Q3	19.50, 38.00	18.00, 35.14	18.86, 37.14
SD	15.953	11.768	14.136
HbA1c stratum (randomization factor)			
< 9%	58 (76.3)	57 (76.0)	115 (76.2)
≥ 9%	18 (23.7)	18 (24.0)	36 (23.8)

N is the number of subjects in the randomized set.
N# is the number of subjects with non-missing baseline values in the randomized set.
Percentages reported are based on the total number of randomized subjects in each treatment group.
For C-peptide values that were received with an operator sign as a part of the result (<, below detection limit for C-peptide) a process to strip the operator sign was applied and the resulting numeric values were used.
Total daily insulin dose is defined as the sum of all insulin doses (basal+bolus+premixed) for each day.
HbA1c stratum is the randomization stratum not derived baseline HbA1c.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
D1695C00001 試験 Part B の治験総括報告書　表 11、12、13、14 から引用

2.7.6.2.3.3　有効性の評価

2.7.6.2.3.3.1　HbA1c のベースラインから投与 52 週までの変化量

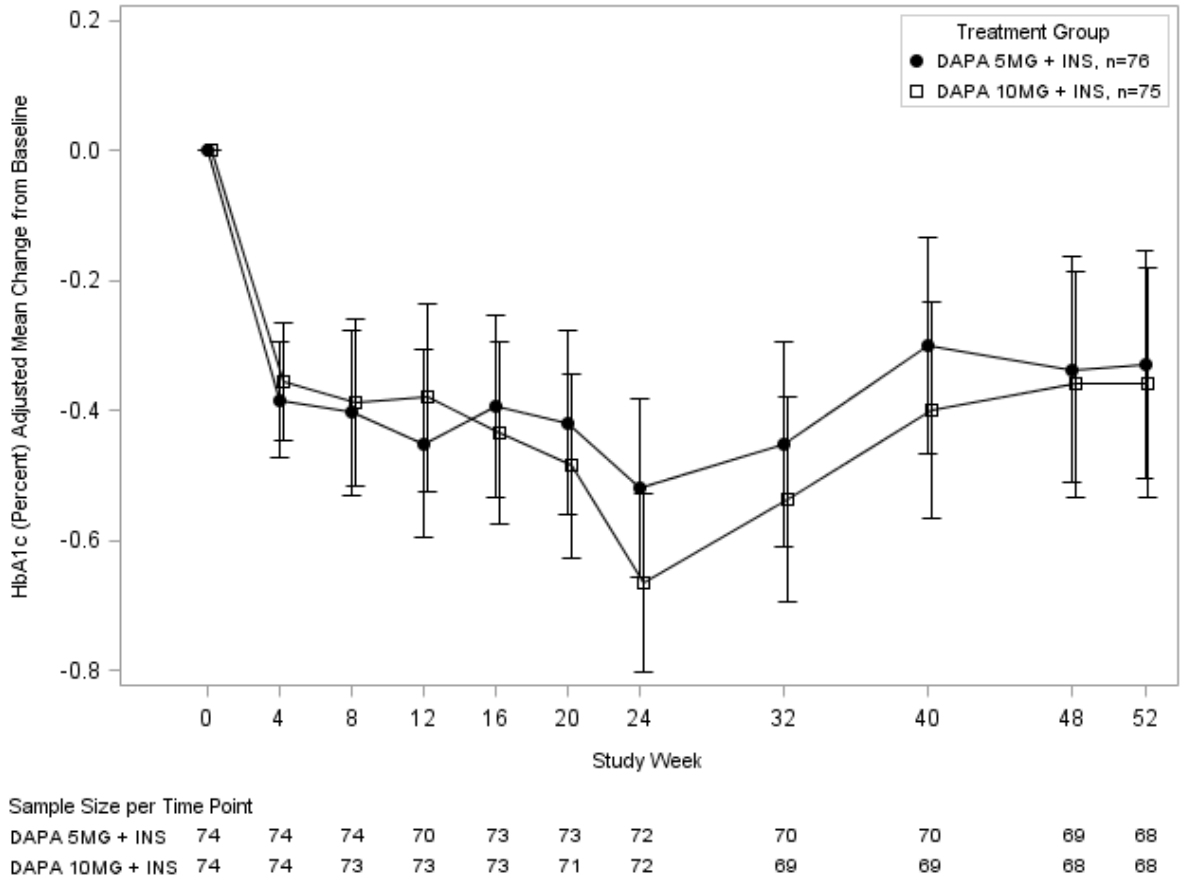
HbA1c のベースラインからの調整済み平均変化量の推移を表 34及び図 4に示す。HbA1c のベースラインからの調整済み平均変化量は、投与 24 週時においてダパグリフロジン 5 mg 群で-0.52%（95% CI：-0.66, -0.38）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-0.66%（95% CI：-0.80, -0.53）であり、投与 52 週時においてダパグリフロジン 5 mg 群で-0.33%（95% CI：-0.50, -0.15）、ダパグリフロジン 10 mg 群では-0.36%（95% CI：-0.53, -0.18）であった。

表 34　HbA1c のベースラインからの変化量—52 週非盲検投与期間（最大の解析対象集団）（D1695C00001 試験 Part B）

		DAPA 5　mg + INS (N=76)	DAPA 10　mg + INS (N=75)
Baseline	N#	74	74
	Mean (SD)	8.44 (0.719)	8.39 (0.711)
Week 4	N#	74	74
	Mean (SD)	8.04 (0.689)	8.03 (0.700)
	Change from baseline: Mean (SD)	-0.40 (0.364)	-0.36 (0.346)
	Adjusted change from baseline: Mean (SE)	-0.38 (0.0457)	-0.35 (0.0454)
	95% confidence interval for adjusted mean	(-0.47, -0.29)	(-0.44, -0.27)
Week 24	N#	72	72
	Mean (SD)	7.89 (0.833)	7.73 (0.699)
	Change from baseline: Mean (SD)	-0.55 (0.637)	-0.67 (0.534)
	Adjusted change from baseline: Mean (SE)	-0.52 (0.0696)	-0.66 (0.0696)
	95% confidence interval for adjusted mean	(-0.66, -0.38)	(-0.80, -0.53)
Week 52	N#	68	68
	Mean (SD)	8.02 (0.883)	8.03 (0.835)
	Change from baseline: Mean (SD)	-0.44 (0.705)	-0.38 (0.629)
	Adjusted change from baseline: Mean (SE)	-0.33 (0.0887)	-0.36 (0.0888)
	95% confidence interval for adjusted mean	(-0.50, -0.15)	(-0.53, -0.18)

N is the number of subjects in the full analysis set.
At baseline, N# corresponds to the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline value and at least one post-baseline value. Otherwise N# is the number of subjects in the full analysis set with non-missing baseline and week t value.
MIXED model: post-baseline - baseline = baseline treatment week stratum treatment*week baseline*week
DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; SD standard deviation; SE standard error
D1695C00001 試験 Part B の治験総括報告書　表 17 から引用

図 4　　HbA1c のベースラインからの経時的変化—52 週非盲検投与期間（最大の解析対象集団）（D1695C00001 試験 Part B）



Subjects in the full analysis set.
Mean value based on repeated measures analysis model:
post-baseline - baseline = baseline treatment week stratum treatment*week baseline*week
Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline.
D1695C00001 試験 Part B の治験総括報告書　図 2 から引用

2.7.6.2.3.3.2　　グリコアルブミンの変化量

GA のベースラインからの調整済み平均変化量は、投与 24 週時においてダパグリフロジン 5 mg 群で -2.26%（95% CI：-2.83, -1.70）、ダパグリフロジン 10 mg 群で -2.63%（95% CI：-3.22, -2.04）であり、投与 52 週時においてダパグリフロジン 5 mg 群で-1.48%（95% CI：-2.18, -0.77）、ダパグリフロジン 10 mg 群では-1.68%（95% CI：-2.41, -0.96）であった。

2.7.6.2.3.3.3 6 点 SMBG に基づく 24 時間血糖値の平均値の変化

6 点 SMBG に基づく 1 日の平均血糖値のベースラインからの調整済み平均変化量は、投与 24 週時においてダパグリフロジン 5 mg 群で-9.37 mg/dL（95% CI：-15.80, -2.94）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-15.06 mg/dL（95% CI：-21.62, -8.51）であり、投与 52 週時においてダパグリフロジン 5 mg 群で-11.62 mg/dL（95% CI：-18.62, -4.62）、ダパグリフロジン 10 mg 群では-12.93 mg/dL（95% CI：-19.99, -5.88）であった。両投与群では投与 24 週時及び投与 52 週時共に 6 点 SMBG に基づく 1 日の平均血糖値が低下した。

2.7.6.2.3.3.4 6 点 SMBG に基づく食後血糖値の変化量

6 点 SMBG に基づく食後血糖値のベースラインからの調整済み平均変化量は、投与 24 週時においてダパグリフロジン 5 mg 群で-2.33 mg/dL（95% CI：-11.18, 6.51）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-10.08 mg/dL（95% CI：-19.04, -1.12）、投与 52 週時においてダパグリフロジン 5 mg 群で -6.40 mg/dL （ 95% CI ： -15.45, 2.64 ） 、 ダ パ グ リ フ ロ ジ ン 10 mg 群 で -5.24 mg/dL（95% CI：-14.32, 3.83）であった。6 点 SMBG に基づく食後血糖値の平均変化量は、1 日の平均血糖値の変化量より小さかった。

2.7.6.2.3.3.5 インスリンの 1 日投与量の変化率

インスリンの平均 1 日投与量のベースラインからの調整済み平均変化率は、投与 24 週時においてダパグリフロジン 5 mg 群で-15.30%（95% CI：-18.55, -11.92）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-15.14%（95% CI：-18.43, -11.73）、投与 52 週時においてダパグリフロジン 5 mg 群で-12.27%（95% CI：-15.92, -8.46）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-13.13%（95% CI：-16.77, -9.33）であった。インスリンの平均 1 日投与量は両投与群共に減少しており、減少率は投与 24 週時には約 15%であり、投与 52 週時には 12%超であった。

2.7.6.2.3.3.6 体重の変化率

体重のベースラインからの調整済み平均変化率は、投与 24 週時においてダパグリフロジン 5 mg 群で -3.88% （ 95% CI ： -4.74, -3.02 ） 、 ダ パ グ リ フ ロ ジ ン 10 mg 群 で は -5.26%（95% CI：-6.11, -4.41）であった。投与 24 週時以降、緩やかではあるが更なる体重の減少がみられた。投与 52 週時における体重のベースラインからの調整済み平均変化率は、ダパグリフロジン 5 mg 群で -4.25% （ 95% CI ： -5.29, -3.21 ） 、 ダ パ グ リ フ ロ ジ ン 10 mg 群 で は -5.96%（95% CI：-6.98, -4.93）であった。

2.7.6.2.3.3.7 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合

ベースラインから 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合は、投与 24 週時においてダパグリフロジン 5 mg 群で 62.2%（95% CI：50.1, 73.2）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 66.7%（95% CI：54.8, 77.1）、投与 52 週時においてダパグリフロジン 5 mg 群で 51.4%（95% CI：39.4, 63.1）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 45.3%（95% CI：33.8, 57.3）であった。投与 24 週時には両投与群共に 62%を超えており、投与 52 週時には両投与群共に 45%を超えていた。重度の低血糖を伴わずに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合は、投与 24 週時には両投与群共に 60%を超えており、投与 52 週時には両投与群共に 41%を超えていた。

2.7.6.2.3.3.8　HbA1c が 7%未満であった被験者の割合

HbA1c が 7%未満の被験者の割合は、投与 24 週時においてダパグリフロジン 5 mg 群で 9.5%（95% CI：3.9, 18.5）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 5.3%（95% CI：1.5, 13.1）、投与 52 週時においてダパグリフロジン 5 mg 群で 6.8%（95% CI：2.2, 15.1）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 2.7%（95% CI：0.3, 9.3）であった。

2.7.6.2.3.3.9　高血圧を有する被験者における収縮期血圧の変化量

高血圧を有する被験者における SBP のベースラインからの調整済み平均変化量は、投与 24 週時においてダパグリフロジン 5 mg 群で-5.8 mmHg（95% CI：-11.2, -0.3）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-12.0 mmHg（95% CI：-19.0, -5.0）であり、投与 52 週時においてダパグリフロジン 5 mg 群で-9.8 mmHg（95% CI：-15.1, -4.5）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-14.2 mmHg（95% CI： -20.7 , -7.6）であった。

2.7.6.2.3.3.10　ベースラインのボディ・マス・インデックス別の結果

HbA1c、グリコアルブミン、6 点 SMBG、インスリンの 1 日投与量及び体重について、BMI（25 kg/m^2 未満又は 25 kg/m^2 以上）にかかわらずダパグリフロジンの効果は一貫していた。

2.7.6.2.3.4　安全性の評価

2.7.6.2.3.4.1　曝露量

Part B では、累積曝露量はダパグリフロジン 5 mg 群で 71.2 人年、ダパグリフロジン 10 mg 群で 70.8 人年であった。平均曝露量及び曝露量中央値は両投与群で同程度であった。

2.7.6.2.3.4.2　有害事象

52 週間の非盲検投与期間中の有害事象の要約を表 35、有害事象を表 36に示す。

インスリン単独治療で血糖コントロールが不十分な T1DM 患者を対象として、用量調節可能なインスリン治療にダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg を追加投与し、52 週間にわたって良好な忍容性を示した。80.8%（122/151 例）の被験者で 1 件以上の有害事象が報告された。重症度別では、報告された有害事象の大半は軽度又は中等度であり、投与群間で差はなかった。重度の有害事象が報告された被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 3.9%（3/76 例）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 2.7%（2/75 例）であった。重度の有害事象の内訳（PT）は、ダパグリフロジン 5 mg 群で胃腸炎、DKA 及び低血糖性意識消失であり、ダパグリフロジン 10 mg 群では大腸炎、脱水、DKA、ケトーシス及び低血糖昏睡であった（D1695C00001 試験 Part B の治験総括報告書 表 11.3.2.2.7 を参照）。

有害事象のプロファイルは投与群間で概して類似していた。

表 35 有害事象の要約—52 週非盲検投与期間（安全性解析対象集団）（D1695C00001 試験 Part B）

	Number of subjects (%)		
	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)	Total (N=151)
At least one AE	67 (88.2)	55 (73.3)	122 (80.8)
At least one hypoglycemia	75 (98.7)	75 (100.0)	150 (99.3)
At least one DKA event	3 (3.9)	1 (1.3)	4 (2.6)
At least one AE or hypoglycemia or DKA event	76 (100.0)	75 (100.0)	151 (100.0)
At least one related AE	23 (30.3)	22 (29.3)	45 (29.8)
Deaths	0	0	0
At least one SAE	7 (9.2)	3 (4.0)	10 (6.6)
At least one related SAE	3 (3.9)	2 (2.7)	5 (3.3)
SAE leading to discontinuation of study drug	1 (1.3)	2 (2.7)	3 (2.0)
AE leading to discontinuation of study drug	4 (5.3)	4 (5.3)	8 (5.3)
Hypoglycemia leading to discontinuation of study drug	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
DKA leading to discontinuation of study drug	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)

MedDRA Version: 19.0
N is the number of subjects in the safety analysis set.
Includes non-serious adverse events and hypoglycemia（低血糖）/ DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）with onset on or after the first date of open-label treatment and on or prior to the last day of open-label treatment plus 4 days or up to follow-up visit.
Includes serious adverse events with onset on or after the first date of open-label treatment and on or prior to the last day of open-label treatment plus 30 days or up to follow-up visit if earlier.
Only hypoglycemia（低血糖）/ DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）reported as a serious adverse event is included in the AE, related AE, SAE, related SAE, and AE leading to discontinuation summaries.
AE adverse event; DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis; INS insulin; N number of subjects; SAE serious adverse event
D1695C00001 試験 Part B の治験総括報告書　表 26 から引用

表 36 有害事象—52 週非盲検投与期間（安全性解析対象集団）（D1695C00001 試験 Part B）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)	Total (N=151)
Total subject with an event	67 (88.2)	55 (73.3)	122 (80.8)
感染症および寄生虫症	46 (60.5)	45 (60.0)	91 (60.3)
鼻咽頭炎	25 (32.9)	32 (42.7)	57 (37.7)
咽頭炎	5 (6.6)	9 (12.0)	14 (9.3)
胃腸炎	7 (9.2)	8 (10.7)	15 (9.9)
気管支炎	2 (2.6)	4 (5.3)	6 (4.0)
膀胱炎	0	2 (2.7)	2 (1.3)
インフルエンザ	4 (5.3)	2 (2.7)	6 (4.0)
膿痂疹性湿疹	0	1 (1.3)	1 (0.7)
単純ヘルペス	0	1 (1.3)	1 (0.7)
歯周炎	3 (3.9)	1 (1.3)	4 (2.6)
歯髄炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
膿皮症	0	1 (1.3)	1 (0.7)

表 36　有害事象—52 週非盲検投与期間（安全性解析対象集団）（D1695C00001 試験 Part B）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)	Total (N=151)
鼻炎	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (2.0)
足部白癬	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
上気道感染	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
尿路感染	0	1 (1.3)	1 (0.7)
細菌性腟炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
細菌性結膜炎	1 (1.3)	0	1 (0.7)
細菌性腸炎	1 (1.3)	0	1 (0.7)
歯肉炎	2 (2.6)	0	2 (1.3)
帯状疱疹	2 (2.6)	0	2 (1.3)
口腔ヘルペス	1 (1.3)	0	1 (0.7)
爪囲炎	1 (1.3)	0	1 (0.7)
肺炎	1 (1.3)	0	1 (0.7)
腟感染	1 (1.3)	0	1 (0.7)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.3)	0	1 (0.7)
創傷感染	1 (1.3)	0	1 (0.7)
胃腸障害	13 (17.1)	19 (25.3)	32 (21.2)
齲歯	0	5 (6.7)	5 (3.3)
上腹部痛	3 (3.9)	3 (4.0)	6 (4.0)
下痢	3 (3.9)	3 (4.0)	6 (4.0)
便秘	1 (1.3)	2 (2.7)	3 (2.0)
痔核	0	2 (2.7)	2 (1.3)
悪心	0	2 (2.7)	2 (1.3)
腹部不快感	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
腹部膨満	0	1 (1.3)	1 (0.7)
腹痛	0	1 (1.3)	1 (0.7)
慢性胃炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
大腸炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
小腸炎	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
胃潰瘍	0	1 (1.3)	1 (0.7)
口内炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
嘔吐	0	1 (1.3)	1 (0.7)
口内乾燥	2 (2.6)	0	2 (1.3)
軟便	1 (1.3)	0	1 (0.7)
胃粘膜紅斑	1 (1.3)	0	1 (0.7)
胃ポリープ	1 (1.3)	0	1 (0.7)
胃食道逆流性疾患	2 (2.6)	0	2 (1.3)
歯周病	2 (2.6)	0	2 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	13 (17.1)	15 (20.0)	28 (18.5)
湿疹	4 (5.3)	4 (5.3)	8 (5.3)
蕁麻疹	0	3 (4.0)	3 (2.0)
接触性皮膚炎	2 (2.6)	2 (2.7)	4 (2.6)
過角化	0	2 (2.7)	2 (1.3)
皮脂欠乏症	0	1 (1.3)	1 (0.7)

表 36 有害事象—52 週非盲検投与期間（安全性解析対象集団）（D1695C00001 試験 Part B）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)	Total (N=151)
皮脂欠乏性湿疹	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (2.0)
汗疹	0	1 (1.3)	1 (0.7)
発疹	0	1 (1.3)	1 (0.7)
皮膚亀裂	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
蝶形皮疹	1 (1.3)	0	1 (0.7)
皮膚乾燥	1 (1.3)	0	1 (0.7)
掌蹠角皮症	1 (1.3)	0	1 (0.7)
そう痒症	1 (1.3)	0	1 (0.7)
乾皮症	1 (1.3)	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	14 (18.4)	11 (14.7)	25 (16.6)
筋痙縮	1 (1.3)	2 (2.7)	3 (2.0)
頚部痛	0	2 (2.7)	2 (1.3)
関節痛	0	1 (1.3)	1 (0.7)
背部痛	6 (7.9)	1 (1.3)	7 (4.6)
椎間板突出	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
結節性変形性関節症	0	1 (1.3)	1 (0.7)
四肢痛	0	1 (1.3)	1 (0.7)
側弯症	0	1 (1.3)	1 (0.7)
脊椎すべり症	0	1 (1.3)	1 (0.7)
腱炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
滑液包炎	1 (1.3)	0	1 (0.7)
股関節変形	1 (1.3)	0	1 (0.7)
筋骨格硬直	2 (2.6)	0	2 (1.3)
筋肉痛	1 (1.3)	0	1 (0.7)
変形性関節症	1 (1.3)	0	1 (0.7)
変形性脊椎症	1 (1.3)	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	9 (11.8)	10 (13.3)	19 (12.6)
挫傷	0	2 (2.7)	2 (1.3)
節足動物咬傷	0	1 (1.3)	1 (0.7)
骨挫傷	0	1 (1.3)	1 (0.7)
手骨折	0	1 (1.3)	1 (0.7)
熱中症	0	1 (1.3)	1 (0.7)
靭帯捻挫	0	1 (1.3)	1 (0.7)
四肢損傷	0	1 (1.3)	1 (0.7)
外傷後頚部症候群	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
皮膚擦過傷	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
歯牙破折	0	1 (1.3)	1 (0.7)
創傷	0	1 (1.3)	1 (0.7)
アルコール中毒	1 (1.3)	0	1 (0.7)
節足動物刺傷	1 (1.3)	0	1 (0.7)
足骨折	1 (1.3)	0	1 (0.7)
関節脱臼	1 (1.3)	0	1 (0.7)
裂傷	1 (1.3)	0	1 (0.7)

表 36 有害事象—52 週非盲検投与期間（安全性解析対象集団）（D1695C00001 試験 Part B）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)	Total (N=151)
処置による疼痛	1 (1.3)	0	1 (0.7)
熱傷	1 (1.3)	0	1 (0.7)
歯牙損傷	1 (1.3)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (15.8)	9 (12.0)	21 (13.9)
口渇	4 (5.3)	4 (5.3)	8 (5.3)
発熱	2 (2.6)	2 (2.7)	4 (2.6)
胸部不快感	0	1 (1.3)	1 (0.7)
疲労	0	1 (1.3)	1 (0.7)
倦怠感	0	1 (1.3)	1 (0.7)
適用部位紅斑	1 (1.3)	0	1 (0.7)
異常感	1 (1.3)	0	1 (0.7)
注射部位硬結	1 (1.3)	0	1 (0.7)
末梢性浮腫	2 (2.6)	0	2 (1.3)
血管穿刺部位内出血	1 (1.3)	0	1 (0.7)
神経系障害	14 (18.4)	9 (12.0)	23 (15.2)
頭痛	4 (5.3)	6 (8.0)	10 (6.6)
浮動性めまい	0	2 (2.7)	2 (1.3)
脳梗塞	0	1 (1.3)	1 (0.7)
両麻痺	0	1 (1.3)	1 (0.7)
低血糖昏睡	0	1 (1.3)	1 (0.7)
脳虚血	1 (1.3)	0	1 (0.7)
頚腕症候群	2 (2.6)	0	2 (1.3)
体位性めまい	1 (1.3)	0	1 (0.7)
感覚鈍麻	1 (1.3)	0	1 (0.7)
低血糖性意識消失	1 (1.3)	0	1 (0.7)
肋間神経痛	2 (2.6)	0	2 (1.3)
坐骨神経痛	2 (2.6)	0	2 (1.3)
感覚障害	1 (1.3)	0	1 (0.7)
失神	1 (1.3)	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	8 (10.5)	9 (12.0)	17 (11.3)
頻尿	7 (9.2)	6 (8.0)	13 (8.6)
夜間頻尿	0	2 (2.7)	2 (1.3)
糖尿病性腎症	0	1 (1.3)	1 (0.7)
尿閉	1 (1.3)	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	6 (7.9)	8 (10.7)	14 (9.3)
ケトーシス	4 (5.3)	7 (9.3)	11 (7.3)
脱水	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (2.0)
食欲亢進	0	1 (1.3)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.6)	6 (8.0)	8 (5.3)
口腔咽頭痛	1 (1.3)	2 (2.7)	3 (2.0)
アレルギー性鼻炎	0	2 (2.7)	2 (1.3)

表 36 有害事象—52 週非盲検投与期間（安全性解析対象集団）（D1695C00001 試験 Part B）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)	Total (N=151)
上気道の炎症	0	2 (2.7)	2 (1.3)
咳嗽	1 (1.3)	0	1 (0.7)
眼障害	10 (13.2)	4 (5.3)	14 (9.3)
眼乾燥	1 (1.3)	2 (2.7)	3 (2.0)
結膜出血	0	1 (1.3)	1 (0.7)
硝子体出血	0	1 (1.3)	1 (0.7)
白内障	2 (2.6)	0	2 (1.3)
黄斑浮腫	1 (1.3)	0	1 (0.7)
後嚢部混濁	1 (1.3)	0	1 (0.7)
網膜静脈閉塞	1 (1.3)	0	1 (0.7)
網膜症	1 (1.3)	0	1 (0.7)
潰瘍性角膜炎	1 (1.3)	0	1 (0.7)
硝子体剥離	1 (1.3)	0	1 (0.7)
硝子体浮遊物	1 (1.3)	0	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	2 (2.6)	4 (5.3)	6 (4.0)
亀頭包皮炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
陰部そう痒症	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
精巣痛	0	1 (1.3)	1 (0.7)
外陰部びらん	0	1 (1.3)	1 (0.7)
閉経期症状	1 (1.3)	0	1 (0.7)
臨床検査	6 (7.9)	3 (4.0)	9 (6.0)
尿量増加	0	2 (2.7)	2 (1.3)
体重減少	0	1 (1.3)	1 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.3)	0	1 (0.7)
ヘリコバクター検査陽性	1 (1.3)	0	1 (0.7)
A 型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (1.3)	0	1 (0.7)
低比重リポ蛋白増加	2 (2.6)	0	2 (1.3)
便潜血陽性	1 (1.3)	0	1 (0.7)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (1.3)	0	1 (0.7)
耳および迷路障害	1 (1.3)	2 (2.7)	3 (2.0)
耳不快感	0	1 (1.3)	1 (0.7)
耳鳴	0	1 (1.3)	1 (0.7)
メニエール病	1 (1.3)	0	1 (0.7)
精神障害	2 (2.6)	2 (2.7)	4 (2.6)
不眠症	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (2.0)
夢遊症	0	1 (1.3)	1 (0.7)
心臓障害	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (2.0)
右脚ブロック	0	1 (1.3)	1 (0.7)
心房細動	1 (1.3)	0	1 (0.7)
動悸	1 (1.3)	0	1 (0.7)

表 36 有害事象—52 週非盲検投与期間（安全性解析対象集団）（D1695C00001 試験 Part B）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)	Total (N=151)
肝胆道系障害	3 (3.9)	1 (1.3)	4 (2.6)
胆嚢ポリープ	0	1 (1.3)	1 (0.7)
脂肪肝	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
胆道仙痛	1 (1.3)	0	1 (0.7)
胆石症	1 (1.3)	0	1 (0.7)
肝機能異常	1 (1.3)	0	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	1 (1.3)	0	1 (0.7)
貧血	1 (1.3)	0	1 (0.7)
内分泌障害	1 (1.3)	0	1 (0.7)
バセドウ病	1 (1.3)	0	1 (0.7)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.3)	0	1 (0.7)
自然流産	1 (1.3)	0	1 (0.7)
血管障害	2 (2.6)	0	2 (1.3)
動脈硬化症	1 (1.3)	0	1 (0.7)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (1.3)	0	1 (0.7)

MedDRA Version: 19.0
N is the number of subjects in the safety analysis set.
Includes non-serious adverse events with onset on or after the first date of open-label treatment and on or prior to the last day of open-label treatment plus 4 days or up to follow-up visit if earlier.
Includes serious adverse events with onset on or after the first date of open-label treatment and on or prior to the last day of open-label treatment plus 30 days or up to follow-up visit if earlier.
Only hypoglycemia（低血糖）/ DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）reported as a serious adverse event is included.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects
D1695C00001 試験 Part B の治験総括報告書 表 11.3.2.2.1 から引用

2.7.6.2.3.4.2.1 器官別大分類及び基本語別有害事象

最も高頻度に発現した器官別大分類（SOC）別有害事象は、感染症及び寄生虫症、並びに胃腸障害であった。最も一般的な基本語（PT）別有害事象は、鼻咽頭炎、胃腸炎、及び咽頭炎であった。治療群間に顕著な差はなかった。

最も高頻度に発現した治験薬との関連ありと治験責任医師等により判断された有害事象頻尿とケトーシスで、治療群間に顕著な差はなかった。

2.7.6.2.3.4.3 死亡

死亡例の報告はなかった。

2.7.6.2.3.4.4 その他の重篤な有害事象

52 週間の非盲検投与期間中に発現した重篤な有害事象を表 37に示す。

重篤な有害事象がダパグリフロジン 5 mg 群で 7 例（9.2%）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 3 例（4.0%）に報告された。重篤な有害事象の発現件数はダパグリフロジン 5 mg 群のほうがダパ

グリフロジン 10 mg 群より多かった。注目すべき重篤な有害事象は、ダパグリフロジン 5 mg 群 1 例の自然流産及びダパグリフロジン 10 mg 群 1 例の低血糖昏睡であり、いずれも治験薬との因果関係は否定できなかった。

表 37　重篤な有害事象—52 週非盲検投与期間（安全性解析対象集団）（D1695C00001 試験 Part B）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)	Total (N=151)
Total subjects with an event	7 (9.2)	3 (4.0)	10 (6.6)
硝子体出血	0	1 (1.3)	1 (0.7)
大腸炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (2.0)
低血糖昏睡	0	1 (1.3)	1 (0.7)
心房細動	1 (1.3)	0	1 (0.7)
肝機能異常	1 (1.3)	0	1 (0.7)
胃腸炎	1 (1.3)	0	1 (0.7)
変形性関節症	1 (1.3)	0	1 (0.7)
自然流産	1 (1.3)	0	1 (0.7)

MedDRA Version: 19.0
N is the number of subjects in the safety analysis set.
Includes serious adverse events with onset on or after the first date of open-label treatment and on or prior to the last day of open-label treatment plus 30 days or up to follow-up visit if earlier.
Includes serious adverse events of hypoglycemia（低血糖）/ DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）.
System organ class/ preferred term sorted based on the frequency in DAPA 10 mg.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects
D1695C00001 試験 Part B の治験総括報告書　表 36 から引用

2.7.6.2.3.4.5　投与中止に至った有害事象

52 週間の非盲検投与期間中に発現した投与中止に至った有害事象を表 38に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はいずれの投与群でも少数であり、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群で各 4 例（5.3%）であった。

表 38　治験薬の投与中止に至った SOC 及び PT 別有害事象の要約—52 週非盲検投与期間（安全性解析対象集団）（D1695C00001 試験 Part B）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)	Total (N=151)
Total subjects with an event	4 (5.3)	4 (5.3)	8 (5.3)
全身障害および投与局所様態			
疲労	0	1 (1.3)	1 (0.7)
倦怠感	0	1 (1.3)	1 (0.7)
代謝および栄養障害			

表 38　治験薬の投与中止に至った SOC 及び PT 別有害事象の要約—52 週非盲検投与期間（安全性解析対象集団）（D1695C00001 試験 Part B）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=76)	DAPA 10 mg + INS (N=75)	Total (N=151)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
ケトーシス	0	1 (1.3)	1 (0.7)
神経系障害			
低血糖昏睡	0	1 (1.3)	1 (0.7)
低血糖性意識消失	1 (1.3)	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症			
外陰部腟カンジダ症	1 (1.3)	0	1 (0.7)
尿閉	1 (1.3)	0	1 (0.7)

MedDRA Version: 19.0　　N is the number of subjects in the safety analysis set.
Includes adverse events (serious and non-serious) with an onset on or after the first date of open-label treatment and up to follow-up visit and with action taken of permanent discontinuation of study medication.
Includes discontinuations due to hypoglycemia（低血糖）/ DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）only if reported as a serious adverse event.
System organ class/ preferred term sorted based on the frequency in DAPA 10 mg.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects
D1695C00001 試験 Part B の治験総括報告書　表 37 から引用

2.7.6.2.3.4.6　その他の重要な有害事象

2.7.6.2.3.4.6.1　低血糖症

低血糖事象の発現状況は両投与群で類似していた。重度の低血糖症を発現した被験者は 7 例（4.6%）であった。これら 7 例すべてが試験期間中に事象を 1 件のみ発現した。重度の低血糖症を発現した被験者の割合はダパグリフロジン 10 mg 群で 6.7%であり、ダパグリフロジン 5 mg 群の割合（2.6%）よりわずかに高かった。

2.7.6.2.3.4.6.2　糖尿病性ケトアシドーシス

DKA 事象は「可能性あり」1 例、「確実」3 例の合計 4 例の被験者に報告された。このうち 2 例が DKA 事象のため、治験を中止した。中央判定された DKA 事象がダパグリフロジン 5 mg 群で 2 例、ダパグリフロジン 10 mg 群で 1 例に報告された。

2.7.6.2.3.4.6.3　泌尿生殖器感染

泌尿生殖器感染の有害事象が少数の被験者に報告された。生殖器感染はダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群で各 2 例（それぞれ 2.6%及び 2.7%）、泌尿器感染はダパグリフロジン 10 mg 群で 3 例（4.0%）に報告され、重症度はいずれも軽度であった。

2.7.6.2.3.4.6.4　腎機能障害／腎不全

腎機能障害又は腎不全の有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.3.4.6.5 肝障害

肝障害に関連する有害事象がダパグリフロジン 5 mg 群で 2 例（2.6%）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 1 例（1.3%）に報告された。ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例は肝障害の重篤な有害事象を発現したが、数日以内に回復した。当該被験者の治験薬投与再開後に、肝障害の有害事象の再発は報告されなかった。

2.7.6.2.3.4.6.6 体液量減少

体液量減少の有害事象がダパグリフロジン 5 mg 群で 2 例、ダパグリフロジン 10 mg 群で 1 例、計 3 例（2.0%）に報告された。体液量減少に関する重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.3.4.6.7 骨折

骨折の有害事象がダパグリフロジン 5 mg 群で 1 例、ダパグリフロジン 10 mg 群で 1 例、計 2 例（1.3%）に報告された。骨折に関する重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.3.4.6.8 その他

その他の注目すべき有害事象として、過敏症は、ダパグリフロジン 5 mg 群の 6 例及びダパグリフロジン 10 mg 群の 11 例で報告され、すべて重症度は軽度であった。過敏症の重篤な有害事象又は過敏症により治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。乳癌又は膀胱癌の有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.3.4.7 臨床検査値の評価

2.7.6.2.3.4.7.1 顕著な異常値

以下に臨床検査値の顕著な異常値に関する重要な所見を示す。

- ヘマトクリット高値（0.55 vol 超）は、0.7%、ヘモグロビン高値は、2.0%の被験者に報告された。ダパグリフロジンの両投与群間に差はなかった。
- クレアチニン高値（ベースライン値の 1.5 倍以上）は、0.7%の被験者に報告された。
- 血清電解質又は心臓検査の顕著な異常値はごくわずかであり、発現率は投与群間で同様であった。
- アルブミン／クレアチニン比高値（1800 mg/g 超）は、0.7%の被験者に報告された。

以下に肝機能検査値の上昇に関する重要な所見を示す。

- 肝機能検査値の上昇は、11.3%（ダパグリフロジン 5 mg 群で 11.8%、ダパグリフロジン 10 mg 群で 10.7%）の被験者に報告された。
- 基準値上限の 10 倍を超える AST 値及び基準値上限の 5 倍を超えた ALT 値は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 1 例報告された。5 日後の臨床検査時には、いずれのパラメータ値も基準値上限の 3 倍以下であった。この例外以外には、ALT 及び／又は AST が基準値上限の 5 倍を超えた被験者は報告されなかった。

- 総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍を上回った被験者は、3.3%（ダパグリフロジン 5 mg 群で 3.9%、ダパグリフロジン 10 mg 群で 2.7%）であった。
- 基準値上限の 3 倍を超える ALT 値又は AST、及び総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍を上回った被験者は報告されなかった。
- 基準値上限の 1.5 倍を上回った ALP は、7.3%の被験者に報告された。基準値上限の 3 倍を上回った ALP は報告されなかった。

2.7.6.2.3.4.7.2 臨床検査値の経時的変化

全体として、ベースラインから投与 52 週時までに臨床的に重要な臨床検査パラメータの変化は報告されなかった。ダパグリフロジンの両投与群でみられた尿糖及び尿糖／クレアチニン比上昇は予測されたものであった。

2.7.6.2.3.4.8 バイタルサイン及び心電図

2.7.6.2.3.4.8.1 バイタルサイン

要約統計解析の結果、ベースラインから投与 52 週時までに、わずかな減少が SBP 及び DBP 平均値で報告されたが、ダパグリフロジンの両投与群間に差はなかった。座位心拍数には変化は見られなかった。

2.7.6.2.3.4.8.2 心電図

心電図において、52 週間の投与期間を通して顕著な変化は認められなかった。

2.7.6.2.3.5 結論

日本人 T1DM 患者を対象にダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg を用量調節可能なインスリン治療に 52 週間追加投与したときの忍容性は良好であった。有害事象全般及び注目すべき各有害事象の発現率は、T1DM 試験対象集団で予想されたものであった。新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

用量調節可能なインスリン治療へのダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg の日本人 T1DM 患者への併用投与は、インスリンの 1 日投与量を平均 12%～15%減量させ、HbA1c 及び血糖値をはじめとした血糖コントロールの改善、並びに体重減少をもたらした。

2.7.6.2.4　　国際共同第 III 相試験（MB102230 試験 24 週短期投与）

MB102230 試験の投与期間は、24 週間の短期投与及びそれに続く 28 週間の長期投与からなる。試験の結果を 24 週間（短期投与）及び 52 週間（24 週短期投与＋28 週長期継続投与）に分けて報告した。「2.7.6　個々の試験のまとめ」では、これらのまとめを別々に記載した。
試験方法の概要を表 39に示す。

表 39　　試験方法の概要（MB102230 試験）

項目	内容
治験実施計画書標題	1 型糖尿病（T1DM）患者を対象にダパグリフロジンをインスリン治療に追加併用投与したときの有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化並行群間比較二重盲検プラセボ対照第 III 相試験
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、3 群並行群間比較、二重盲検試験 試験のフローチャートを図 5に、試験スケジュールを表 40及び表 41に示す。
目的	【主要目的】 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときの糖化ヘモグロビン（HbA1c）のベースラインからの変化量を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 【副次的目的】 有効性 • 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときのインスリンの 1 日投与量のベースラインからの変化率を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 • 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときの体重のベースラインからの変化率を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 • 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときの持続血糖測定（CGM）に基づく 24 時間平均血糖値のベースラインからの変化量を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 • 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときの CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅（MAGE）のベースラインからの変化量を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 • 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときの CGM に基づく 24 時間血糖値が目標範囲内（70 mg/dL 超かつ 180 mg/dL 以下）であった割合のベースラインからの変化量を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 • ベースライン時から投与 24 週時までに重度の低血糖事象がなく、かつ、HbA1c が 0.5%以上低下した被験者の割合について、ダパグリフロジン 5 mg

表 39　試験方法の概要（MB102230 試験）

項目	内容
	又は 10 mg と用量調節可能なインスリンの併用投与群とプラセボと用量調節可能なインスリンの併用投与群を比較する。 安全性 • 低血糖事象を発現した被験者の割合並びに、低血糖事象の発現率及び重症度について、ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンの併用投与群とプラセボと用量調節可能なインスリンの併用投与群を比較する。 • 有害事象、バイタルサイン、糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）事象、身体所見、心電図及び臨床検査値の評価によって安全性及び忍容性を評価する。 【探索的目的】 有効性 • 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときのベースラインから 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 • 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときの HbA1c が 7.0%未満であった被験者の割合を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 • 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときの空腹時血糖値（FPG）のベースラインからの変化量を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 • 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときの CGM に基づく 24 時間測定において血糖値が低血糖範囲内（70 mg/dL 以下）であった割合のベースラインからの変化量を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 • ベースライン時に高血圧（座位収縮期血圧［SBP］が 140 mmHg 以上及び／又は座位拡張期血圧［DBP］が 90 mmHg 以上）であった被験者を対象として、二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときの座位 SBP のベースラインからの変化量を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 • 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときの 6 点血糖自己測定（SMBG）の平均血糖値のベースラインからの変化量を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 • 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときの 6 点 SMBG の食後血糖値のベースラインからの変化量を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 • 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリ

表 39　試験方法の概要（MB102230 試験）

項目	内容
	ンを 24 週間併用投与したときの CGM に基づく食後血糖値のベースラインからの変化量を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 • 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときの CGM に基づく 24 時間血糖値の標準偏差（SD）のベースラインからの変化量を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 QOL • 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときの Euro Quality of life 5 dimensions 3 levels（EQ-5D-3L）質問票を用いて評価した健康状態のベースラインからの変化を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 • 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときの糖尿病治療満足度質問表ステータスバージョン（DTSQ）により測定した治療満足度の要約スコア並びに高血糖の自覚頻度及び低血糖症の自覚頻度のスコアのベースラインからの変化量を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 • 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときの Hypoglycemia Fear Survey II（HFS-II）Worry Subscale により評価した低血糖に対する恐れの要約スコアのベースラインからの変化量を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 • 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときのベースラインから 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者 1 例当たりの非重度の低血糖事象数を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 薬物動態 • 曝露に関する薬物動態パラメータの実測値及び／又はモデル推定値と有効性及び／又は安全性に関する評価項目との関係を探索的に検討する。
対象被験者	1 日投与量が 0.3 U/kg 以上のインスリン療法による血糖コントロールが不十分な（ベースラインの HbA1c が 7.5%以上かつ 10.5%以下と定義）18 以上 75 歳以下の T1DM 被験者 • T1DM と診断され、中央測定で C ペプチドが 0.7 ng/mL（0.23 nmol/L）未満である者 • スクリーニング前のインスリンの使用歴が 12 ヵ月以上であり、かつ以下の条件を満たす者 1) インスリン投与方法（反復投与［MDI］又は持続皮下インスリン注入［CSII］）がスクリーニング前に少なくとも 3 ヵ月間は変更されていない者

表 39　試験方法の概要（MB102230 試験）

項目	内容
	2)　スクリーニング前の少なくとも 3 ヵ月間のインスリンの 1 日投与量が 0.3 U/kg 以上であること 3)　MDI 療法によりインスリンを投与している場合、1 日の注射回数が 3 回以上であること • HbA1c の適格性基準は以下の通りである。 1) スクリーニング来院時に中央測定で HbA1c が 7.7%以上かつ 11.0%以下の者。初回の検査結果で HbA1c がカットオフ値±0.2%である場合、スクリーニング期間中に再検査を 1 回実施できる。 2) -1 週時に中央測定で HbA1c が 7.5%以上かつ 10.5%以下である被験者。測定値がカットオフ値± 0.2%である場合、-1 週時に再検査を 1 回実施できる。 • ボディ・マス・インデックス（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上の者
予定被験者数	768 例（1 群当たり 256 例）
予定被験者数の設定根拠	両側有意水準を 0.0262（Dunnett and Tamhane のステップアップ法に基づく）とし、SD を 1.1%と想定した場合、各ダパグリフロジン用量群とプラセボ群間の平均値の差 0.35%を検出力約 90%で検出するには、各投与群に 243 例の被験者を組み入れる必要があった。5%の被験者でベースライン後の測定値が得られないと仮定して、合計 768 例（各投与群 256 例）の被験者を各ダパグリフロジン用量群及びプラセボ群に 1 : 1 : 1 の割合で無作為割付けするように計画した。
治験薬	ダパグリフロジン（5 mg 錠剤、ロット番号 [redacted]） プラセボ（ロット番号 [redacted]） 二重盲検下された治験薬キットには、ダパグリフロジン 5 mg 錠のボトル 2 本、ダパグリフロジン 5 mg 錠及びプラセボ錠のボトル各 1 本、又はプラセボ錠のボトル 2 本が含まれる。
用法・用量 投与期間	適合被験者を投与初日に、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群のいずれか 1 群に 1 : 1 : 1 の割合で無作為割付した。すべての被験者は 24 週間の二重盲検投与期間中に、継続中のインスリン療法と併用して治験薬を 1 日 1 回 2 錠服用（二重盲検治験薬キット中の各ボトルから 1 錠）した。 低血糖のリスクを最小限に抑えるために、治験薬の初回投与後にインスリンの 1 日用量を最大 20%減量することを、治験責任医師等に推奨した。インスリン用量を初期に減量した場合は、その後インスリン用量をベースラインレベルまで漸増するように試みることとした。インスリンポンプの交換中を除き、本治験中に被験者が自身のインスリン投与方法（MDI 又は CSII）を変更することは不可とした。 被験者は初回スクリーニング来院、8 週間の導入期間（Lead-in 期間）、52 週間の投与期間（24 週短期投与期間及び 28 週長期継続投与期間）、並びに 4 週間の追跡調査期間を通じて、23 回の受診（20 回の来院及び 3 回の電話連絡）を行うものとした。
評価項目	【主要評価項目】 HbA1c のベースラインから投与 24 週時までの変化量

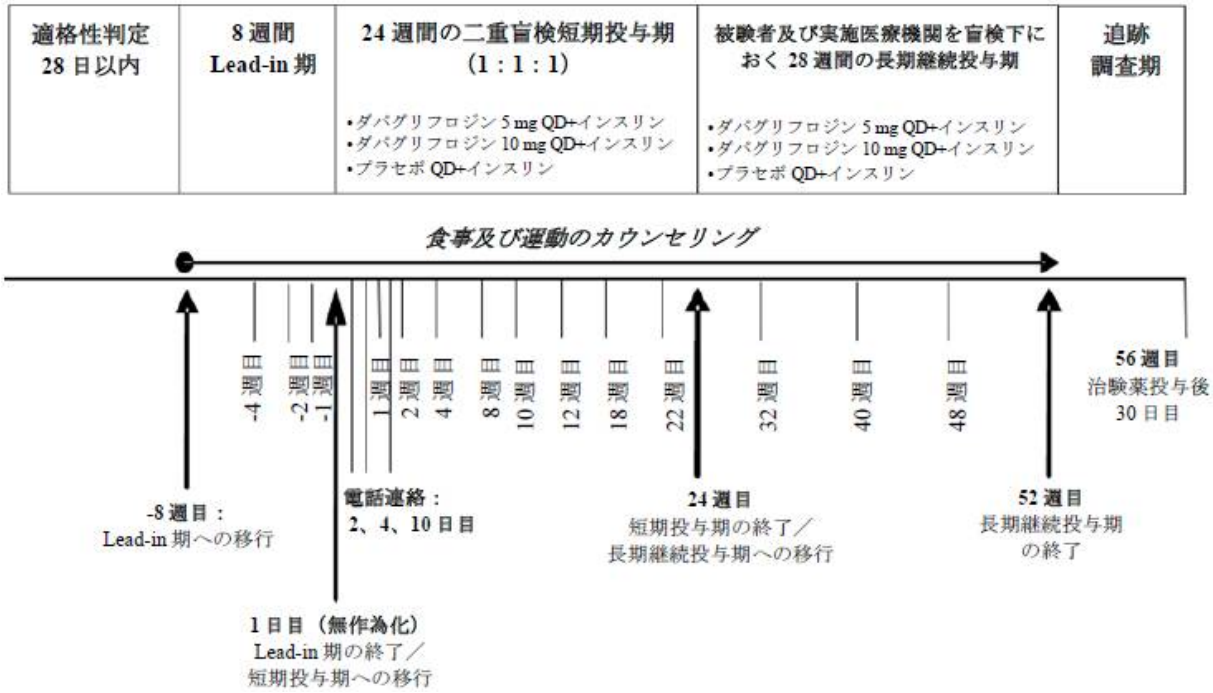
表 39　試験方法の概要（MB102230 試験）

項目	内容
	【副次評価項目】 有効性 • インスリンの 1 日投与量のベースラインから投与 24 週時までの変化率 • 体重のベースラインから投与 24 週時までの変化率 • CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • CGM に基づく 24 時間血糖値の MAGE のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超かつ 180 mg/dL 以下の範囲内であった割合のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • 投与 24 週時に重度の低血糖事象を伴わずに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合 安全性 • 低血糖事象が発現した被験者の割合、低血糖事象の発現率、及び低血糖事象の重症度 • 有害事象、バイタルサイン、DKA 事象、身体所見、心電図及び臨床検査値 【探索的評価項目】 有効性 • ベースラインから投与 24 週時までに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合（最終観測値延長法［LOCF］） • 投与 24 週時に HbA1c が 7.0%未満であった被験者の割合（LOCF） • FPG のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • CGM に基づく 24 時間血糖値が低血糖範囲内（70 mg/dL 以下）であった割合のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • ベースライン時に高血圧（座位 SBP が 140 mmHg 以上及び／又は座位 DBP が 90 mmHg 以上）であった被験者における座位 SBP のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • 6 点 SMBG の平均血糖値のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • 6 点 SMBG の食後血糖値のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • CGM に基づく食後血糖値のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • CGM に基づく 24 時間血糖値の SD のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • ベースラインから投与 24 週時までに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者 1 例当たりの非重度の低血糖事象の件数（LOCF） QOL • EQ-5D-3L 質問票により評価した健康状態のベースラインから投与 24 週時までの変化 • DTSQ により測定した（a）治療満足度、（b）高血糖事象の自覚頻度、及び（c）低血糖事象の自覚頻度のベースラインから投与 24 週時までの変化量

表 39　試験方法の概要（MB102230 試験）

項目	内容
	（LOCF） • HFS-II Worry Subscale スコアの変化量で評価した低血糖に対する恐れのベースラインから投与 24 週時までの変化 薬物動態 • 曝露に関する薬物動態パラメータ（例：AUCss、Cmax、Cmin）の実測値／モデル推定値と有効性／安全性に関する評価項目との関係
解析方法	有効性解析は最大の解析対象集団（full analysis set）に基づいて実施した。ペアワイズ投与群間比較（各ダパグリフロジン用量群とプラセボ群の比較）によって治療効果を評価した。評価項目に関する全体の第 1 種の過誤率を 5%にコントロールするため、Dunnett and Tamhane のステップアップ法を用いたが、この手法によって各比較の標準正規偏差間に 0.5 の相関を許容することが可能であった。各ダパグリフロジン用量群とプラセボ群とのペアワイズ比較によって算出した両側 P 値がいずれも 5%未満となった場合、両用量群ともに両側水準 5%で統計的有意性が示されたと判断した。また、2 つのペアワイズ比較のうち、値の大きい P 値が 5%を超え、かつ値の小さい P 値が 2.62%未満である場合、P 値が小さかった用量群のペアワイズ比較において統計的有意性が示されたと判断した。 有効性に関する副次評価項目の統計学的検定は、主要評価項目についての両ペアワイズ比較が有意であった場合にのみ実施した。探索的評価項目については P 値を算出しなかった。 安全性の解析は安全性解析対象集団を対象とした。安全性の評価項目は、記述統計量を用いて要約した。有害事象の割合の群間比較では統計学的検定を行わなかった。時間－イベント解析の結果は Kaplan-Meier 曲線を用いて示した
実施施設	13 ヵ国 148 施設
治験期間	2015 年 7 月 8 日（最初の被験者の組入れ日）～2017 年 9 月 2 日（最後の被験者の 24 週短期投与期間の終了日）

図 5　　試験のフローチャート（MB102230 試験）



MB102230 試験（24 週短期投与）の治験実施計画書　図 3.1-1 から引用

表 40　　試験スケジュール（適格性評価及び Lead-in 期）（MB102230 試験）

項目	適格性評価期 スクリーニング 来院	Lead-in 期（8 週間） -8 週	-4 週	-2 週	-1 週	備考
全般的手順						
身体所見	X					全身外観、頭部、眼、耳、鼻、咽喉、頸部、CV、肺、腹部、リンパ節、四肢、神経系、皮膚及び筋骨格系を含む
簡易身体所見		X			X	CV、肺、腹部及び四肢、並びに被験者の徴候、症状又は AE に関連するすべての臓器系を含む
体重	X	X			X	
身長	X					
BMI	X					
ECG	X					
BP 及び HR	X	X			X	1 分間以上の間隔で 3 回の反復測定
併用薬／治療の確認	X	X	X	X	X	
IVRS への連絡	X	X				
食事及び運動のカウンセリング		X	X	X	X	
患者日誌の交付及び指導		X	X	X	X	
患者日誌の確認			X	X	X	
インスリン用量の調整（必要な場合）		X	X	X	X	
血糖・血中ケトン測定器及び試験紙の交付及びトレーニングの実施		X				
血糖・血中ケトン試験紙の交付			X			
CGM センサーの挿入／キャリブレーション				X		
CGM センサーの交換、遵守状況確認のためのデータダウンロード、トレーニングの実施					X	
6 点 SMBG			X			

表 40　　試験スケジュール（適格性評価及び Lead-in 期）（MB102230 試験）

項目	適格性評価期 スクリーニング 来院	Lead-in 期（8 週間） -8 週	 -4 週	 -2 週	 -1 週	備考
安全性評価						
AE		X	X	X	X	
低血糖事象		X	X	X	X	
DKA		X	X	X	X	
臨床検査						
安全性に関する標準的な血液検査	X					
安全性に関する標準的な尿検査（ディップスティック検査）	X			X		
妊娠検査（血清） WOCBP のみ	X					
妊娠検査（尿） WOCBP のみ		X	X			
随時尿によるグルコース、アルブミン及びクレアチニンの定量、並びにグルコース／クレアチニン比及びアルブミン／クレアチニン比の算出	X					
FPG	X					
C ペプチド	X					
HbA1c	X				X	
肝炎検査	X					
TSH	X					
空腹時血清脂質	X					

AE：有害事象、BMI：ボディ・マス・インデックス、BP：血圧、CGM：持続血糖測定、DKA：糖尿病性ケトアシドーシス、ECG：心電図、FPG：空腹時血糖、HbA1c：糖化ヘモグロビン、HR：心拍数、IVRS：音声自動応答システム、SMBG：血糖自己測定、TSH：甲状腺刺激ホルモン、WOCBP：妊娠可能な女性

MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 2 から引用

表 41　　試験スケジュール（24 週短期投与期間）（MB102230 試験）

項目	24 週間の二重盲検短期投与期														備考
	1 日目	2 日目（電話連絡）	4 日目（電話連絡）	1 週目	10 日目（電話連絡）	2 週目	4 週目	8 週目	10 週目	12 週目	18 週目	22 週目	24 週目／早期中止来院	
全般的手順															
簡易身体所見				X						X					CV、肺、腹部及び四肢、並びに被験者の徴候、症状又は AE に関連するすべての臓器系を含む
身体所見	X												X		全身外観、頭部、眼、耳、鼻、咽喉、頸部、CV、肺、腹部、リンパ節、四肢、神経系、皮膚及び筋骨格系を含む
体重	X			X		X	X	X		X	X		X		
BP 及び HR	X			X		X	X	X		X	X		X		1 分間以上の間隔で 3 回の反復測定
ECG	X												X		
併用薬／治療の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
CGM のデータ収集、データのアップロード及び確認	X									X			X		12 及び 24 週目に実施。それぞれ 10 及び 22 週目の来院で CGM センサーの挿入が完了していない被験者では、CGM のデータ収集は不要
6 点 SMBG	X									X			X		
患者日誌の確認	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X		
インスリン用量の調整（必要な場合）	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X		
EQ-5D-3L、DTSQs 及び HFS-II の実施	X												X		他の手順の前に記入する。1 日目の来院での評価は初回投与前に完了する

表 41　　試験スケジュール（24 週短期投与期間）（MB102230 試験）

項目	24 週間の二重盲検短期投与期													備考
	1 日目	2 日目（電話連絡）	4 日目（電話連絡）	1 週目	10 日目（電話連絡）	2 週目	4 週目	8 週目	10 週目	12 週目	18 週目	22 週目	24 週目／早期中止来院	
安全性評価														
AE	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	
低血糖事象	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	
DKA	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X	
臨床検査														
妊娠検査（尿）WOCBP のみ	X						X	X		X	X	X	X	WOCBP 被験者には、来院と来院の間に毎月妊娠検査を実施し、結果を記録するための妊娠検査キットを自宅に送付する
安全性に関する標準的な血液検査	X						X	X		X	X		X	
安全性に関する標準的な尿検査（ディップスティック検査）	X						X	X			X			
随時尿によるグルコース、アルブミン及びクレアチニンの定量、並びにグルコース／クレアチニン比及びアルブミン／クレアチニン比の算出	X									X	X		X	
FPG	X			X						X			X	
遊離脂肪酸	X												X	
HbA1c							X	X		X	X		X	
空腹時血清脂質	X									X			X	
薬物動態評価解析用検体採血	X									X	X		X	

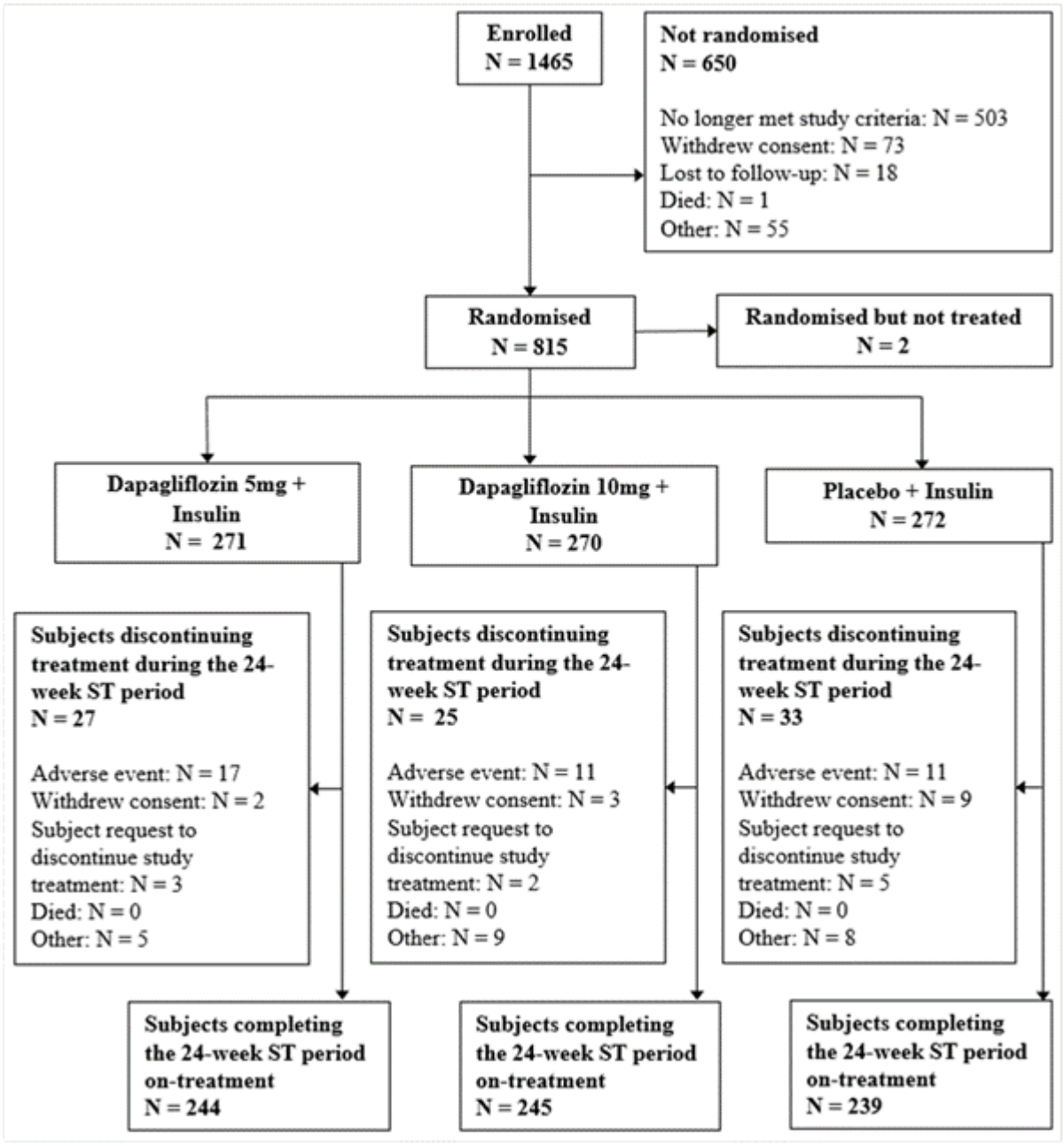
AE：有害事象、BP：血圧、CGM：持続血糖測定、DKA：糖尿病性ケトアシドーシス、DTSQ：Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire、ECG：心電図、FPG：空腹時血糖、HbA1c：糖化ヘモグロビン、HFS-II：Hypoglycemia Fear Survey II、HR：心拍数、SMBG：血糖自己測定、WOCBP：妊娠可能な女性
MB102230 試験の治験実施計画書　表 5.1-2 から引用

2.7.6.2.4.1　　被験者の内訳

本試験における被験者の内訳を図 6に、解析対象集団の内訳を表 42に示す。

13 ヵ国、148 施設から 1465 例の被験者が組み入れられ、このうち 815 例が無作為割付けされた。無作為割付けされなかった主な理由は、治験の基準に対する不適合及び同意撤回であった。無作為割付けされた 815 例のうち 2 例が治験薬を投与されず、最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団から除外された。最大の解析対象集団（813 例）では、治験薬の 24 週短期投与期間を完了した被験者の割合は各投与群で同様であった（ダパグリフロジン 5 mg 群：90.0%、ダパグリフロジン 10 mg 群：90.7%、プラセボ群：87.9%）。短期投与期間を完了しなかった主な理由は有害事象による投与中止であり、これらの頻度は全ての投与群で同程度であった。24 週短期投与期間中に同意を撤回した被験者（14 例）又は追跡不可となった被験者（6 例）は少数であった。

図 6　　被験者の内訳（MB102230 試験 24 週短期投与）



AE adverse event; N number of subjects; ST short-term
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 2 から引用

表 42　　解析対象集団の内訳（MB102230 試験 24 週短期投与）

	DAPA 5 mg + INS	DAPA 10 mg + INS	PLA + INS	Total
Subjects in full analysis set[a]	271	270	272	813
Subjects in per-protocol analysis set[b]	262	266	269	797
Subjects in safety analysis set[c]	271	270	272	813

a　Full analysis set consists of all randomised subjects who took at least one dose of study drug during the short-term treatment period.
b　Full analysis set without a relevant protocol deviation.
c　Subjects who took at least 1 dose of study drug in the treatment group to which they were randomised unless subjects have never received the study drug they were randomised. In which case subjects will be included in the treatment group based on the first treatment received.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 8 から引用

2.7.6.2.4.2　　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性を表 43に示す。

最大の解析対象集団の被験者の平均年齢は 42.7 歳であった。35 歳を超える被験者は 30.0%であり、65 歳以上の被験者は少数であった（36 例、4.4%）。女性の被験者（56.0%）の方が男性（44.0%）よりも多く、男女の比率はすべての投与群で同様であった。被験者のほとんどは白人で（78.4%）で、19.7%がアジア人であった。アジア人の被験者のほとんどが日本の治験施設に無作為化されていた。ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群における日本から参加した被験者の割合はそれぞれ 20.3%、15.2%、及び 21.3%であった。被験者のほとんどが過体重であり、平均 BMI は 27.6 kg/m^2 であった。

T1DM の罹病期間中央値は 17.07 年であり、ベースラインのインスリン使用量中央値は 0.677 IU/kg、平均 HbA1c は 8.43%、平均体重は 79.22 kg であった。全体として 33.9%の被験者が CSII によりインスリンを投与し、31.7%が CGM を用いてインスリン値の測定を行っていた。

総じて、人口統計学的特性、身体測定値、ベースラインの疾患特性、及びベースラインの糖尿病合併症の有病率は、投与群間で均衡がとれていた。治療遵守又は禁止薬の使用に関して投与群間で大きな差は認められなかった。ベースラインの薬物療法及び併用薬の使用も投与群間で類似していたが、例外として、ダパグリフロジン群ではプラセボ群に比べて性器感染の事象の発現率が高く、抗真菌薬を使用した被験者が多かった。

表 43　　人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性（MB102230 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)	Total (N=813)
Age (years)				
n	271	270	272	813
Mean	42.7	42.4	43.0	42.7
Median	43.0	44.0	42.0	43.0
Min, max	18, 75	18, 73	18, 74	18, 75
Q1, Q3	32.0, 53.0	33.0, 51.0	32.0, 54.0	32.0, 53.0

表 43　　人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性（MB102230 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)	Total (N=813)
Standard deviation	13.35	12.80	13.73	13.29
Age categorisation (%)				
<65 years	258 (95.2)	258 (95.6)	261 (96.0)	777 (95.6)
≥65 - <75 years	12 (4.4)	12 (4.4)	11 (4.0)	35 (4.3)
≥75 years	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
Age categorisation by tertiles (%)				
<35 years	81 (29.9)	79 (29.3)	84 (30.9)	244 (30.0)
≥35 - <50 years	94 (34.7)	110 (40.7)	95 (34.9)	299 (36.8)
≥50 years	96 (35.4)	81 (30.0)	93 (34.2)	270 (33.2)
Gender (%)				
Male	118 (43.5)	121 (44.8)	119 (43.8)	358 (44.0)
Female	153 (56.5)	149 (55.2)	153 (56.3)	455 (56.0)
Race (%)				
White	210 (77.5)	219 (81.1)	208 (76.5)	637 (78.4)
Black or African-American	4 (1.5)	7 (2.6)	1 (0.4)	12 (1.5)
Asian	57 (21.0)	44 (16.3)	59 (21.7)	160 (19.7)
Other	0	0	4 (1.5)	4 (0.5)
Country (%)				
Japan	55 (20.3)	41 (15.2)	58 (21.3)	154 (18.9)
Other	216 (79.7)	229 (84.8)	214 (78.7)	659 (81.1)
Ethnicity (%)				
Hispanic/Latino	3 (1.1)	17 (6.3)	11 (4.0)	31 (3.8)
Non-Hispanic/Latino	78 (28.8)	63 (23.3)	65 (23.9)	206 (25.3)
Not reported	190 (70.1)	190 (70.4)	196 (72.1)	576 (70.8)
Body weight (kg)				
n	271	270	272	813
Mean	78.74	80.06	78.88	79.22
Median	76.20	76.95	76.95	76.82
Min, max	48.5, 124.4	45.9, 159.5	44.6, 154.0	44.6, 159.5
Q1, Q3	64.60, 89.80	67.30, 90.10	65.25, 88.50	65.60, 89.70
Standard deviation	17.384	18.302	18.867	18.183
Body mass index (kg/m^2)				
n	271	270	272	813
Mean	27.27	27.80	27.62	27.56
Median	26.60	27.10	26.90	26.90
Min, max	18.6, 45.0	18.6, 56.6	18.7, 53.5	18.6, 56.6
Q1, Q3	23.30, 30.00	24.20, 30.00	23.60, 30.80	23.70, 30.30
Standard deviation	5.128	5.525	5.414	5.357
Geographic region (%)				
North America	96 (35.4)	96 (35.6)	89 (32.7)	281 (34.6)
Latin America	41 (15.1)	32 (11.9)	33 (12.1)	106 (13.0)
Europe	79 (29.2)	101 (37.4)	92 (33.8)	272 (33.5)
Asia/Pacific	55 (20.3)	41 (15.2)	58 (21.3)	154 (18.9)
Duration of type 1 diabetes (years)				
N[a]	262	265	261	788
Mean	19.35	19.45	18.98	19.26
Median	17.60	17.06	16.51	17.07
Min, Max	0.0, 58.6	1.1, 58.3	0.1, 54.2	0.0, 58.6

表 43　人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性（MB102230 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)	Total (N=813)
Q1, Q3	10.12, 26.95	10.57, 27.07	10.21, 27.32	10.32, 27.22
Standard deviation	11.785	11.896	11.653	11.766
Total baseline insulin (IU/kg)				
N[a]	271	270	271	812
Mean	0.726	0.725	0.712	0.721
Median	0.672	0.676	0.685	0.677
Min, max	0.32, 1.74	0.28, 2.22	0.20, 1.41	0.20, 2.22
Q1, Q3	0.542, 0.859	0.537, 0.886	0.526, 0.839	0.537, 0.862
Standard deviation	0.2634	0.2687	0.2367	0.2564
Total baseline insulin (IU)				
N[a]	271	270	271	812
Mean	58.188	58.678	56.574	57.812
Median	51.286	53.929	50.843	51.525
Min, max	18.29, 178.59	20.00, 208.57	13.71, 163.00	13.71, 208.57
Q1, Q3	37.877, 72.186	39.114, 70.486	38.725, 68.714	38.406, 70.493
Standard deviation	27.9293	28.2647	25.2281	27.1547
HbA1c (%)				
N[a]	271	270	272	813
Mean	8.45	8.43	8.43	8.43
Median	8.30	8.30	8.30	8.30
Min, max	7.5, 10.9	7.5, 10.5	7.5, 10.6	7.5, 10.9
Q1, Q3	7.90, 8.80	7.90, 8.80	7.90, 8.90	7.90, 8.80
Standard deviation	0.693	0.694	0.645	0.677
Number (%)				
<8%	69 (25.5)	79 (29.3)	76 (27.9)	224 (27.6)
≥8% and <9%	142 (52.4)	131 (48.5)	135 (49.6)	408 (50.2)
≥9%	60 (22.1)	60 (22.2)	61 (22.4)	181 (22.3)
Fasting C-peptide (number [%])				
<Lower limit of detection	228 (84.1)	218 (80.7)	221 (81.3)	667 (82.0)
≥0.05 ng/mL	38 (14.0)	50 (18.5)	50 (18.4)	138 (17.0)
Not reported	5 (1.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	8 (1.0)
Randomisation stratification as per IXRS (number [%])				
HbA1c at randomisation				
≥7.5% and <9.0%	211 (77.9)	210 (77.8)	211 (77.6)	632 (77.7)
≥9.0% and ≤10.5%	60 (22.1)	60 (22.2)	61 (22.4)	181 (22.3)
Method of insulin administration				
MDI	179 (66.1)	178 (65.9)	180 (66.2)	537 (66.1)
CSII	92 (33.9)	92 (34.1)	92 (33.8)	276 (33.9)
Use of CGM				
Yes	88 (32.5)	85 (31.5)	85 (31.3)	258 (31.7)
No	183 (67.5)	185 (68.5)	187 (68.8)	555 (68.3)
GFR (mL/min/1.73 m^2)				
<60	9 (3.3)	10 (3.7)	6 (2.2)	25 (3.1)
≥60 and <90	127 (46.9)	136 (50.4)	127 (46.7)	390 (48.0)
≥90	135 (49.8)	124 (45.9)	139 (51.1)	398 (49.0)

a The number of randomised subjects with non-missing baseline values.
This table includes all subjects who are in full analysis dataset.
Percentages reported are based on the number of randomised subjects who took at least one dose of study drug in each treatment group.

The race subgroup of other includes subjects with reported race of American Indian/Alaska Native; Native Hawaiian/Other Pacific Islander; or Other.
Ethnicity is reported only for US subjects. Non-US subjects are classified under NOT REPORTED even if ethnicity was collected.
GFR is calculated using the MDRD formula.
CGM continuous glucose monitoring; CSII continuous subcutaneous insulin infusion; DAPA dapagliflozin; GFR glomerular filtration rate; HbA1c glycated haemoglobin; INS insulin; IXRS Interactive Voice/Web Response System; Max maximum; MDI multiple daily injections; MDRD Modification in Diet and Renal Disease; Min minimum; N number of subjects; PLA placebo; Q1 1st quartile; Q3 3rd quartile; US United States
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 9 及び表 11 から引用

2.7.6.2.4.3　有効性の評価

2.7.6.2.4.3.1　主要評価項目：HbA1c のベースラインから投与 24 週時までの変化量

投与 24 週後の主要解析の結果より、プラセボ群に比べてダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群で HbA1c の統計学的有意かつ臨床的意義のある低下が示された。

投与 24 週におけるベースラインからの HbA1c の調整済み平均変化量は、ダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ-0.34%及び-0.39%であり、プラセボ群では 0.03%であった。HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ-0.37%（95%信頼区間［CI］：-0.49, -0.26；p<0.0001）及び-0.42%（95% CI：-0.53, -0.30；p<0.0001）であった（表 44）。

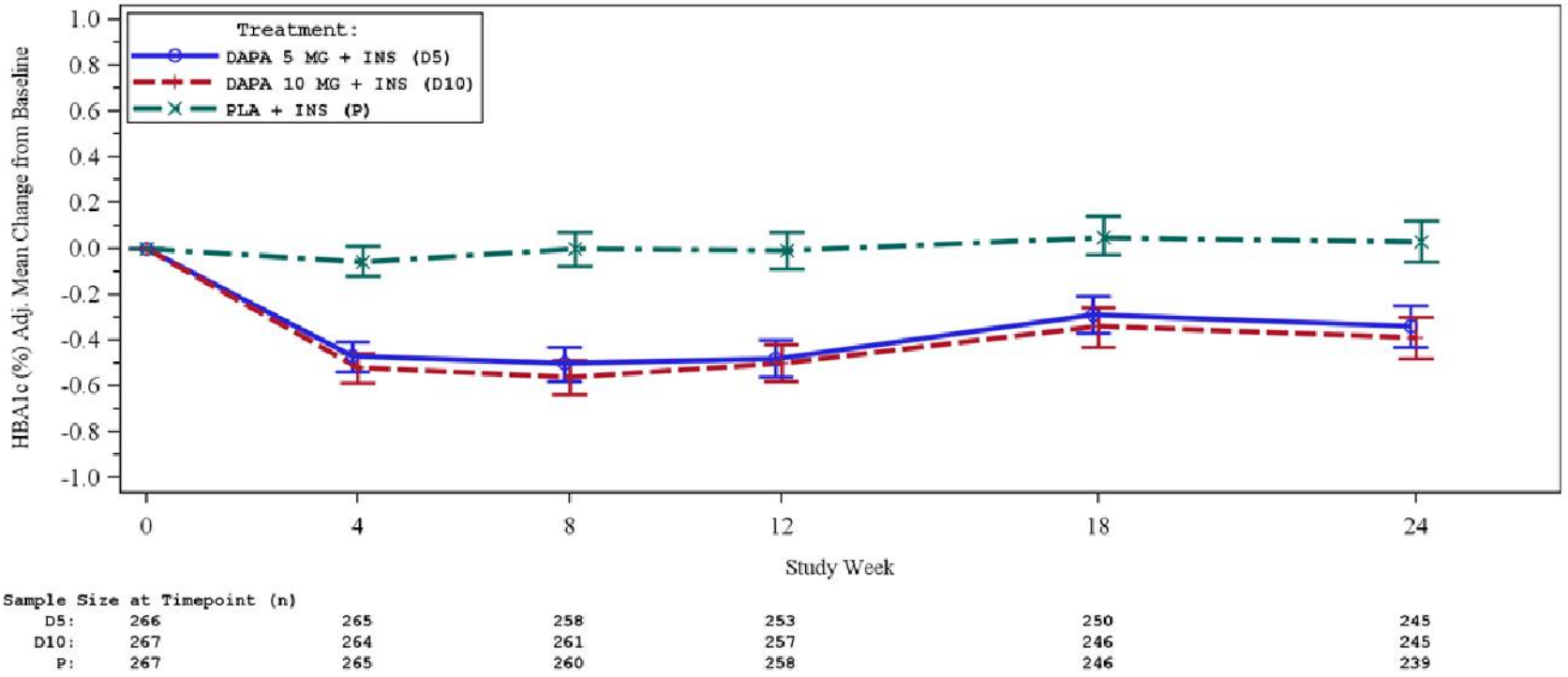
ダパグリフロジン群で認められた HbA1 低下の多くは投与開始から 4 週間以内に生じ、短期投与期間にわたって持続した（図 7）。

表 44　投与 24 週時の主要評価項目—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
HbA1c (%) at Week 24[a]			
N[b]	266	267	267
Baseline mean (SD)	8.45 (0.685)	8.39 (0.670)	8.40 (0.630)
Week 24 mean (SD)	8.09 (0.843)	7.99 (0.762)	8.43 (0.858)
Mean change from baseline (SD)	-0.36 (0.634)	-0.40 (0.710)	0.03 (0.668)
Adjusted mean change from baseline (SE)	-0.34 (0.0452)	-0.39 (0.0450)	0.03 (0.0453)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-0.43, -0.25)	(-0.48, -0.30)	(-0.06, 0.12)
Difference from placebo (SE)	-0.37 (0.0579)	-0.42 (0.0578)	
95% CI for difference from placebo	(-0.49, -0.26)	(-0.53, -0.30)	
P-value vs placebo[c]	<0.0001	<0.0001	

a　MIXED model:　postbaseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline.
b　Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least 1 postbaseline value.
c　Nominal p-value.
Adj adjusted; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; HbA1c glycated haemoglobin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error; vs versus
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 14 から引用

図 7　　HbA1c のベースラインからの経時的変化—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）



最大の解析対象集団は二重盲検短期投与期間中に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての無作為化症例からなる。
平均は投与、ベースライン値、週、週-投与交互作用、週-ベースライン交互作用及び層（すべての層別因子の各組み合わせについて 1 つの項）を独立変数とした混合モデルに基づくベースラインからの平均変化量を表す。
エラーバーは、ベースラインからの調整平均変化量の 95% CI を表す。
各投与群の記号は、エラーバーの重なりを防ぐために水平方向にずらして示した。
Adj：調整、D5：ダパグリフロジン 5 mg、D10：ダパグリフロジン 10 mg、DAPA：ダパグリフロジン、HbA1c：糖化ヘモグロビン、INS：インスリン、P：プラセボ
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 3 から引用

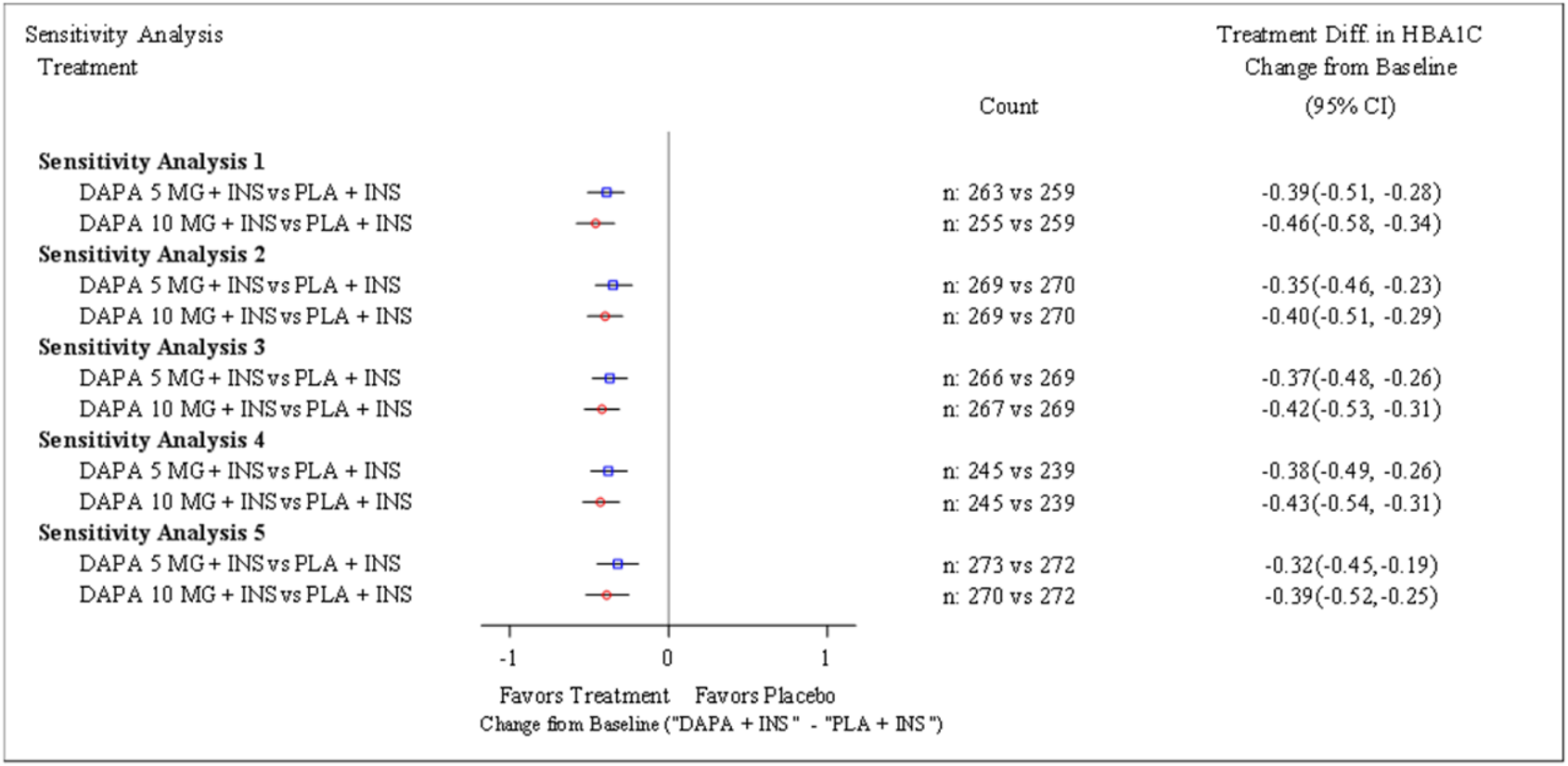
2.7.6.2.4.3.1.1　　感度解析

主要評価項目の分析の頑健性を評価するために下記に示す 5 つの感度解析を実施した。

- インスリン投与量の漸増が主要評価項目に及ぼす影響を検討するための解析
- 治療意図群（intention-to-treat, ITT）における estimand（すなわち、試験の中止を考慮しない投与 24 週時での治療差）を推測する解析
- ベースライン時の評価及び投与 24 週時の治療後評価に LOCF を用いた項目を 1 つ以上有する被験者を対象として、共分散分析（ANCOVA）により有効性を推測する解析
- ベースライン時の評価及び投与 24 週時の評価を有する被験者を対象として、ANCOVA により有効性を推測する解析（すなわち、「試験終了者」を対象とした解析）
- 主要評価項目に対する de facto estimand（ITT）を推測するための解析

感度解析の結果は総じて、プラセボと比較したときの投与 24 週における HbA1c のベースラインからの変化量に対する主要解析の頑健性を示した。感度解析の結果を図 8に示す。

図 8　　投与 24 週における HbA1c のベースラインからの変化量を比較した感度解析の Forest plot－24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）



Sensitivity analysis 1: excluded measurements obtained after the first instance the 25% uptitration criteria is met
Sensitivity analysis 2: conducted regardless of premature discontinuation
Sensitivity analysis 3: is the ANCOVA analysis using LOCF methodology
Sensitivity analysis 4: is the ANCOVA analysis with observed data
Sensitivity analysis 5:is the ANCOVA analysis using data generated by multiple imputation.
ANCOVA analysis of covariance; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; Diff difference; HbA1c glycated haemoglobin; INS insulin; LOCF last observation carried forward; n number of subjects in the analysis; PLA placebo; vs versus
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 4 から引用

2.7.6.2.4.3.1.2　　サブグループ解析

サブグループ解析では、投与 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量についてサブグループ間での一貫性を評価した。総じて、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c に対する影響は、評価したサブグループ間で概ね一貫性を示したが、いくつかのサブグループ解析では患者数が少なかったため解析には限界があった。サブグループ解析の結果を図 9に示す。

図 9　　投与 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量のサブグループ別 Forest plot－24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）

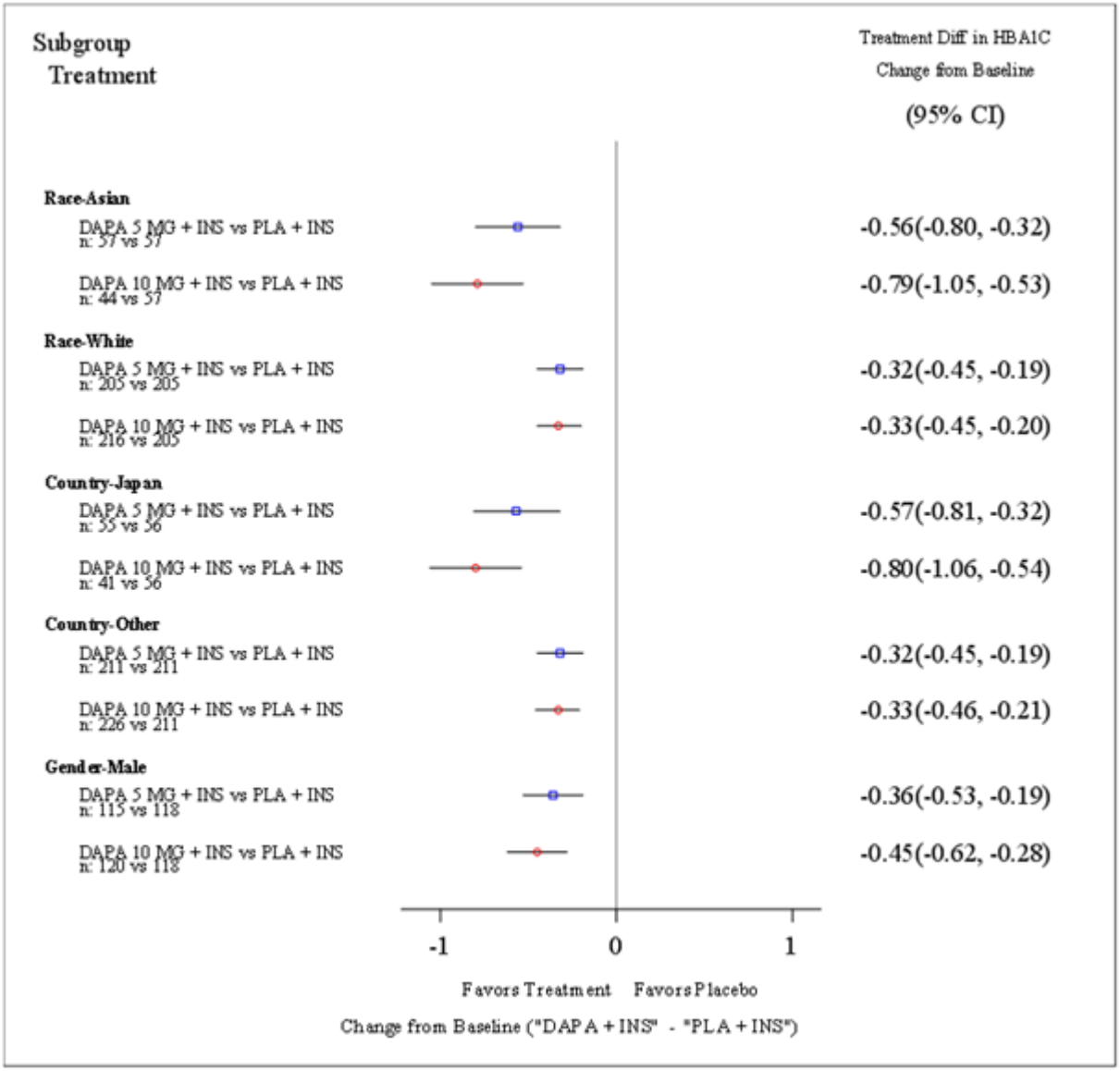


図 9　　投与 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量のサブグループ別 Forest plot－24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）（続き）

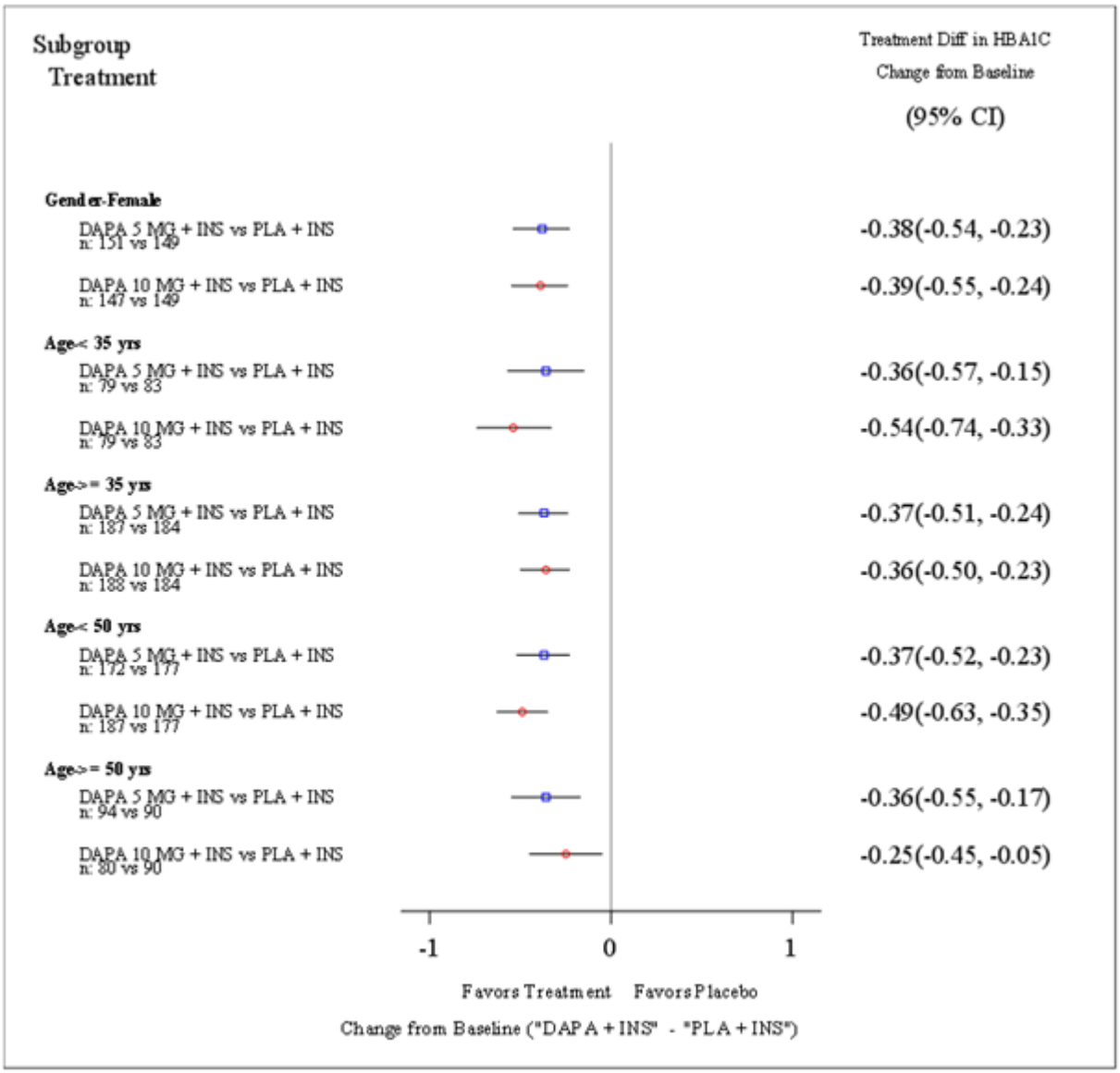


図 9　　投与 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量のサブグループ別 Forest plot－24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）（続き）

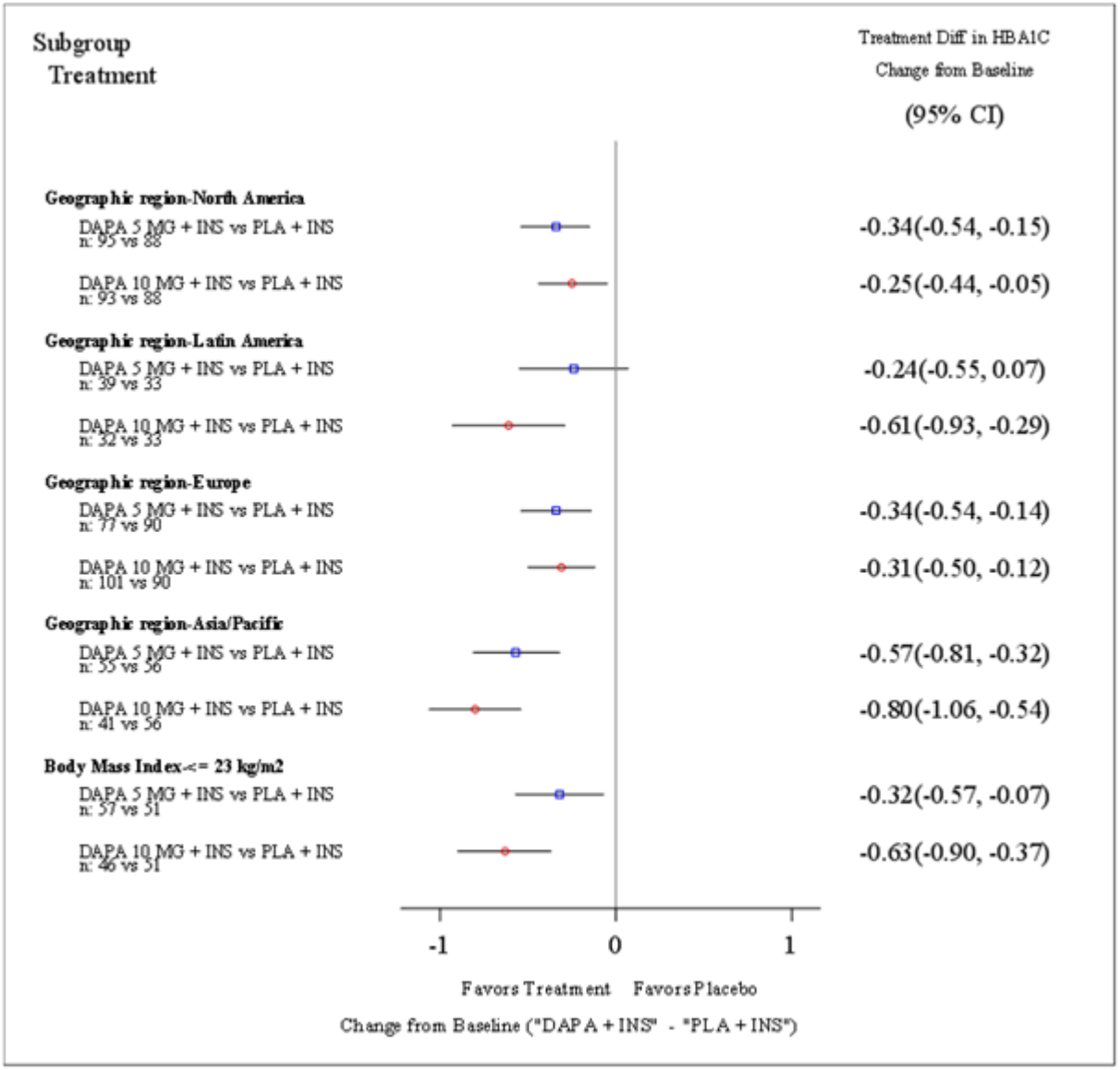
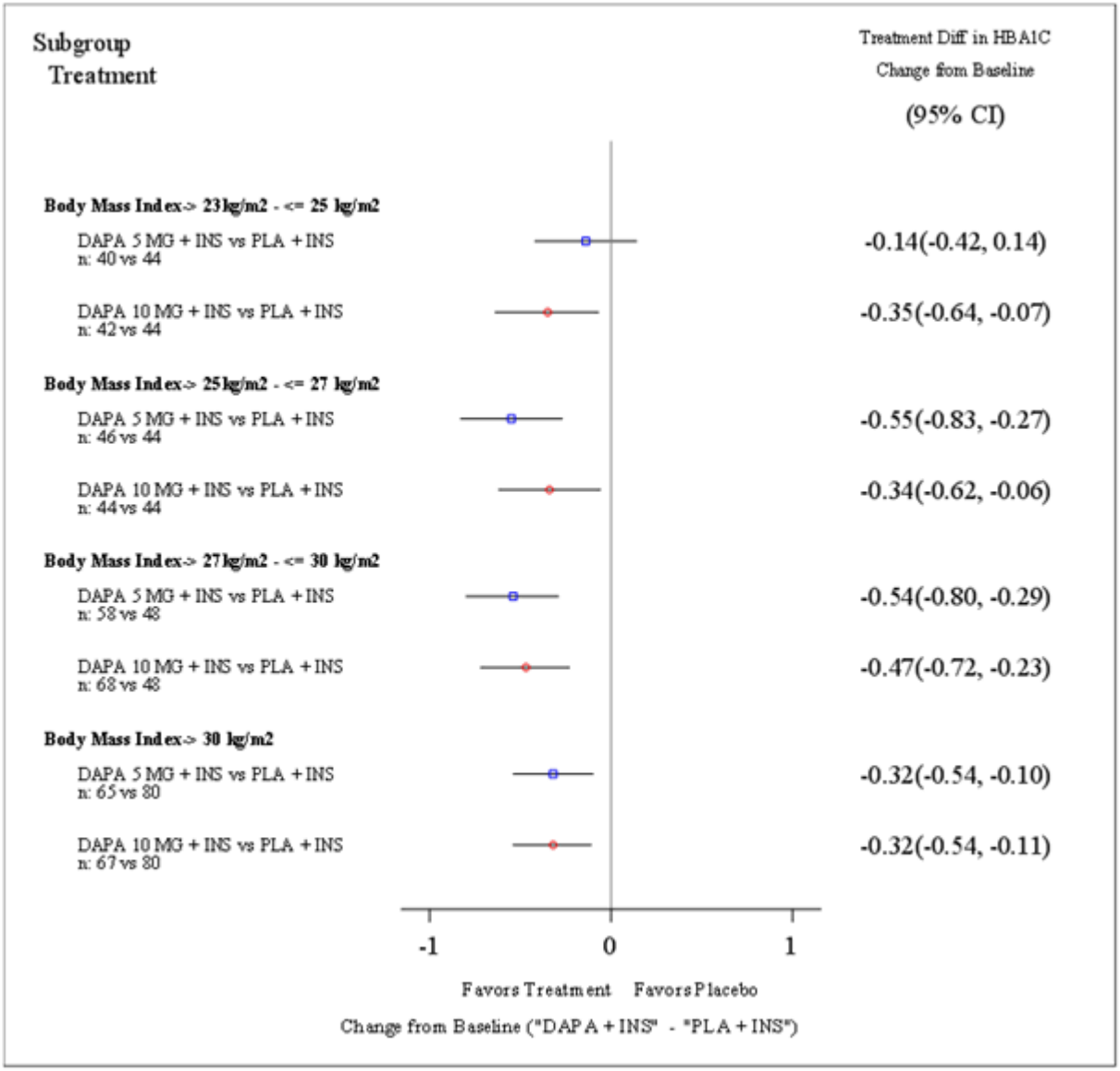


図 9　　投与 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量のサブグループ別 Forest plot－24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）（続き）



Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline subgroup treatment*subgroup, and treatment*week*subgroup.　Stratum includes 1 term for each combination of all stratification factors.
n is the number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least 1 postbaseline value.
CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; Diff difference; HbA1c glycated haemoglobin; INS insulin; n number of subjects in the analysis; PLA placebo; vs versus
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 5 から引用

2.7.6.2.4.3.2　副次評価項目

全ての副次評価項目について、プラセボと比較してダパグリフロジン 5 mg 及びダパグリフロジン 10 mg の統計学的有意性が認められた。

2.7.6.2.4.3.2.1　インスリンの 1 日投与量の変化率

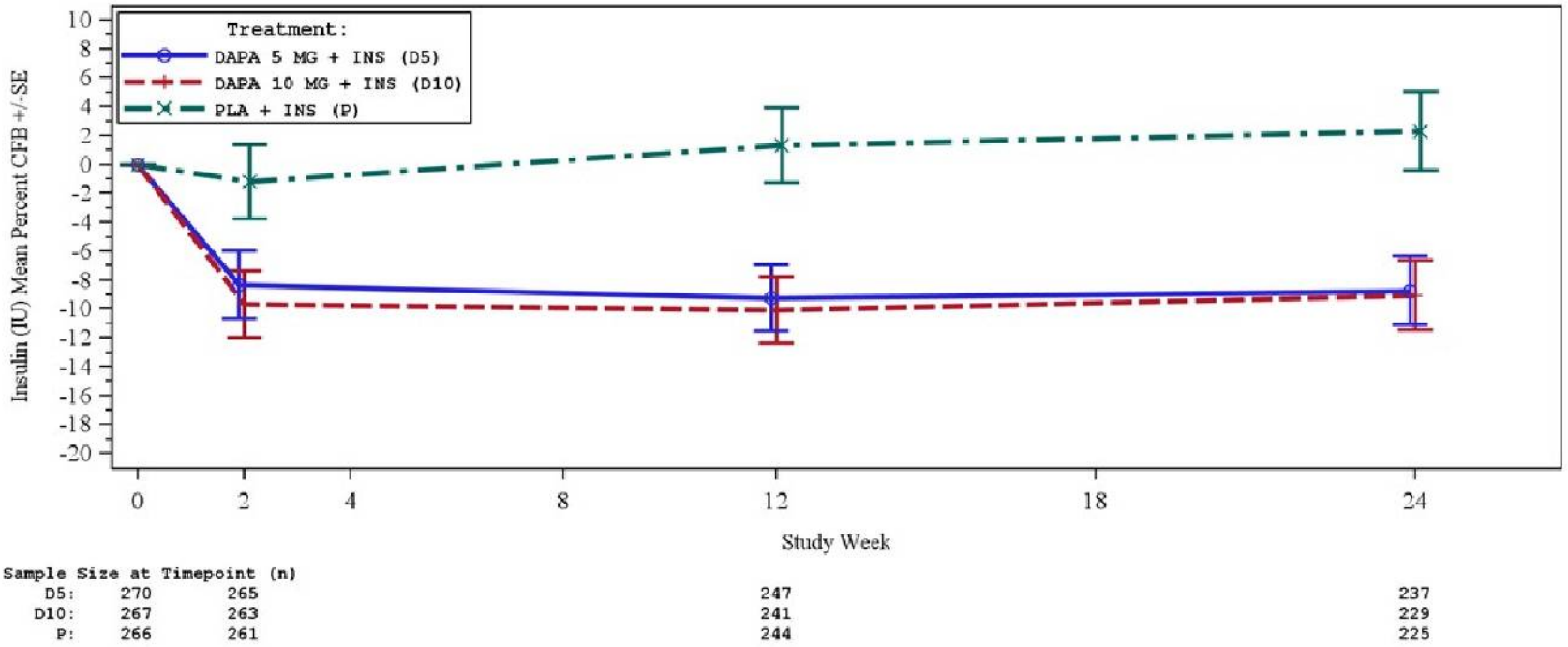
投与 24 週時におけるインスリンの 1 日投与量がプラセボ群に比べてダパグリフロジン両投与群で統計学的に有意に減少しており（表 45）、ベースラインからの調整済み平均変化率は、ダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ-8.73%及び-9.05%であり、プラセボ群では 2.29%であった。インスリンの 1 日投与量の調整済み平均変化率のプラセボ群との差はダパグリフロジン 5 mg 群で-10.78%、ダパグリフロジン 10 mg 群で-11.08%であった。ダパグリフロジン群におけるインスリン用量の減少の多くが投与開始から 2 週間以内に生じ、用量減少の効果は短期投与期間を通じて認められた（図 10）。

表 45　インスリンの 1 日投与量の変化率—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Total daily insulin dose (IU) at Week 24[a]			
N[b]	270	267	266
Baseline mean (SD)	59.09 (28.051)	59.28 (28.210)	56.45 (25.225)
Week 24 mean (SD)	53.60 (27.040)	53.79 (29.535)	56.98 (28.120)
Mean percent change from baseline (SD)	-8.68 (17.292)	-9.20 (20.812)	1.54 (17.763)
Adj. mean percent change from baseline (SE)	-8.73 (1.2158)	-9.05 (1.2309)	2.29 (1.3919)
95% CI for adj. mean % change from baseline	(-11.09, -6.31)	(-11.43, -6.60)	(-0.41, 5.06)
Difference from placebo (SE)	-10.78 (1.5291)	-11.08 (1.5331)	
95% CI for difference from placebo	(-13.73, -7.72)	(-14.04, -8.02)	
P-value vs placebo[c]	<0.0001	<0.0001	

a　Mixed model: ln(post)-ln(baseline) = ln(baseline) treatment week stratum week*treatment week*ln(baseline). Mean percent change from baseline calculated using the geometric mean back-transformed from the results calculated under the logarithm transformation. Stratum includes 1 term for each combination of all stratification factors.
b　Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least 1 postbaseline value.
c　Nominal p-value.
Adj Adjusted; CI Confidence interval; DAPA Dapagliflozin; INS Insulin; IU International units; N number of subjects; PLA placebo; SD Standard deviation; SE Standard error; vs versus
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 15 から引用

図 10　　インスリンの 1 日投与量のベースラインからの経時的変化—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）



Full analysis dataset consists of all randomised subjects who took at least 1 dose of double-blind study drug during the short-term double-blind period.
Mean refers to mean percent change from baseline based on a mixed model with treatment, ln(baseline) value, week, week-by-treatment interaction, week-by-ln(baseline) interaction and stratum (1 term for each combination of all stratification factors) as independent variables.
Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean percent change from baseline.
Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.
D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; n number of subjects; P placebo; PLA placebo
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 6 から引用

2.7.6.2.4.3.2.2　　体重の変化率

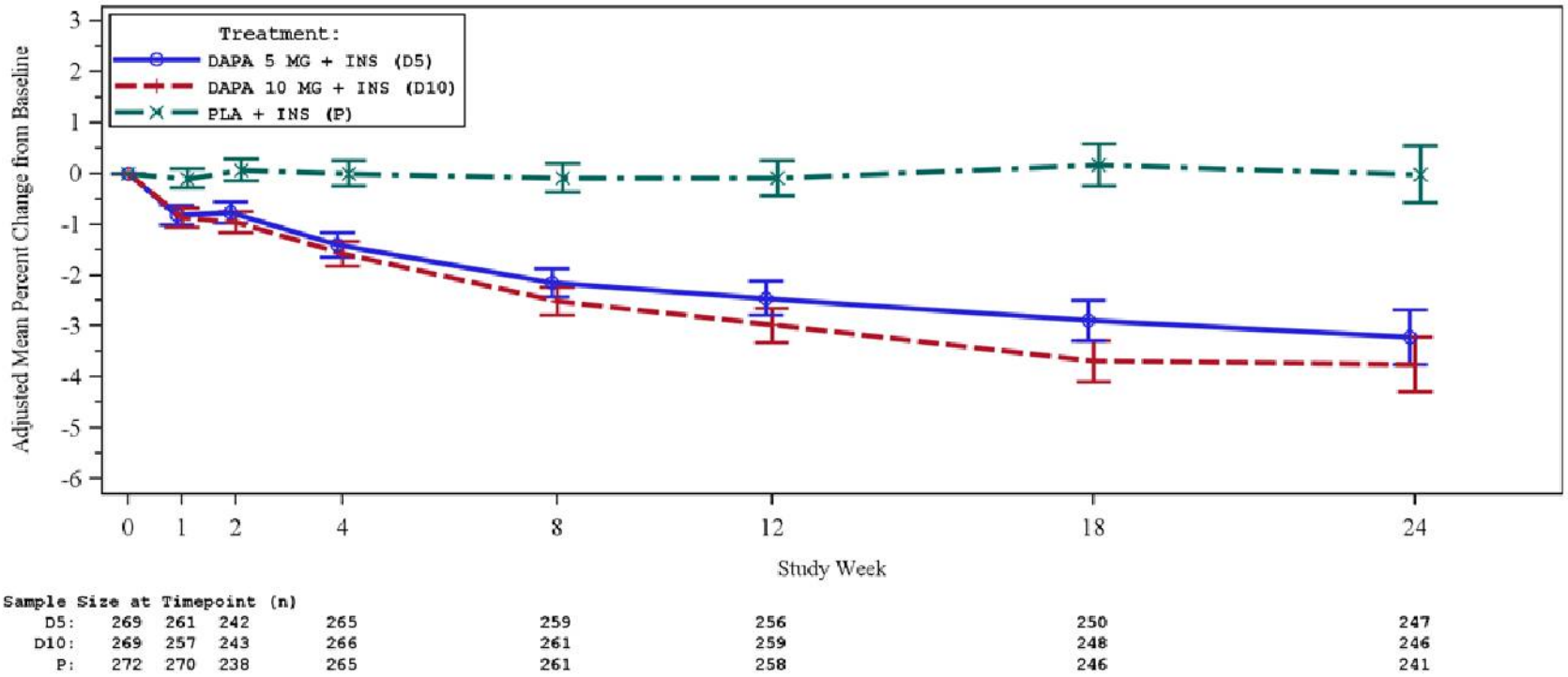
投与 24 週時における体重がプラセボ群に比べてダパグリフロジン両投与群で統計学的に有意に減少しており（表 46）、体重の調整済み平均変化率のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-3.21%、ダパグリフロジン 10 mg 群で-3.74%であった。ダパグリフロジン群での体重減少の効果は 24 週間短期投与期間を通じて認められた（図 11）。

表 46　　体重の変化率—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Body weight (kg) at Week 24[a]			
N[b]	269	269	272
Baseline mean (SD)	79.22 (17.214)	80.39 (18.510)	79.03 (19.052)
Week 24 mean (SD)	76.74 (16.957)	77.54 (18.553)	79.15 (19.339)
Mean percent change from baseline (SD)	-3.15 (3.339)	-3.67 (3.558)	0.20 (4.560)
Adj. mean percent change from baseline (SE)	-3.22 (0.2731)	-3.76 (0.2721)	-0.02 (0.2844)
95% CI for adj. mean % change from baseline	(-3.76, -2.69)	(-4.29, -3.22)	(-0.57, 0.54)
Difference from placebo (SE)	-3.21 (0.3829)	-3.74 (0.3812)	
95% CI for difference from placebo	(-3.96, -2.45)	(-4.49, -2.99)	
P-value vs placebo[c]	<0.0001	<0.0001	

a　Mixed model: ln(post)-ln(baseline) = ln(baseline) treatment week stratum week*treatment week*ln(baseline). Mean percent change from baseline calculated using the geometric mean back-transformed from the results calculated under the logarithm transformation. Stratum includes 1 term for each combination of all stratification factors.
b　Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least 1 postbaseline value.
c　Nominal p-value.
Adj adjusted; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error; vs versus
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 16 から引用

図 11　　体重のベースラインからの経時的変化—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）



Mean refers to mean percent change from baseline based on a mixed model with treatment, ln(baseline) value, week, week-by-treatment interaction, week-by-ln (baseline) interaction and stratum (1 term for each combination of all stratification factors) as independent variables.
Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean percent change from baseline.　Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.
BL baseline; D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; n number of subjects; P placebo; PLA placebo; W week
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 7 から引用

2.7.6.2.4.3.2.3　　CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値の変化

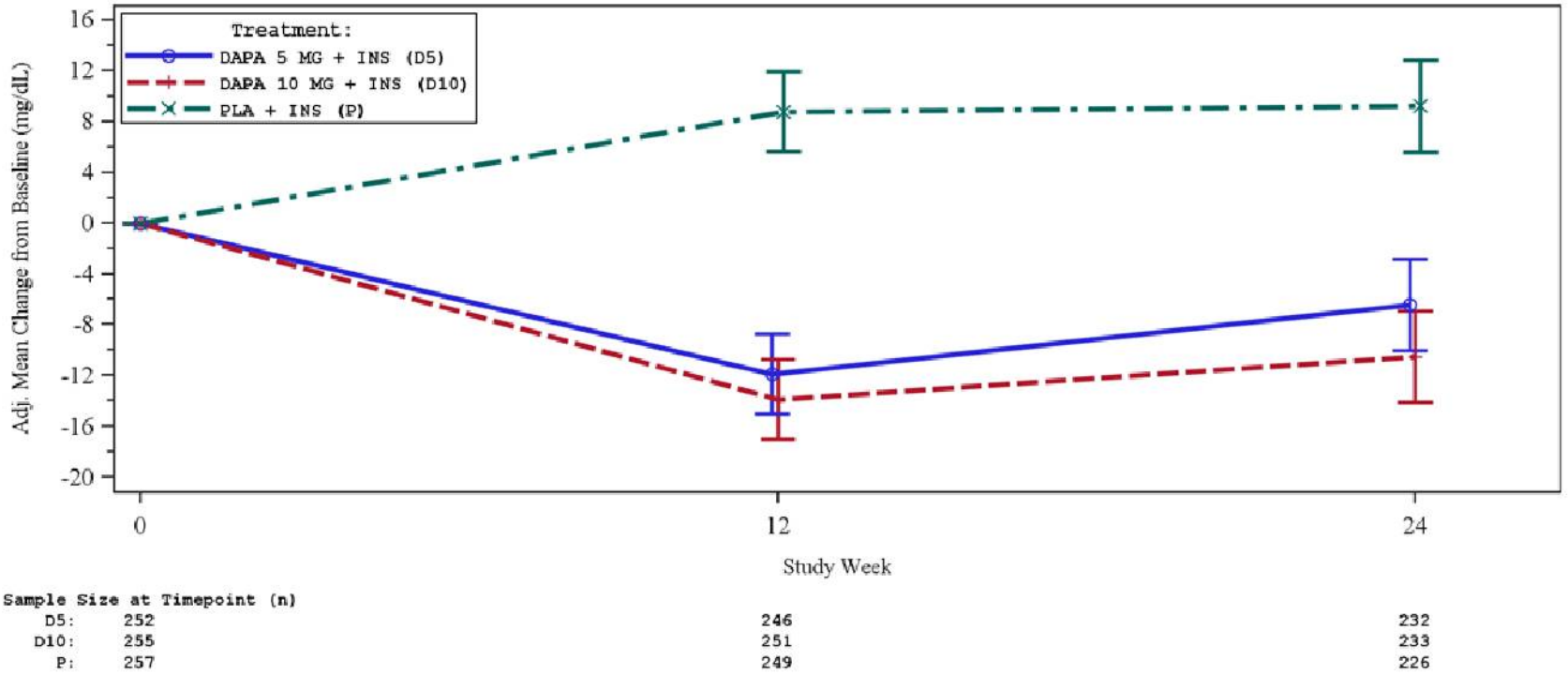
投与 24 週時における CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値がプラセボ群に比べてダパグリフロジン両投与群で統計学的に有意に減少しており（表 47）、ベースラインからの調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-15.66 mg/dL、ダパグリフロジン 10 mg 群で-19.74 mg/dL であった。平均血糖値の低下効果は投与 12 週時及び投与 24 週時で同様であった（図 12）。投与 24 週時の午前 0 時から午後 24 時までの 24 時間にわたる間質液中の平均糖濃度及び標準誤差を図 13に示す。ダパグリフロジン群で平均糖濃度が一日を通じて減少していたことが確認された。

表 47　　CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値の変化—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
24-hour CGM mean value (mg/dL) at Week 24[a]			
N[b]	252	255	257
Baseline mean (SD)	192.67 (28.677)	191.53 (28.092)	190.89 (28.945)
Week 24 mean (SD)	181.49 (32.931)	176.01 (26.517)	195.73 (31.035)
Mean change from baseline (SD)	-11.18 (29.607)	-15.52 (26.717)	4.84 (30.079)
Adjusted mean change from baseline (SE)	-6.46 (1.8274)	-10.54 (1.8348)	9.20 (1.8504)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-10.04, -2.87)	(-14.14, -6.94)	(5.57, 12.83)
Difference from placebo (SE)	-15.66 (2.3468)	-19.74 (2.3419)	
95% CI for difference from placebo	(-20.26, -11.05)	(-24.34, -15.14)	
P-value vs placebo[c]	<0.0001	<0.0001	

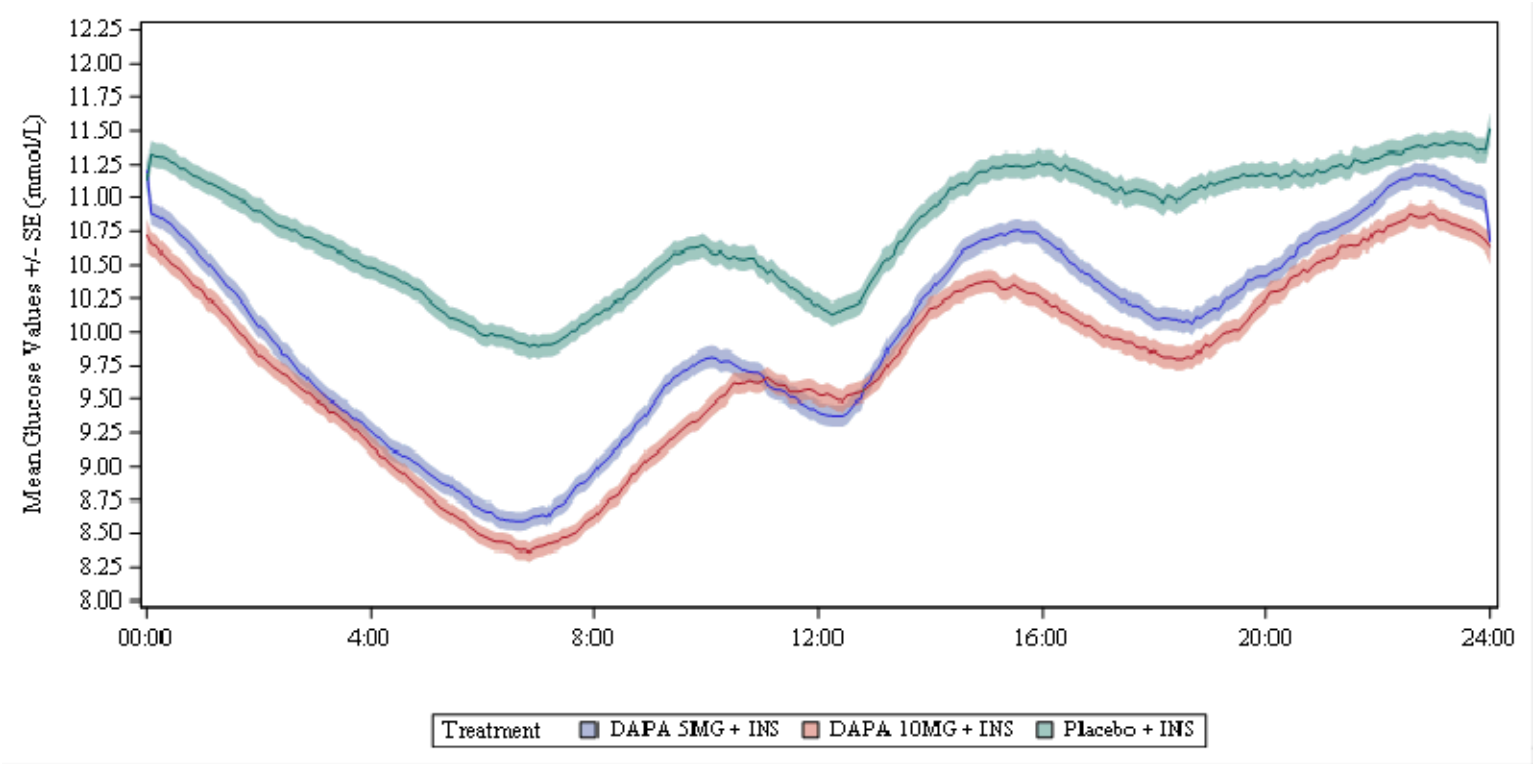
a　Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline.
b　N is the number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least 1 postbaseline value.
c　Nominal p-value.
Adj adjusted; CGM continuous glucose monitoring; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error; vs versus
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 17 から引用

図 12　　CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値のベースラインからの経時的変化—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）



Mean refers to mean change from baseline based on a mixed model with treatment, baseline value, week, week-by-treatment interaction, week-by-baseline interaction and stratum (1 term for each combination of all stratification factors) as independent variables.　Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline.　Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.
Adj adjusted; D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; n number of subjects; P placebo; PLA placebo
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 8 から引用

図 13　　投与 24 週時における間質液中の持続糖濃度の平均値—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）



The CGM glucose readings are collected every 5 minutes.
The figure shows the data collected starting from 00:00.　The actual start time for 24-hour readings may vary for each subject.　Data were obtained from a 2-week collection period.
CGM continuous glucose monitoring; DAPA dapagliflozin; INS insulin; SE standard error
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 9 から引用

2.7.6.2.4.3.2.4　　CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅の変化

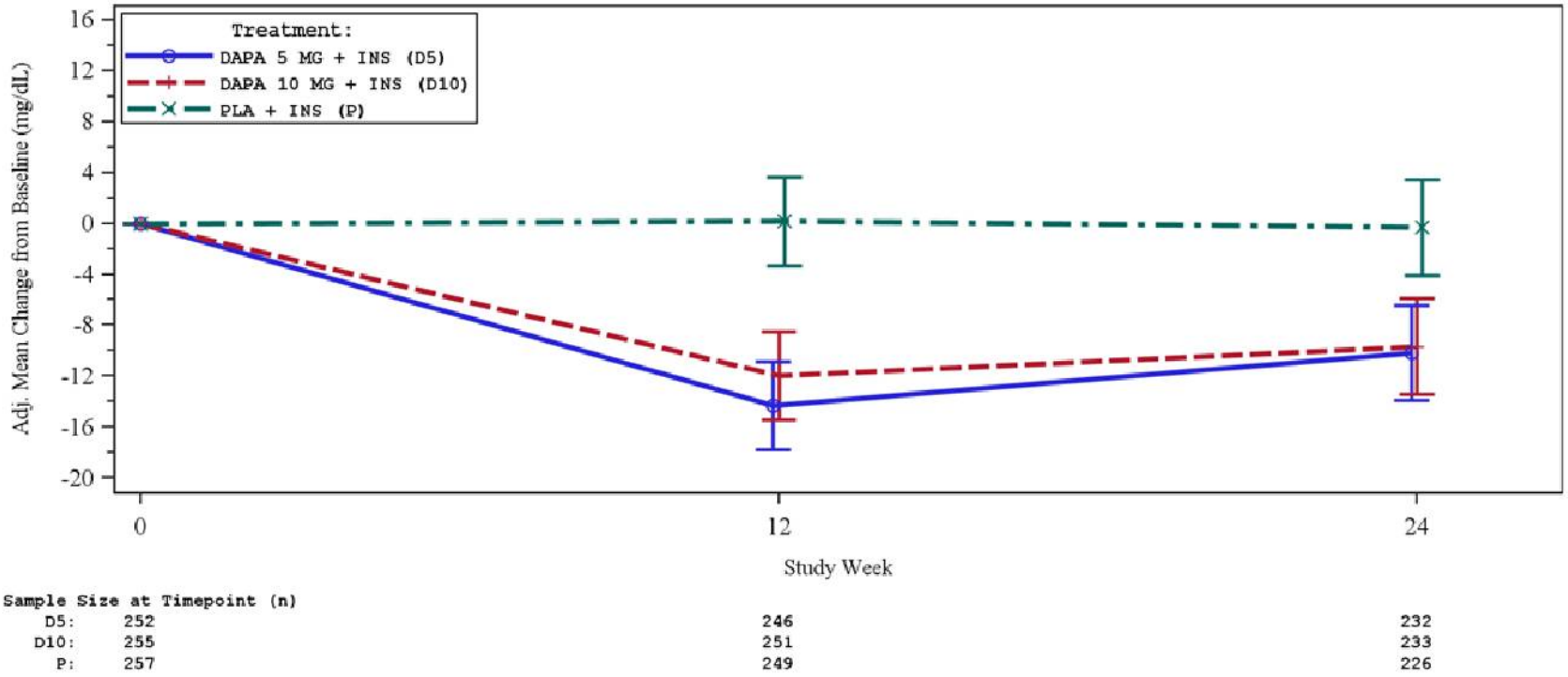
投与 24 週時における CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅（MAGE）は、プラセボ群に比べてダパグリフロジン両投与群で統計学的に有意に減少した（表 48）。MAGE の調整済み平均変化量のプラセボとの差はダパグリフロジン 5 mg 群で-9.85 mg/dL、ダパグリフロジン 10 mg 群で-9.36 mg/dL であった。MAGE の減少効果は投与 12 週時と投与 24 週時で同様であった（図 14）。

表 48　　CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅の変化—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
24-hour CGM MAGE (mg/dL) at Week 24[a]			
N[b]	252	255	257
Baseline mean (SD)	169.35 (29.604)	171.02 (29.854)	168.38 (29.288)
Week 24 mean (SD)	156.98 (33.887)	158.17 (35.687)	165.82 (28.223)
Mean change from baseline (SD)	-12.37 (30.515)	-12.85 (28.671)	-2.56 (27.462)
Adjusted mean change from baseline (SE)	-10.17 (1.8980)	-9.68 (1.9135)	-0.33 (1.9316)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-13.90, -6.45)	(-13.44, -5.93)	(-4.12, 3.46)
Difference from placebo (SE)	-9.85 (2.4519)	-9.36 (2.4487)	
95% CI for difference from placebo	(-14.66, -5.03)	(-14.16, -4.55)	
P-value vs placebo[c]	<0.0001	0.0001	

a　Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline.
b　N is the number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least 1 postbaseline value.
c　Nominal p-value.
Adj Adjusted; CGM continuous glucose monitoring; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; INS insulin; MAGE mean amplitude of glucose excursion; N number of subjects; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error; vs versus
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 18 から引用

図 14　　CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅のベースラインからの経時的変化—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）



Mean refers to mean change from baseline based on a mixed model with treatment, baseline value, week, week-by-treatment interaction, week-by-baseline interaction and stratum (1 term for each combination of all stratification factors) as independent variables.　Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline.　Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.
Adj adjusted; D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; n number of subjects; P placebo; PLA placebo
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 10 から引用

2.7.6.2.4.3.2.5　CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化

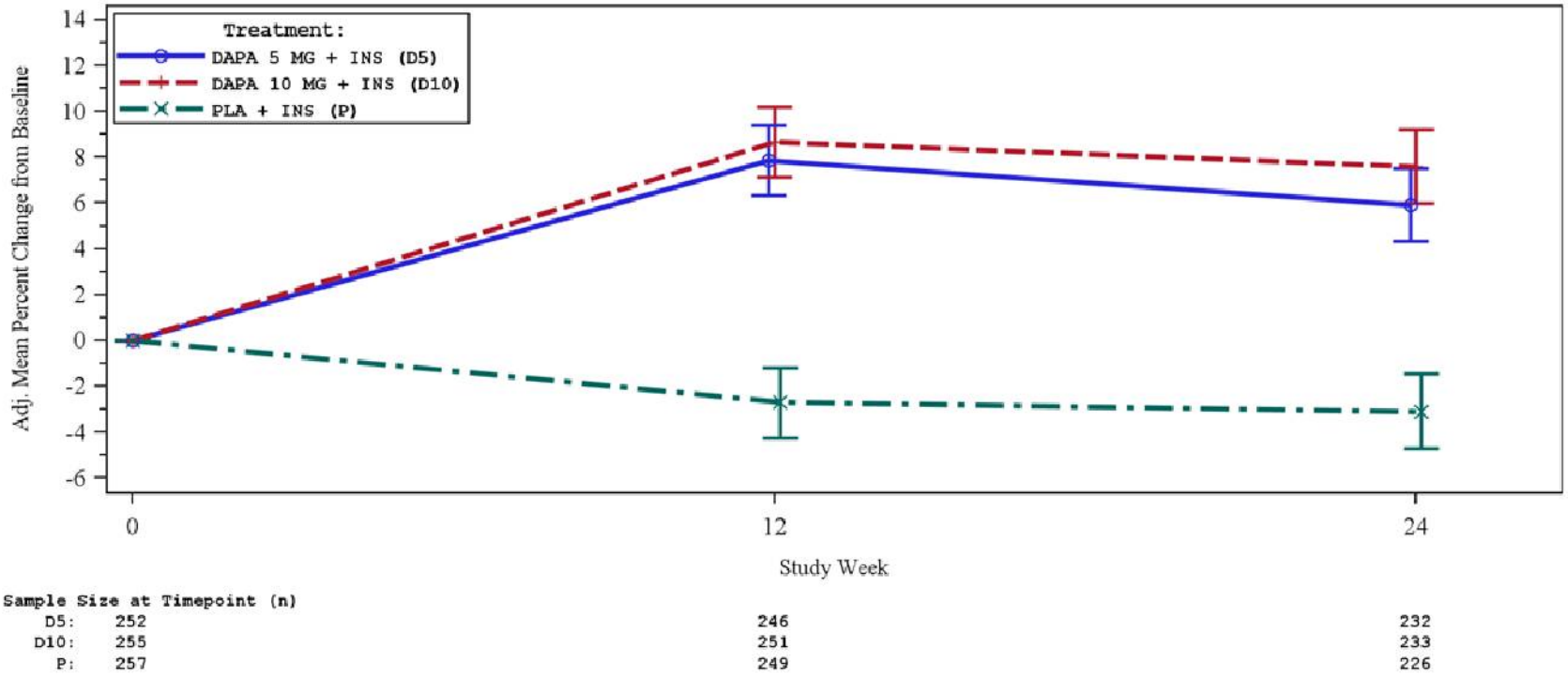
投与 24 週時において、CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に上昇した（表 49）。本効果は投与 12 週時と投与 24 週時で同様であった（図 15）。投与 24 週時にダパグリフロジン群で認められた 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下となった割合の上昇は、ダパグリフロジン 70 mg/dL 未満となった割合の上昇を伴っていなかった（表 52）。

表 49　CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
24-hour CGM values >70 mg/dL and ≤180 mg/dL(%) at Week 24[a]			
N[b]	252	255	257
Baseline mean (SD)	43.50 (12.434)	43.68 (11.826)	43.52 (12.548)
Week 24 mean (SD)	51.12 (14.152)	53.22 (13.392)	42.40 (13.226)
Mean change from baseline (SD)	7.62 (12.771)	9.53 (12.602)	-1.13 (11.975)
Adjusted mean change from baseline (SE)	5.92 (0.8169)	7.60 (0.8225)	-3.10 (0.8318)
95% CI for adjusted mean change from baseline	(4.32, 7.52)	(5.98, 9.21)	(-4.73, -1.47)
Difference from placebo (SE)	9.02 (1.0415)	10.70 (1.0396)	
95% CI for difference from placebo	(6.97, 11.06)	(8.66, 12.74)	
P-value vs placebo[c]	<0.0001	<0.0001	

a　Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline
b　Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least 1 postbaseline value.
c　Nominal p-value.
CGM continuous glucose monitoring; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error; vs versus
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 19 から引用

図 15　CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合のベースラインからの経時的変化—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）



Mean refers to mean change from baseline based on a mixed model with treatment, baseline value, week, week-by-treatment interaction, week-by-baseline interaction and stratum (1 term for each combination of all stratification factors) as independent variables.　Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline.　Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.
Adj adjusted; D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; n number of subjects; P placebo; PLA placebo
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 11 から引用

2.7.6.2.4.3.2.6 重度の低血糖事象を伴わずに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合

投与 24 週時において、重度の低血糖事象を伴わずに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合は、プラセボ群に比べてダパグリフロジン両投与群で統計学的に有意に上昇しており、ダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ 39.5%及び 41.6%であり、プラセボ群では 20.1%であった。重度の低血糖事象を伴わない 0.5%以上の HbA1c 低下の達成についてのプラセボ群に対するオッズ比は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 2.71（95% CI：1.81, 4.06；p<0.0001）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 3.07（95% CI：2.05, 4.60；p<0.0001）であった。

2.7.6.2.4.3.3 探索的評価項目

探索的評価項目の要約データを表 50、表 51及び表 52に示す。

0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者に報告された非重度の低血糖事象の発現率は、プラセボ群とダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群で同様であった（表 50）。

ベースラインで高血圧を示した被験者に認められた座位 SBP 測定値の低下は、プラセボ群とダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群で同様であった（表 51）。

表 50 ベースラインから投与 24 週時までに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者に発現した非重度の低血糖事象数（被験者 1 例あたり）—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Number of subjects who achieved an HbA1c reduction of ≥0.5% from baseline to Week 24	114	119	57
Number of non-severe hypoglycaemic events[a]	2219	2031	1063
Mean number of non-severe hypoglycaemic events per subject[a]	19.46	17.07	18.65
Event rate (SE in log scale)[b]	18.11 (0.1134)	15.80 (0.1176)	17.44 (0.1462)
95% CI for event rate	(14.50, 22.62)	(12.54, 19.89)	(13.10, 23.23)
Rate ratio vs placebo (SE in log scale)[b]	1.04 (0.1638)	0.91 (0.1662)	
95% CI for rate ratio vs placebo	(0.75, 1.43)	(0.65, 1.25)	

a Information is based on subjects who achieved an HbA1c reduction of ≥0.5% from baseline to Week 24 (LOCF).
b Event rate and rate ratio are based on Poisson regression, with adjustment for baseline HbA1c and Stratum which includes one term for each combination of all stratification factors.
Data included are up to 8 days post last dose of short-term double-blind treatment (or up to the start of long-term dose if earlier).
CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; HbA1c glycated haemoglobin; INS insulin; LOCF last observation carried forward; N number of subjects; PLA placebo; SE standard error; vs versus
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書 表 20 から引用

表 51　ベースラインから投与 24 週時までの座位 SBP の変化—24 週短期投与期間（ベースライン時高血圧を伴う最大の解析対象集団）（MB102230 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=37)	DAPA 10 mg + INS (N=30)	PLA + INS (N=41)
N[a]	36	28	40
Mean (SD)	130.11 (10.394)	133.39 (11.282)	132.13 (14.110)
Change from baseline: mean (SD)	-15.69 (12.524)	-9.21 (11.574)	-9.40 (10.994)
Adjusted change from baseline: mean (SE)	-15.73 (2.0742)	-10.67 (2.3303)	-10.80 (2.0732)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-19.84, -11.63)	(-15.28, -6.05)	(-14.91, -6.70)
Difference from placebo (SE)	-4.93 (2.5993)	0.14 (2.7225)	
95% CI for difference from placebo	(-10.09, 0.23)	(-5.26, 5.54)	

a Number of subjects in full analysis dataset with hypertension at baseline and with non-missing baseline and Week t values.
Data included is up to 4 days post last dose of short-term double-blind treatment (or up to the start of long-term dose if earlier).
Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline
Stratum includes 1 term for each combination of all stratification factors.
Hypertension at baseline is defined as seated systolic blood pressure ≥140 mmHg and/or seated diastolic blood pressure ≥90 mmHg.
Adj adjusted; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 21 から引用

表 52　ベースラインから投与 24 週時までの他の有効性評価項目の要約—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
HbA1c reduction of ≥0.5%			
Mean baseline HbA1c (percent)	8.65	8.71	8.64
X[a]/N[b]	114/266	119/267	57/269
Percent	42.9%	44.6%	21.2%
Odds ratio vs placebo (SE in log scale)	2.97 (0.2035)	3.30 (0.2036)	
95% CI for odds ratio vs placebo	(1.99, 4.42)	(2.22, 4.92)	
HbA1c <7.0%			
Mean baseline HbA1c (percent)	7.92	8.04	7.85
X[a]/N[b]	13/266	10/267	4/269
Percent	4.9%	3.7%	1.5%
Odds ratio vs placebo (SE in log scale)	3.55 (0.5860)	2.45 (0.6058)	
95% CI for odds ratio vs placebo	(1.12, 11.18)	(0.75, 8.03)	
Change in FPG (mmol/L)			
N[c]	237	238	228
Mean (SD)	9.11 (3.290)	8.81 (3.571)	10.08 (4.048)
Change from baseline: mean (SD)	-1.59 (4.804)	-1.34 (5.147)	-0.60 (5.017)
Adjusted change from baseline: mean (SE)	-1.37 (0.2476)	-1.55 (0.2484)	-0.39 (0.2532)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-1.86, -0.89)	(-2.04, -1.06)	(-0.89, 0.10)
Difference from placebo (SE)	-0.98 (0.3305)	-1.14 (0.3306)	
95% CI for difference from placebo	(-1.63, -0.33)	(-1.80, -0.50)	

表 52　ベースラインから投与 24 週時までの他の有効性評価項目の要約—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102230 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Percent of 24-hour CGM readings ≤70 mg/dL			
N[c]	232	233	226
Mean (SD)	4.77 (4.523)	5.19 (4.222)	4.47 (4.150)
Change from baseline:mean (SD)	0.04 (4.405)	-0.02 (4.367)	-0.79 (6.283)
Adjusted change from baseline: mean (SE)	-0.37 (0.2775)	-0.14 (0.2790)	-0.84 (0.2821)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-0.92, 0.17)	(-0.69, 0.41)	(-1.39, -0.28)
Difference from placebo (SE)	0.46 (0.3553)	0.70 (0.3544)	
95% CI for difference from placebo	(-0.23, 1.16)	(0.00, 1.39)	
Change in SMBG (mg/dL)			
N[c]	133	110	122
Mean (SD)	140.21 (74.655)	126.80 (73.412)	159.17 (71.903)
Change from baseline: mean (SD)	-7.78 (34.004)	-11.59 (32.611)	-0.71 (39.106)
Adjusted change from baseline: mean (SE)	-10.85 (3.1701)	-14.08 (3.4678)	-2.26 (3.2876)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-17.08, -4.62)	(-20.90, -7.27)	(-8.72, 4.20)
Difference from placebo (SE)	-8.59 (3.9937)	-11.82 (4.1897)	
95% CI for difference from placebo	(-16.45, -0.74)	(-20.06, -3.59)	
Change in postprandial SMBG (mg/dL)			
N[c]	217	194	199
Mean (SD)	153.72 (82.871)	133.56 (82.265)	161.46 (82.785)
Change from baseline: mean (SD)	-4.23 (46.604)	-3.10 (42.136)	-0.11 (50.284)
Adjusted change from baseline: mean (SE)	-5.33 (3.3432)	-7.29 (3.4972)	-1.11 (3.4157)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-11.89, 1.24)	(-14.16, -0.43)	(-7.82, 5.59)
Difference from placebo (SE)	-4.21 (4.2413)	-6.18 (4.3734)	
95% CI for difference from placebo	(-12.54, 4.12)	(-14.77, 2.41)	
Change in postprandial CGM (mg/dL)			
N[c]	203	199	198
Mean (SD)	197.02 (43.204)	188.15 (36.216)	201.63 (44.608)
Change from baseline: mean (SD)	-1.25 (41.657)	-4.73 (40.409)	1.87 (42.051)
Adjusted change from baseline: mean (SE)	5.48 (2.6784)	-0.75 (2.7245)	9.96 (2.7304)
95% CI for adj. mean change from baseline	(0.22, 10.74)	(-6.10, 4.60)	(4.60, 15.32)
Difference from placebo (SE)	-4.48 (3.4749)	-10.71 (3.4955)	
95% CI for difference from placebo	(-11.30, 2.35)	(-17.57, -3.84)	
Change in standard deviation of CGM (mg/dL)			
N[c]	232	233	226
Mean (SD)	62.11 (13.833)	62.41 (13.750)	66.01 (11.346)
Change from baseline: mean (SD)	-4.59 (11.993)	-5.33 (10.956)	-0.18 (11.359)
Adjusted change from baseline: mean (SE)	-3.49 (0.7454)	-3.57 (0.7520)	0.93 (0.7584)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-4.96, -2.03)	(-5.04, -2.09)	(-0.56, 2.42)
Difference from placebo (SE)	-4.42 (0.9641)	-4.50 (0.9635)	
95% CI for difference from placebo	(-6.31, -2.53)	(-6.39, -2.60)	

a Number of responders.
b Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and Week 24 (LOCF) values.
c Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and Week t values.
Odds ratio is based on logistic regression, with adjustment for baseline HbA1c and stratum which includes 1 term for each combination of all stratification factors. In case of less than 5 events per treatment group on average, the Fisher exact test is used.
Data included is up to 1 day post last dose of short-term double-blind treatment (or up to the start of long-term dose if earlier).
Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline.

Stratum includes 1 term for each combination of all stratification factors.
Adj adjusted; CGM continuous glucose monitoring; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; FPG fasting plasma glucose; HbA1c glycated haemoglobin; INS insulin; LOCF last observation carried forward; N number of subjects; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error; SMBG self-monitored blood glucose; vs versus
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 22 から引用

2.7.6.2.4.4　安全性の評価

2.7.6.2.4.4.1　曝露量

24 週間の二重盲検短期投与期間中の曝露量を表 53に示す。治験薬に対する平均曝露量及び累積曝露量は、投与群間で同様であった。

表 53　治験薬の曝露量の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102230 試験）

Duration (days)	Number of subjects (%)		
	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
1-7	2 (0.7)	0	2 (0.7)
8-30	3 (1.1)	3 (1.1)	5 (1.8)
31-60	5 (1.8)	5 (1.9)	4 (1.5)
61-90	5 (1.8)	6 (2.2)	6 (2.2)
91-120	3 (1.1)	4 (1.5)	4 (1.5)
121-180	244 (90.0)	243 (90.0)	245 (90.1)
>180	9 (3.3)	9 (3.3)	6 (2.2)
Summary Statistics			
Mean	161.8	162.5	160.0
Median	169.0	169.0	169.0
Min, Max	2, 197	8, 192	6, 190
Standard Deviation	31.36	28.53	32.34
Cumulative Exposure (Patient-Years)	120.0	120.1	119.2

This table includes all subjects in safety analysis set.　Percentages reported are based on the total number of subjects in each treatment group.　The extent of exposure to study drug during the short-term double-blind period is defined as the difference between the last and the first dose of study drug of the short-term double-blind treatment period plus 1 day.　Cumulative exposure is calculated as the sum of the exposure to study drug of all subjects (in years) in a treatment group
DAPA dapagliflozin; INS insulin; Max maximum; Min minimum; N number of subjects; PLA placebo
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 23 から引用

2.7.6.2.4.4.2　有害事象

24 週間の短期投与期間中の有害事象の要約を表 54、有害事象の発現状況を表 55に示す。

いずれの有害事象も発現率は投与群間で概して同様であったが、1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合はプラセボ群に比べてダパグリフロジン群で高く（ダパグリフロジン 5 mg 群：72.7%、ダパグリフロジン 10 mg 群：67.0%、プラセボ群：63.2%）、これは主にダパグリフロジンの既知の副作用（性器感染、頻尿／尿量増加等）によるものであった。また、ケトン関連事象の発現率もダパグリフロジン群で高かった。

表 54　有害事象の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102230 試験）

	Number of subjects (%)		
	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
At least one adverse event	197 (72.7)	181 (67.0)	172 (63.2)
At least one related adverse event	78 (28.8)	71 (26.3)	32 (11.8)
Death	0	0	0
At least one SAE	18 (6.6)	7 (2.6)	5 (1.8)
At least one related SAE	13 (4.8)	3 (1.1)	2 (0.7)
SAE leading to discontinuation of study drug	12 (4.4)	3 (1.1)	3 (1.1)
AE leading to discontinuation of study drug	17 (6.3)	12 (4.4)	11 (4.0)

MedDRA Version: 20.0
Includes non-serious adverse events with onset on or after the first date/time of double-blind treatment and on or prior to the last day of short-term double-blind treatment plus 4 days or up to the start date of the long-term period if earlier. Includes serious adverse events with onset on or after the first date/time of double-blind treatment and on or prior to the last day of short-term double-blind treatment plus 30 days or up to the start date of the long-term period if earlier. Only hypoglycemia（低血糖）and DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）events reported as SAEs are included in the AE, related AE, SAE, related SAE, and AE leading to discontinuation summary lines.
AE adverse event; DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo; N number of subjects; SAE serious adverse event
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 24 から引用

表 55　有害事象—24 週短期投与期間（MB102230 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Total Subjects with an Event	197 (72.7)	181 (67.0)	172 (63.2)
感染症および寄生虫症	113 (41.7)	114 (42.2)	103 (37.9)
ウイルス性上気道感染	39 (14.4)	44 (16.3)	42 (15.4)
上気道感染	16 (5.9)	12 (4.4)	12 (4.4)
外陰腟真菌感染	9 (3.3)	9 (3.3)	3 (1.1)
尿路感染	10 (3.7)	8 (3.0)	10 (3.7)
胃腸炎	9 (3.3)	7 (2.6)	7 (2.6)
咽頭炎	2 (0.7)	7 (2.6)	3 (1.1)
ウイルス感染	1 (0.4)	7 (2.6)	1 (0.4)
インフルエンザ	8 (3.0)	6 (2.2)	4 (1.5)
歯感染	1 (0.4)	5 (1.9)	0
気管支炎	2 (0.7)	4 (1.5)	11 (4.0)
真菌性性器感染	6 (2.2)	4 (1.5)	0
外陰部腟カンジダ症	2 (0.7)	4 (1.5)	0
ウイルス性胃腸炎	0	3 (1.1)	1 (0.4)
副鼻腔炎	2 (0.7)	3 (1.1)	10 (3.7)
カンジダ感染	1 (0.4)	2 (0.7)	0
結膜炎	0	2 (0.7)	0
消化管感染	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
歯肉炎	0	2 (0.7)	2 (0.7)
麦粒腫	1 (0.4)	2 (0.7)	0
限局性感染	0	2 (0.7)	1 (0.4)

表 55　有害事象—24 週短期投与期間（MB102230 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
足部白癬	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
口角口唇炎	0	1 (0.4)	0
細菌性膣症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
細菌性外陰膣炎	0	1 (0.4)	0
バルトリン腺炎	0	1 (0.4)	0
蜂巣炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
膀胱炎	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)
感染性皮膚炎	0	1 (0.4)	0
医療機器関連感染	0	1 (0.4)	0
ウイルス性腸炎	0	1 (0.4)	0
せつ	0	1 (0.4)	0
陰部ヘルペス	0	1 (0.4)	0
泌尿生殖器感染	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
ヘリコバクター感染	0	1 (0.4)	0
帯状疱疹	0	1 (0.4)	3 (1.1)
喉頭炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
爪真菌症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
歯周炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
肺炎	2 (0.7)	1 (0.4)	0
歯髄炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
膿疱性皮疹	0	1 (0.4)	0
鼻炎	2 (0.7)	1 (0.4)	0
扁桃炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)
創傷感染	0	1 (0.4)	0
四肢膿瘍	0	0	2 (0.7)
虫垂炎	1 (0.4)	0	0
耳感染	1 (0.4)	0	0
眼感染	1 (0.4)	0	0
毛包炎	1 (0.4)	0	0
真菌感染	0	0	1 (0.4)
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.4)
性器カンジダ症	2 (0.7)	0	0
性器感染	1 (0.4)	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (0.4)	0	0
伝染性単核症	0	0	1 (0.4)
迷路炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
下気道感染	0	0	1 (0.4)
リンパ管炎	1 (0.4)	0	0
医療機器使用部位感染	0	0	1 (0.4)
モラクセラ感染	1 (0.4)	0	0
鼻咽頭炎	1 (0.4)	0	2 (0.7)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.4)

表 55　有害事象—24 週短期投与期間（MB102230 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
中耳炎	1 (0.4)	0	0
毛巣嚢胞	1 (0.4)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.4)	0	0
気道感染	1 (0.4)	0	0
ウイルス性気道感染	1 (0.4)	0	0
卵管炎	1 (0.4)	0	0
敗血症	1 (0.4)	0	0
皮膚感染	2 (0.7)	0	1 (0.4)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.4)	0	0
癜風	1 (0.4)	0	0
気管炎	0	0	1 (0.4)
尿道炎	1 (0.4)	0	0
腟感染	4 (1.5)	0	1 (0.4)
外陰部炎	1 (0.4)	0	0
胃腸障害	49 (18.1)	41 (15.2)	36 (13.2)
悪心	13 (4.8)	11 (4.1)	8 (2.9)
下痢	7 (2.6)	6 (2.2)	7 (2.6)
嘔吐	8 (3.0)	5 (1.9)	6 (2.2)
便秘	3 (1.1)	4 (1.5)	0
消化不良	4 (1.5)	3 (1.1)	4 (1.5)
胃炎	4 (1.5)	3 (1.1)	2 (0.7)
胃食道逆流性疾患	4 (1.5)	2 (0.7)	0
腹痛	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
下腹部痛	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
上腹部痛	4 (1.5)	1 (0.4)	3 (1.1)
呼気臭	0	1 (0.4)	0
齲歯	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
小腸炎	0	1 (0.4)	0
軟便	0	1 (0.4)	1 (0.4)
食中毒	0	1 (0.4)	0
胃十二指腸炎	0	1 (0.4)	0
歯肉腫脹	0	1 (0.4)	0
胃酸過多	0	1 (0.4)	0
胃排出不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0
歯痛	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)
臍ヘルニア	0	1 (0.4)	0
腹部不快感	0	0	1 (0.4)
腹部膨満	1 (0.4)	0	1 (0.4)
アフタ性潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)
慢性胃炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
口内乾燥	6 (2.2)	0	0
腸炎	0	0	1 (0.4)
鼓腸	0	0	1 (0.4)
胃拡張	0	0	1 (0.4)

表 55　有害事象—24 週短期投与期間（MB102230 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
消化管運動障害	0	0	1 (0.4)
血便排泄	1 (0.4)	0	0
痔核	1 (0.4)	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.4)
口の感覚鈍麻	1 (0.4)	0	0
口唇浮腫	1 (0.4)	0	0
非感染性歯肉炎	0	0	1 (0.4)
食道炎	0	0	1 (0.4)
肛門周囲痛	0	0	1 (0.4)
口内炎	0	0	1 (0.4)
歯の障害	1 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	24 (8.9)	36 (13.3)	24 (8.8)
四肢痛	3 (1.1)	7 (2.6)	7 (2.6)
背部痛	3 (1.1)	6 (2.2)	3 (1.1)
関節痛	0	5 (1.9)	4 (1.5)
筋痙縮	3 (1.1)	4 (1.5)	2 (0.7)
変形性関節症	1 (0.4)	3 (1.1)	0
外骨腫	0	2 (0.7)	1 (0.4)
関節腫脹	0	2 (0.7)	0
筋肉痛	2 (0.7)	2 (0.7)	0
側腹部痛	0	1 (0.4)	2 (0.7)
筋拘縮	2 (0.7)	1 (0.4)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
筋骨格不快感	0	1 (0.4)	0
筋骨格痛	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)
神経障害性関節症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
関節周囲炎	0	1 (0.4)	0
足底筋膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腱鞘炎	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
弾発指	1 (0.4)	1 (0.4)	0
関節炎	0	0	2 (0.7)
線維筋痛	1 (0.4)	0	0
関節滲出液	0	0	1 (0.4)
筋緊張	1 (0.4)	0	0
筋力低下	1 (0.4)	0	0
筋骨格硬直	1 (0.4)	0	0
頚部痛	0	0	1 (0.4)
骨粗鬆症	1 (0.4)	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (0.4)
軟部組織腫脹	0	0	1 (0.4)
脊椎すべり症	1 (0.4)	0	0
腱痛	1 (0.4)	0	0
腱炎	1 (0.4)	0	0
腎および尿路障害	34 (12.5)	33 (12.2)	12 (4.4)

表 55　有害事象—24 週短期投与期間（MB102230 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
頻尿	22 (8.1)	14 (5.2)	6 (2.2)
多尿	5 (1.8)	9 (3.3)	1 (0.4)
排尿困難	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)
血尿	0	3 (1.1)	0
夜間頻尿	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)
ケトン尿	0	1 (0.4)	0
腎嚢胞	0	1 (0.4)	1 (0.4)
急性腎前性腎不全	1 (0.4)	0	0
出血性膀胱炎	0	0	1 (0.4)
白血球尿	1 (0.4)	0	0
尿意切迫	2 (0.7)	0	0
蛋白尿	0	0	1 (0.4)
腎臓痛	1 (0.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (9.2)	29 (10.7)	19 (7.0)
口渇	6 (2.2)	14 (5.2)	1 (0.4)
疲労	6 (2.2)	5 (1.9)	5 (1.8)
無力症	3 (1.1)	2 (0.7)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
倦怠感	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
発熱	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
胸痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0
空腹	0	1 (0.4)	0
医療機器使用部位皮膚炎	2 (0.7)	1 (0.4)	5 (1.8)
医療機器使用部位炎症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
医療機器使用部位そう痒感	0	1 (0.4)	0
医療機器使用部位発疹	0	1 (0.4)	0
カテーテル留置部位炎症	1 (0.4)	0	0
胸部不快感	2 (0.7)	0	0
異常感	2 (0.7)	0	0
医療機器使用部位湿疹	1 (0.4)	0	1 (0.4)
医療機器使用部位紅斑	1 (0.4)	0	0
末梢性浮腫	0	0	1 (0.4)
疼痛	1 (0.4)	0	0
末梢腫脹	0	0	2 (0.7)
臨床検査	18 (6.6)	29 (10.7)	17 (6.3)
体重減少	6 (2.2)	8 (3.0)	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.5)	3 (1.1)	2 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	3 (1.1)	2 (0.7)
血中ブドウ糖増加	0	3 (1.1)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)

表 55　有害事象—24 週短期投与期間（MB102230 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
血中ケトン体増加	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
好酸球数増加	0	2 (0.7)	0
尿量増加	0	2 (0.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血中カルシウム増加	0	1 (0.4)	0
血中クレアチン増加	0	1 (0.4)	0
血圧上昇	0	1 (0.4)	2 (0.7)
血中ナトリウム減少	0	1 (0.4)	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.4)	0
血中尿素増加	0	1 (0.4)	1 (0.4)
尿中血陽性	1 (0.4)	1 (0.4)	0
心電図 ST 部分上昇	0	1 (0.4)	0
肝酵素上昇	0	1 (0.4)	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.4)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0	0
血中ブドウ糖異常	0	0	1 (0.4)
血中リン減少	0	0	1 (0.4)
血中カリウム増加	0	0	2 (0.7)
心雑音	0	0	1 (0.4)
遊離脂肪酸増加	1 (0.4)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.4)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.4)
心拍数増加	1 (0.4)	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.4)
平均赤血球容積減少	0	0	1 (0.4)
好中球数減少	1 (0.4)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.4)
尿中ケトン体陽性	1 (0.4)	0	0
神経系障害	30 (11.1)	28 (10.4)	22 (8.1)
頭痛	10 (3.7)	15 (5.6)	10 (3.7)
浮動性めまい	4 (1.5)	5 (1.9)	1 (0.4)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.4)	2 (0.7)	0
頚動脈硬化症	0	1 (0.4)	0
手根管症候群	0	1 (0.4)	1 (0.4)
脳出血	0	1 (0.4)	0
昏睡	0	1 (0.4)	0
糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (0.4)	0
注意力障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.4)	0
坐骨神経痛	2 (0.7)	1 (0.4)	0
痙攣発作	1 (0.4)	1 (0.4)	0

表 55　有害事象—24 週短期投与期間（MB102230 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
傾眠	2 (0.7)	1 (0.4)	0
振戦	0	1 (0.4)	0
意識変容状態	0	0	1 (0.4)
反射消失	0	0	1 (0.4)
脳梗塞	1 (0.4)	0	0
脳血管発作	0	0	1 (0.4)
体位性めまい	1 (0.4)	0	1 (0.4)
味覚異常	0	0	1 (0.4)
感覚鈍麻	2 (0.7)	0	0
低血糖昏睡	1 (0.4)	0	0
低血糖性痙攣	2 (0.7)	0	0
筋緊張低下	1 (0.4)	0	0
嗜眠	0	0	1 (0.4)
腰髄神経根障害	1 (0.4)	0	0
片頭痛	0	0	1 (0.4)
錯感覚	1 (0.4)	0	2 (0.7)
多発ニューロパチー	1 (0.4)	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.4)
仙部神経根症	1 (0.4)	0	0
小径線維ニューロパチー	0	0	1 (0.4)
失神	1 (0.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (3.7)	20 (7.4)	16 (5.9)
咳嗽	1 (0.4)	4 (1.5)	6 (2.2)
鼻閉	0	3 (1.1)	2 (0.7)
口腔咽頭痛	3 (1.1)	3 (1.1)	5 (1.8)
鼻漏	0	2 (0.7)	0
副鼻腔うっ血	0	2 (0.7)	2 (0.7)
喘息	0	1 (0.4)	1 (0.4)
鼻出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0
胸膜痛	0	1 (0.4)	1 (0.4)
誤嚥性肺炎	0	1 (0.4)	0
肺塞栓症	0	1 (0.4)	0
呼吸障害	0	1 (0.4)	0
上気道の炎症	0	1 (0.4)	0
急性呼吸不全	1 (0.4)	0	0
慢性気管支炎	0	0	1 (0.4)
発声障害	0	0	2 (0.7)
呼吸困難	0	0	1 (0.4)
鼻の炎症	1 (0.4)	0	0
鼻浮腫	0	0	1 (0.4)
副鼻腔不快感	0	0	1 (0.4)
気道うっ血	1 (0.4)	0	1 (0.4)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)	0	1 (0.4)

表 55　有害事象—24 週短期投与期間（MB102230 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
喘鳴	0	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	27 (10.0)	17 (6.3)	19 (7.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	7 (2.6)	3 (1.1)	0
脂質異常症	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)
ケトーシス	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)
高血糖	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)
高カリウム血症	0	2 (0.7)	2 (0.7)
食欲減退	5 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.7)
脱水	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
高コレステロール血症	0	1 (0.4)	0
過体重	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
多飲症	4 (1.5)	1 (0.4)	0
ビタミン D 欠乏	1 (0.4)	1 (0.4)	0
アセトン血症	0	0	1 (0.4)
高カルシウム血症	0	0	1 (0.4)
低血糖	3 (1.1)	0	1 (0.4)
低マグネシウム血症	0	0	1 (0.4)
低リン酸血症	0	0	2 (0.7)
食欲亢進	1 (0.4)	0	0
鉄欠乏	0	0	1 (0.4)
ケトアシドーシス	1 (0.4)	0	0
乳酸アシドーシス	0	0	1 (0.4)
マグネシウム欠乏	0	0	1 (0.4)
肥満	0	0	1 (0.4)
ビタミン B12 欠乏	0	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	16 (5.9)	13 (4.8)	18 (6.6)
挫傷	2 (0.7)	3 (1.1)	0
転倒	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)
足骨折	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
裂傷	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
皮膚擦過傷	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)
大腿骨骨折	0	1 (0.4)	0
くも膜下出血	0	1 (0.4)	0
歯牙破折	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
動物による引っかき傷	1 (0.4)	0	0
節足動物刺傷	0	0	1 (0.4)
骨挫傷	0	0	1 (0.4)
上顎炎	0	0	1 (0.4)
熱射病	1 (0.4)	0	0
関節脱臼	1 (0.4)	0	0
角膜破裂	1 (0.4)	0	0
靭帯捻挫	1 (0.4)	0	1 (0.4)
四肢損傷	1 (0.4)	0	0
投薬過誤	0	0	1 (0.4)

表 55　有害事象—24 週短期投与期間（MB102230 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
半月板損傷	0	0	1 (0.4)
肉離れ	1 (0.4)	0	1 (0.4)
肋骨骨折	1 (0.4)	0	1 (0.4)
交通事故	1 (0.4)	0	0
引っかき傷	1 (0.4)	0	1 (0.4)
熱傷	0	0	1 (0.4)
創傷	1 (0.4)	0	1 (0.4)
手首関節骨折	1 (0.4)	0	0
眼障害	4 (1.5)	12 (4.4)	8 (2.9)
眼瞼炎	0	2 (0.7)	0
アレルギー性結膜炎	0	2 (0.7)	1 (0.4)
眼精疲労	0	1 (0.4)	0
白内障	0	1 (0.4)	0
糖尿病網膜症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
複視	0	1 (0.4)	0
眼乾燥	1 (0.4)	1 (0.4)	0
眼痛	0	1 (0.4)	0
緑内障	0	1 (0.4)	0
虹彩炎	0	1 (0.4)	0
流涙増加	0	1 (0.4)	0
眼充血	0	1 (0.4)	0
角膜障害	1 (0.4)	0	0
眼のアレルギー	0	0	1 (0.4)
眼出血	1 (0.4)	0	0
後嚢部混濁	0	0	2 (0.7)
網膜血管瘤	0	0	1 (0.4)
網膜出血	0	0	1 (0.4)
霧視	1 (0.4)	0	0
硝子体出血	0	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	7 (2.6)	11 (4.1)	4 (1.5)
陰部そう痒症	0	3 (1.1)	0
外陰腟そう痒症	0	3 (1.1)	1 (0.4)
外陰腟不快感	1 (0.4)	2 (0.7)	0
亀頭包皮炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
性器不快感	0	1 (0.4)	0
不正子宮出血	0	1 (0.4)	0
腟分泌物	0	1 (0.4)	0
萎縮性外陰腟炎	0	0	1 (0.4)
乳房腫瘤	1 (0.4)	0	0
子宮頚管ポリープ	0	0	1 (0.4)
月経困難症	2 (0.7)	0	1 (0.4)
月経過多	1 (0.4)	0	1 (0.4)
卵巣嚢胞	2 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	21 (7.7)	11 (4.1)	18 (6.6)

表 55　有害事象—24 週短期投与期間（MB102230 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
発疹	5 (1.8)	2 (0.7)	0
脱毛症	0	1 (0.4)	0
皮膚嚢腫	0	1 (0.4)	0
皮膚炎	2 (0.7)	1 (0.4)	0
湿疹	1 (0.4)	1 (0.4)	6 (2.2)
多汗症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
汗疹	0	1 (0.4)	1 (0.4)
そう痒症	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)
全身性皮疹	0	1 (0.4)	0
皮膚びらん	0	1 (0.4)	0
乾皮症	0	1 (0.4)	0
冷汗	1 (0.4)	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.4)	0	0
皮膚乾燥	1 (0.4)	0	0
紅斑	1 (0.4)	0	1 (0.4)
嵌入爪	0	0	1 (0.4)
脂肪肥大症	1 (0.4)	0	0
爪の障害	0	0	1 (0.4)
皮膚疼痛	0	0	1 (0.4)
斑状皮疹	1 (0.4)	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.4)	0	0
皮膚変色	1 (0.4)	0	0
皮膚剥脱	0	0	1 (0.4)
皮膚亀裂	1 (0.4)	0	0
皮膚刺激	0	0	1 (0.4)
皮膚病変	1 (0.4)	0	0
日光皮膚炎	0	0	1 (0.4)
日光黒子	1 (0.4)	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.4)
心臓障害	4 (1.5)	9 (3.3)	6 (2.2)
動悸	1 (0.4)	4 (1.5)	2 (0.7)
右脚ブロック	0	1 (0.4)	0
心停止	0	1 (0.4)	0
期外収縮	0	1 (0.4)	0
洞性徐脈	0	1 (0.4)	0
心室性期外収縮	1 (0.4)	1 (0.4)	0
狭心症	0	0	1 (0.4)
冠動脈疾患	0	0	1 (0.4)
微小血管性冠動脈疾患	0	0	1 (0.4)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.4)
結節性調律	0	0	1 (0.4)
洞性頻脈	1 (0.4)	0	0
頻脈	1 (0.4)	0	0
血管障害	5 (1.8)	7 (2.6)	4 (1.5)

表 55　有害事象—24 週短期投与期間（MB102230 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
高血圧	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)
静脈瘤	0	2 (0.7)	0
大動脈硬化症	0	1 (0.4)	0
動脈硬化症	0	1 (0.4)	0
血腫	0	1 (0.4)	0
低血圧	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
血管壁肥厚	0	1 (0.4)	0
精神障害	10 (3.7)	5 (1.9)	8 (2.9)
適応障害	0	1 (0.4)	0
攻撃性	0	1 (0.4)	0
不安	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
うつ病	5 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.7)
易刺激性	0	1 (0.4)	0
精神状態変化	0	1 (0.4)	0
精神緩慢	1 (0.4)	0	0
錯乱状態	2 (0.7)	0	0
抑うつ気分	1 (0.4)	0	2 (0.7)
情動障害	0	0	1 (0.4)
不眠症	2 (0.7)	0	1 (0.4)
神経症	0	0	1 (0.4)
持続性抑うつ障害	0	0	1 (0.4)
内分泌障害	1 (0.4)	4 (1.5)	0
甲状腺嚢腫	0	2 (0.7)	0
甲状腺機能低下症	0	1 (0.4)	0
甲状腺腫瘤	0	1 (0.4)	0
甲状腺腫	1 (0.4)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	2 (0.7)	4 (1.5)
貧血	0	1 (0.4)	1 (0.4)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	1 (0.4)	0
リンパ節症	0	0	3 (1.1)
耳および迷路障害	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
耳管機能障害	0	1 (0.4)	0
内耳の炎症	0	1 (0.4)	0
難聴	1 (0.4)	0	0
耳垢分泌過多	0	0	1 (0.4)
耳鳴	0	0	1 (0.4)
回転性めまい	0	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
胆道仙痛	0	1 (0.4)	0
脂肪肝	1 (0.4)	1 (0.4)	0
肝嚢胞	0	0	1 (0.4)
肝障害	1 (0.4)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (0.7)	0

表 55　有害事象—24 週短期投与期間（MB102230 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
甲状腺の良性新生物	0	1 (0.4)	0
脂肪腫	0	1 (0.4)	0
免疫系障害	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)
季節性アレルギー	0	1 (0.4)	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.4)	0	0
過敏症	2 (0.7)	0	2 (0.7)
製品の問題	0	1 (0.4)	0
医療機器位置異常	0	1 (0.4)	0
社会環境	0	1 (0.4)	0
職場でのストレス	0	1 (0.4)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.4)
先天性肝胆道系異常	0	0	1 (0.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.4)
自然流産	0	0	1 (0.4)

MedDRA Version: 20.0
N is the number of subjects in safety analysis set.
Includes non-serious adverse events with onset on or after the first date/time of double-blind treatment and on or prior to the last day of short-term double-blind treatment plus 4 days or up to the start date of the long-term period if earlier. Includes serious adverse events with onset on or after the first date/time of double-blind treatment and on or prior to the last day of short-term double-blind treatment plus 30 days or up to the start date of the long-term period if earlier. Only hypoglycemia and DKA reported as a SAE is included.
Only hypoglycemia（低血糖）and DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）reported as a SAE is included.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1 から引用

2.7.6.2.4.4.2.1　器官別大分類及び基本語別有害事象

最も高頻度に発現した器官別大分類（SOC）別有害事象は、感染症及び寄生虫症、並びに胃腸障害であった。最も一般的な基本語（PT）別有害事象は、ウイルス性上気道感染、頻尿、上気道感染、頭痛、及び口渇であった。

ダパグリフロジン群で有害事象がより多く発現した原因は、SOC の感染症及び寄生虫症の発現率（ダパグリフロジン 5 mg 群：41.7%、ダパグリフロジン 10 mg 群：42.2%、プラセボ群：37.9%）、並びに腎及び尿路障害の発現率（ダパグリフロジン 5 mg 群：12.5%、ダパグリフロジン 10 mg 群：12.2%、プラセボ群：4.4%）の差異によるものと考えられた。SOC の腎及び尿路障害に分類される有害事象は、ダパグリフロジンの既知の副作用として知られている頻尿／尿量増加が多くを占めていた。

治験薬との関連ありと治験責任医師等により判断された有害事象は、プラセボ群に比べてダパグリフロジン両投与群でより多く報告された（ダパグリフロジン 5 mg 群：28.8%、ダパグリフロジン 10 mg 群：26.3%、プラセボ群：11.8%）。この違いは全体的な有害事象と同様、主に SOC の感染症及び寄生虫症の発現率並びに腎及び尿路障害（特に、頻尿／尿量増加）の発現率の差異に起因すると考えられた。

2.7.6.2.4.4.3　死亡

24 週短期投与期間中に死亡例の報告はなかった。試験に組み入れられた被験者 1 例については、Lead-in 期間が開始する前に死亡した。

2.7.6.2.4.4.4　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 6.6%、2.6%、及び 1.8%であった（表 56）。重篤な有害事象は SOC の代謝および栄養障害として最も高頻度に報告され、これらは主にケトン関連事象であった。他の SOC に分類された重篤な有害事象はごくわずかであった。

表 56　SOC 別重篤な有害事象の要約（各投与群で 2 例以上）—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102230 試験）

System organ class (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Total subjects with an event	18 (6.6)	7 (2.6)	5 (1.8)
代謝および栄養障害	11 (4.1)	3 (1.1)	2 (0.7)
神経系障害	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	5 (1.8)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	2 (0.7)	0

MedDRA Version: 20.0
Includes only SOCs with ≥2 subjects in any treatment group
Table ordered by descending total frequency
Includes serious adverse events with onset on or after the first date/time of treatment and on or prior to the last day of short-term treatment plus 30 days or up to the start date of the long-term period if earlier. Includes serious adverse events of hypoglycemia（低血糖）and DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 34 から引用

2.7.6.2.4.4.5　投与中止に至った有害事象

有害事象により投与を中止した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 6.3%、4.4%、及び 4.0%であった（表 57）。

表 57　治験薬の投与中止に至った SOC 及び PT 別有害事象の要約（各投与群で 2 例以上）—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Total subjects with an event	17 (6.3)	12 (4.4)	11 (4.0)
代謝および栄養障害	8 (3.0)	3 (1.1)	2 (0.7)
糖尿病性ケトアシドーシス	7 (2.6)	2 (0.7)	0
ケトーシス	0	1 (0.4)	0
ケトアシドーシス	1 (0.4)	0	0
高血糖	0	0	1 (0.4)
乳酸アシドーシス	0	0	1 (0.4)

表 57　治験薬の投与中止に至った SOC 及び PT 別有害事象の要約（各投与群で 2 例以上）—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
神経系障害	4 (1.5)	4 (1.5)	1 (0.4)
頭痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0
低血糖性痙攣	2 (0.7)	0	0
脳出血	0	1 (0.4)	0
昏睡	0	1 (0.4)	0
糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (0.4)	0
痙攣発作	0	1 (0.4)	0
脳梗塞	1 (0.4)	0	0
低血糖昏睡	1 (0.4)	0	0
脳血管発作	0	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	3 (1.1)	3 (1.1)	2 (0.7)
真菌性性器感染	0	2 (0.7)	0
尿路感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0
泌尿生殖器感染	1 (0.4)	0	1 (0.4)
腎盂腎炎	1 (0.4)	0	0
膀胱炎	0	0	1 (0.4)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.4)
扁桃炎	0	0	1 (0.4)
胃腸障害	0	2 (0.7)	0
悪心	0	2 (0.7)	0
呼気臭	0	1 (0.4)	0

MedDRA Version: 20.0
Table ordered by descending total frequency
Includes adverse events (serious and non-serious) with an onset on or after the first date/time of treatment and on or prior to the start date of the long-term treatment period. Includes discontinuations due to hypoglycemia（低血糖）and DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）only if reported as a serious adverse event.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 35 から引用

2.7.6.2.4.4.6　その他の重要な有害事象

2.7.6.2.4.4.6.1　低血糖症

低血糖事象は米国糖尿病学会（ADA）カテゴリに従って重度の低血糖、確定症候性低血糖、無症候性低血糖、推定症候性低血糖、及び相対的低血糖に分類される。低血糖事象が発現した被験者の割合は、重度の低血糖事象も含めすべての ADA 分類について投与群間で同様であった（表 58）。

表 58 反復性低血糖事象の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102230 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=271) (P-Y=120.0)	DAPA 10 mg + INS (N=270) (P-Y=120.1)	PLA + INS (N=272) (P-Y=119.2)
Total number of hypoglycaemic events	4725	4891	4579
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	223 (82.3)	231 (85.6)	234 (86.0)
1-5 events[a]	56 (20.7)	51 (18.9)	62 (22.8)
6-9 events[a]	29 (10.7)	30 (11.1)	28 (10.3)
≥10 events[a]	138 (50.9)	150 (55.6)	144 (52.9)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	3935.97	4070.91	3842.40
ADA categorisation			
Severe hypoglycemia			
Total number of events[b]	58 (1.2)	55 (1.1)	51 (1.1)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	17 (6.3)	23 (8.5)	21 (7.7)
1 event[a]	13 (4.8)	13 (4.8)	11 (4.0)
2 events[a]	1 (0.4)	6 (2.2)	3 (1.1)
≥3 events[a]	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (2.6)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)	48.31	45.78	42.80
Documented symptomatic hypoglycemia			
Total number of events[b]	3550 (75.1)	3769 (77.1)	3526 (77.0)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	216 (79.7)	214 (79.3)	222 (81.6)
1-3 events[a]	42 (15.5)	53 (19.6)	55 (20.2)
4-6 events[a]	33 (12.2)	19 (7.0)	29 (10.7)
≥7 events[a]	141 (52.0)	142 (52.6)	138 (50.7)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	2957.19	3137.04	2958.79
Asymptomatic hypoglycemia			
Total number of events[b]	920 (19.5)	959 (19.6)	858 (18.7)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	100 (36.9)	127 (47.0)	98 (36.0)
1-5 events[a]	66 (24.4)	81 (30.0)	62 (22.8)
6-9 events[a]	9 (3.3)	21 (7.8)	10 (3.7)
≥10 events[a]	25 (9.2)	25 (9.3)	26 (9.6)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	766.37	798.20	719.98
Probable symptomatic hypoglycemia			
Total number of events[b]	65 (1.4)	57 (1.2)	82 (1.8)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	20 (7.4)	29 (10.7)	27 (9.9)
1-5 events[a]	17 (6.3)	27 (10.0)	25 (9.2)
6-9 events[a]	0	2 (0.7)	1 (0.4)
≥10 events[a]	3 (1.1)	0	1 (0.4)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	54.15	47.44	68.81
Relative hypoglycemia			
Total number of events[b]	82 (1.7)	41 (0.8)	56 (1.2)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	19 (7.0)	17 (6.3)	20 (7.4)
1-5 events[a]	13 (4.8)	15 (5.6)	17 (6.3)

表 58　反復性低血糖事象の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102230 試験）

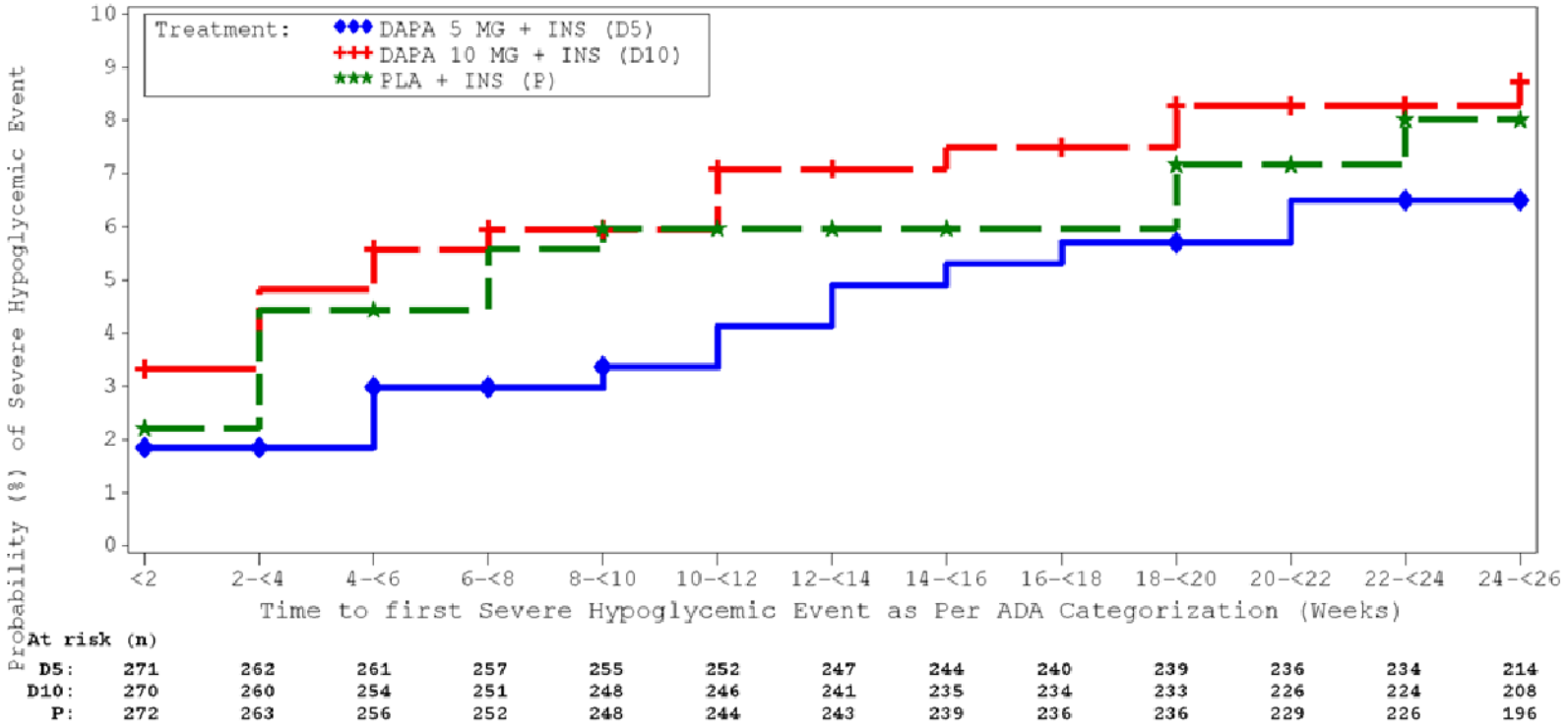
	DAPA 5 mg + INS (N=271) (P-Y=120.0)	DAPA 10 mg + INS (N=270) (P-Y=120.1)	PLA + INS (N=272) (P-Y=119.2)
6-9 events[a]	4 (1.5)	2 (0.7)	2 (0.7)
≥10 events[a]	2 (0.7)	0	1 (0.4)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	68.31	34.13	46.99
Other hypoglycemia			
Total number of events[b]	50 (1.1)	10 (0.2)	6 (0.1)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	6 (2.2)	7 (2.6)	5 (1.8)
1-5 events[a]	4 (1.5)	7 (2.6)	5 (1.8)
6-9 events[a]	1 (0.4)	0	0
≥10 events[a]	1 (0.4)	0	0
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	41.65	8.32	5.03

a　Percentages are based on the total number of subjects in safety analysis set.
b　Percentages are based on the total number of events.
c　Exposure adjusted incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100P-Y) = events count*100/person-years of exposure

Includes hypoglycemia（低血糖）events with onset on or after the first date/time of double-blind treatment and on or prior to the last day of short-term double-blind treatment plus 4 days or up to the start of the long-term if earlier.
ADA categories as per the criteria described in ADA 2005.
ADA American Diabetes Association; DAPA dapagliflozin; INS insulin; IR incidence rate; N number of subjects; PLA placebo; P-Y person-years of exposure
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 26 から引用

ADA 分類に基づく重度の低血糖事象の初回発現までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線を図 16に示す。重度の低血糖事象が発現した被験者数はダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 17 例、23 例、及び 21 例であり、各々に対応する投与 24 週時の Kaplan-Meier 率はそれぞれ 6.5%、8.3%及び 8.0%であった。低血糖症により治験薬の投与を中止した被験者は 2 例（ともにダパグリフロジン 5 mg 群）のみであった。

図 16　　ADA 分類に基づき重度の低血糖事象の初回発現までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102230 試験）



Symbols represent censored observations.　Week is not scheduled visit week but actual days from the first dose of double-blind study drug divided by 7.　Number of subjects at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period.　The results beyond Week 24 should be interpreted with caution as the number of subjects at risk might be limited.　Includes events with onset on or after the first date/time of double-blind treatment.
ADA American Diabetes Association; D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; n number of subjects at risk at the beginning of each period; P placebo; PLA placebo
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 12 から引用

2.7.6.2.4.4.6.2 糖尿病性ケトアシドーシス

糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）に該当する可能性のある事象として治験責任医師等により特定された全ての事象について、DKA 事象判定委員会が独立して判定を実施した。DKA 事象に該当する可能性のある事象が発現した被験者の中央判定の結果の要約を表 59に示す。

24 週短期投与期間中に中央判定で「確実（definite）」と判定された DKA 事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ 2.6%及び 2.2%であり、プラセボ群では 0%であった。「確実」と中央判定された DKA 事象は 13 例/13 件に認められ、うち 10 件は重篤な有害事象として報告された。8 例に DKA の標準治療（静脈内インスリン及び静脈内補液投与）、2 例にインスリン（投与経路不明）及び静脈内補液投与、2 例に静脈内補液投与のみが実施された。残る 1 例については治療についての情報が得られていない。

中央判定で「可能性あり（possible）」と判定された DKA 事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ 2.2%及び 1.5%であり、プラセボ群では 0.7%であった。「可能性あり」と中央判定された DKA 事象は 12 例/13 件に認められ、うち 2 件が重篤な有害事象として報告され、3 件が医療機関を受診するに至った。1 件は DKA の標準治療（治験施設での静脈内インスリン及び静脈内補液投与）が実施された。13 件中 10 件は、DKA の中央判定に用いられた唯一の客観的方法が自宅でのケトンメーター測定であった。

ケトアシドーシス又は糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象により、治験薬の投与を中止した被験者数は 10 例（ダパグリフロジン 5 mg 群：8 例、ダパグリフロジン 10 mg 群：2 例）であった。

表 59 糖尿病性ケトアシドーシス事象の中央判定を実施した被験者の要約—Lead-in 期間及び 24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102230 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
During short-term treatment period[a]			
Number (%) of subjects with event adjudicated as definite DKA	7 (2.6)	6 (2.2)	0
Number (%) of subjects with event adjudicated as possible DKA	6 (2.2)	4 (1.5)	2 (0.7)
Number (%) of subjects with event adjudicated as unlikely DKA	8 (3.0)	4 (1.5)	7 (2.6)
Total number (%) of subjects with an event sent for adjudication	20 (7.4)	14 (5.2)	9 (3.3)
During lead-in period[b]			
Number (%) of subjects with event adjudicated as definite DKA	0	0	0
Number (%) of subjects with event adjudicated as possible DKA	0	0	1 (0.4)
Number (%) of subjects with event adjudicated as unlikely DKA	4 (1.5)	2 (0.7)	2 (0.7)
Total number (%) of subjects with an event sent for adjudication	4 (1.5)	2 (0.7)	3 (1.1)

a Includes all subjects with an onset from Day 1 of the short-term treatment period up to and including 4 days after the last dose date in the short-term treatment period (or up to the start date of the long-term treatment, whichever comes first).

b Includes all subjects with an onset from Day 1 of the lead-in period up to and including 1 day prior to start of short-term treatment period.

Data in lead-in periods are only included for subjects in the safety set. Subjects can be in the different categories.

DAPA Dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo

MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書 表 27 から引用

「確実」と中央判定された DKA 事象に関連する主因及びリスク因子の要約を表 60に示す。主要な原因はインスリンの打ち忘れ及びインスリンポンプ故障であり、13 件中 6 件に発生していた。4 件は原因不明で、3 件はその他の原因（1 件でアルコール、1 件でストレス、1 件で脳卒中）によるものであった。「確実」と中央判定された DKA 事象の発現日の前の週にはいずれもインスリン用量がベースライン時と比べて減量されており、その変動も大きかった。

表 60　中央判定で「確実（definite）」と判定された DKA 事象に関連する主因、寄与因子、及びリスク因子の要約—Lead-in 期間及び 24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102230 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Total number of definite DKA events	7	6	0
Incidence rate per 100 patient-years	5.83	4.99	0
Severity number (%)			
Mild	3 (42.9)	3 (50.0)	
Moderate	3 (42.9)	1 (16.7)	
Severe	1 (14.3)	2 (33.3)	
Mean change in insulin dose compared to baseline for week prior to DKA event (%)	-16.83	-21.97	
Mean change in insulin dose compared to baseline at end of ST period for each group (%)	-15.68	-22.93	
Primary cause on final adjudication forms			
Insulin pump failure[a]	1 (14.3)	2 (33.3)	0
Missed insulin dose[a]	2 (28.6)	1 (16.7)	0
Severe illness[a]	0	0	0
Not identified[a]	4 (57.1)	0	0
Other[a]	0	3 (50.0)	0
Contributing factors on final adjudication forms			
Insulin pump failure[a]	1 (14.3)	2 (33.3)	0
Missed insulin dose[a]	2 (28.6)	1 (16.7)	0
Severe illness[a]	0	0	0
Not identified[a]	3 (42.9)	0	0
Other[a]	1 (14.3)	5 (83.3)	0
Number of subjects experiencing event with			
At least 1 contributing factor[b]	4 (1.5)	6 (2.2)	0
1 contributing factor[b]	4 (1.5)	4 (1.5)	0
2 contributing factors[b]	0	2 (0.7)	0
≥3contributing factors[b]	0	0	0
Risk factors as identified by the investigators			
Missed insulin dose within 24 hours[a]	1 (14.3)	1 (16.7)	0
Underdose of insulin within 24 hours[a]	1 (14.3)	0	0
Insulin pump malfunction within 24 hours[a]	1 (14.3)	1 (16.7)	0
Dehydration[a]	0	1 (16.7)	0
Physical trauma[a]	0	1 (16.7)	0
Stress including emotional trauma[a]	0	2 (33.3)	0
Other illness within 1 week[a]	0	2 (33.3)	0
Alcohol use within 24 hours[a]	1 (14.3)	2 (33.3)	0
Number of subjects experiencing event with			
At least 1 risk factor[b]	4 (1.5)	6 (2.2)	0
1 risk factor[b]	4 (1.5)	3 (1.1)	0
2 risk factors[b]	0	2 (0.7)	0

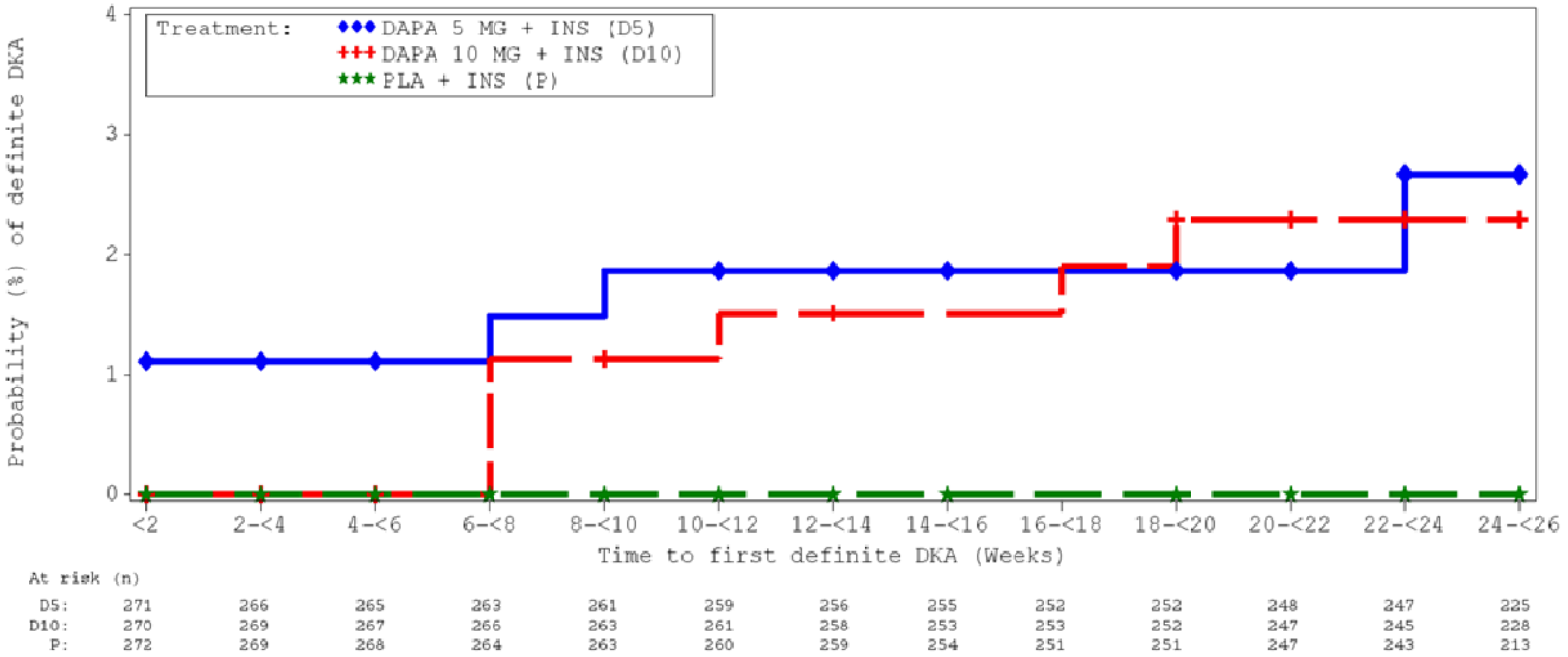
表 60　中央判定で「確実（definite）」と判定された DKA 事象に関連する主因、寄与因子、及びリスク因子の要約—Lead-in 期間及び 24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102230 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
3 risk factors[b]	0	1 (0.4)	0
4 or more risk factors[b]	0	0	0
Mean of highest BOHB value recorded ±3 days of an event[c]	4.78	4.80	NA
Number (%) of events with BOHB ≥3[c]	4 (57.1)	2 (33.3)	0
Number (%) of events with BOHB <3[c]	1 (14.3)	1 (16.7)	0
Mean of highest glucose value corresponding to highest BOHB value ±3 days of an event[c] (mmol/L)	15.2348	13.9957	NA
Number (%) of events of euglycaemic DKA[c] (p-glucose <250 mg/dL)	2 (28.6)	1 (16.7)	0

a　Percentages are based on the total number of events
b　Percentages are based on the total number of subjects in safety analysis set
c　Based on subject's own meter recording
Includes all events with an onset from Day 1 of the short-term treatment period up to and including 4 days after the last dose in the short-term treatment period (or up to the start date of the long-term treatment period, whichever comes first)
BOHB beta-hydroxybutyrate; DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）; INS insulin; N number of subjects; NA not applicable; PLA placebo; ST short-term
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 28 から引用

「確実」と判定された DKA 事象の初回発現までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線を図 17に示す。投与 24 週時の Kaplan-Meier 率はダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 2.7%、2.3%及び 0%であった。累積事象数は経時的に増加しており、DKA 発現リスクが特に増大する時点は特定することはできなかった。

図 17　「確実」と中央判定された DKA 事象の初回発現までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102230 試験）



Symbols represent censored observations.
Week is not scheduled visit but actual days from the first dose of study drug divided by 7.　Number of subjects at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period.　The results beyond Week 24 should be interpreted with caution as the number of subjects at risk might be limited.　Includes events with onset on or after the first date/time of treatment and on or prior to the last day of short-term treatment plus 4 days or up to the start date of the long-term period if earlier.
D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）; INS insulin; n number of subjects at risk at the beginning of each period; P placebo; PLA placebo
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 13 から引用

2.7.6.2.4.4.6.3 心血管系事象

全ての心血管系有害事象について、心血管系事象判定委員会が独立して判定を実施した。中央判定された心血管系有害事象の要約を表 61に示す。心血管系の有害事象の発現はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 1 件、3 件、及び 2 件であった。死亡に至った事象は報告されなかった。1 件を除くすべての心血管系有害事象は治験薬の投与中止に至った。

表 61 中央判定された心血管系有害事象の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102230 試験）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Total subjects with an event	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)
心停止	0	1 (0.4)	0
脳出血	0	1 (0.4)	0
肺塞栓症	0	1 (0.4)	0
くも膜下出血	0	1 (0.4)	0
脳梗塞	1 (0.4)	0	0
脳血管発作	0	0	1 (0.4)
冠動脈疾患	0	0	1 (0.4)

MedDRA Version: 20.0
Includes non-serious adverse events with onset on or after the first date/time of treatment and on or prior to the last day of short-term treatment plus 4 days or up to the start date of the long-term period if earlier. Includes serious adverse events with onset on or after the first date/time of treatment and on or prior to the last day of short-term treatment plus 30 days or up to the start date of the long-term period if earlier. The definition of events is based on the dapagliflozin predefined list of events. Confirmed adjudicated cardiovascular adverse events were reported in the table if they were considered as an AE in the AE dataset.
AE adverse event; DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書 表 30 から引用

2.7.6.2.4.4.6.4 肝胆道系事象

肝胆道系有害事象の要約を表 62に示す。肝胆道系の有害事象の発現件数は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 5 件、5 件、及び 6 件であり、いずれの投与群でもわずかであった。

表 62 肝胆道系有害事象の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102230 試験）

Preferred term (%)	**DAPA 5 mg + INS (N=271)**	**DAPA 10 mg + INS (N=270)**	**PLA + INS (N=272)**
Total subjects with an event	5 (1.8)	5 (1.9)	6 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.5)	3 (1.1)	2 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肝酵素上昇	0	1 (0.4)	0
脂肪肝	1 (0.4)	1 (0.4)	0

表 62 肝胆道系有害事象の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102230 試験）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)
肝嚢胞	0	0	1 (0.4)
肝障害	1 (0.4)	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.4)

MedDRA Version: 20.0
Includes non-serious adverse events with onset on or after the first date/time treatment and on or prior to the last day of short-term treatment plus 4 days or up to the start date of the long-term period if earlier. The definition of events is based on the dapagliflozin predefined list of events.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書 表 31 から引用

2.7.6.2.4.4.6.5 性器感染

性器感染の有害事象の要約を表 63に示す。性器感染の有害事象の発現件数は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高かった。性器感染の有害事象の発現率はダパグリフロジン両投与群で同様であった。性器感染の有害事象が発現し、抗菌薬治療を受けた被験者の割合は、ダパグリフロジン両投与群で同様であった。性器感染が再発した被験者はダパグリフロジン両投与群でごくわずかであった（プラセボ群では再発例は報告されなかった）。

性器感染の有害事象は男性と比較して女性により多くみられ、発現率はダパグリフロジン 5 mg 群では男性の 2.5%に対して女性が 15.7%、ダパグリフロジン 10 mg 群では男性の 1.7%に対して女性が 12.8%、プラセボ群では男性の 0%に対して女性が 3.3%であった。

性器感染の重篤な有害事象はいずれの投与群においても報告されなかった。治験薬の投与中止に至った性器感染の有害事象はごくわずかであり、ダパグリフロジン 10 mg 群の 2 例に発現した真菌性性器感染による投与中止、ダパグリフロジン 5 mg 群及びプラセボ群の各 1 例に発現した泌尿生殖器感染による投与中止であった。

表 63 性器感染の有害事象の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102230 試験）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Total Subjects with an Event	27 (10.0)	21 (7.8)	5 (1.8)
外陰腟真菌感染	9 (3.3)	9 (3.3)	3 (1.1)
真菌性性器感染	6 (2.2)	4 (1.5)	0
外陰部腟カンジダ症	2 (0.7)	4 (1.5)	0
細菌性腟症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
細菌性外陰腟炎	0	1 (0.4)	0
亀頭包皮炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0
バルトリン腺炎	0	1 (0.4)	0
泌尿生殖器感染	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)

表 63　性器感染の有害事象の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102230 試験）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
性器カンジダ症	2 (0.7)	0	0
性器感染	1 (0.4)	0	0
膣感染	4 (1.5)	0	1 (0.4)
外陰部炎	1 (0.4)	0	0

MedDRA Version: 20.0
Includes non-serious adverse events with onset on or after the first date/time of treatment and on or prior to the last day of short-term treatment plus 4 days or up to the start date of the long-term period if earlier.　The definition of events is based on the dapagliflozin predefined list of events.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 32 から引用

2.7.6.2.4.4.6.6　尿路感染

腎感染を含む尿路感染の有害事象の要約を表 64に示す。腎感染を含む尿路感染の有害事象の発現率が最も高かったのはダパグリフロジン 5 mg 群で、最も低かったのはダパグリフロジン 10 mg 群であった。尿路感染の再発例の割合は各投与群で同様であったが、抗菌薬治療を受けた被験者はダパグリフロジン群の方が多かった。

尿路感染の有害事象は男性と比較して女性により多くみられ、発現率はダパグリフロジン 5 mg 群では男性の 0%に対して女性が 11.8%、ダパグリフロジン 10 mg 群では男性の 0.8%に対して女性が 6.0%、プラセボ群では男性の 0.8%に対して女性が 7.2%であった。

尿路感染の重篤な有害事象がダパグリフロジン 5 mg 群で 2 件報告された（腎盂腎炎 1 件及び尿路感染 1 件）。治験薬の投与中止に至った尿路感染の有害事象は 6 件報告され、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 3 件、1 件、及び 2 件であった。

表 64　尿路感染の有害事象の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102230 試験）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Total subjects with an event	18 (6.6)	10 (3.7)	12 (4.4)
尿路感染	10 (3.7)	8 (3.0)	10 (3.7)
膀胱炎	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)
泌尿生殖器感染	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
腎盂腎炎	1 (0.4)	0	0
尿道炎	1 (0.4)	0	0

MedDRA Version: 20.0
Includes non-serious adverse events with onset on or after the first date/time of treatment and on or prior to the last day of short-term treatment plus 4 days or up to the start date of the long-term period if earlier.　Adverse events of urinary（尿路感染）tract infections are based upon a limited predefined list of events.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo
MB102230 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 33 から引用

2.7.6.2.4.4.6.7 体液量減少

低血圧、脱水、血液量減少症を含む体液量減少の有害事象について、事前に定めた基本語のリストに基づいて検討した。体液量減少の有害事象の発現例はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 8 例、2 例、及び 2 例であった。体液量減少に関する重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.4.4.6.8 腎機能障害／腎不全

腎機能の悪化について、事前に定めた腎機能障害及び腎不全に関連する基本語のリストに基づいて検討した。腎機能障害／腎不全の有害事象の発現例はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 2 例、0 例、及び 0 例であった。うち 2 件の有害事象は急性腎前性腎不全（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象として報告）及び血中クレアチニン増加であった。

2.7.6.2.4.4.6.9 骨折

骨折の有害事象について、事前に定めた基本語のリストに基づいて検討した。骨折の有害事象の発現例はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 4 例、3 例、及び 2 例であった。うち 2 件の骨折事象が重篤な有害事象として報告された。治験薬の投与中止に至った事象は報告されなかった。

2.7.6.2.4.4.6.10 過敏症

治験薬に対する過敏症に該当する可能性がある事象について、事前に定めた基本語のリストに基づいて検討した。過敏症に該当する可能性がある有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 6.6%、3.7%、及び 6.3%であった。重篤な有害事象として報告された事象はなかった。有害事象の多くは発疹、皮膚炎、及び湿疹のような皮膚に関連する軽度な事象であった。プラセボ群で湿疹により治験薬の投与中止に至った事象が 1 件報告された。

2.7.6.2.4.4.7 臨床検査値の評価

2.7.6.2.4.4.7.1 顕著な異常値

全体として、24 週短期投与期間中に臨床検査値の顕著な異常値及び肝機能検査値の上昇が認められることは稀であった。

以下に臨床検査値の顕著な異常値に関する重要な所見を示す。

- ヘマトクリット高値（0.55 vol 超）は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 2.3%、ダパグリフロジン 10 mg 群で 0.4%、プラセボ群で 0.7%の被験者に報告された。
- クレアチニン高値（ベースライン値の 1.5 倍以上）は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 1.5%、ダパグリフロジン 10 mg 群で 1.1%、プラセボ群で 0%の被験者に報告された。
- 血清電解質の顕著な異常値はごくわずかであり、発現率は投与群間で同様であった。

以下に肝機能検査値の上昇に関する重要な所見を示す。

- 肝機能検査値の上昇は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 2.6%、ダパグリフロジン 10 mg 群で 3.7%、プラセボ群で 5.1%の被験者に報告された。
- 基準値上限の 3 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値が基準値上限の 3 倍を上回り、ALT/AST 上昇時又は上昇後 14 日以内に総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍を上回った被験者は報告されなかった。

2.7.6.2.4.4.7.2 臨床検査値の経時的変化

全体として、ベースラインから投与 24 週時までに臨床的に重要な臨床検査パラメータの変化は報告されなかった。ダパグリフロジン群でみられた尿糖の上昇は予測されたものであった。

2.7.6.2.4.4.7.3 その他の臨床検査パラメータ

24 週短期投与期間中に妊娠が 2 件（ともにプラセボ群）報告された。

2.7.6.2.4.4.8 バイタルサイン及び心電図

2.7.6.2.4.4.8.1 バイタルサイン

ベースラインから投与 24 週時までの座位 SBP の平均変化量は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ-3.7 mmHg、-2.3 mmHg、及び-1.4 mmHg であった。ベースラインから投与 24 週時までの座位 DBP の平均変化量は、それぞれ-1.9 mmHg、-1.2 mmHg、及び-0.3 mmHg であった。

ベースラインから投与 24 週時までの座位心拍数の平均値はわずかに低下し、その変化量はダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ-0.8 bpm、-0.3 bpm、及び 1.0 bpm であった。

2.7.6.2.4.4.8.2 心電図

ほとんどの被験者で、ベースラインから投与 24 週時までの心電図評価に変化はみられなかった。心電図評価が正常から異常に変化した被験者の割合及び異常から正常に変化した被験者の割合は、全投与群間で同様であった。

2.7.6.2.4.5 結論

用量調節可能なインスリン療法への追加併用療法としてダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg を T1DM 患者に投与した場合、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットが認められた。全体として、用量調節可能なインスリン療法への追加併用療法として投与したダパグリフロジンは、24 週短期投与期間を通じて T1DM 患者に対し良好な忍容性を示した。「確実」と中央判定された DKA 事象の発現件数はプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で多く、DKA 事象の発現は T1DM 患者で予想されたものと類似していた。「確実」と中央判定された DKA 事象を発現した全例で回復が確認された。

2.7.6.2.5　国際共同第 III 相試験（MB102230 試験 52 週長期投与）

試験方法の概要を表 65に示す。

表 65　試験方法の概要（MB102230 試験 52 週長期投与［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］）

項目	内容
治験実施計画書標題	表 39の記載を参照
試験デザイン	表 39の記載を参照 試験のフローチャートを図 5に、試験スケジュール（52 週間）を表 66に示す。
目的	【副次的目的】 • ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを最長 52 週間併用投与したときの長期安全性を評価する。 【探索的目的】 • ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを最長 52 週間併用投与したときの有効性の持続性を評価する。
対象被験者	表 39の記載を参照
予定被験者数	表 39の記載を参照
予定被験者数の設定根拠	表 39の記載を参照 予定被験者数は有効性に関する主要評価項目に基づいて計算した。長期継続投与期間において試験を継続する被験者数は考慮しなかった。
治験薬	表 39の記載を参照
用法・用量 投与期間	表 39の記載を参照 被験者は 52 週間（24 週間の短期［ST］投与＋28 週間の長期継続［LT］投与）の投与期間を通じて、継続中のインスリン療法と併用して治験薬を 1 日 1 回 2 錠服用（二重盲検治験薬キット中の各ボトルから 1 錠）した。 被験者は初回スクリーニング来院、8 週間の Lead-in 期間、52 週間の投与期間（24 週 ST 投与期間及び 28 週 LT 投与期間）、並びに 4 週間の追跡調査期間を通じて、23 回の受診（20 回の来院及び 3 回の電話連絡）を行うものとした。
評価項目	【副次評価項目】 安全性 表 39の記載を参照 【探索的評価項目】 有効性 • HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量 • 週 1 回測定したインスリンの 1 日投与量のベースラインから投与 52 週時までの変化率（グラフのみ） • ベースラインのインスリン用量と比較して 25%を超えるインスリン増量を無作為割付け後に最初に行った時点までの時間 • 体重（及び BMI）のベースラインから投与 52 週時までの変化率

表 65　試験方法の概要（MB102230 試験 52 週長期投与［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］）

項目	内容
	• ベースラインから投与 52 週時までに重度の低血糖事象を伴わずに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合（LOCF） • ベースラインから投与 52 週時までに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合（LOCF） • 投与 52 週時に HbA1c が 7.0%未満であった被験者の割合（LOCF） • FPG のベースラインから投与 52 週時までの変化量 • ベースライン時に高血圧（座位 SBP が 140 mmHg 以上及び／又は座位 DBP が 90 mmHg 以上）であった被験者における座位 SBP のベースラインから投与 52 週時までの変化量 • EQ-5D-3L 質問票により評価した 5 項目の各項目及び健康状態スコアのベースラインから投与 52 週時までの変化量 • DTSQ により測定した（a）治療満足度、（b）高血糖事象の自覚頻度、及び（c）低血糖事象の自覚頻度のベースラインから投与 52 週時までの変化量 • ベースラインから投与 52 週時までに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者 1 例当たりの非重度の低血糖事象の件数（LOCF） • HFS-II Worry Subscale の要約スコアのベースラインから投与 52 週時までの変化量
解析方法	有効性解析は最大の解析対象集団に基づいて実施した。直接尤度法を用いた経時的測定データ解析によって、各投与群内の平均変化量並びに各ダパグリフロジン投与群とプラセボ群の間の経時的な平均変化量の差についての点推定値及び両側 95% CI を求めた。52 週間の投与期間における有効性解析は探索的解析であったため、投与群間比較のための P 値は計算しなかった。 ベースラインからの変化率に関する変数の解析のために、直接尤度法を用いた経時的測定データ解析を実施した。数値を対数に変換し、結果をベースラインからの幾何平均変化率として表した。追跡調査の来院を除くすべてのベースライン後来院について、ベースラインからの平均変化率及び 95% CI を求めた。投与 52 週時までの ST＋LT 投与期間中のベースラインからの変化率の時間推移も、記述的要約統計量を用いて要約した。 ST＋LT 解析では、インスリンの 1 日投与量のベースラインからの変化率をグラフでのみ示した。週 1 回収集したデータを用い、インスリンの 1 日投与量のベースラインから投与 52 週時までの変化率をプロットした。 安全性の解析は表 39の記載を参照。
実施施設	表 39の記載を参照
治験期間	2015 年 7 月 8 日（最初の被験者の組入れ日）～2018 年 4 月 18 日（最後の被験者の最終来院日）

表 66　　試験スケジュール（52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］）（MB102230 試験 52 週長期投与）

	24 週短期投与												28 週長期継続投与					F-U
項目	1 日目	2 日目（電話連絡）	4 日目（電話連絡）	1 週目	10 日目（電話連絡）	2 週目	4 週目	8 週目	10 週目	12 週目	18 週目	22 週目	24 週目	32 週目	40 週目	48 週目	52 週目	56 週目
全般的手順																		
簡易身体所見				X						X					X		X	X
体重、BP 及び HR	X			X		X	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X
ECG	X												X				X	
併用薬／治療の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGM センサーの挿入／キャリブレーション									X			X						
CGM のデータ収集、データのアップロード、確認、6 点 SMBG	X									X			X					
7 日間の食事及び CGM の 2 週目の記録										X			X					
食事及び運動のカウンセリング	X			X		X	X	X		X	X		X	X	X	X	X	
EQ-5D-3L、DTSQ 及び HFS-II の実施	X												X				X	
安全性評価																		
AE、低血糖事象及び DKA の評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査																		
妊娠検査（尿）WOCBP のみ	X						X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全性に関する標準的な血液検査	X						X	X		X	X		X		X		X	X

表 66　　試験スケジュール（52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］）（MB102230 試験 52 週長期投与）

	24 週短期投与												28 週長期継続投与					F-U
項目	1 日目	2 日目（電話連絡）	4 日目（電話連絡）	1 週目	10 日目（電話連絡）	2 週目	4 週目	8 週目	10 週目	12 週目	18 週目	22 週目	24 週目	32 週目	40 週目	48 週目	52 週目	56 週目
安全性に関する標準的な尿検査	X						X	X			X				X		X	X
随時尿によるグルコース、アルブミン及びクレアチニンの定量、並びにグルコース／クレアチニン比及びアルブミン／クレアチニン比の算出	X									X	X		X				X	X
FPG	X			X						X			X				X	X
遊離脂肪酸	X												X					
HbA1c							X	X		X	X		X				X	X
空腹時血清脂質	X									X			X					
薬物動態評価解析用検体採血	X									X	X		X					
ファーマコゲノミクス（DNA）用血液検体採血	X																	

AE：有害事象、BP：血圧、CGM：持続血糖測定、DKA：糖尿病性ケトアシドーシス、DNA：デオキシリボ核酸、DTSQ：Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire、ECG：心電図、F-U：追跡調査、FPG：空腹時血糖、HbA1c：糖化ヘモグロビン、HFS-II：Hypoglycemia Fear Survey II、HR：心拍数、SMBG：血糖自己測定、WOCBP：妊娠可能な女性
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書　表 2 から引用

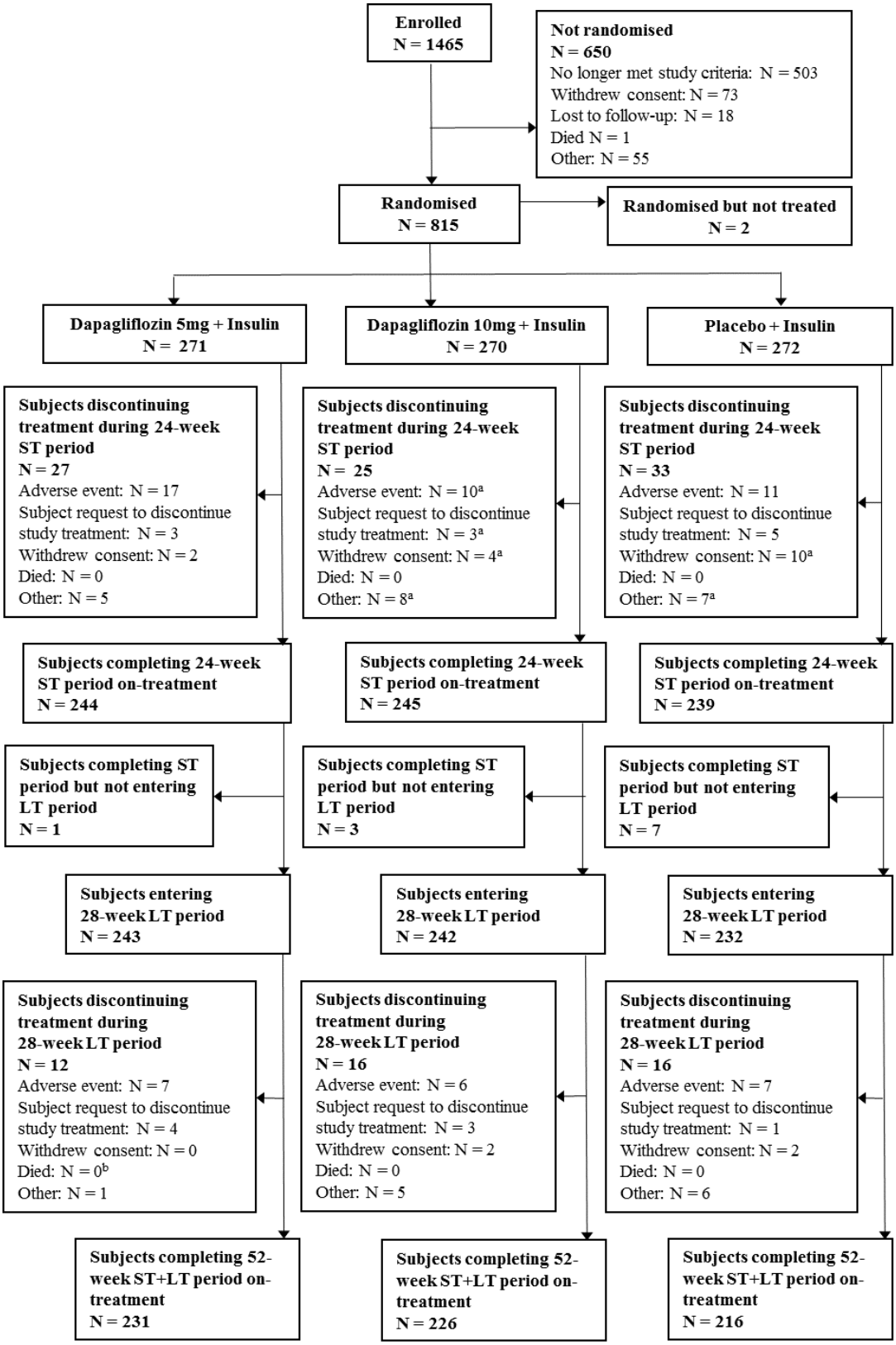
2.7.6.2.5.1　　被験者の内訳

被験者の内訳を図 18に、解析対象集団の内訳を表 67に示す。

本試験に 1465 例が組み入れられ、このうち 815 例が無作為割付けされた。52 週長期投与期間（短期［ST］＋長期継続［LT］投与期間）を完了した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 85.2%（231 例）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 83.7%（226 例）、プラセボ群で 79.4%（216 例）であり、各投与群で同程度であった。LT 投与期間を完了しなかった被験者の主な理由は、有害事象、被験者の希望による投与中止及び治験の基準に対する不適合であり、これらの割合は全投与群で概ね同程度であった。有害事象により LT 投与期間を完了しなかった被験者は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 7 例、ダパグリフロジン 10 mg 群で 6 例、プラセボ群で 7 例であった。LT 投与期間中に被験者の希望による投与中止（8 例）、同意を撤回した被験者（4 例）又は追跡不能となった被験者（1 例）は少なかった。

無作為割付けされた被験者のうち、治験薬投与を 1 回以上受けた 813 例（ダパグリフロジン 5 mg 群 271 例、ダパグリフロジン 10 mg 群 270 例、プラセボ群 272 例）を最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。最大の解析対象集団のうち、ST 投与期間を完了した被験者（短期投与期完了解析対象集団）は 728 例（ダパグリフロジン 5 mg 群 244 例、ダパグリフロジン 10 mg 群 245 例、プラセボ群 239 例）であった。

図 18　　被験者の内訳（MB102230 試験 52 週長期投与）



a For 3 subjects there are discrepancies in the reasons the subjects did not complete the ST treatment period between the 24w CSR Table 11.1.1.2 and the 52w CSR Table 11.1.1.1. In raw.stat at ST DBL, subject [redacted] in the dapagliflozin 10 mg group and subject [redacted] in the placebo group were recorded as "other" and both statuses were changed to "subject withdrew consent" in raw.stat at LT DBL. In raw.stat at ST DBL, subject [redacted] was recorded as "adverse event" and this status was changed to "subject request to discontinue study treatment" in raw.stat at LT DBL. Accordingly, the data in this figure matches the data in LT Table 11.1.1.1 but not in the 24w CSR or 24w CSR Table 11.1.1.2.
b One subject in the 5 mg group discontinued as a result of injuries sustained in a motor vehicle accident involving driving under the influence of narcotics and alcohol and later passed away (see Section 8.3.1).
CSR Clinical Study Report; DBL database lock; LT long-term; N number of subjects; ST short-term
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書　図 2 から引用

表 67　解析対象集団の内訳（MB102230 試験 52 週長期投与）

	DAPA 5 mg + INS	DAPA 10 mg + INS	PLA + INS	Total
Subjects in full analysis set[a]	271	270	272	813
Subjects in safety analysis set[b]	271	270	272	813
Subjects in short-term completers analysis set[c]	244	245	239	728

a Full analysis set consists of all randomised subjects who took at least one dose of study drug during the short-term treatment period.
b Safety analysis set consists of all subjects who received at least one dose of double-blind study medication during the short-term double-blind treatment period.
c Short-term completers analysis set consists of all subjects in the full analysis set who completed the ST double-blind treatment period.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo; ST short-term
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書　表 8 から引用

2.7.6.2.5.2　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

最大の解析対象集団での人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性は表43を参照のこと。52 週長期投与の最大の解析対象集団は、24 週 ST 投与期間を終了した患者集団と一致していた。

2.7.6.2.5.3　有効性の評価

2.7.6.2.5.3.1　探索的評価項目：HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量

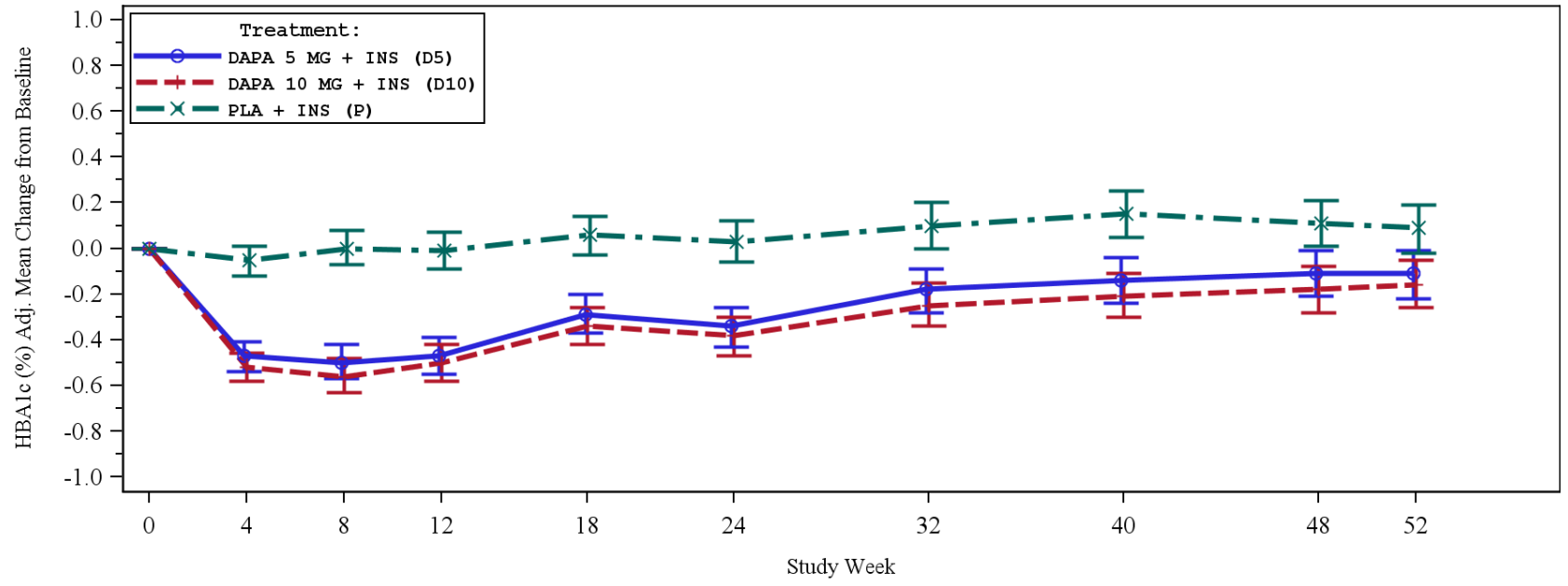
MB102230 試験の主要目的は、24 週後の HbA1c のベースラインからの変化量を、ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg＋用量調節可能なインスリン療法併用群とプラセボ＋用量調節可能なインスリン療法併用群の間で比較することであった。投与 24 週後の主要解析の結果より、プラセボ群に比べてダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群で HbA1c の統計学的有意かつ臨床的意義のある低下が認められた。

ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg ではプラセボ群と比較して、52 週まで HbA1c の低下がみられた（図 19）。投与 52 週時における HbA1c のベースラインからの調整済み平均変化量は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-0.11%、ダパグリフロジン 10 mg 群で-0.16%、プラセボ群で 0.09%であ

った。HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-0.20%（95% CI：-0.34%, -0.06%）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-0.25%（95% CI：-0.38%, -0.11%）であった。

短期投与期完了解析対象集団では、投与 52 週時における HbA1c のベースラインからの調整済み平均変化量は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-0.13%、ダパグリフロジン 10 mg 群で-0.18%、プラセボ群で 0.07%であった。HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-0.20%（95% CI：-0.34%, -0.06%）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-0.25%（95% CI：-0.39%, -0.11%）であった。

図 19　HbA1c のベースラインからの経時的変化－52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（最大の解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）



Sample Size at Timepoint (n)										
D5:	267	265	258	253	250	247	234	234	221	225
D10:	268	265	261	257	246	245	237	232	217	217
P:	267	265	260	258	246	240	225	222	214	212

最大の解析対象集団は 24 週 ST 投与期間中に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての無作為化症例からなる。
平均は、投与、ベースライン値、週、週-投与交互作用、週-ベースライン交互作用及び層（すべての層別因子の各組み合わせについて 1 つの項）を独立変数とした混合モデルに基づくベースラインからの平均変化量を表す。
エラーバーは、ベースラインからの調整済み平均変化量の 95% CI を表す。
各投与群の記号は、エラーバーの重なりを防ぐために水平方向にずらして示した。
Adj：調整、D5：ダパグリフロジン 5 mg、D10：ダパグリフロジン 10 mg、DAPA：ダパグリフロジン、HbA1c：糖化ヘモグロビン、INS：インスリン、P：プラセボ
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書　図 3 から引用

2.7.6.2.5.3.2 その他の探索的評価項目

「2.7.6.2.4.3.2 副次評価項目」で述べられたように、全ての副次評価項目について、プラセボと比較してダパグリフロジン 5 mg 及びダパグリフロジン 10 mg の統計学的有意性が認められた。

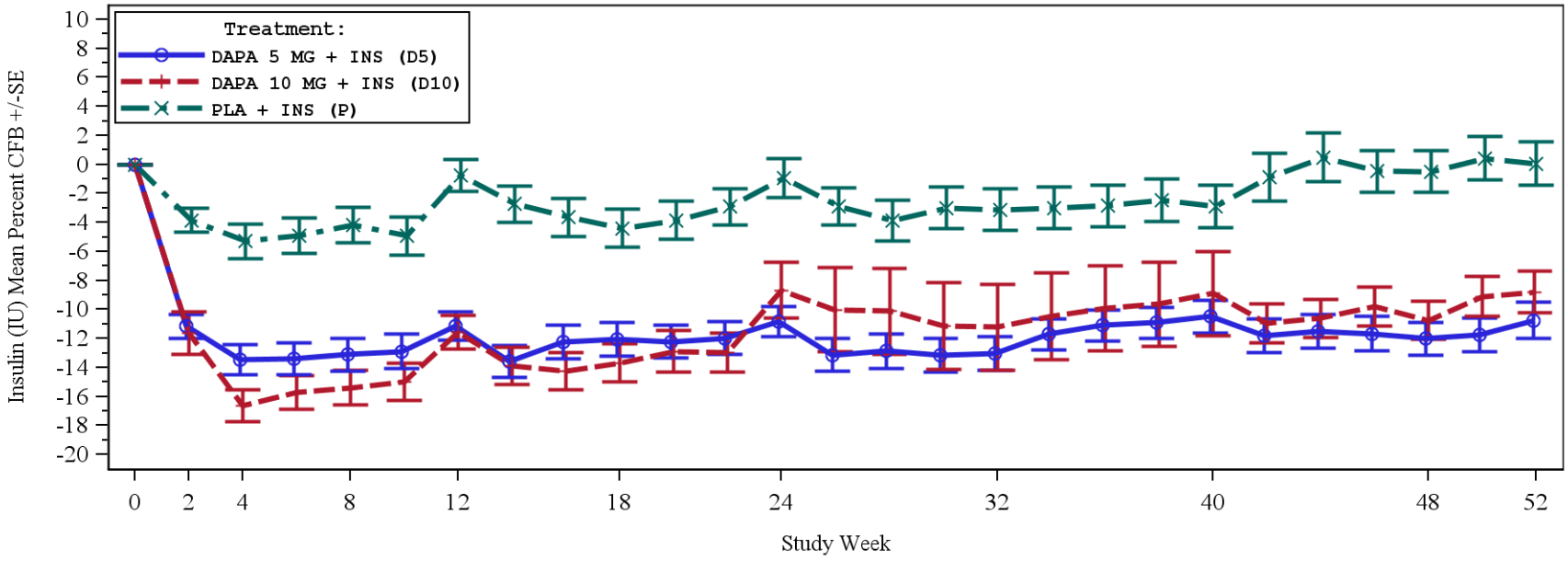
以下の探索的評価項目の結果から、ダパグリフロジン両投与群の治療効果が 52 週間を通じて維持されたことが示された。

- 投与 24 週時にプラセボ群と比較してダパグリフロジン両投与群で認められたインスリンの 1 日投与量のベースラインからの統計学的に有意な減少は、28 週間の LT 投与期間を通じて維持された（図 20）。
- 52 週間の投与期間中に、ベースラインのインスリン用量と比較して 25%を超えるインスリン増量が行われた被験者は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 25 例、ダパグリフロジン 10 mg 群で 35 例、プラセボ群で 50 例であった。投与 52 週時における Kaplan-Meier 法によるベースラインから 25%超のインスリン増量率は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 9.0%（95% CI：6.0%, 13.3%）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 11.8%（95% CI：8.4%, 16.4%）、プラセボ群で 19.9%（95% CI：15.4%, 25.5%）であった。
- 投与 24 週時にプラセボ群と比較してダパグリフロジン両投与群で認められた統計学的に有意な体重の減少は、28 週間の LT 投与期間を通じて維持された（図 21）。ダパグリフロジン両投与群では、52 週間を通じて体重減少がみられた。体重のベースラインから投与 52 週時までの変化率について、調整済み平均変化率のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-4.42%（95% CI：-5.19%, -3.64%）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-4.86%（95% CI：-5.63%, -4.08%）であった。
- 投与 24 週時にプラセボ群と比較してダパグリフロジン両投与群で認められた、重度の低血糖事象を伴わずに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合の統計学的に有意な上昇は、28 週間の LT 投与期間を通じて維持された。投与 52 週時におけるその達成の割合のプラセボ群に対するオッズ比は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 1.85（95% CI：1.24, 2.77）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 1.85（95% CI：1.24, 2.77）であった。
- 投与 24 週時にプラセボ群と比較してダパグリフロジン両投与群で認められた、ベースラインから 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合の上昇は、28 週間の LT 投与期間を通じて維持された。投与 52 週時におけるその達成の割合のプラセボ群に対するオッズ比は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 1.92（95% CI：1.29, 2.84）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 1.95（95% CI：1.32, 2.89）であった。
- 投与 52 週時に HbA1c が 7.0%未満であった被験者の割合のプラセボ群に対するオッズ比は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 1.88（95% CI：0.74, 4.79）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 1.62（95% CI：0.63, 4.20）であった。
- 投与 24 週時にプラセボ群と比較してダパグリフロジン両投与群で認められた FPG の低下は、28 週間の LT 続投与期間を通じて維持された。FPG のベースラインから投与 52 週時までの変化量について、調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-1.14 mg/dL（95% CI：-1.85, -0.43）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-1.04 mg/dL（95% CI：-1.76, -0.32）であった。
- 投与 52 週時にプラセボ群と比較してダパグリフロジン両投与群で高血圧を有する被験者の座位 SBP の低下が認められた。座位 SBP のベースラインから投与 52 週時までの変化量について、調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群

で-6.76 mmHg（95% CI：-12.93, -0.58）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-3.34 mmHg（95% CI：-10.06, 3.38）であった。

- EQ-5D-3L 質問票を用いて健康状態を測定したところ、ダパグリフロジン両投与群とプラセボ群で同様の結果であった。DTSQ を用いて被験者の治療満足度を測定した結果、総スコアのベースラインから投与 52 週時までの変化量について、調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 1.13（95% CI：0.33, 1.94）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 1.03（95% CI：0.22, 1.83）であり、ダパグリフロジン両投与群ではプラセボ群と比較して治療満足度が改善したことが示唆された。HFS-II Worry Subscale を用いて低血糖への恐れを測定した結果、スコアのベースラインから投与 52 週時までの調整済み平均変化量は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-0.58（95% CI：-1.96, 0.79）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-0.43（95% CI：-1.83, 0.97）、プラセボ群で-0.32（95% CI：-1.74, 1.10）であった。
- ベースラインから投与 52 週時までに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者 1 例当たりの非重度の低血糖事象の件数は、投与群間で同程度であった。

図 20　　インスリンの 1 日投与量のベースラインからの経時的変化—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（最大の解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

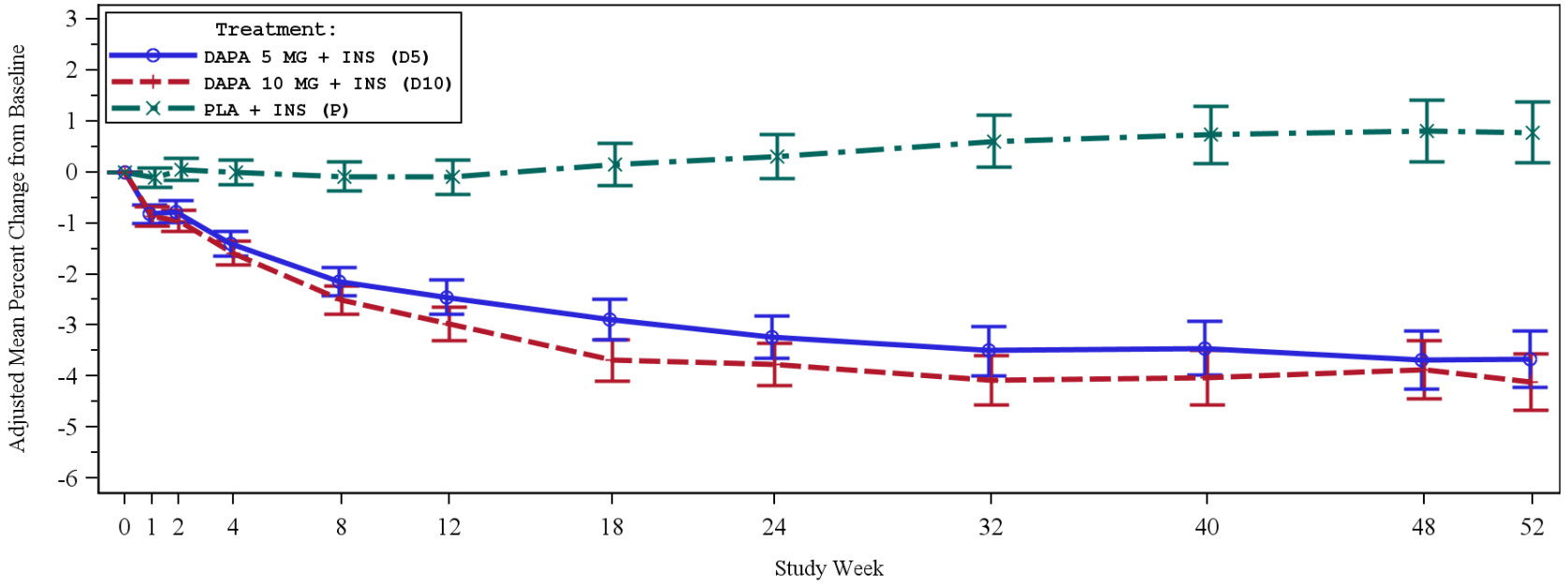


Sample Size at Timepoint (n)

D5:	270	266	267	263	255	259	254	250	251	250	249
D10:	269	263	269	265	256	257	247	249	250	243	245
P:	271	263	266	265	256	254	241	238	235	232	230

Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.
CFB change from baseline; D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; P placebo; PLA placebo; SE standard error
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書　図 4 から引用

図 21　　体重のベースラインからの経時的変化—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（最大の解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）



Sample Size at Timepoint (n)

D5:	269	242	265	259	256	250	247	236	235	224	227
D10:	269	243	266	261	259	248	246	237	233	219	220
P:	272	238	265	261	258	246	241	228	224	216	212

Mean refers to mean percent change from baseline based on a mixed model with treatment, ln(baseline) value, week, week-by-treatment interaction, week-by-ln (baseline) interaction and stratum (one term for each combination of all stratification factors) as independent variables.
Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean percent change from baseline.　Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.
D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; P placebo; PLA placebo; W week
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書　図 5 から引用

2.7.6.2.5.4 安全性の評価

2.7.6.2.5.4.1 曝露量

52 週の長期投与期間中の曝露量を表 68に示す。

治験薬に対する平均曝露量及び累積曝露量は、投与群間で同様であった。

表 68 治験薬の曝露量の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

	Number of subjects (%)		
Duration (days)	DAPA 5 MG + INS (N=271)	DAPA 10 MG + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
1-7	2 (0.7)	0	2 (0.7)
8-30	3 (1.1)	3 (1.1)	5 (1.8)
31-60	5 (1.8)	5 (1.9)	4 (1.5)
61-90	5 (1.8)	6 (2.2)	6 (2.2)
91-120	3 (1.1)	4 (1.5)	4 (1.5)
121-180	9 (3.3)	7 (2.6)	19 (7.0)
181-240	7 (2.6)	7 (2.6)	6 (2.2)
241-300	5 (1.8)	7 (2.6)	5 (1.8)
301-360	13 (4.8)	15 (5.6)	13 (4.8)
>360	219 (80.8)	216 (80.0)	208 (76.5)
Summary Statistics			
Mean	331.5	333.2	321.7
Median	365.0	365.0	365.0
Min, Max	2, 384	8, 399	6, 394
Standard Deviation	89.50	86.61	96.92
Cumulative Exposure (Patient-Years)	246.0	246.3	239.6

This table includes all subjects in safety analysis set. Percentages reported are based on the total number of subjects in each treatment group. The extent of exposure to study drug during the ST+LT treatment period is defined as the difference between the last and the first dose of study drug of the ST+LT treatment period plus 1 day. Cumulative exposure is calculated as the sum of the exposure to study drug of all subjects (in years) in a treatment group
DAPA dapagliflozin; INS insulin; LT long-term; Max maximum; Min minimum; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書 表 10 から引用

2.7.6.2.5.4.2 有害事象

52 週の長期投与期間中の有害事象の要約を表 69、有害事象の発現状況を表 70に示す。

有害事象を発現した被験者の割合は、投与群間で同様であった。重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ダパグリフロジン 10 mg 群及びプラセボ群と比較してダパグリフロジン 5 mg 群で高かった。この差は主に重篤なケトン関連事象及び SOC の感染症及び寄生虫症として報告された複数の重篤な有害事象（いずれも 1 例での発現）によるものであった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、投与群間で同様であった。

表 69　有害事象の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

	Number of subjects (%)		
	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
At least one adverse event	223 (82.3)	205 (75.9)	205 (75.4)
At least one related adverse event	88 (32.5)	83 (30.7)	49 (18.0)
Death	1 (0.4)	0	0
At least one SAE	32 (11.8)	19 (7.0)	16 (5.9)
At least one related SAE	15 (5.5)	7 (2.6)	4 (1.5)
SAE leading to discontinuation of study drug	17 (6.3)	5 (1.9)	6 (2.2)
AE leading to discontinuation of study drug	24 (8.9)	17 (6.3)	18 (6.6)

MedDRA Version: 20.1
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period.
Only hypoglycaemia（低血糖）and DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）events reported as SAEs are included in the AE, related AE, SAE, related SAE, and AE leading to discontinuation summary lines.
AE adverse event; DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）; INS insulin; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; SAE serious adverse event; ST short-term
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書　表 11 から引用

表 70　有害事象—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Total Subjects with an Event	223 (82.3)	205 (75.9)	205 (75.4)
感染症および寄生虫症	154 (56.8)	141 (52.2)	147 (54.0)
上咽頭炎	57 (21.0)	63 (23.3)	69 (25.4)
上気道感染	26 (9.6)	17 (6.3)	15 (5.5)
胃腸炎	15 (5.5)	12 (4.4)	12 (4.4)
外陰膣真菌感染	10 (3.7)	12 (4.4)	5 (1.8)
尿路感染	13 (4.8)	11 (4.1)	15 (5.5)
インフルエンザ	14 (5.2)	9 (3.3)	7 (2.6)
咽頭炎	3 (1.1)	9 (3.3)	7 (2.6)
気管支炎	6 (2.2)	7 (2.6)	13 (4.8)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	7 (2.6)	1 (0.4)
真菌性性器感染	6 (2.2)	7 (2.6)	0
ウイルス感染	2 (0.7)	7 (2.6)	1 (0.4)
歯感染	1 (0.4)	5 (1.9)	0
外陰部膣カンジダ症	3 (1.1)	5 (1.9)	1 (0.4)
消化管感染	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)
歯肉炎	0	3 (1.1)	4 (1.5)
限局性感染	0	3 (1.1)	2 (0.7)
歯周炎	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.1)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)
副鼻腔炎	3 (1.1)	3 (1.1)	11 (4.0)

表 70　有害事象—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
結膜炎	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
麦粒腫	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
喉頭炎	1 (0.4)	2 (0.7)	0
爪真菌症	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
肺炎	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
歯髄炎	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
鼻炎	3 (1.1)	2 (0.7)	0
足部白癬	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
扁桃炎	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
ウイルス性上気道感染	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)
四肢膿瘍	0	1 (0.4)	2 (0.7)
口角口唇炎	0	1 (0.4)	0
菌血症	0	1 (0.4)	0
細菌性膣症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
細菌性外陰膣炎	0	1 (0.4)	0
バルトリン腺炎	0	1 (0.4)	0
カンジダ感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0
蜂巣炎	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
膀胱炎	8 (3.0)	1 (0.4)	3 (1.1)
感染性皮膚炎	0	1 (0.4)	0
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.4)	0
医療機器関連感染	0	1 (0.4)	0
耳感染	3 (1.1)	1 (0.4)	0
ウイルス性腸炎	0	1 (0.4)	0
眼感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0
せつ	0	1 (0.4)	0
陰部ヘルペス	0	1 (0.4)	0
泌尿生殖器感染	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
手足口病	0	1 (0.4)	0
ヘリコバクター感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0
帯状疱疹	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.5)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0
口腔ヘルペス	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
骨髄炎	0	1 (0.4)	0
急性骨髄炎	0	1 (0.4)	0
急性腎盂腎炎	0	1 (0.4)	0
膿尿	0	1 (0.4)	0
膿疱性皮疹	0	1 (0.4)	0
ウイルス性気道感染	2 (0.7)	1 (0.4)	0
皮下組織膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.4)
創傷感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0
虫垂炎	1 (0.4)	0	0

表 70　有害事象—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
よう	1 (0.4)	0	1 (0.4)
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.4)
感染性下痢	1 (0.4)	0	1 (0.4)
細菌性耳感染	1 (0.4)	0	0
膿痂疹性湿疹	1 (0.4)	0	0
眼瞼感染	1 (0.4)	0	0
毛包炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
皮膚真菌感染	0	0	2 (0.7)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	0	0
性器カンジダ症	2 (0.7)	0	0
性器感染	1 (0.4)	0	0
肝胆道系感染	1 (0.4)	0	0
感染	0	0	1 (0.4)
伝染性単核症	0	0	1 (0.4)
迷路炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
下気道感染	0	0	1 (0.4)
リンパ管炎	1 (0.4)	0	0
医療機器使用部位感染	0	0	1 (0.4)
モラクセラ感染	1 (0.4)	0	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.4)
中耳炎	1 (0.4)	0	0
歯冠周囲炎	1 (0.4)	0	0
扁桃周囲膿瘍	1 (0.4)	0	0
毛巣嚢胞	2 (0.7)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
膿皮症	0	0	1 (0.4)
直腸膿瘍	0	0	1 (0.4)
気道感染	1 (0.4)	0	0
卵管炎	1 (0.4)	0	0
敗血症	2 (0.7)	0	0
皮膚感染	2 (0.7)	0	3 (1.1)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.4)	0	0
癜風	1 (0.4)	0	0
気管炎	0	0	1 (0.4)
尿道炎	1 (0.4)	0	0
腟感染	4 (1.5)	0	1 (0.4)
外陰部炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
外陰腟炎	0	0	1 (0.4)
胃腸障害	69 (25.5)	59 (21.9)	49 (18.0)
悪心	14 (5.2)	16 (5.9)	8 (2.9)
下痢	12 (4.4)	9 (3.3)	8 (2.9)
嘔吐	9 (3.3)	9 (3.3)	10 (3.7)

表 70　有害事象—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
腹痛	3 (1.1)	7 (2.6)	3 (1.1)
消化不良	5 (1.8)	5 (1.9)	5 (1.8)
胃炎	8 (3.0)	5 (1.9)	3 (1.1)
上腹部痛	4 (1.5)	4 (1.5)	4 (1.5)
便秘	4 (1.5)	4 (1.5)	1 (0.4)
齲歯	3 (1.1)	3 (1.1)	4 (1.5)
胃食道逆流性疾患	5 (1.8)	2 (0.7)	1 (0.4)
歯痛	7 (2.6)	2 (0.7)	4 (1.5)
腹部不快感	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
下腹部痛	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
肛門ポリープ	0	1 (0.4)	0
呼気臭	0	1 (0.4)	0
慢性胃炎	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)
嚥下障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0
小腸炎	0	1 (0.4)	0
腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)
軟便	0	1 (0.4)	1 (0.4)
鼓腸	0	1 (0.4)	1 (0.4)
食中毒	0	1 (0.4)	0
胃ポリープ	0	1 (0.4)	0
胃十二指腸炎	0	1 (0.4)	0
歯肉腫脹	0	1 (0.4)	0
胃酸過多	0	1 (0.4)	0
胃排出不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0
唾液腺腫瘤	0	1 (0.4)	0
舌腫脹	0	1 (0.4)	0
臍ヘルニア	0	1 (0.4)	0
腹部膨満	2 (0.7)	0	1 (0.4)
アフタ性潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)
セリアック病	1 (0.4)	0	0
歯嚢胞	1 (0.4)	0	0
腸憩室	0	0	1 (0.4)
口内乾燥	6 (2.2)	0	1 (0.4)
胃拡張	0	0	1 (0.4)
胃潰瘍	1 (0.4)	0	0
消化管運動障害	0	0	1 (0.4)
血便排泄	1 (0.4)	0	0
痔核	1 (0.4)	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	2 (0.7)
口の感覚鈍麻	1 (0.4)	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.4)	0	0
大腸ポリープ	1 (0.4)	0	0

表 70　有害事象—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
口唇浮腫	1 (0.4)	0	0
非感染性歯肉炎	0	0	1 (0.4)
食道炎	0	0	1 (0.4)
膵萎縮	0	0	1 (0.4)
肛門周囲痛	0	0	1 (0.4)
小腸閉塞	1 (0.4)	0	0
口内炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
歯の障害	1 (0.4)	0	0
埋伏歯	1 (0.4)	0	0
上部消化管出血	0	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	37 (13.7)	48 (17.8)	44 (16.2)
背部痛	9 (3.3)	10 (3.7)	6 (2.2)
四肢痛	3 (1.1)	8 (3.0)	7 (2.6)
関節痛	0	6 (2.2)	6 (2.2)
筋痙縮	3 (1.1)	6 (2.2)	2 (0.7)
筋骨格痛	5 (1.8)	5 (1.9)	4 (1.5)
筋肉痛	3 (1.1)	4 (1.5)	1 (0.4)
変形性関節症	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (1.1)
関節周囲炎	0	3 (1.1)	0
弾発指	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)
外骨腫	0	2 (0.7)	2 (0.7)
側腹部痛	0	2 (0.7)	2 (0.7)
関節腫脹	1 (0.4)	2 (0.7)	0
関節炎	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)
関節障害	0	1 (0.4)	0
滑液包炎	0	1 (0.4)	0
椎間板突出	0	1 (0.4)	1 (0.4)
筋拘縮	2 (0.7)	1 (0.4)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
筋骨格不快感	0	1 (0.4)	0
筋骨格硬直	1 (0.4)	1 (0.4)	0
神経障害性関節症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
足底筋膜炎	0	1 (0.4)	2 (0.7)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腱鞘炎	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
線維筋痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)
関節滲出液	0	0	1 (0.4)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4)
筋緊張	1 (0.4)	0	0
筋力低下	1 (0.4)	0	0
頚部痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)
骨減少症	0	0	1 (0.4)

表 70　有害事象—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
骨粗鬆症	1 (0.4)	0	0
恥骨痛	0	0	1 (0.4)
軟部組織腫脹	0	0	1 (0.4)
変形性脊椎症	2 (0.7)	0	0
脊椎すべり症	1 (0.4)	0	0
腱痛	1 (0.4)	0	0
腱炎	1 (0.4)	0	3 (1.1)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.4)	0	0
椎間孔狭窄	0	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	37 (13.7)	37 (13.7)	15 (5.5)
頻尿	22 (8.1)	14 (5.2)	7 (2.6)
多尿	5 (1.8)	9 (3.3)	1 (0.4)
排尿困難	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)
血尿	1 (0.4)	3 (1.1)	0
夜間頻尿	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)
膀胱出口部閉塞	0	1 (0.4)	0
膀胱痛	0	1 (0.4)	0
ケトン尿	0	1 (0.4)	0
腎嚢胞	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腹圧性尿失禁	0	1 (0.4)	0
尿路の炎症	0	1 (0.4)	0
急性腎前性腎不全	1 (0.4)	0	0
出血性膀胱炎	0	0	1 (0.4)
緊張性膀胱	2 (0.7)	0	0
白血球尿	1 (0.4)	0	0
排尿回数減少	0	0	1 (0.4)
尿意切迫	3 (1.1)	0	0
蛋白尿	0	0	1 (0.4)
腎臓痛	1 (0.4)	0	0
臨床検査	30 (11.1)	36 (13.3)	23 (8.5)
体重減少	8 (3.0)	9 (3.3)	2 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.8)	4 (1.5)	3 (1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.7)	4 (1.5)	3 (1.1)
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	4 (1.5)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.5)	3 (1.1)	3 (1.1)
血中ケトン体増加	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)
好酸球数増加	0	2 (0.7)	0
尿量増加	0	2 (0.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	0

表 70　有害事象—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
血中カルシウム増加	0	1 (0.4)	0
血中クレアチン増加	0	1 (0.4)	0
血中クレアチニン増加	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
血中カリウム増加	0	1 (0.4)	2 (0.7)
血圧上昇	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)
血中ナトリウム減少	0	1 (0.4)	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.4)	0
血中尿素増加	0	1 (0.4)	1 (0.4)
尿中血陽性	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
心電図ＳＴ部分上昇	0	1 (0.4)	0
糸球体濾過率減少	0	1 (0.4)	0
肝酵素上昇	0	1 (0.4)	0
肝機能検査値上昇	0	1 (0.4)	1 (0.4)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.4)	0
尿検査異常	0	1 (0.4)	0
体重増加	0	1 (0.4)	0
尿中アルブミン陽性	1 (0.4)	0	0
血中リン減少	0	0	1 (0.4)
拡張期血圧上昇	1 (0.4)	0	0
心雑音	0	0	1 (0.4)
遊離脂肪酸増加	1 (0.4)	0	0
グリコヘモグロビン増加	3 (1.1)	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	1 (0.4)
ヘマトクリット増加	1 (0.4)	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.4)
ヘモグロビン増加	1 (0.4)	0	0
心拍数増加	1 (0.4)	0	0
平均赤血球容積減少	0	0	1 (0.4)
好中球数減少	1 (0.4)	0	0
便潜血陽性	1 (0.4)	0	0
トロポニン増加	0	0	1 (0.4)
尿中ケトン体陽性	1 (0.4)	0	0
神経系障害	41 (15.1)	36 (13.3)	34 (12.5)
頭痛	17 (6.3)	18 (6.7)	13 (4.8)
浮動性めまい	4 (1.5)	6 (2.2)	2 (0.7)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.4)	3 (1.1)	0
坐骨神経痛	2 (0.7)	3 (1.1)	0
手根管症候群	0	2 (0.7)	1 (0.4)
反射消失	0	1 (0.4)	1 (0.4)
頚動脈硬化症	0	1 (0.4)	0
脳出血	0	1 (0.4)	0
昏睡	0	1 (0.4)	0

表 70　有害事象—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (0.4)	0
注意力障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)
低血糖性痙攣	2 (0.7)	1 (0.4)	0
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.4)	0
痙攣発作	1 (0.4)	1 (0.4)	0
傾眠	2 (0.7)	1 (0.4)	0
緊張性頭痛	0	1 (0.4)	0
咬舌	0	1 (0.4)	0
振戦	0	1 (0.4)	0
意識変容状態	0	0	1 (0.4)
脳損傷	1 (0.4)	0	0
脳梗塞	1 (0.4)	0	0
脳血管収縮	1 (0.4)	0	0
脳血管発作	1 (0.4)	0	1 (0.4)
体位性めまい	1 (0.4)	0	1 (0.4)
味覚異常	0	0	1 (0.4)
顔面痙攣	0	0	1 (0.4)
感覚鈍麻	3 (1.1)	0	3 (1.1)
低血糖昏睡	1 (0.4)	0	0
筋緊張低下	1 (0.4)	0	0
嗜眠	0	0	2 (0.7)
意識消失	0	0	1 (0.4)
腰髄神経根障害	1 (0.4)	0	0
片頭痛	0	0	1 (0.4)
前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (0.4)
神経圧迫	1 (0.4)	0	0
神経痛	0	0	1 (0.4)
錯感覚	1 (0.4)	0	4 (1.5)
多発ニューロパチー	1 (0.4)	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.4)
仙部神経根症	1 (0.4)	0	0
小径線維ニューロパチー	0	0	1 (0.4)
失神	1 (0.4)	0	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (11.8)	33 (12.2)	31 (11.4)
口渇	6 (2.2)	14 (5.2)	2 (0.7)
疲労	7 (2.6)	6 (2.2)	5 (1.8)
無力症	4 (1.5)	3 (1.1)	0
発熱	2 (0.7)	3 (1.1)	4 (1.5)
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
倦怠感	3 (1.1)	2 (0.7)	4 (1.5)
胸痛	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)

表 70　有害事象—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
空腹	0	1 (0.4)	0
注射部位内出血	0	1 (0.4)	1 (0.4)
医療機器使用部位皮膚炎	2 (0.7)	1 (0.4)	5 (1.8)
医療機器使用部位炎症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
医療機器使用部位そう痒感	0	1 (0.4)	0
医療機器使用部位発疹	0	1 (0.4)	0
カテーテル留置部位炎症	1 (0.4)	0	0
胸部不快感	2 (0.7)	0	0
嚢胞	1 (0.4)	0	0
薬物不耐性	0	0	1 (0.4)
異常感	2 (0.7)	0	0
注射部位硬結	1 (0.4)	0	0
医療機器使用部位湿疹	1 (0.4)	0	1 (0.4)
医療機器使用部位紅斑	1 (0.4)	0	0
末梢性浮腫	0	0	3 (1.1)
疼痛	2 (0.7)	0	0
末梢腫脹	0	0	2 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (4.8)	30 (11.1)	25 (9.2)
咳嗽	3 (1.1)	7 (2.6)	9 (3.3)
口腔咽頭痛	4 (1.5)	5 (1.9)	6 (2.2)
鼻閉	0	3 (1.1)	2 (0.7)
副鼻腔うっ血	0	3 (1.1)	2 (0.7)
鼻漏	1 (0.4)	2 (0.7)	0
上気道の炎症	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
アレルギー性呼吸器症状	0	1 (0.4)	0
アレルギー性副鼻腔炎	0	1 (0.4)	0
喘息	0	1 (0.4)	1 (0.4)
カタル	0	1 (0.4)	0
呼吸困難	0	1 (0.4)	1 (0.4)
鼻出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0
胸膜痛	0	1 (0.4)	1 (0.4)
誤嚥性肺炎	0	1 (0.4)	0
肺塞栓症	0	1 (0.4)	0
呼吸障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
急性呼吸不全	1 (0.4)	0	0
無気肺	0	0	1 (0.4)
慢性気管支炎	0	0	1 (0.4)
発声障害	0	0	2 (0.7)
低酸素症	0	0	1 (0.4)
鼻の炎症	1 (0.4)	0	0
鼻浮腫	0	0	1 (0.4)

表 70　有害事象—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
副鼻腔不快感	0	0	1 (0.4)
胸水	0	0	1 (0.4)
肺うっ血	0	0	1 (0.4)
気道うっ血	1 (0.4)	0	1 (0.4)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)	0	2 (0.7)
喘鳴	0	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	40 (14.8)	28 (10.4)	26 (9.6)
糖尿病性ケトアシドーシス	13 (4.8)	7 (2.6)	1 (0.4)
高コレステロール血症	0	4 (1.5)	0
高血糖	5 (1.8)	4 (1.5)	4 (1.5)
ケトーシス	3 (1.1)	4 (1.5)	2 (0.7)
脂質異常症	5 (1.8)	3 (1.1)	1 (0.4)
ビタミンＤ欠乏	1 (0.4)	3 (1.1)	0
高カリウム血症	0	2 (0.7)	2 (0.7)
アシドーシス	0	1 (0.4)	0
食欲減退	5 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.7)
脱水	6 (2.2)	1 (0.4)	1 (0.4)
高カルシウム血症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
多飲症	4 (1.5)	1 (0.4)	0
異常体重減少	0	0	1 (0.4)
アセトン血症	0	0	1 (0.4)
高脂血症	1 (0.4)	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.4)
低血糖	3 (1.1)	0	2 (0.7)
低カリウム血症	1 (0.4)	0	1 (0.4)
低マグネシウム血症	0	0	2 (0.7)
低リン酸血症	0	0	2 (0.7)
食欲亢進	1 (0.4)	0	0
鉄欠乏	0	0	1 (0.4)
ケトアシドーシス	1 (0.4)	0	0
乳酸アシドーシス	0	0	1 (0.4)
マグネシウム欠乏	0	0	1 (0.4)
肥満	0	0	1 (0.4)
過体重	1 (0.4)	0	3 (1.1)
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	29 (10.7)	25 (9.3)	29 (10.7)
挫傷	3 (1.1)	4 (1.5)	0
転倒	2 (0.7)	4 (1.5)	3 (1.1)
足骨折	4 (1.5)	3 (1.1)	1 (0.4)
裂傷	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)
四肢損傷	1 (0.4)	2 (0.7)	0
肉離れ	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)

表 70　有害事象—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
交通事故	1 (0.4)	2 (0.7)	0
皮膚擦過傷	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)
創傷	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
節足動物咬傷	0	1 (0.4)	0
外耳道損傷	0	1 (0.4)	0
大腿骨骨折	0	1 (0.4)	0
投薬過誤	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肋骨骨折	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
くも膜下出血	0	1 (0.4)	0
熱傷	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
歯牙破折	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
動物咬傷	2 (0.7)	0	0
動物による引っかき傷	1 (0.4)	0	0
節足動物刺傷	0	0	1 (0.4)
骨挫傷	0	0	2 (0.7)
鎖骨骨折	1 (0.4)	0	0
肋軟骨骨折	1 (0.4)	0	0
感電	0	0	1 (0.4)
上顆炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
熱射病	1 (0.4)	0	0
上腕骨骨折	0	0	1 (0.4)
企図的過量投与	0	0	1 (0.4)
関節脱臼	1 (0.4)	0	0
関節損傷	1 (0.4)	0	0
角膜破裂	1 (0.4)	0	0
靱帯捻挫	3 (1.1)	0	2 (0.7)
口唇損傷	1 (0.4)	0	0
半月板損傷	0	0	2 (0.7)
骨盤骨折	1 (0.4)	0	0
眼窩周囲血腫	0	0	1 (0.4)
引っかき傷	1 (0.4)	0	1 (0.4)
腱損傷	0	0	1 (0.4)
上肢骨折	0	0	1 (0.4)
手首関節骨折	1 (0.4)	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	32 (11.8)	21 (7.8)	26 (9.6)
脱毛症	1 (0.4)	3 (1.1)	0
湿疹	2 (0.7)	3 (1.1)	6 (2.2)
発疹	8 (3.0)	3 (1.1)	0
多汗症	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
汗疹	0	2 (0.7)	1 (0.4)
皮膚嚢腫	0	1 (0.4)	0
皮膚炎	3 (1.1)	1 (0.4)	0

表 70　有害事象—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
糖尿病性足病変	0	1 (0.4)	0
皮膚乾燥	1 (0.4)	1 (0.4)	0
斑状出血	0	1 (0.4)	0
後天性リポジストロフィー	0	1 (0.4)	1 (0.4)
そう痒症	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)
全身性皮疹	0	1 (0.4)	0
皮膚障害	0	1 (0.4)	0
皮膚びらん	0	1 (0.4)	0
乾皮症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
嚢胞性ざ瘡	0	0	1 (0.4)
水疱	1 (0.4)	0	0
冷汗	1 (0.4)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.4)	0	0
接触皮膚炎	3 (1.1)	0	1 (0.4)
紅斑	1 (0.4)	0	1 (0.4)
過角化	1 (0.4)	0	1 (0.4)
嵌入爪	0	0	2 (0.7)
脂肪肥大症	1 (0.4)	0	0
爪の障害	0	0	1 (0.4)
皮膚疼痛	0	0	1 (0.4)
乾癬	2 (0.7)	0	0
斑状皮疹	1 (0.4)	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.4)	0	0
痂皮	1 (0.4)	0	0
皮膚変色	1 (0.4)	0	0
皮膚剥脱	0	0	2 (0.7)
皮膚亀裂	1 (0.4)	0	0
皮膚刺激	0	0	1 (0.4)
皮膚病変	1 (0.4)	0	0
皮膚腫瘤	0	0	1 (0.4)
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.4)
日光皮膚炎	0	0	1 (0.4)
日光黒子	1 (0.4)	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.4)
眼障害	7 (2.6)	19 (7.0)	15 (5.5)
眼瞼炎	0	3 (1.1)	0
白内障	0	2 (0.7)	0
アレルギー性結膜炎	0	2 (0.7)	1 (0.4)
糖尿病網膜症	0	2 (0.7)	3 (1.1)
眼精疲労	0	1 (0.4)	0
霰粒腫	0	1 (0.4)	0

表 70　有害事象—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
複視	0	1 (0.4)	0
眼乾燥	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
眼出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0
眼痛	0	1 (0.4)	0
緑内障	0	1 (0.4)	0
虹彩炎	0	1 (0.4)	0
流涙増加	0	1 (0.4)	0
眼充血	0	1 (0.4)	0
網膜剥離	0	1 (0.4)	0
硝子体出血	0	1 (0.4)	1 (0.4)
結膜出血	1 (0.4)	0	0
角膜障害	1 (0.4)	0	0
眼のアレルギー	0	0	1 (0.4)
眼刺激	0	0	1 (0.4)
後嚢部混濁	0	0	2 (0.7)
網膜血管瘤	0	0	1 (0.4)
網膜出血	0	0	3 (1.1)
霧視	1 (0.4)	0	2 (0.7)
生殖系および乳房障害	12 (4.4)	17 (6.3)	4 (1.5)
外陰腟そう痒症	0	4 (1.5)	1 (0.4)
陰部そう痒症	0	3 (1.1)	0
亀頭包皮炎	2 (0.7)	2 (0.7)	0
外陰腟不快感	1 (0.4)	2 (0.7)	0
萎縮性外陰腟炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)
乳房腫瘤	1 (0.4)	1 (0.4)	0
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.4)	0
性器不快感	0	1 (0.4)	0
不正子宮出血	0	1 (0.4)	0
腟分泌物	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腟出血	0	1 (0.4)	0
外陰腟乾燥	0	1 (0.4)	0
後天性包茎	1 (0.4)	0	0
子宮頚管ポリープ	0	0	1 (0.4)
糖尿病性乳腺症	1 (0.4)	0	0
月経困難症	3 (1.1)	0	1 (0.4)
月経過多	1 (0.4)	0	1 (0.4)
月経障害	0	0	1 (0.4)
月経遅延	1 (0.4)	0	0
卵巣嚢胞	2 (0.7)	0	0
精神障害	15 (5.5)	14 (5.2)	12 (4.4)
うつ病	6 (2.2)	5 (1.9)	4 (1.5)
不安	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)

表 70　有害事象—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
不眠症	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)
精神状態変化	0	2 (0.7)	0
適応障害	0	1 (0.4)	0
攻撃性	0	1 (0.4)	0
抑うつ気分	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)
易刺激性	0	1 (0.4)	0
ストレス	0	1 (0.4)	1 (0.4)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.4)	0	0
精神緩慢	1 (0.4)	0	0
錯乱状態	2 (0.7)	0	0
情動障害	0	0	1 (0.4)
大うつ病	1 (0.4)	0	0
神経症	0	0	1 (0.4)
持続性抑うつ障害	0	0	1 (0.4)
心臓障害	8 (3.0)	12 (4.4)	10 (3.7)
動悸	2 (0.7)	5 (1.9)	2 (0.7)
不整脈	0	1 (0.4)	0
右脚ブロック	0	1 (0.4)	0
心停止	0	1 (0.4)	1 (0.4)
期外収縮	0	1 (0.4)	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肺動脈弁閉鎖不全症	0	1 (0.4)	0
洞性徐脈	0	1 (0.4)	0
洞性頻脈	2 (0.7)	1 (0.4)	0
三尖弁閉鎖不全症	0	1 (0.4)	0
心室性期外収縮	1 (0.4)	1 (0.4)	0
狭心症	0	0	1 (0.4)
大動脈弁硬化症	1 (0.4)	0	0
第一度房室ブロック	0	0	1 (0.4)
冠動脈疾患	0	0	1 (0.4)
左室不全	0	0	1 (0.4)
微小血管性冠動脈疾患	0	0	1 (0.4)
結節性調律	0	0	1 (0.4)
頻脈	2 (0.7)	0	1 (0.4)
血管障害	10 (3.7)	9 (3.3)	8 (2.9)
高血圧	5 (1.8)	3 (1.1)	5 (1.8)
低血圧	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)
静脈瘤	1 (0.4)	2 (0.7)	0
大動脈硬化症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
動脈硬化症	0	1 (0.4)	0
血腫	0	1 (0.4)	0
血管壁肥厚	0	1 (0.4)	0

表 70　有害事象—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.4)	0	0
内分泌障害	2 (0.7)	7 (2.6)	2 (0.7)
甲状腺機能低下症	0	2 (0.7)	2 (0.7)
甲状腺嚢腫	0	2 (0.7)	0
甲状腺腫瘤	0	2 (0.7)	0
自己免疫性甲状腺炎	0	1 (0.4)	0
自己免疫性甲状腺障害	1 (0.4)	0	0
甲状腺腫	1 (0.4)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.1)	4 (1.5)	3 (1.1)
基底細胞癌	0	1 (0.4)	0
脂肪腫	2 (0.7)	1 (0.4)	0
甲状腺新生物	0	1 (0.4)	0
腫瘍出血	0	1 (0.4)	0
結腸癌	1 (0.4)	0	0
肝臓血管腫	0	0	2 (0.7)
組織球性壊死性リンパ節炎	0	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	3 (1.1)	3 (1.1)	5 (1.8)
胆道仙痛	0	1 (0.4)	0
肝嚢胞	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
脂肪肝	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)
急性胆嚢炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
胆石症	0	0	2 (0.7)
中毒性肝炎	0	0	1 (0.4)
過形成性胆嚢症	0	0	1 (0.4)
肝障害	1 (0.4)	0	0
免疫系障害	4 (1.5)	3 (1.1)	6 (2.2)
季節性アレルギー	0	2 (0.7)	3 (1.1)
過敏症	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.4)	0	0
血液およびリンパ系障害	5 (1.8)	2 (0.7)	4 (1.5)
貧血	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	1 (0.4)	0
白血球増加症	0	0	1 (0.4)
リンパ節症	1 (0.4)	0	3 (1.1)
耳および迷路障害	6 (2.2)	2 (0.7)	3 (1.1)
耳管機能障害	0	1 (0.4)	0
内耳の炎症	0	1 (0.4)	0
耳垢栓塞	1 (0.4)	0	0
難聴	1 (0.4)	0	0
感音性難聴	0	0	1 (0.4)
耳そう痒症	0	0	1 (0.4)

表 70　有害事象—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
耳垢分泌過多	0	0	1 (0.4)
耳鳴	0	0	1 (0.4)
回転性めまい	4 (1.5)	0	1 (0.4)
社会環境	0	2 (0.7)	0
夫婦間の問題	0	1 (0.4)	0
職場でのストレス	0	1 (0.4)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.4)	1 (0.4)
自然流産	0	1 (0.4)	1 (0.4)
製品の問題	1 (0.4)	1 (0.4)	0
医療機器位置異常	0	1 (0.4)	0
医療機器破損	1 (0.4)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.4)
先天性肝胆道系異常	0	0	1 (0.4)

MedDRA Version: 20.1
N is the number of subjects in safety analysis set.
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with an onset from Day 1 of the short-term double-blind treatment period up to and including 4 days and 30 days respectively, after the last dose date in the short-term plus long-term treatment period.
Only hypoglycemia（低血糖）and DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）reported as a SAE is included.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書　Table 11.3.2.2.1 から引用

2.7.6.2.5.4.2.1　器官別大分類及び基本語別有害事象

最も高頻度に発現した SOC 別有害事象は、感染症及び寄生虫症、並びに胃腸障害であった。最も一般的な PT 別有害事象は、上咽頭炎、上気道感染、頭痛及び頻尿であった。

ダパグリフロジン群でプラセボ群より多く発現した SOC 別有害事象は、腎および尿路障害であった（ダパグリフロジン 5 mg 群：13.7%、ダパグリフロジン 10 mg 群：13.7%、プラセボ群：5.5%）。SOC の腎および尿路障害に分類された有害事象は、ダパグリフロジンの既知の副作用として知られている頻尿／尿量増加が多くを占めていた。性器感染もダパグリフロジン群で多く発現した。

治験薬との関連ありと治験責任医師等により判断された有害事象は、プラセボ群に比べてダパグリフロジン両投与群でより多く報告された（ダパグリフロジン 5 mg 群：32.5%、ダパグリフロジン 10 mg 群：30.7%、プラセボ群：18.0%）。この違いは主に性器感染、頻尿／尿量増加及びケトン関連事象の発現率の差異に起因すると考えられた。

2.7.6.2.5.4.3　死亡

52 週の長期投与期間中にダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例が死亡した。本被験者は自動車事故（麻薬及びアルコールの摂取下で運転中）による重度の脳損傷のため死亡した。当該重篤な有害

事象は 306 日目（治験薬の最終投与後 25 日）に発現し、その 89 日後に被験者は死亡した。当該重篤な有害事象は治験責任医師等により治験薬との関連なしと判断された。

2.7.6.2.5.4.4　その他の重篤な有害事象

52 週の長期投与期間中の重篤な有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 11.8%、7.0%、及び 5.9%であった（表 71）。重篤な有害事象は SOC の代謝および栄養障害として最も高頻度に報告され、これらは主にケトン関連事象であった。SOC の感染症及び寄生虫症として報告された重篤な有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群で他の投与群に比べて高かった。ダパグリフロジン 5 mg 群で SOC の感染症及び寄生虫症として報告された重篤な有害事象については、蜂巣炎及び胃腸炎が各 2 例に発現し、その他の事象は各 1 例での発現であった。他の SOC に分類された重篤な有害事象はごくわずかであった。

表 71　SOC 別重篤な有害事象の要約（いずれかの投与群で 2 例以上）—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

System organ class (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Total subjects with an event	32 (11.8)	19 (7.0)	16 (5.9)
代謝および栄養障害	19 (7.0)	7 (2.6)	5 (1.8)
神経系障害	6 (2.2)	4 (1.5)	2 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	3 (1.1)	2 (0.7)
胃腸障害	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)
感染症および寄生虫症	11 (4.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
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 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
心臓障害	0	1 (0.4)	2 (0.7)
肝胆道系障害	1 (0.4)	0	2 (0.7)

MedDRA Version 20.1
Includes only SOCs with ≥2 subjects in any treatment group
Includes serious adverse events with an onset on or after Day 1 of the ST treatment period up to and including 30 days after the last dose date in the ST+LT treatment period.　Includes serious adverse events of hypoglycaemia（低血糖）and DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）.
DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）; INS insulin; LT long-term; N number; PLA placebo; SOC system organ class; ST short-term
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書　表 21 から引用

2.7.6.2.5.4.5　投与中止に至った有害事象

52 週の長期投与期間中に有害事象により投与を中止した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 8.9%、6.3%、及び 6.6%であった（表 72）。

表 72　治験薬の投与中止に至った PT 別有害事象の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Total subjects with an event	24 (8.9)	17 (6.3)	18 (6.6)
真菌性性器感染	0	2 (0.7)	0
尿路感染	1 (0.4)	2 (0.7)	0
急性腎盂腎炎	0	1 (0.4)	0
膿尿	0	1 (0.4)	0
膀胱炎	0	0	1 (0.4)
胃腸炎	2 (0.7)	0	0
泌尿生殖器感染	3 (1.1)	0	1 (0.4)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.4)
腎盂腎炎	1 (0.4)	0	0
扁桃炎	0	0	1 (0.4)
外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.4)
外陰腟炎	0	0	1 (0.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	11 (4.1)	4 (1.5)	0
ケトーシス	1 (0.4)	1 (0.4)	0
高血糖	0	0	1 (0.4)
低血糖	0	0	1 (0.4)
ケトアシドーシス	1 (0.4)	0	0
乳酸アシドーシス	0	0	1 (0.4)
脳出血	0	1 (0.4)	0
昏睡	0	1 (0.4)	0
糖尿病性高血糖昏睡	0	1 (0.4)	0
頭痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0
低血糖性痙攣	2 (0.7)	1 (0.4)	0
痙攣発作	0	1 (0.4)	0
脳損傷	1 (0.4)	0	0
脳梗塞	1 (0.4)	0	0
脳血管発作	0	0	1 (0.4)
低血糖昏睡	1 (0.4)	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (0.4)
悪心	0	2 (0.7)	0
腹痛	0	1 (0.4)	0
呼気臭	0	1 (0.4)	0
下痢	0	1 (0.4)	0
筋痙縮	0	2 (0.7)	0
背部痛	1 (0.4)	0	0
四肢痛	0	0	1 (0.4)
排尿困難	0	1 (0.4)	1 (0.4)
多尿	0	1 (0.4)	0
急性腎前性腎不全	1 (0.4)	0	0
緊張性膀胱	1 (0.4)	0	0
夜間頻尿	0	0	1 (0.4)
頻尿	1 (0.4)	0	0

表 72　治験薬の投与中止に至った PT 別有害事象の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=271)	DAPA 10 mg + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
心停止	0	1 (0.4)	1 (0.4)
狭心症	0	0	1 (0.4)
冠動脈疾患	0	0	1 (0.4)
頻脈	1 (0.4)	0	0
無力症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
疲労	0	1 (0.4)	0
胸痛	1 (0.4)	0	0
末梢性浮腫	0	0	1 (0.4)
末梢腫脹	0	0	1 (0.4)
くも膜下出血	0	1 (0.4)	0
鎖骨骨折	1 (0.4)	0	0
企図的過量投与	0	0	1 (0.4)
半月板損傷	0	0	1 (0.4)
骨盤骨折	1 (0.4)	0	0
抑うつ気分	0	1 (0.4)	0
精神緩慢	1 (0.4)	0	0
錯乱状態	1 (0.4)	0	0
持続性抑うつ障害	0	0	1 (0.4)
萎縮性外陰腟炎	0	1 (0.4)	0
多汗症	0	1 (0.4)	0
冷汗	1 (0.4)	0	0
湿疹	0	0	1 (0.4)
先天性肝胆道系異常	0	0	1 (0.4)
体重減少	1 (0.4)	0	0

MedDRA Version: 20.1
Includes adverse events (serious and non-serious) with an onset on or after the first date/time of treatment until the last dose date in the ST+LT treatment period.　Includes discontinuations due to hypoglycaemia（低血糖）and DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）only if reported as a serious adverse event.
DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）; INS insulin; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書　表 22 から引用

2.7.6.2.5.4.6　その他の重要な有害事象

2.7.6.2.5.4.6.1　低血糖症

52 週の長期投与期間中に低血糖事象が発現した被験者の割合は、全体及びすべての ADA 分類について投与群間で同様であった（表 73）。低血糖事象の発現は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 231 例に 7998 件、234 例に 8321 件、及び 237 例に 8054 件であった。

表 73　反復性低血糖事象の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

	DAPA 5 mg + INS (N=271) (P-Y=246.0)	DAPA 10 mg + INS (N=270) (P-Y=246.3)	PLA + INS (N=272) (P-Y=239.6)
Total number of hypoglycaemic events	7998	8321	8054
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	231 (85.2)	234 (86.7)	237 (87.1)
1-5 events[a]	44 (16.2)	47 (17.4)	51 (18.8)
6-9 events[a]	26 (9.6)	25 (9.3)	16 (5.9)
≥10 events[a]	161 (59.4)	162 (60.0)	170 (62.5)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	3251.27	3378.74	3361.82
ADA categorisation			
Severe hypoglycaemia			
Total number of events[b]	97 (1.2)	84 (1.0)	65 (0.8)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	24 (8.9)	26 (9.6)	23 (8.5)
1 event[a]	18 (6.6)	13 (4.8)	12 (4.4)
2 events[a]	3 (1.1)	5 (1.9)	4 (1.5)
≥3 events[a]	3 (1.1)	8 (3.0)	7 (2.6)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)	39.43	34.11	27.13
Documented symptomatic hypoglycaemia			
Total number of events[b]	6121 (76.5)	6494 (78.0)	6228 (77.3)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	225 (83.0)	221 (81.9)	229 (84.2)
1-3 events[a]	38 (14.0)	49 (18.1)	44 (16.2)
4-6 events[a]	23 (8.5)	20 (7.4)	23 (8.5)
≥7 events[a]	164 (60.5)	152 (56.3)	162 (59.6)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	2488.25	2636.89	2599.63
Asymptomatic hypoglycaemia			
Total number of events[b]	1487 (18.6)	1564 (18.8)	1548 (19.2)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	108 (39.9)	138 (51.1)	114 (41.9)
1-5 events[a]	65 (24.0)	84 (31.1)	68 (25.0)
6-9 events[a]	12 (4.4)	14 (5.2)	7 (2.6)
≥10 events[a]	31 (11.4)	40 (14.8)	39 (14.3)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	604.48	635.06	646.15
Probable symptomatic hypoglycaemia			
Total number of events[b]	119 (1.5)	105 (1.3)	125 (1.6)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	27 (10.0)	40 (14.8)	33 (12.1)
1-5 events[a]	23 (8.5)	37 (13.7)	25 (9.2)
6-9 events[a]	1 (0.4)	0	5 (1.8)
≥10 events[a]	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.1)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	48.37	42.64	52.18
Relative hypoglycaemia			
Total number of events[b]	119 (1.5)	64 (0.8)	82 (1.0)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	24 (8.9)	21 (7.8)	32 (11.8)
1-5 events[a]	18 (6.6)	17 (6.3)	29 (10.7)
6-9 events[a]	2 (0.7)	4 (1.5)	1 (0.4)

表 73　　反復性低血糖事象の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

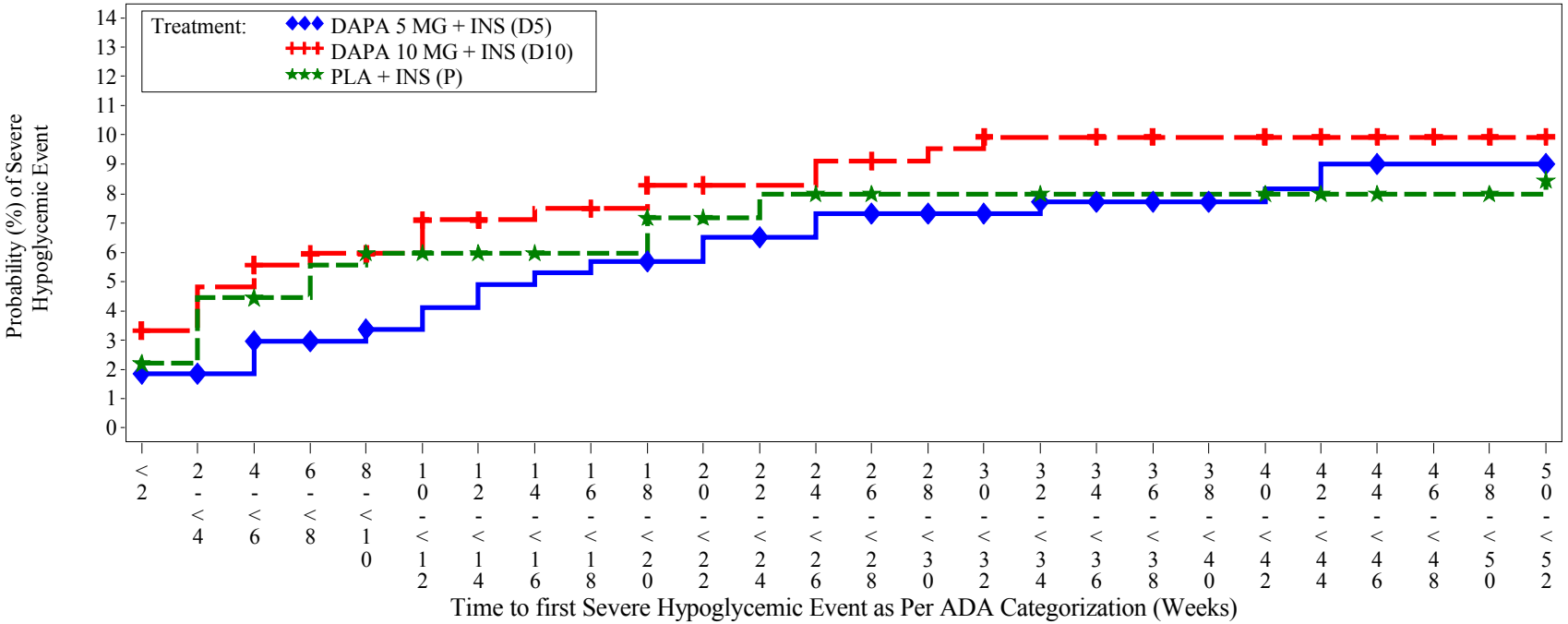
	DAPA 5 mg + INS (N=271) (P-Y=246.0)	DAPA 10 mg + INS (N=270) (P-Y=246.3)	PLA + INS (N=272) (P-Y=239.6)
≥10 events[a]	4 (1.5)	0	2 (0.7)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	48.37	25.99	34.23
Other hypoglycaemia			
Total number of events[b]	55 (0.7)	10 (0.1)	6 (<0.1)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	8 (3.0)	7 (2.6)	5 (1.8)
1-5 events[a]	6 (2.2)	7 (2.6)	5 (1.8)
≥10 events[a]	2 (0.7)	0	0
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	22.36	4.06	2.50

a　Percentages are based on the total number of subjects in safety analysis set.
b　Percentages are based on the total number of events.
c　Exposure adjusted incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100P-Y) = events count*100/person-years of exposure
Includes hypoglycaemia events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to the last day of the ST+LT treatment plus 4 days and 30 days, respectively.
ADA categories as per the criteria described in ADA 2005.
ADA American Diabetes Association; DAPA dapagliflozin; INS insulin; IR incidence rate; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; P-Y person-years of exposure; ST short-term
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書　表 13 から引用

ADA 分類に基づく重度の低血糖事象の初回発現までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線を図 22に示す。重度の低血糖事象が発現した被験者数はダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 24 例、26 例、及び 23 例であり、各々に対応する投与 52 週時の Kaplan-Meier 率はそれぞれ 9.0%、9.9%及び 8.5%であった。

52 週の長期投与期間中に、低血糖事象（1 件以上発現）により治験薬の投与を中止した被験者は 4 例（ダパグリフロジン 5 mg 群：2 例、ダパグリフロジン 10 mg 群：1 例、及びプラセボ群：1 例）であった。ダパグリフロジン 5 mg 群では、1 例に重篤な有害事象の低血糖昏睡及び低血糖性痙攣が発現したため投与を中止し、他の 1 例では重篤な有害事象の低血糖性痙攣が発現したため投与を中止した。ダパグリフロジン 10 mg 群の 1 例では、重篤な有害事象の低血糖性痙攣が発現したため投与を中止した。プラセボ群の 1 例では、重篤な有害事象の低血糖が発現したため投与を中止した。

図 22　ADA 分類に基づく重度の低血糖事象の初回発現までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）



At risk (n)																										
D5:	271	262	261	257	255	252	247	244	240	239	236	234	233	228	226	224	222	220	219	218	216	215	212	211	211	211
D10:	270	260	254	251	248	246	241	235	234	233	226	225	225	222	219	218	213	213	212	211	211	208	207	206	205	204
P:	272	263	256	252	248	244	243	239	236	236	229	226	222	214	213	213	213	210	210	210	210	208	206	205	205	202

Symbols represent censored observations. Week is not scheduled visit week but actual days from the first dose of double-blind study drug divided by 7.　Number of subjects at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period.　Includes events with onset on or after the first date/time of treatment.
ADA American Diabetes Association; D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; LT long-term; n number of subjects at risk at the beginning of each period; P placebo; PLA placebo; ST short-term
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書　図 6 から引用

2.7.6.2.5.4.6.2 糖尿病性ケトアシドーシス

糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）に該当する可能性のある事象として治験責任医師等により特定された全ての事象について、DKA 事象判定委員会が独立して判定を実施した。DKA 事象に該当する可能性のある事象が発現した被験者の中央判定の結果の要約を表 74に示す。

52 週の長期投与期間中に中央判定で「確実（definite）」と判定された DKA 事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ 4.1%及び 3.7%であり、プラセボ群では 0.4%であった。「確実」と中央判定された DKA 事象は 22 例/22 件認められ、うち 18 件は重篤な有害事象として報告された。ほとんどの DKA に標準治療（静脈内インスリン及び静脈内補液投与）が実施された。

中央判定で「可能性あり（possible）」と判定された DKA 事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ 3.0%及び 1.5%であり、プラセボ群では 0.7%であった。「可能性あり」と中央判定された DKA 事象は 14 例/15 件認められ、うち 4 件が重篤な有害事象として報告された。また、これら 4 件が医療機関を受診するに至り、2 件には DKA の標準治療が実施された。15 件中 11 件の DKA の中央判定に用いられた唯一の客観的指標が、自宅での血中ケトンメーター測定値であった。

ケトアシドーシス又は糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象により、治験薬の投与を中止した被験者数は 16 例（ダパグリフロジン 5 mg 群：12 例、ダパグリフロジン 10 mg 群：4 例）であった。

表 74 糖尿病性ケトアシドーシス事象の中央判定を実施した被験者の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

	DAPA 5 MG + INS (N=271)	DAPA 10 MG + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
During ST+LT treatment period[a]			
Number (%) of subjects with event adjudicated as definite DKA	11 (4.1)	10 (3.7)	1 (0.4)
Number (%) of subjects with event adjudicated as possible DKA	8 (3.0)	4 (1.5)	2 (0.7)
Number (%) of subjects with event adjudicated as unlikely DKA	10 (3.7)	10 (3.7)	9 (3.3)
Total number (%) of subjects with an event sent for adjudication	27 (10.0)	23 (8.5)	11 (4.0)

a Includes all subjects who have events that are not reported and reported as serious adverse events with an onset from Day 1 of the short-term double-blind treatment period up to and including 4 days and 30 days respectively, after the last dose date in the short-term plus long-term treatment period.

DAPA Dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term; LT long-term

MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書 表 14 から引用

「確実」と中央判定された DKA 事象に関連する主因及びリスク因子の要約を表 75に示す。主要な原因はインスリンの打ち忘れ及びインスリンポンプ故障であり、22 件のうちそれぞれ 5 件及び 4 件に発生していた。6 件は原因不明であった。「確実」と中央判定された DKA 事象のほぼすべてで、発現日の前の週にインスリン用量がベースライン時と比べて減量されており、その変動も大きかった。

表 75　中央判定で「確実（definite）」と判定された DKA 事象に関連する主因、寄与因子、及びリスク因子の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

	DAPA 5 MG + INS (N=271)	DAPA 10 MG + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Total number of definite DKA events	11	10	1
Incidence rate per 100 patient-years	4.47	4.06	0.42
Number of definite DKA events per subject	1.0	1.0	1.0
Number of subjects with 1 event	11	10	1
Number of subjects with ≥2 events	0	0	0
Severity number (%)			
Mild	4 (36.4)	4 (40.0)	0
Moderate	5 (45.5)	4 (40.0)	1 (100.0)
Severe	2 (18.2)	2 (20.0)	0
Mean change in insulin dose compared to baseline for week prior to DKA event (%)	-17.35	-19.49	-4.19
Mean change in insulin dose compared to baseline at end of ST+LT period for each group (%)	-12.26	-23.00	5.13
Primary cause on final adjudication forms			
Insulin pump failure[a]	1 (9.1)	3 (30.0)	0
Missed insulin dose[a]	4 (36.4)	1 (10.0)	0
Severe illness[a]	1 (9.1)	1 (10.0)	0
Not identified[a]	4 (36.4)	1 (10.0)	1 (100.0)
Other[a]	1 (9.1)	4 (40.0)	0
Contributing factors on final adjudication forms			
Insulin pump failure[a]	2 (18.2)	3 (30.0)	0
Missed insulin dose[a]	4 (36.4)	2 (20.0)	0
Severe illness[a]	2 (18.2)	1 (10.0)	0
Not identified[a]	3 (27.3)	0	0
Other[a]	4 (36.4)	9 (90.0)	1 (100.0)
Number of subjects experiencing event with			
At least 1 contributing factor[b]	8 (3.0)	10 (3.7)	1 (0.4)
1 contributing factor[b]	4 (1.5)	5 (1.9)	1 (0.4)
2 contributing factors[b]	4 (1.5)	5 (1.9)	0
≥3contributing factors[b]	0	0	0
Risk factors as identified by the investigators			
Missed insulin dose within 24 hours[a]	3 (27.3)	1 (10.0)	0
Underdose of insulin within 24 hours[a]	3 (27.3)	0	0
Insulin pump malfunction within 24 hours[a]	2 (18.2)	3 (30.0)	0
Dehydration[a]	3 (27.3)	3 (30.0)	0
Physical trauma[a]	0	1 (10.0)	0
Stress including emotional trauma[a]	1 (9.1)	2 (20.0)	0
Infection within 1 week[a]	1 (9.1)	1 (10.0)	1 (100.0)
Surgery within 1 week[a]	1 (9.1)	0	0
Heart attack within 1 week[a]	0	0	0
Other illness within 1 week[a]	0	2 (20.0)	0
Alcohol use within 24 hours[a]	1 (9.1)	2 (20.0)	0
Other[a]	0	0	0
Number of subjects experiencing event with			
At least 1 risk factor[b]	8 (3.0)	8 (3.0)	1 (0.4)
1 risk factor[b]	5 (1.8)	3 (1.1)	1 (0.4)

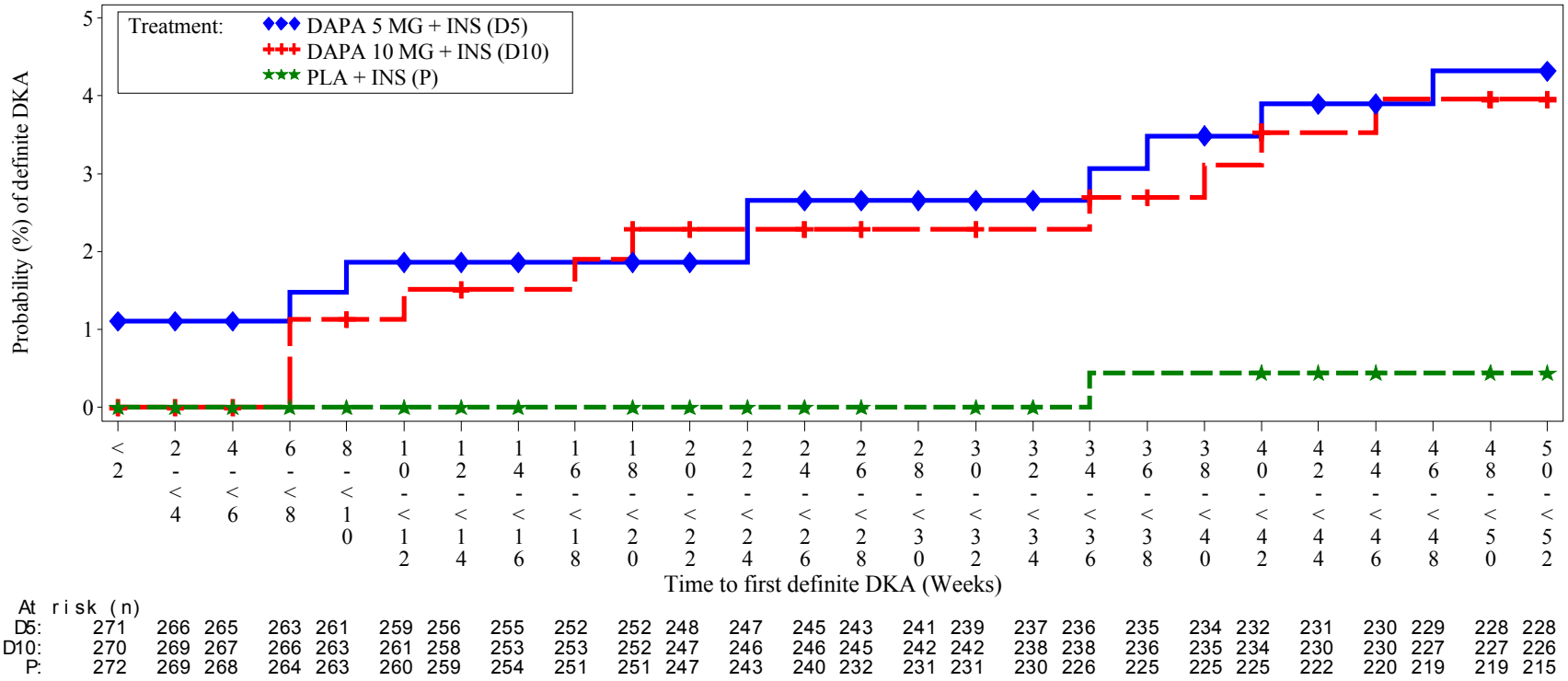
表 75　中央判定で「確実（definite）」と判定された DKA 事象に関連する主因、寄与因子、及びリスク因子の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

	DAPA 5 MG + INS (N=271)	DAPA 10 MG + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
2 risk factors[b]	1 (0.4)	3 (1.1)	0
3 risk factors[b]	0	2 (0.7)	0
4 or more risk factors[b]	2 (0.7)	0	0
Mean of highest BOHB value recorded ±3 days of an event[c]	4.91	5.38	0
Number (%) of events with BOHB ≥3[c]	6 (54.5)	5 (50.0)	0
Number (%) of events with BOHB <3[c]	1 (9.1)	1 (10.0)	0
Mean of highest glucose value corresponding to highest BOHB value ±3 days of an event[c] (mmol/L)	15.1515	13.4076	0
Number (%) of events of euglycaemic DKA[c]	3 (27.3)	2 (20.0)	0

a　Percentages are based on the total number of events
b　Percentages are based on the total number of subjects in safety analysis set
c　Based on subject's own meter recording
Includes all events with an onset from Day 1 of the short-term treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT period.
BOHB beta-hydroxybutyrate; DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）; INS insulin; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書　表 15 から引用

「確実」と判定された DKA 事象の初回発現までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線を図 23に示す。投与 52 週時の Kaplan-Meier 率はダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 4.3%、4.0%及び 0.4%であった。DKA 事象の発現率は、ダパグリフロジンの両投与群でプラセボ群と比較してやや高かったが、全体での DKA 事象の発現率は低かった。DKA 事象の発現は時期に関係なく均一に発現した。

図 23　「確実」と中央判定された DKA 事象の初回発現までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）



Symbols represent censored observations.
Week is not scheduled visit but actual days from the first dose of study drug divided by 7.　Number of subjects at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period.　Includes non-serious events and SAEs with an onset from Day 1 of the ST double-blind treatment period up to and including 4 days and 30 days respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period.
D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）; INS insulin; LT long-term; n number of subjects at risk at the beginning of each period; P placebo; PLA placebo; ST short-term
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書　図 7 から引用

2.7.6.2.5.4.6.3　　心血管系事象

全ての心血管系有害事象について、心血管系事象判定委員会が独立して判定を実施した。中央判定された心血管系有害事象の要約を表 76に示す。心血管系有害事象の発現例はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 1 例（0.4%）、3 例（1.1%）、及び 3 例（1.1%）であった。死亡に至った事象はなかった。これら 7 例のうち、5 例が心血管系有害事象（確定された事象が 1 件以上発現）のため治験薬の投与を中止した。

表 76　　中央判定された心血管系有害事象の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

Preferred term (%)	DAPA 5 MG + INS (N=271)	DAPA 10 MG + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Total subjects with an event	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (1.1)
心停止	0	1 (0.4)	0
脳出血	0	1 (0.4)	0
肺塞栓症	0	1 (0.4)	0
くも膜下出血	0	1 (0.4)	0
脳梗塞	1 (0.4)	0	0
脳血管発作	0	0	1 (0.4)
冠動脈疾患	0	0	1 (0.4)
トロポニン増加	0	0	1 (0.4)

MedDRA Version: 20.1
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period.　The definition of events is based on the dapagliflozin predefined list of events.
AE adverse event; DAPA dapagliflozin; INS insulin; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書　表 17 から引用

2.7.6.2.5.4.6.4　　肝胆道系事象

肝胆道系有害事象の要約を表 77に示す。肝胆道系の有害事象の発現例はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 6 例（2.2%）、8 例（3.0%）及び 10 例（3.7%）であった。

表 77　　肝胆道系有害事象の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

Preferred term (%)	DAPA 5 MG + INS (N=271)	DAPA 10 MG + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Total subjects with an event	6 (2.2)	8 (3.0)	10 (3.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.8)	4 (1.5)	3 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.5)	3 (1.1)	3 (1.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	0
肝嚢胞	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)

表 77 肝胆道系有害事象の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

Preferred term (%)	DAPA 5 MG + INS (N=271)	DAPA 10 MG + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
肝酵素上昇	0	1 (0.4)	0
脂肪肝	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肝臓血管腫	0	0	2 (0.7)
中毒性肝炎	0	0	1 (0.4)
肝障害	1 (0.4)	0	0

MedDRA Version: 20.1
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period. The definition of events is based on the dapagliflozin predefined list of events.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書 表 18 から引用

2.7.6.2.5.4.6.5 性器感染

性器感染の有害事象の要約を表 78に示す。性器感染の有害事象の発現件数は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高かった。性器感染の有害事象が発現し、抗菌薬治療を受けた被験者の割合は各投与群で同様であった。性器感染が再発した（2 件以上）被験者の割合は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で多かった。

性器感染の有害事象は男性と比較して女性により多くみられ、発現率はダパグリフロジン 5 mg 群では男性の 3.4%に対して女性が 17.0%、ダパグリフロジン 10 mg 群では男性の 3.3%に対して女性が 16.1%、プラセボ群では男性の 0%に対して女性が 6.5%であった。

性器感染の重篤な有害事象はいずれの投与群においても報告されなかった。治験薬の投与中止に至った性器感染の有害事象の発現例はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 3 例（1.1%）、2 例（0.7%）及び 3 例（1.1%）であった。

表 78 性器感染の有害事象の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

Preferred term (%)	DAPA 5 MG + INS (N=271)	DAPA 10 MG + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Total subjects with an event	30 (11.1)	28 (10.4)	10 (3.7)
外陰膣真菌感染	10 (3.7)	12 (4.4)	5 (1.8)
真菌性性器感染	6 (2.2)	7 (2.6)	0
外陰部膣カンジダ症	3 (1.1)	5 (1.9)	1 (0.4)
亀頭包皮炎	2 (0.7)	2 (0.7)	0
細菌性膣症	1 (0.4)	1 (0.4)	0
細菌性外陰膣炎	0	1 (0.4)	0
バルトリン腺炎	0	1 (0.4)	0
泌尿生殖器感染	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
性器カンジダ症	2 (0.7)	0	0

表 78 性器感染の有害事象の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

Preferred term (%)	DAPA 5 MG + INS (N=271)	DAPA 10 MG + INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
性器感染	1 (0.4)	0	0
腟感染	4 (1.5)	0	1 (0.4)
外陰部炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
外陰腟炎	0	0	1 (0.4)

MedDRA Version: 20.1
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period. The definition of events is based on the dapagliflozin predefined list of events.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書 表 19 から引用

2.7.6.2.5.4.6.6 尿路感染

腎感染を含む尿路感染の有害事象の要約を表 79に示す。腎感染を含む尿路感染の有害事象の発現率が最も高かったのはダパグリフロジン 5 mg 群で、最も低かったのはダパグリフロジン 10 mg 群であった。尿路感染の有害事象が発現し、抗菌薬治療を受けた被験者の割合は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高かった。尿路感染が再発した被験者は、いずれの群でもみられた。

尿路感染の有害事象は男性と比較して女性により多くみられ、発現率はダパグリフロジン 5 mg 群では男性の 0.8%に対して女性が 15.7%、ダパグリフロジン 10 mg 群では男性の 0.8%に対して女性が 8.7%、プラセボ群では男性の 1.7%に対して女性が 10.5%であった。

尿路感染の重篤な有害事象は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 2 件報告され、腎盂腎炎及び尿路感染が各 1 件であった。治験薬の投与中止に至った尿路感染の発現は計 10 例であり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 5 例（1.8%）、3 例（1.1%）及び 2 例（0.7%）であった。

表 79　尿路感染の有害事象の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102230 試験 52 週長期投与）

Preferred term (%)	DAPA 5 MG + INS (N=271)	DAPA 10 MG+ INS (N=270)	PLA + INS (N=272)
Total subjects with an event	25 (9.2)	14 (5.2)	18 (6.6)
尿路感染	13 (4.8)	11 (4.1)	15 (5.5)
膀胱炎	8 (3.0)	1 (0.4)	3 (1.1)
泌尿生殖器感染	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
急性腎盂腎炎	0	1 (0.4)	0
腎盂腎炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
尿道炎	1 (0.4)	0	0

MedDRA Version: 20.1
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period. Adverse events of urinary tract infections are based upon a limited predefined list of events.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term
MB102230 試験（52 週間の ST+LT 投与）の治験総括報告書　表 20 から引用

2.7.6.2.5.4.6.7　体液量減少

低血圧、脱水、血液量減少症を含む体液量減少の有害事象について、事前に定めた基本語のリストに基づいて検討した。体液量減少の有害事象の発現例はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 10 例（3.7%）、3 例（1.1%）、及び 5 例（1.8%）であった。体液量減少に関する重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.5.4.6.8　腎機能障害／腎不全

腎機能の悪化について、事前に定めた腎機能障害及び腎不全に関連する基本語のリストに基づいて検討した。腎機能障害／腎不全の有害事象の発現例はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 3 例（1.1%）、1 例（0.4%）、及び 1 例（0.4%）であった。

ダパグリフロジン 5 mg 群では、血中クレアチニン増加が 2 例に発現し、また重篤な有害事象として急性腎前性腎不全が 1 例に発現し、治験薬の投与中止に至った。ダパグリフロジン 10 mg 群では、腎機能に関連する有害事象が 1 例に 2 件（血中クレアチニン増加及び糸球体濾過率減少）発現した。プラセボ群では、血中クレアチニン増加が 1 例に発現した。

2.7.6.2.5.4.6.9　骨折

骨折の有害事象について、事前に定めた基本語のリストに基づいて検討した。骨折の有害事象の発現例はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 8 例（3.0%）、5 例（1.9%）、及び 4 例（1.5%）であった。

3 例の骨折事象が重篤な有害事象として報告され、その内訳はダパグリフロジン 5 mg 群では足骨折が 1 例、ダパグリフロジン 10 mg 群では大腿骨骨折が 1 例、プラセボ群では骨折が 1 例に 2

件（上腕骨骨折及び上肢骨折）であった。ダパグリフロジン 5 mg 群では、1 例が自動車事故による鎖骨骨折及び骨盤骨折のために治験薬の投与中止に至った。その他に治験薬の投与中止に至った骨折事象は報告されなかった。

2.7.6.2.5.4.6.10 過敏症

治験薬に対する過敏症に該当する可能性がある事象について、事前に定めた基本語のリストに基づいて検討した。過敏症に該当する可能性がある有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 10.0%、6.7%、及び 7.7%であった。重篤な有害事象として報告された事象はなかった。有害事象の多くは発疹、皮膚炎、及び湿疹のような皮膚に関連する軽度な事象であった。プラセボ群では治験薬の投与中止に至った事象として湿疹が 1 件報告された。

2.7.6.2.5.4.7 臨床検査値の評価

2.7.6.2.5.4.7.1 顕著な異常値

全体として、52 週の長期投与期間中に臨床検査値の顕著な異常値及び肝機能検査値の上昇が認められることは稀であった。肝機能検査値の上昇は、ダパグリフロジン群と比較してプラセボ群で多く報告された。

以下に臨床検査値の顕著な異常値に関する重要な所見を示す。

- ヘマトクリット高値（0.55 vol 超）は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 2.6%、ダパグリフロジン 10 mg 群で 1.9%、プラセボ群で 0.7%の被験者に報告された。
- クレアチニン高値（ベースライン値の 1.5 倍以上）は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 1.9%、ダパグリフロジン 10 mg 群で 2.2%、プラセボ群で 0.4%の被験者に報告された。
- 血清電解質の顕著な異常値はごくわずかであり、発現率は投与群間で同様であった。

以下に肝機能検査値の上昇に関する重要な所見を示す。

- 肝機能検査値の上昇は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 3.0%、ダパグリフロジン 10 mg 群で 4.1%、プラセボ群で 7.0%の被験者に報告された。
- プラセボ群の 1 例で、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値が基準値上限の 3 倍を上回り、ALT/AST 上昇時又は上昇後 14 日以内に総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍を上回った。

2.7.6.2.5.4.7.2 臨床検査値の経時的変化

全体として、ベースラインから投与 52 週時までに臨床的に重要な臨床検査パラメータの変化は報告されなかった。ダパグリフロジン群でみられた尿糖の上昇は予測されたものであった。

2.7.6.2.5.4.7.3 その他の臨床検査パラメータ

52 週の長期投与期間中に妊娠が 6 件（ダパグリフロジン 5 mg 群で 1 件、ダパグリフロジン 10 mg 群で 2 件、プラセボ群で 3 件）報告された。プラセボ群の 2 例は、妊娠のために ST 投与期を完了しなかった。ダパグリフロジン 10 mg 群の 2 例及びプラセボ群の 1 例は、妊娠のために LT 投与期を完了しなかった。ダパグリフロジン 5 mg 群の 1 例は妊娠検査が陽性であったが、すでに LT 投与期を完了していた。

2.7.6.2.5.4.8 バイタルサイン及び心電図

2.7.6.2.5.4.8.1 バイタルサイン

ベースラインから投与 52 週時までの座位 SBP の平均変化量は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ-2.8 mmHg、-2.6 mmHg、及び 1.0 mmHg であった。ベースラインから投与 52 週時までの座位 DBP の平均変化量は、それぞれ-1.5 mmHg、-1.3 mmHg、及び 1.4 mmHg であった。

ベースラインから投与 52 週時までの座位心拍数の平均変化量は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 0.7 bpm、0.9 bpm、及び 1.4 bpm であった。

2.7.6.2.5.4.8.2 心電図

ほとんどの被験者で、ベースラインから投与 52 週時までの心電図評価に変化はみられなかった。心電図評価が正常から異常に変化した被験者の割合及び異常から正常に変化した被験者の割合は、全投与群間で同様であった。

2.7.6.2.5.5 結論

T1DM 患者における用量調節可能なインスリン療法へのダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg の併用投与では、インスリン単剤療法と比較して、HbA1c の低下効果が 52 週まで確認された。24 週の投与後に、プラセボ群と比較してダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg 群で認められた体重減少及びインスリン投与量減少は、28 週間の継続投与期間を通じて維持された。全体的に、用量調節可能なインスリン療法へのダパグリフロジンの併用投与は、52 週間の投与期間を通じて T1DM 患者に良好な忍容性を示した。「確実」と中央判定された DKA 事象はダパグリフロジン投与群のほうがプラセボ投与群より多く発現した。DKA 事象の発現は T1DM の患者集団で予想されたものと同様であり、全例で回復が確認された。

2.7.6.2.6　　海外第 III 相試験（MB102229 試験 24 週短期投与）

MB102229 試験の投与期間は、24 週間の短期投与及びそれに続く 28 週間の長期投与からなる。試験の結果を 24 週間（短期投与）及び 52 週間（24 週短期投与＋28 週長期継続投与）に分けて報告した。「2.7.6　個々の試験のまとめ」では、これらのまとめを別々に記載した。

試験方法の概要を表 80に示す。

表 80　　試験方法の概要（MB102229 試験 24 週短期投与）

項目	内容
治験実施計画書標題	1 型糖尿病（T1DM）患者を対象にダパグリフロジンをインスリン治療に追加併用投与したときの有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化並行群間比較二重盲検プラセボ対照第 III 相試験
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、3 群並行群間比較、二重盲検試験 試験のフローチャートを図 24に、試験スケジュール（24 週間の短期投与期間）を表 81に示す。
目的	【主要目的】 二重盲検下でダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンを 24 週間併用投与したときの糖化ヘモグロビン（HbA1c）のベースラインからの変化量を、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較する。 【副次的目的】 • 二重盲検下で 24 週間投与後に、用量調節可能なインスリン療法と併用したダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg とプラセボの間で、以下の評価項目について比較する。 – インスリンの 1 日投与量のベースラインからの変化率 – 体重のベースラインからの変化率 – 持続血糖測定（CGM）に基づく 24 時間平均血糖値のベースラインからの変化量 – CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅（MAGE）のベースラインからの変化量 – CGM に基づく 24 時間血糖値が目標範囲内（70 mg/dL 超かつ 180 mg/dL 以下）であった割合のベースラインからの変化量 • 重度の低血糖事象がなく、かつ、HbA1c がベースラインから 0.5%以上低下した被験者の割合、低血糖事象を発現した被験者の割合並びに、低血糖事象の発現率及び重症度について、ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg と用量調節可能なインスリンの併用投与群とプラセボと用量調節可能なインスリンの併用投与群を比較する。 • 有害事象、バイタルサイン、糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）事象、身体所見、心電図及び臨床検査値の評価によって安全性及び忍容性を評価する。 【探索的目的】 二重盲検下で 24 週間投与後に、用量調節可能なインスリン療法と併用したダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg とプラセボの間で、以下の評価項目について比較評価

表 80　試験方法の概要（MB102229 試験 24 週短期投与）

項目	内容
	する。 • ベースラインから 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合 • HbA1c が 7.0%未満であった被験者の割合 • 空腹時血糖（FPG）のベースラインからの変化量 • CGM に基づく 24 時間血糖測定において血糖値が低血糖範囲内（70 mg/dL 以下）であった割合のベースラインからの変化量 • ベースライン時に高血圧（座位収縮期血圧［SBP］が 140 mmHg 以上及び／又は拡張期血圧［DBP］が 90 mmHg 以上）であった被験者を対象として、座位 SBP のベースラインからの変化量 • 6 点血糖自己測定（SMBG）の平均血糖値のベースラインからの変化量 • 6 点 SMBG の食後血糖値のベースラインからの変化量 • CGM に基づく食後血糖値のベースラインからの変化量 • CGM に基づく 24 時間血糖値の標準偏差（SD） • ベースラインから 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者 1 例当たりの非重度の低血糖事象数
対象被験者	1 日投与量が 0.3 U/kg 以上のインスリン療法による血糖コントロールが不十分な（ベースラインの HbA1c が 7.5%以上かつ 10.5%以下と定義）18 以上 75 歳以下の T1DM 被検者 • T1DM と診断され、中央測定で C ペプチドが 0.7 ng/mL（0.23 nmol/L）未満である者 • スクリーニング前のインスリンの使用歴が 12 ヵ月以上であり、かつ以下の条件を満たす者 1） インスリン投与方法（反復投与［MDI］又は持続皮下インスリン注入［CSII］）がスクリーニング前に少なくとも 3 ヵ月間は変更されていない者 2） スクリーニング前の少なくとも 3 ヵ月間のインスリンの 1 日投与量が 0.3 U/kg 以上であること 3） MDI 療法によりインスリンを投与している場合、1 日の注射回数が 3 回以上であること • HbA1c の適格性基準は以下の通りである。 1) スクリーニング来院時に中央測定で HbA1c が 7.7%以上かつ 11.0%以下の者。初回の検査結果で HbA1c がカットオフ値±0.2%である場合、スクリーニング期間中に再検査を 1 回実施できる。 2) -1 週時に中央測定で HbA1c が 7.5%以上かつ 10.5%以下である被験者。測定値がカットオフ値±0.2%である場合、-1 週時に再検査を 1 回実施できる。 • ボディ・マス・インデックス（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上の者
予定被験者数	768 例（1 群当たり 256 例） 総数：823 例（音声自動応答システム［IVRS］割付けシステムのエラーによる追

表 80　試験方法の概要（MB102229 試験 24 週短期投与）

項目	内容
	加例 55 例を含む）
予定被験者数の設定根拠	両側有意水準を 0.0262（Dunnett and Tamhane のステップアップ法に基づく）とし、SD を 1.1%と想定した場合、各ダパグリフロジン用量群とプラセボ群間の平均値の差 0.35%を検出力 90%で検出するには、各投与群に 243 例の被験者を組み入れる必要があった。5%の被験者でベースライン後の測定値が得られないと仮定して、合計 768 例（各投与群 256 例）の被験者を各ダパグリフロジン用量群及びプラセボ群に 1：1：1 の割合で無作為割付けするように計画した。 なお、IVRS 割付けシステムのエラーが最初に無作為割付けされた被験者 55 例に影響を及ぼしたことから、主要評価項目に関する検出力を維持するために無作為割付けの目標を 55 例増加させた。したがって、本試験に無作為割付けする被験者の総数を 823 例と計画した。
治験薬	ダパグリフロジン（5 mg 錠剤、ロット番号 [redacted]） プラセボ（ロット番号 [redacted]） 二重盲検下された治験薬キットには、ダパグリフロジン 5 mg 錠のボトル 2 本、ダパグリフロジン 5 mg 錠及びプラセボ錠のボトル各 1 本、又はプラセボ錠のボトル 2 本が含まれる。
用法・用量 投与期間	適合被験者を投与初日に、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群のいずれか 1 群に 1：1：1 の割合で無作為割付した。すべての被験者は 24 週間の二重盲検投与期間中に、継続中のインスリン療法と併用して治験薬を 1 日 1 回 2 錠服用（二重盲検治験薬キット中の各ボトルから 1 錠）した。 低血糖症のリスクを最小限に抑えるために、治験薬の初回投与後にインスリンの 1 日用量を最大 20%減量することを治験責任医師に推奨した。インスリン用量を初期に減量した場合は、その後インスリン用量をベースラインレベルまで漸増するように試みることとした。インスリンポンプの交換中を除き、本治験中に被験者が自身のインスリン投与方法（MDI 又は CSII）を変更することは不可とした。 被験者は初回スクリーニング来院、8 週間の導入期間、24 週間の投与期間を通じて、18 回の受診（15 回の来院及び 3 回の電話連絡）を行うものとした。
評価項目	【主要評価項目】 • HbA1c のベースラインから投与 24 週時までの変化量 【副次評価項目】 有効性 • インスリンの 1 日投与量のベースラインから投与 24 週時までの変化率 • 体重のベースラインから投与 24 週時までの変化率 • CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • CGM に基づく 24 時間血糖値の MAGE のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超かつ 180 mg/dL 以下の範囲内であった割合のベースラインから投与 24 週時までの変化量

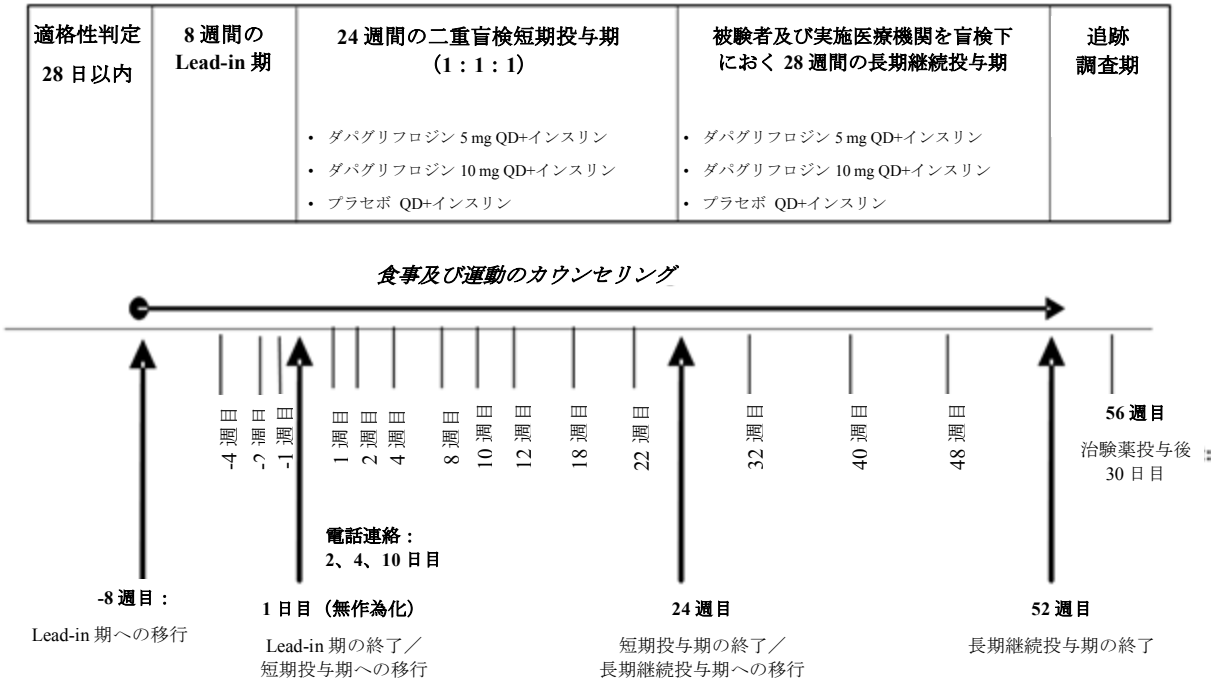
表 80　試験方法の概要（MB102229 試験 24 週短期投与）

項目	内容
	• 投与 24 週時に重度の低血糖事象を伴わずに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合 <u>安全性</u> • 低血糖事象が発現した被験者の割合、低血糖事象の発現率、及び低血糖事象の重症度 • 有害事象、バイタルサイン、DKA 事象、身体所見、心電図及び臨床検査値 【探索的評価項目】 • ベースラインから投与 24 週時までに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合（最終観測値延長法［LOCF］） • 投与 24 週時に HbA1c が 7.0%未満であった被験者の割合（LOCF） • FPG のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • CGM に基づく 24 時間血糖値が低血糖範囲内（70 mg/dL 以下）であった割合のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • ベースライン時に高血圧（座位 SBP が 140 mmHg 以上及び／又は座位 DBP が 90 mmHg 以上）であった被験者における座位 SBP のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • 6 点 SMBG の平均血糖値のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • 6 点 SMBG の食後血糖値のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • CGM に基づく食後血糖値のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • CGM に基づく 24 時間血糖値の SD のベースラインから投与 24 週時までの変化量 • ベースラインから投与 24 週までに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者 1 例当たりの非重度の低血糖事象の発現件数（LOCF） QOL • EQ-5D-3L 質問票により評価した健康状態のベースラインから投与 24 週時までの変化 • DTSQ により測定した（a）治療満足度、（b）高血糖事象の自覚頻度、及び（c）低血糖事象の自覚頻度のベースラインから投与 24 週時までの変化量（LOCF） • スコアの変化量で評価した低血糖に対する恐れのベースラインから投与 24 週時までの変化 薬物動態 • 曝露に関する薬物動態パラメータ（例：AUCss、Cmax、Cmin）の実測値／モデル推定値と有効性／安全性に関する評価項目との関係
解析方法	有効性の解析は最大の解析対象集団（full analysis set）に基づいて実施した。ペアワイズ投与群間比較（各ダパグリフロジン用量群とプラセボ群の比較）によって治療効果を評価した。評価項目に関する全体の第 1 種の過誤率を 5%にコントロールするため、Dunnett and Tamhane のステップアップ法を用いたが、この手法によ

表 80　　試験方法の概要（MB102229 試験 24 週短期投与）

項目	内容
	って各比較の標準正規偏差間に 0.5 の相関を許容することが可能であった。各ダパグリフロジン用量群とプラセボ群とのペアワイズ比較によって算出した両側 P 値がいずれも 5%未満となった場合、両用量群ともに両側水準 5%で統計的有意性が示されたと判断した。また、2 つのペアワイズ比較のうち、値の大きい P 値が 5%を超え、かつ値の小さい P 値が 2.62%未満である場合、P 値が小さかった用量群のペアワイズ比較において統計的有意性が示されたと判断した。 有効性に関する副次解析の統計学的検定は、主要評価項目についての両ペアワイズ比較が有意であった場合にのみ実施した。探索的評価項目については P 値を計算しなかった。 安全性の解析は安全性解析対象集団を対象とした。安全性の評価項目は、記述統計量を用いて要約した。有害事象の割合の群間比較では統計学的検定を行わなかった。時間－イベント解析の結果は Kaplan-Meier 曲線を用いて示した。
実施施設	17 ヵ国 138 施設
治験期間	2014 年 11 月（最初の被験者の組入れ日）～2017 年 1 月（最後の被験者の 24 週短期投与期間の終了日）

図 24　　試験のフローチャート（MB102229 試験）



MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 1 から引用

表 81　　試験スケジュール（Lead-in 期間及び 24 週短期投与期間）（MB102229 試験）

項目	Lead-in 期（8 週間）				24 週間の二重盲検短期投与期													
	-8 週	-4 週	-2 週	-1 週	1 日目	2 日目（電話連絡）	4 日目（電話連絡）	1 週目	10 日目（電話連絡）	2 週目	4 週目	8 週目	10 週目	12 週目	18 週目	22 週目	24 週目
全般的手順																	
身体所見	X			X				X						X			
体重、BP 及び HR	X			X	X			X		X	X	X		X	X		X
ECG					X												X
併用薬／治療の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGM のデータ収集、データのアップロード及び確認、6 点 SMBG					X									X			X
7 日間の食事及び CGM の 2 週目の記録				X										X			X
EQ-5D-3L 及び DTSQs の実施					X												X
安全性評価																	
AE、低血糖事象及び DKA の評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査																	
妊娠検査（尿）WOCBP のみ	X	X			X						X	X		X	X	X	X
安全性に関する標準的な血液検査					X						X	X		X	X		X
安全性に関する標準的な尿検査			X		X						X	X			X		

表 81　　試験スケジュール（Lead-in 期間及び 24 週短期投与期間）（MB102229 試験）

項目	Lead-in 期（8 週間）				24 週間の二重盲検短期投与期												
	-8 週	-4 週	-2 週	-1 週	1 日目	2 日目（電話連絡）	4 日目（電話連絡）	1 週目	10 日目（電話連絡）	2 週目	4 週目	8 週目	10 週目	12 週目	18 週目	22 週目	24 週目
随時尿によるグルコース、アルブミン及びクレアチニンの定量、並びにグルコース／クレアチニン比及びアルブミン／クレアチニン比の算出					X									X	X		X
FPG					X			X						X			X
遊離脂肪酸（FFA）					X												X
HbA1c				X							X	X		X	X		X
空腹時血清脂質					X									X			X
薬物動態解析用検体採血					X									X	X		X
ファーマコゲノミクス（DNA）用血液検体採血					X												

AE：有害事象、BP：血圧、CGM：持続血糖測定、DKA：糖尿病性ケトアシドーシス、DNA：デオキシリボ核酸、DTSQ：Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire、ECG：心電図、FPG：空腹時血糖、HbA1c：糖化ヘモグロビン、HR：心拍数、SMBG：血糖自己測定、WOCBP：妊娠可能な女性
MB102229 試験（24 週間の短期投与）の治験総括報告書　表 2 から引用

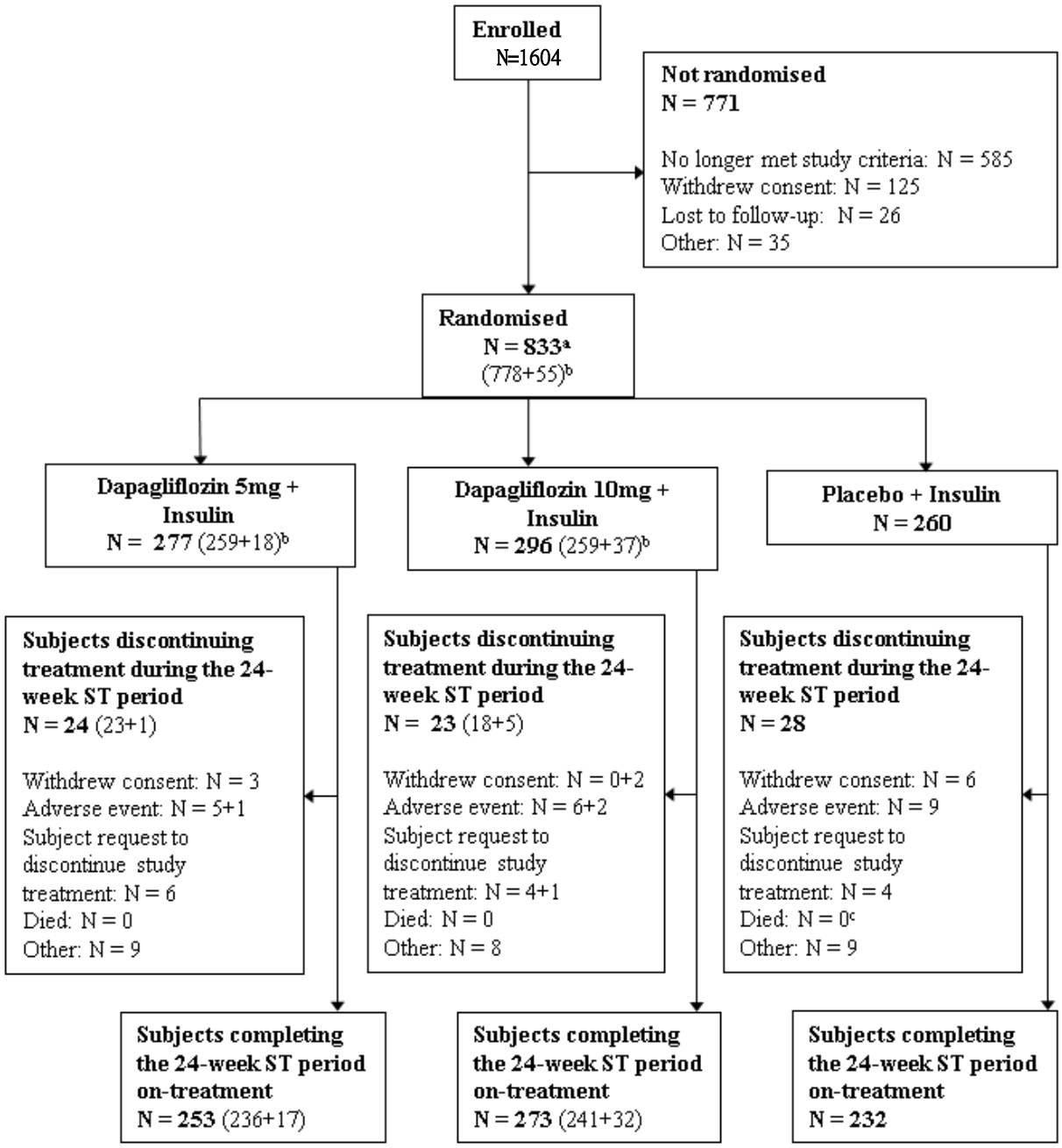
2.7.6.2.6.1　　被験者の内訳

本試験における被験者の内訳を図 25に、解析対象集団の内訳を表 82に示す。

17 ヵ国、138 施設から 1604 例が組み入れられ、このうち 833 例が無作為割付けされた。無作為割付けされなかった主な理由は、治験の基準に対する不適合及び同意撤回であった。24 週短期投与期間を完了した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 91.3%（253 例）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 92.2%（273 例）、プラセボ群で 89.2%（232 例）であり、各投与群で同程度であった。短期投与期間を完了しなかった被験者の主な理由は、有害事象及び被験者の希望による投与中止であり、これらの割合は全投与群で同程度であった。短期投与期間中に同意を撤回した被験者（11 例）又は追跡不能となった被験者（6 例）は少なかった。

無作為割付けされ、治験薬投与を 1 回以上受けた 833 例（ダパグリフロジン 5 mg 群 277 例、ダパグリフロジン 10 mg 群 296 例、プラセボ群 260 例）すべてを、安全性解析対象集団とした。このうちの 55 例は、IVRS 割付けシステムのエラーにより割付けが不正確であり、かつ無作為化されなかったため、データ固定前に最大の解析対象集団から除外された。

図 25　　被験者の内訳（MB102229 試験 24 週短期投与）



a　One additional subject was randomised in error (the site randomised the subject before confirming eligibility); this subject did not receive any treatment and was removed from the full analysis set.
b　There were 55 subjects randomised prior to discovery of the IVRS randomisation system error, 18 and 37 in the dapagliflozin 5 mg and dapagliflozin 10 mg treatment groups, respectively.
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 2 から引用

表 82 解析対象集団の内訳（MB102229 試験 24 週短期投与）

	DAPA 5 mg + INS	DAPA 10 mg + INS	PLA + INS	Total
Subjects in full analysis set[a]	259	259	260	778
Subjects in per-protocol analysis set[b]	256	254	253	763
Subjects in safety analysis set[c]	277	296	260	833

a Full analysis set consists of all randomised subjects who took at least one dose of study drug during the short-term treatment period, excluding the first 55 randomised subjects due to the presence of an IVRS randomisation system error.
b Full analysis set without a relevant protocol deviation.
c Subjects who took at least 1 dose of study drug in the treatment group to which they were randomised unless subjects have never received the study drug they were randomised. In which case subjects will be included in the treatment group based on the first treatment received.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; IVRS Interactive Voice Response System; PLA placebo
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書 表 8 から引用

2.7.6.2.6.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性を表 83に示す。

最大の解析対象集団の被験者の平均年齢は 42.5 歳であった。35 歳を超える被験者は 32.1%であり、65 歳以上の被験者は少数であった（44 例、5.7%）。男女の比率はダパグリフロジン 10 mg 群とプラセボ群で同様であったが、ダパグリフロジン 5 mg 群では、女性の被験者の方が多かった。被験者のほとんどは白人（95.6%）であった。過体重の被験者が多く、平均ボディ・マス・インデックス（BMI）は 28.38 kg/m^2 であった。

T1DM 罹病期間の中央値は 18.74 年であり、ベースラインのインスリン使用量中央値は 0.683 IU/kg、平均 HbA1c は 8.53%、平均体重は 82.47 kg であった。全体として 36.8%の被験者が CSII 療法を受けており、33%の被験者が CGM を用いてインスリン値の測定を行っていた。

総じて、人口統計学的特性、特異疾患の病歴及びベースラインの疾患特性は、投与群間で均衡がとれていた。注目すべき例外として、ダパグリフロジン 5 mg 群では女性被験者の数が多かったが、他の群では性別分布はバランスが取れていた。また、プラセボ群では、ベースラインの糖尿病合併症の有病率がわずかに高かった。治療遵守又は禁止薬の使用に関して投与群間で大きな差は認められなかった。ベースラインの薬物療法及び併用薬の使用も投与群間で類似していたが、例外として、ダパグリフロジン投与群では全身性コルチコステロイド及び抗真菌薬を短期間使用した被験者が多かった。

表 83 人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)	Total (N=778)
Age (years)				
n	259	259	260	778
Mean	41.9	42.7	42.7	42.5
Median	42.0	43.0	44.0	43.0
Min, max	18, 74	18, 75	18, 72	18, 75
Q1, Q3	30.0, 53.0	31.0, 54.0	32.0, 53.0	31.0, 54.0
SD	14.08	14.11	13.57	13.91

表 83　人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)	Total (N=778)
Age categorisation (%)				
<65 years	244 (94.2)	244 (94.2)	246 (94.6)	734 (94.3)
≥65 - <75 years	15 (5.8)	14 (5.4)	14 (5.4)	43 (5.5)
≥75 years	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)
Age categorisation by tertiles (%)				
<35 years	93 (35.9)	79 (30.5)	78 (30.0)	250 (32.1)
≥35 - <50 years	80 (30.9)	91 (35.1)	91 (35.0)	262 (33.7)
≥50 years	86 (33.2)	89 (34.4)	91 (35.0)	266 (34.2)
Gender (%)				
Male	111 (42.9)	130 (50.2)	132 (50.8)	373 (47.9)
Female	148 (57.1)	129 (49.8)	128 (49.2)	405 (52.1)
Race (%)				
White	248 (95.8)	247 (95.4)	249 (95.8)	744 (95.6)
Black or African-American	5 (1.9)	7 (2.7)	3 (1.2)	15 (1.9)
Asian	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Other	6 (2.3)	5 (1.9)	7 (2.7)	18 (2.3)
Ethnicity (%)				
Hispanic/Latino	5 (1.9)	3 (1.2)	8 (3.1)	16 (2.1)
Non-Hispanic/Latino	55 (21.2)	54 (20.8)	53 (20.4)	162 (20.8)
Not reported	199 (76.8)	202 (78.0)	199 (76.5)	600 (77.1)
Body weight (kg)				
n	259	259	260	778
Mean	80.97	82.08	84.36	82.47
Median	78.60	81.10	81.95	80.75
Min, max	47.5, 184.8	46.9, 152.6	50.0, 156.4	46.9, 184.8
Q1, Q3	67.10, 90.70	70.00, 93.60	71.10, 94.90	69.20, 93.00
SD	18.369	17.418	18.332	18.078
Body mass index (kg/m^2)				
n	259	259	260	778
Mean	28.36	28.15	28.62	28.38
Median	27.70	27.60	28.00	27.80
Min, max	18.3, 65.8	18.2, 45.0	18.4, 43.6	18.2, 65.8
Q1, Q3	24.50, 31.10	24.20, 31.60	24.65, 31.85	24.50, 31.40
SD	5.804	5.152	5.251	5.406
Geographic region (%)				
North America	68 (26.3)	72 (27.8)	70 (26.9)	210 (27.0)
Latin America	30 (11.6)	24 (9.3)	25 (9.6)	79 (10.2)
Europe	146 (56.4)	154 (59.5)	161 (61.9)	461 (59.3)
Asia/Pacific	15 (5.8)	9 (3.5)	4 (1.5)	28 (3.6)
Diabetes (%)				
Diabetic nephropathy	15 (5.8)	25 (9.7)	26 (10.0)	66 (8.5)
Diabetic neuropathy	56 (21.6)	61 (23.6)	85 (32.7)	202 (26.0)
Diabetic retinopathy	75 (29.0)	74 (28.6)	95 (36.5)	244 (31.4)
Microalbuminuria	23 (8.9)	21 (8.1)	24 (9.2)	68 (8.7)
Type 1 diabetes mellitus	259 (100.0)	259 (100.0)	260 (100.0)	778 (100.0)

表 83　人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)	Total (N=778)
Lipids (%)				
Dyslipidemia	114 (44.0)	109 (42.1)	122 (46.9)	345 (44.3)
Vascular history (%)				
Amputation	5 (1.9)	1 (0.4)	6 (2.3)	12 (1.5)
Carotid artery disease	4 (1.5)	6 (2.3)	7 (2.7)	17 (2.2)
Coronary artery disease	9 (3.5)	13 (5.0)	10 (3.8)	32 (4.1)
Hypertension	84 (32.4)	92 (35.5)	93 (35.8)	269 (34.6)
Peripheral vascular disease	11 (4.2)	6 (2.3)	12 (4.6)	29 (3.7)
Stable angina	4 (1.5)	5 (1.9)	3 (1.2)	12 (1.5)
Recent vascular history (%)				
CABG	3 (1.2)	6 (2.3)	0	9 (1.2)
Carotid endarterectomy or stenting	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.5)
Cerebrovascular accident	1 (0.4)	0	2 (0.8)	3 (0.4)
Congestive heart failure	0	5 (1.9)	0	5 (0.6)
Hospitalisation for unstable angina	1 (0.4)	2 (0.8)	0	3 (0.4)
Percutaneous coronary intervention	4 (1.5)	7 (2.7)	6 (2.3)	17 (2.2)
Peripheral vascular surgery	0	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (0.8)
Previous myocardial infarction	8 (3.1)	11 (4.2)	5 (1.9)	24 (3.1)
Transient ischemic attack	0	0	3 (1.2)	3 (0.4)
Other relevant history (%)				
Benign prostatic hypertrophy	2 (1.8)	2 (1.5)	5 (3.8)	9 (2.4)
Gout	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	4 (0.5)
Male circumcision	39 (35.1)	38 (29.2)	49 (37.1)	126 (33.8)
Nocturia	8 (3.1)	17 (6.6)	9 (3.5)	34 (4.4)
Recurrent genital yeast infection	11 (4.2)	8 (3.1)	4 (1.5)	23 (3.0)
Recurrent urinary tract infection	6 (2.3)	9 (3.5)	4 (1.5)	19 (2.4)
Renal-urinary tract stones	4 (1.5)	5 (1.9)	5 (1.9)	14 (1.8)
Duration of type 1 diabetes (years)				
N[a]	259	259	260	778
Mean	19.69	19.87	21.23	20.27
Median	18.31	18.57	19.07	18.74
Min, max	1.1, 61.3	0.7, 57.1	0.1, 65.8	0.1, 65.8
Q1, Q3	10.28, 26.44	11.35, 26.87	11.86, 28.82	11.36, 27.30
SD	12.035	11.056	12.190	11.776
Total baseline insulin (IU/kg)				
N[a]	259	258	260	777
Mean	0.760	0.713	0.738	0.737
Median	0.690	0.672	0.687	0.683
Min, max	0.02, 7.83	0.26, 1.71	0.33, 2.12	0.02, 7.83
Q1, Q3	0.539, 0.850	0.525, 0.844	0.548, 0.858	0.537, 0.851
SD	0.5168	0.2623	0.2525	0.3650
Total baseline insulin (IU)				
N[a]	259	258	260	777
Mean	62.134	59.440	63.133	61.574
Median	54.857	50.193	55.979	54.000
Min, max	1.86, 593.29	16.00, 174.60	18.62, 260.86	1.86, 593.29
Q1, Q3	40.521, 72.000	40.000, 76.000	43.036, 74.786	41.500, 74.000
SD	44.1578	28.1955	29.2737	34.6415

表 83　人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)	Total (N=778)
HbA1c (%)				
N[a]	259	259	260	778
Mean	8.53	8.52	8.53	8.53
Median	8.40	8.40	8.50	8.40
Min, max	7.5, 10.3	7.5, 10.4	7.5, 10.4	7.5, 10.4
Q1, Q3	7.90, 9.00	8.00, 8.90	8.00, 9.00	8.00, 9.00
SD	0.711	0.639	0.672	0.674
Number (%)				
<8%	66 (25.5)	51 (19.7)	62 (23.8)	179 (23.0)
≥8% and <9%	126 (48.6)	146 (56.4)	131 (50.4)	403 (51.8)
≥9%	67 (25.9)	62 (23.9)	67 (25.8)	196 (25.2)
Fasting C-peptide (number [%])				
<Lower limit of detection	217 (83.8)	219 (84.6)	224 (86.2)	660 (84.8)
≥0.05 ng/mL	40 (15.4)	34 (13.1)	30 (11.5)	104 (13.4)
Not reported	2 (0.8)	6 (2.3)	6 (2.3)	14 (1.8)
Randomisation stratification as per IVRS (number [%])				
HbA1c at randomisation				
≥7.5% and <9.0%	194 (74.9)	198 (76.4)	194 (74.6)	586 (75.3)
≥9.0% and ≤10.5%	65 (25.1)	61 (23.6)	66 (25.4)	192 (24.7)
Method of insulin administration				
MDI	162 (62.5)	165 (63.7)	165 (63.5)	492 (63.2)
CSII	97 (37.5)	94 (36.3)	95 (36.5)	286 (36.8)
Use of CGM				
Yes	85 (32.8)	86 (33.2)	86 (33.1)	257 (33.0)
No	174 (67.2)	173 (66.8)	174 (66.9)	521 (67.0)
GFR (mL/min/1.73 m^2)				
<60	10 (3.9)	6 (2.3)	16 (6.2)	32 (4.1)
≥60 and <90	129 (49.8)	123 (47.5)	112 (43.1)	364 (46.8)
≥90	120 (46.3)	130 (50.2)	132 (50.8)	382 (49.1)

a The number of randomised subjects with non-missing baseline values.
This table includes all subjects who are in full analysis dataset.Number (%)
The race subgroup of other includes subjects with reported race of American Indian/Alaska Native; Native Hawaiian/Other Pacific Islander; or Other. Ethnicity is reported only for US subjects. Non-US subjects are classified under NOT REPORTED even if ethnicity was collected. GFR is calculated using the MDRD formula.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo; US United States; CGM continuous glucose monitoring; CSII continuous subcutaneous insulin infusion; GFR glomerular filtration rate; IVRS Interactive Voice Response System; MDI multiple daily injections; MDRD Modification in Diet and Renal Disease
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 9、10、11 から引用

2.7.6.2.6.3　有効性の評価

2.7.6.2.6.3.1　主要評価項目：HbA1c のベースラインから投与 24 週時までの変化量

投与 24 週間後の主要解析の結果より、プラセボ群に比べてダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群で HbA1c の統計学的有意かつ臨床的意義のある低下が示された。

投与 24 週時における HbA1c のベースラインからの調整済み平均変化量は、ダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ-0.45%及び-0.47%であり、プラセボ群では-0.03%であった。HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ-0.42%（95%信頼区間［CI］：-0.56, -0.28；p<0.0001）、-0.45%（95% CI：-0.58, -0.31；p<0.0001）であった（表 84）。

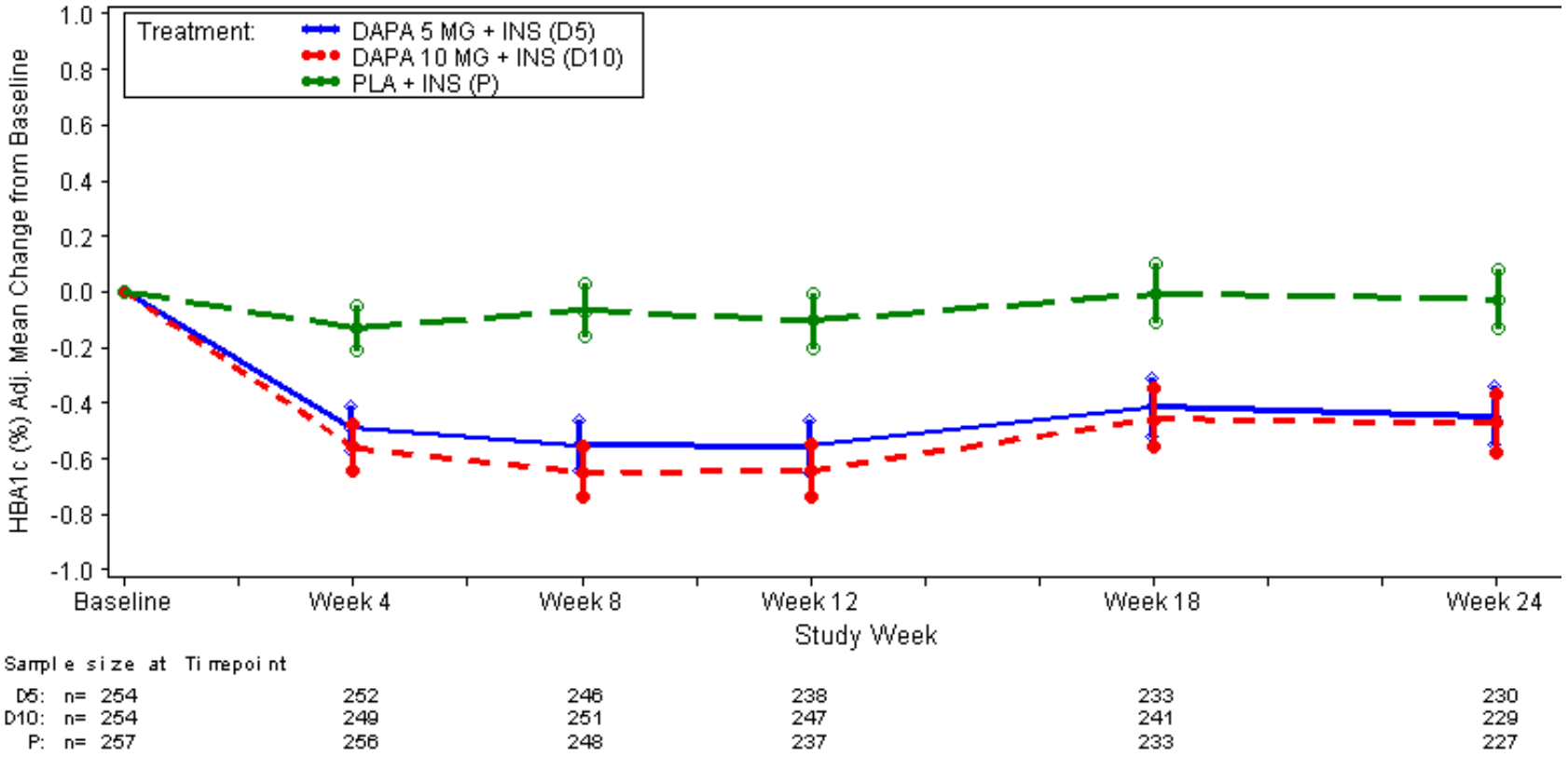
ダパグリフロジン群で認められた HbA1c 低下の多くは投与開始から 4 週間以内に生じ、短期投与期間にわたって持続した（図 26）。

表 84　投与 24 週時の主要評価項目—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)
HbA1c (%) at Week 24[a]			
N[b]	254	254	257
Baseline mean (SD)	8.52 (0.716)	8.50 (0.622)	8.50 (0.666)
Week 24 mean (SD)	8.04 (0.902)	8.04 (0.826)	8.43 (0.924)
Mean change from baseline (SD)	-0.48 (0.790)	-0.46 (0.753)	-0.06 (0.831)
Adjusted mean change from baseline (SE)	-0.45 (0.0537)	-0.47 (0.0538)	-0.03 (0.0540)
95% CI for adj mean change from baseline	(-0.55, -0.34)	(-0.58, -0.37)	(-0.13, 0.08)
Difference from placebo (SE)	-0.42 (0.0697)	-0.45 (0.0696)	-
95% CI for difference from placebo	(-0.56, -0.28)	(-0.58, -0.31)	-
P-value vs placebo[c]	<0.0001	<0.0001	-

a　MIXED model:　postbaseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline.
b　Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least 1 postbaseline value.
c　Nominal p-value.
Adj adjusted; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; HbA1c glycated haemoglobin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error; vs versus
MB102229 試験（24 週間の短期投与）の治験総括報告書　表 14 から引用

図 26　　HbA1c のベースラインからの経時的変化－24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）



最大の解析対象集団は二重盲検短期投与期間中に治験薬の投与を 1 回以上受けた無作為化化症例のうち、IVRS 割付けシステムのエラーの発生により最初の 55 例の無作為化症例を除外したすべての症例からなる。
平均は投与、ベースライン値、週、週-投与交互作用、週-ベースライン交互作用及び層（すべての層別因子の各組み合わせについて 1 つの項）を独立変数とした混合モデルに基づくベースラインからの平均変化量を表す。
エラーバーは、ベースラインからの調整平均変化量の 95% CI を表す。各投与群の記号は、エラーバーの重なりを防ぐために水平方向にずらして示した。
Adj：調整、D5：ダパグリフロジン 5 mg、D10：ダパグリフロジン 10 mg、DAPA：ダパグリフロジン、INS：インスリン、IVRS：音声自動応答システム、n：被験者数、P：プラセボ

MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 3 から引用

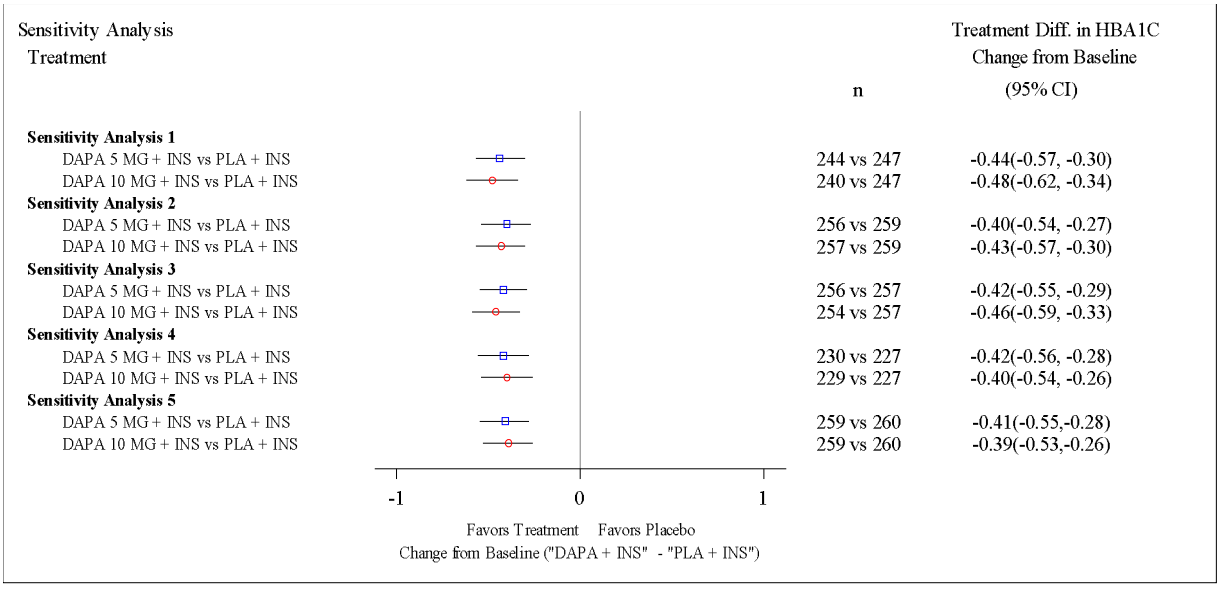
2.7.6.2.6.3.1.1　　感度解析

主要評価項目の分析の頑健性を評価するために下記に示す 5 つの感度解析を実施した。

- インスリン投与量の漸増が主要評価項目に及ぼす影響を検討するための解析
- 治療意図群（intention-to-treat, ITT）における estimand（すなわち、試験の中止を考慮しない投与 24 週時での治療差）を推測する解析
- ベースライン時の評価及び投与 24 週時の治療後評価に LOCF を用いた項目を 1 つ以上有する被験者を対象として、共分散分析（ANCOVA）により有効性を推測する解析
- ベースライン時の評価及び投与 24 週時の評価を有する被験者を対象として、ANCOVA により有効性を推測する解析（すなわち、「試験終了者」を対象とした解析）
- 主要評価項目に対する de facto estimand（ITT）を推測するための解析

感度解析の結果は総じて、プラセボと比較したときの投与 24 週における HbA1c のベースラインからの変化量に対する主要解析の頑健性を示した。感度解析の結果を図 27に示す。

図 27　　投与 24 週における HbA1c のベースラインからの変化量を比較した感度解析の Forest plot－24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）



Sensitivity analysis 1: excluded measurements obtained after the first instance the 25% uptitration criteria is met.
Sensitivity analysis 2: conducted regardless of premature discontinuation.
Sensitivity analysis 3: is the ANCOVA analysis using LOCF methodology.
Sensitivity analysis 4: is the ANCOVA analysis with observed data.
Sensitivity analysis 5: is the ANCOVA analysis using data generated by multiple imputation.
ANCOVA analysis of covariance; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; Diff difference; HbA1c glycated haemoglobin; INS insulin; LOCF last observation carried forward; n number of subjects in the analysis; PLA placebo; vs versus
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 4 から引用

2.7.6.2.6.3.1.2　　サブグループ解析

サブグループ解析では、投与 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量についてサブグループ間での一貫性を評価した。総じて、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c に対する影響は、評価したサブグループ間で概ね一貫性を示したが、いくつかのサブグループ解析では患者数が少なかったため解析には限界があった。サブグループ解析の結果を図 28に示す。

図 28　　投与 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量のサブグループ別 Forest plot－24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）

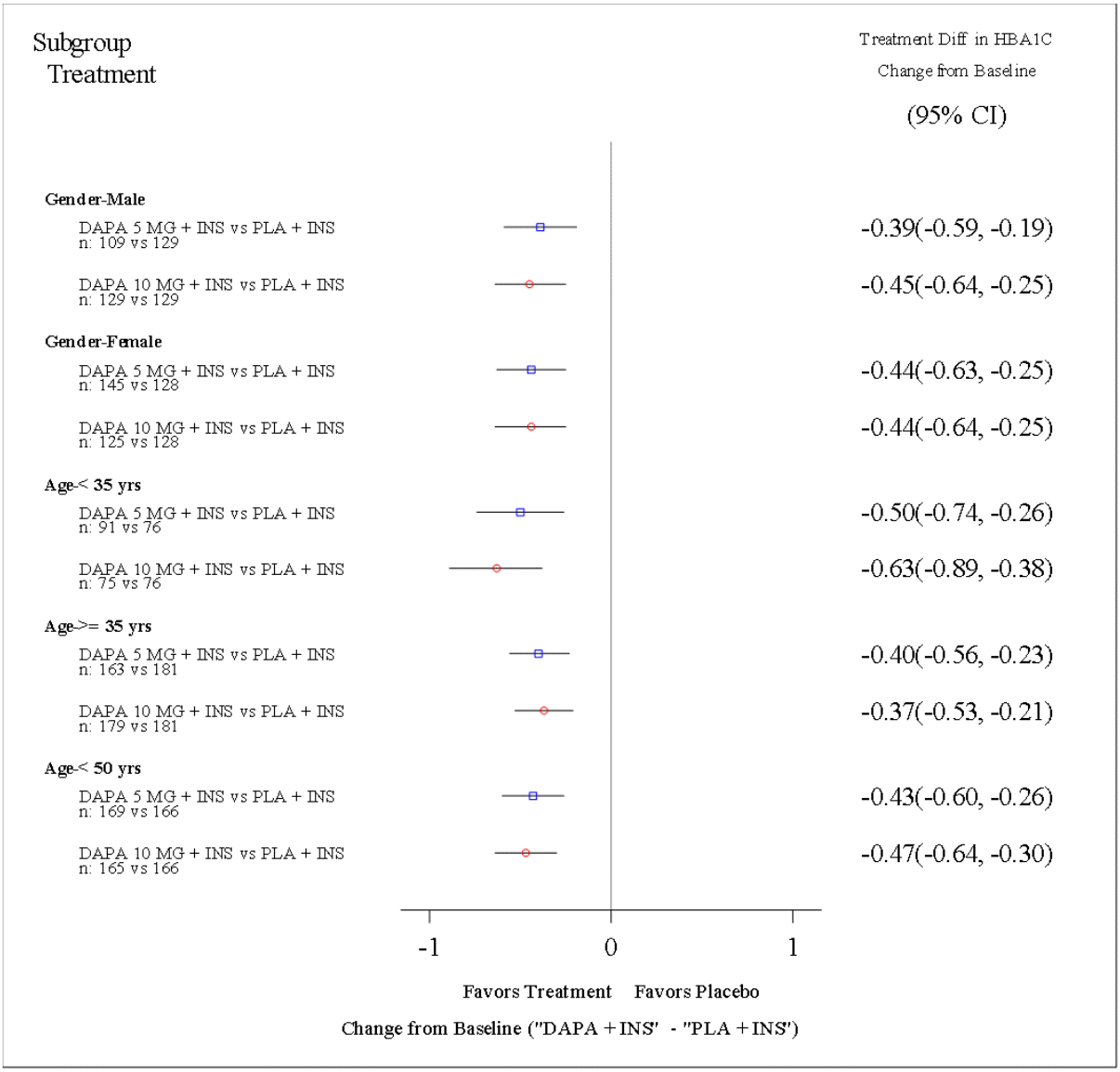


図 28　投与 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量のサブグループ別 Forest plot－24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）（続き）

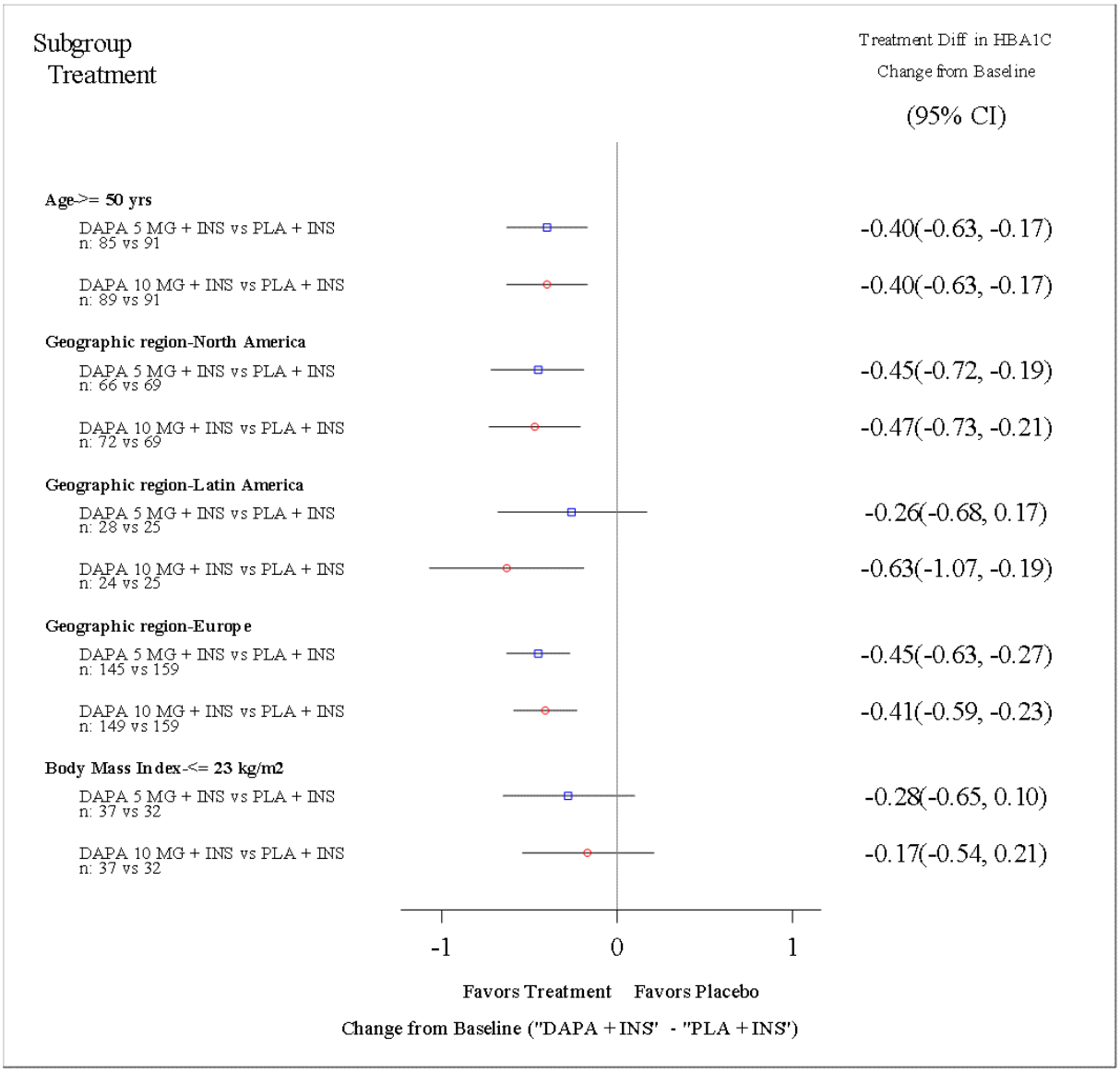
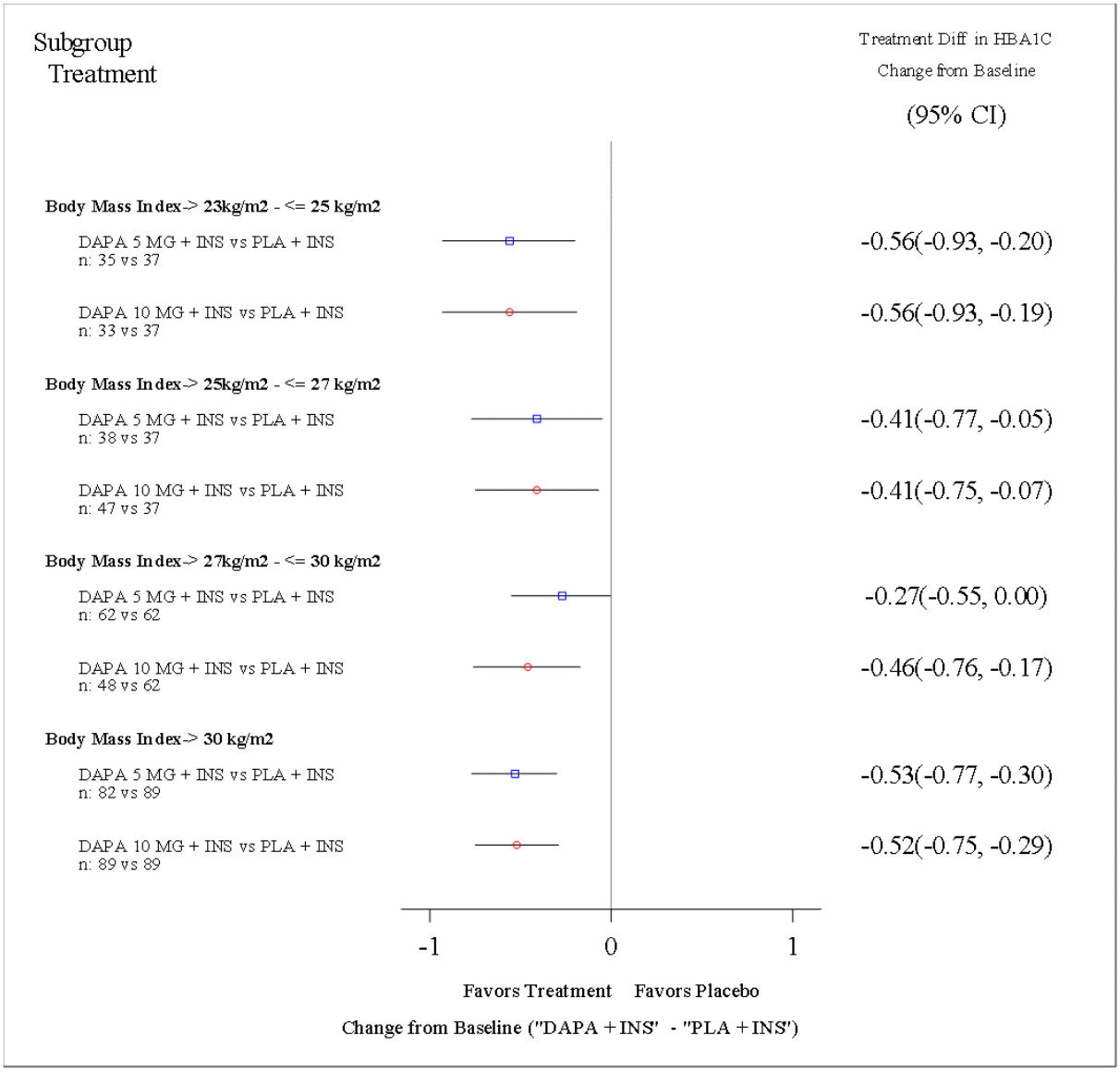


図 28　　投与 24 週時における HbA1c のベースラインからの変化量のサブグループ別 Forest plot－24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）（続き）



Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline subgroup treatment*subgroup, and treatment*week*subgroup.　Stratum includes 1 term for each combination of all stratification factors.
n is the number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least 1 postbaseline value.
CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; Diff difference; HbA1c glycated haemoglobin; INS insulin; n number of subjects in the analysis; PLA placebo; vs versus
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 5 から引用

2.7.6.2.6.3.2　　副次評価項目

全ての副次評価項目について、プラセボと比較してダパグリフロジン 5 mg 及びダパグリフロジン 10 mg の統計学的有意性が認められた（すべての比較に関して p<0.0001）。

2.7.6.2.6.3.2.1 インスリンの 1 日投与量の変化率

投与 24 週時におけるインスリンの 1 日投与量がプラセボ群に比べてダパグリフロジン両投与群で統計学的に有意に減少しており（表 85）、ベースラインからの調整済み平均変化率は、ダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ-7.74%及び-12.16%であり、プラセボ群では 1.16%であった。インスリンの 1 日投与量の調整済み平均変化率のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-8.80%、ダパグリフロジン 10 mg 群で-13.17%であった。ダパグリフロジン群におけるインスリン用量の減少の多くが投与開始から 2 週間以内に生じ、用量減少の効果は短期投与期間を通じて認められた（図 29）。

表 85 インスリンの 1 日投与量の変化率—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)
Total daily insulin dose (IU) at Week 24[a]			
N[b]	258	254	258
Baseline mean (SD)	62.91 (46.157)	59.59 (28.203)	61.74 (26.557)
Week 24 mean (SD)	56.12 (30.750)	52.35 (27.379)	62.13 (27.406)
Mean percent change from baseline (SD)	7.00 (221.615)	-10.67 (22.916)	2.29 (22.300)
Adj. mean percent change from baseline (SE)	-7.74 (1.4881)	-12.16 (1.4326)	1.16 (1.6593)
95% CI for adj. mean % change from baseline	(-10.61, -4.77)	(-14.92, -9.30)	(-2.04, 4.47)
Difference from placebo (SE)	-8.80 (1.9555)	-13.17 (1.8643)	
95% CI for difference from placebo	(-12.56, -4.88)	(-16.75, -9.43)	
P-value vs placebo[c]	<0.0001	<0.0001	

Derived from: Table 11.2.1.1

a Mixed model: ln(post)-ln(baseline) = ln(baseline) treatment week stratum week*treatment week*ln(baseline). Mean percent change from baseline calculated using the geometric mean back-transformed from the results calculated under the logarithm transformation. Stratum includes 1 term for each combination of all stratification factors.

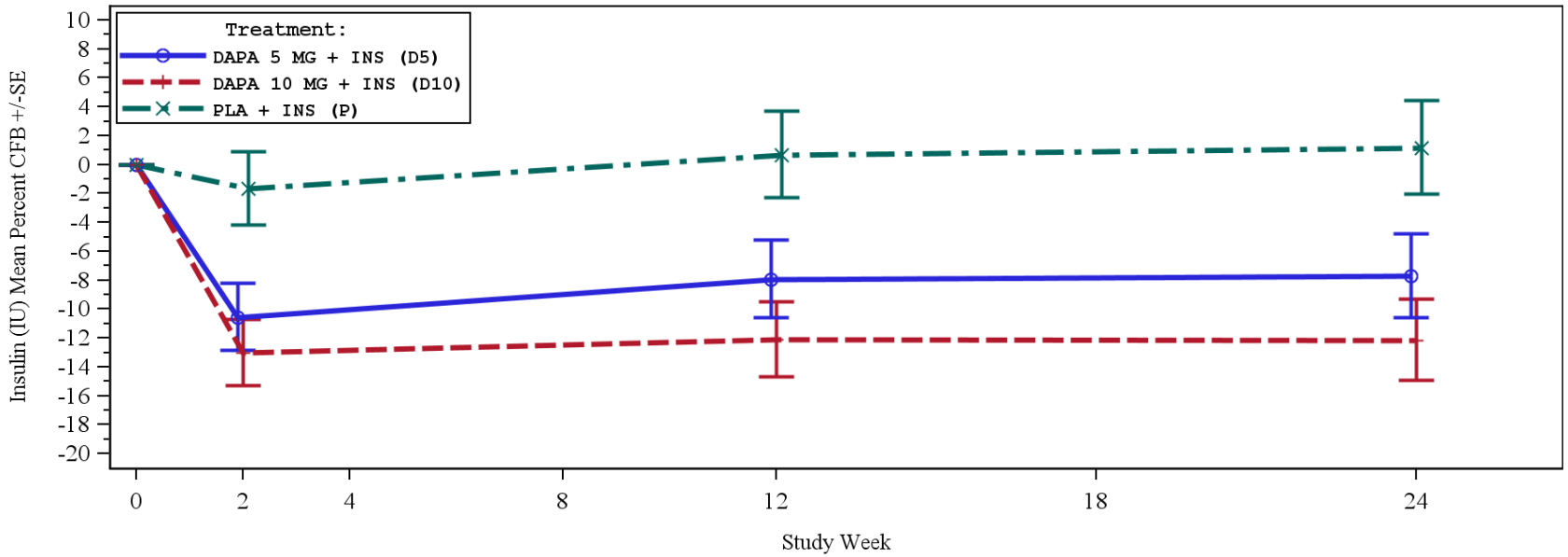
b Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least 1 postbaseline value.

c Nominal p-value.

Adj Adjusted; CI Confidence interval; DAPA Dapagliflozin; INS Insulin; IU International units; N number of subjects; PLA placebo; SD Standard deviation; SE Standard error; vs versus

MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書 表 15 から引用

図 29　　インスリンの 1 日投与量のベースラインからの経時的変化—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）



Sample Size at Timepoint (n)						
D5:	258	255		236		226
D10:	254	253		238		225
P:	258	254		229		217

Full analysis dataset consists of all randomised subjects who took at least 1 dose of double-blind study drug during the short-term double-blind period, excluding the first 55 randomised subjects due to the presence of an IVRS randomisation system error.
Mean refers to mean percent change from baseline based on a mixed model with treatment, ln(baseline) value, week, week-by-treatment interaction, week-by-ln(baseline) interaction and stratum (1 term for each combination of all stratification factors) as independent variables.
Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean percent change from baseline.
Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.
D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; IVRS Interactive Voice Response System; n number of subjects; P placebo; PLA placebo
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 6 から引用

2.7.6.2.6.3.2.2 体重の変化率

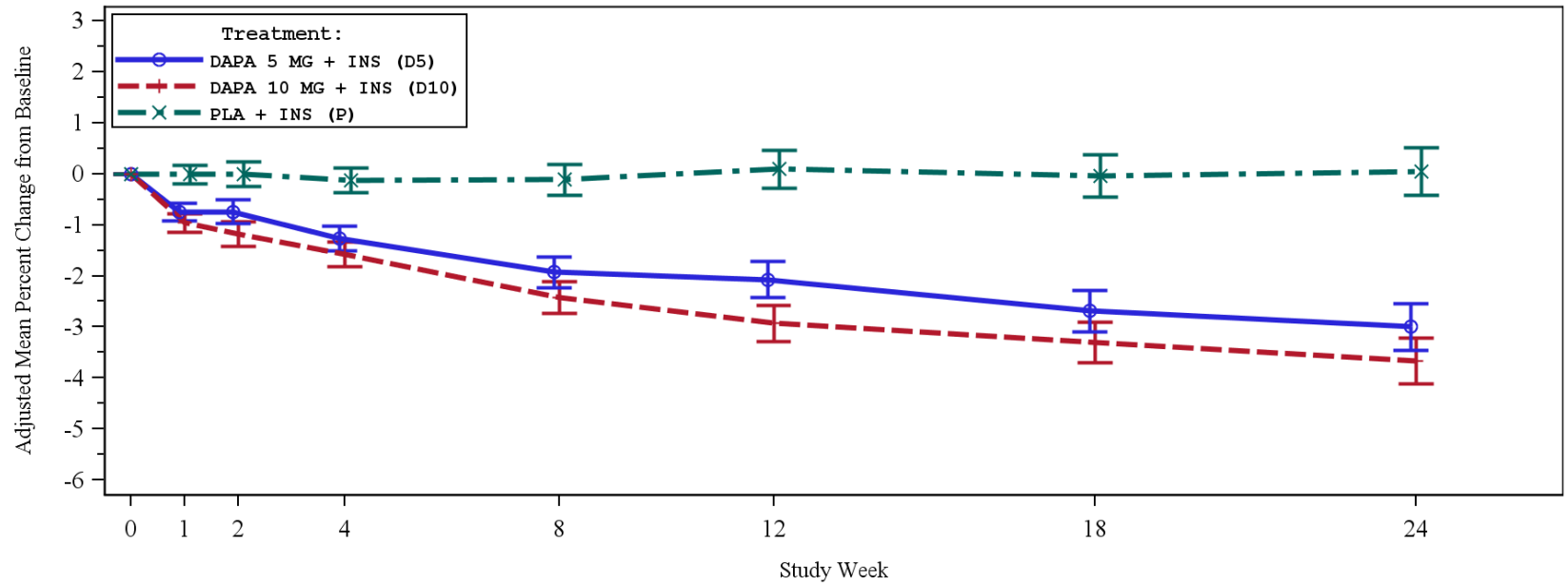
投与 24 週時における体重がプラセボ群に比べてダパグリフロジン両投与群で統計学的に有意に減少しており（表 86）、体重の調整済み平均変化率のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-3.05%、ダパグリフロジン 10 mg 群で-3.72%であった。ダパグリフロジン群での体重減少の効果は 24 週間短期投与期間を通じて認められた（図 30）。

表 86 体重の変化率—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)
Body weight (kg) at Week 24[a]			
N[b]	259	258	259
Baseline mean (SD)	81.85 (18.582)	81.76 (16.493)	84.42 (18.506)
Week 24 mean (SD)	79.38 (18.152)	78.72 (15.906)	84.50 (18.752)
Mean percent change from baseline (SD)	-3.00 (3.704)	-3.65 (3.716)	0.08 (3.210)
Adj. mean percent change from baseline (SE)	-3.00 (0.2330)	-3.67 (0.2299)	0.05 (0.2407)
95% CI for adj. mean % change from baseline	(-3.45, -2.54)	(-4.12, -3.22)	(-0.42, 0.52)
Difference from placebo (SE)	-3.05 (0.3251)	-3.72 (0.3213)	
95% CI for difference from placebo	(-3.68, -2.41)	(-4.34, -3.08)	
P-value vs placebo[c]	<0.0001	<0.0001	

a Mixed model: ln(post)-ln(baseline) = ln(baseline) treatment week stratum week*treatment week*ln(baseline). Mean percent change from baseline calculated using the geometric mean back-transformed from the results calculated under the logarithm transformation. Stratum includes 1 term for each combination of all stratification factors.
b Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least 1 postbaseline value.
c Nominal p-value.
Adj adjusted; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error; vs versus
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書 表 16 から引用

図 30　　体重のベースラインからの経時的変化—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）



Sample Size at Timepoint (n)								
D5:	259	257	255	250	249	243	236	231
D10:	258	246	246	254	251	249	240	236
P:	259	253	251	256	251	240	235	230

Mean refers to mean percent change from baseline based on a mixed model with treatment, ln(baseline) value, week, week-by-treatment interaction, week-by-ln (baseline) interaction and stratum (1 term for each combination of all stratification factors) as independent variables.
Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean percent change from baseline.　Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.
BL baseline; D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; n number of subjects; P placebo; PLA placebo; W week
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 7 から引用

2.7.6.2.6.3.2.3　　CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値の変化

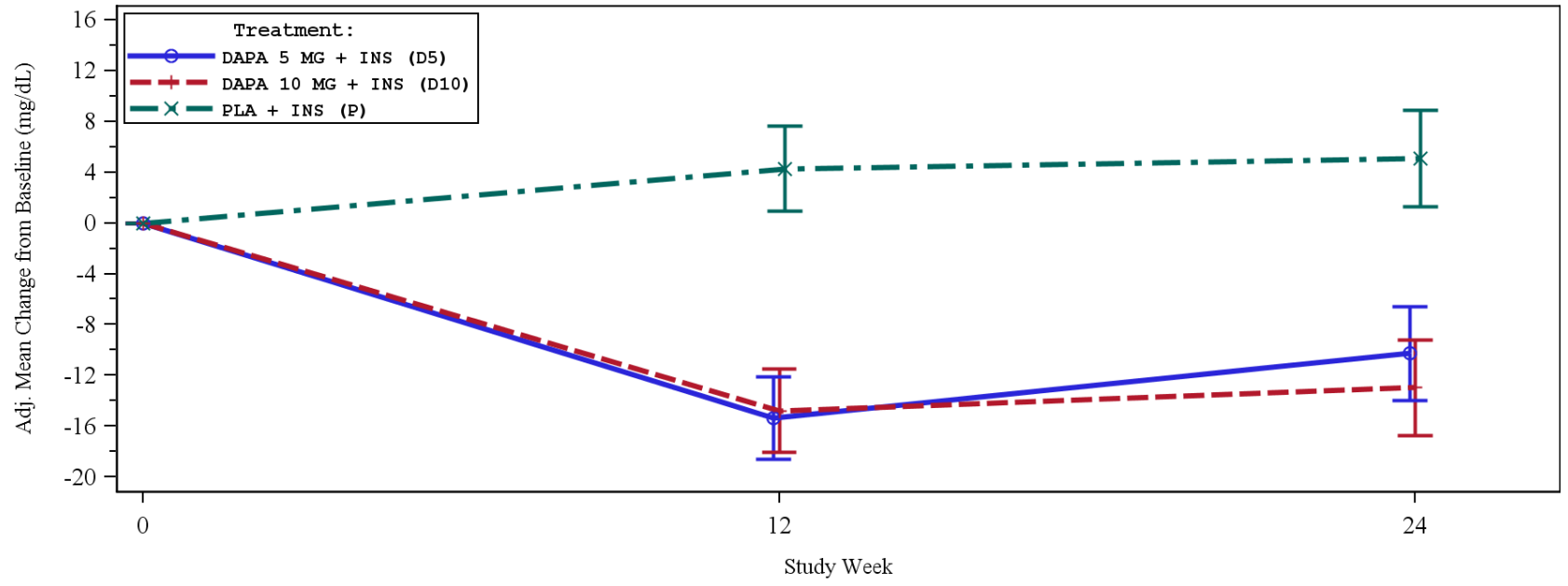
投与 24 週時における CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値がプラセボ群に比べてダパグリフロジン両投与群で統計学的に有意に減少しており（表 87）、ベースラインからの調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-15.34 mg/dL、ダパグリフロジン 10 mg 群で-18.03 mg/dL であった。平均血糖値の低下効果は投与 12 週時及び投与 24 週時で同様であった（図 31）。投与 24 週時の午前 0 時から午後 24 時までの 24 時間にわたる間質液中の平均糖濃度及び標準誤差を図 32に示す。ダパグリフロジン群で平均糖濃度が一日を通じて減少していたことが確認された。

表 87　　CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値の変化—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)
24-hour CGM mean value (mg/dL) at Week 24[a]			
N[b]	238	239	234
Baseline mean (SD)	192.91 (29.866)	189.40 (27.257)	191.35 (29.613)
Week 24 mean (SD)	178.29 (31.845)	173.60 (26.671)	192.87 (34.230)
Mean change from baseline (SD)	-14.62 (29.073)	-15.80 (28.602)	1.52 (33.501)
Adjusted mean change from baseline (SE)	-10.28 (1.8862)	-12.97 (1.9231)	5.06 (1.9320)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-13.99, -6.58)	(-16.75, -9.20)	(1.27, 8.85)
Difference from placebo (SE)	-15.34 (2.4859)	-18.03 (2.5050)	
95% CI for difference from placebo	(-20.22, -10.46)	(-22.95, -13.11)	
P-value vs placebo[c]	<0.0001	<0.0001	

a　Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline.
b　N is the number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least 1 postbaseline value.
c　Nominal p-value.
Adj adjusted; CGM continuous glucose monitoring; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error; vs versus
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 17 から引用

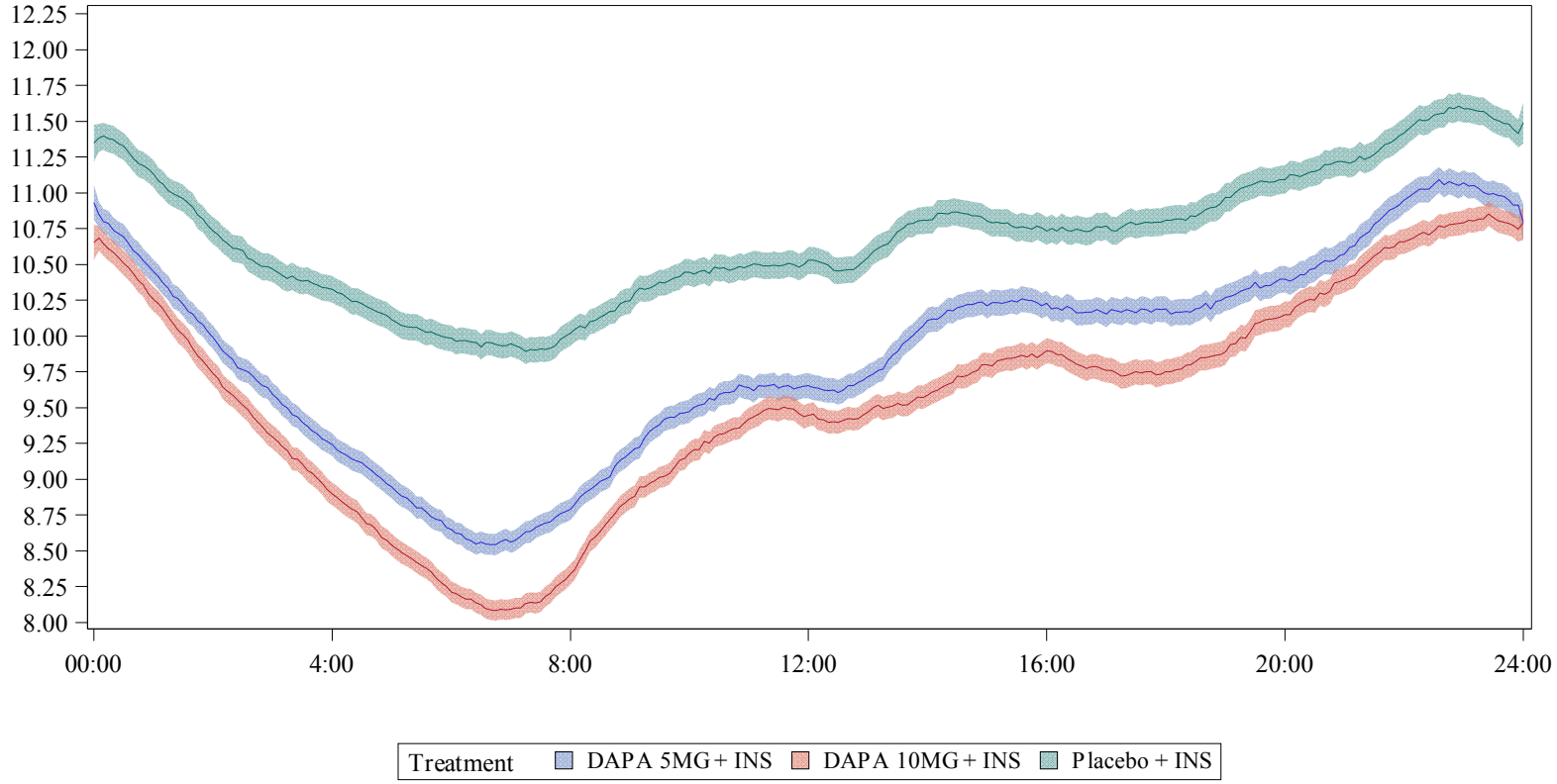
図 31　　CGM に基づく 24 時間血糖値の平均値のベースラインからの経時的変化—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）



Sample Size at Timepoint (n)			
D5:	238	234	220
D10:	239	234	211
P:	234	228	213

Mean refers to mean change from baseline based on a mixed model with treatment, baseline value, week, week-by-treatment interaction, week-by-baseline interaction and stratum (1 term for each combination of all stratification factors) as independent variables.　Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline.　Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.
Adj adjusted; D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; n number of subjects; P placebo; PLA placebo
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 8 から引用

図 32　　投与 24 週時における間質液中の持続糖濃度の平均値—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）



The CGM glucose readings are collected every 5 minutes.
The figure shows the data collected starting from 00:00.　The actual start time for 24-hour readings may vary for each subject.　Data were obtained from a 2-week collection period.
CGM continuous glucose monitoring; DAPA dapagliflozin; INS insulin; SE standard error
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 9 から引用

2.7.6.2.6.3.2.4 CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅の変化

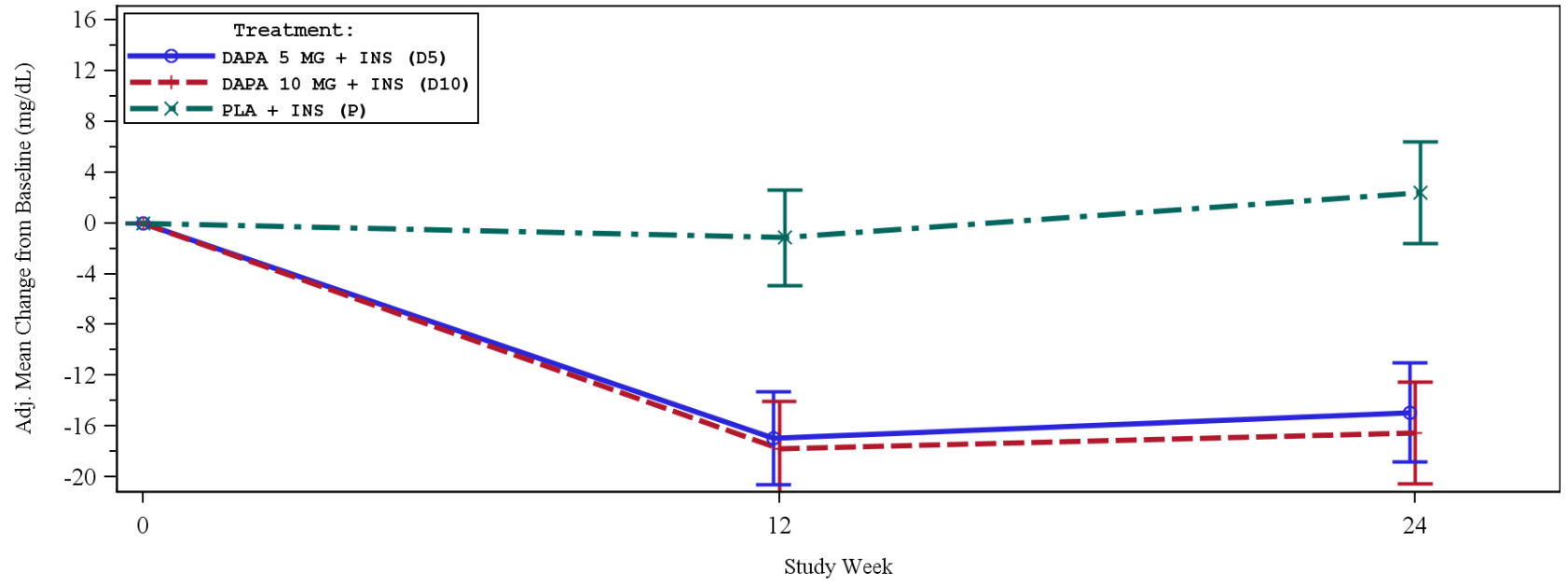
投与 24 週時における CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅（MAGE）は、プラセボ群に比べてダパグリフロジン両投与群で統計学的に有意に減少した（表 88）。MAGE のベースラインからの調整済み平均変化量は、ダパグリフロジン 5 mg＋インスリン群で-14.92 mg/dL、ダパグリフロジン 10 mg＋インスリン群で-16.55 mg/dL、プラセボ＋インスリン群で 2.38 mg/dL であった。MAGE の調整済み平均変化量のプラセボ＋インスリン群との差は、ダパグリフロジン 5 mg＋インスリン群で-17.30 mg/dL（95% CI：-22.46, -12.14）、ダパグリフロジン 10 mg＋インスリン群で-18.93 mg/dL（95% CI：-24.13, -13.73）であった。MAGE の減少効果は投与 12 週時と投与 24 週時で同様であった（図 33）。

表 88 CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅の変化—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）

	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)
24-hour CGM MAGE (mg/dL) at Week 24[a]			
N[b]	238	239	234
Baseline mean (SD)	170.66 (31.114)	170.97 (31.398)	169.09 (34.269)
Week 24 mean (SD)	152.23 (34.448)	150.49 (32.802)	168.13 (34.892)
Mean change from baseline (SD)	-18.43 (29.361)	-20.48 (31.338)	-0.96 (31.927)
Adjusted mean change from baseline (SE)	-14.92 (1.9915)	-16.55 (2.0419)	2.38 (2.0477)
95% CI for adj. mean change from baseline	(-18.83, -11.01)	(-20.56, -12.55)	(-1.64, 6.40)
Difference from placebo (SE)	-17.30 (2.6273)	-18.93 (2.6482)	
95% CI for difference from placebo	(-22.46, -12.14)	(-24.13, -13.73)	
P-value vs placebo[c]	<0.0001	<0.0001	

a Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline.
b N is the number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least 1 postbaseline value.
c Nominal p-value.
Adj Adjusted; CGM continuous glucose monitoring; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; INS insulin; MAGE mean amplitude of glucose excursion; N number of subjects; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error; vs versus
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書 表 18 から引用

図 33　　CGM に基づく 24 時間血糖値の平均血糖変動幅のベースラインからの経時的変化—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）



Sample Size at Timepoint (n)			
D5:	238	234	220
D10:	239	234	211
P:	234	228	213

Mean refers to mean change from baseline based on a mixed model with treatment, baseline value, week, week-by-treatment interaction, week-by-baseline interaction and stratum (1 term for each combination of all stratification factors) as independent variables.　Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline.　Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.
Adj adjusted; D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; n number of subjects; P placebo; PLA placebo
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 10 から引用

2.7.6.2.6.3.2.5　CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化

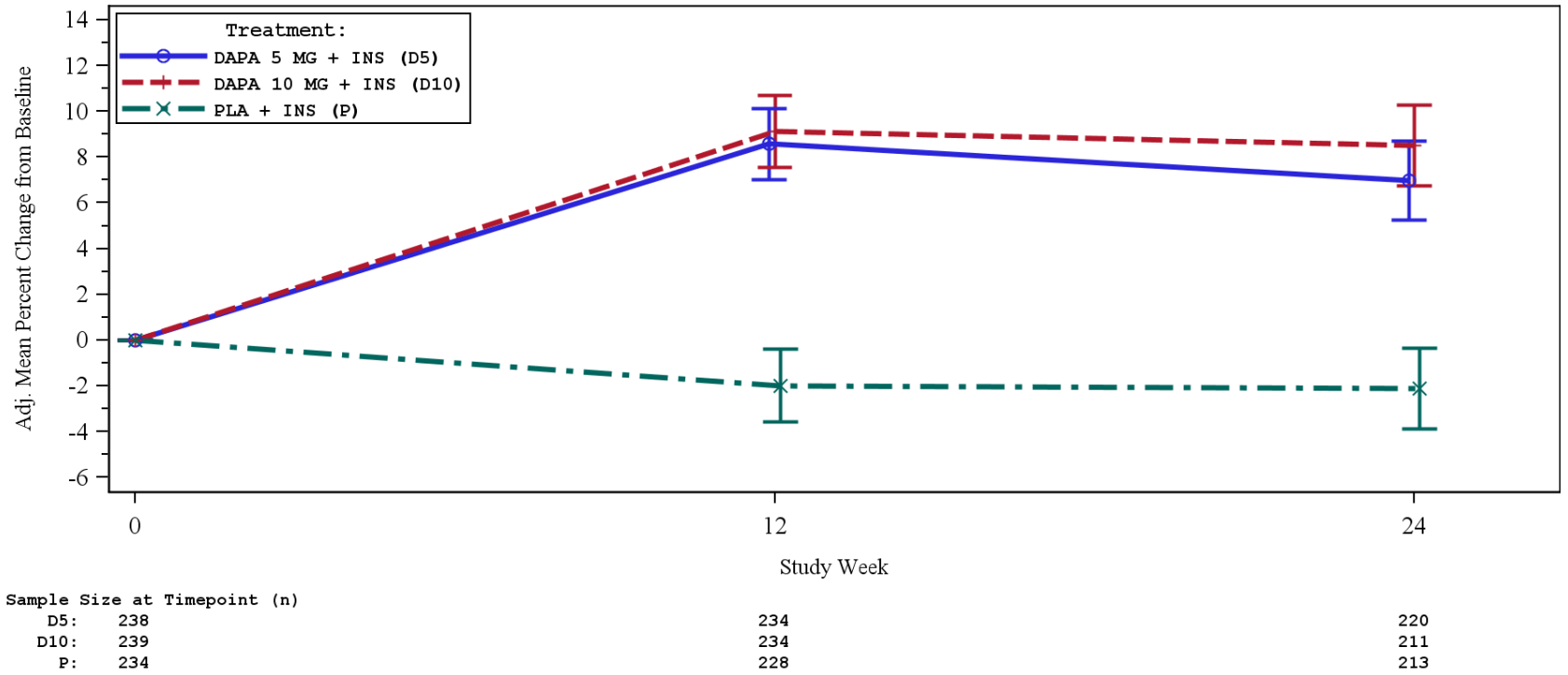
投与 24 週時において、CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に上昇した（表 89）。本効果は投与 12 週時と投与 24 週時で同様であった（図 34）。投与 24 週間時にダパグリフロジン群で認められた 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下となった割合の上昇は、ダパグリフロジン 70 mg/dL 未満となった割合の上昇を伴っていなかった（表 92）。

表 89　CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合の変化—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)
24-hour CGM values >70 mg/dL and ≤180 mg/dL(%) at Week 24[a]			
N[b]	238	239	234
Baseline mean (SD)	43.19 (12.368)	44.57 (12.374)	44.42 (12.893)
Week 24 mean (SD)	52.29 (14.840)	54.64 (13.101)	43.84 (14.717)
Mean change from baseline (SD)	9.10 (13.477)	10.07 (14.149)	-0.58 (14.018)
Adjusted mean change from baseline (SE)	6.98 (0.8824)	8.52 (0.9000)	-2.13 (0.9032)
95% CI for adjusted mean change from baseline	(5.25, 8.71)	(6.75, 10.29)	(-3.90, -0.35)
Difference from placebo (SE)	9.11 (1.1611)	10.65 (1.1689)	
95% CI for difference from placebo	(6.83, 11.39)	(8.35, 12.94)	
P-value vs placebo[c]	<0.0001	<0.0001	

a　Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline
b　Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and at least 1 postbaseline value.
c　Nominal p-value.
CGM continuous glucose monitoring; CI confidence interval; DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo; SD standard deviation; SE standard error; vs versus
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 19 から引用

図 34　CGM に基づく 24 時間血糖値が 70 mg/dL 超 180 mg/dL 以下であった割合のベースラインからの経時的変化—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）



Mean refers to mean change from baseline based on a mixed model with treatment, baseline value, week, week-by-treatment interaction, week-by-baseline interaction and stratum (1 term for each combination of all stratification factors) as independent variables.　Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean change from baseline.　Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.
Adj adjusted; D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; n number of subjects; P placebo; PLA placebo
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 11 から引用

2.7.6.2.6.3.2.6 重度の低血糖事象を伴わずに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合

投与 24 週時において、重度の低血糖事象を伴わずに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合は、プラセボ群に比べてダパグリフロジン両投与群で統計学的に有意に上昇しており、ダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ 49.6%及び 50.8%であり、プラセボ群では 25.3%であった。重度の低血糖事象を伴わない 0.5%以上の HbA1c 低下の達成についてのプラセボ群に対するオッズ比は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 3.09（95% CI：2.10, 4.56；p<0.0001）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 3.29（95% CI：2.23, 4.85；p<0.0001）であった。

2.7.6.2.6.3.3 探索的評価項目

探索的評価項目の要約データを表 90、表 91及び表 92に示す。

0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者に報告された非重度の低血糖事象の発現率は、プラセボ群と比較して、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群でわずかに低下した（表 90）。

ベースラインで高血圧を示した被験者に認められた座位 SBP 測定値は、プラセボ群と比較して、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群でわずかに低下した（表 91）。

表 90 ベースラインから投与 24 週時までに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者に発現した非重度の低血糖事象数（被験者 1 例あたり）—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)
Number of subjects who achieved an HbA1c reduction of ≥ 0.5% from baseline to Week 24	134	139	69
Number of non-severe hypoglycaemic events[a]	2232	2572	1426
Mean number of non-severe hypoglycaemic events per subject[a]	16.66	18.50	20.67
Event rate (SE in log scale)[b]	15.89 (0.1181)	17.42 (0.1111)	21.61 (0.1366)
95% CI for event rate	(12.61, 20.03)	(14.01, 21.66)	(16.53, 28.25)
Rate ratio vs placebo (SE in log scale)[b]	0.74 (0.1619)	0.81 (0.1576)	
95% CI for rate ratio vs placebo	(0.54, 1.01)	(0.59, 1.10)	

a Information is based on subjects who achieved an HbA1c reduction of ≥ 0.5% from baseline to Week 24 (LOCF).
b Event rate and rate ratio are based on Poisson regression, with adjustment for baseline HbA1c and Stratum which includes one term for each combination of all stratification factors.
Data included are up to 8 days post last dose of short-term double-blind treatment (or up to the start of long-term dose if earlier).
DAPA dapagliflozin; INS insulin; LOCF last observation carried forward; PLA placebo; SE standard error; vs versus
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書 表 20 から引用

表 91 ベースラインから投与 24 週時までの座位 SBP の変化—24 週短期投与期間（ベースライン時高血圧を伴う最大の解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=38)	DAPA 10 mg + INS (N=40)	PLA + INS (N=44)
N[a]	36	39	40
Mean (SD)	134.83 (11.448)	133.72 (12.540)	136.38 (11.738)
Change from baseline: mean (SD)	-11.47 (12.509)	-14.21 (12.685)	-11.00 (9.033)
Adjusted change from baseline: mean (SE)	-11.18 (1.9686)	-13.98 (1.8302)	-10.05 (1.8669)
95% CI for adjusted mean change from baseline	(-15.08, -7.29)	(-17.60, -10.36)	(-13.74, -6.35)
Difference from placebo (SE)	-1.13 (2.4946)	-3.93 (2.4614)	
95% CI for difference from placebo	(-6.08, 3.81)	(-8.81, 0.94)	

a Number of subjects in full analysis dataset with hypertension at baseline and with non-missing baseline and Week t values.

Data included is up to 4 days post last dose of short-term double-blind treatment (or up to the start of long-term dose if earlier).

Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline

Stratum includes 1 term for each combination of all stratification factors.

Hypertension at baseline is defined as seated systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or seated diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg.

DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo; SE standard error

MB102229 試験（24 週間の短期投与）の治験総括報告書 表 21 から引用

表 92 ベースラインから投与 24 週時までの他の有効性評価項目の要約—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)
HbA1c reduction of ≥0.5%			
Mean baseline HbA1c (percent)	8.67	8.65	8.86
X[a]/N[b]	134/256	139/254	69/257
Percent	52.3%	54.7%	26.8%
Odds ratio vs placebo (SE in log scale)	3.24 (0.1975)	3.63 (0.1978)	
95% CI for odds ratio vs placebo	(2.20, 4.77)	(2.46, 5.34)	
HbA1c <7.0%			
Mean baseline HbA1c (percent)	8.25	7.86	8.40
X[a]/N[b]	12/256	15/254	4/257
Percent	4.7%	5.9%	1.6%
Odds ratio vs placebo (SE in log scale)	3.10 (0.5911)	4.11 (0.5765)	
95% CI for odds ratio vs placebo	(0.97, 9.87)	(1.33, 12.74)	
Change in FPG (mmol/L)			
N[c]	219	217	220
Mean (SD)	9.03 (3.296)	8.73 (3.598)	10.59 (4.194)
Change from baseline: mean (SD)	-1.50 (4.878)	-0.96 (5.024)	0.11 (5.988)
Adjusted change from baseline: mean (SE)	-1.13 (0.2580)	-1.30 (0.2614)	0.41 (0.2606)

表 92　ベースラインから投与 24 週時までの他の有効性評価項目の要約—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)
95% CI for adjusted mean change from baseline	(-1.64, -0.63)	(-1.82, -0.79)	(-0.10, 0.92)
Difference from placebo (SE)	-1.54 (0.3447)	-1.71 (0.3462)	
95% CI for difference from placebo	(-2.22, -0.87)	(-2.39, -1.03)	
Percent of 24-hour CGM readings ≤70 mg/dL			
N[c]	220	211	213
Mean (SD)	4.93 (5.262)	5.00 (4.683)	5.20 (5.242)
Change from baseline:mean (SD)	-0.39 (4.963)	-0.46 (5.072)	0.17 (4.796)
Adjusted change from baseline: mean (SE)	-0.55 (0.3167)	-0.59 (0.3241)	-0.12 (0.3263)
95% CI for adjusted mean change from baseline	(-1.17, 0.07)	(-1.23, 0.05)	(-0.76, 0.52)
Difference from placebo (SE)	-0.43 (0.4116)	-0.47 (0.4145)	
95% CI for difference from placebo	(-1.24, 0.38)	(-1.29, 0.34)	
Change in SMBG (mg/dL)			
N[c]	82	81	84
Mean (SD)	125.72 (77.752)	129.28 (67.799)	131.37 (78.575)
Change from baseline: mean (SD)	-4.74 (35.650)	-14.68 (33.545)	-5.38 (38.958)
Adjusted change from baseline: mean (SE)	-7.11 (4.1891)	-15.63 (4.0156)	-6.62 (4.2293)
95% CI for adjusted mean change from baseline	(-15.36, 1.13)	(-23.53, -7.73)	(-14.94, 1.70)
Difference from placebo (SE)	-0.49 (5.0705)	-9.01 (5.1067)	
95% CI for difference from placebo	(-10.48, 9.49)	(-19.06, 1.05)	
Change in postprandial SMBG (mg/dL)			
N[c]	187	179	182
Mean (SD)	139.89 (86.835)	133.53 (79.300)	137.91 (85.032)
Change from baseline: mean (SD)	-8.07 (50.665)	-11.79 (48.548)	-2.19 (48.351)
Adjusted change from baseline: mean (SE)	-8.89 (3.5954)	-13.49 (3.6445)	-3.75 (3.6769)
95% CI for adjusted mean change from baseline	(-15.95, -1.83)	(-20.64, -6.33)	(-10.97, 3.47)
Difference from placebo (SE)	-5.14 (4.6874)	-9.73 (4.7198)	
95% CI for difference from placebo	(-14.34, 4.07)	(-19.00, -0.46)	
Change in postprandial CGM (mg/dL)			
N[c]	189	179	183
Mean (SD)	188.63 (44.332)	185.57 (36.253)	197.56 (44.107)
Change from baseline: mean (SD)	-13.27 (46.580)	-13.17 (40.438)	3.45 (45.754)
Adjusted change from baseline: mean (SE)	-7.55 (2.9847)	-9.50 (3.0513)	5.09 (3.0644)
95% CI for adjusted mean change from baseline	(-13.41, -1.69)	(-15.49, -3.51)	(-0.92, 11.11)
Difference from placebo (SE)	-12.64 (3.9559)	-14.59 (3.9936)	
95% CI for difference from placebo	(-20.41, -4.87)	(-22.44, -6.75)	
Change in standard deviation of CGM (mg/dL)			
N[c]	220	211	213
Mean (SD)	60.14 (14.756)	59.77 (13.100)	66.24 (14.784)

表 92 ベースラインから投与 24 週時までの他の有効性評価項目の要約—24 週短期投与期間（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=259)	DAPA 10 mg + INS (N=259)	PLA + INS (N=260)
Change from baseline: mean (SD)	-6.99 (11.414)	-7.07 (12.472)	-0.00 (12.522)
Adjusted change from baseline: mean (SE)	-5.53 (0.8048)	-5.70 (0.8251)	1.25 (0.8270)
95% CI for adjusted mean change from baseline	(-7.11, -3.95)	(-7.32, -4.08)	(-0.38, 2.87)
Difference from placebo (SE)	-6.77 (1.0671)	-6.95 (1.0757)	
95% CI for difference from placebo	(-8.87, -4.68)	(-9.06, -4.84)	

a Number of responders.
b Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and Week 24 (LOCF) values.
c Number of subjects in full analysis dataset with non-missing baseline and Week t values.
Odds ratio is based on logistic regression, with adjustment for baseline HbA1c and stratum which includes 1 term for each combination of all stratification factors. In case of less than 5 events per treatment group on average, the Fisher exact test is used.
Data included is up to 1 day post last dose of short-term double-blind treatment (or up to the start of long-term dose if earlier).
Mixed model: change from baseline = baseline treatment week stratum week*treatment week*baseline.
Stratum includes 1 term for each combination of all stratification factors.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; LOCF last observation carried forward; PLA placebo; SE standard error; vs versus
MB102229 試験（24 週間の短期投与）の治験総括報告書 表 22 から引用

2.7.6.2.6.4 安全性の評価

2.7.6.2.6.4.1 曝露量

24 週間の二重盲検短期投与期間中の曝露量を表 93に示す。治験薬に対する平均曝露量は、投与群間で同様であった。治験薬の累積曝露量はダパグリフロジン投与群のほうがプラセボ群より多く、これは IVRS 割付けシステムのエラーによってダパグリフロジン投与群のほうが、被験者数が多かったためである。

表 93 治験薬の曝露量の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

Duration (days)	Number of subjects (%) DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
1-7	1 (0.4)	3 (1.0)	2 (0.8)
8-30	7 (2.5)	3 (1.0)	3 (1.2)
31-60	4 (1.4)	3 (1.0)	7 (2.7)
61-90	7 (2.5)	5 (1.7)	7 (2.7)
91-120	1 (0.4)	4 (1.4)	2 (0.8)
121-180	247 (89.2)	262 (88.5)	228 (87.7)
>180	10 (3.6)	16 (5.4)	11 (4.2)
Summary Statistics			
Mean	160.3	163.0	159.8

表 93　　治験薬の曝露量の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

Duration (days)	Number of subjects (%)		
	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
Median	168.0	168.0	168.0
Min, Max	5, 201	1, 224	1, 187
Standard Deviation	33.42	29.41	33.26
Cumulative Exposure (Patient-Years)	121.6	132.1	113.7

This table includes all subjects in safety analysis set.　Percentages reported are based on the total number of subjects in each treatment group.　The extent of exposure to study drug during the short-term double-blind period is defined as the difference between the last and the first dose of study drug of the short-term double-blind treatment period plus 1 day.　Cumulative exposure is calculated as the sum of the exposure to study drug of all subjects (in years) in a treatment group
DAPA dapagliflozin; INS insulin; Max maximum; Min minimum; N number of subjects; PLA placebo
MB102229 試験（24 週間の短期投与）の治験総括報告書　表 23 から引用

2.7.6.2.6.4.2　　有害事象

24 週間の短期投与期間中の有害事象の要約を表 94、有害事象の発現状況を表 95に示す。

有害事象を発現した被験者の割合は、ダパグリフロジン両投与群のほうがプラセボ群より高く（ダパグリフロジン 5 mg 群：67.5%、ダパグリフロジン 10 mg 群：69.9%、プラセボ群：61.5%）、これは主にダパグリフロジンの既知の副作用（感染症および寄生虫症）によるものであった。また、ケトン関連事象及び過敏症に関する有害事象の発現率もダパグリフロジン群で高かった。

表 94　　有害事象の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

	Number of subjects (%)		
	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
At least one adverse event	187 (67.5)	207 (69.9)	160 (61.5)
At least one related adverse event	79 (28.5)	82 (27.7)	31 (11.9)
Deaths	0	0	1 (0.4)
At least one SAE	19 (6.9)	24 (8.1)	15 (5.8)
At least one related SAE	5 (1.8)	9 (3.0)	1 (0.4)
SAE leading to discontinuation of study drug	3 (1.1)	4 (1.4)	3 (1.2)
AE leading to discontinuation of study drug	6 (2.2)	8 (2.7)	9 (3.5)

MedDRA Version: 19.1
Includes non-serious adverse events with onset on or after the first date/time of double-blind treatment and on or prior to the last day of short-term double-blind treatment plus 4 days or up to the start date of the long-term period if earlier.
Includes serious adverse events with onset on or after the first date/time of double-blind treatment and on or prior to the last day of short-term double-blind treatment plus 30 days or up to the start date of the long-term period if earlier.
Only hypoglycemia（低血糖）and DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）events reported as SAEs are included in the AE, related AE, SAE, related SAE, and AE leading to discontinuation summary lines.
AE adverse event; DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo; SAE serious adverse event
MB102229 試験（24 週間の短期投与）の治験総括報告書　表 24 から引用

表 95　有害事象—24 週短期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
Total Subjects with an Event	187 (67.5)	207 (69.9)	160 (61.5)
感染症および寄生虫症	123 (44.4)	121 (40.9)	91 (35.0)
鼻咽頭炎	38 (13.7)	36 (12.2)	39 (15.0)
上気道感染	15 (5.4)	15 (5.1)	11 (4.2)
インフルエンザ	9 (3.2)	11 (3.7)	11 (4.2)
外陰腟真菌感染	7 (2.5)	9 (3.0)	3 (1.2)
副鼻腔炎	3 (1.1)	8 (2.7)	2 (0.8)
胃腸炎	5 (1.8)	7 (2.4)	4 (1.5)
真菌性性器感染	11 (4.0)	7 (2.4)	0
気管支炎	3 (1.1)	6 (2.0)	1 (0.4)
咽頭炎	9 (3.2)	6 (2.0)	4 (1.5)
外陰部腟カンジダ症	6 (2.2)	6 (2.0)	1 (0.4)
扁桃炎	1 (0.4)	5 (1.7)	0
尿路感染	18 (6.5)	5 (1.7)	12 (4.6)
膀胱炎	1 (0.4)	3 (1.0)	1 (0.4)
せつ	0	3 (1.0)	3 (1.2)
ウイルス性消化管感染	1 (0.4)	3 (1.0)	1 (0.4)
限局性感染	0	3 (1.0)	0
口腔ヘルペス	1 (0.4)	3 (1.0)	0
ウイルス性胃腸炎	3 (1.1)	2 (0.7)	0
性器カンジダ症	0	2 (0.7)	0
泌尿生殖器感染	0	2 (0.7)	0
皮膚感染	0	2 (0.7)	0
細菌性腟症	1 (0.4)	1 (0.3)	0
カテーテル留置部位感染	0	1 (0.3)	0
蜂巣炎	0	1 (0.3)	3 (1.2)
耳感染	3 (1.1)	1 (0.3)	0
毛包炎	0	1 (0.3)	1 (0.4)
真菌感染	2 (0.7)	1 (0.3)	0
性器感染	0	1 (0.3)	0
鼠径部膿瘍	0	1 (0.3)	0
麦粒腫	1 (0.4)	1 (0.3)	0
伝染性単核症	0	1 (0.3)	0
喉頭炎	4 (1.4)	1 (0.3)	0
医療機器使用部位感染	0	1 (0.3)	0
爪真菌症	0	1 (0.3)	0
骨髄炎	1 (0.4)	1 (0.3)	0
爪囲炎	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)
扁桃周囲膿瘍	0	1 (0.3)	0
百日咳	0	1 (0.3)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.3)	0
咽頭扁桃炎	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.8)
肺炎	0	1 (0.3)	3 (1.2)
気道感染	0	1 (0.3)	0

表 95　有害事象—24 週短期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
鼻炎	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.8)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.3)	0
歯膿瘍	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.8)
歯感染	5 (1.8)	1 (0.3)	1 (0.4)
泌尿生殖器真菌感染	0	1 (0.3)	0
腟感染	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)
ウイルス感染	3 (1.1)	1 (0.3)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.4)	1 (0.3)	0
外陰部腟炎	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.8)
膿瘍	0	0	1 (0.4)
四肢膿瘍	1 (0.4)	0	2 (0.8)
ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.4)
感染性関節炎	0	0	1 (0.4)
細菌尿	1 (0.4)	0	0
カンジダ性亀頭炎	1 (0.4)	0	0
子宮頚管炎	1 (0.4)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.4)
結膜炎	0	0	2 (0.8)
ウイルス性結膜炎	0	0	1 (0.4)
医療機器関連感染	1 (0.4)	0	0
丹毒	1 (0.4)	0	0
眼感染	0	0	1 (0.4)
歯肉膿瘍	0	0	1 (0.4)
歯肉炎	1 (0.4)	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.4)	0	0
埋込み部位感染	1 (0.4)	0	0
咬傷感染	1 (0.4)	0	0
下気道感染	3 (1.1)	0	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.4)
外耳炎	1 (0.4)	0	2 (0.8)
中耳炎	0	0	1 (0.4)
急性中耳炎	0	0	1 (0.4)
歯髄炎	1 (0.4)	0	0
腎盂腎炎	0	0	1 (0.4)
ウイルス性気道感染	1 (0.4)	0	0
鼻気管炎	0	0	1 (0.4)
根管感染	1 (0.4)	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.4)	0	1 (0.4)
胃腸障害	43 (15.5)	49 (16.6)	26 (10.0)
下痢	10 (3.6)	13 (4.4)	7 (2.7)
悪心	11 (4.0)	11 (3.7)	5 (1.9)
嘔吐	10 (3.6)	9 (3.0)	3 (1.2)
上腹部痛	1 (0.4)	7 (2.4)	1 (0.4)

表 95　有害事象—24 週短期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
歯痛	4 (1.4)	5 (1.7)	2 (0.8)
胃炎	2 (0.7)	4 (1.4)	0
腹部不快感	0	3 (1.0)	0
腹痛	4 (1.4)	2 (0.7)	2 (0.8)
周期性嘔吐症候群	0	2 (0.7)	0
口内乾燥	0	2 (0.7)	0
下腹部痛	0	1 (0.3)	0
便秘	3 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.8)
軟便	0	1 (0.3)	0
胃腸障害	0	1 (0.3)	0
消化管運動低下	0	1 (0.3)	0
痔核	0	1 (0.3)	0
嚥下痛	0	1 (0.3)	1 (0.4)
慢性膵炎	0	1 (0.3)	0
舌血腫	0	1 (0.3)	0
腹部膨満	1 (0.4)	0	0
酸消化性障害	1 (0.4)	0	0
肛門ポリープ	1 (0.4)	0	0
呼気臭	0	0	1 (0.4)
消化不良	1 (0.4)	0	1 (0.4)
小腸炎	1 (0.4)	0	0
食中毒	1 (0.4)	0	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	0	0	4 (1.5)
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.4)
胃排出不全	1 (0.4)	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.4)	0	0
過敏性腸症候群	2 (0.7)	0	2 (0.8)
口唇乾燥	2 (0.7)	0	0
歯の発育障害	1 (0.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (9.0)	33 (11.1)	19 (7.3)
口渇	5 (1.8)	9 (3.0)	2 (0.8)
発熱	3 (1.1)	5 (1.7)	3 (1.2)
無力症	1 (0.4)	4 (1.4)	0
胸痛	0	4 (1.4)	1 (0.4)
疲労	6 (2.2)	4 (1.4)	3 (1.2)
胸部不快感	2 (0.7)	1 (0.3)	0
悪寒	0	1 (0.3)	0
顔面痛	0	1 (0.3)	0
冷感	0	1 (0.3)	1 (0.4)
治癒不良	0	1 (0.3)	0
医療機器使用部位刺激感	0	1 (0.3)	0
非心臓性胸痛	0	1 (0.3)	0
末梢性浮腫	3 (1.1)	1 (0.3)	3 (1.2)

表 95　有害事象—24 週短期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
疼痛	3 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.4)
末梢腫脹	0	1 (0.3)	0
顔面浮腫	1 (0.4)	0	0
異常感	1 (0.4)	0	2 (0.8)
空腹	1 (0.4)	0	0
高熱	0	0	1 (0.4)
炎症	1 (0.4)	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (0.7)	0	1 (0.4)
倦怠感	2 (0.7)	0	0
浮腫	0	0	1 (0.4)
腫脹	0	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	34 (12.3)	33 (11.1)	28 (10.8)
四肢痛	6 (2.2)	7 (2.4)	3 (1.2)
背部痛	10 (3.6)	6 (2.0)	7 (2.7)
筋痙縮	0	5 (1.7)	1 (0.4)
関節痛	4 (1.4)	4 (1.4)	2 (0.8)
筋骨格痛	4 (1.4)	3 (1.0)	1 (0.4)
変形性脊椎症	0	2 (0.7)	0
腱炎	0	2 (0.7)	0
関節炎	0	1 (0.3)	1 (0.4)
軟骨炎	0	1 (0.3)	0
足変形	0	1 (0.3)	0
関節可動域低下	0	1 (0.3)	0
関節硬直	0	1 (0.3)	0
筋攣縮	0	1 (0.3)	0
筋肉痛	3 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.4)
筋炎	0	1 (0.3)	0
変形性関節症	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.2)
閉経後骨粗鬆症	0	1 (0.3)	0
顎痛	0	1 (0.3)	0
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.3)	0
腱鞘炎	0	1 (0.3)	0
弾発指	2 (0.7)	1 (0.3)	0
骨萎縮	1 (0.4)	0	0
外骨腫	1 (0.4)	0	0
側腹部痛	2 (0.7)	0	2 (0.8)
椎間板突出	1 (0.4)	0	0
関節摩擦音	0	0	1 (0.4)
中足骨痛	0	0	1 (0.4)
筋力低下	1 (0.4)	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.4)
筋骨格不快感	1 (0.4)	0	0
筋骨格硬直	0	0	1 (0.4)
頚部痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)

表 95　有害事象—24 週短期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
関節周囲炎	1 (0.4)	0	2 (0.8)
足底筋膜炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4)
開口障害	1 (0.4)	0	0
腎および尿路障害	21 (7.6)	29 (9.8)	12 (4.6)
頻尿	9 (3.2)	12 (4.1)	8 (3.1)
多尿	6 (2.2)	9 (3.0)	3 (1.2)
排尿困難	3 (1.1)	4 (1.4)	2 (0.8)
尿意切迫	2 (0.7)	2 (0.7)	0
夜間頻尿	0	2 (0.7)	0
尿路結石	0	1 (0.3)	0
白血球尿	0	1 (0.3)	0
着色尿	1 (0.4)	0	0
ケトン尿	1 (0.4)	0	0
閉塞性尿路疾患	1 (0.4)	0	0
腎仙痛	1 (0.4)	0	0
腎嚢胞	0	0	1 (0.4)
腎機能障害	1 (0.4)	0	0
尿失禁	0	0	1 (0.4)
尿閉	1 (0.4)	0	0
神経系障害	24 (8.7)	28 (9.5)	20 (7.7)
頭痛	12 (4.3)	17 (5.7)	11 (4.2)
浮動性めまい	5 (1.8)	2 (0.7)	4 (1.5)
錯感覚	0	2 (0.7)	1 (0.4)
健忘	0	1 (0.3)	0
平衡障害	0	1 (0.3)	0
灼熱感	0	1 (0.3)	0
体位性めまい	0	1 (0.3)	0
反射減弱	0	1 (0.3)	0
嗜眠	0	1 (0.3)	0
腰髄神経根障害	0	1 (0.3)	0
片頭痛	0	1 (0.3)	0
神経圧迫	0	1 (0.3)	0
坐骨神経痛	1 (0.4)	1 (0.3)	0
痙攣発作	0	1 (0.3)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.3)	0
手根管症候群	0	0	1 (0.4)
頚腕症候群	1 (0.4)	0	0
肘部管症候群	0	0	1 (0.4)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.4)	0	2 (0.8)
注意力障害	1 (0.4)	0	0
異常感覚	1 (0.4)	0	0
知覚過敏	1 (0.4)	0	0
感覚鈍麻	2 (0.7)	0	0

表 95　有害事象—24 週短期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
意識消失	0	0	1 (0.4)
腰仙部神経根障害	0	0	1 (0.4)
多発性硬化症	1 (0.4)	0	0
神経痛	1 (0.4)	0	0
嗅覚錯誤	1 (0.4)	0	0
緊張性頭痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	23 (8.3)	27 (9.1)	16 (6.2)
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.7)	4 (1.4)	3 (1.2)
高カリウム血症	1 (0.4)	3 (1.0)	1 (0.4)
アセトン血症	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.8)
脂質異常症	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.8)
高血糖	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
高脂血症	0	2 (0.7)	0
低血糖	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
ケトアシドーシス	1 (0.4)	2 (0.7)	0
ケトーシス	5 (1.8)	2 (0.7)	0
多飲症	1 (0.4)	2 (0.7)	0
食欲減退	1 (0.4)	1 (0.3)	0
食物不耐性	0	1 (0.3)	0
高カルシウム血症	0	1 (0.3)	0
高コレステロール血症	0	1 (0.3)	0
無自覚性低血糖	1 (0.4)	1 (0.3)	0
食欲亢進	0	1 (0.3)	0
ビタミン D 欠乏	1 (0.4)	1 (0.3)	0
脱水	0	0	1 (0.4)
糖尿病性代謝代償不全	0	0	1 (0.4)
体液貯留	0	0	1 (0.4)
食物渇望	0	0	1 (0.4)
痛風	1 (0.4)	0	1 (0.4)
高ナトリウム血症	1 (0.4)	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	0	1 (0.4)
低リン酸血症	1 (0.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	21 (7.6)	24 (8.1)	16 (6.2)
挫傷	1 (0.4)	4 (1.4)	4 (1.5)
裂傷	0	3 (1.0)	0
四肢損傷	0	3 (1.0)	2 (0.8)
処置による疼痛	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
皮膚擦過傷	0	2 (0.7)	1 (0.4)
大腿骨頚部骨折	0	1 (0.3)	0
足骨折	2 (0.7)	1 (0.3)	0
手骨折	2 (0.7)	1 (0.3)	0
腎挫傷	0	1 (0.3)	0
靭帯断裂	0	1 (0.3)	0
筋断裂	1 (0.4)	1 (0.3)	0

表 95　有害事象—24 週短期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
爪損傷	0	1 (0.3)	0
過量投与	0	1 (0.3)	0
瘢痕	0	1 (0.3)	0
スポーツ損傷	0	1 (0.3)	0
熱傷	1 (0.4)	1 (0.3)	0
外傷性血腫	0	1 (0.3)	0
創傷	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)
アルコール中毒	0	0	1 (0.4)
足関節部骨折	1 (0.4)	0	2 (0.8)
第 2 度熱傷	1 (0.4)	0	0
転倒	0	0	1 (0.4)
熱疲労	1 (0.4)	0	0
熱射病	1 (0.4)	0	0
関節損傷	1 (0.4)	0	0
靭帯捻挫	3 (1.1)	0	2 (0.8)
下肢骨折	0	0	1 (0.4)
半月板損傷	1 (0.4)	0	0
肉離れ	1 (0.4)	0	0
引っかき傷	0	0	1 (0.4)
皮膚創傷	1 (0.4)	0	0
腱断裂	1 (0.4)	0	0
歯牙破折	1 (0.4)	0	1 (0.4)
創傷出血	0	0	1 (0.4)
臨床検査	14 (5.1)	24 (8.1)	12 (4.6)
尿量増加	4 (1.4)	9 (3.0)	1 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	3 (1.0)	4 (1.5)
血中ケトン体増加	1 (0.4)	3 (1.0)	0
血中クレアチニン増加	2 (0.7)	2 (0.7)	0
肝酵素上昇	1 (0.4)	2 (0.7)	0
拡張期血圧低下	0	1 (0.3)	0
心電図 QT 延長	0	1 (0.3)	0
ヘリコバクター検査陽性	0	1 (0.3)	0
肝機能検査値上昇	0	1 (0.3)	1 (0.4)
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (0.3)	0
尿中ケトン体陽性	0	1 (0.3)	1 (0.4)
体重減少	3 (1.1)	1 (0.3)	0
白血球数増加	0	1 (0.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0	0

表 95　有害事象—24 週短期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
血中エストロゲン減少	1 (0.4)	0	0
血中カリウム増加	1 (0.4)	0	2 (0.8)
血中ナトリウム減少	1 (0.4)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.4)	0	0
血中尿素増加	2 (0.7)	0	0
心雑音	0	0	1 (0.4)
心電図 ST-T 変化	0	0	1 (0.4)
ヘマトクリット増加	0	0	1 (0.4)
好中球数減少	1 (0.4)	0	0
白血球数減少	1 (0.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	20 (7.2)	22 (7.4)	10 (3.8)
後天性リポジストロフィー	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)
発疹	4 (1.4)	4 (1.4)	0
そう痒症	1 (0.4)	3 (1.0)	1 (0.4)
乾癬	0	2 (0.7)	0
斑状皮疹	0	2 (0.7)	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.3)	0
接触皮膚炎	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)
糖尿病性足病変	0	1 (0.3)	1 (0.4)
紅斑	0	1 (0.3)	0
多汗症	0	1 (0.3)	1 (0.4)
黒子	0	1 (0.3)	0
汗疹	0	1 (0.3)	0
爪甲脱落症	0	1 (0.3)	0
手掌紅斑	0	1 (0.3)	0
皮膚亀裂	0	1 (0.3)	0
皮膚しわ	0	1 (0.3)	0
うっ滞性皮膚炎	0	1 (0.3)	0
蕁麻疹	1 (0.4)	1 (0.3)	0
脱毛症	2 (0.7)	0	0
薬疹	1 (0.4)	0	0
皮膚乾燥	2 (0.7)	0	0
湿疹	3 (1.1)	0	0
手皮膚炎	1 (0.4)	0	0
過角化	0	0	1 (0.4)
毛包毛包傍角化症	0	0	1 (0.4)
嵌入爪	0	0	1 (0.4)
脂肪肥大症	1 (0.4)	0	0
爪変色	1 (0.4)	0	0
糖尿病性脂肪類壊死症	0	0	1 (0.4)
丘疹性皮疹	1 (0.4)	0	0
皮膚変色	1 (0.4)	0	0
皮膚剥脱	1 (0.4)	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)

表 95　有害事象—24 週短期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (6.1)	15 (5.1)	9 (3.5)
口腔咽頭痛	2 (0.7)	3 (1.0)	2 (0.8)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	3 (1.0)	0
喘息	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.8)
咳嗽	8 (2.9)	1 (0.3)	2 (0.8)
鼻出血	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)
喉頭痛	0	1 (0.3)	0
鼻閉	3 (1.1)	1 (0.3)	0
呼吸障害	0	1 (0.3)	0
鼻漏	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)
くしゃみ	0	1 (0.3)	0
上気道の炎症	0	1 (0.3)	0
運動誘発喘息	1 (0.4)	0	0
発声障害	1 (0.4)	0	0
呼吸困難	1 (0.4)	0	1 (0.4)
労作性呼吸困難	1 (0.4)	0	0
鼻部障害	0	0	1 (0.4)
肺腫瘤	0	0	1 (0.4)
喘鳴	0	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	18 (6.5)	11 (3.7)	3 (1.2)
亀頭包皮炎	6 (2.2)	4 (1.4)	0
外陰腟そう痒症	2 (0.7)	2 (0.7)	0
良性前立腺肥大症	0	1 (0.3)	0
子宮頚管ポリープ	0	1 (0.3)	0
勃起不全	1 (0.4)	1 (0.3)	0
会陰障害	0	1 (0.3)	0
外陰腟不快感	0	1 (0.3)	0
無月経	0	0	1 (0.4)
乳房石灰化	1 (0.4)	0	0
乳房嚢胞	1 (0.4)	0	0
乳房過形成	1 (0.4)	0	0
乳房腫瘤	1 (0.4)	0	0
性器不快感	1 (0.4)	0	0
女性化乳房	1 (0.4)	0	0
月経過多	0	0	1 (0.4)
不正子宮出血	2 (0.7)	0	0
骨盤痛	1 (0.4)	0	0
前立腺腫大	0	0	1 (0.4)
陰部そう痒症	1 (0.4)	0	0
腟出血	1 (0.4)	0	0
外陰腟灼熱感	1 (0.4)	0	0
眼障害	12 (4.3)	10 (3.4)	8 (3.1)
白内障	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
糖尿病網膜症	1 (0.4)	1 (0.3)	0

表 95　有害事象—24 週短期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
眼のアレルギー	0	1 (0.3)	0
眼出血	0	1 (0.3)	0
眼瞼浮腫	0	1 (0.3)	0
眼瞼下垂	0	1 (0.3)	0
緑内障	0	1 (0.3)	0
虹彩血管新生	0	1 (0.3)	0
硝子体剥離	0	1 (0.3)	0
硝子体浮遊物	0	1 (0.3)	0
眼瞼炎	1 (0.4)	0	0
片側失明	1 (0.4)	0	0
結膜出血	1 (0.4)	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	0	0
角膜障害	1 (0.4)	0	0
眼乾燥	1 (0.4)	0	0
眼刺激	0	0	1 (0.4)
黄斑浮腫	0	0	1 (0.4)
網膜出血	2 (0.7)	0	0
網膜裂孔	0	0	1 (0.4)
網膜症	0	0	3 (1.2)
視力低下	0	0	1 (0.4)
硝子体出血	2 (0.7)	0	0
血管障害	4 (1.4)	7 (2.4)	3 (1.2)
高血圧	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.8)
血腫	0	1 (0.3)	0
ほてり	0	1 (0.3)	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.3)	0
血栓症	0	1 (0.3)	0
血管石灰化	0	1 (0.3)	0
大動脈狭窄	1 (0.4)	0	0
青趾症候群	1 (0.4)	0	0
循環虚脱	0	0	1 (0.4)
末梢静脈疾患	1 (0.4)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.1)	5 (1.7)	1 (0.4)
アクロコルドン	0	1 (0.3)	0
基底細胞癌	0	1 (0.3)	0
乳房新生物	1 (0.4)	1 (0.3)	0
ケラトアカントーマ	0	1 (0.3)	0
メラノサイト性母斑	2 (0.7)	1 (0.3)	0
脂漏性角化症	0	1 (0.3)	0
乳管内増殖性病変	1 (0.4)	0	0
真性多血症	0	0	1 (0.4)
心臓障害	5 (1.8)	3 (1.0)	8 (3.1)
第一度房室ブロック	0	1 (0.3)	0

表 95　有害事象—24 週短期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
心筋梗塞	0	1 (0.3)	0
洞性頻脈	0	1 (0.3)	0
狭心症	2 (0.7)	0	0
心血管不全	0	0	1 (0.4)
動悸	3 (1.1)	0	1 (0.4)
洞性徐脈	0	0	1 (0.4)
頻脈	0	0	5 (1.9)
耳および迷路障害	2 (0.7)	3 (1.0)	4 (1.5)
耳不快感	0	1 (0.3)	0
聴力低下	0	1 (0.3)	0
回転性めまい	0	1 (0.3)	1 (0.4)
耳垢栓塞	0	0	1 (0.4)
耳痛	1 (0.4)	0	2 (0.8)
耳鳴	1 (0.4)	0	0
免疫系障害	2 (0.7)	3 (1.0)	0
季節性アレルギー	1 (0.4)	2 (0.7)	0
過敏症	0	1 (0.3)	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.4)	0	0
精神障害	3 (1.1)	3 (1.0)	11 (4.2)
遺尿	0	1 (0.3)	0
不眠症	0	1 (0.3)	1 (0.4)
中期不眠症	0	1 (0.3)	0
不安	1 (0.4)	0	2 (0.8)
うつ病	1 (0.4)	0	4 (1.5)
易刺激性	0	0	1 (0.4)
精神障害	1 (0.4)	0	0
精神状態変化	0	0	1 (0.4)
ストレス	0	0	2 (0.8)
血液およびリンパ系障害	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.2)
貧血	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.4)
赤血球増加症	0	1 (0.3)	0
リンパ節症	1 (0.4)	0	2 (0.8)
社会環境	0	1 (0.3)	0
閉経	0	1 (0.3)	0
内分泌障害	0	0	1 (0.4)
副甲状腺機能亢進症	0	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)
胆嚢炎	0	0	1 (0.4)
肝血腫	1 (0.4)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4)	0	0
自然流産	1 (0.4)	0	0
外科および内科処置	0	0	1 (0.4)
膝関節形成	0	0	1 (0.4)

MedDRA Version: 19.1

N is the number of subjects in safety analysis set.
Includes non-serious adverse events with onset on or after the first date/time of double-blind treatment and on or prior to the last day of short-term double-blind treatment plus 4 days or up to the start date of the long-term period if earlier.
Includes serious adverse events with onset on or after the first date/time of double-blind treatment and on or prior to the last day of short-term double-blind treatment plus 30 days or up to the start date of the long-term period if earlier.
Only hypoglycemia（低血糖）and DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）reported as a SAE is included.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1 から引用

2.7.6.2.6.4.2.1　　器官別大分類及び基本語別有害事象

最も高頻度に発現した器官別大分類（SOC）別有害事象は、感染症及び寄生虫症、並びに胃腸障害であった。最も一般的な基本語（PT）別有害事象は、鼻咽頭炎、尿路感染、上気道感染、及び頭痛であった。

ダパグリフロジン群で有害事象がより多く発現した原因は、SOC の感染症及び寄生虫症の発現率（ダパグリフロジン 5 mg 群：44.4%、ダパグリフロジン 10 mg 群：40.9%、プラセボ群：35.0%）、特に頻尿／尿量増加を伴う泌尿生殖器感染の差異によるものと考えられた。

治験薬との関連ありと治験責任医師等により判断された有害事象は、全体的な有害事象と同様、主に泌尿生殖器感染及び頻尿／尿量増加の発現率の差異に起因すると考えられた。

2.7.6.2.6.4.3　　死亡

24 週短期投与期間中にダパグリフロジン両投与群では死亡例の報告はなかった。プラセボ群では 1 例が試験の第 7 週に低血糖の疑いで夜間に死亡した。死亡時に被験者は既に治験薬投与を中止していた。

2.7.6.2.6.4.4　　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 6.9%、8.1%、及び 5.8%であった（表 96）。重篤な有害事象は SOC の代謝および栄養障害として最も高頻度に報告され、これらは主にケトン関連事象であった。他の SOC に分類された重篤な有害事象はごくわずかであった。

表 96　　SOC 別重篤な有害事象の要約（各投与群で 2 例以上）—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

System organ class (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
Total Subjects with an Event	19 (6.9)	24 (8.1)	15 (5.8)
代謝および栄養障害	6 (2.2)	10 (3.4)	3 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.1)	3 (1.0)	4 (1.5)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.2)
胃腸障害	1 (0.4)	3 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.8)
心臓障害	1 (0.4)	2 (0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (0.7)	1 (0.4)

表 96 SOC 別重篤な有害事象の要約（各投与群で 2 例以上）—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

System organ class (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
眼障害	2 (0.7)	0	0

MedDRA Version: 19.1
Includes serious adverse events with onset on or after the first date/time of double-blind treatment and on or prior to the last day of short-term double-blind treatment plus 30 days or up to the start date of the long-term period if earlier.
Includes serious adverse events of hypoglycemia（低血糖）and DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書 表 34 から引用

2.7.6.2.6.4.5 投与中止に至った有害事象

有害事象により投与を中止した被験者は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 2.2%、2.7%、及び 3.5%であった（表 97）。

表 97 治験薬の投与中止に至った SOC 及び PT 別有害事象の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
Total subjects with an event	6 (2.2)	8 (2.7)	9 (3.5)
ケトアシドーシス	0	2 (0.7)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.4)	1 (0.3)	0
ケトーシス	0	1 (0.3)	0
低血糖	1 (0.4)	0	1 (0.4)
血中ケトン体増加	0	1 (0.3)	0
肝酵素上昇	0	1 (0.3)	0
真菌性性器感染	0	1 (0.3)	0
膿瘍	0	0	1 (0.4)
外陰部腟炎	0	0	1 (0.4)
頭痛	0	1 (0.3)	0
リンパ節症	0	0	1 (0.4)
異常感	1 (0.4)	0	0
足関節部骨折	0	0	1 (0.4)
下肢骨折	0	0	1 (0.4)
側腹部痛	0	0	1 (0.4)
乳管内増殖性病変	1 (0.4)	0	0
うつ病	0	0	1 (0.4)
尿失禁	0	0	1 (0.4)
外陰腟灼熱感	1 (0.4)	0	0
薬疹	1 (0.4)	0	0

MedDRA Version: 19.1

Includes adverse events (serious and non-serious) with an onset on or after the first date/time of treatment and on or prior to the start date of the long-term treatment period. Includes discontinuations due to hypoglycemia（低血糖）and DKA（糖尿病性ケトアシドーシス） only if reported as a serious adverse event.
DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書 表 35 から引用

2.7.6.2.6.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.2.6.4.6.1 低血糖症

低血糖事象は米国糖尿病学会（ADA）カテゴリに従って重度の低血糖、確定症候性低血糖、無症候性低血糖、推定症候性低血糖、及び相対的低血糖に分類される。低血糖事象が発現した被験者の割合は、重度の低血糖事象も含めすべての ADA 分類について投与群間で同様であった（表 98）。

表 98 反復性低血糖事象の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=277) (P-Y=121.6)	DAPA 10 mg + INS (N=296) (P-Y=132.1)	PLA + INS (N=260) (P-Y=113.7)
Total number of hypoglycaemic events	4187	4776	4272
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	220 (79.4)	235 (79.4)	207 (79.6)
1-5 events[a]	64 (23.1)	70 (23.6)	57 (21.9)
6-9 events[a]	33 (11.9)	24 (8.1)	27 (10.4)
≥10 events[a]	123 (44.4)	141 (47.6)	123 (47.3)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	3443.29	3615.03	3756.25
ADA categorisation			
Severe hypoglycemia			
Total number of events[b]	31 (0.7)	39 (0.8)	54 (1.3)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	21 (7.6)	19 (6.4)	19 (7.3)
1 event[a]	17 (6.1)	12 (4.1)	12 (4.6)
2 events[a]	3 (1.1)	1 (0.3)	3 (1.2)
≥3 events[a]	1 (0.4)	6 (2.0)	4 (1.5)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)	25.49	29.52	47.48
Documented symptomatic hypoglycemia			
Total number of events[b]	3343 (79.8)	3758 (78.7)	3314 (77.6)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	204 (73.6)	218 (73.6)	194 (74.6)
1-3 events[a]	51 (18.4)	48 (16.2)	51 (19.6)
4-6 events[a]	24 (8.7)	36 (12.2)	20 (7.7)
≥7 events[a]	129 (46.6)	134 (45.3)	123 (47.3)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	2749.20	2844.49	2913.91
Asymptomatic hypoglycemia			
Total number of events[b]	655 (15.6)	797 (16.7)	723 (16.9)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	99 (35.7)	114 (38.5)	90 (34.6)
1-5 events[a]	62 (22.4)	72 (24.3)	56 (21.5)

表 98 反復性低血糖事象の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

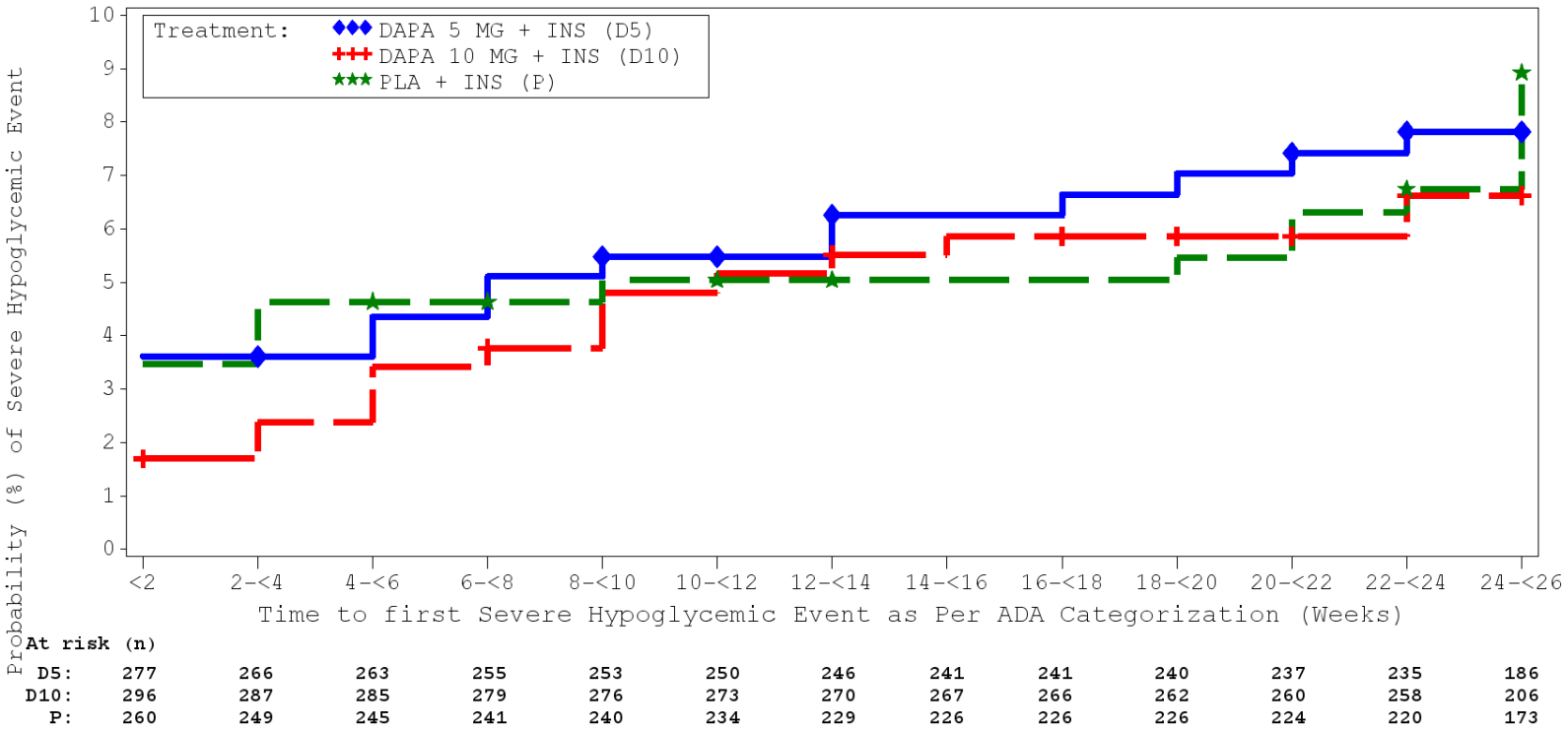
	DAPA 5 mg + INS (N=277) (P-Y=121.6)	DAPA 10 mg + INS (N=296) (P-Y=132.1)	PLA + INS (N=260) (P-Y=113.7)
6-9 events[a]	16 (5.8)	13 (4.4)	16 (6.2)
≥10 events[a]	21 (7.6)	29 (9.8)	18 (6.9)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	538.66	603.26	635.71
Probable symptomatic hypoglycemia			
Total number of events[b]	67 (1.6)	68 (1.4)	113 (2.6)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	40 (14.4)	30 (10.1)	38 (14.6)
1-5 events[a]	39 (14.1)	28 (9.5)	33 (12.7)
6-9 events[a]	1 (0.4)	0	2 (0.8)
≥10 events[a]	0	2 (0.7)	3 (1.2)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	55.10	51.47	99.36
Relative hypoglycemia			
Total number of events[b]	77 (1.8)	99 (2.1)	59 (1.4)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	31 (11.2)	31 (10.5)	25 (9.6)
1-5 events[a]	29 (10.5)	28 (9.5)	22 (8.5)
6-9 events[a]	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.2)
≥10 events[a]	0	1 (0.3)	0
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	63.32	74.93	51.88
Other hypoglycemia			
Total number of events[b]	14 (0.3)	15 (0.3)	9 (0.2)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	7 (2.5)	11 (3.7)	8 (3.1)
1-5 events[a]	7 (2.5)	11 (3.7)	8 (3.1)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	11.51	11.35	7.91

a Percentages are based on the total number of subjects in safety analysis set.
b Percentages are based on the total number of events.
c Exposure adjusted incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100P-Y) = events count*100/person-years of exposure

Includes hypoglycemia（低血糖）events with onset on or after the first date/time of double-blind treatment and on or prior to the last day of short-term double-blind treatment plus 4 days or up to the start of the long-term if earlier.
ADA categories as per the criteria described in ADA 2005.
ADA American Diabetes Association; DAPA dapagliflozin; INS insulin; IR incidence rate; N number of subjects; PLA placebo; P-Y person-years of exposure
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書 表 26 から引用

ADA 分類に基づく重度の低血糖事象の初回発現までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線を図 35に示す。重度の低血糖事象が発現した被験者数はダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 21 例、19 例、及び 19 例であり、各々に対応する投与 24 週時の Kaplan-Meier 率はそれぞれ 7.8%、6.6%及び 6.7%であった。低血糖症により治験薬の投与を中止した被験者は 2 例（ダパグリフロジン 5 mg 群及びプラセボ群各 1 例）のみであった。

図 35　ADA 分類に基づき重度の低血糖事象の初回発現までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）



Symbols represent censored observations.　Week is not scheduled visit week but actual days from the first dose of double-blind study drug divided by 7.　Number of subjects at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period.　The results beyond Week 24 should be interpreted with caution as the number of subjects at risk might be limited.　Includes events with onset on or after the first date/time of double-blind treatment.
ADA American Diabetes Association; D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; n number of subjects at risk at the beginning of each period; P placebo; PLA placebo
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 12 から引用

2.7.6.2.6.4.6.2 糖尿病性ケトアシドーシス

糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）に該当する可能性のある事象として治験責任医師等により特定された全ての事象について、DKA 事象判定委員会が独立して判定を実施した。DKA 事象に該当する可能性のある事象が発現した被験者の中央判定の結果の要約を表 99に示す。

24 週短期投与期間中に中央判定で「確実（definite）」と判定された DKA 事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ 1.4%及び 1.7%であり、プラセボ群では 1.2%であった。「確実」と中央判定された DKA 事象は 12 例/12 件に認められ、うち 10 件は重篤な有害事象として報告された。8 件に DKA の標準治療（静脈内インスリン及び静脈内補液投与）が実施された。残る 1 例については治療についての情報が得られていない。

中央判定で「可能性あり（possible）」と判定された DKA 事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ 1.8%及び 2.4%であり、プラセボ群では 0.4%であった。「可能性あり」と中央判定された DKA 事象は 13 例/18 件に認められ、うち 3 件が重篤な有害事象として報告された。また、4 件が医療機関を受診するに至り、2 件は DKA の標準治療が実施された。14 件は、DKA の中央判定に用いられた唯一の客観的方法が自宅でのケトンメーター測定であった。

ケトアシドーシス又は糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象により、治験薬の投与を中止した被験者数は 4 例（ダパグリフロジン 5 mg 群：1 例、ダパグリフロジン 10 mg 群：3 例）であった。

表 99 糖尿病性ケトアシドーシス事象の中央判定を実施した被験者の要約—Lead-in 期間及び 24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
During short-term treatment period[a]			
Number (%) of subjects with event adjudicated as definite DKA	4 (1.4)	5 (1.7)	3 (1.2)
Number (%) of subjects with event adjudicated as possible DKA	5 (1.8)	7 (2.4)	1 (0.4)
Number (%) of subjects with event adjudicated as unlikely DKA	8 (2.9)	8 (2.7)	3 (1.2)
Total number (%) of subjects with an event sent for adjudication	16 (5.8)	19 (6.4)	6 (2.3)
During lead-in period[b]			
Number (%) of subjects with event adjudicated as definite DKA	0	0	1 (0.4)
Number (%) of subjects with event adjudicated as possible DKA	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)
Number (%) of subjects with event adjudicated as unlikely DKA	1 (0.4)	5 (1.7)	1 (0.4)
Total number (%) of subjects with an event sent for adjudication	2 (0.7)	5 (1.7)	3 (1.2)

a Includes all subjects with an onset from Day 1 of the short-term treatment period up to and including 4 days after the last dose date in the short-term treatment period (or up to the start date of the long-term treatment, whichever comes first).

b Includes all subjects with an onset from Day 1 of the lead-in period up to and including 1 day prior to start of short-term treatment period.

Data in lead-in periods are only included for subjects in the safety set. Subjects can be in the different categories.

DAPA Dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo

MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書 表 27 から引用

「確実」と中央判定された DKA 事象に関連する主因及びリスク因子の要約を表 100に示す。主要な原因はインスリンの打ち忘れ及びインスリンポンプ故障であり、12 件中 9 件に発生していた。1 件は原因不明であった。「確実」と中央判定された DKA 事象の発現日の前の週にはいずれもインスリン用量がベースライン時と比べて減量されており、その変動も大きかった。

表 100　中央判定で「確実（definite）」と判定された DKA 事象に関連する主因、寄与因子、及びリスク因子の要約—Lead-in 期間及び 24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
Total number of definite DKA events	4	5	3
Incidence rate per 100 patient-years	3.29	3.78	2.64
Severity number (%)			
Mild	2 (50.0)	1 (20.0)	1 (33.3)
Moderate	1 (25.0)	3 (60.0)	1 (33.3)
Severe	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (33.3)
Mean change in insulin dose compared to baseline for week prior to DKA event (%)	-8.87	-25.28	-7.79
Mean change in insulin dose compared to baseline at end of ST period for each group (%)	-10.98	-21.57	30.76
Primary cause on final adjudication forms			
Insulin pump failure[a]	2 (50.0)	1 (20.0)	1 (33.3)
Missed insulin dose[a]	1 (25.0)	3 (60.0)	1 (33.3)
Severe illness[a]	0	0	0
Not identified[a]	1 (25.0)	0	0
Other[a]	0	1 (20.0)	1 (33.3)
Contributing factors on final adjudication forms			
Insulin pump failure[a]	2 (50.0)	1 (20.0)	1 (33.3)
Missed insulin dose[a]	1 (25.0)	3 (60.0)	1 (33.3)
Severe illness[a]	0	0	0
Not identified[a]	1 (25.0)	0	0
Other[a]	0	2 (40.0)	2 (66.7)
Number of subjects experiencing event with			
At least 1 contributing factor[b]	4 (1.4)[c]	4 (1.4)	3 (1.2)
1 contributing factor[b]	4 (1.4)[c]	2 (0.7)	2 (0.8)
2 contributing factors[b]	0	2 (0.7)	1 (0.4)
≥3contributing factors[b]	0	0	0
Risk factors as identified by the investigators			
Missed insulin dose within 24 hours[a]	0	4 (80.0)	1 (33.3)
Underdose of insulin within 24 hours[a]	2 (50.0)	1 (20.0)	0
Insulin pump malfunction within 24 hours[a]	1 (25.0)	2 (40.0)	1 (33.3)
Dehydration[a]	0	2 (40.0)	1 (33.3)
Stress including emotional trauma[a]	0	1 (20.0)	1 (33.3)
Infection within 1 week[a]	0	1 (20.0)	0
Alcohol use within 24 hours[a]	0	2 (40.0)	1 (33.3)
Physical trauma, surgery, heart attack, or other illness within 1 week	0	0	0
Other[a]	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (33.3)
Number of subjects experiencing event with			
At least 1 risk factor[b]	3 (1.1)	5 (1.7)	3 (1.2)
1 risk factor[b]	2 (0.7)	0	1 (0.4)

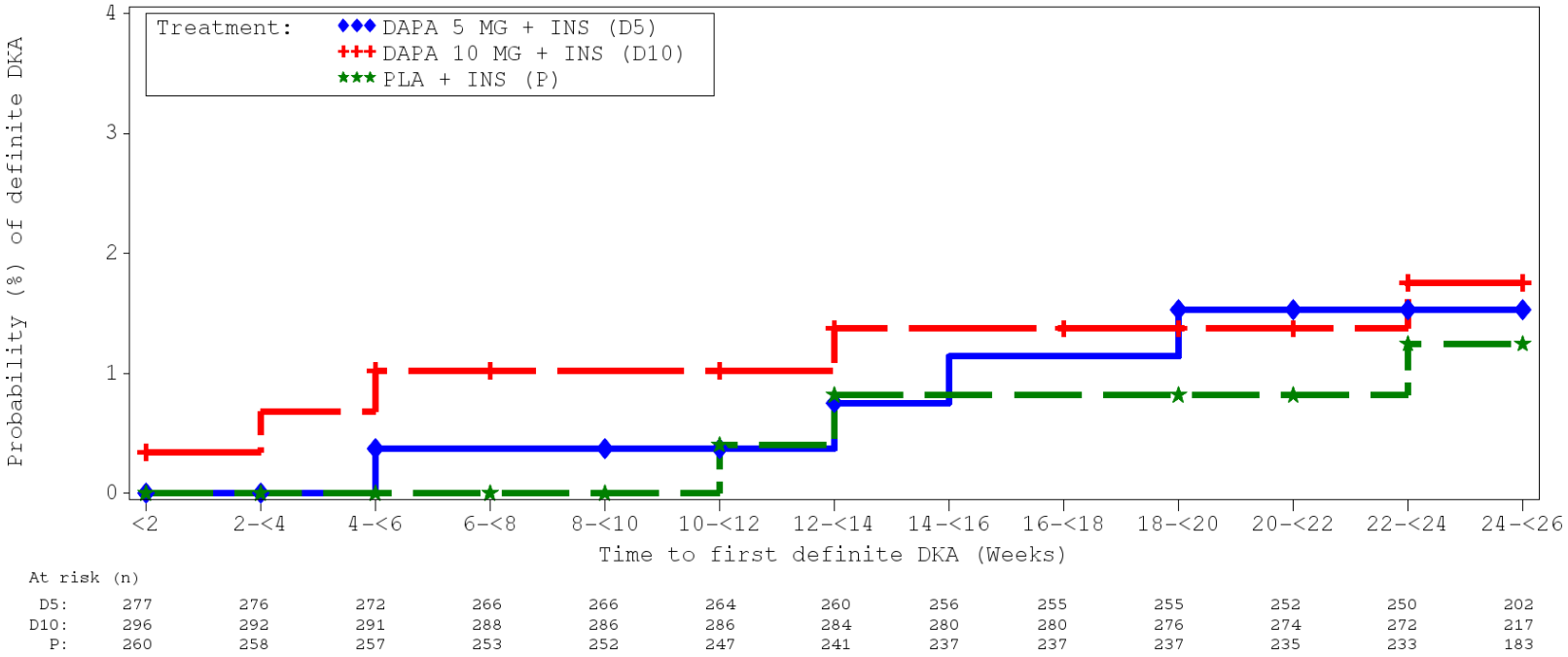
表 100　中央判定で「確実（definite）」と判定された DKA 事象に関連する主因、寄与因子、及びリスク因子の要約—Lead-in 期間及び 24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
2 risk factors[b]	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
3 risk factors[b]	0	2 (0.7)	1 (0.4)
4 or more risk factors[b]	0	1 (0.3)	0
Mean of highest BOHB value recorded ±3 days of an event[c] (mmol/L)	7.13	6.30	6.30
Number (%) of events with BOHB ≥3[d]	3 (75.0)	3 (60.0)	2 (66.7)
Number (%) of events with BOHB <3[d]	0	0	0
Mean of highest glucose value corresponding to highest BOHB value ±3 days of an event[c] (mmol/L)	26.3320	15.4105	22.8750
Number (%) of events of euglycaemic DKA[d] (p-glucose <250 mg/dL)	0	2 (40.0)	0

a　Percentages are based on the total number of events
b　Percentages are based on the total number of subjects in safety analysis set
c　Based on subject's own meter recording
Includes all events with an onset from Day 1 of the short-term treatment period up to and including 4 days after the last dose in the short-term treatment period (or up to the start date of the long-term treatment period, whichever comes first)
BOHB beta-hydroxybutyrate; DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）; INS insulin; N number of subjects; NA not applicable; PLA placebo; ST short-term
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 28 から引用

「確実」と判定された DKA 事象の初回発現までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線を図 36に示す。投与 24 週時の Kaplan-Meier 率はダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 1.5%、1.8%及び 1.2%であった。累積事象数は経時的に増加しており、DKA 発現リスクが特に増大する時点は特定することはできなかった。

図 36　「確実」と中央判定された DKA 事象の初回発現までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）



Symbols represent censored observations.
Week is not scheduled visit but actual days from the first dose of study drug divided by 7.　Number of subjects at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period.　The results beyond Week 24 should be interpreted with caution as the number of subjects at risk might be limited.　Includes events with onset on or after the first date/time of treatment and on or prior to the last day of short-term treatment plus 4 days or up to the start date of the long-term period if earlier.
D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）; INS insulin; n number of subjects at risk at the beginning of each period; P placebo; PLA placebo
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　図 13 から引用

2.7.6.2.6.4.6.3　　心血管系事象

全ての心血管系有害事象について、心血管系事象判定委員会が独立して判定を実施した。中央判定された心血管系有害事象の要約を表 101に示す。心血管系の有害事象の発現はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 1 件、2 件、及び 0 件であった。死亡に至った事象又は治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

表 101　中央判定された心血管系有害事象の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
Total subjects with an event	1 (0.4)	2 (0.7)	0
心筋梗塞	0	1 (0.3)	0
血栓症	0	1 (0.3)	0
狭心症	1 (0.4)	0	0

MedDRA Version: 19.1
Includes non-serious adverse events with onset on or after the first date/time of treatment and on or prior to the last day of short-term treatment plus 4 days or up to the start date of the long-term period if earlier.　Includes serious adverse events with onset on or after the first date/time of treatment and on or prior to the last day of short-term treatment plus 30 days or up to the start date of the long-term period if earlier.　The definition of events is based on the dapagliflozin predefined list of events.　Confirmed adjudicated cardiovascular adverse events were reported in the table if they were considered as an AE in the AE dataset.
AE adverse event; DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書　表 30 から引用

2.7.6.2.6.4.6.4　　肝胆道系事象

肝胆道系有害事象の要約を表 102に示す。肝胆道系の有害事象の発現件数は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 2 件、3 件、及び 3 件であり、いずれの投与群でもわずかであった。

表 102　肝胆道系有害事象の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
Total subjects with an event	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.2)
肝酵素上昇	1 (0.4)	2 (0.7)	0
肝機能検査値上昇	0	1 (0.3)	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0	0

MedDRA Version: 19.1

Includes non-serious adverse events with onset on or after the first date/time treatment and on or prior to the last day of short-term treatment plus 4 days or up to the start date of the long-term period if earlier. The definition of events is based on the dapagliflozin predefined list of events.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書 表 31 から引用

2.7.6.2.6.4.6.5 性器感染

性器感染の有害事象の要約を表 103に示す。性器感染の有害事象の発現件数は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高かった。性器感染の有害事象の発現率はダパグリフロジン両投与群で同様であった。性器感染の有害事象が発現し、抗菌薬治療を受けた被験者の割合、及び性器感染が再発した被験者の割合は各投与群で同様であった。

性器感染の有害事象は男性と比較して女性により多くみられ、発現率はダパグリフロジン 5 mg 群では男性の 7.6%に対して女性が 15.8%、ダパグリフロジン 10 mg 群では男性の 6.6%に対して女性が 16.0%、プラセボ群では男性の 0%に対して女性が 5.5%であった。

性器感染の重篤な有害事象はいずれの投与群においても報告されなかった。治験薬の投与中止に至った性器感染の有害事象はごくわずかであり、ダパグリフロジン 10 mg 群の 1 例に発現した真菌性性器感染による投与中止、及びプラセボ群の 1 例に発現した外陰部腟炎による投与中止であった。

表 103 性器感染の有害事象の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
Total subjects with an event	34 (12.3)	33 (11.1)	7 (2.7)
外陰腟真菌感染	7 (2.5)	9 (3.0)	3 (1.2)
真菌性性器感染	11 (4.0)	7 (2.4)	0
外陰部腟カンジダ症	6 (2.2)	6 (2.0)	1 (0.4)
亀頭包皮炎	6 (2.2)	4 (1.4)	0
性器カンジダ症	0	2 (0.7)	0
泌尿生殖器感染	0	2 (0.7)	0
細菌性腟症	1 (0.4)	1 (0.3)	0
性器感染	0	1 (0.3)	0
泌尿生殖器真菌感染	0	1 (0.3)	0
腟感染	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)
外陰部腟炎	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.8)
カンジダ性亀頭炎	1 (0.4)	0	0

MedDRA Version: 19.1
Includes non-serious adverse events with onset on or after the first date/time of treatment and on or prior to the last day of short-term treatment plus 4 days or up to the start date of the long-term period if earlier. The definition of events is based on the dapagliflozin predefined list of events.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書 表 32 から引用

2.7.6.2.6.4.6.6 尿路感染

腎感染を含む尿路感染の有害事象の要約を表 104に示す。腎感染を含む尿路感染の有害事象の発現率が最も高かったのはダパグリフロジン 5 mg 群で、最も低かったのはダパグリフロジン 10 mg 群であった。抗菌薬治療を受けた被験者の割合、及び尿路感染の再発例の割合は投与群間で大きな違いはなかった。

尿路感染の有害事象は男性と比較して女性により多くみられ、発現率はダパグリフロジン 5 mg 群では男性の 1.7%に対して女性が 10.8%、ダパグリフロジン 10 mg 群では男性の 0.7%に対して女性が 6.9%、プラセボ群では男性の 1.5%に対して女性が 8.6%であった。

尿路感染の重篤な有害事象がダパグリフロジン両投与群で各 1 件報告された。治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

表 104 尿路感染の有害事象の要約—24 週短期投与期間（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
Total subjects with an event	19 (6.9)	11 (3.7)	13 (5.0)
尿路感染	18 (6.5)	5 (1.7)	12 (4.6)
膀胱炎	1 (0.4)	3 (1.0)	1 (0.4)
泌尿生殖器感染	0	2 (0.7)	0
泌尿生殖器真菌感染	0	1 (0.3)	0
腎盂腎炎	0	0	1 (0.4)

MedDRA Version: 19.1
Includes non-serious adverse events with onset on or after the first date/time of treatment and on or prior to the last day of short-term treatment plus 4 days or up to the start date of the long-term period if earlier. Adverse events of urinary（尿路感染）tract infections are based upon a limited predefined list of events.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo
MB102229 試験（24 週短期投与）の治験総括報告書 表 33 から引用

2.7.6.2.6.4.6.7 体液量減少

低血圧、脱水、血液量減少症を含む体液量減少の有害事象について、事前に定めた基本語のリストに基づいて検討した。体液量減少の有害事象の発現例はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 0 例、1 例、及び 2 例であった。体液量減少に関する重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.6.4.6.8 腎機能障害／腎不全

腎機能の悪化について、事前に定めた腎機能障害及び腎不全に関連する基本語のリストに基づいて検討した。腎機能障害／腎不全の有害事象の発現例はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 4 例、2 例、及び 0 例であった。うち 1 件の有害事象は閉塞性尿路疾患（重篤な有害事象として報告）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

2.7.6.2.6.4.6.9 骨折

骨折の有害事象について、事前に定めた基本語のリストに基づいて検討した。骨折の有害事象の発現例はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 4 例、3 例、及び 3 例であった。骨折のほとんどは重篤な有害事象として報告され、治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 2 例に報告された。

2.7.6.2.6.4.6.10 過敏症

治験薬に対する過敏症に該当する可能性がある事象について、事前に定めた基本語のリストに基づいて検討した。過敏症に該当する可能性がある有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 4.3%、4.4%、及び 0.8%であった。重篤な有害事象として報告された事象はなかった。有害事象の多くは発疹、皮膚炎、及び湿疹のような皮膚に関連する軽度な事象であった。ダパグリフロジン 5 mg 群で薬疹により治験薬の投与中止に至った事象が 1 件報告された。

2.7.6.2.6.4.7 臨床検査値の評価

2.7.6.2.6.4.7.1 顕著な異常値

全体として、24 週短期投与期間中に臨床検査値の顕著な異常値及び肝機能検査値の上昇が認められることは稀であった。

以下に臨床検査値の顕著な異常値に関する重要な所見を示す。

- ヘマトクリット高値（0.55 vol 超）は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 2.2%、ダパグリフロジン 10 mg 群で 2.1%、プラセボ群で 0.4%の被験者に報告された。
- クレアチニン高値（ベースライン値の 1.5 倍以上）は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 1.5%、ダパグリフロジン 10 mg 群で 2.4%、プラセボ群で 1.9%の被験者に報告された。
- 血清電解質の顕著な異常値はごくわずかであり、発現率は投与群間で同様であった。

以下に肝機能検査値の上昇に関する重要な所見を示す。

- 肝機能検査値の上昇は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 4.0%、ダパグリフロジン 10 mg 群で 3.7%、プラセボ群で 3.5%の被験者に報告された。
- 基準値上限の 3 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値が基準値上限の 3 倍を上回り、ALT/AST 上昇時又は上昇後 14 日以内に総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍を上回った被験者は報告されなかった。

2.7.6.2.6.4.7.2 臨床検査値の経時的変化

全体として、ベースラインから投与 24 週時までに臨床的に重要な臨床検査パラメータの変化は報告されなかった。ダパグリフロジン群でみられた尿糖の上昇は予測されたものであった。

2.7.6.2.6.4.7.3 その他の臨床検査パラメータ

24 週短期投与期間中に妊娠が 4 件（ダパグリフロジン 5 mg 群で 2 例、及びダパグリフロジン 10 mg 群とプラセボ群で各 1 例）報告された。

2.7.6.2.6.4.8 バイタルサイン及び心電図

2.7.6.2.6.4.8.1 バイタルサイン

ベースラインから投与 24 週時までの座位 SBP の平均変化量は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ-3.8 mmHg、-4.9 mmHg、及び-0.9 mmHg であった。ベースラインから投与 24 週時までの座位 DBP の平均変化量は、それぞれ-1.7 mmHg、-1.7 mmHg、及び-0.7 mmHg であった。

ベースラインから投与 24 週時までの座位心拍数の平均値はわずかに低下し、その変化量はダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ-1.8 bpm、−2.8 bpm、及び 0.3 bpm であった。

2.7.6.2.6.4.8.2 心電図

ほとんどの被験者で、ベースラインから投与 24 週時までの心電図評価に変化はみられなかった。心電図評価が正常から異常に変化した被験者の割合及び異常から正常に変化した被験者の割合は、全投与群間で同様であった。

2.7.6.2.6.5 結論

用量調節可能なインスリン療法への追加併用療法としてダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg を T1DM 患者に投与した場合、プラセボと用量調節可能なインスリンを併用投与したときと比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットが認められた。全体として、用量調節可能なインスリン療法への追加併用療法として投与したダパグリフロジンは、24 週短期投与期間を通じて T1DM 患者に対し良好な忍容性を示した。「確実」と中央判定された DKA 事象の発現件数は全投与群で同様であり、全例で回復が確認された。

2.7.6.2.7　　海外第 III 相試験（MB102229 試験 52 週長期投与）

試験方法の概要を表 105に示す。

表 105　試験方法の概要（MB102229 試験、52 週長期投与［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］）

項目	内容
治験実施計画書標題	表 80の記載を参照
試験デザイン	表 80の記載を参照 試験のフローチャートを図 24に、試験スケジュール（52 週間）を表 106に示す。
目的	【副次的目的】 • 用量調節可能なインスリン療法と併用したダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg とプラセボの間で、低血糖事象が発現した被験者の割合、低血糖事象の発現率、及び低血糖事象の重症度を比較評価する。 • 有害事象、バイタルサイン、DKA 事象、身体所見、心電図及び臨床検査値の評価によって安全性及び忍容性を評価する。 【探索的目的】 • 52 週間の投与後に、用量調節可能なインスリン療法と併用したダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg とプラセボの間で、有効性の維持性を比較評価する。
対象被験者	表 80の記載を参照
予定被験者数	表 80の記載を参照
予定被験者数の設定根拠	表 80の記載を参照 予定被験者数は有効性に関する主要評価項目に基づいて計算した。長期継続投与期間において試験を継続する被験者数は考慮しなかった。
治験薬	表 80の記載を参照
用法・用量 投与期間	表 80の記載を参照 被験者は 52 週間（24 週間の短期［ST］投与＋28 週間の長期継続［LT］投与）の投与期間を通じて、継続中のインスリン療法と併用して治験薬を 1 日 1 回 2 錠服用（二重盲検治験薬キット中の各ボトルから 1 錠）した。 被験者は初回スクリーニング来院、8 週間の Lead-in 期間、52 週間の投与期間（24 週 ST 投与期間及び 28 週 LT 投与期間）、並びに 4 週間の追跡調査期間を通じて、23 回の受診（20 回の来院及び 3 回の電話連絡）を行うものとした。
評価項目	【副次評価項目】 安全性 表 80の記載を参照 【探索的評価項目】 有効性 • HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量

表 105　試験方法の概要（MB102229 試験、52 週長期投与［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］）

項目	内容
	• 週 1 回測定したインスリンの 1 日投与量のベースラインから投与 52 週時までの変化率（グラフのみ） • ベースラインのインスリン用量と比較して 25%を超えるインスリン増量を無作為割付け後に最初に行った時点までの時間 • 体重のベースラインから投与 52 週時までの変化率 • 投与 52 週時に重度の低血糖事象を伴わずに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合（LOCF） • ベースラインから投与 52 週時までに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合（LOCF） • 投与 52 週時に HbA1c が 7.0%未満であった被験者の割合（LOCF） • FPG のベースラインから投与 52 週時までの変化量 • ベースライン時に高血圧（座位 SBP が 140 mmHg 以上及び／又は座位 DBP が 90 mmHg 以上）であった被験者における座位 SBP のベースラインから投与 52 週時までの変化量 • ベースラインから投与 52 週時までに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者 1 例当たりの非重度の低血糖事象の件数（LOCF）
解析方法	有効性解析は最大の解析対象集団に基づいて実施した。直接尤度法を用いた経時測定データ解析によって、各投与群内の平均変化量並びに各ダパグリフロジン投与群とプラセボ群の間の経時的な平均変化量の差についての点推定値及び 95% CI を求めた。52 週間の投与期間における有効性解析は探索的解析であったため、投与群間比較のための P 値は計算しなかった。 ベースラインからの変化率に関する変数の解析のために、直接尤度法を用いた経時測定データ解析を実施した。数値を対数に変換し、結果をベースラインからの幾何平均変化率として表した。追跡調査の来院を除くすべてのベースライン後来院について、ベースラインからの平均変化率及び 95% CI を求めた。投与 52 週時までの ST＋LT 投与期間中のベースラインからの変化率の時間推移も、記述的要約統計量を用いて要約した。 ST＋LT 解析では、インスリンの 1 日投与量のベースラインからの変化率をグラフでのみ示した。週 1 回収集したデータを用い、インスリンの 1 日投与量のベースラインから投与 52 週時までの変化率をプロットした。 安全性の解析は表 80の記載を参照。
実施施設	表 80の記載を参照
治験期間	2014 年 11 月（最初の被験者の組入れ日）～ 2017 年 8 月（最後の被験者の投与完了日）

表 106　試験スケジュール（52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］）（MB102229 試験）

	24 週短期投与													28 週長期継続投与				F-U
項目	1 日目	2 日目	4 日目	1 週目	10 日目	2 週目	4 週目	8 週目	10 週目	12 週目	18 週目	22 週目	24 週目	32 週目	40 週目	48 週目	52 週目	56 週目
全般的手順																		
身体所見				X						X					X		X	X
体重、BP 及び HR	X			X		X	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X
ECG	X												X				X	
併用薬／治療の確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGM のデータ収集、データのアップロード及び確認、6 点 SMBG	X									X			X					
7 日間の食事及び CGM の 2 週目の記録										X			X					
EQ-5D-3L 及び DTSQs の実施	X												X				X	
安全性評価																		
AE、低血糖事象及び DKA の評価	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査																		
妊娠検査（尿）WOCBP のみ	X						X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全性に関する標準的な血液検査	X						X	X		X	X		X		X		X	X
安全性に関する標準的な尿検査	X						X	X			X				X		X	X

表 106　試験スケジュール（52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］）（MB102229 試験）

	24 週短期投与													28 週長期継続投与				F-U
項目	1 日目	2 日目	4 日目	1 週目	10 日目	2 週目	4 週目	8 週目	10 週目	12 週目	18 週目	22 週目	24 週目	32 週目	40 週目	48 週目	52 週目	56 週目
随時尿によるグルコース、アルブミン及びクレアチニンの定量、並びにグルコース／クレアチニン比及びアルブミン／クレアチニン比の算出	X									X	X		X				X	X
FPG	X			X						X			X				X	X
遊離脂肪酸	X												X					
HbA1c							X	X		X	X		X				X	X
空腹時血清脂質	X									X			X					
薬物動態評価解析用検体採血	X									X	X		X					
ファーマコゲノミクス（DNA）用血液検体採血	X																	

AE：有害事象、BP：血圧、CGM：持続血糖測定、DKA：糖尿病性ケトアシドーシス、DNA：デオキシリボ核酸、DTSQ：Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire、ECG ：心電図、F-U：追跡調査、FPG：空腹時血糖、HbA1c：糖化ヘモグロビン、HR：心拍数、LT：長期、SMBG：血糖自己測定、ST：短期、WOCBP：妊娠可能な女性
MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　表 2 から引用

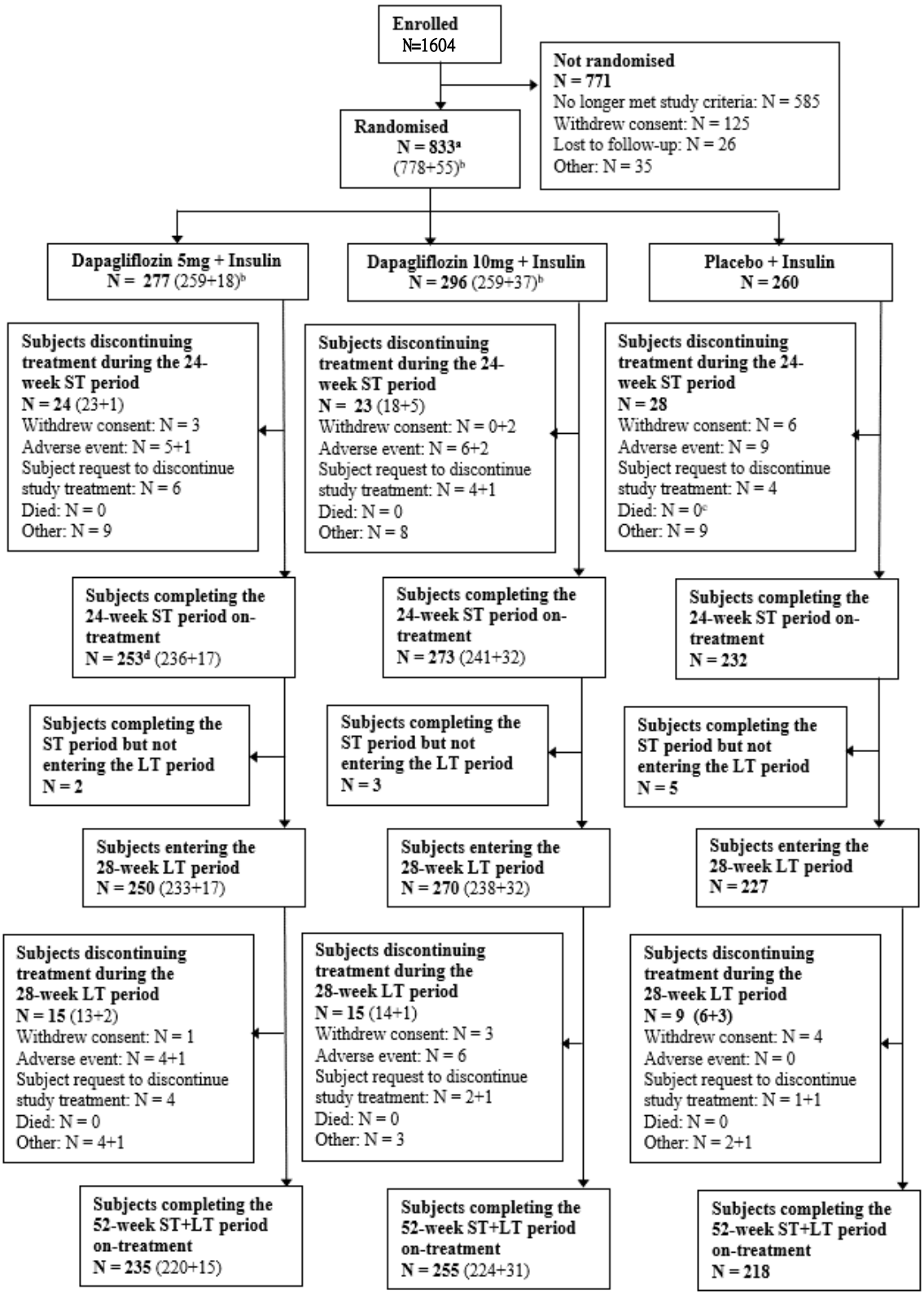
2.7.6.2.7.1　　被験者の内訳

被験者の内訳を図 37に、解析対象集団の内訳を表 107に示す。

本試験に 1604 例が組み入れられ、このうち 833 例が無作為割付けされた。52 週長期投与期間（24 週短期［ST］＋28 週長期継続［LT］投与期間）を完了した被験者の割合は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 84.8%（235 例）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 86.1%（255 例）、プラセボ群で 83.8%（218 例）であり、各投与群で同程度であった。52 週間の投与期間を完了しなかった被験者の主な理由は、有害事象、被験者の希望による投与中止及び被験者の同意の撤回であり、これらの割合は ST 投与期間中及び LT 投与期間中共に全投与群で同程度であった。52 週間の投与期間中に同意を撤回した被験者（19 例）又は追跡不能となった被験者（10 例）は少なかった。

無作為割付けされ、治験薬投与を 1 回以上受けた 833 例（ダパグリフロジン 5 mg 群 277 例、ダパグリフロジン 10 mg 群 296 例、プラセボ群 260 例）すべてを、安全性解析対象集団とした。このうちの 55 例は、IVRS 割付けシステムのエラーにより割付けが不正確であり、かつ無作為化されなかったため、データ固定前に最大の解析対象集団から除外された。

図 37　　被験者の内訳（MB102229 試験 52 週長期投与）



a　One additional subject was randomised in error (the site randomised the subject before confirming eligibility); this subject did not receive any treatment and was removed from the full analysis set.
b　There were 55 subjects randomised prior to discovery of the IVRS randomisation system error, 18 and 37 in the dapagliflozin 5 mg and dapagliflozin 10 mg treatment groups, respectively (Section 6.3).
c　One patient in the placebo group died during the short-term treatment period; the patient had previously discontinued study drug due to an AE of hypoglycemia.
d　There is a discrepancy between Table 11.1.1.1 after the ST DBL and after the LT database lock.　In raw.stat at ST DBL, subject [redacted] was recorded as completing the ST period on-treatment.　This status was changed to "no" the raw.stat at LT DBL.　Accordingly, the data in this figure matches the data in the ST CSR and the ST Table 11.1.1.1 (N = 253), but not the data in the LT Table 11.1.1.1 (N = 252).
AE adverse event; DBL database lock; IVRS Interactive Voice Response System; LT long-term; N number of subjects; ST short-term
MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　図 2 から引用

表 107　解析対象集団の内訳（MB102229 試験 52 週間投与）

	DAPA 5 mg + INS	DAPA 10 mg + INS	PLA + INS	Total
Full analysis set[a]	259	259	260	778
Safety analysis set[b]	277	296	260	833
Short-term completers analysis set[c]	235	241	232	708

a　Full analysis set consists of all randomised subjects who took at least one dose of study drug during the short-term treatment period, excluding the first 55 randomised subjects due to the presence of an IVRS randomisation system error.
b　Subjects who took at least one dose of study drug in the treatment group to which they were randomised unless subjects have never received the study drug they were randomised.　In which case subjects will be included in the treatment group based on the first treatment received.
c　Full analysis set subjects who completed the ST period on study drug.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; IVRS Interactive Voice Response System; PLA placebo; ST short-term
MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　表 8 から引用

2.7.6.2.7.2　人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

最大の解析対象集団での人口統計学的特性、身体測定値、及びベースラインの疾患特性を表 83に示す。24 週 ST 投与期間を終了した被験者の特徴は、52 週長期投与期間の最大の解析対象集団と同様であった。

2.7.6.2.7.3　有効性の評価

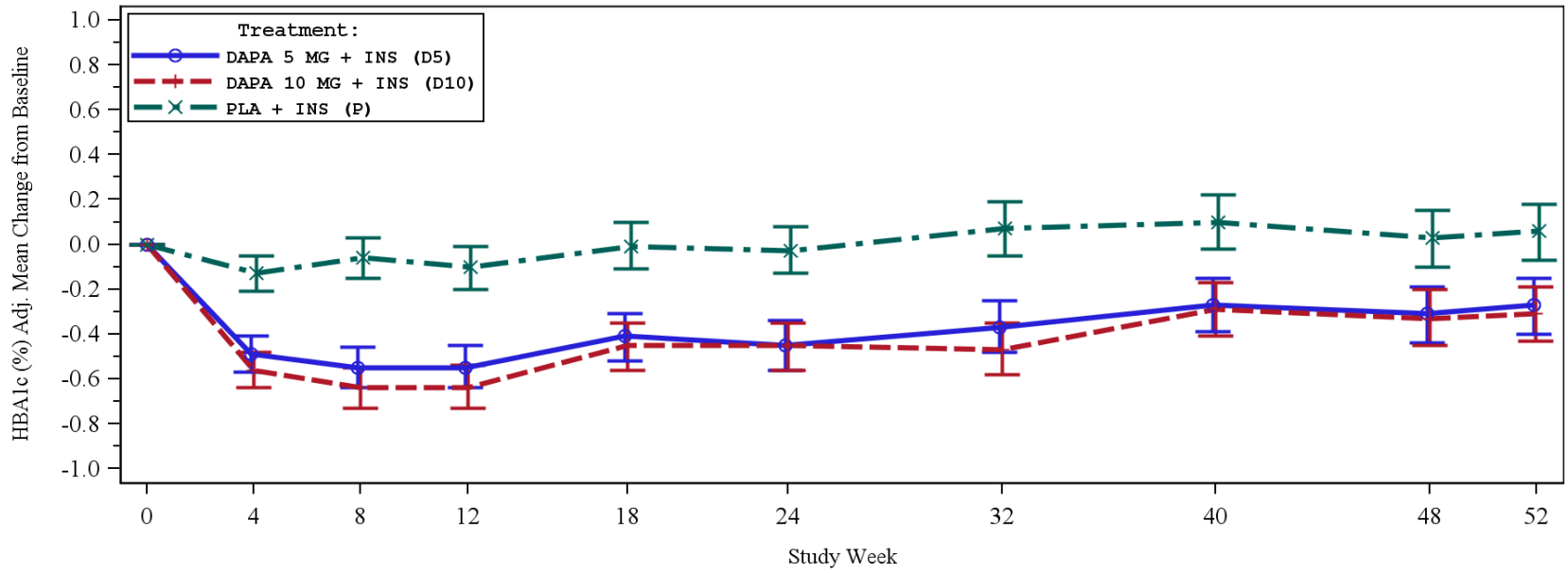
2.7.6.2.7.3.1　探索的評価項目：HbA1c のベースラインから投与 52 週時までの変化量

MB102229 試験の主要目的は、24 週後の HbA1c のベースラインからの変化量を、ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg＋用量調節可能なインスリン療法併用群とプラセボ＋用量調節可能なインスリン療法併用群の間で比較することとした。

24 週間 ST 投与後に認められたダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg のプラセボに対する統計学的に有意かつ臨床的に重要な HbA1c 低下は、28 週間 LT 投与期間にも維持された（図 38）。投与 52 週時における HbA1c のベースラインからの調整済み平均変化量は、ダパグリフロジン 5 mg

群で-0.27%、ダパグリフロジン 10 mg 群で-0.31%、プラセボ群で 0.06%であった。HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-0.33%（95% CI：-0.49%, −0.17%）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-0.36%（95% CI：-0.53%, -0.20%）であった。

図 38　　HbA1c のベースラインからの経時的変化－52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（MB102229 試験）



Sample Size at Timepoint (n)										
D5:	254	252	246	238	233	230	230	223	208	211
D10:	254	249	251	247	241	236	229	226	219	211
P:	257	256	248	237	233	228	220	222	214	206

最大の解析対象集団は二重盲検短期投与期間中に治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての無作為化症例からなる。
平均は投与、ベースライン値、週、週-投与交互作用、週-ベースライン交互作用及び層（すべての層別因子の各組み合わせについて 1 つの項）を独立変数とした混合モデルに基づくベースラインからの平均変化量を表す。
エラーバーは、ベースラインからの調整平均変化量の 95% CI を表す。
各投与群の記号は、エラーバーの重なりを防ぐために水平方向にずらして示した。
Adj：調整、D5：ダパグリフロジン 5 mg、D10：ダパグリフロジン 10 mg、DAPA：ダパグリフロジン、HbA1c：糖化ヘモグロビン、INS：インスリン、P：プラセボ
MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　図 3 から引用

2.7.6.2.7.3.2　　その他の探索的評価項目

「2.7.6.2.6.3.2 副次評価項目」で述べられたように、有効性のすべての副次評価項目において、ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg 両用量群で統計学的有意性が認められた。

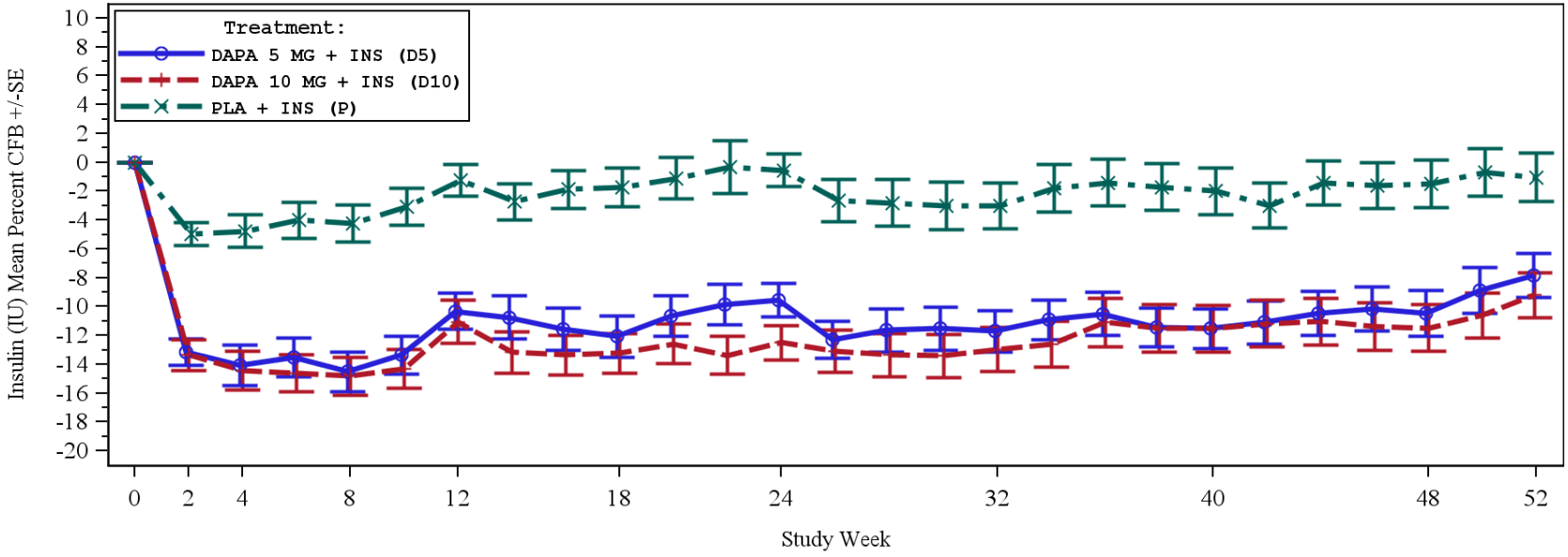
以下の探索的解析の結果から、ダパグリフロジン両用量群の治療効果が 52 週間を通して維持されたことが示された。

- 投与 24 週時にプラセボ群と比較してダパグリフロジン両投与群で認められたインスリンの 1 日投与量のベースラインから投与 52 週時までの減少は、28 週間 LT 投与期間を通じて維持された（図 39）。
- 52 週間の投与期間中に、ベースラインのインスリン用量と比較して 25%を超えるインスリン増量が行われた被験者は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 40 例、ダパグリフロジン 10 mg 群で 35 例、プラセボ群で 62 例であった。投与 52 週時における Kaplan-Meier 法によるベースラインから 25%超のインスリン増量率は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 14.8%（95% CI：10.9%, 19.9%）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 13.0%（95% CI：9.4%, 17.9%）、プラセボ群で 24.3%（95% CI：19.3%, 30.3%）であった。
- 投与 24 週時にプラセボ群と比較してダパグリフロジン両投与群で認められた体重の減少は、28 週間 LT 投与期間を通じて維持された（図 40）。体重のベースラインから投与 52 週時までの変化率について、調整済み平均変化率のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-2.95%（95% CI：-3.83%, -2.06%）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-4.54%（95% CI：-5.40%, -3.66%）であった。
- 投与 24 週時にプラセボ群と比較してダパグリフロジン両投与群で認められた、重度の低血糖事象を伴わずに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合の上昇は、28 週間 LT 投与期間を通じて維持された。投与 52 週時におけるその達成割合のプラセボ群に対するオッズ比は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 2.22（95% CI：1.50, 3.28）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 2.45（95% CI：1.66, 3.61）であった。
- プラセボ群と比較してダパグリフロジン両投与群で認められた、ベースラインから投与 24 週時までに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者の割合の上昇は、28 週間 LT 投与期間を通じて維持された。ベースラインから投与 52 週時までに 0.5%以上の HbA1c 低下の達成割合のプラセボ群に対するオッズ比は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 2.30（95% CI：1.57, 3.39）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 2.62（95% CI：1.78, 3.86）であった。
- 投与 24 週時にプラセボ群と比較してダパグリフロジン両投与群で認められた HbA1c が 7.0%未満の被験者の割合の上昇は、28 週間 LT 投与期間を通じて維持された。投与 52 週時に HbA1c が 7.0%未満であった被験者の割合のプラセボ群に対するオッズ比は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 2.57（95% CI：1.11, 5.98）、ダパグリフロジン 10 mg 群で 2.00（95% CI：0.83, 4.79）であった。
- 投与 24 週時にプラセボ群と比較してダパグリフロジン両投与群で認められた FPG の低下は、28 週間 LT 投与期間を通じて維持された。FPG のベースラインから投与 52 週時までの変化量について、調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-1.53 mg/dL（95% CI：-2.27, -0.79）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-1.32 mg/dL（95% CI：-2.06, -0.58）であった。
- 投与 24 週時にプラセボ群と比較してダパグリフロジン両投与群で認められた高血圧を有する被験者の座位 SBP の低下は、28 週間 LT 投与期間を通じて維持された。座位 SBP の

ベースラインから投与 52 週時までの変化量について、調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群で-1.12 mmHg（95% CI：-6.57, 4.32）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-5.38 mmHg（95% CI：-10.81, 0.04）であった。

- ベースラインから投与 52 週時までに 0.5%以上の HbA1c 低下を達成した被験者 1 例当たりの非重度の低血糖事象の件数は、投与群間で同程度であった。

図 39　インスリンの 1 日投与量のベースラインからの経時的変化—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）

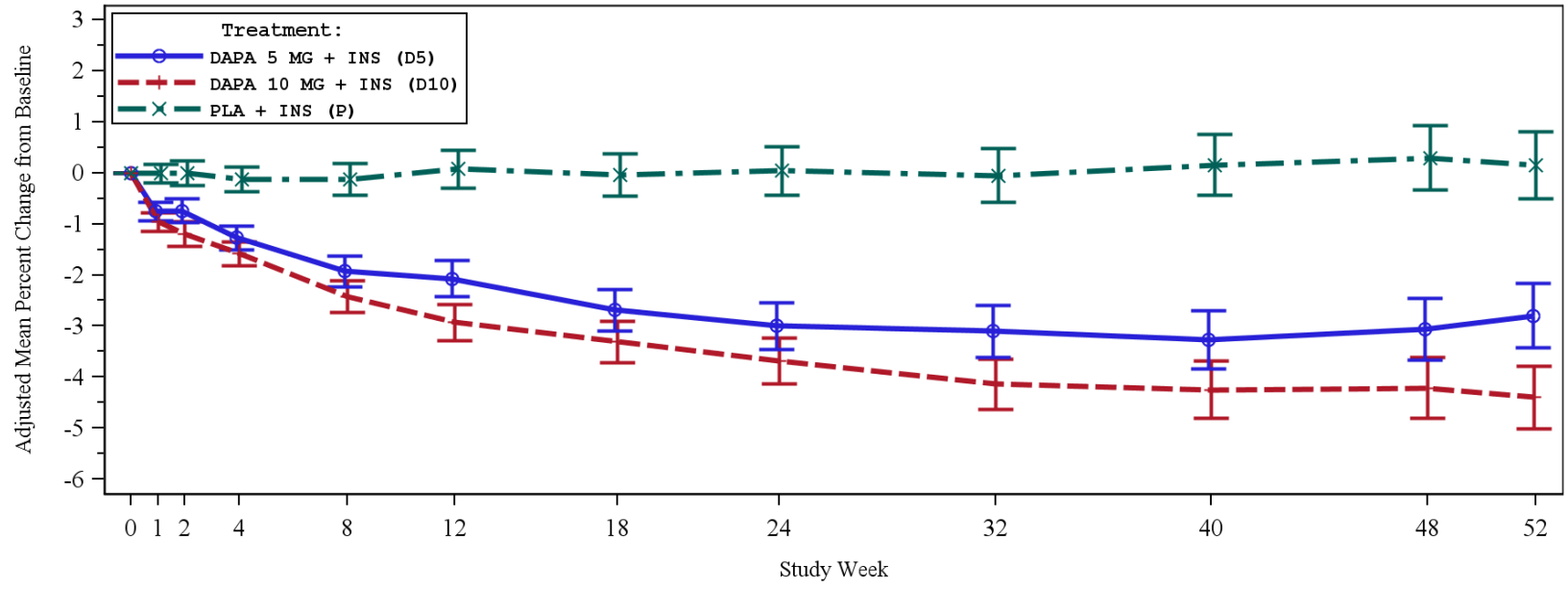


Sample Size at Timepoint (n)

D5:	258	256	251	246	240	237	237	232	231	229	225
D10:	258	253	254	249	244	245	231	232	228	228	229
P:	258	257	257	246	236	231	225	222	218	219	213

Mean refers to mean percent change from baseline based on a mixed model with treatment, ln(baseline) value, week, week-by-treatment interaction, week-by-ln(baseline) interaction and stratum (one term for each combination of all stratification factors) as independent variables.
Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.
CFB change from baseline; D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; P placebo; PLA placebo
MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　図 4 から引用

図 40　　体重のベースラインからの経時的変化—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（最大の解析対象集団）（MB102229 試験）



Sample Size at Timepoint (n)

D5:	259	255	250	249	243	236	230	229	224	210	213
D10:	258	246	254	251	249	240	238	228	228	217	211
P:	259	251	256	251	240	235	230	221	222	215	208

Mean refers to mean percent change from baseline based on a mixed model with treatment, ln(baseline) value, week, week-by-treatment interaction, week-by-ln (baseline) interaction and stratum (one term for each combination of all stratification factors) as independent variables.
Error bars represent 95% confidence intervals for the adjusted mean percent change from baseline. Treatment symbols shifted horizontally to prevent error bar overlapping.
BL baseline; D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; P placebo; PLA placebo; W week
MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　図 5 から引用

2.7.6.2.7.4　安全性の評価

2.7.6.2.7.4.1　曝露量

52 週間の長期投与期間中の曝露量を表 108に示す。

治験薬に対する平均曝露量は、投与群間で同様であった。治験薬の累積曝露量はダパグリフロジン投与群のほうがプラセボ群より多く、これは IVRS 割付けシステムのエラーによってダパグリフロジン投与群のほうが、被験者数が多かったためである。

表 108　治験薬の曝露量の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

Duration (days)	Number of subjects (%)		
	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
1-7	1 (0.4)	3 (1.0)	2 (0.8)
8-30	7 (2.5)	3 (1.0)	3 (1.2)
31-60	4 (1.4)	3 (1.0)	7 (2.7)
61-90	7 (2.5)	5 (1.7)	7 (2.7)
91-120	1 (0.4)	3 (1.0)	2 (0.8)
121-180	7 (2.5)	9 (3.0)	12 (4.6)
181-240	6 (2.2)	7 (2.4)	4 (1.5)
241-300	5 (1.8)	4 (1.4)	2 (0.8)
301-360	24 (8.7)	34 (11.5)	33 (12.7)
>360	215 (77.6)	225 (76.0)	188 (72.3)
Summary Statistics			
Mean	332.4	336.4	326.5
Median	364.0	364.0	364.0
Min, Max	5, 439	1, 406	1, 384
Standard Deviation	90.92	82.95	94.77
Cumulative Exposure (Patient-Years)	252.1	272.6	232.4

This table includes all subjects in safety analysis set. Percentages reported are based on the total number of subjects in each treatment group. The extent of exposure to study drug during the ST+LT treatment period is defined as the difference between the last and the first dose of study drug of the ST+LT treatment period plus 1 day. Cumulative exposure is calculated as the sum of the exposure to study drug of all subjects (in years) in a treatment group
DAPA dapagliflozin; INS insulin; LT long-term; Max maximum; Min minimum; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term
MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　表 10 から引用

2.7.6.2.7.4.2　有害事象

52 週間の長期投与期間中の有害事象の要約を表 109、有害事象の発現状況を表 110に示す。

有害事象を発現した被験者の割合は、ダパグリフロジン両投与群のほうがプラセボ群より高く（ダパグリフロジン 5 mg 群：77.6%、ダパグリフロジン 10 mg 群：79.7%、プラセボ群：72.7%）、これは主にダパグリフロジンの既知の副作用（感染症および寄生虫症）、特に性器感染によるものであった。また、ケトン関連事象及び過敏症に関する有害事象の発現率もダパグリフロジン群で高かった。

表 109　有害事象の要約—52 週間の投与期間（MB102229 試験）

	Number of subjects (%)		
	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
At least one adverse event	215 (77.6)	236 (79.7)	189 (72.7)
At least one related adverse event	93 (33.6)	97 (32.8)	39 (15.0)
Death	0	0	1 (0.4)
At least one SAE	37 (13.4)	40 (13.5)	30 (11.5)
At least one related SAE	8 (2.9)	13 (4.4)	2 (0.8)
SAE leading to discontinuation of study drug	5 (1.8)	8 (2.7)	3 (1.2)
AE leading to discontinuation of study drug	11 (4.0)	13 (4.4)	9 (3.5)

MedDRA Version: 20.0
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period.
Only hypoglycemia（低血糖）and DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）events reported as SAEs are included in the AE, related AE, SAE, related SAE, and AE leading to discontinuation summary lines.
AE adverse event; DAPA dapagliflozin; INS insulin; LT long-term; PLA placebo; SAE serious adverse event; ST short-term
MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　表 11 から引用

表 110　有害事象—52 週長期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
Total subjects with an event	215 (77.6)	236 (79.7)	189 (72.7)
感染症および寄生虫症	154 (55.6)	159 (53.7)	125 (48.1)
ウイルス性上気道感染	51 (18.4)	46 (15.5)	48 (18.5)
上気道感染	19 (6.9)	28 (9.5)	16 (6.2)
インフルエンザ	15 (5.4)	16 (5.4)	17 (6.5)
副鼻腔炎	7 (2.5)	13 (4.4)	5 (1.9)
尿路感染	28 (10.1)	11 (3.7)	19 (7.3)
外陰膣真菌感染	9 (3.2)	11 (3.7)	3 (1.2)
胃腸炎	15 (5.4)	10 (3.4)	8 (3.1)
真菌性性器感染	11 (4.0)	9 (3.0)	0
咽頭炎	11 (4.0)	9 (3.0)	7 (2.7)
気管支炎	8 (2.9)	8 (2.7)	4 (1.5)
ウイルス性胃腸炎	5 (1.8)	7 (2.4)	1 (0.4)
外陰部膣カンジダ症	8 (2.9)	7 (2.4)	1 (0.4)
扁桃炎	1 (0.4)	6 (2.0)	0
限局性感染	1 (0.4)	5 (1.7)	1 (0.4)
せつ	0	4 (1.4)	3 (1.2)
膀胱炎	4 (1.4)	3 (1.0)	2 (0.8)
ウイルス性消化管感染	1 (0.4)	3 (1.0)	1 (0.4)
鼻咽頭炎	0	3 (1.0)	5 (1.9)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	3 (1.0)	0
咽頭扁桃炎	1 (0.4)	3 (1.0)	5 (1.9)
肺炎	1 (0.4)	3 (1.0)	3 (1.2)
歯感染	7 (2.5)	3 (1.0)	3 (1.2)

表 110　有害事象—52 週長期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
耳感染	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.8)
性器カンジダ症	0	2 (0.7)	0
泌尿生殖器感染	0	2 (0.7)	0
帯状疱疹	0	2 (0.7)	0
骨髄炎	1 (0.4)	2 (0.7)	0
外耳炎	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.8)
中耳炎	0	2 (0.7)	1 (0.4)
鼻炎	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.8)
皮膚感染	1 (0.4)	2 (0.7)	0
膣感染	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.8)
ウイルス感染	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)
急性副鼻腔炎	0	1 (0.3)	0
無症候性細菌尿	0	1 (0.3)	0
異型肺炎	0	1 (0.3)	0
細菌性膣症	2 (0.7)	1 (0.3)	0
カンジダ性亀頭炎	1 (0.4)	1 (0.3)	0
ボレリア感染	0	1 (0.3)	0
細菌性気管支炎	0	1 (0.3)	0
カンジダ感染	0	1 (0.3)	0
カテーテル留置部位感染	1 (0.4)	1 (0.3)	0
蜂巣炎	0	1 (0.3)	4 (1.5)
毛包炎	0	1 (0.3)	1 (0.4)
真菌感染	2 (0.7)	1 (0.3)	0
皮膚真菌感染	0	1 (0.3)	0
性器感染	1 (0.4)	1 (0.3)	0
歯肉炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0
肛径部膿瘍	0	1 (0.3)	0
ヘリコバクター感染	0	1 (0.3)	0
麦粒腫	1 (0.4)	1 (0.3)	0
伝染性単核症	0	1 (0.3)	0
喉頭炎	4 (1.4)	1 (0.3)	0
医療機器使用部位感染	0	1 (0.3)	0
爪真菌症	0	1 (0.3)	0
爪囲炎	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.4)
扁桃周囲膿瘍	0	1 (0.3)	0
百日咳	0	1 (0.3)	1 (0.4)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)
歯髄炎	1 (0.4)	1 (0.3)	0
気道感染	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	1 (0.4)	1 (0.3)	0
足部白癬	0	1 (0.3)	1 (0.4)
歯膿瘍	2 (0.7)	1 (0.3)	5 (1.9)
気管炎	0	1 (0.3)	1 (0.4)
泌尿生殖器真菌感染	0	1 (0.3)	0

表 110　有害事象—52 週長期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
尿路性敗血症	0	1 (0.3)	0
ウイルス性咽頭炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0
外陰部腟炎	3 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.8)
膿瘍	0	0	1 (0.4)
四肢膿瘍	1 (0.4)	0	2 (0.8)
ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.4)
感染性関節炎	0	0	1 (0.4)
細菌尿	1 (0.4)	0	0
感染性水疱	1 (0.4)	0	0
子宮頚管炎	1 (0.4)	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.4)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.4)
結膜炎	2 (0.7)	0	4 (1.5)
ウイルス性結膜炎	0	0	1 (0.4)
デング熱	1 (0.4)	0	0
爪の皮膚糸状菌症	0	0	1 (0.4)
医療機器関連感染	1 (0.4)	0	0
感染性下痢	1 (0.4)	0	0
丹毒	1 (0.4)	0	0
眼感染	0	0	1 (0.4)
ウイルス性胃炎	1 (0.4)	0	0
歯肉膿瘍	0	0	1 (0.4)
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.4)	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.4)	0	0
埋込み部位感染	1 (0.4)	0	0
咬傷感染	1 (0.4)	0	0
感染性皮膚潰瘍	0	0	1 (0.4)
下気道感染	3 (1.1)	0	1 (0.4)
爪床感染	1 (0.4)	0	1 (0.4)
鼻膿瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.4)
急性中耳炎	0	0	1 (0.4)
会陰膿瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)
歯周炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.4)
ウイルス性気道感染	1 (0.4)	0	0
鼻気管炎	0	0	1 (0.4)
根管感染	1 (0.4)	0	0
水痘	0	0	1 (0.4)
創傷感染	0	0	1 (0.4)
胃腸障害	55 (19.9)	70 (23.6)	40 (15.4)
下痢	11 (4.0)	21 (7.1)	9 (3.5)
悪心	14 (5.1)	15 (5.1)	7 (2.7)

表 110　有害事象—52 週長期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
嘔吐	13 (4.7)	13 (4.4)	4 (1.5)
歯痛	4 (1.4)	8 (2.7)	3 (1.2)
上腹部痛	2 (0.7)	7 (2.4)	3 (1.2)
腹部不快感	1 (0.4)	5 (1.7)	0
腹痛	4 (1.4)	5 (1.7)	4 (1.5)
胃炎	6 (2.2)	5 (1.7)	1 (0.4)
便秘	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.2)
周期性嘔吐症候群	0	2 (0.7)	0
口内乾燥	0	2 (0.7)	0
胃食道逆流性疾患	0	2 (0.7)	5 (1.9)
下腹部痛	0	1 (0.3)	0
口唇炎	0	1 (0.3)	0
慢性胃炎	0	1 (0.3)	0
軟便	0	1 (0.3)	0
鼓腸	0	1 (0.3)	0
胃腸障害	0	1 (0.3)	0
消化管運動低下	1 (0.4)	1 (0.3)	0
痔核	0	1 (0.3)	0
胃排出不全	1 (0.4)	1 (0.3)	0
嚥下痛	0	1 (0.3)	1 (0.4)
食道炎	0	1 (0.3)	0
慢性膵炎	0	1 (0.3)	0
舌血腫	0	1 (0.3)	0
腹部膨満	1 (0.4)	0	0
肛門ポリープ	1 (0.4)	0	0
呼気臭	0	0	1 (0.4)
潰瘍性大腸炎	1 (0.4)	0	0
齲歯	0	0	1 (0.4)
糖尿病性胃不全麻痺	1 (0.4)	0	0
消化不良	1 (0.4)	0	2 (0.8)
小腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
腸炎	1 (0.4)	0	0
心窩部不快感	0	0	1 (0.4)
変色便	1 (0.4)	0	0
食中毒	1 (0.4)	0	1 (0.4)
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.4)
鼠径ヘルニア	1 (0.4)	0	1 (0.4)
過敏性腸症候群	3 (1.1)	0	2 (0.8)
大腸ポリープ	1 (0.4)	0	0
口唇乾燥	2 (0.7)	0	0
出血性食道炎	0	0	1 (0.4)
口腔粘膜水疱形成	1 (0.4)	0	0
直腸出血	0	0	1 (0.4)
歯の発育障害	1 (0.4)	0	0

表 110　有害事象—52 週長期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
筋骨格系および結合組織障害	48 (17.3)	49 (16.6)	38 (14.6)
筋骨格痛	7 (2.5)	7 (2.4)	4 (1.5)
四肢痛	8 (2.9)	7 (2.4)	5 (1.9)
関節痛	5 (1.8)	6 (2.0)	2 (0.8)
背部痛	11 (4.0)	6 (2.0)	10 (3.8)
筋痙縮	1 (0.4)	6 (2.0)	1 (0.4)
筋肉痛	3 (1.1)	4 (1.4)	1 (0.4)
足変形	0	2 (0.7)	0
変形性脊椎症	0	2 (0.7)	0
腱炎	1 (0.4)	2 (0.7)	0
弾発指	3 (1.1)	2 (0.7)	0
関節炎	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)
軟骨炎	0	1 (0.3)	0
肋軟骨炎	0	1 (0.3)	0
デュプイトラン拘縮	0	1 (0.3)	0
椎間板突出	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.4)
関節過伸展	0	1 (0.3)	0
関節可動域低下	0	1 (0.3)	0
関節硬直	0	1 (0.3)	0
靭帯炎	0	1 (0.3)	0
筋障害	0	1 (0.3)	0
筋攣縮	0	1 (0.3)	0
筋炎	0	1 (0.3)	0
変形性関節症	2 (0.7)	1 (0.3)	4 (1.5)
閉経後骨粗鬆症	0	1 (0.3)	0
顎痛	0	1 (0.3)	0
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.3)	2 (0.8)
滑液嚢腫	0	1 (0.3)	0
顎関節症候群	0	1 (0.3)	0
腱鞘炎	0	1 (0.3)	0
狭窄性腱鞘炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0
骨萎縮	1 (0.4)	0	0
外骨腫	1 (0.4)	0	0
側腹部痛	3 (1.1)	0	2 (0.8)
関節摩擦音	0	0	1 (0.4)
中足骨痛	0	0	1 (0.4)
筋拘縮	0	0	1 (0.4)
筋肉疲労	1 (0.4)	0	0
筋力低下	1 (0.4)	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.4)
筋骨格不快感	2 (0.7)	0	0
筋骨格障害	0	0	1 (0.4)
筋骨格硬直	0	0	1 (0.4)
頚部痛	2 (0.7)	0	1 (0.4)

表 110　有害事象—52 週長期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
関節周囲炎	2 (0.7)	0	2 (0.8)
足底筋膜炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)
乾癬性関節症	0	0	1 (0.4)
脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4)
開口障害	1 (0.4)	0	0
代謝および栄養障害	35 (12.6)	46 (15.5)	26 (10.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	10 (3.6)	8 (2.7)	4 (1.5)
アセトン血症	1 (0.4)	4 (1.4)	3 (1.2)
高血糖	3 (1.1)	4 (1.4)	0
高カリウム血症	3 (1.1)	4 (1.4)	2 (0.8)
低血糖	2 (0.7)	4 (1.4)	3 (1.2)
ケトアシドーシス	2 (0.7)	4 (1.4)	0
脂質異常症	2 (0.7)	3 (1.0)	2 (0.8)
ケトーシス	4 (1.4)	3 (1.0)	3 (1.2)
食欲減退	1 (0.4)	2 (0.7)	0
高コレステロール血症	0	2 (0.7)	0
高脂血症	0	2 (0.7)	0
多飲症	0	2 (0.7)	0
糖尿病	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)
食物不耐性	0	1 (0.3)	0
高カルシウム血症	0	1 (0.3)	0
無自覚性低血糖	1 (0.4)	1 (0.3)	0
食欲亢進	1 (0.4)	1 (0.3)	0
鉄欠乏	0	1 (0.3)	0
肥満	1 (0.4)	1 (0.3)	0
ビタミン D 欠乏	1 (0.4)	1 (0.3)	0
細胞死	0	0	1 (0.4)
脱水	0	0	3 (1.2)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.4)	0	0
糖尿病性代謝代償不全	0	0	1 (0.4)
体液貯留	0	0	1 (0.4)
食物渇望	0	0	1 (0.4)
痛風	1 (0.4)	0	1 (0.4)
高ナトリウム血症	1 (0.4)	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	0	1 (0.4)
低カリウム血症	2 (0.7)	0	0
低リン酸血症	1 (0.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (11.9)	42 (14.2)	28 (10.8)
発熱	3 (1.1)	9 (3.0)	5 (1.9)
口渇	5 (1.8)	9 (3.0)	2 (0.8)
無力症	1 (0.4)	6 (2.0)	0
胸痛	2 (0.7)	6 (2.0)	3 (1.2)
疲労	9 (3.2)	5 (1.7)	3 (1.2)

表 110　有害事象—52 週長期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
疼痛	4 (1.4)	2 (0.7)	2 (0.8)
末梢腫脹	0	2 (0.7)	1 (0.4)
胸部不快感	2 (0.7)	1 (0.3)	0
悪寒	0	1 (0.3)	1 (0.4)
顔面痛	0	1 (0.3)	0
冷感	0	1 (0.3)	1 (0.4)
歩行障害	0	1 (0.3)	0
治癒不良	0	1 (0.3)	0
医療機器使用部位刺激感	0	1 (0.3)	0
非心臓性胸痛	0	1 (0.3)	0
末梢性浮腫	3 (1.1)	1 (0.3)	5 (1.9)
医療機器関連合併症	1 (0.4)	0	0
早期満腹	0	0	1 (0.4)
顔面浮腫	1 (0.4)	0	0
異常感	1 (0.4)	0	2 (0.8)
空腹	1 (0.4)	0	0
高熱	0	0	1 (0.4)
炎症	2 (0.7)	0	0
インフルエンザ様疾患	5 (1.8)	0	1 (0.4)
倦怠感	2 (0.7)	0	0
浮腫	0	0	1 (0.4)
腫脹	0	0	1 (0.4)
神経系障害	32 (11.6)	38 (12.8)	33 (12.7)
頭痛	14 (5.1)	20 (6.8)	13 (5.0)
片頭痛	0	4 (1.4)	1 (0.4)
浮動性めまい	5 (1.8)	3 (1.0)	5 (1.9)
錯感覚	0	2 (0.7)	2 (0.8)
健忘	0	1 (0.3)	0
平衡障害	1 (0.4)	1 (0.3)	0
灼熱感	0	1 (0.3)	0
体位性めまい	0	1 (0.3)	0
本態性振戦	0	1 (0.3)	0
反射減弱	0	1 (0.3)	0
嗜眠	0	1 (0.3)	1 (0.4)
腰髄神経根障害	0	1 (0.3)	0
ミオクローヌス	0	1 (0.3)	0
神経圧迫	0	1 (0.3)	0
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.3)	0
坐骨神経痛	2 (0.7)	1 (0.3)	0
痙攣発作	1 (0.4)	1 (0.3)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.4)	1 (0.3)	0
一過性脳虚血発作	0	1 (0.3)	0
手根管症候群	0	0	2 (0.8)
頚腕症候群	1 (0.4)	0	0

表 110　有害事象—52 週長期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
肘部管症候群	0	0	2 (0.8)
糖尿病性ニューロパチー	2 (0.7)	0	3 (1.2)
注意力障害	1 (0.4)	0	0
異常感覚	1 (0.4)	0	0
知覚過敏	1 (0.4)	0	0
感覚鈍麻	2 (0.7)	0	1 (0.4)
低血糖性痙攣	1 (0.4)	0	0
意識消失	0	0	1 (0.4)
腰仙部神経根障害	0	0	1 (0.4)
多発性硬化症	1 (0.4)	0	0
神経痛	1 (0.4)	0	0
嗅覚錯誤	1 (0.4)	0	0
神経根障害	0	0	1 (0.4)
失神	0	0	1 (0.4)
緊張性頭痛	1 (0.4)	0	2 (0.8)
振戦	1 (0.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	26 (9.4)	34 (11.5)	28 (10.8)
挫傷	1 (0.4)	4 (1.4)	4 (1.5)
裂傷	0	4 (1.4)	3 (1.2)
皮膚擦過傷	0	4 (1.4)	2 (0.8)
足骨折	2 (0.7)	3 (1.0)	0
四肢損傷	1 (0.4)	3 (1.0)	3 (1.2)
処置による疼痛	4 (1.4)	2 (0.7)	2 (0.8)
創傷	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
足関節部骨折	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.8)
節足動物咬傷	0	1 (0.3)	0
大腿骨頚部骨折	0	1 (0.3)	1 (0.4)
手骨折	2 (0.7)	1 (0.3)	0
企図的過量投与	0	1 (0.3)	0
腎挫傷	0	1 (0.3)	0
靭帯断裂	0	1 (0.3)	0
筋断裂	1 (0.4)	1 (0.3)	0
爪損傷	0	1 (0.3)	0
過量投与	0	1 (0.3)	0
処置後合併症	0	1 (0.3)	0
外傷後疼痛	0	1 (0.3)	0
瘢痕	0	1 (0.3)	0
スポーツ損傷	0	1 (0.3)	0
熱傷	2 (0.7)	1 (0.3)	0
外傷性血腫	0	1 (0.3)	0
アルコール中毒	0	0	1 (0.4)
動物咬傷	1 (0.4)	0	0
脳挫傷	0	0	1 (0.4)
第 2 度熱傷	1 (0.4)	0	0

表 110　有害事象—52 週長期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
転倒	0	0	1 (0.4)
頭部損傷	0	0	1 (0.4)
熱疲労	1 (0.4)	0	0
熱射病	1 (0.4)	0	0
上腕骨骨折	0	0	1 (0.4)
関節損傷	1 (0.4)	0	0
靭帯捻挫	2 (0.7)	0	2 (0.8)
肝挫傷	0	0	1 (0.4)
下肢骨折	0	0	1 (0.4)
半月板損傷	1 (0.4)	0	0
肉離れ	1 (0.4)	0	0
肺挫傷	0	0	1 (0.4)
橈骨骨折	0	0	1 (0.4)
肋骨骨折	0	0	1 (0.4)
交通事故	0	0	2 (0.8)
引っかき傷	0	0	1 (0.4)
皮膚創傷	1 (0.4)	0	0
脊椎骨折	0	0	1 (0.4)
腱断裂	1 (0.4)	0	0
歯牙破折	2 (0.7)	0	2 (0.8)
外傷性ショック	0	0	1 (0.4)
創傷出血	0	0	1 (0.4)
手首関節骨折	0	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	23 (8.3)	32 (10.8)	17 (6.5)
後天性リポジストロフィー	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)
そう痒症	1 (0.4)	4 (1.4)	2 (0.8)
発疹	4 (1.4)	4 (1.4)	2 (0.8)
糖尿病性足病変	0	3 (1.0)	1 (0.4)
乾癬	0	3 (1.0)	0
接触皮膚炎	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.8)
斑状皮疹	0	2 (0.7)	0
皮膚亀裂	0	2 (0.7)	0
光線角化症	0	1 (0.3)	0
水疱	0	1 (0.3)	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.3)	1 (0.4)
紅斑	0	1 (0.3)	1 (0.4)
多汗症	0	1 (0.3)	1 (0.4)
黒子	0	1 (0.3)	0
脂肪肥大症	1 (0.4)	1 (0.3)	0
汗疹	0	1 (0.3)	0
爪甲脱落症	0	1 (0.3)	0
手掌紅斑	0	1 (0.3)	0
全身性そう痒症	0	1 (0.3)	0
紅斑性皮疹	0	1 (0.3)	0

表 110　有害事象—52 週長期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
皮膚潰瘍	3 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.4)
皮膚しわ	0	1 (0.3)	0
うっ滞性皮膚炎	0	1 (0.3)	0
蕁麻疹	2 (0.7)	1 (0.3)	0
脱毛症	2 (0.7)	0	0
皮膚症	0	0	1 (0.4)
薬疹	1 (0.4)	0	0
皮膚乾燥	2 (0.7)	0	0
湿疹	3 (1.1)	0	0
手皮膚炎	1 (0.4)	0	0
過角化	0	0	1 (0.4)
毛包毛包傍角化症	0	0	1 (0.4)
嵌入爪	0	0	1 (0.4)
爪変色	1 (0.4)	0	0
糖尿病性脂肪類壊死症	0	0	1 (0.4)
丘疹性皮疹	1 (0.4)	0	0
皮膚変色	1 (0.4)	0	0
皮膚剥脱	1 (0.4)	0	0
腎および尿路障害	20 (7.2)	31 (10.5)	15 (5.8)
頻尿	9 (3.2)	11 (3.7)	8 (3.1)
多尿	5 (1.8)	9 (3.0)	3 (1.2)
排尿困難	3 (1.1)	4 (1.4)	2 (0.8)
尿意切迫	2 (0.7)	3 (1.0)	0
夜間頻尿	0	2 (0.7)	0
尿路結石	0	1 (0.3)	0
出血性膀胱炎	0	1 (0.3)	0
血尿	0	1 (0.3)	0
白血球尿	0	1 (0.3)	0
蛋白尿	0	1 (0.3)	1 (0.4)
高窒素血症	0	0	1 (0.4)
着色尿	1 (0.4)	0	0
慢性腎臓病	0	0	1 (0.4)
ケトン尿	1 (0.4)	0	0
閉塞性尿路疾患	1 (0.4)	0	0
腎仙痛	1 (0.4)	0	0
腎嚢胞	0	0	1 (0.4)
腎機能障害	1 (0.4)	0	0
尿失禁	0	0	1 (0.4)
尿閉	1 (0.4)	0	0
臨床検査	20 (7.2)	29 (9.8)	18 (6.9)
尿量増加	5 (1.8)	9 (3.0)	1 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	3 (1.0)	4 (1.5)
血中ケトン体増加	1 (0.4)	3 (1.0)	0

表 110　有害事象—52 週長期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
血中クレアチニン増加	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
肝酵素上昇	2 (0.7)	2 (0.7)	0
血中カリウム増加	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.2)
拡張期血圧低下	0	1 (0.3)	0
血圧上昇	0	1 (0.3)	2 (0.8)
体温上昇	1 (0.4)	1 (0.3)	0
心電図 QT 延長	0	1 (0.3)	0
ヘリコバクター検査陽性	0	1 (0.3)	0
肝機能検査値上昇	0	1 (0.3)	1 (0.4)
前立腺特異性抗原増加	0	1 (0.3)	0
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (0.3)	0
尿中ケトン体陽性	0	1 (0.3)	1 (0.4)
ビタミン B12 減少	0	1 (0.3)	0
体重減少	4 (1.4)	1 (0.3)	0
白血球数増加	0	1 (0.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.4)	0	0
血中エストロゲン減少	1 (0.4)	0	0
血圧異常	0	0	1 (0.4)
血中ナトリウム減少	1 (0.4)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.4)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (0.4)
血中尿素増加	2 (0.7)	0	0
心雑音	0	0	2 (0.8)
心電図 ST-T 変化	0	0	1 (0.4)
心電図 T 波逆転	1 (0.4)	0	0
ヘマトクリット増加	0	0	1 (0.4)
好中球数減少	1 (0.4)	0	0
白血球数減少	1 (0.4)	0	0
尿中白血球陽性	0	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (7.6)	25 (8.4)	17 (6.5)
咳嗽	11 (4.0)	8 (2.7)	5 (1.9)
口腔咽頭痛	3 (1.1)	5 (1.7)	3 (1.2)
鼻出血	1 (0.4)	3 (1.0)	1 (0.4)
鼻閉	3 (1.1)	3 (1.0)	2 (0.8)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	3 (1.0)	0
喘息	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.8)
呼吸困難	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.4)

表 110　有害事象—52 週長期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
喉頭痛	0	1 (0.3)	0
呼吸障害	0	1 (0.3)	0
気道うっ血	0	1 (0.3)	0
鼻漏	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.4)
くしゃみ	0	1 (0.3)	0
上気道の炎症	0	1 (0.3)	0
運動誘発喘息	1 (0.4)	0	0
カタル	0	0	1 (0.4)
発声障害	1 (0.4)	0	0
労作性呼吸困難	1 (0.4)	0	0
鼻部障害	0	0	1 (0.4)
誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.4)
肺腫瘤	0	0	1 (0.4)
副鼻腔うっ血	1 (0.4)	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (0.4)
上気道咳症候群	0	0	1 (0.4)
喘鳴	0	0	1 (0.4)
精神障害	6 (2.2)	17 (5.7)	14 (5.4)
うつ病	2 (0.7)	4 (1.4)	6 (2.3)
不眠症	0	3 (1.0)	1 (0.4)
不安	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.8)
注意欠陥多動性障害	0	2 (0.7)	0
睡眠障害	0	2 (0.7)	1 (0.4)
ストレス	0	2 (0.7)	2 (0.8)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.4)	1 (0.3)	0
双極性障害	0	1 (0.3)	0
遺尿	0	1 (0.3)	0
適応障害	0	0	1 (0.4)
易刺激性	0	0	2 (0.8)
大うつ病	0	0	1 (0.4)
精神障害	1 (0.4)	0	0
精神状態変化	0	0	1 (0.4)
眼障害	14 (5.1)	15 (5.1)	10 (3.8)
白内障	4 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
結膜出血	1 (0.4)	2 (0.7)	0
糖尿病網膜症	1 (0.4)	2 (0.7)	0
緑内障	0	2 (0.7)	0
嚢胞様黄斑浮腫	0	1 (0.3)	0
眼のアレルギー	0	1 (0.3)	0
眼出血	0	1 (0.3)	1 (0.4)
眼刺激	0	1 (0.3)	1 (0.4)
眼瞼浮腫	0	1 (0.3)	0
眼瞼下垂	0	1 (0.3)	0
虹彩血管新生	0	1 (0.3)	0

表 110　有害事象—52 週長期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
非感染性結膜炎	0	1 (0.3)	0
硝子体剥離	0	1 (0.3)	0
硝子体浮遊物	0	1 (0.3)	0
眼瞼炎	1 (0.4)	0	0
片側失明	1 (0.4)	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	0	0
角膜障害	1 (0.4)	0	0
眼乾燥	1 (0.4)	0	1 (0.4)
眼部腫脹	1 (0.4)	0	0
黄斑浮腫	0	0	1 (0.4)
眼筋麻痺	0	0	1 (0.4)
網膜出血	2 (0.7)	0	0
網膜裂孔	0	0	1 (0.4)
網膜症	0	0	3 (1.2)
視力低下	0	0	1 (0.4)
硝子体出血	2 (0.7)	0	0
生殖系および乳房障害	23 (8.3)	15 (5.1)	6 (2.3)
亀頭包皮炎	6 (2.2)	5 (1.7)	0
外陰腟そう痒症	3 (1.1)	3 (1.0)	0
良性前立腺肥大症	1 (0.4)	1 (0.3)	0
子宮頚管ポリープ	0	1 (0.3)	0
勃起不全	1 (0.4)	1 (0.3)	0
会陰障害	0	1 (0.3)	0
腟分泌物	0	1 (0.3)	0
外陰腟不快感	0	1 (0.3)	1 (0.4)
外陰腟乾燥	0	1 (0.3)	0
無月経	0	0	1 (0.4)
乳房石灰化	1 (0.4)	0	0
乳房嚢胞	1 (0.4)	0	0
乳房過形成	1 (0.4)	0	0
乳房腫瘤	1 (0.4)	0	0
乳房圧痛	1 (0.4)	0	0
性器不快感	1 (0.4)	0	0
女性化乳房	1 (0.4)	0	0
月経過多	0	0	2 (0.8)
不正子宮出血	2 (0.7)	0	0
骨盤痛	1 (0.4)	0	0
前立腺腫大	1 (0.4)	0	1 (0.4)
陰部そう痒症	1 (0.4)	0	0
精巣痛	0	0	1 (0.4)
腟出血	2 (0.7)	0	0
外陰腟灼熱感	1 (0.4)	0	0
血管障害	5 (1.8)	10 (3.4)	12 (4.6)
高血圧	3 (1.1)	3 (1.0)	5 (1.9)

表 110　有害事象—52 週長期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
ほてり	0	2 (0.7)	0
低血圧	0	2 (0.7)	0
動脈瘤	0	1 (0.3)	0
血腫	0	1 (0.3)	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.3)	0
末梢動脈閉塞	0	1 (0.3)	0
血栓症	0	1 (0.3)	1 (0.4)
血管石灰化	0	1 (0.3)	0
大動脈狭窄	1 (0.4)	0	0
コントロール不良の血圧	0	0	1 (0.4)
青趾症候群	1 (0.4)	0	0
循環虚脱	0	0	1 (0.4)
塞栓症	0	0	1 (0.4)
末梢静脈疾患	1 (0.4)	0	0
出血性ショック	0	0	2 (0.8)
静脈血栓症	0	0	1 (0.4)
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）	5 (1.8)	7 (2.4)	5 (1.9)
メラノサイト性母斑	2 (0.7)	2 (0.7)	0
アクロコルドン	0	1 (0.3)	0
基底細胞癌	0	1 (0.3)	3 (1.2)
骨癌	0	1 (0.3)	0
乳癌	1 (0.4)	1 (0.3)	0
乳房新生物	1 (0.4)	1 (0.3)	0
ケラトアカントーマ	0	1 (0.3)	0
肺の悪性新生物	0	1 (0.3)	0
脂漏性角化症	0	1 (0.3)	0
結腸腺癌	1 (0.4)	0	0
良性腺腫	1 (0.4)	0	0
肛門性器疣贅	0	0	1 (0.4)
大腸腺腫	1 (0.4)	0	0
乳管内増殖性病変	1 (0.4)	0	0
真性多血症	0	0	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	6 (2.2)	5 (1.7)	6 (2.3)
貧血	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.2)
骨髄浮腫	0	1 (0.3)	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.3)	0
赤血球増加症	0	1 (0.3)	0
好酸球増加症	1 (0.4)	0	0
白血球増加症	2 (0.7)	0	0
リンパ節症	1 (0.4)	0	2 (0.8)
血小板減少症	0	0	1 (0.4)
免疫系障害	4 (1.4)	4 (1.4)	0
季節性アレルギー	2 (0.7)	3 (1.0)	0

表 110　有害事象—52 週長期投与期間（MB102229 試験）

System organ class (%) Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
過敏症	1 (0.4)	1 (0.3)	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.4)	0	0
心臓障害	7 (2.5)	3 (1.0)	11 (4.2)
第一度房室ブロック	0	1 (0.3)	0
心筋梗塞	0	1 (0.3)	0
洞性頻脈	0	1 (0.3)	0
狭心症	2 (0.7)	0	2 (0.8)
不整脈	1 (0.4)	0	0
心血管不全	0	0	1 (0.4)
動悸	3 (1.1)	0	2 (0.8)
洞性徐脈	0	0	1 (0.4)
上室性期外収縮	1 (0.4)	0	0
頻脈	1 (0.4)	0	5 (1.9)
心室性期外収縮	0	0	1 (0.4)
耳および迷路障害	6 (2.2)	3 (1.0)	6 (2.3)
耳不快感	0	1 (0.3)	0
聴力低下	0	1 (0.3)	0
回転性めまい	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.8)
耳垢栓塞	1 (0.4)	0	1 (0.4)
耳痛	4 (1.4)	0	2 (0.8)
耳鳴	1 (0.4)	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.4)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.3)	0
睫毛重生	0	1 (0.3)	0
内分泌障害	0	1 (0.3)	3 (1.2)
甲状腺腫	0	1 (0.3)	2 (0.8)
副甲状腺機能亢進症	0	0	1 (0.4)
原発性副甲状腺機能亢進症	0	0	1 (0.4)
社会環境	0	1 (0.3)	0
閉経	0	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	2 (0.7)	0	1 (0.4)
胆嚢炎	0	0	1 (0.4)
急性胆嚢炎	1 (0.4)	0	0
肝血腫	1 (0.4)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.4)	0	0
自然流産	1 (0.4)	0	0

MedDRA Version: 20.0
N is the number of subjects in safety analysis set.
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with an onset from Day 1 of the short-term double-blind treatment period up to and including 4 days and 30 days respectively, after the last dose date in the short-term plus long-term treatment period.
Only hypoglycemia（低血糖）and DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）reported as a SAE is included.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; PLA placebo
MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　表 11.3.2.2.1 から引用

2.7.6.2.7.4.2.1 器官別大分類及び基本語別有害事象

最も高頻度に発現した SOC 別有害事象は、感染症及び寄生虫症、並びに胃腸障害であった。最も一般的な PT 別有害事象は、ウイルス性上気道感染、上気道感染、尿路感染、及び頭痛であった。

ダパグリフロジン群で有害事象がより多く発現した原因は、SOC の感染症及び寄生虫症の発現率（ダパグリフロジン 5 mg 群：55.6%、ダパグリフロジン 10 mg 群：53.7%、プラセボ群：48.1%）、特に性器感染の差異によるものと考えられた。

治験薬との関連ありと治験責任医師等により判断された有害事象は、全体的な有害事象と同様、主に尿生殖器及び、腎および尿路障害の発現率の差異に起因すると考えられた。

2.7.6.2.7.4.3 死亡

52 週長期投与期間中にダパグリフロジン両投与群では死亡例の報告はなかった。プラセボ群では 1 例の死亡が報告された（2.7.6.2.6.4.3項を参照）。

2.7.6.2.7.4.4 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 13.4%、13.5%、及び 11.5%であった（表 111）。重篤な有害事象は SOC の代謝および栄養障害として最も高頻度に報告され、これらは主にケトン関連事象であった。他の SOC に分類された重篤な有害事象はごくわずかであった。

表 111 SOC 別重篤な有害事象の要約（各投与群で 2 例以上）—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

System organ class (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
Total subjects with an event	37 (13.4)	40 (13.5)	30 (11.5)
代謝および栄養障害	16 (5.8)	18 (6.1)	6 (2.3)
胃腸障害	2 (0.7)	6 (2.0)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.1)	5 (1.7)	6 (2.3)
感染症および寄生虫症	5 (1.8)	4 (1.4)	6 (2.3)
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）	3 (1.1)	4 (1.4)	0
心臓障害	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	3 (1.0)	2 (0.8)
血管障害	0	2 (0.7)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	1 (0.3)	3 (1.2)
眼障害	2 (0.7)	0	1 (0.4)
神経系障害	2 (0.7)	0	1 (0.4)

MedDRA Version 20.0
Includes serious adverse events with an onset on or after Day 1 of the ST treatment period up to and including 30 days after the last dose date in the ST+LT treatment period. Includes serious adverse events of hypoglycemia（低血糖）and DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）.
DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）; INS insulin; LT long-term; PLA placebo; SOC system organ class; ST short-term

MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　表 11.3.2.4.1 から引用

2.7.6.2.7.4.5　　投与中止に至った有害事象

52 週長期投与期間中に投与を中止した被験者は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 4.0%、4.4%、及び 3.5%であった（表 112）。

表 112　治験薬の投与中止に至った SOC 及び PT 別有害事象の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
Total subjects with an event	11 (4.0)	13 (4.4)	9 (3.5)
糖尿病性ケトアシドーシス	2 (0.7)	3 (1.0)	0
ケトアシドーシス	0	3 (1.0)	0
食欲減退	0	1 (0.3)	0
ケトーシス	0	1 (0.3)	0
低血糖	1 (0.4)	0	1 (0.4)
血中ケトン体増加	0	1 (0.3)	0
肝酵素上昇	0	1 (0.3)	0
嘔吐	1 (0.4)	1 (0.3)	0
無力症	0	1 (0.3)	0
異常感	1 (0.4)	0	0
真菌性性器感染	0	1 (0.3)	0
膿瘍	0	0	1 (0.4)
胃腸炎	1 (0.4)	0	0
外陰部腟炎	0	0	1 (0.4)
肺の悪性新生物	0	1 (0.3)	0
大腸腺腫	1 (0.4)	0	0
乳管内増殖性病変	1 (0.4)	0	0
頭痛	0	1 (0.3)	0
リンパ節症	0	0	1 (0.4)
足関節部骨折	0	0	1 (0.4)
下肢骨折	0	0	1 (0.4)
側腹部痛	0	0	1 (0.4)
筋肉疲労	1 (0.4)	0	0
筋痙縮	1 (0.4)	0	0
うつ病	0	0	1 (0.4)
尿失禁	0	0	1 (0.4)
外陰腟灼熱感	1 (0.4)	0	0
薬疹	1 (0.4)	0	0

MedDRA Version: 20.0
Includes adverse events (serious and non-serious) with an onset on or after the first date/time of treatment until the last dose date in the ST+LT treatment period.　Includes discontinuations due to hypoglycemia（低血糖）and DKA（糖尿病性ケトアシドーシス）only if reported as a serious adverse event.

DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis; INS insulin; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term
MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　表 22 から引用

2.7.6.2.7.4.6　その他の重要な有害事象

2.7.6.2.7.4.6.1　低血糖症

低血糖事象が発現した被験者の割合は、重度の低血糖事象も含めすべての ADA 分類について投与群間で同様であった（表 113）。

表 113　反復性低血糖事象の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=277) (P-Y=x)	DAPA 10 mg + INS (N=296) (P-Y=x)	PLA + INS (N=260) (P-Y=x)
Total number of hypoglycaemic events	**7146**	**8451**	**7670**
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	227 (81.9)	241 (81.4)	212 (81.5)
1-5 events[a]	51 (18.4)	54 (18.2)	54 (20.8)
6-9 events[a]	27 (9.7)	20 (6.8)	16 (6.2)
≥10 events[a]	149 (53.8)	167 (56.4)	142 (54.6)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	2834.67	3099.87	3300.58
ADA categorisation			
Severe hypoglycemia			
Total number of events[b]	46 (0.6)	58 (0.7)	85 (1.1)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	29 (10.5)	25 (8.4)	30 (11.5)
1 event[a]	21 (7.6)	17 (5.7)	16 (6.2)
2 events[a]	5 (1.8)	2 (0.7)	9 (3.5)
≥3 events[a]	3 (1.1)	6 (2.0)	5 (1.9)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)	18.25	21.27	36.58
Documented symptomatic hypoglycemia			
Total number of events[b]	5775 (80.8)	6744 (79.8)	6010 (78.4)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	215 (77.6)	227 (76.7)	198 (76.2)
1-3 events[a]	40 (14.4)	40 (13.5)	44 (16.9)
4-6 events[a]	27 (9.7)	23 (7.8)	17 (6.5)
≥7 events[a]	148 (53.4)	164 (55.4)	137 (52.7)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	2290.82	2473.73	2586.24
Asymptomatic hypoglycemia			
Total number of events[b]	1035 (14.5)	1293 (15.3)	1279 (16.7)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	110 (39.7)	135 (45.6)	104 (40.0)
1-5 events[a]	59 (21.3)	79 (26.7)	54 (20.8)
6-9 events[a]	16 (5.8)	20 (6.8)	19 (7.3)
≥10 events[a]	35 (12.6)	36 (12.2)	31 (11.9)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	410.56	474.28	550.38

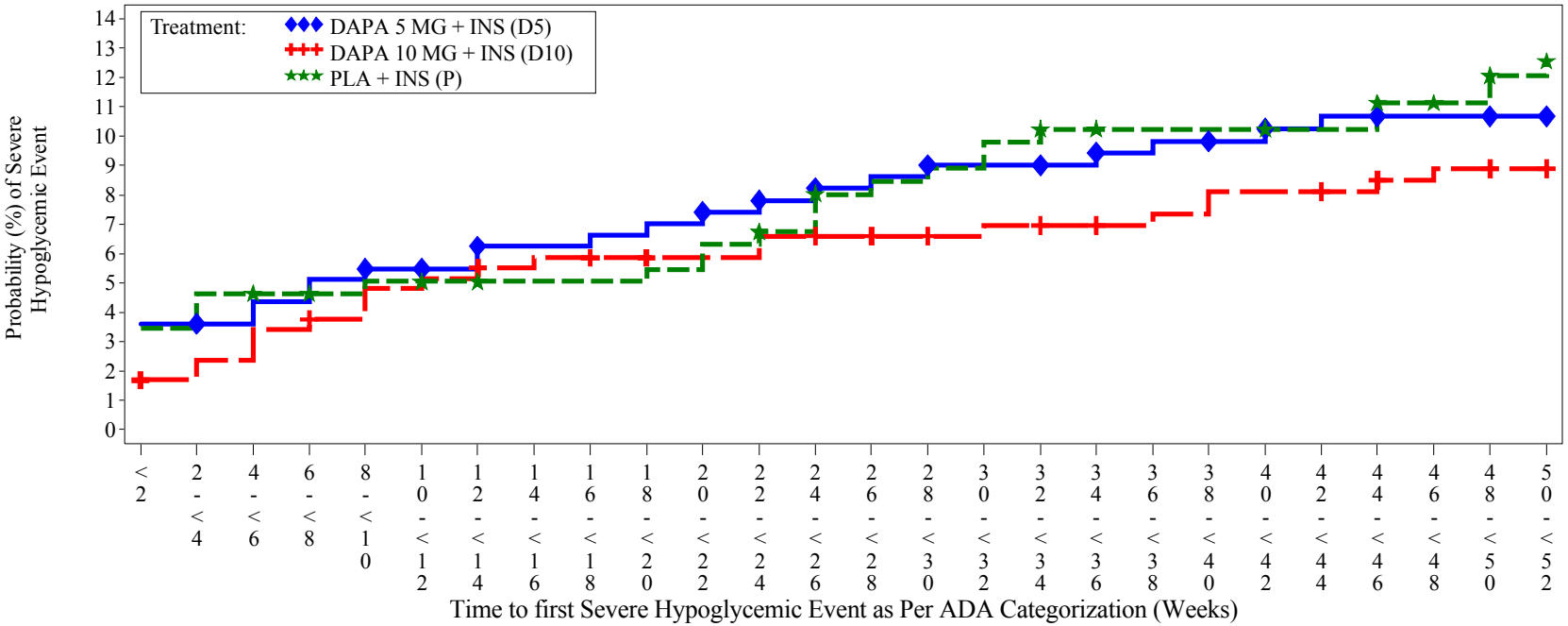
表 113　反復性低血糖事象の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=277) (P-Y=x)	DAPA 10 mg + INS (N=296) (P-Y=x)	PLA + INS (N=260) (P-Y=x)
Probable symptomatic hypoglycemia			
Total number of events[b]	131 (1.8)	149 (1.8)	182 (2.4)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	48 (17.3)	47 (15.9)	49 (18.8)
1-5 events[a]	43 (15.5)	43 (14.5)	42 (16.2)
6-9 events[a]	4 (1.4)	0	3 (1.2)
≥10 events[a]	1 (0.4)	4 (1.4)	4 (1.5)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	51.96	54.65	78.32
Relative hypoglycemia			
Total number of events[b]	133 (1.9)	177 (2.1)	96 (1.3)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	43 (15.5)	40 (13.5)	31 (11.9)
1-5 events[a]	37 (13.4)	30 (10.1)	25 (9.6)
6-9 events[a]	5 (1.8)	6 (2.0)	3 (1.2)
≥10 events[a]	1 (0.4)	4 (1.4)	3 (1.2)
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	52.76	64.92	41.31
Other hypoglycemia			
Total number of events[b]	26 (0.4)	30 (0.4)	18 (0.2)
Total number (%) of subjects experiencing:			
At least 1 event[a]	12 (4.3)	14 (4.7)	13 (5.0)
1-5 events[a]	11 (4.0)	14 (4.7)	13 (5.0)
6-9 events[a]	1 (0.4)	0	0
Exposure adjusted incidence rate (IR/100P-Y)[c]	10.31	11.00	7.75

a　Percentages are based on the total number of subjects in safety analysis set.
b　Percentages are based on the total number of events.
c　Exposure adjusted incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100P-Y) = events count*100/person-years of exposure
Includes hypoglycemia events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to the last day of the ST+LT treatment plus 4 days and 30 days, respectively.
ADA categories as per the criteria described in ADA 2005.
ADA American Diabetes Association; DAPA dapagliflozin; INS insulin; IR incidence rate; N number of subjects; PLA placebo; P-Y person-years of exposure
MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　表 13 から引用

ADA 分類に基づく重度の低血糖事象の初回発現までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線を図 41に示す。重度の低血糖事象が発現した被験者数はダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 29 例、25 例、及び 30 例であり、各々に対応する投与 52 週時の Kaplan-Meier 率はそれぞれ 10.7%、8.9%及び 12.6%であった。重度な低血糖症により治験薬の投与を中止した被験者は 2 例（ダパグリフロジン 5 mg 群及びプラセボ群各 1 例）のみであった。

図 41　　ADA 分類に基づき重度の低血糖事象の初回発現までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）



At risk (n)

D5:	277	266	263	255	253	250	246	241	241	240	237	235	232	230	229	227	227	225	220	219	218	216	215	214	214	212
D10:	296	287	285	279	276	273	270	267	266	263	261	261	256	253	250	249	247	246	244	243	241	241	238	236	234	228
P:	260	249	245	241	240	234	229	226	226	226	224	220	217	210	208	207	204	202	201	201	201	199	199	196	194	191

Symbols represent censored observations.　Week is not scheduled visit week but actual days from the first dose of double-blind study drug divided by 7.　Number of subjects at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period.　The results beyond Week 24 should be interpreted with caution as the number of subjects at risk might be limited.　Includes events with onset on or after the first date/time of double-blind treatment.
ADA American Diabetes Association; D5 dapagliflozin 5 mg; D10 dapagliflozin 10 mg; DAPA dapagliflozin; INS insulin; n number of subjects at risk at the beginning of each period; P placebo; PLA placebo
MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　図 6 から引用

2.7.6.2.7.4.6.2 糖尿病性ケトアシドーシス

糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）に該当する可能性のある事象として治験責任医師等により特定された全ての事象について、DKA 事象判定委員会が独立して判定を実施した。DKA 事象に該当する可能性のある事象が発現した被験者の中央判定の結果の要約を表 114に示す。

52 週間の投与期間中に中央判定で「確実（definite）」と判定された DKA 事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ 4.0%及び 3.4%であり、プラセボ群では 1.9%であった。「確実」と中央判定された DKA 事象は 26 例/27 件に認められ、うち 24 件は重篤な有害事象として報告された。ほとんどの DKA に標準治療（静脈内インスリン及び静脈内補液投与）が実施された。

中央判定で「可能性あり（possible）」と判定された DKA 事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群及びダパグリフロジン 10 mg 群でそれぞれ 2.9%及び 3.0%であり、プラセボ群では 0.8%であった。「可能性あり」と中央判定された DKA 事象は 19 例/27 件に認められ、うち 5 件が重篤な有害事象として報告された。また、うち 3 件が医療機関を受診するに至り、2 件は DKA の標準治療が実施された。19 件は、DKA の中央判定に用いられた唯一の客観的方法が自宅でのケトンメーター測定であった。

ケトアシドーシス又は糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象により、治験薬の投与を中止した被験者数は 8 例（ダパグリフロジン 5 mg 群：2 例、ダパグリフロジン 10 mg 群：6 例）であった。

表 114 糖尿病性ケトアシドーシス事象の中央判定を実施した被験者の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
During ST+LT treatment period[a]			
Number (%) of subjects with event adjudicated as definite DKA	11 (4.0)	10 (3.4)	5 (1.9)
Number (%) of subjects with event adjudicated as possible DKA	8 (2.9)	9 (3.0)	2 (0.8)
Number (%) of subjects with event adjudicated as unlikely DKA	9 (3.2)	11 (3.7)	3 (1.2)
Total number (%) of subjects with an event sent for adjudication	24 (8.7)	28 (9.5)	9 (3.5)

a Includes all subjects who have events that are not reported and reported as serious adverse events with an onset from Day 1 of the short-term double-blind treatment period up to and including 4 days and 30 days respectively, after the last dose date in the short-term plus long-term treatment period.

DAPA Dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）; INS insulin; N number of subjects; PLA placebo

MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　表 14 から引用

「確実」と中央判定された DKA 事象に関連する主因及びリスク因子の要約を表 115に示す。主要な原因はインスリンの打ち忘れ及びインスリンポンプ故障であり、27 件中 16 件に発生していた。5 件は原因不明であった。「確実」と中央判定された DKA 事象の発現日の前の週にはいずれもインスリン用量がベースライン時と比べて減量されており、その変動も大きかった。

表 115 中央判定で「確実（definite）」と判定された DKA 事象に関連する主因、寄与因子、及びリスク因子の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
Total number of definite DKA events	12	10	5
Incidence rate per 100 patient-years	4.76	3.67	2.15
Severity number (%)			
Mild	5 (41.7)	2 (20.0)	3 (60.0)
Moderate	3 (25.0)	6 (60.0)	1 (20.0)
Severe	4 (33.3)	2 (20.0)	1 (20.0)
Mean change in insulin dose compared to baseline for week prior to DKA event (%)	10.21[a]	-23.05	-11.63
Mean change in insulin dose compared to baseline at end of ST+LT period for each group (%)	-11.89	-17.57	5.05
Primary cause on final adjudication forms			
Insulin pump failure[b]	3 (25.0)	2 (20.0)	2 (40.0)
Missed insulin dose[b]	4 (33.3)	4 (40.0)	1 (20.0)
Severe illness[b]	0	0	0
Not identified[b]	3 (25.0)	2 (20.0)	0
Other[b]	2 (16.7)	2 (20.0)	2 (40.0)
Contributing factors on final adjudication forms			
Insulin pump failure[b]	3 (25.0)	1 (10.0)	2 (40.0)
Missed insulin dose[b]	4 (33.3)	4 (40.0)	1 (20.0)
Severe illness[b]	1 (8.3)	1 (10.0)	0
Not identified[b]	2 (16.7)	1 (10.0)	0
Other[b]	4 (33.3)	6 (60.0)	3 (60.0)
Number of subjects experiencing event with			
At least 1 contributing factor[c]	9 (3.2)	8 (2.7)	5 (1.9)
1 contributing factor[c]	7 (2.5)	4 (1.4)	4 (1.5)
2 contributing factors[c]	2 (0.7)	4 (1.4)	1 (0.4)
≥3contributing factors[c]	0	0	0
Risk factors as identified by the investigators			
Missed insulin dose within 24 hours[b]	3 (25.0)	5 (50.0)	2 (40.0)
Underdose of insulin within 24 hours[b]	2 (16.7)	2 (20.0)	0
Insulin pump malfunction within 24 hours[b]	1 (8.3)	2 (20.0)	2 (40.0)
Dehydration[b]	2 (16.7)	3 (30.0)	1 (20.0)
Physical trauma[b]	0	0	0
Stress including emotional trauma[b]	1 (8.3)	2 (20.0)	1 (20.0)
Infection within 1 week[b]	1 (8.3)	1 (10.0)	1 (20.0)
Surgery within 1 week[b]	0	0	0
Heart attack within 1 week[b]	0	0	0
Other illness within 1 week[b]	2 (16.7)	0	0
Alcohol use within 24 hours[b]	1 (8.3)	4 (40.0)	1 (20.0)
Other[b]	4 (33.3)	2 (20.0)	1 (20.0)
Number of subjects experiencing event with			
At least 1 risk factor[c]	9 (3.2)	9 (3.0)	5 (1.9)
1 risk factor[c]	5 (1.8)	1 (0.3)	2 (0.8)
2 risk factors[c]	1 (0.4)	5 (1.7)	2 (0.8)
3 risk factors[c]	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)
4 or more risk factors[c]	1 (0.4)	1 (0.3)	0

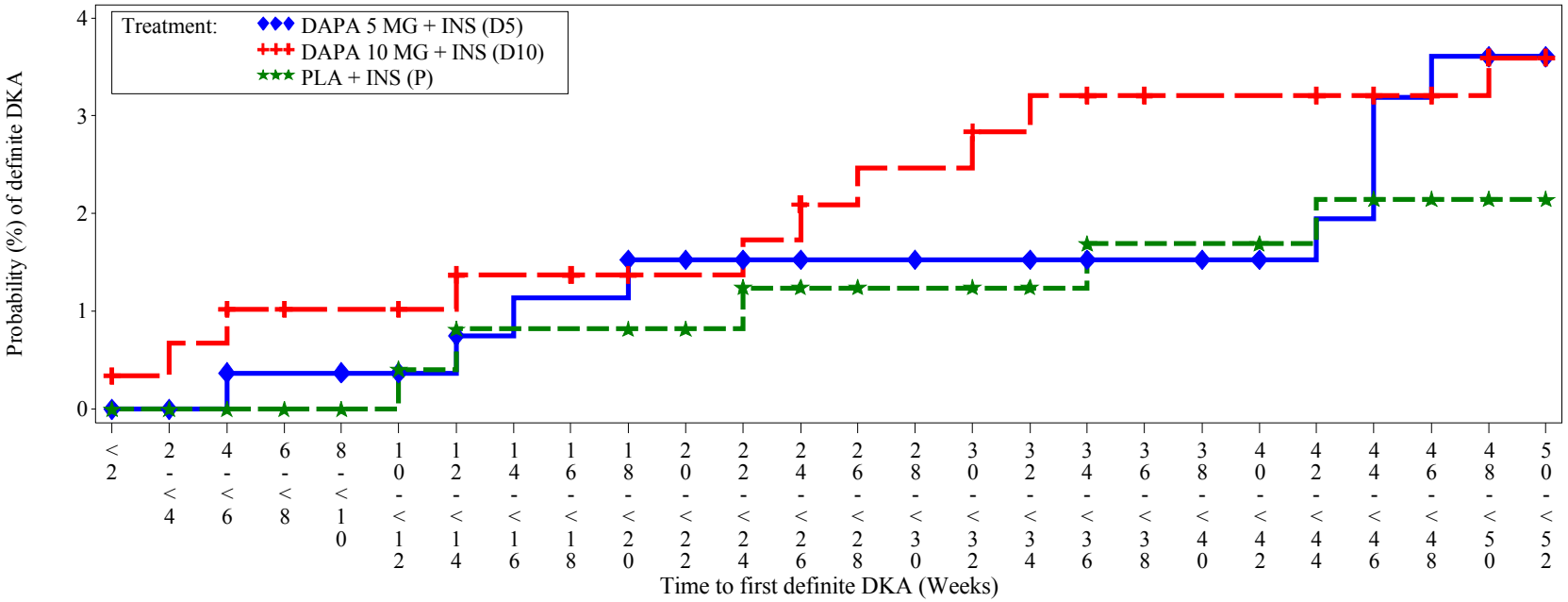
表 115　中央判定で「確実（definite）」と判定された DKA 事象に関連する主因、寄与因子、及びリスク因子の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
Mean of highest BOHB value recorded ±3 days of an event[c]	7.00	6.56	6.67
Number (%) of events with BOHB ≥3[d]	7 (58.3)	7 (70.0)	3 (60.0)
Number (%) of events with BOHB <3[d]	0	0	0
Mean of highest glucose value corresponding to highest BOHB value ±3 days of an event[c] (mmol/L)	20.2508	15.4813	17.8215
Number (%) of events of normoglycaemic DKA[d]	3 (25.0)	5 (50.0)	1 (20.0)

a　Subject [redacted] had mean change in insulin dose from baseline of 188.9% one week prior to the DKA event
b　Percentages are based on the total number of events
c　Percentages are based on the total number of subjects in safety analysis set
d　Based on subject's own meter recording
Includes all events with an onset from Day 1 of the short-term treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT period.
BOHB beta-hydroxybutyrate; DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）; INS insulin; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term
MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　表 15 から引用

「確実」と判定された DKA 事象の初回発現が発現までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線を図 42に示す。投与 52 週時の Kaplan-Meier 率はダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 3.6%、3.6%及び 2.1%であった。DKA 事象の発現は、時間の経過を経て均等に分布していた。

図 42　「確実」と中央判定された DKA 事象の初回発現までの期間をプロットした Kaplan-Meier 曲線—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）



At risk (n)																											
D5:	277	276	272	266	266	264	260	256	255	255	252	250	248	247	247	246	246	244	240	240	238	237	236	233	232	230
D10:	296	292	291	288	286	286	284	280	280	277	275	275	271	268	264	264	262	260	259	258	258	258	255	254	253	246
P:	260	258	257	253	252	247	241	237	237	237	235	233	230	224	223	223	222	221	219	219	219	217	216	215	213	212

Symbols represent censored observations.
Week is not scheduled visit but actual days from the first dose of study drug divided by 7. Number of subjects at risk is the number of subjects at risk at the beginning of the period. Includes non-serious events and SAEs with an onset from Day 1 of the ST double-blind treatment period up to and including 4 days and 30 days respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period.
D5 dapagliflozin 5　mg; D10 dapagliflozin 10　mg; DAPA dapagliflozin; DKA diabetic ketoacidosis（糖尿病性ケトアシドーシス）; INS insulin; LT long-term; n number of subjects at risk at the beginning of each period; P placebo; PLA placebo; ST short-term
MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　図 7 から引用

2.7.6.2.7.4.6.3 心血管系事象

全ての心血管系有害事象について、心血管系事象判定委員会が独立して判定を実施した。中央判定された心血管系有害事象の要約を表 116に示す。心血管系の有害事象の発現はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 1 件、2 件、及び 1 件であった。死亡に至った事象又は治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

表 116 中央判定された心血管系有害事象の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
Total subjects with an event	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
心筋梗塞	0	1 (0.3)	0
血栓症	0	1 (0.3)	0
狭心症	1 (0.4)	0	1 (0.4)
塞栓症	0	0	1 (0.4)

MedDRA Version: 20.0
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period. The definition of events is based on the dapagliflozin predefined list of events. Confirmed adjudicated cardiovascular adverse events were reported in the table if they were considered as an AE in the AE dataset.
AE adverse event; DAPA dapagliflozin; INS insulin; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term
MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書 表 17 から引用

2.7.6.2.7.4.6.4 肝胆道系事象

肝胆道系有害事象の要約を表 117に示す。肝胆道系の有害事象の発現件数は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群で各 3 件であり、いずれの投与群でもわずかであった。

表 117 肝胆道系有害事象の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
Total subjects with an event	3 (1.1)	3 (1.0)	3 (1.2)
肝酵素上昇	2 (0.7)	2 (0.7)	0
肝機能検査値上昇	0	1 (0.3)	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	1 (0.4)	0	0

MedDRA Version: 20.0
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period. The definition of events is based on the dapagliflozin predefined list of events.

DAPA dapagliflozin; INS insulin; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term
MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　表 18 から引用

2.7.6.2.7.4.6.5　　性器感染

性器感染の有害事象の要約を表 118に示す。性器感染の有害事象の発現件数は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高かった。性器感染の有害事象が発現し、抗菌薬治療を受けた被験者の割合は各投与群で同様であったが、性器感染が再発した被験者の割合（2 件以上）は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高かった。

性器感染の有害事象は男性と比較して女性により多くみられ、発現率はダパグリフロジン 5 mg 群では男性の 7.6%に対して女性が 21.5%、ダパグリフロジン 10 mg 群では男性の 8.6%に対して女性が 18.8%、プラセボ群では男性の 0%に対して女性が 6.3%であった。

性器感染の重篤な有害事象はいずれの投与群においても報告されなかった。治験薬の投与中止に至った性器感染の有害事象はごくわずかであり、ダパグリフロジン 10 mg 群の 1 例に発現した真菌性性器感染による投与中止、及びプラセボ群の 1 例に発現した外陰部腟炎による投与中止であった。

表 118　性器感染の有害事象の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 mg + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
Total subjects with an event	43 (15.5)	40 (13.5)	8 (3.1)
外陰腟真菌感染	9 (3.2)	11 (3.7)	3 (1.2)
真菌性性器感染	11 (4.0)	9 (3.0)	0
外陰部腟カンジダ症	8 (2.9)	7 (2.4)	1 (0.4)
亀頭包皮炎	6 (2.2)	5 (1.7)	0
性器カンジダ症	0	2 (0.7)	0
泌尿生殖器感染	0	2 (0.7)	0
腟感染	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.8)
細菌性腟症	2 (0.7)	1 (0.3)	0
カンジダ性亀頭炎	1 (0.4)	1 (0.3)	0
性器感染	1 (0.4)	1 (0.3)	0
泌尿生殖器真菌感染	0	1 (0.3)	0
外陰部腟炎	3 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.8)

MedDRA Version: 20.0
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period. The definition of events is based on the dapagliflozin predefined list of events.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term
MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　表 19 から引用

2.7.6.2.7.4.6.6　　尿路感染

腎感染を含む尿路感染の有害事象の要約を表 119に示す。腎感染を含む尿路感染の有害事象の発現率が最も高かったのはダパグリフロジン 5 mg 群で、最も低かったのはダパグリフロジン

10 mg 群であった。尿路感染の有害事象が発現し、抗菌薬治療を受けた被験者の割合は各投与群で特に差はなかったが、尿路感染再発した被験者の割合（2 件以上）は、プラセボ群と比較してダパグリフロジン群で高かった。

尿路感染の有害事象は男性と比較して女性により多くみられ、発現率はダパグリフロジン 5 mg 群では男性の 2.5%に対して女性が 18.4%、ダパグリフロジン 10 mg 群では男性の 2.0%に対して女性が 9.0%、プラセボ群では男性の 1.5%に対して女性が 14.8%であった。

尿路感染の重篤な有害事象はほとんどなく、ダパグリフロジン両投与群で各 1 件報告された。治験薬の投与中止に至った尿路感染は報告されなかった。

表 119　尿路感染の有害事象の要約—52 週長期投与期間［24 週短期投与＋28 週長期継続投与］（安全性解析対象集団）（MB102229 試験）

Preferred term (%)	DAPA 5 mg + INS (N=277)	DAPA 10 + INS (N=296)	PLA + INS (N=260)
Total subjects with an event	32 (11.6)	16 (5.4)	21 (8.1)
尿路感染	28 (10.1)	11 (3.7)	19 (7.3)
膀胱炎	4 (1.4)	3 (1.0)	2 (0.8)
泌尿生殖器感染	0	2 (0.7)	0
泌尿生殖器真菌感染	0	1 (0.3)	0
腎盂腎炎	0	0	1 (0.4)

MedDRA Version: 20.0
Includes non-serious adverse events and serious adverse events with onset on or after Day 1 of the ST+LT treatment period up to and including 4 days and 30 days, respectively, after the last dose date in the ST+LT treatment period. Adverse events of urinary tract infections（尿路感染）are based upon a limited predefined list of events.
DAPA dapagliflozin; INS insulin; LT long-term; N number of subjects; PLA placebo; ST short-term
MB102229 試験（52 週間の ST＋LT 投与）の治験総括報告書　表 20 から引用

2.7.6.2.7.4.6.7　体液量減少

低血圧、脱水、血液量減少症を含む体液量減少の有害事象について、事前に定めた基本語のリストに基づいて検討した。体液量減少の有害事象の発現例はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 0 例、3 例、及び 5 例であった。体液量減少に関する重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.7.4.6.8　腎機能障害／腎不全

腎機能の悪化について、事前に定めた腎機能障害及び腎不全に関連する基本語のリストに基づいて検討した。腎機能障害／腎不全の有害事象の発現例はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 4 例、2 例、及び 3 例であった。閉塞性尿路疾患の 1 例は重篤な有害事象として報告された。腎機能障害又は腎不全に関する有害事象はいずれも軽度であり、処置を要さなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

2.7.6.2.7.4.6.9 骨折

骨折の有害事象について、事前に定めた基本語のリストに基づいて検討した。骨折の有害事象の発現例はごくわずかであり、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 4 例、6 例、及び 8 例であった。うち 9 件の骨折事象が重篤な有害事象として報告された。2 件の骨折事象が治験薬の投与中止に至った事象として報告された（プラセボ群）。

2.7.6.2.7.4.6.10 過敏症

治験薬に対する過敏症に該当する可能性がある事象について、事前に定めた基本語のリストに基づいて検討した。過敏症に該当する可能性がある有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 5.4%、5.1%、及び 2.3%であった。重篤な有害事象として報告された事象はなかった。有害事象の多くは発疹、皮膚炎、及び湿疹のような皮膚に関連する軽度な事象であった。ダパグリフロジン 5 mg 群で薬疹により治験薬の投与中止に至った事象が 1 件報告された。

2.7.6.2.7.4.7 臨床検査値の評価

2.7.6.2.7.4.7.1 顕著な異常値

全体として、52 週長期投与期間中に臨床検査値の顕著な異常値及び肝機能検査値の上昇が認められることは稀であった。

以下に臨床検査値の顕著な異常値に関する重要な所見を示す。

- ヘマトクリット高値（0.55 vol 超）は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 2.6%、ダパグリフロジン 10 mg 群で 2.4%、プラセボ群で 0.4%の被験者に報告された。
- クレアチニン高値（ベースライン値の 1.5 倍以上）は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 3.3%、ダパグリフロジン 10 mg 群で 3.4%、プラセボ群で 2.3%の被験者に報告された。
- 血清電解質の顕著な異常値はごくわずかであり、発現率は投与群間で同様であった。

以下に肝機能検査値の上昇に関する重要な所見を示す。

- 肝機能検査値の上昇は、ダパグリフロジン 5 mg 群で 5.4%、ダパグリフロジン 10 mg 群で 5.4%、プラセボ群で 4.2%の被験者に報告された。
- 基準値上限の 3 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値が基準値上限の 3 倍を上回り、ALT/AST 上昇時又は上昇後 14 日以内に総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍を上回った被験者は報告されなかった。

2.7.6.2.7.4.7.2 臨床検査値の経時的変化

全体として、ベースラインから投与 52 週時までに臨床的に重要な臨床検査パラメータの変化は報告されなかった。ダパグリフロジン群でみられた尿糖の上昇は予測されたものであった。

2.7.6.2.7.4.7.3 その他の臨床検査パラメータ

52 週長期投与期間中に妊娠が 6 件（ダパグリフロジン 5 mg 群で 3 件、ダパグリフロジン 10 mg 群で 2 件、プラセボ群で 1 件）報告された。

2.7.6.2.7.4.8 バイタルサイン及び心電図

2.7.6.2.7.4.8.1 バイタルサイン

ベースラインから投与 52 週時までの座位 SBP の平均変化量は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ-2.3 mmHg、-2.3 mmHg、及び 0.9 mmHg であった。ベースラインから投与 52 週時までの座位 DBP の平均変化量は、それぞれ-0.3 mmHg、−0.8 mmHg、及び 0.6 mmHg であった。

ベースラインから投与 52 週時までの座位心拍数の平均変化量は、ダパグリフロジン 5 mg 群、ダパグリフロジン 10 mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ 1.1 bpm、-0.6 bpm、及び 1.6 bpm であった。

2.7.6.2.7.4.8.2 心電図

ほとんどの被験者で、ベースラインから投与 52 週時までの心電図評価に変化はみられなかった。心電図評価が正常から異常に変化した被験者の割合及び異常から正常に変化した被験者の割合は、全投与群間で同様であった。

2.7.6.2.7.5 結論

T1DM 患者における用量調節可能なインスリン療法へのダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg の併用投与では、インスリン単剤療法と比較して、24 週間 ST 投与後に認められた有効性のベネフィットが、28 週間 LT 投与期間を通じて維持された。全体的に、用量調節可能なインスリン療法へのダパグリフロジンの併用投与は、52 週間の投与期間を通じて T1DM 患者に良好な忍容性を示した。「確実」と中央判定された DKA 事象はダパグリフロジン投与群のほうがプラセボ投与群より多く発現した。DKA 事象の症状は T1DM の患者集団で予想されたものと同様であり、全例で回復が確認された。