

日本標準商品分類番号

873969

2024年12月改訂(第15版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

選択的SGLT2阻害剤－糖尿病治療剤－

イプラグリフロジン L-プロリン錠

スーグラ錠[®]25mgスーグラ錠[®]50mgSuglat[®] Tablets 25mg・50mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	スーグラ錠 25mg：1錠中にイプラグリフロジンとして 25mg 含有する。 スーグラ錠 50mg：1錠中にイプラグリフロジンとして 50mg 含有する。
一般名	和名：イプラグリフロジン L-プロリン (JAN) 洋名：Ipragliflozin L-Proline (JAN)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2014年 1月 17日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日：2014年 4月 17日 販売開始年月日：2014年 4月 17日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：アステラス製薬株式会社 販売提携：寿製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/ 寿製薬株式会社 TEL 0268-82-2211 ホームページ http://www.kotobuki-pharm.co.jp/

本 IF は 2024 年 12 月改訂の電子化された添付文書(電子添文)の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

なお、本文中の電子添文の表記において、電子添文が存在しない製品の場合は同梱の添付文書をご確認ください。

専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

スーグラ錠



(01)14987233102875

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	63
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	63
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	63
3. 製品の製剤学的特性.....	2	VII. 薬物動態に関する項目	71
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	71
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ.....	79
6. RMPの概要.....	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	80
II. 名称に関する項目	4	4. 吸収.....	80
1. 販売名.....	4	5. 分布.....	80
2. 一般名.....	4	6. 代謝.....	83
3. 構造式又は示性式.....	4	7. 排泄.....	84
4. 分子式及び分子量.....	4	8. トランスポーターに関する情報.....	84
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	9. 透析等による除去率.....	84
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4	10. 特定の背景を有する患者.....	85
III. 有効成分に関する項目	5	11. その他.....	87
1. 物理化学的性質.....	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	88
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	1. 警告内容とその理由.....	88
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6	2. 禁忌内容とその理由.....	88
IV. 製剤に関する項目	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	88
1. 剤形.....	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	88
2. 製剤の組成.....	7	5. 重要な基本的注意とその理由.....	88
3. 添付溶液の組成及び容量.....	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	90
4. 力価.....	8	7. 相互作用.....	92
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	8. 副作用.....	94
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	101
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	10. 過量投与.....	102
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9	11. 適用上の注意.....	102
9. 溶出性.....	9	12. その他の注意.....	102
10. 容器・包装.....	9	IX. 非臨床試験に関する項目	104
11. 別途提供される資材類.....	9	1. 薬理試験.....	104
12. その他.....	9	2. 毒性試験.....	105
V. 治療に関する項目	10	X. 管理的事項に関する項目	110
1. 効能又は効果.....	10	1. 規制区分.....	110
2. 効能又は効果に関連する注意.....	10	2. 有効期間.....	110
3. 用法及び用量.....	10	3. 包装状態での貯法.....	110
4. 用法及び用量に関連する注意.....	11	4. 取扱い上の注意.....	110
5. 臨床成績.....	12	5. 患者向け資材.....	110
		6. 同一成分・同効薬.....	110
		7. 国際誕生年月日.....	110

目次

8.	製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	110
9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	111
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	111
11.	再審査期間	111
12.	投薬期間制限に関する情報	111
13.	各種コード	111
14.	保険給付上の注意	111
X I.	文献	112
1.	引用文献	112
2.	その他の参考文献	114
X II.	参考資料	115
1.	主な外国での発売状況	115
2.	海外における臨床支援情報	117
X III.	備考	119
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	119
2.	その他の関連資料	119

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

スーグラ(一般名：イプラグリフロジン L-プロリン、以下、イプラグリフロジン)は、アステラス製薬株式会社と寿製薬株式会社との共同研究において見出され、国内で創製された選択的 SGLT2(sodium glucose co-transporter 2)阻害剤である。

体内で消化・吸収されたグルコースは、血液循環を介して腎臓に到達し、糸球体で濾過された後に腎近位尿細管で再吸収されるが、腎近位尿細管におけるグルコース再吸収には SGLT2 が主たる役割を担っている。スーグラは SGLT2 の働きを阻害し、腎近位尿細管でのグルコース再吸収を阻害することにより、血液中の過剰なグルコースを体外に排出することで血糖降下作用を発揮する。

現在、様々な作用メカニズムを有する糖尿病治療薬が使用されているが、国内 55 施設において 2008 年 1~7 月に実施された調査結果では、経口血糖降下薬で治療中の糖尿病患者のうち良好な血糖管理が達成されている割合は 38.6%に過ぎないことが報告されており²⁾、未だ血糖管理に対するアンメットニーズは存在していると考えられる。スーグラは腎臓に作用し、インスリン非依存性に血糖降下作用を発現することから、インスリンの直接作用に起因する副作用が発現し難いことが期待される。以上のことから、国内において 2006 年より臨床開発に着手し、日本人 2 型糖尿病患者に対する本剤の臨床的有用性が確認され、2014 年 1 月に「2 型糖尿病」の効能又は効果で承認された。その後、服薬コンプライアンスの向上を目指し、スーグラ錠 50mg を小型化する開発に取り組み、2015 年 1 月に一部変更承認を取得した。

さらに 1 型糖尿病の治療は 2 型糖尿病の治療と比較して薬物療法の選択肢が限られており、1 型糖尿病患者では平均 HbA1c 値が 2 型糖尿病患者より高く、血糖コントロールが十分ではない患者が存在している。1 型糖尿病患者に対する現行の基本療法としてインスリン療法が行われているが、インスリン投与量を増加することで低血糖を来す可能性があり、インスリンの投与量を十分増量できない患者が存在する。また、長期リスクとして体重増加などにも注意が必要である。スーグラは、インスリン製剤とは作用機序が異なることからインスリン製剤との相加的な血糖降下作用を発現し、体重減少作用も示すことが期待され、1 型糖尿病治療薬として臨床開発された。1 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験の結果から、スーグラの有効性及び安全性が確認され、2018 年 12 月に「1 型糖尿病」の効能又は効果並びに用法及び用量が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1)腎臓でのグルコース再吸収を抑制する、日本初の選択的 SGLT2 阻害剤である。
(「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (2)2 型糖尿病患者において、1 日 1 回朝食前又は朝食後の経口投与により、HbA1c 低下作用を示し、その作用は長期(52 週)にわたり維持された。
(「V. 5. (4)1)①i)第Ⅲ相単独療法試験」及び「V. 5. (4)2)①iv)長期投与試験」の項参照)
- (3)インスリン療法にて血糖管理不十分な 1 型糖尿病患者において、インスリン製剤との併用下で、1 日 1 回朝食前又は朝食後の経口投与により、HbA1c 低下作用を示し、その作用は長期(52 週)にわたり維持された。また、総インスリン 1 日投与量の低下もみられた。
(「V. 5. (4)1)②i)第Ⅲ相臨床試験」の項参照)
- (4)1 型糖尿病患者に対しては、インスリン製剤の投与を中止しないこと。インスリン製剤の投与を中止した場合、急激な高血糖や糖尿病性ケトアシドーシスが発現するおそれがある。
(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)
- (5)1 型糖尿病患者においてはインスリン製剤と併用されるため低血糖の発現に注意が必要である。2 型糖尿病患者においても、特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用時は低血糖リスクが増大する可能性がある。
(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII. 7. (2)併用注意とその理由」の項参照)

I. 概要に関する項目

(6)低血糖以外に注意すべき副作用として、脱水リスクの増大、尿路・性器感染症、栄養不良状態の悪化、尿中及び血中ケトン体の増加がある。これらのリスクを有する患者に投与する際は慎重に経過を観察する必要がある。特に1型糖尿病患者についてはケトアシドーシスのリスクが高まるため、インスリン製剤の過度な減量に注意する。

(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「VIII. 7. (2)併用注意とその理由」の項参照)

(7)本剤を含む SGLT2 阻害剤の投与中止後に、血漿中半減期から予想されるより長く尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスが持続した国内症例が複数報告されている。投与中止後も、必要に応じて尿糖を測定するなど観察を十分に行うこと。

(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

(8)副作用の概要

2 型糖尿病

承認時までの国内の臨床試験では、1,669 例中 549 例(32.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は頻尿、口渇、便秘、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、体重減少であった。

(承認時：2014 年 1 月)

1 型糖尿病

承認時までの国内の臨床試験では、201 例中 197 例(98.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は低血糖、血中ケトン体増加、体重減少、膀胱炎、頻尿、口渇、ケトアシドーシス、陰部そう痒症、便秘、頭痛、細菌尿であった。

(効能又は効果追加時：2018 年 12 月)

重大な副作用として低血糖、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)、敗血症、脱水、ケトアシドーシス及びショック、アナフィラキシーが報告されている。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

錠剤の識別性を高める目的で、製品名・含量を両面印字している。(「IV. 1. 剤形」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資料： 「スーグラ[®]錠 25mg、50mg 適正使用ガイド」 ・患者向け資料： 服薬説明冊子「スーグラ[®]錠 25mg、50mg を服薬される患者さんへ」 服薬説明リーフ「スーグラ[®]錠を服薬される患者さんへ」 服薬時注意喚起カード「スーグラ[®]錠を服薬される 1 型糖尿病患者さんへ」 患者カード「私は糖尿病の治療のためスーグラ[®]錠 (SGLT2 阻害薬) を服用しています。」 「服薬指導用下敷き(1 型糖尿病)」 (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I.6. RMP の概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・低血糖 ・性器感染 ・尿路感染 ・多尿・頻尿 ・脱水等の体液量減少に関連する事象 ・ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響 ・ショック、アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少の安全性への影響 ・腎障害 ・骨折 ・悪性腫瘍 ・心血管系疾患 ・下肢切断 	<ul style="list-style-type: none"> ・高齢者への投与時の安全性 ・腎機能障害患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後データベース調査〔低血糖〕(1型糖尿病) ・製造販売後データベース調査〔ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響〕(1型糖尿病)
有効性に関する調査・試験の計画
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・患者向け資材の作成と提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供

(令和5年9月提出)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

スーグラ錠 25mg、スーグラ錠 50mg

(2) 洋名

Suglat Tablets 25mg・50mg

(3) 名称の由来

本剤の薬効発現の作用機序に関連する、SGLT2(sodium glucose co-transporter 2)のローマ字部分 S・G・L・T をとって、スーグラ(Suglat)と命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

イプラグリフロジン L-プロリン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

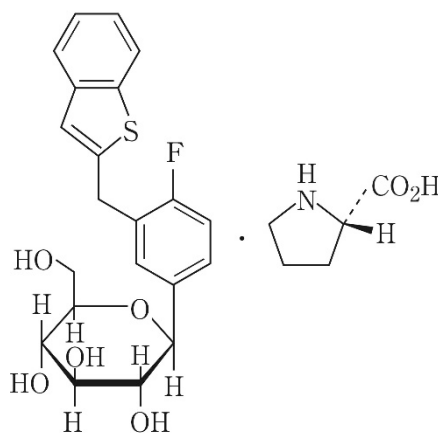
Ipragliflozin L-Proline (JAN)

ipragliflozin (INN)

(3) ステム (stem)

SGLT2 阻害剤：-gliflozin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₁H₂₁FO₅S・C₅H₉NO₂

分子量：519.58

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-{3-[(1-benzothiophen-2-yl)methyl]-4-fluorophenyl}-*D*-glucitol-(2*S*)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1:1) (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：ASP1941

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微帯褐色の結晶又は粉末である。

(2) 溶解性

イプラグリフロジン L-プロリンの溶解性

(室温)

溶媒	溶解度(mg/mL)	日局の溶解性の表現
水	9.0×10^{-2}	ほとんど溶けない
エタノール(99.5)	4.4	溶けにくい
ジメチルスルホキシド	1.4×10^2	溶けやすい

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 205°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pH 1～12 の範囲に酸解離定数を持たない。

(6) 分配係数

イプラグリフロジン L-プロリンの分配比(37°C、1-オクタノール/水)

水層の pH	Log D
1.1	2.3
3.1	2.3
5.0	2.4
7.0	2.4
9.1	2.4
10.9	2.3

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -9.68°(2.5g、液体クロマトグラフィー用アセトニトリル/水混液(7 : 3)、50mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	二重のポリエチレン袋＋ ファイバードラム	60 箇月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	二重のポリエチレン袋＋ ファイバードラム	6 箇月	規格内
苛酷試験	60°C	褐色ガラス瓶(開放)	3 箇月	規格内
	50°C			
	40°C/75%RH	シャーレ	2 箇月	規格内
D65 蛍光ランプ (1000 lx)				

測定項目：性状、含量、赤外吸収スペクトル、旋光度、類縁物質、水分、L-プロリン含量、粉末 X 線回折、光学異性体、微生物限度^a、熱分析^b

a：長期保存試験でのみ測定 b：長期保存試験、加速試験のみ測定

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1)紫外可視吸光度測定法

(2)赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目







1. 剤形

(1) 剤形の区別

スーグラ錠 25mg：フィルムコーティング錠

スーグラ錠 50mg：フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形・大きさ・重量		
			表	裏	側面
スーグラ錠 25mg	フィルムコーティング錠	淡黄色			
			直径	厚さ	重量
			約 8.1mm	約 3.6mm	約 186mg
スーグラ錠 50mg	フィルムコーティング錠	淡紫色			
			直径	厚さ	重量
			約 8.6mm	約 3.9mm	約 227mg

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」（平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号）並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」（平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号）に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

販売名	有効成分(1錠中)	添加剤
スーグラ錠 25mg	イブラグリフロジン L-プロリン 32.15mg (イブラグリフロジンとして 25mg)	D-マンニトール、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄
スーグラ錠 50mg	イブラグリフロジン L-プロリン 64.3mg (イブラグリフロジンとして 50mg)	結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、黒酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の類縁物質は製剤中では増加しない。その他、0.1%を超える製剤特有の分解物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

スーグラ錠 25mg の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃、60%RH (暗所)	PTP 包装	36 箇月	規格内
苛酷試験	温度	50℃ (暗所)	シャーレ	3 箇月	規格内
	光	D65 蛍光ランプ 1000 lx	シャーレ	2 箇月	規格内
無包装試験	温度・湿度	40℃、75%RH (暗所)	シャーレ	6 箇月	規格設定項目：規格内 参考測定項目：硬度のわずかな低下

スーグラ錠 50mg の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃、60%RH (暗所)	PTP 包装	36 箇月	規格内
			ボトル密栓	36 箇月	規格内
苛酷試験	温度	50℃ (暗所)	シャーレ	3 箇月	規格内
	光	D65 蛍光ランプ 1000 lx	シャーレ	2 箇月	規格内
無包装試験	温度・湿度	40℃、75%RH (暗所)	シャーレ	6 箇月	規格設定項目：規格内 参考測定項目：硬度のわずかな低下

測定項目：長期保存試験 性状・類縁物質・溶出性・微生物限度・定量・硬度

苛酷試験 性状・類縁物質・溶出性・定量・硬度

無包装試験 性状・類縁物質・溶出性・定量・硬度

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局一般試験法(パドル法)により試験を行うとき、これに適合する。

条件：試験液 0.1mol/L 塩酸試液、900mL

回転数 毎分 50 回転

分析法：液体クロマトグラフィー

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

<スーグラ錠 25mg>

100 錠(10 錠×10)

<スーグラ錠 50mg>

100 錠(10 錠×10)、140 錠(14 錠×10)、300 錠(バラ、乾燥剤入り)、500 錠(10 錠×50)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<スーグラ錠 25mg、スーグラ錠 50mg>

[PTP 包装]

P T P：表－ポリ塩化ビニル 裏－アルミニウム

ピロー：ポリプロピレン

<スーグラ錠 50mg>

[ボトル包装]

ボトル：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン、パッキン：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 2 型糖尿病
- 1 型糖尿病

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<効能共通>

- 5.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。[8.3、9.2.1、16.6.1 参照]
- 5.2 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。[8.3、9.2.2、16.6.1、17.1.11、17.1.12 参照]
- 5.3 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

<1 型糖尿病>

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

(解説)

効能共通

臨床試験成績より、腎機能低下に伴い血糖降下作用が減弱することが示唆された。本剤は糸球体で濾過されたグルコースの腎尿細管での再吸収を阻害することによって血糖降下作用を発揮するため、著しく糸球体濾過量が低下している重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないことより設定した。また、中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断するよう設定した。(「V. 5. (5) 1腎機能低下患者試験(2 型糖尿病患者)」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.3」及び「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照)

1 型糖尿病

インスリン療法にて血糖管理が不十分な 1 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、本剤の有効性並びに安全性が確認されたことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<2 型糖尿病>

通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1 日 1 回まで増量することができる。

<1 型糖尿病>

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1 日 1 回まで増量することができる。

(解説)

食事の影響試験で本剤の薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響を検討したところ、食後投与では食前投与と比較して C_{max} は約 33% 低かったものの AUC_{last} に影響は認められなかった。また単独長期投与試験で朝食前又は朝食後において本剤投与前後の有効性及びを検討した結果、用法による違いは見られなかったことから、朝食前又は朝食後に経口投与とした。(「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<2 型糖尿病>

第 II 相用量設定試験における HbA1c 値(NGSP 値)変化量のプラセボ群との群間差は、12.5mg/日群で-0.61%、25mg/日群で-0.97%、50mg/日群で-1.29%、100mg/日群で-1.31%であり、50mg/日群と 100mg/日群で同程度であった。また各投与群の安全性に大きな問題はみられず、副作用発現割合に用量依存性は認められなかったことから、通常用量を 50mg/日と設定した。(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

V. 治療に関する項目

長期投与試験(一部の併用療法試験を含む)において、50mg/日投与で効果不十分な症例に対して100mg/日へ増量することの有用性が確認された。また副作用発現割合は増量前と増量後とで大きく変わらず、50mg/日の用量を維持した患者と比べても増量による明らかな影響はみられなかったことから、「効果不十分な場合には100mg/日まで増量することができる」こととした。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

<1 型糖尿病>

1 型糖尿病患者を対象とした PK/PD 試験及び 2 型糖尿病患者を対象とした血糖日内変動試験の結果から、1 型糖尿病患者に本剤を食前反復経口投与したときの曝露量は 2 型糖尿病患者と同程度と考えられた。また同 2 試験で尿中グルコース排泄機能への作用を評価した結果、1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者との間で大きな違いはなく、1 型糖尿病患者も 2 型糖尿病患者と同じ投与量で同程度の尿中グルコース排泄機能への作用が期待できると考えられたことから、2 型糖尿病と同様に通常用量を 50mg/日と設定した。(「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

<1 型糖尿病>

- 7.1 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起るおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。[8.6、8.6.1、8.6.2、11.1.4 参照]
- 7.2 本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の 1 日投与量は 15%減量することが推奨された。[8.6、8.6.1、8.6.2、11.1.1、11.1.4、17.1.13 参照]

(解説)

1 型糖尿病

本剤はインスリン製剤の代替薬ではないことから、その旨を記載した。

1 型糖尿病のようなインスリン依存状態の患者では、併用するインスリン製剤の中止や過度の減量により、急激な高血糖や糖尿病性ケトアシドーシスが発現する可能性があることから設定した。また、インスリン製剤との併用により、低血糖が発現する可能性があることから設定した。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8. 6、8. 6. 1、8. 6. 2」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 4」の項参照)

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

・初回(2型糖尿病)承認時評価資料

分類	地域	内容	試験名	試験番号	対象	概要
第 I 相試験 及び 臨床薬理 試験	国内	健康成人を対象とした試験	第 I 相試験	CL-0101	日本人健康成人 84 例	プラセボ対照、無作為化、 単盲検、用量漸増
			食事の影響試験	CL-0071	日本人健康成人 30 例	無作為化、非盲検、6 群 3 用法 3 時期クロスオーバー
		特別な被験者 集団を対象とした試験	腎機能低下患者 PK/PD 試験	CL-0073	日本人 2 型糖尿 病 患者 25 例	非盲検
		薬物相互作用 試験	薬物相互作用試験 (ミグリトール)	CL-0062	日本人健康成人 30 例	無作為化、非盲検、6 群 3 用法 3 時期クロスオーバー
			薬物相互作用試験 (ミチグリニド)	CL-0074	日本人健康成人 60 例	無作為化、非盲検、2 時期 クロスオーバー
		2 型糖尿病患者 を対象とした試験	血糖日内変動試験	CL-0070	日本人 2 型糖尿 病 患者 30 例	プラセボ対照、無作為化、 二重盲検
		海外	健康成人を対象とした試験	海外第 I 相試験 (単回・食事)	CL-0001	外国人健康成人 パート A62 例 パート B12 例
	海外第 I 相試験 (単回・反復)			CL-0002	外国人健康成人 48 例	プラセボ対照、無作為化、 二重盲検、用量漸増
	マスバランス試験			CL-0055	外国人健康成人 6 例	非盲検
	絶対バイオアベイ ラビリティ試験			CL-0057	外国人健康成人 14 例	無作為化、非盲検、2 時期 クロスオーバー
	特別な被験者 集団を対象とした試験		高齢者・性差試験	CL-0052	外国人健康成人 65 例	プラセボ対照、無作為化、 二重盲検
			海外肝機能低下者 試験	CL-0063	外国人 健康成人 8 例 肝機能低下患者 8 例	非盲検
			海外腎機能低下者 試験	CL-0064	外国人 健康成人 8 例 2 型糖尿病患者 32 例	非盲検
	薬物相互作用 試験		薬物相互作用試験 (フロセミド)	CL-0054	外国人健康成人 24 例	無作為化、非盲検、クロ スオーバー
			薬物相互作用試験 (メトホルミン)	CL-0056	外国人 2 型糖尿 病患者 36 例	プラセボ対照、無作為化、 二重盲検、並行群間比較
			薬物相互作用試験 (グリメピリド)	CL-0059	外国人健康成人 52 例	無作為化、非盲検、クロ スオーバー
			薬物相互作用試験 (ピオグリタゾン)	CL-0060	外国人健康成人 64 例	無作為化、非盲検、クロ スオーバー
			薬物相互作用試験 (シタグリプチン)	CL-0066	外国人健康成人 64 例	無作為化、非盲検、クロ スオーバー
	QT 間隔への 影響を検討した試験		QT/QTc 評価試験	CL-0058	外国人健康成人 88 例	プラセボ及び陽性対照、 無作為化、二重盲検、 4 時期クロスオーバー

V. 治療に関する項目

・初回(2型糖尿病)承認時評価資料(つづき)

分類	地域	内容	試験名	試験番号	対象	概要
第Ⅱ相 及び 第Ⅲ相試験	国内	2型糖尿病患者を対象とした試験	第Ⅱ相用量設定試験	CL-0103	日本人2型糖尿病患者 360例	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較
			第Ⅲ相単独療法試験	CL-0105	日本人2型糖尿病患者 129例	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較
			メトホルミン併用試験	CL-0106	日本人2型糖尿病患者 168例	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較＋非盲検非対照
			ピオグリタゾン併用試験	CL-0107	日本人2型糖尿病患者 151例	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較＋非盲検非対照
			スルホニルウレア剤併用試験	CL-0109	日本人2型糖尿病患者 240例	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較＋非盲検非対照
			α-GI併用試験	CL-0108	日本人2型糖尿病患者 113例	非盲検
			DPP-4阻害剤併用試験	CL-0110	日本人2型糖尿病患者 106例	非盲検
			ナテグリニド併用試験	CL-0111	日本人2型糖尿病患者 120例	非盲検
			長期投与試験(52週)	CL-0121	日本人2型糖尿病患者 181例	無作為化、非盲検
			長期投与試験(24週)	CL-0122	日本人2型糖尿病患者 173例	非盲検
		腎機能の低下した2型糖尿病患者を対象とした試験	腎機能低下患者試験	CL-0072	日本人2型糖尿病患者 164例	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較＋非盲検非対照

・初回(2型糖尿病)承認時参考資料

分類	地域	内容	試験名	試験番号	対象	概要
第Ⅰ相試験 及び 臨床薬理 試験	海外	健康成人 及び 2型糖尿病患者を対象とした試験	薬理作用機序検討試験	CL-0050	パートA： 外国人健康成人/ 2型糖尿病患者 24例 パートB： 外国人2型糖尿病 患者 20例	パートA： プラセボ対照、無作為化、 二重盲検、クロスオーバー パートB： 無作為化、非盲検、クロ スオーバー
第Ⅱ相試験	海外	2型糖尿病患者を対象とした試験	海外第Ⅱa相試験	CL-0016	外国人2型糖尿病 患者 61例	プラセボ対照、無作為化、 二重盲検、並行群間比較
			海外第Ⅱ相用量 設定試験	CL-0004	外国人2型糖尿病 患者 411例	プラセボ及びメトホル ミン対照、無作為化、二重 盲検、並行群間比較
			海外第Ⅱ相メトホ ルミン併用試験	CL-0005	外国人2型糖尿病 患者 337例	メトホルミン併用、プラセ ボ対照、無作為化、二重盲 検、並行群間比較

V. 治療に関する項目

・スーグラ錠 50mg 小型化錠承認時評価資料

分類	地域	内容	試験名	試験番号	対象	概要
第 I 相薬物動態試験	国内	スーグラ錠 50mg(小型化錠と通常錠)の生物学的同等性試験	小型錠と従来錠の生物学的同等性試験	CL-7001	日本人健康成人 32 例	無作為化、非盲検、クロスオーバー

・効能又は効果(1型糖尿病)追加承認時評価資料

分類	地域	内容	試験名又は報告書名	試験番号又は報告書番号	対象	概要
臨床薬理試験		1 型糖尿病患者を対象とした試験	T1DM 患者 PK/PD 試験	CL-6001	日本人 1 型糖尿病患者 43 例(SAF)	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間
第 III 相試験	国内	1 型糖尿病患者を対象とした試験	T1DM 患者第 III 相試験	CL-6002	治療 I 期 日本人 1 型糖尿病患者 174 例 治療 II 期 日本人 1 型糖尿病患者 169 例	治療 I 期 プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間 治療 II 期 非盲検、非対照
PK/PD 比較解析		1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者を対象とした解析	PK/PD 比較解析	PK-0101	日本人 1 型糖尿病患者 2 型糖尿病患者	1 型糖尿病及び 2 型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学の比較 (CL-6001、CL-0070)
PPK 解析		1 型糖尿病患者を対象とした解析	PPK 解析	PK-0102	日本人 1 型糖尿病患者	母集団薬物動態解析 (CL-6001、CL-6002)

T1DM : 1型糖尿病

(2) 臨床薬理試験

1) 第 I 相試験 [CL-0101] ^{3,4)}

① 単回投与試験

日本人健康成人男性に本剤(1、3、10、30、100、300mg、各 6 例)を空腹下单回経口投与し、安全性を確認した。その結果、2 例以上に認められた副作用は、血中ビリルビン増加(4 例)、活性化部分トロンボプラスチン時間延長(3 例)、尿中白血球陽性(2 例)であった。また 100mg 投与群において薬力学への食事の影響を検討した結果、尿中グルコース排泄量は空腹時単回経口投与時と食後単回経口投与時で同程度であった。

② 反復投与試験

日本人健康成人男性に本剤(20、50、100mg、各 8 例)を 7 日間食後反復経口投与し、安全性及び薬力学を確認した。その結果、2 例以上に認められた副作用は、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加(10 例)、尿中 β_2 ミクログロブリン増加(3 例)、尿中白血球陽性(2 例)であった。7 日間反復経口投与の最終投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量は 50mg 群と 100mg 群で同程度であった。

注)本剤の承認された 1 回用量は 50mg(効果不十分な場合は 100mg まで)である。

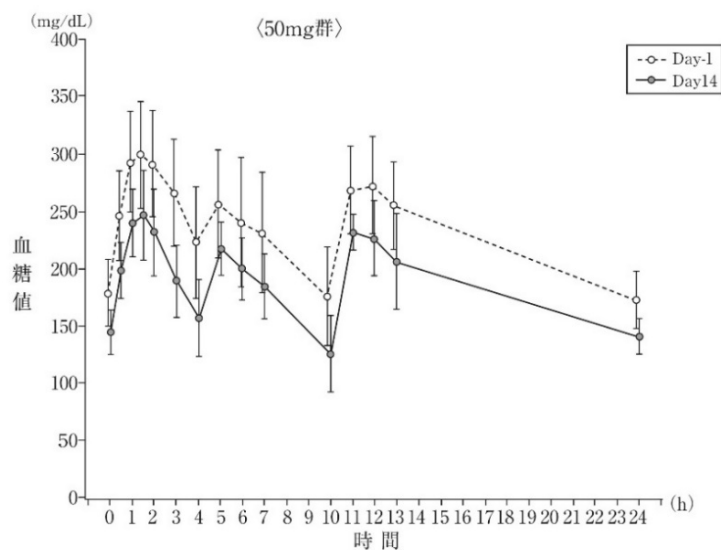
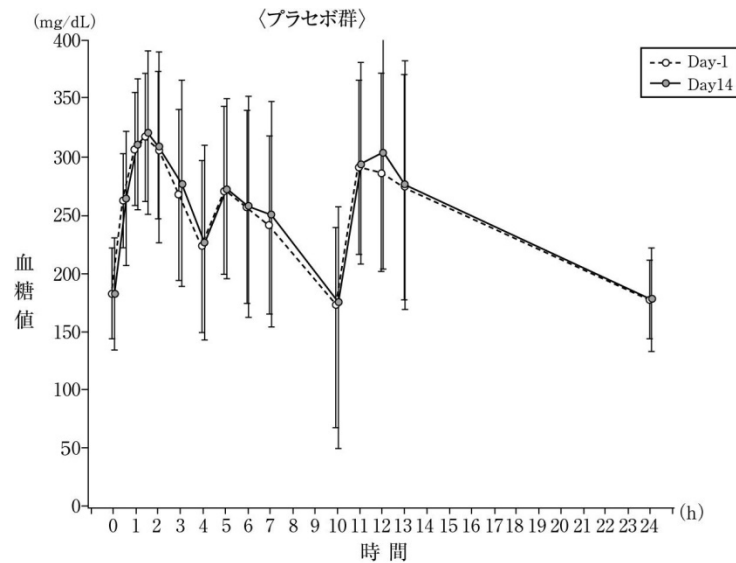
V. 治療に関する項目

2) 血糖日内変動試験 [CL-0070] ^{5,6)}

日本人 2 型糖尿病患者 30 例を対象に本剤 50mg 及び 100mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間投与したときの、薬力学(血糖日内変動、尿中グルコース排泄量)及び安全性を検討した。

その結果、本剤 50mg 群、100mg 群の投与開始後 2 週間の血糖値の平均値は、いずれの評価時点でもベースラインと比較して低かった。一方、プラセボ群の投与開始後 2 週間の血糖値は、ベースラインと同程度の値で推移した。

血糖値の経時推移(日内変動) (PDAS)



(平均値±標準偏差)

PDAS(Pharmacodynamics Analysis Set) : 薬力学解析対象集団

V. 治療に関する項目

また、反復投与後の空腹時血糖値は、本剤群ではベースラインより低下した。プラセボ群では、空腹時血糖値の変化がみられなかった。

空腹時血糖値の平均値(標準偏差) (PDAS)

		プラセボ (n=10)	スーグラ	
			50mg (n=9)	100mg (n=9)
空腹時血糖値 (mg/dL)	Day1(ベースライン)	177.5(33.80)	172.9(25.47)	165.3(35.09)
	Day15	177.8(44.39)	141.3(15.85)	129.6(10.03)
	後観察	175.0(44.06) ^a	164.3(19.75)	159.7(40.37)

a : n=9

平均値(標準偏差)

本剤群では、投与開始 2 週間後の累積尿中グルコース排泄量(投与後 0~24 時間)はベースラインと比較して顕著に増加した。変化量に、50mg 群と 100mg 群で明らかな差はみられなかった。一方、プラセボ群では、投与開始 2 週間後の累積尿中グルコース排泄量(投与後 0~24 時間)はベースラインからほとんど変化しなかった。

累積排尿量(投与後 0~24 時間)は、プラセボ群ではベースラインからほとんど変化しなかったが、本剤群ではわずかに増加した。

尿中グルコース排泄量、排尿量の平均値(標準偏差) (PDAS)

			プラセボ (n=10)	スーグラ	
				50mg (n=9)	100mg (n=9)
累積尿中グルコース排泄量 (mg)	Day-1 (ベースライン)	0~24h	26977.3 (35157.28)	29102.1 (33154.66)	23536.3 (29372.16)
	Day14	0~24h	32260.2 (48834.99)	109716.9 (39876.59)	113197.0 (26067.86)
累積排尿量 (mL)	Day-1 (ベースライン)	0~24h	2177.0 (817.65)	2034.4 (800.99)	2557.2 (1422.54)
	Day14	0~24h	2116.0 (780.56)	2258.9 (1047.50)	2760.6 (1087.46)

平均値(標準偏差)

副作用は、本剤群で 7 件認められた。認められた副作用の内訳は、50mg 群の心筋梗塞、血中ケトン体増加、関節炎、発疹、中毒性皮疹各 1 件、100mg 群の血中ケトン体増加、発疹各 1 件であった。

3) 1 型糖尿病患者を対象とした PK/PD 試験 [CL-6001] ^{7,8)}

日本人 1 型糖尿病患者 43 例を対象に本剤 25mg、50mg 及び 100mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間朝食前に反復投与したときの、薬力学(血糖日内変動、尿中グルコース排泄量等)、薬物動態及び安全性を検討した。

その結果、本剤投与群において初回投与後及び最終投与後 24 時間までの累積尿中グルコース排泄量はベースラインから増加した。また、血糖値の AUC はベースラインから減少した。

一方、本剤投与群において、インスリン 1 日投与量(ベールインスリン、ボーラスインスリン及び総インスリン)はベースラインから減少した。

V. 治療に関する項目

投与後 24 時間までの尿中グルコース排泄量の平均値(標準偏差)(PDAS-2)⁹⁾

評価時期	プラセボ (n=10)	スーグラ		
		25mg (n=9)	50mg (n=12)	100mg (n=10)
Day-1(ベースライン)	24.8(20.4)	7.9(8.97)	8.6(9.52)	11.1(7.00)
Day1	19.7(17.8)	54.0(16.9)	64.9(23.6)	94.6(21.5)
Day14	24.6(21.9)	71.0(33.0)	91.0(47.9)	105.0(32.7)
ベースラインからの変化量				
Day1	-7.72(17.1)	46.0(15.6)	56.3(20.2)	83.5(21.0)
Day14	-0.118(15.1)	63.1(29.6)	82.4(44.7)	93.9(33.5)

平均値(標準偏差)、単位：g

投与後 24 時間までの血糖値の AUC(標準偏差)(PDAS-2)⁹⁾

評価時期	プラセボ (n=10)	スーグラ		
		25mg (n=9)	50mg (n=12)	100mg (n=10)
Day-1(ベースライン)	5050(1300)	4500(842)	4230(1070)	4460(657)
Day1	5320(1180) ^a	3820(585)	3230(741)	3940(686)
Day14	5410(1820)	4370(1280)	4050(898)	3930(938)
ベースラインからの変化量				
Day1	84.4(806) ^a	-673(413)	-997(978)	-552(651)
Day14	365(1250)	-126(760)	-180(1090)	-539(545)

平均値(標準偏差)、単位：h・mg/dL、a：n=9

1 日当たりのインスリン投与量(標準偏差)(PDAS-2)⁹⁾

	評価時期	プラセボ (n=10)	スーグラ		
			25mg (n=9)	50mg (n=12)	100mg (n=10)
ベーサル インスリン	Day-1(ベースライン)	16.7(7.24)	17.1(8.02)	16.7(7.00)	18.6(4.88)
	Day1	16.0(7.59)	15.2(8.13)	15.6(6.24)	18.1(5.51)
	Day14	15.5(9.26)	13.8(8.74)	12.5(5.48)	15.8(5.05)
	ベースラインからの変化率(%)				
	Day1	-3.94(14.3)	-12.1(13.3)	-5.96(9.37)	-3.33(10.5)
ボーラス インスリン	Day-1(ベースライン)	27.3(11.7)	29.6(12.9)	22.1(6.42)	33.8(10.5)
	Day1	27.2(12.0)	28.5(14.0)	20.2(6.39)	31.5(9.92)
	Day14	26.7(11.4)	26.9(13.6)	18.8(5.22)	27.2(11.8)
	ベースラインからの変化率(%)				
	Day1	-0.42(6.78)	-5.06(12.6)	-8.16(12.0)	-6.55(7.04)
総インスリン	Day-1(ベースライン)	44.0(17.8)	46.7(19.7)	38.8(12.3)	52.4(11.1)
	Day1	43.2(17.1)	43.7(21.3)	35.8(11.5)	49.6(11.1)
	Day14	42.2(19.4)	40.7(21.6)	31.3(9.25)	43.0(15.0)
	ベースラインからの変化率(%)				
	Day1	-1.32(4.94)	-7.74(11.9)	-7.46(9.52)	-5.26(6.10)
	Day14	-4.51(16.3)	-14.8(14.0)	-18.4(12.5)	-19.3(16.8)

平均値(標準偏差)、単位：International Unit(IU)

副作用は、プラセボ群で 10 例(90.9%)、本剤 25mg 群で 10 例(100.0%)、本剤 50mg 群で 12 例(100.0%)、本剤 100mg 群で 9 例(90.0%)にみられた。プラセボ群及び本剤群での副作用の発現割合に違いはみられなかった。死亡、重篤な副作用及び試験薬投与中止に至った副作用はみられなかった。副作用の程度はほとんどが軽度であった。

注)本剤の承認された 1 回用量は 50mg(効果不十分な場合は 100mg まで)である。

V. 治療に関する項目

4) PK/PD 比較解析 [PK-0101] ¹⁰⁾

日本人 1 型糖尿病患者を対象とした PK/PD 試験(CL-6001)^{7,8)}と日本人 2 型糖尿病患者を対象とした血糖日内変動試験(CL-0070)^{5,6)}を用いて、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者の薬力学を比較した。その結果、Day14 における尿中グルコース排泄クリアランスのベースラインからの変化量は、1 型糖尿病患者においても 2 型糖尿病患者と同様に、投与量の増加に従い増大し、大きな差は認められないと考えられた。

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

	プラセボ (n=10/10)	スーグラ		
		25mg (n=0/9)	50mg (n=9/12)	100mg (n=9/10)
CLr, glucose				
2 型糖尿病患者	6.88(8.28)	N/A	40.7(11.7)	44.3(7.38)
1 型糖尿病患者	6.38(4.36)	26.2(8.15)	35.5(13.9)	45.5(12.2)
ベースラインからの変化量				
2 型糖尿病患者	0.560(3.23)	N/A	32.9(6.97)	37.8(6.08)
1 型糖尿病患者	-0.748(3.74)	23.5(7.35)	32.6(13.3)	41.5(13.6)

例数(n=2 型糖尿病患者/1 型糖尿病患者)、平均値(標準偏差)、単位：mL/min、N/A：not available

注)本剤の承認された 1 回用量は 50mg(効果不十分な場合は 100mg まで)である。

5) QT/QTc 評価試験(外国人データ) [CL-0058] ¹¹⁾

健康成人 88 例を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ及びモキシフロキサシン対照、4 群 4 期クロスオーバー試験として QT/QTc 評価試験を実施し、80 例が試験を完了した。

被験者を投与順序の異なる 4 群のいずれかに無作為に割り付け、第 1~4 期の各投与期間に本剤 100mg/日、本剤 600mg/日、モキシフロキサシン 400mg 又はプラセボのいずれかを投与した。各期の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。

その結果、本剤 100mg/日及び 600mg/日の投与は、健康成人の QTcF に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

本試験における副作用は、プラセボ群 22 例(26.2%)、本剤 100mg 群 25 例(29.4%)、600mg 群 22 例(26.2%)、モキシフロキサシン群 21 例(25.3%)に認められた。死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

注)本剤の承認された 1 回用量は 50mg(効果不十分な場合は 100mg まで)である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

第Ⅱ相用量設定試験^{12,13)}

試験名	第Ⅱ相用量設定試験 [CL-0103]
試験デザイン	プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験
対象	2型糖尿病患者 361例(FAS解析対象 360例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・20歳以上75歳未満の外来患者(性別不問) ・スクリーニング時点で、2型糖尿病と診断されてから12週(84日)以上経過している患者 ・食事・運動療法のみで治療されている患者、若しくは単剤又は低用量の2剤(それぞれ薬剤の投与量は最大承認用量の50%以下)の経口血糖降下薬を服用している患者で、治験期間に当該薬剤の服用を安全に中止することが可能であると治験担当医師によって判断された患者 ・スクリーニング時点の空腹時血中C-ペプチドの値が0.6ng/mLを超える患者 ・プラセボrun-in期のHbA1c値が7.4%以上10.5%以下、かつスクリーニング期からのHbA1c値の変化量が±1.0%以内の患者 ・BMIが20.0kg/m²以上45.0kg/m²以下の患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・病期の進んだ糖尿病性合併症(細小血管障害として腎症、網膜症、神経障害、及び大血管障害)を有する患者 ・1型糖尿病の患者 ・スクリーニング時点から遡って12週(84日)以内にインスリンの投与を受けた患者 ・腎血管閉塞性疾患、腎摘出、腎移植等、医学的に重要な腎疾患の既往を有する患者 ・神経因性膀胱や前立腺肥大症等により、明らかな排尿障害を合併している患者 ・尿路感染症を繰り返し発現している患者、及びスクリーニング時点で尿路感染症を有する患者 等
試験方法	本剤12.5mg、25mg、50mg、100mg又はプラセボのいずれかを、1日1回朝食前に12週間服用した。
目的	2型糖尿病患者を対象に、本剤(12.5、25、50、100mg)又はプラセボを1日1回12週間投与したときの、有効性及び安全性について用量反応性を検討した。また、薬物動態についても合わせて検討した。
主要評価項目	HbA1c値
副次評価項目	空腹時血糖値、空腹時インスリン、レプチン、アディポネクチン、体重、HOMA-R、HOMA-β

※HbA1cはJDS値からNGSP値に変換して表記した。

《結果》

① 主要評価項目

i) HbA1c値

治療期最終時点におけるHbA1c値のベースラインからの変化量(平均値)は、プラセボ群で0.50%、12.5mg群で-0.11%、25mg群で-0.47%、50mg群で-0.79%、100mg群で-0.81%であり、用量依存的なHbA1c値の低下が認められ、50mg群と100mg群では同程度の低下であった。

ベースラインのHbA1c値をモデルに含む共分散分析の結果、治療期最終時点におけるHbA1c値のベースラインからの変化量の各本剤群とプラセボ群との調整済み平均値の差は、12.5mg群で-0.61%、25mg群で-0.97%、50mg群で-1.29%、100mg群で-1.31%であった。閉手順に基づき高用量群から順にプラセボ群との対比較を行った結果、本剤はいずれの群でもプラセボ群に対して有意なHbA1c値の低下が認められた(いずれの群もP<0.001)。

V. 治療に関する項目

治療期最終時点におけるHbA1c値のベースラインからの変化量(%) : FAS

投与群	n	平均値	標準誤差	プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	P値
プラセボ群	69	0.50	0.090	—	—
スーグラ 12.5mg群	73	-0.11	0.09	-0.61 [-0.85, -0.36]	P<0.001
スーグラ 25mg群	74	-0.47	0.09	-0.97 [-1.21, -0.72]	P<0.001
スーグラ 50mg群	72	-0.79	0.09	-1.29 [-1.54, -1.04]	P<0.001
スーグラ 100mg群	72	-0.81	0.09	-1.31 [-1.55, -1.06]	P<0.001

※HbA1cはJDS値からNGSP値に変換して表記した。

② 副次評価項目

i) 空腹時血糖値

治療期最終時点における空腹時血糖値のベースラインからの変化量(平均値)は、プラセボ群で12.0mg/dL、12.5mg群で-15.6mg/dL、25mg群で-23.7mg/dL、50mg群で-34.1mg/dL、100mg群で-46.9mg/dLであり、用量依存的な空腹時血糖値の低下が認められた。

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

投与群	n	平均値	標準誤差	プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	P値
プラセボ群	69	12.0	3.0	—	—
スーグラ 12.5mg群	73	-15.6	3.0	-27.6 [-36.0, -19.2]	P<0.001
スーグラ 25mg群	74	-23.7	3.0	-35.7 [-44.1, -27.3]	P<0.001
スーグラ 50mg群	72	-34.1	3.0	-46.0 [-54.5, -37.6]	P<0.001
スーグラ 100mg群	72	-46.9	3.1	-58.9 [-67.4, -50.4]	P<0.001

ii) 体重¹⁴⁾

治療期最終時点でのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で-0.35kg、本剤 12.5mg群で-1.44kg、25mg群で-1.72kg、50mg群で-1.81kg、100mg群で-2.11kgであった。

投与群、ベースラインの体重をモデルに含む共分散分析の結果、ベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は、12.5mg群で-1.07kg、25mg群で-1.30kg、50mg群で-1.42kg、100mg群で-1.71kgであり、本剤ではいずれの投与群でも、プラセボに対して有意な体重減少が認められた(いずれの群もP<0.001)。

治療期最終時点における体重のベースラインからの変化量(kg) : FAS

	プラセボ (n=69)	スーグラ			
		12.5mg (n=73)	25mg (n=74)	50mg (n=72)	100mg (n=72)
ベースラインの平均値(標準偏差)	66.60(10.626)	67.40(12.812)	69.03(14.518)	67.80(11.923)	68.31(12.442)
治療期最終時点の平均値(標準偏差)	66.24(10.778)	65.96(12.480)	67.31(14.137)	65.99(11.714)	66.20(11.927)
治療期最終時点でのベースラインからの変化量の平均値(標準偏差)	-0.35(1.488)	-1.44(1.311)	-1.72(1.774)	-1.81(1.508)	-2.11(1.733)
共分散分析モデル ^a					
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-1.07 [-1.572, -0.561]	-1.30 [-1.801, -0.791]	-1.42 [-1.925, -0.910]	-1.71 [-2.215, -1.199]
P値	—	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001

a : 投与群、ベースラインの体重をモデルに含む

V. 治療に関する項目

iii) その他¹⁵⁻¹⁷⁾

投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、空腹時インスリンは本剤 100mg 群においてのみ、プラセボに対して有意な低下が認められた($p < 0.001$)。一方、レプチン、アディポネクチンの値については、プラセボに対する有意差は認められなかった。

③ 副作用

本試験での副作用の発現割合はプラセボ群 18.8%(13/69 例)、本剤 12.5mg 群 16.2%(12/74 例)、25mg 群 25.7%(19/74 例)、50mg 群 26.4%(19/72 例)、100mg 群 25.0%(18/72 例)であった。本剤群のいずれかで 2%以上に認められた副作用は、便秘、口渇、膀胱炎、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、尿中蛋白陽性、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、尿中 α_1 ミクログロブリン増加、浮動性めまい、頻尿であった。低血糖症状の副作用発現割合は本剤 100mg で 1.4%(1/72 例)、本剤 12.5mg、25mg、50mg、プラセボは 0%(0/74 例、0/74 例、0/72 例、0/69 例)であった。

注)本剤の承認された 1 回用量は 50mg(効果不十分な場合は 100mg まで)である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 2 型糖尿病

i) 第Ⅲ相単独療法試験^{18, 19)}

試験名	第Ⅲ相単独療法試験 [CL-0105]
試験デザイン	プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験
対象	2 型糖尿病患者 130 例(FAS 解析対象 129 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上の外来患者(性別不問) ・ スクリーニング時点で、2 型糖尿病と診断されてから 12 週(84 日)以上経過している患者 ・ 食事・運動療法のみで治療されている患者、若しくは単剤又は低用量の 2 剤(それぞれ薬剤の投与量は最大承認用量の 50%以下)の血糖降下薬を服用している患者で、治験期間に当該薬剤の服用を安全に中止することが可能であると治験担当医師によって判断された患者 ・ プラセボ run-in 期の HbA1c 値が 7.4%以上 10.5%以下、かつスクリーニング期からの HbA1c 値の変化量が $\pm 1.0\%$ 以内の患者 ・ BMI が 20.0kg/m^2 以上 45.0kg/m^2 以下の患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1 型糖尿病の患者 ・ 増殖性網膜症を有する患者 ・ スクリーニング時点から遡って 12 週(84 日)以内にインスリンの投与を受けた患者 ・ 腎血管閉塞性疾患、腎摘出、腎移植等、医学的に重要な腎疾患の既往歴を有する患者 ・ 神経因性膀胱や前立腺肥大症等により、明らかな排尿障害を合併している患者 ・ スクリーニング時点で、自覚症状を有する尿路感染症、性器感染症を有する患者 等
試験方法	本剤 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 16 週間服用した。
目的	本剤 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回 16 週間投与したときの、HbA1c 値の変化量に基づく本剤の有効性(プラセボに対する優越性)、安全性及び薬物動態について検討した。
主要評価項目	HbA1c 値
副次評価項目	空腹時血糖値、空腹時インスリン、空腹時インタクトプロインスリン/インスリン比、レプチン、アディポネクチン、体重、ウエスト周囲長

※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

※ガイドラインの表記変更にともない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

V. 治療に関する項目

《結果》

③主要評価項目

(a) HbA1c 値

治療期最終時点における HbA1c 値のベースラインからの平均変化量はプラセボ群で 0.54%、50mg 群で -0.76% であった。

ベースラインの HbA1c 値とスクリーニング期開始前 8 週以内の血糖降下薬投与の有無をモデルに含む共分散分析の結果、ベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は -1.24% であった。また、プラセボ群と 50mg 群の間に有意差が認められたことから (P<0.001)、本剤 50mg のプラセボに対する優越性が検証された。

治療期最終時点の HbA1c 値 (%) のベースラインからの変化量 : FAS

	プラセボ (n=67)	スーグラ 50mg (n=62)
ベースラインの平均値(標準偏差)	8.25(0.678)	8.40(0.857)
治療期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	0.54(1.003)	-0.76(0.697)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-1.24 [-1.537, -0.950]
P 値	—	<0.001

a : 投与群、スクリーニング期開始前 8 週以内の血糖降下薬投与の有無及びベースラインの HbA1c 値をモデルに含む
※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

④副次評価項目

(a) 空腹時血糖値

治療期最終時点における空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 6.3mg/dL、50mg 群で -40.2mg/dL であった。

ベースラインの空腹時血糖値とスクリーニング期開始前 8 週以内の血糖降下薬投与の有無をモデルに含む共分散分析の結果、ベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は、-45.8mg/dL であった。また、プラセボ群と 50mg 群の間に有意な差が認められた (P<0.001)。

治療期最終時点の空腹時血糖値 (mg/dL) のベースラインからの変化量 : FAS

	プラセボ (n=67)	スーグラ 50mg (n=62)
ベースラインの平均値(標準偏差)	174.1(39.05)	175.9(42.64)
治療期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	6.3(30.05)	-40.2(33.34)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-45.8 [-55.50, -36.10]
P 値	—	<0.001

a : 投与群、スクリーニング期開始前 8 週以内の血糖降下薬投与の有無及びベースラインの空腹時血糖値をモデルに含む

(b) アディポネクチン

アディポネクチン値のベースライン値とスクリーニング期開始前 8 週以内の血糖降下薬投与の有無をモデルに含む共分散分析の結果、治療期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は 0.51μg/mL であり、プラセボに対する有意差が認められた (p=0.001)。

V. 治療に関する項目

治療期最終時点のアディポネクチン ($\mu\text{g/mL}$) のベースラインからの変化量 : FAS

	プラセボ (n=67)	スーグラ 50mg (n=62)
ベースラインの平均値(標準偏差)	6.33(2.65)	6.25(2.96)
治療期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	-0.21(0.86)	0.30(0.95)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	0.51 [0.21, 0.81]
P 値	—	0.001

a : スクリーニング期開始前 8 週以内の血糖降下薬投与の有無及びベースライン値をモデルに含む

(c) 体重

体重のベースライン値とスクリーニング期開始前 8 週以内の血糖降下薬投与の有無をモデルに含む共分散分析の結果、治療期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は-1.47kg であり、プラセボに対する有意差が認められた($p < 0.001$)。

治療期最終時点の体重 (kg) のベースラインからの変化量 : FAS

	プラセボ (n=67)	スーグラ 50mg (n=62)
ベースラインの平均値(標準偏差)	69.09(12.587)	65.10(10.923)
治療期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	-1.03(1.96)	-2.31(1.74)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-1.47 [-2.10, -0.85]
P 値	—	<0.001

a : スクリーニング期開始前 8 週以内の血糖降下薬投与の有無及びベースライン値をモデルに含む

(d) ウエスト周囲長

ウエスト周囲長のベースライン値とスクリーニング期開始前 8 週以内の血糖降下薬投与の有無を共変量とした共分散分析の結果、治療期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は-1.35cm であり、プラセボに対する有意差が認められた($p = 0.028$)。

治療期最終時点のウエスト周囲長 (cm) のベースラインからの変化量 : FAS

	プラセボ (n=65) ^b	スーグラ 50mg (n=60) ^c
ベースラインの平均値(標準偏差)	89.10(9.32) ^b	86.90(7.13) ^c
治療期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	-0.41(3.75)	-1.61(2.98)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-1.35 [-2.56, -0.15]
P 値	—	0.028

a : スクリーニング期開始前 8 週以内の血糖降下薬投与の有無及びベースライン値をモデルに含む

b : n=67, c : n=62

※ガイドラインの表記変更にともない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

(e) その他

スクリーニング期開始前 8 週以内の血糖降下薬投与の有無及びベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、レプチン、空腹時インスリン及び空腹時インタクトプロインスリン/インスリン比では、プラセボに対する有意差は認められなかった。

V. 治療に関する項目

©副作用

副作用はプラセボ群 9.0%(6/67 例)、50mg 群 16.1%(10/62 例)にみられた。50mg 群での副作用のうち、2 例以上にみられたのは便秘のみであった。低血糖症状の副作用発現割合は本剤 50mg 及びプラセボでそれぞれ 0%(0/62 例)及び 0%(0/67 例)であった。

ii) 第Ⅲ相臨床試験 –メトホルミン併用試験–^{20, 21)}

試験名	第Ⅲ相臨床試験 –メトホルミン併用試験– [CL-0106]
試験デザイン	二重盲検期(24 週間) プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験 非盲検期(28 週間) 多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	二重盲検期：2 型糖尿病患者 168 例(FAS 解析対象 168 例) 全治療期(二重盲検期+非盲検期)：2 型糖尿病患者 122 例(FAS 解析対象 122 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上の外来患者 ・ スクリーニング時点で、2 型糖尿病と診断されてから 12 週(84 日)以上経過している患者 ・ スクリーニング時点で、6 週(42 日)以上、メトホルミンを単独で一定の用量(承認用量)で使用している患者 ・ プラセボ run-in 期の HbA1c 値が 7.4%以上 9.9%以下、かつスクリーニング期からの HbA1c 値の変化量が±1.0%以内の患者 ・ BMI が 20.0kg/m² 以上 45.0kg/m² 以下の患者等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1 型糖尿病の患者 ・ 増殖性網膜症を有する患者 ・ スクリーニング時点から遡って、12 週(84 日)以内にインスリンの投与を受けた患者 ・ 腎血管閉塞性疾患、腎摘出、腎移植等、医学的に重要な腎疾患の既往歴を有する患者 ・ 神経因性膀胱や前立腺肥大症などにより、明らかな排尿障害を合併している患者 ・ スクリーニング時点で、自覚症状を有する尿路感染症、性器感染症を有する患者等
試験方法	メトホルミンの用量は、スクリーニング期開始前 6 週以降一定とした。スクリーニング以降、有効性評価項目の検査終了までは用法も一定とした。 二重盲検期：本剤 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回、朝食前に 24 週間、メトホルミンと併用投与した。 非盲検期：本剤 50mg を 1 日 1 回、朝食前に 28 週間、メトホルミンと併用投与した。なお、非盲検期開始時より本剤 1 日 1 回 100mg への増量を可能とした。 増量基準：20 週時の HbA1c 値が 7.4%以上。
目的	メトホルミン単独療法にて血糖管理不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、本剤 50mg 又はプラセボをメトホルミンと 1 日 1 回、24 週間、併用投与したときの HbA1c 値の変化量に基づく本剤の有効性(プラセボに対する優越性)及び安全性を検討した。また、本剤 50mg(24 週時に 100mg へ増量可能)をメトホルミンと 1 日 1 回、長期併用投与(52 週間)したときの安全性、効果の持続性及び増量効果を検討した。
主要評価項目	HbA1c 値
副次評価項目	空腹時血糖値、空腹時インスリン、レプチン、アディポネクチン、体重、ウエスト周囲長

※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

※ガイドラインの表記変更にともない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

V. 治療に関する項目

《結果》

②二重盲検期

(a) 主要評価項目

<HbA1c 値>

二重盲検期最終時点における HbA1c 値のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 0.38%、50mg 群で-0.87%であった。

ベースラインの HbA1c 値をモデルに含む共分散分析の結果、ベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は、-1.30%であった。その差が有意であったことから(P<0.001)、本剤 50mg のプラセボに対する優越性が検証された。

二重盲検期最終時点の HbA1c 値 (%) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=56)	スーグラ 50mg (n=112)
ベースラインの平均値(標準偏差)	8.38(0.738)	8.25(0.719)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	0.38(0.708)	-0.87(0.655)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-1.30 [-1.501, -1.095]
P 値	—	<0.001

a : ベースラインの HbA1c 値をモデルに含む

※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

(b) 副次評価項目

<空腹時血糖値>

二重盲検期最終時点における空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 10.7mg/dL、50mg 群で-22.2mg/dL であった。

ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、ベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は -39.4mg/dL であり、プラセボとの有意差が認められた(P<0.001)。

二重盲検期最終時点の空腹時血糖値 (mg/dL) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=56)	スーグラ 50mg (n=112)
ベースラインの平均値(標準偏差)	174.5(24.84)	161.6(29.93)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	10.7(27.46)	-22.2(26.72)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-39.4 [-46.96, -31.85]
P 値	—	<0.001

a : ベースライン値をモデルに含む

<アディオネクチン>

ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は 0.77μg/mL であり、プラセボに対する有意差が認められた(P=0.002)。

V. 治療に関する項目

二重盲検期最終時点のアディポネクチン($\mu\text{g/mL}$)のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=56)	スーグラ 50mg (n=112)
ベースラインの平均値(標準偏差)	6.54(3.075)	5.95(2.981)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	0.75(1.971)	1.47(1.224)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	0.77 [0.287, 1.255]
P 値	—	0.002

a : ベースライン値をモデルに含む

< 体重 >

ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は-1.69kg であり、プラセボに対する有意差が認められた(P<0.001)。

二重盲検期最終時点の体重 (kg) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=56)	スーグラ 50mg (n=112)
ベースラインの平均値(標準偏差)	67.51(11.365)	68.52(13.864)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	-0.63(1.679)	-2.33(1.798)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-1.69 [-2.256, -1.117]
P 値	—	<0.001

a : ベースライン値をモデルに含む

< ウエスト周囲長 >

ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は-1.83cm であり、プラセボに対する有意差が認められた(P=0.001)。

二重盲検期最終時点のウエスト周囲長 (cm) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=56)	スーグラ 50mg (n=112)
ベースラインの平均値(標準偏差)	88.95(7.176)	90.70(10.736)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	-0.48(2.723)	-2.39(3.720)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-1.83 [-2.927, -0.725]
P 値	—	0.001

a : ベースライン値をモデルに含む

※ガイドラインの表記変更にともない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

< その他 >

空腹時インスリン及びレプチンでは、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は、いずれもプラセボに対する有意差は認められなかった。

V. 治療に関する項目

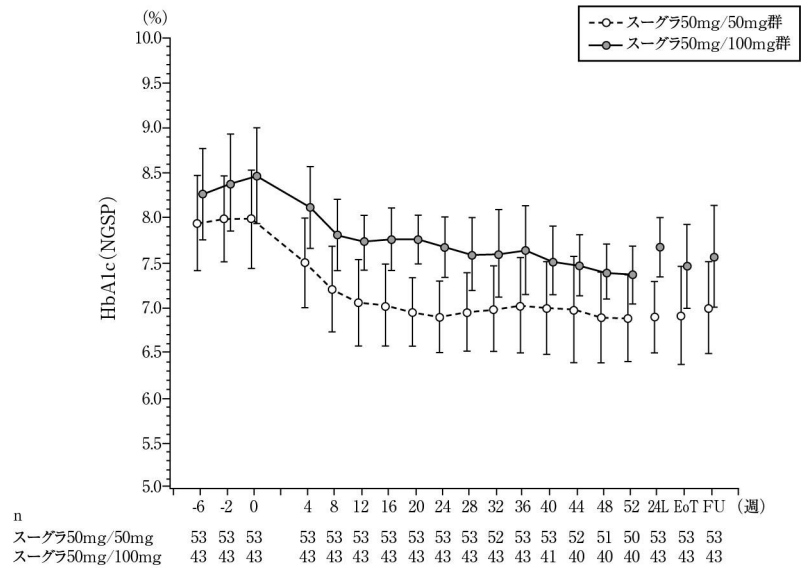
⑤ 全治療期(二重盲検期+非盲検期)

(a) 長期投与時の有効性

<HbA1c 値>

HbA1c 値のベースラインから最終評価時までの変化量(平均値±標準偏差)は $-0.95 \pm 0.671\%$ (112 例 : 52 週より早く投与を終了した症例を含む)であった。下図に示されるように、本剤 50mg とメトホルミンの併用投与による HbA1c 値の改善効果は、52 週時まで維持された。

HbA1c 値の推移(投与群別) : FAS(52 週)



EoT (End of Treatment) : スーグラ投与最終時点,

24L (24週LOCF†) : 二重盲検期最終時点,

FU (Follow up) : 後観察時 (投与中止もしくは治療期最終時より4週後)

† : LOCF (Last Observation Carried Forward) :

投与終了時の値が得られていない症例について、最終観察時点での測定値で代用する方法

(平均値±標準偏差)

※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

(b) その他の有効性評価項目

本剤 50mg とメトホルミンの併用投与による空腹時血糖値、アディポネクチン、体重及びウエスト周囲長の改善効果は、52 週時まで維持された。

※ガイドラインの表記変更にもない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

⑥ 副作用

(a) 二重盲検期

メトホルミンの併用投与による副作用発現割合は、プラセボ群(21.4%、12/56 例)に比べ本剤 50mg 群(29.5%、33/112 例)で高かったが、投与群間で有意な差は認められなかった($P=0.356$, Fisher の直接確率検定)。低血糖症状の副作用発現割合は本剤 50mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 0%(0/112 例中)及び 0%(0/56 例中)であった。

(b) 全治療期(二重盲検期+非盲検期)

本試験における副作用発現割合は 42.9%(48/112 例)、また低血糖症状の副作用発現割合は 0%(0/112 例)であった。

V. 治療に関する項目

iii) 第Ⅲ相臨床試験 –ピオグリタゾン併用試験–^{22, 23)}

試験名	第Ⅲ相臨床試験 –ピオグリタゾン併用試験– [CL-0107]
試験デザイン	二重盲検期(24 週間)：プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験 非盲検期(28 週間)：多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	二重盲検期：2 型糖尿病患者 152 例(FAS 解析対象 151 例) 全治療期(二重盲検期+非盲検期)：2 型糖尿病患者 112 例(FAS 解析対象 112 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上の外来患者 ・ washout 開始時の HbA1c 値が 8.9%以下の患者 ・ スクリーニング時点で、2 型糖尿病と診断されてから 12 週(84 日)以上経過している患者 ・ スクリーニング時点で 4 週(28 日)以上、承認された一定の用法(朝食前又は朝食後)・用量(15、30、45mg)でピオグリタゾンを単独使用している患者 ・ プラセボ run-in 期の HbA1c 値が 7.4%以上 9.9%以下、かつスクリーニング期からの HbA1c 値の変化量が±1.0%以内の患者 ・ プラセボ run-in 期の BMI が 20.0kg/m²以上 45.0kg/m²以下の患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1 型糖尿病の患者 ・ 増殖性網膜症を有する患者 ・ スクリーニング時点から遡って 12 週(84 日)以内にインスリンの投与を受けた患者 ・ 腎血管閉塞性疾患、腎摘出、腎移植等、臨床的に重要な腎疾患の既往歴を有する患者 ・ 神経因性膀胱や前立腺肥大症などにより、明らかな排尿障害を合併している患者 ・ スクリーニング時点で、自覚症状を有する尿路感染症、性器感染症を有する患者 等
試験方法	ピオグリタゾンの用法及び用量は、スクリーニング期開始前 4 週以降、有効性評価項目の検査終了まで変更しないこととした。 二重盲検期：二重盲検下で本剤 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回、朝食前に 24 週間、ピオグリタゾンと併用投与した。 非盲検期：本剤 50mg を 1 日 1 回、朝食前に 28 週間、ピオグリタゾンと併用投与した。なお、非盲検期開始時に本剤 1 日 1 回 100mg への増量を可能とした。 増量基準：20 週時の HbA1c 値が 7.4%以上。
目的	ピオグリタゾン単独療法にて血糖管理不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、本剤 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間、ピオグリタゾンと併用投与したときの HbA1c 値の変化量に基づく本剤の有効性(プラセボに対する優越性)及び安全性を検討した。また、本剤 50mg(24 週時に 100mg へ増量可能)を 1 日 1 回、ピオグリタゾンと長期併用投与(52 週間)したときの安全性、効果の持続性及び増量効果を検討した。
主要評価項目	HbA1c 値
副次評価項目	空腹時血糖値、空腹時インスリン、レプチン、アディポネクチン、体重、ウエスト周囲長

※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

※ガイドラインの表記変更にともない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

《結果》

①二重盲検期

(a) 主要評価項目

<HbA1c 値>

二重盲検期最終時点での HbA1c 値のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 0.22%、50mg 群で -0.64%であった。投与群、ベースラインの HbA1c 値をモデルに含む共分散分析の結果、ベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は -0.88%であった。プラセボに対する有意差が認められたことから(P<0.001)、本剤 50mg のプラセボに対する優越性が検証された。

V. 治療に関する項目

二重盲検期最終時点の HbA1c 値 (%) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=54)	スーグラ 50mg (n=97)
ベースラインの平均値(標準偏差)	8.39(0.644)	8.24(0.670)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	0.22(0.811)	-0.64(0.609)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-0.88 [-1.108, -0.648]
P 値	—	<0.001

a : 投与群、ベースラインの HbA1c 値をモデルに含む

※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

(b) 副次評価項目

<空腹時血糖値>

二重盲検期最終時点での空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 6.1mg/dL、50mg 群で-36.4mg/dL であった。投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、ベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は -41.0mg/dL で、プラセボに対する有意差が認められた(P<0.001)。

二重盲検期最終時点の空腹時血糖値 (mg/dL) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=54)	スーグラ 50mg (n=97)
ベースラインの平均値(標準偏差)	170.0(29.18)	172.9(36.80)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	6.1(30.99)	-36.4(33.35)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-41.0 [-50.34, -31.66]
P 値	—	<0.001

a : 投与群、ベースライン値をモデルに含む

<空腹時インスリン>

投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点における空腹時インスリンのベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は -1.49 μ U/mL で、プラセボに対する有意差が認められた(P<0.001)。

二重盲検期最終時点の空腹時インスリン (μ U/mL) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=54)	スーグラ 50mg (n=97)
ベースラインの平均値(標準偏差)	6.58(3.781)	7.10(5.071)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	-0.08(2.619)	-1.87(3.778)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-1.49 [-2.236, -0.749]
P 値	—	<0.001

a : 投与群、ベースライン値をモデルに含む

V. 治療に関する項目

<体重>

投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点における体重のベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は-2.79kg で、プラセボに対する有意差が認められた(P<0.001)。

二重盲検期最終時点の体重(kg)のベースラインからの変化量：FAS(24週)

	プラセボ (n=54)	スーグラ 50mg (n=97)
ベースラインの平均値(標準偏差)	72.99(15.690)	73.17(13.413)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	0.51(2.186)	-2.29(2.050)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-2.79 [-3.499, -2.091]
P 値	—	<0.001

a：投与群、ベースライン値をモデルに含む

<ウエスト周囲長>

投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるウエスト周囲長のベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は -2.00cm で、プラセボに対する有意差が認められた(P=0.004)。

二重盲検期最終時点のウエスト周囲長(cm)のベースラインからの変化量：FAS(24週)

	プラセボ (n=54)	スーグラ 50mg (n=97)
ベースラインの平均値(標準偏差)	92.65(11.665)	91.97(10.610)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	0.14(3.789)	-1.82(4.137)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-2.00 [-3.341, -0.655]
P 値	—	0.004

a：投与群、ベースライン値をモデルに含む

※ガイドラインの表記変更にもない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

<レプチン>

投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるレプチンのベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は -1.59ng/mL で、有意差が認められた(P<0.001)。

二重盲検期最終時点のレプチン(ng/mL)のベースラインからの変化量：FAS(24週)

	プラセボ (n=54)	スーグラ 50mg (n=97)
ベースラインの平均値(標準偏差)	7.56(4.657)	7.56(5.083)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	0.72(2.865)	-0.86(1.656)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-1.59 [-2.307, -0.867]
P 値	—	<0.001

a：投与群、ベースライン値をモデルに含む

V. 治療に関する項目

<その他>

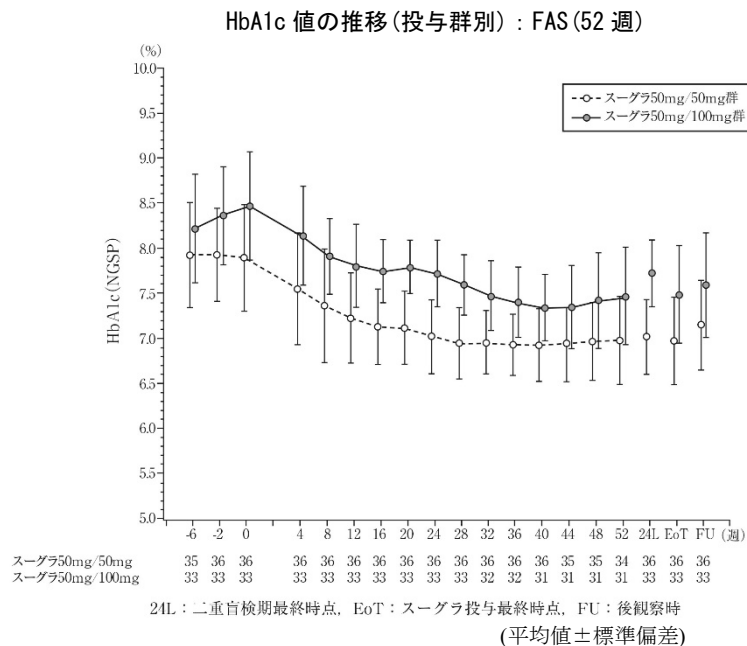
アディポネクチンにて、投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は、プラセボに対する有意差は認められなかった。

㊸全治療期(二重盲検期+非盲検期)

(a) 長期投与時の有効性

<HbA1c 値>

下図に示されるように、本剤 50mg とピオグリタゾン併用投与したとき、HbA1c 値の改善効果は、52 週時まで維持された。HbA1c 値のベースラインから最終評価時までの変化量(平均値±標準偏差)は $-0.74 \pm 0.694\%$ (97 例：52 週より早く投与を終了した症例を含む)であった。



※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

(b) その他の有効性評価項目

本剤 50mg とピオグリタゾン併用投与したとき、空腹時血糖値、体重及びウエスト周囲長の改善効果は、52 週時まで維持された。

※ガイドラインの表記変更にともない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

㊸副作用

(a) 二重盲検期

ピオグリタゾンの併用投与による副作用発現割合は、本剤 50mg 群で 25.8%(25/97 例)、プラセボ群で 9.3%(5/54 例)であり、プラセボ群に比べて本剤 50mg 群で有意に高かった(P=0.018、Fisher の直接確率検定)。低血糖症状の副作用発現割合は本剤 50mg 群及びプラセボ群でそれぞれピオグリタゾン併用時 1.0%(1/97 例)及び 0%(0/54 例)であった。

(b) 全治療期(二重盲検期+非盲検期)

副作用の発現割合は 50mg 無作為化群で 30.9%(30/97 例)であった。低血糖症状の副作用発現割合は 1.0%(1/97 例)であった。

V. 治療に関する項目

iv) 第Ⅲ相臨床試験 —スルホニルウレア剤併用試験—^{24, 25)}

試験名	第Ⅲ相臨床試験 —スルホニルウレア剤(SU 剤)併用試験— [CL-0109]
試験デザイン	二重盲検期(24 週間)：プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験 非盲検期(28 週間)：多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	二重盲検期：2 型糖尿病患者 242 例(FAS 解析対象 240 例) 全治療期(二重盲検期+非盲検期)：2 型糖尿病患者 179 例(FAS 解析対象 178 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上の外来患者 ・ 同意取得時点で、2 型糖尿病と診断されてから 12 週(84 日)以上経過している患者 ・ washout 開始時の HbA1c 値が 8.9%以下の患者 ・ スクリーニング時点で、4 週(28 日)以上、グリベンクラミド(1.25mg/日以上)、グリクラジド(40mg/日以上)、グリメピリド(1mg/日以上)のいずれか 1 剤を単独で承認された一定の用法(朝又は朝夕、食前又は食後)・用量で使用している患者 ・ プラセボ run-in 期の HbA1c 値が 7.4%以上 9.9%以下、かつスクリーニング期からの HbA1c 値の変化量が±1.0%以内の患者 ・ プラセボ run-in 期の BMI が 20.0kg/m²以上 45.0kg/m²以下の患者 ・ プラセボ run-in 期の空腹時血糖値が 126mg/dL 以上の患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1 型糖尿病の患者 ・ 増殖性網膜症を有する患者 ・ スクリーニング時点から遡って 12 週(84 日)以内にインスリンの投与を受けた患者 ・ 腎血管閉塞性疾患、腎摘出、腎移植等、医学的に重要な腎疾患の既往歴を有する患者 ・ 神経因性膀胱や前立腺肥大症等により、明らかな排尿障害を合併している患者 ・ 自覚症状を有する尿路感染症、性器感染症を有する患者 等
試験方法	SU 剤の種類及び用法及び用量は、スクリーニング期開始前 4 週以降、有効性評価項目の検査終了まで変更しないこととした。 二重盲検期：二重盲検下で本剤 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 24 週間、SU 剤と併用投与した。 非盲検期：本剤 50mg を 1 日 1 回朝食前に 28 週間、SU 剤と併用投与した。なお、非盲検期開始時より本剤 1 日 1 回 100mg への増量を可能とした。 増量基準：20 週時の HbA1c 値が 7.4%以上。
目的	SU 剤単独療法にて血糖管理不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、本剤 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回、24 週間、SU 剤と併用投与したときの HbA1c 値の変化量に基づく本剤の有効性(プラセボに対する優越性)及び安全性を検討した。また、本剤 50mg(24 週時に 100mg へ増量可能)を 1 日 1 回、SU 剤と長期併用投与(52 週間)したときの安全性、効果の持続性及び増量効果を検討した。
主要評価項目	HbA1c 値
副次評価項目	空腹時血糖値、空腹時インスリン、レプチン、アディポネクチン、体重、ウエスト周囲長

※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

※ガイドラインの表記変更にもない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

《結果》

②二重盲検期

(a) 主要評価項目

<HbA1c 値>

二重盲検期最終時点における HbA1c 値のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 0.32%、50mg 群で-0.83%であった。

投与群、ベースラインの HbA1c 値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は -1.14%で、プラセボに対する有意差が認められた(P<0.001)。

V. 治療に関する項目

二重盲検期最終時点のHbA1c値(%)のベースラインからの変化量：FAS(24週)

	プラセボ (n=75)	スーグラ 50mg (n=165)
ベースラインの平均値(標準偏差)	8.34(0.727)	8.38(0.641)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	0.32(0.963)	-0.83(0.717)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-1.14 [-1.348, -0.936]
P値	—	<0.001

a：投与群、ベースラインのHbA1c値をモデルに含む

※HbA1cはJDS値からNGSP値に変換して表記した。

(b) 副次評価項目

<空腹時血糖値>

二重盲検期最終時点における空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で-1.0mg/dL、50mg群で-41.4mg/dLであった。

投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点における空腹時血糖値のベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は-38.0mg/dLであり、プラセボに対する有意差が認められた(P<0.001)。

二重盲検期最終時点の空腹時血糖値(mg/dL)のベースラインからの変化量：FAS(24週)

	プラセボ (n=75)	スーグラ 50mg (n=165)
ベースラインの平均値(標準偏差)	176.0(35.54)	179.7(32.27)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	-1.0(40.20)	-41.4(30.80)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-38.0 [-45.27, -30.75]
P値	—	<0.001

a：投与群、ベースライン値をモデルに含む

<アディポネクチン>

投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるアディポネクチンのベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は0.44 μ g/mLであり、プラセボに対する有意差が認められた(P=0.010)。

二重盲検期最終時点のアディポネクチン(μ g/mL)のベースラインからの変化量：FAS(24週)

	プラセボ (n=75)	スーグラ 50mg (n=165)
ベースラインの平均値(標準偏差)	7.60(4.157)	7.15(3.987)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	-0.02(1.294)	0.47(1.290)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	0.44 [0.107, 0.781]
P値	—	0.010

a：投与群、ベースライン値をモデルに含む

V. 治療に関する項目

<体重>

投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点における体重のベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は -1.32kg で、プラセボに対する有意差が認められた ($P < 0.001$)。

二重盲検期最終時点の体重 (kg) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=75)	スーグラ 50mg (n=165)
ベースラインの平均値(標準偏差)	63.90(11.386)	68.77(12.394)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	-0.88(1.785)	-2.33(2.154)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-1.32 [-1.884, -0.754]
P 値	—	< 0.001

a : 投与群、ベースライン値をモデルに含む

<その他>

空腹時インスリン、レプチン及びウエスト周囲長では、投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は、いずれもプラセボに対する有意差は認められなかった。

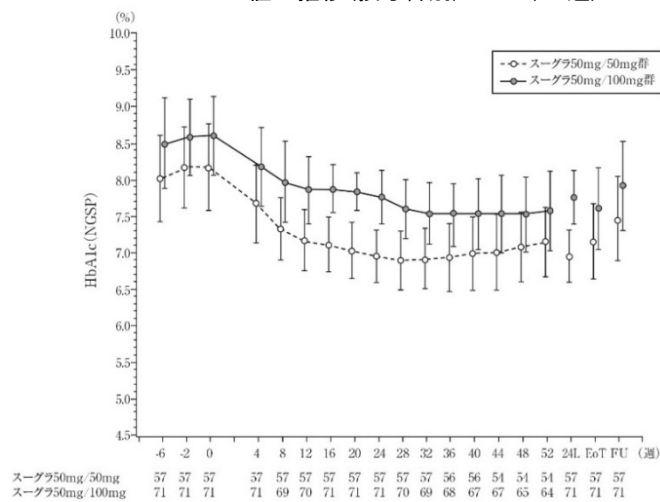
⑤全治療期(二重盲検期+非盲検期)

(a)長期投与時の有効性

<HbA1c 値>

HbA1c 値のベースラインから最終評価時までの変化量(平均値±標準偏差)は、 $-0.84 \pm 0.714\%$ (165 例 : 52 週より早く投与を終了した症例を含む)であった。下図に示されるように、本剤 50mg と SU 剤を併用投与したとき、HbA1c 値の改善効果は、52 週時まで維持された。

HbA1c 値の推移 (投与群別) : FAS (52 週)



24L : 二重盲検期最終時点, EoT : スーグラ投与最終時点, FU : 後観察時

(平均値±標準偏差)

※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

(b) その他の有効性評価項目

本剤 50mg と SU 剤を併用投与したとき、空腹時血糖値、及び体重の改善効果は、52 週時まで維持された。

V. 治療に関する項目

©副作用

(a) 二重盲検期

SU 剤の併用投与における副作用発現割合は、本剤 50mg 群で 23.5%(39/166 例)、プラセボ群で 23.7%(18/76 例)であった。低血糖症状の副作用発現割合は本剤 50mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 0.6%(1/166 例)及び 1.3%(1/76 例)であった。

(b) 全治療期(二重盲検期＋非盲検期)

副作用の発現割合は 50mg 無作為化群で 31.3%(52/166 例)であった。低血糖症状の副作用発現割合は 3.0%(5/166 例)であった。

② 1 型糖尿病

i) 第Ⅲ相臨床試験 — インスリン製剤併用試験 —²⁶⁻²⁸⁾

試験名	第Ⅲ相臨床試験—1 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤併用試験— [CL-6002]
試験デザイン	二重盲検期(治療Ⅰ期)：多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験 非盲検期(治療Ⅱ期)：多施設共同、非対照、非盲検試験
対象	二重盲検期：1 型糖尿病患者 175 例(FAS 解析対象 174 例) 非盲検期：1 型糖尿病患者 169 例(FAS 解析対象 169 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得時点で、20 歳以上の外来患者 同意取得時点で、1 型糖尿病と診断されてから 12 週(84 日)以上経過した患者 二重盲検期開始前 6 週時点で、インスリン製剤による治療を開始してから 12 週(84 日)以上経過した患者 二重盲検期開始前 6 週から遡って 12 週(84 日)以内に、新規のインスリン製剤の投与及び持続皮下インスリン注入と頻回注射間の切替を行っていない患者 二重盲検期開始前 6 週又は 2 週の HbA1c 値(NGSP 値)が 7.5%以上 11.0%以下、かつ二重盲検期開始前 6 週から 2 週の HbA1c 値の変動が±2.0%以内であった患者 二重盲検期開始前 6 週又は 2 週の空腹時血中 C-peptide の値が 0.6ng/mL 未満であった患者 二重盲検期開始前 2 週の BMI^aが 20.0kg/m²以上 35.0kg/m²以下であった患者 <p>a：身長は二重盲検期開始前 6 週の値 等</p>
主な除外基準	二重盲検期開始前 6 週から遡って 8 週以内にインスリン製剤及び α -グルコシダーゼ阻害薬以外の血糖降下薬を投与した患者及び二重盲検期開始前 6 週から遡って 4 週以内に α -グルコシダーゼ阻害薬を投与した患者 等
試験方法	<p>二重盲検期： 本剤 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回 1 錠、24 週間、インスリン製剤と併用投与した。併用開始時に、ベースラインから 6 週間前の時点におけるインスリン製剤の 1 日投与量から 15%減量することが推奨された。</p> <p>非盲検期： 本剤 50mg を 1 日 1 回 1 錠、28 週間、インスリン製剤と併用投与した。 〔二重盲検期はプラセボ群で非盲検期から本剤の投与を開始した群(プラセボ/本剤群)、二重盲検期から本剤 50mg を投与された群(本剤群)〕 32 週(非盲検期開始後 8 週)時点で、増量基準^bを全て満たす場合は、インスリン製剤投与量調整よりも優先して、非盲検期開始後 8 週より本剤 1 日 1 回 2 錠(100mg)への増量を行うこととした。なお、増量は、非盲検期開始後 8 週でのみ行うこととした。 b：非盲検期 4 週時点の HbA1c 値が 8.0%以上である場合及び試験担当医師が本剤を増量しても患者の安全性に問題ないと判断した場合</p>
目的	本剤 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回、24 週間、インスリン製剤と併用投与した際の HbA1c 値の変化量に基づく本剤の有効性(プラセボに対する優越性)の検証及び安全性を検討した。また、インスリン製剤と長期併用投与(52 週間)した際の安全性及び効果の持続性並びに効果不十分な患者に対する本剤 100mg への増量効果を検討した。
主要評価項目	HbA1c 値
副次評価項目	空腹時血糖値、併用インスリン投与単位数、血糖自己測定値、グリコアルブミン値、レプチン値、アディポネクチン値、グルカゴン値、体重、ウエスト周囲長

※ガイドラインの表記変更にもない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

V. 治療に関する項目

《結果》

②二重盲検期^{26, 27)}

(a) 主要評価項目

<HbA1c 値>

二重盲検期最終時点の HbA1c 値のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で-0.11%、本剤 50mg 群で-0.47%であった。投与群、ベースラインの HbA1c 値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は-0.36%であり、本剤 50mg 群ではプラセボ群に比べて、有意な HbA1c 値の低下がみられた(P=0.001)。

二重盲検期最終時点の HbA1c 値 (%) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=59)	スーグラ 50mg (n=115)
ベースラインの平均値(標準偏差)	8.67(0.79)	8.68(0.81)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	-0.11(0.64)	-0.47(0.74)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-0.36 [-0.57, -0.14]
P 値	—	0.001

a : 投与群、ベースラインの HbA1c 値をモデルに含む

二重盲検期最終時点で HbA1c 値が 8.0%未満となった被験者の割合は、プラセボ群で 23.7%、本剤 50mg 群で 47.8%であった。また、二重盲検期最終時点で HbA1c 値が 7.0%未満となった被験者の割合は、プラセボ群で 1.7%、本剤 50mg 群で 6.1%であった。二重盲検期最終時点で HbA1c 値が 8.0%未満又は 7.0%未満となった被験者の割合は、いずれもプラセボ群に比べて本剤 50mg 群で高かった。

(b) 副次評価項目

<空腹時血糖値>

二重盲検期最終時点における空腹時血糖値のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で-1.4mg/dL、本剤 50mg 群で-45.2mg/dL であった。

投与群、ベースラインの空腹時血糖値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は -47.4mg/dL であり、本剤 50mg 群はプラセボ群に比べて、有意な低下が認められた(P<0.001)。

二重盲検期最終時点の空腹時血糖値 (mg/dL) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=59)	スーグラ 50mg (n=115)
ベースラインの平均値(標準偏差)	196.4(70.9)	191.8(69.0)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	-1.4(92.7)	-45.2(71.7) ^a
共分散分析モデル ^b		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-47.4 [-67.3, -27.5]
P 値	—	<0.001

a : n=114 b : 投与群、ベースライン値をモデルに含む

V. 治療に関する項目

<併用インスリン投与単位数>

- ・ベーサルインスリン 1 日投与量の二重盲検期最終時点でのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で 0.38IU、本剤 50mg 群で-3.38IU であった。投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は-3.75IU であり、本剤 50mg 群ではプラセボ群に比べて、有意なベーサルインスリン 1 日投与量の低下がみられた(P<0.001)。
- ・ボーラスインスリン 1 日投与量の二重盲検期最終時点でのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で 0.25IU、本剤 50mg 群で-3.25IU であった。投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は-3.66IU であり、本剤 50mg 群ではプラセボ群に比べて、有意なボーラスインスリン 1 日投与量の低下がみられた(P<0.001)。
- ・総インスリン 1 日投与量の二重盲検期最終時点でのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で 0.63IU、本剤 50mg 群で-6.64IU であった。投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は-7.35IU であり、本剤 50mg 群ではプラセボ群に比べて、有意な総インスリン 1 日投与量の低下がみられた(P<0.001)。

二重盲検期最終時点の併用インスリン投与単位数 (IU) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=59)	スーグラ 50mg (n=115)
ベーサルインスリン 1 日投与量 (IU)		
ベースラインの平均値(標準偏差)	18.94(9.94)	19.15(9.80)
二重盲検期最終時点の平均値(標準偏差)	19.32(10.13)	15.77(9.43)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	0.38(2.47)	-3.38(3.50)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-3.75 [-4.73, -2.76]
P 値	—	<0.001
ボーラスインスリン 1 日投与量 (IU)		
ベースラインの平均値(標準偏差)	31.54(17.46)	30.09(15.62)
二重盲検期最終時点の平均値(標準偏差)	31.79(17.36)	26.83(13.96)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	0.25(3.84)	-3.25(5.45)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-3.66 [-5.13, -2.19]
P 値	—	<0.001
総インスリン 1 日投与量 (IU)		
ベースラインの平均値(標準偏差)	50.48(24.95)	49.24(22.58)
二重盲検期最終時点の平均値(標準偏差)	51.10(24.99)	42.60(21.14)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	0.63(4.52)	-6.64(6.22)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-7.35 [-9.09, -5.61]
P 値	—	<0.001

a : 投与群、ベースライン値をモデルに含む

V. 治療に関する項目

<血糖自己測定値>

投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点の血糖自己測定値のプラセボとの調整済み平均値の差は、朝食前で-40.25mg/dL、朝食開始後1時間で-19.68mg/dL、昼食前で-24.72mg/dL、昼食開始後1時間で-12.63mg/dL、夕食前で-31.34mg/dL、夕食開始後1時間で-3.64mg/dL、就寝前で1.81mg/dLであった。このうち朝食前、朝食開始後1時間、昼食前及び夕食前で、本剤50mg群ではプラセボ群に比べて、有意な血糖自己測定値の低下がみられた(それぞれ、 $P < 0.001$ 、 $P = 0.027$ 、 $P = 0.001$ 、 $P < 0.001$)。

二重盲検期最終時点の血糖自己測定値(mg/dL)のベースラインからの変化量：FAS(24週)

		プラセボ		スーグラ 50mg		共分散分析 ^a プラセボとの調整 済み平均値の差 [95%CI]	P値
		n	平均値 (標準偏差)	n	平均値 (標準偏差)		
朝食前	ベースライン	58	175.80(62.15)	112	172.20(61.14)	-40.25 [-53.37, -27.13]	<0.001
	二重盲検期 最終時	57	177.39(53.27)	112	138.50(39.47)		
	変化量	56	6.30(55.99)	110	-33.67(58.69)		
朝食開始 後1時間	ベースライン	56	225.25(69.03)	110	227.29(72.50)	-19.68 [-37.14, -2.22]	0.027
	二重盲検期 最終時	54	209.69(60.99)	112	192.67(56.80)		
	変化量	52	-8.04(71.53)	107	-34.30(66.47)		
昼食前	ベースライン	59	171.64(85.22)	114	164.25(57.31)	-24.72 [-39.63, -9.81]	0.001
	二重盲検期 最終時	57	162.61(52.39)	113	136.50(46.75)		
	変化量	57	-8.35(84.72)	113	-28.21(61.79)		
昼食開始 後1時間	ベースライン	57	211.96(73.00)	109	202.57(60.13)	-12.63 [-29.39, 4.13]	0.139
	二重盲検期 最終時	56	206.19(53.52)	113	193.12(55.28)		
	変化量	55	-3.85(77.21)	107	-12.19(61.49)		
夕食前	ベースライン	59	171.73(61.28)	114	179.07(63.89)	-31.34 [-48.99, -13.69]	<0.001
	二重盲検期 最終時	57	188.12(62.99)	114	158.70(55.29)		
	変化量	57	15.75(83.82)	113	-19.57(62.09)		
夕食開始 後1時間	ベースライン	56	188.82(57.76)	111	205.45(60.97)	-3.64 [-22.04, 14.76]	0.696
	二重盲検期 最終時	55	190.59(65.50)	112	193.67(58.24)		
	変化量	53	0.36(67.01)	109	-12.38(64.59)		
就寝前	ベースライン	55	188.94(72.92)	115	195.85(62.50)	1.81 [-17.15, 20.76]	0.851
	二重盲検期 最終時	54	187.88(53.27)	113	189.23(59.12)		
	変化量	51	-4.40(76.92)	113	-6.01(80.54)		

a：投与群、ベースライン値をモデルに含む

V. 治療に関する項目

< グリコアルブミン値 >

二重盲検期最終時点のグリコアルブミン値のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で -0.20%、本剤 50mg 群で -2.02% であった。投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は -1.92% であり、本剤 50mg 群ではプラセボ群に比べて、有意なグリコアルブミン値の低下がみられた (P<0.001)。

二重盲検期最終時点のグリコアルブミン値 (%) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=59)	スーグラ 50mg (n=115)
ベースラインの平均値(標準偏差)	25.37(3.35)	24.97(3.55)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	-0.20(2.86)	-2.02(2.89)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-1.92 [-2.79, -1.04]
P 値	—	<0.001

a : 投与群、ベースライン値をモデルに含む

< レプチン値 >

二重盲検期最終時点のレプチン値のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で 2.90ng/mL、本剤 50mg 群で 0.13ng/mL であった。投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は -2.73ng/mL であり、本剤 50mg 群ではプラセボ群に比べて、有意なレプチン値の低下がみられた (P=0.001)。

二重盲検期最終時点のレプチン値 (ng/mL) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=59)	スーグラ 50mg (n=115)
ベースラインの平均値(標準偏差)	13.97(9.51)	14.45(10.38)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	2.90(5.11)	0.13(5.32)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-2.73 [-4.37, -1.09]
P 値	—	0.001

a : 投与群、ベースライン値をモデルに含む

< アディポネクチン値 >

二重盲検期最終時点のアディポネクチン値のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で 0.28 μ g/mL、本剤 50mg 群で 1.96 μ g/mL であった。投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は 1.72 μ g/mL であり、本剤 50mg 群ではプラセボ群に比べて、有意なアディポネクチン値の上昇がみられた (P<0.001)。

V. 治療に関する項目

二重盲検期最終時点のアディポネクチン値 ($\mu\text{g/mL}$) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=59)	スーグラ 50mg (n=115)
ベースラインの平均値(標準偏差)	10.82(5.05)	10.26(4.88)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	0.28(1.57)	1.96(2.49)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	1.72 [1.02, 2.42]
P 値	—	<0.001

a : 投与群、ベースライン値をモデルに含む

< グルカゴン値 >

二重盲検期最終時点のグルカゴン値のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で-2.2pg/mL、本剤 50mg 群で-4.7pg/mL であった。投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は-1.0pg/mL であり、プラセボ群に対する有意差はみられなかった(P=0.715)。

二重盲検期最終時点のグルカゴン値 (pg/mL) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=59)	スーグラ 50mg (n=115)
ベースラインの平均値(標準偏差)	113.2(22.7)	116.0(19.1)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	-2.2(20.4)	-4.7(20.4)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-1.0 [-6.5, 4.5]
P 値	—	0.715

a : 投与群、ベースライン値をモデルに含む

< 体重 >

二重盲検期最終時点の体重のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で-0.04kg、本剤 50mg 群で-2.92kg であった。投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は-2.87kg であり、本剤 50mg 群ではプラセボ群に比べて、有意な体重の減少がみられた(P<0.001)。

二重盲検期最終時点の体重 (Kg) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=59)	スーグラ 50mg (n=115)
ベースラインの平均値(標準偏差)	64.64(9.25)	66.18(11.49)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	-0.04(2.02)	-2.92(2.34)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-2.87 [-3.58, -2.16]
P 値	—	<0.001

a : 投与群、ベースライン値をモデルに含む

< ウエスト周囲長 >

二重盲検期最終時点のウエスト周囲長のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で-0.06cm、本剤 50mg 群で-2.77cm であった。投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は-2.56cm であり、本剤 50mg 群ではプラセボ群に比べて、有意なウエスト周囲長の減少がみられた(P<0.001)。

V. 治療に関する項目

二重盲検期最終時点のウエスト周囲長 (cm) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=59)	スーグラ 50mg (n=115)
ベースラインの平均値(標準偏差)	85.11(9.12)	86.86(9.79)
二重盲検期最終時点のベースラインからの 変化量の平均値(標準偏差)	-0.06(3.44) ^a	-2.77(4.38)
共分散分析モデル ^b		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-2.56 [-3.86, -1.25]
P 値	—	<0.001

a : n=57 b : 投与群、ベースライン値をモデルに含む

※ガイドラインの表記変更にともない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

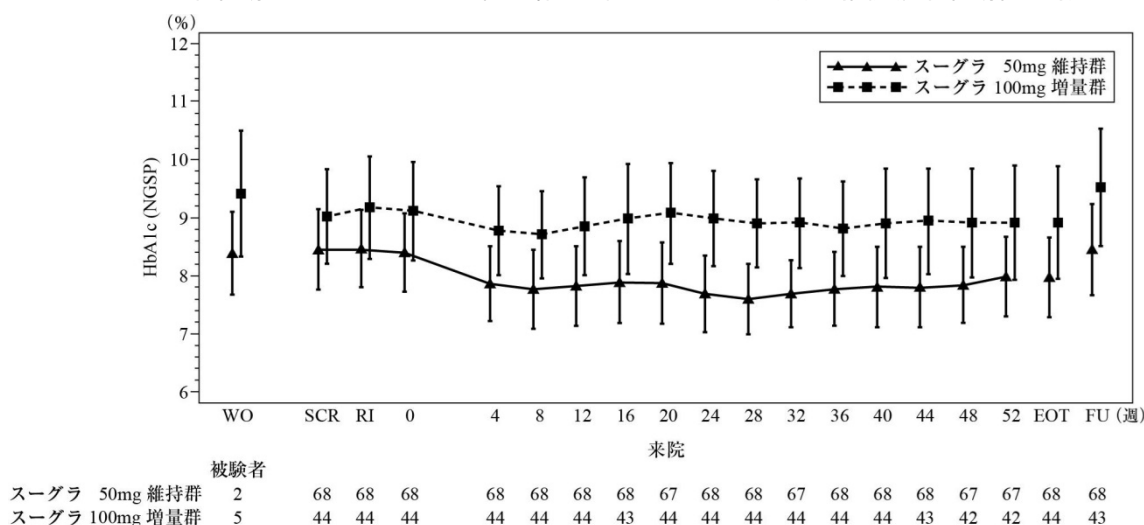
⑥非盲検期²⁶⁾

(a) 主要評価項目

<HbA1c 値>

HbA1c 値(平均値±標準偏差)のベースラインから最終評価時までの変化量は $-0.33 \pm 0.72\%$ であった。本剤群の HbA1c 値は 4 週時に低下し、変動はあるものの 52 週時までその効果は維持された。増量の有無別では、投与最終時での HbA1c 値の投与開始時からの変化量は 50mg 維持群 -0.43% 、100mg 増量群 -0.20% であった。100mg 増量群では、投与最終時の HbA1c 値の 32 週時からの変化量は 0.01% であり、50mg 維持群では、投与最終時の HbA1c 値の 32 週時からの変化量は 0.29% であった。

二重盲検期イプラグリフロジン群の増量の有無別 HbA1c 値 (%) の推移 (非盲検期終了時) : FAS



WO : ウォッシュアウト、SCR : スクリーニング、RI : プラセボ run-in 期、EOT : スーグラ投与最終時点、FU : 後観察時

(平均値±標準偏差)

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

V. 治療に関する項目

(b) 副次評価項目

<空腹時血糖値>

本剤群の空腹時血糖値は2週時に低下し、変動はあるものの52週時までその効果は維持された。投与最終時の空腹時血糖値の投与開始時からの変化量は-30.3mg/dLであった。増量の有無別では、投与最終時での空腹時血糖値の投与開始時からの変化量は50mg維持群-11.5mg/dL、100mg増量群-60.7mg/dLであった。100mg増量群での投与最終時の空腹時血糖値の32週時からの変化量は-7.6mg/dLであり、50mg維持群では、投与最終時の空腹時血糖値の32週時からの変化量は6.5mg/dLであった。

<併用インスリン投与単位数>

本剤群のベーサルインスリン1日投与量は、16週時まで低下し、その後は52週時まで低下が維持された。ベーサルインスリン1日投与量の本剤投与最終時点での投与開始時からの変化量の平均値は、-3.76IUであった。本剤群のボーラスインスリン1日投与量は、8週時まで低下し、その後は52週時まで低下が維持された。ボーラスインスリン1日投与量の本剤投与最終時点での投与開始時からの変化量の平均値は、-2.51IUであった。本剤群の総インスリン1日投与量は、8週時まで低下し、その後は52週時まで低下が維持された。総インスリン1日投与量の本剤投与最終時点での投与開始時からの変化量の平均値は、-6.27IUであった。増量の有無別では、50mg維持群及び100mg増量群の併用インスリン投与単位数は、2週時から低下がみられ、52週時まで低下が維持された。

<血糖自己測定値>

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

<グリコアルブミン値>

本剤群のグリコアルブミン値は、2週時に低下し、24週時及び投与最終時ではその低下がほぼ維持された。

<レプチン値>

本剤群のレプチン値は、16週時まで低下し、24週時以降は投与開始時の値とほぼ同じであった。

<アディポネクチン値>

本剤群のアディポネクチン値は、52週時まで持続的に上昇した。

<グルカゴン値>

本剤群のグルカゴン値は、2週時に上昇し24週時に投与開始時の値まで低下した。その後は52週時まで持続的に上昇した。

<体重>

本剤群の体重は2週時から低下がみられ、52週を通じて低下が維持された。投与最終時の体重の投与開始時からの変化量は-3.13kgであった。増量の有無別では、投与最終時での体重の投与開始時からの変化量は50mg維持群-2.95kg、100mg増量群-3.43kgであった。100mg増量群での投与最終時の体重の32週時からの変化量は-0.23kgであり、50mg維持群では、投与最終時の体重の32週時からの変化量は0.09kgであった。

<ウエスト周囲長>

本剤群のウエスト周囲長は、32週時まで低下し、その後は52週時まで低下が維持された。

※ガイドラインの表記変更にともない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

V. 治療に関する項目

©副作用^{26, 28)}

(a) 二重盲検期

副作用の発現割合は、プラセボ群で 86.7%(52/60 例)、本剤 50mg 群で 98.3%(113/115 例)であった。本剤 50mg 群で発現割合が最も高かった副作用は低血糖であり、本剤 50mg 群 97.4%(112/115 例)、プラセボ群 85.0%(51/60 例)であった。また第三者の介助が必要な低血糖症状の副作用発現割合は本剤 50mg 及びプラセボでそれぞれ 0%(0/115 例)及び 1.7%(1/60 例)であった。その他の副作用発現割合は、血中ケトン体増加(プラセボ群 1.7%、本剤 50mg 群 8.7%)、口渇(プラセボ群 3.3%、本剤 50mg 群 4.3%)及び体重減少(プラセボ群 0%、本剤 50mg 群 4.3%)の順で高かった。これらの事象のうち、口渇の発現割合は両群間で同程度であったが、その他の事象の発現割合は、いずれもプラセボ群に比べて本剤 50mg 群で高かった。重篤な副作用は本剤 50mg 群ではみられなかった。

(b) 非盲検期

本剤群での副作用の発現割合は、100.0%(115/115 例)であった。本剤群で発現割合が最も高かった副作用は低血糖 100.0%(115/115 例)であった。また第三者の介助が必要な低血糖症状の副作用発現割合は 0.9%(1/115 例)であった。その他の副作用発現割合は、血中ケトン体増加 11.3%(13/115 例)、体重減少 8.7%(10/115 例)の順に高かった。重篤な副作用は本剤群及びプラセボ/本剤群ともにみられなかった。

2) 安全性試験

① 2 型糖尿病

i) 第Ⅲ相臨床試験 – α -グルコシダーゼ阻害剤併用試験 –^{29, 30)}

試験名	第Ⅲ相臨床試験 – α -グルコシダーゼ阻害剤(α -GI)併用試験 – [CL-0108]
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	2 型糖尿病患者 113 例(FAS 解析対象 113 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上の外来患者 ・ 同意取得時点で、2 型糖尿病と診断されてから 12 週(84 日)以上経過している患者 ・ washout 開始時の HbA1c 値が 8.9%以下の患者 ・ スクリーニング時点で 4 週(28 日)以上、α-グルコシダーゼ阻害剤を単独で、一定の種類及び用法及び用量(承認された用法及び用量)で使用している患者 ・ 観察期開始 4 週時点の HbA1c 値が 6.9%以上 9.9%以下、かつスクリーニングと観察期開始 4 週時点での HbA1c 値の変化量が$\pm 1.0%$以内の患者 ・ 観察期開始 4 週時点の BMI が 20.0kg/m²以上 45.0kg/m²以下の患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1 型糖尿病の患者 ・ 増殖性網膜症を有する患者 ・ スクリーニング時点から遡って 12 週(84 日)以内にインスリンの投与を受けた患者 ・ 腎血管閉塞性疾患、腎摘出、腎移植等、医学的に重要な腎疾患の既往歴を有する患者 ・ 神経因性膀胱や前立腺肥大症等により、明らかな排尿障害を合併している患者 ・ 自覚症状を有する尿路感染症、性器感染症を有する患者 等
試験方法	非盲検下で本剤 50mg を 1 日 1 回朝食前に 52 週間、 α -GI と併用投与した。なお、20 週時に本剤 1 日 1 回 100mg への増量を可能とした。 α -GI の種類及び用法及び用量は、観察期開始時前 4 週以降、有効性評価項目の検査終了まで変更しないこととした。 増量基準：ベースライン時の HbA1c 値が 7.4%以上、かつ 16 週時の HbA1c 値が 7.4%以上。もしくはベースライン時の HbA1c 値が 7.4%未満、かつ 16 週時の HbA1c 値が 6.9%以上。
目的	α -GI 単独療法にて血糖管理不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、本剤 50mg(20 週時に 100mg へ増量可能)を 1 日 1 回、 α -GI と併用投与(52 週間)したときの有効性及び安全性を検討した。
評価項目	HbA1c 値、空腹時血糖値、空腹時インスリン、レプチン、アディポネクチン、体重、ウエスト周囲長、尿糖/クレアチニン比(随時尿)

※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

※ガイドラインの表記変更にともない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

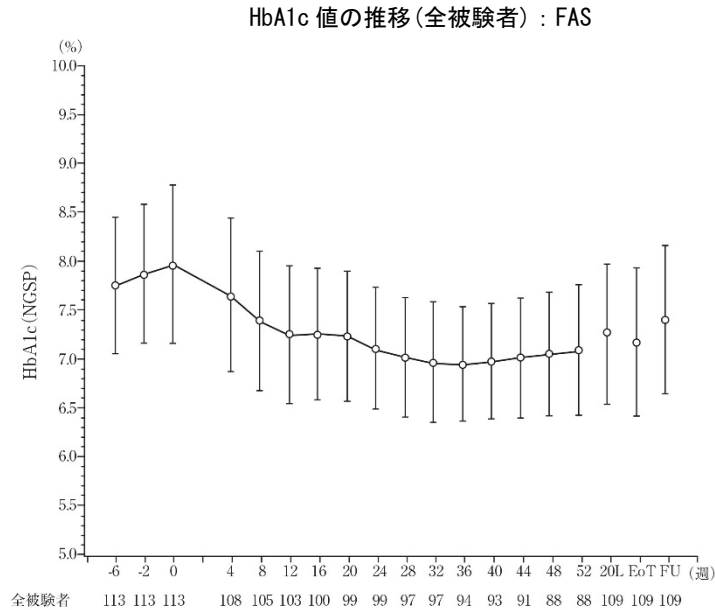
V. 治療に関する項目

《結果》

③有効性

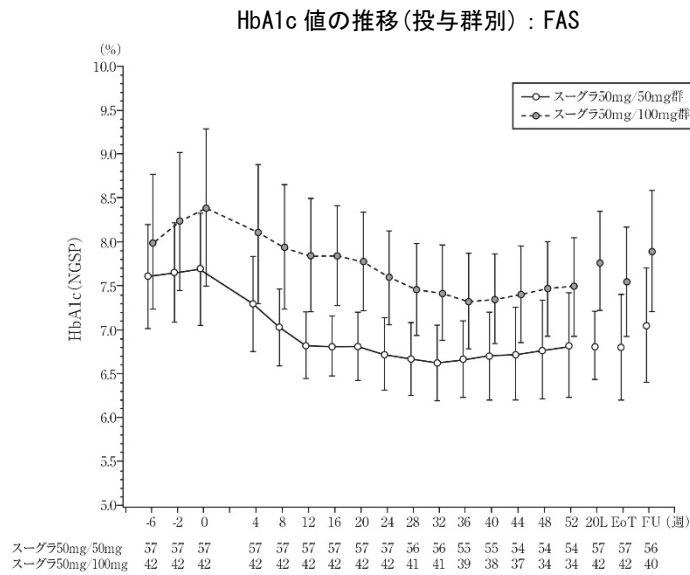
(a) HbA1c 値

全被験者における HbA1c 値(平均値±標準偏差)のベースラインは $7.96 \pm 0.820\%$ であり、ベースラインから最終評価時までの変化量は $-0.82 \pm 0.712\%$ (109 例)であった。HbA1c 値の平均値は、投与開始後 4 週時には低下がみられ、12 週時まで低下し、その後 20 週時までほぼ一定に推移した。また、24 週時から 36 週時まで更に低下がみられ、その後ほぼ一定に推移した。



(平均値±標準偏差)

100mg 増量群では、20 週時に投与量を 100mg に増量した後、HbA1c 値の平均値は更に低下した。



20L : 20週LOCF, EoT : スーグラ投与終了時点, FU : 後観察時

(平均値±標準偏差)

※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

V. 治療に関する項目

(b) 空腹時血糖値

空腹時血糖値の平均値は、ベースライン時で 170.6mg/dL、20 週 LOCF (Last observation carried forward) で 133.7mg/dL、投与終了時で 135.3mg/dL であった。空腹時血糖値の平均値は、投与開始後 2 週時に顕著な低下がみられ、24 週時まで徐々に低下し、以降はほぼ一定に推移した。

100mg 増量群では、空腹時血糖値の平均値は、20 週時の増量後に更に低下がみられた。

(c) 体重

全被験者における体重の平均値は、ベースライン時で 68.98kg、20 週 LOCF で 66.07kg、投与終了時で 66.20kg であった。体重の平均値は 28 週時まで徐々に減少し、その後ほぼ一定に推移した。ベースラインから 5% の体重減少がみられた被験者の割合は、20 週 LOCF で 33.6%、投与終了時で 32.7% であった。

(d) 尿糖/クレアチニン比

全被験者における尿糖/クレアチニン比の平均値は、ベースライン時で 3212.61mg/g Cr、20 週 LOCF で 38190.19mg/g Cr、投与終了時で 46636.97mg/g Cr であった。尿糖/クレアチニン比の平均値は、2 週時に顕著に増加し、20 週時までほぼ一定に推移した。また、24 週時に更に増加がみられ、その後徐々に増加した。

⑥ 副作用

副作用の発現割合は全患者で 33.6% (38/113 例) であり、ほとんどの副作用が軽度であった。

投与期間が長くなることに伴う、発現割合の増加傾向はみられなかった。投与量増量前と比較して、増量後に副作用の発現割合が増加することはなかった。3% 以上にみられた副作用は、頻尿、口渇、体重減少及び尿中 β_2 ミクログロブリン増加であった。低血糖症状の副作用発現割合は 0% (0/113 例) であった。

V. 治療に関する項目

ii) 第Ⅲ相臨床試験 —DPP-4 阻害剤併用試験—^{31, 32)}

試験名	第Ⅲ相臨床試験 —DPP-4 阻害剤併用試験— [CL-0110]
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	2型糖尿病患者 106例(FAS 解析対象 106例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20歳以上の外来患者 ・ 同意取得時点で、2型糖尿病と診断されてから12週(84日)以上経過している患者 ・ washout開始時のHbA1c値が8.9%以下の患者 ・ スクリーニング時点で4週(28日)以上、DPP-4阻害剤を単独で、一定の種類及び用法及び用量(承認された用法及び用量)で使用している患者 ・ 観察期開始4週時点のHbA1c値が6.9%以上9.9%以下、かつスクリーニングと観察期開始4週時点でのHbA1c値の変化量が±1.0%以内の患者 ・ 観察期開始4週時点のBMIが20.0kg/m²以上45.0kg/m²以下の患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1型糖尿病の患者 ・ 増殖性網膜症を有する患者 ・ スクリーニング時点から遡って12週(84日)以内にインスリンの投与を受けた患者 ・ 腎血管閉塞性疾患、腎摘出、腎移植等、医学的に重要な腎疾患の既往歴を有する患者 ・ 神経因性膀胱や前立腺肥大症等により、明らかな排尿障害を合併している患者 ・ 自覚症状を有する尿路感染症、性器感染症を有する患者 等
試験方法	非盲検下で本剤50mgを1日1回朝食前に52週間、DPP-4阻害剤と併用投与した。なお、20週時に本剤1日1回100mgへの増量を可能とした。DPP-4阻害剤の種類及び用法及び用量は、観察期開始時前4週以降、有効性評価項目の検査終了まで変更しないこととした。 増量基準：ベースライン時のHbA1c値が7.4%以上、かつ16週時のHbA1c値が7.4%以上。もしくはベースライン時のHbA1c値が7.4%未満、かつ16週時のHbA1c値が6.9%以上。
目的	DPP-4阻害剤単独療法にて血糖管理不十分な2型糖尿病患者を対象として、本剤50mg(20週時に100mgへ増量可能)を1日1回、DPP-4阻害剤と併用投与(52週間)したときの有効性及び安全性を検討した。
評価項目	HbA1c値、空腹時血糖値、空腹時インスリン、レプチン、アディポネクチン、体重、ウエスト周囲長、尿糖/クレアチニン比(随時尿)

※HbA1cはJDS値からNGSP値に変換して表記した。

※ガイドラインの表記変更ともない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

《結果》

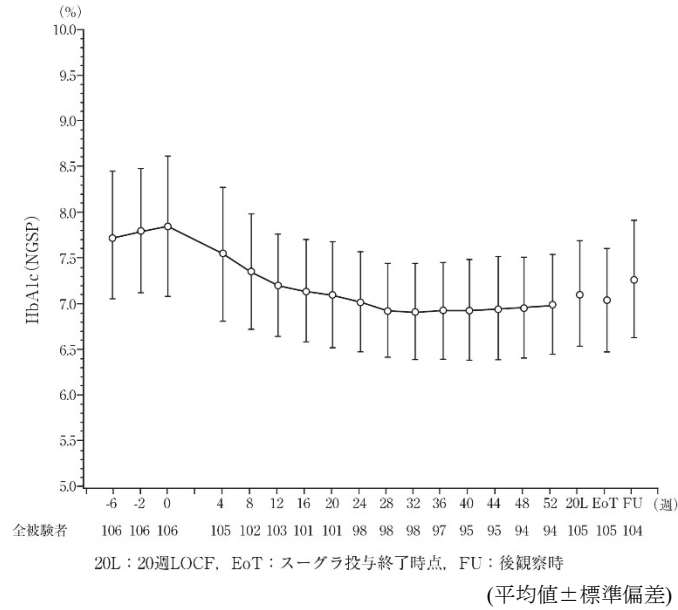
①有効性

(a)HbA1c値

全被験者におけるHbA1c値(平均値±標準偏差)はベースラインで7.84±0.767%、ベースラインから最終評価時までの変化量は-0.81±0.617%(105例)であった。HbA1c値の平均値は、投与開始後4週時には低下がみられ、32週時まで低下し、その後ほぼ一定に推移した。

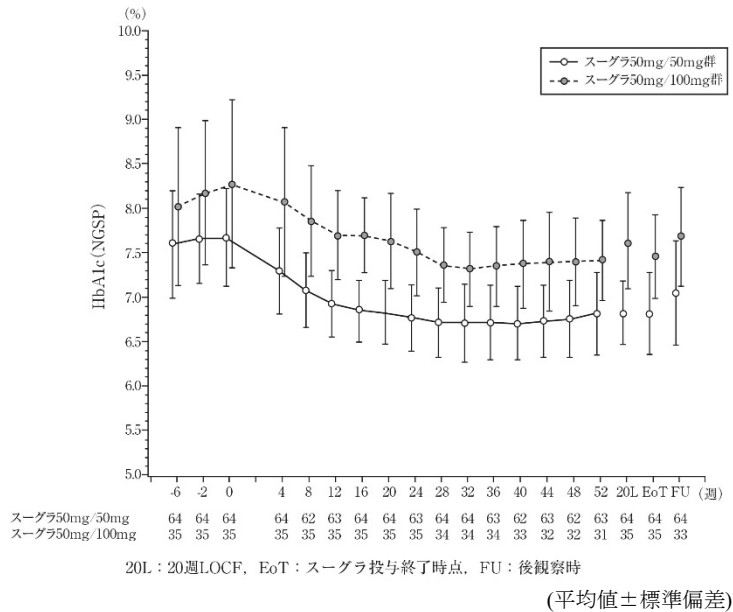
V. 治療に関する項目

HbA1c 値の推移(全被験者) : FAS



100mg 増量群では、20 週時に投与量を 100mg に増量した後、HbA1c 値の平均値は更に低下した。

HbA1c 値の推移(投与群別) : FAS



※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

(b) 空腹時血糖値

全被験者の空腹時血糖値の平均値は、ベースライン時で 166.4mg/dL、20 週 LOCF で 130.7mg/dL、投与終了時で 132.3mg/dL であった。空腹時血糖値の平均値は、28 週時まで低下し、その後ほぼ一定に推移した。

100mg 増量群では、20 週時の増量後、空腹時血糖値の平均値は 24 週時点では低下し、その後ほぼ一定に推移した。

V. 治療に関する項目

(c) 体重

全被験者における体重の平均値は、ベースライン時で 67.38kg、20 週 LOCF で 64.70kg、投与終了時で 64.69kg であった。体重の平均値は 24 週時まで徐々に減少し、その後ほぼ一定に推移した。5%の体重減少がみられた被験者の割合は、20 週 LOCF で 32.1%、投与終了時で 30.2%であった。

(d) 尿糖/クレアチニン比

全被験者における尿糖/クレアチニン比の平均値は、ベースライン時で 2446.73mg/g Cr、20 週 LOCF で 40363.28mg/g Cr、投与終了時で 50050.61mg/g Cr であった。尿糖/クレアチニン比の平均値は、2 週時で顕著に増加し、その後ほぼ一定に推移した。

⑤ 副作用

副作用の発現割合は全患者で 43.4%(46/106 例)であり、ほとんどの副作用は軽度であった。投与期間が長くなることに伴う、発現割合の増加傾向はみられなかった。投与量増量前と比較して、増量後に副作用の発現割合が増加することはなかった。3%以上にみられた副作用は、頻尿、口渇及び便秘であった。また、便秘を除いて、投与量増量後の発現割合が増量前と比較して明らかに高い副作用はなかった。低血糖症状の副作用発現割合は 0.9%(1/106 例)であった。

iii) 第Ⅲ相臨床試験 – ナテグリニド併用試験 –^{33, 34)}

試験名	第Ⅲ相臨床試験 – ナテグリニド併用試験 – [CL-0111]
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	2 型糖尿病患者 122 例(FAS 解析対象 120 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上の外来患者 ・ 同意取得時点で、2 型糖尿病と診断されてから 12 週(84 日)以上経過している患者 ・ washout 開始時の HbA1c 値が 8.9%以下の患者 ・ スクリーニング時点で 4 週(28 日)以上、ナテグリニドを単独で、一定の用法及び用量(承認された用法及び用量)で使用している患者 ・ 観察期開始 4 週時点の HbA1c 値が 6.9%以上 9.9%以下、かつスクリーニングと観察期開始 4 週時点の HbA1c 値の変化量が±1.0%以内の患者 ・ 観察期開始 4 週時点の BMI が 20.0kg/m²以上 45.0kg/m²以下の患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1 型糖尿病の患者 ・ 増殖性網膜症を有する患者 ・ スクリーニング時点から遡って 12 週(84 日)以内にインスリンの投与を受けた患者 ・ 腎血管閉塞性疾患、腎摘出、腎移植等、医学的に重要な腎疾患の既往歴を有する患者 ・ 神経因性膀胱や前立腺肥大症等により、明らかな排尿障害を合併している患者 ・ 自覚症状を有する尿路感染症、性器感染症を有する患者 等
試験方法	非盲検下で本剤 50mg を 1 日 1 回朝食前に 52 週間、ナテグリニドと併用投与した。なお、20 週時に本剤 1 日 1 回 100mg への増量を可能とした。ナテグリニドの用法及び用量は、観察期開始時前 4 週以降、有効性評価項目の検査終了まで変更しないこととした。 増量基準：ベースライン時の HbA1c 値が 7.4%以上、かつ 16 週時の HbA1c 値が 7.4%以上。もしくはベースライン時の HbA1c 値が 7.4%未満、かつ 16 週時の HbA1c 値が 6.9%以上。
目的	ナテグリニド単独療法にて血糖管理不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、本剤 50mg(20 週時に 100mg へ増量可能)を 1 日 1 回、ナテグリニドと併用投与(52 週間)したときの有効性及び安全性を検討した。
評価項目	HbA1c 値、空腹時血糖値、空腹時インスリン、レプチン、アディポネクチン、体重、ウエスト周囲長、尿糖/クレアチニン比(随時尿)

※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

※ガイドラインの表記変更にともない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

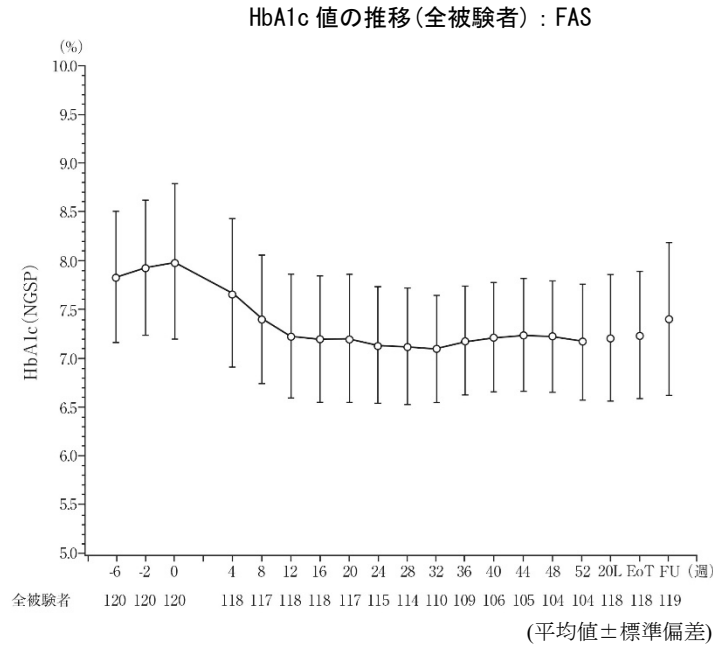
V. 治療に関する項目

《結果》

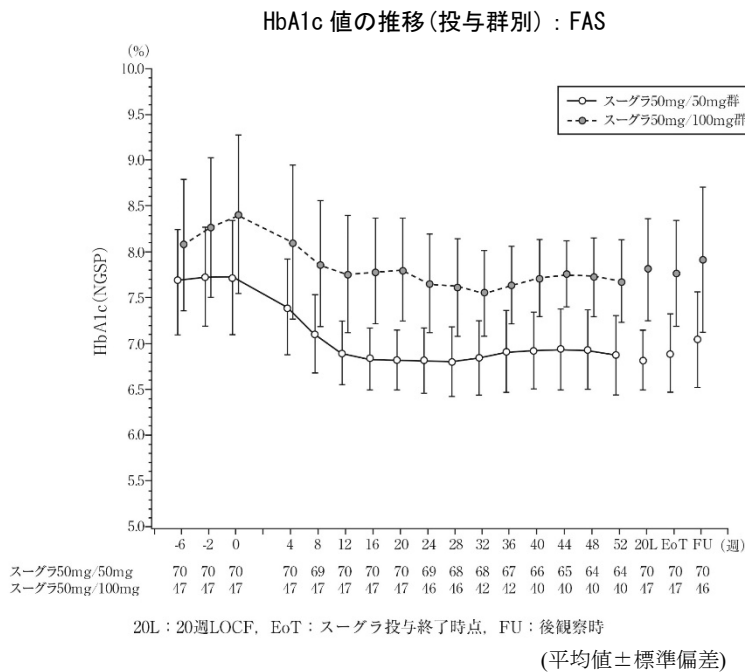
③有効性

(a) HbA1c 値

全被験者における HbA1c 値(平均値±標準偏差)はベースラインで $7.99 \pm 0.801\%$ 、ベースラインから最終評価時までの変化量は $-0.75 \pm 0.720\%$ (118 例)であった。HbA1c 値の平均値は、投与開始後 4 週時には低下がみられ、12 週時まで低下した後、20 週時までほぼ一定に推移した。また、24 週時から 32 週時まで更に低下がみられ、その後ほぼ一定に推移した。



100mg 増量群では、20 週時に投与量を 100mg に増量した後、HbA1c 値の平均値に更に低下がみられた。



※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

V. 治療に関する項目

(b) 空腹時血糖値

全被験者での空腹時血糖値の平均値は、ベースラインで 167.4mg/dL、20 週 LOCF で 137.5mg/dL、投与終了時で 136.3mg/dL であった。空腹時血糖値の平均値は 8 週時まで低下し、その後ほぼ一定に推移した。100mg 増量群では、20 週時の増量後、空腹時血糖値の平均値は 24 週時点で低下し、その後ほぼ一定に推移した。

(c) 体重

全被験者における体重の平均値は、ベースライン時で 68.16kg、20 週 LOCF で 66.09kg、投与終了時で 65.75kg であった。体重の平均値は 16 週時まで徐々に減少し、その後ほぼ一定に推移した。ベースラインから 5%の体重減少がみられた被験者の割合は、20 週 LOCF で 21.7%、投与終了時で 32.5% であった。

(d) 尿糖/クレアチニン比

全被験者における尿糖/クレアチニン比の平均値は、ベースライン時で 3831.58mg/g Cr、20 週 LOCF で 45264.53mg/g Cr、投与終了時で 50328.51mg/g Cr であった。尿糖/クレアチニン比の平均値は、2 週時に顕著に増加し、20 週時までほぼ一定に推移した。また、24 週時から 32 週時まで更に増加がみられ、その後ほぼ一定に推移した。

⑥ 副作用

副作用発現割合は全体で 28.7%(35/122 例)であり、ほとんどの副作用が軽度であった。投与期間が長くなることに伴う、発現割合の増加傾向はみられなかった。投与量増量前と比較して、増量後に副作用の発現割合が増加することはなかった。3%以上にみられた副作用は、口渇及び頻尿であった。低血糖症状の副作用発現割合は 2.5%(3/122 例)であった。

V. 治療に関する項目

iv) 長期投与試験(52週)^{35, 36)}

試験名	第Ⅲ相臨床試験 一長期投与試験(52週)－ [CL-0121]
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期単独投与試験
対象	2型糖尿病患者 182例(FAS解析対象 181例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20歳以上の外来患者(性別不問) ・ 観察期開始時点で、2型糖尿病と診断されてから12週(84日)以上経過している患者 ・ 食事・運動療法のみで治療されている患者、若しくは単剤又は低用量の2剤(それぞれ薬剤の投与量は最大承認用量の50%以下)の血糖降下薬で治療されている患者で、当該薬剤の使用を安全に中止することが可能であると治験担当医師によって判断された患者 ・ 観察期開始4週時点のHbA1c値が6.9%以上9.9%以下、かつ観察期開始時点と開始4週時点のHbA1c値の変化量が±1.0%以内の患者 ・ 観察期開始4週時点のBMIが20.0kg/m²以上45.0kg/m²以下の患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1型糖尿病の患者 ・ 増殖性網膜症を有する患者 ・ 観察期開始時点から遡って12週(84日)以内にインスリンの投与を受けた患者 ・ 腎血管閉塞性疾患、腎摘出、腎移植等、医学的に重要な腎疾患の既往歴を有する患者 ・ 神経因性膀胱や前立腺肥大症等により、明らかな排尿障害を合併している患者 ・ 観察期開始時点で自覚症状を有する尿路感染症、性器感染症を有する患者 等
試験方法	本剤50mgを朝食前投与群又は朝食後投与群のいずれかに割り付け、非盲検下にて1日1回52週間投与した。割り付けの際は、観察期開始前8週以内の血糖降下薬投与の有無により層別割り付けを行った。20週時に100mgへの増量を可能とした。 増量基準：ベースライン時のHbA1c値が7.4%以上、かつ16週時のHbA1c値が7.4%以上。もしくはベースライン時のHbA1c値が7.4%未満、かつ16週時のHbA1c値が6.9%以上。
目的	2型糖尿病患者を対象に、本剤50mgを1日1回(20週時に100mg1日1回へ増量可能)52週間投与したときの、安全性及び有効性について検討した。また、朝食前もしくは朝食後投与の用法での安全性及び有効性について検討した。
評価項目	HbA1c値、空腹時血糖値、空腹時インスリン、空腹時インタクトプロインスリン/インスリン比、レプチン、アディポネクチン、体重、ウエスト周囲長、尿糖/クレアチニン比

※HbA1cはJDS値からNGSP値に変換して表記した。

※ガイドラインの表記変更にもない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

《結果》

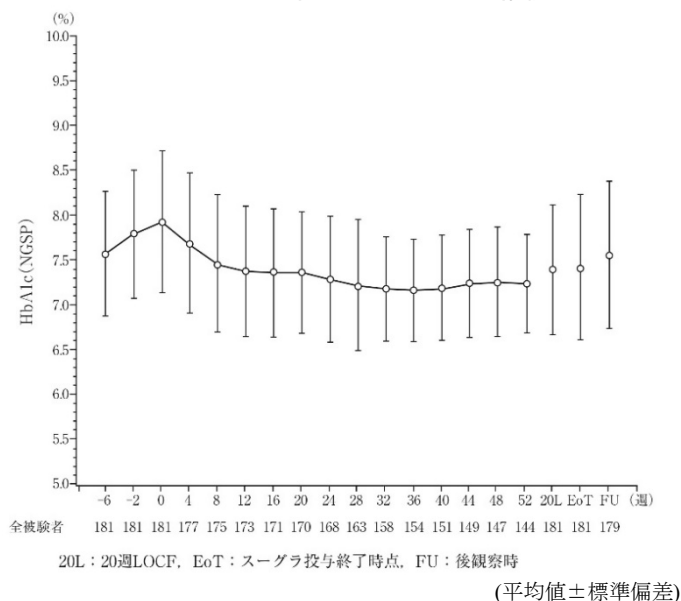
③有効性

(a) HbA1c値

全体でのHbA1c値(平均値±標準偏差)は、ベースラインで7.93±0.791%、ベースラインから最終評価時までの変化量は-0.51±0.806%であった。HbA1c値の平均値は投与開始後4週時から12週時にかけて低下し、20週時までほぼ一定に推移した。それ以降24週時及び28週時にわずかに低下し、その後はほぼ一定に推移した。

V. 治療に関する項目

52 週までの HbA1c 値の推移



増量判断時以降 100mg 投与へ増量した群(以下、100mg 増量群)では、増量後に、HbA1c 値のわずかな低下がみられた。投与終了時の HbA1c 値のベースラインからの変化量の平均値は、朝食前投与群で -0.56%、朝食後投与群で -0.46% であった。ベースラインの HbA1c 値、用法別と観察期開始前 8 週以内の血糖降下薬投与の有無をモデルに含む共分散分析を用いて調整した用法別の差(朝食後投与群－朝食前投与群) [95%CI] は 0.04% [-0.161, 0.233] であり、朝食前投与群及び朝食後投与群間で明らかな違いはみられなかった(P=0.717)。

※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

(b) 空腹時血糖値

患者全体での空腹時血糖値の平均値は、ベースラインで 165.7mg/dL、20 週 LOCF で 133.1mg/dL、投与終了時で 133.3mg/dL であった。投与終了時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量は、朝食前投与群で -32.9mg/dL、朝食後投与群で -32.4mg/dL であった。ベースライン値、用法別と観察期開始前 8 週以内の血糖降下薬投与の有無をモデルに含む共分散分析を用いて調整した用法別の差(朝食後投与群－朝食前投与群) [95%CI] は、-0.94mg/dL [-6.076, 4.192] であり、朝食前投与群及び朝食後投与群間で明らかな違いはみられなかった(P=0.718)。

(c) 体重

体重の平均値を合計でみると、ベースラインで 67.49kg、20 週 LOCF で 64.70kg、投与終了時で 64.08kg であり、投与終了時の体重のベースラインからの変化量は、-3.41kg であった。5%の体重減少がみられた被験者の割合を合計でみると、20 週 LOCF で 30.9%、投与終了時で 45.9% であった。

(d) 空腹時インスリン

空腹時インスリンの平均値はベースラインで 8.60 μ U/mL、投与終了時で 6.60 μ U/mL であった。

(e) アディポネクチン

アディポネクチンの平均値はベースラインで 6.59 μ g/mL、投与終了時で 8.25 μ g/mL であった。

(f) ウエスト周囲長

ウエスト周囲長の平均値は、ベースラインで 88.47cm、投与終了時で 86.12cm であった。

※ガイドラインの表記変更にもない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

(g) 尿糖/クレアチニン比

尿糖/クレアチニン比はベースラインで 2972.19mg/g Cr、投与終了時で 51539.60mg/g Cr であり、平均値の著しい増加が認められた。

V. 治療に関する項目

⑤副作用

副作用は患者全体の49.5%(90/182例)にみられた。投与期間が長くなるにつれ、副作用の発現割合が増加するような傾向はみられなかった。増量前と比較して増量後で副作用発現割合の増加はみられなかった。5%以上にみられた副作用は頻尿、口渇及び体重減少であった。低血糖症状の副作用発現割合は1.1%(2/182例)であった。朝食前投与群、朝食後投与群間での副作用の発現割合に明らかな違いはみられなかった。

v) 長期投与試験(24週)³⁷⁾

試験名	第Ⅲ相臨床試験－長期投与試験(24週)－ [CL-0122]
試験デザイン	多施設共同、非盲検非対照試験
対象	2型糖尿病患者 174例(FAS解析対象 173例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20歳以上の外来患者 ・ 同意取得時点で、2型糖尿病と診断されてから12週(84日)以上経過している患者 ・ 食事・運動療法のみで治療されている患者、若しくは単剤又は低用量の2剤(それぞれ薬剤の投与量は最大承認用量の50%以下)の血糖降下薬(インスリン製剤を除く)を投与されている患者で、当該薬剤の投与を安全に中止することが可能であると治験担当医師によって判断された患者 ・ 観察期開始4週時点のHbA1c値が6.9%以上9.9%以下、かつ観察期開始時点と開始4週時点のHbA1c値の変化量が±1.0%以内の患者 ・ 観察期開始4週時点のBMIが20.0kg/m²以上45.0kg/m²以下の患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1型糖尿病の患者 ・ 増殖性網膜症を有する患者 ・ 観察期開始時点から遡って12週(84日)以内にインスリンの投与を受けた患者 ・ 腎血管閉塞性疾患、腎摘出、腎移植等、医学的に重要な腎疾患の既往歴を有する患者 ・ 神経因性膀胱や前立腺肥大症等により、明らかな排尿障害を合併している患者 ・ 観察期開始時点で自覚症状を有する尿路感染症、性器感染症を有する患者 等
試験方法	非盲検下で、本剤50mgを1日1回朝食前に24週間経口投与した。
目的	2型糖尿病患者を対象に、本剤の長期投与における安全性及び有効性を検討した。
評価項目	HbA1c値、空腹時血糖値、空腹時インスリン、体重、ウエスト周囲長、尿糖

※HbA1cはJDS値からNGSP値に変換して表記した。

※ガイドラインの表記変更にともない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

〈結果〉

①有効性

(a) HbA1c値

HbA1c値(平均値±標準偏差)のベースラインは7.65±0.663%、ベースラインから最終評価時までの変化量は-0.32±0.671%であった。本剤投与開始後、HbA1c値の平均値は初回評価時点の治療期4週時に低下がみられ、治療期8週時7.35%まで低下し、それ以降は治療期24週時まで低下が維持された。治療期最終時点のHbA1c値の平均値は7.33%であった。

※HbA1cはJDS値からNGSP値に変換して表記した。

(b) 空腹時血糖値

ベースラインの空腹時血糖値の平均値は154.7mg/dLであった。本剤投与開始後に空腹時血糖値の平均値は治療期4週時で134.7mg/dLまで低下し、それ以降は治療期24週時まで低下が維持された。治療期最終時点の空腹時血糖値の平均値は137.2mg/dLであり、ベースラインからの変化量の平均値[95%CI]は-17.5mg/dL [-21.17、-13.92]であった。

(c) 体重

ベースラインからの変化量の平均値[95%CI]は-2.38kg [-2.673、-2.090]であった。

V. 治療に関する項目

(d) 空腹時インスリン

ベースラインからの変化量の平均値 [95%CI] は $-0.89\mu\text{U/mL}$ [$-1.303, -0.468$] であった。

(e) ウエスト周囲長

ベースラインからの変化量の平均値 [95%CI] は -2.03cm [$-2.479, -1.590$] であった。

※ガイドラインの表記変更にもない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

(f) 尿糖/クレアチニン比

ベースラインからの変化量の平均値 [95%CI] は 42526.26mg/g Cr [$39088.357, 45964.155$] であった。

㊦ 副作用

副作用の発現割合は 31.6%(55/174 例)であった。全被験者の 5%以上にみられた副作用は、頻尿 6.9%(12/174 例)であった。低血糖症状の副作用発現割合は 1.7%(3/174 例)であった。

② 1 型糖尿病

1 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験(52 週)は、インスリン製剤併用第Ⅲ相臨床試験の継続投与試験(非盲検)として実施した。

詳細については、「V. 5. (4) 1) ②i) 第Ⅲ相臨床試験 「インスリン製剤併用試験」」の項参照。

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

1) 腎機能低下患者試験(2型糖尿病患者)^{38, 39)}

試験名	第Ⅲ相臨床試験 一腎機能低下患者試験－ [CL-0072]
試験デザイン	二重盲検期(24週間)：プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験 非盲検期(28週間)：多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	二重盲検期：2型糖尿病患者 165例(FAS解析対象 164例) 全治療期(二重盲検期＋非盲検期)：2型糖尿病患者 160例(FAS解析対象 159例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・20歳以上75歳未満の外来患者 ・同意取得時点で、2型糖尿病と診断されてから12週(84日)以上経過している患者 ・スクリーニング時点で12週(84日)以上、食事・運動療法のみ、又は承認された一定の用法及び用量の経口血糖降下薬1剤(α-グルコシダーゼ阻害剤、スルホニルウレア剤、ピオグリタゾンに限る)を使用している患者 ・日本人用 GFR 推算式から計算されるプラセボ run-in 期の eGFR が 30mL/min/1.73m² 以上、90mL/min/1.73m² 未満である患者 ・プラセボ run-in 期の HbA1c 値が 6.9%以上 8.9%以下、かつプラセボ run-in 期までの HbA1c 値の変化量が±1.0%以内の患者 ・スルホニルウレア剤を使用している場合、プラセボ run-in 期の空腹時血糖値が 126mg/dL 以上の患者 ・プラセボ run-in 期の BMI が 20.0kg/m² 以上 45.0kg/m² 以下の患者 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・1型糖尿病の患者 ・増殖性網膜症を有する患者 ・スクリーニング時点から遡って12週(84日)以内にインスリンの投与を受けた患者 ・透析を行っている患者、又は透析に移行する予定がある患者 ・腎血管閉塞性疾患、腎摘出、腎移植等、医学的に重要な腎疾患の既往歴を有する患者、又はネフローゼ症候群、糸球体腎炎等、重篤な腎疾患を合併している患者 ・ファンコニー症候群、間質性腎炎等の尿細管機能障害を有する患者 ・神経因性膀胱や前立腺肥大症等により、明らかな排尿障害を合併している患者 ・スクリーニング時点までに自覚症状を有する尿路感染症、性器感染症を発症した患者 等
試験方法	4週間のスクリーニング期と、単盲検下2週間のプラセボ run-in 期を経て、本剤 50mg 群又はプラセボ群に2：1の割合で患者を割り当てた。また、治験薬の割り当ては、腎機能低下の重症度別(軽度：eGFR が 60mL/min/1.73m ² 以上 90mL/min/1.73m ² 未満、中等度：eGFR が 30mL/min/1.73m ² 以上 60mL/min/1.73m ² 未満)に行った。 二重盲検期：本剤 50mg 又はプラセボを1日1回、朝食前に24週間投与した。 全治療期(二重盲検期＋非盲検期)：本剤 50mg を1日1回、朝食前に28週間投与した。なお、非盲検期開始時より本剤1日1回100mg への増量を可能とした。 増量基準：ベースライン時の HbA1c 値が 7.4%以上、かつ20週時の HbA1c 値が 7.4%以上。もしくはベースライン時の HbA1c 値が 7.4%未満、かつ20週時の HbA1c 値が 6.9%以上。
目的	食事・運動療法のみ、もしくは経口血糖降下薬1剤(α -GI、SU 剤、ピオグリタゾンに限る)による治療にて血糖管理不十分、かつ軽度から中等度の腎機能低下を伴う 2型糖尿病患者を対象として、本剤 50mg(24週時に100mg へ増量可能)を1日1回、24週間及び52週間投与したときの本剤の有効性及び安全性、並びにそれらに及ぼす腎機能の影響を検討した。
評価項目	HbA1c 値、空腹時血糖値、空腹時インスリン、レプチン、アディポネクチン、体重、ウエスト周囲長

※HbA1cはJDS値からNGSP値に変換して表記した。

※ガイドラインの表記変更にもとない、「ウエスト周囲径」から「ウエスト周囲長」に表記を変更した。

V. 治療に関する項目

《結果》

① 二重盲検期

i) HbA1c 値

全体(軽度～中等度腎機能低下患者)では、二重盲検期最終時点における HbA1c 値のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で-0.17%、本剤 50mg 群で-0.42%であった。投与群、ベースラインの HbA1c 値及び eGFR のカテゴリーをモデルに含む共分散分析の結果、ベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は-0.25%であり、有意であった(P=0.004、有意水準両側 0.05)。

二重盲検期最終時点における HbA1c 値 (%) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=46)	スーグラ 50mg (n=118)
ベースラインの平均値(標準偏差)	7.52(0.536)	7.52(0.550)
二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量の平均値(標準偏差)	-0.17(0.516)	-0.42(0.514)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-0.25 ^a [-0.415, -0.080]
P 値	—	0.004 ^a

a : 投与群、ベースラインの HbA1c 値及び eGFR のカテゴリーをモデルに含む

※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

ii) 腎機能低下重症度別の HbA1c 値

腎機能低下の重症度別では、二重盲検期最終時点における HbA1c 値のベースラインからの変化量の平均値は、軽度腎機能低下患者でプラセボ群-0.26%、本剤 50mg 群-0.56%、中等度腎機能低下患者でプラセボ群-0.09%、50mg 群-0.28%であった。

投与群、ベースラインの HbA1c 値をモデルに含む共分散分析の結果、50mg 群の変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は、軽度腎機能低下患者-0.35%、中等度腎機能低下患者-0.17%であり、軽度腎機能低下患者では、50mg 群でのプラセボ群に対する有意な HbA1c 値の低下が認められた(P<0.001)。中等度腎機能低下患者では、有意な差はみられなかったものの、50mg 群ではプラセボ群に比べて HbA1c 値の低下がみられた。

腎機能低下の重症度別の二重盲検期最終時点における
HbA1c 値 (%) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	軽度低下患者		中等度低下患者	
	プラセボ (n=23)	スーグラ 50mg (n=60)	プラセボ (n=23)	スーグラ 50mg (n=58)
ベースラインの平均値(標準偏差)	7.57 (0.523)	7.45 (0.485)	7.47 (0.554)	7.59 (0.605)
二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量の平均値(標準偏差)	-0.26 (0.522)	-0.56 (0.397)	-0.09 (0.507)	-0.28 (0.581)
共分散分析モデル ^a				
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-0.35 ^a [-0.545, -0.153]	—	-0.17 ^a [-0.449, 0.103]
P 値	—	<0.001 ^a	—	0.215 ^a

腎機能低下の重症度はプラセボ run-in 期の eGFR 値に基づいて、軽度(60 ≤ eGFR < 90mL/min/1.73m²)、中等度(30 ≤ eGFR < 60mL/min/1.73m²)とした。

a : 投与群、ベースラインの HbA1c 値をモデルに含む

※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

V. 治療に関する項目

iii) 空腹時血糖値

空腹時血糖値のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群で-4.2mg/dL、50mg 群で-12.4mg/dLであった。投与群、ベースライン値及び eGFR のカテゴリーをモデルに含む共分散分析の結果、ベースラインからの変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は -8.0mg/dL であり、プラセボに対する有意差が認められた(P=0.021)。

二重盲検期最終時点における空腹時血糖値 (mg/dL) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	プラセボ (n=46)	スーグラ 50mg (n=118)
ベースラインの平均値(標準偏差)	143.8(23.89)	144.3(22.63)
二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量の平均値(標準偏差)	-4.2(20.17)	-12.4(22.66)
共分散分析モデル ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-8.0 ^a [-14.71 -1.24]
P 値	—	0.021 ^a

a : 投与群、ベースライン値及び eGFR のカテゴリーをモデルに含む

※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

iv) 腎機能低下重症度別の空腹時血糖値

二重盲検期最終時点における空腹時血糖値のベースラインからの変化量の平均値は、軽度腎機能低下患者でプラセボ群-3.2mg/dL、50mg 群-16.2mg/dL、中等度腎機能低下患者でプラセボ群-5.2mg/dL、50mg 群-8.6mg/dL であった。

投与群、ベースライン値をモデルに含む共分散分析の結果、50mg 群の変化量のプラセボとの調整済み平均値の差は、軽度腎機能低下患者-14.8mg/dL、中等度腎機能低下患者-1.8mg/dL であり、軽度腎機能低下患者でプラセボに対する有意な低下がみられた(P<0.001)。

中等度腎機能低下患者ではプラセボに対する有意な差はみられなかったものの、空腹時血糖値の低下傾向がみられた。

腎機能低下の重症度別の二重盲検期最終時点における
空腹時血糖値 (mg/dL) のベースラインからの変化量 : FAS (24 週)

	軽度低下患者		中等度低下患者	
	プラセボ (n=23)	スーグラ 50mg (n=60)	プラセボ (n=23)	スーグラ 50mg (n=58)
ベースラインの平均値(標準偏差)	146.3 (21.53)	143.1 (20.73)	141.3 (26.27)	145.6 (24.55)
二重盲検期最終時点におけるベースライン からの変化量の平均値(標準偏差)	-3.2 (21.06)	-16.2 (20.24)	-5.2 (19.66)	-8.6 (24.51)
共分散分析モデル ^a				
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-14.8 [-23.08, -6.55]	—	-1.8 [-12.49, 8.82]
P 値	—	<0.001	—	0.733

a : 投与群、空腹時血糖値のベースライン値をモデルに含む

V. 治療に関する項目

v) その他

投与群、ベースライン値及び eGFR のカテゴリーをモデルに含む共分散分析の結果、プラセボに比べて有意な体重の減少($P < 0.001$)及びレプチンの低下($P = 0.037$)が認められた。また、空腹時インスリン、アディポネクチン及びウエスト周囲長では、プラセボに対する有意差は認められなかった。

二重盲検期最終時点における体重(kg)のベースラインからの変化量：FAS(24週)

	プラセボ (n=46)	スーグラ 50mg (n=118)
ベースラインの平均値(標準偏差)	66.45(10.575)	69.09(11.673)
二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量の平均値(標準偏差)	-0.06(1.470)	-1.87(1.584)
共分散分析 ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-1.77 [-2.301, -1.230]
P 値	—	< 0.001

a：投与群、体重のベースライン値及び eGFR のカテゴリーをモデルに含む

二重盲検期最終時点におけるレプチン(ng/mL)のベースラインからの変化量：FAS(24週)

	プラセボ (n=46)	スーグラ 50mg (n=118)
ベースラインの平均値(標準偏差)	7.70(5.928)	8.07(5.966)
二重盲検期最終時点におけるベースラインからの変化量の平均値(標準偏差)	0.37(4.093)	-0.86(2.974)
共分散分析 ^a		
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%CI]	—	-1.22 [-2.362, -0.073]
P 値	—	0.037

a：投与群、レプチンのベースライン値及び eGFR のカテゴリーをモデルに含む

V. 治療に関する項目

② 全治療期(二重盲検期+非盲検期)

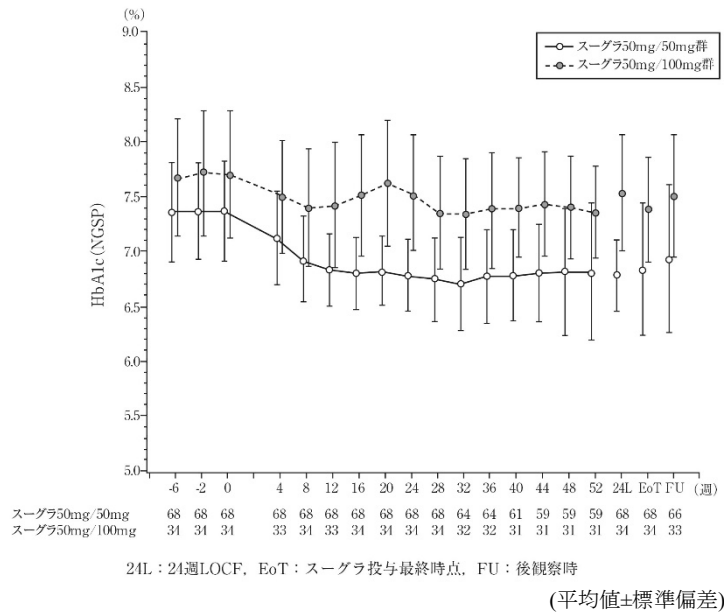
i) 長期投与時の有効性

< HbA1c 値 >

HbA1c 値のベースラインから最終評価時までの変化量(平均値±標準偏差)は $-0.44 \pm 0.595\%$ であった。腎機能別にサブグループ解析した結果、軽度腎機能低下患者では $-0.54 \pm 0.478\%$ 、中等度腎機能低下患者では $-0.33 \pm 0.684\%$ であった。本剤 50mg を 1 日 1 回 52 週間投与したとき、HbA1c 値の改善作用は、投与 52 週後まで持続した。

50mg から 100mg への増量群では、治療期最終時点での HbA1c 値の二重盲検期最終時点からの変化量の平均値は -0.15% であった。

52 週時までの HbA1c 値 (%) の推移 (投与群別)



※HbA1c は JDS 値から NGSP 値に変換して表記した。

ii) その他の有効性評価項目

本剤 50mg を 1 日 1 回 52 週間投与したとき、空腹時血糖値、レプチン及び体重に対する本剤の改善作用は、投与 52 週後まで持続した。

③ 副作用

i) 二重盲検期

副作用の発現割合は、プラセボ群 17.4%(8/46 例)、50mg 群 27.7%(33/119 例)であった。また、腎機能低下の重症度別の副作用の発現割合は軽度低下患者でプラセボ群 13.0%(3/23 例)、50mg 群 34.4%(21/61 例)、中等度低下患者でプラセボ群 21.7%(5/23 例)、50mg 群 20.7%(12/58 例)であった。低血糖関連の副作用発現割合は、軽度腎機能低下患者でプラセボ群 0%(0/23 例)、50mg 群 0%(0/61 例)、中等度腎機能低下患者でプラセボ群 0%(0/23 例)、50mg 群 1.7%(1/58 例)であった。

ii) 全治療期(二重盲検期+非盲検期)

副作用の発現割合は 39.5%(47/119 例)であった。低血糖症状の副作用発現割合は軽度腎機能低下患者で 6.6%(4/61 例)、中等度腎機能低下患者で 3.4%(2/58 例)であった。

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 特定使用成績調査

i) 高齢者を対象とした特定使用成績調査⁴⁰⁾

2型糖尿病高齢患者における使用実態下での本剤の安全性について、本剤の製造販売後3か月間に本剤を最初に処方された65歳以上の日本人2型糖尿病患者全症例を対象とし、2014年4月から2015年7月まで調査を実施した。安全性解析対象症例数は8505例(男性4181例、女性4324例)、平均年齢72.3±5.9歳、糖尿病の罹患期間平均10.6±7.52年*であった。解析対象患者の31.8%は75歳以上であった。初期投与量として本剤50mg/日を処方されたのは86.3%(7344例)であり、50mg/日から投与量の変更なく投与継続されたのは84.3%(7168例)であった。

*: 5327例

副作用は1438例(16.91%)、1880件で発現し、うち重篤と判定されたのは127例(1.49%)、165件であった。主な副作用(器官別大分類)は「皮膚および皮下組織障害」(276例、3.25%)、「腎および尿路障害」(223例、2.74%)、「感染症および寄生虫症」(190例、2.23%)であった。副作用1880件のうち773件(38.99%)が投与開始30日以内、1235件(65.69%)が90日以内に発現した一方、317件(16.86%)は6か月以上経ってから発現した。

注目すべき副作用である皮膚疾患、体液量減少の関連事象、多尿/頻尿、性器感染、尿路感染、腎障害、低血糖、脳血管疾患、心血管疾患、悪性腫瘍、骨折、ケトン体関連事象の発現割合は以下の通りであった。

副作用の種類	本調査 例数(%)	
	総数 例数(%)	重篤 例数(%)
すべての副作用	1438(16.91)	127(1.49)
皮膚疾患	269(3.16)	11(0.13)
体液量減少の関連事象	266(3.13)	19(0.22)
多尿/頻尿	170(2.00)	1(0.01)
性器感染	166(1.95)	1(0.01)
尿路感染	118(1.39)	11(0.13)
腎障害	118(1.39)	7(0.08)
低血糖	58(0.68)	2(0.02)
脳血管疾患	36(0.42)	31(0.36)
心血管疾患	24(0.28)	16(0.19)
悪性腫瘍	11(0.13)	11(0.13)
骨折	2(0.02)	2(0.02)
ケトン体関連事象	2(0.02)	1(0.01)

*承認時の副作用の定義：皮膚疾患；皮膚および皮下組織障害、腎障害；腎機能障害+β-2 ミクログロブリン上昇+尿中β-2 ミクログロブリン上昇+β-N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ上昇+血清クレアチニン上昇+尿中アルブミン-クレアチニン比(ACR)上昇+血清α1-ミクログロブリン上昇、脳血管疾患；脳梗塞+一過性脳虚血発作、心血管疾患；心臓障害、ケトン体関連事象；ケトアシドーシス+ケトン体上昇+ケトシス+代謝性アシドーシス

副作用の発現と関連ある因子として、性別(女性)、BMI 30kg/m²以上、中等度の肝機能障害及び軽度の腎機能障害がみいだされた。

この結果、本剤を高齢者に投与した際に発現しうる副作用及び危険因子について、承認時の臨床試験で観察された以外の新たな懸念事項は確認されなかった。

V. 治療に関する項目

ii) 長期使用に関する特定使用成績調査⁴⁾

日本人 2 型糖尿病における製造販売後 3 年間の長期使用実態下での本剤の安全性及び有効性について、2014 年 7 月 17 日から 2015 年 10 月 16 日の間に本剤を最初に投与した日本人 2 型糖尿病患者を対象として調査を実施した(データカットオフ：2019 年 9 月 30 日)。

安全性解析対象集団は 11051 例(男性 6713 例、女性 4338 例)、平均年齢 56.9±12.2 歳、糖尿病の罹患期間は平均 7.96±6.45 年^{*}であった。初期投与量として本剤 50mg/日を処方されたのは 87.0%(9612 例)であった。また、有効性解析対象集団は 8763 例であった。

^{*}：7248 例

副作用は 2129 例(19.27%)に発現し、重篤な副作用は 210 例(1.90%)に発現した。主な副作用(器官別大分類)(1%以上)は「腎および尿路障害」(739 例、6.69%)、「臨床検査」(345 例、3.12%)、「感染症および寄生虫症」(285 例、2.58%)、「代謝および栄養障害」(251 例、2.27%)、「皮膚および皮下組織障害」(176 例、1.59%)、「胃腸障害」(139 例、1.26%)、「生殖系および乳房障害」(118 例、1.07%)、「肝臓系障害」(115 例、1.04%)、「神経系障害」(112 例、1.01%)であった。

主な注目すべき副作用は多尿/頻尿、脱水を含む体液量減少の関連事象、皮膚疾患、腎障害、尿路感染、性器感染、肝障害であり、注目すべき副作用の発現例数と発現割合は以下の通りであった。

副作用の種類	本調査 (安全性解析対象集団：11051 例)	
	総数 例数(%)	重篤 例数(%)
すべての副作用	2129(19.27)	210(1.90)
多尿/頻尿	612(5.54)	1(0.01)
脱水を含む体液量減少の関連事象	243(2.20)	14(0.13)
皮膚疾患	198(1.79)	4(0.04)
腎障害	191(1.73)	7(0.06)
尿路感染	170(1.54)	9(0.08)
性器感染	161(1.46)	3(0.03)
肝障害	133(1.20)	6(0.05)
心血管疾患	67(0.61)	46(0.42)
低血糖	57(0.52)	4(0.04)
悪性腫瘍	51(0.46)	44(0.40)
脳血管疾患	48(0.43)	37(0.33)
ケトアシドーシス、 ケトン体増加関連事象	7(0.06)	2(0.02)
骨折	4(0.04)	2(0.02)
下肢切断	0	0

初回投与後 30 日以内に発現した副作用の累積割合は 985 件(31.47%)であり、初回投与後 180 日以内に半数以上の副作用 1790 件(57.19%)が発現した。

HbA1c 値、空腹時血糖値、体重のベースラインから 36 カ月時までの変化量(平均値±標準偏差)は、それぞれ-0.66±1.25%、-28.8±50.1mg/dL、-3.33±4.32kg であり、いずれも有意な変化が認められた(P<0.001)。

本調査の結果、長期使用における本剤の安全性プロファイルは、12 カ月、24 カ月時の中間解析データ及び承認時までの臨床試験の結果と同様であった。

V. 治療に関する項目

② 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験として、インスリン製剤との併用試験(二重盲検比較試験及び長期継続投与試験)並びに GLP-1 受容体作動薬との併用試験を実施した。

i) インスリン製剤との併用試験

① 二重盲検比較試験⁴²⁾

インスリン製剤単独療法又はインスリン製剤と DPP-4 阻害剤との併用(インスリン製剤：中間型、持効型溶解、混合型のいずれか単剤を使用、1 日投与量は 8 単位以上 40 単位以下)で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回 16 週間投与した。結果は次表のとおりであった。併用療法における低血糖症状の副作用発現割合は本剤 50mg 及びプラセボでそれぞれ 29.1%(175 例中 51 例)、14.9%(87 例中 13 例)であった。

インスリン製剤との併用試験の結果(最終評価時)

投与群	HbA1c(%)		
	ベースラインの平均値 (標準偏差)	ベースラインからの 変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの 調整済み平均値の差 [95%CI] ^a
インスリン 単独投与(n=87)	8.62 (0.86)	0.27 (0.65)	—
スーグラ 50mg 併用投与(n=168)	8.67 (0.77)	-0.79 (0.66)	-1.07* [-1.24, -0.91]

a：共分散分析(投与群、ベースラインの HbA1c 値、DPP-4 阻害剤使用の有無をモデルに含む)

*：P<0.001

② 長期継続投与試験⁴³⁾

上記①の二重盲検比較試験終了後、本剤 50mg 又は 100mg(増量時)を 1 日 1 回 36 週間(合計 52 週間)継続投与した。HbA1c 値(NGSP 値：平均値±標準偏差)のベースラインから最終評価時までの変化量は-0.83±0.72%(168 例)であった。低血糖症状の副作用発現割合は 36.0%(175 例中 63 例)であった。

ii) GLP-1 受容体作動薬との併用試験⁴⁴⁾

GLP-1 受容体作動薬単独療法又は GLP-1 受容体作動薬とスルホニルウレア剤との併用療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者(103 例)を対象に、本剤 50mg 又は 100mg(増量時)を 1 日 1 回 52 週間投与した結果、HbA1c 値(NGSP 値：平均値±標準偏差)のベースライン(8.81±0.89%)から最終評価時までの変化量は-0.92±0.80%であった。低血糖症状の副作用発現割合は 8.7%(103 例中 9 例)であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

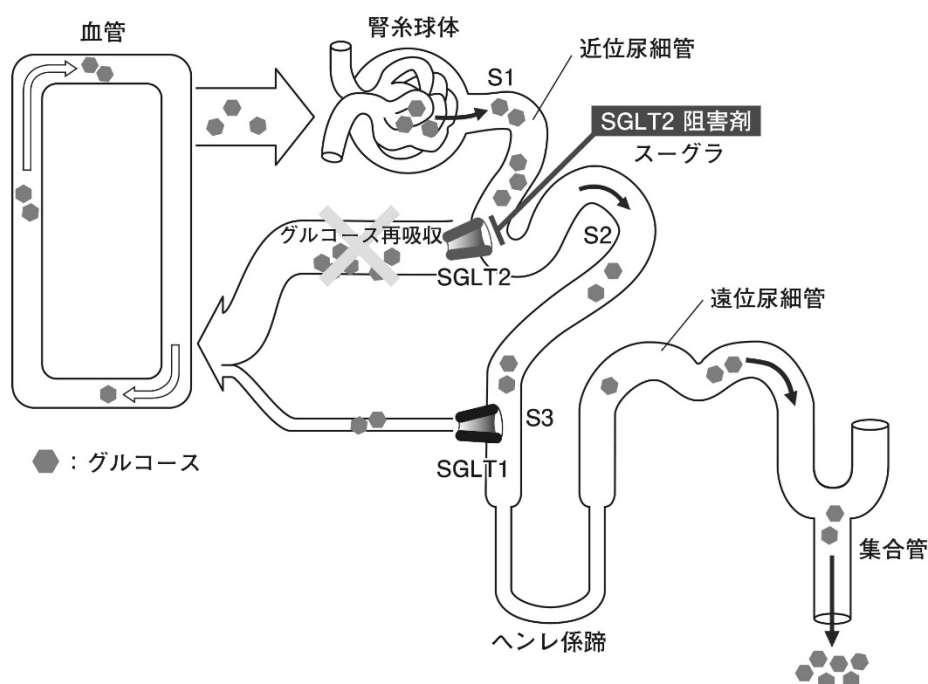
SGLT2 阻害剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

血中グルコースは血液循環を介して腎臓に到達した後に糸球体で濾過され、腎近位尿細管で再吸収される。SGLT は、Na⁺の濃度勾配を駆動力としてグルコースを細胞内へ能動輸送するトランスポーターであり、ヒトにおける SGLT1 と SGLT2 の機能について、消化管におけるグルコース吸収は SGLT1 が、腎近位尿細管におけるグルコース再吸収は SGLT2 が、それぞれ主たる役割を担っていることが明らかになっている¹⁾。本剤は SGLT2 阻害作用により、腎近位尿細管でのグルコース再吸収を抑制し、血液中の過剰なグルコースを体外に排出することで血糖値を低下させ、2 型糖尿病における血糖コントロールを改善する。



SGLT : sodium glucose co-transporter(Na⁺/グルコース共輸送担体)

SGLT1 : 主に小腸と腎近位尿細管に発現しており、小腸上皮でのグルコース吸収を担う主要なトランスポーター

SGLT2 : 腎近位尿細管に特異的に発現しており、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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト SGLT2 阻害作用 (*in vitro*)^{45, 46)}

[試験方法]

ヒト SGLT の各サブタイプを発現させた CHO 細胞を用い、Na⁺依存的な ¹⁴C-AMG の取り込み活性を指標として、SGLT に対する阻害作用を検討した。

[結果]

ヒト SGLT2 発現細胞において、本薬(0.1~300nmol/L)は濃度依存的に AMG の取り込みを阻害し、IC₅₀ 値は 7.38nmol/L であった。同様にヒト SGLT1 発現細胞において、本薬(30~100000nmol/L)は濃度依存的に AMG の取り込みを阻害し、IC₅₀ 値は 1880nmol/L であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

ヒト SGLT に対するイブラグリフロジンの阻害作用

	ヒト SGLT 阻害活性(IC ₅₀ 値 : nmol/L)		SGLT2 への選択性 (倍)
	SGLT2	SGLT1	
イブラグリフロジン	7.38 [6.75, 8.07]	1880 [1570, 2240]	254

IC₅₀ 値は、3 試行の幾何平均値 [95%CI] として示す。SGLT2 への選択性は、SGLT1 に対する IC₅₀ 値/SGLT2 に対する IC₅₀ 値により算出した値を示す。

CHO 細胞：チャイニーズハムスター卵巣由来細胞

AMG：メチル- α -D-グルコピラノシド。グルコース取り込みの指標。

2) 正常及び各種 2 型糖尿病モデルマウスにおける尿中グルコース排泄促進作用

(単回経口投与)⁴⁷⁾

[試験方法]

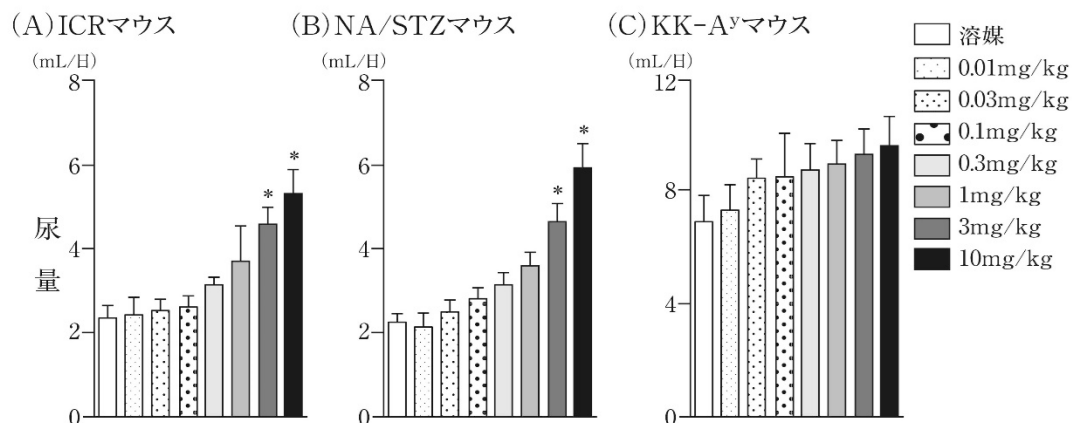
正常マウスとして雄性 ICR マウス(7 週齢、各群 4 例)、2 型糖尿病モデルマウスとして雄性 NA/STZ マウス(8 週齢、各群 4 例)及び雄性 KK-A^y マウス(11 週齢、各群 4 例)を用いて、本薬の尿中グルコース排泄促進作用を検討した。非絶食下において、本薬(0.01~10mg/kg)又は 0.5%メチルセルロース水溶液(溶媒)を単回経口投与し、代謝ケージを用いて 24 時間採尿を行った。投与後 24 時間までの尿量及び尿中グルコース濃度を測定して、尿中グルコース排泄量を算出した。

[結果]

本薬は、ICR マウス及び NA/STZ マウスにおいて 3mg/kg 以上の用量で溶媒投与群と比較して尿量を有意に増加させたが、KK-A^y マウスでは有意な変化はみられなかった。

いずれのモデル動物においても本薬は 0.3mg/kg 以上の用量で尿中グルコース排泄量を溶媒投与群と比較して増加させた。

ICR マウス、NA/STZ マウス及び KK-A^y マウスにおけるイブラグリフロジン単回経口投与による尿量増加作用

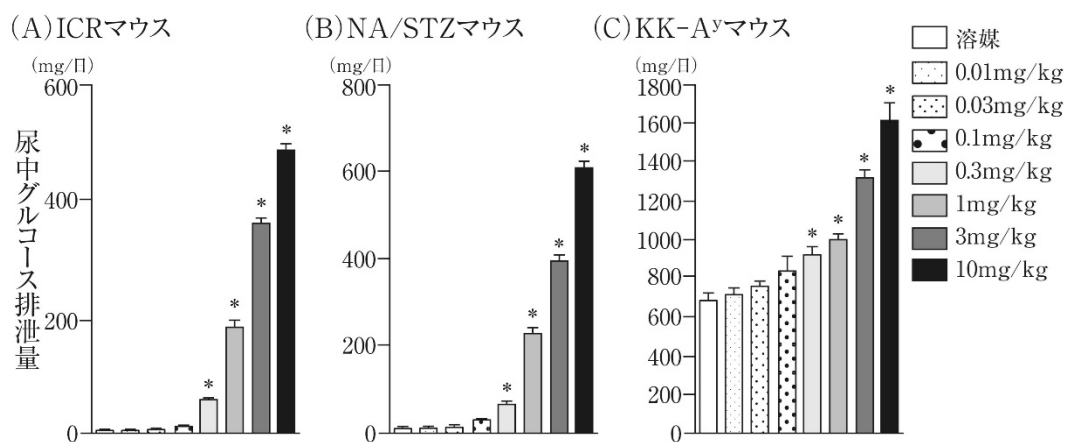


図中の各カラムは 4 例の平均値±標準誤差を示す。

は溶媒投与群に対する有意差を示す(: P<0.05, Dunnett 検定)。

VI. 薬効薬理に関する項目

ICR マウス、NA/STZ マウス及び KK-A^y マウスにおける イブラグリフロジン単回経口投与による尿中グルコース排泄促進作用



図中の各カラムは4例の平均値±標準誤差を示す。

は溶媒投与群に対する有意差を示す(: P<0.05、Dunnett 検定)。

3) 正常及び各種2型糖尿病モデルマウスにおける液体栄養剤負荷後の血糖上昇に対する抑制作用(単回経口投与)⁴⁸⁾

[試験方法]

正常マウスとして雄性 ICR マウス(7 週齢、各群 4 例)、2 型糖尿病モデルマウスとして雄性 NA/STZ マウス(8 週齢、各群 4 例)及び雄性 KK-A^y マウス(11 週齢、各群 4 例)を用いて、液体栄養剤負荷後の血糖上昇に対する本薬単回経口投与による抑制作用及び本薬投与後の作用の持続性について検討した。

一晩絶食した ICR マウス、NA/STZ マウス及び KK-A^y マウスに本薬(0.1~1mg/kg)を単回経口投与し、投与後 0.5、6 及び 12 時間後に液体栄養剤(エンシュア[®]・H、20mL/kg)を経口投与した。各時間における血糖上昇量を比較するため、各液体栄養剤負荷から 2 時間までの経時的血糖値と各液体栄養剤負荷前血糖値の差を用いて、血糖値 AUC(増加分)を算出した。

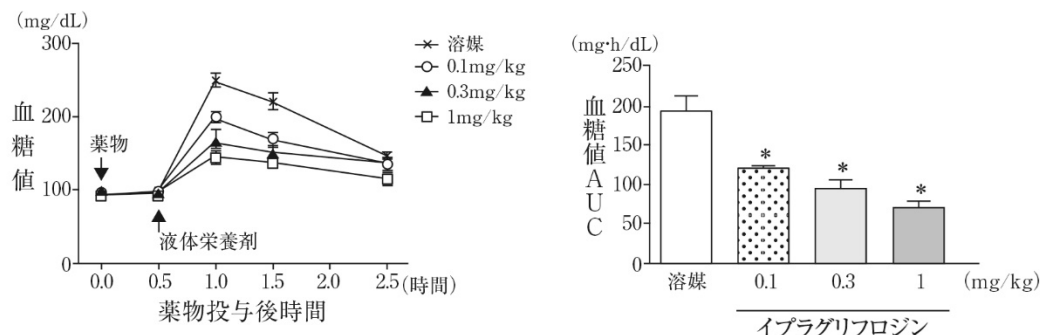
[結果]

ICR マウス及び各種 2 型糖尿病マウスにおいて本薬は、経口投与後 0.5、6 及び 12 時間における液体栄養剤負荷後の血糖値 AUC(増加分)を、0.1mg/kg の用量から有意に低下させた。この結果から、本薬の薬効が少なくとも投与後 12 時間まで持続することが示唆された。

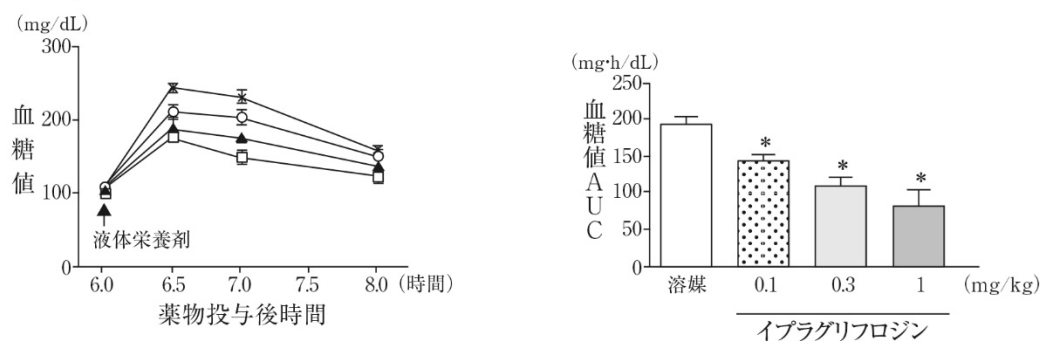
VI. 薬効薬理に関する項目

ICR マウスにおけるイブラグリフロジン 単回経口投与による液体栄養剤負荷後の血糖上昇に対する抑制作用

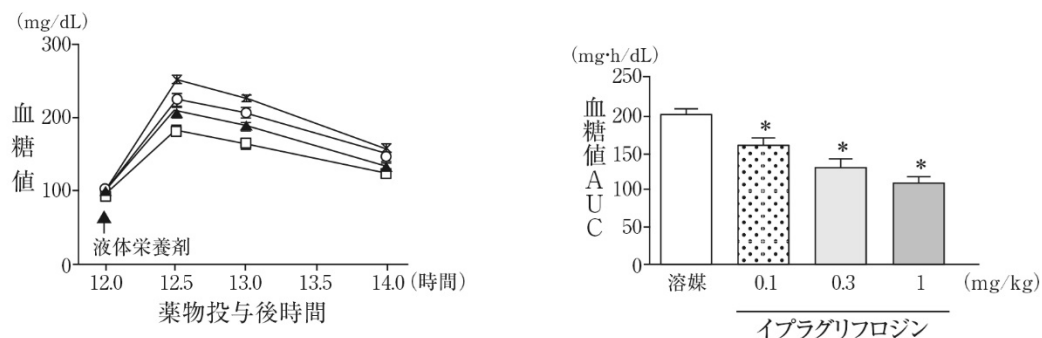
(A) 投与後0.5時間



(B) 投与後6時間



(C) 投与後12時間



(A)、(B)及び(C)は、それぞれ本薬投与後 0.5、6 及び 12 時間における液体栄養剤負荷 2 時間後までの血糖値の経時変化(左図)と血糖値 AUC [増加分(右図)] を示す。

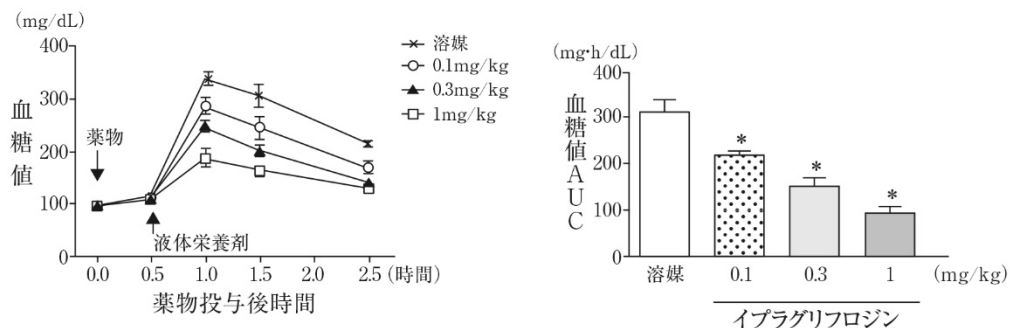
図中の各点及びカラムは 4 例の平均値±標準誤差を示す。

血糖値 AUC における*は、溶媒投与群に対する有意差を示す(* : $P < 0.05$, Dunnett 検定)。

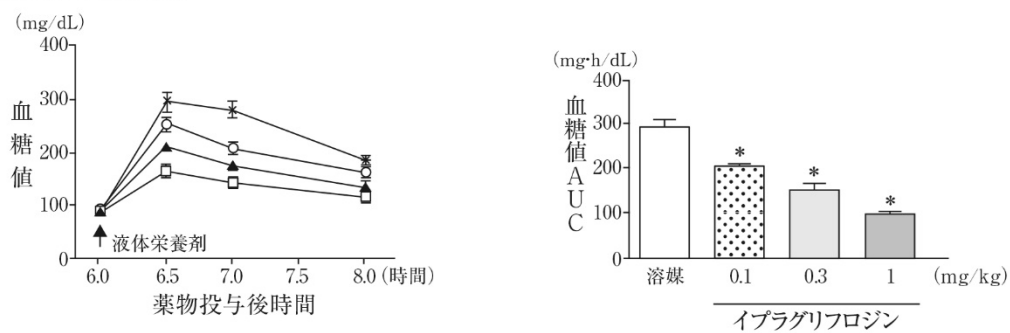
VI. 薬効薬理に関する項目

NA/STZ マウスにおけるイプラグリフロジン 単回経口投与による液体栄養剤負荷後の血糖上昇に対する抑制作用

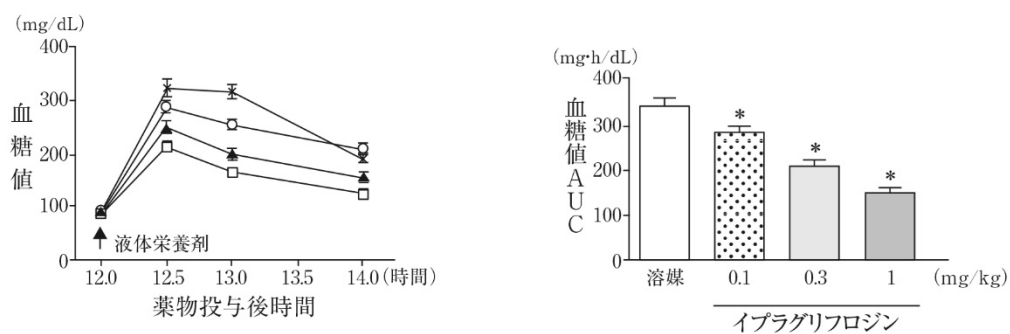
(A) 投与後0.5時間



(B) 投与後6時間



(C) 投与後12時間



(A)、(B)及び(C)は、それぞれ本薬投与後 0.5、6 及び 12 時間における液体栄養剤負荷 2 時間後までの血糖値の経時変化(左図)と血糖値 AUC [増加分(右図)] を示す。

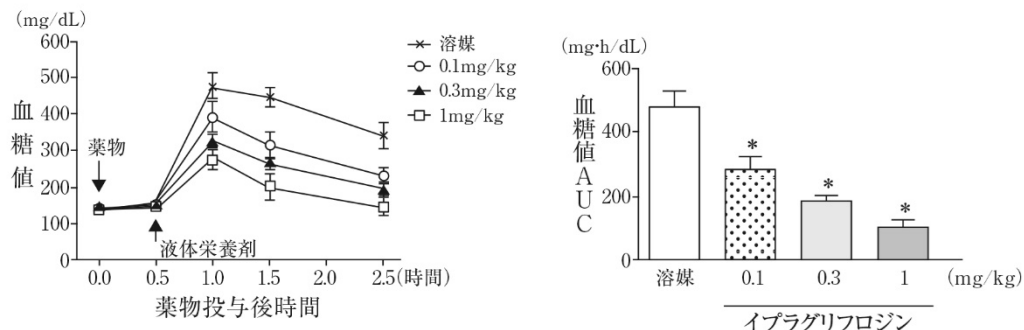
図中の各点及びバラムは 4 例の平均値±標準誤差を示す。

血糖値 AUC における*は、溶媒投与群に対する有意差を示す(* : $P < 0.05$ 、Dunnett 検定)。

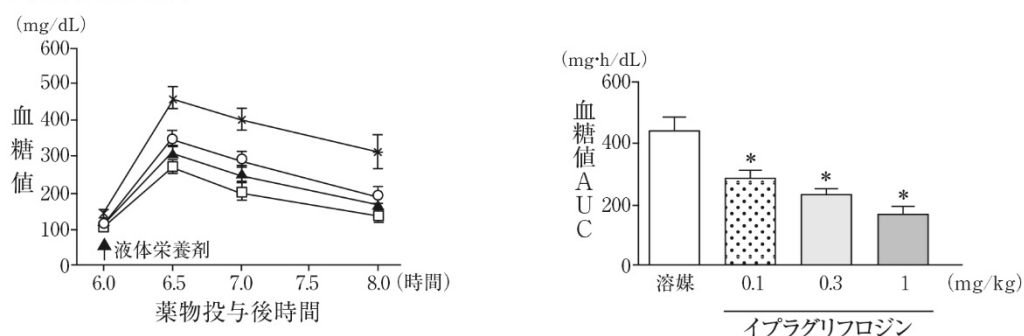
VI. 薬効薬理に関する項目

2型糖尿病 KK-A^y マウスにおけるイブラグリフロジン 単回経口投与による液体栄養剤負荷後の血糖上昇に対する抑制作用

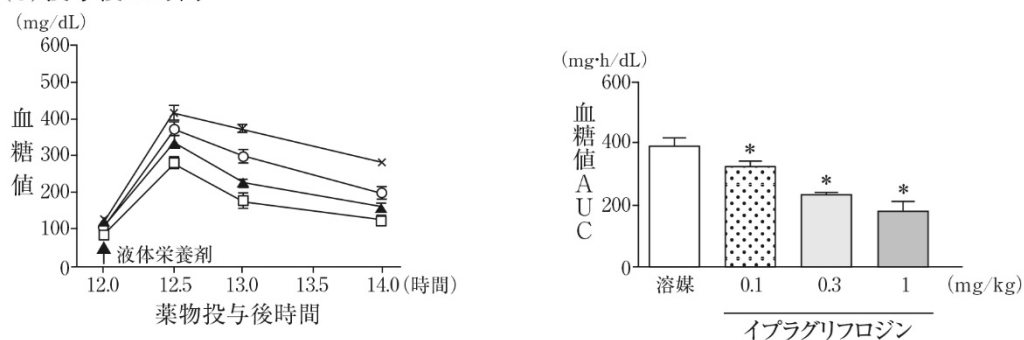
(A) 投与後0.5時間



(B) 投与後6時間



(C) 投与後12時間



(A)、(B)及び(C)は、それぞれ本薬投与後 0.5、6 及び 12 時間における液体栄養剤負荷 2 時間後までの血糖値の経時変化(左図)と血糖値 AUC [増加分(右図)] を示す。

図中の各点及びカラムは 4 例の平均値±標準誤差を示す。

血糖値 AUC における*は、溶媒投与群に対する有意差を示す(* : $P < 0.05$, Dunnett 検定)。

4) 2型糖尿病 KK-A^y マウスにおける HbA1c 値低下作用(反復経口投与)⁴⁹⁾

[試験方法]

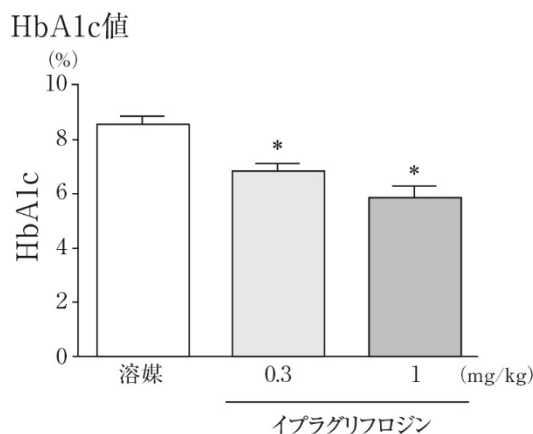
雄性 KK-A^y マウス(8 週齢、各群 7 例)に本薬(0.3 及び 1mg/kg)又は 0.5%メチルセルロース水溶液(溶媒)を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し、血糖値、長期の血糖コントロールの指標である HbA1c 値及び血漿中インスリン値を測定した。

[結果]

本薬は、1mg/kg の用量で尿中グルコース排泄を促進し、血糖値を低下させ、0.3mg/kg の用量から HbA1c 値を低下させたが、血漿中インスリン値には有意な変化はみられなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

2 型糖尿病 KK-A^y マウスにおけるイブラグリフロジン反復投与による HbA1c 値に対する作用



図中の各カラムは 7 例の平均値±標準誤差を示す。

は溶媒投与群に対する有意差を示す(: P<0.05、Dunnett 検定)。

HbA1c 値はイブラグリフロジンを 28 日間反復経口投与後に測定。

5) 2 型糖尿病 db/db マウスにおける HbA1c 値低下作用(反復経口投与)⁵⁰⁾

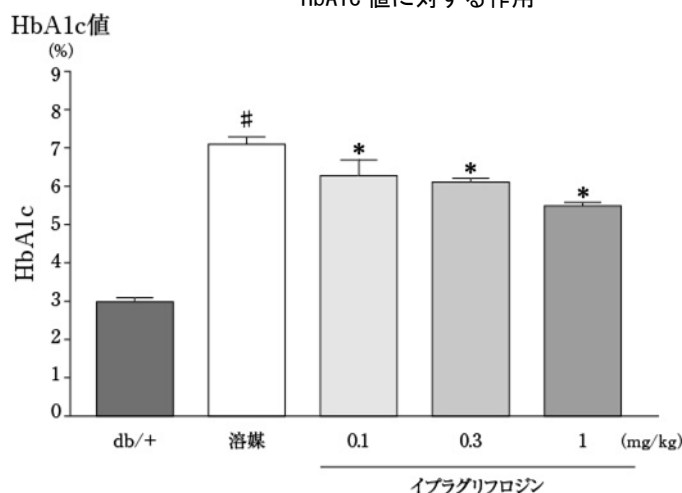
[試験方法]

雄性 2 型糖尿病 db/db マウス(7 週齢、各群 7~8 例)に本薬(0.1~1mg/kg)又は 0.5%メチルセルロース水溶液(溶媒)を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し、血糖値、血漿中インスリン値、HbA1c 値及び腓胝疲弊の指標として腓胝インスリン含量を測定した。

[結果]

本薬は、0.1mg/kg の用量から有意に血糖値、HbA1c 値を低下させ、1mg/kg では血漿中インスリン値及び腓胝インスリン含量を有意に増加させた。

2 型糖尿病 db/db マウスにおけるイブラグリフロジン反復投与による HbA1c 値に対する作用



図中の各カラムは 8 例の平均値±標準誤差を示す(イブラグリフロジン 0.1 mg/kg 及び 0.3 mg/kg 群は 7 例)。

#は正常対照群(db/+マウス)に対する有意差を示す(# : P<0.05、Student の t 検定)。

は溶媒投与群に対する有意差を示す(: P<0.05、Dunnett 検定)。

VI. 薬効薬理に関する項目

6) ストレプトゾトシン誘発1型糖尿病ラット(STZラット)における高血糖改善作用⁵⁾

[試験方法]

採尿試験では、雄性STZラット(各群4例)に本薬(0.01~10mg/kg)又は0.5%メチルセルロース水溶液(溶媒)を単回経口投与し、その後24時間の尿中グルコース排泄量を測定した。経口グルコース負荷試験では、一晩絶食した雄性STZラット(各群4例)に本薬(0.01~3mg/kg)又は溶媒を単回経口投与し、その0.5時間後にグルコース溶液を経口投与した後、経時的に血糖値を測定した。反復経口投与試験では、雄性STZラット(各群6例)に本薬(0.1~3mg/kg)又は溶媒を1日1回4週間経口投与した後、血糖値及びHbA1c値を測定した。

[結果]

本薬は、単回経口投与により投与後24時間の尿中グルコース排泄量を増加させ、グルコース溶液経口投与後の血糖値上昇を抑制した。また、本薬は、4週間の反復経口投与により0.3mg/kg以上の用量で血糖値及びHbA1c値を有意に低下させた。

7) 2型糖尿病患者における尿中グルコース排泄作用^{5,6)}

2型糖尿病患者を対象に、本剤50mg、100mg又はプラセボを1日1回14日間投与したところ、本剤投与群において最終投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量はベースラインから増加した。また、空腹時血糖値はベースラインから減少した。(「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照)

8) 1型糖尿病患者における尿中グルコース排泄作用^{7,8)}

1型糖尿病患者を対象に、本剤25mg、50mg、100mg又はプラセボを1日1回14日間投与したところ、本剤投与群において初回投与後及び最終投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量はベースラインから増加した。また、空腹時血糖値はベースラインから減少した。(「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照)

注)本剤の承認された1回用量は50mg(効果不十分な場合は100mgまで)である。

(3) 作用発現時間・持続時間

非臨床成績における作用発現時間・持続時間については、「VI. 2. (2)3)正常及び各種2型糖尿病モデルマウスにおける液体栄養剤負荷後の血糖上昇に対する抑制作用(単回経口投与)」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

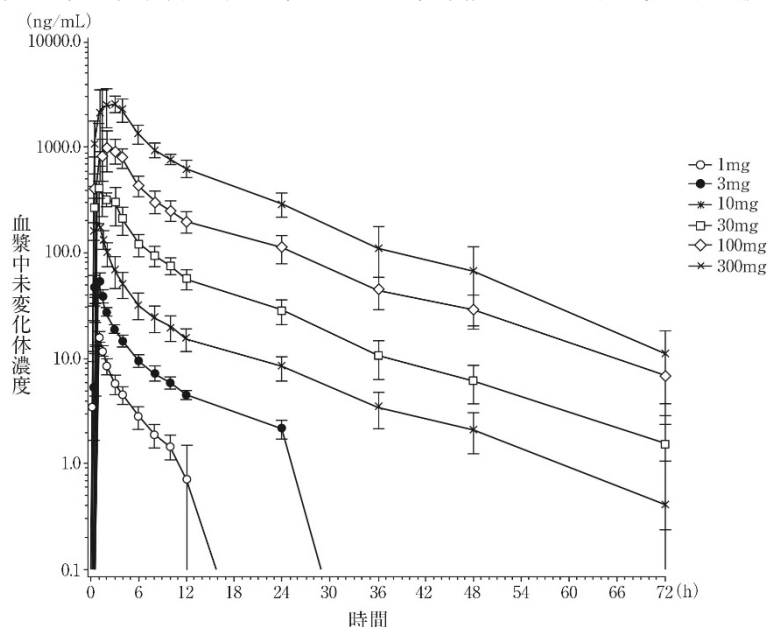
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人 [GL-0101]

① 単回投与^{3,4)}

健康成人男性に本剤 1~300mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後約 1~3 時間で Cmax に達し、その後速やかに消失した。Cmax 及び AUCinf の平均値は投与量の増加に伴って上昇した。t_{1/2} の平均値は、消失相の血漿中濃度が十分評価できなかつたと推測される本剤 1mg 群で 4.35 時間であったが、3mg 群以上では 10.01~13.34 時間で、投与量に依存する傾向は認められなかつた。
注)本剤の承認された 1 回用量は 50mg(効果不十分な場合は 100mg まで)である。

平均血漿中未変化体濃度-時間曲線(平均値±標準偏差)：単回経口投与、空腹時(PKAS)



PKAS (Pharmacokinetics Analysis Set)：薬物動態解析対象集団

未変化体の血漿中薬物動態パラメータの平均値(標準偏差)：単回経口投与、空腹時(PKAS)

パラメータ	スーグラフ					
	1mg (n=6)	3mg (n=6)	10mg (n=6)	30mg (n=6)	100mg (n=6)	300mg (n=5)
Cmax (ng/mL)	18 (4)	54 (16)	174. (14)	524 (103)	1392 (423)	3421 (690)
AUCinf (ng・h/mL)	59 (11)	245 (35)	855 (168)	2896 (363)	9696 (2242)	27299 (4622)
Tmax (h)	0.75 (0.27)	0.92 (0.20)	0.92 (0.20)	1.58 (1.11)	2.33 (1.21)	2.60 (1.34)
t _{1/2} (h)	4.35 (1.05)	10.01 (2.28)	13.34 (4.99)	12.43 (5.05)	11.71 (2.00)	10.34 (1.59)

300mg 群では 1 例が同意撤回により中止した。当該被験者の薬物動態パラメータはデータが不十分なため算出せず。

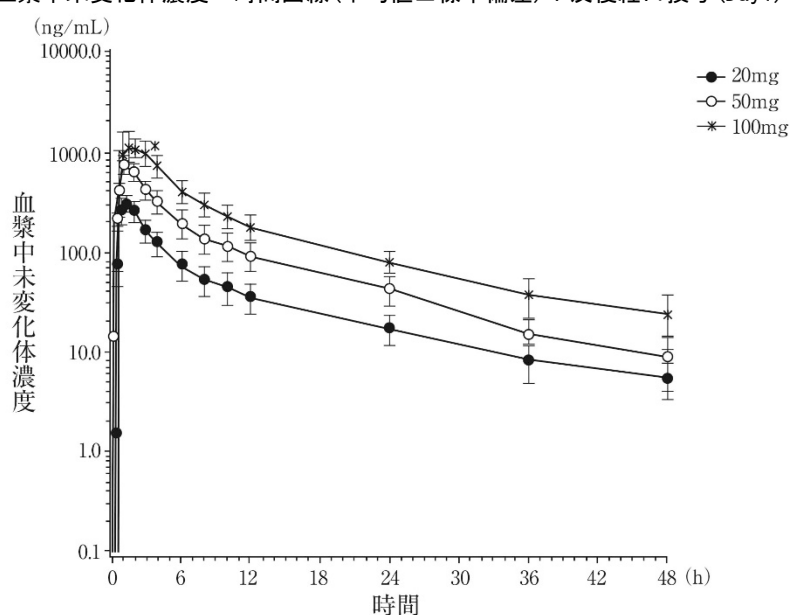
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

② 反復投与

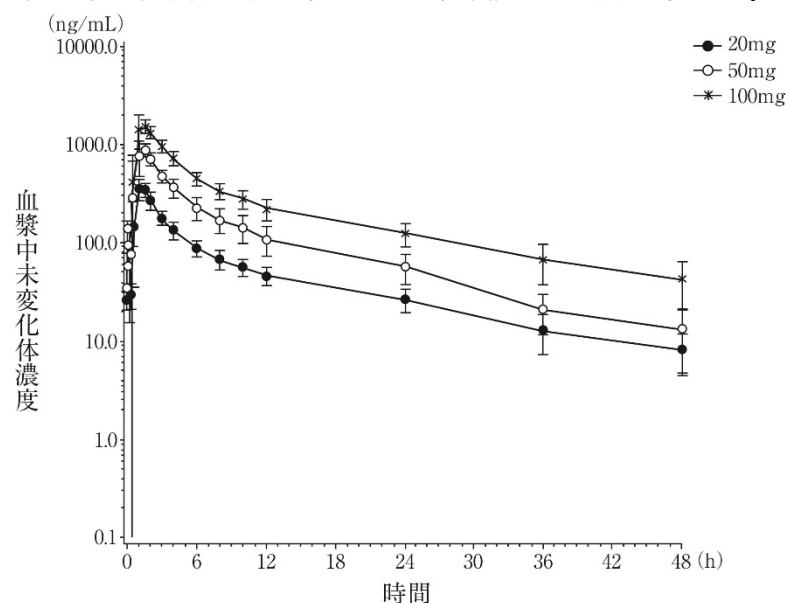
健康成人男性(各群 8 例)に本剤 20mg、50mg、100mg それぞれを単回経口投与した際(Day 1)、及び 1 日休薬の後、7 日間反復経口投与した際(Day 9)の血漿中濃度を検討した。最終投与後(Day 9)の血漿中未変化体濃度は、投与後約 1 時間で C_{max} に達し、その後速やかに消失した。 C_{max} 及び AUC_{24h} は投与量の増加に伴って上昇した。 $t_{1/2}$ の平均値は 11.24~15.36 時間であり、投与量に依存する傾向は認められなかった。 C_{max} の幾何平均比(Day 9/Day 1)は、20mg で 1.179、50mg で 1.104、100mg で 1.235 であった。 AUC_{24h} の幾何平均比(Day 9/Day 1)は、20mg で 1.257、50mg で 1.190、100mg で 1.231 であった。いずれの投与量においても C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均比は 1.2 程度であり、本剤を 7 日間反復経口投与したときの蓄積性はわずかであった⁴⁾。また、トラフ濃度は反復投与 3 日目ではほぼ一定となったことから、イプラグリフロジンの薬物動態は反復投与 3 日目に定常状態に達すると考えられた⁵²⁾。

注)本剤の承認された 1 回用量は 50mg(効果不十分な場合は 100mg まで)である。

平均血漿中未変化体濃度—時間曲線(平均値±標準偏差)：反復経口投与(Day1)(PKAS)



平均血漿中未変化体濃度—時間曲線(平均値±標準偏差)：反復経口投与(Day9)(PKAS)



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

未変化体の血漿中薬物動態パラメータの平均値(標準偏差)：
反復経口投与 (Day9) (PKAS)

パラメータ	スーグラ		
	20mg (n=8)	50mg (n=8)	100mg (n=8)
Cmax (ng/mL)	398.05 (60.14)	975.53 (187.54)	1731.61 (229.83)
AUC _{24h} (ng・h/mL)	1894.04 (323.89)	4693.11 (1074.39)	9113.99 (1326.31)
Tmax (h)	1.25 (0.27)	1.25 (0.38)	1.38 (0.44)
t _{1/2} (h)	13.93 (3.52)	11.24 (3.34)	15.36 (5.03)

平均値(標準偏差)

注)本剤の承認された1回用量は50mg(効果不十分な場合は100mgまで)である。

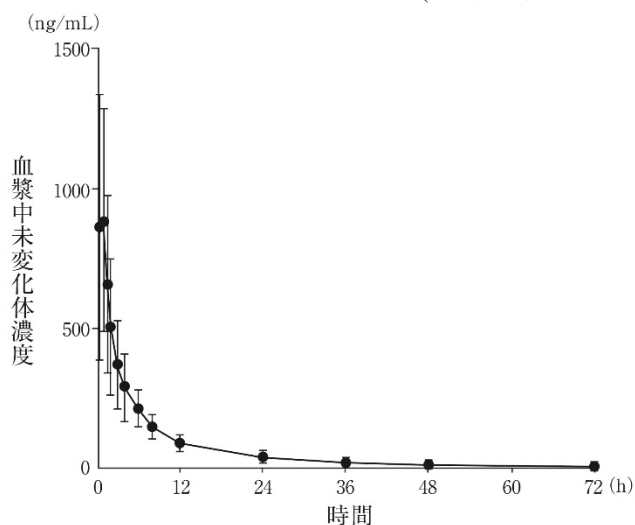
2) 2型糖尿病患者

① 単回投与 [GL-0073] ^{53, 54)}

2型糖尿病患者(8例)に、本剤50mgを食前単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは下図及び下表のとおりである。

本剤50mg単回投与時の血漿中未変化体濃度推移

(平均値±標準偏差、n=8)



本剤50mg単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)
50mg	8	1045±348	1.43±1.86	14.97±4.58	4821±1558

平均値±標準偏差

② 反復投与 [GL-0070] ^{5, 6)}

2型糖尿病患者(各群9例)に本剤50又は100mgを1日1回14日間食前反復経口投与したとき、最終投与後のCmaxは1225及び2030ng/mL、AUC_{24h}は4808及び9213ng・h/mLであった。

注)本剤の承認された1回用量は50mg(効果不十分な場合は100mgまで)である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3) 1型糖尿病患者 [CL-6001] ⁷⁾

反復投与

1型糖尿病患者に本剤 25、50 又は 100mg(各群 10、12 又は 10 例)を 1 日 1 回 14 日間、食前反復経口投与したとき、最終投与後の C_{max} は 694、1400 及び 2680ng/mL、AUC_{24h} は 2510、5790 及び 10600ng・h/mL であった。

未変化体の血漿中薬物動態パラメータの平均値(標準偏差) : (PKAS)

パラメータ	スーグラ		
	25mg (n=10)	50mg (n=12)	100mg (n=10)
投与 14 日目			
C _{max} (ng/mL)	694(174)	1400(273)	2680(346)
AUC _{24h} (ng・h/mL)	2510(495)	5790(1130)	10600(2050)

平均値(標準偏差)

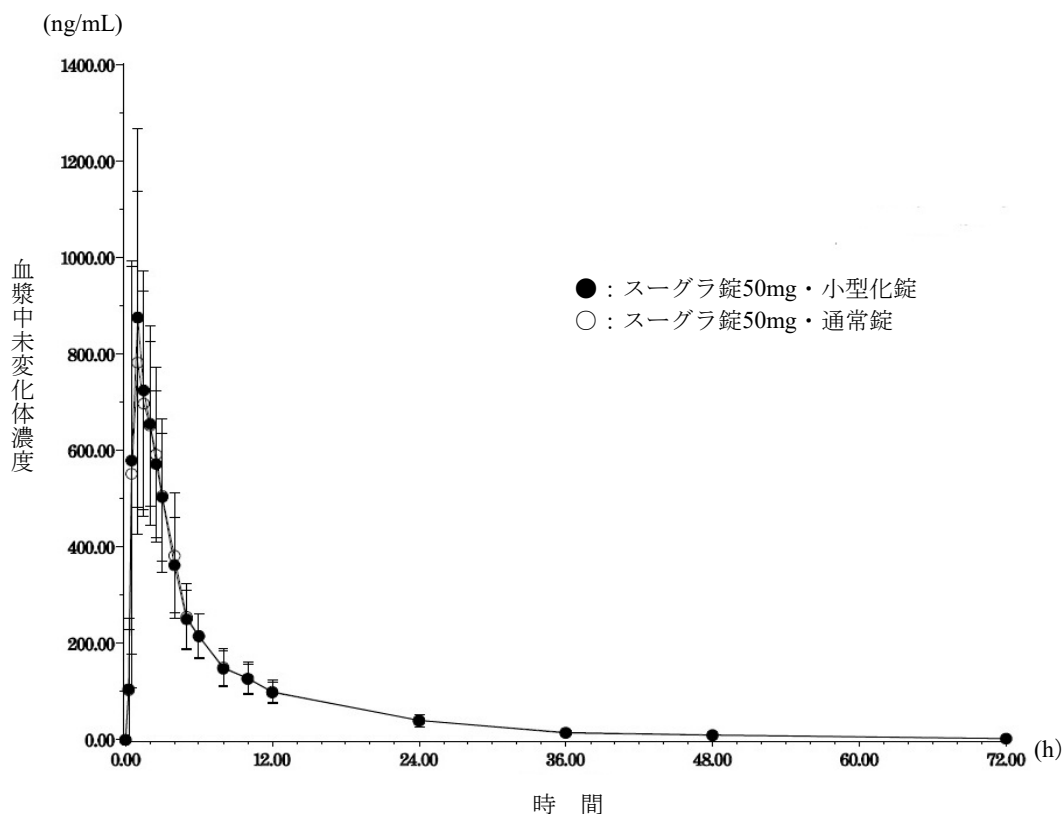
注)本剤の承認された 1 回用量は 50mg(効果不十分な場合は 100mg まで)である。

4) 生物学的同等性試験 [CL-7001] ⁵⁵⁾

・スーグラ錠 50mg(小型化錠)とスーグラ錠 50mg(通常錠)との生物学的同等性試験

健康成人男性 32 例を対象に、2 剤 2 時期のクロスオーバー試験として小型化錠及び通常錠をそれぞれ空腹時単回経口投与し、薬物動態を比較した結果、C_{max} 及び AUC_{72h} の幾何平均比の 90%CI は、それぞれ 1.039(0.960~1.126)及び 1.001(0.979~1.024)で、いずれも生物学的同等性の判定基準である 0.80~1.25 の範囲内にあり、小型化錠と通常錠の生物学的同等性が示された。

スーグラ錠 50mg 小型化錠及び通常錠の平均血漿中濃度の推移 (PKAS)



(平均値±標準偏差、n=32)

VII. 薬物動態に関する項目

小型化錠及び通常錠の薬物動態パラメータ

投与量	Cmax (ng/mL)	AUC _{72h} (ng・h/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)
小型化錠 50mg	1005.80±287.00	5054.78±915.39	1.48±0.86	12.84±5.77
通常錠 50mg	956.35±237.73	5051.91±952.52	1.58±0.98	11.97±4.61

(平均値±標準偏差、n=32)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 [CL-0071] ^{53, 56)}

非高齢健康成人男性(30 例)を対象に、本剤 50mg を空腹時、食前又は食後単回経口投与したときの薬物動態を検討した。

その結果、本剤の空腹時投与に対する食前投与の Cmax 及び AUClast の幾何平均比(90%信頼区間)は 1.23(1.14~1.33)及び 1.04(1.01~1.07)、空腹時投与に対する食後投与の Cmax 及び AUClast の幾何平均比(90%信頼区間)は 0.82(0.76~0.89)及び 1.00(0.97~1.03)であった。食前投与に対する食後投与の Cmax 及び AUClast の幾何平均比(90%信頼区間)は 0.67(0.62~0.72)及び 0.97(0.94~0.99)であった。Tmax は空腹時投与と比較して食前投与で短縮し、食後投与で延長した。

未変化体の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量 (PKAS)

		n	平均値	標準偏差	幾何平均値
Cmax (ng/mL)	空腹時投与	30	1174.67	212.99	1156.82
	食前投与	30	1464.17	340.67	1424.24
	食後投与	30	976.32	236.00	949.03
Tmax (h)	空腹時投与	30	1.25	0.41	1.18
	食前投与	30	0.65	0.23	0.62
	食後投与	30	2.17	0.81	2.00
AUCinf (ng・h/mL)	空腹時投与	30	5238.53	872.49	5163.90
	食前投与	30	5490.74	948.10	5407.21
	食後投与	30	5291.35	838.13	5218.39
t _{1/2} (h)	空腹時投与	30	13.67	8.45	12.18
	食前投与	30	16.90	9.97	14.74
	食後投与	30	17.00	7.86	15.42

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 併用薬の影響

① メトホルミンとの併用(外国人データ) [CL-0056] ^{57, 58)}

2型糖尿病患者(18例)にメトホルミン(850、1000又は1500mg)を1日2回及び本剤300mgを1日1回14日間反復併用投与したとき、メトホルミンのC_{max}及びAUC_{10h}の単独投与時に対する幾何平均比[90%CI]は1.11[1.03, 1.19]及び1.18[1.08, 1.28]であった(用量補正したメトホルミンのAUC_{10h}のベースライン値をモデルに含めた対数変換値に対する共分散分析)。本剤はメトホルミンの薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

スーグラがメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響(PKAS)

メトホルミン+スーグラ併用投与群(n=18)				
メトホルミン	メトホルミン 単独投与(Day-1)	スーグラ併用投与 (Day14)	幾何平均比 (併用投与/単独投与)	幾何平均比の 90%CI
	幾何平均	幾何平均		
AUC _{10h} (ng・h/mL)	11305.46	13524.44	1.18	[1.08, 1.28]
C _{max} (ng/mL)	1837.86	2092.23	1.11	[1.03, 1.19]
メトホルミン+プラセボ併用投与群(n=18)				
メトホルミン	メトホルミン 単独投与(Day-1)	プラセボ併用投与 (Day14)	幾何平均比 (併用投与/単独投与)	幾何平均比の 90%CI
	幾何平均	幾何平均		
AUC _{10h} (ng・h/mL)	10836.47	10081.61	0.93	[0.86, 1.00]
C _{max} (ng/mL)	1768.99	1510.00	0.85	[0.79, 0.91]

注)本剤の承認された1回用量は50mg(効果不十分な場合は100mgまで)である。

② ミグリトールとの併用 [CL-0062] ^{53, 59)}

非高齢健康成人男性(30例)に本剤100mg及びミグリトール75mgを空腹時単回併用投与したとき、ミグリトールのC_{max}及びAUC_{inf}の単独投与時に対する幾何平均比[90%CI]は0.761[0.672, 0.861]及び0.796[0.719, 0.881]であった。一方、本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の単独投与時に対する幾何平均比[90%CI]は1.034[0.944, 1.132]及び1.015[0.988, 1.043]であった。本剤はミグリトールの薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。また、ミグリトールは本剤の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

スーグラがミグリトールの薬物動態に及ぼす影響(PKAS)

	ミグリトール 単独投与 (n=30)	ミグリトール+ スーグラ併用投与 (n=30)	幾何平均比 (併用投与/単独投与)	幾何平均比の 90%CI
	幾何平均	幾何平均		
C _{max} (ng/mL)	1381.58	1051.01	0.761	[0.672, 0.861]
AUC _{inf} (ng・h/mL)	7467.40	5942.25	0.796	[0.719, 0.881]

ミグリトールがスーグラの薬物動態に及ぼす影響(PKAS)

	スーグラ 単独投与 (n=30)	スーグラ+ ミグリトール 併用投与 (n=30)	幾何平均比 (併用投与/単独投与)	幾何平均比の 90%CI
	幾何平均	幾何平均		
C _{max} (ng/mL)	1930.86	1996.54	1.034	[0.944, 1.132]
AUC _{inf} (ng・h/mL)	9645.55	9791.34	1.015	[0.988, 1.043]

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

③ ピオグリタゾンとの併用(外国人データ) [CL-0060] ^{60, 61)}

非高齢健康成人男女(32例)に本剤 150mg を 8 日間食前反復投与及びピオグリタゾン 30mg を併用投与(本剤投与 5 日目に食前単回投与)したとき、ピオグリタゾンの C_{max} 及び AUC_{inf} の単独投与時に対する幾何平均比 [90%CI] は 0.986 [0.877, 1.108] 及び 1.017 [0.966, 1.070] であった*。非高齢健康成人男女(32例)にピオグリタゾン 30mg を 10 日間食前反復投与及び本剤 150mg を併用投与(ピオグリタゾン投与 7 日目に食前単回投与)したとき、本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の単独投与時に対する幾何平均比 [90%CI] は 0.935 [0.863, 1.012] 及び 1.000 [0.981, 1.020] であった*。本剤はピオグリタゾンの薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。また、ピオグリタゾンは本剤の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。
* : 投与薬剤、投与期及び投与順序、投与順序内被験者をモデルに含めた対数変換値に対する分散分析

スーグラがピオグリタゾンの薬物動態に及ぼす影響 (PKAS)

	ピオグリタゾン 単独投与 (n=32)	ピオグリタゾン+ス ーグラ併用投与 (n=32)	幾何平均比 (併用投与/単独投与)	幾何平均比の 90%CI
	幾何平均	幾何平均		
AUC _{inf} (ng・h/mL)	7931.15	8063.55	1.017	[0.966, 1.070]
C _{max} (ng/mL)	549.07	541.26	0.986	[0.877, 1.108]

ピオグリタゾンがスーグラの薬物動態に及ぼす影響 (PKAS)

	スーグラ 単独投与 (n=31)	スーグラ+ ピオグリタゾン 併用投与 (n=32)	幾何平均比 (併用投与/単独投与)	幾何平均比の 90%CI
	幾何平均	幾何平均		
AUC _{inf} (ng・h/mL)	14418.76	14417.62	1.000	[0.981, 1.020]
C _{max} (ng/mL)	2626.72	2454.82	0.935	[0.863, 1.012]

注)本剤の承認された 1 回用量は 50mg(効果不十分な場合は 100mg まで)である。

④ シタグリプチンとの併用(外国人データ) [CL-0066] ^{61, 62)}

非高齢健康成人男女(32例)に本剤 150mg を 7 日間食前反復投与及びシタグリプチン 100mg を併用投与(本剤投与 5 日目に食前単回投与)したとき、シタグリプチンの C_{max} 及び AUC_{inf} の単独投与時に対する幾何平均比 [90%CI] は 0.924 [0.828, 1.031] 及び 1.001 [0.969, 1.035] であった*。非高齢健康成人男女(32例)にシタグリプチン 100mg を 7 日間食前反復投与及び本剤 150mg を併用投与(シタグリプチン投与 4 日目に食前単回投与)したとき、本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の単独投与時に対する幾何平均比 [90%CI] は 0.965 [0.904, 1.031] 及び 0.950 [0.934, 0.966] であった*。本剤はシタグリプチンの薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。また、シタグリプチンは本剤の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。
* : 投与薬剤、投与期、投与順序、投与順序内被験者をモデルに含めた対数変換値に対する分散分析

スーグラがシタグリプチンの薬物動態に及ぼす影響 (PKAS)

	シタグリプチン 単独投与 (n=32)	シタグリプチン+ス ーグラ併用投与 (n=32)	幾何平均比 (併用投与/単独投与)	幾何平均比の 90%CI
	幾何平均	幾何平均		
AUC _{inf} (ng・h/mL)	3217.13	3220.43	1.001	[0.969, 1.035]
C _{max} (ng/mL)	379.40	350.55	0.924	[0.828, 1.031]

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

シタグリプチンがスーグラの薬物動態に及ぼす影響 (PKAS)

	スーグラ 単独投与 (n=32)	スーグラ+ シタグリプチン 併用投与 (n=32)	幾何平均比 (併用投与/単独投与)	幾何平均比の 90%CI
	幾何平均	幾何平均		
AUCinf(ng・h/mL)	12765.19	12124.63	0.950	[0.934, 0.966]
Cmax(ng/mL)	2407.85	2324.32	0.965	[0.904, 1.031]

注)本剤の承認された1回用量は50mg(効果不十分な場合は100mgまで)である。

⑤ グリメピリドとの併用(外国人データ) [CL-0059] ^{61, 63)}

非高齢健康成人男女(26例)に本剤150mgを7日間食前反復投与及びグリメピリド2mgを併用投与(本剤投与5日目に食前単回投与)したとき、グリメピリドのCmax及びAUCinfの単独投与時に対する幾何平均比[90%CI]は1.100 [1.019, 1.188]及び1.051 [1.013, 1.090]であった*。非高齢健康成人男女(26例)にグリメピリド1mgを5日間食前反復投与及び本剤150mgを併用投与(グリメピリド投与3日目に単回投与)したとき、本剤のCmax及びAUCinfの単独投与時に対する幾何平均比[90%CI]は0.973 [0.892, 1.062]及び0.991 [0.966, 1.016]であった*。本剤はグリメピリドの薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。また、グリメピリドは本剤の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

*: 投与薬剤、投与順序、被験者をモデルに含めた対数変換値に対する分散分析

スーグラがグリメピリドの薬物動態に及ぼす影響 (PKAS)

	グリメピリド 単独投与 (n=26)	グリメピリド+ スーグラ併用投与 (n=26)	幾何平均比 (併用投与/単独投与)	幾何平均比の 90%CI
	幾何平均	幾何平均		
AUCinf(ng・h/mL)	654.13	687.35	1.051	[1.013, 1.090]
Cmax(ng/mL)	131.89	145.14	1.100	[1.019, 1.188]

グリメピリドがスーグラの薬物動態に及ぼす影響 (PKAS)

	スーグラ 単独投与 (n=26)	スーグラ+ グリメピリド 併用投与 (n=26)	幾何平均比 (併用投与/単独投与)	幾何平均比の 90%CI
	幾何平均	幾何平均		
AUCinf(ng・h/mL)	12245.45	12130.15	0.991	[0.966, 1.016]
Cmax(ng/mL)	2615.80	2546.15	0.973	[0.892, 1.062]

注)本剤の承認された1回用量は50mg(効果不十分な場合は100mgまで)である。

⑥ ミチグリニドとの併用 [CL-0074] ^{53, 64)}

非高齢健康成人男性(30例)に本剤100mgを3日間食前反復投与及びミチグリニド10mgを併用投与(本剤投与3日目に食前単回投与)したとき、ミチグリニドのCmax及びAUCinfの単独投与時に対する幾何平均比[90%CI]は0.871 [0.769, 0.986]及び1.011 [0.994, 1.029]であった。非高齢健康成人男性(30例)にミチグリニド10mgを1日3回4日間食前反復投与及び本剤100mgを併用投与(ミチグリニド投与2日目に食前単回投与)したとき、本剤のCmax及びAUCinfの単独投与時に対する幾何平均比[90%CI]は0.946 [0.896, 0.999]及び1.004 [0.982, 1.026]であった。本剤はミチグリニドの薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。また、ミチグリニドは本剤の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ミチグリニドがスーグラの薬物動態パラメータに及ぼす影響 (PKAS)

	幾何平均比 (併用投与/単独投与)	幾何平均比の 90%CI
AUCinf(ng・h/mL)	1.004	[0.982, 1.026]
Cmax(ng/mL)	0.946	[0.896, 0.999]

スーグラがミチグリニドの薬物動態パラメータに及ぼす影響 (PKAS)

	幾何平均比 (併用投与/単独投与)	幾何平均比の 90%CI
AUCinf(ng・h/mL)	1.011	[0.994, 1.029]
Cmax(ng/mL)	0.871	[0.769, 0.986]

注)本剤の承認された 1 回用量は 50mg(効果不十分な場合は 100mg まで)である。

⑦ フロセミドとの併用(外国人データ) [CL-0054] ^{53, 65)}

非高齢健康成人男女(24 例)にフロセミド 40mg を 1 日 1 回 7 日間投与及び本剤 150mg を併用投与(1 日 1 回 5 日間反復投与)したとき、本剤はフロセミドの薬物の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

スーグラがフロセミドの薬物動態に及ぼす影響 (PKAS)

	フロセミド 単独投与 (n=24)	スーグラ+ フロセミド併用投与 (n=24)	幾何平均比 ^a (併用投与/単独投与)	幾何平均比の 90% CI
	幾何平均	幾何平均		
AUCtau(ng・h/mL)	2450.687	2602.404	1.062	[0.950, 1.187]
Cmax(ng/mL)	958.006	1025.648	1.071	[0.884, 1.296]

a : 投与条件、投与期、投与順序及び被験者を含めた混合効果モデルによる対数変換値に対する解析

注)本剤の承認された 1 回用量は 50mg(効果不十分な場合は 100mg まで)である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデルより算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(外国人データ)⁶⁶⁾

健康成人男女(14 例)に本剤 25mg を空腹時 1 時間持続静脈内投与した時の全身クリアランスは 10.9L/h であった。

注)本剤の承認された 1 回用量は 50mg(効果不十分な場合は 100mg まで)で、1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与するである。

(5) 分布容積

(外国人データ)^{52, 66)}

非高齢健康成人男女に本剤 25mg を単回静脈内投与したときの分布容積は 127L であった。

注)本剤の承認された 1 回用量は 50mg(効果不十分な場合は 100mg まで)で、1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与するである。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法⁶⁷⁾

一次吸収を仮定した 2-コンパートメントモデルを用いた。

(2) パラメータ変動要因

2 型糖尿病患者モデル⁶⁷⁾

2 型糖尿病患者を対象とした血糖日内変動試験 [CL-0070]、腎機能低下患者 PK/PD 試験 [CL-0073] から得られた薬物動態プロファイルデータ(534 点、43 症例)から非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態モデルを構築し、第Ⅱ相用量設定試験 [CL-0103]、第Ⅲ相単独療法試験 [CL-0105]、長期投与試験 [CL-0121]、腎機能低下患者試験 [CL-0072] の 4 試験から得られた計 640 例、3714 時点の血漿中濃度データ(トラフ濃度)を加えてモデルの更新を行った。体表面積、GFR、総タンパク濃度、総ビリルビン濃度が経口クリアランスに対する有意な共変量として最終モデルに組み込まれた。経口クリアランスの母集団平均値は、各共変量の典型値において 9.47L/h と推定された(個体間変動は 23.4%)。体表面積が 10% 小さくなると、経口クリアランスは約 6% 低下することが示唆された。GFR については、GFR=45mL/min の患者(中等度腎機能低下患者)では GFR=90mL/min の患者(腎機能正常患者)に比べ 15% 程度、経口クリアランスが低下することが示唆された。総タンパク濃度、総ビリルビン濃度については、正常範囲内の変動であれば、経口クリアランスはいずれも ±10% 以内の変動であると推察された。

1 型糖尿病患者モデル⁶⁸⁾

1 型糖尿病患者を対象とした PK/PD 試験 [CL-6001] から得られた血漿中未変化体データ(736 点、32 症例)から非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態モデルを構築し、1 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験 [CL-6002] から得られた血漿中未変化体濃度データ(554 点、114 症例)を加えてモデルの更新を行った。GFR と性別が経口クリアランスに対する有意な共変量として最終モデルに組み込まれた。経口クリアランスの母集団平均値は、GFR の算術平均(92.63mL/min)において男性は 9.36L/h、女性は 8.10L/h と推定された。CL-6002 から得られた GFR の範囲(54.0~146mL/min)において、経口クリアランスは母集団平均に対して -19.6% から 20.3% まで変化することが示唆された。2 型糖尿病で選択された体表面積は、性別により有意な差があり、1 型糖尿病において性別の代わりに体表面積を組み込んだ場合、経口クリアランスに与える影響は同程度となることから、両患者集団における共変量は、概ね同等と考えられた。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ(外国人データ)⁶⁶⁾

健康成人男女(14 例)に本剤 25mg を空腹時 1 時間持続静脈内投与又は 100mg を空腹時単回経口投与したとき、本剤の絶対バイオアベイラビリティは 90.2% であった。本剤の吸収は良好と考えられた。

注)本剤の承認された 1 回用量は 50mg(効果不十分な場合は 100mg まで)で、1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与するである。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

ラット⁶⁹⁾

雄白色ラットに ¹⁴C-イプラグリフロジンを 1mg/kg 単回経口投与したときの組織内放射能濃度は、大部分の組織において投与後 1 時間以内に最高値を示した。投与後 1 時間の脳の放射能濃度は、血漿に比べて 0.11 倍と低かった。

「Ⅶ. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 血液－胎盤関門通過性

ラット⁶⁹⁾

妊娠 14 日目(器官形成期)の雌ラットに ¹⁴C-イプラグリフロジンを非絶食下 1mg/kg 単回経口投与したとき、投与後 4 時間において胎盤及び胎児に母体血漿中放射能のそれぞれ 1.2 倍及び 0.4 倍の放射能が認められ、イプラグリフロジン由来成分が血液－胎盤関門を通過して胎児へ移行することが示された。

(3) 乳汁への移行性

ラット⁶⁹⁾

授乳中(分娩後 13 日目)の雌ラットに ¹⁴C-イプラグリフロジンを非絶食下 1mg/kg 単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 4 時間において最高値を示した。乳汁中放射能濃度は投与後 48 時間において最高値の 2%未満まで低下したことから、乳汁中の放射能の残留性は認められないと考えられた。また、投与後 4、24 及び 48 時間の哺乳児の血液、血漿及び組織において放射能が検出されたことから、イプラグリフロジン由来成分が乳汁を介して哺乳児の組織に分布したものと考えられた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ラット⁶⁹⁾

雄白色ラットに ¹⁴C-イプラグリフロジンを 1mg/kg 単回経口投与したときの組織内放射能濃度は、小腸以外では大部分の組織において投与後 1 時間以内に最高値を示した。投与後 1 時間の放射能濃度は腎臓で最も高く、血漿に比べて 9.49 倍高い濃度を示した。次いで消化管(胃)を除くと、肝臓、副腎、心臓及び顎下腺で血漿に比べて 2.27~6.17 倍高い濃度を示し、大脳及び精巣では血漿に比べて 0.11 及び 0.21 倍と最も低かった。その後、いずれの組織においても放射能濃度は速やかに減少し、投与後 24 時間では大部分の組織で最高値の 10%未満であったが、精巣では最高値の 21%であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

雄白色ラットに ^{14}C -イブラグリフロジンを
1mg/kg 単回経口投与したときの組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度(ng eq./mL 又は ng eq./g)			
	0.25h	1h	4h	24h
血液	439±260(0.95)	352±62(0.97)	162±21(0.98)	4±1(0.67)
血漿	461±275(1.00)	362±66(1.00)	166±12(1.00)	6±1(1.00)
大脳	20±13(0.04)	40±12(0.11)	40±3(0.24)	3±0(0.50)
肺	530±289(1.15)	694±66(1.92)	321±39(1.93)	9±1(1.50)
心臓	655±396(1.42)	881±212(2.43)	366±47(2.20)	8±0(1.33)
肝臓	3981±2751(8.64)	2233±288(6.17)	1116±134(6.72)	28±6(4.67)
腎臓	2798±1472(6.07)	3435±856(9.49)	2298±124(13.84)	236±19(39.33)
脾臓	455±279(0.99)	499±71(1.38)	233±35(1.40)	4±0(0.67)
膵臓	578±338(1.25)	795±178(2.20)	382±73(2.30)	12±1(2.00)
筋肉	114±78(0.25)	312±92(0.86)	200±27(1.20)	6±0(1.00)
副腎	1519±1037(3.30)	1399±316(3.86)	693±94(4.17)	14±1(2.33)
胃	2667±2169(5.79)	1187±623(3.28)	817±594(4.92)	5±0(0.83)
小腸	235±155(0.51)	232±64(0.64)	1125±752(6.78)	6±1(1.00)
大腸	198±136(0.43)	242±70(0.67)	196±31(1.18)	5±1(0.83)
皮膚	101±52(0.22)	186±62(0.51)	155±21(0.93)	15±4(2.50)
脂肪	92±50(0.20)	165±40(0.46)	66±11(0.40)	2±0(0.33)
脳下垂体	515±340(1.12)	678±199(1.87)	194±32(1.17)	ND(NC)
顎下腺	720±415(1.56)	821±202(2.27)	523±53(3.15)	34±22(5.67)
胸腺	74±47(0.16)	204±61(0.56)	211±23(1.27)	5±0(0.83)
眼球	59±34(0.13)	95±17(0.26)	63±13(0.38)	3±0(0.50)
ハーダー腺	261±6(0.57)	603±221(1.67)	648±61(3.90)	27±2(4.50)
甲状腺	506±312(1.10)	253±141(0.70)	256±28(1.54)	5±1(0.83)
精巣	19±10(0.04)	77±23(0.21)	105±14(0.63)	22±2(3.67)
骨	86±39(0.19)	140±64(0.39)	77±25(0.46)	2±0(0.33)
骨髄	358±224(0.78)	419±103(1.16)	215±41(1.30)	3±1(0.50)
胸部大動脈	107±18(0.23)	106±35(0.29)	65±15(0.39)	2±0(0.33)

3例の平均値±標準偏差

ND：検出限界未満、NC：算出せず

括弧内は血漿に対する比を表示

放射能濃度はイブラグリフロジン当量として表示

(6) 血漿蛋白結合率

(*in vitro*)

イブラグリフロジンの血漿蛋白結合率を、 ^{14}C -イブラグリフロジンを用いて限外濾過法により測定したところ、添加濃度 0.05~200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ における血漿蛋白結合率は 94.6%~96.5%であり、検討した濃度範囲において血漿蛋白結合率はほぼ一定であった⁷⁰⁾。

血漿中主要結合蛋白を推定する目的で、健康成人の血漿中蛋白含量を参考に調製したヒト血清アルブミン(HSA、40mg/mL)、 α_1 -酸性糖蛋白(α_1 -AGP、1mg/mL)、高密度リポ蛋白(HDL、3mg/mL)、低密度リポ蛋白(LDL、3mg/mL)及び γ -グロブリン(10mg/mL)に対する結合率を、 ^{14}C -イブラグリフロジンを用いて限外濾過法により測定した。イブラグリフロジン(添加濃度 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$)と最も高い結合率を示したのは HSA(89.8%)であり、次いで HDL(75.7%)、LDL(56.9%)、 α_1 -AGP(48.3%)及び γ -グロブリン(7.8%)の順であった⁷¹⁾。

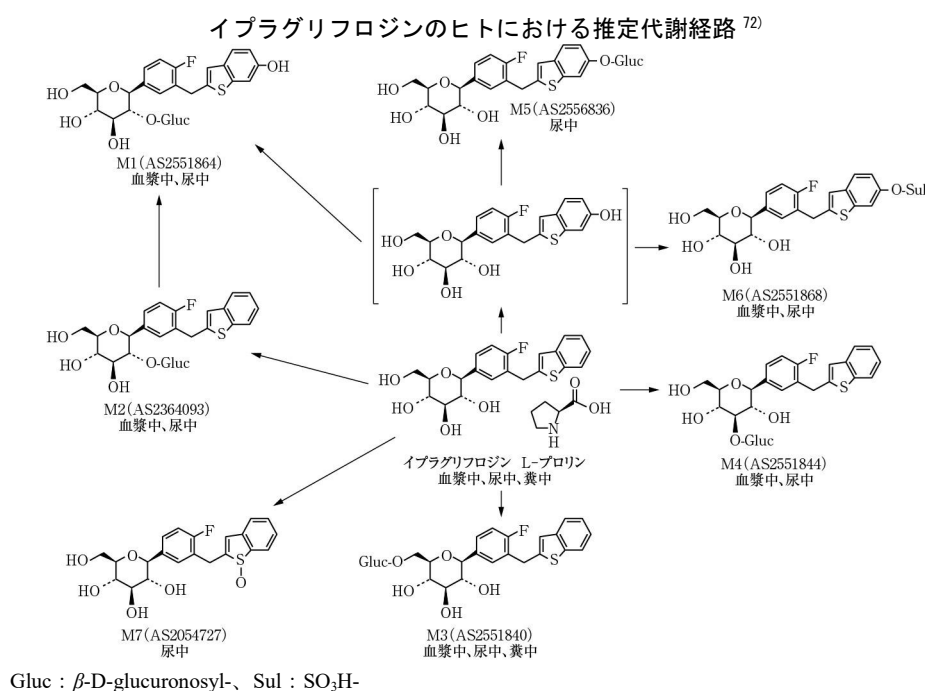
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人データ)⁵²⁾

外国人健康成人に ¹⁴C-イブラグリフロジン を単回経口投与したとき、血漿中放射能の主成分は未変化体であり、グルクロン酸抱合代謝物である M2 及び M4 も認められた。外国人健康成人、2 型糖尿病患者(腎機能正常及び軽度～高度腎機能低下)及び肝機能低下患者のすべてにおいて主代謝物は M2 であり、M2 以外の代謝物の曝露量はわずかであった。M2 以外の代謝物の曝露量は、グルクロン酸抱合代謝物である M3 と M4 が同程度であり、続いて硫酸抱合代謝物である M6、グルクロン酸抱合代謝物である M1 の順であった。以上の結果から、イブラグリフロジンは、主にグルクロン酸抱合代謝を受けると考えられた。また、肝・腎及び小腸マイクロソームを用いてイブラグリフロジンの代謝部位について検討した結果、イブラグリフロジンは肝臓に加えて腎臓でも代謝されるが、小腸ではほとんど代謝されないと考えられた。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

(*in vitro*)

ヒト肝マイクロソーム及びヒト UGT 発現系を用いてイブラグリフロジンの代謝に関与する酵素を検討した結果、UGT2B7 が主代謝酵素と考えられ、UGT2B4、UGT1A8 及び UGT1A9 も寄与することが示唆された^{52,73)}。また、イブラグリフロジンの各種 CYP 及び UGT 分子種に対する阻害作用は弱く、CYP1A2 及び CYP3A4 に対する誘導作用もほとんど示さなかった⁷⁴⁻⁷⁶⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

(外国人データ)⁶⁶⁾

非高齢男女におけるバイオアベイラビリティが 90.2%であったことから、未変化体の消失経路は投与経路に依存しないことが示唆された。初回通過効果はほとんどないと考えられる。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(*in vitro*)⁷⁷⁾

ヒト SGLT2 及び SGLT1 の各サブタイプを発現させた CHO 細胞を用い、本薬の 6 種類の代謝物について Na⁺依存的な ¹⁴C-AMG の取り込み活性に対する阻害作用を検討した。

ヒト SGLT2 に対する本薬の代謝物(M1、M2、M3、M4、M5 及び M6)の阻害活性の IC₅₀ 値は、それぞれ 686、1870、7110、3690、392 及び 399nmol/L であり、本薬の IC₅₀ 値(7.38nmol/L)の約 53～963 倍であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

また、これら代謝物の SGLT1 に対する阻害活性の IC₅₀ 値は、47500nmol/L 以上であった。

AMG：メチル- α -D-グルコピラノシド

ヒト SGLT に対するイブラグリフロジン代謝物の阻害作用

	ヒト SGLT 阻害活性(IC ₅₀ 値：nmol/L)	
	SGLT2	SGLT1
M1	686 [167, 2820]	99500 [76400, 145000] 1 試行のみで算出
M2	1870 [179, 19600]	>100000
M3	7110 [1280, 39500]	>100000
M4	3690 [532, 25700]	>100000
M5	392 [166, 926]	>100000
M6	399 [303, 525]	47500 [39700, 56800]

IC₅₀ 値は、3 試行の幾何平均値 [95%CI] として示す。M1 の SGLT1 阻害作用については、3 試行のうちの 1 試行のみで値が算出され、残りの 2 試行における IC₅₀ 値は、>100000nmol/L であった。

7. 排泄

非高齢健康成人男性に本剤 1～300mg を空腹時単回経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率は約 1% であった^{3,4)}。

健康成人男性に ¹⁴C-イブラグリフロジン 100mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに大部分(84.4%)の放射能が尿中及び糞中に排泄された。投与後 144 時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 67.9%及び 32.7%(合計 100.6%)であった。呼気中には放射能は検出されなかった(外国人データ)^{52,78)}。

健康成人、高齢者、腎機能低下患者、肝機能低下患者及び 2 型糖尿病患者に経口投与したとき、尿中未変化体排泄率は 0.65%～1.58%の範囲であり、いずれの試験においても尿中未変化体排泄率は低かった。

本剤 100mg を外国人健康成人、2 型糖尿病患者(腎機能正常及び軽度～高度腎機能低下)及び肝機能低下患者に経口投与したとき、代謝物の尿中排泄率はそれぞれ M1 で 2.08%～6.82%、M2 で 34.7%～64.79%、M3 で 3.08%～5.88%、M4 で 5.56%～31.72%及び M6 で 0.938%～1.51%であった。

したがって、本剤を経口投与すると、主に肝臓でグルクロン酸抱合を受け、尿中に代謝物として排泄されると考えられた⁵²⁾。

注)本剤の承認された 1 回用量は 50mg(効果不十分な場合は 100mg まで)である。

8. トランスポーターに関する情報

(*in vitro*)⁷⁹⁾

ヒト P-糖蛋白(P-gp)を発現させたイヌ尿細管上皮細胞由来の Madin-Darby canine kidney II (MDCK II)細胞を用いて、イブラグリフロジンの P-gp に対する基質性を評価した結果、イブラグリフロジンは P-gp の基質になると考えられた。また、P-gp を発現させた MDCK II 細胞を用いてジゴキシンの経細胞輸送に対するイブラグリフロジン(添加濃度 0.412～100 μ mol/L)の影響を検討した結果、検討したいずれの濃度においても影響を及ぼさなかったことから、イブラグリフロジンが併用薬剤に対して P-gp を介した薬物輸送阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能低下患者

① 軽度及び中等度腎機能低下患者 [GL-0073] ^{53, 54)}

正常な腎機能を有する 2 型糖尿病患者(8 例)、及び軽度(9 例)又は中等度腎機能低下(8 例)を伴う 2 型糖尿病患者に本剤 50mg を食前単回経口投与した結果、本剤は速やかに吸収され、投与後約 1 時間で C_{max} に到達し、血漿中未変化体濃度はいずれの群でも二相性に消失した。

腎機能正常患者に対する軽度腎機能低下患者の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比(90%信頼区間)は 1.12(0.83~1.52)及び 0.94(0.69~1.26)、中等度腎機能低下患者の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比(90%信頼区間)は 1.17(0.85~1.60)及び 1.21(0.89~1.65)であった。

1 日尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量は、腎機能正常患者で約 71g、軽度腎機能低下患者で約 61g、中等度腎機能低下患者で約 38g であり、腎機能低下患者で低かった。C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値はそれぞれ腎機能正常患者で 1044.74ng/mL、4821.35ng・h/mL、腎機能軽度低下患者で 1088.77ng/mL 及び 4482.28ng・h/mL、腎機能中等度低下患者で 1160.97ng/mL 及び 5947.60ng・h/mL であった。t_{1/2}には、腎機能低下による影響は認められなかった。

1 日尿中グルコース排泄量 (mg) の要約統計量 (PDAS)

腎機能低下の重症度	評価時点	n	平均値	標準偏差
正常	Day-1(0-24h)	8	56744.7	82414.26
	Day1(0-24h)	8	127851.1	85489.06
軽度	Day-1(0-24h)	9	6872.6	7008.34
	Day1(0-24h)	9	68069.4	29170.20
中等度	Day-1(0-24h)	8	4819.8	11252.30
	Day1(0-24h)	8	43279.8	16950.89

未変化体の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量 (PKAS)

パラメータ	腎機能低下の重症度	n	平均値	標準偏差	幾何平均値
C _{max} (ng/mL)	正常	8	1044.74	347.55	954.47
	軽度	9	1088.77	223.40	1070.48
	中等度	8	1160.97	357.94	1114.89
AUC _{inf} (ng・h/mL)	正常	8	4821.35	1558.49	4570.89
	軽度	9	4482.28	1587.80	4276.95
	中等度	8	5947.60	2461.76	5543.07
T _{max} (h)	正常	8	1.43	1.86	0.96
	軽度	9	0.84	0.26	0.80
	中等度	8	0.95	0.32	0.90
t _{1/2} (h)	正常	8	14.97	4.58	14.34
	軽度	9	15.37	8.46	13.70
	中等度	8	17.08	7.79	15.72

腎機能低下の重症度は、スクリーニング時の日本人用糸球体濾過量(GFR)推算式から推定される GFR 値(eGFR)に基づき、以下のとおり分類した。

- ・正常な腎機能：90mL/min/1.73m²以上
- ・軽度腎機能低下：60mL/min/1.73m²以上 90mL/min/1.73m²未満
- ・中等度腎機能低下：30mL/min/1.73m²以上 60mL/min/1.73m²未満

② 重度腎機能低下患者(外国人データ) [GL-0064] ^{53, 80)}

腎機能の程度が異なる外国人 2 型糖尿病患者に本剤 100mg を空腹時単回経口投与したとき、腎機能正常患者(8 例)に対する重度腎機能低下患者(8 例)の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比(90%信頼区間)は 1.05(0.85~1.31)及び 1.47(1.12~1.92)であった(自然対数変換値に対する分散分析)。

一方、20 時間あたりの尿中グルコース排泄量は、腎機能正常患者で約 49g(ベースライン値：約 1g)であったのに対し、重度腎機能低下患者では約 12g(ベースライン値：約 2g)であった。

注)本剤の承認された 1 回用量は 50mg(効果不十分な場合は 100mg まで)である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 肝機能低下患者(外国人データ) [CL-0063] ^{81, 82)}

中等度(Child-Pugh 分類 B、スコア 7~9)の肝機能低下患者(8 例)に本剤 100mg を空腹時単回経口投与したとき、健康成人(8 例)に対する中等度肝機能低下患者の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比(90%信頼区間)は 1.27(0.93~1.73)及び 1.25(0.94~1.66)であった(投与群、年齢、BMI をモデルに含めた自然対数変換値に対する分散分析)。

肝機能障害が未変化体の薬物動態に及ぼす影響 (PKAS)

	中等度肝機能低下患者(n=8)	肝機能正常被験者(n=8)	幾何平均比(中等度肝機能低下患者／肝機能正常被験者)	幾何平均比の90%信頼区間	P 値
	幾何平均	幾何平均			
AUC _{inf} (ng・h/mL)	11178.27	8950.95 ^a	1.25	[0.94, 1.66]	0.1901
C _{max} (ng/mL)	1691.91	1334.69	1.27	[0.93, 1.73]	0.2004

a : n=7

注)本剤の承認された 1 回用量は 50mg(効果不十分な場合は 100mg まで)である。

3) 高齢者(男女)/非高齢男女(外国人データ) [CL-0052] ^{53, 83)}

① 加齢の影響

健康な非高齢(18 歳以上 45 歳以下、24 例)及び高齢(65 歳以上、25 例)男女に本剤 100mg を 1 日 1 回 14 日間食前反復経口投与したとき、非高齢男性に対する高齢男性の C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均比(90%信頼区間)は 0.99(0.84~1.16)及び 1.21(1.06~1.38)であった。一方、非高齢女性に対する高齢女性の C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均比(90%信頼区間)は 1.25(1.06~1.49)及び 1.45(1.27~1.67)であった(年齢、性別及び年齢と性別との交互作用を固定効果としたモデルを用いて算出)。

血漿中未変化体の薬物動態パラメータに及ぼす年齢の影響 (Day18) (PKAS)

性別	パラメータ	非高齢		高齢		比(高齢／非高齢)	比の 90%信頼区間
		n	最小二乗幾何平均 ^a	n	最小二乗幾何平均 ^a		
女性	AUC _{24h}	10	9441.60	12	13723.56	1.45	[1.27, 1.67]
	C _{max}	10	1649.00	12	2067.93	1.25	[1.06, 1.49]
男性	AUC _{24h}	12	8157.46	12	9849.39	1.21	[1.06, 1.38]
	C _{max}	12	1556.83	12	1535.63	0.99	[0.84, 1.16]

a : 自然対数変換値の最小二乗幾何平均

外れ値は解析の対象外とした。

AUC_{24h} (h・ng/mL)、C_{max} (ng/mL)

VII. 薬物動態に関する項目

② 性差

健康な男性及び女性に本剤 100mg を 1 日 1 回 14 日間食前反復経口投与したとき、非高齢男性に対する非高齢女性の C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均比(90%信頼区間)は 1.06(0.89~1.25)及び 1.16(1.01~1.33)であった。一方、高齢男性に対する高齢女性の C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均比(90%信頼区間)は 1.35(1.15~1.58)及び 1.39(1.22~1.59)であった(年齢、性別及び年齢と性別との交互作用を固定効果としたモデルを用いて算出)。

血漿中未変化体の薬物動態パラメータに及ぼす性別の影響 (Day18) (PKAS)

年齢層	パラメータ	男性		女性		比(女性/ 男性)	比の 90%信頼区間
		n	最小二乗 幾何平均 ^a	n	最小二乗 幾何平均 ^a		
高齢	AUC _{24h}	12	9849.39	12	13723.56	1.39	[1.22, 1.59]
	C _{max}	12	1535.63	12	2067.93	1.35	[1.15, 1.58]
非高齢	AUC _{24h}	12	8157.46	10	9441.60	1.16	[1.01, 1.33]
	C _{max}	12	1556.83	10	1649.00	1.06	[0.89, 1.25]

a : 自然対数変換値の最小二乗幾何平均

外れ値は解析の対象外とした。

AUC_{24h} (h・ng/mL)、C_{max} (ng/mL)

注)本剤の承認された 1 回用量は 50mg(効果不十分な場合は 100mg まで)である。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡 [輸液、インスリン製剤による速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- 2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン製剤による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]

(解説)

- 2.1 薬剤の一般的注意事項として設定した。
- 2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡のような急性代謝失調の状態に対しては、輸液、インスリン療法が必須であり、本剤は適さないため設定した。
- 2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者に対しては、インスリン注射による的確な血糖管理が望まれるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。
[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤投与中は、血糖値等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3カ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切な治療法への変更を考慮すること。
- 8.3 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。
[5.1、5.2、9.2.1、9.2.2 参照]
- 8.4 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。[9.1.2、11.1.2 参照]
- 8.5 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者(高齢者や利尿剤併用患者等)においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。[9.1.3、9.8、10.2、11.1.3 参照]
- 8.6 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。[7.1、7.2、11.1.4 参照]
- 8.6.1 著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。
(1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 特に、1型糖尿病患者、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。

(3) 患者に対し、以下の点を指導すること。

- ・ケトアシドーシスの症状(悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等)。
- ・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
- ・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。

特に、1型糖尿病患者に対しては、上記3点に加えて、ケトアシドーシス発現リスクが高いことも説明すること。

[7.1、7.2、11.1.4 参照]

8.6.2 本剤を含む SGLT2 阻害剤の投与中止後、血漿中半減期から予想されるより長く尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスが持続した症例が報告されているため、必要に応じて尿糖を測定するなど観察を十分に行うこと。[7.1、7.2、11.1.4 参照]

8.7 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。

8.8 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。

8.9 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1 参照]

(解説)

8.1 患者に対しては、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進剤と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクが増加するおそれがある。また、GLP-1 受容体作動薬との併用試験においても低血糖が認められた。これらの薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。(「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

8.2 糖尿病薬の一般的な注意事項を参考に設定した。

8.3 治療期最終時には投与開始時からの血清クレアチニン、eGFR の明らかな変動はみられなかったが、本剤投与 2 週間後わずかに一過性の血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられた。また、類薬(海外)では、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられているので、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。

8.4 糖尿病患者は一般に尿路感染症、皮膚感染症等の感染症にかかりやすいことが知られているが、本剤の薬理作用による尿中グルコース排泄量の増加に伴い、尿路感染症及び性器感染症の発現及び悪化のリスクを高める可能性がある。状態に応じて本剤の休薬を考慮すること。患者に対しては、症状及びその対処方法について説明すること。尿路感染症に関連する有害事象の発現割合は、本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験ではプラセボ群と本剤各用量群の間で明らかな違いはみられなかった。腎盂腎炎等の重篤な尿路感染症発現に対する本剤の関連性は不明だが、作用機序から本剤が起炎菌の増殖を促進する可能性も考えられる。性器感染症に関連する有害事象は、本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験においてプラセボ群に比べ本剤群で発現割合が高く、男性より女性で多く認められた。また、市販後の SGLT2 阻害剤投与において、腎盂腎炎があらわれた後に敗血症を起こす症例が集積されたことから、尿路感染を起こして、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至る旨を記載した。さらに、国内外において、SGLT2 阻害剤と因果関係が否定できない外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)を認めた症例が報告されていることから「重要な基本的注意」の項に追記し注意喚起することとした。診療時には十分注意すること。

8.5 本剤は SGLT2 によるグルコース再吸収を阻害するため、尿中グルコース排泄量の増加により尿浸透圧が上昇し、浸透圧利尿によって尿量が増え、体液量に影響を及ぼす可能性がある。

本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験では、ヘマトクリットや BUN などのわずかな増加が認められており、体液量減少に関連する有害事象として最も多くみられたものは口渇であった。多尿、頻尿を来し、脱水症状を起こすおそれがあるため、口渇感等の患者の状態を観察し、脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。患者に対しては、口渇感等に注意し適度な水分補給を行うよう指導すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

また、潜在的に体液喪失のリスクを有する患者では、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を未然に防ぐことが大切である。特に高齢者や利尿剤の併用、体内の水分調節に関わる内分泌機能異常、下痢・嘔吐のある血糖コントロール不良の患者に対しては、十分に注意すること。夏場は発汗などにより水分を失いやすいため、特に注意すること。

- 8.6 本剤の薬理作用によりエネルギー源の一つであるグルコースが尿中に排泄されるため、それに伴い脂肪酸代謝が亢進し、脂肪量が減少することが推察される。その結果として、体重減少に加えてケトン体が増加する可能性が考えられる。
- 8.6.1 一般に、糖尿病患者では、インスリン不足のために体内の糖をエネルギーとして十分に利用できず、脂肪酸代謝が亢進し、尿中ケトン体の増加を認めることがある。
尿中ケトン体又は血中ケトン体は糖尿病における病状を確認する一つの臨床検査として使用されているが、本剤投与中は血糖コントロールが良好な場合でも、尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加を呈することがあるため、診療時には十分注意すること。本剤の2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験では、本剤によるケトン体増加の程度は臨床上的問題とならない程度であることが示されている。また、1型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験ではケトアシドーシスの発現はなかったものの、1型糖尿病のようなインスリン依存状態の患者では、急激な高血糖や糖尿病性ケトアシドーシスが発現する可能性があることから、1型糖尿病患者及びインスリン分泌能が低下している患者では糖尿病性ケトアシドーシスの発現リスクの上昇が否定できないため、投与する際は観察を十分に行うこと。
- 8.6.2 SGLT2 阻害剤全般において、投与中止後、血漿中半減期から予想されるより長く尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスが遷延した国内症例が複数報告されている⁸⁴⁻⁸⁷。SGLT2 阻害剤における投与中止後の尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスの遷延について、現時点で発現機序は明確ではないものの、SGLT2 阻害剤共通のリスクである可能性があり、医療現場において、尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスの遷延の可能性を踏まえた適切な対応の結果、重大な転帰を回避できる可能性があるため、注意喚起することとした。
- 8.7 尿の生成自体が著しく減少している無尿、乏尿では、本剤の尿中グルコース排泄促進作用は著しく損なわれ、効果が発揮できない。また、未治療の排尿困難、尿閉の患者では、本剤の十分な効果が期待できない可能性や、排尿困難、尿閉の病態悪化につながる可能性があるため、十分な排尿が行われるよう排尿困難、尿閉に対する治療や処置を優先すること。排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉に対する治療を行っていない患者に対しては、他の治療法を考慮すること。
- 8.8 本剤投与による体重減少は、尿中グルコース排泄に伴う浸透圧利尿による水分量減少と、体内に蓄積されるカロリーの減少に伴う脂肪減少が背景にあるものと考えられる。
- 8.9 本剤投与により、低血糖症状が起こるおそれがあることから、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与する際には注意が必要と考え設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全を有する患者
- ・栄養不良状態、るいそう、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態の患者
- ・激しい筋肉運動を行った状態
- ・過度にアルコールを摂取した状態

[8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 尿路感染、性器感染のある患者

症状を悪化させるおそれがある。[8.4、11.1.2 参照]

9.1.3 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）

本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。[8.5、10.2、11.1.3 参照]

(解説)

9.1.1 次に掲げる患者又は状態は低血糖を起こすおそれがあるため設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
脳下垂体機能不全又は副腎機能不全を合併している患者では、グルココルチコイド分泌不全により血糖値が下がった際に十分な血糖値の回復ができず低血糖のリスクを増大させ、また、低血糖に至ると遷延する可能性がある。
 - ・栄養不良状態、るいそう、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
本剤は尿中へのグルコース排出を促進するため体重を減少させることがある。体重減少は一般には糖尿病治療において好ましい作用となるが、本項に該当する患者に対しては栄養不良状態を悪化させるおそれがある。また、栄養不良状態、るいそう、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態では、肝臓におけるグルコースの貯蔵が十分に行われず、そのため本剤の作用により血糖値が低下した場合、血糖値を回復させるだけのグルコースを生成できずに、低血糖を起こすおそれがある。
 - ・激しい筋肉運動
筋肉運動の際に筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると血糖値が低下し、低血糖を起こすおそれがある。
 - ・過度のアルコール摂取者
アルコールは肝臓における糖新生を抑制する作用があり、過度のアルコール摂取者では本剤によって血糖を低下させた際に十分なグルコース生成ができずに低血糖に至る可能性がある。
- 9.1.2 尿路感染症に関連する有害事象の発現割合に、プラセボ群と本剤各用量群の間で明らかな違いはみられなかった。しかしながら、2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験で腎盂腎炎が1,669例中2例にみられ、そのうち1例は下部尿路感染症から上部尿路感染症に進展した症例であった。腎盂腎炎等の重篤な尿路感染症発現に対する本剤の寄与は不明だが、作用機序から本剤が起炎菌の増殖を促進する可能性もある。また、性器感染症に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群と比べ本剤群で発現割合が高かったが、重篤化した症例はみられなかった。性器感染症で重篤化した症例はないものの本剤により発現リスクを高めており、症状を悪化させる可能性もある。
- 9.1.3 市販後のSGLT2阻害剤投与において、脱水及びそれに引き続く脳梗塞を含む血栓・塞栓症等が発現する重篤な症例が集積されており、市販後に集積された症例の中には、HbA1cが10%を超える血糖コントロールが極めて不良な患者(尿糖が高く、浸透圧利尿が起こりやすい状態)、高齢者及び利尿剤併用患者等の体液量減少を起こしやすい患者が認められている。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者

投与しないこと。本剤の効果が期待できない。[5.1、8.3、16.6.1 参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の効果が十分に得られない可能性がある。[5.2、8.3、16.6.1、17.1.11、17.1.12 参照]

(解説)

臨床試験成績より、腎機能低下に伴い血糖降下作用が減弱することが示唆された。本剤は糸球体で濾過されたグルコースの腎尿細管での再吸収を阻害することによって血糖降下作用を発揮するため、著しく糸球体濾過量が低下している重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないことより設定した。また、中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断するよう設定した。(「V.5.(5)1腎機能低下患者試験(2型糖尿病患者)」、「V.2.効能又は効果に関連する注意 5.1」及び「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由 8.3」の項参照)

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

9.3.1 本剤は主に肝臓で代謝を受けると考えられることから、重度肝機能低下患者では中等度肝機能低下患者以上の曝露量の増加が想定されるものの、中等度肝機能低下患者における未変化体の曝露量の上昇は健康成人に比較して C_{max} で約 27%、AUC_{inf} で約 25%にとどまること⁷⁸⁾、更に本剤の消失に対して腎臓での代謝の寄与が示唆されていることを考慮すると、重度肝機能低下患者における曝露量の増加も安全性に大きく影響する程度ではないと考えられる。しかしながら、重度肝機能低下患者に対しては使用経験がなく安全性が確立していないことから設定した。

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。類薬の動物実験(ラット)で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿管の拡張が報告されている。また、本剤の動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。

(解説)

妊婦に対する使用経験がなく、安全性は確立されていないことから設定した。
また、動物実験(ラット)で胎児への移行、出生時の体重増加抑制が報告されていること、類薬の動物実験(ラット)で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿管の拡張が報告されていることから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。

(解説)

授乳婦に対する使用経験がなく、安全性は確立されていないことから設定した。
また、動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されていることから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

高齢者では脱水症状(口渴等)の認知が遅れるおそれがある。[8.5、11.1.3 参照]

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、脱水症状を来しやすいと考えられる。また、口渴への感受性が低下しているため脱水症状(口渴等)の認知が遅れるおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主として UGT2B7 によるグルクロン酸抱合代謝を受ける。[16.4 参照]

(解説)

「Ⅶ. 6. (2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率」の項参照)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1 受容体作動薬 DPP-4 阻害剤 等 [11.1.1、11.1.4 参照]	低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬の減量を検討すること。ただし、1 型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。	血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系薬剤 等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱されるおそれがある。
利尿作用を有する薬剤 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等 [8.5、9.1.3、11.1.3 参照]	利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強されるおそれがある。

(解説)

【糖尿病用薬】

作用機序の異なる糖尿病用薬の併用により、血糖降下作用が相加的に増強されるおそれがあること、1 型糖尿病のようなインスリン依存状態の患者では、インスリン製剤を減量する場合、糖尿病性ケトアシドーシスが発現する可能性があることから設定した。(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.6、8.6.1、8.6.2」の項参照)

【血糖降下作用を増強する薬剤】

これらの薬剤との併用により、本剤の血糖降下作用が増強され、低血糖が起こるおそれがあることから設定した。

【血糖降下作用を減弱する薬剤】

これらの薬剤との併用により、本剤の血糖降下作用が減弱され、血糖コントロール不良になるおそれがあることから設定した。

【利尿作用を有する薬剤】

これらの薬剤との併用により、利尿作用が過剰にみられるおそれがあることから設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(1.0%^{注1})

低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

[7.2、8.1、8.9、9.1.1、10.2、17.1.1-17.1.14 参照]

11.1.2 腎盂腎炎(0.1%)、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)(頻度不明)、敗血症(頻度不明)

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)があらわれ、敗血症(敗血症性ショックを含む)に至ることがある。[8.4、9.1.2 参照]

11.1.3 脱水(0.2%)

口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。[8.5、9.1.3、9.8、10.2 参照]

11.1.4 ケトアシドーシス(頻度不明)

ケトアシドーシス(糖尿病性ケトアシドーシスを含む)があらわれることがある。[7.1、7.2、8.6、8.6.1、8.6.2、10.2 参照]

11.1.5 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

注1)承認時までの国内の臨床試験(他の糖尿病薬と併用しない場合)の試験結果に基づいている。

(解説)

11.1.1 低血糖

臨床試験においては重篤なものはみられなかったが、本剤との関連性が否定されなかった低血糖は認められており、市販後に重篤な転帰に至る低血糖の発現が否定できないことから、重大な副作用の項に記載した。(「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」の項参照)

11.1.2 腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)、敗血症

2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において本剤との関連性が否定されなかった腎盂腎炎が1,669例中2例(0.1%)にみられ、そのうち1例は下部尿路感染症から上部尿路感染症に進展した症例であった。腎盂腎炎等の重篤な尿路感染症発現に対する本剤の寄与は不明だが、作用機序から本剤が起炎菌の増殖を促進する可能性もあるため記載した。また、市販後のSGLT2阻害剤投与において、腎盂腎炎があらわれた後に敗血症を起こす症例が集積されたことから、「重大な副作用」の項に、腎盂腎炎に加えて「敗血症」を追記した。さらに、国内外において、SGLT2阻害剤と因果関係が否定できない外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)を認めた症例が報告されていることから「重大な副作用」の項に追記し注意喚起することとした。(「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」の項参照)

11.1.3 脱水

市販後のSGLT2阻害剤投与において、脱水及びそれに引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等が発現する重篤な症例が集積されたことから、「重大な副作用」の項へ「脱水」を追記し、従来より広範囲の患者に対して注意喚起することとした。(「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由 8.5」の項参照)

11.1.4 ケトアシドーシス

市販後のSGLT2阻害剤投与において、ケトアシドーシスの症例が集積されたことから、「重大な副作用」の項に「ケトアシドーシス」を追記し、注意喚起することとした。著しい血糖の上昇を伴わないケトアシドーシスの症例が集積されていることから、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトアシドーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある旨を追記し、ケトアシドーシスの症状、処置、ケトアシドーシスを発現しやすい患者等の情報を具体的に記載した。(「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由 8.6、8.6.1、8.6.2」の項参照)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.5 ショック、アナフィラキシー

本剤の市販後において、本剤と因果関係が否定できない症例が集積されたことから「重大な副作用」の項に「ショック、アナフィラキシー」を追記し、注意喚起することとした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			貧血	
眼障害			糖尿病網膜症	眼瞼浮腫
胃腸障害		便秘	下痢、胃炎、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、腹部膨満、齲歯、悪心	嘔吐
全身障害及び投与局所様態		口渇、体重減少	空腹、倦怠感	顔面浮腫、脱力感
肝胆道系障害			肝機能異常、脂肪肝	
感染症		膀胱炎	鼻咽頭炎、外陰部膣カンジダ症、細菌尿	
代謝及び栄養障害			ケトシス	
筋骨格系及び結合組織障害			筋痙縮	筋肉痛、背部痛
神経系障害			糖尿病性ニューロパチー、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、感覚鈍麻	
腎及び尿路障害	頻尿	多尿	尿管結石、腎結石症	
生殖系及び乳房障害		陰部そう痒症		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			上気道の炎症	
皮膚及び皮下組織障害 ^{注2)}			湿疹、発疹、蕁麻疹、薬疹、そう痒症	
血管障害			高血圧	
臨床検査		尿中 β_2 ミクログロブリン増加、血中ケトン体増加	尿中 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿潜血陽性、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、尿中 α_1 ミクログロブリン増加、尿量増加	

注 2)投与初期に比較的多く発現していることから、投与後は十分な観察を行い、症状がみられた場合は投与を中止するなどし、必要に応じて皮膚科専門医と相談して適切な処置を行うこと。

(解説)

本剤の初回承認時(2 型糖尿病)及び効能又は効果追加承認時(1 型糖尿病)に実施した国内の臨床試験成績を併合した安全性解析対象集団のうち、本剤投与群の臨床試験成績において 4 例以上認められた副作用(重大な副作用に記載した副作用を除く)を記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1型及び2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における副作用

	2型糖尿病の 適応承認時※1	1型糖尿病の 適応追加承認時※2	合計(%)
安全性解析対象例数	1,669	201	1,870
副作用発現例数(%)	549(32.9)	197(98.0)	746(39.9)

副作用等の種類	2型糖尿病の適応 承認時の発現例数(%)	1型糖尿病の適応追加 承認時の発現例数(%)	合計(%)
血液およびリンパ系障害	8(0.5)	1(0.5)	9(0.5)
貧血	4(0.2)	1(0.5)	5(0.3)
溶血性貧血	1(0.1)	—	1(0.1)
鉄欠乏性貧血	3(0.2)	—	3(0.2)
心臓障害	10(0.6)	—	10(0.5)
急性心筋梗塞	1(0.1)	—	1(0.1)
不安定狭心症	1(0.1)	—	1(0.1)
不整脈	1(0.1)	—	1(0.1)
心房細動	2(0.1)	—	2(0.1)
心筋梗塞	1(0.1)	—	1(0.1)
動悸	1(0.1)	—	1(0.1)
心室性期外収縮	3(0.2)	—	3(0.2)
耳および迷路障害	5(0.3)	1(0.5)	6(0.3)
メニエール病	1(0.1)	—	1(0.1)
乗物酔い	—	1(0.5)	1(0.1)
回転性めまい	2(0.1)	—	2(0.1)
頭位性回転性めまい	1(0.1)	—	1(0.1)
突発性難聴	1(0.1)	—	1(0.1)
眼障害	17(1.0)	4(2.0)	21(1.1)
アレルギー性結膜炎	1(0.1)	—	1(0.1)
糖尿病網膜症	6(0.4)	—	6(0.3)
眼乾燥	—	2(1.0)	2(0.1)
眼瞼湿疹	1(0.1)	—	1(0.1)
眼瞼浮腫	1(0.1)	1(0.5)	2(0.1)
緑内障	1(0.1)	—	1(0.1)
高眼圧症	1(0.1)	—	1(0.1)
網膜変性	1(0.1)	—	1(0.1)
網膜出血	1(0.1)	—	1(0.1)
網膜静脈閉塞	1(0.1)	—	1(0.1)
霧視	1(0.1)	—	1(0.1)
硝子体浮遊物	1(0.1)	—	1(0.1)
強膜出血	1(0.1)	—	1(0.1)
結膜充血	1(0.1)	—	1(0.1)
眼瞼そう痒症	—	1(0.5)	1(0.1)
胃腸障害	101(6.1)	16(8.0)	117(6.3)
腹部不快感	—	1(0.5)	1(0.1)
腹部膨満	5(0.3)	1(0.5)	6(0.3)
腹痛	2(0.1)	1(0.5)	3(0.2)
下腹部痛	1(0.1)	—	1(0.1)
上腹部痛	5(0.3)	1(0.5)	6(0.3)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	2型糖尿病の適応承認時の発現例数(%)	1型糖尿病の適応追加承認時の発現例数(%)	合計(%)
慢性胃炎	2(0.1)	—	2(0.1)
潰瘍性大腸炎	1(0.1)	—	1(0.1)
便秘	53(3.2)	6(3.0)	59(3.2)
齲歯	3(0.2)	3(1.5)	6(0.3)
下痢	8(0.5)	2(1.0)	10(0.5)
十二指腸潰瘍	1(0.1)	—	1(0.1)
消化不良	2(0.1)	—	2(0.1)
嚥下障害	—	1(0.5)	1(0.1)
腸炎	1(0.1)	—	1(0.1)
硬便	2(0.1)	—	2(0.1)
鼓腸	1(0.1)	—	1(0.1)
胃ポリープ	—	1(0.5)	1(0.1)
胃潰瘍	1(0.1)	—	1(0.1)
胃炎	3(0.2)	1(0.5)	4(0.2)
びらん性胃炎	1(0.1)	—	1(0.1)
胃食道逆流性疾患	5(0.3)	—	5(0.3)
痔核	2(0.1)	—	2(0.1)
口唇腫脹	1(0.1)	—	1(0.1)
悪心	2(0.1)	2(1.0)	4(0.2)
口腔内不快感	1(0.1)	—	1(0.1)
歯周病	—	1(0.5)	1(0.1)
直腸ポリープ	1(0.1)	—	1(0.1)
流涎過多	1(0.1)	—	1(0.1)
口内炎	1(0.1)	—	1(0.1)
歯痛	1(0.1)	1(0.5)	2(0.1)
上部消化管出血	1(0.1)	—	1(0.1)
嘔吐	2(0.1)	—	2(0.1)
排便障害	1(0.1)	—	1(0.1)
大腸ポリープ	1(0.1)	—	1(0.1)
痔出血	1(0.1)	—	1(0.1)
口の感覚鈍麻	1(0.1)	—	1(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	101(6.1)	10(5.0)	111(5.9)
無力症	1(0.1)	—	1(0.1)
胸部不快感	3(0.2)	—	3(0.2)
胸痛	1(0.1)	—	1(0.1)
死亡	1(0.1)	—	1(0.1)
異常感	4(0.2)	—	4(0.2)
空腹	15(0.9)	1(0.5)	16(0.9)
倦怠感	9(0.5)	1(0.5)	10(0.5)
末梢性浮腫	3(0.2)	—	3(0.2)
疼痛	1(0.1)	—	1(0.1)
発熱	—	2(1.0)	2(0.1)
口渇	71(4.3)	7(3.5)	78(4.2)
肝胆道系障害	8(0.5)	3(1.5)	11(0.6)
肝機能異常	5(0.3)	2(1.0)	7(0.4)
脂肪肝	3(0.2)	1(0.5)	4(0.2)
胆嚢ポリープ	1(0.1)	—	1(0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	2型糖尿病の適応承認時の発現例数(%)	1型糖尿病の適応追加承認時の発現例数(%)	合計(%)
感染症および寄生虫症	64(3.8)	20(10.0)	84(4.5)
口角口唇炎	2(0.1)	—	2(0.1)
細菌尿	1(0.1)	4(2.0)	5(0.3)
カンジダ性龟头炎	1(0.1)	—	1(0.1)
膀胱炎	20(1.2)	9(4.5)	29(1.6)
胃腸炎	1(0.1)	—	1(0.1)
ウイルス性胃腸炎	1(0.1)	—	1(0.1)
性器カンジダ症	1(0.1)	1(0.5)	2(0.1)
陰部ヘルペス	1(0.1)	—	1(0.1)
歯肉炎	1(0.1)	1(0.5)	2(0.1)
帯状疱疹	1(0.1)	—	1(0.1)
インフルエンザ	1(0.1)	1(0.5)	2(0.1)
鼻咽頭炎	6(0.4)	2(1.0)	8(0.4)
臍炎	1(0.1)	—	1(0.1)
歯周炎	2(0.1)	1(0.5)	3(0.2)
咽頭炎	1(0.1)	—	1(0.1)
腎盂腎炎	2(0.1)	—	2(0.1)
副鼻腔炎	1(0.1)	—	1(0.1)
皮膚感染	—	1(0.5)	1(0.1)
皮下組織膿瘍	1(0.1)	—	1(0.1)
扁桃炎	1(0.1)	—	1(0.1)
尿道炎	2(0.1)	1(0.5)	3(0.2)
尿路感染	3(0.2)	—	3(0.2)
膣感染	—	1(0.5)	1(0.1)
外陰部炎	2(0.1)	—	2(0.1)
外陰部膣カンジダ症	17(1.0)	1(0.5)	18(1.0)
ヘリコバクター性胃炎	1(0.1)	—	1(0.1)
無症候性細菌尿	1(0.1)	1(0.5)	2(0.1)
真菌性性器感染	1(0.1)	—	1(0.1)
細菌性膣炎	1(0.1)	—	1(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	—	2(1.0)	2(0.1)
歯牙破折	—	1(0.5)	1(0.1)
半月板損傷	—	1(0.5)	1(0.1)
臨床検査	133(8.0)	37(18.4)	170(9.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(0.2)	—	3(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(0.2)	—	3(0.2)
β_2 ミクログロブリン増加	1(0.1)	2(1.0)	3(0.2)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	41(2.5)	—	41(2.2)
β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	5(0.3)	—	5(0.3)
血中コレステロール増加	—	1(0.5)	1(0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	1(0.5)	1(0.1)
血中クレアチニン増加	3(0.2)	—	3(0.2)
血中副甲状腺ホルモン増加	1(0.1)	—	1(0.1)
血中カリウム増加	3(0.2)	—	3(0.2)
血圧低下	1(0.1)	1(0.5)	2(0.1)
血中尿酸増加	3(0.2)	—	3(0.2)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	2型糖尿病の適応承認時の発現例数(%)	1型糖尿病の適応追加承認時の発現例数(%)	合計(%)
心電図 T 波逆転	1(0.1)	—	1(0.1)
好酸球数増加	2(0.1)	—	2(0.1)
ヘマトクリット増加	1(0.1)	—	1(0.1)
尿中血陽性	5(0.3)	—	5(0.3)
ヘモグロビン増加	1(0.1)	—	1(0.1)
肝機能検査異常	1(0.1)	—	1(0.1)
低比重リポ蛋白増加	—	1(0.5)	1(0.1)
前立腺特異性抗原増加	1(0.1)	—	1(0.1)
赤血球数増加	2(0.1)	—	2(0.1)
尿中赤血球陽性	1(0.1)	—	1(0.1)
体重減少	39(2.3)	12(6.0)	51(2.7)
白血球数増加	1(0.1)	—	1(0.1)
尿中白血球陽性	1(0.1)	1(0.5)	2(0.1)
血中リン増加	1(0.1)	—	1(0.1)
尿中蛋白陽性	3(0.2)	—	3(0.2)
尿中アルブミン/クレアチニン比増加	12(0.7)	—	12(0.6)
血中ケトン体増加	4(0.2)	21(10.4)	25(1.3)
尿中ケトン体陽性	7(0.4)	3(1.5)	10(0.5)
細菌検査陽性	3(0.2)	—	3(0.2)
尿量増加	1(0.1)	3(1.5)	4(0.2)
肝酵素上昇	1(0.1)	—	1(0.1)
血液検査異常	2(0.1)	—	2(0.1)
便潜血陽性	1(0.1)	—	1(0.1)
α ₁ ミクログロブリン増加	8(0.5)	—	8(0.4)
代謝および栄養障害	20(1.2)	196(97.5)	216(11.6)
脱水	3(0.2)	1(0.5)	4(0.2)
糖尿病	1(0.1)	—	1(0.1)
痛風	1(0.1)	—	1(0.1)
高尿酸血症	—	1(0.5)	1(0.1)
低血糖	9(0.5)	196(97.5)	205(11.0)
無自覚性低血糖	1(0.1)	—	1(0.1)
食欲亢進	3(0.2)	—	3(0.2)
ケトーシス	—	6(3.0)	6(0.3)
体重変動	1(0.1)	—	1(0.1)
食欲減退	2(0.1)	1(0.5)	3(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	13(0.8)	5(2.5)	18(1.0)
関節炎	2(0.1)	—	2(0.1)
背部痛	1(0.1)	1(0.5)	2(0.1)
骨痛	1(0.1)	—	1(0.1)
頸部脊柱管狭窄症	1(0.1)	—	1(0.1)
筋痙縮	3(0.2)	2(1.0)	5(0.3)
筋肉痛	2(0.1)	—	2(0.1)
四肢痛	1(0.1)	1(0.5)	2(0.1)
関節リウマチ	—	1(0.5)	1(0.1)
変形性脊椎症	1(0.1)	—	1(0.1)
腱鞘炎	1(0.1)	—	1(0.1)
筋肉疲労	1(0.1)	—	1(0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	2型糖尿病の適応承認時の発現例数(%)	1型糖尿病の適応追加承認時の発現例数(%)	合計(%)
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(0.2)	—	4(0.2)
結腸癌	1(0.1)	—	1(0.1)
子宮癌	1(0.1)	—	1(0.1)
前立腺癌	1(0.1)	—	1(0.1)
直腸新生物	1(0.1)	—	1(0.1)
神経系障害	42(2.5)	7(3.5)	49(2.6)
脳梗塞	2(0.1)	—	2(0.1)
糖尿病性ニューロパチー	5(0.3)	—	5(0.3)
浮動性めまい	12(0.7)	—	12(0.6)
体位性めまい	4(0.2)	—	4(0.2)
顔面麻痺	1(0.1)	—	1(0.1)
頭痛	7(0.4)	4(2.0)	11(0.6)
感覚鈍麻	7(0.4)	3(1.5)	10(0.5)
片頭痛	1(0.1)	—	1(0.1)
一過性脳虚血発作	1(0.1)	—	1(0.1)
振戦	4(0.2)	—	4(0.2)
精神障害	3(0.2)	—	3(0.2)
不眠症	2(0.1)	—	2(0.1)
適応障害	1(0.1)	—	1(0.1)
腎および尿路障害	176(10.5)	16(8.0)	192(10.3)
排尿困難	2(0.1)	1(0.5)	3(0.2)
血尿	2(0.1)	—	2(0.1)
水腎症	2(0.1)	—	2(0.1)
緊張性膀胱	2(0.1)	—	2(0.1)
ケトン尿	—	3(1.5)	3(0.2)
腎結石症	4(0.2)	—	4(0.2)
夜間頻尿	4(0.2)	—	4(0.2)
頻尿	145(8.7)	8(4.0)	153(8.2)
多尿	31(1.9)	1(0.5)	32(1.7)
腎障害	1(0.1)	—	1(0.1)
尿失禁	2(0.1)	—	2(0.1)
尿閉	—	2(1.0)	2(0.1)
糖尿病性腎症	—	1(0.5)	1(0.1)
尿管結石症	6(0.4)	—	6(0.3)
生殖系および乳房障害	25(1.5)	9(4.5)	34(1.8)
萎縮性外陰膣炎	1(0.1)	—	1(0.1)
子宮内膜症	—	1(0.5)	1(0.1)
女性化乳房	1(0.1)	—	1(0.1)
閉経期症状	1(0.1)	—	1(0.1)
不規則月経	—	1(0.5)	1(0.1)
前立腺炎	2(0.1)	—	2(0.1)
陰部そう痒症	15(0.9)	6(3.0)	21(1.1)
びらん性亀頭炎	1(0.1)	—	1(0.1)
外陰膣そう痒症	2(0.1)	1(0.5)	3(0.2)
前立腺石灰化	1(0.1)	—	1(0.1)
生殖器不快感	1(0.1)	—	1(0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	2型糖尿病の適応承認時の発現例数(%)	1型糖尿病の適応追加承認時の発現例数(%)	合計(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(0.4)	1(0.5)	8(0.4)
鼻出血	1(0.1)	—	1(0.1)
上気道の炎症	5(0.3)	1(0.5)	6(0.3)
口腔咽頭痛	1(0.1)	1(0.5)	2(0.1)
皮膚および皮下組織障害	48(2.9)	9(4.5)	57(3.0)
ざ瘡	1(0.1)	—	1(0.1)
脱毛症	2(0.1)	—	2(0.1)
冷汗	4(0.2)	—	4(0.2)
皮膚炎	2(0.1)	1(0.5)	3(0.2)
接触性皮膚炎	—	1(0.5)	1(0.1)
薬疹	3(0.2)	1(0.5)	4(0.2)
異汗性湿疹	1(0.1)	—	1(0.1)
湿疹	14(0.8)	2(1.0)	16(0.9)
皮脂欠乏性湿疹	2(0.1)	—	2(0.1)
掌蹠角皮症	—	1(0.5)	1(0.1)
丘疹	—	1(0.5)	1(0.1)
そう痒症	3(0.2)	1(0.5)	4(0.2)
膿疱性乾癬	1(0.1)	—	1(0.1)
発疹	9(0.5)	1(0.5)	10(0.5)
蕁麻疹	6(0.4)	2(1.0)	8(0.4)
全身紅斑	1(0.1)	—	1(0.1)
全身性そう痒症	1(0.1)	—	1(0.1)
中毒性皮疹	1(0.1)	—	1(0.1)
血管障害	7(0.4)	—	7(0.4)
高血圧	5(0.3)	—	5(0.3)
起立性低血圧	1(0.1)	—	1(0.1)
ほてり	1(0.1)	—	1(0.1)

(注)MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.19.0 で作成。各副作用名は PT(基本語)で示した。

※1：2型糖尿病の適応承認時(第Ⅱ相用量設定試験 [CL-0103]、第Ⅲ相単独療法試験 [CL-0105]、長期投与試験(52週) [CL-0121]、メトホルミン併用試験 [CL-0106]、ピオグリタゾン併用試験 [CL-0107]、スルホニルウレア剤併用試験 [CL-0109]、 α -GI 併用試験 [CL-0108]、DPP-4 阻害剤併用試験 [CL-0110]、ナテグリニド併用試験 [CL-0111]、腎機能低下患者試験 [CL-0072]、長期投与試験 [CL-0122]、血糖日内変動試験 [CL-0070]、腎機能低下患者 PK/PD 試験 [CL-0073])

※2：1型糖尿病の適応追加承認時(T1DM 患者 PK/PD 試験 [CL-6001]、T1DM 患者 第Ⅲ相試験 [CL-6002])

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清 1,5-AG(1,5-アンヒドログルシトール)低値を示す。尿糖、血清 1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならない。

(解説)

本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、尿糖の臨床検査は慢性的に陽性となる。また、血清 1,5-AG(1,5-アンヒドログルシトール)値は尿糖排泄の影響を受けるため、本剤の服用中は血清 1,5-AG が低値を示すことが考えられる。尿糖、血清 1,5-AG は糖尿病における病状を確認する一つの臨床検査として使用されており、本剤服用時にはその測定結果だけでは血糖コントロールを判断することができないため注意が必要と考え設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

一般的留意事項として記載した。

本剤は PTP(Press Through Package)包装の仕様となっているので、日薬連第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。

PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがあるので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう患者へ指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄ラットに本剤 12.5、40、125、250mg/kg/日(250mg/kg/日群は雌のみで実施)を 104 週間反復経口投与したがん原性試験において、40mg/kg/日以上雄及び 125mg/kg/日以上雌で副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。ラットに本剤 40mg/kg/日(雄)又は 125mg/kg/日(雌)を反復経口投与したときの曝露量(AUC_{24h})は、最大臨床推奨用量(1 日 1 回 100mg)の約 10 倍又は約 60 倍であった。

(解説)

雌雄ラットに本剤 12.5、40、125、250mg/kg/日(250mg/kg/日群は雌のみで実施)を 104 週間反復経口投与したがん原性試験において、40mg/kg/日以上雄及び 125mg/kg/日以上雌で副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度の増加が認められた。ラットに本剤 40mg/kg/日(雄)又は 125mg/kg/日(雌)を反復経口投与したときの曝露量(AUC_{24h})は、最大臨床推奨用量(1 日 1 回 100mg)の約 10 倍又は約 60 倍だった。

一般にラットでは副腎髄質の褐色細胞腫は加齢に伴い自然発症するが、自然発症性の褐色細胞腫の発生頻度を増加させる重要な因子として、栄養学的要因、特にカルシウムがその発生に大きく影響することがよく知られている⁸⁸⁾。本薬の場合も、褐色細胞腫の増加は SGLT2 阻害作用の代償性変化である摂餌量増加に伴うカルシウム吸収の増加が主な原因と考えられ、血中カルシウムの上昇を介した副腎髄質細胞機能の亢進が長期間持続したためにラットに自然発生する副腎髄質褐色細胞腫の発生頻度が増加したものと考えられている。また、他の SGLT2 阻害剤(カナグリフロジン)ではラットの腸管内における SGLT1 阻害作用によって腸管からのグルコースの吸収抑制が生じることで、腸内細菌叢の活性化による腸管内 pH の低下に伴って、腸管からのカルシウム吸収が増加することにより、ラットでは副腎髄質褐色細胞腫の発生頻度が増加すると報告されていることから、本薬でも同じ機序によりカルシウムの吸収量が増大し、副腎髄質褐色細胞腫が増加した可能性も考えられている。

一般的にラットと、ヒトを含めた他の動物種の間では、副腎髄質に機能的差異があり、ラットでは種々の化学物質、あるいは食品添加物であるポリオール類(マンニトール、キシリトール等)、乳糖、あるいはビタミン D の摂取により、カルシウム吸収の増加に伴い副腎髄質の褐色細胞腫が増加するが、一方、マウスやイヌ及びヒトではこれらを長期投与しても副腎髄質の褐色細胞腫は生じないことから、カルシウムの吸収増加を介した副腎髄質の増殖性変化はラット特有の現象と考えられている⁸⁹⁻⁹²⁾。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本薬投与によりマウス及びカニクイザルでは血中カルシウムの上昇は認められず、褐色細胞腫の発現も認められなかった。ヒトではマウスやカニクイザルと同様に本薬投与により血中カルシウム濃度に臨床上問題となるような影響は認められないことから、ラットと同じ機序で褐色細胞腫がヒトで発現するリスクはないと考えられている。したがって、本薬投与によりラットでは副腎髄質褐色細胞腫の増加がみられたものの、カルシウムの吸収増加を介したラットの副腎髄質に特有の現象で、ヒトへの外挿性には乏しい所見と考えられた。

これまでに実施された臨床試験では、副腎髄質褐色細胞腫の発生は認められておらず、また、ヒト褐色細胞腫のスクリーニング検査⁹³⁾として尿中メタネフリン及びノルメタネフリンの検査を実施した一部の第Ⅲ相臨床試験(検査例数はそれぞれ 589 例、592 例)においてもスクリーニング基準(クレアチニン補正值>基準値上限の3倍)を超える異常は認められなかった。
以上のことから、ヒトにおいては副腎髄質褐色細胞腫に対する安全性上の懸念は極めて小さいと考えられた。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験⁹⁴⁾

評価対象となる組織 (評価項目)	動物種(n)/系統	濃度又は投与量 [投与方法]	特記すべき所見												
中枢神経系 (一般症状及び行動)	ラット/SD(雄:6例)/	10、100、 1000mg/kg [経口]	1000mg/kg まで影響なし												
心血管系 (hERG 電流)	hERG チャネル発現 HEK293 細胞(5群)	0.1、1、 10 μ mol/L [<i>in vitro</i>]	10 μ mol/L まで影響なし												
心血管系 (摘出乳頭筋における静止 膜電位、活動電位振幅、最大 立ち上がり速度及び活動電 位持続時間)	モルモット/ Hartley(5群)	0.1、1、 10 μ mol/L [<i>in vitro</i>]	10 μ mol/L まで影響なし												
心血管系及び呼吸系 (一般症状、血圧、心拍数、 心電図、呼吸数、血液ガス)	カニクイザル (雄:4例) (無麻酔テレメトリー)	10、100、 1000mg/kg [経口]	1000mg/kg まで血圧、心拍数、心電図、 呼吸数及び血液ガスに影響なし。 1000mg/kg の投与後 24 及び 48 時間に便 色調異常(白色薬物混入便)。 投与日のイプラグリフロジンの トキシコキネティクス <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>投与量 (mg/kg)</th> <th>Cmax (ng/mL)</th> <th>AUC_{24h} (ng・h/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10</td> <td>3990</td> <td>32100</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>36900</td> <td>363000</td> </tr> <tr> <td>1000</td> <td>75100</td> <td>1030000</td> </tr> </tbody> </table>	投与量 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	AUC _{24h} (ng・h/mL)	10	3990	32100	100	36900	363000	1000	75100	1030000
投与量 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	AUC _{24h} (ng・h/mL)													
10	3990	32100													
100	36900	363000													
1000	75100	1030000													

hERG: ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子、HEK293: ヒト胎児腎臓由来株化細胞

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

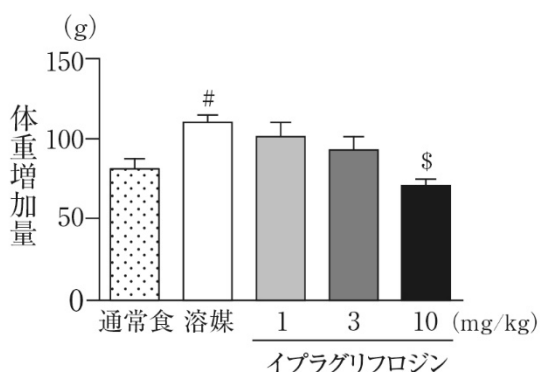
(3) その他の薬理試験

高脂肪食負荷ラットにおける抗肥満作用(反復経口投与)⁹⁵⁾

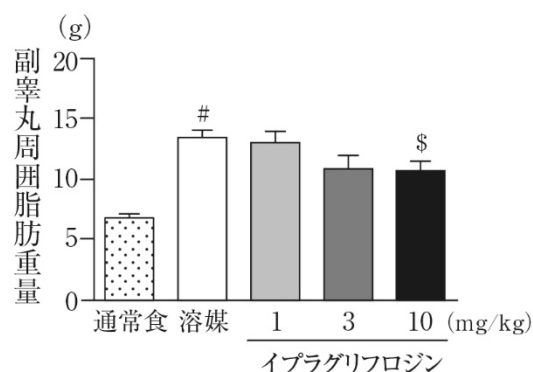
雄性 SD ラットに高脂肪食を 22 日間負荷して肥満を惹起した高脂肪食負荷ラット(10 週齢、各群 7~8 例)に、高脂肪食継続下で本薬(1、3、10mg/kg)あるいは対照溶媒を 1 日 1 回 30 日間反復経口投与し、本薬の抗肥満作用を検討した。なお、正常対照である通常食群には、試験を通じて通常食を給餌した。その結果、高脂肪食負荷溶媒投与群では、通常食群と比較して体重及び副睾丸周囲脂肪重量の有意な増加が認められた。本薬 10mg/kg 投与群は、溶媒投与群と比較して有意に体重増加及び副睾丸周囲脂肪重量を低下させた。

高脂肪食負荷ラットにおけるイプラグリフロジン反復経口投与による抗肥満作用

(A) 体重増加量



(B) 副睾丸周囲脂肪重量



図中の各カラムは 8 例の平均値±標準誤差を示す(溶媒投与群及びイプラグリフロジン 3mg/kg 投与群は 7 例)。

#は通常食群に対する有意差を、\$は溶媒投与群に対する有意差を示す [# : P<0.05、Student の t 検定 :

\$: P<0.025(下側)、Williams 検定]。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験⁹⁶⁾

動物種 (n)	投与量(mg/kg) [投与経路]	概略の致死量 (mg/kg)
SD ラット (1 群雌雄各 n=5)	雄 : 0、1000、2000 [経口] 雌 : 0、250、500、1000、2000 [経口]	雄 : >2000 雌 : 1000
カニクイザル (1 群雌雄各 n=1)	300、1000、2000 [経口]	雌雄 : >2000

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験⁹⁷⁾

動物種 (n)	投与 期間	投与量 (mg/kg/日) [投与経路]	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
SD ラット (1 群雌雄 各 n=12)	2 週間	0、1、10、100、 1000 [経口]	1	<u>10mg/kg/日以上</u> ：BUN の上昇、腎臓重量の増加、遠位尿細管及び集合管の拡張、ヘンレ係蹄上行脚細胞の肥大、AST の上昇、胃底部及び幽門部のびらんあるいは出血 <u>100mg/kg/日以上</u> ：腎臓集合管細胞の肥大、腎盂移行上皮の過形成、ALT の上昇、十二指腸粘膜のびらん及び肥厚 <u>1000mg/kg/日</u> ：死亡(衰弱死)、摂餌量の減少及び体重の増加抑制、腎臓近位尿細管の拡張及び細胞の肥大・壊死、集合管細胞の単細胞壊死・好塩基性変化、腎乳頭部の壊死、尿管漿膜への細胞浸潤、ALP の上昇、肝臓重量の増加及び肝細胞の肥大、胃底部及び幽門部上皮の単細胞壊死、胃底部粘膜固有層の石灰化、盲腸・回腸・空腸の粘膜肥厚
SD ラット (1 群雌雄 各 n=10)	13 週間	0、0.1、1、10、 100 [経口]	0.1	<u>1mg/kg/日以上</u> ：尿中 NAG 排泄量の増加 <u>10mg/kg/日以上</u> ：体重の増加抑制、尿中 β_2 ミクログロブリン排泄量の増加、BUN の上昇、腎臓重量の増加、近位尿細管(曲部及び直部)の拡張、ヘンレ係蹄上行太脚の拡張、血中タンパク、グロブリン、グルコース、クレアチニン、塩素の低下 <u>100mg/kg/日</u> ：遠位尿細管及び集合管の拡張、近位尿細管(直部)上皮細胞の肥大、AST 及び ALT の上昇、腺胃粘膜上皮の限局性壊死及び粘膜固有層のうっ血・出血、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン及びアルブミンの低下
SD ラット (1 群雌雄 各 n=12)	26 週間	0、0.1、1、10、 100 [経口]	0.1	<u>1mg/kg/日以上</u> ：尿中 NAG 排泄量及び尿中 β_2 ミクログロブリン排泄量の増加、腎臓重量の増加 <u>10mg/kg/日以上</u> ：BUN の上昇、近位尿細管(曲部及び直部)の拡張、ヘンレ係蹄上行太脚の拡張、遠位尿細管及び集合管の拡張、ALT の上昇、十二指腸粘膜上皮の限局性壊死、血中グルコース、アルブミン、A/G 比及びカルシウムの低下 <u>100mg/kg/日</u> ：体重の増加抑制、胃底腺の拡張、腺胃粘膜上皮の限局性壊死、粘膜固有層のうっ血・出血、腺胃粘膜の再生及び炎症細胞浸潤、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血中タンパク及びコレステロールの低下
カニクイザル (1 群雌雄 各 n=3)	2 週間	0、10、100、 1000 [経口]	100	<u>1000mg/kg/日</u> ：死亡(雌 1 例、胃の穿孔及び循環障害)、嘔吐、軟便、水様便、摂餌量及び体重の減少、消瘦、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、網赤血球数の減少、血中タンパク、アルブミン、BUN 及びトリグリセライドの上昇
カニクイザル (1 群雌雄 各 n=3)	13 週間	0、10、100、 300 [経口]	10	<u>100mg/kg/日以上</u> ：尿中 NAG 排泄量及び尿中 β_2 ミクログロブリン排泄量の増加
カニクイザル (1 群雌雄 各 n=4)	52 週間	0、1、10、300 [経口]	10(雄) 1(雌)	<u>10mg/kg/日</u> ：トリグリセライドの上昇 <u>10mg/kg/日以上</u> ：尿中 NAG 排泄量及び尿中 β_2 ミクログロブリン排泄量の増加、血中グルコースの低下 <u>300mg/kg/日</u> ：BUN、AST 及び ALT の上昇

NAG： β -N アセチル D グルコサミニダーゼ

A/G 比：アルブミン/グロブリン比

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験⁹⁸⁾

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験(処置濃度 1.5~5000 μ g/プレート、*in vitro*)において、イプラグリフロジンは遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。

チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(CHL/IU)を用いた染色体異常試験(処置濃度 500 μ g/mL 以下、*in vitro*)では、細胞増殖抑制(細胞増殖率 52%未満)を示す高濃度範囲において、染色体構造異常を持つ細胞数の増加が認められた。SD ラットを用いた小核試験(投与量雄 2000mg/kg/日以下、雌 1000mg/kg/日以下、経口投与)において、イプラグリフロジンの小核誘発性は認められなかった。SD ラットを用いた不定期 DNA 合成試験(投与量 2000mg/kg/日以下、経口投与)において、肝細胞における不定期 DNA 合成誘発作用は認められなかった。

(4) がん原性試験⁹⁹⁾

1) マウスがん原性試験

B6C3F1 マウス(1 群雌雄各 n=60)にイプラグリフロジン 50、150 及び 500mg/kg/日を 1 日 1 回 104 週間反復経口投与した結果、腫瘍性変化はいずれも B6C3F1 マウスで通常観察される変化の範囲内であり、対照群と投与群間に発現頻度の差は認められず、イプラグリフロジンはマウスに対してがん原性を示さないと判断された。

2) ラットがん原性試験

F344 ラット(1 群雌雄各 n=55)にイプラグリフロジン 12.5、40、125 及び 250(雌のみ)mg/kg/日を 1 日 1 回 104 週間反復経口投与した結果、腫瘍性変化として、副腎髄質の良性褐色細胞腫の発現頻度の増加が、雄では 40mg/kg/日以上、雌では 125mg/kg/日以上で認められた。また、副腎髄質の過形成は用量依存的に発現頻度及び程度が増加する傾向が認められた。その他の器官・組織の腫瘍については対照群と投与群間で発現頻度に差は認められなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験¹⁰⁰⁾

試験項目	動物種 (n)	投与期間/投与量 (mg/kg/日) [投与経路]	結果	無毒性量 (mg/kg/日)
受胎能及び着床までの初期胚発生	SD ラット (1 群雌雄 各 n=20)	雄: 交配前 2 週間及び交配期間を含めて剖検の前日まで 雌: 交配前 2 週間及び交配期間を経て妊娠 7 日まで 100、300、1000 [経口]	<u>300mg/kg/日以下</u> : 雌雄ラットの生殖機能(性周期、交尾率、受胎率、交尾までに要した日数、黄体数、着床数)及び初期胚発生(生存胎児数、着床前死亡率、着床後死亡率)に対する影響は認められなかった。 <u>1000mg/kg/日</u> : 交配前に雌雄ラットで死亡及び瀕死(投与 4~7 日に雄 12 例、投与 5~8 日に雌 16 例)が認められたため、この群での生殖機能及び初期胚発生への影響の評価は実施しなかった。	一般毒性学的: 100 未満(雄) 100(雌) 生殖機能及び初期胚発生: 300(雌雄)
胚・胎児発生	SD ラット (1 群雌 n=18~19)	妊娠 7~17 日 100、300、600 [経口]	<u>100mg/kg/日</u> : 母動物の摂餌量の増加が認められた。 <u>300mg/kg/日</u> : 母動物の摂餌量の増加、体重及び投与初期の摂餌量の減少が認められたが、黄体数及び着床数への影響は認められなかった。 <u>600mg/kg/日</u> : 3 例が自発運動の減少、尿道口周囲の被毛の湿りを呈し、妊娠 12 日あるいは 18 日に死亡した。600mg/kg/日の生存例では、体重及び投与初期の摂餌量の減少が認められたが、黄体数及び着床数への影響は認められなかった。胚・胎児の発育遅延に関連した変化(胎児体重及び胎盤重量の減少、胸腺頸部残留児の増加)が認められたが、催奇形性及び胚・胎児致死作用は認められなかった。	母動物: 100 胚・胎児発生: 300
	NZW ウサギ (1 群 n=18~22)	妊娠 6~18 日 30、100、300 [経口]	<u>100mg/kg/日以下</u> : 母動物の摂餌量の増加がみられたが、胚・胎児発生には影響は認められなかった。 <u>300mg/kg/日</u> : 母動物の死亡(3 例)、流産(5 例)、摂餌量の減少及び体重の増加抑制、排糞量の減少、死亡例では暗赤色水様物(膣分泌物)の排泄がみられたが、胚・胎児発生には影響は認められなかった。胚・胎児への影響として、いずれの投与群においても胚・胎児発生には影響は認められなかった。	母動物: 100 胚・胎児発生: 300
出生前及び出生後の発生及び母体の機能	SD ラット (1 群雌 n=20)	妊娠 7 日 ~分娩後 21 日 30、100、300 [経口]	<u>30mg/kg/日</u> : 母動物の摂餌量の増加。 <u>100mg/kg/日</u> : 母動物の摂餌量の増加。 <u>300mg/kg/日</u> : 母動物の摂餌量の増加、体重の増加。母動物の死亡(2 例)及び全児死亡(2 例)が認められ、これらの発生前から母動物では自発運動の減少、赤色眼分泌物、削瘦、体重及び摂餌量の著しい減少がみられた。出生児の身体的発達、感覚機能及び反射、行動、生殖機能について薬物投与に関連した変化は認められなかった。	母動物 一般毒性及び生殖機能: 100 出生児: 100

IX. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験

1) 眼粘膜刺激性試験(ウサギ)¹⁰¹⁾

イブラグリフロジン 100mg を日本白色種ウサギ(雄 n=6)の右眼結膜嚢内に投与した結果、結膜の発赤及び浮腫、分泌物、残存薬物、角膜上皮欠損が認められ、いずれの所見も洗眼群では3日までに、非洗眼群でも8日までに消失した。このようにイブラグリフロジンには軽度な眼粘膜刺激性が認められたが、洗眼により眼粘膜刺激性が軽減することが示された。

2) 血管局所刺激性試験(ウサギ)¹⁰¹⁾

イブラグリフロジン注射液(濃度 0.05mg/mL)を、日本白色種ウサギ(1群雄 n=3)の左耳に、静脈内投与群には10mL/kg、静脈周囲投与群には0.2mL/部位の液量で単回投与した結果、本薬投与に関連した変化は認められず、イブラグリフロジン注射液(濃度 0.05mg/mL)には血管局所刺激性はないと判断された。

3) 皮膚感作性試験(モルモット)¹⁰²⁾

Hartley系雄モルモット(イブラグリフロジン感作群 n=20、溶媒対照群 n=10、陽性対照群 n=5)を用いて皮膚感作性試験(マキシマイゼーション試験)を行った結果、イブラグリフロジン感作群の投与部位に皮膚反応は認められず、イブラグリフロジンはモルモットに対して皮膚感作性をもたないと判断された。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：スーグラ錠 25mg、スーグラ錠 50mg
 処方箋医薬品^{注)}
 注)注意－医師等の処方箋により使用すること
 有効成分：イブラグリフロジン L-プロリン
 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

スーグラ[®]錠 25mg, 50mg を服薬される患者さんへ(RMP のリスク最小化活動のために作成された資材)
 スーグラ[®]錠を服薬される患者さんへ(RMP のリスク最小化活動のために作成された資材)
 スーグラ[®]錠を服薬される 1 型糖尿病患者さんへ(RMP のリスク最小化活動のために作成された資材)
 「私は糖尿病の治療のためスーグラ[®]錠(SGLT2 阻害薬)を服用しています。」
 (RMP のリスク最小化活動のために作成された資材)
 服薬指導用下敷き(1 型糖尿病)(RMP のリスク最小化活動のために作成された資材)
 (「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」及び「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：フォシーガ錠 5mg・10mg、デベルザ錠 20mg、ルセフィ錠 2.5mg・5mg、カナグル錠 100mg、ジ
 ャディアンス錠 10mg・25mg

7. 国際誕生年月日

2014年1月17日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

スーグラ錠 25mg

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
製造販売一部変更 効能又は効果及び用法及び 用量：1 型糖尿病の追加	2018年12月21日	22600AMX00009	2014年4月17日	2014年4月17日

スーグラ錠 50mg

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
製造販売一部変更 50mg 錠の小型化	2015年1月14日	22600AMX00010	2014年4月17日	2014年4月17日
製造販売一部変更 効能又は効果及び用法及び 用量：1 型糖尿病の追加	2018年12月21日			

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2018年12月21日
効能又は効果追加
1型糖尿病

用法及び用量追加
<1型糖尿病>

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイプラグリフロジンとして50mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg1日1回まで増量することができる。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2型糖尿病
8年(2014年1月17日～2022年1月16日)
1型糖尿病
4年(2018年12月21日～2022年12月20日)

12. 投薬期間制限に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」(厚生労働省告示第107号:平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号:平成20年3月19日付)により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
スーグラ錠 25mg	3969018F1022	3969018F1022	123066601	622306601
スーグラ錠 50mg	3969018F2029	3969018F2029	123067301	622306701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Wright, E. M. et al. : J. Intern. Med. 2007 ; 261(1) : 32-43 (PMID : 17222166) [SGL-00028]
- 2) 金塚東 他 : 糖尿病 2010 ; 53(20) : 737-744 [R-06364]
- 3) Kadokura, T. et al. : Diabetol. Int. 2011 ; 2(4) : 172-182 [SGL-00020]
- 4) 社内報告書 : 健康成人・第 I 相試験(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.3)(DIR130186)
- 5) Kadokura, T. et al. : Diabetes Res. Clin. Pract. 2014 ; 106(1) : 50-56 (PMID : 25149596) [SGL-00089]
- 6) 社内報告書 : 2型糖尿病患者・血糖日内変動試験(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.20)(DIR130199)
- 7) 社内報告書 : 1型糖尿病患者・PK/PD試験(2018年12月21日承認 CTD 2.7.6.1)(DIR180297)
- 8) Kaku, K. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2019 ; 21(6) : 1445-1454 (PMID : 30821047) [SGL-00884]
- 9) 社内報告書 : 1型糖尿病患者・PK/PD試験要約(2018年12月21日承認 CTD 2.7.2.2.1)(DIR190224)
- 10) 社内報告書 : PK/PD比較解析(2018年12月21日承認 CTD 2.7.2.3.1.1)(DIR180387)
- 11) 社内報告書 : 健康成人・QT/QTc評価試験(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.18)(DIR130145)
- 12) Kashiwagi, A. et al. : J. Diabetes Investig. 2014 ; 5(4) : 382-391 (PMID : 25411597) [SGL-00073]
- 13) 社内報告書 : 第 II 相用量設定試験(2014年1月17日承認,CTD 2.7.6.21)(DIR130200)
- 14) 社内報告書 : 体重・臨床的有用性(2014年1月17日承認 CTD 2.7.3.3.2.2.2)(DIR130182)
- 15) 社内報告書 : 空腹時インスリン・臨床的有用性(2014年1月17日承認 CTD 2.7.3.3.2.2.5)(DIR130151)
- 16) 社内報告書 : レプチン・臨床的有用性(2014年1月17日承認 CTD 2.7.3.3.2.2.4)(DIR130150)
- 17) 社内報告書 : アディポネクチン・臨床的有用性(2014年1月17日承認 CTD 2.7.3.3.2.2.7)(DIR130152)
- 18) Kashiwagi, A. et al. : Diabetol. Int. 2015 ; 6(1) : 8-18 [SGL-00224]
- 19) 社内報告書 : 2型糖尿病患者・第 III 相単独療法試験(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.22) (DIR130201)
- 20) Kashiwagi, A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2015 ; 17(3) : 304-308 (PMID : 24919820) [SGL-00176]
- 21) 社内報告書 : 2型糖尿病患者・メトホルミン併用試験(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.23)(DIR130202)
- 22) Kashiwagi, A. et al. : Diabetol. Int. 2015 ; 6(2) : 104-116 [SGL-00348]
- 23) 社内報告書 : 2型糖尿病患者・ピオグリタゾン併用試験(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.24)(DIR130203)
- 24) Kashiwagi, A. et al. : Diabetol. Int. 2015 ; 6(2) : 125-138 [SGL-00345]
- 25) 社内報告書 : 2型糖尿病患者・スルホニルウレア剤併用試験(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.25)(DIR130204)
- 26) 社内報告書 : 1型糖尿病患者・第 III 相試験(2018年12月21日承認 CTD 2.7.6.2)(DIR180298)
- 27) Kaku, K. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2019 ; 21(10) : 2284-2293 (PMID : 31173455) [SGL-00932]
- 28) 社内報告書 : 1型糖尿病患者・低血糖に関連する有害事象(2018年12月21日承認 CTD 2.7.4.2.1.5.1)(DIR180404)
- 29) 柏木厚典 他 : 薬理と治療 2014 ; 42(12) : 923-939 [SGL-00165]
- 30) 社内報告書 : 2型糖尿病患者・ α -GI併用試験(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.30)(DIR130206)
- 31) 柏木厚典 他 : 薬理と治療 2014 ; 42(12) : 941-957 [SGL-00167]
- 32) 社内報告書 : 2型糖尿病患者・DPP-4阻害剤併用試験(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.31)(DIR130207)
- 33) 柏木厚典 他 : 薬理と治療 2014 ; 42(12) : 959-975 [SGL-00166]
- 34) 社内報告書 : 2型糖尿病患者・ナテグリニド併用試験(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.32)(DIR130208)
- 35) 柏木厚典 他 : 薬理と治療 2015 ; 43(1) : 85-100 [SGL-00173]
- 36) 社内報告書 : 2型糖尿病・長期投与試験(52週)(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.33)(DIR130209)
- 37) 社内報告書 : 2型糖尿病患者・長期投与試験(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.34)(DIR130210)
- 38) Kashiwagi, A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2015 ; 17(2) : 152-160 (PMID : 25347938) [SGL-00204]
- 39) 社内報告書 : 2型糖尿病患者・腎機能低下患者試験(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.26)(DIR130205)
- 40) Yokote, K. et al. : Expert Opin Pharmacother. 2016 ; 17(15) : 1995-2003 (PMID : 27477242) [SGL-00598]
- 41) Nakamura, I. et al. : Expert Opin Pharmacother. 2021 ; 22(3) : 373-387 (PMID : 33012212) [SGL-01031]
- 42) Ishihara, H. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2016 ; 18(12) : 1207-1216 (PMID : 27436788) [SGL-00611]
- 43) Ishihara, H. et al. : Diabetol. Int. 2019 ; 10(1) : 37-50 (PMID : 30800562) [SGL-00836]
- 44) Ishihara, H. et al. : Diabetes Ther. 2018 ; 9(4) : 1549-1567 (PMID : 29926400) [SGL-00833]
- 45) 社内報告書 : ヒト SGLT2 及び SGLT1 阻害活性・薬理試験(2014年1月17日承認 CTD 2.6.2.2.1.1)(DIR130160)
- 46) Tahara, A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2012 ; 385(4) : 423-436 (PMID : 22139434) [SGL-00019]
- 47) 社内報告書 : 尿中グルコース排泄促進作用・薬理試験(2014年1月17日承認 CTD 2.6.2.2.2.2)(DIR130161)

X I. 文献

- 48) 社内報告書：液体栄養剤負荷後高血糖の改善作用・薬理試験(2014年1月17日承認 CTD 2.6.2.2.3.3)(DIR130162)
- 49) 社内報告書：KK-A^yマウス反復投与試験・薬理試験(2014年1月17日承認 CTD 2.6.2.2.4.1)(DIR130163)
- 50) 社内報告書：db/dbマウス反復投与試験・薬理試験(2014年1月17日承認 CTD 2.6.2.2.4.3)(DIR130164)
- 51) Tahara, A. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 2014 ; 66(7) : 975-987 (PMID : 24533859) [SGL-00061]
- 52) 社内報告書：薬物動態(2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.3.1)(DIR130181)
- 53) Kadokura, T. et al. : Clin. Pharmacokinet. 2014 ; 53(11) : 975-988 (PMID : 25316572) [SGL-00170]
- 54) 社内報告書：2型糖尿病患者・腎機能低下患者PK/PD 試験(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.8)(DIR130189)
- 55) 社内報告書：小型化錠生物学的同等性試験・薬物動態(DIR140200)
- 56) 社内報告書：食事の影響試験・薬物動態(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.1)(DIR130184)
- 57) 社内報告書：薬物相互作用試験(メトホルミン)(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.11)(DIR130192)
- 58) Veltkamp, S. A. et al. : Clin. Ther. 2012 ; 34(8) : 1761-1771 (PMID : 22795925) [MED-01740]
- 59) 社内報告書：薬物相互作用試験(ミグリトール)(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.14)(DIR130195)
- 60) 社内報告書：薬物相互作用試験(ピオグリタゾン)(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.13)(DIR130194)
- 61) Smulders, R. A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 2012 ; 14(10) : 937-943 (PMID : 22587345) [SGL-00018]
- 62) 社内報告書：薬物相互作用試験(シタグリプチン)(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.15)(DIR130196)
- 63) 社内報告書：薬物相互作用試験(グリメピリド)(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.12)(DIR130193)
- 64) 社内報告書：薬物相互作用紙面(ミチグリニド)(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.16)(DIR130197)
- 65) 社内報告書：薬物相互作用試験(フロセミド)(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.17)(DIR130198)
- 66) 社内報告書：健康成人・絶対バイオアベイラビリティ試験(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.2)(DIR130185)
- 67) 社内報告書：母集団薬物動態解析及び濃度-応答解析(2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.3.5)(DIR130183)
- 68) 社内報告書：母集団薬物動態解析(2018年12月21日承認 CTD 2.7.2.3.1.2)(DIR180386)
- 69) 社内報告書：分布・薬物動態(2014年1月17日承認 CTD 2.6.4.5)(DIR130167)
- 70) 社内報告書：血漿蛋白結合率・薬物動態(2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.1.1)(DIR130172)
- 71) 社内報告書：血漿中主要結合蛋白の推定・薬物動態(2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.1.2)(DIR130173)
- 72) 社内報告書：代謝物の検索及び同定・薬物動態(2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.6.1)(DIR130174)
- 73) 社内報告書：UGT分子種同定・薬物動態(2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.2.2)(DIR130175)
- 74) 社内報告書：CYP阻害作用・薬物動態(2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.3.1)(DIR130176)
- 75) 社内報告書：UGT阻害作用・薬物動態(2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.3.3)(DIR130177)
- 76) 社内報告書：CYP誘導作用・薬物動態(2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.3.2)(DIR130178)
- 77) 社内報告書：ヒト代謝物の薬理作用・薬物動態(2014年1月17日承認 CTD 2.6.2.2.5)(DIR130165)
- 78) 社内報告書：健康成人・マスバランス試験(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.6)(DIR130187)
- 79) 社内報告書：P-gp基質性・薬物動態(2014年1月17日承認 CTD 2.7.2.2.1.4.1)(DIR130212)
- 80) 社内報告書：海外腎機能低下者試験(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.9)(DIR130190)
- 81) Zhang, W. et al. : Clin. Drug Investig. 2013 ; 33(7) : 489-496 (PMID : 23733389) [SGL-00015]
- 82) 社内報告書：海外肝機能低下者試験(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.10)(DIR130191)
- 83) 社内報告書：健康成人・高齢者・性差試験(2014年1月17日承認 CTD 2.7.6.7)(DIR130188)
- 84) Miyauchi, M. et al. : Intern Med. 2017 ; 56(13) : 1673-1678 (PMID : 28674356) [R-09012]
- 85) 福岡大史 他：日本救急医学会雑誌. 2023 ; 34 : 189-194 [R-09013]
- 86) Hashi, R. et al. : Tohoku J Exp Med. 2021 ; 255(4) : 291-296 (PMID : 34911880) [R-09015]
- 87) Miwa, M. et al. : BMJ Case Rep. 2020 ; 13(10) : e235969 (PMID : 33028568) [R-09014]
- 88) Klaassen, C. D. : Casarett & Doull's Toxicology-The Basic Science of Poisons 8th Ed. 2013 : 907 [R-06382]
- 89) World Health Organization Technical Report Series. 1997 ; 868(46) : 8 [R-06362]
- 90) Roe, F. J. : Hum Toxicol. 1989 ; 8(2) : 87-98 (PMID : 2663701) [R-06358]
- 91) 福田英臣 編：毒性試験講座 1 1990 : 253 [R-06361]
- 92) 高橋道人 他：伊東毒性病理学：2013 ; 134 [R-06360]
- 93) 方波見卓行 他：日本臨床 2013 ; 69(SUPPL.2) : 505-510 [R-06359]
- 94) 社内報告書：安全性薬理試験(2014年1月17日承認 CTD 2.6.3.4)(DIR130146)

X I. 文献

- 95) 社内報告書：副次的薬理試験(2014年1月17日承認 CTD 2.6.2.3)(DIR130166)
- 96) 社内報告書：単独投与毒性試験(2014年1月17日承認 CTD 2.6.7.5)(DIR130147)
- 97) 社内報告書：反復投与毒性試験(2014年1月17日承認 CTD 2.6.6.3)(DIR130168)
- 98) 社内報告書：遺伝毒性試験(2014年1月17日承認 CTD 2.6.6.4)(DIR130169)
- 99) 社内報告書：がん原性試験(2014年1月17日承認 CTD 2.6.6.5)(DIR130170)
- 100) 社内報告書：生殖発生毒性試験(2014年1月17日承認 CTD 2.6.6.6)(DIR130171)
- 101) 社内報告書：局所刺激性試験(2014年1月17日承認 CTD 2.6.6.7)(DIR130148)
- 102) 社内報告書：モルモット皮膚感作性試験(2014年1月17日承認 CTD 2.6.6.8.1)(DIR130149)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

韓国、ロシアで2型糖尿病の適応症の承認を取得している。

1型糖尿病の適応症で承認を取得している国はない。(2024年11月現在)

本邦における効能又は効果並びに用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

○2型糖尿病

○1型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。[8.3、9.2.1、16.6.1 参照]

5.2 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。[8.3、9.2.2、16.6.1、17.1.11、17.1.12 参照]

5.3 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

〈1型糖尿病〉

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

6. 用法及び用量

〈2型糖尿病〉

通常、成人にはイブラグリフロジンとして 50mg を1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1日1回まで増量することができる。

〈1型糖尿病〉

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイブラグリフロジンとして 50mg を1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1日1回まで増量することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈1型糖尿病〉

7.1 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起るおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。[8.6、8.6.1、8.6.2、11.1.4 参照]

7.2 本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の1日投与量は15%減量することが推奨された。[8.6、8.6.1、8.6.2、11.1.1、11.1.4、17.1.13 参照]

X II. 参考資料

韓国における承認状況

会社名	Imported by : Astellas Pharma Korea, Inc. Marketed by : Handok Inc.
販売名	Suglat® Tablet 50mg
剤形・規格	Tablet 50mg
承認年月	2015 年 1 月
効能又は効果	This drug is indicated for patients with type 2 diabetes mellitus to improve glyceimic control as an adjuvant of diet and exercise therapy. - Mono-therapy - Combination therapy
用法及び用量	In case of adults, for mono-therapy and combination therapy, the recommended oral dosage is 50 mg of ipragliflozin once daily before or after breakfast.

(2024 年 11 月現在)

ロシアにおける承認状況

会社名	MAH: Astellas Pharma Europe B.V.
販売名	Suglat
剤形・規格	Film-coated tablets; 50 mg
承認年月	2019 年 5 月
効能又は効果	Suglat is indicated in adults with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control as: <u>Monotherapy</u> When diet and exercise alone do not provide adequate glycaemic control. <u>Combination therapy</u> In combination with other glucose-lowering medicinal products including metformin, pioglitazone, sulfonylurea (SU), insulin (with or without di-peptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor), metformin with sitagliptin, α -glucosidase inhibitor (α -GI), DPP-4 inhibitor, nateglinide, glucagon-like peptide (GLP)-1 analogue (with or without SU); when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control.
用法及び用量	<u>Method of administration</u> Suglat should be taken orally once daily, with or without food. Tablets are to be swallowed whole. <u>Posology</u> The starting dose for adults is 50 mg once daily and may be increased to 100 mg (given as 2 tablets of 50 mg). In order to reduce the risk of hypoglycemia associated with simultaneous administration, a lower dose of insulin or insulin secretion stimulating agents (such as SUs) should be considered.

(2024 年 11 月現在)

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

X II. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文における「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、韓国・ロシアでの承認状況とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。類薬の動物実験(ラット)で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、本剤の動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。

出典	記載内容
韓国の添付文書 (2022年11月)	6. Use during Pregnancy or Lactation (1) Pregnant Women: This drug should not be administered and drugs such as insulin preparations should be used in pregnant or possibly pregnant women (The safety of administration during pregnancy has not been established. In animal studies [rats] of similar drug, dilation of renal pelvis and renal tubules has been reported by exposure in juvenile animals corresponding to mid and late pregnancy in humans. Transfer to fetuses has been reported in animal studies of this drug [rats]). (2) Lactation: During treatment with this drug, terminate the lactation. (In animal studies [rats], ipragliflozin was excreted in milk and suppression of weight increase in offspring has been reported).
ロシアの添付文書 (2023年2月)	Use of the drug during pregnancy and breast-feeding <i>Pregnancy</i> There are no adequate data from the administration of ipragliflozin in pregnant women. Transfer to fetuses has been observed in rats. The use of ipragliflozin during pregnancy is contraindicated. When pregnancy is detected, treatment with ipragliflozin should be discontinued. <i>Fertility</i> The effect of ipragliflozin on fertility in humans has not been studied. In male and female rats, ipragliflozin showed no effects on fertility. <i>Breast-feeding</i> Non-clinical studies have shown that ipragliflozin passes into breast milk and reduces pup growth in rats. A risk to the newborn/infant cannot be excluded. The use of ipragliflozin during breast-feeding is contraindicated.

(2024年11月現在)

X II. 参考資料

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文における小児等の記載は以下のとおりであり、韓国・ロシアの承認状況と同様である。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
韓国の添付文書 (2022年11月)	7. Pediatric Use The safety and efficacy of this drug in pediatrics have not yet been established.
ロシアの添付文書 (2023年2月)	Posology and method of administration <u>Paediatric population</u> The safety and efficacy of Suglat in children under 18 years of age have not been established.

(2024年11月現在)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照

<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：粉碎

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照

<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：経管

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料

- ・【RMP】「スーグラ錠 25mg、50mg 適正使用ガイド」

患者向け資料

- ・【RMP】服薬説明冊子「スーグラ錠 25mg, 50mg を服薬される患者さんへ」
- ・【RMP】服薬説明リーフ「スーグラ錠を服薬される患者さんへ」
- ・【RMP】服薬時注意喚起カード「スーグラ錠を服薬される 1 型糖尿病患者さんへ」
- ・【RMP】患者カード「私は糖尿病の治療のためスーグラ錠(SGLT2 阻害薬)を服用しています。」
- ・【RMP】「服薬指導用下敷き(1 型糖尿病)」

医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) 製品情報

スーグラ錠 25mg

https://amn.astellas.jp/di/detail/sgl/index_sgl-25

スーグラ錠 50mg

https://amn.astellas.jp/di/detail/sgl/index_sgl-50

製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

販売提携



寿製薬株式会社
長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原 198