

2014 年度薬物治療塾 D コース

前期第 4・5 回勉強会要旨

開催日時：2014 年 2 月 22 日、2015 年 3 月 22 日 13:10～16:20

場所：タワーホール船堀

対象：トホグリフロジン水和物（商品名：デベルザ錠、アプルウェイ錠）

主な検討資料：

審査報告書 デベルザ錠 20mg、アプルウェイ錠 20mg 平成 26 年 1 月 28 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

医薬品インタビューフォーム デベルザ錠 20mg 2015 年 1 月改訂（第 4 版） 興和株式会社

デベルザ錠医薬品パンフレット 873969 興和株式会社

論文；

Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study. *Cardiovascular Diabetology* 2014, 13:65

PK シート特徴づけ

医薬品名：トホグリフロジン水和物（デベルザ錠、アプルウェイ錠）

参照資料：審査報告書（審査） デベルザ錠 20mg、アプルウェイ錠 20mg 平成 26 年 1 月 28 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

医薬品インタビューフォーム（IF） デベルザ錠 20mg 2015 年 1 月改訂（第 4 版） 興和株式会社

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	97.5%	IF p49 の(3)バイオアベイラビリティを参照した。
Ae(%)	22.8%	CLR=25.7±5.01mL/min (20 mg 経口投与；審査 p35) と CLtot (下記)の値より算出した。
CLtot(mL/min)	166 mL/min (9.96 L/h)	IF p49 の(5)クリアランス(または審査 p35)、静注時クリアランスを参照した。
Vd(L)	50.6 L (0.631 L/kg)	IF p50 の(6)分布容積(または審査 p35)、静注時分布容積を参照した。
fuB	17.5%	IF p50 の(7)血漿蛋白結合率を参照した。 審査 p29 の(1)ヒト生体試料を用いた試験より、 ¹⁴ C 標識体の血漿タンパク結合率 82.3～82.6%を参照した。
B/P	0.68	審査 p29 の(1)ヒト生体試料を用いた試験より、 ¹⁴ C 標識体の血球移行率 24.8～29.1%を参照した。 血球移行率を 27%とすると、Abl/Ap = 1/(1-0.27) B/P=(Abl/Ap)・(1-Ht) ={1/(1-0.27)}・(1-0.5)≒(1.37)・(0.5)=0.68 となる(Ht=0.5 とする)。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	22.8%	< 30%	肝代謝型
Vd	Vd = 50.6L Vd' = Vd/(B/P) = 50.6 L/0.68 ≒ 74 L	> 50 L	細胞内分布型
EH	Ae より肝代謝型であるため、 CLH = CLtot - CLR = CLtot - Ae • CLtot = 166 - 25.7 ≒ 140.3 mL/min CLH' = CLH/(B/P) = (140.3 mL/min)/0.68 ≒ 206.3 mL/min EH' = CLH' /QH(全血) = 206.3/1600 ≒ 0.13	< 0.3	消失能依存型
ER	ER' = CLR/(B/P)/QR(全血) = 25.7/0.68/1200 ≒ 0.03	< 0.3	消失能依存型
fuB	17.5%	< 20%	蛋白結合依存型

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う(下記参考資料を参照)

注) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

総濃度		遊離形濃度	
パラメータ	決定因子	パラメータ	決定因子
Vd	(fuB/fuT) • VT	Vdf	VT/fuT
CLtot	fuB • CLintH	CLtotf	CLintH
# CLtot	CLH + CLR = fuB • (CLintH + CLintR)	# CLtotf	CLHf + CLRf = CLintH + CLintR
CLpo	fuB • CLintH/Fa	CLpof	CLintH/Fa
#CLpo	fuB • (CLintH + CLintR)/Fa	#CLpof	(CLintH + CLintR)/Fa
AUC	D/(fuB • CLintH)	AUCf	D/CLintH
#AUC	D/{fuB • (CLintH + CLintR)}	#AUCf	D/(CLintH + CLintR)
AUCpo	Fa • D/(fuB • CLintH)	AUCpof	Fa • D/CLintH
#AUCpo	Fa • D/{fuB • (CLintH + CLintR)}	#AUCpof	Fa • D/(CLintH + CLintR)
Cpssave	(D/τ)/(fuB • CLintH)	Cpssavef	(D/τ)/CLintH
# Cpssave	(D/τ)/ {fuB • (CLintH + CLintR)}	# Cpssavef	(D/τ)/ (CLintH + CLintR)
Cpssave(po)	(Fa • D/τ)/(fuB • CLintH)	Cpssavef(po)	(Fa • D/τ)/CLintH
# Cpssave(po)	(Fa • D/τ)/ {fuB • (CLintH + CLintR)}	# Cpssavef(po)	(Fa • D/τ)/ (CLintH + CLintR)
t1/2	0.693 • VT/(fuT • CLintH) (Kel = CLtot/Vd = fuT • CLintH/VT)		
#t1/2	0.693 • fuT/{fuT • (CLintH + CLintR)}		

臓器機能障害時

【各パラメータの変動因子による変化】

総濃度

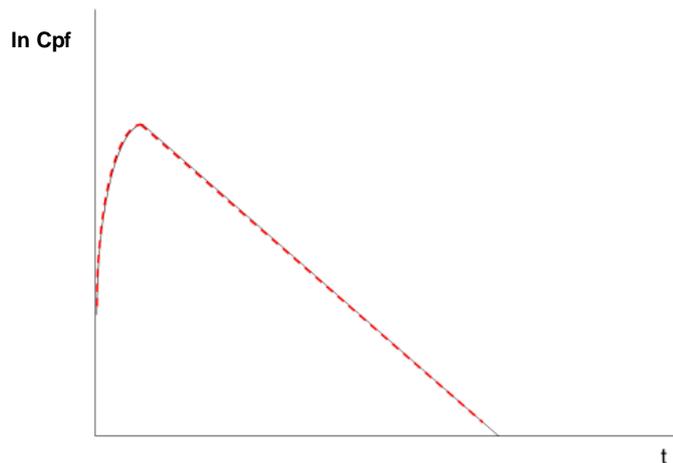
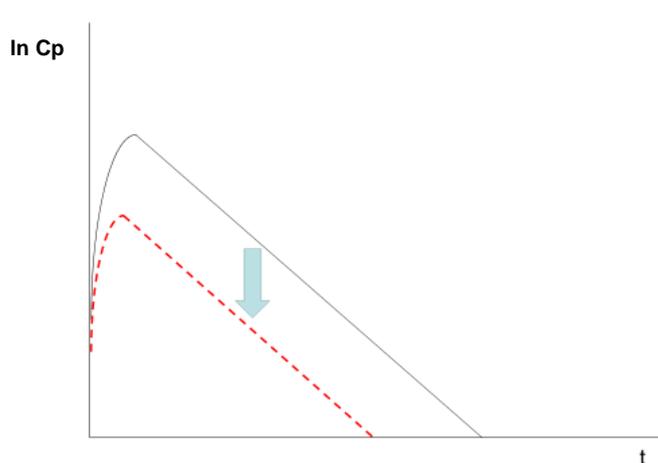
パラメータ	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vd	↑	↔	↑	↑
CLtot	↑	↓	↓	↑
CLpo	↑	↓	↓	↑
AUC	↓	↑	↑	↓
AUCpo	↓	↑	↑	↓
Cpssave	↓	↑	↑	↓
T1/2	↔	↑	↑	↑

遊離形濃度

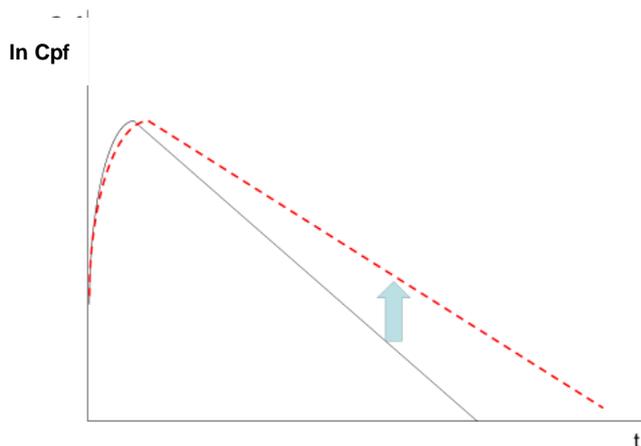
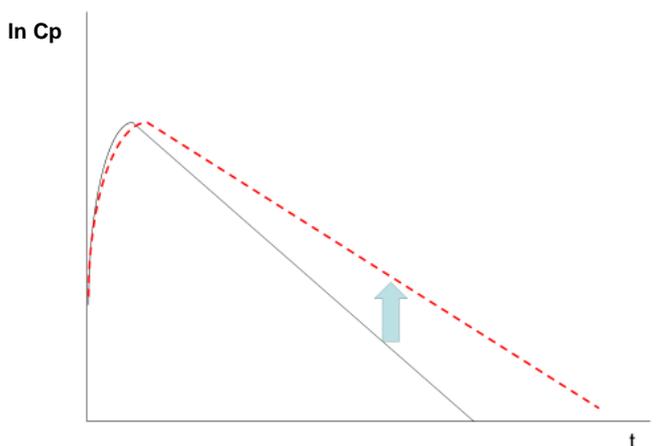
パラメータ	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vdf	↔	↔	↔	↔
CLtotf	↔	↓	↓	↓
CLpof	↔	↓	↓	↓
AUCf	↔	↑	↑	↑
AUCpof	↔	↑	↑	↑
Cpssavef	↔	↑	↑	↑
T1/2	↔	↑	↑	↑

【薬物動態のグラフ】 * 経口投与時の変化を記載

① fuB の上昇



② CLinH の低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 24$ 時間

$kel = CL/Vd$ or $T1/2$ の値を使用して算出

$$T1/2 = 0.693 \cdot Vd / CL_{tot} = 0.693 \cdot 74 \text{ L} / (244 \cdot 60 / 1000 \text{ L/hr}) \approx 3.5 \text{ hr}$$

$T1/2$ は審議結果報告書 p 37 より、 $4.75 \pm 0.77 \text{ hr}$ (20 mg 経口投与) と記載あり。

$\tau = n \cdot T1/2$ より、算出値では $n = 24 \text{ hr} / 3.5 \text{ hr} \approx 6.85$ となり、実測値では $n = 24 \text{ hr} / 4.8 \text{ hr} = 5$ となる。

蓄積係数 $= 1 / \{1 - (1/2)^n\} = 1 / \{1 - (1/2)^{6.85}\} \approx 1.01$ 、蓄積係数 $= 1 / \{1 - (1/2)^5\} \approx 1.03$ となる。

- ・IF p41 の表 (下) より、20 mg の累積係数とほぼ一致すると考える。
- ・実データも考慮すると、デベルザは蓄積性の無い薬剤である。
- ・以上より、繰り返し経口投与を検討する必要はない。

健康成人男性（日本人）における本剤反復投与時のトログリフロジンの薬物動態パラメータ

投与量	2.5mg			20mg			80mg		
	Day1	Day7	累積係数	Day1	Day7	累積係数	Day1	Day7	累積係数
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	204 ±34.8	192 ±41.7	0.937 ±0.0678	1,680 ±211	1,550 ±244	0.924 ±0.0667	7,240 ±1,640	6,740 ±1,680	0.931 ±0.0882
C _{max} (ng/mL)	69.3 ±21.2	59.9 ±20.0	0.886 ±0.233	484 ±186	391 ±164	0.861 ±0.313	1,810 ±504	1,660 ±641	0.914 ±0.197
T _{max} (h)	0.583 ±0.204	0.667 ±0.258		1.00 ±1.00	1.25 ±1.04		1.00 ±0.548	1.33 ±1.37	
t _{1/2} (h) ¹⁾	4.37 ±0.324	4.35 ±0.290		4.14 ±0.342	3.81 ±0.206		4.07 ±0.383	3.98 ±0.520	
f _e (%) ²⁾		18.4 ±2.90			18.1 ±3.77			17.1 ±2.29	

平均値±標準偏差（各用量 n=6） fe：尿中排泄率

1)：最終投与 24 時間後の血漿中濃度より算出

2)：最終観察時までの総排泄量及び総投与量から算出

注) 本剤の承認された 1 回用量は 20mg である（「V.2.用法及び用量」の項参照）。

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 = (4~5) × T_{1/2}(実測値) ≒ 19.2~24 hr となる。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

審査:p40-41 3)肝機能障害患者における単回投与試験：child-pugh 分類 ClassB(moderate)

表 27 肝機能障害者における薬物動態パラメータ

	測定対象	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
肝機能正常者	本薬未変化体	846±206	3830±879	1.00 (0.50-1.50)	11.5±8.47	11.0±2.65	177±132
	ケトン体代謝物	28.1±7.32	188±30.0	1.25 (1.00-2.00)	6.73±1.12	—	—
	カルボン酸体	262±84.1	3300±925	4.00 (4.00-10.0)	10.8±10.2	—	—
肝機能障害者	本薬未変化体	1230±253	6720±2460	0.517 (0.50-1.00)	9.01±0.767	6.60±2.05	86.2±30.1
	ケトン体代謝物	28.9±8.09	257±95.0	1.00 (0.95-2.00)	8.06±1.59	—	—
	カルボン酸体	236±76.8	3760±1180	4.00 (2.83-10.0)	7.51±1.72	—	—

平均値±標準偏差、—：算出せず

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{inf}：無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：経口クリアランス、V/F：みかけの分布容積

a) 中央値（最小値-最大値）

項目 データがあるもので 検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される変化 ↓、↑、↔
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
Vd/F	(fuB/fuT)・VT/F		0.49		↓
CL _{tot} /F	fuB・CL _{intH} /Fa		0.57		↓

CLH/F	$fuB \cdot CLintH / Fa$		0.6		↓
AUC _{po}	$Fa \cdot D / \{fuB \cdot CLintH\}$		1.75		↑
T1/2	$0.693 \cdot VT / (fuT \cdot CLintH)$		0.78		↓ (短縮)
fuB	binding-sensitive				

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
fuB		↑	
CLintH		↓↓	
Q			
fuB/CLintH		↓ 変化率は fuB の上昇よりも CLintH の低下の方が大きい	
fuB/Q			

表 28 本剤 40 mg を単回経口投与したときの累積尿糖排泄量

測定時間	肝機能正常者 (n=8)	肝機能障害者 (n=9)
投与後 0-24 時間	64.4±12.8	53.5±20.7
投与後 0-48 時間	84.5±22.1	82.8±30.9
投与後 0-72 時間	85.1±22.3	87.8±33.0

平均値±標準偏差、単位：g

肝機能低下に伴い、fuB 上昇、CLintH の低下が考えられる。表 27 から AUC_{po} は 1.75 倍上昇しているため、CL_{tot} の決定因子である fuB と CLintH の変化率は fuB ↑ < CLintH ↓ と考えられる。

また、遊離形濃度はさらに上昇すると考えられるが、累積尿糖排泄量には大きな変化はなかった (表 28)。

※ 薬剤の EC₅₀ は 13.0ng/ml, E_{max} は 33% から、肝機能低下で AUC_{po} (AUC_{po}f) が上昇しても PD に大きな変化は見られないと考えられる (審査 p47)。

上記考察より、CLintH ↓ があると考えられるものの、T1/2 が短縮していることから CLintH ↓ の低下度よりも大きな fuT の上昇があるのだろうか？

<腎機能低下患者における薬物動態>

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

薬剤は肝消失型

審査 p38-39

表 24 本剤 20 mg を単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
正常 (n=11)	410±107	1740±628	1.00 (0.50-1.50)	6.21±0.965	13.0±5.01	119±60.6
軽度 (n=8)	391±148	2070±984	0.992 (0.97-1.58)	5.65±0.851	11.2±3.89	88.6±26.4
中等度 (n=9)	399±91.2	2040±419	0.967 (0.50-1.50)	6.06±1.23	10.2±2.31	88.6±22.1
重度 (n=8)	360±118	1970±484	1.23 (0.50-1.50)	6.52±3.43	10.7±2.51	101±63.2

平均値±標準偏差

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{inf} : 無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期、CL/F : 経口クリアランス、V/F : みかけの分布容積

a) 中央値 (最小値-最大値)

表 25 本剤 20 mg を単回経口投与したときの尿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	CL _R (mL/min)	f _e (%)
正常 (n=11)	22.7±8.00	0.122±0.076
軽度 (n=8)	15.2±7.53	0.088±0.050
中等度 (n=9)	6.71±2.08	0.041±0.014
重度 (n=8)	3.70±1.54	0.020±0.007

平均値±標準偏差

CL_R: 腎クリアランス、f_e: 尿中排泄率

項目 データがあるもので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化 (↓、↑、↔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
Vd/F	(fuB/fuT)・VT/F	0.74	0.74	0.85	↓
CL _{tot} /F	fuB・(CL _{intH} +CL _{intR})/Fa	0.86	0.78	0.82	↓
CLR/F	fuB・CL _{intR} /Fa	0.67	0.30	0.16	↓
AUC _{po}	Fa・D/{fuB・(CL _{intH} +CL _{intR})}	1.19	1.17	1.13	↑
T1/2	0.693・VT/{fuT・(CL _{intH} +CL _{intR})}	0.91	0.98	1.05	↔
fuB		0.89	0.92	1.17	↑

<腎機能変化に応じた変化から fuB の変化を予測> ■実測値では fuB は軽度の変化

項目	腎機能			予測変化 (↓、↑、↔)
	軽度低下 (50-80ml/min)	中等度低下 (30-50ml/min)	重度低下 (10-30ml/min)	
① GFR 低下率(平均値) GFR、CL _{cr} =100ml/min を正常と仮定	0.65	0.4	0.15	—
② 実測 CLR 変化率 実測 CLR/実測正常 CLR	15.2/22.7=0.67	6.71/22.7=0.3	3.7/22.7=0.16	↓
③ fuB 予測変動率 (②/①) CL _{intR} ∝CL _{cr} と仮定	1.03	0.75	1.07	↔

<腎機能に応じた肝機能の変化の予測>

項目	腎機能			予測変化 (↓、↑、↔)
	軽度低下	中等度低下	重度低下	
①(CLH+CLR)/予測正常 CL _{tot} CLR: 各腎機能での実データ 予測正常 CL _{tot} : 正常 CLR/Ae	(CLH+15.2)/99.56 (Ae22.8%)	(CLH6.71)/99.56	(CLH+3.7)/99.56	—
②腎機能変化時の AUC 変化度 (各実測 AUC/実測正常 AUC)	1.19 (2070/1740)	1.17 (2040/1740)	1.13 (1970/1740)	↔
④ 定 CLH (①=1/②より CLH を推定)	68.4	78.38	84.4	↑

腎機能低下により fuB の上昇、CL_{intR} の低下が考えられるが、GFR の変化と CLR の変化は同程度であるため、fuB 上昇の影響は低いと考える。

腎機能低下に伴い、CLH の軽度上昇を認めるが、fuB の上昇は低く、腎機能障害に伴う CL_{intH} の上昇も考えにくいいため、誤差範囲と思われる。

腎機能低下によって1日累積尿糖排泄率は低下しているが、本薬の AUC_{po} はほとんど変化しないことから、その他の要因(腎機能低下に伴う糖排泄能の低下)が影響していると考えられる。

また、血中濃度の観点では腎機能中程度～重度低下患者への投与は可能だが、期待する臨床効果が得られない可能性が極めて高いため、投与を推奨することは出来ない。

審査報告書 P40

表 26 本剤 20 mg を単回経口投与したときの 1 日累積尿糖排泄量

腎機能障害の程度	投与前日	投与日	投与翌日
正常 (n=11)	6.7±8.8	81.5±34.0	23.9±21.2
軽度 (n=8)	8.8±17.0	47.2±29.9	14.1±20
中等度 (n=9)	2.0±3.8	21.2±8.9	7.4±7.0
重度 (n=8)	0.55±0.25	11.9±7.3	6.5±3.2

平均値±標準偏差、単位：g

文献評価シート

論文名 : Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study. *Cardiovascular Diabetology* 2014, 13:65

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・ 疑義点など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p2 Introduction に明確な記載が無い。 一方で、SGLT2 阻害薬の必要性や研究デザインについては記載がある。 2 頁 24 週までの HbA1C のベースラインからの変化 第 2 相試験と第 3 相試験を兼ねる

Introduction の限界点

- 新しいインスリン依存性の抗糖尿病薬として、低血糖リスクが少なく、体重を増加させずに糖尿病を改善する薬剤が望まれることは記載されている。しかし、トホグリフロジンを用いて、どのような目的で研究を行うのかについては不明瞭である。
- 研究目的が曖昧なままアウトカムを設定していることは大きな問題であると感じる。おそらく、Phase 2 と Phase 3 を兼ねる試験であるから、検証的な目的を書けなかったのではと推察できる。
- Phase 2 と Phase 3 の目的を記載すべきかもしれない。
- トホグリフロジンの有効性と安全性を検証するという記載から Phase 2 と Phase 3 を行うという目的として計画された研究と判断できるという意見がでたが、薬品の位置づけや特徴に基づいた研究目的について記載されていないことから、何を検証するためかは分からない。
- 目的に関してはやや曖昧な書き方をしているかもしれない。目的の捉え方次第で目的記載の解釈が異なるため、ここは意見が割れた内容となった。

Method	総合評価	記載場所・評価理由・ 疑義点など
1. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p2 Methods の Study design に記載あり。 多施設、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、パラレルグループ。4 群に均等割り付けし、割付表は登録施設の調査者（おそらく治験責任医師）が作成・管理した。適格患者は、各登録施設で a dynamic, minimization method により、HbA1c と性別で層別化割り付け。各治験参加医師が割り当てられた薬を患者に提供し、患者割り付けは中央ウェブシステムで管理した。治験責任医師は盲検のため、尿糖や薬物血中濃度の測定は許可されな

<p>2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>った。</p> <p>p3 Methods の Inclusion and exclusion criteria に記載あり。</p> <p>血糖に影響する薬剤を使用している患者に対する基準は設けていない。</p>
<p>3. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) についての記載があるか。</p> <p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か データの収集及び測定方法について述べているか</p> <p>測定法：(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集：(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p2-3 Methods の Study design (Fig 1)、Efficacy などに記載あり。</p> <p>併用薬、食事などは不明。観察期間は 24 週間であり、HbA1c を評価する上では問題無い。wash-out 期間は組み入れ基準に記載があり、前治療薬を中止して 8 週間経過している患者を対象とした。観察は 4 週間毎で検査などもそれに依拠して行った (Additional file 1: Table S1 に記載されているらしい)。</p>
<p>4. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p3 Methods の Efficacy、p4 Methods の Safety に記載あり。</p> <p>糖尿病の真のアウトカムが HbA1c で良いのかという問題がある。なお、欠測値の取り扱い は LOCF で対応。安全性評価は p4 に記載。</p>
<p>5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>糖尿病の重症度判定は明確に記載されていない。</p> <p>糖尿病ガイドラインから糖尿病のコントロールは HbA1c に基づいていることから HbA1c は重症度の一つの基準とも考えられる。最終的な割り付けの結果はサブグループ解析などで判断できる。</p>
<p>6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	<p>特に記載無し。</p>
<p>7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α、検出力、臨床的意味のある差などの必要な数値、両側 (片側) 検定についての記載を含む。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p4 Methods の Statistical analysis に記載あり。</p> <p>トホグリフロジン 20mg とプラセボで優越性の比較試験としているが、なぜ 20mg で目標症例数を決めたのかは記載なし。また、プラセボとの差で HbA1c を 0.5% 低下させることを有意差ありとしているが、この差の臨床的意味については記載されていない。</p>
<p>8. 行われた場合、中間解析と中止基準についての記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	<p>特に記載無し。</p>
<p>9. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p2 Methods の Study design の冒頭に二重盲検と記載あり。また、治験責任医師が割り付けして対応表を管理すると記載あり。治験責任医師</p>

		は尿糖と薬物血中濃度について盲検であるが、アウトカム評価者やデータ解析者の盲検化については不明である。 アウトカム評価者、データ解析者の盲検化について記載が無いため、Nと判断した。
10. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p4 Methods の Statistical analysis に記載あり。 時系列データは多群比較なので ANCOVA を用いている。連続変数は t 検定を行っている。
11. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Acknowledgement に記載あり。Methods には記載無し。

Method の限界点

- Phase 2 と Phase 3 を兼ねており、4 群のうちトログリフロジン 20mg とプラセボの有意差を検出するための臨床試験としている。これは、糖尿病治療の真のアウトカムを評価するには、目標症例数が多すぎて実施できないため、このようなデザインにせざるを得なかったのだろうと推察できる。しかしながら、24 週間時点の HbA1c が臨床的に意味のあるアウトカムとは言えないため、どんな結果であってもトログリフロジンの真の効果を評価できる研究デザインではない。
- 血糖値などに影響する併用薬についての記載が無い。
- 盲検化についての記述が不十分である。
- LOCF は欠測値対応としては不十分で、他の欠測値補完なども含めた上で感度分析する必要がある。
- (議論) HbA1c を用いてアウトカム評価する意義は何だろうか。これは DM の臨床試験全般に関する議論である。PMDA から経口血糖降下薬の臨床評価ガイドラインが出されており、HbA1c による評価を認めていることから、一定のコンセンサスはあると考えられる。また、このような DM 研究では、外来診療、特にクリニックで行われている様子。

Results		
12. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p5 Table 1 に記載あり。 フローチャートはないが、Table 1 に FAS、PPS に含む人数などの記載がある。以降の Table では主に FAS で解析されているようである。
13. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。 転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p5 Table 1 に記載あり。 登録後、治療開始前に脱落した人数は各群で 1-2 名、治療開始後の脱落はプラセボで 8 名とやや多く、治療効果が不十分、患者の自己中止などが理由となっていた。しかし、primary endpoint などは FAS で解析されており、欠測値は LOCF で対応しているため、脱落による影響は大きくは無いと予想できるかもしれないが、脱落数によっては影響するかもしれない。プラセボの脱落が 8 名 (14%) であり、HbA1c は放置すれば悪化する方向に振れるとすると、実薬との差が出づら保守的な方向に振れる可能

<p>14. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>性がある。</p> <p>p4 Results の Patient disposition に記載あり。</p> <p>最初の患者登録が 2010 年 10 月 30 日であり、最後の患者観察が 2012 年 2 月 28 日とある。いつまで募集していたかは特定が難しいが、最後の患者観察から追跡期間を逆算するとおおよそ求めることは可能である（特定は可能だろうと判断）。</p>
<p>15. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p4 Results の Patient disposition に記載あり。</p> <p>最後の患者の観察が 2012 年 2 月 28 日であり、試験終了日だと判断できる。</p>
<p>16. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <p>研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p6 Table 2 に記載あり。</p> <p>ただし、後期高齢者が少ない、体重、BMI は比較的高い点は日本人の一般の糖尿病患者の背景から乖離していると考えられる。</p> <p>HbA1c は 8.0%台とコントロール不良群である。トログリフロジン 20mg 群では糖尿病の前治療歴が 39.7%と他群より比較的多い。合併症についての情報が不明。</p>
<p>17. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。</p> <p>ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p7-9 Table 3、p10 Table 4 に記載あり。</p> <p>有効性は FAS、安全性は SAS で解析されている。ITT 解析ではないが、脱落者は少ないので、おおよそ適切な集団と判断できる。</p>
<p>18. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。</p> <p>平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p7-9 Table 3、p10 Table 4 に記載あり。</p> <p>endpoint の多くは連続変数であり、効果-リスク比として記載されていない。多くは平均値、95%CI で記載されている。</p>
<p>19. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p7-9 Table 3 の欄外に記載あり。</p> <p>p 値は正確な値ではなく、丸められている。</p>
<p>20. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>p10 Table 4 に記載あり。</p> <p>おおよそ記載があると判断できるが、症例数が少ないため、稀で重症な有害事象までは検出できない点に注意が必要である。</p>

Result の限界点

- 記載そのものに大きな問題は無いと考えるが、臨床上で本当に有効な薬剤だと判断できる情報が少ない。また、症例数が少ないため、稀で重篤な有害事象の検出が難しく、市販後にどのような有害事象が発生するか予測できない。その予測性の問題を考慮してもベネフィットの方が上かということ、HbA1c の結果

だけで有効な治療薬とは言えない。

- トホグリフロジンは HbA1c を低下させるだろうが、糖尿病の合併症の予防、QOL の改善という結果は本研究からは得られない。
- (議論) FAS (1 回でも薬を内服していて HbA1c を 1 度でも測定している患者を対象に有効性の評価をする)、SAS (1 回でも薬を内服している患者のみで安全性の評価をする) で分けて評価することはあるだろう。本研究は ITT 解析ではないがスクリーニングでの脱落がほとんどないので、問題では無いと判断できるかもしれない。
- 患者数が少ない問題や背景の違いなどから、本研究の副作用に関する結果は十分にデータが得られていない可能性がある。

Discussion		
21. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか 統計的に有意差あり (なし) が、実臨床的な差としても有用 (無用) であるか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p8 Discussion に記載あり。 HbA1c は統計的に有意に低下させるという事実を述べてはいるが、臨床上どれほど重要かについては記載が無い。過大評価しているわけではないようである。
22. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p13 Discussion に記載あり。 研究の限界で記載されており、日本人の外来患者に限定しているため、他国での効果は不明としている。 母数が少ない、期間が短い、日本人のみ、腎機能低下時を見ていない。
23. 試験の限界について記載があるか。 バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p13 Discussion に記載あり。 他の SGLT2 阻害薬の臨床試験と比べて症例数が少ない。より長期間使用するベネフィットが不明である。日本人の外来患者に限定した試験である。腎機能障害の影響を考慮した試験ではない。 一方で、バイアスや研究デザイン、解析上の問題はあまり言及されていない。
24. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p13 Discussion に記載あり。 本剤の特徴と試験開始の背景的要因を考えた場合、HbA1c 低下のみの結果だけでは十分ではないと考えられる。 p13 の最後では血糖コントロールと体重減少は臨床上重要であるとし、トホグリフロジンは血圧低下、脂質代謝の改善、尿酸値の低下などが 2 型糖尿病患者の血管イベント予防に寄与するかもしれないと述べている。この点はいくまで推測であることに注意が必要である。

Discussion の限界点

- トホグリフロジンは、2 型糖尿病で HbA1c を低下させ、いくつかの検査データも改善させるが、研究デザイン上の問題で糖尿病の真のアウトカムを改善させるかどうかは不明である。

- 著者らは最後にトホグリフロジンの体重減少、血圧低下などの効果を血管イベント抑制に期待できるとしているが、あらゆる検査値は測定誤差の問題が有り、それらは **primary endpoint** として評価されていない以上、あまり深く言及はできない。よって、本研究では HbA1c を下げることができるだろうが、それは他剤でも十分可能であるだろう。
- 他剤との関係性や積極的に使用すべき背景に関する記載が無い。SGLT2 阻害薬の特徴として体重減少が挙げられるだろうが、食事・運動療法などを並行していれば効果を認める可能性も否定できない。特に、患者参加バイアスなどで臨床試験に参加する患者は健康意識が高くなる傾向にあるので、結果の解釈に注意が必要である。
- 用量反応依存的な効果は得られたとあるが、それについて言及されていない。用量を分けた点の考察が不明瞭である。
- (議論) DM 治療での位置づけが難しい。本剤の投与目的は、その薬理作用から急性期の糖毒性解除、慢性期の血糖コントロールなどと考えるが、試験デザイン上、本剤は慢性期に使う位置づけで有効性と安全性が評価されており、前者の視点はないように思われる。
- (議論) DM 治療全体の位置づけを考えつつ、SGLT2 阻害薬の使用を考察する必要がある。

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

<試験結果>

- イベントが連続変数データであり、発生数などは算出出来ない。

<結果の評価>

- 同様に、イベントが連続変数データであり、発生数などは算出できない。
- 真の治療効果として、どれほど有効かは本研究からは不明のままである。
- 糖尿病治療薬として様々な選択肢がある中、本試験結果は単剤治療での導入薬としてトホグリフロジンを積極的に使用する状況を明らかにする試験とはなっていない。もし使用するならば、それは既存薬が全て無効であった場合や真のアウトカムに関係なく体重減少にのみ興味がある場合なら使用しても良いかもしれない。しかし、トホグリフロジンによる体重減少効果が真のアウトカムに関係するかは不明である。
- 本研究では、症例数が少なく、どれほどのリスクがあるかなどは不明である。特に稀で重篤な有害事象は否定出来ないので、市販後の混乱が懸念される。このような潜在的リスクがある状況で、ベネフィットも明確でないトホグリフロジンを積極使用する状況はほとんど無いと判断する。
- 糖尿病治療の専門医で、他剤無効、体重減少が患者のエンドポイントになりうる時、未知のリスクがあると承知のうえで限定使用することは可能だと考える。中小病院などで積極採用する理由は無い。
- 試験目的として食事や運動で DM のコントロールが不能な患者に対するトホグリフロジンの有効性を見ることが目的にもかかわらず、実際に組み入れられた患者の 3 割は前治療歴があり、試験の導入前に治療薬の中止をした人なども多く含まれている可能性が考えられる。このことを考慮すると糖尿病の初期治療の効果としての評価は適切に行えていない可能性もあるのではないかな。
- 日本人 DM 患者に対して、本研究結果を一般に適応するには十分な結果が得られていないのではないかな。欧米人では体重増加や肥満は大きな問題であるため、日本人よりは有効な可能性がある。

審議結果報告書評価シート

医薬品名: デベルザ錠 20mg、アブルウェイ錠 20mg

独立行政法人医療機器総合機構

申請者: 興和株式会社

<承認審査の評価>

審議結果報告書から、以下の項目を中心に検討する。

審議結果報告書の内容を検討する際には、「申請者と機構の見解が食い違う点」、「機構が申請者の説明を却下している点」、「現時点の情報では結論付けられないとし、今後の情報収集を必要としている点」、「医療現場に情報提供するよう強調している点」、「文献評価した臨床試験の追加情報から気になる点」、「申請者の見解に対して機構も強く言及していない点」などに着目し、それらの中から重要だと思われる点をピックアップする。

1. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

(「従来の治療の代替療法」、「今ある治療法の欠点を補うもの」、「治療の選択肢を増やすため」など、承認するメリットをどこにおいた医薬品なのか。)

申請者 「治療の選択肢を増やすため」 P3 原尿に含まれる大部分のグルコースは、近位尿細管に発現しているSGLT2により再吸収され、残りのグルコースも遠位側のSGLT1により再吸収される。本剤投与によりSGLT2を選択的に阻害することにより、インスリン非依存的な血糖降下作用が得られ、また、低血糖を起こしにくいことが期待される。
機構 P62 本剤は新規作用機序(SGLT2阻害薬)を有する薬剤であり、本剤の単独療法、各併用療法について臨床試験により有効性及び安全性が確認されたことから、本剤は2型糖尿病治療薬の新たな選択肢の1つになり得ると考える。
意見 他の抗糖尿病薬に対する本薬の位置付けには全く言及がないが必要なのではないか。

2. 有効性

申請者 P51 第II/III相単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験において、主要評価項目とされたFASにおけるベースラインから投与24週時のHbA1c 変化量は、いずれの本剤群でもプラセボ群に対する統計学的に有意な低下が認められた。
機構 P63 各併用療法により HbA1c変化量に相違があるものの、有効性に大きな問題はみられていないと考える。
意見 単剤療法、または併用療法における非盲検下での52週間の長期試験では、主要評価項目が安全性であり、有効性が副次的評価項目という点に注意する必要がある。また、それぞれの患者数が少なく限られた患者背景のため、有効性の検討は不十分。

組み入れ基準に適する患者には偏りがあるため、高齢者やBMIの低い患者などの検討が不十分ではないか。

3. 安全性

③ 尿症関連の有害事象 p66

申請者

多尿症関連の有害事象が多くは軽症だが、比較的高頻度に認められた。

特に脱水への感受性が低下している高齢の患者での投与については多尿・頻尿により脱水を引き起こさないように注意喚起が必要と考える。

腎前性の乏尿については重度腎機能障害患者として投与に準ずると考える。

機構

適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、多尿・頻尿関連のリスクは許容可能と考える。

④ 体液量及び電解質への影響(体重減少を含む)P67

申請者

脱水に関する有害事象は単独療法では認められなかった。

作用機序からは体液量減少のリスクはあるものの、临床上は重大な問題となることはないと考ええる。

機構

申請者の回答は了承するが、年齢や併用薬(利尿剤等)、季節の外的環境により脱水のリスクが増大する可能性もあることから適切な注意喚起や情報収集を行う。

⑦ 心血管系リスク p69

申請者

本剤の心血管系有害事象の発現リスクはプラセボと同程度であり、心血管系リスクが上昇する懸念はないと考える。

機構

体液量の減少の可能性が示唆されていることや、検討期間や症例数がかぎられていることから、引き続き情報収集が必要であると考ええる。

意見

第Ⅱ、Ⅲ相試験では、体重減少は有効性の指標として報告されているが(p53)、多尿症、体液量の減少に伴う脱水を引き起こす懸念がある。

尿路感染症及び性器感染症については、限定された患者背景のため、実臨床ではもっと頻度が上昇する可能性がある(特にUTI、性器感染症の既往歴のある患者、高齢者、BPH例など)

心血管イベントについては、臨床試験でリスクのある患者が除外されていることに留意する必要がある(プラセボと同等とは言えない)

臨床試験では、コントロール不良の糖尿病患者は除外されているため、コントロール不良例での使用によるケトン体への影響についても留意する必要があるか。

4. その他

申請者

用法 p71

1日のいずれのタイミング(朝、昼又は夕)で投与しても有効性及び安全性は同様と考えられた。

用量 p72

BC21587 試験における日本人 2 型糖尿病患者における血漿中本薬未変化体のトラフ濃度と 1 日累積尿糖排泄量の関係性を検討したところ、トラフ濃度が 10 ng/mL を超えれば、1 日累積尿糖排泄量はほぼ最大になるものと考えられた。また、CSG003JP 試験での 10、20 及び 40 mg 反復投与時の血漿中本薬未変化体濃度の平均値は

20 mg 群で 10 ng/mL を上回っていることが観察された。

腎機能障害患者 p72

CSG003JP、CSG004JP、CSG005JP、CSG006JP試験について腎機能別に統合解析した結果、中等度腎機能障害患者では効果の減弱が認められたが、血糖AUCの減少、24時間平均血糖値の低下が認められ、中等度又は軽度腎機能障害患者でも本剤の有効性は期待できると判断した。

肝機能障害患者 p75

CSG003JP、CSG004JP、CSG005JP、CSG006JP試験を併合した結果、有効性、有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。

高齢者 p77

65歳以上において重篤な有害事象の発症割合が高い傾向が認められたが、その内容に一定の傾向は見られなかった。

機構

用法 p71

投与タイミングを規定しない事については、昼及び夕投与の経験はなく、本剤の作用機序から昼又は夜に投与した場合に、朝投与した場合と同程度の有効性が得られるかが不明であること、夕投与では就寝中に本剤の効果が最大となり、安全性の観点から留意する必要があると考えられ、臨床試験において検討された用法である1日1回朝投与とする事が適切と考える。

用量 p72

本薬の用量を1日1回20mgとすることは適切と考える。

腎機能障害患者 p72

CSG006JP試験において中等度腎障害患者では意義のあるHbA1cの低下が認められなかったこと、併合解析結果においても腎機能の程度により有効性の減弱傾向が認められたことから、中等度以上の腎機能障害患者では本剤の十分な有効性は期待できないと考える。また、適切に注意喚起を行う必要があると考える。

重度腎機能障害患者では、投与を推奨することはできない。

肝機能障害患者 p75

国内臨床試験においてASTまたはALTが臨床検査中央測定期間の基準値上限の2.5倍以上の被験者が除外されたことから、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要がある。

高齢者 p77

発現した事象に一定の傾向は認められない旨の申請者の説明は了承するが、本剤の作用機序による脱水が懸念され、高齢者では生理機能の低下、口渇への感受性低下等により脱水症状をきたしやすいことが想定されることから、これらについて注意喚起するとともに、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要がある。

意見

用法、肝機能障害患者、高齢者に対する機構の評価は妥当と考える。

腎障害患者への投与については、20mg を投与した際の累積糖排泄量が腎機能正常者の 81.6g に対して軽度腎障害患者では 47.2g、中等度腎障害患者では 21.3g であり、軽度、中等度では十分な効果が得られない可能性がある。また、海外の SGLT-2 阻害薬の添付文書では $e\text{-GFR} > 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ での使用を推奨していること、国内で承認されている他の SGLT2 阻害薬では累積糖排泄量を考慮して $e\text{-GFR} < 45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ での使用を推奨していないことから、本薬でも同様の注意喚起は必要と考える。

用量については、20mg 未満でも効果を得られる可能性がある。

※なお、記載方法については任意とするが、上記のように申請者、機構と分け、ページ数・内容を記載してから自

分たちの意見をまとめる。表は適宜、追加(拡大)して下さい。

2. 機構が申請者の説明を不適切としている内容や今後の情報収集を必要としている点、医療現場に情報提供するよう注意喚起している点など、企業パンフレット、添付文書等の記載内容の確認が必要な情報があれば挙げておく。

申請者：(P78製造販売後の検討事項について)

長期投与における安全性及び有効性を検討することを目的に、目標症例数を1年間投与症例として3000例以上、観察期間を3年間とした製造販売後調査を実施する。本調査においては、多尿・頻尿、SU併用時の低血糖、尿路感染症・性器感染症、インスリン併用時の安全性、低体重者の安全性への影響、骨代謝・心血管系疾患発症・悪性腫瘍発現への影響、腎機能障害患者、肝機能障害患者における安全性等を検討する。

機構：

併用薬の用量(特に750 mg/日超のメトホルミン併用)及び種類(特にグリニド併用)による安全性への影響、体液量及び電解質への影響(体重減少を含む)、ケトン体増加に関連する有害事象、高齢者における安全性等についても情報収集する必要があると考える。目標症例数については心血管系疾患発症への影響等を検討するために、3年間投与症例として適切と考えられる症例数を確保する必要があると考える。

<評価のまとめ>

機構と申請者で行われた審議の内容を受けて医薬品の承認は適切に評価され承認されたと考えられるか。不適切とする場合はその理由。

有効性に関する位置付けは不明瞭。

新規作用機序という点で、インスリン抵抗性、インスリン不足例では新たな選択肢となり得る可能性はあるが、メトホルミンを上回る根拠ではない。

申請者の回答は概ね了承されているが、新機序の薬剤であるため、適合できる患者が限られている点は注意喚起する必要がある。また、安全性に関しては引き続き情報収集が必要である。

特に、併用療法の有効性については非盲検下の比較対象のない長期試験データでの検討であることに留意する必要がある。

また、低血糖、尿路感染症及び性器感染症、多尿症関連(特に高齢者、BPH、UTIの既往歴のある患者、女性など)、体液量及び電解質への影響(年齢や併用薬(利尿剤など)、季節等の外的環境なども)、ケトン体増加(特に血糖コントロール不良な患者での使用)、骨代謝への影響、心血管系リスク(特に高齢者、既往歴のある患者)、悪性腫瘍などの副作用、腎障害患者、肝障害患者への投与に関するリスクは未知数であるため、注意する必要がある。

デベルザ錠パンフレット評価

引用：873969

企業パンフレットの記述において PMDA が作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード（以下、PC）をもとに記載内容を評価する。PC に逸脱する内容があるときには PC の逸脱する項目（番号）についてもあげること。

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準記載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

パンフレットの記載内容（ページ）	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)
P1 4 良好な血糖コントロールを示しました	プラセボ対象 RCT と安全性を主要評価とした非盲検の長期試験結果を併記しており、誤解を招く可能性がある。 (審査 P57-62、IF P22-26)
P2 「デベルザは SGLT2 を選択的に阻害し、・・・」	選択的阻害のメリットに関する根拠（選択的阻害することで副作用が軽減したなど）も示す必要がある。
P3-6 臨床試験の副次的評価項目の記載が多い	国内第 II/III 相試験の主要評価項目の結果を P3 に、副次的評価項目の結果を P4、P5 に記載しているが、その区別がわかりにくい。（試験の概要は P4 に記載されているが、文字も小さく詳細がわかりづらい。） また、副次的評価項目が多いため、臨床試験で得た結果の重みが逆転している。 (審査 P52-53、IF P 18-19、文献 P8 Fig.2)

<p>P3</p> <p>デベルザ単剤投与で HbA1c が投与前より約 1.0%低下しました。</p>	<p>HbA1c は第Ⅱ/Ⅲ相試験での主要評価項目であり、プラセボ比較試験として、本剤の効果を評価している。本頁におけるデベルザ 20mg 単剤投与での投与前後比較の表記は、プラセボ効果も含んでおり、誇大な表現となる可能性がある。(本頁の HbA1c の変化ではプラセボ群の変化量が 0.03 のため、大きな影響は与えないが)</p> <p>(審査 P52-53、IF P 18-19、文献 P8 Fig.2)</p>
<p>P4</p> <p>デベルザ単剤投与で空腹時血糖が約 36mg/dL、食後 2 時間血糖が 71mg/dL 低下しました</p>	<p>空腹時血糖 36mg/dL 低下と記載されているが、プラセボも 8.6mg/dL 低下しており、27.4mg/dL とすべきである。また、両グラフともデベルザ群の血糖低下作用が大きいために示しているが、空腹時血糖では有意な差が認められ、食後 2 時間値では有意な差を認めなかったことは明記されていない。</p> <p>グラフにより 95%信頼区間による記載と標準偏差による記載があるが、本来は標準偏差で表記すべきである。</p> <p>(審査 P52-53、IF P 18-19)</p>
<p>P5</p> <p>体重変化量の推移 (棒グラフ)</p>	<p>国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、24 週後の体重変化量を副次的評価項目としており、24 週間の経時的な変化は、誇大な表現の可能性はある。また、審査報告書では、体重減少を体液量の減少に関するリスクとして検討しており、効果の指標とはしていないため、安易な体重減少の表記は誤解を招く可能性がある。使用上の注意に関する記載はあるが、文字が小さく注意喚起が不十分である。</p> <p>(審査 P53、IF P19)</p>
<p>P1、P6-7</p> <p>デベルザ錠 20mg 単剤又は各種経口血糖降下薬との併用投与により、長期 (52 週) にわたって良好な血糖コントロールを示しました</p>	<p>52 週での安全性を主要評価項目、有効性を副次的評価項目とした比較対象のない非盲検下での試験であるが、その表記が小さく情報提供が不十分である。また、審査報告書で議論されていたグリニド系の n 数の問題、SU 剤併用下で低血糖が増大したことに関する注意喚起がなく、誤解を与える。</p>
<p>P6</p> <p>デベルザは長期 (52 週) にわたり良好な血糖コントロールを示し、体重減少も認められました</p>	<p>52 週での長期単剤投与試験は安全性を主要評価項目、有効性を副次的評価項目とした比較対象のない非盲検下での試験であり、審査報告書でも「有効性について主要評価項目は設定されなかった (P55)」と記載されているにも関わらず、試験概要の表記が小さく誤解を与える。承認審査では、長期単剤投与における体重変化量を体液量の減少に関するリスクとして検討されており、効果の指標とはしていない。また、過度の体重減少に関する注意喚起も小さく、誤解を招く可能性がある。</p> <p>(審査 P54-55)</p>

<p>P7</p> <p>いずれの経口血糖降下薬との併用でも良好な血糖コントロールを示し</p>	<p>52 週での併用療法長期投与試験は安全性を主要評価項目、有効性を副次的評価項目とした比較対象のない非盲検下での試験であるが、その表記が小さく情報提供が不十分である。また、審査報告書で議論されていたグリニド系の n 数の問題、SU 剤併用下で低血糖が増大したことに関する注意喚起がなく、誤解を与える。</p> <p>HbA1c は減少しているが、実際の値は 7.94→7.20 (SU 剤) など、52 週時の HbA1c は 6.73-7.31 であり、「いずれの」経口血糖降下薬とも「良好な」血糖コントロールとはいえない。グリニドの n 数については審査時にも指摘を受けており、注意喚起すべきである。</p> <p>また、体重減少の表記も他頁と同様に誤解を与える。</p> <p>(審査 P57-58)</p>
<p>P8</p> <p>血圧・血清脂質・アディポネクチン・ウエスト周囲長への影響</p>	<p>血圧、HDL-C、TG、ウエスト周囲長などは、第Ⅱ/Ⅲ相試験の副次的評価項目であるが、試験概要に関する記載も小さく、誤解を与える可能性がある。</p> <p>(文献 P8 Table 3)</p>
<p>P9</p> <p>軽度及び中等度の腎機能患者でも、0.5%以上の HbA1c の減少が認められました。</p>	<p>重度腎機能障害患者における検討は審査報告書では記載があるが (P74)、本頁ではデータの記載がない。</p> <p>本試験は、腎機能低下患者における有効性と安全性を検討した試験だが、パンフレットには有効性についての記載が中心で、安全性 (使用上の注意) に関する記載が小さく注意喚起が不十分である。</p> <p>腎機能低下により 1 日累積尿糖排泄率が低下するが、AUC の変化がほとんどないことから、薬剤曝露量とは関係がないと考えられる。従って、中等度～重度腎機能障害患者への投与は期待した臨床効果が得られない可能性が極めて高く、薬物動態の観点からも投与は推奨されないため、誤解を招く可能性がある。また、機構は「CSG006JP 試験において中等度腎機能障害患者では意義のある HbA1c の低下が認められなかったことと、併合解析結果においても腎機能の程度により有効性は期待できないと考える。この点については、適切に注意喚起を行う必要があると考える」としているが、本頁中にこのような記載はない。</p> <p>(審査 P73-75)</p>
<p>P10</p> <p>デベルザは SGLT2 に対する高い選択性を追求した薬剤です。</p>	<p>SGLT2 受容体の IC50 はダパダパグリフロジンの方が低く、SGLT1 受容体の IC50 もダパグリフロジンの方が低い。また、IC50 610nM は選択性が「高い」といえる値なのかは不明であり、デベルザが SGLT2 に対する高い選択性を示しているという表現は誇大となる可能性がある。また、その臨床上的メリットについても不明である。</p>

<p>P13-14</p> <p>本剤を服用するにあたり注意すべき副作用</p>	<p>本剤のリスクを記載、承認時の情報は一応記載されているが、それぞれの記載が不十分である。</p> <p>①低血糖： SU 剤併用による発現率の増加は明記すべきである。</p> <p>②液量減少： 高齢者、利尿剤併用者等での注意喚起等を明記すべきである。また、脱水による心血管系イベントのリスクについても注意喚起すべきである。</p> <p>体重減少： 体重減少は本剤の有効性として記載しているが、本頁で副作用として注意喚起しており、内容に矛盾がある。</p> <p>副作用に関する具体的な基準、具体例を示し、もっと具体的な注意喚起を促すべきである。</p>
<p>その他</p>	<p>腎機能障害患者についての注意喚起が不十分である。</p> <p>審査報告書（P75）に「CSG006JP 試験において中等度腎機能障害患者では意義のある HbA1c の低下が認められなかったこと、併合解析結果においても腎機能の程度により有効性の減弱傾向が認められたことから、中等度以上の腎機能障害患者では本剤の十分な有効性は期待できないと考える。この点については、適切に注意喚起を行う必要があると考える。また、重度腎機能障害患者については、本剤の作用機序を踏まえると本剤の有効性は期待できないことから、投与を推奨することはできないと考える。」、P81「有効性について、重度腎機能障害患者では本剤の有効性は期待できず、投与を推奨することはできないと考えた。安全性について、本剤投与により腎機能障害関連の臨床検査値が著しく悪化する、又は腎機能障害患者で有害事象が増加する等の傾向は認められていないが、有効性が大きく減弱することを踏まえ、中等度腎機能障害患者においては、投与の可否を慎重に判断する必要があると考えた。なお、臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後調査において引き続き腎機能への影響及び腎機能障害患者における安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考えた。」との記載があるが、パンフレット中にこのような記述がない。</p> <p>前述したように中等度～重度腎機能低下患者に対する本剤の効果は期待できず、代謝物曝露量の増加に関する懸念もあるため、安全性に留意すべきである。</p> <p>肝機能障害患者についての注意喚起が不十分である。 審査報告書（P76、82）に「2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において AST 又は ALT が臨床検査中央測定機関の基準</p>

値上限の 2.5 倍以上の被験者が除外されたことから、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。」との記載があるが、パンフレット中にこのことが書かれていない。

高齢者についての注意喚起が不十分である。

審査報告書 (P82) に「本剤については作用機序による脱水が懸念され、高齢者では生理機能の低下、口渇への感受性低下等により脱水症状をきたしやすいことが想定されることから、これらについて注意喚起するとともに、引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要があると考えた。」との記載があるが、パンフレット中にこのことが書かれていない。

医薬品採用検討シート

医薬品名: デベルザ錠 20mg、アプルウェイ錠 20mg

<有効性・安全性に関する検討>

1. ガイドライン上の位置付け(特に既存薬との違い)

ガイドラインでは、 α -GI と同様、糖吸収・排泄調節系薬剤に分類され、2型糖尿病患者において第1選択薬が無効・効果不十分の時に併用する、とされている(糖尿病ガイド 2014-2015)。

Standards of Medical Care 2015 (ADA) では、メトホルミンで効果不十分の際の併用療法の1つとして推奨

efficacy : intermediate、hypo risk : low、weight : loss、cost : high、side effect : GU、dehydration

(*Diabetes Care 2015; 38(suppl.1):S1-94*)

2. 既存薬との治療費の比較(薬剤費、治療上追加となる検査、副作用出現に対する追加でかかる項目などを総合的に検討、難しいようなら薬剤費だけで検討)

デベルザ常用量 (20mg/日) = 205.5 円

参考 (他薬剤の薬価) :

メトグルコ*500mg = 19 円、1500mg = 57 円

セイブル*225mg = 221.4 円

アマリール*3mg = 43.4 円

グルファスト* 30mg = 163.5 円

グラクティブ*100mg = 224.8 円

デベルザ*20mg、アプルウェイ*20mg = 205.5 円

スーグラ*50mg、フォシーガ*5mg、ルセフィ*2.5mg、カナグル*100mg も 205.5 円

- ・ ガイドライン上、同分類の α -GI、他の第一選択薬とは1日薬価はほぼ同一だが、上記以外の α -GI (アガルボース、ボグリボース)、グリニド系薬 (ナテグリニド) などにはジェネリックもある。
- ・ 治療上追加となる検査は他剤と同様
- ・ 副作用出現時にかかる費用については不明。他剤と異なるのは、尿路感染症発症時の治療くらい。
- ・ 本薬が対象となる若年の肥満患者では、メトホルミン製剤が第一選択薬であるが、1500mg との使用で比較した場合、1日あたり 148.5 円の差、1か月で 4455 円、1年間で 53460 円の差となる。
- ・ 一方で、メトホルミンの心血管イベント抑制効果等を上回る SGLT2 の結果はなく、この薬価差に値するメリットはないと考える。
- ・ 薬価の点からもメトホルミン無効時における1つのオプションとしての位置づけと思われる。

3. 本薬の特定されたリスク、潜在的リスク、不足情報、添付文書の問題点について(PK、採用論文、審議結果報告書の検討結果を基に評価)

- ・ 腎機能障害患者において、血糖低下作用は期待できず、かえって代謝物暴露によるリスクが増大する可能性あり、注意が必要。
- ・ 承認用量 (20mg/日) 未満の投与量での有効性についての検討が不十分。

特定されたリスク: 低血糖、多尿・頻尿、体重減少 (脱水)

潜在的リスク: 性器感染、尿路感染症、体重減少 (脱水)、ケトン体の増加、悪性腫瘍、骨折、心血管系イ

ベント

不足情報：高齢者への投与、腎障害患者への投与、肝障害患者への投与、他剤との併用療法

添付文書の問題点：

高齢者への投与、脱水の懸念は販売当初の添付文書では十分に注意喚起をしていなかった
心血管イベント、他剤との併用療法などの不足情報に関しても注意喚起が不十分

1. 実臨床・自施設の患者に対して適応することは可能か、その際にどのようなリスク最小化計画を行うか(リスクに応じた処方医の制限、投与可能な患者、投与を回避すべき患者の選定、対象患者への説明事項などの施設基準を検討)

- ・ 自施設の患者に適用することは可能である。
- ・ 糖尿病治療の第一選択薬ではないので、投与の必要性を検討する必要がある。また、併用療法の基準(他の糖尿病治療薬とどのような順番で使用するか、使用決定の基準など)を検討する必要がある。
- ・ 本薬は専門医が処方する薬であるはずのもので、一般の医師が処方するものではない、という意見が出されていたが、メーカーの話にもパンフレットなどにもその記載はなく曖昧な状態。その施設ごとに使い方がバラバラになるのではないか。

(参加者施設での例)

- ・ 当院では高齢者の DM 患者が多く、対象となる患者は少ないが、若年者でメトホルミン無効例では使用可能
- ・ DPP-4 阻害薬などは内科以外の科(脳外、循環器など)でも処方されていることが多く、同様に使用されると重篤な副作用を引き起こす可能性があるため、回避すべき
- ・ 上記内容踏まえると、採用する場合は内科限定とすべき
- ・ 患者への説明事項としては、適切な水分の補給、性器感染、尿路感染予防の徹底など
- ・ 使用前に CVD リスク、腎機能、脱水のリスクファクター(高齢者、利尿剤併用例)等は確認する必要がある

2. 本薬を自施設で採用するか、その理由について

- ・ これまでになかった作用機序の薬剤なので、採用してもよいと考える。

(その他の意見)

現状では採用しなくても良い(上記理由で、リスクを伴う可能性がある)

対象患者も少ないため、診療科限定採用であれば採用は可能だが、薬価の面からも長期使用の対象患者は限定すべきである。