

# テネリア<sup>®</sup>錠20mg

**特定使用成績調査  
(長期使用に関する調査)**

**結果のご報告**



田辺三菱製薬株式会社



第一三共株式会社

# はじめに

---

謹啓

時下、先生方におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、DPP-4阻害剤 テネリア®錠20mgにつきましては、2013年5月より、本剤の2型糖尿病患者での安全性情報の収集を目的としました特定使用成績調査（長期使用に関する調査）を先生方のご協力のもと実施させて頂きました。

この度、本調査は予定の観察期間を終了し、2019年1月15日までに収集いたしました11,355例の調査票を基に集計を実施いたしました。患者背景、安全性についてまとめましたので、ご報告申し上げます。

本調査におきましては、対象症例のご登録ならびに調査票記入等、多大なご協力を賜り、深く感謝申し上げます。本報告をテネリア®錠20mgおよび錠40mgの適正使用にお役立て頂ければ幸甚です。

今後とも引き続きご指導とご鞭撻を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

謹白

2019年8月

|     |
|-----|
| お願い |
|-----|

- 本剤の使用にあたりましては、「使用上の注意」等をよくお読みいただき、慎重にご使用いただくと共に、投与に際しましては患者様の十分な経過観察をお願い申し上げます。
- 副作用が発現した場合は、速やかに弊社担当者にご連絡賜りますよう、宜しくお願い申し上げます。

# 目次

---

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| 1. まとめ .....                              | 1  |
| 2. 特定使用成績調査計画の概要およびスケジュール .....           | 2  |
| 3. 症例構成 .....                             | 2  |
| 4. 患者背景 .....                             | 3  |
| 5. 本剤の投与期間、投与中止率、投与中止理由 .....             | 5  |
| 6. 薬剤使用状況 .....                           | 5  |
| 7. 安全性 .....                              | 6  |
| (1) 副作用発現状況 .....                         | 6  |
| (2) 注目すべき副作用発現状況 .....                    | 8  |
| 1) 低血糖                                    |    |
| 2) 胃腸障害（膵炎／腸閉塞を含む）                        |    |
| 3) 皮膚疾患（類天疱瘡を含む）                          |    |
| 4) 肝機能障害                                  |    |
| 5) 腎機能障害                                  |    |
| 6) 心血管系イベント（有害事象）                         |    |
| 7) 悪性腫瘍（有害事象）                             |    |
| 8. 本剤増量時（20mg→40mg/日）の安全性 .....           | 12 |
| 9. 65歳未満および高齢者（65-75歳未満、75歳以上）での安全性 ..... | 13 |
| 10. 腎機能低下患者での安全性 .....                    | 14 |
| 11. 肝障害患者での安全性 .....                      | 15 |

## まとめ

特定使用成績調査(長期使用に関する調査)にて、2019年1月15日までの調査票収集症例数は11,355例でした。このうち安全性解析対象症例数は10,696例でした。

### 《患者背景》

- 平均年齢：65.4歳、男性：60.2%、平均HbA1c：7.75%、糖尿病の平均罹病期間：7.41年、平均体重：65.46 kg、平均BMI：25.24 kg/m<sup>2</sup>、平均空腹時血糖：151.7 mg/dLでした。
- 糖尿病性合併症は、糖尿病性網膜症：10.1%、糖尿病性神経障害：9.9%、糖尿病性腎症：18.7%でした。
- 高血圧合併：62.7%、脂質異常症(高脂血症)合併：65.7%、腎疾患合併：21.4%、肝疾患合併：22.1%、透析患者：1.5%でした。

### 《安全性》

- 副作用発現割合は3.85%、重篤な副作用発現割合は1.09%でした。
- 主な副作用は、便秘29例、低血糖、肝機能異常各28例、発疹13例、浮動性めまい11例、そう痒症、血中ブドウ糖減少各9例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加8例でした。
- 主な重篤な副作用は、低血糖6例、脾臓、類天疱瘡各5例、結腸癌、胃癌、死亡各4例でした。
- 本剤増量例220例における増量後の副作用発現割合は、5.91%でした。
- 年齢区分別での副作用発現割合は、65歳未満：3.35%、65-75歳未満：4.42%、75歳以上：3.99%でした。
- eGFR 45 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の症例における副作用発現割合は、eGFR 30-45 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満：3.92%、eGFR 15-30 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満：6.91%、eGFR 15 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満：7.14%でした。また、透析患者では4.49%でした。
- 肝疾患を有する患者の副作用発現割合は、肝障害の程度別に軽度：4.88%、中等度：3.39%、高度：17.86%でした。

## ② 特定使用成績調査計画の概要およびスケジュール

|        |                                                                           |
|--------|---------------------------------------------------------------------------|
| 調査目的   | テネリア <sup>®</sup> 錠20mg（以下、本剤）の使用実態下における長期使用例での安全性および有効性の検討               |
| 調査対象患者 | 以下の効能・効果に従って本剤を長期使用し、長期観察が可能であり、本剤をはじめて服用する患者<br>＜効能・効果＞<br>2型糖尿病         |
| 調査予定例数 | 10,000例                                                                   |
| 実施期間   | ・調査期間：2013年5月～2018年8月<br>・登録期間：2013年5月～2015年2月<br>・観察期間：1症例あたり最長3年間       |
| 調査方法   | ・症例登録：中央登録方式<br>・登録票および調査票の収集：インターネットを利用した Electronic Data Captureシステムを使用 |

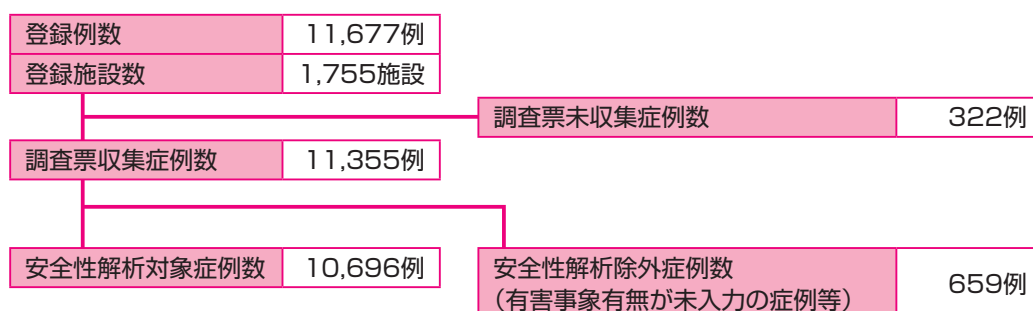
### ＜調査スケジュール＞

| 調査項目       | 観察期間：3年間 |          |        |       |       |       |
|------------|----------|----------|--------|-------|-------|-------|
|            | 投与開始前    | 投与開始～6ヵ月 | 6ヵ月～1年 | 1年～2年 | 2年～3年 | 投与中止時 |
| 患者背景       | ●        |          |        |       |       |       |
| 前治療(2型糖尿病) | ●        |          |        |       |       |       |
| 本剤の投与状況    |          | ←        | ←      | ←     | ←     | →     |
| 併用薬剤/併用療法  |          | ←        | ←      | ←     | ←     | →     |
| 臨床検査       | ●        | ●        | ●      | ●     | ●     | ●     |
| 有害事象       |          | ←        | ←      | ←     | ←     | →     |

## ③ 症例構成

調査票収集症例数は11,355例であり、このうち安全性解析対象症例数は10,696例でした（図1）。

図1 症例構成図



## ④ 患者背景

安全性解析対象症例10,696例における患者背景を表1に示しました。

**表1 患者背景**

| 因子                      |           | 例数(%)         |
|-------------------------|-----------|---------------|
| 全体                      |           | 10,696        |
| 性別                      | 男         | 6,439 (60.2)  |
|                         | 女         | 4,257 (39.8)  |
| 妊娠の有無(女性のみ)             | 無         | 4,167 (97.9)  |
|                         | 有         | 2 (0.0)       |
|                         | 不明        | 88 (2.1)      |
| 年齢(歳)                   | 平均値       | 65.4          |
|                         | 標準偏差      | 12.4          |
|                         | 最小値       | 17            |
|                         | 最大値       | 103           |
|                         | 15未満      | 0 (0.0)       |
|                         | 15-25未満   | 14 (0.1)      |
|                         | 25-35未満   | 98 (0.9)      |
|                         | 35-45未満   | 573 (5.4)     |
|                         | 45-55未満   | 1,381 (12.9)  |
|                         | 55-65未満   | 2,530 (23.7)  |
|                         | 65-75未満   | 3,371 (31.5)  |
|                         | 75-85未満   | 2,288 (21.4)  |
|                         | 85以上      | 441 (4.1)     |
|                         | 高齢者(歳)    |               |
|                         | 65未満      | 4,596 (43.0)  |
|                         | 65-75未満   | 3,371 (31.5)  |
|                         | 75以上      | 2,729 (25.5)  |
| 入院・外来                   | 入院        | 313 (2.9)     |
|                         | 外来        | 10,382 (97.1) |
|                         | 未記載       | 1 (0.0)       |
| 体重(kg)                  | 例数        | 7,779         |
|                         | 平均値       | 65.46         |
|                         | 標準偏差      | 14.32         |
|                         | 50未満      | 910 (8.5)     |
|                         | 50-60未満   | 1,903 (17.8)  |
|                         | 60-70未満   | 2,345 (21.9)  |
|                         | 70-80未満   | 1,485 (13.9)  |
|                         | 80以上      | 1,136 (10.6)  |
|                         | 未記載       | 2,917 (27.3)  |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 例数        | 7,123         |
|                         | 平均値       | 25.24         |
|                         | 標準偏差      | 4.40          |
|                         | 18.5未満    | 239 (2.2)     |
|                         | 18.5-22未満 | 1,319 (12.3)  |
|                         | 22-25未満   | 2,212 (20.7)  |
|                         | 25-30未満   | 2,458 (23.0)  |
|                         | 30以上      | 895 (8.4)     |
|                         | 不明        | 3,573 (33.4)  |
| HbA1c(%)                | 例数        | 9,821         |
|                         | 平均値       | 7.75          |
|                         | 標準偏差      | 1.53          |
|                         | 6.0未満     | 381 (3.6)     |
|                         | 6.0-7.0未満 | 2,700 (25.2)  |
|                         | 7.0-8.0未満 | 3,655 (34.2)  |
|                         | 8.0-9.0未満 | 1,547 (14.5)  |
|                         | 9.0以上     | 1,538 (14.4)  |
|                         | 未記載       | 875 (8.2)     |

| 因子                                        |              | 例数(%)         |
|-------------------------------------------|--------------|---------------|
| 空腹時血糖(mg/dL)                              | 例数           | 3,719         |
|                                           | 平均値          | 151.7         |
|                                           | 標準偏差         | 52.4          |
|                                           | 130未満        | 1,431 (13.4)  |
|                                           | 130-160未満    | 1,143 (10.7)  |
|                                           | 160-200未満    | 623 (5.8)     |
|                                           | 200以上        | 522 (4.9)     |
|                                           | 未記載          | 6,977 (65.2)  |
| 糖尿病の罹病期間(年)                               | 例数           | 7,338         |
|                                           | 平均値          | 7.41          |
|                                           | 標準偏差         | 7.87          |
|                                           | 3未満          | 2,670 (25.0)  |
|                                           | 3-5未満        | 943 (8.8)     |
|                                           | 5-10未満       | 1,645 (15.4)  |
|                                           | 10-15未満      | 1,009 (9.4)   |
|                                           | 15以上         | 1,071 (10.0)  |
|                                           | 不明           | 3,357 (31.4)  |
|                                           | 未記載          | 1 (0.0)       |
| 既往歴                                       | 無            | 6,972 (65.2)  |
|                                           | 有            | 2,957 (27.6)  |
|                                           | 不明           | 766 (7.2)     |
|                                           | 未記載          | 1 (0.0)       |
| 糖尿病性合併症                                   | 無            | 7,900 (73.9)  |
|                                           | 有            | 2,796 (26.1)  |
|                                           | 糖尿病性網膜症      |               |
|                                           | 無            | 9,621 (89.9)  |
|                                           | 有            | 1,075 (10.1)  |
|                                           | 糖尿病性神経障害     |               |
|                                           | 無            | 9,633 (90.1)  |
|                                           | 有            | 1,063 (9.9)   |
| 糖尿病性腎症                                    | 無            | 8,696 (81.3)  |
|                                           | 有            | 2,000 (18.7)  |
| 合併症(腎疾患)                                  | 無            | 8,411 (78.6)  |
|                                           | 有            | 2,285 (21.4)  |
| 糖尿病性腎症以外の腎疾患                              | 無            | 10,333 (96.6) |
|                                           | 有            | 363 (3.4)     |
| 透析                                        | 無            | 10,538 (98.5) |
|                                           | 有            | 156 (1.5)     |
|                                           | 未記載          | 2 (0.0)       |
| eGFR(mL/分/1.73m <sup>2</sup> )<br>(透析無のみ) | 例数           | 9,382         |
|                                           | 平均値          | 74.01         |
|                                           | 標準偏差         | 23.27         |
|                                           | G1: 90以上     | 2,008 (19.1)  |
|                                           | G2: 60-90未満  | 5,015 (47.6)  |
|                                           | G3a: 45-60未満 | 1,525 (14.5)  |
|                                           | G3b: 30-45未満 | 561 (5.3)     |
|                                           | G4: 15-30未満  | 217 (2.1)     |
|                                           | G5: 15未満     | 56 (0.5)      |
|                                           | 不明           | 1,156 (11.0)  |

**表1 患者背景(つづき)**

| 因子                      |                      | 例数(%)         |
|-------------------------|----------------------|---------------|
| 合併症(肝疾患)                | 無                    | 8,333 (77.9)  |
|                         | 有                    | 2,363 (22.1)  |
|                         | 肝障害の程度*              |               |
|                         | 軽度                   | 1,906 (17.8)  |
|                         | 中等度                  | 236 (2.2)     |
|                         | 高度                   | 28 (0.3)      |
| ALT(IU/L)               | 不明                   | 193 (1.8)     |
|                         | 例数                   | 8,084         |
|                         | 中央値                  | 22.0          |
|                         | 第一四分位数               | 16.0          |
| AST(IU/L)               | 第三四分位数               | 33.0          |
|                         | 例数                   | 8,042         |
|                         | 中央値                  | 22.0          |
|                         | 第一四分位数               | 18.0          |
| 合併症(心疾患)                | 第三四分位数               | 29.0          |
|                         | 無                    | 8,846 (82.7)  |
|                         | 有                    | 1,849 (17.3)  |
|                         | 不明                   | 1 (0.0)       |
|                         | 虚血性心疾患<br>(心筋梗塞、狭心症) |               |
|                         | 無                    | 9,661 (90.3)  |
|                         | 有                    | 1,035 (9.7)   |
|                         | 心不全                  |               |
|                         | 無                    | 10,250 (95.8) |
|                         | 有                    | 446 (4.2)     |
| 合併症<br>(糖尿病性および腎肝心疾患以外) | その他心疾患               |               |
|                         | 無                    | 9,924 (92.8)  |
|                         | 有                    | 771 (7.2)     |
|                         | 不明                   | 1 (0.0)       |
|                         | 無                    | 1,359 (12.7)  |
|                         | 有                    | 9,337 (87.3)  |
| 高血圧                     | 無                    | 3,991 (37.3)  |
|                         | 有                    | 6,705 (62.7)  |
| 脂質異常症<br>(高脂血症)         | 無                    | 3,671 (34.3)  |
|                         | 有                    | 7,025 (65.7)  |
| 高尿酸血症                   | 無                    | 9,325 (87.2)  |
|                         | 有                    | 1,371 (12.8)  |
| 認知症                     | 無                    | 10,505 (98.2) |
|                         | 有                    | 191 (1.8)     |
| アレルギー歴                  | 無                    | 9,032 (84.4)  |
|                         | 有                    | 422 (3.9)     |
|                         | 不明                   | 1,242 (11.6)  |
| 飲酒習慣                    | 無                    | 5,179 (48.4)  |
|                         | 現在                   | 3,249 (30.4)  |
|                         | 過去                   | 494 (4.6)     |
|                         | 不明                   | 1,774 (16.6)  |

| 因子            |                 |          | 例数(%)  |        |
|---------------|-----------------|----------|--------|--------|
| 喫煙習慣          |                 | 無        | 5,983  | (55.9) |
|               |                 | 現在       | 1,525  | (14.3) |
|               |                 | 過去       | 1,388  | (13.0) |
|               |                 | 不明       | 1,800  | (16.8) |
| 食習慣           | 1日3食<br>食べている   | はい       | 8,260  | (77.2) |
|               |                 | いいえ      | 770    | (7.2)  |
|               |                 | 不明       | 1,666  | (15.6) |
|               | 通常の<br>夕食の時間帯   | 18時未満    | 415    | (3.9)  |
|               |                 | 18-20時未満 | 5,136  | (48.0) |
|               |                 | 20-22時未満 | 873    | (8.2)  |
|               |                 | 22時以降    | 208    | (1.9)  |
|               |                 | 不明       | 4,064  | (38.0) |
|               | 食事時間は<br>規則的である | はい       | 6,559  | (61.3) |
|               |                 | いいえ      | 1,427  | (13.3) |
|               |                 | 不明       | 2,710  | (25.3) |
| 食事療法          |                 | 無        | 1,919  | (17.9) |
|               |                 | 有        | 8,139  | (76.1) |
|               |                 | 不明       | 638    | (6.0)  |
| 運動療法          |                 | 無        | 3,588  | (33.5) |
|               |                 | 有        | 6,290  | (58.8) |
|               |                 | 不明       | 818    | (7.6)  |
| 本剤初回投与量(mg/日) |                 | 例数       | 10,689 |        |
|               |                 | 平均値      | 20.2   |        |
|               |                 | 標準偏差     | 2.1    |        |
| 本剤初回投与時期      |                 | 朝        | 10,364 | (96.9) |
|               |                 | 昼        | 45     | (0.4)  |
|               |                 | 夕        | 270    | (2.5)  |
|               |                 | その他      | 17     | (0.2)  |
| 本剤初回投与タイミング   |                 | 食前       | 1,179  | (11.0) |
|               |                 | 食後       | 9,455  | (88.4) |
|               |                 | その他      | 62     | (0.6)  |

※：肝障害の重症度分類

N：施設ごとの基準値上限

| 程度  | 検査項目          | 基準値                            |
|-----|---------------|--------------------------------|
| 軽度  | AST、ALT(IU/L) | $N < \leq 3 \times N$          |
| 中等度 |               | $3 \times N < \leq 5 \times N$ |
| 高度  |               | $5 \times N <$                 |

参考：Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)

上記の基準を参考にして主治医が判定する。

なお、高度の肝障害としては以下の症状等を考慮する。

<出血傾向、意識障害等の肝不全症状(劇症肝炎等)、肝硬変、肝腫瘍、黄疸等>

## ⑤ 本剤の投与期間、投与中止率、投与中止理由

安全性解析対象症例10,696例における本剤の投与期間、投与中止率、投与中止理由を表2に示しました。

**表2** 本剤の投与期間、投与中止率、投与中止理由

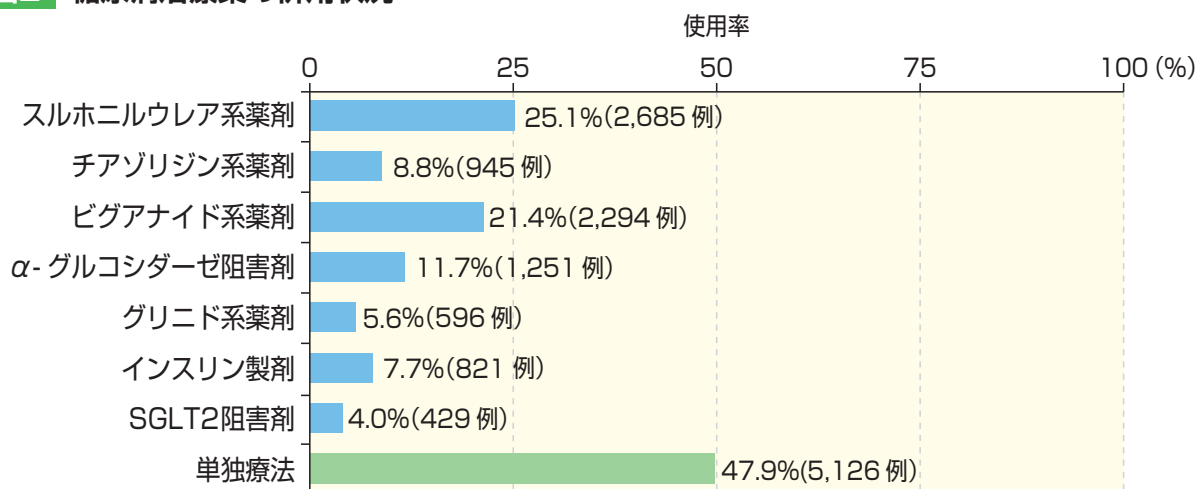
|                    |          |             |
|--------------------|----------|-------------|
| 投与期間<br>中央値(日)     |          | 1,096       |
| 投与中止・脱落<br>N(%)    |          | 3,680(34.4) |
| 投与中止・脱落理由*<br>N(%) | 無効/効果不十分 | 604(16.4)   |
|                    | 治癒/症状改善  | 270(7.3)    |
|                    | 有害事象/副作用 | 308(8.4)    |
|                    | 転院       | 915(24.9)   |
|                    | 来院せず     | 1,208(32.8) |
|                    | その他      | 481(13.1)   |
|                    | 未記載      | 1(0.0)      |

※同一症例に中止理由が複数ある場合は、重複集計とした。

## ⑥ 薬剤使用状況

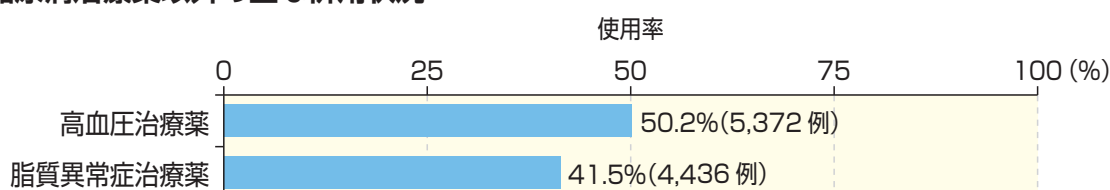
安全性解析対象症例10,696例における薬剤使用状況を図2、3に示しました。

**図2** 糖尿病治療薬の併用状況



※観察期間中に一度でも使用した糖尿病治療薬を対象に集計した。

**図3** 糖尿病治療薬以外の主な併用状況





## (1) 副作用発現状況

副作用発現状況を表3に示しました。

安全性解析対象症例10,696例中、副作用は412例に489件認められ、副作用発現割合は3.85%でした。また、重篤な副作用は117例に133件認められ、重篤な副作用発現割合は1.09%でした。主な副作用は、便秘29例(0.27%)、低血糖、肝機能異常各28例(0.26%)、発疹13例(0.12%)、浮動性めまい11例(0.10%)、そう痒症、血中ブドウ糖減少各9例(0.08%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加8例(0.07%)でした。

**表3 副作用発現状況**

| 項目         | 重篤+非重篤     | 重篤         |
|------------|------------|------------|
| 安全性解析対象症例数 | 10,696     |            |
| 副作用発現例数(%) | 412 (3.85) | 117 (1.09) |
| 副作用発現件数    | 489        | 133        |

本剤との因果関係を調査し、因果関係が否定できない事象(因果関係あり、または不明)を副作用と定義した。

| 副作用の種類<br>(器官別大分類/基本語)             | 発現例数(%)   |           |
|------------------------------------|-----------|-----------|
|                                    | 重篤+非重篤    | 重篤        |
| 感染症および寄生虫症                         | 19 (0.18) | 7 (0.07)  |
| 帯状疱疹                               | 6 (0.06)  | 1 (0.01)  |
| 肺炎                                 | 3 (0.03)  | 2 (0.02)  |
| 上気道感染                              | 3 (0.03)  | -         |
| 膀胱炎                                | 2 (0.02)  | -         |
| 腹膜炎                                | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 急性腎盂腎炎                             | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 敗血症                                | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 細菌性肺炎                              | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 口角口唇炎                              | 1 (0.01)  | -         |
| 気管支炎                               | 1 (0.01)  | -         |
| 胃腸炎                                | 1 (0.01)  | -         |
| 中耳炎                                | 1 (0.01)  | -         |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物<br>(嚢胞およびポリープを含む) | 29 (0.27) | 29 (0.27) |
| 膀胱癌                                | 5 (0.05)  | 5 (0.05)  |
| 結腸癌                                | 4 (0.04)  | 4 (0.04)  |
| 胃癌                                 | 4 (0.04)  | 4 (0.04)  |
| 膀胱癌                                | 2 (0.02)  | 2 (0.02)  |
| 乳癌                                 | 2 (0.02)  | 2 (0.02)  |
| 胆嚢癌                                | 2 (0.02)  | 2 (0.02)  |
| リンパ腫                               | 2 (0.02)  | 2 (0.02)  |
| 肺の悪性新生物                            | 2 (0.02)  | 2 (0.02)  |
| 胆管癌                                | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 卵巣癌                                | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 形質細胞性骨髄腫                           | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 直腸癌                                | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 前立腺癌                               | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 脳新生物                               | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 尿管新生物                              | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 血液およびリンパ系障害                        | 7 (0.07)  | 1 (0.01)  |
| 鉄欠乏性貧血                             | 3 (0.03)  | -         |
| 貧血                                 | 2 (0.02)  | -         |
| 好酸球増加症                             | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 赤血球増加症                             | 1 (0.01)  | -         |
| 代謝および栄養障害                          | 44 (0.41) | 9 (0.08)  |
| 低血糖                                | 28 (0.26) | 6 (0.06)  |
| 食欲減退                               | 2 (0.02)  | 2 (0.02)  |
| 高カリウム血症                            | 2 (0.02)  | -         |
| 高トリグリセリド血症                         | 2 (0.02)  | -         |
| 糖尿病性ケトosis                         | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 低アルブミン血症                           | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 脱水                                 | 1 (0.01)  | -         |
| 糖尿病                                | 1 (0.01)  | -         |
| コントロール不良の糖尿病                       | 1 (0.01)  | -         |
| 電解質失調                              | 1 (0.01)  | -         |
| 高コレステロール血症                         | 1 (0.01)  | -         |
| 高血糖                                | 1 (0.01)  | -         |
| 高尿酸血症                              | 1 (0.01)  | -         |
| 低ナトリウム血症                           | 1 (0.01)  | -         |
| 脂質代謝障害                             | 1 (0.01)  | -         |
| 高アミラーゼ血症                           | 1 (0.01)  | -         |
| 低HDLコレステロール血症                      | 1 (0.01)  | -         |

| 副作用の種類<br>(器官別大分類/基本語) | 発現例数(%)   |           |
|------------------------|-----------|-----------|
|                        | 重篤+非重篤    | 重篤        |
| 精神障害                   | 4 (0.04)  | -         |
| 不眠症                    | 2 (0.02)  | -         |
| 怒り                     | 1 (0.01)  | -         |
| 摂食障害                   | 1 (0.01)  | -         |
| 神経系障害                  | 37 (0.35) | 11 (0.10) |
| 浮動性めまい                 | 11 (0.10) | -         |
| 頭痛                     | 5 (0.05)  | -         |
| 脳梗塞                    | 3 (0.03)  | 3 (0.03)  |
| 傾眠                     | 3 (0.03)  | -         |
| 感覚鈍麻                   | 2 (0.02)  | -         |
| 頸動脈狭窄                  | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 小脳出血                   | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 脳出血                    | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 脳虚血                    | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| くも膜下出血                 | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| ラクナ梗塞                  | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 被殻出血                   | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 低血糖性意識消失               | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| アルツハイマー型認知症            | 1 (0.01)  | -         |
| 味覚異常                   | 1 (0.01)  | -         |
| 頭部不快感                  | 1 (0.01)  | -         |
| 意識消失                   | 1 (0.01)  | -         |
| 起立障害                   | 1 (0.01)  | -         |
| 眼障害                    | 5 (0.05)  | 4 (0.04)  |
| 白内障                    | 2 (0.02)  | 2 (0.02)  |
| 糖尿病性網膜浮腫               | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 網膜剥離                   | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 硝子体出血                  | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 硝子体浮遊物                 | 1 (0.01)  | -         |
| 耳および迷路障害               | 2 (0.02)  | 1 (0.01)  |
| 突発性難聴                  | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 耳鳴                     | 1 (0.01)  | -         |
| 心臓障害                   | 18 (0.17) | 9 (0.08)  |
| 心室性期外収縮                | 4 (0.04)  | -         |
| 心房細動                   | 3 (0.03)  | 1 (0.01)  |
| うっ血性心不全                | 2 (0.02)  | 2 (0.02)  |
| 心筋梗塞                   | 2 (0.02)  | 2 (0.02)  |
| 急性心筋梗塞                 | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 不安定狭心症                 | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 急性心不全                  | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 心タンポナーデ                | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 冠動脈狭窄                  | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 急性心筋症                  | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 心房粗動                   | 1 (0.01)  | -         |
| 第二度房室ブロック              | 1 (0.01)  | -         |
| 動悸                     | 1 (0.01)  | -         |
| 血管障害                   | 4 (0.04)  | 2 (0.02)  |
| 末梢動脈閉塞性疾患              | 2 (0.02)  | 1 (0.01)  |
| 大動脈解離                  | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 高血圧                    | 1 (0.01)  | -         |

副作用・感染症は「ICH国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.21.1」に基づき分類した。

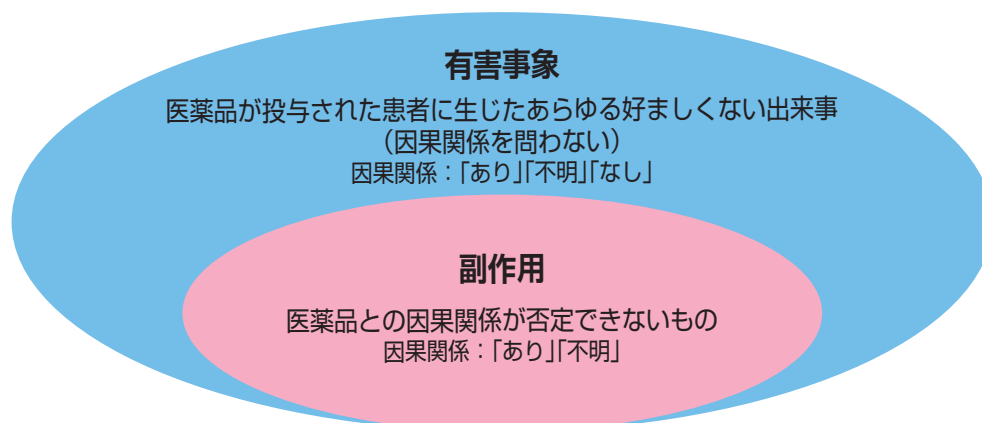
**表3 副作用発現状況(つづき)**

| 副作用の種類<br>(器官別大分類/基本語) | 発現例数(%)   |           |
|------------------------|-----------|-----------|
|                        | 重篤+非重篤    | 重篤        |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害          | 7 (0.07)  | 5 (0.05)  |
| 咳嗽                     | 2 (0.02)  | -         |
| 呼吸困難                   | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 間質性肺疾患                 | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 気胸                     | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 肺水腫                    | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 呼吸障害                   | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 痰貯留                    | 1 (0.01)  | -         |
| 胃腸障害                   | 73 (0.68) | 12 (0.11) |
| 便秘                     | 29 (0.27) | -         |
| 腹部膨満                   | 6 (0.06)  | -         |
| 悪心                     | 6 (0.06)  | -         |
| 腹部不快感                  | 5 (0.05)  | -         |
| 下痢                     | 4 (0.04)  | -         |
| イレウス                   | 3 (0.03)  | 3 (0.03)  |
| 腹痛                     | 3 (0.03)  | -         |
| 上腹部痛                   | 3 (0.03)  | -         |
| 消化不良                   | 3 (0.03)  | -         |
| 胃腸障害                   | 3 (0.03)  | -         |
| 胃食道逆流性疾患               | 2 (0.02)  | -         |
| 胃潰瘍                    | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 出血性胃潰瘍                 | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 卓径ヘルニア                 | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 腸管虚血                   | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 腸閉塞                    | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 大腸穿孔                   | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 急性膵炎                   | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 大腸ポリープ                 | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 食道運動障害                 | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 鼓腸                     | 1 (0.01)  | -         |
| 膵嚢胞                    | 1 (0.01)  | -         |
| 肛門出血                   | 1 (0.01)  | -         |
| 軟便                     | 1 (0.01)  | -         |
| 肝胆道系障害                 | 39 (0.36) | 9 (0.08)  |
| 肝機能異常                  | 28 (0.26) | 3 (0.03)  |
| 肝障害                    | 4 (0.04)  | -         |
| 胆嚢炎                    | 2 (0.02)  | 2 (0.02)  |
| 急性胆嚢炎                  | 2 (0.02)  | 2 (0.02)  |
| 胆管炎                    | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 急性肝炎                   | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 胆道仙痛                   | 1 (0.01)  | -         |
| 皮膚および皮下組織障害            | 44 (0.41) | 6 (0.06)  |
| 発疹                     | 13 (0.12) | 1 (0.01)  |
| そう痒症                   | 9 (0.08)  | -         |
| 類天疱瘡                   | 5 (0.05)  | 5 (0.05)  |
| 薬疹                     | 4 (0.04)  | -         |
| 蕁麻疹                    | 4 (0.04)  | -         |
| 湿疹                     | 2 (0.02)  | -         |
| 全身性皮疹                  | 2 (0.02)  | -         |
| 円形脱毛症                  | 1 (0.01)  | -         |
| 皮膚炎                    | 1 (0.01)  | -         |
| アレルギー性皮膚炎              | 1 (0.01)  | -         |
| 皮脂欠乏性湿疹                | 1 (0.01)  | -         |
| 多汗症                    | 1 (0.01)  | -         |
| 慢性色素性紫斑                | 1 (0.01)  | -         |
| 筋骨格系および結合組織障害          | 7 (0.07)  | 2 (0.02)  |
| 関節リウマチ                 | 2 (0.02)  | 1 (0.01)  |
| 筋肉痛                    | 2 (0.02)  | -         |
| 膠原病                    | 1 (0.01)  | 1 (0.01)  |
| 背部痛                    | 1 (0.01)  | -         |
| 筋骨格痛                   | 1 (0.01)  | -         |
| 頸部痛                    | 1 (0.01)  | -         |
| 関節周囲炎                  | 1 (0.01)  | -         |

| 副作用の種類<br>(器官別大分類/基本語) | 発現例数(%)   |          |
|------------------------|-----------|----------|
|                        | 重篤+非重篤    | 重篤       |
| 腎および尿路障害               | 24 (0.22) | 7 (0.07) |
| 腎機能障害                  | 7 (0.07)  | 2 (0.02) |
| 蛋白尿                    | 7 (0.07)  | -        |
| 尿管結石症                  | 3 (0.03)  | 2 (0.02) |
| ネフローゼ症候群               | 2 (0.02)  | 2 (0.02) |
| 糖尿病性腎症                 | 2 (0.02)  | -        |
| 緊張性膀胱                  | 1 (0.01)  | 1 (0.01) |
| 急性腎障害                  | 1 (0.01)  | 1 (0.01) |
| 血尿                     | 1 (0.01)  | -        |
| 頻尿                     | 1 (0.01)  | -        |
| 腎障害                    | 1 (0.01)  | -        |
| 生殖系および乳房障害             | 1 (0.01)  | -        |
| 女性化乳房                  | 1 (0.01)  | -        |
| 先天性、家族性および遺伝性障害        | 1 (0.01)  | -        |
| 表皮水疱症                  | 1 (0.01)  | -        |
| 一般・全身障害および投与部位の状態      | 24 (0.22) | 6 (0.06) |
| 異常感                    | 5 (0.05)  | -        |
| 倦怠感                    | 5 (0.05)  | -        |
| 死亡                     | 4 (0.04)  | 4 (0.04) |
| 末梢性浮腫                  | 3 (0.03)  | -        |
| 発熱                     | 2 (0.02)  | 1 (0.01) |
| 多臓器機能不全症候群             | 1 (0.01)  | 1 (0.01) |
| 無力症                    | 1 (0.01)  | -        |
| 熱感                     | 1 (0.01)  | -        |
| 空腹                     | 1 (0.01)  | -        |
| 浮腫                     | 1 (0.01)  | -        |
| 体調不良                   | 1 (0.01)  | -        |
| 臨床検査                   | 64 (0.60) | 5 (0.05) |
| 血中ブドウ糖減少               | 9 (0.08)  | 1 (0.01) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加  | 8 (0.07)  | -        |
| 血中クレアチニン増加             | 7 (0.07)  | 1 (0.01) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加     | 7 (0.07)  | -        |
| 血中トリグリセリド増加            | 4 (0.04)  | 1 (0.01) |
| 血中ブドウ糖増加               | 3 (0.03)  | 1 (0.01) |
| アミラーゼ増加                | 3 (0.03)  | -        |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加       | 3 (0.03)  | -        |
| 尿中蛋白陽性                 | 3 (0.03)  | -        |
| 肝酵素上昇                  | 3 (0.03)  | -        |
| 血小板数減少                 | 2 (0.02)  | 1 (0.01) |
| 血中ビリルビン増加              | 2 (0.02)  | -        |
| 血圧上昇                   | 2 (0.02)  | -        |
| 血中尿素増加                 | 2 (0.02)  | -        |
| 心拍数増加                  | 2 (0.02)  | -        |
| 収縮期血圧上昇                | 1 (0.01)  | -        |
| 心電図異常                  | 1 (0.01)  | -        |
| 心電図QT延長                | 1 (0.01)  | -        |
| 心電図T波逆転                | 1 (0.01)  | -        |
| グリコヘモグロビン増加            | 1 (0.01)  | -        |
| 高比重リポ蛋白減少              | 1 (0.01)  | -        |
| 脂質異常                   | 1 (0.01)  | -        |
| 体重増加                   | 1 (0.01)  | -        |
| 白血球数減少                 | 1 (0.01)  | -        |
| 血中エラスターゼ増加             | 1 (0.01)  | -        |
| 心電図異常Q波                | 1 (0.01)  | -        |
| 血中アルカリホスファターゼ減少        | 1 (0.01)  | -        |
| 心電図ST-T変化              | 1 (0.01)  | -        |
| 肝機能検査値上昇               | 1 (0.01)  | -        |
| 傷害、中毒および処置合併症          | 1 (0.01)  | 1 (0.01) |
| 大腿骨折                   | 1 (0.01)  | 1 (0.01) |
| 外科および内科処置              | 1 (0.01)  | 1 (0.01) |
| 血液透析                   | 1 (0.01)  | 1 (0.01) |

副作用・感染症は「ICH 国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.21.1」に基づき分類した。

## 参考 有害事象と副作用の関係



## (2) 注目すべき副作用発現状況

本剤投与時に認められた副作用のうち、特に注意を要すると考えられる副作用の概要を以下に示しました。

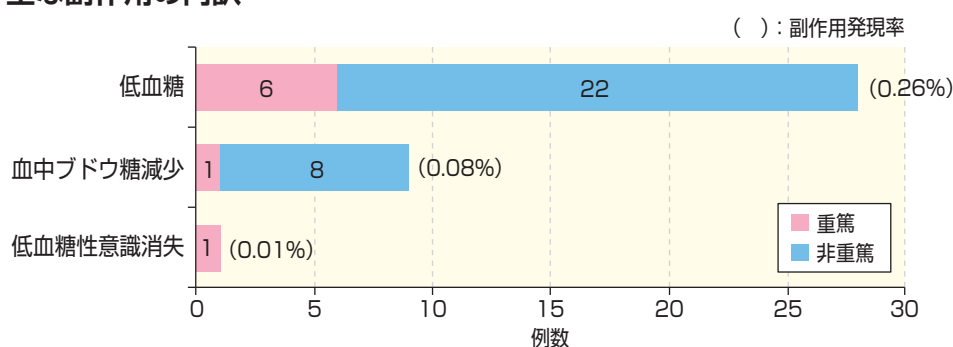
### 1) 低血糖\*

低血糖の副作用の内訳を図4に示しました。

低血糖に関連する副作用は38例(0.36%)に38件認められ、このうち重篤症例は8例8件でした。38例の平均年齢は66.4歳で、男性が20例、女性が18例でした。転帰はすべて回復または軽快でした。38例中、11例はインスリン製剤、10例はスルホニルウレア系薬剤を併用していました。

\* 低血糖の選択には、SMQ(MedDRA 標準検索式)「低血糖(狭域)」を用いた。

**図4** 主な副作用の内訳



## 2)胃腸障害(膵炎/腸閉塞を含む)\*

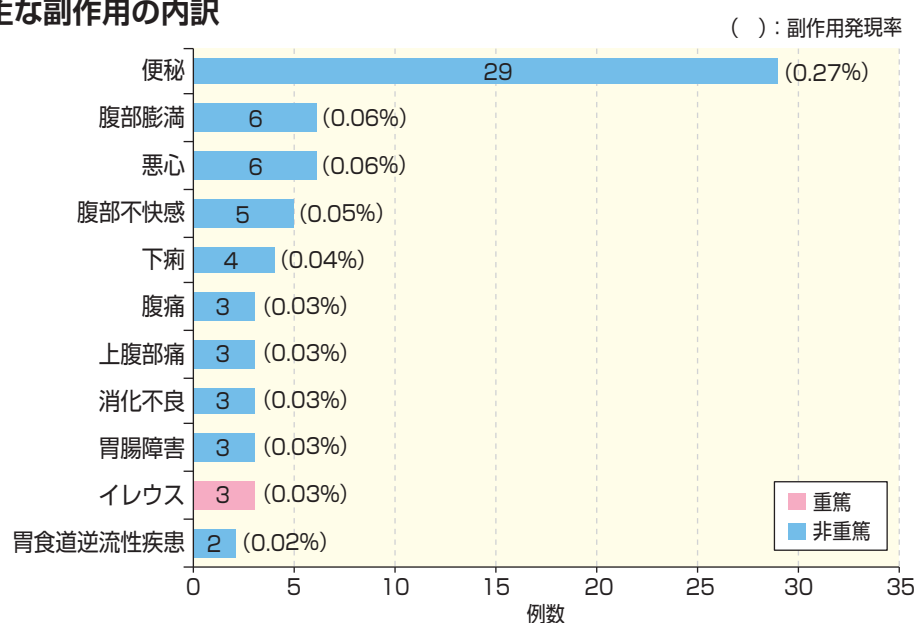
胃腸障害の副作用の内訳を図5に示しました。

胃腸障害の副作用は73例(0.68%)に80件認められ、このうち重篤症例は12例12件でした。73例の平均年齢は66.4歳で、男性が40例、女性が33例でした。転帰は、不明の2件以外は回復または軽快73件、未回復3件、死亡2件でした。転帰が死亡の2件は、腸管虚血(非閉塞性腸管膜虚血症)および大腸穿孔(下行結腸穿孔、腹膜炎)の症例でした。

「膵炎」は急性膵炎が1件認められ、転帰は回復でした。また、「腸閉塞」はイレウスが3件、腸閉塞が1件認められ、転帰はすべて回復または軽快でした。

\*胃腸障害の選択には、SOC「胃腸障害」を用いた。

**図5 主な副作用の内訳**



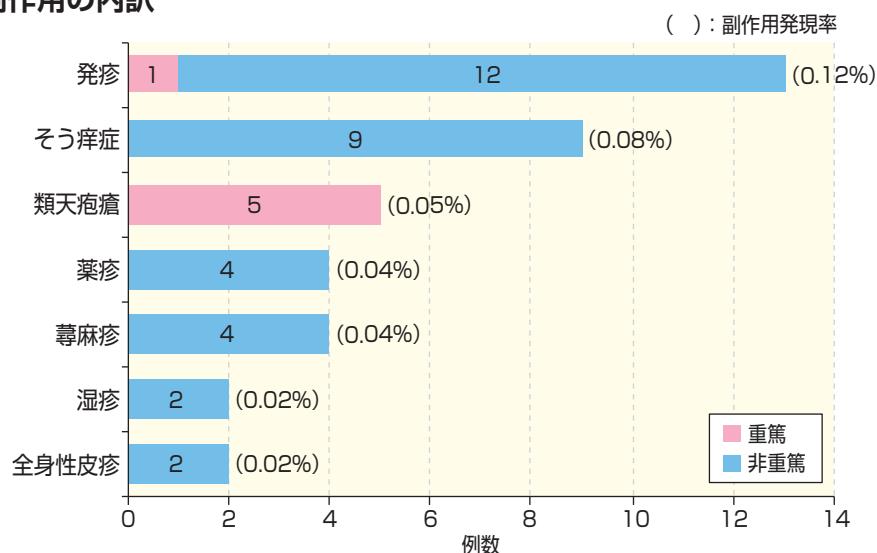
## 3)皮膚疾患(類天疱瘡を含む)\*

皮膚疾患の副作用の内訳を図6に示しました。

皮膚疾患の副作用は44例(0.41%)に45件認められ、このうち重篤症例は6例6件でした。44例の平均年齢は67.5歳で、男性が27例、女性が17例でした。転帰は、不明の1件以外はすべて回復または軽快でした。なお、類天疱瘡は5件認められました。

\*皮膚疾患の選択には、SOC「皮膚および皮下組織障害」を用いた。

**図6 主な副作用の内訳**



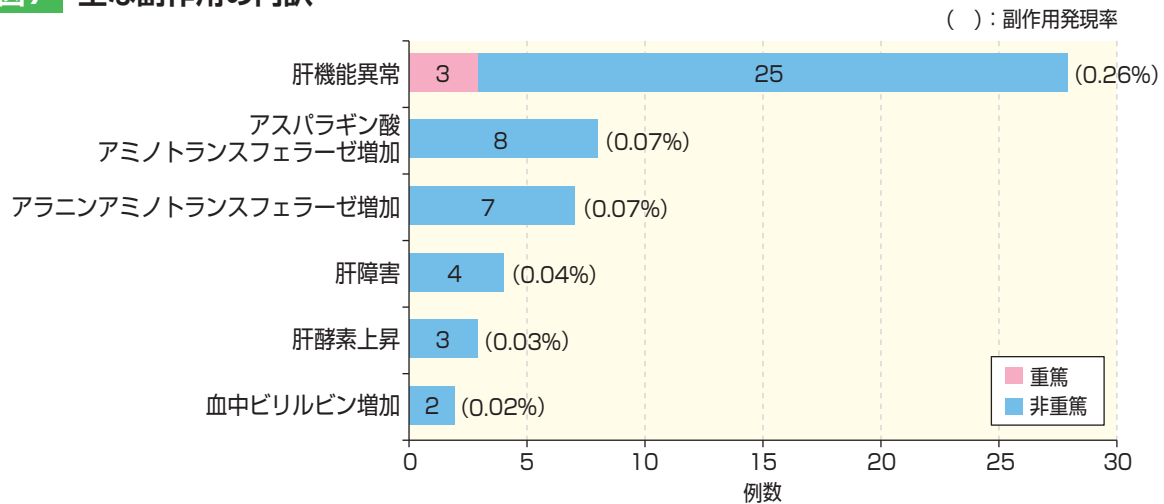
#### 4)肝機能障害\*

肝機能障害の副作用の内訳を図7に示しました。

肝機能障害の副作用は47例(0.44%)に54件認められ、このうち重篤症例は4例4件でした。47例の平均年齢は61.5歳で、男性が29例、女性が18例でした。転帰は、不明の3件以外は回復または軽快38件、未回復12件、死亡1件でした。転帰が死亡の1件は、肝機能異常の症例でした。

\*肝機能障害の選択には、SMQ(MedDRA 標準検索式)「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸(狭域)」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害(狭域)」、「非感染性肝炎(狭域)」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状(狭域)」、「肝臓に関連する凝固および出血障害(狭域)」、「明確にアルコール関連と報告された肝障害(狭域)」、「肝感染(狭域)」、「妊娠関連の肝障害(狭域)」を用いた。

図7 主な副作用の内訳



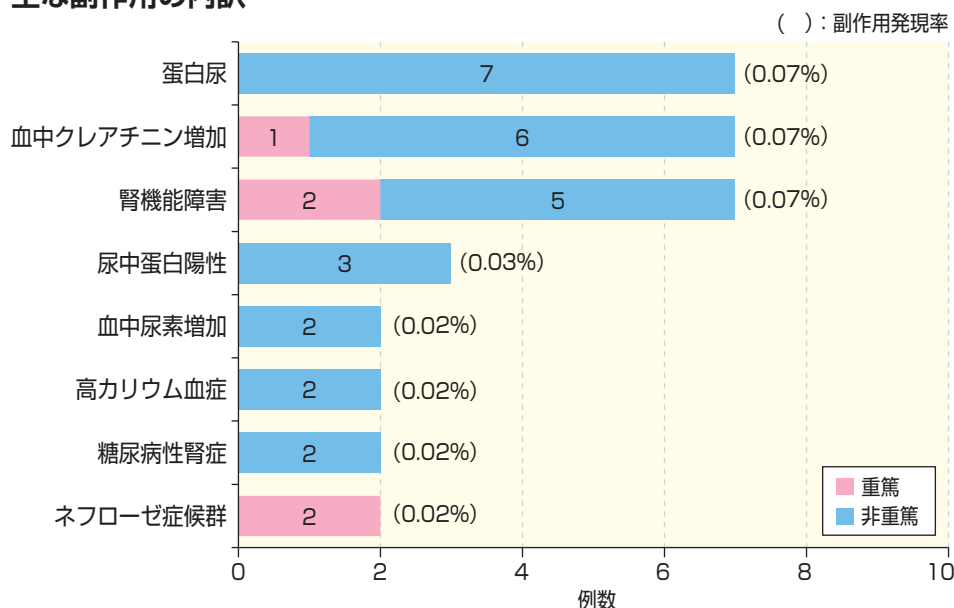
#### 5)腎機能障害\*

腎機能障害の副作用の内訳を図8に示しました。

腎機能障害の副作用は34例(0.32%)に37件認められ、このうち重篤症例は7例8件でした。34例の平均年齢は64.2歳で、男性が26例、女性が8例でした。転帰は、不明の2件以外は回復または軽快23件、未回復12件でした。

\*腎機能障害の選択には、SMQ(MedDRA 標準検索式)「急性腎不全(広域)」、「慢性腎臓病(広域)」および「腎血管障害(広域)」に含まれる副作用並びにPT「腎障害」を用いた。

図8 主な副作用の内訳



## 6) 心血管系イベント(有害事象)\*

心血管系イベントの有害事象(本剤との関連なしも含む)の内訳を**表4**に示しました。  
心血管系イベントの有害事象は85例(0.79%)に85件認められました。85例の平均年齢は73.2歳で、男性が61例、女性が24例でした。

\*心血管系イベントの選択には、SMQ(MedDRA 標準検索式)「心筋梗塞(広域)」および「中枢神経系出血および脳血管性疾患(広域)」を用いた。

**表4 有害事象の内訳**

| 項目         | 有害事象      | 副作用       |
|------------|-----------|-----------|
| 安全性解析対象症例数 | 10,696    |           |
| 発現例数(%)    | 85 (0.79) | 18 (0.17) |
| 発現件数       | 85        | 18        |

| 種類(基本語)              | 有害事象<br>発現例数 | 副作用<br>発現例数 |
|----------------------|--------------|-------------|
| 脳梗塞                  | 24           | 3           |
| 急性心筋梗塞               | 8            | 1           |
| 心筋梗塞                 | 7            | 2           |
| 不安定狭心症               | 7            | 1           |
| 硬膜下血腫                | 6            | -           |
| 頸動脈狭窄                | 5            | 1           |
| 脳出血                  | 5            | 1           |
| 血中クレアチン<br>ホスホキナーゼ増加 | 4            | 3           |
| ラクナ梗塞                | 3            | 1           |
| くも膜下出血               | 2            | 1           |
| 一過性脳虚血発作             | 2            | -           |

| 種類(基本語)  | 有害事象<br>発現例数 | 副作用<br>発現例数 |
|----------|--------------|-------------|
| 小脳出血     | 1            | 1           |
| 脳虚血      | 1            | 1           |
| 心電図異常Q波  | 1            | 1           |
| 被殻出血     | 1            | 1           |
| 頸動脈血栓症   | 1            | -           |
| 脳血管発作    | 1            | -           |
| 塞栓性脳卒中   | 1            | -           |
| 頭蓋内出血    | 1            | -           |
| 頭蓋内動脈瘤   | 1            | -           |
| 硬膜下出血    | 1            | -           |
| 急性冠動脈症候群 | 1            | -           |
| 頸動脈硬化症   | 1            | -           |

## 7) 悪性腫瘍(有害事象)\*

悪性腫瘍の有害事象(本剤との関連なしも含む)の内訳を**表5**に示しました。  
悪性腫瘍の有害事象は111例(1.04%)に116件認められました。111例の平均年齢は72.3歳で、男性が76例、女性が35例でした。

\*悪性腫瘍の選択には、SMQ(MedDRA 標準検索式)「悪性腫瘍(狭域)」を用いた。

**表5 有害事象の内訳**

| 項目         | 有害事象       | 副作用       |
|------------|------------|-----------|
| 安全性解析対象症例数 | 10,696     |           |
| 発現例数(%)    | 111 (1.04) | 27 (0.25) |
| 発現件数       | 116        | 28        |

| 種類(基本語) | 有害事象<br>発現例数 | 副作用<br>発現例数 |
|---------|--------------|-------------|
| 膵癌      | 15           | 5           |
| 結腸癌     | 14           | 4           |
| 胃癌      | 13           | 4           |
| 肺の悪性新生物 | 11           | 2           |
| 膀胱癌     | 8            | 2           |
| 肝細胞癌    | 7            | -           |
| リンパ腫    | 6            | 2           |
| 乳癌      | 5            | 2           |
| 直腸癌     | 5            | 1           |
| 前立腺癌    | 5            | 1           |
| 胆嚢癌     | 3            | 2           |
| 急性白血病   | 2            | -           |
| 腎癌      | 2            | -           |
| 肝癌      | 2            | -           |
| 胆管癌     | 1            | 1           |
| 卵巣癌     | 1            | 1           |

| 種類(基本語)      | 有害事象<br>発現例数 | 副作用<br>発現例数 |
|--------------|--------------|-------------|
| 形質細胞性骨髄腫     | 1            | 1           |
| 胆管細胞癌        | 1            | -           |
| 慢性骨髄性白血病     | 1            | -           |
| 再発胆嚢癌        | 1            | -           |
| 再発肺癌、細胞タイプ不明 | 1            | -           |
| 結膜の悪性新生物     | 1            | -           |
| 腎盂の悪性新生物     | 1            | -           |
| 肝転移          | 1            | -           |
| 食道癌          | 1            | -           |
| 遠隔転移を伴う前立腺癌  | 1            | -           |
| 子宮癌          | 1            | -           |
| 小腸癌          | 1            | -           |
| 遠隔転移を伴う甲状腺癌  | 1            | -           |
| 唾液腺癌         | 1            | -           |
| 甲状腺癌         | 1            | -           |
| 腎細胞癌         | 1            | -           |





## 本剤増量時(20mg→40mg/日)の安全性

---

安全性解析対象症例10,696例中、観察期間中に増量(20mg→40mg/日)した症例は220例でした。投与開始から初回の増量までの期間(中央値)は183.5日、増量期間(中央値)は597.0日でした。

### (1)安全性

増量例220例中、副作用は増量中に13例16件認められ、このうち重篤症例は3例4件でした。副作用の内訳は肝機能異常\*2例(0.91%)、膀胱癌\*、肺の悪性新生物\*、貧血、糖尿病(糖尿病の悪化)、アルツハイマー型認知症、心房粗動、便秘、円形脱毛症、類天疱瘡\*、筋肉痛、女性化乳房、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値上昇各1例(0.45%)でした。

\*：重篤例を各1例含む

## 9 65歳未満および高齢者(65-75歳未満、75歳以上)での安全性

65歳未満、65-75歳未満、75歳以上の各集団での患者背景(表6)、安全性(表7)を検討しました。

**表6 患者背景**

| 患者背景因子                         |              | 65歳未満        | 65-75歳未満     | 75歳以上        |
|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 安全性解析対象症例数                     |              | 4,596        | 3,371        | 2,729        |
| 性別                             | 男性: 例数(%)    | 3,141 (68.3) | 1,954 (58.0) | 1,344 (49.2) |
|                                | 女性: 例数(%)    | 1,455 (31.7) | 1,417 (42.0) | 1,385 (50.8) |
| 年齢(歳)                          | 平均値±SD       | 53.9±8.4     | 69.3±2.9     | 80.2±4.3     |
| 糖尿病の罹病期間(年)                    | 例数           | 3,288        | 2,313        | 1,737        |
|                                | 平均値±SD       | 5.53±5.84    | 8.35±8.40    | 9.70±9.51    |
| HbA1c(%)                       | 例数           | 4,223        | 3,118        | 2,480        |
|                                | 平均値±SD       | 8.15±1.75    | 7.57±1.32    | 7.31±1.14    |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )        | 例数           | 3,158        | 2,258        | 1,707        |
|                                | 平均値±SD       | 26.44±4.76   | 24.52±3.79   | 23.95±3.84   |
| eGFR(mL/分/1.73m <sup>2</sup> ) | 例数           | 3,979        | 2,982        | 2,421        |
|                                | 平均値±SD       | 83.91±23.11  | 71.31±19.79  | 61.07±20.02  |
|                                |              | 例数(%)        |              |              |
| 合併症                            | 糖尿病性合併症      | 1,057 (23.0) | 899 (26.7)   | 840 (30.8)   |
|                                | 糖尿病性網膜症      | 449 (9.8)    | 370 (11.0)   | 256 (9.4)    |
|                                | 糖尿病性神経障害     | 379 (8.2)    | 353 (10.5)   | 331 (12.1)   |
|                                | 糖尿病性腎症       | 722 (15.7)   | 642 (19.0)   | 636 (23.3)   |
|                                | 腎疾患          | 808 (17.6)   | 726 (21.5)   | 751 (27.5)   |
|                                | 肝疾患          | 1,281 (27.9) | 686 (20.4)   | 396 (14.5)   |
|                                | 心疾患          | 425 (9.2)    | 615 (18.2)   | 809 (29.6)   |
|                                | 高血圧          | 2,477 (53.9) | 2,208 (65.5) | 2,020 (74.0) |
|                                | 脂質異常症(高脂血症)  | 3,127 (68.0) | 2,211 (65.6) | 1,687 (61.8) |
|                                | 認知症          | 1 (0.0)      | 28 (0.8)     | 162 (5.9)    |
| 併用薬剤                           | スルホニルウレア系薬剤  | 1,126 (24.5) | 868 (25.7)   | 691 (25.3)   |
|                                | チアゾリジン系薬剤    | 426 (9.3)    | 289 (8.6)    | 230 (8.4)    |
|                                | ビグアナイド系薬剤    | 1,303 (28.4) | 652 (19.3)   | 339 (12.4)   |
|                                | α-グルコシダーゼ阻害剤 | 487 (10.6)   | 422 (12.5)   | 342 (12.5)   |
|                                | グリニド系薬剤      | 229 (5.0)    | 206 (6.1)    | 161 (5.9)    |
|                                | インスリン製剤      | 353 (7.7)    | 272 (8.1)    | 196 (7.2)    |
|                                | SGLT2阻害剤     | 304 (6.6)    | 89 (2.6)     | 36 (1.3)     |
|                                | 単独療法         | 2,076 (45.2) | 1,653 (49.0) | 1,397 (51.2) |

**表7 安全性**

| 項目              | 65歳未満      | 65-75歳未満   | 75歳以上      |
|-----------------|------------|------------|------------|
| 安全性解析対象症例数      | 4,596      | 3,371      | 2,729      |
| 副作用発現例数(%)      | 154 (3.35) | 149 (4.42) | 109 (3.99) |
| 重篤な副作用発現例数(%)   | 30 (0.65)  | 41 (1.22)  | 46 (1.69)  |
| 注目すべき副作用(有害事象)  |            | 例数(%)      |            |
| 低血糖             | 11 (0.24)  | 19 (0.56)  | 8 (0.29)   |
| 胃腸障害(肺炎/腸閉塞を含む) | 25 (0.54)  | 32 (0.95)  | 16 (0.59)  |
| 皮膚疾患(類天疱瘡を含む)   | 15 (0.33)  | 15 (0.44)  | 14 (0.51)  |
| 肝機能障害           | 25 (0.54)  | 13 (0.39)  | 9 (0.33)   |
| 腎機能障害           | 16 (0.35)  | 13 (0.39)  | 5 (0.18)   |
| 心血管系イベント        | 4 (0.09)   | 7 (0.21)   | 7 (0.26)   |
| 悪性腫瘍            | 8 (0.17)   | 9 (0.27)   | 10 (0.37)  |
| 心血管系イベント*       | 14 (0.30)  | 29 (0.86)  | 42 (1.54)  |
| 悪性腫瘍*           | 22 (0.48)  | 48 (1.42)  | 41 (1.50)  |

\*: 有害事象

低血糖の発現率が高かった65-75歳未満の発現例19例のうち、インスリン製剤を併用した症例は6例、スルホニルウレア系薬剤を併用した症例は2例でした。



# 腎機能低下患者での安全性

腎機能低下患者の各集団での患者背景(表8)、安全性(表9)を検討しました。

**表8 患者背景**

| 患者背景因子                         |              | 投与開始前のeGFR(mL/分/1.73m <sup>2</sup> ) |              |              |            |            |             | 透析有        |
|--------------------------------|--------------|--------------------------------------|--------------|--------------|------------|------------|-------------|------------|
|                                |              | 90以上                                 | 60-90未満      | 45-60未満      | 30-45未満    | 15-30未満    | 15未満        |            |
| 安全性解析対象症例数                     |              | 2,008                                | 5,015        | 1,525        | 561        | 217        | 56          | 156        |
| 性別                             | 男性：例数(%)     | 1,194 (59.5)                         | 3,113 (62.1) | 900 (59.0)   | 308 (54.9) | 118 (54.4) | 29 (51.8)   | 113 (72.4) |
|                                | 女性：例数(%)     | 814 (40.5)                           | 1,902 (37.9) | 625 (41.0)   | 253 (45.1) | 99 (45.6)  | 27 (48.2)   | 43 (27.6)  |
| 年齢(歳)                          | 平均値±SD       | 56.7±12.9                            | 65.6±10.9    | 72.2±9.7     | 74.3±9.9   | 74.5±10.8  | 69.2±11.8   | 67.6±10.2  |
| 糖尿病の罹病期間(年)                    | 例数           | 1,408                                | 3,541        | 1,022        | 392        | 129        | 35          | 82         |
|                                | 平均値±SD       | 5.65±6.32                            | 7.04±7.55    | 9.00±8.76    | 10.48±9.07 | 13.64±9.78 | 13.12±11.26 | 16.65±9.23 |
| HbA1c(%)                       | 例数           | 1,889                                | 4,715        | 1,432        | 536        | 202        | 53          | 103        |
|                                | 平均値±SD       | 8.51±1.93                            | 7.64±1.35    | 7.37±1.20    | 7.30±1.21  | 7.34±1.38  | 6.87±1.10   | 6.73±1.13  |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )        | 例数           | 1,454                                | 3,483        | 1,011        | 400        | 139        | 36          | 98         |
|                                | 平均値±SD       | 25.88±5.11                           | 25.07±4.14   | 25.18±4.14   | 25.15±4.38 | 24.83±4.36 | 23.84±3.70  | 22.89±3.16 |
| eGFR(mL/分/1.73m <sup>2</sup> ) | 例数           | 2,008                                | 5,015        | 1,525        | 561        | 217        | 56          | -          |
|                                | 平均値±SD       | 106.00±16.10                         | 74.28±8.20   | 53.55±4.23   | 38.57±4.23 | 23.97±4.22 | 8.91±4.29   | -          |
|                                |              | 例数(%)                                |              |              |            |            |             |            |
| 合併症                            | 糖尿病性合併症      | 398 (19.8)                           | 1,080 (21.5) | 512 (33.6)   | 286 (51.0) | 161 (74.2) | 39 (69.6)   | 145 (92.9) |
|                                | 糖尿病性網膜症      | 154 (7.7)                            | 420 (8.4)    | 179 (11.7)   | 105 (18.7) | 54 (24.9)  | 20 (35.7)   | 74 (47.4)  |
|                                | 糖尿病性神経障害     | 133 (6.6)                            | 454 (9.1)    | 198 (13.0)   | 109 (19.4) | 48 (22.1)  | 12 (21.4)   | 49 (31.4)  |
|                                | 糖尿病性腎症       | 249 (12.4)                           | 672 (13.4)   | 393 (25.8)   | 255 (45.5) | 150 (69.1) | 37 (66.1)   | 144 (92.3) |
|                                | 腎疾患          | 263 (13.1)                           | 738 (14.7)   | 470 (30.8)   | 338 (60.2) | 178 (82.0) | 42 (75.0)   | 150 (96.2) |
|                                | 肝疾患          | 556 (27.7)                           | 1,200 (23.9) | 315 (20.7)   | 95 (16.9)  | 24 (11.1)  | 8 (14.3)    | 15 (9.6)   |
|                                | 心疾患          | 157 (7.8)                            | 781 (15.6)   | 409 (26.8)   | 204 (36.4) | 88 (40.6)  | 18 (32.1)   | 73 (46.8)  |
|                                | 高血圧          | 1,020 (50.8)                         | 3,092 (61.7) | 1,123 (73.6) | 481 (85.7) | 198 (91.2) | 49 (87.5)   | 140 (89.7) |
|                                | 脂質異常症(高脂血症)  | 1,312 (65.3)                         | 3,405 (67.9) | 1,087 (71.3) | 412 (73.4) | 160 (73.7) | 32 (57.1)   | 70 (44.9)  |
| 併用薬剤                           | 認知症          | 13 (0.6)                             | 64 (1.3)     | 43 (2.8)     | 25 (4.5)   | 12 (5.5)   | 2 (3.6)     | 6 (3.8)    |
|                                | スルホニルウレア系薬剤  | 489 (24.4)                           | 1,277 (25.5) | 421 (27.6)   | 158 (28.2) | 54 (24.9)  | 7 (12.5)    | 1 (0.6)    |
|                                | チアゾリジン系薬剤    | 200 (10.0)                           | 430 (8.6)    | 148 (9.7)    | 58 (10.3)  | 7 (3.2)    | 2 (3.6)     | -          |
|                                | ピグアナイド系薬剤    | 569 (28.3)                           | 1,136 (22.7) | 282 (18.5)   | 58 (10.3)  | 16 (7.4)   | 3 (5.4)     | -          |
|                                | α-グルコシダーゼ阻害剤 | 208 (10.4)                           | 558 (11.1)   | 215 (14.1)   | 92 (16.4)  | 41 (18.9)  | 7 (12.5)    | 22 (14.1)  |
|                                | グリニド系薬剤      | 94 (4.7)                             | 287 (5.7)    | 83 (5.4)     | 44 (7.8)   | 19 (8.8)   | 5 (8.9)     | 19 (12.2)  |
|                                | インスリン製剤      | 152 (7.6)                            | 347 (6.9)    | 120 (7.9)    | 69 (12.3)  | 39 (18.0)  | 10 (17.9)   | 36 (23.1)  |
|                                | SGLT2阻害剤     | 119 (5.9)                            | 213 (4.2)    | 41 (2.7)     | 8 (1.4)    | 2 (0.9)    | 1 (1.8)     | -          |
|                                | 単独療法         | 910 (45.3)                           | 2,414 (48.1) | 713 (46.8)   | 245 (43.7) | 95 (43.8)  | 34 (60.7)   | 91 (58.3)  |

**表9 安全性**

| 項目              | 投与開始前のeGFR(mL/分/1.73m <sup>2</sup> ) |            |           |           |           |          | 透析有      |
|-----------------|--------------------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|
|                 | 90以上                                 | 60-90未満    | 45-60未満   | 30-45未満   | 15-30未満   | 15未満     |          |
| 安全性解析対象症例数      | 2,008                                | 5,015      | 1,525     | 561       | 217       | 56       | 156      |
| 副作用発現例数(%)      | 65 (3.24)                            | 207 (4.13) | 63 (4.13) | 22 (3.92) | 15 (6.91) | 4 (7.14) | 7 (4.49) |
| 重篤な副作用発現例数(%)   | 13 (0.65)                            | 54 (1.08)  | 17 (1.11) | 11 (1.96) | 10 (4.61) | 3 (5.36) | 3 (1.92) |
| 注目すべき副作用(有害事象)  | 例数(%)                                |            |           |           |           |          |          |
| 低血糖             | 7 (0.35)                             | 14 (0.28)  | 8 (0.52)  | 1 (0.18)  | 2 (0.92)  | 1 (1.79) | 2 (1.28) |
| 胃腸障害(肺炎/腸閉塞を含む) | 8 (0.40)                             | 40 (0.80)  | 15 (0.98) | 2 (0.36)  | 1 (0.46)  | -        | 1 (0.64) |
| 皮膚疾患(類天疱瘡を含む)   | 11 (0.55)                            | 17 (0.34)  | 6 (0.39)  | 5 (0.89)  | 1 (0.46)  | -        | -        |
| 肝機能障害           | 6 (0.30)                             | 30 (0.60)  | 5 (0.33)  | 4 (0.71)  | 1 (0.46)  | -        | -        |
| 腎機能障害           | 4 (0.20)                             | 18 (0.36)  | 4 (0.26)  | 1 (0.18)  | 4 (1.84)  | 1 (1.79) | -        |
| 心血管系イベント        | 2 (0.10)                             | 10 (0.20)  | 2 (0.13)  | 2 (0.36)  | -         | -        | 1 (0.64) |
| 悪性腫瘍            | 5 (0.25)                             | 14 (0.28)  | 5 (0.33)  | 1 (0.18)  | 1 (0.46)  | -        | -        |
| 心血管系イベント*       | 5 (0.25)                             | 36 (0.72)  | 15 (0.98) | 11 (1.96) | 5 (2.30)  | 2 (3.57) | 5 (3.21) |
| 悪性腫瘍*           | 12 (0.60)                            | 47 (0.94)  | 23 (1.51) | 9 (1.60)  | 7 (3.23)  | 1 (1.79) | 5 (3.21) |

\*:有害事象

eGFR 45 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の低血糖発現症例では、インスリン製剤、スルホニルウレア系薬剤のいずれかを併用していました。腎機能障害に関連する副作用の種類はeGFR 30-45 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満では蛋白尿が1例、eGFR 15-30 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満では腎機能障害、血中クレアチニン増加、低ナトリウム血症、低アルブミン血症が各1例、eGFR 15 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満では血液透析が1例でした。

合併症の肝疾患「無」の集団と肝疾患「有」（肝障害の程度：軽度・中等度・高度）の各集団での患者背景（表10）、安全性（表11）を検討しました。

**表10 患者背景**

| 患者背景因子                          |              | 肝疾患「無」       | 肝疾患「有」        | 肝障害の程度        |             |             |             |
|---------------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|-------------|-------------|-------------|
|                                 |              |              |               | 軽度            | 中等度         | 高度          | 不明          |
| 安全性解析対象症例数                      |              | 8,333        | 2,363         | 1,906         | 236         | 28          | 193         |
| 性別                              | 男性：例数(%)     | 4,845 (58.1) | 1,594 (67.5)  | 1,277 (67.0)  | 175 (74.2)  | 19 (67.9)   | 123 (63.7)  |
|                                 | 女性：例数(%)     | 3,488 (41.9) | 769 (32.5)    | 629 (33.0)    | 61 (25.8)   | 9 (32.1)    | 70 (36.3)   |
| 年齢(歳)                           | 平均値±SD       | 66.5±12.1    | 61.7±12.8     | 61.5±12.8     | 60.2±12.8   | 66.1±12.9   | 65.3±12.4   |
| 糖尿病の罹病期間(年)                     | 例数           | 5,617        | 1,721         | 1,406         | 170         | 15          | 130         |
|                                 | 平均値±SD       | 7.68±8.14    | 6.52±6.88     | 6.57±7.03     | 5.33±5.39   | 7.34±6.23   | 7.42±6.99   |
| HbA1c(%)                        | 例数           | 7,607        | 2,214         | 1,784         | 222         | 25          | 183         |
|                                 | 平均値±SD       | 7.71±1.53    | 7.91±1.50     | 7.91±1.49     | 8.01±1.56   | 7.52±1.36   | 7.83±1.52   |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )         | 例数           | 5,422        | 1,701         | 1,387         | 170         | 20          | 124         |
|                                 | 平均値±SD       | 24.73±4.06   | 26.86±4.99    | 27.00±4.89    | 27.18±5.66  | 24.63±4.47  | 25.16±4.85  |
| eGFR (mL/分/1.73m <sup>2</sup> ) | 例数           | 7,184        | 2,198         | 1,780         | 224         | 23          | 171         |
|                                 | 平均値±SD       | 72.98±23.38  | 77.39±22.56   | 77.27±22.33   | 81.25±21.54 | 64.42±27.78 | 75.33±24.57 |
|                                 |              | 例数(%)        |               |               |             |             |             |
| 合併症                             | 糖尿病性合併症      | 2,138 (25.7) | 658 (27.8)    | 529 (27.8)    | 57 (24.2)   | 10 (35.7)   | 62 (32.1)   |
|                                 | 糖尿病性網膜症      | 861 (10.3)   | 214 (9.1)     | 181 (9.5)     | 12 (5.1)    | 2 (7.1)     | 19 (9.8)    |
|                                 | 糖尿病性神経障害     | 820 (9.8)    | 243 (10.3)    | 198 (10.4)    | 18 (7.6)    | 4 (14.3)    | 23 (11.9)   |
|                                 | 糖尿病性腎症       | 1,531 (18.4) | 469 (19.8)    | 378 (19.8)    | 41 (17.4)   | 8 (28.6)    | 42 (21.8)   |
|                                 | 腎疾患          | 1,730 (20.8) | 555 (23.5)    | 452 (23.7)    | 43 (18.2)   | 9 (32.1)    | 51 (26.4)   |
|                                 | 肝疾患          | -            | 2,363 (100.0) | 1,906 (100.0) | 236 (100.0) | 28 (100.0)  | 193 (100.0) |
|                                 | 心疾患          | 1,441 (17.3) | 408 (17.3)    | 307 (16.1)    | 37 (15.7)   | 5 (17.9)    | 59 (30.6)   |
|                                 | 高血圧          | 5,085 (61.0) | 1,620 (68.6)  | 1,308 (68.6)  | 159 (67.4)  | 19 (67.9)   | 134 (69.4)  |
|                                 | 脂質異常症(高脂血症)  | 5,265 (63.2) | 1,760 (74.5)  | 1,456 (76.4)  | 171 (72.5)  | 8 (28.6)    | 125 (64.8)  |
|                                 | 認知症          | 166 (2.0)    | 25 (1.1)      | 17 (0.9)      | 1 (0.4)     | -           | 7 (3.6)     |
| 併用薬剤                            | スルホニルウレア系薬剤  | 2,050 (24.6) | 635 (26.9)    | 530 (27.8)    | 51 (21.6)   | 4 (14.3)    | 50 (25.9)   |
|                                 | チアゾリジン系薬剤    | 727 (8.7)    | 218 (9.2)     | 180 (9.4)     | 19 (8.1)    | 3 (10.7)    | 16 (8.3)    |
|                                 | ビグアナイド系薬剤    | 1,681 (20.2) | 613 (25.9)    | 511 (26.8)    | 47 (19.9)   | 3 (10.7)    | 52 (26.9)   |
|                                 | α-グルコシターゼ阻害剤 | 1,002 (12.0) | 249 (10.5)    | 192 (10.1)    | 25 (10.6)   | 4 (14.3)    | 28 (14.5)   |
|                                 | グリニド系薬剤      | 459 (5.5)    | 137 (5.8)     | 104 (5.5)     | 19 (8.1)    | 4 (14.3)    | 10 (5.2)    |
|                                 | インスリン製剤      | 653 (7.8)    | 168 (7.1)     | 141 (7.4)     | 8 (3.4)     | 5 (17.9)    | 14 (7.3)    |
|                                 | SGLT2阻害剤     | 280 (3.4)    | 149 (6.3)     | 126 (6.6)     | 15 (6.4)    | -           | 8 (4.1)     |
|                                 | 単独療法         | 4,083 (49.0) | 1,043 (44.1)  | 819 (43.0)    | 124 (52.5)  | 12 (42.9)   | 88 (45.6)   |

**表11 安全性**

| 項目              | 肝疾患「無」     | 肝疾患「有」     | 肝障害の程度    |          |           |           |
|-----------------|------------|------------|-----------|----------|-----------|-----------|
|                 |            |            | 軽度        | 中等度      | 高度        | 不明        |
| 安全性解析対象症例数      | 8,333      | 2,363      | 1,906     | 236      | 28        | 193       |
| 副作用発現例数(%)      | 294 (3.53) | 118 (4.99) | 93 (4.88) | 8 (3.39) | 5 (17.86) | 12 (6.22) |
| 重篤な副作用発現例数(%)   | 91 (1.09)  | 26 (1.10)  | 23 (1.21) | 1 (0.42) | -         | 2 (1.04)  |
| 注目すべき副作用(有害事象)  | 例数(%)      |            |           |          |           |           |
| 低血糖             | 31 (0.37)  | 7 (0.30)   | 6 (0.31)  | -        | -         | 1 (0.52)  |
| 胃腸障害(肺炎/腸閉塞を含む) | 58 (0.70)  | 15 (0.63)  | 12 (0.63) | 1 (0.42) | 1 (3.57)  | 1 (0.52)  |
| 皮膚疾患(類天疱瘡を含む)   | 27 (0.32)  | 17 (0.72)  | 13 (0.68) | 1 (0.42) | 1 (3.57)  | 2 (1.04)  |
| 肝機能障害           | 20 (0.24)  | 27 (1.14)  | 19 (1.00) | 4 (1.69) | 1 (3.57)  | 3 (1.55)  |
| 腎機能障害           | 20 (0.24)  | 14 (0.59)  | 13 (0.68) | -        | 1 (3.57)  | -         |
| 心血管系イベント        | 13 (0.16)  | 5 (0.21)   | 4 (0.21)  | -        | -         | 1 (0.52)  |
| 悪性腫瘍            | 24 (0.29)  | 3 (0.13)   | 2 (0.10)  | 1 (0.42) | -         | -         |
| 心血管系イベント*       | 60 (0.72)  | 25 (1.06)  | 23 (1.21) | -        | -         | 2 (1.04)  |
| 悪性腫瘍*           | 84 (1.01)  | 27 (1.14)  | 16 (0.84) | 5 (2.12) | 3 (10.71) | 3 (1.55)  |

\*:有害事象

肝疾患を有する中等度、高度での肝機能障害に関連する副作用は、肝機能異常が4例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加・アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が1例でした。

