

エクア特定使用成績調査
(CLAF237A1401, 2型糖尿病(長期安全性及び心血管イベント等の評価))の最終集計結果(再審査終了)

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、エクア特定使用成績調査(CLAF237A1401, 2型糖尿病(長期安全性及び心血管イベント等の評価))の最終集計結果(再審査終了)を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト(DR's Net)に掲載致しました。

<留意点>

- 2010年4月～2017年12月の間で収集された情報です
- 薬機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書：2020年12月改訂(第1版再審査結果) ※抜粋

【効能又は効果】

2型糖尿病

【用法及び用量】

通常、成人には、ビルダグリプチンとして50mgを1日2回朝、夕に経口投与する。

なお、患者の状態に応じて50mgを1日1回朝に投与することができる。

※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。

Table of contents

	Table of contents.....	2
	List of tables.....	3
	List of figures.....	4
1	調査の要約.....	6
2	略語一覧.....	9
3	結果.....	10
	3.1 対象患者及び施設数.....	10
	3.2 症例構成.....	10
	3.3 患者背景.....	11
	3.4 本剤の投与状況.....	12
	3.4.1 中止・脱落症例.....	12
	3.5 安全性.....	12
	3.5.1 有害事象及び副作用発現状況.....	12
	3.5.2 重点調査項目.....	14
	3.5.3 RMPに記載の各種リスク.....	15
	3.5.4 患者背景要因別安全性解析.....	16
	3.5.5 その他の安全性.....	17
	3.5.6 特別な背景を有する患者.....	19
	3.5.7 その他の部分集団の安全性.....	20
	3.6 有効性.....	21
	3.6.1 血糖コントロール.....	21
	3.6.2 HbA1c.....	22
	3.6.3 空腹時血糖.....	22
	3.6.4 レスポンダーの割合.....	22
	3.6.5 患者背景要因別有効性解析.....	23
	3.6.6 特別な背景を有する患者.....	28
	3.6.7 その他の部分集団の有効性.....	29
	3.7 その他の解析.....	29
	3.7.1 小児（18歳未満）.....	29
4	考察.....	30
	4.1 調査結果及び結論.....	30
	4.1.1 安全性.....	30
	4.1.2 有効性.....	32
	4.2 調査方法の限界.....	33
	4.3 結果の解釈.....	33
	4.4 一般化可能性.....	33
5	結論.....	34

6	本文中に含めなかった図表.....	35
---	-------------------	----

List of tables

Table 3-1	設立主体別医療機関数及び症例数	10
Table 3-2	中止・脱落理由（安全性解析対象症例）	12
Table 3-3	血糖コントロール状況（有効性解析対象症例）	21
Table 3-4	「最終評価時の HbA1c が 6.9%未満」のレスポonderの割合	23
Table 3-5	「最終評価時の HbA1c が投与前より 1.0%以上低下」のレスポonderの割合	23
Table 3-6	「最終評価時の HbA1c が投与前より低下」のレスポonderの割合	23
Table 3-7	「最終評価時の HbA1c が投与前より増加あるいは不変」のレスポonderの割合	23
Table 6-1	人口統計学的特性及び疾患特性	35
Table 6-2	本剤の投与状況	38
Table 6-3	有害事象発現状況	39
Table 6-4	重篤な有害事象発現状況	51
Table 6-5	副作用発現状況	57
Table 6-6	副作用の発現状況と重篤度・転帰	61
Table 6-7	発現時期別副作用発現状況	64
Table 6-8	死亡症一覧（安全性解析対象症例）	69
Table 6-9	ASTの要約統計量.....	71
Table 6-10	ALTの要約統計量.....	72
Table 6-11	RMPに記載の各種リスクの副作用発現状況	73
Table 6-12	患者背景要因別の副作用の発現状況	75
Table 6-13	患者背景要因別の有害事象発現状況	76
Table 6-14	副作用の発現状況と重篤度・転帰（罹病期間）	78
Table 6-15	副作用の発現状況と重篤度・転帰（合併症（心疾患）あり／なし）	82
Table 6-16	MACE イベントの発生率.....	86
Table 6-17	体重の要約統計量	90
Table 6-18	腹囲の要約統計量	91
Table 6-19	血圧（最高）の要約統計量	92
Table 6-20	血圧（最低）の要約統計量	93
Table 6-20	脈拍数の要約統計量	94
Table 6-21	心電図検査	95
Table 6-22	副作用の発現状況と重篤度・転帰（高齢者／非高齢者）	95
Table 6-23	副作用の発現状況と重篤度・転帰（腎機能障害あり／なし）	100
Table 6-24	副作用の発現状況と重篤度・転帰（肝機能障害あり／なし）	104

Table 6-25	副作用の発現状況と重篤度・転帰（心不全あり）	110
Table 6-26	副作用の発現状況と重篤度・転帰（1日投与量（通期）50 mg／100 mg）	111
Table 6-27	HbA1cの要約統計量	115
Table 6-28	空腹時血糖の要約統計量	116
Table 6-29	患者背景要因別の血糖コントロール状況（有効性解析対象症例）	117
Table 6-30	患者背景要因別のレスポonderの割合（最終評価時点のHbA1cが6.9%未満）	119
Table 6-31	患者背景要因別のレスポonderの割合（最終評価時点のHbA1cが投与前より1.0%以上低下）	120
Table 6-32	患者背景要因別のレスポonderの割合（最終評価時点のHbA1cが投与前より低下）	121
Table 6-33	患者背景要因別のレスポonderの割合（最終評価時点のHbA1cが投与前より増加あるいは不変）	122
Table 6-34	患者背景要因別の最終評価時のHbA1c	123
Table 6-35	HbA1cの要約統計量（65歳以上／65歳未満）	124
Table 6-36	HbA1cの要約統計量（罹病期間）	126
Table 6-37	HbA1cの要約統計量（腎機能障害あり／なし）	127
Table 6-38	HbA1cの要約統計量（肝機能障害あり／なし）	128
Table 6-39	HbA1cの要約統計量（合併症（脂質異常症）あり／なし）	129
Table 6-40	HbA1cの要約統計量（糖尿病に対する前治療薬あり／なし）	130
Table 6-41	HbA1cの要約統計量（抗糖尿病薬の併用あり／なし）	131
Table 6-42	HbA1cの要約統計量（心不全あり）	132
Table 6-43	HbA1cの要約統計量（1日投与量（通期）50 mg／100 mg）	133
Table 6-44	18歳未満の症例一覧	134

List of figures

Figure 3-1	症例構成	11
Figure 6-1	ASTの推移	71
Figure 6-2	ALTの推移	72
Figure 6-3	累積MACE発現率に関するKaplan-Meier曲線（年齢：65歳以上／65歳未満）	87
Figure 6-4	累積MACE発現率に関するKaplan-Meier曲線（性別：男性／女性）	88
Figure 6-5	累積MACE発現率に関するKaplan-Meier曲線（最終評価時のHbA1c：6.9%未満／6.9%以上）	89
Figure 6-6	体重の推移	90
Figure 6-7	腹囲の推移	91
Figure 6-8	血圧（最高）の推移	92

Figure 6-9	血圧（最低）の推移	93
Figure 6-10	脈拍数の推移	94
Figure 6-11	HbA1c の推移	115
Figure 6-12	空腹時血糖の推移	116
Figure 6-13	HbA1c の推移（65 歳以上／65 歳未満）	124
Figure 6-14	HbA1c の推移（罹病期間）	125
Figure 6-15	HbA1c の推移（腎機能障害あり／なし）	127
Figure 6-16	HbA1c の推移（肝機能障害あり／なし）	128
Figure 6-17	HbA1c の推移（合併症（脂質異常症）あり／なし）	129
Figure 6-18	HbA1c の推移（糖尿病に対する前治療薬あり／なし）	130
Figure 6-19	HbA1c の推移（抗糖尿病薬の併用あり／なし）	131
Figure 6-20	HbA1c の要約統計量（心不全あり）	132
Figure 6-21	HbA1c の推移（1 日投与量（通期）50 mg／100 mg）	133

1 調査の要約

調査の標題	エクア錠 50 mg 特定使用成績調査（長期安全性及び心血管イベント等の評価）（2型糖尿病）
キーワード	CV イベント, エクア錠 50 mg, ビルダグリプチン, 2型糖尿病, 非介入
根拠及び背景	エクア錠 50 mg（以下、本剤）の承認審査時に、医薬品医療機器総合機構より、国内外の本剤の臨床試験において、心不全患者の投与経験が少ないこと、日本人での CV リスクの評価は重要であることから、本剤長期使用時の安全性及び有効性、心血管イベント（以下、CV イベント）の発現状況を確認するための製造販売後調査計画を検討するように求められた。これに伴い、本剤の長期使用時の安全性及び有効性の確認、CV イベント等の発現状況の確認を目的とした、予定調査症例数 3,000 例、観察期間 3 年間の特定使用成績調査を実施した。
調査の課題及び目的	本剤の使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性の確認と、CV イベントの発生状況等を確認し、厚生労働省へ提出する再審査申請のための資料に用いる。
調査デザイン	本調査は、多施設共同、中央登録方式で実施した製造販売後調査である。 調査予定症例数は 3,000 例（安全性解析対象例）、観察期間は 3 年間とし、本剤投与開始後 12 カ月後、24 カ月後、及び 36 カ月後に調査票を収集した。
調査の要件	本剤を採用している医療機関を調査要件とする。 調査を予定する診療科：一般内科、循環器内科、代謝内科、糖尿病内科、腎臓内科等。
対象患者	本剤の使用経験がない 2 型糖尿病患者 ただし、本調査開始時の本剤の添付文書に従い、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 1) 食事療法、運動療法のみ 2) 食事療法・運動療法に加えて SU 剤を使用
主な調査項目	調査項目：患者背景、本剤投与状況、本剤以外の血糖降下剤（インスリン製剤含む）の併用、その他の薬剤の投与、血糖コントロール状況、臨床経過、臨床検査、心電図検査等、有害事象、中止・脱落 データ源：実施医療機関の通常の診療記録、又は調査票の記載
結果	安全性について、安全性解析対象症例 3,769 例のうち、副作用は 200 例 246 件認められ、発現割合は 5.31%（200/3,769 例）であった。主な SOC 別では、「代謝および栄養障害」が 1.30%（49/3,769 例）と発現割合が最も高く、次いで「胃腸障害」が 1.06%（40/3,769 例）、「臨床検査」0.98%（37/3,769 例）であった。主な PT 別では、低血糖が 21 件と最も多く、次いで便秘が 16 件、肝機能異常が 13 件、コントロール不良の糖尿病が 12 件であった。重篤な副作用は 29 件認められ、PT 別では低血糖、コントロール不良の糖尿病、肝機能異常が各 2 件で最も多く、その他は各 1 件であった。このうち、転帰が死亡の重篤な副作用が 1 件（再生不良性貧血）、転帰が未回復の副作用が 2 件（血中クレアチニン増加、血中尿素増

	<p>加が各 1 件)認められたが, その他の重篤な副作用の転帰は, 回復又は軽快であった。</p> <p>重点調査項目のうち, トランスアミナーゼについて, AST は投与開始前から投与開始 36 ヶ月後にかけて経時的な変動は認められず, ALT はわずかな低下が見られた。副作用 (PT) のうち, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は 4 件, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は 7 件であったが, いずれも非重篤であった。また, CV イベントについて RMP 記載のリスク「心血管系リスク」に該当する副作用は 4 例に認められ, PT 別では動悸が 2 件, プリンツメタル狭心症, 右室不全が各 1 件であった。</p> <p>患者背景要因別の副作用の発現割合を検討した結果, 調整解析を行っても副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた要因は罹病期間であった。罹病期間のカテゴリ (5 年未満, 5 年以上 10 年未満, 10 年以上) ごとに副作用の発現状況 (種類, 重篤度, 転帰) を検討した結果, 各カテゴリでの発現状況に臨床的に問題となるような結果は得られなかった。</p> <p>有効性について, 有効性解析対象症例 3,767 例の血糖コントロール状況が, 最終分冊で, 良好 (良) 以上 (極めて良好, 及び良好) の割合 (以下, 有効割合) は 48.42% (1,824/3,767 例) であった。また, HbA1c 及び空腹時血糖の最終評価時の変化量は, それぞれ $-0.74 \pm 1.414\%$ 及び $-26.7 \pm 69.47 \text{ mg/dL}$ であった。またレスポナー基準「最終評価時の HbA1c が投与前より低下」に該当した割合は, 78.39%, 「最終評価時の HbA1c が投与前より 1.0%以上低下」に該当した割合は 43.62%, 「採取評価時の HbA1c が 6.9%未満に低下」に該当した割合は 38.73%であった。</p> <p>患者背景要因別の有効割合を検討した結果, 調整解析を行っても有効割合に統計学的な有意差が認められた要因は年齢 (高齢者), 罹病期間, 合併症 (脂質異常症) の有無, 合併症 (腎機能障害) の有無, 合併症 (肝機能障害) の有無, 糖尿病に対する前治療薬, 抗糖尿病薬の併用の 7 要因であった。これらの要因について, 要因内のカテゴリ (要因有無別) で HbA1c の推移を検討した結果, いずれのカテゴリも有効性に関して臨床的に問題となる結果は認めなかった。</p>
考察	<p>安全性解析対象症例で発現件数が多かった副作用 (低血糖, 便秘, 肝機能異常, コントロール不良の糖尿病) や RMP に記載の各種リスクについて, 現状の添付文書での記載も踏まえて検討した結果, 本調査で認められた副作用の発現割合, 重篤度や転帰をふまえても, 添付文書の見直しが必要となる結果は得られなかった。RMP 記載のリスクの「低血糖」のカテゴリに該当する副作用は 21 件認められ, うち 2 件は重篤な副作用であったが, 転帰は回復又は軽快であった。また, 重点調査項目としたトランスアミナーゼについて, AST 及び ALT の推移を検討した結果, 臨床的に問題となる結果は得られなかった。さらに重点調査項目「心血管イベント等の発現状況」について, RMP 記載のリスク「心血管系リスク」に該当する副作用の発現状況を検討した結果, 該当する副作用は 4 例のみで右室不全の 1 件を除き, すべて非重篤の副作用であった。また心電図や, 血圧 (最高, 最低), 脈拍数の推移に臨床的に問題となる傾向は認められず, 心血管イベントの発現リスク上昇を示唆するような結果は認めなかった。以上より, 本剤の長期安全性及び心血管イベント等の発現状況を検討した結果, 新たな注意喚起等の対応が必要となる結果は得られなかった。</p> <p>有効性解析対象症例の HbA1c 及び空腹時血糖の最終評価時の投与開始前からの変化量は, それぞれ $-0.74 \pm 1.414\%$ で, $-26.7 \pm 69.47 \text{ mg/dL}$ で,</p>

	<p>いずれも投与開始前から3ヵ月後にかけて低下し、その後36ヵ月後にかけて低下した状態を維持していた。また、患者背景要因別の、有効の割合を比較した結果、調整解析を行っても、カテゴリ間で有効割合に統計学的な有意差が認められた要因が存在したが、カテゴリ間のHbA1cの推移を比較した結果、いずれの患者要因でも、それぞれのカテゴリで、最終評価時のHbA1cは投与開始前よりも低下し、投与開始以降で臨床的に問題となるような推移が認められた患者要因もなかった。以上より、本調査にて、血糖コントロール状況に基づく有効割合、HbA1c及び空腹時血糖の推移を検討した結果、有効性解析対象症例で本剤の有効性が認められ、本剤の有効性への影響が認められる患者要因等は認めなかった。</p>
販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

2 略語一覧

略号	略していない語 (英)	略していない語 (日)
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index	体格指数
CV	Cardiovascular	心血管
EU	European Union	欧州連合
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
ICH	International Conference for Harmonization	医薬品規制調和国際会議
LLT	Lowest Level Term	下層語
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	—
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
PT	Preferred term	基本語
SOC	System organ class	器官別大分類
SU	Sulfonylurea	スルホニル尿素

3 結果

本調査は、調査予定症例数 3,000 例を目標に、観察期間 3 年間、登録期間 2 年間（2010 年 4 月～2012 年 3 月）、調査実施期間 5 年間（2010 年 4 月～2015 年 3 月）とし、2010 年 4 月 16 日（販売開始日）より実施した。

3.1 対象患者及び施設数

本調査の症例登録は 2010 年 4 月～2012 年 3 月の期間で実施した。登録期間中に 3,905 例が症例登録され、775 施設から 3,831 例の調査票を収集し固定した。

固定した調査票を得た設立主体別医療機関数及び症例数を [Table 3-1](#) に示す。なお、医療機関の設立主体を「分類 A：国立・府県立・市立・私立大学病院」、「分類 B：厚生労働省開設の国立病院」、「分類 C：都道府県立・市町村立病院」、「分類 D：分類 A～C 以外の公的病院」、「分類 E：分類 A～D 以外の法人・個人等の開設病院」、及び「F 分類：開業医・診療所」と分類した。

主な設立主体の内訳は、分類 F が 616 施設（79.48%）で 2,931 症例（76.51%）と最も多く、次いで、分類 E が 73 施設（9.42%）、344 症例（8.98%）であった。

Table 3-1 設立主体別医療機関数及び症例数

設立主体分類	設立主体	医療機関数*1 (%)		症例数 (%)	
全体		775		3831	
A	国立・府県立・市立・私立大学病院	22	(2.84)	175	(4.57)
B	厚生労働省開設の国立病院	3	(0.39)	20	(0.52)
C	都道府県立・市町村立病院	19	(2.45)	118	(3.08)
D	A～C 以外の公的病院	42	(5.42)	243	(6.34)
E	A～D 以外の法人・個人等の開設病院	73	(9.42)	344	(8.98)
F	開業医・診療所	616	(79.48)	2931	(76.51)

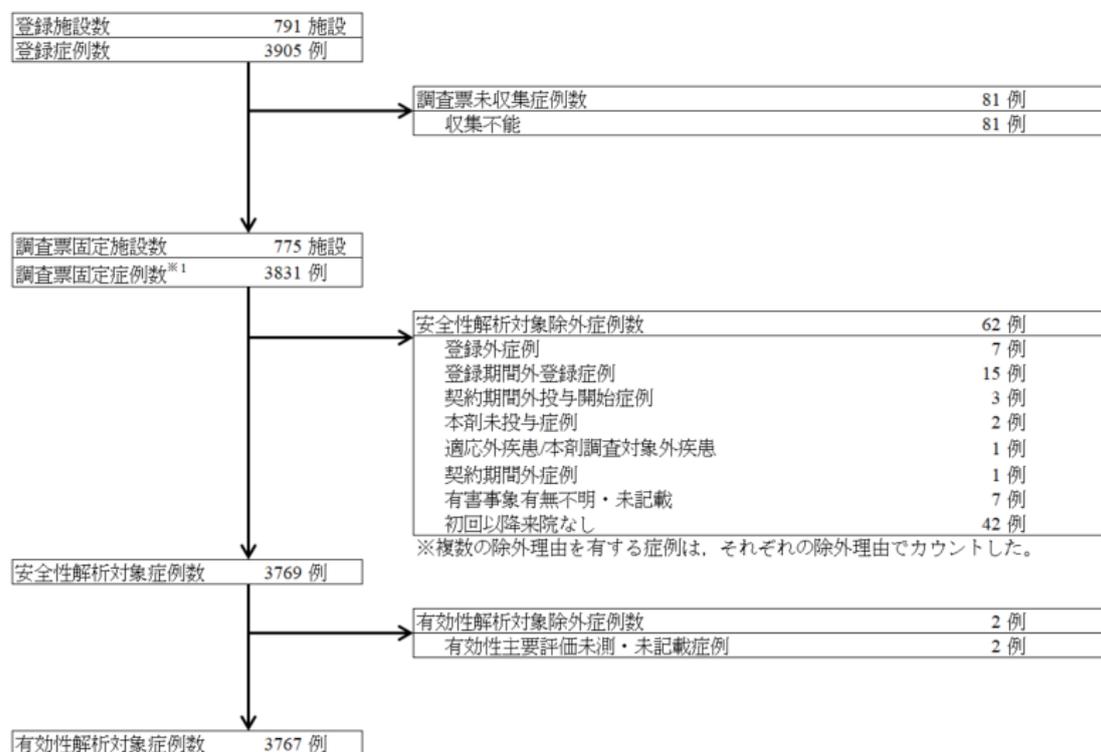
*1 施設数でのカウント、診療課ごとにはカウントせず

3.2 症例構成

症例構成図を [Figure 3-1](#) に示す。

安全性解析対象症例は、調査票固定症例数 3,831 例から安全性解析対象除外症例 62 例を除いた 3,769 例とした。安全性解析対象除外の主な理由は、初回以降来院なしの 42 例が最も多かった。有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例 3,769 例から有効性主要評価未測・未記載症例 2 例を除いた 3,767 例とした。

Figure 3-1 症例構成



※1：調査票固定症例数には、登録外症例（未登録の症例，登録不可確定にもかかわらず調査票が収集された症例）7例を含む。

3.3 患者背景

安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例の患者背景を Table 6-1 に示す。

安全性解析対象症例の性別は，男性の割合が 54.15%（2,041/3,769 例）であった。年齢の平均値±標準偏差は 65.4±11.94 歳で，65 歳以上の患者が 55.32%（2,085/3,769 例）を占めており，75 歳以上の患者も 23.19%（874/3,769 例）を占めた。15 歳未満の患者は確認されず，EU の小児基準である 18 歳未満の患者は 1 例であった。

合併症として腎機能障害，肝機能障害，心疾患及び脳血管障害が有る症例は，それぞれ 6.37%（240/3,769 例），10.90%（411/3,769 例），15.04%（567/3,769 例），及び 8.89%（335/3,769 例）であった。また心不全ありの症例は 3.02%（114/3,769 例）で，NYHA 分類 III 度及び IV 度に該当する心不全を合併する症例は，それぞれ 6 例及び 2 例であった。

本剤投与開始時の HbA1c の平均値±標準偏差は 7.96±1.391%であった。また，本剤投与開始前に糖尿病に対する前治療薬を使用していた症例は 54.71%（2,062/3,769 例）で，本剤投与開始時に抗糖尿病薬を併用した症例は 40.38%（1,522/3,769 例）であった。

有効性解析対象症例の患者背景は，安全性解析対象症例と同様であった。

3.4 本剤の投与状況

本剤の投与状況を Table 6-2 に示す。

安全性解析対象症例の本剤総投与期間の平均値 ± 標準偏差は 105.14 ± 57.647 週，中央値は 143.07 週であった。本調査の観察期間である 3 年（156 週）以上であった割合は 43.04%（1,622/3,769 例）であった。

観察期間を通じて本剤の投与タイミングが食前の割合は 12.34%（465/3,769 例），食後の割合は 82.33%（3,103/3,769 例）で食後の割合が高かった。また，観察期間を通じて本剤 1 日投与量が 50 mg の割合は 16.72%（630/3,769 例），100 mg の割合は 65.67%（2,475/3,769 例）で 100 mg の割合が高かった。なお，観察期間中に本剤の 1 日投与量の変更があった割合は 17.51%（660/3,769 例）であった。

3.4.1 中止・脱落症例

安全性解析対象症例の中止・脱落理由を Table 3-2 に示す。

中止・脱落した症例は 45.82%（1,727/3,769 例）であった。理由別では「効果が不十分」が 13.96%（526/3,769 例）で最も高く，次いで「途中より来院せず」が 11.14%（420/3,769 例），「転院」が 8.28%（312/3,769 例）であった。

Table 3-2 中止・脱落理由（安全性解析対象症例）

中止・脱落理由	症例数	%
安全性解析対象症例	3769	-
中止・脱落合計	1727	45.82%
効果が不十分	526	13.96%
途中より来院せず	420	11.14%
転院	312	8.28%
有害事象の発現	209	5.55%
患者・家族の希望	158	4.19%
治療効果が十分	94	2.49%
その他	41	1.09%
未記載	2	0.05%
不明	1	0.03%

※中止脱落理由が複数ある場合は，それぞれでカウントする。

3.5 安全性

安全性解析対象症例 3,769 例を対象とした安全性に関する集計結果を以下に示す。

3.5.1 有害事象及び副作用発現状況

3.5.1.1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例の有害事象の発現状況を Table 6-3 に示す。

安全性解析対象症例のうち、有害事象は 979 例 1,962 件認められ、発現割合は 25.98% (979/3,769 例) であった。主な SOC 別では、「臨床検査」が 8.94% (337/3,769 例) と発現割合が最も高く、次いで「代謝および栄養障害」が 6.74% (254/3,769 例)、「胃腸障害」が 3.34% (126/3,769 例) であった。主な PT 別では、高血圧が 64 件と最も多く、次いで血中ブドウ糖増加が 63 件、糖尿病、及び血中トリグリセリド増加が各 60 件、コントロール不良の糖尿病が 59 件であった。

3.5.1.2 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例の重篤な有害事象の発現状況を Table 6-4 に示す。

安全性解析対象症例のうち、重篤な有害事象は 225 例 316 件認められ、発現割合は 5.97% (225/3,769 例) であった。

主な SOC 別では、「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）」が 1.19% (45/3,769 例) と発現割合が最も高く、次いで「心臓障害」が 1.01% (38/3,769 例)、「神経系障害」が 0.93% (35/3,769 例) であった。主な PT 別では、脳梗塞が 21 件と最も多く、次いで肺炎が 16 件、狭心症が 10 件であった。

3.5.1.3 副作用発現状況

安全性解析対象症例の副作用の発現状況を Table 6-5 に、各副作用の重篤度と転帰を Table 6-6 にそれぞれ示す。

安全性解析対象症例のうち、副作用は 200 例 246 件認められ、発現割合は 5.31% (200/3,769 例) であった。

主な SOC 別では、「代謝および栄養障害」が 1.30% (49/3,769 例) と発現割合が最も高く、次いで「胃腸障害」が 1.06% (40/3,769 例)、「臨床検査」0.98% (37/3,769 例) であった。主な PT 別では、低血糖が 21 件と最も多く、次いで便秘が 16 件、肝機能異常が 13 件、コントロール不良の糖尿病が 12 件であった。重篤な副作用は 29 件認められ、PT 別では低血糖、コントロール不良の糖尿病、肝機能異常が各 2 件で最も多く、その他は各 1 件であった。このうち、転帰が死亡の重篤な副作用が 1 件（再生不良性貧血）、転帰が未回復の副作用が 2 件（血中クレアチニン増加、血中尿素増加が各 1 件）認められたが、その他の重篤な副作用の転帰は、回復又は軽快であった。

また発現時期別の副作用発現状況を Table 6-7 に示す。本剤投与開始日（0 週）から 4 週未満の発現割合は 0.98% (37/3,769 例)、4 週以上 12 週未満は 0.90% (34/3,769 例)、12 週以上 24 週未満は 0.73% (26/3,574 例)、24 週以上 52 週未満は 0.91% (30/3,310 例)、52 週以上 76 週未満は 0.59% (17/2,874 例)、76 週以上 104 週未満は 0.72% (18/2,485 例)、104 週以上 128 週未満は 0.71% (16/2,250 例)、128 週以上 156 週未満は 0.95% (19/2,007 例)、156 週以上は 0.16% (3/1,851 例) であり、本剤投与期間が長くなるにつれ発現割合が上昇する傾向は認めなかった。また、特定の発現時期に 3 件以上認められた PT の件数（発現割合）は、0 週以上 4 週未満では低血糖が 6 件（0.16%）、便秘が 5 件（0.13%）、悪心及び倦怠感が各 3 件（0.08%）、4 週以上 8 週未満では便

秘，悪心，末梢性浮腫，そう痒症が各 3 件（0.08%），12 週以上 24 週未満では肝機能異常が 3 件（0.08%），24 週以上 52 週未満では便秘が 3 件（0.09%），76 週以上 104 週未満ではコントロール不良の糖尿病が 4 件（0.16%）であった。低血糖が本剤投与開始後早期に認められる傾向があったが，その他の副作用に発現時期に傾向は認めなかった。

3.5.1.4 死亡例

死亡例（転帰が死亡の有害事象が認められた症例）の一覧を Table 6-8 に示す。死亡例は 47 例認められたが，転帰が死亡の有害事象と本剤との因果関係は，不明の 1 例を除きすべて「関連なし」であった。

因果関係が不明であった 1 例は，本剤投与開始時に 75 歳の女性で，本剤投与後 105 日目有害事象「再生不良性貧血」が発現したため転院し，入院により治療を行ったが，発現日から 93 日後に転帰「死亡」となった。本剤投与開始時に再生不良性貧血は合併していなかった。調査担当医師は本剤との因果関係を不明と判断した。

3.5.2 重点調査項目

3.5.2.1 トランスアミナーゼ（ALT，AST）

安全性解析対象症例のうち，投与開始日または開始直前（以下，投与開始前）及び最終評価時の AST の測定値がある症例 2,632 例について，AST の推移と要約統計量を Figure 6-1 及び Table 6-9 に示す。AST の平均値 ± 標準偏差は，投与開始前 26.1 ± 14.63 IU/L，投与開始 36 カ月後 24.7 ± 14.14 IU/L であり，投与開始前から投与開始 36 カ月後にかけて経時的な変動は認めなかった。また，投与開始前から最終評価時の変化量は 0.8 ± 22.96 IU/L であり，統計学的な有意差は認めなかった。

安全性解析対象症例のうち，投与開始前及び最終評価時の ALT の測定値がある症例 2,651 例について，ALT の推移と要約統計量を Figure 6-2 及び Table 6-10 に示す。ALT の平均値 ± 標準偏差は，投与開始前 27.8 ± 19.93 IU/L，投与開始 36 カ月後 23.7 ± 17.05 IU/L であり，投与開始前から投与開始 36 カ月後にかけて，わずかな低下が見られた。また，投与開始前から最終評価時の変化量は -1.2 ± 30.81 IU/L であり，統計学的な有意差は認めなかった。

安全性解析対象症例 3,769 例で認められた副作用（PT）のうち，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は 4 件，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は 7 件であったが，いずれも非重篤であった。

3.5.2.2 CV イベント

安全性解析対象症例で，RMP 記載のリスク「心血管系リスク」に該当する副作用は 4 例に認められ，副作用発現割合は 0.11%（4/3,769 例）であった（Table 6-11）。副作用の PT 別では動悸が 2 件，プリンツメタル狭心症，右室不全が各 1 件であった。このうち右室不全の 1 件は重篤な副作用で，転帰は不明であった。

右室不全を発現した症例は、本剤投与開始時に70歳の男性で、本剤投与開始時に、高血圧症、脂質異常症、肺気腫、アレルギー性鼻炎、胃食道逆流性疾患を合併していた。本剤投与後728日目で重篤な有害事象「右室不全」が発現したが、その後転院となったため、調査担当医師は因果関係及び転帰を判定できなかった。以上の経緯をふまえ、当該事象を重篤な副作用とし、因果関係及び転帰は不明とした。

3.5.3 RMPに記載の各種リスク

本品目は国内の医薬品リスク管理計画は策定しておらず、本調査で参照しているRMPはGlobalで運用しているものである。RMPに記載の各種リスクの副作用発現状況をTable 6-11に示す。

安全性解析対象症例3,769例のうち、RMPに記載の各種リスクの副作用は113例に124件認められ、発現割合は3.00% (113/3,769例)であった。以下に、各リスクの発現状況を記す。なお、「重篤な感染」と「乳癌」の副作用は認めなかった。

トランスアミナーゼ上昇と薬剤肝炎

「トランスアミナーゼ上昇と薬剤肝炎」に該当する副作用は28例で認められ、発現割合は0.74% (28/3,769例)であった。主なPT別では、肝機能異常が13件で最も多く、次いでアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が7件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び肝障害が各4件であった。重篤な副作用は肝機能異常の2件で、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

血管浮腫

「血管浮腫」に該当する副作用は25例で認められ、発現割合は0.66% (25/3,769例)であった。主なPT別では、末梢性浮腫が6件で最も多く、次いでそう痒症が4件、発疹が3件であった。重篤な副作用はなかった。

急性膵炎

「急性膵炎」に該当する副作用は13例で認められ、発現割合は0.35% (13/3,769例)であった。主なPT別では悪心の7件、腹部膨満の3件、嘔吐の2件であった。重篤な副作用は、急性膵炎、悪心、嘔吐の各1件であったが、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

皮膚病変

「皮膚病変」に該当する副作用は19例で認められ、発現割合は0.50% (19/3,769例)であった。主なPT別では、そう痒症が4件で最も多く、次いで湿疹、及び発疹が各3件であった。重篤な副作用はなかった。

低血糖

「低血糖」に該当する副作用は21例で認められ、発現割合は0.56% (21/3,769例)であった。PT別ではいずれも低血糖であり、重篤度が重篤であった副作用は2件で、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

心血管系リスク

3.5.2.2 に記載した。

筋関連事象

「筋関連事象」に該当する副作用は 15 例で認められ、発現割合は 0.40% (15/3,769 例) であった。PT 別では血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 及び血中クレアチニン増加が各 6 件で最も多く, 次いで腎不全が 2 件であった。重篤な副作用は血中クレアチニン増加, 及び横紋筋融解症の各 1 件で, 血中クレアチニン増加の転帰は未回復であったが, 横紋筋融解症の転帰は軽快であった。

神経精神医学的イベント

「神経精神医学的イベント」に該当する副作用は 1 例で認められ、発現割合は 0.03% (1/3,769 例) であった。PT 別では注意力障害の 1 件で非重篤な副作用であった。

瘵癌

「瘵癌」に該当する副作用は 1 例で認められ、発現割合は 0.03% (1/3,769 例) であった。

当該症例は, 本剤投与開始時に 78 歳の女性で, 本剤投与後 993 日目で有害事象「瘵癌」(PT 名) が発現し, 治療のための入院が必要であるため重篤と判断された。その後発現日から 64 日目に転帰「軽快」と判断された。

3.5.4 患者背景要因別安全性解析

各患者背景要因の有無別の副作用発現割合を Table 6-12 に示す。

有意水準を 5% として要因有無別で副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた要因は, 年齢 (高齢者) ($p=0.0281$), 罹病期間 ($p=0.0081$), 合併症 (心疾患) の有無 ($p<0.0001$) の 3 要因であった。これらの要因に対して他の要因を考慮した調整解析を行った結果, 罹病期間及び合併症 (心疾患) の有無については有意水準 5% で副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた。

また, 各患者背景要因別の有害事象発現割合を Table 6-13 に示す。高齢者 (65 歳以上) 及び非高齢者 (65 歳未満) の有害事象発現割合は, それぞれ 28.01% 及び 23.46%, 罹病期間が 10 年以上, 5 年以上 10 年未満, 及び 5 年未満の発現割合は, それぞれ 32.12%, 25.72%, 及び 26.48%, 合併症 (心疾患) あり及びなしの有害事象発現割合は, それぞれ 40.74% 及び 23.36% であった。

以下に, 調整解析を行ってもカテゴリ間の副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた罹病期間及び合併症 (心疾患) の有無について, カテゴリ別で副作用の種類, 重篤度及び転帰を確認した結果を記す。

3.5.4.1 罹病期間について

安全性解析対象症例のうち、罹病期間が10年以上、5年以上10年未満、5年未満の症例の副作用発現割合はそれぞれ7.30% (68/931例)、5.23% (38/727例)、4.43% (39/880例)で、カテゴリ間の副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた ($p=0.0081$)。

罹病期間の各カテゴリで発現した副作用の種類、重篤度及び転帰を [Table 6-14](#) に示す。

罹病期間10年以上のみで認められた副作用のうち2件以上認められたものは、食欲減退の4件、嘔吐、腎不全、倦怠感、血中ブドウ糖増加の各2件で、このうち、食欲減退、嘔吐、血中ブドウ糖増加の各1件は重篤な副作用であったが、転帰はいずれも回復又は軽快であった。また、罹病期間10年以上で3件以上認められその発現割合が、5年未満、及び5年以上10年未満と比較して高かった主な副作用は、便秘 (0.75%, 7/931例)、低血糖 (0.86%, 8/931例)、コントロール不良の糖尿病 (0.54%, 5/931例)、高血糖 (0.43%, 4/931例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (0.32%, 3/931例)で、このうち、コントロール不良の糖尿病、及び高血糖の各1件は重篤な副作用であったが、転帰は回復又は軽快であった。

以上より、罹病期間の各カテゴリで副作用の発現割合に統計学的な有意差が認められたが、各カテゴリの副作用の発現状況や重篤度、及び重篤な副作用の転帰をふまえて検討した結果、各カテゴリでの発現状況に臨床的に問題となるような結果は認めなかった。

3.5.4.2 合併症（心疾患）について

安全性解析対象症例のうち、心疾患ありの副作用発現割合は9.17% (52/567例)、心疾患を合併しない症例（以下、心疾患なし）の副作用発現割合は4.62% (148/3202例)であり、両者の副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた ($p<0.0001$)。

合併症（心疾患）の有無別で発現した副作用の種類、重篤度及び転帰を [Table 15-15](#) に示す。心疾患ありのみで認められた副作用のPTのうち2件以上認められたものは、2件の腎不全のみであったが、いずれも非重篤であり、転帰は回復であった。以上より、合併症（心疾患）の有無別で副作用の発現割合に統計学的な有意差が認められたが、有無別の副作用の発現状況や重篤度、及び転帰をふまえて検討した結果、有無別での発現状況に臨床的に問題となるような結果は認めなかった。

3.5.5 その他の安全性

3.5.5.1 MACE イベントの発現状況

安全性解析対象症例のMACEイベントの発現状況を [Table 6-16](#) に示す。MACEイベントの1000人年換算した発現率は6.04% (48例/1000人年)で、カテゴリ別で最も発現率が高かったカテゴリはCerebrovascular eventsの4.27% (34例/1000人年)で、次いでAcute coronary syndromeの1.00% (8例/1000人年)、CV mortalityの0.75% (6例/1000人年)であった。Cardiac arrest, hospitalisation due to unstable anginaに該当するイベントは認めなかった。

また、年齢（65歳以上／65歳未満）、性別（男性／女性）、最終評価時のHbA1c（6.9%未満／6.9%以上）を検討要因とした、要因間の累積MACE発現率に関するKaplan-Meier曲線をFigure 6-3～Figure 6-5に示す。本剤投与後の累積MACE発現率は、年齢では65歳以上、最終評価時のHbA1cでは6.9%以上の方が、それぞれ65歳未満、6.9%未満と比較して早期に上昇し、36ヵ月目までの各期間で累積発現率が高い傾向が認められた。一方、性別では、12ヵ月目までの各期間の累積発現率は男性と女性で同程度であったが、12ヵ月以降は男性の累積発現率が女性と比べてより高く上昇し、36ヵ月目時点で、男性の累積発現率が女性よりも高かった。

3.5.5.2 消化器障害に関連する副作用発現状況

SOC「胃腸障害」に該当する副作用は40例に認められ、副作用発現割合は1.06%（40/3,769例）であった。主なPT別では便秘が16件で最も多く、次いで悪心が7件、下痢が5件であった。このうち、重篤な副作用は悪心、嘔吐、急性膵炎に各1件認められたが、いずれも転帰は回復であった。

3.5.5.3 悪性腫瘍に関連する副作用発現状況

SOC「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）」に該当する副作用は4例に認められ、副作用発現割合は0.11%（4/3,769例）であった。副作用のPT別では、膵癌、肺の悪性新生物、前立腺癌、及び舌新生物が各1件であった。転帰は肺の悪性新生物の1件が不明であったが、その他の転帰は回復又は軽快であった。

3.5.5.4 体重、腹囲

安全性解析対象症例のうち、投与開始前及び最終評価時の体重の測定値がある症例2,546例について、検査値の推移と要約統計量をFigure 6-6及びTable 6-17に示す。体重の平均値±標準偏差は、投与開始前が63.95 ± 13.646 kgであるのに対し、投与開始36ヵ月後が62.77 ± 13.067 kgであり、投与開始前から投与開始36ヵ月後にかけて経時的な変動は認めなかった。また投与開始前から最終評価時の変化量は0.13 ± 13.565 kgであった。

また、投与開始前及び最終評価時の腹囲の測定値がある症例510例について、検査値の推移と要約統計量をFigure 6-7及びTable 6-18に示す。腹囲の平均値±標準偏差は、投与開始前が87.78 ± 10.755 cmであるのに対し、投与開始36ヵ月後が85.21 ± 11.604 cmであり、体重と同様に、投与開始前から投与開始36ヵ月後にかけて経時的な変動は認めなかった。また投与開始前から最終評価時の変化量は0.01 ± 6.701 cmであった。

以上より、体重及び腹囲の推移に臨床的に問題となる傾向は認めなかった。

3.5.5.5 血圧、脈拍数

安全性解析対象症例のうち、投与開始前及び最終評価時の血圧の測定値がある症例2,910例について、検査値の推移と要約統計量をFigure 6-8、Figure 6-9及びTable 6-19、Table 6-20に示す。血圧（最高）及び血圧（最低）の平均値±標準偏差は、投与開始前が132.8 ± 17.06 mmHg及び

75.4 ± 11.08 mmHg に対し、投与開始 36 ヶ月後が 130.3 ± 14.35 mmHg 及び 72.5 ± 10.07 mmHg であり、投与開始前から投与開始 36 ヶ月後にかけて経時的な変動は認めなかった。また投与開始前から最終評価時の変化量は -2.7 ± 17.39 mmHg 及び -2.3 ± 10.76 mmHg であった。

また、投与開始前及び最終評価時の脈拍数の測定値がある症例 1,568 例について、検査値の推移と要約統計量を Figure 6-10 及び Table 6-20 に示す。脈拍数の平均値 ± 標準偏差は、投与開始前が 74.9 ± 11.79 拍/回であるのに対し、投与開始 36 ヶ月後が 73.4 ± 10.30 拍/回であり、血圧と同様に、投与開始前から投与開始 36 ヶ月後にかけて経時的な変動は認めなかった。また投与開始前から最終評価時の変化量は -0.6 ± 10.72 拍/回であった。

以上より、血圧及び脈拍数の推移に臨床的に問題となる傾向は認めなかった。

3.5.5.6 心電図検査

安全性解析対象症例のうち、投与開始前と投与開始以降の心電図測定結果がある症例 378 例について、検査結果の推移を Table 6-21 に示す。

投与開始前に異常無と判断された症例 296 例のうち、投与 6 ヶ月後、12 ヶ月後、18 ヶ月後、24 ヶ月後、30 ヶ月後、及び 36 ヶ月後で本剤投与後に異常有となった症例の割合は、3.85%、0.90%、2.02%、4.46%、1.32%、及び 2.92% といずれも 5% 以下であった。

3.5.6 特別な背景を有する患者

3.5.6.1 小児

小児（15 歳未満）の症例は認めなかった。

3.5.6.2 高齢者

安全性解析対象症例のうち、高齢者（65 歳以上）及び非高齢者（65 歳未満）の副作用発現割合は、それぞれ 6.04%（126/2,085 例）及び 4.39%（74/1,684 例）であり、両者の副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた（ $p=0.0281$ ）（Table 6-12）。

高齢者と非高齢者の副作用の種類、重篤度及び転帰を Table 6-22 に示す。高齢者のみで認められた主な副作用は、血中クレアチニン増加が 6 件、血中尿素増加が 5 件であった。また、これら以外の副作用で、高齢者の発現割合が非高齢者よりも高かった主な副作用は、低血糖（0.77%、16/2,085 例）、便秘（0.53%、11/2,085 例）、悪心（0.29%、6/2,085 例）であった。これらの副作用のうち重篤な副作用は 5 件（低血糖 2 件、悪心、血中クレアチニン増加、及び血中尿素増加が各 1 件）で、転帰は、血中クレアチニン増加と血中尿素増加の各 1 件が未回復であった他は、回復又は軽快であった。

3.5.6.3 妊産婦

妊産婦は 1 例であった。当該症例は、本剤投与開始時 33 歳の女性で、2011 年 1 月 14 日から本剤の投与を開始し、2013 年 9 月 14 日に妊娠が確認されたことから調査中止（本剤投与中止）となった。調査期間中の有害事象は糖尿病が 1 件認められた。

調査終了後の追跡調査で、2014年5月15日に帝王切開にて単児出産したことを確認した。なお、先天異常が確認された旨の報告は得られなかった。

3.5.6.4 腎機能障害を有する患者

安全性解析対象症例のうち、腎機能障害の合併有無別の副作用発現割合は、ありが6.67% (16/240例) 及びなしが5.21% (184/3,529例) であり、両者の副作用発現割合に統計学的な有意差は認めなかった ($p=0.3000$) (Table 6-12)。

腎機能障害の合併有無別の副作用の種類、重篤度及び転帰を Table 6-23 に示す。腎機能障害ありのみで認められた副作用のうち2件以上認められたものはなかった。また、腎機能障害ありの発現割合がなしよりも高かった主な副作用は、低血糖 (1.67%, 4/240例) であったが、腎機能障害ありで認められた低血糖のうち重篤な副作用は1件で、転帰は軽快であった。

3.5.6.5 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例のうち、肝機能障害の合併有無別の副作用発現割合は、ありが6.08% (25/411例) 及びなしが5.21% (175/3,358例) であり、両者の副作用発現割合に統計学的な有意差は認めなかった ($p=0.4834$) (Table 6-12)。

肝機能障害の合併有無別の副作用の種類、重篤度及び転帰を Table 6-24 に示す。肝機能障害ありのみで認められた副作用のうち2件以上認められたものはなかった。また、肝機能障害ありの発現割合がなしよりも高かった主な副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (0.97%, 4/411例)、コントロール不良の糖尿病 (0.73%, 3/411例) であり、このうちコントロール不良の糖尿病の1件は重篤な副作用であったが、転帰は回復であった。

3.5.6.6 心不全を有する患者

安全性解析対象症例のうち、心不全の合併を有する患者は114例であった。NYHA分類ごとの副作用発現割合は、I度が8.22% (6/73例)、II度が12.90% (4/31例)、III度が0.00% (0/6例) 及びIV度が0.00% (0/2例) であった (Table 6-12)。

心不全を有する患者の副作用の種類、重篤度及び転帰を Table 6-25 に示す。副作用は11例認められ最も発現割合が高かったPT別ではコントロール不良の糖尿病、及び末梢性浮腫の各2件であった。また、重篤な副作用は舌新生物が1件認められたが、転帰は回復であった。

3.5.7 その他の部分集団の安全性

3.5.7.1 1日投与量が50 mg の場合の安全性

安全性解析対象症例のうち観察期間を通じて1日投与量が50 mg の症例について、100 mg の症例と比較し副作用発現状況に違いが認められるかを検討した。副作用の発現状況を Table 6-26 に示す。

安全性解析対象症例のうち、観察期間を通じて1日投与量が50 mg の症例は630例、100 mg の症例は2,475例であった。副作用発現割合は50 mg が5.71% (36/630例) だったのに対し、100 mg

が 5.17% (128/2,475 例) で、同程度であった。50 mg の主な副作用の発現割合は、悪心が 0.48% (3/630 例) で最も高く、次いで低血糖、食欲減退、湿疹、そう痒症、倦怠感、末梢性浮腫、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 0.32% (2/630 例) であった。このうち、悪心、食欲減退、湿疹、そう痒症、倦怠感、末梢性浮腫、血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、100 mg の症例と比較して発現割合が高かったが、発現件数が 3 件又は 2 件と少なく、50 mg の症例で発現する傾向があるかどうかについては、検討ができなかった。

以上の結果から、観察期間を通じて 1 日投与量が 50 mg の場合の副作用発現状況は 100 mg と同程度であり、PT 別でも 50 mg の症例で発現傾向が認められるものはなかった。

3.6 有効性

有効性解析対象症例 3,767 例を対象とした有効性に関する集計結果を以下に示す。

3.6.1 血糖コントロール

有効性解析対象症例 3,767 例の本剤投与後の血糖コントロール状況を Table 3-3 示す。

各評価時期 (1 年時~3 年時) 又は中止・脱落時に、HbA1c、血糖値等、患者臨床像及び臨床経過等から調査担当医師が総合的に血糖コントロール状況を 5 段階 (極めて良好, 良好, 不十分・不良, 不可, 判定不能) で判定した。

最終分冊で、良好 (良) 以上 (極めて良好, 及び良好) の割合は 48.42% (1,824/3,767 例), 不十分・不良 (可) 以下 (不十分・不良, 不可, 及び判定不能) の割合は、51.58% (1,943/3,767 例) であった。分冊別では、良好 (良) 以上の割合は 1 分冊目 (1 年目) で 55.08% (2,075/3,767 例), 2 分冊目 (2 年目) で 55.21% (1,483/2,686 例), 3 分冊目 (3 年目) で 56.02% (1,182/2,110 例) であり、分冊によらずほぼ同程度となった。

以降、血糖コントロール状況が良好 (良) 以上 (極めて良好, 及び良好) である場合を有効, 不十分・不良 (可) 以下 (不十分・不良, 不可, 及び判定不能) である場合を無効と記し、有効の評価された症例の割合を有効割合と記す。

Table 3-3 血糖コントロール状況 (有効性解析対象症例)

主治医判定	1 分冊目 (1 年目)		2 分冊目 (2 年目)		3 分冊目 (3 年目)		最終分冊	
	症例数	構成比	症例数	構成比	症例数	構成比	症例数	構成比
有効性解析対象症例	3767	-	2686	-	2110	-	3767	-
良好 (良) 以上	2075	55.08%	1483	55.21%	1182	56.02%	1824	48.42%
不十分・不良 (可) 以下*	1692	44.92%	1203	44.79%	928	43.98%	1943	51.58%
極めて良好 (優)	630	16.72%	425	15.82%	288	13.65%	487	12.93%
良好 (良)	1445	38.36%	1058	39.39%	894	42.37%	1337	35.49%
不十分・不良 (可)	1135	30.13%	885	32.95%	699	33.13%	1230	32.65%
不可	432	11.47%	266	9.90%	201	9.53%	548	14.55%

主治医判定	1分冊目 (1年目)		2分冊目 (2年目)		3分冊目 (3年目)		最終分冊	
	症例数	構成比	症例数	構成比	症例数	構成比	症例数	構成比
有効性解析対象症例	3767	-	2686	-	2110	-	3767	-
判定不能	125	3.32%	52	1.94%	28	1.33%	165	4.38%

*判定不能を含む

3.6.2 HbA1c

有効性解析対象症例のうち、投与開始前及び最終評価時の HbA1c の測定値がある症例 3,409 例について、検査値の推移と要約統計量を Figure 6-11 及び Table 6-27 に示す。HbA1c の平均値 ± 標準偏差は、投与開始前が $7.97 \pm 1.391\%$ であるのに対し、投与開始 36 ヶ月後が $6.91 \pm 0.914\%$ であり、投与開始前から投与開始 3 ヶ月後にかけて低下傾向が認められ、その後 36 ヶ月後にかけて低下した状態が維持された。また投与開始前から最終評価時の変化量は、 $-0.74 \pm 1.414\%$ であり、統計学的に有意な低下が認められた ($p < 0.0001$)。

3.6.3 空腹時血糖

有効性解析対象症例のうち、投与開始前及び最終評価時の空腹時血糖の測定値がある症例 1,883 例について、検査値の推移と要約統計量を Figure 6-12 及び Table 6-28 に示す。空腹時血糖の平均値 ± 標準偏差は、投与開始前が 171.7 ± 66.26 mg/dL であるのに対し、投与開始 36 ヶ月後 133.1 ± 40.01 mg/dL であり、投与開始前から投与開始 3 ヶ月後にかけて低下傾向が認められ、その後 36 ヶ月後にかけて低下した状態が維持された。また投与開始前から最終評価時の変化量は、 -26.7 ± 69.47 mg/dL であり、統計学的に有意な低下が認められた ($p < 0.0001$)。

3.6.4 レスポンダーの割合

有効性解析対象症例のうち、投与開始前の HbA1c が 7.0%以上で、最終評価時の測定値がある症例 3,767 例について、「最終評価時の HbA1c が 6.9%未満」、「最終評価時の HbA1c が投与前より 1.0%以上低下」、「最終評価時の HbA1c が投与前より低下」、及び「最終評価時の HbA1c が投与前より増加あるいは不変」の 4 つのレスポナー基準それぞれに該当する例数 (レスポナー例数) 及び割合を算出した。

4 つのレスポナー基準に該当するレスポナー例数及びレスポナーの割合を Table 3-4 ~ Table 3-7 に示す。最終評価時で HbA1c が投与前の HbA1c よりも低下した割合は 78.39% (2,020/2,577 例)、HbA1c が投与前より 1.0%以上低下した割合は 43.62% (1,124/2,577 例)、HbA1c が 6.9%未満に低下した割合は 38.73% (998/2,577 例) であった。

Table 3-4 「最終評価時の HbA1c が 6.9%未満」のレスポナーの割合

	症例数	HbA1c が 6.9%未満	
		症例数	症例構成比 (%)
有効性解析対象症例	3767	-	-
評価症例数	2577	998	38.73%

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※有効性解析対象症例、かつ投与開始時点の HbA1c の値が 7.0%以上で、投与開始日または開始直前、最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

Table 3-5 「最終評価時の HbA1c が投与前より 1.0%以上低下」のレスポナーの割合

	症例数	HbA1c が 1.0%以上低下	
		症例数	症例構成比 (%)
有効性解析対象症例	3767	-	-
評価症例数	2577	1124	43.62%

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※有効性解析対象症例、かつ投与開始時点の HbA1c の値が 7.0%以上で、投与開始日または開始直前、最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

Table 3-6 「最終評価時の HbA1c が投与前より低下」のレスポナーの割合

	症例数	HbA1c が投与前より低下	
		症例数	症例構成比 (%)
有効性解析対象症例	3767	-	-
評価症例数	2577	2020	78.39%

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※有効性解析対象症例、かつ投与開始時点の HbA1c の値が 7.0%以上で、投与開始日または開始直前、最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

Table 3-7 「最終評価時の HbA1c が投与前より増加あるいは不変」のレスポナーの割合

	症例数	HbA1c が投与前より増加あるいは不変	
		症例数	症例構成比 (%)
有効性解析対象症例	3767	-	-
評価症例数	2577	557	21.61%

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※有効性解析対象症例、かつ投与開始時点の HbA1c の値が 7.0%以上で、投与開始日または開始直前、最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

3.6.5 患者背景要因別有効性解析

患者背景要因別の有効割合を [Table 6-29](#) に示す。

有効性解析対象症例全体の有効割合は 48.42% (1,824/3,767 例) であった。有意水準を 5% とし て要因間で有効割合に統計学的な有意差が認められた要因は、年齢 (高齢者) , 罹病期間, 合併症 (脂質異常症) の有無, 合併症 (腎機能障害) の有無, 合併症 (肝機能障害) の有無, BMI, 糖尿病に対する前治療薬, 抗糖尿病薬の併用の 8 要因であった。これらの要因に対して他の要因を考慮した調整解析を行った結果, 年齢 (高齢者) , 罹病期間, 合併症 (脂質異常症) の有無, 合併症 (腎機能障害) の有無, 合併症 (肝機能障害) の有無, 糖尿病に対する前治療薬, 抗糖尿病薬の併用の 7 要因は, 有意水準 5% で有効割合に統計学的な有意差が認められた。

また, 3.6.4 で検討した各レスポonder基準について, 患者背景要因別のレスポonder例数及びレスポonderの割合を Table 6-30 (最終評価時の HbA1c が 6.9%未満) , Table 6-31 (最終評価時点の HbA1c が投与前より 1.0%以上低下) , Table 6-32 (最終評価時点の HbA1c が投与前より低下) 及び Table 6-33 (最終評価時点の HbA1c が投与前より増加あるいは不変) に示す。検討する患者背景要因は, 年齢 (高齢者) , 罹病期間, BMI, 抗糖尿病薬の併用の 4 要因とした。

各要因のカテゴリ間で, 各レスポonder基準のレスポonderの割合の差が比較的大きかった要因は罹病期間と抗糖尿病薬の併用であった。レスポonder基準「HbA1c が 6.9%未満」及び「HbA1c が投与前より 1.0%以上低下」について, 罹病期間の各カテゴリ (5年未満, 5年以上10年未満, 10年以上) のレスポonderの割合は, それぞれ 46.45%, 34.81%, 及び 30.76%, 抗糖尿病薬あり及びなしは, それぞれ 30.99%及び 45.64%であった。また, レスポonder基準「HbA1c が投与前より 1.0%以上低下」について, 罹病期間の各カテゴリのレスポonderの割合は, それぞれ 50.35%, 37.41%, 及び 37.74%, 抗糖尿病薬併用あり及びなしは, それぞれ 40.99%及び 46.01%であった。その他の要因については, 各レスポonder基準のレスポonderの割合の差は同程度であった。

さらに, 患者背景要因別の最終評価時の HbA1c の変化量を Table 6-34 に示す。有効性解析対象症例のうち, 投与前開始前と最終評価時の測定値がある症例を検討対象とし, 検討する患者背景要因は, 性別, 年齢 (高齢者) , 合併症 (腎機能障害) , 合併症 (肝機能障害) , 合併症 (心疾患) , 合併症 (心不全) , BMI, 糖尿病に対する前治療薬とした。

各要因のカテゴリ間で, HbA1c の変化量の差が大きかった要因は, 糖尿病に対する前治療薬で, あり及びなしの変化量の平均値はそれぞれ, -0.58%及び-0.93%であった。腎機能障害, 肝機能障害, 心疾患, 心不全を合併する症例の HbA1c の変化量は-0.56%~-0.68%で, いずれもなしの変化量と比べて小さかった。

以下に, 調整解析を行っても有効割合に統計学的な有意差が認められた要因について, カテゴリ間の HbA1c の推移を検討した結果を示す。

3.6.5.1 年齢 (高齢者) について

有効性解析対象症例のうち, 高齢者 (65歳以上) 及び非高齢者 (65歳未満) の有効割合は, それぞれ 52.42% (1,093/2,085 例) 及び 43.46% (731/1,682 例) であり, 両者の有効割合に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.0001$) 。

高齢者及び非高齢者のうち、投与開始前及び最終評価時の HbA1c の測定値がある症例 1,859 例及び 1,550 例の HbA1c の推移と要約統計量を、Figure 6-13 及び Table 6-35 に示す。高齢者、非高齢者の投与開始前の HbA1c は $7.76 \pm 1.245\%$ 及び $8.22 \pm 1.510\%$ で、非高齢者の HbA1cの方が高齢者と比較して高かった。最終評価時の HbA1c は $7.10 \pm 1.187\%$ 及び $7.39 \pm 1.332\%$ で、同様に非高齢者の HbA1cの方が高齢者と比較して高かった。一方、最終評価時における高齢者、非高齢者の投与開始前からの HbA1c の変化量は、それぞれ $-0.66 \pm 1.256\%$ 及び $-0.83 \pm 1.578\%$ で、非高齢者の変化量が大きかった。本剤投与開始後、高齢者、非高齢者ともに、投与開始前から 3 ヶ月後まで HbA1c の低下が認められ、その後 36 ヶ月後にかけて低下した状態が維持された。

以上の結果より非高齢者の有効割合が高齢者と比べて低かったのは、投与開始前の HbA1c が高齢者と比べて高いことが影響し、最終評価時の HbA1c でも血糖コントロールが良好と判断できるまで HbA1c が低下した割合が非高齢者で低かったと考える。一方で、非高齢者の最終評価時の HbA1c は高齢者と比べて大きく低下しており、本剤投与開始後の推移に違いは見られなかったことから、高齢者及び非高齢者で有効性に関する臨床的に問題となる結果は認めなかった。

3.6.5.2 罹病期間について

有効性解析対象症例のうち、罹病期間が 5 年未満、5 年以上 10 年未満、10 年以上の有効割合は、それぞれ 55.18% (485/879 例)、41.87% (304/726 例) 及び 41.57% (387/931 例) であり、カテゴリ間の有効割合に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.0001$)。

罹病期間が 5 年未満、5 年以上 10 年未満、10 年以上の症例のうち、投与開始前及び最終評価時の測定値がある症例、793 例、676 例及び 853 例の HbA1c の推移と要約統計量を、Figure 6-14 及び Table 6-36 に示す。5 年未満、5 年以上 10 年未満、10 年以上の投与開始前の HbA1c は $7.95 \pm 1.541\%$ 、 $7.96 \pm 1.269\%$ 、及び $7.98 \pm 1.284\%$ で、同程度であった。一方、最終評価時の HbA1c は、 $7.04 \pm 1.176\%$ 、 $7.31 \pm 1.233\%$ 、及び $7.43 \pm 1.251\%$ で、罹病期間が長くなるにつれて高かった。最終評価時における 5 年未満、5 年以上 10 年未満、10 年以上の投与開始前からの HbA1c の変化量は、それぞれ $-0.91 \pm 1.588\%$ 、 $-0.65 \pm 1.257\%$ 、及び $-0.55 \pm 1.268\%$ で、罹病期間が長くなるにつれて小さかった。一方、本剤投与後、各カテゴリともに、投与開始前から 3 ヶ月後まで HbA1c の低下が認められ、その後 36 ヶ月後にかけて低下した状態が維持された。

罹病期間が長くなるにつれて、最終評価時における投与開始前からの HbA1c の変化量は小さくなったが、最も有効割合が低かった 10 年以上でも $-0.55 \pm 1.268\%$ の低下が認められており、臨床的に意義のある有効性が認められた。以上のことから、罹病期間のカテゴリ間で有効割合に統計学的な有意差が認められたものの、罹病期間の違いにより有効性に関する臨床的に問題となる結果は認めなかった。

3.6.5.3 合併症（腎機能障害）について

有効性解析対象症例のうち、合併症（腎機能障害）の有無別の有効割合は、ありが 60.00%（144/240 例）、なしが 47.63%（1,680/3,527 例）であり、両者の有効割合に統計学的な有意差が認められた（ $p=0.0002$ ）。

腎機能障害あり及びなしの症例のうち、投与開始前及び最終評価時の測定値がある症例 211 例及び 3,198 例の HbA1c の推移と要約統計量を、Figure 6-15 及び Table 6-37 に示す。腎機能障害あり及びなしの投与開始前の HbA1c は $7.42 \pm 1.185\%$ 及び $8.00 \pm 1.396\%$ で、腎機能障害なしの方がありと比較して高かった。最終評価時の HbA1c は $6.86 \pm 1.116\%$ 及び $7.26 \pm 1.269\%$ で、同様に腎機能障害なしの方がありと比較して高かった。腎機能障害あり及びなしの投与開始日からの HbA1c の変化量は、それぞれ $-0.56 \pm 1.305\%$ 及び $-0.75 \pm 1.420\%$ で、腎機能障害ありの変化量がなしと比較して小さかった。一方、本剤投与開始後、腎機能障害あり、なしともに、投与開始前から 3 ヶ月後まで HbA1c の低下が認められ、36 ヶ月後にかけて低下した状態が維持された。

以上の結果より、腎機能障害なしの有効割合がありと比べて低かったのは、投与開始前の HbA1c が腎機能障害ありと比べて高いことが影響し、最終評価時の HbA1c でも血糖コントロールが良好と判断できるまで HbA1c が低下した割合が腎機能障害なしで低かったと考える。一方で、腎機能障害なしの最終評価時の HbA1c はありと比べて大きく低下しており、本剤投与開始後の推移に違いは見られなかったことから、腎機能障害あり及びなしで有効性に関する臨床的に問題となる結果は認めなかった。

3.6.5.4 合併症（肝機能障害）について

有効性解析対象症例のうち、合併症（肝機能障害）の有無別の有効割合は、ありが 41.12%（169/411 例）、なしが 49.31%（1,655/3,356 例）であり、両者の有効割合に統計学的な有意差が認められた（ $p=0.0017$ ）。

肝機能障害あり及びなしの症例のうち、投与開始前及び最終評価時の測定値がある症例 375 例及び 3,034 例の HbA1c の推移と要約統計量を、Figure 6-16 及び Table 6-38 に示す。肝機能障害あり及びなしの投与開始前の HbA1c は $8.12 \pm 1.379\%$ 及び $7.95 \pm 1.392\%$ で、肝機能障害ありの方がやや高かった。最終評価時の HbA1c は $7.44 \pm 1.374\%$ 及び $7.21 \pm 1.247\%$ で、同様に肝機能障害ありの方がやや高かった。一方、肝機能障害あり及びなしの、最終評価時における投与開始日からの HbA1c の変化量は、それぞれ $-0.68 \pm 1.529\%$ 及び $-0.74 \pm 1.399\%$ と同程度であった。一方、本剤投与開始後、肝機能障害あり及びなしともに、投与開始前から 3 ヶ月後までに HbA1c の低下が認められ、36 ヶ月後にかけて低下した状態が維持された。

以上の結果より、肝機能障害あり及びなしで有効割合に統計学的な有意差が認められたものの、肝機能障害の有無で、最終評価時の HbA1c の変化量や、本剤投与開始以降の推移に違いは見られなかったことから、肝機能障害あり及びなしで有効性に関する臨床的に問題となる結果は認めなかった。

3.6.5.5 合併症（脂質異常症）について

有効性解析対象症例のうち、合併症（脂質異常症）の有無別の有効割合は、ありが 45.63%（1,002/2,196 例）、なしが 52.32%（822/1,571 例）であり、両者の有効割合に統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

脂質異常症あり及びなしの症例のうち、投与開始前及び最終評価時の測定値がある症例 2,010 例及び 1,399 例の HbA1c の推移と要約統計量を、Figure 6-17 及び Table 6-39 に示す。脂質異常症あり及びなしの投与開始前の HbA1c は、 $7.99 \pm 1.385\%$ 及び $7.93 \pm 1.400\%$ で、同程度であった。最終評価時の HbA1c は $7.30 \pm 1.255\%$ 及び $7.13 \pm 1.269\%$ で、ありの方がなしと比べてわずかに高かった。脂質異常症あり、及びなしの投与開始日からの HbA1c の変化量は、それぞれ $-0.69 \pm 1.389\%$ 及び $-0.80 \pm 1.447\%$ と、ありの変化量がなしと比べてわずかに小さかった。一方、本剤投与開始後、あり、なしともに、投与開始前から 3 ヶ月まで HbA1c の低下が認められ、36 ヶ月後にかけて低下した状態が維持された。

以上の結果より、脂質異常症あり及びなしで有効割合に統計学的な有意差が認められたものの、最終評価時の HbA1c の変化量の差はわずかであり、本剤投与開始以降の推移に大きな違いは見られなかったことから、脂質異常症あり及びなしで有効性に関する臨床的に問題となる結果は認めなかった。

3.6.5.6 糖尿病に対する前治療薬について

有効性解析対象症例のうち、糖尿病に対する前治療薬の有無別の症例の有効割合は 40.71%（839/2,061 例）、及び 57.75%（984/1,704 例）であり、両者の有効割合に統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

糖尿病に対する前治療薬あり及びなしの症例のうち、投与開始前及び最終評価時の測定値がある症例 1,893 例及び 1,514 例の HbA1c の推移と要約統計量を、Figure 6-18 及び Table 6-40 に示す。糖尿病に対する前治療薬あり及びなしの投与開始前の HbA1c は $8.04 \pm 1.367\%$ 、及び $7.87 \pm 1.416\%$ で、同程度であった。最終評価時の HbA1c は、 $7.46 \pm 1.330\%$ 、及び $6.94 \pm 1.105\%$ で、ありの方が高かった。最終評価時における糖尿病に対する前治療薬あり及びなしの投与開始前からの HbA1c の変化量は、それぞれ $-0.58 \pm 1.436\%$ 、及び $-0.93 \pm 1.357\%$ で、ありの変化量が小さかった。一方、本剤投与後、各カテゴリともに、投与開始前から 3 ヶ月後まで HbA1c の低下が認められ、その後 36 ヶ月後にかけて低下した状態が維持された。

糖尿病治療ガイドラインでは、2 型糖尿病の治療方針として、食事療法、運動療法、生活主管改善による治療の結果、血糖コントロール目標に達しない場合、経口血糖降下薬による治療を開始し、それでも血糖コントロール目標に達しない場合、併用療法や増量を検討することとされている。したがって、糖尿病に対する前治療ありの症例は、投与開始前の HbA1c の値としては大きく異なるものの、前治療なしの症例と比較してより血糖コントロールが不良であった状態で本剤の投与を開始したことが推察され、このことが最終評価時の HbA1c の変化量の差につながったと考える。一方で、糖尿病に対する前治療ありの症例でも最終評価時で $-0.58 \pm 1.436\%$ の低下

が認められており、投与開始以降の HbA1c の推移も投与開始 3 ヶ月後以降は低下した状態を維持した点は前治療なしと同様であったことから、糖尿病に対する前治療薬あり及びなしで有効割合に統計学的な有意差が認められたものの、糖尿病に対する前治療薬あり及びなしで有効性に関する臨床的に問題となる結果は認めなかった。

3.6.5.7 抗糖尿病薬の併用について

有効性解析対象症例のうち、抗糖尿病薬の併用有無別の有効割合は、ありが 38.26% (582/1,521 例) 及びなしが 55.30% (1,241/2,244 例) であり、両者の有効割合に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.0001$)。

抗糖尿病薬の併用あり及びなしの症例のうち、投与開始前及び最終評価時の測定値がある症例 1,414 例及びなし 1,993 例の HbA1c の推移と要約統計量を、Figure 6-19 及び Table 6-41 に示す。抗糖尿病薬の併用あり及びなしの投与開始前の HbA1c は $8.28 \pm 1.369\%$ 及び $7.75 \pm 1.366\%$ で、ありの方がなしと比較して高かった。最終評価時の HbA1c は $7.56 \pm 1.343\%$ 及び $7.00 \pm 1.147\%$ で、同様によりの方がなしと比較して高かった。抗糖尿病薬の併用あり、及びなしの投与開始日からの HbA1c の変化量は、それぞれ $-0.72 \pm 1.514\%$ 及び $-0.75 \pm 1.336\%$ で、同程度であった。一方、本剤投与開始後、あり、なしともに、投与開始前から 3 ヶ月後まで HbA1c の低下が認められ、36 ヶ月後にかけて低下した状態が維持された。

前述した糖尿病治療ガイドラインに記載の治療方針を踏まえると、抗糖尿病薬の併用ありの症例はなしの症例と比較してより血糖コントロールが不良であった状態で本剤の投与を開始したことが推察され、このことが本剤投与開始時及び最終評価時の HbA1c が抗糖尿病薬の併用ありの症例で高かった結果につながったと考える。一方で、抗糖尿病薬の併用あり及びなしで HbA1c の変化量や本剤投与開始後の推移に違いは見られなかったことから、抗糖尿病薬の併用あり及びなしでの有効性に関する臨床的に問題となる結果は認めなかった。

3.6.6 特別な背景を有する患者

3.6.6.1 小児

小児 (15 歳未満) の症例は認めなかった。

3.6.6.2 高齢者

3.6.5.1 に記載した。

3.6.6.3 妊産婦

妊産婦は 1 例認められた。当該症例の最終分冊 (3 分冊目) における、血糖コントロール状況は「極めて良好」であった。

3.6.6.4 腎機能障害を合併する患者

3.6.5.3 に記載した。

3.6.6.5 肝機能障害を合併する患者

3.6.5.4に記載した。

3.6.6.6 心不全を有する患者

有効性解析対象症例のうち心不全の合併を有する患者では 114 例に使用された。NYHA 分類ごとの有効割合は、I度が45.21% (33/73例)，II度が41.94% (13/31例)，III度が16.67% (1/6例) 及びIV度が100.00% (2/2例) であった。

心不全ありの症例のうち、投与開始前及び最終評価時の測定値がある症例 98 例の HbA1c の推移と要約統計量を、Figure 6-20 及び Table 6-42, に示す。投与開始前の HbA1c は $7.89 \pm 1.443\%$ であったのに対し、投与開始前から 3 ヶ月後まで HbA1c の低下が認められ、36 ヶ月後にかけて低下した状態が維持された。投与 36 ヶ月後は $6.79 \pm 1.045\%$ で、最終評価時の投与開始前からの HbA1c の変化量は、 $-0.58 \pm 1.514\%$ であった。

3.6.7 その他の部分集団の有効性

3.6.7.1 1日投与量が 50 mg の場合の有効性

有効性解析対象症例のうち観察期間を通じて 1 日投与量が 50 mg の症例と 100 mg の症例とで HbA1c の推移を比較した結果を Figure 6-21 及び Table 6-43 に示す。

1 日投与量が 50 mg 及び 100 mg の症例のうち、投与開始前及び最終評価時の測定値がある症例 530 例及び 2,254 例の投与開始前の HbA1c は、それぞれ $7.42 \pm 1.127\%$ 及び $8.12 \pm 1.404\%$ で、50 mg の症例の方が低かった。最終評価時の HbA1c は、それぞれ $6.88 \pm 1.142\%$ 及び $7.34 \pm 1.306\%$ で、同様に 50 mg の症例の HbA1c の方が低かった。1 日投与量が 50 mg 及び 100 mg の症例の投与開始前からの HbA1c の変化量は、それぞれ $-0.55 \pm 1.058\%$ 及び $-0.78 \pm 1.455\%$ で、50 mg の変化量が小さかった。一方、本剤投与開始後、1 日投与量が 50 mg の症例、100 mg の症例ともに、投与開始前から 3 ヶ月後まで HbA1c の低下が認められ、36 ヶ月後にかけて低下した状態が維持された。

3.7 その他の解析

3.7.1 小児 (18 歳未満)

3.7.1.1 小児 (18 歳未満) の安全性

EU 基準に基づく小児 (18 歳未満) の症例一覧を Table 6-44 示す。

18 歳未満の症例は 1 例認められた。当該症例は本剤投与開始時の年齢は 16 歳であり、本剤 1 日平均投与量は 100 mg、本剤総投与期間は 1,093 日であった。当該症例では有害事象は認めなかった。

3.7.1.2 小児 (18 歳未満) の有効性

18 歳未満の小児は 1 例認められた。当該症例の最終分冊 (3 分冊目) における、血糖コントロール状況は「不可」であった。

4 考察

4.1 調査結果及び結論

本調査は、2型糖尿病患者に対する本剤使用時の長期安全性及び有効性の確認と、心血管イベント等の発生状況の確認を目的とした製造販売後調査であり、登録期間中に3,905例が登録された。本調査の予定症例数は3,000例であったが、調査票固定症例3,831例から安全性解析対象除外症例62例を除いた3,769例が安全性解析対象症例となったことから、本調査計画時に想定した症例数のデータを収集できた。

安全性解析対象症例の患者背景をTable 6-1に示した。本剤投与開始時に65歳以上であった高齢者は2,085例、腎機能障害、肝機能障害、心疾患、心不全を合併する症例はそれぞれ240例、411例、567例、及び114例といずれも100例以上が認められた。また、承認申請時に検討しなかった本剤の1日投与量が50mgの症例も630例認められた。以上より、本調査で安全性及び有効性を検討すべき患者集団のデータが、十分収集できたと考えた。

また、安全性解析対象症例全体の観察期間の平均値±標準偏差及び中央値は105.14±57.647週及び143.07週であり、156週以上の症例の割合も43.04%であったことから、本調査で長期使用時の安全性及び有効性を検討できるデータが集積された。

以上より、本調査の目的を達成できるデータを収集できた。本調査の収集データに基づく安全性及び有効性の考察結果を以下に記す。

4.1.1 安全性

安全性では、安全性解析対象症例の副作用発現状況（重篤度、重篤な副作用の転帰を含む）を検討した他、重点調査事項であるトランスアミナーゼの推移、及び心血管イベント等の発現状況、RMP記載のリスクの発現状況について検討し、安全性に関する新たな注意喚起等の必要性を考察した。

安全性解析対象全体での検討

副作用発現状況を検討した結果、発現件数が多かった副作用とその件数は、低血糖の21件、便秘の16件、肝機能異常の13件、コントロール不良の糖尿病が12件で、残りの副作用はすべて7件以下であった。また、重篤な副作用は合計で29件認められたが、PT別で複数認められた重篤な副作用は、低血糖、コントロール不良の糖尿病、及び肝機能異常の各2件で、その他の重篤な副作用の発現件数は1件であった。また重篤な副作用の転帰は、不明を除くと、死亡の1件、未回復の2件以外は、すべて回復又は軽快であった。

低血糖は、本剤の添付文書の重大な副作用に記載されている事象であり、本調査では関連する他のPTも含めたRMPに記載の各種リスクとして「低血糖」のカテゴリを設け、副作用の発現状況を検討した。その結果「低血糖」のカテゴリで認められた副作用のPT別では、21件すべてが低血糖で発現割合は0.56%であり高くなかった。このうち2件は重篤な副作用であったが、転帰

は回復 1 件及び軽快 1 件であった。以上より、低血糖に関し、現状の添付文書に加えて追加の対応が必要となる結果は得られなかった。

便秘は、添付文書に記載した「国内で実施した臨床試験」の主な副作用で最も発現割合が高く（3.2%）、添付文書の「その他の副作用」で発現頻度 1%～5%としている。一方、本調査での便秘の発現割合は 0.42%であること、認められた 16 件はすべて非重篤な副作用であったことをふまえ、本調査の結果から、便秘に関する添付文書での記載を上回る懸念は認めなかった。

肝機能障害は、低血糖と同じく、本剤の添付文書の重大な副作用に記載されている事象であることから、「トランスアミナーゼ上昇と薬剤肝炎」のカテゴリを設け、副作用の発現状況を検討した。その結果「トランスアミナーゼ上昇と薬剤肝炎」のカテゴリで認められた副作用の PT 別では、肝機能異常の 13 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 7 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び肝障害が各 4 件、血中アルカリホスファターゼ増加が 3 件、肝酵素上昇、及び肝機能検査値上昇が各 1 件であった。このうち肝機能異常の 2 件が重篤な副作用であったが、転帰は回復 1 件及び軽快 1 件で、その他の副作用は非重篤であった。また、重点調査項目として AST 及び ALT の推移を検討した結果、AST については投与開始前から投与開始 36 ヶ月後にかけて経時的な変動は認められず、ALT については、投与開始前から投与開始 36 ヶ月後にかけて、わずかな低下が見られた。以上より、肝機能障害に関し、現状の添付文書に加えて追加の対応が必要となる結果は得られなかった。

コントロール不良の糖尿病は、添付文書に記載した副作用には含まれないが、原疾患の悪化に関する副作用であり、認められた 12 件のうち重篤な副作用 2 件の転帰はいずれも回復で、その他はいずれも非重篤であることをふまえ、添付文書への記載の必要性が示唆される結果ではなかった。

重点調査項目「心血管イベント等の発現状況」は、RMP 記載のリスク「心血管系リスク」に該当する副作用の発現状況を検討した。当該カテゴリに該当する副作用は 4 例に認められ、副作用の PT 別では動悸が 2 件、プリンツメタル狭心症、右室不全が各 1 件であった。右室不全の 1 件を除き、すべて非重篤の副作用であった。また心電図や、血圧（最高、最低）、脈拍数の推移に臨床的に問題となる傾向は認めなかった。以上より、本調査の結果から安全性解析対象症例で心血管イベントの発現リスク上昇を示唆するような結果は認めなかった。

その他、上記の事象以外として RMP に記載の各種リスクとして、「血管浮腫」、「急性膵炎」、「皮膚病変」、「重篤な感染」、「筋関連事象」、「神経精神医学的イベント」、「乳癌」、及び「膀胱癌」の各カテゴリ発現状況を検討した結果、「重篤な感染」と「乳癌」のカテゴリに含まれる副作用は認められず、その他のカテゴリでも、発現割合が明らかに高いカテゴリはなく、重篤な副作用も各 PT 別ではいずれも 1 件であったことから、特定のカテゴリで臨床的に問題となる結果は得られなかった。

以上の結果から、本調査で発現した副作用の発現状況、重点調査項目、及び RMP に記載の各種リスクの発現状況から、新たな注意喚起等が必要となる結果は得られなかった。

患者背景要因別、特定の患者背景や本剤使用状況の患者での検討

患者背景要因別では各患者背景要因のカテゴリ間で副作用の発現割合を比較した。その結果、罹病期間の各カテゴリ（5年未満，5年以上10年未満，10年以上）で，他の要因との調整解析を実施しても，副作用発現割合に統計学的な有意差が認められたことから，各カテゴリの副作用の種類と発現頻度，重篤度，及び重篤な副作用の転帰をふまえて検討した。その結果，各カテゴリでの発現状況に臨床的に問題となるような結果は得られなかった。一般的に糖尿病の罹病期間が長くなることで，高血圧や脂質異常症等の慢性疾患や，糖尿病合併症の合併する割合が上昇する。本剤使用時においても，罹病期間が長くなるにつれて，合併症が関連する副作用が認められる傾向が生じている可能性も否定できないが，本調査から罹病期間の長さによる注意喚起の必要性を示唆する結果は得られなかった。

また，心不全を合併する症例での安全性を，NYHA分類ごとに検討した結果，NYHA分類Ⅰ度の73例，及びⅡ度の31例では副作用が6例及び4例認められ，Ⅲ度の6例，及びⅣ度の2例には副作用は認めなかった。また認められた主な副作用の種類は，コントロール不良の糖尿病，及び末梢性浮腫の各2例で残りはすべて1例であった。以上の結果から，心不全を合併する症例に対する対応が必要となる結果は得られなかった。

その他，高齢者と非高齢者，腎機能障害の有無別，肝機能障害の有無別，心疾患の有無別，1日投与量が50 mgと100 mgで，副作用の種類や発現頻度，重篤度，重篤な副作用の転帰の違いを踏まえて安全性を検討した結果，それぞれの患者背景や本剤使用状況に対し，安全性の対応が必要となる結果は認めなかった。

まとめ

以上を総合し，本剤の長期安全性及び心血管イベント等の発現状況を検討した結果，新たな注意喚起等の対応が必要となる結果は得られなかった。

4.1.2 有効性

有効性解析対象症例全体の血糖コントロール状況に基づく有効の割合は48.42%であった。一方，HbA1c及び空腹時血糖の最終評価時の投与開始前からの変化量は，それぞれ $-0.74 \pm 1.414\%$ ，及び $-26.7 \pm 69.47 \text{ mg/dL}$ で，いずれも投与開始前から投与開始3ヵ月後にかけて低下傾向が認められ，その後36ヵ月後にかけて維持された。また，最終評価時でHbA1cが投与開始前より低下した割合は78.39%で，HbA1cが1.0%以上低下した割合，HbA1cが6.9%未満に低下した割合も，それぞれ43.62%，38.73%であった。調査実施計画書では，調査担当医師は，HbA1c，血糖値，患者臨床像及び臨床所見・経過等から血糖コントロール状況を総合的に判定するとしており，糖尿病治療ガイドラインに定められている治療目標に達しているか否かを基準にしている可能性もあるが，最終評価時のHbA1cや空腹時血糖は投与開始前よりも低下した結果が得られたことから，使用実態下で長期間使用した際でも，本剤の有効性が認められた。

患者背景要因別では各患者背景要因のカテゴリ間で有効割合を比較した。調整解析を行っても、カテゴリ間で有効割合に統計学的な有意差が認められた年齢（高齢者）、罹病期間、合併症（脂質異常症）の有無、合併症（腎機能障害）の有無、合併症（肝機能障害）の有無、糖尿病に対する前治療薬、抗糖尿病薬の併用の7要因について、カテゴリ間のHbA1cの推移を比較した。その結果、いずれの患者要因でも、それぞれのカテゴリで、最終評価時のHbA1cは投与開始前よりも低下し、投与開始以降で臨床的に問題となるような推移が認められたカテゴリを有する患者要因もなかった。

さらに、承認申請時に検討しなかった1日投与量50mgの症例での有効性について、1日投与量100mgの症例と比較して検討した結果、最終評価時における投与開始前からの変化量が1日投与量50mgでやや小さかったものの、投与開始前から $-0.55 \pm 1.058\%$ 低下しており、投与開始以降のHbA1cの推移に違いは認めないことをふまえると、1日投与量50mgでの有効性に臨床的に問題となる結果は認めなかった。

以上の結果から、本調査にて、血糖コントロール状況に基づく有効割合、HbA1c及び空腹時血糖の推移、有効性に関するレスポンス基準に合致する割合を検討した結果、本剤長期使用時の有効性が認められ、本剤の有効性への影響が示唆される患者要因等は認めなかった。

4.2 調査方法の限界

本調査は、比較対照群を設定しない観察研究であり、本剤に曝露していない患者についての情報を収集しなかった。このため、得られた結果が本剤への曝露による効果か否かについて明らかにすることが困難であった。

4.3 結果の解釈

本調査では、本剤の使用経験がない2型糖尿病患者を対象とし、症例登録する患者にその他の制限や基準を設けなかった。また最終的に3,000例を上回る安全性解析対象症例、及び有効性解析対象症例が得られ、特筆すべき患者背景の偏りは認めなかった。以上のことから、本調査の結果は使用実態下での本剤の安全性及び有効性を反映していると考えられる。

4.4 一般化可能性

本調査は、さまざまな地域の775施設から症例データを収集し、3,000例を上回る症例を確保することができたことから、地域に偏りのないデータの収集ができた。また、高齢者、腎機能障害、肝機能障害、心不全を合併する症例も100例を上回る例数を確保できたことから、使用実態下で本剤が使用し得る2型糖尿病患者について、多角的に検討できる調査結果が得られたと考える。なお、糖尿病データマネジメント研究会の基礎集計資料（2016年度）によると、本調査開始時にあたる2010年の2型糖尿病の登録患者54,503人平均年齢は64.21歳、平均BMIは 24.69 kg/m^2 、平均HbA1cは7.20%であり、本調査の患者集団と比較するとHbA1cは本調査の方が高いものの、年齢及びBMIは同程度であった。

5 結論

2 型糖尿病患者に対する本剤の使用実態下における長期安全性及び有効性、及び心血管イベント等の発現状況を確認した結果、添付文書の改訂等の対応が必要となる結果は得られなかった。

6 本文中に含めなかった図表

Table 6-1 人口統計学的特性及び疾患特性

患者背景要因		症例数(%)	
		安全性解析対象 症例	有効性解析対象 症例
対象症例		3769 (100.00)	3767 (100.00)
性別	男	2041 (54.15)	2040 (54.15)
	女	1728 (45.85)	1727 (45.85)
	妊娠*1 あり	1 (0.06)	1 (0.06)
年齢	15歳未満	0 (0.00)	0 (0.00)
	15歳～64歳	1684 (44.68)	1682 (44.65)
	65歳～74歳	1211 (32.13)	1211 (32.15)
	75歳以上	874 (23.19)	874 (23.20)
	例数	3769	3767
	平均値±標準偏差 (歳)	65.4 ± 11.94	65.4 ± 11.94
	中央値 [最小～最大] (歳)	66.0 [16～96]	66.0 [16～96]
年齢 (EU/小児)	18歳未満	1 (0.03)	1 (0.03)
	18歳以上	3768 (99.97)	3766 (99.97)
年齢 (高齢者)	65歳未満	1684 (44.68)	1682 (44.65)
	65歳以上	2085 (55.32)	2085 (55.35)
受診区分	外来	3703 (98.25)	3701 (98.25)
	入院	66 (1.75)	66 (1.75)
罹病期間	5年未満	880 (23.35)	879 (23.33)
	5年以上-10年未満	727 (19.29)	726 (19.27)
	10年以上	931 (24.70)	931 (24.71)
	不明・未記載	1231 (32.66)	1231 (32.68)
	例数	2390	2389
	平均値±標準偏差 (年)	8.4 ± 7.06	8.4 ± 7.06
	中央値 [最小～最大] (年)	6.5 [0～42]	6.6 [0～42]
合併症	なし	404 (10.72)	404 (10.72)
	あり	3365 (89.28)	3363 (89.28)
合併症 (高血圧症)	なし	1495 (39.67)	1494 (39.66)
	あり	2274 (60.33)	2273 (60.34)
合併症 (脂質異常症)	なし	1571 (41.68)	1571 (41.70)
	あり	2198 (58.32)	2196 (58.30)
合併症 (腎機能障害)	なし	3529 (93.63)	3527 (93.63)
	あり	240 (6.37)	240 (6.37)
合併症 (腎機能障害) の程度*2	軽度	91 (37.92)	91 (37.92)
	中等度	44 (18.33)	44 (18.33)
	重度	56 (23.33)	56 (23.33)

患者背景要因		症例数(%)			
		安全性解析対象 症例		有効性解析対象 症例	
	不明・未記載	49	(20.42)	49	(20.42)
合併症（肝機能障害）	なし	3358	(89.10)	3356	(89.09)
	あり	411	(10.90)	411	(10.91)
合併症（肝機能障害）の程度*2	軽度	283	(68.86)	283	(68.86)
	中等度	31	(7.54)	31	(7.54)
	不明・未記載	97	(23.60)	97	(23.60)
合併症（心疾患）	なし	3202	(84.96)	3200	(84.95)
	あり	567	(15.04)	567	(15.05)
合併症（心不全）	なし	3655	(96.98)	3653	(96.97)
	あり	114	(3.02)	114	(3.03)
合併症（心不全）NYHA分類*2	I度	73	(64.04)	73	(64.04)
	II度	31	(27.19)	31	(27.19)
	III度	6	(5.26)	6	(5.26)
	IV度	2	(1.75)	2	(1.75)
	不明・未記載	2	(1.75)	2	(1.75)
合併症（脳血管障害）	なし	3434	(91.11)	3432	(91.11)
	あり	335	(8.89)	335	(8.89)
既往歴	なし	2462	(65.32)	2461	(65.33)
	あり	815	(21.62)	815	(21.64)
	不明・未記載	492	(13.05)	491	(13.03)
BMI	25 kg/m ² 未満	1670	(44.31)	1669	(44.31)
	25 kg/m ² 以上	1326	(35.18)	1325	(35.17)
	不明・未記載	773	(20.51)	773	(20.52)
	例数	2996		2994	
	平均値±標準偏差 (kg/m ²)	24.88 ± 4.187		24.88 ± 4.188	
	中央値 [最小～最大] (kg/m ²)	24.46 [0.2 ~ 58.1]		24.46 [0.2 ~ 58.1]	
腹囲：男性*3	85 cm未満	183	(8.97)	183	(8.97)
	85 cm以上	385	(18.86)	384	(18.82)
	不明・未記載	1473	(72.17)	1473	(72.21)
	例数	568		567	
	平均値±標準偏差 (cm)	88.89 ± 10.672		88.90 ± 10.680	
	中央値 [最小～最大] (cm)	88.00 [25.9 ~ 160.0]		88.00 [25.9 ~ 160.0]	
腹囲：女性*1	90 cm未満	257	(14.87)	257	(14.88)
	90 cm以上	180	(10.42)	180	(10.42)
	不明・未記載	1291	(74.71)	1290	(74.70)
	例数	437		437	
	平均値±標準偏差 (cm)	87.33 ± 11.824		87.33 ± 11.824	
	中央値 [最小～最大] (cm)	87.00 [61.0 ~ 151.0]		87.00 [61.0 ~ 151.0]	

患者背景要因		症例数(%)			
		安全性解析対象 症例		有効性解析対象 症例	
metabolic syndrome	なし	512	(13.58)	512	(13.59)
	あり	301	(7.99)	300	(7.96)
	不明・未記載	2956	(78.43)	2955	(78.44)
飲酒習慣	なし	1500	(39.80)	1499	(39.79)
	あり	1799	(47.73)	1798	(47.73)
	不明・未記載	470	(12.47)	470	(12.48)
喫煙習慣	なし	2862	(75.94)	2862	(75.98)
	あり	468	(12.42)	466	(12.37)
	不明・未記載	439	(11.65)	439	(11.65)
過敏性素因	なし	3243	(86.04)	3241	(86.04)
	あり	84	(2.23)	84	(2.23)
	不明・未記載	442	(11.73)	442	(11.73)
糖尿病に対する前治療薬 ^{*4}	なし	1705	(45.24)	1704	(45.23)
	あり	2062	(54.71)	2061	(54.71)
	不明・未記載	2	(0.05)	2	(0.05)
抗糖尿病薬の併用 ^{*5}	なし	2245	(59.56)	2244	(59.57)
	あり	1522	(40.38)	1521	(40.38)
	不明・未記載	2	(0.05)	2	(0.05)
抗糖尿病薬の併用 (スルホニル尿素剤)	なし	2485	(65.93)	2484	(65.94)
	あり	1282	(34.01)	1281	(34.01)
抗糖尿病薬の併用 (ビグアナイド系製剤)	なし	3487	(92.52)	3485	(92.51)
	あり	280	(7.43)	280	(7.43)
抗糖尿病薬の併用 (チアゾリジン誘導剤)	なし	3611	(95.81)	3609	(95.81)
	あり	156	(4.14)	156	(4.14)
抗糖尿病薬の併用 (α -グルコシダーゼ阻害薬)	なし	3609	(95.75)	3607	(95.75)
	あり	158	(4.19)	158	(4.19)
抗糖尿病薬の併用 (速効型インスリン分泌促進薬)	なし	3736	(99.12)	3734	(99.12)
	あり	31	(0.82)	31	(0.82)
抗糖尿病薬の併用 (インスリン製剤)	なし	3755	(99.63)	3753	(99.63)
	あり	12	(0.32)	12	(0.32)
抗糖尿病薬の併用 (DPP4 阻害剤)	なし	3761	(99.79)	3759	(99.79)
	あり	6	(0.16)	6	(0.16)
抗糖尿病薬の併用 (その他抗糖尿病薬)	なし	3762	(99.81)	3760	(99.81)
	あり	5	(0.13)	5	(0.13)
併用薬 (抗糖尿病薬以外) ^{*5}	なし	1498	(39.75)	1497	(39.74)
	あり	2269	(60.20)	2268	(60.21)
	不明・未記載	2	(0.05)	2	(0.05)

患者背景要因		症例数(%)			
		安全性解析対象 症例		有効性解析対象 症例	
HbA1c (本剤投与開始時)	7.0%以下	880	(23.35)	879	(23.33)
	7.0%超-8.0%以下	1262	(33.48)	1262	(33.50)
	8.0%超-9.0%以下	729	(19.34)	728	(19.33)
	9.0%超	661	(17.54)	661	(17.55)
	不明・未記載	237	(6.29)	237	(6.29)
	例数	3532		3530	
	平均値±標準偏差 (%)	7.96 ± 1.391		7.96 ± 1.391	
	中央値 [最小～最大] (%)	7.70 [4.7 ~ 16.6]		7.70 [4.7 ~ 16.6]	

*1 : 構成比の分母は女性の症例数

*2 : 構成比の分母は該当する合併症が有りの症例数

*3 : 構成比の分母は男性の症例数

*4 : 本剤投与開始 12 週前～本剤投与開始前日の期間での使用状況

*5 : 本剤投与開始時の併用状況

Table 6-2 本剤の投与状況

		症例数(%)			
		安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
対象症例		3769	(100.00)	3767	(100.00)
本剤 1 日平均投与量	50mg 未満	6	(0.16)	6	(0.16)
	50 mg 以上-100 mg 未満	1031	(27.35)	1030	(27.34)
	100 mg 以上-150 mg 未満	2468	(65.48)	2467	(65.49)
	150 mg 以上	0	(0.00)	0	(0.00)
	不明・未記載	264	(7.00)	264	(7.01)
	症例数	3505		3503	
	平均値±標準偏差 (mg)	88.78 ± 19.740		88.79 ± 19.734	
	中央値 [最小～最大] (mg)	100.00 [25.0 ~ 100.0]		100.00 [25.0 ~ 100.0]	
本剤総投与期間	12 週未満	285	(7.56)	284	(7.54)
	12 週以上-24 週未満	254	(6.74)	254	(6.74)
	24 週以上-52 週未満	409	(10.85)	409	(10.86)
	52 週以上-76 週未満	373	(9.90)	372	(9.88)
	76 週以上-104 週未満	247	(6.55)	247	(6.56)
	104 週以上-128 週未満	227	(6.02)	227	(6.03)
	128 週以上-156 週未満	341	(9.05)	341	(9.05)
	156 週以上	1622	(43.04)	1622	(43.06)
	不明・未記載	11	(0.29)	11	(0.29)
本剤総投与期間	症例数	3758		3756	
	平均値±標準偏差 (週)	105.14 ± 57.647		105.18 ± 57.634	
	中央値 [最小～最大] (週)	143.07 [0.1 ~ 156.1]		143.29 [0.1 ~ 156.1]	

		症例数(%)			
		安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
本剤の投与タイミング（通期）	食前	465	(12.34)	465	(12.34)
	食後	3103	(82.33)	3102	(82.35)
	投与タイミング変更有	200	(5.31)	199	(5.28)
	不明・未記載	1	(0.03)	1	(0.03)
本剤1日投与量（通期）	50 mg	630	(16.72)	629	(16.70)
	100 mg	2475	(65.67)	2474	(65.68)
	1日投与量変更有	660	(17.51)	660	(17.52)
	その他	3	(0.08)	3	(0.08)
	不明・未記載	1	(0.03)	1	(0.03)

Table 6-3 有害事象発現状況

安全性解析対象例数	3769	
有害事象発現症例数	979	
有害事象発現件数	1962	
有害事象発現症例率	25.98	
有害事象の種類	種別別発現症例（件数）率(%)	
感染症および寄生虫症	88	(2.33)
肺炎	19	(0.50)
ウイルス性上気道感染	18	(0.48)
気管支炎	11	(0.29)
咽頭炎	6	(0.16)
インフルエンザ	5	(0.13)
爪の皮膚糸状菌症	4	(0.11)
尿路感染	4	(0.11)
蜂巣炎	3	(0.08)
膀胱炎	3	(0.08)
胃腸炎	3	(0.08)
慢性副鼻腔炎	2	(0.05)
結膜炎	2	(0.05)
壊疽	2	(0.05)
帯状疱疹	2	(0.05)
足部白癬	2	(0.05)
上気道感染	2	(0.05)
ヘリコバクター性胃炎	2	(0.05)
ノロウイルス性胃腸炎	2	(0.05)
カンピロバクター胃腸炎	1	(0.03)
糖尿病性壊疽	1	(0.03)
皮膚真菌感染	1	(0.03)
ウイルス性胃腸炎	1	(0.03)
肝膿瘍	1	(0.03)

安全性解析対象例数	3769	
有害事象発現症例数	979	
有害事象発現件数	1962	
有害事象発現症例率	25.98	
有害事象の種類	種類別発現症例 (件数) 率(%)	
歯周炎	1	(0.03)
腎盂腎炎	1	(0.03)
敗血症	1	(0.03)
副鼻腔炎	1	(0.03)
ウイルス感染	1	(0.03)
肛門膿瘍	1	(0.03)
細菌性関節炎	1	(0.03)
動静脈グラフト部位感染	1	(0.03)
腰筋膿瘍	1	(0.03)
感染性腸炎	1	(0.03)
気道感染	1	(0.03)
口腔ヘルペス	1	(0.03)
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)	46	(1.22)
結腸癌	8	(0.21)
肺の悪性新生物	8	(0.21)
胃癌	7	(0.19)
膵癌	5	(0.13)
乳癌	2	(0.05)
肝転移	2	(0.05)
直腸癌	2	(0.05)
肝細胞癌	2	(0.05)
胃腺癌	1	(0.03)
基底細胞癌	1	(0.03)
胆管癌	1	(0.03)
子宮頸部癌	1	(0.03)
白血病	1	(0.03)
肺転移	1	(0.03)
遠隔転移を伴う膵癌	1	(0.03)
直腸腺癌	1	(0.03)
大腸腺腫	1	(0.03)
悪性新生物進行	1	(0.03)
前立腺癌	1	(0.03)
口腔新生物	1	(0.03)
舌新生物	1	(0.03)
腎細胞癌	1	(0.03)
血液およびリンパ系障害	14	(0.37)
腎性貧血	7	(0.19)
貧血	4	(0.11)

安全性解析対象例数	3769	
有害事象発現症例数	979	
有害事象発現件数	1962	
有害事象発現症例率	25.98	
有害事象の種類	種類別発現症例 (件数) 率(%)	
鉄欠乏性貧血	4	(0.11)
再生不良性貧血	1	(0.03)
免疫系障害	1	(0.03)
季節性アレルギー	1	(0.03)
内分泌障害	3	(0.08)
バセドウ病	1	(0.03)
続発性副甲状腺機能亢進症	1	(0.03)
亜急性甲状腺炎	1	(0.03)
代謝および栄養障害	254	(6.74)
糖尿病	60	(1.59)
コントロール不良の糖尿病	59	(1.57)
高血糖	28	(0.74)
高尿酸血症	27	(0.72)
低血糖	24	(0.64)
脂質異常症	15	(0.40)
高コレステロール血症	14	(0.37)
高脂血症	13	(0.34)
高トリグリセリド血症	11	(0.29)
脱水	9	(0.24)
食欲減退	7	(0.19)
高カリウム血症	5	(0.13)
マラスムス	4	(0.11)
低HDLコレステロール血症	4	(0.11)
高リン酸塩血症	3	(0.08)
低カルシウム血症	3	(0.08)
過小食	3	(0.08)
2型糖尿病	2	(0.05)
過食	1	(0.03)
低尿酸血症	1	(0.03)
精神障害	28	(0.74)
不眠症	17	(0.45)
不安	4	(0.11)
自殺既遂	1	(0.03)
譫妄	1	(0.03)
うつ病	1	(0.03)
摂食障害	1	(0.03)
幻視	1	(0.03)
初期不眠症	1	(0.03)

安全性解析対象例数	3769	
有害事象発現症例数	979	
有害事象発現件数	1962	
有害事象発現症例率	25.98	
有害事象の種類	種類別発現症例 (件数) 率(%)	
神経症	1	(0.03)
パニック障害	1	(0.03)
神経系障害	90	(2.39)
脳梗塞	25	(0.66)
浮動性めまい	10	(0.27)
糖尿病性ニューロパチー	8	(0.21)
感覚鈍麻	7	(0.19)
認知症	6	(0.16)
末梢性ニューロパチー	5	(0.13)
脳出血	3	(0.08)
アルツハイマー型認知症	3	(0.08)
頭痛	3	(0.08)
ラクナ梗塞	3	(0.08)
脳幹梗塞	2	(0.05)
顔面麻痺	2	(0.05)
坐骨神経痛	2	(0.05)
健忘	1	(0.03)
頸動脈狭窄	1	(0.03)
手根管症候群	1	(0.03)
小脳梗塞	1	(0.03)
頸腕症候群	1	(0.03)
注意力障害	1	(0.03)
ジストニア	1	(0.03)
脳症	1	(0.03)
第4脳神経麻痺	1	(0.03)
外側髄症候群	1	(0.03)
意識消失	1	(0.03)
神経痛	1	(0.03)
傾眠	1	(0.03)
一過性脳虚血発作	1	(0.03)
振戦	1	(0.03)
硬膜下ヒグローム	1	(0.03)
血管性認知症	1	(0.03)
パーキンソン病	1	(0.03)
眼障害	9	(0.24)
白内障	3	(0.08)
アレルギー性結膜炎	1	(0.03)
糖尿病網膜症	1	(0.03)

安全性解析対象例数	3769	
有害事象発現症例数	979	
有害事象発現件数	1962	
有害事象発現症例率	25.98	
有害事象の種類	種類別発現症例 (件数) 率(%)	
眼瞼浮腫	1	(0.03)
眼筋麻痺	1	(0.03)
網膜出血	1	(0.03)
硝子体浮遊物	1	(0.03)
耳および迷路障害	2	(0.05)
メニエール病	1	(0.03)
耳鳴	1	(0.03)
心臓障害	78	(2.07)
狭心症	15	(0.40)
右脚ブロック	12	(0.32)
心不全	9	(0.24)
心室性期外収縮	9	(0.24)
心房細動	6	(0.16)
急性心筋梗塞	5	(0.13)
慢性心不全	4	(0.11)
心筋梗塞	4	(0.11)
上室性期外収縮	4	(0.11)
頻脈	3	(0.08)
完全房室ブロック	2	(0.05)
急性心不全	2	(0.05)
冠動脈狭窄	2	(0.05)
心筋虚血	2	(0.05)
動悸	2	(0.05)
洞性徐脈	2	(0.05)
第一度房室ブロック	1	(0.03)
左脚ブロック	1	(0.03)
うっ血性心不全	1	(0.03)
心原性ショック	1	(0.03)
チアノーゼ	1	(0.03)
プリンツメタル狭心症	1	(0.03)
右室不全	1	(0.03)
洞房ブロック	1	(0.03)
洞性不整脈	1	(0.03)
上室性頻脈	1	(0.03)
血管障害	83	(2.20)
高血圧	64	(1.70)
末梢動脈閉塞性疾患	10	(0.27)
動脈硬化症	4	(0.11)

安全性解析対象例数	3769	
有害事象発現症例数	979	
有害事象発現件数	1962	
有害事象発現症例率	25.98	
有害事象の種類	種類別発現症例（件数）率(%)	
起立性低血圧	4	(0.11)
低血圧	3	(0.08)
コントロール不良の血圧	2	(0.05)
動脈閉塞性疾患	2	(0.05)
動脈塞栓症	1	(0.03)
末梢性虚血	1	(0.03)
ショック	1	(0.03)
出血性ショック	1	(0.03)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	45	(1.19)
アレルギー性鼻炎	13	(0.34)
咳嗽	6	(0.16)
誤嚥性肺炎	5	(0.13)
上気道の炎症	5	(0.13)
喘息	4	(0.11)
間質性肺疾患	3	(0.08)
慢性気管支炎	2	(0.05)
鼻出血	2	(0.05)
息詰まり	1	(0.03)
労作性呼吸困難	1	(0.03)
胸水	1	(0.03)
自然気胸	1	(0.03)
肺うっ血	1	(0.03)
呼吸不全	1	(0.03)
鼻漏	1	(0.03)
肺動脈性肺高血圧症	1	(0.03)
口腔咽頭痛	1	(0.03)
胃腸障害	126	(3.34)
便秘	36	(0.96)
胃食道逆流性疾患	18	(0.48)
胃炎	15	(0.40)
下痢	9	(0.24)
消化不良	9	(0.24)
悪心	8	(0.21)
腹部膨満	6	(0.16)
上腹部痛	5	(0.13)
腹部不快感	4	(0.11)
慢性胃炎	4	(0.11)
大腸ポリープ	3	(0.08)

安全性解析対象例数	3769	
有害事象発現症例数	979	
有害事象発現件数	1962	
有害事象発現症例率	25.98	
有害事象の種類	種類別発現症例 (件数) 率(%)	
胃潰瘍	2	(0.05)
痔核	2	(0.05)
イレウス	2	(0.05)
過敏性腸症候群	2	(0.05)
急性膵炎	2	(0.05)
嘔吐	2	(0.05)
腹痛	1	(0.03)
下腹部痛	1	(0.03)
腹水	1	(0.03)
呼気臭	1	(0.03)
口唇炎	1	(0.03)
虚血性大腸炎	1	(0.03)
十二指腸潰瘍	1	(0.03)
嚥下障害	1	(0.03)
鼓腸	1	(0.03)
びらん性胃炎	1	(0.03)
胃腸障害	1	(0.03)
吐血	1	(0.03)
血便排泄	1	(0.03)
裂孔ヘルニア	1	(0.03)
嵌頓単径ヘルニア	1	(0.03)
腸閉塞	1	(0.03)
大腸穿孔	1	(0.03)
メレナ	1	(0.03)
口内炎	1	(0.03)
歯痛	1	(0.03)
膵腫瘍	1	(0.03)
亜イレウス	1	(0.03)
肝胆道系障害	93	(2.47)
肝機能異常	55	(1.46)
肝障害	22	(0.58)
脂肪肝	10	(0.27)
胆管結石	3	(0.08)
胆嚢炎	2	(0.05)
胆石症	2	(0.05)
胆管炎	1	(0.03)
急性胆管炎	1	(0.03)
肝嚢胞	1	(0.03)

安全性解析対象例数	3769	
有害事象発現症例数	979	
有害事象発現件数	1962	
有害事象発現症例率	25.98	
有害事象の種類	種類別発現症例 (件数) 率(%)	
胆汁うっ滞性黄疸	1	(0.03)
門脈血栓症	1	(0.03)
皮膚および皮下組織障害	41	(1.09)
そう痒症	9	(0.24)
湿疹	8	(0.21)
発疹	7	(0.19)
蕁麻疹	4	(0.11)
類天疱瘡	2	(0.05)
皮膚潰瘍	2	(0.05)
全身性そう痒症	2	(0.05)
手皮膚炎	2	(0.05)
脱毛症	1	(0.03)
冷汗	1	(0.03)
おむつ皮膚炎	1	(0.03)
薬疹	1	(0.03)
多汗症	1	(0.03)
過角化	1	(0.03)
嵌入爪	1	(0.03)
汗疹	1	(0.03)
爪の障害	1	(0.03)
掌蹠角皮症	1	(0.03)
全身性皮疹	1	(0.03)
皮膚びらん	1	(0.03)
皮膚壊死	1	(0.03)
浮腫性硬化症	1	(0.03)
皮脂欠乏症	1	(0.03)
筋骨格系および結合組織障害	53	(1.41)
背部痛	10	(0.27)
関節痛	6	(0.16)
筋肉痛	6	(0.16)
筋痙縮	5	(0.13)
骨粗鬆症	5	(0.13)
四肢痛	4	(0.11)
関節周囲炎	4	(0.11)
筋骨格痛	3	(0.08)
脊柱管狭窄症	3	(0.08)
変形性脊椎症	2	(0.05)
筋骨格硬直	2	(0.05)

安全性解析対象例数	3769	
有害事象発現症例数	979	
有害事象発現件数	1962	
有害事象発現症例率	25.98	
有害事象の種類	種類別発現症例 (件数) 率(%)	
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	(0.03)
関節腫脹	1	(0.03)
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.03)
筋攣縮	1	(0.03)
筋力低下	1	(0.03)
変形性関節症	1	(0.03)
リウマチ性多発筋痛	1	(0.03)
横紋筋融解症	1	(0.03)
関節リウマチ	1	(0.03)
線維筋痛	1	(0.03)
筋肉疲労	1	(0.03)
椎間板突出	1	(0.03)
四肢不快感	1	(0.03)
高クレアチン血症	1	(0.03)
慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常	1	(0.03)
腎および尿路障害	41	(1.09)
腎機能障害	15	(0.40)
腎障害	4	(0.11)
糖尿病性腎症	4	(0.11)
慢性腎臓病	3	(0.08)
頻尿	2	(0.05)
腎不全	2	(0.05)
高窒素血症	1	(0.03)
排尿困難	1	(0.03)
緊張性膀胱	1	(0.03)
ネフローゼ症候群	1	(0.03)
夜間頻尿	1	(0.03)
蛋白尿	1	(0.03)
腎嚢胞	1	(0.03)
尿失禁	1	(0.03)
尿閉	1	(0.03)
尿細管間質性腎炎	1	(0.03)
急性腎障害	1	(0.03)
生殖系および乳房障害	6	(0.16)
良性前立腺肥大症	4	(0.11)
子宮位置異常	1	(0.03)
勃起不全	1	(0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	61	(1.62)

安全性解析対象例数	3769	
有害事象発現症例数	979	
有害事象発現件数	1962	
有害事象発現症例率	25.98	
有害事象の種類	種類別発現症例 (件数) 率(%)	
末梢性浮腫	13	(0.34)
浮腫	11	(0.29)
倦怠感	6	(0.16)
異常感	5	(0.13)
治療効果減弱	4	(0.11)
状態悪化	3	(0.08)
死亡	3	(0.08)
薬効欠如	3	(0.08)
胸部不快感	2	(0.05)
随伴疾患悪化	2	(0.05)
薬効不十分	2	(0.05)
空腹	2	(0.05)
末梢腫脹	2	(0.05)
多臓器機能不全症候群	2	(0.05)
無力症	1	(0.03)
胸痛	1	(0.03)
悪寒	1	(0.03)
疲労	1	(0.03)
歩行障害	1	(0.03)
全身性浮腫	1	(0.03)
発熱	1	(0.03)
突然死	1	(0.03)
口渇	1	(0.03)
臨床検査	337	(8.94)
血中ブドウ糖増加	63	(1.67)
血中トリグリセリド増加	60	(1.59)
グリコヘモグロビン増加	48	(1.27)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	47	(1.25)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	41	(1.09)
血圧上昇	37	(0.98)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	36	(0.96)
血中クレアチニン増加	35	(0.93)
血中尿素増加	34	(0.90)
血中アルカリホスファターゼ増加	25	(0.66)
低比重リポ蛋白増加	23	(0.61)
体重増加	19	(0.50)
尿中ブドウ糖陽性	16	(0.42)
血中尿酸増加	15	(0.40)

安全性解析対象例数	3769
有害事象発現症例数	979
有害事象発現件数	1962
有害事象発現症例率	25.98
有害事象の種類	種類別発現症例 (件数) 率(%)
高比重リポ蛋白減少	9 (0.24)
尿中蛋白陽性	9 (0.24)
血圧低下	5 (0.13)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.13)
血中コレステロール増加	3 (0.08)
拡張期血圧低下	3 (0.08)
尿中ブドウ糖	3 (0.08)
脂質異常	3 (0.08)
尿蛋白	3 (0.08)
体重減少	3 (0.08)
肝機能検査値上昇	3 (0.08)
血中ビリルビン増加	2 (0.05)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.05)
血中尿酸減少	2 (0.05)
心電図T波振幅減少	2 (0.05)
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	2 (0.05)
低比重リポ蛋白減少	2 (0.05)
血中ブドウ糖変動	2 (0.05)
血中クロール増加	1 (0.03)
血中コレステロール減少	1 (0.03)
収縮期血圧上昇	1 (0.03)
血中ナトリウム増加	1 (0.03)
血中トリグリセリド異常	1 (0.03)
C-反応性蛋白増加	1 (0.03)
心電図異常	1 (0.03)
心電図QT延長	1 (0.03)
心拍数増加	1 (0.03)
血小板数減少	1 (0.03)
心電図ST-T部分上昇	1 (0.03)
心電図異常Q波	1 (0.03)
心電図ST-T部分異常	1 (0.03)
肝酵素上昇	1 (0.03)
心電図ST-T変化	1 (0.03)
血中尿酸異常	1 (0.03)
大腸内視鏡検査	1 (0.03)
便潜血陽性	1 (0.03)
心電図低電位	1 (0.03)
足関節/上腕血圧指数減少	1 (0.03)

安全性解析対象例数	3769	
有害事象発現症例数	979	
有害事象発現件数	1962	
有害事象発現症例率	25.98	
有害事象の種類	種類別発現症例 (件数) 率(%)	
頸動脈内膜中膜肥厚度増加	1	(0.03)
ヘモフィルス検査陽性	1	(0.03)
傷害, 中毒および処置合併症	37	(0.98)
転倒	10	(0.27)
大腿骨骨折	4	(0.11)
硬膜下血腫	3	(0.08)
熱中症	3	(0.08)
足関節部骨折	2	(0.05)
足骨折	2	(0.05)
骨折	2	(0.05)
肋骨骨折	2	(0.05)
脊椎圧迫骨折	2	(0.05)
くも膜下出血	2	(0.05)
処置による低血圧	2	(0.05)
アルコール中毒	1	(0.03)
節足動物刺傷	1	(0.03)
異物誤嚥	1	(0.03)
手骨折	1	(0.03)
上腕骨骨折	1	(0.03)
シャント閉塞	1	(0.03)
脛骨骨折	1	(0.03)
腰椎骨折	1	(0.03)
挫傷	1	(0.03)
熱傷	1	(0.03)
皮膚損傷	1	(0.03)
処置による疼痛	1	(0.03)
血液透析合併症	1	(0.03)
外傷後頸部症候群	1	(0.03)
外科および内科処置	2	(0.05)
ペースメーカー調律	1	(0.03)
白内障手術	1	(0.03)
社会環境	1	(0.03)
施設での生活	1	(0.03)
製品の問題	1	(0.03)
医療機器電氣的不具合	1	(0.03)

MedDRA-J version 20.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした。

Table 6-4 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象例数	3769	
有害事象発現症例数	225	
有害事象発現件数	316	
有害事象発現症例率	5.97	
有害事象の種類	種類別発現症例（件数）率（%）	
感染症および寄生虫症	28	(0.74)
肺炎	16	(0.42)
気管支炎	3	(0.08)
蜂巣炎	2	(0.05)
壊疽	2	(0.05)
カンピロバクター胃腸炎	1	(0.03)
胃腸炎	1	(0.03)
肝膿瘍	1	(0.03)
腎盂腎炎	1	(0.03)
敗血症	1	(0.03)
尿路感染	1	(0.03)
細菌性関節炎	1	(0.03)
動静脈グラフト部位感染	1	(0.03)
腰筋膿瘍	1	(0.03)
ノロウイルス性胃腸炎	1	(0.03)
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）	45	(1.19)
結腸癌	8	(0.21)
肺の悪性新生物	8	(0.21)
胃癌	6	(0.16)
膵癌	5	(0.13)
乳癌	2	(0.05)
肝転移	2	(0.05)
直腸癌	2	(0.05)
肝細胞癌	2	(0.05)
胃腺癌	1	(0.03)
基底細胞癌	1	(0.03)
胆管癌	1	(0.03)
子宮頸部癌	1	(0.03)
白血病	1	(0.03)
肺転移	1	(0.03)
遠隔転移を伴う膵癌	1	(0.03)
直腸腺癌	1	(0.03)
大腸腺腫	1	(0.03)
悪性新生物進行	1	(0.03)
前立腺癌	1	(0.03)
口腔新生物	1	(0.03)

安全性解析対象例数	3769
有害事象発現症例数	225
有害事象発現件数	316
有害事象発現症例率	5.97
有害事象の種類	種別発現症例（件数）率（%）
舌新生物	1 (0.03)
腎細胞癌	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	2 (0.05)
貧血	1 (0.03)
再生不良性貧血	1 (0.03)
代謝および栄養障害	18 (0.48)
コントロール不良の糖尿病	4 (0.11)
マラスムス	4 (0.11)
高血糖	3 (0.08)
糖尿病	2 (0.05)
低血糖	2 (0.05)
食欲減退	2 (0.05)
脱水	1 (0.03)
過小食	1 (0.03)
精神障害	3 (0.08)
自殺既遂	1 (0.03)
摂食障害	1 (0.03)
パニック障害	1 (0.03)
神経系障害	35 (0.93)
脳梗塞	21 (0.56)
脳出血	3 (0.08)
脳幹梗塞	2 (0.05)
ラクナ梗塞	2 (0.05)
アルツハイマー型認知症	1 (0.03)
脳症	1 (0.03)
顔面麻痺	1 (0.03)
外側髄症候群	1 (0.03)
意識消失	1 (0.03)
一過性脳虚血発作	1 (0.03)
硬膜下ヒグローム	1 (0.03)
眼障害	2 (0.05)
白内障	1 (0.03)
網膜出血	1 (0.03)
心臓障害	38 (1.01)
狭心症	10 (0.27)
心不全	7 (0.19)
急性心筋梗塞	5 (0.13)

安全性解析対象例数	3769
有害事象発現症例数	225
有害事象発現件数	316
有害事象発現症例率	5.97
有害事象の種類	種別別発現症例（件数）率 （%）
心筋梗塞	4 (0.11)
完全房室ブロック	2 (0.05)
急性心不全	2 (0.05)
慢性心不全	2 (0.05)
冠動脈狭窄	2 (0.05)
心房細動	1 (0.03)
心原性ショック	1 (0.03)
チアノーゼ	1 (0.03)
心筋虚血	1 (0.03)
右室不全	1 (0.03)
頻脈	1 (0.03)
血管障害	10 (0.27)
高血圧	3 (0.08)
末梢動脈閉塞性疾患	2 (0.05)
動脈塞栓症	1 (0.03)
末梢性虚血	1 (0.03)
ショック	1 (0.03)
出血性ショック	1 (0.03)
動脈閉塞性疾患	1 (0.03)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	13 (0.34)
誤嚥性肺炎	5 (0.13)
間質性肺疾患	2 (0.05)
喘息	1 (0.03)
息詰まり	1 (0.03)
労作性呼吸困難	1 (0.03)
胸水	1 (0.03)
自然気胸	1 (0.03)
呼吸不全	1 (0.03)
胃腸障害	16 (0.42)
イレウス	2 (0.05)
急性膵炎	2 (0.05)
上腹部痛	1 (0.03)
虚血性大腸炎	1 (0.03)
十二指腸潰瘍	1 (0.03)
嚥下障害	1 (0.03)
吐血	1 (0.03)
嵌頓単径ヘルニア	1 (0.03)
腸閉塞	1 (0.03)

安全性解析対象例数	3769
有害事象発現症例数	225
有害事象発現件数	316
有害事象発現症例率	5.97
有害事象の種類	種別別発現症例（件数）率 （%）
大腸穿孔	1 (0.03)
メレナ	1 (0.03)
悪心	1 (0.03)
嘔吐	1 (0.03)
亜イレウス	1 (0.03)
大腸ポリープ	1 (0.03)
肝胆道系障害	8 (0.21)
胆管結石	2 (0.05)
肝機能異常	2 (0.05)
胆管炎	1 (0.03)
急性胆管炎	1 (0.03)
胆嚢炎	1 (0.03)
胆石症	1 (0.03)
肝障害	1 (0.03)
門脈血栓症	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.08)
皮膚潰瘍	2 (0.05)
類天疱瘡	1 (0.03)
皮膚壊死	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	8 (0.21)
脊柱管狭窄症	2 (0.05)
関節痛	1 (0.03)
背部痛	1 (0.03)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.03)
筋力低下	1 (0.03)
変形性関節症	1 (0.03)
リウマチ性多発筋痛	1 (0.03)
横紋筋融解症	1 (0.03)
変形性脊椎症	1 (0.03)
腎および尿路障害	4 (0.11)
ネフローゼ症候群	1 (0.03)
尿細管間質性腎炎	1 (0.03)
慢性腎臓病	1 (0.03)
急性腎障害	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (0.24)
死亡	3 (0.08)
状態悪化	2 (0.05)

安全性解析対象例数	3769
有害事象発現症例数	225
有害事象発現件数	316
有害事象発現症例率	5.97
有害事象の種類	種類別発現症例（件数）率 （%）
多臓器機能不全症候群	2 (0.05)
歩行障害	1 (0.03)
浮腫	1 (0.03)
突然死	1 (0.03)
臨床検査	13 (0.34)
血中クレアチニン増加	5 (0.13)
血中尿素増加	4 (0.11)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.05)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.05)
血中ブドウ糖増加	2 (0.05)
血中尿酸増加	2 (0.05)
グリコヘモグロビン増加	2 (0.05)
尿中蛋白陽性	2 (0.05)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.03)
血中クロール増加	1 (0.03)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.03)
血中ナトリウム増加	1 (0.03)
血中トリグリセリド増加	1 (0.03)
心電図QT延長	1 (0.03)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.03)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.03)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.03)
血小板数減少	1 (0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.03)
傷害, 中毒および処置合併症	18 (0.48)
転倒	4 (0.11)
大腿骨骨折	4 (0.11)
硬膜下血腫	3 (0.08)
脊椎圧迫骨折	2 (0.05)
くも膜下出血	2 (0.05)
アルコール中毒	1 (0.03)
足関節部骨折	1 (0.03)
骨折	1 (0.03)
腰椎骨折	1 (0.03)
皮膚損傷	1 (0.03)
血液透析合併症	1 (0.03)
外科および内科処置	1 (0.03)
白内障手術	1 (0.03)

安全性解析対象例数	3769
有害事象発現症例数	225
有害事象発現件数	316
有害事象発現症例率	5.97
有害事象の種類	種別発現症例（件数）率 （%）
製品の問題	1 (0.03)
医療機器電氣的不具合	1 (0.03)

MedDRA-J version 20.0

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合は1件とカウントした。

重篤度が不明な1件は集計に含めていない

Table 6-5 副作用発現状況

安全性解析対象例数	3769	
副作用発現症例数	200	
副作用発現件数	246	
副作用発現症例率	5.31	
副作用の種類	種類別発現症例（件数）率(%)	
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	(0.11)
脾癌	1	(0.03)
肺の悪性新生物	1	(0.03)
前立腺癌	1	(0.03)
舌新生物	1	(0.03)
血液およびリンパ系障害	2	(0.05)
貧血	1	(0.03)
再生不良性貧血	1	(0.03)
内分泌障害	1	(0.03)
亜急性甲状腺炎	1	(0.03)
代謝および栄養障害	49	(1.30)
低血糖	21	(0.56)
コントロール不良の糖尿病	12	(0.32)
高血糖	6	(0.16)
糖尿病	4	(0.11)
食欲減退	4	(0.11)
高尿酸血症	2	(0.05)
脱水	1	(0.03)
精神障害	3	(0.08)
不安	1	(0.03)
幻視	1	(0.03)
不眠症	1	(0.03)
神経系障害	6	(0.16)
アルツハイマー型認知症	1	(0.03)
注意力障害	1	(0.03)
浮動性めまい	1	(0.03)
感覚鈍麻	1	(0.03)
傾眠	1	(0.03)
振戦	1	(0.03)
心臓障害	4	(0.11)
動悸	2	(0.05)
プリンツメタル狭心症	1	(0.03)
右室不全	1	(0.03)
血管障害	3	(0.08)
高血圧	2	(0.05)
低血圧	1	(0.03)
胃腸障害	40	(1.06)

安全性解析対象例数	3769
副作用発現症例数	200
副作用発現件数	246
副作用発現症例率	5.31
副作用の種類	種類別発現症例（件数）率(%)
便秘	16 (0.42)
悪心	7 (0.19)
下痢	5 (0.13)
腹部膨満	3 (0.08)
腹部不快感	2 (0.05)
嘔吐	2 (0.05)
腹痛	1 (0.03)
下腹部痛	1 (0.03)
上腹部痛	1 (0.03)
呼気臭	1 (0.03)
口唇炎	1 (0.03)
消化不良	1 (0.03)
胃炎	1 (0.03)
胃食道逆流性疾患	1 (0.03)
急性膵炎	1 (0.03)
歯痛	1 (0.03)
肝胆道系障害	19 (0.50)
肝機能異常	13 (0.34)
肝障害	4 (0.11)
胆嚢炎	1 (0.03)
胆石症	1 (0.03)
肝嚢胞	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	19 (0.50)
そう痒症	4 (0.11)
湿疹	3 (0.08)
発疹	3 (0.08)
蕁麻疹	2 (0.05)
脱毛症	1 (0.03)
冷汗	1 (0.03)
薬疹	1 (0.03)
多汗症	1 (0.03)
全身性皮疹	1 (0.03)
皮膚びらん	1 (0.03)
全身性そう痒症	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.05)
関節痛	1 (0.03)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.03)
変形性関節症	1 (0.03)

安全性解析対象例数	3769	
副作用発現症例数	200	
副作用発現件数	246	
副作用発現症例率	5.31	
副作用の種類	種類別発現症例 (件数) 率(%)	
四肢痛	1	(0.03)
横紋筋融解症	1	(0.03)
腎および尿路障害	7	(0.19)
腎不全	2	(0.05)
ネフローゼ症候群	1	(0.03)
腎嚢胞	1	(0.03)
尿失禁	1	(0.03)
尿細管間質性腎炎	1	(0.03)
腎機能障害	1	(0.03)
生殖系および乳房障害	2	(0.05)
良性前立腺肥大症	1	(0.03)
勃起不全	1	(0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	24	(0.64)
末梢性浮腫	6	(0.16)
薬効欠如	3	(0.08)
倦怠感	3	(0.08)
治療効果減弱	3	(0.08)
浮腫	2	(0.05)
胸部不快感	1	(0.03)
薬効不十分	1	(0.03)
異常感	1	(0.03)
全身性浮腫	1	(0.03)
空腹	1	(0.03)
口渇	1	(0.03)
末梢腫脹	1	(0.03)
臨床検査	37	(0.98)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(0.19)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	(0.16)
血中クレアチニン増加	6	(0.16)
血中尿素増加	5	(0.13)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(0.11)
血中ブドウ糖増加	3	(0.08)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(0.08)
血中尿酸増加	2	(0.05)
尿中ブドウ糖陽性	2	(0.05)
高比重リポ蛋白減少	2	(0.05)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.03)
血圧低下	1	(0.03)

安全性解析対象例数	3769
副作用発現症例数	200
副作用発現件数	246
副作用発現症例率	5.31
副作用の種類	種類別発現症例（件数）率(%)
拡張期血圧低下	1 (0.03)
血圧上昇	1 (0.03)
血中トリグリセリド増加	1 (0.03)
心電図QT延長	1 (0.03)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.03)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.03)
体重増加	1 (0.03)
肝酵素上昇	1 (0.03)
肝機能検査値上昇	1 (0.03)

MedDRA-J version 20.0

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合は1件とカウントした。

Table 6-6 副作用の発現状況と重篤度・転帰

	全体 (N=3769)									
	発現状況			重篤度		重篤事象の転帰				
	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	200 (5.31)	249	29	220	10	1	1	2	1	5
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 (0.11)	4	4			2	1			1
膵癌	1 (0.03)	1	1				1			
肺の悪性新生物	1 (0.03)	1	1							1
前立腺癌	1 (0.03)	1	1			1				
舌新生物	1 (0.03)	1	1			1				
血液およびリンパ系障害	2 (0.05)	2	1	1						1
貧血	1 (0.03)	1		1						
再生不良性貧血	1 (0.03)	1	1							1
内分泌障害	1 (0.03)	1		1						
亜急性甲状腺炎	1 (0.03)	1		1						
代謝および栄養障害	49 (1.30)	50	6	44	4	2				
低血糖	21 (0.56)	21	2	19	1	1				
コントロール不良の糖尿病	12 (0.32)	12	2	10	2					
高血糖	6 (0.16)	6	1	5		1				
糖尿病	4 (0.11)	4		4						
食欲減退	4 (0.11)	4	1	3	1					
高尿酸血症	2 (0.05)	2		2						
脱水	1 (0.03)	1		1						
精神障害	3 (0.08)	3		3						
不安	1 (0.03)	1		1						
幻視	1 (0.03)	1		1						
不眠症	1 (0.03)	1		1						
神経系障害	6 (0.16)	6		6						
アルツハイマー型認知症	1 (0.03)	1		1						
注意力障害	1 (0.03)	1		1						
浮動性めまい	1 (0.03)	1		1						
感覚鈍麻	1 (0.03)	1		1						
傾眠	1 (0.03)	1		1						
振戦	1 (0.03)	1		1						
心臓障害	4 (0.11)	4	1	3						1
動悸	2 (0.05)	2		2						
プリンツメタル狭心症	1 (0.03)	1		1						
右室不全	1 (0.03)	1	1							1
血管障害	3 (0.08)	3		3						
高血圧	2 (0.05)	2		2						
低血圧	1 (0.03)	1		1						
胃腸障害	40 (1.06)	45	3	42	2	1				
便秘	16 (0.42)	16		16						
悪心	7 (0.19)	7	1	6	1					

	全体 (N=3769)										
	発現状況			重篤度		重篤事象の転帰					
	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	200	(5.31)	249	29	220	10	11	2		1	5
下痢	5	(0.13)	5		5						
腹部膨満	3	(0.08)	3		3						
腹部不快感	2	(0.05)	2		2						
嘔吐	2	(0.05)	2	1	1	1					
腹痛	1	(0.03)	1		1						
下腹部痛	1	(0.03)	1		1						
上腹部痛	1	(0.03)	1		1						
呼気臭	1	(0.03)	1		1						
口唇炎	1	(0.03)	1		1						
消化不良	1	(0.03)	1		1						
胃炎	1	(0.03)	1		1						
胃食道逆流性疾患	1	(0.03)	1		1						
急性膵炎	1	(0.03)	1	1				1			
歯痛	1	(0.03)	1		1						
肝胆道系障害	19	(0.50)	20	4	16	1		3			
肝機能異常	13	(0.34)	13	2	11	1		1			
肝障害	4	(0.11)	4		4						
胆嚢炎	1	(0.03)	1	1				1			
胆石症	1	(0.03)	1	1				1			
肝嚢胞	1	(0.03)	1		1						
皮膚および皮下組織障害	19	(0.50)	19		19						
そう痒症	4	(0.11)	4		4						
湿疹	3	(0.08)	3		3						
発疹	3	(0.08)	3		3						
蕁麻疹	2	(0.05)	2		2						
脱毛症	1	(0.03)	1		1						
冷汗	1	(0.03)	1		1						
薬疹	1	(0.03)	1		1						
多汗症	1	(0.03)	1		1						
全身性皮疹	1	(0.03)	1		1						
皮膚びらん	1	(0.03)	1		1						
全身性そう痒症	1	(0.03)	1		1						
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.05)	5	4	1			1			3
関節痛	1	(0.03)	1	1							1
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	(0.03)	1	1							1
変形性関節症	1	(0.03)	1	1							1
四肢痛	1	(0.03)	1		1						
横紋筋融解症	1	(0.03)	1	1				1			
腎および尿路障害	7	(0.19)	7	2	5			2			
腎不全	2	(0.05)	2		2						
ネフローゼ症候群	1	(0.03)	1	1				1			
腎嚢胞	1	(0.03)	1		1						

	全体 (N=3769)										
	発現状況			重篤度		重篤事象の転帰					
	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	200	(5.31)	249	29	220	10	11	2		1	5
尿失禁	1	(0.03)	1		1						
尿細管間質性腎炎	1	(0.03)	1	1				1			
腎機能障害	1	(0.03)	1		1						
生殖系および乳房障害	2	(0.05)	2		2						
良性前立腺肥大症	1	(0.03)	1		1						
勃起不全	1	(0.03)	1		1						
一般・全身障害および投与部位の状態	24	(0.64)	25		25						
末梢性浮腫	6	(0.16)	6		6						
薬効欠如	3	(0.08)	3		3						
倦怠感	3	(0.08)	3		3						
治療効果減弱	3	(0.08)	4		4						
浮腫	2	(0.05)	2		2						
胸部不快感	1	(0.03)	1		1						
薬効不十分	1	(0.03)	1		1						
異常感	1	(0.03)	1		1						
全身性浮腫	1	(0.03)	1		1						
空腹	1	(0.03)	1		1						
口渇	1	(0.03)	1		1						
末梢腫脹	1	(0.03)	1		1						
臨床検査	37	(0.98)	53	4	49	1	1	2			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(0.19)	7		7						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	(0.16)	6		6						
血中クレアチニン増加	6	(0.16)	7	1	6				1		
血中尿素増加	5	(0.13)	5	1	4				1		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(0.11)	4		4						
血中ブドウ糖増加	3	(0.08)	3	1	2		1				
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(0.08)	3		3						
血中尿酸増加	2	(0.05)	3		3						
尿中ブドウ糖陽性	2	(0.05)	2		2						
高比重リボ蛋白減少	2	(0.05)	2		2						
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.03)	1		1						
血圧低下	1	(0.03)	1		1						
拡張期血圧低下	1	(0.03)	1		1						
血圧上昇	1	(0.03)	1		1						
血中トリグリセリド増加	1	(0.03)	1		1						
心電図QT延長	1	(0.03)	1	1		1					
グリコヘモグロビン増加	1	(0.03)	1		1						
低比重リボ蛋白増加	1	(0.03)	1		1						
体重増加	1	(0.03)	1		1						
肝酵素上昇	1	(0.03)	1		1						
肝機能検査値上昇	1	(0.03)	1		1						

副作用(SOC/PT)	全体	症例数(%)									
		発現までの日数 (初発)									
		0週以上 4週未満	4週以上 12週未満	12週以上 24週未満	24週以上 52週未満	52週以上 76週未満	76週以上 104週未満	104週以上 128週未満	128週以上 156週未満	156週以上	不明
対象症例数	3769	3769	3769	3574	3310	2874	2485	2250	2007	1851	3769
発現症例数	20 (5.031)	3 (0.078)	3 (0.049)	26 (0.073)	3 (0.091)	1 (0.029)	1 (0.028)	1 (0.044)	1 (0.049)	3 (0.162)	15 (0.400)
胃食道逆流性疾患	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
急性膵炎	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
歯痛	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (0.64)	6 (0.16)	5 (0.13)	1 (0.03)	2 (0.06)	2 (0.07)	2 (0.08)	2 (0.09)	3 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.03)
末梢性浮腫	6 (0.16)	1 (0.03)	3 (0.08)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
薬効欠如	3 (0.08)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.10)	0 (0.00)	0 (0.00)
倦怠感	3 (0.08)	3 (0.08)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
治療効果減弱	3 (0.08)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	2 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
浮腫	2 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
胸部不快感	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
薬効不十分	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
異常感	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
全身性浮腫	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
空腹	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
口渇	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
末梢腫脹	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝胆道系障害	19 (0.50)	2 (0.05)	3 (0.08)	3 (0.08)	3 (0.09)	1 (0.03)	2 (0.08)	1 (0.04)	2 (0.10)	1 (0.05)	1 (0.03)
肝機能異常	13 (0.34)	2 (0.05)	2 (0.05)	3 (0.08)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.03)
肝障害	4 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.10)	0 (0.00)	0 (0.00)
胆嚢炎	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
胆石症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝嚢胞	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
臨床検査	37 (0.98)	2 (0.05)	3 (0.08)	7 (0.20)	12 (0.36)	1 (0.03)	4 (0.16)	7 (0.31)	4 (0.20)	1 (0.05)	1 (0.03)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.19)	0 (0.00)	1 (0.03)	2 (0.06)	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	1 (0.05)	0 (0.00)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (0.16)	0 (0.00)	1 (0.03)	2 (0.06)	2 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

副作用(SOC/PT)	全体	症例数(%)									
		発現までの日数 (初発)									
		0週以上 4週未満	4週以上 12週未満	12週以上 24週未満	24週以上 52週未満	52週以上 76週未満	76週以上 104週未満	104週以上 128週未満	128週以上 156週未満	156週以上	不明
対象症例数	3769	3769	3769	3574	3310	2874	2485	2250	2007	1851	3769
発現症例数	20 (5.031)	3 (0.078)	3 (0.079)	26 (0.73)	3 (0.091)	1 (0.028)	1 (0.027)	1 (0.044)	1 (0.049)	3 (0.16)	15 (0.4)
血中クレアチニン増加	6 (0.16)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中尿素増加	5 (0.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.04)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.05)	1 (0.05)	0 (0.00)
血中ブドウ糖増加	3 (0.08)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.08)	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
血中尿酸増加	2 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
高比重リポ蛋白減少	2 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血圧低下	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
拡張期血圧低下	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血圧上昇	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中トリグリセリド増加	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
心電図QT延長	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
体重増加	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝酵素上昇	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝機能検査値上昇	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	4 (1.09)	9 (0.24)	5 (0.13)	8 (0.22)	7 (0.21)	5 (0.17)	6 (0.24)	2 (0.09)	3 (0.15)	1 (0.05)	4 (0.11)
低血糖	2 (0.56)	6 (0.16)	1 (0.03)	2 (0.06)	2 (0.06)	2 (0.07)	2 (0.08)	0 (0.00)	2 (0.10)	1 (0.05)	3 (0.08)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.32)	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.06)	0 (0.00)	2 (0.07)	4 (0.16)	2 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
高血糖	6 (0.16)	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)	2 (0.06)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

副作用(SOC/PT)	全体	症例数(%)									
		発現までの日数 (初発)									
		0週以上 4週未満	4週以上 12週未満	12週以上 24週未満	24週以上 52週未満	52週以上 76週未満	76週以上 104週未満	104週以上 128週未満	128週以上 156週未満	156週以上	不明
対象症例数	3769	3769	3769	3574	3310	2874	2485	2250	2007	1851	3769
発現症例数	20 (5.31)	3 (0.78)	3 (0.40)	26 (0.73)	3 (0.91)	1 (0.29)	1 (0.28)	1 (0.44)	1 (0.95)	3 (0.16)	15 (0.40)
糖尿病	4 (0.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
食欲減退	4 (0.11)	2 (0.05)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
高尿酸血症	2 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
脱水	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.05)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
関節痛	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
変形性関節症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
四肢痛	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
横紋筋融解症	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
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 (0.11)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)
膵癌	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
肺の悪性新生物	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
前立腺癌	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
舌新生物	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
神経系障害	6 (0.16)	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.05)	0 (0.00)
アルツハイマー型認知症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
注意力障害	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
浮動性めまい	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
感覚鈍麻	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.05)	0 (0.00)
傾眠	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
振戦	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
精神障害	3 (0.08)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	1 (0.05)	1 (0.05)	0 (0.00)
不安	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.05)	0 (0.00)
幻視	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)

副作用(SOC/PT)	全体	症例数(%)									
		発現までの日数 (初発)									
		0週以上 4週未満	4週以上 12週未満	12週以上 24週未満	24週以上 52週未満	52週以上 76週未満	76週以上 104週未満	104週以上 128週未満	128週以上 156週未満	156週以上	不明
対象症例数	3769	3769	3769	3574	3310	2874	2485	2250	2007	1851	3769
発現症例数	20 (5.031)	3 (0.978)	3 (0.490)	26 (0.733)	3 (0.091)	1 (0.029)	1 (0.028)	1 (0.044)	1 (0.049)	3 (0.162)	15 (0.400)
不眠症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎および尿路障害	7 (0.19)	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.04)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎不全	2 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
ネフローゼ症候群	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎嚢胞	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿失禁	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿細管間質性腎炎	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎機能障害	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
生殖系および乳房障害	2 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
良性前立腺肥大症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
勃起不全	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	19 (0.50)	5 (0.13)	4 (0.11)	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.04)	1 (0.04)	1 (0.05)	0 (0.00)	5 (0.13)
そう痒症	4 (0.11)	0 (0.00)	3 (0.08)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)
湿疹	3 (0.08)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.05)
発疹	3 (0.08)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.05)
蕁麻疹	2 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
脱毛症	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
冷汗	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
薬疹	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
多汗症	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
全身性皮疹	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚びらん	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
全身性そう痒症	1 (0.03)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血管障害	3 (0.08)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
高血圧	2 (0.05)	0 (0.00)	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
低血圧	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

MedDRA-J version 20.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、最初に発現した時期にカウントした。

各時期の対象症例は、該当期間まで安全性解析期間（観察期間+30日）が続いた症例数とし、発現率算出の分母とした。
なお、時期「不明」については対応する投与期間が特定できないため「全体」の症例数を対象症例数に用いた。

Table 6-8 死亡症一覧（安全性解析対象症例）

番号	年齢 (歳)	性別	有害事象名(PT名)	発現 までの 日数 (日)*1	重篤 度分 類	本剤との 因果関係	本剤以外の要因	転帰
1	81	女	急性心不全	526	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
1	81	女	血小板数減少	545	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
2	89	女	マラスムス	372	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
3	70	男	誤嚥性肺炎	1070	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
4	86	男	息詰まり	446	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
5	45	女	意識消失	468	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
6	60	男	死亡		重篤	関連なし		死亡
7	86	女	肺の悪性新生物		重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
8	88	女	急性心不全	47	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
9	71	男	意識変容状態	1224	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
9	71	男	腰筋膿瘍	1179	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
10	91	男	マラスムス	459	重篤	関連なし		死亡
11	75	男	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	113	重篤	関連なし	併用薬	死亡
11	75	男	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	113	重篤	関連なし	併用薬	死亡
11	75	男	血中クロール増加	113	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
11	75	男	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	113	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
11	75	男	血中クレアチニン増加	113	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
11	75	男	血中乳酸脱水素酵素増加	113	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
11	75	男	血中ナトリウム増加	113	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
11	75	男	血中尿素増加	113	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
11	75	男	多臓器機能不全症候群	113	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
12	79	男	自殺既遂	79	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
13	60	女	乳癌	195	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
14	74	女	皮膚損傷	450	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
14	74	女	多臓器機能不全症候群	450	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
15	72	男	膵癌	964	重篤	関連なし		死亡
16	65	男	膵癌	890	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
17	71	男	肺の悪性新生物	155	重篤	関連なし		死亡
18	84	男	胃腺癌	738	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
18	84	男	心原性ショック	863	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
18	84	男	出血性ショック	863	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
19	67	女	くも膜下出血		重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
20	77	女	死亡	23	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
21	82	男	メレナ	458	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
21	82	男	ショック	459	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
22	87	女	心不全	698	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
23	80	女	遠隔転移を伴う膵癌	285	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡
24	88	男	肺炎	256	重篤	関連なし	原疾患/合併症	死亡

番号	年齢 (歳)	性別	有害事象名(PT名)	発現 までの 日数 (日) ^{*1}	重篤 度分 類	本剤との 因果関係	本剤以外の要因	転帰
24	88	男	呼吸不全	256	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
25	75	女	再生不良性貧血	105	重篤	不明		死亡
26	89	女	マラスムス	641	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
27	68	男	心筋梗塞	429	重篤	関連なし		死亡
28	83	女	誤嚥性肺炎	68	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
29	86	女	マラスムス	1137	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
30	58	男	肝転移	1097	重篤	関連なし		死亡
31	78	女	肺炎	19	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
32	78	女	摂食障害	799	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
32	78	女	マラスムス	799	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
33	85	男	心筋梗塞	1045	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
34	74	男	肺炎	965	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
35	89	男	死亡	194	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
36	80	女	気管支炎	248	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
36	80	女	肺炎	248	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
37	78	男	肺転移	183	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
37	78	男	膵癌	183	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
37	78	男	腎細胞癌	183	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
38	65	男	脳梗塞	720	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
38	65	男	肺炎	752	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
39	70	男	突然死	550	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
40	63	女	肝転移	46	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
41	79	女	突然死	938	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
42	85	男	気管支炎	491	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
42	85	男	肺炎	490	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
43	85	女	肺炎	716	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡
44	66	男	脳症	211	重篤	関連なし		死亡
45	71	男	肺の悪性新生物	174	重篤	関連なし		死亡
46	83	男	誤嚥性肺炎	817	重篤	関連なし		死亡
46	83	男	脊椎圧迫骨折	817	重篤	関連なし		死亡
47	64	男	脳出血	355	重篤	関連なし	原疾患／合併症	死亡

MedDRA-J version 20.0

*1 : 発現までの日数 = 発現日 - 本剤初回投与日 + 1

Figure 6-1 AST の推移

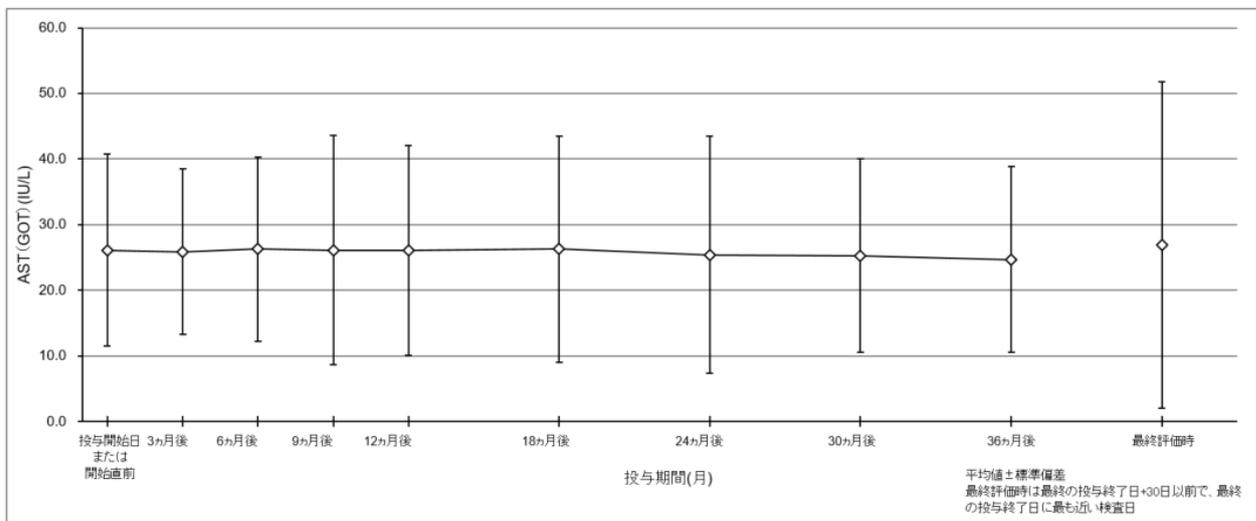


Table 6-9 AST の要約統計量

AST (GOT) (IU/L)	投与開始日または開始直前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終評価時	ベースラインからの変化量 (最終評価時)	paired-t 検定 (投与開始前と最終評価時)
症例数	2632	2014	1819	1703	1805	1304	1387	1014	1134	2632	2632	p=0.0734
平均値±標準偏差	26.1±14.63	25.9±12.59	26.3±14.04	26.1±17.46	26.1±16.00	26.3±17.24	25.4±18.07	25.3±14.73	24.7±14.14	26.9±24.89	0.8±22.96	
中央値[最小～最大]	22.0 [4～240]	23.0 [3～143]	23.0 [4～209]	22.0 [4～409]	22.0 [4～403]	23.0 [5～417]	22.0 [2～517]	22.0 [7～327]	22.0 [5～333]	22.0 [3～659]	0.0 [-161～643]	

※症例数は、各観察時期で測定された症例数を表示した。

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※投与開始日または開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Figure 6-2 ALT の推移

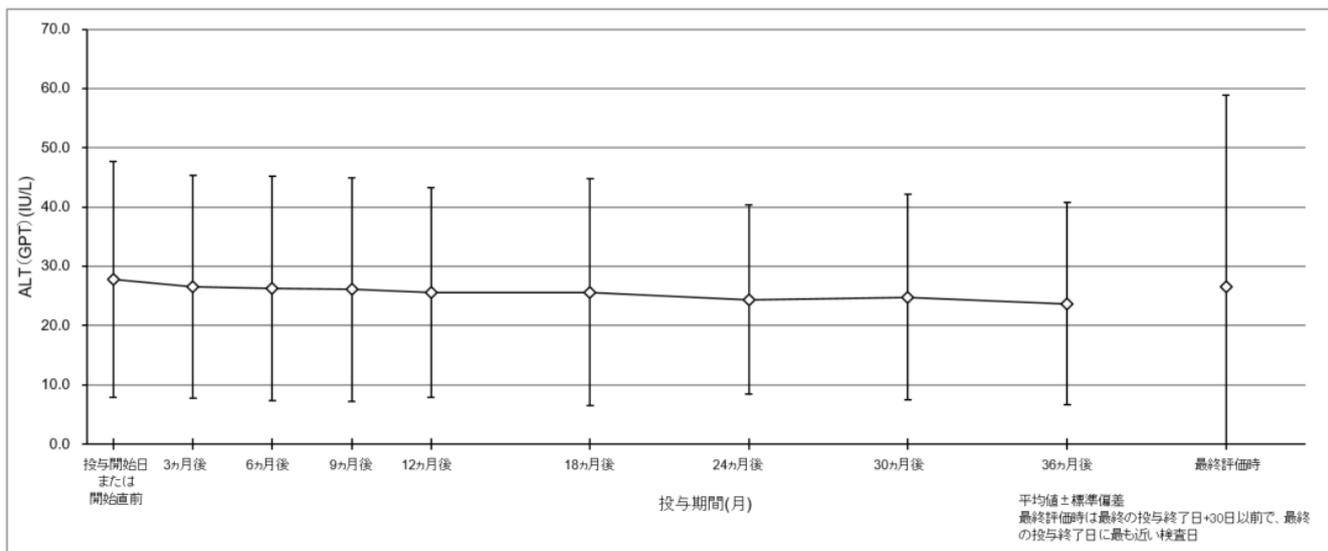


Table 6-10 ALT の要約統計量

ALT (GPT) (IU/L)	投与開始日または開始直前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終評価時	ベースラインからの変化量 (最終評価時)	paired-t 検定 (投与開始前と最終評価時)
症例数	2651	2037	1837	1721	1822	1318	1403	1022	1144	2651	2651	p=0.0501
平均値±標準偏差	27.8±19.93	26.5±18.80	26.3±18.96	26.1±18.84	25.6±17.73	25.6±19.13	24.4±15.94	24.8±17.31	23.7±17.05	26.6±32.24	-1.2±30.81	
中央値 [最小～最大]	22.0 [3～230]	21.0 [3～287]	21.0 [4～342]	21.0 [4～211]	21.0 [3～193]	21.0 [3～297]	20.0 [4～137]	20.0 [4～179]	20.0 [3～257]	20.0 [3～1273]	-1.0 [-118～1261]	

※症例数は、各観察時期で測定された症例数を表示した。

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※投与開始日または開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Table 6-11 RMPに記載の各種リスクの副作用発現状況

安全性解析対象例数	3769	
副作用発現症例数	113	
副作用発現件数	124	
副作用発現症例率	3.00	
副作用の種類	種類別発現症例（件数）率（%）	
トランスアミナーゼ上昇と薬剤肝炎	28	(0.74)
肝機能異常	13	(0.34)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(0.19)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(0.11)
肝障害	4	(0.11)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(0.08)
肝酵素上昇	1	(0.03)
肝機能検査値上昇	1	(0.03)
血管浮腫	25	(0.66)
末梢性浮腫	6	(0.16)
そう痒症	4	(0.11)
発疹	3	(0.08)
浮腫	2	(0.05)
蕁麻疹	2	(0.05)
血圧低下	1	(0.03)
拡張期血圧低下	1	(0.03)
胸部不快感	1	(0.03)
全身性浮腫	1	(0.03)
低血圧	1	(0.03)
全身性皮疹	1	(0.03)
末梢腫脹	1	(0.03)
全身性そう痒症	1	(0.03)
急性膵炎	13	(0.34)
悪心	7	(0.19)
腹部膨満	3	(0.08)
嘔吐	2	(0.05)
腹痛	1	(0.03)
上腹部痛	1	(0.03)
急性膵炎	1	(0.03)
皮膚病変	19	(0.50)
そう痒症	4	(0.11)
湿疹	3	(0.08)
発疹	3	(0.08)
蕁麻疹	2	(0.05)
脱毛症	1	(0.03)
冷汗	1	(0.03)

安全性解析対象例数	3769	
副作用発現症例数	113	
副作用発現件数	124	
副作用発現症例率	3.00	
副作用の種類	種別発現症例 (件数) 率 (%)	
薬疹	1	(0.03)
多汗症	1	(0.03)
全身性皮疹	1	(0.03)
皮膚びらん	1	(0.03)
全身性そう痒症	1	(0.03)
低血糖	21	(0.56)
低血糖	21	(0.56)
重篤な感染	0	(0.00)
心血管系リスク	4	(0.11)
動悸	2	(0.05)
プリンツメタル狭心症	1	(0.03)
右室不全	1	(0.03)
筋関連事象	15	(0.40)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	(0.16)
血中クレアチニン増加	6	(0.16)
腎不全	2	(0.05)
横紋筋融解症	1	(0.03)
腎機能障害	1	(0.03)
神経精神医学的イベント	1	(0.03)
注意力障害	1	(0.03)
乳癌	0	(0.00)
膀胱癌	1	(0.03)
膀胱癌	1	(0.03)

MedDRA-J version 20.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした。

Table 6-12 患者背景要因別の副作用の発現状況

患者背景要因		症例数	症例構成比 (%)	副作用発現		検定結果	
				症例数	発現率 (%)	Fisher	Mann-Whitney
安全性解析対象症例		3769	100.00 %	200	5.31%	-	-
性別	男	2041	54.15%	103	5.05%	p = 0.466 1	-
	女	1728	45.85%	97	5.61%		
年齢	15歳未満	0	0.00%	0	-		
	15歳～64歳	1684	44.68%	74	4.39%		
	65歳～74歳	1211	32.13%	62	5.12%		
	75歳以上	874	23.19%	64	7.32%		
年齢（高齢者）	65歳未満	1684	44.68%	74	4.39%	p = 0.028 1	-
	65歳以上	2085	55.32%	126	6.04%		
罹病期間	5年未満	880	23.35%	39	4.43%	-	p = 0.008 1
	5年以上-10年未満	727	19.29%	38	5.23%		
	10年以上	931	24.70%	68	7.30%		
	不明・未記載	1231	32.66%	55	4.47%		
合併症（高血圧症）	なし	1495	39.67%	70	4.68%	p = 0.181 3	-
	あり	2274	60.33%	130	5.72%		
合併症（脂質異常症）	なし	1571	41.68%	84	5.35%	p = 0.941 3	-
	あり	2198	58.32%	116	5.28%		
合併症（腎機能障害）	なし	3529	93.63%	184	5.21%	p = 0.300 0	-
	あり	240	6.37%	16	6.67%		
合併症（腎機能障害）の程度 ^{*1}	軽度	91	37.92%	7	7.69%		
	中等度	44	18.33%	2	4.55%		
	重度	56	23.33%	3	5.36%		
	不明・未記載	49	20.42%	4	8.16%		
合併症（肝機能障害）	なし	3358	89.10%	175	5.21%	p = 0.483 4	-
	あり	411	10.90%	25	6.08%		
合併症（肝機能障害）の程度 ^{*1}	軽度	283	68.86%	19	6.71%		
	中等度	31	7.54%	1	3.23%		
	不明・未記載	97	23.60%	5	5.15%		
合併症（心疾患）	なし	3202	84.96%	148	4.62%	p < 0.000 1	-
	あり	567	15.04%	52	9.17%		
合併症（心不全）	なし	3655	96.98%	189	5.17%	p = 0.051 5	-
	あり	114	3.02%	11	9.65%		
合併症（心不全）NYHA分類 ^{*1}	I度	73	64.04%	6	8.22%		

患者背景要因		症例数	症例構成比 (%)	副作用発現		検定結果	
				症例数	発現率 (%)	Fisher	Mann-Whitney
安全性解析対象症例		3769	100.00%	200	5.31%	-	-
	II度	31	27.19%	4	12.90%		
	III度	6	5.26%	0	0.00%		
	IV度	2	1.75%	0	0.00%		
	不明・未記載	2	1.75%	1	50.00%		
合併症（脳血管障害）	なし	3434	91.11%	176	5.13%	p = 0.124 1	-
	あり	335	8.89%	24	7.16%		
BMI	25 kg/m ² 未満	1670	44.31%	101	6.05%	p = 0.198 2	-
	25 kg/m ² 以上	1326	35.18%	65	4.90%		
	不明・未記載	773	20.51%	34	4.40%		
糖尿病に対する前治療薬 ^{*2}	なし	1705	45.24%	82	4.81%	p = 0.242 7	-
	あり	2062	54.71%	117	5.67%		
	不明・未記載	2	0.05%	1	50.00%		
抗糖尿病薬の併用 ^{*3}	なし	2245	59.56%	123	5.48%	p = 0.552 9	-
	あり	1522	40.38%	76	4.99%		
	不明・未記載	2	0.05%	1	50.00%		

*1：構成比の分母は該当する合併症が有りの症例数

*2：本剤投与開始12週間前～本剤投与開始前日の期間での使用状況

*3：本剤投与開始時の併用状況

Table 6-13 患者背景要因別の有害事象発現状況

患者背景要因		症例数	症例構成比 (%)	有害事象発現	
				症例数	発現率 (%)
安全性解析対象症例		3769	100.00%	979	25.98%
性別	男	2041	54.15%	534	26.16%
	女	1728	45.85%	445	25.75%
年齢	15歳未満	0	0.00%	0	-
	15歳～64歳	1684	44.68%	395	23.46%
	65歳～74歳	1211	32.13%	314	25.93%
	75歳以上	874	23.19%	270	30.89%
年齢（高齢者）	65歳未満	1684	44.68%	395	23.46%
	65歳以上	2085	55.32%	584	28.01%
罹病期間	5年未満	880	23.35%	233	26.48%
	5年以上-10年未満	727	19.29%	187	25.72%
	10年以上	931	24.70%	299	32.12%
	不明・未記載	1231	32.66%	260	21.12%
合併症（高血圧症）	なし	1495	39.67%	344	23.01%
	あり	2274	60.33%	635	27.92%

患者背景要因		症例数	症例構成比 (%)	有害事象発現	
				症例数	発現率(%)
安全性解析対象症例		3769	100.00%	979	25.98%
合併症（脂質異常症）	なし	1571	41.68%	381	24.25%
	あり	2198	58.32%	598	27.21%
合併症（腎機能障害）	なし	3529	93.63%	879	24.91%
	あり	240	6.37%	100	41.67%
合併症（腎機能障害）の程度*1	軽度	91	37.92%	37	40.66%
	中等度	44	18.33%	18	40.91%
	重度	56	23.33%	25	44.64%
	不明・未記載	49	20.42%	20	40.82%
合併症（肝機能障害）	なし	3358	89.10%	851	25.34%
	あり	411	10.90%	128	31.14%
合併症（肝機能障害）の程度*1	軽度	283	68.86%	85	30.04%
	中等度	31	7.54%	7	22.58%
	不明・未記載	97	23.60%	36	37.11%
合併症（心疾患）	なし	3202	84.96%	748	23.36%
	あり	567	15.04%	231	40.74%
合併症（心不全）	なし	3655	96.98%	932	25.50%
	あり	114	3.02%	47	41.23%
合併症（心不全）NYHA 分類*1	I 度	73	64.04%	29	39.73%
	II 度	31	27.19%	10	32.26%
	III 度	6	5.26%	6	100.00%
	IV 度	2	1.75%	1	50.00%
	不明・未記載	2	1.75%	1	50.00%
合併症（脳血管障害）	なし	3434	91.11%	861	25.07%
	あり	335	8.89%	118	35.22%
BMI	25 kg/m ² 未満	1670	44.31%	438	26.23%
	25 kg/m ² 以上	1326	35.18%	379	28.58%
	不明・未記載	773	20.51%	162	20.96%
糖尿病に対する前治療薬*2	なし	1705	45.24%	382	22.40%
	あり	2062	54.71%	596	28.90%
	不明・未記載	2	0.05%	1	50.00%
抗糖尿病薬の併用*3	なし	2245	59.56%	569	25.35%
	あり	1522	40.38%	409	26.87%
	不明・未記載	2	0.05%	1	50.00%

*1：構成比の分母は該当する合併症が有りの症例数

*2：本剤投与開始 12 週前～本剤投与開始前日の期間での使用状況

*3：本剤投与開始時の併用状況

	罹病期間 5年未満 (N=880)							罹病期間 5年以上-10年未満 (N=727)							罹病期間 10年以上 (N=931)														
	発現状況		重篤度		重篤事象の転帰			発現状況		重篤度		重篤事象の転帰			発現状況		重篤度		重篤事象の転帰										
	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡
合計	3 (4.9)	5 (43)	1	6	45	2	1	2	1	3 (5.8)	4 (23)	5	1	4	4	1	6 (7.8)	8 (30)	1	1	6 (5.6)	6	6	6	6	6	6	6	3
動悸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.11)	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
血管障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1.4)	1	1	1	-	-	-	1 (0.11)	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
高血圧	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.14)	1	1	1	-	-	-	1 (0.11)	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
胃腸障害	8 (0.91)	9	9	9	9	9	9	9	9	1 (1.0)	1 (38)	0	1	0	0	0	1 (1.4)	1 (50)	7	2	1 (1.5)	2	1 (5)	2	2	2	2	2	2
便秘	3 (0.34)	3	3	3	3	3	3	3	3	2 (0.28)	2	2	2	2	2	2	7 (0.75)	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
下痢	2 (0.23)	2	2	2	2	2	2	2	2	2 (0.28)	2	2	2	2	2	2	1 (0.11)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
悪心	2 (0.23)	2	2	2	2	2	2	2	2	1 (0.14)	1	1	1	1	1	1	2 (0.21)	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
腹部不快感	1 (0.11)	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.11)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
上腹部痛	1 (0.11)	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
腹部膨満	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.14)	1	1	1	1	1	1	1 (0.11)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
腹痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.14)	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
下腹部痛	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.11)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
呼気臭	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.11)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
口唇炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.14)	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
消化不良	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.14)	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胃炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.11)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
胃食道逆流性疾患	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.14)	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
嘔吐	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.21)	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
肝胆道系障害	4 (0.45)	4	4	4	4	4	4	4	4	6 (0.83)	6	1	5	1	1	1	4 (0.43)	4	1	3	1	3	1	3	1	3	1	3	1
肝機能異常	2 (0.23)	2	2	2	2	2	2	2	2	6 (0.83)	6	1	5	1	1	1	3 (0.32)	3	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1
肝嚢胞	1 (0.11)	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肝障害	1 (0.11)	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.11)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
皮膚および皮下組織障害	5 (0.57)	5	5	5	5	5	5	5	5	4 (0.55)	4	4	4	4	4	4	2 (0.21)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
冷汗	1 (0.11)	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
そう痒症	1 (0.11)	1	1	1	1	1	1	1	1	1 (0.14)	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
発疹	1 (0.11)	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.11)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
全身性皮疹	1 (0.11)	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
全身性そう痒症	1 (0.11)	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
薬疹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.14)	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
湿疹	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.28)	2	2	2	2	2	2	1 (0.11)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.21)	5	4	1	1	4	1	1	1	1	1	1	3

	罹病期間 5年未満 (N=880)							罹病期間 5年以上-10年未満 (N=727)							罹病期間 10年以上 (N=931)															
	発現状況		重篤度		重篤事象の転帰			発現状況		重篤度		重篤事象の転帰			発現状況		重篤度		重篤事象の転帰											
	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	3 (4.9)	5 (43)	1	6	45	2	1	2		1	3 (5.8)	4 (23)	5	1	4	4	1				6 (7.8)	8 (30)	1	1	6	5	6	6		3
アスバラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.23)	2		2							2 (0.28)	2		2							-									
血中クレアチニン増加	2 (0.23)	2	1	1			1				-										1 (0.11)	1		1						
血中尿素増加	2 (0.23)	2	1	1			1				-										-									
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.11)	1		1							1 (0.14)	1		1							3 (0.32)	3		3						
心電図QT延長	1 (0.11)	1	1	1			1				-										-									
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.11)	1		1							-										1 (0.11)	1		1						
グリコヘモグロビン増加	1 (0.11)	1		1							-										-									
血中ブドウ糖増加	-										-										2 (0.21)	2	1	1			1			
血中乳酸脱水素酵素増加	-										-										1 (0.11)	1		1						
拡張期血圧低下	-										-										1 (0.11)	1		1						
血中トリグリセリド増加	-										1 (0.14)	1		1							-									
高比重リポ蛋白減少	-										1 (0.14)	1		1							1 (0.11)	1		1						
低比重リポ蛋白増加	-										-										1 (0.11)	1		1						
血中アルカリホスファターゼ増加	-										-										1 (0.11)	1		1						
肝酵素上昇	-										-										1 (0.11)	1		1						

MedDRA-J version 20.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としてはLLT、発現日が異なるごとに1件としてカウントした。

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウントした。

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現率が高い順→PTコード順に表示。

アルツハイマー型	-						1	(0.03)	1		1		
認知症													
浮動性めまい	-						1	(0.03)	1		1		
感覚鈍麻	-						1	(0.03)	1		1		
傾眠	-						1	(0.03)	1		1		
心臓障害	1	(0.18)	1	1			3	(0.09)	3	1	2		1
動悸	1	(0.18)	1	1			1	(0.03)	1		1		
プリンスメタル狭													
心症	-						1	(0.03)	1	1			1
右室不全	-												
血管障害	2	(0.35)	2	2			1	(0.03)	1		1		
高血圧	1	(0.18)	1	1			1	(0.03)	1		1		
低血圧	1	(0.18)	1	1				-					
胃腸障害	10	(1.76)	10	1	9	1	30	(0.94)	35	2	33	2	
便秘	4	(0.71)	4	4			12	(0.37)	12		12		
悪心	2	(0.35)	2	2			5	(0.16)	5	1	4	1	
腹部膨満	1	(0.18)	1	1			2	(0.06)	2		2		
口唇炎	1	(0.18)	1	1				-					
下痢	1	(0.18)	1	1			4	(0.12)	4		4		
急性膵炎	1	(0.18)	1	1		1		-					
腹部不快感	-						2	(0.06)	2		2		
腹痛	-						1	(0.03)	1		1		
下腹部痛	-						1	(0.03)	1		1		
上腹部痛	-						1	(0.03)	1		1		
呼気臭	-						1	(0.03)	1		1		
消化不良	-						1	(0.03)	1		1		
胃炎	-						1	(0.03)	1		1		
胃食道逆流性	-						1	(0.03)	1		1		
疾患													
歯痛	-						1	(0.03)	1		1		
嘔吐	-						2	(0.06)	2	1	1	1	
肝胆道系障害	5	(0.88)	5	1	4	1	14	(0.44)	15	3	12		3
肝機能異常	3	(0.53)	3	1	2	1	10	(0.31)	10	1	9		1
肝障害	2	(0.35)	2	2			2	(0.06)	2		2		

胆嚢炎	-				1	(0.03)	1	1		1	
胆石症	-				1	(0.03)	1	1		1	
肝嚢胞	-				1	(0.03)	1		1		
皮膚および皮下組織障害	-				19	(0.59)	19		19		
脱毛症	-				1	(0.03)	1		1		
冷汗	-				1	(0.03)	1		1		
蕁疹	-				1	(0.03)	1		1		
湿疹	-				3	(0.09)	3		3		
多汗症	-				1	(0.03)	1		1		
そう痒症	-				4	(0.12)	4		4		
発疹	-				3	(0.09)	3		3		
全身性皮疹	-				1	(0.03)	1		1		
皮膚びらん	-				1	(0.03)	1		1		
蕁麻疹	-				2	(0.06)	2		2		
全身性そう痒症	-				1	(0.03)	1		1		
筋骨格系および結合組織障害	-				2	(0.06)	5	4	1	1	3
関節痛	-				1	(0.03)	1	1			1
ピロリン酸											
カルシウム	-				1	(0.03)	1	1			1
結晶性軟骨											
石灰化症											
変形性関節症	-				1	(0.03)	1	1			1
四肢痛	-				1	(0.03)	1		1		
横紋筋融解症	-				1	(0.03)	1	1		1	
腎および尿路障害	2	(0.35)	2	2	5	(0.16)	5	2	3	2	
腎不全	2	(0.35)	2	2		-					
ネフローゼ症候群	-				1	(0.03)	1	1		1	
腎嚢胞	-				1	(0.03)	1		1		
尿失禁	-				1	(0.03)	1		1		
尿細管間質性	-				1	(0.03)	1	1		1	
腎炎											
腎機能障害	-				1	(0.03)	1		1		
生殖系および乳房障害	-				2	(0.06)	2		2		
良性前立腺	-				1	(0.03)	1		1		

グリコヘモグロビ ン増加	1	(0.18)	1	1	-			
高比重リボ蛋白減 少	1	(0.18)	1	1	1	(0.03)	1	1
体重増加	1	(0.18)	1	1	-			
血中ブドウ糖増加	-				3	(0.09)	3	1 2 1
血中乳酸脱水素酵 素増加	-				1	(0.03)	1	1
血圧低下	-				1	(0.03)	1	1
血圧上昇	-				1	(0.03)	1	1
心電図QT延長	-				1	(0.03)	1	1 1
尿中ブドウ糖陽性	-				2	(0.06)	2	2
低比重リボ蛋白増 加	-				1	(0.03)	1	1
血中アルカリホス ファター ゼ増加	-				3	(0.09)	3	3
肝酵素上昇	-				1	(0.03)	1	1
肝機能検査値 上昇	-				1	(0.03)	1	1

MedDRA-J version 20.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としてはLLT、発現日が異なるごとに1件としてカウントした。

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウントした。

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現率が高い順→PTコード順に表示。

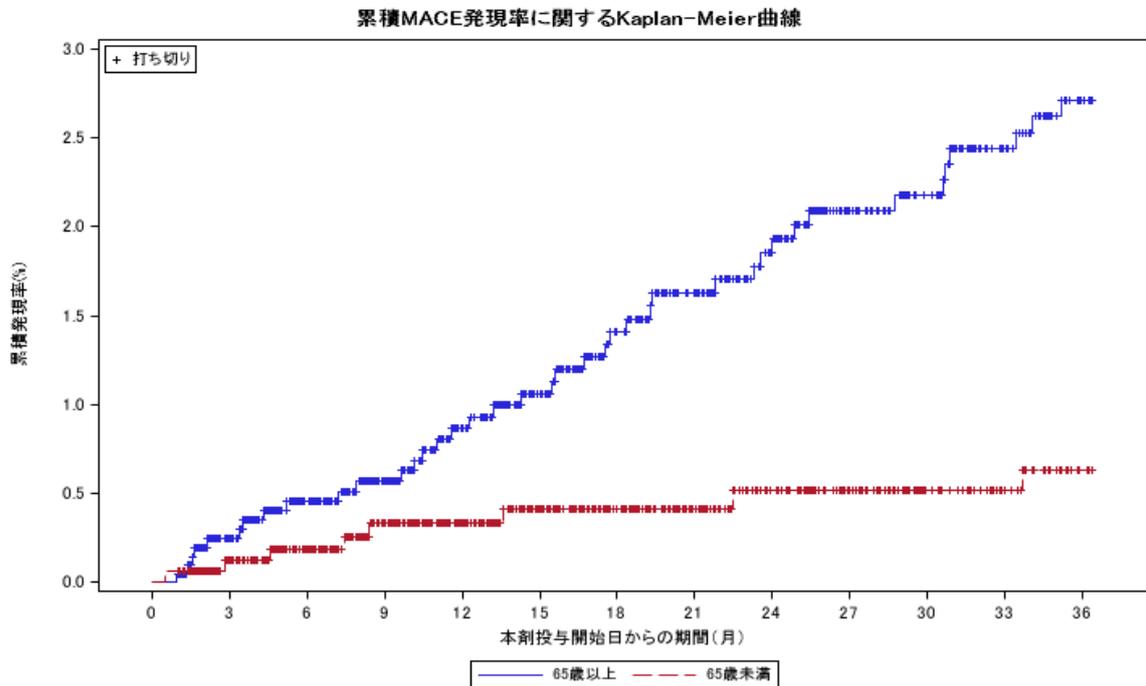
Table 6-16 MACE イベントの発生率

MACE Category	対象症例* N=3766	
	発現症例数 (例/1000人年)	
MACE	48	(6.04)
CV mortality	6	(0.75)
Acute coronary syndrome	8	(1.00)
Cerebrovascular events	34	(4.27)

MedDRA-J version 20.0

* 安全性解析期間 (観察期間+30日) または MACE の発現までの期間が算出可能な症例を対象症例とした。

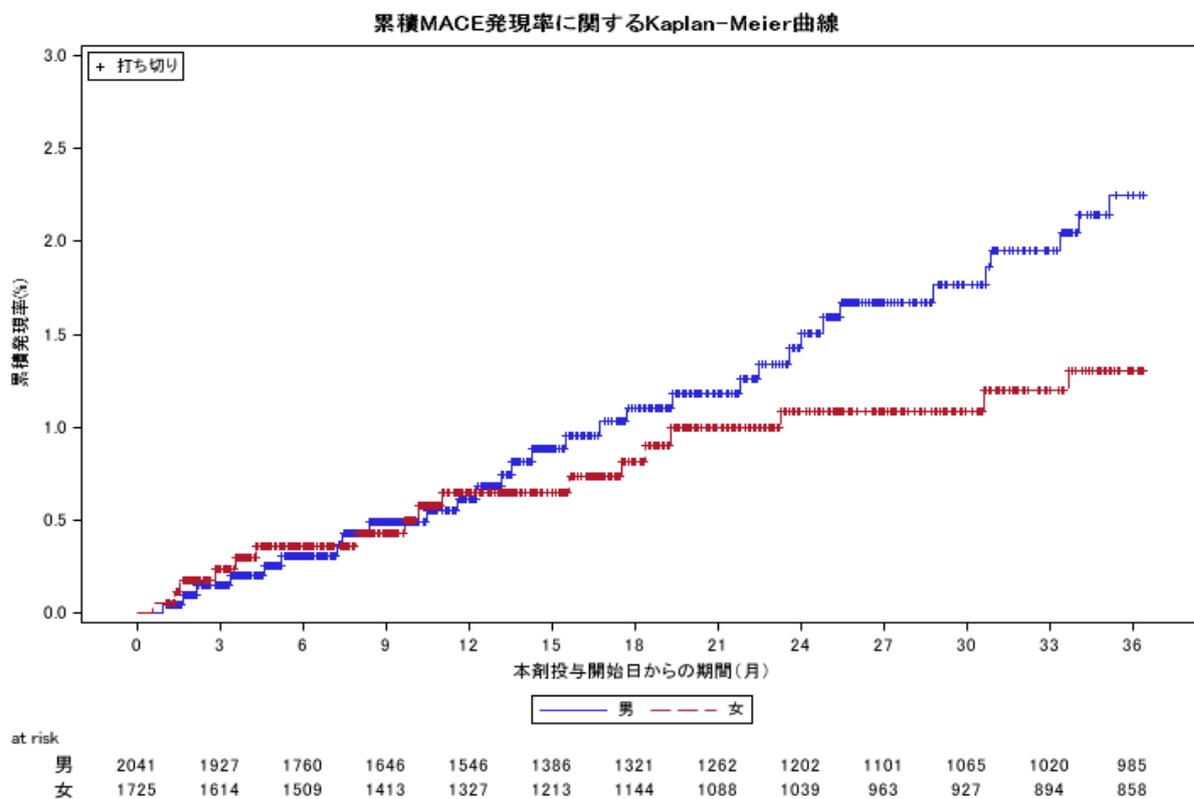
Figure 6-3 累積 MACE 発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（年齢：65 歳以上／65 歳未満）



at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
65歳以上	2082	1951	1807	1704	1614	1462	1384	1325	1271	1165	1132	1085	1042	
65歳未満	1684	1590	1462	1355	1259	1137	1081	1025	970	899	860	829	801	

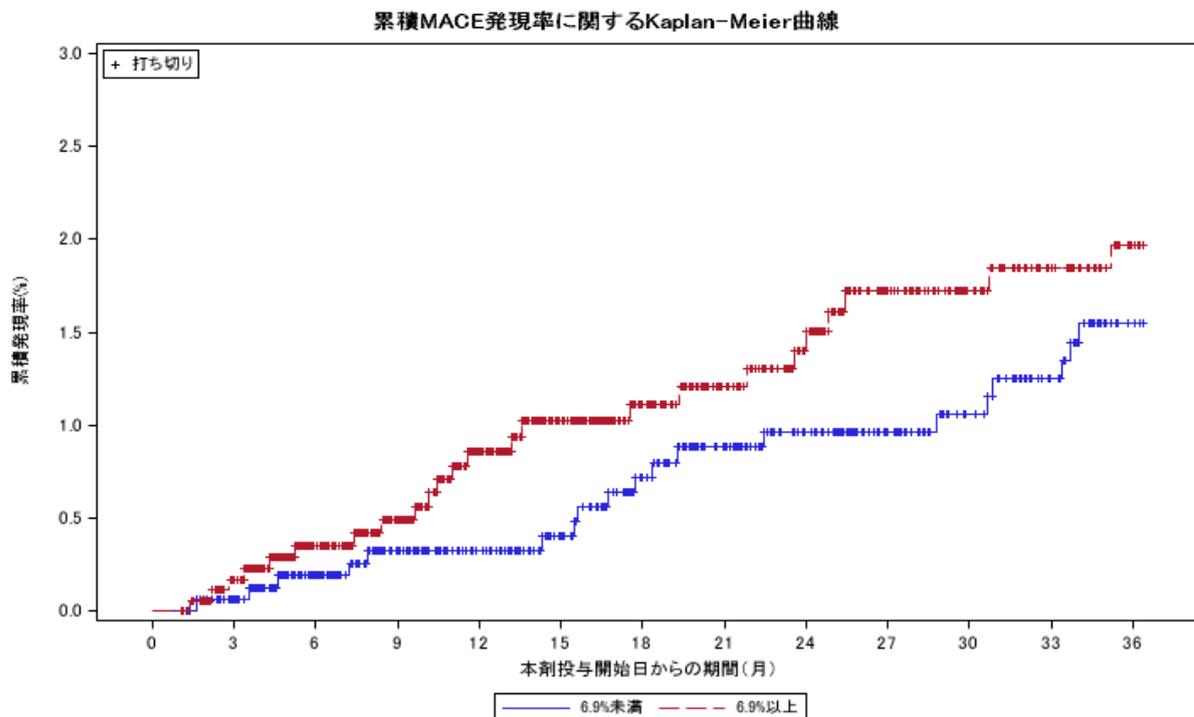
年齢	観察期間	累積発現率	95%信頼区間	
			下限	上限
65 歳以上	12 ヶ月後	0.87	0.53	1.42
	24 ヶ月後	1.93	1.36	2.75
	36 ヶ月後	2.71	1.99	3.70
65 歳未満	12 ヶ月後	0.33	0.14	0.79
	24 ヶ月後	0.51	0.24	1.09
	36 ヶ月後	0.63	0.31	1.29

Figure 6-4 累積 MACE 発現率に関する Kaplan-Meier 曲線 (性別 : 男性/女性)



性別	観察期間	累積発現率	95%信頼区間	
			下限	上限
男	12ヵ月後	0.61	0.34	1.11
	24ヵ月後	1.51	1.00	2.27
	36ヵ月後	2.25	1.57	3.20
女	12ヵ月後	0.65	0.35	1.21
	24ヵ月後	1.09	0.65	1.81
	36ヵ月後	1.31	0.81	2.12

Figure 6-5 累積 MACE 発現率に関する Kaplan-Meier 曲線（最終評価時の HbA1c : 6.9%未満／6.9%以上）



at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
6.9%未満	1621	1587	1512	1445	1390	1278	1233	1192	1152	1072	1042	1012	979	
6.9%以上	1786	1703	1540	1414	1297	1165	1086	1021	960	866	827	785	750	

最終評価時点の HbA1c	観察期間	累積発現率	95%信頼区間	
			下限	上限
6.9%未満	12ヵ月後	0.32	0.14	0.78
	24ヵ月後	0.97	0.56	1.66
	36ヵ月後	1.54	0.98	2.42
6.9%以上	12ヵ月後	0.86	0.50	1.48
	24ヵ月後	1.51	0.97	2.35
	36ヵ月後	1.97	1.31	2.96

Figure 6-6 体重の推移

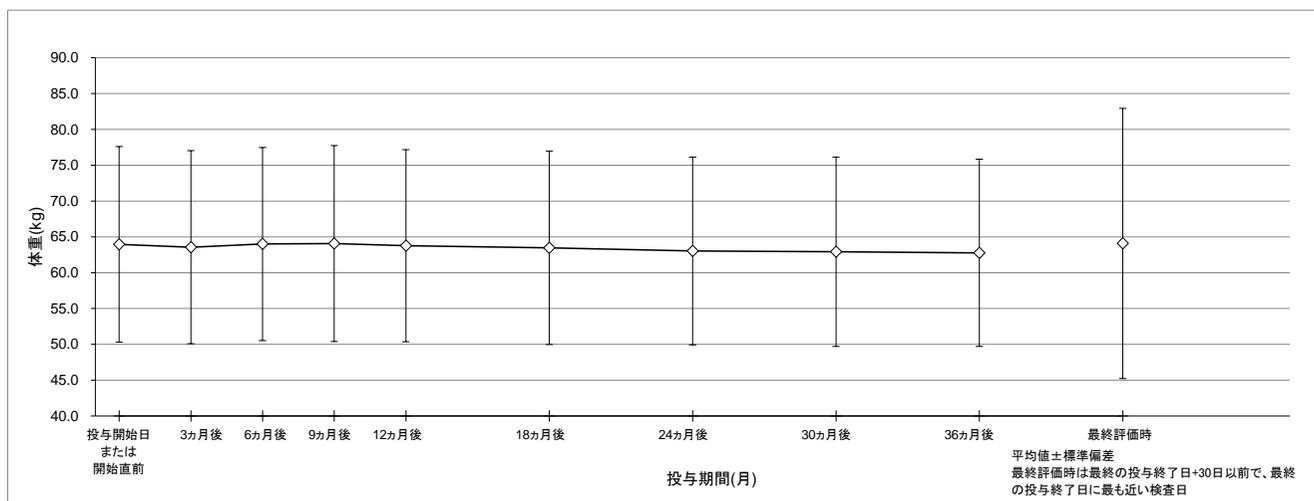


Table 6-17 体重の要約統計量

体重 (kg)	投与開始日または開始直前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終評価時	ベースラインからの変化量 (最終評価時)	paired-t 検定 (投与開始前と最終評価時)
症例数	2546	1837	1668	1577	1640	1252	1322	1036	1112	2546	2546	p=0.6360
平均値±標準偏差	63.95±13.646	63.56±13.467	64.00±13.481	64.06±13.684	63.76±13.403	63.48±13.491	63.02±13.106	62.93±13.210	62.77±13.067	64.08±18.845	0.13±13.565	
中央値[最小～最大]	62.70 [24.6～180.0]	62.00 [25.6～133.0]	62.80 [25.6～123.0]	62.50 [26.5～173.2]	62.25 [26.9～151.0]	61.85 [28.3～165.0]	61.50 [27.6～165.0]	61.50 [28.2～124.1]	61.20 [28.1～128.3]	62.10 [25.6～706.0]	0.00 [-29.5～644.6]	

※症例数は、各観察時期で測定された症例数を表示した。

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※投与開始日または開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Figure 6-7 腹囲の推移

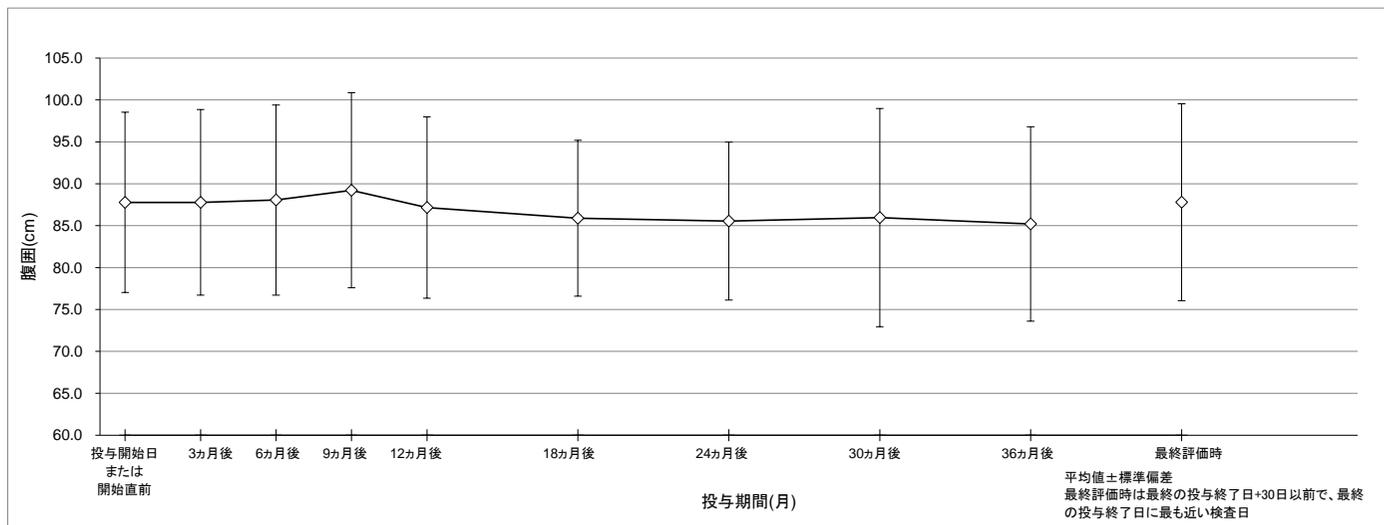


Table 6-18 腹囲の要約統計量

腹囲 (cm)	投与開始日または開始直前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終評価時	ベースラインからの変化量 (最終評価時)	paired-t 検定 (投与開始前と最終評価時)
症例数	510	250	236	210	285	189	220	156	178	510	510	p=0.9647
平均値±標準偏差	87.78±10.755	87.78±11.071	88.06±11.351	89.23±11.626	87.17±10.813	85.89±9.291	85.54±9.423	85.97±13.012	85.21±11.604	87.80±11.738	0.01±6.701	
中央値[最小～最大]	87.25 [61.0～151.0]	87.00 [53.0～122.0]	87.40 [61.0～151.0]	88.50 [64.0～150.5]	86.00 [63.0～167.6]	85.50 [61.0～117.0]	85.75 [61.0～121.0]	84.65 [61.0～160.0]	85.00 [61.0～158.9]	87.00 [61.0～160.0]	0.00 [-22.0～78.9]	

※症例数は、各観察時期で測定された症例数を表示した。

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※投与開始日または開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Figure 6-8 血圧（最高）の推移

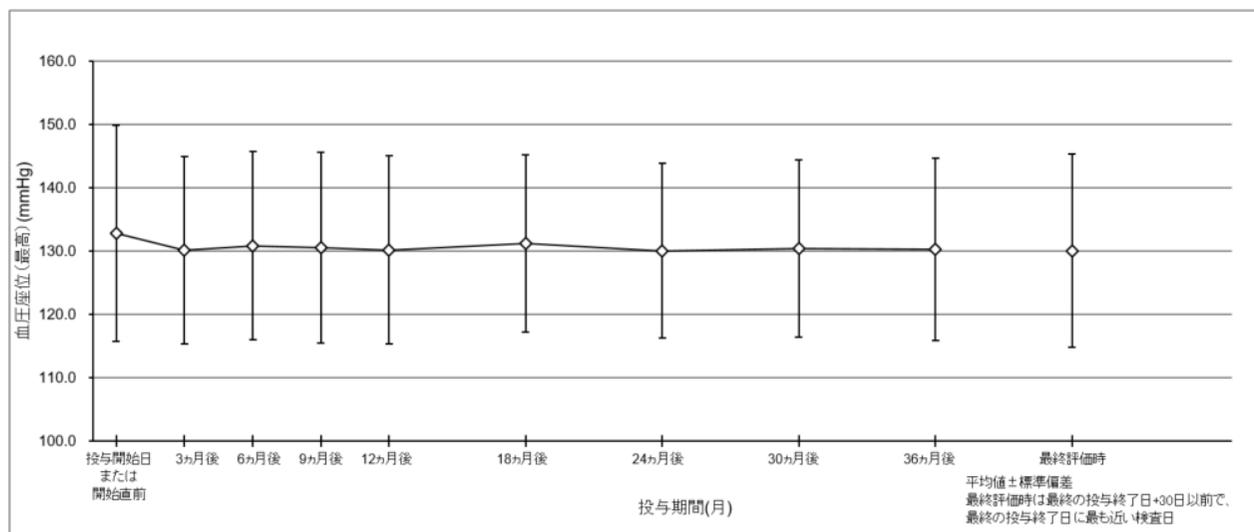


Table 6-19 血圧（最高）の要約統計量

血圧座位（最高）(mmHg)	投与開始日または開始直前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終評価時	ベースラインからの変化量（最終評価時）	paired-t 検定（投与開始前と最終評価時）
症例数	2910	2594	2316	2229	2192	1591	1639	1266	1350	2910	2910	p<0.0001
平均値±標準偏差	132.8±17.06	130.2±14.84	130.9±14.83	130.6±15.03	130.2±14.88	131.2±14.01	130.1±13.82	130.5±14.00	130.3±14.35	130.1±15.22	-2.7±17.39	
中央値 [最小～最大]	132.0 [79～223]	130.0 [80～224]	130.0 [82～214]	130.0 [80～210]	130.0 [70～220]	130.0 [86～210]	130.0 [91～200]	130.0 [70～191]	130.0 [87～220]	130.0 [74～220]	-2.0 [-91～66]	

※症例数は、各観察時期で測定された症例数を表示した。

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※投与開始日または開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Figure 6-9 血圧（最低）の推移

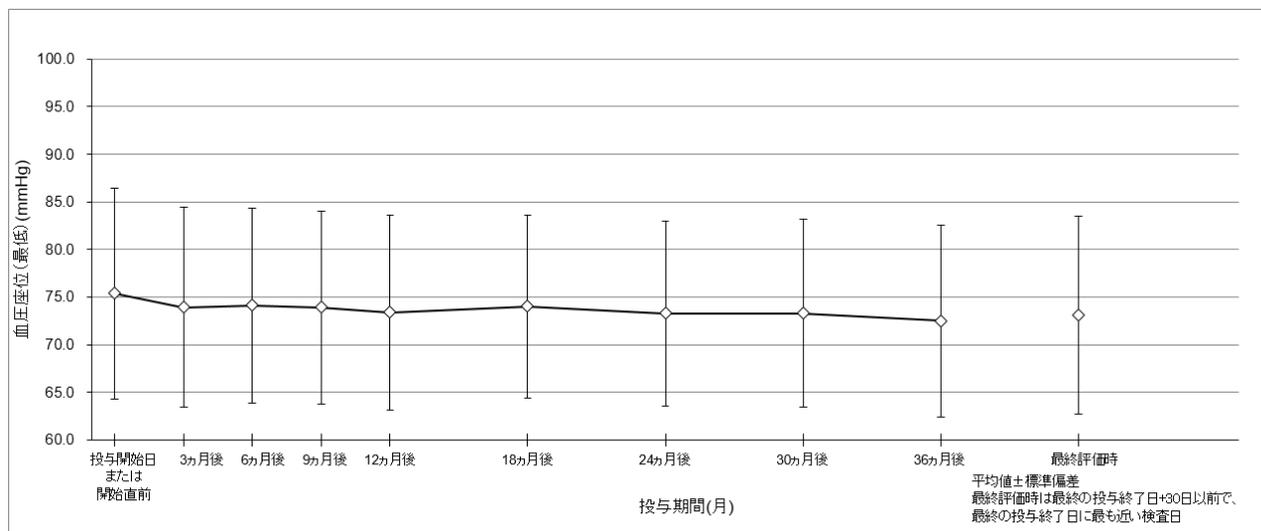


Table 6-20 血圧（最低）の要約統計量

血圧座位（最低）(mmHg)	投与開始日または開始直前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終評価時	ベースラインからの変化量（最終評価時）	paired-t 検定（投与開始前と最終評価時）
症例数	2910	2594	2316	2229	2192	1591	1639	1266	1350	2910	2910	p<0.0001
平均値±標準偏差	75.4±11.08	73.9±10.49	74.1±10.22	73.9±10.09	73.4±10.24	74.0±9.63	73.3±9.70	73.3±9.88	72.5±10.07	73.1±10.36	-2.3±10.76	
中央値 [最小～最大]	75.0 [28～130]	74.0 [30～194]	74.0 [33～122]	74.0 [40～111]	73.0 [40～121]	74.0 [40～114]	73.0 [40～120]	72.0 [40～108]	72.0 [45～120]	72.0 [39～120]	-1.0 [-60～38]	

※症例数は、各観察時期で測定された症例数を表示した。

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※投与開始日または開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Figure 6-10 脈拍数の推移

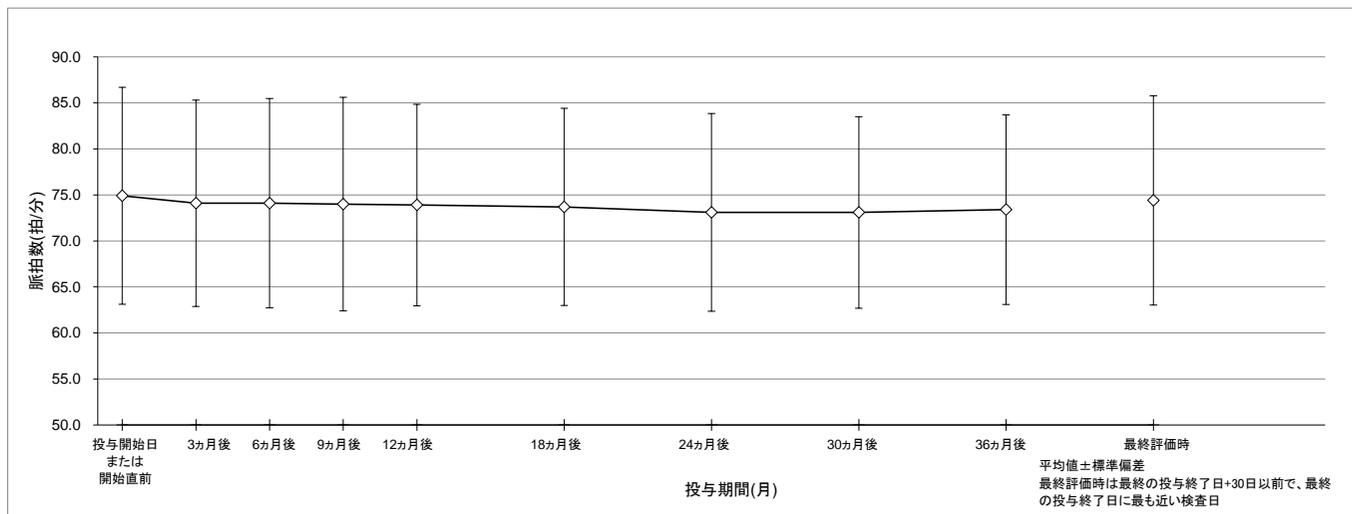


Table 6-20 脈拍数の要約統計量

脈拍数 (拍/分)	投与開始日または開始直前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終評価時	ベースラインからの変化量 (最終評価時)	paired-t 検定 (投与開始前と最終評価時)
症例数	1568	1336	1207	1156	1170	825	859	653	717	1568	1568	p=0.0386
平均値±標準偏差	74.9±11.79	74.1±11.21	74.1±11.37	74.0±11.61	73.9±10.95	73.7±10.72	73.1±10.75	73.1±10.41	73.4±10.30	74.4±11.36	-0.6±10.72	
中央値[最小～最大]	73.0 [9 ~ 126]	72.0 [44 ~ 128]	72.0 [44 ~ 128]	72.0 [40 ~ 160]	72.0 [43 ~ 124]	72.0 [40 ~ 123]	72.0 [47 ~ 126]	72.0 [47 ~ 119]	72.0 [34 ~ 119]	72.0 [34 ~ 125]	0.0 [-60 ~ 75]	

※症例数は、各観察時期で測定された症例数を表示した。

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※投与開始日または開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

	65 歳以上 (N=2085)										65 歳未満 (N=1684)											
	発現状況			重篤度		重篤事象の転帰					発現状況			重篤度		重篤事象の転帰						
	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	126	(6.04)	163	24	139	8	9	2		1	4	74	(4.39)	86	5	81	2	2				1
内分泌障害	-											1	(0.06)	1		1						
亜急性甲状腺炎	-											1	(0.06)	1		1						
代謝および栄養障害	34	(1.63)	35	5	30	3	2					15	(0.89)	15	1	14	1					
低血糖	16	(0.77)	16	2	14	1	1					5	(0.30)	5		5						
コントロール不良の糖尿病	8	(0.38)	8	1	7	1						4	(0.24)	4	1	3	1					
高血糖	4	(0.19)	4	1	3		1					2	(0.12)	2		2						
食欲減退	3	(0.14)	3	1	2	1						1	(0.06)	1		1						
糖尿病	2	(0.10)	2		2							2	(0.12)	2		2						
脱水	1	(0.05)	1		1							-										
高尿酸血症	1	(0.05)	1		1							1	(0.06)	1		1						
精神障害	2	(0.10)	2		2							1	(0.06)	1		1						
幻視	1	(0.05)	1		1							-										
不眠症	1	(0.05)	1		1							-										
不安	-											1	(0.06)	1		1						
神経系障害	1	(0.05)	1		1							5	(0.30)	5		5						
振戦	1	(0.05)	1		1							-										
アルツハイマー型認知症	-											1	(0.06)	1		1						
注意力障害	-											1	(0.06)	1		1						
浮動性めまい	-											1	(0.06)	1		1						
感覚鈍麻	-											1	(0.06)	1		1						
傾眠	-											1	(0.06)	1		1						
心臓障害	3	(0.14)	3	1	2						1	1	(0.06)	1		1						
動悸	1	(0.05)	1		1							1	(0.06)	1		1						
プリンツメタル狭心症	1	(0.05)	1		1							-										
右室不全	1	(0.05)	1	1						1		-										
血管障害	2	(0.10)	2		2							1	(0.06)	1		1						
高血圧	1	(0.05)	1		1							1	(0.06)	1		1						
低血圧	1	(0.05)	1		1							-										
胃腸障害	30	(1.44)	34	3	31	2	1					10	(0.59)	11		11						

	65 歳以上 (N=2085)										65 歳未満 (N=1684)											
	発現状況			重篤度		重篤事象の転帰					発現状況			重篤度		重篤事象の転帰						
	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	126	(6.04)	163	24	139	8	9	2		1	4	74	(4.39)	86	5	81	2	2				1
末梢腫脹	1	(0.05)	1		1							-										
薬効不十分	-											1	(0.06)	1		1						
全身性浮腫	-											1	(0.06)	1		1						
空腹	-											1	(0.06)	1		1						
倦怠感	-											3	(0.18)	3		3						
臨床検査	22	(1.06)	34	3	31	1		2				15	(0.89)	19	1	18			1			
血中クレアチニン増加	6	(0.29)	7	1	6					1		-										
血中尿素増加	5	(0.24)	5	1	4				1			-										
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(0.14)	3		3							-										
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.10)	2		2							5	(0.30)	5		5						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.10)	2		2							4	(0.24)	4		4						
血中尿酸増加	2	(0.10)	3		3							-										
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.05)	1		1							3	(0.18)	3		3						
血中ブドウ糖増加	1	(0.05)	1		1							2	(0.12)	2	1	1			1			
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.05)	1		1							-										
血圧低下	1	(0.05)	1		1							-										
拡張期血圧低下	1	(0.05)	1		1							-										
血圧上昇	1	(0.05)	1		1							-										
心電図QT延長	1	(0.05)	1	1		1						-										
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.05)	1		1							1	(0.06)	1		1						
高比重リポ蛋白減少	1	(0.05)	1		1							1	(0.06)	1		1						
低比重リポ蛋白増加	1	(0.05)	1		1							-										
体重増加	1	(0.05)	1		1							-										
肝酵素上昇	1	(0.05)	1		1							-										
血中トリグリセリド増加	-											1	(0.06)	1		1						
グリコヘモグロビン増加	-											1	(0.06)	1		1						
肝機能検査値上昇	-											1	(0.06)	1		1						

MedDRA-J version 20.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、発現症例数としては 1 例、発現件数としては LLT、発現日が異なるごとに 1 件としてカウントした。

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウントした。

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現率が高い順→PTコード順に表示

Table 6-23 副作用の発現状況と重篤度・転帰（腎機能障害あり／なし）

	合併症（腎機能障害）あり (N=240)							合併症（腎機能障害）なし (N=3529)												
	発現状況		重篤度		重篤事象の転帰			発現状況		重篤度		重篤事象の転帰								
	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	16	(6.67)	21	6	15	1	3	2			184	(5.21)	228	23	205	9	8		1	5
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	(0.11)	4	4		2	1			1
膀胱癌	-										1	(0.03)	1	1		1				
肺の悪性新生物	-										1	(0.03)	1	1						1
前立腺癌	-										1	(0.03)	1	1		1				
舌新生物	-										1	(0.03)	1	1		1				
血液およびリンパ系障害	-										2	(0.06)	2	1	1					1
貧血	-										1	(0.03)	1		1					
再生不良性貧血	-										1	(0.03)	1	1						1
内分泌障害	-										1	(0.03)	1		1					
亜急性甲状腺炎	-										1	(0.03)	1		1					
代謝および栄養障害	7	(2.92)	7	1	6		1				42	(1.19)	43	5	38	4	1			
低血糖	4	(1.67)	4	1	3		1				17	(0.48)	17	1	16	1				
糖尿病	1	(0.42)	1		1						3	(0.09)	3		3					
コントロール不良の糖尿病	1	(0.42)	1		1						11	(0.31)	11	2	9	2				
高尿酸血症	1	(0.42)	1		1						1	(0.03)	1		1					
脱水	-										1	(0.03)	1		1					
高血糖	-										6	(0.17)	6	1	5				1	
食欲減退	-										4	(0.11)	4	1	3	1				
精神障害	1	(0.42)	1		1						2	(0.06)	2		2					
幻視	1	(0.42)	1		1						-									
不安	-										1	(0.03)	1		1					
不眠症	-										1	(0.03)	1		1					
神経系障害	-										6	(0.17)	6		6					
アルツハイマー型認知症	-										1	(0.03)	1		1					

	合併症（腎機能障害）あり (N=240)								合併症（腎機能障害）なし (N=3529)													
	発現状況			重篤度		重篤事象の転帰			発現状況			重篤度		重篤事象の転帰								
	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	16	(6.67)	21	6	15	1	3	2			184	(5.21)	228	23	205	9	8			1	5	
注意力障害	-										1	(0.03)	1	1								
浮動性めまい	-										1	(0.03)	1	1								
感覚鈍麻	-										1	(0.03)	1	1								
傾眠	-										1	(0.03)	1	1								
振戦	-										1	(0.03)	1	1								
心臓障害	-										4	(0.11)	4	1	3							1
動悸	-										2	(0.06)	2	2								
プリンスメタル狭心症	-										1	(0.03)	1	1								
右室不全	-										1	(0.03)	1	1								1
血管障害	-										3	(0.09)	3	3								
高血圧	-										2	(0.06)	2	2								
低血圧	-										1	(0.03)	1	1								
胃腸障害	1	(0.42)	1	1							39	(1.11)	44	3	41	2	1					
胃炎	1	(0.42)	1	1							-											
腹部不快感	-										2	(0.06)	2	2								
腹部膨満	-										3	(0.09)	3	3								
腹痛	-										1	(0.03)	1	1								
下腹部痛	-										1	(0.03)	1	1								
上腹部痛	-										1	(0.03)	1	1								
呼気臭	-										1	(0.03)	1	1								
口唇炎	-										1	(0.03)	1	1								
便秘	-										16	(0.45)	16	16								
下痢	-										5	(0.14)	5	5								
消化不良	-										1	(0.03)	1	1								
胃食道逆流性疾患	-										1	(0.03)	1	1								
悪心	-										7	(0.20)	7	1	6	1						
急性膵炎	-										1	(0.03)	1	1			1					
歯痛	-										1	(0.03)	1	1								
嘔吐	-										2	(0.06)	2	1	1	1						

	合併症（腎機能障害）あり (N=240)								合併症（腎機能障害）なし (N=3529)													
	発現状況			重篤度		重篤事象の転帰			発現状況			重篤度		重篤事象の転帰								
	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	16	(6.67)	21	6	15	1	3	2				184	(5.21)	228	23	205	9	8			1	5
肝胆道系障害	1	(0.42)	2	2			2					18	(0.51)	18	2	16	1	1				
胆嚢炎	1	(0.42)	1	1			1					-										
胆石症	1	(0.42)	1	1			1					-										
肝嚢胞	-										1	(0.03)	1		1							
肝機能異常	-										13	(0.37)	13	2	11	1	1					
肝障害	-										4	(0.11)	4		4							
皮膚および皮下組織障害	1	(0.42)	1		1						18	(0.51)	18		18							
冷汗	1	(0.42)	1		1						-											
脱毛症	-										1	(0.03)	1		1							
薬疹	-										1	(0.03)	1		1							
湿疹	-										3	(0.09)	3		3							
多汗症	-										1	(0.03)	1		1							
そう痒症	-										4	(0.11)	4		4							
発疹	-										3	(0.09)	3		3							
全身性皮疹	-										1	(0.03)	1		1							
皮膚びらん	-										1	(0.03)	1		1							
蕁麻疹	-										2	(0.06)	2		2							
全身性そう痒症	-										1	(0.03)	1		1							
筋骨格系および結合組織障害	-										2	(0.06)	5	4	1			1				3
関節痛	-										1	(0.03)	1	1								1
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	-										1	(0.03)	1	1								1
変形性関節症	-										1	(0.03)	1	1								1
四肢痛	-										1	(0.03)	1		1							
横紋筋融解症	-										1	(0.03)	1	1				1				
腎および尿路障害	-										7	(0.20)	7	2	5			2				
ネフローゼ症候群	-										1	(0.03)	1	1				1				
腎嚢胞	-										1	(0.03)	1		1							
腎不全	-										2	(0.06)	2		2							
尿失禁	-										1	(0.03)	1		1							

	合併症（腎機能障害）あり (N=240)								合併症（腎機能障害）なし (N=3529)														
	発現状況			重篤度		重篤事象の転帰			発現状況			重篤度		重篤事象の転帰									
	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	
合計	16	(6.67)	21	6	15	1	3	2				184	(5.21)	228	23	205	9	8			1	5	
尿細管間質性腎炎	-											1	(0.03)	1	1								1
腎機能障害	-											1	(0.03)	1		1							
生殖系および乳房障害	-											2	(0.06)	2		2							
良性前立腺肥大症	-											1	(0.03)	1		1							
勃起不全	-											1	(0.03)	1		1							
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(1.25)	3		3							21	(0.60)	22		22							
薬効欠如	1	(0.42)	1		1							2	(0.06)	2		2							
全身性浮腫	1	(0.42)	1		1							-											
末梢性浮腫	1	(0.42)	1		1							5	(0.14)	5		5							
胸部不快感	-											1	(0.03)	1		1							
薬効不十分	-											1	(0.03)	1		1							
異常感	-											1	(0.03)	1		1							
空腹	-											1	(0.03)	1		1							
倦怠感	-											3	(0.09)	3		3							
浮腫	-											2	(0.06)	2		2							
治療効果減弱	-											3	(0.09)	4		4							
口渇	-											1	(0.03)	1		1							
末梢腫脹	-											1	(0.03)	1		1							
臨床検査	4	(1.67)	6	3	3	1		2				33	(0.94)	47	1	46							1
血中クレアチニン増加	2	(0.83)	2	1	1			1				4	(0.11)	5		5							
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.42)	1		1							5	(0.14)	5		5							
血圧上昇	1	(0.42)	1		1							-											
血中尿素増加	1	(0.42)	1	1				1				4	(0.11)	4		4							
心電図QT延長	1	(0.42)	1	1		1						-											
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-											7	(0.20)	7		7							
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-											4	(0.11)	4		4							
血中ブドウ糖増加	-											3	(0.09)	3	1	2							1
血中乳酸脱水素酵素増加	-											1	(0.03)	1		1							
血圧低下	-											1	(0.03)	1		1							

	合併症（腎機能障害）あり (N=240)								合併症（腎機能障害）なし (N=3529)													
	発現状況			重篤度		重篤事象の転帰			発現状況			重篤度		重篤事象の転帰								
	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	16	(6.67)	21	6	15	1	3	2				184	(5.21)	228	23	205	9	8			1	5
拡張期血圧低下	-										1	(0.03)	1		1							
血中トリグリセリド増加	-										1	(0.03)	1		1							
血中尿酸増加	-										2	(0.06)	3		3							
尿中ブドウ糖陽性	-										2	(0.06)	2		2							
グリコヘモグロビン増加	-										1	(0.03)	1		1							
高比重リポ蛋白減少	-										2	(0.06)	2		2							
低比重リポ蛋白増加	-										1	(0.03)	1		1							
体重増加	-										1	(0.03)	1		1							
血中アルカリホスファターゼ増加	-										3	(0.09)	3		3							
肝酵素上昇	-										1	(0.03)	1		1							
肝機能検査値上昇	-										1	(0.03)	1		1							

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としてはLLT、発現日が異なるごとに1件としてカウントした。

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウントした。

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現率が高い順→PTコード順に表示

MedDRA-J version 20.0

Table 6-24 副作用の発現状況と重篤度・転帰（肝機能障害あり／なし）

	合併症（肝機能障害）あり (N=411)								合併症（肝機能障害）なし (N=3358)													
	発現状況			重篤度		重篤事象の転帰			発現状況			重篤度		重篤事象の転帰								
	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	25	(6.08)	29	2	27	1				1		175	(5.21)	220	27	193	9	11	2		1	4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.24)	1	1						1		3	(0.09)	3	3		2	1				
肺の悪性新生物	1	(0.24)	1	1						1		-										
膵癌	-											1	(0.03)	1	1		1					
前立腺癌	-											1	(0.03)	1	1		1					
舌新生物	-											1	(0.03)	1	1		1					

	合併症（肝機能障害）あり (N=411)							合併症（肝機能障害）なし (N=3358)													
	発現状況		重篤度		重篤事象の転帰			発現状況		重篤度		重篤事象の転帰									
	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	
合計	25	(6.08)	29	2	27	1				1	175	(5.21)	220	27	193	9	11	2		1	4
血液およびリンパ系障害	-										2	(0.06)	2	1	1						1
貧血	-										1	(0.03)	1		1						
再生不良性貧血	-										1	(0.03)	1	1							1
内分泌障害	-										1	(0.03)	1		1						
亜急性甲状腺炎	-										1	(0.03)	1		1						
代謝および栄養障害	10	(2.43)	10	1	9	1					39	(1.16)	40	5	35	3	2				
コントロール不良の糖尿病	3	(0.73)	3	1	2	1					9	(0.27)	9	1	8	1					
低血糖	3	(0.73)	3		3						18	(0.54)	18	2	16	1	1				
食欲減退	2	(0.49)	2		2						2	(0.06)	2	1	1	1					
糖尿病	1	(0.24)	1		1						3	(0.09)	3		3						
高血糖	1	(0.24)	1		1						5	(0.15)	5	1	4		1				
脱水	-										1	(0.03)	1		1						
高尿酸血症	-										2	(0.06)	2		2						
精神障害	-										3	(0.09)	3		3						
不安	-										1	(0.03)	1		1						
幻視	-										1	(0.03)	1		1						
不眠症	-										1	(0.03)	1		1						
神経系障害	-										6	(0.18)	6		6						
アルツハイマー型認知症	-										1	(0.03)	1		1						
注意力障害	-										1	(0.03)	1		1						
浮動性めまい	-										1	(0.03)	1		1						
感覚鈍麻	-										1	(0.03)	1		1						
傾眠	-										1	(0.03)	1		1						
振戦	-										1	(0.03)	1		1						
心臓障害	-										4	(0.12)	4	1	3						1
動悸	-										2	(0.06)	2		2						
プリンツメタル狭心症	-										1	(0.03)	1		1						
右室不全	-										1	(0.03)	1	1							1
血管障害	-										3	(0.09)	3		3						

	合併症（肝機能障害）あり (N=411)							合併症（肝機能障害）なし (N=3358)												
	発現状況		重篤度		重篤事象の転帰			発現状況		重篤度		重篤事象の転帰								
	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	25	(6.08)	29	2	27	1				1	175	(5.21)	220	27	193	9	11	2	1	4
高血圧	-										2	(0.06)	2	2						
低血圧	-										1	(0.03)	1	1						
胃腸障害	1	(0.24)	1	1							39	(1.16)	44	3	41	2	1			
腹部膨満	1	(0.24)	1	1							2	(0.06)	2	2						
腹部不快感	-										2	(0.06)	2	2						
腹痛	-										1	(0.03)	1	1						
下腹部痛	-										1	(0.03)	1	1						
上腹部痛	-										1	(0.03)	1	1						
呼気臭	-										1	(0.03)	1	1						
口唇炎	-										1	(0.03)	1	1						
便秘	-										16	(0.48)	16	16						
下痢	-										5	(0.15)	5	5						
消化不良	-										1	(0.03)	1	1						
胃炎	-										1	(0.03)	1	1						
胃食道逆流性疾患	-										1	(0.03)	1	1						
悪心	-										7	(0.21)	7	1	6	1				
急性膵炎	-										1	(0.03)	1	1			1			
歯痛	-										1	(0.03)	1	1						
嘔吐	-										2	(0.06)	2	1	1	1				
肝胆道系障害	2	(0.49)	2	2							17	(0.51)	18	4	14	1	3			
肝機能異常	2	(0.49)	2	2							11	(0.33)	11	2	9	1	1			
胆嚢炎	-										1	(0.03)	1	1		1				
胆石症	-										1	(0.03)	1	1		1				
肝嚢胞	-										1	(0.03)	1	1						
肝障害	-										4	(0.12)	4	4						
皮膚および皮下組織障害	1	(0.24)	1	1							18	(0.54)	18	18						
皮膚びらん	1	(0.24)	1	1							-									
脱毛症	-										1	(0.03)	1	1						
冷汗	-										1	(0.03)	1	1						

	合併症（肝機能障害）あり (N=411)								合併症（肝機能障害）なし (N=3358)													
	発現状況			重篤度		重篤事象の転帰			発現状況			重篤度		重篤事象の転帰								
	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	25	(6.08)	29	2	27	1				1	175	(5.21)	220	27	193	9	11	2		1	4	
薬効不十分	-										1	(0.03)	1		1							
薬効欠如	-										3	(0.09)	3		3							
異常感	-										1	(0.03)	1		1							
空腹	-										1	(0.03)	1		1							
浮腫	-										2	(0.06)	2		2							
治療効果減弱	-										3	(0.09)	4		4							
口渇	-										1	(0.03)	1		1							
末梢腫脹	-										1	(0.03)	1		1							
臨床検査	7	(1.70)	10		10						30	(0.89)	43	4	39	1	1	2				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(0.97)	4		4						3	(0.09)	3		3							
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.49)	2		2						2	(0.06)	2		2							
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.24)	1		1						5	(0.15)	5		5							
血中ブドウ糖増加	1	(0.24)	1		1						2	(0.06)	2	1	1		1					
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.24)	1		1						1	(0.03)	1		1							
グリコヘモグロビン増加	1	(0.24)	1		1						-											
血中クレアチニン増加	-										6	(0.18)	7	1	6				1			
血中乳酸脱水素酵素増加	-										1	(0.03)	1		1							
血圧低下	-										1	(0.03)	1		1							
拡張期血圧低下	-										1	(0.03)	1		1							
血圧上昇	-										1	(0.03)	1		1							
血中トリグリセリド増加	-										1	(0.03)	1		1							
血中尿素増加	-										5	(0.15)	5	1	4				1			
血中尿酸増加	-										2	(0.06)	3		3							
心電図QT延長	-										1	(0.03)	1	1			1					
高比重リボ蛋白減少	-										2	(0.06)	2		2							
低比重リボ蛋白増加	-										1	(0.03)	1		1							
体重増加	-										1	(0.03)	1		1							
血中アルカリホスファターゼ増加	-										3	(0.09)	3		3							
肝酵素上昇	-										1	(0.03)	1		1							

	合併症（肝機能障害）あり (N=411)							合併症（肝機能障害）なし (N=3358)													
	発現状況		重篤度		重篤事象の転帰			発現状況		重篤度		重篤事象の転帰									
	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	
合計	25	(6.08)	29	2	27	1				1	175	(5.21)	220	27	193	9	11	2		1	4
肝機能検査値上昇	-										1	(0.03)	1	1							

MedDRA-J version 20.0

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としてはLLT、発現日が異なるごとに1件としてカウントした。
重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウントした。

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現率が高い順→PTコード順に表示

Table 6-25 副作用の発現状況と重篤度・転帰（心不全あり）

	合併症（心不全）あり（N=114）										
	発現状況			重篤度		重篤事象の転帰					
	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	11	(9.65)	13	1	12	1					
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.88)	1	1		1					
舌新生物	1	(0.88)	1	1		1					
代謝および栄養障害	2	(1.75)	3		3						
コントロール不良の糖尿病	2	(1.75)	2		2						
低血糖	1	(0.88)	1		1						
神経系障害	1	(0.88)	1		1						
振戦	1	(0.88)	1		1						
心臓障害	1	(0.88)	1		1						
動悸	1	(0.88)	1		1						
胃腸障害	1	(0.88)	1		1						
便秘	1	(0.88)	1		1						
肝胆道系障害	1	(0.88)	1		1						
肝障害	1	(0.88)	1		1						
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(3.51)	4		4						
末梢性浮腫	2	(1.75)	2		2						
浮腫	1	(0.88)	1		1						
治療効果減弱	1	(0.88)	1		1						
臨床検査	1	(0.88)	1		1						
拡張期血圧低下	1	(0.88)	1		1						

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としてはLLT、発現日が異なるごとに1件としてカウントした。

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウントした。

SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現率が高い順→PTコード順に表示

MedDRA-J version 20.0

	1日投与量（通期）50 mg（N=630）							1日投与量（通期）100 mg（N=2475）												
	発現状況		重篤度		重篤事象の転帰			発現状況		重篤度		重篤事象の転帰								
	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	36	(5.71)	42	2	40				1	1	128	(5.17)	165	25	140	10	9	2		4
動悸	-										1	(0.04)	1	1						
血管障害	-										3	(0.12)	3	3						
高血圧	-										2	(0.08)	2	2						
低血圧	-										1	(0.04)	1	1						
胃腸障害	8	(1.27)	8	8							28	(1.13)	31	3	28	2	1			
悪心	3	(0.48)	3	3							3	(0.12)	3	1	2	1				
腹部不快感	1	(0.16)	1	1							1	(0.04)	1	1						
口唇炎	1	(0.16)	1	1							-									
下痢	1	(0.16)	1	1							4	(0.16)	4	4						
胃食道逆流性疾患	1	(0.16)	1	1							-									
歯痛	1	(0.16)	1	1							-									
腹部膨満	-										3	(0.12)	3	3						
腹痛	-										1	(0.04)	1	1						
上腹部痛	-										1	(0.04)	1	1						
呼気臭	-										1	(0.04)	1	1						
便秘	-										13	(0.53)	13	13						
消化不良	-										1	(0.04)	1	1						
胃炎	-										1	(0.04)	1	1						
急性膵炎	-										1	(0.04)	1	1			1			
嘔吐	-										1	(0.04)	1	1		1				
肝胆道系障害	2	(0.32)	2	2							15	(0.61)	16	4	12	1	3			
肝嚢胞	1	(0.16)	1	1							-									
肝機能異常	1	(0.16)	1	1							11	(0.44)	11	2	9	1	1			
胆嚢炎	-										1	(0.04)	1	1		1				
胆石症	-										1	(0.04)	1	1		1				
肝障害	-										3	(0.12)	3	3						
皮膚および皮下組織障害	4	(0.63)	4	4							12	(0.48)	12	12						
湿疹	2	(0.32)	2	2							1	(0.04)	1	1						
そう痒症	2	(0.32)	2	2							2	(0.08)	2	2						

	1日投与量（通期）50 mg（N=630）							1日投与量（通期）100 mg（N=2475）												
	発現状況		重篤度		重篤事象の転帰			発現状況		重篤度		重篤事象の転帰								
	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	36	(5.71)	42	2	40				1	1	128	(5.17)	165	25	140	10	9	2		4
脱毛症	-										1	(0.04)	1	1						
冷汗	-										1	(0.04)	1	1						
薬疹	-										1	(0.04)	1	1						
多汗症	-										1	(0.04)	1	1						
発疹	-										3	(0.12)	3	3						
皮膚びらん	-										1	(0.04)	1	1						
全身性そう痒症	-										1	(0.04)	1	1						
筋骨格系および結合組織障害	-										2	(0.08)	5	4	1	1				3
関節痛	-										1	(0.04)	1	1						1
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	-										1	(0.04)	1	1						1
変形性関節症	-										1	(0.04)	1	1						1
四肢痛	-										1	(0.04)	1	1						
横紋筋融解症	-										1	(0.04)	1	1		1				
腎および尿路障害	2	(0.32)	2	2							5	(0.20)	5	2	3	2				
腎嚢胞	1	(0.16)	1	1							-									
腎不全	1	(0.16)	1	1							1	(0.04)	1	1						
ネフローゼ症候群	-										1	(0.04)	1	1		1				
尿失禁	-										1	(0.04)	1	1						
尿細管間質性腎炎	-										1	(0.04)	1	1		1				
腎機能障害	-										1	(0.04)	1	1						
生殖系および乳房障害	2	(0.32)	2	2							-									
良性前立腺肥大症	1	(0.16)	1	1							-									
勃起不全	1	(0.16)	1	1							-									
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(0.95)	6	6							16	(0.65)	17	17						
倦怠感	2	(0.32)	2	2							1	(0.04)	1	1						
末梢性浮腫	2	(0.32)	2	2							3	(0.12)	3	3						
胸部不快感	1	(0.16)	1	1							-									
空腹	1	(0.16)	1	1							-									
薬効不十分	-										1	(0.04)	1	1						

	1日投与量（通期）50 mg（N=630）							1日投与量（通期）100 mg（N=2475）												
	発現状況		重篤度		重篤事象の転帰			発現状況		重篤度		重篤事象の転帰								
	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	36	(5.71)	42	2	40				1	1	128	(5.17)	165	25	140	10	9	2		4
薬効欠如	-										3	(0.12)	3	3						
異常感	-										1	(0.04)	1	1						
浮腫	-										2	(0.08)	2	2						
治療効果減弱	-										3	(0.12)	4	4						
口渇	-										1	(0.04)	1	1						
末梢腫脹	-										1	(0.04)	1	1						
臨床検査	7	(1.11)	8		8						22	(0.89)	36	4	32	1	1	2		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.32)	2		2						4	(0.16)	4	4						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.16)	1		1						5	(0.20)	5	5						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.16)	1		1						3	(0.12)	3	3						
血中クレアチニン増加	1	(0.16)	1		1						4	(0.16)	5	1	4			1		
血圧低下	1	(0.16)	1		1						-									
肝酵素上昇	1	(0.16)	1		1						-									
肝機能検査値上昇	1	(0.16)	1		1						-									
血中ブドウ糖増加	-										3	(0.12)	3	1	2		1			
血中乳酸脱水素酵素増加	-										1	(0.04)	1	1						
血中トリグリセリド増加	-										1	(0.04)	1	1						
血中尿素増加	-										4	(0.16)	4	1	3			1		
血中尿酸増加	-										2	(0.08)	3	3						
心電図QT延長	-										1	(0.04)	1	1		1				
尿中ブドウ糖陽性	-										1	(0.04)	1	1						
グリコヘモグロビン増加	-										1	(0.04)	1	1						
高比重リポ蛋白減少	-										1	(0.04)	1	1						
低比重リポ蛋白増加	-										1	(0.04)	1	1						
体重増加	-										1	(0.04)	1	1						
血中アルカリホスファターゼ増加	-										1	(0.04)	1	1						

MedDRA-J version 20.0

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、発現症例数としては1例、発現件数としてはLLT、発現日が異なるごとに1件としてカウントした。
重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウントした。SOCは国際合意順、PTはカテゴリ1での発現率が高い順→PTコード順に表示

Figure 6-11 HbA1c の推移

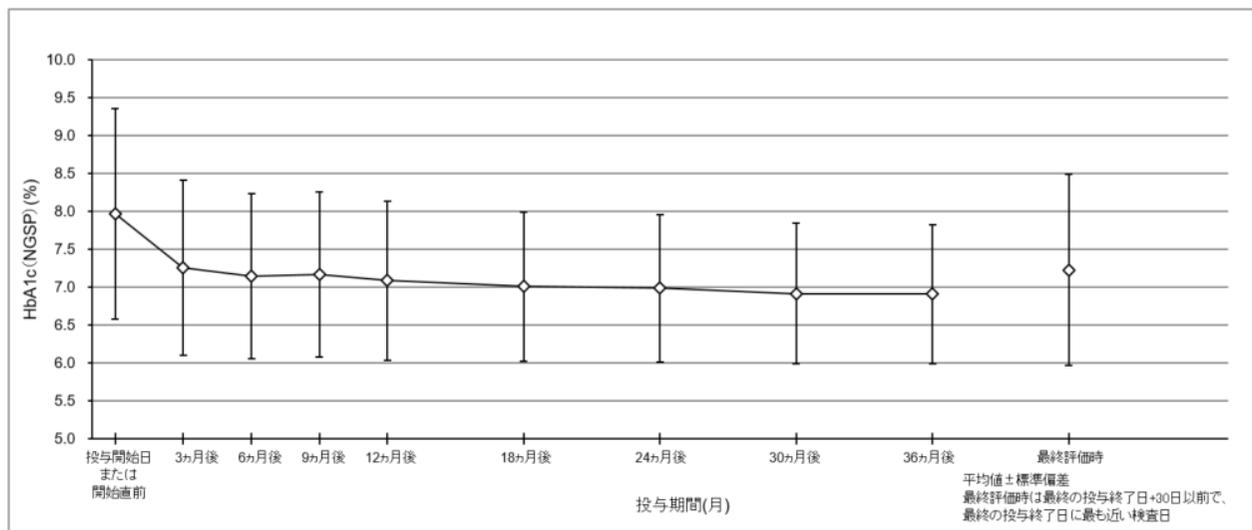


Table 6-27 HbA1c の要約統計量

HbA1c(NGSP) (%)	投与開始日または開始直前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終評価時	ベースラインからの変化量 (最終評価時)	paired-t 検定 (投与開始前と最終評価時)
症例数	3409	3076	2728	2613	2566	1934	1980	1516	1614	3409	3409	p<0.0001
平均値 ± 標準偏差	7.97 ± 1.391	7.26 ± 1.154	7.15 ± 1.091	7.17 ± 1.091	7.09 ± 1.048	7.01 ± 0.980	6.99 ± 0.970	6.92 ± 0.924	6.91 ± 0.914	7.23 ± 1.263	-0.74 ± 1.414	
中央値 [最小 ~ 最大]	7.70 [4.7 ~ 16.6]	6.98 [4.7 ~ 13.9]	6.88 [4.6 ~ 13.2]	6.98 [4.9 ~ 12.8]	6.88 [4.8 ~ 13.4]	6.80 [4.5 ~ 12.3]	6.80 [4.7 ~ 13.6]	6.80 [4.5 ~ 11.7]	6.78 [4.9 ~ 13.3]	6.90 [4.1 ~ 14.3]	-0.60 [-10.6 ~ 6.3]	

※症例数は、各観察時期で測定された症例数を表示した。

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※投与開始日または開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Figure 6-12 空腹時血糖の推移

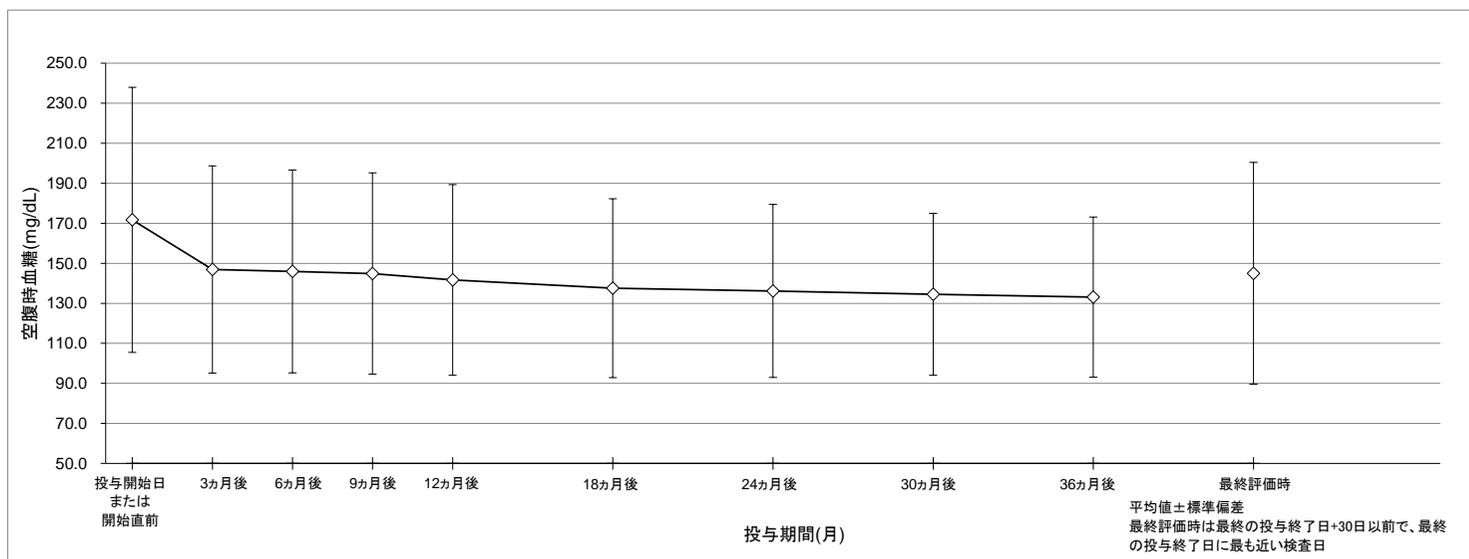


Table 6-28 空腹時血糖の要約統計量

空腹時血糖 (mg/dL)	投与開始日または開始直前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終評価時	ベースラインからの変化量 (最終評価時)	paired-t 検定 (投与開始前と最終評価時)
症例数	1883	1564	1338	1279	1292	883	906	636	704	1883	1883	p<0.0001
平均値±標準偏差	171.7±66.26	146.9±51.77	145.9±50.69	144.9±50.27	141.7±47.67	137.6±44.69	136.2±43.20	134.5±40.48	133.1±40.01	145.0±55.45	-26.7±69.47	
中央値[最小～最大]	155.0 [68～765]	134.0 [41～538]	134.0 [60～553]	132.0 [49～464]	129.5 [37～465]	128.0 [35～510]	126.0 [61～404]	124.0 [54～422]	124.0 [53～417]	130.0 [41～547]	-21.0 [-582～396]	

※症例数は、各観察時期で測定された症例数を表示した。

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※投与開始日または開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Table 6-29 患者背景要因別の血糖コントロール状況（有効性解析対象症例）

患者背景要因	症例数	症例構成比 (%)	有効例数・率			検定結果		
			有効 ^{*1}	無効 ^{*1}	有効率(%)	Fisher	Mann-Whitney	
有効性解析対象症例	3767	100.00%	1824	1943	48.42%	-	-	
性別	男	2040	54.15%	996	1044	48.82%	p= 0.6007	-
	女	1727	45.85%	828	899	47.94%		
年齢	15歳未満	0	0.00%	0	0	-		
	15歳～64歳	1682	44.65%	731	951	43.46%		
	65歳～74歳	1211	32.15%	602	609	49.71%		
	75歳以上	874	23.20%	491	383	56.18%		
年齢（高齢者）	65歳未満	1682	44.65%	731	951	43.46%	p< 0.0001	-
	65歳以上	2085	55.35%	1093	992	52.42%		
罹病期間	5年未満	879	23.33%	485	394	55.18%	-	p< 0.0001
	5年以上-10年未満	726	19.27%	304	422	41.87%		
	10年以上	931	24.71%	387	544	41.57%		
	不明・未記載	1231	32.68%	648	583	52.64%		
合併症（高血圧症）	なし	1494	39.66%	705	789	47.19%	p= 0.2303	-
	あり	2273	60.34%	1119	1154	49.23%		
合併症（脂質異常症）	なし	1571	41.70%	822	749	52.32%	p< 0.0001	-
	あり	2196	58.30%	1002	1194	45.63%		
合併症（腎機能障害）	なし	3527	93.63%	1680	1847	47.63%	p= 0.0002	-
	あり	240	6.37%	144	96	60.00%		
合併症（腎機能障害）の程度 ^{*1}	軽度	91	37.92%	50	41	54.95%		
	中等度	44	18.33%	27	17	61.36%		
	重度	56	23.33%	41	15	73.21%		
	不明・未記載	49	20.42%	26	23	53.06%		
合併症（肝機能障害）	なし	3356	89.09%	1655	1701	49.31%	p= 0.0017	-
	あり	411	10.91%	169	242	41.12%		
合併症（肝機能障害）の程度 ^{*1}	軽度	283	68.86%	107	176	37.81%		

患者背景要因	症例数	症例構成比 (%)	有効例数・率			検定結果		
			有効 ^{*1}	無効 ^{*1}	有効率(%)	Fisher	Mann-Whitney	
有効性解析対象症例	3767	100.00%	1824	1943	48.42%	-	-	
	中等度	31	7.54%	11	20	35.48%		
	不明・未記載	97	23.60%	51	46	52.58%		
合併症（心疾患）	なし	3200	84.95%	1537	1663	48.03%	p= 0.2739	-
	あり	567	15.05%	287	280	50.62%		
合併症（心不全）	なし	3653	96.97%	1775	1878	48.59%	p= 0.2542	-
	あり	114	3.03%	49	65	42.98%		
合併症（心不全）NYHA分類 ^{*2}	I度	73	64.04%	33	40	45.21%		
	II度	31	27.19%	13	18	41.94%		
	III度	6	5.26%	1	5	16.67%		
	IV度	2	1.75%	2	0	100.00%		
	不明・未記載	2	1.75%	0	2	0.00%		
合併症（脳血管障害）	なし	3432	91.11%	1647	1785	47.99%	p= 0.0967	-
	あり	335	8.89%	177	158	52.84%		
BMI	25 kg/m ² 未満	1669	44.31%	834	835	49.97%	p= 0.0184	-
	25 kg/m ² 以上	1325	35.17%	604	721	45.58%		
	不明・未記載	773	20.52%	386	387	49.94%		
糖尿病に対する前治療薬	なし	1704	45.23%	984	720	57.75%	p< 0.0001	-
	あり	2061	54.71%	839	1222	40.71%		
	不明・未記載	2	0.05%	1	1	50.00%		
抗糖尿病薬の併用 ^{*4}	なし	2244	59.57%	1241	1003	55.30%	p< 0.0001	-
	あり	1521	40.38%	582	939	38.26%		
	不明・未記載	2	0.05%	1	1	50.00%		

*1：血糖コントロール状況の主治医判定が「極めて良好（優）」及び「良好（良）」を有効とし、「不十分・不良（可）」、「不可」及び「判定不能」を無効とした。

*2：構成比の分母は該当する合併症が一部の症例数

*3：本剤投与開始12週間前～本剤投与開始前日の期間での使用状況

*4：本剤投与開始時の併用状況

Table 6-30 患者背景要因別のレスポンドアの割合（最終評価時点の HbA1c が 6.9%未満）

患者背景要因		症例数	症例構成比 (%)	レスポンドア*1(%)	
有効性解析対象症例		2577	100.00%	998	38.73%
年齢（高齢者）	65 歳未満	1248	48.43%	444	35.58%
	65 歳以上	1329	51.57%	554	41.69%
罹病期間	5 年未満	564	21.89%	262	46.45%
	5 年以上-10 年未満	540	20.95%	188	34.81%
	10 年以上	673	26.12%	207	30.76%
	不明・未記載	800	31.04%	341	42.63%
BMI	25 kg/m ² 未満	1128	43.77%	457	40.51%
	25 kg/m ² 以上	957	37.14%	345	36.05%
	不明・未記載	492	19.09%	196	39.84%
抗糖尿病薬の併用*2	なし	1365	52.97%	623	45.64%
	あり	1210	46.95%	375	30.99%
	不明・未記載	2	0.08%	0	0.00%

*1：最終評価時点の HbA1c が 6.9%未満の症例をレスポンドアとした。

*2：本剤投与開始時の併用状況

※投与開始時点の HbA1c の値が 7.0%以上で、投与開始日または開始直前、最終評価時の 2 時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Table 6-31 患者背景要因別のレスポンドーの割合（最終評価時点の HbA1c が投与前より 1.0%以上低下）

患者背景要因		症例数	症例構成比 (%)	レスポンドー*1(%)	
有効性解析対象症例		2577	100.00%	1124	43.62%
年齢（高齢者）	65歳未満	1248	48.43%	553	44.31%
	65歳以上	1329	51.57%	571	42.96%
罹病期間	5年未満	564	21.89%	284	50.35%
	5年以上-10年未満	540	20.95%	202	37.41%
	10年以上	673	26.12%	254	37.74%
	不明・未記載	800	31.04%	384	48.00%
BMI	25 kg/m ² 未満	1128	43.77%	506	44.86%
	25 kg/m ² 以上	957	37.14%	418	43.68%
	不明・未記載	492	19.09%	200	40.65%
抗糖尿病薬の併用*2	なし	1365	52.97%	628	46.01%
	あり	1210	46.95%	496	40.99%
	不明・未記載	2	0.08%	0	0.00%

*1：最終評価時点の HbA1c が 6.9%未満の症例をレスポンドーとした。

*2：本剤投与開始時の併用状況

※投与開始時点の HbA1c の値が 7.0%以上で、投与開始日または開始直前、最終評価時の 2 時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Table 6-32 患者背景要因別のレスポンドーの割合（最終評価時点の HbA1c が投与前より低下）

患者背景要因		症例数	症例構成比 (%)	レスポンドー*1(%)	
有効性解析対象症例		2577	100.00%	2020	78.39%
年齢（高齢者）	65歳未満	1248	48.43%	961	77.00%
	65歳以上	1329	51.57%	1059	79.68%
罹病期間	5年未満	564	21.89%	469	83.16%
	5年以上-10年未満	540	20.95%	412	76.30%
	10年以上	673	26.12%	495	73.55%
	不明・未記載	800	31.04%	644	80.50%
BMI	25 kg/m ² 未満	1128	43.77%	906	80.32%
	25 kg/m ² 以上	957	37.14%	734	76.70%
	不明・未記載	492	19.09%	380	77.24%
抗糖尿病薬の併用*2	なし	1365	52.97%	1120	82.05%
	あり	1210	46.95%	900	74.38%
	不明・未記載	2	0.08%	0	0.00%

*1：最終評価時点の HbA1c が投与前より低下した症例をレスポンドーとした。

*2：本剤投与開始時の併用状況

※投与開始時点の HbA1c の値が 7.0%以上で、投与開始日または開始直前、最終評価時の 2 時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Table 6-33 患者背景要因別のレスポンドアの割合（最終評価時点の HbA1c が投与前より増加あるいは不変）

患者背景要因		症例数	症例構成比 (%)	レスポンドア*1(%)	
有効性解析対象症例		2577	100.00%	557	21.61%
年齢（高齢者）	65歳未満	1248	48.43%	287	23.00%
	65歳以上	1329	51.57%	270	20.32%
罹病期間	5年未満	564	21.89%	95	16.84%
	5年以上-10年未満	540	20.95%	128	23.70%
	10年以上	673	26.12%	178	26.45%
	不明・未記載	800	31.04%	156	19.50%
BMI	25 kg/m ² 未満	1128	43.77%	222	19.68%
	25 kg/m ² 以上	957	37.14%	223	23.30%
	不明・未記載	492	19.09%	112	22.76%
抗糖尿病薬の併用*2	なし	1365	52.97%	245	17.95%
	あり	1210	46.95%	310	25.62%
	不明・未記載	2	0.08%	2	100.00%

*1：最終評価時点の HbA1c が投与前より増加あるいは不変の症例をレスポンドアとした。

*2：本剤投与開始時の併用状況

※投与開始時点の HbA1c の値が 7.0%以上で、投与開始日または開始直前、最終評価時の 2 時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Table 6-34 患者背景要因別の最終評価時の HbA1c

患者背景要因		症例数(%)	HbA1c(NGSP 値)(%)				
			投与開始日 (又は開始直前)		最終評価時		
			測定値	測定値		変化量	
			平均値	平均値	平均値の 95%信頼区間	平均値	平均値の 95%信頼区間
有効性解析対象症例		3409 (100.00)	7.97	7.23	7.19 ~ 7.27	-0.74	-0.78 ~ -0.69
性別	男	1854 (54.39)	8.00	7.20	7.14 ~ 7.25	-0.80	-0.86 ~ -0.73
	女	1555 (45.61)	7.93	7.27	7.21 ~ 7.34	-0.66	-0.73 ~ -0.59
年齢 (高齢者)	65 歳未満	1550 (45.47)	8.22	7.39	7.33 ~ 7.46	-0.83	-0.91 ~ -0.75
	65 歳以上	1859 (54.53)	7.76	7.10	7.04 ~ 7.15	-0.66	-0.72 ~ -0.60
合併症 (腎機能障害)	なし	3198 (93.81)	8.00	7.26	7.21 ~ 7.30	-0.75	-0.80 ~ -0.70
	あり	211 (6.19)	7.42	6.86	6.71 ~ 7.01	-0.56	-0.74 ~ -0.38
合併症 (肝機能障害)	なし	3034 (89.00)	7.95	7.21	7.16 ~ 7.25	-0.74	-0.79 ~ -0.69
	あり	375 (11.00)	8.12	7.44	7.30 ~ 7.58	-0.68	-0.83 ~ -0.52
合併症 (心疾患)	なし	2904 (85.19)	8.01	7.25	7.20 ~ 7.29	-0.76	-0.81 ~ -0.71
	あり	505 (14.81)	7.72	7.13	7.02 ~ 7.25	-0.58	-0.70 ~ -0.47
合併症 (心不全)	なし	3311 (97.13)	7.97	7.23	7.19 ~ 7.27	-0.74	-0.79 ~ -0.69
	あり	98 (2.87)	7.89	7.31	6.98 ~ 7.65	-0.58	-0.88 ~ -0.27
BMI	25 kg/m ² 未満	1521 (44.62)	7.92	7.13	7.07 ~ 7.19	-0.79	-0.86 ~ -0.72
	25 kg/m ² 以上	1228 (36.02)	8.07	7.36	7.28 ~ 7.43	-0.72	-0.80 ~ -0.64
	不明・未記載	660 (19.36)	7.88	7.23	7.13 ~ 7.33	-0.66	-0.76 ~ -0.55
糖尿病に対する前治療薬 ^{*1}	なし	1514 (44.41)	7.87	6.94	6.88 ~ 7.00	-0.93	-1.00 ~ -0.86
	あり	1893 (55.53)	8.04	7.46	7.40 ~ 7.52	-0.58	-0.65 ~ -0.52
	不明・未記載	2 (0.06)	7.49	9.18	-12.21 ~ 30.56	1.68	-19.70 ~ 23.07

*1：本剤投与開始 12 週前～本剤投与開始前日の期間での使用状況

※投与開始日または開始直前，最終評価時の 2 時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Figure 6-13 HbA1c の推移 (65 歳以上/65 歳未満)

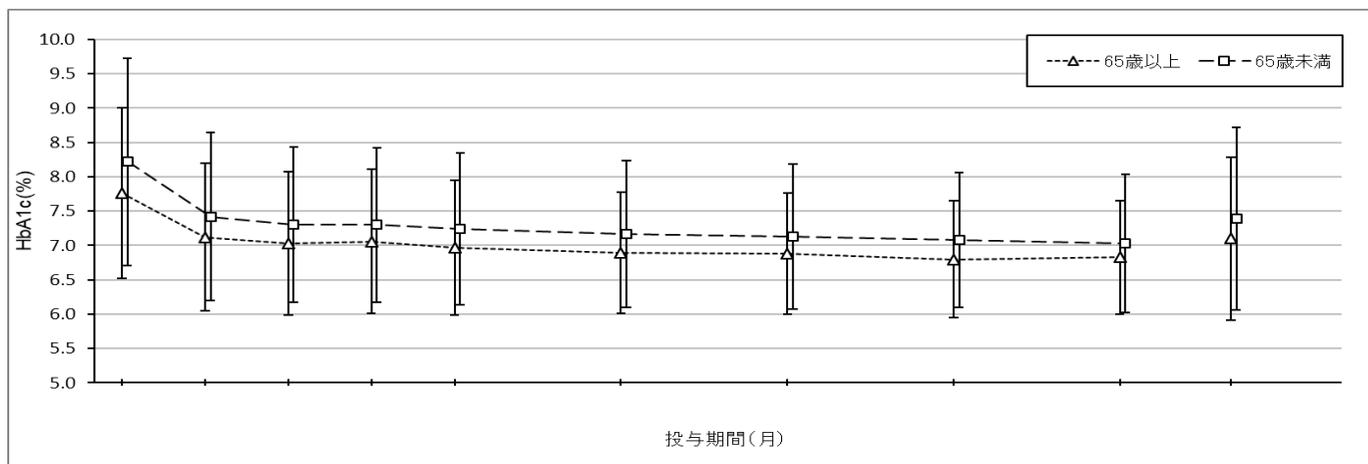


Table 6-35 HbA1c の要約統計量 (65 歳以上/65 歳未満)

HbA1c(NGSP) (%)	有効性解析対象症例	投与開始日または開始直前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終評価時	ベースラインからの変化量 (最終評価時)	paired-t 検定 (投与開始前と最終評価時)	
		症例数	平均値±標準偏差	中央値 [最小～最大]	症例数	平均値±標準偏差	中央値 [最小～最大]	症例数	平均値±標準偏差	中央値 [最小～最大]	症例数			平均値±標準偏差
65 歳以上	症例数	2085	1859	1669	1492	1446	1440	1077	1111	848	906	1859	1859	p<0.0001
	平均値±標準偏差	-	7.76±1.245	7.12±1.072	7.03±1.044	7.06±1.051	6.97±0.982	6.89±0.883	6.88±0.879	6.80±0.854	6.83±0.826	7.10±1.187	-0.66±1.256	
	中央値 [最小～最大]	-	7.59 [5.1 ~ 15.6]	6.88 [4.7 ~ 12.9]	6.78 [4.7 ~ 12.7]	6.88 [4.9 ~ 12.5]	6.78 [4.8 ~ 13.4]	6.70 [4.5 ~ 12.0]	6.70 [4.7 ~ 12.9]	6.69 [4.5 ~ 11.3]	6.70 [4.9 ~ 11.6]	6.80 [4.5 ~ 14.3]	-0.59 [-8.3 ~ 6.3]	
65 歳未満	症例数	1682	1550	1407	1236	1167	1126	857	869	668	708	1550	1550	p<0.0001
	平均値±標準偏差	-	8.22±1.510	7.42±1.225	7.30±1.128	7.30±1.125	7.24±1.109	7.17±1.071	7.13±1.060	7.08±0.987	7.03±1.006	7.39±1.332	-0.83±1.578	
	中央値 [最小～最大]	-	7.80 [4.7 ~ 16.6]	7.19 [4.9 ~ 13.9]	7.08 [4.6 ~ 13.2]	7.08 [4.9 ~ 12.8]	6.98 [4.9 ~ 13.4]	6.90 [5.1 ~ 12.3]	6.90 [5.1 ~ 13.6]	6.90 [5.0 ~ 11.7]	6.80 [5.2 ~ 13.3]	7.08 [4.1 ~ 13.9]	-0.61 [-10.6 ~ 4.9]	

※症例数は、各観察時期で測定された症例数を表示した。

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※投与開始日または開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Figure 6-14 HbA1c の推移 (罹病期間)

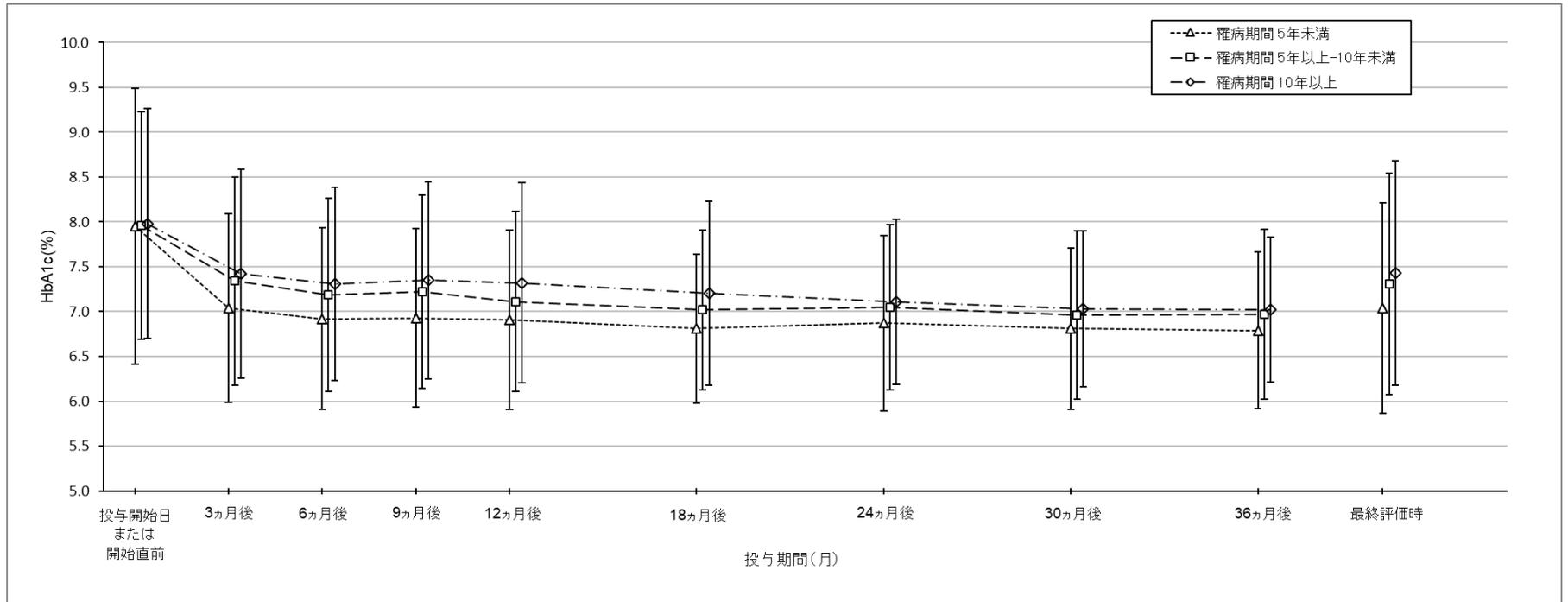


Table 6-36 HbA1cの要約統計量（罹病期間）

HbA1c(N GSP) (%)	有効性解析対象症例		投与開始日 または 開始直前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終評価時	ベースラインからの変化量 (最終評価時)	paired-t検定 (投与開始前と最終評価時)
	症例数													
罹病期間 5年未満	症例数	879	793	713	631	617	607	449	466	362	386	793	793	p<0.0001
	平均値±標準偏差	-	7.95±1.541	7.04±1.055	6.92±1.014	6.93±0.997	6.91±1.000	6.81±0.828	6.87±0.977	6.81±0.900	6.79±0.873	7.04±1.176	-0.91±1.588	
	中央値 [最小～最大]	-	7.59 [5.1～16.6]	6.78 [4.9～13.4]	6.68 [4.6～11.6]	6.78 [4.9～11.7]	6.68 [4.8～13.4]	6.68 [4.9～10.7]	6.68 [5.2～13.6]	6.60 [4.9～11.6]	6.68 [5.2～11.6]	6.70 [5.0～13.4]	-0.70 [-10.6～6.3]	
罹病期間 5年以上-10年未満	症例数	726	676	611	540	531	514	396	405	317	358	676	676	p<0.0001
	平均値±標準偏差	-	7.96±1.269	7.34±1.164	7.19±1.079	7.22±1.080	7.11±1.003	7.02±0.892	7.05±0.920	6.96±0.936	6.97±0.944	7.31±1.233	-0.65±1.257	
	中央値 [最小～最大]	-	7.70 [5.4～14.9]	7.08 [5.4～13.9]	6.98 [5.1～12.5]	6.98 [5.0～12.8]	6.88 [5.1～12.0]	6.80 [4.8～10.4]	6.90 [5.2～10.7]	6.80 [5.1～11.7]	6.88 [4.9～11.9]	7.08 [4.9～13.9]	-0.51 [-6.1～5.0]	
罹病期間 10年以上	症例数	931	853	792	697	665	644	486	478	360	381	853	853	p<0.0001
	平均値±標準偏差	-	7.98±1.284	7.42±1.163	7.31±1.081	7.35±1.101	7.32±1.119	7.20±1.026	7.11±0.924	7.03±0.873	7.02±0.808	7.43±1.251	-0.55±1.268	
	中央値 [最小～最大]	-	7.80 [4.7～15.6]	7.19 [4.7～12.9]	7.08 [4.7～12.2]	7.19 [5.2～12.5]	7.09 [5.1～13.4]	6.99 [4.5～11.6]	7.00 [5.1～12.0]	6.90 [5.0～10.8]	6.90 [5.3～10.4]	7.20 [4.5～14.3]	-0.49 [-8.3～4.1]	

※症例数は、各観察時期で測定された症例数を表示した。

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※投与開始日または開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Figure 6-15 HbA1c の推移（腎機能障害あり／なし）

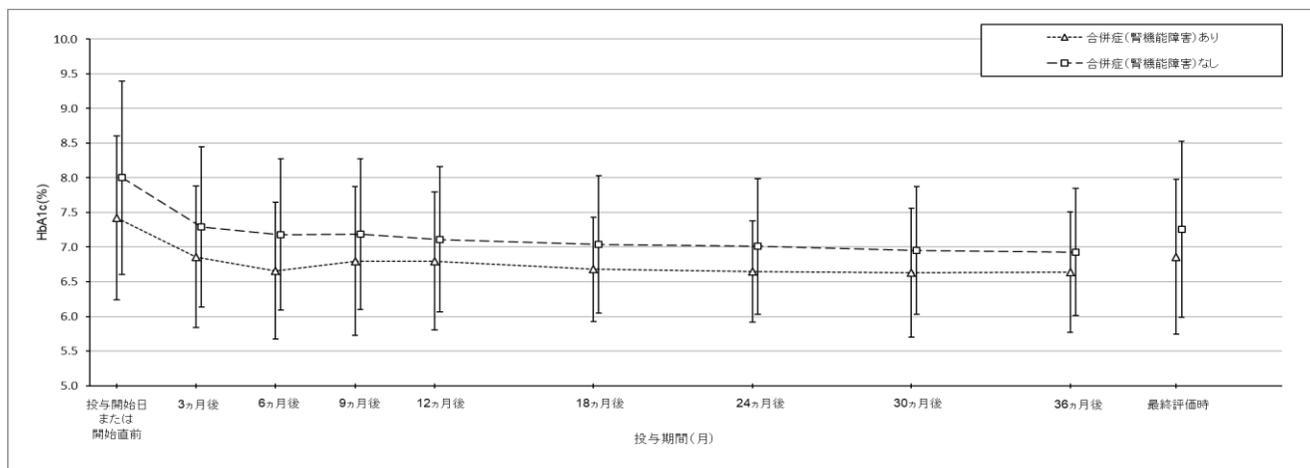


Table 6-37 HbA1c の要約統計量（腎機能障害あり／なし）

HbA1c(NGS P) (%)	有効性解析対象症例		投与開始日または開始直前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終評価時	ベースラインからの変化量 (最終評価時)	paired-t 検定 (投与開始前と最終評価時)
	症例数	240	211	186	174	169	171	134	128	102	100	211	211	
合併症 (腎機能障害) あり	平均値±標準偏差	-	7.42±1.185	6.86±1.023	6.66±0.986	6.80±1.073	6.80±0.999	6.68±0.751	6.65±0.731	6.63±0.931	6.64±0.866	6.86±1.116	-0.56±1.305	p<0.0001
	中央値 [最小～最大]	-	7.19 [4.9～12.0]	6.68 [4.7～12.4]	6.47 [4.6～11.6]	6.57 [4.9～11.8]	6.57 [5.2～11.7]	6.54 [4.5～9.6]	6.59 [5.1～9.4]	6.45 [5.0～11.6]	6.50 [5.3～11.5]	6.68 [4.5～11.5]	-0.41 [-5.6～4.2]	
合併症 (腎機能障害) なし	症例数	3527	3198	2890	2554	2444	2395	1800	1852	1414	1514	3198	3198	p<0.0001
	平均値±標準偏差	-	8.00±1.396	7.29±1.157	7.18±1.090	7.19±1.088	7.11±1.048	7.04±0.991	7.01±0.981	6.95±0.921	6.93±0.915	7.26±1.269	-0.75±1.420	
	中央値 [最小～最大]	-	7.70 [4.7～16.6]	7.08 [4.9～13.9]	6.98 [4.7～13.2]	6.98 [4.9～12.8]	6.88 [4.8～13.4]	6.80 [4.8～12.3]	6.80 [4.7～13.6]	6.80 [4.5～11.7]	6.80 [4.9～13.3]	6.98 [4.1～14.3]	-0.61 [-10.6～6.3]	

※症例数は、各観察時期で測定された症例数を表示した。

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※投与開始日または開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Figure 6-16 HbA1c の推移（肝機能障害あり／なし）

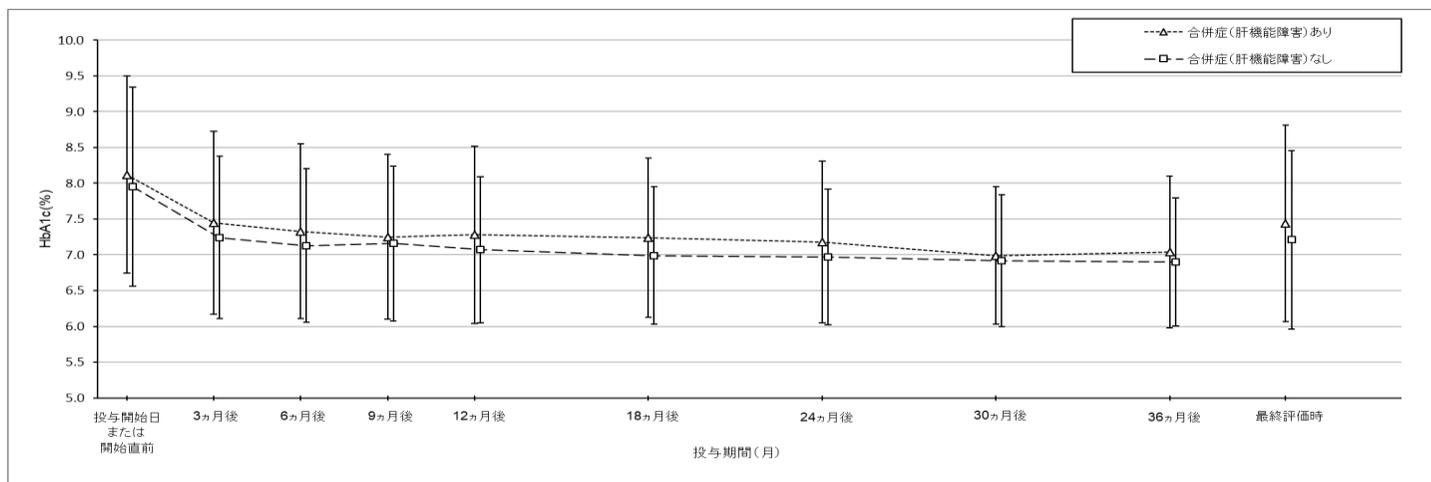


Table 6-38 HbA1c の要約統計量（肝機能障害あり／なし）

HbA1c(NGS P) (%)	有効性解析対象症例	投与開始日または開始直前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終評価時	ベースラインからの変化量 (最終評価時)	paired-t 検定 (投与開始前と最終評価時)
			症例数	平均値±標準偏差	中央値 [最小～最大]	症例数	平均値±標準偏差	中央値 [最小～最大]	症例数	平均値±標準偏差	中央値 [最小～最大]		
合併症 (肝機能障害) あり	症例数	411	375	340	306	297	288	212	200	161	169	375	p<0.0001
	平均値±標準偏差	-	8.12±1.379	7.45±1.279	7.33±1.219	7.25±1.151	7.28±1.239	7.24±1.110	7.18±1.131	6.99±0.961	7.04±1.064	7.44±1.374	
合併症 (肝機能障害) なし	症例数	3356	3034	2736	2422	2316	2278	1722	1780	1355	1445	3034	p<0.0001
	平均値±標準偏差	-	7.95±1.392	7.24±1.135	7.13±1.072	7.16±1.083	7.07±1.019	6.99±0.960	6.97±0.949	6.92±0.920	6.90±0.894	7.21±1.247	
	中央値 [最小～最大]	-	7.90 [5.6～15.6]	7.19 [5.1～11.6]	7.08 [5.1～11.7]	7.08 [5.4～12.7]	6.98 [5.1～13.4]	6.98 [5.1～12.3]	7.00 [5.2～12.3]	6.90 [5.1～10.4]	6.80 [4.9～13.3]	7.20 [4.9～13.4]	-0.50 [-8.3～4.9]
	中央値 [最小～最大]	-	7.59 [4.7～16.6]	6.98 [4.7～13.9]	6.88 [4.6～13.2]	6.90 [4.9～12.8]	6.88 [4.8～12.2]	6.80 [4.5～12.3]	6.80 [4.7～13.6]	6.78 [4.5～11.7]	6.70 [5.2～12.5]	6.90 [4.1～14.3]	-0.61 [-10.6～6.3]

※症例数は、各観察時期で測定された症例数を表示した。

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※投与開始日または開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Figure 6-17 HbA1c の推移（合併症（脂質異常症）あり／なし）

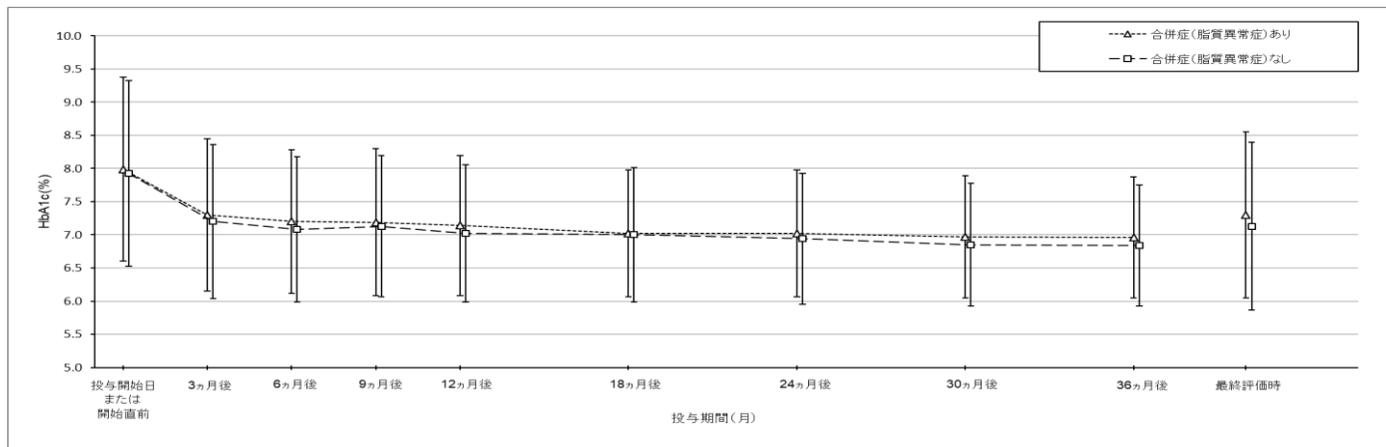


Table 6-39 HbA1c の要約統計量（合併症（脂質異常症）あり／なし）

HbA1c(N GSP)(%)	有効性解析対象症例		投与開始日または開始直前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終評価時	ベースラインからの変化量 (最終評価時)	paired-t 検定 (投与開始前と最終評価時)
	症例数													
合併症 (脂質異常症) あり	症例数	2196	2010	1816	1610	1564	1527	1137	1172	908	979	2010	2010	p<0.0001
	平均値±標準偏差	-	7.99±1.385	7.30±1.149	7.20±1.085	7.19±1.106	7.14±1.054	7.02±0.958	7.02±0.956	6.97±0.919	6.96±0.913	7.30±1.255	-0.69±1.389	
	中央値 [最小～最大]	-	7.70 [4.9～16.6]	7.08 [4.9～13.9]	6.98 [4.8～12.2]	6.98 [5.0～12.8]	6.98 [4.9～13.4]	6.80 [4.5～12.3]	6.88 [5.1～13.6]	6.80 [5.0～11.6]	6.80 [4.9～13.3]	7.00 [4.5～13.9]	-0.58 [-10.6～5.0]	
合併症 (脂質異常症) なし	症例数	1571	1399	1260	1118	1049	1039	797	808	608	635	1399	1399	p<0.0001
	平均値±標準偏差	-	7.93±1.400	7.20±1.159	7.08±1.096	7.13±1.067	7.02±1.035	7.00±1.012	6.94±0.990	6.85±0.928	6.84±0.912	7.13±1.269	-0.80±1.447	
	中央値 [最小～最大]	-	7.59 [4.7～15.0]	6.98 [4.7～13.5]	6.88 [4.6～13.2]	6.88 [4.9～12.5]	6.78 [4.8～12.1]	6.78 [4.8～12.3]	6.78 [4.7～12.9]	6.60 [4.5～11.7]	6.70 [5.2～12.5]	6.88 [4.1～14.3]	-0.61 [-8.7～6.3]	

※症例数は、各観察時期で測定された症例数を表示した。

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※投与開始日または開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Figure 6-18 HbA1c の推移（糖尿病に対する前治療薬 あり／なし）

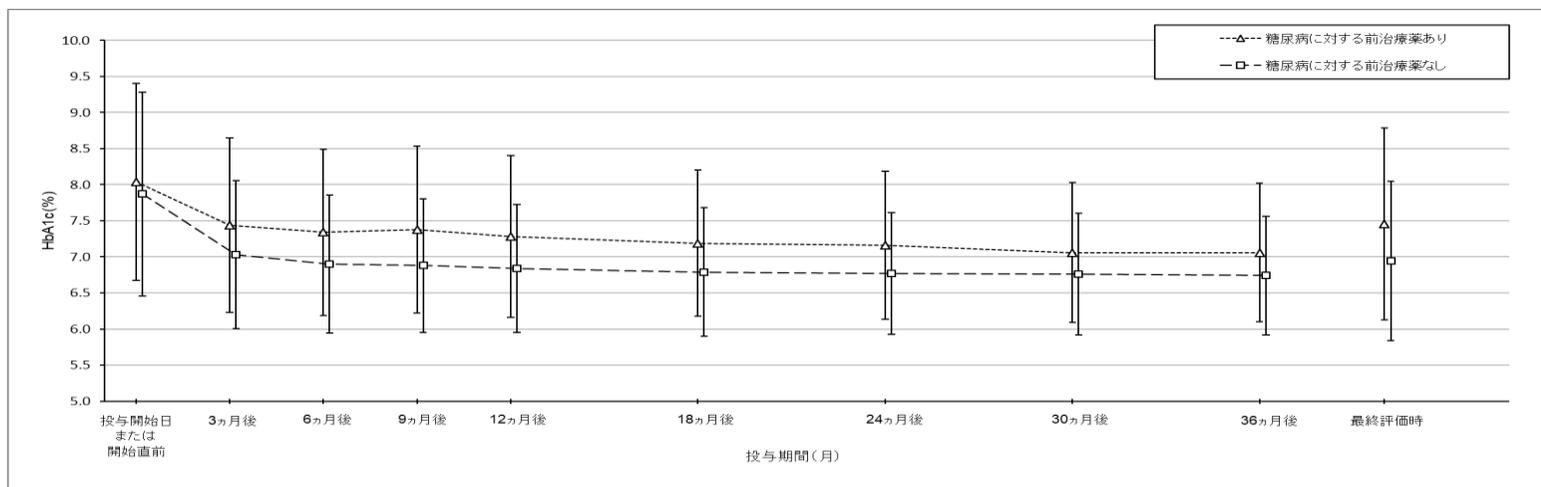


Table 6-40 HbA1c の要約統計量（糖尿病に対する前治療薬 あり／なし）

HbA1c(NGSP)(%)		有効性解析対象症例	投与開始日または開始直前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終評価時	ベースラインからの変化量 (最終評価時)	paired-t 検定 (投与開始前と最終評価時)
糖尿病に対する前治療薬あり	症例数	2061	1893	1735	1536	1484	1443	1081	1113	844	897	1893	1893	p<0.0001
	平均値±標準偏差	-	8.04±1.367	7.44±1.207	7.34±1.150	7.38±1.156	7.28±1.121	7.19±1.012	7.16±1.026	7.06±0.967	7.06±0.959	7.46±1.330	-0.58±1.436	
	中央値 [最小～最大]	-	7.80 [4.7～15.6]	7.19 [4.9～13.9]	7.08 [4.6～13.2]	7.19 [4.9～12.8]	7.08 [4.8～13.4]	7.00 [4.8～12.3]	7.00 [4.8～13.6]	6.90 [4.9～11.7]	6.90 [5.2～13.3]	7.20 [4.6～14.3]	-0.48 [-8.3～6.2]	
糖尿病に対する前治療薬なし	症例数	1704	1514	1340	1191	1128	1122	853	867	672	717	1514	1514	p<0.0001
	平均値±標準偏差	-	7.87±1.416	7.03±1.028	6.90±0.954	6.88±0.926	6.84±0.887	6.79±0.890	6.77±0.845	6.76±0.840	6.74±0.821	6.94±1.105	-0.93±1.357	
	中央値 [最小～最大]	-	7.59 [5.1～16.6]	6.78 [4.7～12.9]	6.68 [4.7～12.2]	6.68 [4.9～12.4]	6.68 [4.8～12.0]	6.57 [4.5～12.3]	6.60 [4.7～11.4]	6.60 [4.5～10.6]	6.60 [4.9～12.5]	6.70 [4.1～12.7]	-0.71 [-10.6～6.3]	

※症例数は、各観察時期で測定された症例数を表示した。

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※投与開始日または開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Figure 6-19 HbA1c の推移 (抗糖尿病薬の併用 あり/なし)

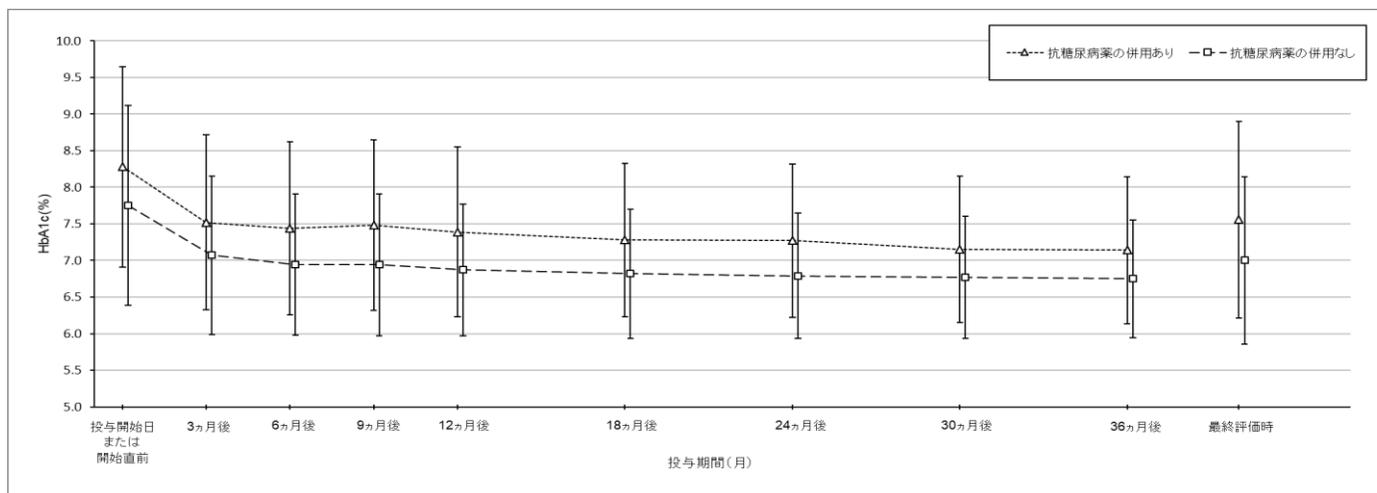


Table 6-41 HbA1c の要約統計量 (抗糖尿病薬の併用 あり/なし)

HbA1c (NGSP)(%)	有効性解析対象症例	投与開始日または開始直前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終評価時	ベースラインからの変化量 (最終評価時)	paired-t 検定 (投与開始前と最終評価時)	
抗糖尿病薬の併用あり	症例数	1521	1414	1300	1156	1107	1074	808	828	628	672	1414	1414	p<0.0001
	平均値±標準偏差	-	8.28±1.369	7.52±1.194	7.44±1.181	7.48±1.166	7.39±1.159	7.28±1.046	7.27±1.050	7.15±1.000	7.14±1.005	7.56±1.343	-0.72±1.514	
	中央値 [最小～最大]	-	8.00 [5.1～15.6]	7.29 [4.9～13.9]	7.19 [4.6～13.2]	7.19 [5.0～12.7]	7.19 [4.9～13.4]	7.10 [5.2～12.3]	7.10 [4.8～13.6]	7.00 [5.0～11.7]	7.00 [5.2～13.3]	7.29 [4.6～14.3]	-0.60 [-8.3～6.2]	
抗糖尿病薬の併用なし	症例数	2244	1993	1775	1571	1505	1491	1126	1152	888	942	1993	1993	p<0.0001
	平均値±標準偏差	-	7.75±1.366	7.07±1.080	6.94±0.965	6.94±0.970	6.87±0.900	6.82±0.881	6.79±0.856	6.77±0.832	6.75±0.805	7.00±1.147	-0.75±1.336	
	中央値 [最小～最大]	-	7.49 [4.7～16.6]	6.88 [4.7～13.5]	6.78 [4.7～12.2]	6.78 [4.9～12.8]	6.68 [4.8～13.4]	6.60 [4.5～12.3]	6.60 [4.7～11.4]	6.60 [4.5～10.6]	6.60 [4.9～12.5]	6.70 [4.1～13.5]	-0.61 [-10.6～6.3]	

※症例数は、各観察時期で測定された症例数を表示した。

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※投与開始日または開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Figure 6-20 HbA1cの要約統計量（心不全あり）

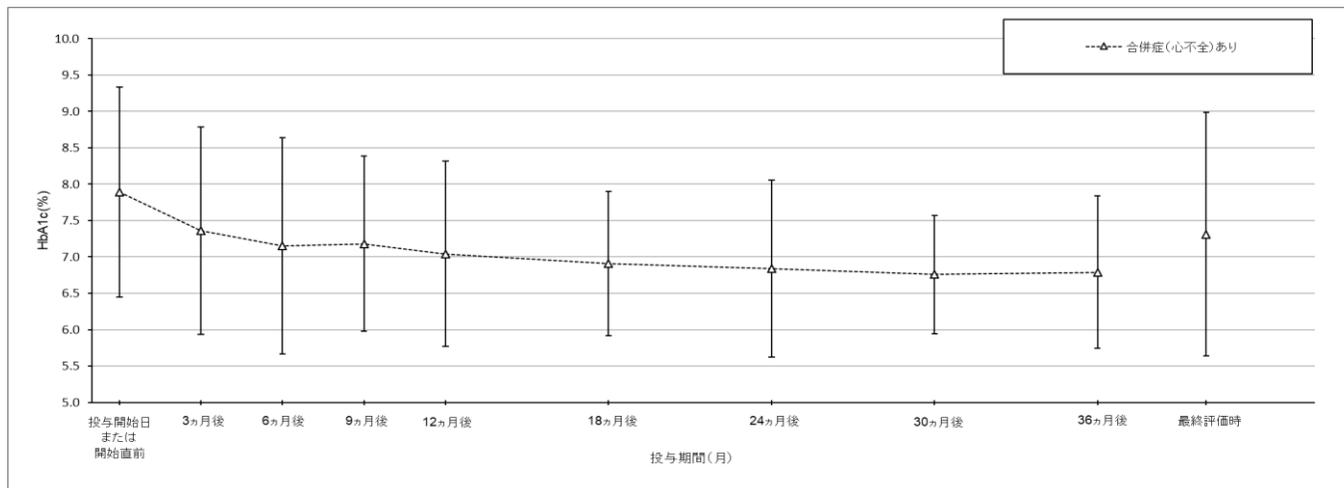


Table 6-42 HbA1cの要約統計量（心不全あり）

HbA1c(NGS P) (%)	有効性解析対象症例	投与開始日または開始直前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終評価時	ベースラインからの変化量 (最終評価時)	paired-t検定 (投与開始前と最終評価時)	
合併症（心不全）あり	症例数	114	98	90	78	75	75	54	57	47	43	98	p=0.0003	
	平均値±標準偏差	-	7.89±1.443	7.36±1.429	7.15±1.486	7.18±1.204	7.04±1.274	6.91±0.990	6.84±1.214	6.76±0.813	6.79±1.045	7.31±1.673		-0.58±1.514
	中央値 [最小～最大]	-	7.59 [5.7～11.7]	6.88 [5.6～12.2]	6.73 [5.3～12.7]	7.00 [5.4～11.4]	6.78 [5.4～12.0]	6.70 [5.6～10.3]	6.60 [5.3～12.9]	6.50 [5.5～8.8]	6.70 [5.5～11.9]	6.80 [5.4～12.9]		-0.64 [-4.0～6.2]

※症例数は、各観察時期で測定された症例数を表示した。

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日

※投与開始日または開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Figure 6-21 HbA1c の推移 (1日投与量 (通期) 50 mg/100 mg)

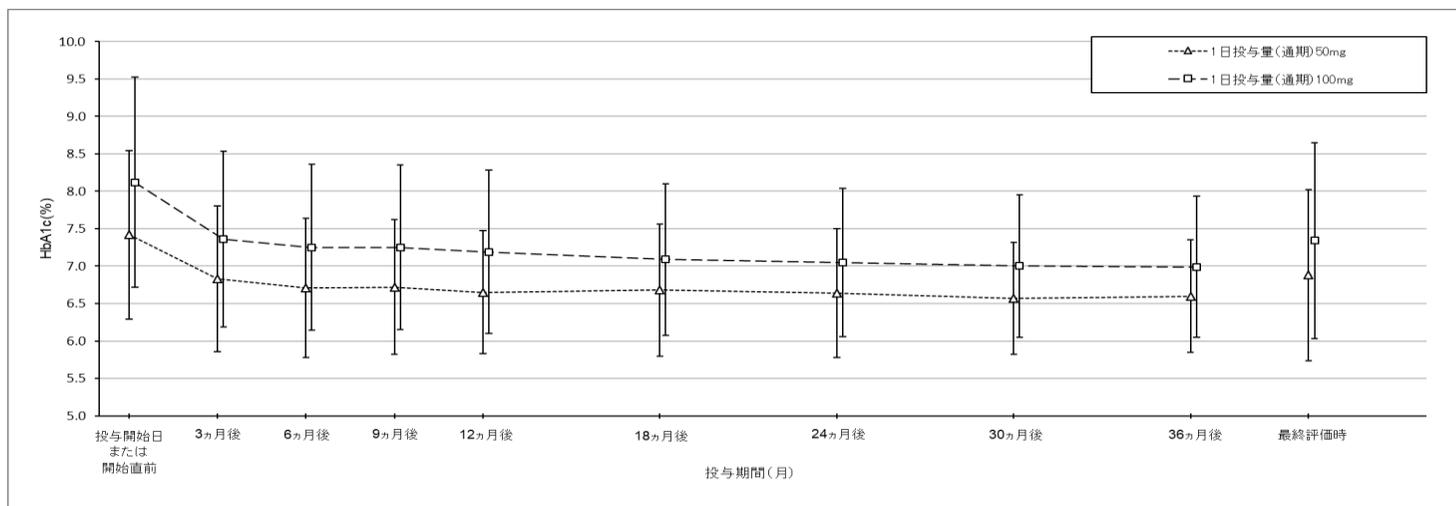


Table 6-43 HbA1c の要約統計量 (1日投与量 (通期) 50 mg/100 mg)

HbA1c(NGS P) (%)	有効性解析対象症例	症例数	投与開始日または開始直前	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	30ヵ月後	36ヵ月後	最終評価時	ベースラインからの変化量 (最終評価時)	paired-t 検定 (投与開始前と最終評価時)
			平均値±標準偏差	中央値 [最小～最大]										
1日投与量 (通期) 50 mg	症例数	629	530	458	407	378	367	262	260	198	205	530	530	p<0.0001
	平均値±標準偏差	-	7.42±1.127	6.83±0.973	6.71±0.929	6.72±0.901	6.65±0.820	6.68±0.884	6.64±0.863	6.57±0.750	6.60±0.749	6.88±1.142	-0.55±1.058	
1日投与量 (通期) 100 mg	症例数	2474	2254	2036	1794	1685	1671	1251	1288	988	1045	2254	2254	p<0.0001
	平均値±標準偏差	-	8.12±1.404	7.36±1.171	7.25±1.110	7.25±1.100	7.19±1.093	7.09±1.012	7.05±0.990	7.00±0.955	6.99±0.944	7.34±1.306	-0.78±1.455	
	中央値 [最小～最大]	-	7.24 [4.7～14.9]	6.68 [4.7～13.5]	6.57 [4.6～12.7]	6.57 [4.9～11.7]	6.47 [4.8～11.0]	6.57 [4.9～11.6]	6.47 [4.7～11.0]	6.50 [4.5～10.1]	6.50 [5.2～11.4]	6.60 [4.5～13.5]	-0.51 [-5.3～3.6]	
	中央値 [最小～最大]	-	7.80 [5.1～16.6]	7.08 [4.9～13.9]	6.98 [4.7～13.2]	7.00 [5.0～12.8]	6.98 [4.9～13.4]	6.88 [4.5～12.3]	6.88 [4.8～12.9]	6.80 [5.0～11.7]	6.80 [4.9～13.3]	7.00 [4.1～13.9]	-0.62 [-10.6～6.2]	

※症例数は、各観察時期で測定された症例数を表示した。

※最終評価時は最終の投与終了日+30日以前で、最終の投与終了日に最も近い検査日
 ※投与開始日または開始直前、最終評価時の2時点の測定値がある症例を評価の対象とした。

Table 6-44 18歳未満の症例一覧

症例 番号	年齢 (歳)	性別	安全 性 解析 対象	本剤の 使用理由	本剤投与状況		有害事象				
					平均1日投与量 (mg)	総実投与期間 (日)	有害事象名 (PT)	重篤度	重篤度 詳細	因果関 係	転帰
00042	16	女	採用	2型糖尿病	100.0	1093	None				

MedDRA-J version 20.0