

**エクア錠特定使用成績調査  
(CLAF237A1402, 2型糖尿病(腎機能障害患者  
での安全性評価))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(CLAF237A1402, 2型糖尿病(腎機能障害患者での安全性評価))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9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。**

ノバルティスファーマ株式会社

## 目 次

目 次 .....	2
表一覧 .....	3
図一覧 .....	4
1 調査の要約 .....	5
2 略語一覧 .....	7
3 結果 .....	8
3.1 対象患者及び施設数 .....	8
3.2 症例構成 .....	8
3.3 患者背景 .....	9
3.4 本剤の投与状況 .....	9
3.4.1 中止症例 .....	10
3.5 安全性 .....	11
3.5.1 有害事象発現状況 .....	11
3.5.2 重篤な有害事象発現状況 .....	11
3.5.3 副作用発現状況 .....	11
3.5.4 死亡例 .....	15
3.5.5 重点調査項目 .....	15
3.5.6 RMP に記載の各種リスク .....	16
3.5.7 患者背景要因別安全性解析 .....	17
3.5.8 その他の安全性 .....	18
3.5.9 特別な背景を有する患者 .....	19
3.6 有効性 .....	20
3.6.1 血糖コントロール状況 .....	20
3.6.2 HbA1c .....	21
3.6.3 空腹時血糖値 .....	22
3.6.4 レスポンダー .....	23
3.6.5 患者背景要因別有効性解析 .....	24
3.6.6 特別な背景を有する患者 .....	25
3.7 その他の解析 .....	26
4 考察 .....	26
4.1 調査結果及び結論 .....	26
4.1.1 安全性 .....	27
4.1.2 有効性 .....	28
4.2 調査方法等の限界 .....	29
4.3 結果の解釈 .....	29
4.4 一般化可能性 .....	30
5 結論 .....	30

6	本文中に含めなかった図表.....	31
---	-------------------	----

## 表一覧

Table 3-1	設立主体別医療機関及び症例数 .....	8
Table 3-2	中止症例数及び中止理由の内訳（安全性解析対象症例） .....	10
Table 3-3	腎機能障害別の副作用発現状況 .....	12
Table 3-4	副作用の発現状況と重篤度・転帰 .....	14
Table 3-5	腎機能障害の程度別 血清クレアチニンの推移（要約統計量） .....	16
Table 3-6	RMPに記載の各種リスクの副作用発現状況 .....	17
Table 3-7	血糖コントロール状況 .....	20
Table 3-8	腎機能障害の程度別 HbA1cの推移（要約統計量） .....	21
Table 3-9	腎機能障害の程度べつ空腹時血糖値の推移（要約統計量） .....	22
Table 3-10	「最終評価時の HbA1c が 6.9%未満」のレスポンドアの割合 .....	23
Table 3-11	「最終評価時の HbA1c が投与前より 1.0%以上低下」のレスポンドアの割合 .....	23
Table 3-12	「最終評価時の HbA1c が投与前より低下」のレスポンドアの割合 .....	23
Table 3-13	「最終評価時の HbA1c が投与前より増加あるいは不変」のレスポンドアの割合 .....	24
Table 6-1	人口統計学的特性及び疾病特性 .....	31
Table 6-2	本剤の投与状況 .....	37
Table 6-3	有害事象の発現状況 .....	38
Table 6-4	患者背景要因別安全性解析（有害事象） .....	41
Table 6-5	腎機能障害別の重篤な有害事象の発現状況 .....	43
Table 6-6	発現時期別の副作用の発現状況 .....	45
Table 6-7	死亡症例一覧 .....	47
Table 6-8	患者背景要因別安全解析 .....	48
Table 6-9	腎機能障害の程度別 血清尿酸の推移（要約統計量） .....	51
Table 6-10	腎機能障害の程度別 尿素窒素の推移（要約統計量） .....	53
Table 6-11	腎機能障害の程度別 Naの推移（要約統計量） .....	55
Table 6-12	腎機能障害の程度別 Kの推移（要約統計量） .....	57
Table 6-13	腎機能障害の程度別 Clの推移（要約統計量） .....	59
Table 6-14	副作用の発現状況と重篤度・転帰（65歳未満／65歳以上） .....	60
Table 6-15	患者背景要因別有効性解析 .....	62
Table 6-16	患者背景要因別最終評価時点のレスポンドアの割合（HbA1cが6.9%未満）.....	63
Table 6-17	患者背景要因別最終評価時点のレスポンドアの割合（HbA1cが投与前より1.0%以上低下）.....	64

Table 6-18	患者背景要因別最終評価時点のレスポンドーの割合(HbA1c が投与前より低下).....	64
Table 6-19	患者背景要因別最終評価時点のレスポンドーの割合(HbA1c が投与前より増加あるいは不変).....	65
Table 6-20	患者背景因子有無別 最終評価時の HbA1c の変化量 .....	66
Table 6-21	罹病期間別 HbA1c の推移 (要約統計量) .....	68

## 図一覧

Figure 3-1	症例構成図 .....	9
Figure 3-2	肝機能障害の程度別 血清クレアチニンの推移.....	16
Figure 3-3	腎機能障害の程度別 HbA1c の推移 .....	21
Figure 3-4	腎機能障害の程度別 空腹時血糖値の推移 .....	22
Figure 6-1	腎機能障害の程度別 血清尿酸の推移 .....	50
Figure 6-2	腎機能障害の程度別 尿素窒素の推移 .....	52
Figure 6-3	腎機能障害の程度別 Na の推移.....	54
Figure 6-4	腎機能障害の程度別 K の推移.....	56
Figure 6-5	腎機能障害の程度別 Cl の推移.....	58
Figure 6-6	罹病期間別 HbA1c の推移.....	67

## 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（腎機能障害患者での安全性評価） （2型糖尿病）
キーワード	エクア錠 50 mg, ビルダグリプチン, 2型糖尿病, 非介入, 腎機能障害
根拠及び背景	エクア錠 50 mg（以下、本剤）の国内外臨床試験では、腎機能障害患者への使用経験が少ない。そのため、腎機能障害患者における本剤の長期投与時の安全性及び有効性の評価・検討を目的とした、調査予定症例数 100 例（安全性解析対象例）、観察期間 1 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	腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に対する本剤長期投与時の安全性及び有効性を確認することを目的とする。
調査デザイン	本調査は、多施設共同、中央登録方式、非介入の製造販売後調査である。調査予定症例数は 100 例（安全性解析対象例）、観察期間は 1 年間とし、本剤投与開始後 1 年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本調査実施の要件とする。予定実施医療機関は、内科、透析内科、循環器内科、代謝内科、糖尿病内科、腎臓内科等を有する医療機関とし、30 施設（1 施設あたり、平均 6 症例）を予定する。
対象患者	本剤の使用経験がなく、「中等度」及び「重度」の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者
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、有害事象、中止・脱落
結果	<p>【調査の概要】</p> <p>2010 年 9 月 1 日から調査を開始し、調査終了日 2017 年 12 月 22 日までに 242 例が登録され、安全性解析対象症例は 234 例、有効性解析対象症例は 234 例であった。</p> <p>【安全性】</p> <p>安全性解析対象症例全体 234 例のうち、副作用は 18 例に 24 件認められ、発現割合は 7.69%（18/234 例）であった。主な SOC は、「代謝及び栄養障害」が 3.42%（8/234 例）と発現割合が最も高く、次いで「臨床検査」が 2.99%（7/234 例）であった。主な PT は、高血糖が 3 件と最も多く、次いで食欲減退、腎不全、血中クレアチニン増加、及び尿中ブドウ糖陽性が各 2 件であった。</p> <p>腎機能障害が中等度の症例 117 例に副作用は 8 例 11 件認められ、発現割合は 6.84%であった。また、腎機能障害が重度の症例 117 例に副作用は 10 例 13 件認められ、発現割合は 8.55%であった。主な SOC は、腎機能障害が中等度の症例で「臨床検査」が 4.27%（5/117 例）、次いで「代謝及び栄養障害」が 1.71%（2/117 例）で最も高かった。腎機能障害が重度の症例では「代謝及び栄養障害」が 5.13%（6/117 例）、次いで「臨床検査」が 1.71%（2/117 例）であった。</p>

	<p><b>【有効性】</b></p> <p>有効性解析対象症例 231 例で、主治医判定による血糖コントロール状況は、良好（良）以上は 69.70%（161/231 例）であり、不十分・不良（可）以下は 30.30%（70/231 例）であった。</p>
考察	本調査の安全性及び有効性に関する検討結果から、現状の添付文書での注意喚起の修正や追加の必要性は示唆されなかった。
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)
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PT	Preffered Term	基本語
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SU	Sulfonyleurea	スルホニルウレア

### 3 結果

調査開始時（2010年9月1日）より調査終了日（2017年12月22日）までに得られたデータに基づき、調査結果を詳述した。

#### 3.1 対象患者及び施設数

本調査の症例登録は2010年9月～2012年9月の期間で実施した。登録期間中に242例が登録され、53施設から237例の調査票を収集し固定した。本報告における集計結果は、この調査票固定症例を集計対象とした。

調査票固定症例における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「分類 F：開業医・診療所」に分類した。

主な設立主体の内訳は、分類 A が 19 施設（35.85%）で 89 症例（37.55%）と最も多く、次いで分類 D が 13 施設（24.53%）で 62 症例（26.16%）であった。

**Table 3-1 設立主体別医療機関及び症例数**

設立主体分類	設立主体	医療機関数*1 (%)	症例数 (%)
全体		53	237
A	国立・府県立・市立・私立大学病院	19 (35.85)	89 (37.55)
B	厚生労働省開設の国立病院	8 (15.09)	35 (14.77)
C	都道府県立・市町村立病院	2 (3.77)	13 (5.49)
D	A～C 以外の公的病院	13 (24.53)	62 (26.16)
E	A～D 以外の法人・個人等の開設病院	9 (16.98)	31 (13.08)
F	開業医・診療所	2 (3.77)	7 (2.95)

\*1 施設数でのカウント、診療課毎にはカウントせず

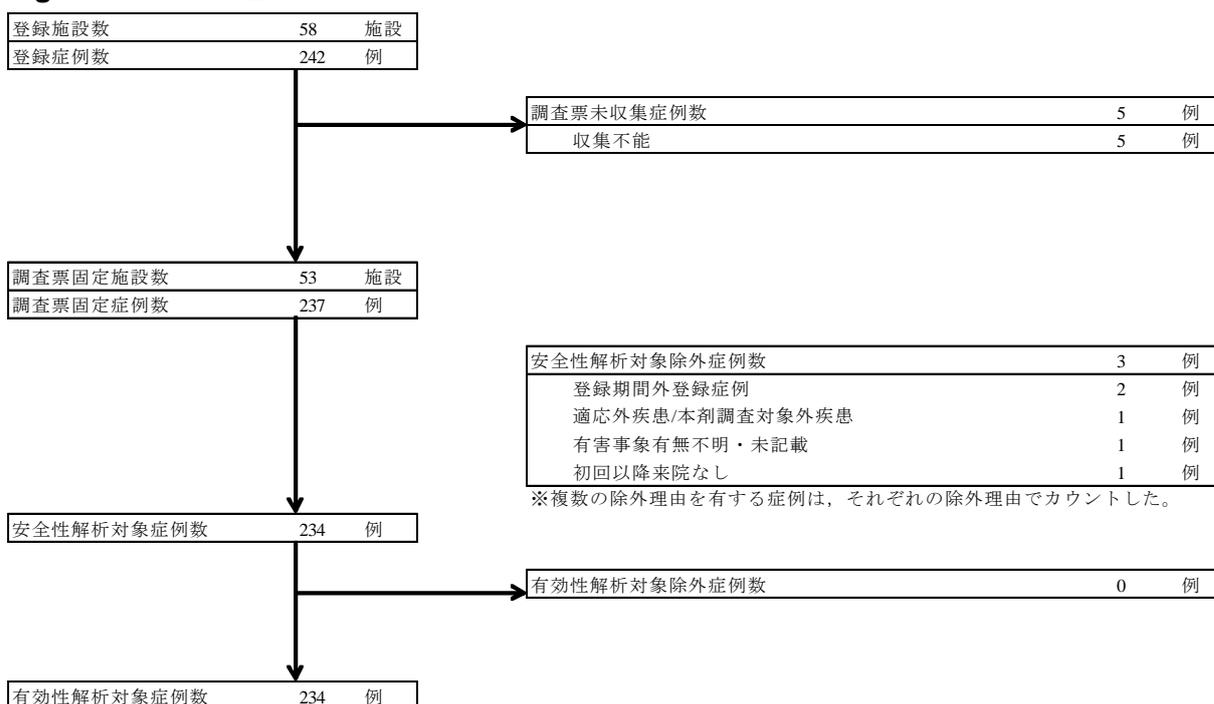
#### 3.2 症例構成

症例構成図を **Figure 3-1** に示す。

登録症例 242 例のうち、調査票収集不能症例 5 例を除く、237 例を調査票固定症例とした。

安全性解析対象症例は、調査票固定症例数 237 例から、登録期間外登録症例（登録票に記載された本剤投与開始日が修正され、調査票の本剤投与開始日が登録基準を満たさない症例）2 例、適応外疾患/本剤調査対象外疾患 1 例（本剤使用理由が「2 型糖尿病」以外の症例）など計 3 例の安全性解析除外症例を除いた 234 例とした。安全性解析対象症例から有効性解析対象除外される症例はなく、有効性解析対象症例数は 234 例とした。

なお、安全性解析対象症例の除外理由が複数ある場合は重複してカウントしている。

**Figure 3-1 症例構成図**

### 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人口統計学的特性及び疾患特性を [Table 6-1](#) に示す。

性別は男性の割合が 71.37% (167/234 例) であり、男性が多数を占めていた。年齢は、65 歳以上の患者が 72.65% (170/234 例) を占めており、18 歳未満及び 15 歳未満の患者は確認されなかった。腎機能障害の程度の内訳では、中等度と重度が各 50.00% (117/234 例) で同数であった。本剤投与開始時の HbA1c (%) の平均値±標準偏差は安全性解析対象症例の全体で  $7.03 \pm 0.977\%$  であった。腎機能障害が中等度の症例の本剤投与開始時の HbA1c の平均値±標準偏差は  $7.24 \pm 0.896\%$  で、区分別では 7.0 以下が最も多く 42.74% (50/117 例) であり、腎機能障害が重度の症例の本剤投与開始時の HbA1c (%) の平均値±標準偏差は  $6.81 \pm 1.016$  で、区分別では 7.0 以下が最も多く 49.57% (58/117 例) であった。肝障害、心疾患、及び脳血管障害の合併ありの症例は、それぞれ 4.70% (11/234 例)、38.46% (90/234 例)、14.96% (35/234 例) であった。本剤投与開始時に本剤以外の抗糖尿病薬の併用ありの症例は 18.38% (43/234 例) であり、SU 剤を併用していた症例は 12.39% (29/234 例) であった。

なお、有効性解析対象症例は安全性解析対象症例と同集団のため、人口統計学的特性及び疾患特性も同じ結果であった。

### 3.4 本剤の投与状況

安全性解析対象症例 234 の本剤の投与状況を [Table 6-2](#) に示す。

本剤総投与期間の平均値±標準偏差は40.94±17.799週、中央値（最小値～最大値）は52.14週（0.1～52.1週）であった。52週以上が65.38%（153/234例）と最も多く分布しており、半数以上の症例が本調査の52週の観察期間及び本剤投与を完了した症例であった。

また、本剤1日平均投与量の平均値±標準偏差は66.89±24.477mg、中央値（最小値～最大値）は50mg（25.0～100.0mg）であった。50mg以上100mg未満の割合が63.68%（149/234例）と多く、次いで100mgの割合が28.63%（67/234例）と分布していた。腎機能障害の程度別では、腎機能障害が中等度の症例の本剤1日平均投与量は75.60±23.537mg、中央値（最小値～最大値）は78.49（50.0～100.0）であり、50mg以上100mg未満の割合が57.26%（67/117例）と最も多かった。重度の症例では、本剤1日平均投与量は58.11±22.248mg、中央値（最小値～最大値）は50.00（25.0～100.0）であり、50mg以上100mg未満の割合が70.09%（82/117例）と最も多かった。

本剤投与開始時の1日投与量は、50mgの割合が63.25%（148/234例）と多く、100mgの割合は30.77%（72/234例）であった。腎機能障害の程度別では、腎機能障害が中等度の症例の50mgの割合が52.99%（62/117例）、100mgの割合は47.01%（55/234例）であり、重度の症例では50mgの割合が73.50%（86/117例）、100mgの割合は14.53%（17/117例）であった。1日50mgから開始した症例が多く、腎機能障害が重度の方がその割合は高いことから、多くの症例が、添付文書に記載されている通り、1日50mgから開始をするなど慎重に本剤を投与していたことが示唆された。

### 3.4.1 中止症例

安全性解析対象症例の中止症例数及びその理由の内訳をTable 3-2に示す。

中止・脱落した症例は32.05%（75/234例）であり、主な理由別では「転院」が9.83%（23/234例）、「有害事象の発現」が8.97%（21/234例）、「効果が不十分」が6.84%（16/234例）であった。また、3.42%（8/234例）は「治療効果が十分」によるものであった。

**Table 3-2 中止症例数及び中止理由の内訳（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	234	-
中止・脱落合計	75	32.05%
転院	23	9.83%
有害事象の発現	21	8.97%
効果が不十分	16	6.84%
治療効果が十分	8	3.42%
途中より来院せず	7	2.99%
その他	6	2.56%
患者・家族の希望	1	0.43%

※中止・脱落理由は重複集計とした。

## 3.5 安全性

安全性解析対象症例 234 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 有害事象発現状況

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 234 例のうち、有害事象は 60 例に 127 件認められ、有害事象の発現割合は 25.64% (60/234 例) であった。主な SOC 別では、「代謝および栄養障害」が 8.97% (21/234 例) と発現割合が最も高く、次いで「臨床検査」が 6.84% (16/234 例) であった。主な PT 別では、高カリウム血症が 7 件と最も多く、次いで血中クレアチニン増加が 5 件であった。

また、安全性解析対象症例の患者背景要因別有害事象発現状況を [Table 6-4](#) に示す。主な患者背景要因の有害事象発現割合は、性別で男性 23.35% (39/167 例)、女性 31.34% (21/67 例) であり、年齢（高齢者）で 65 歳未満 15.63% (10/64 例)、65 歳以上 29.41% (50/170 例) であった。また、糖尿病に対する前治療薬の有無で「なし」22.14% (29/131 例)、「あり」30.10% (31/103 例) であり、抗糖尿病薬の併用の有無で「なし」25.13% (48/191 例)、「あり」27.91% (12/43 例) であった。

### 3.5.2 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例全体及び腎機能障害の程度別の重篤な有害事象の発現状況を [Table 6-5](#) に示す。

安全性解析対象症例全体 234 例のうち、重篤な有害事象は 27 例 43 件認められ、発現割合は 11.54% (27/234 例) であった。主な SOC 別では、「感染症および寄生虫症」及び「腎および尿路障害」が各 2.56% (6/234 例) と発現割合が最も高く、次いで「心臓障害」及び「胃腸障害」が各 2.14% (5/234 例) であった。主な PT 別では、腎不全が 3 件と最も多く、次いで胃腸出血、肺炎及び高カリウム血症が各 2 件であった。

腎機能障害が中等度の 117 例では、重篤な有害事象は 14 例 24 件認められ、発現割合は 11.97% (14/117 例) であった。また、腎機能障害が重度の 117 例に重篤な有害事象は 13 例 19 件認められ、発現割合は 11.11% (13/117 例) であった。主な SOC 別では、腎機能障害が中等度の症例で「胃腸障害」が 3.42% (4/117 例) で最も高く、次いで「神経系障害」が 2.56% (3/117 例) であった。腎機能障害が重度の症例では「感染症および寄生虫症」及び「腎および尿路障害」が各 3.42% (4/117 例) で最も高く、次いで「心臓障害」が 2.56% (3/117 例) であった。その他の重篤な有害事象は、1 件から 2 件と発現件数が少なく、腎機能障害の重度と中等度で違いは認められなかった。

### 3.5.3 副作用発現状況

安全性解析対象症例全体及び腎機能障害の程度別の副作用発現状況を [Table 3-3](#) に示す。

安全性解析対象症例全体 234 例のうち、副作用は 18 例に 24 件認められ、発現割合は 7.69% (18/234 例) であった。主な SOC 別では、「代謝および栄養障害」が 3.42% (8/234 例) と発現

割合が最も高く、次いで「臨床検査」が 2.99% (7/234 例) であった。主な PT 別では、高血糖が 3 件と最も多く、次いで食欲減退、腎不全、血中クレアチニン増加、及び尿中ブドウ糖陽性が各 2 件であった。

腎機能障害が中等度の症例 117 例に副作用は 8 例 11 件認められ、発現割合は 6.84% であった。また、腎機能障害が重度の症例 117 例に副作用は 10 例 13 件認められ、発現割合は 8.55% であった。主な SOC は、腎機能障害が中等度の症例で「臨床検査」が 4.27% (5/117 例) で最も高く、次いで「代謝および栄養障害」が 1.71% (2/117 例) であった。腎機能障害が重度の症例では「代謝および栄養障害」が 5.13% (6/117 例)、次いで「臨床検査」が 1.71% (2/117 例) であった。

発現時期別の副作用発現状況を Table 6-6 に示す。発現時期は、本剤投与後 0 週以上 1 週未満、1 週以上 4 週未満、4 週以上 24 週未満、24 週以上 52 週未満、及び 52 週以上で分類し、同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は、最初に発現した時期にカウントした。副作用の発現は、本剤投与開始後 1 週以上 4 週未満で 1.28% (3/234 例)、4 週以上 24 週未満で 3.85% (9/234 例)、24 週以上 52 週未満で 3.68% (7/190 例) に認められ、本剤投与後 0 週以上 1 週未満及び 52 週以上では副作用の発現を認めなかった。

発現時期別で主な副作用 (PT) をみると、本剤投与開始 1 週以上 4 週未満で高血糖が 2 件、本剤投与後 4 週以上 24 週未満で食欲減退が 2 件、本剤投与開始 24 週以上 52 週未満で尿中ブドウ糖陽性が 2 件認められ、これら以外の PT は各期間で 1 件ずつの発現であった。本剤を長期投与するに従って、副作用の発現が増加する傾向を認めず、PT 別でも各期間で発現件数が顕著に上昇した副作用は無かった。

**Table 3-3 腎機能障害別の副作用発現状況**

	腎機能障害の程度		合 計
	中等度	重度	
調査施設数	46	39	53
調査症例数	117	117	234
副作用の発現症例数	8	10	18
副作用の発現件数	11	13	24
副作用の発現症例率	6.84	8.55	7.69
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
代謝および栄養障害	2 (1.71)	6 (5.13)	8 (3.42)
高血糖	-	3 (2.56)	3 (1.28)
食欲減退	-	2 (1.71)	2 (0.85)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.85)	-	1 (0.43)
低血糖	-	1 (0.85)	1 (0.43)
高アマラーゼ血症	1 (0.85)	-	1 (0.43)
胃腸障害	1 (0.85)	1 (0.85)	2 (0.85)
腹部膨満	-	1 (0.85)	1 (0.43)
上腹部痛	1 (0.85)	-	1 (0.43)
消化不良	-	1 (0.85)	1 (0.43)

	腎機能障害の程度		合 計
	中等度	重度	
調査施設数	46	39	53
調査症例数	117	117	234
副作用の発現症例数	8	10	18
副作用の発現件数	11	13	24
副作用の発現症例率	6.84	8.55	7.69
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）		
肝胆道系障害	1 (0.85)	1 (0.85)	2 (0.85)
胆石症	1 (0.85)	-	1 (0.43)
肝機能異常	-	1 (0.85)	1 (0.43)
腎および尿路障害	1 (0.85)	1 (0.85)	2 (0.85)
腎不全	1 (0.85)	1 (0.85)	2 (0.85)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1 (0.85)	1 (0.43)
末梢性浮腫	-	1 (0.85)	1 (0.43)
臨床検査	5 (4.27)	2 (1.71)	7 (2.99)
血中クレアチニン増加	2 (1.71)	-	2 (0.85)
尿中ブドウ糖陽性	2 (1.71)	-	2 (0.85)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	1 (0.85)	1 (0.43)
血中トリグリセリド増加	1 (0.85)	-	1 (0.43)
グリコヘモグロビン増加	-	1 (0.85)	1 (0.43)
リパーゼ増加	1 (0.85)	-	1 (0.43)

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。

### 3.5.3.1 重篤な副作用

副作用の発現状況と重篤度・転帰を Table 3-4 に示す。本調査で認められた重篤な副作用は PT 別で高アミラーゼ血症，胆石症，腎不全及びリパーゼ増加の 4 件であり，転帰は腎不全が未記載で，その他はいずれも回復であった。高アミラーゼ，胆石症及びリパーゼは同一症例（症例番号：1）であり，腎機能障害が中程度の症例であった。腎不全が発現した症例は，腎機能障害が重度の症例であった。当該症例（症例番号：2）について，詳細を以下に記す。

- 症例番号：2（78歳，男性）

腎機能障害の程度：重度

合併症：高血圧症，脂質異常症，慢性腎不全，高尿酸血症，心疾患，脳梗塞，白内障，緑内障

投与開始日：2011年10月28日

中止日：2012年7月9日（有害事象の発現及び治療効果が十分のため）

本剤以外の抗糖尿病薬の併用：なし

副作用：腎不全（発現日：2012年6月27日，転帰：不明（未記載））

副作用の経過：慢性腎不全を有しており，本剤投与開始後，定期的に腎機能検査を実施し，経過観察を行うが，投与開始前 2.44 mg/dL であった血清クレアチニンが本剤投与 3 ヶ月後では 2.79 mg/dL，6 ヶ月後では 3.47 mg/dL となり，本剤投与中止時には 8.04 mg/dL まで悪化した。慢性腎不全進行の為，血液透析を導入，「腎不全」と診断された。調査票記載内容について再調査を実施するも本剤との因果関係及び転帰の情報は得られなかった。そのため，「腎不全」を副作用として取り扱い，転帰は「不明（未記載）」とした。

**Table 3-4 副作用の発現状況と重篤度・転帰**

	全体 (N=234)									
	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	18 (7.69)	24	4	20	3					1
代謝および栄養障害	8 (3.42)	8	1	7	1					
高血糖	3 (1.28)	3		3						
食欲減退	2 (0.85)	2		2						
コントロール不良の糖尿病	1 (0.43)	1		1						
低血糖	1 (0.43)	1		1						
高アミラーゼ血症	1 (0.43)	1	1		1					
胃腸障害	2 (0.85)	3		3						
腹部膨満	1 (0.43)	1		1						
上腹部痛	1 (0.43)	1		1						
消化不良	1 (0.43)	1		1						
肝胆道系障害	2 (0.85)	2	1	1	1					
胆石症	1 (0.43)	1	1		1					
肝機能異常	1 (0.43)	1		1						
腎および尿路障害	2 (0.85)	2	1	1						1
腎不全	2 (0.85)	2	1	1						1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.43)	1		1						
末梢性浮腫	1 (0.43)	1		1						
臨床検査	7 (2.99)	8	1	7	1					
血中クレアチニン増加	2 (0.85)	2		2						
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.85)	2		2						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.43)	1		1						
血中トリグリセリド増加	1 (0.43)	1		1						

	全体 (N=234)										
	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
グリコヘモグロビン増加	1 (0.43)	1		1							
リパーゼ増加	1 (0.43)	1	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、発現日が異なる毎に 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 での発現割合が高い順→PT コード順に表示

### 3.5.4 死亡例

死亡症例一覧を [Table 6-7](#) に示す。一部情報が得られていない項目については、空欄とした。安全性解析対象症例 234 例のうち、死亡例は 7 例認められたが、発現した有害事象と本剤との因果関係は全て「関連なし」であった。

### 3.5.5 重点調査項目

本調査では、血清クレアチニンを重点調査項目として設定した。

#### 3.5.5.1 血清クレアチニン

安全性解析対象症例 234 例のうち、投与開始前及び最終評価時の血清クレアチニンの検査結果を有する症例 54 例について、腎機能障害の程度別の血清クレアチニンの推移と要約統計量を [Figure 3-2](#) 及び [Table 3-5](#) に示す。

該当症例全体 54 例の血清クレアチニンの平均値±標準偏差は、投与開始前  $2.33 \pm 1.836$  mg/dL に対し投与開始 12 ヶ月後  $2.78 \pm 2.362$  mg/dL であり、投与開始前から投与開始 12 ヶ月後にかけて、僅かながら上昇傾向が認められた。また投与開始前から最終評価時の変化量は、 $0.28 \pm 0.913$  mg/dL であった ( $p=0.0265$ )。腎機能障害の程度別では、腎機能障害が中等度の 38 例の投与開始前の平均値は  $1.57 \pm 0.443$  mg/dL であり、投与開始前から最終評価時の変化量は  $0.28 \pm 0.551$  mg/dL ( $p=0.0039$ ) であった。腎機能障害が重度の 16 例の投与開始前の平均値は  $4.15 \pm 2.539$  mg/dL であり、投与開始前から最終評価時の変化量は  $0.30 \pm 1.481$  mg/dL ( $p=0.4268$ ) であった。腎機能障害の程度によらず同程度の変化量で、いずれも統計学的に有意な変動は認められなかった。

Figure 3-2 肝機能障害の程度別 血清クレアチニンの推移

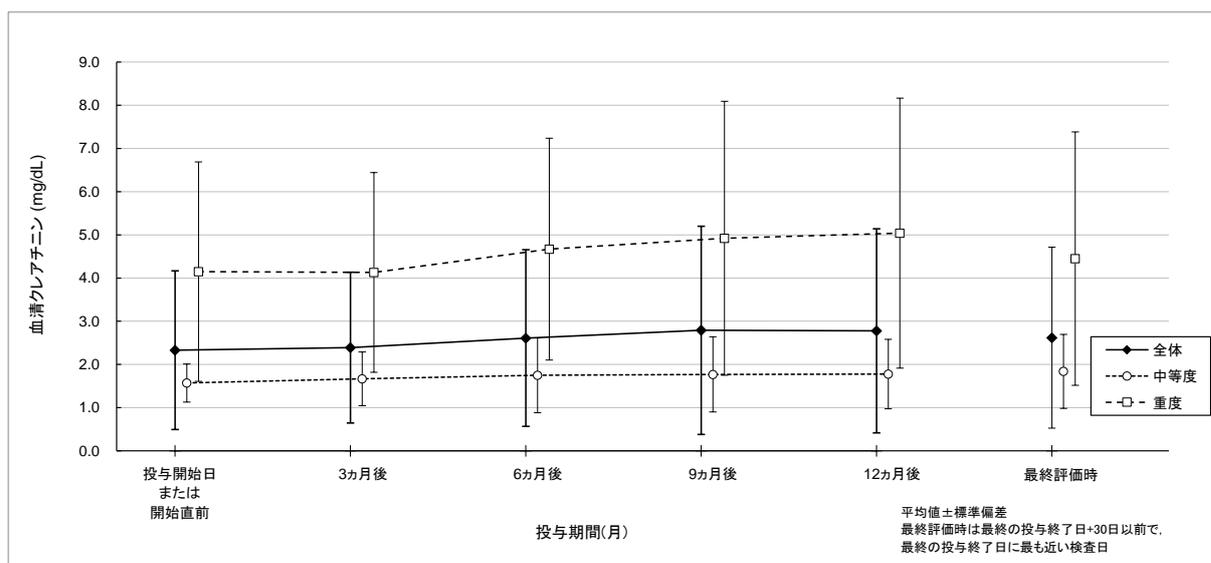


Table 3-5 腎機能障害の程度別 血清クレアチニンの推移（要約統計量）

血清クレアチニン (mg/dL)	安全性解析対象症例		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	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										
全体	症例数	234	54	51	44	37	39	54	54	p=0.0265	
	平均値± 標準偏差	-	2.33±1.836	2.39±1.747	2.61±2.044	2.79±2.411	2.78±2.362	2.62±2.094	0.28±0.913		
	中央値 [最小～最大]	-	1.68 [0.9～9.6]	1.69 [0.9～8.4]	1.66 [0.9～9.9]	1.61 [0.9～9.6]	1.70 [1.0～9.6]	1.70 [0.9～9.6]	0.05 [-2.0～4.7]		
腎機能障害 の程度	中等度	症例数	117	38	36	31	25	27	38	38	p=0.0039
		平均値± 標準偏差	-	1.57±0.443	1.67±0.621	1.75±0.866	1.77±0.871	1.78±0.804	1.84±0.856	0.28±0.551	
		中央値 [最小～最大]	-	1.60 [0.9～3.0]	1.58 [0.9～3.2]	1.52 [0.9～4.5]	1.44 [0.9～4.5]	1.60 [1.0～4.1]	1.61 [0.9～4.5]	0.10 [-0.3～2.5]	
	重度	症例数	117	16	15	13	12	12	16	16	p=0.4268
		平均値± 標準偏差	-	4.15±2.539	4.13±2.313	4.67±2.568	4.92±3.170	5.04±3.125	4.45±2.933	0.30±1.481	
		中央値 [最小～最大]	-	3.36 [1.4～9.6]	4.41 [1.3～8.4]	4.74 [1.3～9.9]	4.56 [1.3～9.6]	5.35 [1.1～9.6]	3.80 [1.1～9.6]	-0.06 [-2.0～4.7]	

※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。

### 3.5.6 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 3-6に示す。

安全性解析対象症例234例のうち、RMPに記載の各種リスクの副作用は10例12件認められ、発現割合は4.27% (12/234例)であった。複数例認められたリスクは「筋関連事象」5例、「急性膵炎」3例であった。「トランスアミナーゼ上昇と薬剤肝炎」、「血管浮腫」、及び「低血糖」は各1例であった。そのうち「急性膵炎」で1例（事象は高アミラーゼ血症とリパーゼ増加）、「筋関連事象」で1例（事象は腎不全）が重篤であり、いずれも3.5.3.1に詳細を記載した症例（1及び2）と同一である。低血糖の1例（症例番号：3）は、腎機能障害が重度の症例で、本剤

投与開始後 41 日目に意識レベルの低下があり救急受診され、受診前の簡易血糖で 24mg/dL の低血糖であったが、ブドウ糖投与にてすぐに軽快した。

**Table 3-6 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	234
副作用発現症例数	10
副作用発現件数	12
副作用発現症例率	4.27
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	1 (0.43)
肝機能異常	1 (0.43)
血管浮腫	1 (0.43)
末梢性浮腫	1 (0.43)
急性膵炎	3 (1.28)
腹部膨満	1 (0.43)
上腹部痛	1 (0.43)
リパーゼ増加	1 (0.43)
高アマラーゼ血症	1 (0.43)
皮膚病変	0 (0.00)
低血糖	1 (0.43)
低血糖	1 (0.43)
重篤な感染	0 (0.00)
心血管系リスク	0 (0.00)
筋関連事象	5 (2.14)
血中クレアチニン増加	2 (0.85)
腎不全	2 (0.85)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.43)
神経精神医学的イベント	0 (0.00)
乳癌	0 (0.00)
膵癌	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は 1 件とカウントした。

### 3.5.7 患者背景要因別安全性解析

安全性解析対象症例 234 例の患者背景要因別の副作用発現状況を [Table 6-8](#) に示す。

患者背景の要因別に副作用の発現割合を比較したところ、有意水準を 5% として有意差が認められた要因はなかった。

### 3.5.8 その他の安全性

#### 3.5.8.1 腎機能関連の臨床検査

腎機能関連臨床検査値として、血清尿酸、尿素窒素、ナトリウム、カリウム、塩素の推移について以下に述べる。なお、血清クレアチニンは本調査の重点調査項目であることから 3.5.5.1 に記載した。

##### 3.5.8.1.1 血清尿酸

安全性解析対象症例 234 例のうち、投与開始前及び最終評価時の血清尿酸の検査結果を有する 179 例を対象に集計した。検査値の推移と要約統計量を Figure 6-1 及び Table 6-9 に示す。該当症例全体の血清尿酸の平均値±標準偏差は投与開始前 7.0±1.76 mg/dL に対し投与開始 12 ヶ月後は 6.8±1.68 mg/dL であり、投与開始前から投与開始 12 ヶ月後にかけて検査値の低下傾向が認められ、投与開始前から最終評価時の変化量は -0.3±1.45 mg/dL で統計的に有意な低下が認められた ( $p=0.0167$ )。

腎機能障害の程度別では、腎機能障害が中等度の該当症例 91 例の投与開始前の平均値 6.6±1.59 mg/dL からの最終評価時の変化量は -0.1±1.30 mg/dL ( $p=0.6416$ ) であり、腎機能障害が重度の該当症例 88 例の投与開始前の平均値 7.5±1.82 mg/dL からの最終評価時の変化量は -0.5±1.56 mg/dL ( $p=0.0064$ ) であり、腎機能障害が重度では統計的に有意な低下が認められた。

##### 3.5.8.1.2 尿素窒素

安全性解析対象症例 234 例のうち、投与開始前及び最終評価時の尿素窒素の検査結果を有する 183 例を対象に集計した。検査値の推移と要約統計量を Figure 6-2 及び Table 6-10 に示す。該当症例全体の尿素窒素の平均値±標準偏差は投与開始前 39.9±22.11 mg/dL に対し投与開始 12 ヶ月後は 39.3±19.00 mg/dL であり、投与開始前から投与開始 12 ヶ月後にかけて経時的な変動は認められず、投与開始前から最終評価時の変化量は 1.3±19.98 mg/dL ( $p=0.3638$ ) であった。

腎機能障害の程度別では、腎機能障害が中等度の該当症例 89 例の投与開始前の平均値 29.2±10.89 mg/dL からの最終評価時の変化量は 1.4±11.51 mg/dL ( $p=0.2392$ ) であり、腎機能障害が重度の該当症例 94 例では投与開始前の平均値 50.1±25.08 mg/dL からの最終評価時の変化量は 1.2±25.61 mg/dL ( $p=0.6375$ ) であり、いずれも経時的な変動は認められなかった。

##### 3.5.8.1.3 ナトリウム (Na)

安全性解析対象症例 234 例のうち、投与開始前及び最終評価時の Na の検査結果を有する 181 例を対象に集計した。検査値の推移と要約統計量を Figure 6-3 及び Table 6-11 に示す。該当症例全体の Na の平均値±標準偏差は投与開始前 139.3±3.15 mEq/L に対し投与開始 12 ヶ月後は 139.4±2.80 mEq/L、投与開始前から投与開始 12 ヶ月後にかけて経時的な変動は認められず、投与開始前から最終評価時の変化量は 0.2±3.24 mEq/L ( $p=0.3253$ ) であった。

腎機能障害の程度別では、腎機能障害が中等度の該当症例 87 例の投与開始前の平均値 139.8±2.81 mEq/L からの最終評価時の変化量は 0.5±2.97 mEq/L ( $p=0.1015$ ) であり、腎機能障害

が重度の該当症例 94 例の投与開始前の平均値 138.9±3.39 mEq/L からの最終評価時の変化量は 0.0±3.47 mEq/L (p=0.9338) であり、いずれも経時的な変動は認められなかった。

#### 3.5.8.1.4 カリウム (K)

安全性解析対象症例 234 例のうち、投与開始前及び最終評価時の K の検査結果を有する 183 例を対象に集計した。検査値の推移と要約統計量を Figure 6-4 及び Table 6-12 に示す。該当症例全体の K の平均値±標準偏差は投与開始前 4.7±0.79 mEq/L に対し投与開始 12 ヶ月後 4.8±0.80 mEq/L、投与開始前から投与開始 12 ヶ月後にかけて経時的な変動は認められず、投与開始前から最終評価時の変化量は 0.1±0.77 mEq/L (p=0.1112) であった。

腎機能障害の程度別では、腎機能障害が中等度の該当症例 87 例の投与開始前の平均値 4.6±0.51 mEq/L からの最終評価時の変化量は 0.1±0.54 mEq/L (p=0.2602) であり、腎機能障害が重度の該当症例 96 例の投与開始前の平均値 4.7±0.97 mEq/L からの最終評価時の変化量は 0.1±0.93 mEq/L (p=0.2338) であり、いずれも経時的な変動は認められなかった。

#### 3.5.8.1.5 塩素 (Cl)

安全性解析対象症例 234 例のうち、投与開始前及び最終評価時の Cl の検査結果を有する 177 例を対象に集計した。検査値の推移と要約統計量を Figure 6-5 及び Table 6-13 に示す。該当症例全体の Cl の平均値±標準偏差は投与開始前 104.8±4.44 mEq/L に対し投与開始 12 ヶ月後 104.6±4.42 であり、投与開始前から投与開始 12 ヶ月後にかけて経時的な変動は認められず、投与開始前から最終評価時の変化量は -0.2±4.99 mEq/L (p=0.5945) であった。

腎機能障害の程度別では、腎機能障害が中等度の該当症例 84 例の投与開始前の平均値 105.0±3.43 mEq/L からの最終評価時の変化量は 0.4±3.15 mEq/L (p=0.2412) であり、腎機能障害が重度の該当症例 93 例の投与開始前の平均値 104.5±5.20 mEq/L からの最終評価時の変化量は -0.7±6.17 mEq/L (p=0.2455) であり、いずれも経時的な変動は認められなかった。

### 3.5.9 特別な背景を有する患者

#### 3.5.9.1 小児

小児 (15 歳未満) への使用症例は集積されなかった。

#### 3.5.9.2 高齢者

65 歳未満/65 歳以上別の副作用の発現状況と重篤度・転帰を Table 6-14 に示す。安全性解析対象症例 234 例のうち、高齢者 (65 歳以上) では 170 例に使用され、16 例 21 件の副作用が発現し、副作用の発現割合は 9.41% であった。主な PT は、高血糖が 3 件で最も多く、次いで食欲減退、腎不全、血中クレアチニン増加及び尿中ブドウ糖陽性が各 2 件であった。高齢者で発現した副作用のうち、重篤な事象は高アミラーゼ血症、胆石症、腎不全及びリパーゼ増加の各 1 件の合計 4 件であり、それぞれ転帰は腎不全の「不明」をのぞき、全て「回復」であった。転帰「不明」であった腎不全の患者は 3.5.3.1 に記載した。

なお、非高齢者（65歳未満）では64例に使用され、2例3件の副作用が発現し、副作用発現割合は3.13%であり、高齢者と非高齢者間で統計学的な有意差は認められなかった（ $p=0.1667$ ）。

### 3.5.9.3 妊産婦

妊産婦への使用症例は集積されなかった。

### 3.5.9.4 腎機能障害を合併する患者

本調査の対象患者は、全て腎機能障害の合併症を有する患者を対象として実施した。

### 3.5.9.5 肝機能障害を合併する患者

安全性解析対象症例 234 例のうち、肝機能障害の合併症を有する患者では 11 例に使用されたが、11 例に副作用は認められなかった。

## 3.6 有効性

有効性解析対象症例 234 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 血糖コントロール状況

本剤投与後の血糖コントロール状況を [Table 3-7](#) に示す。

観察期間終了時（投与開始 12 ヶ月後）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。

良好（良）以上（極めて良好、及び良好）の割合は 68.80%（161/234 例）であり、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 31.20%（73/234 例）であった。腎機能障害の程度別の良好（良）以上の割合は、中等度の症例で 63.25%（74/117 例）であり、重度の症例で 74.36%（87/117 例）であった。腎機能障害が重度と中等度を比べると、重度での良好（良）以上の割合が高かった。

**Table 3-7 血糖コントロール状況**

主治医判定	全体		腎機能障害の程度			
			中等度		重度	
	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	234	-	117	-	117	-
良好（良）以上	161	68.80%	74	63.25%	87	74.36%
不十分・不良（可）以下*	73	31.20%	43	36.75%	30	25.64%
極めて良好（優）	43	18.38%	15	12.82%	28	23.93%
良好（良）	118	50.43%	59	50.43%	59	50.43%
不十分・不良（可）	58	24.79%	34	29.06%	24	20.51%
不可	9	3.85%	7	5.98%	2	1.71%
判定不能	6	2.56%	2	1.71%	4	3.42%

\* 判定不能を含む

### 3.6.2 HbA1c

有効性解析対象症例 234 例のうち、HbA1c が投与開始前及び最終評価終了時の測定値がある症例 194 例について、腎機能障害の程度別の HbA1c の推移と要約統計量を Figure 3-3 及び Table 3-8 に示す。該当症例全体 194 例の HbA1c の平均値±標準偏差は、投与開始日又は開始直前（以下、投与開始前）7.04±0.986%，投与開始 12 ヶ月後 6.70±0.870%あり、投与開始前から投与開始 6 ヶ月後にかけて低下傾向が認められ、その後-0.30%以上低下した状態を維持した。また該当症例全体 194 例の投与開始前から最終評価時の変化量は、-0.27±0.944%であり、統計学的に有意な低下が認められた（p<0.0001）。腎機能障害の程度が中等度の該当症例 100 例、及び重度の該当症例 94 例の投与開始前から最終評価時の変化量もそれぞれ、-0.27±0.921%、-0.28±0.973%であり、いずれの腎機能障害の程度でも統計学的に有意な低下が認められた（中等度：p=0.0047，重度：p=0.0069）。

Figure 3-3 腎機能障害の程度別 HbA1c の推移

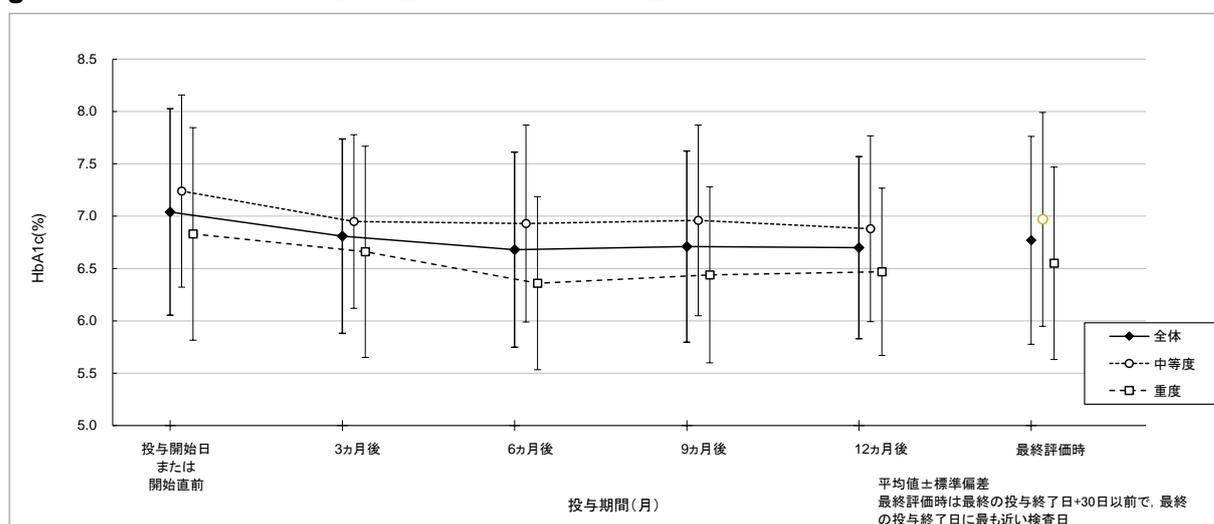


Table 3-8 腎機能障害の程度別 HbA1c の推移（要約統計量）

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	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)	
全体	症例数	234	194	180	153	140	140	194	194	p<0.0001	
	平均値±標準偏差	-	7.04±0.986	6.81±0.928	6.68±0.932	6.71±0.913	6.70±0.870	6.77±0.993	-0.27±0.944		
	中央値 [最小～最大]	-	6.98 [4.7 ~ 11.2]	6.74 [4.6 ~ 10.2]	6.68 [4.6 ~ 10.0]	6.68 [4.2 ~ 9.8]	6.68 [4.7 ~ 10.6]	6.68 [4.7 ~ 11.4]	-0.31 [4.0 ~ 4.0]		
腎機能障害の程度	中等度	症例数	117	100	94	85	73	77	100	100	p=0.0047
		平均値±標準偏差	-	7.24±0.918	6.95±0.829	6.93±0.940	6.96±0.911	6.88±0.887	6.97±1.021	-0.27±0.921	
		中央値 [最小～最大]	-	7.19 [5.2 ~ 11.2]	6.94 [5.2 ~ 10.2]	6.88 [5.1 ~ 10.0]	6.70 [5.2 ~ 9.8]	6.78 [4.9 ~ 10.6]	6.83 [4.9 ~ 11.4]	-0.31 [4.0 ~ 4.0]	
	重度	症例数	117	94	86	68	67	63	94	94	p=0.0069
		平均値±標準偏差	-	6.83±1.015	6.66±1.009	6.36±0.826	6.44±0.840	6.47±0.799	6.55±0.919	-0.28±0.973	
		中央値 [最小～最大]	-	6.78 [4.7 ~ 10.8]	6.57 [4.6 ~ 9.9]	6.42 [4.6 ~ 9.4]	6.57 [4.2 ~ 8.7]	6.57 [4.7 ~ 8.6]	6.57 [4.7 ~ 9.4]	-0.31 [3.9 ~ 2.3]	

※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。

### 3.6.3 空腹時血糖値

有効性解析対象症例 234 例のうち、空腹時血糖値が投与開始前及び最終評価時の測定値がある症例 138 例について、腎機能障害の程度別の空腹時血糖値の推移と要約統計量を Figure 3-4 及び Table 3-9 に示す。

該当症例全体 138 例の空腹時血糖値の平均値±標準偏差は、投与開始前 143.9±44.24 mg/dL に対し、投与開始 12 ヶ月後 134.7±35.69 mg/dL であり、投与開始前から投与開始 12 ヶ月後にかけて低下傾向が認められた。また、該当症例全体 138 例の投与開始前から最終評価時の変化量は、-7.0±44.64 mg/dL であり、低下傾向は認められたものの、統計学的に有意な低下は認められなかった (p=0.0660)。腎機能障害の程度が中等度の該当症例 67 例、及び重度の該当症例 71 例の投与開始前から最終評価時の変化量もそれぞれ、-12.6±44.26 mg/dL、-1.8±44.68 mg/dL であり、中等度の該当症例については統計学的に有意な低下が認められた (軽度：p=0.0231, 中等度：p=0.7329)。

Figure 3-4 腎機能障害の程度別 空腹時血糖値の推移

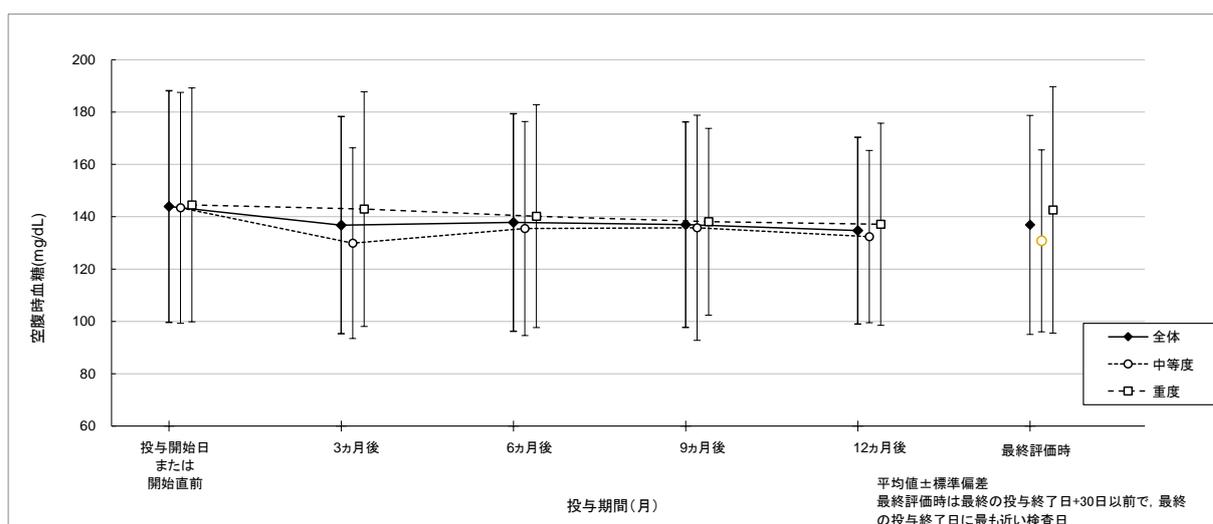


Table 3-9 腎機能障害の程度べつ空腹時血糖値の推移 (要約統計量)

空腹時血糖 (mg/dL)		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	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)	
全体	症例数	234	138	124	104	95	97	138	138	p=0.0660	
	平均値± 標準偏差	-	143.9±44.24	136.8±41.48	137.8±41.56	137.0±39.27	134.7±35.69	136.9±41.83	-7.0±44.64		
	中央値 [最小～最大]	-	137.0 [57 ~ 292]	127.0 [69 ~ 304]	130.0 [68 ~ 319]	131.0 [80 ~ 309]	129.0 [82 ~ 236]	126.5 [69 ~ 319]	-4.0 [-159 ~ 85]		
腎機能障害の 程度	中等度	症例数	117	67	58	54	47	50	67	67	p=0.0231
		平均値± 標準偏差	-	143.4±44.09	129.9±36.44	135.5±40.86	135.8±43.00	132.4±32.93	130.8±34.76	-12.6±44.26	
		中央値 [最小～最大]	-	134.0 [79 ~ 269]	124.0 [69 ~ 269]	131.0 [68 ~ 276]	128.0 [80 ~ 309]	128.5 [82 ~ 219]	123.0 [69 ~ 228]	-4.0 [-126 ~ 73]	
	重度	症例数	117	71	66	50	48	47	71	71	p=0.7329
		平均値± 標準偏差	-	144.5±44.68	142.9±44.84	140.2±42.57	138.1±35.67	137.1±38.62	142.6±47.08	-1.8±44.68	
		中央値 [最小～最大]	-	138.0 [57 ~ 292]	134.5 [71 ~ 304]	129.5 [89 ~ 319]	131.0 [82 ~ 220]	131.0 [92 ~ 236]	129.0 [85 ~ 319]	-2.0 [-159 ~ 85]	

※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。

### 3.6.4 レスポンダー

有効性解析対象症例のうち、投与開始時点の HbA1c の値が 7.0%以上で、投与開始前及び最終評価時の測定値がある症例 93 例について、「最終評価時点の HbA1c が 6.9%未満」、「最終評価時点の HbA1c が投与前より 1.0%以上低下」、「最終評価時点の HbA1c が投与前より低下」、及び「最終評価時点の 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（レスポナーの割合）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 3-10 ~ Table 3-13 に示す。最終評価時点の HbA1c が投与前の HbA1c よりも低下した割合は 76.34%（71/93 例）であり、最終評価時点の HbA1c が投与前より 1.0%以上低下した割合は 25.81%（24/93 例）、最終評価時の HbA1c が 6.9%未満に低下した割合は 41.94%（39/93 例）であった。

**Table 3-10 「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	234	—	—
評価症例数	93	39	41.94%

※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

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

**Table 3-11 「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	234	—	—
評価症例数	93	24	25.81%

※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

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

**Table 3-12 「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	234	—	—
評価症例数	93	71	76.34%

※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

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

**Table 3-13 「最終評価時の HbA1c が投与前より増加あるいは不変」のレスポンドアの割合**

	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	234	—	—
評価症例数	93	22	23.66%

※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

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

### 3.6.5 患者背景要因別有効性解析

有効性解析対象症例の患者背景要因別有効性解析（血糖コントロール状況）の結果を [Table 6-15](#) に示す。有効性解析対象症例全体を対象症例とした。

有意水準を 5%として有効割合に統計的な有意差が認められた要因は、罹病期間（ $p=0.0147$ ）及び抗糖尿病薬の併用（ $p=0.0100$ ）の 2 要因であった。この 2 要因のうち罹病期間については、他の因子を考慮した調整解析を行っても有意水準 5%で有効割合に統計学的な有意差が認められた。

また、4 つのレスポンドア基準それぞれに該当する最終評価時点のレスポンドアの割合を患者背景要因別で比較した。それぞれの結果を [Table 6-16](#)（HbA1c が 6.9%未満）、[Table 6-17](#)（HbA1c が 1.0%以上低下）、[Table 6-18](#)（HbA1c が投与前より低下）及び [Table 6-19](#)（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、抗糖尿病薬の併用及び腎機能障害の程度とした。

各レスポンドア基準で腎機能障害の程度及びレスポンドアの割合に 30%以上の差がある要因に着目した。「最終評価時点の HbA1c が 6.9%未満」のレスポンドアでは、腎機能障害の程度が重度のレスポンドアの割合（51.28%，20/39 例）が、中等度のそれ（35.19%，19/54 例）より高く、「抗糖尿病薬の併用」なしのレスポンドアの割合（50.75%，34/67 例）が、あり（19.23%，5/26 例）より高かった。「最終評価時点の HbA1c が投与前より 1.0%以上低下」のレスポンドアでは、腎機能障害の程度別でほぼ同等であり（中等度：25.93%（14/54 例）、重度：25.64%（10/39 例））、「罹病期間」では 5 年以上-10 年未満（50.00%，7/14 例）が 5 年未満（20.00%，1/5 例）と 10 年以上（19.57%，9/46 例）と比較し、レスポンドアの割合が高い傾向が見られた。「最終評価時点の HbA1c が投与前より低下」のレスポンドアでは、腎機能障害の程度で重度（82.05%，32/39 例）が中等度（72.22%，39/54 例）と比較し、レスポンドアの割合が高く、「罹病期間」では 5 年未満（100.00%，5/5 例）と 5 年以上-10 年未満（100.00%，14/14 例）が 10 年以上（65.22%，30/46 例）と比較し、レスポンドアの割合が高かった。

さらに、患者背景要因別の最終評価時の HbA1c の測定値と変化量を [Table 6-20](#) に示す。比較した患者背景要因は性別、年齢（高齢者）、BMI 及び糖尿病に対する前治療薬の有無とした。要因別の最終評価時の HbA1c の変化量の差が 0.4%より大きかった要因は年齢（高齢者）と BMI で、

年齢は 65 歳未満が-0.58%，65 歳以上が-0.15%であり，BMI は 25kg/m<sup>2</sup> 未満が-0.12%，25kg/m<sup>2</sup> 以上が-0.59%であった。

以下に，患者背景要因別有効性解析（血糖コントロール状況）の結果，調整解析を行っても要因内の有効割合に統計的な有意差が認められた要因である罹病期間について，詳細に検討した結果を記す。

### 3.6.5.1 罹病期間について

有効性解析対象症例のうち，罹病期間 5 年未満の有効割合は 87.50%（14/16 例），5 年以上 10 年未満の有効割合は 74.19%（23/31 例），10 年以上の有効割合は 59.22%（61/103 例）であり，罹病期間が短いほど有効割合が高く，統計的な有意差が認められた（ $p=0.0147$ ）。この結果を踏まえ，罹病期間に応じて HbA1c の推移に違いが認められるかを検討した。

罹病期間が 5 年未満，5 年以上 10 年未満，10 年以上の症例ごとの HbA1c の推移と要約統計量を，[Figure 6-6](#) 及び [Table 6-21](#) に示す。

投与開始日の HbA1c の平均値±標準偏差は，罹病期間が 5 年未満は  $6.76\pm 1.102\%$ ，5 年以上 10 年未満は  $7.25\pm 1.203\%$ ，及び 10 年以上は  $7.06\pm 0.864\%$  で，5 年以上 10 年未満で最も高かった。最終評価時の HbA1c 値は罹病期間 5 年未満は  $6.40\pm 0.807\%$ ，5 年以上 10 年未満は  $6.43\pm 0.807\%$ ，及び 10 年以上は  $7.03\pm 1.111\%$  であり，罹病期間 10 年以上で最も高く，10 年以上以外の罹病期間では 6.5%を下回った。一方，糖尿病治療ガイドラインによると合併症を考慮した治療目標は HbA1c 7.0%未満とされており，罹病期間が 10 年以上の集団の多くはこの HbA1c 7.0%未満が治療目標であると想定され，最終評価時の HbA1c 値（ $7.03\pm 1.111\%$ ）は概ね治療目標値であった。また「最終評価時点の HbA1c が投与前より低下」のレスポonder基準では，罹病期間 10 年以上の症例で 65.22%（30/46 例）のレスポonderの割合が認められ，半数以上の症例が HbA1c が本剤投与前より低下していた。これらを踏まえると，いずれの症例においても一定の有効性は示されており，罹病期間における有効性に留意すべき結果は得られなかったと考える。

## 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）への使用症例は集積されなかった。

### 3.6.6.2 高齢者

有効性解析対象症例 234 例のうち，高齢者（65 歳以上）では 170 例に使用され，そのうち血糖コントロール状況の有効割合は 65.88%（112/170 例）であった（[Table 6-15](#)）。非高齢者（65 歳未満）では 64 例に使用され，有効割合は 76.56%（49/64 例）であり，高齢者と非高齢者間で統計学的有意差は認められなかった（ $p=0.1539$ ）。

### 3.6.6.3 妊産婦

妊産婦への使用症例は集積されなかった。

### 3.6.6.4 腎機能障害を合併する患者

本調査は肝機能障害を有する症例を対象として実施した。

### 3.6.6.5 肝機能障害を合併する患者

有効性解析対象症例 234 例のうち、肝機能障害を合併する症例では 11 例に使用され、そのうち血糖コントロール状況の有効割合は 63.64% (7/11 例) であった (Table 6-15)。肝機能障害を合併しない症例では 223 例に使用され、血糖コントロール状況の有効割合は 69.06% (154/223 例) であり、肝機能障害の有無で統計学的な有意差は認められなかった ( $p=0.7432$ )。

## 3.7 その他の解析

その他の解析は実施していない。

# 4 考察

## 4.1 調査結果及び結論

本剤は、中等度以上の腎機能障害のある患者又は、透析中の末期腎不全患者には慎重に投与することが添付文書に定められている。本調査は、中等度及び重度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者に対するエクア錠の長期投与時の安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査であり、予定症例数 100 例 (安全性解析対象例)、観察期間 1 年間のとして実施を開始した。2010 年 9 月～2012 年 9 月の登録期間中に 242 例が登録され、調査票未回収症例 5 例を除いた 237 例が調査票固定症例となった。この調査票固定症例 237 例から安全性解析対象除外症例 3 例を除いた 234 例を安全性解析対象症例とし、また有効性解析対象除外症例はなく、同集団の 234 例を有効性解析対象症例とした。本調査の予定症例数の設定根拠は、ICH E1 ガイドライン平成 7 年 5 月 24 日薬審第 592 号「安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」に準拠して本剤の安全性を評価し得る、腎機能障害を有する患者として 100 例としており、本調査計画時に想定した十分な症例数のデータを収集したと考えている。また、腎機能障害の程度の内訳は、中等度が 50.00% (117/234 例)、重度が 50.00% (117/234 例) であり、中等度及び重度の患者を 100 例以上ずつ確保できたことから、腎機能障害の程度別に検討するための十分な症例数のデータを収集したと考えている。

安全性及び有効性解析対象症例の 234 例の本剤総投与期間が 52 週以上は 65.38% (153/234 例) であり、安全性及び有効性解析対象症例の大半は本調査の観察期間 52 週を満了することができたと考えている。

以上より、本調査の目的を達成できる症例数のデータを収集したと考えている。本調査結果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

- 安全性解析対象症例 234 例のうち、副作用は 18 例に 24 件認められ、発現割合は 7.69% (18/234 例) であった。本剤の添付文書の使用上の注意「4. 副作用」で国内で実施された臨床試験の結果として、副作用発現割合が 25.7% (290/1,128 例) と注意喚起されているが、本調査の副作用発現頻度はこの添付文書に記載された発現頻度よりも低い結果であった。中等度腎機能障害のある症例での副作用発現割合は 6.84%、重度腎機能障害のある症例の副作用発現割合は 8.55% であり、腎機能障害の程度 (中等度及び重度) によらず、同程度の副作用発現割合であった。また、本剤を長期投与するに従って、副作用の発現が増加する傾向を認めず、PT 別でも各期間で発現件数が顕著に多い副作用は無かった。
- 本調査で認められた重篤な副作用は PT 別で高アミラーゼ血症、胆石症、腎不全及びリパーゼ増加の 4 件であり、転帰は腎不全が不明で、その他はいずれも回復であった。高アミラーゼ、胆石症及びリパーゼは同一症例 (症例番号: 1) であり、腎機能障害が中程度の症例であった。腎不全が発現した症例は、腎機能障害が重度の症例であった。
- 安全性解析対象症例のうち、死亡例は 9 例認められたが、有害事象と本剤の因果関係は全て「関連なし」であった。
- 重点調査項目として腎機能検査の指標である血清クレアチニンの推移と発現状況を確認した。その結果、中等度腎機能障害のある症例での投与開始前から最終評価時の変化量は  $0.28 \pm 0.913$  mg/dL ( $p=0.0265$ )、重度腎機能障害のある症例での変化量は  $0.30 \pm 1.481$  mg/dL ( $p=0.4268$ ) であり、投与開始前から投与開始 12 ヶ月後にかけて、腎機能障害の程度 (中等度と重度) のいずれの症例でも同程度の上昇傾向が認められた。国内の臨床試験では中等度及び重度の腎機能障害患者での安全性は検討されていないが、中等度又は重度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照の海外臨床試験 (23137E1) では 52 週の観察期間における最終評価時の血清クレアチニンの変化量 (増加) はプラセボ群の方が本剤群よりも大きかった。臨床試験と本調査とは患者背景及び治療条件等が異なる為、直接的な比較は難しいが、血清クレアチニンの上昇傾向は本剤に大きく依存するものではなく、腎機能障害を有する患者集団の想定内の上昇と考えた。
- 患者背景の要因別に副作用の発現割合を比較したところ、有意水準を 5% として有意差が認められた要因はなかった。
- 安全性解析対象症例 234 例のうち、RMP に記載の各種リスクの副作用が 10 例 12 件認められ、発現割合は 4.27% (12/234 例) であった。副作用の種類は、リスク別で複数例認められたリスクは「筋関連事象」5 例、「急性膵炎」3 例であった。「トランスアミナーゼ上昇と薬剤肝炎」、「血管浮腫」、及び「低血糖」は各 1 例であった。特筆して発現割合が高い RMP に記載の各種リスクは認められず、新たな安全性の懸念は認められなかった。
- 2013 年 3 月に効能効果を「2 型糖尿病」とする一部変更承認に伴い添付文書が改訂され、その際、中等度以上の腎機能障害患者に関する注意の追記及び改訂が行われた。前述の中等度以上の腎機能障害患者に対する本剤 50mg1 日 1 回投与での海外臨床試験により、当該患者に

対して本剤の有効性及び安全性が確認されたことに基づき、添付文書では中等度以上の腎機能障害患者における本剤投与量として 50mg1 日 1 回を推奨し、慎重に投与することとしている。本調査では、特筆して懸念される結果は認められず、実臨床下における中等度以上の腎機能障害を有する患者の安全性が示されたことから、概ね海外臨床試験結果を指示する内容であった。

以上を総合し、本調査の安全性検討結果から、今後も本剤を腎機能障害患者で使用する場合は現状の注意喚起に従って注意する必要があるが、現状の添付文書での注意喚起の修正や追加を示唆する結果は本調査からは得られなかった。

#### 4.1.2 有効性

- 有効性解析対象症例の主治医判定による血糖コントロール状況は、良好（良）以上（極めて良好、及び良好）の割合が 68.80%（161/234 例）、不十分・不良（可）以下（不十分・不良、不可及び判定不能）の割合が 31.20%（73/234 例）であった。腎機能障害の程度別の良好（良）以上の割合は中等度の症例で 63.25%（74/117 例）であり重度の症例で 74.36%（87/117 例）であった。腎機能障害が重度の症例では中等度と比較し、僅かながら良好（良）以上の割合が高かった。
- 投与開始前及び投与開始後調査終了時まで 1 回以上測定された HbA1c が 194 例全体の投与開始前が  $7.04 \pm 0.986\%$ 、投与開始 12 ヶ月後で  $6.70 \pm 0.870\%$  であり、投与開始前から投与開始 12 ヶ月後にかけて低下傾向が認められた。また該当症例全体 194 例の投与開始前から最終評価時の変化量は、 $-0.27 \pm 0.944\%$  ( $p < 0.0001$ ) であり、統計的に有意な HbA1c の低下が認められた。腎機能障害の程度別の HbA1c 変化量でも、中等度 ( $-0.27 \pm 0.921\%$ ,  $p = 0.0047$ ) 及び重度 ( $-0.28 \pm 0.973\%$ ,  $p = 0.0069$ ) のそれぞれで統計学的に有意な低下が認められた。一方、中等度又は重度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照の海外臨床試験 (23137E1) でも 52 週の継続投与において中等度及び重度の腎機能障害患者集団の両方でプラセボと比較して有意な HbA1c の低下が認められた。中等度の腎機能障害群では、ベースラインの平均  $7.82$  (SE :  $0.09$ ) % から  $-0.57$  (SE :  $0.12$ ) % 低下し、重度の腎機能障害群では、ベースラインの平均  $7.72$  (SE :  $0.10$ ) % から  $-0.81$  (SE :  $0.21$ ) % 低下した。また、重度の腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者を対象としたシタグリプチン対照の海外臨床試験 (23138E1) では、ビルダグリプチン投与群でベースラインの平均  $7.52$  (SE :  $0.13$ ) % から  $-0.49$  (SE :  $0.16$ ) % 低下し、シタグリプチン群でも同様に低下していた。本調査の結果は海外臨床試験の HbA1c の変化量よりも小さかったが、海外臨床試験の症例のベースラインが本調査よりも高く、インスリン併用が半数以上を占めるなど患者背景及び治療条件等が異なることを考慮すると、本調査でも海外臨床試験結果と同様に腎機能障害患者で HbA1c の低下が認められたと考えている。
- 空腹時血糖値は、中等度で統計学的に有意な低下が認められたが、腎機能障害の程度によらず、投与開始前から投与開始 12 ヶ月後にかけて低下傾向が認められた。

- 承認時の検証試験のレスポンドアの割合（最終評価時の HbA1c ≤ 6.9%（JDS 値では 6.5%））が 50%前後であったことと比較し、本調査のレスポンドアの割合はやや低い傾向があったが、本調査の方が投与量も低く、治療目標も合併症を考慮し設定される集団であることを考慮すると、HbA1c が投与前より低下している割合は 76.34%と半数以上のレスポンドアが確認できたことから、腎機能障害を有する患者においても一定の有効性は確認できたと考える。
- 有効性解析対象症例の患者背景要因別有効性解析（血糖コントロール状況）の結果を Table 6-15 に示す。有効性解析対象症例全体を対象症例とした。
- 患者背景要因別に有効割合（血糖コントロール状況）について有意水準を 5%として検討を行った結果、調査性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罹病期間であり、罹病期間が短いほど有効割合が高かった。HbA1c の推移を確認した結果、最終評価時の HbA1c 値は、罹病期間 10 年以上で最も高く、10 年以上以外の罹病期間では 6.5%を下回っていた。一方、罹病期間が 10 年以上の集団は治療目標が合併症を考慮した HbA1c 7.0%未満であると想定され、最終評価時の HbA1c 値は概ね治療目標値であったこと、罹病期間が 10 年以上の症例で「最終評価時点の HbA1c が投与前より低下」のレスポンドアは 65.22%（30/46 例）と半数以上の症例の HbA1c が本剤投与前より低下していたことから、いずれの罹病期間でも一定の有効性は示されていた。

以上より、血糖コントロールで約 70%の有効性が認められたこと、HbA1c、空腹時血糖、レスポンドア割合からも実臨床下における一定の有効性を示すことができたことから、腎障害を合併する患者における本剤の有効性に関して新たな注意喚起を行う必要はないと考えている。

## 4.2 調査方法等の限界

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 1 日平均投与量 50mg 以上～100mg 未満が最も多く 63.68%（149/234 例）であり、本剤開始時の本剤投与 1 日投与量は、50mg の割合が 63.25%（148/234 例）と多く、100mg の割合は 30.77%（72/234 例）であった。中等度以上の腎機能障害を有する患者を対象とした製造販売後臨床試験結果との比較においては、本剤の投与状況が異なるものの、添付文書での注意喚起（中等度以上の腎機能障害患者では 50mg1 日 1 回投与の慎重投与とすること）の元、使用実態下においても、中等度以上の腎機能障害患者で本剤が安全かつ有効に使用できることを示すことができたと考ええる。

#### **4.4 一般化可能性**

様々な地域の全国 53 施設から症例データを収集し、200 例を上回る腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者のデータ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収集ができたと考えられるが、その症例数は限られており、本邦での本剤使用患者の安全性及び有効性を一般化するには限界がある。

### **5 結論**

腎機能障害患者を有する 2 型糖尿病患者を対象とした使用実態下での本剤の長期使用時の安全性及び有効性に関して、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病特性

患者背景要因		症例数(%) (全体)		腎機能障害の程度			
				症例数(%) (中等度)		症例数(%) (重度)	
		安全性解析対象症例	有効性解析対象症例	安全性解析対象症例	有効性解析対象症例	安全性解析対象症例	有効性解析対象症例
対象症例		234 (100.00)	234 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)
性別	男	167 (71.37)	167 (71.37)	87 (74.36)	87 (74.36)	80 (68.38)	80 (68.38)
	女	67 (28.63)	67 (28.63)	30 (25.64)	30 (25.64)	37 (31.62)	37 (31.62)
	妊娠*1 あり	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
年齢	15歳未満	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	15歳～64歳	64 (27.35)	64 (27.35)	27 (23.08)	27 (23.08)	37 (31.62)	37 (31.62)
	65歳～74歳	84 (35.90)	84 (35.90)	42 (35.90)	42 (35.90)	42 (35.90)	42 (35.90)
	75歳以上	86 (36.75)	86 (36.75)	48 (41.03)	48 (41.03)	38 (32.48)	38 (32.48)
	例数	234	234	117	117	117	117
	平均値±標準偏差 (歳)	70.4 ± 10.38	70.4 ± 10.38	71.3 ± 10.54	71.3 ± 10.54	69.4 ± 10.17	69.4 ± 10.17
	中央値 [最小～最大] (歳)	71.0 [39～94]	71.0 [39～94]	72.0 [39～92]	72.0 [39～92]	70.0 [39～94]	70.0 [39～94]
年齢 (EU/小児)	18歳未満	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	18歳以上	234 (100.00)	234 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)
年齢 (高齢者)	65歳未満	64 (27.35)	64 (27.35)	27 (23.08)	27 (23.08)	37 (31.62)	37 (31.62)
	65歳以上	170 (72.65)	170 (72.65)	90 (76.92)	90 (76.92)	80 (68.38)	80 (68.38)
受診区分	外来	208 (88.89)	208 (88.89)	110 (94.02)	110 (94.02)	98 (83.76)	98 (83.76)
	入院	26 (11.11)	26 (11.11)	7 (5.98)	7 (5.98)	19 (16.24)	19 (16.24)
罹病期間	5年未満	16 (6.84)	16 (6.84)	8 (6.84)	8 (6.84)	8 (6.84)	8 (6.84)

患者背景要因		症例数(%) (全体)		腎機能障害の程度			
				症例数(%) (中等度)		症例数(%) (重度)	
		安全性解析対象症例	有効性解析対象症例	安全性解析対象症例	有効性解析対象症例	安全性解析対象症例	有効性解析対象症例
	5年以上-10年未満	31 (13.25)	31 (13.25)	19 (16.24)	19 (16.24)	12 (10.26)	12 (10.26)
	10年以上	103 (44.02)	103 (44.02)	49 (41.88)	49 (41.88)	54 (46.15)	54 (46.15)
	不明・未記載	84 (35.90)	84 (35.90)	41 (35.04)	41 (35.04)	43 (36.75)	43 (36.75)
	例数	136	136	70	70	66	66
	平均値±標準偏差 (年)	15.0 ± 9.72	15.0 ± 9.72	14.2 ± 9.48	14.2 ± 9.48	15.7 ± 9.99	15.7 ± 9.99
	中央値 [最小～最大] (年)	12.6 [0～47]	12.6 [0～47]	11.8 [0～40]	11.8 [0～40]	15.0 [1～47]	15.0 [1～47]
合併症	なし	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	あり	234 (100.00)	234 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)
合併症 (高血圧症)	なし	21 (8.97)	21 (8.97)	17 (14.53)	17 (14.53)	4 (3.42)	4 (3.42)
	あり	213 (91.03)	213 (91.03)	100 (85.47)	100 (85.47)	113 (96.58)	113 (96.58)
合併症 (脂質異常症)	なし	96 (41.03)	96 (41.03)	40 (34.19)	40 (34.19)	56 (47.86)	56 (47.86)
	あり	138 (58.97)	138 (58.97)	77 (65.81)	77 (65.81)	61 (52.14)	61 (52.14)
合併症 (腎機能障害)	なし	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	あり	234 (100.00)	234 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)
合併症 (腎機能障害) の程度*2	中等度	117 (50.00)	117 (50.00)	117 (100.00)	117 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	重度	117 (50.00)	117 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	117 (100.00)	117 (100.00)
合併症 (肝機能障害)	なし	223 (95.30)	223 (95.30)	113 (96.58)	113 (96.58)	110 (94.02)	110 (94.02)
	あり	11 (4.70)	11 (4.70)	4 (3.42)	4 (3.42)	7 (5.98)	7 (5.98)
合併症 (肝機能障害) の程度*2	軽度	4 (36.36)	4 (36.36)	2 (50.00)	2 (50.00)	2 (28.57)	2 (28.57)
	中等度	3 (27.27)	3 (27.27)	1 (25.00)	1 (25.00)	2 (28.57)	2 (28.57)
	不明・未記載	4 (36.36)	4 (36.36)	1 (25.00)	1 (25.00)	3 (42.86)	3 (42.86)
合併症 (心疾患)	なし	144 (61.54)	144 (61.54)	75 (64.10)	75 (64.10)	69 (58.97)	69 (58.97)

患者背景要因		症例数(%) (全体)		腎機能障害の程度			
				症例数(%) (中等度)		症例数(%) (重度)	
		安全性解析対象症例	有効性解析対象症例	安全性解析対象症例	有効性解析対象症例	安全性解析対象症例	有効性解析対象症例
	あり	90 (38.46)	90 (38.46)	42 (35.90)	42 (35.90)	48 (41.03)	48 (41.03)
合併症 (心不全)	なし	202 (86.32)	202 (86.32)	96 (82.05)	96 (82.05)	106 (90.60)	106 (90.60)
	あり	32 (13.68)	32 (13.68)	21 (17.95)	21 (17.95)	11 (9.40)	11 (9.40)
合併症 (心不全) NYHA 分類*2	I 度	20 (62.50)	20 (62.50)	13 (61.90)	13 (61.90)	7 (63.64)	7 (63.64)
	II 度	7 (21.88)	7 (21.88)	5 (23.81)	5 (23.81)	2 (18.18)	2 (18.18)
	III 度	3 (9.38)	3 (9.38)	2 (9.52)	2 (9.52)	1 (9.09)	1 (9.09)
	IV 度	1 (3.13)	1 (3.13)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (9.09)	1 (9.09)
	不明・未記載	1 (3.13)	1 (3.13)	1 (4.76)	1 (4.76)	0 (0.00)	0 (0.00)
合併症 (脳血管障害)	なし	199 (85.04)	199 (85.04)	99 (84.62)	99 (84.62)	100 (85.47)	100 (85.47)
	あり	35 (14.96)	35 (14.96)	18 (15.38)	18 (15.38)	17 (14.53)	17 (14.53)
既往歴	なし	92 (39.32)	92 (39.32)	39 (33.33)	39 (33.33)	53 (45.30)	53 (45.30)
	あり	114 (48.72)	114 (48.72)	62 (52.99)	62 (52.99)	52 (44.44)	52 (44.44)
	不明・未記載	28 (11.97)	28 (11.97)	16 (13.68)	16 (13.68)	12 (10.26)	12 (10.26)
BMI	25kg/m <sup>2</sup> 未満	129 (55.13)	129 (55.13)	62 (52.99)	62 (52.99)	67 (57.26)	67 (57.26)
	25kg/m <sup>2</sup> 以上	65 (27.78)	65 (27.78)	30 (25.64)	30 (25.64)	35 (29.91)	35 (29.91)
	不明・未記載	40 (17.09)	40 (17.09)	25 (21.37)	25 (21.37)	15 (12.82)	15 (12.82)
	例数	194	194	92	92	102	102
	平均値±標準偏差 (kg/m <sup>2</sup> )	23.79 ± 4.117	23.79 ± 4.117	23.93 ± 4.097	23.93 ± 4.097	23.67 ± 4.151	23.67 ± 4.151
	中央値 [最小～最大] (kg/m <sup>2</sup> )	22.87 [16.0～38.1]	22.87 [16.0～38.1]	23.00 [16.0～36.7]	23.00 [16.0～36.7]	22.54 [16.3～38.1]	22.54 [16.3～38.1]
腹囲：男性*3	85cm 未満	8 (4.79)	8 (4.79)	3 (3.45)	3 (3.45)	5 (6.25)	5 (6.25)
	85cm 以上	6 (3.59)	6 (3.59)	5 (5.75)	5 (5.75)	1 (1.25)	1 (1.25)
	不明・未記載	153 (91.62)	153 (91.62)	79 (90.80)	79 (90.80)	74 (92.50)	74 (92.50)

患者背景要因		症例数(%) (全体)		腎機能障害の程度			
				症例数(%) (中等度)		症例数(%) (重度)	
		安全性解析対象症例	有効性解析対象症例	安全性解析対象症例	有効性解析対象症例	安全性解析対象症例	有効性解析対象症例
	例数	14	14	8	8	6	6
	平均値±標準偏差 (cm)	84.79 ± 9.125	84.79 ± 9.125	87.00 ± 8.848	87.00 ± 8.848	81.83 ± 9.411	81.83 ± 9.411
	中央値 [最小～最大] (cm)	82.50 [71.0 ～ 99.0]	82.50 [71.0 ～ 99.0]	90.50 [74.0 ～ 97.0]	90.50 [74.0 ～ 97.0]	80.00 [71.0 ～ 99.0]	80.00 [71.0 ～ 99.0]
腹囲：女性*1	90cm未満	2 (2.99)	2 (2.99)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (5.41)	2 (5.41)
	90cm以上	1 (1.49)	1 (1.49)	1 (3.33)	1 (3.33)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	64 (95.52)	64 (95.52)	29 (96.67)	29 (96.67)	35 (94.59)	35 (94.59)
	例数	3	3	1	1	2	2
	平均値±標準偏差 (cm)	86.00 ± 23.516	86.00 ± 23.516	113.00	113.00	72.50 ± 3.536	72.50 ± 3.536
	中央値 [最小～最大] (cm)	75.00 [70.0 ～ 113.0]	75.00 [70.0 ～ 113.0]	113.00 [113.0 ～ 113.0]	113.00 [113.0 ～ 113.0]	72.50 [70.0 ～ 75.0]	72.50 [70.0 ～ 75.0]
metabolic syndrome	なし	11 (4.70)	11 (4.70)	4 (3.42)	4 (3.42)	7 (5.98)	7 (5.98)
	あり	5 (2.14)	5 (2.14)	4 (3.42)	4 (3.42)	1 (0.85)	1 (0.85)
	不明・未記載	218 (93.16)	218 (93.16)	109 (93.16)	109 (93.16)	109 (93.16)	109 (93.16)
飲酒習慣	なし	78 (33.33)	78 (33.33)	34 (29.06)	34 (29.06)	44 (37.61)	44 (37.61)
	あり	112 (47.86)	112 (47.86)	60 (51.28)	60 (51.28)	52 (44.44)	52 (44.44)
	不明・未記載	44 (18.80)	44 (18.80)	23 (19.66)	23 (19.66)	21 (17.95)	21 (17.95)
喫煙習慣	なし	171 (73.08)	171 (73.08)	85 (72.65)	85 (72.65)	86 (73.50)	86 (73.50)
	あり	27 (11.54)	27 (11.54)	8 (6.84)	8 (6.84)	19 (16.24)	19 (16.24)
	不明・未記載	36 (15.38)	36 (15.38)	24 (20.51)	24 (20.51)	12 (10.26)	12 (10.26)
過敏性素因	なし	189 (80.77)	189 (80.77)	85 (72.65)	85 (72.65)	104 (88.89)	104 (88.89)
	あり	9 (3.85)	9 (3.85)	6 (5.13)	6 (5.13)	3 (2.56)	3 (2.56)
	不明・未記載	36 (15.38)	36 (15.38)	26 (22.22)	26 (22.22)	10 (8.55)	10 (8.55)
糖尿病に対する前治療薬*4	なし	131 (55.98)	131 (55.98)	50 (42.74)	50 (42.74)	81 (69.23)	81 (69.23)

患者背景要因		症例数(%) (全体)		腎機能障害の程度			
				症例数(%) (中等度)		症例数(%) (重度)	
		安全性解析対象症例	有効性解析対象症例	安全性解析対象症例	有効性解析対象症例	安全性解析対象症例	有効性解析対象症例
	あり	103 (44.02)	103 (44.02)	67 (57.26)	67 (57.26)	36 (30.77)	36 (30.77)
抗糖尿病薬の併用 <sup>*5</sup>	なし	191 (81.62)	191 (81.62)	82 (70.09)	82 (70.09)	109 (93.16)	109 (93.16)
	あり	43 (18.38)	43 (18.38)	35 (29.91)	35 (29.91)	8 (6.84)	8 (6.84)
本剤を除いた抗糖尿病薬の併用数	1剤	31 (72.09)	31 (72.09)	25 (71.43)	25 (71.43)	6 (75.00)	6 (75.00)
	2剤	10 (23.26)	10 (23.26)	8 (22.86)	8 (22.86)	2 (25.00)	2 (25.00)
	3剤以上	2 (4.65)	2 (4.65)	2 (5.71)	2 (5.71)	0 (0.00)	0 (0.00)
抗糖尿病薬の併用 (スルホニル尿素剤)	なし	205 (87.61)	205 (87.61)	90 (76.92)	90 (76.92)	115 (98.29)	115 (98.29)
	あり	29 (12.39)	29 (12.39)	27 (23.08)	27 (23.08)	2 (1.71)	2 (1.71)
抗糖尿病薬の併用 (ビグアナイド系製剤)	なし	223 (95.30)	223 (95.30)	108 (92.31)	108 (92.31)	115 (98.29)	115 (98.29)
	あり	11 (4.70)	11 (4.70)	9 (7.69)	9 (7.69)	2 (1.71)	2 (1.71)
抗糖尿病薬の併用 (チアゾリジン誘導剤)	なし	228 (97.44)	228 (97.44)	115 (98.29)	115 (98.29)	113 (96.58)	113 (96.58)
	あり	6 (2.56)	6 (2.56)	2 (1.71)	2 (1.71)	4 (3.42)	4 (3.42)
抗糖尿病薬の併用 ( $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬)	なし	231 (98.72)	231 (98.72)	114 (97.44)	114 (97.44)	117 (100.00)	117 (100.00)
	あり	3 (1.28)	3 (1.28)	3 (2.56)	3 (2.56)	0 (0.00)	0 (0.00)
抗糖尿病薬の併用 (速効型インスリン分泌促進薬)	なし	229 (97.86)	229 (97.86)	112 (95.73)	112 (95.73)	117 (100.00)	117 (100.00)
	あり	5 (2.14)	5 (2.14)	5 (4.27)	5 (4.27)	0 (0.00)	0 (0.00)
抗糖尿病薬の併用 (インスリン製剤)	なし	232 (99.15)	232 (99.15)	116 (99.15)	116 (99.15)	116 (99.15)	116 (99.15)
	あり	2 (0.85)	2 (0.85)	1 (0.85)	1 (0.85)	1 (0.85)	1 (0.85)
抗糖尿病薬の併用 (DPP4 阻害剤)	なし	234 (100.00)	234 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)
	あり	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
抗糖尿病薬の併用	なし	234 (100.00)	234 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)

患者背景要因			症例数(%) (全体)		腎機能障害の程度					
					症例数(%) (中等度)				症例数(%) (重度)	
			安全性解析対象症例	有効性解析対象症例	安全性解析対象症例	有効性解析対象症例	安全性解析対象症例	有効性解析対象症例		
	(その他抗糖尿病薬)	あり	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
併用薬 (抗糖尿病薬以外) *5		なし	106 (45.30)	106 (45.30)	53 (45.30)	53 (45.30)	53 (45.30)	53 (45.30)	53 (45.30)	53 (45.30)
		あり	127 (54.27)	127 (54.27)	64 (54.70)	64 (54.70)	63 (53.85)	63 (53.85)	63 (53.85)	63 (53.85)
		不明・未記載	1 (0.43)	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.85)	1 (0.85)	1 (0.85)	1 (0.85)
HbA1c (本剤投与開始時)		7.0%以下	108 (46.15)	108 (46.15)	50 (42.74)	50 (42.74)	58 (49.57)	58 (49.57)	58 (49.57)	58 (49.57)
		7.0%超-8.0%以下	70 (29.91)	70 (29.91)	39 (33.33)	39 (33.33)	31 (26.50)	31 (26.50)	31 (26.50)	31 (26.50)
		8.0%超-9.0%以下	22 (9.40)	22 (9.40)	16 (13.68)	16 (13.68)	6 (5.13)	6 (5.13)	6 (5.13)	6 (5.13)
		9.0%超	6 (2.56)	6 (2.56)	3 (2.56)	3 (2.56)	3 (2.56)	3 (2.56)	3 (2.56)	3 (2.56)
		不明・未記載	28 (11.97)	28 (11.97)	9 (7.69)	9 (7.69)	19 (16.24)	19 (16.24)	19 (16.24)	19 (16.24)
		例数	206	206	108	108	98	98	98	98
		平均値±標準偏差 (%)	7.03 ± 0.977	7.03 ± 0.977	7.24 ± 0.896	7.24 ± 0.896	6.81 ± 1.016	6.81 ± 1.016	6.81 ± 1.016	6.81 ± 1.016
		中央値 [最小～最大] (%)	6.98 [4.7～11.2]	6.98 [4.7～11.2]	7.20 [5.2～11.2]	7.20 [5.2～11.2]	6.78 [4.7～10.8]	6.78 [4.7～10.8]	6.78 [4.7～10.8]	6.78 [4.7～10.8]

\*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(%) (全体)		腎機能障害の程度			
				症例数(%) (中等度)		症例数(%) (重度)	
		安全性解析対象 症例	有効性解析対象 症例	安全性解析対象 症例	有効性解析対象 症例	安全性解析対象 症例	有効性解析対象 症例
計		234 (100.00)	234 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)	117 (100.00)
本剤1日平均投与量	50mg未満	17 (7.26)	17 (7.26)	0 (0.00)	0 (0.00)	17 (14.53)	17 (14.53)
	50mg以上-100mg未満	149 (63.68)	149 (63.68)	67 (57.26)	67 (57.26)	82 (70.09)	82 (70.09)
	100mg以上-150mg未満	67 (28.63)	67 (28.63)	50 (42.74)	50 (42.74)	17 (14.53)	17 (14.53)
	150mg以上	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	1 (0.43)	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.85)	1 (0.85)
	症例数	233	233	117	117	116	116
	平均値±標準偏差 (mg)	66.89 ± 24.477	66.89 ± 24.477	75.60 ± 23.537	75.60 ± 23.537	58.11 ± 22.248	58.11 ± 22.248
	中央値 [最小～最大] (mg)	50.00 [25.0 ~ 100.0]	50.00 [25.0 ~ 100.0]	78.49 [50.0 ~ 100.0]	78.49 [50.0 ~ 100.0]	50.00 [25.0 ~ 100.0]	50.00 [25.0 ~ 100.0]
本剤総投与期間	12週未満	31 (13.25)	31 (13.25)	14 (11.97)	14 (11.97)	17 (14.53)	17 (14.53)
	12週以上-24週未満	19 (8.12)	19 (8.12)	7 (5.98)	7 (5.98)	12 (10.26)	12 (10.26)
	24週以上-52週未満	30 (12.82)	30 (12.82)	15 (12.82)	15 (12.82)	15 (12.82)	15 (12.82)
	52週以上	153 (65.38)	153 (65.38)	81 (69.23)	81 (69.23)	72 (61.54)	72 (61.54)
	不明・未記載	1 (0.43)	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.85)	1 (0.85)
	症例数	233	233	117	117	116	116
	平均値±標準偏差 (週)	40.94 ± 17.799	40.94 ± 17.799	42.22 ± 17.242	42.22 ± 17.242	39.65 ± 18.329	39.65 ± 18.329
	中央値 [最小～最大] (週)	52.14 [0.1 ~ 52.1]	52.14 [0.1 ~ 52.1]	52.14 [0.1 ~ 52.1]	52.14 [0.1 ~ 52.1]	52.14 [0.1 ~ 52.1]	52.14 [0.1 ~ 52.1]
本剤1日投与量 (本剤投与開始時)	50mg	148 (63.25)	148 (63.25)	62 (52.99)	62 (52.99)	86 (73.50)	86 (73.50)
	100mg	72 (30.77)	72 (30.77)	55 (47.01)	55 (47.01)	17 (14.53)	17 (14.53)
	その他	14 (5.98)	14 (5.98)	0 (0.00)	0 (0.00)	14 (11.97)	14 (11.97)

Table 6-3 有害事象の発現状況

安全性解析対象例数	234	
有害事象発現症例数	60	
有害事象発現件数	127	
有害事象発現症例率	25.64	
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	7	(2.99)
肺炎	2	(0.85)
胃腸炎	1	(0.43)
肺結核	1	(0.43)
腎盂腎炎	1	(0.43)
敗血症	1	(0.43)
尿路感染	1	(0.43)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5	(2.14)
膀胱癌	1	(0.43)
慢性骨髄性白血病	1	(0.43)
結腸癌	1	(0.43)
胆嚢癌	1	(0.43)
肺の悪性新生物	1	(0.43)
血液およびリンパ系障害	2	(0.85)
腎性貧血	2	(0.85)
代謝および栄養障害	21	(8.97)
高カリウム血症	7	(2.99)
高血糖	3	(1.28)
脱水	2	(0.85)
糖尿病	2	(0.85)
コントロール不良の糖尿病	2	(0.85)
高尿酸血症	2	(0.85)
食欲減退	2	(0.85)
低血糖	1	(0.43)
低ナトリウム血症	1	(0.43)
代謝性アシドーシス	1	(0.43)
脂質異常症	1	(0.43)
高アミラーゼ血症	1	(0.43)
神経系障害	4	(1.71)
浮動性めまい	2	(0.85)
脳梗塞	1	(0.43)
視床出血	1	(0.43)
被殻出血	1	(0.43)
脳室穿破	1	(0.43)
心臓障害	7	(2.99)
急性心筋梗塞	1	(0.43)

安全性解析対象例数	234	
有害事象発現症例数	60	
有害事象発現件数	127	
有害事象発現症例率	25.64	
有害事象の種類	種類別発現症例（件数）率(%)	
狭心症	1	(0.43)
第一度房室ブロック	1	(0.43)
急性心不全	1	(0.43)
心肺停止	1	(0.43)
心筋梗塞	1	(0.43)
上室性期外収縮	1	(0.43)
洞結節機能不全	1	(0.43)
血管障害	4	(1.71)
高血圧	2	(0.85)
コントロール不良の血圧	2	(0.85)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(1.28)
慢性気管支炎	1	(0.43)
誤嚥性肺炎	1	(0.43)
上気道の炎症	1	(0.43)
胃腸障害	12	(5.13)
胃腸出血	3	(1.28)
上腹部痛	2	(0.85)
腹部膨満	1	(0.43)
下痢	1	(0.43)
消化不良	1	(0.43)
胃潰瘍	1	(0.43)
胃炎	1	(0.43)
びらん性胃炎	1	(0.43)
直腸潰瘍	1	(0.43)
上部消化管出血	1	(0.43)
大腸ポリープ	1	(0.43)
肝胆道系障害	4	(1.71)
肝機能異常	3	(1.28)
胆石症	1	(0.43)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.43)
関節痛	1	(0.43)
骨粗鬆症	1	(0.43)
腎および尿路障害	13	(5.56)
腎不全	5	(2.14)
腎障害	2	(0.85)
糖尿病性腎症	2	(0.85)
腎症	1	(0.43)
膀胱出血	1	(0.43)

安全性解析対象例数	234	
有害事象発現症例数	60	
有害事象発現件数	127	
有害事象発現症例率	25.64	
有害事象の種類	種類別発現症例（件数）率(%)	
腎機能障害	1	(0.43)
慢性腎臓病	1	(0.43)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.85)
薬効不十分	1	(0.43)
末梢性浮腫	1	(0.43)
臨床検査	16	(6.84)
血中クレアチニン増加	5	(2.14)
血中カリウム増加	3	(1.28)
血中尿素増加	3	(1.28)
尿中ブドウ糖陽性	3	(1.28)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.85)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.43)
血中クレアチン増加	1	(0.43)
血中カリウム異常	1	(0.43)
血圧低下	1	(0.43)
血中トリグリセリド増加	1	(0.43)
心電図S T部分下降	1	(0.43)
グリコヘモグロビン増加	1	(0.43)
高比重リポ蛋白減少	1	(0.43)
リパーゼ増加	1	(0.43)
低比重リポ蛋白減少	1	(0.43)
体重増加	1	(0.43)
傷害, 中毒および処置合併症	3	(1.28)
転倒	2	(0.85)
圧迫骨折	1	(0.43)
大腿骨頸部骨折	1	(0.43)
脳挫傷	1	(0.43)

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。

MedDRA-J version 20.0

**Table 6-4 患者背景要因別安全性解析（有害事象）**

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		234	100.00%	60	25.64%
性別	男	167	71.37%	39	23.35%
	女	67	28.63%	21	31.34%
年齢	15歳未満	0	0.00%	0	-
	15歳～64歳	64	27.35%	10	15.63%
	65歳～74歳	84	35.90%	15	17.86%
	75歳以上	86	36.75%	35	40.70%
年齢（高齢者）	65歳未満	64	27.35%	10	15.63%
	65歳以上	170	72.65%	50	29.41%
罹病期間	5年未満	16	6.84%	3	18.75%
	5年以上-10年未満	31	13.25%	7	22.58%
	10年以上	103	44.02%	28	27.18%
	不明・未記載	84	35.90%	22	26.19%
合併症（高血圧症）	なし	21	8.97%	6	28.57%
	あり	213	91.03%	54	25.35%
合併症（脂質異常症）	なし	96	41.03%	25	26.04%
	あり	138	58.97%	35	25.36%
合併症（腎機能障害）の程度	中等度	117	50.00%	31	26.50%
	重度	117	50.00%	29	24.79%
合併症（肝機能障害）	なし	223	95.30%	59	26.46%
	あり	11	4.70%	1	9.09%
合併症（肝機能障害）の程度 <sup>*1</sup>	軽度	4	36.36%	0	0.00%
	中等度	3	27.27%	0	0.00%
	不明・未記載	4	36.36%	1	25.00%
合併症（心疾患）	なし	144	61.54%	33	22.92%
	あり	90	38.46%	27	30.00%
合併症（心不全）	なし	202	86.32%	47	23.27%
	あり	32	13.68%	13	40.63%

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 (%)
合併症（心不全）NYHA 分類*1	I 度	20	62.50%	10	50.00%
	II 度	7	21.88%	2	28.57%
	III 度	3	9.38%	0	0.00%
	IV 度	1	3.13%	1	100.00%
	不明・未記載	1	3.13%	0	0.00%
合併症（脳血管障害）	なし	199	85.04%	54	27.14%
	あり	35	14.96%	6	17.14%
BMI	25kg/m <sup>2</sup> 未満	129	55.13%	37	28.68%
	25kg/m <sup>2</sup> 以上	65	27.78%	14	21.54%
	不明・未記載	40	17.09%	9	22.50%
糖尿病に対する前治療薬*2	なし	131	55.98%	29	22.14%
	あり	103	44.02%	31	30.10%
抗糖尿病薬の併用*3	なし	191	81.62%	48	25.13%
	あり	43	18.38%	12	27.91%

\*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

Table 6-5 腎機能障害別の重篤な有害事象の発現状況

	腎機能障害の程度		合 計
	中等度	重度	
調査施設数	46	39	53
調査症例数	117	117	234
有害事象の発現症例数	14	13	27
有害事象の発現件数	24	19	43
有害事象の発現症例率	11.97	11.11	11.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率(%)		
感染症および寄生虫症	2 (1.71)	4 (3.42)	6 (2.56)
肺炎	-	2 (1.71)	2 (0.85)
胃腸炎	1 (0.85)	-	1 (0.43)
肺結核	1 (0.85)	-	1 (0.43)
腎盂腎炎	-	1 (0.85)	1 (0.43)
敗血症	-	1 (0.85)	1 (0.43)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.71)	2 (1.71)	4 (1.71)
膀胱癌	-	1 (0.85)	1 (0.43)
慢性骨髄性白血病	-	1 (0.85)	1 (0.43)
結腸癌	1 (0.85)	-	1 (0.43)
胆嚢癌	1 (0.85)	-	1 (0.43)
代謝および栄養障害	2 (1.71)	2 (1.71)	4 (1.71)
高カリウム血症	-	2 (1.71)	2 (0.85)
糖尿病	1 (0.85)	-	1 (0.43)
高アマラーゼ血症	1 (0.85)	-	1 (0.43)
神経系障害	3 (2.56)	-	3 (1.28)
脳梗塞	1 (0.85)	-	1 (0.43)
浮動性めまい	1 (0.85)	-	1 (0.43)
視床出血	1 (0.85)	-	1 (0.43)
被殻出血	1 (0.85)	-	1 (0.43)
脳室穿破	1 (0.85)	-	1 (0.43)
心臓障害	2 (1.71)	3 (2.56)	5 (2.14)
急性心筋梗塞	1 (0.85)	-	1 (0.43)
狭心症	-	1 (0.85)	1 (0.43)
急性心不全	-	1 (0.85)	1 (0.43)
心肺停止	-	1 (0.85)	1 (0.43)
心筋梗塞	-	1 (0.85)	1 (0.43)
洞結節機能不全	1 (0.85)	-	1 (0.43)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	1 (0.85)	1 (0.43)
誤嚥性肺炎	-	1 (0.85)	1 (0.43)
胃腸障害	4 (3.42)	1 (0.85)	5 (2.14)
胃腸出血	2 (1.71)	-	2 (0.85)
胃潰瘍	-	1 (0.85)	1 (0.43)

	腎機能障害の程度		合 計
	中等度	重度	
調査施設数	46	39	53
調査症例数	117	117	234
有害事象の発現症例数	14	13	27
有害事象の発現件数	24	19	43
有害事象の発現症例率	11.97	11.11	11.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例 (件数) 率(%)		
直腸潰瘍	1 (0.85)	-	1 (0.43)
上部消化管出血	1 (0.85)	-	1 (0.43)
肝胆道系障害	1 (0.85)	-	1 (0.43)
胆石症	1 (0.85)	-	1 (0.43)
腎および尿路障害	2 (1.71)	4 (3.42)	6 (2.56)
腎不全	-	3 (2.56)	3 (1.28)
腎障害	1 (0.85)	-	1 (0.43)
膀胱出血	-	1 (0.85)	1 (0.43)
慢性腎臓病	1 (0.85)	-	1 (0.43)
臨床検査	1 (0.85)	1 (0.85)	2 (0.85)
心電図S T部分下降	-	1 (0.85)	1 (0.43)
リパーゼ増加	1 (0.85)	-	1 (0.43)
傷害, 中毒および処置合併症	2 (1.71)	-	2 (0.85)
転倒	1 (0.85)	-	1 (0.43)
大腿骨頸部骨折	1 (0.85)	-	1 (0.43)
脳挫傷	1 (0.85)	-	1 (0.43)

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。

MedDRA-J version 20.0

Table 6-6 発現時期別の副作用の発現状況

副作用(SOC/PT)	全体	症例数(%) 発現までの日数 (初発)					
		0週以上 1週未満	1週以上 4週未満	4週以上 24週未満	24週以上 52週未満	52週以上	不明
対象症例数	234	234	234	234	190	155	234
発現症例数	18 (7.69)	0 (0.00)	3 (1.28)	9 (3.85)	7 (3.68)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃腸障害	2 (0.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.43)	1 (0.53)	0 (0.00)	0 (0.00)
腹部膨満	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
上腹部痛	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.53)	0 (0.00)	0 (0.00)
消化不良	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.43)	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	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
末梢性浮腫	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝胆道系障害	2 (0.85)	0 (0.00)	1 (0.43)	0 (0.00)	1 (0.53)	0 (0.00)	0 (0.00)
胆石症	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.53)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝機能異常	1 (0.43)	0 (0.00)	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
臨床検査	7 (2.99)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (1.71)	4 (2.11)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中クレアチニン増加	2 (0.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.43)	1 (0.53)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中トリグリセリド増加	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
リパーゼ増加	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.53)	0 (0.00)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	8 (3.42)	0 (0.00)	2 (0.85)	4 (1.71)	2 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
高血糖	3 (1.28)	0 (0.00)	2 (0.85)	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
食欲減退	2 (0.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.53)	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 1 週未満	1 週以上 4 週未満	4 週以上 24 週未満	24 週以上 52 週未満	52 週以上	不明
低血糖	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
高アミラーゼ血症	1 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.53)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎および尿路障害	2 (0.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.43)	1 (0.53)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎不全	2 (0.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.43)	1 (0.53)	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 6-7 死亡症例一覧

番号	年齢 (歳)	性別	合併症								有害事象名 (PT名)	発現日	発現 までの 日数 (日)*1	転帰日	重篤 度分 類	重篤 度詳 細	本剤 との 因果 関係	本剤以外 の要因	転 帰
				高血 圧症	脂質 異常 症	腎機 能障 害	肝機 能障 害	心疾 患	心不 全	脳血 管障 害									
4	78	女	あり	1		1					胆嚢癌	2011/03/14	106	2011/09/22	重篤	死亡	関連 なし	原疾患/ 合併症	死亡
5	77	女	あり	1		1			1		敗血症	2011/02/13	72	2011/02/16	重篤	死亡	関連 なし		死亡
6	79	男	あり	1		1			1	1	心肺停止	2011/11/17	343	2011/11/17	重篤	死亡	関連 なし	原疾患/ 合併症	死亡
7	62	女	あり	1	1	1				1	喘息	2012/04/04	478	2012/04/10	重篤	死亡	関連 なし	原疾患/ 合併症	死亡
7	62	女	あり	1	1	1				1	心不全	2012/04/10	484	2012/04/10	重篤	死亡	関連 なし	原疾患/ 合併症	死亡
8	86	女	あり	1	1	1			1	1	転倒	2011/02/22	49	2011/02/23	重篤	死亡	関連 なし		死亡
8	86	女	あり	1	1	1			1	1	脳挫傷	2011/02/22	49	2011/02/23	重篤	死亡	関連 なし		死亡
9	63	男	あり	1	1	1			1	1	死亡	2012/04/22	319	2012/04/22	重篤	死亡	関連 なし	原疾患/ 合併症	死亡
10	67	男	あり	1	1	1			1	1	心不全	2013/01/24	337	2013/01/24	重篤	死亡	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 - 本剤初回投与開始日 + 1

Table 6-8 患者背景要因別安全解析

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		234	100.00%	18	7.69%	-	-
性別	男	167	71.37%	12	7.19%	p= 0.5999	-
	女	67	28.63%	6	8.96%		
年齢	15歳未満	0	0.00%	0	-		
	15歳～64歳	64	27.35%	2	3.13%		
	65歳～74歳	84	35.90%	6	7.14%		
	75歳以上	86	36.75%	10	11.63%		
年齢（高齢者）	65歳未満	64	27.35%	2	3.13%	p= 0.1667	-
	65歳以上	170	72.65%	16	9.41%		
罹病期間	5年未満	16	6.84%	1	6.25%	-	p= 0.2427
	5年以上-10年未満	31	13.25%	0	0.00%		
	10年以上	103	44.02%	8	7.77%		
	不明・未記載	84	35.90%	9	10.71%		
合併症（高血圧症）	なし	21	8.97%	2	9.52%	p= 0.6684	-
	あり	213	91.03%	16	7.51%		
合併症（脂質異常症）	なし	96	41.03%	7	7.29%	p= 1.0000	-
	あり	138	58.97%	11	7.97%		
合併症（腎機能障害）の程度	中等度	117	50.00%	8	6.84%		
	重度	117	50.00%	10	8.55%		
合併症（肝機能障害）	なし	223	95.30%	18	8.07%	p= 1.0000	-
	あり	11	4.70%	0	0.00%		
合併症（肝機能障害）の程度*1	軽度	4	36.36%	0	0.00%		
	中等度	3	27.27%	0	0.00%		
	不明・未記載	4	36.36%	0	0.00%		

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
合併症 (心疾患)	なし	144	61.54%	9	6.25%	p= 0.3205	-
	あり	90	38.46%	9	10.00%		
合併症 (心不全)	なし	202	86.32%	15	7.43%	p= 0.7198	-
	あり	32	13.68%	3	9.38%		
合併症 (心不全) NYHA 分類*1	I 度	20	62.50%	1	5.00%		
	II 度	7	21.88%	2	28.57%		
	III 度	3	9.38%	0	0.00%		
	IV 度	1	3.13%	0	0.00%		
	不明・未記載	1	3.13%	0	0.00%		
合併症 (脳血管障害)	なし	199	85.04%	16	8.04%	p= 1.0000	-
	あり	35	14.96%	2	5.71%		
BMI	25kg/m <sup>2</sup> 未満	129	55.13%	12	9.30%	p= 0.5850	-
	25kg/m <sup>2</sup> 以上	65	27.78%	4	6.15%		
	不明・未記載	40	17.09%	2	5.00%		
糖尿病に対する前治療薬*2	なし	131	55.98%	10	7.63%	p= 1.0000	-
	あり	103	44.02%	8	7.77%		
抗糖尿病薬の併用*3	なし	191	81.62%	16	8.38%	p= 0.5390	-
	あり	43	18.38%	2	4.65%		

\*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

Figure 6-1 腎機能障害の程度別 血清尿酸の推移

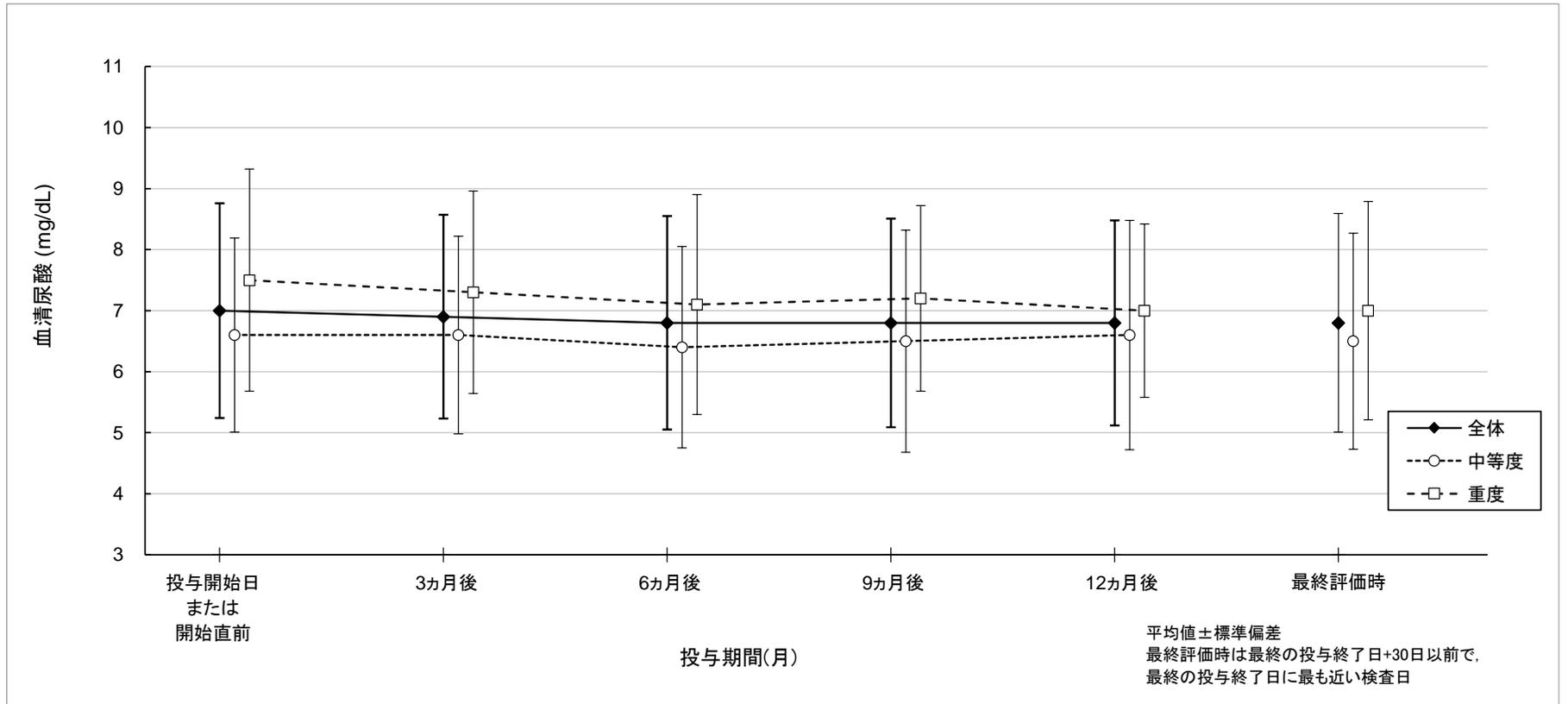


Table 6-9 腎機能障害の程度別 血清尿酸の推移（要約統計量）

血清尿酸 (mg/dL)		安全性解析対象症例		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	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)
全体		症例数	234	179	155	140	131	132	179	179	p=0.0167
		平均値± 標準偏差	-	7.0±1.76	6.9±1.67	6.8±1.75	6.8±1.71	6.8±1.68	6.8±1.79	-0.3±1.45	
		中央値 [最小～最大]	-	7.0 [2～13]	6.9 [2～13]	6.7 [3～12]	6.8 [2～12]	6.7 [3～13]	6.6 [3～13]	-0.1 [-7～6]	
腎機能障害 の程度	中等度	症例数	117	91	81	75	67	68	91	91	p=0.6416
		平均値± 標準偏差	-	6.6±1.59	6.6±1.62	6.4±1.65	6.5±1.82	6.6±1.88	6.5±1.77	-0.1±1.30	
		中央値 [最小～最大]	-	6.9 [2～11]	6.7 [2～13]	6.5 [3～11]	6.6 [2～11]	6.5 [3～13]	6.5 [3～13]	-0.1 [-4～6]	
	重度	症例数	117	88	74	65	64	64	88	88	p=0.0064
		平均値± 標準偏差	-	7.5±1.82	7.3±1.66	7.1±1.80	7.2±1.52	7.0±1.42	7.0±1.79	-0.5±1.56	
		中央値 [最小～最大]	-	7.4 [4～13]	7.2 [3～11]	7.1 [3～12]	7.2 [4～12]	7.0 [4～11]	7.0 [4～12]	-0.2 [-7～2]	

※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 6-2 腎機能障害の程度別 尿素窒素の推移

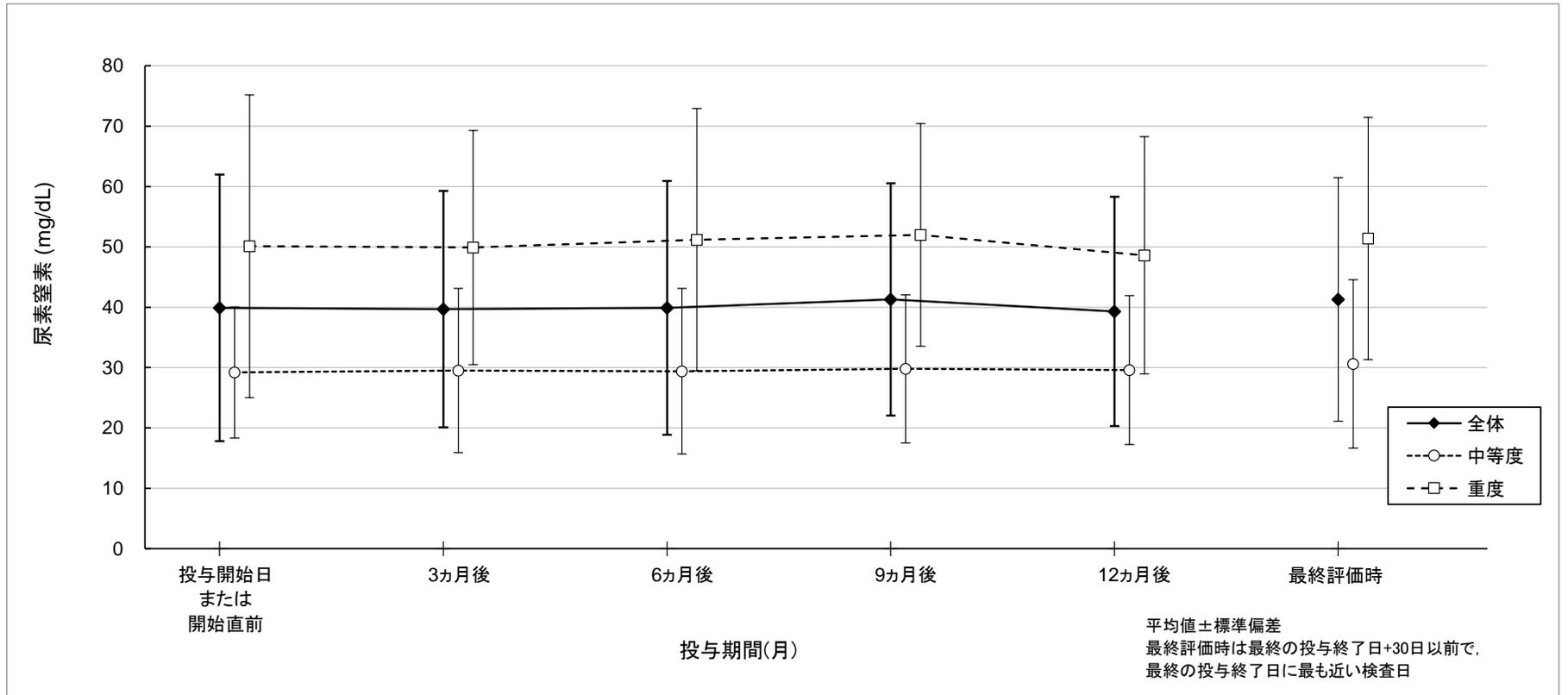


Table 6-10 腎機能障害の程度別 尿素窒素の推移（要約統計量）

尿素窒素 (mg/dL)		安全性解析対象症例	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	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)	
全体		症例数	234	183	163	141	129	129	183	p=0.3638	
		平均値± 標準偏差	-	39.9±22.11	39.7±19.59	39.9±21.04	41.3±19.27	39.3±19.00	41.3±20.19		1.3±19.98
		中央値 [最小～最大]	-	31.6 [14 ~ 187]	34.0 [12 ~ 110]	35.0 [7 ~ 105]	36.6 [13 ~ 110]	35.5 [3 ~ 116]	37.0 [3 ~ 116]		0.4 [-138 ~ 63]
腎機能障害 の程度	中等度	症例数	117	89	81	73	62	63	89	p=0.2392	
		平均値± 標準偏差	-	29.2±10.89	29.5±13.61	29.4±13.71	29.8±12.27	29.6±12.35	30.6±13.95		1.4±11.51
		中央値 [最小～最大]	-	27.7 [14 ~ 90]	26.0 [12 ~ 97]	25.7 [13 ~ 95]	26.9 [13 ~ 68]	26.0 [14 ~ 74]	26.7 [14 ~ 95]		0.0 [-39 ~ 63]
	重度	症例数	117	94	82	68	67	66	94	p=0.6375	
		平均値± 標準偏差	-	50.1±25.08	49.9±19.40	51.2±21.72	52.0±18.44	48.6±19.65	51.4±20.06		1.2±25.61
		中央値 [最小～最大]	-	47.3 [17 ~ 187]	49.0 [18 ~ 110]	49.1 [7 ~ 105]	51.7 [17 ~ 110]	47.4 [3 ~ 116]	50.0 [3 ~ 116]		2.0 [-138 ~ 43]

Figure 6-3 腎機能障害の程度別 Na の推移

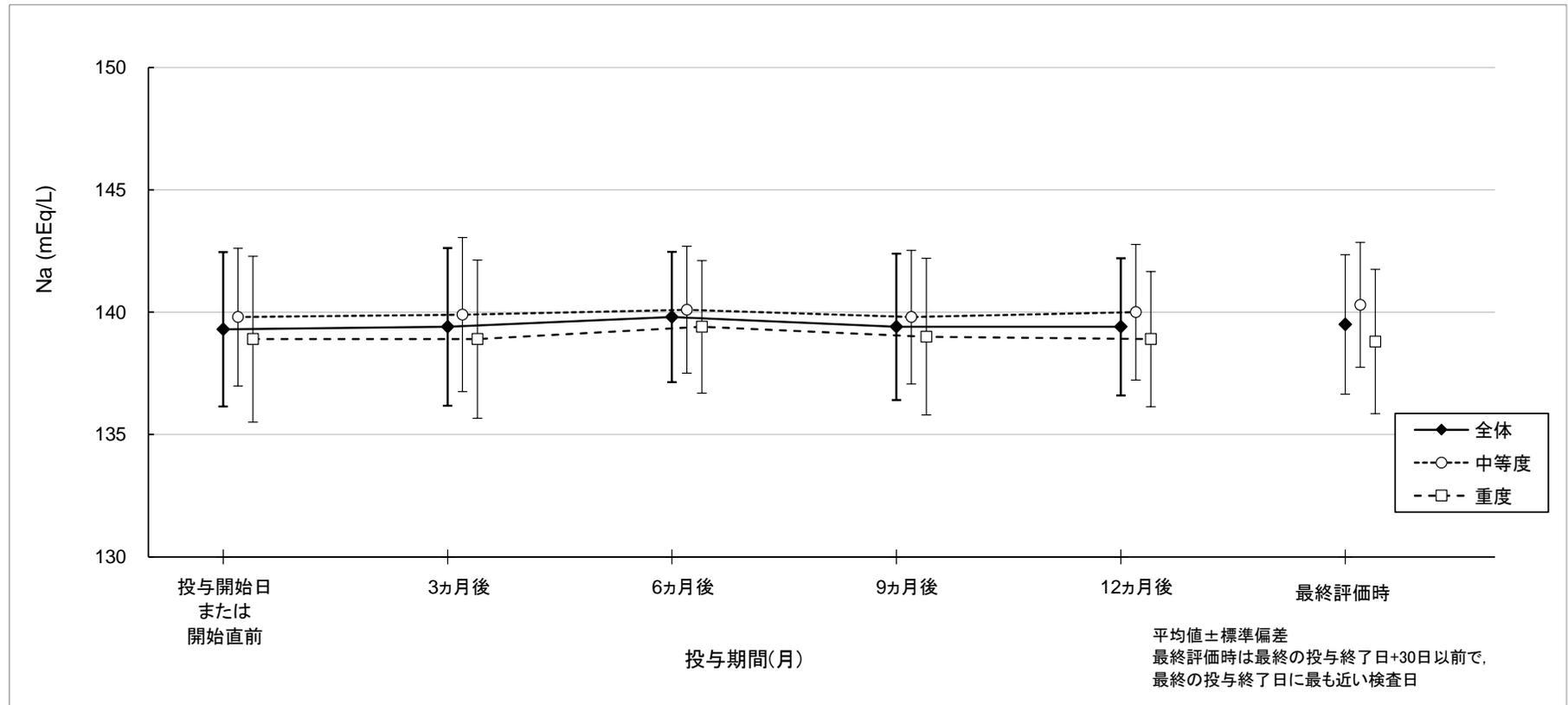


Table 6-11 腎機能障害の程度別 Naの推移（要約統計量）

Na (mEq/L)		安全性解析対象症例		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	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)
全体		症例数	234	181	159	136	129	128	181	181	p=0.3253
		平均値± 標準偏差	-	139.3±3.15	139.4±3.22	139.8±2.66	139.4±2.99	139.4±2.80	139.5±2.85	0.2±3.24	
		中央値 [最小～最大]	-	139.9 [126 ~ 148]	140.0 [128 ~ 148]	140.0 [130 ~ 146]	140.0 [131 ~ 147]	140.0 [130 ~ 145]	140.0 [130 ~ 146]	0.0 [-9 ~ 13]	
腎機能障害の 程度	中等度	症例数	117	87	79	70	63	60	87	87	p=0.1015
		平均値± 標準偏差	-	139.8±2.81	139.9±3.15	140.1±2.59	139.8±2.73	140.0±2.77	140.3±2.55	0.5±2.97	
		中央値 [最小～最大]	-	140.0 [126 ~ 146]	140.0 [128 ~ 145]	140.0 [130 ~ 146]	140.0 [132 ~ 144]	140.0 [131 ~ 145]	140.0 [133 ~ 146]	0.0 [-7 ~ 8]	
	重度	症例数	117	94	80	66	66	68	94	94	p=0.9338
		平均値± 標準偏差	-	138.9±3.39	138.9±3.23	139.4±2.71	139.0±3.20	138.9±2.76	138.8±2.95	0.0±3.47	
		中央値 [最小～最大]	-	139.0 [130 ~ 148]	139.0 [130 ~ 148]	139.0 [131 ~ 145]	139.0 [131 ~ 147]	139.3 [130 ~ 145]	139.0 [130 ~ 146]	0.0 [-9 ~ 13]	

※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 6-4 腎機能障害の程度別 K の推移

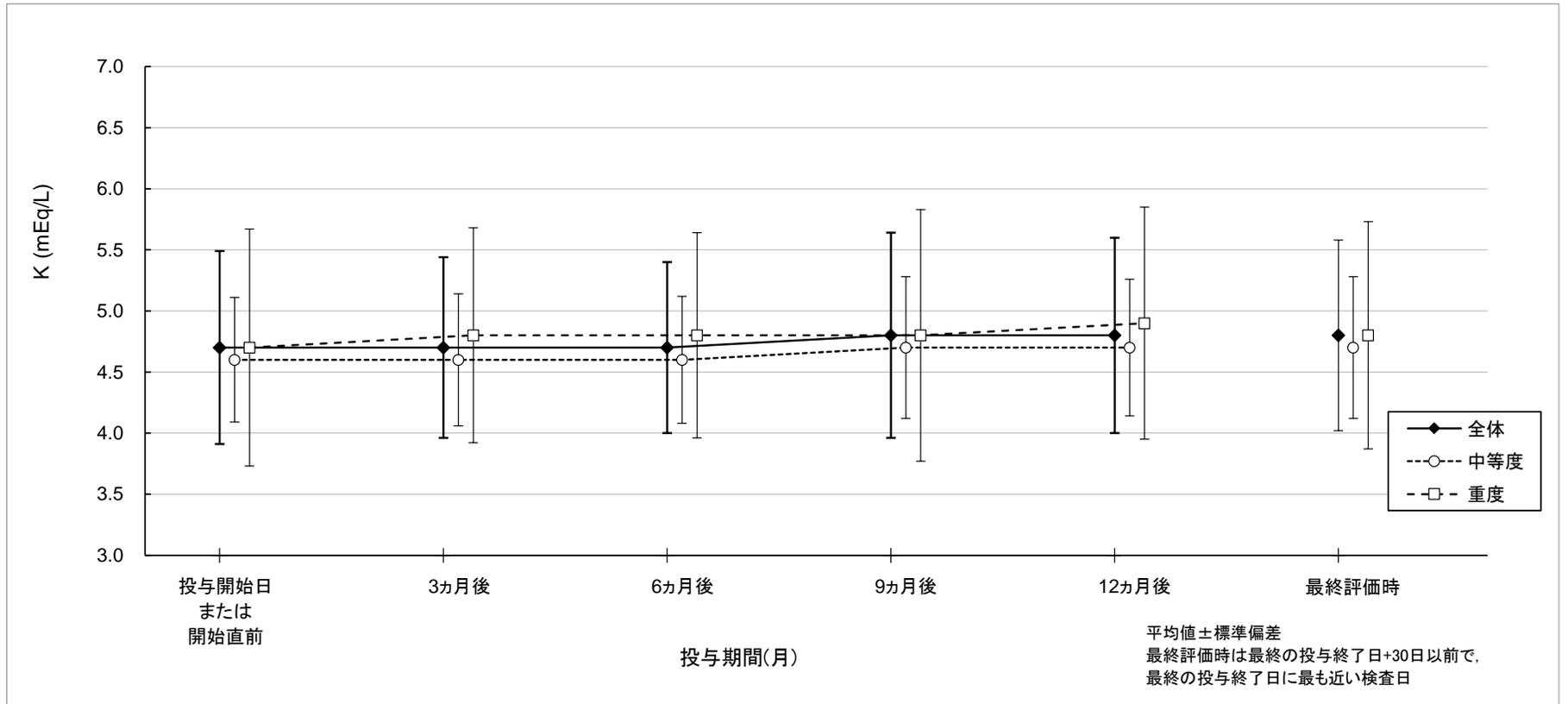


Table 6-12 腎機能障害の程度別 K の推移 (要約統計量)

K (mEq/L)		安全性解析対象症例	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	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)	
全体	症例数	234	183	161	138	131	129	183	183	p=0.1112	
	平均値± 標準偏差	-	4.7±0.79	4.7±0.74	4.7±0.70	4.8±0.84	4.8±0.80	4.8±0.78	0.1±0.77		
	中央値 [最小～最大]	-	4.6 [3～8]	4.6 [3～7]	4.6 [3～7]	4.6 [3～9]	4.7 [3～7]	4.7 [3～7]	0.1 [-3～4]		
腎機能障害 の程度	中等度	症例数	117	87	79	70	63	60	87	87	p=0.2602
		平均値± 標準偏差	-	4.6±0.51	4.6±0.54	4.6±0.52	4.7±0.58	4.7±0.56	4.7±0.58	0.1±0.54	
		中央値 [最小～最大]	-	4.6 [4～6]	4.6 [4～6]	4.6 [3～6]	4.6 [3～6]	4.7 [3～6]	4.6 [3～6]	0.0 [-1～2]	
	重度	症例数	117	96	82	68	68	69	96	96	p=0.2338
		平均値± 標準偏差	-	4.7±0.97	4.8±0.88	4.8±0.84	4.8±1.03	4.9±0.95	4.8±0.93	0.1±0.93	
		中央値 [最小～最大]	-	4.6 [3～8]	4.7 [3～7]	4.7 [3～7]	4.7 [3～9]	4.7 [3～7]	4.7 [3～7]	0.2 [-3～4]	

※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 6-5 腎機能障害の程度別 CI の推移

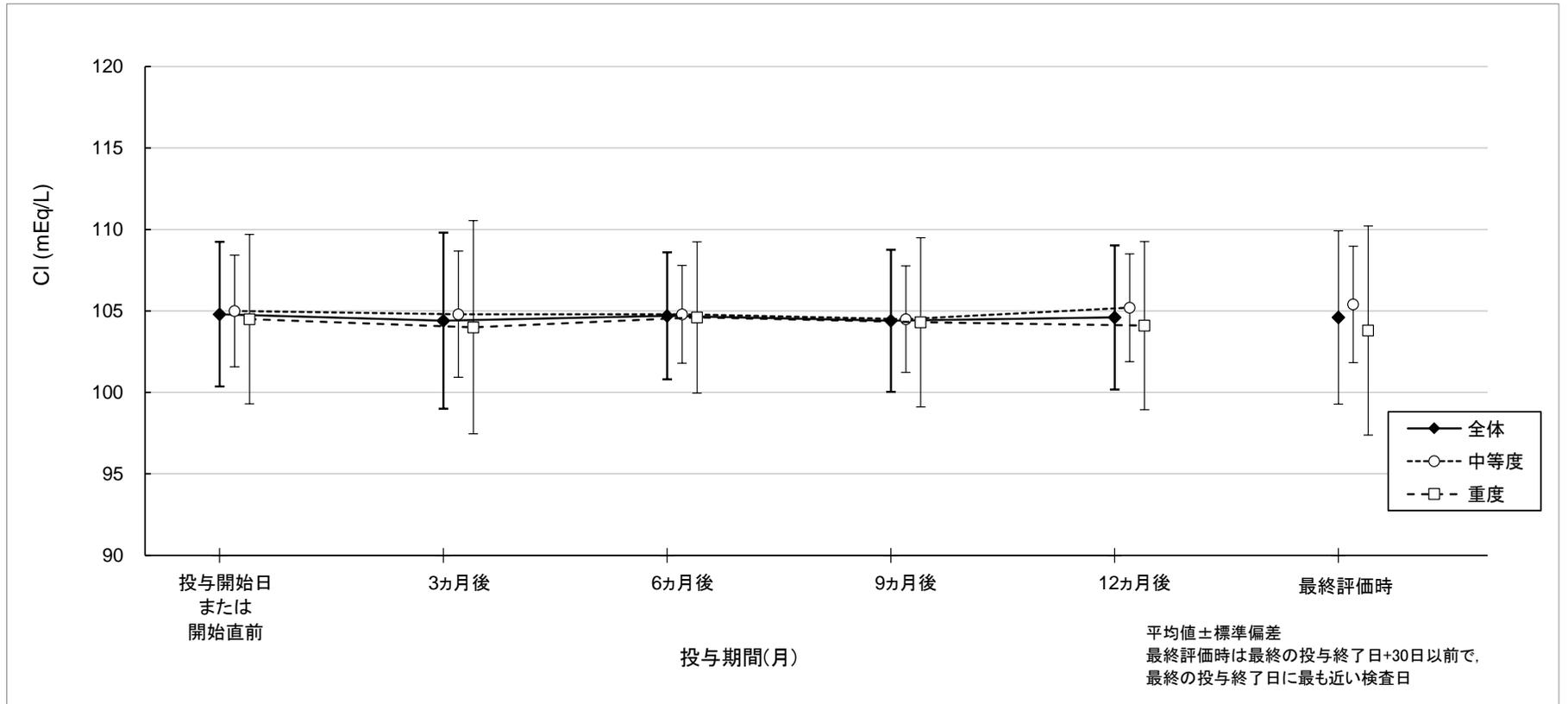


Table 6-13 腎機能障害の程度別 CI の推移（要約統計量）

CI (mEq/L)		安全性解析対象症例	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	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)	
全体	症例数	234	177	155	133	128	127	177	177	p=0.5945	
	平均値± 標準偏差	-	104.8±4.44	104.4±5.40	104.7±3.89	104.4±4.36	104.6±4.42	104.6±5.32	-0.2±4.99		
	中央値 [最小～最大]	-	105.0 [91 ~ 114]	105.0 [63 ~ 114]	104.5 [94 ~ 114]	104.7 [92 ~ 115]	105.0 [90 ~ 116]	105.0 [63 ~ 117]	0.0 [-39 ~ 14]		
腎機能障害 の程度	中等度	症例数	117	84	76	67	62	59	84	84	p=0.2412
		平均値± 標準偏差	-	105.0±3.43	104.8±3.87	104.8±3.00	104.5±3.27	105.2±3.31	105.4±3.57	0.4±3.15	
		中央値 [最小～最大]	-	106.0 [91 ~ 112]	105.0 [93 ~ 113]	105.0 [97 ~ 112]	105.0 [96 ~ 110]	106.0 [93 ~ 111]	106.0 [93 ~ 117]	1.0 [-11 ~ 7]	
	重度	症例数	117	93	79	66	66	68	93	93	p=0.2455
		平均値± 標準偏差	-	104.5±5.20	104.0±6.54	104.6±4.64	104.3±5.20	104.1±5.16	103.8±6.42	-0.7±6.17	
		中央値 [最小～最大]	-	104.0 [93 ~ 114]	105.0 [63 ~ 114]	104.0 [94 ~ 114]	103.0 [92 ~ 115]	104.0 [90 ~ 116]	104.0 [63 ~ 115]	0.0 [-39 ~ 14]	

※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=170)							65歳未満 (N=64)													
	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	
末梢性浮腫										1 (1.56)	1		1								
臨床検査	5 (2.94)	6	1	5	1					2 (3.13)	2		2								
血中クレアチニン増加	2 (1.18)	2		2																	
尿中ブドウ糖陽性	2 (1.18)	2		2																	
血中トリグリセリド増加	1 (0.59)	1		1																	
リパーゼ増加	1 (0.59)	1	1		1																
血中クレアチンホスホキナーゼ増加										1 (1.56)	1		1								
グリコヘモグロビン増加										1 (1.56)	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、発現日が異なる毎に 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 6-15 患者背景要因別有効性解析

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		234	100.00%	161	73	68.80%	-	-
性別	男	167	71.37%	116	51	69.46%	p= 0.7563	-
	女	67	28.63%	45	22	67.16%		
年齢	15歳未満	0	0.00%	0	0	-		
	15歳～64歳	64	27.35%	49	15	76.56%		
	65歳～74歳	84	35.90%	55	29	65.48%		
	75歳以上	86	36.75%	57	29	66.28%		
年齢（高齢者）	65歳未満	64	27.35%	49	15	76.56%	p= 0.1539	-
	65歳以上	170	72.65%	112	58	65.88%		
罹病期間	5年未満	16	6.84%	14	2	87.50%	-	p= 0.0147
	5年以上-10年未満	31	13.25%	23	8	74.19%		
	10年以上	103	44.02%	61	42	59.22%		
	不明・未記載	84	35.90%	63	21	75.00%		
合併症（高血圧症）	なし	21	8.97%	12	9	57.14%	p= 0.2277	-
	あり	213	91.03%	149	64	69.95%		
合併症（脂質異常症）	なし	96	41.03%	70	26	72.92%	p= 0.3155	-
	あり	138	58.97%	91	47	65.94%		
合併症（腎機能障害）の程度	中等度	117	50.00%	74	43	63.25%		
	重度	117	50.00%	87	30	74.36%		
合併症（肝機能障害）	なし	223	95.30%	154	69	69.06%	p= 0.7432	-
	あり	11	4.70%	7	4	63.64%		
合併症（肝機能障害）の程度*2	軽度	4	36.36%	0	4	0.00%		
	中等度	3	27.27%	3	0	100.00%		
	不明・未記載	4	36.36%	4	0	100.00%		
合併症（心疾患）	なし	144	61.54%	106	38	73.61%	p= 0.0590	-
	あり	90	38.46%	55	35	61.11%		
合併症（心不全）	なし	202	86.32%	142	60	70.30%	p= 0.2235	-
	あり	32	13.68%	19	13	59.38%		
合併症（心不全）NYHA分類*2	I度	20	62.50%	13	7	65.00%		
	II度	7	21.88%	4	3	57.14%		
	III度	3	9.38%	1	2	33.33%		
	IV度	1	3.13%	1	0	100.00%		

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 <sup>*1</sup>	無効 <sup>*1</sup>	有効率 (%)	Fisher	Mann-Whitney	
	不明・未記載	1	3.13%	0	1	0.00%		
合併症（脳血管障害）	なし	199	85.04%	141	58	70.85%	p= 0.1164	-
	あり	35	14.96%	20	15	57.14%		
BMI	25kg/m <sup>2</sup> 未満	129	55.13%	86	43	66.67%	p= 0.3285	-
	25kg/m <sup>2</sup> 以上	65	27.78%	48	17	73.85%		
	不明・未記載	40	17.09%	27	13	67.50%		
糖尿病に対する前治療薬 <sup>*3</sup>	なし	131	55.98%	96	35	73.28%	p= 0.1179	-
	あり	103	44.02%	65	38	63.11%		
抗糖尿病薬の併用 <sup>*4</sup>	なし	191	81.62%	139	52	72.77%	p= 0.0100	-
	あり	43	18.38%	22	21	51.16%		

\*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有りの症例数

\*3：本剤投与開始12週間～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 6-16 患者背景要因別最終評価時点のレスポンドーの割合（HbA1cが6.9%未満）**

患者背景要因	症例数	症例構成比 (%)	レスポンドー <sup>*1</sup> (%)	
			症例数	割合 (%)
有効性解析対象症例	93	100.00%	39	41.94%
年齢（高齢者）	65歳未満	25	15	60.00%
	65歳以上	68	24	35.29%
罹病期間	5年未満	5	1	20.00%
	5年以上-10年未満	14	9	64.29%
	10年以上	46	17	36.96%
	不明・未記載	28	12	42.86%
BMI	25kg/m <sup>2</sup> 未満	51	22	43.14%
	25kg/m <sup>2</sup> 以上	29	14	48.28%
	不明・未記載	13	3	23.08%
抗糖尿病薬の併用 <sup>*2</sup>	なし	67	34	50.75%
	あり	26	5	19.23%
合併症（腎機能障害）の程度	中等度	54	19	35.19%
	重度	39	20	51.28%

\*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 6-17 患者背景要因別最終評価時点のレスポンドーの割合(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		93	100.00%	24	25.81%
年齢 (高齢者)	65歳未満	25	26.88%	11	44.00%
	65歳以上	68	73.12%	13	19.12%
罹病期間	5年未満	5	5.38%	1	20.00%
	5年以上-10年未満	14	15.05%	7	50.00%
	10年以上	46	49.46%	9	19.57%
	不明・未記載	28	30.11%	7	25.00%
BMI	25kg/m <sup>2</sup> 未満	51	54.84%	10	19.61%
	25kg/m <sup>2</sup> 以上	29	31.18%	12	41.38%
	不明・未記載	13	13.98%	2	15.38%
抗糖尿病薬の併用*2	なし	67	72.04%	17	25.37%
	あり	26	27.96%	7	26.92%
合併症 (腎機能障害) の程度	中等度	54	58.06%	14	25.93%
	重度	39	41.94%	10	25.64%

\*1 : 最終評価時点の HbA1c が投与前より 1.0%以上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 6-18 患者背景要因別最終評価時点のレスポンドーの割合(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		93	100.00%	71	76.34%
年齢 (高齢者)	65歳未満	25	26.88%	23	92.00%
	65歳以上	68	73.12%	48	70.59%
罹病期間	5年未満	5	5.38%	5	100.00%
	5年以上-10年未満	14	15.05%	14	100.00%
	10年以上	46	49.46%	30	65.22%
	不明・未記載	28	30.11%	22	78.57%
BMI	25kg/m <sup>2</sup> 未満	51	54.84%	35	68.63%
	25kg/m <sup>2</sup> 以上	29	31.18%	28	96.55%
	不明・未記載	13	13.98%	8	61.54%
抗糖尿病薬の併用*2	なし	67	72.04%	54	80.60%
	あり	26	27.96%	17	65.38%
合併症 (腎機能障害) の程度	中等度	54	58.06%	39	72.22%
	重度	39	41.94%	32	82.05%

\*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 6-19 患者背景要因別最終評価時点のレスポンドーの割合(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 (%)	レスポンドー*1(%)	
有効性解析対象症例		93	100.00%	22	23.66%
年齢 (高齢者)	65 歳未満	25	26.88%	2	8.00%
	65 歳以上	68	73.12%	20	29.41%
罹病期間	5 年未満	5	5.38%	0	0.00%
	5 年以上-10 年未満	14	15.05%	0	0.00%
	10 年以上	46	49.46%	16	34.78%
	不明・未記載	28	30.11%	6	21.43%
BMI	25kg/m <sup>2</sup> 未満	51	54.84%	16	31.37%
	25kg/m <sup>2</sup> 以上	29	31.18%	1	3.45%
	不明・未記載	13	13.98%	5	38.46%
抗糖尿病薬の併用*2	なし	67	72.04%	13	19.40%
	あり	26	27.96%	9	34.62%
合併症 (腎機能障害) の程度	中等度	54	58.06%	15	27.78%
	重度	39	41.94%	7	17.95%

\*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 6-20 患者背景因子有無別 最終評価時の HbA1c の変化量

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		194 (100.00)	7.04	6.77	6.63 ~ 6.91	-0.27	-0.41 ~ -0.14			
性別	男	137 (70.62)	7.13	6.77	6.59 ~ 6.94	-0.37	-0.53 ~ -0.20			
	女	57 (29.38)	6.82	6.77	6.54 ~ 7.01	-0.05	-0.25 ~ 0.16			
年齢 (高齢者)	65 歳未満	53 (27.32)	7.13	6.55	6.34 ~ 6.76	-0.58	-0.88 ~ -0.29			
	65 歳以上	141 (72.68)	7.01	6.85	6.68 ~ 7.03	-0.15	-0.30 ~ -0.01			
BMI	25kg/m <sup>2</sup> 未満	103 (53.09)	6.97	6.86	6.66 ~ 7.05	-0.12	-0.29 ~ 0.06			
	25kg/m <sup>2</sup> 以上	57 (29.38)	7.23	6.63	6.41 ~ 6.86	-0.59	-0.87 ~ -0.31			
	不明・未記載	34 (17.53)	6.93	6.73	6.32 ~ 7.15	-0.20	-0.48 ~ 0.08			
糖尿病に対する前治療薬*1	なし	106 (54.64)	7.03	6.66	6.46 ~ 6.86	-0.37	-0.57 ~ -0.17			
	あり	88 (45.36)	7.06	6.91	6.71 ~ 7.10	-0.15	-0.32 ~ 0.02			

\*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 6-6 罹病期間別 HbA1c の推移

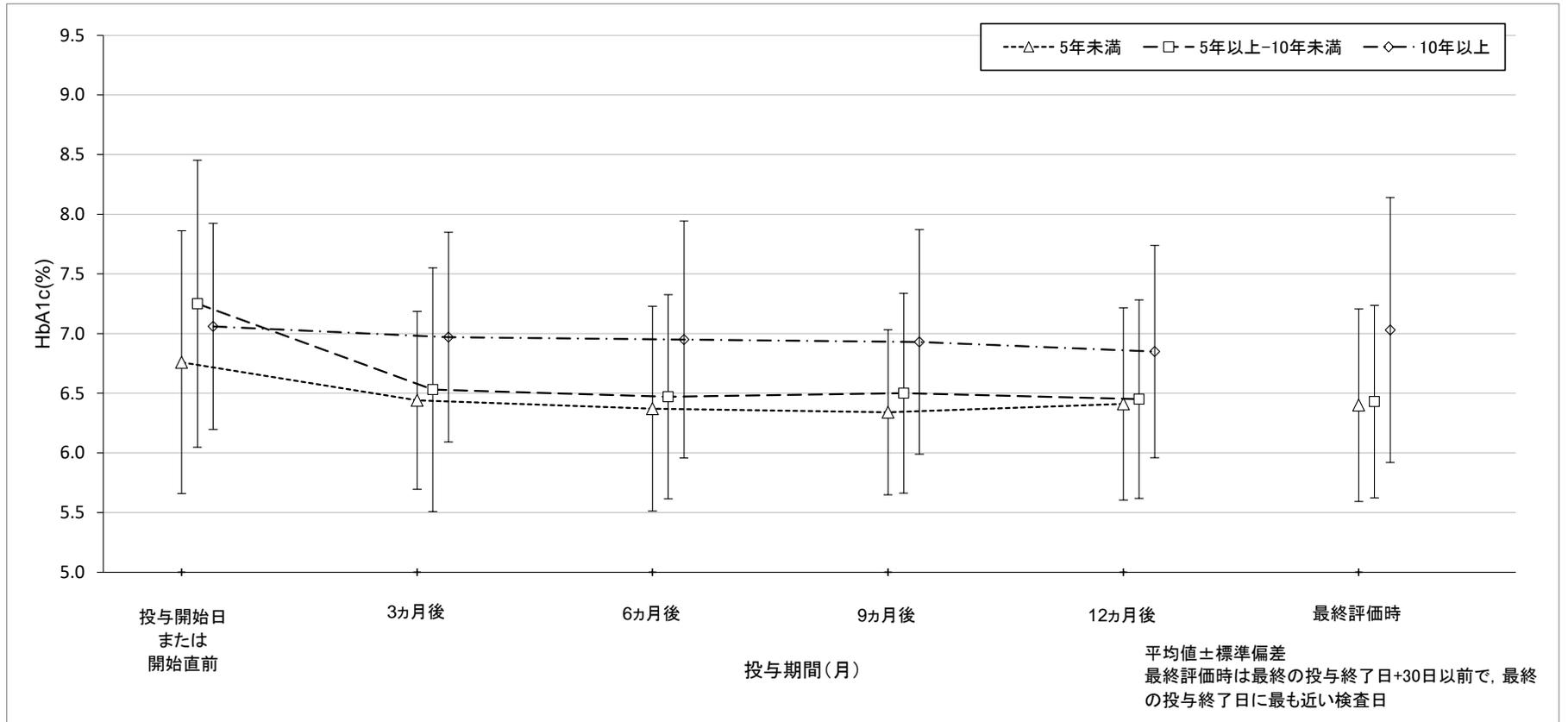


Table 6-21 罹病期間別 HbA1c の推移 (要約統計量)

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	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)
5年未満	症例数	16	13	12	10	9	10	13	13	p=0.0810
	平均値± 標準偏差	-	6.76±1.102	6.44±0.746	6.37±0.858	6.34±0.692	6.41±0.806	6.40±0.807	-0.36±0.680	
	中央値 [最小～最大]	-	6.90 [5.2～8.9]	6.43 [5.2～7.5]	6.29 [5.2～7.7]	6.40 [5.2～7.4]	6.65 [4.9～7.4]	6.60 [4.9～7.4]	-0.31 [-1.7～1.3]	
5年以上- 10年未満	症例数	31	27	24	23	21	21	27	27	p=0.0003
	平均値± 標準偏差	-	7.25±1.203	6.53±1.021	6.47±0.856	6.50±0.837	6.45±0.832	6.43±0.807	-0.82±1.019	
	中央値 [最小～最大]	-	7.08 [5.6～10.8]	6.27 [4.6～9.9]	6.37 [4.9～7.9]	6.57 [4.8～8.3]	6.57 [4.7～7.9]	6.57 [4.7～7.9]	-0.61 [-4.0～0.6]	
10年以上	症例数	103	88	84	68	63	62	88	88	p=0.7380
	平均値± 標準偏差	-	7.06±0.864	6.97±0.879	6.95±0.993	6.93±0.941	6.85±0.890	7.03±1.111	-0.03±0.965	
	中央値 [最小～最大]	-	7.08 [4.8～9.0]	6.88 [5.0～9.4]	6.78 [4.9～10.0]	6.80 [4.8～9.8]	6.78 [4.8～10.6]	6.79 [4.8～11.4]	-0.20 [-1.6～4.0]	

※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。

