

**エクア錠特定使用成績調査
(CLAF237A1403, 2型糖尿病(肝機能障害患者
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(CLAF237A1403, 2型糖尿病(肝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	10
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	19
3.5.7 患者背景要因別安全性解析	20
3.5.8 特別な背景を有する患者	20
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	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	25
3.6.6 特別な背景を有する患者	26
3.7 その他の解析	27
4 考察	27
4.1 調査結果及び結論	27
4.1.1 安全性	27
4.1.2 有効性	29
4.2 調査方法等の限界	29
4.3 結果の解釈	30
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	肝機能障害程度別の副作用発現状況	12
Table 3-4	発現時期別の副作用の発現状況	13
Table 3-5	症例番号 1 の肝機能検査値の推移.....	14
Table 3-6	副作用の発現状況と重篤度・転帰	14
Table 3-7	肝機能障害の程度別 AST の推移	16
Table 3-8	肝機能障害の程度別 ALT の推移	17
Table 3-9	肝機能障害の程度別 血清総ビリルビンの推移.....	18
Table 3-10	RMP に記載の各種リスクの副作用発現状況	19
Table 3-11	血糖コントロール状況	21
Table 3-12	肝機能障害の程度別 HbA1c の推移	22
Table 3-13	肝機能障害の程度別空腹時血糖の推移	23
Table 3-14	「最終評価時の HbA1c が 6.9%未満」のレスポンドアの割合	24
Table 3-15	「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	24
Table 3-16	「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	24
Table 3-17	「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 4-1	肝機能障害に関連する添付文書上の主な注意喚起.....	28
Table 6-1	人口統計学的特性及び疾患特性	31
Table 6-2	本剤の投与状況	37
Table 6-3	有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	38
Table 6-4	患者背景要因別有害事象発現状況	40
Table 6-5	肝機能障害程度別の重篤な有害事象発現状況	41
Table 6-6	死亡症例一覧	43
Table 6-7	患者背景要因別の副作用発現状況	44
Table 6-8	副作用の発現状況と重篤度・転帰（65 歳以上／65 歳未満）	46
Table 6-9	患者背景要因別有効性解析	47
Table 6-10	患者背景因子有無別最終評価時の HbA1c の変化量	49
Table 6-11	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).....	50
Table 6-12	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).....	50
Table 6-13	患者背景要因別最終評価時点のレスポンドアの割合(HbA1c が投与前より低下).....	51

Table 6-14	患者背景要因別最終評価時点のレスポンスの割合(HbA1c が投与前より増加あるいは不変).....	51
Table 6-15	患者背景別 HbA1c の推移（年齢（65 歳以上/65 歳未満））要約統計量.....	54

図一覧

Figure 3-1	症例構成図	9
Figure 3-2	肝機能障害の程度別 AST の推移	16
Figure 3-3	肝機能障害の程度別 ALT の推移.....	17
Figure 3-4	肝機能障害の程度別 血清総ビリルビンの推移.....	18
Figure 3-5	肝機能障害の程度別 HbA1c の推移	22
Figure 3-6	肝機能障害の程度別空腹時血糖の推移	23
Figure 6-1	患者背景別 HbA1c の推移（年齢（65 歳以上/65 歳未満））	53

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（肝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, 肝機能障害
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、肝機能障害患者への使用経験が少ない。そのため、肝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	肝機能障害を有する 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。また、本調査結果を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、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、「軽度」及び「中等度」の肝機能障害を有する 2 型糖尿病患者
主な調査項目	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 338 例が登録症例され、安全性解析対象症例は 327 例、有効性解析対象症例は 327 例であった。</p> <p>【安全性】</p> <p>副作用は 8 例 11 件に認められ、発現割合は 2.45%（8/327 例）であった。主な SOC は、「皮膚および皮下組織障害」が 0.92%（3/327 例）で最も高く、次いで「肝胆道系障害」及び「臨床検査」が各 0.61%（2/327 例）であった。主な PT は、肝機能異常、及び尿中ブドウ糖陽性が各 2 件で最も高かった。</p> <p>肝機能障害が軽度の症例は 272 例で、副作用は 7 例 10 件に認められ、発現割合は 2.57%であった。また、肝機能障害が中等度の症例は 55 例で、副作用は 1 例 1 件に認められ（PT 肝機能異常）、発現割合は 1.82%（1/55 例）であった。肝機能障害が軽度の症例の主な SOC は、「皮膚および皮下組織障害」が 1.10%（3/272 例）で最も高く、次いで「臨床検査」が 0.74%（2/272 例）であった。</p>

	<p>【有効性】</p> <p>有効性解析対象症例 327 例で、主治医判定による血糖コントロール状況の良好（良）以上（極めて良好、及び良好）の割合は 50.15%（164/327 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 49.85%（163/327 例）であった。肝機能障害の程度別の良好（良）以上の割合は軽度の症例で 51.10%（139/272 例）であり、中等度の症例で 45.45%（25/55 例）であった。肝機能障害が中等度と軽度を比べると、わずかながら中等度で良好（良）以上の割合が低かった。</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)
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	Alanine amino-transferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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	Sulfonylurea	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338例が登録され、57施設から336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 27 施設（47.37%）で 181 症例（53.87%）と最も多く、次いで分類 D が 13 施設（22.81%）で 72 症例（21.43%）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		57	336
A	国立・府県立・市立・私立大学病院	27 (47.37)	181 (53.87)
B	厚生労働省開設の国立病院	3 (5.26)	26 (7.74)
C	都道府県立・市町村立病院	3 (5.26)	10 (2.98)
D	A～C 以外の公的病院	13 (22.81)	72 (21.43)
E	A～D 以外の法人・個人等の開設病院	8 (14.04)	27 (8.04)
F	開業医・診療所	3 (5.26)	20 (5.95)

*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

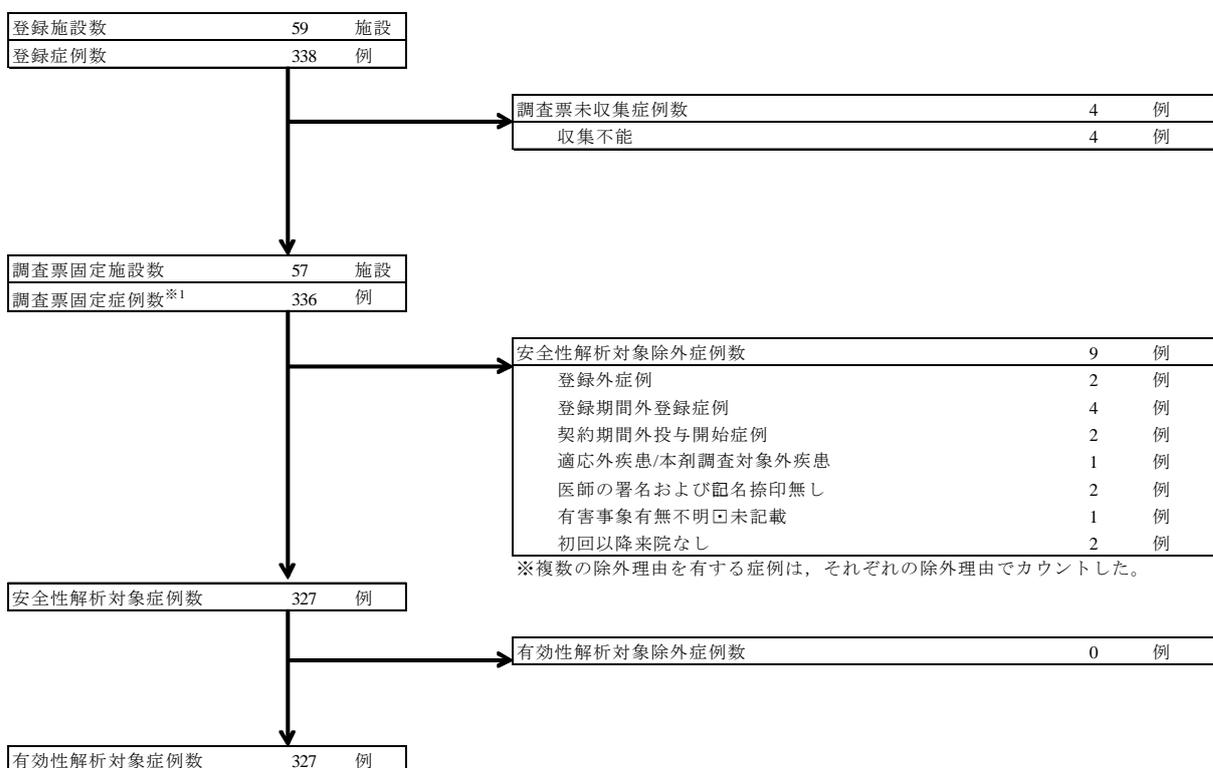
症例構成図を [Figure 3-1](#) に示す。

登録症例 338 例のうち、調査票未収集症例は 4 例であった。一方、症例登録がされず調査票が収集された症例（以下、登録外症例）が 2 例あり、調査票固定症例数は 336 例となった。

安全性解析対象症例は、調査票固定症例数 336 例から登録外症例（登録がされていない、又は登録不適格症例で調査票が収集された症例）2 例、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）4 例、適応外疾患/本剤調査対象外疾患症例（本剤使用理由が「2 型糖尿病」以外の症例）1 例等、計 9 例の安全性解析除外症例を除いた 327 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 327 例とした。

なお、各解析対象症例に対する除外理由は重複カウントしている。

Figure 3-1 症例構成図



※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）2例を含む。

3.3 患者背景

安全性解析対象症例 327 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 66.36% (217/327 例) で、男性が多くを占めていた。また、65 歳未満の患者は 61.77% (202/327 例) と多くを占めていたが、75 歳以上の患者も 14.37% (47/327 例) 含まれていた。18 歳未満及び 15 歳未満の患者はいなかった。肝機能障害の程度の内訳は、軽度が 83.18% (272/327 例)，中等度が 16.82% (55/327 例) であった。腎機能障害，心疾患及び脳血管障害の合併ありの症例は，それぞれ 2.45% (8/327 例)，8.56% (28/327 例)，2.75% (9/327 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 27.83% (91/327 例) であり，SU 剤を併用した症例は 18.04% (59/327 例) 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 7.86 ± 1.254% であり，肝機能障害が軽度の症例では 7.86 ± 1.249% で区別では 7.0% 超-8.0% 以下が最も多く 36.76% (100/272 例)，肝機能障害が中等度の症例では 7.86 ± 1.291% で 7.0% 超-8.0% 以下が最も多く 40.00% (22/55 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 327 例の投与状況を [Table 6-2](#) に示す。

本剤総投与期間の平均値 ± 標準偏差は 42.83 ± 15.904 週，中央値（最小値～最大値）は 52.14 週（0.1～52.1 週）であった。52 週以上の割合が 68.20%（223/327 例）と最も高く，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 86.61 ± 21.108 mg，中央値（最小値～最大値）は 100.00（46.6～100.1）mg であり，概ね添付文書に定められた範囲の服用であった。100 mg 以上 150 mg 未満の割合が 66.06%（216/327 例）と高く，次いで 50 mg 以上 100 mg 未満の割合が 32.42%（106/327 例）であった。

肝機能障害の程度別では，肝機能障害が軽度の症例の本剤総投与期間の平均値 ± 標準偏差は 42.61 ± 16.251 週，中央値（最小値～最大値）は 52.14 週（0.1～52.1 週）であり，本剤 1 日平均投与量の平均値 ± 標準偏差は 86.87 ± 20.970 mg，中央値（最小値～最大値）は 100.00（46.6～100.1）mg，100 mg 以上 150 mg 未満の割合が 66.18%（180/272 例）と最も高かった。中等度の症例では，本剤総投与期間の平均値 ± 標準偏差は 43.92 ± 14.179 週，中央値（最小値～最大値）は 52.14 週（5.1～52.1 週）であり，本剤 1 日平均投与量の平均値 ± 標準偏差は 85.39 ± 21.925 mg，中央値（最小値～最大値）は 100.00 [50.0～100.0] であり，100 mg 以上 150 mg 未満の割合が 65.45%（36/55 例）と最も高かった。

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 28.13%（92/327 例）であり，主な中止理由は「効果が不十分」が 8.87%（29/327 例）で最も多く，次いで「途中より来院せず」が 6.73%（22/327 例），「転院」が 6.42%（21/327 例）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	327	-
中止・脱落合計	92	28.13%
効果が不十分	29	8.87%
途中より来院せず	22	6.73%
転院	21	6.42%
有害事象の発現	14	4.28%
治療効果が十分	4	1.22%
患者・家族の希望	4	1.22%
その他	3	0.92%

※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 327 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

安全性解析対象症例 327 例の有害事象発現状況を [Table 6-3](#) に示す。

安全性解析対象症例 327 例のうち、有害事象は 45 例 93 件認められ、発現割合は 13.76% (45/327 例) であった。主な SOC 別では、「代謝および栄養障害」が 4.59% (15/327 例) と発現割合が最も高く、次いで「臨床検査」が 3.36% (11/327 例)、「肝胆道系障害」が 3.06% (10/327 例) であった。主な PT 別ではコントロール不良の糖尿病が 2.14% (7/327 例) で最も高く、次いで肝機能異常が 1.83% (6/327 例) 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。主な患者背景要因では、性別で男性 15.67% (34/217 例)、女性 10.09% (11/109 例) であり、年齢 (高齢者) で 65 歳未満 15.35% (31/202 例)、65 歳以上 11.20% (14/125 例) であった。また、糖尿病に対する前治療薬の有無で「なし」9.52% (18/189 例)、「あり」19.57% (27/138 例) であり、抗糖尿病薬の併用の有無で「なし」11.44% (27/236 例)、「あり」19.78% (18/91 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肝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 327 例のうち、重篤な有害事象は 14 例に 22 件認められ、発現割合は 4.28% (14/327 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)」及び「肝胆道系障害」が各 1.22% (4/327 例) と発現割合が最も高く、次いで「神経系障害」が 0.92% (3/327 例) であった。主な PT 別では肝癌が 2 件で最も多かった。

肝機能障害が軽度の症例 272 例のうち重篤な有害事象は 9 例 13 件認められ発現割合は 3.31% (9/272 例) であった。また、肝機能障害が中等度の症例 55 例の重篤な有害事象は 5 例 9 件認められ、発現割合は 9.09% (5/55 例) であった。主な SOC は、軽度の症例で「肝胆道系障害」が 1.10% (3/272 例)、次いで「神経系障害」が 0.74% (2/272 例) で高かった。中等度の症例では「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 5.45% (3/55 例) で最も高かったが、いずれも本剤との因果関係はなしであった。その他の重篤な有害事象は、各 1 件と発現件数が少なく、軽度と中等度でも差が認められず、特筆すべき事象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肝機能障害の程度別の副作用の発現状況を [Table 3-3](#) に示す。

安全性解析対象症例全体 327 例のうち、副作用は 8 例 11 件に認められ、発現割合は 2.45% (8/327 例) であった。主な SOC 別では、「皮膚および皮下組織障害」が 0.92% (3/327 例) で最も高く、次いで「肝胆道系障害」及び「臨床検査」が各 0.61% (2/327 例) であった。主な PT 別では、肝機能異常及び尿中ブドウ糖陽性が各 2 件で最も高かった。

肝機能障害が軽度の症例は 272 例で、副作用は 7 例 10 件に認められ、発現割合は 2.57%であった。主な SOC 別では、「皮膚および皮下組織障害」が 1.10% (3/272 例) で最も高く、次いで「臨床検査」が 0.74% (2/272 例) であった。また、肝機能障害が中等度の症例は 55 例で、副作用は 1 例 1 件に認められ、発現割合は 1.82% (1/55 例) であった。認められた副作用 (PT) は肝機能異常であった。

発現時期別の副作用発現状況を Table 3-4 に示す。発現時期は、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 0 週以上 4 週未満で 0.31% (1/327 例)、4 週以上 24 週未満で 1.22% (4/327 例)、24 週以上 52 週未満で 1.82% (5/275 例) 認められ、1 週以上 4 週未満及び 52 週以上では認められなかった。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なかった。

Table 3-3 肝機能障害程度別の副作用発現状況

	肝機能障害の程度		合 計
	軽度	中等度	
調査施設数	57	29	57
調査症例数	272	55	327
副作用の発現症例数	7	1	8
副作用の発現件数	10	1	11
副作用の発現症例率	2.57	1.82	2.45
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	1 (0.37)	-	1 (0.31)
糖尿病	1 (0.37)	-	1 (0.31)
肝胆道系障害	1 (0.37)	1 (1.82)	2 (0.61)
肝機能異常	1 (0.37)	1 (1.82)	2 (0.61)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.10)	-	3 (0.92)
薬疹	1 (0.37)	-	1 (0.31)
湿疹	1 (0.37)	-	1 (0.31)
全身性そう痒症	1 (0.37)	-	1 (0.31)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.37)	-	1 (0.31)
背部痛	1 (0.37)	-	1 (0.31)
臨床検査	2 (0.74)	-	2 (0.61)
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.74)	-	2 (0.61)
血中ブドウ糖増加	1 (0.37)	-	1 (0.31)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.37)	-	1 (0.31)

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 3-4 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	327	327	327	327	275	231	327
発現症例数	8 (2.45)	1 (0.31)	0 (0.00)	4 (1.22)	5 (1.82)	0 (0.00)	1 (0.31)
肝胆道系障害	2 (0.61)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.31)	1 (0.36)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝機能異常	2 (0.61)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.31)	1 (0.36)	0 (0.00)	0 (0.00)
臨床検査	2 (0.61)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.31)	3 (1.09)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.61)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.31)	1 (0.36)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中ブドウ糖増加	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.36)	0 (0.00)	0 (0.00)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.36)	0 (0.00)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
糖尿病	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.31)
背部痛	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.31)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.92)	1 (0.31)	0 (0.00)	1 (0.31)	1 (0.36)	0 (0.00)	0 (0.00)
薬疹	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
湿疹	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.36)	0 (0.00)	0 (0.00)
全身性そう痒症	1 (0.31)	1 (0.31)	0 (0.00)	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、発現割合算出の分母とした。

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。

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 3-6](#) に示す。本調査で認められた重篤な副作用 (PT) は薬疹と肝機能異常であった。薬疹は軽度の肝機能障害の症例に発現し、転帰は回復だった。肝

機能異常は中等度の肝機能障害の症例に発現し、転帰は未回復であった。肝機能異常の症例（症例番号：1）について、詳細を以下に記す。

● 症例番号：1（60歳，女性）

肝機能障害の程度：中等度

合併症：高血圧，脂質異常症，アルコール性肝障害（飲酒頻度 週に3～5日，1日平均 日本酒換算で3合以上），大動脈弁狭窄症，歯周病

投与開始日：2011年12月5日（50 mg 1日2回）

投与終了日：2012年10月9日（有害事象の発現のため中止）

抗糖尿病薬の併用：メトホルミン750 mg/日（2011年8月22日～2012年10月8日）

副作用：肝機能異常（発現日：2012年10月9日，転帰：未回復）

副作用の経過：本症例の肝機能検査値の推移を Table 3-5 に示す。本剤投与開始以降，定期的に肝機能検査を実施し，経過観察を行うが，肝機能異常（医師記載事象名：肝機能異常値の悪化）が発現した。本剤の投与を中止後，肝機能検査値の改善が認められるが回復に至らず，2012年10月4日に発現した有害事象「子宮体癌」（本剤との因果関係なし）のため，他院へ転院となり，最終転帰（転帰日：2012年10月29日）は「未回復」となった。

Table 3-5 症例番号1の肝機能検査値の推移

検査名 (IU/L)	投与開始時	3ヵ月後 2012年 3月27日	6ヵ月後 2012年 5月29日	9ヵ月後 2012年 7月31日	中止時 2012年 10月9日	最終観察日 2012年 10月29日
AST	65	74	119	137	393	148
ALT	59	72	122	110	188	82
γ-GTP	1113	-	1603	-	4869	2934

症例番号1は，添付文書の重要な基本的注意に記載されているとおり，定期的に肝機能検査が実施され，肝機能検査値の異常が認められたことから，本剤の中止を判断された。その結果，改善傾向が見られたが，回復までの経過を追跡することはできなかった。

Table 3-6 副作用の発現状況と重篤度・転帰

	全体 (N=327)											
	発現状況			重篤度			重篤事象の転帰					
	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	不明	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	8	(2.45)	11	2	8	1	1	1				
代謝および栄養障害												
糖尿病	1	(0.31)	1		1							
肝胆道系障害												
肝機能異常	2	(0.61)	2	1	1			1				

	全体 (N=327)											
	発現状況			重篤度			重篤事象の転帰					
	症例数 (%)	件数		重篤	非重篤	不明	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
皮膚および皮下組織障害	3	(0.92)	3	1	2		1					
薬疹	1	(0.31)	1	1			1					
湿疹	1	(0.31)	1		1							
全身性そう痒症	1	(0.31)	1		1							
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.31)	1			1						
背部痛	1	(0.31)	1			1						
臨床検査	2	(0.61)	4		4							
尿中ブドウ糖陽性	2	(0.61)	2		2							
血中ブドウ糖増加	1	(0.31)	1		1							
グリコヘモグロビン増加	1	(0.31)	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 6-6](#) 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 327 例のうち、死亡例は 2 例認められ、転帰死亡に至った有害事象は交通事故と肝腎症候群が各 1 例 (1 件) であった。いずれの有害事象も本剤との因果関係は「関連なし」であった。肝腎症候群の症例は本剤投与時より肝硬変及び肝腎症候群に罹患していた症例であった。本剤投与後、敗血症を併発し、肝腎症候群が悪化し死亡に至った症例であった。

3.5.5 重点調査項目

本調査では、肝機能検査の AST、ALT、血清総ビリルビン为重点調査項目として設定した。

3.5.5.1 AST

安全性解析対象症例 327 例のうち、投与開始前及び最終評価時の AST の検査結果を有する症例 112 例の肝機能障害の程度別の AST の推移 (平均値±標準偏差) を [Figure 3-2](#) 及び [Table 3-7](#) に示す。

該当症例全体の AST の平均値±標準偏差は、投与開始前 43.0±22.28 IU/L に対し投与開始 12 ヶ月後 40.9±42.27 IU/L であり、投与開始前から投与開始 12 ヶ月後にかけて継時的な変動は認められなかった。また投与開始前から最終評価時の変化量は、-0.3±36.09 IU/L であった (p=0.9189)。肝機能障害の程度別では、肝機能障害が軽度の該当症例 92 例の投与開始前の平均値

39.8±16.40 IU/Lからの最終評価時の変化量は-2.6±17.86 IU/L (p=0.1628)であり、肝機能障害が中等度の該当症例 20 例の投与開始前の平均値 57.6±36.62 IU/L からの最終評価時の変化量は 10.1±77.09 IU/L (p=0.5648)であった。いずれも統計学的に有意な変動は認められなかったが、肝機能障害が中等度でASTが増加傾向であった。肝機能障害が中等度の該当症例の投与開始時と最終評価時のASTの中央値[最小～最大]を比較すると、投与開始時で49.5 [19～183] IU/L、最終評価時で39.5 [20～393] IU/Lであり、最終評価時の標準偏差値も大きいことから、特定の症例で高いAST値が認められたことにより、肝機能障害が中等度の症例でASTが増加傾向を示したと考えられる。

なお、副作用としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇の発現は認められなかった。

Figure 3-2 肝機能障害の程度別 ASTの推移

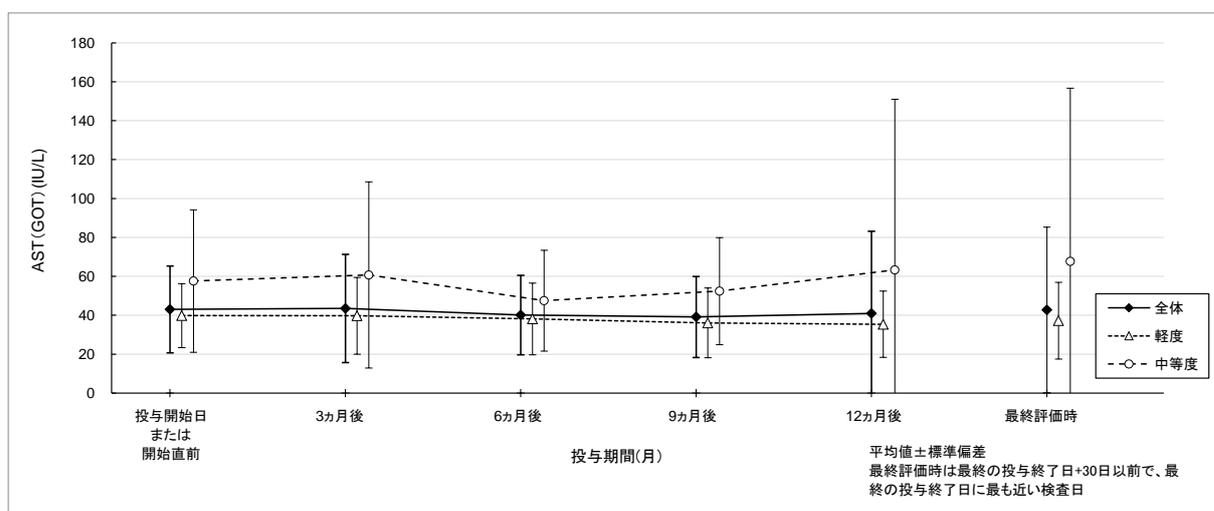


Table 3-7 肝機能障害の程度別 ASTの推移

AST (GOT) (IU/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	327	112	101	91	89	87	112	112	p=0.9189	
	平均値± 標準偏差	-	43.0±22.28	43.5±27.84	40.1±20.45	39.1±20.78	40.9±42.27	42.7±42.58	-0.3±36.09		
	中央値 [最小～最大]	-	38.0 [13～183]	36.0 [16～223]	33.0 [13～119]	33.0 [14～137]	31.0 [14～393]	33.0 [14～393]	-2.0 [-81～328]		
肝機能障害の程 度	軽度	症例数	272	92	83	72	73	70	92	92	p=0.1628
		平均値± 標準偏差	-	39.8±16.40	39.7±19.77	38.1±18.47	36.1±17.93	35.4±17.00	37.2±19.75	-2.6±17.86	
		中央値 [最小～最大]	-	36.5 [13～100]	34.0 [16～121]	32.5 [13～88]	29.0 [14～98]	30.0 [14～99]	30.5 [14～121]	-2.0 [-81～70]	
	中等度	症例数	55	20	18	19	16	17	20	20	p=0.5648
		平均値± 標準偏差	-	57.6±36.62	60.7±47.86	47.5±25.90	52.4±27.54	63.3±87.70	67.7±89.02	10.1±77.09	
		中央値 [最小～最大]	-	49.5 [19～183]	47.5 [22～223]	46.0 [20～119]	47.0 [23～137]	40.0 [20～393]	39.5 [20～393]	-2.0 [-49～328]	

※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

※投与開始日又は開始直前、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。

3.5.5.2 ALT

安全性解析対象症例 327 例のうち、投与開始前及び最終評価時の ALT の検査結果を有する症例 114 例について、肝機能障害の程度別の ALT の推移（平均値±標準偏差）を Figure 3-3 及び Table 3-8 に示す。

該当症例全体の ALT の平均値±標準偏差は、投与開始前 53.6±33.97 IU/L に対し投与開始 12 カ月後 44.0±30.73 IU/L であり、投与開始前から投与開始 12 カ月後にかけて低下傾向が認められた。また投与開始前から最終評価時の変化量は、-5.9±26.34 IU/L であった（ $p=0.0182$ ）。肝機能障害の程度別では、肝機能障害が軽度の該当症例 94 例の、投与開始前の平均値 49.0±23.38 IU/L からの最終評価時の変化量は-6.3±20.47 IU/L（ $p=0.0036$ ）、肝機能障害が中等度の該当症例 20 例の、投与開始前の平均値 75.3±59.88 IU/L からの最終評価時の変化量は、-4.1±45.49 IU/L であり（ $p=0.6950$ ）、全体的に本剤投与後、ALT は低下傾向であった。該当症例全体と肝機能障害が軽度の症例では統計学的に有意な変動が認められた。

また、有害事象として血中アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇の発現は認められなかった。

Figure 3-3 肝機能障害の程度別 ALT の推移

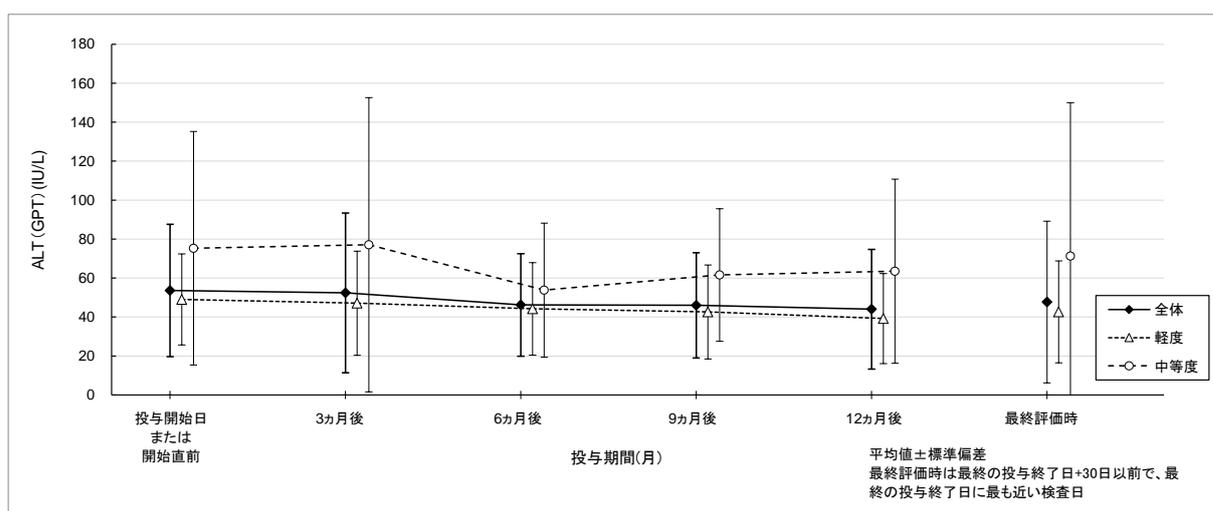


Table 3-8 肝機能障害の程度別 ALT の推移

ALT (GPT) (IU/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	327	114	102	92	89	86	114	114	$p=0.0182$	
	平均値± 標準偏差	-	53.6±33.97	52.4±40.97	46.2±26.33	46.0±26.99	44.0±30.73	47.7±41.53	-5.9±26.34		
	中央値 [最小～最大]	-	48.5 [10 ~ 282]	42.5 [12 ~ 350]	42.5 [9 ~ 122]	41.0 [9 ~ 118]	36.0 [11 ~ 188]	37.0 [9 ~ 350]	-6.0 [-90 ~ 129]		
肝機能障害の程 度	軽度	症例数	272	94	84	73	73	69	94	94	$p=0.0036$
		平均値± 標準偏差	-	49.0±23.38	47.1±26.71	44.2±23.68	42.6±24.14	39.2±23.16	42.6±26.17	-6.3±20.47	
		中央値 [最小～最大]	-	47.0 [11 ~ 115]	39.5 [13 ~ 126]	42.0 [9 ~ 109]	37.0 [9 ~ 117]	34.0 [11 ~ 121]	36.0 [9 ~ 121]	-6.0 [-66 ~ 52]	
	中等度	症例数	55	20	18	19	16	17	20	20	$p=0.6950$
		平均値± 標準偏差	-	75.3±59.88	77.1±75.53	53.8±34.42	61.6±34.02	63.5±47.24	71.3±78.69	-4.1±45.49	
		中央値 [最小～最大]	-	61.0 [10 ~ 282]	61.5 [12 ~ 350]	44.0 [9 ~ 122]	60.5 [11 ~ 118]	54.0 [12 ~ 188]	46.0 [12 ~ 350]	-6.0 [-90 ~ 129]	

※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

※投与開始日又は開始直前、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。

3.5.5.3 血清総ビリルビン

安全性解析対象症例 327 例のうち、投与開始前及び最終評価時の血清総ビリルビンの検査結果を有する症例 201 例の肝機能障害の程度別の血清総ビリルビンの推移（平均値±標準偏差）を Figure 3-4 及び Table 3-9 に示す。

該当症例全体の血清総ビリルビンの平均値±標準偏差は、投与開始前 0.80±0.353 mg/dL に対し投与開始 12 ヶ月後 0.85±0.428 mg/dL であり、投与開始前から投与開始 12 ヶ月後にかけて継続的な変動は認められなかった。また投与開始前から最終評価時の変化量は、0.04±0.333 mg/dL であった (p=0.1116)。肝機能障害の程度別では、肝機能障害が軽度の該当症例 167 例の、投与開始前の平均値 0.76±0.335 mg/dL からの最終評価時の変化量は 0.04±0.303 mg/dL (p=0.0839)、肝機能障害が中等度の該当症例 34 例の、投与開始前の平均値 0.99±0.379 mg/dL から最終評価時の変化量は、0.02±0.459 mg/dL であり (p=0.7840)、いずれも統計学的に有意な変動はみられなかった。

また、副作用として血中ビリルビン上昇の発現は認められなかった。

Figure 3-4 肝機能障害の程度別 血清総ビリルビンの推移

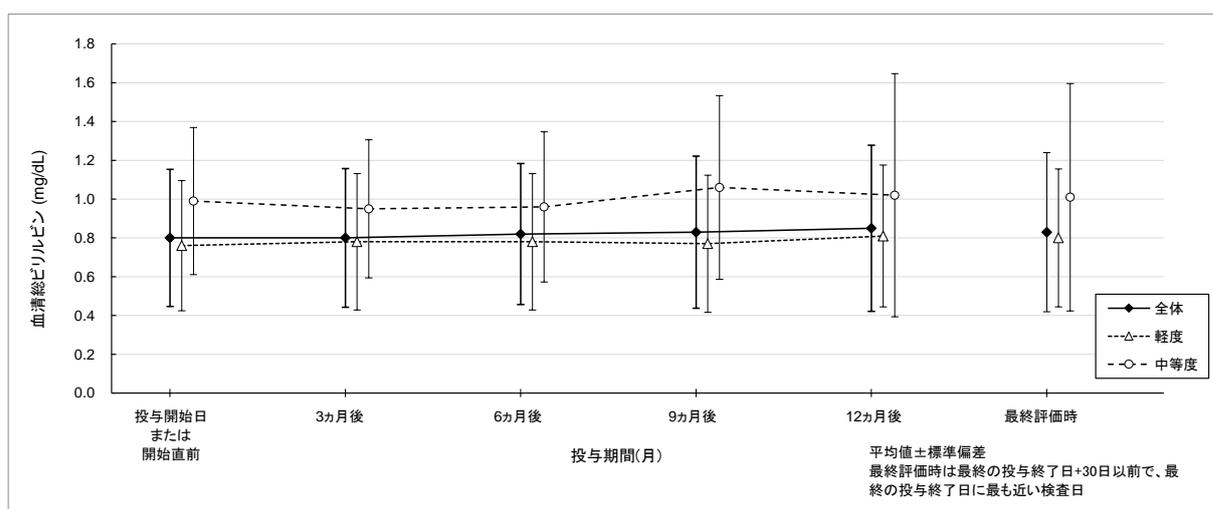


Table 3-9 肝機能障害の程度別 血清総ビリルビンの推移

血清総ビリルビン (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)	
全体	症例数	327	201	178	145	141	135	201	201	p=0.1116	
	平均値± 標準偏差	-	0.80±0.353	0.80±0.357	0.82±0.363	0.83±0.392	0.85±0.428	0.83±0.410	0.04±0.333		
	中央値 [最小～最大]	-	0.78 [0.1～2.5]	0.80 [0.1～2.4]	0.76 [0.1～2.2]	0.80 [0.1～2.5]	0.80 [0.1～3.4]	0.80 [0.1～3.4]	0.00 [-0.9～1.6]		
肝機能障害の程 度	軽度	症例数	272	167	148	118	115	111	167	167	p=0.0839
		平均値± 標準偏差	-	0.76±0.335	0.78±0.351	0.78±0.351	0.77±0.353	0.81±0.365	0.80±0.355	0.04±0.303	
		中央値 [最小～最大]	-	0.70 [0.1～2.5]	0.75 [0.1～2.4]	0.76 [0.1～2.2]	0.70 [0.1～2.5]	0.80 [0.1～2.3]	0.80 [0.1～2.3]	0.00 [-0.9～1.6]	
	中等度	症例数	55	34	30	27	26	24	34	34	p=0.7840
		平均値± 標準偏差	-	0.99±0.379	0.95±0.356	0.96±0.387	1.06±0.473	1.02±0.627	1.01±0.586	0.02±0.459	
		中央値 [最小～最大]	-	0.96 [0.4～1.8]	0.87 [0.5～1.7]	0.84 [0.3～2.0]	0.90 [0.6～2.4]	0.87 [0.5～3.4]	0.90 [0.5～3.4]	-0.05 [-0.7～1.6]	

※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
 ※投与開始日又は開始直前、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 3-10に示す。

安全性解析対象症例 327例のうち、RMPに記載の各種リスクの副作用は5例に5件認められ、発現割合は1.53% (5/327例)であった。副作用のPT別では、リスク「トランスアミナーゼ上昇と薬剤肝炎」の肝機能異常が2件、リスク「血管浮腫」の全身性そう痒症が1件、リスク「皮膚病変」の全身性そう痒症、薬疹及び湿疹が各1件であった。なお、全身性そう痒症はリスクの血管浮腫及び皮膚病変のいずれにも該当し、同一症例であった。

本調査で見られたRMPに記載の各種リスクの副作用のうち、重篤であった事象は「肝機能異常」の1件であり、転帰は未回復であった。当該症例は、3.5.3.1で記載した症例番号1の症例である。なお、本症例の「肝機能異常」以外のRMPに記載の各種リスクの副作用の転記は回復又は軽快であった。

Table 3-10 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	327	
副作用発現症例数	5	
副作用発現件数	5	
副作用発現症例率	1.53	
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	2	(0.61)
肝機能異常	2	(0.61)
血管浮腫	1	(0.31)
全身性そう痒症	1	(0.31)
急性膵炎	0	(0.00)
皮膚病変	3	(0.92)
薬疹	1	(0.31)
湿疹	1	(0.31)
全身性そう痒症	1	(0.31)
低血糖	0	(0.00)
重篤な感染	0	(0.00)
心血管系リスク	0	(0.00)
筋関連事象	0	(0.00)
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

患者背景要因別副作用発現状況を Table 6-7 に示す。

患者背景の要因別に副作用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存在しなかった。

3.5.8 特別な背景を有する患者

3.5.8.1 小児

小児（15 歳未満）への使用例は集積されなかった。

3.5.8.2 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 6-8 に示す。安全性解析対象症例 327 例のうち、高齢者（65 歳以上）は 125 例であり、副作用発現割合は 0.80%（1/125 例）であった。高齢者で発現した副作用は非重篤の湿疹（PT）であり、転帰は軽快であった。

なお、非高齢者（65 歳未満）では 202 例に使用され、副作用発現割合は 3.47%（7/202 例）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（ $p=0.1609$ ）。

3.5.8.3 妊産婦

妊産婦への使用症例は集積されなかった。

3.5.8.4 腎機能障害を合併する患者

安全性解析対象症例 327 例のうち、腎機能障害の合併を有する症例は 8 例であり、いずれも腎機能障害の程度は軽度又は不明・未記載であったが、副作用の発現は認められなかった。

3.5.8.5 肝機能障害を合併する患者

本調査の対象患者は、すべて肝機能障害を有する患者を対象として実施した。

3.6 有効性

有効性解析対象症例 327 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

有効性解析対象症 327 例の本剤投与後の血糖コントロール状況を Table 3-11 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 50.15%（164/327 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 49.85%（163/327 例）であった。肝機能障害の程度別の良好（良）以上の割合は軽度の症例で 51.10%（139/272 例）であり、中等度の症例で 45.45%（25/55 例）であった。肝機能障害

が軽度と中等度を比べると、中等度の症例では極めて良好（優）の割合は高かったものの、良好（良）以上の割合はわずかながら低かった。

Table 3-11 血糖コントロール状況

主治医判定	全体		肝機能障害の程度			
			軽度		中等度	
	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	327	-	272	-	55	-
良好（良）以上	164	50.15%	139	51.10%	25	45.45%
不十分・不良（可）以下*	163	49.85%	133	48.90%	30	54.55%
極めて良好（優）	47	14.37%	37	13.60%	10	18.18%
良好（良）	117	35.78%	102	37.50%	15	27.27%
不十分・不良（可）	109	33.33%	91	33.46%	18	32.73%
不可	48	14.68%	38	13.97%	10	18.18%
判定不能	6	1.83%	4	1.47%	2	3.64%

* 判定不能を含む

3.6.2 HbA1c

有効性解析対象症例 327 例のうち、HbA1c が投与開始前及び最終評価時の測定値がある症例 293 例について、肝機能障害の程度別の HbA1c の推移と要約統計量を Figure 3-5 及び Table 3-12 に示す。該当症例全体 293 例の HbA1c の平均値±標準偏差は、投与開始前 7.86±1.251% に対し、投与開始 12 ヶ月後 7.04±1.022% であり、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、ほぼ変動は無く、6 ヶ月後の値を維持していた。また投与開始前から最終評価時の変化量は、-0.66±1.241% であり、統計学的に有意な低下が認められた ($p<0.0001$)。肝機能障害の程度が軽度の該当症例 245 例、及び中等度の該当症例 48 例の投与開始前から最終評価時の変化量はそれぞれ、-0.68±1.211%、-0.57±1.396% であり、いずれの肝機能障害の程度でも HbA1c の低下傾向が認められ、統計学的に有意な低下が認められた（軽度： $p<0.0001$ 、中等度： $p=0.0066$ ）。

Figure 3-5 肝機能障害の程度別 HbA1c の推移

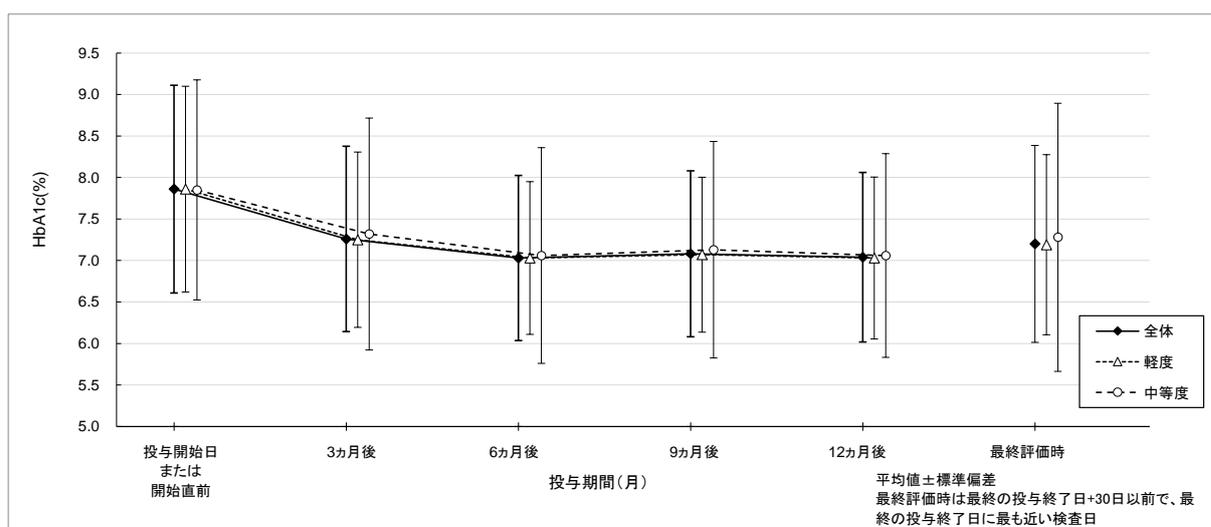


Table 3-12 肝機能障害の程度別 HbA1c の推移

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	327	293	263	218	224	202	293	293	p<0.0001	
	平均値± 標準偏差	-	7.86±1.251	7.26±1.116	7.03±0.995	7.08±1.000	7.04±1.022	7.20±1.186	-0.66±1.241		
	中央値 [最小～最大]	-	7.70 [5.2 ~ 12.8]	7.10 [5.2 ~ 11.1]	6.90 [5.1 ~ 10.2]	6.90 [5.1 ~ 10.3]	6.80 [5.2 ~ 10.0]	6.90 [5.0 ~ 12.6]	-0.50 [-6.7 ~ 5.1]		
肝機能障害 の程度	軽度	症例数	272	245	220	179	188	166	245	245	p<0.0001
		平均値± 標準偏差	-	7.86±1.239	7.25±1.056	7.03±0.920	7.07±0.934	7.03±0.976	7.19±1.086	-0.68±1.211	
		中央値 [最小～最大]	-	7.70 [5.8 ~ 12.8]	7.05 [5.2 ~ 10.6]	6.90 [5.2 ~ 10.2]	6.90 [5.2 ~ 10.3]	6.90 [5.2 ~ 10.0]	7.00 [5.0 ~ 10.6]	-0.50 [-6.7 ~ 2.5]	
	中等度	症例数	55	48	43	39	36	36	48	48	p=0.0066
		平均値± 標準偏差	-	7.85±1.326	7.32±1.397	7.06±1.300	7.13±1.305	7.06±1.228	7.28±1.615	-0.57±1.396	
		中央値 [最小～最大]	-	7.80 [5.2 ~ 11.8]	7.20 [5.3 ~ 11.1]	6.90 [5.1 ~ 10.1]	6.70 [5.1 ~ 10.1]	6.60 [5.2 ~ 9.6]	6.75 [5.2 ~ 12.6]	-0.35 [-4.0 ~ 5.1]	

※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

※投与開始日又は開始直前、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

有効性解析対象症例 327 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 174 例について、肝機能障害の程度別の空腹時血糖の推移と要約統計量を Figure 3-6 及び Table 3-13 に示す。

該当症例全体 174 例の空腹時血糖値の平均値±標準偏差は、投与開始前 172.3±74.95 mg/dL に対し、投与開始 12 ヶ月後 148.4±53.05 mg/dL であり、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、大きな変動は無く、投与開始後 12 ヶ月まで投与開始 6 ヶ月後の値をほぼ維持していた。また、該当症例全体 174 例の投与開始前から最終評価時の変化量は、-18.9±71.77 mg/dL であり、統計学的に有意な低下が認められた (p=0.0007)。肝機能障害の程度が軽度の該当症例 146 例、及び中等度の該当症例 28 例の投与開始前から最終評価時の変化量もそれぞれ、-18.6±72.09 mg/dL, -20.4±71.35 mg/dL であり、いずれの肝機能障害の程度でも空腹時血

糖の低下が認められ、軽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=0.0022，中等度：p=0.1414）。

Figure 3-6 肝機能障害の程度別空腹時血糖の推移

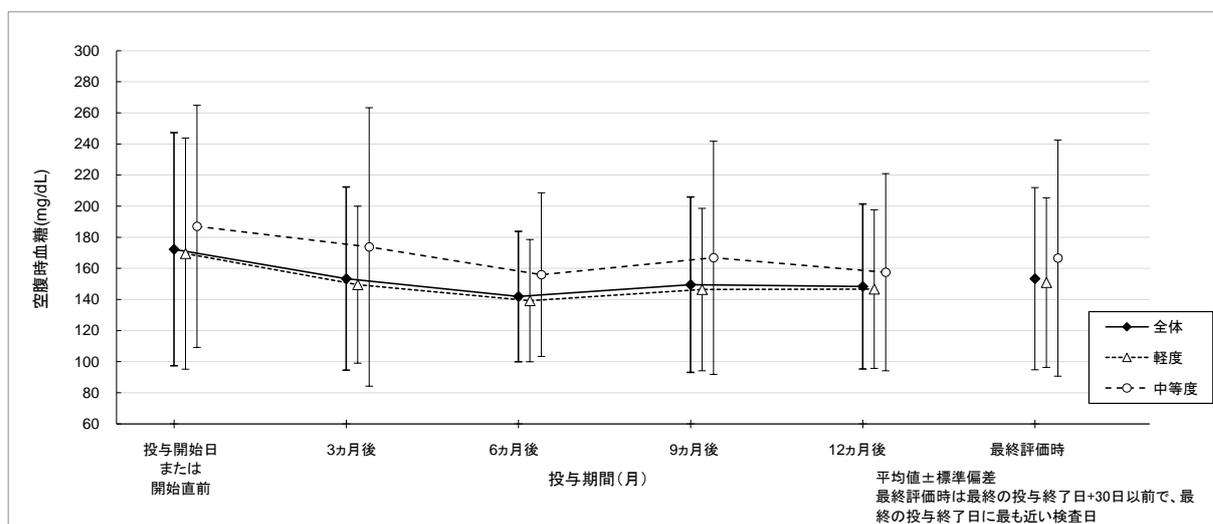


Table 3-13 肝機能障害の程度別空腹時血糖の推移

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	327	174	155	126	132	130	174	174	p=0.0007	
	平均値±標準偏差	-	172.3±74.95	153.4±58.90	141.9±41.92	149.5±56.38	148.4±53.05	153.4±58.55	-18.9±71.77		
	中央値 [最小～最大]	-	151.0 [77 ~ 584]	137.0 [65 ~ 463]	131.0 [63 ~ 308]	133.0 [75 ~ 430]	136.5 [46 ~ 359]	138.0 [46 ~ 359]	-11.0 [-483 ~ 160]		
肝機能障害の程度	軽度	症例数	272	146	130	106	112	109	146	146	p=0.0022
		平均値±標準偏差	-	169.5±74.32	149.5±50.53	139.2±39.32	146.4±52.20	146.7±50.97	150.9±54.56	-18.6±72.09	
		中央値 [最小～最大]	-	149.5 [77 ~ 584]	137.5 [65 ~ 355]	130.0 [63 ~ 273]	131.0 [75 ~ 323]	138.0 [46 ~ 359]	139.5 [46 ~ 359]	-10.0 [-483 ~ 139]	
	中等度	症例数	55	28	25	20	20	21	28	28	p=0.1414
		平均値±標準偏差	-	187.0±77.88	173.8±89.55	156.0±52.63	166.8±75.00	157.5±63.41	166.6±75.95	-20.4±71.35	
		中央値 [最小～最大]	-	169.0 [116 ~ 436]	136.0 [103 ~ 463]	141.0 [96 ~ 308]	152.0 [90 ~ 430]	133.0 [94 ~ 338]	132.5 [88 ~ 344]	-23.0 [-152 ~ 160]	

※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

※投与開始日又は開始直前、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 225 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つのレスポンド基準それぞれに該当する例数（レスポンド例数）及び割合（レスポンドの割合）を算出した。

4つのレスポンド基準に該当するレスポンド例数及びレスポンドの割合を Table 3-14～Table 3-17 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 76.89%

(173/225 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 36.89% (83/225 例)、最終評価時の HbA1c が 6.9%未満に低下した割合は 34.67% (78/225 例) であった。

Table 3-14 「最終評価時の HbA1c が 6.9%未満」のレスポnder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	327	—	—
評価症例数	225	78	34.67%

※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、投与開始日又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 3-15 「最終評価時の HbA1c が投与前より 1.0%以上低下」のレスポnder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	327	—	—
評価症例数	225	83	36.89%

※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、投与開始日又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 3-16 「最終評価時の HbA1c が投与前より低下」のレスポnder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	327	—	—
評価症例数	225	173	76.89%

※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、投与開始日又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 3-17 「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nder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	327	—	—
評価症例数	225	52	23.11%

※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、投与開始日又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 6-9 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学的な有意差が認められた要因は，“年齢（高齢者）”(p=0.0063)及び“BMI”(p=0.0168)の 2 要因であった。有意水準を 5% とした調整解析を行った結果、この 2 要因のうち“年齢（高齢者）”のみ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onder基準それぞれに該当する最終評価時点のレスポonderの割合を患者背景要因別で集計した。それぞれの結果を Table 6-11（HbA1c が 6.9%未満）、Table 6-12（HbA1c が 1.0%以上低下）、Table 6-13（HbA1c が投与前より低下）及び Table 6-14（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肝機能障害の程度とした。

各レスポonder基準で肝機能障害の程度及びレスポonderの割合に 10%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onderでは、肝機能障害の程度で中等度（44.74%，17/38 例）が軽度（32.62%，61/187 例）と比較し、レスポonderの割合が高く、「BMI」で 25 kg/m²未満（43.08%，28/65 例）が 25 kg/m²以上（26.55%，30/113 例）に比較し、レスポonderの割合が高かった。「最終評価時点の HbA1c が投与前より 1.0%以上低下」のレスポonderでは、肝機能障害の程度で中等度（44.74%，17/38 例）が軽度（35.29%，66/187 例）と比較し、レスポonderの割合が高く、罹病期間で 5 年未満（38.89%，21/54 例）が 5 年以上-10 年未満（27.91%，12/43 例）と 10 年以上（25.00%，9/36 例）と比較し、レスポonder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onderでは、肝機能障害の程度で軽度（78.61%，147/187 例）が中等度（68.42%，26/38 例）と比較し、レスポonderの割合が高く、「BMI」で 25 kg/m²未満（83.08%，54/65 例）が 25 kg/m²以上（71.68%，81/113 例）に比較し、レスポonder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 6-10 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。各要因の最終評価時の HbA1c の変化量で 0.1%より大きな差が認められたのは、性別（男：-0.71%，女：-0.57%）及び糖尿病に対する前治療薬の有無（なし：-0.80%，あり：-0.47%）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学的な有意差が認められた要因である年齢（高齢者）について、詳細に検討した結果を記す。

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、65 歳以上の高齢者（以下、高齢者）の有効割合は 60.00%（75/125 例）であった。一方、65 歳未満の非高齢者（以下、非高齢者）の有効割合は 44.06%（89/202 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($p=0.0063$)。この結果を踏まえ、高齢者、非高齢者の HbA1c の推移に違いが認められるかを検討した。

高齢者及び非高齢者の HbA1c の推移と要約統計量を、Figure 6-1 及び Table 6-15 に示す。

高齢者、非高齢者の投与開始前の HbA1c は $7.64 \pm 1.101\%$ 及び $8.00 \pm 1.320\%$ で、高齢者の HbA1c の方が非高齢者と比較して低かった。最終評価時の HbA1c も $7.04 \pm 1.123\%$ (中央値: 6.80%) 及び $7.30 \pm 1.217\%$ (中央値: 7.10%) で、同様に高齢者の HbA1c の方が非高齢者と比較して低かった。ベースラインからの変化量は高齢者で $-0.60 \pm 0.938\%$ 、非高齢者で $-0.70 \pm 1.395\%$ であり、わずかながら非高齢者で高かったが、高齢者、非高齢者ともに、投与開始前から最終評価時の HbA1c の変化量で統計学的に有意な低下が認められた (いずれも $p < 0.0001$)。

糖尿病治療ガイド 2016-2017 によると合併症予防のため及び高齢者糖尿病患者の HbA1c のコントロール目標値として 7.0% 未満が設定されている。

これらのことから、高齢者及び非高齢者の本剤投与後の HbA1c の推移及び変化量に大きな違いは無いが、高齢者の投与開始前及び最終評価時における HbA1c 値が非高齢者よりも低く、最終評価時の平均値はほぼ 7.0% であり、中央値も 7.0% 未満であることから、高齢者の多くがコントロール良好な状態として、医師の有効性評価に差が認められたと考えられ、高齢者における有効性に留意すべき結果は得られなかった。

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) 及び EU/小児 (18 歳未満) への使用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 327 例のうち、高齢者 (65 歳以上) では 125 例に使用され、その血糖コントロール状況の有効割合は 60.00% (75/125 例) であった。非高齢者 (65 歳未満) では 202 例に使用され、その有効割合は 44.06% (89/202 例) であり、高齢者と非高齢者間で統計学的な有意差が認められた ($p=0.0063$)。詳細は 3.6.5.1 に記した。

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

有効性解析対象症例 327 例中、腎機能障害を合併する患者は 8 例であった。

腎機能障害を合併する症例の有効割合は 75.00% (6/8 例) であり、腎機能障害を合併しない症例での有効割合 49.53% (158/319 例) とに統計学的有意な差は認められなかった。

3.6.6.5 肝機能障害を合併する患者

本調査は肝機能障害を有する患者を対象として実施した。

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

エクア錠は、重度の肝機能障害のある患者への投与は禁忌であり、肝機能障害を有する患者には慎重に投与することが添付文書上に定められている。本調査は、軽度及び中等度の肝機能障害を有する 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（安全性解析対象症例）、観察期間 1 年間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 338 例が登録確定され、336 例の調査票を固定した。安全性解析対象除外症例 9 例を除いた 327 例が安全性解析対象症例となった。有効性解析対象除外症例はなく、327 例が有効性解析対象症例となり、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。

本剤の総投与期間の平均値±標準偏差は 42.83±15.904 週、中央値は 52.14 週であった。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、肝機能障害を有する患者の長期投与時の評価が可能であったと考えている。

4.1.1 安全性

- 安全性解析対象症例全体 327 例のうち、副作用は 8 例 11 件に認められ、発現割合は 2.45% (8/327 例) であり、特筆して発現割合が高い副作用は認められなかった。肝機能障害の程度別では、軽度の症例は 272 例で、副作用は 7 例 10 件に認められ、発現割合は 2.57% であり、肝機能障害が中等度の症例は 55 例で、副作用は 1 例 1 件に認められ（肝機能異常）、発現割合は 1.82% (1/55 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。肝機能障害が中等度の症例の方が副作用の発現割合が高くなることはなく、特筆すべき副作用の発現状況は認められなかった。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なかった。
- 本調査で認められた重篤な副作用 (PT) は薬疹と肝機能異常であった。このうち、薬疹は肝機能障害が軽度の症例で転帰は回復であった。一方、肝機能異常は肝機能障害が中程度の症例で転帰が未回復であった。他院への転院のため、転記が未回復であったが、本剤投与終了後、肝機能検査値は改善傾向であった。
- 安全性解析対象症例 327 例のうち、死亡例は 2 例認められたが、有害事象に対する本剤との因果関係はすべて「関連なし」であった。
- 重点調査項目として肝機能の指標である AST, ALT, 血清総ビリルビンの推移と発現状況を確認した。その結果、AST では評価症例全体及び肝機能障害の程度が軽度では経時的な変動

は認められなかったが、肝機能障害が中等度で統計学的に有意でないものの AST が増加傾向であった。標準偏差及び中央値を踏まえると、重篤な有害事象が発現した症例番号 1 で高値を示したことも要因の一つと考えられる。ALT では評価症例全体及び肝機能障害の程度別のいずれにおいても、ALT の低下傾向が認められた。血清総ビリルビンでは評価症例全体及び肝機能障害の程度別のいずれにおいても経時的な変動は認められなかった。また、副作用としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇、血中アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇及び血中ビリルビン上昇の発現は認められなかった。

- 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 327 例のうち、RMP に記載の各種リスクの副作用は 5 例に 5 件認められ、発現割合は 1.53% (5/327 例) であった。副作用の PT 別では、肝機能異常が 2 例、全身性そう痒症、薬疹及び湿疹が各 1 件であった。特筆して発現割合が高い RMP 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。

以上より、本調査では、使用実態下での軽度・中等度の肝機能障害を有する患者への本剤投与時の安全性に懸念を示す結果は認められなかった。一方で、中等度の肝機能障害を有する患者で重篤な副作用として肝機能異常が 1 例認められたことから、本剤投与後は定期的に肝機能検査を行いモニタリングすることが重要であることも示唆された。現時点の添付文書の使用上の注意では、肝機能障害患者及び肝機能障害関連の副作用に対して主に Table 4-1 に示す注意喚起を行っており、本調査の結果からは添付文書の修正や追加等の新たな注意喚起の必要は無いと考えている。

Table 4-1 肝機能障害に関連する添付文書上の主な注意喚起

記載箇所	記載内容
禁忌 3.	重度の肝機能障害のある患者 [肝機能障害が悪化するおそれがある。]
1. 慎重投与 (1)	肝機能障害のある患者 [肝機能障害が悪化するおそれがある。]
2. 重要な基本的注意 (2)	肝機能障害 (肝炎を含む) があらわれることがあるので、本剤投与開始前、投与開始後 1 年間は少なくとも 3 ヶ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT (GPT) 又は AST (GOT) 等の肝機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、その後回復した場合でも再投与しないこと。
4. 副作用 (1) 重大な副作用 1)	肝炎、肝機能障害 (いずれも頻度不明) : ALT (GPT) 又は AST (GOT) の上昇等を伴う肝炎又は肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
副作用 (2) その他の副作用	肝胆道系障害 : 関節痛 (1%未満)

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）の割合は 50.15%（164/327 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 49.85%（163/327 例）であった。肝機能障害が中等度で軽度と比較し、わずかながら良好（良）以上の割合が低かった。
- HbA1c が投与開始前及び投与開始後調査終了時まで 1 回以上測定された症例の HbA1c の平均値±標準偏差は、投与開始前（7.86±1.251%）から投与開始 6 ヶ月後（7.03±0.995%）にかけて低下傾向が認められ、その後、大きな変動は無く、投与開始 12 ヶ月後（7.04±1.022%）まで投与開始 6 ヶ月後の値をほぼ維持していた。また、投与開始前から最終評価時の HbA1c 変化量（-0.66±1.241%）では、統計学的に有意な低下が認められ（ $p<0.0001$ ）、肝機能障害の程度別においても、軽度及び中等度それぞれで統計学的に有意な低下が認められた。
- 空腹時血糖値の平均値±標準偏差は、投与開始前（172.3±74.95 mg/dL）から投与開始 12 ヶ月後（148.4±53.05 mg/dL）にかけて低下傾向が認められた。投与開始前から最終評価時の空腹時血糖値変化量（-18.9±71.77 mg/dL）では、統計学的に有意な低下が認められた（ $p=0.0007$ ）。肝機能障害の程度が軽度及び中等度の症例の投与開始前から最終評価時の変化量にも低下傾向が認められたが、統計学的に有意な低下が認められたのは軽度の症例であった。
- 本調査のレスポonderの割合（34.67%）は、承認時の検証試験のレスポonder（最終評価時の HbA1c ≤ 6.9%（JDS 値で 6.5%））が 50%前後であったことと比較し、低い傾向があったが、検証試験と本調査とは患者背景や治療条件等が異なるため、直接的な比較は難しく、HbA1c が投与前より低下している割合は 76.89%と半数以上のレスポonderが確認できたことから、肝機能障害を有する患者においても一定の有効性が確認できた。
- 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間の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）のみであった。高齢者/非高齢者別の HbA1c の推移について詳細検討を行ったが、ベースラインの HbA1c 値や要因間にかかわらず HbA1c の統計学的に有意な低下が認められたことから、新たに留意すべき結果は得られなかった。

以上より、血糖コントロールで約 50%の有効割合が認められたこと、HbA1c、空腹時血糖、レスポonderの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、肝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

安全性解析対象症例の肝機能障害の程度の内訳は、軽度が 83.18% (272/327 例)、中等度が 16.82% (55/327 例) であり、軽度の患者が大半を占めた。これは、DPP-4 阻害薬の中で重度の肝機能障害のある患者への投与が禁忌である薬剤は本剤のみであることから、中等度以上の肝機能障害を有する患者への本剤の投与は避ける傾向があると想定され、使用実態を反映したものであると考えている。以上のことから、本調査の結果は引き続き、現在の添付文書での注意喚起のもと、使用実態下においても、軽度から中等度の肝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ている。

4.4 一般化可能性

さまざま地域の全国 57 施設から症例データを収集し、300 例を上回る肝機能障害を有する 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

肝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患特性

患者背景要因		症例数(%) (全体)		肝機能障害の程度			
				症例数(%) (軽度)		症例数(%) (中等度)	
		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		327 (100.00)	327 (100.00)	272 (100.00)	272 (100.00)	55 (100.00)	55 (100.00)
性別	男	217 (66.36)	217 (66.36)	181 (66.54)	181 (66.54)	36 (65.45)	36 (65.45)
	女	109 (33.33)	109 (33.33)	90 (33.09)	90 (33.09)	19 (34.55)	19 (34.55)
		妊娠*1 あり	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載		1 (0.31)	1 (0.31)	1 (0.37)	1 (0.37)	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	202 (61.77)	202 (61.77)	163 (59.93)	163 (59.93)	39 (70.91)	39 (70.91)
	65歳～74歳	78 (23.85)	78 (23.85)	66 (24.26)	66 (24.26)	12 (21.82)	12 (21.82)
	75歳以上	47 (14.37)	47 (14.37)	43 (15.81)	43 (15.81)	4 (7.27)	4 (7.27)
	例数	327	327	272	272	55	55
	平均値±標準偏差 (歳)	60.2 ± 12.54	60.2 ± 12.54	60.7 ± 12.42	60.7 ± 12.42	57.9 ± 12.99	57.9 ± 12.99
	中央値 [最小～最大] (歳)	62.0 [24～85]	62.0 [24～85]	62.0 [25～85]	62.0 [25～85]	61.0 [24～80]	61.0 [24～80]
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	327 (100.00)	327 (100.00)	272 (100.00)	272 (100.00)	55 (100.00)	55 (100.00)
年齢 (高齢者)	65歳未満	202 (61.77)	202 (61.77)	163 (59.93)	163 (59.93)	39 (70.91)	39 (70.91)
	65歳以上	125 (38.23)	125 (38.23)	109 (40.07)	109 (40.07)	16 (29.09)	16 (29.09)
受診区分	外来	312 (95.41)	312 (95.41)	258 (94.85)	258 (94.85)	54 (98.18)	54 (98.18)
	入院	15 (4.59)	15 (4.59)	14 (5.15)	14 (5.15)	1 (1.82)	1 (1.82)

患者背景要因		症例数(%) (全体)		肝機能障害の程度			
				症例数(%) (軽度)		症例数(%) (中等度)	
		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
罹病期間	5年未満	86 (26.30)	86 (26.30)	72 (26.47)	72 (26.47)	14 (25.45)	14 (25.45)
	5年以上-10年未満	60 (18.35)	60 (18.35)	48 (17.65)	48 (17.65)	12 (21.82)	12 (21.82)
	10年以上	51 (15.60)	51 (15.60)	43 (15.81)	43 (15.81)	8 (14.55)	8 (14.55)
	不明・未記載	130 (39.76)	130 (39.76)	109 (40.07)	109 (40.07)	21 (38.18)	21 (38.18)
	例数	189	189	155	155	34	34
	平均値±標準偏差 (年)	6.7 ± 6.05	6.7 ± 6.05	6.6 ± 5.81	6.6 ± 5.81	6.9 ± 7.15	6.9 ± 7.15
	中央値 [最小～最大] (年)	5.0 [0 ~ 37]	5.0 [0 ~ 37]	5.0 [0 ~ 30]	5.0 [0 ~ 30]	5.7 [0 ~ 37]	5.7 [0 ~ 37]
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	327 (100.00)	327 (100.00)	272 (100.00)	272 (100.00)	55 (100.00)	55 (100.00)
合併症 (高血圧症)	なし	158 (48.32)	158 (48.32)	130 (47.79)	130 (47.79)	28 (50.91)	28 (50.91)
	あり	169 (51.68)	169 (51.68)	142 (52.21)	142 (52.21)	27 (49.09)	27 (49.09)
合併症 (脂質異常症)	なし	131 (40.06)	131 (40.06)	104 (38.24)	104 (38.24)	27 (49.09)	27 (49.09)
	あり	196 (59.94)	196 (59.94)	168 (61.76)	168 (61.76)	28 (50.91)	28 (50.91)
合併症 (腎機能障害)	なし	319 (97.55)	319 (97.55)	265 (97.43)	265 (97.43)	54 (98.18)	54 (98.18)
	あり	8 (2.45)	8 (2.45)	7 (2.57)	7 (2.57)	1 (1.82)	1 (1.82)
合併症 (腎機能障害) の程度*2	軽度	6 (75.00)	6 (75.00)	6 (85.71)	6 (85.71)	0 (0.00)	0 (0.00)
	中等度	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	重度	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	2 (25.00)	2 (25.00)	1 (14.29)	1 (14.29)	1 (100.00)	1 (100.00)
合併症 (肝機能障害)	なし	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	あり	327 (100.00)	327 (100.00)	272 (100.00)	272 (100.00)	55 (100.00)	55 (100.00)
合併症 (肝機能障害) の程度*2	軽度	272 (83.18)	272 (83.18)	272 (100.00)	272 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

患者背景要因		症例数(%) (全体)		肝機能障害の程度			
				症例数(%) (軽度)		症例数(%) (中等度)	
		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
	中等度	55 (16.82)	55 (16.82)	0 (0.00)	0 (0.00)	55 (100.00)	55 (100.00)
合併症 (心疾患)	なし	299 (91.44)	299 (91.44)	250 (91.91)	250 (91.91)	49 (89.09)	49 (89.09)
	あり	28 (8.56)	28 (8.56)	22 (8.09)	22 (8.09)	6 (10.91)	6 (10.91)
合併症 (心不全)	なし	323 (98.78)	323 (98.78)	271 (99.63)	271 (99.63)	52 (94.55)	52 (94.55)
	あり	4 (1.22)	4 (1.22)	1 (0.37)	1 (0.37)	3 (5.45)	3 (5.45)
合併症 (心不全) NYHA 分類*2	I 度	2 (50.00)	2 (50.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (66.67)	2 (66.67)
	II 度	1 (25.00)	1 (25.00)	1 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	III 度	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	IV 度	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	1 (25.00)	1 (25.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (33.33)	1 (33.33)
合併症 (脳血管障害)	なし	318 (97.25)	318 (97.25)	265 (97.43)	265 (97.43)	53 (96.36)	53 (96.36)
	あり	9 (2.75)	9 (2.75)	7 (2.57)	7 (2.57)	2 (3.64)	2 (3.64)
既往歴	なし	179 (54.74)	179 (54.74)	147 (54.04)	147 (54.04)	32 (58.18)	32 (58.18)
	あり	92 (28.13)	92 (28.13)	78 (28.68)	78 (28.68)	14 (25.45)	14 (25.45)
	不明・未記載	56 (17.13)	56 (17.13)	47 (17.28)	47 (17.28)	9 (16.36)	9 (16.36)
BMI	25 kg/m ² 未満	109 (33.33)	109 (33.33)	94 (34.56)	94 (34.56)	15 (27.27)	15 (27.27)
	25 kg/m ² 以上	151 (46.18)	151 (46.18)	126 (46.32)	126 (46.32)	25 (45.45)	25 (45.45)
	不明・未記載	67 (20.49)	67 (20.49)	52 (19.12)	52 (19.12)	15 (27.27)	15 (27.27)
	例数	260	260	220	220	40	40
	平均値±標準偏差 (kg/m ²)	26.19 ± 4.356	26.19 ± 4.356	26.08 ± 4.278	26.08 ± 4.278	26.82 ± 4.769	26.82 ± 4.769
	中央値 [最小～最大] (kg/m ²)	25.83 [16.8～49.8]	25.83 [16.8～49.8]	25.71 [16.8～49.8]	25.71 [16.8～49.8]	26.74 [19.9～38.1]	26.74 [19.9～38.1]
腹囲：男性*3	85 cm 未満	3 (1.38)	3 (1.38)	3 (1.66)	3 (1.66)	0 (0.00)	0 (0.00)

患者背景要因		症例数(%) (全体)		肝機能障害の程度			
				症例数(%) (軽度)		症例数(%) (中等度)	
		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
	85 cm 以上	18 (8.29)	18 (8.29)	17 (9.39)	17 (9.39)	1 (2.78)	1 (2.78)
	不明・未記載	196 (90.32)	196 (90.32)	161 (88.95)	161 (88.95)	35 (97.22)	35 (97.22)
	例数	21	21	20	20	1	1
	平均値±標準偏差 (cm)	94.01 ± 12.269	94.01 ± 12.269	93.49 ± 12.344	93.49 ± 12.344	104.50	104.50
	中央値 [最小～最大] (cm)	89.50 [73.8 ~ 118.0]	89.50 [73.8 ~ 118.0]	89.25 [73.8 ~ 118.0]	89.25 [73.8 ~ 118.0]	104.50 [104.5 ~ 104.5]	104.50 [104.5 ~ 104.5]
腹囲：女性*1	90 cm 未満	3 (2.75)	3 (2.75)	3 (3.33)	3 (3.33)	0 (0.00)	0 (0.00)
	90 cm 以上	6 (5.50)	6 (5.50)	6 (6.67)	6 (6.67)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	100 (91.74)	100 (91.74)	81 (90.00)	81 (90.00)	19 (100.00)	19 (100.00)
	例数	9	9	9	9	0	0
	平均値±標準偏差 (cm)	89.53 ± 10.676	89.53 ± 10.676	89.53 ± 10.676	89.53 ± 10.676	-	-
	中央値 [最小～最大] (cm)	92.00 [69.3 ~ 103.0]	92.00 [69.3 ~ 103.0]	92.00 [69.3 ~ 103.0]	92.00 [69.3 ~ 103.0]	-	-
metabolic syndrome	なし	9 (2.75)	9 (2.75)	9 (3.31)	9 (3.31)	0 (0.00)	0 (0.00)
	あり	9 (2.75)	9 (2.75)	9 (3.31)	9 (3.31)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	309 (94.50)	309 (94.50)	254 (93.38)	254 (93.38)	55 (100.00)	55 (100.00)
飲酒習慣	なし	89 (27.22)	89 (27.22)	76 (27.94)	76 (27.94)	13 (23.64)	13 (23.64)
	あり	163 (49.85)	163 (49.85)	135 (49.63)	135 (49.63)	28 (50.91)	28 (50.91)
	不明・未記載	75 (22.94)	75 (22.94)	61 (22.43)	61 (22.43)	14 (25.45)	14 (25.45)
喫煙習慣	なし	190 (58.10)	190 (58.10)	158 (58.09)	158 (58.09)	32 (58.18)	32 (58.18)
	あり	53 (16.21)	53 (16.21)	44 (16.18)	44 (16.18)	9 (16.36)	9 (16.36)
	不明・未記載	84 (25.69)	84 (25.69)	70 (25.74)	70 (25.74)	14 (25.45)	14 (25.45)
過敏性素因	なし	238 (72.78)	238 (72.78)	197 (72.43)	197 (72.43)	41 (74.55)	41 (74.55)
	あり	9 (2.75)	9 (2.75)	7 (2.57)	7 (2.57)	2 (3.64)	2 (3.64)

患者背景要因		症例数(%) (全体)		肝機能障害の程度			
				症例数(%) (軽度)		症例数(%) (中等度)	
		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
	不明・未記載	80 (24.46)	80 (24.46)	68 (25.00)	68 (25.00)	12 (21.82)	12 (21.82)
糖尿病に対する前治療薬*4	なし	189 (57.80)	189 (57.80)	157 (57.72)	157 (57.72)	32 (58.18)	32 (58.18)
	あり	138 (42.20)	138 (42.20)	115 (42.28)	115 (42.28)	23 (41.82)	23 (41.82)
抗糖尿病薬の併用*5	なし	236 (72.17)	236 (72.17)	195 (71.69)	195 (71.69)	41 (74.55)	41 (74.55)
	あり	91 (27.83)	91 (27.83)	77 (28.31)	77 (28.31)	14 (25.45)	14 (25.45)
本剤を除いた抗糖尿病薬の併用数	1剤	62 (68.13)	62 (68.13)	52 (67.53)	52 (67.53)	10 (71.43)	10 (71.43)
	2剤	27 (29.67)	27 (29.67)	24 (31.17)	24 (31.17)	3 (21.43)	3 (21.43)
	3剤以上	2 (2.20)	2 (2.20)	1 (1.30)	1 (1.30)	1 (7.14)	1 (7.14)
抗糖尿病薬の併用 (スルホニル尿素剤)	なし	268 (81.96)	268 (81.96)	220 (80.88)	220 (80.88)	48 (87.27)	48 (87.27)
	あり	59 (18.04)	59 (18.04)	52 (19.12)	52 (19.12)	7 (12.73)	7 (12.73)
抗糖尿病薬の併用 (ビグアナイド系製剤)	なし	316 (96.64)	316 (96.64)	264 (97.06)	264 (97.06)	52 (94.55)	52 (94.55)
	あり	11 (3.36)	11 (3.36)	8 (2.94)	8 (2.94)	3 (5.45)	3 (5.45)
抗糖尿病薬の併用 (チアゾリジン誘導剤)	なし	325 (99.39)	325 (99.39)	272 (100.00)	272 (100.00)	53 (96.36)	53 (96.36)
	あり	2 (0.61)	2 (0.61)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (3.64)	2 (3.64)
抗糖尿病薬の併用 (α -グルコシダーゼ阻害薬)	なし	290 (88.69)	290 (88.69)	240 (88.24)	240 (88.24)	50 (90.91)	50 (90.91)
	あり	37 (11.31)	37 (11.31)	32 (11.76)	32 (11.76)	5 (9.09)	5 (9.09)
抗糖尿病薬の併用 (速効型インスリン分泌促進薬)	なし	321 (98.17)	321 (98.17)	267 (98.16)	267 (98.16)	54 (98.18)	54 (98.18)
	あり	6 (1.83)	6 (1.83)	5 (1.84)	5 (1.84)	1 (1.82)	1 (1.82)
抗糖尿病薬の併用	なし	323 (98.78)	323 (98.78)	268 (98.53)	268 (98.53)	55 (100.00)	55 (100.00)

患者背景要因			症例数(%) (全体)		肝機能障害の程度			
					症例数(%) (軽度)		症例数(%) (中等度)	
			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
(インスリン製剤)	あり	4 (1.22)	4 (1.22)	4 (1.47)	4 (1.47)	0 (0.00)	0 (0.00)	
	抗糖尿病薬の併用 (DPP4 阻害剤)	なし	326 (99.69)	326 (99.69)	272 (100.00)	272 (100.00)	54 (98.18)	54 (98.18)
	あり	1 (0.31)	1 (0.31)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.82)	1 (1.82)	
	抗糖尿病薬の併用 (その他抗糖尿病薬)	なし	325 (99.39)	325 (99.39)	270 (99.26)	270 (99.26)	55 (100.00)	55 (100.00)
あり	2 (0.61)	2 (0.61)	2 (0.74)	2 (0.74)	0 (0.00)	0 (0.00)		
併用薬 (抗糖尿病薬以外) *5		なし	194 (59.33)	194 (59.33)	170 (62.50)	170 (62.50)	24 (43.64)	24 (43.64)
		あり	133 (40.67)	133 (40.67)	102 (37.50)	102 (37.50)	31 (56.36)	31 (56.36)
HbA1c (本剤投与開始時)		7.0%以下	82 (25.08)	82 (25.08)	69 (25.37)	69 (25.37)	13 (23.64)	13 (23.64)
		7.0%超-8.0%以下	122 (37.31)	122 (37.31)	100 (36.76)	100 (36.76)	22 (40.00)	22 (40.00)
		8.0%超-9.0%以下	60 (18.35)	60 (18.35)	52 (19.12)	52 (19.12)	8 (14.55)	8 (14.55)
		9.0%超	45 (13.76)	45 (13.76)	37 (13.60)	37 (13.60)	8 (14.55)	8 (14.55)
		不明・未記載	18 (5.50)	18 (5.50)	14 (5.15)	14 (5.15)	4 (7.27)	4 (7.27)
		例数	309	309	258	258	51	51
		平均値±標準偏差 (%)	7.86 ± 1.254	7.86 ± 1.254	7.86 ± 1.249	7.86 ± 1.249	7.86 ± 1.291	7.86 ± 1.291
		中央値 [最小～最大] (%)	7.70 [5.2 ~ 12.8]	7.70 [5.2 ~ 12.8]	7.70 [5.8 ~ 12.8]	7.70 [5.8 ~ 12.8]	7.80 [5.2 ~ 11.8]	7.80 [5.2 ~ 11.8]

*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)		肝機能障害の程度			
				症例数(%) (軽度)		症例数(%) (中等度)	
		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		327 (100.00)	327 (100.00)	272 (100.00)	272 (100.00)	55 (100.00)	55 (100.00)
本剤1日平均投与量	50 mg 未満	1 (0.31)	1 (0.31)	1 (0.37)	1 (0.37)	0 (0.00)	0 (0.00)
	50 mg 以上-100 mg 未満	106 (32.42)	106 (32.42)	87 (31.99)	87 (31.99)	19 (34.55)	19 (34.55)
	100 mg 以上-150 mg 未満	216 (66.06)	216 (66.06)	180 (66.18)	180 (66.18)	36 (65.45)	36 (65.45)
	150 mg 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	4 (1.22)	4 (1.22)	4 (1.47)	4 (1.47)	0 (0.00)	0 (0.00)
	症例数	323	323	268	268	55	55
	平均値±標準偏差 (mg)	86.61 ± 21.108	86.61 ± 21.108	86.87 ± 20.970	86.87 ± 20.970	85.39 ± 21.925	85.39 ± 21.925
	中央値 [最小～最大] (mg)	100.00 [46.6 ～ 100.1]	100.00 [46.6 ～ 100.1]	100.00 [46.6 ～ 100.1]	100.00 [46.6 ～ 100.1]	100.00 [50.0 ～ 100.0]	100.00 [50.0 ～ 100.0]
本剤総投与期間	12 週未満	28 (8.56)	28 (8.56)	25 (9.19)	25 (9.19)	3 (5.45)	3 (5.45)
	12 週以上-24 週未満	26 (7.95)	26 (7.95)	21 (7.72)	21 (7.72)	5 (9.09)	5 (9.09)
	24 週以上-52 週未満	46 (14.07)	46 (14.07)	37 (13.60)	37 (13.60)	9 (16.36)	9 (16.36)
	52 週以上	223 (68.20)	223 (68.20)	185 (68.01)	185 (68.01)	38 (69.09)	38 (69.09)
	不明・未記載	4 (1.22)	4 (1.22)	4 (1.47)	4 (1.47)	0 (0.00)	0 (0.00)
	症例数	323	323	268	268	55	55
	平均値±標準偏差 (週)	42.83 ± 15.904	42.83 ± 15.904	42.61 ± 16.251	42.61 ± 16.251	43.92 ± 14.179	43.92 ± 14.179
	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 [5.1 ～ 52.1]	52.14 [5.1 ～ 52.1]

Table 6-3 有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

安全性解析対象例数	327
有害事象発現症例数	45
有害事象発現件数	93
有害事象発現症例率	13.76
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	4 (1.22)
咽頭炎	2 (0.61)
鼻炎	1 (0.31)
敗血症	1 (0.31)
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 (1.22)
肝癌	2 (0.61)
リンパ腫	1 (0.31)
子宮癌	1 (0.31)
血液およびリンパ系障害	1 (0.31)
リンパ節炎	1 (0.31)
代謝および栄養障害	15 (4.59)
コントロール不良の糖尿病	7 (2.14)
高尿酸血症	3 (0.92)
糖尿病	2 (0.61)
高脂血症	2 (0.61)
高血糖	1 (0.31)
高カリウム血症	1 (0.31)
低カリウム血症	1 (0.31)
食欲減退	1 (0.31)
精神障害	3 (0.92)
不眠症	2 (0.61)
うつ病	1 (0.31)
コルサコフ症候群	1 (0.31)
神経系障害	4 (1.22)
意識変容状態	1 (0.31)
頸動脈狭窄	1 (0.31)
脳梗塞	1 (0.31)
浮動性めまい	1 (0.31)
てんかん	1 (0.31)
心臓障害	1 (0.31)
右脚ブロック	1 (0.31)
血管障害	1 (0.31)
リンパ浮腫	1 (0.31)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.31)
咳嗽	1 (0.31)

安全性解析対象例数	327
有害事象発現症例数	45
有害事象発現件数	93
有害事象発現症例率	13.76
有害事象の種類	種別発現症例（件数）率(%)
胃腸障害	7 (2.14)
胃食道逆流性疾患	2 (0.61)
腹水	1 (0.31)
慢性胃炎	1 (0.31)
便秘	1 (0.31)
下痢	1 (0.31)
腸炎	1 (0.31)
胃炎	1 (0.31)
過敏性腸症候群	1 (0.31)
食道静脈瘤出血	1 (0.31)
下部消化管出血	1 (0.31)
肝胆道系障害	10 (3.06)
肝機能異常	6 (1.83)
肝障害	2 (0.61)
胆管炎	1 (0.31)
肝腎症候群	1 (0.31)
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (0.31)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.92)
薬疹	1 (0.31)
湿疹	1 (0.31)
全身性そう痒症	1 (0.31)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.61)
背部痛	1 (0.31)
痛風性関節炎	1 (0.31)
腎および尿路障害	1 (0.31)
蛋白尿	1 (0.31)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.92)
随伴疾患悪化	1 (0.31)
状態悪化	1 (0.31)
発熱	1 (0.31)
臨床検査	11 (3.36)
血中ブドウ糖増加	3 (0.92)
グリコヘモグロビン増加	3 (0.92)
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.61)
血中ビリルビン増加	1 (0.31)
拡張期血圧上昇	1 (0.31)
血圧上昇	1 (0.31)

安全性解析対象例数	327	
有害事象発現症例数	45	
有害事象発現件数	93	
有害事象発現症例率	13.76	
有害事象の種類	種類別発現症例（件数）率(%)	
血中トリグリセリド増加	1	(0.31)
心電図異常	1	(0.31)
前立腺特異性抗原増加	1	(0.31)
体重増加	1	(0.31)
肝酵素上昇	1	(0.31)
傷害，中毒および処置合併症	4	(1.22)
転倒	3	(0.92)
腸骨骨折	1	(0.31)
橈骨骨折	1	(0.31)
交通事故	1	(0.31)
挫傷	1	(0.31)

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	327	100.00%	45	13.76%	
性別	男	217	66.36%	34	15.67%
	女	109	33.33%	11	10.09%
	不明・未記載	1	0.31%	0	0.00%
年齢	15歳未満	0	0.00%	0	-
	15歳～64歳	202	61.77%	31	15.35%
	65歳～74歳	78	23.85%	11	14.10%
	75歳以上	47	14.37%	3	6.38%
年齢（高齢者）	65歳未満	202	61.77%	31	15.35%
	65歳以上	125	38.23%	14	11.20%
罹病期間	5年未満	86	26.30%	12	13.95%
	5年以上-10年未満	60	18.35%	7	11.67%
	10年以上	51	15.60%	8	15.69%
	不明・未記載	130	39.76%	18	13.85%
合併症（高血圧症）	なし	158	48.32%	22	13.92%
	あり	169	51.68%	23	13.61%
合併症（脂質異常症）	なし	131	40.06%	20	15.27%
	あり	196	59.94%	25	12.76%
合併症（腎機能障害）	なし	319	97.55%	43	13.48%
	あり	8	2.45%	2	25.00%
合併症（腎機能障害）の程度*1	軽度	6	75.00%	1	16.67%

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(%)
	中等度	0	0.00%	0	-
	重度	0	0.00%	0	-
	不明・未記載	2	25.00%	1	50.00%
合併症（肝機能障害）の程度	軽度	272	83.18%	33	12.13%
	中等度	55	16.82%	12	21.82%
合併症（心疾患）	なし	299	91.44%	38	12.71%
	あり	28	8.56%	7	25.00%
合併症（心不全）	なし	323	98.78%	45	13.93%
	あり	4	1.22%	0	0.00%
合併症（心不全）NYHA分類*1	I度	2	50.00%	0	0.00%
	II度	1	25.00%	0	0.00%
	III度	0	0.00%	0	-
	IV度	0	0.00%	0	-
	不明・未記載	1	25.00%	0	0.00%
合併症（脳血管障害）	なし	318	97.25%	43	13.52%
	あり	9	2.75%	2	22.22%
BMI	25 kg/m ² 未満	109	33.33%	15	13.76%
	25 kg/m ² 以上	151	46.18%	22	14.57%
	不明・未記載	67	20.49%	8	11.94%
糖尿病に対する前治療薬*2	なし	189	57.80%	18	9.52%
	あり	138	42.20%	27	19.57%
抗糖尿病薬の併用*3	なし	236	72.17%	27	11.44%
	あり	91	27.83%	18	19.78%

*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～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 肝機能障害程度別の重篤な有害事象発現状況

	肝機能障害の程度		合計
	軽度	中等度	
調査施設数	57	29	57
調査症例数	272	55	327
有害事象の発現症例数	9	5	14
有害事象の発現件数	13	9	22
有害事象の発現症例率	3.31	9.09	4.28
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	1 (0.37)	-	1 (0.31)
敗血症	1 (0.37)	-	1 (0.31)
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 (0.37)	3 (5.45)	4 (1.22)

	肝機能障害の程度		合 計
	軽度	中等度	
肝癌	-	2 (3.64)	2 (0.61)
リンパ腫	1 (0.37)	-	1 (0.31)
子宮癌	-	1 (1.82)	1 (0.31)
血液およびリンパ系障害	1 (0.37)	-	1 (0.31)
リンパ節炎	1 (0.37)	-	1 (0.31)
神経系障害	2 (0.74)	1 (1.82)	3 (0.92)
意識変容状態	1 (0.37)	-	1 (0.31)
頸動脈狭窄	-	1 (1.82)	1 (0.31)
脳梗塞	1 (0.37)	-	1 (0.31)
血管障害	1 (0.37)	-	1 (0.31)
リンパ浮腫	1 (0.37)	-	1 (0.31)
胃腸障害	-	1 (1.82)	1 (0.31)
食道静脈瘤出血	-	1 (1.82)	1 (0.31)
肝胆道系障害	3 (1.10)	1 (1.82)	4 (1.22)
胆管炎	1 (0.37)	-	1 (0.31)
肝機能異常	-	1 (1.82)	1 (0.31)
肝腎症候群	1 (0.37)	-	1 (0.31)
肝障害	1 (0.37)	-	1 (0.31)
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (0.37)	-	1 (0.31)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.37)	-	1 (0.31)
薬疹	1 (0.37)	-	1 (0.31)
一般・全身障害および投与部位の状態	-	1 (1.82)	1 (0.31)
随伴疾患悪化	-	1 (1.82)	1 (0.31)
臨床検査	1 (0.37)	-	1 (0.31)
前立腺特異性抗原増加	1 (0.37)	-	1 (0.31)
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.37)	1 (1.82)	2 (0.61)
転倒	-	1 (1.82)	1 (0.31)
腸骨骨折	-	1 (1.82)	1 (0.31)
交通事故	1 (0.37)	-	1 (0.31)

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

重篤度が不明な 1 件は集計に含めていない

Table 6-6 死亡症例一覧

症例 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
2	64	男	あり				1				肝腎症候群	2011/11/04	115	2011/11/04	重 篤	死亡	関連 なし	原疾 患/ 合併 症	死亡
3	68	男	あり	1	1		1	1			交通事故	2013/06/10	334	不明	重 篤	死亡	関連 なし		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 6-7 患者背景要因別の副作用発現状況

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		327	100.00 %	8	2.45%	-	-
性別	男	217	66.36%	6	2.76%	p= 0.7230	-
	女	109	33.33%	2	1.83%		
	不明・未記載	1	0.31%	0	0.00%		
年齢	15歳未満	0	0.00%	0	-		
	15歳～64歳	202	61.77%	7	3.47%		
	65歳～74歳	78	23.85%	1	1.28%		
	75歳以上	47	14.37%	0	0.00%		
年齢（高齢者）	65歳未満	202	61.77%	7	3.47%	p= 0.1609	-
	65歳以上	125	38.23%	1	0.80%		
罹病期間	5年未満	86	26.30%	2	2.33%	-	p= 0.9131
	5年以上-10年未満	60	18.35%	3	5.00%		
	10年以上	51	15.60%	1	1.96%		
	不明・未記載	130	39.76%	2	1.54%		
合併症（高血圧症）	なし	158	48.32%	4	2.53%	p= 1.0000	-
	あり	169	51.68%	4	2.37%		
合併症（脂質異常症）	なし	131	40.06%	3	2.29%	p= 1.0000	-
	あり	196	59.94%	5	2.55%		
合併症（腎機能障害）	なし	319	97.55%	8	2.51%	p= 1.0000	-
	あり	8	2.45%	0	0.00%		
合併症（腎機能障害）の程度*1	軽度	6	75.00%	0	0.00%		
	中等度	0	0.00%	0	-		
	重度	0	0.00%	0	-		
	不明・未記載	2	25.00%	0	0.00%		
合併症（肝機能障害）の程度	軽度	272	83.18%	7	2.57%		
	中等度	55	16.82%	1	1.82%		
合併症（心疾患）	なし	299	91.44%	7	2.34%	p= 0.5153	-
	あり	28	8.56%	1	3.57%		
合併症（心不全）	なし	323	98.78%	8	2.48%	p= 1.0000	-
	あり	4	1.22%	0	0.00%		
合併症（心不全）NYHA分類*1	I度	2	50.00%	0	0.00%		
	II度	1	25.00%	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
	III 度	0	0.00%	0	-		
	IV 度	0	0.00%	0	-		
	不明・未記載	1	25.00%	0	0.00%		
合併症（脳血管障害）	なし	318	97.25%	8	2.52%	p= 1.0000	-
	あり	9	2.75%	0	0.00%		
BMI	25 kg/m ² 未満	109	33.33%	4	3.67%	p= 0.4574	-
	25 kg/m ² 以上	151	46.18%	3	1.99%		
	不明・未記載	67	20.49%	1	1.49%		
糖尿病に対する前治療薬*2	なし	189	57.80%	3	1.59%	p= 0.2894	-
	あり	138	42.20%	5	3.62%		
抗糖尿病薬の併用*3	なし	236	72.17%	6	2.54%	p= 1.0000	-
	あり	91	27.83%	2	2.20%		

*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 6-8 副作用の発現状況と重篤度・転帰（65歳以上／65歳未満）

	65歳以上 (N=125)					65歳未満 (N=202)					
	発現状況		重篤度			重篤事象の転帰					
	症例数 (%)	件数	重篤	非重篤	不明	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	未記載
合計	1 (0.80)	1	1								
代謝および栄養障害											
糖尿病											
肝胆道系障害											
肝機能異常											1
皮膚および皮下組織障害	1 (0.80)	1	1								
湿疹	1 (0.80)	1	1								
薬疹											1
全身性そう痒症											1
筋骨格系および結合組織障害											
背部痛											1
臨床検査											
血中ブドウ糖増加											1
尿中ブドウ糖陽性											2
グリコヘモグロビン増加											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での発現割合が高い順→PTコード順に表示

MedDRA-J version 20.0

Table 6-9 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		327	100.00%	164	163	50.15%	-	-
性別	男	217	66.36%	110	107	50.69%	p= 0.8144	-
	女	109	33.33%	53	56	48.62%		
	不明・未記載	1	0.31%	1	0	100.00%		
年齢	15歳未満	0	0.00%	0	0	-		
	15歳～64歳	202	61.77%	89	113	44.06%		
	65歳～74歳	78	23.85%	51	27	65.38%		
	75歳以上	47	14.37%	24	23	51.06%		
年齢（高齢者）	65歳未満	202	61.77%	89	113	44.06%	p= 0.0063	-
	65歳以上	125	38.23%	75	50	60.00%		
罹病期間	5年未満	86	26.30%	45	41	52.33%	-	p= 0.0565
	5年以上-10年未満	60	18.35%	23	37	38.33%		
	10年以上	51	15.60%	19	32	37.25%		
	不明・未記載	130	39.76%	77	53	59.23%		
合併症（高血圧症）	なし	158	48.32%	78	80	49.37%	p= 0.8252	-
	あり	169	51.68%	86	83	50.89%		
合併症（脂質異常症）	なし	131	40.06%	72	59	54.96%	p= 0.1760	-
	あり	196	59.94%	92	104	46.94%		
合併症（腎機能障害）	なし	319	97.55%	158	161	49.53%	p= 0.2830	-
	あり	8	2.45%	6	2	75.00%		
合併症（腎機能障害）の程度 ^{*2}	軽度	6	75.00%	4	2	66.67%		
	中等度	0	0.00%	0	0	-		
	重度	0	0.00%	0	0	-		
	不明・未記載	2	25.00%	2	0	100.00%		
合併症（肝機能障害）の程度	軽度	272	83.18%	139	133	51.10%		
	中等度	55	16.82%	25	30	45.45%		
合併症（心疾患）	なし	299	91.44%	148	151	49.50%	p= 0.5540	-
	あり	28	8.56%	16	12	57.14%		
合併症（心不全）	なし	323	98.78%	163	160	50.46%	p= 0.3712	-
	あり	4	1.22%	1	3	25.00%		
合併症（心不全）NYHA分類 ^{*2}	I度	2	50.00%	0	2	0.00%		
	II度	1	25.00%	1	0	100.00%		
	III度	0	0.00%	0	0	-		

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
	IV 度	0	0.00%	0	0	-		
	不明・未記載	1	25.00%	0	1	0.00%		
合併症 (脳血管障害)	なし	318	97.25%	159	159	50.00%	p= 1.0000	-
	あり	9	2.75%	5	4	55.56%		
BMI	25 kg/m ² 未満	109	33.33%	64	45	58.72%	p= 0.0168	-
	25 kg/m ² 以上	151	46.18%	65	86	43.05%		
	不明・未記載	67	20.49%	35	32	52.24%		
糖尿病に対する前治療薬 ^{*3}	なし	189	57.80%	103	86	54.50%	p= 0.0736	-
	あり	138	42.20%	61	77	44.20%		
抗糖尿病薬の併用 ^{*4}	なし	236	72.17%	125	111	52.97%	p= 0.1098	-
	あり	91	27.83%	39	52	42.86%		

*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 6-10 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		293 (100.00)	7.86	7.20	7.06	～	7.34	-0.66	-0.80	～	-0.52
性別	男	193 (65.87)	7.89	7.19	7.01	～	7.36	-0.71	-0.89	～	-0.52
	女	99 (33.79)	7.79	7.22	6.99	～	7.45	-0.57	-0.79	～	-0.35
	不明・未記載	1 (0.34)	8.90	8.20	-	～	-	-0.70	-	～	-
年齢 (高齢者)	65 歳未満	182 (62.12)	8.00	7.30	7.12	～	7.48	-0.70	-0.90	～	-0.49
	65 歳以上	111 (37.88)	7.64	7.04	6.83	～	7.25	-0.60	-0.77	～	-0.42
BMI	25 kg/m ² 未満	96 (32.76)	7.60	6.94	6.73	～	7.16	-0.66	-0.90	～	-0.42
	25 kg/m ² 以上	141 (48.12)	8.04	7.41	7.21	～	7.61	-0.63	-0.83	～	-0.43
	不明・未記載	56 (19.11)	7.86	7.12	6.79	～	7.46	-0.74	-1.11	～	-0.37
糖尿病に対する前治療薬*1	なし	171 (58.36)	7.88	7.08	6.91	～	7.25	-0.80	-0.99	～	-0.61
	あり	122 (41.64)	7.84	7.37	7.15	～	7.60	-0.47	-0.68	～	-0.25

*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

※投与開始日又は開始直前、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 患者背景要因別最終評価時点のレスポonder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onder ^{*1} (%)	
有効性解析対象症例		225	100.00%	78	34.67%
年齢 (高齢者)	65歳未満	144	64.00%	46	31.94%
	65歳以上	81	36.00%	32	39.51%
罹病期間	5年未満	54	24.00%	16	29.63%
	5年以上-10年未満	43	19.11%	12	27.91%
	10年以上	36	16.00%	8	22.22%
	不明・未記載	92	40.89%	42	45.65%
BMI	25 kg/m ² 未満	65	28.89%	28	43.08%
	25 kg/m ² 以上	113	50.22%	30	26.55%
	不明・未記載	47	20.89%	20	42.55%
抗糖尿病薬の併用 ^{*2}	なし	158	70.22%	56	35.44%
	あり	67	29.78%	22	32.84%
合併症 (肝機能障害) の程度	軽度	187	83.11%	61	32.62%
	中等度	38	16.89%	17	44.74%

*1 : 最終評価時点の HbA1c が 6.9%未満の症例をレスポonder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、投与開始日又は開始直前、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 6-12 患者背景要因別最終評価時点のレスポonder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onder ^{*1} (%)	
有効性解析対象症例		225	100.00%	83	36.89%
年齢 (高齢者)	65歳未満	144	64.00%	52	36.11%
	65歳以上	81	36.00%	31	38.27%
罹病期間	5年未満	54	24.00%	21	38.89%
	5年以上-10年未満	43	19.11%	12	27.91%
	10年以上	36	16.00%	9	25.00%
	不明・未記載	92	40.89%	41	44.57%
BMI	25 kg/m ² 未満	65	28.89%	25	38.46%
	25 kg/m ² 以上	113	50.22%	39	34.51%
	不明・未記載	47	20.89%	19	40.43%
抗糖尿病薬の併用 ^{*2}	なし	158	70.22%	60	37.97%
	あり	67	29.78%	23	34.33%
合併症 (肝機能障害) の程度	軽度	187	83.11%	66	35.29%
	中等度	38	16.89%	17	44.74%

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onder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、投与開始日又は開始直前、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 6-13 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		225	100.00%	173	76.89%
年齢 (高齢者)	65 歳未満	144	64.00%	108	75.00%
	65 歳以上	81	36.00%	65	80.25%
罹病期間	5 年未満	54	24.00%	41	75.93%
	5 年以上-10 年未満	43	19.11%	29	67.44%
	10 年以上	36	16.00%	25	69.44%
	不明・未記載	92	40.89%	78	84.78%
BMI	25 kg/m ² 未満	65	28.89%	54	83.08%
	25 kg/m ² 以上	113	50.22%	81	71.68%
	不明・未記載	47	20.89%	38	80.85%
抗糖尿病薬の併用*2	なし	158	70.22%	125	79.11%
	あり	67	29.78%	48	71.64%
合併症 (肝機能障害) の程度	軽度	187	83.11%	147	78.61%
	中等度	38	16.89%	26	68.42%

*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、投与開始日又は開始直前、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 6-14 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		225	100.00%	52	23.11%
年齢 (高齢者)	65 歳未満	144	64.00%	36	25.00%
	65 歳以上	81	36.00%	16	19.75%
罹病期間	5 年未満	54	24.00%	13	24.07%
	5 年以上-10 年未満	43	19.11%	14	32.56%
	10 年以上	36	16.00%	11	30.56%
	不明・未記載	92	40.89%	14	15.22%
BMI	25 kg/m ² 未満	65	28.89%	11	16.92%
	25 kg/m ² 以上	113	50.22%	32	28.32%

患者背景要因		症例数	症例構成比 (%)	レスポンドー*1(%)	
	不明・未記載	47	20.89%	9	19.15%
抗糖尿病薬の併用*2	なし	158	70.22%	33	20.89%
	あり	67	29.78%	19	28.36%
合併症（肝機能障害）の程度	軽度	187	83.11%	40	21.39%
	中等度	38	16.89%	12	31.58%

*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、投与開始日又は開始直前、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 6-1 患者背景別 HbA1c の推移 (年齢 (65 歳以上/65 歳未満))

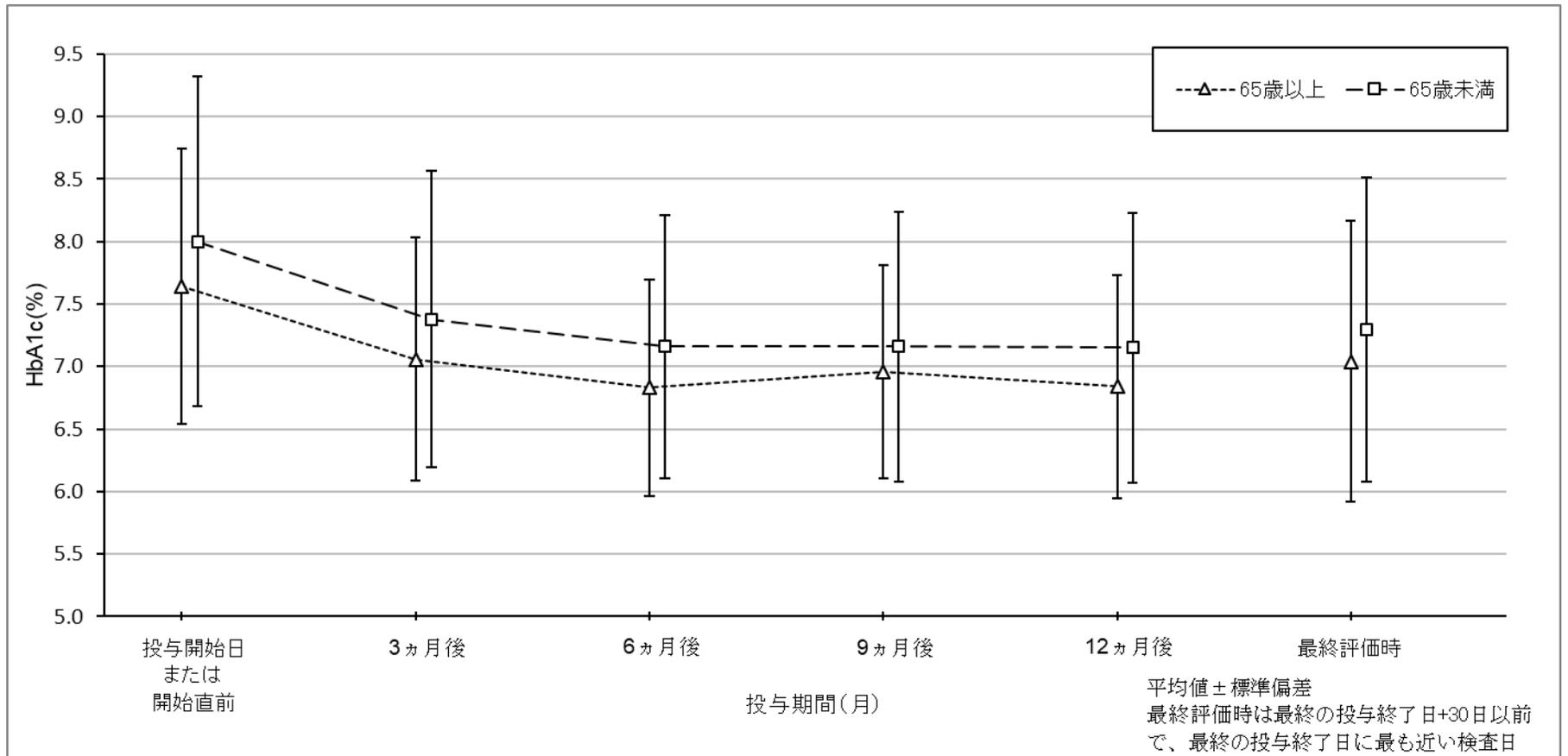


Table 6-15 患者背景別 HbA1c の推移（年齢（65 歳以上/65 歳未満））要約統計量

HbA1c (NGSP) (%)	有効性解析対象症例		投与開始日 または 開始直前	3 ヶ月後	6 ヶ月後	9 ヶ月後	12 ヶ月後	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									
65 歳以上	症例数	125	111	98	82	87	76	111	111	p<0.0001
	平均値± 標準偏差	-	7.64±1.101	7.06±0.969	6.83±0.862	6.96±0.852	6.84±0.891	7.04±1.123	-0.60±0.938	
	中央値 [最小～最大]	-	7.40 [5.2～11.8]	6.90 [5.3～11.1]	6.75 [5.2～9.0]	6.90 [5.4～9.2]	6.60 [5.2～9.6]	6.80 [5.2～12.3]	-0.50 [-3.3～2.5]	
65 歳未満	症例数	202	182	165	136	137	126	182	182	p<0.0001
	平均値± 標準偏差	-	8.00±1.320	7.38±1.182	7.16±1.050	7.16±1.079	7.15±1.080	7.30±1.217	-0.70±1.395	
	中央値 [最小～最大]	-	7.80 [5.8～12.8]	7.30 [5.2～10.6]	7.05 [5.1～10.2]	7.00 [5.1～10.3]	6.90 [5.2～10.0]	7.10 [5.0～12.6]	-0.50 [-6.7～5.1]	

※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

※投与開始日又は開始直前、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。