

**エクメット特定使用成績調査  
(CLMF237A1401, 2型糖尿病)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、エクメット特定使用成績調査（CLMF237A1401, 2型糖尿病）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>

- 2015年11月～2019年2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）※ 抜粋

---

【効能又は効果】

2型糖尿病

ただし、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

【用法及び用量】

通常、成人には1回1錠（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として50mg/250mg又は50mg/500mg）を1日2回朝、夕に経口投与する。

---

**※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	3
1 調査の要約	4
2 略号一覧	6
3 結果	6
3.1 対象患者及び施設数	6
3.2 症例構成	6
3.3 患者背景	7
3.4 本剤の投与状況	8
3.4.1 抗糖尿病薬の前治療薬の有無	8
3.4.2 抗糖尿病薬の併用薬の有無	10
3.4.3 中止・脱落症例	11
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	12
3.5.4 重篤な副作用	12
3.5.5 死亡症例	12
3.5.6 安全性検討事項の有害事象及び副作用発現状況	12
3.5.7 患者要因別安全性解析	14
3.5.8 特別な背景を有する患者	15
3.6 有効性	16
3.6.1 臨床経過	16
3.6.2 レスポンダー	16
3.6.3 患者要因別有効性解析	17
3.6.4 特別な背景を有する患者	19
4 考察	20
4.1 調査結果及び結論	20
4.1.1 安全性	20
4.1.2 有効性	21
4.2 調査方法の限界	22
4.3 結果の解釈	22
4.4 一般化可能性	22
5 結論	23
6 本文中に含めなかった図表	24

## 表 一 覧

Table 3-1	ビルダグリプチンとメトホルミンによる前治療の状況（安全性解析対象症例） .....	9
Table 3-2	中止・脱落症例数及び中止・脱落理由の内訳（安全性解析対象症例） .....	11
Table 6-1	人口統計学的特性及び疾患特性 .....	24
Table 6-2	本剤の投与状況 .....	27
Table 6-3	抗糖尿病薬の前治療薬の有無 .....	28
Table 6-4	抗糖尿病薬の併用薬の有無 .....	28
Table 6-5	有害事象発現状況 .....	29
Table 6-6	重篤な有害事象発現状況 .....	33
Table 6-7	副作用発現状況 .....	34
Table 6-8	初回発現時期別の副作用発現状況（安全性解析対象症例） .....	36
Table 6-9	安全性検討事項の有害事象の発現状況 .....	39
Table 6-10	安全性検討事項の副作用の発現状況 .....	41
Table 6-11	患者要因別の副作用発現状況 .....	42
Table 6-12	年齢区分別副作用及び重篤度（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） ..	44
Table 6-13	腎機能障害の有無別副作用及び重篤度（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	47
Table 6-14	肝機能障害の有無別副作用及び重篤度（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	50
Table 6-15	臨床経過の推移（有効性解析対象症例） .....	53
Table 6-16	最終評価時のレスポンス割合（有効性解析対象症例） .....	57
Table 6-17	患者要因別の有効割合（最終評価時の HbA1c が 6.9%未満） .....	58
Table 6-18	患者要因別の有効割合（最終評価時の HbA1c 低下量が 0.5%以上） .....	58
Table 6-19	糖尿病の罹病期間区分別の臨床経過の推移（有効性解析対象症例） .....	60
Table 6-20	BMI 区分別の臨床経過の推移（有効性解析対象症例） .....	63

## 図 一 覧

Figure 3-1	症例構成図 .....	7
Figure 6-1	HbA1c の変化量の推移（有効性解析対象症例） .....	54
Figure 6-2	HbA1c の推移（有効性解析対象症例） .....	55
Figure 6-3	空腹時血糖の変化量の推移（有効性解析対象症例） .....	56
Figure 6-4	空腹時血糖の推移（有効性解析対象症例） .....	57

## 1 調査の要約

調査の標題	エクメット配合錠 LD/HD 特定使用成績調査 (2 型糖尿病)
キーワード	日本, ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩, 2 型糖尿病, 観察研究, 製造販売後調査
根拠及び背景	本剤の臨床試験において, 日本人での長期使用経験が限られており, 本剤の使用実態下での安全性及び有効性を確認する必要があると考えことから, 本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討することを目的とした, 特定使用成績調査を実施した。
調査の課題及び目的	本調査は, 2 型糖尿病に対する, 本剤の使用実態下での長期安全性及び有効性を評価・検討することを目的として実施する。
調査デザイン	本調査はコホート研究である。比較対照群を設定しない単群の観察研究であり, 目標症例数は登録症例数として 1,000 例, 安全性解析対象症例数として 800 例とし, 各症例の観察期間は本剤投与開始から 52 週間とした。
調査の要件	該当なし
対象患者	<p>以下をすべて満たす患者を調査対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 本剤の使用経験がない 2 型糖尿病患者</li> <li>• 本剤の添付文書に記載されている効能又は効果において本剤を使用する患者</li> </ul> <p>本剤投与開始時に同意取得を得た患者</p>
主な調査項目	患者背景, 本剤の投与状況, 本剤以外の血糖降下剤 (インスリン製剤を含む), その他の併用薬剤, 臨床経過・臨床検査, 中止・脱落, 有害事象
結果	<p><b>【調査の概要】</b></p> <p>2015 年 11 月 26 日より本調査を開始し, 2019 年 2 月 28 日 (データベースロック日) までに 1,017 例の症例が登録され, 調査票固定症例は 1,015 例であった。このうち, 安全性解析対象症例は 1,010 例で, 有効性解析対象症例は 921 例であった。</p> <p><b>【安全性】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 安全性解析対象症例 1,010 例における副作用発現割合は 2.48% (25/1,010 例) であった。主な PT (2 例以上で発現) は, 低血糖 4 例 (0.40%), 便秘 3 例 (0.30%), 高尿酸血症, 悪心, 肝機能異常, 及びグリコヘモグロビン増加が各 2 例 (0.20%) であった。</li> <li>• 安全性検討事項の重要な特定されたリスクのうち, 本調査で副作用として発現が認められたリスクは血管浮腫 0.10% (1/1,010 例), 皮膚病変 0.20% (2/1,010 例), 低血糖 0.40% (4/1,010 例), 肝炎・肝機能障害・黄疸 0.20% (2/1,010 例), 消化器症状 0.79% (8/1,010 例) であったが, いずれも非重篤であった。安全性検討事項の重要な潜在的リスクのうち, 本調査で発現が認められたリスクは筋関連事象のみであり, 非重篤の血中クレアチンホスホキナーゼ増加を 1 例 (1/1,010 例) 認めたのみであった。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 特別な背景を有する患者における検討においては、背景の有無で副作用発現割合に統計学的に有意な差は認められず、背景有無別の副作用の種類においても特記すべき差は認められなかった。なお、小児及び妊婦の症例は収集されなかった。</li> </ul> <p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 投与開始前及び最終評価時の測定値がある 916 例において、主要評価項目である HbA1c の変化量は、本調査の評価期間である 52 週を含むいずれの評価時点でも統計学的に有意な低下を示した。最終評価時の HbA1c (平均値 ± 標準偏差) は、<math>7.06 \pm 0.901\%</math>であった。</li> <li>• 投与開始前及び最終評価時の測定値がある 454 例において、副次項目である空腹時血糖の変化量は、本調査の評価期間である 52 週を含むいずれの評価時点でも統計学的に有意な低下を示した。最終評価時の空腹時血糖 (平均値 ± 標準偏差) は、<math>131.7 \pm 36.18</math> mg/dL であった。</li> <li>• 有効性解析対象症例 921 例のうち投与開始前の HbA1c 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 599 例を対象とした最終評価時のレスポナー割合は、HbA1c が 6.9% 未満の患者の割合をレスポナーと定義した場合で 32.89%、HbA1c が投与開始前から 0.5% 以上低下した患者の割合とした場合で 55.43%であった。</li> </ul>
考察	<p>本調査の結果から、2 型糖尿病の患者に対する本剤の安全性及び有効性に関して、問題は認められなかった。今後も自発報告等で安全性情報を収集し、必要に応じて適切な措置を講じることとする。</p>
製造販売承認取得者	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ノバルティスファーマ株式会社</li> </ul>

## 2 略号一覧

略号	省略していない語 (英)	省略していない語 (日)
BMI	body mass index	体格指数 [体重 kg/ (身長 m) <sup>2</sup> ]
DPP-4	dipeptidyl-peptidase 4	ジペプチジルペプチダーゼ 4
EU	European Union	欧州連合
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
J-RMP	Japan-Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
PT	Preferred Term	基本語
SGLT2	sodium-dependent glucose transporter 2	ナトリウム-グルコース共輸送体 2
SOC	System Organ Class	器官別大分類

## 3 結果

2015年11月26日に本調査を開始し、調査終了日（2019年2月28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

本調査では、167施設より1,017例が登録され、登録症例のうち1,015例の調査票データが固定された (Figure 3-1)。

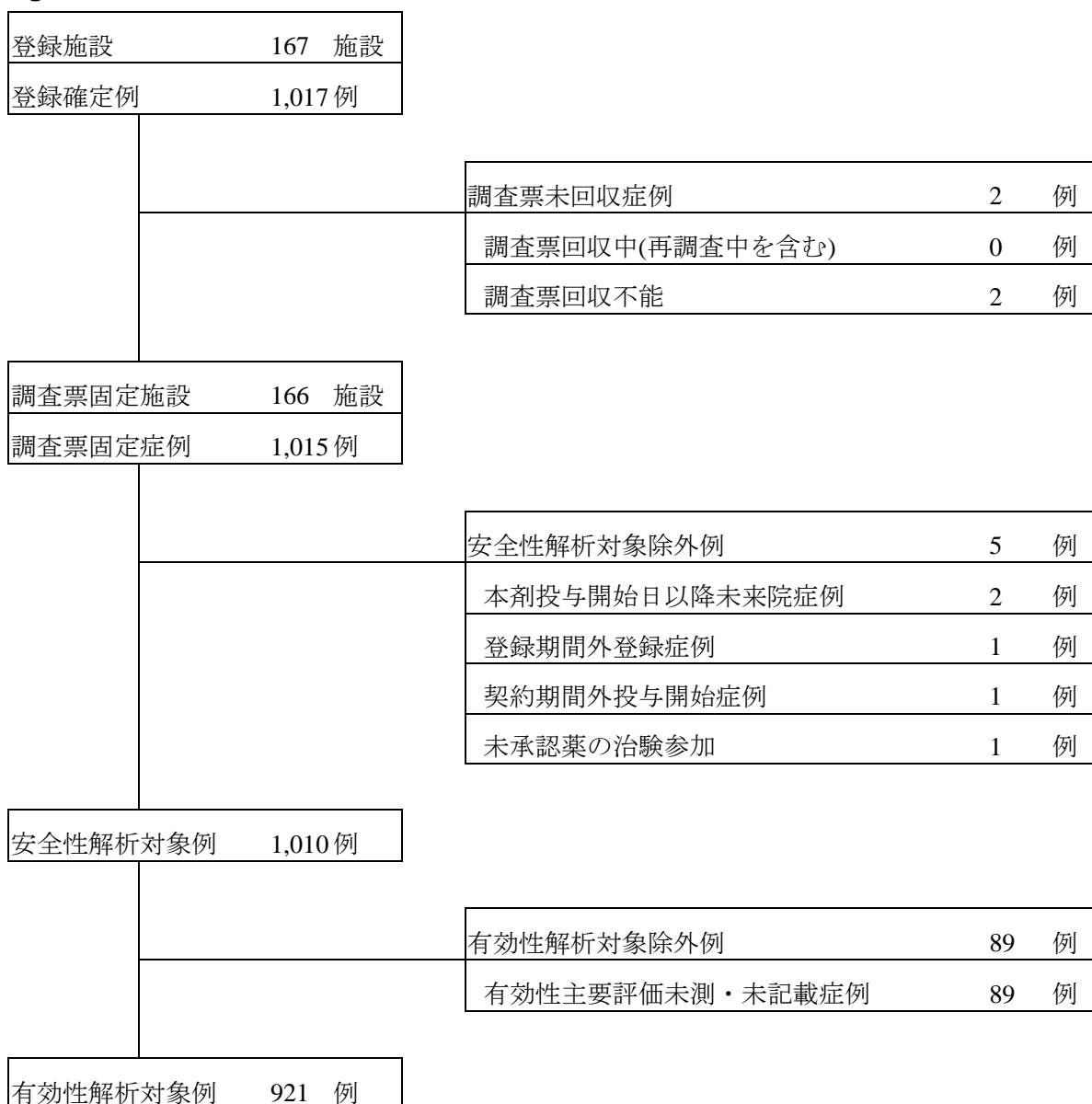
### 3.2 症例構成

症例構成図を Figure 3-1 に示す。

登録症例1,017例のうち、調査票回収不能症例の2例を除いた1,015例が調査票固定症例であった。

調査票固定症例1,015例から本剤投与開始日以降未来院症例の2例、登録期間外登録症例、契約期間外投与開始症例、及び未承認薬の治験参加の各1例を除外した1,010例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例1,010例のうち、有効性主要評価未測・未記載症例の89例を除外した921例を有効性解析対象症例とした。

**Figure 3-1 症例構成図**

### 3.3 患者背景

安全性解析対象症例 1,010 例及び有効性解析対象症例 921 例の人口統計学的特性及び疾患特性を [Table 6-1](#) 示す。

安全性解析対象症例 1,010 例中、男性は 62.18% (628/1,010 例)、女性は 37.82% (382/1,010 例) であった。本剤投与開始時の年齢 (平均値 ± 標準偏差) は 63.6 ± 11.63 歳、中央値は 65.0 歳であり、65 歳以上の高齢者は 51.29% (518/1,010 例)、75 歳以上の高齢者は 16.73% (169/1,010 例) であった。18 歳未満の小児及び妊婦はいなかった。糖尿病の罹患期間 (平均値 ± 標準偏差) は 10.22 ± 7.028 年であり、5 年以上 10 年未満が 19.01% (192/1,010 例)、10 年以上が 29.01%

(293/1,010 例) を占めた。合併症ありは 81.09% (819/1,010 例) であり、疾患別では、糖尿病網膜症は 9.11% (92/1,010 例) , 糖尿病腎症は 15.25% (154/1,010 例) , 糖尿病神経障害は 9.70% (98/1,010 例) , 腎機能障害は 8.91% (90/1,010 例) , 肝機能障害は 14.46% (146/1,010 例) , 及び高血圧症は 55.94% (565/1,010 例) であった。体格指数 [体重 kg/ (身長 m)<sup>2</sup>] (以下, BMI) (平均値 ± 標準偏差) は  $25.90 \pm 4.431 \text{ kg/m}^2$  であり,  $25.0 \text{ kg/m}^2$  未満は 39.41% (398/1,010 例) ,  $25.0 \text{ kg/m}^2$  以上が 44.06% (445/1,010 例) であった。

有効性解析対象症例 921 例の人口統計学的特性及び疾患特性は、安全性解析対象症例と同様の傾向であった。なお、有効性解析対象症例の本剤投与前の HbA1c (平均値 ± 標準偏差) は、 $7.48 \pm 1.085\%$  であった。

### 3.4 本剤の投与状況

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

安全性解析対象症例 1,010 例中、本剤 1 日投与量 (投与開始時) が LD 2 錠であった症例は 397 例 (39.31%) , HD 2 錠であった症例は 593 例 (58.71%) , これら 2 つに該当しない「その他」の症例は 20 例 (1.98%) であった。安全性解析対象症例 1,010 例の本剤含有のビルダグリプチン 1 日平均投与量 (平均値 ± 標準偏差, 以下同様) は  $98.86 \pm 7.085 \text{ mg}$  であり, 100 mg を超えて投与された症例はなかった。一方, 本剤含有のメトホルミン 1 日平均投与量は  $798.13 \pm 244.082 \text{ mg}$  であり, 1,000 mg を超えて投与された症例はなく, 多くの症例で本調査実施時の添付文書に規定した用法及び用量の範囲内で使用されていた。

本剤総投与期間は  $48.98 \pm 10.378$  週であった。本剤総投与期間の区分別割合では 52 週以上が 89.41% (903/1,010 例) と約 9 割を占めており, 多くの症例で調査対象期間である 52 週間 (1 年間) を満了した。

#### 【用法及び用量】

通常, 成人には 1 回 1 錠 (ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/250 mg 又は 50 mg/500 mg) を 1 日 2 回朝, 夕に経口投与する。

#### 3.4.1 抗糖尿病薬の前治療薬の有無

安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例での抗糖尿病薬の前治療薬の有無を [Table 6-3](#) に示す。なお, 抗糖尿病薬の前治療薬を複数使用している場合は, それぞれ該当するカテゴリーに含めて集計した。

安全性解析対象症例 1,010 例中, 抗糖尿病薬の前治療ありの症例は 89.11% (900/1,010 例) であった。抗糖尿病薬の前治療ありの主な内訳 (10% 以上) は, DPP-4 阻害薬が 54.06% (546/1,010 例) , ビグアナイド系製剤が 51.58% (521/1,010 例) , スルホニル尿素剤が 31.39% (317/1,010 例) , ナトリウム-グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害剤が 16.83% (170/1,010 例) , 及び  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬が 10.99% (111/1,010 例) であった。



本剤投与開始時の用量（LD/HD）別のビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩による前治療の状況を Table 3-1 に示す。

添付文書の「効能又は効果に関連する使用上の注意」の第 2 項及び第 3 項に示した切替えを行った症例は、以下であった（Table 3-1）。なお、調査開始時から現在に至るまで、添付文書の「効能又は効果に関する使用上の注意」の第 2 項及び第 3 項の記載に変更はない。

**Table 3-1** ビルダグリプチンとメトホルミンによる前治療の状況（安全性解析対象症例）

	安全性解析対象症例						有効性解析対象症例					
	本剤 LD 使用 症例*1		本剤 HD 使用 症例*2		その他*3		本剤 LD 使用 症例*1		本剤 HD 使用 症例*2		その他*3	
	N=397		N=593		N=20		N=354		N=549		N=18	
	症例数 (%)		症例数 (%)		症例数 (%)		症例数 (%)		症例数 (%)		症例数 (%)	
Vilda 及び Met の使用あり	82	(20.65)	152	(25.63)	0	(0.00)	77	(21.75)	144	(26.23)	0	(0.00)
Vilda100 mg/ 日 +Met500 mg/ 日	78	(19.65)	24	(4.05)	0	(0.00)	73	(20.62)	23	(4.19)	0	(0.00)
Vilda100 mg/ 日 +Met1000 mg /日	4	(1.01)	128	(21.59)	0	(0.00)	4	(1.13)	121	(22.04)	0	(0.00)
Vilda の使用なし Met の使用あり	50	(12.59)	92	(15.51)	5	(25.00)	47	(13.28)	85	(15.48)	5	(27.78)
Met500 mg/ 日	46	(11.59)	26	(4.38)	3	(15.00)	43	(12.15)	24	(4.37)	3	(16.67)
Met1000 mg/ 日	4	(1.01)	66	(11.13)	2	(10.00)	4	(1.13)	61	(11.11)	2	(11.11)
Met の使用なし Vilda の使用あり	49	(12.34)	21	(3.54)	0	(0.00)	45	(12.71)	20	(3.64)	0	(0.00)
Vilda100 mg/ 日	49	(12.34)	21	(3.54)	0	(0.00)	45	(12.71)	20	(3.64)	0	(0.00)
上記以外*4	49	(12.34)	91	(15.35)	10	(50.00)	43	(12.15)	88	(16.03)	8	(44.44)
Vilda 及び Met の 使用なし*5	167	(42.07)	237	(39.97)	5	(25.00)	142	(40.11)	212	(38.62)	5	(27.78)

\*1:本剤投与開始時に、本剤の 1 日投与量が LD2 錠であった症例

\*2:本剤投与開始時に、本剤の 1 日投与量が HD2 錠であった症例

\*3:\*1, \*2 に該当しない症例

\*4:以下のいずれかに該当する

メトホルミン単剤前治療の 1 日用量が 500 mg でも 1000 mg でもない

ビルダグリプチン単剤前治療の1日用量が100 mgではない

メトホルミン含有の配合剤の前治療使用がある

\*5:ビルダグリプチン・メトホルミンのいずれも前治療に含まれていない

投与開始時に添付文書の「効能又は効果に関連する使用上の注意」の第2及び第3項に沿った切替えを行わなかった症例は、本剤投与開始時に、本剤の1日投与量がLD2錠であった症例では224例（前治療の状況として、ビルダグリプチン100 mg/日及びメトホルミン塩酸塩1,000 mg/日併用が4例、メトホルミン塩酸塩1,000 mg/日の単剤治療が4例、その他が49例、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の使用なしが167例）、本剤投与開始時に、本剤の1日投与量がHD2錠であった症例では375例（前治療の状況として、メトホルミン塩酸塩500 mg/日の単剤治療が26例、ビルダグリプチン100 mg/日の単剤治療が21例、その他が91例、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の使用なしが237例）であった。このことは、調査開始時から現在に至るまで、添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」に、患者ごとに本剤の用量を決めることとの記載があることから、医師が各患者に合わせて調整をした結果と考えられる。

<【効能又は効果に関連する使用上の注意】の第2項及び第3項の記載>

2. 本剤LD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として50 mg/250 mg）については、原則として、既にビルダグリプチン50 mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩250 mg 1日2回を併用し状態が安定している場合、あるいはビルダグリプチン50 mg 1日2回又はメトホルミン塩酸塩250 mg 1日2回の単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。
3. 本剤HD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として50 mg/500 mg）については、原則として、既にビルダグリプチン50 mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩500 mg 1日2回を併用し状態が安定している場合、ビルダグリプチン50 mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩250 mg 1日2回の治療により効果不十分な場合、あるいはメトホルミン塩酸塩500 mg 1日2回の単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。

### 3.4.2 抗糖尿病薬の併用薬の有無

安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例の抗糖尿病薬の併用薬の有無をTable 6-4に示す。なお、抗糖尿病薬の併用薬を複数使用している場合は、それぞれ該当するカテゴリーに含めて集計した。

安全性解析対象症例1,010例中、抗糖尿病薬の併用なしの症例は30.69%（310/1,010例）、抗糖尿病薬の併用ありの症例は69.31%（700/1,010例）であった。抗糖尿病薬の併用ありの主な内訳（10%以上）は、スルホニル尿素剤が31.39%（317/1,010例）、SGLT2阻害剤が22.08%（223/1,010例）、ビグアナイド系製剤が18.32%（185/1,010例）、DPP-4阻害薬が11.98%（121/1,010例）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬が10.79%（109/1,010例）であった。

### 3.4.3 中止・脱落症例

安全性解析対象症例の中止・脱落症例数及びその理由の内訳を [Table 3-2](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,010 例中、107 例（10.59%）が中止・脱落し、その主な内訳は「途中より来院せず」が 32 例（3.17%）、「有害事象の発現」が 21 例（2.08%）、「転院」が 18 例（1.78%）であった。

**Table 3-2 中止・脱落症例数及び中止・脱落理由の内訳（安全性解析対象症例）**

内訳	症例数 (%)	
安全性解析対象症例	1,010	
中止・脱落症例	107	( 10.59)
中止・脱落理由		
有害事象の発現	21	( 2.08)
治療効果が十分	12	( 1.19)
治療効果が不十分	11	( 1.09)
途中より来院せず	32	( 3.17)
転院	18	( 1.78)
患者・家族の希望	13	( 1.29)
その他	12	( 1.19)

中止・脱落理由を複数有していた症例は、それぞれの理由でカウントした。

## 3.5 安全性

### 3.5.1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例の有害事象発現状況を [Table 6-5](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,010 例中、101 例に有害事象を認め、その発現割合は 10.00%（101/1,010 例）であった。

有害事象の発現割合が 1.00% 以上の SOC は、「代謝および栄養障害」が 3.17%（32/1,010 例）、「臨床検査」が 2.87%（29/1,010 例）、「胃腸障害」が 1.29%（13/1,010 例）であった。

有害事象の発現割合が 0.50% 以上の PT は、糖尿病及びコントロール不良の糖尿病が各 0.99%（10/1,010 例）、「グリコヘモグロビン増加」が 0.79%（8/1,010 例）、「肝機能異常」が 0.69%（7/1,010 例）、「尿中ブドウ糖陽性」が 0.59%（6/1,010 例）、「低血糖」が 0.50%（5/1,010 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の重篤な有害事象発現状況を [Table 6-6](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,010 例中、14 例に重篤な有害事象を認め、その発現割合は 1.39%（14/1,010 例）であった。

主な SOC (2 例以上) は「感染症および寄生虫症」, 「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)」が各 0.30% (3/1,010 例), 「神経系障害」が 0.20% (2/1,010 例) であった。PT 別では, 糖尿病性壊疽, 肺炎, 感染性腸炎, 子宮頸部癌, 骨髄異形成症候群, 卵巣癌, 皮膚有棘細胞癌, コントロール不良の糖尿病, 脳出血, ラクナ梗塞, 糖尿病網膜症, 網膜剥離, 突発性難聴, 心房細動, イレウス, 胆管結石, 急性胆嚢炎, 随伴疾患悪化, 及び肝酵素上昇が各 0.10% (1/1,010 例) であった。これらの転帰は, ラクナ梗塞及び糖尿病性壊疽の各 1 件は後遺症あり, 骨髄異形成症候群及び脳出血の各 1 件は不明であり, それ以外の重篤な有害事象の転帰は回復又は軽快であった。

### 3.5.3 副作用発現状況

安全性解析対象症例の副作用発現状況を [Table 6-7](#) に示す。

安全性解析対象症例 1,010 例中, 25 例に副作用を認め, その発現割合は 2.48% (25/1,010 例) であった。死亡症例を含む重篤な副作用は認められなかった。

主な SOC (4 例以上) は, 「代謝および栄養障害」及び「胃腸障害」が各 0.79% (8/1,010 例), 「臨床検査」が 0.40% (4/1,010 例) であった。

主な PT (2 例以上) は, 低血糖 0.40% (4/1,010 例), 便秘 0.30% (3/1,010 例), 高尿酸血症, 悪心, 肝機能異常, 及びグリコヘモグロビン増加が各 0.20% (2/1,010 例) であった。

さらに, 安全性解析対象症例の初回発現時期別の副作用発現状況を [Table 6-8](#) に示す。

発現時期別の副作用発現割合は, 本剤投与開始後「0 週以上 12 週未満」, 「12 週以上 24 週未満」, 「24 週以上 36 週未満」, 「36 週以上 52 週未満」, 「52 週以上」で, それぞれ 1.49% (15/1,010 例), 0.40% (4/992 例), 0.10% (1/956 例), 0.64% (6/931 例), 0.11% (1/911 例) であった。本剤投与開始後 12 週未満に初発する副作用の発現割合が最も高く, 長期投与に伴い初発する副作用の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

### 3.5.4 重篤な副作用

安全性解析対象症例 1,010 例中, 重篤な副作用はなかった。

### 3.5.5 死亡症例

安全性解析対象症例 1,010 例中, 死亡症例はなかった。

### 3.5.6 安全性検討事項の有害事象及び副作用発現状況

安全性解析対象症例の安全性検討事項の有害事象及び副作用の発現状況をそれぞれ [Table 6-9](#) 及び [Table 6-10](#) に示す。

安全性検討事項のうち, 重要な特定されたリスクである「乳酸アシドーシス」, 「急性膵炎」, 「横紋筋融解症」, 及び重要な潜在的リスクである「類天疱瘡」, 「乳癌」, 「膵癌」に該当する有害事象は認められなかった。安全性検討事項に該当する有害事象は 47 例に認められ, 発現割合は 4.65% (47/1,010 例) であった。

安全性検討事項に該当する副作用は 18 例に認められ、発現割合は 1.78% (18/1,010 例) であった。以下に、各安全性検討事項の有害事象及び副作用発現状況を述べる。

### 3.5.6.1 血管浮腫

「血管浮腫」に該当する有害事象は 2 例に認められ、発現割合は 0.20% (2/1,010 例) であった。このうち「血管浮腫」に該当する副作用は 1 例に認められ、発現割合は 0.10% (1/1,010 例) であった。PT 別の副作用は全身性皮疹であり、非重篤で重症度は軽度であった。添付文書上ではアンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用時に留意するよう注意喚起をしているが、本症例では併用はなかった。当該症例は全身性皮疹発現後、本剤の投与を中止し、転帰は軽快であった。

### 3.5.6.2 皮膚病変

「皮膚病変」に該当する有害事象は 5 例に認められ、発現割合は 0.50% (5/1,010 例) であった。このうち「皮膚病変」に該当する副作用は 2 例に認められ、発現割合は 0.20% (2/1,010 例) であった。PT 別の副作用は薬疹及び全身性皮疹が各 1 例であった。いずれも非重篤で重症度は軽度であり、転帰は回復又は軽快であった。

### 3.5.6.3 低血糖

「低血糖」に該当する有害事象は 5 例に認められ、発現割合は 0.50% (5/1,010 例) であった。このうち「低血糖」に該当する副作用は 4 例に認められ、発現割合は 0.40% (4/1,010 例) であった。PT 別の副作用は低血糖が 4 例であった。添付文書中で低血糖のリスクが増加するおそれがあるとして、他の抗糖尿病薬との併用については注意喚起を行っているが、低血糖が発現した 4 例中 3 例で本剤以外の抗糖尿病薬を併用しており、2 例がスルホニルウレア剤であり、1 例がインスリン製剤であった。いずれも非重篤で重症度は軽度であり、転帰は回復又は軽快であった。

### 3.5.6.4 肝炎、肝機能障害、黄疸

「肝炎・肝機能障害・黄疸」に該当する有害事象は 12 例に認められ、発現割合は 1.19% (12/1,010 例) であった。このうち「肝炎・肝機能障害・黄疸」に該当する副作用は 2 例に認められ、発現割合は 0.20% (2/1,010 例) であった。PT 別の副作用は肝機能異常が 2 例であった。いずれも軽度の肝機能障害を合併症に有する症例で、本剤以外の要因として合併症の可能性が否定できなかった。非重篤で重症度は軽度、転帰は回復又は軽快であった。

### 3.5.6.5 腸閉塞

「腸閉塞」に該当する有害事象は 1 例に認められ、発現割合は 0.10% (1/1,010 例) であった。「腸閉塞」に該当する副作用は認められなかった。

### 3.5.6.6 間質性肺炎

「間質性肺炎」に該当する有害事象は 1 例に認められ、発現割合は 0.10% (1/1,010 例) であった。「間質性肺炎」に該当する副作用は認められなかった。

### 3.5.6.7 消化器症状

「消化器症状」に該当する有害事象は 13 例に認められ、発現割合は 1.29% (13/1,010 例) であった。このうち「消化器症状」に該当する副作用は 8 例に認められ、発現割合は 0.79% (8/1,010 例) であった。PT 別の副作用は便秘が 3 例、悪心が 2 例、腹部不快感、腹部膨満、及び下痢が各 1 例であった。いずれも非重篤で重症度は軽度であり、転帰は便秘 1 例が未回復、それ以外は回復又は軽快であった。

### 3.5.6.8 重篤な感染症

「重篤な感染症」に該当する有害事象は 10 例に認められ、発現割合は 0.99% (10/1,010 例) であった。このうち「重篤な感染症」に該当する副作用は認められなかった。

### 3.5.6.9 筋関連事象（横紋筋融解症を除く）

「筋関連事象（横紋筋融解症を除く）」に該当する有害事象は 4 例に認められ、発現割合は 0.40% (4/1,010 例) であった。このうち「筋関連事象（横紋筋融解症を除く）」に該当する副作用は 1 例に認められ、発現割合は 0.10% (1/1,010 例) であった。PT 別の副作用は血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例であり、非重篤で重症度は中等度、転帰は回復であった。

### 3.5.6.10 心血管系リスク

「心血管系リスク」に該当する有害事象は 2 例に認められ、発現割合は 0.20% (2/1,010 例) であった。このうち「心血管系リスク」に該当する副作用は 1 例に認められ、発現割合は 0.10% (1/1,010 例) であった。PT 別の副作用は動悸が 1 例であり、非重篤で重症度は軽度、転帰は軽快であった。なお、動悸が発現した症例は本剤投与開始日と同日にエナラプリルマレイン酸塩を開始しており、その後に動悸が認められたことから、本剤以外の要因としてエナラプリルマレイン酸塩も報告されている。

## 3.5.7 患者要因別安全性解析

安全性解析対象症例 1,010 例の患者要因別の副作用発現状況を [Table 6-11](#) に示す。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために、以下の患者要因別に副作用発現割合の解析を行った。

#### 【患者要因】

性別、年齢区分（15 歳未満、15 歳以上 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）、年齢（高齢者：65 歳未満、65 歳以上）、糖尿病の罹病期間（1 年未満、1 年以上 5 年未満、5 年以上 10 年未満、10 年以上）、合併症（糖尿病網膜症）、合併症（糖尿病腎症）、合併症（糖尿病神経障害）、合併症（腎機能障害）、合併症（肝機能障害）、BMI

患者要因ごとにオッズ比とその 95%信頼区間を算出したところ、統計学的に副作用発現割合に影響を与えると考えられる要因は認められなかった。

### 3.5.8 特別な背景を有する患者

#### 3.5.8.1 小児

安全性解析対象症例 1,010 例中、15 歳未満に該当する症例への本剤使用例はなかった。  
また、欧州規制に基づく 18 歳未満の小児に該当する症例への本剤使用例もなかった。

#### 3.5.8.2 高齢者

安全性解析対象症例 1,010 例中、高齢者（65 歳以上）は 518 例であった。

高齢者の副作用発現割合は 2.32%（12/518 例）、非高齢者（65 歳未満）では 2.64%（13/492 例）であり、両群間で副作用の発現割合に統計学的に有意な差はなかった（オッズ比 0.87, 95%信頼区間：0.36～2.10）。

年齢区分別の副作用及び重篤度を [Table 6-12](#) に示す。

高齢者（65 歳以上）の副作用は、低血糖、悪心、及びグリコヘモグロビン増加が各 2 例 2 件、高尿酸血症、コントロール不良の糖尿病、便秘、腹部膨満、薬疹、筋痙縮、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、及び体重増加が各 1 例 1 件であり、いずれも非重篤であった。

#### 3.5.8.3 妊婦

安全性解析対象症例 1,010 例中、妊婦への本剤使用例はなかった。

#### 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 1,010 例中、90 例が投与開始時点で腎機能障害を合併する患者であった。

腎機能障害の有無別の副作用発現割合はありの症例で 3.33%（3/90 例）、なしの症例で 2.39%（22/920 例）であり、両群間で副作用の発現割合に統計学的に有意な差はなかった（オッズ比 1.41, 95%信頼区間：0.26～4.82）。

腎機能障害の有無別の副作用及び重篤度を [Table 6-13](#) に示す。

腎機能障害を合併する患者の副作用は、低血糖、薬疹、及びグリコヘモグロビン増加が各 1 例 1 件であり、いずれも非重篤であった。

#### 3.5.8.5 肝機能障害を合併する患者

安全性解析対象症例 1,010 例中、146 例が投与開始時点で肝機能障害を合併する患者であった。

肝機能障害の有無別の副作用発現割合はありの症例で 4.11%（6/146 例）、なしの症例で 2.20%（19/864 例）であり、両群間で副作用の発現割合に統計学的に有意な差はなかった（オッズ比 1.90, 95%信頼区間：0.61～5.06）。

肝機能障害の有無別の副作用及び重篤度を [Table 6-14](#) に示す。

肝機能障害を合併する患者の副作用は、高尿酸血症及び肝機能異常が各 2 例 2 件、低血糖、全身性皮疹、随伴疾患悪化、及び血中クレアチニン増加が各 1 例 1 件であり、いずれも非重篤であった。

## 3.6 有効性

有効性解析対象症例 921 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 臨床経過

#### 3.6.1.1 HbA1c

有効性解析対象症例における有効性の主要評価項目である HbA1c の変化量の推移とその要約統計量を Figure 6-1 及び Table 6-15 に、HbA1c の測定値の推移とその要約統計量を Figure 6-2 及び Table 6-15 に示す。なお、集計は投与開始前及び最終評価時の測定値がある 916 例を対象とした。

HbA1c の投与開始前からの変化量（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 12 週後で  $-0.40 \pm 0.812\%$  ( $p < 0.0001$ ) と改善がみられ，24 週後で  $-0.48 \pm 0.938\%$  ( $p < 0.0001$ )，36 週後で  $-0.44 \pm 0.965\%$  ( $p < 0.0001$ )，52 週後で  $-0.40 \pm 0.966\%$  ( $p < 0.0001$ ) であった。HbA1c の変化量は最終評価時でも  $-0.41 \pm 0.984\%$  の変化量を認め，観察期間中  $-0.45\%$  前後を維持しており，いずれの時期の変化量も統計的に有意な改善が認められた。HbA1c は，投与開始前で  $7.47 \pm 1.075\%$  であり，12 週後で  $7.08 \pm 0.908\%$ ，24 週後で  $6.98 \pm 0.855\%$ ，36 週後で  $7.02 \pm 0.850\%$ ，52 週後で  $7.07 \pm 0.826\%$ ，最終評価時で  $7.06 \pm 0.901\%$  であった。

#### 3.6.1.2 空腹時血糖

有効性解析対象症例における有効性の副次評価項目である空腹時血糖の変化量の推移とその要約統計量を Figure 6-3 及び Table 6-15 に，空腹時血糖の測定値の推移とその要約統計量を Figure 6-4 及び Table 6-15 に示す。なお，投与開始前及び最終評価時の測定値がある 454 例を対象とした。

空腹時血糖の投与開始前からの変化量（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，12 週後で  $-17.0 \pm 47.33$  mg/dL ( $p < 0.0001$ ) と改善がみられ，24 週後で  $-21.6 \pm 53.50$  mg/dL ( $p < 0.0001$ )，36 週後で  $-19.0 \pm 54.25$  mg/dL ( $p < 0.0001$ )，52 週後で  $-21.3 \pm 49.16$  mg/dL ( $p < 0.0001$ ) であった。空腹時血糖の変化量は最終評価時でも  $-19.4 \pm 51.74$  mg/dL の変化量を認め，観察期間中  $-20.0$  mg/dL 前後を維持しており，いずれの時期の変化量も統計的に有意な改善が認められた。空腹時血糖は，投与開始前で  $151.2 \pm 52.66$  mg/dL であり，12 週後で  $135.4 \pm 40.40$  mg/dL，24 週後で  $131.0 \pm 35.84$  mg/dL，36 週後で  $135.3 \pm 39.25$  mg/dL，52 週後で  $130.9 \pm 33.27$  mg/dL，最終評価時で  $131.7 \pm 36.18$  mg/dL であった。

### 3.6.2 レスポンダー

有効性の副次評価項目であるレスポンダーについて，投与開始前の HbA1c 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を対象として，最終評価時の HbA1c について，以下の各区分に該当する症例をレスポンダーと定義し，区分別の例数と割合，95% 信頼区間を算出した。

1. 最終評価時の HbA1c が 6.9% 未満
2. 最終評価時の HbA1c が投与開始前より 0.5% 以上低下（変化量  $\leq -0.5$ ）



有効性解析対象症例 921 例のうち、投与開始前の HbA1c 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は 599 例であった。599 例を対象とした最終評価時のレスポonder割合を Table 6-16 に示す。最終評価時の HbA1c が 6.9%未満のレスポonder割合は 32.89% (197/599 例) (95%信頼区間：29.13~36.81) であった。最終評価時の HbA1c が投与開始前より 0.5%以上低下したレスポonder割合は 55.43% (332/599 例) (95%信頼区間：51.34~59.45) であった。

### 3.6.3 患者要因別有効性解析

有効性に影響を及ぼすと考えられる要因についての患者要因別の有効割合 (レスポonder割合) を Table 6-17 及び Table 6-18 に示す。

患者要因別有効性解析は、投与開始前の HbA1c が 7.0%以上で、投与開始前及び最終評価時の測定がある症例を対象として、2種類のレスポonder (「最終評価時の HbA1c が 6.9%未満」及び「投与開始前より 0.5%以上低下」) ごとに、以下に記載する患者要因別の症例数及びそのレスポonder例数、レスポonder割合を算出し、各項目で Fisher 又は Kruskal-Wallis による検定 (有意水準 5%) を実施した。

#### 【患者要因】

年齢区分 (15 歳未満, 15 歳以上 65 歳未満, 65 歳以上 75 歳未満, 75 歳以上), 年齢 (高齢者: 65 歳未満, 65 歳以上), 糖尿病の罹病期間 (1 年未満, 1 年以上 5 年未満, 5 年以上 10 年未満, 10 年以上), 合併症 (腎機能障害), 合併症 (肝機能障害), BMI

解析対象とした 599 例のうち、最終評価時の HbA1c が 6.9%未満の症例は 197 例であった。有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果、糖尿病の罹病期間の区分間で統計学的に有意な差が認められた ( $p = 0.0450$ )。最終評価時の HbA1c が 6.9%未満のレスポonder割合は、糖尿病の罹病期間が 1 年未満の症例で 66.67% (4/6 例), 1 年以上 5 年未満の症例で 35.80% (29/81 例), 5 年以上 10 年未満の症例で 26.79% (30/112 例), 10 年以上の症例で 25.13% (47/187 例) であり、糖尿病の罹病期間が長くなるにつれ、レスポonder割合が低くなる傾向が認められた。

最終評価時の HbA1c が投与開始前より 0.5%以上低下した症例は 332 例であった。有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果、糖尿病の罹病期間の区分間及び BMI の区分間で統計学的に有意な差が認められた (それぞれ,  $p = 0.0006$  及び  $p = 0.0029$ )。最終評価時の HbA1c が投与開始前より 0.5%以上低下した症例でのレスポonder割合は、糖尿病の罹病期間が 1 年未満の症例で 100.00% (6/6 例), 1 年以上 5 年未満の症例で 62.96% (51/81 例), 5 年以上 10 年未満の症例で 51.79% (58/112 例), 10 年以上の症例で 43.32% (81/187 例) であり、糖尿病の罹病期間が長くなるにつれ、レスポonder割合が低くなる傾向が認められた。BMI 25.0 kg/m<sup>2</sup> 未満の症例でのレスポonder割合は 46.82% (103/220 例), 25.0 kg/m<sup>2</sup> 以上の症例では 60.35% (172/285 例) であり、25.0 kg/m<sup>2</sup> 以上の症例で高かった。上記患者要因別の解析で有意差が認め

られた糖尿病の罹病期間及びBMIについて、HbA1c及び空腹時血糖の変化量の推移を検討した結果を以下に記載する。

### 3.6.3.1 糖尿病の罹病期間

#### 3.6.3.1.1 HbA1cの変化量

有効性解析対象症例における糖尿病罹病期間区分別HbA1cの変化量の推移とその要約統計量をTable 6-19に示す。

投与開始前のHbA1c（平均値±標準偏差，以下同様）は，糖尿病罹病期間1年未満，1年以上5年未満，5年以上10年未満，10年以上でそれぞれ， $7.40 \pm 1.225\%$ ， $7.48 \pm 1.144\%$ ， $7.48 \pm 1.113\%$ ， $7.43 \pm 0.969\%$ であり，糖尿病罹病期間の区分間で同程度であった。また，HbA1cの変化量は，各評価時点での該当症例が10例前後であった糖尿病罹病期間1年未満を除くすべての区分において，いずれの評価時点でも統計学的に有意な低下が認められ，糖尿病罹病期間が長くなるほど，HbA1cの低下量が小さくなる傾向が認められた。

#### 3.6.3.1.2 空腹時血糖の変化量

有効性解析対象症例における糖尿病罹病期間区分別の空腹時血糖の変化量の推移とその要約統計量をTable 6-19に示す。

投与開始前の空腹時血糖（平均値±標準偏差，以下同様）は，糖尿病罹病期間1年未満，1年以上5年未満，5年以上10年未満，10年以上で $129.8 \pm 23.22$  mg/dL， $153.4 \pm 53.31$  mg/dL， $162.9 \pm 57.87$  mg/dL， $142.9 \pm 37.70$  mg/dLであった。糖尿病罹病期間1年未満では集計対象症例が10例未満であり，いずれの評価時点でも投与開始前の空腹時血糖を上回り，統計学的に有意な変化は認められなかった。糖尿病罹病期間1年未満を除くすべての区分においては，評価時点で統計学的に有意な低下が認められ，糖尿病罹病期間10年以上の空腹時血糖の変化量は他の区分に比べて小さかった。

以上のとおり，レスポonder以外の指標（HbA1c及び空腹時血糖）の結果からも，糖尿病の罹病期間が長い症例は短い症例に比べ有効性が低い傾向が認められた。糖尿病の罹患期間が長期化するほど，患者の高年齢化，低血糖のリスクを考慮し，血糖コントロールの目標値がより寛容になると考えられる（日本糖尿病学会 2018，American Diabetes Association 2019）。罹病期間が10年以上の患者集団においてレスポonder割合（最終評価時のHbA1cが投与開始前より0.5%以上低下）が約4割であったことを踏まえると，本剤による一定の血糖コントロールはできていると考える。これらのことから，糖尿病の罹病期間が長期間であることは本剤の有効性へ影響があると考えられるが，追加の対処をすべき特別な懸念ではないと考える。

### 3.6.3.2 BMI

#### 3.6.3.2.1 HbA1c の変化量

有効性解析対象症例における BMI 区分別の HbA1c の変化量の推移とその要約統計量を [Table 6-20](#) に示す。

投与開始前の HbA1c (平均値 ± 標準偏差, 以下同様) は, BMI 25.0 kg/m<sup>2</sup> 未満の症例 (7.31 ± 1.009%) に比べ, BMI 25.0 kg/m<sup>2</sup> 以上の症例 (7.59 ± 1.119%) で高く, 投与開始前からの変化量 (低下量) も大きかった。最終評価時の HbA1c は, BMI 25.0 kg/m<sup>2</sup> 未満の症例 (7.06 ± 0.888%) と BMI 25.0 kg/m<sup>2</sup> 以上の症例 (7.12 ± 0.923%) で同程度であった。なお, いずれの BMI 区分においても, すべての評価時点で統計学的に有意な低下が認められた。

#### 3.6.3.2.2 空腹時血糖の変化量

有効性解析対象症例における BMI 区分別の空腹時血糖の変化量の推移とその要約統計量を [Table 6-20](#) に示す。

投与開始前の空腹時血糖 (平均値 ± 標準偏差, 以下同様) は, BMI 25.0 kg/m<sup>2</sup> 未満の症例 (145.7 ± 47.16 mg/dL) に比べ, BMI 25.0 kg/m<sup>2</sup> 以上 (151.9 ± 48.88 mg/dL) で高く, 投与開始前からの変化量 (低下量) も大きかった。いずれの BMI 区分でも, すべての評価時点で統計学的に有意な低下が認められた。

以上のとおり, 患者要因の BMI についてはレスポンドー「投与開始前より 0.5%以上低下」でのみ有意差が認められたが, 投与開始時の HbA1c が BMI 25.0 kg/m<sup>2</sup> 以上の症例で高かったことから, 変化量を指標とした際に相対的にレスポンドー割合が高くなったと考えられる。また, BMI 区分別の HbA1c 及び空腹時血糖の変化量の推移からも BMI の区分によらず一定の有効性が認められており, BMI が低いことは追加の対処をすべき特別な懸念ではないと考える。

### 3.6.4 特別な背景を有する患者

#### 3.6.4.1 小児

有効性解析対象症例 921 例中, 15 歳未満に該当する症例への本剤使用例はなかった。また, 欧州規制に基づく 18 歳未満の小児に該当する症例への本剤使用例もなかった。

#### 3.6.4.2 高齢者

患者要因別の有効性解析対象とした 599 例中, 280 例が高齢者 (65 歳以上) であった。

最終評価時の HbA1c が 6.9% 未満の高齢者のレスポンドー割合は 33.93% (95/280 例), 非高齢者 (65 歳未満) では 31.97% (102/319 例) であり, 統計学的に有意な差は認められなかった ( $p = 0.6631$ )。最終評価時の HbA1c が投与開始前より 0.5%以上低下した高齢者のレスポンドー割合は 55.36% (155/280 例), 非高齢者では 55.49% (177/319 例) であり, 統計学的に有意な差は認められなかった ( $p = 1.0000$ )。

### 3.6.4.3 妊婦

有効性解析対象症例 921 例中、妊婦への本剤使用例はなかった。

### 3.6.4.4 腎機能障害を合併する患者

患者要因別の有効性解析対象とした 599 例中、45 例が投与開始時点で腎機能障害を合併する患者であった。

最終評価時の HbA1c が 6.9%未満の腎機能障害の有無別のレスポナー割合は、ありの症例で 44.44% (20/45 例)、なしの症例で 31.95% (177/554 例) であり、統計学的に有意な差は認められなかった ( $p = 0.0992$ )。最終評価時の HbA1c が投与開始前より 0.5%以上低下した腎機能障害の有無別のレスポナー割合は、ありの症例で 64.44% (29/45 例)、なしの症例で 54.69% (303/554 例) であり、統計学的に有意な差は認められなかった ( $p = 0.2166$ )。

### 3.6.4.5 肝機能障害を合併する患者

患者要因別の有効性解析対象とした 599 例中、99 例が投与開始時点で肝機能障害を合併する患者であった。

最終評価時の HbA1c が 6.9%未満の肝機能障害の有無別のレスポナー割合は、ありの症例で 30.30% (30/99 例)、なしの症例で 33.40% (167/500 例) であり、統計学的に有意な差は認められなかった ( $p = 0.6397$ )。最終評価時の HbA1c が投与開始前より 0.5%以上低下した肝機能障害の有無別のレスポナー割合は、ありの症例で 53.54% (53/99 例)、なしの症例で 55.80% (279/500 例) であり、統計学的に有意な差は認められなかった ( $p = 0.7401$ )。

## 4 考察

### 4.1 調査結果及び結論

- 2015年11月26日より本調査を開始し、調査期間終了(2019年2月28日)までに1,017例の症例が登録され、調査票固定症例は1,015例であった。
- 安全性解析対象症例は調査票固定症例より本剤投与開始日以降未入院症例等を除いた1,010例、有効性解析対象症例は安全性解析対象症例から有効性主要評価未測・未記載症例を除いた921例であり、調査予定症例数として設定した安全性解析対象症例800例を超える症例を収集することができた。
- 本調査の安全性解析対象症例では89.49%、有効性解析対象症例では90.77%の症例で総投与期間が52週以上であり、本調査の目的である長期投与時の安全性及び有効性を検討することができた。

#### 4.1.1 安全性

- 安全性解析対象症例1,010例中、25例に副作用を認め、その発現割合は2.48% (25/1,010例) であった。主なPT別の副作用(2例以上で発現)は、低血糖0.40% (4/1,010例)、便秘

0.30% (3/1,010 例) , 高尿酸血症, 悪心, 肝機能異常, 及びグリコヘモグロビン増加が各 0.20% (2/1,010 例) であった。

- 一方, 承認時までの国内臨床試験 (LAF1308 試験, LMF1301 試験, LMF1303 試験) では, 解析対象症例 241 例中 48 例に副作用を認め, その発現割合は 19.92% であった。承認時までの臨床試験で認められた主な PT 別の副作用 (5 例以上, 2.00% 以上) は, 便秘 2.90% (7/241 例) , アミラーゼ増加 2.49% (6/241 例) , 下痢 2.07% (5/241 例) であった。本調査は使用実態下の非介入試験であり, 選択・除外基準を設定し, また評価期間も異なる臨床試験成績との比較は難しいが, 本調査の副作用の発現状況とその割合からは, 新たな安全性への懸念は生じなかった。
- 安全性検討事項の重要な特定されたリスクのうち, 本調査で副作用として発現が認められたリスクは血管浮腫 0.10% (1/1,010 例) , 皮膚病変 0.20% (2/1,010 例) , 低血糖 0.40% (4/1,010 例) , 肝炎・肝機能障害・黄疸 0.20% (2/1,010 例) , 消化器症状 0.79% (8/1,010 例) であった。また, 安全性検討事項の重要な潜在的リスクのうち, 本調査で副作用として発現が認められたリスクは筋関連事象 (横紋筋融解症を除く) のみであり, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加を 1 例 (1/1,010 例) 認めたのみであった。いずれも非重篤で, 発現割合もごくわずかであり, 新たな安全性への懸念はみられなかった。
- 本剤の国内臨床試験では, 腎機能障害患者, 肝機能障害患者, 及び 75 歳以上の高齢者は除外されており, データがないことから, 腎機能障害患者, 肝機能障害患者, 高齢者への投与時の安全性は, 本剤の J-RMP で重要な不足情報として設定されている。本調査では, 安全性解析対象症例として, 高齢者 (65 歳以上) は 518 例, 75 歳以上の高齢者は 169 例, 腎機能障害を合併する患者は 90 例, 肝機能障害を合併する患者は 146 例収集することができ, 一定の評価が可能であったと考える。これらの特別な背景を有する患者における検討では, 背景の有無で副作用発現割合に統計学的に有意な差は認められず, 背景有無別の副作用の種類においても特記すべき差は認められなかった。なお, 小児及び妊婦の症例は収集されなかった。

#### 4.1.2 有効性

- 主要評価項目である HbA1c の本剤投与開始前からの変化量では, 統計学的に有意な低下が本剤投与 12 週後より認められ, 観察期間中 -0.45% 前後を維持しており, この HbA1c の低下は 52 週後まで持続していた。また, 本剤投与開始時の HbA1c (平均値 ± 標準偏差) は  $7.47 \pm 1.075\%$  であり, 最終評価時には,  $7.06 \pm 0.901\%$  まで改善していたことから一定の有効性が認められた。
- 副次評価項目である空腹時血糖の本剤投与開始前からの変化量では, 統計学的に有意な低下が本剤投与 12 週後より認められ, 52 週後まで持続していた。また, 本剤投与開始時の空腹時血糖 (平均値 ± 標準偏差) は  $151.2 \pm 52.66 \text{ mg/dL}$  であり, 最終評価時には,  $131.7 \pm 36.18 \text{ mg/dL}$  まで改善していたことから一定の有効性が認められた。

- 副次評価項目であるレスポonder割合は、「最終評価時の HbA1c が 6.9%未満」で 32.89% (197/599 例) , 「最終評価時の HbA1c が投与開始前から 0.5%以上低下」で 55.43% (332/599 例) であった。レジストリを用いた後ろ向き観察研究で、海外の 2 型糖尿病患者を対象にメトホルミンと DPP-4 阻害薬との単剤併用からメトホルミンと DPP-4 阻害薬の配合剤へ切り替えて HbA1c の変化を検討している (Bajaj et al. 2018) 。その結果、ベースラインの HbA1c が 7~10%の患者集団において、最終評価時 (切り替え後 3 ヶ月~1 年以内の測定値) に HbA1c の値が 7%以下であった症例の割合は 31%であった。この海外の観察研究で評価していた DPP-4 阻害薬に本剤含有のビルダグリプチンを含まないが、本調査のレスポonder割合「最終評価時の HbA1c が 6.9%未満」の 32.89%と同様な結果であった。

## 4.2 調査方法の限界

本調査は、比較対照群を設定しない観察研究であり、本剤に曝露していない患者の情報を収集していない。また、生活習慣、食事、身体活動等については、原疾患 (疾病) と本剤 (曝露因子) の両方に共通する交絡因子となり得るが、本調査では情報を収集していない。これらのことから、本調査の調査方法では、本剤への曝露により得られる効果や交絡因子による影響を明確にすることは困難である。

## 4.3 結果の解釈

本調査では、4.2 に記載したような、調査方法等の限界はあるものの、いずれも使用実態下の調査では発生し得る内容であり、結果に大きな影響を及ぼすようなその他の限界は確認されなかった。以上のことから、本調査の結果は使用実態下での本剤の安全性及び有効性を反映していると考えられた。

## 4.4 一般化可能性

本調査は、国内のさまざまな地域の 167 施設から症例が登録され、1,015 例 (安全性解析対象 1,010 例, 有効性解析対象 921 例) もの症例を確保することができ、地域に隔たりのないデータが収集できた。また、安全性解析対象症例として、高齢者 518 例 (75 歳以上 169 例) , 腎機能障害を合併する患者 90 例, 肝機能障害を合併する患者 146 例と国内臨床試験では除外された特定の背景を有する症例について、一定の例数を確保できていることから、使用実態下で本剤を使用し得る 2 型糖尿病患者について、多角的に検討できる調査結果が得られたと考える。

なお、本調査開始時の糖尿病データマネジメント研究会の基礎統計資料 (2016 年度) によれば、2 型糖尿病の患者 53,665 人中、HbA1c の平均値は 7.0%、BMI の平均値は 24.71 kg/m<sup>2</sup>、平均年齢は 66.33 歳であった。本調査の患者集団と比較すると、年齢及び BMI はほぼ同程度であった。HbA1c の平均値は本調査の患者群の方が高かったが (7.48%) , 本調査の対象となる患者集団は、1 種類の抗糖尿病薬では良好な血糖コントロールが得られないと判断された患者集団を含み、糖尿病の罹病期間も平均 10.23 年と比較的長いことから、一般的な糖尿病患者集団と比較して HbA1c は高いことが想定される。

## 5 結論

本調査の結果から、長期使用時の安全性及び有効性に関して、対処すべき新たな懸念は認められなかった。引き続き、自発報告等で通常的安全性監視活動を継続し、必要に応じて適切な措置を講じることとする。

## 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**

要因	カテゴリ・要約統計量	安全性解析対象症例	
対象症例 - N		1,010	
性別 - n (%)	男	628	( 62.18)
	女	382	( 37.82)
妊娠*1 - n (%)	なし	382	(100.00)
	あり	0	( 0.00)
年齢(歳)	症例数	1,010	
	平均値(標準偏差)	63.6 (11.63)	
	中央値	65.0	
	最小値 - 最大値	25 - 94	
年齢 - n (%)	15歳未満	0	( 0.00)
	15歳以上-65歳未満	492	( 48.71)
	65歳以上-75歳未満	349	( 34.55)
	75歳以上	169	( 16.73)
年齢(小児/日本) - n (%)	15歳未満	0	( 0.00)
	15歳以上	1,010	(100.00)
年齢(小児/EU) - n (%)	18歳未満	0	( 0.00)
	18歳以上	1,010	(100.00)
年齢(高齢者) - n (%)	65歳未満	492	( 48.71)
	65歳以上	518	( 51.29)
受診区分 - n (%)	外来	1,004	( 99.41)
	入院	6	( 0.59)
糖尿病の罹病期間(年)	症例数	637	
	平均値(標準偏差)	10.22 (7.028)	
	中央値	9.00	
	最小値 - 最大値	0.1 - 40.0	
糖尿病の罹病期間 - n (%)	1年未満	14	( 1.39)
	1年以上-5年未満	138	( 13.66)
	5年以上-10年未満	192	( 19.01)
	10年以上	293	( 29.01)



要因	カテゴリ・要約統計量	安全性解析対象症例	
対象症例 - N		1,010	
	不明・未記載	373	( 36.93)
合併症 - n (%)	なし	191	( 18.91)
	あり	819	( 81.09)
合併症: 糖尿病網膜症 - n (%)	なし	918	( 90.89)
	あり	92	( 9.11)
合併症: 糖尿病網膜症(内訳)* <sup>2</sup> - n (%)	単純網膜症	60	( 65.22)
	増殖前網膜症	7	( 7.61)
	増殖網膜症	14	( 15.22)
	不明・未記載	11	( 11.96)
合併症: 糖尿病腎症 - n (%)	なし	856	( 84.75)
	あり	154	( 15.25)
合併症: 糖尿病腎症(内訳)* <sup>3</sup> - n (%)	第1期 腎症前期	32	( 20.78)
	第2期 早期腎症期	78	( 50.65)
	第3期 顕性腎症	42	( 27.27)
	第4期 腎不全期	0	( 0.00)
	第5期 透析療法期	0	( 0.00)
	不明・未記載	2	( 1.30)
合併症: 糖尿病神経障害 - n (%)	なし	912	( 90.30)
	あり	98	( 9.70)
合併症: 糖尿病神経障害(内訳)* <sup>4</sup> - n (%)	多発神経障害	64	( 65.31)
	単神経障害	15	( 15.31)
	不明・未記載	19	( 19.39)
合併症: 腎機能障害 - n (%)	なし	920	( 91.09)
	あり	90	( 8.91)
合併症: 肝機能障害 - n (%)	なし	864	( 85.54)
	あり	146	( 14.46)
合併症: 高血圧症 - n (%)	なし	445	( 44.06)
	あり	565	( 55.94)
合併症: その他 - n (%)	なし	351	( 34.75)
	あり	659	( 65.25)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	症例数	843	

要因	カテゴリ・要約統計量	安全性解析対象症例	
対象症例 - N		1,010	
	平均値 (標準偏差)	25.90 (4.431)	
	中央値	25.28	
	最小値 - 最大値	15.1 - 57.4	
BMI - n (%)	25.0 kg/m <sup>2</sup> 未満	398	( 39.41)
	25.0 kg/m <sup>2</sup> 以上	445	( 44.06)
	不明・未記載	167	( 16.53)
飲酒習慣 - n (%)	なし	507	( 50.20)
	あり	388	( 38.42)
	不明・未記載	115	( 11.39)
喫煙習慣 - n (%)	なし	607	( 60.10)
	あり	273	( 27.03)
	不明・未記載	130	( 12.87)
過敏性素因 - n (%)	なし	907	( 89.80)
	あり	32	( 3.17)
	不明・未記載	71	( 7.03)
食事指導 - n (%)	なし	331	( 32.77)
	あり	679	( 67.23)
運動指導 - n (%)	なし	432	( 42.77)
	あり	578	( 57.23)
HbA1c(投与開始前)(%)	症例数	932	
	平均値 (標準偏差)	7.48 (1.089)	
	中央値	7.30	
	最小値 - 最大値	5.3 - 13.9	
HbA1c(投与開始前) - n (%)	7.0%未満	322	( 31.88)
	7.0%以上-8.0%未満	375	( 37.13)
	8.0%以上-9.0%未満	147	( 14.55)
	9.0%以上	88	( 8.71)
	不明・未記載	78	( 7.72)

\*1 分母は女性の症例数

\*2 分母は糖尿病網膜症が有りの症例数

\*3 分母は糖尿病腎症が有りの症例数

\*4 分母は糖尿病神経障害が有りの症例数

**Table 6-2 本剤の投与状況**

項目	カテゴリ・要約統計量	安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
対象症例 - N		1,010		921	
規格別の本剤 1 日投与量 (投与開始時)	LD 2錠	397	( 39.31)	354	( 38.44)
	HD 2錠	593	( 58.71)	549	( 59.61)
	その他	20	( 1.98)	18	( 1.95)
本剤含有ビルダグリプチン:	症例数	1,010		921	
本剤 1 日平均投与量 (mg)	平均値 (標準偏差)	98.86 (7.085)		98.86 (7.052)	
	中央値	100.00		100.00	
	最小値 - 最大値	50.0 - 100.0		50.0 - 100.0	
本剤含有ビルダグリプチン:	50 mg 未満	0	( 0.00)	0	( 0.00)
本剤 1 日平均投与量 - n (%)	50 mg	19	( 1.88)	17	( 1.85)
	50 mg 超え-100 mg 未満	10	( 0.99)	10	( 1.09)
	100 mg	981	( 97.13)	894	( 97.07)
	100 mg 超え	0	( 0.00)	0	( 0.00)
本剤含有メトホルミン:	症例数	1,010		921	
本剤 1 日平均投与量 (mg)	平均値 (標準偏差)	798.13 (244.082)		802.98 (242.881)	
	中央値	1,000.00		1,000.00	
	最小値 - 最大値	250.0 - 1,000.0		250.0 - 1,000.0	
本剤含有メトホルミン:	500 mg 未満	12	( 1.19)	11	( 1.19)
本剤 1 日平均投与量 - n (%)	500 mg	364	( 36.04)	322	( 34.96)
	500 mg 超え-1000 mg 未満	50	( 4.95)	47	( 5.10)
	1000 mg	584	( 57.82)	541	( 58.74)
	1000 mg 超え	0	( 0.00)	0	( 0.00)
本剤総投与期間*1 (週)	症例数	1,010		921	
	平均値 (標準偏差)	48.98 (10.378)		49.62 (9.042)	
	中央値	52.14		52.14	
	最小値 - 最大値	0.1 - 52.1		0.1 - 52.1	
本剤総投与期間*1(週) - n (%)	12 週未満	33	( 3.27)	19	( 2.06)
	12 週以上-24 週未満	27	( 2.67)	24	( 2.61)
	24 週以上-52 週未満	47	( 4.65)	42	( 4.56)
	52 週以上	903	( 89.41)	836	( 90.77)

\*1 本剤の総投与期間 = 最終投与日 - 初回投与日 + 1 (休業期間は考慮せず)

**Table 6-3 抗糖尿病薬の前治療薬の有無**

	安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
	N=1,010		N=921	
	症例数 (%)		症例数 (%)	
抗糖尿病薬の前治療なし	110	( 10.89)	89	( 9.66)
抗糖尿病薬の前治療あり	900	( 89.11)	832	( 90.34)
DPP4 阻害薬	546	( 54.06)	511	( 55.48)
Vilda	396	( 39.21)	374	( 40.61)
Vilda 以外	154	( 15.25)	141	( 15.31)
ビグアナイド系製剤	521	( 51.58)	487	( 52.88)
Met	516	( 51.09)	482	( 52.33)
Met 以外	5	( 0.50)	5	( 0.54)
スルホニル尿素剤	317	( 31.39)	294	( 31.92)
SGLT2 阻害剤	170	( 16.83)	159	( 17.26)
$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬	111	( 10.99)	105	( 11.40)
インスリン製剤	75	( 7.43)	73	( 7.93)
速効型インスリン分泌促進薬	70	( 6.93)	67	( 7.27)
チアゾリジン誘導剤	49	( 4.85)	47	( 5.10)
他のメトホルミンを含む配合剤	3	( 0.30)	3	( 0.33)
その他抗糖尿病薬	34	( 3.37)	28	( 3.04)

**Table 6-4 抗糖尿病薬の併用薬の有無**

	安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
	N=1,010		N=921	
	症例数 (%)		症例数 (%)	
抗糖尿病薬の併用なし	310	( 30.69)	275	( 29.86)
抗糖尿病薬の併用あり	700	( 69.31)	646	( 70.14)
スルホニル尿素剤	317	( 31.39)	292	( 31.70)
SGLT2 阻害剤	223	( 22.08)	209	( 22.69)

	安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
	N=1,010		N=921	
	症例数 (%)		症例数 (%)	
ビグアナイド系製剤	185	( 18.32)	174	( 18.89)
Met	185	( 18.32)	174	( 18.89)
DPP4 阻害薬	121	( 11.98)	114	( 12.38)
Vilda	84	( 8.32)	82	( 8.90)
Vilda 以外	37	( 3.66)	32	( 3.47)
$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬	109	( 10.79)	103	( 11.18)
インスリン製剤	79	( 7.82)	77	( 8.36)
速効型インスリン分泌促進薬	74	( 7.33)	71	( 7.71)
チアゾリジン誘導剤	55	( 5.45)	52	( 5.65)
他のメトホルミンを含む配合剤	3	( 0.30)	3	( 0.33)
その他抗糖尿病薬	37	( 3.66)	31	( 3.37)

**Table 6-5 有害事象発現状況**

SOC	安全性解析対象症例
PT	N=1,010
	発現症例数 (%)
合計	101 ( 10.00)
感染症および寄生虫症	10 ( 0.99)
鼻炎	2 ( 0.20)
副鼻腔炎	2 ( 0.20)
糖尿病性壊疽	1 ( 0.10)
胃腸炎	1 ( 0.10)
インフルエンザ	1 ( 0.10)
上咽頭炎	1 ( 0.10)
肺炎	1 ( 0.10)
足部白癬	1 ( 0.10)
感染性腸炎	1 ( 0.10)
口腔ヘルペス	1 ( 0.10)
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)	3 ( 0.30)

安全性解析対象症例	
SOC	N=1,010
PT	発現症例数 (%)
子宮頸部癌	1 ( 0.10)
骨髄異形成症候群	1 ( 0.10)
卵巣癌	1 ( 0.10)
皮膚有棘細胞癌	1 ( 0.10)
代謝および栄養障害	32 ( 3.17)
糖尿病	10 ( 0.99)
コントロール不良の糖尿病	10 ( 0.99)
低血糖	5 ( 0.50)
高尿酸血症	3 ( 0.30)
高血糖	2 ( 0.20)
脂質異常症	1 ( 0.10)
食欲減退	1 ( 0.10)
神経系障害	4 ( 0.40)
脳出血	1 ( 0.10)
脳梗塞	1 ( 0.10)
神経痛	1 ( 0.10)
ラクナ梗塞	1 ( 0.10)
眼障害	1 ( 0.10)
糖尿病網膜症	1 ( 0.10)
網膜剥離	1 ( 0.10)
耳および迷路障害	1 ( 0.10)
耳鳴	1 ( 0.10)
突発性難聴	1 ( 0.10)
心臓障害	2 ( 0.20)
心房細動	1 ( 0.10)
うっ血性心不全	1 ( 0.10)
動悸	1 ( 0.10)
血管障害	2 ( 0.20)
高血圧	1 ( 0.10)
起立性低血圧	1 ( 0.10)

安全性解析対象症例	
SOC	N=1,010
PT	発現症例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 ( 0.30)
喘息	1 ( 0.10)
間質性肺疾患	1 ( 0.10)
上気道咳症候群	1 ( 0.10)
胃腸障害	13 ( 1.29)
便秘	3 ( 0.30)
悪心	3 ( 0.30)
下痢	2 ( 0.20)
腹部不快感	1 ( 0.10)
腹部膨満	1 ( 0.10)
胃潰瘍	1 ( 0.10)
舌炎	1 ( 0.10)
イレウス	1 ( 0.10)
肝胆道系障害	8 ( 0.79)
肝機能異常	7 ( 0.69)
胆管結石	1 ( 0.10)
急性胆嚢炎	1 ( 0.10)
皮膚および皮下組織障害	4 ( 0.40)
皮膚炎	1 ( 0.10)
薬疹	1 ( 0.10)
汗疹	1 ( 0.10)
全身性皮疹	1 ( 0.10)
筋骨格系および結合組織障害	2 ( 0.20)
筋痙縮	2 ( 0.20)
腎および尿路障害	3 ( 0.30)
腎機能障害	2 ( 0.20)
血尿	1 ( 0.10)
高血圧性腎症	1 ( 0.10)
生殖系および乳房障害	1 ( 0.10)
性器出血	1 ( 0.10)

安全性解析対象症例	
SOC	N=1,010
PT	発現症例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 ( 0.30)
随伴疾患悪化	2 ( 0.20)
薬効欠如	1 ( 0.10)
臨床検査	29 ( 2.87)
グリコヘモグロビン増加	8 ( 0.79)
尿中ブドウ糖陽性	6 ( 0.59)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 ( 0.40)
血中ブドウ糖増加	3 ( 0.30)
血中尿酸増加	3 ( 0.30)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 ( 0.20)
血中クレアチニン増加	2 ( 0.20)
血圧上昇	2 ( 0.20)
体重増加	2 ( 0.20)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 ( 0.10)
血中尿素増加	1 ( 0.10)
尿中蛋白陽性	1 ( 0.10)
トランスアミナーゼ上昇	1 ( 0.10)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 ( 0.10)
肝酵素上昇	1 ( 0.10)
傷害、中毒および処置合併症	2 ( 0.20)
頭部損傷	1 ( 0.10)
靱帯捻挫	1 ( 0.10)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTは発現率が高い順→PTコード順に表示

MedDRA/J version 21.1



Table 6-6 重篤な有害事象発現状況

		安全性解析対象症例
SOC		N=1,010
PT		発現症例数 (%)
合計		14 ( 1.39)
感染症および寄生虫症		3 ( 0.30)
	糖尿病性壊疽	1 ( 0.10)
	肺炎	1 ( 0.10)
	感染性腸炎	1 ( 0.10)
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）		3 ( 0.30)
	子宮頸部癌	1 ( 0.10)
	骨髄異形成症候群	1 ( 0.10)
	卵巣癌	1 ( 0.10)
	皮膚有棘細胞癌	1 ( 0.10)
代謝および栄養障害		1 ( 0.10)
	コントロール不良の糖尿病	1 ( 0.10)
神経系障害		2 ( 0.20)
	脳出血	1 ( 0.10)
	ラクナ梗塞	1 ( 0.10)
眼障害		1 ( 0.10)
	糖尿病網膜症	1 ( 0.10)
	網膜剥離	1 ( 0.10)
耳および迷路障害		1 ( 0.10)
	突発性難聴	1 ( 0.10)
心臓障害		1 ( 0.10)
	心房細動	1 ( 0.10)
胃腸障害		1 ( 0.10)
	イレウス	1 ( 0.10)
肝胆道系障害		1 ( 0.10)
	胆管結石	1 ( 0.10)
	急性胆嚢炎	1 ( 0.10)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 ( 0.10)
	随伴疾患悪化	1 ( 0.10)

		安全性解析対象症例
SOC		N=1,010
PT		発現症例数 (%)
臨床検査		1 ( 0.10)
	肝酵素上昇	1 ( 0.10)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウント  
 SOCは国際合意順、PTは発現率が高い順→PTコード順に表示  
 MedDRA/J version 21.1

**Table 6-7 副作用発現状況**

SOC PT	安全性解析対象症例		発現 件数	重篤度	
	N=1,010 発現症例数 (%)			非重篤	重篤
合計	25	( 2.48)	30	30	0
代謝および栄養障害	8	( 0.79)	8	8	0
低血糖	4	( 0.40)	4	4	0
高尿酸血症	2	( 0.20)	2	2	0
コントロール不良の糖尿病	1	( 0.10)	1	1	0
高血糖	1	( 0.10)	1	1	0
心臓障害	1	( 0.10)	1	1	0
動悸	1	( 0.10)	1	1	0
胃腸障害	8	( 0.79)	8	8	0
便秘	3	( 0.30)	3	3	0
悪心	2	( 0.20)	2	2	0
腹部不快感	1	( 0.10)	1	1	0
腹部膨満	1	( 0.10)	1	1	0
下痢	1	( 0.10)	1	1	0
肝胆道系障害	2	( 0.20)	2	2	0
肝機能異常	2	( 0.20)	2	2	0
皮膚および皮下組織障害	2	( 0.20)	2	2	0
薬疹	1	( 0.10)	1	1	0
全身性皮疹	1	( 0.10)	1	1	0
筋骨格系および結合組織障害	1	( 0.10)	1	1	0

SOC PT	安全性解析対象症例 N=1,010 発現症例数 (%)		発現 件数	重篤度	
				非重篤	重篤
合計	25	( 2.48)	30	30	0
筋痙縮	1	( 0.10)	1	1	0
生殖系および乳房障害	1	( 0.10)	1	1	0
性器出血	1	( 0.10)	1	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	( 0.10)	1	1	0
随伴疾患悪化	1	( 0.10)	1	1	0
臨床検査	4	( 0.40)	6	6	0
グリコヘモグロビン増加	2	( 0.20)	2	2	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	( 0.10)	1	1	0
血中クレアチニン増加	1	( 0.10)	1	1	0
血中ブドウ糖増加	1	( 0.10)	1	1	0
体重増加	1	( 0.10)	1	1	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、発現件数としては発現日が異なるごとに1件としてカウント

SOCは国際合意順、PTは発現例数が多い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 21.1

**Table 6-8 初回発現時期別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）**

SOC	合計	初回発現時期					52週以上	不明
		0週以上12週未満	12週以上24週未満	24週以上36週未満	36週以上52週未満	52週以上		
PT	発現症例数	発現症例数	発現症例数	発現症例数	発現症例数	発現症例数	発現症例数	
合計	25 ( 2.48)	15 ( 1.49)	4 ( 0.40)	1 ( 0.10)	6 ( 0.64)	1 ( 0.11)	0	
代謝および栄養障害	8 ( 0.79)	3 ( 0.30)	2 ( 0.20)	0 ( 0.00)	3 ( 0.32)	0 ( 0.00)	0	
低血糖	4 ( 0.40)	2 ( 0.20)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	1 ( 0.11)	0 ( 0.00)	0	
高尿酸血症	2 ( 0.20)	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0	
コントロール不良の糖尿病	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	1 ( 0.11)	0 ( 0.00)	0	
高血糖	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	1 ( 0.11)	0 ( 0.00)	0	
心臓障害	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0	
動悸	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0	
胃腸障害	8 ( 0.79)	7 ( 0.69)	0 ( 0.00)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0	
便秘	3 ( 0.30)	2 ( 0.20)	0 ( 0.00)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0	
悪心	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0	
腹部不快感	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0	
腹部膨満	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0	
下痢	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0	
肝胆道系障害	2 ( 0.20)	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0	

SOC	合計	初回発現時期						52週以上	不明
		0週以上12週未満	12週以上24週未満	24週以上36週未満	36週以上52週未満				
PT	発現症例数	発現症例数	発現症例数	発現症例数	発現症例数	発現症例数	発現症例数	発現症例数	
合計	25 ( 2.48)	15 ( 1.49)	4 ( 0.40)	1 ( 0.10)	6 ( 0.64)	1 ( 0.11)	0		
肝機能異常	2 ( 0.20)	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0		
皮膚および皮下組織障害	2 ( 0.20)	2 ( 0.20)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0		
蕁麻疹	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0		
全身性皮疹	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0		
筋骨格系および結合組織障害	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0		
筋痙縮	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0		
生殖系および乳房障害	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	1 ( 0.11)	0 ( 0.00)	0		
性器出血	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	1 ( 0.11)	0 ( 0.00)	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0		
随伴疾患悪化	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0		
臨床検査	4 ( 0.40)	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	2 ( 0.21)	1 ( 0.11)	0		
グリコヘモグロビン増加	2 ( 0.20)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	2 ( 0.21)	0 ( 0.00)	0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0		
血中クレアチニン増加	1 ( 0.10)	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0		
血中ブドウ糖増加	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	1 ( 0.11)	0		
体重増加	1 ( 0.10)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	1 ( 0.11)	0 ( 0.00)	0		

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、初回の発現時期でカウント

SOCは国際合意順，PTは合計の列での発現割合の降順→PTコード順に表示

発現時期別の症例数（N）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。

MedDRA/J version 21.1

**Table 6-9 安全性検討事項の有害事象の発現状況**

リスク名称	安全性解析対象症例	
	N=1,010	
PT	発現症例数 (%)	
合計	47	( 4.65)
乳酸アシドーシス	0	( 0.00)
血管浮腫	2	( 0.20)
喘息	1	( 0.10)
全身性皮疹	1	( 0.10)
急性膵炎	0	( 0.00)
皮膚病変	5	( 0.50)
糖尿病性壊疽	1	( 0.10)
皮膚炎	1	( 0.10)
薬疹	1	( 0.10)
汗疹	1	( 0.10)
全身性皮疹	1	( 0.10)
低血糖	5	( 0.50)
低血糖	5	( 0.50)
肝炎, 肝機能障害, 黄疸	12	( 1.19)
肝機能異常	7	( 0.69)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	( 0.20)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	( 0.10)
トランスアミナーゼ上昇	1	( 0.10)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	( 0.10)
肝酵素上昇	1	( 0.10)
腸閉塞	1	( 0.10)
イレウス	1	( 0.10)
間質性肺炎	1	( 0.10)
間質性肺疾患	1	( 0.10)

		安全性解析対象症例	
リスク名称		N=1,010	
PT		発現症例数 (%)	
合計		47	( 4.65)
消化器症状		13	( 1.29)
	便秘	3	( 0.30)
	悪心	3	( 0.30)
	下痢	2	( 0.20)
	腹部不快感	1	( 0.10)
	腹部膨満	1	( 0.10)
	胃潰瘍	1	( 0.10)
	舌炎	1	( 0.10)
	イレウス	1	( 0.10)
横紋筋融解症		0	( 0.00)
類天疱瘡		0	( 0.00)
重篤な感染症		10	( 0.99)
	鼻炎	2	( 0.20)
	副鼻腔炎	2	( 0.20)
	糖尿病性壊疽	1	( 0.10)
	胃腸炎	1	( 0.10)
	インフルエンザ	1	( 0.10)
	上咽頭炎	1	( 0.10)
	肺炎	1	( 0.10)
	足部白癬	1	( 0.10)
	感染性腸炎	1	( 0.10)
	口腔ヘルペス	1	( 0.10)
筋関連事象 (横紋筋融解症を除く)		4	( 0.40)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	( 0.40)
乳癌		0	( 0.00)
膀胱癌		0	( 0.00)



リスク名称	安全性解析対象症例 N=1,010	
PT	発現症例数 (%)	
合計	47	( 4.65)
心血管系リスク	2	( 0.20)
心房細動	1	( 0.10)
うっ血性心不全	1	( 0.10)
動悸	1	( 0.10)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウント

MedDRA/J version 21.1

**Table 6-10**      **安全性検討事項の副作用の発現状況**

リスク名称	安全性解析対象症例 N=1,010	
PT	発現症例数 (%)	
合計	18	( 1.78)
乳酸アシドーシス	0	( 0.00)
血管浮腫	1	( 0.10)
全身性皮疹	1	( 0.10)
急性膵炎	0	( 0.00)
皮膚病変	2	( 0.20)
薬疹	1	( 0.10)
全身性皮疹	1	( 0.10)
低血糖	4	( 0.40)
低血糖	4	( 0.40)
肝炎, 肝機能障害, 黄疸	2	( 0.20)
肝機能異常	2	( 0.20)
腸閉塞	0	( 0.00)
間質性肺炎	0	( 0.00)
消化器症状	8	( 0.79)
便秘	3	( 0.30)

リスク名称	安全性解析対象症例 N=1,010	
PT	発現症例数 (%)	
合計	18	( 1.78)
悪心	2	( 0.20)
腹部不快感	1	( 0.10)
腹部膨満	1	( 0.10)
下痢	1	( 0.10)
横紋筋融解症	0	( 0.00)
類天疱瘡	0	( 0.00)
重篤な感染症	0	( 0.00)
筋関連事象 (横紋筋融解症を除く)	1	( 0.10)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	( 0.10)
乳癌	0	( 0.00)
膵癌	0	( 0.00)
心血管系リスク	1	( 0.10)
動悸	1	( 0.10)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウント  
MedDRA/J version 21.1

**Table 6-11 患者要因別の副作用発現状況**

要因	カテゴリ <sup>*1</sup>	症例数	副作用		オッズ比 (95% CI) <sup>*2</sup>	
			発現症例数 (%)			
安全性解析対象症例		1,010	25	( 2.48)	--	--
性別	男*	628	18	( 2.87)	--	--
	女	382	7	( 1.83)	0.63	(0.22, 1.61)
年齢	15歳未満	0	0	( -)	-	(NE, NE)
	15歳以上-65歳未満*	492	13	( 2.64)	--	--
	65歳以上-75歳未満	349	10	( 2.87)	1.09	(0.42, 2.72)
	75歳以上	169	2	( 1.18)	0.44	(0.05, 1.98)
年齢(高齢者) - n (%)	65歳未満*	492	13	( 2.64)	--	--
	65歳以上	518	12	( 2.32)	0.87	(0.36, 2.10)

要因	カテゴリ*1	症例数	副作用		オッズ比 (95% CI)*2	
			発現症例数 (%)			
安全性解析対象症例		1,010	25	( 2.48)	--	--
糖尿病の罹病期間	1年未満*	14	0	( 0.00)	--	--
	1年以上-5年未満	138	7	( 5.07)	1.00	(0.18, >9999.99)
	5年以上-10年未満	192	4	( 2.08)	0.38	(0.06, >9999.99)
	10年以上	293	4	( 1.37)	0.25	(0.04, >9999.99)
	不明・未記載	373	10	( 2.68)	--	--
合併症：糖尿病網膜症	なし*	918	23	( 2.51)	--	--
	あり	92	2	( 2.17)	0.86	(0.10, 3.60)
合併症：糖尿病腎症	なし*	856	21	( 2.45)	--	--
	あり	154	4	( 2.60)	1.06	(0.26, 3.20)
合併症：糖尿病神経障害	なし*	912	24	( 2.63)	--	--
	あり	98	1	( 1.02)	0.38	(<0.01, 2.39)
合併症：腎機能障害	なし*	920	22	( 2.39)	--	--
	あり	90	3	( 3.33)	1.41	(0.26, 4.83)
合併症：肝機能障害	なし*	864	19	( 2.20)	--	--
	あり	146	6	( 4.11)	1.90	(0.61, 5.07)
BMI	25.0 kg/m <sup>2</sup> 未満*	398	10	( 2.51)	--	--
	25.0 kg/m <sup>2</sup> 以上	445	11	( 2.47)	0.98	(0.37, 2.61)
	不明・未記載	167	4	( 2.40)	--	--

\*1 オッズ比の基準には「\*」を付した。

\*2 不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした。

--: 算出対象外

NE: not estimable



SOC PT	65歳未満											65歳以上										
	症例数		発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰						症例数		発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					
	N=492	発現症例数 (%)		非 重 篤	重 篤	回 復	軽 快	未 回 復	後 遺 症 あり	死 亡	不 明	N=518	発現症例数 (%)		非 重 篤	重 篤	回 復	軽 快	未 回 復	後 遺 症 あり	死 亡	不 明
合計	13	(2.64)	15	15	0	0	0	0	0	0	0	12	(2.32)	15	15	0	0	0	0	0	0	
皮膚および皮下組織障害	1	(0.20)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.19)	1	1	0	0	0	0	0	0	
全身性皮疹	1	(0.20)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	
薬疹	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.19)	1	1	0	0	0	0	0	0	
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.19)	1	1	0	0	0	0	0	0	
筋痙縮	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.19)	1	1	0	0	0	0	0	0	
生殖系および乳房障害	1	(0.20)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	
性器出血	1	(0.20)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.20)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	
随伴疾患悪化	1	(0.20)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	
臨床検査	1	(0.20)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	3	(0.58)	5	5	0	0	0	0	0	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.20)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	
血中クレアチニン増加	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.19)	1	1	0	0	0	0	0	0	
血中ブドウ糖増加	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.19)	1	1	0	0	0	0	0	0	
グリコヘモグロビン増加	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	(0.39)	2	2	0	0	0	0	0	0	
体重増加	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.19)	1	1	0	0	0	0	0	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、発現件数としては発現日が異なるごとに1件としてカウント  
SOCは国際合意順、PTは65歳未満での発現割合が高い順→PTコード順に表示  
重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント  
MedDRA/J version 21.1



SOC PT	なし										あり											
	症例数 N=920 発現症例数 (%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					死亡	不明	症例数 N=90 発現症例数 (%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰					死亡	不明
			非重 篤	重篤	回 復	軽 快	未回 復	後遺 症 あり	回 復					軽 快	未回 復	後遺 症 あり	非重 篤	重篤	回 復	軽 快		
合計	22 (2.39)	27	27	0	0	0	0	0	0	0	3 (3.33)	3	3	0	0	0	0	0	0	0		
肝機能異常	2 (0.22)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
皮膚および皮下組織障害	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0		
全身性皮疹	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
薬疹	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0		
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
筋痙縮	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
生殖系および乳房障害	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
性器出血	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
随伴疾患悪化	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
臨床検査	3 (0.33)	5	5	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
血中クレアチニン増加	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
血中ブドウ糖増加	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
グリコヘモグロビン増加	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0		



SOC PT	なし										あり													
	症例数 N=920 発現症例数 (%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰						死亡	不明	症例数 N=90 発現症例数 (%)	発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰						死亡	不明
			非重 篤	重篤	回 復	軽 快	未回 復	回 復	後遺 症 あり	非重 篤					重篤	回 復	軽 快	未回 復	後遺 症 あり					
合計	22 (2.39)	27	27	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (3.33)	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
体重増加	1 (0.11)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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、発現件数としては発現日が異なるごとに1件としてカウント

SOCは国際合意順、PTはなしでの発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 21.1





SOC PT	なし											あり									
	症例数		発現 件数	重篤度		重篤事象の転帰						症例数	発 現 件 数	重篤度		重篤事象の転帰					
	N=864	発現症例数 (%)		非重 篤	重 篤	回 復	軽 快	未 回 復	後 遺 症 あ り	死 亡	不 明			N=146	発現症例 数 (%)	非 重 篤	重 篤	回 復	軽 快	未 回 復	後 遺 症 あ り
合計	19	(2.20)	22	22	0	0	0	0	0	0	0	6	(4.11)	8	8	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加	1	(0.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1	(0.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加	1	(0.12)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	(0.00)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	(0.68)	1	1	0	0	0	0	0	0	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、発現件数としては発現日が異なるとに1件としてカウント

SOCは国際合意順、PTはなしでの発現割合が高い順→PTコード順に表示

重篤度、重篤事象の転帰は発現件数でカウント

MedDRA/J version 21.1

Table 6-15 臨床経過の推移（有効性解析対象症例）

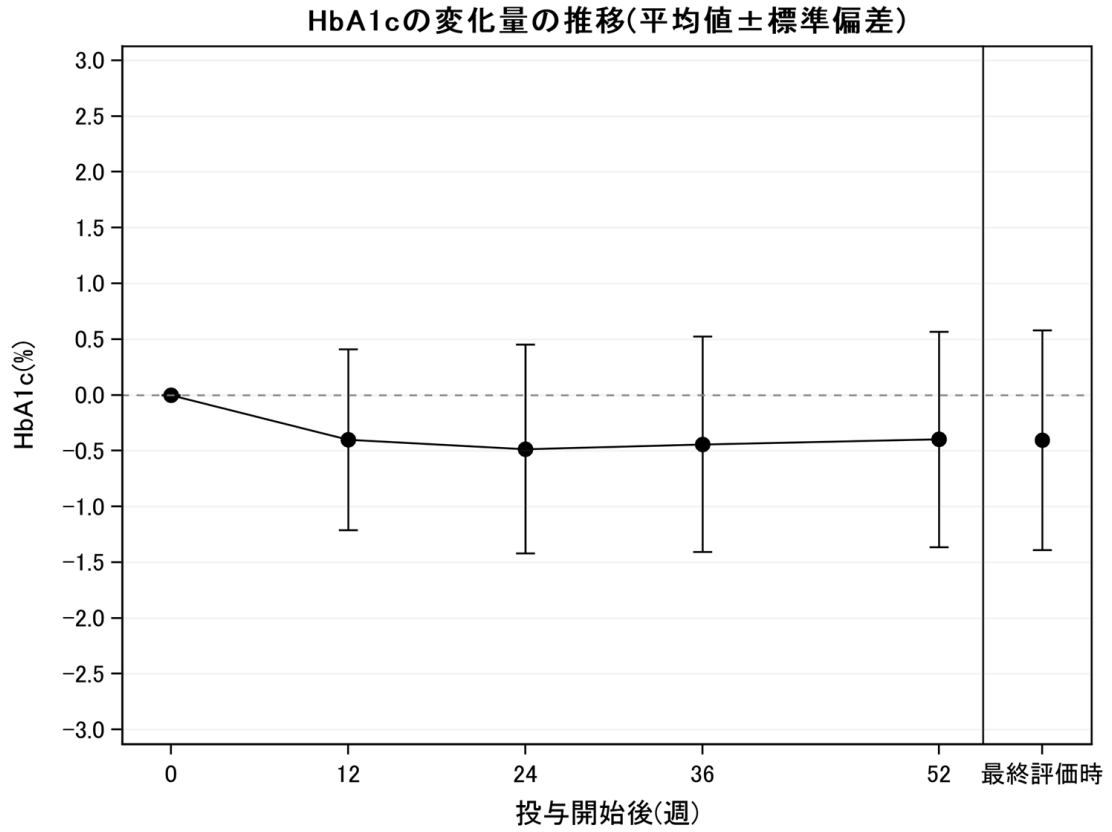
項目	評価時期	測定値						投与開始前からの変化量*						Paired-t test	
		症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値		平均値の95% CI
HbA1c(%)	投与開始前	916	7.47	1.075	5.3	7.30	13.9	--	--	--	--	--	--	--	--
	12週後	846	7.08	0.908	5.2	6.90	12.3	846	-0.40	0.812	-6.1	-0.30	2.7	(-0.46, -0.35)	t=-14.3502 p<0.0001
	24週後	807	6.98	0.855	5.0	6.80	12.3	807	-0.48	0.938	-7.7	-0.30	5.5	(-0.55, -0.42)	t=-14.6679 p<0.0001
	36週後	773	7.02	0.850	4.2	6.90	11.1	773	-0.44	0.965	-7.2	-0.30	4.1	(-0.51, -0.37)	t=-12.7571 p<0.0001
	52週後	738	7.07	0.826	5.3	6.90	10.9	738	-0.40	0.966	-7.2	-0.30	2.5	(-0.47, -0.33)	t=-11.1956 p<0.0001
	最終評価時	916	7.06	0.901	4.2	6.90	11.1	916	-0.41	0.984	-7.2	-0.30	2.9	(-0.47, -0.34)	t=-12.4811 p<0.0001
空腹時血糖(mg/dL)	投与開始前	454	151.2	52.66	60	138.0	431	--	--	--	--	--	--	--	--
	12週後	398	135.4	40.40	57	124.0	351	398	-17.0	47.33	-293	-10.0	181	(-21.7, -12.4)	t=-7.1787 p<0.0001
	24週後	371	131.0	35.84	56	123.0	297	371	-21.6	53.50	-310	-13.0	152	(-27.1, -16.2)	t=-7.7863 p<0.0001
	36週後	361	135.3	39.25	54	128.0	344	361	-19.0	54.25	-321	-12.0	185	(-24.6, -13.4)	t=-6.6533 p<0.0001
	52週後	346	130.9	33.27	50	125.5	264	346	-21.3	49.16	-348	-14.0	142	(-26.5, -16.1)	t=-8.0623 p<0.0001
	最終評価時	454	131.7	36.18	50	125.0	345	454	-19.4	51.74	-348	-12.0	143	(-24.2, -14.7)	t=-8.0005 p<0.0001

\* 投与開始前からの変化量：各評価時期の測定値 - 投与開始前の測定値

投与開始前及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

--：算出対象外

Figure 6-1 HbA1c の変化量の推移 (有効性解析対象症例)



各評価時期の症例数  
 0 12 24 36 52 最終評価時  
 — 846 807 773 738 916  
 投与開始前及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

Figure 6-2 HbA1c の推移 (有効性解析対象症例)

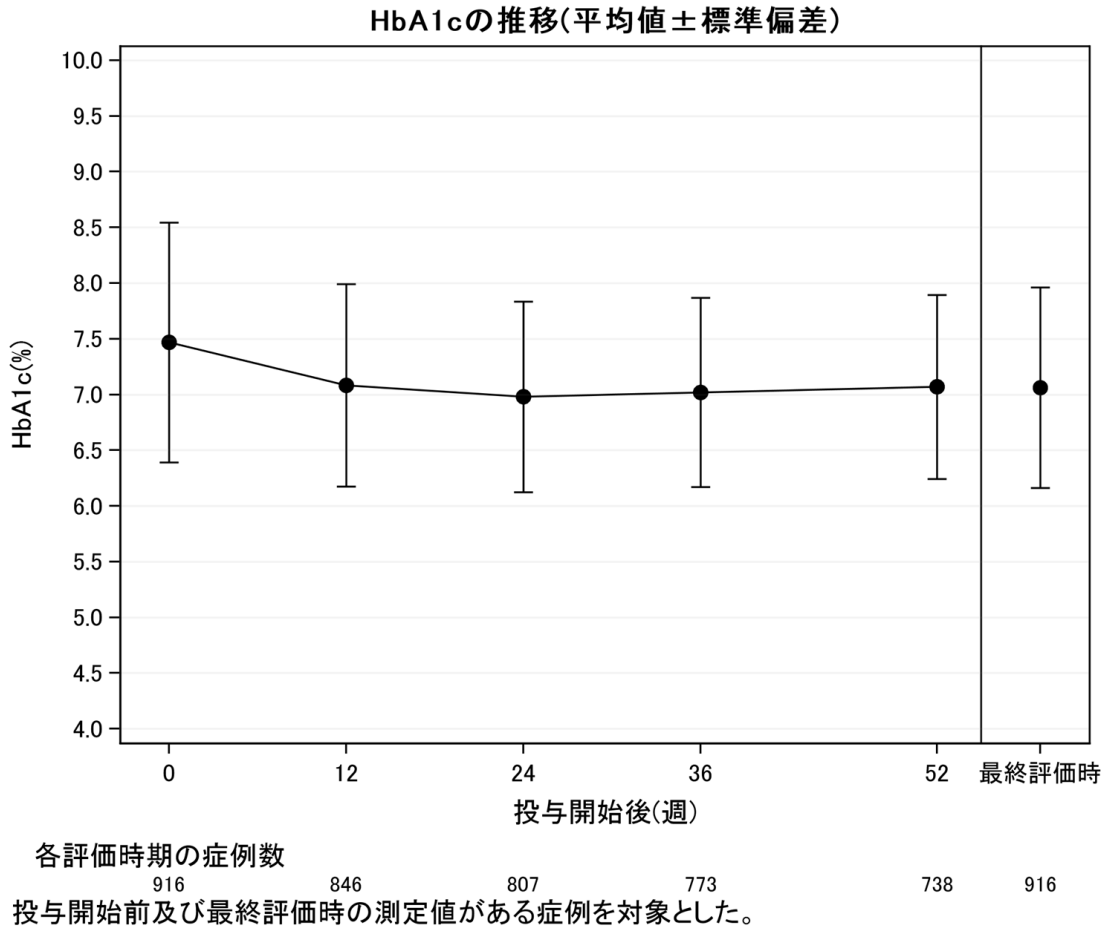
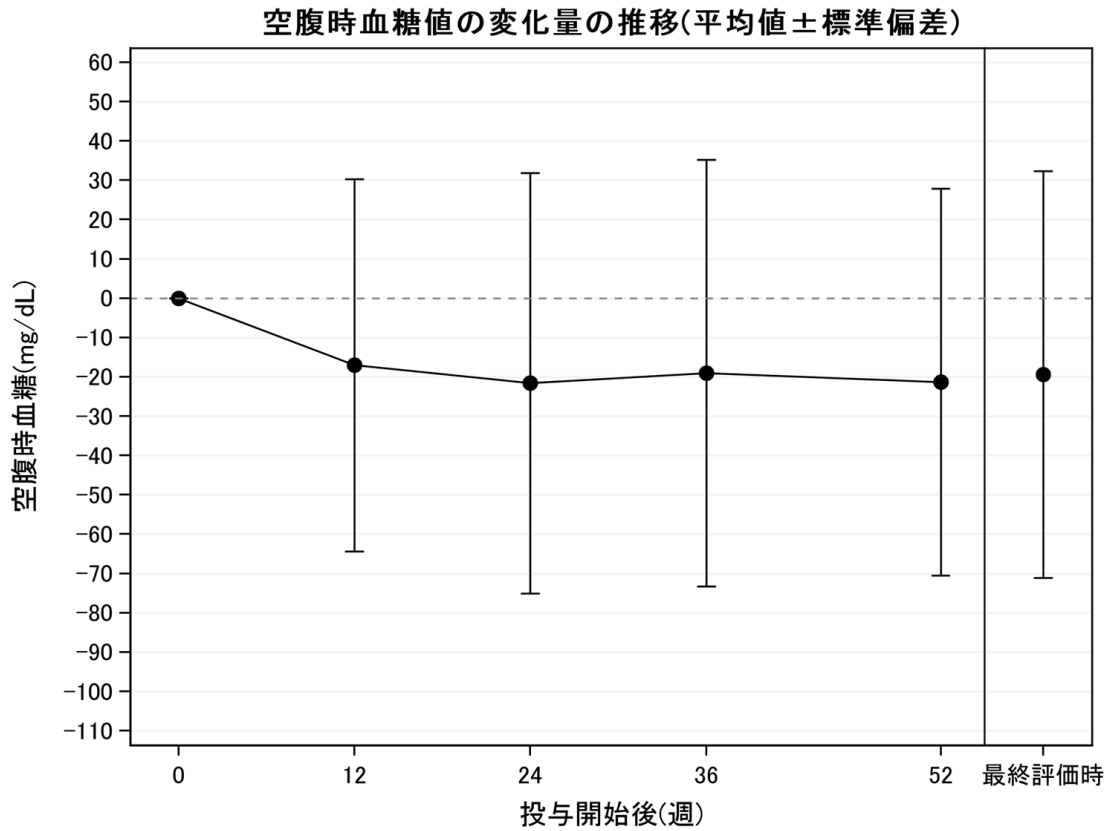


Figure 6-3 空腹時血糖の変化量の推移（有効性解析対象症例）



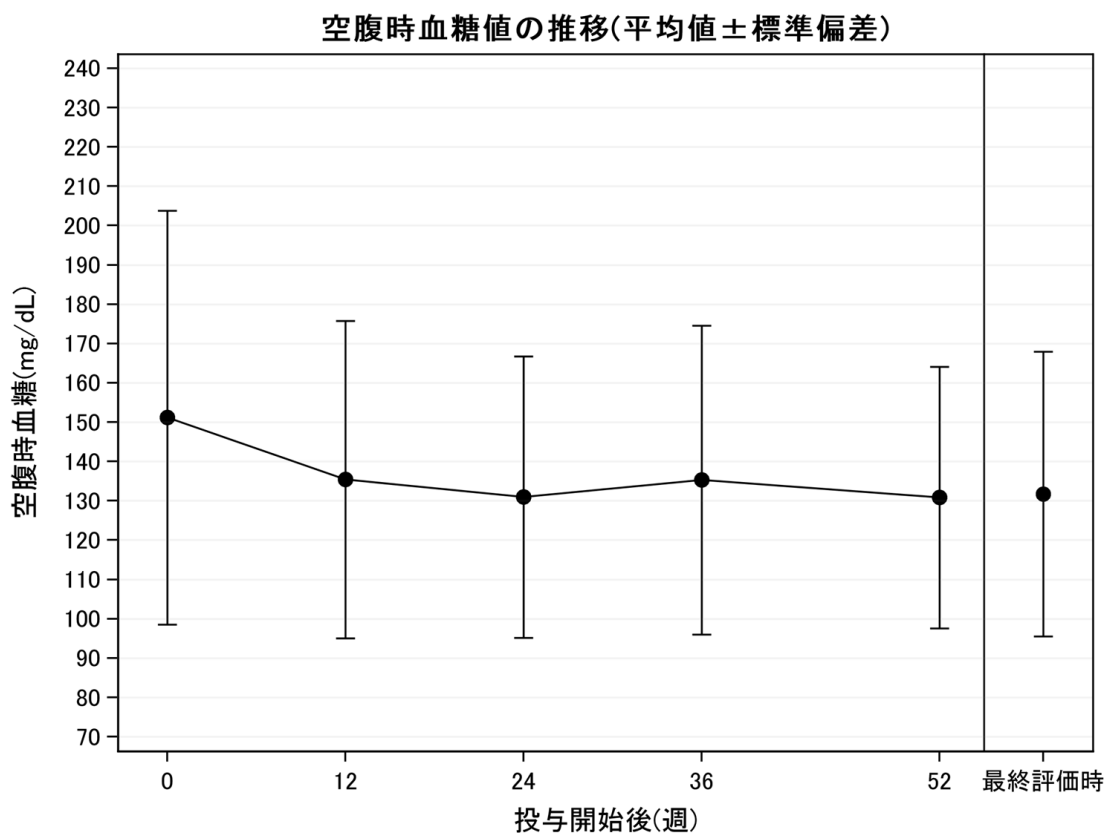
各評価時期の症例数

0: --  
 12: 398  
 24: 371  
 36: 361  
 52: 346  
 最終評価時: 454

投与開始前及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。



Figure 6-4 空腹時血糖の推移（有効性解析対象症例）



各評価時期の症例数  
 454                      398                      371                      361                      346                      454  
 投与開始前及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

Table 6-16 最終評価時のレスポナー割合（有効性解析対象症例）

HbA1c(%) 最終評価時	Responder	
	症例数 (%)	95% CI <sup>*2</sup>
対象例数 <sup>*1</sup>	599	
6.9%未満	197 (32.89)	(29.13, 36.81)
投与開始前より 0.5%以上低下(変化量)	332 (55.43)	(51.34, 59.45)

\*1 投与開始前が 7.0%以上であり，投与開始前，最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

\*2 95%CI の算出には Clopper-Pearson の方法を用いた。

**Table 6-17 患者要因別の有効割合（最終評価時の HbA1c が 6.9%未満）**

要因	カテゴリ	症例数	レスポンド ー例数*2	レスポン ダー率 (%)*2	検定結果	
					Fisher	Kruskal-Wallis
対象症例*1		599	197	(32.89)	--	--
年齢	15歳未満	0	0	(-)	--	p=0.4679
	15歳以上-65歳未満	319	102	(31.97)	--	
	65歳以上-75歳未満	183	59	(32.24)	--	
	75歳以上	97	36	(37.11)	--	
年齢(高齢者) - n (%)	65歳未満	319	102	(31.97)	p=0.6631	--
	65歳以上	280	95	(33.93)	--	--
糖尿病の罹病期間	1年未満	6	4	(66.67)	--	p=0.0450
	1年以上-5年未満	81	29	(35.80)	--	
	5年以上-10年未満	112	30	(26.79)	--	
	10年以上	187	47	(25.13)	--	
	不明・未記載	213	87	(40.85)	--	
合併症：腎機能障害	なし	554	177	(31.95)	p=0.0992	--
	あり	45	20	(44.44)	--	--
合併症：肝機能障害	なし	500	167	(33.40)	p=0.6397	--
	あり	99	30	(30.30)	--	--
BMI	25.0 kg/m <sup>2</sup> 未満	220	69	(31.36)	p=0.9230	--
	25.0 kg/m <sup>2</sup> 以上	285	88	(30.88)	--	--
	不明・未記載	94	40	(42.55)	--	--

\*1 投与開始前が 7.0%以上であり、投与開始前、最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

\*2 レスポンダーの基準: 投与開始前が 7.0%以上であり、投与開始前、最終評価時の測定がある症例を対象とし、最終評価時の HbA1c が 6.9%未満

--: 算出対象外

**Table 6-18 患者要因別の有効割合（最終評価時の HbA1c 低下量が 0.5%以上）**

要因	カテゴリ	症例数	レスポンド ー例数*2	レスポン ダー率 (%)*2	検定結果	
					Fisher	Kruskal-Wallis
対象症例*1		599	332	(55.43)	--	--
年齢	15歳未満	0	0	(-)	--	p=0.7745
	15歳以上-65歳未満	319	177	(55.49)	--	
	65歳以上-75歳未満	183	97	(53.01)	--	
	75歳以上	97	58	(59.79)	--	
年齢(高齢者) - n (%)	65歳未満	319	177	(55.49)	p=1.0000	--
	65歳以上	280	155	(55.36)	--	--
糖尿病の罹病期間	1年未満	6	6	(100.00)	--	p=0.0006
	1年以上-5年未満	81	51	(62.96)	--	
	5年以上-10年未満	112	58	(51.79)	--	
	10年以上	187	81	(43.32)	--	

要因	カテゴリ	症例数	レスポンド ー例数*2	レスポンド ー率(%)*2	検定結果	
					Fisher	Kruskal-Wallis
	不明・未記載	213	136	( 63.85)	--	--
合併症：腎機能障害	なし	554	303	( 54.69)	p=0.2166	--
	あり	45	29	( 64.44)	--	--
合併症：肝機能障害	なし	500	279	( 55.80)	p=0.7401	--
	あり	99	53	( 53.54)	--	--
BMI	25.0 kg/m <sup>2</sup> 未満	220	103	( 46.82)	p=0.0029	--
	25.0 kg/m <sup>2</sup> 以上	285	172	( 60.35)	--	--
	不明・未記載	94	57	( 60.64)	--	--

\*1 投与開始前が 7.0%以上であり，投与開始前，最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

\*2 レスポンドーの基準: 投与開始前が 7.0%以上であり，投与開始前，最終評価時の測定がある症例を対象とし，最終評価時の HbA1c のベースラインからの低下量が 0.5%以上

-- : 算出対象外

**Table 6-19 糖尿病の罹病期間区分別の臨床経過の推移（有効性解析対象症例）**

項目	糖尿病の罹病期間区分	評価時期	測定値					投与開始前からの変化量*									
			症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95% CI	Paired-t test	
HbA1c(%)	1年未満	投与開始前	13	7.40	1.225	6.0	6.80	9.9	--	--	--	--	--	--	--	--	--
		12週後	12	6.51	0.919	5.6	6.30	8.7	12	-0.84	1.759	-4.3	-0.65	2.2	(-1.96, 0.28)	t=-1.6572 p=0.1257	
		24週後	11	6.15	0.493	5.4	6.20	7.0	11	-1.39	1.507	-4.5	-0.90	0.2	(-2.40, -0.38)	t=-3.0612 p=0.0120	
		36週後	8	6.51	0.479	5.8	6.60	7.2	8	-0.99	1.283	-3.8	-0.90	0.2	(-2.06, 0.09)	t=-2.1764 p=0.0660	
		52週後	7	6.66	0.583	6.1	6.40	7.6	7	-0.77	1.255	-3.4	-0.60	0.4	(-1.93, 0.39)	t=-1.6259 p=0.1551	
		最終評価時	13	6.58	0.872	5.4	6.40	8.7	13	-0.82	1.655	-4.5	-0.60	2.2	(-1.82, 0.18)	t=-1.7767 p=0.1010	
	1年以上-5年未満	投与開始前	123	7.48	1.144	5.5	7.40	12.2	--	--	--	--	--	--	--	--	--
		12週後	111	6.95	0.901	5.2	6.80	10.2	111	-0.57	0.921	-3.8	-0.40	1.9	(-0.74, -0.39)	t=-6.4788 p<0.0001	
		24週後	112	6.85	0.896	5.1	6.70	10.4	112	-0.65	0.889	-4.1	-0.50	1.0	(-0.82, -0.48)	t=-7.7523 p<0.0001	
		36週後	103	6.94	0.803	5.5	6.90	9.8	103	-0.53	0.882	-3.8	-0.40	1.9	(-0.70, -0.36)	t=-6.0796 p<0.0001	
		52週後	106	6.98	0.862	5.5	6.85	10.0	106	-0.54	0.953	-3.8	-0.50	2.3	(-0.72, -0.36)	t=-5.8395 p<0.0001	
		最終評価時	123	6.91	0.880	5.1	6.80	10.0	123	-0.57	1.008	-3.8	-0.40	2.3	(-0.75, -0.39)	t=-6.2998 p<0.0001	
	5年以上-10年未満	投与開始前	178	7.48	1.113	5.8	7.20	11.9	--	--	--	--	--	--	--	--	--
		12週後	167	7.14	1.051	5.5	6.90	12.3	167	-0.31	0.884	-5.1	-0.20	2.7	(-0.45, -0.18)	t=-4.5884 p<0.0001	

項目	糖尿病の罹病期間区分	評価時期	測定値					投与開始前からの変化量*								
			症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95% CI	Paired-t test
		24 週後	166	7.04	0.945	5.5	6.80	12.3	166	-0.43	1.080	-5.4	-0.30	5.5	(-0.60, -0.27)	t=-5.1617 p<0.0001
		36 週後	152	7.06	0.808	4.2	6.90	10.9	152	-0.47	1.086	-5.3	-0.30	4.1	(-0.65, -0.30)	t=-5.3687 p<0.0001
		52 週後	142	7.08	0.722	5.4	7.00	9.5	142	-0.43	1.056	-5.1	-0.20	1.1	(-0.60, -0.25)	t=-4.8393 p<0.0001
		最終評価時	178	7.05	0.812	4.2	7.00	10.8	178	-0.43	1.024	-5.1	-0.25	1.3	(-0.58, -0.28)	t=-5.6132 p<0.0001
	10 年以上	投与開始前	280	7.43	0.969	5.3	7.25	11.6	--	--	--	--	--	--	--	--
		12 週後	265	7.16	0.841	5.6	6.90	11.9	265	-0.29	0.598	-4.1	-0.20	1.2	(-0.36, -0.21)	t=-7.8031 p<0.0001
		24 週後	250	7.10	0.824	5.4	6.90	10.9	250	-0.32	0.752	-4.6	-0.20	1.9	(-0.41, -0.22)	t=-6.6256 p<0.0001
		36 週後	246	7.12	0.864	5.6	6.90	11.1	246	-0.27	0.781	-4.5	-0.15	3.4	(-0.37, -0.17)	t=-5.3702 p<0.0001
		52 週後	229	7.23	0.881	5.5	7.00	10.9	229	-0.16	0.797	-4.3	-0.10	2.5	(-0.26, -0.05)	t=-2.9856 p=0.0031
		最終評価時	280	7.25	0.926	5.5	7.00	11.1	280	-0.19	0.786	-4.3	-0.10	2.5	(-0.28, -0.09)	t=-3.9465 p=0.0001
空腹時血糖(mg/dL)	1 年未満	投与開始前	6	129.8	23.22	99	131.0	163	--	--	--	--	--	--	--	--
		12 週後	5	133.4	23.37	106	127.0	161	5	3.2	36.78	-36	-4.0	62	(-42.5, 48.9)	t=0.1946 p=0.8552
		24 週後	6	130.8	13.23	106	133.0	144	6	1.0	21.19	-33	0.0	32	(-21.2, 23.2)	t=0.1156 p=0.9125
		36 週後	4	133.0	29.29	105	126.5	174	4	-2.3	40.19	-40	-4.5	40	(-66.2, 61.7)	t=-0.1120 p=0.9179
		52 週後	5	139.8	13.90	126	134.0	161	5	9.6	32.26	-29	22.0	47	(-30.5, 49.7)	t=0.6654 p=0.5422
		最終評価時	6	139.7	12.44	126	136.5	161	6	9.8	28.86	-29	16.5	47	(-20.5, 40.1)	t=0.8346 p=0.4420

項目	糖尿病の罹病期間区分	評価時期	測定値					投与開始前からの変化量*									
			症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95% CI	Paired-t test	
1年以上-5年未満		投与開始前	67	153.4	53.31	87	139.0	431	--	--	--	--	--	--	--	--	--
		12週後	58	136.4	50.09	82	122.0	351	58	-17.1	46.78	-208	-10.0	143	(-29.4, -4.8)	t=-2.7758 p=0.0074	
		24週後	58	125.8	26.75	78	122.0	210	58	-28.4	41.93	-221	-18.5	59	(-39.5, -17.4)	t=-5.1667 p<0.0001	
		36週後	54	135.7	42.79	77	129.5	341	54	-18.6	55.40	-225	-13.0	185	(-33.8, -3.5)	t=-2.4736 p=0.0166	
		52週後	56	126.4	27.70	77	121.5	227	56	-28.7	42.68	-219	-16.5	42	(-40.2, -17.3)	t=-5.0378 p<0.0001	
		最終評価時	67	129.9	37.35	77	123.0	345	67	-23.5	46.46	-219	-15.0	143	(-34.9, -12.2)	t=-4.1466 p<0.0001	
5年以上-10年未満		投与開始前	93	162.9	57.87	80	143.0	398	--	--	--	--	--	--	--	--	--
		12週後	85	147.5	47.84	93	132.0	331	85	-13.6	50.46	-176	-10.0	181	(-24.5, -2.7)	t=-2.4894 p=0.0148	
		24週後	83	133.6	36.16	78	123.0	278	83	-29.8	61.44	-217	-16.0	139	(-43.2, -16.4)	t=-4.4183 p<0.0001	
		36週後	75	145.0	49.54	75	131.0	344	75	-23.0	63.75	-297	-10.0	97	(-37.7, -8.3)	t=-3.1246 p=0.0025	
		52週後	70	138.2	38.65	50	129.0	251	70	-28.9	62.88	-348	-16.0	113	(-43.9, -13.9)	t=-3.8433 p=0.0003	
		最終評価時	93	138.9	43.79	50	128.0	344	93	-24.0	63.05	-348	-13.0	113	(-37.0, -11.0)	t=-3.6755 p=0.0004	
10年以上		投与開始前	117	142.9	37.70	60	138.0	300	--	--	--	--	--	--	--	--	--
		12週後	101	134.2	32.92	57	129.0	243	101	-9.5	36.18	-146	-6.0	106	(-16.6, -2.4)	t=-2.6372 p=0.0097	
		24週後	93	134.7	40.07	56	125.0	297	93	-9.0	41.07	-128	-8.0	152	(-17.4, -0.5)	t=-2.1084 p=0.0377	
		36週後	92	134.2	37.22	54	127.0	267	92	-13.0	39.42	-138	-10.0	103	(-21.2, -4.8)	t=-3.1633 p=0.0021	

項目	糖尿病の罹病期間区分	評価時期	測定値					投与開始前からの変化量*								
			症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95% CI	Paired-t test
		52週後	90	132.1	31.78	65	126.0	248	90	-11.6	35.36	-174	-9.0	103	(-19.0, -4.2)	t=-3.1059 p=0.0025
		最終評価時	117	130.9	32.20	65	126.0	248	117	-12.0	35.60	-174	-9.0	103	(-18.6, -5.5)	t=-3.6593 p=0.0004

\* 投与開始前からの変化量：各評価時期の測定値 - 投与開始前の測定値  
投与開始前及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

--：算出対象外

**Table 6-20 BMI 区分別の臨床経過の推移（有効性解析対象症例）**

項目	BMI 区分	評価時期	測定値					投与開始前からの変化量*									
			症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95% CI	Paired-t test	
HbA1c(%)	25.0 kg/m <sup>2</sup> 未満	投与開始前	363	7.31	1.009	5.3	7.10	13.9	--	--	--	--	--	--	--	--	--
		12週後	336	6.97	0.825	5.2	6.80	11.9	336	-0.35	0.718	-6.1	-0.30	2.5	(-0.43, -0.27)	t=-8.9009 p<0.0001	
		24週後	325	6.88	0.821	5.0	6.80	12.1	325	-0.43	0.827	-7.7	-0.30	1.7	(-0.52, -0.34)	t=-9.3808 p<0.0001	
		36週後	313	6.97	0.820	5.5	6.80	10.8	313	-0.34	0.847	-7.2	-0.30	2.2	(-0.44, -0.25)	t=-7.1245 p<0.0001	
		52週後	306	7.03	0.825	5.3	6.90	10.9	306	-0.25	0.862	-7.2	-0.15	2.5	(-0.35, -0.16)	t=-5.1741 p<0.0001	
		最終評価時	363	7.06	0.888	5.3	6.90	10.9	363	-0.25	0.866	-7.2	-0.20	2.5	(-0.34, -0.16)	t=-5.5661 p<0.0001	
	25.0 kg/m <sup>2</sup> 以上	投与開始前	416	7.59	1.119	5.5	7.40	11.9	--	--	--	--	--	--	--	--	--
		12週後	393	7.18	0.980	5.6	7.00	12.3	393	-0.41	0.892	-5.1	-0.30	2.7	(-0.50, -0.32)	t=-9.1268 p<0.0001	
		24週後	374	7.09	0.895	5.1	6.90	12.3	374	-0.46	1.028	-5.4	-0.30	5.5	(-0.57, -0.36)	t=-8.7412 p<0.0001	

項目	BMI 区分	評価時期	測定値					投与開始前からの変化量*								
			症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の95% CI	Paired-t test
		36 週後	351	7.11	0.895	4.2	7.00	11.1	351	-0.47	1.074	-5.3	-0.30	4.1	(-0.58, -0.36)	t=-8.1975 p<0.0001
		52 週後	332	7.13	0.835	5.5	7.00	10.6	332	-0.46	1.058	-5.1	-0.30	2.5	(-0.57, -0.35)	t=-7.9178 p<0.0001
		最終評価時	416	7.12	0.923	4.2	7.00	11.1	416	-0.47	1.084	-5.1	-0.30	2.9	(-0.58, -0.37)	t=-8.9011 p<0.0001
空腹時血糖(mg/dL)	25.0 kg/m <sup>2</sup> 未満	投与開始前	174	145.7	47.16	75	135.5	391	--	--	--	--	--	--	--	--
		12 週後	151	132.7	38.05	82	122.0	331	151	-14.4	45.69	-293	-9.0	181	(-21.7, -7.0)	t=-3.8653 p=0.0002
		24 週後	141	128.7	37.27	59	119.0	278	141	-19.1	55.01	-310	-11.0	139	(-28.3, -9.9)	t=-4.1213 p<0.0001
		36 週後	137	132.5	40.19	70	123.0	341	137	-16.6	52.86	-321	-12.0	185	(-25.5, -7.7)	t=-3.6739 p=0.0003
		52 週後	136	126.8	32.48	65	120.5	264	136	-15.4	38.74	-150	-12.5	114	(-22.0, -8.8)	t=-4.6367 p<0.0001
		最終評価時	174	128.6	34.23	65	122.5	269	174	-17.1	45.46	-321	-12.0	114	(-23.9, -10.3)	t=-4.9749 p<0.0001
	25.0 kg/m <sup>2</sup> 以上	投与開始前	207	151.9	48.88	60	139.0	398	--	--	--	--	--	--	--	--
		12 週後	176	137.5	43.28	57	124.5	351	176	-15.4	43.34	-203	-11.5	143	(-21.8, -8.9)	t=-4.7049 p<0.0001
		24 週後	173	132.9	33.18	77	127.0	282	173	-17.5	46.06	-217	-12.0	144	(-24.5, -10.6)	t=-5.0114 p<0.0001
		36 週後	165	134.6	36.98	62	128.0	344	165	-18.9	51.83	-297	-11.0	103	(-26.8, -10.9)	t=-4.6727 p<0.0001
		52 週後	158	131.5	32.06	50	126.0	239	158	-21.5	52.14	-348	-11.5	142	(-29.7, -13.3)	t=-5.1767 p<0.0001
		最終評価時	207	132.7	37.63	50	126.0	345	207	-19.2	54.19	-348	-11.0	143	(-26.6, -11.8)	t=-5.0915 p<0.0001



\* 投与開始前からの変化量：各評価時期の測定値 - 投与開始前の測定値  
投与開始前及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。  
--：算出対象外