

カナグル[®]錠100mg

高齢者を対象とした 特定使用成績調査(全例調査)

最終報告

はじめに

謹啓

時下、先生方におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、SGLT2阻害薬カナグル®錠100mgにつきましては、2014年9月の発売開始より、本剤の高齢者2型糖尿病患者での安全性や有効性情報の収集を目的としました特定使用成績調査（全例調査）を先生方のご協力のもと実施させて頂きました。

この度、2017年2月10日までに収集いたしました1,393例の調査票を基に集計を行い、患者背景、安全性について最終報告をまとめましたので、ご報告申し上げます。

本調査におきましては、対象症例全例のご登録ならびに調査票記入等、多大なご協力を賜り、深く感謝申し上げます。本報告をカナグル®錠100mgの適正使用にお役立て頂ければ幸甚です。

今後とも引き続きご指導とご鞭撻を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

謹白

2017年8月

お願い

- 本剤の使用にあたりましては、「使用上の注意」等をよくお読みの上、慎重にご使用いただくと共に、患者様の十分な経過観察をお願い申し上げます。
- 副作用が発現した場合は、速やかに弊社担当者にご連絡賜りますよう、引き続き宜しくお願い申し上げます。
- 「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」から発出されている『SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation(2016年5月12日改訂)』もあわせてご参照ください。
- 弊社ではカナグル®錠100mgを服用される患者様向けの冊子を作成しております。弊社MRにお申し付けください。

目 次

1. 特定使用成績調査（高齢者に関する調査）の概要	1
2. 症例構成	1
3. 患者背景	2
4. 薬剤使用状況	3
5. 安全性	4
(1) 副作用の発現状況	4
(2) 注目すべき副作用発現状況	5
1) 低血糖	
2) 体液量減少に関連する事象	
3) 性器感染症	
4) 尿路感染症	
5) 多尿・頻尿	
6) ケトアシドーシス（ケトン体増加を含む）	
7) 骨折	
8) 腎障害	
9) 肝障害	
10) 皮膚疾患	
11) 消化器疾患	
12) 悪性腫瘍（有害事象）	
13) 心血管系イベント（有害事象）	
6. 前期、後期高齢者での安全性	8
7. 肥満度別での安全性	9
8. 腎機能別での安全性	10
9. 肝機能障害有無別での安全性	11
10. まとめ	12

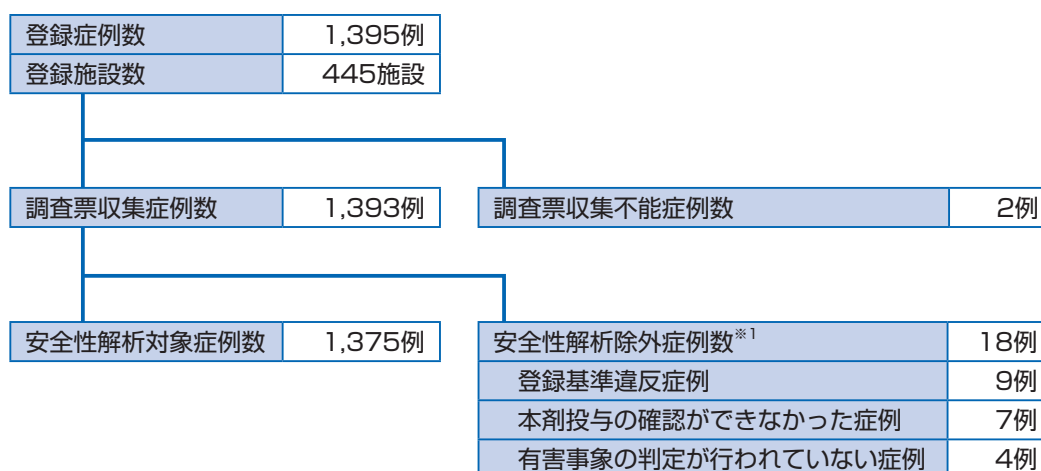
1. 特定使用成績調査(高齢者に関する調査)の概要

- **調査目的**：カナグル®錠100mg(以下、本剤)の使用実態下における高齢者(65歳以上)での安全性および有効性の検討
- **対象患者**：販売開始3ヵ月以内に本剤の投与を開始した高齢者の2型糖尿病患者
- **調査方法**：中央登録方式による全例調査
- **観察期間**：1症例あたりの観察期間は1年間
本剤投与開始から6ヵ月後、1年後に調査票を回収した。
- **調査期間**：2014年9月～2017年2月
- **調査項目**：患者背景、治療状況、臨床検査、有害事象等

2. 症例構成

調査票収集症例数は1,393例であり、このうち安全性解析対象症例数は1,375例でした(図1)。なお、安全性解析対象症例の投与期間は 286.3 ± 122.6 日(平均値 $\pm$ SD)でした。

図1 症例構成図



※1：除外症例数の内訳は重複集計とする。

3. 患者背景

安全性解析対象症例1,375例における患者背景を表1に示しました。

表1 患者背景

患者背景因子	区分	例数(%)
全体	—	1,375
性別	男	685 (49.8)
	女	690 (50.2)
年齢(歳)	平均値	72.7
	標準偏差	6.1
	最小値	65
	最大値	97
	65-70未満	506 (36.8)
	70-75未満	400 (29.1)
	75-80未満	275 (20.0)
	80以上	194 (14.1)
後期高齢者(歳)	65-75歳未満	906 (65.9)
	75歳以上	469 (34.1)
体重(kg)	例数	1,208
	平均値	65.22
	標準偏差	11.81
	50未満	91 (6.6)
	50-60未満	311 (22.6)
	60-70未満	426 (31.0)
	70-80未満	247 (18.0)
	80以上	133 (9.7)
	未記載	167 (12.1)
BMI(kg/m ²)	例数	1,128
	平均値	26.15
	標準偏差	4.13
	18.5未満	21 (1.5)
	18.5-22.0未満	129 (9.4)
	22.0-25.0未満	318 (23.1)
	25.0-30.0未満	484 (35.2)
	30.0以上	176 (12.8)
	不明	247 (18.0)
eGFR (mL/分/1.73m ²)	例数	1,127
	平均値	67.98
	標準偏差	18.78
	G1: 90以上	125 (9.1)
	G2: 60-90未満	645 (46.9)
	G3a: 45-60未満	249 (18.1)
	G3b: 30-45未満	90 (6.5)
	G4: 15-30未満	16 (1.2)
	G5: 15未満	2 (0.1)
	不明	248 (18.0)
HbA1c(%)	例数	1,185
	平均値	7.62
	標準偏差	1.33
	6.0未満	44 (3.2)
	6.0-7.0未満	360 (26.2)
	7.0-8.0未満	425 (30.9)
	8.0-9.0未満	206 (15.0)
	9.0以上	150 (10.9)
	未記載	190 (13.8)
空腹時血糖(mg/dL)	例数	768
	平均値	163.7
	標準偏差	69.3
	130未満	272 (19.8)
	130-160未満	194 (14.1)
	160-200未満	143 (10.4)
	200以上	159 (11.6)
	未記載	607 (44.1)

患者背景因子	区分	例数(%)
糖尿病の罹病期間(年)	例数	1,109
	平均値	10.44
	標準偏差	9.26
	3年未満	230 (16.7)
	3年-5年未満	135 (9.8)
	5年-10年未満	269 (19.6)
	10年-15年未満	225 (16.4)
	15年以上	250 (18.2)
	未記載	266 (19.3)
糖尿病性合併症	無	920 (66.9)
	有	383 (27.9)
	不明	72 (5.2)
糖尿病性神経障害	無	1,140 (82.9)
	有	172 (12.5)
	不明	63 (4.6)
糖尿病性腎症	無	1,111 (80.8)
	有	238 (17.3)
	不明	26 (1.9)
糖尿病性網膜症	無	1,160 (84.4)
	有	118 (8.6)
	不明	97 (7.1)
合併症(腎疾患)	無	1,080 (78.5)
	有	263 (19.1)
	不明	32 (2.3)
糖尿病性腎症以外の腎疾患	無	1,314 (95.6)
	有	31 (2.3)
	不明	30 (2.2)
合併症(肝機能障害)	無	1,171 (85.2)
	有	169 (12.3)
	不明	35 (2.5)
合併症(肝機能障害)(程度)	軽度	150 (88.8)
	中等度	13 (7.7)
	高度	1 (0.6)
	不明	4 (2.4)
	未記載	1 (0.6)
合併症(糖尿病性および腎・肝機能障害以外)	無	147 (10.7)
	有	1,219 (88.7)
	不明	7 (0.5)
	未記載	2 (0.1)
高血圧症	無	480 (34.9)
	有	893 (64.9)
	未記載	2 (0.1)
脂質異常症(高脂血症)	無	620 (45.1)
	有	753 (54.8)
	未記載	2 (0.1)
高尿酸血症	無	1,262 (91.8)
	有	111 (8.1)
	未記載	2 (0.1)
認知症	無	1,337 (97.2)
	有	36 (2.6)
	未記載	2 (0.1)
脂肪肝	無	1,267 (92.1)
	有	106 (7.7)
	未記載	2 (0.1)
その他	無	1,272 (92.5)
	有	101 (7.3)
	未記載	2 (0.1)

4. 薬剤使用状況

安全性解析対象症例1,375例における薬剤使用状況を図2、図3に示しました。

図2 糖尿病治療薬の併用状況

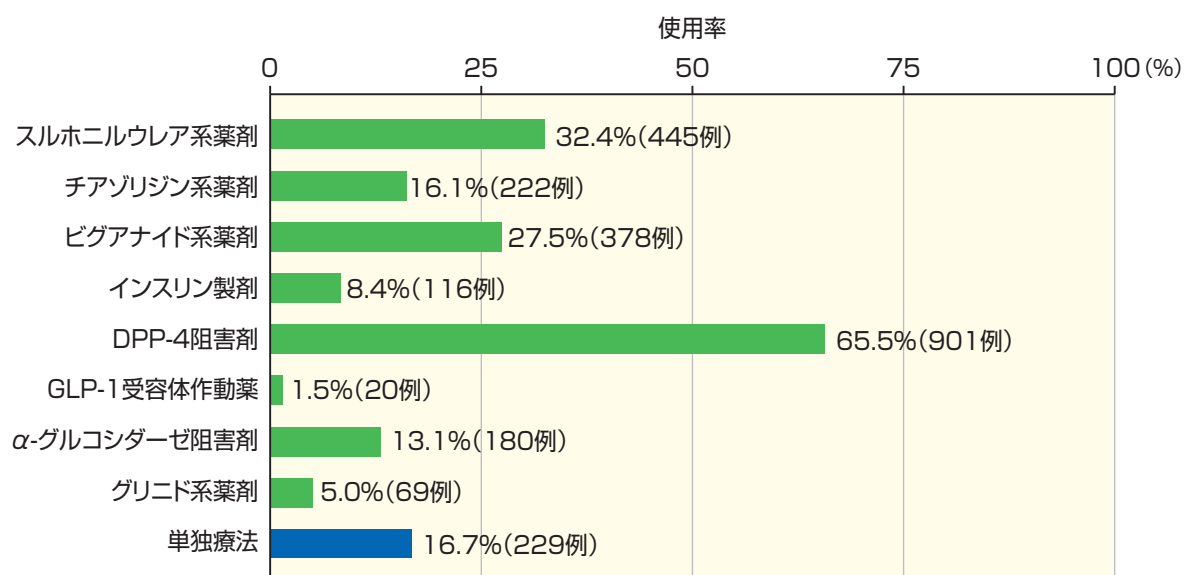
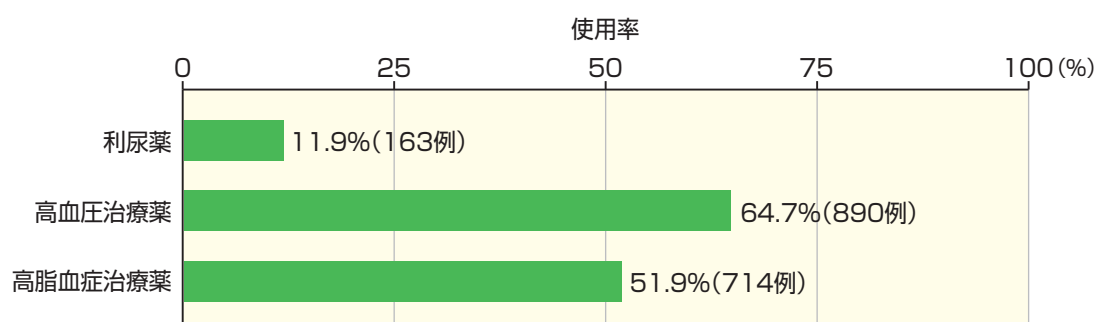


図3 糖尿病治療薬以外の主な併用状況



5. 安全性

(1) 副作用の発現状況

副作用発現状況を表2に示しました。

安全性解析対象症例1,375例中、副作用は125例に173件認められ、副作用発現割合は9.09%でした。また、重篤な副作用は14例に18件認められ、重篤な副作用発現割合は1.02%でした。主な副作用は、脱水10例(0.73%)、便秘10例(0.73%)、口渇9例(0.65%)、浮動性めまい7例(0.51%)、頻尿7例(0.51%)でした。

表2 副作用発現状況

項目	重篤+非重篤	重篤
安全性解析対象症例数	1,375	
副作用発現例数(%)	125 (9.09)	14 (1.02)
副作用発現件数	173	18

副作用の種類 (器官別大分類/基本語)	副作用発現例数(%)	
	重篤+非重篤	重篤
感染症および寄生虫症	13 (0.95)	2 (0.15)
膀胱炎	6 (0.44)	-
尿路感染	4 (0.29)	2 (0.15)
口角口唇炎	1 (0.07)	-
尿道炎	1 (0.07)	-
膣感染	1 (0.07)	-
外陰部炎	1 (0.07)	-
代謝および栄養障害	16 (1.16)	5 (0.36)
脱水	10 (0.73)	2 (0.15)
低血糖	5 (0.36)	2 (0.15)
過少体重	1 (0.07)	1 (0.07)
食欲減退	1 (0.07)	-
神経系障害	11 (0.80)	3 (0.22)
浮動性めまい	7 (0.51)	1 (0.07)
脳梗塞	2 (0.15)	2 (0.15)
手根管症候群	1 (0.07)	-
頭痛	1 (0.07)	-
意識消失	1 (0.07)	1 (0.07)
眼障害	2 (0.15)	1 (0.07)
乱視	1 (0.07)	-
白内障	1 (0.07)	-
網膜剥離	1 (0.07)	1 (0.07)
網膜出血	1 (0.07)	-
霧視	1 (0.07)	-
心臓障害	3 (0.22)	1 (0.07)
狭心症	1 (0.07)	-
心不全	1 (0.07)	1 (0.07)
頻脈	1 (0.07)	-
急性冠動脈症候群	1 (0.07)	1 (0.07)
血管障害	3 (0.22)	1 (0.07)
起立性低血圧	1 (0.07)	-
末梢冷感	1 (0.07)	-
ショック症状	1 (0.07)	1 (0.07)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.15)	-
咳嗽	1 (0.07)	-
発声障害	1 (0.07)	-
胃腸障害	21 (1.53)	-
便秘	10 (0.73)	-
悪心	4 (0.29)	-
下痢	3 (0.22)	-
腹部不快感	2 (0.15)	-
鼓腸	1 (0.07)	-
胃食道逆流性疾患	1 (0.07)	-
痔核	1 (0.07)	-
舌障害	1 (0.07)	-

副作用の種類 (器官別大分類/基本語)	副作用発現例数(%)	
	重篤+非重篤	重篤
肝胆道系障害	4 (0.29)	1 (0.07)
肝機能異常	3 (0.22)	-
急性胆嚢炎	1 (0.07)	1 (0.07)
皮膚および皮下組織障害	26 (1.89)	1 (0.07)
湿疹	6 (0.44)	-
そう痒症	6 (0.44)	-
発疹	6 (0.44)	1 (0.07)
薬疹	3 (0.22)	-
脱毛症	2 (0.15)	-
皮膚炎	2 (0.15)	-
斑状皮疹	1 (0.07)	-
全身紅斑	1 (0.07)	-
筋骨格系および結合組織障害	6 (0.44)	-
筋痙攣	2 (0.15)	-
筋力低下	2 (0.15)	-
背部痛	1 (0.07)	-
筋肉痛	1 (0.07)	-
腎および尿路障害	16 (1.16)	1 (0.07)
頻尿	7 (0.51)	-
夜間頻尿	4 (0.29)	-
腎機能障害	4 (0.29)	1 (0.07)
多尿	2 (0.15)	-
排尿困難	1 (0.07)	-
尿失禁	1 (0.07)	-
生殖系および乳房障害	8 (0.58)	-
陰部そう痒症	5 (0.36)	-
外陰陰そう痒症	2 (0.15)	-
外陰陰痛	1 (0.07)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (1.24)	-
口渇	9 (0.65)	-
倦怠感	5 (0.36)	-
無力症	1 (0.07)	-
疲労	1 (0.07)	-
空腹	1 (0.07)	-
疼痛	1 (0.07)	-
有害事象	1 (0.07)	-
臨床検査	10 (0.73)	-
ヘマトクリット増加	2 (0.15)	-
体重減少	2 (0.15)	-
血中ブドウ糖増加	1 (0.07)	-
血圧上昇	1 (0.07)	-
ヘマトクリット減少	1 (0.07)	-
尿比重増加	1 (0.07)	-
血中ケトン体増加	1 (0.07)	-
尿量増加	1 (0.07)	-

副作用・感染症は「ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Ver.19.1」に基づき分類した。

(2) 注目すべき副作用発現状況

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

表3 注目すべき副作用発現状況

種類	発現例数 (%)	性別 男/女 例数	平均年齢 (歳)	発現までの 中央値 (日)	発現件数	
					全体	重篤例
低血糖	5(0.36)	2/3	71.2	50.0	5	2
体液量減少に関連する事象 ^{*1}	10(0.73)	7/3	75.9	24.0	11	2
性器感染症	9(0.65)	1/8	70.6	63.0	10	0
尿路感染症	11(0.80)	1/10	73.8	151.0	11	2
多尿・頻尿	18(1.31)	10/8	70.4	43.0	23	0
ケトアシドーシス(ケトン体増加を含む)	1(0.07)	1/0	67.0	333.0	1	0
骨折	0(0.00)	0/0	—	—	0	0
腎障害	4(0.29)	3/1	74.3	92.5	4	1
肝障害	3(0.22)	2/1	76.0	97.0	3	0
皮膚疾患	26(1.89)	13/13	72.0	63.0	27	1
消化器疾患	21(1.53)	8/13	71.8	36.0	23	0
悪性腫瘍(有害事象 ^{*2})	8(0.58)	5/3	73.1	95.5	10	10
心血管系イベント ^{*3} (有害事象 ^{*2})	9(0.65)	5/4	75.3	104.0	9	8

*1：体液量減少に関連する事象

血圧低下、脱水、体位性めまい、低血圧、血液量減少症、血液量減少性ショック、起立性低血圧、失神寸前の状態、ショック、失神、尿量減少、起立性頻脈症候群、起立不耐性、拡張期低血圧、起立性血圧低下

*2：有害事象

本剤との関連性なしも含む

*3：心血管系イベント

SMQ(MedDRA 標準検索式；広域検索)

- ・心筋梗塞
- ・中枢神経系出血および脳血管性疾患

転帰				事象名
回復/軽快	未回復	死亡	不明	
5	0	0	0	低血糖(5例)
10	0	0	1	脱水(10例)、起立性低血圧(1例)
10	0	0	0	陰部そう痒症(5例)、外陰膺そう痒症(2例)、膺感染(1例)、 外陰部炎(1例)、外陰膺痛(1例)
9	0	0	2	膀胱炎(6例)、尿路感染(4例)、尿道炎(1例)
20	2	0	1	口渇(9例)、頻尿(7例)、夜間頻尿(4例)、多尿(2例)、 尿量増加(1例)
1	0	0	0	血中ケトン体増加(1例)
0	0	0	0	
2	2	0	0	腎機能障害(4例)
3	0	0	0	肝機能異常(3例)
24	1	0	2	湿疹(6例)、そう痒症(6例)、発疹(6例)、薬疹(3例)、脱毛症(2例)、 皮膚炎(2例)、斑状皮疹(1例)、全身紅斑(1例)
19	2	0	2	便秘(10例)、悪心(4例)、下痢(3例)、腹部不快感(2例)、 鼓腸(1例)、胃食道逆流性疾患(1例)、痔核(1例)、舌障害(1例)
4	0	3	3	膀胱新生物(2例)、乳癌(1例)、結腸癌(1例)、胃癌(1例)、肝転移 (1例)、肺転移(1例)、食道癌(1例)、脳新生物(1例)、甲状腺癌(1例)
7	0	2	0	脳梗塞(3例)、不安定狭心症(2例)、心筋梗塞(1例)、一過性脳虚血発作 (1例)、急性冠動脈症候群(1例)、脳血管狭窄(1例)

表4 低血糖の発現症例一覧

No.	年齢	性別	糖尿病治療薬の併用状況	重篤性	発現日の 血糖値 (mg/dL)	発現までの 日数(日)	転帰
1	60歳代	男性	インスリン製剤、DPP-4阻害剤、 チアゾリジン系製剤	重篤	36	29	回復
2	80歳代	女性	スルホニルウレア系薬剤、 DPP-4阻害剤、グリニド系薬剤	重篤	20 (自己測定)	50	回復
3	60歳代	男性	スルホニルウレア系薬剤	非重篤	-	1	回復
4	70歳代	女性	インスリン製剤、DPP-4阻害剤	非重篤	70台	84	回復
5	70歳代	女性	スルホニルウレア系薬剤、 GLP-1受容体作動薬	非重篤	67	153	回復

図4 性別(注目すべき副作用別)

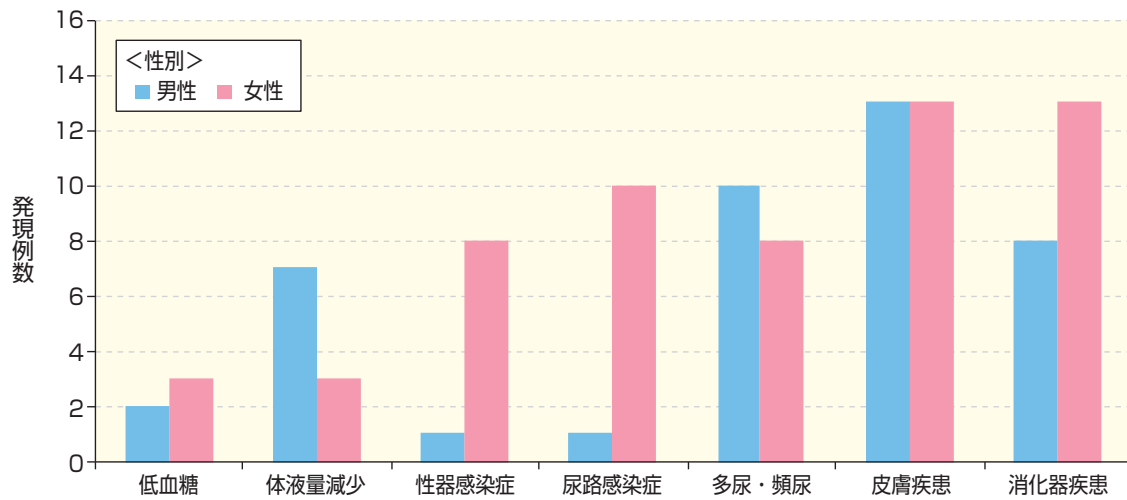


図5 発現までの日数(注目すべき副作用別)

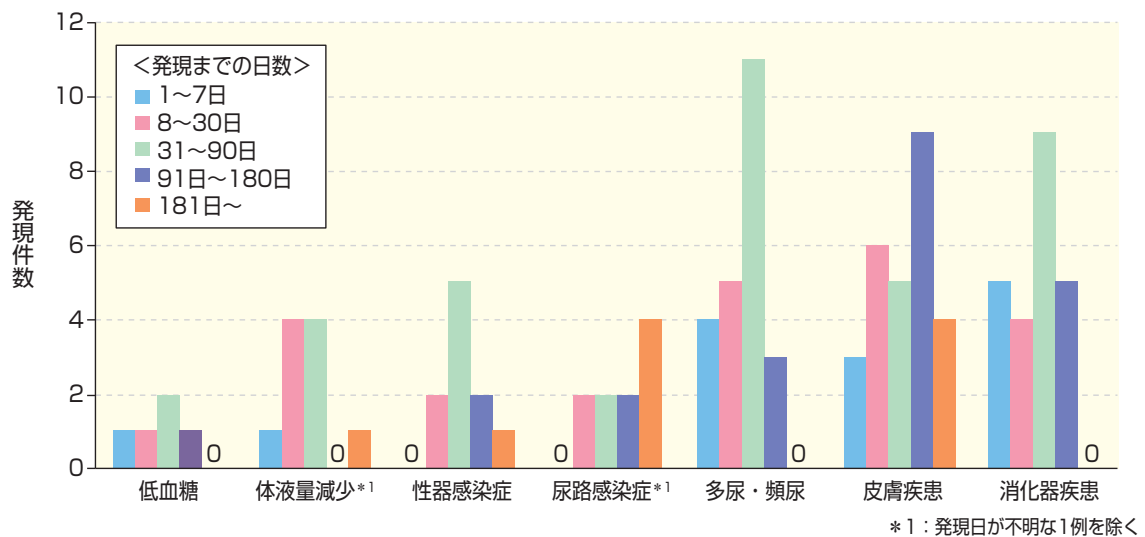
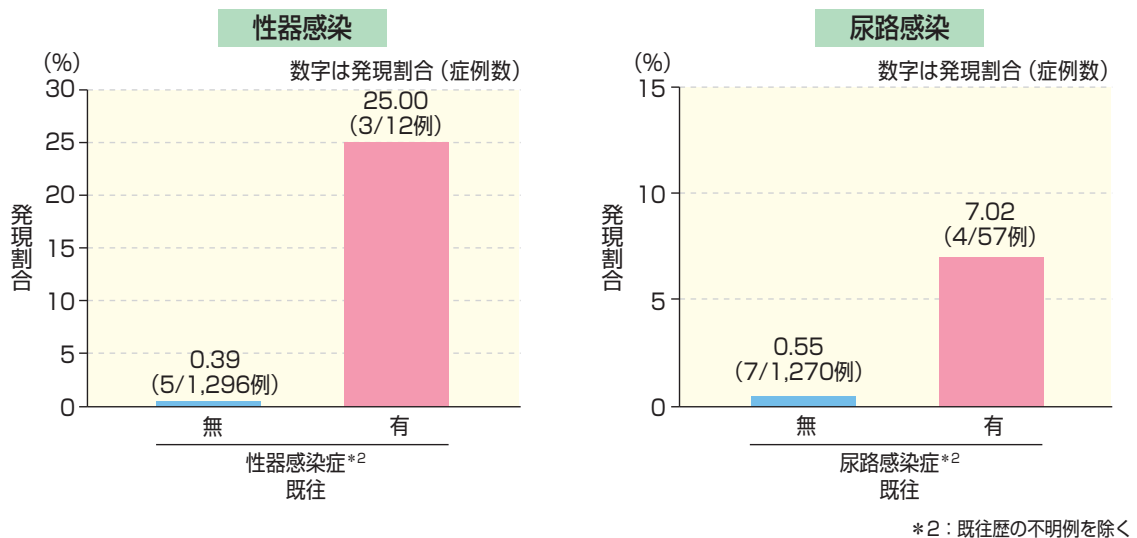


図6 既往歴の有無別の性器感染、尿路感染の副作用発現割合



6. 前期、後期高齢者での安全性

65-75歳未満の集団と75歳以上の集団での患者背景(表5)、安全性(表6)を検討しました。

表5 患者背景

患者背景因子		65-75歳未満	75歳以上
全体		906	469
性別	男：例数(%)	452(49.9)	233(49.7)
	女：例数(%)	454(50.1)	236(50.3)
年齢	平均値±SD(歳)	69.0±2.9	79.7±4.3
糖尿病の罹病期間	例数	746	363
	平均値±SD(年)	10.20±9.10	10.93±9.57
HbA1c (投与開始時点)	例数	776	409
	平均値±SD(%)	7.65±1.33	7.55±1.33
BMI (投与開始時点)	例数	748	380
	平均値±SD(kg/m ²)	26.42±4.15	25.61±4.05
eGFR (投与開始時点)	例数	731	396
	平均値±SD(mL/分/1.73m ²)	71.28±18.33	61.89±18.09
		例数(%)	
合併症	糖尿病合併症(全体)	238(26.3)	145(30.9)
	糖尿病性神経障害	103(11.4)	69(14.7)
	糖尿病性腎症	139(15.3)	99(21.1)
	糖尿病性網膜症	85(9.4)	33(7.0)
	腎疾患	148(16.3)	115(24.5)
	肝疾患	121(13.4)	48(10.2)
	高血圧症	578(63.8)	315(67.2)
	脂質異常症(高脂血症)	498(55.0)	255(54.4)
	認知症	6(0.7)	30(6.4)
	脂肪肝	78(8.6)	28(6.0)
	併用薬剤		
	スルホニルウレア系薬剤	301(33.2)	144(30.7)
	チアゾリジン系薬剤	147(16.2)	75(16.0)
	ビグアナイド系薬剤	283(31.2)	95(20.3)
	インスリン製剤	80(8.8)	36(7.7)
	DPP-4阻害剤	585(64.6)	316(67.4)
	GLP-1受容体作動薬	19(2.1)	1(0.2)
	α-グルコシダーゼ阻害剤	114(12.6)	66(14.1)
	グリニド系薬剤	38(4.2)	31(6.6)
	単独療法	150(16.6)	79(16.8)

表6 安全性

項目	65-75歳未満	75歳以上
安全性解析対象症例数	906	469
副作用発現例数(%)	86(9.49)	39(8.32)
重篤な副作用発現例数(%)	8(0.88)	6(1.28)
副作用の種類(発現率0.5%以上)		例数(%)
脱水	5(0.55)	5(1.07)
便秘	6(0.66)	4(0.85)
発疹	2(0.22)	4(0.85)
尿路感染	1(0.11)	3(0.64)
頻尿	4(0.44)	3(0.64)
腎機能障害	1(0.11)	3(0.64)
浮動性めまい	5(0.55)	2(0.43)
口渇	8(0.88)	1(0.21)
そう痒症	6(0.66)	0(0.00)

7. 肥満度別での安全性

BMIの区分別の各集団での患者背景(表7)、安全性(表8)を検討しました。

表7 患者背景

患者背景因子		投与開始前のBMI(kg/m ²)				
		18.5未満	18.5-22.0未満	22.0-25.0未満	25.0-30.0未満	30.0以上
全体		21	129	318	484	176
性別	男：例数(%)	12(57.1)	75(58.1)	172(54.1)	236(48.8)	61(34.7)
	女：例数(%)	9(42.9)	54(41.9)	146(45.9)	248(51.2)	115(65.3)
年齢	平均値±SD	76.2±7.7	73.9±5.9	72.8±6.3	72.3±5.7	71.6±5.9
糖尿病の罹病期間	例数	18	110	271	418	151
	平均値±SD(歳)	14.20±9.35	12.35±11.53	11.10±8.94	10.85±9.69	10.35±7.04
HbA1c (投与開始時点)	例数	18	115	272	433	150
	平均値±SD(%)	6.93±0.90	7.62±1.65	7.65±1.42	7.65±1.18	7.61±1.24
BMI (投与開始時点)	例数	21	129	318	484	176
	平均値±SD(kg/m ²)	17.22±1.22	20.70±0.93	23.60±0.83	27.13±1.38	33.10±2.86
eGFR (投与開始時点)	例数	16	108	253	399	140
	平均値±SD(mL/分/1.73m ²)	71.54±29.93	70.12±19.46	70.21±17.89	67.41±17.88	65.28±19.19
		例数(%)				
合併症	糖尿病合併症(全体)	7(33.3)	41(31.8)	96(30.2)	142(29.3)	60(34.1)
	糖尿病性神経障害	5(23.8)	23(17.8)	47(14.8)	51(10.5)	22(12.5)
	糖尿病性腎症	4(19.0)	26(20.2)	58(18.2)	95(19.6)	47(26.7)
	糖尿病性網膜症	2(9.5)	13(10.1)	35(11.0)	43(8.9)	17(9.7)
	腎疾患	4(19.0)	28(21.7)	61(19.2)	107(22.1)	49(27.8)
	肝疾患	1(4.8)	16(12.4)	28(8.8)	66(13.6)	35(19.9)
	高血圧症	9(42.9)	71(55.0)	203(63.8)	323(66.7)	137(77.8)
	脂質異常症(高脂血症)	4(19.0)	66(51.2)	171(53.8)	284(58.7)	115(65.3)
	認知症	3(14.3)	4(3.1)	6(1.9)	7(1.4)	3(1.7)
併用薬剤	スルホニルウレア系薬剤	2(9.5)	36(27.9)	105(33.0)	156(32.2)	57(32.4)
	チアゾリジン系薬剤	0(0.0)	17(13.2)	47(14.8)	78(16.1)	42(23.9)
	ビグアナイド系薬剤	2(9.5)	31(24.0)	98(30.8)	142(29.3)	56(31.8)
	インスリン製剤	1(4.8)	7(5.4)	23(7.2)	40(8.3)	21(11.9)
	DPP-4阻害剤	16(76.2)	82(63.6)	206(64.8)	310(64.0)	119(67.6)
	GLP-1受容体作動薬	0(0.0)	2(1.6)	6(1.9)	9(1.9)	2(1.1)
	α-グルコシダーゼ阻害剤	5(23.8)	18(14.0)	45(14.2)	56(11.6)	16(9.1)
	グリニド系薬剤	1(4.8)	7(5.4)	15(4.7)	28(5.8)	5(2.8)
	単独療法	4(19.0)	24(18.6)	48(15.1)	85(17.6)	26(14.8)

表8 安全性

項目	投与開始前のBMI(kg/m ²)				
	18.5未満	18.5-22.0未満	22.0-25.0未満	25.0-30.0未満	30.0以上
安全性解析対象症例数	21	129	318	484	176
副作用発現例数(%)	3(14.29)	16(12.40)	37(11.64)	38(7.85)	16(9.09)
重篤な副作用発現例数(%)	0(0.00)	3(2.33)	6(1.89)	2(0.41)	2(1.14)
BMI18.5未満の集団での副作用		BMI18.5-22.0未満の集団での副作用			
外陰部炎、筋力低下、ヘマトクリット減少、体重減少 各1例		脱水 3例 便秘 2例 尿路感染、低血糖、過少体重、浮動性めまい、末梢冷感、ショック症状、 肝機能異常、脱毛症、発疹、斑状皮疹、筋力低下、陰部そう痒症、無力症、 口渇、有害事象 各1例			

8. 腎機能別での安全性

eGFRの区分別の各集団での患者背景(表9)、安全性(表10)を検討しました。

表9 患者背景

患者背景因子		投与開始前のeGFR(mL/分/1.73m ²)				
		90以上	60-90未満	45-60未満	30-45未満	15-30未満
全体		125	645	249	90	16
性別	男:例数(%)	54(43.2)	338(52.4)	118(47.4)	41(45.6)	4(25.0)
	女:例数(%)	71(56.8)	307(47.6)	131(52.6)	49(54.4)	12(75.0)
年齢	平均値±SD(歳)	70.2±5.6	72.3±6.0	73.8±5.7	76.0±6.9	76.8±6.9
	例数	100	522	187	66	12
糖尿病の罹病期間	平均値±SD(年)	9.11±8.12	10.42±9.43	10.32±10.5	13.46±10.57	10.37±8.92
	例数	109	582	216	81	13
HbA1c (投与開始時点)	平均値±SD(%)	8.04±1.70	7.56±1.27	7.50±1.33	7.67±1.53	7.54±1.32
	例数	104	537	189	71	13
BMI (投与開始時点)	平均値±SD(kg/m ²)	25.33±4.25	26.08±4.03	26.63±4.18	26.71±4.66	25.87±4.51
	例数	125	645	249	90	16
eGFR (投与開始時点)	平均値±SD(mL/分/1.73m ²)	102.04±12.83	72.47±8.02	53.25±4.07	38.59±3.89	22.94±3.58
		例数(%)				
合併症	糖尿病合併症(全体)	20(16.0)	139(21.6)	85(34.1)	48(53.3)	12(75.0)
	糖尿病性神経障害	9(7.2)	68(10.5)	33(13.3)	14(15.6)	4(25.0)
	糖尿病性腎症	13(10.4)	69(10.7)	65(26.1)	44(48.9)	12(75.0)
	糖尿病性網膜症	7(5.6)	47(7.3)	19(7.6)	11(12.2)	5(31.3)
	腎疾患	15(12.0)	73(11.3)	73(29.3)	51(56.7)	14(87.5)
	肝疾患	17(13.6)	89(13.8)	28(11.2)	13(14.4)	2(12.5)
	高血圧症	64(51.2)	414(64.2)	177(71.1)	66(73.3)	14(87.5)
	脂質異常症(高脂血症)	55(44.0)	350(54.3)	155(62.2)	59(65.6)	11(68.8)
	認知症	2(1.6)	16(2.5)	9(3.6)	5(5.6)	0(0.0)
併用薬剤	スルホニルウレア系薬剤	37(29.6)	219(34.0)	79(31.7)	27(30.0)	4(25.0)
	チアゾリジン系薬剤	19(15.2)	102(15.8)	38(15.3)	15(16.7)	3(18.8)
	ビグアナイド系薬剤	40(32.0)	175(27.1)	57(22.9)	18(20.0)	0(0.0)
	インスリン製剤	14(11.2)	47(7.3)	26(10.4)	5(5.6)	2(12.5)
	DPP-4阻害剤	81(64.8)	415(64.3)	174(69.9)	71(78.9)	13(81.3)
	GLP-1受容体作動薬	0(0.0)	10(1.6)	3(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	α-グルコシダーゼ阻害剤	22(17.6)	79(12.2)	43(17.3)	8(8.9)	2(12.5)
	グリニド系薬剤	10(8.0)	28(4.3)	17(6.8)	6(6.7)	2(12.5)
	単独療法	19(15.2)	114(17.7)	39(15.7)	9(10.0)	2(12.5)

表10 安全性

項目	投与開始前のeGFR(mL/分/1.73m ²)				
	90以上	60-90未満	45-60未満	30-45未満	15-30未満
安全性解析対象症例数	125	645	249	90	16
副作用発現例数(%)	11(8.80)	57(8.84)	17(6.83)	9(10.00)	3(18.75)
重篤な副作用発現例数(%)	0(0.00)	7(1.09)	2(0.80)	3(3.33)	0(0.00)
投与開始前のeGFR(mL/分/1.73m ²)					
45-60未満の集団での副作用		30-45未満の集団での副作用		15-30未満の集団での副作用	
脱水 3例 浮動性めまい、便秘、そう痒症 各2例 尿路感染、意識消失、頻脈、腹部不快感、下痢、 肝機能異常、脱毛症、発疹、筋肉痛、 腎機能障害、陰部そう痒症、疼痛、血圧上昇、 ヘマトクリット増加 各1例		発疹、腎機能障害 各2例 脱水、低血糖、 脳梗塞、便秘、胃食道逆流性疾患、 夜間頻尿、有害事象 各1例		低血糖、肝機能異常、 ヘマトクリット減少 各1例	

9. 肝機能障害有無別での安全性

肝機能障害有無別の各集団での患者背景(表11)、安全性(表12)を検討しました。

表11 患者背景

患者背景因子		肝機能障害	
		有	無
全体		169	1,171
性別	男：例数(%)	85(50.3)	580(49.5)
	女：例数(%)	84(49.7)	591(50.5)
年齢	平均値±SD(歳)	71.8±6.0	72.8±6.1
糖尿病の罹病期間	例数	133	958
	平均値±SD(年)	10.22±10.28	10.53±9.15
HbA1c (投与開始時点)	例数	141	1012
	平均値±SD(%)	7.62±1.35	7.63±1.33
BMI (投与開始時点)	例数	146	969
	平均値±SD(kg/m ²)	27.32±4.74	25.95±4.01
eGFR (投与開始時点)	例数	150	949
	平均値±SD(mL/分/1.73m ²)	68.94±21.03	68.06±18.39
例数(%)			
合併症	糖尿病合併症(全体)	42(24.9)	329(28.1)
	糖尿病性神経障害	14(8.3)	150(12.8)
	糖尿病性腎症	29(17.2)	204(17.4)
	糖尿病性網膜症	7(4.1)	111(9.5)
	腎疾患	35(20.7)	223(19.0)
	肝疾患	169(100)	0(0.0)
	高血圧症	126(74.6)	746(63.7)
	脂質異常症(高脂血症)	107(63.3)	632(54.0)
	認知症	5(3.0)	29(2.5)
併用薬剤	スルホニルウレア系薬剤	53(31.4)	382(32.6)
	チアゾリジン系薬剤	15(8.9)	201(17.2)
	ビグアナイド系薬剤	58(34.3)	312(26.6)
	インスリン製剤	14(8.3)	94(8.0)
	DPP-4阻害剤	112(66.3)	762(65.1)
	GLP-1受容体作動薬	1(0.6)	19(1.6)
	α-グルコシダーゼ阻害剤	24(14.2)	140(12.0)
	グリニド系薬剤	5(3.0)	64(5.5)
	単独療法	21(12.4)	203(17.3)

表12 安全性

項目	肝機能障害	
	有	無
安全性解析対象症例数	169	1,171
副作用発現例数(%)	17(10.06)	105(8.97)
重篤な副作用発現例数(%)	1(0.59)	13(1.11)
肝機能障害合併症例の集団での副作用		
便秘、夜間頻尿 各3例 下痢 2例 尿路感染、脱水、低血糖、食欲減退、浮動性めまい、 乱視、白内障、霧視、ショック症状、発声障害、痔核、肝機能異常、脱毛症、皮膚炎、口渇、 体重減少 各1例		

10. まとめ

高齢者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）にて、2017年2月までの調査票収集症例数は1,393例で、このうち安全性解析対象症例数は1,375例でした。

《患者背景》

- 平均年齢：72.7歳、男性：49.8%、糖尿病の平均罹病期間：10.44年、平均体重：65.22kg、平均BMI：26.15kg/m²、平均eGFR：67.98mL/分/1.73m²、平均空腹時血糖：163.7mg/dLでした。
- 糖尿病性合併症では、糖尿病性神経障害：12.5%、糖尿病性腎症：17.3%、糖尿病性網膜症：8.6%でした。
- 高血圧症合併：64.9%、脂質異常症（高脂血症）合併：54.8%、認知症合併：2.6%でした。

《安全性》

- 副作用発現は125例（9.09%）、重篤な副作用は14例（1.02%）でした。
- 主な副作用は、脱水10例（0.73%）、便秘10例（0.73%）、口渇9例（0.65%）、浮動性めまい7例（0.51%）、頻尿7例（0.51%）でした。
- 主な重篤な副作用は、尿路感染2例（0.15%）、脱水2例（0.15%）、低血糖2例（0.15%）、脳梗塞2例（0.15%）でした。
- 65-75歳未満および75歳以上の症例での副作用発現は、それぞれ86/906例（9.49%）、39/469例（8.32%）でした。
- BMI 18.5kg/m²未満の症例の副作用発現は、3/21例（14.29%）でした。
- eGFR 60mL/分/1.73m²未満の症例の副作用発現は、eGFR 45-60mL/分/1.73m²未満では17/249例（6.83%）、eGFR 30-45mL/分/1.73m²未満では9/90例（10.00%）、eGFR 15-30mL/分/1.73m²未満では3/16例（18.75%）でした。
- 肝機能障害を有する症例での副作用発現は、17/169例（10.06%）でした。

