

カナグル[®]錠100mg

特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)

結果のご報告

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、カナグル®錠100mgにつきましては、2014年12月より、本剤の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（長期使用に関する調査）を先生方のご協力のもと実施させていただきました。

この度、本調査は予定の観察期間を終了し、2020年7月3日までに収集いたしました12,353例の調査票を基に集計を実施いたしました。患者背景、安全性についてまとめましたので、ご報告申し上げます。

本調査につきましては、対象症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いただければ幸甚です。

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

2021年6月

お願い

- 本調査は使用実態下での調査であるため、承認された「効能又は効果」、「用法及び用量」以外での使用例を含んでいます。
- 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、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(2020年12月25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. まとめ	1
2. 特定使用成績調査（長期調査）の概要	2
3. 症例構成	2
4. 患者背景	3
5. 薬剤使用状況	4
6. 安全性	5
(1) 副作用の発現状況	5
(2) 注目すべき副作用発現状況	9
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・頻尿に関連する事象	
6) ケトアシドーシス、ケトン体増加	
7) 体重減少に関連する事象	
8) 骨折に関連する事象	
9) 腎機能障害	
10) 肝機能障害	
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）	
14) 下肢切断に関する事象（有害事象）	
(3) 患者背景別の注目すべき副作用発現状況	16
7. 65歳未満および高齢者（65-75歳未満、75歳以上）での安全性 ...	17
8. 肥満度別での安全性	18
9. 腎機能別での安全性	19
10. 肝機能障害有無別での安全性	20

1. まとめ

特定使用成績調査(長期使用に関する調査)にて、2020年7月3日までの調査票収集症例数は12,353例で、このうち安全性解析対象症例数は12,227例でした。

《患者背景》

- 平均年齢:58.4歳、男性:62.1%、糖尿病の平均罹病期間:7.88年、平均体重:75.76 kg、平均BMI:28.24 kg/m²、平均eGFR:80.04 mL/分/1.73m²、平均HbA1c:8.01%、平均空腹時血糖:169.7 mg/dLでした。
- 糖尿病性合併症は、糖尿病性網膜症:11.9%、糖尿病性神経障害:11.9%、糖尿病性腎症:20.6%でした。
- 高血圧症合併:61.3%、脂質異常症(高脂血症)合併:70.3%、腎疾患合併:23.6%、肝機能障害合併:31.6%でした。

《安全性》

- 副作用発現症例数は1,312例/12,227例(10.73%)、重篤な副作用発現症例数は225例/12,227例(1.84%)でした。
- 主な副作用は、頻尿96例/12,227例(0.79%)、膀胱炎63例/12,227例(0.52%)、陰部そう痒症59例/12,227例(0.48%)、尿路感染58例/12,227例(0.47%)、肝機能異常43例/12,227例(0.35%)、外陰部膣カンジダ症42例/12,227例(0.34%)、便秘37例/12,227例(0.30%)でした。
- 主な重篤な副作用は、脳梗塞21例/12,227例(0.17%)、狭心症9例/12,227例(0.07%)、心筋梗塞8例/12,227例(0.07%)でした。
- 転帰死亡の副作用は23例25件で、死亡4件、肺炎、急性リンパ性白血病、胆管細胞癌、胆嚢癌、リンパ節転移、膵癌、肺の悪性新生物、肝癌、乳癌、脳血管障害、悪性症候群、急性心筋梗塞、不整脈、心肺停止、心筋梗塞、心不全、喘息、間質性肺疾患、突然死、心臓死、事故が各1件でした。
- 年齢区分別での副作用発現症例数は、65歳未満で766例/7,982例(9.60%)、65-75歳未満で385例/3,128例(12.31%)、75歳以上で161例/1,117例(14.41%)でした。
- BMI 18.5 kg/m²未満の副作用発現症例数は、12例/83例(14.46%)でした。
- eGFR 45 mL/分/1.73m²未満の副作用発現症例数は、eGFR 30-45 mL/分/1.73m²未満:55例/306例(17.97%)、eGFR 15-30 mL/分/1.73m²未満:14例/54例(25.93%)、eGFR 15 mL/分/1.73m²未満:1例/6例(16.67%)でした。
- 肝機能障害を有する患者の副作用発現症例数は、軽度:428例/3,401例(12.58%)、中等度:38例/284例(13.38%)、高度:5例/47例(10.64%)でした。

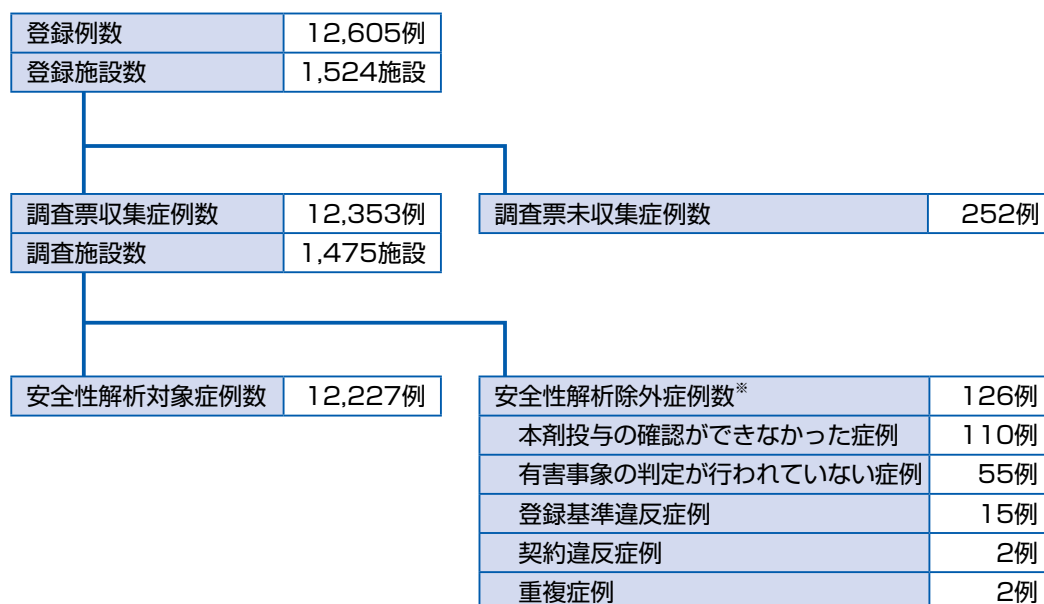
2. 特定使用成績調査(長期調査)の概要

- **調査目的**：カナグル®錠100mg（以下、本剤）の使用実態下における長期使用例での安全性の検討
- **対象患者**：以下の効能・効果に従って本剤を長期使用し、長期観察が可能であり、本剤をはじめて服用する患者
<効能・効果>
2型糖尿病
- **調査方法**：中央登録方式
- **観察期間**：1症例あたりの観察期間は最長3年間
本剤投与開始から3ヵ月後、6ヵ月後、1年後、2年後、3年後に調査票を回収する。
- **実施予定期間**：1) 調査期間：2014年12月17日～2020年2月29日
2) 登録期間：2014年12月17日～2016年9月30日
- **調査項目**：患者背景、治療状況、臨床検査、有害事象等

3. 症例構成

調査票収集症例数は12,353例であり、このうち安全性解析対象症例数は12,227例でした(図1)。なお、安全性解析対象症例の投与期間は 804.6 ± 396.6 日(平均値 $\pm$ SD)でした。観察中止症例は、5,142例(42.1%)でした。

図1 症例構成図



※：除外症例数の内訳は、重複集計

4. 患者背景

安全性解析対象症例12,227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		12,227
性別	男	7,593 (62.1)
	女	4,634 (37.9)
年齢(歳)	平均値	58.4
	標準偏差	12.5
	最小値	16
	最大値	97
	65未満	7,982 (65.3)
	65-75未満	3,128 (25.6)
	75以上	1,117 (9.1)
体重(kg)	例数	11,411
	平均値	75.76
	標準偏差	16.70
	50未満	375 (3.1)
	50-60未満	1,357 (11.1)
	60-70未満	2,709 (22.2)
	70-80未満	2,916 (23.8)
	80以上	4,054 (33.2)
	未記載	816 (6.7)
BMI(kg/m ²)	例数	10,878
	平均値	28.24
	標準偏差	5.11
	18.5未満	83 (0.7)
	18.5-22未満	734 (6.0)
	22-25未満	2,083 (17.0)
	25-30未満	4,649 (38.0)
	30-35未満	2,294 (18.8)
	35以上	1,035 (8.5)
	不明	1,349 (11.0)
HbA1c(%)	例数	11,694
	平均値	8.01
	標準偏差	1.49
	6.0未満	260 (2.1)
	6.0-7.0未満	2,419 (19.8)
	7.0-8.0未満	4,108 (33.6)
	8.0-9.0未満	2,541 (20.8)
	9.0以上	2,366 (19.4)
	不明	0 (0.0)
	未記載	533 (4.4)
空腹時血糖(mg/dL)	例数	7,072
	平均値	169.7
	標準偏差	65.3
糖尿病の罹病期間(年)	例数	9,590
	平均値	7.88
	標準偏差	7.08
	3未満	2,727 (22.3)
	3-5未満	1,290 (10.6)
	5-10未満	2,572 (21.0)
	10-15未満	1,546 (12.6)
	15以上	1,455 (11.9)
	不明	2,637 (21.6)
糖尿病性合併症	無	7,846 (64.2)
	有	3,691 (30.2)
	不明	690 (5.6)
糖尿病性網膜症	無	9,875 (80.8)
	有	1,452 (11.9)
	不明	900 (7.4)
糖尿病性神経障害	無	10,042 (82.1)
	有	1,455 (11.9)
	不明	730 (6.0)
糖尿病性腎症	無	9,314 (76.2)
	有	2,513 (20.6)
	不明	400 (3.3)
合併症(腎疾患)	無	8,935 (73.1)
	有	2,889 (23.6)
	不明	403 (3.3)
糖尿病性腎症以外の腎疾患	無	11,469 (93.8)
	有	519 (4.2)
	不明	239 (2.0)

患者背景因子	区分	例数(%)
eGFR (mL/分/1.73m ²)	例数	9,785
	平均値	80.04
	標準偏差	21.85
	G1: 90以上	2,781 (22.7)
	G2: 60-90未満	5,448 (44.6)
	G3a: 45-60未満	1,190 (9.7)
	G3b: 30-45未満	306 (2.5)
	G4: 15-30未満	54 (0.4)
	G5: 15未満	6 (0.0)
	不明	2,442 (20.0)
合併症(肝機能障害)	無	8,178 (66.9)
	有	3,859 (31.6)
	不明	190 (1.6)
程度 (p4 [参考]参照)	軽度	3,401 (88.1)
	中等度	284 (7.4)
	高度	47 (1.2)
	不明	127 (3.3)
合併症(心・脳血管系)	無	10,296 (84.2)
	有	1,642 (13.4)
	不明	289 (2.4)
合併症(その他)	無	1,428 (11.7)
	有	10,663 (87.2)
	不明	136 (1.1)
高血圧症	無	4,610 (37.7)
	有	7,500 (61.3)
	不明	117 (1.0)
脂質異常症 (高脂血症)	無	3,515 (28.7)
	有	8,595 (70.3)
	不明	117 (1.0)
高尿酸血症	無	10,314 (84.4)
	有	1,729 (14.1)
	不明	184 (1.5)
認知症	無	11,907 (97.4)
	有	68 (0.6)
	不明	252 (2.1)
脂肪肝	無	8,922 (73.0)
	有	3,103 (25.4)
	不明	202 (1.7)
骨粗鬆症	無	11,081 (90.6)
	有	364 (3.0)
	不明	782 (6.4)
アレルギー歴	無	11,097 (90.8)
	有	435 (3.6)
	不明	695 (5.7)
飲酒習慣	無	6,131 (50.1)
	有	4,194 (34.3)
	不明	1,902 (15.6)
喫煙習慣	無	6,645 (54.3)
	現在	2,093 (17.1)
	過去	1,531 (12.5)
	不明	1,958 (16.0)
食習慣	1日3食 食べている	はい 9,321 (76.2)
		いいえ 834 (6.8)
		不明 2,072 (16.9)
通常の夕食の時間帯	18時未満	270 (2.2)
	18-20時未満	4,861 (39.8)
	20-22時未満	1,796 (14.7)
	22時以降	455 (3.7)
	不明	4,845 (39.6)
食事時間は規則的である	はい	6,395 (52.3)
	いいえ	2,458 (20.1)
	不明	3,374 (27.6)
食事療法	無	5,120 (41.9)
	有	5,732 (46.9)
	不明	1,375 (11.2)
運動療法	無	6,544 (53.5)
	有	4,059 (33.2)
	不明	1,624 (13.3)

[参考] 肝機能障害の重症度分類

N：施設ごとの基準値上限

程度	検査項目	基準値
軽度	AST、ALT (IU/L)	$N < \leq 3 \times N$
中等度		$3 \times N < \leq 5 \times N$
高度		$5 \times N <$

参考：Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

上記の基準を参考にして主治医が判定する。

なお、高度の肝機能障害としては以下の症状等を考慮する。

<出血傾向、意識障害等の肝不全症状(劇症肝炎等)、肝硬変、肝腫瘍、黄疸等>

5. 薬剤使用状況

安全性解析対象症例12,227例における薬剤使用状況を図2、3に示しました。

図2 糖尿病治療薬の併用状況

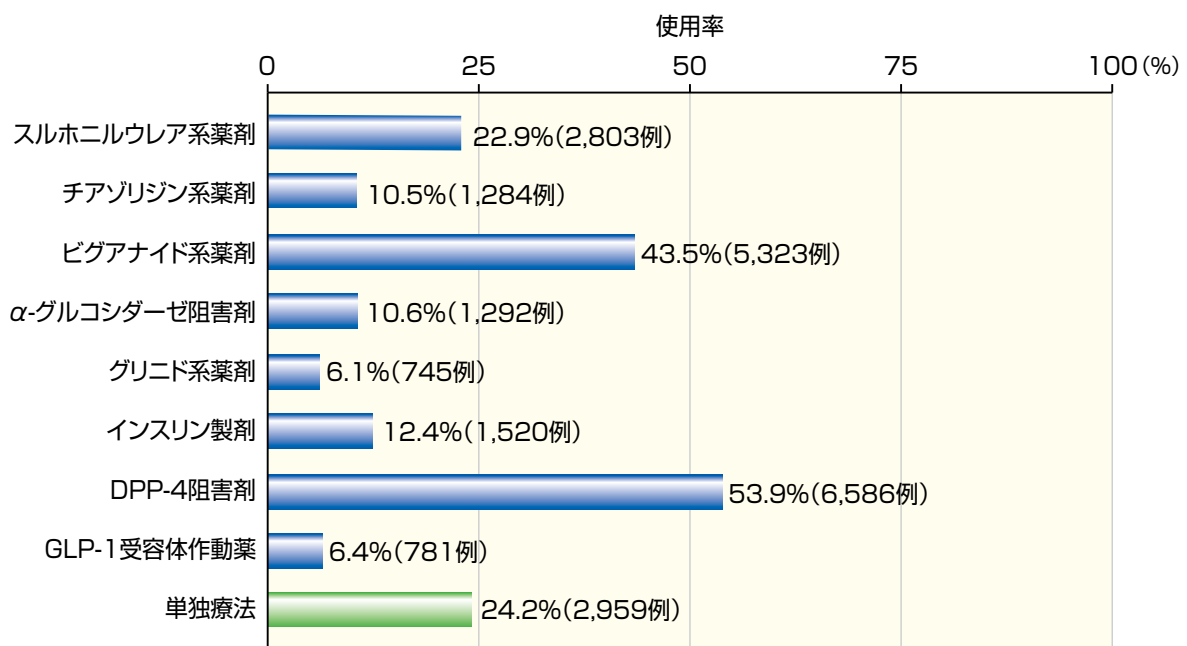
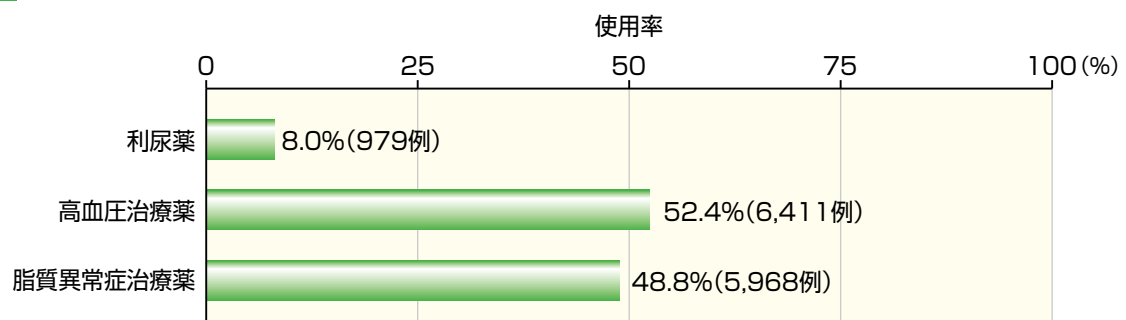


図3 糖尿病治療薬以外の主な薬剤の併用状況



6. 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12,227例中、副作用は1,312例に1,836件認められ、副作用発現割合は10.73%でした。また、重篤な副作用は225例に268件認められ、重篤な副作用発現割合は1.84%でした。主な副作用は、頻尿96例(0.79%)、膀胱炎63例(0.52%)、陰部そう痒症59例(0.48%)、尿路感染58例(0.47%)、肝機能異常43例(0.35%)、外陰部腔カンジダ症42例(0.34%)、便秘37例(0.30%)でした。

転帰死亡の副作用は23例25件で、死亡4件、肺炎、急性リンパ性白血病、胆管細胞癌、胆嚢癌、リンパ節転移、脾癌、肺の悪性新生物、肝癌、乳癌、脳血管障害、悪性症候群、急性心筋梗塞、不整脈、心肺停止、心筋梗塞、心不全、喘息、間質性肺疾患、突然死、心臓死、事故が各1件でした。

安全性解析対象症例中、2,459例*(20.1%)で本剤の投与中止(休薬含む)が報告され、投与中止理由の内訳は、患者希望726例(29.5%)、有害事象628例(25.5%)、不変悪化377例(15.3%)、治癒寛解233例(9.5%)、用量変更22例(0.9%)、その他666例(27.1%)でした。投与中止に至った副作用は583例(4.77%)で報告され、主な副作用は頻尿69例(0.56%)、陰部そう痒症44例(0.36%)、膀胱炎27例(0.22%)、外陰部腔カンジダ症26例(0.21%)、発疹26例(0.21%)、尿路感染25例(0.20%)、脱水22例(0.18%)、口渇20例(0.16%)、そう痒症19例(0.16%)、浮動性めまい16例(0.13%)でした。

※：投与中止理由の内訳は、重複集計

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	12,227	
副作用発現例数(%)	1,312 (10.73)	225 (1.84)
副作用発現件数	1,836	268

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	251 (2.05)	19 (0.16)
膀胱炎	63 (0.52)	-
尿路感染	58 (0.47)	4 (0.03)
外陰部腔カンジダ症	42 (0.34)	-
性器感染	16 (0.13)	-
腎盂腎炎	8 (0.07)	4 (0.03)
帯状疱疹	7 (0.06)	-
上咽頭炎	6 (0.05)	-
外陰部炎	6 (0.05)	-
急性腎盂腎炎	5 (0.04)	3 (0.02)
尿道炎	5 (0.04)	-
腔感染	5 (0.04)	-
性器カンジダ症	4 (0.03)	-
インフルエンザ	4 (0.03)	-
上気道感染	4 (0.03)	-
カンジダ感染	4 (0.03)	-
胃腸炎	3 (0.02)	1 (0.01)
蜂巣炎	2 (0.02)	1 (0.01)
肺炎	2 (0.02)	2 (0.02)
ヘリコバクター感染	2 (0.02)	-
菌血症	1 (0.01)	1 (0.01)
細菌尿	1 (0.01)	-
体部白癬	1 (0.01)	-
毛包炎	1 (0.01)	-
皮膚真菌感染	1 (0.01)	-
壊疽	1 (0.01)	1 (0.01)
歯肉炎	1 (0.01)	-
喉頭炎	1 (0.01)	-
限局性感染	1 (0.01)	-
食道カンジダ症	1 (0.01)	1 (0.01)
咽頭炎	1 (0.01)	-
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.01)	-
膿尿	1 (0.01)	-
鼻炎	1 (0.01)	-

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
性行為感染症	1 (0.01)	-
副鼻腔炎	1 (0.01)	-
皮膚感染	1 (0.01)	-
股部白癬	1 (0.01)	-
足部白癬	1 (0.01)	-
中咽頭カンジダ症	1 (0.01)	1 (0.01)
無症候性細菌尿	1 (0.01)	-
感染性腸炎	1 (0.01)	-
白癬感染	1 (0.01)	-
真菌性性器感染	1 (0.01)	-
口腔ヘルペス	1 (0.01)	-
感染性亀頭包皮皮炎	1 (0.01)	-
細菌性前立腺炎	1 (0.01)	-
感染性胸水	1 (0.01)	1 (0.01)
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)	38 (0.31)	37 (0.30)
胃癌	5 (0.04)	5 (0.04)
胆管癌	3 (0.02)	3 (0.02)
乳癌	3 (0.02)	3 (0.02)
結腸癌	3 (0.02)	3 (0.02)
脾癌	3 (0.02)	3 (0.02)
肺の悪性新生物	3 (0.02)	3 (0.02)
子宮頸部癌	2 (0.02)	2 (0.02)
リンパ節転移	2 (0.02)	2 (0.02)
肝細胞癌	2 (0.02)	2 (0.02)
急性リンパ性白血病	1 (0.01)	1 (0.01)
退形成星細胞腫	1 (0.01)	1 (0.01)
B細胞性リンパ腫	1 (0.01)	1 (0.01)
胆管細胞癌	1 (0.01)	1 (0.01)
胆嚢癌	1 (0.01)	1 (0.01)
脂肪肉腫	1 (0.01)	1 (0.01)
再発肺癌、細胞タイプ不明	1 (0.01)	1 (0.01)
乳頭様甲状腺癌	1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚癌	1 (0.01)	1 (0.01)

副作用・感染症は「ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Ver.23.0」に基づき分類した。

[結果報告]

表2 副作用発現状況（つづき）

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
甲状腺新生物	1 (0.01)	-
子宮癌	1 (0.01)	1 (0.01)
大腸腺腫	1 (0.01)	1 (0.01)
遠隔転移を伴う直腸癌	1 (0.01)	1 (0.01)
前立腺癌	1 (0.01)	1 (0.01)
上咽頭癌	1 (0.01)	1 (0.01)
肺新生物	1 (0.01)	1 (0.01)
肝癌	1 (0.01)	1 (0.01)
虫垂癌	1 (0.01)	1 (0.01)
血液およびリンパ系障害	24 (0.20)	3 (0.02)
赤血球増加症	8 (0.07)	-
貧血	7 (0.06)	1 (0.01)
鉄欠乏性貧血	3 (0.02)	1 (0.01)
好酸球増加症	1 (0.01)	-
血液濃縮	1 (0.01)	-
リンパ節症	1 (0.01)	1 (0.01)
ストレス赤血球増加症	1 (0.01)	-
血小板減少症	1 (0.01)	-
腎性貧血	1 (0.01)	-
免疫系障害	1 (0.01)	-
季節性アレルギー	1 (0.01)	-
内分泌障害	3 (0.02)	1 (0.01)
バセドウ病	1 (0.01)	-
甲状腺障害	1 (0.01)	-
慢性甲状腺炎	1 (0.01)	-
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.01)	1 (0.01)
代謝および栄養障害	165 (1.35)	25 (0.20)
脱水	33 (0.27)	2 (0.02)
低血糖	32 (0.26)	4 (0.03)
脂質異常症	22 (0.18)	-
高コレステロール血症	8 (0.07)	-
高尿酸血症	8 (0.07)	-
糖尿病	7 (0.06)	2 (0.02)
コントロール不良の糖尿病	7 (0.06)	3 (0.02)
食欲亢進	7 (0.06)	1 (0.01)
ケトosis	6 (0.05)	1 (0.01)
高カリウム血症	5 (0.04)	-
高トリグリセリド血症	5 (0.04)	-
低カリウム血症	5 (0.04)	1 (0.01)
糖尿病性ケトアシドーシス	3 (0.02)	2 (0.02)
高血糖	3 (0.02)	2 (0.02)
低ナトリウム血症	3 (0.02)	1 (0.01)
ケトアシドーシス	3 (0.02)	3 (0.02)
高脂血症	3 (0.02)	-
アセトン血症	2 (0.02)	1 (0.01)
悪液質	2 (0.02)	1 (0.01)
電解質失調	2 (0.02)	2 (0.02)
食欲減退	2 (0.02)	-
痛風	1 (0.01)	-
過食	1 (0.01)	-
乳酸アシドーシス	1 (0.01)	1 (0.01)
水分摂取量減少	1 (0.01)	-
精神障害	8 (0.07)	-
不眠症	5 (0.04)	-
不安障害	2 (0.02)	-
適応障害	1 (0.01)	-
神経系障害	96 (0.79)	50 (0.41)
脳梗塞	22 (0.18)	21 (0.17)
浮動性めまい	20 (0.16)	1 (0.01)
頭痛	6 (0.05)	-
頸動脈狭窄	3 (0.02)	1 (0.01)
脳出血	3 (0.02)	3 (0.02)
体位性めまい	3 (0.02)	-
てんかん	3 (0.02)	3 (0.02)
神経痛	3 (0.02)	-
傾眠	3 (0.02)	-
小脳梗塞	2 (0.02)	2 (0.02)
脳血管障害	2 (0.02)	2 (0.02)
味覚異常	2 (0.02)	-

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
塞栓性脳卒中	2 (0.02)	2 (0.02)
顔面麻痺	2 (0.02)	1 (0.01)
感覚鈍麻	2 (0.02)	-
一過性脳虚血発作	2 (0.02)	2 (0.02)
視床出血	2 (0.02)	2 (0.02)
脳幹梗塞	1 (0.01)	1 (0.01)
頸髄症	1 (0.01)	1 (0.01)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.01)	-
注意力障害	1 (0.01)	-
異常感覚	1 (0.01)	-
味覚不全	1 (0.01)	-
出血性脳梗塞	1 (0.01)	1 (0.01)
頭蓋内動脈瘤	1 (0.01)	1 (0.01)
外側髄症候群	1 (0.01)	1 (0.01)
片頭痛	1 (0.01)	-
脊髄症	1 (0.01)	1 (0.01)
悪性症候群	1 (0.01)	1 (0.01)
痙攣発作	1 (0.01)	1 (0.01)
失神	1 (0.01)	1 (0.01)
振戦	1 (0.01)	-
低血糖性意識消失	1 (0.01)	1 (0.01)
頸動脈硬化症	1 (0.01)	-
血栓性脳梗塞	1 (0.01)	1 (0.01)
眼障害	3 (0.02)	2 (0.02)
緑内障	1 (0.01)	1 (0.01)
網膜出血	1 (0.01)	-
視力低下	1 (0.01)	1 (0.01)
耳および迷路障害	4 (0.03)	1 (0.01)
回転性めまい	1 (0.01)	-
頭位性回転性めまい	1 (0.01)	-
聴力低下	1 (0.01)	-
突発性難聴	1 (0.01)	1 (0.01)
心臓障害	66 (0.54)	38 (0.31)
心房細動	12 (0.10)	-
狭心症	9 (0.07)	9 (0.07)
心筋梗塞	8 (0.07)	8 (0.07)
頻脈	8 (0.07)	-
急性心筋梗塞	5 (0.04)	5 (0.04)
心不全	5 (0.04)	5 (0.04)
右脚ブロック	3 (0.02)	-
心筋虚血	3 (0.02)	3 (0.02)
上室性期外収縮	3 (0.02)	-
完全房室ブロック	2 (0.02)	2 (0.02)
洞性頻脈	2 (0.02)	-
不安定狭心症	1 (0.01)	1 (0.01)
不整脈	1 (0.01)	1 (0.01)
左脚ブロック	1 (0.01)	-
急性心不全	1 (0.01)	1 (0.01)
うつ血性心不全	1 (0.01)	1 (0.01)
心肺停止	1 (0.01)	1 (0.01)
動悸	1 (0.01)	-
洞性徐脈	1 (0.01)	-
心室性期外収縮	1 (0.01)	-
心室性頻脈	1 (0.01)	1 (0.01)
無症候性心筋梗塞	1 (0.01)	1 (0.01)
急性冠動脈症候群	1 (0.01)	1 (0.01)
血管障害	32 (0.26)	7 (0.06)
高血圧	10 (0.08)	-
低血圧	6 (0.05)	-
末梢動脈閉塞性疾患	4 (0.03)	3 (0.02)
末梢冷感	2 (0.02)	-
深部静脈血栓症	2 (0.02)	-
末梢動脈閉塞	2 (0.02)	1 (0.01)
起立性低血圧	1 (0.01)	-
結節性多発動脈炎	1 (0.01)	1 (0.01)
コントロール不良の血圧	1 (0.01)	-
血行不全	1 (0.01)	1 (0.01)
ほてり	1 (0.01)	-
糖尿病性大血管障害	1 (0.01)	1 (0.01)

副作用・感染症はICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Ver.23.0]に基づき分類した。

[結果報告]

表2 副作用発現状況（つづき）

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
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (0.15)	6 (0.05)
喘息	4 (0.03)	2 (0.02)
アレルギー性鼻炎	4 (0.03)	-
間質性肺疾患	3 (0.02)	3 (0.02)
口腔咽頭痛	2 (0.02)	-
発声障害	1 (0.01)	-
労作性呼吸困難	1 (0.01)	-
誤嚥性肺炎	1 (0.01)	1 (0.01)
あくび	1 (0.01)	-
肺陰影	1 (0.01)	-
胃腸障害	105 (0.86)	11 (0.09)
便秘	37 (0.30)	-
下痢	12 (0.10)	-
悪心	9 (0.07)	-
上腹部痛	7 (0.06)	-
嘔吐	7 (0.06)	-
胃食道逆流性疾患	5 (0.04)	-
胃炎	4 (0.03)	-
慢性胃炎	3 (0.02)	-
口内炎	3 (0.02)	-
腹痛	2 (0.02)	-
胃潰瘍	2 (0.02)	1 (0.01)
腹部不快感	1 (0.01)	-
腹部膨満	1 (0.01)	-
虚血性大腸炎	1 (0.01)	-
出血性腸憩室	1 (0.01)	1 (0.01)
十二指腸潰瘍	1 (0.01)	1 (0.01)
穿孔性十二指腸潰瘍	1 (0.01)	1 (0.01)
鼓腸	1 (0.01)	-
出血性胃潰瘍	1 (0.01)	1 (0.01)
吐血	1 (0.01)	1 (0.01)
痔核	1 (0.01)	-
イレウス	1 (0.01)	1 (0.01)
麻痺性イレウス	1 (0.01)	1 (0.01)
兎径ヘルニア	1 (0.01)	1 (0.01)
腸閉塞	1 (0.01)	1 (0.01)
過敏性腸症候群	1 (0.01)	-
口唇浮腫	1 (0.01)	-
メレナ*	1 (0.01)	1 (0.01)
食道静脈瘤出血	1 (0.01)	1 (0.01)
食道炎	1 (0.01)	1 (0.01)
慢性痔炎	1 (0.01)	1 (0.01)
肛門周囲痛	1 (0.01)	-
口腔知覚不全	1 (0.01)	-
大腸ポリープ	1 (0.01)	-
心窩部不快感	1 (0.01)	-
口の感覚鈍麻	1 (0.01)	-
肝胆道系障害	62 (0.51)	6 (0.05)
肝機能異常	43 (0.35)	1 (0.01)
肝障害	8 (0.07)	-
胆嚢炎	2 (0.02)	2 (0.02)
脂肪肝	2 (0.02)	-
胆管結石	1 (0.01)	1 (0.01)
胆道仙痛	1 (0.01)	1 (0.01)
胆管炎	1 (0.01)	1 (0.01)
急性胆嚢炎	1 (0.01)	1 (0.01)
胆石症	1 (0.01)	-
アルコール性脂肪肝	1 (0.01)	-
肝硬変	1 (0.01)	-
アルコール性肝炎	1 (0.01)	-
高ビリルビン血症	1 (0.01)	-
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (0.01)	-
皮膚および皮下組織障害	106 (0.87)	7 (0.06)
発疹	34 (0.28)	1 (0.01)
そう痒症	22 (0.18)	-
湿疹	13 (0.11)	-
尋麻疹	7 (0.06)	1 (0.01)
皮膚炎	4 (0.03)	-

* 黒色便(タール様便)

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
脱毛症	3 (0.02)	-
薬疹	3 (0.02)	-
痒疹	3 (0.02)	-
冷汗	2 (0.02)	-
多形紅斑	2 (0.02)	1 (0.01)
多汗症	2 (0.02)	-
皮膚潰瘍	2 (0.02)	1 (0.01)
全身性そう痒症	2 (0.02)	-
水疱	1 (0.01)	-
接触皮膚炎	1 (0.01)	-
皮膚乾燥	1 (0.01)	-
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.01)	-
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (0.01)	1 (0.01)
類天疱瘡	1 (0.01)	1 (0.01)
光線過敏性反応	1 (0.01)	-
乾癬	1 (0.01)	-
中毒性皮疹	1 (0.01)	-
皮脂欠乏症	1 (0.01)	-
糖尿病性足病変	1 (0.01)	1 (0.01)
筋骨格系および結合組織障害	23 (0.19)	-
筋力低下	5 (0.04)	-
背部痛	4 (0.03)	-
筋痙攣	4 (0.03)	-
筋肉痛	3 (0.02)	-
骨粗鬆症	3 (0.02)	-
デュブイトラン拘縮	1 (0.01)	-
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.01)	-
筋骨格痛	1 (0.01)	-
変形性脊椎症	1 (0.01)	-
弾発指	1 (0.01)	-
筋骨格硬直	1 (0.01)	-
サルコペニア	1 (0.01)	-
腎および尿路障害	198 (1.62)	11 (0.09)
頻尿	96 (0.79)	-
腎機能障害	23 (0.19)	4 (0.03)
夜間頻尿	21 (0.17)	-
多尿	12 (0.10)	-
排尿困難	7 (0.06)	-
高窒素血症	6 (0.05)	-
尿閉	5 (0.04)	2 (0.02)
蛋白尿	4 (0.03)	-
腎障害	4 (0.03)	-
糖尿病性腎症	4 (0.03)	-
急性腎障害	4 (0.03)	4 (0.03)
緊張性膀胱	3 (0.02)	-
ケトン尿	2 (0.02)	-
尿失禁	2 (0.02)	-
膀胱炎様症状	2 (0.02)	-
慢性腎臓病	2 (0.02)	2 (0.02)
アルブミン尿	1 (0.01)	-
血尿	1 (0.01)	-
排尿異常	1 (0.01)	-
腎結石症	1 (0.01)	-
腎症	1 (0.01)	-
神経因性膀胱	1 (0.01)	-
腎嚢胞	1 (0.01)	-
尿道痛	1 (0.01)	-
尿管結石症	1 (0.01)	-
生殖系および乳房障害	97 (0.79)	1 (0.01)
陰部そう痒症	59 (0.48)	-
亀頭包皮炎	18 (0.15)	-
外陰腔そう痒症	7 (0.06)	-
外陰部びらん	3 (0.02)	-
良性前立腺肥大症	2 (0.02)	-
前立腺炎	2 (0.02)	1 (0.01)
陰分泌物	2 (0.02)	-
外陰腔不快感	2 (0.02)	-
陰茎痛	1 (0.01)	-
性器紅斑	1 (0.01)	-

副作用・感染症は「ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Ver.23.0」に基づき分類した。

[結果報告]

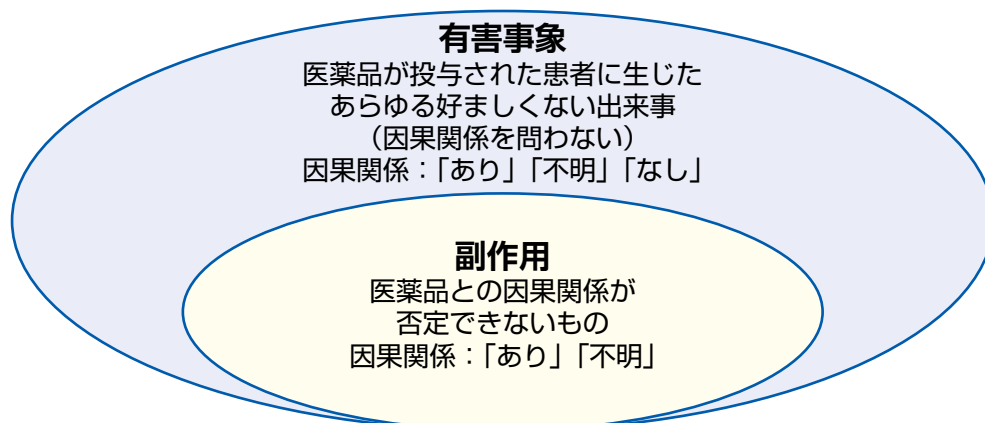
表2 副作用発現状況（つづき）

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
性器出血	1 (0.01)	-
外陰腔痛	1 (0.01)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	73 (0.60)	11 (0.09)
口渇	30 (0.25)	1 (0.01)
倦怠感	16 (0.13)	2 (0.02)
末梢性浮腫	5 (0.04)	-
死亡	4 (0.03)	4 (0.03)
無力症	3 (0.02)	-
発熱	3 (0.02)	-
胸部不快感	2 (0.02)	-
胸痛	2 (0.02)	-
異常感	2 (0.02)	-
不快感	1 (0.01)	-
顔面浮腫	1 (0.01)	-
疲労	1 (0.01)	-
冷感	1 (0.01)	-
歩行障害	1 (0.01)	1 (0.01)
全身性浮腫	1 (0.01)	1 (0.01)
空腹	1 (0.01)	-
浮腫	1 (0.01)	-
突然死	1 (0.01)	1 (0.01)
心臓死	1 (0.01)	1 (0.01)
有害事象なし	1 (0.01)	-
臨床検査	197 (1.61)	4 (0.03)
尿中ケトン体陽性	35 (0.29)	-
血中クレアチニン増加	25 (0.20)	-
ヘマトクリット増加	21 (0.17)	-
血中ケトン体増加	17 (0.14)	-
体重減少	13 (0.11)	1 (0.01)
血中トリグリセリド増加	12 (0.10)	-
血中尿素増加	12 (0.10)	-
血圧低下	10 (0.08)	2 (0.02)
尿中アルブミン陽性	9 (0.07)	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (0.07)	-
低比重リポ蛋白増加	8 (0.07)	-
血圧上昇	7 (0.06)	-
尿中蛋白陽性	7 (0.06)	-
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.05)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.05)	-
グリコヘモグロビン増加	5 (0.04)	-
ヘモグロビン増加	5 (0.04)	-
血中尿酸増加	4 (0.03)	-
トランスアミナーゼ上昇	4 (0.03)	-
尿中ケトン体	4 (0.03)	-
血中ビリルビン増加	3 (0.02)	-
血中コレステロール増加	3 (0.02)	-
血中ブドウ糖増加	3 (0.02)	-

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
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.02)	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.02)	-
血中カリウム増加	2 (0.02)	-
尿中血陽性	2 (0.02)	-
心拍数増加	2 (0.02)	-
赤血球数増加	2 (0.02)	-
シスタチンC増加	2 (0.02)	-
細菌検査陽性	2 (0.02)	-
尿量増加	2 (0.02)	-
肝酵素上昇	2 (0.02)	-
血中ブドウ糖異常	1 (0.01)	-
血中ブドウ糖減少	1 (0.01)	1 (0.01)
拡張期血圧低下	1 (0.01)	-
血中ナトリウム増加	1 (0.01)	-
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.01)	-
C-反応性蛋白増加	1 (0.01)	-
糸球体濾過率減少	1 (0.01)	-
ヘマトクリット減少	1 (0.01)	-
ヘモグロビン異常	1 (0.01)	-
ヘモグロビン減少	1 (0.01)	-
脂質異常	1 (0.01)	-
血小板数減少	1 (0.01)	-
尿蛋白	1 (0.01)	-
尿中赤血球陽性	1 (0.01)	-
白血球数増加	1 (0.01)	-
尿中白血球陽性	1 (0.01)	-
尿沈渣陽性	1 (0.01)	-
血中尿素窒素/クレアチニン比増加	1 (0.01)	-
尿中リン異常	1 (0.01)	-
便潜血陽性	1 (0.01)	-
肝機能検査値上昇	1 (0.01)	-
傷害、中毒および処置合併症	12 (0.10)	7 (0.06)
脊椎圧迫骨折	2 (0.02)	2 (0.02)
事故	1 (0.01)	1 (0.01)
足関節部骨折	1 (0.01)	-
圧迫骨折	1 (0.01)	-
転倒	1 (0.01)	1 (0.01)
大腿骨頸部骨折	1 (0.01)	1 (0.01)
大腿骨骨折	1 (0.01)	1 (0.01)
上腕骨骨折	1 (0.01)	1 (0.01)
企図的過量投与	1 (0.01)	-
くも膜下出血	1 (0.01)	1 (0.01)
適応外使用	1 (0.01)	-
熱中症	1 (0.01)	-
外科および内科処置	1 (0.01)	-
胃ポリープ切除	1 (0.01)	-
大腸ポリープ切除	1 (0.01)	-

副作用・感染症はICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Ver.23.0に基づき分類した。

参考 有害事象と副作用の関係



(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した。

1) 低血糖*

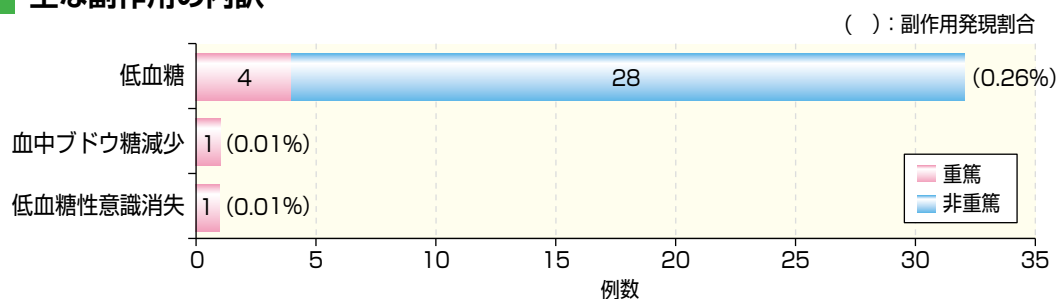
低血糖の副作用の内訳を図4に示しました。

低血糖の副作用は34例(0.28%)に53件認められ、このうち重篤症例は6例7件でした。

34例の平均年齢は61.6歳で、男性が23例、女性が11例でした。転帰は回復または軽快が52件、回復したが後遺症ありが1件でした。34例中、29例は糖尿病治療薬が併用されていました。発現までの期間(中央値)は106.0日でした。

*：低血糖の選択には、SMQ(MedDRA 標準検索式)「低血糖(狭域)」を用いました。

図4 主な副作用の内訳

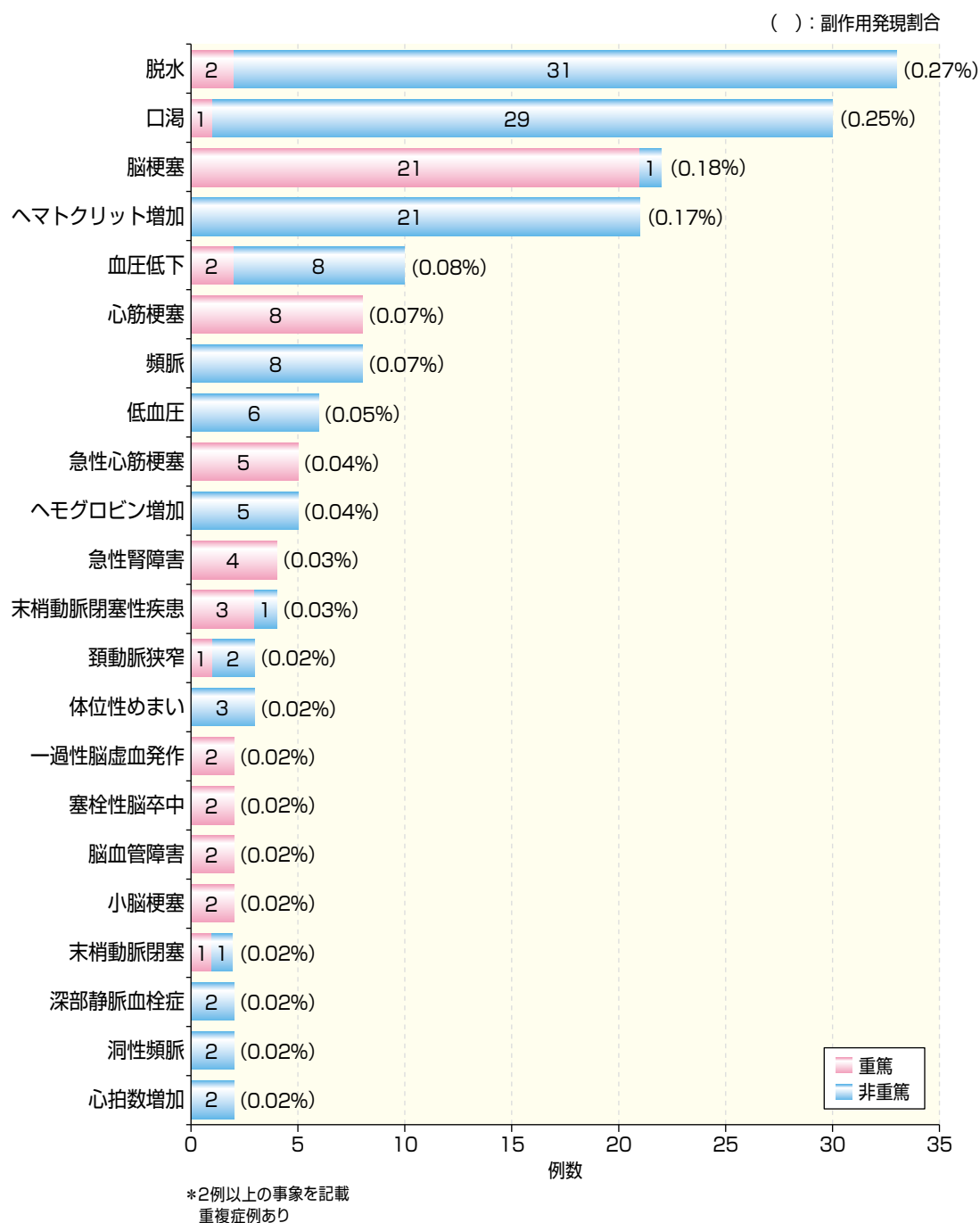


2) 体液量減少に関連する事象

体液量減少に関連する副作用の内訳を図5に示しました。

体液量減少に関連する副作用は170例(1.39%)に195件認められ、このうち重篤症例は62例62件でした。170例の平均年齢は63.0歳で、男性が125例、女性が45例でした。転帰は回復または軽快が161件、未回復が8件、回復したが後遺症ありが14件、死亡が3件、不明・未記載が9件でした。発現までの期間(中央値)は135.0日でした。

図5 主な副作用の内訳

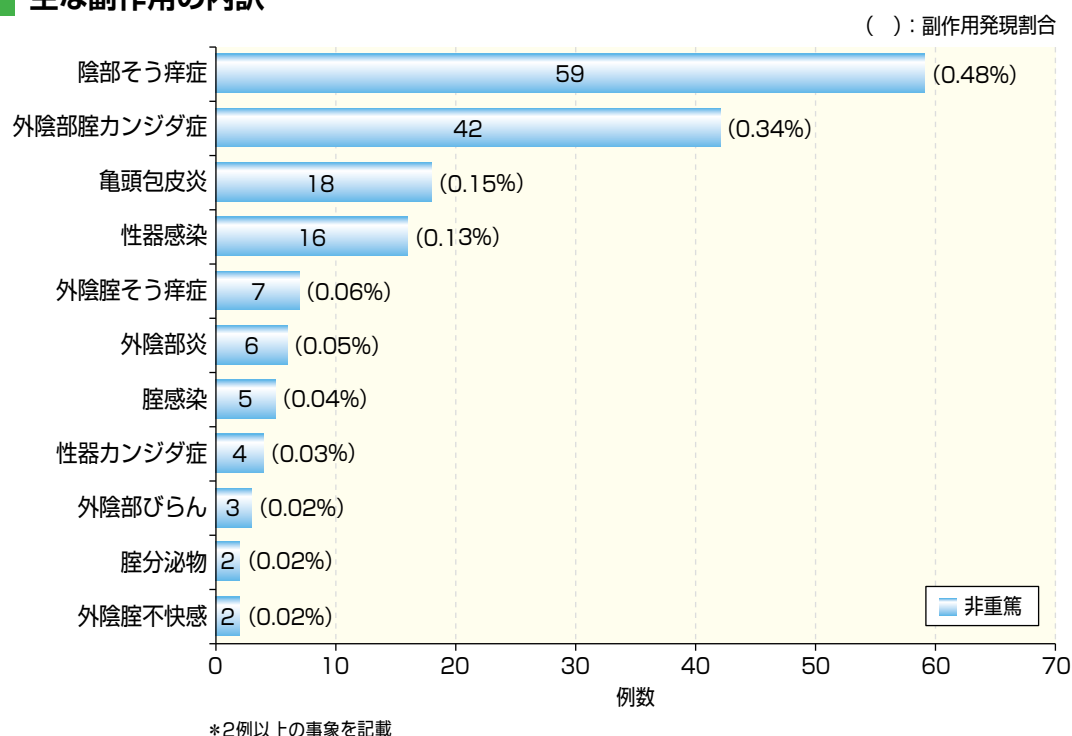


3) 性器感染症

性器感染症の副作用の内訳を図6に示しました。

性器感染症の副作用は164例(1.34%)に172件認められ、重篤症例は認められませんでした。164例の平均年齢は56.2歳で、男性33例、女性が131例でした。転帰は回復または軽快が168件、未回復が2件、不明・未記載が2件でした。発現までの期間(中央値)は92.0日でした。

図6 主な副作用の内訳

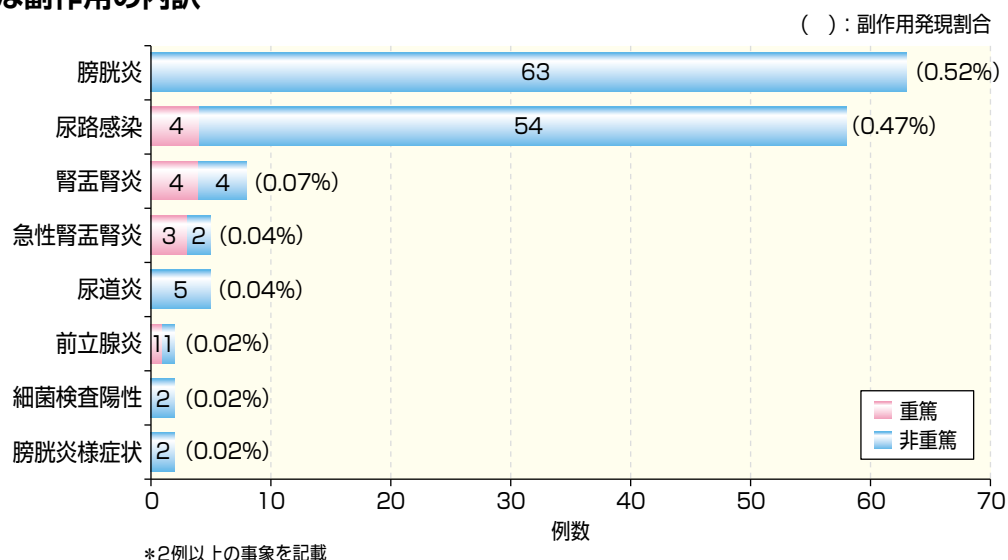


4) 尿路感染症

尿路感染症の副作用の内訳を図7に示しました。

尿路感染症の副作用は145例(1.19%)に172件認められ、このうち重篤症例は12例13件でした。145例の平均年齢は60.6歳で、男性27例、女性が118例でした。転帰は回復または軽快が165件、未回復が3件、回復したが後遺症ありが1件、不明・未記載が3件でした。発現までの期間(中央値)は121.0日でした。

図7 主な副作用の内訳

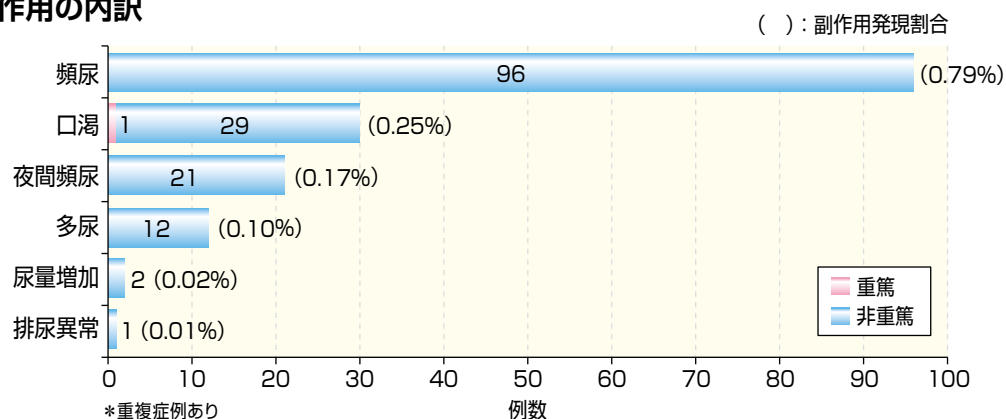


5) 多尿・頻尿に関連する事象

多尿・頻尿の副作用の内訳を図8に示しました。

多尿・頻尿の副作用は150例(1.23%)に163件認められ、このうち重篤症例は1例1件でした。150例の平均年齢は62.7歳で、男性105例、女性が45例でした。転帰は回復または軽快が152件、未回復が8件、不明・未記載が3件でした。発現までの期間(中央値)は36.0日でした。

図8 主な副作用の内訳

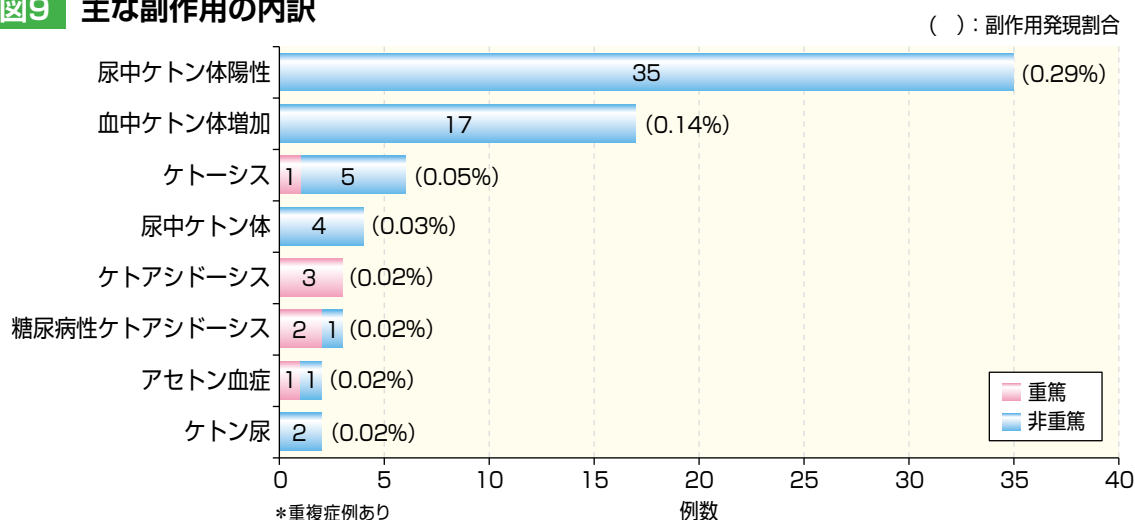


6) ケトアシドーシス、ケトン体増加

ケトアシドーシス・ケトン体増加の副作用の内訳を図9に示しました。

ケトアシドーシス・ケトン体増加の副作用は68例(0.56%)に83件認められ、このうち重篤症例は7例7件でした。68例の平均年齢は53.4歳で、男性36例、女性が32例でした。転帰は回復または軽快が69件、未回復が6件、回復したが後遺症ありが1件、不明・未記載が7件でした。発現までの期間(中央値)は160.5日でした。

図9 主な副作用の内訳

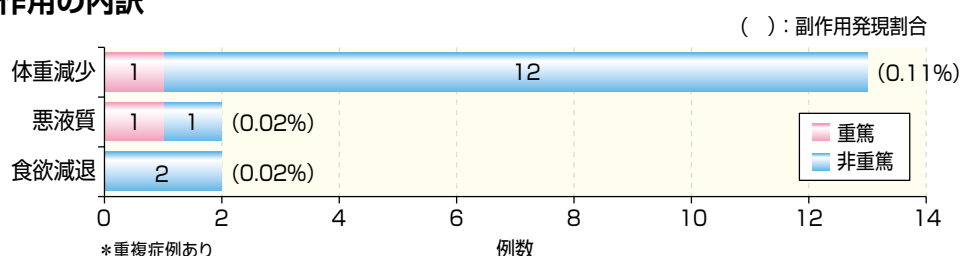


7) 体重減少に関連する事象

体重減少に関連する副作用の内訳を図10に示しました。

体重減少に関連する副作用は16例(0.13%)に17件認められ、このうち重篤症例は2例2件でした。16例の平均年齢は74.8歳で、男性11例、女性が5例でした。転帰は回復または軽快が17件でした。発現までの期間(中央値)は107.0日でした。

図10 主な副作用の内訳

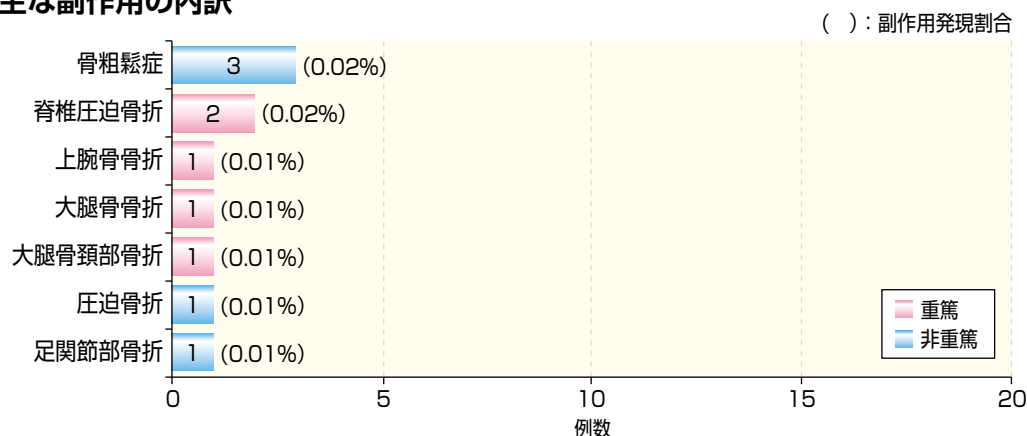


8) 骨折に関連する事象

骨折に関連する副作用の内訳を図11に示しました。

骨折に関連する副作用は10例(0.08%)に10件認められ、このうち重篤症例は5例5件でした。10例の平均年齢は73.7歳で、男性4例、女性が6例でした。転帰は回復または軽快が5件、未回復が3件、回復したが後遺症ありが2件でした。発現までの期間(中央値)は425.5日でした。

図11 主な副作用の内訳



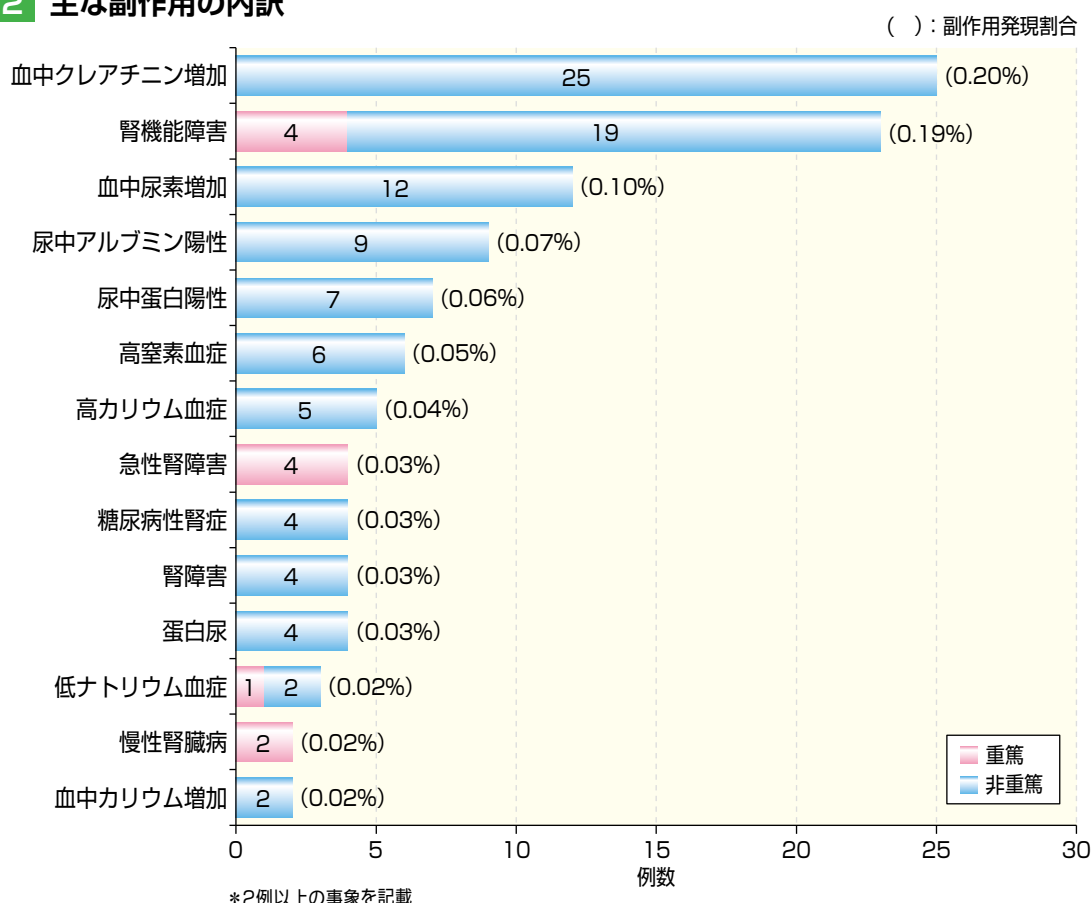
9) 腎機能障害*

腎機能障害の副作用の内訳を図12に示しました。

腎機能障害の副作用は104例(0.85%)に124件認められ、このうち重篤症例は11例11件でした。104例の平均年齢は64.4歳で、男性63例、女性が41例でした。転帰は回復または軽快が96件、未回復が17件、回復したが後遺症ありが1件、不明・未記載が10件でした。発現までの期間(中央値)は283.0日でした。

*: 腎機能障害の選択には、SMQ(MedDRA 標準検索式)「急性腎不全(広域)」、「慢性腎臓病(広域)」および「腎血管障害(広域)」に含まれる副作用並びに基本語「腎障害」を用いました。

図12 主な副作用の内訳



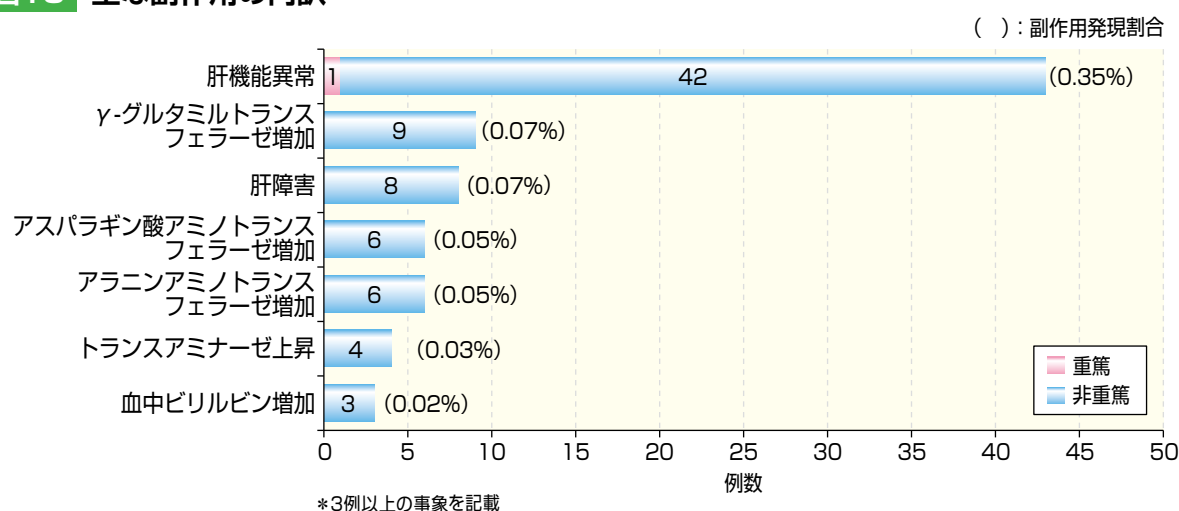
10) 肝機能障害*

肝機能障害の副作用の内訳を図13に示しました。

肝機能障害の副作用は76例(0.62%)に89件認められ、このうち重篤症例は2例2件でした。76例の平均年齢は58.5歳で、男性45例、女性が31例でした。転帰は回復または軽快が69件、未回復が13件、不明・未記載が7件でした。発現までの期間(中央値)は184.0日でした。

*：肝機能障害の選択には、SMQ(MedDRA 標準検索式)「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸(狭域)」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害(狭域)」、「非感染性肝炎(狭域)」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状(狭域)」、「肝臓に関連する凝固および出血障害(狭域)」、「肝感染(狭域)」、「妊娠関連の肝障害(狭域)」を用いました。

図13 主な副作用の内訳



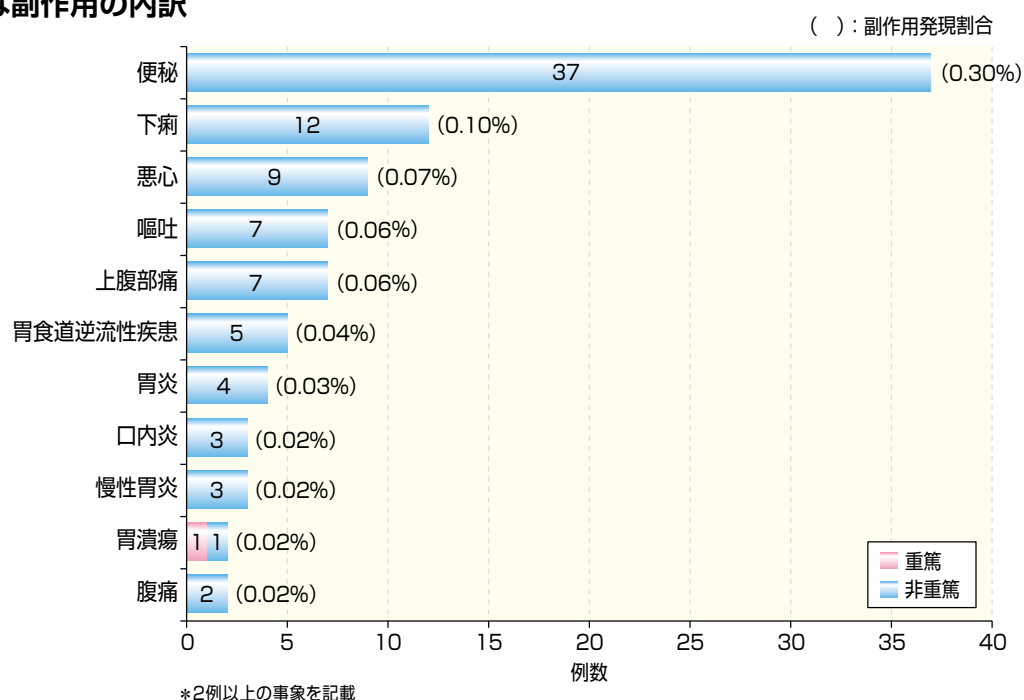
11) 消化器疾患*

消化器疾患の副作用の内訳を図14に示しました。

消化器疾患の副作用は105例(0.86%)に118件認められ、このうち重篤症例は14例14件でした。105例の平均年齢は63.9歳で、男性60例、女性が45例でした。転帰は回復または軽快が108件、未回復が5件、不明・未記載が5件でした。発現までの期間(中央値)は133.0日でした。

*：消化器疾患の選択には、SOC(MedDRA 器官別大分類)「胃腸障害」を用いました。

図14 主な副作用の内訳



12) 悪性腫瘍(有害事象)*

悪性腫瘍の有害事象(本剤との関連なしも含む)の内訳を表3に示しました。

悪性腫瘍の有害事象は74例(0.61%)に83件認められました。74例の平均年齢は65.1歳で、男性が54例、女性が20例でした。発現までの期間(中央値)は428.0日でした。

*: 悪性腫瘍の選択には、SMQ (MedDRA 標準検索式)「悪性腫瘍 (狭域)」を用いました。

表3 有害事象の内訳

項目	有害事象	副作用	種類(基本語)	有害事象 発現例数	副作用 発現例数
安全性解析対象症例	12,227		退形成星細胞腫	1	1
発現例数(%)	74 (0.61)	36 (0.29)	B細胞性リンパ腫	1	1
発現件数	83	41	再発乳癌	1	-
種類(基本語)	有害事象 発現例数	副作用 発現例数	胆嚢癌	1	1
胃癌	9	5	脂肪肉腫	1	1
肺の悪性新生物	9	3	再発肺癌、細胞タイプ不明	1	1
結腸癌	8	3	肝転移	1	-
膀胱癌	5	3	食道癌	1	-
肝癌	5	1	乳頭様甲状腺癌	1	1
胆管細胞癌	4	1	咽頭癌	1	-
胆管癌	3	3	形質細胞性骨髄腫	1	-
乳癌	3	3	皮膚癌	1	1
腎癌	3	-	小細胞肺癌	1	-
子宮頸部癌	2	2	肺扁平上皮癌	1	-
肺転移	2	-	舌の悪性新生物、病期不明	1	-
リンパ節転移	2	2	子宮癌	1	1
直腸癌	2	-	遠隔転移を伴う直腸癌	1	1
前立腺癌	2	1	上咽頭癌	1	1
肝細胞癌	2	2	甲状腺癌	1	-
急性リンパ性白血病	1	1	虫垂癌	1	1
			腸管転移	1	-

13) 心血管系イベント(有害事象)*

心血管系イベントの有害事象(本剤との関連なしも含む)の内訳を表4に示しました。

心血管系イベントの有害事象は123例(1.01%)に135件認められました。123例の平均年齢は64.7歳で、男性が95例、女性が28例でした。発現までの期間(中央値)は372.0日でした。

*: 心血管系イベントの選択には、SMQ (MedDRA 標準検索式)「心不全(狭域)」、「虚血性心疾患(広域)」および「中枢神経系出血および脳血管性疾患(広域)」を用いました。

表4 有害事象の内訳

項目	有害事象	副作用	種類(基本語)	有害事象 発現例数	副作用 発現例数
安全性解析対象症例	12,227		小脳梗塞	2	2
発現例数(%)	123 (1.01)	77 (0.63)	脳血管障害	2	2
発現件数	135	82	塞栓性脳卒中	2	2
種類(基本語)	有害事象 発現例数	副作用 発現例数	急性冠動脈症候群	2	1
脳梗塞	26	22	視床出血	2	2
狭心症	24	9	不安定狭心症	1	1
心筋梗塞	13	8	脳幹梗塞	1	1
心不全	8	5	急性心不全	1	1
脳出血	7	3	尚麻痺	1	-
急性心筋梗塞	6	5	出血性脳梗塞	1	1
心筋虚血	5	3	頭蓋内動脈瘤	1	1
うっ血性心不全	4	1	外側髄症候群	1	1
頸動脈狭窄	4	3	プリントメタル狭心症	1	-
冠動脈狭窄	4	-	くも膜下出血	1	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	2	硬膜下血腫	1	-
一過性脳虚血発作	3	2	無症候性心筋梗塞	1	1
頸動脈硬化症	3	1	ストレス心筋症	1	-
			血栓性脳梗塞	1	1

14) 下肢切断に関する事象(有害事象)

下肢切断の有害事象(本剤との関連なしも含む)の内訳を表5に示しました。

下肢切断の有害事象は5例(0.04%)に5件認められました。5例の平均年齢は49.4歳で、男性が4例、女性が1例でした。発現までの期間(中央値)は744.0日でした。

表5 有害事象の内訳

項目	有害事象	副作用	種類(基本語)	有害事象 発現例数	副作用 発現例数
安全性解析対象症例	12,227		糖尿病性壊疽	1	-
発現例数(%)	5 (0.04)	4 (0.03)	末梢動脈閉塞性疾患	1	1
発現件数	5	4	壊疽	1	1
			糖尿病性足病変	1	1
			皮膚潰瘍	1	1

(3) 患者背景別の注目すべき副作用発現状況

患者背景別の注目すべき副作用発現状況を図15、16に示しました。

図15 性別(注目すべき副作用別)

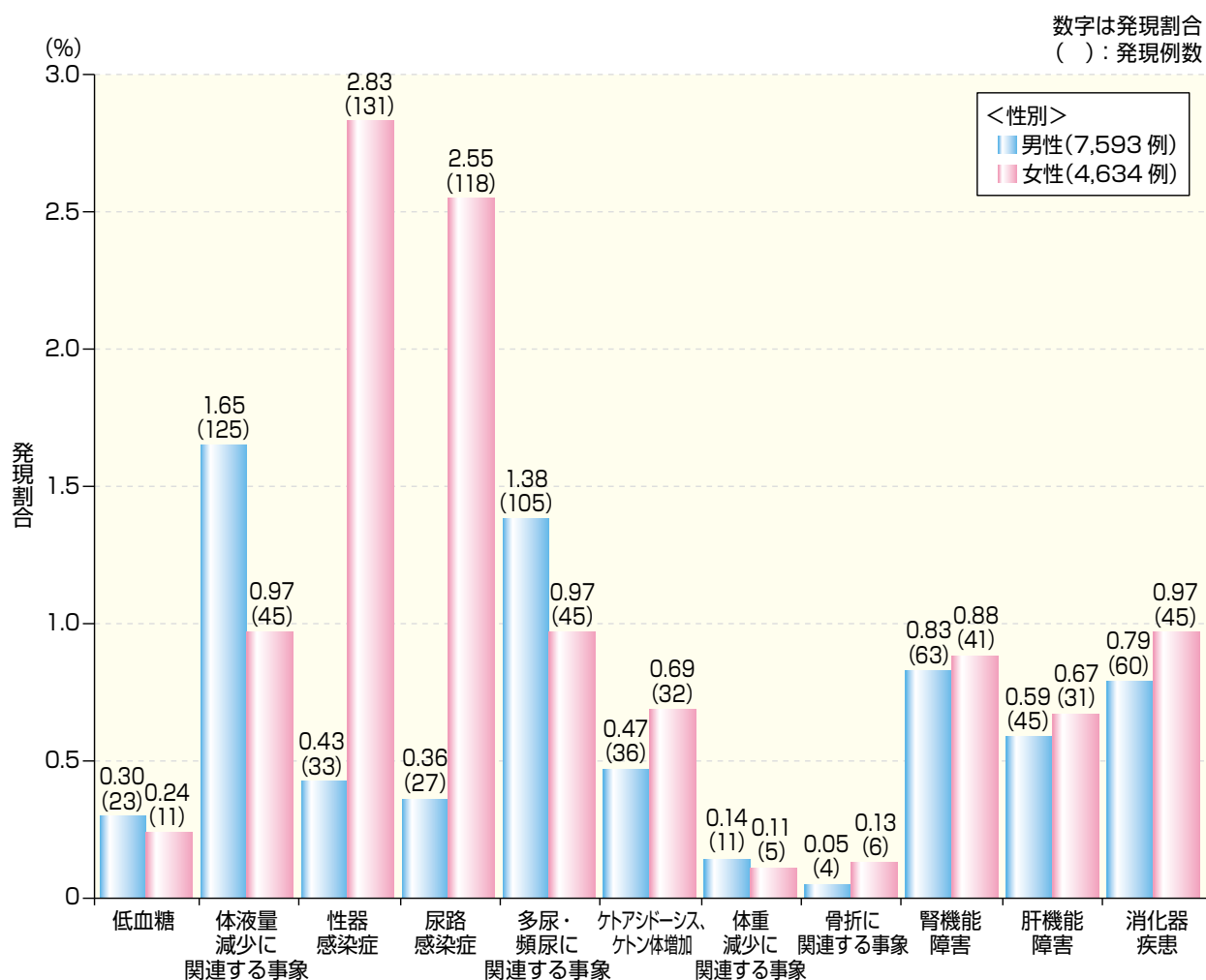
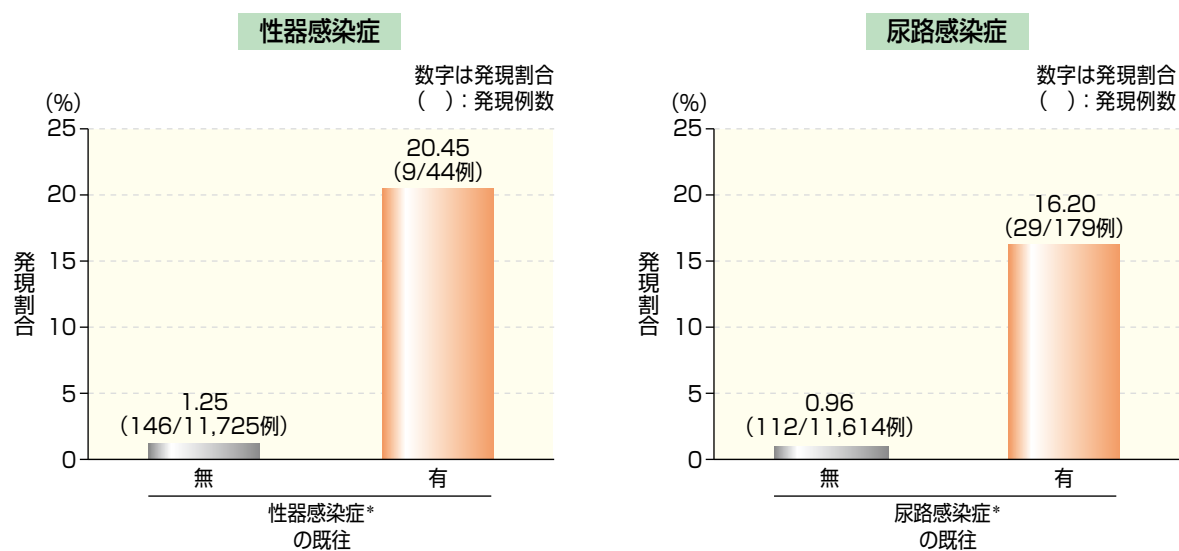


図16 既往歴の有無別の性器感染症、尿路感染症の副作用発現割合



* : 既往歴の不明例を除く

7. 65歳未満および高齢者(65-75歳未満、75歳以上)での安全性

65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上の各集団での患者背景(表6)および安全性(表7)を検討しました。

表6 患者背景

患者背景因子		65歳未満	65-75歳未満	75歳以上
安全性解析対象症例数		7,982	3,128	1,117
性別	男性: 例数(%)	5,282 (66.2)	1,765 (56.4)	546 (48.9)
	女性: 例数(%)	2,700 (33.8)	1,363 (43.6)	571 (51.1)
年齢	平均値±SD(歳)	51.4±8.9	68.8±2.8	79.5±4.2
糖尿病の罹病期間	例数	6,396	2,390	804
	平均値±SD(年)	6.93±6.19	9.87±8.07	9.51±8.76
HbA1c (投与開始時点)	例数	7,647	2,989	1,058
	平均値±SD(%)	8.16±1.58	7.79±1.26	7.53±1.25
体重 (投与開始時点)	例数	7,508	2,900	1,003
	平均値±SD(kg)	80.54±16.69	68.20±12.16	61.83±11.42
BMI (投与開始時点)	例数	7,186	2,748	944
	平均値±SD(kg/m ²)	29.29±5.25	26.49±4.09	25.36±4.07
eGFR (投与開始時点)	例数	6,331	2,558	896
	平均値±SD(mL/分/1.73m ²)	85.66±21.40	72.11±18.30	62.97±18.17
		例数(%)		
合併症	糖尿病性合併症(全体)	2,400 (30.1)	991 (31.7)	300 (26.9)
	糖尿病性神経障害	925 (11.6)	411 (13.1)	119 (10.7)
	糖尿病性腎症	1,604 (20.1)	675 (21.6)	234 (20.9)
	糖尿病性網膜症	993 (12.4)	380 (12.1)	79 (7.1)
	腎疾患	1,792 (22.5)	798 (25.5)	299 (26.8)
	肝機能障害	2,871 (36.0)	803 (25.7)	185 (16.6)
	脂肪肝	2,389 (29.9)	597 (19.1)	117 (10.5)
	高血圧症	4,518 (56.6)	2,176 (69.6)	806 (72.2)
	脂質異常症(高脂血症)	5,660 (70.9)	2,209 (70.6)	726 (65.0)
	高尿酸血症	1,203 (15.1)	378 (12.1)	148 (13.2)

表7 安全性

項目	65歳未満	65-75歳未満	75歳以上
安全性解析対象症例数	7,982	3,128	1,117
副作用発現例数(%)	766 (9.60)	385 (12.31)	161 (14.41)
重篤な副作用発現例数(%)	106 (1.33)	73 (2.33)	46 (4.12)
注目すべき副作用(有害事象)		例数(%)	
低血糖	22 (0.28)	9 (0.29)	3 (0.27)
体液量減少に関連する事象	93 (1.17)	46 (1.47)	31 (2.78)
性器感染症	116 (1.45)	39 (1.25)	9 (0.81)
尿路感染症	83 (1.04)	48 (1.53)	14 (1.25)
多尿・頻尿に関連する事象	76 (0.95)	49 (1.57)	25 (2.24)
ケトアシドーシス・ケトン体増加	53 (0.66)	11 (0.35)	4 (0.36)
体重減少に関連する事象	-	9 (0.29)	7 (0.63)
骨折に関連する事象	3 (0.04)	2 (0.06)	5 (0.45)
腎機能障害	44 (0.55)	39 (1.25)	21 (1.88)
肝機能障害	48 (0.60)	18 (0.58)	10 (0.90)
消化器疾患	54 (0.68)	35 (1.12)	16 (1.43)
悪性腫瘍*	33 (0.41)	31 (0.99)	10 (0.90)
心血管系イベント*	59 (0.74)	41 (1.31)	23 (2.06)

*: 有害事象

8. 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8)および安全性(表9)を検討しました。

表8 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未満	22-25未満	25-30未満	30-35未満	35以上
安全性解析対象症例数		83	734	2,083	4,649	2,294	1,035
性別	男性：例数(%)	39(47.0)	416(56.7)	1,365(65.5)	3,015(64.9)	1,417(61.8)	557(53.8)
	女性：例数(%)	44(53.0)	318(43.3)	718(34.5)	1,634(35.1)	877(38.2)	478(46.2)
年齢	平均値±SD(歳)	71.2±12.6	65.8±11.9	63.1±10.6	58.7±11.5	53.6±12.2	48.9±11.5
糖尿病の罹病期間	例数	57	565	1,645	3,717	1,884	837
	平均値±SD(年)	10.55±8.42	9.39±8.42	9.40±7.74	8.15±7.13	7.27±6.33	6.53±5.92
HbA1c(投与開始時点)	例数	80	703	2,010	4,512	2,224	987
	平均値±SD(%)	8.51±2.63	7.95±1.55	7.94±1.44	7.99±1.41	8.11±1.51	8.09±1.59
体重(投与開始時点)	例数	83	734	2,083	4,649	2,294	1,035
	平均値±SD(kg)	44.28±6.22	54.02±6.73	63.27±7.41	73.89±9.29	86.46±10.90	104.87±17.44
BMI(投与開始時点)	例数	83	734	2,083	4,649	2,294	1,035
	平均値±SD(kg/m ²)	17.42±0.80	20.78±0.93	23.69±0.84	27.39±1.40	31.98±1.38	39.06±4.11
eGFR(投与開始時点)	例数	71	627	1,706	3,779	1,857	869
	平均値±SD(mL/分/1.73m ²)	78.81±28.36	77.54±21.06	77.73±20.14	79.15±21.55	81.96±22.04	87.17±24.81
		例数(%)					
合併症	糖尿病性合併症(全体)	24(28.9)	208(28.3)	599(28.8)	1,552(33.4)	801(34.9)	364(35.2)
	糖尿病性神経障害	11(13.3)	93(12.7)	252(12.1)	632(13.6)	289(12.6)	121(11.7)
	糖尿病性腎症	10(12.0)	126(17.2)	398(19.1)	1,042(22.4)	581(25.3)	268(25.9)
	糖尿病性網膜症	8(9.6)	81(11.0)	225(10.8)	643(13.8)	319(13.9)	134(12.9)
	腎疾患	12(14.5)	153(20.8)	469(22.5)	1,185(25.5)	662(28.9)	298(28.8)
	肝機能障害	18(21.7)	144(19.6)	473(22.7)	1,518(32.7)	970(42.3)	497(48.0)
	脂肪肝	13(15.7)	76(10.4)	333(16.0)	1,236(26.6)	848(37.0)	440(42.5)
	高血圧症	35(42.2)	346(47.1)	1,189(57.1)	2,884(62.0)	1,567(68.3)	730(70.5)
	脂質異常症(高脂血症)	38(45.8)	425(57.9)	1,460(70.1)	3,414(73.4)	1,695(73.9)	767(74.1)
	高尿酸血症	5(6.0)	66(9.0)	215(10.3)	645(13.9)	443(19.3)	226(21.8)

表9 安全性

項目	投与開始前のBMI(kg/m ²)					
	18.5未満	18.5-22未満	22-25未満	25-30未満	30-35未満	35以上
安全性解析対象症例数	83	734	2,083	4,649	2,294	1,035
副作用発現例数(%)	12(14.46)	94(12.81)	218(10.47)	511(10.99)	282(12.29)	132(12.75)
重篤な副作用発現例数(%)	4(4.82)	16(2.18)	41(1.97)	86(1.85)	43(1.87)	20(1.93)
注目すべき副作用(有害事象)	例数(%)					
低血糖	-	1(0.14)	12(0.58)	13(0.28)	6(0.26)	1(0.10)
体液量減少に関連する事象	3(3.61)	16(2.18)	33(1.58)	67(1.44)	34(1.48)	11(1.06)
性器感染症	1(1.20)	7(0.95)	17(0.82)	65(1.40)	40(1.74)	23(2.22)
尿路感染症	-	11(1.50)	20(0.96)	49(1.05)	40(1.74)	22(2.13)
多尿・頻尿に関連する事象	-	13(1.77)	32(1.54)	67(1.44)	22(0.96)	9(0.87)
ケトアシドーシス・ケトン体増加	-	6(0.82)	13(0.62)	25(0.54)	21(0.92)	3(0.29)
体重減少に関連する事象	1(1.20)	5(0.68)	7(0.34)	1(0.02)	-	-
骨折に関連する事象	-	3(0.41)	3(0.14)	2(0.04)	1(0.04)	-
腎機能障害	-	11(1.50)	16(0.77)	48(1.03)	20(0.87)	5(0.48)
肝機能障害	2(2.41)	4(0.54)	8(0.38)	28(0.60)	21(0.92)	12(1.16)
消化器疾患	2(2.41)	10(1.36)	16(0.77)	44(0.95)	18(0.78)	10(0.97)
悪性腫瘍*	-	4(0.54)	16(0.77)	29(0.62)	15(0.65)	4(0.39)
心血管系イベント*	2(2.41)	6(0.82)	25(1.20)	48(1.03)	25(1.09)	9(0.87)

*:有害事象

9. 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10)および安全性(表11)を検討しました。

表10 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	15未満
安全性解析対象症例数		2,781	5,448	1,190	306	54	6
性別	男性: 例数(%)	1,695 (60.9)	3,452 (63.4)	707 (59.4)	179 (58.5)	33 (61.1)	3 (50.0)
	女性: 例数(%)	1,086 (39.1)	1,996 (36.6)	483 (40.6)	127 (41.5)	21 (38.9)	3 (50.0)
年齢	平均値±SD(歳)	50.9±12.0	60.0±10.9	66.6±10.1	69.7±11.1	70.8±12.9	58.5±13.8
糖尿病の罹病期間	例数	2,251	4,408	948	225	38	6
	平均値±SD(年)	6.73±6.25	8.07±7.10	9.99±8.11	10.84±9.22	13.63±9.91	10.46±9.39
HbA1c (投与開始時点)	例数	2,722	5,339	1,172	302	52	5
	平均値±SD(%)	8.48±1.74	7.89±1.39	7.68±1.27	7.72±1.34	7.59±1.59	8.50±1.10
体重 (投与開始時点)	例数	2,641	5,150	1,127	290	52	6
	平均値±SD(kg)	79.23±18.30	74.89±16.33	72.32±14.91	71.64±15.66	72.91±21.29	74.28±21.19
BMI (投与開始時点)	例数	2,556	4,920	1,096	282	51	4
	平均値±SD(kg/m ²)	29.24±5.69	27.92±4.94	27.54±4.59	27.76±4.85	27.90±6.56	26.34±6.69
eGFR (投与開始時点)	例数	2,781	5,448	1,190	306	54	6
	平均値±SD (mL/分/1.73m ²)	106.53±15.41	75.20±8.33	53.47±4.19	39.80±3.75	25.05±3.79	9.24±4.20
		例数(%)					
合併症	糖尿病性合併症(全体)	802 (28.8)	1,681 (30.9)	526 (44.2)	173 (56.5)	42 (77.8)	4 (66.7)
	糖尿病性神経障害	319 (11.5)	668 (12.3)	196 (16.5)	48 (15.7)	13 (24.1)	1 (16.7)
	糖尿病性腎症	509 (18.3)	1,093 (20.1)	413 (34.7)	160 (52.3)	42 (77.8)	4 (66.7)
	糖尿病性網膜症	307 (11.0)	669 (12.3)	214 (18.0)	61 (19.9)	12 (22.2)	-
	腎疾患	529 (19.0)	1,229 (22.6)	533 (44.8)	228 (74.5)	48 (88.9)	5 (83.3)
	肝機能障害	1,140 (41.0)	1,865 (34.2)	360 (30.3)	76 (24.8)	9 (16.7)	3 (50.0)
	脂肪肝	950 (34.2)	1,516 (27.8)	275 (23.1)	59 (19.3)	6 (11.1)	-
	高血圧症	1,492 (53.6)	3,519 (64.6)	917 (77.1)	276 (90.2)	50 (92.6)	4 (66.7)
	高尿酸血症	257 (9.2)	809 (14.8)	302 (25.4)	118 (38.6)	32 (59.3)	2 (33.3)
	脂質異常症(高脂血症)	1,995 (71.7)	4,075 (74.8)	931 (78.2)	253 (82.7)	42 (77.8)	3 (50.0)

表11 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	15未満
安全性解析対象症例数	2,781	5,448	1,190	306	54	6
副作用発現例数(%)	277 (9.96)	616 (11.31)	165 (13.87)	55 (17.97)	14 (25.93)	1 (16.67)
重篤な副作用発現例数(%)	28 (1.01)	97 (1.78)	41 (3.45)	16 (5.23)	8 (14.81)	-
注目すべき副作用(有害事象)	例数(%)					
低血糖	6 (0.22)	17 (0.31)	5 (0.42)	1 (0.33)	-	-
体液量減少に関連する事象	25 (0.90)	86 (1.58)	35 (2.94)	8 (2.61)	4 (7.41)	-
性器感染症	47 (1.69)	73 (1.34)	9 (0.76)	4 (1.31)	-	-
尿路感染症	36 (1.29)	72 (1.32)	15 (1.26)	4 (1.31)	1 (1.85)	-
多尿・頻尿に関連する事象	30 (1.08)	71 (1.30)	25 (2.10)	7 (2.29)	1 (1.85)	-
ケトアシドーシス・ケトン体増加	22 (0.79)	33 (0.61)	6 (0.50)	-	-	-
体重減少に関連する事象	1 (0.04)	7 (0.13)	3 (0.25)	2 (0.65)	-	-
骨折に関連する事象	4 (0.14)	1 (0.02)	1 (0.08)	1 (0.33)	1 (1.85)	-
腎機能障害	11 (0.40)	31 (0.57)	37 (3.11)	11 (3.59)	3 (5.56)	1 (16.67)
肝機能障害	19 (0.68)	38 (0.70)	7 (0.59)	6 (1.96)	-	-
消化器疾患	18 (0.65)	59 (1.08)	8 (0.67)	7 (2.29)	1 (1.85)	1 (16.67)
悪性腫瘍*	11 (0.40)	38 (0.70)	8 (0.67)	-	2 (3.70)	-
心血管系イベント*	15 (0.54)	54 (0.99)	23 (1.93)	12 (3.92)	2 (3.70)	-

*: 有害事象

高度及び中等度腎機能障害を有する患者に対しては、添付文書の「5. 効能又は効果に関連する注意」項で「5.2 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。」「5.3 中等度腎機能障害患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。」として注意喚起を行っている。

10. 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12)および安全性(表13)を検討しました。

表12 患者背景

患者背景因子		肝機能障害「無」	肝機能障害「有」 程度		
			軽度	中等度	高度
安全性解析対象症例数		8,178	3,401	284	47
性別	男性：例数(%)	4,937(60.4)	2,216(65.2)	203(71.5)	31(66.0)
	女性：例数(%)	3,241(39.6)	1,185(34.8)	81(28.5)	16(34.0)
年齢	平均値±SD(歳)	59.8±12.4	55.5±11.9	53.1±12.6	55.7±11.7
糖尿病の罹病期間	例数	6,222	2,877	245	39
	平均値±SD(年)	8.10±7.34	7.50±6.53	6.45±6.07	6.88±6.24
HbA1c (投与開始時点)	例数	7,772	3,308	276	45
	平均値±SD(%)	7.95±1.48	8.11±1.48	8.27±1.50	8.20±1.59
体重 (投与開始時点)	例数	7,524	3,293	271	46
	平均値±SD(kg)	73.42±15.84	80.09±17.22	83.36±17.80	87.15±27.01
BMI (投与開始時点)	例数	7,110	3,205	259	43
	平均値±SD(kg/m ²)	27.57±4.88	29.48±5.25	30.27±5.39	32.18±8.65
eGFR (投与開始時点)	例数	6,234	3,044	251	45
	平均値±SD (mL/分/1.73m ²)	78.50±21.49	82.73±21.78	87.52±22.19	84.28±27.58
例数(%)					
合併症	糖尿病性合併症(全体)	2,188(26.8)	1,281(37.7)	103(36.3)	15(31.9)
	糖尿病性神経障害	849(10.4)	518(15.2)	52(18.3)	7(14.9)
	糖尿病性腎症	1,411(17.3)	949(27.9)	76(26.8)	11(23.4)
	糖尿病性網膜症	941(11.5)	427(12.6)	28(9.9)	3(6.4)
	腎疾患	1,601(19.6)	1,071(31.5)	85(29.9)	18(38.3)
	肝機能障害	-	3,401(100.0)	284(100.0)	47(100.0)
	脂肪肝	37(0.5)	2,752(80.9)	207(72.9)	26(55.3)
	高血圧症	4,777(58.4)	2,332(68.6)	197(69.4)	27(57.4)
	脂質異常症(高脂血症)	5,255(64.3)	2,883(84.8)	232(81.7)	35(74.5)
	高尿酸血症	832(10.2)	756(22.2)	86(30.3)	14(29.8)

表13 安全性

項目	肝機能障害「無」	肝機能障害「有」 程度		
		軽度	中等度	高度
安全性解析対象症例数	8,178	3,401	284	47
副作用発現例数(%)	805 (9.84)	428 (12.58)	38 (13.38)	5 (10.64)
重篤な副作用発現例数(%)	155 (1.90)	55 (1.62)	6 (2.11)	1 (2.13)
注目すべき副作用(有害事象)	例数(%)			
低血糖	23 (0.28)	9 (0.26)	2 (0.70)	-
体液量減少に関連する事象	112 (1.37)	50 (1.47)	5 (1.76)	-
性器感染症	100 (1.22)	61 (1.79)	2 (0.70)	-
尿路感染症	81 (0.99)	54 (1.59)	2 (0.70)	-
多尿・頻尿に関連する事象	107 (1.31)	36 (1.06)	5 (1.76)	-
ケトアシドーシス・ケトン体増加	36 (0.44)	24 (0.71)	5 (1.76)	-
体重減少に関連する事象	12 (0.15)	3 (0.09)	-	-
骨折に関連する事象	9 (0.11)	1 (0.03)	-	-
腎機能障害	73 (0.89)	26 (0.76)	2 (0.70)	1 (2.13)
肝機能障害	33 (0.40)	35 (1.03)	6 (2.11)	1 (2.13)
消化器疾患	65 (0.79)	32 (0.94)	3 (1.06)	2 (4.26)
悪性腫瘍*	54 (0.66)	17 (0.50)	1 (0.35)	-
心血管系イベント*	82 (1.00)	32 (0.94)	6 (2.11)	-

*:有害事象

