

# メアナ配合錠一般使用成績調査 の最終集計結果(再審査前)

選択的 DPP-4 阻害薬アナグリプチンとビッグアナイド薬メホルミン塩酸塩の配合錠であるメアナ配合錠につきまして、一般使用成績調査の最終集計結果(再審査前)をご報告いたします。

## <注意事項>

- 本剤の使用に関しては、最新の添付文書をご参照ください
- 2019年2月～2020年9月の間で収集された情報です
- 調査は終了しておりますが、薬機法14条の4に定められる再審査は終了していません
- 安全性情報を掲載しています

# 目次

## 目次

1.調査の概要.....	- 1 -
2.用語・略語一覧.....	- 2 -
3.安全性検討事項の分類基準.....	- 2 -
4.結果.....	- 3 -
4.1 症例構成.....	- 3 -
4.2 患者背景.....	- 3 -
4.3 本剤の使用状況.....	- 6 -
4.4 糖尿病治療薬の前治療薬の使用状況.....	- 7 -
4.5 併用薬の使用状況.....	- 9 -
4.6 中止・脱落症例.....	- 9 -
4.7 安全性.....	- 9 -
4.7.1 副作用発現状況.....	- 9 -
4.7.2 要因別副作用発現状況.....	- 11 -
4.7.3 安全性検討事項の有害事象及び副作用発現状況.....	- 15 -
4.7.3.1 実施計画書に設定した安全性検討事項.....	- 15 -
4.7.3.1.1 低血糖.....	- 15 -
4.7.3.1.2 腎機能障害患者への投与時の安全性.....	- 15 -
4.7.3.2 その他の安全性検討事項.....	- 15 -
4.7.3.2.1 肝機能障害・黄疸.....	- 15 -
4.7.3.2.2 消化器症状.....	- 15 -
4.7.3.2.3 感染症.....	- 16 -
4.7.3.2.4 悪性腫瘍.....	- 16 -
4.7.4 臨床検査値の推移.....	- 17 -
5.考察及び結論.....	- 19 -

## 1.調査の概要

調査名	メアナ配合錠一般使用成績調査
調査の目的	使用実態下での 2 型糖尿病患者に対するメアナ配合錠(一般名:メホルミン塩酸塩及びアナグリプチン)の安全性及び有効性に関する情報を収集し、検討する。
調査の対象患者	承認に係る効能・効果及び用法・用量に従って本剤を使用する患者のうち、本剤の使用経験がない 2 型糖尿病患者
調査の目標症例数	400例(登録440例)
観察期間	24 週間(本剤の投与を中止又は終了した場合には、その時点で観察期間を終了した)
調査項目	患者背景、本剤の使用状況、前治療薬及び併用薬の使用状況、臨床検査値、有害事象
安全性検討事項	重要な特定されたリスク:低血糖 重要な不足情報:腎機能障害患者への投与時の安全性
結果概要	<p><b>【症例の概要】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・2019 年 2 月 1 日より本調査を開始し、2020 年 9 月 30 日の調査終了日までに登録症例 455 例すべての調査票を回収した。このうち、安全性解析対象症例は 452 例、有効性解析対象症例は 433 例であった。</li> <li>・安全性解析対象症例 452 例のうち、腎機能障害患者(eGFR&lt;90mL/分/1.73m<sup>2</sup>)は 254 例であった。</li> <li>・添付文書の「5. 効能又は効果に関連する注意」第 3 項及び第 4 項に沿った切替を行った症例は、本剤初回 1 日投与量 LD 2 錠 173 例中 83 例(47.98%)、本剤初回 1 日投与量 HD 2 錠 270 例中 87 例(32.22%)であった。</li> <li>・本調査の調査期間である 24 週間を満了した症例は 417 例であった。</li> </ul> <p><b>【安全性の概要】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性解析対象症例 452 例のうち、副作用は 18 例に認められ、副作用発現割合は 3.98%であった。主な副作用の発現割合は、器官別大分類では、胃腸障害が 1.77%(8/452 例)であり、基本語では、便秘が 0.88%(4/452 例)、急性心筋梗塞が 0.44%(2/452 例)であった。重篤な副作用発現割合は 0.66%(3/452 例)であり、急性心筋梗塞が 0.44%(2/452 例)、器質化肺炎が 0.22%(1/452 例)であった。</li> <li>・本調査の安全性検討事項である低血糖の副作用発現割合は 0.22%(1/452 例)であった。また、腎機能障害患者における副作用発現割合は 3.54%(9/254 例)であり、重篤例は、急性心筋梗塞 2 例及び器質化肺炎 1 例であった。</li> <li>・本調査の安全性検討事項以外の RMP に記載されている重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについては、肝機能障害・黄疸及び消化器症状の副作用発現割合が 0.22%(1/452 例)及び 1.77%(8/452 例)であり、感染症及び悪性腫瘍の有害事象発現割合が 0.44%(2/452 例)及び 0.22%(1/452 例)であった。乳酸アシドーシス、腸閉塞、急性膵炎、横紋筋融解症、重篤な皮膚障害及び類天疱瘡に該当する副作用は認められなかった。</li> </ul>
結論	2 型糖尿病患者に対する本剤の安全性に関して、新たなリスクや特記すべき事項は認められず、本剤の使用実態下における安全性が確認できたものの、本剤の使用状況について、添付文書の「5. 効能又は効果に関連する注意」第 3 項及び第 4 項を遵守していない症例が多かった。今後も添付文書の「5. 効能又は効果に関連する注意」を遵守いただくよう周知していく予定である。

## 2.用語・略語一覧

用語・略語	正式用語
有害事象	医薬品が投与された患者に生じたあらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候、症状又は疾病(当該医薬品との因果関係の有無は問わない)
副作用	有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できない事象(因果関係不明を含む)
AST	Aspartate Aminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	Alanine Aminotransferase: アラニンアミノトランスフェラーゼ
Ana	Anagliptin: アナグリプチン
BMI	Body Mass Index: ボディマス指数
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4: ジペプチジルペプチダーゼ 4
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate: 推算糸球体濾過量(率)
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1: グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Hemoglobin A1c: ヘモグロビン A1c
HD	High Dose: 高用量
HDL	High Density Lipoprotein: 高比重リポ蛋白
LD	Low Dose: 低用量
LDL	Low Density Lipoprotein: 低比重リポ蛋白
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities: ICH 国際医薬用語集
Met	Metformin Hydrochloride: メトホルミン塩酸塩
RMP	Risk Management Plan: 医薬品リスク管理計画
SGLT2	Sodium-dependent Glucose Transporter 2: ナトリウム-グルコース共輸送体 2
SMQ	Standardised MedDRA Queries: MedDRA 標準検索式
TG	Triglyceride: トリグリセリド、中性脂肪

## 3.安全性検討事項の分類基準

安全性検討事項	分類基準
乳酸アシドーシス	SMQ における「乳酸アシドーシス」の狭域に該当するすべての基本語のうち因果関係が否定できない事象
低血糖	SMQ における「低血糖」の狭域に該当するすべての基本語のうち因果関係が否定できない事象
腸閉塞	SMQ における「消化管の閉塞」の狭域に該当するすべての基本語のうち因果関係が否定できない事象
急性膵炎	SMQ における「急性膵炎」の狭域に該当するすべての基本語及び広域に該当する臨床検査値に関連する基本語のうち因果関係が否定できない事象
肝機能障害・黄疸	高位グループ用語「肝および肝胆道系障害」及び高位語「肝機能検査」に該当するすべての基本語のうち因果関係が否定できない事象
横紋筋融解症	SMQ における「横紋筋融解症/ミオパチー」の狭域に該当するすべての基本語のうち因果関係が否定できない事象
消化器症状	器官別大分類「胃腸障害」に該当するすべての基本語のうち因果関係が否定できない事象
重篤な皮膚障害	器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」(類天疱瘡を除く)に該当するすべての基本語のうち因果関係が否定できない事象であり、重篤なもの
類天疱瘡	基本語「類天疱瘡」、「眼類天疱瘡」のうち因果関係が否定できない事象
感染症	器官別大分類「感染症および寄生虫症」または「免疫系障害」に該当するすべての基本語
悪性腫瘍	SMQ における「悪性または詳細不明の腫瘍」の狭域に該当するすべての基本語

## 4.結果

### 4.1 症例構成

症例構成を図 1 に示した。

調査票回収症例 455 例のうち、初回来院以降来院せず 2 例及び投与開始日から 14 日以内に登録しなかった登録違反 1 例を除外した 452 例を安全性解析対象症例とした。

また、安全性解析対象症例 452 例から有効性項目の投与開始時未測定又は投与開始時のみ測定した 19 例を除外した 433 例を有効性解析対象症例とした。

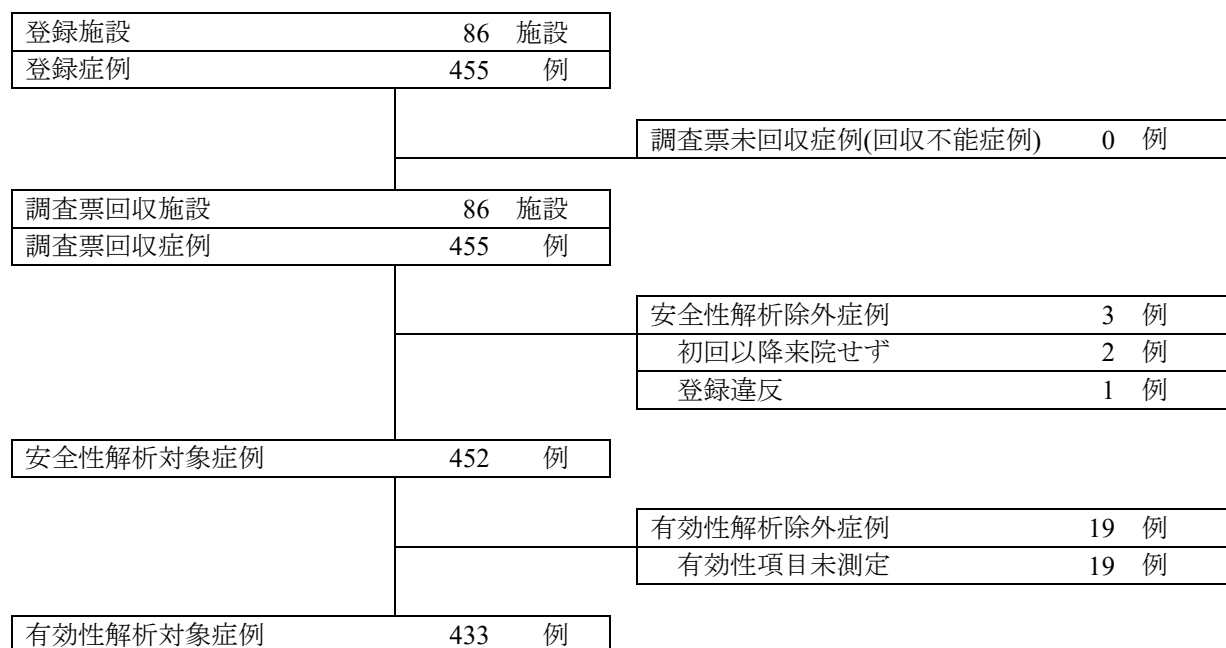


図 1 症例構成

### 4.2 患者背景

安全性解析対象症例の患者背景を表 1 に示した。

安全性解析対象症例 452 例中、男性は 297 例(65.71%)、女性は 155 例(34.29%)であり、妊娠又は授乳中の症例は 1 例(0.65%)であった。本剤投与開始時の年齢(平均値±標準偏差)は 62.5±12.8 歳、65 歳以上の高齢者が 232 例(51.33%)、15 歳未満の小児に該当する症例はなかった。

本剤投与開始前の HbA1c 値(平均値±標準偏差)は 7.70±1.16%であった。2 型糖尿病の罹病期間は 5 年以上 10 年未満が 112 例(24.78%)、10 年以上が 190 例(42.04%)であった。

合併症「有」は 381 例(84.29%)であり、主な内訳は、脂質異常症が 276 例(61.06%)、高血圧症が 234 例(51.77%)、糖尿病性腎症が 62 例(13.72%)、糖尿病性神経障害が 32 例(7.08%)、糖尿病網膜症が 24 例(5.31%)であった。腎機能障害患者(eGFR<90mL/分/1.73m<sup>2</sup>)は 254 例(56.19%)であり、G2、G3a、G3b、G4 の腎機能障害患者はそれぞれ 191 例(42.26%)、45 例(9.96%)、16 例(3.54%)及び 2 例(0.44%)であった。G5 の腎機能障害患者は収集されなかった。

表 1 患者背景

要因	カテゴリ・要約統計量		症例数(%)
安全性解析対象症例			452
性別	男		297 ( 65.71)
	女	妊娠又は授乳中 (女性のみ)	1 ( 0.65)
		有	154 ( 99.35)
		無	

表 1 患者背景(つづき)

要因	カテゴリ・要約統計量	症例数(%)
年齢①[歳]	~<20	0 ( 0.00)
	20~<30	5 ( 1.11)
	30~<40	18 ( 3.98)
	40~<50	53 ( 11.73)
	50~<60	94 ( 20.80)
	60~<70	129 ( 28.54)
	70~<80	127 ( 28.10)
	80~<90	24 ( 5.31)
	90~	2 ( 0.44)
	症例数	452
	平均値±標準偏差	62.5±12.8
	中央値	65.0
最小値 - 最大値	24 - 91	
年齢②[歳]	~<15	0 ( 0.00)
	15~	452 (100.00)
年齢③[歳]	~<65	220 ( 48.67)
	65~	232 ( 51.33)
年齢④[歳]	~<65	220 ( 48.67)
	65~<75	156 ( 34.51)
	75~	76 ( 16.81)
身長[cm]	症例数	398
	平均値±標準偏差	163.26±9.63
	中央値	164.45
	最小値 - 最大値	139.0 - 186.0
体重[kg]	症例数	395
	平均値±標準偏差	68.58±15.19
	中央値	67.20
	最小値 - 最大値	35.6 - 135.0
BMI[kg/m <sup>2</sup> ]	~<18.5	11 ( 2.43)
	18.5~<25.0	177 ( 39.16)
	25.0~<30.0	136 ( 30.09)
	30.0~	48 ( 10.62)
	不明・未記載	80 ( 17.70)
	症例数	372
	平均値±標準偏差	25.61±4.69
	中央値	24.95
	最小値 - 最大値	15.4 - 51.1
投与開始前 HbA1c[%]	~<6.0	7 ( 1.55)
	6.0~<7.0	98 ( 21.68)
	7.0~<8.0	202 ( 44.69)
	8.0~	137 ( 30.31)
	不明・未記載	8 ( 1.77)
	症例数	444
	平均値±標準偏差	7.70±1.16
	中央値	7.50
	最小値 - 最大値	5.2 - 14.1
使用理由	2型糖尿病	452 (100.00)
	その他	0 ( 0.00)

表 1 患者背景(つづき)

要因	カテゴリ・要約統計量	症例数(%)
2型糖尿病の罹病期間	1年未満	19 ( 4.20)
	1年以上5年未満	82 ( 18.14)
	5年以上10年未満	112 ( 24.78)
	10年以上	190 ( 42.04)
	不明・未記載	49 ( 10.84)
本剤投与開始前の低血糖の有無	無	386 ( 85.40)
	有	20 ( 4.42)
	不明・未記載	46 ( 10.18)
合併症の有無	無	71 ( 15.71)
	有	381 ( 84.29)
	高血圧症	234 ( 51.77)
	脂質異常症	276 ( 61.06)
	糖尿病性腎症	62 ( 13.72)
	糖尿病網膜症	24 ( 5.31)
	糖尿病性神経障害	32 ( 7.08)
その他	186 ( 41.15)	
肝機能障害の有無 (投与開始時のAST、ALTの値で 判定が異なる場合には重い方を採用)	無(AST<50及びALT<50)	274 ( 60.62)
	有(50≤AST又はALT)	29 ( 6.42)
	軽度(50≤AST又はALT<100)	26 ( 5.75)
	中等度(100≤AST又はALT<500)	3 ( 0.66)
	重度(500≤AST又はALT)	0 ( 0.00)
不明・未記載	149 ( 32.96)	
AST[U/L]	症例数	300
	平均値±標準偏差	24.4±10.6
	中央値	22.0
	最小値 - 最大値	10 - 76
ALT[U/L]	症例数	301
	平均値±標準偏差	26.8±16.7
	中央値	22.0
	最小値 - 最大値	6 - 111
腎機能障害の有無 (投与開始時のeGFRの値)	無(90≤eGFR)	65 ( 14.38)
	有(eGFR<90)	254 ( 56.19)
	G2(60≤eGFR<90)	191 ( 42.26)
	G3a(45≤eGFR<60)	45 ( 9.96)
	G3b(30≤eGFR<45)	16 ( 3.54)
	G4(15≤eGFR<30)	2 ( 0.44)
G5(eGFR<15)	0 ( 0.00)	
不明・未記載	133 ( 29.42)	
eGFR[ml/分/1.73m <sup>2</sup> ]	症例数	319
	平均値±標準偏差	76.59±21.40
	中央値	75.36
	最小値 - 最大値	23.7 - 189.1
既往歴の有無	無	305 ( 67.48)
	有	116 ( 25.66)
	悪性腫瘍	14 ( 3.10)
	胃腸障害	12 ( 2.65)
	感染症	19 ( 4.20)
	心血管系疾患	27 ( 5.97)
不明・未記載	31 ( 6.86)	

表 1 患者背景(つづき)

要因	カテゴリ・要約統計量	症例数(%)	
併用療法	無	129 ( 28.54)	
	有	食事療法	321 ( 71.02)
		運動療法	239 ( 52.88)
		その他	0 ( 0.00)

### 4.3 本剤の使用状況

安全性解析対象症例 452 例について本剤の使用状況を表 2 に示した。

本剤初回 1 日投与量が LD2 錠であった症例は 173 例(38.27%)、HD2 錠であった症例は 270 例(59.73%)であった。本剤含有のアナグリプチン 1 日平均投与量(平均値±標準偏差)は 198.01±13.99mg、1 日平均投与量 200mg 以上 300mg 未満の症例が 443 例(98.01%)であり、200mg 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塩酸塩 1 日平均投与量(平均値±標準偏差)は 805.77±242.15mg、1 日平均投与量 1000mg 以上 1250mg 未満の症例が 268 例(59.29%)と半数以上を占め、1,000mg を超えて投与された症例はなかった。多くの症例で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。

#### 【用法及び用量】

通常、成人には 1 回 1 錠(アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 100mg/250mg 又は 100mg/500mg)を 1 日 2 回朝夕に経口投与する。

本剤投与期間(平均値±標準偏差)は 161.5±26.1 日であった。本調査の調査期間である 24 週間を満了した症例は 452 例中 417 例(92.26%)であった。

表 2 本剤の使用状況

要因	カテゴリ・要約統計量	症例数(%)
安全性解析対象症例		452
本剤初回 1 日投与量	LD 2 錠	173 ( 38.27)
	HD 2 錠	270 ( 59.73)
	その他	9 ( 1.99)
本剤含有アナグリプチン: 1 日平均投与量[mg]	~<100	0 ( 0.00)
	100~<200	9 ( 1.99)
	200~<300	443 ( 98.01)
	300~	0 ( 0.00)
	症例数	452
	平均値±標準偏差	198.01±13.99
	中央値	200.00
	最小値 - 最大値	100.0 - 200.0
本剤含有メトホルミン塩酸塩: 1 日平均投与量[mg]	~<250	0 ( 0.00)
	250~<500	3 ( 0.66)
	500~<750	169 ( 37.39)
	750~<1000	12 ( 2.65)
	1000~<1250	268 ( 59.29)
	1250~	0 ( 0.00)
	症例数	452
	平均値±標準偏差	805.77±242.15
	中央値	1000.00
最小値 - 最大値	250.0 - 1000.0	



表 2 本剤の使用状況(つづき)

要因	カテゴリ・要約統計量	症例数(%)
本剤投与期間	～<4 週	6 ( 1.33)
	4 週～<12 週	11 ( 2.43)
	12 週～<24 週	18 ( 3.98)
	24 週～	417 ( 92.26)
	症例数	452
	平均値±標準偏差	161.5±26.1
	中央値	168.0
	最小値 - 最大値	8 - 168

#### 4.4 糖尿病治療薬の前治療薬の使用状況

安全性解析対象症例 452 例の糖尿病治療薬の前治療薬の使用状況を表 3 に示した。

本剤投与開始前に行われた糖尿病に対する薬物療法で本剤投与開始前(本剤投与開始日を含む)に投与を終了した薬剤を前治療薬と定義した。ただし、本剤投与開始後 30 日以内に同一薬剤が使用されている場合を除いた。また、糖尿病治療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に含めて集計した。

糖尿病治療薬の前治療薬「有」の症例は 435 例(96.24%)であった。主な内訳(10%以上)は、ビグアナイド薬が 338 例(74.78%)、DPP-4 阻害薬が 334 例(73.89%)であった。

表 3 糖尿病治療薬の前治療薬の使用状況

要因	カテゴリ	症例数(%)
安全性解析対象症例		452
糖尿病治療薬の前治療薬の有無	無	17 ( 3.76)
	有	435 ( 96.24)
	DPP-4 阻害薬	334 ( 73.89)
	アナグリプチン	136 ( 30.09)
	アナグリプチン以外	198 ( 43.81)
	ビグアナイド薬	338 ( 74.78)
	メトホルミン塩酸塩	338 ( 74.78)
	メトホルミン塩酸塩以外	0 ( 0.00)
	チアゾリジン薬	6 ( 1.33)
	スルホニルウレア薬	12 ( 2.65)
	速効型インスリン分泌促進薬	7 ( 1.55)
	α-グルコシダーゼ阻害薬	12 ( 2.65)
	SGLT2 阻害薬	26 ( 5.75)
	インスリン製剤	0 ( 0.00)
GLP-1 受容体作動薬	0 ( 0.00)	
その他	0 ( 0.00)	

前治療からの切替状況を表 4 に示した。添付文書の「5. 効能又は効果に関連する注意」の第 3 項及び第 4 項に従い、前治療薬からの切替が行われていた症例は本剤初回 1 日投与量 LD 2 錠 173 例中 83 例(47.98%)、本剤初回 1 日投与量 HD 2 錠 270 例中 87 例(32.22%)であった。

表 4 前治療からの切替状況(安全性解析対象症例)

添付文書記載	前治療薬の内訳	症例数(%)
「効能又は効果に関連する注意」第 3 項 本剤初回 1 日投与量 LD 2 錠(173 例)	遵守例	83 ( 47.98)
	アナグリプチン(200mg/日)及びメトホルミン塩酸塩(500mg/日)併用	31 ( 17.92)
	アナグリプチン(200mg/日)単剤	25 ( 14.45)
	メトホルミン塩酸塩(500mg/日)単剤	27 ( 15.61)
	不遵守例	90 ( 52.02)
	アナグリプチン(200mg/日)及びメトホルミン塩酸塩(500mg/日以外)併用	5 ( 2.89)
	アナグリプチン(200mg/日以外)及びメトホルミン塩酸塩(500mg/日)併用	1 ( 0.58)
	アナグリプチン(200mg/日以外)単剤	1 ( 0.58)
	メトホルミン塩酸塩(500mg/日以外)単剤	8 ( 4.62)
	アナグリプチン以外の DPP-4 阻害薬単剤	25 ( 14.45)
アナグリプチン以外の DPP-4 阻害薬及びメトホルミン塩酸塩併用(配合剤含む)	41 ( 23.70)	
その他(前治療薬なし等)	9 ( 5.20)	
「効能又は効果に関連する注意」第 4 項 本剤初回 1 日投与量 HD 2 錠(270 例)	遵守例	87 ( 32.22)
	アナグリプチン(200mg/日)及びメトホルミン塩酸塩(1000mg/日)併用	40 ( 14.81)
	アナグリプチン(200mg/日)及びメトホルミン塩酸塩(500mg/日)併用	1 ( 0.37)
	メトホルミン塩酸塩(1000mg/日)単剤	46 ( 17.04)
	不遵守例	183 ( 67.78)
	アナグリプチン(200mg/日)及びメトホルミン塩酸塩(500mg/日及び1000mg/日以外)併用	8 ( 2.96)
	メトホルミン塩酸塩(1000mg/日以外)単剤	16 ( 5.93)
	アナグリプチン以外の DPP-4 阻害薬及びメトホルミン塩酸塩併用(配合剤含む)	106 ( 39.26)
	アナグリプチン(200mg/日又は200mg/日以外)単剤	23 ( 8.52)
	アナグリプチン以外の DPP-4 阻害薬単剤	18 ( 6.67)
その他(前治療薬なし等)	12 ( 4.44)	

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- 5.2 本剤を 2 型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- 5.3 本剤 LD(アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 100mg/250mg)については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
  - ・既にアナグリプチン 100mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 250mg 1 日 2 回を併用し状態が安定している場合
  - ・アナグリプチン 100mg 1 日 2 回の単剤治療により効果不十分な場合
  - ・メトホルミン塩酸塩 250mg 1 日 2 回の単剤治療により効果不十分な場合
- 5.4 本剤 HD(アナグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 100mg/500mg)については、原則として以下の場合に使用を検討すること。
  - ・既にアナグリプチン 100mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 500mg 1 日 2 回を併用し状態が安定している場合
  - ・アナグリプチン 100mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 250mg 1 日 2 回の治療により効果不十分な場合
  - ・メトホルミン塩酸塩 500mg 1 日 2 回の単剤治療により効果不十分な場合
- 5.5 本剤投与中において、本剤の投与がアナグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

#### 4.5 併用薬の使用状況

安全性解析対象症例 452 例の併用薬の使用状況を表 5 に示した。なお、併用薬を複数使用した場合は、それぞれ該当するカテゴリに含めて集計した。

併用薬「有」の症例は 375 例(82.96%)であり、糖尿病治療薬を併用した症例は 231 例(51.11%)であった。糖尿病治療薬の併用薬の主な内訳(10%以上)は、SGLT2 阻害薬が 102 例(22.57%)、スルホニルウレア薬が 81 例(17.92%)であった。

表 5 併用薬の使用状況

要因	カテゴリ	症例数(%)
安全性解析対象症例		452
併用薬の有無	無	77 ( 17.04)
	有	375 ( 82.96)
	糖尿病治療薬	231 ( 51.11)
	DPP-4 阻害薬	4 ( 0.88)
	アナグリプチン	4 ( 0.88)
	アナグリプチン以外	0 ( 0.00)
	ビグアナイド薬	41 ( 9.07)
	メトホルミン塩酸塩	41 ( 9.07)
	メトホルミン塩酸塩以外	0 ( 0.00)
	チアゾリジン薬	22 ( 4.87)
	スルホニルウレア薬	81 ( 17.92)
	速効型インスリン分泌促進薬	40 ( 8.85)
	α-グルコシダーゼ阻害薬	45 ( 9.96)
	SGLT2 阻害薬	102 ( 22.57)
	インスリン製剤	42 ( 9.29)
GLP-1 受容体作動薬	2 ( 0.44)	
その他	310 ( 68.58)	

#### 4.6 中止・脱落症例

安全性解析対象症例 452 例の中止・脱落症例数及びその理由の内訳を表 6 に示した。なお、中止・脱落理由を複数有していた症例は、それぞれの理由で集計した。

観察期間中に本剤の投与を終了又は中止した症例は 35 例(7.74%)であった。主な理由は、「有害事象発現」が 13 例(2.88%)、「血糖コントロール不良」が 6 例(1.33%)、「患者の希望」が 5 例(1.11%)であった。

表 6 中止・脱落症例数及び中止・脱落理由

内訳	症例数(%)
安全性解析対象症例数	452
中止・脱落症例数	35 ( 7.74)
血糖コントロール良好	1 ( 0.22)
血糖コントロール不良	6 ( 1.33)
有害事象発現	13 ( 2.88)
患者の希望	5 ( 1.11)
その他	13 ( 2.88)

#### 4.7 安全性

##### 4.7.1 副作用発現状況

本調査における副作用・感染症の発現状況を表 7 に、重篤な副作用の発現状況を表 8 に、承認時までの副作用・感染症の発現状況を表 9 に示した。

安全性解析対象症例 452 例中 18 例に副作用を認め、その発現割合は 3.98%(18/452 例)であり、承認時までの

発現割合 5.2%(14/267 例)と比較して低かった。主な器官別大分類(4 例以上)は、「胃腸障害」が 1.77%(8/452 例)であった。また、主な基本語(2 例以上)は、便秘が 0.88%(4/452 例)、急性心筋梗塞が 0.44%(2/452 例)であった。承認時までは重篤な副作用は認められなかったのに対し、本調査において重篤な副作用が 0.66%(3/452 例)に認められ、急性心筋梗塞が 2 例(0.44%)、器質化肺炎が 1 例(0.22%)であった。

なお、妊婦あるいは授乳婦への投与例が 1 例あったが、副作用は認められなかった。また、安全性解析除外とした 3 例に副作用は認められなかった。

表 7 本調査における副作用・感染症の発現状況

	本調査の状況
安全性解析対象症例数	452
副作用等の発現症例数	18
副作用等の発現割合	3.98%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
血液およびリンパ系障害	1 (0.22)
貧血	1 (0.22)
代謝および栄養障害	1 (0.22)
低血糖	1 (0.22)
心臓障害	2 (0.44)
急性心筋梗塞	2 (0.44)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.22)
器質化肺炎	1 (0.22)
胃腸障害	8 (1.77)
腹痛	1 (0.22)
上腹部痛	1 (0.22)
便秘	4 (0.88)
胃炎	1 (0.22)
悪心	1 (0.22)
腎および尿路障害	2 (0.44)
糖尿病性腎症	1 (0.22)
腎機能障害	1 (0.22)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.22)
末梢性浮腫	1 (0.22)
臨床検査	2 (0.44)
血中トリグリセリド増加	1 (0.22)
肝酵素上昇	1 (0.22)

MedDRA/J version(23.1)

表 8 本調査における重篤な副作用の発現状況

	本調査の状況
安全性解析対象症例数	452
重篤な副作用の発現症例数	3
重篤な副作用の発現割合	0.66%
重篤な副作用の種類	重篤な副作用の種類別発現症例数 (発現割合)
心臓障害	2 (0.44)
急性心筋梗塞	2 (0.44)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.22)
器質化肺炎	1 (0.22)

MedDRA/J version(23.1)

表 9 承認時までの副作用・感染症の発現状況

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	267
副作用等の発現症例数	14
副作用等の発現割合	5.2%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
代謝および栄養障害	1 (0.4)
低血糖	1 (0.4)
胃腸障害	9 (3.4)
下痢	3 (1.1)
腹部不快感	2 (0.7)
便秘	2 (0.7)
消化不良	1 (0.4)
排便障害	1 (0.4)
臨床検査	4 (1.5)
血中乳酸増加	2 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
アミラーゼ増加	1 (0.4)
血中尿酸増加	1 (0.4)

MedDRA/J version (20.0)

#### 4.7.2 要因別副作用発現状況

安全性解析対象症例 452 例の要因別副作用発現状況を表 10 に示した。

安全性に影響を及ぼすと考えられる因子について、要因別の副作用発現割合について層別解析を行った結果、本剤投与開始前の低血糖の有無、糖尿病性神経障害及びその他の合併症の有無、本剤投与期間において副作用発現割合に有意な差を認めた。

本剤投与開始前の低血糖の有無に関して、低血糖「有」の患者における副作用発現割合は 15.00%(3/20 例)であり、低血糖「無」の患者 3.11%(12/386 例)と比較して高かったが、発現した副作用に大きな違いはなかった。低血糖「有」の患者に発現した副作用は、便秘 2 例及び胃炎 1 例で、すべて非重篤であった。

糖尿病性神経障害の合併症の有無に関して、合併症「有」の患者における副作用発現割合は 12.50%(4/32 例)であり、合併症「無」の患者 3.33%(14/420 例)と比較して高かったが、発現した副作用に大きな違いはなかった。「有」の患者に発現した副作用は、便秘 2 例、糖尿病性腎症及び末梢性浮腫が各 1 例で、すべて非重篤であった。

本剤投与期間に関して、本剤の投与期間が短いほど副作用発現割合が高かったが、発現した副作用に大きな違いはなかった。

なお、検定は要因ごとに、自由度が 1 の場合、Fisher 検定を実施した。自由度が 2 以上の場合、順序カテゴリでは Cochran-Armitage の傾向検定を、名義カテゴリではカイ二乗検定を実施した。有意水準は 5%とした。いずれの場合も「不明・未記載」及び「その他」に分類される部分集団は検定の対象から除いた。

表 10 要因別副作用発現状況

要因	カテゴリ	症例数	全症例		
			副作用発現 症例数 (%)	95%信頼区間	検定
安全性解析対象症例		452	18 ( 3.98)	2.38 ~ 6.22	
性別	男	297	13 ( 4.38)	2.35 ~ 7.37	p= 0.622
	女	155	5 ( 3.23)	1.06 ~ 7.37	
年齢①[歳]	~<20	0	0 -	-	p= 0.618
	20~<30	5	0 ( 0.00)	0.00 ~ 52.18	
	30~<40	18	1 ( 5.56)	0.14 ~ 27.29	
	40~<50	53	2 ( 3.77)	0.46 ~ 12.98	
	50~<60	94	2 ( 2.13)	0.26 ~ 7.48	
	60~<70	129	6 ( 4.65)	1.73 ~ 9.85	
	70~<80	127	6 ( 4.72)	1.75 ~ 10.00	
	80~<90	24	1 ( 4.17)	0.11 ~ 21.12	
	90~	2	0 ( 0.00)	0.00 ~ 84.19	
年齢③[歳]	~<65	220	7 ( 3.18)	1.29 ~ 6.45	p= 0.475
	65~	232	11 ( 4.74)	2.39 ~ 8.33	
年齢④[歳]	~<65	220	7 ( 3.18)	1.29 ~ 6.45	p= 0.377
	65~<75	156	7 ( 4.49)	1.82 ~ 9.03	
	75~	76	4 ( 5.26)	1.45 ~ 12.93	
BMI[kg/m <sup>2</sup> ]	~<18.5	11	1 ( 9.09)	0.23 ~ 41.28	p= 0.785
	18.5~<25.0	177	7 ( 3.95)	1.60 ~ 7.98	
	25.0~<30.0	136	2 ( 1.47)	0.18 ~ 5.21	
	30.0~	48	3 ( 6.25)	1.31 ~ 17.20	
投与開始時 HbA1c[%]	~<6.0	7	0 ( 0.00)	0.00 ~ 40.96	p= 0.751
	6.0~<7.0	98	4 ( 4.08)	1.12 ~ 10.12	
	7.0~<8.0	202	10 ( 4.95)	2.40 ~ 8.92	
	8.0~	137	4 ( 2.92)	0.80 ~ 7.31	
2型糖尿病の罹病期間	1年未満	19	3 ( 15.79)	3.38 ~ 39.58	p= 0.766
	1年以上5年未満	82	3 ( 3.66)	0.76 ~ 10.32	
	5年以上10年未満	112	1 ( 0.89)	0.02 ~ 4.87	
	10年以上	190	11 ( 5.79)	2.93 ~ 10.12	
本剤投与開始前 の低血糖の有無	無	386	12 ( 3.11)	1.62 ~ 5.37	p= 0.032
	有	20	3 ( 15.00)	3.21 ~ 37.89	
合併症の有無	無	71	1 ( 1.41)	0.04 ~ 7.60	p= 0.331
	有	381	17 ( 4.46)	2.62 ~ 7.05	
合併症 _高血圧症	無	218	10 ( 4.59)	2.22 ~ 8.27	p= 0.633
	有	234	8 ( 3.42)	1.49 ~ 6.63	
合併症 _脂質異常症	無	176	6 ( 3.41)	1.26 ~ 7.27	p= 0.806
	有	276	12 ( 4.35)	2.27 ~ 7.47	
合併症 _糖尿病性腎症	無	390	15 ( 3.85)	2.17 ~ 6.26	p= 0.724
	有	62	3 ( 4.84)	1.01 ~ 13.50	
合併症 _糖尿病網膜症	無	428	16 ( 3.74)	2.15 ~ 6.00	p= 0.247
	有	24	2 ( 8.33)	1.03 ~ 27.00	
合併症 _糖尿病性神経障害	無	420	14 ( 3.33)	1.83 ~ 5.53	p= 0.031
	有	32	4 ( 12.50)	3.51 ~ 28.99	
合併症 _その他	無	266	6 ( 2.26)	0.83 ~ 4.84	p= 0.029
	有	186	12 ( 6.45)	3.38 ~ 11.00	
肝機能障害の有無	無(AST<50 及び ALT<50)	274	9 ( 3.28)	1.51 ~ 6.14	p= 0.284
	有(50≤AST 又は ALT)	29	2 ( 6.90)	0.85 ~ 22.77	

表 10 要因別副作用発現状況(つづき)

要因	カテゴリ	症例数	全症例		
			副作用発現 症例数 (%)	95%信頼区間	検定
肝機能障害の重症度	正常(AST<50 及び ALT<50)	274	9 ( 3.28)	1.51 ~ 6.14	p= 0.095
	軽度(50≤AST 又は ALT<100)	26	1 ( 3.85)	0.10 ~ 19.64	
	中等度(100≤AST 又は ALT<500)	3	1 ( 33.33)	0.84 ~ 90.57	
	重度(500≤AST 又は ALT)	0	0 -	-	
腎機能障害の有無	無(90≤eGFR)	65	2 ( 3.08)	0.37 ~ 10.68	p= 1.000
	有(eGFR<90)	254	9 ( 3.54)	1.63 ~ 6.62	
腎機能障害の腎機能区分	G1(90≤eGFR)	65	2 ( 3.08)	0.37 ~ 10.68	p= 0.345
	G2(60≤eGFR<90)	191	5 ( 2.62)	0.86 ~ 6.00	
	G3a(45≤eGFR<60)	45	3 ( 6.67)	1.40 ~ 18.27	
	G3b(30≤eGFR<45)	16	1 ( 6.25)	0.16 ~ 30.23	
	G4(15≤eGFR<30)	2	0 ( 0.00)	0.00 ~ 84.19	
	G5(eGFR<15)	0	0 -	-	
既往歴の有無	無	305	9 ( 2.95)	1.36 ~ 5.53	p= 0.376
	有	116	6 ( 5.17)	1.92 ~ 10.92	
既往歴 悪性腫瘍	無	407	15 ( 3.69)	2.08 ~ 6.01	p= 1.000
	有	14	0 ( 0.00)	0.00 ~ 23.16	
既往歴 胃腸障害	無	409	15 ( 3.67)	2.07 ~ 5.98	p= 1.000
	有	12	0 ( 0.00)	0.00 ~ 26.46	
既往歴 感染症	無	402	14 ( 3.48)	1.92 ~ 5.77	p= 0.506
	有	19	1 ( 5.26)	0.13 ~ 26.03	
既往歴 心血管系疾患	無	394	13 ( 3.30)	1.77 ~ 5.58	p= 0.249
	有	27	2 ( 7.41)	0.91 ~ 24.29	
併用療法の有無	無	129	2 ( 1.55)	0.19 ~ 5.49	p= 0.114
	有	323	16 ( 4.95)	2.86 ~ 7.92	
併用療法 食事療法	無	131	2 ( 1.53)	0.19 ~ 5.41	p= 0.113
	有	321	16 ( 4.98)	2.88 ~ 7.97	
併用療法 運動療法	無	213	6 ( 2.82)	1.04 ~ 6.03	p= 0.336
	有	239	12 ( 5.02)	2.62 ~ 8.61	
本剤初回1日投与量	LD2錠	173	8 ( 4.62)	2.02 ~ 8.91	p= 0.630
	HD2錠	270	10 ( 3.70)	1.79 ~ 6.71	
本剤含有アナグリプチン : 1日平均投与量[mg]	<100	0	0 -	-	p= 1.000
	100~<200	9	0 ( 0.00)	0.00 ~ 33.63	
	200~<300	443	18 ( 4.06)	2.43 ~ 6.35	
	300~	0	0 -	-	
本剤含有メトホルミン塩酸塩 : 1日平均投与量[mg]	<250	0	0 -	-	p= 0.942
	250~<500	3	0 ( 0.00)	0.00 ~ 70.76	
	500~<750	169	6 ( 3.55)	1.31 ~ 7.57	
	750~<1000	12	2 ( 16.67)	2.09 ~ 48.41	
	1000~<1250	268	10 ( 3.73)	1.80 ~ 6.75	
	1250~	0	0 -	-	
本剤投与期間	<4週	6	2 ( 33.33)	4.33 ~ 77.72	p< 0.001
	4週~<12週	11	3 ( 27.27)	6.02 ~ 60.97	
	12週~<24週	18	4 ( 22.22)	6.41 ~ 47.64	
	24週~	417	9 ( 2.16)	0.99 ~ 4.06	
糖尿病前治療薬の有無	無	17	1 ( 5.88)	0.15 ~ 28.69	p= 0.505
	有	435	17 ( 3.91)	2.29 ~ 6.18	
糖尿病前治療薬 DPP-4阻害薬	無	118	4 ( 3.39)	0.93 ~ 8.45	p= 1.000
	有	334	14 ( 4.19)	2.31 ~ 6.93	

表 10 要因別副作用発現状況(つづき)

要因	カテゴリ	症例数	全症例		
			副作用発現 症例数 (%)	95%信頼区間	検定
糖尿病前治療薬 _アナグリプチン	無	316	11 ( 3.48)	1.75 ~ 6.14	p= 0.435
	有	136	7 ( 5.15)	2.09 ~ 10.32	
糖尿病前治療薬 _アナグリプチン以外	無	254	11 ( 4.33)	2.18 ~ 7.62	p= 0.810
	有	198	7 ( 3.54)	1.43 ~ 7.15	
糖尿病前治療薬 _ビグアナイド薬	無	114	4 ( 3.51)	0.96 ~ 8.74	p= 1.000
	有	338	14 ( 4.14)	2.28 ~ 6.85	
糖尿病前治療薬 _メトホルミン塩酸塩	無	114	4 ( 3.51)	0.96 ~ 8.74	p= 1.000
	有	338	14 ( 4.14)	2.28 ~ 6.85	
糖尿病前治療薬 _チアゾリジン薬	無	446	18 ( 4.04)	2.41 ~ 6.30	p= 1.000
	有	6	0 ( 0.00)	0.00 ~ 45.93	
糖尿病前治療薬 _スルホニルウレア薬	無	440	18 ( 4.09)	2.44 ~ 6.39	p= 1.000
	有	12	0 ( 0.00)	0.00 ~ 26.46	
糖尿病前治療薬 _速効型インスリン分泌促進薬	無	445	17 ( 3.82)	2.24 ~ 6.05	p= 0.249
	有	7	1 ( 14.29)	0.36 ~ 57.87	
糖尿病前治療薬 _α-グルコシダーゼ阻害薬	無	440	17 ( 3.86)	2.27 ~ 6.11	p= 0.390
	有	12	1 ( 8.33)	0.21 ~ 38.48	
糖尿病前治療薬 _SGLT2 阻害薬	無	426	17 ( 3.99)	2.34 ~ 6.31	p= 1.000
	有	26	1 ( 3.85)	0.10 ~ 19.64	
糖尿病前治療薬 からの変更状況	DPP-4 阻害薬単剤からの変更	95	3 ( 3.16)	0.66 ~ 8.95	p= 0.720
	ビグアナイド薬単剤からの変更	99	3 ( 3.03)	0.63 ~ 8.60	
	DPP-4 阻害薬と Met 併用からの変更	173	7 ( 4.05)	1.64 ~ 8.16	
	DPP-4 阻害薬と Met 配合剤からの変更	63	4 ( 6.35)	1.76 ~ 15.47	
糖尿病前治療薬からの変更状況 _DPP-4 阻害薬単剤からの変更	Ana 200mg/日	48	2 ( 4.17)	0.51 ~ 14.25	p= 1.000
	Ana 200mg/日 以外の用量	2	0 ( 0.00)	0.00 ~ 84.19	
糖尿病前治療薬からの変更状況 _ビグアナイド薬単剤からの変更	Met 500mg/日	30	2 ( 6.67)	0.82 ~ 22.07	p= 0.355
	Met 1000mg/日	54	1 ( 1.85)	0.05 ~ 9.89	
	Met 上記以外の用量	15	0 ( 0.00)	0.00 ~ 21.80	
糖尿病前治療薬からの変更状況 _DPP-4 阻害薬と Met 併用からの変更	Ana 200mg/日 + Met 500mg/日	32	2 ( 6.25)	0.77 ~ 20.81	p= 0.828
	Ana 200mg/日 + Met 1000mg/日	42	3 ( 7.14)	1.50 ~ 19.48	
	Ana 200mg/日 + Met 上記以外の用量	11	0 ( 0.00)	0.00 ~ 28.49	
	Ana 200mg/日 以外 + Met 500mg/日	1	0 ( 0.00)	0.00 ~ 97.50	
	Ana 200mg/日 以外 + Met 1000mg/日	0	0 -	-	
	Ana 200mg/日 以外 + Met 上記以外の用量	0	0 -	-	
併用薬の有無	無	77	2 ( 2.60)	0.32 ~ 9.07	p= 0.750
	有	375	16 ( 4.27)	2.46 ~ 6.84	
併用薬 _糖尿病治療薬	無	221	8 ( 3.62)	1.58 ~ 7.01	p= 0.812
	有	231	10 ( 4.33)	2.10 ~ 7.82	
併用薬 _DPP-4 阻害薬	無	448	17 ( 3.79)	2.23 ~ 6.01	p= 0.150
	有	4	1 ( 25.00)	0.63 ~ 80.59	
併用薬 _アナグリプチン	無	448	17 ( 3.79)	2.23 ~ 6.01	p= 0.150
	有	4	1 ( 25.00)	0.63 ~ 80.59	
併用薬 _ビグアナイド薬	無	411	14 ( 3.41)	1.87 ~ 5.65	p= 0.070
	有	41	4 ( 9.76)	2.72 ~ 23.13	
併用薬 _メトホルミン塩酸塩	無	411	14 ( 3.41)	1.87 ~ 5.65	p= 0.070
	有	41	4 ( 9.76)	2.72 ~ 23.13	
併用薬 _チアゾリジン薬	無	430	17 ( 3.95)	2.32 ~ 6.25	p= 0.600
	有	22	1 ( 4.55)	0.12 ~ 22.84	



表 10 要因別副作用発現状況(つづき)

要因	カテゴリ	症例数	全症例		
			副作用発現 症例数 (%)	95%信頼区間	検定
併用薬 _スルホニルウレア薬	無	371	15 ( 4.04)	2.28 ~ 6.58	p= 1.000
	有	81	3 ( 3.70)	0.77 ~ 10.44	
併用薬 _速効型インスリン分泌促進薬	無	412	17 ( 4.13)	2.42 ~ 6.52	p= 1.000
	有	40	1 ( 2.50)	0.06 ~ 13.16	
併用薬 _α-グルコシダーゼ阻害薬	無	407	15 ( 3.69)	2.08 ~ 6.01	p= 0.408
	有	45	3 ( 6.67)	1.40 ~ 18.27	
併用薬 _SGLT2 阻害薬	無	350	12 ( 3.43)	1.78 ~ 5.91	p= 0.258
	有	102	6 ( 5.88)	2.19 ~ 12.36	
併用薬 _インスリン製剤	無	410	16 ( 3.90)	2.25 ~ 6.26	p= 0.679
	有	42	2 ( 4.76)	0.58 ~ 16.16	
併用薬 _GLP-1 受容体作動薬	無	450	18 ( 4.00)	2.39 ~ 6.25	p= 1.000
	有	2	0 ( 0.00)	0.00 ~ 84.19	
併用薬 _その他	無	142	3 ( 2.11)	0.44 ~ 6.05	p= 0.203
	有	310	15 ( 4.84)	2.73 ~ 7.86	

#### 4.7.3 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における RMP に記載された重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの副作用又は有害事象の発現状況を表 11 及び表 12 に、重要な不足情報である腎機能障害患者における副作用発現状況を表 13 に示した。なお、乳酸アシドーシス、腸閉塞、急性膵炎、横紋筋融解症、重篤な皮膚障害及び類天疱瘡に該当する副作用は認められなかった。

##### 4.7.3.1 実施計画書に設定した安全性検討事項

###### 4.7.3.1.1 低血糖

重要な特定されたリスクである「低血糖」に該当する副作用は 1 例で認められ、発現割合は 0.22%(1/452 例)であり、承認時までの 0.4%(1/267 例)、スイニー錠 特定使用成績調査(長期使用)におけるメトホルミン塩酸塩併用例での 1.64%(38/2313 例)より低かった。本剤投与 71 日後に発現し、発現時の血糖値は 57mg/dL、症状は気分不良であった。ブドウ糖投与により発現当日に回復した。重篤性は非重篤で、担当医師は本剤との因果関係は可能性小と判断した。

###### 4.7.3.1.2 腎機能障害患者への投与時の安全性

腎機能障害の有無別の副作用発現割合は、それぞれ「有」3.54%(9/254 例)及び「無」3.08%(2/65 例)であった。腎機能区別ではそれぞれ「G2」2.62%(5/191 例)、「G3a」6.67%(3/45 例)、「G3b」6.25%(1/16 例)であり、いずれの要因においても有意な差は認められなかった。「G4」では副作用の発現はなかった(表 10)。

「腎機能障害患者」における副作用の内訳は急性心筋梗塞が 2 例、貧血、器質化肺炎、腹痛、便秘、胃炎、糖尿病性腎症及び末梢性浮腫が各 1 例であった(表 13)。そのうち、急性心筋梗塞 2 例及び器質化肺炎 1 例が重篤であった。

##### 4.7.3.2 その他の安全性検討事項

###### 4.7.3.2.1 肝機能障害・黄疸

重要な特定されたリスクである「肝機能障害・黄疸」に該当する副作用は 1 例で認められ、発現割合は 0.22%(1/452 例)であった。当該副作用は肝酵素上昇であり(表 11)、重篤性は非重篤で、転帰は未回復であった。

###### 4.7.3.2.2 消化器症状

重要な特定されたリスクである「消化器症状」に該当する副作用は 8 例で認められ、発現割合は 1.77%(8/452 例)であった。内訳は便秘が 4 例、腹痛、上腹部痛、胃炎及び悪心が各 1 例であり(表 11)、重篤性はいずれも非重篤

で、転帰は回復又は軽快であった。

#### 4.7.3.2.3 感染症

重要な潜在的リスクである「感染症」に該当する有害事象は2例で認められ、発現割合は0.44%(2/452例)であった。内訳は結膜炎及び上咽頭炎が各1例であり(表12)、重篤性はいずれも非重篤で、転帰は回復であった。因果関係はいずれも否定された。

#### 4.7.3.2.4 悪性腫瘍

重要な潜在的リスクである「悪性腫瘍」に該当する有害事象は1例で認められ、発現割合は0.22%(1/452例)であった。当該有害事象は膵癌であり(表12)、重篤性は重篤で、転帰は軽快であった。因果関係は否定された。

表11 RMPに記載されたリスクの副作用発現状況

RMPに記載されたリスクの副作用発現状況	
安全性解析対象症例数	452
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数(発現割合)
低血糖	1 (0.22%)
低血糖	1 (0.22%)
肝機能障害・黄疸	1 (0.22%)
肝酵素上昇	1 (0.22%)
消化器症状	8 (1.77%)
腹痛	1 (0.22%)
上腹部痛	1 (0.22%)
便秘	4 (0.88%)
胃炎	1 (0.22%)
悪心	1 (0.22%)

MedDRA/J version(23.1)

表12 RMPに記載されたリスクの有害事象発現状況

RMPに記載されたリスクの有害事象発現状況	
安全性解析対象症例数	452
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例数(発現割合)
感染症	2 (0.44%)
結膜炎	1 (0.22%)
上咽頭炎	1 (0.22%)
悪性腫瘍	1 (0.22%)
膵癌	1 (0.22%)

MedDRA/J version(23.1)

表13 腎機能障害患者における副作用発現状況

	腎機能障害							
	無	有						不明
		合計	G2	G3a	G3b	G4	G5	
安全性解析対象症例数	65	254	191	45	16	2	0	133
副作用の発現症例数	2	9	5	3	1	0	0	7
副作用の発現割合	3.08%	3.54%	2.62%	6.67%	6.25%	0.00%	-	5.26%
副作用等の種類	副作用の種類別発現症例数(発現割合)							
血液およびリンパ系障害	-	1 (0.39%)	1 (0.52%)	-	-	-	-	-
貧血	-	1 (0.39%)	1 (0.52%)	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.75%)
低血糖	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.75%)
心臓障害	-	2 (0.79%)	1 (0.52%)	1 (2.22%)	-	-	-	-
急性心筋梗塞	-	2 (0.79%)	1 (0.52%)	1 (2.22%)	-	-	-	-

表 13 腎機能障害患者における副作用発現状況(つづき)

副作用等の種類	腎機能障害							
	無	有						不明
		合計	G2	G3a	G3b	G4	G5	
副作用等の種類	副作用の種類別発現症例数(発現割合)							
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	- -	1 (0.39%)	- -	1 (2.22%)	- -	- -	- -	- -
器質化肺炎	- -	1 (0.39%)	- -	1 (2.22%)	- -	- -	- -	- -
胃腸障害	1 (1.54%)	3 (1.18%)	2 (1.05%)	1 (2.22%)	- -	- -	- -	4 (3.01%)
腹痛	- -	1 (0.39%)	- -	1 (2.22%)	- -	- -	- -	- -
上腹部痛	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 (0.75%)
便秘	- -	1 (0.39%)	1 (0.52%)	- -	- -	- -	- -	3 (2.26%)
胃炎	- -	1 (0.39%)	1 (0.52%)	- -	- -	- -	- -	- -
悪心	1 (1.54%)	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
腎および尿路障害	- -	1 (0.39%)	- -	- -	1 (6.25%)	- -	- -	1 (0.75%)
糖尿病性腎症	- -	1 (0.39%)	- -	- -	1 (6.25%)	- -	- -	- -
腎機能障害	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 (0.75%)
一般・全身障害 および投与部位の状態	- -	1 (0.39%)	1 (0.52%)	- -	- -	- -	- -	- -
末梢性浮腫	- -	1 (0.39%)	1 (0.52%)	- -	- -	- -	- -	- -
臨床検査	1 (1.54%)	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 (0.75%)
血中トリグリセリド増加	1 (1.54%)	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
肝酵素上昇	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1 (0.75%)

MedDRA/J version(23.1)

#### 4.7.4 臨床検査値の推移

安全性解析対象症例 452 例の臨床検査値の推移を表 14 に示した。

体重及び LDL コレステロールにおいて、投与開始時と比較して有意な低下が認められた。

なお、検定は各臨床検査項目の投与開始時と投与開始以降の 2 点以上に測定値がある症例を対象とし、投与前後で対応のある t 検定を実施した。有意水準は 5%とし、LDL コレステロール変化率は測定値の平均値の 95%信頼区間、それ以外の検査項目は変化量の平均値の 95%信頼区間を算出した。

表 14 臨床検査値の推移

検査項目	投与開始時		12 週後					24 週後					最終評価時				
	症 例 数	測定値	症 例 数	測定値	変化量	95%信頼区間	検定	症 例 数	測定値	変化量	95%信頼区間	検定	症 例 数	測定値	変化量	95%信頼区間	検定
		±標準偏差		±標準偏差	±標準偏差				±標準偏差	±標準偏差				±標準偏差	±標準偏差		
体重 [kg]	362	68.27 ±14.88	272	67.68 ±15.25	-0.46 ±2.07	-0.71 ~ -0.21	p<0.001	318	68.26 ±15.25	-0.37 ±2.29	-0.63 ~ -0.12	p=0.004	362	67.83 ±15.08	-0.44 ±2.36	-0.68 ~ -0.20	p<0.001
AST(GOT) [U/L]	263	23.7 ±9.5	165	23.1 ±10.9	-0.4 ±7.0	-1.5 ~ 0.7	p=0.471	220	23.9 ±11.7	0.4 ±10.2	-1.0 ~ 1.7	p=0.606	263	24.0 ±11.5	0.3 ±9.8	-0.9 ~ 1.5	p=0.574
ALT(GPT) [U/L]	264	25.1 ±14.2	166	24.6 ±16.0	-0.6 ±9.4	-2.1 ~ 0.8	p=0.393	219	25.2 ±17.8	-0.1 ±12.5	-1.8 ~ 1.5	p=0.884	264	25.0 ±17.1	-0.1 ±11.9	-1.5 ~ 1.3	p=0.897
血清クレアチニン(Cr) [mg/dL]	282	0.78 ±0.22	172	0.81 ±0.25	0.01 ±0.10	0.00 ~ 0.03	p=0.055	234	0.78 ±0.21	0.00 ±0.09	-0.01 ~ 0.01	p=0.994	282	0.79 ±0.22	0.01 ±0.10	-0.01 ~ 0.02	p=0.314
eGFR(推算糸球体濾過量) [ml/分/1.73m <sup>2</sup> ]	282	75.67 ±20.73	172	73.77 ±23.19	-0.72 ±8.27	-1.97 ~ 0.52	p=0.254	234	75.46 ±20.21	-0.41 ±8.96	-1.57 ~ 0.74	p=0.482	282	74.71 ±19.99	-0.96 ±9.39	-2.06 ~ 0.14	p=0.088
TG [mg/dL]	262	167.3 ±126.1	170	182.9 ±188.0	6.2 ±141.6	-15.2 ~ 27.7	p=0.566	217	159.6 ±103.7	-11.9 ±90.5	-24.0 ~ 0.2	p=0.054	262	160.0 ±106.1	-7.3 ±90.4	-18.3 ~ 3.7	p=0.193
総コレステロール(TC) [mg/dL]	189	181.1 ±32.2	122	177.6 ±34.1	-2.5 ±25.4	-7.1 ~ 2.0	p=0.271	150	179.1 ±32.9	-1.6 ±24.2	-5.5 ~ 2.3	p=0.417	189	179.4 ±33.1	-1.7 ±23.8	-5.1 ~ 1.7	p=0.322
LDL コレステロール (LDL-C) [mg/dL]	242	101.2 ±28.1	158	94.5 ±27.6	-6.1 ±23.9	-9.9 ~ -2.3	p=0.002	200	98.2 ±28.9	-1.7 ±20.0	-4.5 ~ 1.1	p=0.233	242	97.7 ±28.9	-3.5 ±23.0	-6.4 ~ -0.6	p=0.018
LDL コレステロール変化率 (LDL-C 変化率) [%]	-	-	158	-2.9 ±23.0	-	-6.5 ~ 0.7	-	200	0.0 ±20.8	-	-2.9 ~ 2.9	-	242	-1.2 ±22.6	-	-4.1 ~ 1.6	-
HDL コレステロール (HDL-C) [mg/dL]	259	56.0 ±15.7	166	55.3 ±16.4	0.1 ±11.8	-1.7 ~ 1.9	p=0.877	215	55.8 ±14.9	0.0 ±8.5	-1.1 ~ 1.2	p=0.964	259	56.8 ±16.5	0.8 ±11.2	-0.6 ~ 2.2	p=0.255
non-HDL コレステロール (non-HDL-C) [mg/dL]	185	126.3 ±33.1	119	122.5 ±35.1	-2.5 ±27.3	-7.5 ~ 2.4	p=0.318	147	124.2 ±34.8	-1.6 ±23.5	-5.4 ~ 2.2	p=0.413	185	123.6 ±35.1	-2.7 ±24.9	-6.3 ~ 0.9	p=0.147

## 5. 考察及び結論

本剤の使用に関して、17 例(3.76%)は糖尿病の前治療薬がなく、本剤の投与を開始していた。また、本剤初回 1 日投与量 LD 2 錠 173 例中 90 例(52.02%)、本剤初回 1 日投与量 HD 2 錠 270 例中 183 例(67.78%)は添付文書の「5. 効能又は効果に関連する注意」第 3 項及び第 4 項に沿った切替を行っていなかった。

副作用の発現割合は 3.98%(18/452 例)であり、承認時までの発現割合 5.2%(14/267 例)と比較して低く、また、重篤な副作用も 3 例と少なかった。患者要因別の副作用発現状況も問題となる要因はなく、臨床検査値の推移についても問題となる変動はなかった。RMP に記載された安全性検討事項についても、特記すべき問題はなかった。

以上、本調査の結果から、2 型糖尿病患者に対する本剤の安全性に関して、新たなリスクや特記すべき事項は認められず、本剤の使用実態下における安全性が確認できたものの、本剤の使用状況について、添付文書に沿った切り替えを行っていない症例が多かった。今後も添付文書の「5. 効能又は効果に関連する注意」を遵守いただくよう周知していく予定である。