

原 著

# シタグリプチンリン酸塩水和物/イプラグリフロジン<sub>L</sub>- プロリン配合錠（スージャヌ<sup>®</sup>配合錠）の 長期使用に関する特定使用成績調査

MSD株式会社

吉 田 千佳代<sup>1</sup>・梅 木 佳 江<sup>1</sup>  
木 下 大 輔<sup>1</sup>・前 田 喜 一<sup>1</sup>  
岡 本 太 郎<sup>2</sup>・永 木 淳 一<sup>3</sup>  
前 川 慎一郎<sup>1</sup>

## 要 旨

日常診療下で、承認された効能・効果および用法・用量に従いシタグリプチン/イプラグリフロジン配合錠（スージャヌ<sup>®</sup>配合錠）が長期使用された2型糖尿病患者を対象に、低血糖発現状況の確認ならびに腎機能障害患者および肝機能障害患者における使用状況の確認および副作用発現状況の検討を目的として、観察期間を1年以上とする特定使用成績調査を実施した。

安全性解析対象症例は704例であり、このうち腎機能障害患者は211例（30.0%）、肝機能障害患者は139例（19.7%）であった。

副作用は43例66件（6.1%）に発現し、主なものは糖尿病（「糖尿病の悪化」として報告）、頻尿、口渇、グリコヘモグロビン増加および体重増加（各3例、0.4%）であった。低血糖の副作用は報告されなかったが、有害事象として非重篤の低血糖が1例報告された。

腎機能障害を有する患者の副作用発現割合は9.5%（20/211例）、腎機能障害のない患者の副作用発現割合は4.8%（23/479例）であった。また、肝機能障害を有する患者の副作用発現割合は7.2%（10/139例）、肝機能障害のない患者の副作用発現割合は6.0%（33/553例）であった。副作用の内容については、腎機能障害患者、肝機能障害患者で特筆すべきものはなかった。

以上より、日常診療下で本剤が長期使用された2型糖尿病患者において、新たな安全性上の懸念は示されなかった。

1：ファーマコビジランス 2：クリニカルリサーチ 3：メディカルアフェアーズ  
責任著者連絡先：MSD株式会社 ファーマコビジランス 吉田千佳代  
〒102-8667 東京都千代田区九段北1丁目13番12号 北の丸スクエア

## はじめに

本邦の2型糖尿病患者に対する経口血糖降下薬の処方状況をみると、実臨床下で新たに経口血糖降下薬療法を開始した2型糖尿病患者の観察研究RESPOND<sup>1)</sup>では、50%以上の患者でジペプチジルペプチダーゼ4 (DPP-4) 阻害薬がファーストラインとして使用されており、次いでNa<sup>+</sup>/グルコース共輸送担体2 (SGLT2) 阻害薬、メトホルミンの順であったと報告されている。また、併用療法を開始した日本人2型糖尿病患者の治療実態に関する観察研究J-DISCOVER<sup>2)</sup>では、ファーストラインとして53.7%の患者がDPP-4阻害薬を使用しており、このうち13.1%の患者がセカンドラインとしてSGLT2阻害薬を使用していたと報告されている。

経口血糖降下薬の併用療法では、単剤の併用よりも配合剤を用いた方が服薬アドヒアランスの向上につながり、血糖コントロールも改善することが示されている<sup>3,4)</sup>。本邦でも近年、服用薬剤数の減少を目指して種々の経口血糖降下薬の配合剤の開発が進められており、DPP-4阻害薬、ビッグアニド薬、チアゾリジン薬、SGLT2阻害薬、スルホニル尿素 (SU) 薬、即効型インスリン分泌促進薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬などの組み合わせによる配合錠が市販されている。

スージャヌ<sup>®</sup>配合錠 (以下、本剤) は、DPP-4阻害薬であるシタグリプチンリン酸塩水和物 (以下、シタグリプチン) とSGLT2阻害薬であるイブラグリフロジン<sub>L</sub>-プロリン (以下、イブラグリフロジン) を含有する配合剤であり、2018年3月に「2型糖尿病：ただし、シタグリプチンリン酸塩水和物及びイブラグリフロジン<sub>L</sub>-プロリンの併用による治療が適切と判断される場合に限る<sup>5)</sup>」を効能または効果として承認を取得した。本剤は、選択的にDPP-4を阻害し、活性型インクレチンを増加させることで血糖依存的な血糖低下作用を示すシタ

グリプチンと、選択的にSGLT2を阻害し、腎臓でのブドウ糖再取り込みを抑制することでインスリン非依存的な血糖低下作用を示すイブラグリフロジンの2つの異なる作用機序を有する。このため、各薬剤による単剤療法と比較してより良好な血糖降下作用が期待され、さらに各単剤による併用療法より服用薬剤数が少ないことから利便性に優れた治療選択肢になると考えられる。また本剤は、それぞれの薬剤の特徴から、低血糖や体重増加などの副作用をきたしにくいと考えられる。

本剤の有効性および安全性は、シタグリプチンおよびイブラグリフロジンの双方向への上乗せ効果を検証した3つの第Ⅲ相試験<sup>6,7)</sup>により確認されているが、本剤の使用実態下における長期使用時の安全性・有効性に関するデータは限られている。また、本剤は「医薬品リスク管理計画」(RMP: Risk Management Plan)の安全性検討事項として、重要な特定されたりスクの1つに「低血糖」、重要な不足情報に「腎機能障害患者への投与時の安全性」「肝機能障害患者への投与時の安全性」が設定されており、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査(長期使用に関する調査)の実施が計画された。

そこで我々は、日常診療下で、承認された効能・効果および用法・用量に従い本剤が長期使用された2型糖尿病患者を対象に、低血糖発現状況の確認ならびに腎機能障害患者および肝機能障害患者における使用状況の確認および副作用発現状況の検討を目的として、観察期間を1年以上とする特定使用成績調査(長期使用に関する調査；以下、本調査)を実施した。本稿では、その最終解析の結果を報告する。

## I 調査方法

### 1. 調査対象

調査対象は、承認された効能・効果および

表1 腎機能障害の重症度分類

	eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )
軽度	60以上90未満
中等度	30以上60未満
重度	30未満

表2 肝機能障害の重症度分類

	総ビリルビン (Bil, mg/dL)	AST (GOT), ALT (GPT) (IU/L)
軽度	1.6≤Bil<3.0	50≤AST or ALT<100
中等度	3.0≤Bil<10	100≤AST or ALT<500
重度	10≤	500≤

用法・用量に従って本剤が投与され、長期観察が可能な2型糖尿病患者であった。本剤の投与歴がある患者は除外した。目標症例数は500例とした。なお、本剤の効能または効果は「2型糖尿病：ただし、シタグリプチンリン酸塩水和物及びイプラグリフロジン<sub>L</sub>-プロリンの併用による治療が適切と判断される場合に限る」であり、本剤の用法および用量は「通常、成人には1日1回1錠(シタグリプチン/イプラグリフロジンとして50mg/50mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する」である<sup>5)</sup>。

## 2. 調査方法

本調査はElectronic Data Capture (EDC) システムを用い、プロスペクティブな中央登録方式により実施した。観察期間は本剤投与開始日から1年以上とした。3カ月および1年を経過した最初の診察日を各分冊における最終観察日とし、3カ月次および1年次の観察開始日からそれぞれ最終観察日までを観察した。観察期間満了前に追跡困難となった症例および投与中止例は、それぞれ最終診察日および中止日までを観察期間とした。登録期間は2018年9月～2019年2月の6カ月間であり、調査期間は2018年9月～2020年8月の2年間

であった。また、本調査への参加に対し、文書による同意を患者または代諾者から取得した。なお、本調査は特定使用成績調査としてGPSP (医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令、厚生労働省令第171号、平成16年12月20日)を遵守して実施された。

## 3. 調査項目

### 1) 患者背景

性別、生年月、身長、体重、2型糖尿病発症日、既往歴の有無と内容、併存症(腎機能障害、肝機能障害、その他の基礎疾患)の有無と内容を収集した。腎機能障害および肝機能障害の重症度は、それぞれ表1および表2を参考基準として、主治医の判断に基づいて分類した。

### 2) 本剤の投与状況

1回投与量、1日投与回数、投与開始日、最終観察日の投与状況、投与終了日、中止・脱落の理由を収集した。

### 3) 前治療薬および併用薬剤

前治療薬(本剤投与開始日-30日～本剤投与開始日前日に2型糖尿病に対して投与された薬剤)および併用薬剤(薬剤の投与終了日≤本剤投与開始日、本剤投与終了日<薬剤の

投与開始日のいずれの条件にも該当しない薬剤)について、使用状況を集めた。

#### 4) 安全性

本剤投与中に発現した有害事象の有無を確認し、有害事象名、発現日、重篤性、転帰、転帰日、発現日以降の本剤の投与、本剤との因果関係を収集した。投与前、および投与3カ月後、1年後または中止・終了時/最終診察時に体重、血圧、HbA1c、空腹時血糖、随時血糖、血清クレアチニン、推算糸球体濾過量 (eGFR)、ヘマトクリット、尿素窒素 (BUN)、総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、総ビリルビンを測定した。

重要な特定されたリスクとして「低血糖」、重要な不足情報として「腎機能障害患者への投与時の安全性」「肝機能障害患者への投与時の安全性」を設定した。

#### 4. 解析項目および方法

調査票収集症例より安全性解析除外症例を除いた症例を安全性解析対象症例とし、解析対象とした。

有害事象名および副作用名はICH国際医薬用語集日本語版 (以下、MedDRA/J) Ver. 23.1の基本語 (以下、PT) にて集計した。同一症例に同一有害事象 (PT) が複数回発現した場合は、これらを1例1件として集計した。なお、企業で用いている重篤事象用語分類で重篤と分類されている事象 (例、「糖尿病」「コントロール不良の糖尿病」など) については、医師が非重篤と判定した事象においても企業判断により重篤と判定した。

有害事象のうち、主治医による因果関係の判定において、因果関係が否定できない事象 (「あり」および「不明」を含む) を副作用として集計した。

安全性に関する項目はデータの性質に従って記述的要約統計量を算出した。副作用につ

いては、本剤投与前の糖尿病治療薬別、腎機能障害別、肝機能障害別の発現状況も解析した。体重、血圧および臨床検査値については、本剤投与前の糖尿病治療薬別の解析も実施した。各項目の本剤投与前からの変化量は、本剤投与前と3カ月または1年時点の測定値の両方を有する症例の算術平均値を算出した。

## II 結果

### 1. 症例構成

本調査の症例構成を図1に示す。2018年9月3日から2019年2月28日までに142施設から729例が登録され、2020年8月31日までに706例の調査票が回収された。このうち、契約期間外の症例、登録違反症例および初回以降来院なし症例計2例 (除外理由の重複1例) を除く704例を安全性解析対象症例とした。なお、安全性解析対象除外症例の2例に有害事象は発現しなかった。

安全性解析対象症例704例のうち、調査を中止・脱落した症例は90例 (12.8%) であり、調査を継続した症例は614例 (87.2%) であった。主な中止・脱落理由は、「調査途中から来院なし」35例、「有害事象の発現」20例であった。また、「有害事象の発現」20例のうち、副作用による中止は15例であった。

### 2. 患者背景

安全性解析対象症例704例の患者背景を表3に示す。性別は男性471例 (66.9%)、女性233例 (33.1%) であった。平均年齢 ( $\pm$ 標準偏差、以下同様) は $61.5 \pm 12.6$ 歳であり、65歳以上の高齢者が316例で44.9%を占めていた。本剤投与前のBMI平均値は $26.81 \pm 4.51 \text{ kg/m}^2$ 、HbA1c平均値は $7.70 \pm 1.25\%$ 、2型糖尿病の平均罹病期間は $7.0 \pm 4.4$ 年であった。

腎機能障害患者は211例 (30.0%) であり、重症度分類別では、軽度134例 (19.0%)、中等度73例 (10.4%)、重度4例 (0.6%) であった。肝機能障害患者は139例 (19.7%) であり、

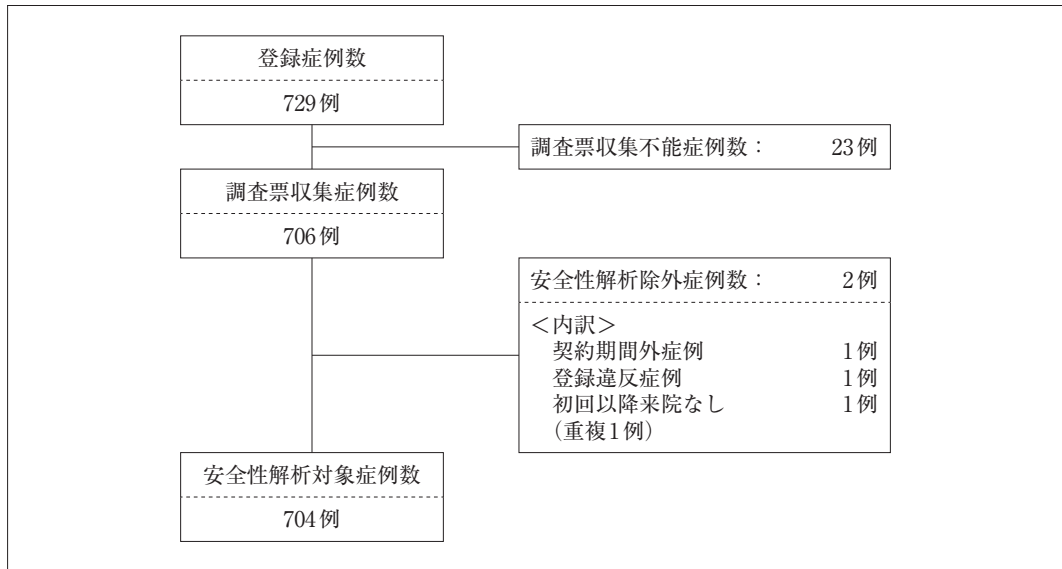


図1 症例構成

重症度分類別では、軽度118例（16.8%）、中等度20例（2.8%）、重度0例（0.0%）、重症度不明1例（0.1%）であった。

2型糖尿病以外の既往歴を有する症例は166例（23.6%）、併存症を有する症例は592例（84.1%）であり、主な既往歴・併存症は、脂質異常症425例（60.4%）、高血圧366例（52.0%）、虚血性心疾患68例（9.7%）、脳血管疾患49例（7.0%）、心不全19例（2.7%）、末梢動脈疾患8例（1.1%）であった（表4）。

本剤、本剤投与前の糖尿病治療薬、および併用糖尿病治療薬の投与状況を表5に示す。本剤の総投与期間は1年以上が490例（69.6%）であり、平均総投与期間は $348.4 \pm 90.7$ 日であった。

本剤投与前に2型糖尿病治療薬を使用していた症例は677例（96.2%）であり、そのうちDPP-4阻害薬およびSGLT2阻害薬を併用していた症例が349例（49.6%）、DPP-4阻害薬を使用していた症例が211例（30.0%）、SGLT2阻害薬を使用していた症例が79例（11.2%）、その他の糖尿病治療薬を使用していた症例が25例（3.6%）、不明・未記載の症例が13例

（1.8%）であった。また、本剤の有効成分と同一であるシタグリプチンおよびイプラグリフロジン両剤の使用が確認された症例は107例（15.2%）、シタグリプチンの使用は確認されたがイプラグリフロジンの使用は確認されなかった症例は165例（23.4%）、シタグリプチンの使用は確認されなかったがイプラグリフロジンの使用は確認された症例は54例（7.7%）、糖尿病治療薬の使用は確認されたがシタグリプチンまたはイプラグリフロジンのいずれも使用が確認されなかった症例は351例（49.9%）であった。なお、本剤が2型糖尿病治療薬未治療患者へ第一選択薬として使用された症例は26例（3.7%）であった。本剤投与前および1年後のHbA1c値がともに得られた症例において、本剤投与前の糖尿病治療薬別にみた本剤投与前のHbA1c平均値は、DPP-4阻害薬・SGLT2阻害薬併用群 $7.44 \pm 1.09\%$ 、DPP-4阻害薬群 $7.92 \pm 1.32\%$ 、SGLT2阻害薬群 $8.17 \pm 1.78\%$ であった。

本剤投与期間中に2型糖尿病治療薬が併用されていた症例は479例（68.0%）であった。その内訳は、ビグアナイド薬332例（47.2%）、

表3 患者背景

背景因子	区分	例数 (%)
対象例数		704 (100.0)
性別	男	471 ( 66.9)
	女	233 ( 33.1)
	不明・未記載	0 ( 0.0)
年齢	65歳未満	388 ( 55.1)
	65歳以上75歳未満	199 ( 28.3)
	75歳以上	117 ( 16.6)
	不明・未記載	0 ( 0.0)
	平均±標準偏差 (例数)	61.5±12.6歳 (704)
	中央値 (最小-最大)	62.0歳 (23-92)
BMI	18.5kg/m <sup>2</sup> 未満	7 ( 1.0)
	18.5kg/m <sup>2</sup> 以上25.0kg/m <sup>2</sup> 未満	215 ( 30.5)
	25.0kg/m <sup>2</sup> 以上30.0kg/m <sup>2</sup> 未満	252 ( 35.8)
	30.0kg/m <sup>2</sup> 以上	120 ( 17.1)
	不明・未記載	110 ( 15.6)
	平均±標準偏差 (例数)	26.81±4.51kg/m <sup>2</sup> (594)
	中央値 (最小-最大)	26.21kg/m <sup>2</sup> (16.9-44.9)
本剤投与前HbA1c	6.0%未満	11 ( 1.6)
	6.0%以上7.0%未満	182 ( 25.9)
	7.0%以上8.0%未満	260 ( 36.9)
	8.0%以上	209 ( 29.7)
	不明・未記載	42 ( 6.0)
	平均±標準偏差 (例数)	7.70±1.25% (662)
	中央値 (最小-最大)	7.50% (5.7-14.4)
罹病期間	1年未満	0 ( 0.0)
	1年以上5年未満	80 ( 11.4)
	5年以上10年未満	113 ( 16.1)
	10年以上	299 ( 42.5)
	不明・未記載	212 ( 30.1)
	平均±標準偏差 (例数)	7.0±4.4年 (255)
	中央値 (最小-最大)	7.0年 (1-35)

(表つづく)

(表のつづき)

背景因子	区分	例数 (%)
腎機能障害	なし	479 ( 68.0)
	あり	211 ( 30.0)
	軽度	134 ( 19.0)
	中等度	73 ( 10.4)
	重度	4 ( 0.6)
	重症度不明	0 ( 0.0)
	不明・未記載	14 ( 2.0)
肝機能障害	なし	553 ( 78.6)
	あり	139 ( 19.7)
	軽度	118 ( 16.8)
	中等度	20 ( 2.8)
	重度	0 ( 0.0)
	重症度不明	1 ( 0.1)
	不明・未記載	12 ( 1.7)
既往歴	なし	480 ( 68.2)
	あり	166 ( 23.6)
	不明・未記載	58 ( 8.2)
併存症	なし	102 ( 14.5)
	あり	592 ( 84.1)
	不明・未記載	10 ( 1.4)

表4 主な既往歴・併存症

背景因子	区分	例数 (%)
対象例数		704 (100.0)
主な既往歴・併存症 <sup>†</sup>	高血圧	366 ( 52.0)
	脂質異常症	425 ( 60.4)
	虚血性心疾患	68 ( 9.7)
	脳血管疾患	49 ( 7.0)
	末梢動脈疾患	8 ( 1.1)
	心不全	19 ( 2.7)

<sup>†</sup> : 重複集計

表5 本剤, 本剤投与前の糖尿病治療薬, および併用糖尿病治療薬の投与状況

本剤		例数 (%*)
総投与期間	1カ月未満	10 ( 1.4)
	1カ月以上3カ月未満	21 ( 3.0)
	3カ月以上6カ月未満	26 ( 3.7)
	6カ月以上1年未満	157 (22.3)
	1年以上	490 (69.6)
	不明・未記載	0 ( 0.0)
総投与期間 (日)	平均±標準偏差 (例数)	348.4±90.7 (704)
	中央値 (最小-最大)	372.0 (2-588)
本剤投与前の糖尿病治療薬		例数 (%*)
なし		26 ( 3.7)
あり		677 (96.2)
治療薬区分	DPP-4 阻害薬・SGLT2 阻害薬併用 うち, シタグリプチン・イブラグリフロジン併用	349 (49.6) 107 (15.2)
	DPP-4 阻害薬 うち, シタグリプチン	211 (30.0) 165 (23.4)
	SGLT2 阻害薬 うち, イブラグリフロジン	79 (11.2) 54 ( 7.7)
	DPP-4 阻害薬・SGLT2 阻害薬以外の区分の糖尿病治療薬	25 ( 3.6)
	不明・未記載	13 ( 1.8)
	不明・未記載	1 ( 0.1)
併用糖尿病治療薬		例数 (%*)
なし		211 (30.0)
あり		479 (68.0)
薬剤系統名 <sup>†</sup>	DPP-4 阻害薬	10 ( 1.4)
	スルホニル尿素 (SU) 薬	144 (20.5)
	ビグアナイド薬	332 (47.2)
	チアゾリジン薬	50 ( 7.1)
	α-グルコシダーゼ阻害薬	74 (10.5)
	インスリン	80 (11.4)
	速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬)	59 ( 8.4)
	SGLT2 阻害薬	11 ( 1.6)
	GLP-1 受容体作動薬	8 ( 1.1)
	その他	1 ( 0.1)
不明・未記載		14 ( 2.0)

\* : 安全性解析対象症例 704 例に対する割合, † : 重複集計



SU薬144例 (20.5%), インスリン80例 (11.4%),  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬74例 (10.5%), グリニド薬59例 (8.4%), チアゾリジン薬50例 (7.1%), SGLT2阻害薬11例 (1.6%), DPP-4阻害薬10例 (1.4%), GLP-1受容体作動薬8例 (1.1%), その他1例 (0.1%)であった。併用糖尿病治療薬のない本剤単独治療例は211例 (30.0%)であった。

### 3. 有害事象発現状況

安全性解析対象症例704例における有害事象は112例208件 (15.9%)であった (別表1)。重篤な有害事象は38例46件 (5.4%)であり、複数例認められた重篤な有害事象は、肺炎2例 (0.3%), 糖尿病 (「糖尿病の悪化」として報告) 9例 (1.3%), コントロール不良の糖尿病4例 (0.6%), 腸炎2例 (0.3%), リウマチ性多発筋痛2例 (0.3%)であった。低血糖が1例報告されたが、本剤との因果関係は否定された。転帰が死亡の有害事象は報告されなかった。

### 4. 副作用発現状況

副作用の発現状況を表6に示す。安全性解析対象症例704例における副作用は43例66件 (6.1%)であった。主な副作用は、糖尿病 (「糖尿病の悪化」として報告)、頻尿、口渴、グリコヘモグロビン増加および体重増加が各3例 (0.4%)であった。死亡の副作用は報告されなかった。

重篤な副作用は7例8件 (1.0%)であり、事象は糖尿病 (「糖尿病の悪化」として報告) 3件 (0.4%), コントロール不良の糖尿病2件 (0.3%), 肺炎、心房細動および急性膵炎が各1件 (0.1%)であった。糖尿病 (「糖尿病の悪化」として報告) およびコントロール不良の糖尿病の5例について、医師は非重篤と判断したが、企業判断により重篤症例とした。5例のうち1例は投与中止に至ったが、いずれの症例も回復・軽快していた。心房細動の症例は併存症として心房細動が報告されていた。心房細動の経過の詳細は不明であるが、

副作用発現後も本剤は投与継続されていた。本症例は、企業としては因果関係が否定できると判断したが、医師による因果関係の判断が不明であるため、副作用とみなした。肺炎および急性膵炎は同一症例であり、イプラグリフロジンから本剤に切り替えられた症例であった。本症例は、医師により因果関係は否定されたが、因果関係を判定するための詳細な経過が不明であるため、企業の判断で副作用とみなした。副作用発現後も本剤は投与継続され、転帰は軽快であった。

本剤の中止に至った副作用は15例24件 (2.1%)であり、事象は頻尿3件、陰部そう痒症および異常感が2件、尿道炎、脱水、前述のコントロール不良の糖尿病、うつ病、頭痛、傾眠、口腔咽頭痛、便秘、下痢、悪心、肝機能異常、そう痒症、発疹、倦怠感、口渴、体重減少および便量増加が各1件であった。これらの転帰は、うつ病および便量増加の各1件は不明であり、それ以外の事象については、回復または軽快であった。中止に至った副作用のうち、頻尿2件、うつ病、頭痛、傾眠、口腔咽頭痛、下痢、悪心、そう痒症、発疹、異常感、倦怠感、口渴および体重減少の各1件は、DPP-4阻害薬およびSGLT2阻害薬併用からの切り替え症例であった。また、陰部そう痒症の2件、尿道炎、脱水、コントロール不良の糖尿病、便秘、肝機能異常、頻尿、異常感および便量増加の各1件はDPP-4阻害薬からの切り替え症例であった。SGLT2阻害薬からの切り替え症例では、中止に至る副作用の発現はなかった。

本剤投与前の糖尿病治療薬別の副作用発現状況を表7に示す。本剤投与前の糖尿病治療薬別の副作用の発現割合は、DPP-4阻害薬・SGLT2阻害薬併用群が6.6% (23/349例)、DPP-4阻害薬群が7.6% (16/211例)、SGLT2阻害薬群が3.8% (3/79例)、本剤投与前の糖尿病治療薬なし群が3.9% (1/26例)であり、DPP-4阻害薬・SGLT2阻害薬以外の区分の糖

表6 副作用発現状況（安全性解析対象症例）

安全性解析対象症例数	704
副作用の発現症例数	43
副作用の発現件数	66
副作用の発現症例割合（%）	6.1
副作用の種類	発現症例数（%）
感染症および寄生虫症	5 (0.7)
膀胱炎	2 (0.3)
肺炎	1 (0.1)
尿道炎	1 (0.1)
外陰部腔カンジダ症	1 (0.1)
代謝および栄養障害	10 (1.4)
脱水	1 (0.1)
糖尿病	3 (0.4)
コントロール不良の糖尿病	2 (0.3)
高尿酸血症	1 (0.1)
食欲亢進	2 (0.3)
脂質異常症	1 (0.1)
精神障害	1 (0.1)
うつ病	1 (0.1)
神経系障害	3 (0.4)
体位性めまい	1 (0.1)
頭痛	1 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.1)
傾眠	1 (0.1)
心臓障害	1 (0.1)
心房細動	1 (0.1)
血管障害	1 (0.1)
高血圧	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.1)
口腔咽頭痛	1 (0.1)
胃腸障害	6 (0.9)
便秘	2 (0.3)
下痢	2 (0.3)
悪心	1 (0.1)
急性膀胱炎	1 (0.1)

（表つづく）

(表のつづき)

副作用の種類	発現症例数 (%)
肝胆道系障害	2 (0.3)
肝機能異常	2 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.3)
そう痒症	2 (0.3)
発疹	2 (0.3)
腎および尿路障害	3 (0.4)
頻尿	3 (0.4)
生殖系および乳房障害	3 (0.4)
陰部そう痒症	2 (0.3)
陰茎びらん	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (1.0)
異常感	2 (0.3)
倦怠感	2 (0.3)
口渇	3 (0.4)
臨床検査	13 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1)
血中ブドウ糖増加	2 (0.3)
拡張期血圧低下	1 (0.1)
拡張期血圧上昇	1 (0.1)
血中トリグリセリド増加	1 (0.1)
血中尿素増加	1 (0.1)
グリコヘモグロビン増加	3 (0.4)
ヘマトクリット増加	1 (0.1)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.1)
体重減少	1 (0.1)
体重増加	3 (0.4)
便量増加	1 (0.1)

MedDRA/J version (23.1)

尿病治療薬群の25例に副作用は認められなかった。

#### 5. 安全性検討事項に該当する副作用の発現状況

安全性解析対象症例704例において、低血糖の副作用は報告されなかった。因果関係は

表7 副作用発現状況（本剤投与前の糖尿病治療薬別）

本剤投与前の糖尿病治療薬		症例数	副作用の発現症例数 (%)
あり	DPP-4阻害薬・SGLT2阻害薬併用	349	23 (6.6)
	うち、シタグリプチン・イプラグリフロジン併用	107	8 (7.5)
	DPP-4阻害薬	211	16 (7.6)
	うち、シタグリプチン	165	10 (6.1)
	SGLT2阻害薬	79	3 (3.8)
	うち、イプラグリフロジン	54	2 (3.7)
DPP-4阻害薬・SGLT2阻害薬以外の区分の糖尿病治療薬		25	0 (0.0)
なし		26	1 (3.9)
不明・未記載		14 <sup>†</sup>	0 (0.0)

<sup>†</sup>：本剤投与前の糖尿病治療薬あり群で治療薬区分が不明・未記載であった13例を含む

表8 副作用発現状況（腎機能障害別）

	腎機能障害なし	腎機能障害あり	腎機能障害あり（重症度）				腎機能障害有無不明
			軽度	中等度	重度	重症度不明	
安全性解析対象症例数	479	211	134	73	4	0	14
副作用の発現症例数	23	20	15	5	0	0	0
副作用の発現件数	37	29	22	7	0	0	0
副作用の発現症例割合 (%)	4.8	9.5	11.2	6.9	0.0	—	0.0

否定されたものの、有害事象として非重篤の低血糖が1例報告された。本症例は本剤投与前からインスリンが併用されていた。がん性腹膜炎により摂食量が減少しており、インスリンによる低血糖であると主治医により報告された。転帰は回復であり、インスリンは減量され、本剤の投与は継続していた。

腎機能障害別の副作用発現状況を表8に示す。腎機能区分別の副作用発現割合は、軽度が11.2% (15/134例)、中等度が6.9% (5/73例)であり、重度の4例に副作用の発現は認められなかった。腎機能障害を有する患者で認められた副作用は、糖尿病（「糖尿病の悪化」として報告）、そう痒症、発疹、頻尿および口

渇が各2例、膀胱炎、肺炎、尿道炎、外陰部腔カンジダ症、コントロール不良の糖尿病、食欲亢進、うつ病、口腔咽頭痛、便秘、下痢、悪心、急性膵炎、異常感、倦怠感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿素増加、グリコヘモグロビン増加、体重減少および体重増加が各1例であった。このうち、糖尿病（「糖尿病の悪化」として報告）2例、肺炎、コントロール不良の糖尿病および急性膵炎の各1例は重篤であった。転帰については、血中尿素増加が未回復、うつ病、そう痒症の1例が不明、それ以外の事象については回復または軽快している。なお、腎機能障害を有する患者全体の副作用発現割合は9.5% (20/211

表9 副作用発現状況（肝機能障害別）

	肝機能障害 なし	肝機能障害 あり	肝機能障害あり（重症度）				肝機能障害 有無不明
			軽度	中等度	重度	重症度 不明	
安全性解析対象症例数	553	139	118	20	0	1	12
副作用の発現症例数	33	10	9	1	0	0	0
副作用の発現件数	50	16	13	3	0	0	0
副作用の発現症例割合（%）	6.0	7.2	7.6	5.0	-	0.0	0.0

例)、腎機能障害のない患者の副作用発現割合は4.8% (23/479例)であり、事象ごとにおいては特筆すべき副作用はなかった。

肝機能障害別の副作用発現状況を表9に示す。肝機能区分別の副作用発現割合は、軽度が7.6% (9/118例)、中等度が5.0% (1/20例)であり、重症度不明の1例に副作用は認められなかった。肝機能障害を有する患者で認められた副作用は、そう痒症および発疹が各2例、膀胱炎、コントロール不良の糖尿病、頭痛、傾眠、心房細動、肝機能異常、陰茎びらん、倦怠感、口渴、拡張期血圧上昇、血中トリグリセリド増加およびグリコヘモグロビン増加が各1例であった。このうち、コントロール不良の糖尿病および心房細動は重篤であった。転帰については、血中トリグリセリド増加およびグリコヘモグロビン増加が未回復、心房細動、そう痒症の1例および拡張期血圧上昇が不明、それ以外の事象については回復または軽快している。なお、肝機能障害を有する患者全体の副作用発現割合は7.2% (10/139例)、肝機能障害のない患者の副作用発現割合は6.0% (33/553例)であり、事象ごとにおいては特筆すべき副作用はなかった。

## 6. 体重、血圧および臨床検査値の推移

安全性解析対象症例704例のうち、本剤投与前と投与3カ月後のデータ、および本剤投与前と1年後のデータが得られた症例について、体重、血圧および臨床検査値の推移を表10に示す。また、本剤投与前の糖尿病治療薬別

に解析した体重、血圧および臨床検査値の推移を別表2に示す。さらに、添付文書における「効能又は効果に関連する注意」に記載されている範囲で本剤が使用された症例において、本剤投与前の糖尿病治療薬として、シタグリプチン50mgおよびイブラグリフロジン50mg両剤が使用されていた症例を「シタグリプチン50mg・イブラグリフロジン50mg併用群」、SGLT2阻害薬の使用は確認されず、シタグリプチン50mgが使用されていた症例を「シタグリプチン50mg群」、DPP-4阻害薬の使用は確認されず、イブラグリフロジン50mgが使用されていた症例を「イブラグリフロジン50mg群」と区分し、各群の体重、血圧および臨床検査値の推移を別表3に示す。

いずれの群においても、安全性上、問題となるような体重、血圧および臨床検査値の推移は認められなかった。本剤投与前の糖尿病治療薬別にみた本剤投与前の平均値と1年後の本剤投与前からのHbA1c平均変化量は、DPP-4阻害薬・SGLT2阻害薬併用群で $7.44 \pm 1.09\%$ 、 $-0.01\%$ 、DPP-4阻害薬群で $7.92 \pm 1.32\%$ 、 $-0.78\%$ 、SGLT2阻害薬群で $8.17 \pm 1.78\%$ 、 $-0.82\%$ であった(別表2)。また、体重の本剤投与前の平均値と1年後の本剤投与前からの平均変化量は、DPP-4阻害薬・SGLT2阻害薬併用群で $72.76 \pm 15.87\text{kg}$ 、 $-0.09\text{kg}$ 、DPP-4阻害薬群で $71.53 \pm 14.75\text{kg}$ 、 $-1.53\text{kg}$ 、SGLT2阻害薬群で $74.39 \pm 13.95\text{kg}$ 、 $1.32\text{kg}$ であった(別表2)。

表 10 体重、血圧および臨床検査値の推移

臨床検査項目	3カ月後				1年後			
	例数 <sup>†</sup>	本剤投与前 平均 ±標準偏差	平均 ±標準偏差	本剤投与前 からの変化量 平均値	例数 <sup>†</sup>	本剤投与前 平均 ±標準偏差	平均 ±標準偏差	本剤投与前 からの変化量 平均値
	体重 (kg)	437	71.88±15.15	71.27±15.20	-0.61	387	72.00±15.38	71.60±16.18
収縮期血圧 (mmHg)	501	130.8±14.7	129.5±14.6	-1.2	386	130.7±14.4	129.5±14.0	-1.2
拡張期血圧 (mmHg)	501	76.4±11.0	75.1±11.0	-1.3	385	76.2±10.8	74.3±10.0	-1.9
HbA1c (NGSP) (%)	570	7.73±1.26	7.42±1.07	-0.31	451	7.67±1.28	7.34±1.00	-0.33
空腹時血糖 (mg/dL)	138	145.4±39.8	133.7±39.1	-11.6	80	144.7±40.1	131.4±33.0	-13.4
随時血糖 (mg/dL)	383	175.8±67.5	159.6±50.8	-16.2	302	174.7±68.6	165.7±57.0	-9.0
ヘマトクリット (%)	297	44.37±4.72	44.66±4.48	0.29	227	44.34±4.75	44.85±4.93	0.51
総コレステロール (mg/dL)	236	194.4±35.5	194.0±35.8	-0.4	173	191.5±37.6	187.6±33.9	-3.9
中性脂肪 (mg/dL)	373	167.8±140.1	158.8±127.9	-9.0	290	160.2±94.1	159.8±94.1	-0.4
LDLコレステロール (mg/dL)	346	109.1±28.9	108.3±28.4	-0.8	270	108.6±30.1	106.5±30.2	-2.1
HDLコレステロール (mg/dL)	363	56.4±14.9	57.1±15.7	0.7	286	55.8±15.3	57.7±17.0	1.8
アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST) (U/L)	356	28.2±20.4	27.6±27.2	-0.5	268	28.2±21.5	25.6±13.1	-2.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) (U/L)	370	31.7±26.0	29.8±27.5	-1.9	275	31.6±25.4	28.7±20.1	-2.9
総ビリルビン (mg/dL)	176	0.66±0.30	0.65±0.27	-0.02	125	0.65±0.28	0.64±0.25	0.00
尿素窒素 (BUN) (mg/dL)	307	16.3±4.6	16.7±4.8	0.4	245	16.2±5.2	17.0±5.4	0.8
血清クレアチニン (mg/dL)	397	0.789±0.235	0.793±0.242	0.005	321	0.787±0.252	0.808±0.269	0.021
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	397	75.74±21.28	75.56±21.62	-0.18	321	76.13±21.04	74.58±22.13	-1.55

<sup>†</sup>: 変化量が算出できた症例数

### Ⅲ 考 察

本調査では、日常診療下で承認された効能・効果および用法・用量に従い本剤が長期使用された2型糖尿病患者を対象とし、低血糖発現状況、ならびに腎機能障害患者および肝機能障害患者における使用状況および副作用発現状況などを含む安全性について検討を行った。

本調査の安全性解析対象症例704例のうち、65歳以上の高齢者は316例で44.9%を占めており、平均年齢は61.5歳であった。本剤投与前のHbA1c平均値は $7.70 \pm 1.25\%$ であり、本剤の承認申請にかかわる3つの国内臨床試験<sup>6)7)</sup>におけるベースラインのHbA1c平均値(8.0~8.1%)と比べてやや低値であった。その理由として、国内臨床試験では、シタグリプチン、イブラグリフロジンのいずれかの単剤治療で十分な効果が認められず、追加治療を要する患者を対象としていたのに対して、本調査では、DPP-4阻害薬とSGLT2阻害薬の併用療法がすでに実施されている状況から本剤へと切り替えた患者が約半数含まれていたためと考えられる。実際、本剤投与前の糖尿病治療薬別にみた本剤投与前のHbA1c平均値は、DPP-4阻害薬群およびSGLT2阻害薬群に比べて、DPP-4阻害薬・SGLT2阻害薬併用群において低値であった(別表2および3)。

本剤は、添付文書<sup>5)</sup>において、効能または効果に関連する注意として「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」とし、原則としてシタグリプチン50mg 1日1回およびイブラグリフロジン50mg 1日1回の併用、または各薬剤の単剤治療から本剤に切り替えるよう注意喚起を行っている。本調査における本剤投与前の糖尿病治療薬の使用状況をみると、シタグリプチンおよびイブラグリフロジン併用症例からの切り替えが15.2%、シタグリプチンからの切り替えが23.4%、イブラグリフロジンからの切り替えが7.7%であっ

た。一方、シタグリプチンおよびイブラグリフロジン以外のDPP-4阻害薬やSGLT2阻害薬からの切り替えも少なからず認められた。これらの場合でも特有の問題は認められなかったが、その他のDPP-4阻害薬やSGLT2阻害薬からの切り替えは本剤の第Ⅲ相試験では検証されていない。

本調査の安全性解析対象症例704例における有害事象は112例208件(15.9%)であり、重篤な有害事象は38例46件(5.4%)であった。また、副作用は43例66件(6.1%)であった。国内臨床試験<sup>6)7)</sup>で報告された主な副作用は、頻尿、口渇、便秘などであり、糖尿病(「糖尿病の悪化」として報告)やグリコヘモグロビン増加、体重増加を除くと同様の傾向であった。

重篤な副作用は7例8件(1.0%)であり、事象は糖尿病(「糖尿病の悪化」として報告)3件、コントロール不良の糖尿病2件、心房細動、肺炎および急性膵炎が各1件であった。

本剤の中止に至った副作用は15例24件(2.1%)であった。このうち、DPP-4阻害薬からの切り替え症例で報告された陰部そう痒症、脱水、便秘、頻尿については、SGLT2阻害薬の主な副作用であることから、SGLT2阻害薬の影響によるものと考えられた。SGLT2阻害薬からの切り替え症例では、中止に至る副作用の発現はなかった。

本剤投与前の糖尿病治療薬別の副作用発現状況の解析では、DPP-4阻害薬・SGLT2阻害薬併用群、DPP-4阻害薬群、SGLT2阻害薬群の3群間ならびにシタグリプチンおよびイブラグリフロジンの使用状況別において、副作用発現割合に大きな違いはなく、切り替え時に特に注意をする背景は区分別には特定されなかった。

低血糖は糖尿病の薬物療法において注目すべき副作用である。本剤の承認申請にかかわる3つの国内臨床試験<sup>6)7)</sup>では、シタグリプチン50mg+イブラグリフロジン50mgが投与

された計220例において低血糖の報告はなく、イブラグリフロジン製造販売承認時のDPP-4阻害薬併用長期投与試験<sup>8)</sup>では、シタグリプチンおよびイブラグリフロジン併用集団の88例中1例(1.1%)に低血糖が報告されている。本調査では、安全性解析対象症例704例において低血糖の副作用は報告されなかった。有害事象として、低血糖の発現が1例報告されたが、非重篤であり、本剤の投与中止には至らず、回復していた。

本調査において、腎機能障害患者は211例(30.0%)収集され、このうち中等度または重度の腎機能障害(eGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)を有する患者は77例(10.9%)であった。JDDM(Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group)による2型糖尿病の糖尿病性腎症に関する多施設共同研究<sup>9)</sup>、および2型糖尿病患者の腎機能低下と腎アウトカムの関連性を検討した本邦の単施設研究<sup>10)</sup>を比較すると、本調査における腎機能障害患者の割合は低かった。腎機能障害分類別の副作用発現割合は、軽度が11.2%(15/134例)、中等度が6.9%(5/73例)であり、重度の4例に副作用の発現は認められなかった。腎機能障害を有する患者全体の副作用発現割合は9.5%(20/211例)、腎機能障害のない患者の副作用発現割合は4.8%(23/479例)であり、事象ごとにおいて特筆すべき副作用はなかった。

本調査において、肝機能障害患者は139例(19.7%)収集された。肝機能障害分類別の副作用発現割合は、軽度が7.6%(9/118例)、中等度が5.0%(1/20例)であり、重症度不明の1例に副作用は認められなかった。肝機能障害を有する患者全体の副作用発現割合は7.2%(10/139例)、肝機能障害のない患者の副作用発現割合は6.0%(33/553例)であり、事象ごとにおいて特筆すべき副作用はなかった。

本剤の承認申請にかかわる3つの臨床試験<sup>6)7)</sup>では、eGFRが60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の腎機能障害患者、およびASTまたはALTが

基準値上限の2倍を超える肝機能障害患者は除外されていることから、本調査により、腎機能障害患者および肝機能障害患者に対する本剤投与時の臨床データが得られた意義は大きいと考える。なお、本剤は、添付文書<sup>5)</sup>において、重度の腎機能障害のある患者または透析中の末期腎不全患者に対しては投与しないこと、中等度の腎機能障害のある患者では投与の必要性を慎重に判断することとされており、また、重度の肝機能障害のある患者においてシタグリプチンにイブラグリフロジンを上乘せする場合は、本剤を使用せず、イブラグリフロジンの低用量から投与を開始するなど慎重に投与することと記載されている。本剤の投与に際しては、これらの注意事項を遵守し、適正に使用することが望まれる。

本調査では、安全性解析対象症例全体、および本剤投与前の糖尿病治療薬別の解析において、安全性上問題となるような体重、血圧および臨床検査値の推移は認められず、本剤の承認申請にかかわる3つの臨床試験<sup>6)7)</sup>と一致した結果であった。本剤投与前の糖尿病治療薬別の解析では、本剤投与前のHbA1c平均値と1年後の本剤投与前からのHbA1c平均変化量は、DPP-4阻害薬・SGLT2阻害薬併用群で7.44±1.09%、-0.01%であり、血糖コントロールが維持されていることが示唆された。一方、DPP-4阻害薬群、およびSGLT2阻害薬群では、本剤投与前のHbA1c平均値と1年後の本剤投与前からのHbA1c平均変化量は、それぞれ7.92±1.32%、-0.78%および8.17±1.78%、-0.82%と、血糖コントロールの改善が示唆された。体重に関しては、本剤投与前の平均値と1年後の本剤投与前からの平均変化量は、DPP-4阻害薬・SGLT2阻害薬併用群72.76±15.87kg、-0.09kg、DPP-4阻害薬群71.53±14.75kg、-1.53kg、SGLT2阻害薬群74.39±13.95kg、1.32kgであり、DPP-4阻害薬群で認められた体重の減少傾向は、SGLT2阻害薬の体重減少効果によるもので



あることが示唆された。

以上より、日常診療下で承認された効能・効果および用法・用量に従い本剤が長期使用された2型糖尿病患者を対象とした観察期間1年以上の特定使用成績調査において、新たな安全性上の懸念は認められなかった。重要な特定されたりリスクである「低血糖」、ならびに重要な不足情報である「腎機能障害患者への投与時の安全性」「肝機能障害患者への投与時の安全性」に関しても問題となる事項は認められず、添付文書における「使用上の注意」の改訂など、追加の安全対策を講じる必要はないと考えられた。ただし、本調査は日常診療下で実施したことから、比較対照群、本剤投与後の併用薬剤の追加・変更および食事療法・運動療法に関する制限が規定されておらず、その解釈には限界がある。さらには欠測データが多いこと、記述統計に基づく報告である点も留意する必要がある。

## 結 語

日常診療下で、承認された効能・効果および用法・用量に従い本剤が長期使用された2型糖尿病患者において、低血糖発現状況、ならびに腎機能障害患者および肝機能障害患者における使用状況および副作用発現状況も含めて、新たな安全性上の問題は認められず、これまでに確立された本剤の安全性プロファイルが再確認された。

## <謝辞>

原稿を書き終えるにあたり、本調査にご協力いただき、貴重なデータをご提供いただきました多数の先生方ならびに関係者の皆さまに深く感謝申し上げます。本論文の作成にあたり、執筆の支援をいただいたEMC株式会社 夏目和明氏、佐々木裕美氏に御礼申し上げます。

## 利益相反

本調査はMSD株式会社およびアステラス製薬株式会社が資金提供を行い、MSD株式会社が実施した。本論文の作成はMSD株式会社およびアステラス製薬株式会社の資金提供の元、EMC株式会社が支援した。

吉田千佳代、梅木佳江、木下大輔、前田喜一、岡本太郎、永木淳一、前川慎一郎はMSD株式会社の社員である。

## 引 用 文 献

- 1) Yabe D, Higashiyama H, Kadowaki T, et al. Real-world Observational Study on Patient Outcomes in Diabetes (RESPOND) : study design and baseline characteristics of patients with type 2 diabetes newly initiating oral antidiabetic drug monotherapy in Japan. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 ; 8 : e001361.
- 2) Katakami N, Mita T, Takahara M, et al. Baseline Characteristics of Patients with Type 2 Diabetes Initiating Second-Line Treatment in Japan : Findings from the J-DISCOVER Study. *Diabetes Ther*. 2020 ; 11 : 1563-1578.
- 3) Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, et al. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2011 ; 27 : 1157-1168.
- 4) Kalra S, Das AK, Priya G, et al. Fixed-dose combination in management of type 2 diabetes mellitus : Expert opinion from an international panel. *J Family Med Prim Care*. 2020 ; 9 : 5450-5457.
- 5) MSD株式会社. スージャス®配合錠 添付文書. 2020年3月改訂 (第3版).
- 6) Kaku K, Kadowaki T, Seino Y, et al. Efficacy and Safety of Ipragliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes and Inadequate Glycaemic Control on Sitagliptin. *Diabetes Obes Metab*. 2021 ; 23 : 2099-2108.

- 7) Seino Y, Kaku K, Kadowaki T, et al. A randomized, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on ipragliflozin. *Diabetes Obes Metab.* 2021 ; **23** : 1342-1350.
- 8) MSD株式会社. スージャス<sup>®</sup>配合錠 承認申請時評価資料: 国内第Ⅲ相長期併用投与試験 (2018年3月23日承認, CTD2.5.5.4).
- 9) Yokoyama H, Sone H, Oishi M, et al. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes : the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant.* 2009 ; **24** : 1212-1219.
- 10) Tanaka N, Babazono T, Takagi M, et al. Albuminuria and reduced glomerular filtration rate for predicting the renal outcomes in type 2 diabetic patients. *Nephrology (Carlton).* 2015 ; **20** : 531-538.

### Long-term Special Survey for Sitagliptin Phosphate Hydrate/Ipragliflozin L-Proline Combination Tablets (SUJANU<sup>®</sup> Combination Tablets)

Chikayo Yoshida<sup>1</sup>, Yoshie Umeki<sup>1</sup>, Daisuke Kinoshita<sup>1</sup>, Yoshikazu Maeda<sup>1</sup>,  
Taro Okamoto<sup>2</sup>, Jun-ichi Eiki<sup>3</sup> and Shinichiro Maekawa<sup>1</sup>

1 : *Japan Pharmacovigilance, MSD K.K., Tokyo, Japan*

2 : *Japan Clinical Research, MSD K.K., Tokyo, Japan*

3 : *Medical Affairs, MSD K.K., Tokyo, Japan*

Corresponding author : Chikayo Yoshida

Japan Pharmacovigilance, MSD K.K. Tokyo, Japan

KITANOMARU SQUARE, 1-13-12, Kudan-kita, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8667, Japan

#### Abstract

A special survey of patients with type 2 diabetes was conducted to investigate the frequency of hypoglycaemia during long-term administration ( $\geq 1$  year) of sitagliptin/ipragliflozin combination tablets (SUJANU<sup>®</sup> Combination Tablets) for the approved indication and dosage in routine clinical practice. The survey also investigated the use of this combination tablet and the frequency of adverse drug reaction (ADR) in subsets of patients with renal impairment or hepatic impairment. Of 704 patients included in the safety population, 211 patients (30.0%) had renal impairment and 139 patients (19.7%) had hepatic impairment. ADRs (66 events) occurred in 43 patients (6.1%). The most common ADRs were diabetes mellitus (reported as worsening of events), pollakiuria, thirst, glycosylated haemoglobin increased, and weight increased, which occurred in three patients each (0.4%). Hypoglycaemia was not reported as an ADR, but hypoglycaemia was reported as a non-serious adverse event in one patient. ADRs occurred in 9.5% of patients (20/211) with renal impairment and in 4.8% of patients (23/479) without renal impairment. ADRs occurred in 7.2% of patients

(10/139) with hepatic impairment and in 6.0% of patients (33/553) without hepatic impairment. In terms of the types of events, there were no noteworthy ADRs in patients with renal impairment or hepatic impairment. In conclusion, no new safety signals were identified in patients with type 2 diabetes during long-term administration of sitagliptin/ipragliflozin combination tablets in routine clinical practice.

(次ページより別表1~3を掲載)

別表1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例数	704
有害事象の発現症例数	112
有害事象の発現件数	208
有害事象の発現症例割合 (%)	15.9
有害事象の種類	発現症例数 (%)
感染症および寄生虫症	14 (2.0)
気管支炎	1 (0.1)
蜂巣炎	1 (0.1)
膀胱炎	2 (0.3)
インフルエンザ	4 (0.6)
鼻前庭炎	1 (0.1)
上咽頭炎	3 (0.4)
肺炎	2 (0.3)
尿道炎	1 (0.1)
外陰部腔カンジダ症	2 (0.3)
ヘリコバクター感染	1 (0.1)
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)	2 (0.3)
リンパ節転移	1 (0.1)
女性乳癌	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	1 (0.1)
赤血球増加症	1 (0.1)
代謝および栄養障害	27 (3.8)
脱水	2 (0.3)
糖尿病	9 (1.3)
コントロール不良の糖尿病	4 (0.6)
高血糖	3 (0.4)
高尿酸血症	1 (0.1)
低血糖	1 (0.1)
食欲亢進	2 (0.3)
脂質異常症	2 (0.3)
食欲減退	1 (0.1)
高脂血症	2 (0.3)
2型糖尿病	1 (0.1)
精神障害	5 (0.7)
うつ病	3 (0.4)
不眠症	3 (0.4)
強迫性障害	1 (0.1)
睡眠障害	1 (0.1)

(表つづく)

(表のつづき)

有害事象の種類	発現症例数 (%)
神経系障害	8 (1.1)
アカシジア	1 (0.1)
浮動性めまい	1 (0.1)
体位性めまい	1 (0.1)
てんかん	1 (0.1)
頭痛	1 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.1)
重症筋無力症	1 (0.1)
傾眠	1 (0.1)
ラクナ梗塞	1 (0.1)
肘部管症候群	1 (0.1)
眼障害	2 (0.3)
眼瞼炎	1 (0.1)
白内障	1 (0.1)
眼瞼下垂	1 (0.1)
心臓障害	3 (0.4)
急性心筋梗塞	1 (0.1)
心房細動	1 (0.1)
動悸	1 (0.1)
血管障害	4 (0.6)
動脈硬化症	1 (0.1)
高血圧	3 (0.4)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	7 (1.0)
呼吸困難	1 (0.1)
アレルギー性鼻炎	1 (0.1)
上気道の炎症	3 (0.4)
口腔咽頭痛	2 (0.3)
胃腸障害	17 (2.4)
上腹部痛	1 (0.1)
慢性胃炎	1 (0.1)
便秘	5 (0.7)
下痢	2 (0.3)
腸炎	2 (0.3)
びらん性胃炎	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	2 (0.3)
胃腸出血	1 (0.1)
痔核	1 (0.1)
胃酸過多	1 (0.1)
悪心	1 (0.1)

(表つづく)

(別表1 有害事象発現状況のつづき)

有害事象の種類	発現症例数 (%)
(胃腸障害のつづき)	
急性膵炎	1 (0.1)
胃静脈瘤	1 (0.1)
肝胆道系障害	8 (1.1)
アルコール性肝疾患	1 (0.1)
アルコール性肝硬変	1 (0.1)
肝機能異常	5 (0.7)
薬物性肝障害	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	9 (1.3)
水疱	1 (0.1)
湿疹	1 (0.1)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.1)
過角化	1 (0.1)
そう痒症	2 (0.3)
発疹	4 (0.6)
紅斑性皮疹	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	10 (1.4)
背部痛	1 (0.1)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.1)
筋痙縮	2 (0.3)
変形性関節症	1 (0.1)
四肢痛	1 (0.1)
リウマチ性多発筋痛	2 (0.3)
横紋筋融解症	1 (0.1)
サルコペニア	1 (0.1)
腎および尿路障害	6 (0.9)
頻尿	4 (0.6)
腎不全	1 (0.1)
腎機能障害	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	5 (0.7)
良性前立腺肥大症	1 (0.1)
陰部そう痒症	3 (0.4)
陰茎びらん	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (1.7)
胸痛	2 (0.3)
異常感	2 (0.3)
空腹	1 (0.1)
低体温	1 (0.1)

(表つづく)

(表のつづき)

有害事象の種類	発現症例数 (%)
(一般・全身障害および投与部位の状態のつづき)	
注射部位紅斑	1 (0.1)
倦怠感	2 (0.3)
浮腫	1 (0.1)
末梢性浮腫	1 (0.1)
口渇	3 (0.4)
臨床検査	30 (4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.3)
血中クレアチニン増加	2 (0.3)
血中ブドウ糖増加	9 (1.3)
拡張期血圧低下	1 (0.1)
拡張期血圧上昇	1 (0.1)
血圧上昇	2 (0.3)
血中トリグリセリド増加	2 (0.3)
血中尿素増加	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
グリコヘモグロビン増加	9 (1.3)
ヘマトクリット増加	1 (0.1)
低比重リボ蛋白減少	1 (0.1)
体重減少	1 (0.1)
体重増加	3 (0.4)
便量増加	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)
肝機能検査値上昇	1 (0.1)
傷害, 中毒および処置合併症	5 (0.7)
凍瘡	1 (0.1)
膝蓋骨骨折	1 (0.1)
脊椎圧迫骨折	1 (0.1)
手首関節骨折	1 (0.1)
熱傷	1 (0.1)
皮膚擦過傷	1 (0.1)
外科および内科処置	2 (0.3)
骨切り術	1 (0.1)
デンタルケア	1 (0.1)

MedDRA/J version (23.1)

別表2 体重、血圧および臨床検査値の推移（本剤投与前の糖尿病治療薬別：安全性解析対象症例）

臨床検査項目	本剤投与前の 糖尿病治療薬	3カ月後				1年後			
		例数 <sup>†</sup>	本剤投与前 平均 ±標準偏差	平均 ±標準偏差	本剤投与前 からの変化量 平均値	例数 <sup>†</sup>	本剤投与前 平均 ±標準偏差	平均 ±標準偏差	本剤投与前 からの変化量 平均値
体重 (kg)	DPP-4・SGLT2 阻害薬併用	230	72.26±16.01	72.26±16.16	0.01	221	72.76±15.87	72.67±15.87	-0.09
	DPP-4阻害薬	127	71.90±14.53	70.41±14.41	-1.49	101	71.53±14.75	70.00±15.36	-1.53
	SGLT2阻害薬	50	72.04±12.24	71.41±12.17	-0.63	41	74.39±13.95	75.71±19.12	1.32
収縮期血圧 (mmHg)	DPP-4・SGLT2 阻害薬併用	270	128.4±13.5	129.1±14.2	0.6	212	128.5±13.6	130.3±15.2	1.8
	DPP-4阻害薬	139	134.7±15.0	130.5±14.9	-4.2	110	134.1±14.3	129.9±12.3	-4.3
	SGLT2阻害薬	60	133.4±15.7	131.0±13.8	-2.4	40	133.3±15.6	127.5±13.1	-5.8
拡張期血圧 (mmHg)	DPP-4・SGLT2 阻害薬併用	271	75.0±11.1	74.6±11.0	-0.4	212	75.1±10.9	73.9±10.4	-1.2
	DPP-4阻害薬	138	78.7±11.5	76.2±11.7	-2.5	109	78.3±11.4	75.4±9.9	-2.8
	SGLT2阻害薬	60	78.6±8.9	76.1±9.6	-2.5	40	78.0±8.3	75.5±9.4	-2.5
HbA1c (NGSP) (%)	DPP-4・SGLT2 阻害薬併用	304	7.52±1.07	7.48±1.03	-0.04	249	7.44±1.09	7.43±1.04	-0.01
	DPP-4阻害薬	156	7.98±1.22	7.32±0.93	-0.66	120	7.92±1.32	7.14±0.78	-0.78
	SGLT2阻害薬	66	8.00±1.70	7.36±1.08	-0.64	46	8.17±1.78	7.35±1.26	-0.82
空腹時血糖 (mg/dL)	DPP-4・SGLT2 阻害薬併用	57	137.7±29.4	131.6±34.2	-6.0	28	128.9±27.9	127.5±31.8	-1.5
	DPP-4阻害薬	43	160.7±52.9	133.3±35.8	-27.4	30	164.3±48.0	134.6±33.2	-29.7
	SGLT2阻害薬	17	124.2±22.6	116.6±27.9	-7.6	9	118.2±24.2	118.7±25.1	0.4

(表つづく)



(表のつづき)

臨床検査項目	本剤投与前の 糖尿病治療薬	3カ月後				1年後			
		例数 <sup>†</sup>	本剤投与前 平均 ±標準偏差	平均 ±標準偏差	本剤投与前 からの変化量 平均値	例数 <sup>†</sup>	本剤投与前 平均 ±標準偏差	平均 ±標準偏差	本剤投与前 からの変化量 平均値
		随時血糖 (mg/dL)							
ヘマトクリット (%)	DPP-4・SGLT2 阻害薬併用	223	164.5±60.9	159.1±48.3	-5.4	189	164.9±62.4	164.1±53.0	-0.8
	DPP-4阻害薬	101	193.3±72.6	162.1±58.8	-31.2	76	192.4±76.8	168.6±61.6	-23.9
	SGLT2阻害薬	43	190.5±76.3	153.6±41.1	-36.9	27	195.8±70.7	168.0±69.8	-27.7
	DPP-4・SGLT2 阻害薬併用	153	45.32±4.70	44.85±4.53	-0.47	122	45.30±4.71	45.04±5.31	-0.26
総コレステロール (mg/dL)	DPP-4阻害薬	81	42.58±4.49	44.19±4.63	1.61	63	42.72±4.59	44.55±4.51	1.83
	SGLT2阻害薬	41	45.22±4.40	44.99±4.27	-0.23	28	44.68±4.63	44.83±4.82	0.15
	DPP-4・SGLT2 阻害薬併用	102	191.6±32.2	193.2±33.3	1.6	77	190.5±34.7	189.8±34.4	-0.7
	DPP-4阻害薬	73	191.8±34.0	193.0±37.5	1.3	53	183.2±33.5	179.7±30.8	-3.5
中性脂肪 (mg/dL)	SGLT2阻害薬	43	204.7±44.3	198.9±42.0	-5.9	27	205.8±49.7	190.0±39.8	-15.8
	DPP-4・SGLT2 阻害薬併用	201	161.4±156.3	165.6±150.2	4.2	156	155.8±86.0	167.0±100.9	11.2
	DPP-4阻害薬	97	178.6±121.5	150.5±101.2	-28.1	81	157.6±97.6	152.6±90.2	-5.0
	SGLT2阻害薬	50	183.7±121.3	168.1±85.3	-15.7	34	187.5±112.8	160.4±61.7	-27.1
LDLコレステロール (mg/dL)	DPP-4・SGLT2 阻害薬併用	191	109.6±28.5	110.0±27.4	0.3	151	110.2±29.9	108.4±29.3	-1.8
	DPP-4阻害薬	91	105.3±28.1	104.0±30.5	-1.3	76	103.4±28.8	99.8±30.0	-3.5
	SGLT2阻害薬	42	113.9±31.3	108.3±28.8	-5.6	27	115.5±31.7	108.3±28.9	-7.2

(表つづく)

〔別表2 体重、血圧および臨床検査値の推移（本剤投与前の糖尿病治療薬別：安全性解析対象症例）のつづき〕

臨床検査項目	本剤投与前の 糖尿病治療薬	3カ月後				1年後			
		例数 <sup>†</sup>	本剤投与前 平均 ±標準偏差	平均 ±標準偏差	本剤投与前 からの変化量 平均値	例数 <sup>†</sup>	本剤投与前 平均 ±標準偏差	平均 ±標準偏差	本剤投与前 からの変化量 平均値
		HDLコレステロール (mg/dL)	DPP-4・SGLT2 阻害薬併用	194	57.2 ± 15.6	57.0 ± 16.6	-0.3	153	57.0 ± 16.6
	DPP-4阻害薬	96	55.1 ± 14.6	57.4 ± 15.4	2.3	81	54.6 ± 14.4	58.1 ± 16.7	3.6
	SGLT2阻害薬	48	54.4 ± 13.7	55.1 ± 14.2	0.8	34	52.2 ± 11.2	53.3 ± 12.1	1.0
アスパラギン酸トランス アミナーゼ (AST) (U/L)	DPP-4・SGLT2 阻害薬併用	191	26.5 ± 15.6	27.0 ± 23.6	0.5	141	26.7 ± 15.8	26.7 ± 15.3	0.0
	DPP-4阻害薬	92	27.8 ± 14.0	25.9 ± 12.0	-1.9	77	26.0 ± 11.9	23.4 ± 8.3	-2.6
	SGLT2阻害薬	50	35.3 ± 37.6	35.9 ± 53.1	0.6	34	37.1 ± 44.0	27.0 ± 14.3	-10.1
アラニンアミノトランス フェラーゼ (ALT) (U/L)	DPP-4・SGLT2 阻害薬併用	197	29.8 ± 23.7	30.3 ± 29.8	0.5	144	30.2 ± 20.9	30.0 ± 21.8	-0.2
	DPP-4阻害薬	95	31.8 ± 21.0	26.5 ± 15.3	-5.3	78	28.8 ± 17.0	24.3 ± 13.7	-4.4
	SGLT2阻害薬	51	41.1 ± 41.4	37.0 ± 39.1	-4.0	35	44.6 ± 48.2	32.6 ± 24.6	-12.0
総ビリルビン (mg/dL)	DPP-4・SGLT2 阻害薬併用	75	0.67 ± 0.30	0.67 ± 0.29	0.00	60	0.66 ± 0.30	0.67 ± 0.27	0.00
	DPP-4阻害薬	58	0.69 ± 0.35	0.67 ± 0.29	-0.02	42	0.67 ± 0.28	0.64 ± 0.25	-0.03
	SGLT2阻害薬	26	0.60 ± 0.23	0.58 ± 0.22	-0.02	13	0.53 ± 0.15	0.55 ± 0.17	0.02
尿素窒素 (BUN) (mg/dL)	DPP-4・SGLT2 阻害薬併用	157	16.9 ± 5.0	16.9 ± 5.4	0.0	127	17.3 ± 6.0	17.6 ± 6.3	0.3
	DPP-4阻害薬	85	15.8 ± 4.4	16.9 ± 4.5	1.1	71	15.5 ± 4.3	16.8 ± 4.7	1.3
	SGLT2阻害薬	39	15.6 ± 3.6	16.2 ± 3.9	0.6	26	15.2 ± 3.0	16.3 ± 4.0	1.0

(表つづき)

(表のつづき)

臨床検査項目	本剤投与前の 糖尿病治療薬	3カ月後				1年後			
		例数 <sup>†</sup>	本剤投与前 平均 ±標準偏差	平均 ±標準偏差	本剤投与前 からの変化量 平均値	例数 <sup>†</sup>	本剤投与前 平均 ±標準偏差	平均 ±標準偏差	本剤投与前 からの変化量 平均値
血清クレアチニン (mg/dL)	DPP-4・SGLT2 阻害薬併用	214	0.788 ± 0.244	0.787 ± 0.248	-0.002	174	0.798 ± 0.287	0.814 ± 0.301	0.017
	DPP-4阻害薬	101	0.803 ± 0.207	0.817 ± 0.215	0.014	85	0.783 ± 0.184	0.801 ± 0.195	0.018
	SGLT2阻害薬	52	0.811 ± 0.246	0.819 ± 0.281	0.008	37	0.797 ± 0.224	0.825 ± 0.268	0.028
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	DPP-4・SGLT2 阻害薬併用	214	76.06 ± 21.58	76.68 ± 22.74	0.63	174	75.41 ± 22.32	74.40 ± 23.62	-1.01
	DPP-4阻害薬	101	73.33 ± 19.93	72.10 ± 19.84	-1.23	85	74.65 ± 18.14	73.33 ± 19.95	-1.32
	SGLT2阻害薬	52	74.40 ± 20.73	74.15 ± 19.57	-0.25	37	78.89 ± 22.70	76.54 ± 21.95	-2.35

<sup>†</sup>: 変化量が算出できた症例数

別表3 体重、血圧および臨床検査値の推移（添付文書における「効能又は効果又は効果に関連する注意」に記載されている範囲で本剤が使用された症例：安全性解析対象症例）

臨床検査項目	本剤投与前の 糖尿病治療薬	3カ月後				1年後			
		例数 <sup>†</sup>	本剤投与前 平均 ± 標準偏差	平均 ± 標準偏差	本剤投与前 からの変化量 平均値	例数 <sup>†</sup>	本剤投与前 平均 ± 標準偏差	平均 ± 標準偏差	本剤投与前 からの変化量 平均値
体重 (kg)	シタグリブチン50mg・ イブラグリフロジン50mg併用	59	71.86±15.20	71.54±15.13	-0.32	64	71.43±15.11	71.18±14.92	-0.26
	シタグリブチン50mg	91	72.80±15.30	71.25±15.26	-1.55	74	73.31±15.47	71.50±16.29	-1.81
	イブラグリフロジン50mg	28	72.51±13.18	71.81±13.22	-0.70	25	73.33±13.51	75.92±21.85	2.59
	シタグリブチン50mg・ イブラグリフロジン50mg併用	72	128.5±11.8	132.1±13.2	3.5	63	128.3±12.6	132.1±16.8	3.8
収縮期血圧 (mmHg)	シタグリブチン50mg	99	133.0±15.2	129.8±15.4	-3.2	79	133.4±14.5	130.0±11.8	-3.4
	イブラグリフロジン50mg	36	131.0±16.9	129.5±14.6	-1.5	27	131.7±16.1	126.3±13.2	-5.4
	シタグリブチン50mg・ イブラグリフロジン50mg併用	72	76.9±10.1	76.8±9.5	-0.1	63	76.7±9.4	74.4±9.7	-2.3
	シタグリブチン50mg	98	77.7±9.9	76.2±11.4	-1.5	78	78.1±10.0	75.8±10.1	-2.2
拡張期血圧 (mmHg)	イブラグリフロジン50mg	36	76.9±9.7	75.6±9.2	-1.3	27	77.4±9.4	74.0±8.9	-3.4
	シタグリブチン50mg・ イブラグリフロジン50mg併用	80	7.38±0.97	7.22±0.83	-0.16	74	7.38±1.00	7.18±0.86	-0.20
	シタグリブチン50mg	111	7.96±1.26	7.30±0.97	-0.66	84	7.89±1.39	7.13±0.80	-0.76
	イブラグリフロジン50mg	38	7.84±1.51	7.30±1.07	-0.54	27	8.18±1.62	7.43±1.42	-0.75
HbA1c (NGSP) (%)	シタグリブチン50mg・ イブラグリフロジン50mg併用	12	138.4±33.2	136.3±38.0	-2.1	9	137.8±33.1	128.6±27.5	-9.2
	シタグリブチン50mg	29	163.4±54.2	139.0±34.2	-24.5	19	164.8±49.8	131.7±37.5	-33.1
	イブラグリフロジン50mg	9	130.9±19.9	126.3±32.2	-4.6	4	123.5±22.4	127.3±27.3	3.8
	空腹時血糖 (mg/dL)								

(表つづく)

(表のつづき)

臨床検査項目	本剤投与前の 糖尿病治療薬	3カ月後				1年後			
		例数 <sup>†</sup>	本剤投与前 平均 ±標準偏差	平均 ±標準偏差	本剤投与前 からの変化量 平均値	例数 <sup>†</sup>	本剤投与前 平均 ±標準偏差	平均 ±標準偏差	本剤投与前 からの変化量 平均値
随時血糖 (mg/dL)	シタグリプチン50mg・ イブラグリフロジン50mg併用	60	155.4±52.3	151.4±42.7	-4.0	59	156.8±50.7	154.6±48.0	-2.2
	シタグリプチン50mg	75	191.1±75.0	160.6±57.0	-30.5	55	193.0±81.8	175.9±67.6	-17.1
	イブラグリフロジン50mg	26	185.3±64.2	144.7±37.1	-40.5	20	195.4±64.7	176.2±76.4	-19.2
	シタグリプチン50mg・ イブラグリフロジン50mg併用	36	45.53±4.30	45.31±4.16	-0.22	37	45.77±4.44	46.00±4.29	0.24
ヘマトクリット (%)	シタグリプチン50mg	58	42.91±4.43	44.62±4.64	1.71	44	43.26±4.33	45.12±4.37	1.86
	イブラグリフロジン50mg	21	45.73±3.62	45.00±3.54	-0.73	16	45.05±2.99	44.37±4.26	-0.68
	シタグリプチン50mg・ イブラグリフロジン50mg併用	23	201.2±33.0	197.3±31.2	-4.0	21	197.1±35.5	191.2±32.6	-5.9
	シタグリプチン50mg	50	190.1±35.2	191.0±38.4	0.8	36	183.1±32.3	181.0±30.2	-2.1
総コレステ ロール (mg/dL)	イブラグリフロジン50mg	22	210.0±49.6	193.9±42.3	-16.0	14	206.9±60.0	179.7±38.7	-27.1
	シタグリプチン50mg・ イブラグリフロジン50mg併用	49	141.0±74.0	149.2±90.7	8.2	49	150.3±84.9	177.5±100.3	27.2
	シタグリプチン50mg	66	187.1±129.7	152.0±112.5	-35.1	53	162.4±99.1	145.0±80.7	-17.4
	イブラグリフロジン50mg	27	166.7±87.6	166.8±73.7	0.1	20	173.9±100.7	165.7±62.5	-8.2
LDLコレステ ロール (mg/dL)	シタグリプチン50mg・ イブラグリフロジン50mg併用	49	114.5±32.3	114.4±25.2	-0.1	49	111.4±34.5	106.6±26.3	-4.9
	シタグリプチン50mg	60	106.0±27.7	104.5±30.6	-1.6	48	104.3±25.8	99.6±27.0	-4.7
	イブラグリフロジン50mg	24	123.4±32.7	110.8±30.3	-12.6	18	118.7±35.0	106.7±30.6	-12.0

(表つづく)

〔別表3 体重、血圧および臨床検査値の推移（添付文書における「効果又は効果に関連する注意」に記載されている範囲で本剤が使用された症例：安全性解析対象症例）のつづき〕

臨床検査項目	本剤投与前の 糖尿病治療薬	3カ月後				1年後			
		例数 <sup>†</sup>	本剤投与前 平均 ±標準偏差	平均 ±標準偏差	本剤投与前 からの変化量 平均値	例数 <sup>†</sup>	本剤投与前 平均 ±標準偏差	平均 ±標準偏差	本剤投与前 からの変化量 平均値
HDLコレステ ロール (mg/dL)	シタグリブチン50mg・ イブラグリフロジン50mg併用	49	56.6±13.0	57.2±13.8	0.6	49	54.8±13.0	56.0±16.2	1.2
	シタグリブチン50mg	65	53.7±14.5	56.8±15.7	3.1	54	52.8±14.2	57.8±19.0	5.0
	イブラグリフロジン50mg	26	53.7±12.1	53.3±12.9	-0.3	21	51.2±10.3	51.3±11.4	0.1
	シタグリブチン50mg・ イブラグリフロジン50mg併用	48	28.1±20.1	32.8±40.8	4.7	44	30.1±21.0	28.8±18.0	-1.3
アスパラギン 酸トランスア ミナーゼ (AST) (U/L)	シタグリブチン50mg	63	29.4±15.9	26.5±13.0	-2.9	52	26.3±12.7	22.9±8.0	-3.4
	イブラグリフロジン50mg	29	28.1±13.2	25.2±14.9	-3.0	22	27.7±12.2	24.5±11.6	-3.2
アラニンアミ ノトランス フェラーゼ (ALT) (U/L)	シタグリブチン50mg・ イブラグリフロジン50mg併用	50	31.7±25.3	37.0±45.2	5.3	46	34.6±26.5	31.9±23.8	-2.7
	シタグリブチン50mg	65	35.4±23.7	28.3±16.9	-7.1	52	30.3±19.2	25.1±14.6	-5.3
	イブラグリフロジン50mg	29	33.7±22.5	28.6±21.6	-5.1	22	33.4±23.9	26.4±21.0	-7.0
	シタグリブチン50mg・ イブラグリフロジン50mg併用	11	0.84±0.38	0.80±0.35	-0.04	12	0.74±0.37	0.68±0.28	-0.07
総ビリルビン (mg/dL)	シタグリブチン50mg	37	0.72±0.40	0.68±0.31	-0.03	29	0.66±0.30	0.66±0.27	0.00
	イブラグリフロジン50mg	16	0.55±0.23	0.54±0.19	-0.01	11	0.51±0.14	0.54±0.09	0.03
尿素窒素 (BUN) (mg/dL)	シタグリブチン50mg・ イブラグリフロジン50mg併用	25	16.0±4.1	16.4±4.4	0.4	24	15.5±3.4	16.7±3.7	1.2
	シタグリブチン50mg	56	15.6±3.8	16.7±4.0	1.0	47	15.2±3.5	16.6±4.4	1.3
	イブラグリフロジン50mg	22	14.8±3.6	16.4±4.2	1.6	18	15.0±3.2	16.0±4.1	1.0

(表つづく)

(表のつづき)

臨床検査項目	本剤投与前の 糖尿病治療薬	3カ月後				1年後			
		例数 <sup>†</sup>	本剤投与前 平均 ±標準偏差	平均 ±標準偏差	本剤投与前 からの変化量 平均値	例数 <sup>†</sup>	本剤投与前 平均 ±標準偏差	平均 ±標準偏差	本剤投与前 からの変化量 平均値
血清クレアチ ニン (mg/dL)	シタグリブチン50mg・ イブラグリフロジン50mg併用	56	0.735±0.176	0.749±0.185	0.014	56	0.754±0.177	0.765±0.176	0.011
	シタグリブチン50mg イブラグリフロジン50mg	68	0.800±0.203	0.808±0.195	0.007	57	0.796±0.192	0.814±0.201	0.018
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	シタグリブチン50mg・ イブラグリフロジン50mg併用	28	0.792±0.234	0.809±0.274	0.017	24	0.799±0.243	0.850±0.306	0.051
	シタグリブチン50mg イブラグリフロジン50mg	68	73.85±20.14	72.81±19.05	-1.04	57	74.32±18.90	72.65±18.93	-1.67
	イブラグリフロジン50mg	28	77.18±22.67	76.00±20.80	-1.18	24	80.46±25.19	75.96±22.85	-4.50

<sup>†</sup>: 変化量が算出できた症例数

5. 効能又は効果に関連する注意 (スージャヌ<sup>®</sup> 配合錠の添付文書から抜粋)

- 5.1 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。
- 5.2 本剤は、原則として以下の場合に使用を検討すること。
  - ・既にシタグリブチン50mg 1日1回及びイブラグリフロジン50mg 1日1回を併用し状態が安定している場合
  - ・シタグリブチン50mg 1日1回の単剤治療により効果不十分な場合
  - ・イブラグリフロジン50mg 1日1回の単剤治療により効果不十分な場合
- 5.3 本剤投与前において、本剤の投与前にシタグリブチン及びイブラグリフロジン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。
- 5.4 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。
- 5.5 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者ではイブラグリフロジンの効果が期待できず、また、これらの患者に対するシタグリブチンの最大投与量は25mg 1日1回であることから、本剤を投与しないこと。
- 5.6 中等度の腎機能障害のある患者ではイブラグリフロジンの効果が十分に得られな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。

(受理日: 2022年1月14日)