

トラディアンス®配合錠AP
トラディアンス®配合錠BP

特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)

最終報告書

1. 調査概要※

調査の目的	トラディアンス配合錠AP及び同配合錠BP(以下、本剤)の使用実態下での長期使用時の安全性の確認
調査対象患者	2型糖尿病の治療を目的として、添付文書に従って本剤を初めて服用する患者
調査予定症例数	1000例(安全性解析対象症例として)
調査方法	連続調査方式
主な調査項目	患者背景、合併症・既往歴・過敏性素因、本剤の投与状況、前治療薬・併用薬剤(糖尿病治療薬、利尿剤、その他)、糖尿病併用療法(食事療法、運動療法等)、血糖検査、血圧・脈拍数・ECG・体重、臨床検査、有害事象、妊娠の有無等
調査の安全性検討事項	体液量減少に関連する事象、低血糖、高齢者への投与時の安全性、腎機能障害患者への投与時の安全性
観察期間	本剤投与開始から52週間
解析方法	記述的統計手法による集計を実施した。

*実施計画書(社内資料)に基づく

2. 患者背景

安全性解析対象症例(1146例)の年齢別の患者背景を以下に示した[1]。

表1 安全性解析対象症例の患者背景

	全体 (N= 1146)	65歳未満 (n = 572)	65歳以上75歳未満 (n = 321)	75歳以上 (n = 253)
年齢(歳), 平均±標準偏差	63.8 ± 12.8	53.3 ± 8.1	69.5 ± 2.7	80.3 ± 4.5
性別, n(%)				
男	752 (65.62)	414 (72.38)	203 (63.24)	135 (53.36)
女	394 (34.38)	158 (27.62)	118 (36.76)	118 (46.64)
体重(kg), 平均±標準偏差, n	70.73 ± 15.49 n=1064	77.42 ± 14.91 n=542	66.64 ± 12.54 n=296	60.28 ± 12.33 n=226
BMI (kg/m ²), 平均±標準偏差, n	26.53 ± 4.45 n=1003	27.87 ± 4.47 n=519	25.56 ± 4.05 n=276	24.48 ± 3.72 n=208
BMI (kg/m ²), n(%)				
<20	49 (4.28)	8 (1.40)	20 (6.23)	21 (8.30)
≥20 to <25	345 (30.10)	136 (23.78)	106 (33.02)	103 (40.71)
≥25 to <30	405 (35.34)	222 (38.81)	113 (35.20)	70 (27.67)
≥30	204 (17.80)	153 (26.75)	37 (11.53)	14 (5.53)
罹病期間(年), 平均±標準偏差, n	10.5 ± 8.2 n=666	8.3 ± 6.8 n=361	12.6 ± 8.7 n=186	13.9 ± 9.1 n=119
罹病期間(年), n(%)				
≤1	45 (3.93)	35 (6.12)	7 (2.18)	3 (1.19)
>1 to 5	152 (13.26)	99 (17.31)	29 (9.03)	24 (9.49)
>5 to 10	179 (15.62)	113 (19.76)	46 (14.33)	20 (7.91)
>10	290 (25.31)	114 (19.93)	104 (32.40)	72 (28.46)
不明	480 (41.88)	211 (36.89)	135 (42.06)	134 (52.96)
HbA1c (%), 平均±標準偏差, n	7.66 ± 1.21 n=1118	7.80 ± 1.36 n=562	7.52 ± 1.01 n=312	7.51 ± 1.01 n=244
HbA1c (%), n(%)				
<7.0	297 (25.92)	136 (23.78)	91 (28.35)	70 (27.67)
≥7.0 to <8.0	491 (42.84)	242 (42.31)	145 (45.17)	104 (41.11)
≥8.0 to <9.0	212 (18.50)	101 (17.66)	57 (17.76)	54 (21.34)
≥9.0	118 (10.30)	83 (14.51)	19 (5.92)	16 (6.32)
空腹時血糖(mg/dl), 平均±標準偏差, n	142.90 ± 43.75 n=313	141.84 ± 42.38 n=158	144.88 ± 43.87 n=86	142.84 ± 47.15 n=69
肝機能障害 ^a , n(%)	n=1146	n=572	n=321	n=253
正常	891 (77.75)	413 (72.20)	264 (82.24)	214 (84.58)
軽度	207 (18.06)	143 (25.00)	44 (13.71)	20 (7.91)
中等度	12 (1.05)	8 (1.40)	2 (0.62)	2 (0.79)
高度	0	0	0	0
不明	36 (3.14)	8 (1.40)	11 (3.43)	17 (6.72)
eGFR (ml/min/1.73 m ²), 平均±標準偏差, n	74.43 ± 21.81 n=1083	83.54 ± 21.01 n=547	68.04 ± 18.51 n=305	61.32 ± 17.69 n=231
eGFR (ml/min/1.73 m ²), n(%)				
≥90	244 (21.29)	195 (34.09)	36 (11.21)	13 (5.14)
≥60 to <90	560 (48.87)	298 (52.10)	167 (52.02)	95 (37.55)
≥30 to <60	261 (22.77)	49 (8.57)	96 (29.91)	116 (45.85)
<30	18 (1.57)	5 (0.87)	6 (1.87)	7 (2.77)

2. 患者背景

表1 安全性解析対象症例の患者背景(続き)

	全体 (N= 1146)	65歳未満 (n = 572)	65歳以上75歳未満 (n = 321)	75歳以上 (n = 253)
収縮期血圧(mmHg), 平均±標準偏差, n	131.18 ± 15.74 n=1033	130.37 ± 14.51 n=510	130.70 ± 16.41 n=290	133.57 ± 17.23 n=233
拡張期血圧(mmHg), 平均±標準偏差, n	75.11 ± 11.44 n=1032	78.11 ± 11.13 n=509	72.54 ± 10.89 n=290	71.74 ± 11.11 n=233
合併症, n(%)	918 (80.10)	448 (78.32)	266 (82.87)	204 (80.63)
脂質異常症	644 (56.20)	316 (55.24)	196 (61.06)	132 (52.17)
高血圧症	631 (55.06)	280 (48.95)	192 (59.81)	159 (62.85)
心・脳血管疾患	184 (16.06)	53 (9.27)	66 (20.56)	65 (25.69)
痛風/高尿酸血症	132 (11.52)	61 (10.66)	34 (10.59)	37 (14.62)
糖尿病性腎症	121 (10.56)	58 (10.14)	30 (9.35)	33 (13.04)
糖尿病性網膜症	68 (5.93)	35 (6.12)	20 (6.23)	13 (5.14)
糖尿病性ニューロパチー	66 (5.76)	37 (6.47)	18 (5.61)	11 (4.35)
骨粗鬆症	42 (3.66)	3 (0.52)	12 (3.74)	27 (10.67)
悪性腫瘍	15 (1.31)	5 (0.87)	4 (1.25)	6 (2.37)
尿路感染症	4 (0.35)	1 (0.17)	1 (0.31)	2 (0.79)
性器感染症	2 (0.17)	0	1 (0.31)	1 (0.40)
前治療薬, n(%)				
エンバグリフロジン	734 (64.05)	400 (69.93)	198 (61.68)	136 (53.75)
リナグリプチン	579 (50.52)	272 (47.55)	165 (51.40)	142 (56.13)
エンバグリフロジン+リナグリプチン	272 (23.73)	143 (25.00)	74 (23.05)	55 (21.74)
糖尿病併用薬数 ^b				
0	523 (45.64)	234 (40.91)	146 (45.48)	143 (56.52)
1	375 (32.72)	203 (35.49)	105 (32.71)	67 (26.48)
2	188 (16.40)	99 (17.31)	54 (16.82)	35 (13.83)
≥3	60 (5.24)	36 (6.29)	16 (4.98)	8 (3.16)
糖尿病前治療薬				
ビグアナイド薬	467 (40.75)	285 (49.83)	127 (39.56)	55 (21.74)
スルホニル尿素薬	166 (14.49)	74 (12.94)	47 (14.64)	45 (17.79)
インスリン	112 (9.77)	60 (10.49)	34 (10.59)	18 (7.11)
α-グルコシダーゼ阻害薬	109 (9.51)	43 (7.52)	38 (11.84)	28 (11.07)
グリニド薬	60 (5.24)	32 (5.59)	13 (4.05)	15 (5.93)
チアゾリジン薬	53 (4.62)	30 (5.24)	12 (3.74)	11 (4.35)

a: 正常:AST, ALTのいずれも基準値内, 軽度障害:AST, ALTのいずれかが基準値上限を超えて3倍未満の上昇,
中等度障害: AST, ALTのいずれかが基準値上限の3倍以上, 5倍未満の上昇で, かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以下,
高度障害:AST, ALTのいずれかが基準値上限の5倍以上の上昇, 若しくはAST, ALTのいずれかが基準値上限の3倍以上, 5倍未満の上昇で, かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍を超えて上昇

b: 本剤投与開始時のエンバグリフロジンまたはリナグリプチン以外の糖尿病併用薬数

AST: aspartate transaminase; ALT: alanine aminotransferase; BMI: body mass index;

eGFR:estimated glomerular filtration rate; HbA1c: glycated hemoglobin; T2D: type 2 diabetes;

表2 安全性解析対象症例の本剤投与状況

	全体 (N= 1146)	65歳未満 (n = 572)	65歳以上75歳未満 (n = 321)	75歳以上 (n = 253)
投与開始時用量, n(%)				
AP	1017 (88.74)	508 (88.81)	283 (88.16)	226 (89.33)
BP	129 (11.26)	64 (11.19)	38 (11.84)	27 (10.67)
最終投与時用量, n(%)				
AP	963 (84.03)	485 (84.79)	268 (83.49)	210 (83.00)
BP	182 (15.88)	87 (15.21)	53 (16.51)	42 (16.60)
投与期間(週),平均±標準偏差 中央値, n	52.68±12.92 54.00 n=1145	52.64±12.01 54.00 n=572	53.55±13.69 54.14 n=321	51.69±13.85 53.86 n=252
投与期間>52週, n(%)	1012 (88.38)	508 (88.81)	286 (89.10)	218 (86.51)

3. 安全性

安全性解析対象1146例中、32例(2.79%)に副作用が認められた。
副作用の内訳を以下に示した*。

表3 副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	1146
副作用等の発現症例数	32
副作用等の発現割合	2.79%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合)
感染症および寄生虫症	7(0.61%)
膀胱炎	4(0.35%)
尿路感染	3(0.26%)
代謝および栄養障害	7(0.61%)
脱水	1(0.09%)
糖尿病	3(0.26%)
低血糖	2(0.17%)
低カリウム血症	1(0.09%)
神経系障害	2(0.17%)
意識消失	1(0.09%)
頸動脈閉塞	1(0.09%)
胃腸障害	1(0.09%)
アフタ性潰瘍	1(0.09%)
肝胆道系障害	1(0.09%)
肝障害	1(0.09%)
皮膚および皮下組織障害	1(0.09%)
そう痒症	1(0.09%)
筋骨格系および結合組織障害	2(0.17%)
筋痙縮	2(0.17%)
腎および尿路障害	1(0.09%)
頻尿	1(0.09%)
生殖系および乳房障害	3(0.26%)
亀頭包皮炎	1(0.09%)
陰部そう痒症	2(0.17%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.09%)
口渇	1(0.09%)
臨床検査	9(0.79%)
血中クレアチニン増加	1(0.09%)
血中ブドウ糖増加	1(0.09%)
心電図異常	1(0.09%)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.09%)
グリコヘモグロビン増加	3(0.26%)
ヘマトクリット増加	1(0.09%)
尿中ケトン体陽性	2(0.17%)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities version 24.0 ; SMQ: Standardized MedDRA Query.

* 再審査資料概要(社内資料)に基づく

4. 有効性

有効性解析対象症例の終了時点までの各時点における、HbA1cの推移及びベースラインからの変化量を以下に示した[1]。

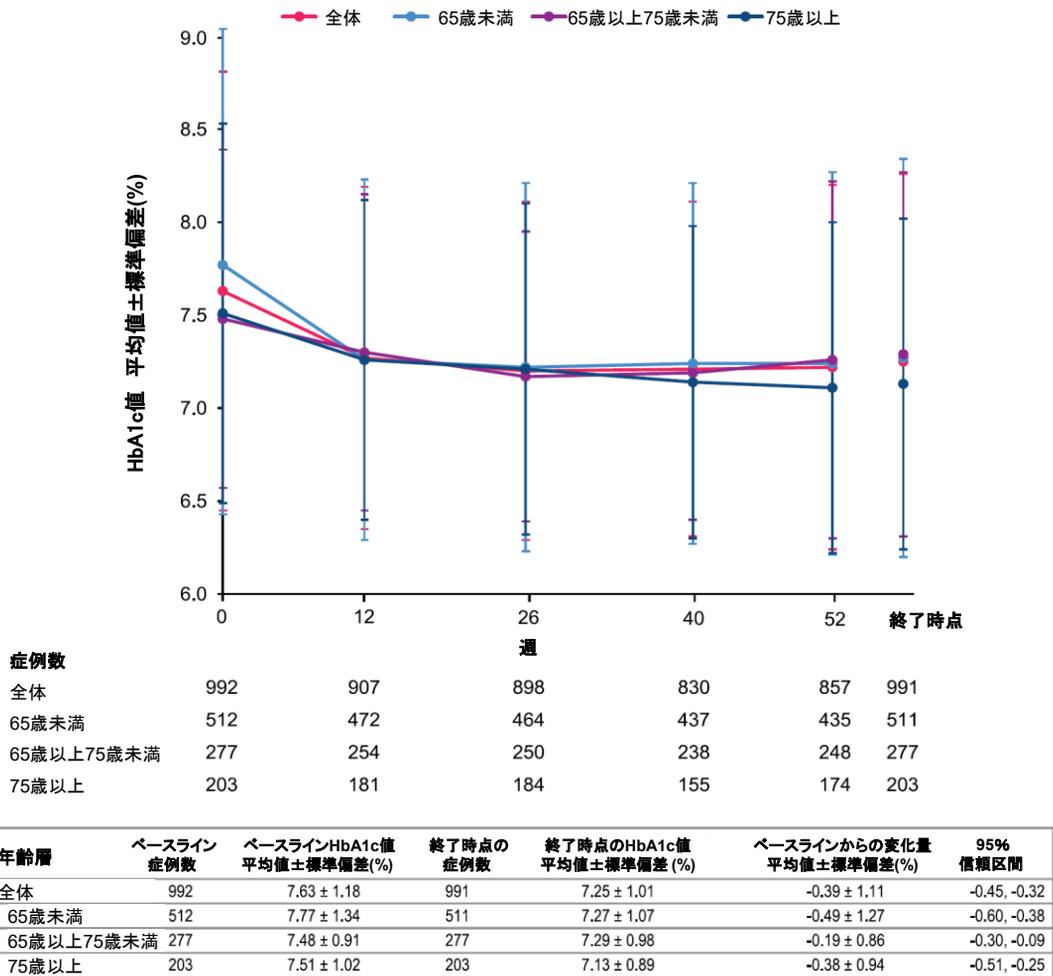
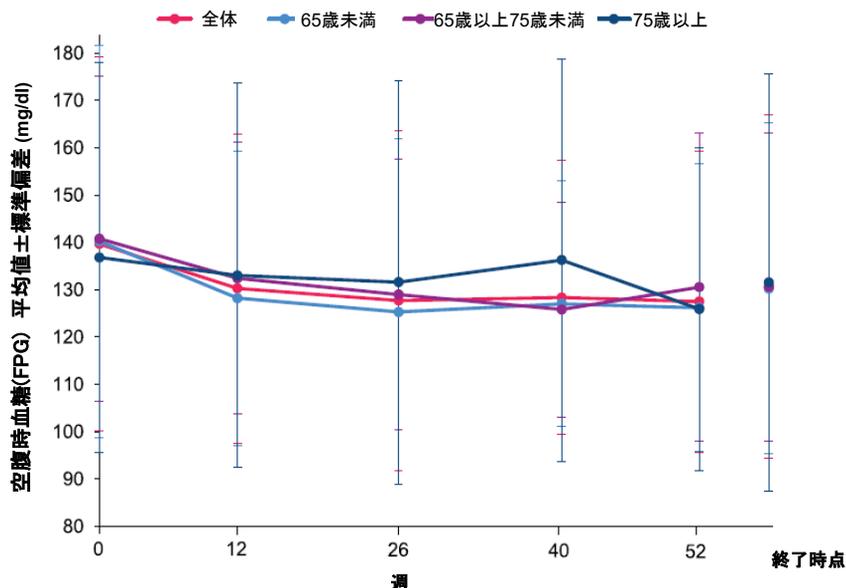


図1. 年齢層別のHbA1cのベースラインから終了時点までの推移
データは平均値±標準偏差で示した。

4. 有効性

有効性解析対象症例の終了時点までの各時点における、空腹時血糖 (FPG: Fasting plasma glucose) の推移及びベースラインからの変化量を以下に示した[1]。



症例数	0	12	26	40	52	終了時点
全体	278	203	195	157	155	250
65歳未満	143	108	97	79	72	127
65歳以上75歳未満	77	53	55	49	49	71
75歳以上	58	42	43	29	34	52

年齢層	ベースライン 症例数	ベースラインFPG値 平均値±標準偏差 (mg/dl)	終了時点の 症例数	終了時点のFPG値 平均値±標準偏差 (%)	ベースラインからの変化量 平均値±標準偏差 (mg/dl)	95% 信頼区間
全体	278	139.64 ± 39.43	250	130.60 ± 36.25	-7.90 ± 39.12	-12.77, -3.03
65歳未満	143	140.21 ± 41.47	127	130.22 ± 34.98	-8.57 ± 43.27	-16.17, -0.98
65歳以上75歳未満	77	140.75 ± 34.27	71	130.62 ± 32.55	-9.73 ± 32.74	-17.48, -1.98
75歳以上	58	136.78 ± 41.16	52	131.52 ± 44.02	-3.75 ± 36.78	-13.99, 6.49

図2. 年齢層別のFPGのベースラインから終了時点までの推移
データは平均値±標準偏差で示した。

5. 引用文献

1. Inagaki N, Nishimoto T, Nishiya Y, Nitta D. Safety and effectiveness of empagliflozin and linagliptin fixed-dose combination therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: final results of a one-year post-marketing surveillance study. Expert Opin Drug Saf. 2023 Feb;22(2):153-163.