

市販直後調査

平成26年5月～平成26年11月

本剤をご使用される先生方へ

製造発売元 興和株式会社

販売元 興和創薬株式会社

選択的SGLT2阻害剤－2型糖尿病治療剤－

薬価基準収載

デベルザ錠20mg

DEBERZA®

(トホグリフロジン水和物錠)

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

発売5ヵ月間の副作用発現状況

謹啓

先生方におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素はデベルザ錠20mgの「市販直後調査」にご協力を賜り、厚く御礼申し上げます。

この度、販売開始から平成26年10月22日までにご報告いただきました副作用を取りまとめましたのでご報告申し上げます。

また、本剤のご使用にあたり、本剤との因果関係が否定できない副作用及び感染症（特に重篤な副作用及び感染症）をご経験の際には、弊社MRまで速やかにご連絡くださいますよう宜しくお願い申し上げます。

弊社では、引き続きデベルザ錠20mgの適正使用情報の収集および提供に努めてまいりますので、日常のご診療にご多忙のところ誠に恐縮でございますが、今後とも市販直後調査へのご協力賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

謹白

【デベルザ錠20mg／アプルウェイ錠20mgの副作用の概要】

販売開始から5ヵ月間（平成26年5月23日～平成26年10月22日）に265例354件の副作用が報告されました。

そのうち重篤な副作用は32例46件報告されております。今回追加された重篤な事象は、脱水3件、腎盂腎炎、敗血症各2件、肺炎、尿路感染、高血糖、低ナトリウム血症、代謝性アシドーシス、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、脳幹梗塞、小脳梗塞、昏睡、意識消失、ラクナ梗塞、低血糖性意識消失、多尿、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、静脈虚脱各1件です。

なお、上記副作用以外に、本剤の発売前に臨床試用医薬品にて非重篤の性器感染（1例1件）の報告がありました。

※本集計結果は、「デベルザ錠20mg」と「アプルウェイ錠20mg（サノフィ株式会社）」の合算でお示ししております。詳細は7～9頁の一覧表をご確認下さい。

【体液量減少に関連する注意事項】

- 体液量減少による脱水を防止するため、水分補給を適切に行うよう、患者さんにご指導をお願い致します。
- 以下の場合には脱水が起こりやすくなりますので、十分にご注意ください。
 - ☆ 夏場、発熱、運動時
 - 発汗等により脱水が起こりやすくなります。
 - ☆ 利尿剤併用時
 - 利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じて利尿剤の用量の調整をお願いします。
 - ☆ 嘔吐、下痢等の体調不良時（シックデイ）
 - ☆ 高齢者
 - 脱水症状（口渇等）の認知が遅れ重症化するおそれがあります。
 - 夜間の尿意を避けるため、水分補給を控える患者さんがいらっしゃいますので、水分補給の必要性についてご指導をお願いします。
- 体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿剤併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現にご注意ください。

また、「体液量減少に関連する事象」の他に、本剤投与中にご注意頂きたい事象として、「低血糖」、「尿路感染症及び性器感染症」、「ケトン体増加」及び「体重減少」がございます。「適正使用のお願い」を弊社ホームページ (<http://www.kowa-souyaku.co.jp/product/ta.html>) に掲載しておりますので、併せてご参照くださいますようお願い申し上げます。

【お知らせ】

2014年8月29日に「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」より「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」が改訂されました。詳細は下記URLよりご参照下さい。

～「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」から～

<http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=48>

【デベルザ錠 20mg／アプルウェイ錠 20mg の主な副作用】

販売開始から5ヵ月間に報告された副作用354件のうち主な副作用情報を以下のとおりお示しします。

<体液量減少（脱水、多尿・頻尿等）関連>

体液量減少に関連する副作用は73件発現し、重篤は22件で脱水（5件）、糖尿病性高血糖昏睡、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、意識消失（各2件）、脳幹梗塞、昏睡、ラクナ梗塞、血栓性脳梗塞、虚血性大腸炎、急性腎盂腎炎、高血糖、代謝性アシドーシス、多尿、血中クレアチニン増加、血中尿素増加（各1件）でした。非重篤な副作用の内訳は、口渇、頻尿（各12件）、脱水（10件）、夜間頻尿（7件）、多尿（6件）、尿量増加（2件）、血液濃縮、血圧低下（各1件）でした。また、73件のうち44件が65歳以上の高齢者で発現しております。重篤症例の概要は以下のとおりです。

なお、急性腎盂腎炎は、<尿路感染症及び生殖器感染症関連>のNo.6をご参照ください。

No.	性別	年齢	副作用名 (MedDRA 基本用語) (報告副作用名)	発現時期	転帰	備考
1	男性	60代	脱水 (脱水症)	15日目	回復	・本剤の処置: 中止 ・治療: 入院 ・脱水を引き起こしたと考えられる他の要因: 下痢 食欲低下
2	男性	70代★	脱水 (脱水症)	10日目	回復	・脱水により意識消失が発現したと考えられる。 ・搬送時収縮期血圧は60mmHg ・本剤の処置: 中止 ・治療: 点滴処置
			意識消失 (意識障害(低血圧))	10日目	回復	・脱水を引き起こしたと考えられる他の要因: 高齢者 運動による大量発汗 利尿剤併用 脱水自覚後の飲酒
3	女性	60代★	脱水 (脱水)	16日目	回復	・血圧低下(収縮期血圧72mmHg)が見られた。 口渇や尿量の減少といった脱水に関連した症状は見られなかった。 ・本剤の処置: 中止 ・治療: 不明 ・脱水を引き起こしたと考えられる他の要因: 高齢者
4	女性	50代	脱水 (脱水)	不明	回復	・意識消失し緊急搬送された。 ・脱水症状認め、血圧60mmHgに低下。 上記以外の詳細不明。 ・本剤の処置: 中止 ・治療: 不明
			意識消失 (意識消失)	不明	回復	
			血圧低下 (非重篤) (血圧低下)	不明	回復	
5	男性	70代★	脱水 (脱水)	不明	不明	・利尿薬併用(フロセミド) ・シックデイからくる高血糖 ・合併症: 心不全、心筋梗塞 ・肺炎併発(発熱) ・本剤の処置: 中止 ・治療: 不明
			高血糖 (高血糖)	不明	不明	・脱水を引き起こしたと考えられる他の要因: 高齢者 認知症で水分補給が困難であった可能性 利尿剤併用 夕食食べれず 発熱

No.	性別	年齢	副作用名 (MedDRA 基本用語) (報告副作用名)	発現 時期	転帰	備考
6	男性	40代	代謝性アシドーシス (代謝性アシドーシス)	10日目	回復	<ul style="list-style-type: none"> ・極端な糖質制限食実施 ・合併症: 非逆流性食道炎 ・本剤の処置: 中止 ・治療: 不明 ・脱水と栄養不良により代謝性アシドーシスを引き起こした可能性が高い。
7	女性	80代★	高血糖性高浸透圧性非ケトン性 症候群 (高浸透圧性高血糖症候群)	不明	軽快	<ul style="list-style-type: none"> ・敗血症を併発 ・本剤の処置: 不明 ・治療: 生食大量投与、インスリン持続投与、抗生剤投与 ・脱水を引き起こしたと考えられる他の要因: 高齢者 利尿剤併用
8	女性	80代★	高血糖性高浸透圧性非ケトン性 症候群 (高浸透圧性高血糖症)	13日目	軽快	<ul style="list-style-type: none"> ・脱水により発現した可能性が考えられる。 ・本剤の処置: 中止 ・治療: 輸液とインスリン処置 ・脱水を引き起こしたと考えられる他の要因: 高齢者 脱水症状の認知の遅れ
			昏睡 (高血糖高浸透圧性昏睡)	13日目	回復	
			多尿 (浸透圧利尿)	不明	不明	
			血中クレアチニン増加 (Cr2.71 mg/dL)	不明	回復	
			血中尿素増加 (BUN 57.9 mg/dL)	不明	回復	
9	男性	60代★	脳幹梗塞 (脳梗塞(橋部))	34日目	軽快	<ul style="list-style-type: none"> ・症状: 手のしびれ ・本剤の処置: 中止 ・治療: クロピドグレル内服 ・脱水を引き起こしたと考えられる他の要因: 高齢者 ミカン栽培による夏季の発汗 アルコールによる利尿作用
10	男性	60代	糖尿病性高血糖昏睡 (高血糖昏睡)	12日目	回復	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の処置: 中止 ・治療: 輸液とインスリン処置 ・脱水を引き起こしたと考えられる他の要因: 多量の飲酒歴 食事が不十分
11	男性	60代	糖尿病性高血糖昏睡 (高血糖昏睡)	119日目	死亡	<ul style="list-style-type: none"> ・合併症: 慢性心不全、低酸素症、発作性心房細動等 ・事象発現時、下痢・嘔吐が頻回に発現していたが水分摂取が不十分であり、脱水により高血糖昏睡が発現した可能性が考えられた。 ・脱水を引き起こしたと考えられる他の要因: 下痢、嘔吐 入浴による発汗 利尿剤併用

No.	性別	年齢	副作用名 (MedDRA 基本用語) (報告副作用名)	発現 時期	転帰	備考
12	女性	80代★	ラクナ梗塞 (右ラクナ梗塞)	109日目	回復したが機能障害あり	<ul style="list-style-type: none"> 合併症: 高血圧症や脂質代謝異常等の生活習慣病 ・陈旧性ラクナ梗塞あり ・症状: 構音障害 ・本剤の処置: 中止 ・治療: ノバスタン HI、低分子デキストラン、シチコリン、アスピリン ・脱水を引き起こしたと考えられる他の要因: 高齢者
13	男性	50代	血栓性脳梗塞 (アテローム血栓性脳梗塞)	25日目	不明	<ul style="list-style-type: none"> ・脱水が原因とされた。 ・ヘビースモーカー ・本剤の処置: 中止 ・治療: 抗血小板薬、フリーラジカル除去薬投与。
14	女性	40代	虚血性大腸炎 (虚血性腸炎)	49日目	回復	<ul style="list-style-type: none"> ・腹痛を訴え、緊急搬送され、4日間の絶食にて回復し、退院。 ・脱水によるものとされた ・本剤の処置: 継続 ・治療: 4日間の絶食

★: 高齢者(65歳以上)

水色セル: 新規追加症例

<低血糖関連>

低血糖に関連する副作用は16件報告され、重篤は2件でした。重篤症例の概要は以下のとおりです。

No.	性別	年齢	副作用名 (MedDRA 基本用語) (報告副作用名)	発現 時期	転帰	備考
1	男性	70代★	低血糖症 (低血糖発作)	3日目	回復	<ul style="list-style-type: none"> ・意識障害を発現 ・搬送時の血糖値: 32mg/dL ・併用糖尿病治療薬: インスリン グラルギン(遺伝子組換え)(44単位) グリベンクラミド(1.25mg) ピオグリタゾン塩酸塩(15mg) ボグリボース(0.6mg) メトホルミン塩酸塩(750mg) ・本剤の処置: 中止 ・治療: ブドウ糖投与後、速やかに改善
2	男性	50代	低血糖性意識消失 (低血糖による意識消失)	72日目	回復	<ul style="list-style-type: none"> ・膝が脱力し転倒、そのまま意識消失し、20分後に意識が戻った。血糖値: 54 mg/dL ・併用糖尿病治療薬: インスリン グラルギン(遺伝子組換え)(40単位) ビルダグリプチン(100mg) ・本剤の処置: 継続 ・治療: 治療なく意識回復、その後朝食をとった

★: 高齢者(65歳以上)

水色セル: 新規追加症例

<尿路感染症及び性器感染症関連>

尿路感染症及び性器感染症に関する副作用は71件報告され、重篤は腎盂腎炎（5件）、敗血症（2件）、急性腎盂腎炎、尿路感染（各1件）でした。非重篤な副作用の内訳は、膀胱炎（21件）、性器感染、亀頭包皮炎（9件）、陰部そう痒症（8件）、尿路感染（7件）、外陰部腔カンジダ症（3件）、性器カンジダ症（2件）、急性腎盂腎炎、尿道炎、外陰部炎（各1件）でした。また、71件のうち58件が女性で発現しております。重篤症例の概要は以下のとおりです。

No.	性別	年齢	副作用名 (MedDRA 基本用語) (報告副作用名)	発現時期	転帰	備考
1	女性	60代	腎盂腎炎 (腎盂腎炎)	16日目	回復	・本剤の処置: 中止 ・治療: 不明
2	女性	80代★	腎盂腎炎 (腎盂腎炎)	56日目	不明	・本剤の処置: 中止 ・治療: 入院
3	男性	60代	腎盂腎炎 (腎盂腎炎)	15日目	回復	・本剤の処置: 中止 ・治療: 抗生剤投与
4	女性	60代	腎盂腎炎 (腎盂腎炎再発の疑い)	57日目	軽快	・急性腎盂腎炎（非重篤）発現後本剤の中止、 抗生剤にて軽快。 ・本剤の再投与にて腎盂腎炎再発し入院中。
5	女性	50代	尿路感染 (尿路感染)	不明	不明	・尿路感染から腎盂腎炎になり、敗血症になった ・本剤の処置: 中止 ・治療: 入院。 上記以外の詳細不明
			腎盂腎炎 (腎盂腎炎)		不明	
			敗血症 (敗血症)		未回復	
6	女性	30代	急性腎盂腎炎 (急性腎盂腎炎)	27日目	回復	・脱水、尿糖排泄増加がきっかけとなった。 ・処置: 本剤の中止 ・治療: 抗生剤投与
7	女性	80代★	敗血症 (尿路感染症からくる敗血症)	不明	軽快	・高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群を併発 ・本剤の処置: 不明 ・治療: 入院し、生食大量投与、インスリン持続投与、 抗生剤投与

★: 高齢者(65歳以上)

水色セル: 新規追加症例

<薬疹関連>

薬疹に関連する事象は61件報告され全て非重篤でした。非重篤な副作用の内訳は、発疹（17件）、そう痒症（9件）、薬疹（6件）、そう痒性皮疹、蕁麻疹（各5件）、紅斑、全身性皮疹（3件）、丘疹、皮膚剥脱（各2件）、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、湿疹、扁平苔癬、汗疹、乾癬、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹（各1件）でした。

【デベルザ錠 20mg／アプルウェイ錠 20mg の副作用発現状況】

対象期間：平成 26 年 5 月 23 日（発売日）～平成 26 年 10 月 22 日

器官別大分類	報告件数		
	副作用名 (MedDRA 基本用語)	重篤	非重篤
感染症および寄生虫症			56
膀胱炎		21	21
性器カンジダ症		2	2
咽頭炎		1	1
肺炎	1		1
腎盂腎炎	5		5
急性腎盂腎炎	1	1	2
敗血症	2		2
尿道炎		1	1
尿路感染	1	7	8
外陰部炎		1	1
外陰部腔カンジダ症		3	3
性器感染		9	9
血液およびリンパ系障害			1
血液濃縮		1	1
内分泌障害			1
甲状腺腫		1	1
代謝および栄養障害			40
脱水	5	10	15
高血糖	1		1
高カリウム血症		1	1
低血糖症	1	14	15
低カリウム血症		2	2
低ナトリウム血症	1		1
代謝性アシドーシス	1		1
食欲減退		2	2
高血糖性高浸透圧性 非ケトン性症候群	2		2

器官別大分類	報告件数		
	副作用名 (MedDRA 基本用語)	重篤	非重篤
神経系障害			28
脳幹梗塞	1		1
小脳梗塞	1		1
脳梗塞	2		2
昏睡	1		1
糖尿病性高血糖昏睡	2		2
浮動性めまい		10	10
体位性めまい		2	2
頭痛		1	1
感覚鈍麻		1	1
意識消失	2		2
第6脳神経麻痺	1		1
第7脳神経麻痺	1		1
ラクナ梗塞	1		1
低血糖性意識消失	1		1
血栓性脳梗塞	1		1
心臓障害			9
不整脈		1	1
心房細動	1		1
徐脈		1	1
動悸		3	3
頻脈		3	3
血管障害			4
低血圧		1	1
起立性低血圧		1	1
リウマチ性血管炎	1		1
末梢動脈閉塞性疾患	1		1

器官別大分類	報告件数			
	副作用名 (MedDRA 基本用語)	重篤	非重篤	合計
呼吸器、胸郭および縦隔障害				2
鼻出血		1	1	
口腔咽頭不快感		1	1	
胃腸障害				41
腹部不快感		2	2	
腹部膨満		3	3	
腹痛		2	2	
アフタ性口内炎		1	1	
虚血性大腸炎	1		1	
便秘		9	9	
下痢		7	7	
放屁		1	1	
胃潰瘍	1		1	
胃腸障害		1	1	
痔核		1	1	
悪心		12	12	
肝胆道系障害				2
肝機能異常	1	1	2	
皮膚および皮下組織障害				63
脱毛症		1	1	
皮膚炎		1	1	
アレルギー性皮膚炎		1	1	
薬疹		6	6	
湿疹		1	1	
紅斑		3	3	
扁平苔癬		1	1	
汗疹		1	1	
丘疹		2	2	
陰茎潰瘍形成		1	1	
そう痒症		9	9	

器官別大分類	報告件数			
	副作用名 (MedDRA 基本用語)	重篤	非重篤	合計
乾癬			1	1
発疹			17	17
紅斑性皮疹			1	1
全身性皮疹			3	3
斑状丘疹状皮疹			1	1
そう痒性皮疹			5	5
小水疱性皮疹			1	1
皮膚剥脱			2	2
蕁麻疹			5	5
筋骨格系および結合組織障害				12
背部痛			3	3
肩胛部痛			1	1
筋痙縮			1	1
筋力低下			2	2
四肢痛			1	1
関節リウマチ	1			1
筋骨格硬直			1	1
骨腫脹			2	2
腎および尿路障害				30
排尿困難			1	1
血尿			1	1
ケトン尿			1	1
夜間頻尿			7	7
頻尿			12	12
多尿	1		6	7
糖尿病性腎症			1	1

副作用名 (MedDRA 基本用語)	報告件数		
	重篤	非重篤	合計
生殖器および乳房障害			22
亀頭包皮炎		9	9
陰部そう痒症		8	8
精巣腫脹		1	1
性器びらん		1	1
性器不快感		1	1
陰囊の炎症		2	2
一般・全身障害および投与部位の状態			23
無力症		1	1
異常感		1	1
空腹		2	2
倦怠感		4	4
浮腫		1	1
発熱		1	1
口渇		12	12
全身健康状態低下		1	1

副作用名 (MedDRA 基本用語)	報告件数		
	重篤	非重篤	合計
臨床検査			19
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1	1
血中クレアチニン増加	1		1
血圧低下		2	2
血圧上昇		1	1
血中トリグリセリド増加		1	1
血中尿素増加	1		1
腎クレアチニン・クリアランス減少		1	1
心電図QT延長		1	1
グリコヘモグロビン増加		1	1
肝機能検査異常		1	1
体重減少		3	3
血中ケトン体増加		2	2
尿中ケトン体陽性		1	1
尿量増加		2	2
傷害、中毒および処置合併症			1
静脈虚脱	1		1

- ・本集計結果は、「デベルザ錠 20mg」と「アプルウェイ錠 20mg(サノフィ株式会社)」の合算でお示しております。
- ・副作用名はICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver.17.0)の器官別大分類(SOC)および基本語(PT)で示しています。
- ・現在調査中の症例も集計しており、副作用名、重篤性、本剤との因果関係が確定されていない症例も含まれております。今後、追加情報により副作用名や重篤性が変わる可能性があります。
- ・自発報告も含まれるため、頻度は算出できません。