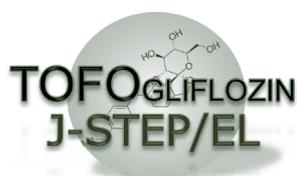


トホグリフロジン水和物錠
デベルザ[®] 錠20mg
アプルウェイ[®] 錠20mg

高齢者に対する特定使用成績調査
(集計結果報告)



Japanese Study of Tofogliflozin with type 2 diabetes mellitus Patient / Elderly

J-STEP/EL

謹啓 時下ますますご清祥のこととお喜び申し上げます。平素より格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、選択的 SGLT2 阻害剤であるトホグリフロジン(デベルザ[®] 錠、アプルウェイ[®] 錠)は、作用機序から体液量減少が懸念され、特に高齢者では生理機能の低下に加え、口渇への感受性低下により脱水症状をきたしやすいことが想定されます。そのため、これらの情報を発売後早期に収集・検討することを目的として、本剤発売開始(2014年5月23日)以降、65歳以上の高齢者2型糖尿病患者を対象とした「高齢者に対する特定使用成績調査」を実施してまいりました。

この度、ご登録いただきました1,535例全例の調査が終了しましたので、安全性に関する集計結果をご報告いたします。本剤の適正使用のためのご参考にしていただければ幸いです。

弊社といたしましては、本剤の特性を把握し、より安全にご使用いただくために適正使用の推進を図る所存です。引き続きご理解とご協力を賜りたく、よろしくお願い申し上げます。

謹白

2016年7月

興和株式会社
サノフィ株式会社

高齢者に対する特定使用成績調査 調査概要

発売時から3ヵ月間(2014年5月23日～2014年8月22日)にトホグリフロジン(デベルザ[®]錠またはアプルウェイ[®]錠)の投与が開始された65歳以上の2型糖尿病患者を対象に、可能な限り全例を収集する調査を実施した。調査の概要を以下に示す。

目的	65歳以上の2型糖尿病患者を対象とし、本剤(デベルザ [®] 錠20mgまたはアプルウェイ [®] 錠20mg)の製造販売後早期の使用実態下での安全性及び有効性を検討する。
対象	発売時から3ヵ月以内(2014年5月23日～2014年8月22日)に本剤の投与が開始された65歳以上の2型糖尿病患者
目標症例数	本剤が投与された可能な限り全例
調査期間	2014年5月23日から2015年10月31日
観察期間	登録患者ごとに投与開始日から1年間(12ヵ月間)もしくは中止時点まで
調査方法	中央登録方式により調査を実施し、電子的症例データ収集(EDC)システムを用いて症例登録及び調査票を収集。 調査票は2分冊(分冊1：投与開始後3ヵ月まで、分冊2：投与開始後4ヵ月～12ヵ月)。

調査結果 (52週)

1. 症例構成

本調査 597施設より1,535例が登録され、そのうち調査票回収不能21例を除く1,514例の調査票を固定した。集計対象は、初回以降来院なし4例、登録不適格2例、契約不備1例を除いた1,507例とした。症例構成図を図1に示した。

調査を中止・脱落した症例は549例(36.43%)であった。中止・脱落理由は、「有害事象の発現」190例(12.61%)、「効果不十分または無効」116例(7.70%)、「途中から来院せず(転院含む)」89例(5.91%)、「患者の希望」84例(5.57%)などであった(表1)。

図1 症例構成図

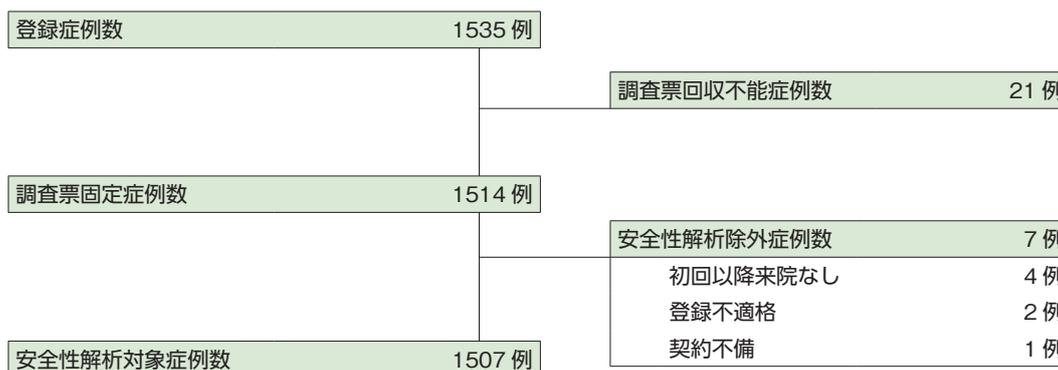


表1 中止・脱落

中止・脱落および内訳(/1,507例)	例数	割合(%)
中止・脱落	549	36.43
有害事象の発現	190	12.61
効果不十分または無効	116	7.70
途中から来院せず(転院含む)	89	5.91
患者の希望	84	5.57
治癒・寛解	21	1.39
実施医療機関または担当医師の都合	7	0.46
その他	42	2.79

2. 患者背景

2.1 患者背景

安全性解析対象症例の患者背景を表2に示す。

男性が47.64% (718例)、平均年齢は72.4歳であり、平均糖尿病罹病期間は10.8年であった。

BMIの平均値は26.78kg/m²、HbA1cが7.65%であり、eGFRは68.61mL/min/1.73m²であった

表2 患者背景一覧表

患者背景		例数	構成比(%)
安全性解析対象症例数		1,507	
性別	男性	718	47.64
	女性	789	52.36
年齢	65歳以上75歳未満	1,008	66.89
	75歳以上	499	33.11
	平均値±SD	72.4±6.0	
投与前BMI [kg/m ²]	22.0未満	132	8.76
	22.0以上25.0未満	260	17.25
	25.0以上30.0未満	492	32.65
	30.0以上	219	14.53
	不明	404	26.81
	平均値±SD	26.78±4.46	
罹病期間	1年未満	44	2.92
	1～10年未満	407	27.01
	10年以上	454	30.13
	不明	602	39.95
	平均値±SD	10.8±7.7	
投与前HbA1c [%]	6.5未満	233	15.46
	6.5以上7.0未満	240	15.93
	7.0以上8.0未満	491	32.58
	8.0以上	442	29.33
	不明	101	6.70
	平均値±SD	7.65±1.35	
投与前eGFR [mL/min/1.73m ²]	30未満	18	1.19
	30以上45未満	93	6.17
	45以上60未満	242	16.06
	60以上90未満	590	39.15
	90以上	134	8.89
	不明	430	28.53
	平均値±SD	68.61±20.17	
糖尿病細小血管合併症	有	460	30.52
	糖尿病網膜症	122	8.10
	糖尿病腎症	319	21.17
	糖尿病神経障害	181	12.01

2.2 併用薬剤

安全性解析対象症例の併用薬剤を表3に示す。

経口血糖降下薬の併用は80.69% (1,216例) で、平均併用薬剤数は2.0剤であった。併用薬剤の内訳はDPP-4阻害剤が64.70% (975例) と最も多かった。

なお、本剤の1日投与量は91.71% (1,382例) で20mgであった。

表3 併用薬剤

患者背景		例数	構成比(%)
安全性解析対象症例数		1,507	
糖尿病治療薬 併用の有無	無	249	16.52
	有	1,249	82.88
	不明	9	0.60
経口血糖降下薬 併用の有無	無	282	18.71
	不明	9	0.60
	有*	1216	80.69
	ビグアナイド薬	434	28.80
	スルホニル尿素(SU)薬	519	34.44
	DPP-4阻害薬	975	64.70
	速効型インスリン分泌促進薬	64	4.25
	α -グルコシダーゼ阻害薬	224	14.86
チアゾリジン薬	279	18.51	
インスリン製剤 併用の有無	無	1,332	88.39
	有	166	11.02
	不明	9	0.60
GLP-1受容体作動薬 併用の有無	無	1,467	97.35
	有	31	2.06
	不明	9	0.60
利尿薬 併用の有無	無	1,303	86.46
	有	195	12.94
	不明	9	0.60
トログリフロジン水和物錠 平均1日投与量	20mg未満	125	8.29
	20mg	1,382	91.71

*：本剤投与開始時の平均併用薬剤数 2.0±1.0

1剤併用 38.2%，2剤併用 35.1%，3剤併用 19.4%，4剤併用 6.6%，5剤併用 0.8%

3. 副作用発現状況

副作用の発現状況を表4に示した。副作用発現症例率は17.92% (270/1,507例)であった。器官別大分類では、「腎および尿路障害」が4.11% (62例；頻尿33例、夜間頻尿12例、多尿8例等)、「代謝および栄養障害」が3.12% (47例；脱水24例、低血糖16例、高コレステロール血症2例等)、「感染症および寄生虫症」が2.72% (41例；膀胱炎16例、尿路感染10例、性器感染4例等)、「皮膚および皮下組織障害」が2.39% (36例；発疹11例、そう痒症7例、蕁麻疹4例等)、「臨床検査」が2.06% (31例；体重減少7例、血中尿素増加6例、グリコヘモグロビン増加5例等)などであった。なお、安全性解析除外症例1例で3件(脳梗塞<重篤>)、口渇、多尿)の副作用が報告された。

重篤な副作用の発現症例率は2.19% (33/1,507例)であった。器官別大分類では、「神経系障害」が0.80% (12例；脳梗塞3例、意識消失2例、ラクナ梗塞2例等)、「代謝および栄養障害」が0.40% (6例；脱水4例、低ナトリウム血症1例、ケトアシドーシス1例)、「心臓障害」が0.40% (6例；心房細動4例、急性心筋梗塞2例)、「感染症および寄生虫症」が0.33% (5例；腎盂腎炎3例、肺炎1例、敗血症性ショック1例等)、「腎および尿路障害」が0.27% (4例；腎機能障害3例、慢性腎臓病1例)などであった。

表4 副作用の発現状況

	非重篤+重篤	重篤
安全性解析対象症例数	1,507	
副作用の発現症例数	270	33
副作用の発現症例率	17.92%	2.19%

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (%)	
	非重篤+重篤	重篤
感染症および寄生虫症	41 (2.72)	5 (0.33)
気管支炎	1 (0.07)	—
膀胱炎	16 (1.06)	—
単純ヘルペス	1 (0.07)	—
鼻咽頭炎	1 (0.07)	—
肺炎	1 (0.07)	1 (0.07)
腎盂腎炎	3 (0.20)	3 (0.20)
急性腎盂腎炎	2 (0.13)	—
敗血症性ショック	1 (0.07)	1 (0.07)
尿路感染	10 (0.66)	1 (0.07)
外陰部炎	2 (0.13)	—
外陰部腔カンジダ症	3 (0.20)	—
性器感染	4 (0.27)	—
筋膿瘍	1 (0.07)	1 (0.07)
白癬感染	1 (0.07)	—
真菌性性器感染	1 (0.07)	—
女性性器感染	1 (0.07)	—

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.18.1」に基づき分類した。

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (%)	
	非重篤+重篤	重篤
血液およびリンパ系障害	2 (0.13)	—
血液濃縮	2 (0.13)	—
内分泌障害	1 (0.07)	—
甲状腺腫	1 (0.07)	—
代謝および栄養障害	47 (3.12)	6 (0.40)
脱水	24 (1.59)	4 (0.27)
高コレステロール血症	2 (0.13)	—
高カリウム血症	1 (0.07)	—
過食	1 (0.07)	—
低血糖	16 (1.06)	—
低ナトリウム血症	1 (0.07)	1 (0.07)
食欲亢進	2 (0.13)	—
ケトアシドーシス	1 (0.07)	1 (0.07)
脂質異常症	1 (0.07)	—
食欲減退	1 (0.07)	—
高クレアチニン血症	1 (0.07)	—
精神障害	5 (0.33)	—
不安	1 (0.07)	—
不快気分	1 (0.07)	—
不眠症	3 (0.20)	—
神経系障害	25 (1.66)	12 (0.80)
意識変容状態	1 (0.07)	1 (0.07)
健忘	1 (0.07)	—
脳幹梗塞	1 (0.07)	1 (0.07)
脳梗塞	3 (0.20)	3 (0.20)
意識レベルの低下	1 (0.07)	1 (0.07)
浮動性めまい	7 (0.46)	—
体位性めまい	3 (0.20)	—
出血性脳梗塞	1 (0.07)	1 (0.07)
感覚鈍麻	2 (0.13)	—
意識消失	2 (0.13)	2 (0.13)
失神	1 (0.07)	1 (0.07)
ラクナ梗塞	2 (0.13)	2 (0.13)

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.18.1」に基づき分類した。

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (%)	
	非重篤 + 重篤	重篤
心臓障害	8 (0.53)	6 (0.40)
急性心筋梗塞	2 (0.13)	2 (0.13)
心房細動	4 (0.27)	4 (0.27)
徐脈	1 (0.07)	—
動悸	1 (0.07)	—
心室性期外収縮	1 (0.07)	—
血管障害	7 (0.46)	1 (0.07)
高血圧	1 (0.07)	—
低血圧	3 (0.20)	—
起立性低血圧	2 (0.13)	—
静脈閉塞	1 (0.07)	1 (0.07)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	7 (0.46)	—
咳嗽	1 (0.07)	—
呼吸困難	1 (0.07)	—
鼻出血	1 (0.07)	—
口腔咽頭腫脹	1 (0.07)	—
アレルギー性鼻炎	2 (0.13)	—
口腔咽頭不快感	1 (0.07)	—
胃腸障害	29 (1.92)	2 (0.13)
腹部不快感	3 (0.20)	—
腹部膨満	1 (0.07)	—
腹痛	1 (0.07)	—
便秘	11 (0.73)	—
下痢	3 (0.20)	—
出血性腸憩室	1 (0.07)	1 (0.07)
胃食道逆流性疾患	1 (0.07)	—
痔核	1 (0.07)	—
イレウス	1 (0.07)	1 (0.07)
悪心	8 (0.53)	—
嘔吐	1 (0.07)	—
肝胆道系障害	3 (0.20)	—
肝機能異常	3 (0.20)	—

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.18.1」に基づき分類した。

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (%)	
	非重篤+重篤	重篤
皮膚および皮下組織障害	36 (2.39)	1 (0.07)
脱毛症	1 (0.07)	—
アレルギー性皮膚炎	2 (0.13)	—
薬疹	4 (0.27)	1 (0.07)
皮膚乾燥	1 (0.07)	—
湿疹	3 (0.20)	—
紅斑	2 (0.13)	—
汗疹	1 (0.07)	—
丘疹	1 (0.07)	—
そう痒症	7 (0.46)	—
発疹	11 (0.73)	—
そう痒性皮疹	2 (0.13)	—
猩紅熱様発疹	1 (0.07)	—
皮膚剥脱	1 (0.07)	—
蕁麻疹	4 (0.27)	—
全身性そう痒症	2 (0.13)	—
筋骨格系および結合組織障害	8 (0.53)	1 (0.07)
背部痛	1 (0.07)	—
筋痙縮	1 (0.07)	—
筋力低下	3 (0.20)	1 (0.07)
四肢痛	3 (0.20)	—
筋骨格硬直	1 (0.07)	—
腎および尿路障害	62 (4.11)	4 (0.27)
高窒素血症	2 (0.13)	—
着色尿	1 (0.07)	—
出血性膀胱炎	2 (0.13)	—
排尿困難	1 (0.07)	—
緊張性膀胱	2 (0.13)	—
排尿異常	2 (0.13)	—
腎炎	1 (0.07)	—
夜間頻尿	12 (0.80)	—
頻尿	33 (2.19)	—
多尿	8 (0.53)	—
尿閉	1 (0.07)	—
腎機能障害	7 (0.46)	3 (0.20)
慢性腎臓病	1 (0.07)	1 (0.07)

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.18.1」に基づき分類した。

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (%)	
	非重篤 + 重篤	重篤
生殖系および乳房障害	11 (0.73)	—
亀頭包皮炎	2 (0.13)	—
性器発疹	1 (0.07)	—
陰茎腫脹	1 (0.07)	—
陰部そう痒症	9 (0.60)	—
腔の炎症	1 (0.07)	—
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (1.39)	—
無力症	1 (0.07)	—
不快感	1 (0.07)	—
顔面浮腫	1 (0.07)	—
異常感	3 (0.20)	—
空腹	2 (0.13)	—
倦怠感	2 (0.13)	—
浮腫	2 (0.13)	—
口渇	9 (0.60)	—
臨床検査	31 (2.06)	—
血中クレアチニン増加	1 (0.07)	—
血圧上昇	2 (0.13)	—
血中トリグリセリド増加	1 (0.07)	—
血中尿素増加	6 (0.40)	—
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.07)	—
糸球体濾過率減少	1 (0.07)	—
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.07)	—
グリコヘモグロビン増加	5 (0.33)	—
ヘマトクリット増加	1 (0.07)	—
低比重リポ蛋白増加	1 (0.07)	—
尿蛋白	1 (0.07)	—
体重減少	7 (0.46)	—
白血球数増加	1 (0.07)	—
尿中蛋白陽性	1 (0.07)	—
血中ケトン体増加	2 (0.13)	—
尿中ケトン体陽性	2 (0.13)	—
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.07)	—
熱中症	1 (0.07)	—

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.18.1」に基づき分類した。

4. 注意すべき副作用の発現状況

注意すべき副作用の発現状況を表5に示した。それぞれの副作用発現症例率は、体液量減少に関連する事象が3.85% (58/1,507例)、多尿・頻尿が2.92% (44/1,507例)、皮膚疾患が2.39% (36/1,507例)、尿路感染症が2.06% (31/1,507例)、性器感染症が1.33% (20/1,507例)、低血糖症が1.06% (16/1,507例)であった。

表5 注意すべき副作用の発現状況

	多尿・頻尿		体液量減少に関連する事象	
副作用の発現症例数	44		58	
副作用の発現症例率	2.92%		3.85%	
副作用等の種類 発現例数 (%)	頻尿	33 (2.19)	脱水	24 (1.59)
	夜間頻尿	12 (0.80)	便秘	11 (0.73)
	多尿	8 (0.53)	口渇	9 (0.60)
			血中尿素増加	6 (0.40)
			脳梗塞	3 (0.20)
			血液濃縮	2 (0.13)
			意識消失	2 (0.13)
			ラクナ梗塞	2 (0.13)
			意識レベルの低下	1 (0.07)
			出血性腸憩室	1 (0.07)
			ケトアシドーシス	1 (0.07)
			失神	1 (0.07)
			熱中症	1 (0.07)

	尿路感染症		性器感染症	
副作用の発現症例数	31		20	
副作用の発現症例率	2.06%		1.33%	
副作用の種類 発現例数 (%)	膀胱炎	16 (1.06)	陰部そう痒症	9 (0.60)
	尿路感染	10 (0.66)	性器感染	4 (0.27)
	腎盂腎炎	3 (0.20)	外陰部腔カンジダ症	3 (0.20)
	出血性膀胱炎	2 (0.13)	亀頭包皮炎	2 (0.13)
	急性腎盂腎炎	2 (0.13)	外陰部炎	2 (0.13)
	敗血症性ショック	1 (0.07)	性器発疹	1 (0.07)
			腔の炎症	1 (0.07)
			真菌性性器感染	1 (0.07)
			女性性器感染	1 (0.07)

	低血糖症		皮膚疾患	
副作用の発現症例数	16		36	
副作用の発現症例率	1.06%		2.39%	
副作用の種類 発現例数 (%)	低血糖	16 (1.06)	発疹	11 (0.73)
			そう痒症	7 (0.46)
			薬疹	4 (0.27)
			蕁麻疹	4 (0.27)
			湿疹	3 (0.20)
			アレルギー性皮膚炎	2 (0.13)
			紅斑	2 (0.13)
			そう痒性皮膚疹	2 (0.13)
			全身性そう痒症	2 (0.13)
			汗疹	1 (0.07)
			丘疹	1 (0.07)
			猩紅熱様発疹	1 (0.07)
			皮膚剥脱	1 (0.07)
			白癬感染	1 (0.07)

安全性解析対象症例数：1,507例

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.18.1」に基づき分類した。

5. 本結果のまとめ

目的	65歳以上の2型糖尿病患者を対象とし、本剤(デベルザ [®] 錠20mgまたはアプルウェイ [®] 錠20mg)の製造販売後早期の使用実態下での安全性及び有効性を検討する。
対象	発売時から3ヵ月以内(2014年5月23日~2014年8月22日)に本剤の投与が開始された65歳以上の2型糖尿病患者
調査期間	2014年5月23日から2015年10月31日
対象症例	トグリフロジン(デベルザ [®] 錠またはアプルウェイ [®] 錠)の発売時から3ヵ月以内に投与開始された65歳以上の2型糖尿病患者
登録症例	1,535例
安全性解析対象	1,507例
安全性情報	副作用発現率は17.92%(270/1,507例)であった。 主に「腎および尿路障害」が4.11%(62例;頻尿33例、夜間頻尿12例等)、「代謝および栄養障害」が3.12%(47例;脱水24例、低血糖症16例等)、「感染症および寄生虫症」が2.72%(41例;膀胱炎16例、尿路感染10例等)、「皮膚および皮下組織障害」が2.39%(36例;発疹11例、そう痒症7例等)、「臨床検査」が2.06%(31例;体重減少7例、血中尿素増加6例等)であった。
注意すべき副作用	体液量減少に関連する事象が3.85%(58/1,507例)、多尿・頻尿が2.92%(44/1,507例)、皮膚疾患が2.39%(36/1,507例)、尿路感染症が2.06%(31/1,507例)、性器感染症が1.33%(20/1,507例)、低血糖症が1.06%(16/1,507例)であった。

