

——医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。——

使用上の注意改訂のお知らせ

2019年5月

製造販売元 興和株式会社

選択的SGLT2阻害剤－2型糖尿病治療剤－

デベルザ[®]錠20mg
DEBERZA[®]

(トホグリフロジン水和物錠)

処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

この度、標記製品の「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

なお、新しい添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

記

1. 改訂内容〔下線__部：追記・変更、取り消し線部：削除〕

改訂後（2019年5月改訂）	改訂前
使用上の注意 2. 重要な基本的注意 (1)～(6) 省略（現行のとおり） (7)尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、<u>外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）</u>、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。（「副作用」の項参照） (8) 省略（現行のとおり）	使用上の注意 2. 重要な基本的注意 (1)～(6) 省略 (7)尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。（「副作用」の項参照） (8) 省略

改訂後（2019年5月改訂）	改訂前																																								
(9)本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトosisがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。（「副作用」の項参照） 1)、2) 省略（現行のとおり） 3) 患者に対し、以下の点を指導すること。 ・<u>ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。</u> ・<u>ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。</u> ・<u>血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。</u> (10)～(12) 省略（現行のとおり）	(9)本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトosisがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。（「副作用」の項参照） 1)、2) 省略 3) 患者に対し、<u>ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。</u> (10)～(12) 省略																																								
4. 副作用 (1)重大な副作用 1) 省略（現行のとおり） 2) <u>腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症（頻度不明）</u>：腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 3)、4) 省略（現行のとおり）	4. 副作用 (1)重大な副作用 1) 省略 2) <u>腎盂腎炎、敗血症（頻度不明）</u>：腎盂腎炎があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 3)、4) 省略																																								
(2)その他の副作用 以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td colspan="5">省略（現行のとおり）</td></tr><tr><td>生殖器</td><td></td><td>性器感染（外陰部腫カンジダ症等）</td><td></td><td>陰部そう痒症</td></tr><tr><td colspan="5">省略（現行のとおり）</td></tr></table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	省略（現行のとおり）					生殖器		性器感染（外陰部腫カンジダ症等）		陰部そう痒症	省略（現行のとおり）					(2)その他の副作用 以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td colspan="5">省略</td></tr><tr><td>生殖器</td><td></td><td>性器感染</td><td></td><td>陰部そう痒症</td></tr><tr><td colspan="5">省略</td></tr></table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	省略					生殖器		性器感染		陰部そう痒症	省略				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明																																					
省略（現行のとおり）																																									
生殖器		性器感染（外陰部腫カンジダ症等）		陰部そう痒症																																					
省略（現行のとおり）																																									
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明																																					
省略																																									
生殖器		性器感染		陰部そう痒症																																					
省略																																									

2. 改訂理由

○外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を追記：重要な基本的注意(7)、重大な副作用(2)及びその他の副作用の項

令和元年5月9日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安通知）に基づき、「重要な基本的注意(7)」、「重大な副作用(2)」の項を改訂いたしました。

これに伴い、「その他の副作用」の項を記載整備いたしました。（自主改訂）

<当局の「改訂の理由及び調査の結果」>

以下の点を踏まえ、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）に関する注意喚起を追加することが適切と判断した。

- ・国内において、SGLT2 阻害剤との因果関係が否定できない外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を認めた症例が報告されていること。
- ・海外において、SGLT2 阻害剤服用後に当該事象を認めた症例が集積していること。
- ・WHO 個別症例安全性報告（ICSRs）グローバルデータベース（VigiBase）^{*1}を用いた不均衡分析において、複数のSGLT2 阻害剤でフルニエ壊疽又は壊死性筋膜炎の副作用報告数が、データベース全体から期待される値より高いことが統計学的に示されているが、他の糖尿病用薬ではこのような傾向は示されていないこと^{*2}。
- ・SGLT2 阻害剤投与時の外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）の発生機序は明確にはなっていないものの、SGLT2 阻害剤の薬理作用（尿中グルコース排泄促進作用）の影響も否定できないこと。

^{*1}：情報源は様々であり、疑われた副作用が医薬品と関連する可能性はすべての症例で同一ということではない。

^{*2}：WHO（世界保健機構）又はUMC（ウプサラモニタリングセンター）の見解ではない。

○「血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること」を追記：重要な基本的注意(9)の項の患者指導事項

SGLT2 阻害剤を使用している2型糖尿病患者において、血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが報告されていること、インスリン依存状態患者ではよりそのリスクが高くなることを考慮し、全てのSGLT2 阻害剤含有製剤について、「重要な基本的注意(9)」の項の患者指導事項に「血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること」を追加することが適切と判断され、追記いたしました。（自主改訂）

今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No. 279(2019年5月下旬発行)に掲載される予定です。また、弊社ホームページ <https://medical.kowa.co.jp/product/> 及び医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> に最新添付文書が掲載されます。

製品情報お問い合わせ先：興和株式会社 くすり相談センター

電話：0120-508-514 03-3279-7587 受付時間：9:00～17:00（土・日・祝日・弊社休日を除く）

選択的SGLT2阻害剤 -2型糖尿病治療剤-

デベルザ錠20mg

禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重症ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
- (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

組成・性状

成分・含量	トホグリフロジン水和物(1錠中トホグリフロジンとして20mg)
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、硬化油、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000、タルク、黄色三二酸化鉄
色調・剤形	うすい黄色のフィルムコーティング錠(円形・割線入り)
外形	 直径約6.1mm、厚さ約3.3mm、重量約105mg
識別コード	

効能・効果

2型糖尿病

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与をしないこと。
- (2) 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本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。〔「重要な基本的注意(6)」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照〕
- (3) 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。〔「重要な基本的注意(6)」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照〕

用法・用量

通常、成人にはトホグリフロジンとして20mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。

使用上の注意

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 3) 激しい筋肉運動
 - 4) 過度のアルコール摂取者
- (2) 他の糖尿病用薬(特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤)を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照〕
- (3) 尿路感染、生殖器感染のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (4) 脱水を起こしやすい患者(血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等)〔本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。〕〔「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕
- (5) 重度の肝機能障害のある患者(使用経験がなく安全性が確立していない。〔「薬物動態」の項参照〕)

2.重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照〕
- (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (3) 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。
- (4) 本剤投与中は、血糖値等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切な治療法への変更を考慮すること。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。
- (7) 尿路感染及び生殖器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び生殖器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び生殖器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。〔「副作用」の項参照〕
- (8) 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に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・塞栓症等の発症に注意すること。〔「相互作用」、「副作用」及び「高齢者への投与」の項参照〕
- (9) 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトアシドーシス(ケトアシドーシス)に至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。〔「副作用」の項参照〕
 - 1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渴、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 2) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
 - 3) 患者に対し、以下の点を指導すること。
 - ・ケトアシドーシスの症状(悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渴、倦怠感、呼吸困難、意識障害等)。
 - ・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
 - ・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが呈現すること。
- (10) 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- (11) 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
- (12) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。

3.相互作用

本薬は主としてCYP2C18、CYP4A11、CYP4F3B及びアルコール脱水素酵素等により代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α -グルコシダーゼ阻害剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 インスリン製剤 GLP-1受容体作動薬等	糖尿病用薬との併用時には低血糖が起こるおそれがある。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖発現のリスクが増加するおそれがあることから、併用に注意すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照〕	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を増強する薬剤 β -遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系薬剤等	更に血糖が低下するおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
利尿作用を有する薬剤 ループ利尿剤 チアジド系利尿剤等	利尿作用が増強されるおそれがあるため、血圧、脈拍数、尿量、血清ナトリウム濃度等を確認し、脱水症状の発現に注意すること。	本剤との併用により、利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿剤の用量を調整するなど注意すること。
プロベネシド	併用すると本剤のC _{max} が1.22倍、AUCが2.33倍に増加する。〔「薬物動態」の項参照〕	機序不明

4.副作用

臨床試験において、1,060例中397例(37.5%)に副作用が認められた。主な副作用は血中ケトン体増加117例(11.0%)、口渴80例(7.5%)、頻尿80例(7.5%)等であった。(承認時)

(1)重大な副作用

- 1) 低血糖(1.5～38.6%)：他の糖尿病用薬(特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤)との併用で低血糖(初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等)があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取させるなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕
- 2) 腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)、敗血症(頻度不明)：腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)があらわれ、敗血症(敗血症性ショックを含む)に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 3) 脱水(頻度不明)：脱水があらわれることがあるので、過度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渴、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
- 4) ケトアシドーシス(頻度不明)：ケトアシドーシス(糖尿病性ケトアシドーシスを含む)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(2)その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚			発疹	そう痒症
腎臓	頻尿	尿路感染、尿量増加、尿中ケトン体陽性	尿路結石、夜間頻尿、尿中 β_2 ミクログロブリン増加	
消化器		便秘、空腹	下痢、腹痛	
精神神経系		めまい	頭痛	
生殖器		生殖器感染(外陰部陰カンジダ症等)		陰部そう痒症
循環器			血圧上昇、起立性低血圧	
呼吸器			上気道炎	
その他	血中ケトン体増加、口渴		倦怠感、体重減少	

5.高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 高齢者では脱水症状(口渴等)の認知が遅れるおそれがあるため、注意すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。類薬の動物実験(ラット)で、ヒトの妊娠中期及び後期にある胎児動物への曝露により、腎盂及び尿管の拡張が報告されている。また、動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。)
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8.臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG(1,5-アンヒドログルクニール)低値を示す。尿糖、血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

9.適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

取扱い上の注意

(規制区分)処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

(貯法)室温保存

(使用期限)外箱等に表示

包装

PTP：100錠、140錠(14錠×10)、500錠、700錠(14錠×50)
プラスチックボトル：500錠

関連情報

承認番号	承認年月	薬価収載	販売開始	国際誕生	再審査期間
22600AMX00548	2014年3月	2014年5月	2014年5月	2014年3月	2022年3月満了

2019年5月改訂

●詳細は添付文書をご参照ください。添付文書の改訂に十分ご注意ください。



製造販売元 興和株式会社