

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

長期使用に関する特定使用成績調査
集計対象期間：2014年9月1日～2019年3月23日



Japanese Study of Tofogliflozin with type 2 diabetes mellitus Patient / Long Term

J-STEP/LT

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、長期使用時の安全性及び有効性を検討するため、2014年9月1日から観察期間3年間の「長期使用に関する特定使用成績調査」を実施しております。

この度、2019年3月23日までに収集・固定された6,811症例を対象に、安全性に関する集計を実施いたしましたので、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ましたら幸甚に存じます。

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

2019年8月

興和株式会社
サノフィ株式会社

長期使用に関する特定使用成績調査 調査概要

2014年9月1日以降に初めてトログリフロジン(デベルザ[®]錠またはアプルウェイ[®]錠)の投与が開始された2型糖尿病患者を対象に、長期使用時の安全性及び有効性を確認するための調査を実施している。調査の概要を以下に示す。

目的	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)の製造販売後の使用実態下での長期投与における安全性及び有効性を検討する。
対象	過去にトログリフロジン水和物の使用経験がない、2型糖尿病患者
目標症例数	安全性解析対象症例数として3年間経過症例3,000例
調査期間	2014年9月1日から2019年2月28日まで
観察期間	登録患者ごとに投与開始日から3年間(36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4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、分冊3:投与開始後13ヵ月～24ヵ月、分冊4:投与開始後25ヵ月～36ヵ月)。

1. 症例構成

症例登録期間終了日(2015年11月30日)までに1,258施設より6,897例が登録された。そのうち、調査票を収集し固定した症例数は6,811例であり、登録不適格42例、初回以降来院なし42例、その他23例を除いた6,704例を集計対象とした。症例構成図を図1に示す。

調査を中止・脱落した症例は2,708例(40.39%)であった。主な中止・脱落理由は、「途中から来院せず(転院含む)」952例(14.20%)、「有害事象の発現」483例(7.20%)、「効果不十分または無効」366例(5.46%)「患者の希望」362例(5.40%)などであった(表1)。

図1 症例構成図

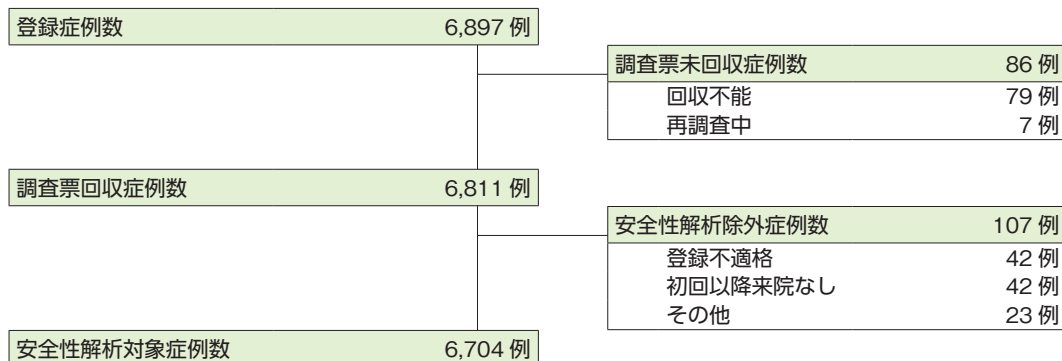


表1 中止・脱落理由

区分	症例数	割合(%)
中止・脱落	2,708	40.39
(中止・脱落理由内訳)		
途中から来院せず(転院含む)	952	14.20
有害事象の発現	483	7.20
効果不十分または無効	366	5.46
患者の希望	362	5.40
実施医療機関または担当医師の都合	280	4.18
治癒・寛解	131	1.95
その他	134	2.00

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60.83% (4,078例)、平均年齢は56.9歳であり、平均糖尿病罹病期間は8.20年であった。

BMIの平均値は28.74 kg/m²、HbA1cの平均値が8.00%であり、投与開始時の肝機能障害の程度は正常が68.05%、障害ありが29.04%、投与開始時の腎機能障害の程度は正常が65.26%、障害ありが32.13%、eGFRの平均値が82.52mL/min/1.73m²であった。

表2 患者背景一覧表

患者背景		症例数	構成比(%)
安全性解析対象症例数		6,704	
性別	男性	4,078	60.83
	女性	2,626	39.17
年齢	18歳未満	2	0.03
	18歳以上65歳未満	4,808	71.72
	65歳以上	1,894	28.25
	65歳以上75歳未満	1,402	20.91
	75歳以上	492	7.34
	不明	0	0.00
	平均値±SD	56.9±12.2	
投与前BMI[kg/m ²]	22.0未満	331	4.94
	22.0以上25.0未満	877	13.08
	25.0以上30.0未満	2,409	35.93
	30.0以上	1,917	28.59
	不明	1,170	17.45
	平均値±SD	28.74±5.02	
罹病期間	1年未満	271	4.04
	1～10年未満	2,283	34.05
	10年以上	1,406	20.97
	不明	2,744	40.93
	平均値±SD	8.20±6.40	
投与開始時の肝機能障害の程度	正常	4,562	68.05
	障害あり	1,947	29.04
投与開始時の腎機能障害の程度	正常	4,375	65.26
	障害あり	2,154	32.13
投与前HbA1c[%]	6.5未満	621	9.26
	6.5以上7.0未満	947	14.13
	7.0以上8.0未満	2,135	31.85
	8.0以上	2,702	40.30
	不明	299	4.46
	平均値±SD	8.00±1.48	
投与前eGFR[mL/min/1.73m ²]	30未満	13	0.19
	30以上45未満	148	2.21
	45以上60未満	538	8.03
	60以上90未満	2,545	37.96
	90以上	1,702	25.39
	不明	1,758	26.22
	平均値±SD	82.52±22.46	
糖尿病細小血管合併症	有	1,881	28.06
	糖尿病性網膜症	534	7.97
	糖尿病性腎症	1,414	21.09
	糖尿病性神経障害	621	9.26

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78.91% (5,290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60.34% (4,045例)、ビグアナイド薬が46.84% (3,140例)、スルホニル尿素(SU)薬が28.68% (1,923例)の順に多かった。

なお、本剤の1日投与量は95.17% (6,380例)の患者で20mgであった。

表3 併用薬剤

患者背景		症例数	構成比(%)
安全性解析対象症例数		6,704	
糖尿病治療薬 併用の有無	無	1,210	18.05
	有	5,422	80.88
	不明	72	1.07
経口血糖降下薬 併用の有無	無	1,342	20.02
	不明	72	1.07
	有*	5,290	78.91
	DPP-4阻害薬	4,045	60.34
	ビグアナイド薬	3,140	46.84
	スルホニル尿素(SU)薬	1,923	28.68
	チアゾリジン薬	978	14.59
	α-グルコシダーゼ阻害薬	864	12.89
	速効型インスリン分泌促進薬 その他	434 1	6.47 0.01
インスリン製剤 併用の有無	無	5,825	86.89
	有	807	12.04
	不明	72	1.07
GLP-1受容体作動薬 併用の有無	無	6,253	93.27
	有	379	5.65
	不明	72	1.07
利尿薬 併用の有無	無	6,250	93.23
	有	454	6.77
本剤平均1日投与量	20mg未満	323	4.82
	20mg	6,380	95.17
	20mg超	1	0.01

* : 本剤投与開始時の平均併用薬剤数 2.0±1.0

1剤併用36.3%, 2剤併用35.9%, 3剤併用20.6%, 4剤併用6.2%, 5剤併用1.0%, 6剤併用0.04%

3. 副作用発現状況

副作用の発現状況を表4に示した。副作用発現割合は12.46% (835/6,704例)であった。器官別大分類では、「感染症および寄生虫症」が2.55% (171例;膀胱炎43例、尿路感染32例、外陰部腔カンジダ症20例等)、「代謝および栄養障害」が1.95% (131例;低血糖61例、脱水31例、脂質異常症10例等)、「臨床検査」が1.83% (123例;血中尿素増加18例、体重減少13例、血圧上昇10例等)、「腎および尿路障害」が1.73% (116例;頻尿66例、夜間頻尿13例、多尿、腎機能障害各8例等)「胃腸障害」が1.12% (75例;便秘28例、胃食道逆流性疾患10例、下痢8例等)、「生殖系および乳房障害」が1.03% (69例;陰部そう痒症41例、亀頭包皮皮炎9例、外陰腫そう痒症6例等)、「神経系障害」が0.85% (57例;浮動性めまい18例、脳梗塞9例、頭痛7例等)、「皮膚および皮下組織障害」が0.75% (50例;そう痒症、発疹各10例、湿疹7例、蕁麻疹、全身性そう痒症各3例等)などであった。

重篤な副作用の発現割合は1.51% (101/6,704例;132件)であった。主な重篤な副作用は脳梗塞、急性心筋梗塞が各8例、低血糖5例、腎機能障害が4例などであった。転帰が死亡の重篤な副作用は肺の悪性新生物1例、急性心筋梗塞1例、肺炎1例であった。

表4 副作用の発現状況

	非重篤+重篤	重篤
調査症例数	6,704	
副作用等の発現症例数	835	101
副作用等の発現割合	12.46%	1.51%

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	171 (2.55)	15 (0.22)
急性副鼻腔炎	1 (0.01)	—
細菌尿	2 (0.03)	—
カンジダ性亀頭炎	1 (0.01)	—
気管支炎	10 (0.15)	1 (0.01)
蜂巣炎	2 (0.03)	1 (0.01)
膀胱炎	43 (0.64)	1 (0.01)
糖尿病性壊疽	1 (0.01)	1 (0.01)
毛包炎	1 (0.01)	—
胃腸炎	6 (0.09)	—
性器カンジダ症	3 (0.04)	—
陰部ヘルペス	1 (0.01)	—
带状疱疹	1 (0.01)	—
感染	1 (0.01)	—
インフルエンザ	2 (0.03)	—
肝膿瘍	1 (0.01)	1 (0.01)
ムンプス	1 (0.01)	—
上咽頭炎	5 (0.07)	—
骨髄炎	1 (0.01)	1 (0.01)
咽頭炎	2 (0.03)	—
肺炎	3 (0.04)	3 (0.04)
腎盂腎炎	3 (0.04)	2 (0.03)
急性腎盂腎炎	3 (0.04)	3 (0.04)
敗血症	1 (0.01)	1 (0.01)
敗血症性ショック	2 (0.03)	2 (0.03)
皮膚感染	1 (0.01)	—
足部白癬	1 (0.01)	—
尿道炎	6 (0.09)	—
尿路感染	32 (0.48)	2 (0.03)
腔感染	4 (0.06)	—
外陰部炎	4 (0.06)	—
外陰部腔カンジダ症	20 (0.30)	—
性器感染	18 (0.27)	—
気腫性胆嚢炎	1 (0.01)	1 (0.01)
女性性器感染	1 (0.01)	—
気道感染	1 (0.01)	—
感染性脊椎炎	1 (0.01)	1 (0.01)
細菌性膀胱炎	1 (0.01)	—
口腔ヘルペス	1 (0.01)	—
カンジダ感染	3 (0.04)	—

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Ver.21.1」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	
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)	12	(0.18)	12	(0.18)
胆管癌	1	(0.01)	1	(0.01)
膀胱癌	1	(0.01)	1	(0.01)
乳癌	1	(0.01)	1	(0.01)
再発乳癌	1	(0.01)	1	(0.01)
結腸癌	2	(0.03)	2	(0.03)
肝転移	1	(0.01)	1	(0.01)
肺転移	1	(0.01)	1	(0.01)
膵癌	2	(0.03)	2	(0.03)
肺の悪性新生物	1	(0.01)	1	(0.01)
卵巣新生物	1	(0.01)	1	(0.01)
腎細胞癌	1	(0.01)	1	(0.01)
軟部組織肉腫	1	(0.01)	1	(0.01)
血液およびリンパ系障害	11	(0.16)	—	
貧血	1	(0.01)	—	
血液濃縮	1	(0.01)	—	
溶血	1	(0.01)	—	
鉄欠乏性貧血	5	(0.07)	—	
赤血球増加症	3	(0.04)	—	
免疫系障害	5	(0.07)	1	(0.01)
アナフィラキシーショック	1	(0.01)	1	(0.01)
薬物過敏症	1	(0.01)	—	
食物アレルギー	1	(0.01)	—	
過敏症	1	(0.01)	—	
季節性アレルギー	1	(0.01)	—	
代謝および栄養障害	131	(1.95)	12	(0.18)
アセトン血症	1	(0.01)	—	
脱水	31	(0.46)	3	(0.04)
糖尿病	2	(0.03)	1	(0.01)
コントロール不良の糖尿病	2	(0.03)	1	(0.01)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.01)	1	(0.01)
高カルシウム血症	1	(0.01)	—	
高コレステロール血症	5	(0.07)	—	
高血糖	3	(0.04)	1	(0.01)
高カリウム血症	1	(0.01)	—	
高トリグリセリド血症	3	(0.04)	—	
高尿酸血症	2	(0.03)	—	
低血糖	61	(0.91)	5	(0.07)
低カリウム血症	3	(0.04)	—	
低ナトリウム血症	1	(0.01)	—	
食欲亢進	3	(0.04)	—	
ケトーシス	1	(0.01)	—	
脂質異常症	10	(0.15)	—	
栄養補給障害	1	(0.01)	—	
食欲減退	4	(0.06)	2	(0.03)
高脂血症	1	(0.01)	—	

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.21.1」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
精神障害	9 (0.13)	2 (0.03)
激越	1 (0.01)	—
不眠症	6 (0.09)	1 (0.01)
感情不安定	1 (0.01)	—
双極性障害	1 (0.01)	1 (0.01)
ギャンブル障害	1 (0.01)	—
神経系障害	57 (0.85)	18 (0.27)
脳幹梗塞	1 (0.01)	1 (0.01)
脳出血	2 (0.03)	2 (0.03)
脳梗塞	9 (0.13)	8 (0.12)
認知症	1 (0.01)	—
意識レベルの低下	1 (0.01)	1 (0.01)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.01)	—
浮動性めまい	18 (0.27)	1 (0.01)
体位性めまい	2 (0.03)	—
味覚異常	2 (0.03)	—
頭部不快感	1 (0.01)	—
頭痛	7 (0.10)	—
片麻痺	1 (0.01)	1 (0.01)
感覚鈍麻	3 (0.04)	—
神経系障害	1 (0.01)	—
末梢性ニューロパチー	1 (0.01)	—
パーキンソニズム	1 (0.01)	—
くも膜下出血	1 (0.01)	1 (0.01)
一過性脳虚血発作	2 (0.03)	—
ラクナ梗塞	3 (0.04)	3 (0.04)
眼障害	8 (0.12)	4 (0.06)
白内障	1 (0.01)	1 (0.01)
アレルギー性結膜炎	1 (0.01)	—
糖尿病性網膜浮腫	1 (0.01)	1 (0.01)
眼痛	1 (0.01)	—
緑内障	1 (0.01)	1 (0.01)
光視症	1 (0.01)	—
網膜動脈閉塞	1 (0.01)	—
網膜出血	1 (0.01)	1 (0.01)
網膜静脈閉塞	1 (0.01)	1 (0.01)
耳および迷路障害	2 (0.03)	—
耳鳴	1 (0.01)	—
回転性めまい	1 (0.01)	—

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.21.1」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	40 (0.60)	17 (0.25)
急性心筋梗塞	8 (0.12)	8 (0.12)
狭心症	3 (0.04)	2 (0.03)
不安定狭心症	1 (0.01)	1 (0.01)
不整脈	2 (0.03)	
心房細動	3 (0.04)	1 (0.01)
心不全	2 (0.03)	1 (0.01)
うっ血性心不全	1 (0.01)	1 (0.01)
心筋梗塞	4 (0.06)	3 (0.04)
動悸	3 (0.04)	—
プリンツメタル狭心症	2 (0.03)	—
洞性頻脈	1 (0.01)	—
頻脈	10 (0.15)	—
心室性期外収縮	1 (0.01)	—
血管障害	26 (0.39)	1 (0.01)
静脈塞栓症	1 (0.01)	1 (0.01)
本態性高血圧症	1 (0.01)	—
潮紅	1 (0.01)	—
高血圧	19 (0.28)	—
低血圧	2 (0.03)	—
コントロール不良の血圧	1 (0.01)	—
ほてり	1 (0.01)	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (0.21)	1 (0.01)
喘息	5 (0.07)	—
咳嗽	1 (0.01)	—
喀血	1 (0.01)	—
湿性咳嗽	1 (0.01)	—
肺動脈血栓症	1 (0.01)	1 (0.01)
アレルギー性鼻炎	4 (0.06)	—
上気道の炎症	2 (0.03)	—
鼻痛	1 (0.01)	—
痰貯留	1 (0.01)	—
口腔咽頭痛	1 (0.01)	—

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.21.1」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
胃腸障害	75 (1.12)	7 (0.10)
腹部不快感	4 (0.06)	—
腹部膨満	2 (0.03)	—
腹痛	2 (0.03)	—
上腹部痛	1 (0.01)	—
裂肛	1 (0.01)	—
潰瘍性大腸炎	1 (0.01)	1 (0.01)
便秘	28 (0.42)	—
下痢	8 (0.12)	1 (0.01)
口内乾燥	1 (0.01)	—
腸炎	2 (0.03)	2 (0.03)
胃潰瘍	3 (0.04)	1 (0.01)
胃炎	2 (0.03)	—
胃食道逆流性疾患	10 (0.15)	—
舌炎	1 (0.01)	—
メレナ	2 (0.03)	1 (0.01)
悪心	7 (0.10)	1 (0.01)
腭炎	1 (0.01)	—
慢性腭炎	1 (0.01)	1 (0.01)
口内炎	4 (0.06)	1 (0.01)
舌潰瘍	1 (0.01)	—
嘔吐	4 (0.06)	1 (0.01)
軟便	1 (0.01)	—
肝胆道系障害	35 (0.52)	7 (0.10)
急性胆管炎	1 (0.01)	1 (0.01)
急性胆嚢炎	2 (0.03)	2 (0.03)
胆石症	2 (0.03)	1 (0.01)
慢性肝炎	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能異常	22 (0.33)	2 (0.03)
脂肪肝	3 (0.04)	—
黄疸	2 (0.03)	—
肝障害	2 (0.03)	—

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.21.1」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	50 (0.75)	1 (0.01)
脱毛症	2 (0.03)	—
円形脱毛症	1 (0.01)	—
皮膚炎	2 (0.03)	—
薬疹	1 (0.01)	—
湿疹	7 (0.10)	—
紅斑	1 (0.01)	—
爪の障害	1 (0.01)	—
掌蹠角皮症	1 (0.01)	—
陰茎潰瘍形成	1 (0.01)	—
そう痒症	10 (0.15)	—
発疹	10 (0.15)	—
紅斑性皮疹	2 (0.03)	—
全身性皮疹	2 (0.03)	—
そう痒性皮疹	2 (0.03)	—
脂漏性皮膚炎	1 (0.01)	—
皮膚障害	1 (0.01)	—
皮膚びらん	1 (0.01)	—
皮膚潰瘍	1 (0.01)	1 (0.01)
蕁麻疹	3 (0.04)	—
口周囲浮腫	1 (0.01)	—
全身性そう痒症	3 (0.04)	—
筋骨格系および結合組織障害	25 (0.37)	3 (0.04)
関節痛	1 (0.01)	1 (0.01)
関節炎	1 (0.01)	—
背部痛	3 (0.04)	—
側腹部痛	1 (0.01)	—
筋痙縮	6 (0.09)	—
筋肉痛	3 (0.04)	—
頸部痛	1 (0.01)	—
変形性関節症	1 (0.01)	—
骨粗鬆症	2 (0.03)	—
四肢痛	1 (0.01)	—
横紋筋融解症	1 (0.01)	1 (0.01)
関節リウマチ	1 (0.01)	1 (0.01)
脊柱管狭窄症	2 (0.03)	—
筋骨格硬直	1 (0.01)	—

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.21.1」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
腎および尿路障害	116 (1.73)	8 (0.12)
高窒素血症	1 (0.01)	—
着色尿	1 (0.01)	—
排尿困難	1 (0.01)	—
緊張性膀胱	2 (0.03)	—
腎結石症	1 (0.01)	—
夜間頻尿	13 (0.19)	—
頻尿	66 (0.98)	—
多尿	8 (0.12)	—
蛋白尿	2 (0.03)	—
腎障害	2 (0.03)	—
腎不全	1 (0.01)	—
尿道障害	1 (0.01)	—
尿道痛	1 (0.01)	—
尿失禁	1 (0.01)	—
尿閉	1 (0.01)	1 (0.01)
膀胱炎様症状	2 (0.03)	—
糖尿病性腎症	2 (0.03)	1 (0.01)
腎機能障害	8 (0.12)	4 (0.06)
急性腎障害	1 (0.01)	1 (0.01)
尿管結石症	2 (0.03)	1 (0.01)
生殖系および乳房障害	69 (1.03)	—
亀頭包皮炎	9 (0.13)	—
良性前立腺肥大症	3 (0.04)	—
月経過多	1 (0.01)	—
陰茎痛	1 (0.01)	—
前立腺炎	1 (0.01)	—
陰部そう痒症	41 (0.61)	—
腔分泌物	1 (0.01)	—
外陰腔不快感	1 (0.01)	—
外陰腔そう痒症	6 (0.09)	—
勃起不全	1 (0.01)	—
外陰部びらん	5 (0.07)	—
外陰腔痛	1 (0.01)	—
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.01)	1 (0.01)
包茎	1 (0.01)	1 (0.01)

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.21.1」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
臨床検査	123 (1.83)	5 (0.07)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.07)	1 (0.01)
尿中アルブミン陽性	2 (0.03)	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.04)	—
血中アルブミン減少	1 (0.01)	—
血中ビリルビン増加	1 (0.01)	—
血中コレステロール増加	1 (0.01)	—
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.03)	—
血中クレアチニン増加	5 (0.07)	—
血中ブドウ糖異常	1 (0.01)	—
血中ブドウ糖増加	3 (0.04)	—
血中カリウム減少	2 (0.03)	1 (0.01)
外来血圧低下	1 (0.01)	—
外来血圧上昇	1 (0.01)	—
血圧低下	4 (0.06)	—
拡張期血圧低下	1 (0.01)	—
血圧上昇	10 (0.15)	—
血中ナトリウム増加	1 (0.01)	—
血中トリグリセリド増加	9 (0.13)	1 (0.01)
血中尿素増加	18 (0.27)	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.04)	—
糸球体濾過率減少	1 (0.01)	1 (0.01)
グリコヘモグロビン増加	5 (0.07)	1 (0.01)
ヘマトクリット増加	6 (0.09)	—
ヘモグロビン減少	1 (0.01)	—
ヘモグロビン増加	2 (0.03)	—
心拍数増加	1 (0.01)	—
脂質異常	4 (0.06)	—
低比重リポ蛋白増加	5 (0.07)	—
血小板数減少	1 (0.01)	—
体重減少	13 (0.19)	1 (0.01)
体重増加	2 (0.03)	—
尿中白血球	1 (0.01)	—
尿中赤血球	1 (0.01)	—
尿中蛋白陽性	4 (0.06)	—
尿中アルブミン/クレアチニン比増加	1 (0.01)	—
血中ケトン体増加	7 (0.10)	—
尿中ケトン体陽性	8 (0.12)	—
尿中ケトン体	1 (0.01)	—
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.06)	—
尿量増加	3 (0.04)	—
肝酵素上昇	1 (0.01)	—
尿沈渣異常	1 (0.01)	—
肝機能検査値上昇	1 (0.01)	—

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.21.1」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
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (0.48)	1 (0.01)
無力症	2 (0.03)	—
胸痛	1 (0.01)	—
異常感	2 (0.03)	—
空腹	3 (0.04)	—
倦怠感	10 (0.15)	—
末梢性浮腫	1 (0.01)	—
疼痛	1 (0.01)	—
発熱	2 (0.03)	1 (0.01)
口渇	9 (0.13)	—
体調不良	1 (0.01)	—
脂肪組織減少	1 (0.01)	—
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.04)	1 (0.01)
事故	1 (0.01)	—
熱中症	2 (0.03)	1 (0.01)

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.21.1」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割合は、性器感染症が1.72% (115例；陰部そう痒症41例、外陰部腔カンジダ症20例、性器感染18例等)、体液量減少に関連する事象が1.58% (106例；脱水31例、便秘26例、血中尿素増加18例等)、尿路感染症が1.36% (91例；膀胱炎43例、尿路感染32例、尿道炎6例等)、多尿・頻尿が1.34% (90例；頻尿66例、夜間頻尿13例、多尿8例等)、低血糖症が0.91% (61例；低血糖61例)、心脳血管疾患0.87% (58例；頻脈10例、脳梗塞9例、急性心筋梗塞8例等)、皮膚疾患が0.79% (53例；そう痒症、発疹各10例、湿疹7例、蕁麻疹、全身性そう痒症各3例等)、腎障害が0.69% (46例；血中尿素増加18例、腎機能障害8例、血中クレアチニン増加5例等)などであった。

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		90		106	
副作用の発現割合		1.34%		1.58%	
副作用の種類	発現症例数 (%)	頻尿	66 (0.98)	脱水	31 (0.46)
		夜間頻尿	13 (0.19)	便秘	26 (0.39)
		多尿	8 (0.12)	血中尿素増加	18 (0.27)
		尿量増加	3 (0.04)	脳梗塞	9 (0.13)
				口渇	9 (0.13)
				ヘマトクリット増加	6 (0.09)
				心筋梗塞	4 (0.06)
				赤血球増加症	3 (0.04)
				熱中症	2 (0.03)
				意識レベルの低下	1 (0.01)
				口内乾燥	1 (0.01)
				血液濃縮	1 (0.01)
				急性腎障害	1 (0.01)

		尿路感染症		性器感染症	
副作用の発現症例数		91		115	
副作用の発現割合		1.36%		1.72%	
副作用の種類	発現症例数 (%)	膀胱炎	43 (0.64)	陰部そう痒症	41 (0.61)
		尿路感染	32 (0.48)	外陰部腔カンジダ症	20 (0.30)
		尿道炎	6 (0.09)	性器感染	18 (0.27)
		腎盂腎炎	3 (0.04)	亀頭包皮炎	9 (0.13)
		急性腎盂腎炎	3 (0.04)	外陰腔そう痒症	6 (0.09)
		細菌尿	2 (0.03)	外陰部びらん	5 (0.07)
		敗血症性ショック	2 (0.03)	腔感染	4 (0.06)
		膀胱炎様症状	2 (0.03)	外陰部炎	4 (0.06)
		敗血症	1 (0.01)	性器カンジダ症	3 (0.04)
		尿中白血球	1 (0.01)	カンジダ感染	3 (0.04)
		尿中赤血球	1 (0.01)	カンジダ性亀頭炎	1 (0.01)
		細菌性膀胱炎	1 (0.01)	陰部ヘルペス	1 (0.01)
				陰茎潰瘍形成	1 (0.01)
				前立腺炎	1 (0.01)
				女性性器感染	1 (0.01)

		低血糖症		腎障害	
副作用の発現症例数		61		46	
副作用の発現割合		0.91%		0.69%	
副作用の種類	発現症例数 (%)	低血糖	61 (0.91)	血中尿素増加	18 (0.27)
				腎機能障害	8 (0.12)
				血中クレアチニン増加	5 (0.07)
				尿中蛋白陽性	4 (0.06)
				尿中アルブミン陽性	2 (0.03)
				蛋白尿	2 (0.03)
				腎障害	2 (0.03)
				糖尿病性腎症	2 (0.03)
				高塞素血症	1 (0.01)
				糸球体濾過率減少	1 (0.01)
				腎不全	1 (0.01)
				尿中アルブミン/クレアチニン比増加	1 (0.01)
				尿沈渣異常	1 (0.01)
				急性腎障害	1 (0.01)

		皮膚疾患		心脳血管疾患	
副作用の発現症例数		53		58	
副作用の発現割合		0.79%		0.87%	
副作用の種類	発現症例数 (%)				
	そう痒症	10	(0.15)	頻脈	10 (0.15)
	発疹	10	(0.15)	脳梗塞	9 (0.13)
	湿疹	7	(0.10)	急性心筋梗塞	8 (0.12)
	蕁麻疹	3	(0.04)	心筋梗塞	4 (0.06)
	全身性そう痒症	3	(0.04)	狭心症	3 (0.04)
	蜂巣炎	2	(0.03)	心房細動	3 (0.04)
	皮膚炎	2	(0.03)	動悸	3 (0.04)
	紅斑性皮疹	2	(0.03)	ラクナ梗塞	3 (0.04)
	全身性皮疹	2	(0.03)	不整脈	2 (0.03)
	そう痒性皮疹	2	(0.03)	心不全	2 (0.03)
	円形脱毛症	1	(0.01)	脳出血	2 (0.03)
	薬疹	1	(0.01)	プリンツメタル狭心症	2 (0.03)
	紅斑	1	(0.01)	一過性脳虚血発作	2 (0.03)
	毛包炎	1	(0.01)	不安定狭心症	1 (0.01)
	帯状疱疹	1	(0.01)	脳幹梗塞	1 (0.01)
	掌蹠角皮症	1	(0.01)	うっ血性心不全	1 (0.01)
	脂漏性皮膚炎	1	(0.01)	洞性頻脈	1 (0.01)
	皮膚障害	1	(0.01)	くも膜下出血	1 (0.01)
	皮膚びらん	1	(0.01)	心室性期外収縮	1 (0.01)
	皮膚感染	1	(0.01)		
	皮膚潰瘍	1	(0.01)		
	足部白癬	1	(0.01)		

		心血管疾患		脳血管疾患	
副作用の発現症例数		40		18	
副作用の発現割合		0.60%		0.27%	
副作用の種類	発現症例数 (%)				
	頻脈	10	(0.15)	脳梗塞	9 (0.13)
	急性心筋梗塞	8	(0.12)	ラクナ梗塞	3 (0.04)
	心筋梗塞	4	(0.06)	脳出血	2 (0.03)
	狭心症	3	(0.04)	一過性脳虚血発作	2 (0.03)
	心房細動	3	(0.04)	脳幹梗塞	1 (0.01)
	動悸	3	(0.04)	くも膜下出血	1 (0.01)
	不整脈	2	(0.03)		
	心不全	2	(0.03)		
	プリンツメタル狭心症	2	(0.03)		
	不安定狭心症	1	(0.01)		
	うっ血性心不全	1	(0.01)		
	洞性頻脈	1	(0.01)		
	心室性期外収縮	1	(0.01)		

副作用は「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.21.1」に基づき分類した。

5. 本結果のまとめ

集 計 期 間	2014年9月1日から2019年3月23日
対 象 症 例	過去にトホグリフロジン水和物の使用経験がない、2型糖尿病患者
安 全 性 解 析 対 象	6,704例
安 全 性 情 報	<p>副作用発現割合は12.46% (835/6,704例) であり、重篤な副作用の発現割合は1.51% (101/6,704例；132件) であった。</p> <p>器官別大分類では、主に「感染症および寄生虫症」が2.55% (171例；膀胱炎43例、尿路感染32例、外陰部腔カンジダ症20例等)、「代謝および栄養障害」が1.95% (131例；低血糖61例、脱水31例、脂質異常症10例等)、「臨床検査」が1.83% (123例；血中尿素増加18例、体重減少13例、血圧上昇10例等)、「腎および尿路障害」が1.73% (116例；頻尿66例、夜間頻尿13例、多尿、腎機能障害各8例等)「胃腸障害」が1.12% (75例；便秘28例、胃食道逆流性疾患10例、下痢8例等)、「生殖系および乳房障害」が1.03% (69例；陰部そう痒症41例、亀頭包皮皮炎9例、外陰腔そう痒症6例等)、「神経系障害」が0.85% (57例；浮動性めまい18例、脳梗塞9例、頭痛7例等)、「皮膚および皮下組織障害」が0.75% (50例；そう痒症、発疹各10例、湿疹7例、蕁麻疹、全身性そう痒症各3例等) などであった。</p> <p>注意すべき副作用の発現割合は、性器感染症が1.72% (115例；陰部そう痒症41例、外陰部腔カンジダ症20例、性器感染18例等)、体液量減少に関連する事象が1.58% (106例；脱水31例、便秘26例、血中尿素増加18例等)、尿路感染症が1.36% (91例；膀胱炎43例、尿路感染32例、尿道炎6例等)、多尿・頻尿が1.34% (90例；頻尿66例、夜間頻尿13例、多尿8例等)、低血糖症が0.91% (61例；低血糖61例)、心脳血管疾患0.87% (58例；頻脈10例、脳梗塞9例、急性心筋梗塞8例等)、皮膚疾患が0.79% (53例；そう痒症、発疹各10例、湿疹7例、蕁麻疹、全身性そう痒症各3例等)、腎障害が0.69% (46例；血中尿素増加18例、腎機能障害8例、血中クレアチニン増加5例等) などであった。</p>

