

## 再審査報告書

令和6年4月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	デベルザ錠 20 mg
有効成分名	トホグリフロジン水和物
申請者名	興和株式会社
承認の 効能・効果	2型糖尿病
承認の 用法・用量	通常、成人にはトホグリフロジンとして 20 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。
承認年月日	平成 26 年 3 月 24 日
再審査期間	8 年（平成 26 年 3 月 24 日～令和 4 年 3 月 23 日）
承認条件	該当なし
備考	・デベルザ錠の一物多名称品であるアプルウェイ錠 20mg（承認日：平成 26 年 3 月 24 日）の製造販売承認は、サノフィ株式会社から興和株式会社へ承継され（令和 2 年 6 月 1 日）、その後承認整理された（令和 4 年 4 月 8 日）。

提出された資料から、本品目について、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施されたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

デベルザ錠 20mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されていた。なお、再審査期間中に重要な潜在的リスクの「尿路感染」及び「性器感染」を重要な特定されたリスクに移動（平成 27 年 4 月）、重要な潜在的リスクの「ケトン体増加による影響」を「ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）」に変更した上で重要な特定されたリスクに移動（平成 27 年 12 月）、重要な潜在的リスクに新たに「下肢切断」を追加（平成 30 年 7 月）、重要な不足情報から「インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性」を削除（平成 31 年 3 月）した。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・低血糖</li> <li>・多尿・頻尿</li> <li>・体液量減少に関連する事象</li> <li>・尿路感染</li> <li>・性器感染</li> <li>・ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少の安全性への影響</li> <li>・腎障害</li> <li>・骨折</li> <li>・悪性腫瘍</li> <li>・心血管系疾患</li> <li>・下肢切断</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・高齢者への投与時の安全性</li> <li>・腎機能障害患者への投与時の安全性</li> <li>・肝機能障害患者への投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・長期投与における有効性</li> <li>・高齢者における有効性</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査（長期使用）</li> <li>・特定使用成績調査（高齢者）</li> <li>・インスリン製剤併用製造販売後臨床試験</li> <li>・GLP-1 受容体作動薬併用製造販売後臨床試験</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査（長期使用）</li> <li>・特定使用成績調査（高齢者）</li> <li>・インスリン製剤併用製造販売後臨床試験</li> <li>・GLP-1 受容体作動薬併用製造販売後臨床試験</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材（適正使用のお願い）の作成と提供</li> <li>・患者向け資材（デベルザ錠 20mg を服用される患者さんへ）の作成と提供</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

特定使用成績調査（表 3 及び表 4）及び製造販売後臨床試験（表 5 及び表 6）が実施された。

表 3 特定使用成績調査 I（長期使用）の概要

長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	2 型糖尿病患者を対象とし、本剤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。
安全性検討事項	低血糖、多尿・頻尿、体液量減少に関連する事象、性器感染、尿路感染、ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）、体重減少の安全性への影響、腎障害、骨折、悪性腫瘍、心血管系疾患、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、肝機能障害患者への投与時の安全性、インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性
有効性に関する検討事項	長期投与における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	2 型糖尿病患者のうち、過去に本剤の使用経験がない患者。
実施期間	平成 26 年 9 月～令和元年 5 月

目標症例数	6,000 例
観察期間	登録患者ごとに投与開始日から 3 年間 (36 カ月間)
実施施設数	1,258 施設
収集症例数	6,818 例
安全性解析対象症例数	6,711 例
有効性解析対象症例数	6,451 例
備考	・本調査には、アブルウェイ錠の使用症例を含む。

表 4 特定使用成績調査 II (高齢者) の概要

高齢者に対する特定使用成績調査	
目的	65 歳以上の 2 型糖尿病患者を対象とし、本剤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。
安全性検討事項	高齢者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	高齢者における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤発売時から 3 カ月以内 (平成 26 年 5 月から平成 26 年 8 月) に本剤の投与が開始された 65 歳以上の 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 26 年 5 月～平成 28 年 2 月
目標症例数	本剤が投与された可能な限り全例
観察期間	投与開始日から 1 年間 (52 週間)
実施施設数	597 施設
収集症例数	1,514 例
安全性解析対象症例数	1,507 例
有効性解析対象症例数	1,418 例
備考	・本調査には、アブルウェイ錠の使用症例を含む。

表 5 製造販売後臨床試験 I (TOFOGL07061) の概要

インスリン製剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者に対するインスリン製剤との併用投与時におけるトホグリフロジンの有効性及び安全性を検討する製造販売後臨床試験	
目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>・2 型糖尿病患者に対して、トホグリフロジンをインスリンへの上乗せ治療として 16 週間投与した場合の血糖コントロールについて、HbA1c の低下を指標として、プラセボと比較して評価する。</li> <li>・トホグリフロジンをインスリンへの上乗せ治療として 52 週間投与した場合の安全性を評価する。</li> </ul>
安全性検討事項	インスリン製剤併用時の安全性
有効性に関する検討事項	インスリン製剤併用時における有効性
試験デザイン	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、2 群、並行群間、多施設共同第 4 相試験
対象患者	インスリン製剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 26 年 6 月～平成 28 年 10 月
用法・用量	被験薬群：トホグリフロジン 20 mg 錠 対照薬群：プラセボ錠 二重盲検期： 1 日 1 回朝食前または朝食後に、トホグリフロジン 20 mg 錠またはプラセボ錠 1 錠を 16 週間経口投与した。 非盲検期： 二重盲検期の終了後、すべての患者にトホグリフロジン 20 mg 錠を 1 日 1 回、36 週間経口投与した。投与時間は朝食前または朝食後とし、試験期間中変更しなかった。
観察期間	約 54 週間 (スクリーニング期間 2 週間、治療期間 52 週間、後観察期間 3 日間)
予定症例数	210 例 (トホグリフロジン群：140 例、プラセボ群：70 例)
評価項目	<b>【有効性】</b> ベースラインから 16 週時までの HbA1c の変化量 <b>【安全性】</b> 52 週間のインスリン併用によるトホグリフロジンの以下の安全性項目の評価： 低血糖 (重症低血糖、記録された症候性低血糖、無症候性低血糖、症候性の可能性がある低血糖、夜間低血糖)、試験薬投与中に発現した有害事象、重篤な有害事象、バイタルサイン、臨床検査値および 12 誘導心電図による安全性の評価
投与症例数	210 例 (トホグリフロジン群：140 例、プラセボ群：70 例)

安全性解析対象症例数	210 例（トログリフロジン群：140 例、プラセボ群：70 例）
有効性解析対象症例数	210 例（トログリフロジン群：140 例、プラセボ群：70 例）
備考	

表 6 製造販売後臨床試験 II（DEBT02）の概要

GLP-1 受容体作動薬で治療中の 2 型糖尿病患者を対象としたトログリフロジン併用による製造販売後臨床試験	
目的	GLP-1 受容体作動薬で単剤治療中の 2 型糖尿病患者に対し、トログリフロジン 20 mg/日を 52 週間併用投与した際の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性
有効性に関する検討事項	GLP-1 受容体作動薬併用時の有効性
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象患者	GLP-1 受容体作動薬で単剤治療中の 2 型糖尿病患者
実施期間	平成 27 年 8 月～平成 29 年 5 月
用法・用量	トログリフロジンとして 20 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。
観察期間	52 週間
予定症例数	65 例
評価項目	【安全性】 試験薬（トログリフロジン）投与後に発現した有害事象及び副作用発現の有無 【有効性】 投与開始 52 週後までの HbA1c 値のベースラインからの変化量
投与症例数	67 例
安全性解析対象症例数	67 例
有効性解析対象症例数	67 例
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 7 及び表 8 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 7 医療従事者向け資材の概要

医療従事者向け資材（適正使用のお願い）の作成と提供	
目的	本剤の適正使用に関する医療従事者の理解を促すため。
安全性検討事項	低血糖、多尿・頻尿、体液量減少に関連する事象、性器感染、尿路感染、ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）、体重減少の安全性への影響、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
具体的な方法	・医療機関に対し、医薬情報担当者による医療従事者向け資材を活用した情報提供を行う。 ・PMDA ホームページ及び企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成 26 年 5 月～継続中
備考	

表 8 患者向け資材の概要

患者向け資材（デベルザ錠 20mg を服用される患者さんへ）の作成と提供、	
目的	本剤の適正使用に関する患者の理解を促すため。
安全性検討事項	低血糖、多尿・頻尿、体液量減少に関連する事象、性器感染、尿路感染、ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）、高齢者への投与時の安全性
具体的な方法	・医療機関に対し、医薬情報担当者による情報提供を行い、患者への説明用に資材の活用を依頼する。 ・PMDA ホームページ及び企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成 26 年 5 月～継続中
備考	・アブルウェイ錠においても患者向け資材を作成し提供していたが、アブルウェイ錠は承認整理された（令和 4 年 4 月 8 日）。

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査 I（長期使用）における発現状況は、表 9 のとおりであった。特定使用成績調査 I（長期使用）における副作用発現割合は、12.6%（846/6,711 例）であり、承認時までの国内臨床試験（試験名：BC21587、CSG003JP、CSG004JP、CSG005JP、CSG006JP）を併合した副作用発現割合 37.5%（397/1,060 例）を上回らなかった。承認時の副作用発現状況と比べ、副作用の種類に大きな違いはなく、発現頻度及び重篤度について臨床上的懸念となる事項もなく、本調査で設定した安全性検討事項（骨折、悪性腫瘍及び心血管系疾患以外）は添付文書において注意喚起済みであることから、追加の安全対策は不要と考えた。骨折 2 例ではいずれも骨粗鬆症を有しており、患者要因の影響の可能性が考えられた。悪性腫瘍については、特定の腫瘍が多く認められる傾向はなかったこと、心血管系疾患については、長期投与により副作用発現が高まる傾向はなかったことから、特段の対応をする必要はないと考えた。

表 9 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

	I（長期使用）	
	重篤 発現症例数 (発現割合%)	非重篤 発現症例数 (発現割合%)
安全性解析対象症例数	6,711	
副作用発現症例数	846	
副作用発現割合	12.6%	
安全性検討事項	重篤 発現症例数 (発現割合%)	非重篤 発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク		
低血糖 <sup>※1</sup>	6 (0.1)	56 (0.8)
多尿・頻尿 <sup>※2</sup>	0	90 (1.3)
体液量減少に関連する事象 <sup>※3</sup>	18 (0.3)	117 (1.7)
尿路感染 <sup>※4</sup>	6 (0.1)	85 (1.3)
性器感染 <sup>※5</sup>	0	117 (1.7)
ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む） <sup>※6</sup>	1 (0.0)	16 (0.2)
重要な潜在的リスク		
体重減少の安全性への影響 <sup>※7</sup>	3 (0.0)	17 (0.3)
腎障害 <sup>※8</sup>	7 (0.1)	47 (0.7)
骨折 <sup>※9</sup>	0	2 (0.0)
悪性腫瘍 <sup>※10</sup>	11 (0.2)	0
心血管系疾患 <sup>※11</sup>	18 (0.3)	24 (0.4)

MedDRA/J ver.22.0

各リスクの定義に該当する MedDRA/J は下記のとおり。

※1SMQ 低血糖（狭域）に包含される PT

※2PT 夜間頻尿、頻尿、多尿、尿量増加

※3SMQ 脱水（広域）に包含される PT、PT 血中尿素増加、脳梗塞、便秘、意識レベルの低下、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン増加、血液濃縮、心筋梗塞、赤血球増加症、赤血球数増加、熱中症、出血性腸憩室、ケトアシドーシス、失神、意識消失、ラクナ梗塞

※4PT 細菌尿、膀胱炎、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、敗血症、敗血症性ショック、尿道炎、尿路感染、尿中白血球、尿中赤血球、膀胱炎様症状、細菌性膀胱炎、出血性膀胱炎

※5PT カンジダ性龟头炎、龟头包皮炎、性器カンジダ症、陰部ヘルペス、陰茎潰瘍形成、前立腺炎、陰部そう痒症、膣感染、外陰部炎、外陰部腫カンジダ症、性器感染、外陰腫そう痒症、女性性器感染、外陰部びらん、カンジダ感染、外陰腫の炎症、性器発疹、真菌性性器感染

※6PT 糖尿病性ケトアシドーシス、ケトアシドーシス、アセトン血症、ケトシス、血中ケトン体増加、尿中ケトン体陽性、尿中ケトン体

※7PT 食欲減退、栄養補給障害、体重減少、脂肪組織減少、筋力低下

※8SMQ 蛋白尿（広域）、腎血管障害（広域）、急性腎不全（広域）、慢性腎臓病（広域）に包含される PT 及び PT 尿沈査異常、腎障害

※9SMQ 骨粗鬆症/骨減少症（広域）に包含される PT

※10SOC 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）に包含される PT、ただし良性腫瘍を除く

※11SOC 心臓障害に包含される PT、PT 心拍数増加

重要な不足情報のうち、高齢者への投与時の安全性について、特定使用成績調査 II（高齢者）における副作用発現割合は 18.0%（272/1,507 例）であり、主な副作用（副作用発現割合 1%以上の

もの)の発現状況は、頻尿 2.2% (33/1,507 例)、脱水 1.7% (26/1,507 例)、低血糖及び膀胱炎各 1.1% (16/1,507 例)であった。承認時までの国内臨床試験におけるこれらの副作用発現割合は頻尿 7.5% (80/1,060 例)、脱水 0.2% (2/1,060 例)、低血糖 3.6% (38/1,060 例)、膀胱炎 1.8% (19/1,060 例)であり、脱水は承認時と比較して発現割合が高かった。脱水がみられた 26 例のうち、重篤な症例は 4 例あり、これらの転帰は回復 3 例、未回復 1 例であった。未回復の 1 例は、糖尿病性腎症の合併症を有しており、腎機能低下による尿の濃縮力低下及びトログリフロジンの浸透圧利尿作用による尿量増加が原因で、頻尿や脱水を引き起こしやすくなったことが影響していると考えた。

高齢者は脱水への感受性が低下しており、多尿・頻尿による脱水症状の認知が遅れ、重症化するおそれがあるが、高齢者に対する本剤使用による脱水に関しては現行添付文書で注意喚起していることから、新たな対応は不要と判断した。

また、特定使用成績調査 I (長期使用)における副作用発現割合は表 10 のとおりで、高齢者 (65 歳以上)、非高齢者 (65 歳未満)、後期高齢者 (75 歳以上)及び非後期高齢者 (75 歳未満)で、副作用発現割合に違いはなく、高齢者及び後期高齢者で著しく高く発現した副作用や重篤な副作用はなかった。

表 10 特定使用成績調査 I (長期使用)における副作用発現割合

対象者	高齢者 (65 歳以上)	非高齢者 (65 歳未満)	後期高齢者 (75 歳以上)	非後期高齢者 (75 歳未満)
副作用発現割合	13.7% (260/1,897 例)	12.2% (568/4,814 例)	12.6% (62/493 例)	12.6% (784/6,218 例)

重要な不足情報である、肝機能障害患者<sup>1)</sup>及び腎機能障害患者<sup>1)</sup>に関して、特定使用成績調査 (長期使用) I における副作用発現割合は、表 11 のとおりであった。肝機能障害を有する患者の副作用発現割合は、肝機能が正常な患者の副作用発現割合 11.5% (526/4,566 例)と比較して高かったが、肝機能障害を有する患者において著しく高く発現していた副作用や重篤な副作用はなかったことから、新たな対応は不要と判断した。腎機能障害を有する患者の副作用発現割合は、腎機能が正常な患者の副作用発現割合 10.8% (474/4,379 例)と比較して高く、脱水、頻尿、口渇の副作用発現割合が高い傾向が認められた。本剤の添付文書では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を記載し注意喚起していることから、今後も継続して添付文書を通じた注意喚起をすることが重要であると考えた。

表 11 肝機能障害又は腎機能障害を有する患者の副作用発現割合

障害の有無/障害の程度	肝機能障害	腎機能障害
正常 (障害なし)	11.5% (526/4,566例)	10.8% (474/4,379例)
障害あり	15.4% (299/1,947例)	16.4% (353/2,154例)

<sup>1)</sup> 肝・腎機能の評価は以下の基準を参考にして、臨床検査値、患者の症状等を総合的に担当医師が判断する。  
肝機能障害患者：臨床検査値だけでは個々の患者の状態を十分反映しえないことから、臨床検査値、医薬品等の副作用の重篤度分類 (薬安 80 号) 及び患者の症状等を総合的に判断し担当医師が重症度 (正常、軽度、中等度、高度) の判定を行う。

肝機能障害の程度	軽度	中等度	高度
総ビリルビン (mg/dL)	1.6以上～3.0未満	3.0以上～10未満	10 以上
AST (GOT) (IU/L)	50以上～100未満	100以上～500未満	500 以上
ALT (GPT) (IU/L)	50以上～100未満	100以上～500未満	500 以上

腎機能障害患者：eGFR (年齢、性別、血清クレアチニン値から算出) (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) の値から、90以上：正常、60以上90未満：軽度、30以上60未満：中等度、30未満：高度とする。

(参考：日本腎臓学会編CKD 診療ガイド2012)

障害の有無/障害の程度	肝機能障害	腎機能障害
軽度障害	15.2% (264/1,735例)	15.5% (258/1,667例)
中等度障害	16.9% (35/207例)	19.8% (94/476例)
高度障害	0% (0/5例)	9.1% (1/11例)

なお、重要な潜在的リスクである「下肢切断」については、本調査の安全性検討事項として設定せず、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集した。その結果、再審査期間中に副作用症例報告が1件あったが、本剤の投与日等が不明で、情報不足により評価が困難な症例報告であった。

#### 4.2 製造販売後臨床試験Ⅰ (TOFOGL07061)

16週間の二重盲検での試験薬投与中の期間において、副作用発現割合は、トホグリフロジン群 41.4% (58/140例)、プラセボ群 22.9% (16/70例) であった。副作用発現割合が高かった事象は低血糖で、トホグリフロジン群 27.1% (38/140例) 及びプラセボ群 15.7% (11/70例) であった。

52週間の試験薬投与中の期間において、トホグリフロジン群の副作用発現割合は 55.0% (77/140例) であった。副作用発現割合が高かった事象は低血糖で、トホグリフロジン群 37.9% (53/140例) であった。低血糖については、添付文書において注意喚起しており、新たな対応は不要と考えた。

52週間の試験薬投与中の期間において、トホグリフロジン投与による安全性プロファイルは、16週間の二重盲検期におけるトホグリフロジン投与中の期間とおおむね一致しており、52週にわたるトホグリフロジン投与の忍容性は良好であった。試験期間を通して、死亡はいずれの投与群にもみられなかった。

インスリン製剤併用製造販売後臨床試験において、トホグリフロジン投与による安全性はおおむね良好であった。

#### 4.3 製造販売後臨床試験Ⅱ (DEBT02)

本試験での副作用発現割合は25.4% (17/67例) であり、主な副作用 (2.0%以上) は、口渇6.0% (4/67例)、便秘、脱水及び頻尿各4.5% (3/67例) であった。これらの副作用は添付文書において注意喚起しており、新たな対応は不要と考えた。また、トホグリフロジン投与期間中に発現した重篤な副作用は脳幹梗塞1例 (転帰は軽快) であった。本試験において死亡例は認められず、臨床検査値及びバイタルサイン等において特記すべき変動を示した項目はなかった。

GLP-1 受容体作動薬併用製造販売後臨床試験において临床上重大な副作用の発現状況がトホグリフロジンに起因して大きく変わる傾向は認められず、安全性に問題はないと考えた。

#### 4.4 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した副作用は、未知<sup>2)</sup>・重篤 276例 335件、既知<sup>3)</sup>・重篤 127例 161件、未知・非重篤 786例 953件であった<sup>4)</sup>。感染症報告はなかった。

<sup>2)</sup> 添付文書の記載から予測できない副作用

<sup>3)</sup> 添付文書の記載から予測できる副作用

<sup>4)</sup> テベルザ錠及びアブルウェイ錠の両製剤の集計であるが、サノフィ (株) から興和 (株) に承継される以前の情報については、製品名が特定されていない症例があり、この場合は興和 (株) とサノフィ (株) がそれぞれテベルザ錠、アブルウェイ錠として評価していたことから、それらの症例の中に重複症例が存在していた可能性がある。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない本剤の副作用は514例646件であり、主な副作用<sup>5)</sup>は表12のとおりであった。いずれの副作用に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

表12 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	514	646	138	169	386	477
神経系障害	61	61	39	39	22	22
脳梗塞	19	19	17	17	2	2
ラクナ梗塞	6	6	6	6	0	0
心臓障害	38	40	23	23	15	17
急性心筋梗塞	11	11	11	11	0	0
心筋梗塞	5	5	5	5	0	0
胃腸障害	54	57	8	8	46	49
悪心	21	21	0	0	21	21
肝胆道系障害	28	30	9	10	20	20
肝機能異常	20	20	5	5	15	15
皮膚および皮下組織障害	59	62	6	6	53	56
蕁麻疹	15	17	0	0	15	17
腎および尿路障害	49	53	9	11	41	42
尿閉	8	8	5	5	3	3
臨床検査	83	96	2	2	81	94
血中尿素増加	18	19	0	0	18	19
グリコヘモグロビン増加	12	12	1	1	11	11

MedDRA/J version 24.1

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 特定使用成績調査 I（長期使用）

本調査における HbA1c 値の推移は表13のとおりであった。承認時の国内第Ⅲ相単独療法長期投与試験（CSG004JP 試験）における HbA1c 値の投与前  $7.83 \pm 0.96\%$  から投与 52 週時までの変化量は  $-0.67 \pm 0.67\%$  であり、本調査における HbA1c 値低下量  $-0.68 \pm 1.34\%$  は承認時単独療法と比較して同程度であった。

表13 特定使用成績調査 I（長期使用）  
における HbA1c 値及びその変化量

評価時期	症例数	測定値 <sup>※1</sup> (%)	症例数	変化量 <sup>※1</sup> (%)
投与前	6,227	$8.00 \pm 1.48$	—	—
12 週後	5,463	$7.34 \pm 1.12$	5,351	$-0.66 \pm 1.13$
52 週後	4,905	$7.14 \pm 1.08$	4,767	$-0.83 \pm 1.22$
104 週後	4,255	$7.19 \pm 1.07$	4,138	$-0.76 \pm 1.29$
156 週後	3,695	$7.19 \pm 1.07$	3,598	$-0.78 \pm 1.35$
LOCF <sup>※2</sup>	6,364	$7.32 \pm 1.22$	6,158	$-0.68 \pm 1.34$

※1 平均値 ± 標準偏差 ※2 最終評価時（156 週後又は中止時）

表14 特定使用成績調査 II（高齢者）  
における HbA1c 値及びその変化量

評価時期	症例数	測定値 <sup>※1</sup> (%)	症例数	変化量 <sup>※1</sup> (%)
投与前	1,341	$7.65 \pm 1.35$	—	—
4 週後	1,097	$7.44 \pm 1.24$	1,058	$-0.25 \pm 0.65$
12 週後	1,149	$7.21 \pm 1.07$	1,105	$-0.43 \pm 0.95$
24 週後	901	$7.16 \pm 1.01$	871	$-0.51 \pm 1.01$
36 週後	827	$7.19 \pm 1.12$	787	$-0.48 \pm 1.03$
52 週後	815	$7.04 \pm 1.01$	789	$-0.58 \pm 1.00$
LOCF <sup>※2</sup>	1,399	$7.16 \pm 1.16$	1,323	$-0.46 \pm 1.01$

※1 平均値 ± 標準偏差 ※2 最終評価時（52 週後又は中止時）

<sup>5)</sup> 総計で 10 例以上発現した副作用、あるいは重篤な事象で 5 例以上発現した副作用をまとめた

## 5.2 特定使用成績調査Ⅱ（高齢者）

本調査における HbA1c 値の推移は表 14 のとおりで、最終評価時の HbA1c 値の変化量は  $-0.46 \pm 1.01\%$  であった（平均年齢  $72.4 \pm 6.0$  歳）。承認時の国内第Ⅲ相単独療法長期投与試験（CSG004JP 試験、平均年齢  $58.7 \pm 10.4$  歳）の結果（投与 52 週時までの変化量： $-0.67 \pm 0.67\%$ ）と比較すると、本調査における HbA1c 低下量は承認時単独療法と比較して小さかった。本調査は併用薬を特段制限していない日常診療における調査であり、本調査の HbA1c 評価症例 1,341 例中 745 例が、効果が減弱すると考えられる腎機能障害を有していること等が、その要因であると考えられる。添付文書において腎機能に障害がある患者では本剤の効果が減弱する可能性があることを注意喚起していることから、新たな対応は必要ないと判断した。

## 5.3 製造販売後臨床試験Ⅰ（TOFOGL07061）

本試験における HbA1c 値及び投与前からの HbA1c 値の変化量の結果は、表 15 のとおりであった。インスリン製剤の単剤治療中の 2 型糖尿病患者に対し、プラセボ群と比較して本剤を併用投与した群では HbA1c 値の低下が確認された。

表 15 インスリン製剤併用下における HbA1c 値及びその変化量

項目	プラセボ群			トグリフロジン群		
	症例数	測定値 (%) <sup>※1</sup>	変化量 (%) <sup>※2</sup>	症例数	測定値 (%) <sup>※1</sup>	変化量 (%) <sup>※2</sup>
本剤投与開始時	70	$8.40 \pm 0.65$	—	140	$8.53 \pm 0.76$	—
16 週後	66	$8.74 \pm 0.91$	$0.48 \pm 0.09$	135	$7.80 \pm 0.85$	$-0.59 \pm 0.07$

<sup>※1</sup> 平均値±標準偏差

<sup>※2</sup> 調整最小二乗平均値±標準誤差（Mixed Model with Repeated Measurements を用いて解析）

## 5.4 製造販売後臨床試験Ⅱ（DEBT02）

本試験における HbA1c 値及び投与前からの HbA1c 値の変化量の結果は、表 16 のとおりであった。GLP-1 受容体作動薬で単剤治療中の 2 型糖尿病患者に対し、本剤を 52 週間併用投与した際に HbA1c 値が速やかに低下し 4 週以降安定して推移することが確認された。

表 16 GLP-1 受容体作動薬併用下における HbA1c 値及びその変化量

評価時期	症例数	測定値 (%) <sup>※1</sup>	変化量 (%) <sup>※1</sup>
本剤投与開始時	67	$8.57 \pm 1.04$	—
4 週後	66	$8.22 \pm 0.98$	$-0.37 \pm 0.45$
8 週後	66	$7.99 \pm 0.89$	$-0.59 \pm 0.66$
16 週後	64	$8.00 \pm 0.94$	$-0.60 \pm 0.85$
24 週後	63	$7.91 \pm 0.83$	$-0.67 \pm 0.82$
32 週後	63	$7.78 \pm 0.76$	$-0.79 \pm 0.79$
40 週後	63	$7.82 \pm 0.81$	$-0.75 \pm 0.79$
52 週後	63	$7.97 \pm 0.94$	$-0.61 \pm 0.96$
LOCF <sup>※2</sup>	67	$7.98 \pm 1.02$	$-0.59 \pm 0.99$

<sup>※1</sup> 平均値±標準偏差

<sup>※2</sup> 最終評価時（52 週後又は中止時）

## 6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報、安全性速報、回収及び出荷停止等はなかった。

再審査期間中において、表 17 に示す外国の措置報告 4 件があった。研究報告はなかった。情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 17 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	米国食品医薬品局 (FDA)、欧州医薬品庁 (EMA) 及びカナダ保健省 (Health Canada) による SGLT2 阻害剤の添付文書の追記 (ケトアシドーシス等) に関する措置報告 (4 件*)
研究報告	該当なし
備考	*アプルウェイ錠による報告を含む

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

以上