ルセフィ錠 2.5mg

ルセフィ錠 5mg

ルセフィ OD フィルム 2.5mg

に関する資料

大正製薬株式会社

再審査資料概要

ルセフィ錠 2.5 mg、5 mg
ルセフィ OD フィルム 2.5 mg

大正製薬株式会社

略語一覧

略号	略していない表現又は説明
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
AUC	area under the plasma concentration-time curve
BG	ビグアナイド薬（biguanide）
BMI	Body Mass Index（kg/m^2）
CGM	持続血糖測定（continuous glucose monitoring）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
COPD	慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease）
CPR	C-ペプチド（C-peptide immunoreactivity）
CT	コンピュータ断層撮影（Computed Tomography）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4（dipeptidyl peptidase-4）
DPP-4i	DPP-4 阻害薬（dipeptidyl peptidase-4 inhibitor）
eGFR	推算糸球体濾過量（$mL/min/1.73\ m^2$）（estimated glomerular filtration rate）
GK	Goto-Kakizaki
Glinide	速効型インスリン分泌促進薬
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide-1）
HbA1c	ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c）
HLGT	高位グループ語（high level group term）
HLT	高位語（high level term）
HOMA-R	HOMA-R 指数（homeostasis model assessment for insulin resistance） インスリン抵抗性を示す指標
HOMA-β	HOMA-β 指数（homeostasis model assessment for beta cell function） インスリン分泌機能を示す指標
IC_{50}	50%阻害濃度（50% inhibitory concentration）
Ki	阻害定数（kinetic constant for inhibitor）
LLT	下層語（lowest level term）
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版（medical dictionary for regulatory Activities）
MRI	磁気共鳴画像診断（Magnetic Resonance Imaging）

n	例数
NGSP	全米グリコヘモグロビン標準化プログラム（National Glycohemoglobin Standardization Program）
OD	口腔内で崩壊する（oral disintegration）
PT	基本語（preferred term）
SGLT	ナトリウム-グルコース共輸送体（sodium glucose cotransporter）
SMQ	MedDRA 標準検索式（standardised MedDRA queries）
SOC	器官別大分類（system organ class）
STZ	ストレプトゾシン（streptozocin）
SU	スルホニルウレア薬（sulfonylurea）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time to maximum plasma concentration）
tPA	組織型プラスミノーゲン活性化因子（tissue plasminogen activator）
TZD	チアゾリジン薬（thiazolidinedione）
UGT	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素（uridine disphosphate glucuronosyltransferase）
α-GI	α-グルコシダーゼ阻害薬（α-glucosidase inhibitor）

目次

1. 資料概要

1.1. 再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要については別紙様式 1 に記載のとおり。

1.2. 承認時の状況

1.2.1. 作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1. 作用機序

腎臓の近位尿細管においてグルコースの再吸収を担うナトリウム-グルコース共輸送体 2（SGLT2）の活性を阻害し、血中の過剰なグルコースを尿中に排泄することで血糖値を低下させる[1),2)]。

1.2.1.2. 薬効を裏付ける試験成績

(1) SGLT2 阻害作用

ヒト SGLT2 を介したグルコース取り込み活性（SGLT2 過剰発現細胞）を選択的に阻害した（Ki 値：1.1 nmol/L）[3),4)]（*in vitro*）。

(2) 尿糖排泄作用

肥満 2 型糖尿病モデル（Zucker Fatty ラット及び db/db マウス）において、単回経口投与により尿糖排泄量（投与後 8 又は 24 時間）を増加させた[2),5)]。また、非肥満 2 型糖尿病モデル（GK ラット）において、20 週間の混餌投与により尿糖排泄量（投与後 24 時間）を増加させた[6)]。

2 型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg、5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間朝食前に経口投与した。ルセオグリフロジンはプラセボに比べ投与後 24 時間までの尿糖排泄量を増加させた[7)]。

(3) 血糖降下作用

肥満 2 型糖尿病モデル（Zucker Fatty ラット）において、単回経口投与により糖負荷後の血糖値上昇を抑制した[2)]。また、肥満 2 型糖尿病モデル（db/db マウス）において、4 週間の 1 日 1 回反復経口投与により糖化ヘモグロビンのベースラインからの変化量を低下させた[8)]。さらに、非肥満 2 型糖尿病モデル（GK ラット）において、20 週間の混餌投与により糖化ヘモグロビン値を低下させた[6)]。

2 型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン 2.5 mg、5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間朝食前に経口投与したところ、ルセオグリフロジンはプラセボに比べ朝食、昼食及び夕食の各食後 4 時間における血糖値 AUC、並びに空腹時血糖値を改善させた[7)]。

1.2.2. 薬物動態

1.2.2.1. 血中濃度

(1) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

①単回投与

健康成人男性（9 例）にルセオグリフロジン 2.5 mg を空腹時単回経口投与したときの未変化体及び活性代謝物 M2 の薬物動態パラメータは以下のとおりであった（表 1.2.2-1）[9]。

表 1.2.2-1 単回投与時の未変化体及び M2 の薬物動態パラメータ

投与量	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
2.5 mg (n=9)	未変化体	100 ± 22.3	1.11 ± 0.546	11.2 ± 1.05	1000 ± 163
	M2	3.98 ± 0.538	5.44 ± 4.21	13.4 ± 1.11	122 ± 15.9

平均値 ± 標準偏差

②生物学的同等性

健康成人男性にルセフィ OD フィルム 2.5 mg（水なし又は水 150 mL で服用）1 枚とルセフィ錠 2.5 mg（水 150 mL で服用）1 錠をクロスオーバー法によりそれぞれ空腹時単回経口投与したとき、ルセフィ OD フィルム 2.5 mg は、水なし又は水で服用した場合のいずれにおいても、ルセフィ錠 2.5 mg と生物学的に同等であることが確認された[10]。

2) 2 型糖尿病患者

2 型糖尿病患者にルセオグリフロジン 2.5 mg 又は 5 mg を 1 日 1 回 7 日間食前反復経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。なお、7 日目の AUC_{0-24h} から算出した活性代謝物 M2 の未変化体に対するモル比は、2.5 mg 及び 5 mg においてそれぞれ 14.0 %及び 14.8%であった（表 1.2.2-2）[7]。

表 1.2.2-2 反復投与時の未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	投与日数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC[a)] (ng･h/mL)
2.5 mg (n=8)	1日目	119 ± 27.0	0.625 ± 0.354	9.24 ± 0.928	864 ± 132
	7日目	136 ± 42.0	1.00 ± 0.886	9.20 ± 0.710	899 ± 148
5 mg (n=8)	1日目	243 ± 45.7	0.625 ± 0.231	8.96 ± 1.11	1690 ± 271
	7日目	299 ± 50.3	0.688 ± 0.259	9.54 ± 1.26	1880 ± 318

平均値 ± 標準偏差

a）1日目は$AUC_{0-\infty}$、7日目はAUC_{0-24h}

(2) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人男性（9 例）にルセオグリフロジン 2.5 mg を空腹時、朝食 5 分前（食前）又は食事 30 分後（食後）に単回経口投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、食後／食前で 0.790［0.670, 0.933］及び 0.986［0.958, 1.01］、空腹時／食前で 0.922［0.781, 1.09］及び 0.980［0.953, 1.01］、食後／空腹時で 0.857［0.726, 1.01］及び 1.01［0.977, 1.04］、食前／空腹時で 1.08［0.919, 1.28］及び 1.02［0.991, 1.05］であった[9)]。

2) 併用薬の影響

健康成人男性にルセオグリフロジンと各種薬剤を併用投与した場合、薬物動態パラメータへの影響は以下のとおりであった（表 1.2.2-3）[11),12),13)]。

表 1.2.2-3　併用薬による薬物動態への影響

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	測定対象	幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）	
				C_{max}比［90%信頼区間］	$AUC_{0-\infty}$比［90%信頼区間］
グリメピリド	1 mg 単回	5 mg 単回	ルセオグリフロジン（n＝12）	1.00［0.898, 1.12］	1.00［0.977, 1.03］
			グリメピリド（n＝12）	1.03［0.949, 1.12］	1.07［1.04, 1.10］
メトホルミン	250 mg 単回	5 mg 単回	ルセオグリフロジン（n＝12）	0.925［0.845, 1.01］	0.985［0.964, 1.01］
			メトホルミン（n＝12）	0.999［0.897, 1.11］	1.04［0.953, 1.14］
ボグリボース	0.2 mg 1日3回 7日間	5 mg 単回	ルセオグリフロジン（n＝12）	1.09［0.984, 1.21］	0.999［0.957, 1.04］
ミグリトール	50 mg 単回	5 mg 単回	ルセオグリフロジン（n＝12）	0.851［0.761, 0.952］	0.953［0.931, 0.975］
			ミグリトール（n＝12）	1.02［0.915, 1.14］	1.04［0.938, 1.16］
ピオグリタゾン	30 mg 1日1回 7日間	5 mg 単回	ルセオグリフロジン（n＝12）	1.16［1.04, 1.30］	0.939［0.897, 0.982］
			ピオグリタゾン（n＝12）	0.884［0.746, 1.05］	0.896※［0.774, 1.04］
			ピオグリタゾン代謝物M-Ⅲ（n＝12）	1.04［0.973, 1.11］	1.01※［0.945, 1.07］
			ピオグリタゾン代謝物M-Ⅳ（n＝12）	1.01［0.947, 1.07］	1.03※［0.977, 1.09］
シタグリプチン	50 mg 単回	5 mg 単回	ルセオグリフロジン（n＝12）	0.967［0.914, 1.02］	0.986［0.948, 1.03］
			シタグリプチン（n＝12）	0.983［0.922, 1.05］	1.03［1.01, 1.05］
フロセミド	40 mg 1日1回 4日間	5 mg 単回	ルセオグリフロジン（n＝12）	1.07［0.980, 1.17］	1.13［1.08, 1.18］
			フロセミド（n＝12）	1.36［1.19, 1.54］	1.14※［1.07, 1.21］
ヒドロクロロチアジド	25 mg 1日1回 4日間	5 mg 単回	ルセオグリフロジン（n＝12）	1.16［1.04, 1.31］	1.11［1.07, 1.16］
			ヒドロクロロチアジド（n＝12）	1.09［0.974, 1.23］	1.11※［1.08, 1.15］

※：AUC_{0-24h}

1.2.2.2. 吸収

［^{14}C］ルセオグリフロジンを雌雄ラット、雄性イヌ及び雄性サルに単回経口及び単回静脈内投与したときの血漿中総放射能の $AUC_{0-\infty}$比から算出した吸収率は、雄性ラットで 95.1%、雌性ラットで 89.2%、雄性イヌで 86.3%、雄性サルで 91.2%といずれも良好であった[14]。

ルセオグリフロジンを単回経口及び単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の $AUC_{0-\infty}$から算出したバイオアベイラビリティは、雄性ラット、雌性ラット及び雄性イヌにおいて、それぞれ 35.3%、58.2%及び 92.7%であった[15]。

なお、ヒトにおける該当資料はない。

1.2.2.3. 分布

(1) 組織移行性

［^{14}C］ルセオグリフロジンを雄性ラットに単回経口投与したとき、放射能は速やかに全身に分布し、ほとんどの組織で投与後 1 時間に最高濃度を示した。血漿中に比べて高い放射能濃度を示した組織は、小腸、胃、腎臓及び肝臓であった。一方、中枢神経系及び精巣の放射能濃度は血漿の 1/5 未満であった。投与後 168 時間の放射能は多くの組織で検出限界未満となり、顕著な残留性を示す組織はなかった[16]。

なお、ヒトにおける該当資料はない。

(2) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿中における *in vitro* 蛋白結合率は、ルセオグリフロジン 50～5000 ng/mL の濃度範囲で、96.0～96.3%であり、薬物濃度によらず一定であった。またヒト血漿中の主な結合蛋白は血清アルブミンと考えられた[17),18)]。

1.2.2.4. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男性にルセオグリフロジン 25 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿及び尿中の主要代謝物は *O*-脱エチル体（M2）、未変化体のグルクロン酸抱合体（M8）、M2 のグルクロン酸抱合体（M12）及びエチル基末端の水酸化ののち酸化されたカルボン酸体（M17）であると推定された[19)]。なお、定常状態におけるヒト血漿中 M2 及び M17 濃度の AUC_{0-24h} のモル比は、未変化体のそれぞれ 12.0～14.8%及び 5.71～7.43%であった[20),21)]。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

ルセオグリフロジンの代謝には主として CYP3A4/5、CYP4A11、CYP4F2、CYP4F3B 及び UGT1A1 が関与することが示された（*in vitro*）[22]。

また、ルセオグリフロジンは CYP2C19 に対して弱い阻害作用（IC_{50} 値：58.3 μmol/L）を示したが、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する阻害作用は示さなかった（IC_{50} 値：>100 μmol/L）（*in vitro*）[23]。ルセオグリフロジンは CYP1A2 及び CYP2B6 に対して誘導作用を示さず、CYP3A4 に対し弱い誘導作用を示したが（*in vitro*）[23]、2 型糖尿病患者において尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール濃度を指標として検討した結果、CYP3A4 を誘導しなかった（外国人データ）[11),24)]。

(3) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

主要代謝物である M2 は SGLT2 阻害作用を有する活性代謝物であり、ヒト SGLT2 を介したグルコース取り込み活性（SGLT2 過剰発現細胞）に対する未変化体及び M2 の IC_{50} 値はそれぞれ 2.26 及び 4.01 nmol/L であった（*in vitro*）[25]（血漿中代謝物濃度の $AUC_{0\text{-}24h}$ における比率については、「1.2.2.4. 代謝　(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）。

1.2.2.5. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

健康成人及び 2 型糖尿病患者にルセオグリフロジンを経口投与したとき、尿中から未変化体及び代謝物が排泄された（「1.2.2.5. 排泄　(2) 排泄率」の項参照）。

(2) 排泄率

1) 健康成人

健康成人男性（9 例）にルセオグリフロジン 2.5 mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後 72 時間までの未変化体及び M2 の尿中排泄率（平均値）はそれぞれ 4.47%、10.3%であった[9)]。

2) 2 型糖尿病患者

2 型糖尿病患者（8 例）にルセオグリフロジン 2.5 mg 又は 5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、投与 1 日目及び 7 日目の未変化体及び M2 の 1 日尿中排泄率は、以下のとおりであった（表 1.2.2-4）[7),21)]。

表 1.2.2-4　反復投与時の未変化体及び M2 の尿中排泄率

投与量	投与日数	1日尿中排泄率（投与量に対する%）[a)]	
		未変化体	M2
2.5 mg（n=8）	1日目	4.51	6.72
	7日目	4.79	11.2
5 mg（n=8）	1日目	4.11	6.70
	7日目	4.56	11.6

平均値
a）投与後0～24時間

1.2.2.6.　特定の背景を有する患者

(1)　腎機能障害患者

腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者及び正常腎機能を有する 2 型糖尿病患者にルセオグリフロジン 5 mg を単回経口投与したとき、C_{max} は腎機能の低下に伴い低下する傾向を示した（表 1.2.2-5）[26),27)]。

表 1.2.2-5　単回投与時の未変化体の薬物動態パラメータ及び尿糖排泄量

腎機能障害の程度［eGFR］[b)]		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	尿糖排泄量[a)] (g)
正常［90以上］（n=11）		272 ± 86.4	0.545 ± 0.151	10.4 ± 0.832	2010 ± 508	88.3 ± 36.9
軽度［60～89］（n=17）		244 ± 53.4	1.01 ± 1.43	10.9 ± 0.752	2070 ± 395	69.7 ± 19.1
中等度	［45～59］（n=10）	252 ± 67.5	0.650 ± 0.337	11.2 ± 2.68	2160 ± 878	57.3 ± 14.9
	［30～44］（n=13）	211 ± 62.5	1.58 ± 3.16	11.0 ± 1.49	2060 ± 414	35.3 ± 10.8
重度［15～29］（n=6）		195 ± 63.1	2.00 ± 1.64	13.1 ± 3.62	2420 ± 657	21.8 ± 7.10

平均値 ± 標準偏差
a）投与24時間後までの累積尿糖排泄量のベースライン（投与前日）からの変化量
b）推算糸球体濾過量（mL/min/1.73m^2）

(2)　肝機能障害患者

中等度までの肝機能障害患者（13 例）及び正常肝機能を有する被験者（6 例）にルセオグリフロジン 5 mg を単回経口投与したとき、軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類　Class A）群の C_{max} は正常群と同程度であったが、中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類　Class B）群では約 23%低下した[28)]。

(3) 高齢者

高齢者（65 歳以上の男女 24 例）にルセオグリフロジン 5 mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値±標準偏差）は 256 ± 63.6 ng/mL 及び 2050 ± 307 ng･h/mL であり [29]、別試験での検討から、20～40 歳の健康成人男性（8 例）にルセオグリフロジン 5 mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 205 ± 53.5 ng･h/mL 及び 1930 ± 290 ng･h/mL であった [30]。

1.2.2.7. 薬物相互作用

薬物相互作用については、「1.2.2.1. 血中濃度　(2) 食事・併用薬の影響　2) 併用薬の影響」に記載した。

1.2.3. 臨床試験成績の概要

国内で 2 型糖尿病患者を対象に実施した第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の一覧を表 1.2.3-1 に示した。

表 1.2.3-1　国内臨床試験一覧（評価資料）（1/3）

カテゴリ	試験番号	試験名	試験の目的	対象	試験デザイン	投与群	評価症例数	投与期間
単独療法試験	TS071-02-1	前期第Ⅱ相臨床試験[31),32)]	2 型糖尿病患者を対象に、本剤の用量を設定するための情報を取得することを目的として、本剤又はプラセボを 12 週間投与し、有効性及び安全性を検討する。	2 型糖尿病患者	二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較	プラセボ	54 例	12 週間
						本剤 0.5 mg	60 例	
						本剤 2.5 mg	61 例	
						本剤 5 mg	61 例	
	TS071-02-3	後期第Ⅱ相臨床試験[33),34)]	2 型糖尿病患者を対象に、本剤又はプラセボを 12 週間投与し、有効性及び安全性についての用量反応性を検討する。	2 型糖尿病患者	二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較	プラセボ	57 例	12 週間
						本剤 1 mg	55 例	
						本剤 2.5 mg	56 例	
						本剤 5 mg	54 例	
						本剤 10 mg	58 例	
	TS071-03-5	第Ⅲ相二重盲検比較試験[35),36)]	2 型糖尿病患者を対象に、本剤又はプラセボを 24 週間投与し、有効性（プラセボに対する優越性）及び安全性について検討する。	2型糖尿病患者	二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較	プラセボ	79 例	24 週間
						本剤 2.5 mg	79 例	
	TS071-03-3	単剤長期投与試験[37),38)]	食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤を 52 週間長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。	2型糖尿病患者	非盲検	本剤 2.5 mg [a)]	299 例	52 週間

表 1.2.3-1　国内臨床試験一覧（評価資料）（2/3）

カテゴリ	試験番号	試験名	試験の目的	対象	試験デザイン	投与群	評価症例数	投与期間
併用療法試験	TS071-03-1	グリメピリドとの併用長期投与試験[39),40)]	食事療法・運動療法及びグリメピリド（SU）の単独療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤を 52 週間併用投与した際の安全性及び有効性を検討する。	2型糖尿病患者	［二重盲検期］ 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較 ↓ ［非盲検期］ 非盲検	プラセボ→本剤 2.5 mg[a)]（SU 併用）	［二重盲検期］71 例 ［非盲検期］67 例	52 週間（二重盲検期 24 週間 + 非盲検期 28 週間）
						本剤 2.5 mg→本剤 2.5 mg[a)]（SU 併用）	［二重盲検期］150 例 ［非盲検期］145 例	
	TS071-03-2	経口血糖降下薬との併用長期投与試験[39),41)]	食事療法・運動療法及び経口血糖降下薬（BG、α-GI、TZD、DPP-4i、Glinide）の単独療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤を52週間併用投与した際の安全性及び有効性を検討する。	2型糖尿病患者	非盲検	本剤 2.5 mg[a)]（BG 併用）	117 例	52 週間
						本剤 2.5 mg[a)]（α-GI 併用）	105 例	
						本剤 2.5 mg[a)]（TZD 併用）	95 例	
						本剤 2.5 mg[a)] DPP-4i 併用）	111 例	
						本剤 2.5 mg[a)] Glinide 併用）	59 例	

表 1.2.3-1　国内臨床試験一覧（評価資料）（3/3）

カテゴリ	試験番号	試験名	試験の目的	対象	試験デザイン	投与群	評価症例数	投与期間
特別な患者集団を対象とした試験	TS071-03-4	腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験[42),43)]	腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象に、本剤を 52 週間長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。	腎機能障害を伴う2型糖尿病患者	［二重盲検期］ 二重盲検 無作為割付 プラセボ対照 並行群間比較 ↓ ［非盲検期］ 非盲検	プラセボ→本剤 2.5 mg[b)]	［二重盲検期］50 例 ［非盲検期］48 例	52週間 （二重盲検期24週間 ＋ 非盲検期28週間）
						本剤 2.5 mg→本剤 2.5 mg[b)]	［二重盲検期］95 例 ［非盲検期］89 例	

a) 投与 24 週時に 5 mg の投与を開始した被験者を含む
b) 投与 24 週時以降に 5 mg の投与を開始した被験者を含む

1.2.3.1. 有効性及び安全性に関する試験

TS071-02-1、TS071-02-3 は第Ⅱ相臨床試験である。TS071-02-1 は 2 型糖尿病患者、TS071-02-3 は食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした単独療法試験であり、12 週間投与のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験である。

TS071-03-1、TS071-03-2、TS071-03-3、TS071-03-4 及び TS071-03-5 は第Ⅲ相臨床試験である。TS071-03-5 及び TS071-03-3 は食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした単独療法試験であり、TS071-03-5 は 24 週間投与のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験、TS071-03-3 は 52 週間投与の非盲検試験である。

T071-03-1 及び T071-03-2 は、他の経口血糖降下薬との併用長期投与試験であり、TS071-03-1 は食事・運動療法及びグリメピリド（以下、SU）の単独療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした 52 週間投与のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（二重盲検期 24 週間、非盲検期 28 週間）であり、試験期間中は一定用法・用量の SU を継続投与した。

TS071-03-2 は食事・運動療法及び他の経口血糖降下薬（BG、α-GI、TZD、DPP-4i、Glinide）の単独療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした 52 週間投与の非盲検試験であり、試験期間中は一定用法・用量の他の経口血糖降下薬を継続投与した。

TS071-03-4 は腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした 52 週間投与のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（二重盲検期 24 週間、非盲検期 28 週間）である。

(1) 安全性

2 型糖尿病患者対象全試験併合集団（TS071-02-1、TS-071-02-3、TS071-03-1、TS071-03-2、TS071-03-3、TS071-03-4、TS071-03-5）における承認時までの副作用・感染症の発現状況については別紙様式 2 に記載のとおり。

第Ⅱ相臨床試験である TS071-02-3 では、副作用発現割合はプラセボ群で 10.5%（6/57 例）、2.5mg 群で 16.1%（9/56 例）、5 mg 群で 16.7%（9/54 例）であり、群間差は認められなかった。また、低血糖症の副作用発現割合は、プラセボ投与群、ルセオグリフロジン 2.5 mg、5 mg 群のいずれの群においても 0%であった。

第Ⅲ相臨床試験である TS071-03-5 では、副作用発現割合はプラセボ群で 2.5%（2/79 例）、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群で 7.6%（6/79 例）であり、群間差は認められなかった。なお、低血糖症の副作用発現割合は、プラセボ群で 0%（0/79 例）、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群で 1.3%（1/79 例）であった。

単独長期投与試験である TS071-03-3 での副作用発現割合は 16.7%（50/299 例）であり、低血糖症の副作用発現割合は 1.3%（4/299 例）であった。増量時の安全性について、投与 24 週以降における副作用発現割合はルセオグリフロジンを 2.5mg から 5mg への増量例で 2.2%（2/89 例）、非増量例で 5.0%（10/201 例）であり、増量の有無による顕著な差は認められなかった。

他の経口血糖降下薬との併用長期投与試験（TS071-03-1、TS071-03-2）のルセオグリフロジン 2.5 mg（5 mg への増量を含む）を 52 週間投与した群における副作用発現割合は、SU 併用時：21.3%（32/150 例）、BG 併用時：19.7%（23/117 例）、α-GI 併用時：12.4%（13/105 例）、TZD 併用時：21.1%（20/95 例）、DPP-4i 併用時：18.9%（21/111 例）、Glinide 併用時：25.4%（15/59 例）であり、低血糖症の副作用発現割合は、SU 併用時：8.7%（13/150 例）、BG 併用時：2.6%（3/117 例）、TZD 併用時：2.1%（2/95 例）、DPP-4i 併用時：0.9%（1/111 例）、Glinide 併用時：1.7%（1/59 例）であった。α-GI との併用では低血糖症は認められなかった。

腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（TS071-03-4）の副作用発現割合は、ルセオグリフロジン 2.5 mg（5 mg への増量を含む）を 52 週間継続投与した群で 25.3%（24/95 例）であり、二重盲検期（投与開始から 24 週間）ではプラセボ群で 10.0%（5/50 例）、ルセオグリフロジン 2.5 mg で 18.9%（18/95 例）であり、差は認められなかった。また、二重盲検期（投与開始から 24 週間）における低血糖症の副作用発現割合は、プラセボ群で 0.0%（0/50 例）、ルセオグリフロジン 2.5 mg で 3.2%（9/95 例）であった。

(2) 有効性

第Ⅱ相臨床試験である TS071-02-3 では、治療期終了時における投与開始時からの HbA1c 変化量のプラセボ群との差は、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群、5 mg 群でそれぞれ-0.61%、-0.68%であり、いずれもプラセボ群に対し有意な低下が認められた（P<0.001）。

第Ⅲ相臨床試験である TS071-03-5 では、治療期終了時における投与開始時からの HbA1c 変化量について、ルセオグリフロジン 2.5 mg 群のプラセボ群との差は-0.75%であり、プラセボ群に対し有意な低下が認められた（P<0.001）。

単独長期投与試験である TS071-03-3 では、投与 52 週時における投与開始時からの HbA1c 変化量は-0.50%であり、投与 2 週時より投与開始時と比較して有意な低下が認められ、投与 52 週時まで持続した。

他の経口血糖降下薬との併用長期投与試験（TS071-03-1、TS071-03-2）では、ルセオグリフロジン 2.5 mg（5 mg への増量を含む）を 52 週間投与した群における投与開始時からの HbA1c 変化量は、SU 併用時：-0.63%、BG 併用時：-0.61%、α-GI 併用時：-0.68%、TZD 併用時：-0.60%、DPP-4i 併用時：-0.52%、Glinide 併用時：-0.59%であり、投与開始時と比較して有意に低下した（いずれも P<0.001）。また、いずれの経口血糖降下薬との併用においても、投与 2 週時より投与開始時と比較して有意な低下が認められ、投与 52 週時まで持続した。

単独長期投与試験（TS071-03-3）及び他の経口血糖降下薬との併用長期投与試験（TS071-03-01、TS071-03-02）にて増量効果の検討を行った。投与 24 週以降にルセオグリフロジンを 2.5 mg から 5 mg へ増量した被験者において増量開始時と比較して血糖コントロールの改善が認められたことから、ルセオグリフロジン 2.5 mg で効果不十分な被験者は、5 mg への増量により血糖コントロールの改善が期待できると考えられた。

1.2.4. 承認条件

承認条件及び指示された承認付帯事項はなかった。

1.3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1. 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

1.3.1.1. 承認事項の一部変更

再審査期間中に承認事項の一部変更は行っていない。

1.3.1.2. 剤形追加

以下に示すとおり、OD フィルムの剤形追加を行った。

剤形　　：口腔内崩壊フィルム剤
販売名　　：ルセフィ OD フィルム 2.5 mg
申請年月日：2021 年 2 月 22 日
承認年月日：2022 年 2 月 8 日
臨床試験　：生物学的同等性試験
再審査期間：2022 年 2 月 8 日～2022 年 3 月 23 日

1.3.2. 使用上の注意の改訂の経緯

使用上の注意の改訂の経緯については別紙様式 3 に記載のとおり。

1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況については別紙様式 4 に記載のとおり。また、再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯を表 1.3.3-1 に示した。

表 1.3.3-1　医薬品リスク管理計画の変更の経緯（1/3）

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2014 年 4 月	-	-	初版作成
2014 年 4 月	安全性検討事項	重要な不足情報	医薬品安全性監視活動の内容に市販直後調査を追記
	追加の医薬品安全性監視活動	製造販売後臨床試験	「GLP-1 受容体作動薬との併用投与試験」の目標症例数変更及び設定根拠を追記
2014 年 5 月	―	―	組織体制変更
2014 年 8 月	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	通常のリスク最小化活動に「患者向医薬品ガイド」を追記
	―	―	組織体制変更
2015 年 3 月	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	「性器感染」「尿路感染」を重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更、並びにリスクとした理由、最小化活動の選択理由の一部変更
	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	「体液量減少に関連する事象」、「腎障害」、「骨折」、「悪性腫瘍」、「心血管系疾患」、「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」及び「インスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬併用時の安全性」のリスクとした理由、最小化活動の選択理由の一部変更
	追加の医薬品安全性監視活動 追加のリスク最小化活動	市販直後調査	市販直後調査終了
	―	―	組織体制変更
2015年11月	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	「ケトン体増加による影響」を重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクとし、リスク名を「ケトアシドーシス」に変更 「尿路感染」「ケトアシドーシス」のリスクとした理由、最小化活動の選択理由の一部変更

表 1.3.3-1　医薬品リスク管理計画の変更の経緯（2/3）

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2015年11月（続き）	追加の医薬品安全性監視活動	長期使用に関する特定使用成績調査	安全性検討事項の「ケトン体増加による影響」を「ケトアシドーシス」へ変更
	追加のリスク最小化活動	医療従事者向け資材の作成と提供 患者向け資材の作成と提供	実施状況に「ケトアシドーシスに関する注意事項について充足（2015年9月改訂）」を追記
2015年12月	追加の医薬品安全性監視活動 有効性に関する調査・試験の計画	製造販売後臨床試験 （2 型糖尿病患者における 24 時間血糖変動を検討する臨床試験）	製造販売後臨床試験終了
2018年8月	安全性検討事項	重要な潜在的リスク	「下肢切断」を追加
	追加のリスク最小化活動	医療従事者用情報提供資材の作成と提供 患者用情報提供資材の作成と提供	個別名称を追記
	―	―	組織体制変更
2019年3月	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	「低血糖」に製造販売後臨床試験「インスリン製剤との併用長期投与試験」及び「GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与試験」の成績を追記
	安全性検討事項	重要な不足情報	「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
	有効性に関する検討事項	製造販売後臨床試験 （インスリン製剤との併用投与試験） （GLP-1 受容体作動薬との併用投与試験）	「インスリン製剤との併用における有効性」及び「GLP-1受容体作動薬との併用における有効性」を削除
	追加の医薬品安全性監視活動 有効性に関する調査・試験の計画	製造販売後臨床試験 （インスリン製剤との併用投与試験） （GLP-1 受容体作動薬との併用投与試験）	製造販売後臨床試験終了
	追加のリスク最小化活動	医療従事者用情報提供資材の作成と提供	実施状況に「低血糖に関する注意事項について充足（2019年3月改訂）」を追記
	―	―	組織体制変更

表 1.3.3-1　医薬品リスク管理計画の変更の経緯（3/3）

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2019 年 8 月	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	「性器感染」の重要な特定されたリスクとした理由に外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）等の重篤な感染症に至る可能性を追記
	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	各項のリスクとした理由にまとめを追記
	有効性に関する検討事項	高齢者における特定使用成績調査	「使用実態下での高齢者の 2 型糖尿病患者における有効性」を削除
	追加の医薬品安全性監視活動 有効性に関する調査・試験の計画	高齢者における特定使用成績調査	特定使用成績調査終了
	追加のリスク最小化活動	医療従事者用情報提供資材の作成と提供 患者用情報提供資材の作成と提供	実施状況に「性器感染及びケトアシドーシスに関する注意事項について充足（2019 年 8 月改訂）」を追記
	－	－	組織体制変更
2020 年 9 月	追加のリスク最小化活動	医療従事者用情報提供資材の作成と提供 患者用情報提供資材の作成と提供	実施状況の記載整備
	－	－	組織体制変更
2021 年 7 月	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	特定使用成績調査終了のため、各項の医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由の変更
	有効性に関する検討事項	長期使用に関する特定使用成績調査	特定使用成績調査終了
	追加の医薬品安全性監視活動 有効性に関する調査・試験の計画	長期使用に関する特定使用成績調査	特定使用成績調査終了
	－	－	組織体制変更
2022 年 3 月	－	－	剤形追加の承認に伴い、品目の概要及び関連箇所を変更
	追加のリスク最小化活動	医療従事者用情報提供資材の作成と提供 患者用情報提供資材の作成と提供	ルセフィ OD フィルム 2.5 mg の内容を反映した資材を作成

1.3.3.1. 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要については別紙様式 5 及び 7 に記載のとおり。なお、本剤は製造販売後データベース調査を実施していないため、別紙様式 6 は作成していない。

1.3.3.2. 追加のリスク最小化計画の概要

再審査期間に実施した追加のリスク最小化活動の概要については別紙様式 8 に記載のとおり。

1.3.4. 国内における使用状況

1.3.4.1. 出荷数量の推移

再審査期間中の出荷数量の推移を表 1.3.4-1 に示した。

表 1.3.4-1 再審査期間中の出荷数量の推移

期間	出荷数量 (錠)	原体換算量 (kg)
2014 年 3 月 24 日～2014 年 9 月 23 日	[redacted]	[redacted]
2014 年 9 月 24 日～2015 年 3 月 23 日	[redacted]	[redacted]
2015 年 3 月 24 日～2015 年 9 月 23 日	[redacted]	[redacted]
2015 年 9 月 24 日～2016 年 3 月 23 日	[redacted]	[redacted]
2016 年 3 月 24 日～2017 年 3 月 23 日	[redacted]	[redacted]
2017 年 3 月 24 日～2018 年 3 月 23 日	[redacted]	[redacted]
2018 年 3 月 24 日～2019 年 3 月 23 日	[redacted]	[redacted]
2019 年 3 月 24 日～2020 年 3 月 23 日	[redacted]	[redacted]
2020 年 3 月 24 日～2021 年 3 月 23 日	[redacted]	[redacted]
2021 年 3 月 24 日～2022 年 3 月 23 日	[redacted]	[redacted]
再審査期間中の合計	[redacted]	[redacted]

1.3.4.2. 推定使用患者数の推移

再審査期間中の推定使用患者数は、以下のとおり算出した。

[redacted]

再審査期間中の推定使用患者数の推移を表 1.3.4-2 に示した。

表 1.3.4-2 再審査期間中の推定使用患者数の推移

期間	推定使用患者数
2014 年 3 月 24 日～2014 年 9 月 23 日	[redacted]
2014 年 9 月 24 日～2015 年 3 月 23 日	[redacted]
2015 年 3 月 24 日～2015 年 9 月 23 日	[redacted]
2015 年 9 月 24 日～2016 年 3 月 23 日	[redacted]
2016 年 3 月 24 日～2017 年 3 月 23 日	[redacted]
2017 年 3 月 24 日～2018 年 3 月 23 日	[redacted]
2018 年 3 月 24 日～2019 年 3 月 23 日	[redacted]
2019 年 3 月 24 日～2020 年 3 月 23 日	[redacted]
2020 年 3 月 24 日～2021 年 3 月 23 日	[redacted]
2021 年 3 月 24 日～2022 年 3 月 23 日	[redacted]
再審査期間中の合計	[redacted]

1.3.5. 外国における承認、販売状況

2022 年 12 月 5 日現在、ルセオグリフロジンは、2014 年 3 月に初めて日本で承認されて以来、タイ、マレーシア及びフィリピンの 3 ヵ国で販売されている。

承認状況を表 1.3.5-1 に示した。

表 1.3.5-1　外国における承認状況

国名	効能又は効果※	用法及び用量※	承認年月日	販売状況
タイ	成人 2 型糖尿病患者における血糖コントロールの改善 ・食事療法及び運動療法のみでは血糖コントロールが不十分な場合の単剤療法 ・食事療法及び運動療法に加え、メトホルミン、チアゾリジンジオン、スルホニル尿素、DPP-4 阻害剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、グリニド、GLP-1 受容体作動薬、インスリン製剤を含む他の血糖降下薬では血糖コントロールが不十分な場合の、これらの他の血糖降下薬との併用療法	通常、成人にはルセオグリフロジンとして 2.5 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 5 mg 1 日 1 回に増量することができる。	2017 年 5 月 23 日 2019 年 8 月 29 日	販売継続中
マレーシア	成人 2 型糖尿病患者における血糖コントロールの改善 ・メトホルミンに対する不耐性のためにメトホルミンの使用が不適切で、食事療法及び運動療法のみでは血糖コントロールが不十分な場合の単剤療法 ・食事療法及び運動療法に加え、単剤療法では血糖コントロールが不十分な場合の、インスリン製剤を含む血糖降下薬との併用療法	通常、成人にはルセオグリフロジンとして 2.5 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 5 mg 1 日 1 回に増量することができる。	2018 年 9 月 21 日 2020 年 12 月 3 日 2021 年 10 日 8 日	販売継続中
フィリピン	成人 2 型糖尿病患者の血糖コントロールにおける食事療法及び運動療法の補助的な治療	通常、成人にはルセオグリフロジンとして 2.5 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 5 mg 1 日 1 回に増量することができる。	2022 年 2 月 11 日	販売継続中

※最新の添付文書の「効能又は効果」、「用法及び用量」を記載

1.4.　安全性に関する検討

1.4.1.　副作用・感染症発現状況

本再審査申請資料で示した有害事象名は MedDRA/J ver.24.1 の PT に基づいて記載した。

同一症例に複数回数発現した同一 PT かつ同一 LLT の有害事象は、1 例 1 件として集計した。同一症例に複数回数発現した同一 PT で LLT が異なることにより新規性が異なる有害事象は、1 例 2 件として集計した。同一症例に複数回数発現した同一 PT で LLT が異なっても新規性が異ならない有害事象は、1 例 1 件として集計した。

なお、上記の集計にあたっては、原則として、①死に至るもの、②生命を脅かすもの、③先天異常・先天性欠損、④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、⑤治療のための入院又は入院期間の延長、⑥その他の医学的に重要な状態の優先順位で事象を採択した。

また、同一症例で複数の事象が発現し、その事象が別々の SOC に属する場合、SOC ごとに症例数又は件数をカウントした。

1.4.1.1. 副作用の収集状況

再審査期間中に 3695 例 4567 件の副作用情報を収集した。その内訳は、自発報告が 1840 例 2215 件、特定使用成績調査が 1485 例 1845 件、製造販売後臨床試験 121 例 192 件、文献・学会からの情報 90 例 105 件、規制情報 32 例 40 件、救済基金からの情報 2 例 3 件、その他 125 例 167 件であった。

再審査期間中に収集した SOC 別の副作用発現状況を表 1.4.1-1 に示した。

再審査期間中に収集した副作用において構成比の高い SOC 項目（構成比 10%以上）は、感染症および寄生虫症 14.01%、臨床検査 13.20%、腎および尿路障害 12.77%、代謝および栄養障害 10.58%、皮膚および皮下組織障害 10.36%の順であった。また、重篤な副作用において構成比の高い SOC 項目（構成比 10%以上）は代謝および栄養障害 21.87%、神経系障害 21.23%、感染症および寄生虫症 15.29%、心臓障害 14.01%の順であった。

表 1.4.1-1　再審査期間中に収集した器官別大分類別副作用発現状況

SOC	総計		重篤		非重篤	
	件数	構成比(%)	件数	構成比(%)	件数	構成比(%)
感染症および寄生虫症	640	14.01	72	15.29	568	13.87
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）	28	0.61	22	4.67	6	0.15
血液およびリンパ系障害	22	0.48	4	0.85	18	0.44
免疫系障害	3	0.07	1	0.21	2	0.05
内分泌障害	3	0.07	0	0.00	3	0.07
代謝および栄養障害	483	10.58	103	21.87	380	9.28
精神障害	23	0.50	4	0.85	19	0.46
神経系障害	295	6.46	100	21.23	195	4.76
眼障害	21	0.46	3	0.64	18	0.44
耳および迷路障害	13	0.28	1	0.21	12	0.29
心臓障害	92	2.01	66	14.01	26	0.63
血管障害	34	0.74	7	1.49	27	0.66
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	0.39	5	1.06	13	0.32
胃腸障害	349	7.64	19	4.03	330	8.06
肝胆道系障害	36	0.79	6	1.27	30	0.73
皮膚および皮下組織障害	473	10.36	12	2.55	461	11.25
筋骨格系および結合組織障害	84	1.84	2	0.42	82	2.00
腎および尿路障害	583	12.77	17	3.61	566	13.82
妊娠、産褥および周産期の状態	1	0.02	1	0.21	0	0.00
生殖系および乳房障害	405	8.87	0	0.00	405	9.89
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0.00	0	0.00	0	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態	335	7.34	16	3.40	319	7.79
臨床検査	603	13.20	1	0.21	602	14.70
傷害、中毒および処置合併症	19	0.42	6	1.27	13	0.32
外科および内科処置	4	0.09	3	0.64	1	0.02
社会環境	0	0.00	0	0.00	0	0.00
製品の問題	0	0.00	0	0.00	0	0.00
総計	4567	100.00	471	100.00	4096	100.00

MedDRA/J ver.24.1

1.4.1.2.　使用上の注意から予測できない副作用・感染症

再審査期間中に収集された使用上の注意から予測できない副作用は 1066 例 1232 件であった。その一覧を別紙様式 9 に示した。このうち重篤な副作用は 277 例 302 件、非重篤な副作用は 809 例 930 件であった。

主な使用上の注意から予測できない非重篤な副作用（10 件以上）は、肝機能異常 27 例 27 件、肝酵素上昇 25 例 25 件、血圧上昇 23 例 23 件、腎機能障害 20 例 20 件、血中トリグリセリド増加 19 例 19 件、脱毛症及び血中尿酸増加が各 15 例 15 件、肝機能検査値上昇 14 例 14 件、

食欲減退、末梢性浮腫、血中カリウム増加及び血中尿素増加が各 13 例 13 件、高血圧、皮膚乾燥、関節痛及び筋力低下が各 12 例 12 件、紅斑 11 例 11 件、脂質異常症、不眠症、排尿困難及び低比重リポ蛋白増加が各 10 例 10 件であった。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用の詳細は「1.4.1.3. 重篤な副作用　(1) 使用上の注意から予測できない重篤な副作用」に記載する。

1.4.1.3.　重篤な副作用

再審査期間中に収集した重篤な副作用は 399 例 471 件であり、全副作用収集件数に占める割合は 10.31%（471/4567 件）であった。

また、重篤な副作用のうち 35.88%（169/471 件）が使用上の注意から予測できる副作用であった。

(1)　使用上の注意から予測できない重篤な副作用

使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 277 例 302 件であり、主な副作用［MedDRA-PT で 5 件以上、及び重篤薬疹（多形紅斑、薬疹、湿疹、発疹、紅斑、そう痒性皮疹）］は、脳梗塞 45 例 45 件、急性心筋梗塞 20 例 20 件、心筋梗塞 17 例 17 件、ラクナ梗塞 10 例 10 件、血栓性脳梗塞、狭心症及び死亡が各 6 例 6 件、薬疹 3 例 3 件、多形紅斑 2 例 2 件、湿疹、紅斑、発疹及びそう痒性皮疹が各 1 例 1 件であった。主な使用上の注意から予測できない重篤な副作用症例の一覧を表 1.4.1-2 に示した。

表 1.4.1-2　主な使用上の注意から予測できない重篤な副作用症例（1/4）

症例 No.	PT	性別	年齢	転帰	識別番号／企業管理番号
1	脳梗塞	女	7[redacted]歳	不明	[redacted]
2	脳梗塞	男	5[redacted]歳	軽快	[redacted]
3	脳梗塞	男	6[redacted]歳	不明	[redacted]
4	脳梗塞	男	5[redacted]歳	死亡	[redacted]
5	脳梗塞	男	6[redacted]歳	回復	[redacted]
6	脳梗塞	女	60 歳代	未回復	[redacted]
7	脳梗塞	女	7[redacted]歳	回復したが後遺症あり	[redacted]
8	脳梗塞	男	5[redacted]歳	軽快	[redacted]
9	脳梗塞	男	7[redacted]歳	回復	[redacted]
10	脳梗塞	男	7[redacted]歳	回復	[redacted]
11	脳梗塞	男	5[redacted]歳	回復	[redacted]
12	脳梗塞	男	7[redacted]歳	回復	[redacted]
13	脳梗塞	男	6[redacted]歳	回復	[redacted]
14	脳梗塞	男	4[redacted]歳	軽快	[redacted]
15	脳梗塞	男	8[redacted]歳	回復したが後遺症あり	[redacted]
16	脳梗塞	男	80 歳代	不明	[redacted]

表 1.4.1-2　主な使用上の注意から予測できない重篤な副作用症例（2/4）

症例No.	PT	性別	年齢	転帰	識別番号／企業管理番号
17	脳梗塞	男	7[redacted]歳	回復	[redacted]
18	脳梗塞	男	5[redacted]歳	回復	[redacted]
19	脳梗塞	男	8[redacted]歳	不明	[redacted]
20	脳梗塞	男	6[redacted]歳	軽快	[redacted]
21	脳梗塞	男	成人	軽快	[redacted]
22	脳梗塞	女	7[redacted]歳	回復	[redacted]
23	脳梗塞	女	6[redacted]歳	軽快	[redacted]
24	脳梗塞	男	6[redacted]歳	軽快	[redacted]
25	脳梗塞	男	7[redacted]歳	軽快	[redacted]
26	脳梗塞	男	7[redacted]歳	回復	[redacted]
27	脳梗塞	男	5[redacted]歳	軽快	[redacted]
28	脳梗塞	女	6[redacted]歳	回復	[redacted]
29	脳梗塞	女	6[redacted]歳	不明	[redacted]
30	脳梗塞	男	7[redacted]歳	軽快	[redacted]
31	脳梗塞	男	7[redacted]歳	軽快	[redacted]
32	脳梗塞	女	70歳代	回復	[redacted]
33	脳梗塞	男	6[redacted]歳	回復	[redacted]
34	脳梗塞	不明	成人	不明	[redacted]
35	脳梗塞	女	5[redacted]歳	回復したが後遺症あり	[redacted]
36	脳梗塞	不明	成人	不明	[redacted]
37	脳梗塞	男	8[redacted]歳	回復したが後遺症あり	[redacted]
38	脳梗塞	男	6[redacted]歳	回復したが後遺症あり	[redacted]
39	脳梗塞	男	4[redacted]歳	回復	[redacted]
40	脳梗塞	男	7[redacted]歳	回復	[redacted]
41	脳梗塞	男	6[redacted]歳	回復	[redacted]
42	脳梗塞	女	4[redacted]歳	回復したが後遺症あり	[redacted]
43	脳梗塞	男	5[redacted]歳	軽快	[redacted]
44	脳梗塞	男	7[redacted]歳	回復	[redacted]
45	脳梗塞	男	70歳代	回復	[redacted]
46	急性心筋梗塞	男	7[redacted]歳	回復	[redacted]
47	急性心筋梗塞	男	5[redacted]歳	軽快	[redacted]
48	急性心筋梗塞	男	6[redacted]歳	軽快	[redacted]
49	急性心筋梗塞	女	60歳代	不明	[redacted]
50	急性心筋梗塞	女	7[redacted]歳	回復	[redacted]
51	急性心筋梗塞	男	4[redacted]歳	回復	[redacted]
52	急性心筋梗塞	男	6[redacted]歳	軽快	[redacted]
53	急性心筋梗塞	男	4[redacted]歳	軽快	[redacted]
54	急性心筋梗塞	男	5[redacted]歳	回復	[redacted]
55	急性心筋梗塞	男	4[redacted]歳	回復	[redacted]
56	急性心筋梗塞	男	7[redacted]歳	死亡	[redacted]
57	急性心筋梗塞	男	4[redacted]歳	不明	[redacted]
58	急性心筋梗塞	女	7[redacted]歳	軽快	[redacted]

表 1.4.1-2　主な使用上の注意から予測できない重篤な副作用症例（3/4）

症例No.	PT	性別	年齢	転帰	識別番号／企業管理番号
59	急性心筋梗塞	女	5[redacted]歳	回復	[redacted]
60	急性心筋梗塞	男	5[redacted]歳	回復	[redacted]
61	急性心筋梗塞	男	5[redacted]歳	回復	[redacted]
62	急性心筋梗塞	男	5[redacted]歳	回復	[redacted]
63	急性心筋梗塞	男	6[redacted]歳	軽快	[redacted]
64	急性心筋梗塞	男	5[redacted]歳	軽快	[redacted]
65	急性心筋梗塞	女	4[redacted]歳	回復	[redacted]
66	心筋梗塞	男	4[redacted]歳	回復	[redacted]
67	心筋梗塞	女	7[redacted]歳	死亡	[redacted]
68	心筋梗塞	女	7[redacted]歳	軽快	[redacted]
69	心筋梗塞	男	5[redacted]歳	死亡	[redacted]
70	心筋梗塞	女	7[redacted]歳	死亡	[redacted]
71	心筋梗塞	男	7[redacted]歳	回復	[redacted]
72	心筋梗塞	女	7[redacted]歳	軽快	[redacted]
73	心筋梗塞	男	5[redacted]歳	軽快	[redacted]
74	心筋梗塞	男	6[redacted]歳	軽快	[redacted]
75	心筋梗塞	男	6[redacted]歳	回復したが後遺症あり	[redacted]
76	心筋梗塞	男	7[redacted]歳	死亡	[redacted]
77	心筋梗塞	男	5[redacted]歳	死亡	[redacted]
78	心筋梗塞	男	5[redacted]歳	回復	[redacted]
79	心筋梗塞	男	5[redacted]歳	軽快	[redacted]
80	心筋梗塞	男	7[redacted]歳	死亡	[redacted]
81	心筋梗塞	男	6[redacted]歳	軽快	[redacted]
82	心筋梗塞	女	4[redacted]歳	不明	[redacted]
83	ラクナ梗塞	男	60 歳代	回復	[redacted]
84	ラクナ梗塞	男	7[redacted]歳	回復したが後遺症あり	[redacted]
85	ラクナ梗塞	女	8[redacted]歳	回復したが後遺症あり	[redacted]
86	ラクナ梗塞	男	7[redacted]歳	回復	[redacted]
87	ラクナ梗塞	男	7[redacted]歳	軽快	[redacted]
88	ラクナ梗塞	男	6[redacted]歳	軽快	[redacted]
89	ラクナ梗塞	女	7[redacted]歳	回復したが後遺症あり	[redacted]
90	ラクナ梗塞	男	7[redacted]歳	軽快	[redacted]
91	ラクナ梗塞	女	7[redacted]歳	回復したが後遺症あり	[redacted]
92	ラクナ梗塞	男	7[redacted]歳	不明	[redacted]
93	血栓性脳梗塞	女	7[redacted]歳	回復	[redacted]
94	血栓性脳梗塞	女	7[redacted]歳	不明	[redacted]
95	血栓性脳梗塞	男	6[redacted]歳	回復したが後遺症あり	[redacted]
96	血栓性脳梗塞	男	5[redacted]歳	軽快	[redacted]
97	血栓性脳梗塞	女	8[redacted]歳	軽快	[redacted]
98	血栓性脳梗塞	男	6[redacted]歳	回復	[redacted]
99	狭心症	女	6[redacted]歳	回復	[redacted]
100	狭心症	男	5[redacted]歳	回復	[redacted]

表 1.4.1-2　主な使用上の注意から予測できない重篤な副作用症例（4/4）

症例No.	PT	性別	年齢	転帰	識別番号／企業管理番号
101	狭心症	男	7[redacted]歳	回復	[redacted]
102	狭心症	男	4[redacted]歳	軽快	[redacted]
103	狭心症	男	4[redacted]歳	軽快	[redacted]
104	狭心症	男	6[redacted]歳	不明	[redacted]
105	死亡	男	6[redacted]歳	死亡	[redacted]
106	死亡	男	7[redacted]歳	死亡	[redacted]
107	死亡	女	7[redacted]歳	死亡	[redacted]
108	死亡	女	6[redacted]歳	死亡	[redacted]
109	死亡	男	7[redacted]歳	死亡	[redacted]
110	死亡	男	7[redacted]歳	死亡	[redacted]
111	薬疹	女	5[redacted]歳	回復	[redacted]
112	薬疹	女	4[redacted]歳	軽快	[redacted]
113	薬疹	男	7[redacted]歳	軽快	[redacted]
114	多形紅斑	女	6[redacted]歳	軽快	[redacted]
115	多形紅斑	男	5[redacted]歳	回復	[redacted]
116	湿疹	女	5[redacted]歳	軽快	[redacted]
117	紅斑	女	5[redacted]歳	不明	[redacted]
118	発疹	女	7[redacted]歳	不明	[redacted]
119	そう痒性皮疹	女	9[redacted]歳	回復	[redacted]

(2)　転帰死亡例

再審査期間中に収集した副作用の転帰が死亡と判定された症例は 32 例 34 件であった。内訳は、心筋梗塞及び死亡が各 6 例 6 件、突然死 4 例 4 件、脱水 3 例 3 件、遠隔転移を伴う膵癌 2 例 2 件、誤嚥性肺炎、敗血症、尿路感染、肺腺癌、遠隔転移を伴う非小細胞肺癌、脳出血、脳梗塞、熱性痙攣、急性心筋梗塞、心タンポナーデ、肺塞栓症、大腸穿孔及び心臓死が各 1 例 1 件であった。

転帰死亡の副作用発現状況を表 1.4.1-3 に、転帰死亡の副作用症例を表 1.4.1-4 に示した。

表 1.4.1-3　転帰死亡の副作用発現状況（1/2）

SOC / PT	2014 年 3 月 24 日 ～ 2014 年 9 月 23 日	2014 年 9 月 24 日 ～ 2015 年 3 月 23 日	2015 年 3 月 24 日 ～ 2015 年 9 月 23 日	2015 年 9 月 24 日 ～ 2016 年 3 月 23 日	2016 年 3 月 24 日 ～ 2017 年 3 月 23 日	2017 年 3 月 24 日 ～ 2018 年 3 月 23 日	2018 年 3 月 24 日 ～ 2019 年 3 月 23 日	2019 年 3 月 24 日 ～ 2020 年 3 月 23 日	2020 年 3 月 24 日 ～ 2021 年 3 月 23 日	2021 年 3 月 24 日 ～ 2022 年 3 月 23 日	再審査期間中の合計	
	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
合計	0	1	0	7	9	9	5	2	0	1	32	34
感染症および寄生虫症	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	2	3
誤嚥性肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
敗血症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
尿路感染	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
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）	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	4	4
肺腺癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
遠隔転移を伴う膵癌	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2	2
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
代謝および栄養障害	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	3	3
脱水	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	3	3
神経系障害	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	3	3
脳出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
脳梗塞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
熱性痙攣	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
心臓障害	0	0	0	2	2	3	1	0	0	0	8	8
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
心タンポナーデ	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
心筋梗塞	0	0	0	2	1	2	1	0	0	0	6	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
肺塞栓症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1

表 1.4.1-3　転帰死亡の副作用発現状況（2/2）

SOC / PT	2014 年 3 月 24 日 ～ 2014 年 9 月 23 日	2014 年 9 月 24 日 ～ 2015 年 3 月 23 日	2015 年 3 月 24 日 ～ 2015 年 9 月 23 日	2015 年 9 月 24 日 ～ 2016 年 3 月 23 日	2016 年 3 月 24 日 ～ 2017 年 3 月 23 日	2017 年 3 月 24 日 ～ 2018 年 3 月 23 日	2018 年 3 月 24 日 ～ 2019 年 3 月 23 日	2019 年 3 月 24 日 ～ 2020 年 3 月 23 日	2020 年 3 月 24 日 ～ 2021 年 3 月 23 日	2021 年 3 月 24 日 ～ 2022 年 3 月 23 日	再審査期間中の合計	
	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
胃腸障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
大腸穿孔	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	5	3	2	0	0	1	11	11
死亡	0	0	0	0	4	0	2	0	0	0	6	6
突然死	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1	4	4
心臓死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
出荷数量　2.5mg 錠	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
5mg 錠	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
原薬	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		

表 1.4.1-4　転帰死亡の副作用症例（1/2）

症例 No.	性別	年齢	PT	識別番号 ／企業管理番号
1	男	5[redacted]歳	脳梗塞	[redacted]
2	女	7[redacted]歳	遠隔転移を伴う膵癌	[redacted]
3	女	8[redacted]歳	誤嚥性肺炎 脱水	[redacted]
4	女	7[redacted]歳	心筋梗塞	[redacted]
5	男	5[redacted]歳	心タンポナーデ	[redacted]
6	男	8[redacted]歳	尿路感染 敗血症	[redacted]
7	男	7[redacted]歳	死亡	[redacted]
8	男	5[redacted]歳	心筋梗塞	[redacted]
9	男	7[redacted]歳	死亡	[redacted]
10	女	7[redacted]歳	肺塞栓症	[redacted]
11	男	4[redacted]歳	突然死	[redacted]
12	女	7[redacted]歳	心筋梗塞	[redacted]
13	男	50 歳代	脳出血	[redacted]
14	女	6[redacted]歳	死亡	[redacted]
15	女	8[redacted]歳	肺腺癌	[redacted]
16	男	7[redacted]歳	突然死	[redacted]
17	女	7[redacted]歳	死亡	[redacted]
18	男	7[redacted]歳	急性心筋梗塞	[redacted]
19	女	5[redacted]歳	熱性痙攣	[redacted]
20	男	7[redacted]歳	大腸穿孔	[redacted]
21	男	5[redacted]歳	心臓死	[redacted]
22	男	7[redacted]歳	心筋梗塞	[redacted]
23	男	6[redacted]歳	突然死	[redacted]
24	女	70 歳代	遠隔転移を伴う膵癌	[redacted]
25	男	5[redacted]歳	心筋梗塞	[redacted]
26	男	7[redacted]歳	死亡	[redacted]
27	女	90 歳代	脱水	[redacted]
28	男	6[redacted]歳	死亡	[redacted]

表 1.4.1-4　転帰死亡の副作用症例（2/2）

症例 No.	性別	年齢	PT	識別番号 ／企業管理番号
29	男	7[redacted]歳	心筋梗塞	[redacted]
30	男	7[redacted]歳	脱水	[redacted]
31	男	7[redacted]歳	遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	[redacted]
32	男	6[redacted]歳	突然死	[redacted]

転帰が死亡の症例について詳細を以下に示した。

症例 No.1：

5[redacted]歳、男性

［転帰死亡の副作用名］脳梗塞

［概要］本剤投与開始約 5 年前に脳梗塞（急性期）の既往のある患者であった。2 型糖尿病に対してボグリボースから切り替えて、本剤 2.5 mg×1 回/日の投与を開始した。合併症は、高血圧、高コレステロール血症、動脈硬化、症候性てんかん、左手足の痙縮、左片麻痺、気管支喘息、アレルギー性鼻炎。併用薬は、グリメピリド、シタグリプチンリン酸塩水和物、ピタバスタチンカルシウム、クロピドグレル硫酸塩、エピナスチン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、L-カルボシステイン、バルプロ酸ナトリウム、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物、プランルカスト水和物、クラリスロマイシン、コハク酸ソリフェナシン、ダントロレンナトリウム水和物、サルブタモール硫酸塩、ブロムヘキシン塩酸塩。

本剤の投与期間は 117 日間。細菌性肺炎治療のため入院していたところ投与開始 118 日目に脳梗塞が発現。頭部 CT にて脳出血なく、頭部 MRI にて左内頚動脈閉塞による、左の広範な脳梗塞と診断された。もともと右内頚動脈閉塞による脳梗塞があり、今回の梗塞も広範囲であることを考慮し、tPA、血栓吸引の適応なしと判断され、保存的治療の方針となった。入院後の体重減少があり、血液濃縮を認め、エコー上高度の脱水が疑われた。脳梗塞の原因としてアテローム血栓性脳梗塞と考えられた。ケトアシドーシスも併発したが、インスリン投与の処置により軽快。脳梗塞発現 4 日後に死亡が確認された。

脳梗塞は本剤投与開始後に発現していることより関連性は否定できないが、死亡と本剤との関連性は情報不足により評価ができない。

症例 No.2：

7[redacted]歳、女性

［転帰死亡の副作用名］遠隔転移を伴う膵癌

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧、脂質異常症、ヘリコバクターピロリ感染胃炎。併用薬は、アスピリン、レボチロキシンナトリウム水和物、ラベプラゾールナトリウム、エルデカルシトール、ニフェジピン、ニコランジル、ロキソプロフェンナトリウム水和物。

本剤投与開始約 5 ヵ月後に患者より食後の心窩部痛、腰背部痛の訴えがあった。近医で胃カメラを受け、ヘリコバクターピロリ感染胃炎の診断で除菌治療（具体的な治療薬名不明）実施したが、痛みは持続。その後 CT 検査により膵体部から肝門部にかけ腫瘍を認めた。投与開始 287 日目に精査目的で入院した病院で、膵体部癌、多発肝転移、腹膜播種と診断された。同日に口渇が発現。膵癌に対してゲムシタビン塩酸塩（1000 mg/m^2、3 投 1 休）の投与が開始された。口渇の訴えが強かったため、本剤の投与を中止、本剤の投与期間は 296 日であった。その後、外来化学療法を継続したが、体力消耗が激しくなったためホスピスケア目的で近医に入院、入院後まもなく死亡した。

症状経過から診断時には進行した癌と推測され、本剤投与前に罹患していたと考えられる。

<u>症例 No.3：</u>

8[redacted] 歳、女性

［転帰死亡の副作用名］誤嚥性肺炎、脱水

［概要］老健施設に入所中の患者。2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧、認知症による幻覚・妄想、皮膚掻痒症、排便障害（便秘）、甲状腺機能低下症。併用薬は、フロセミド、レボチロキシンナトリウム水和物、グリベンクラミド、メトホルミン塩酸塩、メキタジン、ボグリボース、アログリプチン安息香酸塩、ニフェジピン。

本剤投与開始 84 日目、食事摂取不良があり外来受診。意識状態混濁。吐き気があり、脱水がみられた。生理食塩水 500 mL 輸液後意識状態がやや改善したため老健施設に戻った。フロセミドの投与中止。その日の深夜、発熱、呼吸困難、痰喀出困難で他院へ搬送・入院となった。入院時診断は脱水、腎不全、誤嚥性肺炎。その後、脱水、誤嚥性肺炎、敗血症との説明を受けた。発現から 2 日後に死亡した。

急激な変化には、誤嚥や高血糖等の影響、また、その背景要因として年齢や認知症等が考えられ、脱水が直接致死的な転帰をもたらしたとは考えにくい。脱水及び誤嚥性肺炎ともに、死亡に至るまでの情報が不足しており、本剤との関連性を評価することは困難である。

<u>症例 No.4：</u>

7[redacted] 歳、女性

［転帰死亡の副作用名］心筋梗塞

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧、脂質異常症、心不全、骨粗鬆症、肩関節周囲炎、狭心症。既往歴は、心筋梗塞、冠動脈バイパス。併用薬は、アジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤、アスピリン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、エルデカルシトール、一硝酸イソソルビド、フロセミド、メトホルミン塩酸塩。

本剤投与開始 30 日目に倦怠感が出現。心不全症状と考えられた。翌日午前 2 時に呼吸困難が出現し、意識消失した。午前中に他院に搬送され、そこで死亡した。搬送先での詳細は不明。急性心不全、心筋梗塞と説明された。

本剤投与開始後に症状が発現していることより関連性は否定できないが、脱水が関係したとの情報はないこと並びに心不全、狭心症、高血圧、脂質異常症等の合併や心筋梗塞、冠動脈バイパスの既往といった患者背景もあることから、本剤が関与した可能性は低いと考えられる。

症例 No.5：

5[redacted] 歳、男性

［転帰死亡の副作用名］心タンポナーデ

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧、脂質異常症、肝機能障害、心肥大、両側下肢慢性動脈閉塞症。既往歴は、高血圧症、高脂血症。併用薬は、ロスバスタチンカルシウム、アログリプチン安息香酸塩、インスリン デグルデク（遺伝子組換え）。

本剤投与開始 141 日目に心肺停止状態で病院に搬送され、死亡。CT にて心タンポナーデの所見を認めたため、当直の医師が、急性心筋梗塞により心破裂を起こし、心タンポナーデ発現と診断。

高血圧、脂質異常症、心肥大を有する患者であり、発現時の脱水の関与も不明である。死亡に至るまでの情報が不足しており、本剤との関連性を評価することは困難である。

症例 No.6：

8[redacted] 歳、男性

［転帰死亡の副作用名］尿路感染、敗血症

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧、高尿酸血症。既往歴は、肺炎、尿道狭窄。併用薬は、フェブキソスタット、ニフェジピン。

本剤投与開始 11 日目に尿路感染の疑い。その 3 日後に本剤服用後から調子が悪いと、全身倦怠感及び食思不振を訴え、他院受診。感染による糖尿病コントロール悪化としてセフトリアキソンナトリウム水和物点滴。その翌日、本院紹介受診となり、本剤の投与を中止した（投与期間は 15 日）。既に他院で抗生剤の処方を受け

ており桿菌 1+のみ。37℃から 38℃台の発熱が続き、本剤投与開始から 20 日目（本剤投与中止 5 日後）に腰痛も発現。抗生剤無効と考え、血液培養を提出したところ MRSA 陽性であった。抗生剤をメロペネム水和物、バンコマイシン塩酸塩併用に切り替えたが症状の改善はなかった。その後、感染性心膜炎を併発し、腎機能増悪もあり、バンコマイシン塩酸塩をリネゾリドに変更するなど治療を行ったが、尿路感染発現から 28 日後、敗血症発現から 19 日後に死亡した（死因：感染性心内膜炎、剖検所見：なし）。

本剤投与期間中に発現していることより関連性は否定できないが、尿路感染症疑いと敗血症で原因菌が異なることから本剤のみに原因を特定することはできない。

症例 No.7：

7[redacted] 歳、男性

［転帰死亡の副作用名］死亡

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、慢性腎臓病（G2）、アルツハイマー型認知症、陳旧性肺結核、COPD。併用薬は、サキサグリプチン水和物、メトホルミン塩酸塩、メマンチン塩酸塩。

本剤投与開始 57 日目に来院、以降、近医転院（入院）のため来院がなかった。投与開始 87 日目に入院先の病院で死亡。他院での状況のため詳細不明。

死因、死亡に至る経過等が不明であり、本剤との関連性を評価することは困難である。

症例 No.8：

5[redacted] 歳、男性

［転帰死亡の副作用名］心筋梗塞

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、白内障。併用薬は、メトホルミン塩酸塩。

本剤投与開始からの期間は不明であるが、脱水が発現。本剤投与 40 日目に死亡しているのを家族が発見した。突然だった。死亡の翌日、警察から処方医に、患者が心筋梗塞で死亡したとの連絡があった。

脱水が認められていたとの情報であり、本剤投与後に発現していることから本剤との関連性は否定できないが、詳細情報が不明であり、関連性を特定することはできない。

症例 No.9：

7[redacted] 歳、男性

［転帰死亡の副作用名］死亡

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、糖尿病性腎症、高血圧、うつ病。併用薬は、アテノロール、スルピリド、ミチグリニドカルシウム水和物・ボグリボース配合剤、インスリン グラルギン、バルサルタン。
本剤投与開始約 7 ヵ月後に死亡。
死因、死亡に至る経過等が不明であり、本剤との関連性を評価することは困難である。

症例 No.10：

7[redacted] 歳、女性

［転帰死亡の副作用名］肺塞栓症

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、糖尿病性腎症、高血圧、肝機能障害、高度肥満症、B 型慢性肝炎。併用薬は、メトホルミン塩酸塩、サキサグリプチン水和物、アムロジピンベシル酸塩、ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド、インスリン グラルギン（遺伝子組換え）。
本剤投与 6 日目、患者は当日朝まで元気だったが、14 時頃に自宅付近で倒れているところを発見され、他院に搬送、21 時頃死亡したと家族より連絡があった。搬送先での診断は肺塞栓とのことであった。搬送先にて脱水関連の検査をしているかは不明。
本剤投与開始後に症状が発現していることより関連性は否定できないが、高血圧、高度肥満症の合併症を有する患者であり、また、報告者は脱水が肺塞栓の一因となっている可能性ありとコメントしているが、発現時の脱水関連の臨床検査値は得られておらず、本剤と症状の関連性を評価することは困難である。

症例 No.11：

4[redacted] 歳、男性

［転帰死亡の副作用名］突然死

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧症。既往歴は、左大腿骨骨頭壊死、陰部フルニエ壊疽、外傷性多発骨折。併用薬は、メトホルミン塩酸塩、インスリン リスプロ（遺伝子組換え）、インスリン グラルギン（遺伝子組換え）、テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤。
本剤投与開始 144 日目より 5 mg×1 回/日に増量、本剤投与開始 183 日目に薬しばらくなく受診。暑くなってきたため 2.5 mg×1 回/日に減量。本剤投与開始 187 日目に突然死。司法解剖するが死因は不明。
死因、死亡に至る経過等が不明であり、本剤との関連性を評価することは困難である。

症例 No.12：

7[redacted] 歳、女性

［転帰死亡の副作用名］心筋梗塞

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧。糖尿病薬を含め、併用薬はなし。

本剤投与開始 57 日目、本剤投与中は特に変わった様子はなかったが、死亡しているのが発見された。警察より心筋梗塞の疑いとの報告を受けた。

本剤投与開始後に症状が発現していることより関連性は否定できないが、高血圧の合併症を有する患者であり、また、発現時の脱水の有無不明であるなど発現状況が不明であることから、本剤と症状の関連性を評価することは困難である。

症例 No.13：

50 歳代、男性

［転帰死亡の副作用名］脳出血

［概要］禁煙外来で当院を受診したことがある患者。他院にて本剤投与開始（投与量不明）。併用薬は、薬剤名は不明だが数多く服用していた模様。

本剤投与開始からの期間は不明であるが、脳内出血発現。日付は不明だが、その後死亡。

詳細な発現状況等が不明であるため、本剤との関連性を評価することは困難である。

症例 No.14：

6[redacted] 歳、女性

［転帰死亡の副作用名］死亡

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧。併用薬は、アジルサルタン、ニフェジピン、ビソプロロールフマル酸塩、シタグリプチンリン酸塩水和物。

本剤投与開始 109 日目に死亡。処置などなし。病院へ警察から確認の電話のみあり。その他情報なし。

死因、死亡に至る経過等が不明であり、本剤との関連性を評価することは困難である。

症例 No.15：

8[redacted] 歳、女性

［転帰死亡の副作用名］肺腺癌

［概要］2 型糖尿病に対して、ボグリボースから切り替えて本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧、脂質異常症、慢性腎臓病（G3b）、心房細動、気管支喘

息、不眠症、便秘症。併用薬は、ワルファリンカリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、ビソプロロールフマル酸塩、センノシド、モンテルカストナトリウム、ニフェジピン、ゾルピデム酒石酸塩、シタグリプチンリン酸塩水和物、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル。

本剤投与開始 251 日目に肺腺癌と診断。その後約 1 ヵ月放射線治療を実施。本剤投与開始 618 日目が本剤最終投与。本剤最終投与の翌日、肺癌脳転移のため他院入院となった。本剤最終投与の 76 日後、入院先で死亡。

本剤投与後に肺癌（肺腺癌）が判明し、投与中止直後に肺癌脳転移にて入院し、その後死亡が報告された。詳細は不明であり、本剤と症状の関連性を確定することは困難である。

症例 No.16：

7[redacted] 歳、男性

［転帰死亡の副作用名］突然死

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高血圧、脂質異常症、慢性腎臓病（G3b）、高尿酸血症。併用薬は、ピタバスタチンカルシウム、ボグリボース、アスピリン、ランソプラゾール、テルミサルタン、レパグリニド、フェブキソスタット。

本剤投与開始 346 日目にガソリンスタンドで倒れているところを発見、既に心肺停止状態であった。その後死亡が確認された。

死因、死亡に至る経過等が不明であり、本剤との関連性を評価することは困難である。

症例 No.17：

7[redacted] 歳、女性

［転帰死亡の副作用名］死亡

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧、肝機能障害、てんかん、肺野慢性炎症性変化、逆流性食道炎、気管支拡張症。併用薬は、ビソプロロールフマル酸塩、ファモチジン、グリメピリド、ウルソデオキシコール酸、アジルサルタン、クラリスロマイシン、L−カルボシステイン、レベチラセタム。

本剤投与開始 175 日目に本剤最終処方。その 1 ヵ月後、外来予定日に来院しないため連絡したところ死亡していたことが判明した。

死因、死亡に至る経過等が不明であり、本剤との関連性を評価することは困難である。

症例 No.18：

7[redacted] 歳、男性

［転帰死亡の副作用名］急性心筋梗塞

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧。併用薬は、アゼルニジピン。

本剤投与開始 394 日目に急性心筋梗塞発現。本剤の投与を中止した。脱水の関与、発現は不明である。翌日、応急処置を行うも死亡。

本剤投与開始後に症状が発現していることより、関連性は否定できないが、発現時の脱水の有無不明であるなど発現状況が不明であることから、本剤と症状の関連性を確定することは困難である。

症例 No.19：

5[redacted] 歳、女性

［転帰死亡の副作用名］熱性痙攣

［概要］2 型糖尿病に対して、カナグリフロジン水和物から切り替えて、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高血圧、心不全、花粉症、不整脈、便秘症、浮腫、甲状腺機能低下症、胃潰瘍、うつ病、白内障。既往歴は、胃潰瘍。併用薬は、メトホルミン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、カルバマゼピン、プレガバリン、テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤、アスピリン、デュラグルチド（遺伝子組換え）。

効果不十分のため本剤投与開始 29 日目より 5 mg×1 回/日に増量。本剤投与開始 415 日目に発熱し、本剤及び併用薬の投与を中止した。翌日、痙攣あり、救急車内で心肺停止、その後死亡した。詳細は不明である。

詳細な発現状況等が不明であるため、本剤との関連性を評価することは困難である。

症例 No.20：

7[redacted] 歳、男性

［転帰死亡の副作用名］大腸穿孔

［概要］2 型糖尿病に対して、メトホルミン塩酸塩から切り替えて本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧、僧房弁閉鎖不全、COPD。併用薬は、ミグリトール、シタグリプチンリン酸塩水和物、テルミサルタン、シルニジピン。

本剤投与開始 43 日目に不眠が認められ、56 日目にふらふらするとの申し出があった。67 日目に朝から飲酒し帰宅後も飲酒、68 日目に前日からの飲酒により転倒し傷だらけになり、乏尿もみられた。69 日目に体動困難、左側胸部圧迫痕のため、他院に緊急搬送。緊急搬送先で開腹したところ大腸穿孔が認められたが、全身性ショックで手の施しようがなく処置はしなかった。6 時間後に敗血症で死亡した。

経過等の詳細情報がないことから、関連性の確定はできないが、朝から飲酒され、その晩に傷だらけになる程の転倒をしていることから、本剤以外の要因による可能性が最も疑われる。

症例 No.21：

5[redacted] 歳、男性

［転帰死亡の副作用名］心臓死

［概要］］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧。併用薬は、グリメピリド、アムロジピンベシル酸塩。

本剤投与開始 993 日目に急性心臓死が発現し、死亡。翌日自宅で死亡しているところを発見された。検死の結果は、急性の心臓死。

発現状況、急性心臓死発現の原因となった疾患名等不明であり、本剤と症状の関連性を評価することは困難である。

症例 No.22：

7[redacted] 歳、男性

［転帰死亡の副作用名］心筋梗塞

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。日付は不明であるが、心筋梗塞発現、死亡。

新聞の訃報欄で患者が死亡したことを知った。突然のことだったとのこと。前回受診時には異常がなく心筋梗塞等で死亡したと推定、実際の死因は不明。

心筋梗塞については推定で報告されているものであり、発現事象の特定はされておらず、得られている情報がないことから、本剤と症状の関連性を評価することは困難である。

症例 No.23：

6[redacted] 歳、男性

［転帰死亡の副作用名］突然死

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧、肝機能障害。既往歴は、高血圧。併用薬は、オルメサルタン メドキソミル、アムロジピンベシル酸塩、グリメピリド。

本剤投与開始 452 日目に部屋で死亡していたと警察より連絡があった。突然死。剖検は実施していない。

死因、死亡に至る経過等が不明であり、本剤との関連性を評価することは困難である。

症例 No.24：

70 歳代、女性

［転帰死亡の副作用名］遠隔転移を伴う膵癌

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧、脂質異常症。併用薬は、シラザプリル水和物、グリベンクラミド、シタグリプチンリン酸塩水和物、ミチグリニドカルシウム水和物・ボグリボース配合剤、デュラグルチド（遺伝子組換え）。

本剤投与開始 750 日目に食欲低下の訴えがあり、752 日目に胃カメラ、胸腹部 CT 実施し膵臓癌が見つかる。760 日目に腹部 MRI を実施し、腹膜播種及び肺転移が見つかった。膵臓癌の処置として化学療法（抗がん剤/パクリタキセル（アルブミン懸濁型）120 mg×1 回/日+ゲムシタビン塩酸塩、3 クール）を実施した。本剤投与開始 864 日目に本剤及び併用薬の投与を中止した。本剤投与中止から約 5 ヵ月後に癌の進行により死亡した。

膵臓癌について、患者は糖尿病罹患歴が 20 年と長く原疾患等、他の要因の関与が考えられる。

症例 No.25：

5[redacted] 歳、男性

［転帰死亡の副作用名］心筋梗塞

［概要］2 型糖尿病に対して、ビルダグリプチン、ミグリトール、メトホルミン塩酸塩から切り替えて、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧、脂質異常症、肝機能障害。既往歴は、脱腸、扁桃腺肥大、扁桃腺肥大摘出術。併用薬は、アトルバスタチンカルシウム水和物、バルサルタン、ニフェジピン、ビルダグリプチン・メトホルミン塩酸塩配合剤。

本剤投与開始 738 日目に胸痛を訴え近医受診、特に問題がないため帰宅した。この日が本剤及び併用薬の最終服用日となった。翌朝、自宅ベッドで死亡しているところを家人が発見した。通報を受けた消防が警察へ連絡、警察より問い合わせがあり判明した。心血管系疾患が疑われるとのこと。脱水の関与は不明。

本剤投与開始後に症状が発現していることより、関連性は否定できないが、発現時の脱水の有無不明であるなど発現状況が不明であることから、本剤と症状の関連性を確定することは困難である。

症例 No.26：

7[redacted] 歳、男性

［転帰死亡の副作用名］死亡

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧、脂質異常症、不眠症。既往歴は、大腸癌、癌手術。併用薬は、アナグリプチン、シルニジ

ピン、アトルバスタチンカルシウム水和物。
本剤投与開始 720 日目に来院、特に変わった様子はなかった。帰宅後死亡。
死因、死亡に至る経過等が不明であり、本剤との関連性を評価することは困難である。

症例 No.27：
90 歳代、女性
［転帰死亡の副作用名］脱水
［概要］2 型糖尿病に対して他の血糖降下薬を服用していたが効果不十分のため、本剤 2.5 mg×1 回/日を追加して投与開始。合併症は、認知症、脂質異常症、C 型肝炎、慢性心不全。併用薬は、アゾセミド、血糖降下薬。他にも利尿剤を併用していた模様。
本剤投与開始 22 日目に食欲低下、元気がない、受け答えがはっきりしない、頸静脈がしぼんでいる、臨床検査値等から脱水と判断。脱水の治療のため酢酸維持液投与開始。脱水の発現から 12 日後に本剤の投与中止（本剤の投与期間は 34 日）。脱水の発現から 49 日後に死亡した。
本剤投与開始後に症状が発現していることより、関連性は否定できないが、介護施設に入居している 90 代の高齢患者で合併症に慢性心不全を有しており、アゾセミドを服用していたことから、患者背景や併用薬の影響も疑われる。

症例 No.28：
6[redacted] 歳、男性
［転帰死亡の副作用名］死亡
［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧、肝機能障害。既往歴は、胃潰瘍。併用薬は、ニフェジピン、アログリプチン安息香酸塩・メトホルミン塩酸塩配合剤。
本剤投与開始 782 日目、月初に最終受診。受診時は体調不良の訴えなし。本剤最終処方。同月下旬新聞の訃報欄で死亡を確認したが、死亡原因及び死亡日時は不明。
死因、死亡に至る経過等が不明であり、本剤との関連性を評価することは困難である。

症例 No.29：
7[redacted] 歳、男性
［転帰死亡の副作用名］心筋梗塞
［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。既往歴は、右下葉肺癌。併用薬は、アナグリプチン。
本剤投与開始 411 日目に、患者の家族より心筋梗塞による死亡を確認。脱水の発現

及び関与は不明。心筋梗塞の診断に至った検査、治療内容も不明。
脱水の発現／関与を含め、死亡に至る経緯等が不明で心筋梗塞に関する臨床検査値もなく、本剤と症状の関連性を評価することは困難である。

症例 No.30：

7[redacted] 歳、男性

［転帰死亡の副作用名］脱水

［概要］2 型糖尿病に対して、シタグリプチンリン酸塩水和物、メトホルミン塩酸塩から切り替えて本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、神経筋サルコイドーシス。併用薬は、モサプリドクエン酸水和物、プレドニゾロン、アンブロキソール塩酸塩、アムロジピンベシル酸塩、ニコランジル。本剤含め併用薬経口は胃ろうにて投与。
本剤投与開始 6 日目に、気力低下、易疲労、脱力感あり。低カリウム血症を認め、食事改善を指示した。17 日目に低カリウムは補正されていたが、高張脱水、高血糖、肝機能異常、腎不全を認め入院。補液とインスリンにより血糖コントロール開始。その翌日死亡した。
詳細な発現状況等が不明であるため、本剤との関連性を評価することは困難である。

症例 No.31：

7[redacted] 歳、男性

［転帰死亡の副作用名］遠隔転移を伴う非小細胞肺癌

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。合併症は、高血圧、脂質異常症、COPD、慢性呼吸不全、末梢動脈疾患。既往歴は、膀胱癌。併用薬は、リラグルチド（遺伝子組換え）、メトホルミン塩酸塩、アスピリン、シロスタゾール、ロスバスタチンカルシウム、テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤、インダカテロールマレイン酸塩・グリコピロニウム臭化物、トレラグリプチンコハク酸塩。
本剤投与開始 810 日目に背中、腰痛、下腹部痛発現。821 日目のレントゲン検査で陰影あり、精査目的で入院、悪性と診断された。メトホルミン塩酸塩の投与を中止した。835 日目に精査、抗がん剤治療のため転院。退院処方を 846 日目分まで持って退院した。846 日目に来院なしのため本剤投与を中止した。転院先の病院で精査したが骨転移もあり根治手術は実施せず、緩和照射とオピオイドで疼痛管理。本剤投与中止 86 日後、死亡したと転院先より情報提供あり。
過去に喫煙歴、既往歴に膀胱癌（2008 年）、合併症に COPD を有する高齢患者であり、肺癌のリスクとして、喫煙、COPD、年齢等が知られていることから、患者背景の要因が大きいと考えられる。また骨転移ありのため、本剤投与以前から発現していた可能性も考えられる。

症例 No.32：

6[redacted] 歳、男性

［転帰死亡の副作用名］突然死

［概要］2 型糖尿病に対して、本剤 2.5 mg×1 回/日を投与開始。

日付は不明であるが突然死した。死因不明。本剤の投与期間は 114 日。

詳細な患者背景、死因、死亡に至る経過等が不明であり、本剤との関連性を評価することは困難である。

以上のとおり、転帰死亡の副作用の多くは死亡に至るまでの情報が不足しており、死亡と本剤との関連性を評価することは困難であり、いずれの事象についても本剤関与の可能性が強く疑われる症例の集積はなかった。

(3) 使用上の注意から予測できる重篤な副作用

再審査期間中に収集した使用上の注意から予測できる重篤な副作用は、145 例 169 件であった。その内訳は、脱水 29 例 29 件、腎盂腎炎 21 例 21 件、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス 16 例 16 件、ケトアシドーシス及び低血糖が各 11 例 11 件、糖尿病性ケトアシドーシス 10 例 10 件、脳梗塞及び急性腎障害が各 8 例 8 件、敗血症 7 例 7 件、脳幹梗塞 6 例 6 件、急性腎盂腎炎及びケトーシスが各 5 例 5 件、フルニエ壊疽及びラクナ梗塞が各 4 例 4 件、急性心筋梗塞及び心筋梗塞が各 3 例 3 件、腎盂炎、糖尿病性ケトーシス、深部静脈血栓症及び肺塞栓症が各 2 例 2 件、気腫性腎盂腎炎、敗血症性ショック、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、血栓性脳梗塞、塞栓性脳梗塞、低血糖昏睡、頻脈性不整脈、低血圧、動脈閉塞性疾患及び薬物相互作用が各 1 例 1 件であった。

1.4.1.4. 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に該当する副作用・感染症

安全性検討事項の集計に用いた定義を表 1.4.1-5 に示した。

表 1.4.1-5　安全性検討事項の集計に用いた定義（1/3）

重要な特定されたリスク	
低血糖	SMQ*：低血糖（狭域）
多尿・頻尿	PT：夜間頻尿、頻尿、多尿、尿量増加
体液量減少に関連する事象	① 循環血漿量減少 SMQ*：脱水 PT：心房細動、頻脈性不整脈、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、血中クロール増加、血中カリウム減少、血中尿素増加、血中尿酸増加、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン増加、赤血球数増加 ② 血圧低下 PT：外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、低血圧、起立性低血圧、起立血圧低下、拡張期低血圧 ③ 血栓・塞栓 SMQ*：塞栓および血栓
性器感染	① HLGT「男性生殖器系感染および炎症」、HLGT「女性生殖器系感染および炎症」及び HLT「生殖器系感染および炎症ＮＥＣ」に含まれる PT のうち、プライマリー SOC が「生殖系および乳房障害」又は「感染症および寄生虫症」である PT ② HLT「男性生殖器系感染」及び HLT「女性生殖器系感染」に含まれる PT のうち、プライマリーSOC が「感染症および寄生虫症」である PT ③ PT：萎縮性外陰腟炎、陰茎障害、陰部そう痒症、性器灼熱感、外陰腟そう痒症、性器びらん、陰茎紅斑、フルニエ一壊疽、壊死性筋膜炎、真菌性壊死性筋膜炎、ブドウ球菌性壊死性筋膜炎、レンサ球菌性壊死性筋膜炎、壊死性軟部組織感染、筋膜炎、筋膜感染、会陰膿瘍、会陰壊死、会陰感染、会陰蜂巣炎、会陰手術、陰嚢膿瘍、陰嚢壊疽、外陰部膿瘍、女性外陰部蜂巣炎、男性外性器蜂巣炎、陰嚢蜂巣炎、陰茎壊疽、陰茎壊死、陰茎感染、陰茎手術、陰茎海綿体手術、陰茎膿瘍、陰茎血管再建手術、感染性陰嚢水瘤、陰嚢感染、陰嚢手術、外陰部手術、軟部組織壊死、軟部組織感染、軟部組織皮弁手術、軟部組織膿瘍
尿路感染	① HLT「尿路感染」に含まれる PT のうち、プライマリー SOC が「感染症および寄生虫症」である PT ② HLT「膀胱感染および炎症」、HLT「泌尿生殖器系感染および炎症ＮＥＣ」、HLT「腎感染および炎症（腎炎を除く）」及び HLT「尿道感染および炎症」に含まれる PT のうち、プライマリーSOC が「感染症および寄生虫症」である PT ③ PT：敗血症、尿中白血球陽性、細菌検査陽性、真菌検査陽性、腎症候性出血熱

表 1.4.1-5　安全性検討事項の集計に用いた定義（2/3）

重要な特定されたリスク（続き）	
ケトアシドーシス	PT：ケトアシドーシス、ケトン尿、ケトーシス、尿中ケトン体陽性、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、糖尿病性ケトーシス、血中ケトン体増加、血中ケトン体陽性、アシドーシス、アシドーシス性昏睡、代謝性アシドーシス、高クロール血性アシドーシス、アセトン血症、遊離脂肪酸増加
重要な潜在的リスク	
体重減少の安全性への影響	PT：異常体重減少、体重減少、過少体重
腎障害	SOC**：腎および尿路障害 PT：尿中アルブミン陽性、尿中β２ミクログロブリン増加、βーNアセチルDグルコサミニダーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、尿中細胞、尿中結晶陽性、糸球体濾過率減少、尿中血陽性、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性、尿沈渣陽性、尿中亜硝酸塩陽性、尿中蛋白陽性、尿中アルブミン／クレアチニン比増加、尿中移行上皮細胞陽性、シスタチンC増加、尿中好酸球陽性、腎機能検査異常、尿沈渣異常、尿中シュウ酸塩増加、尿円柱陽性、尿潜血陽性
骨折	HLGT「骨折」に含まれる PT のうち、プライマリーSOC が「障害、中毒および処置合併症」又は「筋骨格系および結合組織障害」である PT
悪性腫瘍	SOC**：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）
心血管系疾患	SMQ*：心筋梗塞、その他の虚血性心疾患、洞結節機能障害、伝導障害、非特異的徐脈性不整脈用語、上室性頻脈性不整脈、心室性頻脈性不整脈、非特異的頻脈性不整脈用語、非特異的不整脈用語、不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状、先天性および新生児不整脈、心不全、虚血性中枢神経系血管障害、出血性中枢神経系血管障害、中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態
下肢切断	PT：足切断、足指切断、肢切断、下肢切断、切断、股関節離断術、踵骨切除、中足骨切除、動脈硬化性壊疽、電気ショック様感覚、自然切断、治癒不良、四肢膿瘍、皮下組織膿瘍、骨膿瘍、創部膿瘍、骨膜下膿瘍、壊疽、糖尿病性壊疽、感染性皮膚潰瘍、骨髄炎、ブドウ球菌性骨髄炎、急性骨髄炎、慢性骨髄炎、サルモネラ菌性骨髄炎、細菌性骨髄炎、真菌性骨髄炎、糖尿病性足感染、蜂巣炎、壊疽性蜂巣炎、ブドウ球菌性蜂巣炎、レンサ球菌性蜂巣炎、腸球菌性蜂巣炎、創傷感染、術後創感染、細菌性創感染、真菌性創感染、ブドウ球菌性創感染、シュードモナス性創感染、膿創、限局性感染、軟部組織感染、皮膚感染、熱傷部感染、創壊死、創離開、創傷、皮膚創傷、創合併症、末梢動脈再閉塞、末梢動脈再狭窄、脱水、血液量減少症、骨壊死、骨炎、

表 1.4.1-5　安全性検討事項の集計に用いた定義（3/3）

下肢切断（続き）	末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、自律神経ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー、感覚障害、錯感覚、灼熱感、感覚鈍麻、反射消失、皮膚潰瘍、神経障害性潰瘍、糖尿病性神経障害性潰瘍、血管炎性潰瘍、糖尿病性潰瘍、虚血性皮膚潰瘍、糖尿病性足病変、皮膚びらん、末梢動脈ステント挿入、末梢動脈バイパス、末梢動脈形成、末梢動脈内膜剥離術、動脈バイパス手術、動脈グラフト、動脈ステント挿入、動脈治療手技、創傷治療、乾性壊疽、四肢壊死、虚血性壊死、動脈狭窄、末梢動脈狭窄、動脈閉塞性疾患、末梢動脈閉塞性疾患、末梢動脈閉塞、腸骨動脈閉塞、末梢動脈血栓症、血栓症、動脈血栓症、糖尿病性血管障害、糖尿病性微小血管症、末梢循環不良、末梢性虚血、穿通性アテローム動脈硬化性潰瘍、動脈硬化症、間欠性跛行、血管障害、動脈障害、微小血管症、末梢血管障害、末梢冷感、虚血性四肢痛
重要な不足情報	
高齢者への投与時の安全性	以下のいずれかの条件を満たす症例 ・年齢が 65 歳以上 ・年齢区分が 8 年代以上 ・年齢グループが高齢者 ・年齢区分が 7 年代については個別に確認し、65 歳以上又は年齢不明
腎機能障害患者への投与時の安全性	治療歴の PT のプライマリーSOC が「腎および尿路障害」
肝機能障害患者への投与時の安全性	治療歴の PT のプライマリーSOC が「肝胆道系障害」
*SMQ で定義しているものについては、ステータスが「Active」である PT のみを選択した。また、「広域」用語が存在する SMQ について、狭域と特記していないものは広域とした。 **SOC で定義しているものについては、PT のプライマリーSOC が当該 SOC に該当する PT のみを選択した。	

(1)　重要な特定されたリスク

医薬品リスク管理計画に低血糖、多尿・頻尿、体液量減少に関連する事象、性器感染、尿路感染及びケトアシドーシスを重要な特定されたリスクとして設定している。

重要な特定されたリスクについて重篤な副作用の発現状況を表 1.4.1-6 に示した。

なお、脱水を伴う場合に既知、脱水なし・不明の場合に未知と評価している事象については、脱水を伴うもの（#なし）及び脱水なし・不明（#あり）を分けて記載した。

表 1.4.1-6　重要な特定されたリスク　重篤な副作用の発現状況（1/3）

重要な特定されたリスク	PT	2014年3月24日～2014年9月23日	2014年9月24日～2015年3月23日	2015年3月24日～2015年9月23日	2015年9月24日～2016年3月23日	2016年3月24日～2017年3月23日	2017年3月24日～2018年3月23日	2018年3月24日～2019年3月23日	2019年3月24日～2020年3月23日	2020年3月24日～2021年3月23日	2021年3月24日～2022年3月23日	再審査期間中の合計	
		件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
低血糖	低血糖	1	3	1	3	1	1	1	0	0	0	11	11
	低血糖昏睡	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	合計	1	3	2	3	1	1	1	0	0	0	12	12
多尿・頻尿	合計	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体液量減少に関連する事象	脾臓梗塞 #	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
	脱水	1	3	6	3	2	6	5	5	0	1	32	32
	高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群 #	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2	2
	脳幹梗塞	0	1	1	0	0	1	0	3	0	0	6	6
	脳幹梗塞 #	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	2
	小脳梗塞 #	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	脳梗塞	0	2	0	1	1	1	2	0	1	1	9	9
	脳梗塞 #	0	4	5	4	6	12	6	4	2	1	44	44
	脳血管発作 #	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2
	塞栓性脳卒中 #	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	一過性脳虚血発作 #	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
	ラクナ梗塞	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	4	4
	ラクナ梗塞 #	0	0	1	0	3	0	4	2	0	0	10	10
	塞栓性脳梗塞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	視床梗塞 #	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2	2
	血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	血栓性脳梗塞 #	0	0	0	0	0	0	4	1	0	1	6	6
	一過性黒内障 #	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1

注）脱水を伴う場合に既知、脱水なし・不明の場合に未知と評価している事象については、脱水を伴うもの（＃なし）及び脱水なし・不明（＃あり）を分けて記載した。

表 1.4.1-6　重要な特定されたリスク　重篤な副作用の発現状況（2/3）

重要な特定されたリスク	PT	2014年3月24日～2014年9月23日	2014年9月24日～2015年3月23日	2015年3月24日～2015年9月23日	2015年9月24日～2016年3月23日	2016年3月24日～2017年3月23日	2017年3月24日～2018年3月23日	2018年3月24日～2019年3月23日	2019年3月24日～2020年3月23日	2020年3月24日～2021年3月23日	2021年3月24日～2022年3月23日	再審査期間中の合計	
		件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
体液量減少に関連する事象（続き）	急性心筋梗塞	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	3	3
	急性心筋梗塞 #	0	2	0	2	4	5	6	0	0	1	20	20
	心房細動 #	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	4	4
	冠動脈閉塞 #	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	心筋梗塞	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	4	4
	心筋梗塞 #	1	0	0	2	2	6	3	2	0	0	16	16
	頻脈性不整脈	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	低血圧	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	深部静脈血栓症	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2	2
	末梢動脈閉塞 #	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	末梢動脈閉塞性疾患 #	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	動脈閉塞性疾患	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	肺動脈血栓症 #	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
	肺塞栓症	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	3	3
	乏尿	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	急性腎障害	0	2	1	0	0	1	2	1	0	1	8	8
	急性腎障害 #	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	合計	2	15	18	18	29	42	39	24	3	7	179	197
性器感染	精巣上体炎	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	3	3
	フルニエー壊疽	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	4	4
	前立腺膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	陰嚢膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	陰部単純ヘルペス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	合計	0	0	0	1	1	1	1	3	1	2	9	10

注）脱水を伴う場合に既知、脱水なし・不明の場合に未知と評価している事象については、脱水を伴うもの（＃なし）及び脱水なし・不明（＃あり）を分けて記載した。

表 1.4.1-6　重要な特定されたリスク　重篤な副作用の発現状況（3/3）

重要な特定されたリスク	PT	2014 年 3 月 24 日 ～ 2014 年 9 月 23 日	2014 年 9 月 24 日 ～ 2015 年 3 月 23 日	2015 年 3 月 24 日 ～ 2015 年 9 月 23 日	2015 年 9 月 24 日 ～ 2016 年 3 月 23 日	2016 年 3 月 24 日 ～ 2017 年 3 月 23 日	2017 年 3 月 24 日 ～ 2018 年 3 月 23 日	2018 年 3 月 24 日 ～ 2019 年 3 月 23 日	2019 年 3 月 24 日 ～ 2020 年 3 月 23 日	2020 年 3 月 24 日 ～ 2021 年 3 月 23 日	2021 年 3 月 24 日 ～ 2022 年 3 月 23 日	再審査期間中の合計	
		件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
尿路感染	膀胱炎	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	4	4
	腎盂炎	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	2
	腎盂腎炎	0	1	0	0	4	4	6	3	1	2	21	21
	急性腎盂腎炎	0	0	0	1	2	0	2	0	0	0	5	5
	敗血症	0	0	0	2	1	0	3	1	1	1	9	9
	尿路感染	0	1	0	1	0	2	0	0	0	0	4	4
	気腫性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	気腫性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	合計	0	3	0	5	8	7	14	5	2	3	39	47
ケトアシドーシス	糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	3	2	3	1	1	10	10
	糖尿病性ケトーシス	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	2
	ケトアシドーシス	0	1	1	0	1	2	3	1	1	1	11	11
	ケトーシス	0	0	0	0	0	2	1	0	1	1	5	5
	代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	3	2	2	0	9	16	16
	合計	0	1	1	0	2	10	10	6	3	12	45	45
出荷数量	2.5mg 錠	[redacted]											
	5mg 錠	[redacted]											
	原薬	[redacted]											

注）脱水を伴う場合に既知、脱水なし・不明の場合に未知と評価している事象については、脱水を伴うもの（＃なし）及び脱水なし・不明（＃あり）を分けて記載した。

1) 低血糖

再審査期間中に収集した「低血糖」に該当する重篤な副作用は 12 例 12 件であり、12 件の内訳は低血糖 11 件、低血糖昏睡 1 件であった。

2) 多尿・頻尿

再審査期間中に収集した「多尿・頻尿」に該当する重篤な副作用はなかった。

3) 体液量減少に関連する事象

再審査期間中に収集した「体液量減少に関連する事象」に該当する重篤な副作用は 179 例 197 件であった。このうち、表 1.4.1-5 に示した「体液量減少に関連する事象」の「血栓・塞栓」に該当する重篤な副作用は 141 例 145 件であり、これら「血栓・塞栓」に該当するものは全事象を対象に脱水を伴うもの（#なし）及び脱水なし・不明（#あり）を分けて集計した。この 145 件の内訳は、PT ごとの合計件数が多い順に、脳梗塞 53 件（#あり 44 件、#なし 9 件）、急性心筋梗塞 23 件（#あり 20 件、#なし 3 件）、心筋梗塞 20 件（#あり 16 件、#なし 4 件）、ラクナ梗塞 14 件（#あり 10 件、#なし 4 件）、脳幹梗塞 8 件（#あり 2 件、#なし 6 件）、血栓性脳梗塞 7 件（#あり 6 件、#なし 1 件）、肺塞栓症 3 件、脳血管発作#、視床梗塞#及び深部静脈血栓症が各 2 件、脾臓梗塞#、小脳梗塞#、塞栓性脳卒中#、一過性脳虚血発作#、塞栓性脳梗塞、一過性黒内障#、冠動脈閉塞#、末梢動脈閉塞#、末梢動脈閉塞性疾患#、動脈閉塞性疾患及び肺動脈血栓症#が各 1 件であった。「血栓・塞栓」以外の重篤な副作用は、脱水 32 件、急性腎障害 9 件（#あり 1 件、#なし 8 件）、心房細動#4 件、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群 3 件（#あり 2 件、#なし 1 件）、高ナトリウム血症、頻脈性不整脈、低血圧及び乏尿が各 1 件であった。

4) 性器感染

再審査期間中に収集した「性器感染」に該当する重篤な副作用は 9 例 10 件であり、10 件の内訳はフルニエ壊疽 4 件、精巣上体炎 3 件、前立腺膿瘍、陰嚢膿瘍及び陰部単純ヘルペスが各 1 件であった。

5) 尿路感染

再審査期間中に収集した「尿路感染」に該当する重篤な副作用は 39 例 47 件であり、47 件の内訳は腎盂腎炎 21 件、敗血症 9 件、急性腎盂腎炎 5 件、膀胱炎及び尿路感染が各 4 件、腎盂炎 2 件、気腫性膀胱炎及び気腫性腎盂腎炎が各 1 件であった。

6)　ケトアシドーシス

再審査期間中に収集した「ケトアシドーシス」に該当する重篤な副作用は 45 例 45 件であり、45 件の内訳は正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス 16 件、ケトアシドーシス 11 件、糖尿病性ケトアシドーシス 10 件、ケトーシス 5 件、糖尿病性ケトーシス 2 件、代謝性アシドーシス 1 件であった。

(2)　重要な潜在的リスク

医薬品リスク管理計画に体重減少の安全性への影響、腎障害、骨折、悪性腫瘍、心血管系疾患及び下肢切断を重要な潜在的リスクとして設定している。

重要な潜在的リスクについて重篤な副作用の発現状況を表 1.4.1-7 に示した。

なお、脱水を伴う場合に既知、脱水なし・不明の場合に未知と評価している事象については、脱水を伴うもの（#なし）及び脱水なし・不明（#あり）を分けて記載した。

表 1.4.1-7　重要な潜在的リスク　重篤な副作用の発現状況（1/4）

重要な潜在的リスク	PT	2014年3月24日～2014年9月23日	2014年9月24日～2015年3月23日	2015年3月24日～2015年9月23日	2015年9月24日～2016年3月23日	2016年3月24日～2017年3月23日	2017年3月24日～2018年3月23日	2018年3月24日～2019年3月23日	2019年3月24日～2020年3月23日	2020年3月24日～2021年3月23日	2021年3月24日～2022年3月23日	再審査期間中の合計	
		件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
体重減少の安全性への影響	合計	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎障害	尿路結石	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
	腎結石症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	乏尿	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	腎機能障害	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	3	3
	非感染性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
	急性腎障害	0	2	1	0	0	1	2	1	0	1	8	8
	急性腎障害 #	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	自己免疫性腎炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	合計	0	2	2	0	1	3	5	2	1	1	17	17
骨折	大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	2
	骨折	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	合計	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3	3

注）脱水を伴う場合に既知、脱水なし・不明の場合に未知と評価している事象については、脱水を伴うもの（＃なし）及び脱水なし・不明（＃あり）を分けて記載した。

表 1.4.1-7　重要な潜在的リスク　重篤な副作用の発現状況（2/4）

重要な潜在的リスク	PT	2014年3月24日～2014年9月23日	2014年9月24日～2015年3月23日	2015年3月24日～2015年9月23日	2015年9月24日～2016年3月23日	2016年3月24日～2017年3月23日	2017年3月24日～2018年3月23日	2018年3月24日～2019年3月23日	2019年3月24日～2020年3月23日	2020年3月24日～2021年3月23日	2021年3月24日～2022年3月23日	再審査期間中の合計	
		件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
悪性腫瘍	急性白血病	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	膀胱癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
	子宮頚部癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	結腸癌	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	3	3
	子宮内膜癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	胃癌	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	2
	肺腺癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	卵巣癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	遠隔転移を伴う膵癌	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	3	3
	直腸癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	腎癌	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	2
	遠隔転移を伴う結腸癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	遠隔転移を伴う胃癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	肝細胞癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
	合計	0	0	0	2	2	4	5	9	0	0	22	22
心血管系疾患	脳幹梗塞	0	1	1	0	0	1	0	3	0	0	6	6
	脳幹梗塞 #	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	2
	小脳梗塞 #	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	脳出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
	脳梗塞	0	2	0	1	1	1	2	0	1	1	9	9
	脳梗塞 #	0	4	5	4	6	12	6	4	2	1	44	44
	脳血管発作 #	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2
	塞栓性脳卒中 #	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1

注）脱水を伴う場合に既知、脱水なし・不明の場合に未知と評価している事象については、脱水を伴うもの（＃なし）及び脱水なし・不明（＃あり）を分けて記載した。

表 1.4.1-7　重要な潜在的リスク　重篤な副作用の発現状況（3/4）

重要な潜在的リスク	PT	2014年3月24日～2014年9月23日	2014年9月24日～2015年3月23日	2015年3月24日～2015年9月23日	2015年9月24日～2016年3月23日	2016年3月24日～2017年3月23日	2017年3月24日～2018年3月23日	2018年3月24日～2019年3月23日	2019年3月24日～2020年3月23日	2020年3月24日～2021年3月23日	2021年3月24日～2022年3月23日	再審査期間中の合計	
		件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
心血管系疾患（続き）	意識消失	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2
	麻痺	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
	失神	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
	一過性脳虚血発作 #	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
	ラクナ梗塞	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	4	4
	ラクナ梗塞 #	0	0	1	0	3	0	4	2	0	0	10	10
	塞栓性脳梗塞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	視床梗塞 #	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2	2
	血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	血栓性脳梗塞 #	0	0	0	0	0	0	4	1	0	1	6	6
	一過性黒内障 #	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
	急性心筋梗塞	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	3	3
	急性心筋梗塞 #	0	2	0	2	4	5	6	0	0	1	20	20
	狭心症	0	0	1	0	1	2	2	0	0	0	6	6
	不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	心房細動 #	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	4	4
	房室ブロック	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	心不全	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2	2
	急性心不全	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	冠動脈疾患	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	冠動脈閉塞 #	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	2
	心筋梗塞	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	4	4
	心筋梗塞 #	1	0	0	2	2	6	3	2	0	0	16	16

注）脱水を伴う場合に既知、脱水なし・不明の場合に未知と評価している事象については、脱水を伴うもの（＃なし）及び脱水なし・不明（＃あり）を分けて記載した。

表 1.4.1-7　重要な潜在的リスク　重篤な副作用の発現状況（4/4）

重要な潜在的リスク	PT	2014 年 3 月 24 日 ～ 2014 年 9 月 23 日	2014 年 9 月 24 日 ～ 2015 年 3 月 23 日	2015 年 3 月 24 日 ～ 2015 年 9 月 23 日	2015 年 9 月 24 日 ～ 2016 年 3 月 23 日	2016 年 3 月 24 日 ～ 2017 年 3 月 23 日	2017 年 3 月 24 日 ～ 2018 年 3 月 23 日	2018 年 3 月 24 日 ～ 2019 年 3 月 23 日	2019 年 3 月 24 日 ～ 2020 年 3 月 23 日	2020 年 3 月 24 日 ～ 2021 年 3 月 23 日	2021 年 3 月 24 日 ～ 2022 年 3 月 23 日	再審査期間中の合計	
		件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
心血管系疾患（続き）	頻脈性不整脈	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	浮腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	突然死	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1	4	4
	心臓死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	合計	1	9	11	14	26	43	36	18	4	5	160	167
下肢切断	蜂巣炎	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	2
	脱水	1	3	6	3	2	6	5	5	0	1	32	32
	糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	末梢動脈閉塞 #	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	末梢動脈閉塞性疾患 #	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	動脈閉塞性疾患	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
	合計	1	5	6	3	3	8	6	6	0	1	39	39
出荷数量	2.5mg 錠	[redacted]											
	5mg 錠	[redacted]											
	原薬	[redacted]											

注）脱水を伴う場合に既知、脱水なし・不明の場合に未知と評価している事象については、脱水を伴うもの（＃なし）及び脱水なし・不明（＃あり）を分けて記載した。

1) 体重減少の安全性への影響

再審査期間中に収集した「体重減少の安全性への影響」に該当する重篤な副作用はなかった。

2) 腎障害

再審査期間中に収集した「腎障害」に該当する重篤な副作用は 17 例 17 件であり、17 件の内訳は、PT ごとの合計件数が多い順に、急性腎障害 9 件（#あり 1 件、#なし 8 件）、腎機能障害 3 件、尿路結石、腎結石症、乏尿、非感染性膀胱炎及び自己免疫性腎炎が各 1 件であった。

3) 骨折

再審査期間中に収集した「骨折」に該当する重篤な副作用は 3 例 3 件であり、3 件の内訳は大腿骨頚部骨折 2 件、骨折 1 件であった。

4) 悪性腫瘍

再審査期間中に収集した「悪性腫瘍」に該当する重篤な副作用は 22 例 22 件であり、22 件の内訳は結腸癌及び遠隔転移を伴う膵癌が各 3 件、胃癌及び腎癌が各 2 件、急性白血病、膀胱癌、子宮頚部癌、子宮内膜癌、肺腺癌、卵巣癌、直腸癌、遠隔転移を伴う結腸癌、肺の悪性新生物、遠隔転移を伴う非小細胞肺癌、遠隔転移を伴う胃癌及び肝細胞癌が各 1 件であった。

5) 心血管系疾患

再審査期間中に収集した「心血管系疾患」に該当する重篤な副作用は 160 例 167 件であり、167 件の内訳は、PT ごとの合計件数が多い順に、脳梗塞 53 件（#あり 44 件、#なし 9 件）、急性心筋梗塞 23 件（#あり 20 件、#なし 3 件）、心筋梗塞 20 件（#あり 16 件、#なし 4 件）、ラクナ梗塞 14 件（#あり 10 件、#なし 4 件）、脳幹梗塞 8 件（#あり 2 件、#なし 6 件）、血栓性脳梗塞 7 件（#あり 6 件、#なし 1 件）、狭心症 6 件、心房細動#及び突然死が各 4 件、脳血管発作#、意識消失、視床梗塞#、心不全、冠動脈狭窄が各 2 件、小脳梗塞#、脳出血、塞栓性脳卒中#、麻痺、失神、一過性脳虚血発作#、塞栓性脳梗塞、一過性黒内障#、不安定狭心症、房室ブロック、急性心不全、うっ血性心不全、冠動脈疾患、冠動脈閉塞#、頻脈性不整脈、急性冠動脈症候群、浮腫、心臓死が各 1 件であった。

6) 下肢切断

再審査期間中に収集した「下肢切断」に該当する重篤な副作用は 39 例 39 件であり、39 件の内訳は、脱水 32 件、蜂巣炎 2 件、糖尿病性ニューロパチー、末梢動脈閉塞#、末梢動脈閉塞

性疾患#、動脈閉塞性疾患及び皮膚潰瘍が各 1 件であった。このうち、実際に下肢切断に至ったのは、皮膚潰瘍の 1 例（8[redacted] 歳、男性）のみであった。

(3) 重要な不足情報

医薬品リスク管理計画に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及び肝機能障害患者への投与時の安全性を重要な不足情報として設定している。

1) 高齢者への投与時の安全性

再審査期間中に収集した副作用のうち、高齢者（65 歳以上）に発現した重篤な副作用は 206 例 245 件であった。その内訳を表 1.4.1-8 に示した。

また、年齢別（高齢者、非高齢者）の重篤な副作用の一覧を表 1.4.1-9 に示した。高齢者で構成比が高かった重篤な副作用（構成比 3%以上）は、脳梗塞 33 件（13.47%）、脱水 20 件（8.16%）、腎盂腎炎 12 件（4.90%）、ラクナ梗塞 11 件（4.49%）、急性心筋梗塞 10 件（4.08%）、心筋梗塞 9 件（3.67%）の順であり、非高齢者で構成比が高かった重篤な副作用（構成比 3%以上）は、脳梗塞 20 件（8.85%）、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス 14 件（6.19%）、急性心筋梗塞 13 件（5.75%）、脱水 12 件（5.31%）、心筋梗塞 11 件（4.87%）、腎盂腎炎 9 件（3.98%）の順であった。

表 1.4.1-8　高齢者における重篤な副作用の発現状況（1/5）

SOC / PT	2014 年 3 月 24 日 ～ 2014 年 9 月 23 日	2014 年 9 月 24 日 ～ 2015 年 3 月 23 日	2015 年 3 月 24 日 ～ 2015 年 9 月 23 日	2015 年 9 月 24 日 ～ 2016 年 3 月 23 日	2016 年 3 月 24 日 ～ 2017 年 3 月 23 日	2017 年 3 月 24 日 ～ 2018 年 3 月 23 日	2018 年 3 月 24 日 ～ 2019 年 3 月 23 日	2019 年 3 月 24 日 ～ 2020 年 3 月 23 日	2020 年 3 月 24 日 ～ 2021 年 3 月 23 日	2021 年 3 月 24 日 ～ 2022 年 3 月 23 日	再審査期間中の合計	
	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
合計	0	15	18	26	27	52	58	33	4	12	206	245
感染症および寄生虫症	0	4	1	4	4	6	13	3	1	4	33	40
虫垂炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
蜂巣炎	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	2
膀胱炎	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	2
出血性腸憩室炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
精巣上体炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
フルニエ壊疽	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
帯状疱疹	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
誤嚥性肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
前立腺膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
腎盂炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
腎盂腎炎	0	0	0	0	1	3	4	3	0	1	12	12
急性腎盂腎炎	0	0	0	1	1	0	2	0	0	0	4	4
敗血症	0	0	0	1	0	0	3	0	0	1	5	5
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
熱帯性痙性不全麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
尿路感染	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	3	3
気腫性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
気腫性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
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）	0	0	0	1	1	2	4	7	0	0	15	15
結腸癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
胃癌	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	2
肺腺癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
卵巣癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1

表 1.4.1-8　高齢者における重篤な副作用の発現状況（2/5）

SOC / PT	2014 年 3 月 24 日 ～ 2014 年 9 月 23 日	2014 年 9 月 24 日 ～ 2015 年 3 月 23 日	2015 年 3 月 24 日 ～ 2015 年 9 月 23 日	2015 年 9 月 24 日 ～ 2016 年 3 月 23 日	2016 年 3 月 24 日 ～ 2017 年 3 月 23 日	2017 年 3 月 24 日 ～ 2018 年 3 月 23 日	2018 年 3 月 24 日 ～ 2019 年 3 月 23 日	2019 年 3 月 24 日 ～ 2020 年 3 月 23 日	2020 年 3 月 24 日 ～ 2021 年 3 月 23 日	2021 年 3 月 24 日 ～ 2022 年 3 月 23 日	再審査期間中の合計	
	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
遠隔転移を伴う膵癌	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	3	3
腎癌	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	2
遠隔転移を伴う結腸癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
遠隔転移を伴う胃癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
肝細胞癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	3	3
貧血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
脾臓梗塞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
代謝および栄養障害	0	4	6	6	2	9	12	7	1	3	44	50
脱水	0	2	5	1	1	3	2	5	0	1	20	20
糖尿病	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	1	2	1	0	1	5	5
高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
低血糖	0	1	0	2	1	1	1	0	0	0	6	6
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
低ナトリウム血症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
ケトアシドーシス	0	0	1	0	0	2	2	0	0	0	5	5
ケトーシス	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	2
乳酸アシドーシス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
栄養補給障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2
過小食	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

表 1.4.1-8　高齢者における重篤な副作用の発現状況（3/5）

SOC / PT	2014 年 3 月 24 日 ～ 2014 年 9 月 23 日	2014 年 9 月 24 日 ～ 2015 年 3 月 23 日	2015 年 3 月 24 日 ～ 2015 年 9 月 23 日	2015 年 9 月 24 日 ～ 2016 年 3 月 23 日	2016 年 3 月 24 日 ～ 2017 年 3 月 23 日	2017 年 3 月 24 日 ～ 2018 年 3 月 23 日	2018 年 3 月 24 日 ～ 2019 年 3 月 23 日	2019 年 3 月 24 日 ～ 2020 年 3 月 23 日	2020 年 3 月 24 日 ～ 2021 年 3 月 23 日	2021 年 3 月 24 日 ～ 2022 年 3 月 23 日	再審査期間中の合計	
	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	2
神経系障害	0	3	5	7	6	13	14	9	2	3	61	62
脳幹梗塞	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	4	4
小脳梗塞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
脳梗塞	0	3	3	5	2	10	4	2	2	2	33	33
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
塞栓性脳卒中	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
低血糖昏睡	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
麻痺	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
失神	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
ラクナ梗塞	0	0	0	0	4	0	5	2	0	0	11	11
大脳障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
塞栓性脳梗塞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	4	4
心臓障害	0	1	3	4	5	8	3	3	0	0	26	27
急性心筋梗塞	0	1	1	2	1	3	2	0	0	0	10	10
狭心症	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2	2
不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
心房細動	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
房室ブロック	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
心不全	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
急性心不全	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
心筋梗塞	0	0	0	2	3	2	1	1	0	0	9	9
頻脈性不整脈	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1

表 1.4.1-8　高齢者における重篤な副作用の発現状況（4/5）

SOC / PT	2014 年 3 月 24 日 ～ 2014 年 9 月 23 日	2014 年 9 月 24 日 ～ 2015 年 3 月 23 日	2015 年 3 月 24 日 ～ 2015 年 9 月 23 日	2015 年 9 月 24 日 ～ 2016 年 3 月 23 日	2016 年 3 月 24 日 ～ 2017 年 3 月 23 日	2017 年 3 月 24 日 ～ 2018 年 3 月 23 日	2018 年 3 月 24 日 ～ 2019 年 3 月 23 日	2019 年 3 月 24 日 ～ 2020 年 3 月 23 日	2020 年 3 月 24 日 ～ 2021 年 3 月 23 日	2021 年 3 月 24 日 ～ 2022 年 3 月 23 日	再審査期間中の合計	
	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
血管障害	0	1	1	1	0	2	0	0	0	0	4	5
低血圧	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
深部静脈血栓症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
腸骨動脈狭窄	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
末梢動脈閉塞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
動脈閉塞性疾患	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	4	4
好酸球性肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
肺動脈血栓症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
肺塞栓症	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2	2
胃腸障害	0	0	1	2	0	3	1	0	0	0	6	7
急性腹症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
便秘	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
下痢	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
腸閉塞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
大腸穿孔	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
嘔吐	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
肝胆道系障害	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	4	4
胆嚢炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
胆石症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
胆嚢壊死	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	0	0	1	2	0	0	1	5	5
薬疹	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
発疹	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1

表 1.4.1-8　高齢者における重篤な副作用の発現状況（5/5）

SOC / PT	2014 年 3 月 24 日 ～ 2014 年 9 月 23 日	2014 年 9 月 24 日 ～ 2015 年 3 月 23 日	2015 年 3 月 24 日 ～ 2015 年 9 月 23 日	2015 年 9 月 24 日 ～ 2016 年 3 月 23 日	2016 年 3 月 24 日 ～ 2017 年 3 月 23 日	2017 年 3 月 24 日 ～ 2018 年 3 月 23 日	2018 年 3 月 24 日 ～ 2019 年 3 月 23 日	2019 年 3 月 24 日 ～ 2020 年 3 月 23 日	2020 年 3 月 24 日 ～ 2021 年 3 月 23 日	2021 年 3 月 24 日 ～ 2022 年 3 月 23 日	再審査期間中の合計	
	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
横紋筋融解症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
腎および尿路障害	0	1	0	0	0	1	1	2	0	0	5	5
乏尿	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
急性腎障害	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1	0	0	3	4	2	1	0	1	12	12
死亡	0	0	0	0	3	0	2	0	0	0	5	5
活動性低下	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
薬物相互作用	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
倦怠感	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
浮腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
突然死	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	3	3
臨床検査	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
血小板数減少	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	3	3
大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
骨折	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
熱中症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
入院	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
出荷数量　2.5mg 錠	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
5mg 錠	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
原薬	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		

表 1.4.1-9　高齢者及び非高齢者の重篤な副作用発現状況（1/4）

SOC / PT	非高齢者（65 歳未満）		高齢者（65 歳以上）	
	件数	構成比（%）	件数	構成比（%）
感染症および寄生虫症	32	14.16	40	16.33
フルニエ壊疽	3	1.33	1	0.41
陰嚢膿瘍	1	0.44	0	0.00
陰部単純ヘルペス	1	0.44	0	0.00
感染性胸水	1	0.44	0	0.00
感染性脊椎炎	1	0.44	0	0.00
気腫性腎盂腎炎	0	0.00	1	0.41
気腫性膀胱炎	0	0.00	1	0.41
急性腎盂腎炎	1	0.44	4	1.63
憩室炎	1	0.44	0	0.00
誤嚥性肺炎	0	0.00	1	0.41
腎盂炎	1	0.44	1	0.41
腎盂腎炎	9	3.98	12	4.90
髄膜炎	1	0.44	0	0.00
精巣上体炎	2	0.88	1	0.41
前立腺膿瘍	0	0.00	1	0.41
帯状疱疹	2	0.88	1	0.41
虫垂炎	0	0.00	1	0.41
尿路感染	1	0.44	3	1.22
熱帯性痙性不全麻痺	0	0.00	1	0.41
敗血症	4	1.77	5	2.04
敗血症性ショック	0	0.00	1	0.41
肺炎	1	0.44	0	0.00
蜂巣炎	0	0.00	2	0.82
膀胱炎	2	0.88	2	0.82
出血性腸憩室炎	0	0.00	1	0.41
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）	7	3.10	15	6.12
胃癌	0	0.00	2	0.82
遠隔転移を伴う胃癌	0	0.00	1	0.41
遠隔転移を伴う結腸癌	0	0.00	1	0.41
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	0	0.00	1	0.41
遠隔転移を伴う膵癌	0	0.00	3	1.22
肝細胞癌	0	0.00	1	0.41
急性白血病	1	0.44	0	0.00
結腸癌	2	0.88	1	0.41
子宮頚部癌	1	0.44	0	0.00
子宮内膜癌	1	0.44	0	0.00
腎癌	0	0.00	2	0.82
直腸癌	1	0.44	0	0.00
肺の悪性新生物	0	0.00	1	0.41
肺腺癌	0	0.00	1	0.41
卵巣癌	0	0.00	1	0.41
膀胱癌	1	0.44	0	0.00
血液およびリンパ系障害	1	0.44	3	1.22
鉄欠乏性貧血	1	0.44	0	0.00
白血球減少症	0	0.00	1	0.41
貧血	0	0.00	1	0.41
脾臓梗塞	0	0.00	1	0.41

表 1.4.1-9　高齢者及び非高齢者の重篤な副作用発現状況（2/4）

SOC / PT	非高齢者（65 歳未満）		高齢者（65 歳以上）	
	件数	構成比（%）	件数	構成比（%）
免疫系障害	1	0.44	0	0.00
過敏症	1	0.44	0	0.00
代謝および栄養障害	53	23.45	50	20.41
ケトアシドーシス	6	2.65	5	2.04
ケトーシス	3	1.33	2	0.82
栄養補給障害	0	0.00	1	0.41
過小食	0	0.00	1	0.41
高カリウム血症	1	0.44	0	0.00
高ナトリウム血症	0	0.00	1	0.41
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1	0.44	2	0.82
食欲減退	2	0.88	0	0.00
正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス	14	6.19	2	0.82
代謝性アシドーシス	0	0.00	1	0.41
脱水	12	5.31	20	8.16
低カリウム血症	0	0.00	1	0.41
低ナトリウム血症	0	0.00	1	0.41
低血糖	5	2.21	6	2.45
糖尿病	0	0.00	1	0.41
糖尿病性ケトアシドーシス	5	2.21	5	2.04
糖尿病性ケトーシス	2	0.88	0	0.00
乳酸アシドーシス	2	0.88	1	0.41
精神障害	4	1.77	0	0.00
うつ病	2	0.88	0	0.00
精神障害	1	0.44	0	0.00
双極１型障害	1	0.44	0	0.00
神経系障害	38	16.81	62	25.31
ラクナ梗塞	3	1.33	11	4.49
意識消失	1	0.44	1	0.41
一過性脳虚血発作	1	0.44	0	0.00
血栓性脳梗塞	3	1.33	4	1.63
塞栓性脳梗塞	0	0.00	1	0.41
塞栓性脳卒中	0	0.00	1	0.41
視床梗塞	2	0.88	0	0.00
失神	0	0.00	1	0.41
小脳梗塞	0	0.00	1	0.41
大脳障害	0	0.00	1	0.41
低血糖昏睡	0	0.00	1	0.41
糖尿病性ニューロパチー	0	0.00	1	0.41
熱性痙攣	1	0.44	0	0.00
脳幹梗塞	4	1.77	4	1.63
脳血管発作	1	0.44	1	0.41
脳梗塞	20	8.85	33	13.47
脳出血	1	0.44	0	0.00
浮動性めまい	1	0.44	0	0.00
麻痺	0	0.00	1	0.41
眼障害	3	1.33	0	0.00
一過性黒内障	1	0.44	0	0.00
硝子体出血	2	0.88	0	0.00

表 1.4.1-9　高齢者及び非高齢者の重篤な副作用発現状況（3/4）

SOC / PT	非高齢者（65 歳未満）		高齢者（65 歳以上）	
	件数	構成比（%）	件数	構成比（%）
耳および迷路障害	1	0.44	0	0.00
回転性めまい	1	0.44	0	0.00
心臓障害	39	17.26	27	11.02
うっ血性心不全	1	0.44	0	0.00
冠動脈狭窄	2	0.88	0	0.00
冠動脈疾患	1	0.44	0	0.00
冠動脈閉塞	1	0.44	0	0.00
急性冠動脈症候群	1	0.44	0	0.00
急性心筋梗塞	13	5.75	10	4.08
急性心不全	0	0.00	1	0.41
狭心症	4	1.77	2	0.82
心タンポナーデ	1	0.44	0	0.00
心筋梗塞	11	4.87	9	3.67
心不全	1	0.44	1	0.41
心房細動	3	1.33	1	0.41
頻脈性不整脈	0	0.00	1	0.41
不安定狭心症	0	0.00	1	0.41
房室ブロック	0	0.00	1	0.41
血管障害	2	0.88	5	2.04
深部静脈血栓症	1	0.44	1	0.41
腸骨動脈狭窄	0	0.00	1	0.41
低血圧	0	0.00	1	0.41
動脈閉塞性疾患	0	0.00	1	0.41
末梢動脈閉塞	0	0.00	1	0.41
末梢動脈閉塞性疾患	1	0.44	0	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.44	4	1.63
好酸球性肺炎	0	0.00	1	0.41
肺塞栓症	1	0.44	2	0.82
肺動脈血栓症	0	0.00	1	0.41
胃腸障害	12	5.31	7	2.86
胃腸出血	0	0.00	1	0.41
下痢	2	0.88	1	0.41
急性腹症	0	0.00	1	0.41
十二指腸炎	1	0.44	0	0.00
出血性胃潰瘍	2	0.88	0	0.00
出血性腸憩室	1	0.44	0	0.00
大腸穿孔	0	0.00	1	0.41
腸閉塞	1	0.44	1	0.41
便秘	0	0.00	1	0.41
嘔吐	2	0.88	1	0.41
嚥下障害	1	0.44	0	0.00
膵炎	1	0.44	0	0.00
胃食道逆流性疾患	1	0.44	0	0.00
肝胆道系障害	2	0.88	4	1.63
肝機能異常	0	0.00	1	0.41
急性胆嚢炎	1	0.44	0	0.00
胆石症	0	0.00	1	0.41
胆嚢炎	1	0.44	1	0.41
胆嚢壊死	0	0.00	1	0.41

表 1.4.1-9　高齢者及び非高齢者の重篤な副作用発現状況（4/4）

SOC / PT	非高齢者（65 歳未満）		高齢者（65 歳以上）	
	件数	構成比（%）	件数	構成比（%）
皮膚および皮下組織障害	7	3.10	5	2.04
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0.00	1	0.41
そう痒性皮疹	0	0.00	1	0.41
紅斑	1	0.44	0	0.00
湿疹	1	0.44	0	0.00
多形紅斑	2	0.88	0	0.00
発疹	0	0.00	1	0.41
皮膚潰瘍	0	0.00	1	0.41
薬疹	2	0.88	1	0.41
類天疱瘡	1	0.44	0	0.00
筋骨格系および結合組織障害	1	0.44	1	0.41
横紋筋融解症	0	0.00	1	0.41
変形性関節症	1	0.44	0	0.00
腎および尿路障害	12	5.31	5	2.04
急性腎障害	6	2.65	3	1.22
自己免疫性腎炎	1	0.44	0	0.00
腎機能障害	2	0.88	1	0.41
腎結石症	1	0.44	0	0.00
尿路結石	1	0.44	0	0.00
非感染性膀胱炎	1	0.44	0	0.00
乏尿	0	0.00	1	0.41
妊娠、産褥および周産期の状態	1	0.44	0	0.00
低出生体重児	1	0.44	0	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態	4	1.77	12	4.90
活動性低下	0	0.00	1	0.41
空腹	1	0.44	0	0.00
倦怠感	0	0.00	1	0.41
死亡	1	0.44	5	2.04
心臓死	1	0.44	0	0.00
突然死	1	0.44	3	1.22
浮腫	0	0.00	1	0.41
薬物相互作用	0	0.00	1	0.41
臨床検査	0	0.00	1	0.41
血小板数減少	0	0.00	1	0.41
傷害、中毒および処置合併症	3	1.33	3	1.22
骨折	0	0.00	1	0.41
大腿骨頚部骨折	1	0.44	1	0.41
頭部損傷	1	0.44	0	0.00
熱中症	1	0.44	1	0.41
外科および内科処置	2	0.88	1	0.41
入院	2	0.88	1	0.41
合計	226	100.00	245	100.00

2)　腎機能障害患者への投与時の安全性

再審査期間中に収集した副作用のうち、腎機能障害患者において報告された重篤な副作用は108 例 139 件であり、その内訳を表 1.4.1-10 に示した。

また、腎機能障害の有無別の重篤な副作用の発現状況を表 1.4.1-11 に示した。腎機能障害ありの患者で構成比が高かった重篤な副作用（構成比 3%以上）は、急性心筋梗塞 10 件（7.19%）、腎盂腎炎 9 件（6.47%）、脱水及び脳梗塞が各 8 件（5.76%）、急性腎障害 5 件（3.60%）の順であり、腎機能障害なしの患者で構成比が高かった重篤な副作用（構成比 3%以上）は、脳梗塞 45 件（13.55%）、脱水 24 件（7.23%）、心筋梗塞 17 件（5.12%）、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス 14 件（4.22%）、急性心筋梗塞 13 件（3.92%）、腎盂腎炎 12 件（3.61%）、ケトアシドーシス 11 件（3.31%）、ラクナ梗塞 10 件（3.01%）の順であった。

表 1.4.1-10　腎機能障害患者における重篤な副作用発現状況（1/4）

SOC / PT	2014 年 3 月 24 日 ～ 2014 年 9 月 23 日	2014 年 9 月 24 日 ～ 2015 年 3 月 23 日	2015 年 3 月 24 日 ～ 2015 年 9 月 23 日	2015 年 9 月 24 日 ～ 2016 年 3 月 23 日	2016 年 3 月 24 日 ～ 2017 年 3 月 23 日	2017 年 3 月 24 日 ～ 2018 年 3 月 23 日	2018 年 3 月 24 日 ～ 2019 年 3 月 23 日	2019 年 3 月 24 日 ～ 2020 年 3 月 23 日	2020 年 3 月 24 日 ～ 2021 年 3 月 23 日	2021 年 3 月 24 日 ～ 2022 年 3 月 23 日	再審査期間中の合計	
	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
合計	0	7	9	7	21	30	40	20	0	5	108	139
感染症および寄生虫症	0	2	1	2	1	1	11	5	0	3	19	26
蜂巣炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
出血性腸憩室炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
精巣上体炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
腎盂腎炎	0	0	0	0	1	0	4	3	0	1	9	9
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	2
敗血症	0	0	0	1	0	0	3	0	0	0	4	4
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
熱帯性痙性不全麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
尿路感染	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2	2
陰嚢膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
気腫性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
気腫性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
陰部単純ヘルペス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
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）	0	0	0	0	2	2	1	4	0	0	9	9
膀胱癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
結腸癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
子宮内膜癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
肺腺癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
卵巣癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
遠隔転移を伴う結腸癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
遠隔転移を伴う胃癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
肝細胞癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1

表 1.4.1-10　腎機能障害患者における重篤な副作用発現状況（2/4）

SOC / PT	2014 年 3 月 24 日 ～ 2014 年 9 月 23 日	2014 年 9 月 24 日 ～ 2015 年 3 月 23 日	2015 年 3 月 24 日 ～ 2015 年 9 月 23 日	2015 年 9 月 24 日 ～ 2016 年 3 月 23 日	2016 年 3 月 24 日 ～ 2017 年 3 月 23 日	2017 年 3 月 24 日 ～ 2018 年 3 月 23 日	2018 年 3 月 24 日 ～ 2019 年 3 月 23 日	2019 年 3 月 24 日 ～ 2020 年 3 月 23 日	2020 年 3 月 24 日 ～ 2021 年 3 月 23 日	2021 年 3 月 24 日 ～ 2022 年 3 月 23 日	再審査期間中の合計	
	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	2
貧血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
代謝および栄養障害	0	2	1	2	3	9	6	4	0	1	20	28
脱水	0	1	1	0	1	2	1	2	0	0	8	8
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	4	4
高カリウム血症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
低血糖	0	1	0	2	1	0	0	0	0	0	4	4
ケトーシス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
乳酸アシドーシス	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	3	3
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
食欲減退	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	2
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2
正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	2
神経系障害	0	1	4	1	3	6	7	3	0	1	26	26
脳幹梗塞	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2	2
脳梗塞	0	1	1	0	1	3	1	1	0	0	8	8
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2
糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
浮動性めまい	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
塞栓性脳卒中	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
熱性痙攣	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
低血糖昏睡	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
失神	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
ラクナ梗塞	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	4	4
塞栓性脳梗塞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	3	3

表 1.4.1-10　腎機能障害患者における重篤な副作用発現状況（3/4）

SOC / PT	2014 年 3 月 24 日 ～ 2014 年 9 月 23 日	2014 年 9 月 24 日 ～ 2015 年 3 月 23 日	2015 年 3 月 24 日 ～ 2015 年 9 月 23 日	2015 年 9 月 24 日 ～ 2016 年 3 月 23 日	2016 年 3 月 24 日 ～ 2017 年 3 月 23 日	2017 年 3 月 24 日 ～ 2018 年 3 月 23 日	2018 年 3 月 24 日 ～ 2019 年 3 月 23 日	2019 年 3 月 24 日 ～ 2020 年 3 月 23 日	2020 年 3 月 24 日 ～ 2021 年 3 月 23 日	2021 年 3 月 24 日 ～ 2022 年 3 月 23 日	再審査期間中の合計	
	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
眼障害	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	2
硝子体出血	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	2
心臓障害	0	0	0	2	5	3	7	2	0	0	16	19
急性心筋梗塞	0	0	0	1	4	2	3	0	0	0	10	10
不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
心房細動	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
心不全	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
心筋梗塞	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	3	3
血管障害	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	2	3
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
腸骨動脈狭窄	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
末梢動脈閉塞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	3	3
肺動脈血栓症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
肺塞栓症	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	2
胃腸障害	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0	4	5
急性腹症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
下痢	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
胃食道逆流性疾患	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1

表 1.4.1-10　腎機能障害患者における重篤な副作用発現状況（4/4）

SOC / PT	2014 年 3 月 24 日 ～ 2014 年 9 月 23 日	2014 年 9 月 24 日 ～ 2015 年 3 月 23 日	2015 年 3 月 24 日 ～ 2015 年 9 月 23 日	2015 年 9 月 24 日 ～ 2016 年 3 月 23 日	2016 年 3 月 24 日 ～ 2017 年 3 月 23 日	2017 年 3 月 24 日 ～ 2018 年 3 月 23 日	2018 年 3 月 24 日 ～ 2019 年 3 月 23 日	2019 年 3 月 24 日 ～ 2020 年 3 月 23 日	2020 年 3 月 24 日 ～ 2021 年 3 月 23 日	2021 年 3 月 24 日 ～ 2022 年 3 月 23 日	再審査期間中の合計	
	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
胆石症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2	2
発疹	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
腎および尿路障害	0	2	0	0	0	2	3	1	0	0	8	8
腎機能障害	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	3	3
急性腎障害	0	2	0	0	0	1	1	1	0	0	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	2	1	0	1	0	0	4	4
死亡	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	2
薬物相互作用	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
突然死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
臨床検査	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
血小板数減少	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
出荷数量　2.5mg 錠	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
5mg 錠	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
原薬	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		

表 1.4.1-11　腎機能障害有無別の重篤な副作用発現状況（1/4）

SOC / PT	腎機能障害なし		腎機能障害あり	
	件数	構成比（%）	件数	構成比（%）
感染症および寄生虫症	46	13.86	26	18.71
フルニエー壊疽	4	1.20	0	0.00
陰嚢膿瘍	0	0.00	1	0.72
陰部単純ヘルペス	0	0.00	1	0.72
感染性胸水	1	0.30	0	0.00
感染性脊椎炎	1	0.30	0	0.00
気腫性腎盂腎炎	0	0.00	1	0.72
気腫性膀胱炎	0	0.00	1	0.72
急性腎盂腎炎	3	0.90	2	1.44
憩室炎	1	0.30	0	0.00
誤嚥性肺炎	1	0.30	0	0.00
腎盂炎	2	0.60	0	0.00
腎盂腎炎	12	3.61	9	6.47
髄膜炎	1	0.30	0	0.00
精巣上体炎	2	0.60	1	0.72
前立腺膿瘍	1	0.30	0	0.00
帯状疱疹	3	0.90	0	0.00
虫垂炎	1	0.30	0	0.00
尿路感染	2	0.60	2	1.44
熱帯性痙性不全麻痺	0	0.00	1	0.72
敗血症	5	1.51	4	2.88
敗血症性ショック	0	0.00	1	0.72
肺炎	1	0.30	0	0.00
蜂巣炎	1	0.30	1	0.72
膀胱炎	4	1.20	0	0.00
出血性腸憩室炎	0	0.00	1	0.72
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）	13	3.92	9	6.47
胃癌	2	0.60	0	0.00
遠隔転移を伴う胃癌	0	0.00	1	0.72
遠隔転移を伴う結腸癌	0	0.00	1	0.72
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	1	0.30	0	0.00
遠隔転移を伴う膵癌	3	0.90	0	0.00
肝細胞癌	0	0.00	1	0.72
急性白血病	1	0.30	0	0.00
結腸癌	2	0.60	1	0.72
子宮頚部癌	1	0.30	0	0.00
子宮内膜癌	0	0.00	1	0.72
腎癌	2	0.60	0	0.00
直腸癌	1	0.30	0	0.00
肺の悪性新生物	0	0.00	1	0.72
肺腺癌	0	0.00	1	0.72
卵巣癌	0	0.00	1	0.72
膀胱癌	0	0.00	1	0.72
血液およびリンパ系障害	2	0.60	2	1.44
鉄欠乏性貧血	0	0.00	1	0.72
白血球減少症	1	0.30	0	0.00
貧血	0	0.00	1	0.72
脾臓梗塞	1	0.30	0	0.00

表 1.4.1-11　腎機能障害有無別の重篤な副作用発現状況（2/4）

SOC / PT	腎機能障害なし		腎機能障害あり	
	件数	構成比（%）	件数	構成比（%）
免疫系障害	1	0.30	0	0.00
過敏症	1	0.30	0	0.00
代謝および栄養障害	75	22.59	28	20.14
ケトアシドーシス	11	3.31	0	0.00
ケトーシス	4	1.20	1	0.72
栄養補給障害	1	0.30	0	0.00
過小食	1	0.30	0	0.00
高カリウム血症	0	0.00	1	0.72
高ナトリウム血症	1	0.30	0	0.00
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1	0.30	2	1.44
食欲減退	0	0.00	2	1.44
正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス	14	4.22	2	1.44
代謝性アシドーシス	0	0.00	1	0.72
脱水	24	7.23	8	5.76
低カリウム血症	1	0.30	0	0.00
低ナトリウム血症	1	0.30	0	0.00
低血糖	7	2.11	4	2.88
糖尿病	1	0.30	0	0.00
糖尿病性ケトアシドーシス	6	1.81	4	2.88
糖尿病性ケトーシス	2	0.60	0	0.00
乳酸アシドーシス	0	0.00	3	2.16
精神障害	4	1.20	0	0.00
うつ病	2	0.60	0	0.00
精神障害	1	0.30	0	0.00
双極１型障害	1	0.30	0	0.00
神経系障害	74	22.29	26	18.71
ラクナ梗塞	10	3.01	4	2.88
意識消失	2	0.60	0	0.00
一過性脳虚血発作	1	0.30	0	0.00
血栓性脳梗塞	4	1.20	3	2.16
塞栓性脳梗塞	0	0.00	1	0.72
塞栓性脳卒中	0	0.00	1	0.72
視床梗塞	2	0.60	0	0.00
失神	0	0.00	1	0.72
小脳梗塞	1	0.30	0	0.00
大脳障害	1	0.30	0	0.00
低血糖昏睡	0	0.00	1	0.72
糖尿病性ニューロパチー	0	0.00	1	0.72
熱性痙攣	0	0.00	1	0.72
脳幹梗塞	6	1.81	2	1.44
脳血管発作	0	0.00	2	1.44
脳梗塞	45	13.55	8	5.76
脳出血	1	0.30	0	0.00
浮動性めまい	0	0.00	1	0.72
麻痺	1	0.30	0	0.00

表 1.4.1-11　腎機能障害有無別の重篤な副作用発現状況（3/4）

SOC / PT	腎機能障害なし		腎機能障害あり	
	件数	構成比（%）	件数	構成比（%）
眼障害	1	0.30	2	1.44
一過性黒内障	1	0.30	0	0.00
硝子体出血	0	0.00	2	1.44
耳および迷路障害	1	0.30	0	0.00
回転性めまい	1	0.30	0	0.00
心臓障害	47	14.16	19	13.67
うっ血性心不全	0	0.00	1	0.72
冠動脈狭窄	1	0.30	1	0.72
冠動脈疾患	1	0.30	0	0.00
冠動脈閉塞	0	0.00	1	0.72
急性冠動脈症候群	1	0.30	0	0.00
急性心筋梗塞	13	3.92	10	7.19
急性心不全	1	0.30	0	0.00
狭心症	6	1.81	0	0.00
心タンポナーデ	1	0.30	0	0.00
心筋梗塞	17	5.12	3	2.16
心不全	1	0.30	1	0.72
心房細動	3	0.90	1	0.72
頻脈性不整脈	1	0.30	0	0.00
不安定狭心症	0	0.00	1	0.72
房室ブロック	1	0.30	0	0.00
血管障害	4	1.20	3	2.16
深部静脈血栓症	1	0.30	1	0.72
腸骨動脈狭窄	0	0.00	1	0.72
低血圧	1	0.30	0	0.00
動脈閉塞性疾患	1	0.30	0	0.00
末梢動脈閉塞	0	0.00	1	0.72
末梢動脈閉塞性疾患	1	0.30	0	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0.60	3	2.16
好酸球性肺炎	1	0.30	0	0.00
肺塞栓症	1	0.30	2	1.44
肺動脈血栓症	0	0.00	1	0.72
胃腸障害	14	4.22	5	3.60
胃腸出血	1	0.30	0	0.00
下痢	2	0.60	1	0.72
急性腹症	0	0.00	1	0.72
十二指腸炎	1	0.30	0	0.00
出血性胃潰瘍	1	0.30	1	0.72
出血性腸憩室	1	0.30	0	0.00
大腸穿孔	1	0.30	0	0.00
腸閉塞	2	0.60	0	0.00
便秘	1	0.30	0	0.00
嘔吐	2	0.60	1	0.72
嚥下障害	1	0.30	0	0.00
膵炎	1	0.30	0	0.00
胃食道逆流性疾患	0	0.00	1	0.72
肝胆道系障害	5	1.51	1	0.72
肝機能異常	1	0.30	0	0.00

表 1.4.1-11　腎機能障害有無別の重篤な副作用発現状況（4/4）

SOC / PT	腎機能障害なし		腎機能障害あり	
	件数	構成比（%）	件数	構成比（%）
急性胆嚢炎	1	0.30	0	0.00
胆石症	0	0.00	1	0.72
胆嚢炎	2	0.60	0	0.00
胆嚢壊死	1	0.30	0	0.00
皮膚および皮下組織障害	10	3.01	2	1.44
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	0.30	0	0.00
そう痒性皮疹	1	0.30	0	0.00
紅斑	1	0.30	0	0.00
湿疹	1	0.30	0	0.00
多形紅斑	2	0.60	0	0.00
発疹	0	0.00	1	0.72
皮膚潰瘍	0	0.00	1	0.72
薬疹	3	0.90	0	0.00
類天疱瘡	1	0.30	0	0.00
筋骨格系および結合組織障害	2	0.60	0	0.00
横紋筋融解症	1	0.30	0	0.00
変形性関節症	1	0.30	0	0.00
腎および尿路障害	9	2.71	8	5.76
急性腎障害	4	1.20	5	3.60
自己免疫性腎炎	1	0.30	0	0.00
腎機能障害	0	0.00	3	2.16
腎結石症	1	0.30	0	0.00
尿路結石	1	0.30	0	0.00
非感染性膀胱炎	1	0.30	0	0.00
乏尿	1	0.30	0	0.00
妊娠、産褥および周産期の状態	1	0.30	0	0.00
低出生体重児	1	0.30	0	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態	12	3.61	4	2.88
活動性低下	1	0.30	0	0.00
空腹	1	0.30	0	0.00
倦怠感	1	0.30	0	0.00
死亡	4	1.20	2	1.44
心臓死	1	0.30	0	0.00
突然死	3	0.90	1	0.72
浮腫	1	0.30	0	0.00
薬物相互作用	0	0.00	1	0.72
臨床検査	0	0.00	1	0.72
血小板数減少	0	0.00	1	0.72
傷害、中毒および処置合併症	6	1.81	0	0.00
骨折	1	0.30	0	0.00
大腿骨頚部骨折	2	0.60	0	0.00
頭部損傷	1	0.30	0	0.00
熱中症	2	0.60	0	0.00
外科および内科処置	3	0.90	0	0.00
入院	3	0.90	0	0.00
合計	332	100.00	139	100.00

3)　肝機能障害患者への投与時の安全性

再審査期間中に収集した副作用のうち、肝機能障害患者において報告された重篤な副作用は70 例 82 件であり、その内訳を表 1.4.1-12 に示した。

また、肝機能障害の有無別の重篤な副作用の発現状況を表 1.4.1-13 に示した。肝機能障害ありの患者で構成比が高かった重篤な副作用（構成比 3%以上）は、脱水 7 件（8.54%）、脳梗塞 5 件（6.10%）、腎盂腎炎 4 件（4.88%）、ラクナ梗塞及び急性心筋梗塞が各 3 件（3.66%）の順であり、肝機能障害なしの患者で構成比が高かった重篤な副作用（構成比 3%以上）は、脳梗塞 48 件（12.34%）、脱水 25 件（6.43%）、急性心筋梗塞 20 件（5.14%）、心筋梗塞 18 件（4.63%）、腎盂腎炎 17 件（4.37%）、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス 14 件（3.60%）の順であった。

表 1.4.1-12　肝機能障害患者における重篤な副作用の発現状況（1/3）

SOC / PT	2014 年 3 月 24 日 ～ 2014 年 9 月 23 日	2014 年 9 月 24 日 ～ 2015 年 3 月 23 日	2015 年 3 月 24 日 ～ 2015 年 9 月 23 日	2015 年 9 月 24 日 ～ 2016 年 3 月 23 日	2016 年 3 月 24 日 ～ 2017 年 3 月 23 日	2017 年 3 月 24 日 ～ 2018 年 3 月 23 日	2018 年 3 月 24 日 ～ 2019 年 3 月 23 日	2019 年 3 月 24 日 ～ 2020 年 3 月 23 日	2020 年 3 月 24 日 ～ 2021 年 3 月 23 日	2021 年 3 月 24 日 ～ 2022 年 3 月 23 日	再審査期間中の合計	
	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
合計	0	5	4	5	14	28	16	9	0	1	70	82
感染症および寄生虫症	0	1	1	0	2	3	3	1	0	1	11	12
蜂巣炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
憩室炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
出血性腸憩室炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
フルニエー壊疽	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
前立腺膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
腎盂腎炎	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	4	4
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
熱帯性痙性不全麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
尿路感染	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
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）	0	0	0	1	2	0	2	2	0	0	7	7
膀胱癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
結腸癌	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2	2
胃癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
遠隔転移を伴う胃癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
肝細胞癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
代謝および栄養障害	0	0	0	4	3	10	3	0	0	0	15	20
脱水	0	0	0	1	1	4	1	0	0	0	7	7
糖尿病	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
高カリウム血症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
低血糖	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1

表 1.4.1-12　肝機能障害患者における重篤な副作用の発現状況（2/3）

SOC / PT	2014 年 3 月 24 日 ～ 2014 年 9 月 23 日	2014 年 9 月 24 日 ～ 2015 年 3 月 23 日	2015 年 3 月 24 日 ～ 2015 年 9 月 23 日	2015 年 9 月 24 日 ～ 2016 年 3 月 23 日	2016 年 3 月 24 日 ～ 2017 年 3 月 23 日	2017 年 3 月 24 日 ～ 2018 年 3 月 23 日	2018 年 3 月 24 日 ～ 2019 年 3 月 23 日	2019 年 3 月 24 日 ～ 2020 年 3 月 23 日	2020 年 3 月 24 日 ～ 2021 年 3 月 23 日	2021 年 3 月 24 日 ～ 2022 年 3 月 23 日	再審査期間中の合計	
	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
ケトーシス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
乳酸アシドーシス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
栄養補給障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
食欲減退	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	2
精神障害	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	2
うつ病	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	2
神経系障害	0	1	1	0	1	4	2	4	0	0	13	13
脳幹梗塞	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2
脳梗塞	0	0	0	0	0	3	1	1	0	0	5	5
塞栓性脳卒中	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
低血糖昏睡	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
ラクナ梗塞	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	3	3
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
心臓障害	0	0	0	0	4	6	4	1	0	0	12	15
急性心筋梗塞	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	3	3
狭心症	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	2
不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
心房細動	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	2
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
心タンポナーデ	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	2
心筋梗塞	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	2

表 1.4.1-12　肝機能障害患者における重篤な副作用の発現状況（3/3）

SOC / PT	2014 年 3 月 24 日 ～ 2014 年 9 月 23 日	2014 年 9 月 24 日 ～ 2015 年 3 月 23 日	2015 年 3 月 24 日 ～ 2015 年 9 月 23 日	2015 年 9 月 24 日 ～ 2016 年 3 月 23 日	2016 年 3 月 24 日 ～ 2017 年 3 月 23 日	2017 年 3 月 24 日 ～ 2018 年 3 月 23 日	2018 年 3 月 24 日 ～ 2019 年 3 月 23 日	2019 年 3 月 24 日 ～ 2020 年 3 月 23 日	2020 年 3 月 24 日 ～ 2021 年 3 月 23 日	2021 年 3 月 24 日 ～ 2022 年 3 月 23 日	再審査期間中の合計	
	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	件数	症例数	件数
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
肺塞栓症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
胃腸障害	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2	2
急性腹症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
腸閉塞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	2
胆石症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
多形紅斑	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
腎および尿路障害	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2
急性腎障害	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	3	3
死亡	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	2
突然死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
臨床検査	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
血小板数減少	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
出荷数量　2.5mg 錠 5mg 錠 原薬	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		

表 1.4.1-13　肝機能障害有無別の重篤な副作用発現状況（1/4）

SOC / PT	肝機能障害なし		肝機能障害あり	
	件数	構成比（%）	件数	構成比（%）
感染症および寄生虫症	60	15.42	12	14.63
フルニエー壊疽	3	0.77	1	1.22
陰嚢膿瘍	1	0.26	0	0.00
陰部単純ヘルペス	1	0.26	0	0.00
感染性胸水	1	0.26	0	0.00
感染性脊椎炎	1	0.26	0	0.00
気腫性腎盂腎炎	1	0.26	0	0.00
気腫性膀胱炎	1	0.26	0	0.00
急性腎盂腎炎	4	1.03	1	1.22
憩室炎	0	0.00	1	1.22
誤嚥性肺炎	1	0.26	0	0.00
腎盂炎	2	0.51	0	0.00
腎盂腎炎	17	4.37	4	4.88
髄膜炎	1	0.26	0	0.00
精巣上体炎	3	0.77	0	0.00
前立腺膿瘍	0	0.00	1	1.22
帯状疱疹	3	0.77	0	0.00
虫垂炎	1	0.26	0	0.00
尿路感染	3	0.77	1	1.22
熱帯性痙性不全麻痺	0	0.00	1	1.22
敗血症	9	2.31	0	0.00
敗血症性ショック	1	0.26	0	0.00
肺炎	1	0.26	0	0.00
蜂巣炎	1	0.26	1	1.22
膀胱炎	4	1.03	0	0.00
出血性腸憩室炎	0	0.00	1	1.22
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）	15	3.86	7	8.54
胃癌	1	0.26	1	1.22
遠隔転移を伴う胃癌	0	0.00	1	1.22
遠隔転移を伴う結腸癌	1	0.26	0	0.00
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	1	0.26	0	0.00
遠隔転移を伴う膵癌	3	0.77	0	0.00
肝細胞癌	0	0.00	1	1.22
急性白血病	1	0.26	0	0.00
結腸癌	1	0.26	2	2.44
子宮頚部癌	1	0.26	0	0.00
子宮内膜癌	1	0.26	0	0.00
腎癌	2	0.51	0	0.00
直腸癌	1	0.26	0	0.00
肺の悪性新生物	0	0.00	1	1.22
肺腺癌	1	0.26	0	0.00
卵巣癌	1	0.26	0	0.00
膀胱癌	0	0.00	1	1.22
血液およびリンパ系障害	4	1.03	0	0.00
鉄欠乏性貧血	1	0.26	0	0.00
白血球減少症	1	0.26	0	0.00
貧血	1	0.26	0	0.00
脾臓梗塞	1	0.26	0	0.00

表 1.4.1-13　肝機能障害有無別の重篤な副作用発現状況（2/4）

SOC / PT	肝機能障害なし		肝機能障害あり	
	件数	構成比 (%)	件数	構成比 (%)
免疫系障害	1	0.26	0	0.00
過敏症	1	0.26	0	0.00
代謝および栄養障害	83	21.34	20	24.39
ケトアシドーシス	10	2.57	1	1.22
ケトーシス	4	1.03	1	1.22
栄養補給障害	0	0.00	1	1.22
過小食	1	0.26	0	0.00
高カリウム血症	0	0.00	1	1.22
高ナトリウム血症	1	0.26	0	0.00
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	2	0.51	1	1.22
食欲減退	1	0.26	1	1.22
正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス	14	3.60	2	2.44
代謝性アシドーシス	1	0.26	0	0.00
脱水	25	6.43	7	8.54
低カリウム血症	0	0.00	1	1.22
低ナトリウム血症	1	0.26	0	0.00
低血糖	10	2.57	1	1.22
糖尿病	0	0.00	1	1.22
糖尿病性ケトアシドーシス	9	2.31	1	1.22
糖尿病性ケトーシス	2	0.51	0	0.00
乳酸アシドーシス	2	0.51	1	1.22
精神障害	2	0.51	2	2.44
うつ病	0	0.00	2	2.44
精神障害	1	0.26	0	0.00
双極１型障害	1	0.26	0	0.00
神経系障害	87	22.37	13	15.85
ラクナ梗塞	11	2.83	3	3.66
意識消失	2	0.51	0	0.00
一過性脳虚血発作	1	0.26	0	0.00
血栓性脳梗塞	6	1.54	1	1.22
塞栓性脳梗塞	1	0.26	0	0.00
塞栓性脳卒中	0	0.00	1	1.22
視床梗塞	2	0.51	0	0.00
失神	1	0.26	0	0.00
小脳梗塞	1	0.26	0	0.00
大脳障害	1	0.26	0	0.00
低血糖昏睡	0	0.00	1	1.22
糖尿病性ニューロパチー	1	0.26	0	0.00
熱性痙攣	1	0.26	0	0.00
脳幹梗塞	6	1.54	2	2.44
脳血管発作	2	0.51	0	0.00
脳梗塞	48	12.34	5	6.10
脳出血	1	0.26	0	0.00
浮動性めまい	1	0.26	0	0.00
麻痺	1	0.26	0	0.00
眼障害	3	0.77	0	0.00
一過性黒内障	1	0.26	0	0.00
硝子体出血	2	0.51	0	0.00

表 1.4.1-13　肝機能障害有無別の重篤な副作用発現状況（3/4）

SOC / PT	肝機能障害なし		肝機能障害あり	
	件数	構成比（%）	件数	構成比（%）
耳および迷路障害	1	0.26	0	0.00
回転性めまい	1	0.26	0	0.00
心臓障害	51	13.11	15	18.29
うっ血性心不全	0	0.00	1	1.22
冠動脈狭窄	0	0.00	2	2.44
冠動脈疾患	1	0.26	0	0.00
冠動脈閉塞	0	0.00	1	1.22
急性冠動脈症候群	1	0.26	0	0.00
急性心筋梗塞	20	5.14	3	3.66
急性心不全	1	0.26	0	0.00
狭心症	4	1.03	2	2.44
心タンポナーデ	0	0.00	1	1.22
心筋梗塞	18	4.63	2	2.44
心不全	2	0.51	0	0.00
心房細動	2	0.51	2	2.44
頻脈性不整脈	1	0.26	0	0.00
不安定狭心症	0	0.00	1	1.22
房室ブロック	1	0.26	0	0.00
血管障害	6	1.54	1	1.22
深部静脈血栓症	2	0.51	0	0.00
腸骨動脈狭窄	1	0.26	0	0.00
低血圧	1	0.26	0	0.00
動脈閉塞性疾患	1	0.26	0	0.00
末梢動脈閉塞	1	0.26	0	0.00
末梢動脈閉塞性疾患	0	0.00	1	1.22
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	1.03	1	1.22
好酸球性肺炎	1	0.26	0	0.00
肺塞栓症	2	0.51	1	1.22
肺動脈血栓症	1	0.26	0	0.00
胃腸障害	17	4.37	2	2.44
胃腸出血	1	0.26	0	0.00
下痢	3	0.77	0	0.00
急性腹症	0	0.00	1	1.22
十二指腸炎	1	0.26	0	0.00
出血性胃潰瘍	2	0.51	0	0.00
出血性腸憩室	1	0.26	0	0.00
大腸穿孔	1	0.26	0	0.00
腸閉塞	1	0.26	1	1.22
便秘	1	0.26	0	0.00
嘔吐	3	0.77	0	0.00
嚥下障害	1	0.26	0	0.00
膵炎	1	0.26	0	0.00
胃食道逆流性疾患	1	0.26	0	0.00

表 1.4.1-13　肝機能障害有無別の重篤な副作用発現状況（4/4）

SOC / PT	肝機能障害なし		肝機能障害あり	
	件数	構成比（%）	件数	構成比（%）
肝胆道系障害	4	1.03	2	2.44
肝機能異常	0	0.00	1	1.22
急性胆嚢炎	1	0.26	0	0.00
胆石症	0	0.00	1	1.22
胆嚢炎	2	0.51	0	0.00
胆嚢壊死	1	0.26	0	0.00
皮膚および皮下組織障害	11	2.83	1	1.22
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	0.26	0	0.00
そう痒性皮疹	1	0.26	0	0.00
紅斑	1	0.26	0	0.00
湿疹	1	0.26	0	0.00
多形紅斑	1	0.26	1	1.22
発疹	1	0.26	0	0.00
皮膚潰瘍	1	0.26	0	0.00
薬疹	3	0.77	0	0.00
類天疱瘡	1	0.26	0	0.00
筋骨格系および結合組織障害	2	0.51	0	0.00
横紋筋融解症	1	0.26	0	0.00
変形性関節症	1	0.26	0	0.00
腎および尿路障害	15	3.86	2	2.44
急性腎障害	7	1.80	2	2.44
自己免疫性腎炎	1	0.26	0	0.00
腎機能障害	3	0.77	0	0.00
腎結石症	1	0.26	0	0.00
尿路結石	1	0.26	0	0.00
非感染性膀胱炎	1	0.26	0	0.00
乏尿	1	0.26	0	0.00
妊娠、産褥および周産期の状態	1	0.26	0	0.00
低出生体重児	1	0.26	0	0.00
一般・全身障害および投与部位の状態	13	3.34	3	3.66
活動性低下	1	0.26	0	0.00
空腹	1	0.26	0	0.00
倦怠感	1	0.26	0	0.00
死亡	4	1.03	2	2.44
心臓死	1	0.26	0	0.00
突然死	3	0.77	1	1.22
浮腫	1	0.26	0	0.00
薬物相互作用	1	0.26	0	0.00
臨床検査	0	0.00	1	1.22
血小板数減少	0	0.00	1	1.22
傷害、中毒および処置合併症	6	1.54	0	0.00
骨折	1	0.26	0	0.00
大腿骨頚部骨折	2	0.51	0	0.00
頭部損傷	1	0.26	0	0.00
熱中症	2	0.51	0	0.00
外科および内科処置	3	0.77	0	0.00
入院	3	0.77	0	0.00
合計	389	100.00	82	100.00

1.4.1.5. 医薬品医療機器総合機構へ報告した副作用・感染症症例

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構へ報告した副作用・感染症症例は 398 例 470 件であり、別紙様式 10 に示したとおりであった。なお、別紙様式 11 は副作用・感染症報告を電子的に行っているので添付していない。

(1) 副作用

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構へ報告した副作用は 398 例 470 件であった。主な副作用（20 例以上）は脳梗塞 53 例、脱水 32 例、急性心筋梗塞 23 例、腎盂腎炎 21 例及び心筋梗塞 20 例であった。

(2) 感染症

再審査期間中に感染症発現症例の収集はなかった。

1.4.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

追加の医薬品安全性監視計画の実施結果は以下のとおりである。

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況及び製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況は、別紙様式 12 及び 15 に示したとおりである。

1.4.2.1. 使用成績調査

(1) 一般使用成績調査

一般使用成績調査は実施しなかった。

(2) 特定使用成績調査

1) 高齢者における特定使用成績調査

高齢者（65 歳以上）の 2 型糖尿病患者の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握することを目的に、2014 年 5 月から 2016 年 3 月まで実施した。観察期間は本剤投与開始から 12 ヵ月間であり、1,298 例が登録され、1,266 例を安全性解析対象症例とした。副作用発現割合の検定方法は、分類データの区分が 2×2 の場合は Fisher の直接確率法、それ以外は χ^2 検定を用い、有意水準は両側 5%とした。

① 副作用発現状況

安全性解析対象症例 1,266 例の副作用発現割合は 13.43%（170/1,266 例）であった。主な副作用（発現割合 0.4%以上）は、頻尿 1.26%（16/1,266 例）、膀胱炎 1.11%（14/1,266 例）、脱水及びそう痒症が各 0.79%（10/1,266 例）、便秘、湿疹、無力症及び口渇が各 0.47%（6/1,266

例）であった。重篤な副作用は脳梗塞 0.39%（5/1,266 例）、蜂巣炎 0.16%（2/1,266 例）、虫垂炎、膀胱炎、急性腎盂腎炎、遠隔転移を伴う膵癌、脱水、糖尿病、急性心筋梗塞、急性腹症、急性腎障害及び活動性低下が各 0.08%（1/1,266 例）であった。

年齢別の副作用発現割合は「65 歳以上 75 歳未満」が 12.45%（101/811 例）、「75 歳以上」が 15.16%（69/455 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.197）。「65 歳以上 75 歳未満」の患者群での主な副作用（発現割合 0.4%以上）は、膀胱炎 1.60%（13/811 例）、頻尿 0.99%（8/811 例）、脱水、そう痒症、発疹、無力症、倦怠感及び口渇が各 0.49%（4/811 例）であり、「75 歳以上」の患者群では頻尿 1.76%（8/455 例）、脱水及びそう痒症が各 1.32%（6/455 例）、便秘 0.88%（4/455 例）、湿疹及び陰部そう痒症が各 0.66%（3/455 例）、蜂巣炎、尿路感染、脳梗塞、浮動性めまい、脱毛症、夜間頻尿、無力症及び口渇が各 0.44%（2/455 例）であった。

②　安全性検討事項に関する検討

「体液量減少に関連する事象」、「性器感染」及び「尿路感染」に分類される有害事象について検討した結果を以下に示した。

②-1：体液量減少に関連する事象

「体液量減少に関連する事象」に分類される有害事象の発現割合は 2.53%（32/1,266 例）、副作用発現割合は 2.29%（29/1,266 例）であり、副作用の内訳は、脱水 0.79%（10/1,266 例）、口渇 0.47%（6/1,266 例）、脳梗塞 0.39%（5/1,266 例）、血中尿素増加 0.24%（3/1,266 例）、急性心筋梗塞、血圧低下、血中尿酸増加、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン増加及び急性腎障害が各 0.08%（1/1,266 例）であった。

患者背景要因別の「体液量減少に関連する事象」の副作用発現割合について集計・解析を行った。

年齢別では「65 歳以上 75 歳未満」が 1.85%（15/811 例）、「75 歳以上」が 3.08%（14/455 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.174）。eGFR（mL/min/1.73m^2、以下単位省略）は体液量に関連するため、本剤投与開始時 eGFR 別で比較した結果、「30 未満」では 0.00%（0/10 例）、「30 以上 45 未満」では 0.00%（0/57 例）、「45 以上 60 未満」では 4.33%（9/208 例）、「60 以上 90 未満」では 1.13%（5/441 例）、「90 以上」では 4.60%（4/87 例）であり、有意差が認められたが（p=0.035）、投与開始時 eGFR が低いほど副作用発現割合が高くなる傾向は見られなかった。

②-2：性器感染

「性器感染」に分類される有害事象の発現割合は 0.71%（9/1,266 例）、副作用発現割合は 0.71%（9/1,266 例）であり、副作用の内訳は、陰部そう痒症 0.39 %（5/1,266 例）、亀頭包

皮炎、外陰部腟カンジダ症、性器感染及び外陰腟そう痒症が各 0.08%（1/1,266 例）であった。

患者背景要因別の「性器感染」の副作用発現割合について集計・解析を行った。

性別では「男性」が 0.32%（2/621 例）、「女性」が 1.09%（7/645 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.179）。

年齢別では「65 歳以上 75 歳未満」が 0.49%（4/811 例）、「75 歳以上」が 1.10%（5/455 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.296）。

②-3：尿路感染

「尿路感染」に分類される有害事象の発現割合は 1.74%（22/1,266 例）、副作用発現割合は 1.74%（22/1,266 例）であり、副作用の内訳は、膀胱炎 1.11%（14/1,266 例）、尿路感染 0.39%（5/1,266 例）、急性腎盂腎炎、尿道炎及び真菌性尿路感染が各 0.08%（1/1,266 例）であった。

患者背景要因別の「尿路感染」の副作用発現割合について集計・解析を行った。

性別では「女性」が 2.95%（19/645 例）であり、「男性」の 0.48%（3/621 例）と比べ、有意に高かった（p<0.001）。

年齢別では「65 歳以上 75 歳未満」が 2.10%（17/811 例）、「75 歳以上」が 1.10%（5/455 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.263）。

③　副作用発現に影響を及ぼす要因

安全性解析対象症例での患者背景要因別の副作用発現割合を検討した結果、総投与量、投与期間、合併症及び併用薬剤の有無において有意差が認められた。

総投与量［227.5 mg 未満；38.97%（83/213 例）、227.5 mg 以上 455 mg 未満；26.00%（26/100 例）、455 mg 以上 910 mg 未満；15.29%（24/157 例）、910mg 以上；4.45%（35/786 例）、p<0.001］及び投与期間［3 ヵ月未満；38.53%（84/218 例）、3 ヵ月以上 6 ヵ月未満；26.26%（26/99 例）、6 ヵ月以上 1 年未満；15.66%（26/166 例）、1 年以上；4.14%（32/773 例）、p<0.001］において、総投与量が少ない患者群及び投与期間が短い患者群で副作用発現割合が高い傾向が見られたが、頻尿、膀胱炎、脱水及びそう痒症等の主な副作用を発現した症例の多くが、約 6 ヵ月以内に発現し、中止していることに起因していると考えられた。

合併症の有無別の副作用発現割合は、「合併症あり」が 14.66%（157/1,071 例）であり、「合併症なし」の 6.67%（13/195 例）に比べ、有意に高かった（p=0.002）。また、合併症「高血圧」及び「肝機能障害」の有無別においても「合併症あり」で有意に高かった（それぞれ p=0.041、p=0.008）。

血糖降下薬の併用有無別の副作用発現割合は、「併用なし」が 9.06%（24/265 例）、「併用あり」が 14.59%（146/1,001 例）であり、「併用あり」で有意に高く（p=0.020）、血糖降

下薬の種類別では、BG 及び DPP-4i の「併用あり」で副作用発現割合が有意に高かった（それぞれ p=0.041、p=0.012）。

血糖降下薬以外の併用薬の有無別の副作用発現割合は、「併用なし」が 3.17%（9/284 例）、「併用あり」が 16.40%（161/982 例）であり、「併用あり」で有意に高く（p<0.001）、併用薬の種類別では、降圧薬の「併用あり」で有意に高かった（p=0.046）。

2) 長期使用に関する特定使用成績調査

使用実態下における本剤の長期使用時の安全性及び有効性を把握することを目的に、2014 年 9 月より 2020 年 3 月まで実施した。観察期間は本剤投与開始から 36 ヵ月間であり、12,925 例が登録され、12,572 例を安全性解析対象症例とした。副作用発現割合の検定方法は、分類データの区分が 2×2 の場合は Fisher の直接確率法、それ以外は χ^2 検定を用い、有意水準は両側 5%とした。

① 副作用発現状況

安全性解析対象症例 12,572 例の副作用発現割合は 10.39%（1,306/12,572 例）であった。主な副作用（発現割合 0.1%以上）は頻尿及び陰部そう痒症が各 0.82%（103/12,572 例）、膀胱炎 0.60%（76/12,572 例）、尿中ケトン体陽性 0.56%（70/12,572 例）、低血糖 0.38%（48/12,572 例）、便秘 0.37%（47/12,572 例）、脱水 0.29%（36/12,572 例）、そう痒症 0.28%（35/12,572 例）、外陰部腟カンジダ症 0.26%（33/12,572 例）、ヘマトクリット増加 0.25%（31/12,572 例）、浮動性めまい 0.22%（28/12,572 例）、尿路感染及び口渇が各 0.21%（26/12,572 例）、血中ケトン体増加 0.18%（23/12,572 例）、夜間頻尿 0.17%（22/12,572 例）、脳梗塞 0.16%（20/12,572 例）、倦怠感 0.15%（19/12,572 例）、肝機能異常、血中クレアチニン増加、血圧上昇及び血中トリグリセリド増加が各 0.14%（17/12,572 例）、胃食道逆流性疾患、湿疹、発疹、腎機能障害及び肝酵素上昇が各 0.13%（16/12,572 例）、急性心筋梗塞、血圧低下及び尿中蛋白陽性が各 0.12%（15/12,572 例）、尿道炎及び悪心が各 0.10%（13/12,572 例）、ケトーシス、心筋梗塞及びヘモグロビン増加が各 0.10%（12/12,572 例）であった。重篤な副作用の発現割合は 1.24%（156/12,572 例）であり、主な副作用（発現割合 0.05%以上）は脳梗塞 0.15%（19/12,572 例）、急性心筋梗塞 0.12%（15/12,572 例）、心筋梗塞 0.10%（12/12,572 例）、ラクナ梗塞 0.06%（7/12,572 例）、腎盂腎炎、脱水及び死亡が各 0.05%（6/12,572 例）であった。

② 安全性検討事項に関する検討

「低血糖」、「多尿・頻尿」、「性器感染」、「尿路感染」、「体液量減少に関連する事象」、「体重減少の安全性への影響」、「ケトアシドーシス」、「腎障害」、「骨折」、「心血管系疾患」、「悪性腫瘍」及び「下肢切断」に分類される副作用について検討した結果を以下に示した。

なお、「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」については、「1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報」に記載した。

②-1：低血糖

「低血糖」に分類される有害事象の発現割合は 0.40%（50/12,572 例）、副作用発現割合は 0.39%（49/12,572 例）であり、副作用の内訳は、低血糖 0.38%（48/12,572 例）、血中ブドウ糖減少 0.01%（1/12,572 例）であった。

患者背景要因別の「低血糖」の副作用発現割合について集計・解析を行った。

性別では「女性」が 0.55%（27/4,885 例）であり、「男性」の 0.29%（22/7,687 例）と比べ、有意に高かった（p＝0.027）。

年齢別（65 歳未満、65 歳以上）では、「65 歳以上」が 0.55%（24/4,394 例）であり、「65 歳未満」の 0.31%（25/8,178 例）と比べ、有意に高かった（p=0.050）。

血糖降下薬併用薬数別では「なし」が 0.29%（7/2,454 例）、「1 剤」が 0.17%（6/3,503 例）、「2 剤」が 0.33%（10/2,995 例）、「3 剤以上」が 0.72%（26/3,620 例）であり、有意差が認められ（p=0.002）、併用薬剤数が多いほど副作用発現割合が高かった。また、血糖降下薬の種類別では SU、α-GI、インスリン製剤及び Glinide の「併用あり」で有意に高かった（SU：p=0.004、その他：p<0.001）。

②-2：多尿・頻尿

「多尿・頻尿」に分類される有害事象の発現割合は 1.12%（141/12,572 例）、副作用発現割合は 1.12%（141/12,572 例）であり、副作用の内訳は、頻尿 0.82%（103/12,572 例）、夜間頻尿 0.17%（22/12,572 例）、多尿 0.08%（10/12,572 例）、尿量増加 0.05%（6/12,572 例）であった。

患者背景要因別の「多尿・頻尿」の副作用発現割合について集計・解析を行った。

性別では「男性」が 1.25%（96/7,687 例）、「女性」が 0.92%（45/4,885 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.099）。

年齢別では「65 歳未満」が 1.05%（86/8,178 例）、「65 歳以上」が 1.25%（55/4,394 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.329）。

合併症「高血圧」の有無別では「合併あり」が 1.33%（99/7,432 例）であり、「合併なし」の 0.82%（42/5,140 例）と比べ、有意に高かった（p=0.007）。

利尿剤の併用有無別では「併用なし」が 1.12%（130/11,597 例）、「併用あり」が 1.13%（11/975 例）であり、有意差は認められなかった（p=1.000）。

②-3：性器感染

「性器感染」に分類される有害事象の発現割合は 1.41%（177/12,572 例）、副作用発現割合は 1.39%（175/12,572 例）であり、副作用の内訳は、陰部そう痒症 0.82%（103/12,572 例）、

外陰部腟カンジダ症 0.26%（33/12,572 例）、亀頭包皮炎 0.08%（10/12,572 例）、性器感染 0.07%（9/12,572 例）、外陰腟そう痒症 0.04%（5/12,572 例）、前立腺炎、腟感染及び外陰部炎が各 0.02%（2/12,572 例）、カンジダ性亀頭炎、性器カンジダ症、陰部ヘルペス、外陰部膿瘍、外陰腟炎、陰嚢膿瘍、細菌性性器感染、真菌性性器感染、陰茎感染、性器びらん及び陰部単純ヘルペスが各 0.01%（1/12,572 例）であった。

患者背景要因別の「性器感染」の副作用発現割合について集計・解析を行った。

性別では「女性」が 2.80%（137/4,885 例）であり、「男性」の 0.49%（38/7,687 例）と比べ、有意に高かった（p<0.001）。

年齢別では「65 歳未満」が 1.58%（129/8,178 例）であり、「65 歳以上」の 1.05%（46/4,394 例）と比べ、有意に高かった（p=0.016）。

②-4：尿路感染

「尿路感染」に分類される有害事象の発現割合は 1.07%（135/12,572 例）、副作用発現割合は 1.07%（134/12,572 例）であり、副作用の内訳は、膀胱炎 0.60%（76/12,572 例）、尿路感染 0.21%（26/12,572 例）、尿道炎 0.10%（13/12,572 例）、腎盂腎炎 0.09%（11/12,572 例）、尿中白血球陽性 0.04%（5/12,572 例）、敗血症及び真菌性尿路感染が各 0.02%（2/12,572 例）、急性腎盂腎炎、大腸菌性尿路感染及び細菌検査陽性が各 0.01%（1/12,572 例）であった。

患者背景要因別の「尿路感染」の副作用発現割合について集計・解析を行った。

性別では「女性」が 2.25%（110/4,885 例）であり、「男性」の 0.31%（24/7,687 例）と比べ、有意に高かった（p<0.001）。

年齢別では「65 歳未満」が 1.04%（85/8,178 例）、「65 歳以上」が 1.12%（49/4,394 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.716）。

②-5：体液量減少に関連する事象

「体液量減少に関連する事象」に分類される有害事象の発現割合は 2.05%（258/12,572 例）、副作用発現割合は 1.70%（214/12,572 例）であり、副作用の内訳は、脱水 0.29%（36/12,572 例）、ヘマトクリット増加 0.25%（31/12,572 例）、口渇 0.21%（26/12,572 例）、脳梗塞 0.16%（20/12,572 例）、急性心筋梗塞及び血圧低下が各 0.12%（15/12,572 例）、ヘモグロビン増加及び心筋梗塞が各 0.10%（12/12,572 例）、心房細動及びラクナ梗塞が各 0.06%（8/12,572 例）、血中尿素増加及び血中尿酸増加が各 0.06%（7/12,572 例）、拡張期血圧低下及び低血圧が各 0.02%（3/12,572 例）、血中カリウム減少、収縮期血圧低下、一過性脳虚血発作及び血栓性脳梗塞が各 0.02%（2/12,572 例）、一過性黒内障、血中クロール増加、血中ナトリウム増加、脳幹梗塞、小脳梗塞、脳虚血、脳血管発作、冠動脈閉塞、皮膚乾燥、塞栓性脳卒中、肺動脈血栓症、肺塞栓症、赤血球数増加、網膜静脈閉塞、洞性頻脈、頻脈、尿比重増加、末梢動脈閉塞及び末梢動脈閉塞性疾患が各 0.01%（1/12,572 例）であった。

患者背景要因別の「体液量減少に関連する事象」の副作用発現割合について集計・解析を行った。

性別では「男性」が 1.86%（143/7,687 例）、「女性」が 1.45%（71/4,885 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.090）。

年齢別では「65 歳以上」が 2.09%（92/4,394 例）であり、「65 歳未満」の 1.49%（122/8,178 例）と比べ、有意に高かった（p=0.014）。

本剤投与開始時 eGFR 別では「30 未満」が 5.26%（2/38 例）、「30 以上 45 未満」が 3.86%（10/259 例）、「45 以上 60 未満」が 2.78%（29/1,042 例）、「60 以上 90 未満」が 1.67%（79/4,744 例）、「90 以上」が 1.74%（45/2,587 例）であり、有意差が認められた（p=0.008）。

利尿剤の併用有無別では「併用あり」が 3.28%（32/975 例）であり、「併用なし」の 1.57%（182/11,597 例）と比べ、有意に高かった（p<0.001）。

②-6：体重減少の安全性への影響

「体重減少の安全性への影響」に分類される有害事象の発現割合は 0.08%（10/12,572 例）、副作用発現割合は 0.08%（10/12,572 例）であった。

患者背景要因別の「体重減少の安全性への影響」の副作用発現割合について集計・解析を行った。

性別では「男性」が 0.07%（5/7,687 例）、「女性」が 0.10%（5/4,885 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.525）。

年齢別では「65 歳以上」が 0.16%（7/4,394 例）であり、「65 歳未満」が 0.04%（3/8,178 例）と比べ、有意に高かった（p=0.039）。

体重別では「50 kg 未満」が 0.58%（2/345 例）、「50 kg 以上 60 kg 未満」が 0.00%（0/1,348 例）、「60 kg 以上 70 kg 未満」が 0.19%（5/2,645 例）、「70 kg 以上 80 kg 未満」が 0.03%（1/2,879 例）、「80 kg 以上」が 0.03%（1/3,959 例）であり、有意差が認められた（p=0.001）。

BMI 別では「18.5 未満」が 1.49%（1/67 例）、「18.5 以上 22.0 未満」が 0.17%（1/593 例）、「22.0 以上 25.0 未満」が 0.26%（5/1,908 例）、「25.0 以上」が 0.01%（1/7,864 例）であり、有意差が認められた（p<0.001）。

②-7：ケトアシドーシス

「ケトアシドーシス」に分類される有害事象の発現割合は 0.89%（112/12,572 例）、副作用発現割合は 0.84%（106/12,572 例）であり、副作用の内訳は、尿中ケトン体陽性 0.56%（70/12,572 例）、血中ケトン体増加 0.18%（23/12,572 例）、ケトーシス 0.10%（12/12,572 例）、アセトン血症及び糖尿病性ケトアシドーシスが各 0.02%（2/12,572 例）、糖尿病性ケトーシス、代謝性アシドーシス及び正常血糖糖尿病性ケトアシドーシスが各 0.01%（1/12,572 例）であった。

患者背景要因別の「ケトアシドーシス」の副作用発現割合について集計・解析を行った。

性別では「男性」が 0.90%（69/7,687 例）、「女性」が 0.76%（37/4,885 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.425）。

年齢別では「65 歳未満」が 1.03%（84/8,178 例）であり、「65 歳以上」の 0.50%（22/4,394 例）と比べ、有意に高かった（p=0.002）。

②-8：腎障害

「腎障害」に分類される有害事象の発現割合は 2.19%（275/12,572 例）、副作用発現割合は 1.85%（233/12,572 例）であり、副作用の内訳は、頻尿 0.82%（103/12,572 例）、夜間頻尿 0.17%（22/12,572 例）、血中クレアチニン増加 0.14%（17/12,572 例）、腎機能障害 0.13%（16/12,572 例）、尿中蛋白陽性 0.12%（15/12,572 例）、多尿 0.08%（10/12,572 例）、血中尿素増加 0.06%（7/12,572 例）、腎機能検査異常 0.05%（6/12,572 例）、糸球体濾過率減少及び尿中白血球陽性が各 0.04%（5/12,572 例）、慢性腎臓病 0.03%（4/12,572 例）、排尿困難、緊張性膀胱、尿失禁及び尿中アルブミン／クレアチニン比増加が各 0.02%（3/12,572 例）、膀胱結石、尿路結石、腎障害及び糖尿病性腎症が各 0.02%（2/12,572 例）、尿中アルブミン陽性、出血性膀胱炎、血尿、排尿異常、腎結石症、尿閉、尿中亜硝酸塩陽性及び尿管結石症が各 0.01%（1/12,572 例）であった。

患者背景要因別の「腎障害」の副作用発現割合について集計・解析を行った。

性別では「男性」が 1.98%（152/7,687 例）、「女性」が 1.66%（81/4,885 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.222）。

年齢別では「65 歳以上」が 2.25%（99/4,394 例）であり、「65 歳未満」の 1.64%（134/8,178 例）と比べ、有意に高かった（p=0.018）。

本剤投与開始時 eGFR 別では「30 未満」が 10.53%（4/38 例）、「30 以上 45 未満」が 3.09%（8/259 例）、「45 以上 60 未満」が 2.21%（23/1,042 例）、「60 以上 90 未満」が 1.71%（81/4,744 例）、「90 以上」が 1.62%（42/2,587 例）であり、有意差が認められた（p<0.001）。

合併症「糖尿病性腎症」の有無別では「合併あり」が 3.00%（45/1,501 例）であり、「合併なし」の 1.70%（188/11,071 例）と比べ、有意に高かった（p=0.001）。

合併症「腎機能障害」の有無別では「合併あり」が 3.34%（59/1,768 例）であり、「合併なし」の 1.61%（174/10,804 例）と比べ、有意に高かった（p<0.001）。

利尿剤の併用有無別では「併用あり」が 3.38%（33/975 例）であり、「併用なし」の 1.72%（200/11,597 例）と比べ、有意に高かった（p<0.001）。

②-9：骨折

「骨折」に分類される有害事象の発現割合は 0.15%（19/12,572 例）、副作用発現割合は 0.02%（2/12,572 例）であり、副作用の内訳は、脊椎圧迫骨折及び腰椎骨折が各 0.01%（1/12,572 例）であった。

患者背景要因別の「骨折」の副作用発現割合について集計・解析を行った。

性別では「男性」が 0.00%（0/7,687 例）、「女性」が 0.04%（2/4,885 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.151）。

年齢別では「65 歳未満」が 0.00%（0/8,178 例）、「65 歳以上」が 0.05%（2/4,394 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.122）。

②-10：心血管系疾患

「心血管系疾患」に分類される有害事象の発現割合は 1.24%（156/12,572 例）、副作用発現割合は 0.78%（98/12,572 例）であり、副作用の内訳は、脳梗塞 0.16%（20/12,572 例）、急性心筋梗塞 0.12%（15/12,572 例）、心筋梗塞 0.10%（12/12,572 例）、心房細動及びラクナ梗塞が各 0.06%（8/12,572 例）、狭心症 0.05%（6/12,572 例）、末梢性浮腫 0.02%（3/12,572 例）、不整脈、冠動脈狭窄、動悸、突然死、一過性脳虚血発作及び血栓性脳梗塞が各 0.02%（2/12,572 例）、一過性黒内障、不安定狭心症、房室ブロック、脳幹梗塞、心不全、急性心不全、うっ血性心不全、小脳梗塞、脳虚血、脳血管発作、冠動脈閉塞、塞栓性脳卒中、意識消失、洞性頻脈、失神、頻脈、心室性期外収縮、心臓死、急性冠動脈症候群及び脳性ナトリウム利尿ペプチド増加が各 0.01%（1/12,572 例）であった。

患者背景要因別の「心血管系疾患」の副作用発現割合について集計・解析を行った。

性別では「男性」が 0.94%（72/7,687 例）であり、「女性」の 0.53%（26/4,885 例）と比べ、有意に高かった（p=0.012）。

年齢別では「65 歳以上」が 1.12%（49/4,394 例）であり、「65 歳未満」の 0.60%（49/8,178 例）と比べ、有意に高かった（p=0.003）。

本剤投与開始時 eGFR 別では「30 未満」が 0.00%（0/38 例）、「30 以上 45 未満」が 2.32%（6/259 例）、「45 以上 60 未満」が 1.06%（11/1,042 例）、「60 以上 90 未満」が 0.70%（33/4,744 例）、「90 以上」が 0.58%（15/2,587 例）であり、有意差が認められた（p=0.023）。

合併症「高血圧」の有無別では「合併あり」が 0.93%（69/7,432 例）であり、「合併なし」の 0.56%（29/5,140 例）と比べ、有意に高かった（p=0.023）。

合併症「腎機能障害」の有無別では「合併あり」が 1.53%（27/1,768 例）であり、「合併なし」の 0.66%（71/10,804 例）と比べ、有意に高かった（p<0.001）。

合併症「心不全」の有無別では「合併あり」が 1.99%（6/302 例）であり、「合併なし」の 0.75%（92/12,270 例）と比べ、有意に高かった（p=0.031）。

合併症「心・脳血管系疾患」の有無別では「合併あり」が 1.63%（20/1,229 例）であり、「合併なし」の 0.69%（78/11,343 例）と比べ、有意に高かった（p=0.002）。

②-11：悪性腫瘍

「悪性腫瘍」に分類される有害事象の発現割合は 0.85%（107/12,572 例）、副作用発現割合は 0.17%（21/12,572 例）であり、副作用の内訳は、結腸癌、胃癌、遠隔転移を伴う膵癌及び腎癌が各 0.02%（2/12,572 例）、急性白血病、膀胱癌、子宮頚部癌、子宮内膜癌、肝臓血管腫、

肺腺癌、卵巣癌、直腸癌、遠隔転移を伴う結腸癌、肺の悪性新生物、遠隔転移を伴う非小細胞肺癌、遠隔転移を伴う胃癌及び肝細胞癌が各 0.01%（1/12,572 例）であった。

患者背景要因別の「悪性腫瘍」の副作用発現割合について集計・解析を行った。

性別では「男性」が 0.14%（11/7,687 例）、「女性」が 0.20%（10/4,885 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.502）。

年齢別では「65 歳以上」が 0.32%（14/4,394 例）であり、「65 歳未満」の 0.09%（7/8,178 例）と比べ、有意に高かった（p=0.004）。

②-12：下肢切断

「下肢切断」に分類される有害事象の発現割合は 0.55%（69/12,572 例）、副作用発現割合は 0.34%（43/12,572 例）であり、副作用の内訳は、脱水 0.29%（36/12,572 例）、蜂巣炎及び感覚鈍麻が各 0.02%（2/12,572 例）、皮膚潰瘍、末梢動脈閉塞及び末梢動脈閉塞性疾患が各 0.01%（1/12,572 例）であった。なお、下肢の切断に至る事象はなかった。

患者背景要因別の「下肢切断」の副作用発現割合について集計・解析を行った。

性別では「男性」が 0.33%（25/7,687 例）、「女性」が 0.37%（18/4,885 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.754）。

年齢別では「65 歳未満」が 0.27%（22/8,178 例）、「65 歳以上」が 0.48%（21/4,394 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.076）。

③　高用量投与症例

本剤の「1 日平均投与量」及び「5 mg/日を 1 年以上投与」の有無別の副作用発現状況について検討した。

本剤の 1 日平均投与量別の副作用発現割合は、「2.5 mg 未満」が 34.65%（35/101 例）、「2.5 mg」が 10.56%（1,108/10,496 例）、「2.5 mg 超 5 mg 未満」が 10.09%（103/1,021 例）、「5 mg」が 6.00%（56/933 例）であり、有意差が認められ（p<0.001）、「2.5 mg 未満」での副作用発現割合が高かった。

また、「5 mg/日を 1 年以上投与」の有無別の副作用発現割合は、「投与なし」が 10.92%（1,210/11,083 例）であり、「投与あり」の 5.98%（87/1,454 例）と比べ、有意に高かった（p<0.001）。

以上より、高用量投与症例（5 mg/日）で副作用発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

④　副作用発現に影響を及ぼす要因

安全性解析対象症例での患者背景要因別の副作用発現割合を検討した結果、性別、年齢、合併症、併用薬において有意差が認められた。

性別の副作用発現割合は「女性」が 12.55%（613/4,885 例）であり、「男性」の 9.02%（693/7,687 例）と比べ、有意に高かった（p<0.001）。

年齢別の副作用発現割合は「65 歳以上」が 11.38%（500/4,394 例）であり、「65 歳未満」の 9.86%（806/8,178 例）と比べ、有意に高かった（p=0.008）。

合併症の有無別の副作用発現割合は「合併あり」が 11.35%（1,216/10,717 例）であり、「合併なし」の 4.85%（90/1,855 例）と比べ、有意に高く（p<0.001）、合併症「糖尿病性神経障害」、「糖尿病性腎症」、「糖尿病性網膜症」、「高血圧」、「脂質異常症」、「腎機能障害」、「肝機能障害」、「高尿酸血症」、「悪性腫瘍」及び「性器感染症」の有無別においても「合併あり」で有意に高かった（高尿酸血症：p=0.018、性器感染症：p=0.001、その他：p<0.001）。

血糖降下薬の併用有無別の副作用発現割合は、「併用あり」が 11.20%（1,133/10,118 例）であり、「併用なし」の 7.05%（173/2,454 例）と比べ、有意に高く（p<0.001）、血糖降下薬の種類別では、SU、BG、α-GI 、TZD、DPP-4i、インスリン製剤の「併用あり」で有意に高かった（SU：p=0.035、α-GI：p=0.047、TZD：p=0.005、その他：p<0.001）。

血糖降下薬以外の併用薬の有無別の副作用発現割合は「併用あり」が 11.94%（1,143/9,575 例）であり、「併用なし」の 5.44%（163/2,997 例）と比べ、有意に高く（p<0.001）、併用薬の種類別では利尿剤、脂質異常症治療薬及び降圧薬の「併用あり」で有意に高かった（利尿剤：p=0.002、その他：p<0.001）。

3)　まとめ

副作用発現割合は高齢者における特定使用成績調査では 13.43%（170/1,266 例）、長期使用に関する特定使用成績調査では 10.39%（1,306/12,572 例）であった。承認時までの副作用発現割合は 18.70%（236/1,262 例）であり、各調査で発現した主な副作用の多くは承認時までに認められた副作用であった。また、背景要因の一部の項目で副作用発現割合に有意差が認められるものもあったが、新たに注意喚起が必要な安全性情報は認められなかった。

(3)　使用成績比較調査

使用成績比較調査は実施しなかった。

1.4.2.2.　製造販売後データベース調査

製造販売後データベース調査は実施しなかった。

1.4.2.3.　製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験として実施した 2 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤との併用長期投与試験、GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与試験、CGM を用いた 24 時間血糖変動を検討する臨床薬理試験の結果を以下に示した。

なお、本項においてはルセオグリフロジンを TS-071 と表記する。

(1) TS-071 の 2 型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用長期投与）

本試験はプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験であり、食事療法・運動療法及びインスリン療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、TS-071 とインスリン製剤を 52 週間長期併用投与した際の安全性を検討した。治療期 I（0~16 週）は二重盲検下で、治療期 II（16~52 週）は非盲検下で行った。

本項中の略語

P/T 群：治療期 I においてプラセボが割付けられた群

T/T 群：治療期 I において TS-071 2.5 mg が割付けられた群

安全性解析対象症例数は、全治療期間：223 例（P/T 群：64 例、T/T 群：159 例）、治療期 I：233 例（P/T 群：74 例、T/T 群：159 例）、治療期 II：220 例（P/T 群：64 例、T/T 群：156 例）であった。

1) 有害事象・副作用

全治療期間の有害事象発現率は P/T 群 + T/T 群（P/T 群では TS-071 投与後に発現した事象のみを集計）で 74.0%（165/223 例）であり、T/T 群のみの発現率は 80.5%（128/159 例）であった。また、副作用発現率は P/T 群 + T/T 群で 43.0%（96/223 例）であり、T/T 群のみの発現率は 47.2%（75/159 例）であった。全治療期間に P/T 群 + T/T 群で 2%以上の被験者に発現した有害事象は、低血糖、鼻咽頭炎、頻尿、口渇、背部痛、糖尿病網膜症、便秘、インフルエンザ、咽頭炎、下痢、血中ケトン体増加、胃腸炎及び外陰部腟カンジダ症であった。また、全治療期間に P/T 群 + T/T 群で 1%以上の被験者に発現した副作用は、低血糖、頻尿、口渇、便秘、外陰部腟カンジダ症、膀胱炎、尿路感染、血中ケトン体増加及びアセトン血症であった。

全治療期間に P/T 群 + T/T 群で発現した有害事象の発現時期別の発現率は、12 週以前が 44.4%（99/223 例）、12 週より後 24 週以前が 29.6%（66/223 例）、24 週より後 36 週以前が 26.5%（59/223 例）、36 週より後が 29.1%（65/223 例）であった。また、副作用の発現時期別の発現率は、12 週以前が 23.8%（53/223 例）、12 週より後 24 週以前が 12.6%（28/223 例）、24 週より後 36 週以前が 7.6%（17/223 例）、36 週より後が 7.2%（16/223 例）であった。有害事象の発現時期に一定の傾向は認められなかった。副作用は 12 週以前に発現する傾向が認められたが、ほとんどの被験者は試験薬の投与継続が可能であった。

低血糖の全治療期間の P/T 群 + T/T 群での有害事象発現率は 30.0%（67/223 例）、副作用発現率は 26.5%（59/223 例）であり、T/T 群のみの有害事象発現率は 33.3%（53/159 例）、副作

用発現率は 29.6%（47 例/159 例）であった。低血糖の発現率は他の時期と比べて 12 週以前で高かったが、重大な低血糖に分類されたものもなく、程度として問題となるものではなかった。治療期 II に TS-071 を増量後、低血糖の発現のために減量に至った被験者は認められなかった。また、低血糖のために試験薬の投与中止に至った被験者が 3 例認められたが、程度はいずれも軽度であった。治療期 I に有害事象として低血糖を発現した被験者は、P/T 群で 12.2%（9/74 例）、T/T 群で 20.8%（33/159 例）であり、そのうち副作用は P/T 群で 9.5%（7/74 例）、T/T 群で 18.9%（30/159 例）であった。また、無自覚性低血糖が P/T 群で 1.4%（1/74 例）認められ、副作用とされた。低血糖は P/T 群に比べて T/T 群で多く発現する傾向が認められた。

本試験で死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、全治療期間に P/T 群 ＋T/T 群で 11 例 13 件認められ、その内訳は P/T 群で治療期 II に 3 例 4 件（脳新生物、脳幹梗塞、自己免疫性腎炎、鎖骨下動脈狭窄が各 1 件）、T/T 群で治療期 I に 1 例 1 件（うつ病）、T/T 群で治療期 II に 7 例 8 件（急性心筋梗塞、心筋虚血、胃食道逆流性疾患、出血性腸憩室炎、結腸癌、意識消失、うつ病、大動脈解離が各 1 件）であった。程度が高度と判定された重篤な有害事象は、大動脈解離、出血性腸憩室炎、急性心筋梗塞、脳新生物及び自己免疫性腎炎（各 1 例）であり、その他の事象は中等度であった。試験薬との因果関係は、胃食道逆流性疾患、うつ病（2 例中 1 例）、出血性腸憩室炎、結腸癌、自己免疫性腎炎及び脳幹梗塞が「関連ないともいえない」と判定され、その他の事象は「関連なし」と判定された。

投与中止に至った有害事象は、全治療期間に P/T 群 ＋T/T 群で 12 例 12 件認められ、その内訳は P/T 群で治療期 II に 4 例 4 件（脳新生物、脱水、自己免疫性腎炎、低血糖が各 1 件）、T/T 群で治療期 I に 1 例 1 件（うつ病）、T/T 群で治療期 II に 7 例 7 件（低血糖が 2 件、視神経炎、大動脈解離、出血性腸憩室炎、うつ病、急性心筋梗塞が各 1 件）であった。これらのうち大動脈解離、出血性腸憩室炎、うつ病（2 例中 1 例）、急性心筋梗塞、脳新生物及び自己免疫性腎炎は重篤な有害事象であった。試験薬との因果関係は、脱水が「明らかに関連あり」、低血糖（3 例中 2 例）、視神経炎、出血性腸憩室炎及び自己免疫性腎炎が「関連ないともいえない」と判定され、その他の事象は「関連なし」と判定された。

試験薬の休薬を要した有害事象は、全治療期間に P/T 群 ＋T/T 群で 5 例 5 件認められた。いずれも T/T 群で治療期 II に発現しており、その内訳は全身性皮疹、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、上室性期外収縮及び血尿が各 1 件であった。これらのうち胃食道逆流性疾患は重篤な有害事象であった。試験薬との因果関係は、胃食道逆流性疾患が「関連ないともいえない」と判定され、その他の事象は「関連なし」と判定された。試験薬の減量を要した有害事象は認められなかった。

2) プラセボ又は TS-071 投与時の安全性の比較

治療期 I での投与群別の安全性を比較した。治療期 I の有害事象の発現率は、P/T 群で 56.8%（42/74 例）、T/T 群で 51.6%（82/159 例）であった。また、副作用の発現率は、P/T 群

で 16.2%（12/74 例）、T/T 群で 26.4%（42/159 例）であった。有害事象及び副作用の発現率に、投与群間で有意差は認められなかった。治療期 I の重篤な有害事象の発現率は、P/T 群で 2.7%（2/74 例）、T/T 群で 0.6%（1/159 例）であった。

治療期 I にいずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象（P/T 群、T/T 群の順に記載）は、低血糖（12.2%、20.8%）、鼻咽頭炎（27.0%、14.5%）、頻尿（1.4%、8.8%）、口渇（1.4%、3.8%)、インフルエンザ（1.4%、3.1%）、咽頭炎（1.4%、2.5%）、外陰部腟カンジダ症（0.0%、2.5%）、背部痛（2.7%、1.3%）、発疹（2.7%、0.6%）、そう痒症（2.7%、0.0%）であった。P/T 群に比べて T/T 群で発現率が高い傾向にあった事象は、低血糖、頻尿、口渇、インフルエンザ及び外陰部腟カンジダ症であったが、試験薬の投与中止に至るものではなかった。

3)　増量時の安全性

増量が可能となる投与開始後 28 週以降に試験薬の投与を継続した被験者を対象として、TS -071 2.5 mg から 5 mg 投与への増量の有無別の安全性を検討した。増量開始時期以降の P/T 群 + T/T 群での有害事象の発現率は、増量なしで 49.3%（37/75 例）、増量ありで 55.6%（75/135 例）であった。また、副作用の発現率は、増量なしで 20.0%（15/75 例）、増量ありで 20.7%（28/135 例）であった。増量ありの場合の有害事象及び副作用の発現率が、増量なしの場合に比べて高くなる傾向は認められなかった。

P/T 群 + T/T 群での単位時間当たりの有害事象の発現件数は、増量なしで 2.40 件／人年、増量ありで 2.69 件／人年であった。また、単位時間当たりの副作用の発現件数は、増量なしで 1.15 件／人年、増量ありで 0.88 件／人年であった。単位時間当たりの有害事象及び副作用の発現件数が、増量ありの場合に明らかに増加することはなく、試験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

(2) TS-071 の 2 型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験（GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与）

本試験は非盲検試験であり、食事療法・運動療法及び GLP-1 受容体作動薬（リラグルチド）の単独療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、TS-071 を 52 週間併用投与した際の安全性を検討した。安全性解析対象症例数は 76 例であった。

1) 有害事象・副作用

有害事象発現率は 65.8%（50/76 例）、副作用発現率は 27.6%（21/76 例）であった。3%以上の被験者に発現した有害事象は、鼻咽頭炎、頻尿、低血糖、回転性めまい、嘔吐、口渇、上気道感染、挫傷、背部痛であった。2%以上の被験者に発現した副作用は、頻尿、低血糖、口渇、外陰部腟カンジダ症であり、いずれも TS-071 の薬理作用に関連して発現する可能性のある事象であった。なお、TS-071 との併用により GLP-1 受容体作動薬の主な副作用として報告されている消化器症状については、本試験での有害事象の発現頻度率は低かった。

有害事象の発現時期別の発現率は、12 週以前が 39.5%（30/76 例）、12 週より後 24 週以前が 30.3%（23/76 例）、24 週より後 36 週以前が 18.4%（14/76 例）、36 週より後が 22.4%（17/76 例）であった。副作用の発現時期別の発現率は、12 週以前が 17.1%（13/76 例）、12 週より後 24 週以前および 24 週より後 36 週以前が各 6.6%（5/76 例）、36 週より後が 2.6%（2/76 例）であった。有害事象の発現時期に明らかな傾向は認められなかった。副作用は 12 週以前に発現する傾向が認められたが、ほとんどの被験者で試験薬の投与継続は可能であった。

低血糖に関連する有害事象は、低血糖が 5.3%（4/76 例）、無自覚性低血糖が 1.3%（1/76 例）で認められた。いずれも副作用であり、程度は軽度であった。低血糖に関連する有害事象の発現により試験薬の投与中止又は減量・休薬に至った被験者はいなかった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 4 例 4 件認められ、急性心筋梗塞、肝硬変、胃癌及び脳幹梗塞であった。このうち急性心筋梗塞及び脳幹梗塞は副作用であった。

投与中止に至った有害事象は 5 例 5 件（急性心筋梗塞、脳幹梗塞、発疹、胃癌、肝硬変）認められ、このうち 4 例 4 件（急性心筋梗塞、脳幹梗塞、胃癌、肝硬変）は重篤な有害事象であった。また急性心筋梗塞、脳幹梗塞及び発疹は副作用であった。発疹は投与中止の直接的な要因ではなく、程度は軽度と判定され加療により回復した。

試験薬の休薬を要した有害事象は 2 例 2 件（接触性皮膚炎、胃腸炎）認められ、重篤な有害事象と判定されたものはなかった。このうち接触性皮膚炎は副作用であった。試験薬の減量を要した有害事象は認められなかった。

2) 増量時の安全性

TS-071 2.5 mg から 5 mg への増量時の安全性を、増量開始可能時期（28 週）以降に発現した有害事象及び副作用の単位時間当たりの発現件数（件／人年）を用いて検討した。なお、「増量あり」では増量後に発現した有害事象及び副作用を対象とした。有害事象の単位時間当たりの発現件数は、「増量なし」で 2.85 件／人年、「増量あり」で 1.41 件／人年であった。副作用の単位時間当たりの発現件数は、「増量なし」で 1.23 件／人年、「増量あり」で 0.12 件／人年であった。試験薬の減量を要した有害事象は認められず、また、5 mg 投与により有害事象及び副作用の単位時間当たりの発現件数が増加する傾向は認められなかった。

(3) TS-071 の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（CGM を用いた 24 時間血糖変動の検討）

本試験は無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験であり、2 型糖尿病患者 37 例を対象に、TS-071 2.5 mg とプラセボをそれぞれ 7 日間反復投与した際の安全性を検討した。37 例のうち、食事の影響検討期間への参加に同意した 18 例は各期 8 日間投与とし、8 日目に低炭水化物食を摂取した際の安全性について同様に検討した。安全性解析対象症例数は 37 例であった。

1) 有害事象・副作用

有害事象は TS-071 群で 6 例 9 件、プラセボ群で 7 例 11 件に認められ、このうち副作用は TS-071 群で 4 例 7 件、プラセボ群で 1 例 1 件であった。副作用の内訳は、TS-071 群で異常感が 1 例 1 件、白血球数増加が 1 例 1 件、血中ケトン体増加が 3 例 5 件、プラセボ群で膀胱炎が 1 例 1 件であり、程度はいずれも軽度であった。低血糖に関連する有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象として悪性リンパ腫（疑い）がプラセボ群で 1 例 1 件に認められた。本被験者は当該事象に起因し死亡した。リンパ腫は本試験開始時には既に潜在していたものと判断され、試験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

(4) まとめ

2 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤との併用長期投与試験、GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与試験において、承認時までの単独長期投与試験（TS071-03-3）と比較し、本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬の併用時に低血糖の発現率が高い傾向が見られたが、その他に新たに懸念される事項は認められず、安全性に大きな問題は認められなかった。CGM を用いた 24 時間血糖変動を検討する臨床薬理試験については、副作用はいずれも軽度であり、忍容性に問題は認められなかった。

1.4.3. 安全性に関する措置

1.4.3.1. 国内の措置に関する事項

再審査期間中に、緊急安全性情報、安全性速報、安全性に起因する回収及び出荷停止などの安全性に関する重大な措置はとられなかった。

1.4.3.2. 外国の措置に関する事項

再審査期間中の安全性に関する外国措置報告の状況を別紙様式 13 に示した。
また、これらの外国措置を踏まえた国内での対応を以下に示した。

［国内での対応］
「ケトアシドーシス」（別紙様式 13　AG-15000261 、G-15000338、G-15000364、G-15000370、7-15000417、AG-15000558、7-16000637、AG-17500200、AG-19100935、AG-21001547）
「ケトアシドーシス」に関する情報については、本剤との関連が否定できない「ケトアシドーシス」の症例が報告されたことから、2015 年 9 月 15 日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に「ケトアシドーシス」を追記し、「重要な基本的注意」の項に「ケトアシドーシス」に関する注意を追記した。また、本剤との関連が否定できない「ケトアシドーシス」において、典型的な糖尿病性ケトアシドーシスとは異なり血糖値が高値でない状態でも発現が報告されていることを考慮し、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項の「ケトアシドーシス」に関する記載の項に、患者に対する指導事項として「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 2019 年 5 月に追記し、注意喚起を行っている。
「ケトアシドーシスリスクと外科手術」の「外科手術」に関する情報については、「使用上の注意」の「禁忌」の項に「手術前後の患者［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。］」を記載し、注意喚起を行っている。
「1 型糖尿病への使用による糖尿病性ケトアシドーシスリスク」 の「1 型糖尿病への使用」に関する情報については、「使用上の注意」の「効能又は効果に関連する注意」の項に「1 型糖尿病の患者には投与しないこと」を記載し、注意喚起を行っている。
「糖尿病性ケトアシドーシス発現患者における可逆性後白質脳症症候群（PRES）の潜在的リスク」に関する情報については、糖尿病性ケトアシドーシスを発現した患者における、SGLT2 阻害剤の使用と PRES のリスクを関連付ける十分なエビデンスは見いだされなかったとのレビュー結果であり、「使用上の注意」改訂は不要と考える。

「骨折」（別紙様式 13　G-15000641）
「骨折」に関する情報については、本剤関与の可能性が強く疑われる症例の集積はなく、「使用上の注意」改訂は不要と考える。なお、医薬品リスク管理計画書において重要な潜在的リスクとして「骨折」を設定し通常の安全性監視活動を実施中である。

「急性腎不全」（別紙様式 13　7-15000769、AG-17500200）
「急性腎不全」に関する情報については、本剤関与の可能性が強く疑われる症例の集積はなく、「使用上の注意」改訂は不要と考える。なお、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に「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」を記載し、注意喚起を行っている。また、医薬品リスク管理計画書において重要な潜在的リスクとして「腎障害」を設定し、通常の安全性監視活動を実施中である。

「尿路感染症」（別紙様式 13　7-15000922）
「尿路感染症」に関する情報については、本剤との関連が否定できない重篤な尿路感染として、腎盂腎炎から敗血症に至った症例が報告されたことから、2015 年 9 月 15 日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により「使用上の注意」の「重大な副作用」の項及び「重要な基本的注意」の項の尿路感染及び性器感染に関する注意に「敗血症」を追記し、注意喚起を行っている。

「下肢切断」（別紙様式 13　G-16001252、AG-17500200）
「下肢切断」に関する情報については、本剤関与の可能性が強く疑われる症例の集積はなく、「使用上の注意」改訂は不要と考える。なお、2018 年 8 月に、他の SGLT2 阻害剤情報に基づき、医薬品リスク管理計画書の重要な潜在的リスクに「下肢切断」を追加し通常の安全性監視活動を実施中である。

「急性膵炎」（別紙様式 13　AG-18500128）
「急性膵炎」に関する情報については、本剤関与の可能性が強く疑われる症例の集積はなく、特段の対応は要さないと考える。

「フルニエ壊疽」（別紙様式 13　AG-18500170、AG-18500481、AG-19100553）
「フルニエ壊疽」に関する情報については、SGLT2 阻害剤共通の改訂として、2019 年 5 月 9 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知により「使用上の注意」の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に「外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）」を追記し、注意喚起を行っている。

「ルセオグリフロジンの CCDS 改訂に基づくタイ及びマレーシアでのルセオグリフロジンの製品概要の改訂」（別紙様式 13　AG-19100926）

本邦における本剤の「使用上の注意」改訂を反映したCCDSの改訂に基づき、タイ及びマレーシアにおけるルセオグリフロジンの製品概要（SmPC）を改訂した情報であり、国内での更なる対応は実施していない。

以上の外国措置報告について、本邦における現時点での更なる安全対策措置や、「使用上の注意」改訂等の対応は不要と判断する。

1.4.4. 安全性に関する研究報告

再審査期間中の安全性に関する研究報告の一覧を別紙様式14に示した。
また、研究報告を踏まえた国内での対応を以下に示した。

［国内での対応］
・別紙様式14　AF-20000746
本研究はSGLT2阻害剤（ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン）服用患者においてクラスエフェクトとして膀胱癌の増加を示唆している。なお、ルセオグリフロジンは使用されていない。著者らは、本研究で使用された患者の大多数は男性、66歳以上であり、2型糖尿病患者の膀胱癌の危険因子であったこと、また、診断バイアスの可能性も考えられると考察している。
以上より、本結果をもってSGLT2阻害剤が膀胱癌のリスクを増加させることを結論付けるものではないと考えることから、「使用上の注意」改訂等の対応は不要と判断した。

1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

1.4.5.1. 小児

再審査期間中に収集した小児（15歳未満）への投与例数は2例であり、1例2件に副作用が報告された。報告された副作用は低血糖及び尿路結石（いずれも非重篤）であり、患者（男児）はRabson-Mendenhall syndrome（RMS）に対して本剤を1日1回投与しており、投与開始1ヵ月後の時点で低血糖の頻度に有意な増加は認められなかったが夕食前に増加する傾向があった。また、本剤開始後に尿路結石のエピソードがあった。
なお、高齢者における特定使用成績調査は、高齢者を対象とした調査であり、小児に該当する患者はいなかった。長期使用に関する特定使用成績調査は、安全性解析対象症例12,572例に小児に該当する患者はいなかった。

1.4.5.2. 高齢者

「高齢者への投与時の安全性」は本剤の重要な不足情報としている（「1.4.1.4. 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に該当する副作用・感染症　(3) 重要な不足情報　1) 高齢者への投与時の安全性」の項参照）。

高齢者における特定使用成績調査、及び長期使用に関する特定使用成績調査の結果を以下に示した。

(1) 高齢者における特定使用成績調査

「1.4.2.1. 使用成績調査 (2) 特定使用成績調査 1) 高齢者における特定使用成績調査」の項に記載した。

(2) 長期使用に関する特定使用成績調査

年齢別の副作用発現割合は「65 歳以上」が 11.38%（500/4,394 例）であり、「65 歳未満」の 9.86%（806/8,178 例）と比べ、有意に高かった（p=0.008）。

「65 歳以上」で認められた主な副作用（発現割合 0.1%以上）は頻尿 0.93%（41/4,394 例）、陰部そう痒症 0.80%（35/4,394 例）、膀胱炎 0.59%（26/4,394 例）、低血糖 0.52%（23/4,394 例）、そう痒症 0.46%（20/4,394 例）、便秘 0.41%（18/4,394 例）、脱水 0.39%（17/4,394 例）、浮動性めまい 0.32%（14/4,394 例）、尿路感染及び脳梗塞が各 0.25%（11/4,394 例）、倦怠感及び血圧上昇が各 0.23%（10/4,394 例）、血中クレアチニン増加、血圧低下、血中ケトン体増加及び肝酵素上昇が各 0.20%（9/4,394 例）、夜間頻尿及び口渇が各 0.18%（8/4,394 例）、胃食道逆流性疾患、腎機能障害、ヘマトクリット増加、体重減少及び尿中ケトン体陽性が各 0.16%（7/4,394 例）、ラクナ梗塞、急性心筋梗塞、心筋梗塞、悪心、湿疹、発疹及び血中トリグリセリド増加が各 0.14%（6/4,394 例）、嘔吐及び血中尿素増加が各 0.11%（5/4,394 例）であった。

年齢別の重篤な副作用の発現割合は、「65 歳未満」では 0.94%（77/8,178 例）、「65 歳以上」では 1.80%（79/4,394 例）であった。「65 歳以上」で認められた重篤な副作用は脳梗塞 0.25%（11/4,394 例）、ラクナ梗塞、急性心筋梗塞及び心筋梗塞が各 0.14%（6/4,394 例）、脱水及び死亡が各 0.09%（4/4,394 例）、低血糖 0.07%（3/4,394 例）、腎盂腎炎、尿路感染、胃癌、遠隔転移を伴う膵癌、腎癌及び突然死が各 0.05%（2/4,394 例）、誤嚥性肺炎、急性腎盂腎炎、敗血症、結腸癌、肺腺癌、卵巣癌、遠隔転移を伴う結腸癌、肺の悪性新生物、遠隔転移を伴う非小細胞肺癌、遠隔転移を伴う胃癌、肝細胞癌、貧血、糖尿病性ケトアシドーシス、乳酸アシドーシス、代謝性アシドーシス、栄養補給障害、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス、脳幹梗塞、小脳梗塞、塞栓性脳卒中、失神、血栓性脳梗塞、狭心症、不安定狭心症、心房細動、房室ブロック、心不全、腸骨動脈狭窄、末梢動脈閉塞、肺動脈血栓症、肺塞栓症、便秘、腸閉塞、胆嚢炎、胆石症、胆嚢壊死及び熱中症が各 0.02%（1/4,394 例）であった。

1.4.5.3. 妊婦

再審査期間中に収集した妊婦への投与は 14 例であった。妊婦への投与の概要を表 1.4.5-1 に示した。

表 1.4.5-1　妊婦への投与の概要（1/2）

No.	年齢	使用理由 （合併症） ［既往症］	併用薬	本剤投与状況	経過
1	3[redacted]歳	2 型糖尿病 （気管支喘息、感冒）	インスリン グラルギン（遺伝子組換え）、ラベプラゾールナトリウム、ミコナゾール硝酸塩	2.5 mg/日 妊娠 6 週まで投与	・妊娠判明後本剤投与中止（インスリン強化療法に切り替え）。妊娠判明時の妊娠週令は 6 週。 ・その後人工中絶。
2	3[redacted]歳	2 型糖尿病 （脂質異常症、肝機能障害）	ピタバスタチンカルシウム	2.5 mg/日 妊娠 3~4 週まで投与	・妊娠判明後全薬剤投与中止。妊娠判明時の妊娠週令は 3～4 週。 ・自然流産。
3	2[redacted]歳	2 型糖尿病 （高血圧）	バルサルタン	2.5 mg/日 妊娠 7 週まで投与	・妊娠判明後全薬剤投与中止。妊娠判明時の妊娠週令は 7 週。 ・経済的事情により人工妊娠中絶。
4	3[redacted]歳	2 型糖尿病 （脂肪肝） ［甲状腺機能低下症］	メトホルミン塩酸塩	2.5 mg/日 妊娠 3 ヵ月まで投与	・妊娠判明後全薬剤投与中止。妊娠判明時の妊娠月令は 3 ヵ月。 ・中止後の状況不明。
5	4[redacted]歳	2 型糖尿病 （高血圧、脂質異常症）	ビルダグリプチン	2.5 mg/日 妊娠 5 週 4 日まで投与	・妊娠判明後全薬剤投与中止（インスリンに切り替え）。妊娠判明時の妊娠週令は 5 週 4 日。 ・自然分娩にて正常児出産。
6	2[redacted]歳	2 型糖尿病 （脂質異常症、肝機能障害）	メトホルミン塩酸塩	2.5 mg/日 妊娠判明まで投与	・妊娠判明後全薬剤投与中止。妊娠判明時の妊娠週令は不明。中止約 2 ヵ月後の週令 12 週。 ・帝王切開にて正常児出産。
7	3[redacted]歳	2 型糖尿病 （肝機能障害）	なし	2.5 mg/日 妊娠判明まで投与	・妊娠判明後本剤投与中止。妊娠判明時の妊娠週令は不明。 ・中止後の状況不明。
8	3[redacted]歳	2 型糖尿病 （糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高血圧、脂質異常症、慢性腎臓病（G3b）、高尿酸血症、肥満症） ［虫垂炎、帝王切開、自然流産］	インスリン デテミル（遺伝子組換え）、インスリン アスパルト（遺伝子組換え）、ピタバスタチンカルシウム、ニフェジピン、イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤	2.5 mg/日 妊娠判明まで投与	・妊娠判明後本剤、ピタバスタチンカルシウム、イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤投与中止。妊娠判明時の妊娠週令は不明。 ・中止同月妊娠 8 週で自然流産。
9	3[redacted]歳	2 型糖尿病 （脂質異常症）	シタグリプチンリン酸塩水和物、ピオグリタゾン塩酸塩、アカルボース、ロスバスタチンカルシウム	2.5 mg/日 妊娠 3 ヵ月まで投与	・妊娠判明後全薬剤投与中止。妊娠判明時の妊娠月令は 3 ヵ月。 ・中止後の状況不明。
10	不明	不明	不明	不明 妊娠 9 週まで投与	・妊娠判明後本剤投与中止。妊娠判明時の妊娠週令は 9 週。 ・中止後の状況不明。
11	2[redacted]歳	2 型糖尿病	メトホルミン塩酸塩、クエン酸第一鉄ナトリウム	2.5 mg/日 妊娠判明まで投与	・妊娠判明後全薬剤投与中止。妊娠判明時の妊娠週令は不明。 ・中止後の状況不明。

表 1.4.5-1　妊婦への投与の概要（2/2）

No.	年齢	使用理由 （合併症） ［既往症］	併用薬	本剤投与状況	経過
12	2[redacted]歳	2 型糖尿病	不明	2.5 mg/日 妊娠 4 週 5 日まで投与	・妊娠判明後本剤投与中止。中止時の妊娠週令は妊娠 4 週 5 日。 ・中止後の状況不明。
13	4[redacted]歳	2 型糖尿病 （脂質異常症）	エゼチミブ	2.5 mg/日 妊娠の可能性判明まで投与	・妊娠の可能性判明後全薬剤投与中止。中止時の妊娠週令は不明。中止約 4 ヵ月後の週令 22 週。 ・中止後の状況不明。
14	不明	2 型糖尿病	サキサグリプチン水和物、アトルバスタチンカルシウム水和物、ウルソデオキシコール酸	不明 妊娠 6 週目まで投与	・妊娠判明後本剤及びサキサグリプチン水和物は投与中止（インスリンに切り替え）。中止時の妊娠週令は妊娠 6 週。 ・帝王切開にて分娩。外表奇形なく低出生体重児（出生時体重：21[redacted]g）。

なお、製造販売後調査等において認められた妊婦への投与例は 10 例であり、長期使用に関する特定使用成績調査が 9 例（No.2、4～9、11、13）、TS-071 の 2 型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用長期投与）が 1 例（No.1）であった。

1.4.5.4.　授乳婦

再審査期間中に授乳婦への投与に関する情報はなかった。

1.4.5.5.　腎機能障害を有する患者

「腎機能障害を有する患者への投与時の安全性」は本剤の重要な不足情報としている（「1.4.1.4. 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に該当する副作用・感染症　(3) 重要な不足情報　2) 腎機能障害患者への投与時の安全性」の項参照）。

高齢者における特定使用成績調査、及び長期使用に関する特定使用成績調査では、本剤投与開始時の eGFR 及び腎機能障害の合併症の有無を指標として、腎機能障害患者での安全性を検討し、結果を以下に示した。

(1)　高齢者における特定使用成績調査

本剤投与開始時の eGFR 別の副作用発現割合は、eGFR が「30 未満」が 0.00%（0/10 例）、「30 以上 45 未満」が 14.04%（8/57 例）、「45 以上 60 未満」が 17.31%（36/208 例）、「60 以上 90 未満」が 12.24%（54/441 例）、「90 以上」が 14.94%（13/87 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.315）。また、合併症「腎機能障害」の有無別の副作用発現割合は、「合併なし」が 12.78%（138/1,080 例）、「合併あり」が 17.20%（32/186 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.104）。

安全性検討事項に分類される副作用の発現割合について検討したところ、本剤投与開始時のeGFR別では、「体液量減少に関連する事象」において有意差が認められ（p=0.035）、eGFRが「30未満」では0.00%（0/10例）、「30以上45未満」では0.00%（0/57例）、「45以上60未満」では4.33%（9/208例）、「60以上90未満」では1.13%（5/441例）、「90以上」では4.60%（4/87例）であったが、投与開始時eGFRが低いほど副作用発現割合が高くなる傾向は見られなかった。合併症「腎機能障害」の有無別では、「多尿・頻尿」及び「腎障害」の副作用発現割合に有意差が認められ、「多尿・頻尿」は「合併あり」が4.84%（9/186例）、「合併なし」が1.11%（12/1,080例）、「腎障害」は「合併あり」が5.91%（11/186例）、「合併なし」が1.76%（19/1,080例）であり、「合併あり」で副作用発現割合が有意に高かった（いずれもp=0.002）。

観察期間中のeGFRの推移について本剤投与時のeGFR別に検討したところ、本剤投与開始時のeGFRが「30未満」、「30以上45未満」、「45以上60未満」、「60以上90未満」及び「90以上」のいずれの患者群でも、投与開始時のeGFRと比較し、12ヵ月後及び調査終了・中止時で有意な低下は認められなかった。

(2) 長期使用に関する特定使用成績調査

本剤投与開始時のeGFR別の副作用発現割合は、「30未満」が23.68%（9/38例）、「30以上45未満」が12.74%（33/259例）、「45以上60未満」が10.84%（113/1,042例）、「60以上90未満」が10.43%（495/4,744例）、「90以上」が10.67%（276/2,587例）であり、有意差は認められなかった（p=0.084）。合併症「腎機能障害」の有無別の副作用発現割合は、「合併あり」が14.25%（252/1,768例）であり、「合併なし」の9.76%（1,054/10,804例）と比べ、有意に高かった（p<0.001）。安全性検討事項に分類される副作用について検討したところ、本剤投与開始時のeGFR別で有意差が認められた副作用は、「体液量減少に関連する事象」（p=0.008）、「ケトアシドーシス」（p=0.010）、「腎障害」（p<0.001）、「心血管疾患」（p=0.023）、「悪性腫瘍」（p=0.009）であり、「体液量減少に関連する事象」及び「腎障害」はeGFR60未満の患者群で副作用発現割合が高い傾向が見られた。合併症「腎機能障害」を有する患者で副作用発現割合が有意に高い副作用は、「体液量減少に関連する事象」（p<0.001）、「腎障害」（p<0.001）、「心血管疾患」（p<0.001）、「悪性腫瘍」（p=0.021）、「下肢切断」（p<0.001）であった。

また、本剤投与中のeGFRの変化量の推移について本剤投与開始時のeGFR別に検討したところ、「60以上90未満」及び「90以上」の患者群において投与開始時のeGFRと比べ投与開始1ヵ月後に有意な低下が認められたが（いずれもp<0.001）、その後、大きな低下は認められなかった。「30未満」、「30以上45未満」及び「45以上60未満」の患者群では、本剤投与中に有意な低下は認められなかった。

1.4.5.6. 肝機能障害を有する患者

「肝機能障害を有する患者への投与時の安全性」は本剤の重要な不足情報としている（「1.4.1.4. 医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に該当する副作用・感染症　(3) 重要な不足情報　3) 肝機能障害患者への投与時の安全性」の項参照）。

高齢者における特定使用成績調査、及び長期使用に関する特定使用成績調査の結果を以下に示した。

(1) 高齢者における特定使用成績調査

合併症「肝機能障害」を有する患者の副作用発現割合は 21.13%（30/142 例）であり、「合併なし」の 12.46%（140/1,124 例）と比べ、有意に高かった（p=0.008）。また、安全性検討事項に分類される副作用について検討したが、いずれも合併症「肝機能障害」の有無で有意差は認められなかった。また、肝機能障害が悪化する事象の発現はなかった。

(2) 長期使用に関する特定使用成績調査

合併症「肝機能障害」を有する患者の副作用発現割合は 14.38%（403/2,802 例）であり、「合併なし」の 9.24%（903/9,770 例）と比べ、有意に高かった（p<0.001）。

本剤投与開始時 ALT 別の副作用発現割合は、「45U/L 以上」が 12.21%（264/2,163 例）であり、「45U/L 未満」の 10.21%（679/6,651 例）と比べ、有意に高かった（p=0.010）。

本剤投与開始時 AST 別の副作用発現割合は、「39U/L 未満」が 10.40%（743/7,147 例）、「39U/L 以上」が 11.91%（190/1,595 例）であり、有意差は認められなかった（p=0.080）。

安全性検討事項に分類される副作用について検討したところ、合併症「肝機能障害」を有する患者で副作用発現割合が有意に高い副作用は、「性器感染」（p=0.005）、「体液量減少に関連する事象」（p<0.001）、「ケトアシドーシス」（p<0.001）であった。

また、合併症「肝機能障害」の有無別の肝障害に関連する副作用の発現割合は、「合併あり」が 0.82%（23/2,802 例）であり、「合併なし」の 0.32%（31/9,770 例）と比べ、有意に高かった（p<0.001）。

1.4.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果

追加のリスク最小化計画の実施結果を表 1.4.6-1 に示した。

表 1.4.6-1 追加のリスク最小化計画の実施結果（1/2）

追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となった時期	実施結果
市販直後調査*	販売開始 6 ヵ月後	販売開始時より実施し、重篤な副作用を 26 例 29 件収集した。 市販直後調査期間中の集積情報をもって、2015 年 1 月 9 日に薬食安通知が発出され、「重大な副作用」の項への「脱水」の追記とともに、脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現のおそれに関する注意喚起について、使用上の注意を改訂し情報提供を行った。
医療従事者用情報提供資材の作成及び提供	安全性定期報告時	本剤の作用機序から懸念される安全性、特に高齢者への投与時の安全性について情報提供を行い、発現又は重篤化回避のための理解を促すため、本資材の配布を継続して行った。 本資材の内容は、安全性定期報告時に定期的な見直しを実施した。 2015 年 1 月 9 日に発出された薬食安通知に基づき添付文書に脱水に関する注意を追記したこと等を踏まえ、本資材を 2015 年 1 月に改訂した。 2015 年 9 月 15 日に発出された薬食安通知に基づき添付文書にケトアシドーシスに関する注意を追記したこと等を踏まえ、本資材を 2015 年 9 月に改訂した。 2017 年 2 月版の患者向け資材改訂に伴い、本資材を 2017 年 2 月に改訂した。 2018 年 2 月に RMP マーク追加のため本資材を改訂した。 2019 年 2 月に自主改訂で添付文書に本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用投与に関する注意を追記したことを踏まえ、2019 年 3 月に低血糖に関する注意事項について充足するために本資材を改訂した。 2019 年 4 月に販売会社変更に伴い本資材を改訂した。 2019 年 5 月 9 日に発出された薬生安通知に基づき添付文書に外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を追記したこと及び自主改訂でケトアシドーシスに関する注意を追記したことを踏まえ、本資材を 2019 年 8 月に改訂した。 2022 年 2 月の OD フィルム 2.5 mg の承認取得を踏まえ、2022 年 3 月に本資材を改訂した。

表 1.4.6-1　追加のリスク最小化計画の実施結果（2/2）

追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となった時期	実施結果
患者用情報提供資材の作成及び提供	安全性定期報告時	本剤の副作用の自覚症状、対処方法等について、患者に情報提供を行い、発現又は重篤化回避のための理解を促すため、販売開始時より本資材の配布を継続して行った。 本資材の内容は、安全性定期報告時に定期的な見直しを実施した。 2015 年 1 月 9 日に発出された薬食安通知に基づき添付文書に脱水に関する注意を追記したこと等を踏まえ、本資材を 2015 年 1 月に改訂した。 2015 年 9 月 15 日に発出された薬食安通知に基づき添付文書にケトアシドーシスに関する注意を追記したこと等を踏まえ、本資材を 2015 年 9 月に改訂した。 2017 年 2 月にシックデイについて説明を補足するため本資材を改訂した。 2018 年 2 月に RMP マーク追加のため本資材を改訂した。 2019 年 4 月に販売会社変更に伴い本資材を改訂した。 2019 年 5 月 9 日に発出された薬生安通知に基づき添付文書に外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を追記したこと及び自主改訂でケトアシドーシスに関する注意を追記したことを踏まえ、本資材を 2019 年 8 月に改訂した。 2022 年 2 月の OD フィルム 2.5 mg の承認取得を踏まえ、2022 年 3 月に本資材を改訂した。

*：ルセフィ錠で調査を実施

1.4.7.　その他の安全性に関する事項

1.4.7.1.　定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）

直近の本剤の PBRER は 2021 年 3 月 24 日から 2022 年 3 月 23 日を調査単位期間として作成されている。調査単位期間に本剤のベネフィット・リスクの評価に変更はなく、ベネフィット・リスクバランスは良好であると結論付けられた。

1.4.7.2.　過量投与

再審査期間中に収集した過量投与の情報は 3 例であった。このうち、過量投与に関する概要を以下に示した。

（1）2[redacted]歳、女性

本人への処方ではなく、家族に処方されていた本剤を自殺目的で 200 mg（5 mg×40 錠）服用し、意識レベルの低下により緊急搬送され入院した症例である。翌日には回復し退院した。過量投与は自殺目的であり、本剤との関連性はないと評価した。

（2）成人、男性

本剤投与を開始した（投与量・投与期間不明）。併用薬もあるが併用薬名は不明。日付は不明であるが、薬剤の飲み忘れに気がつきまとめて服用したらしく、飲みすぎたらしい。日付は不明であるが、高速道路で交通事故があった。薬剤服用の関係で意識がなくなったらしい（重篤副作用：PT 意識消失）。その後の経過は不明である。意識消失発現時の過量投与の有無については情報がなく、意識消失と過量投与との関連性は不明である。

（3）3[redacted]歳、女性

本剤投与を開始した（投与量・投与期間不明）。本剤を自殺目的で 167.5 mg（2.5 mg×67 錠）服用し、低血糖が発現した。血糖値の低下（血糖値不明）以外の症状はなく、低血糖に関する自他覚症状もなし。入院し、本剤の投与を中止して、低血糖に対してブドウ糖投与を開始した。低血糖は回復し、入院から 1 週間後には退院となった。過量投与は自殺目的であり、本剤との関連性はないと評価した。

1.4.7.3. 薬物乱用

再審査期間中、薬物乱用に関する副作用情報はなかった。

1.4.7.4. 相互作用

再審査期間中に収集した本剤との相互作用に係る報告は 2 例であり、いずれも既知であり使用上の注意で注意喚起済みである。相互作用に関する概要を以下に示した。

（1）薬物相互作用（非重篤副作用、フロセミド、トリクロルメチアジド併用による頻尿）

5[redacted]歳、男性

［使用理由、合併症、既往歴］2 型糖尿病、合併症：狭心症、高脂血症

［併用薬］フロセミド、トリクロルメチアジド、ビルダグリプチン、クロピドグレル硫酸塩、アスピリン、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・L-グルタミン、アムロジピンベシル酸塩、エプレレノン、エナラプリルマレイン酸塩、メトプロロール酒石酸塩、硝酸イソソルビド、ケトプロフェン

［本剤投与状況］2.5 mg/日、副作用発現 17 日後に投与中止

［経過］本剤 2.5 mg×1 回/日の投与を開始した。投与開始日に頻尿及び多汗症が発現した。頻尿に関してはフロセミド、トリクロルメチアジドとの併用が影響している可能性があり。副作用発現 17 日後に本剤投与を中止し、イプラグリフロジン L-プロリンに切り替えた。投与中止時点での転帰は未回復であった。

（2）薬物相互作用（重篤副作用、フロセミドとの併用による脱水）

8[redacted] 歳、男性

［使用理由、合併症、既往歴］2 型糖尿病、合併症：慢性心不全、慢性腎臓病、陳旧性心筋梗塞、高血圧症、脂質異常症、発作性心房細動、高カリウム血症、既往歴：直腸癌、白内障（両眼）

［併用薬］フロセミド、ランソプラゾール、ピタバスタチンカルシウム、エナラプリルマレイン酸塩、アゼルニジピン、オルメサルタン　メドキソミル、ワルファリンカリウム、ベラパミル塩酸塩、ベプリジル塩酸塩水和物、ビソプロロール

［本剤投与状況］2.5 mg/日、副作用発現 4 日後に投与中止

［経過］本剤 2.5 mg×1 回/日の投与を開始した。投与開始 7 日目に薬物相互作用による脱水が発現した。その 2 日後に高ナトリウム血症が発現した。本剤を投与中止するとともに、ビソプロロール以外の併用薬の投与を中止した。脱水は発現から 12 日後、高ナトリウム血症は発現から 10 日後に回復した。

1.4.8.　安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

再審査期間中に 3695 例 4567 件の副作用情報を収集した。使用上の注意から予測できない副作用は 1066 例 1232 件であり、このうち非重篤な副作用は 809 例 930 件、重篤な副作用は 277 例 302 件であった。

使用上の注意から予測できない非重篤な副作用については、別途、医薬品未知・非重篤副作用定期報告にて医薬品医療機器総合機構に報告しており、「使用上の注意」の改訂等の対応は完了し、その後、非重篤な副作用については特段の問題点は認められなかった。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用 277 例 302 件のうち、主な副作用［MedDRA-PT で 5 件以上、及び重篤薬疹（多形紅斑、薬疹、湿疹、発疹、紅斑、そう痒性皮疹）］は、脳梗塞 45 例 45 件、急性心筋梗塞 20 例 20 件、心筋梗塞 17 例 17 件、ラクナ梗塞 10 例 10 件、血栓性脳梗塞、狭心症及び死亡が各 6 例 6 件、薬疹 3 例 3 件、多形紅斑 2 例 2 件、湿疹、紅斑、発疹及びそう痒性皮疹が各 1 例 1 件であった。いずれの事象についても、本剤関与の可能性が強く疑われる症例の集積はなかった。

転帰死亡例は 32 例 34 件であったが、いずれの事象についても、本剤関与の可能性が強く疑われる症例の集積はなかった。

安全性検討事項において、医薬品リスク管理計画に重要な特定されたリスクとして設定している「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」及び「ケトアシドーシス」の検討の結果は以下のとおりであった。

再審査期間中に収集した「低血糖」に該当する重篤な副作用は 12 例 12 件、「体液量減少に関連する事象」に該当する重篤な副作用は 179 例 197 件、「性器感染」に該当する重篤な副作用は 9 例 10 件、「尿路感染」に該当する重篤な副作用は 39 例 47 件、「ケトアシドーシス」に該当する重篤な副作用は 45 例 45 件であった。「多尿・頻尿」に該当する重篤な副作用はなかった。低血糖、体液量減少に関連する事象、性器感染、尿路感染及びケトアシドーシスについては、使用上の注意の「重大な副作用」の項等に記載済みである。また、特定されたリスクに該当する事象の死亡例について、本剤関与の可能性が強く疑われる症例の集積はなかった。なお、「体液量減少に関連する事象」のうち「血栓・塞栓」に該当する重篤な副作用は 141 例 145 件であり、これらの事象については脱水を伴う場合に予測できる、脱水なし・不明の場合に予測できないと評価した。「血栓・塞栓」に該当する予測できない重篤な副作用についても、本剤関与の可能性が強く疑われる症例の集積はなかった。

安全性検討事項において、医薬品リスク管理計画に重要な潜在的リスクとして設定している「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」及び「下肢切断」の検討結果は以下のとおりであった。

「腎障害」に該当する重篤な副作用は 17 例 17 件、「骨折」に該当する重篤な副作用は 3 例 3 件、「悪性腫瘍」に該当する重篤な副作用は 22 例 22 件、「心血管系疾患」に該当する重篤な副作用は 160 例 167 件、「下肢切断」に該当する重篤な副作用は 39 例 39 件であった。「体重減少の安全性への影響」に該当する重篤な副作用はなかった。

「腎障害」に該当する重篤な副作用 17 例 17 件のうち、3 件以上集積した重篤な副作用は、急性腎障害 9 件及び腎機能障害 3 件であった。急性腎障害のうち 8 件は脱水を伴い予測できると評価された事象であり、急性腎障害のうち予測できないと評価された 1 件及び腎機能障害 3 件については、本剤関与の可能性が強く疑われる症例の集積はなかった。なお、「腎障害」に関しては、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に「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」を記載し、注意喚起を行っている。

「骨折」に該当する重篤な副作用 3 例 3 件については、本剤関与の可能性が強く疑われる症例の集積はなかった。

「悪性腫瘍」に該当する重篤な副作用 22 例 22 件のうち、3 件以上集積した重篤な副作用は、大腸癌関連事象 5 件（結腸癌 3 件、直腸癌及び遠隔転移を伴う結腸癌が各 1 件）、胃癌関連事象 3 件（胃癌 2 件、遠隔転移を伴う胃癌 1 件）、肺癌関連事象 3 件（肺腺癌、肺の悪性新生物及び遠隔転移を伴う非小細胞肺癌が各 1 件）、膵癌関連事象 3 件（遠隔転移を伴う膵癌 3 件）であったが、いずれも本剤関与の可能性が強く疑われる症例の集積はなかった。

「心血管系疾患」に該当する重篤な副作用 160 例 167 件の多くは、重要な特定されたリスクの「体液量減少に関連する事象」にも該当する事象であり、それら以外の「心血管系疾患」のみに該当する事象及びその関連事象が 3 件以上集積した重篤な副作用は、狭心症・冠動脈疾患

関連事象 12 件（狭心症 6 件、冠動脈狭窄 2 件、不安定狭心症、冠動脈疾患、冠動脈閉塞及び急性冠動脈症候群が各 1 件）、心不全関連事象 4 件（心不全 2 件、急性心不全及びうっ血性心不全が各 1 件）、突然死 4 件及び意識消失関連事象 3 件（意識消失 2 件、失神 1 件）であったが、いずれも本剤関与の可能性が強く疑われる症例の集積はなかった。

「下肢切断」に該当する重篤な副作用 39 例 39 件のうち、実際に下肢切断に至った事象は皮膚潰瘍の 1 例のみであり、本剤投与開始後に症状が発現していることより関連性は否定できないものの、閉塞性動脈硬化症、高血圧症、高脂血症等の合併症による影響も考えられた症例であった。

安全性検討事項において、医薬品リスク管理計画に重要な不足情報として設定している「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」及び「肝機能障害患者への投与時の安全性」の検討結果は以下のとおりであった。

高齢者における重篤な副作用は 206 例 245 件であった。高齢者で構成比が高かった重篤な副作用（構成比 3%以上）は、脳梗塞 33 件（13.47%）、脱水 20 件（8.16%）、腎盂腎炎 12 件（4.90%）、ラクナ梗塞 11 件（4.49%）、急性心筋梗塞 10 件（4.08%）、心筋梗塞 9 件（3.67%）であり、非高齢者で構成比が高かった重篤な副作用（構成比 3%以上）は、脳梗塞 20 件（8.85%）、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス 14 件（6.19%）、急性心筋梗塞 13 件（5.75%）、脱水 12 件（5.31%）、心筋梗塞 11 件（4.87%）、腎盂腎炎 9 件（3.98%）であった。以上より、高齢者における重篤な副作用に特徴的な傾向は認められないと考えられた。

腎機能障害患者における重篤な副作用は 108 例 139 件であった。腎機能障害ありの患者で構成比が高かった重篤な副作用（構成比 3%以上）は、急性心筋梗塞 10 件（7.19%）、腎盂腎炎 9 件（6.47%）、脱水及び脳梗塞が各 8 件（5.76%）、急性腎障害 5 件（3.60%）であり、腎機能障害なしの患者で構成比が高かった重篤な副作用（構成比 3%以上）は、脳梗塞 45 件（13.55%）、脱水 24 件（7.23%）、心筋梗塞 17 件（5.12%）、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス 14 件（4.22%）、急性心筋梗塞 13 件（3.92%）、腎盂腎炎 12 件（3.61%）、ケトアシドーシス 11 件（3.31%）、ラクナ梗塞 10 件（3.01%）であった。以上より、腎機能障害患者における重篤な副作用に特徴的な傾向は認められないと考えられた。

肝機能障害患者における重篤な副作用は 70 例 82 件であった。肝機能障害ありの患者で構成比が高かった重篤な副作用（構成比 3%以上）は、脱水 7 件（8.54%）、脳梗塞 5 件（6.10%）、腎盂腎炎 4 件（4.88%）、ラクナ梗塞及び急性心筋梗塞が各 3 件（3.66%）であり、肝機能障害なしの患者で構成比が高かった重篤な副作用（構成比 3%以上）は、脳梗塞 48 件（12.34%）、脱水 25 件（6.43%）、急性心筋梗塞 20 件（5.14%）、心筋梗塞 18 件（4.63%）、腎盂腎炎 17 件（4.37%）、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス 14 件（3.60%）であった。以上より、肝機能障害患者における重篤な副作用に特徴的な傾向は認められないと考えられた。

なお、高齢者における特定使用成績調査、及び長期使用に関する特定使用成績調査では、新たに注意喚起が必要な安全性情報は認められなかった。また、2 型糖尿病患者を対象とした製

造販売後臨床試験では、インスリン製剤との併用長期投与試験、及びGLP-1受容体作動薬との併用長期投与試験に関しては、当該試験結果に基づき、医薬品添付文書改訂相談を行い、本剤とインスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬との併用による低血糖のリスクについて「使用上の注意」を改訂（2019年2月）しており、それ以外の安全性の懸念事項は認められなかった。CGMを用いた24時間血糖変動を検討した臨床薬理試験に関しては、忍容性に問題はなく、新たな安全性の懸念事項は認められなかった。

以上より、「使用上の注意」の改訂は不要と判断した。また、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報について、重篤な副作用報告数の増加傾向も認められないことから、追加のリスク最小化活動として作成・配布している医療従事者用情報提供資材及び患者用情報提供資材の改訂も不要と判断した。

1.5. 有効性に関する検討

1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果

1.5.1.1. 使用成績調査

(1) 一般使用成績調査

一般使用成績調査は実施しなかった。

(2) 特定使用成績調査

1) 高齢者における特定使用成績調査

有効性解析対象症例1,218例について、本剤投与開始時から調査終了（投与開始から12ヵ月後）又は中止時までの臨床経過（HbA1c、空腹時血糖値、随時血糖値及び参考として体重の変化量）及び医師による総合評価を指標として検討した。

① 臨床経過

本剤投与前後の変化量の検定方法は、1標本t検定を用い、有意水準は両側5%とした。

①-1：HbA1c

投与開始時のHbA1cは7.63±1.31%（n=1,067）であり、投与開始1ヵ月後から有意に低下し、その後も12ヵ月後まで有意な低下が持続した（いずれも$p<0.001$）。投与開始から調査終了・中止時までのHbA1cの変化量は-0.48±1.04%（n=1,067）であり、有意に低下した（$p<0.001$）。

①-2：空腹時血糖値

投与開始時の空腹時血糖値は155.4±56.6 mg/dL（n=353）であり、投与開始1ヵ月後から有意に低下し、その後も12ヵ月後まで有意な低下が持続した（いずれも$p<0.001$）。投与開始か

ら調査終了・中止時までの空腹時血糖値の変化量は-23.2 ± 52.8 mg/dL（n=353）であり、有意に低下した（p<0.001）。

①-3：随時血糖値

投与開始時の随時血糖値は 181.0 ± 74.5 mg/dL（n=610）であり、投与開始 1 ヵ月後から有意に低下し、その後も 12 ヵ月後まで有意な低下が持続した（いずれも p<0.001）。投与開始から調査終了・中止時までの随時血糖値の変化量は-18.1 ± 70.9 mg/dL（n=610）であり、有意に低下した（p<0.001）。

①-4：体重（参考）

投与開始時の体重は 66.58 ± 12.40 kg（n=859）であり、投与開始 1 ヵ月後から有意に低下し、その後も 12 ヵ月後まで有意な低下が持続した（いずれも p<0.001）。投与開始から調査終了・中止時までの体重の変化量は-2.15 ± 3.06 kg（n=859）であり、有意に低下した（p<0.001）。

②　医師による総合評価

調査担当医師が HbA1c、血糖値、自他覚所見等を総合的に判断し、有効と判断された症例の比率を有効率とした。有効率は 82.0%（908/1,107 例）であった。

③　有効性に影響を及ぼす要因

有効性解析対象症例の HbA1c、空腹時血糖値、随時血糖値及び体重について、本剤投与開始時から調査終了・中止時までの変化量を患者背景要因別に検討した結果を以下に示した。なお、本剤投与前後の変化量の検定方法は、1 標本 t 検定を用い、有意水準は両側 5%とした。

③-1：HbA1c

年齢別の投与開始から調査終了・中止時までの HbA1c 変化量は、「65 歳以上 75 歳未満」が-0.52 ± 1.06%（n=699）、「75 歳以上」が-0.41 ± 0.99%（n=368）であり、いずれも有意に低下した（いずれも p<0.001）。

BMI 別の投与開始から調査終了・中止時までの HbA1c 変化量は、「18.5 未満」が-0.24 ± 1.20%（n=11）、「18.5 以上 22.0 未満」が-0.39 ± 1.10%（n=119）、「22.0 以上 25.0 未満」が-0.36 ± 0.92%（n=208）、「25.0 以上」が-0.52 ± 1.04%（n=490）であり、「18.5 未満」を除き、いずれも有意に低下した（18.5 未満：p=0.530、その他：p<0.001）。

本剤投与開始時 eGFR 別の投与開始から調査終了・中止時までの HbA1c 変化量は、「30 未満」が-0.24 ± 0.60%（n=10）、「30 以上 45 未満」が-0.60 ± 1.46%（n=53）、「45 以上 60 未満」が-0.22 ± 1.01%（n=199）、「60 以上 90 未満」が-0.50 ± 0.94%（n=423）、「90 以上」が

- 0.69 ± 1.04%（n=85）であり、「30 未満」を除き、いずれも有意に低下した（30 未満：p=0.238、30 以上 45 未満：p=0.004、45 以上 60 未満：p=0.003、その他：p<0.001）。

③-2：空腹時血糖値

年齢別の投与開始から調査終了・中止時までの空腹時血糖値変化量は、「65 歳以上 75 歳未満」が- 25.4 ± 54.3 mg/dL（n=217）、「75 歳以上」が-19.8 ± 50.2 mg/dL（n=136）であり、いずれも有意に低下した（いずれも p<0.001）。

BMI 別の投与開始から調査終了・中止時までの空腹時血糖値変化量は、「18.5 未満」が- 36.3 ± 67.4 mg/dL（n=3）、「18.5 以上 22.0 未満」が-34.1 ± 77.6 mg/dL（n=37）、「22.0 以上 25.0 未満」が-11.6 ± 39.8 mg/dL（n=78）、「25.0 以上」が- 22.5 ± 51.4 mg/dL（n=163）であり、「18.5 未満」を除き、いずれも有意に低下した（18.5 未満：p=0.449、18.5 以上 22.0 未満：p=0.011、22.0 以上 25.0 未満：p=0.012、25.0 以上：p<0.001）。

本剤投与開始時 eGFR 別の投与開始から調査終了・中止時までの空腹時血糖値変化量は、「30 未満」が-26.5 ± 93.6 mg/dL（n=4）、「30 以上 45 未満」が-32.5 ± 85.1 mg/dL（n=17）、「45 以上 60 未満」が-15.6 ± 42.4 mg/dL（n=70）、「60 以上 90 未満」が-24.5 ± 48.0 mg/dL（n=156）、「90 以上」が- 34.0 ± 53.5 mg/dL（n=35）であり、「30 未満」及び「30 以上 45 未満」を除き、いずれも有意に低下した（30 未満：p=0.611、30 以上 45 未満：p=0.134、45 以上 60 未満：p=0.003、その他：p<0.001）。

③-3：随時血糖値

年齢別の投与開始から調査終了・中止時までの随時血糖値変化量は、「65 歳以上 75 歳未満」が-18.4 ± 69.1 mg/dL（n=415）、「75 歳以上」が-17.5 ± 74.7 mg/dL（n=195）であり、いずれも有意に低下した（それぞれ p<0.001、p=0.001）。

BMI 別の投与開始から調査終了・中止時までの随時血糖値変化量は、「18.5 未満」が-2.3 ± 83.6 mg/dL（n=6）、「18.5 以上 22.0 未満」が-10.4 ± 74.4 mg/dL（n=72）、「22.0 以上 25.0 未満」が-20.4 ± 66.8 mg/dL（n=120）、「25.0 以上」が-18.9 ± 70.3mg/dL（n=292）であり、「18.5 未満」及び「18.5 以上 22.0 未満」を除き、いずれも有意に低下した（18.5 未満：p=0.948、18.5 以上 22.0 未満：p=0.238、22.0 以上 25.0 未満：p=0.001、25.0 以上：p<0.001）。

本剤投与開始時 eGFR 別の投与開始から調査終了・中止時までの随時血糖値変化量は、「30 未満」が-17.0 ± 27.1 mg/dL（n=5）、「30 以上 45 未満」が-14.8 ± 55.3 mg/dL（n=35）、「45 以上 60 未満」が-2.2 ± 70.1 mg/dL（n=119）、「60 以上 90 未満」が-22.8 ± 66.4 mg/dL（n=243）、「90 以上」が-25.5 ± 62.3 mg/dL（n=47）であり、「30 未満」、「30 以上 45 未満」及び「45 以上 60 未満」を除き、いずれも有意に低下した（30 未満：p=0.233、30 以上 45 未満：p=0.122、45 以上 60 未満：p=0.734、60 以上 90 未満：p<0.001、90 以上：p=0.007）。

③-4：体重（参考）

年齢別の投与開始から調査終了・中止時までの体重変化量は、「65 歳以上 75 歳未満」が-2.13 ± 3.10 kg（n=590）、「75 歳以上」が-2.21 ± 2.96 kg（n=269）であり、いずれも有意に低下した（いずれも p<0.001）。

BMI 別の体重変化量は、「18.5 未満」が-1.84 ± 1.98 kg（n=8）、「18.5 以上 22.0 未満」が-1.07 ± 2.41 kg（n=96）、「22.0 以上 25.0 未満」が-1.53 ± 2.86 kg（n=196）、「25.0 以上」が-2.61 ± 3.12 kg（n=484）であり、いずれも有意に低下した（18.5 未満：p=0.034、その他：p<0.001）。

本剤投与開始時 eGFR 別の投与開始から調査終了・中止時までの体重変化量は、「30 未満」が-1.65 ± 2.78 kg（n=6）、「30 以上 45 未満」が-2.01 ± 3.20 kg（n=43）、「45 以上 60 未満」が-2.11 ± 3.51 kg（n=161）、「60 以上 90 未満」が-2.12 ± 2.91 kg（n=341）、「90 以上」が-2.83 ± 2.84 kg（n=67）であり、「30 未満」を除き、いずれも有意に低下した（30 未満：p=0.205、その他：p<0.001）。

2) 長期使用に関する特定使用成績調査

有効性解析対象症例 12,268 例について、本剤投与開始時から調査終了（投与開始から 36 ヵ月後）又は中止時までの臨床経過（HbA1c、空腹時血糖値、随時血糖値及び参考として体重の変化量）及び医師による総合評価を指標として検討した。

① 臨床経過

本剤投与前後の変化量の検定方法は、1 標本 t 検定を用い、有意水準は両側 5%とした。

①-1：HbA1c

投与開始時の HbA1c は 8.02 ± 1.45%（n=11,433）であり、投与開始 1 ヵ月後から有意に低下し、その後も 36 ヵ月後まで有意な低下が持続した（いずれも p<0.001）。投与開始から調査終了・中止時までの HbA1c の変化量は-0.65 ± 1.34%（n=11,433）であり、有意に低下した（p<0.001）。

①-2：空腹時血糖値

投与開始時の空腹時血糖値は 161.7 ± 58.7 mg/dL（n=3,932）であり、投与開始 1 ヵ月後から有意に低下し、その後も 36 ヵ月後まで有意な低下が持続した（いずれも p<0.001）。投与開始から調査終了・中止時までの空腹時血糖値の変化量は -25.5 ± 57.6 mg/dL（n=3,932）であり、有意に低下した（p<0.001）。

①-3：随時血糖値

投与開始時の随時血糖値は 193.5 ± 74.3 mg/dL（n=6,865）であり、投与開始 1 ヵ月後から有意に低下し、その後も 36 ヵ月後まで有意な低下が持続した（いずれも p<0.001）。投与開始か

ら調査終了・中止時までの随時血糖値の変化量は-29.7 ± 78.8 mg/dL（n=6,865）であり、有意に低下した（p<0.001）。

①-4：体重（参考）

投与開始時の体重は 76.05 ± 16.32 kg（n=9,992）であり、投与開始 1 ヵ月後から有意に低下し、その後も 36 ヵ月後まで有意な低下が持続した（いずれも p<0.001）。投与開始から調査終了・中止時までの体重の変化量は-2.69 ± 4.06 kg（n=9,992）であり、有意に低下した（p<0.001）。

② 医師による総合評価

調査担当医師が HbA1c、血糖値、自他覚所見等を総合的に判断し、有効と判断された症例の比率を有効率とした。有効率は 86.9%（9,513/10,942 例）であった。

③ 有効性に影響を及ぼす要因

有効性解析対象症例の HbA1c、空腹時血糖値、随時血糖値及び参考としての体重について、本剤投与開始時から調査終了・中止時までの変化量を患者背景要因別に集計・解析した。このうち、それぞれの項目において、性別、体重別、BMI 別、本剤投与開始時 HbA1c 別及び本剤投与開始時 eGFR 別の結果を示した。なお、本剤投与前後の変化量の検定方法は 1 標本 t 検定を用い、有意水準は両側 5%とし、群間比較は ANOVA 検定を用い、有意水準は両側 5%とした。

③-1：HbA1c

性別における投与開始から調査終了・中止時までの HbA1c の変化量は「男性」が -0.69 ± 1.40%（n=6,996）、「女性」が-0.57 ± 1.26%（n=4,437）であり、群間比較において「男性」の変化量が有意に大きかったが（p<0.001）、いずれも投与開始時と比較して有意な低下が認められた（いずれも p<0.001）。

体重別における投与開始から調査終了・中止時までの HbA1c の変化量は「50 kg 未満」が -0.59 ± 1.36%（n=307）、「50 kg 以上 60 kg 未満」が-0.61 ± 1.34%（n=1,221）、「60 kg 以上 70 kg 未満」が-0.60 ± 1.21%（n=2,430）、「70 kg 以上 80 kg 未満」が-0.66 ± 1.30%（n=2,667）、「80 kg 以上」が-0.67 ± 1.45%（n=3,664）であり、群間比較において有意差は認められず（p=0.276）、いずれも投与開始時と比較して有意な低下が認められた（いずれも p<0.001）。

BMI 別における投与開始から調査終了・中止時までの HbA1c の変化量は「18.5 未満」が -0.74 ± 1.77%（n=57）、「18.5 以上 22.0 未満」が-0.66 ± 1.46%（n=541）、「22.0 以上 25.0 未満」が-0.64 ± 1.27%（n=1,740）、「25.0 以上」が-0.64 ± 1.34%（n=7,316）であり、群間比較に

おいて有意差は認められず（p=0.952）、いずれも投与開始時と比較して有意な低下が認められた（18.5 未満：p=0.003、その他：p<0.001）。

本剤投与開始時 HbA1c 別における投与開始から調査終了・中止時までの HbA1c の変化量は「7.0%未満」が 0.12 ± 0.71%（n=2,527）、「7.0%以上 8.0%未満」が-0.32 ± 0.82%（n=4,027）、「8.0%以上 9.0%未満」が-0.72 ± 1.05%（n=2,580）、「9.0%以上」が-1.97 ± 1.85%（n=2,299）であり、群間比較において有意差が認められたが（p<0.001）、「7.0%未満」を除き、投与開始時と比較して有意な低下が認められた（いずれも p<0.001）。

本剤投与開始時 eGFR 別の投与開始から調査終了・中止時までの HbA1c の変化量は、「30 未満」が-0.27 ± 1.66%（n=37）、「30 以上 45 未満」が-0.45 ± 1.48%（n=251）、「45 以上 60 未満」が-0.46 ± 1.26%（n=1,006）、「60 以上 90 未満」が-0.58 ± 1.28%（n=4,632）、「90 以上」が-0.94 ± 1.52%（n=2,506）であり、群間比較において有意差が認められたが（p<0.001）、「30 未満」を除き、投与開始時と比較して有意な低下が認められた（30 未満：p=0.329、その他：p<0.001）。

③-2：空腹時血糖値

性別における投与開始から調査終了・中止時までの空腹時血糖値の変化量は「男性」が-28.5 ± 62.5 mg/dL（n=2,371）、「女性」が-20.9 ± 48.9 mg/dL（n=1,561）であり、群間比較において「男性」の変化量が有意に大きかったが（p<0.001）、いずれも投与開始時と比較して有意な低下が認められた（いずれも p<0.001）。

体重別における投与開始から調査終了・中止時までの空腹時血糖値の変化量は「50 kg 未満」が-18.5 ± 59.2 mg/dL（n=103）、「50 kg 以上 60 kg 未満」が-21.5 ± 51.7 mg/dL（n=428）、「60 kg 以上 70 kg 未満」が-23.0 ± 49.4 mg/dL（n=863）、「70 kg 以上 80 kg 未満」が-29.2 ± 62.1 mg/dL（n=866）、「80 kg 以上」が-26.2 ± 58.4 mg/dL（n=1,198）であり、群間比較において有意差は認められず（p=0.059）、いずれも投与開始時と比較して有意な低下が認められた（50 kg 未満：p=0.002、その他：p<0.001）。

BMI 別における投与開始から調査終了・中止時までの空腹時血糖値の変化量は「18.5 未満」が-17.0 ± 47.1 mg/dL（n=24）、「18.5 以上 22.0 未満」が- 27.1 ± 66.4 mg/dL（n=185）、「22.0 以上 25.0 未満」が-23.9 ± 53.5 mg/dL（n=596）、「25.0 以上」が-25.6 ± 56.1 mg/dL（n=2,444）であり、群間比較において有意差は認められず（p=0.755）、「18.5 未満」を除き、投与開始時と比較して有意な低下が認められた（18.5 未満：p=0.090、その他：p<0.001）。

本剤投与開始時 HbA1c 別における投与開始から調査終了・中止時までの空腹時血糖値の変化量は「7.0%未満」が-3.4 ± 32.3 mg/dL（n=949）、「7.0%以上 8.0%未満」が-16.8 ± 42.7 mg/dL（n=1,438）、「8.0%以上 9.0%未満」が-30.3 ± 50.9 mg/dL（n=809）、「9.0%以上」が-66.8 ± 87.4 mg/dL（n=716）であり、群間比較において有意差が認められたが（p<0.001）、いずれも投与開始時と比較して有意な低下が認められた（7.0%未満：p=0.001、その他：p<0.001）。

本剤投与開始時 eGFR 別の投与開始から調査終了・中止時までの空腹時血糖値の変化量は、「30 未満」が-20.8 ± 55.1 mg/dL（n=11）、「30 以上 45 未満」が-5.9 ± 42.8 mg/dL（n=76）、「45 以上 60 未満」が-17.4 ± 55.6 mg/dL（n=376）、「60 以上 90 未満」が-22.3 ± 51.7 mg/dL（n=1,719）、「90 以上」が- 34.2 ± 66.0 mg/dL（n=932）であり、群間比較において有意差が認められたが（p<0.001）、「30 未満」及び「30 以上 45 未満」を除き、投与開始時と比較して有意な低下が認められた（30 未満：p=0.239、30 以上 45 未満：p=0.233、その他：p<0.001）。

③-3：随時血糖値

性別における投与開始から調査終了・中止時までの随時血糖値の変化量は「男性」が - 32.1 ± 81.2 mg/dL（n=4,229）、「女性」が-25.8 ± 74.7 mg/dL（n=2,636）であり、群間比較において「男性」の変化量が有意に大きかったが（p=0.001）、いずれも投与開始時と比較して有意な低下が認められた（いずれも p<0.001）。

体重別における投与開始から調査終了・中止時までの随時血糖値の変化量は「50 kg 未満」が-32.5 ± 84.7 mg/dL（n=184）、「50 kg 以上 60 kg 未満」が-26.5 ± 88.1 mg/dL（n=726）、「60 kg 以上 70 kg 未満」が-29.1 ± 77.5 mg/dL（n=1,476）、「70 kg 以上 80 kg 未満」が - 29.2 ± 75.0 mg/dL（n=1,681）、「80 kg 以上」が-30.4 ± 78.7 mg/dL（n=2,309）であり、群間比較において有意差は認められず（p=0.806）、いずれも投与開始時と比較して有意な低下が認められた（いずれも p<0.001）。

BMI 別における投与開始から調査終了・中止時までの随時血糖値の変化量は「18.5 未満」が -42.7 ± 121.7 mg/dL（n=31）、「18.5 以上 22.0 未満」が- 29.3 ± 95.2 mg/dL（n=324）、「22.0 以上 25.0 未満」が-31.3 ± 79.3 mg/dL（n=1,077）、「25.0 以上」が-28.6 ± 76.8 mg/dL（n=4,564）であり、群間比較において有意差は認められず（p=0.588）、「18.5 未満」を除き、投与開始時と比較して有意な低下が認められた（18.5 未満：p=0.060、その他：p<0.001）。

本剤投与開始時 HbA1c 別における投与開始から調査終了・中止時までの随時血糖値の変化量は「7.0%未満」が-2.6 ± 52.2 mg/dL（n=1,366）、「7.0%以上 8.0%未満」が-16.8 ± 64.3 mg/dL（n=2,353）、「8.0%以上 9.0%未満」が-33.1 ± 74.9 mg/dL（n=1,646）、「9.0%以上」が - 71.3 ± 103.1 mg/dL（n=1,440）であり、群間比較において有意差が認められたが（p<0.001）、「7.0%未満」を除き、投与開始時と比較して有意な低下が認められた（7.0%未満：p=0.066、その他：p<0.001）。

本剤投与開始時 eGFR 別の投与開始から調査終了・中止時までの随時血糖値の変化量は、「30 未満」が-1.0 ± 86.2 mg/dL（n=23）、「30 以上 45 未満」が-23.5 ±78.5 mg/dL（n=152）、「45 以上 60 未満」が-25.0 ± 79.0 mg/dL（n=592）、「60 以上 90 未満」が-28.4 ± 75.7 mg/dL（n=2,733）、「90 以上」が- 36.5 ± 85.7 mg/dL（n=1,483）であり、群間比較において有意差が認められたが（p=0.002）、「30 未満」を除き、投与開始時と比較して有意な低下が認められた（30 未満：p=0.958、その他：p<0.001）。

③-4：体重（参考）

性別における投与開始から調査終了・中止時までの体重の変化量は「男性」が -2.70 ± 4.15 kg（n=6,133）、「女性」が-2.67 ± 3.93 kg（n=3,859）であり、群間比較において有意差は認められず（p=0.755）、いずれも投与開始時と比較して有意な低下が認められた（いずれも p<0.001）。

体重別における投与開始から調査終了・中止時までの体重の変化量は「50 kg 未満」が -0.99 ± 3.14 kg（n=277）、「50 kg 以上 60 kg 未満」が-1.77 ± 2.90 kg（n=1,158）、「60 kg 以上 70 kg 未満」が-2.21 ± 3.42 kg（n=2,367）、「70 kg 以上 80 kg 未満」が-2.70 ± 3.58 kg（n=2,585）、「80 kg 以上」が-3.42 ± 4.93 kg（n=3,605）であり、群間比較において有意差が認められたが（p<0.001）、いずれも投与開始時と比較して有意な低下が認められた（いずれも p<0.001）。

BMI 別における投与開始から調査終了・中止時までの体重の変化量は「18.5 未満」が -0.13 ± 3.20 kg（n=48）、「18.5 以上 22.0 未満」が-1.14 ± 2.77 kg（n=493）、「22.0 以上 25.0 未満」が-1.95 ± 3.39 kg（n=1,654）、「25.0 以上」が-2.97 ± 4.25 kg（n=7,158）であり、群間比較において有意差が認められたが（p<0.001）、「18.5 未満」を除き、投与開始時と比較して有意な低下が認められた（18.5 未満：p=0.778、その他：p<0.001）。

本剤投与開始時 HbA1c 別における投与開始から調査終了・中止時までの体重の変化量は「7.0%未満」が-2.48 ± 4.17 kg（n=2,062）、「7.0%以上 8.0%未満」が-2.96 ± 3.82 kg（n=3,389）、「8.0%以上 9.0%未満」が-2.86 ± 3.84 kg（n=2,152）、「9.0%以上」が-2.31 ± 4.56 kg（n=1,899）であり、群間比較において有意差が認められたが（p<0.001）、いずれも投与開始時と比較して有意な低下が認められた（いずれも p<0.001）。

本剤投与開始時 eGFR 別の投与開始から調査終了・中止時までの体重の変化量は、「30 未満」が-2.14 ± 5.27 kg（n=26）、「30 以上 45 未満」が-2.70 ± 44.0 kg（n=202）、「45 以上 60 未満」が-2.58 ± 4.22 kg（n=850）、「60 以上 90 未満」が-2.69 ± 3.79 kg（n=3,955）、「90 以上」が-2.73 ±4.50 kg（n=2,200）であり、群間比較において有意差は認められず（p=0.857）、いずれも投与開始時と比較して有意な低下が認められた（30 未満：p=0.049、その他：p<0.001）。

3) まとめ

有効性に関する主な指標である HbA1c は承認時までの結果と同様、投与開始 1 ヵ月後から有意に低下し、その後も 12 ヵ月後及び 36 ヵ月後まで有意な低下が持続した。

(3) 使用成績比較調査

使用成績比較調査は実施しなかった。

1.5.1.2. 製造販売後データベース調査

製造販売後データベース調査は実施しなかった。

1.5.1.3. 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験として実施した 2 型糖尿病患者を対象としたインスリン製剤との併用長期投与試験、及び GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与試験の結果を以下に示した。

なお、本項においてはルセオグリフロジンを TS-071 と表記する。

(1) TS-071 の 2 型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用長期投与）

本試験はプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験であり、食事療法・運動療法及びインスリン療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、TS-071 とインスリン製剤を 52 週間長期併用投与した際の有効性を検討した。

治療期 I（0~16 週）は二重盲検下で、治療期 II（16~52 週）は非盲検下で行った。

本項中の略語

P/T 群：治療期 I においてプラセボが割付けられた群

T/T 群：治療期 I において TS-071 2.5 mg が割付けられた群

有効性解析対象症例数は、治療期 I：233 例（P/T 群：74 例、T/T 群：159 例）、治療期 II：220 例（P/T 群：64 例、T/T 群：156 例）であり、HbA1c、血糖値、グリコアルブミン、体重、腹周囲、グルカゴン及び血中 CPR について検討を行った。各評価項目について投与開始時からの変化量を用いて投与群別に信頼区間を算出し、1 標本 t 検定を行うとともに、治療期 I では P/T 群と T/T 群との差の信頼区間を算出し、ベースラインを共変量とした共分散分析又は 2 標本 t 検定を行った。

1) 52 週間長期投与時の有効性

T/T 群の 52 週における投与開始時からの HbA1c 変化量は-1.00 ± 0.84%、空腹時血糖値変化量は-35.1 ± 36.6 mg/dL、グリコアルブミン変化量は-4.05 ± 2.98%、体重変化量は - 1.81 ± 2.29 kg、体重変化率は-2.70 ± 3.45%であり、いずれも有意に低下した（52 週：$p < 0.001$）。また、開始時の値に対する有意な低下／減少が、試験薬投与開始後の最初の評価時期である 2 週から認められ、52 週まで持続した。

52 週における投与開始時からの腹周囲変化量は-1.73 ± 3.75cm、空腹時血中 CPR 変化量は - 0.12 ± 0.39 ng/mL であり、腹周囲は試験薬投与開始後の最初の評価時期である 16 週から、空腹時血中 CPR では 28 週から、それぞれ開始時の値に対する有意な低下／減少が認められ、いずれも 52 週まで持続した（52 週：$p<0.001$）。

空腹時グルカゴンの 52 週における投与開始時からの変化量は 15.1 ± 19.3 pg/mL であり、開始時の値に対する有意な上昇が、評価時期である 16 週、52 週及び終了時に認められた（52 週：p<0.001）。

食後血糖値（食事開始後 2 時間）の 52 週における投与開始時からの変化量は - 68.8 ± 54.9 mg/dL であり、開始時の値に対する有意な低下が、評価時期である 16 週、52 週及び終了時のすべての測定時点（食事開始後 30 分、1 時間、2 時間）で認められた（52 週の食事開始後 2 時間：p<0.001）。

食後グルカゴンの 52 週における変化量は 12.5 ± 21.5 pg/mL であり、開始時の値に対する有意な上昇が、16 週の食事開始後 2 時間並びに 52 週及び終了時のすべての測定時点で認められた（52 週の食事開始後 2 時間：p<0.001）。

食後血中 CPR の 52 週における変化量は 0.10 ± 0.90 ng/mL であり、開始時の値に対する有意な上昇が、16 週のすべての測定時点並びに 52 週及び終了時の食事開始後 1 時間で認められた（p<0.05）。

52 週に HbA1c が 7.0%未満に低下した被験者の割合は 15.4%（22/143 例）であり、7.5%未満に低下した被験者の割合は 42.6%（60/141 例）であった。

2) プラセボとの比較

治療期 I（16 週間の二重盲検期）での有効性を P/T 群と T/T 群とで比較した。その結果、治療期 I 終了時の投与開始時からの変化量の P/T 群と T/T 群の差［点推定値（95%信頼区間）］は、HbA1c は-1.18（-1.4～-1.0）%、空腹時血糖値は-42.4（-51～34）mg/dL、食後血糖値（食事開始後 2 時間）は-68.7（-84～-54）mg/dL、グリコアルブミンは-4.90（-5.6～- 4.2）%、体重は-1.27（-1.7～-0.8）kg、体重変化率は-1.94（-2.6～-1.3）%、腹周囲は-1.20（- 2.0～-0.4）cm、空腹時血中 CPR は-0.13（-0.2～0.0）ng/mL であり、P/T 群と比較して有意に低下／減少していた（腹周囲：p=0.004、空腹時血中 CPR：p=0.031、その他：p<0.001）。HbA1c、空腹時血糖値、グリコアルブミン及び体重（測定値及び変化率）では、P/T 群に対する有意な低下／減少が、試験薬投与開始後の最初の評価時期である 2 週から認められ、16 週まで持続した。治療期 I 終了時の空腹時グルカゴン、食後グルカゴン及び食後血中 CPR では、投与群間で有意差は認められなかった。

3) 増量時の有効性

TS-071 2.5 mg の投与を一定期間継続しても十分な効果が認められず、投与開始後 28 週以降に TS-071 5 mg へ増量した被験者を対象に、増量時の有効性を検討した。治療期 II の有効性解析対象症例 220 例（P/T 群：64 例、T/T 群：156 例）のうち、TS-071 5 mg の投与を開始した被験者は、P/T 群で 38 例（59.4%）、T/T 群で 97 例（62.2%）であった。

5 mg の投与を 12 週間以上継続した被験者（P/T 群：35 例、TT 群 91 例）を対象として解析した結果、5 mg 投与開始時の値に対する HbA1c の有意な低下が、P/T 群では増量後の最初の

評価時期である 5 mg 投与 4 週後から、最終の評価時期である 24 週後まで認められ、T/T 群では 5 mg 投与 4 週後から 20 週後まで認められた。

また、5 mg 投与開始時の値に対する空腹時血糖値の有意な低下が、P/T 群では 5 mg 投与 4 週後から 20 週後まで、T/T 群では 5 mg 投与 4 週後から 16 週後まで認められた。5 mg 投与開始時からの HbA1c 変化量（平均値 ± 標準偏差）は、5 mg 投与 12 週後に P/T 群で -0.25 ± 0.41%、T/T 群で-0.15 ± 0.42%であり、24 週後に P/T 群で-0.33 ± 0.55%、T/T 群で -0.11 ± 0.60%であった。

5 mg 投与 12 週後の HbA1c が 5 mg 投与開始時と比較して低下した被験者の割合は、P/T 群で 62.9%（22/35 例）、T/T 群で 61.5%（56/91 例）であった。

(2) TS-071 の 2 型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験（GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与）

本試験は非盲検試験であり、食事療法・運動療法及びグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬（リラグルチド）の単独療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、TS-071 を 52 週間併用投与した際の有効性を検討した。

有効性解析対象症例数は 76 例であり、HbA1c、血糖値、グリコアルブミン、体重、腹周囲、インスリン、グルカゴン、CPR、インタクトプロインスリン、HOMA-R、HOMA-β 及びインタクトプロインスリン／インスリン（P/I）比について検討した。各評価項目について投与開始時からの変化量を用いて信頼区間を算出し、1 標本 t 検定を行った。

1) 有効性

52 週における投与開始時からの HbA1c 変化量は-0.68 ± 0.75%、空腹時血糖値の変化量は -32.1 ± 28.4 mg/dL、グリコアルブミン変化量は-2.57 ± 2.64%、体重変化量は-2.71 ± 1.87kg、体重変化率は-3.95 ± 2.63%であり、試験薬投与開始後の最初の評価時期である 2 週から開始時の値に対して有意な低下が認められ、52 週まで継続した（52 週：P<0.001）。食後血糖値（食事開始後 2 時間）の 52 週における投与開始時からの変化量は-56.5 ± 42.5 mg/dL であり、いずれの評価時期（12 週、52 週、終了時）及び測定時点（食事開始後 30 分、1 時間、2 時間）でも、開始時の値に対して有意な低下を認めた（いずれも p<0.001）。

腹周囲の 52 週における投与開始時からの変化量は男性が-2.87 ± 2.93 cm、女性が -2.84 ± 3.41 cm であり、男女ともに、試験薬投与開始後の最初の評価時期である 12 週から開始時の値に対して有意な低下が認められ、52 週まで継続した（52 週：男女いずれも p<0.001）。

空腹時インスリンの 52 週における投与開始時からの変化量は-3.490 ± 3.913 μU/mL であり、試験薬投与開始後の最初の評価時期である 12 週から開始時の値に対して有意な低下が認められ、52 週まで継続した（52 週：p<0.001）。食後インスリンの 52 週における変化量は食

事開始後 2 時間で- 9.020 ± 26.147 μU/mL であり、いずれの評価時期でも食事開始後 2 時間で開始時の値に対して有意な低下を認めた（52 週：p=0.009）。

空腹時グルカゴンの 52 週における投与開始時からの変化量は 11.1±22.4pg/mL であり、いずれの評価時期でも開始時からの上昇を認め、24 週、52 週及び終了時で開始時の値に対する有意な上昇を認めた（52 週：p<0.001）。

食後グルカゴンの 52 週における投与開始時からの変化量は食事開始後 2 時間で 7.4 ± 17.3 pg/mL であり、いずれの評価時期及び測定時点でも開始時からの上昇を認め、52 週及び終了時では開始時の値に対する有意な上昇を認めた（52 週の食事開始後 2 時間：p=0.001）。

空腹時血中 CPR の 52 週における変化量は-0.19 ± 0.46 ng/mL であり、いずれの評価時期でも開始時からの低下を認め、36 週、52 週及び終了時で開始時の値に対する有意な低下を認めた（52 週：p=0.002）。

食後血中 CPR の 52 週における変化量は食事開始後 2 時間で 0.15 ± 1.47 ng/mL であり、12 週及び 52 週の食事開始後 1 時間で開始時の値に対する有意な上昇を認めた（52 週：p=0.036）。

インタクトプロインスリン及び HOMA-R の 52 週における変化量はそれぞれ - 3.39 ± 5.55 pmol/L、-2.19 ± 2.13 であり、投与開始後の最初の評価時期である 12 週から有意な低下が認められ、52 週まで継続した（52 週：p<0.001）。HOMA-β 及び空腹時 P/I 比は一定の傾向を認めなかった。

2) 増量時の有効性

TS-071 2.5 mg を一定期間投与継続しても十分な効果が認められず、投与開始後 28 週以降に 5 mg へ増量し、かつ 5 mg の投与を 12 週以上継続した 39 例を対象に、増量時の有効性を HbA1c 及び空腹時血糖値で検討した。いずれも増量開始時の値に対する低下傾向を認め、さらに増量後 16 週及び 20 週の HbA1c では増量開始時の値に対する有意な低下を認めた（16 週：p=0.016、20 週：p=0.009）。HbA1c の増量開始時からの変化量は、増量後 12 週で 0.00 ± 0.58%、24 週で- 0.08 ± 0.54%であった。空腹時血糖値の増量開始時からの変化量は、増量後 12 週で- 3.8 ± 27.5 mg/dL、24 週で-5.1 ± 35.3 mg/dL であった。

(3) まとめ

以上から、食事療法・運動療法及びインスリン療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に、TS-071 2.5 mg（5 mg への増量を含む）とインスリン製剤を 52 週間長期併用投与した際の有効性が示された。また、食事療法・運動療法及び GLP-1 受容体作動薬の単独療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に TS-071 2.5 mg（5 mg への増量を含む）と GLP-1 受容体作動薬を 52 週間併用投与した際の有効性が示された。

1.5.2. 有効性に関する措置

1.5.2.1. 国内の措置に関する事項

再審査期間中に、有効性に関連して回収及び出荷停止等の措置はとられなかった。

1.5.2.2. 外国の措置に関する事項

再審査期間中に、医薬品医療機器総合機構に報告した有効性に関する外国措置報告はなかった。

1.5.3. 有効性に関する研究報告

再審査期間中に、医薬品医療機器総合機構に報告した有効性に関する研究報告はなかった。

1.5.4. その他の有効性に関する事項

その他、特記すべき事項はない。

1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

有効性に関する検討事項ごとの特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験における有効性の検討結果を以下に示した。

(1) 使用実態下での高齢者の 2 型糖尿病患者における有効性

高齢者における特定使用成績調査において本剤投与前後の HbA1c、空腹時血糖値及び随時血糖値の変化量を指標として検討したところ、承認時までの結果と同様、いずれの検査値も投与開始 1 ヵ月後から有意に低下し、その後も 12 ヵ月後まで有意な低下が持続した。

有効性に影響を及ぼす要因を検討した結果、本剤投与開始時の BMI が「18.5 未満」及び eGFR が「30 未満」の患者群では、HbA1c、空腹時血糖値及び随時血糖値のいずれの検査値も投与開始から調査終了・中止時までの変化量に低下傾向は見られたが、有意差は認められなかった。

本剤の高齢者の 2 型糖尿病患者における有効性に関して問題は認められなかった。

(2) 使用実態下での 2 型糖尿病患者の長期投与における有効性

長期使用に関する特定使用成績調査において本剤投与前後の HbA1c、空腹時血糖値及び随時血糖値の変化量を指標として検討したところ、承認時までの結果と同様、いずれの検査値も投与開始 1 ヵ月後から有意に低下し、その後も 36 ヵ月後まで有意な低下が持続した。

有効性に影響を及ぼす要因を検討した結果、本剤投与開始時の eGFR が「30 未満」の患者群では、HbA1c、空腹時血糖値及び随時血糖値のいずれの検査値も投与開始から調査終了・中止時までの変化量に低下傾向は見られたが、有意差は認められなかった。また、患者背景要因別

の群間比較において有意差が認められる項目があったが、承認時までの傾向と同様であるか、あるいは特定の背景要因で著しく変化量に差があるものはなかった。

本剤の 2 型糖尿病患者への長期投与における有効性について問題は認められなかった。

(3) インスリン製剤との併用における有効性

TS-071 の 2 型糖尿病を対象とした製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用長期投与）において、食事療法・運動療法及びインスリン療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に、TS-071 2.5 mg（5 mg への増量を含む）とインスリン製剤を 52 週間長期併用投与したところ、HbA1c、空腹時血糖値、グリコアルブミン、体重の変化量は、試験薬投与開始後の最初の評価時期である 2 週から開始時の値に対して有意な低下が認められ、52 週まで継続した。

本剤のインスリン製剤との併用における有効性について問題は認められなかった。

(4) GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性

TS-071 の 2 型糖尿病を対象とした製造販売後臨床試験（GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与）において、食事療法・運動療法及び GLP-1 受容体作動薬（リラグルチド）の単独療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、TS-071 を 52 週間併用投与したところ、HbA1c、空腹時血糖値、グリコアルブミン、体重の変化量は、試験薬投与開始後の最初の評価時期である 2 週から開始時の値に対して有意な低下が認められ、52 週まで継続した。

本剤の GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性について問題は認められなかった。

以上より、効能又は効果の変更、有効性に関する検討事項及び有効性に関する製造販売後調査等の追加等の対応は不要と判断した。

1.6. 総合評価

本剤の安全性及び有効性を踏まえて総合的に検討した結果、本剤のベネフィット・リスクバランスは良好であった。以下に各項目の変更要否について示した。

1.6.1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

再審査申請時点では、本剤の安全性及び有効性の検討から、用法及び用量、効能又は効果の変更は不要と判断した。

1.6.2. 承認条件の見直しの要否

該当なし

1.6.3. 添付文書等記載事項の改訂の要否

再審査申請時点では、本剤の安全性及び有効性の検討から、添付文書等記載事項の改訂は不要と判断した。

1.6.4. 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

新たな安全性及び有効性の懸念はなく、既存のリスク発現状況に大きな変化は認められていない。また、2019 年 8 月以降、医薬品リスク管理計画資材については安全性に関する改訂を要していない。以上より、再審査申請時点では、医薬品リスク管理計画の終了が妥当と判断した。

1.7. 引用文献の一覧

1） Kanai Y, et al. : J Clin Invest. 1994 ; 93（1）: 397–404 (PMID:8282810)
2） Yamamoto K, et al. : Br J Pharmacol. 2011 ; 164（1）: 181–191 (PMID:21410690)
3） Uchida S, et al. : J Pharmacol Sci. 2015 ; 128（1）: 54–57 (PMID:26003086)
4） 社内資料：SGLT1 に対する阻害作用（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2）［T26P002］
5） 社内資料：db/db マウスにおける尿糖排泄作用（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2）［T26P006］
6） 社内資料：GK ラットにおける抗糖尿病作用（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2）［T26P009］
7） Sasaki T, et al. : Adv Ther. 2015 ; 32（4）: 319–340 (PMID:25855342)
8） 社内資料：db/db マウスにおける糖化ヘモグロビン低下作用（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.2.2）［T26P013］
9） 社内資料：健康成人を対象とした臨床薬理試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.3）［T26A001］
10）社内資料：生物学的同等性試験［T26A024］
11）Sasaki T, et al. : Adv Ther. 2015 ; 32（5）: 404‐417 (PMID:25975816)
12）社内資料：フロセミドとの薬物相互作用試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.15）［T26A010］
13）社内資料：ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.16）［T26A011］
14）社内資料：吸収（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.4.3）［T26A014］
15）社内資料：バイオアベイラビリティ（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.4.3）［T26A012］
16）社内資料：組織分布（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.4.4）［T26A015］
17）Hasegawa M, et al. : Xenobiotica. 2015 ; 45（12）: 1105‐1115 (PMID:26489961)
18）社内資料：タンパク結合率に関する検討：in vitro（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.6.4.4）［T26A013］
19）社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.1）［T26C007］
20）社内資料：健康成人を対象とした反復投与試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.2）［T26C008］
21）社内資料：2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、2.7.6.4）［T26C009］
22）Miyata A, et al. : Xenobiotica. 2017 ; 47（4）: 332‐345 (PMID:27347703)
23）Chino Y, et al. : Xenobiotica. 2017 ; 47（4）: 314‐323 (PMID:27324291)

24）社内資料：外国人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.5）［T26A021］
25）社内資料：SGLT2 に対する阻害作用（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、 CTD 2.6.2.2）［T26P001］
26）社内資料：腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.7）［T26C010］
27）Samukawa Y, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2018；7（8）：820–828 (PMID:29693800)
28）Samukawa Y, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2017；6（5）：439–447 (PMID:28783873)
29）社内資料：高齢者を対象とした臨床薬理試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.6）［T26A002］
30）Sasaki T, et al. : Adv Ther. 2014 ; 31（3）: 345–361 (PMID:24535625)
31）Seino Y, et al.: Curr Med Res Opin. 2014 ; 30（7）: 1219-1230 (PMID:24597840)
32）社内資料：プラセボ対照二重盲検比較試験：探索的検討（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.18）［T26C012］
33）Seino Y, et al.: Curr Med Res Opin. 2014 ; 30（7）: 1231‐1244 (PMID:24673496)
34）社内資料：プラセボ対照二重盲検比較試験：用量設定試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.19）［T26C001］
35）Seino Y, et al.: Curr Med Res Opin. 2014 ; 30（7）: 1245‐1255 (PMID:24708292)
36）社内資料：プラセボ対照二重盲検比較試験：検証試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.20）［T26C002］
37）Seino Y, et al.：Endocr J. 2015 ; 62（7）: 593‐603 (PMID:25971406)
38）社内資料：単剤長期投与試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD 2.7.6.23）［T26C003］
39）Seino Y, et al.：J Diabetes Investig. 2015 ; 6（4）: 443‐453 (PMID:26221523)
40）社内資料：グリメピリドとの併用長期投与試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、CTD2.7.6.21）［T26C004］
41）社内資料：経口血糖降下薬との併用長期投与試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、 CTD 2.7.6.24）［T26C005］
42）Haneda M, et al.: Clin Ther 2016 ; 38（1）: 66-88 (PMID:26718606)
43）社内資料：腎機能障害を伴う 2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（ルセフィ錠 2014 年 3 月 24 日承認、 CTD 2.7.6.22）［T26C006］

別紙様式 1

再審査申請品目の概要

承認番号	① 22600AMX00540000 ② 22600AMX00541000 ③ 30400AMX00027000
承認年月日	①② 2014 年 3 月 24 日 ③ 2022 年 2 月 8 日
薬効分類	873969
再審査期間	①② 8 年 ③ 残余期間（2022 年 2 月 8 日から 2022 年 3 月 23 日）
販売名	① ルセフィ錠 2.5 mg ② ルセフィ錠 5 mg ③ ルセフィ OD フィルム 2.5 mg
有効成分名	ルセオグリフロジン水和物
申請者名	大正製薬株式会社
含量及び剤形	① ルセフィ錠 2.5 mg 1 錠中にルセオグリフロジンとして 2.5 mg 含有する錠剤 ② ルセフィ錠 5 mg 1 錠中にルセオグリフロジンとして 5 mg 含有する錠剤 ③ ルセフィ OD フィルム 2.5 mg 1 枚中にルセオグリフロジンとして 2.5 mg 含有する OD フィルム
用法及び用量	通常、成人にはルセオグリフロジンとして 2.5 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 5 mg 1 日 1 回に増量することができる。
効能又は効果	2 型糖尿病
薬価収載年月日	①② 2014 年 5 月 23 日 ③ 2022 年 5 月 25 日
発売年月日	①② 2014 年 5 月 23 日 ③ 2022 年 6 月 17 日
承認事項の一部変更承認年月日及びその事項	該当なし
備考	担当者名：QA 本部　市販後調査部 [redacted] 連絡先：TEL [redacted] E-mail [redacted]

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　前期第Ⅱ相臨床試験（TS071-02-1）
後期第Ⅱ相臨床試験（TS071-02-3）
第Ⅲ相二重盲検比較試験（TS071-03-5）
単剤長期投与試験（TS071-03-3）
グリメピリドとの併用長期投与試験（TS071-03-1）
経口血糖降下薬との併用長期投与試験（TS071-03-2）
腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（TS071-03-4）

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	1262	
副作用等の発現症例数	236	
副作用等の発現割合	18.70%	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例数（発現割合）**	
感染症および寄生虫症	29	(2.30%)
カンジダ性亀頭炎	1	(0.08%)
膀胱炎	14	(1.11%)
胃腸炎	1	(0.08%)
性器カンジダ症	1	(0.08%)
耳下腺炎	1	(0.08%)
歯周炎	1	(0.08%)
腎盂腎炎	1	(0.08%)
尿路感染	3	(0.24%)
外陰部炎	1	(0.08%)
外陰部腟カンジダ症	4	(0.32%)
無症候性細菌尿	1	(0.08%)
細菌性膀胱炎	1	(0.08%)
細菌性外陰腟炎	1	(0.08%)
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）	1	(0.08%)
腎細胞癌	1	(0.08%)
血液およびリンパ系障害	1	(0.08%)
鉄欠乏性貧血	1	(0.08%)
代謝および栄養障害	36	(2.85%)
脱水	1	(0.08%)
痛風	3	(0.24%)
高カリウム血症	1	(0.08%)
低血糖	30	(2.38%)
無自覚性低血糖	1	(0.08%)
神経系障害	10	(0.79%)
脳梗塞	2	(0.16%)
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.08%)
浮動性めまい	1	(0.08%)
体位性めまい	2	(0.16%)
頭部不快感	1	(0.08%)
感覚鈍麻	2	(0.16%)
パーキンソン病	1	(0.08%)
眼障害	4	(0.32%)
糖尿病網膜症	3	(0.24%)
眼瞼下垂	1	(0.08%)
耳および迷路障害	1	(0.08%)
耳鳴	1	(0.08%)
心臓障害	6	(0.48%)
急性心筋梗塞	1	(0.08%)
狭心症	1	(0.08%)
不安定狭心症	1	(0.08%)
心房細動	1	(0.08%)
右脚ブロック	1	(0.08%)
心筋梗塞	1	(0.08%)
心室性期外収縮	1	(0.08%)

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　前期第Ⅱ相臨床試験（TS071-02-1）
後期第Ⅱ相臨床試験（TS071-02-3）
第Ⅲ相二重盲検比較試験（TS071-03-5）
単剤長期投与試験（TS071-03-3）
グリメピリドとの併用長期投与試験（TS071-03-1）
経口血糖降下薬との併用長期投与試験（TS071-03-2）
腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（TS071-03-4）

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	1262	
副作用等の発現症例数	236	
副作用等の発現割合	18.70%	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例数（発現割合）**	
血管障害	1	(0.08%)
低血圧	1	(0.08%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.08%)
声帯萎縮	1	(0.08%)
胃腸障害	42	(3.33%)
腹部膨満	2	(0.16%)
上腹部痛	2	(0.16%)
便秘	24	(1.90%)
齲歯	1	(0.08%)
下痢	5	(0.40%)
口内乾燥	1	(0.08%)
消化不良	1	(0.08%)
胃食道逆流性疾患	4	(0.32%)
大腸ポリープ	1	(0.08%)
消化管運動障害	1	(0.08%)
排便障害	1	(0.08%)
肝胆道系障害	1	(0.08%)
胆管結石	1	(0.08%)
皮膚および皮下組織障害	10	(0.79%)
接触皮膚炎	1	(0.08%)
薬疹	1	(0.08%)
湿疹	2	(0.16%)
陰茎潰瘍形成	1	(0.08%)
光線過敏性反応	1	(0.08%)
痒疹	1	(0.08%)
発疹	2	(0.16%)
脂漏性皮膚炎	1	(0.08%)
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.16%)
筋痙縮	1	(0.08%)
椎間板突出	1	(0.08%)
腎および尿路障害	41	(3.25%)
排尿困難	2	(0.16%)
腎結石症	2	(0.16%)
頻尿	35	(2.77%)
多尿	1	(0.08%)
尿閉	1	(0.08%)
腎嚢胞出血	1	(0.08%)
生殖系および乳房障害	18	(1.43%)
良性前立腺肥大症	1	(0.08%)
女性化乳房	1	(0.08%)
前立腺炎	3	(0.24%)
陰部そう痒症	9	(0.71%)
外陰腟そう痒症	3	(0.24%)
性器びらん	1	(0.08%)

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　前期第Ⅱ相臨床試験（TS071-02-1）
後期第Ⅱ相臨床試験（TS071-02-3）
第Ⅲ相二重盲検比較試験（TS071-03-5）
単剤長期投与試験（TS071-03-3）
グリメピリドとの併用長期投与試験（TS071-03-1）
経口血糖降下薬との併用長期投与試験（TS071-03-2）
腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（TS071-03-4）

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	1262	
副作用等の発現症例数	236	
副作用等の発現割合	18.70%	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例数（発現割合）**	
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(1.03%)
顔面浮腫	1	(0.08%)
異常感	1	(0.08%)
倦怠感	1	(0.08%)
末梢性浮腫	1	(0.08%)
口渇	10	(0.79%)
臨床検査	92	(7.29%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.08%)
尿中アルブミン陽性	12	(0.95%)
アミラーゼ増加	1	(0.08%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.08%)
尿中β２ミクログロブリン増加	26	(2.06%)
βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	4	(0.32%)
抱合ビリルビン増加	1	(0.08%)
血中ビリルビン増加	3	(0.24%)
血中コレステロール増加	3	(0.24%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.16%)
血中免疫グロブリンＥ増加	1	(0.08%)
Ｃ－反応性蛋白増加	7	(0.55%)
尿中結晶陽性	1	(0.08%)
好酸球数増加	2	(0.16%)
遊離脂肪酸増加	3	(0.24%)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.08%)
ヘマトクリット減少	1	(0.08%)
ヘマトクリット増加	1	(0.08%)
尿中血陽性	6	(0.48%)
ヘモグロビン減少	1	(0.08%)
ヘモグロビン増加	1	(0.08%)
心拍数増加	1	(0.08%)
低比重リポ蛋白増加	3	(0.24%)
好中球数増加	1	(0.08%)
前立腺特異性抗原増加	1	(0.08%)
赤血球数減少	1	(0.08%)
赤血球数増加	2	(0.16%)
尿中赤血球陽性	4	(0.32%)
白血球数増加	4	(0.32%)
尿中白血球陽性	13	(1.03%)
心電図異常Ｔ波	1	(0.08%)
尿中亜硝酸塩陽性	1	(0.08%)
好中球百分率増加	2	(0.16%)
リンパ球百分率増加	1	(0.08%)
尿中蛋白陽性	5	(0.40%)
血中ケトン体増加	19	(1.51%)
尿中ケトン体陽性	9	(0.71%)
シスタチンＣ増加	1	(0.08%)

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　前期第Ⅱ相臨床試験（TS071-02-1）
後期第Ⅱ相臨床試験（TS071-02-3）
第Ⅲ相二重盲検比較試験（TS071-03-5）
単剤長期投与試験（TS071-03-3）
グリメピリドとの併用長期投与試験（TS071-03-1）
経口血糖降下薬との併用長期投与試験（TS071-03-2）
腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（TS071-03-4）

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	1262	
副作用等の発現症例数	236	
副作用等の発現割合	18.70%	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例数（発現割合）**	
細菌検査陽性	8	(0.63%)
真菌検査陽性	1	(0.08%)
尿量増加	3	(0.24%)

MedDRA/J version（21.0）

別紙様式 3

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2015 年 1 月	慎重投与の項に「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）」に関する注意を追記 重大な副作用の項に「脱水」に関する注意を追記 （脱水に関する注意、及び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ことについての注意）	2015 年 1 月 9 日付 薬食安発 0109 第 2 号
	重要な基本的注意の項の体液量減少を起こしやすい患者への注意に「特に」を追記 その他の副作用の項に「尿路感染」「体位性めまい、浮動性めまい」「発疹、湿疹、そう痒症」「多尿」「亀頭包皮炎」「倦怠感、脱力感」「体重減少」を追記	自主改訂
2015 年 9 月	重要な基本的注意の項の尿路感染及び性器感染に関する注意に「敗血症」を追記し、性器感染の具体的な事象として「腟カンジダ症等」を追記 重要な基本的注意の項に「ケトアシドーシス」に関する注意を追記 重大な副作用の項に「敗血症」「ケトアシドーシス」を追記	2015 年 9 月 15 日付 薬食安発 0915 第 1 号
	慎重投与の項の「尿路感染、性器感染のある患者」への注意について、「本剤投与開始前に適切な処置を行うこと」を削除 その他の副作用の項に「悪心」「蕁麻疹」「ヘマトクリット増加」「血中クレアチニン増加」を追記	自主改訂
2019 年 2 月	重要な基本的注意の項の「インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない」旨の記載を削除 重要な基本的注意の項に、患者に対し低血糖症状及びその対処方法を説明するにあたり、	自主改訂

改訂年月	改訂内容	改訂理由
	併用により特に低血糖リスクが増加する糖尿病用薬として「GLP-1 受容体作動薬」を追記 慎重投与の項に「他の糖尿病用薬を投与中の患者」において、特に注意が必要な糖尿病用薬に「GLP-1 受容体作動薬」を追記 相互作用の項に「糖尿病用薬」の「臨床症状・措置方法」欄の減量を検討する薬剤に「GLP-1 受容体作動薬」を追記 重大な副作用の低血糖の項に、併用により特に低血糖の発現に注意が必要な他の糖尿病用薬に「インスリン製剤」及び「GLP-1 受容体作動薬」を追記 重大な副作用の低血糖の項に、承認時までの国内臨床試験（他の糖尿病用薬を併用しない場合）で認められた発現割合（1.0%）を「低血糖」項名に併記し記載を整備	
2019 年 5 月	重要な基本的注意及び重大な副作用の項に「外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）」を追記	2019 年 5 月 9 日付 薬生安発 0509 第 3 号
	重要な基本的注意の項の「ケトアシドーシス」に関する記載の項に、患者に対する指導事項として「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 その他の副作用の項に「性器カンジダ症※」「性器感染」「赤血球増加症」「頭痛」「眠気」「回転性めまい」「低血圧」「腹痛」「腹部膨満」「嘔吐」「腹部不快感」「筋痙縮」「空腹」「ヘモグロビン増加」を追記 ※「外陰部腟カンジダ症」からの変更	自主改訂

別紙様式 4

医薬品リスク管理計画の実施状況

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
・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	・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 ・下肢切断	・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
有効性に関する検討事項		
・使用実態下での 2 型糖尿病患者の長期投与における有効性		

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
・市販直後調査* ・高齢者における特定使用成績調査* ・長期使用に関する特定使用成績調査* ・インスリン製剤との併用投与試験* ・GLP-1 受容体作動薬との併用投与試験* ・2 型糖尿病患者における 24 時間血糖変動を検討する臨床試験*	・高齢者における特定使用成績調査* ・長期使用に関する特定使用成績調査* ・インスリン製剤との併用投与試験* ・GLP-1 受容体作動薬との併用投与試験* ・2 型糖尿病患者における 24 時間血糖変動を検討する臨床試験*	・市販直後調査* ・医療従事者用情報提供資材「ルセフィを適正にご使用いただくために」の作成と提供 ・患者用情報提供資材「ルセフィを服用される患者さんへ」の作成と提供

*：ルセフィ錠で調査・試験を実施

別紙様式 5

特定使用成績調査の概要

調査の名称：ルセフィ錠 2.5 mg、5 mg　高齢者における特定使用成績調査	
目的	本調査は、高齢者（65 歳以上）の 2 型糖尿病患者の使用実態下におけるルセフィ錠 2.5 mg、5 mg（以下、本剤）の安全性及び有効性を把握するため、以下の事項を確認する。 ・体液量減少に関連する事象、性器感染症及び尿路感染症の有害事象の発現状況（休薬、減量の状況を含む） ・安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因 ・使用実態下における未知の副作用を含む副作用発現状況 ＜重点調査項目＞ ・体液量減少に関連する事象（脳梗塞を含む血栓・塞栓症等） ・性器感染症 ・尿路感染症
安全性検討事項	体液量減少に関連する事象、性器感染、尿路感染
有効性に関する検討事項	使用実態下での高齢者の 2 型糖尿病患者における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	販売開始から 3 ヵ月間（2014 年 5 月～2014 年 8 月 31 日）に本剤の投与が開始された高齢（65 歳以上）の 2 型糖尿病患者
実施期間	2014 年 5 月～2016 年 3 月
目標症例数	本剤販売開始から 3 ヵ月間に本剤の投与を開始した高齢者について可能な限り全症例
観察期間	投与開始から 12 ヵ月間
実施施設数	467 施設（安全性解析対象症例）
収集症例数	1,278 症例
安全性解析対象症例数	1,266 症例
有効性解析対象症例数	1,218 症例
備考	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5.

調査の名称：ルセフィ錠 2.5mg、5mg　長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	本調査は、使用実態下におけるルセフィ錠 2.5 mg、5 mg（以下、本剤）の長期使用時の安全性及び有効性を把握するため、以下の事項を確認する。 ・主に重点調査項目と定めた有害事象の発現状況（休薬、減量の状況を含む） ・安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因 ・使用実態下における未知の副作用を含む副作用発現状況 ＜重点調査項目＞ 低血糖、性器感染症、尿路感染症、体液量減少に関連する事象（脳梗塞を含む血栓・塞栓症等）、ケトン体増加による影響（ケトアシドーシス）、腎障害、心血管系疾患、高用量投与症例の安全性
安全性検討事項	低血糖、多尿・頻尿、性器感染、尿路感染、体液量減少に関連する事象、体重減少の安全性への影響、ケトン体増加による影響（ケトアシドーシス）、腎障害、骨折、心血管系疾患、悪性腫瘍、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
有効性に関する検討事項	使用実態下での 2 型糖尿病患者の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	本剤の投与経験がない 2 型糖尿病患者
実施期間	2014 年 9 月～2020 年 3 月
目標症例数	3,000 例（3 年間投与の安全性解析対象例数として）
観察期間	投与開始から 36 ヵ月間
実施施設数	2,118 施設（安全性解析対象症例）
収集症例数	12,766 症例
安全性解析対象症例数	12,572 症例
有効性解析対象症例数	12,268 症例
備考	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5.

別紙様式 7

製造販売後臨床試験の概要

試験の名称：TS-071 の 2 型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用長期投与）	
目的	食事療法・運動療法及びインスリン療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、TS-071 を 52 週間併用投与した際の安全性および有効性を検討する。
安全性検討事項	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	インスリン製剤との併用における有効性
試験デザイン	治療期Ⅰ：プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 治療期Ⅱ：非盲検試験
対象患者	2 型糖尿病患者
実施期間	2014 年 6 月 3 日（最初の被験者の同意取得日）～ 2016 年 3 月 28 日（最後の被験者の観察終了日）
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	治療期 I（0~16 週）： 二重盲検下で TS-071 2.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、朝食前に経口投与 TS-071 投与群又はプラセボ投与群を 2：1 の割合で無作為に割付けた。 治療期 II（16~52 週）： 非盲検下で TS-071 2.5 mg を 1 日 1 回、朝食前に経口投与 あらかじめ定めた増量基準を満たした場合は、投与開始後 28 週以降、5 mg への増量を可とした。なお、試験責任医師又は試験分担医師が 5 mg への増量後に安全性に問題があると判断した場合に限り、2.5 mg への減量を可としたが、再増量は不可とした。 ＜増量基準＞ 投与開始後 24 週から 36 週において、規定来院に測定した HbA1c が 7.4%以上であり、試験責任医師又は試験分担医師が増量しても安全性に問題ないと判断した場合、次回来院時に 5 mg への増量を可とした。
観察期間	56 週間又は 64 週間 ［washout 期（必要な場合）：8 週、観察期：4 週、治療期 I（二重盲検期）：16 週間、治療期 II（非盲検期）：36 週間］
予定症例数	225 例 ［治療期 I のプラセボ投与群（P/T 群）：75 例、治療期 I の TS-071 2.5 mg 投与群（T/T 群）：150 例］
評価項目	＜安全性＞ 1. 有害事象・副作用の内容及び発現頻度 有害事象と試験薬との因果関係を「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」、「関連不明」の 5 分類で判定し、「関連なし」以外のものを副作用とした。 2. 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図

	＜有効性＞ HbA1c、血糖値、グリコアルブミン、体重、腹周囲、グルカゴン、血中 CPR
投与症例数	投与被験者数： 治療期 I：233 例（P/T 群：74 例、T/T 群：159 例） 治療期 II：220 例（P/T 群：64 例、T/T 群：156 例） 全治療期間：223 例（P/T 群：64 例、T/T 群：159 例）
安全性解析対象症例数	治療期 I：233 例（P/T 群：74 例、T/T 群：159 例） 治療期 II：220 例（P/T 群：64 例、T/T 群：156 例） 全治療期間：223 例（P/T 群：64 例、T/T 群：159 例）
有効性解析対象症例数	治療期 I：233 例（P/T 群：74 例、T/T 群：159 例） 治療期 II：220 例（P/T 群：64 例、T/T 群：156 例）
備考	総括報告書：添付資料 2.5.

試験の名称：TS-071 の 2 型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験（GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与）	
目的	食事療法・運動療法およびグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬（リラグルチド）の単独療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、TS-071 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	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	GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性
試験デザイン	非盲検試験
対象患者	2 型糖尿病患者
実施期間	2014 年 6 月 2 日（最初の被験者の同意取得日）～ 2016 年 1 月 29 日（最後の被験者の観察終了日）
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	TS-071 2.5 mg を 1 日 1 回、52 週間経口投与した。ただし、増量基準を満たした場合、投与開始後 28 週以降 5 mg への増量を可とした。なお、試験責任医師又は試験分担医師が 5 mg への増量後に安全性に問題があると判断した場合に限り、2.5 mg への減量を可としたが、再増量は不可とした。 ＜増量基準＞ 投与開始後 24 週から 36 週において、規定来院に測定した HbA1c が 7.4%以上であり、試験責任医師又は試験分担医師が増量しても安全性に問題ないと判断した場合、次回来院時に 5 mg への増量を可とした。
観察期間	56 週間又は 64 週間 ［washout 期（必要な場合）：8 週、観察期：4 週、治療期：52 週間］
予定症例数	70 例
評価項目	＜安全性＞ 1.　有害事象・副作用の内容及び発現頻度 2.　臨床検査値・バイタルサイン・12 誘導心電図 有害事象は、試験薬との因果関係を「明らかに関連あり」、「多分

	関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」、「関連不明」の 5 分類で判定し、試験薬との因果関係が「関連なし」以外のものを副作用とした。 ＜有効性＞ HbA1c、血糖値、グリコアルブミン、体重、腹周囲、インスリン、グルカゴン、血中 C-ペプチド（CPR）、インタクトプロインスリン、HOMA-R、HOMA-β、インタクトプロインスリン／インスリン（P/I）比
投与症例数	76 例
安全性解析対象症例数	76 例
有効性解析対象症例数	76 例
備考	総括報告書：添付資料 2.5.

試験の名称：TS-071 の 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（CGM を用いた 24 時間血糖変動の検討）	
目的	2 型糖尿病患者を対象に、TS-0712.5 mg を反復投与した際の 24 時間血糖変動を検討する。また、その他薬力学および安全性を検討する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
試験デザイン	無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験
対象患者	2 型糖尿病患者
実施期間	2014 年 5 月 8 日（最初の被験者の同意取得日）～ 2014 年 10 月 16 日（最後の被験者の観察終了日）
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	各治療期において、TS-071 2.5 mg もしくはプラセボを 1 日 1 回 1 錠、朝食前に 7 日間反復経口投与した。 ただし、食事の影響検討期間への参加に同意した被験者は 8 日間投与した。
観察期間	5～10 週間 ［スクリーニング期：1～4 週間、治療期：4～6 週間（治療期Ⅰ：7 日間又は 8 日間、休薬：1～2 週間、治療期Ⅱ：7 日間又は 8 日間、事後検査：1～2 週間）］
予定症例数	40 例
評価項目	＜薬力学＞ 血糖（CGM）、インスリン、血中 CPR、グルカゴン、グルコアルブミン、尿糖定量（区間蓄尿、24 時間蓄尿）、尿中 CPR（24 時間蓄尿） ＜安全性＞ 1.　有害事象・副作用 2.　臨床検査値、体重、バイタルサイン、12 誘導心電図

投与症例数	37 例
安全性解析対象症例数	37 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	総括報告書：添付資料 2.5.

別紙様式 8

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：	市販直後調査
目的	本剤の作用機序から懸念される安全性、高齢者への投与時の安全性等について情報提供を行い、副作用の発現または重篤化回避のための適正な使用に関する理解を促すため、安全性監視活動の一つとして販売開始後 6 ヵ月間において市販直後調査を実施する。安全性の確保を図ることを目的に、本剤を使用する医療機関に適正使用情報を提供するとともに、使用実態下における安全性情報を収集し、必要な安全対策を迅速に実施する。
安全性検討事項	－
具体的な方法	本剤納入前に医療機関に対して本剤の説明を実施した。 原則、医薬情報担当者が、納入後最初の 2 ヵ月間はおおむね 2 週間に 1 回、その後はおおむね 1 ヵ月に 1 回の頻度で当該施設を訪問し、副作用の発現状況の確認、注意喚起および情報提供を行った。 市販直後調査中に収集した情報等を処方医師に提供し、適正使用を促した。 本剤の作用機序から懸念される安全性、高齢者への投与時の安全性等について情報提供を行い、副作用の発現または重篤化回避のための適正な使用に関する理解を促した。また、適正使用情報として本剤の投与対象に関する注意についても情報提供を行った。
実施期間	2014 年 5 月 23 日～2014 年 11 月 22 日
備考	－

活動の名称：	医療従事者用情報提供資材の作成と提供
目的	本剤の作用機序から懸念される安全性、特に高齢者への投与時の安全性について情報提供を行い、発現または重篤化回避のための理解を促す。また、適正使用情報として本剤の投与対象に関する注意についても情報提供を行う。
安全性検討事項	低血糖、多尿・頻尿、体液量減少、性器感染、尿路感染、ケトアシドーシス、高齢者への投与時の安全性
具体的な方法	医療従事者に提供、説明し、本剤の安全性、適正使用に関し注意喚起を行った。
実施期間	2014 年 4 月 14 日～継続中
備考	添付資料 2.4.2

活動の名称：	患者用情報提供資材の作成と提供
目的	副作用の自覚症状、対処方法等について、患者に情報提供を行い、発現または重篤化回避のための理解を促す。
安全性検討事項	低血糖、多尿・頻尿、体液量減少、性器感染、尿路感染、ケトアシドーシス
具体的な方法	医療従事者に提供、説明し、患者への情報提供資材としての活用を依頼した。
実施期間	2014 年 5 月 23 日～継続中
備考	添付資料 2.4.2

別紙様式9　　「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総計		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1066	1232	277	302	809	930
感染症および寄生虫症	67	72	28	31	39	41
虫垂炎	1	1	1	1	0	0
気管支炎	1	1	0	0	1	1
蜂巣炎	4	4	2	2	2	2
膀胱炎	4	4	4	4	0	0
憩室炎	1	1	1	1	0	0
出血性腸憩室炎	1	1	1	1	0	0
精巣上体炎	3	3	3	3	0	0
毛包炎	1	1	0	0	1	1
せつ	1	1	0	0	1	1
胃腸炎	3	3	0	0	3	3
陰部ヘルペス	3	3	0	0	3	3
Ｂ型肝炎	1	1	0	0	1	1
帯状疱疹	6	6	3	3	3	3
インフルエンザ	2	2	0	0	2	2
髄膜炎	1	1	1	1	0	0
上咽頭炎	2	2	0	0	2	2
歯周炎	1	1	0	0	1	1
咽頭炎	1	1	0	0	1	1
肺炎	2	2	1	1	1	1
誤嚥性肺炎	1	1	1	1	0	0
前立腺膿瘍	1	1	1	1	0	0
敗血症	2	2	2	2	0	0
皮下組織膿瘍	1	1	0	0	1	1
股部白癬	6	6	0	0	6	6
熱帯性痙性不全麻痺	1	1	1	1	0	0
上気道感染	5	5	0	0	5	5
尿路感染	4	4	4	4	0	0
外陰部膿瘍	1	1	0	0	1	1
陰嚢膿瘍	2	2	1	1	1	1
気腫性膀胱炎	1	1	1	1	0	0
感染性脊椎炎	1	1	1	1	0	0
ダニ皮膚炎	1	1	0	0	1	1
感染性皮膚嚢腫	1	1	0	0	1	1
感染性胸水	1	1	1	1	0	0
陰部単純ヘルペス	1	1	1	1	0	0
カンジダ感染	3	3	0	0	3	3
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）	27	28	22	22	5	6
急性白血病	1	1	1	1	0	0
膀胱癌	1	1	1	1	0	0
膀胱新生物	1	1	0	0	1	1
子宮頚部癌	1	1	1	1	0	0
結腸癌	3	3	3	3	0	0
子宮内膜癌	1	1	1	1	0	0
胃癌	2	2	2	2	0	0
肝臓血管腫	1	1	0	0	1	1
肺腺癌	1	1	1	1	0	0
髄膜腫	1	1	0	0	1	1
卵巣癌	1	1	1	1	0	0
遠隔転移を伴う膵癌	3	3	3	3	0	0
胸膜中皮腫	1	1	0	0	1	1
直腸癌	1	1	1	1	0	0
腎癌	2	2	2	2	0	0
遠隔転移を伴う結腸癌	1	1	1	1	0	0
肺の悪性新生物	1	1	1	1	0	0
肛門性器疣贅	1	1	0	0	1	1
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	1	1	1	1	0	0
遠隔転移を伴う胃癌	1	1	1	1	0	0
消化管粘膜下腫瘍	1	1	0	0	1	1
肝細胞癌	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version (24.1)

別紙様式9　　「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総計		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
血液およびリンパ系障害	11	11	4	4	7	7
貧血	2	2	1	1	1	1
好酸球増加症	1	1	0	0	1	1
鉄欠乏性貧血	5	5	1	1	4	4
白血球減少症	1	1	1	1	0	0
脾臓梗塞	1	1	1	1	0	0
血小板減少症	1	1	0	0	1	1
免疫系障害	3	3	1	1	2	2
アナフィラキシー様反応	1	1	0	0	1	1
過敏症	1	1	1	1	0	0
季節性アレルギー	1	1	0	0	1	1
内分泌障害	3	3	0	0	3	3
副腎機能不全	1	1	0	0	1	1
甲状腺機能低下症	1	1	0	0	1	1
亜急性甲状腺炎	1	1	0	0	1	1
代謝および栄養障害	74	79	17	18	59	61
脱水	3	3	3	3	0	0
糖尿病	2	2	1	1	1	1
コントロール不良の糖尿病	2	2	0	0	2	2
痛風	5	5	0	0	5	5
高カルシウム血症	1	1	0	0	1	1
高コレステロール血症	2	2	0	0	2	2
高血糖	2	2	0	0	2	2
高カリウム血症	4	4	1	1	3	3
高ナトリウム血症	1	1	1	1	0	0
高トリグリセリド血症	2	2	0	0	2	2
高尿酸血症	4	4	0	0	4	4
低カリウム血症	10	10	1	1	9	9
低ナトリウム血症	3	3	1	1	2	2
低リン血症	1	1	0	0	1	1
低尿酸血症	1	1	0	0	1	1
乳酸アシドーシス	3	3	3	3	0	0
代謝性アシドーシス	1	1	1	1	0	0
脂質異常症	10	10	0	0	10	10
栄養補給障害	1	1	1	1	0	0
食欲減退	15	15	2	2	13	13
高脂血症	3	3	0	0	3	3
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	2	2	2	2	0	0
過小食	1	1	1	1	0	0
精神障害	23	23	4	4	19	19
感情障害	1	1	0	0	1	1
不安	1	1	0	0	1	1
双極１型障害	1	1	1	1	0	0
うつ病	3	3	2	2	1	1
遺尿	2	2	0	0	2	2
初期不眠症	1	1	0	0	1	1
不眠症	10	10	0	0	10	10
気力低下	1	1	0	0	1	1
悪夢	1	1	0	0	1	1
統合失調症	1	1	0	0	1	1
精神障害	1	1	1	1	0	0

別紙様式9　　「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総計		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
神経系障害	123	125	78	79	45	46
無嗅覚	1	1	0	0	1	1
脳幹梗塞	2	2	2	2	0	0
小脳梗塞	1	1	1	1	0	0
脳出血	1	1	1	1	0	0
脳梗塞	46	46	45	45	1	1
脳虚血	1	1	0	0	1	1
脳血管発作	2	2	2	2	0	0
アルツハイマー型認知症	2	2	0	0	2	2
糖尿病性ニューロパチー	2	2	1	1	1	1
注意力障害	1	1	0	0	1	1
浮動性めまい	1	1	1	1	0	0
構語障害	1	1	0	0	1	1
味覚不全	3	3	0	0	3	3
塞栓性脳卒中	1	1	1	1	0	0
顔面麻痺	2	2	0	0	2	2
熱性痙攣	1	1	1	1	0	0
感覚鈍麻	8	8	0	0	8	8
頭蓋内動脈瘤	1	1	0	0	1	1
意識消失	4	4	2	2	2	2
神経痛	1	1	0	0	1	1
視神経炎	1	1	0	0	1	1
麻痺	1	1	1	1	0	0
嗅覚錯誤	1	1	0	0	1	1
失神寸前の状態	1	1	0	0	1	1
坐骨神経痛	1	1	0	0	1	1
感覚消失	1	1	0	0	1	1
失神	1	1	1	1	0	0
一過性脳虚血発作	5	5	1	1	4	4
振戦	3	3	0	0	3	3
ラクナ梗塞	11	11	10	10	1	1
大脳障害	1	1	1	1	0	0
下肢静止不能症候群	1	1	0	0	1	1
顔面痙攣	1	1	0	0	1	1
視床梗塞	2	2	2	2	0	0
血栓性脳梗塞	6	6	6	6	0	0
味覚障害	6	6	0	0	6	6
眼障害	19	20	3	3	16	17
一過性黒内障	1	1	1	1	0	0
眼瞼痙攣	1	1	0	0	1	1
糖尿病網膜症	3	3	0	0	3	3
ドライアイ	2	2	0	0	2	2
眼瞼紅斑	1	1	0	0	1	1
眼瞼浮腫	1	1	0	0	1	1
眼充血	1	1	0	0	1	1
網膜出血	1	1	0	0	1	1
網膜静脈閉塞	1	1	0	0	1	1
閃輝暗点	1	1	0	0	1	1
眼瞼腫脹	1	1	0	0	1	1
霧視	1	1	0	0	1	1
視野欠損	1	1	0	0	1	1
硝子体浮遊物	1	1	0	0	1	1
硝子体出血	2	2	2	2	0	0
眼部不快感	1	1	0	0	1	1
耳および迷路障害	3	3	1	1	2	2
耳鳴	2	2	0	0	2	2
回転性めまい	1	1	1	1	0	0

別紙様式9　　「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総計		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
心臓障害	80	84	55	59	25	25
急性心筋梗塞	20	20	20	20	0	0
狭心症	8	8	6	6	2	2
不安定狭心症	1	1	1	1	0	0
不整脈	3	3	0	0	3	3
心房細動	9	9	4	4	5	5
房室ブロック	1	1	1	1	0	0
徐脈	1	1	0	0	1	1
心不全	2	2	2	2	0	0
急性心不全	1	1	1	1	0	0
うっ血性心不全	1	1	1	1	0	0
心タンポナーデ	1	1	1	1	0	0
冠動脈疾患	1	1	1	1	0	0
冠動脈閉塞	1	1	1	1	0	0
冠動脈狭窄	2	2	2	2	0	0
心筋梗塞	17	17	17	17	0	0
動悸	7	7	0	0	7	7
プリンツメタル狭心症	1	1	0	0	1	1
洞性頻脈	1	1	0	0	1	1
頻脈	4	4	0	0	4	4
心室性期外収縮	1	1	0	0	1	1
急性冠動脈症候群	1	1	1	1	0	0
血管障害	24	25	2	3	22	22
高血圧	12	12	0	0	12	12
起立性低血圧	2	2	0	0	2	2
蒼白	1	1	0	0	1	1
末梢冷感	2	2	0	0	2	2
腸骨動脈狭窄	1	1	1	1	0	0
末梢動脈閉塞	1	1	1	1	0	0
ほてり	5	5	0	0	5	5
末梢動脈閉塞性疾患	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	16	3	3	12	13
喘息	3	3	0	0	3	3
咳嗽	1	1	0	0	1	1
発声障害	1	1	0	0	1	1
呼吸困難	1	1	0	0	1	1
労作性呼吸困難	1	1	0	0	1	1
好酸球性肺炎	1	1	1	1	0	0
鼻出血	1	1	0	0	1	1
間質性肺疾患	1	1	0	0	1	1
喉頭痛	1	1	0	0	1	1
胸水	1	1	0	0	1	1
肺動脈血栓症	1	1	1	1	0	0
肺塞栓症	1	1	1	1	0	0
咳喘息	1	1	0	0	1	1
口腔咽頭不快感	1	1	0	0	1	1

別紙様式9　　「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総計		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
胃腸障害	66	69	16	19	50	50
異常便	1	1	0	0	1	1
急性腹症	1	1	1	1	0	0
呼気臭	2	2	0	0	2	2
慢性胃炎	1	1	0	0	1	1
虚血性大腸炎	1	1	0	0	1	1
便秘	1	1	1	1	0	0
下痢	3	3	3	3	0	0
腸憩室	1	1	0	0	1	1
出血性腸憩室	1	1	1	1	0	0
十二指腸潰瘍	2	2	0	0	2	2
十二指腸炎	1	1	1	1	0	0
消化不良	5	5	0	0	5	5
嚥下障害	1	1	1	1	0	0
腸炎	1	1	0	0	1	1
変色便	1	1	0	0	1	1
硬便	2	2	0	0	2	2
鼓腸	4	4	0	0	4	4
胃潰瘍	4	4	0	0	4	4
出血性胃潰瘍	2	2	2	2	0	0
胃炎	5	5	0	0	5	5
びらん性胃炎	2	2	0	0	2	2
胃食道逆流性疾患	1	1	1	1	0	0
胃腸障害	1	1	0	0	1	1
胃腸出血	1	1	1	1	0	0
痔核	1	1	0	0	1	1
腸閉塞	2	2	2	2	0	0
大腸穿孔	1	1	1	1	0	0
口唇腫脹	1	1	0	0	1	1
メレナ	1	1	0	0	1	1
膵炎	2	2	1	1	1	1
歯周病	1	1	0	0	1	1
脂肪便	2	2	0	0	2	2
口内炎	2	2	0	0	2	2
舌障害	1	1	0	0	1	1
舌あれ	1	1	0	0	1	1
嘔吐	3	3	3	3	0	0
糖尿病性胃不全麻痺	1	1	0	0	1	1
口の感覚鈍麻	1	1	0	0	1	1
口の錯感覚	1	1	0	0	1	1
便通不規則	1	1	0	0	1	1
胃腸ポリープ	1	1	0	0	1	1
肛門紅斑	1	1	0	0	1	1
肝胆道系障害	36	36	6	6	30	30
アルコール性肝疾患	1	1	0	0	1	1
胆嚢炎	2	2	2	2	0	0
急性胆嚢炎	1	1	1	1	0	0
胆石症	1	1	1	1	0	0
肝機能異常	28	28	1	1	27	27
肝障害	2	2	0	0	2	2
胆嚢壊死	1	1	1	1	0	0

別紙様式9　　「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総計		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
皮膚および皮下組織障害	106	106	12	12	94	94
ざ瘡	1	1	0	0	1	1
脱毛症	15	15	0	0	15	15
水疱	5	5	0	0	5	5
冷汗	4	4	0	0	4	4
褥瘡性潰瘍	1	1	0	0	1	1
皮膚炎	3	3	0	0	3	3
アレルギー性皮膚炎	1	1	0	0	1	1
アトピー性皮膚炎	1	1	0	0	1	1
接触皮膚炎	4	4	0	0	4	4
薬疹	3	3	3	3	0	0
皮膚乾燥	12	12	0	0	12	12
湿疹	1	1	1	1	0	0
紅斑	12	12	1	1	11	11
多形紅斑	5	5	2	2	3	3
結節性紅斑	1	1	0	0	1	1
皮下出血	1	1	0	0	1	1
多汗症	9	9	0	0	9	9
爪の障害	1	1	0	0	1	1
寝汗	3	3	0	0	3	3
掌蹠角皮症	2	2	0	0	2	2
類天疱瘡	1	1	1	1	0	0
点状出血	1	1	0	0	1	1
発疹	1	1	1	1	0	0
そう痒性皮疹	1	1	1	1	0	0
皮膚硬化症	1	1	0	0	1	1
皮膚びらん	2	2	0	0	2	2
皮膚剥脱	2	2	0	0	2	2
皮膚臭異常	2	2	0	0	2	2
皮膚潰瘍	3	3	1	1	2	2
皮膚しわ	1	1	0	0	1	1
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1	1	1	1	0	0
乾皮症	1	1	0	0	1	1
爪破損	1	1	0	0	1	1
皮膚腫瘤	1	1	0	0	1	1
皮膚症状	2	2	0	0	2	2
筋骨格系および結合組織障害	57	60	2	2	55	58
関節痛	12	12	0	0	12	12
関節炎	2	2	0	0	2	2
背部痛	9	9	0	0	9	9
骨痛	1	1	0	0	1	1
腰部脊柱管狭窄症	1	1	0	0	1	1
筋力低下	12	12	0	0	12	12
筋肉痛	6	6	0	0	6	6
変形性関節症	1	1	1	1	0	0
閉経後骨粗鬆症	1	1	0	0	1	1
四肢痛	2	2	0	0	2	2
関節周囲炎	2	2	0	0	2	2
リウマチ性多発筋痛	1	1	0	0	1	1
横紋筋融解症	2	2	1	1	1	1
筋緊張	2	2	0	0	2	2
椎間板突出	1	1	0	0	1	1
筋骨格系胸痛	1	1	0	0	1	1
筋骨格硬直	2	2	0	0	2	2
筋骨格不快感	1	1	0	0	1	1
クラウンド・デンス症候群	1	1	0	0	1	1

別紙様式9　　「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総計		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
腎および尿路障害	95	97	9	9	86	88
高窒素血症	1	1	0	0	1	1
膀胱不快感	1	1	0	0	1	1
膀胱結石	2	2	0	0	2	2
尿路結石	6	6	1	1	5	5
着色尿	4	4	0	0	4	4
結晶尿	1	1	0	0	1	1
排尿困難	10	10	0	0	10	10
緊張性膀胱	4	4	0	0	4	4
排尿異常	1	1	0	0	1	1
腎結石症	1	1	1	1	0	0
神経因性膀胱	1	1	0	0	1	1
乏尿	1	1	1	1	0	0
腎障害	4	4	0	0	4	4
尿道分泌物	1	1	0	0	1	1
尿道痛	1	1	0	0	1	1
尿失禁	6	6	0	0	6	6
尿閉	7	7	0	0	7	7
尿異常	4	4	0	0	4	4
尿臭異常	2	2	0	0	2	2
排尿回数減少	1	1	0	0	1	1
糖尿病性腎症	3	3	0	0	3	3
腎機能障害	23	23	3	3	20	20
非感染性膀胱炎	1	1	1	1	0	0
慢性腎臓病	6	6	0	0	6	6
急性腎障害	1	1	1	1	0	0
尿路不快感	2	2	0	0	2	2
自己免疫性腎炎	1	1	1	1	0	0
尿管結石症	1	1	0	0	1	1
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1	1	1	0	0
低出生体重児	1	1	1	1	0	0
生殖系および乳房障害	35	36	0	0	35	36
無月経	2	2	0	0	2	2
良性前立腺肥大症	2	2	0	0	2	2
性交困難	1	1	0	0	1	1
月経中間期出血	1	1	0	0	1	1
陰茎痛	1	1	0	0	1	1
陰茎腫脹	1	1	0	0	1	1
前立腺炎	7	7	0	0	7	7
子宮ポリープ	1	1	0	0	1	1
腟分泌物	4	4	0	0	4	4
前立腺腫大	1	1	0	0	1	1
性器出血	2	2	0	0	2	2
勃起不全	3	3	0	0	3	3
外陰部びらん	4	4	0	0	4	4
性器びらん	1	1	0	0	1	1
陰茎びらん	1	1	0	0	1	1
外陰腟痛	1	1	0	0	1	1
外陰腟紅斑	2	2	0	0	2	2
外陰腟腫脹	1	1	0	0	1	1

別紙様式9　　「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総計		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
一般・全身障害および投与部位の状態	59	65	15	15	44	50
無力症	1	1	0	0	1	1
胸部不快感	4	4	0	0	4	4
胸痛	6	6	0	0	6	6
悪寒	2	2	0	0	2	2
死亡	6	6	6	6	0	0
活動性低下	1	1	1	1	0	0
顔面浮腫	1	1	0	0	1	1
疲労	4	4	0	0	4	4
異常感	4	4	0	0	4	4
冷感	2	2	0	0	2	2
熱感	1	1	0	0	1	1
歩行障害	1	1	0	0	1	1
空腹	1	1	1	1	0	0
倦怠感	1	1	1	1	0	0
浮腫	5	5	1	1	4	4
末梢性浮腫	13	13	0	0	13	13
疼痛	1	1	0	0	1	1
発熱	5	5	0	0	5	5
突然死	4	4	4	4	0	0
心臓死	1	1	1	1	0	0
体調不良	1	1	0	0	1	1
臨床検査	226	247	1	1	225	246
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	8	0	0	8	8
アミラーゼ増加	1	1	0	0	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	5	0	0	5	5
血中カルシウム増加	3	3	0	0	3	3
血中クロール減少	1	1	0	0	1	1
血中クロール増加	1	1	0	0	1	1
血中コレステロール異常	1	1	0	0	1	1
血中コレステロール増加	4	4	0	0	4	4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	6	0	0	6	6
血中ブドウ糖増加	7	7	0	0	7	7
血中乳酸増加	1	1	0	0	1	1
血中副甲状腺ホルモン増加	1	1	0	0	1	1
血中カリウム減少	5	5	0	0	5	5
血中カリウム増加	13	13	0	0	13	13
拡張期血圧上昇	3	3	0	0	3	3
血圧上昇	23	23	0	0	23	23
収縮期血圧上昇	3	3	0	0	3	3
血中ナトリウム増加	3	3	0	0	3	3
血中トリグリセリド異常	1	1	0	0	1	1
血中トリグリセリド増加	19	19	0	0	19	19
血中尿素増加	13	13	0	0	13	13
血中尿酸減少	2	2	0	0	2	2
血中尿酸増加	15	15	0	0	15	15
癌胎児性抗原増加	1	1	0	0	1	1
薬物濃度減少	1	1	0	0	1	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	6	0	0	6	6
糸球体濾過率減少	9	9	0	0	9	9
グリコヘモグロビン増加	9	9	0	0	9	9
ヘモグロビン減少	1	1	0	0	1	1
リパーゼ増加	1	1	0	0	1	1
肝機能検査異常	3	3	0	0	3	3
低比重リポ蛋白異常	1	1	0	0	1	1
低比重リポ蛋白増加	10	10	0	0	10	10
好中球数減少	1	1	0	0	1	1
血小板数減少	4	4	1	1	3	3
前立腺特異性抗原増加	1	1	0	0	1	1
体重増加	5	5	0	0	5	5
尿比重増加	2	2	0	0	2	2
尿中亜硝酸塩陽性	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (24.1)

別紙様式9　　「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総計		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	1	0	0	1	1
呼気中アルコール検査陽性	1	1	0	0	1	1
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2	0	0	2	2
尿量減少	2	2	0	0	2	2
肝酵素上昇	25	25	0	0	25	25
腎機能検査異常	6	6	0	0	6	6
肝機能検査値上昇	14	14	0	0	14	14
グリコアルブミン増加	1	1	0	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	18	19	6	6	12	13
転倒	1	1	0	0	1	1
大腿骨頚部骨折	2	2	2	2	0	0
骨折	2	2	1	1	1	1
頭部損傷	1	1	1	1	0	0
脊椎圧迫骨折	1	1	0	0	1	1
腰椎骨折	1	1	0	0	1	1
挫傷	1	1	0	0	1	1
皮膚擦過傷	2	2	0	0	2	2
熱中症	8	8	2	2	6	6
外科および内科処置	4	4	3	3	1	1
外科手術	1	1	0	0	1	1
入院	3	3	3	3	0	0

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数										
	2014年3月24日～2014年9月23日	2014年9月24日～2015年3月23日	2015年3月24日～2015年9月23日	2015年9月24日～2016年3月23日	2016年3月24日～2017年3月23日	2017年3月24日～2018年3月23日	2018年3月24日～2019年3月23日	2019年3月24日～2020年3月23日	2020年3月24日～2021年3月23日	2021年3月24日～2022年3月23日	再審査期間中の合計
感染症および寄生虫症	0	6	3	7	10	11	15	8	3	9	72
虫垂炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
蜂巣炎	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2
膀胱炎	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	4
憩室炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
出血性腸憩室炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣上体炎	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	3
フルニエ壊疽	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	4
帯状疱疹	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	3
髄膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
誤嚥性肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
前立腺膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
腎盂炎	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2
腎盂腎炎	0	1	0	0	4	4	6	3	1	2	21
急性腎盂腎炎	0	0	0	1	2	0	2	0	0	0	5
敗血症	0	0	0	2	1	0	3	1	1	1	9
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
熱帯性痙性不全麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
尿路感染	0	1	0	1	0	2	0	0	0	0	4
陰嚢膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
気腫性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
感染性脊椎炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
気腫性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
感染性胸水	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
陰部単純ヘルペス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
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)	0	0	0	2	2	4	5	9	0	0	22
急性白血病	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
膀胱癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
子宮頚部癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
結腸癌	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	3
子宮内膜癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
胃癌	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
肺腺癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
卵巣癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
遠隔転移を伴う膵癌	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	3
直腸癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
腎癌	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
遠隔転移を伴う結腸癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
遠隔転移を伴う胃癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
肝細胞癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	4
貧血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
脾臓梗塞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
免疫系障害	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
過敏症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
代謝および栄養障害	2	8	8	10	6	20	20	12	3	13	102
脱水	1	3	6	3	2	6	5	5	0	1	32
糖尿病	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	3	2	3	1	1	10
糖尿病性ケトーシス	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2
高カリウム血症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
低血糖	1	3	1	3	1	1	1	0	0	0	11
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
低ナトリウム血症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
ケトアシドーシス	0	1	1	0	1	2	3	1	1	1	11
ケトーシス	0	0	0	0	0	2	1	0	1	0	4
乳酸アシドーシス	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	3
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
栄養補給障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
食欲減退	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	3
過小食	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	0	3	2	2	0	9	16
精神障害	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	4
双極１型障害	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
うつ病	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数										
	2014年3月24日～2014年9月23日	2014年9月24日～2015年3月23日	2015年3月24日～2015年9月23日	2015年9月24日～2016年3月23日	2016年3月24日～2017年3月23日	2017年3月24日～2018年3月23日	2018年3月24日～2019年3月23日	2019年3月24日～2020年3月23日	2020年3月24日～2021年3月23日	2021年3月24日～2022年3月23日	再審査期間中の合計
神経系障害	0	7	9	9	14	18	22	14	3	4	100
脳幹梗塞	0	1	1	0	0	2	0	4	0	0	8
小脳梗塞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
脳出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
脳梗塞	0	6	5	5	7	13	8	4	3	2	53
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
浮動性めまい	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
塞栓性脳卒中	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
熱性痙攣	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
低血糖昏睡	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
意識消失	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
麻痺	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
失神	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
一過性脳虚血発作	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
ラクナ梗塞	0	0	1	0	4	1	5	3	0	0	14
大脳障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
塞栓性脳梗塞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
視床梗塞	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	0	5	1	0	1	7
眼障害	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	3
一過性黒内障	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
硝子体出血	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
耳および迷路障害	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
回転性めまい	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
心臓障害	1	2	3	5	12	22	15	4	1	1	66
急性心筋梗塞	0	2	1	2	5	6	6	0	0	1	23
狭心症	0	0	1	0	1	2	2	0	0	0	6
不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
心房細動	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	4
房室ブロック	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
心不全	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2
急性心不全	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
心タンポナーデ	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
冠動脈疾患	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
冠動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
心筋梗塞	1	0	0	3	4	7	3	2	0	0	20
頻脈性不整脈	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
血管障害	0	1	1	1	1	2	0	1	0	0	7
低血圧	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
深部静脈血栓症	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2
腸骨動脈狭窄	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
末梢動脈閉塞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
動脈閉塞性疾患	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1	3	0	1	0	0	0	5
好酸球性肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
肺動脈血栓症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
肺塞栓症	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	3
胃腸障害	0	0	2	3	2	3	8	0	0	1	19
急性腹症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
便秘	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
下痢	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	3
出血性腸憩室	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
十二指腸炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2
胃食道逆流性疾患	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
腸閉塞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2
大腸穿孔	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
膵炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
嘔吐	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	3
肝胆道系障害	0	0	0	0	2	2	1	0	0	1	6
胆嚢炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2
急性胆嚢炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
胆石症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
胆嚢壊死	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数										
	2014年3月24日～2014年9月23日	2014年9月24日～2015年3月23日	2015年3月24日～2015年9月23日	2015年9月24日～2016年3月23日	2016年3月24日～2017年3月23日	2017年3月24日～2018年3月23日	2018年3月24日～2019年3月23日	2019年3月24日～2020年3月23日	2020年3月24日～2021年3月23日	2021年3月24日～2022年3月23日	再審査期間中の合計
皮膚および皮下組織障害	0	3	1	1	0	2	2	1	1	1	12
薬疹	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	3
湿疹	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
紅斑	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
多形紅斑	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2
類天疱瘡	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
発疹	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2
変形性関節症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
横紋筋融解症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
腎および尿路障害	0	2	2	0	1	3	5	2	1	1	17
尿路結石	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
腎結石症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
乏尿	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
腎機能障害	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	3
非感染性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
急性腎障害	0	2	1	0	0	1	2	2	0	1	9
自己免疫性腎炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
低出生体重児	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1	0	0	5	5	3	1	0	1	16
死亡	0	0	0	0	4	0	2	0	0	0	6
活動性低下	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
薬物相互作用	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
空腹	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
倦怠感	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
浮腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
突然死	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1	4
心臓死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
臨床検査	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
血小板数減少	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1	0	3	1	0	1	6
大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
骨折	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
頭部損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
熱中症	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
外科および内科処置	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	3
入院	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	3
出荷数量 5mg錠 原薬	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

別紙様式12

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査・試験名　　高齢者における特定使用成績調査

安全性解析対象症例数	1266例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク	-	-
体液量減少に関連する事象※1	8 (0.63%)	21 (1.66%)
性器感染※2	0 (0.00%)	9 (0.71%)
尿路感染※3	2 (0.16%)	20 (1.58%)
重要な潜在的リスク	-	-
該当なし	-	-

MedDRA/J version（24.1）

※1：SMQ　脱水、塞栓および血栓に包含されるPT
PT　心房細動、頻脈性不整脈、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、血中クロール増加、血中カリウム減少、血中尿素増加、血中尿酸増加、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン増加、赤血球数増加、外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、低血圧、起立性低血圧、起立血圧低下、拡張期低血圧に該当する事象

※2：HLGT「男性生殖器系感染および炎症」、HLGT「女性生殖器系感染および炎症」及びHLT「生殖器系感染および炎症ＮＥＣ」に含まれるPTのうち、プライマリーSOCが「生殖系および乳房障害」又は「感染症および寄生虫症」であるPT
HLT「男性生殖器系感染」及びHLT「女性生殖器系感染」に含まれるPTのうち、プライマリーSOCが「感染症および寄生虫症」であるPT
PT　萎縮性外陰腟炎、陰茎障害、陰部そう痒症、性器灼熱感、外陰腟そう痒症、性器びらん、陰茎紅斑、フルニエ壊疽、壊死性筋膜炎、真菌性壊死性筋膜炎、ブドウ球菌性壊死性筋膜炎、レンサ球菌性壊死性筋膜炎、壊死性軟部組織感染、筋膜炎、筋膜感染、会陰膿瘍、会陰壊死、会陰感染、会陰蜂巣炎、会陰手術、陰嚢膿瘍、陰嚢壊疽、外陰部膿瘍、女性外陰部蜂巣炎、男性外性器蜂巣炎、陰嚢蜂巣炎、陰茎壊疽、陰茎壊死、陰茎感染、陰茎手術、陰茎海綿体手術、陰茎膿瘍、陰茎血管再建手術、感染性陰嚢水瘤、陰嚢感染、陰嚢手術、外陰部手術、軟部組織壊死、軟部組織感染、軟部組織皮弁手術、軟部組織膿瘍に該当する事象

※3：HLT「尿路感染」に含まれるPTのうち、プライマリーSOCが「感染症および寄生虫症」であるPT
HLT「膀胱感染および炎症」、HLT「泌尿生殖器系感染および炎症ＮＥＣ」、HLT「腎感染および炎症（腎炎を除く）」及びHLT「尿道感染および炎症」に含まれるPTのうち、プライマリーSOCが「感染症および寄生虫症」であるPT
PT　敗血症、尿中白血球陽性、細菌検査陽性、真菌検査陽性、腎症候性出血熱に該当する事象

別紙様式12

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査・試験名　　長期使用に関する特定使用成績調査

安全性解析対象症例数	12572例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク	-	-
低血糖※1	3 (0.02%)	46 (0.37%)
多尿・頻尿※2	0 (0.00%)	141 (1.12%)
体液量減少に関連する事象※3	72 (0.57%)	142 (1.13%)
性器感染※4	1 (0.01%)	174 (1.38%)
尿路感染※5	9 (0.07%)	125 (0.99%)
ケトアシドーシス※6	5 (0.04%)	101 (0.80%)
重要な潜在的リスク	-	-
体重減少の安全性への影響※7	0 (0.00%)	10 (0.08%)
腎障害※8	3 (0.02%)	230 (1.83%)
骨折※9	0 (0.00%)	2 (0.02%)
悪性腫瘍※10	20 (0.16%)	1 (0.01%)
心血管系疾患※11	75 (0.60%)	23 (0.18%)
下肢切断※12	8 (0.06%)	35 (0.28%)

MedDRA/J version（24.1）

※1：SMQ　低血糖（狭域）に包含されるPT

※2：PT　夜間頻尿、頻尿、多尿、尿量増加に該当する事象

※3：SMQ　脱水、塞栓および血栓に包含されるPT
PT　心房細動、頻脈性不整脈、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、血中クロール増加、血中カリウム減少、血中尿素増加、血中尿酸増加、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン増加、赤血球数増加、外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、低血圧、起立性低血圧、起立血圧低下、拡張期低血圧に該当する事象

※4：HLGT「男性生殖器系感染および炎症」、HLGT「女性生殖器系感染および炎症」及びHLT「生殖器系感染および炎症ＮＥＣ」に含まれるPTのうち、プライマリーSOCが「生殖系および乳房障害」又は「感染症および寄生虫症」であるPT
HLT「男性生殖器系感染」及びHLT「女性生殖器系感染」に含まれるPTのうち、プライマリーSOCが「感染症および寄生虫症」であるPT
PT　萎縮性外陰腟炎、陰茎障害、陰部そう痒症、性器灼熱感、外陰腟そう痒症、性器びらん、陰茎紅斑、フルニエー壊疽、壊死性筋膜炎、真菌性壊死性筋膜炎、ブドウ球菌性壊死性筋膜炎、レンサ球菌性壊死性筋膜炎、壊死性軟部組織感染、筋膜炎、筋膜感染、会陰膿瘍、会陰壊死、会陰感染、会陰蜂巣炎、会陰手術、陰嚢膿瘍、陰嚢壊疽、外陰部膿瘍、女性外陰部蜂巣炎、男性外性器蜂巣炎、陰嚢蜂巣炎、陰茎壊疽、陰茎壊死、陰茎感染、陰茎手術、陰茎海綿体手術、陰茎膿瘍、陰茎血管再建手術、感染性陰嚢水瘤、陰嚢感染、陰嚢手術、外陰部手術、軟部組織壊死、軟部組織感染、軟部組織皮弁手術、軟部組織膿瘍に該当する事象

※5：HLT「尿路感染」に含まれるPTのうち、プライマリーSOCが「感染症および寄生虫症」であるPT
HLT「膀胱感染および炎症」、HLT「泌尿生殖器系感染および炎症ＮＥＣ」、HLT「腎感染および炎症（腎炎を除く）」及びHLT「尿道感染および炎症」に含まれるPTのうち、プライマリーSOCが「感染症および寄生虫症」であるPT
PT　敗血症、尿中白血球陽性、細菌検査陽性、真菌検査陽性、腎症候性出血熱に該当する事象

※6：PT　ケトアシドーシス、ケトン尿、ケトーシス、尿中ケトン体陽性、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、糖尿病性ケトーシス、血中ケトン体増加、血中ケトン体陽性、アシドーシス、アシドーシス性昏睡、代謝性アシドーシス、高クロール血性アシドーシス、アセトン血症、遊離脂肪酸増加に該当する事象

※7：PT　異常体重減少、体重減少、過少体重に該当する事象

※8：プライマリーSOCが「腎および尿路障害」であるPT
PT　尿中アルブミン陽性、尿中β２ミクログロブリン増加、β－Ｎアセチルグルコサミニダーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、尿中細胞、尿中結晶陽性、糸球体濾過率減少、尿中血陽性、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性、尿沈渣陽性、尿中亜硝酸塩陽性、尿中蛋白陽性、尿中アルブミン／クレアチニン比増加、尿中移行上皮細胞陽性、シスタチンＣ増加、尿中好酸球陽性、腎機能検査異常、尿沈渣異常、尿中シュウ酸塩増加、尿円柱陽性、尿潜血陽性に該当する事象

※9：HLGT「骨折」に含まれるPTのうち、プライマリーSOCが「障害、中毒および処置合併症」又は「筋骨格系および結合組織障害」であるPT

※10：プライマリーSOCが「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）」であるPT

※11：SMQ　心筋梗塞、その他の虚血性心疾患、洞結節機能障害、伝導障害、非特異的徐脈性不整脈用語、上室性頻脈性不整脈、心室性頻脈性不整脈、非特異的頻脈性不整脈用語、非特異的不整脈用語、不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状、先天性および新生児不整脈、心不全、虚血性中枢神経系血管障害、出血性中枢神経系血管障害、中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態に包含されるPT

※12：PT　足切断、足指切断、肢切断、下肢切断、切断、股関節離断術、踵骨切除、中足骨切除、動脈硬化性壊疽、電気ショック様感覚、自然切断、治癒不良、四肢膿瘍、皮下組織膿瘍、骨膿瘍、創部膿瘍、骨膜下膿瘍、壊疽、糖尿病性壊疽、感染性皮膚潰瘍、骨髄炎、ブドウ球菌性骨髄炎、急性骨髄炎、慢性骨髄炎、サルモネラ菌性骨髄炎、細菌性骨髄炎、真菌性骨髄炎、糖尿病性足感染、蜂巣炎、壊疽性蜂巣炎、ブドウ球菌性蜂巣炎、レンサ球菌性蜂巣炎、腸球菌性蜂巣炎、創傷感染、術後創感染、細菌性創感染、真菌性創感染、ブドウ球菌性創感染、シュードモナス性創感染、膿創、限局性感染、軟部組織感染、皮膚感染、熱傷部感染、創壊死、創離開、創傷、皮膚創傷、創合併症、末梢動脈再閉塞、末梢動脈再狭窄、脱水、血液量減少症、骨壊死、骨炎、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、自律神経ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー、感覚障害、錯感覚、灼熱感、感覚鈍麻、反射消失、皮膚潰瘍、神経障害性潰瘍、糖尿病性神経障害性潰瘍、血管炎性潰瘍、糖尿病性潰瘍、虚血性皮膚潰瘍、糖尿病性足病変、皮膚びらん、末梢動脈ステント挿入、末梢動脈バイパス、末梢動脈形成、末梢動脈内膜剥離術、動脈バイパス手術、動脈グラフト、動脈ステント挿入、動脈治療手技、創傷治療、乾性壊疽、四肢壊死、虚血性壊死、動脈狭窄、末梢動脈狭窄、動脈閉塞性疾患、末梢動脈閉塞性疾患、末梢動脈閉塞、腸骨動脈閉塞、末梢動脈血栓症、血栓症、動脈血栓症、糖尿病性血管障害、糖尿病性微小血管症、末梢循環不良、末梢性虚血、穿通性アテローム動脈硬化性潰瘍、動脈硬化症、間欠性跛行、血管障害、動脈障害、微小血管症、末梢血管障害、末梢冷感、虚血性四肢痛に該当する事象

別紙様式 13

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
1. 2015/5/15：米 FDA は、SGLT2 阻害剤（カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン）が、重篤なケトアシドーシスを引き起こすおそれがあるとして警告した。 2. 2015/12/4：米 FDA は、SGLT2 阻害剤（カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン）について、血液中の酸過剰及び重篤な尿路感染リスクをラベルの警告欄に追加した。また、医療専門家に対し、SGLT2 阻害剤を服用して疑わしい症状を呈した患者には、ケトアシドーシス及び尿路感染を評価するべきであると勧告した。 3. 2020/1/24：米 FDA は、SGLT2 阻害剤及びその配合剤について、ケトアシドーシス発現に関する警告及び予防措置について、ラベルを改訂した。	アメリカ	1. Drug Safety Communication: 05/15/2015【FDA】FDA MedWatch - SGLT2 inhibitors: Drug Safety Communication - FDA Warns Medicines May Result in a Serious Condition of Too Much Acid in the Blood 2. Drug Safety Communication: 12/04/2015【FDA】Labels to Include Warnings About Too Much Acid in the Blood and Serious Urinary Tract Infections 3.・Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) INVOKANA (NDA-204042) ・Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) INVOKAMET (NDA-204353) ・Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) INVOKAMET XR (NDA-205879) ・Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) GLYXAMBI (NDA-206073) ・Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) JARDIANCE (NDA-204629) ・Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) SEGLUROMET (NDA-209806) ・Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) STEGLATRO (NDA-209803) ・Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) STEGLUJAN (NDA-209805) ・Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) FARXIGA (NDA-202293) ・Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) QTERN (NDA-209091) ・Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) SYNJARDY (NDA-206111) ・Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) SYNJARDY	AG-15000261	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
		XR (NDA-208658) ・Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) XIGDUO XR (NDA-205649) ・Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) QTERNMET XR (NDA-210874)		
1. 2015/6/12：EMA-PRAC は、SGLT2 阻害剤に関し、糖尿病性ケトアシドーシス発症のリスクについてレビューを開始した。医学専門家に対し、糖尿病性ケトアシドーシスのリスク及びその管理方法を文書で通知する予定である。 2. 2015/6/16：独 BrArM は、SGLT2 阻害剤（カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン）治療下での糖尿病性ケトアシドーシスについて Artikel 20 de Verordnung 726/2004/EG に基づいた欧州リスク評価プロセスが開始されることを通知した。 3. 2015/6/16：仏 ANSM は、EMA-PRAC の 6 月会合で、SGLT2 阻害剤及び metformin との配合剤におけるリスク／ベネフィット比への糖尿病性ケトアシドーシスリスクの影響について評価を開始したと情報を提供した。 4. 2015/7/10：独 BrArM は、EMA と協議の上、医療専門家に対し SGLT2 阻害剤及び metformin との配合剤について糖尿病性ケトアシドーシスのリスク情報を提供した。 5. 2016/2/12：EMA-PRAC は、糖尿病性ケトアシドーシスのリスクを最小限に抑えるため、糖尿病性ケトアシドーシスが疑われる場合や、外科手術等の場合は SGLT2 阻害剤の治療を中止すべきであると勧告した。 PRAC は、SGLT2 阻害剤が 1 型糖尿病治療の適応を取得	1.5.8. 欧州連合 2.4.6. ドイツ 3.7. フランス	1. Review of diabetes medicines called SGLT2 inhibitors started EMA/390062/2015 2. SGLT2-Hemmer: Einleitung eines europaischen Risikobewertungsverfahrens zur Untersuchung diabetischer Ketoazidosen (http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/sglt2-hemmer.html) 3. Demarrage par le PRAC de l' evaluation de l' impact du risque d' acidocetose diabetique sur le rapport benefice/risque des SGLT2 - Point d' information (http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Demarrage-par-le-PRAC-de-l-evaluation-de-l-impact-du-risque-d-acidocetose-diabetique-sur-le-rapport-benefice-risque-des-SGLT2-Point-d-information) 4. Informationsbrief zu SGLT2-Inhibitoren: Risiko einer diabetischen Ketoazidose (http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2015/info-sglt2.html) 5. SGLT2 inhibitors: PRAC makes recommendations to minimise risk of diabetic ketoacidosis (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors__20/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500201886.pdf) 6. SGLT2-Hemmer: Empfehlung des PRAC zur Minimierung des Risikos von diabetischen Ketoazidosen, insbesondere von atypischen Fallen (http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmak	G-15000338	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
していないことを再注意喚起した。 6. 2016/2/15：独 BrArM は、EMA-PRAC の糖尿病性ケトアシドーシスのリスクを最小化するための勧告及び勧告内容の通知を出した。 7. 2016/2/16：仏 ANSM は、独 BrArM と同様の通知を出した。 8. 2016/5/18：EMA は、PRAC の勧告を支持し、製品情報の改訂を勧告した。		ovigilanz/DE/RV_STP/s-z/sglt2-hemmer2.html) 7. Le PRAC finalise les arbitrages concernant TYSABRI (natalizumab) et les medicaments contenant de la fusafungine - Point d' Information (http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Le-PRAC-finalise-les-arbitrages-concernant-TYSABRI-natalizumab-et-les-medicaments-contenant-de-la-fusafungine-Point-d-Information) 8. EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors__20/European_Commission_final_decision/WC500202393.pdf)		
1. 2015/6/22：カナダ Health Canada は、ダパグリフロジン及びカナグリフロジンとケトアシドーシスのリスクに関する安全性レビューを開始した。 2. 2016/5/16：カナダ Health Canada は、安全性レビューの結果、SGLT2 阻害剤は糖尿病性ケトアシドーシスの発現リスクを増加させる可能性があると結論付けた。また、糖尿病性ケトアシドーシスの症状に関する説明に関して、製品情報を改訂するよう勧告した。 3. 2018/2/8：カナダ Health Canada は、糖尿病性ケトアシドーシスを発現した患者における可逆性後白質脳症症候群（PRES）の潜在的リスクをレビューしたが、SGLT2 阻害剤の使用と PRES のリスクを関連付ける十分なエビデンスは見い出されなかった。安全性情報を引き続き	カナダ	1. Forxiga, Invokana: Health Canada begins safety review of diabetes drugs known as SGLT2 inhibitors and risk of ketoacidosis. (http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/53892a-eng.php) 2. Summary Safety Review - SGLT2 Inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) - Assessing the Risk of the Body Producing High Levels of Acids in the Blood (diabetic ketoacidosis) (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/sglt2-2-eng.php) 3. Summary Safety Review - SGLT2 inhibitors - Assessing the potential risk of a rare brain condition (posterior reversible encephalopathy syndrome) in patients who have developed high levels of acids in the blood (diabetic ketoacidosis)	G-15000364	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
モニターする予定とした。				
1. 2015/6/26：英国 MHRA は、SGLT2 阻害剤の重篤かつ致命的な糖尿病性ケトアシドーシス発症に関する調査を他の EU 規制当局と共に開始した。また、SGLT2 阻害剤は 1 型糖尿病治療には承認されていないことを注意喚起した。 2. 2016/4/18：英国 MHRA は、SGLT2 阻害剤の糖尿病性ケトアシドーシスのリスクに関するアドバイスを改訂した。	イギリス	1. SGLT2 inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin): risk of diabetic ketoacidosis. (https://www.gov.uk/drug-safety-update/sglt2-inhibitors-canagliflozin-dapagliflozin-empagliflozin-risk-of-diabetic-ketoacidosis) 2. SGLT2 inhibitors: updated advice on the risk of diabetic ketoacidosis (https://www.gov.uk/drug-safety-update/sglt2-inhibitors-updated-advice-on-the-risk-of-diabetic-ketoacidosis)	G-15000370	安全性
2015/7/9：ニュージーランド Medsafe は、SGLT2 阻害剤（ダパグリフロジン）のケトアシドーシスのリスクに関する重要な安全性情報を通知したことを公表した。また、1 型糖尿病治療薬には承認されていないことを再認識するよう通知した。	ニュージーランド	Forxiga (dapagliflozin): Risk of ketoacidosis. (https://www.medsafe.govt.nz/safety/DHCPLetters.asp)	7-15000417	安全性
1. 2015/8/13：豪 TGA は、SGLT2 阻害剤が処方されている患者で、重篤な糖尿病性ケトアシドーシス症例が報告されていることを消費者及び医療専門家に通知した。 2. 2018/7/18：豪 TGA は、SGLT2 阻害剤と糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）のリスクに引き続き、今回 SGLT2 阻害剤の DKA リスクと外科手術に関して、消費者及び医療専門家に通知した。	オーストラリア	1. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors - used to treat type 2 diabetes: Safety advisory - risk of diabetic ketoacidosis (https://www.tga.gov.au/alert/sodium-glucose-co-transporter-2-inhibitors-used-treat-type-2-diabetes) 2. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: Safety advisory - diabetic ketoacidosis and surgical procedures (https://www.tga.gov.au/alert/sodium-glucose-co-transporter-2-inhibitors)	AG-15000558	安全性
1. 2015/9/10：米 FDA は、カナグリフロジンについて、骨折リスク増加に関し警告を強化し、新たに骨塩密度減少に関する情報を追加した。クラスラベリングとして、カナグリフロジン以外の SGLT2 阻害剤についてもラベル変更や試験の必要性を判断するため骨折リスクの評価を継続するとした。	1.アメリカ 2.3.4.カナダ	1.・Invokana and Invokamet (canagliflozin): Drug Safety Communication - New Information on Bone Fracture Risk and Decreased Bone Mineral Density [09/10/2015] (http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm461876.htm) ・FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates	G-15000641	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
2. 2015/11/23：カナダ Health Canada は、「Monthly Update to the List of New Safety Reviews」において SGLT2 阻害剤（ダパグリフロジン、カナグリフロジン、エンパグリフロジン）の「骨密度低下による骨折リスクの増加」について記載した。 3. 2016/11/14：カナダ Health Canada は、安全性レビューより、骨関連の副作用とカナグリフロジン使用に関連を見いだし、カナグリフロジンの安全性情報を改訂した。 4. 2017/8/31：カナダ Health Canada は、カナグリフロジンについてカナダの製品モノグラフの警告、使用上の注意及び副作用の項目に骨折と骨塩密度低下のリスクを追記した。		on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density [09/10/2015] (http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM461790.pdf) 2. Monthly Update to the List of New Safety Reviews [11/23/2015] (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/new-nouveaux-eng.php) 3. Summary Safety Review - SGLT2 Inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) - Assessing the Potential Risk of Bone-Related Side Effects (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/sglt2-3-eng.php) 4. Health Product InfoWatch - August 2017 -Product Monograph Updates (https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-august-2017/hpiw-ivps_2017-08-eng.pdf)		
2015/10/16：カナダ Health Canada は、SGLT2 阻害剤（カナグリフロジン、ダパグリフロジン）の急性腎不全の潜在リスクに関する安全性評価結果を公表した。その中で、今後、両薬剤の添付文書に急性腎不全のリスクに関する情報を追加する予定とした。	カナダ	Summary Safety Review - Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors INVOKANA (canagliflozin) and FORXIGA (dapagliflozin) - Evaluation of a Potential Risk of Acute Kidney Injury (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/sglt2-eng.php)	7-15000769	安全性
2015/12/4：米 FDA は、SGLT2 阻害剤による重篤な尿路感染症のリスクをラベル「警告及び使用上の注意」に追加した。また、医療専門家に対し、SGLT2 阻害剤を服用して疑わしい症状を呈した患者には尿路感染症の診断を行うべきであると勧告した。	アメリカ	FDA MedWatch - SGLT2 Inhibitors: Drug Safety Communication - Labels to Include Warnings About Too Much Acid in the Blood and Serious Urinary Tract Infections	7-15000922	安全性
シンガポール HSA は、SGLT2 阻害剤（カナグリフロジン、ダパグリフロジン）の使用による	シンガポール	WHO Pharmaceuticals Newsletter (2016, No.4)	7-16000637	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
重篤な糖尿病性ケトアシドーシスのリスク最小化に関する勧告について医療専門家に対し注意喚起した。				
1. 2017/2/10：EMA-PRAC は、カナグリフロジン以外の SGLT2 阻害剤（ダパグリフロジン、エンパグリフロジン）の処方情報にも下肢（主に足指）切断のリスクに関する警告を含めるべきであり、定期的かつ予防的な足のケアの重要性を強調するように勧告した。 2. 2017/2/10：独 BrArM は、下肢切断のリスクに関する EMA-PRCA の勧告について情報提供した。 3. 2017/2/24：EMA は、SGLT2 阻害剤の下肢（主に足指）切断の潜在的リスクの増加に関し、製品概要（SmPC）及び添付文書が改訂されることなどを通知した。 4. 2017/3/22：英国 MHRA は、SGLT2 阻害剤の下肢（主に足指）切断リスクの増加について、患者へ定期的かつ予防的な足ケアと十分な水分補給の重要性などについてアドバイスするよう、医療専門家へのアドバイスを更新した。 5. 2017/4/20：EMA は SGLT2 阻害剤の製品概要（SmPC）及び添付文書の改訂に係る措置を決定し、Annex I-III、Annex IV、assesment report を公開した。 6. 2017/5/8：独 BrArM は、下肢切断に関する PRAC の勧告、CHMP の承認条件について公開した。 7. 2017/5/16：米 FDA は、大規模臨床試験 2 試験からカナグリフロジンが下肢切断及び足切断のリスクを増加させると結論付け、ラベルに本リスクに関して新しい警告	1.3.5. 欧州連合 2.6. ドイツ 4. イギリス 7.8.9. アメリカ	1. PRAC concludes that diabetes medicine canagliflozin may contribute to risk of toe amputation (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500221431.pdf) 2. SGLT2-Inhibitoren (vormals Canagliflozin): Moglicherweise erhohtes Risiko fur Amputationen der unteren Extremitaten (http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/sglt2-hemmer-canagliflozin.html) 3. ・SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500222187.pdf) ・Amendments to relevant sections of the summary of product characteristics and package leaflet (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500222186.pdf) 4. SGLT2 inhibitors: updated advice on increased risk of lower-limb amputation (mainly toes) (https://www.gov.uk/drug-safety-update/sglt2-inhibitors-updated-advice-on-increased-risk-of-lower-limb-amputation-mainly-toes)	G-16001252	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
（枠囲み警告を含む）を追加することを要請した。 8. 2017/7/25：米 FDA は、カナグリフロジンの製品ラベルが改訂され、医療専門家及び患者が approval letters 及び最新の処方情報にアクセス可能となったことを公表した。また、カナグリフロジン製品の安全性に関する表示変更（SLC）を公開した。 9. 2017/7/26：米 FDA は、カナグリフロジン製品の Medication Guides を新たに公開した。		5.・SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/European_Commission_final_decision/WC500227101.pdf) ・Annex IV (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/European_Commission_final_decision/WC500227103.pdf) ・PRAC assessment report (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/European_Commission_final_decision/WC500227102.pdf) ・Annex I-III（canagliflozin） (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/European_Commission_final_decision/WC500227132.pdf) ・Annex I-III（empagliflozin） (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/European_Commission_final_decision/WC500227129.pdf) ・Annex I-III（dapagliflozin） (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/European_Commission_final_decision/WC500227135.pdf) 6. SGLT2-Inhibitoren (vormals Canagliflozin): Moglicherweise erhohtes Risiko fur Amputationen der unteren Extremitaten (https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/sglt2-hemmer-canagliflozin.html;jsessionid=D		

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
		95CC200D8B2D7821E73E3A0C4F840DD.1_cid354) 7. Canagliflozin (Invokana, Invokamet): Drug Safety Communication - Increased Risk of Leg and Foot Amputations (https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm558605.htm) 8.・FDA Drug Safety Communication: FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR) (https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm) ・Drug Safety Labeling Changes (SLC): INVOKAMET, INVOKAMET XR, INVOKANA, XTANDI (https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=71) 9. Medication Guides: Invokamet, Invokamet XR, Invokana (https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm085729.htm)		
2018/1：チリ Instituto de Salud Publica de Chile は、SGLT2 阻害剤（カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン）を含む医薬品について、下肢の非外傷性切断、糖尿病性ケトアシドーシス及び急性腎不全の症例を反映するため、Safety information brochures を改訂した。	チリ	WHO Pharmaceuticals Newsletter (2018, No.1)	AG-17500200	安全性
2018/7/20：カナダ Health Canada は、入手可能な情報のレビューにより、SGLT2 阻害剤の使用と急性膵炎のリスクとの間に関連の可能性があると結論付けた。本リスクについて、本リスクについて医療専門家及び患者に情報提供するため、製品安全性情報の改訂について製造業者と協力していることな	カナダ	Summary Safety Review - SGLT2 inhibitors (canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin) - Assessing the potential risk of inflammation of the pancreas (acute and chronic pancreatitis) - Health Canada [2018-07-20] (https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00204)	AG-18500128	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
どについて記載した。				
1. 2018/8/29：米 FDA は、SGLT2 阻害剤によるフルニエ壊疽のリスクを警告した。 2. 2018/10/26：米 FDA は、SGLT2 阻害剤の単剤及び配合剤の添付文書に当該リスクを追加し改訂した。	アメリカ	1.・SGLT2(sodium-glucose cotransporter-2) Inhibitors for Diabetes: Drug Safety Communication - Regarding Rare Occurrences of a Serious Infection of the Genital Area［08/29/2018］ ・Drug Safety Communications - FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes［08/29/2018］ 2.・Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC)／INVOKANA(NDA-204042)10_26_2018 (SUPPL-31) ・Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC)／JARDIANCE (NDA-204629)10_26_2018 (SUPPL-18) ・Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC)／FARXIGA (NDA-202293)10_26_2018 (SUPPL-17) ・Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC)／STEGLATRO (NDA-209803)10_26_2018 (SUPPL-1)	AG-18500170	安全性
1. 2019/1/7：EU-PRAC は、SGLT2 阻害剤の製品概要（SmPC）及びパッケージリーフレットへフルニエ壊疽に関する注意喚起を記載するよう改訂指示した。 2. 2019/1/21：ドイツの SGLT2 阻害剤の販売承認取得者は、独 BfArM 及び EMA と協議し、フルニエ壊疽のリスクについて医療関係者に情報提供した。 3. 2019/2/18：イギリスで承認されている全ての SGLT2 阻害剤の製品情報に、フルニエ壊疽に関する警告が追加されることについての情報が提	1.欧州連合 2.ドイツ 3.イギリス	1. PRAC-recommendations - signals-adopted-26-29-Nov-2018 2. Risiko einer Fournier Gangrän bei der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren 21-JAN-2019 3. Direct Healthcare Professional Communication_SGLT2-Risk of Fourniers gangrene (21-Jan-2019)	AG-18500481	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
供された。				
1. フィリピン FDA は、SGLT2 阻害剤の MAH に対し、フルニエ壊疽のリスクを追記するよう、添付文書の改訂を指示した。 2. シンガポール HSA は、同様にフルニエ壊疽のリスクを警告するため SGLT2 阻害剤の添付文書の改訂の実施を発表した。 3. エジプト EPVC は、SGLT2 阻害剤の製品情報がフルニエ壊疽の危険性について警告を含むように改訂することを発表した。	1.フィリピン 2.シンガポール 3.エジプト	1. FDA Advisory No 2019-169_Safety Information_SGLT2 inhibitors and risk of Fournier's gangrene 2. WHO Pharmaceuticals NEWSLETTER 2019 No.3 3. WHO Pharmaceuticals NEWSLETTER 2019 No.4	AG-19100553	安全性
1. 2019/8/29 : 本邦での改訂を反映したルセオグリフロジンの CCDS 改訂に基づき、タイ FDA にルセオグリフロジンの製品概要（SmPC）の改訂を申請し、2019 年 8 月 29 日付にてタイ FDA が改訂を承認した。フルニエ壊疽に関する注事項及びケトアシドーシスに関する患者向け指示等について追加した。 2. 2019/10/29：本邦での改訂を反映したルセオグリフロジンの CCDS 改訂に基づき、マレーシア NPRA にルセオグリフロジンの製品概要（SmPC）の改訂を申請し、2019 年 10 月 29 日付にてマレーシア NPRA が改訂を承認した。追記内容はタイと同様であった。	1.タイ 2.マレーシア	1.・Approval of Lusefi PI change_29 Aug 2019 ・Lusefi spc latest approved_29 Aug 2019 ・Lusefi TH PI latest approved_29 Aug 2019 2. M2Y ver.2_Lusefi Package insert	AG-19100926	安全性
1. 2019/9/30：EU-PRAC は、外科手術中のケトン体のモニタリングを推奨するよう製品情報（SmPC）を改訂するよう勧告した。 2. 2019/12 : アイルランド HPRA は、EU-PRAC の勧告に基づき、SGLT2 阻害剤について、外科的処置又は急性の重篤な病気のために入院してい	1.欧州連合 2.アイルランド 3.イギリス	1. prac-recommendations-signals-adopted-2-5-september-prac-meeting 2.・WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1 2020 ・hpra-drug-safety-newsletter-edition-95 3. SGLT2 inhibitors_monitor ketones in blood during treatment interruption for surgical procedures or acute	AG-19100935	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA識別番号	種類
る患者のケトアシドーシスの評価方法について製品情報（SmPC）に追加し更新することを発表した。 3. 2020/3：イギリス MHRA は、EU-PRAC の勧告に基づき、アイルランドと同様の措置を行った。		serious medical illness - GOV.UK		
2022/2/15：豪 TGA は、SGLT2 阻害剤の 1 型糖尿病への使用による糖尿病性ケトアシドーシスリスクに関して再注意喚起した。	オーストラリア	Medicines Safety Update_SGLT2 inhibitors approved for T2DM only	AG-21001547	安全性

別紙様式 14

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
SGLT2 阻害剤（ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン）服用患者において、膀胱癌の症例数が不均衡に多いことが認められた。各 SGLT2 阻害剤の独立した分析でも有意な関連性が示され、クラスエフェクトが示唆された。	Montserrat Garcia, et al., SGLT2 Inhibitors and Bladder Cancer: Analysis of Cases Reported in the European Pharmacovigilance Database. The Journal of Clinical Pharmacology. 2021; 61(2): 187-192.	AF-20000746-01	安全性

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　　高齢者における特定使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1266	
副作用等の発現症例数	170	
副作用等の発現割合	13.43%	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例数（発現割合）**	
感染症および寄生虫症	31	(2.45%)
虫垂炎	1	(0.08%)
蜂巣炎	2	(0.16%)
膀胱炎	14	(1.11%)
胃腸炎	1	(0.08%)
肺炎	1	(0.08%)
急性腎盂腎炎	1	(0.08%)
股部白癬	1	(0.08%)
尿道炎	1	(0.08%)
尿路感染	5	(0.39%)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.08%)
性器感染	1	(0.08%)
真菌性尿路感染	1	(0.08%)
ダニ皮膚炎	1	(0.08%)
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）	1	(0.08%)
遠隔転移を伴う膵癌	1	(0.08%)
代謝および栄養障害	20	(1.58%)
脱水	10	(0.79%)
糖尿病	1	(0.08%)
高コレステロール血症	1	(0.08%)
低血糖	4	(0.32%)
低カリウム血症	2	(0.16%)
低リン血症	1	(0.08%)
ケトーシス	1	(0.08%)
食欲減退	1	(0.08%)
精神障害	1	(0.08%)
悪夢	1	(0.08%)
神経系障害	14	(1.11%)
脳梗塞	5	(0.39%)
浮動性めまい	5	(0.39%)
体位性めまい	2	(0.16%)
頭部不快感	1	(0.08%)
頭痛	1	(0.08%)
傾眠	1	(0.08%)
耳および迷路障害	1	(0.08%)
回転性めまい	1	(0.08%)
心臓障害	1	(0.08%)
急性心筋梗塞	1	(0.08%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.08%)
喘息	1	(0.08%)

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　　高齢者における特定使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1266	
副作用等の発現症例数	170	
副作用等の発現割合	13.43%	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例数（発現割合）**	
胃腸障害	15	(1.18%)
腹部不快感	2	(0.16%)
急性腹症	1	(0.08%)
便秘	6	(0.47%)
下痢	2	(0.16%)
腸炎	1	(0.08%)
硬便	1	(0.08%)
胃炎	1	(0.08%)
悪心	1	(0.08%)
嘔吐	1	(0.08%)
肝胆道系障害	1	(0.08%)
肝機能異常	1	(0.08%)
皮膚および皮下組織障害	29	(2.29%)
脱毛症	2	(0.16%)
湿疹	6	(0.47%)
紅斑	1	(0.08%)
丘疹	1	(0.08%)
点状出血	1	(0.08%)
痒疹	1	(0.08%)
そう痒症	10	(0.79%)
発疹	5	(0.39%)
そう痒性皮疹	2	(0.16%)
皮膚硬化症	1	(0.08%)
筋骨格系および結合組織障害	7	(0.55%)
関節痛	2	(0.16%)
筋痙縮	3	(0.24%)
筋力低下	1	(0.08%)
筋骨格系胸痛	1	(0.08%)
腎および尿路障害	26	(2.05%)
排尿困難	2	(0.16%)
夜間頻尿	3	(0.24%)
頻尿	16	(1.26%)
多尿	2	(0.16%)
尿道痛	1	(0.08%)
尿閉	1	(0.08%)
急性腎障害	1	(0.08%)
生殖系および乳房障害	10	(0.79%)
亀頭包皮炎	1	(0.08%)
陰茎痛	1	(0.08%)
陰部そう痒症	5	(0.39%)
外陰腟そう痒症	1	(0.08%)
外陰部湿疹	1	(0.08%)
陰嚢皮膚炎	1	(0.08%)

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　　高齢者における特定使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1266	
副作用等の発現症例数	170	
副作用等の発現割合	13.43%	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例数（発現割合）**	
一般・全身障害および投与部位の状態	19	(1.50%)
無力症	6	(0.47%)
活動性低下	1	(0.08%)
顔面浮腫	1	(0.08%)
倦怠感	4	(0.32%)
浮腫	1	(0.08%)
末梢性浮腫	1	(0.08%)
口渇	6	(0.47%)
臨床検査	16	(1.26%)
血中カリウム増加	2	(0.16%)
血圧低下	1	(0.08%)
血圧上昇	1	(0.08%)
血中トリグリセリド増加	1	(0.08%)
血中尿素増加	3	(0.24%)
血中尿酸増加	1	(0.08%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.08%)
グリコヘモグロビン増加	1	(0.08%)
ヘマトクリット増加	1	(0.08%)
ヘモグロビン増加	1	(0.08%)
体重減少	2	(0.16%)
尿中蛋白陽性	1	(0.08%)
血中ケトン体増加	1	(0.08%)
尿中ケトン体陽性	1	(0.08%)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.08%)
熱中症	1	(0.08%)

MedDRA/J version（24.1）

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　　長期使用に関する特定使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	12572	
副作用等の発現症例数	1306	
副作用等の発現割合	10.39%	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例数（発現割合）**	
感染症および寄生虫症	198	(1.57%)
カンジダ性亀頭炎	1	(0.01%)
気管支炎	1	(0.01%)
蜂巣炎	2	(0.02%)
膀胱炎	76	(0.60%)
憩室炎	1	(0.01%)
毛包炎	1	(0.01%)
胃腸炎	1	(0.01%)
性器カンジダ症	1	(0.01%)
陰部ヘルペス	1	(0.01%)
Ｂ型肝炎	1	(0.01%)
帯状疱疹	4	(0.03%)
インフルエンザ	2	(0.02%)
上咽頭炎	1	(0.01%)
咽頭炎	1	(0.01%)
誤嚥性肺炎	1	(0.01%)
腎盂腎炎	11	(0.09%)
急性腎盂腎炎	1	(0.01%)
敗血症	2	(0.02%)
股部白癬	2	(0.02%)
上気道感染	4	(0.03%)
尿道炎	13	(0.10%)
尿路感染	26	(0.21%)
腟感染	2	(0.02%)
外陰部膿瘍	1	(0.01%)
外陰部炎	2	(0.02%)
外陰部腟カンジダ症	33	(0.26%)
外陰腟炎	1	(0.01%)
性器感染	9	(0.07%)
真菌性尿路感染	2	(0.02%)
陰嚢膿瘍	1	(0.01%)
大腸菌性尿路感染	1	(0.01%)
細菌性性器感染	1	(0.01%)
真菌性性器感染	1	(0.01%)
陰茎感染	1	(0.01%)
感染性皮膚嚢腫	1	(0.01%)
陰部単純ヘルペス	1	(0.01%)
カンジダ感染	1	(0.01%)

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　　長期使用に関する特定使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	12572	
副作用等の発現症例数	1306	
副作用等の発現割合	10.39%	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例数（発現割合）**	
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）	21	(0.17%)
急性白血病	1	(0.01%)
膀胱癌	1	(0.01%)
子宮頚部癌	1	(0.01%)
結腸癌	2	(0.02%)
子宮内膜癌	1	(0.01%)
胃癌	2	(0.02%)
肝臓血管腫	1	(0.01%)
肺腺癌	1	(0.01%)
卵巣癌	1	(0.01%)
遠隔転移を伴う膵癌	2	(0.02%)
直腸癌	1	(0.01%)
腎癌	2	(0.02%)
遠隔転移を伴う結腸癌	1	(0.01%)
肺の悪性新生物	1	(0.01%)
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	1	(0.01%)
遠隔転移を伴う胃癌	1	(0.01%)
肝細胞癌	1	(0.01%)
血液およびリンパ系障害	11	(0.09%)
貧血	2	(0.02%)
鉄欠乏性貧血	4	(0.03%)
赤血球増加症	5	(0.04%)
免疫系障害	1	(0.01%)
季節性アレルギー	1	(0.01%)
内分泌障害	1	(0.01%)
副腎機能不全	1	(0.01%)
代謝および栄養障害	137	(1.09%)
アセトン血症	2	(0.02%)
脱水	36	(0.29%)
糖尿病	1	(0.01%)
糖尿病性ケトアシドーシス	2	(0.02%)
糖尿病性ケトーシス	1	(0.01%)
痛風	3	(0.02%)
高コレステロール血症	1	(0.01%)
高カリウム血症	3	(0.02%)
過食	1	(0.01%)
高トリグリセリド血症	2	(0.02%)
高尿酸血症	4	(0.03%)
低血糖	48	(0.38%)
低カリウム血症	3	(0.02%)
低ナトリウム血症	1	(0.01%)
低尿酸血症	1	(0.01%)
食欲亢進	3	(0.02%)
ケトーシス	12	(0.10%)
乳酸アシドーシス	1	(0.01%)
代謝性アシドーシス	1	(0.01%)

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　　長期使用に関する特定使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	12572	
副作用等の発現症例数	1306	
副作用等の発現割合	10.39%	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例数（発現割合）**	
代謝および栄養障害	137	(1.09%)
食物渇望	1	(0.01%)
脂質異常症	10	(0.08%)
栄養補給障害	1	(0.01%)
食欲減退	5	(0.04%)
高脂血症	2	(0.02%)
正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.01%)
精神障害	16	(0.13%)
感情障害	1	(0.01%)
不安	1	(0.01%)
双極１型障害	1	(0.01%)
うつ病	2	(0.02%)
遺尿	1	(0.01%)
初期不眠症	1	(0.01%)
不眠症	7	(0.06%)
統合失調症	1	(0.01%)
精神障害	1	(0.01%)
神経系障害	91	(0.72%)
脳幹梗塞	1	(0.01%)
小脳梗塞	1	(0.01%)
脳梗塞	20	(0.16%)
脳虚血	1	(0.01%)
脳血管発作	1	(0.01%)
アルツハイマー型認知症	2	(0.02%)
注意力障害	1	(0.01%)
浮動性めまい	28	(0.22%)
体位性めまい	5	(0.04%)
味覚不全	1	(0.01%)
塞栓性脳卒中	1	(0.01%)
顔面麻痺	1	(0.01%)
熱性痙攣	1	(0.01%)
頭部不快感	1	(0.01%)
頭痛	8	(0.06%)
感覚鈍麻	2	(0.02%)
意識消失	1	(0.01%)
坐骨神経痛	1	(0.01%)
傾眠	3	(0.02%)
失神	1	(0.01%)
一過性脳虚血発作	2	(0.02%)
振戦	1	(0.01%)
ラクナ梗塞	8	(0.06%)
顔面痙攣	1	(0.01%)
血栓性脳梗塞	2	(0.02%)

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　　長期使用に関する特定使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	12572	
副作用等の発現症例数	1306	
副作用等の発現割合	10.39%	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例数（発現割合）**	
眼障害	5	(0.04%)
一過性黒内障	1	(0.01%)
糖尿病網膜症	1	(0.01%)
網膜出血	1	(0.01%)
網膜静脈閉塞	1	(0.01%)
硝子体出血	1	(0.01%)
耳および迷路障害	6	(0.05%)
回転性めまい	6	(0.05%)
心臓障害	53	(0.42%)
急性心筋梗塞	15	(0.12%)
狭心症	6	(0.05%)
不安定狭心症	1	(0.01%)
不整脈	2	(0.02%)
心房細動	8	(0.06%)
房室ブロック	1	(0.01%)
心不全	1	(0.01%)
急性心不全	1	(0.01%)
うっ血性心不全	1	(0.01%)
心タンポナーデ	1	(0.01%)
冠動脈閉塞	1	(0.01%)
冠動脈狭窄	2	(0.02%)
心筋梗塞	12	(0.10%)
動悸	2	(0.02%)
洞性頻脈	1	(0.01%)
頻脈	1	(0.01%)
心室性期外収縮	1	(0.01%)
急性冠動脈症候群	1	(0.01%)
血管障害	18	(0.14%)
高血圧	11	(0.09%)
低血圧	3	(0.02%)
腸骨動脈狭窄	1	(0.01%)
末梢動脈閉塞	1	(0.01%)
ほてり	2	(0.02%)
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.01%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(0.05%)
咳嗽	1	(0.01%)
鼻出血	1	(0.01%)
胸水	1	(0.01%)
肺動脈血栓症	1	(0.01%)
肺塞栓症	1	(0.01%)
口腔咽頭不快感	1	(0.01%)

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　　長期使用に関する特定使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	12572	
副作用等の発現症例数	1306	
副作用等の発現割合	10.39%	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例数（発現割合）**	
胃腸障害	127	(1.01%)
腹部不快感	4	(0.03%)
腹部膨満	4	(0.03%)
腹痛	4	(0.03%)
下腹部痛	1	(0.01%)
上腹部痛	2	(0.02%)
慢性胃炎	1	(0.01%)
虚血性大腸炎	1	(0.01%)
便秘	47	(0.37%)
下痢	10	(0.08%)
腸憩室	1	(0.01%)
出血性腸憩室	1	(0.01%)
十二指腸潰瘍	2	(0.02%)
十二指腸炎	1	(0.01%)
消化不良	2	(0.02%)
嚥下障害	1	(0.01%)
鼓腸	1	(0.01%)
胃潰瘍	3	(0.02%)
出血性胃潰瘍	2	(0.02%)
胃炎	3	(0.02%)
びらん性胃炎	2	(0.02%)
胃食道逆流性疾患	16	(0.13%)
腸閉塞	1	(0.01%)
悪心	13	(0.10%)
口内炎	1	(0.01%)
嘔吐	6	(0.05%)
糖尿病性胃不全麻痺	1	(0.01%)
口の感覚鈍麻	1	(0.01%)
肝胆道系障害	22	(0.17%)
アルコール性肝疾患	1	(0.01%)
胆嚢炎	1	(0.01%)
急性胆嚢炎	1	(0.01%)
胆石症	1	(0.01%)
肝機能異常	17	(0.14%)
胆嚢壊死	1	(0.01%)
皮膚および皮下組織障害	97	(0.77%)
ざ瘡	1	(0.01%)
脱毛症	1	(0.01%)
水疱	1	(0.01%)
冷汗	1	(0.01%)
褥瘡性潰瘍	1	(0.01%)
皮膚炎	2	(0.02%)
ざ瘡様皮膚炎	1	(0.01%)
薬疹	1	(0.01%)
皮膚乾燥	1	(0.01%)
湿疹	16	(0.13%)
紅斑	2	(0.02%)

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　　長期使用に関する特定使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	12572	
副作用等の発現症例数	1306	
副作用等の発現割合	10.39%	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例数（発現割合）**	
皮膚および皮下組織障害	97	(0.77%)
多形紅斑	1	(0.01%)
掌蹠角皮症	1	(0.01%)
痒疹	1	(0.01%)
そう痒症	35	(0.28%)
発疹	16	(0.13%)
紅斑性皮疹	1	(0.01%)
そう痒性皮疹	9	(0.07%)
皮膚臭異常	1	(0.01%)
皮膚潰瘍	1	(0.01%)
蕁麻疹	5	(0.04%)
爪破損	1	(0.01%)
皮膚腫瘤	1	(0.01%)
筋骨格系および結合組織障害	23	(0.18%)
関節痛	3	(0.02%)
背部痛	1	(0.01%)
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.01%)
筋痙縮	9	(0.07%)
筋攣縮	1	(0.01%)
筋力低下	5	(0.04%)
変形性関節症	1	(0.01%)
閉経後骨粗鬆症	1	(0.01%)
リウマチ性多発筋痛	1	(0.01%)
筋緊張	1	(0.01%)
腎および尿路障害	176	(1.40%)
膀胱結石	2	(0.02%)
尿路結石	2	(0.02%)
出血性膀胱炎	1	(0.01%)
排尿困難	3	(0.02%)
血尿	1	(0.01%)
緊張性膀胱	3	(0.02%)
排尿異常	1	(0.01%)
腎結石症	1	(0.01%)
夜間頻尿	22	(0.17%)
頻尿	103	(0.82%)
多尿	10	(0.08%)
腎障害	2	(0.02%)
尿失禁	3	(0.02%)
尿閉	1	(0.01%)
糖尿病性腎症	2	(0.02%)
腎機能障害	16	(0.13%)
慢性腎臓病	4	(0.03%)
尿管結石症	1	(0.01%)

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　　長期使用に関する特定使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	12572	
副作用等の発現症例数	1306	
副作用等の発現割合	10.39%	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例数（発現割合）**	
生殖系および乳房障害	129	(1.03%)
亀頭包皮炎	10	(0.08%)
前立腺炎	2	(0.02%)
陰部そう痒症	103	(0.82%)
外陰腟不快感	4	(0.03%)
外陰腟そう痒症	5	(0.04%)
勃起不全	1	(0.01%)
外陰部びらん	2	(0.02%)
性器びらん	1	(0.01%)
外陰部湿疹	1	(0.01%)
外陰腟紅斑	1	(0.01%)
一般・全身障害および投与部位の状態	67	(0.53%)
胸部不快感	1	(0.01%)
胸痛	3	(0.02%)
死亡	6	(0.05%)
疲労	1	(0.01%)
冷感	1	(0.01%)
空腹	7	(0.06%)
倦怠感	19	(0.15%)
末梢性浮腫	3	(0.02%)
突然死	2	(0.02%)
口渇	26	(0.21%)
心臓死	1	(0.01%)
体調不良	1	(0.01%)
臨床検査	300	(2.39%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(0.03%)
尿中アルブミン陽性	1	(0.01%)
アミラーゼ増加	1	(0.01%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.01%)
血中カルシウム増加	2	(0.02%)
血中クロール減少	1	(0.01%)
血中クロール増加	1	(0.01%)
血中コレステロール異常	1	(0.01%)
血中コレステロール増加	3	(0.02%)
血中クレアチニン増加	17	(0.14%)
血中ブドウ糖減少	1	(0.01%)
血中ブドウ糖増加	1	(0.01%)
血中乳酸増加	1	(0.01%)
血中カリウム減少	2	(0.02%)
血中カリウム増加	9	(0.07%)
血圧低下	15	(0.12%)
拡張期血圧低下	3	(0.02%)
拡張期血圧上昇	3	(0.02%)
血圧上昇	17	(0.14%)
収縮期血圧低下	2	(0.02%)
収縮期血圧上昇	2	(0.02%)

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　　長期使用に関する特定使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	12572	
副作用等の発現症例数	1306	
副作用等の発現割合	10.39%	
副作用等の種類	**副作用等の種類別発現症例数（発現割合）**	
臨床検査	300	(2.39%)
血中ナトリウム増加	1	(0.01%)
血中トリグリセリド異常	1	(0.01%)
血中トリグリセリド増加	17	(0.14%)
血中尿素増加	7	(0.06%)
血中尿酸減少	2	(0.02%)
血中尿酸増加	7	(0.06%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1	(0.01%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	(0.03%)
糸球体濾過率減少	5	(0.04%)
グリコヘモグロビン増加	2	(0.02%)
ヘマトクリット増加	31	(0.25%)
ヘモグロビン減少	1	(0.01%)
ヘモグロビン増加	12	(0.10%)
リパーゼ増加	1	(0.01%)
肝機能検査異常	3	(0.02%)
低比重リポ蛋白異常	1	(0.01%)
低比重リポ蛋白増加	10	(0.08%)
血小板数減少	2	(0.02%)
赤血球数増加	1	(0.01%)
体重減少	10	(0.08%)
体重増加	1	(0.01%)
白血球数増加	1	(0.01%)
尿中白血球陽性	5	(0.04%)
尿比重増加	1	(0.01%)
尿中亜硝酸塩陽性	1	(0.01%)
尿中蛋白陽性	15	(0.12%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(0.01%)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	3	(0.02%)
血中ケトン体増加	23	(0.18%)
尿中ケトン体陽性	70	(0.56%)
細菌検査陽性	1	(0.01%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.01%)
尿量増加	6	(0.05%)
肝酵素上昇	16	(0.13%)
腎機能検査異常	6	(0.05%)
肝機能検査値上昇	5	(0.04%)
傷害、中毒および処置合併症	7	(0.06%)
脊椎圧迫骨折	1	(0.01%)
腰椎骨折	1	(0.01%)
挫傷	1	(0.01%)
熱中症	5	(0.04%)

MedDRA/J version（24.1）

別紙様式 15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　TS-071の2型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用長期投与）

*1：TS-071投与後に新たに発現した副作用等のみを集計する

	製造販売後調査等の状況	
投与群	T / T	P / T[*1] + T / T
安全性解析対象例数	159	223
副作用等の発現症例数	75	96
副作用等の発現割合	47.2%	43.0%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）	
心臓障害	1 (0.6%)	1 (0.4%)
ブリンツメタル狭心症	1 (0.6%)	1 (0.4%)
眼障害	1 (0.6%)	2 (0.9%)
糖尿病網膜症	1 (0.6%)	1 (0.4%)
硝子体浮遊物		1 (0.4%)
胃腸障害	7 (4.4%)	9 (4.0%)
便秘	5 (3.1%)	6 (2.7%)
硬便	1 (0.6%)	1 (0.4%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6%)	1 (0.4%)
軟便		1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.4%)	11 (4.9%)
空腹		1 (0.4%)
口渇	7 (4.4%)	10 (4.5%)
感染症および寄生虫症	13 (8.2%)	14 (6.3%)
膀胱炎	4 (2.5%)	4 (1.8%)
出血性腸憩室炎	1 (0.6%)	1 (0.4%)
陰部ヘルペス	1 (0.6%)	1 (0.4%)
皮下組織膿瘍	1 (0.6%)	1 (0.4%)
尿路感染	4 (2.5%)	4 (1.8%)
外陰部腟カンジダ症	4 (2.5%)	5 (2.2%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6%)	1 (0.4%)
熱中症	1 (0.6%)	1 (0.4%)
臨床検査	5 (3.1%)	6 (2.7%)
血中副甲状腺ホルモン増加		1 (0.4%)
前立腺特異性抗原増加	1 (0.6%)	1 (0.4%)
血中ケトン体増加	4 (2.5%)	4 (1.8%)
代謝および栄養障害	49 (30.8%)	63 (28.3%)
アセトン血症	2 (1.3%)	3 (1.3%)
脱水	1 (0.6%)	2 (0.9%)
低血糖	47 (29.6%)	59 (26.5%)
筋骨格系および結合組織障害		2 (0.9%)
背部痛		1 (0.4%)
筋痙縮		1 (0.4%)
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）	1 (0.6%)	1 (0.4%)
結腸癌	1 (0.6%)	1 (0.4%)
神経系障害	2 (1.3%)	4 (1.8%)
脳幹梗塞		1 (0.4%)
糖尿病性ニューロパチー		1 (0.4%)
感覚鈍麻	1 (0.6%)	1 (0.4%)
視神経炎	1 (0.6%)	1 (0.4%)
精神障害	1 (0.6%)	1 (0.4%)
うつ病	1 (0.6%)	1 (0.4%)
腎および尿路障害	16 (10.1%)	23 (10.3%)
夜間頻尿		1 (0.4%)
頻尿	16 (10.1%)	21 (9.4%)
尿失禁	1 (0.6%)	1 (0.4%)
自己免疫性腎炎		1 (0.4%)

別紙様式 15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　TS-071の2型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用長期投与）

*1：TS-071投与後に新たに発現した副作用等のみを集計する

	製造販売後調査等の状況	
投与群	T / T	P / T[*1] + T / T
安全性解析対象例数	159	223
副作用等の発現症例数	75	96
副作用等の発現割合	47.2%	43.0%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）	
生殖系および乳房障害	1 (0.6%)	2 (0.9%)
良性前立腺肥大症	1 (0.6%)	1 (0.4%)
陰部そう痒症		1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.9%)	4 (1.8%)
湿疹		1 (0.4%)
発疹	1 (0.6%)	1 (0.4%)
蕁麻疹	1 (0.6%)	1 (0.4%)
乾皮症	1 (0.6%)	1 (0.4%)

MedDRA/J version (19.0)

別紙様式 15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　TS-071の2型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用長期投与）_治療期Ｉ

	製造販売後調査等の状況	
投与群	Ｐ／Ｔ	Ｔ／Ｔ
安全性解析対象例数	74	159
副作用等の発現症例数	12	42
副作用等の発現割合	16.2%	26.4%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）	
胃腸障害	1 (1.4%)	4 (2.5%)
バレット食道	1 (1.4%)	
便秘		3 (1.9%)
硬便		1 (0.6%)
胃十二指腸潰瘍	1 (1.4%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4%)	6 (3.8%)
口渇	1 (1.4%)	6 (3.8%)
感染症および寄生虫症		7 (4.4%)
膀胱炎		1 (0.6%)
陰部ヘルペス		1 (0.6%)
皮下組織膿瘍		1 (0.6%)
尿路感染		2 (1.3%)
外陰部腟カンジダ症		4 (2.5%)
臨床検査	1 (1.4%)	1 (0.6%)
β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	1 (1.4%)	
血中ケトン体増加		1 (0.6%)
代謝および栄養障害	8 (10.8%)	30 (18.9%)
低血糖	7 (9.5%)	30 (18.9%)
無自覚性低血糖	1 (1.4%)	
神経系障害		1 (0.6%)
感覚鈍麻		1 (0.6%)
精神障害		1 (0.6%)
うつ病		1 (0.6%)
腎および尿路障害	2 (2.7%)	14 (8.8%)
頻尿	1 (1.4%)	14 (8.8%)
多尿	1 (1.4%)	
尿失禁		1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.4%)	1 (0.6%)
発疹	1 (1.4%)	
蕁麻疹		1 (0.6%)

MedDRA/J version (19.0)

別紙様式 15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　TS-071の2型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用長期投与）_治療期Ⅱ

	製造販売後調査等の状況	
投与群	P / T	T / T
安全性解析対象例数	64	156
副作用等の発現症例数	21	50
副作用等の発現割合	32.8%	32.1%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）	
心臓障害		1 (0.6%)
ブリンツメタル狭心症		1 (0.6%)
眼障害	1 (1.6%)	1 (0.6%)
糖尿病網膜症		1 (0.6%)
硝子体浮遊物	1 (1.6%)	
胃腸障害	2 (3.1%)	3 (1.9%)
便秘	1 (1.6%)	2 (1.3%)
胃食道逆流性疾患		1 (0.6%)
軟便	1 (1.6%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (6.3%)	1 (0.6%)
空腹	1 (1.6%)	
口渇	3 (4.7%)	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症	1 (1.6%)	8 (5.1%)
膀胱炎		3 (1.9%)
出血性腸憩室炎		1 (0.6%)
尿路感染		2 (1.3%)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.6%)	2 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症		1 (0.6%)
熱中症		1 (0.6%)
臨床検査	1 (1.6%)	4 (2.6%)
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (1.6%)	
前立腺特異性抗原増加		1 (0.6%)
血中ケトン体増加		3 (1.9%)
代謝および栄養障害	14 (21.9%)	32 (20.5%)
アセトン血症	1 (1.6%)	2 (1.3%)
脱水	1 (1.6%)	1 (0.6%)
低血糖	12 (18.8%)	30 (19.2%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.1%)	
背部痛	1 (1.6%)	
筋痙縮	1 (1.6%)	
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）		1 (0.6%)
結腸癌		1 (0.6%)
神経系障害	2 (3.1%)	1 (0.6%)
脳幹梗塞	1 (1.6%)	
糖尿病性ニューロパチー	1 (1.6%)	
視神経炎		1 (0.6%)
腎および尿路障害	7 (10.9%)	3 (1.9%)
夜間頻尿	1 (1.6%)	
頻尿	5 (7.8%)	3 (1.9%)
自己免疫性腎炎	1 (1.6%)	
生殖系および乳房障害	1 (1.6%)	1 (0.6%)
良性前立腺肥大症		1 (0.6%)
陰部そう痒症	1 (1.6%)	
皮膚および皮下組織障害	1 (1.6%)	2 (1.3%)
湿疹	1 (1.6%)	
発疹		1 (0.6%)
乾皮症		1 (0.6%)

MedDRA/J version (19.0)

別紙様式 15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　TS-071の2型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験（GLP-1受容体作動薬との併用長期投与）

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象例数	76
副作用等の発現症例数	21
副作用等の発現割合	27.6%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）
血液およびリンパ系障害	1 (1.3%)
鉄欠乏性貧血	1 (1.3%)
心臓障害	1 (1.3%)
急性心筋梗塞	1 (1.3%)
胃腸障害	4 (5.3%)
便秘	1 (1.3%)
下痢	1 (1.3%)
胃潰瘍	1 (1.3%)
歯周病	1 (1.3%)
嘔吐	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.9%)
口渇	3 (3.9%)
感染症および寄生虫症	3 (3.9%)
膀胱炎	1 (1.3%)
外陰部腟カンジダ症	2 (2.6%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.3%)
熱中症	1 (1.3%)
臨床検査	2 (2.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3%)
血中尿素増加	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	5 (6.6%)
低血糖	4 (5.3%)
無自覚性低血糖	1 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3%)
関節周囲炎	1 (1.3%)
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）	1 (1.3%)
髄膜腫	1 (1.3%)
消化管粘膜下腫瘍	1 (1.3%)
神経系障害	2 (2.6%)
脳幹梗塞	1 (1.3%)
頭蓋内動脈瘤	1 (1.3%)
腎および尿路障害	7 (9.2%)
頻尿	7 (9.2%)
生殖系および乳房障害	2 (2.6%)
良性前立腺肥大症	1 (1.3%)
前立腺炎	1 (1.3%)
陰部そう痒症	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.6%)
接触性皮膚炎	1 (1.3%)
発疹	1 (1.3%)

MedDRA/J version (19.0)

別紙様式 15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　TS-071の2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（CGMを用いた24時間血糖変動の検討）

	製造販売後調査等の状況	
投与群	TS-071群	プラセボ群
安全性解析対象例数	37	37
副作用等の発現症例数	4	1
副作用等の発現割合	10.8%	2.7%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）	
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.7%)	
異常感	1 (2.7%)	
感染症および寄生虫症		1 (2.7%)
膀胱炎		1 (2.7%)
臨床検査	3 (8.1%)	
白血球数増加	1 (2.7%)	
血中ケトン体増加	3 (8.1%)	

MedDRA/J version (17.1)