

選択的 SGLT2 阻害剤

2 型糖尿病治療剤，処方箋医薬品^注

ジャディアンス[®]錠 10mg

ジャディアンス[®]錠 25mg

Jardiance[®] Tablets 10mg・25mg

(エンパグリフロジン製剤)

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

安全性監視活動 副作用発現状況報告

(販売開始後 1 年間)

(2016 年 2 月 23 日現在)

謹啓

時下，先生方におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて，ジャディアンス[®]錠10mg・25mgは2型糖尿病を効能・効果とし，2015年2月24日より販売を開始し，8月23日の市販直後調査終了後も，引き続き自主的な安全性監視活動を販売開始1年後（2016年2月23日）まで実施いたしました。

市販直後調査並びに安全性監視活動実施期間中，先生方におかれましては多大なるご協力を賜り，厚く御礼を申し上げます。

この度，販売開始（2015年2月24日）から2016年2月23日までの1年間にご報告いただきました副作用をまとめ，最終報告書を作成いたしましたので，ご高覧いただけますと幸いです。

今後とも，適正使用のための情報収集に努める所存でございますので，引き続きご協力を賜りますよう，よろしくお願い申し上げます。

謹白

2016年5月

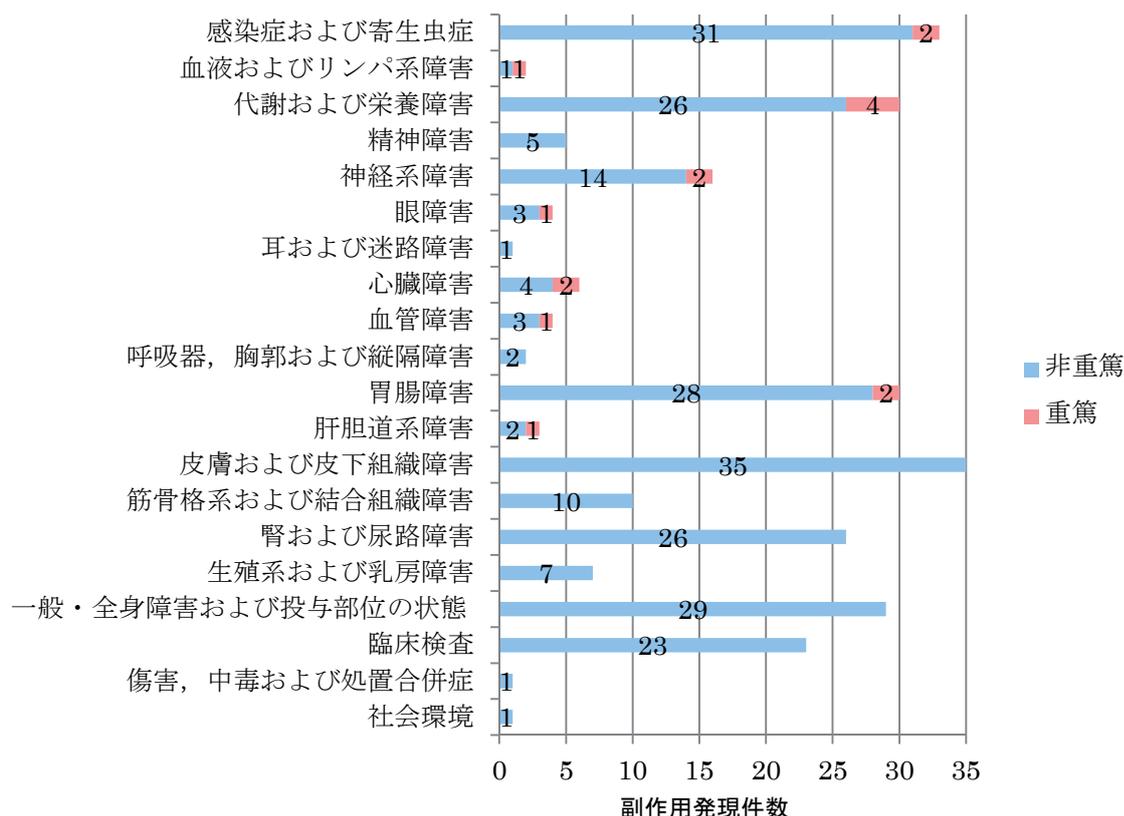
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

日本イーライリリー株式会社

販売開始後1年間の副作用の発現状況

販売開始から1年間に報告された副作用は197例268件であり、重篤な副作用は13例16件、非重篤な副作用は184例252件でした。

報告された268件の副作用の器官別大分類（MedDRA SOC）では、「皮膚および皮下組織障害」が35件と最も多く、次いで「感染症および寄生虫症」33件、「代謝および栄養障害」並びに「胃腸障害」が30件、「一般・全身障害および投与部位の状態」が29件、「腎および尿路障害」が26件でした。

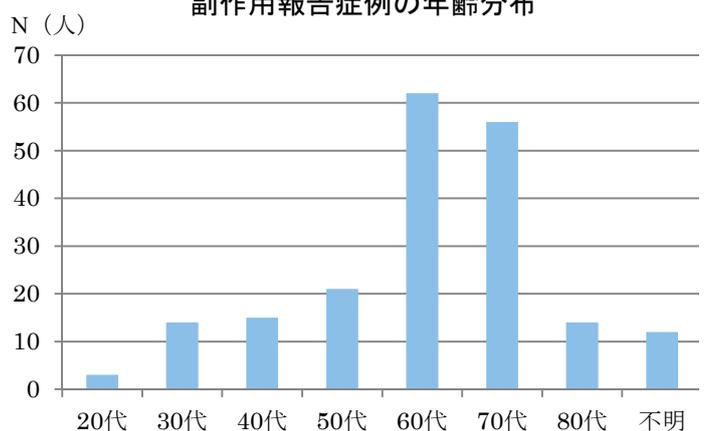


16件の重篤な副作用の内訳は、「脱水」（2件）、「糖尿病性ケトアシドーシス」、「ケトアシドーシス」、「小脳梗塞」、「脳幹梗塞」、「深部静脈血栓症」、「腎盂腎炎」、「加齢黄斑変性」、「ストレス心筋症」、「心筋梗塞」、「裂孔ヘルニア」、「胃腸出血」、「免疫性血小板減少性紫斑病」、「肝硬変」、「肺炎」（各1件）でした。

また、非重篤な副作用のうち3件以上報告された事象は、「頻尿（夜間頻尿9件を含む）」（20件）、「膀胱炎」（12件）、「便秘」（11件）、「発疹」（9件）、「低血糖」、「倦怠感」（各8件）、「脱水」、「浮動性めまい」（各7件）、「尿路感染」、「湿疹」、「そう痒症」、「陰部そう痒症」、「無力症」、「体重増加」（各6件）、「異常感」、「口渇」、「グリコヘモグロビン増加」（各5件）、「外陰部膣カンジダ症」、「食欲減退」、「下痢」、「体重減少」（各4件）、「コントロール不良の糖尿病」、「動悸」、「悪心」、「そう痒性皮膚疹」、「脱毛症」、「筋痙縮」、「背部痛」、「排尿困難」（各3件）でした（上記以外の非重篤副作用の報告件数はP10～P11の一覧をご確認ください）。

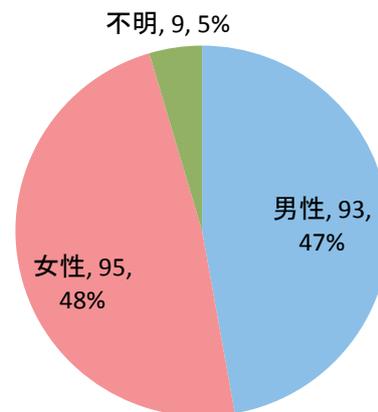
また、副作用が報告された症例の年齢分布、性別は以下にお示しするとおりでした。

副作用報告症例の年齢分布



(65歳未満：37.6%，65歳以上：56.3%，不明：6.1%)

副作用報告症例の性別



1 ケトン体増加，ケトアシドーシスについて

本剤投与後に「糖尿病性ケトアシドーシス」1件（重篤）、「ケトアシドーシス」1件（重篤）、「血中ケトン体増加」2件（非重篤），及び「尿中ケトン体陽性」1件（非重篤）が報告されました。

本剤投与後に報告された「糖尿病性ケトアシドーシス」及び「ケトアシドーシス」の重篤症例の概要をお示しします。「糖尿病性ケトアシドーシス」の症例は発現後の検査により内因性インスリン分泌能が低下している2型糖尿病患者であると判断されました。

性別	年齢	処方薬	1日投与量	処置	疾患名	疾患・区分	有害事象・PT名	発現までの日数	発現から転帰までの日数	転帰	重篤性	因果関係
男性	30歳代	ジャディアンス錠 メトホルミン塩酸塩	10mg 500mg	中止 中止	2型糖尿病 高血圧 脂質異常症 タバコ使用者 アルコール摂取	原疾患 合併症 合併症 合併症 合併症	糖尿病性ケトアシドーシス	3日	9日	回復	重篤(入院)	あり
							嘔吐	2日	—	未記載	重篤でない	あり
							倦怠感	2日	—	未記載	重篤でない	あり
							脱水	3日	—	未記載	重篤でない	あり
							前治療薬：不明 本剤投与開始時 随時血糖：789 mg/dL，HbA1c：14%以上 発現時 総ケトン体：16,047 μmol/L，アセト酢酸：4,272 μmol/L 発現後 血中Cペプチド：0.3 ng/mL，総ケトン体：98 μmol/L 処置 生食補液＋ヒューマリンRの経静脈持続投与					
男性	20歳代	ジャディアンス錠 ロスバスタチンカルシウム フェブキソスタット	10mg 2.5mg 10mg	中止 中止 中止	2型糖尿病 脂質異常症 高尿酸血症	原疾患 合併症 合併症	ケトアシドーシス	7日	4日	回復	重篤	あり
							低カルシウム血症	8日	3日	回復	重篤でない	あり
							脱水	7日	1日	回復	重篤	あり
							食欲減退	4日	5日	回復	重篤でない	あり
本剤投与開始前 血糖値：700 mg/dL以上 発現時 血糖値：200 mg/dL 台，pH 6.9 処置 大量補液，透析(3日間)												

本剤投与後に、典型的な糖尿病性ケトアシドーシスの症状を伴わないケトアシドーシスが発現することがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。以下に、当該事象に関連する本剤の添付文書での記載の抜粋をお示しします。

【使用上の注意】、重要な基本的注意 (9) (抜粋)

本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトosisがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。

- (1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
- (3) 患者に対し、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。

2 低血糖について

本剤投与後に「低血糖」8例8件（非重篤）が報告されました。8例中7例においては、他の糖尿病治療薬（インスリン製剤、 α -グルコシターゼ阻害剤、速効型インスリン分泌促進薬、チアゾリン誘導体、DPP-4阻害剤、ビグアナイド剤）が併用されていました。

本剤と他の糖尿病用薬との併用においては、低血糖のリスクが増加するおそれがありますので十分に注意してください。

他の糖尿病治療薬との併用に関しましては、『SGLT2 阻害剤の適正使用に関する Recommendation』*で以下の記載がございますのでご参照ください。

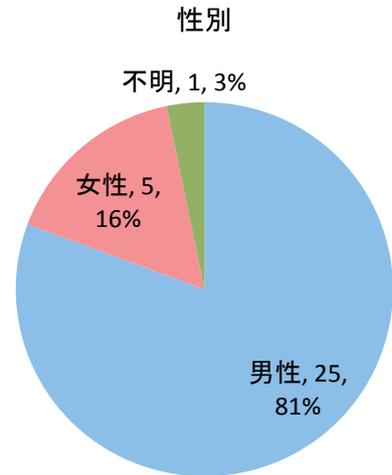
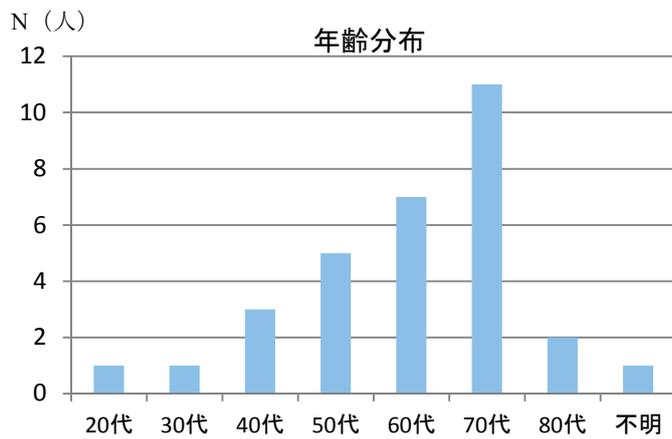
Recommendation (抜粋) :

1. インスリンや SU 薬等のインスリン分泌促進薬と併用する場合には、低血糖に十分留意して、それらの用量を減じる（方法については下記参照）。患者にも低血糖に関する教育を十分行うこと。
 - ・グリメピリド 2mg/日を超えて使用している患者は 2mg/日以下に減じる
 - ・グリベンクラミド 1.25mg/日を超えて使用している患者は 1.25mg/日以下に減じる
 - ・グリクラジド 40mg/日を超えて使用している患者は 40mg/日以下に減じる

※ 社団法人日本糖尿病学会「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会」より発出（策定：2014年6月13日、改訂：2016年5月12日）

3 頻尿・多尿、体液量減少、血栓・塞栓症に関連する事象について

本剤投与後に頻尿・多尿、体液量減少、血栓・塞栓症に関連する事象が31例32件報告されました。年齢分布、性別は以下にお示しするとおりでした。



本剤投与後に「頻尿」11例11件（すべて非重篤）、「夜間頻尿」9例9件（すべて非重篤）、「脱水」8例8件（重篤：2例2件，非重篤：6例6件）、「多尿」1例1件（非重篤）が報告されています。また、重篤な「小脳梗塞」，「脳幹梗塞」，「深部静脈血栓症」を発現した症例がそれぞれ1例1件報告されています。

本剤投与後に報告された，重篤な「脱水」，「小脳梗塞」，「脳幹梗塞」あるいは「深部静脈血栓症」を発現した4症例の概要をお示します。他の「脱水」1症例については第1項の掲載症例をご参照ください。

性別	年齢	処方薬	1日投与量	処置	疾患名	疾患・区分	有害事象・PT名	発現までの日数	発現から転帰までの日数	転帰	重篤性	因果関係
男性	70歳代	ジャディアンス錠 シタグリプチン塩酸塩水和物	10mg 50mg	中止 継続	2型糖尿病	原疾患	脱水 裂孔ヘルニア	36日 28日	20日 32日	回復 回復	重篤 重篤	あり あり
女性	70歳代	ジャディアンス錠 トラゼンタ グリメピリド ミグリトール アムロジピンベシル酸塩 アムロジピンベシル酸塩 ラベプラゾールナトリウム 酸化マグネシウム	10mg 5mg 2mg 150mg 5mg 5mg 10mg 330mg	中止 継続 継続 継続 不明 継続 継続 継続	2型糖尿病 肝機能異常 高血圧 高脂血症 胃食道逆流性疾患 便秘 元タバコ使用者	原疾患 合併症 合併症 合併症 合併症 合併症 既往症	小脳梗塞	10日	未記載	不明	重篤(入院)	あり
男性	50歳代	ジャディアンス錠 オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピン	10mg 1DF	中止 中止	2型糖尿病 高血圧 脂質異常症 糖尿病性腎症	原疾患 合併症 合併症 合併症	脳幹梗塞	28日	未記載	後遺症	重篤(入院)	あり
発現時：右半身の温痛覚の低下，歩行障害，浮動性めまいを認めた。精査加療目的のため入院。脳MRIの結果，左延髄背側梗塞を認めた。 加療：エダラボン，バイアスピリン												
男性	60歳代	ジャディアンス錠 ビルシカイニド塩酸塩水和物 ジゴキシシン クロチアゼパム スルピリド ロスバスタチンカルシウム ベンフォチアミン・B6・B12 配合剤 レボカルニチン塩化物	10mg 50mg 0.125mg 5mg 50mg 5mg 3DF 900mg	継続 継続 継続 継続 継続 継続 継続 継続	2型糖尿病 狭心症 高血圧 高脂血症 不整脈 深部静脈血栓症 不眠症 肥満	原疾患 合併症 合併症 合併症 合併症 合併症 合併症	性器感染 深部静脈血栓症	2日 4日	7日 30日	回復 回復	重篤でない 重篤	あり あり

本剤投与中は適度な水分補給を行うよう指導し，十分な観察を行ってください。

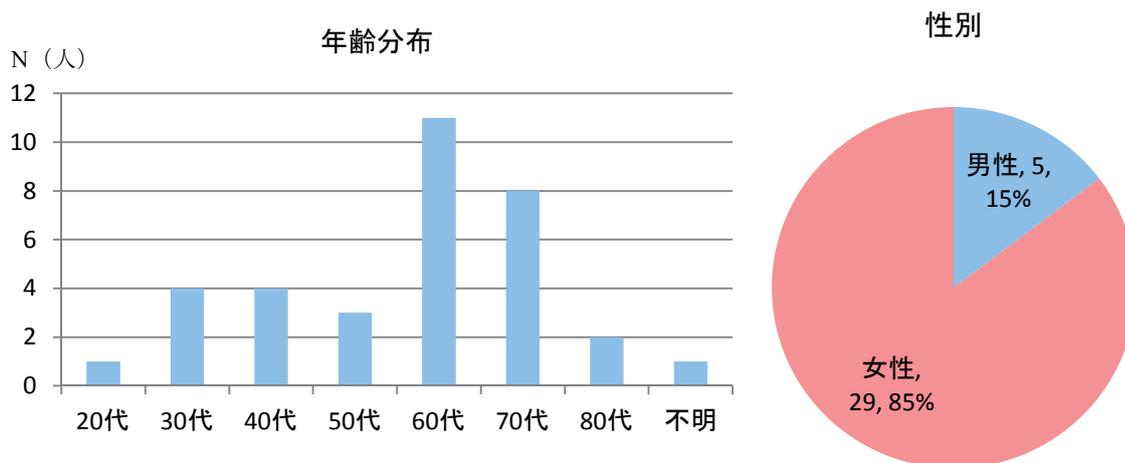
また，他のSGLT2阻害剤において，脱水に引き続き「脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の体液量減

少に関連する事象」を発現した例が報告されております*ので、十分ご注意ください。頻尿，多尿，口渴，血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には，休薬や補液等の適切な処置を行ってください。

※ 2項で記載した『SGLT2阻害剤の適正使用に関するRecommendation』より引用

4 尿路感染，性器感染について

本剤投与後に尿路感染，性器感染に関連する事象が34例38件報告されました。年齢分布，性別は以下にお示しするとおりでした。



「膀胱炎」11例12件，「尿路感染」，「陰部そう痒症」各6例6件，「外陰部膺カンジダ症」4例4件，「膺感染」2例2件，「細菌性膺症」1例2件（いずれも非重篤），「腎盂腎炎」1例1件（重篤）などが報告されています。本剤投与後に報告された「腎盂腎炎」の重篤1症例の概要をお示します。

性別	年齢	処方薬	1日投与量	処置	疾患名	疾患・区分	有害事象・PT名	発現までの日数	発現から転帰までの日数	転帰	重篤性	因果関係
男性	40歳代	ジャディアンス錠 シタグリブチン塩酸塩水和物	10mg —	中止 継続	糖尿病 尿路感染	原疾患 既往症	腎盂腎炎	27日	—	軽快	重篤(入院)	あり

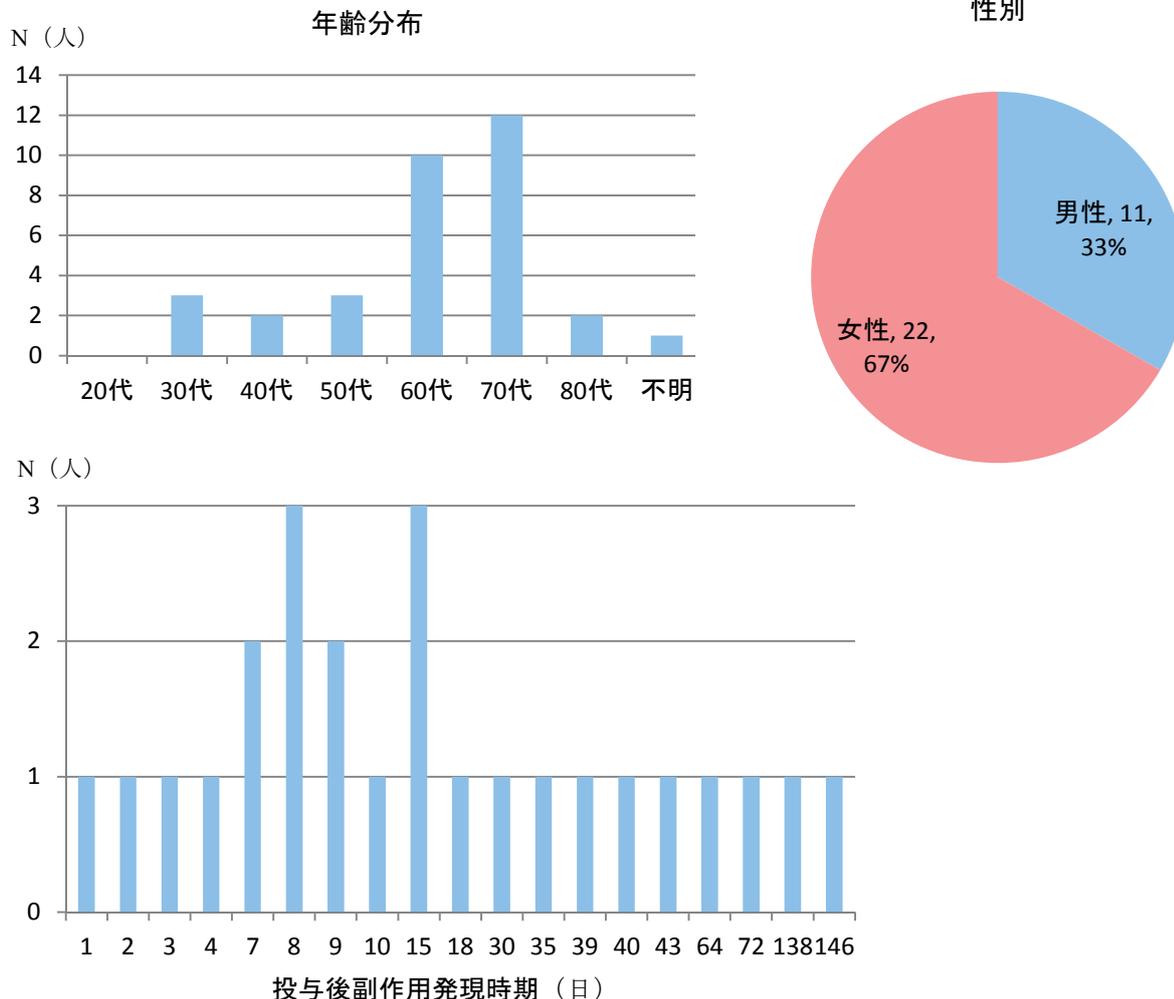
他のSGLT2阻害剤において，尿路感染を起こし，腎盂腎炎，敗血症（敗血症性ショックを含む）等の重篤な感染に至った例が報告されていますので，本剤投与後は十分な観察を行ってください。また，本剤の使用に際して，患者に尿路感染及び性器感染の症状並びにその対処方法についてご説明ください。

5 その他の重篤症例について

本剤投与後に重篤な副作用（「肺炎」，「免疫性血小板減少性紫斑病」，「加齢黄斑変性」，「ストレス心筋症」，「心筋梗塞」，「裂孔ヘルニア」，「胃腸出血」，「肝硬変」（各1件））として報告された症例の概要をお示しします。「裂孔ヘルニア」については第3項の掲載症例をご参照ください。

6 皮膚症状について

本剤投与後に皮膚障害に関連する事象が33例35件（すべて非重篤）報告されました。内訳は、「発疹」9件、「湿疹」、「そう痒症」（各6件）、「そう痒性皮疹」3件、「蕁麻疹」2件等であり、年齢分布、性別、投与後の副作用発現時期は下にお示しするとおりでした。



複数のSGLT2阻害剤において、薬疹、発疹、皮疹、紅斑などの皮膚症状は、非重篤のものを含め発現頻度の高い副作用となっており、SGLT2阻害剤投与後1日目からおよそ2週間以内に多く発症しています*。本剤投与後においても、皮膚障害関連の副作用発現までの日数が報告されている症例において、投与後15日以内の発現が多い傾向がみられました。本剤投与後は十分な観察を行っていただき、薬疹を疑わせる紅斑などの皮膚症状が認められた場合には速やかに本剤の投与を中止し、皮膚科にコンサルテーションしてください。

※ 2項で記載した『SGLT2阻害剤の適正使用に関するRecommendation』より引用

その他、本剤の使用に際しましては、本剤の添付文書、適正使用のお願いなどをご参照の上、慎重にご使用いただきますようお願いいたします。

また、本剤を処方いただく際は、次にお示しします用法・用量をご確認ください。

【用法・用量】（抜粋）

通常，成人にはエンパグリフロジンとして 10mg 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 25mg 1 日 1 回に増量することができる。

社団法人日本糖尿病学会「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」から『SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation』が発出されておりますので，あわせてご参照ください。

(<http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=48>)

ジャディアンス®錠 報告副作用集計

(2016年2月23日現在)

器官別大分類	副作用名	発現件数		合計
		重篤	非重篤	
感染症および寄生虫症 (33件)	細菌性膣症	0	2	2
	* 性器カンジダ症	0	1	1
	外陰部膣カンジダ症	0	4	4
	* カンジダ感染	0	1	1
	* 性器感染	0	1	1
	* 膣感染	0	2	2
	膀胱炎	0	12	12
	腎盂腎炎	1	0	1
	尿路感染	0	6	6
	* 帯状疱疹	0	2	2
	* 肺炎	1	0	1
	血液およびリンパ系障害 (2件)	* 溶血	0	1
* 免疫性血小板減少性紫斑病		1	0	1
代謝および栄養障害 (30件)	* 過食	0	1	1
	* 食欲亢進	0	1	1
	* 食欲減退	0	4	4
	糖尿病性ケトアシドーシス	1	0	1
	ケトアシドーシス	1	0	1
	* 低カルシウム血症	0	1	1
	* 高トリグリセリド血症	0	1	1
	* 高カリウム血症	0	1	1
	脱水	2	6	8
	* コントロール不良の糖尿病	0	3	3
	低血糖	0	8	8
	精神障害 (5件)	* 不安	0	1
* フラッシュバック		0	1	1
* 不眠症		0	1	1
* 悪夢		0	1	1
* 睡眠障害		0	1	1
神経系障害 (16件)	* 小脳梗塞	1	0	1
	* 脳幹梗塞	1	0	1
	* 頭痛	0	2	2
	* 傾眠	0	1	1
	浮動性めまい	0	7	7
	* 感覚鈍麻	0	2	2
	* 健忘	0	1	1
	* 精神的機能障害	0	1	1
眼障害 (4件)	* 眼痛	0	1	1
	* 加齢黄斑変性	1	0	1
	* 網膜出血	0	2	2
耳および迷路障害 (1件)	回転性めまい	0	1	1
心臓障害 (6件)	* 動悸	0	3	3
	* ストレス心筋症	1	0	1
	* 心筋梗塞	1	0	1
	* 狭心症	0	1	1
血管障害 (4件)	* 起立性低血圧	0	1	1
	* 潮紅	0	1	1
	* 深部静脈血栓症	1	0	1
	* 高血圧	0	1	1
呼吸器, 胸郭および縦隔障害 (2件)	* 呼吸困難	0	1	1
	* 咳嗽	0	1	1
胃腸障害 (30件)	* 裂孔ヘルニア	1	0	1
	* 胃腸出血	1	0	1

(次ページに続く)

器官別大分類	副作用名	発現件数		合計
		重篤	非重篤	
胃腸障害	* 下痢	0	4	4
	便秘	0	11	11
	* 消化不良	0	1	1
	腹部膨満	0	1	1
	* 上腹部痛	0	2	2
	* 腹部不快感	0	1	1
	* 悪心	0	3	3
	* 嘔吐	0	2	2
	* 口唇のひび割れ	0	1	1
	* 口内炎	0	1	1
	口内乾燥	0	1	1
	肝胆道系障害 (3 件)	* 肝機能異常	0	2
	* 肝硬変	1	0	1
皮膚および皮下組織障害 (35 件)	蕁麻疹	0	2	2
	* 皮膚乾燥	0	1	1
	* 乾皮症	0	1	1
	* 皮膚障害	0	1	1
	* 皮膚炎	0	1	1
	湿疹	0	6	6
	そう痒症	0	6	6
	そう痒性皮疹	0	3	3
	発疹	0	9	9
	* 脱毛症	0	3	3
	* 冷汗	0	1	1
	* 爪破損	0	1	1
	筋骨格系および結合組織障害 (10 件)	* 筋痙縮	0	3
* 筋骨格硬直		0	1	1
* 背部痛		0	3	3
* 筋骨格不快感		0	2	2
* 四肢不快感		0	1	1
腎および尿路障害 (26 件)	排尿困難	0	3	3
	* 排尿異常	0	1	1
	頻尿	0	11	11
	夜間頻尿	0	9	9
	多尿	0	1	1
	* 血尿	0	1	1
生殖系および乳房障害 (7 件)	陰部そう痒症	0	6	6
	外陰膺そう痒症	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態 (29 件)	* 発熱	0	1	1
	* 無力症	0	6	6
	* 倦怠感	0	8	8
	* 顔面浮腫	0	1	1
	* 浮腫	0	1	1
	* 末梢性浮腫	0	2	2
	* 異常感	0	5	5
	口渇	0	5	5
臨床検査 (23 件)	* 血中乳酸脱水素酵素増加	0	1	1
	* ヘモグロビン増加	0	1	1
	* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1	1
	* 血中ブドウ糖増加	0	1	1
	* グリコヘモグロビン増加	0	5	5
	血中ケトン体増加	0	2	2
	尿中ケトン体陽性	0	1	1
	* 血中クレアチニン増加	0	1	1
	体重減少	0	4	4
	* 体重増加	0	6	6
	傷害, 中毒および処置合併症 (1 件)	* 皮膚擦過傷	0	1
社会環境 (1 件)	* 運動不足	0	1	1
総計		16	252	268

【集計表をご参照いただくときの注意事項】

- 集計表の副作用名は、報告いただいた副作用名を ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) の基本語 (PT: Preferred Terms) に読み替えて記載しております。
- 本集計は、販売開始 (2015 年 2 月 24 日) 以降に第 1 報が入手された症例を対象とし、調査が終了していない症例や評価の確定していない報告も含んでいるため、調査の進捗により、今後、その取り扱いが変更されることがあります。
- *印は、集計時点の添付文書から予測できない副作用です。
- 表中の副作用名ごとの数字は、発現件数です。1 症例に複数の副作用を認めている症例もあります。
- 重篤の件数は、先生方から重篤とご報告いただきました件数に加えて、社内検討により重篤と判断した件数の合計です。
- 本集計は、自発報告による症例の集計のため、総使用症例数が明らかではありません。したがって、発現頻度は不明です。