

フォシーガ錠 5 mg
フォシーガ錠 10 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
ブリストル・マイヤーズ株式会社に帰属するものです。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは
できません。

ブリストル・マイヤーズ株式会社

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

フォシーガ[®]

本書は、ブリストル・マイヤーズ株式会社及びアストラゼネカ株式会社の機密文書です。機密保持を求める条件で本書を公開する場合があることを除いては、本書の受領により、本書に記載された非公開の情報は、ブリストル・マイヤーズ株式会社又はアストラゼネカ株式会社の書面による事前の承認なく公開又は開示しないことに同意したものとします。

ブリストル・マイヤーズ株式会社及び
アストラゼネカ株式会社は本書の公
開・開示に同意しております

目次	頁
目次	2
略語及び専門用語一覧表	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	4
1.5.2 2 型糖尿病について	4
1.5.3 本剤の臨床上の位置付け	5
1.5.4 開発の経緯	6
1.5.4.1 本邦における開発の経緯	6
1.5.4.1.1 品質	10
1.5.4.1.1.1 構造決定、物性、規格及び試験方法	10
1.5.4.1.1.2 安定性試験	10
1.5.4.1.2 非臨床試験	10
1.5.4.1.2.1 薬理試験	10
1.5.4.1.2.2 薬物動態試験	11
1.5.4.1.2.3 毒性試験	11
1.5.4.1.3 臨床試験	12
1.5.4.1.3.1 臨床薬理試験（第 1 相／第 2a 相）	13
1.5.4.1.3.2 第 2b 相試験（D1692C00005 試験）	14
1.5.4.1.3.3 第 3 相単独療法比較試験（D1692C00006 試験）	14
1.5.4.1.3.4 第 3 相長期投与試験（D1692C00012 試験）	15
1.5.4.1.3.5 海外臨床試験の安全性評価	15
1.5.4.1.3.6 治験相談	16
1.5.4.2 海外における開発の経緯	16
1.5.5 参考文献	17

表目次

表 1	本邦におけるダバグリフロジンの臨床開発プログラム	12
-----	--------------------------------	----

図目次

図 1	2 型糖尿病に対する経口血糖降下薬	5
図 2	開発の経緯図	7

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
α -GI	α -glucosidase inhibitor : α -グルコシダーゼ阻害薬
AUC	area under the concentration vs. time curve : 血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under curve from 0 to last measurable time : 最終定量時間 t までの AUC
AUC _{inf}	Area under curve from 0 to infinity : 無限大時間までの AUC
BG	Biguanide : ビグアナイド
CHO	Chinese hamster ovary : チャイニーズハムスター卵巣
CYP	cytochrome P450 : チトクローム P450
DNA	deoxyribonucleic acid : デオキシリボ核酸
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4 : ジペプチジルペプチダーゼ-4
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate : 推算糸球体濾過率
F ₁	first generation : 第 1 世代
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局
FPG	Fasting plasma glucose : 空腹時血糖
GLP-1	Glucagon-like peptide-1 : グルカゴン様ペプチド-1
GLUT	Facilitative glucose transporters : 促進拡散型グルコース輸送体
HbA1c	Hemoglobin A1c : ヘモグロビン A1c
inf	infinity : 無限大時間
LOCF	Last observation carried forward : 最終観測値による欠測値の補完
QTc	QT interval corrected for heart rate : 補正 QT 間隔
S9	liver fraction that contains a high concentration of cytochrome P450 metabolic enzyme : チトクローム P450 代謝酵素を高濃度に含有する肝臓画分
SGLT1	Sodium-dependent glucose transporter 1 : ナトリウム・グルコース共輸送体 1
SGLT2	Sodium-dependent glucose transporter 2 : ナトリウム・グルコース共輸送体 2
SU	Sulfonylurea : スルホニル尿素 (薬)
TZD	Thiazolidinedione : チアゾリジン誘導体
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase : ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
ZDF	zucker diabetic fatty : Zucker 糖尿病性肥満

1.5.1 起原又は発見の経緯

ダバグリフロジンは、米国ブリストルマイヤーズ スクイブ (BMS) 社により創製された、ナトリウム・グルコース共輸送体 2 (SGLT2) の阻害薬である。SGLT2 は、糸球体濾過を受けたグルコースを再吸収する主要なグルコース共輸送体であり、腎に特異的に発現している。

非選択的 SGLT 阻害薬である phlorizin の非経口投与により、正常 (非糖尿病) 及び糖尿病動物モデルを用いた試験でグルコース尿中排泄が認められ、また、糖尿病動物モデルのみで、低血糖を引き起こすことなく、インスリン分泌又はインスリン作用に非依存的な血糖低下が認められた。

SGLT1 は小腸で食事からグルコースを吸収する主要なナトリウム・グルコース共輸送体である。SGLT1 遺伝子変異がある場合、グルコース及びガラクトースを含んだ食事では生命に関わる下痢や脱水の症状に陥る可能性がある。一方、SGLT2 は腎近位尿細管に特異的に発現しており、SGLT2 変異を有する家族性腎性糖尿患者は、持続的なグルコース尿中排泄を示すが、SGLT2 の遺伝子異常による健康上の有害な影響はないと考えられている。そのため、選択的かつ可逆的な SGLT2 阻害薬は、SGLT1 を介する小腸でのグルコース吸収に影響を及ぼさず、腎グルコース再吸収の機能をある程度維持できる点で望ましいと考えられた。

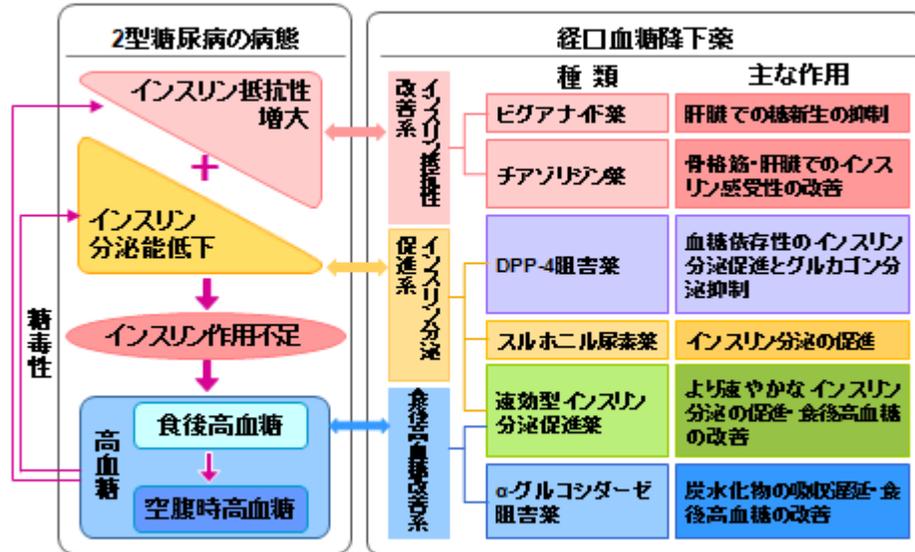
ダバグリフロジンは、安定で経口投与により生物学的に利用可能であり、選択的、可逆的かつ競合的な SGLT2 阻害薬を同定して特性を明らかにする取り組みの中で創製された。

1.5.2 2 型糖尿病について

2 型糖尿病は高血糖状態を主徴とする慢性疾患であり、合併症として腎症や網膜症等の微小血管障害、また心筋梗塞や脳梗塞等の大血管障害の発生と関連していることが知られている (UKPDS 1998)。2 型糖尿病の発症率及び有病率は、肥満率の上昇に伴い、著しい勢いで上昇し続けている。世界における糖尿病患者数は、2011 年には 3.66 億人に達しており、2030 年には 5.52 億人になると予想されている (IDF 2011)。本邦における 2 型糖尿病患者数は 890 万人、糖尿病予備群は 1320 万人で、総計約 2200 万人と算定されている (厚生労働省 2007)。また、2007 年における糖尿病による年間死亡数は約 1 万 4000 人であったと報告されている (厚生労働省 2010a)。

現在、2 型糖尿病に対する血糖降下薬として本邦で市販されている薬剤は、経口薬として、インスリン分泌を促進するスルホニル尿素 (SU) 薬、速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド)、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬、インスリンの抵抗性を改善するビッグアナイド (BG) 薬及びチアゾリジン誘導体 (TZD)、糖の消化管からの吸収を遅らせる α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI) の 6 種類がある。また、注射薬として、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬、及びインスリン製剤がある。日本糖尿病学会の「糖尿病治療ガイド 2012-2013」 (日本糖尿病学会 2012) では、代謝異常の程度のみならず、年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、肝・腎機能の程度、並びにインスリン分泌能やインスリン抵抗性の程度を評価して、経口血糖降下薬、インスリン製剤、GLP-1 受容体作動薬のいずれで治療するか、さらにはどの種類の経口血糖降下薬を選択するかを決定し、単剤で良好な血糖コントロールが得られない場合は、作用機序の異なる薬剤を併用するとされている (図 1)。これら既存の治療薬は血糖降下作用を発揮する一方で、2 型糖尿病の管理を難しくする多くの副作用を伴うため、治療薬の変更を余儀なくされ

たり、治療の中止により糖尿病の合併症を発症するリスクがある。2 型糖尿病の管理を困難にする副作用としてよくみられるのは、体重増加と低血糖症である（Phung et al 2010）。既存の治療薬はいずれも 2 型糖尿病に対する最適な治療薬とはいえ、新規の作用機序を有し、より好ましいリスク・ベネフィットプロファイルを示す糖尿病治療薬の開発が期待されている。



日本糖尿病学会編 糖尿病治療ガイド 2012-2013 図9より転載

図 1 2 型糖尿病に対する経口血糖降下薬

1.5.3 本剤の臨床上的位置付け

ダパグリフロジンは、腎臓でのグルコース再吸収に関与する SGLT2 を持続的に競合的、可逆的かつ高い選択性で阻害する 2 型糖尿病の経口治療薬である。ダパグリフロジンは、小腸でのグルコース吸収に関与する SGLT1 に比較し 1473 倍もの高い選択性で SGLT2 を阻害する。ダパグリフロジンは尿中へのグルコース排泄促進というインスリン作用を介さない新規の作用機序を有することから、糖尿病の新たな治療戦略に寄与することが期待される。また、単独療法はもとより、既存の糖尿病治療薬で効果が不十分な場合には、その作用機序からそれらの薬剤との併用療法においても更なる血糖降下作用が期待される。さらに、SGLT2 の発現は腎臓にほぼ限定されているため、腎臓以外に対する作用は最小限に抑えられる。

ダパグリフロジンは膵臓のβ細胞機能やインスリン感受性に直接作用しないため、低血糖症のリスクは低い。さらに、インスリンと無関係な機序であることから、幅広い 2 型糖尿病患者で血糖降下作用を発揮すると考えられる。腎からのグルコース排泄が促進されることにより摂取カロリーの減少による体重減少効果も期待でき、特に過体重を伴う 2 型糖尿病患者ではより理想的な

糖尿病治療薬となり得ると期待される。また、ダパグリフロジンは近位尿細管でのナトリウム輸送及びグルコース輸送を阻害して軽度の利尿作用をもたらすため、血圧にも良い影響をもたらす可能性がある。

このように、ダパグリフロジンは 2 型糖尿病患者の病期や重症度に関係なく血糖降下作用をもたらすと考えられる。

ダパグリフロジンは SGLT1 へほとんど作用せず、高い選択性で SGLT2 を阻害し、SGLT2 の発現は腎臓にほぼ限定され、また遺伝子多型の影響を受け難いと考えられるため、日本人 2 型糖尿病患者における有効性及び安全性プロファイルは、海外の臨床開発プログラムで得られたものと同様であると予測される。これまでに得られている日本人及び白人データから、ダパグリフロジンの薬物動態と薬力学作用において人種間で臨床的に意味のある差を示唆する確証はなく、安全性所見は概して用量依存性のものでないことが確認されている。

ダパグリフロジンの臨床推奨用量は 5 mg 1 日 1 回で、食事に関係なく 1 日のどの時間帯でも服用可能である。ダパグリフロジン 5 mg 1 日 1 回で効果が不十分で、かつ安全性の懸念が認められない場合には、10 mg 1 日 1 回へと増量可能である。ダパグリフロジンの血糖降下作用は腎臓でのグルコース濾過量に依存し、グルコース濾過量は血漿中グルコース濃度と推算糸球体濾過率 (eGFR) に依存する。ダパグリフロジンの投与により、血糖コントロールが不良な 2 型糖尿病患者ほど大きな血糖降下作用が一般に得られるが、本剤の作用機序上、腎障害が進行している 2 型糖尿病患者 (特に eGFR 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者) では血糖降下作用が小さくなる。このため、ダパグリフロジンは eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者への投与は推奨されない。

1.5.4 開発の経緯

海外では、2007 年 1 月に BMS 社と英国アストラゼネカ (AZ) 社の間で本邦を除く世界的な共同開発・販売契約が締結され、AZ 社が臨床開発に加わった。

本邦においては、2007 年よりブリストル・マイヤーズ株式会社 (BMKK) が健康被験者を対象とした第 1 相単回投与試験 (MB102010 試験) 及び 2 型糖尿病患者を対象とした第 1 相反復投与試験 (MB102025 試験) を実施した。その後、2008 年 12 月に本邦を含む共同開発・販売契約に改定されたことから、BMKK 及びアストラゼネカ株式会社 (AZKK) が共に以後の開発を進めることとなった。

1.5.4.1 本邦における開発の経緯

本邦における開発の経緯図を図 2 に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

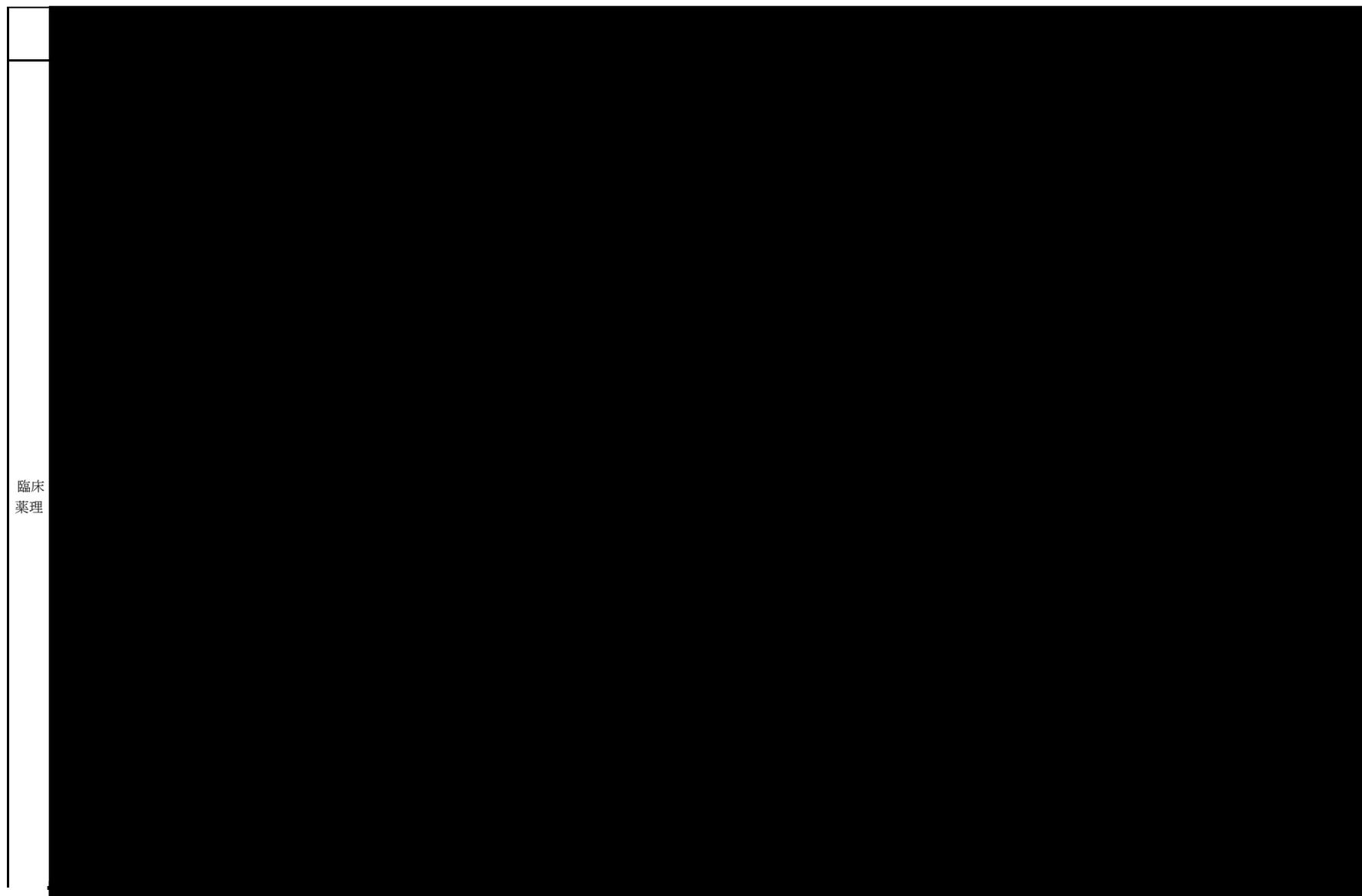
図 2 開発の経緯図

原薬	
製剤	
薬理	
薬物 動態	
毒性	

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

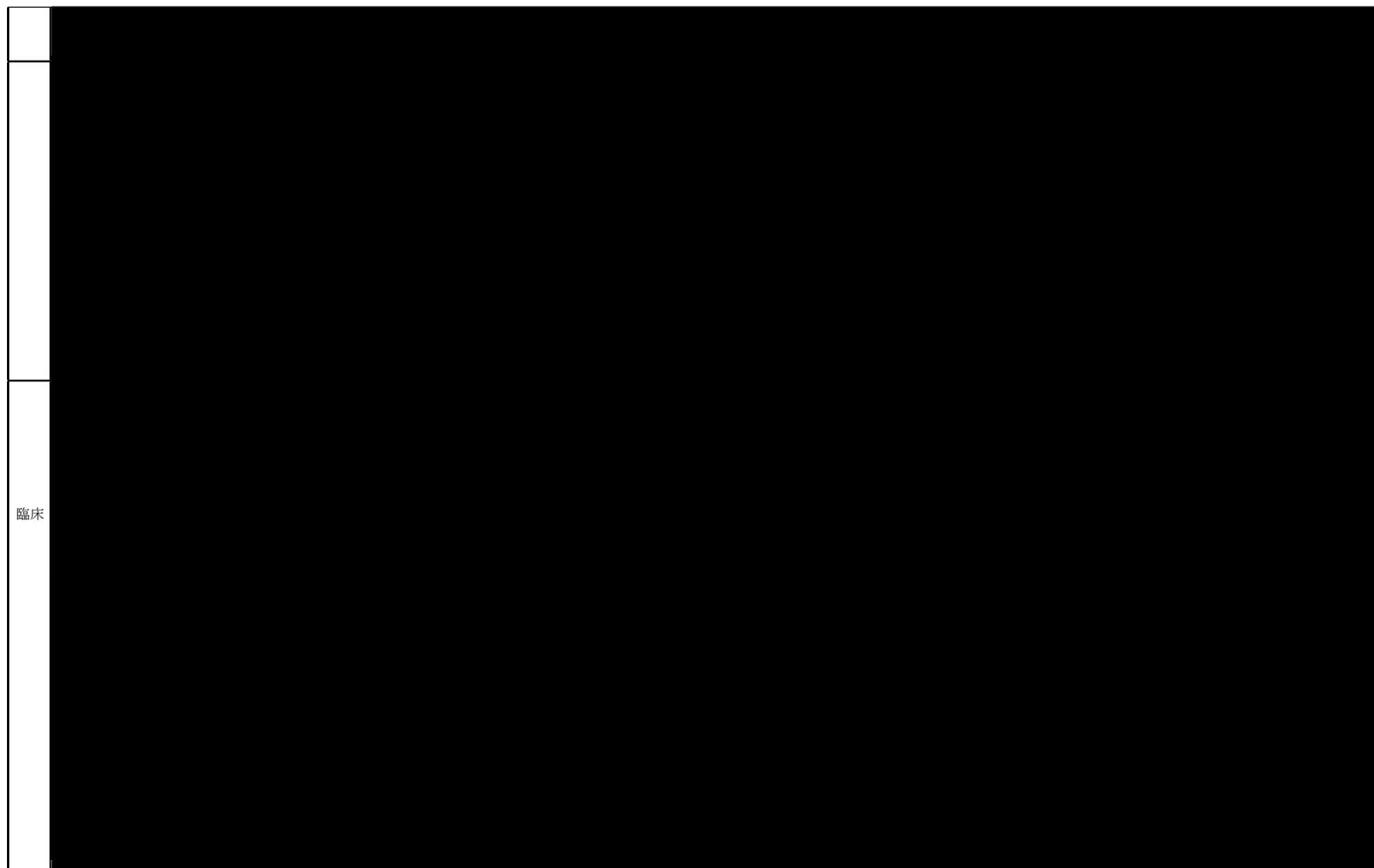
図 2 開発の経緯図



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

図 2 開発の経緯図



BMS：米国ブリistolマイヤーズ スクイブ社、AZ：アストラゼネカ社、BMKK：ブリistol・マイヤーズ株式会社、AZKK：アストラゼネカ株式会社

1.5.4.1.1 品質

1.5.4.1.1.1 構造決定、物性、規格及び試験方法

構造決定、物性、規格及び試験方法については、化学構造の確認、各種物性の解明を行い、原薬及び製剤（錠剤）の規格及び試験方法を設定した。

1.5.4.1.1.2 安定性試験

安定性試験は、■■■■年より原薬及び製剤（錠剤）の長期保存試験、加速試験及び苛酷試験をBMS社で実施した。得られた試験成績に基づき、原薬のリテスト期間を■年（室温）と設定した。また、製剤については、本邦で採用した包装形態であるポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン及びアルミニウムシートから成るブリスター品及び高密度ポリエチレン製ボトル品（500錠/ボトル）での有効期間を3年間（室温）とした。

1.5.4.1.2 非臨床試験

1.5.4.1.2.1 薬理試験

In vitro で、ダパグリフロジンは、ヒト SGLT2 に対して、強力、選択的、可逆的かつ競合的な阻害活性を示し、ヒト SGLT2 及び SGLT1 に対するダパグリフロジンの阻害定数 (K_i 値) から、SGLT2 に対する選択性は SGLT1 に比べて 1400 倍以上であった。正常及び糖尿病ラットにダパグリフロジン 0.01~10 mg/kg を単回経口投与したところ、正常ラットでは 0.1 mg/kg 以上の投与群で、糖尿病ラットでは 0.01 mg/kg 以上の投与群で、血漿中グルコース濃度が低血糖の目安とした 70 mg/dL を下回ることなく尿中グルコース排泄促進作用が認められた。前糖尿病モデルラットにダパグリフロジンを約 5 週間投与したところ、高血糖症への進展の抑制、グルコース耐性の改善に加えて、膵インスリン量が維持され、糖尿病モデルラットで、膵島形態及び膵β細胞機能の改善が認められた。

In vitro で、ダパグリフロジンは、末梢組織でのグルコース取込みにおいて重要な役割をしている促進拡散型グルコース輸送体 (GLUT) ファミリーのアイソフォーム及び SGLT ファミリーの SGLT1 及び SGLT2 以外のアイソフォームに比較して、SGLT2 に高い選択性を示した。正常及び糖尿病モデルラットのいずれでも、ダパグリフロジン単回経口投与により内因性グルコース産生の増加が認められ、尿中グルコース排泄促進による血漿中グルコース濃度変化に対する生理的反応を阻害しないことが示唆された。一方、糖尿病モデルラットへの 15 日間反復経口投与により、内因性グルコース産生の増加が減少したことから、ダパグリフロジンの反復投与により、2 型糖尿病の主症状の一つである、グルコース産生を抑制するインスリンに対する肝臓の抵抗性が改善される可能性が示された。食餌誘導性肥満ラットにダパグリフロジンを 27 日間反復経口投与した試験で、摂餌量の増加にも関わらず体重に減少が認められ、身体組成の分析から、ダパグリフロジンの長期治療には除脂肪体重を維持しつつ体脂肪を減少させる効果があることが示唆された。ダパグリフロジンの臨床試験において、ダパグリフロジン投与群における膀胱癌の発現がプラセボ群よりも高い傾向が示されたため、ダパグリフロジンを 5 週間反復経口投与した ZDF ラットから採取した細胞で遺伝子発現に及ぼす影響を評価したところ、細胞増殖又は発癌促進に関連した転写の変化は引き起こされることが示された。さらに *in vitro* のヒト膀胱癌細胞株において高濃度グルコース添加による細胞増殖率の増加は認められなかった。

独立した安全性薬理試験又は主要毒性試験の一部で、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響を評価した結果、日本人 2 型糖尿病患者に最高推奨臨床用量 10 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの定常状態における C_{max} (191 ng/mL) の 220 倍以上の曝露量まで、ダパグリフロジンの臨床使用に問題のある可能性を示す所見は認められなかった。

1.5.4.1.2.2 薬物動態試験

動物（ラット、イヌ、サル）にダパグリフロジンを経口投与したときの吸収は総じて速やかであり、投与後 0.6~1.9 時間 (t_{max}) に最高血漿中濃度 (C_{max}) に到達した。バイオアベイラビリティは、ラットで 84%、イヌで 83%、サルでは 25%であった。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿中、並びにサル血清中でのダパグリフロジンの *in vitro* における蛋白結合率は 91~95%、ヒト血漿中では 91%であった。ラット、イヌ及びサルにダパグリフロジンを投与したときの定常状態における分布容積 (V_{ss}) は、ラットで 1.6 L/kg、イヌで 0.8 L/kg、サルでは 0.8 L/kg であり、一部は血管外に分布することが示唆された。妊娠ラットに [^{14}C]ダパグリフロジンを投与したとき、胎児の組織へ速やかに移行し、胎児の血液中放射能濃度の AUC_{inf} は、母動物の血液中放射能濃度の AUC_{inf} の 64%であった。授乳中のラットにダパグリフロジンを投与したとき、投与後約 2 時間の乳汁中にダパグリフロジンが検出され、乳汁中濃度は血漿中濃度の約 50%であった。

ダパグリフロジンの代謝の特徴は、多くの代謝物が生成することであり、ヒトで 10 種類、マウスでは 16 種類の代謝物が構造推定されたが、ヒトに特有な代謝物は認められなかった。主要な代謝反応は、グルクロン酸抱合化、酸化脱アルキル化、及び分子内の様々な位置での酸化であり、これらの反応の組み合わせにより、脱エチル化体のグルクロン酸抱合体及び水酸化体の *O*-グルクロン酸抱合体が生成した。肝細胞において、ダパグリフロジンのグルタチオン付加体は検出されなかったことから、反応性代謝物が生成する可能性は低いと考えられる。*In vitro* において、ダパグリフロジンは複数のヒトチトクローム P450 (CYP) 酵素により代謝され、CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 の代謝活性が相対的に高かった。ヒトでの主代謝物はウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 1A9 による 3-*O*-グルクロン酸抱合体であった。

ダパグリフロジンの消失には、胆汁中排泄、腎排泄及び代謝といった複数の経路が存在する。動物（マウス、ラット、イヌ）にダパグリフロジンを投与したとき、投与量の 6~15%が未変化体として尿中に排泄されたことから、腎排泄は相対的に副次的な消失経路と考えられた。ラットでは胆汁中排泄も副次的な消失経路であった。イヌでは、未変化体の糞中排泄率は 37%と比較的高かった。

In vitro での検討から、ダパグリフロジンは生物学的意義のある CYP 阻害能又は誘導能を有しておらず、CYP 酵素の時間依存的な阻害もみられなかった。ダパグリフロジンは P-糖蛋白 (P-gp) の弱い基質であった。また、ダパグリフロジンは UGT1A1 の弱い阻害剤であった。

1.5.4.1.2.3 毒性試験

ダパグリフロジンの毒性試験は 2001 年より開始し、すべての試験が海外で実施された。試験に用いる主要な動物種として、ラット（げっ歯類）及びイヌ（非げっ歯類）を選択した。これらは毒性試験の標準的な動物種で、ダパグリフロジンに対して薬理的に感受性を有する。動物でのダパグリフロジンの全身曝露量 (AUC_{0-t} 及び C_{max}) は、最大推奨臨床用量の最大約 3000 倍であった。ヒトにおける主代謝物であるが薬理的活性を示さない 3-*O*-グルクロン酸抱合体と、薬

理学的活性を有する *O*-脱エチル化体の濃度を検討した結果、反復投与毒性試験の無毒性量におけるこれらの代謝物の曝露量は、ヒトにおける曝露量と同等以上であった。

単回投与毒性試験において、マウスでは 3000 mg/kg、ラットでは 750 mg/kg 以上の用量で死亡がみられたが、イヌでは 1000 mg/kg 以下の用量で死亡はみられなかった。

反復投与毒性試験では、マウス、ラット及びビイヌにそれぞれ最長 3 カ月間、6 カ月間及び 12 カ月間経口投与した。ラット及びビイヌに共通して、尿中グルコースの排泄増加に伴う尿量増加、ナトリウム、カルシウム、リンの尿中排泄増加、摂水量及び摂餌量の増加がみられた。毒性試験での無毒性量における曝露量とヒト最高推奨臨床用量における曝露量との比は高く、ダパグリフロジンの忍容性は概して良好であった。

遺伝毒性試験では、CHO 細胞を用いる *in vitro* 試験において、S9 代謝活性化系存在下で 100 µg/mL 以上の濃度でのみ染色体異常の誘発が認められたが、細菌を用いる復帰突然変異試験及びラット小核試験、ラット不定期 DNA 合成試験、ラット末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験はいずれも陰性であった。

がん原性試験では、マウス、ラットともにごん原性はみられなかった。一方、臨床試験において、ダパグリフロジン投与群における膀胱癌の発生がプラセボ群よりも高い傾向が示されたため、ダパグリフロジンと癌との関係を検討した。15 カ月齢まで飼育した SGLT2 遺伝子欠損マウスにおいて、腎機能及び腎臓形態に影響はみられず、尿路の過形成変化及び腫瘍はみられなかった。また、薬理試験の項で述べたとおり、ダパグリフロジンを 5 週間反復経口投与した ZDF ラットから採取した細胞で、細胞増殖又は発癌促進に関連した転写の変化は引き起こされないことが示唆され、さらに *in vitro* のヒト膀胱癌細胞株において高濃度グルコース添加による細胞増殖率の増加は認められなかった。遺伝毒性試験結果及びがん原性試験結果から、ダパグリフロジン及びその薬理作用による腫瘍形成及び増殖のリスクが増加する可能性は低いと考えられた。

生殖発生毒性試験では、明らかな母動物毒性と関連のない用量では受胎能の低下はみられず、催奇形性もみられなかった。高い曝露量で実施したラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、F₁ 出生児に腎盂拡張の出現頻度の増加又は程度の亢進がみられた。

以上のように、毒性試験によりダパグリフロジンの安全性について評価した結果、本薬の臨床使用における安全性は担保できると判断した。

1.5.4.1.3 臨床試験

本邦におけるダパグリフロジンの臨床開発プログラムとして、表 1 に示す 6 試験を日本で実施した。

表 1 本邦におけるダパグリフロジンの臨床開発プログラム

試験番号	試験の相及び種類	試験の方法	対象被験者
MB102010	第 1 相試験－用量漸増単回投与試験－	二重盲検法	日本人健康男性被験者
MB102025	第 1 相試験－用量漸増反復投与試験－	二重盲検法	日本人 2 型糖尿病患者
D1692C00002	第 1 相試験－ボグリボースとの薬物間相互作用試験－	非盲検法	日本人 2 型糖尿病患者
D1692C00005	第 2b 相試験－用量反応試験－	二重盲検法	日本人 2 型糖尿病患者
D1692C00006	第 3 相試験－単独療法比較試験－	二重盲検法	日本人 2 型糖尿病患者
D1692C00012	第 3 相試験－長期投与試験－	非盲検法	日本人 2 型糖尿病患者

日本人健康男性被験者を対象とした第 1 相用量漸増単回投与試験 (MB102010 試験) 及び日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 1 相用量漸増反復投与試験 (MB102025 試験) を実施した後、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 1 相ボグリボースとの薬物間相互作用試験 (D1692C00002 試験) 及び第 2b 相用量反応試験 (D1692C00005 試験) を実施した。

その後、平成 22 年 7 月 9 日付け薬食審査 0709 発第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(厚生労働省 2010b) が発出されたため、これに基づく第 3 相プログラム (単独療法におけるダパグリフロジンの有効性及び安全性を評価するための D1692C00006 試験、単独療法及び他の経口血糖降下薬との併用療法におけるダパグリフロジンの主に安全性を評価するための D1692C00012 試験) を計画し実施した。

本邦におけるダパグリフロジンの臨床開発プログラムは本ガイドライン (厚生労働省 2010b) に基づく国内開発であり、本邦の製造販売承認申請における臨床の有効性及び臨床的安全性に係る評価資料は、本ガイドラインに従って実施した国内試験で構成したが、臨床薬理試験については、海外試験 23 試験も評価資料又は参考資料として使用した。これらの臨床薬理試験には、健康成人だけでなく 2 型糖尿病患者及び腎障害又は肝障害がある者も含まれている。また、これ以外にも海外における第 2b 相及び第 3 相試験 19 試験の安全性の併合データを安全性評価の参考資料として使用した。

1.5.4.1.3.1 臨床薬理試験 (第 1 相/第 2a 相)

臨床薬理試験では、ダパグリフロジンの安全性、忍容性、薬物動態 (PK)、薬力学 (PD) を検討した。

本邦では、健康被験者を対象とした第 1 相単回投与試験 (MB102010 試験、24 例に 2.5~50 mg のダパグリフロジンを単回経口投与)、2 型糖尿病患者を対象とした第 1 相反復投与試験 (MB102025 試験、27 例に 2.5~20 mg のダパグリフロジンを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与)、2 型糖尿病患者を対象にボグリボースとの薬物間相互作用を検討した第 1 相試験 (D1692C00002 試験、22 例にボグリボース 0.2 mg (1 日 3 回経口投与) とダパグリフロジン 10 mg を 2 回単回経口投与) の 3 試験を実施した。その結果、安全性の懸念は認められず忍容性は良好であった。累積尿中グルコース排泄量はダパグリフロジンの投与量に依存して増加した。

海外では、健康被験者にダパグリフロジンを 500 mg まで単回投与した試験 (MB102001 試験)、並びに健康被験者 (MB102002 試験) 又は 2 型糖尿病患者 (MB102003 試験) にダパグリフロジン 100 mg を 14 日間反復投与した試験において、安全性の懸念は認められず忍容性は良好であった。尿糖排泄の持続期間はダパグリフロジンの用量に依存していた。脱水、低血圧又は電解質異常は認められず、QTc 間隔又は心律動に対して臨床的に重大な影響もなかった。QT/QTc 評価試験 (D1690C00001 試験) で、ダパグリフロジン 150 mg 1 日 1 回投与時の QTc 間隔に用量又は血漿中濃度と関連する作用はみられなかった。

ダパグリフロジンは経口投与後速やかに吸収され、絶対バイオアベイラビリティは高く (78%)、広い用量範囲 (0.1~500 mg) で用量に比例した全身曝露が認められた。ダパグリフロジンは主に UGT1A9 により代謝され、グルグルン酸抱合代謝物である 3-O-グルクロン酸抱合体となる。未変化体として腎排泄されるダパグリフロジンは投与量全体の 2%未満であり、大半 (73%) が代謝物として腎排泄された。ダパグリフロジンの臨床推奨用量範囲内では、本代謝物は SGLT2 に意味のある阻害を示さなかった。ダパグリフロジンの消失半減期は 12.5 時間で、ダパグリフロジン投与後 24 時間にわたり尿糖再吸収が持続的に阻害された。

メトホルミン、ピオグリタゾン、シタグリブチン、グリメピリド、ボグリボース、ヒドロクロロチアジド、ブメタニド、バルサルタン、シンバスタチン、ジゴキシシン、ワルファリン、メフェナム酸及びリファンピシンの薬物間相互作用試験の結果から、ダパグリフロジンは併用薬の代謝にほとんど影響を及ぼさず、ダパグリフロジンの代謝も併用薬によりほとんど影響を受けないことが確認された。健康被験者で、ダパグリフロジンの浸透圧利尿作用がループ利尿薬（ブメタニド）の薬力学作用を阻害することはない、その逆もなかった。

腎機能障害患者を対象とした試験（MB102007 試験）において、クレアチニンクリアランスの減少に伴って、ダパグリフロジンの C_{max} はわずかに増加した。腎機能が正常な 2 型糖尿病患者に比べて、軽度、中等度又は重度の腎機能障害のある 2 型糖尿病患者では、定常状態におけるダパグリフロジンの AUC がそれぞれ 32%、60%及び 87%高かった。定常状態における 24 時間尿糖排泄量は、腎機能が正常な 2 型糖尿病患者では 85 g/日、軽度、中等度及び重度腎機能障害のある 2 型糖尿病患者ではそれぞれ 52、18 及び 11 g/日であった。肝機能障害患者を対象とした試験（MB102027 試験）では、中等度肝機能障害患者にダパグリフロジン 10 mg を単回経口投与したときのダパグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{inf} は、健康被験者に比べてそれぞれ 12%及び 36%高かった。重度肝機能障害患者における C_{max} 及び AUC_{inf} は、健康被験者に比べてそれぞれ 40%及び 67%高かった。ダパグリフロジンの血漿蛋白結合率に、健康被験者、腎機能障害患者、腎機能が正常な 2 型糖尿病患者、肝機能障害患者の間で差は認められなかった。

1.5.4.1.3.2 第 2b 相試験（D1692C00005 試験）

本邦で、2 型糖尿病患者にダパグリフロジン 1、2.5、5、10 mg 又はプラセボを 12 週間投与して単独療法としての有効性及び安全性を検討した第 2b 相試験（225 例にダパグリフロジンを投与）を実施した。

主要評価項目である投与開始 12 週後（最終観測値による欠測値の補完 [LOCF]）のヘモグロビン A1c（HbA1c）のベースライン値からの平均変化量において、プラセボ群と比較してダパグリフロジン 1、2.5、5 及び 10 mg 群のいずれにおいても統計学的に有意な低下が認められた（ $p < 0.0001$ ）。ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群における投与開始 12 週後（LOCF）の HbA1c のベースライン値からの調整済み平均変化量はそれぞれ -0.37%及び -0.44%で、プラセボ群との差はそれぞれ -0.74%及び -0.80%であった。投与開始 12 週後（LOCF）の空腹時血糖（FPG）のベースライン値からの平均変化量においても、プラセボ群と比較してダパグリフロジン 1、2.5、5 及び 10 mg 群のいずれにおいても統計学的に有意な低下が認められた（ $p < 0.0001$ ）。投与開始 12 週後（LOCF）の体重のベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 1、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ -1.19、-1.18、-2.01 及び -1.86 kg であり、プラセボ群と比較していずれの用量群でも統計学的に有意な低下が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 1、2.5、5、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 40.7%、46.4%、41.4%、53.8%及び 38.9%で、そのほとんどは軽度又は中等度であった。

1.5.4.1.3.3 第 3 相単独療法比較試験（D1692C00006 試験）

本邦で、2 型糖尿病患者にダパグリフロジン 5、10 mg 又はプラセボを 24 週間投与して単独療法としての有効性及び安全性を検討した第 3 相試験（174 例にダパグリフロジンを投与）を実施した。

主要評価項目であるダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群の投与開始 24 週後（LOCF）の HbA1c のベースライン値からの平均変化量は、プラセボ群と比較していずれも統計学的に有意な低下が

認められた（それぞれ $p < 0.0001$ ）。ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群における投与開始 24 週後（LOCF）の HbA1c のベースライン値からの調整済み平均変化量はそれぞれ -0.41% 及び -0.45% で、プラセボ群との差はそれぞれ -0.35% 及び -0.39% であった。ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群の投与開始 24 週後（LOCF）の FPG のベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差は、ダパグリフロジン群においていずれも統計学的に有意であった（ $p < 0.0001$ ）。ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群の投与開始 24 週後（LOCF）の体重のベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差はそれぞれ -1.29 及び -1.38 kg であり、いずれも統計学的に有意な低下が認められた（それぞれ $p = 0.0003$ 、 $p = 0.0001$ ）。

有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 5、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 47.7%、64.8% 及び 51.7% で、そのほとんどは軽度又は中等度であった。

1.5.4.1.3.4 第 3 相長期投与試験（D1692C00012 試験）

本邦で、2 型糖尿病患者にダパグリフロジン 5 mg（投与開始 12 週後以降に HbA1c が 7.5% を超え、かつ安全性に問題がない場合は 10 mg へ増量）を 52 週間投与して単独療法及び併用療法（SU、グリニド、メトホルミン、 α -GI、TZD、DPP-4 及び GLP-1 受容体作動薬への追加併用療法）としての安全性及び有効性を検討した第 3 相試験（728 例にダパグリフロジンを投与）を実施した。

有害事象の発現率は、ダパグリフロジン単独投与群で 79.1%、併用投与群で 72.4%、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群では 74.7% で、そのほとんどは軽度又は中等度であった。

投与開始 52 週後（LOCF）の HbA1c のベースライン値からの平均変化量は、ダパグリフロジン単独投与群で -0.66%、併用投与群で -0.68%、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群で -0.68% であった。また、投与開始 52 週後（LOCF）の FPG のベースライン値からの平均変化量は、ダパグリフロジン単独投与群で -14.3 mg/dL、併用投与群で -17.4 mg/dL、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群で -16.3 mg/dL であった。投与開始 52 週後（LOCF）の体重のベースライン値からの平均変化量は、ダパグリフロジン単独投与群で -2.58 kg、併用投与群で -2.06 kg、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群では -2.24 kg であった。

1.5.4.1.3.5 海外臨床試験の安全性評価

海外試験の安全性評価は、国内第 2b 相試験（D1692C00005 試験）を含む、米国及び欧州における 2010 年 12 月の承認申請で使用された海外のプラセボ対照試験 12 試験の併合解析結果に基づいて行った。海外のプラセボ対照試験併合集団には、24 週間まで投与したプラセボ対照試験 12 試験を含めたプラセボ対照試験併合集団（短期プラセボ対照試験併合集団）、及び 102 週間まで投与したプラセボ対照試験 5 試験を含めたプラセボ対照試験併合集団（短期＋長期プラセボ対照試験併合集団）の 2 種類がある。

発現頻度の低い事象の安全性評価には、海外におけるすべての第 2b 相試験及び第 3 相試験の併合集団（全第 2b 相／第 3 相試験併合集団）を用いた。本併合集団は欧州及び米国の本剤の承認申請中に更新されていることから（カットオフ日：2011 年 7 月 15 日）、海外における心血管系事象、肝障害、悪性及び詳細不明の新生物の安全性評価には 2011 年 7 月 15 日カットオフのデータを用了。

また、2010 年米国及び欧州承認申請時のデータを更新した 30-month update（30-MU）に基づく安全性に関する最新情報（2012 年 11 月 15 日データカットオフ）も含めた。海外の全第 2b 相／第 3 相試験併合集団：第 2b 相／第 3 相の全 21 試験の短期＋長期併合データで構成され、全ダパ

第 2b 相試験では、薬物治療歴のない 2 型糖尿病患者及びインスリン療法を受けている 2 型糖尿病患者を対象に、ダパグリフロジン 1～50 mg を投与した。この用量範囲において血糖パラメータの改善がみられ、その効果のほとんどは 2.5mg と 10mg で認められた。尿糖排泄は 20mg と 25mg で最高値に達し、それ以上の用量では尿糖排泄持続時間のみ増大した。性器あるいは尿路感染を示唆する事象は、より低用量の群と比較して 20mg と 50mg において多くみられた。また、20mg と 50mg では、高リン血症の頻度が高く、ヘマトクリット平均値の上昇が大きかった。以上のことから、ダパグリフロジン 2.5、5、10mg を第 3 相試験で評価する用量として選択した。

第 3 相試験では、単独療法他に、メトホルミン、SU、TZD 及びインスリンへの追加併用療法、並びにメトホルミンとの初期併用療法としての有効性及び安全性を評価した。また、1 試験は中等度の腎障害患者を対象として実施した。体重のベースラインからの変化量を主要評価項目とした 1 試験を除く全ての第 3 相試験において、HbA1c 値のベースラインからの変化量を主要評価項目とした。一般的な 2 型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照の第 3 相試験 5 試験において、ダパグリフロジン 5mg 群よりも 10mg 群において、数値的に優れた効果が得られた。また 10mg 群では一貫して臨床的に有意な（少なくとも 0.5%の）HbA1c 値の低下が認められたが、5mg 群では認められなかった。得られたデータ全体から、2 型糖尿病患者に対して、ダパグリフロジン 10mg が至適用量と判断した。

以上の試験成績に基づき、2010 年 12 月に米国及び欧州において承認申請を行い、2011 年にその他 10 カ国において承認申請を行った。

2012 年 4 月に欧州で承認勧告されたことを受け、2012 年 10 月、オーストラリアで初めて 2 型糖尿病治療薬として承認され、2012 年 11 月、中央承認審査方式にて欧州連合加盟国 28 カ国及びノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタインで承認された。以降、ニュージーランド、メキシコ、アルゼンチン、ブラジル、韓国、チリでも承認されており、2013 年 11 月現在、計 38 カ国で承認されている。

一方、米国では、2012 年 1 月、FDA よりダパグリフロジンのベネフィット・リスクをより詳細に評価できるような追加の臨床データを要求する審査完了報告通知（Complete Response Letter）を受領した。BMS 社及び AZ 社は、審査完了報告通知において指摘された全ての問題点に対応するデータを用意し、2013 年 7 月に再提出し、現在 6 ヶ月間の審査期間中である（2014 年 1 月まで）。

なお欧州では、2012 年 11 月、ダパグリフロジンとメトホルミンとの配合剤の承認申請を行い、2013 年 11 月に欧州医薬品庁（EMA）の欧州医薬品評価委員会（CHMP）より承認勧告を取得した。

1.5.5 参考文献

IDF 2011

International Diabetes Federation. The 5th edition of the IDF Diabetes Atlas 2011. Available online: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/regional-overviews>.

Phung et al 2010

Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA 2010;303(14):1410-8.

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

UKPDS 1998

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352(9131):837-53.

厚生労働省 2007

平成 19 年 国民健康・栄養調査結果の概要

厚生労働省 2010a

平成 22 年 人口動態統計（確定数）の概況

厚生労働省 2010b

経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン

日本糖尿病学会 2012

日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド. 2012-2013. 文光堂

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

1.6 外国における使用状況等に関する資料

フォシーガ[®]

本書は、ブリストル・マイヤーズ株式会社及びアストラゼネカ株式会社の機密文書です。機密保持を求める条件で本書を公開する場合があることを除いては、本書の受領により、本書に記載された非公開の情報は、ブリストル・マイヤーズ株式会社又はアストラゼネカ株式会社の書面による事前の承認なく公開又は開示しないことに同意したものとします。

ブリストル・マイヤーズ株式会社及び
アストラゼネカ株式会社は本書の公
開・開示に同意しております

1.6 外国における使用状況等に関する資料
一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

目次	頁
目次.....	2
1.6.1 外国における使用状況.....	3
1.6.2 主要国の添付文書の概要.....	3

表目次

表 1	ダパグリフロジンの欧州連合製品概要 (SmPC)	3
-----	--------------------------------	---

1.6.1 外国における使用状況

ダパグリフロジンは、2012年10月5日にオーストラリアで初めて承認され、2012年11月、中央承認審査方式にて欧州連合加盟国28カ国及びノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタインで承認された。以降、ニュージーランド、メキシコ、アルゼンチン、ブラジル、韓国、チリでも承認されており、2013年11月現在、38カ国で承認されている。

一方、米国では、2012年1月、FDAよりダパグリフロジンのベネフィット・リスクをより詳細に評価できるような追加の臨床データを要求する審査完了報告通知（Complete Response Letter）を受領した。プリストールマイヤーズ スクイブ社及びアストラゼネカ社は、審査完了報告通知において指摘された全ての問題点に対応するデータを用意し、2013年7月に再提出した。

1.6.2 主要国の添付文書の概要

本剤の欧州連合製品概要（SmPC）の概要を表に示す。原文は添付資料として添付した。また、企業中核データシート（CCDS）についても添付資料として添付した。

表 1 ダパグリフロジンの欧州連合製品概要（SmPC）

国・地域名	欧州連合（EU）
販売名	Forxiga 5mg film-coated tablets, Forxiga 10mg film-coated tablets
効能又は効果	Forxiga は 18 歳以上の成人 2 型糖尿病患者に対し、以下のように血糖コントロールの改善に用いる。 単剤療法 不耐性のためメトホルミン投与が適切ではないと考えられる患者において、食事及び運動のみでは適切な血糖コントロールが得られない場合。 併用療法 インスリン等その他の血糖降下薬で、食事および運動と合わせても適切な血糖コントロールが得られない場合、これらの薬剤との併用。
用法及び用量	単剤療法及び併用療法 推奨用量はダパグリフロジンを単剤療法として、またインスリン等その他の血糖低下薬との併用療法として、一日 10 mg である。ダパグリフロジンをインスリン又はスルホニル尿素等インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスク軽減のためインスリン又はインスリン分泌促進薬を減量することを考慮する。 特別な集団 腎機能障害 ダパグリフロジンの有効性は腎機能に依存するが、中等度の腎機能障害患者では減弱し、重度の腎機能障害患者では認められない可能性が高い。Forxiga は中等度から重度の腎機能障害患者への投与を避けること（クレアチニンクリアランス

表 1 ダパグリフロジンの欧州連合製品概要 (SmPC)

国・地域名	欧州連合 (EU)
	<p>[CrCl] < 60mL/分又は推定糸球体濾過率[eGFR] < 60mL/分/1.73m²。 軽度の腎機能障害患者については、用量調整は不要である。</p> <p>肝障害</p> <p>軽度又は中等度の肝障害患者については、用量調整は不要である。重度の肝障害患者では、開始用量を 5 mg とすることが望ましい。十分な忍容性がある場合には、用量を 10 mg に増量すること。</p> <p>高齢者 (65 歳以上)</p> <p>一般的に、年齢に基づく用量調整は勧められない。腎機能および体液減少のリスクを考慮すること。75 歳以上の患者では治療経験が限定されているため、ダパグリフロジン治療は推奨されない。</p> <p>小児</p> <p>0 歳から 18 歳未満の小児におけるダパグリフロジンの安全性、有効性はまだ確立されていない。利用可能なデータはない。</p> <p>投与方法</p> <p>Forxiga は食事摂取の有無にかかわらず、一日のどの時点であっても一日一回経口投与する。錠剤はかまずに飲み込むこと。</p>
使用上の注意	<p>禁忌</p> <p>有効成分又は添加物への過敏症。</p> <p>特別な警告および使用上の注意</p> <p>一般的な注意</p> <p>Forxiga は 1 型糖尿病患者又は糖尿病性ケトアシドーシスの治療には投与しないこと。</p> <p>腎機能障害患者への投与</p> <p>ダパグリフロジンの有効性は腎機能に依存するが、中等度の腎機能障害患者では減弱し、重度の腎機能障害患者では認められない可能性が高い。中等度腎機能障害患者 (CrCl < 60mL/分又は eGFR < 60mL/分/1.73m²)、クレアチニン増加、リン増加、副甲状腺ホルモン(PTH)増加、低血圧といった副作用が、プラセボよりもダパグリフロジン投与患者で多かった。中等度から重度の腎機能患者 (CrCl < 60mL/分又は eGFR < 60mL/分/1.73 m² の患者) への Forxiga の投与は避けた方がよい。Forxiga は重度の腎機能障害 (CrCl < 30mL/分又は eGFR < 60mL/分/1.73 m²) 又は末期の腎疾患 (ERSD) では調査されていない。</p>

表 1 ダパグリフロジンの欧州連合製品概要 (SmPC)

国・地域名	欧州連合 (EU)
	<p>以下の腎機能のモニタリングを推奨する。</p> <ul style="list-style-type: none">-ダパグリフロジン開始前とその後は年に一度-腎機能を低下させる可能性のある併用薬剤の開始前と、その後は定期的に。-中等度の腎機能障害に近い腎機能については少なくとも年に 2 回から 4 回。腎機能が $\text{CrCl} < 60\text{mL/分}$ 又は $\text{eGFR} < 60\text{mL/分}/1.73\text{m}^2$ 以下に低下した場合、ダパグリフロジンを中止すること。
	<p>肝障害患者への投与</p> <p>臨床試験では、肝障害患者における経験が限定されている。ダパグリフロジン曝露は重度の肝障害患者では増大する。</p>
	<p>体液量減少、低血圧、及び/又は電解質失調のリスクがある患者への投与</p> <p>作用機序により、ダパグリフロジンは中等度の血圧低下に伴う利尿増加に関連するが、これは血中グルコース濃度が非常に高い患者でより顕著となることがある。</p> <p>ダパグリフロジンはループ利尿薬投与中の患者又はたとえば（胃腸疾患等）急性疾患のため体液量が減少している患者には、投与を避けること。</p> <p>ダパグリフロジンによる血圧低下がリスクとなっている患者、たとえば心疾患患者、低血圧の既往があり降圧薬投与中の患者、高齢者に対しては注意すること。</p> <p>ダパグリフロジン投与中の患者については、体液量減少に至る可能性がある合併症を有する場合、体液量の状態（理学的検査、血圧測定、ヘマトクリットを含む臨床検査等）及び電解質を注意深く観察すること。体液量減少を発現した患者では、減少が是正されるまでダパグリフロジンの治療を一時中止することが望ましい。</p>
	<p>尿路感染</p> <p>尿路感染は、24 週までの統合分析において、ダパグリフロジン 10 mg ではプラセボよりも多く報告されている。腎盂腎炎はまれであり、対照薬と同様の頻度で発現していた。尿中グルコース排出は、尿路感染のリスク増加に関連する可能性がある。したがって、腎盂腎炎又は尿路性敗血症治療時には、ダパグリフロジンの一時中止を考慮すること。</p>
	<p>高齢者</p> <p>高齢者では腎機能障害を有することが多く、さらに/又はアンギオテンシン変換酵素遮断薬 (ACE-I) 及び 1 型アンギオテンシン 2 受容体遮断薬 (ARB) 等の腎機能を変化させる降圧剤を投与されることがある。腎機能への勧告は、すべての患者に対してと同じく高齢者へも適用する。</p>

表 1 ダパグリフロジンの欧州連合製品概要 (SmPC)

国・地域名	欧州連合 (EU)
	<p>65 歳以上の被験者では、ダパグリフロジン群で腎機能障害又は腎不全関連の副作用がプラセボ群よりも多かった。もっとも多く報告された腎機能関連の副作用は、血清クレアチニン増加であり、そのほとんどが一過性および可逆性であった。</p> <p>高齢者は体液量減少のリスクが高く、利尿剤を投与される可能性が高い。65 歳以上の被験者では、ダパグリフロジン群で体液量減少関連の副作用が多かった。</p> <p>75 歳以上の患者における治療経験は限定されている。この集団におけるダパグリフロジンの導入は避けた方がよい。</p> <p>心不全 NYHA クラス I-II の経験は限定されているが、ダパグリフロジンの臨床試験で NYHA クラス III-IV の経験はない。</p> <p>ピオグリタゾン投与患者への使用 ダパグリフロジンと膀胱癌の因果関係の可能性は低いですが、予防措置としてピオグリタゾンを投与されている患者では、ダパグリフロジンの投与を避けること。ピオグリタゾンについて入手可能な疫学データでは、ピオグリタゾンを投与されている糖尿病患者で膀胱癌のリスクがわずかに増加していることが示されている。</p> <p>ヘマトクリット増加 ヘマトクリット増加がダパグリフロジン投与で認められた。したがって、ヘマトクリット増加が認められている患者では、注意が必要である。</p> <p>未調査の併用 ダパグリフロジンは、グルカゴン様ペプチド 1 (GLP-1)類似物質との併用については調査されていない。</p> <p>尿臨床検査 Forxiga を投与されている患者は、その作用機序により、尿中ブドウ糖が陽性反応を示す。</p> <p>ラクトース 錠剤には無水ラクトースを含む。ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症、グルコース・ガラクトース吸収不良症といったまれな遺伝的問題がある患者は、本剤を服用しないこと。</p> <p>他の医薬品との相互作用、その他の相互作用 薬力学的相互作用</p>

表 1 ダパグリフロジンの欧州連合製品概要 (SmPC)

国・地域名	欧州連合 (EU)
	<p>利尿薬 ダパグリフロジンは、チアジド系利尿薬及びループ利尿薬の利尿作用を増大させ、脱水及び低血圧のリスクを増加させる可能性がある。</p>
	<p>インスリン及びインスリン分泌促進物質 インスリン及びスルホニル尿素等インスリン分泌促進物質により低血糖症が起こる。したがって、ダパグリフロジンと併用する場合、低血糖症のリスク低減のため、インスリン又はインスリン分泌促進物質を低用量とすることが必要となることがある。</p>
	<p>薬物動態学的相互作用 ダパグリフロジンは、主に UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ 1A9 (UGT1A9) により媒介されたグルクロン酸抱合化で代謝される。</p> <p><i>in vitro</i> 試験では、ダパグリフロジンは、チトクローム P450(CYP)1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 を阻害することはないと、また CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 を誘導することもなかった。したがって、ダパグリフロジンは、これらの酵素により代謝される併用薬の代謝クリアランスを変化させることはないと考えられる。</p>
	<p>ダパグリフロジンに対する他の医薬品の影響 健常者で行った相互作用試験では、主に単回投与デザインが用いられたが、ダパグリフロジンの薬物動態がメトホルミン、ピオグリタゾン、シタグリブチン、グリメピリド、ボグリボース、ヒドロクロロチアジド、ブメタニド、バルサルタン、シンバスタチンによっては変化しないことが示されている。</p> <p>ダパグリフロジンとリファンピシン (さまざまな能動輸送体及び薬物代謝酵素の誘導物質) を併用後、ダパグリフロジンの全身曝露 (AUC) に 22% の減少が認められたが、24 時間尿中グルコース排出には臨床的に有意な影響は認められなかった。用量調整は避けること。その他の誘導物質 (カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール等) の臨床的に関連する影響は考えられない。</p> <p>ダパグリフロジンとメフェナム酸 (UGT1A9 の阻害物質) を併用後、ダパグリフロジンの全身曝露 (AUC) に 55% の増加が認められたが、24 時間尿中グルコース排出には臨床的に有意な影響は認められなかった。用量調整は避けること。</p>
	<p>他の医薬品に対するダパグリフロジンの影響 健常者で行った相互作用試験では、主に単回投与デザインが用いられたが、ダパグリフロジンは、メトホルミン、ピオグリタゾン、シタグリブチン、グリメピリド、ヒドロクロロチアジド、ブメタニド、バルサルタン、ジゴキシシン (P-gp 基質)、ワルファリン (S-ワルファリン、CYP2C9 基質) の薬物動態、また INR で</p>

表 1 ダパグリフロジンの欧州連合製品概要 (SmPC)

国・地域名	欧州連合 (EU)
	<p>測定したワルファリンの抗凝固作用を変化させることはなかった。ダパグリフロジン 20 mg 単回投与とシンバスタチン (CYP3A4 基質) の併用により、シンバスタチンの AUC19%増加、シンバスタチン酸の AUC31%増加が認められた。シンバスタチン及びシンバスタチン酸の曝露量増加は、臨床的に関連するとは考えられない。</p>
	<p>その他の相互作用 喫煙、食事、ハーブ製品、アルコールがダパグリフロジンの薬物動態に与える影響については調査されていない。</p>
	<p>小児 相互作用試験は成人についてのみ行われている。</p>
	<p>生殖、妊娠、授乳</p>
	<p>妊婦 妊婦にダパグリフロジンを投与したデータはない。ラットの試験では、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる時期に、腎の発達に毒性が認められた。したがって、ダパグリフロジンの投与は妊娠中期及び後期には避けた方がよい。</p> <p>妊娠が判明した場合、ダパグリフロジンによる治療を中止すること。</p>
	<p>授乳 ダパグリフロジン及び/又はその代謝物がヒトの乳に排出されるかどうかは不明である。入手可能な動物での薬理学/毒物学データでは、ダパグリフロジン/代謝物が乳中に排出されること、また授乳中の児に薬理学的媒介の影響があることが示されている。新生児/乳幼児へのリスクは否定できない。ダパグリフロジンは授乳中に投与しないこと。</p>
	<p>生殖 ダパグリフロジンがヒトの生殖に与える影響については研究されていない。雌雄のラットでは、ダパグリフロジンはどの試験用量においても、生殖に影響しなかった。</p>
	<p>運転および機械操作能力への影響 Forxiga は運転および機械操作能力へはまったく又はほとんど影響がない。ダパグリフロジンをスルホニル尿素又はインスリンと併用する場合、患者に低血糖のリスクについて注意喚起すること。</p>
	<p>望ましくない効果 安全性プロファイル概要 事前指定した 12 のプラセボ対照試験の統合分析においては、1193 名の被験者に</p>

表 1 ダパグリフロジンの欧州連合製品概要 (SmPC)

国・地域名	欧州連合 (EU)
	ダパグリフロジン 10 mg が投与され、1393 名にプラセボが投与された。
	有害事象の全発生率 (短期投与) は、ダパグリフロジン 10mg 投与群ではプラセボ群と同様であった。投与中止にいたる有害事象はほとんどなく、試験群にわたって均衡がとれていた。ダパグリフロジン 10mg 投与群で、投与中止にいたった事象としてもっとも多く報告されたものは、血中クレアチニン増加 (0.4%)、尿路感染 (0.3%)、悪心 (0.2%)、浮動性めまい (0.2%)、発疹 (0.2%) であった。ダパグリフロジン投与の被験者 1 名で、肝臓の有害事象があり、薬剤性肝炎及び/又は自己免疫性肝炎の診断を受けている。
	もっとも多く報告された副作用は低血糖症であり、各試験で用いた背景治療の種類によるものであった。軽度な低血糖エピソードの発現率は、アドオンのスルホニル尿素 (SU)、アドオンのインスリン治療を用いた試験を除き、プラセボを含む治療群間で同様であった。スルホニル尿素やアドオンのインスリンの併用治療では、低血糖症の発現率が高かった (下記低血糖症を参照)。
	副作用一覧 以下の副作用が、プラセボ対照臨床試験で確認されている。用量依存性のものはない。下記に記載された副作用は、発現率および器官別大分類 (SOC) で分類されている。発現率のカテゴリーを次のように定義した：非常によく起こる ($\geq 1/10$)、よく起こる ($\geq 1/100$ から $< 1/10$)、あまり起こらない ($\geq 1/1000$ から $< 1/100$)、まれ ($\geq 1/10000$ から $< 1/1000$)、非常にまれ ($< 1/10000$) 不明 (入手可能なデータからは算出不可)。

表 1 ダパグリフロジンの欧州連合製品概要 (SmPC)

国・地域名	欧州連合 (EU)		
	プラセボ対照試験における副作用 ^a		
器官別大分類	非常によく起こる	よく起こる*	あまり起こらない**
感染症および寄生虫症		外陰部膣炎、龟头炎、関連する性器感染 ^{b,c} 尿路感染 ^b	外陰膣そう痒症
代謝栄養障害	低血糖症 (SU またはインスリン投与時) ^b		体液量減少 ^{b,e} 口渇
胃腸障害			便秘
皮膚および皮下組織障害			多汗症
筋骨格系および皮下組織障害		背部痛	
腎および尿路障害		排尿困難 多尿 ^d	夜間頻尿
臨床検査		脂質異常症 ^f ヘマトクリット増加 ^g	血中クレアチニン増加 血中尿素増加

a 表には血糖レスキューに関わらず、24 週まで (短期) のデータを記載

b 詳細については下記の該当するサブ項目を参照

c 外陰膣炎、龟头炎、関連する性器感染は以下の所定の基本語を含む：外陰部真菌感染、膣感染症、龟头炎、真菌性性器感染、外陰部膣カンジダ症、外陰膣炎、カンジダ性龟头炎、性器カンジダ症、性器感染、男性性器感染、陰茎感染、外陰部炎、細菌性膣炎、外陰部膿瘍

d 多尿に含まれる基本語：頻尿、多尿、尿量増加

e 体液量減少に含まれる所定の基本語：脱水、血液量減少症、低血圧

f ダパグリフロジン 10 mg 投与群とプラセボ群について、ベースラインからの平均変化率は以下の通りである：総コレステロール：ダパグリフロジン 1.4%、プラセボ 0.4%；HDL コレステロール：ダパグリフロジン 5.5%、プラセボ 3.8%；LDL コレステロール：ダパグリフロジン 2.7%、プラセボ -1.9%；トリグリセリド：ダパグリフロジン -5.4%、プラセボ -0.7%

g ヘマトクリットのベースラインからの平均変化は、ダパグリフロジン 10 mg 2.15%、プラセボ 0.40%

*ダパグリフロジン 10 mg 投与群の 2%以上に報告、及びプラセボより 1%以上多く報告されたもの

**血糖レスキューに関わらず、ダパグリフロジン 10 mg 投与群の 0.2%以上に報告、プラセボよりも 0.1%以上多く、3 人以上で報告されたもの

選択された副作用の詳細

低血糖症

低血糖症の頻度は、各試験で用いた背景治療の種類によって異なった。

表 1 ダパグリフロジンの欧州連合製品概要 (SmPC)

国・地域名	欧州連合 (EU)
	<p>ダパグリフロジン単独療法及びメトホルミンとの併用療法、シタグリブチン (メトホルミン併用有もしくは無) との併用療法の試験において、軽度な低血糖エピソードの頻度はプラセボを含む投与群間で 102 週投与まで同様であった (5%未満)。全試験にわたって、低血糖症の重大な事象はあまり起こらず、ダパグリフロジン又はプラセボ治療群間で同程度であった。アドオンのスルホニル尿素及びアドオンのインスリン治療を用いた試験では、低血糖症の発現率は高かった。</p> <p>グリメピリドにアドオンした試験では、低血糖症の軽度なエピソードは、プラセボ+グリメピリド併用群 (2.1%) よりも、ダパグリフロジン 10 mg + グリメピリドの併用群でより多く報告されている (6.0%)。</p> <p>インスリンにアドオンしたある試験では、主な低血糖症のエピソードは、ダパグリフロジン 10mg+インスリン併用群において、24 週投与時及び 104 週投与時にそれぞれ 0.5%及び 1.0%が報告されており、プラセボ+インスリン併用群において、それぞれ 0.5%が報告されている。軽度な低血糖症のエピソードは、ダパグリフロジン 10mg+インスリン併用群において、24 週投与時及び 104 週投与時にそれぞれ 40.3%及び 53.1%が、プラセボ+インスリン併用群において、それぞれ 34.0%及び 41.6%が報告されている。</p> <p>体液量減少 体液量減少に関連する副作用 (脱水、血液量減少、低血圧の報告を含む) は、ダパグリフロジン 10mg 群で 0.8%、プラセボ群で 0.4%に報告されている。重篤な副作用はダパグリフロジン 10mg 群とプラセボ群で 0.2%未満であった。</p> <p>外陰部腔炎、亀頭炎、関連する性器感染 外陰部腔炎、亀頭炎、関連の性器感染はダパグリフロジン 10mg 群で 4.8%、プラセボ群で 0.9%に報告されている。ほとんどの感染は軽度から中等度であり、被験者は標準治療の最初のコースに反応し、ダパグリフロジン投与中止に至るものはまれであった。これらの感染は女性により多く認められ (ダパグリフロジン群 6.9%、プラセボ群 1.5%)、既往歴のある被験者は感染再発となる可能性が高かった。</p> <p>尿路感染 尿路感染は、ダパグリフロジン 10 mg ではプラセボよりも多く報告されている (ダパグリフロジン : 4.3%、プラセボ : 3.7%)。ほとんどの感染は軽度から中等度であり、被験者は標準治療の最初のコースに反応し、ダパグリフロジン投与中止に至るものはまれであった。これらの感染は女性により多く認められ、既往歴のある被験者は感染再発となる可能性が高かった。</p> <p>副甲状腺ホルモン (PTH)</p>

表 1 ダパグリフロジンの欧州連合製品概要 (SmPC)

国・地域名	欧州連合 (EU)
	<p>血清 PTH 値のわずかな増加が、ベースライン PTH 濃度が高い被験者でより大きな増加となることが確認された。正常な又は軽度の腎機能障害を有する被験者で、骨密度を測定したところ、1 年間の投与期間にわたり骨喪失は認められなかった。</p>
	<p>悪性腫瘍</p> <p>臨床試験中、悪性腫瘍あるいは詳細不明の腫瘍を有する被験者全体の割合は、ダパグリフロジン群とプラセボ/コンパレータ群で同様であり (ダパグリフロジン：1.47%、とプラセボ/コンパレータ：1.35%)、動物データでは発癌性、変異原性のシグナルは認められていない (5.3 項参照)。異なる器官に発生した腫瘍の症例を検討したところ、ダパグリフロジンに関連する相対リスクはいくつかの腫瘍について 1 より大きく (膀胱、前立腺、乳房)、1 より少ないものもあったが (血液及びリンパ系、卵巣、腎管)、ダパグリフロジンに関連する腫瘍リスクの全般的な増大は認められなかった。リスクの増大/減少は、どの器官においても統計的に有意ではなかった。非臨床試験で腫瘍の知見が得られなかったこと、及び初回薬物曝露から腫瘍診断までの期間が短かったことから、因果関係の可能性は低いと考えられる。乳房、膀胱、及び前立腺の腫瘍について数値的な不均衡を慎重に考慮すべきであることから、承認後の試験においてさらに詳しい調査を行う。</p>
	<p>特別な集団</p> <p>高齢者 (≥65 歳)</p> <p>65 歳以上の被験者では、腎機能障害関連、又は腎不全関連の副作用は、ダパグリフロジン投与群で 2.5%、プラセボ群で 1.1%に報告されている。もっとも多く報告された腎機能関連の副作用は、血清クレアチニン増加であった。これらの副作用のほとんどが一過性または可逆性であった。65 歳以上の被験者では、低血圧としてもっとも多く報告される体液量減少の副作用は、ダパグリフロジン投与群で 1.5%、プラセボ群で 0.4%に報告されている。</p>
	<p>過量投与</p> <p>ダパグリフロジンについて、健常被験者において 500 mg までの単回経口投与 (ヒト最大推奨用量 50 倍) では毒性が認められなかった。これらの被験者では、用量関連期間 (500 mg については 5 日以上) に検出可能な尿中ブドウ糖があり、脱水、低血圧、または電解質失調の報告はなく、QTc 間隔に臨床的意義のある影響は認められなかった。低血糖症の発現率はプラセボと同様であった。健常者と 2 型糖尿病患者に対し、100 mg (ヒト最大推奨用量の 10 倍) までを 1 日 1 回、2 週間投与した臨床試験において、低血糖の発現率はプラセボ群よりもダパグリフロジン群で若干高かったが、用量依存性ではなかった。脱水、低血圧等の有害事象の発現率はプラセボと同様であり、血清電解質、腎機能のバイオマーカーを含む検査値には臨床的に有意な用量関連の変化は認められなかった。</p> <p>過量投与の場合、患者の臨床状態に応じて適切な支持療法を行うこと。血液透析</p>

1.6 外国における使用状況等に関する資料
一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 ダパグリフロジンの欧州連合製品概要 (SmPC)

国・地域名	欧州連合 (EU)
	によるダパグリフロジンの除去については調査されていない。

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Forxiga 5 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains dapagliflozin propanediol monohydrate equivalent to 5 mg dapagliflozin.

Excipient with known effect:

Each tablet contains 25 mg of lactose anhydrous.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Yellow, biconvex, 0.7 cm diameter round, film-coated tablets with “5” engraved on one side and “1427” engraved on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Forxiga is indicated in adults aged 18 years and older with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control as:

Monotherapy

When diet and exercise alone do not provide adequate glycaemic control in patients for whom use of metformin is considered inappropriate due to intolerance.

Add-on combination therapy

In combination with other glucose-lowering medicinal products including insulin, when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control (see sections 4.4, 4.5 and 5.1 for available data on different combinations).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Monotherapy and add-on combination therapy

The recommended dose is 10 mg dapagliflozin once daily for monotherapy and add-on combination therapy with other glucose-lowering medicinal products including insulin. When dapagliflozin is used in combination with insulin or an insulin secretagogue, such as a sulphonylurea, a lower dose of insulin or insulin secretagogue may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see sections 4.5 and 4.8).

Special populations

Renal impairment

The efficacy of dapagliflozin is dependent on renal function, and efficacy is reduced in patients who have moderate renal impairment and likely absent in patients with severe renal impairment. Forxiga is not recommended for use in patients with moderate to severe renal impairment (patients with creatinine clearance [CrCl] < 60 ml/min or estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 60 ml/min/1.73 m², see sections 4.4, 4.8, 5.1 and 5.2).

No dosage adjustment is indicated in patients with mild renal impairment.

Hepatic impairment

No dosage adjustment is necessary for patients with mild or moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, a starting dose of 5 mg is recommended. If well tolerated, the dose may be increased to 10 mg (see sections 4.4 and 5.2).

Elderly (≥ 65 years)

In general, no dosage adjustment is recommended based on age. Renal function and risk of volume depletion should be taken into account (see sections 4.4 and 5.2). Due to the limited therapeutic experience in patients 75 years and older, initiation of dapagliflozin therapy is not recommended.

Paediatric population

The safety and efficacy of dapagliflozin in children aged 0 to < 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Forxiga can be taken orally once daily at any time of day with or without food. Tablets are to be swallowed whole.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

General

Forxiga should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Use in patients with renal impairment

The efficacy of dapagliflozin is dependent on renal function, and efficacy is reduced in patients who have moderate renal impairment and likely absent in patients with severe renal impairment (see section 4.2). In subjects with moderate renal impairment (patients with CrCl < 60 ml/min or eGFR < 60 ml/min/1.73 m²), a higher proportion of subjects treated with dapagliflozin had adverse reactions of increase in creatinine, phosphorus, parathyroid hormone (PTH) and hypotension, compared with placebo. Forxiga is not recommended for use in patients with moderate to severe renal impairment (patients with CrCl < 60 ml/min or eGFR < 60 ml/min/1.73 m²). Forxiga has not been studied in severe renal impairment (CrCl < 30 ml/min or eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) or end-stage renal disease (ESRD).

Monitoring of renal function is recommended as follows:

- Prior to initiation of dapagliflozin and at least yearly, thereafter (see sections 4.2, 4.8, 5.1 and 5.2)
- Prior to initiation of concomitant medicinal products that may reduce renal function and periodically thereafter
- For renal function approaching moderate renal impairment, at least 2 to 4 times per year. If renal function falls below CrCl < 60 ml/min or eGFR < 60 ml/min/1.73 m², dapagliflozin treatment should be discontinued.

Use in patients with hepatic impairment

There is limited experience in clinical trials in patients with hepatic impairment. Dapagliflozin exposure is increased in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 5.2).

Use in patients at risk for volume depletion, hypotension and/or electrolyte imbalances

Due to its mechanism of action, dapagliflozin increases diuresis associated with a modest decrease in blood pressure (see section 5.1), which may be more pronounced in patients with very high blood glucose concentrations.

Dapagliflozin is not recommended for use in patients receiving loop diuretics (see section 4.5) or who are volume depleted, e.g. due to acute illness (such as gastrointestinal illness).

Caution should be exercised in patients for whom a dapagliflozin-induced drop in blood pressure could pose a risk, such as patients with known cardiovascular disease, patients on anti-hypertensive therapy with a history of hypotension or elderly patients.

For patients receiving dapagliflozin, in case of intercurrent conditions that may lead to volume depletion, careful monitoring of volume status (e.g. physical examination, blood pressure measurements, laboratory tests including haematocrit) and electrolytes is recommended. Temporary interruption of treatment with dapagliflozin is recommended for patients who develop volume depletion until the depletion is corrected (see section 4.8).

Urinary tract infections

Urinary tract infections were more frequently reported for dapagliflozin 10 mg compared to placebo in a pooled analysis up to 24 weeks (see section 4.8). Pyelonephritis was uncommon and occurred at a similar frequency to control. Urinary glucose excretion may be associated with an increased risk of urinary tract infection; therefore, temporary interruption of dapagliflozin should be considered when treating pyelonephritis or urosepsis.

Elderly patients

Elderly patients are more likely to have impaired renal function, and/or to be treated with anti-hypertensive medicinal products that may cause changes in renal function such as angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) and angiotensin II type 1 receptor blockers (ARB). The same recommendations for renal function apply to elderly patients as to all patients (see sections 4.2, 4.4, 4.8 and 5.1).

In subjects ≥ 65 years of age, a higher proportion of subjects treated with dapagliflozin had adverse reactions related to renal impairment or failure compared with placebo. The most commonly reported adverse reaction related to renal function was serum creatinine increases, the majority of which were transient and reversible (see section 4.8).

Elderly patients may be at a greater risk for volume depletion and are more likely to be treated with diuretics. In subjects ≥ 65 years of age, a higher proportion of subjects treated with dapagliflozin had adverse reactions related to volume depletion (see section 4.8).

Therapeutic experience in patients 75 years and older is limited. Initiation of dapagliflozin therapy in this population is not recommended (see sections 4.2 and 5.2).

Cardiac failure

Experience in NYHA class I-II is limited, and there is no experience in clinical studies with dapagliflozin in NYHA class III-IV.

Use in patients treated with pioglitazone

While a causal relationship between dapagliflozin and bladder cancer is unlikely (see sections 4.8 and 5.3), as a precautionary measure, dapagliflozin is not recommended for use in patients concomitantly treated with pioglitazone. Available epidemiological data for pioglitazone suggest a small increased risk of bladder cancer in diabetic patients treated with pioglitazone.

Elevated haematocrit

Haematocrit increase was observed with dapagliflozin treatment (see section 4.8); therefore, caution in patients with already elevated haematocrit is warranted.

Combinations not studied

Dapagliflozin has not been studied in combination with glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogues.

Urine laboratory assessments

Due to its mechanism of action, patients taking Forxiga will test positive for glucose in their urine.

Lactose

The tablets contain lactose anhydrous. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Diuretics

Dapagliflozin may add to the diuretic effect of thiazide and loop diuretics and may increase the risk of dehydration and hypotension (see section 4.4).

Insulin and insulin secretagogues

Insulin and insulin secretagogues, such as sulphonylureas, cause hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of insulin or an insulin secretagogue may be required to reduce the risk of hypoglycaemia when used in combination with dapagliflozin (see sections 4.2 and 4.8).

Pharmacokinetic interactions

The metabolism of dapagliflozin is primarily via glucuronide conjugation mediated by UDP glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

In *in vitro* studies, dapagliflozin neither inhibited cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, nor induced CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Therefore, dapagliflozin is not expected to alter the metabolic clearance of coadministered medicinal products that are metabolised by these enzymes.

Effect of other medicinal products on dapagliflozin

Interaction studies conducted in healthy subjects, using mainly a single dose design, suggest that the pharmacokinetics of dapagliflozin are not altered by metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, or simvastatin.

Following coadministration of dapagliflozin with rifampicin (an inducer of various active transporters and drug-metabolising enzymes) a 22% decrease in dapagliflozin systemic exposure (AUC) was observed, but with no clinically meaningful effect on 24-hour urinary glucose excretion. No dose adjustment is recommended. A clinically relevant effect with other inducers (e.g. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital) is not expected.

Following coadministration of dapagliflozin with mefenamic acid (an inhibitor of UGT1A9), a 55% increase in dapagliflozin systemic exposure was seen, but with no clinically meaningful effect on 24-hour urinary glucose excretion. No dose adjustment is recommended.

Effect of dapagliflozin on other medicinal products

In interaction studies conducted in healthy subjects, using mainly a single-dose design, dapagliflozin did not alter the pharmacokinetics of metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, digoxin (a P-gp substrate) or warfarin (S-warfarin, a CYP2C9 substrate), or the anticoagulatory effects of warfarin as measured by INR. Combination of a single dose of dapagliflozin 20 mg and simvastatin (a CYP3A4 substrate) resulted in a 19% increase in AUC of simvastatin and 31% increase in AUC of simvastatin acid. The increase in simvastatin and simvastatin acid exposures are not considered clinically relevant.

Other interactions

The effects of smoking, diet, herbal products and alcohol use on the pharmacokinetics of dapagliflozin have not been studied.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of dapagliflozin in pregnant women. Studies in rats have shown toxicity to the developing kidney in the time period corresponding to the second and third trimesters of human pregnancy (see section 5.3). Therefore, the use of dapagliflozin is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy.

When pregnancy is detected, treatment with dapagliflozin should be discontinued.

Breast-feeding

It is unknown whether dapagliflozin and/or its metabolites are excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of dapagliflozin/metabolites in milk, as well as pharmacologically-mediated effects in nursing offspring (see section 5.3). A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Dapagliflozin should not be used while breast-feeding.

Fertility

The effect of dapagliflozin on fertility in humans has not been studied. In male and female rats, dapagliflozin showed no effects on fertility at any dose tested.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Forxiga has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. Patients should be alerted to the risk of hypoglycaemia when dapagliflozin is used in combination with a sulphonylurea or insulin.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In a pre-specified pooled analysis of 12 placebo-controlled studies, 1,193 subjects were treated with dapagliflozin 10 mg and 1,393 were treated with placebo.

The overall incidence of adverse events (short-term treatment) in subjects treated with dapagliflozin 10 mg was similar to placebo. Few adverse events led to discontinuation of treatment and were balanced across study groups. The most commonly reported events leading to discontinuation in patients treated with dapagliflozin 10 mg were increased blood creatinine (0.4%), urinary tract infections (0.3%), nausea (0.2%), dizziness (0.2%), and rash (0.2%). One subject receiving dapagliflozin experienced a liver adverse event with diagnoses of drug induced hepatitis and/or autoimmune hepatitis.

The most frequently reported adverse reaction was hypoglycaemia, which depended on the type of background therapy used in each study. The frequency of minor episodes of hypoglycaemia was similar between treatment groups, including placebo, with the exceptions of studies with add-on sulphonylurea (SU) and add-on insulin therapies. Combination therapies with sulphonylurea and add-on insulin had higher rates of hypoglycaemia (see *Hypoglycaemia* below).

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been identified in the placebo-controlled clinical trials. None were found to be dose-related. Adverse reactions listed below are classified according to frequency and system organ class (SOC). Frequency categories are defined according to the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1. Adverse reactions in placebo-controlled studies^a

System organ class	Very common	Common [*]	Uncommon ^{**}
<i>Infections and infestations</i>		Vulvovaginitis, balanitis and related genital infections ^{b,c} Urinary tract infection ^b	Vulvovaginal pruritus
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	Hypoglycaemia (when used with SU or insulin) ^b		Volume depletion ^{b,e} Thirst
<i>Gastrointestinal disorders</i>			Constipation
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>			Hyperhidrosis
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>		Back pain	
<i>Renal and urinary disorders</i>		Dysuria Polyuria ^d	Nocturia
<i>Investigations</i>		Dyslipidaemia ^f Haematocrit increased ^g	Blood creatinine increased Blood urea increased

^aThe table shows up to 24-week (short-term) data regardless of glycaemic rescue.

^bSee corresponding subsection below for additional information.

^cVulvovaginitis, balanitis and related genital infections includes, e.g. the predefined preferred terms: vulvovaginal mycotic infection, vaginal infection, balanitis, genital infection fungal, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginitis, balanitis candida, genital candidiasis, genital infection, genital infection male, penile infection, vulvitis, vaginitis bacterial, vulval abscess.

^dPolyuria includes the preferred terms: pollakiuria, polyuria, urine output increased.

^eVolume depletion includes, e.g. the predefined preferred terms: dehydration, hypovolaemia, hypotension.

^fMean percent change from baseline for dapagliflozin 10 mg versus placebo, respectively, was: total cholesterol 1.4% versus -0.4%; HDL cholesterol 5.5% versus 3.8%; LDL cholesterol 2.7% versus -1.9%; triglycerides -5.4% versus -0.7%.

^gMean changes from baseline in haematocrit were 2.15% for dapagliflozin 10 mg versus -0.40% for placebo.

^{*}Reported in $\geq 2\%$ of subjects treated with dapagliflozin 10 mg and $\geq 1\%$ more frequently than placebo.

^{**}Reported in $\geq 0.2\%$ of subjects and $\geq 0.1\%$ more and at least 3 more subjects treated with dapagliflozin 10 mg regardless of glycaemic rescue compared to placebo.

Description of selected adverse reactions

Hypoglycaemia

The frequency of hypoglycaemia depended on the type of background therapy used in each study.

For studies of dapagliflozin in monotherapy, as add-on to metformin or as add-on to sitagliptin (with or without metformin), the frequency of minor episodes of hypoglycaemia was similar ($< 5\%$)

between treatment groups, including placebo up to 102 weeks of treatment. Across all studies, major events of hypoglycaemia were uncommon and comparable between the groups treated with dapagliflozin or placebo. Studies with add-on sulphonylurea and add-on insulin therapies had higher rates of hypoglycaemia (see section 4.5).

In an add-on to glimepiride study, minor episodes of hypoglycaemia were reported more frequently in the group treated with dapagliflozin 10 mg plus glimepiride (6.0%) than in the placebo plus glimepiride group (2.1%).

In an add-on to insulin study, episodes of major hypoglycaemia were reported in 0.5% and 1.0% of subjects treated with dapagliflozin 10 mg plus insulin at Weeks 24 and 104, respectively, and in 0.5% of subjects treated with placebo plus insulin groups at Weeks 24 and 104. At Weeks 24 and 104, minor episodes of hypoglycaemia were reported, respectively, in 40.3% and 53.1% of subjects who received dapagliflozin 10 mg plus insulin and in 34.0% and 41.6% of the subjects who received placebo plus insulin.

Volume depletion

Reactions related to volume depletion (including, reports of dehydration, hypovolaemia or hypotension) were reported in 0.8% and 0.4% of subjects who received dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively; serious reactions occurred in < 0.2% of subjects balanced between dapagliflozin 10 mg and placebo (see section 4.4).

Vulvovaginitis, balanitis and related genital infections

Vulvovaginitis, balanitis and related genital infections were reported in 4.8% and 0.9% of subjects who received dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively. Most infections were mild to moderate, and subjects responded to an initial course of standard treatment and rarely resulted in discontinuation from dapagliflozin treatment. These infections were more frequent in females (6.9% and 1.5% for dapagliflozin and placebo, respectively), and subjects with a prior history were more likely to have a recurrent infection.

Urinary tract infections

Urinary tract infections were more frequently reported for dapagliflozin 10 mg compared to placebo (4.3% versus 3.7%, respectively; see section 4.4). Most infections were mild to moderate, and subjects responded to an initial course of standard treatment and rarely resulted in discontinuation from dapagliflozin treatment. These infections were more frequent in females, and subjects with a prior history were more likely to have a recurrent infection.

Parathyroid hormone (PTH)

Small increases in serum PTH levels were observed with increases being larger in subjects with higher baseline PTH concentrations. Bone mineral density measurements in patients with normal or mildly impaired renal function did not indicate bone loss over a treatment period of one year.

Malignancies

During clinical trials, the overall proportion of subjects with malignant or unspecified tumours was similar between those treated with dapagliflozin (1.47%) and placebo/comparator (1.35%), and there was no carcinogenicity or mutagenicity signal in animal data (see section 5.3). When considering the cases of tumours occurring in the different organ systems, the relative risk associated with dapagliflozin was above 1 for some tumours (bladder, prostate, breast) and below 1 for others (e.g. blood and lymphatic, ovary, renal tract), not resulting in an overall increased tumour risk associated with dapagliflozin. The increased/decreased risk was not statistically significant in any of the organ systems. Considering the lack of tumour findings in non-clinical studies as well as the short latency between first drug exposure and tumour diagnosis, a causal relationship is considered unlikely. Since the numerical imbalance of breast, bladder and prostate tumours must be considered with caution, it will be further investigated in post-authorisation studies.

Special populations

Elderly patients (≥ 65 years)

In subjects ≥ 65 years of age, adverse reactions related to renal impairment or failure were reported in 2.5% of subjects treated with dapagliflozin and 1.1% of subjects treated with placebo (see section 4.4). The most commonly reported adverse reaction related to renal function was increased serum creatinine. The majority of these reactions were transient and reversible. In subjects ≥ 65 years of age, adverse reactions of volume depletion, most commonly reported as hypotension, were reported in 1.5% and 0.4% of dapagliflozin-treated subjects and placebo-treated subjects, respectively (see section 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

Dapagliflozin did not show any toxicity in healthy subjects at single oral doses up to 500 mg (50 times the maximum recommended human dose). These subjects had detectable glucose in the urine for a dose-related period of time (at least 5 days for the 500 mg dose), with no reports of dehydration, hypotension or electrolyte imbalance, and with no clinically meaningful effect on QTc interval. The incidence of hypoglycaemia was similar to placebo. In clinical studies where once-daily doses of up to 100 mg (10 times the maximum recommended human dose) were administered for 2 weeks in healthy subjects and type 2 diabetes subjects, the incidence of hypoglycaemia was slightly higher than placebo and was not dose-related. Rates of adverse events including dehydration or hypotension were similar to placebo, and there were no clinically meaningful dose-related changes in laboratory parameters, including serum electrolytes and biomarkers of renal function.

In the event of an overdose, appropriate supportive treatment should be initiated as dictated by the patient's clinical status. The removal of dapagliflozin by haemodialysis has not been studied.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, Other blood glucose lowering drugs, excluding insulins, ATC code: A10BX09

Mechanism of action

Dapagliflozin is a highly potent (K_i : 0.55 nM), selective and reversible inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2).

The SGLT2 is selectively expressed in the kidney with no expression detected in more than 70 other tissues including liver, skeletal muscle, adipose tissue, breast, bladder and brain. SGLT2 is the predominant transporter responsible for reabsorption of glucose from the glomerular filtrate back into the circulation. Despite the presence of hyperglycaemia in type 2 diabetes, reabsorption of filtered glucose continues. Dapagliflozin improves both fasting and post-prandial plasma glucose levels by reducing renal glucose reabsorption leading to urinary glucose excretion. This glucose excretion (glucuretic effect) is observed after the first dose, is continuous over the 24-hour dosing interval and is sustained for the duration of treatment. The amount of glucose removed by the kidney through this mechanism is dependent upon the blood glucose concentration and GFR. Dapagliflozin does not impair normal endogenous glucose production in response to hypoglycaemia. Dapagliflozin acts independently of insulin secretion and insulin action. Improvement in homeostasis model assessment for beta cell function (HOMA beta-cell) has been observed in clinical studies with Forxiga.

Urinary glucose excretion (glucuresis) induced by dapagliflozin is associated with caloric loss and reduction in weight. Inhibition of glucose and sodium co-transport by dapagliflozin is also associated with mild diuresis and transient natriuresis.

Dapagliflozin does not inhibit other glucose transporters important for glucose transport into peripheral tissues and is > 1,400 times more selective for SGLT2 versus SGLT1, the major transporter in the gut responsible for glucose absorption.

Pharmacodynamic effects

Increases in the amount of glucose excreted in the urine were observed in healthy subjects and in subjects with type 2 diabetes mellitus following the administration of dapagliflozin. Approximately 70 g of glucose was excreted in the urine per day (corresponding to 280 kcal/day) at a dapagliflozin dose of 10 mg/day in subjects with type 2 diabetes mellitus for 12 weeks. Evidence of sustained glucose excretion was seen in subjects with type 2 diabetes mellitus given dapagliflozin 10 mg/day for up to 2 years.

This urinary glucose excretion with dapagliflozin also results in osmotic diuresis and increases in urinary volume in subjects with type 2 diabetes mellitus. Urinary volume increases in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with dapagliflozin 10 mg were sustained at 12 weeks and amounted to approximately 375 ml/day. The increase in urinary volume was associated with a small and transient increase in urinary sodium excretion that was not associated with changes in serum sodium concentrations.

Urinary uric acid excretion was also increased transiently (for 3-7 days) and accompanied by a sustained reduction in serum uric acid concentration. At 24 weeks, reductions in serum uric acid concentrations ranged from -48.3 to -18.3 micromoles/l (-0.87 to -0.33 mg/dl).

Clinical efficacy and safety

Twelve double-blind, randomised, controlled clinical trials were conducted with 6,144 subjects with type 2 diabetes to evaluate the efficacy and safety of Forxiga; 4,164 subjects in these studies were treated with dapagliflozin. Eleven studies had a treatment period of 24 weeks duration, 6 with long-term extensions ranging from 24 to 78 weeks (up to a total study duration of 102 weeks), and one study was 52 weeks in duration with a long-term extension of 52 weeks (total study duration of 104 weeks). Mean duration of diabetes ranged from 1.4 to 16.9 years. Fifty-one percent had mild renal impairment and 11% had moderate renal impairment. Fifty-one percent (51%) of the subjects were men, 83% were White, 10% were Asian, 3% were Black and 4% were of other racial groups. Eighty percent (80%) of the subjects had a body mass index (BMI) \geq 27.

Glycaemic control

Monotherapy

A double-blind, placebo-controlled study of 24-week duration (with an additional extension period) was conducted to evaluate the safety and efficacy of monotherapy with Forxiga in subjects with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. Once-daily treatment with dapagliflozin resulted in statistically significant ($p < 0.0001$) reductions in HbA1c compared to placebo (Table 2).

In the extension period, HbA1c reductions were sustained through Week 102 (-0.63%, and -0.18% adjusted mean change from baseline for dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively).

Table 2. Results at Week 24 (LOCF^a) of a placebo-controlled study of dapagliflozin as monotherapy

	Monotherapy	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	70	75
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	8.01	7.79
Change from baseline ^c	-0.89	-0.23
Difference from placebo ^c (95% CI)	-0.66* (-0.96, -0.36)	
Subjects (%) achieving:		
HbA1c < 7%		
Adjusted for baseline	50.8 [§]	31.6
Body weight (kg)		
Baseline (mean)	94.13	88.77
Change from baseline ^c	-3.16	-2.19
Difference from placebo ^c (95% CI)	-0.97 (-2.20, 0.25)	

^aLOCF: Last observation (prior to rescue for rescued subjects) carried forward

^bAll randomised subjects who took at least one dose of double-blind study medication during the short-term double-blind period

^cLeast squares mean adjusted for baseline value

* p-value < 0.0001 versus placebo

[§] Not evaluated for statistical significance as a result of the sequential testing procedure for secondary end points

Combination therapy

In a 52-week, active-controlled non-inferiority study (with a 52-week extension period), Forxiga was evaluated as add-on therapy to metformin compared with a sulphonylurea (glipizide) as add-on therapy to metformin in subjects with inadequate glycaemic control (HbA1c > 6.5% and ≤ 10%). The results showed a similar mean reduction in HbA1c from baseline to Week 52, compared to glipizide, thus demonstrating non-inferiority (Table 3). At Week 104, adjusted mean change from baseline in HbA1c was -0.32% for dapagliflozin and -0.14% for glipizide. At 52 and 104 weeks, a significantly lower proportion of subjects in the group treated with dapagliflozin (3.5% and 4.3%, respectively) experienced at least one event of hypoglycaemia compared to the group treated with glipizide (40.8% and 47.0%, respectively). The proportion of subjects remaining in the study at Week 104 was 56.2% for the group treated with dapagliflozin and 50.0% for the group treated with glipizide.

Table 3. Results at Week 52 (LOCF^a) in an active-controlled study comparing dapagliflozin to glipizide as add-on to metformin

Parameter	Dapagliflozin + metformin	Glipizide + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	7.69	7.74
Change from baseline ^c	-0.52	-0.52
Difference from glipizide + metformin ^c (95% CI)	0.00 ^d (-0.11, 0.11)	
Body weight (kg)		
Baseline (mean)	88.44	87.60
Change from baseline ^c	-3.22	1.44
Difference from glipizide + metformin ^c (95% CI)	-4.65* (-5.14, -4.17)	

^aLOCF: Last observation carried forward

^bRandomised and treated subjects with baseline and at least 1 post-baseline efficacy measurement

^cLeast squares mean adjusted for baseline value

^dNon-inferior to glipizide + metformin

* p-value < 0.0001

Dapagliflozin as an add-on with either metformin, glimepiride, sitagliptin (with or without metformin) or insulin resulted in statistically significant reductions in HbA1c at 24 weeks compared with subjects receiving placebo (p < 0.0001; Tables 4 and 5).

The reductions in HbA1c observed at Week 24 were sustained in add-on combination studies (glimepiride and insulin) with 48-week data (glimepiride) and up to 104-week data (insulin). At Week 48 when added to sitagliptin (with or without metformin), the adjusted mean change from baseline for dapagliflozin 10 mg and placebo was -0.30% and 0.38%, respectively. For the add-on to metformin study, HbA1c reductions were sustained through Week 102 (-0.78% and 0.02% adjusted mean change from baseline for 10 mg and placebo, respectively). At Week 104 for insulin (with or without additional oral glucose-lowering medicinal products), the HbA1c reductions were -0.71% and -0.06% adjusted mean change from baseline for dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively. At Weeks 48 and 104, the insulin dose remained stable compared to baseline in subjects treated with dapagliflozin 10 mg at an average dose of 76 IU/day. In the placebo group there was a mean increase of 10.5 IU/day and 18.3 IU/day from baseline (mean average dose of 84 and 92 IU/day) at Weeks 48 and 104, respectively. The proportion of subjects remaining in the study at Week 104 was 72.4% for the group treated with dapagliflozin 10 mg and 54.8% for the placebo group.

Table 4. Results of 24-week (LOCF^a) placebo-controlled studies of dapagliflozin in add-on combination with metformin, glimepiride or sitagliptin (with or without metformin)

	Add-on combination					
	Metformin ¹		Sulphonylurea (glimepiride ²)		DPP-4 Inhibitor (sitagliptin ³) ± Metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	135	137	151	145	223	224
HbA1c (%)						
Baseline (mean)	7.92	8.11	8.07	8.15	7.90	7.97
Change from baseline ^c	-0.84	-0.30	-0.82	-0.13	-0.45	0.04
Difference from placebo ^c	-0.54*		-0.68*		-0.48*	
(95% CI)	(-0.74, -0.34)		(-0.86, -0.51)		(-0.62, -0.34)	
Subjects (%) achieving: HbA1c < 7%						
Adjusted for baseline	40.6**	25.9	31.7*	13.0		
Body weight (kg)						
Baseline (mean)	86.28	87.74	80.56	80.94	91.02	89.23
Change from baseline ^c	-2.86	-0.89	-2.26	-0.72	-2.14	-0.26
Difference from placebo ^c	-1.97*		-1.54*		-1.89*	
(95% CI)	(-2.63, -1.31)		(-2.17, -0.92)		(-2.37, -1.40)	

¹Metformin ≥ 1500 mg/day; ²glimepiride 4 mg/day; ³sitagliptin 100 mg/day

^aLOCF: Last observation (prior to rescue for rescued subjects) carried forward

^bAll randomised subjects who took at least one dose of double-blind study medicinal product during the short-term double-blind period

^cLeast squares mean adjusted for baseline value

*p-value < 0.0001 versus placebo + oral glucose-lowering medicinal product

**p-value < 0.05 versus placebo + oral glucose-lowering medicinal product

Table 5. Results at Week 24 (LOCF^a) in a placebo-controlled study of dapagliflozin in combination with insulin (alone or with oral glucose-lowering medicinal products)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± oral glucose-lowering medicinal products²	Placebo + insulin ± oral glucose-lowering medicinal products²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	8.58	8.46
Change from baseline ^c	-0.90	-0.30
Difference from placebo ^c (95% CI)	-0.60* (-0.74, -0.45)	
Body weight (kg)		
Baseline (mean)	94.63	94.21
Change from baseline ^c	-1.67	0.02
Difference from placebo ^c (95% CI)	-1.68* (-2.19, -1.18)	
Mean daily insulin dose (IU)¹		
Baseline (mean)	77.96	73.96
Change from baseline ^c	-1.16	5.08
Difference from placebo ^c (95% CI)	-6.23* (-8.84, -3.63)	
Subjects with mean daily insulin dose reduction of at least 10% (%)	19.7**	11.0

^aLOCF: Last observation (prior to or on the date of the first insulin up-titration, if needed) carried forward

^bAll randomised subjects who took at least one dose of double-blind study medicinal product during the short-term double-blind period

^cLeast squares mean adjusted for baseline value and presence of oral glucose-lowering medicinal product

*p-value < 0.0001 versus placebo + insulin ± oral glucose-lowering medicinal product

**p-value < 0.05 versus placebo + insulin ± oral glucose-lowering medicinal product

¹Up-titration of insulin regimens (including short-acting, intermediate, and basal insulin) was only allowed if subjects met pre-defined FPG criteria.

²Fifty percent of subjects were on insulin monotherapy at baseline; 50% were on 1 or 2 oral glucose-lowering medicinal product(s) in addition to insulin: Of this latter group, 80% were on metformin alone, 12% were on metformin plus sulphonylurea therapy, and the rest were on other oral glucose-lowering medicinal products.

Fasting plasma glucose

Treatment with dapagliflozin 10 mg as a monotherapy or as an add-on to either metformin, glimepiride, sitagliptin (with or without metformin) or insulin resulted in statistically significant reductions in fasting plasma glucose (-1.58 to -1.20 mmol/l [-28.5 to -21.7 mg/dl]) compared to placebo (-0.33 to 0.21 mmol/l [-6.0 to 3.8 mg/dl]). This effect was observed at Week 1 of treatment and maintained in studies extended through Week 102.

Post-prandial glucose

Treatment with dapagliflozin 10 mg as an add-on to glimepiride resulted in statistically significant reductions in 2-hour post-prandial glucose at 24 weeks that were maintained up to Week 48.

Treatment with dapagliflozin 10 mg as an add-on to sitagliptin (with or without metformin) resulted in reductions in 2-hour post-prandial glucose at 24 weeks that were maintained up to Week 48.

Body weight

Dapagliflozin 10 mg as an add-on to metformin, glimepiride, sitagliptin (with or without metformin) or insulin resulted in statistically significant body weight reduction at 24 weeks ($p < 0.0001$, Tables 4 and 5). These effects were sustained in longer-term trials. At 48 weeks, the difference for dapagliflozin as add-on to sitagliptin (with or without metformin) compared with placebo was -2.22 kg. At 102 weeks, the difference for dapagliflozin as add-on to metformin compared with placebo, or as add-on to insulin compared with placebo was -2.14 and -2.88 kg, respectively.

As an add-on therapy to metformin in an active-controlled non-inferiority study, dapagliflozin resulted in a statistically significant body weight reduction of -4.65 kg at 52 weeks ($p < 0.0001$, Table 3) that was sustained at 104 weeks (-5.06 kg) compared with glipizide.

A 24-week study in 182 diabetic subjects using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) to evaluate body composition demonstrated reductions with dapagliflozin 10 mg plus metformin compared with placebo plus metformin, respectively, in body weight and body fat mass as measured by DXA rather than lean tissue or fluid loss. Treatment with Forxiga plus metformin showed a numerical decrease in visceral adipose tissue compared with placebo plus metformin treatment in a magnetic resonance imaging substudy.

Blood pressure

In a pre-specified pooled analysis of 12 placebo-controlled studies, treatment with dapagliflozin 10 mg resulted in a systolic blood pressure change from baseline of -4.4 mmHg and diastolic blood pressure of -2.1 mmHg versus -0.9 mmHg systolic and -0.5 mmHg diastolic blood pressure for placebo group at Week 24.

Cardiovascular safety

A meta-analysis of cardiovascular events in the clinical program was performed. In the clinical program, 36.6% of subjects had a history of cardiovascular disease (excluding hypertension) at baseline and 70.0% had hypertension. Cardiovascular episodes were adjudicated by an independent adjudication committee. The primary end point was the time-to-first event of one of the following outcomes: cardiovascular death, stroke, myocardial infarction (MI) or hospitalisation for unstable angina. Primary episodes occurred at a rate of 1.64% per patient-year in subjects treated with dapagliflozin and 1.99% in comparator-treatment subjects, per patient-year. The hazard ratio comparing dapagliflozin to comparator was 0.82 (95% Confidence interval [CI]: 0.58, 1.15), indicating that in this analysis Forxiga is not associated with an increase in cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovascular death, MI and stroke were observed with a hazard ratio of 0.79 (95% CI: 0.54, 1.17).

Patients with renal impairment

Moderate renal impairment ($eGFR \geq 30$ to < 60 ml/min/1.73 m²)

The efficacy of dapagliflozin was also assessed separately in a dedicated study of diabetic subjects with moderate renal impairment (252 subjects with mean $eGFR$ 45 ml/min/1.73 m²). The mean change from baseline in HbA1c at 24 weeks was -0.44% and -0.32%, for dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively.

Patients with baseline HbA1c $\geq 9\%$

In a pre-specified analysis of subjects with baseline HbA1c $\geq 9.0\%$, treatment with dapagliflozin 10 mg resulted in statistically significant reductions in HbA1c at Week 24 as a monotherapy (adjusted mean change from baseline: -2.04% and 0.19% for dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively) and as an add-on to metformin (adjusted mean change from baseline: -1.32% and -0.53% for dapagliflozin and placebo, respectively).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with dapagliflozin in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of type 2 diabetes (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Dapagliflozin was rapidly and well absorbed after oral administration. Maximum dapagliflozin plasma concentrations (C_{\max}) were usually attained within 2 hours after administration in the fasted state. Geometric mean steady-state dapagliflozin C_{\max} and AUC_{τ} values following once daily 10 mg doses of dapagliflozin were 158 ng/ml and 628 ng h/ml, respectively. The absolute oral bioavailability of dapagliflozin following the administration of a 10 mg dose is 78%. Administration with a high-fat meal decreased dapagliflozin C_{\max} by up to 50% and prolonged T_{\max} by approximately 1 hour, but did not alter AUC as compared with the fasted state. These changes are not considered to be clinically meaningful. Hence, Forxiga can be administered with or without food.

Distribution

Dapagliflozin is approximately 91% protein bound. Protein binding was not altered in various disease states (e.g. renal or hepatic impairment). The mean steady-state volume of distribution of dapagliflozin was 118 l.

Biotransformation

Dapagliflozin is extensively metabolised, primarily to yield dapagliflozin 3-O-glucuronide, which is an inactive metabolite. Dapagliflozin 3-O-glucuronide or other metabolites do not contribute to the glucose-lowering effects. The formation of dapagliflozin 3-O-glucuronide is mediated by UGT1A9, an enzyme present in the liver and kidney, and CYP-mediated metabolism was a minor clearance pathway in humans.

Elimination

The mean plasma terminal half-life ($t_{1/2}$) for dapagliflozin was 12.9 hours following a single oral dose of dapagliflozin 10 mg to healthy subjects. The mean total systemic clearance of dapagliflozin administered intravenously was 207 ml/min. Dapagliflozin and related metabolites are primarily eliminated via urinary excretion with less than 2% as unchanged dapagliflozin. After administration of a 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin dose, 96% was recovered, 75% in urine and 21% in feces. In feces, approximately 15% of the dose was excreted as parent drug.

Linearity

Dapagliflozin exposure increased proportional to the increment in dapagliflozin dose over the range of 0.1 to 500 mg and its pharmacokinetics did not change with time upon repeated daily dosing for up to 24 weeks.

Special populations

Renal impairment

At steady-state (20 mg once-daily dapagliflozin for 7 days), subjects with type 2 diabetes mellitus and mild, moderate or severe renal impairment (as determined by iohexol plasma clearance) had mean systemic exposures of dapagliflozin of 32%, 60% and 87% higher, respectively, than those of subjects with type 2 diabetes mellitus and normal renal function. The steady-state 24-hour urinary glucose excretion was highly dependent on renal function and 85, 52, 18 and 11 g of glucose/day was excreted by subjects with type 2 diabetes mellitus and normal renal function or mild, moderate or severe renal impairment, respectively. The impact of hemodialysis on dapagliflozin exposure is not known.

Hepatic impairment

In subjects with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh classes A and B), mean C_{\max} and AUC of dapagliflozin were up to 12% and 36% higher, respectively, compared to healthy matched control subjects. These differences were not considered to be clinically meaningful. In subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) mean C_{\max} and AUC of dapagliflozin were 40% and 67% higher than matched healthy controls, respectively.

Elderly patients (≥ 65 years)

There is no clinically meaningful increase in exposure based on age alone in subjects up to 70 years old. However, an increased exposure due to age-related decrease in renal function can be expected. There are insufficient data to draw conclusions regarding exposure in patients > 70 years old.

Paediatric population

Pharmacokinetics in the paediatric population have not been studied.

Gender

The mean dapagliflozin AUC_{ss} in females was estimated to be about 22% higher than in males.

Race

There were no clinically relevant differences in systemic exposures between White, Black or Asian races.

Body weight

Dapagliflozin exposure was found to decrease with increased weight. Consequently, low-weight patients may have somewhat increased exposure and patients with high weight somewhat decreased exposure. However, the differences in exposure were not considered clinically meaningful.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and fertility. Dapagliflozin did not induce tumours in either mice or rats at any of the doses evaluated in two-year carcinogenicity studies.

Reproductive and developmental toxicity

Direct administration of dapagliflozin to weanling juvenile rats and indirect exposure during late pregnancy (time periods corresponding to the second and third trimesters of pregnancy with respect to human renal maturation) and lactation are each associated with increased incidence and/or severity of renal pelvic and tubular dilatations in progeny.

In a juvenile toxicity study, when dapagliflozin was dosed directly to young rats from postnatal day 21 until postnatal day 90, renal pelvic and tubular dilatations were reported at all dose levels; pup exposures at the lowest dose tested were ≥ 15 times the maximum recommended human dose. These findings were associated with dose-related increases in kidney weight and macroscopic kidney enlargement observed at all doses. The renal pelvic and tubular dilatations observed in juvenile animals did not fully reverse within the approximate 1-month recovery period.

In a separate study of pre- and postnatal development, maternal rats were dosed from gestation day 6 through postnatal day 21, and pups were indirectly exposed *in utero* and throughout lactation. (A satellite study was conducted to assess dapagliflozin exposures in milk and pups.) Increased incidence or severity of renal pelvic dilatation was observed in adult offspring of treated dams, although only at the highest dose tested (associated maternal and pup dapagliflozin exposures were 1,415 times and 137 times, respectively, the human values at the maximum recommended human dose). Additional developmental toxicity was limited to dose-related reductions in pup body weights, and observed only at doses ≥ 15 mg/kg/day (associated with pup exposures that are ≥ 29 times the human values at the maximum recommended human dose). Maternal toxicity was evident only at the highest dose tested, and limited to transient reductions in body weight and food consumption at dose. The no observed adverse effect level (NOAEL) for developmental toxicity, the lowest dose tested, is associated with a maternal systemic exposure multiple that is approximately 19 times the human value at the maximum recommended human dose.

In additional studies of embryo-foetal development in rats and rabbits, dapagliflozin was administered for intervals coinciding with the major periods of organogenesis in each species. Neither maternal nor

developmental toxicities were observed in rabbits at any dose tested; the highest dose tested is associated with a systemic exposure multiple of approximately 1,191 times the maximum recommended human dose. In rats, dapagliflozin was neither embryo-lethal nor teratogenic at exposures up to 1,441 times the maximum recommended human dose.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose (E460i)

Lactose, anhydrous

Croscopolidone (E1201)

Silicon dioxide (E551)

Magnesium stearate (E470b)

Film-coating

Polyvinyl alcohol (E1203)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

Iron oxide yellow (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Alu/Alu blister

Pack sizes of 14, 28 and 98 film-coated tablets in non-perforated calendar blisters

Pack sizes of 30x1 and 90x1 film-coated tablets in perforated unit dose blisters

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/795/001 14 film-coated tablets
EU/1/12/795/002 28 film-coated tablets
EU/1/12/795/003 98 film-coated tablets
EU/1/12/795/004 30 x 1 (unit dose) film-coated tablets
EU/1/12/795/005 90 x 1 (unit dose) film-coated tablets

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

12 November, 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Forxiga 10 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains dapagliflozin propanediol monohydrate equivalent to 10 mg dapagliflozin.

Excipient with known effect:

Each tablet contains 50 mg of lactose anhydrous.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Yellow, biconvex, approximately 1.1 x 0.8 cm diagonally diamond-shaped, film-coated tablets with “10” engraved on one side and “1428” engraved on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Forxiga is indicated in adults aged 18 years and older with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control as:

Monotherapy

When diet and exercise alone do not provide adequate glycaemic control in patients for whom use of metformin is considered inappropriate due to intolerance.

Add-on combination therapy

In combination with other glucose-lowering medicinal products including insulin, when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control (see sections 4.4, 4.5 and 5.1 for available data on different combinations).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Monotherapy and add-on combination therapy

The recommended dose is 10 mg dapagliflozin once daily for monotherapy and add-on combination therapy with other glucose-lowering medicinal products including insulin. When dapagliflozin is used in combination with insulin or an insulin secretagogue, such as a sulphonylurea, a lower dose of insulin or insulin secretagogue may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see sections 4.5 and 4.8).

Special populations

Renal impairment

The efficacy of dapagliflozin is dependent on renal function, and efficacy is reduced in patients who have moderate renal impairment and likely absent in patients with severe renal impairment. Forxiga is not recommended for use in patients with moderate to severe renal impairment (patients with creatinine clearance [CrCl] < 60 ml/min or estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 60 ml/min/1.73 m², see sections 4.4, 4.8, 5.1 and 5.2).

No dosage adjustment is indicated in patients with mild renal impairment.

Hepatic impairment

No dosage adjustment is necessary for patients with mild or moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, a starting dose of 5 mg is recommended. If well tolerated, the dose may be increased to 10 mg (see sections 4.4 and 5.2).

Elderly (≥ 65 years)

In general, no dosage adjustment is recommended based on age. Renal function and risk of volume depletion should be taken into account (see sections 4.4 and 5.2). Due to the limited therapeutic experience in patients 75 years and older, initiation of dapagliflozin therapy is not recommended.

Paediatric population

The safety and efficacy of dapagliflozin in children aged 0 to < 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Forxiga can be taken orally once daily at any time of day with or without food. Tablets are to be swallowed whole.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

General

Forxiga should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Use in patients with renal impairment

The efficacy of dapagliflozin is dependent on renal function, and efficacy is reduced in patients who have moderate renal impairment and likely absent in patients with severe renal impairment (see section 4.2). In subjects with moderate renal impairment (patients with CrCl < 60 ml/min or eGFR < 60 ml/min/1.73 m²), a higher proportion of subjects treated with dapagliflozin had adverse reactions of increase in creatinine, phosphorus, parathyroid hormone (PTH) and hypotension, compared with placebo. Forxiga is not recommended for use in patients with moderate to severe renal impairment (patients with CrCl < 60 ml/min or eGFR < 60 ml/min/1.73 m²). Forxiga has not been studied in severe renal impairment (CrCl < 30 ml/min or eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) or end-stage renal disease (ESRD).

Monitoring of renal function is recommended as follows:

- Prior to initiation of dapagliflozin and at least yearly, thereafter (see sections 4.2, 4.8, 5.1 and 5.2)
- Prior to initiation of concomitant medicinal products that may reduce renal function and periodically thereafter
- For renal function approaching moderate renal impairment, at least 2 to 4 times per year. If renal function falls below CrCl < 60 ml/min or eGFR < 60 ml/min/1.73 m², dapagliflozin treatment should be discontinued.

Use in patients with hepatic impairment

There is limited experience in clinical trials in patients with hepatic impairment. Dapagliflozin exposure is increased in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 5.2).

Use in patients at risk for volume depletion, hypotension and/or electrolyte imbalances

Due to its mechanism of action, dapagliflozin increases diuresis associated with a modest decrease in blood pressure (see section 5.1), which may be more pronounced in patients with very high blood glucose concentrations.

Dapagliflozin is not recommended for use in patients receiving loop diuretics (see section 4.5) or who are volume depleted, e.g. due to acute illness (such as gastrointestinal illness).

Caution should be exercised in patients for whom a dapagliflozin-induced drop in blood pressure could pose a risk, such as patients with known cardiovascular disease, patients on anti-hypertensive therapy with a history of hypotension or elderly patients.

For patients receiving dapagliflozin, in case of intercurrent conditions that may lead to volume depletion, careful monitoring of volume status (e.g. physical examination, blood pressure measurements, laboratory tests including haematocrit) and electrolytes is recommended. Temporary interruption of treatment with dapagliflozin is recommended for patients who develop volume depletion until the depletion is corrected (see section 4.8).

Urinary tract infections

Urinary tract infections were more frequently reported for dapagliflozin 10 mg compared to placebo in a pooled analysis up to 24 weeks (see section 4.8). Pyelonephritis was uncommon and occurred at a similar frequency to control. Urinary glucose excretion may be associated with an increased risk of urinary tract infection; therefore, temporary interruption of dapagliflozin should be considered when treating pyelonephritis or urosepsis.

Elderly patients

Elderly patients are more likely to have impaired renal function, and/or to be treated with anti-hypertensive medicinal products that may cause changes in renal function such as angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) and angiotensin II type 1 receptor blockers (ARB). The same recommendations for renal function apply to elderly patients as to all patients (see sections 4.2, 4.4, 4.8 and 5.1).

In subjects ≥ 65 years of age, a higher proportion of subjects treated with dapagliflozin had adverse reactions related to renal impairment or failure compared with placebo. The most commonly reported adverse reaction related to renal function was serum creatinine increases, the majority of which were transient and reversible (see section 4.8).

Elderly patients may be at a greater risk for volume depletion and are more likely to be treated with diuretics. In subjects ≥ 65 years of age, a higher proportion of subjects treated with dapagliflozin had adverse reactions related to volume depletion (see section 4.8).

Therapeutic experience in patients 75 years and older is limited. Initiation of dapagliflozin therapy in this population is not recommended (see sections 4.2 and 5.2).

Cardiac failure

Experience in NYHA class I-II is limited, and there is no experience in clinical studies with dapagliflozin in NYHA class III-IV.

Use in patients treated with pioglitazone

While a causal relationship between dapagliflozin and bladder cancer is unlikely (see sections 4.8 and 5.3), as a precautionary measure, dapagliflozin is not recommended for use in patients concomitantly treated with pioglitazone. Available epidemiological data for pioglitazone suggest a small increased risk of bladder cancer in diabetic patients treated with pioglitazone.

Elevated haematocrit

Haematocrit increase was observed with dapagliflozin treatment (see section 4.8); therefore, caution in patients with already elevated haematocrit is warranted.

Combinations not studied

Dapagliflozin has not been studied in combination with glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogues.

Urine laboratory assessments

Due to its mechanism of action, patients taking Forxiga will test positive for glucose in their urine.

Lactose

The tablets contain lactose anhydrous. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Diuretics

Dapagliflozin may add to the diuretic effect of thiazide and loop diuretics and may increase the risk of dehydration and hypotension (see section 4.4).

Insulin and insulin secretagogues

Insulin and insulin secretagogues, such as sulphonylureas, cause hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of insulin or an insulin secretagogue may be required to reduce the risk of hypoglycaemia when used in combination with dapagliflozin (see sections 4.2 and 4.8).

Pharmacokinetic interactions

The metabolism of dapagliflozin is primarily via glucuronide conjugation mediated by UDP glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

In *in vitro* studies, dapagliflozin neither inhibited cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, nor induced CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Therefore, dapagliflozin is not expected to alter the metabolic clearance of coadministered medicinal products that are metabolised by these enzymes.

Effect of other medicinal products on dapagliflozin

Interaction studies conducted in healthy subjects, using mainly a single dose design, suggest that the pharmacokinetics of dapagliflozin are not altered by metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, or simvastatin.

Following coadministration of dapagliflozin with rifampicin (an inducer of various active transporters and drug-metabolising enzymes) a 22% decrease in dapagliflozin systemic exposure (AUC) was observed, but with no clinically meaningful effect on 24-hour urinary glucose excretion. No dose adjustment is recommended. A clinically relevant effect with other inducers (e.g. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital) is not expected.

Following coadministration of dapagliflozin with mefenamic acid (an inhibitor of UGT1A9), a 55% increase in dapagliflozin systemic exposure was seen, but with no clinically meaningful effect on 24-hour urinary glucose excretion. No dose adjustment is recommended.

Effect of dapagliflozin on other medicinal products

In interaction studies conducted in healthy subjects, using mainly a single-dose design, dapagliflozin did not alter the pharmacokinetics of metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, digoxin (a P-gp substrate) or warfarin (S-warfarin, a CYP2C9 substrate), or the anticoagulatory effects of warfarin as measured by INR. Combination of a single dose of dapagliflozin 20 mg and simvastatin (a CYP3A4 substrate) resulted in a 19% increase in AUC of simvastatin and 31% increase in AUC of simvastatin acid. The increase in simvastatin and simvastatin acid exposures are not considered clinically relevant.

Other interactions

The effects of smoking, diet, herbal products and alcohol use on the pharmacokinetics of dapagliflozin have not been studied.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of dapagliflozin in pregnant women. Studies in rats have shown toxicity to the developing kidney in the time period corresponding to the second and third trimesters of human pregnancy (see section 5.3). Therefore, the use of dapagliflozin is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy.

When pregnancy is detected, treatment with dapagliflozin should be discontinued.

Breast-feeding

It is unknown whether dapagliflozin and/or its metabolites are excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of dapagliflozin/metabolites in milk, as well as pharmacologically-mediated effects in nursing offspring (see section 5.3). A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Dapagliflozin should not be used while breast-feeding.

Fertility

The effect of dapagliflozin on fertility in humans has not been studied. In male and female rats, dapagliflozin showed no effects on fertility at any dose tested.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Forxiga has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. Patients should be alerted to the risk of hypoglycaemia when dapagliflozin is used in combination with a sulphonylurea or insulin.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In a pre-specified pooled analysis of 12 placebo-controlled studies, 1,193 subjects were treated with dapagliflozin 10 mg and 1,393 were treated with placebo.

The overall incidence of adverse events (short-term treatment) in subjects treated with dapagliflozin 10 mg was similar to placebo. Few adverse events led to discontinuation of treatment and were balanced across study groups. The most commonly reported events leading to discontinuation in patients treated with dapagliflozin 10 mg were increased blood creatinine (0.4%), urinary tract infections (0.3%), nausea (0.2%), dizziness (0.2%), and rash (0.2%). One subject receiving dapagliflozin experienced a liver adverse event with diagnoses of drug induced hepatitis and/or autoimmune hepatitis.

The most frequently reported adverse reaction was hypoglycaemia, which depended on the type of background therapy used in each study. The frequency of minor episodes of hypoglycaemia was similar between treatment groups, including placebo, with the exceptions of studies with add-on sulphonylurea (SU) and add-on insulin therapies. Combination therapies with sulphonylurea and add-on insulin had higher rates of hypoglycaemia (see *Hypoglycaemia* below).

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been identified in the placebo-controlled clinical trials. None were found to be dose-related. Adverse reactions listed below are classified according to frequency and system organ class (SOC). Frequency categories are defined according to the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1. Adverse reactions in placebo-controlled studies^a

System organ class	Very common	Common [*]	Uncommon ^{**}
<i>Infections and infestations</i>		Vulvovaginitis, balanitis and related genital infections ^{b,c} Urinary tract infection ^b	Vulvovaginal pruritus
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	Hypoglycaemia (when used with SU or insulin) ^b		Volume depletion ^{b,e} Thirst
<i>Gastrointestinal disorders</i>			Constipation
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>			Hyperhidrosis
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>		Back pain	
<i>Renal and urinary disorders</i>		Dysuria Polyuria ^d	Nocturia
<i>Investigations</i>		Dyslipidaemia ^f Haematocrit increased ^g	Blood creatinine increased Blood urea increased

^aThe table shows up to 24-week (short-term) data regardless of glycaemic rescue.

^bSee corresponding subsection below for additional information.

^cVulvovaginitis, balanitis and related genital infections includes, e.g. the predefined preferred terms: vulvovaginal mycotic infection, vaginal infection, balanitis, genital infection fungal, vulvovaginal candidiasis, vulvovaginitis, balanitis candida, genital candidiasis, genital infection, genital infection male, penile infection, vulvitis, vaginitis bacterial, vulval abscess.

^dPolyuria includes the preferred terms: pollakiuria, polyuria, urine output increased.

^eVolume depletion includes, e.g. the predefined preferred terms: dehydration, hypovolaemia, hypotension.

^fMean percent change from baseline for dapagliflozin 10 mg versus placebo, respectively, was: total cholesterol 1.4% versus -0.4%; HDL cholesterol 5.5% versus 3.8%; LDL cholesterol 2.7% versus -1.9%; triglycerides -5.4% versus -0.7%.

^gMean changes from baseline in haematocrit were 2.15% for dapagliflozin 10 mg versus -0.40% for placebo.

^{*}Reported in $\geq 2\%$ of subjects treated with dapagliflozin 10 mg and $\geq 1\%$ more frequently than placebo.

^{**}Reported in $\geq 0.2\%$ of subjects and $\geq 0.1\%$ more and at least 3 more subjects treated with dapagliflozin 10 mg regardless of glycaemic rescue compared to placebo.

Description of selected adverse reactions

Hypoglycaemia

The frequency of hypoglycaemia depended on the type of background therapy used in each study.

For studies of dapagliflozin in monotherapy, as add-on to metformin or as add-on to sitagliptin (with or without metformin), the frequency of minor episodes of hypoglycaemia was similar ($< 5\%$)

between treatment groups, including placebo up to 102 weeks of treatment. Across all studies, major events of hypoglycaemia were uncommon and comparable between the groups treated with dapagliflozin or placebo. Studies with add-on sulphonylurea and add-on insulin therapies had higher rates of hypoglycaemia (see section 4.5).

In an add-on to glimepiride study, minor episodes of hypoglycaemia were reported more frequently in the group treated with dapagliflozin 10 mg plus glimepiride (6.0%) than in the placebo plus glimepiride group (2.1%).

In an add-on to insulin study, episodes of major hypoglycaemia were reported in 0.5% and 1.0% of subjects treated with dapagliflozin 10 mg plus insulin at Weeks 24 and 104, respectively, and in 0.5% of subjects treated with placebo plus insulin groups at Weeks 24 and 104. At Weeks 24 and 104, minor episodes of hypoglycaemia were reported, respectively, in 40.3% and 53.1% of subjects who received dapagliflozin 10 mg plus insulin and in 34.0% and 41.6% of the subjects who received placebo plus insulin.

Volume depletion

Reactions related to volume depletion (including, reports of dehydration, hypovolaemia or hypotension) were reported in 0.8% and 0.4% of subjects who received dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively; serious reactions occurred in < 0.2% of subjects balanced between dapagliflozin 10 mg and placebo (see section 4.4).

Vulvovaginitis, balanitis and related genital infections

Vulvovaginitis, balanitis and related genital infections were reported in 4.8% and 0.9% of subjects who received dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively. Most infections were mild to moderate, and subjects responded to an initial course of standard treatment and rarely resulted in discontinuation from dapagliflozin treatment. These infections were more frequent in females (6.9% and 1.5% for dapagliflozin and placebo, respectively), and subjects with a prior history were more likely to have a recurrent infection.

Urinary tract infections

Urinary tract infections were more frequently reported for dapagliflozin 10 mg compared to placebo (4.3% versus 3.7%, respectively; see section 4.4). Most infections were mild to moderate, and subjects responded to an initial course of standard treatment and rarely resulted in discontinuation from dapagliflozin treatment. These infections were more frequent in females, and subjects with a prior history were more likely to have a recurrent infection.

Parathyroid hormone (PTH)

Small increases in serum PTH levels were observed with increases being larger in subjects with higher baseline PTH concentrations. Bone mineral density measurements in patients with normal or mildly impaired renal function did not indicate bone loss over a treatment period of one year.

Malignancies

During clinical trials, the overall proportion of subjects with malignant or unspecified tumours was similar between those treated with dapagliflozin (1.47%) and placebo/comparator (1.35%), and there was no carcinogenicity or mutagenicity signal in animal data (see section 5.3). When considering the cases of tumours occurring in the different organ systems, the relative risk associated with dapagliflozin was above 1 for some tumours (bladder, prostate, breast) and below 1 for others (e.g. blood and lymphatic, ovary, renal tract), not resulting in an overall increased tumour risk associated with dapagliflozin. The increased/decreased risk was not statistically significant in any of the organ systems. Considering the lack of tumour findings in non-clinical studies as well as the short latency between first drug exposure and tumour diagnosis, a causal relationship is considered unlikely. Since the numerical imbalance of breast, bladder and prostate tumours must be considered with caution, it will be further investigated in post-authorisation studies.

Special populations

Elderly patients (≥ 65 years)

In subjects ≥ 65 years of age, adverse reactions related to renal impairment or failure were reported in 2.5% of subjects treated with dapagliflozin and 1.1% of subjects treated with placebo (see section 4.4). The most commonly reported adverse reaction related to renal function was increased serum creatinine. The majority of these reactions were transient and reversible. In subjects ≥ 65 years of age, adverse reactions of volume depletion, most commonly reported as hypotension, were reported in 1.5% and 0.4% of dapagliflozin-treated subjects and placebo-treated subjects, respectively (see section 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via [the national reporting system listed in Appendix V](#).

4.9 Overdose

Dapagliflozin did not show any toxicity in healthy subjects at single oral doses up to 500 mg (50 times the maximum recommended human dose). These subjects had detectable glucose in the urine for a dose-related period of time (at least 5 days for the 500 mg dose), with no reports of dehydration, hypotension or electrolyte imbalance, and with no clinically meaningful effect on QTc interval. The incidence of hypoglycaemia was similar to placebo. In clinical studies where once-daily doses of up to 100 mg (10 times the maximum recommended human dose) were administered for 2 weeks in healthy subjects and type 2 diabetes subjects, the incidence of hypoglycaemia was slightly higher than placebo and was not dose-related. Rates of adverse events including dehydration or hypotension were similar to placebo, and there were no clinically meaningful dose-related changes in laboratory parameters, including serum electrolytes and biomarkers of renal function.

In the event of an overdose, appropriate supportive treatment should be initiated as dictated by the patient's clinical status. The removal of dapagliflozin by haemodialysis has not been studied.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, Other blood glucose lowering drugs, excluding insulins, ATC code: A10BX09

Mechanism of action

Dapagliflozin is a highly potent (K_i : 0.55 nM), selective and reversible inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2).

The SGLT2 is selectively expressed in the kidney with no expression detected in more than 70 other tissues including liver, skeletal muscle, adipose tissue, breast, bladder and brain. SGLT2 is the predominant transporter responsible for reabsorption of glucose from the glomerular filtrate back into the circulation. Despite the presence of hyperglycaemia in type 2 diabetes, reabsorption of filtered glucose continues. Dapagliflozin improves both fasting and post-prandial plasma glucose levels by reducing renal glucose reabsorption leading to urinary glucose excretion. This glucose excretion (glucuretic effect) is observed after the first dose, is continuous over the 24-hour dosing interval and is sustained for the duration of treatment. The amount of glucose removed by the kidney through this mechanism is dependent upon the blood glucose concentration and GFR. Dapagliflozin does not impair normal endogenous glucose production in response to hypoglycaemia. Dapagliflozin acts independently of insulin secretion and insulin action. Improvement in homeostasis model assessment for beta cell function (HOMA beta-cell) has been observed in clinical studies with Forxiga.

Urinary glucose excretion (glucuresis) induced by dapagliflozin is associated with caloric loss and reduction in weight. Inhibition of glucose and sodium co-transport by dapagliflozin is also associated with mild diuresis and transient natriuresis.

Dapagliflozin does not inhibit other glucose transporters important for glucose transport into peripheral tissues and is > 1,400 times more selective for SGLT2 versus SGLT1, the major transporter in the gut responsible for glucose absorption.

Pharmacodynamic effects

Increases in the amount of glucose excreted in the urine were observed in healthy subjects and in subjects with type 2 diabetes mellitus following the administration of dapagliflozin. Approximately 70 g of glucose was excreted in the urine per day (corresponding to 280 kcal/day) at a dapagliflozin dose of 10 mg/day in subjects with type 2 diabetes mellitus for 12 weeks. Evidence of sustained glucose excretion was seen in subjects with type 2 diabetes mellitus given dapagliflozin 10 mg/day for up to 2 years.

This urinary glucose excretion with dapagliflozin also results in osmotic diuresis and increases in urinary volume in subjects with type 2 diabetes mellitus. Urinary volume increases in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with dapagliflozin 10 mg were sustained at 12 weeks and amounted to approximately 375 ml/day. The increase in urinary volume was associated with a small and transient increase in urinary sodium excretion that was not associated with changes in serum sodium concentrations.

Urinary uric acid excretion was also increased transiently (for 3-7 days) and accompanied by a sustained reduction in serum uric acid concentration. At 24 weeks, reductions in serum uric acid concentrations ranged from -48.3 to -18.3 micromoles/l (-0.87 to -0.33 mg/dl).

Clinical efficacy and safety

Twelve double-blind, randomised, controlled clinical trials were conducted with 6,144 subjects with type 2 diabetes to evaluate the efficacy and safety of Forxiga; 4,164 subjects in these studies were treated with dapagliflozin. Eleven studies had a treatment period of 24 weeks duration, 6 with long-term extensions ranging from 24 to 78 weeks (up to a total study duration of 102 weeks), and one study was 52 weeks in duration with a long-term extension of 52 weeks (total study duration of 104 weeks). Mean duration of diabetes ranged from 1.4 to 16.9 years. Fifty-one percent had mild renal impairment and 11% had moderate renal impairment. Fifty-one percent (51%) of the subjects were men, 83% were White, 10% were Asian, 3% were Black and 4% were of other racial groups. Eighty percent (80%) of the subjects had a body mass index (BMI) \geq 27.

Glycaemic control

Monotherapy

A double-blind, placebo-controlled study of 24-week duration (with an additional extension period) was conducted to evaluate the safety and efficacy of monotherapy with Forxiga in subjects with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. Once-daily treatment with dapagliflozin resulted in statistically significant ($p < 0.0001$) reductions in HbA1c compared to placebo (Table 2).

In the extension period, HbA1c reductions were sustained through Week 102 (-0.63%, and -0.18% adjusted mean change from baseline for dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively).

Table 2. Results at Week 24 (LOCF^a) of a placebo-controlled study of dapagliflozin as monotherapy

	Monotherapy	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	70	75
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	8.01	7.79
Change from baseline ^c	-0.89	-0.23
Difference from placebo ^c (95% CI)	-0.66* (-0.96, -0.36)	
Subjects (%) achieving:		
HbA1c < 7%		
Adjusted for baseline	50.8 [§]	31.6
Body weight (kg)		
Baseline (mean)	94.13	88.77
Change from baseline ^c	-3.16	-2.19
Difference from placebo ^c (95% CI)	-0.97 (-2.20, 0.25)	

^aLOCF: Last observation (prior to rescue for rescued subjects) carried forward

^bAll randomised subjects who took at least one dose of double-blind study medication during the short-term double-blind period

^cLeast squares mean adjusted for baseline value

* p-value < 0.0001 versus placebo

[§] Not evaluated for statistical significance as a result of the sequential testing procedure for secondary end points

Combination therapy

In a 52-week, active-controlled non-inferiority study (with a 52-week extension period), Forxiga was evaluated as add-on therapy to metformin compared with a sulphonylurea (glipizide) as add-on therapy to metformin in subjects with inadequate glycaemic control (HbA1c > 6.5% and ≤ 10%). The results showed a similar mean reduction in HbA1c from baseline to Week 52, compared to glipizide, thus demonstrating non-inferiority (Table 3). At Week 104, adjusted mean change from baseline in HbA1c was -0.32% for dapagliflozin and -0.14% for glipizide. At 52 and 104 weeks, a significantly lower proportion of subjects in the group treated with dapagliflozin (3.5% and 4.3%, respectively) experienced at least one event of hypoglycaemia compared to the group treated with glipizide (40.8% and 47.0%, respectively). The proportion of subjects remaining in the study at Week 104 was 56.2% for the group treated with dapagliflozin and 50.0% for the group treated with glipizide.

Table 3. Results at Week 52 (LOCF^a) in an active-controlled study comparing dapagliflozin to glipizide as add-on to metformin

Parameter	Dapagliflozin + metformin	Glipizide + metformin
N^b	400	401
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	7.69	7.74
Change from baseline ^c	-0.52	-0.52
Difference from glipizide + metformin ^c (95% CI)	0.00 ^d (-0.11, 0.11)	
Body weight (kg)		
Baseline (mean)	88.44	87.60
Change from baseline ^c	-3.22	1.44
Difference from glipizide + metformin ^c (95% CI)	-4.65* (-5.14, -4.17)	

^aLOCF: Last observation carried forward

^bRandomised and treated subjects with baseline and at least 1 post-baseline efficacy measurement

^cLeast squares mean adjusted for baseline value

^dNon-inferior to glipizide + metformin

*p-value < 0.0001

Dapagliflozin as an add-on with either metformin, glimepiride, sitagliptin (with or without metformin) or insulin resulted in statistically significant reductions in HbA1c at 24 weeks compared with subjects receiving placebo ($p < 0.0001$; Tables 4 and 5).

The reductions in HbA1c observed at Week 24 were sustained in add-on combination studies (glimepiride and insulin) with 48-week data (glimepiride) and up to 104-week data (insulin). At Week 48 when added to sitagliptin (with or without metformin), the adjusted mean change from baseline for dapagliflozin 10 mg and placebo was -0.30% and 0.38%, respectively. For the add-on to metformin study, HbA1c reductions were sustained through Week 102 (-0.78% and 0.02% adjusted mean change from baseline for 10 mg and placebo, respectively). At Week 104 for insulin (with or without additional oral glucose-lowering medicinal products), the HbA1c reductions were -0.71% and -0.06% adjusted mean change from baseline for dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively. At Weeks 48 and 104, the insulin dose remained stable compared to baseline in subjects treated with dapagliflozin 10 mg at an average dose of 76 IU/day. In the placebo group there was a mean increase of 10.5 IU/day and 18.3 IU/day from baseline (mean average dose of 84 and 92 IU/day) at Weeks 48 and 104, respectively. The proportion of subjects remaining in the study at Week 104 was 72.4% for the group treated with dapagliflozin 10 mg and 54.8% for the placebo group.

Table 4. Results of 24-week (LOCF^a) placebo-controlled studies of dapagliflozin in add-on combination with metformin or glimepiride, glimepiride or sitagliptin (with or without metformin)

	Add-on combination					
	Metformin ¹		Sulphonylurea (glimepiride ²)		DPP-4 Inhibitor (sitagliptin ³) ± Metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	135	137	151	145	223	224
HbA1c (%)						
Baseline (mean)	7.92	8.11	8.07	8.15	7.90	7.97
Change from baseline ^c	-0.84	-0.30	-0.82	-0.13	-0.45	0.04
Difference from placebo ^c	-0.54*		-0.68*		-0.48*	
(95% CI)	(-0.74, -0.34)		(-0.86, -0.51)		(-0.62, -0.34)	
Subjects (%) achieving: HbA1c < 7%						
Adjusted for baseline	40.6**	25.9	31.7*	13.0		
Body weight (kg)						
Baseline (mean)	86.28	87.74	80.56	80.94	91.02	89.23
Change from baseline ^c	-2.86	-0.89	-2.26	-0.72	-2.14	-0.26
Difference from placebo ^c	-1.97*		-1.54*		-1.89*	
(95% CI)	(-2.63, -1.31)		(-2.17, -0.92)		(-2.37, -1.40)	

¹Metformin ≥ 1500 mg/day; ²glimepiride 4 mg/day; ³sitagliptin 100 mg/day

^aLOCF: Last observation (prior to rescue for rescued subjects) carried forward

^bAll randomised subjects who took at least one dose of double-blind study medicinal product during the short-term double-blind period

^cLeast squares mean adjusted for baseline value

* p-value < 0.0001 versus placebo + oral glucose-lowering medicinal product

** p-value < 0.05 versus placebo + oral glucose-lowering medicinal product

Table 5. Results at Week 24 (LOCF^a) in a placebo-controlled study of dapagliflozin in combination with insulin (alone or with oral glucose-lowering medicinal products)

Parameter	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± oral glucose-lowering medicinal products²	Placebo + insulin ± oral glucose-lowering medicinal products²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Baseline (mean)	8.58	8.46
Change from baseline ^c	-0.90	-0.30
Difference from placebo ^c (95% CI)	-0.60* (-0.74, -0.45)	
Body weight (kg)		
Baseline (mean)	94.63	94.21
Change from baseline ^c	-1.67	0.02
Difference from placebo ^c (95% CI)	-1.68* (-2.19, -1.18)	
Mean daily insulin dose (IU)¹		
Baseline (mean)	77.96	73.96
Change from baseline ^c	-1.16	5.08
Difference from placebo ^c (95% CI)	-6.23* (-8.84, -3.63)	
Subjects with mean daily insulin dose reduction of at least 10% (%)	19.7**	11.0

^aLOCF: Last observation (prior to or on the date of the first insulin up-titration, if needed) carried forward

^bAll randomised subjects who took at least one dose of double-blind study medicinal product during the short-term double-blind period

^cLeast squares mean adjusted for baseline value and presence of oral glucose-lowering medicinal product

*p-value < 0.0001 versus placebo + insulin ± oral glucose-lowering medicinal product

**p-value < 0.05 versus placebo + insulin ± oral glucose-lowering medicinal product

¹Up-titration of insulin regimens (including short-acting, intermediate, and basal insulin) was only allowed if subjects met pre-defined FPG criteria.

²Fifty percent of subjects were on insulin monotherapy at baseline; 50% were on 1 or 2 oral glucose-lowering medicinal product(s) in addition to insulin: Of this latter group, 80% were on metformin alone, 12% were on metformin plus sulphonylurea therapy, and the rest were on other oral glucose-lowering medicinal products.

Fasting plasma glucose

Treatment with dapagliflozin 10 mg as a monotherapy or as an add-on to either metformin, glimepiride, sitagliptin (with or without metformin) or insulin resulted in statistically significant reductions in fasting plasma glucose (-1.58 to -1.20 mmol/l [-28.5 to -21.7 mg/dl]) compared to placebo (-0.33 to 0.21 mmol/l [-6.0 to 3.8 mg/dl]). This effect was observed at Week 1 of treatment and maintained in studies extended through Week 102.

Post-prandial glucose

Treatment with dapagliflozin 10 mg as an add-on to glimepiride resulted in statistically significant reductions in 2-hour post-prandial glucose at 24 weeks that were maintained up to Week 48.

Treatment with dapagliflozin 10 mg as an add-on to sitagliptin (with or without metformin) resulted in reductions in 2-hour post-prandial glucose at 24 weeks that were maintained up to Week 48.

Body weight

Dapagliflozin 10 mg as an add-on to metformin, glimepiride, sitagliptin (with or without metformin) or insulin resulted in statistically significant body weight reduction at 24 weeks ($p < 0.0001$, Tables 4 and 5). These effects were sustained in longer-term trials. At 48 weeks, the difference for dapagliflozin as add-on to sitagliptin (with or without metformin) compared with placebo was -2.22 kg. At 102 weeks, the difference for dapagliflozin as add-on to metformin compared with placebo, or as add-on to insulin compared with placebo was -2.14 and -2.88 kg, respectively.

As an add-on therapy to metformin in an active-controlled non-inferiority study, dapagliflozin resulted in a statistically significant body weight reduction of -4.65 kg at 52 weeks ($p < 0.0001$, Table 3) that was sustained at 104 weeks (-5.06 kg) compared with glipizide.

A 24-week study in 182 diabetic subjects using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) to evaluate body composition demonstrated reductions with dapagliflozin 10 mg plus metformin compared with placebo plus metformin, respectively, in body weight and body fat mass as measured by DXA rather than lean tissue or fluid loss. Treatment with Forxiga plus metformin showed a numerical decrease in visceral adipose tissue compared with placebo plus metformin treatment in a magnetic resonance imaging substudy.

Blood pressure

In a pre-specified pooled analysis of 12 placebo-controlled studies, treatment with dapagliflozin 10 mg resulted in a systolic blood pressure change from baseline of -4.4 mmHg and diastolic blood pressure of -2.1 mmHg versus -0.9 mmHg systolic and -0.5 mmHg diastolic blood pressure for placebo group at Week 24.

Cardiovascular safety

A meta-analysis of cardiovascular events in the clinical program was performed. In the clinical program, 36.6% of subjects had a history of cardiovascular disease (excluding hypertension) at baseline and 70.0% had hypertension. Cardiovascular episodes were adjudicated by an independent adjudication committee. The primary end point was the time-to-first event of one of the following outcomes: cardiovascular death, stroke, myocardial infarction (MI) or hospitalisation for unstable angina. Primary episodes occurred at a rate of 1.64% per patient-year in subjects treated with dapagliflozin and 1.99% in comparator-treatment subjects, per patient-year. The hazard ratio comparing dapagliflozin to comparator was 0.82 (95% Confidence interval [CI]: 0.58, 1.15), indicating that in this analysis Forxiga is not associated with an increase in cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovascular death, MI and stroke were observed with a hazard ratio of 0.79 (95% CI: 0.54, 1.17).

Patients with renal impairment

Moderate renal impairment ($eGFR \geq 30$ to < 60 ml/min/1.73 m²)

The efficacy of dapagliflozin was also assessed separately in a dedicated study of diabetic subjects with moderate renal impairment (252 subjects with mean eGFR 45 ml/min/1.73 m²). The mean change from baseline in HbA1c at 24 weeks was -0.44% and -0.32%, for dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively.

Patients with baseline HbA1c $\geq 9\%$

In a pre-specified analysis of subjects with baseline HbA1c $\geq 9.0\%$, treatment with dapagliflozin 10 mg resulted in statistically significant reductions in HbA1c at Week 24 as a monotherapy (adjusted mean change from baseline: -2.04% and 0.19% for dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively) and as an add-on to metformin (adjusted mean change from baseline: -1.32% and -0.53% for dapagliflozin and placebo, respectively).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with dapagliflozin in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of type 2 diabetes (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Dapagliflozin was rapidly and well absorbed after oral administration. Maximum dapagliflozin plasma concentrations (C_{\max}) were usually attained within 2 hours after administration in the fasted state. Geometric mean steady-state dapagliflozin C_{\max} and AUC_{τ} values following once daily 10 mg doses of dapagliflozin were 158 ng/ml and 628 ng h/ml, respectively. The absolute oral bioavailability of dapagliflozin following the administration of a 10 mg dose is 78%. Administration with a high-fat meal decreased dapagliflozin C_{\max} by up to 50% and prolonged T_{\max} by approximately 1 hour, but did not alter AUC as compared with the fasted state. These changes are not considered to be clinically meaningful. Hence, Forxiga can be administered with or without food.

Distribution

Dapagliflozin is approximately 91% protein bound. Protein binding was not altered in various disease states (e.g. renal or hepatic impairment). The mean steady-state volume of distribution of dapagliflozin was 118 l.

Biotransformation

Dapagliflozin is extensively metabolised, primarily to yield dapagliflozin 3-O-glucuronide, which is an inactive metabolite. Dapagliflozin 3-O-glucuronide or other metabolites do not contribute to the glucose-lowering effects. The formation of dapagliflozin 3-O-glucuronide is mediated by UGT1A9, an enzyme present in the liver and kidney, and CYP-mediated metabolism was a minor clearance pathway in humans.

Elimination

The mean plasma terminal half-life ($t_{1/2}$) for dapagliflozin was 12.9 hours following a single oral dose of dapagliflozin 10 mg to healthy subjects. The mean total systemic clearance of dapagliflozin administered intravenously was 207 ml/min. Dapagliflozin and related metabolites are primarily eliminated via urinary excretion with less than 2% as unchanged dapagliflozin. After administration of a 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin dose, 96% was recovered, 75% in urine and 21% in feces. In feces, approximately 15% of the dose was excreted as parent drug.

Linearity

Dapagliflozin exposure increased proportional to the increment in dapagliflozin dose over the range of 0.1 to 500 mg and its pharmacokinetics did not change with time upon repeated daily dosing for up to 24 weeks.

Special populations

Renal impairment

At steady-state (20 mg once-daily dapagliflozin for 7 days), subjects with type 2 diabetes mellitus and mild, moderate or severe renal impairment (as determined by iohexol plasma clearance) had mean systemic exposures of dapagliflozin of 32%, 60% and 87% higher, respectively, than those of subjects with type 2 diabetes mellitus and normal renal function. The steady-state 24-hour urinary glucose excretion was highly dependent on renal function and 85, 52, 18 and 11 g of glucose/day was excreted by subjects with type 2 diabetes mellitus and normal renal function or mild, moderate or severe renal impairment, respectively. The impact of hemodialysis on dapagliflozin exposure is not known.

Hepatic impairment

In subjects with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh classes A and B), mean C_{\max} and AUC of dapagliflozin were up to 12% and 36% higher, respectively, compared to healthy matched control subjects. These differences were not considered to be clinically meaningful. In subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) mean C_{\max} and AUC of dapagliflozin were 40% and 67% higher than matched healthy controls, respectively.

Elderly patients (≥ 65 years)

There is no clinically meaningful increase in exposure based on age alone in subjects up to 70 years old. However, an increased exposure due to age-related decrease in renal function can be expected. There are insufficient data to draw conclusions regarding exposure in patients > 70 years old.

Paediatric population

Pharmacokinetics in the paediatric population have not been studied.

Gender

The mean dapagliflozin AUC_{ss} in females was estimated to be about 22% higher than in males.

Race

There were no clinically relevant differences in systemic exposures between White, Black or Asian races.

Body weight

Dapagliflozin exposure was found to decrease with increased weight. Consequently, low-weight patients may have somewhat increased exposure and patients with high weight somewhat decreased exposure. However, the differences in exposure were not considered clinically meaningful.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and fertility. Dapagliflozin did not induce tumours in either mice or rats at any of the doses evaluated in two-year carcinogenicity studies.

Reproductive and developmental toxicity

Direct administration of dapagliflozin to weanling juvenile rats and indirect exposure during late pregnancy (time periods corresponding to the second and third trimesters of pregnancy with respect to human renal maturation) and lactation are each associated with increased incidence and/or severity of renal pelvic and tubular dilatations in progeny.

In a juvenile toxicity study, when dapagliflozin was dosed directly to young rats from postnatal day 21 until postnatal day 90, renal pelvic and tubular dilatations were reported at all dose levels; pup exposures at the lowest dose tested were ≥ 15 times the maximum recommended human dose. These findings were associated with dose-related increases in kidney weight and macroscopic kidney enlargement observed at all doses. The renal pelvic and tubular dilatations observed in juvenile animals did not fully reverse within the approximate 1-month recovery period.

In a separate study of pre- and postnatal development, maternal rats were dosed from gestation day 6 through postnatal day 21, and pups were indirectly exposed *in utero* and throughout lactation. (A satellite study was conducted to assess dapagliflozin exposures in milk and pups.) Increased incidence or severity of renal pelvic dilatation was observed in adult offspring of treated dams, although only at the highest dose tested (associated maternal and pup dapagliflozin exposures were 1,415 times and 137 times, respectively, the human values at the maximum recommended human dose). Additional developmental toxicity was limited to dose-related reductions in pup body weights, and observed only at doses ≥ 15 mg/kg/day (associated with pup exposures that are ≥ 29 times the human values at the maximum recommended human dose). Maternal toxicity was evident only at the highest dose tested, and limited to transient reductions in body weight and food consumption at dose. The no observed adverse effect level (NOAEL) for developmental toxicity, the lowest dose tested, is associated with a maternal systemic exposure multiple that is approximately 19 times the human value at the maximum recommended human dose.

In additional studies of embryo-foetal development in rats and rabbits, dapagliflozin was administered for intervals coinciding with the major periods of organogenesis in each species. Neither maternal nor

developmental toxicities were observed in rabbits at any dose tested; the highest dose tested is associated with a systemic exposure multiple of approximately 1,191 times the maximum recommended human dose. In rats, dapagliflozin was neither embryo-lethal nor teratogenic at exposures up to 1,441 times the maximum recommended human dose.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose (E460i)

Lactose, anhydrous

Crospovidone (E1201)

Silicon dioxide (E551)

Magnesium stearate (E470b)

Film-coating

Polyvinyl alcohol (E1203)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

Iron oxide yellow (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Alu/Alu blister

Pack sizes of 14, 28 and 98 film-coated tablets in non-perforated calendar blisters

Pack sizes of 30x1 and 90x1 film-coated tablets in perforated unit dose blisters

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/795/006 14 film-coated tablets
EU/1/12/795/007 28 film-coated tablets
EU/1/12/795/008 98 film-coated tablets
EU/1/12/795/009 30 x 1 (unit dose) film-coated tablets
EU/1/12/795/010 90 x 1 (unit dose) film-coated tablets

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

12 November, 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italy

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2. of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON 5 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Forxiga 5 mg film-coated tablets
dapagliflozin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains dapagliflozin propanediol monohydrate equivalent to 5 mg dapagliflozin

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
28 film-coated tablets
30x1 film-coated tablets
90x1 film-coated tablets
98 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/795/001 14 film-coated tablets
EU/1/12/795/002 28 film-coated tablets
EU/1/12/795/003 98 film-coated tablets
EU/1/12/795/004 30 x 1 (unit dose) film-coated tablets
EU/1/12/795/005 90 x 1 (unit dose) film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Forxiga 5 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON 10 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Forxiga 10 mg film-coated tablets
dapagliflozin

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains dapagliflozin propanediol monohydrate equivalent to 10 mg dapagliflozin

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose. See package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
28 film-coated tablets
30x1 film-coated tablets
90x1 film-coated tablets
98 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/795/006 14 film-coated tablets
EU/1/12/795/007 28 film-coated tablets
EU/1/12/795/008 98 film-coated tablets
EU/1/12/795/009 30 x 1 (unit dose) film-coated tablets
EU/1/12/795/010 90 x 1 (unit dose) film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Forxiga 10 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS PERFORATED UNIT DOSE 5 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Forxiga 5 mg tablets
dapagliflozin

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS PERFORATED UNIT DOSE 10 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Forxiga 10 mg tablets
dapagliflozin

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

CALENDAR BLISTERS NON-PERFORATED 5 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Forxiga 5 mg tablets
dapagliflozin

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Monday Tuesday Wednesday Thursday Friday Saturday Sunday

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

CALENDAR BLISTERS NON-PERFORATED 10 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Forxiga 10 mg tablets
dapagliflozin

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Monday Tuesday Wednesday Thursday Friday Saturday Sunday

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Forxiga 5 mg film-coated tablets Forxiga 10 mg film-coated tablets Dapagliflozin

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What Forxiga is and what it is used for
2. What you need to know before you take Forxiga
3. How to take Forxiga
4. Possible side effects
5. How to store Forxiga
6. Contents of the pack and other information

1. What Forxiga is and what it is used for

Forxiga contains the active substance dapagliflozin. It belongs to a group of medicines called “oral anti-diabetics”.

- These are medicines taken by mouth for diabetes.
- They work by lowering the amount of sugar (glucose) in your blood.

Forxiga is used for a type of diabetes called “type 2 diabetes mellitus” in adult patients (aged 18 years and older). “Type 2 diabetes mellitus” is the type of diabetes that usually starts when you are older. If you have type 2 diabetes, your pancreas does not make enough insulin or your body is not able to use the insulin it produces properly. This leads to a high level of sugar in your blood. Forxiga works by removing excess sugar from your body via your urine.

- Forxiga is used if your diabetes cannot be controlled with other medicines for diabetes, diet and exercise.
- Your doctor may ask you to take Forxiga on its own if you are intolerant to metformin or together with other medicines to treat diabetes. This may be another medicine taken by mouth and/or insulin given by injection.

It is important to continue to follow the advice on diet and exercise given to you by your doctor, pharmacist or nurse.

2. What you need to know before you take Forxiga

Do not take Forxiga:

- if you are allergic to dapagliflozin or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Forxiga:

- if you have “type 1 diabetes” – the type that usually starts when you are young, and your body does not produce any insulin.
- if you have increased levels of “ketone bodies” in your urine or blood, seen in tests. This is a sign of “diabetic ketoacidosis” – a problem you can get with diabetes whose signs include rapid weight loss, feeling sick or being sick, a sweet smell to your breath, a sweet or metallic taste in your mouth or a different odour to your urine or sweat.
- if you have a kidney problem – your doctor may ask you to take a different medicine.
- if you have a liver problem – your doctor may start you on a lower dose.
- if you have a history of serious heart disease or if you have had a stroke.
- if you are on medicines to lower your blood pressure (anti-hypertensives) and have a history of low blood pressure (hypotension). More information is given below in **Other medicines and Forxiga**.
- if you have very high levels of glucose in your blood which may make you dehydrated (lose too much body fluid). Possible signs of dehydration are listed at the top of section 4, ‘Possible side effects’. Tell your doctor before you start taking Forxiga if you have any of these signs.
- if you have or develop nausea (feeling sick), vomiting or fever or if you are not able to eat or drink. These conditions can cause dehydration. Your doctor may ask you to stop taking Forxiga until you recover to prevent dehydration.
- if you often get infections of the urinary tract.
- if you are 75 years old or older, you should not start taking Forxiga.
- if you are taking another medicine for diabetes that contains “pioglitazone”, you should not start taking Forxiga.
- if you have an increase in the amount of red blood cells in your blood, seen in tests.

If any of the above applies to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Forxiga.

Kidney function

Your kidneys should be checked before you start taking and whilst you are on this medicine.

Urine glucose

Because of how Forxiga works, your urine will test positive for sugar while you are on this medicine.

Children and adolescents

Forxiga is not recommended for children and adolescents under 18 years of age, because it has not been studied in these patients.

Other medicines and Forxiga

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Especially tell your doctor:

- if you are taking a medicine used to remove water from the body (diuretic). Your doctor may ask you to stop taking Forxiga. Possible signs of losing too much fluid from your body are listed at the top of section 4 ‘Possible side effects’.
- if you are taking other medicines that lower the amount of sugar in your blood such as insulin or a “sulphonylurea” medicine. Your doctor may want to lower the dose of these other medicines, to prevent you from getting low blood sugar levels (hypo-glycaemia).

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine. You should stop taking this medicine if you become pregnant, since it is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy. Talk to your doctor about the best way to control your blood sugar while you are pregnant.

Talk to your doctor if you would like to or are breast-feeding before taking this medicine. Do not use Forxiga if you are breast-feeding. It is not known if this medicine passes into human breast milk.

Driving and using machines

Forxiga has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. Taking this medicine with other medicines called sulphonylureas or with insulin can cause too low blood sugar levels (hypo-glycaemia), which may cause symptoms such as shaking, sweating and change in vision, and may affect your ability to drive and use machines. Do not drive or use any tools or machines, if you feel dizzy taking Forxiga.

Forxiga contains lactose

Forxiga contains lactose (milk sugar). If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to take Forxiga

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

How much to take

- The recommended dose is one 10 mg tablet each day.
- Your doctor may start you on a 5 mg dose if you have a liver problem.
- Your doctor will prescribe the strength that is right for you.

Taking this medicine

- Swallow the tablet whole with half a glass of water.
- You can take your tablet with or without food.
- You can take the tablet at any time of the day. However, try to take it at the same time each day. This will help you to remember to take it.

Your doctor may prescribe Forxiga together with another medicine to lower the amount of sugar in your blood. This may be a medicine by mouth or insulin given by injection. Remember to take this other medicine your doctor has told you. This will help get the best results for your health.

Diet and exercise

To control your diabetes, you still need to keep to diet and exercise, even when you are taking this medicine. So it is important to keep following the advice about diet and exercise from your doctor, pharmacist or nurse. In particular, if you are following a diabetic weight control diet, continue to follow it while you are taking Forxiga.

If you take more Forxiga than you should

If you take more Forxiga tablets than you should, talk to a doctor or go to a hospital immediately. Take the medicine pack with you.

If you forget to take Forxiga

What to do if you forget to take a tablet depends on how long it is until your next dose.

- If it is 12 hours or more until your next dose, take a dose of Forxiga as soon as you remember. Then take your next dose at the usual time.
- If it is less than 12 hours until your next dose, skip the missed dose. Then take your next dose at the usual time.

- Do not take a double dose of Forxiga to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Forxiga

Do not stop taking Forxiga without talking to your doctor first. Your blood sugar may increase without this medicine.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Stop taking Forxiga and see a doctor as soon as possible if you notice any of the following serious side effects:

- loss of too much fluid from your body (dehydration), seen uncommonly.

These are signs of dehydration:

- very dry or sticky mouth, feeling very thirsty
- feeling very sleepy or tired
- passing little or no water (urine)
- fast heart beat.

- urinary tract infection, seen commonly.

These are signs of a severe infection of the urinary tract:

- fever and/or chills
- burning sensation when passing water (urinating)
- pain in your back or side.

Although uncommon, if you see blood in your urine, tell your doctor immediately.

Contact your doctor as soon as possible if you have any of the following side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)

- low blood sugar levels (hypo-glycaemia) - when taking this medicine with a sulphonylurea or insulin

These are the signs of low blood sugar:

- shaking, sweating, feeling very anxious, fast heart beat
- feeling hungry, headache, change in vision
- a change in your mood or feeling confused.

Your doctor will tell you how to treat low blood sugar levels and what to do if you get any of the signs above.

Other side effects when taking Forxiga:

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- yeast infection (thrush) of your penis or vagina
- back pain
- passing more water (urine) than usual or needing to pass water more often
- changes in the amount of cholesterol or fats in your blood (shown in tests)
- changes in the amount of red blood cells in your blood (shown in tests)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

- unusual vaginal bleeding, discharge, itching or odour
- thirst
- constipation
- excess sweating
- awakening from sleep at night to pass urine
- changes in laboratory blood tests (for example creatinine or urea)

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system](#) listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Forxiga

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date, which is stated on the blister or carton after ‘EXP’. The expiry date refers to the last day of that month.
- This medicine does not require any special storage conditions.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Forxiga contains

- The active substance is dapagliflozin.
Each Forxiga 5 mg film-coated tablet (tablet) contains dapagliflozin propanediol monohydrate equivalent to 5 mg dapagliflozin.
Each Forxiga 10 mg film-coated tablet (tablet) contains dapagliflozin propanediol monohydrate equivalent to 10 mg dapagliflozin.
- The other ingredients are:
 - tablet core: microcrystalline cellulose (E460i), anhydrous lactose (see section 2 ‘Forxiga contains lactose’), crospovidone (E1201), silicon dioxide (E551), magnesium stearate (E470b).
 - film-coating: polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 3350, talc (E553b), yellow iron oxide (E172).

What Forxiga looks like and contents of the pack

- Forxiga 5 mg film-coated tablets are yellow and round with diameter of 0.7 cm. They have “5” on one side and “1427” on the other side.
- Forxiga 10 mg film-coated tablets are yellow and diamond-shaped approximately 1.1 x 0.8 cm diagonally. They have “10” on one side and “1428” on the other side.

Forxiga 5 mg tablets and Forxiga 10 mg tablets are available in aluminium blisters in pack sizes of 14, 28 or 98 film-coated tablets in non-perforated calendar blisters and 30x1 or 90x1 film-coated tablets in perforated unit dose blisters.

Not all pack sizes may be marketed in your country.

Marketing Authorisation Holder

Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Bristol-Myers Squibb House
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge
Middlesex
UB8 1DH
United Kingdom

Manufacturer

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)
Italy

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Bristol-Myers Squibb Belgium S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: + 370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: + 359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

Bristol-Myers Squibb Belgium S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark

Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: + 356 2277 8000

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42 0

Nederland

Bristol-Myers Squibb BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Eesti

AstraZeneca
Tel: + 372 6549 600

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 5796666

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: + 385 1 4628 000

România

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: + 386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: + 371 67377100

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: + 421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

 **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

COMPANY CORE DATA SHEET

(CCDS)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

1.7 同種同効品一覧表

フォシーガ®

本書は、ブリストル・マイヤーズ株式会社及びアストラゼネカ株式会社の機密文書です。機密保持を求める条件で本書を公開する場合があることを除いては、本書の受領により、本書に記載された非公開の情報は、ブリストル・マイヤーズ株式会社又はアストラゼネカ株式会社の書面による事前の承認なく公開又は開示しないことに同意したものとします。

ブリストル・マイヤーズ株式会社及び
アストラゼネカ株式会社は本書の公
開・開示に同意しております

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

目次	頁
目次.....	2
1.7.1 同種同効品一覧表.....	3

表目次

表 1	同種同効品一覧.....	4
表 2	同種同効品一覧.....	20
表 3	同種同効品一覧.....	36

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

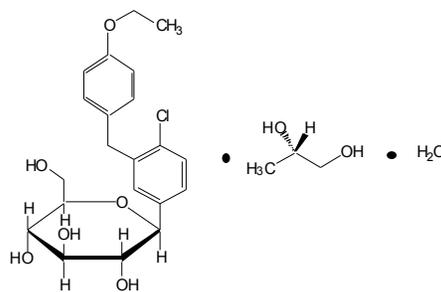
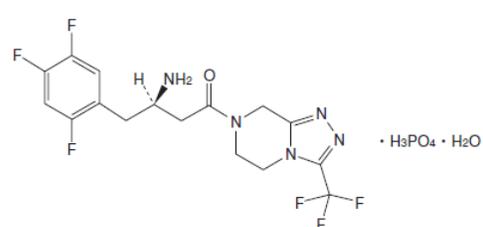
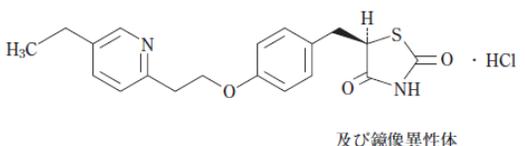
1.7.1 同種同効品一覧表

シタグリプチンリン酸塩水和物（ジャヌビア[®]錠）、ピオグリタゾン塩酸塩（アクトス[®]錠）、グリメピリド（アマリール[®]錠）、ボグリボース（ベイスン[®]錠）、ミチグリニドカルシウム水和物（グルファスト[®]錠）、メトホルミン塩酸塩（グリコラン[®]錠）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意を、ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物の案とともに表 1及び表 2及び表 3に示す。

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	シタグリブチンリン酸塩水和物	ピオグリタゾン塩酸塩
販売名	フォシーガ錠 5mg フォシーガ錠 10mg	ジャヌビア錠 25 mg ジャヌビア錠 50 mg ジャヌビア錠 100 mg	アクトス錠 15 アクトス錠 30
会社名	ブリistol・マイヤーズ株式会社	MSD 株式会社	武田薬品工業株式会社
承認年月日	—	2009年10月	1999年9月
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式			 <p>及び鏡像異性体</p>
剤型・含量	<p>【剤形】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フォシーガ錠 5mg 円形のフィルムコーティング錠 ・フォシーガ錠 10mg 菱形のフィルムコーティング錠 <p>【含量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フォシーガ錠 5mg ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物として 6.15 mg ・フォシーガ錠 10mg 	<p>【剤形】</p> <ul style="list-style-type: none"> 円形、フィルムコーティング錠 <p>【含量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ジャヌビア錠 25mg シタグリブチンとして 25 mg ・ジャヌビア錠 50 mg シタグリブチンとして 50 mg ・ジャヌビア錠 100 mg シタグリブチンとして 100 mg 	<p>【剤形】</p> <ul style="list-style-type: none"> 割線入りの素錠 <p>【含量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アクトス錠 15 ピオグリタゾン塩酸塩として 16.53 mg ・アクトス錠 30 ピオグリタゾン塩酸塩として 33.06 mg

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物	ピオグリタゾン塩酸塩
	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物として 12.3 mg		
効能・効果	2 型糖尿病	2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 ⑤食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用 ⑥食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用	2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る 1. ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用 ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用
効能・効果に関連する使用上の注意	1. 本剤は 2 型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1 型糖尿病の患者には投与しないこと。 2. 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。（「重要な基本的注意 (2)」及び「薬物動態」の項参照） 3. 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。（「重要な基本的注意 (2)」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）	—	糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物	ピオグリタゾン塩酸塩								
用法・用量	通常、成人にはダバグリフロジンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10mg1 日 1 回に増量することができる。	通常、成人にはシタグリプチンとして50 mgを1日 1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100 mg1日1回まで増量することができる。	1. 食事療法、運動療法のみの場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害剤若しくはビグアナイド系薬剤を使用する場合 通常、成人にはピオグリタゾンとして15～30 mgを 1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45 mgを上限とする。 2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合 通常、成人にはピオグリタゾンとして15 mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30 mgを上限とする。								
用法・用量に関連する使用上の注意	—	本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕 <table border="1" data-bbox="884 1019 1362 1406"> <thead> <tr> <th>腎機能障害</th> <th>クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)*</th> <th>通常投与量</th> <th>最大投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中等度</td> <td>30≤CrCl<50 男性: 1.5<Cr≤2.5 女性: 1.3<Cr≤2.0</td> <td>25 mg 1日1回</td> <td>50 mg 1日1回</td> </tr> </tbody> </table>	腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)*	通常投与量	最大投与量	中等度	30≤CrCl<50 男性: 1.5<Cr≤2.5 女性: 1.3<Cr≤2.0	25 mg 1日1回	50 mg 1日1回	(1) 浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、1日1回15 mgから投与を開始することが望ましい。 (2) 1日1回30 mgから45 mgに増量した後に浮腫が発現した例が多くみられているので、45 mgに増量する場合には、浮腫の発現に留意すること。 (3) インスリンとの併用時 においては、浮腫が多く報告されていることから、1日1回15mgから投与を開始すること。本剤を増量する場合は浮腫及び心不全の症状・徴候を十分に観察しながら慎重に行うこと。ただし、1日量として30 mgを超えないこと。 (4) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、1日1回15 mgから投与を開始することが望ましい。
腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)*	通常投与量	最大投与量								
中等度	30≤CrCl<50 男性: 1.5<Cr≤2.5 女性: 1.3<Cr≤2.0	25 mg 1日1回	50 mg 1日1回								

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物	ピオグリタゾン塩酸塩
		*クレアチニンクリアランスに概ね相当する値	
禁忌	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕</p> <p>3. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕</p>	<p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤を投与すべきでない。〕</p> <p>(3) 血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(4) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕</p>	<p>(1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者〔動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性の変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。〕</p> <p>(2) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となる。〕</p> <p>(3) 重篤な肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。〕</p> <p>(4) 重篤な腎機能障害のある患者</p> <p>(5) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕</p> <p>(6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物	ピオグリタゾン塩酸塩
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 中等度の腎機能障害のある患者（「重要な基本的注意（2）及び（3）」及び「薬物動態」の項参照）</p> <p>(2) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(3) 他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤）を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）〕</p> <p>(4) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖症を起こすおそれがある。〕</p> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 中等度腎機能障害のある患者〔「用法・用量」に関連する使用上の注意〕及び「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(2) 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすことがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）〕</p> <p>(3) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態</p> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p> <p>5) 高齢者</p> <p>(4) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 次に掲げる患者又は状態</p> <p>1) 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>2) 肝又は腎機能障害（【禁忌】の項参照）</p> <p>3) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>4) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>5) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>6) 過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(2) 他の糖尿病用薬を投与中の患者（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。インスリン製剤又はスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。（【禁忌】、「慎重投与」の項参照）</p> <p>1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物	ピオグリタゾン塩酸塩
	<p>剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>(2) 本剤投与中に、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者においては経過を十分に観察し、継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m² 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。（「慎重投与」、「その他の副作用」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>(3) 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害のある患者、利尿剤併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。（「慎重投与」、「相互作用」及び「その他の副作用」の項参照）</p> <p>(4) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。</p> <p>糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿</p>	<p>用する場合には、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕</p> <p>(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3 カ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。</p> <p>(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(6) 腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕</p>	<p>2) 投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤（フロセミド等）の投与等適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。</p> <p>(2) 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。（「その他の副作用」の項参照）</p> <p>(3) 本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすことがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) 海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究において、本剤を投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加するおそれがあり、また、投与期間が長くなるとリスクが増える傾向が認められているので、以下の点に注意すること。（「その他の注意」の項参照）</p> <p>1) 膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、特に、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること。</p> <p>2) 投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを十分に説明してから投与するこ</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物	ピオグリタゾン塩酸塩
	<p>病類同様の症状（腎性糖尿病、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(5) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(6) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療を考慮すること。</p> <p>(7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(8) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので、症状及びその対処方法について患者に説明すること。また、腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので、十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。（「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照）</p> <p>(9) 本剤の作用機序により、血糖コントロールが良好であっても尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状、血糖値等の臨床検査値を確認し、インスリ</p>	<p>(7) 急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。〔「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照〕</p> <p>(8) インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対する本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。したがって、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断すること。</p> <p>(9) 速効型インスリン分泌促進薬、GLP-1アナログ製剤との併用についての有効性及び安全性は確立されていない。</p>	<p>と。また、投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。</p> <p>3) 投与中は、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、投与終了後も継続して、十分な観察を行うこと。</p> <p>(5) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(6) 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度（Body Mass Index=BMI kg/m²）で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5 µU/mL以上とする。</p> <p>(7) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。</p> <p>(8) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(9) 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があることが知られており、本剤においても報告例があるので留意すること。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物	ピオグリタゾン塩酸塩
	<p>ンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。</p> <p>(10) インスリン分泌能が低下している患者では、糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。</p> <p>(11) 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、それらの治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。</p> <p>(12) 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。</p> <p>(13) 本剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。</p> <p>(14) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。（「重大な副作用」の項参照）</p>		<p>(10) α-グルコシダーゼ阻害剤と本剤1日45 mgの併用における安全性は確立していない（使用経験はほとんどない）。</p> <p>(11) α-グルコシダーゼ阻害剤、スルホニルウレア系薬剤及び本剤の3剤を併用投与する場合の安全性は確立していない（臨床試験成績より、副作用発現率が高くなる傾向が認められている）。</p> <p>(12) ビグアナイド系薬剤と本剤1日45 mgの併用における安全性は確立していない（使用経験はほとんどない）。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物	ピオグリタゾン塩酸塩																							
	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主として、UGT1A9 によるグルクロン酸抱合により代謝される。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="352 548 856 1427"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 インスリン製剤等</td> <td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「重大な副作用」、「薬物動 </td></tr></tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 インスリン製剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「重大な副作用」、「薬物動	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推察される。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>〔併用注意〕（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="884 548 1415 1427"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病用薬： インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬⁽²⁾ GLP-1アナログ製剤⁽²⁾ 等</td> <td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕</td> <td>糖尿病用薬(特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤)との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>ジゴキシン</td> <td>本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕</td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>血糖降下作用を増強する薬剤： β-遮断薬</td> <td>左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血</td> <td>左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強さ</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	糖尿病用薬： インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 ⁽²⁾ GLP-1アナログ製剤 ⁽²⁾ 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕	糖尿病用薬(特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤)との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。	ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕	機序不明	血糖降下作用を増強する薬剤： β-遮断薬	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強さ	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="1444 435 1942 1427"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法・機序等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、トルブタミド等 スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、ブホルミン塩酸塩 ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物 α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、アカルボース等 インスリン製剤</td> <td>・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。 ・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。</td> </tr> <tr> <td>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、フィブラート系の高脂血症治療剤、ワルファリン等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、副腎皮質ホルモン、</td> <td>左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等	糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、トルブタミド等 スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、ブホルミン塩酸塩 ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物 α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、アカルボース等 インスリン製剤	・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。 ・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、フィブラート系の高脂血症治療剤、ワルファリン等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、副腎皮質ホルモン、	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 インスリン製剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「重大な副作用」、「薬物動																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
糖尿病用薬： インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 ⁽²⁾ GLP-1アナログ製剤 ⁽²⁾ 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕	糖尿病用薬(特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤)との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。																								
ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕	機序不明																								
血糖降下作用を増強する薬剤： β-遮断薬	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強さ																								
薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等																									
糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、トルブタミド等 スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、ブホルミン塩酸塩 ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物 α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、アカルボース等 インスリン製剤	・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。 ・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。																									
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、フィブラート系の高脂血症治療剤、ワルファリン等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、副腎皮質ホルモン、	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。																									

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物			シタグリプチンリン酸塩水和物			ピオグリタゾン塩酸塩	
		態」及び「臨床成績」の項参照)		サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素 阻害剤等	糖が低下する可能性 があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	れるおそれがある。	甲状腺ホルモン等 リファンピシシ等の CYP2C8を誘導する薬剤	リファンピシシと併用するとピオグリタゾンのAUCが54%低下するとの報告があるので、リファンピシシと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要な場合には本剤を増量すること。
	血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	血糖降下作用が増強されることがある ので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。	血糖降下作用を減弱する薬剤： エピネフリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。		
	血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン アドレナリン等	血糖降下作用を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。	注) 「重要な基本的注意」の項参照				
	利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等	本剤との併用により、利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強される。					
	4. 副作用 副作用の概要 国内の臨床試験において、1012例中172例(17.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿36例(3.6%)、口渇18例(1.8%)、生殖器感染17例(1.7%)、尿路感染17例			4. 副作用 臨床試験(治験) 国内で実施された臨床試験において、1,581例中181例(11.4%)の副作用が認められた。主なものは低血糖症63例(4.0%)、便秘17例(1.1%)、空腹9例(0.6%)、腹部膨満8例(0.5%)等であった。また、関			4. 副作用 承認時までのわが国での臨床試験では1日1回ピオグリタゾンとして15 mg、30 mg又は45 mgが投与された1,368例中の364例(26.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。そのうち、浮腫は女性やインスリン併用時において多くみられて	

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物	ピオグリタゾン塩酸塩
	<p>(1.7%)等であった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖症：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1受容体作動薬）との併用で低血糖症があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も、低血糖症状があらわれることがある。</p> <p>低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「臨床成績」の項参照）</p> <p>2) 腎盂腎炎（頻度不明）：腎盂腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意（8）」の項参照）</p>	<p>連の否定できない臨床検査値の異常変動は1,579例中62例(3.9%)に認められ、主なものはALT(GPT)増加20例/1,579例(1.3%)、AST(GOT)増加12例/1,579例(0.8%)、γ-GTP増加12例/1,579例(0.8%)等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) アナフィラキシー反応（頻度不明）^注：アナフィラキシー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕</p> <p>2) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明）^注：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕</p> <p>3) 低血糖症：経口糖尿病用薬との併用で低血糖症（グリメピリド併用時5.3%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%、ボグリボース併用時0.8%）があらわれることがある。また、インスリン製剤併用時に低血糖症（17.4%）が多くみられている。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合で</p>	<p>おり〔本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：男性3.9%(26/665例)、女性11.2%(72/643例)、インスリン併用投与：男性13.6%(3/22例)、女性28.9%(11/38例)〕、また、糖尿病性合併症発症例での浮腫の発現頻度は非発症例に比べ高い傾向にある〔糖尿病性網膜症合併例で10.4%(44/422例)、糖尿病性神経障害合併例で11.4%(39/342例)、糖尿病性腎症合併例で10.6%(30/282例)〕。また、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている〔本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：0.7%(9/1,308例)、インスリン併用投与：33.3%(20/60例)〕。市販後の使用成績調査（再審査終了時点）では、3,421例中の556例(16.3%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。</p> <p>以下の本剤での副作用は上記の調査あるいは自発報告等に基づくものである。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 心不全が増悪あるいは発症することがあるので、投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者に投与する際やインスリンと併用する際には、心不全の徴候に注意すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物	ピオグリタゾン塩酸塩
		<p>も低血糖症(1.0%)が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕</p> <p>4) 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）^{注）}：AST(GOT)、ALT(GPT)等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 急性腎不全（頻度不明）^{注）}：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 急性膵炎（頻度不明）^{注）}：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の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。海外の自発報告においては、出血性膵炎又は壊死性膵炎も報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>7) 間質性肺炎（頻度不明）^{注）}：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与</p>	<p>(8.2%、112/1,368例)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤（フロセミド等）の投与等を考慮すること。なお、女性やインスリン併用時、糖尿病性合併症発症例において浮腫の発現が多くみられており、本剤を1日1回30 mgから45 mgに増量した後に浮腫が発現した例も多くみられている。これらの症例にあっては浮腫の発現に特に留意すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）</p> <p>3) AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸(0.1%未満)があらわれることがあるので、基礎に肝機能障害を有するなど必要な場合には定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 他の糖尿病用薬との併用で、低血糖症状(0.1～5%未満)があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。なお、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている。</p> <p>5) 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物	ピオグリタゾン塩酸塩																																																									
		<p>等の適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 腸閉塞（頻度不明）^{注)}：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の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。〔「慎重投与」の項参照〕</p> <p>9) 横紋筋融解症（頻度不明）^{注)}：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>注) 自発報告あるいは海外において認められている。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th> <th>0.1～2%未満</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経系障害</td> <td>浮動性めまい、感覚鈍麻</td> <td>頭痛</td> </tr> <tr> <td>眼障害</td> <td>糖尿病性網膜症の悪化</td> <td></td> </tr> <tr> <td>耳及び迷路障害</td> <td>回転性めまい</td> <td></td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td>上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸、胸郭及び縦隔障害</td> <td>鼻咽頭炎</td> <td>上気道感染</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>腹部不快感（胃不快感を含む）、腹部膨満、腹痛、悪心、便秘、下痢、鼓腸、胃ポリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、逆流性食道炎、口内炎</td> <td>嘔吐</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td>肝機能異常</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td>発疹、湿疹、冷汗、多汗症</td> <td>皮膚血管炎、蕁麻疹</td> </tr> </tbody> </table>	種類/頻度	0.1～2%未満	頻度不明 ^{注)}	神経系障害	浮動性めまい、感覚鈍麻	頭痛	眼障害	糖尿病性網膜症の悪化		耳及び迷路障害	回転性めまい		心臓障害	上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸		呼吸、胸郭及び縦隔障害	鼻咽頭炎	上気道感染	胃腸障害	腹部不快感（胃不快感を含む）、腹部膨満、腹痛、悪心、便秘、下痢、鼓腸、胃ポリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、逆流性食道炎、口内炎	嘔吐	肝胆道系障害	肝機能異常		皮膚及び皮下組織障害	発疹、湿疹、冷汗、多汗症	皮膚血管炎、蕁麻疹	<p>ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 間質性肺炎（頻度不明）があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 胃潰瘍が再燃した例が報告されている。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1)血液^{注2)}</td> <td></td> <td>貧血、白血球減少、血小板減少</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2)循環器</td> <td></td> <td>血圧上昇、心胸比増大^{注3)}、心電図異常^{注3)}、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3)過敏症^{注4)}</td> <td></td> <td>発疹、湿疹、掻痒</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4)消化器</td> <td></td> <td>悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5)肝臓^{注5)}</td> <td></td> <td>AST(GOT)、ALT(GPT)、</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	1)血液 ^{注2)}		貧血、白血球減少、血小板減少			2)循環器		血圧上昇、心胸比増大 ^{注3)} 、心電図異常 ^{注3)} 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅			3)過敏症 ^{注4)}		発疹、湿疹、掻痒			4)消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振			5)肝臓 ^{注5)}		AST(GOT)、ALT(GPT)、		
種類/頻度	0.1～2%未満	頻度不明 ^{注)}																																																										
神経系障害	浮動性めまい、感覚鈍麻	頭痛																																																										
眼障害	糖尿病性網膜症の悪化																																																											
耳及び迷路障害	回転性めまい																																																											
心臓障害	上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸																																																											
呼吸、胸郭及び縦隔障害	鼻咽頭炎	上気道感染																																																										
胃腸障害	腹部不快感（胃不快感を含む）、腹部膨満、腹痛、悪心、便秘、下痢、鼓腸、胃ポリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、逆流性食道炎、口内炎	嘔吐																																																										
肝胆道系障害	肝機能異常																																																											
皮膚及び皮下組織障害	発疹、湿疹、冷汗、多汗症	皮膚血管炎、蕁麻疹																																																										
	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																																								
1)血液 ^{注2)}		貧血、白血球減少、血小板減少																																																										
2)循環器		血圧上昇、心胸比増大 ^{注3)} 、心電図異常 ^{注3)} 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅																																																										
3)過敏症 ^{注4)}		発疹、湿疹、掻痒																																																										
4)消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振																																																										
5)肝臓 ^{注5)}		AST(GOT)、ALT(GPT)、																																																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td>生殖器感染（腔カンジダ症等）、尿路感染（膀胱炎等）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>ヘマトクリット増加</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘、口渇</td> <td>下痢</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td></td> <td>背部痛</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>頻尿</td> <td>腎機能障害、排尿困難、尿量増加</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛、振戦、めまい</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>眼乾燥</td> </tr> <tr> <td>生殖器</td> <td>陰部そう痒症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>高血圧</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>倦怠感、体重減少</td> </tr> </tbody> </table>		1～5%未満	1%未満	感染症	生殖器感染（腔カンジダ症等）、尿路感染（膀胱炎等）		血液		ヘマトクリット増加	消化器	便秘、口渇	下痢	筋・骨格系		背部痛	皮膚	発疹		腎臓	頻尿	腎機能障害、排尿困難、尿量増加	精神神経系		頭痛、振戦、めまい	眼		眼乾燥	生殖器	陰部そう痒症		循環器		高血圧	その他		倦怠感、体重減少																							
	1～5%未満	1%未満																																																										
感染症	生殖器感染（腔カンジダ症等）、尿路感染（膀胱炎等）																																																											
血液		ヘマトクリット増加																																																										
消化器	便秘、口渇	下痢																																																										
筋・骨格系		背部痛																																																										
皮膚	発疹																																																											
腎臓	頻尿	腎機能障害、排尿困難、尿量増加																																																										
精神神経系		頭痛、振戦、めまい																																																										
眼		眼乾燥																																																										
生殖器	陰部そう痒症																																																											
循環器		高血圧																																																										
その他		倦怠感、体重減少																																																										

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物		ピオグリタゾン塩酸塩				
			疹、血管浮腫		AL-P、 γ -GTPの上昇			
		筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛	6)精神神経系		めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ		
		全身障害	空腹、浮腫、倦怠感	7)その他	LDH及びCK(CPK)の上昇 ^{注6)}	BUN及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、息切れ	関節痛、ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化	骨折 ^{注7)}
		臨床検査	心電図T波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、 γ -GTP 増加、血中ビリルビン増加、血中LDH 増加、CK(CPK)増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖減少、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性					
		注) 自発報告あるいは海外において認められている。				注2) 血液検査を定期的(3カ月に1回程度)に行うこと。	注3) 「重要な基本的注意(2)」の項参照	注4) このような場合には投与を中止すること。
						注5) 発現頻度：AST(GOT) 0.86%(11/1,272例)、ALT(GPT) 0.94%(12/1,276例)、AL-P 0.47%(6/1,272例)、 γ -GTP 0.95%(12/1,263例)	注6) LDH上昇(5.63%、71/1,261例)やCK(CPK)上昇(5.00%、61/1,221例)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、再検査を行うなど観察を十分に行うこと。	注7) 外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。
5. 高齢者への投与 (1) 一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。(「重要な基本的注意(3)」の項参照) (2) 高齢者では脱水症状(口渴等)の認知が遅れるおそれがあるので、注意すること。	5. 高齢者への投与 高齢者では腎機能が低下していることが多い。高齢者では腎機能に注意し、腎機能障害がある場合には適切な用量調節を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕			5. 高齢者への投与		一般に高齢者では生理機能が低下しているので、1日1回15 mgから投与を開始するなど、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。		
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。〔妊娠中の投与に			6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与		(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット器官形成期投与試		

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物	ピオグリタゾン塩酸塩
	<p>されていない。動物実験（ラット）において、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び生後 21 日～90 日の曝露により、出生児及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が認められたとの報告がある。また、本薬の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ラットで乳汁中への移行が報告されている。]</p>	<p>関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）において、1,000 mg/kg/日（臨床での最大投与量100 mg/日の約100倍の曝露量に相当する）経口投与により、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率の軽度増加が認められたとの報告がある。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]</p>	<p>験では、40 mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160 mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ラットで乳汁中への移行が報告されている。]</p>
	<p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>7. 小児等への投与 小児等に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。[使用経験がない。]</p>	<p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>
	<p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清 1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖及び血清 1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。</p>		
	<p>9. 適用上の注意 薬剤交付時： PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	<p>8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	<p>8. 適用上の注意 薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>
	<p>10. その他の注意 国内外の臨床試験の併合解析において、全ての</p>	<p>9. その他の注意 雌雄ラットに本剤50、150及び500 mg/kg/日を2</p>	<p>9. その他の注意 (1) ラット及びマウスに24カ月間強制経口投与した</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物	ピオグリタゾン塩酸塩
	<p>悪性腫瘍の発現割合は本剤群と対照群で同様であったが、膀胱癌及び乳癌では本剤群で多い傾向が認められた。しかしながら、投与開始から膀胱癌及び乳癌の診断までが短期間であったことから、いずれの腫瘍においても本剤との因果関係は確立されておらず、非臨床試験においても発癌性あるいは変異原性は認められていない。</p>	<p>年間経口投与したがん原性試験では、500 mg/kg/日群の雄ラットにおいて肝腺腫及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量は、臨床での最大投与量100 mg/日の約58倍の曝露量に相当する。</p> <p>雌雄マウスに本剤 50、125、250 及び 500 mg/kg/日を 2 年間経口投与したがん原性試験では、本剤 500 mg/kg/日（臨床での最大投与量 100 mg/日の約 68 倍の曝露量に相当する）までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。</p>	<p>試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上の群に膀胱腫瘍がみられた。</p> <p>(2) 海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究の中間解析において、全体解析では膀胱癌の発生リスクに有意差は認められなかったが（ハザード比1.2 [95%信頼区間0.9-1.5]）、層別解析で本剤の投与期間が2年以上で膀胱癌の発生リスクが有意に増加した（ハザード比1.4 [95%信頼区間1.03-2.0]）。</p> <p>また、別の疫学研究において、本剤を投与された患者で膀胱癌の発生リスクが有意に増加し（ハザード比1.22 [95%信頼区間1.05-1.43]）、投与期間が1年以上で膀胱癌の発生リスクが有意に増加した（ハザード比1.34 [95%信頼区間1.02-1.75]）。</p> <p>(3) 家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis :FAP）のモデル動物であるMinマウスに類薬（トログリタゾン及びロシグリタゾン）を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。</p> <p>(4) 本剤等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ（糖尿病性）黄斑浮腫が発症又は増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。</p>
作成年月日	2013 年 12 月改訂	2012 年 4 月	2011 年 8 月
再審査再評価年月日	—	—	2009 年 12 月
備考			

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	グリメピリド	ボグリボース
販売名	フォシーガ錠 5mg フォシーガ錠 10mg	アマリール 0.5 mg 錠 アマリール 1 mg 錠 アマリール 3 mg 錠	ベイスン錠 0.2 ベイスン錠 0.3
会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社	サノフィ株式会社	武田薬品工業株式会社
承認年月日	—	・アマリール 0.5 mg 錠 2009年12月 ・アマリール 1 mg 錠、同 3 mg 錠 1999年9月	1994年7月
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式			
剤型・含量	【剤形】 ・フォシーガ錠 5mg 円形のフィルムコーティング錠 ・フォシーガ錠 10mg 菱形のフィルムコーティング錠 【含量】 ・フォシーガ錠 5mg ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	【剤形】 ・アマリール 0.5 mg 錠 裸錠 ・アマリール 1 mg 錠 裸錠（割線入り） ・アマリール 3 mg 錠 裸錠（割線入り） 【含量】 ・アマリール 0.5 mg 錠	【剤形】 ・ベイスン錠 0.2 割線入りの素錠 ・ベイスン錠 0.3 素錠 【含量】 ・ベイスン錠 0.2 ボグリボース 0.2mg

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	グリメピリド	ボグリボース
	として 6.15 mg ・ フォシーガ錠 10mg ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物 として 12.3 mg	日局グリメピリド 0.5 mg ・ アマリール 1 mg 錠 日局グリメピリド 1mg ・ アマリール 3 mg 錠 日局グリメピリド 3mg	・ ベイスン錠 0.3 ボグリボース 0.3mg
効能・効果	2 型糖尿病	2型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）	○糖尿病の食後過血糖の改善 （ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る） ○耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制（錠 0.2のみ） （ただし、食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る）
効能・効果に関連する使用上の注意	1. 本剤は 2 型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1 型糖尿病の患者には投与しないこと。 2. 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。（「重要な基本的注意（2）」及び「薬物動態」の項参照） 3. 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。（「重要な基本的注意（2）」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）	—	耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合（錠0.2のみ） 本剤の適用は、耐糖能異常（空腹時血糖が126 mg/dL未満かつ75 g経口ブドウ糖負荷試験の血糖2時間値が140～199 mg/dLと判断され、糖尿病発症抑制の基本である食事療法・運動療法を3～6カ月間行っても改善されず、かつ高血圧症、脂質異常症（高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症等）、肥満（Body Mass Index : BMI 25kg/m ² 以上）、2親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有する場合に限定すること。

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	グリメピリド	ボグリボース
用法・用量	通常、成人にはダバグリフロジンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10mg1 日 1 回に増量することができる。	通常、グリメピリドとして1日0.5～1 mgより開始し、1日1～2回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。 維持量は通常1日1～4 mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は6 mgまでとする。	○糖尿病の食後過血糖の改善の場合 通常、成人にはボグリボースとして1回0.2 mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を0.3 mgまで増量することができる。 ○ 耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合（錠0.2のみ） 通常、成人にはボグリボースとして1回0.2 mgを1日1回毎食直前に経口投与する。
用法・用量に関連する使用上の注意	—	—	耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合（錠0.2のみ） 本剤投与中は適切な間隔で血糖管理に関する検査を行い、常に投与継続の必要性に注意すること。 （「重要な基本的注意」の項参照）
警告	—	重篤かつ遷延性の低血糖症を起こすことがある。用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。	—
禁忌	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕 3.重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕	1. 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、インスリン依存型糖尿病（若年型糖尿病、ブリティル型糖尿病等）の患者〔インスリンの適用である。〕 2. 重篤な肝又は腎機能障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 3. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリンの適用である。〕 4. 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕	(1) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕 (2) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕 (3) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	グリメピリド	ボグリボース
		6. 本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者	
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 中等度の腎機能障害のある患者（「重要な基本的注意（2）及び（3）」及び「薬物動態」の項参照）</p> <p>(2) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(3) 他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤）を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）〕</p> <p>(4) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖症を起こすおそれがある。〕</p> <p>1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態</p> <p>3) 激しい筋肉運動</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態</p> <p>1) 肝又は腎機能障害</p> <p>2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全</p> <p>3) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態</p> <p>4) 激しい筋肉運動</p> <p>5) 過度のアルコール摂取者</p> <p>6) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>7) 「3. 相互作用」の(1)に示す血糖降下作用を増強する薬剤との併用</p> <p>(2) 小児〔「2. 重要な基本的注意」、「7. 小児等への投与」の項参照〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 他の糖尿病用薬を投与中の患者〔低血糖が起こることがある。〕（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸内ガス等の増加により腸閉塞が発現しやすい。〕</p> <p>(3) 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者〔本剤の作用により病態が悪化することがある。〕</p> <p>(4) ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等の患者〔腸内ガス等の増加により症状が悪化することがある。〕</p> <p>(5) 重篤な肝障害のある患者〔代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化するおそれがある。また、重篤な肝硬変例で、高アンモニア血症が増悪し意識障害を伴うことがある。〕</p> <p>(6) 重篤な腎障害のある患者〔代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化するおそれがある。〕</p> <p>(7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容体作動薬又はイ</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意す</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>全効能共通</p> <p>(1) 糖尿病の診断が確立した患者又は耐糖能異常を有する者に対してのみ適用を考慮すること。これら以外にも尿糖陽性等の類似症状を呈する疾患</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	グリメピリド	ボグリボース
	<p>ンスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>(2) 本剤投与中に、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者においては経過を十分に観察し、継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m² 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。（「慎重投与」、「その他の副作用」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>(3) 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害のある患者、利尿剤併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。（「慎重投与」、「相互作用」及び「その他の副作用」の項参照）</p> <p>(4) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ</p>	<p>ること。</p> <p>(2) 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(3) 投与する場合には、少量より開始し、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。</p> <p>(4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(5) 重篤かつ遷延性の低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。</p> <p>(6) 小児に投与する際には、低血糖症状及びその対処方法について保護者等にも十分説明すること。</p>	<p>（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常、慢性膵炎等の膵臓疾患、薬剤起因性の耐糖能異常等）があることに留意すること。</p> <p>(2) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療及び糖尿病発症抑制の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(3) 本剤の使用にあたっては、糖尿病患者又は耐糖能異常を有する者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>糖尿病の食後過血糖の改善の場合</p> <p>(1) 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では、投与の際の食後血糖2時間値は200 mg/dL以上を示す場合に限る。</p> <p>(2) 食事療法、運動療法に加えて経口血糖降下剤又はインスリン製剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は140 mg/dL以上を目安とする。</p> <p>(3) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を2~3カ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合（静脈血漿で食後血糖2時間値が200 mg/dL以下にコントロールできないなど）には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。なお、食後血糖の十分なコントロール（静脈血漿で食後血糖2時間値が160 mg/dL以下）が得られ、食事療法・運動療法又はこれらに加えて経口血糖降下剤若しくはイ</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	グリメピリド	ボグリボース
	<p>適用を考慮すること。</p> <p>糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(5) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(6) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療を考慮すること。</p> <p>(7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(8) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので、症状及びその対処方法について患者に説明すること。また、腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので、十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。（「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照）</p> <p>(9) 本剤の作用機序により、血糖コントロールが良好であっても尿中ケトン体陽性又は血中ケ</p>		<p>ンスリンを使用するのみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。</p> <p>耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合本剤の投与開始後は、1～3ヵ月毎を目安に空腹時血糖、随時血糖、HbA1c等の糖代謝関連検査及び体重測定を実施するとともに、6～12ヵ月毎を目安に75 g経口ブドウ糖負荷試験を実施して十分に経過観察し、常に投与継続の必要性に留意すること。また、血糖高値（空腹時血糖、75 g経口ブドウ糖負荷試験の血糖2時間値）や糖負荷後初期インスリン分泌低下等を有する場合には、糖尿病発症リスクが高くなるとの報告があるので、十分な観察を行うこと。</p> <p>なお、2型糖尿病と診断された場合には、適切と考えられる治療への変更を考慮すること。また、本剤投与開始後に耐糖能異常が改善し、食事療法・運動療法のみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して糖代謝関連検査等による経過観察を行うこと。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	グリメピリド	ボグリボース										
	<p>トン体増加がみられることがある。患者の症状、血糖値等の臨床検査値を確認し、インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。</p> <p>(10) インスリン分泌能が低下している患者では、糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。</p> <p>(11) 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、それらの治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。</p> <p>(12) 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。</p> <p>(13) 本剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。</p> <p>(14) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。（「重大な副作用」の項参照）</p>												
	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主として、UGT1A9 によるグルクロン酸抱合により代謝される。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="359 1219 852 1273"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子				<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、主に肝代謝酵素CYP2C9により代謝される。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <p>(1) 血糖降下作用を増強する薬剤</p> <p>1) 臨床症状</p> <p>血糖降下作用の増強による低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等）が起こることがある。</p> <p>2) 措置方法</p>	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="1444 1105 1976 1325"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法・機序等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病用薬 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤、 ビグアナイド系薬剤、 インスリン製剤、 インスリン抵抗性改善剤</td> <td>インスリン及びスルホニルウレア系薬剤と併用した際に、低血糖発現の報告があるので、左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等	糖尿病用薬 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤、 ビグアナイド系薬剤、 インスリン製剤、 インスリン抵抗性改善剤	インスリン及びスルホニルウレア系薬剤と併用した際に、低血糖発現の報告があるので、左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等												
糖尿病用薬 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤、 ビグアナイド系薬剤、 インスリン製剤、 インスリン抵抗性改善剤	インスリン及びスルホニルウレア系薬剤と併用した際に、低血糖発現の報告があるので、左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。												

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	グリメピリド	ボグリボース																						
	<p>糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 インスリン製剤等</p> <p>糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤と併用する場合は、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。 (「重大な副作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)</p>	<p>併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察し、必要に応じて本剤又は併用薬剤の投与量を調節するなど慎重に投与すること。特にβ-遮断剤と併用する場合にはプロプラノロール等の非選択性薬剤は避けることが望ましい。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。</p> <p>3) 薬剤名等：作用機序</p> <table border="1" data-bbox="884 721 1404 1369"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>作用機序</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>インスリン製剤 ヒトインスリン等</td> <td>血中インスリン増大</td> </tr> <tr> <td>ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩</td> <td>肝臓での糖新生抑制、腸管でのブドウ糖吸収抑制</td> </tr> <tr> <td>チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン</td> <td>インスリン作用増強</td> </tr> <tr> <td>α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース等</td> <td>糖吸収抑制</td> </tr> <tr> <td>DPP-4 阻害薬 シタグリプチンリン酸塩水和物等</td> <td>インスリン分泌促進、グルカゴン濃度低下</td> </tr> <tr> <td>GLP-1 受容体作動薬 リラグルチド等</td> <td>インスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制</td> </tr> <tr> <td>プロベネシド</td> <td>腎排泄抑制</td> </tr> <tr> <td>クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム</td> <td>肝代謝抑制</td> </tr> <tr> <td>ピラゾロン系消炎剤 ケトフェニルブタゾン</td> <td>血中蛋白との結合抑制、腎排泄抑制、肝代謝抑制</td> </tr> <tr> <td>サリチル酸剤 アスピリン サザピリン等</td> <td>血中蛋白との結合抑制、サリチル酸剤の血糖降下作用</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	作用機序	インスリン製剤 ヒトインスリン等	血中インスリン増大	ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	肝臓での糖新生抑制、腸管でのブドウ糖吸収抑制	チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン	インスリン作用増強	α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース等	糖吸収抑制	DPP-4 阻害薬 シタグリプチンリン酸塩水和物等	インスリン分泌促進、グルカゴン濃度低下	GLP-1 受容体作動薬 リラグルチド等	インスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制	プロベネシド	腎排泄抑制	クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	肝代謝抑制	ピラゾロン系消炎剤 ケトフェニルブタゾン	血中蛋白との結合抑制、腎排泄抑制、肝代謝抑制	サリチル酸剤 アスピリン サザピリン等	血中蛋白との結合抑制、サリチル酸剤の血糖降下作用	<p>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、フィブラート系の高脂血症治療剤、ワルファリン等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン等</p> <p>左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。</p>
薬剤名等	作用機序																								
インスリン製剤 ヒトインスリン等	血中インスリン増大																								
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	肝臓での糖新生抑制、腸管でのブドウ糖吸収抑制																								
チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン	インスリン作用増強																								
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース等	糖吸収抑制																								
DPP-4 阻害薬 シタグリプチンリン酸塩水和物等	インスリン分泌促進、グルカゴン濃度低下																								
GLP-1 受容体作動薬 リラグルチド等	インスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制																								
プロベネシド	腎排泄抑制																								
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	肝代謝抑制																								
ピラゾロン系消炎剤 ケトフェニルブタゾン	血中蛋白との結合抑制、腎排泄抑制、肝代謝抑制																								
サリチル酸剤 アスピリン サザピリン等	血中蛋白との結合抑制、サリチル酸剤の血糖降下作用																								

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物			グリメピリド		ボグリボース
	<p>血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等</p>	<p>血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。</p>	<p>血糖降下作用が増強される。</p>	<p>プロピオン酸系消炎剤 ナプロキセン ロキソプロフェンナトリウム水和物等</p>	<p>血中蛋白との結合抑制 [これらの消炎剤は蛋白結合率が高いので、血中に本剤の遊離型が増加して血糖降下作用が増強するおそれがある。]</p>	
<p>血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン アドレナリン等</p>	<p>血糖降下作用を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。</p>	<p>血糖降下作用が減弱される。</p>	<p>アリール酢酸系消炎剤 アンフェナクナトリウム水和物 ナブメトン等</p>	<p>オキシカム系消炎剤 テノキシカム</p>		<p>糖新生抑制、アドレナリンによる低血糖からの回復抑制、低血糖に対する交感神経症状抑制</p>
<p>利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等</p>	<p>本剤との併用により、利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。</p>	<p>利尿作用が増強される。</p>	<p>クラリスロマイシン</p>	<p>機序不明 左記薬剤が他のスルホニルウレア系薬剤の血中濃度を上昇させたとの報告がある。</p>	<p>血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制</p>	<p>肝代謝抑制</p>
			<p>サルファ剤 スルファメトキサゾール等</p>	<p>インスリン感受性促進</p>	<p>機序不明</p>	<p>血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制</p>
			<p>クロラムフェニコール</p>	<p>機序不明</p>	<p>肝代謝抑制 (CYP2C9 阻害)、血中蛋白との結合抑制</p>	<p>インスリン分泌促進が考えられている。</p>
			<p>テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等</p>	<p>機序不明</p>		<p>シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物</p>
			<p>シプロフロキサシン レボフロキサシン水和物</p>	<p>機序不明</p>		<p>アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール等</p>
			<p>フィブラート系薬剤 クロフィブラート ベザフィブラート等</p>	<p>機序不明</p>		<p>シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	グリメピリド	ボグリボース																						
		<p>(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤</p> <p>1) 臨床症状 血糖降下作用の減弱による高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼気のアセトン臭等）が起こることがある。</p> <p>2) 措置方法 併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。</p> <p>3) 薬剤名等：作用機序</p> <table border="1" data-bbox="884 683 1415 1411"> <thead> <tr> <th data-bbox="884 683 1136 711">薬剤名等</th> <th data-bbox="1136 683 1415 711">作用機序</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="884 711 1136 764">アドレナリン</td> <td data-bbox="1136 711 1415 764">末梢でのブドウ糖の取り込み抑制、肝臓での糖新生促進</td> </tr> <tr> <td data-bbox="884 764 1136 846">副腎皮質ホルモン コルチゾン酢酸エステル ヒドロコルチゾン等</td> <td data-bbox="1136 764 1415 846">肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下</td> </tr> <tr> <td data-bbox="884 846 1136 954">甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム水和物 乾燥甲状腺等</td> <td data-bbox="1136 846 1415 954">腸管でのブドウ糖吸収促進、グルカゴンの分泌促進、カテコールアミンの作用増強、肝臓での糖新生促進</td> </tr> <tr> <td data-bbox="884 954 1136 1089">卵胞ホルモン エストラジオール安息香酸エステル エストリオール等</td> <td data-bbox="1136 954 1415 1089">機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられる。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="884 1089 1136 1170">利尿剤 トリクロルメチアジド フロセミド等</td> <td data-bbox="1136 1089 1415 1170">インスリン分泌の抑制、末梢でのインスリン感受性の低下</td> </tr> <tr> <td data-bbox="884 1170 1136 1252">ピラジナミド</td> <td data-bbox="1136 1170 1415 1252">機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="884 1252 1136 1305">イソニアジド</td> <td data-bbox="1136 1252 1415 1305">糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常</td> </tr> <tr> <td data-bbox="884 1305 1136 1333">リファンピシン</td> <td data-bbox="1136 1305 1415 1333">肝代謝促進（CYP誘導）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="884 1333 1136 1360">ニコチン酸</td> <td data-bbox="1136 1333 1415 1360">肝臓でのブドウ糖の同化抑制</td> </tr> <tr> <td data-bbox="884 1360 1136 1411">フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン</td> <td data-bbox="1136 1360 1415 1411">インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	作用機序	アドレナリン	末梢でのブドウ糖の取り込み抑制、肝臓での糖新生促進	副腎皮質ホルモン コルチゾン酢酸エステル ヒドロコルチゾン等	肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下	甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム水和物 乾燥甲状腺等	腸管でのブドウ糖吸収促進、グルカゴンの分泌促進、カテコールアミンの作用増強、肝臓での糖新生促進	卵胞ホルモン エストラジオール安息香酸エステル エストリオール等	機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられる。	利尿剤 トリクロルメチアジド フロセミド等	インスリン分泌の抑制、末梢でのインスリン感受性の低下	ピラジナミド	機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。	イソニアジド	糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常	リファンピシン	肝代謝促進（CYP誘導）	ニコチン酸	肝臓でのブドウ糖の同化抑制	フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン	インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離	
薬剤名等	作用機序																								
アドレナリン	末梢でのブドウ糖の取り込み抑制、肝臓での糖新生促進																								
副腎皮質ホルモン コルチゾン酢酸エステル ヒドロコルチゾン等	肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下																								
甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム水和物 乾燥甲状腺等	腸管でのブドウ糖吸収促進、グルカゴンの分泌促進、カテコールアミンの作用増強、肝臓での糖新生促進																								
卵胞ホルモン エストラジオール安息香酸エステル エストリオール等	機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられる。																								
利尿剤 トリクロルメチアジド フロセミド等	インスリン分泌の抑制、末梢でのインスリン感受性の低下																								
ピラジナミド	機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。																								
イソニアジド	糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常																								
リファンピシン	肝代謝促進（CYP誘導）																								
ニコチン酸	肝臓でのブドウ糖の同化抑制																								
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン	インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離																								

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	グリメピリド		ボグリボース
		フルフェナジン等		
		フェニトイン	インスリンの分泌阻害	
		ブセレリン酢酸塩	機序不明 ブセレリン酢酸塩投与により、耐糖能が悪化したという報告がある。	
	<p>4. 副作用</p> <p>副作用の概要</p> <p>国内の臨床試験において、1012例中172例(17.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿36例(3.6%)、口渇18例(1.8%)、生殖器感染17例(1.7%)、尿路感染17例(1.7%)等であった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖症：他の糖尿病用薬(特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1受容体作動薬)との併用で低血糖症があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も、低血糖症状があらわれることがある。</p> <p>低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。(「臨床成績」の項参照)</p> <p>2) 腎盂腎炎(頻度不明)：腎盂腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意(8)」の項参照)</p>	<p>4. 副作用</p> <p>総症例955例中、158例(16.54%)に271件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。低血糖症は39例(4.08%)に認められ、その他の副作用として主なものはγ-GTP上昇17例(1.78%)、LDH上昇17例(1.78%)、ALT(GPT)上昇17例(1.78%)、AST(GOT)上昇11例(1.15%)、Al-P上昇10例(1.05%)、嘔気9例(0.94%)、BUN上昇8例(0.84%)、血清カリウム上昇7例(0.73%)、下痢7例(0.73%)、白血球減少6例(0.63%)、胃不快感6例(0.63%)等であった。(承認時)</p> <p>小児(9~16歳)では、国内臨床試験において、総症例35例中、4例(11.4%)に副作用が認められ、主なものは低血糖症3例(8.6%)であった。(用法及び用量の変更承認時)</p> <p>使用成績調査において、総症例3,409例中、146例(4.28%)に174件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。低血糖症は49例(0.44%)に認められ、その他の副作用として主なものは肝機能障害21例(0.62%)、めまい5例(0.15%)、嘔気5例(0.15%)、γ-GTP上昇5例(0.15%)等であった。(再審査終了時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖 …低血糖(初期症状：脱力感、高度の</p>	<p>4. 副作用</p> <p>糖尿病の食後過血糖の改善の場合</p> <p>承認時までの試験では1日0.6 mg又は0.9 mgを投与した965例中154例(16.0%)に、市販後の使用成績調査(再審査終了時点)では4,446例中460例(10.3%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢(4.0%)、放屁増加(4.0%)、腹部膨満(3.5%)等であった。</p> <p>耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合</p> <p>承認時までの試験では1日0.6 mgを投与した951例中452例(47.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は鼓腸(17.4%)、腹部膨満(13.1%)、下痢(12.0%)等であった。</p> <p>以下の副作用は上記の試験、調査あるいは自発報告等で認められたものである。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 他の糖尿病用薬との併用で低血糖(0.1~5%未満)があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖(0.1%未満)が報告されている。本剤は二糖類の消化・吸収を遅延するので、低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 腹部膨満、鼓腸、放屁増加等があらわれ、腸内</p>	

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	グリメピリド	ボグリボース
		<p>空腹感、発汗等) があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、本剤の投与により低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等）が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。</p> <p>また、低血糖は投与中止後、臨床的にいったん回復したと思われる場合でも数日間は再発することがある。</p> <p>2) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少…汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 肝機能障害、黄疸…AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 重大な副作用（類薬）</p> <p>再生不良性貧血…再生不良性貧血があらわれることが他のスルホニルウレア系薬剤で報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>ガス等の増加により、腸閉塞（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する腹痛、嘔吐等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸(いずれも0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 重篤な肝硬変例に投与した場合、便秘等を契機として高アンモニア血症が増悪し、意識障害(頻度不明)を伴うことがあるので、排便状況等を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	グリメピリド	ボグリボース																																																																																																							
		と。																																																																																																								
	(2) その他の副作用	(3) その他の副作用	(2) その他の副作用																																																																																																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td>生殖器感染（膣カンジダ症等）、尿路感染（膀胱炎等）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>ヘマトクリット増加</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘、口渇</td> <td>下痢</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td></td> <td>背部痛</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>頻尿</td> <td>腎機能障害、排尿困難、尿量増加</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛、振戦、めまい</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>眼乾燥</td> </tr> <tr> <td>生殖器</td> <td>陰部そう痒症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>高血圧</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>倦怠感、体重減少</td> </tr> </tbody> </table>		1~5%未満	1%未満	感染症	生殖器感染（膣カンジダ症等）、尿路感染（膀胱炎等）		血液		ヘマトクリット増加	消化器	便秘、口渇	下痢	筋・骨格系		背部痛	皮膚	発疹		腎臓	頻尿	腎機能障害、排尿困難、尿量増加	精神神経系		頭痛、振戦、めまい	眼		眼乾燥	生殖器	陰部そう痒症		循環器		高血圧	その他		倦怠感、体重減少	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> <th>0.1%未満</th> <th>0.1~5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>白血球減少、貧血</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td></td> <td>BUN上昇</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>便秘、腹部膨満感、腹痛</td> <td>嘔気、嘔吐、心窩部痛、下痢</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td>光線過敏症</td> <td>痒痒感等</td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛</td> <td>めまい</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>味覚異常</td> <td>CK8(CPK)上昇、浮腫、脱毛、一過性視力障害</td> <td>血清カリウム上昇・ナトリウム低下等の電解質異常、倦怠感</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。</p>		頻度不明	0.1%未満	0.1~5%未満	血液			白血球減少、貧血	肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	腎臓			BUN上昇	消化器		便秘、腹部膨満感、腹痛	嘔気、嘔吐、心窩部痛、下痢	過敏症	光線過敏症	痒痒感等	発疹	精神神経系		頭痛	めまい	その他	味覚異常	CK8(CPK)上昇、浮腫、脱毛、一過性視力障害	血清カリウム上昇・ナトリウム低下等の電解質異常、倦怠感	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1)消化器</td> <td>下痢、放屁、腹部膨満</td> <td>軟便、腹鳴、腹痛、便秘、食欲不振、悪心、嘔吐、胸やけ、口渇</td> <td>口内炎、味覚異常、腸管囊胞様気腫症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2)過敏症 <small>注2)</small></td> <td></td> <td></td> <td>発疹、痒痒、光線過敏症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3)肝臓</td> <td></td> <td>AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、γ-GTP、ALPの上昇</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4)精神神経系</td> <td></td> <td>めまい</td> <td>頭痛、ふらつき、眠気</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5)血液</td> <td></td> <td>貧血</td> <td>血小板減少</td> <td>顆粒球減少</td> </tr> <tr> <td>6)その他</td> <td></td> <td>しびれ、顔面等の浮腫、眼のかすみ、ほてり、倦怠感、脱力感、高カリウム血症、血清アミラーゼ上昇、HDLコレステロール低下、発汗、脱毛</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注2) このような場合には投与を中止すること。</p>		5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明	1)消化器	下痢、放屁、腹部膨満	軟便、腹鳴、腹痛、便秘、食欲不振、悪心、嘔吐、胸やけ、口渇	口内炎、味覚異常、腸管囊胞様気腫症		2)過敏症 <small>注2)</small>			発疹、痒痒、光線過敏症		3)肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、γ-GTP、ALPの上昇			4)精神神経系		めまい	頭痛、ふらつき、眠気		5)血液		貧血	血小板減少	顆粒球減少	6)その他		しびれ、顔面等の浮腫、眼のかすみ、ほてり、倦怠感、脱力感、高カリウム血症、血清アミラーゼ上昇、HDLコレステロール低下、発汗、脱毛		
	1~5%未満	1%未満																																																																																																								
感染症	生殖器感染（膣カンジダ症等）、尿路感染（膀胱炎等）																																																																																																									
血液		ヘマトクリット増加																																																																																																								
消化器	便秘、口渇	下痢																																																																																																								
筋・骨格系		背部痛																																																																																																								
皮膚	発疹																																																																																																									
腎臓	頻尿	腎機能障害、排尿困難、尿量増加																																																																																																								
精神神経系		頭痛、振戦、めまい																																																																																																								
眼		眼乾燥																																																																																																								
生殖器	陰部そう痒症																																																																																																									
循環器		高血圧																																																																																																								
その他		倦怠感、体重減少																																																																																																								
	頻度不明	0.1%未満	0.1~5%未満																																																																																																							
血液			白血球減少、貧血																																																																																																							
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇																																																																																																							
腎臓			BUN上昇																																																																																																							
消化器		便秘、腹部膨満感、腹痛	嘔気、嘔吐、心窩部痛、下痢																																																																																																							
過敏症	光線過敏症	痒痒感等	発疹																																																																																																							
精神神経系		頭痛	めまい																																																																																																							
その他	味覚異常	CK8(CPK)上昇、浮腫、脱毛、一過性視力障害	血清カリウム上昇・ナトリウム低下等の電解質異常、倦怠感																																																																																																							
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明																																																																																																						
1)消化器	下痢、放屁、腹部膨満	軟便、腹鳴、腹痛、便秘、食欲不振、悪心、嘔吐、胸やけ、口渇	口内炎、味覚異常、腸管囊胞様気腫症																																																																																																							
2)過敏症 <small>注2)</small>			発疹、痒痒、光線過敏症																																																																																																							
3)肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、γ-GTP、ALPの上昇																																																																																																								
4)精神神経系		めまい	頭痛、ふらつき、眠気																																																																																																							
5)血液		貧血	血小板減少	顆粒球減少																																																																																																						
6)その他		しびれ、顔面等の浮腫、眼のかすみ、ほてり、倦怠感、脱力感、高カリウム血症、血清アミラーゼ上昇、HDLコレステロール低下、発汗、脱毛																																																																																																								

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	グリメピリド	ボグリボース
	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>(1) 一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「重要な基本的注意（3）」の項参照）</p> <p>(2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので、注意すること。</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では、生理機能が低下していることが多く、低血糖があらわれやすいので、少量から投与を開始し定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているため、低用量（例えば1回量0.1 mg）から投与を開始するとともに、血糖値及び消化器症状の発現に留意するなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p>
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物実験（ラット）において、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び生後 21 日～90 日の曝露により、出生児及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が認められたとの報告がある。また、本薬の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔ラットで乳汁中への移行が報告されている。〕</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔スルホニルウレア系薬剤は胎盤を通過することが報告されており、新生児の低血糖、巨大児が認められている。また、本剤の動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性作用が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。〔他のスルホニルウレア系薬剤で母乳へ移行することが報告されている。〕</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物試験（ラット）で、母動物の糖質吸収の抑制に起因する乳汁産生の抑制によると思われる出生児の体重の増加抑制が認められている。〕</p>
	<p>7. 小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は9歳未満の小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）〔小児については「2. 重要な基本的注意」の項、【薬物動態】の項及び【臨床成績】の項参照〕</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>
	<p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽</p>		

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	グリメピリド	ボグリボース
	<p>性、血清 1,5-AG (1,5-アンヒドログルシトール) 低値を示す。尿糖及び血清 1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。</p>		
		<p>8. 過量投与 徴候、症状：低血糖が起こることがある [「4. 副作用」の低血糖の項参照] 処置：① 飲食が可能な場合：ブドウ糖(5～15 g) 又は10～30 gの砂糖の入った吸収の良いジュース、キャンディなどを摂取させる。 ② 意識障害がある場合：ブドウ糖液(50%20 mL) を静注し、必要に応じて5%ブドウ糖液点滴により血糖値の維持を図る。 ③ その他：血糖上昇ホルモンとしてのグルカゴン投与もよい。</p>	
	<p>9. 適用上の注意 薬剤交付時： PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	<p>9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	<p>8. 適用上の注意 薬剤交付時： PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>
	<p>10. その他の注意 国内外の臨床試験の併合解析において、全ての悪性腫瘍の発現割合は本剤群と対照群で同様であったが、膀胱癌及び乳癌では本剤群で多い傾向が認められた。しかしながら、投与開始から膀胱癌及び乳癌の診断までが短期間であったことから、いずれの腫瘍においても本剤との因果</p>	<p>10. その他の注意 (1) スルホニルウレア系薬剤（トルブタミド1日1.5 g）を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。 (2) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することに</p>	

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 2 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	グリメピリド	ボグリボース
	関係は確立されておらず、非臨床試験においても発癌性あるいは変異原性は認められていない。	より、低血糖が起こりやすいとの報告がある。 (3) イヌを用いた慢性毒性試験において、最高用量の320 mg/kg投与群の雌雄各1例に白内障を認めた。ウシの水晶体を用いた <i>in vitro</i> 試験とラットを用いた検討結果では、白内障を発症させる作用や発症増強作用の可能性は認められなかった。	
作成年月日	2013年12月改訂	2013年1月	2012年1月
再審査再評価年月日	—	2010年6月	2004年9月
備考			

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	ミチグリニドカルシウム水和物	メトホルミン塩酸塩
販売名	フォシーガ錠 5mg フォシーガ錠 10mg	グルファスト錠 5mg グルファスト錠 10mg	グリコラン錠 250mg
会社名	ブリistol・マイヤーズ株式会社	キッセイ薬品工業株式会社	日本新薬株式会社
承認年月日	—	1961年（初回承認） 2006年8月4日（販売名変更による）	1961年（初回承認） 2006年8月4日（販売名変更による）
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品
化学構造式			
剤型・含量	【剤形】 円形のフィルムコーティング錠 【含量】 ・フォシーガ錠 5 mg 6.15 mg ・フォシーガ錠 10mg 12.3 mg	【剤形】 ・グルファスト錠 5 mg 白色・素錠 ・グルファスト錠 10 mg 白色・素錠 割線入り 【含量】 ・グルファスト錠 5 mg 5mg ・グルファスト錠 10 mg 10 mg	【剤形】 両面に割線を施した白色の円形のフィルムコーティング錠 【含量】 250mg
効能・効果	2型糖尿病	2型糖尿病	2型糖尿病

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	ミチグリニドカルシウム水和物	メトホルミン塩酸塩
			ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 (1) 食事療法・運動療法のみ (2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
効能・効果に関連する使用上の注意	<p>1. 本剤は 2 型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1 型糖尿病の患者には投与しないこと。</p> <p>2. 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。（「重要な基本的注意（2）」及び「薬物動態」の項参照）</p> <p>3. 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。（「重要な基本的注意（2）」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）</p>	糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。	
用法・用量	通常、成人にはダバグリフロジンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10mg 1 日 1 回に増量することができる。	通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。	通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日量 500mg より開始し、1 日 2～3 回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、1 日最高投与量は 750mg とする。
用法・用量に関連する使用上の注意	—	本剤は、食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため、本剤の投与は毎食直前（5 分以内）とすること。また、本剤は投与後速やかに薬効を発現するため、食前 30 分投与では食前 15 分に血中インスリン値が上昇し食事開始時の血糖値が低下す	

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	ミチグリニドカルシウム水和物	メトホルミン塩酸塩
		ることが報告されており，食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。	
禁忌	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕</p> <p>3. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕</p>	<p>(1) 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕</p> <p>(2) 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者〔インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕</p> <p>(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）</p>	<p>1.次に示す状態の患者 〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p> <p>(1) 乳酸アシドーシスの既往</p> <p>(2)腎機能障害（軽度障害も含む） 〔腎臓における本剤の排泄が減少する。〕</p> <p>(3) 透析患者（腹膜透析を含む） 〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕</p> <p>(4) 肝機能障害 〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕</p> <p>(5) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態 〔乳酸産生が増加する。〕</p> <p>(6) 過度のアルコール摂取者 〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕</p> <p>(7) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者</p> <p>(8)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>2. 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者 〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。〕</p> <p>3.重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p> <p>4.栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	ミチグリニドカルシウム水和物	メトホルミン塩酸塩
			機能不全又は副腎機能不全の患者 [低血糖を起こすおそれがある。] 5.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) 6.本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌	-	-	-
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 中等度の腎機能障害のある患者（「重要な基本的注意（2）及び（3）」及び「薬物動態」の項参照） (2) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。（「薬物動態」の項参照）〕 (3) 他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤）を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）〕 (4) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖症を起こすおそれがある。〕 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝機能障害のある患者〔肝臓は本剤の主代謝臓器の1つであるため、低血糖を起こすおそれがある。また、肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕 (2) 腎機能障害のある患者〔慢性腎不全患者において、血漿中薬物未変化体濃度の消失半減期の延長が報告されていることから、低血糖を起こすおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 (3) インスリン製剤を投与中の患者〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」の項、「相互作用」の項及び「副作用（1）重大な副作用 2）低血糖」の項参照）〕 (4) 次に掲げる患者又は状態 1) 虚血性心疾患のある患者〔心筋梗塞を発症した患者が報告されている。（「副作用」の項参照）〕 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 4) 栄養不良状態、飢餓状態、食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕 5) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）次に掲げる状態の患者 (1) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足〔低血糖を起こすおそれがある。〕 (2) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕 (3) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕 (4) 「相互作用」(1)に示す薬剤との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕 (5) 他の糖尿病用薬を投与中の患者（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	ミチグリニドカルシウム水和物	メトホルミン塩酸塩
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>(2) 本剤投与中に、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者においては経過を十分に観察し、継続的に eGFR が 45mL/min/1.73m² 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。（「慎重投与」、「その他の副作用」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>(3) 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、</p>	<p>る。]</p> <p>6) 過度のアルコール摂取者 [低血糖を起こすおそれがある。]</p> <p>7) 高齢者 [一般に高齢者では生理機能が低下している。（「高齢者への投与」の項参照）]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与(3)」の項、「相互作用」の項及び「副作用(1) 重大な副作用 2) 低血糖」の項参照）</p> <p>(2) 本剤は、ときに低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。低血糖症状が認められた場合にはショ糖、ブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を摂取すること。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、α-グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなく、ブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 本剤は、速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニル尿素系製剤と同じであり、スルホニル尿素系製剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確認されていないので、スルホニル尿素系製剤とは併用しないこと。（「薬効薬理」の項参照）</p> <p>(4) 本剤の適用においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(5) 本剤を投与する際は、空腹時血糖が126mg/dL</p>	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。</p> <p>1) 過度のアルコール摂取を避けること。（「禁忌」の項参照）</p> <p>2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。（「禁忌」の項参照）</p> <p>3) 乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。（「相互作用」の項参照）</p> <p>(3) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	ミチグリニドカルシウム水和物	メトホルミン塩酸塩
	<p>観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害のある患者、利尿剤併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。</p> <p>（「慎重投与」、「相互作用」及び「その他の副作用」の項参照）</p> <p>(4) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。</p> <p>糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(5) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(6) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療を考慮すること。</p> <p>(7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。</p>	<p>以上、又は食後血糖1又は2時間値が200mg/dL以上を示す場合に限る。</p> <p>(6) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を2～3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。</p> <p>(7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(8) ピオグリタゾン塩酸塩1日45mgとの併用における安全性は確立されていない（使用経験はほとんどない）。</p> <p>(9) 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おける有効性及び安全性は検討されていない。</p>	<p>(4) 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。</p> <p>(5) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導すること。</p> <p>(6) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(7) 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(8) 投与する場合には、少量より開始し、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。</p> <p>(9) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	ミチグリニドカルシウム水和物	メトホルミン塩酸塩
	<p>(8) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので、症状及びその対処方法について患者に説明すること。また、腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので、十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。（「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照）</p> <p>(9) 本剤の作用機序により、血糖コントロールが良好であっても尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状、血糖値等の臨床検査値を確認し、インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。</p> <p>(10) インスリン分泌能が低下している患者では、糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。</p> <p>(11) 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、それらの治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。</p> <p>(12) 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。</p> <p>(13) 本剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。</p> <p>(14) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。（「重大な副作用」の項参照）</p>		<p>に注意すること。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	ミチグリニドカルシウム水和物	メトホルミン塩酸塩																																																										
	<p>3. 相互作用 本剤は主として、UGT1A9 によるグルクロン酸抱合により代謝される。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="352 548 850 1409"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 インスリン製剤等</td> <td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与するこ</td> <td>糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 インスリン製剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与するこ	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。	<p>3. 相互作用 本剤は主として、UGT1A9及び1A3によるグルクロン酸抱合化により代謝される。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="892 505 1369 1414"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>インスリン製剤</td> <td>低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。</td> <td>作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。</td> </tr> <tr> <td>ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等</td> <td>特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。</td> <td>作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。</td> </tr> <tr> <td>α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等</td> <td>α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。</td> <td>血中蛋白との結合抑制及び抱合代謝阻害による。ただし、アスピリンとして1回量1500mgの併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして1回量300mg）では</td> </tr> <tr> <td>選択的DPP-4阻害剤 シタグリプチンリン酸塩水和物等</td> <td>特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。</td> <td>機序不明⁽⁸³⁾</td> </tr> <tr> <td>GLP-1受容体作動薬 リラグルチド（遺伝子組換え）等</td> <td>特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。</td> <td>機序不明⁽⁸³⁾</td> </tr> <tr> <td>チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩</td> <td>α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。</td> <td>血中蛋白との結合抑制及び抱合代謝阻害による。ただし、アスピリンとして1回量1500mgの併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして1回量300mg）では</td> </tr> <tr> <td>サリチル酸製剤（アスピリン等）</td> <td>併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。⁽⁸³⁾</td> <td>機序不明⁽⁸³⁾</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	インスリン製剤	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。	ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等	特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。	α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等	α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	血中蛋白との結合抑制及び抱合代謝阻害による。ただし、アスピリンとして1回量1500mgの併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして1回量300mg）では	選択的DPP-4阻害剤 シタグリプチンリン酸塩水和物等	特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。	機序不明 ⁽⁸³⁾	GLP-1受容体作動薬 リラグルチド（遺伝子組換え）等	特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。	機序不明 ⁽⁸³⁾	チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩	α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	血中蛋白との結合抑制及び抱合代謝阻害による。ただし、アスピリンとして1回量1500mgの併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして1回量300mg）では	サリチル酸製剤（アスピリン等）	併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。 ⁽⁸³⁾	機序不明 ⁽⁸³⁾	<p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="1444 423 1921 1409"> <thead> <tr> <th></th> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(1)</td> <td>ヨード造影剤</td> <td>併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。（「重要な基本的注意」の項参照）</td> <td>腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。</td> </tr> <tr> <td></td> <td>腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等</td> <td>併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止する等適切な処置を行うこと。</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(2)</td> <td colspan="3">血糖降下作用を増強する薬剤</td> </tr> <tr> <td></td> <td>インスリン製剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬</td> <td>併用により低血糖症状が起こることがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用の場合にはブドウ糖を投与すること。</td> <td>併用による血糖降下作用の増強</td> </tr> <tr> <td></td> <td>たん白同化ホルモン剤</td> <td></td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td></td> <td>グアネチジン</td> <td></td> <td>グアネチジンの継続投与によるノルアドレナ</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(1)	ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。（「重要な基本的注意」の項参照）	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。		腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止する等適切な処置を行うこと。		(2)	血糖降下作用を増強する薬剤				インスリン製剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬	併用により低血糖症状が起こることがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用の場合にはブドウ糖を投与すること。	併用による血糖降下作用の増強		たん白同化ホルモン剤		機序不明		グアネチジン		グアネチジンの継続投与によるノルアドレナ
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																											
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 インスリン製剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与するこ	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。																																																											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																											
インスリン製剤	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。																																																											
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等	特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。																																																											
α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等	α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	血中蛋白との結合抑制及び抱合代謝阻害による。ただし、アスピリンとして1回量1500mgの併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして1回量300mg）では																																																											
選択的DPP-4阻害剤 シタグリプチンリン酸塩水和物等	特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。	機序不明 ⁽⁸³⁾																																																											
GLP-1受容体作動薬 リラグルチド（遺伝子組換え）等	特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。	機序不明 ⁽⁸³⁾																																																											
チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩	α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	血中蛋白との結合抑制及び抱合代謝阻害による。ただし、アスピリンとして1回量1500mgの併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして1回量300mg）では																																																											
サリチル酸製剤（アスピリン等）	併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。 ⁽⁸³⁾	機序不明 ⁽⁸³⁾																																																											
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																										
(1)	ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。（「重要な基本的注意」の項参照）	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。																																																										
	腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止する等適切な処置を行うこと。																																																											
(2)	血糖降下作用を増強する薬剤																																																												
	インスリン製剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬	併用により低血糖症状が起こることがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用の場合にはブドウ糖を投与すること。	併用による血糖降下作用の増強																																																										
	たん白同化ホルモン剤		機序不明																																																										
	グアネチジン		グアネチジンの継続投与によるノルアドレナ																																																										

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物			ミチグリニドカルシウム水和物			メトホルミン塩酸塩		
		と。(「重大な副作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)		クロフィブラート等	影響しない。 血中蛋白との結合抑制及び代謝阻害による。				リン枯渇により血糖が下降すると考えられている。
血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	血糖降下作用が増強されること があるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。	β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等 モノアミン酸化酵素阻害剤 タンパク同化ホルモン剤	肝臓における糖新生の抑制及び末梢におけるインスリン感受性の増強により血糖が低下する。 タンパク同化ホルモン剤が糖尿病患者のみに起こる血糖降下作用に加えて代謝抑制・排泄遅延説がある。		サリチル酸剤 アスピリン等		サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。	
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン アドレナリン等	血糖降下作用を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。	テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等	インスリン感受性促進による。		β-遮断剤 プロプラノロール等		β遮断作用によりアドレナリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。	
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等	本剤との併用により、利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強される。	エビネフリン	経口血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。併用時は血糖値コントロールに注意し頻りに血糖値を測定し、必要に応じ投与量を調節する。	末梢でのグルコースの取り込み抑制及び肝臓での糖新生の促進により、血糖値を上昇させる。 肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下による。 機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考	モノアミン酸化酵素阻害剤		モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。	
			卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等			(3)血糖降下作用を減弱する薬剤			
			副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン等			アドレナリン	併用により血糖降下作用が減弱することがある。 患者の状態を十分観察しながら投与すること。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。	
						副腎皮質ホルモン		副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。	

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	ミチグリニドカルシウム水和物			メトホルミン塩酸塩			
				えられる。		甲状腺ホルモ ン		甲状腺ホル モンは糖代 謝全般に作 用し血糖値 を変動させ ると考えら れている。
		ニコチン酸		肝臓でのブドウ糖の同化抑制による。		卵胞ホルモ ン		卵胞ホルモ ンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。
		イソニアジド		糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常による。		利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。
		ピラジナミド		機序不明 血糖値のコントロールがはずかしいとの報告がある。		ピラジナミ ド		機序不明
		フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等		インスリン遊離抑制、副腎からのエピネフリン遊離による。		イソニアジ ド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
		利尿剤 チアジド系		血清カリウムの低下、インスリンの分泌障害、組織におけるインスリンの感受性低下による。		ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。
		フェニトイン		インスリン分泌を直接抑制する。		フェノチア ジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。
		甲状腺ホルモ ン 乾燥甲状腺等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する。	血糖コントロール条件が変わることがある。				

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	ミチグリニドカルシウム水和物	メトホルミン塩酸塩				
			<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1444 354 1486 565">(4)</td> <td data-bbox="1486 354 1598 565">有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン</td> <td data-bbox="1598 354 1801 565">併用により本剤又は相手薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤又は相手薬剤を減量するなど慎重に投与すること。</td> <td data-bbox="1801 354 1923 565">尿細管輸送系をめぐる競合的な阻害作用による本剤又は相手薬剤の血中濃度上昇が考えられている。</td> </tr> </table>	(4)	有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン	併用により本剤又は相手薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤又は相手薬剤を減量するなど慎重に投与すること。	尿細管輸送系をめぐる競合的な阻害作用による本剤又は相手薬剤の血中濃度上昇が考えられている。
(4)	有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン	併用により本剤又は相手薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤又は相手薬剤を減量するなど慎重に投与すること。	尿細管輸送系をめぐる競合的な阻害作用による本剤又は相手薬剤の血中濃度上昇が考えられている。				
	<p>4. 副作用</p> <p>副作用の概要</p> <p>国内の臨床試験において、1012例中172例（17.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿36例（3.6%）、口渇18例（1.8%）、生殖器感染17例（1.7%）、尿路感染17例（1.7%）等であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖症：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1受容体作動薬）との併用で低血糖症があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も、低血糖症状があらわれることがある。</p> <p>低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「臨床成績」の項参照）</p> <p>2) 腎盂腎炎（頻度不明）：腎盂腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が</p>	<p>4. 副作用</p> <p>総症例1,703例中、副作用が報告されたのは366例（21.5%）であった。その主なものは、低血糖症状（5.8%：「臨床成績」の項参照）の他、体重増加（1.9%）、浮腫（1.6%）、便秘（1.3%）、腹部膨満（1.2%）等であった。また、臨床検査値の異常変動は、総症例1,692例中345例（20.4%）に認められた。その主なものは、BNPの上昇（10.5%）、ピルビン酸の上昇（6.4%）、CK（CPK）の上昇（3.1%）、γ-GTPの上昇（3.0%）、乳酸の上昇（2.9%）、ALT（GPT）の上昇（2.1%）等であった。（効能追加承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 心筋梗塞（0.1%）：心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 低血糖：低血糖症状（眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、意識消失等）があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、ショ糖、ブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を投与すること。ただし、α-グルコシ</p>	<p>4. 副作用</p> <p>総症例2,455例中、副作用の報告されたものは525例（21.38%）であり、その主なものは下痢170例（6.92%）、食欲不振80例（3.26%）、腹痛52例（2.12%）、悪心41例（1.67%）等の消化器症状である。（再評価結果時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 乳酸アシドーシス（頻度不明）</p> <p>乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液pHの低下等を示す）は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 低血糖（頻度不明）</p> <p>低血糖症状があらわれることがあるので、患者の</p>				

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	ミチグリニドカルシウム水和物	メトホルミン塩酸塩																																																
	<p>認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意（8）」の項参照）</p>	<p>ダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、α-グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなく、ブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。また、1回5mgへの減量を検討するなど慎重に投与すること。</p> <p>3) 肝機能障害：AST (GOT) , ALT (GPT) , γ-GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。</p> <p>3) 肝機能障害、黄疸（頻度不明） AST (GOT) 、ALT (GPT) 、Al-P、γ-GTP、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 横紋筋融解症 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>																																																
	<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="348 1016 825 1427"> <thead> <tr> <th></th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td>生殖器感染（膣カンジダ症等）、尿路感染（膀胱炎等）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>ヘマトクリット増加</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘、口渇</td> <td>下痢</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td></td> <td>背部痛</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>頻尿</td> <td>腎機能障害、排尿困難、尿量増加</td> </tr> </tbody> </table>		1~5%未満	1%未満	感染症	生殖器感染（膣カンジダ症等）、尿路感染（膀胱炎等）		血液		ヘマトクリット増加	消化器	便秘、口渇	下痢	筋・骨格系		背部痛	皮膚	発疹		腎臓	頻尿	腎機能障害、排尿困難、尿量増加	<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="888 1016 1365 1403"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>代謝</td> <td></td> <td>低血糖症状（眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、発汗、悪寒、意識低下、倦怠感、動悸、頭重感、眼のしよぼしよぼ感、嘔気、気分不良、しびれ感、眠気、歩行困難、あくび等）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td></td> <td>口内炎、口渇、</td> </tr> </tbody> </table>		頻度不明	5%以上	0.1~5%未満	代謝		低血糖症状（眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、発汗、悪寒、意識低下、倦怠感、動悸、頭重感、眼のしよぼしよぼ感、嘔気、気分不良、しびれ感、眠気、歩行困難、あくび等）		消化器			口内炎、口渇、	<p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="1444 1130 1921 1419"> <thead> <tr> <th>頻度種類</th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器*</td> <td>下痢</td> <td>食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘</td> <td>消化不良等</td> <td>胃炎、胃腸障害、放屁増加</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>貧血、白血球減少、血小板減少、白血球増加、好酸球</td> </tr> </tbody> </table>	頻度種類	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明	消化器*	下痢	食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘	消化不良等	胃炎、胃腸障害、放屁増加	血液				貧血、白血球減少、血小板減少、白血球増加、好酸球
	1~5%未満	1%未満																																																	
感染症	生殖器感染（膣カンジダ症等）、尿路感染（膀胱炎等）																																																		
血液		ヘマトクリット増加																																																	
消化器	便秘、口渇	下痢																																																	
筋・骨格系		背部痛																																																	
皮膚	発疹																																																		
腎臓	頻尿	腎機能障害、排尿困難、尿量増加																																																	
	頻度不明	5%以上	0.1~5%未満																																																
代謝		低血糖症状（眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、発汗、悪寒、意識低下、倦怠感、動悸、頭重感、眼のしよぼしよぼ感、嘔気、気分不良、しびれ感、眠気、歩行困難、あくび等）																																																	
消化器			口内炎、口渇、																																																
頻度種類	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明																																															
消化器*	下痢	食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘	消化不良等	胃炎、胃腸障害、放屁増加																																															
血液				貧血、白血球減少、血小板減少、白血球増加、好酸球																																															

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物		ミチグリニドカルシウム水和物			メトホルミン塩酸塩					
	精神神経系					胸やけ、嘔気、嘔吐、胃不快感、胃炎、胃痛、胃潰瘍、胃腸炎、腹部膨満、腹痛、放屁増加、下痢、軟便、便秘、空腹感、食欲不振、食欲亢進					増加
	眼					頭痛、振戦、めまい					そう痒
	生殖器	陰部そう痒症				眼乾燥					肝機能異常
	循環器					高血圧					BUN上昇、クレアチニン上昇
	その他					倦怠感、体重減少					代謝異常
			皮膚	発疹		湿疹、掻痒、皮膚乾燥					CK (CPK) 上昇、ケトアシドーシス、乳酸上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加
			筋骨格系			背部痛、筋肉痛、関節痛、下肢痠直					その他
			精神神経系			頭痛、眩暈、眠気、不眠、しびれ感、緊張亢進			全身倦怠感*、頭痛、頭重	眠気	筋肉痛*、めまい・ふらつき、味覚異常、浮腫、動悸、発汗、脱力感、空腹感、ビタミンB ₁₂ 減少**
			耳			耳痛					*
			肝臓			胆嚢ポリープ、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇					
			循環器			心拡大、動悸、心室性期外収縮、高血圧悪化、血圧上昇					
			呼吸器			咳、咽頭異和感、かぜ症候群					
			腎臓・泌尿器			腎嚢胞、頻尿、尿蛋白、尿潜血					
			その他		ビルビン酸上昇、BNP上昇	倦怠感、脱力感、冷汗、ほてり、浮腫、脱毛、眼のしょぼ					

* 乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。
 ** 投与を中止すること。
 *** 長期使用によりビタミンB₁₂の吸収不良があらわれることがある。

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	ミチグリニドカルシウム水和物				メトホルミン塩酸塩
					しよぼ感、胸部不快感、胸痛、右季肋部痛、四肢痛、体重増加、乳酸上昇、遊離脂肪酸上昇、総コレステロール上昇、LDL-コレステロール上昇、トリグリセリド上昇、尿酸上昇、CK (CPK) 上昇、カリウム上昇	
	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>(1) 一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「重要な基本的注意（3）」の項参照）</p> <p>(2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので、注意すること。</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているため、状況に応じて低用量（1回量5mg）から投与を開始するなど、血糖値に留意して、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p>				<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下による本剤の排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがあるので、高齢者には投与しないこと。</p>
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物実験（ラット）において、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び生後 21 日～90 日の曝露により、出生児及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が認められた</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔本剤は動物実験（ラット）で胎盤通過が認められている。また、動物実験（ラット）で周産期に薬理作用に基づく低血糖によると推定される母動物死亡が認められている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。〔本剤は動物実験（ラット）で母乳への移行が認められている。〕</p>				<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。</p> <p>〔動物実験（ラット、ウサギ）で胎児への移行が認められており、一部の動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	ミチグリニドカルシウム水和物	メトホルミン塩酸塩
	<p>との報告がある。また、本薬の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。 [ラットで乳汁中への移行が報告されている。]</p>		<p>与する場合は授乳を中止させること。 [動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。]</p>
	<p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p>
	<p>8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清 1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖及び血清 1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。</p>		
			<p>8. 過量投与 症状： 乳酸アシドーシスが起こることがある。 （「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照） 処置： アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 3 同種同効品一覧

一般的名称	ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物	ミチグリニドカルシウム水和物	メトホルミン塩酸塩
	<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時： PTP包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	<p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 [PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>
	<p>10. その他の注意</p> <p>国内外の臨床試験の併合解析において、全ての悪性腫瘍の発現割合は本剤群と対照群で同様であったが、膀胱癌及び乳癌では本剤群で多い傾向が認められた。しかしながら、投与開始から膀胱癌及び乳癌の診断までが短期間であったことから、いずれの腫瘍においても本剤との因果関係は確立されておらず、非臨床試験においても発癌性あるいは変異原性は認められていない。</p>		<p>10. その他の注意</p> <p>インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある。</p>
作成年月日	2013年12月改訂	2013年9月	2012年7月
再審査再評価年月日	—	1993年3月4日（再評価結果公表）	1993年3月4日（再評価結果公表）
備考			

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

1.8 添付文書（案）

フォシーガ®

本書は、ブリストル・マイヤーズ株式会社及びアストラゼネカ株式会社の機密文書です。機密保持を求める条件で本書を公開する場合があることを除いては、本書の受領により、本書に記載された非公開の情報は、ブリストル・マイヤーズ株式会社又はアストラゼネカ株式会社の書面による事前の承認なく公開又は開示しないことに同意したものとします。

ブリストル・マイヤーズ株式会社及び
アストラゼネカ株式会社は本書の公
開・開示に同意しております

目次	頁
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	3
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.1.1 効能・効果（案）.....	4
1.8.1.2 設定根拠.....	4
1.8.1.2.1 第2b相試験（D1692C00005試験）.....	4
1.8.1.2.2 第3相単独療法比較試験（D1692C00006試験）.....	5
1.8.1.2.3 第3相長期投与試験（D1692C00012試験）.....	5
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	6
1.8.2.1 用法・用量（案）.....	6
1.8.2.2 設定根拠.....	6
1.8.2.2.1 通常の用法・用量.....	6
1.8.2.2.2 増量効果.....	7
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.4 添付文書（案）.....	14

1.8 添付文書（案）

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
α -GI	α -glucosidase inhibitor： α -グルコシダーゼ阻害薬
AUC	area under the concentration vs. time curve：血漿中濃度-時間曲線下面積
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4：ジペプチジルペプチダーゼ-4
FPG	Fasting plasma glucose：空腹時血糖
GLP-1	Glucagon-like peptide-1：グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Hemoglobin A1c：ヘモグロビン A1c
LOCF	Last observation carried forward：最終観測値による欠測値の補完
SU	Sulfonylurea：スルホニル尿素
TZD	Thiazolidinedione：チアゾリジン誘導体

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

効能・効果（案）を以下のとおり設定した。

2 型糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

1.8.1.2 設定根拠

2 型糖尿病の効能・効果の取得を目指し、第 2b 相用量反応試験（D1692C00005 試験）実施後、平成 22 年 7 月 9 日付け薬食審査 0709 発第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を踏まえた第 3 相試験（単独療法におけるダパグリフロジンの有効性及び安全性を評価するための D1692C00006 試験、単独療法及び他の経口血糖降下薬との併用療法におけるダパグリフロジンの主に安全性を評価するための D1692C00012 試験）を実施した。

1.8.1.2.1 第 2b相試験（D1692C00005 試験）

食事療法や運動療法、又は既存の糖尿病治療薬で十分な血糖コントロールが得られていない（ヘモグロビン A1c [HbA1c] : 7.0%以上 10%以下）日本人 2 型糖尿病患者を対象に、ダパグリフロジン 1、2.5、5、10 mg 又はプラセボを 12 週間 1 日 1 回経口投与し、単独療法としての有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目である投与開始 12 週後（最終観測値による欠測値の補完 [LOCF]）の HbA1c のベースライン値からの平均変化量において、プラセボ群と比較してダパグリフロジン 1、2.5、5 及び 10 mg 群のいずれにおいても統計学的に有意な低下が認められた ($p < 0.0001$)。ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群における投与開始 12 週後 (LOCF) の HbA1c のベースライン値からの調整済み平均変化量はそれぞれ -0.37%及び -0.44%で、プラセボ群との差はそれぞれ -0.74%及び -0.80%であった。投与開始 12 週後 (LOCF) の空腹時血糖 (FPG) のベースライン値からの平均変化量においても、ダパグリフロジン群では用量依存性の低下が認められ、1、2.5、5 及び 10 mg のいずれの用量群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な低下であった ($p < 0.0001$)。

有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 1、2.5、5、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 40.7%、46.4%、41.4%、53.8%及び 38.9%であり、10 mg 群で発現率が高かったが、その他の投与群では

同程度であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 1、2.5、5 及び 10 mg 群でそれぞれ 3.4%、1.8%、0%及び 5.8%で、プラセボ群（1.9%）を含めて全投与群で発現率は低かった。

1.8.1.2.2 第 3 相単独療法比較試験（D1692C00006 試験）

食事療法や運動療法、又は既存の糖尿病治療薬で十分な血糖コントロールが得られていない（HbA1c：6.5%以上 10%以下）日本人 2 型糖尿病患者を対象に、ダパグリフロジン 5、10 mg 又はプラセボを 24 週間 1 日 1 回経口投与し、単独療法としての有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目であるダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群の投与開始 24 週後（LOCF）の HbA1c のベースライン値からの平均変化量は、プラセボ群と比較していずれも統計学的に有意に大きかった（それぞれ $p < 0.0001$ ）。ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群の投与開始 24 週後（LOCF）の HbA1c のベースライン値からの調整済み平均変化量はそれぞれ-0.41%及び-0.45%で、プラセボ群との差はそれぞれ-0.35%及び-0.39%であった。ダパグリフロジン 5 及び 10 mg 群の投与開始 24 週後（LOCF）の FPG のベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差はそれぞれ-14.4 及び-19.5 mg/dL であり、いずれもプラセボ群に比べて統計学的に有意であった（ $p < 0.0001$ ）。

有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 5、10 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 47.7%、64.8% 及び 51.7%であり、10 mg 群で発現率が高かった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群及びダパグリフロジン 5、10mg 群でそれぞれ 13.8%、7.0%、19.3%であった。

1.8.1.2.3 第 3 相長期投与試験（D1692C00012 試験）

食事療法や運動療法、又は既存の糖尿病治療薬で十分な血糖コントロールが得られていない（HbA1c：6.5%以上 10%以下）日本人 2 型糖尿病患者を対象に、ダパグリフロジン 5 mg（投与開始 12 週後以降に HbA1c が 7.5%を超え、かつ安全性に問題がない場合は 10 mg へ増量）を 52 週間 1 日 1 回経口投与し、単独療法及び併用療法（SU、グリニド、メトホルミン、 α -GI、TZD、DPP-4 及び GLP-1 への追加併用療法）としての安全性及び有効性について、非盲検下で検討した。

有害事象発現率はダパグリフロジン単独投与群で 79.1%、併用投与群で 72.4%（63.9～78.9%）、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群では 74.7%で、そのほとんどは軽度又は中等度であった。因果関係が否定できない有害事象の発現率は、ダパグリフロジン単独投与群が 24.9%、併用投与群が 11.5～28.2%であった。

ダパグリフロジンの単独投与及び他の血糖降下薬との併用投与により、HbA1c に一貫した低下が認められた。投与開始 52 週後（LOCF）の HbA1c のベースライン値からの平均変化量は、ダパグリフロジン単独投与群で-0.66%、併用投与群で-0.68%、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群で-0.68%であった。投与開始 52 週後（LOCF）の FPG のベースライン値からの平均変化量は、ダパグリフロジン単独投与群で-14.3 mg/dL、併用投与群で-17.4 mg/dL、単独投与と併用投与を合わせた全被験者群で-16.3 mg/dL であった。

以上の成績から、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」における効能・効果の記載に従い、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」と設定した。

なお、本剤を日本人 1 型糖尿病患者に投与した経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。また、本剤の作用が腎機能に依存していることから、重度の腎機能障害のある患者又は透

1.8 添付文書（案）

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与すべきではない。加えて、中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断する必要がある。以上を踏まえて、効能・効果に関連する使用上の注意を設定することとした。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

通常、成人にはダパグリフロジンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10mg1日1回に増量することができる。

1.8.2.2 設定根拠

1.8.2.2.1 通常の用法・用量

日本人健康成人男性を対象に実施した第1相単回投与試験（MB102010試験）及び日本人2型糖尿病患者を対象とした第1相反復投与試験（MB102025試験）において、ダパグリフロジンのAUCはそれぞれ50mg及び20mgまでの用量で、用量依存的に増加した。MB102025試験において、尿糖排泄速度、グルコースの腎クリアランス、及び腎臓でのグルコース再吸収阻害率はダパグリフロジン10mgの用量でほぼプラトーに達し、10mgと20mgでは同程度であった。

第2b相試験（D1692C00005試験）では、投与開始12週後（LOCF）のHbA1cのベースライン値からの平均変化量において、プラセボ群と比較してダパグリフロジン1、2.5、5、10mgのいずれにおいても統計学的に有意な低下が認められ（ $p<0.0001$ ）、1及び2.5mg群と比較して5及び10mg群ではより大きな低下が認められた。ダパグリフロジン5及び10mg群における投与開始12週後（LOCF）のHbA1cのベースライン値からの調整済み平均変化量はそれぞれ-0.37%及び-0.44%で、プラセボ群との差はそれぞれ-0.74%及び-0.80%であった。ダパグリフロジン1及び2.5mg群でのHbA1c低下効果はこれより小さく、ベースライン値からの調整済み平均変化量におけるプラセボ群との差はそれぞれ-0.49%及び-0.48%であった。安全性及び忍容性はいずれの群も良好であった。

第3相単独療法比較試験（D1692C00006試験）では、ダパグリフロジン5及び10mg群の投与開始24週後（LOCF）のHbA1cのベースライン値からの調整済み平均変化量はそれぞれ-0.41%及び-0.45%で、プラセボ群との差はそれぞれ-0.35%及び-0.39%であり、プラセボ群と比較していずれも統計学的に有意な低下が認められた（それぞれ $p<0.0001$ ）。安全性及び忍容性は概ね良好であったが、全般的に有害事象の発現率は、ダパグリフロジン5mg群及びプラセボ群と比較して、ダパグリフロジン10mg群で高かった。

以上の結果より、ダパグリフロジン 5mg 群と比較して 10mg 群で数値上より大きな HbA1c の低下作用がみられたが、10mg 群では 5mg と比較して有害事象の発現率がやや高い傾向がみられたことから、5mg を通常の臨床用量とすることが適切であると判断した。

なお、外国人を対象に海外で実施された第 3 相試験 (MB102013 試験) において、ダパグリフロジンの朝 1 回投与と夜 1 回投与の有効性は同程度であった。また、ダパグリフロジンの吸収率に食事の影響はみられていないことから (AUC による評価)、ダパグリフロジンは食事に関係なく、1 日のどの時間帯でも服用可能である。

1.8.2.2.2 増量効果

第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) の単独療法及び併用療法でダパグリフロジンの増量効果を検討した。

第 3 相長期投与試験 (D1692C00012 試験) では、ダパグリフロジン 5 mg で投与を開始し、12 週間以降に HbA1c が 7.5%を超え、かつ安全性に問題がない場合、5 mg から 10 mg へ増量した。増量後の有効性は、増量 16 週後の HbA1c 及び増量 8 週後の FPG を用いて評価した。投与開始 52 週時点でダパグリフロジンを 5 mg から 10 mg へ増量した被験者の割合は、単独投与群で 18.5% (46/249 例)、併用投与群で 33.2% (159/479 例) で、HbA1c、FPG に対する増量効果は以下のとおりであった。10mg へ増量した被験者と、増量しなかった被験者の有害事象の発現率はそれぞれ 75.4%及び 74.4%であった。

- ダパグリフロジンを 10 mg に増量する前の HbA1c 値と比較して、増量 16 週間後 (LOCF) の HbA1c に低下がみられた被験者の割合は、単独投与群で 66.0% (33/50 例)、併用投与群で 61.6% (109/177 例) であり、併用投与群の併用薬別では 48.0% (12/25 例、GLP-1 併用群) から 78.6% (11/14 例、グリニド併用群) の範囲であった。
- 増量 16 週間後 (LOCF) の HbA1c 低下が 0.3%を超えた被験者の割合は、単独投与群で 22.0% (11/50 例)、併用投与群で 30.5% (54/177 例) であり、併用投与群の併用薬別では 15.0% (3/20 例、メトホルミン併用群) から 57.1% (12/21 例、DPP-4 阻害薬併用群) の範囲であった。
- 増量 16 週間後 (LOCF) の HbA1c 低下が 0.5%を超えた被験者の割合は、単独投与群で 4.0% (2/50 例)、併用投与群で 14.1% (25/177 例) であり、併用投与群の併用薬別では 9.5% (2/21 例、DPP-4 阻害薬併用群) から 21.4% (3/14 例、グリニド併用群) の範囲であった。
- 増量 16 週間後 (LOCF) の HbA1c が 7.5%未満に到達した被験者の割合は、単独投与群で 36.0% (18/50 例)、併用投与群で 29.4% (52/177 例) であり、併用投与群の併用薬別では 16.0% (4/25 例、GLP-1 併用群) から 57.1% (8/14 例、グリニド併用群) の範囲であった。
- ダパグリフロジンを 10 mg に増量する前の HbA1c 値が 7.5%以上であった被験者において、増量 16 週間後 (LOCF) の HbA1c が 7.5%未満に到達した被験者の割合は、単独投与群で 23.7% (9/38 例)、併用投与群で 22.2% (34/153 例) であった。併用投与群の併用薬別では、9.1% (2/22 例、GLP-1 併用群) から 40.0% (4/10 例、グリニド併用群) の範囲であった。
- 増量 8 週間後 (LOCF) の FPG 値が 126 mg/dL 未満に到達した被験者の割合は、単独投与群で 28.0% (14/50 例)、併用投与群で 26.1% (46/176 例) であり、併用投与群の併用薬別では 5.3% (1/19 例、メトホルミン 併用群) から 44.0% (11/25 例、GLP-1 併用群) の範囲であった。

- ダパグリフロジンを 10 mg に増量する前の FPG 値が 126 mg/dL 以上であった被験者において、増量 8 週間後（LOCF）の FPG 値が 126 mg/dL 未満に到達した被験者の割合は、単独投与群で 24.4%（11/45 例）、併用投与群で 15.7%（21/134 例）であった。併用投与群の併用薬別では 0%（0/11 例、 α -GI 併用群）から 27.8%（5/18 例、GLP-1 併用群）の範囲であった。

以上のように、ダパグリフロジン 5 mg 1 日 1 回で効果が不十分な被験者に対し、ダパグリフロジンを 10 mg へ増量することにより、HbA1c 及び FPG のさらなる低下が認められた。また、有害事象の発現率及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、ダパグリフロジン 10 mg 群で 5 mg 群と比較してやや高かったものの、10 mg までのいずれの用量でもダパグリフロジンは全般的に安全かつ忍容性は良好であったことから、本剤の用法・用量を「通常、成人にはダパグリフロジンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10mg 1 日 1 回に増量することができる。」と設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬発第 606 号、薬安第 59 号、平成 9 年 4 月 25 日付）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（薬発第 607 号、平成 9 年 4 月 25 日付）に準拠し、臨床試験成績に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕 	<ol style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、過敏症が発現する可能性が高いと考えられるため設定した。 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者は、輸液やインスリンによる速やかな治療を必要とし、本剤の投与は適さないため、糖尿病用薬の一般的な注意喚起として設定した。 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者では、インスリン注射による血糖管理が望まれ、本剤の投与は適さないため、糖尿病用薬の一般的な注意喚起として設定した。
<ol style="list-style-type: none"> 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> 中等度の腎機能障害のある患者（「重要な基本的注意（2）及び（3）」及び「薬物動態」の項参照） 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。（「薬物動態」の項参照）〕 他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤）を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすお 	<ol style="list-style-type: none"> 中等度の腎機能障害のある患者では、本剤の排泄が遅れるため曝露量が増加し、体液量減少により脱水や血圧低下等があらわれるおそれがあるため設定した。 重度の肝機能障害のある患者では、長期の使用経験がない。また、代謝の遅れのため、本剤の曝露量が増加するおそれがあるため、設定した。 他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容

<p>それがある。（「重要な基本的注意（1）」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>(4) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖症を起こすおそれがある。〕</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者 	<p>体作動薬又はインスリン製剤）との併用により、相加的に低血糖症を起こすおそれがあるため、設定した。</p> <p>(4) 一般に1)～4)に該当する患者では、糖尿病用薬により低血糖症を起こすおそれがあるため、設定した。</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1受容体作動薬又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>(2) 本剤投与中に、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者においては経過を十分に観察し、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。（「慎重投与」、「その他の副作用」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>(3) 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害のある患者、利尿剤併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。（「慎重投与」、「相互作用」及び「その他の副作用」の項参照）</p>	<p>(1)特に、他の糖尿病用薬との併用において、低血糖症状が発現しやすくなる可能性があるため設定した。</p> <p>(2)本剤の血糖降下作用は腎機能に依存するため、本剤投与早期より腎機能が低下することがある。投与早期には特に腎機能の低下に留意し、本剤投与中は腎機能の検査を定期的に行い経過観察を十分に行うことが重要である。また、腎機能障害が進行している患者（eGFR 45 mL/min/1.73 m²未満）では本剤の効果が得られなくなるおそれがあり、投与の中止を検討する必要があるため設定した。</p> <p>(3)本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがあり、更に脱水等の体液量減少の徴候が現れる可能性がある。また、体液量減少を起こしやすい患者においては、糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等に留意する必要があるため設定した。</p> <p>(4)～(7) 糖尿病用薬の一般的な注意事項として</p>

1.8 添付文書（案）

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

<p>(4) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(5) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(6) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療を考慮すること。</p> <p>(7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(8) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので、症状及びその対処方法について患者に説明すること。また、腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので、十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。（「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照）</p> <p>(9) 本剤の作用機序により、血糖コントロールが良好であっても尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状、血糖値等の臨床検査値を確認し、インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。</p> <p>(10) インスリン分泌能が低下している患者では、糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。</p> <p>(11) 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、それらの治療を優先するとともに他剤での治</p>	<p>設定した。</p> <p>(8) 国内試験において、尿路感染及び性器感染に関する有害事象の発現は低かったものの、本剤による尿中グルコース排泄促進と尿路感染及び性器感染が関連している可能性があり、腎盂腎炎等の重篤な感染症が起こるおそれがあるため設定した。</p> <p>(9) 本剤の作用機序により、血糖コントロールが良好であっても尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがあり、インスリンの作用不足によるケトン体増加との鑑別が治療方針の決定にあたり重要であるため、設定した。</p> <p>(10) 本剤がインスリン分泌能に影響するという知見はないものの、一般的にインスリン分泌能が低下した場合はケトアシドーシスに陥る可能性があるため設定した。</p> <p>(11) 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の場合は本剤により症状をさらに悪化させる可能性があるため、それらの原因疾患の治療の優先および本剤の休薬を考慮する必要があるため設定し</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1.8 添付文書（案）

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

<p>療を考慮すること。</p> <p>(12) 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。</p> <p>(13) 本剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。</p> <p>(14) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。（「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>た。</p> <p>(12) 本剤投与により体重減少が報告されているため、過度の体重減少がみられた場合、全身状態に影響する可能性があるため設定した。</p> <p>(13) 日本人患者での本剤とインスリン製剤との併用時の有効性及び安全性は検討されていないため設定した。</p> <p>(14) 低血糖により意識消失等を起こすことがあり、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意する必要がある。また、患者に対して、低血糖症状及びその対処方法について十分に説明する必要があるため設定した。</p>						
<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主として、UGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝される。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="224 869 805 1768"> <thead> <tr> <th data-bbox="224 869 375 932">薬剤名等</th> <th data-bbox="375 869 586 932">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="586 869 805 932">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="224 932 375 1768"> <p>糖尿病用薬： スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 DPP-4 阻害剤 GLP-1 アナログ製剤 インスリン製剤 等</p> </td> <td data-bbox="375 932 586 1768"> <p>糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「重大な副作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）</p> </td> <td data-bbox="586 932 805 1768"> <p>糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>糖尿病用薬： スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 DPP-4 阻害剤 GLP-1 アナログ製剤 インスリン製剤 等</p>	<p>糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「重大な副作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）</p>	<p>糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。</p>	<p>糖尿病用薬： 国内及び海外の臨床試験の双方で、他の糖尿病用薬と本剤を併用した場合に、主に軽度の低血糖症の発現リスクが増加した。血糖降下作用が相加的に増強されるおそれがあるため設定した。</p> <p>血糖降下作用を増強する薬剤： 血糖降下作用を増強する薬剤と併用した場合、血糖降下作用が相加的に増強され低血糖をきたすおそれがあるため設定した。</p> <p>血糖降下作用を減弱する薬剤： 血糖降下作用を減弱する薬剤と本剤を併用した場合、本剤の血糖降下作用を相殺し、血糖コントロール不良の状態になる可能性があるため、食後の血糖上昇等、血糖コントロールに更に注意する必要があるため設定した。</p> <p>利尿薬： 本剤との利尿薬の併用により利尿作用が相加的に増強されるおそれがあるため設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
<p>糖尿病用薬： スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 DPP-4 阻害剤 GLP-1 アナログ製剤 インスリン製剤 等</p>	<p>糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容体作動薬又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「重大な副作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）</p>	<p>糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。</p>					

1.8 添付文書（案）

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

<p>血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等</p>	<p>血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。</p>	<p>血糖降下作用が増強される。</p>	
<p>血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン アドレナリン等</p>	<p>血糖降下作用を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。 食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。 併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。</p>	<p>血糖降下作用が減弱される。</p>	
<p>利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等</p>	<p>本剤との併用により、利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。</p>	<p>利尿作用が増強される。</p>	
<p>4. 副作用 副作用の概要 国内の臨床試験において、1012 例中 172 例（17.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿 36 例（3.6%）、口渇 18 例（1.8%）、性器感染 17 例（1.7%）、尿路感染 17 例（1.7%）等であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖症：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1 受容体作動薬）との併用で低血糖症があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も、低血糖症状があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「臨床成績」の項参照）</p>			<p>国内臨床試験成績における副作用発現頻度に基づいて記載した。 なお、頻尿、性器感染、尿路感染は、国内臨床試験で発現した以下の事象をまとめた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・頻尿：頻尿、尿意切迫、夜間頻尿 ・性器感染：外陰部膣カンジダ症、外陰部炎、感染性亀頭包皮炎、龟头炎、萎縮性外陰膣炎、龟头包皮炎 ・尿路感染：尿路感染、膀胱炎、前立腺炎 <p>1) 本剤の国内臨床試験において、重度の低血糖症の報告はなく、軽度の低血糖症の発現も稀であり、低血糖症の発現率は全般的に低いと考えられる。しかし、国内及び海外の臨床試験の双方で、他の糖尿病用薬と本剤を併用した場合に、主に軽度の低血糖症の発現リスクが増加しており、また、本剤単独使用時も低血糖症があらわれるおそれがあることから、本剤単独使用時及び他の糖尿病用薬との併用時における注意</p>

1.8 添付文書（案）

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

<p>2) 腎盂腎炎（頻度不明）：腎盂腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意（8）」の項参照）</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="224 489 781 1003"> <thead> <tr> <th></th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td>性器感染（膣カンジダ症等）、 尿路感染（膀胱炎等）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>ヘマトクリット増加</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘、口渇</td> <td>下痢</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td></td> <td>背部痛</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>頻尿</td> <td>腎機能障害、排尿困難、尿量増加</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛、振戦、めまい</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>眼乾燥</td> </tr> <tr> <td>生殖器</td> <td>陰部そう痒症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>高血圧</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>倦怠感、体重減少</td> </tr> </tbody> </table>		1～5%未満	1%未満	感染症	性器感染（膣カンジダ症等）、 尿路感染（膀胱炎等）		血液		ヘマトクリット増加	消化器	便秘、口渇	下痢	筋・骨格系		背部痛	皮膚	発疹		腎臓	頻尿	腎機能障害、排尿困難、尿量増加	精神神経系		頭痛、振戦、めまい	眼		眼乾燥	生殖器	陰部そう痒症		循環器		高血圧	その他		倦怠感、体重減少	<p>喚起として設定した。</p> <p>2)国内臨床試験において腎盂腎炎は認められておらず、海外試験においても、発生頻度においてプラセボ群との差はなく、重篤例も少なかったが、本剤投与群において腎盂腎炎がみられたことから、また、本剤の投与により、性器感染、尿路感染等の感染症が発現するおそれがあり、腎盂腎炎等の重篤な感染症に至るおそれがあることから、設定した。</p> <p>(2) 国内臨床試験成績において3例以上に発現が認められた事象及びCCDS（企業中核データシート）に記載のある事象を基に記載した。上記に加え、体重減少は国内臨床試験成績において3例未満であったが、本剤の利尿作用等に関連し発現するおそれがあることから記載した。発現頻度は国内臨床試験成績に基づき記載した。</p>
	1～5%未満	1%未満																																			
感染症	性器感染（膣カンジダ症等）、 尿路感染（膀胱炎等）																																				
血液		ヘマトクリット増加																																			
消化器	便秘、口渇	下痢																																			
筋・骨格系		背部痛																																			
皮膚	発疹																																				
腎臓	頻尿	腎機能障害、排尿困難、尿量増加																																			
精神神経系		頭痛、振戦、めまい																																			
眼		眼乾燥																																			
生殖器	陰部そう痒症																																				
循環器		高血圧																																			
その他		倦怠感、体重減少																																			
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>(1) 一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「重要な基本的注意（3）」の項参照）</p> <p>(2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので、注意すること。</p>	<p>(1)一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、高齢者へ投与する場合の一般的な注意として記載した。</p> <p>(2)高齢者では、口渇等の脱水症状の認知が遅れ、重大な疾患につながるおそれがあるため設定した。</p>																																				
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物実験（ラット）において、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び生後21日～90日の曝露により、出生児及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が認められたとの報告がある。また、本薬の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ラットで乳汁中への移行が報告されている。]</p>	<p>妊婦、授乳婦における試験は実施しておらず安全性が確立していないため、一般的な注意として記載するとともに、非臨床試験（ラット）において認められた出生児の腎臓の発達異常及び乳汁中への移行について記載した。</p>																																				
<p>7. 小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>小児等を対象とした試験は実施しておらず安全性が確立していないため、一般的な注意として</p>																																				

1.8 添付文書（案）

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

	記載した。
8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清 1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖及び血清 1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。	本剤は、腎に作用し糖を体外に排泄する薬剤であることから、本剤の作用機序を持つ薬剤の臨床検査結果に対する共通の注意喚起として設定した。
9. 適用上の注意 薬剤交付時： PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	平成 8 年 3 月 27 日付、日薬連発第 240 号に基づき、PTP 誤飲対策の一環として設定した。
10. その他の注意 国内外の臨床試験の併合解析において、全ての悪性腫瘍の発現割合は本剤群と対照群で同様であったが、膀胱癌及び乳癌では本剤群で多い傾向が認められた。しかしながら、投与開始から膀胱癌及び乳癌の診断までが短期間であったことから、いずれの腫瘍においても本剤との因果関係は確立されておらず、非臨床試験においても発癌性あるいは変異原性は認められていない。	本剤の臨床試験及び非臨床試験の結果からは本剤と膀胱癌及び乳癌との因果関係は確立されていないが、一般的に糖尿病患者では発癌のリスクが高まると言われており、特に膀胱癌及び乳癌が疑われる徴候には留意が必要であるため設定した。

1.8.4 添付文書（案）

添付文書（案）を添付した。

2013年12月作成

選択的SGLT2阻害剤(2型糖尿病治療剤)

処方せん医薬品:

注意—医師等の処方せんにより使用すること

フォシーガ[®]錠 5mgフォシーガ[®]錠 10mg

ダバグリフロジンプロピレングリコール錠

Forxiga[®] Tablets

	5mg	10mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2012年10月	

貯 法:室温保存
使用期限:外箱等に記載**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

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

【組成・性状】**1. 組成**

販売名	フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
成分・含量 (1錠中)	ダバグリフロジン 5mg (ダバグリフロジンプロピレングリ コール水和物として6.15mg)	ダバグリフロジン 10mg (ダバグリフロジンプロピレングリ コール水和物として12.3mg)
添加物	結晶セルロース、無水乳糖、クロスボロド、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄	

2. 性状

販売名	フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
剤形	淡黄色～黄色の円形のフィルム コーティング錠	淡黄色～黄色の菱形のフィルム コーティング錠
外形表面		
外形裏面		
外形側面		
直径/長径	7.1mm	10.9mm
短径	—	7.9mm
厚さ	3.2mm	4.0mm
重量	130mg	260mg
識別コード	1427	1428

【効能・効果】**2型糖尿病****<効能・効果に関連する使用上の注意>**

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

【用法・用量】

通常、成人にはダバグリフロジンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10mg/日1回に増量することができる。

【使用上の注意】**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- (1) 中等度の腎機能障害のある患者(「重要な基本的注意(2)」及び「(3)」及び「薬物動態」の項参照)
- (2) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕(「薬物動態」の項参照)
- (3) 他の糖尿病用薬(特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1受容体作動薬又はインスリン製剤)を投与中の

患者〔併用により低血糖症を起こすおそれがある。〕(「重要な基本的注意(1)」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照)

(4) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖症を起こすおそれがある。〕

- 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- 3) 激しい筋肉運動
- 4) 過度のアルコール摂取者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1受容体作動薬又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。(「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照)
- (2) 本剤投与中に、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者においては経過を十分に観察し、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。(「慎重投与」、「その他の副作用」及び「臨床成績」の項参照)
- (3) 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。体液量減少を起こしやすい患者(高齢者、腎機能障害のある患者、利尿剤併用患者等)においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。(「慎重投与」、「相互作用」及び「その他の副作用」の項参照)
- (4) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (5) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (6) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療を考慮すること。
- (7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (8) 尿路感染及び性器感染を起こすことがあるので、症状及びその対処方法について患者に説明すること。また、腎盂腎炎等の重篤な感染症を起こすおそれがあるので、十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。(「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照)
- (9) 本剤の作用機序により、血糖コントロールが良好であっても尿中ケトン体陽性又は血中ケトン体増加がみられることがある。患者の症状、血糖値等の臨床検査値を確認し、インスリンの作用不足によるケトン体増加と区別して糖尿病の状態を総合的に判断すること。
- (10) インスリン分泌能が低下している患者では、糖尿病性ケトアシドーシスの発現に注意すること。

- (11) 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、それらの治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- (12) 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
- (13) 本剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。
- (14) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。（「重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

本剤は主として、UGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝される。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ピグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 インスリン製剤 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1受容体作動薬又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「重大な副作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 等	血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン アドレナリン 等	血糖降下作用を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等	本剤との併用により、利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強される。

4. 副作用

国内の臨床試験において、1012例中172例（17.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿36例（3.6%）、口渇18例（1.8%）、性器感染17例（1.7%）、尿路感染17例（1.7%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) **低血糖症**：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、GLP-1受容体作動薬）との併用で低血糖症があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も、低血糖症状があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「臨床成績」の項参照）
- 2) **腎盂腎炎**（頻度不明）：腎盂腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意（8）」の項参照）

(2) その他の副作用

	1～5%未満	1%未満
感染症	性器感染（腔カンジダ症等）、 尿路感染（膀胱炎等）	
血液		ヘマトクリット増加
消化器	便秘、口渇	下痢
筋・骨格系		背部痛
皮膚	発疹	

	1～5%未満	1%未満
腎臓	頻尿	腎機能障害、排尿困難、 尿量増加
精神神経系		頭痛、振戦、めまい
眼		眼乾燥
生殖器	陰部そう痒症	
循環器		高血圧
その他		倦怠感、体重減少

5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「重要な基本的注意（3）」の項参照）
- (2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物実験（ラット）において、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び生後21日～90日の曝露により、出生児及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が認められたとの報告がある。また、本薬の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔ラットで乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

10. その他の注意

国内外の臨床試験の併合解析において、全ての悪性腫瘍の発現割合は本剤群と対照群で同様であったが、膀胱癌及び乳癌では本剤群で多い傾向が認められた。しかしながら、投与開始から膀胱癌及び乳癌の診断までが短期間であったことから、いずれの腫瘍においても本剤との因果関係は確立されておらず、非臨床試験においても発癌性あるいは変異原性は認められていない。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人男性6例に本剤2.5^{註)}及び10mgを空腹時に単回経口投与したとき、ダパグリフロジンの血漿中濃度は投与約1時間後に最高値に達し、消失半減期は約8～12時間であった。

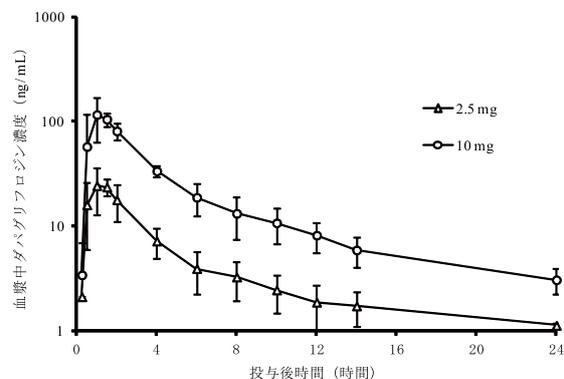


図 健康成人男性に本剤単回経口投与時の血漿中ダパグリフロジン濃度推移（平均±標準偏差、n=6）

表 単回経口投与時のダバグリフロジンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} ^a (ng/mL)	t _{max} (h) ^b	AUC _{inf} ^a (ng·h/mL)	t _{1/2} (h) ^c
2.5	29(14)	1.00(1.00, 2.00)	103(30)	8.1(4.78)
10	124(34)	1.25(1.00, 1.50)	489(19)	12.1(7.79)

a 幾何平均値(変動係数)、b 中央値(最小値, 最大値)、
c 算術平均値(標準偏差)

注) 本剤の承認用量は5~10mg/日である。

(2) 反復投与¹⁾

2型糖尿病患者9例に本剤2.5^{注)}及び10mgを1日1回14日間食後反復経口投与したとき、C_{max}は48及び191ng/mL、AUC_τは157及び727ng·h/mL、累積係数は1.28及び1.21であった。

注) 本剤の承認用量は5~10mg/日である。

2. 食事の影響(外国人データ)²⁾

健康成人29例に本剤10mgを空腹時又は高脂肪高カロリー食摂取後(食後)に投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のダバグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比(90%信頼区間)は、それぞれ0.550(0.499, 0.606)及び0.973(0.943, 1.004)であった。食後投与のt_{max}の中央値は、空腹時投与と比べ1.25時間遅延した。

3. 吸収(外国人データ)³⁾

健康成人男性7例に本剤10mgを空腹時に経口投与し、その1時間後に¹⁴C]ダバグリフロジン80μgを1分間かけて静脈内投与したとき、バイオアベイラビリティは78%であった。

4. 分布(外国人データ)^{4),5),6),7)}

In vitroにおけるダバグリフロジン(0.5及び5μg/mL)の血漿蛋白結合率(平衡透析法)は約91%であった。健康被験者、腎機能正常患者及び腎機能障害患者に本剤50mgを投与、健康被験者及び肝機能障害患者に本剤10mgを投与したとき、血漿蛋白結合率(平衡透析法)は健康被験者では約92%、腎機能正常患者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者では約91%~95%であった。

5. 代謝(外国人データ)

本剤の主代謝物は3-O-グルクロン酸抱合体であり、肝臓及び腎臓でUGT1A9により代謝を受ける⁸⁾。外国人健康成人男性に¹⁴C]ダバグリフロジン50mgを単回経口投与したとき、血漿中には3-O-グルクロン酸抱合体(血漿中総放射能の約42%)、未変化体(約39%)、2-O-グルクロン酸抱合体(約5%)及びベンジル水酸化体(約4%)が検出され、尿中には主に3-O-グルクロン酸抱合体(投与量の約61%)が認められた⁹⁾。

注) 本剤の承認用量は5~10mg/日である。

In vitroにおいて、ダバグリフロジンはCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5を誘導しなかった。ダバグリフロジンはUGT1A1に対して弱い阻害作用を示した(IC₅₀>50μM)¹⁰⁾。

6. 排泄(外国人データを含む)

外国人健康成人男性に50mgの¹⁴C]ダバグリフロジンを投与したとき、総放射能の75%が尿中に、21%が糞中に排泄された。糞中からは投与量の約15%が未変化体として排泄された¹¹⁾。健康成人男性6例に本剤2.5^{注)}及び10mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体として投与量の1.0%及び1.1%が投与120時間後までに尿中排泄された¹⁾。2型糖尿病患者9例に本剤2.5^{注)}及び10mgを1日1回14日間食後反復投与したとき、未変化体として投与量の1.7%及び1.9%が投与24時間後までに尿中排泄された¹⁾。

注) 本剤の承認用量は5~10mg/日である。

In vitroにおいて、ダバグリフロジンは有機アニオントランスポーター(OAT3)及び有機アニオントランスポーターポリペプチド(OATP1B1及びOATP1B3)に対して弱い阻害作用を示した(IC₅₀値はそれぞれ33μM, 69μM, 8μM)。ダバグリフロジンはP-糖蛋白の弱い基質となるが、P-糖蛋白を阻害しなかった¹²⁾。

7. 特殊集団

(1) 腎機能障害者(外国人データ)^{6),13)}

健康成人及び2型糖尿病患者に本剤50mg^{注)}を単回投与したとき、腎機能が正常な被験者(健康成人(8例)及びCLCr>80mL/minである2型糖尿病患者(12例))に対する、軽度腎機能障害患者(50<CLCr≤80mL/minである2型糖尿病患者(8例))、中等度腎機能障害患者(30≤CLCr≤50mL/minである2型糖尿病患者(8例))及び重度腎機能障害患者(CLCr<30mL/minであり透析を受けていない2型糖尿病患者(4例))のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.142(1.052, 1.239)及び1.278(1.189, 1.374)、1.256(1.091, 1.445)及び1.523(1.346,

1.724)並びに1.355(1.123, 1.633)及び1.753(1.486, 2.068)であった。

2型糖尿病患者に本剤20mg^{注)}を1日1回7日間反復投与したとき、定常状態における24時間の尿糖排泄量は、腎機能が正常である2型糖尿病患者では85g/日、軽度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では52g/日、中等度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では18g/日、重度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では11g/日であった。

注) 本剤の承認用量は5~10mg/日である。

(2) 肝機能障害者(外国人データ)^{7),14)}

健康成人及び肝機能障害者に本剤10mgを単回投与したとき、健康成人(6例)に対する軽度(Child-Pugh分類でA(6例))、中等度(Child-Pugh分類でB(6例))及び重度(Child-Pugh分類でC(6例))の肝機能障害者におけるダバグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ0.882(0.598, 1.301)及び1.033(0.765, 1.396)、1.122(0.761, 1.654)及び1.359(1.007, 1.836)並びに1.395(0.946, 2.056)及び1.669(1.236, 2.255)であった。

8. 薬物相互作用

健康成人24例に、本剤20mg^{注)}をバルサルタン320mgと併用したとき、本剤単独投与時に対するダバグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)はそれぞれ0.881(0.796, 0.975)及び1.024(1.000, 1.049)であった^{15),22)}。バルサルタン単独投与時に対するバルサルタンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)はそれぞれ0.938(0.762, 1.156)及び1.046(0.850, 1.286)であった^{15),22)}。

健康成人24例に、本剤50mg^{注)}をピオグリタゾン45mgと併用したとき、本剤単独投与時に対するダバグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)はそれぞれ1.09(1.00, 1.18)及び1.03(0.98, 1.08)であった¹⁷⁾。ピオグリタゾン単独投与時に対するピオグリタゾンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)はそれぞれ0.93(0.75, 1.15)及び1.00(0.90, 1.13)であった¹⁷⁾。また、代謝物であるヒドロキシピオグリタゾンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)はそれぞれ0.90(0.79, 1.02)及び1.05(0.90, 1.22)であった¹⁸⁾。

健康成人18例に、本剤20mg^{注)}をシタグリプチン100mgと併用したとき、本剤単独投与時に対するダバグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)はそれぞれ0.958(0.875, 1.049)及び1.081(1.031, 1.133)であった¹⁷⁾。シタグリプチン単独投与時に対するシタグリプチンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)はそれぞれ0.887(0.807, 0.974)及び1.012(0.985, 1.040)であった¹⁷⁾。

健康成人18例に、本剤50mg^{注)}をヒドロクロロチアジド25mgと併用したとき、本剤単独投与時に対するダバグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)はそれぞれ0.99(0.88, 1.11)及び1.07(1.04, 1.11)であった²⁰⁾。

健康成人14例に、本剤10mgをリファンピシン600mgと併用したとき、本剤単独投与時に対するダバグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)はそれぞれ0.931(0.779, 1.112)及び0.780(0.731, 0.832)であった¹⁶⁾。

健康成人16例に、本剤10mgをメフェナム酸250mgを1日4回と併用したとき、本剤単独投与時に対するダバグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)はそれぞれ1.13(1.03, 1.24)及び1.51(1.44, 1.58)であった¹⁶⁾。

健康成人18例に、本剤20mg^{注)}をグリメピリド4mgと併用したとき、グリメピリド単独投与時に対するグリメピリドのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)はそれぞれ1.043(0.905, 1.201)及び1.132(0.996, 1.287)であった¹⁷⁾。

健康成人24例に、本剤20mg^{注)}をシンバスタチン40mgと併用したとき、シンバスタチン単独投与時に対するシンバスタチンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)はそれぞれ0.936(0.816, 1.073)及び1.193(1.018, 1.399)であった^{15),22)}。また、代謝物であるシンバスタチン酸のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)はそれぞれ1.077(0.931, 1.247)及び1.311(1.146, 1.499)であった^{15),22)}。

健康成人42例に、本剤10mgをブメタニド1mgと反復併用したとき、ブメタニド単独投与時に対するブメタニドのC_{max}及びAUC_τの幾何平均の比(90%信頼区間)はそれぞれ1.132(0.979, 1.310)及び1.132(0.985, 1.302)であった²¹⁾。

健康成人14例に、本剤10mgをワルファリン25mgと併用したとき、ワルファリン単独投与時に対するS-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)はそれぞれ1.030(0.994, 1.124)及び1.068(1.002, 1.138)、R-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)はそれぞれ1.057(0.977, 1.145)及び1.079(1.030, 1.130)であった²²⁾。

メトホルミン¹⁷⁾、グリメピリド¹⁷⁾、ボグリボース¹⁹⁾、ブメタニド²¹⁾、シンバスタチン¹⁵⁾、²²⁾との併用により、ダパグリフロジンの薬物動態は影響を受けなかった。メトホルミン¹⁷⁾、ヒドロクロロチアジド²⁰⁾、ジゴキシン²²⁾との併用により、ダパグリフロジンはこれらの薬剤の薬物動態を変化させなかった。

注) 本剤の承認用量は5~10mg/日である。

【臨床成績】

1. 用量反応試験(単独療法)²³⁾

本剤1, 2.5, 5及び10mgの12週間投与により、HbA1c及び空腹時血糖はプラセボに比べて有意に低下した(本剤の承認された用量は1日1回5又は10mg)。また、プラセボに比べて体重も減少した(プラセボとの差[平均値±標準誤差]は、5及び10mg群でそれぞれ-2.01±0.26kg及び-1.86±0.27kg)。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験(12週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖(mg/dL)	
	ベースライン値(SD)	投与前からの変化量 ^{注)} (SE)	プラセボとの差(SE)	投与前からの変化量 ^{注)} (SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ(n=54)	8.12(0.71)	0.37(0.07)	—	11.17(3.43)	—
本剤5mg(n=58)	8.05(0.66)	-0.37(0.07)	-0.74*(0.10)	-23.51(3.43)	-34.7*(4.86)
本剤10mg(n=52)	8.18(0.69)	-0.44(0.07)	-0.80*(0.10)	-31.94(3.57)	-43.1*(4.96)

*p<0.0001 SD:標準偏差, SE:標準誤差
注) ベースライン値からの調整済み平均変化量

2. プラセボ対照二重盲検比較試験(単独療法)²⁴⁾

本剤5及び10mgの24週間投与によりHbA1c及び空腹時血糖はプラセボに比べて有意に低下した。また、プラセボに比べて体重も減少した(プラセボとの差[平均値±標準誤差]は、5及び10mg群でそれぞれ-1.29±0.35kg及び-1.38±0.35kg)。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖(mg/dL)	
	ベースライン値(SD)	投与前からの変化量 ^{注)} (SE)	プラセボとの差(SE)	投与前からの変化量 ^{注)} (SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ(n=87)	7.50(0.63)	-0.06(0.06)	—	5.8(2.17)	—
本剤5mg(n=86)	7.50(0.72)	-0.41(0.06)	-0.35*(0.09)	-8.6(2.19)	-14.4*(2.90)
本剤10mg(n=88)	7.46(0.61)	-0.45(0.06)	-0.39*(0.09)	-13.7(2.15)	-19.5*(2.89)

*p<0.0001 SD:標準偏差, SE:標準誤差
注) ベースライン値からの調整済み平均変化量

中等度腎機能障害患者(eGFRが45以上60mL/min/1.73m²未満)におけるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

(中等度腎機能障害患者[eGFR45以上60mL/min/1.73m²未満])

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	ベースライン値(SD)	投与前からの変化量 ^{注)} (SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ(n=24)	7.34(0.62)	-0.10(0.11)	—
本剤5mg(n=23)	7.44(0.53)	-0.46(0.12)	-0.37(0.16)
本剤10mg(n=24)	7.55(0.70)	-0.31(0.11)	-0.21(0.16)

SD:標準偏差, SE:標準誤差
注) ベースライン値からの調整済み平均変化量

3. 非盲検長期投与試験(単独及び他の糖尿病用薬との併用療法)²⁵⁾

本剤5mg(10mgへの増量を含む)の単独及び併用療法によるHbA1c及び空腹時血糖の低下は、52週間にわたり持続した。また、体重減少も52週間にわたり持続した(投与前からの変化量[平均値±標準誤差]は単独療法群-2.58±2.29kg、スルホニルウレア剤併用群-1.75±2.44kg、DPP-4阻害剤併用群-2.42±1.75kg、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群-2.44±3.06kg、ピグアナイド系薬剤併用群-2.25±2.01kg、チアゾリジン系薬剤併用群-0.77±2.90kg、速効型インスリン分泌促進剤併用群-2.47±2.14kg、GLP-1受容体作動薬併用群-2.90±4.38kg)。

表 非盲検長期投与試験(52週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)		空腹時血糖(mg/dL)
	ベースライン値(SD)	投与前からの変化量(SD)	投与前からの変化量(SD)
本剤単独療法群(n=249)	7.53(0.76)	-0.66(0.71)	-14.3(21.4)
スルホニルウレア剤併用群(n=122)	8.02(0.84)	-0.65(0.70)	-18.4(26.1)
DPP-4阻害剤併用群(n=62)	7.80(0.91)	-0.60(0.57)	-17.6(23.9)
α-グルコシダーゼ阻害剤併用群(n=61)	7.59(0.73)	-0.81(0.67)	-16.6(23.2)
ピグアナイド系薬剤併用群(n=69)	7.63(0.85)	-0.63(0.69)	-17.8(30.4)
チアゾリジン系薬剤併用群(n=64)	7.94(0.92)	-0.86(0.76)	-17.5(25.2)
速効型インスリン分泌促進剤併用群(n=49)	7.49(0.73)	-0.76(0.65)	-20.9(24.2)
GLP-1受容体作動薬併用群(n=50)	8.11(0.92)	-0.49(0.80)	-11.5(30.3)

SD:標準偏差

中等度腎機能障害患者(eGFRが45以上60mL/min/1.73m²未満)におけるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表 非盲検長期投与試験(52週時)の結果

(中等度腎機能障害患者[eGFR45以上60mL/min/1.73m²未満])

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	ベースライン値(SD)	投与前からの変化量(SD)
本剤単独療法群(n=61)	7.28(0.67)	-0.43(0.85)
スルホニルウレア剤併用群(n=25)	7.82(0.80)	-0.50(0.56)
DPP-4阻害剤併用群(n=13)	8.15(1.08)	-0.68(0.48)
α-グルコシダーゼ阻害剤併用群(n=16)	7.54(0.86)	-0.72(0.66)
ピグアナイド系薬剤併用群(n=3)	7.03(0.06)	0.10(0.10)
チアゾリジン系薬剤併用群(n=12)	7.53(0.92)	-0.59(0.73)
速効型インスリン分泌促進剤併用群(n=10)	7.55(0.75)	-0.55(0.33)
GLP-1受容体作動薬併用群(n=16)	8.06(0.90)	-0.58(0.65)

SD:標準偏差

低血糖の発現割合は、単独療法群2.4%、スルホニルウレア剤併用群6.6%、DPP-4阻害剤併用群3.2%、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群0%、ピグアナイド系薬剤併用群2.8%、チアゾリジン系薬剤併用群1.6%、速効型インスリン分泌促進剤併用群6.1%、GLP-1受容体作動薬併用群6.0%であった。重篤な有害事象と判断された低血糖はなかった。

4. 外国人の中等度腎機能障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験(単独療法)²⁶⁾

外国人の中等度腎機能障害患者(eGFRが30以上60mL/min/1.73m²未満)におけるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

(外国人の中等度腎機能障害患者を対象とした試験)

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	ベースライン値(SD)	投与前からの変化量 ^{注)} (SE)	プラセボとの差(SE)
全体			
プラセボ(n=82)	8.53(1.29)	-0.32(0.17)	—
本剤5mg(n=83)	8.30(1.04)	-0.41(0.17)	-0.08(0.14)
本剤10mg(n=82)	8.22(0.97)	-0.44(0.17)	-0.11(0.15)
eGFR30以上45mL/min/1.73m ² 未満			
プラセボ(n=33)	8.23(1.20)	-0.52(0.28)	—
本剤5mg(n=41)	8.49(1.16)	-0.47(0.27)	0.05(0.21)
本剤10mg(n=45)	8.12(1.00)	-0.45(0.25)	0.07(0.21)
eGFR45以上60mL/min/1.73m ² 未満			
プラセボ(n=40)	8.78(1.32)	-0.11(0.23)	—
本剤5mg(n=35)	8.13(0.93)	-0.47(0.25)	-0.37(0.23)
本剤10mg(n=32)	8.25(0.89)	-0.44(0.25)	-0.33(0.24)

SD:標準偏差, SE:標準誤差

注) ベースライン値からの調整済み平均変化量

また、eGFRが45以上60mL/min/1.73m²未満の中等度腎機能障害患者における投与開始24週後の本剤5及び10mg群の調整済み平均変化量のプラセボとの差(平均値±標準誤差)は、空腹時血糖でそれぞれ-24.8±12.4mg/dL及び-24.4±12.7mg/dL、体重でそれぞれ-1.9±0.7kg及び-2.3±0.7kgであった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ナトリウム・グルコース共輸送体(SGLT)2は腎尿細管に特異的に発現しており、近位尿細管でグルコースを再吸収する役割を担う主要な輸送体である²⁷⁾。ダパグリフロジンは、SGLT2の競合的かつ可逆的な選択的阻害剤である²⁸⁾。ダパグリフロジンは、腎におけるグルコースの再吸収を抑制し、尿中グルコース排泄を促進することにより、空腹時及び食後の血糖コントロールを改善する。

2. SGLT2に対する阻害作用

*In vitro*試験で、ダパグリフロジンはヒトSGLT2を選択的に阻害し(K_i 値:0.55nM)、その選択性はSGLT1(K_i 値:810nM)との比較で約1400倍高かった²⁸⁾。SGLT1は、腎尿細管のほか、腸内に存在してグルコース吸収に関与する主要な輸送体である²⁹⁾。

3. 尿中グルコース排泄促進作用及び血糖低下作用

遺伝的糖尿病モデルのZDFラットにダパグリフロジンを単回経口投与した試験で、尿中グルコース排泄量の増加と共に血漿中グルコース濃度の低下が認められた³⁰⁾。また、ZDFラットにダパグリフロジンを15日間反復経口投与した試験では、投与15日目の絶食下での尿中グルコース排泄量は用量依存的に増加し、投与8日目及び投与14日目にそれぞれ絶食下及び摂餌下での血漿中グルコース濃度は用量依存的に低下した³¹⁾。

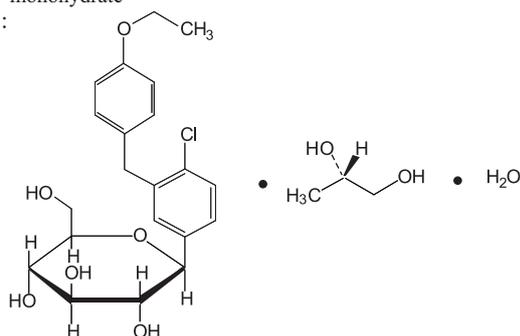
日本人2型糖尿病患者を対象とした第I相反復投与試験¹⁾において、ダパグリフロジン10mgを投与したとき、投与1及び14日目の投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量は増加し、投与13日目のOGTT後の血糖値のAUC_{0-4h}が低下した¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 :ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物(Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate)(JAN)

化学名 : (1S)-1,5-Anhydro-1-C-{4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl}-D-glucitol mono-(2S)-propane-1,2-diolate monohydrate

構造式 :



分子式 : $C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$

分子量 : 502.98

分配係数: 2.45 (pH7.4, 1-オクタノール/水)

性状 : 本品は白色～微黄白色の粉末である。N,N-ジメチルアセトアミド、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

【取扱い上の注意】

瓶又はPTPシートから取り出した後は、高温・高湿を避けること。

【包装】

フォーガ錠5mg : [PTP] 30錠(10錠×3)、100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)

[瓶入り] 500錠

フォーガ錠10mg : [PTP] 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)

【主要文献】

- 1) Kasichayanula, S., et al.: Diabetes Obes. Metab., 13(4), 357, 2011
- 2) 社内資料(生物学的同等性と食事の影響, 2010)
- 3) Boulton, D.W., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 75(3), 763, 2013
- 4) Kasichayanula, S., et al.: Clin. Pharmacokinetics, Oct. 9, 2013 (DOI: 10.1007/s40262-013-0104-3)
- 5) 社内資料(蛋白結合率測定試験, 2010)
- 6) Kasichayanula S., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 76(3), 432, 2012

- 7) Kasichayanula, S. et al.: Clin. Ther., 33(11), 1798, 2011
- 8) 社内資料(腎、肝、小腸マイクロソームによるグルクロン酸抱合, 2009)
- 9) 社内資料(*In vivo*代謝, 2008)
- 10) 社内資料(CYPの誘導及び阻害並びにUGT1A1の阻害 2011)
- 11) 社内資料(糞尿中排泄率, 2006)
- 12) 社内資料(トランスポーターへの影響, 2011)
- 13) 社内資料(腎機能障害患者における薬物動態, 2010)
- 14) 社内資料(肝機能障害患者における薬物動態, 2009)
- 15) 社内資料(パルサルタン及びシンバスタチンとの薬物相互作用, 2010)
- 16) Kasichayanula, S., et al.: Diabetes Obes. Metab., 15(3), 280, 2013
- 17) Kasichayanula, S., et al.: Diabetes Obes. Metab., 13(1), 47, 2011
- 18) 社内資料(ピオグリタゾンとの薬物相互作用, 2008)
- 19) Imamura, A., et al.: Diabetes Ther., 4(1), 41, 2013
- 20) 社内資料(ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用, 2007)
- 21) 社内資料(ブメタニドとの薬物相互作用, 2010)
- 22) Kasichayanula, S., et al.: Adv. Ther., 29(2), 163, 2012
- 23) Kaku, K., et al.: Diabetes Obes. Metab., 15(5), 432, 2013
- 24) 社内資料(単独療法プラセボ対照比較試験, 2012)
- 25) 社内資料(単独又は併用療法による非盲検長期投与試験, 2013)
- 26) 社内資料(外国人の中等度腎機能障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験, 2010)
- 27) Kanai, Y., et al.: J. Clin. Invest., 93, 397, 1994
- 28) 社内資料(SGLT2及びSGLT1に対する K_i 値及び選択性, 2011)
- 29) Wright, E.M., et al.: J. Intern. Med., 261, 32, 2007
- 30) 社内資料(糖尿病モデルラットに単回投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003)
- 31) 社内資料(糖尿病モデルラットに反復投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ブリistol・マイヤーズ株式会社
メディカル情報部
(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1
(TEL) 0120-093-507

【投与期間制限医薬品に関する情報】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、薬価基準収載から1年を経過する月の末日まで、投薬(あるいは投与)は1回14日分を限度とされています。



製造販売元

アリストル・マイヤーズ株式会社

東京都新宿区西新宿6-5-1

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

1.9 一般的名称に係る文書

フォシーガ[®]

本書は、ブリストル・マイヤーズ株式会社及びアストラゼネカ株式会社の機密文書です。機密保持を求める条件で本書を公開する場合があることを除いては、本書の受領により、本書に記載された非公開の情報は、ブリストル・マイヤーズ株式会社又はアストラゼネカ株式会社の書面による事前の承認なく公開又は開示しないことに同意したものとします。

ブリストル・マイヤーズ株式会社及び
アストラゼネカ株式会社は本書の公
開・開示に同意しております

1.9.1 国内の一般的名称（JAN）

登録番号： 22-2-B4

JAN：

（日本名）ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

（英名）Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate

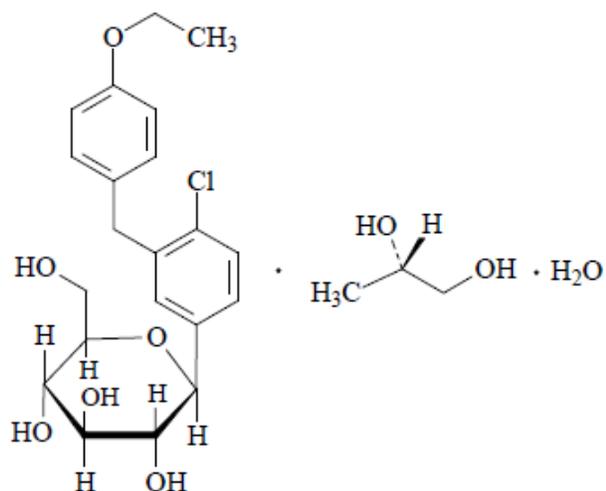
平成 23 年 4 月 15 日付 薬食審査発第 0415 第 12 号（添付資料 1）

化学名：

（日本名）(1S)-1,5-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-D-グルシトール 一-(2S)-プロパン-1,2-ジオラート 一水和物

（英名）(1S)-1,5-Anhydro-1-C-{4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl}-D-glucitol mono-(2S)-propane-1,2-diolate monohydrate

化学構造式：



1.9.2 国際一般的名称（INN）

INN：dapagliflozin

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances, WHO Drug Information, 2008; 22(1), Rec. INN: List 59, p50（添付資料 2）

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

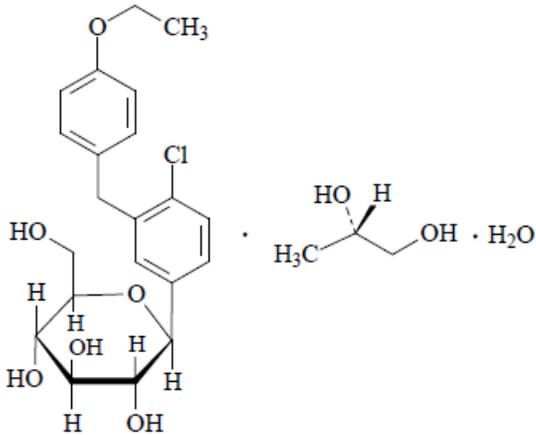
フォシーガ[®]

本書は、ブリストル・マイヤーズ株式会社及びアストラゼネカ株式会社の機密文書です。機密保持を求める条件で本書を公開する場合があることを除いては、本書の受領により、本書に記載された非公開の情報は、ブリストル・マイヤーズ株式会社又はアストラゼネカ株式会社の書面による事前の承認なく公開又は開示しないことに同意したものとします。

ブリストル・マイヤーズ株式会社及び
アストラゼネカ株式会社は本書の公
開・開示に同意しております

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(1S)-1,5-アンヒドロ-1-C-{4-クロロ-3-[(4-エトキシフェニル)メチル]フェニル}-D-グルシトール (別名ダパグリフロジン)、その塩類及びその製剤
構造式	
効能・効果	2型糖尿病
用法・用量	通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	フォシーガ錠 5 mg、フォシーガ錠 10 mg はそれぞれ 1 錠中、ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物 6.15 mg、12.3 mg (ダパグリフロジンとして 5 mg、10 mg) を含有する。
毒性	単回投与毒性

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	最小致死量 (mg/kg)	主な所見
マウス	経口	0, 375, 750, 1500, 3000	3000	1500 mg/kg 以上：一過性の自発運動低下及び円背位 3000 mg/kg：一過性の体重減少及び死亡
ラット	経口	0, 375, 750, 1500, 3000	750	750 mg/kg 以上：自発運動低下、被毛の汚れ、色素鼻汁、軟便、体重減少及び死亡 1500 mg/kg：円背位及び死亡
イヌ	経口	0, 200, 500, 1000	>1000	200 mg/kg 以上：投与後 10～60 分以内に嘔吐

反復投与毒性

動物種	投与期間 /投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	1 ヶ月間 /経口	5, 50, 300	50	300 mg/kg/日：死亡、尿細管の鉍質沈着及び壊死・変性、慢性腎症の増悪
ラット	3 ヶ月間 /経口	5, 50, 200	50	200 mg/kg/日：死亡、慢性腎症増悪、尿細管拡張、尿路上皮過形成、集合管鉍質沈着、海綿骨増加、骨ミネラル密度及び量の増加
ラット	6 ヶ月間 /経口	5, 25, 150	25	150 mg/kg/日：死亡、慢性腎症増悪、尿細管拡張、尿路上皮過形成、集合管鉍質沈着、海綿骨増加、骨ミネラル密度、量及び強度の増加
イヌ	1 ヶ月間 /経口	5, 25, 250	25	250 mg/kg/日：体重減少、嘔吐及び軟便の増加
イヌ	3 ヶ月間 /経口	5, 30, 180	30	180 mg/kg/日：嘔吐の増加、雄でQTc 間隔延長
イヌ	12 ヶ月間 /経口	5, 20, 120	120	特記すべき所見なし

副作用

副作用発現率（臨床検査異常を含む）総症例数 1012 例中 172 例（17.0%）

副作用の種類	例数
頻尿	36 例（3.6%）
口渇	18 例（1.8%）
生殖器感染	17 例（1.7%）
尿路感染	17 例（1.7%）
便秘	16 例（1.6%）
陰部そう痒症	11 例（1.1%）

会社

ブリストル・マイヤーズ株式会社 製剤：輸入

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
第3部(モジュール3) 品質に関する文書						
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬(ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、Bristol-Myers Squibb)						
3.2.S.1 一般情報(ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、Bristol-Myers Squibb)						
3.2.S.1.1	Bristol-Myers Squibb	名称	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	Bristol-Myers Squibb	構造	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	Bristol-Myers Squibb	一般特性	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2 製造(ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、Bristol-Myers Squibb)						
3.2.S.2.1	Bristol-Myers Squibb	製造業者	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	Bristol-Myers Squibb	製造方法及びプロセス・コントロール	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	Bristol-Myers Squibb	原材料の管理	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	Bristol-Myers Squibb	重要工程及び重要中間体の管理	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	Bristol-Myers Squibb	プロセス・バリデーション/プロセス評価	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	Bristol-Myers Squibb	製造工程の開発の経緯	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3 特性(ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、Bristol-Myers Squibb)						
3.2.S.3.1	Bristol-Myers Squibb	構造その他の特性の解明	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2	Bristol-Myers Squibb	不純物	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4 原薬の管理(ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、Bristol-Myers Squibb)						
3.2.S.4.1	Bristol-Myers Squibb	規格及び試験方法	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	Bristol-Myers Squibb	試験方法(分析方法)	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3	Bristol-Myers Squibb	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	Bristol-Myers Squibb	ロット分析	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	Bristol-Myers Squibb	規格及び試験方法の妥当性	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質(ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、Bristol-Myers Squibb)						
3.2.S.5	Bristol-Myers Squibb	標準品又は標準物質	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系(ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、Bristol-Myers Squibb)						
3.2.S.6	Bristol-Myers Squibb	容器及び施栓系	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7 安定性(ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、Bristol-Myers Squibb)						
3.2.S.7.1	Bristol-Myers Squibb	安定性のまとめ及び結論	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	Bristol-Myers Squibb	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	Bristol-Myers Squibb	安定性データ	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P 製剤(ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、錠剤)						
3.2.P.1 製剤及び処方(ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、錠剤)						
3.2.P.1	Bristol-Myers Squibb	製剤及び処方	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯(ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、錠剤)						
3.2.P.2.1	Bristol-Myers Squibb	製剤成分	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.1.1	Bristol-Myers Squibb	原薬	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.1.2	Bristol-Myers Squibb	製剤	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	Bristol-Myers Squibb	製剤	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2.1	Bristol-Myers Squibb	製剤設計	—	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.2.2.2	Bristol-Myers Squibb	過量仕込み	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2.3	Bristol-Myers Squibb	物理的・化学的及び生物学的性質	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	Bristol-Myers Squibb	製造工程の開発の経緯	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	Bristol-Myers Squibb	容器及び施栓系	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	Bristol-Myers Squibb	微生物学的観点からみた特徴	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	Bristol-Myers Squibb	溶解液や使用時の容器/用具との適合性	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3 製造(ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、錠剤)						
3.2.P.3.1	Bristol-Myers Squibb	製造者	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	Bristol-Myers Squibb	製造処方	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	Bristol-Myers Squibb	製造工程及びプロセス・コントロール	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	Bristol-Myers Squibb	重要工程及び重要中間体の管理	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	Bristol-Myers Squibb	プロセス・バリデーション/プロセス評価	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理(ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、錠剤)						
3.2.P.4.1	Bristol-Myers Squibb	規格及び試験方法	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	Bristol-Myers Squibb	試験方法(分析方法)	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	Bristol-Myers Squibb	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	Bristol-Myers Squibb	規格及び試験方法の妥当性	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	Bristol-Myers Squibb	ヒト又は動物起源の添加剤	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	Bristol-Myers Squibb	新規添加剤	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5 製剤の管理(ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、錠剤)						
3.2.P.5.1	Bristol-Myers Squibb	規格及び試験方法	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	Bristol-Myers Squibb	試験方法(分析方法)	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	Bristol-Myers Squibb	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	Bristol-Myers Squibb	ロット分析	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	Bristol-Myers Squibb	不純物の特性	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	Bristol-Myers Squibb	規格及び試験方法の妥当性	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.6 標準品及び標準物質(ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、錠剤)						
3.2.P.6	Bristol-Myers Squibb	標準品及び標準物質	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系(ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、錠剤)						
3.2.P.7	Bristol-Myers Squibb	容器及び施栓系	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性(ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物、錠剤)						
3.2.P.8.1	Bristol-Myers Squibb	安定性のまとめ及び結論	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	Bristol-Myers Squibb	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	Bristol-Myers Squibb	安定性データ	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.A その他						
3.2.A.1 製造施設及び設備						
該当なし						
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価						
該当なし						

1.12 添付資料一覧

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.A.3 添加剤						
該当なし						
3.2.R 各極の要求資料						
3.2.R-1	Bristol-Myers Squibb	[Redacted]	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.R-2	Bristol-Myers Squibb	[Redacted]	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.R-3	Bristol-Myers Squibb	[Redacted]	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.R-4	Bristol-Myers Squibb	[Redacted]	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.R-5	Bristol-Myers Squibb	[Redacted]	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.R-6	Bristol-Myers Squibb	[Redacted]	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.R-7	Bristol-Myers Squibb	[Redacted]	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.R-8	Bristol-Myers Squibb	[Redacted]	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.R-9	Bristol-Myers Squibb	[Redacted]	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.R-10	Bristol-Myers Squibb	[Redacted]	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.R-11	Bristol-Myers Squibb	[Redacted]	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.R-12	Bristol-Myers Squibb	[Redacted]	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.R-13	Bristol-Myers Squibb	[Redacted]	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.R-14	Bristol-Myers Squibb	[Redacted]	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.R-15	Bristol-Myers Squibb	[Redacted]	—	海外	社内資料	評価資料
3.2.R-16	Bristol-Myers Squibb	[Redacted]	—	海外	社内資料	評価資料
3.3 参考文献						
3.3.1	[Redacted]	[Redacted]	—	海外	[Redacted]	参考資料
3.3.2	[Redacted]	[Redacted]	—	海外	[Redacted]	参考資料
3.3.3	[Redacted]	[Redacted]	—	海外	[Redacted]	参考資料
3.3.4	[Redacted]	[Redacted]	—	海外	[Redacted]	参考資料

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水合物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書						
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1.1 報告書930005313	Bristol-Myers Squibb	<i>In vitro</i> inhibition of type 1 and type 2 sodium-dependent glucose transporters and facilitative glucose transporters 1 and 4 by BMS-512148 and its oxidative metabolites BMS-511926 and BMS-639432: Comparison to previous lead candidates BMS-356103 and BMS-437133	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.2 報告書930052283	Bristol-Myers Squibb	Dapagliflozin Ki vs. human SGLT2 and SGLT1 using the substrate alpha-methyl-D-glucopyranoside (AMG)	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.3 報告書930041858	Bristol-Myers Squibb	<i>In vitro</i> potency of dapagliflozin (BMS-512148) against mouse type 1 and type 2 sodium dependent glucose transporters	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.4 報告書930052019	Bristol-Myers Squibb	<i>In vitro</i> potency of dapagliflozin (BMS-512148) against dog sodium-glucose cotransporters 1 and 2	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.5 報告書930018488	Bristol-Myers Squibb	<i>In vitro</i> pharmacology of BMS-801576 and BMS-805525, metabolites of dapagliflozin in humans	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.6 報告書930044592	■■■■■■■■■■	Effect of dapagliflozin on renal excretion in awake non-diabetic wild-type and SGLT2-/- mice	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.7 報告書930005311	Bristol-Myers Squibb	The effect of BMS-512148 on urinary glucose output and plasma glucose lowering in normal male Sprague Dawley rats	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.8 報告書930008042	Bristol-Myers Squibb	The duration of glucosuria following a single oral dose of BMS-655956 or BMS-512148 in normal Sprague Dawley rats	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.9 報告書930005305	Bristol-Myers Squibb	The acute blood glucose lowering effect of BMS-512148 in Streptozotocin-treated Sprague Dawley rats	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.10 報告書930005327	Bristol-Myers Squibb	Acute pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of BMS-512148, and Inhibitor of Type 2 sodium-dependent glucose cotransporter, in Zucker Diabetic Fatty (ZDF) rats	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.11 報告書930005310	Bristol-Myers Squibb	Single-dose oral exploratory studies with BMS-512148 in Zucker Diabetic Fatty rats	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.12 報告書930008043	Bristol-Myers Squibb	Acute plasma glucose lowering following single oral doses of BMS-655956 or BMS-512148 in Zucker Diabetic Fatty (ZDF) rats	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.13 報告書930005329	Bristol-Myers Squibb	The subchronic antidiabetic effect of BMS-512148 in Zucker Diabetic Fatty rats	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.14 報告書930005312	Bristol-Myers Squibb	The effect of subchronic treatment with BMS-512148 on glucose disposal in Zucker Diabetic Fatty rats: A hyperinsulinemic euglycemic clamp study	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.15 報告書930044494	AstraZeneca	Dapagliflozin pre-clinical study: The effect of dapagliflozin on the preservation of pancreatic function & β -cell mass in the high fat fed female ZDF rat model – A prevention study	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.1.1.16 報告書930044498	AstraZeneca	Dapagliflozin pre-clinical study: The effect of dapagliflozin on the preservation of pancreatic function in the high fat fed female ZDF rat model – An intervention study	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.17 報告書930037783	Bristol-Myers Squibb	Dapagliflozin prevents the development of hyperglycemia in male ZDF rats	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.18 報告書930041958	Bristol-Myers Squibb	The effect of repeated oral dosing of dapagliflozin on glucose homeostasis in male ZDF rats	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.19 報告書930041921	Bristol-Myers Squibb	Hyperglycemic reduction and tissue profiling following chronic dapagliflozin treatment in the male ZDF rat	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験						
4.2.1.2.1 報告書930052026	Bristol-Myers Squibb	Dapagliflozin potency vs. human SGLT4, SGLT6 and SMIT1	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2.2 報告書930044475	AstraZeneca	Assessment of Dapagliflozin on glucose transporters	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2.3 報告書930041980	■■■■	Evaluation of dapagliflozin in human calcitonin receptor and human vitamin D3 receptor binding assays	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.2.4 報告書930005143	■■■■	■■■■ screening of BMS-512148 at 10 and 30 micromolar	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2.5 報告書1032SY	■■■■	Dapagliflozin: Selectivity screening in radioligand binding, enzyme and functional assays <i>in vitro</i>	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2.6 報告書1033SY	■■■■	BMS-801576-01: Selectivity screening in radioligand binding, enzyme and functional assays <i>in vitro</i>	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2.7 報告書930005149	■■■■	■■■■ screening of BMS-511926 at 30 micromolar	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2.8 報告書930041923	Bristol-Myers Squibb	Changes in whole body glucose flux by acute BMS-512148 treatment in the male ZDF rat	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2.9 報告書930045749	■■■■	Effects of chronic SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2.10 報告書930017615	Bristol-Myers Squibb	Efficacy of BMS-512148 in diet-induced obese rats to increase urine glucose and to cause weight loss	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2.11 報告書930052593	Bristol-Myers Squibb	Transcription profiling analyses of male ZDF rat tissues following 1 week and 5 weeks of dapagliflozin treatments	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2.12 報告書930053120	Bristol-Myers Squibb	Effect of glucose concentration on growth of bladder cancer cell lines in culture	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3.1 報告書920017631	Bristol-Myers Squibb	Effect on HERG/IKr currents and rabbit purkinje fiber action potentials	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.2 報告書930016852	Bristol-Myers Squibb	Single-dose oral cardiovascular telemetry study in dogs	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
該当なし						
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1.1 報告書930014763		Validation of a method for the determination of BMS-512148 (SGLT2) and BMS-511926 in rat fetal homogenate by HPLC with MS/MS	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.2 報告書930009550	Bristol-Myers Squibb	Quantitative determination of BMS-512148 and its metabolite BMS-511926 in mouse EDTA plasma by LC/MS/MS	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.3 報告書930042361	■■■■	Transfer and validation of an LC-MS/MS method for the determination of BMS-512148 in mouse plasma	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.4 報告書930005285	Bristol-Myers Squibb	Quantitative determination of BMS-512148 and BMS-511926 in rat K ₂ EDTA plasma by LC-MS/MS	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.5 報告書930016600	Bristol-Myers Squibb	Quantitative determination of BMS-512148 and its metabolite, BMS-511926, in rat EDTA plasma by LC/MS/MS	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.6 報告書930008051	Bristol-Myers Squibb	Quantitative determination of BMS-512148 and its metabolite BMS-511926 in rat plasma by LC/MS/MS	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.7 報告書930027473	■■■■	Transfer and validation of an LC-MS/MS method for the determination of BMS-512148 in rat plasma	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.8 報告書930032059	■■■■	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of BMS-512148 and BMS-801576 in rat plasma	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.9 報告書930040368	■■■■	Determination of BMS-512148 in Sprague-Dawley rat K ₂ -EDTA plasma by LC-MS-MS	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.10 報告書930008487	Bristol-Myers Squibb	Quantitative determination of BMS-512148 and its metabolite BMS-511926 in rabbit plasma by LC/MS/MS	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.11 報告書930005294	Bristol-Myers Squibb	Quantitative determination of BMS-512148 and BMS-511926 in dog K ₃ EDTA plasma by LC/MS/MS	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.12 報告書930012938	Bristol-Myers Squibb	Quantitative determination of BMS-512148 and its metabolite BMS-511926 in dog plasma by LC/MS/MS	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.13 報告書930030598	■■■■	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of BMS-512148 and BMS-801576 in dog plasma	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.14 報告書930014633	Bristol-Myers Squibb	Quantitative determination of BMS-512148 and its metabolite, BMS-511926, in dog EDTA plasma by LC/MS/MS	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2.1 報告書930005141	Bristol-Myers Squibb	Preclinical evaluation of the pharmacokinetics and metabolism of BMS-512148	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3.1 報告書930042484	Bristol-Myers Squibb	In vitro determination of protein binding of BMS-512148 and BMS-801576 in human, rat, dog, mouse, and rabbit plasma	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.2.3.2 報告書930014671	■■■■■	Tissue distribution of radioactivity in male Long-Evans rats following oral administration of [¹⁴ C]BMS-512148	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3.3 報告書930036510	■■■■■	Quantitative tissue distribution of drug-related material using whole-body autoradiography following a single oral dose of [¹⁴ C]BMS-512148 (25 mg/kg) to Sprague Dawley rats	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3.4 報告書930034536	■■■■■	Lacteal excretion of [¹⁴ C]BMS-512148 following administration of a single oral dose to rats	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4.1 報告書930020290	Bristol-Myers Squibb	Comparative in vitro biotransformation of [¹⁴ C]BMS-512148 in hepatocyte and liver microsomal preparations of mouse, rat, dog, monkey and human	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.2 報告書930020366	Bristol-Myers Squibb	Comparative biotransformation of [¹⁴ C]Dapagliflozin after oral administration to intact rats, dogs, mice, and humans	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.3 報告書930025874	Bristol-Myers Squibb	Biotransformation of [¹⁴ C]BMS-512148 after oral administration to bile duct-cannulated rats	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5 排泄						
4.2.2.5.1 報告書930018804	■■■■■	Mass balance of radioactivity after oral administration of [¹⁴ C]BMS-512148 to male CD-1 mice	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5.2 報告書930016284	■■■■■	Mass balance of radioactivity after oral administration of [¹⁴ C]BMS-512148 to male rats	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5.3 報告書930015706	■■■■■	Mass balance of radioactivity after oral administration of [¹⁴ C]BMS-512148 to male beagle dogs	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6 薬物動態的薬物相互作用(非臨床)						
該当なし						
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
4.2.2.7.1 報告書930044841	Bristol-Myers Squibb	Permeability and transport evaluation of dapagliflozin (BMS-512148), and testing of dapagliflozin 3-O-glucuronide (BMS-801576) in the P-gp inhibition assay	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1.1 報告書930003693	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: Single-dose oral toxicity study in mice	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.1.2 報告書930004659	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: Single-dose oral toxicity study in rats	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.1.3 報告書930019585	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: Single-dose oral toxicity study in dogs	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2.1 報告書930018050	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: One-week oral toxicokinetics study in mice	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.2 報告書930013181	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: Three-month oral range-finding toxicity study in mice	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.3 報告書930005359	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: One-month oral toxicity study in rats II	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.4 報告書930014657	■■■■	BMS-512148: Three-month oral toxicity study in rats with one-month recovery period	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.5 報告書930023449	■■■■	BMS-512148: Six-month oral toxicity study in rats	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.6 報告書930005365	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: One-month oral toxicity study in dogs II	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.7 報告書930009999	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: Three-month oral toxicity study in dogs	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.8 報告書930023450	■■■■	BMS-512148: One-year oral toxicity study in dogs	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 In Vitro 試験						
4.2.3.3.1.1 報告書930003700	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: Reverse-mutation study in <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i>	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1.2 報告書930004066	■■■■	BMS-512148: Cytogenetics study in Chinese hamster ovary cells	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1.3 報告書930004603	■■■■	BMS-512148: Comparative cytogenetics study in Chinese hamster ovary cells	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1.4 報告書930008790	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: Investigative cytogenetics and cytotoxicity study in Chinese hamster ovary cells	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2 In Vivo 試験						
4.2.3.3.2.1 報告書930016820	■■■■	BMS-512148: One-month oral <i>in vivo/in vitro</i> cytogenetics study in rat peripheral blood lymphocytes	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2.2 報告書930004025	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: Oral micronucleus study in rats	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2.3 報告書930005394	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: Two-week oral investigative study in rats with micronucleus evaluation	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2.4 報告書930005368	■■■■	BMS-512148: Oral DNA repair study in male rats	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4 がん原性試験						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
4.2.3.4.1.1 報告書930043549	■■■■	BMS-512148: Oral carcinogenicity study in mice	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.4.1.2 報告書930044081	██████████	BMS-512148: Oral carcinogenicity study in rats	██████ - ██████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験						
該当なし						
4.2.3.4.3 その他の試験						
該当なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1.1 報告書930013767	██████████	BMS-512148: Oral study of fertility and early embryonic development in rats	██████ - ██████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2.1 報告書930008800	██████████	BMS-512148: Oral study of embryo-fetal development in rats	██████ - ██████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2.2 報告書930009480	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: Ten-day oral toxicokinetics study in pregnant rats	██████ - ██████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2.3 報告書930018536	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: One-week oral investigative study of maternal and embryonic mineral and glycemic status in rats	██████ - ██████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2.4 報告書930008139	██████████	BMS-512148: Oral study of embryo-fetal development in rabbits	██████ - ██████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2.5 報告書930006518	██████████	BMS-512148: Thirteen-day oral range-finding study in pregnant rabbits	██████ - ██████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2.6 報告書930009487	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: Thirteen-day oral toxicokinetics study in pregnant rabbits	██████ - ██████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3.1 報告書930044500	██████████	Dapagliflozin (BMS-512148): Oral study of pre- and post-natal development in rats	██████ - ██████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.3.2 報告書930045072	██████████	BMS-512148: Dapagliflozin (BMS-512148): Oral study of toxicokinetics in lactating rat dams and their nursing pups	██████ - ██████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
該当なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験						
該当なし						
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
該当なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験						
該当なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験						
4.2.3.7.3.1 報告書930021868	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: Ten-day repeat dose oral investigative study in female rats fed a standard or glucose-free (fructose substituted) diet	██████ - ██████	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.7.3.2 報告書930020221	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: One-week oral investigative study in male rats	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3.3 報告書930007949	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: One-month oral investigative study in female rats	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3.4 報告書930043014	AstraZeneca	Dapagliflozin: Effect of SGLT inhibitors on protein endocytosis in LLC-PK1 cells	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3.5 報告書930045040	Bristol-Myers Squibb	Dapagliflozin (BMS-512148): One-month oral investigative study in female rats	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3.6 報告書930060438	Bristol-Myers Squibb	Phenotyping study of 15-month old homozygous SGLT2 deficient mice and wild-type cohorts	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.4 依存性試験						
該当なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験						
4.2.3.7.5.1 報告書930032339	Bristol-Myers Squibb	Dapagliflozin (BMS-512148): Single-dose oral toxicokinetics study in rats	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.5.2 報告書930032019	Bristol-Myers Squibb	Dapagliflozin (BMS-512148): Single-dose oral toxicokinetics study in dogs	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
該当なし						
4.2.3.7.7 その他の試験						
4.2.3.7.7.1 報告書930007883	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148: One-month oral exploratory study in male mice	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7.2 報告書930003926	Bristol-Myers Squibb	BMS-356103 and BMS-512148: Three-month oral exploratory toxicity study in rats	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7.3 報告書930004831	Bristol-Myers Squibb	BMS-437133 and BMS-512148: Six-month oral exploratory toxicity study in rats	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7.4 報告書930044589	■■■■ ■■■■	Dapagliflozin (BMS-512148): Two-month oral developmental study in Juvenile rats with a 1-month recovery	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.3 参考文献						
4.3.1.1 報告書930005304	Bristol-Myers Squibb	SGLT2 genomic dossier.	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	—
4.3.1.2 報告書920008658	Bristol-Myers Squibb	Expression of type I and type II sodium-dependent glucose transporter in mammalian tissues using Northern blot analysis, quantitative PCR, and <i>in situ</i> hybridization.	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	—
4.3.1.3 報告書930005302	Bristol-Myers Squibb	RNA expression profiling of SGLT isoforms in rat tissues.	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	—
4.3.1.4	Calado et al 2008	Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion	—	海外	Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 3874-9.	—

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.3.1.5	Deetjen et al 1992	Chapter 82: Renal glucose transport	—	海外	In The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed., Seldin DW and Giebisch G, eds., Raven Press, New York, 1992, pp.2873-88.	—
4.3.1.6	DeFronzo et al 1979	Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance	—	海外	Am J Physiol 1979; 237: E214-23.	—
4.3.1.7	Ehrenkranz et al 2005	Phlorizin: a review	—	海外	Diabetes Metab Res Rev 2005; 21: 31-8.	—
4.3.1.8	Finegood et al 2001	Beta-cell mass dynamics in Zucker diabetic fatty rats. Rosiglitazone prevents the rise in net cell death	—	海外	Diabetes 2001; 50:1021-9.	—
4.3.1.9	Han et al 2008	Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats	—	海外	Diabetes 2008; 57: 1723-9.	—
4.3.1.10	Henderson and Covinsky 1986	Effect of protein on renal function and drug disposition	—	海外	Drug Intell Clin Pharm 1986; 20: 842-4.	—
4.3.1.11	Isaji 2007	Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes	—	国内	Curr Opin Investig Drugs 2007; 8: 285-92.	—
4.3.1.12	Kaestner et al 1989	Sequence, tissue distribution, and differential expression of mRNA for a putative insulin-responsive glucose transporter in mouse 3T3-L1	—	海外	Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 3150-4.	—
4.3.1.13	Kahn et al 1993	Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function	—	海外	Diabetes 1993; 42: 1663-72.	—
4.3.1.14	Kanai et al 1994	The human kidney low affinity Na ⁺ /glucose cotransporter SGLT2: delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose	—	海外	J Clin Invest 1994; 93: 397-404.	—
4.3.1.15	Komoroski et al 2009a	Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects	—	海外	Clin Pharmacol Ther 2009; 85: 520-6.	—
4.3.1.16	Komoroski et al 2009b	Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus	—	海外	Clin Pharmacol Ther 2009; 85: 513-9.	—
4.3.1.17	Li and McNeil 1997	Quantitative methods for measuring the insulin-regulatable glucose transporter (Glut4)	—	海外	J Pharmacol Toxicol Methods 1997; 38: 1-10.	—
4.3.1.18	List et al 2009	Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes	—	海外	Diabetes Care 2009; 32: 650-7.	—
4.3.1.19	Maddox et al 1992	Chapter 13: Glomerular filtration	—	海外	Handbook of Physiology, Section 8: Renal physiology, Vol. 1, Windhager EE, ed. New York, NY, Oxford University Press, 1992, pp. 545-638.	—

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.3.1.20	Manolescu et al 2007	Facilitated hexose transporters: new perspectives on form and function	—	海外	Physiology 2007; 22: 234-40.	—
4.3.1.21	Mogensen and Andersen 1975	Increased kidney size and glomerular filtration rate in untreated juvenile diabetes: normalization by insulin-treatment	—	海外	Diabetologia 1975; 11: 221-4.	—
4.3.1.22	O'Bryan and Hostetter 1997	The renal hemodynamic basis of diabetic nephropathy	—	海外	Semin Nephrol 1997; 17: 93-100.	—
4.3.1.23	Olson and Pessin 1996	Structure, function, and regulation of the mammalian facilitative glucose transporter gene family	—	海外	Annu Rev Nutr 1996; 16: 235-56.	—
4.3.1.24	Rossetti et al 1990	Glucose toxicity	—	海外	Diabetes Care 1990; 13: 610-30.	—
4.3.1.25	Rossetti et al 1987a	Effect of chronic hyperglycemia on <i>in vivo</i> insulin secretion in partially pancreatectomized rats	—	海外	J Clin Invest 1987; 80: 1037-44.	—
4.3.1.26	Rossetti et al 1987b	Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats	—	海外	J Clin Invest 1987; 79: 1510-5.	—
4.3.1.27	Santer et al 2003	Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria	—	海外	J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2873-82.	—
4.3.1.28	Smith et al 2000	Rosiglitazone prevents the onset of hyperglycaemia and proteinuria in the Zucker diabetic fatty rat	—	海外	Diabetes Obes Metab 2000; 2: 363-72	—
4.3.1.29	Surampudi et al 2009	Emerging concepts in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus	—	海外	Mount Sinai J Med 2009; 76: 216-26.	—
4.3.1.30	Teague et al 2011	Reversibility of hyperglycaemia and islet abnormalities in the high fat-fed female ZDF rat model of type 2 diabetes	—	海外	J Pharmacol Toxicol Methods 2011; 63:15-23.	—
4.3.1.31	Thomson et al 2004	Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration	—	海外	Am J Physiol Renal Physiol 2004; 286: F8-F15.	—
4.3.1.32	Vallon et al 2002	Salt-sensitivity of proximal reabsorption alters macula densa salt and explains the paradoxical effect of dietary salt on glomerular filtration rate in diabetes mellitus	—	海外	J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1865-71.	—
4.3.1.33	Vallon et al 2011	SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule	—	海外	J Am Soc Nephrol 2011; 22: 104-12.	—
4.3.1.34	Vallon et al 1999	Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption	—	海外	J Am Soc Nephrol 1999; 10: 2569-76.	—
4.3.1.35	Van Liew et al 1970	Protein excretion: micropuncture study of rat capsular and proximal tubule fluid	—	海外	Am J Physiol 1970; 219: 299-305.	—
4.3.1.36	Washburn 2009	Development of the renal glucose reabsorption inhibitors: a new mechanism for the pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2	—	海外	J Med Chem 2009; 52: 1785-94.	—
4.3.1.37	Wells et al 1992	Cloning of a human kidney cDNA with similarity to the sodium-glucose cotransporter	—	海外	Am J Physiol 1992; 263: F459-F465.	—
4.3.1.38	Wright et al 2007	Active sugar transport in health and disease	—	海外	J Intern Med 2007; 261: 32-43.	—

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.3.1.39	Wright et al 2011	Biology of human sodium glucose transporters	—	海外	Physiol Rev 2011; 91: 733-94.	—
4.3.1.40	You et al 1995	Molecular characteristics of Na ⁺ -coupled glucose transporters in adult and embryonic rat kidney	—	海外	J Biol Chem 1995; 270: 29365-71.	—
4.3.1.41	Zhou et al 2003	Human cardiomyocytes express high level of Na ⁺ /glucose cotransporter 1 (SGLT1)	—	海外	J Cell Biochem 2003; 90: 339-46.	—
4.3.1.42	American Diabetes Association 2013	Standards of Medical Care in Diabetesd 2013	—	海外	Diabetes Care 2013; 36 Suppl 1:S11-66.	—
4.3.2.1	Barbier et al 2003	The UDP-glucuronosyltransferase 1A9 enzyme is a peroxisome proliferator-activated receptor α and γ target gene	—	海外	J Biol Chem 2003; 278: 13975-83.	—
4.3.2.2	Bowalgaha and Miners 2001	The glucuronidation of mycophenolic acid by human liver, kidney, and jejunum microsomes	—	海外	Br J Clin Pharmacol 2001; 52: 605-9.	—
4.3.2.3	Cappiello et al 1991	Distribution of UDP-glucuronosyltransferase and its endogenous substrate uridine 5'-diphosphoglucuronic acid in human tissues	—	海外	Eur J Clin Pharmacol 1991; 41:345-50.	—
4.3.2.4	Davies and Morris 1993	Physiological parameters in laboratory animals and humans	—	海外	Pharm Res 1993; 10: 1093-5.	—
4.3.2.5	Gaganis et al 2007	Glucuronidation of fenamates: kinetic studies using human kidney cortical microsomes and recombinant UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9 and 2B7	—	海外	Biochem Pharmacol 2007; 73: 1683-91.	—
4.3.2.6	Girard et al 2004	Identification of common polymorphisms in the promoter of the UGT1A9 gene: evidence that UGT1A9 protein and activity levels are strongly genetically controlled in the liver	—	海外	Pharmacogenetics. 2004; 14: 501-15.	—
4.3.2.7	Knights and Miners 2010	Renal UDP-glucuronosyltransferases and the glucuronidation of xenobiotics and endogenous mediators	—	海外	Drug Metab Rev 2010; 42: 63-73.	—
4.3.2.8	Lee and Kim 2004	Transporters and renal drug elimination	—	海外	Ann Rev Pharmacol Toxicol 2004; 44: 137-66.	—
4.3.2.9	Mackenzie et al 2010	The regulation of UDP-glucuronosyltransferase genes by tissue-specific and ligand-activated transcription factors	—	海外	Drug Metab Rev. 2010; 42: 99-109.	—
4.3.2.10	Mano et al 2004	Effects of β -estradiol and propofol on the 4-methylumbelliferone glucuronidation in recombinant human UGT isozymes 1A1, 1A8 and 1A9	—	国内	Biopharm Drug Dispos 2004; 25: 339-44.	—
4.3.2.11	Mano et al 2006	In vitro inhibitory effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on 4-methylumbelliferone glucuronidation in recombinant human UDP-glucuronosyltransferase 1A9 - potent inhibition by niflumic acid	—	国内	Biopharm Drug Dispos 2006; 27: 1-6.	—
4.3.2.12	Marino et al 2005	Validation of the 96 well Caco-2 cell culture model for high throughput permeability assessment of discovery compounds	—	海外	Int J Pharm 2005; 297: 235-41.	—

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.3.2.13	Miners et al 2010	The prediction of drug glucuronidation parameters in humans: UDP-glucuronosyltransferase enzyme-selective substrate and inhibitor probes for reaction phenotyping and <i>in vitro</i> - <i>in vivo</i> extrapolation of drug clearance and drug-drug interaction potential	—	海外	Drug Metab Rev 2010; 42: 196-208.	—
4.3.2.14	Naesens et al 2006	Rifampin induces alterations in mycophenolic acid glucuronidation and elimination: implications for drug exposure in renal allograft recipients	—	海外	Clin Pharmacol Ther. 2006; 80: 509-21.	—
4.3.2.15	Nexavar Prescribing Information 2009	Nexavar Prescribing Information [Nexavar web site]. February, 2009	—	海外	Available at http://www.nexavar-us.com .	—
4.3.2.16	Nishimura and Naito 2006	Tissue-specific mRNA expression profiles of human phase I metabolizing enzymes except for cytochrome P450 and phase II metabolizing enzymes	—	国内	Drug Metab Pharmacokinet 2006; 21: 357-74.	—
4.3.2.17	Obermeier et al 2010	In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans	—	海外	Drug Metab Dispos 2010; 38: 405-14.	—
4.3.2.18	Paoluzzi et al 2004	Influence of genetic variants in UGT1A1 and UGT1A9 on the in vivo glucuronidation of SN-38	—	海外	J Clin Pharmacol 2004; 44: 854-60.	—
4.3.2.19	Soars et al 2004	An assessment of UDP-glucuronosyltransferase induction using primary human hepatocytes	—	海外	Drug Metab Dispos. 2004; 32: 140-8.	—
4.3.2.20	Tsoutsikos et al 2004	Evidence that unsaturated fatty acids are potent inhibitors of renal UDP-glucuronosyltransferases (UGT): kinetic studies using human kidney cortical microsomes and recombinant UGT1A9 and UGT2B7	—	海外	Biochem Pharmacol 2004; 67:191-9.	—
4.3.2.21	van Schaik et al 2009	UGT1A9 -275T>A/ -2152C>T polymorphisms correlate with low MPA exposure and acute rejection in MMF/tacrolimus-treated kidney transplant patients	—	海外	Clin Pharmacol Ther 2009; 86: 319-27.	—
4.3.2.22	Villeneuve et al 2003	Novel functional polymorphisms in the UGT1A7 and UGT1A9 glucuronidating enzymes in Caucasian and African-American subjects and their impact on the metabolism of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin and flavopiridol anticancer drugs	—	海外	J Pharmacol Exp Ther 2003; 307: 117-28.	—
4.3.2.23	Yong et al 2005	Effects of ketoconazole on glucuronidation by UDP-glucuronosyltransferase enzymes	—	海外	Clin Cancer Res 2005; 11: 6699-704.	—
4.3.2.24	Yu et al 2006	Effect of chronic renal insufficiency on hepatic and renal UDP-glucuronosyltransferases in rats	—	海外	Drug Metab Dispos 2006; 34: 621-7.	—
4.3.2.25	Kimura et al 2005	Metformin is a superior substrate for renal organic cation transporter OCT2 rather than hepatic OCT1	—	国内	Drug Metab Pharmacokinet. 2005; 20: 379-86.	—
4.3.2.26	Osborne et al 1993	The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure	—	海外	Clin Pharmacol Ther. 1993; 54: 158-67.	—
4.3.2.27	Singlas et al 1989	Zidovudine disposition in patients with severe renal impairment: influence of hemodialysis	—	海外	Clin Pharmacol Ther. 1989; 46: 190-7.	—

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.3.3.1	Alden et al 2011	A critical review of the effectiveness of rodent pharmaceutical carcinogenesis testing in predicting for human risk	—	海外	Vet. Pathol. 2011; 48: 772-84.	—
4.3.3.2	Baylis and Corman 1998	The aging kidney: insights from experimental studies	—	海外	J Am Soc Nephrol. 1998; 9:699-709.	—
4.3.3.3	Bournias-Vardiabasis and Flores 1986	Response of Drosophila embryonic cells to tumor promoters	—	海外	Toxicol Appl. Pharmacol. 1986; 85: 196-206.	—
4.3.3.4	Bristol-Myers Squibb 2004	BMS-356103, BMS-427133, and BMS-655956: One-month oral exploratory study in male mice	—	海外	社内資料	—
4.3.3.5	Bucher et al 1990	Toxicology and carcinogenicity studies of diuretics in F344 rats and B6CF1 mice. 2. Furosemide	—	海外	J Appl Toxicol. 1990; 10: 369-378.	—
4.3.3.6	Clayson and Cooper 1970	Cancer of the urinary tract	—	海外	Adv Cancer res. 1970; 13: 271-381.	—
4.3.3.7	Gaillard 1999	Ureter, urinary bladder, and urethra	—	海外	Maronpot RR, Boorman GA, Gaul BW, editors. Pathology of the mouse-reference and atlas. Vienna, IL: Cache River Press; 1999. pp.250-253.	—
4.3.3.8	Gomez et al 1999	The maturing kidney: development and susceptibility	—	海外	Ren Fail. 1999; 21: 283-291.	—
4.3.3.9	Gopinath et al 1987a	The endocrine glands	—	海外	Atlas of Experimental Toxicologic Pathology (Current Histopathology; v.13). Boston: MTP Press Limited; 1987 pp.104-121.	—
4.3.3.10	Gopinath et al 1987b	The alimentary system and pancreas	—	海外	Atlas of experimental toxicologic pathology (current histopathology; v.13). Boston: MTP Press Limited; 1987. pp.61-76.	—
4.3.3.11	Greaves 2007	Endocrine glands	—	海外	In: Histopathology of Preclinical Toxicity Studies. 3rd edition. New York: Academic Press; 2007. pp.809-811.	—
4.3.3.12	Han et al 2008	Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury	—	海外	Kidney international 2008; 73: 863-869.	—

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.3.3.13	Hard and Khan 2004	A contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat, and its significance for human risk assessment	—	海外	Toxicol Pathol. 2004; 32: 171-180.	—
4.3.3.14	Horio et al 1988	Rat cytosolic aspartate aminotransferase: regulation of its mRNA and contribution to gluconeogenesis	—	海外	J Biochem. 1988; 103: 805-808.	—
4.3.3.15	Jackson 1996	Diuretics	—	海外	Molinoff, PB, Ruddon RW editors. Goodman and Gillman, The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; 1996. 9th edition. pp 685-713.	—
4.3.3.16	Kasahara et al 2001	A missense mutation in the Na(+)/glucose cotransporter gene SGLT1 in a patient with congenital glucose-galactose malabsorption: normal trafficking but inactivation of the mutant protein	—	海外	Biochem Biophys Acta. 2001; 1536: 141-47.	—
4.3.3.17	Kavlock and Gray 1982	Evaluation of renal function in neonatal rats	—	海外	Bio Neonate. 1982; 41: 279-288.	—
4.3.3.18	Kinoshita et al 2000	Fasting induces impairment of gastric mucosal integrity in non-insulin-dependent diabetic (db/db) mice	—	海外	Aliment pharmacol Ther 2000; 14: 359-366.	—
4.3.3.19	Kobayashi et al 2009	Effects of fenofibrate on plasma and hepatic transaminase activities and hepatic transaminase gene expression in rats	—	海外	J Toxicol Sci. 2009; 34: 377-387.	—
4.3.3.20	Kobayashi et al 2011	Effects of spaced feeding on gene expression of hepatic transaminase and gluconeogenic enzymes in rats	—	海外	J Toxicol Sci. 2011; 36: 325-337.	—
4.3.3.21	Kutina et al 2008	Excretion of proteins by rat kidney during various types of diuresis	—	海外	Bull Exp Biol Med. 2008; 146: 671-674.	—
4.3.3.22	Langman 1982	Urogenital system	—	海外	In: medical embryology; human development—normal and abnormal. Baltimore: Williams & Wilkins. 1975: 160-174.	—
4.3.3.23	Levison and Pitsakis 1984	Effect of insulin treatment on the susceptibility of the diabetic rat to Escherichia coli-induced pyelonephritis	—	海外	J Infect Dis. 1984; 150: 554-560.	—
4.3.3.24	Lina et al 1996	Chronic toxicity and carcinogenicity study of erythritol in rats	—	海外	Regul Toxicol Pharmacol. 1996; 24: S264-S279.	—
4.3.3.25	MacDonald et al 1977	Effects of blood glucose levels on aspirin-induced gastric mucosal damage	—	海外	Am J Dig Dis 1977; 22: 909-914.	—
4.3.3.26	Maesaka et al 1976	Effect of mannitol on phosphate transport in intact and acutely thyroparathyroidectomized rats	—	海外	J Lab Clin Med. 1976 ; 87: 680-691.	—
4.3.3.27	Maeshima et al 2009	Identification of tumor promotion marker genes for predicting tumor promoting potential of chemicals in BALB/c 3T3 cells	—	海外	Toxicol In Vitro. 2009; 23: 148-157.	—

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.3.3.28	Maeshima et al 2010	Validation of an in vitro screening test for predicting the tumor promoting potential of chemicals based on gene expression	—	海外	Toxicol In Vitro. 2010; 24: 995-1001.	—
4.3.3.29	Montgomery and Seely 1990	Kidney	—	海外	Boorman,GA, Eustis,SL, Elwell,MR, Montgomery,CA, Mackenzie,WF (eds): Pathology of the Fischer Rat. New York, Academic Press, 1990. pp 127-153.	—
4.3.3.30	Nelson and Falk 1993	The efficacy of phloridzin and phloretin on tumor cell growth	—	海外	Anticancer Res. 1993; 13: 2287-2292.	—
4.3.3.31	Okumura et al 2002	Leptin and high glucose stimulate cell proliferation in MCF-7 human breast cancer cells: reciprocal involvement of PKC- α and PPAR	—	海外	Biochim Biophys Acta. 2002; 107- 116	—
4.3.3.32	Rane et al 1985	Development of urinary concentrating capacity in weaning rats	—	海外	Pediatr Res. 1985; 19: 472-475.	—
4.3.3.33	Til et al 1996	Subchronic oral toxicity studies with erythritol in mice and rats	—	海外	Regul Toxicol Pharmacol. 1996 ; 24: S221-231.	—
4.3.3.34	Tosko et al 1983	The role of tumor promoters on phenotypic alterations affecting intercellular communication and tumorigenesis	—	海外	Ann NY Acad Sci. 1983; 407: 316-327.	—
4.3.3.35	Vainio 1989	Carcinogenesis and teratogenesis may have common mechanisms	—	海外	Scand J Work Environ Health 1989;15:13-17.	—
4.3.3.36	Wright 1998	Genetic disorders of membrane transport I. Glucose galactose malabsorption	—	海外	Am J Physiol 275 (Gastrointest Liver Physiol 38), 1998; G879-G882.	—
4.3.3.37	Zhou et al 2008	Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium	—	海外	Toxicol Sci. 2008; 101: 159-170.	—
4.3.3.38	Zoetis and Hurtt 2003	Species comparison of anatomical and functional renal development	—	海外	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2003;68:111-120	—
4.3.3.39	Zoetis et al 2003	Species comparison of postnatal bone growth and development	—	海外	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2003;68:86-110.	—

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書						
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2	—	全臨床試験一覧表	—	—	—	-
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書						
5.3.1.1.1 MB102059試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	Study of the absolute oral bioavailability of dapagliflozin in healthy subjects	2009.7 - 2009.8	海外	社内資料	評価資料
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書						
5.3.1.2.1 MB102005試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	A study of the bioavailability of BMS-512148 administered as 1x50mg tablet relative to BMS-512148 administered as 5x10mg capsules in healthy subjects	2005.12 - 2006.2	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.2.2 MB102019試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	Effect of a high-fat meal on the pharmacokinetics of dapagliflozin in healthy subjects	2007.10 - 2007.11	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.2.3 MB102062試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	Bioequivalence study of dapagliflozin from a heat-stressed tablet formulation relative to a non-heat-stressed tablet formulation in healthy subjects under fasting conditions and the effect of a high-fat meal on the pharmacokinetics of dapagliflozin from the heat-stressed tablet formulation	2010.4 - 2010.5	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.2.4 MB102090試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	Fasted-state bioequivalence and food effect of a 2.5 mg dapagliflozin heat-stressed tablet formulation relative to a 2.5 mg dapagliflozin non-heat-stressed tablet formulation in healthy subjects	2010.7 - 2010.8	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書						
該当なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4.1 報告書930007482	Bristol-Myers Squibb	Quantitative determination of BMS-512148 and its metabolite BMS-511926 in human plasma by LC/MS/MS	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.2 報告書930012389	■■■■■	Determination of BMS-512148 in human K ₂ -EDTA plasma by LC-MS-MS partial validation of the analytical method	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.3 報告書930016101	Bristol-Myers Squibb	Validation of a method for the determination of BMS-512148 (SGLT2) and BMS-511926 in human plasma by HPLC with MS/MS detection	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.4 報告書930028632	■■■■■	Transfer and validation of an LC-MS/MS method for the determination of BMS-512148 in human plasma	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.5 報告書930028226	■■■■■	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of BMS-512148 and BMS-801576 in human plasma	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.1.4.6 報告書930046065	■■■■■	Partial validation of a LC-MS/MS method for the determination of BMS-512148 and BMS-801576 in human plasma	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.7 報告書930033156	■■■■■	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of BMS-512148 and BMS-801576 in human Li heparin plasma	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.8 報告書930039480	■■■■■	Determination of BMS-512148 in Human EDTA Plasma by LC-MS/MS validation and analytical method	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.9 報告書930041398	■■■■■ ■■■■■	Determination of BMS-512148 in Human K ₂ -EDTA Plasma by LC-MS-MS	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.10 報告書930046422	■■■■■	Determination of BMS-512148 and BMS-801576 in Human K ₂ -EDTA Plasma by LC-MS-MS validation and analytical method	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.11 報告書930046105	■■■■■	Analysis of samples derived from humans administered Dapagliflozin, to determine [¹⁴ C]-Dapagliflozin content using Accelerator Mass Spectrometry and HPLC	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.12 報告書930013236	Bristol-Myers Squibb	Quantitative determination of BMS-512148 and its metabolite BMS-511926 in human urine by LC/MS/MS	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.13 報告書930017657	Bristol-Myers Squibb	Validation of a method for the determination of BMS-512148 (SGLT2) and BMS-511926 in human urine by HPLC with MS/MS detection	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.14 報告書930027978	■■■■■	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of BMS-512148 in human urine	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.15 報告書930027982	■■■■■	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of BMS-801576 in human urine	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.16 報告書930017835	■■■■■	Validation of a method for the determination of hydrochlorothiazide in human plasma by HPLC with MS/MS detection	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.17 報告書930016302	■■■■■	Validation of a method for the determination of iohexol in human plasma by HPLC with MS/MS detection	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.18 報告書930042176	■■■■■	Validation of a LC-MS/MS method for the determination of pioglitazone and hydroxy pioglitazone in human plasma	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.19 報告書930019047	■■■■■	Quantitation of metformin in human plasma via HPLC with MS/MS detection	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.20 報告書930028376	■■■■■	Quantitation of metformin in human plasma via HPLC with MS/MS detection	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.21 報告書930039409	■■■■■	Determination of valsartan in EDTA human plasma by LC-MS-MS validation of the analytical method	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.22 報告書930039402	■■■■■	Determination of simvastatin and simvastatin acid in heparinized human plasma by LC-MS-MS	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.23 報告書930038779	■■■■■	Quantitation of glimepiride in human plasma via HPLC with MS/MS detection	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.1.4.24 報告書930027114	■■■■■	Quantitative determination of sitagliptin in human plasma by LC/MS/MS	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.25 報告書930039473	■■■■■	Determination of bumetanide in human K ₂ -EDTA plasma by LC-MS-MS validation and analytical method	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.26 報告書930041218	■■■■■	Quantitation of digoxin in human plasma via HPLC with MS/MS detection	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.27 報告書930040338	■■■■■	Quantitation of warfarin enantiomers in human plasma via HPLC with MS/MS detection	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.28 報告書930016307	■■■■■	Validation of a method for the determination of iohexol in human urine by HPLC with MS/MS detection	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4.29 報告書930039484	■■■■■	Determination of bumetanide in human urine by LC-MS-MS validation and analytical method	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書						
5.3.2.1.1 報告書930036872	Bristol-Myers Squibb	Ex-vivo protein binding of dapagliflozin in plasma from renal impairment patients and healthy subjects receiving a single oral dose of dapagliflozin in study MB102007	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.1.2 報告書930036777	Bristol-Myers Squibb	Ex-vivo protein binding of dapagliflozin in plasma from hepatic impairment compared to healthy adult subjects receiving a single oral dose of dapagliflozin in study MB102027	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.1.3 報告書930040777	Bristol-Myers Squibb	Determination of blood cell partitioning for BMS-512148 in human	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
5.3.2.2.1 報告書930038580	Bristol-Myers Squibb	Glucuronidation of BMS-512148 in incubations with human kidney, liver and intestinal microsomes	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2.2 報告書930034845	Bristol-Myers Squibb	Identification of human UDP-glucuronosyltransferase enzyme(s) responsible for the glucuronidation of BMS-512148	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2.3 報告書930022078	■■■■■	<i>In vitro</i> assessment of induction potential of BMS-512148 in primary human hepatocytes	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2.4 報告書930020296	Bristol-Myers Squibb	Evaluation of the inhibitory effects of BMS-512148 on the activity of cytochrome P450 enzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 in human liver microsomes	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2.5 報告書930053153	Bristol-Myers Squibb	Inhibition of CYP enzymes activity in human liver microsomes	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2.6 報告書930054594	Bristol-Myers Squibb	Evaluation of the UGT1A1 inhibition potential by dapagliflozin (BMS-512148) in human liver microsome incubations	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2.7 報告書930053412	Bristol-Myers Squibb	In vitro assessment of the role of renal and hepatic uptake transporters in dapagliflozin (BMS-512148) disposition	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2.8 報告書930057146	Bristol-Myers Squibb	Formation rate of glucuronides of dapagliflozin in incubations with individual human liver microsome genotyped with UGT1A9	■■■■■ - ■■■■■	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
5.3.2.3.1 報告書930025764	Bristol-Myers Squibb	Structure elucidation of the glucuronide conjugates of BMS-512148 in human urine by NMR and MS	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.3.2 報告書930017809	■■■■ ■■■■	[¹⁴ C]BMS-512148: Total radioactivity analysis of clinical trial samples for clinical protocol number MB102006	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.3.3 報告書930045130	Bristol-Myers Squibb	Dapagliflozin and BMS-801576: Renal transporter interaction studies	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.3.4 報告書930047098	Bristol-Myers Squibb	Analysis of human uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A9 single nucleotide polymorphisms and dapagliflozin systemic exposure in patients with type 2 diabetes mellitus in study MB102008	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1.1 MB102010試験総 括報告書	ブリistol・マイヤーズ	BMS-512148の日本人健康男性に対する安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的効果を検討するプラセボ対照・用量漸増第1相単回投与試験	2007.6 - 2007.8	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.1.2 MB102001試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	Placebo-controlled, ascending, single-dose study to evaluate the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BMS-512148 in healthy subjects	2003.12 - 2004.6	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.1.3 MB102002試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	Placebo-controlled, ascending multiple-dose study to evaluate the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BMS-512148 in healthy subjects	2004.7 - 2004.12	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.1.4 MB102006試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	Mass balance and metabolism of [¹⁴ C] BMS-512148 in healthy male subjects	2005.9 - 2005.10	海外	社内資料	評価資料
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2.1 MB102025試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	BMS-512148の日本人2型糖尿病患者に対する安全性、忍容性、体内動態及び薬力学的効果を検討するプラセボ対照・群間漸増第1相反復投与試験	2007.11 - 2008.5	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.2.2 MB102003試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	A double-blind, placebo-controlled, randomized, multiple-dose study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of BMS-512148 in diabetic subjects	2005.4 - 2005.8	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.3.1 MB102007試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	The pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of dapagliflozin in type 2 diabetic subjects with mild, moderate, and severe renal impairment	2006.3 - 2008.10	海外	社内資料	評価資料
5.3.3.3.2 MB102027試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	Single-dose pharmacokinetics and safety of 10 mg dapagliflozin in subjects with hepatic impairment compared to healthy adult subjects	2008.3 - 2008.10	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.4.1 MB102004試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	Pharmacokinetic drug interaction study of BMS-512148 and hydrochlorothiazide in healthy subjects	2005.9 - 2005.10	海外	社内資料	評価資料
5.3.3.4.2 MB102017試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	Pharmacokinetic drug interaction study with dapagliflozin and pioglitazone in healthy subjects	2007.6 - 2007.7	海外	社内資料	評価資料
5.3.3.4.3 MB102026試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	Pharmacokinetic drug interaction study with dapagliflozin and metformin in healthy subjects	2007.11 - 2008.2	海外	社内資料	評価資料
5.3.3.4.4 MB102036試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	Pharmacokinetic drug interaction study of dapagliflozin and valsartan or simvastatin in healthy subjects	2009.2 - 2009.3	海外	社内資料	評価資料
5.3.3.4.5 MB102037試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	Pharmacokinetic drug interaction study of dapagliflozin and glimepiride or sitagliptin in healthy subjects	2009.3 - 2009.5	海外	社内資料	評価資料
5.3.3.4.6 MB102057試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	A randomized, open-label, parallel group, multiple-dose study to evaluate the potential pharmacokinetic interaction and pharmacodynamic effects on renal parameters of bumetanide (1mg) and dapagliflozin (10mg) when co-administered in healthy subjects	2009.7 - 2009.9	海外	社内資料	評価資料
5.3.3.4.7 MB102058試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	Study of the effect of dapagliflozin on the pharmacokinetics of warfarin or digoxin in healthy subjects	2009.6. 2009.8	海外	社内資料	評価資料
5.3.3.4.8 MB102074試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	Effect of rifampin on the pharmacokinetics of dapagliflozin in healthy subjects	2010.4 - 2010.4	海外	社内資料	評価資料
5.3.3.4.9 MB102093試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	Effect of mefenamic acid on the pharmacokinetics of dapagliflozin in healthy subjects	2010.11 - 2010.11	海外	社内資料	評価資料
5.3.3.4.10 D1692C00002試 験総括報告書	AstraZeneca	日本人2型糖尿病患者を対象にdapagliflozin(10 mg)単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼすボグリボース(0.2 mg、1日3回)の影響を検討する多施設共同非盲検薬物相互作用試験	2010.1 - 2010.8	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5.1	AstraZeneca/ Bristol-Myers Squibb	Population Pharmacokinetic Analysis Report	■■■■ - ■■■■	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.5.2	AstraZeneca/ Bristol-Myers Squibb	Dapagliflozin population-based exposure analyses in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus and exposure-response analyses for efficacy and safety in subjects with type 2 diabetes mellitus	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.3.5.3	AstraZeneca/ Bristol-Myers Squibb	Population pharmacokinetic analyses of dapagliflozin and dapagliflozin 3-O-Glucuronide in healthy subjects, patients with type 2 diabetes mellitus and normal or impaired renal function, and subjects with impaired hepatic function and exposure-efficacy response analyses in subjects with type 2 diabetes mellitus	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.1.1 D1690C00001試験 総括報告書	AstraZeneca	A double-blind, randomized, four-period crossover study to assess the effects of single oral dose dapagliflozin administration on QTc interval compared to placebo, using AVELOX™ (moxifloxacin) as a positive control, in healthy male volunteers age 18 to 45 years	2007.7 - 2008.4	海外	社内資料	評価資料
5.3.4.1.2 MB102088試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety and tolerability of ultra low doses of dapagliflozin in healthy subjects	2010.6 - 2010.6	海外	社内資料	参考資料
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.2.1 MB102066試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	Characterization of the kinetics of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and in subjects with type 2 diabetes mellitus	2010.8 - 2010.12	海外	社内資料	参考資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1 D1692C00005試験 総括報告書	AstraZeneca	十分な血糖コントロールが得られていない日本人2型糖尿病患者を対象としたdapagliflozinの有効性及び安全性を検討する無作為化プラセボ対照並行群間多施設共同二重盲検第2相試験	2009.8 - 2010.5	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.1.2 D1692C00006試験 総括報告書	AstraZeneca	食事や運動で十分な血糖コントロールが得られていない日本人2型糖尿病患者を対象にdapagliflozinを24週間投与したときの有効性及び安全性を検討する無作為化プラセボ対照並行群間多施設共同二重盲検第3相試験	2011.2 - 2012.3	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.1.3 MB102008試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 2 trial to evaluate the safety and efficacy of BMS-512148 as monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus who are treatment naive and have inadequate glycemic control on diet and exercise	2005.12 - 2007.2	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.4 MB102009試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	A pilot study of the efficacy and safety of BMS-512148 on glycemic control in subjects with type 2 diabetes treated aggressively but not controlled on combination antihyperglycemic therapy with metformin and/or thiazolidinedione (TZD) and insulin	2006.10 - 2008.3	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.5 MB102035試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	An exploratory phase 2 study to assess the effect of dapagliflozin on glomerular filtration rate (GFR) in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycemic and blood pressure (BP) control	2009.12 - 2010.11	海外	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.1.6 MB102045試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 2 trial to evaluate the effects of dapagliflozin on insulin resistance and insulin secretion in subjects with type 2 diabetes	2009.4 - 2010.8	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.7 MB102013試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 trial to evaluate the safety and efficacy of dapagliflozin as monotherapy in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with diet and exercise	2007.9 - 2010.7	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.8 MB102032試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 trial to evaluate the safety and efficacy of dapagliflozin as monotherapy in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with diet and exercise	2008.9 - 2010.1	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.9 MB102054試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 trial to evaluate the safety and efficacy of dapagliflozin as monotherapy in Asian subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with diet and exercise	2010.6 - 2012.3	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.10 MB102014試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 trial to evaluate the safety and efficacy of dapagliflozin in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin alone	2007.9 - 2010.5	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.11 D1690C00012試 験総括報告書	AstraZeneca	A 24-week, multi-centre, international, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled, phase III study with a 78-week extension period to evaluate the effect of dapagliflozin in combination with metformin on body weight in subjects with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycaemic control on metformin alone	2009.2 - 2011.12	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.12 D1690C00006試 験総括報告書	AstraZeneca	A 24-week international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin therapy when added to the therapy of patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on insulin	2008.4 - 2011.1	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.13 MB102030試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 trial to evaluate the safety and efficacy of dapagliflozin in combination with thiazolidinedione therapy in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on thiazolidinedione therapy alone	2008.7 - 2010.6	海外	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.1.14 D1690C00005試験総括報告書	AstraZeneca	A 24-week, international, randomized, double-blind, parallel-group, multi-center, placebo-controlled phase III study with a 24-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin in combination with glimepiride (a sulphonylurea) in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on glimepiride therapy alone	2008.4 - 2010.5	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.15 D1690C00010試験総括報告書	AstraZeneca	A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, international phase III study with a 24-week extension period to evaluate the safety and efficacy of dapagliflozin 10 mg daily inpatients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on a DPP-4 inhibitor (sitagliptin) alone or in combination with metformin	2009.10 - 2011.9	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.16 MB102029試験総括報告書	Bristol-Myers Squibb	A multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel group, randomized, phase 2/3 trial to evaluate the glycemic efficacy, renal safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dapagliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus and moderate renal impairment who have inadequate glycemic control	2008.6 - 2011.6	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.17 D1690C00018試験総括報告書	AstraZeneca	A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo-controlled phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes, cardiovascular disease and hypertension, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care	2010.2 - 2012.12	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.18 D1690C00019試験総括報告書	AstraZeneca	A 24-week, multicentre, randomised, double-blind, age-stratified, placebo controlled phase III study with a 80-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin 10 mg once daily in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease, who exhibit inadequate glycaemic control on usual care	2010.3 - 2012.12	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.19 MB102021試験総括報告書	Bristol-Myers Squibb	A multicenter, randomized, double-blind, active controlled, parallel group, phase 3 trial to evaluate the safety and efficacy of dapagliflozin in combination with metformin as initial therapy as compared with dapagliflozin monotherapy and metformin monotherapy in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control	2008.6 - 2009.8	海外	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.1.20 MB102034試験総 括報告書	Bristol-Myers Squibb	A multicenter, randomized, double-blind, active controlled, parallel group, phase 3 trial to evaluate the safety and efficacy of dapagliflozin 10 mg in combination with metformin as initial therapy as compared with dapagliflozin 10 mg monotherapy and metformin monotherapy in subjects with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control	2009.4 - 2010.5	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1.21 D1690C00004試 験総括報告書	AstraZeneca	A 52-week international, multi-centre, randomised, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 156-week extension period to evaluate the efficacy and safety of dapagliflozin in combination with metformin compared with sulphonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on metformin therapy alone	2008.3 - 2013.1	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2.1 D1692C00012試 験総括報告書	アストラゼネカ	十分な血糖コントロールが得られていない日本人2型糖尿病患者を対象に dapagliflozinの単独投与及び糖尿病治療薬と併用投与したときの安全性及び有効性を検討する長期非盲検試験	2011.2 - 2012.9	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	AstraZeneca/ Bristol-Myers Squibb	CTD (2010年欧州申請時)	—	海外	—	参考資料
5.3.5.3.2	AstraZeneca/ Bristol-Myers Squibb	CTD (2012年欧州改訂版)	—	海外	—	参考資料
5.3.5.3.3.1	AstraZeneca/ Bristol-Myers Squibb	Ebyont™ 5 mg and 10 mg film-coated tablets for treatment of type 2 diabetes mellitus: Response to CHMP day 120 list of clinical questions (EMA/H/C/002322)	—	海外	—	参考資料
5.3.5.3.3.2	AstraZeneca/ Bristol-Myers Squibb	Ebyont™ 5 mg and 10 mg film-coated tablets for treatment of type 2 diabetes mellitus: response to CHMP day 180 list of clinical outstanding Issues (EMA/H/C/002322)	—	海外	—	参考資料
5.3.5.3.3.3	AstraZeneca/ Bristol-Myers Squibb	Forxiga (dapagliflozin) 5 mg and 10 mg film-coated tablets for treatment of type 2 diabetes mellitus: Response to CHMP 2nd day 180 list of clinical outstanding issues (EMA/H/C/002322)	—	海外	—	参考資料
5.3.5.3.3.4	AstraZeneca/ Bristol-Myers Squibb	Response to Questions Dated 15-Aug-2011 – Q1	—	海外	—	参考資料
5.3.5.3.3.5	Bristol-Myers Squibb	Summary of the PK and PD of dapagliflozin in Japanese and non-Japanese subjects	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.3.5	Bristol-Myers Squibb	30-Month Update	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4 その他の試験報告書						
該当なし						
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						

1.12 添付資料一覧

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.6.1	Bristol-Myers Squibb	6 Month Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER)	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.6.2	Bristol-Myers Squibb	12 Month Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER)	■■■■ - ■■■■	海外	社内資料	参考資料
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	—	症例一覧表	—	—	—	—
5.3.7.2	—	有害事象一覧表	—	—	—	—
5.3.7.3	—	重篤な有害事象一覧表	—	—	—	—
5.3.7.4	—	臨床検査異常値一覧表	—	—	—	—
5.3.7.5	—	臨床検査値変動図	—	—	—	—
5.4 参考文献						
5.4.1	ADA 2009	American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009	—	海外	Diabetes Care 2009;32 (supplement 1): S13-S61.	—
5.4.2	ADA 2010	American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2010	—	海外	Diabetes Care 2010;33(Suppl 1):S11-S61.	—
5.4.3	Archibald et al 2007	UK Consensus Conference on Early Chronic Kidney Disease—6 and 7 February 2007	—	海外	Nephrol Dial Transplant 2007;22:2455–2457.	—
5.4.4	Bailey et al 2010	Lower baseline glycaemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy	—	海外	Diabetes Care 2006; 29:2137-39.	—
5.4.5	Bloomgarden et al 2006	Lower baseline glycaemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy	—	海外	Diabetes Care 2006; 29:2137-39.	—
5.4.6	Bowalgaha and Miners 2001	The glucuronidation of mycophenolic acid by human liver, kidney, and jejunum microsomes	—	海外	Br J Clin Pharmacol 2001; 52:605-609.	—
5.4.7	Brater et al 1985	Mechanisms of the synergistic combination of metolazone and bumetanide	—	海外	J Pharmacol Exp Ther 1985; 233:70-4.	—
5.4.8	Brown et al 2009	Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis	—	海外	Clinical Biochemistry 2009;42:929-942.	—
5.4.9	Calado et al 2006	Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting	—	海外	Kidney Int. 2006; 69: 852-5.	—
5.4.10	Cappiello et al 1991	Distribution of UDP-glucuronosyltransferase and its endogenous substrate uridine 5'-diphosphoglucuronic acid in human tissues	—	海外	Eur J Clin Pharmacol 1991; 41:345-350.	—
5.4.11	CHMP 2002	Committee for proprietary medicinal products. Notes for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus	—	海外	30 May 2002. CPMP/EWP/1080/00.	—

1.12 添付資料一覧

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.12	Cockcroft and Gault 1976	Prediction of creatinine clearance from serum creatinine	—	海外	Nephron 1976;16:31-41.	—
5.4.13	DeFronzo et al 2010	Relationship of baseline HbA1c and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials	—	海外	Diabet Med 2010;27:309-317.	—
5.4.14	FDA 2008a	Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (draft guidance). February 2008:1-30	—	海外	—	—
5.4.15	FDA 2008b	Guidance for Industry: Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. December 2008:1-5.	—	海外	—	—
5.4.16	FDA 2009	Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury - Premarketing Clinical Evaluation. July 2009:1-25.	—	海外	—	—
5.4.17	Ferrannini 2010	Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetes patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial	—	海外	Diabetes Care 2010;33:2217-2224.	—
5.4.18	Francis et al 2004	A novel SGLT2 mutation in a patient with autosomal recessive renal glucosuria	—	海外	Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2893-5.	—
5.4.19	Girard et al 2006	The novel UGT1A9 intronic I399 polymorphism appears as a predictor of 7-ehtylol-10-hydroxycamptothecin glucuronidation levels in the liver	—	海外	Drug Metab Dispos 2006;34:1220-1228.	—
5.4.20	IDF 2005	IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes [monograph on the Internet]	—	海外	Brussels: International Diabetes Federation (IDF), 2005 [cited 11 June 2007]	—
5.4.21	Inoue et al 2007	Influence of UGT1A7 and UGT1A9 intronic I399 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients	—	海外	Ther Drug Monit 2007; 29: 299-304.	—
5.4.22	日本糖尿病学会 2012	日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド2012-2013. 2012年. 文光堂	—	国内	—	—
5.4.23	JSN 2009	日本腎臓病学会編. CKD診療ガイド 2009	—	国内	—	—
5.4.24	Kanis et al 2008	European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women	—	海外	Osteoporosis international 2008;19:399-428.	—
5.4.25	Kiang et al 2005	UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions	—	海外	Pharmacology & Therapeutics 2005;106:97- 132.	—
5.4.26	Kirkali et al 2005	Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis	—	海外	Urology 2005;66(6 Suppl 1):4-34.	—
5.4.27	Knights and Miners 2010	Renal UDP-glucuronosyltransferases and the glucuronidation of xenobiotics and endogenous mediators	—	海外	Drug Metabol Rev 2010; 42:63-73.	—
5.4.28	Komorowski et al 2009	Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus	—	海外	Clin Pharmacol Ther 2009;85:513-9.	—

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.29	Lee and Kim 2004	Transporters and renal drug elimination	—	海外	Ann Rev Pharmacol Toxicol 2004; 44:137-166.	—
5.4.30	Levey et al 1999	A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation	—	海外	Ann Intern Med 1999; 130: 461-70.	—
5.4.31	Mano et al 2004	Effects of β -estradiol and propofol on the 4-methylumbelliferone glucuronidation in recombinant human UGT isozymes 1A1, 1A8 and 1A9	—	海外	Biopharmaceut Drug Dispos 2004; 25: 339-344.	—
5.4.32	Miners et al 2010	The prediction of drug glucuronidation parameters in humans: UDP-glucuronosyltransferase enzyme-selective substrate and inhibitor probes for reaction phenotyping and in vitro–in vivo extrapolation of drug clearance and drug-drug interaction potential	—	海外	Drug Metab Rev 2010; 42: 196-208.	—
5.4.33	厚生労働省 2007	平成19年 国民健康・栄養調査の概要	—	国内	—	—
5.4.34	厚生労働省 2010a	平成22年 人口動態統計(確定数)の概況	—	国内	—	—
5.4.35	厚生労働省 2010b	経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン	—	国内	—	—
5.4.36	National Kidney Foundation 2002	Definition and classification of stages of chronic kidney disease	—	海外	Am J Kidney Dis 2002; 39 (Suppl 1): S46-75.	—
5.4.37	Nishimura and Naito 2006	Tissue-specific mRNA expression profiles of human phase I metabolizing enzymes except for cytochrome P450 and phase II	—	国内	Drug Metab Pharmacokinet 2006; 21: 357-374.	—
5.4.38	Oemar et al 1987	Complete absence of tubular glucose reabsorption: a new type of renal glucosuria (type 0)	—	海外	Clin Nephrol 1987; 27: 156- 60.	—
5.4.39	Parker et al 1996	Pharmacokinetics of oral mycophenolate mofetil in volunteer subjects with varying degrees of hepatic oxidative impairment	—	海外	J Clin Pharmacol 1996;36:332-344.	—
5.4.40	Parkhouse and Barratt 1988	Investigation of the dilated urinary tract	—	海外	Pediatr Nephrol 1988;2:43- 7.	—
5.4.41	Phung et al 2010	Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes	—	海外	JAMA 2010;303:1410-8.	—
5.4.42	Sandanaraj et al 2008	Influence of UGT1A9 intronic I399C>T polymorphism on SN-38 glucuronidation in Asian cancer patients	—	海外	Pharmacogenomics J 2008;8:174-185.	—
5.4.43	Scholl-Bürgi et al 2004	Long-term outcome of renal glucosuria type 0: the original patient and his natural history	—	海外	Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2394-6.	—
5.4.44	Skeith et al 1970	Effect of phloridzin on uric acid excretion in man	—	海外	Am J Physiol 1970;219:1080-2.	—
5.4.45	Tsiatis et al 2007	Covariate adjustment for two-sample treatment comparisons in randomized clinical trials: a principled yet flexible approach	—	海外	Statistics in Medicine 2007; DOI: 10.1002/sim.3113.	—
5.4.46	Tsoutsikos et al 2004	Evidence that unsaturated fatty acids are potent inhibitors of renal UDP-glucuronosyltransferases (UGTs): kinetic studies using human kidney cortical microsomes and recombinant UGT1A9 and UGT2B7	—	海外	Biochem Pharmacol 2004; 67:191-199.	—
5.4.47	UKPDS 1998	Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)	—	海外	Lancet. 1998;352:837-53.	—

1.12 添付資料一覧

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.48	Vasikaran et al 2011	Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference	—	海外	Osteoporos Int 2011;22:391-420.	—
5.4.49	Vega et al 2006	Influence of Body Fat Content and Distribution on Variation of Metabolic Risk	—	海外	J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4459-4466.	—
5.4.50	Yong et al 2005	Effects of ketoconazole on glucuronidation by UDP-glucuronosyltransferase enzymes	—	海外	Clin Cancer Res 2005; 11: 6699-6704.	—
5.4.51	Yu et al 2006	Effect of chronic renal insufficiency on hepatic and renal UDP-glucuronyltransferases in rats	—	海外	Drug Metab Dispo 2006; 34: 621-627.	—
5.4.52	Yusuf et al 2004	Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study	—	海外	Lancet 2004;364:937-52.	—
5.4.53	Zhang et al 2007	Improving efficiency of inference in randomized clinical trials using auxiliary covariates	—	海外	Biometrics 2008; DOI: 10.1111/j.1541-0420.2007.00976.x.	—
5.4.54	Malone 1993	Diethylstilbestrol (DES) and Breast Cancer	—	海外	Epidemiol Rev. 1993;15:108-9.	—