

**デベルザ錠20mg/アプルウェイ錠20mg
(トホグリフロジン水和物)
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
興和株式会社/サノフィ株式会社に帰属するものであ
り，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。

**デベルザ錠20mg/アプルウェイ錠20mg
(トホグリフロジン水和物)
[2型糖尿病]**

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

興和株式会社/サノフィ株式会社

目次

	頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.1.1 2型糖尿病の病態	3
1.5.1.2 2型糖尿病の治療	3
1.5.1.3 SGLT2 阻害剤の発見の経緯	4
1.5.2 開発の経緯	4
1.5.2.1 品質に関する試験	4
1.5.2.2 非臨床試験	4
1.5.2.2.1 薬理試験	4
1.5.2.2.2 薬物動態試験	5
1.5.2.2.3 毒性試験	5
1.5.2.3 臨床試験	5
1.5.2.3.1 日本での臨床開発の経緯及び計画	5
1.5.2.3.2 海外での臨床開発の経緯及び計画	6
1.5.2.3.3 主な治験相談内容	7
1.5.2.3.4 臨床試験データパッケージ	7
1.5.2.4 予定する効能・効果及び用法・用量	8
1.5.2.5 開発の経緯図	8
1.5.3 本剤の特性及び有効性	10
1.5.4 参考文献	11

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

トホグリフロジン水和物（以下、本剤）は、中外製薬株式会社で創製されたナトリウム・グルコース共輸送体（SGLT）2の選択的阻害薬の製剤である。本剤は、腎糸球体で濾過されるグルコースの再吸収を担うトランスポーターである SGLT2を選択的に阻害し、尿中へのグルコースの排泄を促進することにより血糖及び体重を低下させる、新しい作用機序の経口2型糖尿病治療薬である。

2012年10月に中外製薬株式会社は、国内における共同開発契約を興和株式会社及びサノフィ株式会社と締結し、これ以降は三社による共同開発を実施した。

今回、国内外で実施した臨床試験の成績をまとめ、2型糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、興和株式会社及びサノフィ株式会社は「2型糖尿病」を効能・効果として、新有効成分含有医薬品としての医薬品製造販売承認申請を行う。

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 2型糖尿病の病態

糖尿病は、インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である¹⁾。インスリンの作用不足は、膵β細胞からのインスリン分泌の低下とインスリンの標的組織における作用の障害（インスリン抵抗性）によってもたらされる。

2型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性を来す素因を含む複数の遺伝因子に、過食（特に高脂肪食）、運動不足、肥満、ストレスなどの環境因子及び加齢が加わり発症する。その成因に対する遺伝因子や環境因子の関与の程度は個々の症例によって様々であり、また、病態に対するインスリン分泌低下とインスリン抵抗性の関与の程度の割合、病態の進行度も症例によって幅広く異なっている。このように、2型糖尿病の成因と病態は複雑かつ多様である。

インスリン作用不足による代謝障害の程度が軽度であれば、患者の多くが無症状である。血糖値が著しく高くなる代謝状態では、口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労感などの自覚症状が顕れ、更に急性合併症として、意識障害や昏睡に陥り、効果的な治療が行われなければ死に至ることもある。

代謝障害が軽度であっても、長期間持続されると腎障害、網膜症及び神経障害などの細小血管症の発症を誘発し、細小血管症の進展は Quality of life (QOL) を著しく低下させる。更に、糖尿病により全身の動脈硬化が進展すると、心筋梗塞、脳梗塞、及び下肢動脈閉塞症など生命予後に重大な影響を及ぼす大血管症の発症リスクを高めることになる²⁾。

1.5.1.2 2型糖尿病の治療

糖尿病治療の目標は、特徴的な症状（口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労感）及び併発しやすい合併症（細小血管症、大血管症）の発現、増悪を防ぎ、良好な QOL を保ち、健康人と変わらない寿命を全うすることである。

多くの疫学的解析から、血糖コントロールが良好なほど、細小血管症あるいは大血管症の発症・進展の危険性が減少することは明らかである²⁾。しかし、血糖コントロールの急激な是正あるいは厳格すぎる血糖コントロールは、ときに重篤な低血糖、細小血管症の増悪、突然死などを起こしうるので、血糖コントロールの目標は患者の病態に応じて個別に設定すべきである²⁾。治療の基本は、食事療法、運動療法を含めた生活の改善であるが、これらの療法で血糖コントロールが不十分であるときには、経口血糖降下薬やインスリン製剤等の薬物療法が必要となる。経口血糖降下薬には現在、インスリン抵抗性を改善するもの、インスリンの分泌を促進するもの、糖質の吸収を遅延させるものがあり、患者の病状に応じて単独療法又は併用療法が行われる³⁾。

患者の病型や病態に応じて薬剤を選択することが重要であり、そのために作用機序の異なる

薬剤が多数存在することは、患者にとって有益である。一方、既存の血糖降下薬では、低血糖、体重増加、血糖コントロールの悪化などのリスクが指摘されている³⁾。本剤は、これら既存薬剤の問題点を解決することが期待され、医療現場でのニーズは高いと考えられる。

1.5.1.3 SGLT2阻害剤の発見の経緯

古くからリンゴやナシの樹皮に含まれる配糖体であるフロリジンを投与すると、尿糖が検出されることが知られていたが、1980年代になってフロリジンは SGLT を阻害することで尿糖排泄作用を示すことが明らかとなった。その後、SGLT2がクローニングされ、低親和性で高輸送能である SGLT2が原尿のグルコースの大部分を再吸収し、高親和性で低輸送能である SGLT1により、残ったグルコースを再吸収することが判明した⁴⁾。

SGLT2は腎臓に特異的に発現しており、遺伝的に SGLT2に障害を有し、機能不全である家系は家族性腎性糖尿と呼ばれ、変異や接合型にもよるが1日数 g から100 g 以上のグルコースが尿へ排泄される。しかし、家族性腎性糖尿の患者は、ごく限られた例を除いては、尿糖は検出されるが通常の生活を送る⁵⁻⁷⁾。一方、SGLT1遺伝子に変異を有する人では、重篤な下痢を症状とするグルコース・ガラクトース吸収不全症を引き起こすことが報告されている⁸⁾。SGLT1は腎臓のみならず消化管においてもグルコースとガラクトースの吸収を担う輸送体として機能しており、SGLT1を阻害することにより消化管の副作用が危惧される。したがって、腎臓でのグルコース再吸収を抑制し血糖を低下させるためには、選択的な SGLT2阻害薬が望ましいと想定される。

本剤は、SGLT1に比較して SGLT2への選択性が高く、1日1回の経口投与で血糖コントロールが可能な薬剤プロファイルを目標に選択され、2型糖尿病治療薬として開発された。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質に関する試験

本剤の原薬（以下、本薬）について、化学構造の確認、物理化学的性質の解明、製造方法、規格及び試験方法並びに安定性を検討した。原薬で長期保存試験（ $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$ ）及び加速試験（ $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$ ）を実施しており、それぞれ■カ月まで及び6カ月までの結果を得た。また、製剤は長期保存試験（ $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$ ）及び加速試験（ $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$ ）を実施しており、■カ月まで及び6カ月までの結果を取得済みである。今後も原薬・製剤ともに長期保存試験を継続する。

1.5.2.2 非臨床試験

1.5.2.2.1 薬理試験

SGLT1及び SGLT2をそれぞれ発現したチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞又はアフリカミドリザル腎（COS-7）細胞を用いて、本薬の SGLT1及び SGLT2に対する阻害活性を評価した。本薬の単回経口投与での血糖降下作用の評価は、肥満2型糖尿病モデル動物である db/db マウス及び ZDF ラットを用いて実施した。ZDF ラットにおいては、単回経口投与における尿糖排泄亢進作用も評価した。正常血糖に対する影響は Wistar ラット及び SD ラットを用いて評価した。食後過血糖に対する作用の評価は、非肥満2型糖尿病モデル動物である GK ラットを用いて、食後過血糖改善薬であるボグリボースを陽性対照にして実施した。反復経口投与による血糖降下作用、糖尿病病態への影響は、db/db マウスを用いて評価した。

副次的薬理試験として、本薬の代謝物について、*in vitro* における SGLT1及び SGLT2阻害活性を測定した。また、本薬及び代謝物の各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター結合活性を評価した。

安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸系及び心血管系に及ぼす影響を評価した。また、本薬のヒト主要代謝物であるカルボン酸体及び二級水酸化体について、hERG 電流に及ぼす影

響を評価した。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

本薬の体内動態は主としてラット及びカニクイザルを用いて評価した。反復投与時の体内動態は、マウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルを用いた毒性試験の中で評価した。代謝に関しては、ラット及びカニクイザルを用いた *in vivo* 試験に加えて、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験を実施した。ヒトにおける代謝関与酵素及びトランスポーターを介する輸送に関しては、それぞれ CYP 発現系及び各種トランスポーターを発現した細胞を用いて検討した。

1.5.2.2.3 毒性試験

本薬の安全性を評価するため、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験を実施した。また、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験において、一部の試験を除き、本薬及び代謝物の曝露量を評価するために血漿中濃度を測定した。投与経路は、いずれの試験も臨床適用経路と同じ経口投与とした。

その他、ラット（アルビノ）6カ月間反復経口投与毒性試験で認められた網膜萎縮の発現機序を検討する目的で、有色ラット及び低照度条件下でアルビノラットを用いた6カ月間反復経口投与毒性試験を実施した。また、ヒト主要代謝物であるカルボン酸体を用いたラット3カ月間反復経口投与毒性試験及び *in vitro* 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験及び染色体異常試験）を実施した。加えて、原薬の合成経路の変更により生成すると考えられた新規不純物の毒性を評価するため、トホグリフロジン水和物の原薬に5種の新規不純物を添加したロットを用いてラット1カ月間反復経口投与毒性試験及び *in vitro* 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験及び染色体異常試験）を実施した。

1.5.2.3 臨床試験

本邦における本剤の臨床開発は、中外製薬株式会社が行い、2007年9月より開始した。

本剤の国内及び海外の臨床試験の経緯及び計画について、以下に示す。2010年に「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成22年7月9日付、薬食審査発0709第1号）が発出され⁹⁾、対象患者、試験デザイン、評価方法、試験の進め方等の標準的な評価方法が示されたことから、本剤の国内第Ⅱ／Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験は、このガイドラインに従って実施した。

1.5.2.3.1 日本での臨床開発の経緯及び計画

本邦における本剤の臨床開発は、2007年9月から健康成人を対象とした単回投与試験（CSG001JP）を開始した。本試験では、██████████製剤を用いて10, 20, 40, 80, 160, 320, 640 mg を単回投与した。更に、薬物動態に対する食事の影響も検討するため、40 mg 群では絶食時投与の他、食前投与及び食後投与を行った。引き続き、2008年4月から健康成人を対象として2.5, 20, 80 mg を1日1回、7日間の反復投与試験（CSG002JP）を実施した。CSG001JP 試験終了後、██████████相談（受付番号第 ████████号）を██████年██████月██████日に実施した。その結果、██████████との独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言を得た。また、██████████の妥当性について協議したところ、██████████とのPMDA の助言を得た。この助言に基づき、2009年1月から BC21587試験を実施した。この試験

では、2.5、5、10、20、40 mg 又はプラセボを1日1回、12週間投与した。

第Ⅲ相臨床試験を開始するにあたり、治験相談（受付番号 ■■■■号、■■■■号、■■■■号、■■■■号）を行った（相談の経緯は、1.5.2.3.3に記載）。「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（2010年7月発出）⁹⁾に基づく PMDA の助言を考慮し、2010年10月から単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験（CSG003JP）を実施した。この試験では、日本人における推奨用量を更に検討するため、BC21587試験の成績に基づき、10、20、40 mg 又はプラセボの錠剤を1日1回、24週間投与した。長期投与における安全性を確認するために、2010年11月から単独療法長期投与試験（CSG004JP）を実施し、20、40 mg を1日1回、52週間投与した。本試験では有効性及び安全性に対する食事の影響を検討するため、両群とも食事前投与と食事後投与のサブグループを設定した。

「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」⁹⁾では、既承認の経口血糖降下薬と治験薬の2剤併用療法（医療現場で併用が想定される組み合わせ）について、まとめて一つの非盲検併用療法長期投与試験として実施することが推奨されている。このガイドラインに基づき2010年10月から併用療法長期投与試験（CSG005JP）を実施した。この試験では、本剤20, 40 mgを1日1回、52週間投与とし、被併用薬として医療現場で併用が想定される経口血糖降下薬6種類（スルホニルウレア薬、グリニド薬、ビッグアナイド薬、チアゾリジン薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4阻害薬）を設定した。

〇〇年〇月〇日に実施した〇〇相談（受付番号 〇〇号）において、
 PMDA は

との見解を示した。この見解に基づき腎機能障害を有する日本人2型糖尿病患者における薬力学及び薬物動態を検討する目的で、2011年7月から腎機能の異なる2型糖尿病患者を対象とした24週間投与試験（CSG006JP）を実施した。この試験では、本剤40 mgを1日1回、24週間投与とした。

一方、臨床薬理試験として、肝障害患者での薬物動態を検討する目的で、2011年10月から肝障害患者を対象とした単回投与試験（CSG007JP）を実施した。また、2型糖尿病患者で併用する可能性の高い薬剤との薬物相互作用を検討する目的で、2011年9月から薬物相互作用試験（1）（CSG008JP）、2012年2月から薬物相互作用試験（2）（CSG009JP）を実施した。更に、錠剤での薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、2012年5月から食事の影響試験（CSG010JP）を実施した。

1.5.2.3.2 海外での臨床開発の経緯及び計画

海外における本剤の開発は、F. Hoffmann-La Roche Ltd（以下、Roche 社）が、本邦における健康成人を対象とした単回投与試験（CSG001JP）の結果を受けて、2型糖尿病患者を対象とした第Ⅰ相反復投与試験（BP21549）を2008年5月から実施した。この試験では、2.5、5、20、60、120 mg 又はプラセボを1日1回、14日間反復投与した。この試験の結果に基づき、2009年1月から2.5、5、10、20、40 mg 又はプラセボを1日1回、12週間投与する2型糖尿病患者を対象とした用量設定のための国際共同試験（BC21587）を実施した。

臨床薬理試験として、2009年11月からマスバランス試験（BP22320）、2009年8月からQT/QTc 評価試験（BP22464）及び2008年5月からプロベネシド、ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（BP21758）を実施した。また、2009年6月から腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象とした単回投与試験（BP22321）、2009年9月から2型糖尿病患者を対象とした24時間血糖推移試験（BP22764）を実施した。

2011年7月 Roche 社が開発ポートフォリオの優先順位見直しに伴い海外における開発権を中外製薬株式会社に返還したため、これ以降の海外における本剤の開発は中外製薬株式会社が検

討している。

1.5.2.3.3 主な治験相談内容

PMDA と実施した主な治験相談内容は以下のとおりである。

健康成人を対象とした単回投与試験（CSG001JP）後、[redacted]相談（受付番号第 [redacted] 号）を [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。その結果、 [redacted] [redacted]

[redacted]との助言を得た。また、 [redacted] [redacted]の妥当性について協議したところ、 [redacted]

[redacted]との助言を得た。

[redacted]相談（受付番号 [redacted] 号）を [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行った。 [redacted]

[redacted]適切性について相談した。その結果、 [redacted]

[redacted]との見解を得た。この PMDA の見解をもとに、 [redacted]国内治験を実施する [redacted]。

[redacted]相談（受付番号 [redacted] 号）を [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行い、 [redacted]

[redacted]の適切性について協議した。その結果、 [redacted]

[redacted]との PMDA の見解を得て、 [redacted]について別途相談することとした。

引き続き2回の [redacted]相談（受付番号 [redacted] 号及び [redacted] 号）を行い、 [redacted]

[redacted]との助言を得た。

[redacted]相談（受付番号 [redacted] 号）を [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付で申込み実施した。 [redacted]

[redacted]にかかる申請予定資料について [redacted]月 [redacted]日付で評価報告書が作成された。

1.5.2.3.4 臨床試験データパッケージ

本剤の臨床試験データパッケージを表 1.5.2.3.4-1に示す。本剤の医薬品製造販売承認申請にあたっては、国内で実施した10試験すべて及び2型糖尿病患者を対象とした用量設定のための国際共同試験（BC21587），海外 QT/QTc 評価試験（BP22464）を評価資料とし、その他、海外で実施した臨床試験を参考資料とした。

表 1.5.2.3.4-1 臨床試験データパッケージ

相	国内/ 海外	試験の種類	試験番号	投与 期間	用量	評価/ 参考
I	国内	食事の影響試験	CSG010JP	単回	20, 40 mg	評価
I	国内	健康成人を対象とした単回 投与試験	CSG001JP	単回	プラセボ, 10, 20, 40, 80, 160, 320, 640 mg (日本人) プラセボ, 10, 20, 80 mg (白人)	
I	国内	健康成人を対象とした反復 投与試験	CSG002JP	7日間	プラセボ, 2.5, 20, 80 mg/日	
I	海外	QT/QTc 評価試験	BP22464	単回	プラセボ, 40, 400 mg	
I	国内	肝障害患者を対象とした単 回投与試験	CSG007JP	単回	40 mg	
I	国内	薬物相互作用試験 (1)	CSG008JP	単回	40 mg	
I	国内	薬物相互作用試験 (2)	CSG009JP	単回	40 mg	
II / III	国内	単独療法プラセボ対照二重 盲検比較試験	CSG003JP	24週間	プラセボ, 10, 20, 40 mg/日	
II	国際 共同	2型糖尿病患者を対象とし た用量設定のための国際共 同試験	BC21587	12週間	プラセボ, 2.5, 5, 10, 20, 40 mg/日	
II	国内	腎機能の異なる2型糖尿病 患者を対象とした24週間投 与試験	CSG006JP	24週間	40 mg/日	
III	国内	単独療法長期投与試験	CSG004JP	52週間	20, 40 mg/日	参考
III	国内	併用療法長期投与試験	CSG005JP	52週間	20, 40 mg/日	
I	海外	マスバランス試験	BP22320	単回	0.1 mg (静注) + 20 mg (経口)	
I	海外	2型糖尿病患者を対象とし た反復投与試験	BP21549	14日間	2.5, 5, 20, 60, 120 mg/日	
I	海外	薬物相互作用試験 (プロベ ネシド, ケトコナゾールと の併用)	BP21758	単回	10 mg	
I	海外	腎機能障害を有する2型糖 尿病患者を対象とした単回 投与試験	BP22321	単回	20 mg	
I	海外	2型糖尿病患者を対象とし た24時間血糖推移評価試験	BP22764	単回	プラセボ, 5, 20 mg	

1.5.2.4 予定する効能・効果及び用法・用量

現在までに得られた品質、非臨床試験及び臨床試験成績から、本剤の有効性及び安全性が確認されたと判断し、以下の効能・効果及び用法・用量で承認申請を行うこととした。

【効能・効果】

2型糖尿病

【用法・用量】

通常、成人にはトホグリフロジンとして20 mg を1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。

1.5.2.5 開発の経緯図

本剤の開発経緯を表 1.5.2.5-1に示す。

表 1.5.2.5-1 本剤の開発経緯

試験項目		国内	海外	試験内容
品質	製造、構造物性、規格	○		規格試験等
	安定性	○		長期、加速、苛酷
		○		長期、加速、苛酷
非臨床	薬理	○		効力を裏付ける試験
		○		中枢神経、心血管・呼吸系
	薬物動態		○	薬物動態試験
	毒性	○		ラット（経口）
		○		マウス3カ月（経口）
		○		ラット1カ月（経口）
		○		ラット6カ月（経口）
		○		サル1カ月（経口）
		○		サル3カ月（経口）
		○		サル12カ月（経口）
		○		復帰突然変異（Ames）
		○		染色体異常（ <i>in vitro</i> ）
		○		ラット小核
			○	マウス24カ月
		○		ラット24カ月
		○		ラット初期胚発生
		○		ラット胚・胎児発生
	生殖発生	○		ウサギ胚・胎児発生
		○		ラット出生前・出生後
		○		発現機序／代謝物／不純物
		○		健康成人・単回投与
臨床	第Ⅰ相			健康成人・反復投与
			○	健康成人・反復投与
	第Ⅱ相		○	2型糖尿病・用量設定
	第Ⅱ／Ⅲ相		○	2型糖尿病・単剤 DBT
	第Ⅱ相		○	2型糖尿病・腎機能
	第Ⅲ相		○	2型糖尿病・単剤長期
			○	2型糖尿病・併用長期
	臨床薬理		○	食事の影響
			○	肝障害
			○	薬物相互作用（1）
			○	薬物相互作用（2）
			○	QT/QTc 評価

○内の数字は月を示す。

全ての試験項目は、中外製薬株式会社又は F. Hoffmann-La Roche Ltd が実施した。

1.5.3 本剤の特性及び有効性

(1) 2型糖尿病患者において早期から持続した血糖コントロールが可能

CSG003JP 及び CSG004JP において、食事療法・運動療法に本剤を単独で投与することにより HbA1c 及び空腹時血糖値を投与開始4週後から改善し、24週後及び52週後の食後2時間血糖値及び食後血糖 AUC₀₋₂ も改善し、52週後まで良好な血糖コントロールが可能であることが示された。

(2) 安全性に優れており、特に低血糖発現リスクが低い

低血糖発現リスクが低い。低血糖に関連する有害事象は CSG003JP では10 mg 群及び40 mg 群に各1例のみであり、CSG004JP では20 mg 群及び40 mg 群でそれぞれ6.3% (4/46例) 及び3.9% (5/127例) と少なかった。併用療法でも20 mg 群及び40 mg 群でそれぞれ4.0% (7/175例) 及び4.8% (20/418例) であり、単独療法と発現率に大きな違いはなかった。

CSG003JP において、本剤群の有害事象の発現率は10 mg 群60.3%、20 mg 群53.4%及び40 mg 群53.4%、プラセボ群は44.6%、本剤群の副作用発現率は10 mg 群27.6%、20 mg 群25.9%、40 mg 群27.6%、プラセボ群は7.1%であった。本剤の作用機序から頻尿、ケトン体の上昇が認められるものの、いずれも重症度は軽度であり、コントロール可能であった。

CSG003JP 及び CSG004JP において、本剤群の重症度が高度の有害事象発現率 (10 mg 群0.0%、20 mg 群0.8%及び40 mg 群2.2%) はプラセボ群 (3.6%) と同様に低く、投与中止に至った有害事象 (10 mg 群1.7%、20 mg 群1.6%及び40 mg 群3.2%) はプラセボ群 (1.8%) と同様に低く、重篤な有害事象 (10 mg 群3.4%、20 mg 群4.9%及び40 mg 群4.3%) もプラセボ群 (3.6%) と同様に低く、安全性は優れているものと考えられた。

(3) インスリン作用を介さない新規作用機序のため既存の経口血糖降下薬と併用可能である

既存の血糖降下薬の多くが、インスリン作用を介して血糖コントロールを改善する薬剤である一方、本剤は、腎糸球体で濾過されるグルコースの再吸収を担うトランスポーターである SGLT2 を選択的に阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することにより血糖を低下させる、新しい作用機序の糖尿病治療薬である。CSG005JP における、現在一般的に使用される6種類の経口血糖降下薬 (SU, グリニド, BG, TZD, α -GI 及び DPP-4I) との併用において、いずれも HbA1c 及び空腹時血糖値を投与開始4週後から改善し、52週間良好な血糖コントロールが可能であることが示された。なお、CSG005JP の安全性の結果から、20 mg 群での6種類の経口血糖降下薬 (SU, グリニド, BG, TZD, α -GI 及び DPP-4I) ごとの重症度が高度の有害事象発現率は0.0~3.0%、投与中止に至った有害事象発現率は2.9~12.1%、重篤な有害事象発現率は4.8~12.5%、重篤な副作用発現率は0~3.1%と低かった。本剤はインスリン作用を介さない新規作用機序のため、既存のすべての経口血糖降下薬との併用で、安全性に問題はなく、併用による効果が期待できると考えられた。

(4) 体重を減少させる

CSG003JP 及び CSG004JP において、本剤を単独で投与することにより体重を減少させることが示された。また、CSG005JP において、現在一般的に使用される6種類の経口血糖降下薬 (SU, グリニド, BG, TZD, α -GI 及び DPP-4I) との併用でも体重を減少させることが示された。

(5) 血圧低下が期待される

CSG003JP において、本剤群の収縮期血圧 (ベースラインから24週時の変化量平均値: 10 mg 群-6.8 mmHg, 20 mg 群-7.6 mmHg 及び40 mg 群-9.4 mmHg) はプラセボ群 (ベースラインから24週時の変化量平均値: -3.2 mmHg) に比べて低下することが示唆され、CSG004JP 及び CSG005JP においても収縮期血圧が低下すること (本剤群のベースラインから52週時の変化量

平均値：CSG004JP；20 mg 群-8.7 mmHg，40 mg 群-7.4 mmHg；CSG005JP；20 mg 群-7.6 mmHg，40 mg 群-8.0 mmHg）が示唆された。拡張期血圧についても，CSG003JPにおいて，本剤群（ベースラインから24週時の変化量平均値：10 mg 群-5.6 mmHg，20 mg 群-4.1 mmHg 及び40 mg 群-4.1 mmHg）はプラセボ群（ベースラインから24週時の変化量平均値：-1.4 mmHg）に比べて低下することが示唆され，CSG004JP においても低下すること（本剤群のベースラインから52週時の変化量平均値：CSG004JP；20 mg 群-5.8 mmHg，40 mg 群-4.3 mmHg）が示唆された。

(6) 1日1回の服用

本剤は1日1回投与である。また，既存の経口血糖降下薬は1日1回～3回投与であり，既存の経口血糖降下薬と併用する場合もタイミングを合わせやすい。

以上より，本剤は有効性・安全性・利便性のいずれにおいても，2型糖尿病治療の第一選択薬になると考えられた。合併症の発症・進展防止には血糖コントロールのみならず，体重，血圧，血中脂質の改善が重要と考えられており¹⁰⁾，血糖降下薬の副次的効果として体重減少及び血圧低下を有することは，糖尿病治療における新たなベネフィットをもたらす治療薬になると考えられた。

1.5.4 参考文献

- 1) 日本糖尿病学会編 1. 糖尿病 疾患の考え方 A.糖尿病とは，糖尿病治療ガイド2012-2013，東京，文光堂，2012: 8.
- 2) 日本糖尿病学会編 糖尿病治療の目標と指針，科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010，東京，南江堂，2010: 21-9.
- 3) 日本糖尿病学会編 血糖降下薬による治療（インスリンを除く），科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010，東京，南江堂，2010: 51-63.
- 4) Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:551-9.
- 5) Magen D, Sprecher E, Zelikovic I, Skorecki K. A novel missense mutation in SLC5A2 encoding SGLT2 underlies autosomal-recessive renal glucosuria and aminoaciduria. *Kidney Int* 2005;67:34-41.
- 6) Kleta R, Stuart C, Gill FA, Gahl WA. Renal glucosuria due to SGLT2 mutations. *Mol Genet Metab* 2004;82:56-8.
- 7) Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2873-82.
- 8) Wright EM, Turk E, Martin MG. Molecular basis for glucose-galactose malabsorption. *Cell Biochem Biophys* 2002;36:115-21.
- 9) 「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について，薬食審査発0709第1号（平成22年7月9日付）厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知
- 10) 日本糖尿病学会編 3. 治療 A 治療目標とコントロール指標，B 治療方針の立て方，糖尿病治療ガイド2012-2013，東京，文光堂，2012: 24-30.

**デベルザ錠20mg/アプルウェイ錠20mg
(トホグリフロジン水和物)
[2型糖尿病]**

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

興和株式会社/サノフィ株式会社

目次

	<u>頁</u>
1.6 外国における使用状況等に関する資料	3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

外国において、トホグリフロジン製剤は承認を取得しておらず、販売されていない。

**デベルザ錠20mg/アプルウェイ錠20mg
(トホグリフロジン水和物)
[2型糖尿病]**

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を
参照すること。

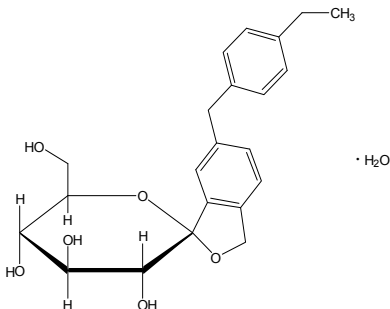
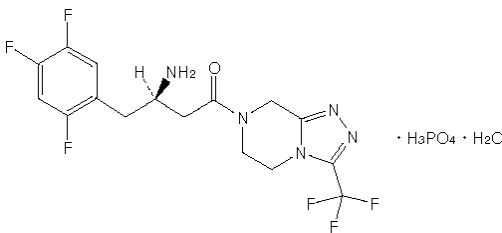
興和株式会社/サノフィ株式会社

目次

	<u>頁</u>
1.7 同種同効品一覧表	3

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	トホグリフロジン水和物	シタグリブチンリン酸塩水和物
販売名	デベルザ錠20mg/アプルウェイ錠20mg	ジャヌビア錠25mg・同錠50mg・同錠100mg
会社名	興和株式会社/サノフィ株式会社	M S D株式会社
承認年月日	—	2009年10月16日
再審査年月日 再評価年月日	—	—
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		
剤型・含量	1錠中にトホグリフロジンとして20mg を含有するフィルムコーティング錠	1錠中にシタグリブチンとして25mg・50mg・100mg を含有するフィルムコーティング錠
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
効能・効果に関連する使用上の注意	—	—
用法・用量	通常、成人にはトホグリフロジンとして20mg を1日1回経口投与する。	通常、成人にはシタグリブチンとして50mg 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100mg1日1回まで増量することができる。
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〕 【表省略】
警告	—	—
禁忌	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．重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡〔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。〕	（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を投与すべきでない。〕

一般的名称	トホグリフロジン水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物
販売名	デベルザ錠20mg/アブルウェイ錠20mg	ジャヌビア錠25mg・同錠50mg・同錠100mg
	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。〕 4. 血液透析又は腹膜透析を施行している末期腎不全患者〔本剤の効果が期待できない。〕	(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)〕 (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。〕
使用上の注意	1. 慎重投与 (1)重度腎機能障害のある患者〔糸球体濾過値(GFR) 30 mL/分未満の重度腎機能障害を有する患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。〕 (2)他の糖尿病用薬(特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤)を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。(「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)〕 (3)以下の患者又は状態〔低血糖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 (4)尿路感染、性器感染のある患者〔症状を悪化させるおそれがある〕 2. 重要な基本的注意 (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ること。 (2)本剤はインスリンの代替薬ではないので、インスリン依存状態の患者では、インスリン製剤を中止して本剤に切り替えないこと。 (3)本剤は他の糖尿病用薬(特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤)と併用した場合に低血糖症状を起こすおそれがあるので、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。(「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照) (4)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。 (5)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3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、よ	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (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〕 (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)〕 (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 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 5)高齢者 (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)〕 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、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〕 (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。 (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。 (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ヵ月投与しても食後血糖に対する効果

一般的名称	トホグリフロジン水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物												
販売名	デベルザ錠20mg/アブルウェイ錠20mg	ジャヌビア錠25mg・同錠50mg・同錠100mg												
	り適切と考えられる治療への変更を考慮すること。 (6)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。 (7)本剤は尿中へのグルコースの排泄を促進することにより効果を発現するため、投与時期は患者の活動時間を考慮することが望ましい。 (8)本剤投与中はその作用機序により尿量が増加するので、水分摂取を適切に行うようあらかじめ患者に注意を促すこと。水分の補給が適切に行われない場合には、循環血液量の減少により脱水症状（口渇・起立性低血圧等）を起こすおそれがある。特に高齢者では、注意すること。（「高齢者への投与」の項参照） (9)本剤投与による体重減少が報告されているため、投与中は患者の体重の変動に注意し、著しい体重減少が認められた場合には食事療法・運動療法を変更するなど、適切に対処すること。 (10)以下の症状を呈する患者では、その治療を優先し、症状が回復したことを確認してから本剤を使用すること。 1)排尿困難、尿閉 2)無尿 3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名</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 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 インスリン製剤 GLP-1 受容体作動薬等</td><td>糖尿病用薬との併用時には低血糖症状が起こるおそれがある。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖発現のリスクが増加するおそれがあることから、併用に注意すること。（「慎重投与」の項参照）</td><td>血糖降下作用の増強による。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名	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 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 インスリン製剤 GLP-1 受容体作動薬等	糖尿病用薬との併用時には低血糖症状が起こるおそれがある。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖発現のリスクが増加するおそれがあることから、併用に注意すること。（「慎重投与」の項参照）	血糖降下作用の増強による。	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。 (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。 (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〕 (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〕 (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。 (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。 3. 相互作用 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〕 〔併用注意〕（併用に注意すること） <table border="1"> <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</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</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> </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	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	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。
薬剤名	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 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 インスリン製剤 GLP-1 受容体作動薬等	糖尿病用薬との併用時には低血糖症状が起こるおそれがある。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖発現のリスクが増加するおそれがあることから、併用に注意すること。（「慎重投与」の項参照）	血糖降下作用の増強による。												
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	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	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。												

一般的名称	トホグリフロジン水和物			シタグリプチンリン酸塩水和物		
販売名	デベルザ錠20mg/アプルウェイ錠20mg			ジャヌビア錠25mg・同錠50mg・同錠100mg		
		重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)		速効型インスリン分泌促進薬 ^{注)} GLP-1 アナログ製剤 ^{注)} 等	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〕	
	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 ト系薬 等	更に血糖が低下するおそれがある。血糖値、その他の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の増強による。			
	利尿作用を有する薬剤	利尿作用が増強されるおそれがあるので、血圧、脈拍数、尿量、血清ナトリウム濃度等を確認し、脱水症状の発現に注意すること	利尿作用を増強させる。			
				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 サリチル				左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそ

一般的名称	トホグリフロジン水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物		
販売名	デベルザ錠20mg/アプルウェイ錠20mg	ジャヌビア錠25mg・同錠50mg・同錠100mg		
		酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	強によりさらに血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。	れがある。
		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。
	4. 副作用 臨床試験において、1,060例中397例（37.5%）に副作用が認められた。主な副作用は血中ケトン体増加117例（11.0%）、口渇80例（7.5%）、頻尿80例（7.5%）等であった。 〔承認時〕 (1)重大な副作用 低血糖症：低血糖症（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）があらわれるおそれがある。他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤）との併用時には注意すること。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）	注)「重要な基本的注意」の項参照 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。 (1)重大な副作用 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〕 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		

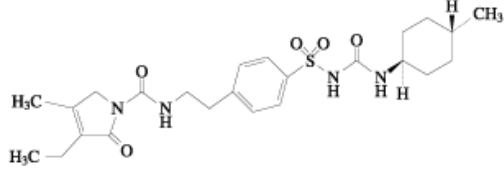
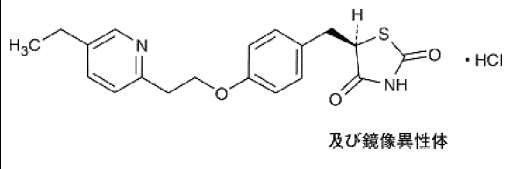
一般的名称	トホグリフロジン水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物
販売名	デベルザ錠20mg/アプルウェイ錠20mg	ジャヌビア錠25mg・同錠50mg・同錠100mg
		行うこと。〔「禁忌」の項参照〕 3)低血糖症：経口糖尿病用薬との併用で低血糖症(グリメピリド併用時5.3%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%、ボグリボース併用時0.8%)があらわれることがある。また、インスリン製剤併用時に低血糖症(17.4%)が多くみられている。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、これらの薬剤と併用する場合には、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〕 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。 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。 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〕 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等の適切な処置を行うこと。 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〕

一般の名称	トホグリフロジン水和物			シタグリプチンリン酸塩水和物			
販売名	デベルザ錠20mg/アプルウェイ錠20mg			ジャヌビア錠25mg・同錠50mg・同錠100mg			
	(2)その他の副作用 以下のような副作用が認められた場合には、 症状に応じて適切な処置を行うこと。			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。 注)自発報告あるいは海外において認められている。 (2)その他の副作用 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。			
		5%以上	1～5%未満	1%未満	種類／頻度	0.1～2%未満	頻度不明 ^{注)}
	過敏症			発疹	神経系障害	浮動性めまい、感覚鈍麻	頭痛
	腎臓	頻尿	尿路感染、尿量増加、尿中ケトン体陽性	尿路結石、夜間頻尿、尿中β2ミクログロブリン増加	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	
	消化器		便秘、空腹	下痢、腹痛	心臓障害	上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸	
	精神神経系		めまい	頭痛	呼吸、胸郭及び縦隔障害	鼻咽頭炎	上気道感染
	生殖器		性器感染		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
	循環器			血圧上昇、起立性低血圧	肝胆道系障害	肝機能異常	
	呼吸器			上気道炎	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、血管浮腫
	その他	血中ケトン体増加、口渇		倦怠感、体重減少、脱水	筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛
					全身障害	空腹、浮腫、倦怠感	
					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	

一般的名称	トホグリフロジン水和物		シタグリプチンリン酸塩水和物	
販売名	デベルザ錠20mg/アプルウェイ錠20mg		ジャヌビア錠25mg・同錠50mg・同錠100mg	
				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
	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。 (2) 本剤投与中はその作用機序から尿量が増加するので、適切に水分の補給を行うことが重要であるが、特に高齢者では脱水症状（口渇・起立性低血圧等）の認知が遅れるおそれがあるので、脱水の可能性及びその予防法についてあらかじめ十分に説明すること。（「重要な基本的注意」の項参照） 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。ラット320 mg/kg/日及びウサギ200 mg/kg/日（それぞれ臨床用量20 mg/日の約200倍及び約320倍の曝露量に相当する）において、母動物の死亡及び胎児の発育遅滞等の変化が認められている。また、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）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕	注)自発報告あるいは海外において認められている。 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。 〔「用法及び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〕 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、1,000mg/kg/日(臨床での最大投与量100mg/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。〕 (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。〕		

一般的名称	トホグリフロジン水和物	シタグリプチンリン酸塩水和物
販売名	デベルザ錠20mg/アプルウェイ錠20mg	ジャヌビア錠25mg・同錠50mg・同錠100mg
	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（使用経験がない）。 8. 適用上の注意 (1)臨床検査時：本剤は尿中へ糖の排泄を促進させるため、尿糖検査に影響を及ぼすおそれがあるので注意すること。 (2)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。〕	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。〕 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。〕 9. その他の注意 雌雄ラットに本剤50、150及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、500mg/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100mg/日の約58倍の曝露量に相当する。 雌雄マウスに本剤50、125、250及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、本剤500mg/kg/日(臨床での最大投与量100mg/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。
添付文書 作成年月	—	2012年4月改訂（第12版）

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続）

一般的名称	グリメピリド	ピオグリタゾン塩酸塩
販売名	アマリール0.5mg 錠、同1mg 錠、同3mg 錠	アクトス錠15、同錠30
会社名	サノフィ株式会社	武田薬品工業株式会社
承認年月日	1999年9月22日	1999年9月22日
再審査年月日	2010年6月29日	2009年12月21日
再評価年月日	—	—
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		 及び鏡像異性体
剤型・含量	1錠中にグリメピリドとして0.5mg・1mg・3mgを含有する裸錠	1錠中にピオグリタゾンとして15mg・30mgを含有する素錠
効能・効果	2型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみに十分な効果が得られない場合に限る。）	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	—	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。
用法・用量	通常、グリメピリドとして1日0.5～1mg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1～4mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は6mgまでとする。	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15～30mg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、45mg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15mg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、30mgを上限とする。
用法・用量に関連する使用上の注意	—	(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15mgから投与を開始することが望ましい。 (2)1日1回30mgから45mg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、45mgに増量する場合には、浮腫の発現に留意すること。

一般的名称	グリメピリド	ピオグリタゾン塩酸塩
販売名	アマリール0.5mg 錠、同1mg 錠、同3mg 錠	アクトス錠15、同錠30
		(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30mg 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15mg から投与を開始することが望ましい。
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	(次の患者には投与しないこと) - 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、ブリットル型糖尿病等）の患者〔インスリンの適用である。〕 - 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。〕 - 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。〕 - 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。〕 - 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〕 - 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	(次の患者には投与しないこと) - 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的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。〕 - 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となる。〕 - 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。〕 - 重篤な腎機能障害のある患者 - 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。〕 - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 - 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）
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)次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態 - 肝又は腎機能障害 - 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 - 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 - 激しい筋肉運動 - 過度のアルコール摂取者 - 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕 「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 (2)小児〔「2. 重要な基本的注意」、「7. 小児等への投与」の項参照〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)次に掲げる患者又は状態 - 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） - 肝又は腎機能障害（【禁忌】の項参照） - 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。〕 - 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。〕 - 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕 - 過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕

一般的名称	グリメピリド	ピオグリタゾン塩酸塩
販売名	アマリール0.5mg錠、同1mg錠、同3mg錠	アクトス錠15、同錠30
	2. 重要な基本的注意 (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ること。 (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。 (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。 (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。 (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。 (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。	7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (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） 2. 重要な基本的注意 (1)循環血漿量の増加によって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） 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。 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。 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。 (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） (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） (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） 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。 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。 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。 (5)本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本

一般的名称	グリメピリド	ピオグリタゾン塩酸塩				
販売名	アマリール0.5mg 錠、同1mg 錠、同3mg 錠	アクトス錠15、同錠30				
		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。 (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/m ² ）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5μ U/mL 以上とする。 (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。 (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。 (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。 (10)α－グルコシダーゼ阻害剤と本剤1日45mg 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）。 (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）。 (12)ビグアナイド系薬剤と本剤1日45mg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）。 3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）				
3. 相互作用 本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2C9により代謝される。 併用注意（併用に注意すること） (1)血糖降下作用を増強する薬剤 1) 臨床症状 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。 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、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		<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法・機序等</td></tr><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</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</td></tr></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	・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
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	・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					

一般的名称	グリメピリド	ピオグリタゾン塩酸塩																															
販売名	アマリール0.5mg 錠、同1mg 錠、同3mg 錠	アクトス錠15、同錠30																															
	-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。 3) 薬剤名等：作用機序 <table><tr><th>薬剤名等</th><th>作用機序</th></tr><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 シタグリブ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><tr><td>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</td><td rowspan="3">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。〕</td></tr><tr><td>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</td></tr><tr><td>オキシカム系消炎剤 テノキシカム</td></tr><tr><td>β-遮断剤 プロプラノロール アテノロール ピンドロール 等</td><td>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</td></tr><tr><td>モノアミン酸化酵素</td><td>インスリン分泌促進</td></tr></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 シタグリブ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	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	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。〕	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	オキシカム系消炎剤 テノキシカム	β-遮断剤 プロプラノロール アテノロール ピンドロール 等	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	モノアミン酸化酵素	インスリン分泌促進	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 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 リファンピシン等のCYP2C8を誘導する薬剤	なくブドウ糖を投与すること。 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。 リファンピシン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、リファンピシン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。
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 シタグリブ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																																
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	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。〕																																
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																																	
オキシカム系消炎剤 テノキシカム																																	
β-遮断剤 プロプラノロール アテノロール ピンドロール 等	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																																
モノアミン酸化酵素	インスリン分泌促進																																

一般的名称	グリメピリド		ピオグリタゾン塩酸塩
販売名	アマリール0.5mg 錠、同1mg 錠、同3mg 錠		アクトス錠15、同錠30
	阻害剤	進、糖新生抑制	
	クラリスロマイシン	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。	
	サルファ剤 スルファメトキサゾール 等	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制	
	クロラムフェニコール	肝代謝抑制	
	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	
	シプロフロキサシン レボフロキサシン水和物	機序不明	
	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	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制	
	アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール等	肝代謝抑制（CYP2C9阻害）、血中蛋白との結合抑制	
	シベンズリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物	インスリン分泌促進が考えられている。	
(2)血糖降下作用を減弱する薬剤			
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。			
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。			
3) 薬剤名等：作用機序			
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	

一般的名称	グリメピリド		ピオグリタゾン塩酸塩
販売名	アマリール0.5mg錠、同1mg錠、同3mg錠		アクトス錠15、同錠30
	甲状腺ホルモン レボチロキシ ンナトリウム 水和物 乾 燥 甲 状 腺 等	腸管でのブドウ糖吸収 亢進、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 フルフェナジ ン 等	インスリン遊離抑制、 副腎からのアドレナ リン遊離	
	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。	
4. 副作用 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）小児（9～16歳）では、国内臨床試験におい			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15mg、30mg 又は45mg 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

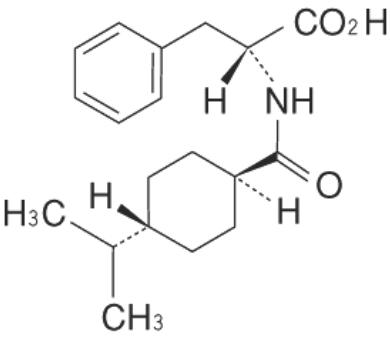
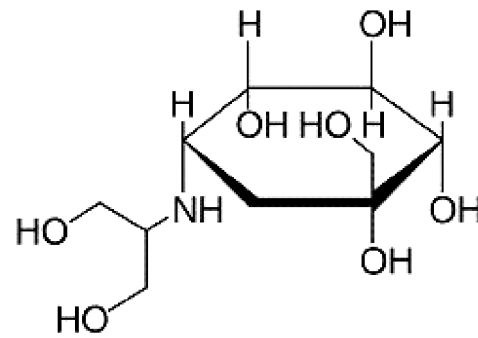
一般的名称	グリメピリド	ピオグリタゾン塩酸塩												
販売名	アマリール0.5mg 錠、同1mg 錠、同3mg 錠	アクトス錠15、同錠30												
	て、総症例35例中、4例（11.4％）に副作用が認められ、主なものは低血糖症3例（8.6％）であった。（用法及び用量の変更承認時） 使用成績調査において、総症例3,409例中、146例（4.28％）に174件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。低血糖症は49例（1.44％）に認められ、その他の副作用として主なものは肝機能障害21例（0.62％）、めまい5例（0.15％）、嘔気5例（0.15％）、γ-GTP 上昇5例（0.15％）等であった。（再審査終了時） (1)重大な副作用 1) 低血糖…低血糖（初期症状：脱力感、高度の空腹感、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。 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。 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。 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。 (2)重大な副作用（類薬） 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。 (3)その他の副作用 <table><tr><td></td><td>頻度 不明</td><td>0.1%未満</td><td>0.1～5%未満</td></tr><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</td></tr></table>		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	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。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。 (1)重大な副作用 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） 2) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫（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30mg から45mg に増量した後に浮腫が発現した例も多くみられている。これらの症例にあつ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） 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。 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
	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											

一般的名称	グリメピリド				ピオグリタゾン塩酸塩
販売名	アマリール0.5mg 錠、同1mg 錠、同3mg 錠				アクトス錠15、同錠30
				昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇	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。 5) 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 (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。 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。 7) 胃潰瘍が再燃した例が報告されている。 (2)その他の副作用
	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	CK (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	
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。					
		0.1～5%未満			
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、痒痒			
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)、Al-P、γ-GTP の上昇			
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			
7) その他					
5%以上		LDH 及び CK (CPK) の上昇 ^{注6)}			
0.1～5%未満		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			
0.1%未満		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			
頻度不明		骨折 ^{注7)}			
注2) 血液検査を定期的 (3 ヶ月に 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 %					

一般的名称	グリメピリド	ピオグリタゾン塩酸塩
販売名	アマリール0.5mg錠、同1mg錠、同3mg錠	アクトス錠15、同錠30
	5. 高齢者への投与 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。 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。〔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。〕 (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。〕 7. 小児等への投与 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〕 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（5～15g）又は10～30g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% 20mL）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。 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 (1)スルホニルウレア系薬剤（トルブタミド1	（12/1,276例）、AL-P0.47%（6/1,272例）、γ-GTP0.95%（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 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15mg 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験では、40mg/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、160mg/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。〕 (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。〕 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）。 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。〕 9. その他の注意 (1)ラット及びマウスに24ヵ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上群に膀胱腫瘍がみられた。 (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

一般的名称	グリメピリド	ピオグリタゾン塩酸塩
販売名	アマリール0.5mg錠、同1mg錠、同3mg錠	アクトス錠15、同錠30
	日1.5g)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320mg/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。	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〕）。 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〕）。 (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ピロシグリタゾン）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。 (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。
添付文書 作成年月	2013年1月改訂（第21版）	2011年8月改訂（第26版）

表 1.7-1 同種同効品一覧表（続）

一般的名称	ナテグリニド	ボグリボース
販売名	スターシス錠30mg・同錠90mg	ベイスン錠0.2・同錠0.3
会社名	アステラス製薬株式会社	武田薬品工業株式会社
承認年月日	1999年6月16日	1994年7月1日
再審査年月日	2009年3月30日	2004年9月9日
再評価年月日	—	—
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		
剤型・含量	1錠中にナテグリニドとして30mg・90mg を含有するフィルムコーティング錠	1錠中にボグリボースとして0.2mg・0.3mg を含有する素錠
効能・効果	2型糖尿病における食後血糖推移の改善 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α-グルコシダーゼ阻害剤を使用 3. 食事療法・運動療法に加えてビッグアナイド系薬剤を使用 4. 食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用	○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	〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (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、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。 (2) 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、空腹時血糖が120mg/dL以上、又は食後血糖1又は2時間値が200mg/dL以上の患者に限る。 (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している患者では、投与の際の空腹時血糖値は140mg/dL以上を目安とする。	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） 本剤の適用は、耐糖能異常（空腹時血糖が126mg/dL未満かつ75g経口ブドウ糖負荷試験の血糖2時間値が140～199mg/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ヵ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/m²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。
用法・用量	通常、成人にはナテグリニドとして1回90mg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120mgまで増量することができる。	○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0.2mg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0.3mg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）

一般的名称	ナテグリニド	ボグリボース
販売名	スターシス錠30mg・同錠90mg	ベイスン錠0.2・同錠0.3
		通常、成人にはボグリボースとして1回0.2mgを1日3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	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、本剤の投与は毎食前10分以内（食直前）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分投与では食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。	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） 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	—	—
禁忌	（次の患者には投与しないこと） (1)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の投与は適さない。〕 (2)透析を必要とするような重篤な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。〕 (4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (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）	（次の患者には投与しないこと） (1)重症ケトosis、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
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)肝機能障害のある患者〔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〔低血糖を起こすおそれがある。低用量から開始するなど投与量に十分に注意し、慎重に観察しながら投与すること。〕 (3)次に掲げる患者又は状態 1) 虚血性心疾患のある患者〔外国において本剤投与例に心筋虚血の悪化によると思われる心筋梗塞を発症した症例が報告されている。（「副作用」の項参照）〕 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全〔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、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。〕 5) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕 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。〕 7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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） (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。〕 (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。〕 (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。〕 (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のおそれがある。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。〕 (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のおそれがある。〕 (7)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

一般的名称	ナテグリニド	ボグリボース
販売名	スターシス錠30mg・同錠90mg	ベイスン錠0.2・同錠0.3
	照) 2. 重要な基本的注意 (1)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ウレア系薬剤と同じであり、スルホニルウレア系薬剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確認されていないので、スルホニルウレア系薬剤とは併用しないこと。（「薬効薬理」の項参照） (2)本剤の服用後、低血糖及び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通常はショ糖を投与すること。ただし、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、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。なお、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。 (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、本剤を2～3ヵ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200mg/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。 (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、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。 (5)肝機能障害の悪化があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (6)本剤とピオグリタゾン塩酸塩1日45mg 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。）	2. 重要な基本的注意 全効能共通 (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（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。 (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。 (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） 糖尿病の食後過血糖の改善の場合 (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200mg/dL 以上を示す場合に限る。 (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140mg/dL 以上を目安とする。 (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ヵ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200mg/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160mg/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。 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75g 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、75g 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。な

一般的名称	ナテグリニド		ボグリボース	
販売名	スターシス錠30mg・同錠90mg		ベイスン錠0.2・同錠0.3	
	3. 相互作用 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9で代謝される。 併用注意（併用に注意すること）		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。 3. 相互作用 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	薬剤名等
	インスリン製剤 ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等 α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース等 インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン塩酸塩 ^{注)}	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。	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
	アルドース還元酵素阻害剤 エパルレスタット		in vitro 試験結果から、エパルレスタットとの併用により、本剤の血漿中濃度が最大で1.5倍に上昇する可能性が報告されている。	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
	ピラゾロン系消炎剤 フェニルブタゾン等		血中蛋白との結合抑制、腎排泄抑制、肝代謝抑制による。	
	サリチル酸製剤 アスピリン等		血中蛋白との結合抑制、サリチル酸製剤の血糖降下作用による。	
	フィブラート系薬剤		血中蛋白との結合抑制、肝	

一般的名称	ナテグリニド		ボグリボース
販売名	スターシス錠30mg・同錠90mg		ベイスン錠0.2・同錠0.3
	クロフィブラート ベザフィブラート 等		代謝抑制、腎排泄抑制による。
	ミコナゾール・フルコナゾール・ホスフルコナゾール		血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制による。
	プロベネシド		腎排泄抑制による。
	クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		肝代謝抑制による。
	サルファ剤 スルファメトキサゾール 等		血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制による。
	クロラムフェニコール		肝代謝抑制による。
	β -遮断剤 プロプラノロール 等 モノアミン酸化酵素阻害剤		肝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 メスタロン 等		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。
	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。
	アドレナリン	経口血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖値が上昇して	末梢でのグルコースの取り込み抑制及び肝での糖新生の促進により、血糖値を

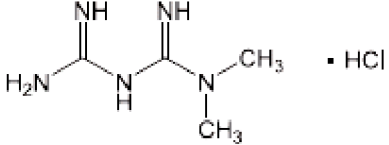
一般的名称	ナテグリニド		ボグリボース
販売名	スターシス錠30mg・同錠90mg		ベイスン錠0.2・同錠0.3
		コントロール不良になることがある。食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。併用時は血糖値コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じ投与量を調節する。	上昇させる。 肝での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下による。 肝でのブドウ糖の同化抑制による。 機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられる。 糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常による。 機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。 インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離による。 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。 インスリン分泌を直接抑制する。
	副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾン等		
	ニコチン酸		
	卵胞ホルモン エチニル エストラジオール等		
	イソニアジド		
	ピラジナミド		
	フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等		
	利尿剤 チアジド系 クロルタリドン エタクリン酸等		
	フェニトイン		
	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。
	グアネチジン硫酸塩		投与初期で交感神経終末ノルアドレナリン遊離のため、β刺激作用の糖新生、グリコーゲン

一般的名称	ナテグリニド			ボグリボース
販売名	スターシス錠30mg・同錠90mg			ベイスン錠0.2・同錠0.3
			分解促進で高血糖になるが、以降カテコールアミン枯渇のため低血糖となる。	
注)「重要な基本的注意」の項参照				
4. 副作用				
承認時までに実施された臨床試験の総症例883例中157例（17.8％）に、市販後の使用成績調査では4,142例中290例（7.0％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。 （再審査結果通知：2009年3月） 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。				
(1)重大な副作用				
1) 低血糖（0.1～5％未満）：低血糖及び低血糖症状（空腹感、冷汗、めまい、ふらつき、動悸、脱力感、気分不良、ふるえ、意識消失等）があらわれることがある。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はブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。				
2) 肝機能障害、黄疸（各0.1％未満）：重篤な肝機能障害、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。				
3) 心筋梗塞（頻度不明）：外国において本剤投与例に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。				
4) 突然死（頻度不明）：外国において本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。				
(2)その他の副作用				
	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明	
代謝	乳酸上昇、ビルビン酸上昇、尿酸上昇、血清カリウム上昇			
消化器	嘔気、放屁増加、腹部膨満感、胃	嘔吐、軟便	舌炎、口内炎、口	
4. 副作用				
糖尿病の食後過血糖の改善の場合 承認時までの試験では1日0.6mg又は0.9mg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。				
耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合 承認時までの試験では1日0.6mg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。 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。				
(1)重大な副作用				
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。				
2) 腹部膨満、鼓腸、放屁増加等があらわれ、腸内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。				
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。				
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。				
(2)その他の副作用				

一般的名称	ナテグリニド				ボグリボース				
販売名	スターシス錠30mg・同錠90mg				ベイスン錠0.2・同錠0.3				
		もたれ感、 腹痛、便秘、下痢		渴		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度 不明
	過 敏 症 ^{注)}	発疹、そう 痒感	蕁麻疹、 多形紅斑		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	
	肝臓	肝機能異常 (γ -GTP 上昇、LDH 上昇、AST (GOT) 上 昇、ALT (GPT) 上 昇等)			過敏 症 ^{注2)}			発疹、瘙 痒、光線過 敏症	
	腎臓	腎機能障害			肝臓		AST(GOT)、 ALT(GPT)、 LDH、 γ - GTP、AL-P の上昇		
	血液	貧血、白血 球減少、血 小板減少			精神 神経 系		めまい	頭痛、ふら つき、眠気	
	そ の 他	頭痛、動 悸、めま い、倦怠 感、体重増 加、浮腫 (顔面、下 肢等)	胸部圧迫 感、味覚 異常、眠 気、頻 尿、ほて り、熱 感	勃起障 害、筋 痙攣、 かすみ 目	血液		貧血	血小板減少	顆粒球 減少
	注) 発現した場合には、投与を中止すること。				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		
					注2) このような場合には投与を中止すること。				
	5. 高齢者への投与 低用量（例えば1回量60mg）から投与を開始するとともに、血糖値に留意するなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。 〔一般に高齢者では生理機能が低下している。〕				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、低用量（例えば1回量0.1mg）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。				
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦等：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。〔本剤は動物実験で胎盤通過（ラット）、また、催奇形性作用（ウサギ）が認められている。〕 (2)授乳婦：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）で母乳へ移行することが報告されている。〕				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まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (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				

一般的名称	ナテグリニド	ボグリボース
販売名	スターシス錠30mg・同錠90mg	ベイスン錠0.2・同錠0.3
	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。（使用経験がない。） 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。〕	汁産生の抑制によって考えられる出生児の体重の増加抑制が認められている。〕 7. 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 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。〕
添付文書 作成年月	2011年7月改訂（第17版）	2012年1月改訂（第13版）

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (続)

一般的名称	メトホルミン塩酸塩
販売名	メトグルコ錠250mg
会社名	大日本住友製薬株式会社
承認年月日	2010年1月20日 (メルビン錠:1961年1月31日)
再審査年月日	—
再評価年月日	(メルビン錠:1978年3月24日,1993年3月4日)
規制区分	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式	
剤型・含量	1錠中にメトホルミン塩酸塩として250mg を含有するフィルムコート錠
効能・効果	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
効能・効果に関連する使用上の注意	—
用法・用量	通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500mg より開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750～1,500mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,250mg までとする。
用法・用量に関連する使用上の注意	—
警告	重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。〔「禁忌」の項参照〕 腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照〕
禁忌	(次の患者には投与しないこと) (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。〕 1) 乳酸アシドーシスの既往 2) 中等度以上の腎機能障害〔腎臓における本剤の排泄が減少する。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕 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。〕

一般的名称	メトホルミン塩酸塩
販売名	メトグルコ錠250mg
	4) 重度の肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〔重要な基本的注意〕の項参照〕 5) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、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。〕 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。〕 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 (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である。〕 (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。〕 (4)栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体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
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） 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)軽度の腎機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〔重要な基本的注意〕の項参照〕 (4)軽度～中等度の肝機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〔重要な基本的注意〕の項参照〕 (5)感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕 (6)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (7)「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。〕 (8)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〕 2. 重要な基本的注意 (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。 1) 過度のアルコール摂取を避けること。〔「禁忌」の項参照〕 2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等に

一般的名称	メトホルミン塩酸塩
販売名	メトグルコ錠250mg
	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〕 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〕 (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〕 (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。 (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以下の点に注意すること。〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕 1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。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。〔国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値男性1.3mg/dL、女性1.2mg/dL 以上であった（「臨床成績」の項参照）。〕 2) 本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。 (5) 肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるため、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。〔「臨床成績」の項参照〕 (6) 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。 (7) 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。 (8) 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。 (9) 投与する場合には、少量より開始し、血糖値、尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速や

一般的名称	メトホルミン塩酸塩		
販売名	メトグルコ錠250mg		
	かに他の治療法への切り替えを行うこと。 (10)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。		
	3. 相互作用 本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。〔「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
	(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・中止するなど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	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	併用による血糖降下作用の増強。	

一般的名称	メトホルミン塩酸塩		
販売名	メトグルコ錠250mg		
	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	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。	
	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リン枯渇により血糖が下降すると考えられている。
	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。
	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。
	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。
(3)血糖降下作用を減弱する薬剤			
	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

一般的名称	メトホルミン塩酸塩		
販売名	メトグルコ錠250mg		
			る肝での糖新生促進等が考えられている。
	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。
	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。
	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。
	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。
	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。
	(4)		
	有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤	併用により本剤又は相手薬剤の血中濃度が上昇し、作用	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

一般的名称	メトホルミン塩酸塩		
販売名	メトグルコ錠250mg		
	シメチジン	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。	相手薬剤の血中濃度上昇が考えられている。
4. 副作用 本剤の承認時までの臨床試験において、640例中409例（63.9％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢（40.9％）、悪心（15.2％）、食欲不振（12.3％）、腹痛（10.5％）等であった。（承認時） メトホルミン塩酸塩錠（承認用量500～750mg/日）の使用成績調査（調査期間：2002年1月～2004年3月）において、1175例中118例（10.0％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、下痢18件（1.5％）、嘔気13件（1.1％）等であった。 (1) 重大な副作用^{注1)} 1) 乳酸アシドーシス（頻度不明） 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。 2) 低血糖（1～5％未満） 低血糖症状があらわれることがあるので、患者の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。 3) 肝機能障害、黄疸（頻度不明） AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、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。 4) 横紋筋融解症（頻度不明）			

一般的名称	メトホルミン塩酸塩			
販売名	メトグルコ錠250mg			
	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。 (2)その他の副作用^{注1)} 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。			
	5 % 以上	1～5 % 未満	1%未満	頻度 不明
消化器 ^{注2)}	下痢（15.5 %）、悪心	食欲不振、消化不良、嘔吐、腹痛	腹部膨満感、便秘、胃炎、胃腸障害、放屁増加	
血液			貧血、白血球増加、好酸球増加、白血球減少、血小板減少	
過敏症 ^{注3)}			発疹、そう痒	
肝臓		肝機能異常		
腎臓			BUN 上昇、クレアチニン上昇	
代謝異常		乳酸上昇	CK（CPK）上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加	ケトシス
その他			味覚異常、頭重、頭痛、浮腫、全身倦怠	筋肉痛 ^{注2)}

一般的名称	メトホルミン塩酸塩				
販売名	メトグルコ錠250mg				
				感 ^{注2)} 、眠 気、め まい・ふ ら つ き、動 悸、発 汗、脱 力感、 空 腹 感、ビ タ ミ ン B ₁₂ 減 少 ^{注4)}	
注1) 頻度は本剤の承認までの臨床試験及びメトホルミン塩酸塩錠の使用成績調査の集計結果による。 注2) 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。 注3) 発現した場合は投与を中止すること。 注4) 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。 5. 高齢者への投与 高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。 (1)本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。〔本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される（「薬物動態」の項参照）。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。〕 (2)腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多く報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。〔国内における本剤の承認時までの臨床試験において、75歳以上の高齢者への1日1,500mg を超える用量の使用経験は限られている。〕 (3)血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR 等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。 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投与しないこと。〔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					

一般的名称	メトホルミン塩酸塩
販売名	メトグルコ錠250mg
	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。] (2)授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。 〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。〕 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。 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。 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。〕 10. その他の注意 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、低血糖が起こりやすいとの報告がある。
添付文書 作成年月	2012年7月改訂（第4版）

**デベルザ錠20mg/アプルウェイ錠20mg
（トホグリフロジン水和物）
[2型糖尿病]**

第1部 （モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を
参照すること。

興和株式会社/サノフィ株式会社

目次

	頁
1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 効能・効果，用法・用量の設定の根拠	3
1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由	3
1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由	6
1.8.2 使用上の注意の設定の根拠	9
1.8.3 添付文書（案）	18

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果，用法・用量の設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1.1 効能・効果（案）

2型糖尿病

1.8.1.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

トホグリフロジン水和物（以下，本剤）はナトリウム・グルコース共輸送体-2（以下，SGLT2）に高い選択性を有する阻害剤である。本剤は，腎糸球体で濾過されるグルコースの再吸収を担うトランスポーターである SGLT2を選択的に阻害し，尿中へのグルコース排泄を促進することにより血糖及び体重を低下させる，薬理学的作用機序の異なる既存の各種経口血糖降下薬と併用可能な新しい作用機序の経口2型糖尿病治療薬である。「糖尿病治療ガイド2012-2013」（日本糖尿病学会編，文光堂，2012年）においては，2型糖尿病の治療目標は血糖に加えて体重，血圧，血清脂質の良好なコントロール状態を維持することとされている。本剤は，血糖と体重を低下させることにより，統合的に治療に貢献する薬剤であると考えられる。

2010年に「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成22年7月9日付，薬食審査発0709第1号）が発出され，対象患者，試験デザイン，評価方法，試験の進め方等の標準的な評価方法が示された。本剤の国内第Ⅱ／Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験はこのガイドラインに従って実施し，以下に示す臨床試験の成績より2型糖尿病に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから，「2型糖尿病」を効能・効果として設定した。

1.8.1.1.2.1 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（CSG003JP）

食事療法・運動療法にもかかわらず血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に，プラセボを対照として本剤を投与したときの有効性及び安全性を検証することを目的とし，プラセボ又は本剤10，20，40 mg を1日1回朝食前に24週間投与した。

主要評価項目であるベースラインから24週時の HbA1c（JDS）変化量でプラセボに対する優越性が検証され，本剤単独療法の有効性が証明された。プラセボ群との群間差（最小二乗平均）は40 mg 群 -0.842%，20 mg 群 -0.990%及び10 mg 群 -0.769%でいずれも統計学的に有意な減少を示した。投与24週時の空腹時血糖の変化量（最小二乗平均）は，プラセボ群 -8.561 mg/dL，10 mg 群 -31.868 mg/dL，20 mg 群 -35.899 mg/dL 及び40 mg 群 -32.327 mg/dL と，本剤投与群で明らかな減少が認められた。

また，投与24週時の体重変化量（最小二乗平均）は，プラセボ群 -0.356 kg，10 mg 群 -2.230 kg，20 mg 群 -2.851 kg 及び40 mg 群 -2.971 kg であり，本剤投与群で明らかな体重減少が認められた。更に，収縮期血圧変化量及び拡張期血圧変化量（平均値 ± 標準偏差）は，プラセボ群 -3.2 ± 13.1及び-1.4 ± 9.8 mmHg，10 mg 群 -6.8 ± 13.1及び-5.6 ± 9.8 mmHg，20 mg 群 -7.6 ± 11.4及び-4.1 ± 8.4 mmHg，40 mg 群 -9.4 ± 11.1及び-4.1 ± 8.3 mmHg であった。LDL コレステロールの変化量及び HDL コレステロールの変化量は，プラセボ群 -4.3 ± 21.6及び-0.2 ± 7.3 mg/dL，10 mg 群 -2.7 ± 19.8及び3.3 ± 7.5 mg/dL，20 mg 群 -2.2 ± 24.0及び3.9 ± 11.0 mg/dL，40 mg 群 4.5 ± 21.9及び4.5 ± 8.6 mg/dL であった。

有害事象の発現率はプラセボ群 44.6%（25/56例），10 mg 群 60.3%（35/58例），20 mg 群 53.4%（31/58例），40 mg 群 53.4%（31/58例）で，本剤群の発現率はプラセボ群に比べて高かったが，本剤群間で大きな違いはなかった。いずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象は，鼻咽頭炎（プラセボ群，10 mg 群，20 mg 群，40 mg 群：21.4%，15.5%，10.3%，10.3%，以下同様），血中ケトン体増加（1.8%，3.4%，12.1%，13.8%），頻尿（1.8%，5.2%，6.9%，

10.3%），背部痛（5.4%，5.2%，3.4%，1.7%），上気道感染（1.8%，0.0%，5.2%，3.4%），尿中 β 2ミクログロブリン増加（1.8%，5.2%，0.0%，0.0%），尿中ケトン体陽性（0.0%，1.7%，5.2%，0.0%），頭痛（0.0%，5.2%，0.0%，1.7%）であった。低血糖に関連する有害事象は10 mg 群及び40 mg 群に各1例のみであった。副作用の発現率はプラセボ群 7.1%（4/56例），10 mg 群 27.6%（16/58例），20 mg 群 25.9%（15/58例），40 mg 群 27.6%（16/58例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現率はプラセボ群 3.6%（2/56例），10 mg 群 3.4%（2/58例），20 mg 群 0.0%（0/58例），40 mg 群 5.2%（3/58例）であった。この内，重篤な副作用は40 mg 群にのみ1.7%（1/58例）認められ，その事象は心筋虚血であった。いずれの投与群においても臨床上重大な問題となる有害事象，臨床検査値異常等は認められず，心電図異常においてもプラセボと同程度であった。

1.8.1.1.2.2 国内第Ⅲ相単独療法長期投与試験（CSG004JP）

食事療法・運動療法にもかかわらず血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に，本剤を長期間投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的とし，併せて朝食前投与と朝食後投与の影響について探索的に評価を行うために，本剤20又は40 mg を1日1回朝食前又は朝食後に52週間投与した。

12，24及び52週時の HbA1c（JDS）変化量は，20 mg 群及び40 mg 群のいずれにおいても95%信頼区間の上限が0を下回っており，ベースラインに比べて明らかな減少が認められた。24週時及び52週時の空腹時血糖変化量（平均値 $\pm$ 標準偏差）は，20 mg 群でそれぞれ -32.0 ± 36.3 及び -23.1 ± 26.8 mg/dL，40 mg 群でそれぞれ -32.8 ± 25.3 及び -26.6 ± 27.0 mg/dL であり，本剤の24週時の効果は52週時まで持続していた。

また，24週時及び52週時の体重変化量（平均値 $\pm$ 標準偏差）は，20 mg 群でそれぞれ -2.72 ± 1.44 及び -3.06 ± 2.15 kg，40 mg 群でそれぞれ -3.17 ± 2.40 及び -3.44 ± 2.60 kg であり，体重減少が持続した。更に，24週時，52週時の収縮期血圧変化量及び拡張期血圧変化量は，20 mg 群で -8.7 ± 13.8 及び -5.8 ± 9.0 ， -6.0 ± 15.2 及び -3.9 ± 8.3 mmHg，40 mg 群で -7.4 ± 15.3 及び -4.3 ± 9.0 ， -3.3 ± 15.3 及び -1.0 ± 10.4 mmHg であった。24週時及び52週時の LDL コレステロールの変化量，HDL コレステロールの変化量は，20 mg 群で -8.9 ± 24.6 及び -8.7 ± 27.7 ， 1.2 ± 8.2 及び 4.6 ± 12.1 mg/dL，40 mg 群で -2.2 ± 21.3 及び 1.2 ± 22.9 ， 3.5 ± 7.4 及び 6.4 ± 10.1 mg/dL であった。

有害事象の発現率は20 mg 群 76.6%（49/64例），40 mg 群 86.6%（110/127例）であった。いずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象は，鼻咽頭炎（20 mg 群，40 mg 群：25.0%，33.1%，以下同様），血中ケトン体増加（6.3%，20.5%），頻尿（12.5%，14.2%），上気道感染（12.5%，5.5%），口渇（10.9%，12.6%），低血糖症（6.3%，3.9%）であった。副作用の発現率は20 mg 群及び40 mg 群でそれぞれ39.1%（25/64例）及び51.2%（65/127例）であった。死亡に至った有害事象は，40 mg 群で0.8%（1/127例）認められ，その事象は自殺既遂であり，治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は20 mg 群及び40 mg 群でそれぞれ9.4%（6/64例）及び3.9%（5/127例）であった。重篤な副作用は40 mg 群にのみ0.8%（1/127例）認められ，その事象は緑内障性毛様体炎発症であった。いずれの群においても臨床上重大な問題となる有害事象，臨床検査値異常，心電図異常等は認められなかった。

朝食前投与と朝食後投与で，安全性及び有効性において明らかな違いはなかった。

1.8.1.1.2.3 国内第Ⅲ相併用療法長期投与試験（CSG005JP）

食事療法・運動療法に加えて，経口血糖降下薬1剤の治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に，本剤と経口血糖降下薬の2剤を長期間併用投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした。併用する経口血糖降下薬は，スルホニルウレア剤（以下，SU），グリニド剤（以下，グリニド），ビグアナイド剤（以下，BG），チアゾリジン誘導体（以下，TZD）， α -グルコシダーゼ阻害剤（以下， α -GI）及び DPP-4阻害剤（以下，

DPP-4I）とし、本剤20又は40 mg を1日1回朝に52週間投与した。

20 mg 群及び40 mg 群のいずれにおいても12、24及び52週時の HbA1c（JDS）変化量の95%信頼区間の上限が0を下回っており、ベースラインに比べて明らかな減少が認められ、24週時の効果は52週時まで持続していた。被併用薬ごとの24週時及び52週時の HbA1c（JDS）変化量平均値は、20 mg 群でそれぞれ-0.89～-0.62%及び-0.84～-0.70%、40 mg 群でそれぞれ-1.10～-0.79%及び-1.11～-0.80%であった。全被併用薬での24週時及び52週時の空腹時血糖変化量（平均値 ± 標準偏差）は、20 mg 群でそれぞれ-35.0 ± 30.2及び-31.2 ± 27.4 mg/dL、40 mg 群でそれぞれ-36.9 ± 29.7及び-33.6 ± 28.1 mg/dL であった。いずれの群においても空腹時血糖の減少が認められ、効果は52週時まで持続していた。

また、全被併用薬での体重変化量は、いずれの群も4週時から減少が認められ、52週時まで持続していた。24週時及び52週時の体重変化量（平均値 ± 標準偏差）は、20 mg 群で-2.74 ± 1.98及び-2.51 ± 2.47 kg、40 mg 群で-3.02 ± 2.22及び-2.98 ± 2.63 kg であった。更に、24週時、52週時の収縮期血圧変化量及び拡張期血圧変化量は、20 mg 群で-7.6 ± 12.5及び-3.2 ± 9.4、-3.1 ± 14.2及び-2.1 ± 10.2 mmHg、40 mg 群で-8.0 ± 13.2及び-3.7 ± 9.0、-5.2 ± 12.5及び-2.2 ± 9.2 mmHg であった。24週時及び52週時の LDL コレステロールの変化量、HDL コレステロールの変化量は、20 mg 群で-3.0 ± 23.8及び-1.6 ± 25.9、2.0 ± 8.9及び4.0 ± 9.0 mg/dL、40 mg 群で-1.7 ± 19.0及び1.2 ± 21.2、3.4 ± 8.7及び6.5 ± 9.8 mg/dL であった。

有害事象の発現率は20 mg 群 86.3%（151/175例）、40 mg 群 84.7%（354/418例）であった。いずれかの投与群で発現率が5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎（20 mg 群、40 mg 群：36.6%、34.7%、以下同様）、血中ケトン体増加（13.1%、11.2%）、口渇（8.0%、10.0%）、上気道感染（7.4%、7.4%）、頻尿（6.3%、6.7%）、便秘（3.4%、5.7%）であった。副作用の発現率は、20 mg 群で40.6%（71/175例）、40 mg 群で42.6%（178/418例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現率は、20 mg 群で8.6%（15/175例）、40 mg 群で6.7%（28/418例）であった。被併用薬別の重篤な有害事象の発現率は、20 mg 群では SU 併用で5.9%（2/34例）、グリニド併用で0.0%（0/8例）、BG 併用で12.1%（4/33例）、TZD 併用で6.1%（2/33例）、α-GI 併用で12.5%（4/32例）、DPP-4I 併用で8.6%（3/35例）であり、40 mg 群では SU 併用で7.5%（10/134例）、グリニド併用で7.1%（1/14例）、BG 併用で7.4%（5/68例）、TZD 併用で8.8%（6/68例）、α-GI 併用で4.5%（3/66例）、DPP-4I 併用で4.4%（3/68例）であった。重篤な副作用は、20 mg 群で1.7%（3/175例）、40 mg 群で1.4%（6/418例）で認められた。いずれの用量、いずれの被併用薬においても臨床上重大な問題となる有害事象、臨床検査値異常、心電図異常等は認められなかった。

1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.2.1 用法・用量（案）

通常、成人にはトホグリフロジンとして20 mg を1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。

1.8.1.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

本剤の2型糖尿病患者における有効性及び安全性を検討した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CSG003JP）、第Ⅲ相単独長期試験（CSG004JP）及び第Ⅲ相併用長期試験（CSG005JP）において、本剤は1日1回20 mg 以上の朝投与において、HbA1c、血糖、体重、血圧等を指標とした有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用法・用量を「20 mg 1日1回朝食前又は朝食後に経口投与」と設定した。

1.8.1.2.3 用法の設定根拠

第Ⅰ相単回投与試験（CSG001JP）の成績から、薬力学的作用である尿糖排泄作用は、10 mg 以上のすべての用量で投与24時間後においても認められたことから、1日1回投与の可能性が示唆された。その仮説に立って1日1回朝投与で実施した、国内2型糖尿病患者を対象とした4試験（CSG003JP、CSG004JP、CSG005JP 及び CSG006JP）で設定した用量のいずれにおいても有効性が認められ、安全性に問題がなかった。以上から1日1回朝投与が妥当と判断した。

食事の影響を検討した健康成人を対象とした2試験〔CSG001JP 及び食事の影響試験（CSG010JP）〕の成績から、食事は、トホグリフロジンの $C_{\max}$ を低下させ、 $T_{\max}$ を遅延するが、AUC 及び薬力学的作用にはほとんど影響しないことが示された。また、CSG004JP の成績から朝食前投与例と朝食後投与例とで、血漿中トホグリフロジントラフ濃度、HbA1c、空腹時血糖及び体重のベースラインからの変化量は同様であり、有害事象の発現率、有害事象別の発現状況、副作用の発現率、重篤な有害事象の発現率に大きな違いは認められなかった。これらの結果から、本剤は朝食前又は朝食後のいずれでも投与が可能と判断した。

1.8.1.2.4 用量の設定根拠

1.8.1.2.4.1 薬力学的観点

日本人健康成人に単回投与24時間後までの累積尿糖排泄量の平均値（標準偏差）は10 mg で45.2 (9.1) g、20 mg で56.8 (5.4) g 及び40 mg で59.1 (10.9) g であり、10 mg は20 mg 及び40 mg に比べて少なかった。

また、尿糖排泄速度は、投与12時間後までは10 mg、20 mg 及び40 mg で顕著な差は認められなかったが、12時間後以降は10 mg が20 mg 及び40 mg に比べて減少した。

更に、1日累積尿糖排泄量は、血漿中トホグリフロジントラフ濃度が10 ng/mL を超えれば頭打ちになると考えられた。CSG003JP での24週時血漿中トホグリフロジントラフ濃度の平均値は、10 mg 群、20 mg 群及び40 mg 群でそれぞれ7.83、13.0及び34.6 ng/mL であり、20 mg 以上の群で10 ng/mL を超えていた。

1.8.1.2.4.2 有効性の観点

(1) 単独療法（24週）（CSG003JP）

CSG003JP の主要評価項目であるベースラインから24週時の HbA1c 変化量において、10 mg 群、20 mg 群及び40 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、有効性が証明された。

用量間では、ベースラインからの変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、10 mg 群 -0.797% (-0.960～-0.634%)、20 mg 群 -1.017% (-1.178～-0.856%) 及び40 mg 群 -0.870%

(-1.031~-0.709%)と20 mg 群が最も高い効果を示した。また、24週時に HbA1c (JDS) が6.5%未満に達した被験者の割合(例数, 95%信頼区間)は10 mg 群1.8% (1/57例, 0.0~9.4%)であり, 20 mg 群12.1% (7/58例, 5.0~23.3%)及び40 mg 群13.8% (8/58例, 6.1~25.4%)に比べて低かった。更に、24週時に HbA1c (JDS) がベースラインと比べて1.0%を超えて減少した被験者の割合は10 mg 群は28.1% (16/57例)であり, 20 mg 群43.1% (25/58例)及び40 mg 群37.9% (22/58例)に比べて低かった。

空腹時血糖及び体重のベースラインからの変化量においても10 mg 群, 20 mg 群及び40 mg 群はプラセボ群と比較して明らかな減少が認められた。用量間では、ベースラインからの変化量の最小二乗平均(95%信頼区間)は10 mg 群-31.868 mg/dL (-36.514~-27.222 mg/dL), 20 mg 群-35.899 mg/dL (-40.504~-31.294 mg/dL)及び40 mg 群-32.327 mg/dL (-36.933~-27.722 mg/dL)と20 mg 群が最も高い効果を示した。また、体重のベースラインからの変化量の最小二乗平均(95%信頼区間)は、10 mg 群-2.230 kg (-2.704~-1.756 kg), 20 mg 群-2.851 kg (-3.320~-2.382 kg)及び40 mg 群-2.971 kg (-3.440~-2.502 kg)と40 mg 群が最も高い効果を示した。

血圧, HOMA-IR, Matsuda Index 及び HOMA- β は、用量間では大きな違いはなかった。

(2) 単独療法長期 (CSG004JP)

単独で52週間投与した CSG004JP においても20 mg 群と40 mg 群でいずれも, HbA1c, 空腹時血糖及び体重のベースラインからの明らかな減少が認められ, 52週時まで持続し, これらの項目の変化量は20 mg 群と40 mg 群とで大きな違いはなかった。両群間では, HbA1c (JDS) が6.5%未満に達した被験者の割合も含めてほぼ変わらなかった。

血圧, HOMA-IR, Matsuda Index 及び HOMA- β は、用量間では大きな違いはなかった。

(3) 併用療法 (CSG005JP)

CSG005JP における既存の経口血糖降下薬 (SU, グリニド, BG, TZD, α -GI, DPP-4I) と20 mg 及び40 mg との併用療法で, HbA1c, 空腹時血糖及び体重のベースラインからの明らかな減少が認められ, 52週時まで持続し, これらの項目の変化量は20 mg 群と40 mg 群とで大きな違いはなかった。被併用薬別でも, これらの項目のベースラインからの明らかな減少が認められ, 変化量は20 mg 群と40 mg 群とで大きな違いはなかった。

血圧, HOMA-IR, Matsuda Index 及び HOMA- β は、用量間では大きな違いはなかった。

(4) 有効性評価における用量のまとめ

以上から本剤1日1回経口投与においては, 20 mg 以上の用量で HbA1c, 空腹時血糖及び体重に対し最大の効果を発揮し, 20 mg と40 mg の効果は同程度であるため, 有効性の観点からは, 1日1回20 mg を臨床推奨用量と判断した。

1.8.1.2.4.3 安全性の観点

(1) 単独療法 (24週) (CSG003JP)

有害事象, 副作用のいずれにおいてもその発現率は本剤群がプラセボ群に比べて高かったものの, 10 mg 群, 20 mg 群及び40 mg 群で大きな違いはなかった。用量の増加に伴って発現率が高くなった有害事象及び副作用は, 血中ケトン体増加及び頻尿であったが, いずれも重症度は軽度であり, 治療を要することなく, 追跡調査は不要と判断された1例を除き, 回復又は軽快に至った。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

重症度が高度の有害事象, 重篤な有害事象, 投与中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群, 10 mg 群, 20 mg 群及び40 mg 群で大きな違いはなかった。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

以上から、10 mg、20 mg 及び40 mg は、安全性において大きな違いはないと考えられた。

(2) 単独療法（併合）（CSG003JP, CSG004JP）

プラセボ群と10 mg 群は CSG003JP のみの成績であることから、20 mg 群及び40 mg 群の結果のみ、以下に記載する。

有害事象、副作用の発現率は20 mg 群と40 mg 群で大きな違いはなかった。

死亡に至った有害事象は CSG004JP の40 mg 群に自殺既遂が1例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重症度が高度の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は20 mg 群及び40 mg 群で大きな違いはなかった。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は40 mg 群の白内障2例のみであり、治験薬との因果関係はいずれも否定された。

以上から、20 mg 及び40 mg は、長期投与時の安全性において大きな違いはないと考えられた。

(3) 併用療法（CSG005JP）

有害事象、副作用のいずれにおいてもその発現率は20 mg 群と40 mg 群で大きな違いはなかった。血中ケトン体増加及び頻尿の発現率も20 mg 群と40 mg 群で大きな違いはなかった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

重症度が高度の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現率は20 mg 群及び40 mg 群で大きな違いはなかった。

いずれかの投与群で2例以上に認められた重篤な有害事象は狭心症が40 mg 群に3例、冠動脈狭窄が40 mg 群に2例、結腸ポリープが20 mg 群に1例及び40 mg 群に2例であり、この内因果関係が否定されなかったのは40 mg 群の結腸ポリープ1例であった。

以上から、20 mg 及び40 mg は、安全性において大きな違いはないと考えられた。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【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.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，過敏症を起こす可能性が高いため設定した。 2.輸液及び/又はインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須であり，本剤の投与は適さないため設定した。 3.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設定した。
＜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をしないこと。 (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（6）」，「薬物動態」及び「臨床成績」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（6）」，「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）	(1) 1型糖尿病の患者は適応外であることから設定した。 (2) 本剤は腎糸球体で濾過されたグルコースの再吸収を阻害し，尿中への排泄を促進することにより効果を発現するため，重度の腎機能障害のある患者又は透析を要する程度の末期腎不全患者では，本剤の効果が期待できないと考えられるため設定した。 (3) 国内の臨床試験において，中等度腎機能障害患者（$30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$）の HbA1c の減少幅は，腎機能正常患者に比べて小さかったことから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖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) 他の糖尿病用薬（特に，スルホニルウレア剤又はインスリン製剤）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意」，「相互作用」，「副作用」及び「臨床成績」の項参照）〕 (3) 尿路感染，性器感染のある患者〔症状を悪化させるおそれがあるので，本剤投与開始前に適切な処置を行うこと。〕 (4) 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）〕	(1) 糖尿病治療において，これらの患者又は状態は低血糖を起こすおそれがあることから，一般的な注意事項として設定した。 (2) 本剤はインスリン作用を介さない作用機序のため，過度に血糖を低下させる可能性が低く，本剤が直接低血糖を引き起こすリスクは低いと考えられるが，他の糖尿病用薬と併用した場合，低血糖が発現する可能性があることから設定した。事実，国内で実施した単独療法併合（CSG003JP，CSG004JP）での低血糖発現割合が3.3%であったのに対し，他の経口糖尿病用薬との併用試験（CSG005JP）において，SU併用患者では単独療法よりも高い頻度（14.7%）で低血糖が報告された。 なお，インスリン製剤については試験成績がないが，その作用機序からSU併用時と同様に低血糖発現のおそれがあることから，本項にて注意喚起することとした。 (3) 本剤の投与により，尿路・性器感染症の副作用が報告されており，これらの症状がある患者は症状を悪化させるおそれがあることから設定した。 (4) 重度の肝機能障害のある患者への使用経験がないことから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照） (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。 (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上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (4) 本剤投与中は、血糖値等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切な治療法への変更を考慮すること。	(1) 本剤はインスリン作用を介さない作用機序のため、過度に血糖を低下させる可能性が低く、本剤が直接低血糖を引き起こすリスクは低いと考えられるが、他の糖尿病用薬と併用した場合、低血糖の発現リスクが増加する可能性があることから設定した。事実、国内で実施した単独療法併合（CSG003JP, CSG004JP）での低血糖発現割合が3.3%であったのに対し、他の経口糖尿病用薬との併用試験（CSG005JP）において、SU併用患者では単独療法よりも高い頻度（14.7%）で低血糖が報告された。 なお、インスリン製剤については試験成績がないが、その作用機序からSU併用時と同様に低血糖の発現に特に注意が必要であることから設定した。 (2) 本剤の予定効能・効果が「2型糖尿病」であることから、糖尿病治療における一般的な注意事項として設定した。 (3) 糖尿病治療における一般的な注意事項として設定した。 (4) 糖尿病治療における一般的な注意事項として設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合がありますが、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。	(5) 糖尿病治療における一般的な注意事項として設定した。
(6) 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。	(6) 本剤の薬理学的標的臓器が腎臓（尿細管上皮）であり、国内の臨床試験において、一部の腎機能パラメータに変動がみられたため、本剤が腎機能に影響を及ぼす可能性も考えられることから設定した。
(7) 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。	(7) 本剤の投与により、尿路・性器感染症の副作用が報告されていることから設定した。国内の臨床試験において、腎盂腎炎の発現は認められていないが、一般的に糖尿病患者では感染を伴いやすく、重篤な感染症を起こす可能性も考えられることから本項にて注意喚起することとした。
(8) 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（高齢者や利尿剤併用患者等）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。（「相互作用」及び「高齢者への投与」の項参照）	(8) 本剤はその作用機序より尿量が増加し、体液量の減少が認められることがあるため、水分補給が適切に行われない場合は、体液量減少に関連する事象（脱水・血圧低下等）が発現する可能性が考えられることから設定した。特に、高齢者のような脱水への感受性が低下している患者、利尿効果を有する薬剤を併用している患者では注意を要するため、本項にて注意喚起することとした。
(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。	(9) 本剤投与により認められた尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加は、インスリン作用不足によるケトン体増加と共通の臨床所見であり、鑑別する必要があると考えられたため設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(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。	(10) 相対的なインスリン欠乏状態の患者では、本剤によるケトン体増加により糖尿病性ケトアシドーシスが発現する可能性も否定できないことから設定した。
(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。	(11) 本剤は腎糸球体で濾過されたグルコースの再吸収を阻害し、尿中への排泄を促進することにより効果を発現することから、排尿困難、腎後性の乏尿、尿閉のような下部尿路疾患を有する患者や、腎前性の乏尿のような腎血流量が減少していると考えられる患者では、症状が悪化したり、腎等へ悪影響を及ぼすおそれがあることから設定した。 また、無尿、腎性の乏尿の患者では、症状を呈している間は本剤の効果が期待できない可能性があることから設定した。
(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。	(12) 臨床試験で本剤投与による体重減少が報告されていること、また、2型糖尿病患者においては食事療法・運動療法による体重の減少も考えられ、モニタリングが重要であることから設定した。
(13) 本剤とインスリン製剤、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。	(13) 本剤の臨床試験では、インスリン製剤、及びGLP-1受容体作動薬との併用試験は実施されていないことから設定した。
(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。	(14) 糖尿病治療における一般的な注意事項として設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠
3. 相互作用 本薬は主として CYP2C18，CYP4A11，CYP4F3B 及びアルコール脱水素酵素等により代謝される。（「薬物動態」の項参照） 併用注意（併用に注意すること）			<i>In vitro</i> の薬物相互作用試験の結果に基づき設定した。 本剤はインスリン作用を介さない作用機序のため、過度に血糖を低下させる可能性が低く、本剤が直接低血糖を引き起こすリスクは低いと考えられるが、これらの薬剤と併用した場合、低血糖が発現する可能性があることから設定した。事実、国内で実施した単独療法併合（CSG003JP，CSG004JP）での低血糖発現割合が3.3%であったのに対し、他の経口糖尿病用薬との併用試験（CSG005JP）において、SU 併用患者では単独療法よりも高い頻度（14.7%）で低血糖が報告された。 なお、「臨床症状・措置方法」に記載のインスリン製剤については試験成績がないが、その作用機序から SU 併用時と同様に低血糖の発現に特に注意が必要であることから設定した。 血糖降下作用を増強する薬剤を本剤と併用することにより、本剤の血糖降下作用が増強され、低血糖症状が発現する可能性があることから設定した。 血糖降下作用を減弱する薬剤を本剤と併用することにより、本剤の血糖降下作用が減弱される可能性があることから設定した。 本剤は尿量を増加させることから、利尿作用を有する薬剤と併用することにより、作用が増強され脱水等の症状が発現する可能性があることから設定した。
薬剤名等 糖尿病用薬 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 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害薬 インスリン製剤 GLP-1 受容体作動薬等	臨床症状・措置方法 糖尿病用薬との併用時には低血糖が起こるおそれがある。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖発現のリスクが増加するおそれがあることから、併用に注意すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）	機序・危険因子 血糖降下作用の増強による。	
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 フィブラート系薬剤等	更に血糖が低下するおそれがある。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。	血糖降下作用の増強による。	
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがある。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。	血糖降下作用の減弱による。	
利尿作用を有する薬剤 ループ利尿剤 チアジド系利尿剤等	利尿作用が増強されるおそれがある。ので、血圧、脈拍数、尿量、血清ナトリウム濃度等を確認し、脱水症状の発現に注意すること。	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、必要に応じ利尿剤の用量を調整するなど注意すること。	

使用上の注意（案）			設定根拠
プロベネシド	併用すると本剤の C _{max} が 1.22 倍， AUC が 2.33 倍に 増加する。（「薬 物動態」の項参 照）	機序不明	本剤単剤療法での安全性は申請用量の2倍の 40mg まで確認しているが，プロベネシドと の併用試験において，2.33倍の曝露量の増加 は40mg での曝露量をやや上回るものと想定 されることから本項にて注意喚起すること とした。
4. 副作用 臨床試験において，1,060 例中 397 例 （37.5%）に副作用が認められた。主な副作用 は血中ケトン体増加 117 例（11.0%），口渇 80 例（7.5%），頻尿 80 例（7.5%）等であった。 〔承認時〕 (1) 重大な副作用 低血糖：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウ レア剤（14.7%））との併用で低血糖（初期 症状：脱力感，高度の空腹感，発汗等）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（3.3%）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させるなど適切な 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）			発現頻度の高いものから，上位3事象を記載 した。 本剤はインスリン作用を介さない作用機序 のため，過度に血糖を低下させる可能性が 低く，本剤が直接低血糖を引き起こすリス クは低いと考えられるが，国内で実施した 単独療法併合（CSG003JP，CSG004JP）での 低血糖発現割合が3.3%であったのに対し， 他の経口糖尿病用薬との併用試験 （CSG005JP）において，SU 併用患者では 単独療法よりも高い頻度（14.7%）で低血糖 が報告されたことから設定した。 なお，インスリン製剤については試験成績 がないが，その作用機序から SU 併用時と同 様に低血糖発現のおそれがあることから， 本項にて注意喚起することとした。

使用上の注意（案）				設定根拠																																				
(2) その他の副作用 以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>発疹</td></tr><tr><td>腎臓</td><td>頻尿</td><td>尿路感染， 尿量増加， 尿中ケトン 体陽性</td><td>尿路結石，夜間 頻尿，尿中 β_2ミ クログロブリン 増加</td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>便秘，空腹</td><td>下痢，腹痛</td></tr><tr><td>精神神 経系</td><td></td><td>めまい</td><td>頭痛</td></tr><tr><td>生殖器</td><td></td><td>性器感染</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>血圧上昇，起立 性低血圧</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>上気道炎</td></tr><tr><td>その他</td><td>血 中 ケ ト ン 体 増 加 ， 口 渇</td><td></td><td>倦怠感，体重減 少，脱水</td></tr></table>					5%以上	1～5%未満	1%未満	過敏症			発疹	腎臓	頻尿	尿路感染， 尿量増加， 尿中ケトン 体陽性	尿路結石，夜間 頻尿，尿中 β_2 ミ クログロブリン 増加	消化器		便秘，空腹	下痢，腹痛	精神神 経系		めまい	頭痛	生殖器		性器感染		循環器			血圧上昇，起立 性低血圧	呼吸器			上気道炎	その他	血 中 ケ ト ン 体 増 加 ， 口 渇		倦怠感，体重減 少，脱水	臨床試験成績に基づき設定した。
	5%以上	1～5%未満	1%未満																																					
過敏症			発疹																																					
腎臓	頻尿	尿路感染， 尿量増加， 尿中ケトン 体陽性	尿路結石，夜間 頻尿，尿中 β_2 ミ クログロブリン 増加																																					
消化器		便秘，空腹	下痢，腹痛																																					
精神神 経系		めまい	頭痛																																					
生殖器		性器感染																																						
循環器			血圧上昇，起立 性低血圧																																					
呼吸器			上気道炎																																					
その他	血 中 ケ ト ン 体 増 加 ， 口 渇		倦怠感，体重減 少，脱水																																					
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。 (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。				(1) 高齢者に投与する場合の一般的な注意として設定した。 (2) 本剤の作用機序から考えられるリスクとして尿量増加及びそれに伴う脱水について、特に高齢者では発現しやすいおそれがあることから、注意喚起を行うこととした。																																				
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していない。類薬の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、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）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕				(1) 国内及び海外において、妊婦及び授乳時の使用を評価するための臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないこと、類薬の動物実験（ラット）の結果から、胎児への影響が報告されていること、また、動物実験（ラット）で胎児への移行が確認されていることから設定した。 (2) 動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されているため設定した。																																				

使用上の注意（案）	設定根拠
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（使用経験がない）。	低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児における使用経験がなく，安全性が確立していないことから設定した。
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，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。	本剤の薬理作用により尿中にグルコースが排泄されるため設定した。
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。〕	日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項，日薬連発第240号（平成8年3月27日付）に基づき設定した。

1.8.3 添付文書（案）

デベルザ錠 20 mg 添付文書（案）及びアプルウェイ錠 20 mg 添付文書（案）を次頁以降に添付する。

なお、添付文書（案）における HbA1c については、「日常臨床及び特定健診・保健指導における HbA1c 国際標準化の基本方針及び HbA1c 表記の運用指針」（日本糖尿病学会 平成24年4月11日修正）に基づき、日本糖尿病学会（JDS）値に換算する前の国際標準（NGSP）値を記載した。本資料中の HbA1c（JDS）は HbA1c（NGSP）が1.0～20.0%の範囲では、換算前の HbA1c（NGSP）と換算後の HbA1c（JDS）の差はいずれも0.3%であったことから、以下の関係が成立した。

$$\text{HbA1c (NGSP) 変化量} = \text{HbA1c (JDS) 変化量}$$

添付文書（案）

日本標準商品分類番号

873969

規制区分：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

貯 法：室温保存

使用期限：外箱等に表示

選択的 SGLT2 阻害剤

ー2 型糖尿病治療剤ー

デベルザ®錠 20mg

DEBERZA®

トホグリフロジン水和物錠

承認番号

薬価収載

販売開始

国際誕生

【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。〕

【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)次に掲げる患者又は状態〔低血糖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)他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）〕
- (3)尿路感染、性器感染のある患者〔症状を悪化させるおそれがあるので、本剤投与開始前に適切な処置を行うこと。〕
- (4)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）〕

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又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）
- (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。
- (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上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4)本剤投与中は、血糖値等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切な治療法への変更を考慮すること。
- (5)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。
- (6)本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。
- (7)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。
- (8)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

【組成・性状】

販売名		デベルザ錠 20 mg
成分 (1錠中)	有効成分・含有量	トホグリフロジン水和物 (トホグリフロジンとして 20 mg)
	添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、硬化油、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、タルク、黄色三二酸化鉄
色・剤形		うすい黄色のフィルムコーティング錠 (円形・割線入り)
識別コード		 122
外形	上面	
	下面	
	側面	
直径		約 6.1 mm
厚さ		約 3.3 mm
重量		約 105 mg

【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をしないこと。
- (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(6)」、「薬物動態」及び「臨床成績」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(6)」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）

【用法・用量】

通常、成人にはトホグリフロジンとして 20 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

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（高齢者や利尿剤併用患者等）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。（「相互作用」及び「高齢者への投与」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、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。
- (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。

3. 相互作用

本薬は主としてCYP2C18、CYP4A11、CYP4F3B 及びアルコール脱水素酵素等により代謝される。（「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 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 インスリン製剤 GLP-1受容体作動薬等	糖尿病用薬との併用時には低血糖が起こるおそれがある。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖発現のリスクが増加することから、併用に注意すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）	血糖降下作用の増強による。
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 フィブラート系薬剤等	更に血糖が低下するおそれがある。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。	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがある。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。	血糖降下作用の減弱による。
利尿作用を有する薬	利尿作用が増強さ	本剤との併用

剤 ループ利尿剤 チアジド系利尿剤等	れるおそれがあるので、血圧、脈拍数、尿量、血清ナトリウム濃度等を確認し、脱水症状の発現に注意すること。	により、利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿剤の用量を調整するなど注意すること。
プロベネシド	併用すると本剤のC _{max} が1.22倍、AUCが2.33倍に増加する。（「薬物動態」の項参照）	機序不明

4. 副作用

臨床試験において、1,060 例中 397 例（37.5%）に副作用が認められた。主な副作用は血中ケトン体増加 117 例（11.0%）、口渇 80 例（7.5%）、頻尿 80 例（7.5%）等であった。〔承認時〕

(1)重大な副作用

低血糖：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤（14.7%））との併用で低血糖（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）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（3.3%）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させ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）

(2)その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満
過敏症			発疹
腎臓	頻尿	尿路感染、尿量増加、尿中ケトン体陽性	尿路結石、夜間頻尿、尿中β ₂ ミクログロブリン増加
消化器		便秘、空腹	下痢、腹痛
精神神経系		めまい	頭痛
生殖器		性器感染	
循環器			血圧上昇、起立性低血圧
呼吸器			上気道炎
その他	血中ケトン体増加、口渇		倦怠感、体重減少、脱水

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。
- (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していない。類薬の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、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）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

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（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、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。]

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)単回投与¹⁾

健康成人男性（15 例）にトホグリフロジン 20 mg を絶食時単回経口投与した場合の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。

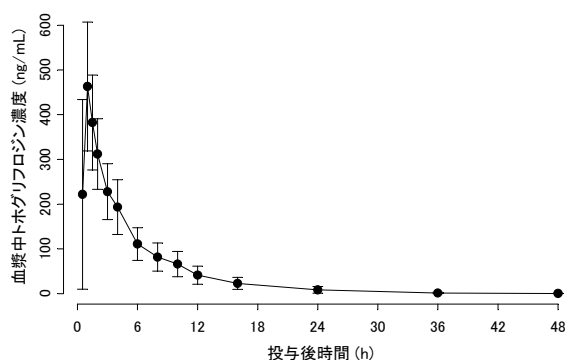


図 健康成人男性における絶食時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移 (n=15, 平均値±標準偏差)

表 健康成人男性における絶食時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
509 ± 118	2,140 ± 656	1.10 ± 0.431	5.40 ± 0.622

n=15, 平均値±標準偏差

(2)反復投与²⁾

健康成人男性（6 例）にトホグリフロジン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間食前に反復経口投与した場合、血中濃度は 2 日目で定常状態に達した。AUC_{0-24h} 及び C_{max} に関する累積係数（反復投与時/初回投与時）は、それぞれ 0.924 及び 0.861 であった。

(3)食事の影響¹⁾

健康成人男性（15 例）にトホグリフロジン 20 mg を単回経口投与した場合、絶食投与時に対する食前 15 分投与時又は食後 30 分投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比（90 % 信頼区間）は、0.879 (0.763-1.01) 及び 0.886 (0.846-0.927) 又は 0.672 (0.566-0.797) 及び 0.926 (0.886-0.969) であった。

2. 吸収³⁾

外国人の健康成人男性（6 例）において放射性標識体のトホグリフロジン 0.1 mg 静脈内投与及び 20 mg 単回経口投与時の AUC_{inf} より算出した絶対的バイオアベイラビリティは 97.5% であった。

注) 本剤の承認された投与経路は経口投与である（「用法・用量」の項参照）。

3. 蛋白結合率⁴⁾

ヒト血漿に放射性標識体のトホグリフロジン 0.1~10 µg/mL を添加した *in vitro* の検討で、トホグリフロジンの血漿蛋白結合率は 82.3~82.6% であった。また、主要代謝物であるカルボン酸体は 52.7~55.0% であった（平衡透析法）。

4. 代謝³⁾⁻⁵⁾

(1)外国人の健康成人男性（6 例）に放射性標識体のトホグリフロジン 20 mg を経口投与した場合、トホグリフロジン及びカルボン酸体の AUC_{1-24h} は血漿中総放射能の 42% 及び 52% であった。カルボン酸体は CYP2C18、CYP4A11、CYP4F3B 及びアルコール脱水素酵素等によって生成されると推定された。

(2)トホグリフロジンは、*in vitro* において、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5 を阻害せず（IC₅₀ > 50 µmol/L）、CYP1A2、2B6 及び 3A4 を誘導しなかった（濃度：0.5~50 µmol/L）。

5. 排泄³⁾⁴⁾

(1)外国人の健康成人男性（6 例）に放射性標識体のトホグリフロジン 20 mg を経口投与した場合、投与放射能のうち投与 48 時間後までに尿中に 76.2% が、投与 96 時間後までに糞便中に 21.4% が排泄された。

(2)トホグリフロジンは、*in vitro* において、P-糖タンパク質の基質であるが、P-糖タンパク質を介するジゴキシンの輸送は阻害しなかった（IC₅₀ > 500 µmol/L）。トホグリフロジンは有機アニオントランスポーター OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び有機カチオントランスポーター OCT2 による能動的な輸送は認められず、OATP1B1 の基質（シンバスタチン及びフルバスタチン）の取り込みに対して弱い阻害作用を示した（IC₅₀: 各 480、370 µmol/L）。

6. 薬物相互作用

(1)プロベネシドとの併用⁶⁾

外国人の健康成人男性（15 例）においてトホグリフロジン 10 mg（単回）にプロベネシド 1,000 mg を 1 日 2 回、2.5 日間併用投与した場合、トホグリフロジン単独投与時に対するトホグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比（90 % 信頼区間）は 1.22 (1.06-1.40) 及び 2.33 (2.22-2.44) であった。

(2)ケトコナゾールとの併用⁶⁾

外国人の健康成人男性（15 例）においてトホグリフロジン 10 mg（単回）にケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回、5 日間併用投与した場合、トホグリフロジン単独投与時に対するトホグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比（90 % 信頼区間）は 1.22 (1.06-1.40) 及び 1.26 (1.20-1.32) であった。

(3)その他の薬剤との併用⁷⁾⁸⁾

健康成人男性（各 15~18 例）においてトホグリフロジン 40 mg にグリメピリド 1 mg、メトホルミン 750 mg、シタグリプチン 100 mg、ピオグリタゾン 45 mg、ナテグリニド 90 mg、ボグリボース 0.3 mg、ミグリトール 75 mg、バルサルタン 160 mg、フロセミド 80 mg、アトルバスタチン 40 mg 又はワルファリン 5 mg を併用投与した場合の単独投与時に対する併用投与時のトホグリフロジン及び各薬剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の比は次表のとおりであった。

表 トホグリフロジン単独投与時に対する各薬剤併用投与時の
トホグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比 (90%信頼区間)

	C_{max}	AUC_{inf}
グリメピリド	1.09 (0.963 - 1.22)	1.01 (0.973 - 1.06)
メトホルミン	1.08 (0.967 - 1.20)	1.02 (0.975 - 1.07)
シタグリブチン	0.956 (0.860 - 1.06)	1.02 (0.998 - 1.05)
ピオグリタゾン	1.04 (0.915 - 1.19)	1.01 (0.983 - 1.04)
ナテグリニド	0.959 (0.891 - 1.03)	1.08 (1.04 - 1.11)
ボグリボース	1.03 (0.932 - 1.13)	0.996 (0.956 - 1.04)
ミグリトール	0.935 (0.892 - 0.980)	0.972 (0.946 - 0.999)
バルサルタン	1.02 (0.908 - 1.14)	1.01 (0.979 - 1.05)
フロセミド	1.00 (0.900 - 1.11)	1.14 (1.10 - 1.19)
アトルバスタチン	1.08 (0.986 - 1.18)	1.02 (0.980 - 1.06)
ワルファリン	1.12 (0.998 - 1.26)	0.999 (0.975 - 1.02)

表 各薬剤単独投与時に対するトホグリフロジン併用投与時の
各薬剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比 (90%信頼区間)

	C_{max}	AUC_{inf}
グリメピリド	0.990 (0.905-1.08)	1.09 (1.06-1.13)
メトホルミン	1.09 (1.00 - 1.19)	1.08 (1.01 - 1.16)
シタグリブチン	0.877 (0.783 - 0.982)	1.03 (1.00 - 1.05)
ピオグリタゾン		
未変化体	1.14 (1.01 - 1.29)	1.08 (0.981 - 1.18)
代謝物(M-III)	1.20 (1.07 - 1.35)	1.11 (1.02 - 1.21)
代謝物(M-IV)	1.14 (1.03 - 1.27)	1.08 (0.986 - 1.18)
ナテグリニド	1.01 (0.841 - 1.22)	1.00 (0.961 - 1.05)
ミグリトール	1.04 (0.909 - 1.19)	1.06 (0.912 - 1.24)
バルサルタン	0.965 (0.845 - 1.10)	0.975 (0.881 - 1.08)
フロセミド	0.949 (0.881 - 1.02)	1.05 (0.987 - 1.11)
アトルバスタチン		
未変化体	0.981 (0.767 - 1.25)	1.00 (0.912 - 1.11)
代謝物(M-II)	0.975 (0.773 - 1.23)	1.05 (0.976 - 1.12)
ワルファリン		
(R 体)	0.969 (0.881 - 1.07)	1.10 (1.06 - 1.15)
(S 体)	0.959 (0.869 - 1.06)	1.06 (1.03 - 1.09)

注) 本剤の承認された 1 回用量は 20 mg である (「用法・用量」の項参照)。

7. 肝機能障害患者での薬物動態⁹⁾

中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 Class B、9 例) にトホグリフロジン 40 mg を単回経口投与した場合、健康成人 (8 例) と比較してトホグリフロジンの C_{max} は 1.47 倍、 AUC_{inf} は 1.70 倍であった。

注) 本剤の承認された 1 回用量は 20 mg である (「用法・用量」の項参照)。

8. 腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者での薬物動態^{10) 11)}

外国人の軽度 ($50 \leq eGFR < 80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、中等度 ($30 \leq eGFR < 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 及び重度 ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者 (各 8~9 例) にトホグリフロジン 20 mg を経口投与した場合、腎機能が正常な 2 型糖尿病患者 (11 例) と比較してトホグリフロジンの C_{max} はそれぞれ 0.917、0.980 及び 0.863 倍、 AUC_{inf} はそれぞれ 1.16、1.22 及び 1.17 倍であった。また、上記の軽度、中等度、重度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者及び腎機能が正常な 2 型糖尿病患者における 24 時間累積尿糖排泄量 (平均値 $\pm$ 標準偏差、g) は、ベースラインで 8.80 ± 17.0 、 2.00 ± 3.76 、 0.553 ± 0.247 及び 6.71 ± 8.77 、投与 1 日目で 47.2 ± 29.9 、 21.2 ± 8.86 、 11.9 ± 7.27 及び 81.5 ± 34.0 であった。(単回投与試験)

日本人の中等度腎機能障害 ($30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) を有する 2 型糖尿病患者 (7 例) にトホグリフロジン 40 mg を経口投与した場合、腎機能が正常な 2 型糖尿病患者 (8 例) と比較してトホグリフロジンの C_{max} は 1.33 倍、 AUC_{inf}

は 1.48 倍であった。また、腎機能が正常な 2 型糖尿病患者及び中等度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者における 24 時間累積尿糖排泄量 (平均値 $\pm$ 標準偏差、g) は、ベースラインで 38.6 ± 40.4 及び 2.46 ± 3.17 、投与 1 日目で 138 ± 41.7 及び 47.0 ± 14.5 であった。(24 週間投与試験の初回投与時)

注) 本剤の承認された 1 回用量は 20 mg である (「用法・用量」の項参照)。

【臨床成績】

1. 単独療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験¹²⁾

食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、プラセボ、トホグリフロジン 10 mg、20 mg 又は 40 mg のいずれかを 1 日 1 回 24 週間経口投与した。24 週時 (最終評価時) における結果は次表のとおりであった。HbA1c の投与前からの変化量において、トホグリフロジン群はプラセボ群と比べ有意な低下が認められた。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験 (24 週時) の結果

投与前 及び 投与前 HbA1c (NGSP) ^{#1} (%)	主要評価項目		副次的評価項目	
	HbA1c (NGSP) ^{#2} (%)		空腹時血糖 ^{#2} (mg/dL)	食後 2 時間 血糖 ^{#1} (mg/dL)
	投与前からの 変化量	プラセボとの 差	投与前からの 変化量	投与前からの 変化量
プラセボ 8.41 $\pm$ 0.78 n=56	-0.028 $\pm$ 0.083	-	-8.561 $\pm$ 2.378	-3.3 $\pm$ 47.6 n=48
トホグリフロジン 10 mg 8.45 $\pm$ 0.75 n=57	-0.797 $\pm$ 0.083	-0.769* [-1.000, -0.538]	-31.868 $\pm$ 2.358	-63.5 $\pm$ 49.0 n=53
トホグリフロジン 20 mg 8.34 $\pm$ 0.81 n=58	-1.017 $\pm$ 0.082	-0.990* [-1.220, -0.759]	-35.899 $\pm$ 2.337	-71.0 $\pm$ 63.7 n=56
トホグリフロジン 40 mg 8.37 $\pm$ 0.77 n=58	-0.870 $\pm$ 0.082	-0.842* [-1.072, -0.612]	-32.327 $\pm$ 2.337	-60.2 $\pm$ 47.2 n=53

#1: 平均値 $\pm$ 標準偏差

#2: LOCF (Last observation carried forward) 法を適用した。

最小二乗平均 $\pm$ 標準誤差、[両側 95%信頼区間]

*P<0.0001 (共分散分析)

また、投与前からの体重変化量 (最小二乗平均 $\pm$ 標準誤差、kg) は、プラセボ群 -0.356 $\pm$ 0.243、トホグリフロジン 20 mg 群 -2.851 $\pm$ 0.238 であり、トホグリフロジン群で体重減少が認められた。

最終評価時までの低血糖症の副作用発現率は、プラセボ群で 0% (0 例/56 例)、トホグリフロジン 10 mg 群で 1.7% (1 例/58 例)、20 mg 群で 0% (0 例/58 例)、40 mg 群で 1.7% (1 例/58 例) であった。

注) 本剤の承認された 1 回用量は 20 mg である (「用法・用量」の項参照)。

(2) 長期投与試験¹³⁾

食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、トホグリフロジン 20 mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与した。24 週時及び 52 週時における結果は次表のとおりであり、安定した血糖コントロールが得られた。

表 単独長期投与試験の結果

投与前 HbA1c (NGSP) (%)	投与前からの変化量			
	時期	HbA1c (NGSP) (%)	空腹時 血糖 (mg/dL)	食後2時間 血糖 (mg/dL)
7.83±0.96 n=63	24 週 時	-0.69±0.79 n=56	-32.0±36.3 n=56	-57.3±49.8 n=52
	52 週 時	-0.67±0.67 n=51	-23.1±26.8 n=51	-59.6±55.8 n=51

平均値±標準偏差

また、投与前からの体重変化量（平均値±標準偏差、kg）は 24 週時-2.72±1.44、52 週時-3.06±2.15 であり、体重減少が持続した。
最終評価時までの低血糖症の副作用発現率は、6.3%（4 例/64 例）であった。

2. 併用療法¹⁴⁾

食事療法・運動療法に加えて、経口血糖降下薬 1 剤の治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、トホグリフロジン 20 mg と経口血糖降下薬の 2 剤を 52 週間併用投与した。24 週時及び 52 週時における結果は次表のとおりであり、トホグリフロジン投与により安定した血糖コントロールが得られた。

表 併用療法長期投与試験の結果

投与前 及び 投与前 HbA1c (NGSP) (%)	投与前からの変化量		
	時期	HbA1c (NGSP) (%)	空腹時血糖 (mg/dL)
全例 8.13±0.93 n=172	24 週時	-0.80±0.68 n=162	-35.0±30.2 n=162
	52 週時	-0.77±0.72 n=152	-31.2±27.4 n=151
スルホニルウレア剤 併用 8.24±0.82 n=34	24 週時	-0.83±0.68 n=30	-43.4±30.2 n=30
	52 週時	-0.70±0.60 n=29	-31.5±28.5 n=29
速効型インスリン分 泌促進薬併用 8.18±0.68 n=8	24 週時	-0.62±0.38 n=6	-39.5±13.9 n=6
	52 週時	-0.74±0.48 n=5	-33.6±8.5 n=5
ビッグアナイド系薬剤 併用 7.70±0.69 n=32	24 週時	-0.76±0.47 n=31	-24.9±21.0 n=31
	52 週時	-0.71±0.55 n=29	-22.9±17.4 n=29
チアゾリジン系薬剤 併用 8.13±1.06 n=32	24 週時	-0.71±0.80 n=32	-29.0±33.2 n=32
	52 週時	-0.84±0.85 n=30	-30.4±28.5 n=30
α-グルコシダーゼ阻 害剤併用 8.14±1.06 n=31	24 週時	-0.89±0.73 n=29	-38.4±33.6 n=29
	52 週時	-0.84±0.72 n=27	-32.6±31.7 n=26
DPP-4 阻害薬併用 8.38±0.95 n=35	24 週時	-0.83±0.73 n=34	-38.6±31.7 n=34
	52 週時	-0.78±0.88 n=32	-37.6±30.5 n=32

平均値±標準偏差

また、24 週時及び 52 週時の体重変化量（平均値±標準偏差、kg）は、スルホニルウレア剤併用で-2.08±1.71 及び-1.50±2.27、速効型インスリン分泌促進薬併用で-2.53±1.77 及び-2.46±1.61、ビッグアナイド系薬剤併用で-3.07±1.78 及び-2.94±2.05、チアゾリジン系薬剤併用で-2.85±2.77 及び-2.42±2.76、α-グルコシダーゼ阻害剤併用で-3.37±1.84 及び-3.03±2.34、DPP-4 阻害薬併用で-2.40±1.43 及び-2.69±2.81 であった。
最終評価時までの低血糖症の副作用発現率は、トホグリフ

ロジンとスルホニルウレア剤併用で 14.7%（5 例/34 例）、速効型インスリン分泌促進薬併用で 0%（0 例/8 例）、ビッグアナイド系薬剤併用で 0%（0 例/33 例）、チアゾリジン系薬剤併用で 3.0%（1 例/33 例）、α-グルコシダーゼ阻害剤併用で 0%（0 例/32 例）、DPP-4 阻害薬併用で 2.9%（1 例/35 例）であった。

3. 腎機能の異なる 2 型糖尿病患者を対象とした試験¹¹⁾

食事療法・運動療法のみ、若しくは食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬 1 剤の治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者（腎機能正常群及び中等度腎機能障害群（30≤eGFR<60 mL/min/1.73 m²））にトホグリフロジン 40 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与した。24 週時における結果は次表のとおりであり、HbA1c (NGSP) の減少幅は腎機能正常群に比べて中等度腎機能障害患者では小さかった。

表 腎機能の異なる 2 型糖尿病患者を対象とした試験の結果

投与前 及び 投与前 HbA1c (NGSP) (%)	投与前からの変化量	
	HbA1c (NGSP) (%)	空腹時血糖 (mg/dL)
腎機能正常群 (n=12) 8.23±0.779	-0.68[-1.24, -0.13]	-31.9±31.4
中等度腎機能障害群 (n=30) 7.63±0.984	-0.24[-0.48, 0.01]	-16.3±22.0

平均値±標準偏差又は平均値[95%信頼区間]

注) 本剤の承認された 1 回用量は 20 mg である（「用法・用量」の項参照）。

【薬効薬理】

1. 作用機序⁵⁾¹⁵⁾

トホグリフロジンは腎糸球体で濾過されるグルコースの再吸収を担うトランスポーターであるナトリウム・グルコース共輸送体-2 (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2) を選択的に阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することにより血糖を低下させる。

2. 薬理作用⁵⁾¹⁶⁾

- (1) *in vitro* において、トホグリフロジンのヒト SGLT2 に対する阻害活性 (Ki 値: 0.0029 μmol/L) は、ヒト SGLT1 に対する阻害活性 (Ki 値: 6.0 μmol/L) の 2,100 倍強かった。一方、主要代謝物であるカルボン酸体の SGLT2 阻害活性 (IC₅₀ 値: 2.7 μmol/L) はトホグリフロジン (IC₅₀ 値: 0.0039 μmol/L) の 1/700 と弱かった。
- (2) 2 型糖尿病モデル動物の ZDF ラットにトホグリフロジンを単回経口投与した結果、投与後 12 時間までの 4 時間ごとの各期間のグルコース腎排泄クリアランス値は溶媒投与群と比べて有意に高値であった。
- (3) 2 型糖尿病モデル動物の GK ラットにトホグリフロジンを単回経口投与した結果、食餌負荷による血糖値の上昇を溶媒投与群に比べて有意に抑制した。
- (4) 2 型糖尿病モデル動物の db/db マウスにトホグリフロジンを 4 週間反復経口投与した結果、糖化ヘモグロビン値が溶媒投与群に比べて有意に低下した。
- (5) 日本人の 2 型糖尿病患者にトホグリフロジン 2.5、5、10、20、40 mg を 1 日 1 回 12 週間投与（国際共同第Ⅱ相試験）した結果、最終投与日の 1 日累積尿糖排泄量の初回投与前からの変化量は 20mg 投与でほぼ最大になった。また、HbA1c 及び空腹時血糖が用量依存的に低下した。

注) 本剤の承認された 1 回用量は 20 mg である（「用法・用量」の項参照）。

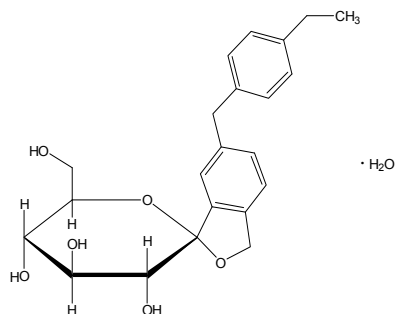
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トホグリフロジン水和物 (Tofogliflozin Hydrate) (JAN)

化学名：

(1*S*,3'*R*,4'*S*,5'*S*,6'*R*)-6-[(4-Ethylphenyl)methyl]-6'-(hydroxymethyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-3*H*-spiro[2-benzofuran-1,2'-pyran]-3',4',5'-triol monohydrate

構造式：



分子式：C₂₂H₂₆O₆・H₂O

分子量：404.45

融点：71～92℃

性状：白色の粉末で、吸湿性はない。*N,N*-ジメチルアセトアミド、メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、水に溶けにくい。

【包装】

PTP：100錠、140錠、500錠、700錠

プラスチックボトル：500錠

【主要文献】

- 1) 興和（株）社内資料：第Ⅰ相 食事の影響試験
- 2) 興和（株）社内資料：第Ⅰ相 反復投与試験
- 3) 興和（株）社内資料：第Ⅰ相 マスバランス試験（海外）
- 4) 興和（株）社内資料：非臨床試験 薬物動態試験
- 5) 興和（株）社内資料：非臨床試験 薬理試験
- 6) 興和（株）社内資料：第Ⅰ相 薬物相互作用試験（海外）
- 7) 興和（株）社内資料：第Ⅰ相 薬物相互作用試験（1）
- 8) 興和（株）社内資料：第Ⅰ相 薬物相互作用試験（2）
- 9) 興和（株）社内資料：第Ⅰ相 肝機能障害患者を対象とした単回投与試験
- 10) 興和（株）社内資料：第Ⅰ相 腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象とした単回投与試験（海外）
- 11) 興和（株）社内資料：第Ⅱ相 腎機能の異なる2型糖尿病患者対象24週間投与試験
- 12) 興和（株）社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相 単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験
- 13) 興和（株）社内資料：第Ⅲ相 単独療法長期投与試験
- 14) 興和（株）社内資料：第Ⅲ相 併用療法長期投与試験
- 15) Chao EC, Henry RR. Nat Rev Drug Discov 2010;9:551-9.
- 16) 興和（株）社内資料：第Ⅱ相 2型糖尿病患者を対象とした用量設定のための国際共同試験

【文献請求先】

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。

興和株式会社 医薬事業部 医薬学術部

〒103 - 8433 東京都中央区日本橋本町3-4-14

【製品情報お問い合わせ先】

興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター

電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9：00～17：00（土・日・祝日を除く）

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、平成18年厚生労働省告示第107号 一部改正）に基づき、薬価基準への掲載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまで1回14日分を限度として投薬すること。

製造販売元 興和株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

販売元 興和創薬株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

添付文書（案）

日本標準商品分類番号

873969

規制区分：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
貯 法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

選択的 SGLT2 阻害剤
ー2 型糖尿病治療剤ー
アプルウェイ®錠 20mg
Apleway®
トホグリフロジン水和物錠

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

【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。〕

【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)次に掲げる患者又は状態〔低血糖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)他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）〕
- (3)尿路感染、性器感染のある患者〔症状を悪化させるおそれがあるので、本剤投与開始前に適切な処置を行うこと。〕
- (4)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）〕

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又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）
- (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。
- (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上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4)本剤投与中は、血糖値等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切な治療法への変更を考慮すること。
- (5)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。
- (6)本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。
- (7)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。
- (8)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

【組成・性状】

販売名		アプルウェイ錠 20 mg
成分 (1錠中)	有効成分・含有量	トホグリフロジン水和物 (トホグリフロジンとして 20 mg)
	添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、硬化油、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、タルク、黄色三二酸化鉄
色・剤形		うすい黄色のフィルムコーティング錠 (円形・割線入り)
識別コード		saTOF
外形	上面	
	下面	
	側面	
直径		約 6.1 mm
厚さ		約 3.3 mm
重量		約 105 mg

【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をしないこと。
- (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(6)」、「薬物動態」及び「臨床成績」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(6)」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）

【用法・用量】

通常、成人にはトホグリフロジンとして 20 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。

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（高齢者や利尿剤併用患者等）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。（「相互作用」及び「高齢者への投与」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、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。
- (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。

3. 相互作用

本薬は主としてCYP2C18、CYP4A11、CYP4F3B 及びアルコール脱水素酵素等により代謝される。（「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 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 インスリン製剤 GLP-1受容体作動薬等	糖尿病用薬との併用時には低血糖が起こるおそれがある。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖発現のリスクが増加するおそれがあることから、併用に注意すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）	血糖降下作用の増強による。
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 フィブラート系薬剤等	更に血糖が低下するおそれがある。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。	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖降下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがある。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。	血糖降下作用の減弱による。
利尿作用を有する薬	利尿作用が増強さ	本剤との併用

剤 ループ利尿剤 チアジド系利尿剤等	れるおそれがあるので、血圧、脈拍数、尿量、血清ナトリウム濃度等を確認し、脱水症状の発現に注意すること。	により、利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿剤の用量を調整するなど注意すること。
プロベネシド	併用すると本剤のC _{max} が1.22倍、AUCが2.33倍に増加する。（「薬物動態」の項参照）	機序不明

4. 副作用

臨床試験において、1,060 例中 397 例（37.5%）に副作用が認められた。主な副作用は血中ケトン体増加 117 例（11.0%）、口渇 80 例（7.5%）、頻尿 80 例（7.5%）等であった。〔承認時〕

(1)重大な副作用

低血糖：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤（14.7%））との併用で低血糖（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）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（3.3%）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させ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）

(2)その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満
過敏症			発疹
腎臓	頻尿	尿路感染、尿量増加、尿中ケトン体陽性	尿路結石、夜間頻尿、尿中β ₂ ミクログロブリン増加
消化器		便秘、空腹	下痢、腹痛
精神神経系		めまい	頭痛
生殖器		性器感染	
循環器			血圧上昇、起立性低血圧
呼吸器			上気道炎
その他	血中ケトン体増加、口渇		倦怠感、体重減少、脱水

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。
- (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していない。類薬の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、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）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

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（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、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。]

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)単回投与¹⁾

健康成人男性（15 例）にトホグリフロジン 20 mg を絶食時単回経口投与した場合の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す。

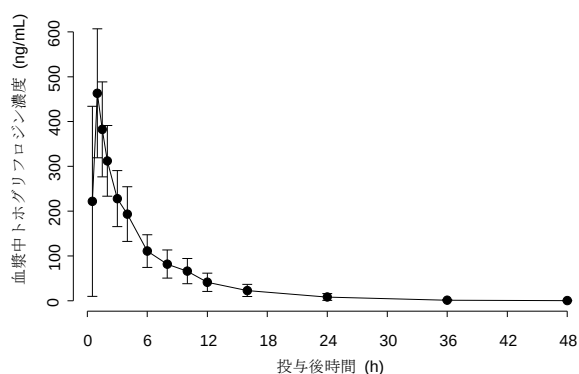


図 健康成人男性における絶食時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移 (n=15, 平均値±標準偏差)

表 健康成人男性における絶食時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
509 ± 118	2,140 ± 656	1.10 ± 0.431	5.40 ± 0.622

n=15, 平均値±標準偏差

(2)反復投与²⁾

健康成人男性（6 例）にトホグリフロジン 20 mg を 1 日 1 回 7 日間食前に反復経口投与した場合、血中濃度は 2 日目以降で定常状態に達した。AUC_{0-24h} 及び C_{max} に関する累積係数（反復投与時/初回投与時）は、それぞれ 0.924 及び 0.861 であった。

(3)食事の影響¹⁾

健康成人男性（15 例）にトホグリフロジン 20 mg を単回経口投与した場合、絶食投与時に対する食前 15 分投与時又は食後 30 分投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比（90%信頼区間）は、0.879（0.763-1.01）及び 0.886（0.846-0.927）又は 0.672（0.566-0.797）及び 0.926（0.886-0.969）であった。

2. 吸収³⁾

外国人の健康成人男性（6 例）において放射性標識体のトホグリフロジン 0.1 mg 静脈内投与及び 20 mg 単回経口投与時の AUC_{inf} より算出した絶対的バイオアベイラビリティは 97.5% であった。

注) 本剤の承認された投与経路は経口投与である（「用法・用量」の項参照）。

3. 蛋白結合率⁴⁾

ヒト血漿に放射性標識体のトホグリフロジン 0.1~10 µg/mL を添加した *in vitro* の検討で、トホグリフロジンの血漿蛋白結合率は 82.3~82.6% であった。また、主要代謝物であるカルボン酸体は 52.7~55.0% であった（平衡透析法）。

4. 代謝³⁾⁻⁵⁾

(1)外国人の健康成人男性（6 例）に放射性標識体のトホグリフロジン 20 mg を経口投与した場合、トホグリフロジン及びカルボン酸体の AUC_{0-24h} は血漿中総放射能の 42% 及び 52% であった。カルボン酸体は CYP2C18、CYP4A11、CYP4F3B 及びアルコール脱水素酵素等によって生成されると推定された。

(2)トホグリフロジンは、*in vitro* において、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5 を阻害せず（IC₅₀ > 50 µmol/L）、CYP1A2、2B6 及び 3A4 を誘導しなかった（濃度：0.5~50 µmol/L）。

5. 排泄³⁾⁴⁾

(1)外国人の健康成人男性（6 例）に放射性標識体のトホグリフロジン 20 mg を経口投与した場合、投与放射能のうち投与 48 時間後までに尿中に 76.2% が、投与 96 時間後までに糞便中に 21.4% が排泄された。

(2)トホグリフロジンは、*in vitro* において、P-糖タンパク質の基質であるが、P-糖タンパク質を介するジゴキシンの輸送は阻害しなかった（IC₅₀ > 500 µmol/L）。トホグリフロジンは有機アニオントランスポーター OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び有機カチオントランスポーター OCT2 による能動的な輸送は認められず、OATP1B1 の基質（シンバスタチン及びフルバスタチン）の取り込みに対して弱い阻害作用を示した（IC₅₀: 各 480、370 µmol/L）。

6. 薬物相互作用

(1)プロベネシドとの併用⁶⁾

外国人の健康成人男性（15 例）においてトホグリフロジン 10 mg（単回）にプロベネシド 1,000 mg を 1 日 2 回、2.5 日間併用投与した場合、トホグリフロジン単独投与時に対するトホグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比（90%信頼区間）は 1.22（1.06-1.40）及び 2.33（2.22-2.44）であった。

(2)ケトコナゾールとの併用⁶⁾

外国人の健康成人男性（15 例）においてトホグリフロジン 10 mg（単回）にケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回、5 日間併用投与した場合、トホグリフロジン単独投与時に対するトホグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比（90%信頼区間）は 1.22（1.06-1.40）及び 1.26（1.20-1.32）であった。

(3)その他の薬剤との併用⁷⁾⁸⁾

健康成人男性（各 15~18 例）においてトホグリフロジン 40 mg にグリメピリド 1 mg、メトホルミン 750 mg、シタグリプチン 100 mg、ピオグリタゾン 45 mg、ナテグリニド 90 mg、ボグリボース 0.3 mg、ミグリトール 75 mg、バルサルタン 160 mg、フロセミド 80 mg、アトルバスタチン 40 mg 又はワルファリン 5 mg を併用投与した場合の単独投与時に対する併用投与時のトホグリフロジン及び各薬剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の比は次表のとおりであった。

表 トホグリフロジン単独投与時に対する各薬剤併用投与時の
トホグリフロジンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比 (90%信頼区間)

	C_{max}	AUC_{inf}
グリメピリド	1.09 (0.963 - 1.22)	1.01 (0.973 - 1.06)
メトホルミン	1.08 (0.967 - 1.20)	1.02 (0.975 - 1.07)
シタグリブチン	0.956 (0.860 - 1.06)	1.02 (0.998 - 1.05)
ピオグリタゾン	1.04 (0.915 - 1.19)	1.01 (0.983 - 1.04)
ナテグリニド	0.959 (0.891 - 1.03)	1.08 (1.04 - 1.11)
ボグリボース	1.03 (0.932 - 1.13)	0.996 (0.956 - 1.04)
ミグリトール	0.935 (0.892 - 0.980)	0.972 (0.946 - 0.999)
バルサルタン	1.02 (0.908 - 1.14)	1.01 (0.979 - 1.05)
フロセミド	1.00 (0.900 - 1.11)	1.14 (1.10 - 1.19)
アトルバスタチン	1.08 (0.986 - 1.18)	1.02 (0.980 - 1.06)
ワルファリン	1.12 (0.998 - 1.26)	0.999 (0.975 - 1.02)

表 各薬剤単独投与時に対するトホグリフロジン併用投与時の
各薬剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比 (90%信頼区間)

	C_{max}	AUC_{inf}
グリメピリド	0.990 (0.905-1.08)	1.09 (1.06-1.13)
メトホルミン	1.09 (1.00 - 1.19)	1.08 (1.01 - 1.16)
シタグリブチン	0.877 (0.783 - 0.982)	1.03 (1.00 - 1.05)
ピオグリタゾン		
未変化体	1.14 (1.01 - 1.29)	1.08 (0.981 - 1.18)
代謝物(M-III)	1.20 (1.07 - 1.35)	1.11 (1.02 - 1.21)
代謝物(M-IV)	1.14 (1.03 - 1.27)	1.08 (0.986 - 1.18)
ナテグリニド	1.01 (0.841 - 1.22)	1.00 (0.961 - 1.05)
ミグリトール	1.04 (0.909 - 1.19)	1.06 (0.912 - 1.24)
バルサルタン	0.965 (0.845 - 1.10)	0.975 (0.881 - 1.08)
フロセミド	0.949 (0.881 - 1.02)	1.05 (0.987 - 1.11)
アトルバスタチン		
未変化体	0.981 (0.767 - 1.25)	1.00 (0.912 - 1.11)
代謝物(M-II)	0.975 (0.773 - 1.23)	1.05 (0.976 - 1.12)
ワルファリン		
(R 体)	0.969 (0.881 - 1.07)	1.10 (1.06 - 1.15)
(S 体)	0.959 (0.869 - 1.06)	1.06 (1.03 - 1.09)

注) 本剤の承認された 1 回用量は 20 mg である (「用法・用量」の項参照)。

7. 肝機能障害患者での薬物動態⁹⁾

中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 Class B、9 例) にトホグリフロジン 40 mg を単回経口投与した場合、健康成人 (8 例) と比較してトホグリフロジンの C_{max} は 1.47 倍、 AUC_{inf} は 1.70 倍であった。

注) 本剤の承認された 1 回用量は 20 mg である (「用法・用量」の項参照)。

8. 腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者での薬物動態^{10) 11)}

外国人の軽度 ($50 \leq eGFR < 80$ mL/min/1.73 m²)、中等度 ($30 \leq eGFR < 50$ mL/min/1.73 m²) 及び重度 ($eGFR < 30$ mL/min/1.73 m²) 腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者 (各 8~9 例) にトホグリフロジン 20 mg を経口投与した場合、腎機能が正常な 2 型糖尿病患者 (11 例) と比較してトホグリフロジンの C_{max} はそれぞれ 0.917、0.980 及び 0.863 倍、 AUC_{inf} はそれぞれ 1.16、1.22 及び 1.17 倍であった。また、上記の軽度、中等度、重度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者及び腎機能が正常な 2 型糖尿病患者における 24 時間累積尿糖排泄量 (平均値±標準偏差、g) は、ベースラインで 8.80 ± 17.0 、 2.00 ± 3.76 、 0.553 ± 0.247 及び 6.71 ± 8.77 、投与 1 日目で 47.2 ± 29.9 、 21.2 ± 8.86 、 11.9 ± 7.27 及び 81.5 ± 34.0 であった。(単回投与試験)

日本人の中等度腎機能障害 ($30 \leq eGFR < 60$ mL/min/1.73 m²) を有する 2 型糖尿病患者 (7 例) にトホグリフロジン 40 mg を経口投与した場合、腎機能が正常な 2 型糖尿病患者 (8 例) と比較してトホグリフロジンの C_{max} は 1.33 倍、 AUC_{inf}

は 1.48 倍であった。また、腎機能が正常な 2 型糖尿病患者及び中等度腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者における 24 時間累積尿糖排泄量 (平均値±標準偏差、g) は、ベースラインで 38.6 ± 40.4 及び 2.46 ± 3.17 、投与 1 日目で 138 ± 41.7 及び 47.0 ± 14.5 であった。(24 週間投与試験の初回投与時)

注) 本剤の承認された 1 回用量は 20 mg である (「用法・用量」の項参照)。

【臨床成績】

1. 単独療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験¹²⁾

食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、プラセボ、トホグリフロジン 10 mg、20 mg 又は 40 mg のいずれかを 1 日 1 回 24 週間経口投与した。24 週時 (最終評価時) における結果は次表のとおりであった。HbA1c の投与前からの変化量において、トホグリフロジン群はプラセボ群と比べ有意な低下が認められた。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験 (24 週時) の結果

投与群 及び 投与前 HbA1c (NGSP) ^{#1} (%)	主要評価項目		副次的評価項目	
	HbA1c (NGSP) ^{#2} (%)		空腹時血糖 ^{#2} (mg/dL)	食後 2 時間 血糖 ^{#1} (mg/dL)
	投与前から の変化量	プラセボと の差	投与前から の変化量	投与前から の変化量
プラセボ 8.41±0.78 n=56	-0.028± 0.083	-	-8.561 ± 2.378	-3.3 ± 47.6 n=48
トホグリフ ロジン 10 mg 8.45±0.75 n=57	-0.797± 0.083	-0.769* [-1.000, -0.538]	-31.868 ± 2.358	-63.5 ± 49.0 n=53
トホグリフ ロジン 20 mg 8.34±0.81 n=58	-1.017± 0.082	-0.990* [-1.220, -0.759]	-35.899 ± 2.337	-71.0 ± 63.7 n=56
トホグリフ ロジン 40 mg 8.37±0.77 n=58	-0.870± 0.082	-0.842* [-1.072, -0.612]	-32.327 ± 2.337	-60.2 ± 47.2 n=53

#1: 平均値±標準偏差

#2: LOCF (Last observation carried forward) 法を適用した。

最小二乗平均±標準誤差、[両側 95%信頼区間]

*P<0.0001 (共分散分析)

また、投与前からの体重変化量 (最小二乗平均±標準誤差、kg) は、プラセボ群 -0.356 ± 0.243 、トホグリフロジン 20 mg 群 -2.851 ± 0.238 であり、トホグリフロジン群で体重減少が認められた。

最終評価時までの低血糖症の副作用発現率は、プラセボ群で 0% (0 例/56 例)、トホグリフロジン 10 mg 群で 1.7% (1 例/58 例)、20 mg 群で 0% (0 例/58 例)、40 mg 群で 1.7% (1 例/58 例) であった。

注) 本剤の承認された 1 回用量は 20 mg である (「用法・用量」の項参照)。

(2) 長期投与試験¹³⁾

食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、トホグリフロジン 20 mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与した。24 週時及び 52 週時における結果は次表のとおりであり、安定した血糖コントロールが得られた。

表 単独長期投与試験の結果

投与前 HbA1c (NGSP) (%)	投与前からの変化量			
	時期	HbA1c (NGSP) (%)	空腹時 血糖 (mg/dL)	食後 2 時間 血糖 (mg/dL)
7.83± 0.96 n=63	24 週 時	-0.69 ± 0.79 n=56	-32.0 ± 36.3 n=56	-57.3 ± 49.8 n=52
	52 週 時	-0.67 ± 0.67 n=51	-23.1 ± 26.8 n=51	-59.6 ± 55.8 n=51

平均値±標準偏差

また、投与前からの体重変化量（平均値±標準偏差、kg）は 24 週時-2.72±1.44、52 週時-3.06±2.15 であり、体重減少が持続した。
最終評価時までの低血糖症の副作用発現率は、6.3%（4 例/64 例）であった。

2. 併用療法¹⁴⁾

食事療法・運動療法に加えて、経口血糖降下薬 1 剤の治療で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、トホグリフロジン 20 mg と経口血糖降下薬の 2 剤を 52 週間併用投与した。24 週時及び 52 週時における結果は次表のとおりであり、トホグリフロジン投与により安定した血糖コントロールが得られた。

表 併用療法長期投与試験の結果

投与群 及び 投与前 HbA1c (NGSP) (%)	投与前からの変化量		
	時期	HbA1c (NGSP) (%)	空腹時血糖 (mg/dL)
全例 8.13±0.93 n=172	24 週時	-0.80± 0.68 n=162	-35.0 ± 30.2 n=162
	52 週時	-0.77 ± 0.72 n=152	-31.2 ± 27.4 n=151
スルホニルウレア剤 併用 8.24 ± 0.82 n=34	24 週時	-0.83 ± 0.68 n=30	-43.4 ± 30.2 n=30
	52 週時	-0.70 ± 0.60 n=29	-31.5 ± 28.5 n=29
速効型インスリン分 泌促進薬併用 8.18 ± 0.68 n=8	24 週時	-0.62 ± 0.38 n=6	-39.5 ± 13.9 n=6
	52 週時	-0.74 ± 0.48 n=5	-33.6 ± 8.5 n=5
ビグアナイド系薬剤 併用 7.70± 0.69 n=32	24 週時	-0.76 ± 0.47 n=31	-24.9 ± 21.0 n=31
	52 週時	-0.71 ± 0.55 n=29	-22.9 ± 17.4 n=29
チアゾリジン系薬剤 併用 8.13± 1.06 n=32	24 週時	-0.71 ± 0.80 n=32	-29.0 ± 33.2 n=32
	52 週時	-0.84 ± 0.85 n=30	-30.4 ± 28.5 n=30
α-グルコシダーゼ阻 害剤併用 8.14± 1.06 n=31	24 週時	-0.89 ± 0.73 n=29	-38.4 ± 33.6 n=29
	52 週時	-0.84 ± 0.72 n=27	-32.6 ± 31.7 n=26
DPP-4 阻害薬併用 8.38± 0.95 n=35	24 週時	-0.83 ± 0.73 n=34	-38.6 ± 31.7 n=34
	52 週時	-0.78 ± 0.88 n=32	-37.6 ± 30.5 n=32

平均値±標準偏差

また、24 週時及び 52 週時の体重変化量（平均値±標準偏差、kg）は、スルホニルウレア剤併用で-2.08±1.71 及び-1.50±2.27、速効型インスリン分泌促進薬併用で-2.53±1.77 及び-2.46±1.61、ビグアナイド系薬剤併用で-3.07±1.78 及び-2.94±2.05、チアゾリジン系薬剤併用で-2.85±2.77 及び-2.42±2.76、α-グルコシダーゼ阻害剤併用で-3.37±1.84 及び-3.03±2.34、DPP-4 阻害薬併用で-2.40±1.43 及び-2.69±2.81 であった。
最終評価時までの低血糖症の副作用発現率は、トホグリフ

ロジンとスルホニルウレア剤併用で 14.7%（5 例/34 例）、速効型インスリン分泌促進薬併用で 0%（0 例/8 例）、ビグアナイド系薬剤併用で 0%（0 例/33 例）、チアゾリジン系薬剤併用で 3.0%（1 例/33 例）、α-グルコシダーゼ阻害剤併用で 0%（0 例/32 例）、DPP-4 阻害薬併用で 2.9%（1 例/35 例）であった。

3. 腎機能の異なる 2 型糖尿病患者を対象とした試験¹¹⁾

食事療法・運動療法のみ、若しくは食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬 1 剤の治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者（腎機能正常群及び中等度腎機能障害群（30≤eGFR<60 mL/min/1.73 m²））にトホグリフロジン 40 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与した。24 週時における結果は次表のとおりであり、HbA1c (NGSP) の減少幅は腎機能正常群に比べて中等度腎機能障害患者では小さかった。

表 腎機能の異なる 2 型糖尿病患者を対象とした試験の結果

投与群 及び 投与前 HbA1c (NGSP) (%)	投与前からの変化量	
	HbA1c (NGSP) (%)	空腹時血糖 (mg/dL)
腎機能正常群 (n=12) 8.23± 0.779	-0.68[-1.24, -0.13]	-31.9 ± 31.4
中等度腎機能障害群 (n=30) 7.63± 0.984	-0.24[-0.48, 0.01]	-16.3 ± 22.0

平均値±標準偏差又は平均値[95%信頼区間]

注) 本剤の承認された 1 回用量は 20 mg である（「用法・用量」の項参照）。

【薬効薬理】

1. 作用機序⁵⁾¹⁵⁾

トホグリフロジンは腎糸球体で濾過されるグルコースの再吸収を担うトランスポーターであるナトリウム・グルコース共輸送体-2 (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2) を選択的に阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することにより血糖を低下させる。

2. 薬理作用⁵⁾¹⁶⁾

- (1) *in vitro* において、トホグリフロジンのヒト SGLT2 に対する阻害活性 (Ki 値: 0.0029 μmol/L) は、ヒト SGLT1 に対する阻害活性 (Ki 値: 6.0 μmol/L) の 2,100 倍強かった。一方、主要代謝物であるカルボン酸体の SGLT2 阻害活性 (IC₅₀ 値: 2.7 μmol/L) はトホグリフロジン (IC₅₀ 値: 0.0039 μmol/L) の 1/700 と弱かった。
- (2) 2 型糖尿病モデル動物の ZDF ラットにトホグリフロジンを単回経口投与した結果、投与後 12 時間までの 4 時間ごとの各期間のグルコース腎排泄クリアランス値は溶媒投与群と比べて有意に高値であった。
- (3) 2 型糖尿病モデル動物の GK ラットにトホグリフロジンを単回経口投与した結果、食餌負荷による血糖値の上昇を溶媒投与群に比べて有意に抑制した。
- (4) 2 型糖尿病モデル動物の db/db マウスにトホグリフロジンを 4 週間反復経口投与した結果、糖化ヘモグロビン値が溶媒投与群に比べて有意に低下した。
- (5) 日本人の 2 型糖尿病患者にトホグリフロジン 2.5、5、10、20、40 mg を 1 日 1 回 12 週間投与（国際共同第Ⅱ相試験）した結果、最終投与日の 1 日累積尿糖排泄量の初回投与前からの変化量は 20mg 投与でほぼ最大になった。また、HbA1c 及び空腹時血糖が用量依存的に低下した。

注) 本剤の承認された 1 回用量は 20 mg である（「用法・用量」の項参照）。

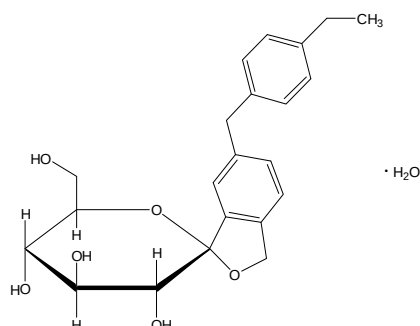
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トログリフロジン水和物 (Tofogliflozin Hydrate) (JAN)

化学名：

(1*S*,3'*R*,4'*S*,5'*S*,6'*R*)-6-[(4-Ethylphenyl)methyl]-6'-(hydroxymethyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-3*H*-spiro[2-benzofuran-1,2'-pyran]-3',4',5'-triol monohydrate

構造式：



分子式：C₂₂H₂₆O₆・H₂O

分子量：404.45

融 点：71～92℃

性 状：白色の粉末で、吸湿性はない。*N,N*-ジメチルアセトアミド、メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、水に溶けにくい。

【包 装】

PTP：100錠、140錠、500錠

プラスチックボトル：500錠

【主要文献】

- 1) 社内資料：第Ⅰ相 食事の影響試験
- 2) 社内資料：第Ⅰ相 反復投与試験
- 3) 社内資料：第Ⅰ相 マスバランス試験（海外）
- 4) 社内資料：非臨床試験 薬物動態試験
- 5) 社内資料：非臨床試験 薬理試験
- 6) 社内資料：第Ⅰ相 薬物相互作用試験（海外）
- 7) 社内資料：第Ⅰ相 薬物相互作用試験（1）
- 8) 社内資料：第Ⅰ相 薬物相互作用試験（2）
- 9) 社内資料：第Ⅰ相 肝機能障害患者を対象とした単回投与試験
- 10) 社内資料：第Ⅰ相 腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象とした単回投与試験（海外）
- 11) 社内資料：第Ⅱ相 腎機能の異なる2型糖尿病患者対象24週間投与試験
- 12) 社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相 単独療法プラセボ対照二重盲検比較試験
- 13) 社内資料：第Ⅲ相 単独療法長期投与試験
- 14) 社内資料：第Ⅲ相 併用療法長期投与試験
- 15) Chao EC, Henry RR. Nat Rev Drug Discov 2010;9:551-9.
- 16) 社内資料：第Ⅱ相 2型糖尿病患者を対象とした用量設定のための国際共同試験

【文献請求先】

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。

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

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、平成18年厚生労働省告示第107号 一部改正）に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまで1回14日分を限度として投薬すること。

製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

**デベルザ錠20mg/アプルウェイ錠20mg
(トホグリフロジン水和物)
[2型糖尿病]**

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

興和株式会社/サノフィ株式会社

目次

	<u>頁</u>
1.9 一般的名称に係る文書	3
1.9.1 JAN.....	3
1.9.2 INN.....	3
別添1 平成23年9月22日付 薬食審査発第0922第1号	4
別添2 WHO Drug Information, Vol.25, No.1, 2011, Recommended INN List 65, p.88.....	6

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成23年9月22日付薬食審査発第0922第1号により以下のように通知された。

JAN : (日本名) トホグリフロジン水和物
(英名) Tofogliflozin Hydrate

化学名 : (日本名) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-6-[(4-エチルフェニル)メチル]-6'-(ヒドロキシメチル)-3',4',5',6'-テトラヒドロ-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,2'-ピラン]-3',4',5'-トリオール水和物
(英名) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-6-[(4-Ethylphenyl)methyl]-6'-(hydroxymethyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-3H-spiro[2-benzofuran-1,2'-pyran]-3',4',5'-triol monohydrate

1.9.2 INN

WHO Drug Information, Vol. 25, No. 1, 2011, Recommended INN List 65の88頁に以下のように収載された。

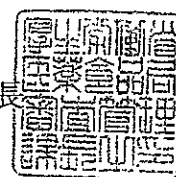
r-INN : tofogliflozin



薬食審査発 0922 第 1 号
平成 23 年 9 月 22 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

別添

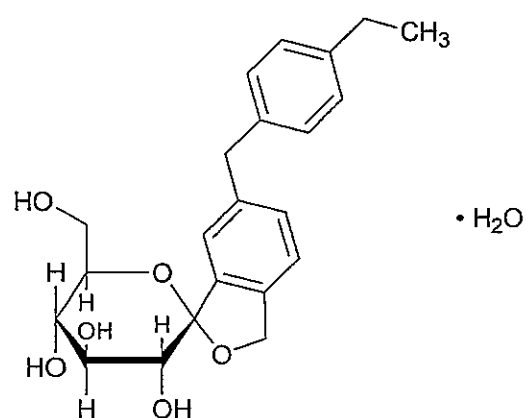
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号: 23-1-B4

JAN(日本名): トホグリフロジン水和物

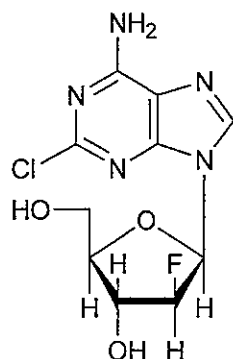
JAN(英名): Tofogliflozin Hydrate



登録番号: 23-1-B6

JAN(日本名): クロファラビン

JAN(英名): Clofarabine



Recommended INN: List 65

WHO Drug Information, Vol. 25, No. 1, 2011

tiplelestatum

tiplelestat

human elafin (elastase-specific inhibitor, skin-derived antileukoproteinase, peptidase inhibitor 3)

tiprélestat

élafine humaine (inhibiteur spécifique de l'élastase, antileukoprotéinase dérivé de la peau, inhibiteur 3 de peptidase)

tiprelestat

elafina humana (inhibidor específico de la elastasa, antileukoproteinasas derivada de la piel, inhibidor 3 de peptidasa)

C₂₅₄H₄₁₆N₇₂O₇₅S₁₀

AQEPVKGPVS TKPGSCPIIL IRCAMLNPPN RCLKDTDCPG IKKCCGEGSCG 50
 MACFVPQ 57

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 16-45 23-49 32-44 38-53

tivantinibum

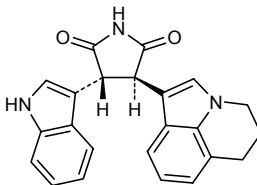
tivantinib

(3*R*,4*R*)-3-(5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl)-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione

tivantinib

(3*R*,4*R*)-3-(5,6-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoléin-1-yl)-4-(1*H*-indol-3-yl)pyrrolidine-2,5-dione

tivantinib

(3*R*,4*R*)-3-(5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolein-1-il)-4-(1*H*-indol-3-il)pirrolidina-2,5-dionaC₂₃H₁₉N₃O₂**tofogliflozinum**

tofogliflozin

(1*S*,3'*R*,4'*S*,5'*S*,6'*R*)-6-[(4-ethylphenyl)methyl]-6'-(hydroxymethyl)-3',4',5',6'-tetrahydro-3*H*-spiro[2-benzofuran-1,2'-pyran]-3',4',5'-triol

tofogliflozine

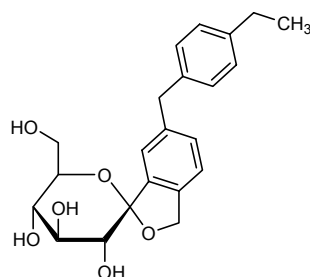
(1*S*,3'*R*,4'*S*,5'*S*,6'*R*)-6-[(4-éthylphényl)méthyl]-6'-(hydroxyméthyl)-3',4',5',6'-tétrahydro-3*H*-spiro[2-benzofuran-1,2'-pyran]-3',4',5'-triol

tofogliflozina

(1*S*,3'*R*,4'*S*,5'*S*,6'*R*)-6-[(4-etilfenil)metil]-6'-(hidroximetil)-3',4',5',6'-tetrahidro-3*H*-espiro[2-benzofurano-1,2'-pirano]-3',4',5'-triol

WHO Drug Information, Vol. 25, No. 1, 2011

Recommended INN: List 65



trastuzumabum emtansinum #
trastuzumab emtansine

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB2 (epidermal growth factor receptor 2, HER-2, p185c-erbB2, NEU, EGFR2)], humanized monoclonal antibody conjugated to maytansinoid DM1; gamma1 heavy chain (1-449) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-66*01 (81.60%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L) [8.8.13] (1-120) - *Homo sapiens*IGHG1*03 (121-449) CH1 R120>K], (223-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV1-39*01 (86.30%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') - *Homo sapiens*IGKC*01 (108'-214')]; (229-229":232-232")-bisdisulfide dimer; conjugated, on an average of 3 to 4 lysyl, to maytansinoid DM1 via a succinimidyl-4-(*N*-maleimidomethyl) cyclohexane-1-carboxylate (SMCC) linker
For the *emtansine* part, please refer to the document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

trastuzumab emtansine

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique, HER-2, p185c-erbB2, NEU, EGFR2)], anticorps monoclonal humanisé conjugué au maytansinoïde DM1; chaîne lourde gamma1 (1-449) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV3-66*01 (81.60%) -(IGHD)-IGHJ6*01 T123>L) [8.8.13] (1-120) - *Homo sapiens*IGHG1*03 (121-449) CH1 R120>K], (223-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens*IGKV1-39*01 (86.30%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') - *Homo sapiens*IGKC*01 (108'-214')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure; conjugué, sur 3 à 4 lysyl en moyenne, au maytansinoïde DM1 via un linker succinimidyl-4-(*N*-maléimidométhyl) cyclohexane-1-carboxylate (SMCC)
Pour la partie *emtansine*, veuillez vous référer au document "*INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others*".

**デベルザ錠20mg/アプルウェイ錠20mg
(トホグリフロジン水和物)
[2型糖尿病]**

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

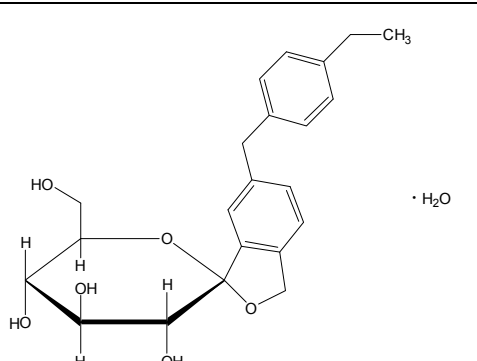
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

興和株式会社/サノフィ株式会社

目次

	<u>頁</u>
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(1 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i> ,5' <i>S</i> ,6' <i>R</i>)-6-[(4-エチルフェニル)メチル]-6'-(ヒドロキシメチル)-3',4',5',6'-テトラヒドロ-3 <i>H</i> -スピロ[2-ベンゾフラン-1,2'-ピラン]-3',4',5'-トリオール水和物（別名 トホグリフロジン水和物）及びその製剤					
構 造 式						
効 能 ・ 効 果	2型糖尿病					
用 法 ・ 用 量	通常，成人にはトホグリフロジンとして 20 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する*。					
劇 薬 等 の 指 定						
市 販 名 及 び 有 効 成 分 ・ 分 量	デベルザ錠20mg（1錠中にトホグリフロジンとして20 mg 含有） アプルウェイ錠20mg（1錠中にトホグリフロジンとして20 mg 含有）					
毒 性	【急性】					
	概略の致死量（mg/kg）		ラット♂・♀ サル ♂・♀	経口 1000 >300		
	【亜急性】					
	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (g/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/ 日)	主な所見
	ラット	1カ月	経口	10, 40, 160, 640/480 (投与開 始後7 日 に減量)	40	≥10 mg/kg/日： 尿量，尿比重及び尿中グルコース排泄量の増加 ≥40 mg/kg/日： 摂餌量の増加，尿中電解質排泄量の増加，ALT 及び BUN の増加，肝臓及び腎臓重量の増加，肝細胞におけるグリコーゲンの増加 ≥160 mg/kg/日： RBC，Ht 及び Hb の減少，尿浸透圧の減少，総蛋白質量の減少，FFA の減少，副腎重量の増加，G-α2 の増加及び G-α1 の減少，盲腸の肥大，腺上皮の過形成，粘膜上皮の剥離，遠位尿細管拡張 640/480 mg/kg/日：

*情報公開のために，承認時の用法に訂正した。

						死亡（雄5/15例，雌3/15例，投与開始後2～6日），尿 pH の低下，好中球の増加，血小板の減少，アルブミン量の減少，グルコース，TG 及び血中ケトン体の減少，G-β の増加，血中電解質の増加，腎皮質/腎盂鉍質沈着，骨梁の増加（大腿骨・胸骨），精囊及び前立腺重量の減少，下垂体及び唾液腺重量の減少，精囊及び子宮の小型認められた変化（腎皮質/腎盂鉍質沈着を除く）については回復性あり
	サル	1カ月	経口	30, 100, 300	100	≥30 mg/kg/日： 尿中グルコース排泄量の増加 300 mg/kg/日： 嘔吐，摂餌量及び体重減少，血中ケトン体の増加，BUN，TG，血中グルコースの増加，肝臓及び腎臓重量の増加，肝細胞におけるグリコーゲンの増加，遠位尿細管及びヘンレループ拡張，近位尿細管上皮における空胞認められた変化については回復性あり。
毒 性	【慢性】					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (g/kg/日)	無毒性量 (g/kg/日)	主な所見
	ラット	6カ月	経口	5, 40, 320	5	≥5 mg/kg/日： 摂餌量増加，尿量，尿比重，尿中グルコース排泄量及び尿中電解質排泄量の増加，尿浸透圧の減少，AST の増加，FFA の減少，腎臓重量の増加 ≥40 mg/kg/日： 体重増加抑制，RBC，Hb 又は MCHC の減少，ALT，ALP，BUN 及び T-KB の増加，肝臓重量の増加，骨梁の増加（大腿骨・胸骨），肝細胞のグリコーゲン増加 320 mg/kg/日： 死亡（2/18例，16及び182日），尿 pH の低下，リンパ球数の減少，A/G 比の増加を伴う G-β 及び G-α1 の減少，総コレステロール

						の減少，盲腸及び腎臓の肥大，大腸の拡張，副腎重量の増加，近位・遠位尿細管の拡張，腎髄質における鉍質沈着，尿細管の上皮細胞の再生 認められた変化については回復性あり。												
	サル	12カ月	経口	10, 30, 100	30	≥10 mg/kg/日： 尿中グルコース排泄量及び尿量の増加 100 mg/kg/日： 死亡（雌 1/7 例，218 日目），嘔吐，血中ケトン体の増加，体重減少及び増加抑制 認められた変化については回復性あり。												
副作用	副作用発現率（国内臨床試験）397／1,060例 = 37.5% <table><tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td></td></tr><tr><td>血中ケトン体増加</td><td>117</td><td></td></tr><tr><td>口渇</td><td>80</td><td></td></tr><tr><td>頻尿</td><td>80</td><td>等</td></tr></table>						副作用の種類	例数		血中ケトン体増加	117		口渇	80		頻尿	80	等
副作用の種類	例数																	
血中ケトン体増加	117																	
口渇	80																	
頻尿	80	等																
会社	興和株式会社 製剤：製造 サノフィ株式会社 製剤：製造																	

**デベルザ錠20mg/アプルウェイ錠20mg
(トホグリフロジン水和物)
[2型糖尿病]**

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

興和株式会社/サノフィ株式会社

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.1 一般情報					
3.2.S.1.1	中外製薬株式会社	名称	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2	中外製薬株式会社	構造	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3	中外製薬株式会社	一般特性	国内	社内資料	評価
3.2.S.2 製造					
3.2.S.2.1	中外製薬株式会社	製造業者	海外・国内	社内資料	評価
3.2.S.2.2	中外製薬株式会社	製造方法及びプロセス・コントロール	海外・国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3	中外製薬株式会社	原材料の管理	海外・国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4	中外製薬株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	海外・国内	社内資料	評価
3.2.S.2.5	中外製薬株式会社	プロセス・バリデーション／プロセス評価	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.6	中外製薬株式会社	製造工程の開発の経緯	国内	社内資料	評価
3.2.S.3 特性					
3.2.S.3.1	中外製薬株式会社	構造その他の特性の解明	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.2	中外製薬株式会社	不純物	国内	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理					

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.4.1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.4	中外製薬株式会社	ロット分析	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5	中外製薬株式会社	規格及び試験方法の妥当性	国内	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質					
3.2.S.5	中外製薬株式会社	標準品又は標準物質	国内	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系					
3.2.S.6	中外製薬株式会社	容器及び施栓系	国内	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性					
3.2.S.7.1	中外製薬株式会社	安定性のまとめ及び結論	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.2	中外製薬株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3	中外製薬株式会社	安定性データ	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.1 製剤及び処方					
3.2.P.1	中外製薬株式会社	製剤及び処方	国内	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯					
3.2.P.2.1	中外製薬株式会社	製剤成分	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2	中外製薬株式会社	製剤	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3	中外製薬株式会社	製造工程の開発の経緯	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4	中外製薬株式会社	容器及び施栓系	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5	中外製薬株式会社	微生物学的観点からみた特徴	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.6	中外製薬株式会社	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	国内	社内資料	評価
3.2.P.3 製造					
3.2.P.3.1	中外製薬株式会社	製造者	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	中外製薬株式会社	製造処方	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3	中外製薬株式会社	製造工程及びプロセス・コントロール	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	中外製薬株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	中外製薬株式会社	プロセス・バリデーション／プロセス評価	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.4 添加剤の管理					
3.2.P.4.1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4	中外製薬株式会社	規格及び試験方法の妥当性	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5	中外製薬株式会社	ヒト又は動物起源の添加剤	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6	中外製薬株式会社	新規添加剤	国内	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理					
3.2.P.5.1	中外製薬株式会社	規格及び試験方法	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	中外製薬株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	中外製薬株式会社	ロット分析	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	中外製薬株式会社	不純物の特性	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	中外製薬株式会社	規格及び試験方法の妥当性	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.6 標準品又は標準物質					
3.2.P.6	中外製薬株式会社	標準品又は標準物質	国内	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系					
3.2.P.7	中外製薬株式会社	容器及び施栓系	国内	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性					
3.2.P.8.1	中外製薬株式会社	安定性のまとめ及び結論	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	中外製薬株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	中外製薬株式会社	安定性データ	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.A その他

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.A.1	中外製薬株式会社	製造施設及び設備	国内	社内資料	評価
3.2.A.2	中外製薬株式会社	外来性感染性物質の安全性評価	国内	社内資料	評価
3.2.A.3	中外製薬株式会社	添加剤	国内	社内資料	評価

3.2.R 各極の要求資料

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
該当資料 なし	—	—	—	—	—

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
該当資料 なし	—	—	—	—	—

トホグリフロジン水和物

1.12 添付資料一覽

Page 9

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.2-1	中外製薬株式会社	CSG452の代謝物のヒトSGLT1及びSGLT2に対する阻害活性評価		国内	社内資料	評価
4.2.1.2-2		CSG452及びCSG452ヒト主要代謝物の非特異的作用スクリーニング		海外	社内資料	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3-1		The effects of CH4998452-002 on the central nervous system in rats		国内	社内資料	評価
4.2.1.3-2		The effects of CH4998452-002 on the respiratory system in rats		国内	社内資料	評価
4.2.1.3-3		The effects of CH4998452-002 on the cardiovascular system in cynomolgus monkeys		国内	社内資料	評価
4.2.1.3-4		The effects of CH4998452-002 on hERG current		国内	社内資料	評価
4.2.1.3-5		The effects of CH5234447-000 and CH5098293-000 on hERG current		国内	社内資料	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1		Validation of a method for the determination of CH4998452-000 and CH5098291-000 in mouse plasma using LC-MS/MS		国内	社内資料	評価
4.2.2.1-2		Validation of a method for the determination of CH4998452-000 and CH5098291-000 in rat plasma using LC-MS/MS		国内	社内資料	評価
4.2.2.1-3		Validation of a method for the determination of CH4998452-000 and CH5098291-000 in rabbit plasma using LC-MS/MS		国内	社内資料	評価
4.2.2.1-4		Validation of a method for the determination of CH4998452-000 and CH5098291-000 in monkey plasma using LC-MS/MS		国内	社内資料	評価
4.2.2.1-5		Validation of a method for the determination of CH5234447-000 in mouse plasma using LC-MS/MS		国内	社内資料	評価
4.2.2.1-6		Validation of a method for the determination of CH5234447-000 in rat plasma using LC-MS/MS		国内	社内資料	評価
4.2.2.1-7		Validation of a method for the determination of CH5234447-000 in rabbit plasma using LC-MS/MS		国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.1-8		Validation of a method for the determination of CH5234447-000 in monkey plasma using LC-MS/MS		国内	社内資料	評価
4.2.2.1-9		Validation of methods for the determination of CH5390724-000 and CH5234447-000 in acidified mouse plasma using LC-MS/MS		国内	社内資料	評価
4.2.2.1-10		Validation of methods for the determination of CH5390724-000 and CH5234447-000 in acidified rat plasma using LC-MS/MS		国内	社内資料	評価
4.2.2.1-11	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	Validation of a method for the determination of CH5390724-000 in monkey plasma using LC-MS/MS		国内	社内資料	評価
4.2.2.1-12		Partial validation of a method for the determination of CH4998452-000 in mouse plasma using LC-MS/MS		国内	社内資料	評価
4.2.2.1-13		Partial validation of methods for the determination of CH5390724-000 and CH5234447-000 in acidified mouse plasma using LC-MS/MS		国内	社内資料	参考
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2-1		RO4998452 (SGLT2 Inhibitor): Pharmacokinetics in rats after single oral and intravenous administration at 1 mg/kg		海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.2-2		RO4998452 (SGLT2 Inhibitor): Pharmacokinetics in cynomolgus monkey after single oral and intravenous administration at 1 mg/kg		海外	社内資料	評価
4.2.2.2-3		A 13-week repeated dose oral gavage range-finding study of CH4998452-002 in mice		国内	社内資料	評価
4.2.2.2-4		A 1-month repeated dose oral gavage toxicity study of CH4998452-002 in rats followed by a 1-month recovery period		国内	社内資料	評価
4.2.2.2-5		A 6-month repeated dose oral gavage toxicity study of CH4998452-002 in rats followed by a 1-month recovery period		国内	社内資料	評価
4.2.2.2-6		A study for effects of CH4998452-002 on embryo-fetal development by oral gavage in rabbits		国内	社内資料	評価
4.2.2.2-7		A 1-month repeated dose oral gavage toxicity study of CH4998452-002 in cynomolgus monkeys followed by a 1-month recovery period		国内	社内資料	評価
4.2.2.2-8		A 12-month repeated dose oral gavage toxicity study of CH4998452-002 in cynomolgus monkeys with a 1-month recovery period		国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.2-9	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	Determination and pharmacokinetic analysis of CH5390724-000 in monkey plasma in the study "A 12-month repeated dose oral gavage toxicity study of CH4998452-002 in cynomolgus monkeys with a 1-month recovery period"		国内	社内資料	評価
4.2.2.2-10	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	Study on plasma concentrations of CH4998452 and CH5390724 after a single oral administration of CH4998452 to cynomolgus monkeys		国内	社内資料	評価
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3-1		Tissue distribution in rats after single oral administration of [¹⁴ C]CH4998452		国内	社内資料	評価
4.2.2.3-2		Quantitative whole-body autoradiography after single oral administration of [¹⁴ C]CH4998452 to pigmented rats		国内	社内資料	評価
4.2.2.3-3		<i>In vitro</i> protein binding and blood cell distribution of [¹⁴ C]CH4998452		国内	社内資料	評価
4.2.2.3-4	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	<i>In vitro</i> protein binding of CH5234447-000, CH5106786-000 and CH5106787-000 in mouse, rat, monkey and human		国内	社内資料	評価

トホグリフロジン水和物

1.12 添付資料一覽

Page 15

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.4-1	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	Metabolite profiles of [¹⁴ C]CH4998452 in plasma, urine, feces, liver and kidney after a single oral administration to rats		国内	社内資料	評価
4.2.2.4-2		<i>In vivo</i> metabolism of RO4998452 (SGLT2) in cynomolgus monkey after oral and intravenous administration		海外	社内資料	評価
4.2.2.4-3	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd	Metabolite profiles in the bile after oral administration of [¹⁴ C]CH4998452 to male monkeys		国内	社内資料	評価
4.2.2.4-4	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	<i>In vitro</i> metabolite profiles of [¹⁴ C]CH4998452 in mouse, rat, dog, monkey and human hepatocytes		国内	社内資料	評価
4.2.2.4-5	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd	Human enzymes involved in the formation of CH5234447		国内	社内資料	評価
4.2.2.4-6		Human enzymes involved in the metabolism of [¹⁴ C]CH4998452		国内	社内資料	評価
4.2.2.4-7	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd	Enzyme induction study of CYP1A2 and CYP3A4 by CH4998452-002 using cryopreserved human hepatocytes		国内	社内資料	評価
4.2.2.4-8		Assessment of potential mRNA induction of CYP450 2B6 in human hepatocytes by a SGLT2 inhibitor, RO4998452		海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.4-9		Inhibition effect of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor CH4998452 on cytochrome P450-specific activities of human liver microsomes		海外	社内資料	評価
4.2.2.4-10		Inhibition effect of RO5234447, the phenyl-acetic acid metabolite of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor RO4998452 on cytochrome P450-specific activities of human liver microsomes		海外	社内資料	評価
4.2.2.5 排泄						
4.2.2.5-1		Plasma concentration in rats after single oral administration of [14 C]CH4998452 and excretion in urine and feces		国内	社内資料	評価
4.2.2.5-2		RO4998452: The disposition of [14 C]-RO4998452 in the monkey following single oral and single intravenous administration		海外	社内資料	評価
4.2.2.5-3		Excretion of radioactivity in bile after single oral administration of [14 C]CH4998452 to male monkeys		国内	社内資料	評価
4.2.2.5-4		Milk secretion of radioactivity after single oral administration of [14 C]CH4998452 to lactating rats		国内	社内資料	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
4.2.2.7-1		Determination and pharmacokinetic analysis of CH4998452-000 in mouse plasma in the study “Single dose oral pharmacological study of CH4998452-002 in mice (Study No. PHM06-0220)”		国内	社内資料	評価
4.2.2.7-2		Determination and pharmacokinetic analysis of CH4998452-000 in rat plasma in the study “Single dose oral pharmacological study of CH4998452-002 in rats (Study No. PHM06-0238)”		国内	社内資料	評価

トホグリフロジン水和物

1.12 添付資料一覽

Page 19

トホグリフロジン水和物

1.12 添付資料一覽

Page 20

トホグリフロジン水和物

1.12 添付資料一覽

Page 21

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.5.3-1		A study for effects of CH4998452-002 on pre- and postnatal development, including maternal function by oral gavage in rats		国内	社内資料	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6 局所刺激性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.2 免疫毒性試験						
該当資料 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		A 6-month repeated dose oral gavage toxicity study of CH4998452-002 in pigmented rats followed by a 1-month recovery period		国内	社内資料	評価
4.2.3.7.3-2		A 6-month repeated dose oral gavage toxicity study of CH4998452-002 in rats followed by a 1-month recovery period (2) - under low illumination study -		国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.3-3		Histopathological examination on bones collected in “A 6-month repeated dose oral gavage toxicity study of CH4998452-002 in rats followed by a 1-month recovery period (2) - under low illumination study - (Study No. B081033)”		国内	社内資料	参考
4.2.3.7.4 依存性試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験						
4.2.3.7.5-1		A 13-week repeated dose oral gavage range-finding study of CH5234447-000 in rats		国内	社内資料	評価
4.2.3.7.5-2	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	Bacterial reverse mutation test of CH5234447-000		国内	社内資料	評価
4.2.3.7.5-3	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	Chromosomal aberration test of CH5234447-000 with CHL cells		国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
4.2.3.7.6-1		A 1-month repeated dose oral gavage toxicity study of CH4998452-002 in rats (2) - impurities qualification study -		国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6-2		Bacterial reverse mutation test of CH4998452-002 (2) impurities qualification study		国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.6-3		Chromosomal aberration test of CH4998452-002 with CHL cells (2) impurities qualification study		国内	社内資料	評価
4.2.3.7.7 その他の試験						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-1	Wright EM.	Renal Na ⁺ -glucose cotransporters	Am J Physiol Renal Physiol 2001;280:F10-8.	2.4-1) 2.5.1-9) 2.6.1-1) 2.6.2-1)
4.3-2	Magen D, Sprecher E, Zelikovic I, Skorecki K.	A novel missense mutation in SLC5A2 encoding SGLT2 underlies autosomal-recessive renal glucosuria and aminoaciduria	Kidney Int 2005;67:34- 41.	2.4-2) 2.5.1-11) 2.6.1-4) 2.6.2-4)
4.3-3	Kleta R, Stuart C, Gill FA, Gahl WA.	Renal glucosuria due to SGLT2 mutations	Mol Genet Metab 2004;82:56-8.	2.4-3) 2.5.1-12) 2.6.1-5) 2.6.2-5)
4.3-4	Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, et al.	Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria	J Am Soc Nephrol 2003;14:2873-82.	2.4-4) 2.5.1-13) 2.6.1-6) 2.6.2-6)
4.3-5	Wright EM, Hirsch JR, Loo DD, Zampighi GA.	Regulation of Na ⁺ /glucose cotransporters	J Exp Biol 1997;200:287- 93.	2.4-5) 2.6.2-2)
4.3-6	Wright EM, Turk E, Martin MG.	Molecular basis for glucose-galactose malabsorption	Cell Biochem Biophys 2002;36:115-21.	2.4-6) 2.5.1-14) 2.6.1-7) 2.6.2-3)
4.3-7	Whaley JM, Tirmenstein M, Reilly TP, Poucher SM, Saye J, Parikh S, et al.	Targeting the kidney and glucose excretion with dapagliflozin: preclinical and clinical evidence for SGLT2 inhibition as a new option for treatment of type 2 diabetes mellitus	Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. Targets and Therapy 2012;5:135-48.	2.4-7) 2.6.6-3)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-8	Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, Montgomery CA Jr., MacKenzie WF.	Pathology of the Ficher Rat	California, Academic Press Inc. 1990:244-47.	2.4-8) 2.6.6-4)
4.3-9	Chen J, Williams S, Ho S, Loraine H, Hagan D, Whaley JM, et al.	Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members	Diabetes Ther 2010;1:57- 92.	2.6.1-2)
4.3-10	Mather A, Pollock C.	Glucose handling by the kidney	Kidney Int 2011;79:S1-6.	2.6.1-3)
4.3-11	Jurczak MJ, Lee HY, Birkenfeld AL, Jornayvaz FR, Frederick DW, Pongratz RL, et al.	SGLT2 deletion improves glucose homeostasis and preserves pancreatic β -cell function	Diabetes 2011;60:890-8.	2.6.1-8)
4.3-12	Yamaguchi K, Kato M, Suzuki M, Asanuma K, Aso Y, Ikeda S, et al.	Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the effect of an sodium-glucose cotransporter inhibitor, phlorizin, on renal glucose transport in rats	Drug Metab Dispos 2011;39:1801-7.	2.6.2-7)
4.3-13	Kodama H, Fujita M, Yamaguchi I.	Developement of hyperglycaemia and insulin resistance in conscious genetically diabetic (C57BL/KsJ-db/db) mice	Diabetologia 1994;37:739-44.	2.6.2-8)
4.3-14	Leonard BL, Watson RN, Loomes KM, Phillips ARJ, Cooper GJ.	Insulin resistance in the Zucker diabetic fatty rat: a metabolic characterisation of obese and lean phenotypes	Acta Diabetol 2005;42:162-70.	2.6.2-9)
4.3-15	Picarel-Blanchot F, Berthelie C, Bailbé D, Portha B.	Impaired insulin secretion and excessive hepatic glucose production are both early events in the diabetic GK rat	Am J Physiol 1996;271:E755-62.	2.6.2-10)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-16	Rodrigues AD.	Integrated cytochrome P450 reaction phenotyping: Attempting to bridge the gap between cDNA-expressed cytochromes P450 and native human liver microsomes	Biochem Pharmacol 1999;57:465-80.	2.6.4-1)
4.3-17	Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC	Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th ed.	Philadelphia: Saunder; 2009:38-9.	2.6.6-1)
4.3-18	上代淑人 監訳	ハーパー・生化学	東京, 丸善株式会社, 2003:162.	2.6.6-2)
4.3-19	O'Steen WK, Shear CR, Anderson KV.	Retinal damage after prolonged exposure to visible light. A light and electron microscopic study	Am. J. Anat 1972;134:5-21.	2.6.6-5)
4.3-20	National Toxicology Program (NTP)	Toxicology and Carcinogenesis studies of Furosemide in F344/N rats and B6C3F1 mice	NTP Technical Report No. 356, NIH Publication No. 89-2811, 1989,67-8.	2.6.6-6)
4.3-21	Tischler AS, Powers JF, Downing JC, Riseberg JC, Shahsavari M, Ziar J, et al.	Vitamin D3, lactose, and xylitol stimulate chromaffin cell proliferation in the rat adrenal medulla	Toxicol Appl Pharmacol 1996;140:115-23.	2.6.6-7)
4.3-22	Capen CC.	Toxic responses of the endocrine system. In: Casarett and Doull's Toxicology, Klaassen CD editor. 6 edition	New York: Mc Graw-Hill; 2001:721-3.	2.6.6-8)
4.3-23	Lynch BS, Tischler AS, Capen C, Munro IC, McGirr LM, McClain RM.	Low digestible carbohydrates (polyols and lactose): significance of adrenal medullary proliferative lesions in the rat	Regul Toxicol Pharmacol 1996;23:256-97.	2.6.6-9)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-24	Miyamoto M, Sakaguchi T, Midorikawa O.	Teratogenicity of regular insulin and ultralente insulin in rats	Cong Anom 1979;19: 291-7.	2.6.6-10)
4.3-25	Shardein JL.	Insulin and oral hypoglycemic agents. In: Shardein JL, editor. Chemically induced birth defects	New York: Marcel Dekker; 1985:421-30.	2.6.6-11)
4.3-26	Smoak IW.	Hypoglycemia and embryonic heart development	Front Biosci 2002a;7: d307-18.	2.6.6-12)
4.3-27	Liao W, Nguyen MT, Imamura T, Singer O, Verma IM, Olefsky JM.	Lentiviral short hairpin ribonucleic acid-mediated knockdown of GLUT4 in 3T3-L1 adipocytes.	Endocrinology 2006;147: 2245-52.	2.4-9) 2.6.2-11)
4.3-28	Estrada DE, Ewart HS, Tsakiridis T, Volchuk A, Ramlal T, Tritschler H, et al.	Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alpha-lipoic acid/thioctic acid: participation of elements of the insulin signaling pathway.	Diabetes 1996; 45: 1798-804.	2.4-10) 2.6.2-12)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
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	中外製薬株式会社	Tofogliflozin（CSG452）の健康成人男性を対象とした食事の影響試験	2012/5-2012/6	国内	社内資料	評価
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書						
該当資料 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	中外製薬株式会社	A method validation for determination of CH4998452-000 and CH5098291-000 in human plasma using LC/MS/MS	■■■■■	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-2	■■■■■	RO4998452: Determination of the sodium glucose co-transporter2 (SGLT2) RO4998452-000 and its metabolites, RO5098921-000 and RO5234447-000, in human plasma and urine using HPLC-column switching combined with turbo ion spray tandem mass-spectrometry	■■■■■	海外	社内資料	評価

トホグリフロジン水和物

1.12 添付資料一覽

Page 31

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書						
5.3.2.1-1		<i>In vitro</i> protein binding and blood cell distribution of [¹⁴ C]CH4998452		国内	社内資料	評価
5.3.2.1-2	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	<i>In vitro</i> protein binding of CH5234447-000, CH5106786-000 and CH5106787-000 in mouse, rat, monkey, and human		国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
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	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	<i>In vitro</i> metabolite profiles of [¹⁴ C]CH4998452 in mouse, rat, dog, monkey and human hepatocytes	■■■■■■	国内	社内資料	評価
5.3.2.2-2	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd	Human enzymes involved in the formation of CH5234447	■■■■■■	国内	社内資料	評価
5.3.2.2-3	■■■■■■	Human enzymes involved in the metabolism of [¹⁴ C]CH4998452	■■■■■■	国内	社内資料	評価
5.3.2.2-4	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd	Enzyme induction study of CYP1A2 and CYP3A4 by CH4998452-002 using cryopreserved human hepatocytes	■■■■■■	国内	社内資料	評価
5.3.2.2-5	■■■■■■	Assessment of potential mRNA induction of CYP450 2B6 in human hepatocytes by a SGLT2 inhibitor, RO4998452	■■■■	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-6	■■■■■■	Inhibition effect of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor CH4998452 on cytochrome P450-specific activities of human liver microsomes	■■■■	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-7	■■■■■■	Inhibition effect of RO5234447, the phenyl-acetic acid metabolite of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor RO4998452 on cytochrome P450-specific activities of human liver microsomes	■■■■	海外	社内資料	評価

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.2.2-8	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	Elucidation of a DDI Mechanism on Tofogliflozin with Probenecid in vitro		国内	社内資料	評価
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		RO4998452 (SGLT2 inhibitor): <i>In vitro</i> studies on transport and inhibition involving human kidney OAT1 and OCT2 and human MDR1 transport proteins for RO4998452 and its metabolite RO5234447		海外	社内資料	評価
5.3.2.3-2		RO4998452 (SGLT2 inhibitor): <i>In vitro</i> studies on inhibition properties of RO4998452 and its metabolite RO5234447 on the liver OATP1B1 transport protein		海外	社内資料	評価
5.3.2.3-3		RO4998452 (SLGT2 inhibitor): <i>In vitro</i> studies on the substrate properties of RO4998452 on OATP1B1, OATP1B3 and OAT3 active drug transport proteins		海外	社内資料	評価
5.3.2.3-4		<i>In vitro</i> study on inhibition involving human MDR1 transport proteins for CH4998452 using LLC-PK1 cells exogenously expressing human MDR1		国内	社内資料	評価

トホグリフロジン水和物

1.12 添付資料一覽

Page 35

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.3.2-1	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	Clinical Study Report BP21549 - A randomized, double-blind, multiple-ascending-dose, placebo-controlled study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of RO4998452 following oral administration in patients with type 2 diabetes mellitus	2008/5-2008/10	海外	社内資料	参考
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	中外製薬株式会社	Tofogliflozin (CSG452) の肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験	2011/10-2012/4	国内	社内資料	評価
5.3.3.3-2	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	Clinical Study Report - BP22321 - Effect of renal impairment on pharmacodynamics and pharmacokinetics of RO4998452: A multiple-center, open-label, parallel group study following single oral dosing of RO4998452 to Type 2 Diabetes patients with varying degrees of renal impairment	2009/6-2010/3	海外	社内資料	参考
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	中外製薬株式会社	Tofogliflozin (CSG452) の健康成人男性を対象とした薬物相互作用試験－(1)	2011/9-2011/12	国内	社内資料	評価
5.3.3.4-2	中外製薬株式会社	Tofogliflozin (CSG452) の健康成人男性を対象とした薬物相互作用試験－(2)	2012/2-2012/4	国内	社内資料	評価

トホグリフロジン水和物

1.12 添付資料一覽

Page 37

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.1-1	中外製薬株式会社	Tofogliflozin (CSG452) の2型糖尿病患者を対象とした第II/III 相臨床試験～単独療法での無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験～	2010/10-2012/2	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-2	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	Clinical Study Report BC21587 – A multi-center, double-blind, randomized, parallel group, placebo-controlled 12-week study to investigate glycemic parameters of efficacy, safety/ tolerability and pharmacokinetics of five dose levels of RO4998452 in patients with type 2 diabetes mellitus	2009/1-2009/10	海外	社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	中外製薬株式会社	Tofogliflozin (CSG452) の2型糖尿病患者を対象とした第III 相長期投与試験～単独療法長期投与試験～	2010/11-2012/6	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-2	中外製薬株式会社	Tofogliflozin (CSG452) の2型糖尿病患者を対象とした第III 相長期投与試験～併用療法長期投与試験～	2010/10-2012/8	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-3	中外製薬株式会社	Tofogliflozin (CSG452) の2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験～腎機能の程度による影響の検討～	2011/7-2012/7	国内	社内資料	評価
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	中外製薬株式会社	統合薬物動態解析報告書	—	—	社内資料	評価

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.3-2	中外製薬株式会社	CSG452 (トホグリフロジン水和物) 統合統計解析報告書	—	—	社内資料	評価
5.3.5.3-3	中外製薬株式会社	BC21587統計解析報告書 —日本用補足解析—	—	—	社内資料	評価
5.3.5.3-4	中外製薬株式会社	BC21587 母集団薬物動態解析報告書	—	—	社内資料	評価
5.3.5.3-5	中外製薬株式会社	CSG452 (トホグリフロジン水和物) 追加統合統計解析報告書	—	—	社内資料	評価
5.3.5.4 その他の試験報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
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						
5.3.7.1-1	中外製薬株式会社	症例一覧表 (CSG003JP)	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-2	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	症例一覧表 (BC21587)	—	海外	社内資料	評価
5.3.7.1-3	中外製薬株式会社	症例一覧表 (CSG004JP)	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-4	中外製薬株式会社	症例一覧表 (CSG005JP)	—	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7.1-5	中外製薬株式会社	症例一覧表（CSG006JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2 有害事象症例一覧表						
5.3.7.2-1	中外製薬株式会社	有害事象症例一覧表（CSG010JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-2	中外製薬株式会社	有害事象症例一覧表（CSG001JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-3	中外製薬株式会社	有害事象症例一覧表（CSG002JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-4	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	有害事象症例一覧表（BP22464）	—	海外	社内資料	評価
5.3.7.2-5	中外製薬株式会社	有害事象症例一覧表（CSG007JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-6	中外製薬株式会社	有害事象症例一覧表（CSG008JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-7	中外製薬株式会社	有害事象症例一覧表（CSG009JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-8	中外製薬株式会社	有害事象症例一覧表（CSG003JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-9	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	有害事象症例一覧表（BC21587）	—	海外	社内資料	評価
5.3.7.2-10	中外製薬株式会社	有害事象症例一覧表（CSG004JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-11	中外製薬株式会社	有害事象症例一覧表（CSG005JP）	—	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7.2-12	中外製薬株式会社	有害事象症例一覧表（CSG006JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表					
5.3.7.3-1	中外製薬株式会社	重篤な有害事象一覧表（CSG010JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-2	中外製薬株式会社	重篤な有害事象一覧表（CSG001JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-3	中外製薬株式会社	重篤な有害事象一覧表（CSG002JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-4	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	重篤な有害事象一覧表（BP22464）	—	海外	社内資料	評価
5.3.7.3-5	中外製薬株式会社	重篤な有害事象一覧表（CSG007JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-6	中外製薬株式会社	重篤な有害事象一覧表（CSG008JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-7	中外製薬株式会社	重篤な有害事象一覧表（CSG009JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-8	中外製薬株式会社	重篤な有害事象一覧表（CSG003JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-9	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	重篤な有害事象一覧表（BC21587）	—	海外	社内資料	評価
5.3.7.3-10	中外製薬株式会社	重篤な有害事象一覧表（CSG004JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-11	中外製薬株式会社	重篤な有害事象一覧表（CSG005JP）	—	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7.3-12	中外製薬株式会社	重篤な有害事象一覧表（CSG006JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4	臨床検査値異常一覧表					
5.3.7.4-1	中外製薬株式会社	臨床検査値異常一覧表（CSG010JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-2	中外製薬株式会社	臨床検査値異常一覧表（CSG001JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-3	中外製薬株式会社	臨床検査値異常一覧表（CSG002JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-4	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	臨床検査値異常一覧表（BP22464）	—	海外	社内資料	評価
5.3.7.4-5	中外製薬株式会社	臨床検査値異常一覧表（CSG007JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-6	中外製薬株式会社	臨床検査値異常一覧表（CSG008JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-7	中外製薬株式会社	臨床検査値異常一覧表（CSG009JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-8	中外製薬株式会社	臨床検査値異常一覧表（CSG003JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-9	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	臨床検査値異常一覧表（BC21587）	—	海外	社内資料	評価
5.3.7.4-10	中外製薬株式会社	臨床検査値異常一覧表（CSG004JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-11	中外製薬株式会社	臨床検査値異常一覧表（CSG005JP）	—	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7.4-12	中外製薬株式会社	臨床検査値異常一覧表（CSG006JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5	臨床検査値変動図					
5.3.7.5-1	中外製薬株式会社	臨床検査値変動図（CSG010JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-2	中外製薬株式会社	臨床検査値変動図（CSG001JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-3	中外製薬株式会社	臨床検査値変動図（CSG002JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-4	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	臨床検査値変動図（BP22464）	—	海外	社内資料	評価
5.3.7.5-5	中外製薬株式会社	臨床検査値変動図（CSG007JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-6	中外製薬株式会社	臨床検査値変動図（CSG008JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-7	中外製薬株式会社	臨床検査値変動図（CSG009JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-8	中外製薬株式会社	臨床検査値変動図（CSG003JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-9	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	臨床検査値変動図（BC21587）	—	海外	社内資料	評価
5.3.7.5-10	中外製薬株式会社	臨床検査値変動図（CSG004JP）	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5-11	中外製薬株式会社	臨床検査値変動図（CSG005JP）	—	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7.5-12	中外製薬株式会社	臨床検査値変動図（CSG006JP）	—	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-1	日本糖尿病学会編	1.糖尿病 疾患の考え方 A.糖尿病とは	糖尿病治療ガイド2012-2013, 東京, 文光堂, 2012:8.	2.5-1)
5.4-2	日本糖尿病学会編	糖尿病治療の目標と指針	科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010, 東京, 南江堂, 2010:21-9.	2.5-2)
5.4-3	日本糖尿病学会編	2. 診断 C診断のための検査, D 糖尿病の診断	糖尿病治療ガイド2012-2013, 東京, 文光堂, 2012: 18-21.	2.5-3)
5.4-4	World Health Organization	Diabetes	Fact sheet N°312, August 2011.	2.5-4)
5.4-5	厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室	糖尿病等の状況	平成19年国民健康・栄養調査報告（平成22年3月）, 2010:44-55.	2.5-5)
5.4-6	日本糖尿病学会編	3. 治療 A治療目標とコントロール指標, B 治療方針の立て方	糖尿病治療ガイド2012-2013, 東京, 文光堂, 2012: 24-30.	2.5-6)
5.4-7	日本糖尿病学会編	血糖降下薬による治療（インスリンを除く）	科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010, 東京, 南江堂, 2010:51-63.	2.5-7)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-8	浜野久美子	糖尿病治療における低血糖・体重増加の問題点.	Prog Med 2010;30:369-73.	2.5-8)
5.4-9	Chao EC, Henry RR.	SGLT2 inhibition—a novel strategy for diabetes treatment	Nat Rev Drug Discov 2010;9:551-9.	2.5-10)
5.4-10	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」について	薬食審査発0709第1号 (平成22年7月9日付)	2.5-15)
5.4-11	日本腎臓学会編	CKD診療ガイド 2009	CKD診療ガイド, 改訂第 2版, 東京, 東京医学社, 2009:6-20	2.7.2-1)
5.4-12	Child CG, Turcotte JG.	Surgery and portal hypertension	In: Dunphy JE, editors. Major Probl Clin Surg Philadelphia and London: Saunders; 1964;1:50.	2.7.2-2)
5.4-13	Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R.	Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices	Br J Surg 1973;60:646-9.	2.7.2-3)
5.4-14	Food and Drug Administration	Guidance for Industry “Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations” Draft Guidance	February 2012.	2.7.2-4)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-15	サノフィ・アベンティス株式会社	アマリール(0.5, 1, 3 mg)錠：医薬品インタビューフォーム	2011年1月改訂（第14版）	2.7.2-5)
5.4-16	大日本住友製薬株式会社	メトグルコ錠(250 mg)：医薬品インタビューフォーム	2010年5月改訂（第2版）	2.7.2-6)
5.4-17	MSD株式会社	ジャヌビア錠(25, 50, 100mg)：医薬品インタビューフォーム	2011年5月改訂（第10版）	2.7.2-7)
5.4-18	武田薬品工業株式会社	アクトス錠(15, 30), アクトスOD錠(15, 30)：医薬品インタビューフォーム	2011年3月改訂（第9版）	2.7.2-8)
5.4-19	アステラス製薬株式会社	スターシス錠(30, 90 mg)：医薬品インタビューフォーム	2009年6月改訂（第18版）	2.7.2-9)
5.4-20	ノバルティス ファーマ株式会社	ディオバン錠(20, 40, 80, 160 mg)：医薬品インタビューフォーム	2011年1月改訂（第10版）	2.7.2-10)
5.4-21	サノフィ・アベンティス株式会社	ラシックス錠(10, 20, 40 mg), ラシックス細粒(4%)：医薬品インタビューフォーム	2011年6月改訂（第4版）	2.7.2-11)
5.4-22	アステラス製薬株式会社	リピトール錠(5, 10 mg)：医薬品インタビューフォーム	2011年3月改訂（第19版）	2.7.2-12)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-23	エーザイ株式会社	ワーファリン錠(0.5, 1, 5 mg)：医薬品インタビューフォーム	2011年3月改訂（第13版）	2.7.2-13)
5.4-24	井上大輔	糖尿病と骨折	診断と治療 2011;99:1937-42.	2.7.4-1)

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3）：品質に関する文書	
3.2.R	各極の要求資料
3	参考文献
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書	
4.2.1	薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.3	毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.7	その他の試験
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書	
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
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
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書