

フォシーガ錠 5 mg、フォシーガ錠 10 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ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。

アストラゼネカ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

フォシーガ[®]錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次	2
略語及び専門用語一覧表	3
1.5.1 開発に至った背景	3
1.5.1.1 緒言	3
1.5.1.2 臨床的背景及び科学的背景	4
1.5.1.3 現在利用可能な治療選択肢及びアンメットメディカルニーズ	5
1.5.2 開発の経緯	6
1.5.2.1 本邦における開発の経緯	6
1.5.2.2 品質に関する試験の概略	6
1.5.2.3 非臨床試験の概略	6
1.5.2.4 臨床試験の概略	6
1.5.2.4.1 評価資料として提出する臨床試験の概略	8
1.5.2.4.1.1 MB102072 試験	8
1.5.2.4.1.2 D1695C00001 試験	8
1.5.2.4.1.3 MB102229 試験及び MB102230 試験	8
1.5.3 ベネフィットとリスク	8
1.5.4 申請効能以外の開発状況	9
1.5.5 参考文献	10

表目次

表 1	日本の医薬品承認事項一部変更承認申請における効能・効果（案）及び用法・用量（案）	4
表 2	T1DM の申請適応症に関する臨床試験	7
表 3	現在実施中のダパグリフロジンの臨床試験	9

図目次

図 1	開発の経緯図	6
-----	--------------	---

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
BMI	Body mass index：ボディ・マス・インデックス
DKA	Diabetic ketoacidosis：糖尿病性ケトアシドーシス
EU	European Union：欧州連合
GFR	Glomerular filtration rate：糸球体濾過率
HbA1c	Haemoglobin A1c (glycated haemoglobin)：ヘモグロビン A1c (糖化ヘモグロビン)
IVRS	Interactive Voice Response System：自動音声応答装置
JDDM	糖尿病データマネジメント研究会
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
QoL	Quality of life：生活の質
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter type 2：ナトリウム・グルコース共輸送体 2
T1DM	Type 1 diabetes mellitus：1 型糖尿病
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2 型糖尿病

1.5.1 開発に至った背景

1.5.1.1 緒言

ダパグリフロジンは、腎臓でのグルコース再吸収に関与する主要な輸送体であるヒト腎臓のナトリウム・グルコース共輸送体 2 (SGLT2) を高い選択性で強力に阻害するよう設計された経口阻害薬である。ダパグリフロジンは、腎臓でのグルコース再吸収を阻害し、グルコースを尿中に排出することによって、インスリン非依存的に血漿グルコース値を低下させる。排出されるグルコースの量は、腎臓で濾過されるグルコースの量に応じて異なるが、腎臓でのグルコース濾過量は血漿グルコース濃度及び糸球体濾過率 (GFR) に依存する。

ダパグリフロジン (5 mg/10 mg) は、2 型糖尿病 (T2DM) 患者の血糖コントロール改善に用いる製剤として、本申請時現在 90 カ国以上の国で承認を取得している。ダパグリフロジンは、2012 年 11 月に欧州連合 (EU) において、また 2014 年 1 月には米国において、それぞれ承認を取得している。本邦においても 2014 年 3 月に 2 型糖尿病の効能効果で承認を取得し、臨床使用されている。

本邦における T2DM での用法・用量は「通常、成人にはダパグリフロジンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10 mg 1 日 1 回に増量することができる。」である。

ダパグリフロジン投与後に排出されるグルコースの量は血漿グルコース濃度に依存し、インスリンには依存しないことから、1 型糖尿病 (T1DM) 患者においてはダパグリフロジンによる

SGLT2 の阻害によって同様の血糖降下作用を得られるだけでなく、体重及び血圧の若干の低下が得られることや、血糖変動の抑制効果も期待できると考えられた (DeFronzo et al 2013)。また、上記のように、グルコース排泄量は血漿グルコース濃度に依存するため、T1DM に対するダパグリフロジン治療によって低血糖症が発生するリスクは比較的低いことが期待された。

アストラゼネカ社は現在、T1DM 成人患者へのダパグリフロジンの使用を目的とする製造販売承認の取得を目指している。本申請は、第 I/II 相薬物動態 (PK) /薬力学 (PD) 試験及び第 III 相安全性/有効性試験を含む T1DM を対象としたダパグリフロジン開発プログラムに基づくものである。上記試験から、T1DM の治療において、ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg 1 日 1 回投与が良好なベネフィット・リスク・プロファイルを有することが実証された。

今回の医薬品承認事項一部変更承認申請における効能・効果及び用法・用量は表 1 に示すとおりである。

表 1 日本の医薬品承認事項一部変更承認申請における効能・効果 (案) 及び用法・用量 (案)

効能・効果	1 型糖尿病 (ただしインスリン製剤による治療で十分な効果が得られない場合の補助療法に限る)
用法・用量	通常、成人にはダパグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

1.5.1.2 臨床的背景及び科学的背景

T1DM は、慢性の高血糖状態を特徴とする深刻な疾患であり、その主な原因はインスリンを産生する膵β細胞が自己免疫反応で破壊されることである。T1DM は全世界で糖尿病患者の約 5~10%を占める (Daneman 2006)。T1DM の発症率は地域間で大きく異なる (IDF 2015) が、世界的に上昇しており、年間発症率は前年と比較して欧州では 3.4%、米国の若年者では 1.4%の上昇となっている (Daneman 2006、EURODIAB ACE Study Group 2000、Mayer-Davis et al 2017)。T1DM 患者の約 8 割は小児期に診断される (Beck et al 2012)。このため、多くの T1DM 患者は、生涯にわたって血糖を調節し、良好な生活の質 (QoL) を確保するために絶えず対処していく必要がある。

日本では T1DM の患者数は全年齢で 7 万人~8 万人と推定されている (日本 IDDM ネットワーク 2011)。

過去 100 年間で T1DM 患者の平均余命は著しく改善したが、非糖尿病集団と比較すると、平均余命は依然として短い。近年、20 歳に達してからの T1DM 患者の平均余命は、一般人口と比較して 10 年以上短いと推定されたが、その主な原因は虚血性心疾患リスクの上昇によるとされる (Livingstone et al 2015)。血糖コントロールは、心血管疾患発症率及び死亡率の低下を実現する上で重要な要素である (Distiller 2014)。ヘモグロビン A1c (HbA1c; 糖化ヘモグロビン) は、過去 3 カ月間の平均血糖を反映するバイオマーカーであり、T1DM 及び T2DM の両方で、血糖治療の目標値を設定するために用いられ、患者の血糖コントロールを評価するための適切な基準とされている。

しかし、HbA1c 値から血糖が良好にコントロールされていると考えられる患者であっても、T1DM では一般集団と比較すると心血管疾患の発症率及び死亡率の上昇との関連が依然として認められる (Lind et al 2014) ことから、HbA1c 単独では患者の全体の病態を十分に把握できていないと考えられる。血圧や体重、脂質などの他の細小血管障害及び大血管障害のリスク因子の影響

を低下させることも、このような患者集団の長期転帰にとっては重要である。そのため、多くの T1DM 患者は、脂質低下薬、降圧薬、及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬・アンジオテンシン II 受容体拮抗薬による併用療法を受けているが、上記のリスク因子の一部にも作用する新規の T1DM 薬が有益である可能性がある。さらに、HbA1c の平均値が同一の患者であっても、血糖には大きな差（血糖の日内変動）がみられる場合がある（[Kilpatrick et al 2007](#)）。血糖変動自体が、糖尿病における血管合併症の発症機序に影響を及ぼす一因となり得ることが報告されている（[Hirsch 2015](#)）。血糖変動は、T1DM 患者の QoL にも大きな影響を及ぼしている（[Vanstone et al 2015](#)）。

1.5.1.3 現在利用可能な治療選択肢及びアンメットメディカルニーズ

T1DM 患者は内因性のインスリンを十分に産生できないことから、生涯にわたってインスリン療法が必要となる。インスリン療法は進歩してきており、T1DM 患者においては、超速攻型インスリンと超持続型インスリンを用いた強化インスリン療法又は持続皮下インスリン注入療法が用いられている。しかし、多くの T1DM 患者はインスリン単独使用では推奨される血糖値を達成することができていない（[ADA 2017](#)、[Soedamah-Muthu et al 2008](#)）。本邦においても、糖尿病データマネジメント研究会（JDDM）の統計（[糖尿病データマネジメント研究会 2016](#)）によると、T1DM の平均 HbA1c 値（長期血糖コントロールの指標）は 7.80% であり、改善の傾向は認められるものの、T2DM の平均 HbA1c 値 7.00% より高く、糖尿病治療目標 7.0% 未満（[日本糖尿病学会 2016](#)）に達していない。T1DM 患者にとってインスリン療法は生命を救う治療ではあるものの、インスリン治療に伴う低血糖がほとんどの T1DM 患者で認められ、患者の日常生活に悪影響を及ぼし、特に重症低血糖は逆に患者の生命を脅かすリスクとなっている。また、インスリン治療の長期的リスクとして、体重増加が挙げられる（[日本糖尿病学会 2016](#)）。JDDM の統計（[糖尿病データマネジメント研究会 2016](#)）によると、T1DM の平均 body mass index (BMI) 値は 22.98 と徐々に上昇してきている。体重増加は、動脈硬化のリスクの一因であり、T1DM 患者では一般集団と比較すると心血管疾患発症率及び死亡率の上昇との関連が依然として認められる（[Lind et al 2014](#)）ことから、体重管理は長期的な予後の重要な因子である。さらに、インスリン療法に伴う血糖変動幅の増大も患者の生活の質に悪影響を及ぼす（[Vanstone et al 2015](#)）。血糖変動幅は、多くの低血糖事象における独立リスク因子である（[Kilpatrick et al 2007](#)）。血糖変動幅を小さくすることは、インスリン誘発性の低血糖症／高血糖症を予防するためだけでなく、T1DM 患者の生活の質を向上させると考えられる。

本申請時現在、本邦において T1DM 患者に対するインスリン療法の補助療法として利用できる薬物療法は、 α -グルコシダーゼ阻害薬（ α -GI）のみであるが、その有効性は限られている。また、 α -GI 治療はインスリンとの併用で毎食直前に服用する必要があり、1 日 3 回食前投与と服薬回数が多いと服薬コンプライアンスが低くなるリスクを伴うこと、また、消化器症状を伴うといった短所もある。

以上のことから、日本の T1DM 患者において、インスリン療法に伴うリスク（低血糖、体重増加、大きな血糖変動幅）を増大させずに血糖を改善させる新たなインスリン補助療法に対するアンメットニーズは高いと考えられる。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 本邦における開発の経緯

TIDM を予定効能・効果とする本申請にかかるダバグリフロジンの開発の経緯図を図 1に示す。

図 1 開発の経緯図

	CTD 項番号	試験項目	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
臨床	5.3.3.2.1	第 II 相試験 MB102072							
	5.3.3.2.2	第 I 相試験 D1695C00001 Part A							
	5.3.5.2.1	第 III 相試験 D1695C00001 Part B							
	5.3.5.1.1	第 III 相試験 MB102229 (24 週及び 52 週)							
	5.3.5.1.2	第 III 相試験 MB102230 (24 週及び 52 週)							

本申請パッケージ内で評価資料とした試験のみ

1.5.2.2 品質に関する試験の概略

今回の申請にあたり、品質に関する新たな試験は実施していない。

1.5.2.3 非臨床試験の概略

今回の申請にあたり、新たな非臨床試験は実施していない。

1.5.2.4 臨床試験の概略

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請における臨床データパッケージを表 2に示した。

表 2 T1DM の申請適応症に関する臨床試験

試験番号	試験の相／実施地域	試験の種類	例数	対象患者	治験薬
MB102072	IIa／海外	薬物動態及び薬力学	70 例	インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な米国人 T1DM 患者	ダパグリフロジン 1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg、及びプラセボ（いずれも 1 日 1 回、インスリン治療に追加併用投与）
MB102229 (短期投与期及び長期継続投与期)	III／国際共同 (海外)	有効性及び安全性	833 例 ^a	インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な T1DM 患者	ダパグリフロジン 5 mg、10 mg、及びプラセボ（いずれも 1 日 1 回、インスリン治療に追加併用投与）
MB102230 (短期投与期及び長期継続投与期)	III／国際共同 (日本を含む)	有効性及び安全性	813 例（うち日本人 154 例）	インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な T1DM 患者	ダパグリフロジン 5 mg、10 mg、及びプラセボ（いずれも 1 日 1 回、インスリン治療に追加併用投与）
D1695C00001 (Part A 及び Part B)	I (Part A)、 III (Part B) ／国内	薬物動態及び薬力学 (Part A)、 有効性及び安全性 (Part B)	42 例 (Part A)、 151 例 (Part B)	インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な日本人 T1DM 患者	ダパグリフロジン 5 mg、10 mg、及びプラセボ（プラセボは Part A のみ）（いずれも 1 日 1 回、インスリン治療に追加併用投与）

^a IVRS（自動音声応答装置）を用いた無作為割付システムのエラーによって、最初の 55 例に対する無作為割付に影響が生じた。該当する被験者は最大の解析対象集団（有効性の主要解析対象集団）から除外し、最大の解析対象集団には 778 例を含めた。安全性解析対象集団には無作為割付けされた全 833 例を含めた。

1.5.2.4.1 評価資料として提出する臨床試験の概略

1.5.2.4.1.1 MB102072 試験

MB102072 試験は、T1DM 患者 70 名を対象として、14 日間にわたりダパグリフロジン 4 用量 (1、2.5、5、及び 10 mg) をインスリン療法に追加併用投与した場合の安全性、PK、及び PD を探索的に評価する無作為化、二重盲検、5 群、並行群間、プラセボ対照第 IIa 相試験である。

1.5.2.4.1.2 D1695C00001 試験

D1695C00001 試験には 2 つのパートを設けた。Part A は、日本人 T1DM 患者 42 名を対象として、7 日間にわたりダパグリフロジン 2 用量 (5 mg 及び 10 mg) をインスリン療法に追加併用投与した場合とプラセボとを比較する無作為化、単盲検、並行群間、プラセボ対照第 I 相 PK/PD 試験であった。Part B は、日本人 T1DM 患者 151 名を対象として、52 週間にわたりダパグリフロジン 2 用量 (5 mg 及び 10 mg) をインスリン療法に追加併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する無作為化、非盲検、並行群間、第 III 相試験であった。

1.5.2.4.1.3 MB102229 試験及び MB102230 試験

MB102229 試験及び MB102230 試験は、十分な血糖コントロールが得られない (HbA1c 値 7.5% 以上と定義) 成人 T1DM 患者を対象として、ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg をインスリン療法と追加併用投与した場合の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、3 群、並行群間、プラセボ対照、多施設共同、第 III 相試験であり、24 週間の短期投与期と、引き続き被験者及び治験実施施設の二重盲検下で行われる 28 週間の長期継続投与期を設定した。MB102229 試験及び MB102230 試験には、全体として、世界 24 カ国で 1646 例の被験者を無作為割付けし、安全性解析に組み入れた。なお、MB102230 試験には日本人患者 154 例が組み入れられた。

1.5.3 ベネフィットとリスク

MB102229 試験及び MB102230 試験により、T1DM 患者に対するダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg のベネフィット・リスク・プロファイルは良好であるとのエビデンスが示された。ダパグリフロジン治療によって、プラセボと比較して HbA1c の値に改善がみられた一方で、重度の低血糖事象は増加しなかった。副次評価項目とした体重、血糖変動、インスリンの 1 日投与量、及び治療満足度などの解析結果においても、ダパグリフロジンによる治療のベネフィットが示されている。有効性は、投与 52 週時の探索的解析でも持続していた。

T1DM におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルは、T1DM 試験のダパグリフロジン投与被験者で糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) 事象発現件数が多かった点を除き、T2DM 患者におけるダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であった。長期試験の安全性データは短期試験のデータと同様であり、長期投与期間中に安全性上の懸念事項は特定されなかった。重度の低血糖事象及び DKA 事象の発現件数は観察期間を通じて緩やかに累積しており、重度の低血糖事象又は DKA の発現リスクが特に増大する時点は特定されなかった。

以上より、T1DM 患者に対するダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg のベネフィット・リスク・プロファイルは良好であるとのエビデンスが示され、安全性プロファイルは両用量とも同様であ

り、有効性についてはダパグリフロジン 10 mgの方がより高い効果が認められた。さらに、ダパグリフロジンは、低血糖事象のリスクを高めることなく、DKA については管理可能な安全性プロファイルを維持しながら、T1DM 患者の血糖コントロールを改善することが示された。

ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg による治療は、D1695C00001 試験 Part B においても投与 24 週時の HbA1c (副次評価項目) を低下させた。HbA1c の低下の程度は、ダパグリフロジン 5 mg 群と比較してダパグリフロジン 10 mg 群で数値上より大きい傾向が認められた。また、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群で投与 24 週時に認められた HbA1c の低下は投与 52 週時まで持続していた。重度の低血糖事象及び DKA 事象の評価で、安全性上の懸念事項は特定されなかった。

MB102230 試験の日本人集団における有効性及び安全性の結果は全体集団における結果と一貫しており、日本人 T1DM 患者においてダパグリフロジンが良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することを支持するものである。結論として、日本人 T1DM 患者に対するダパグリフロジンの臨床推奨用法・用量は、海外と同様に 10 mg の 1 日 1 回投与が適切であると考えられた。一方、5 mg 1 日 1 回投与でもベネフィットが得られる T1DM 患者が存在すること、及び T2DM 患者に対する承認用法・用量との一貫性を考慮し、本邦においては 5 mg 1 日 1 回投与とし、効果不十分な場合に 10 mg 1 日 1 回に増量することが可能な用法・用量とすることが妥当であると結論した。

1.5.4 申請効能以外の開発状況

ダパグリフロジンの臨床開発プログラムにおいて、本邦において、現在進行中の臨床試験を表 3 に示す。

表 3 現在実施中のダパグリフロジンの臨床試験

対象患者	試験の相	デザイン	目的	症例数
慢性拡張性 心不全	国際共同第 III 相 (D169CC00001)	国際多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験 (プラセボ、10 mg)	心不全の悪化又は心血管死の発現に対するダパグリフロジンの効果を検討する	4700 例 (内日本人  例) (予定)
慢性腎臓病	国際共同第 III 相 (D169AC00001)	国際多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験 (プラセボ、10 mg)	慢性腎臓病患者における腎アウトカム及び心血管死に対するダパグリフロジンの効果を検討する	4000 例 (内日本人  例) (予定)
慢性収縮性 心不全	国際共同第 III 相 (D1699C00001)	国際多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験 (プラセボ、10 mg)	心不全の悪化又は心血管死の発現に対するダパグリフロジンの効果を検討する	4500 例 (内日本人  例) (予定)

対象患者	試験の相	デザイン	目的	症例数
糖尿病性腎症	国際共同第 II/III 相 (D1690C00023 : DELIGHT)	国際多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較探索的試験 (プラセボ、10 mg、10 mg+サキサグリプチン 2.5 mg)	ACE 阻害薬又は ARB 投与中でアルブミン尿を認める CKD ステージ 2-4 の T2DM 患者を対象にダパグリフロジン単独及びダパグリフロジン+サキサグリプチン併用の有効性、安全性及び薬力学を評価する	461 例 (内日本人 1 例)
2 型糖尿病	国際共同第 III/IV 相 (D1693C00001 : DECLARE)	国際多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (プラセボ、10 mg)	心血管系疾患が確認されている T2DM 患者又は 2 つ以上の心血管危険因子を有する T2DM 患者に現行の基礎治療に追加してダパグリフロジン 10 mg を 1 日 1 回投与したときの心血管死、心筋梗塞又は虚血性脳卒中の発現率の変化を検討する	17,276 例 (内日本人 1 例)

1.5.5 参考文献

ADA 2017

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S1–135.

Beck et al 2012

Beck RW, Tamborlane WV, Bergenstal RM, Miller KM, DuBose SN, Hall CA; the T1D Exchange Clinic Network. The T1D exchange clinic registry. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12):4383-9.

Daneman 2006

Daneman D. Type 1 Diabetes. Lancet. 2006;367:847-58.

DeFronzo et al 2013

DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013;36:3169-76.

Distiller 2014

Distiller LA. Why do some patients with type 1 diabetes live so long? World J Diabetes. 2014;5(3):282-7.

EURODIAB ACE Study Group 2000

EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. Lancet. 2000;355(9207):873-6. Erratum in: Lancet 2000;356(9242):1690

Hirsch 2015

Hirsch IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! Diabetes Care. 2015;38(8):1610-4.

IDF 2015

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.

<http://www.diabetesatlas.org>

Kilpatrick et al 2007

Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. Diabetologia 2007;50(12):2553-61.

Lind et al 2014

Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2014;371;1972-82.

Livingstone et al 2015

Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. JAMA. 2015;313(1):37-44.

Mayer-Davis et al 2017

Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. N Engl J Med. 2017;376(15):1419-29.

Soedamah-Muthu et al 2008

Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). Diabetes Care. 2008;31(7):1360-6.

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

Vanstone et al 2015

Vanstone M, Rewegan A, Brundisini F, Dejean D, Giacomini M. Patient Perspectives on Quality of Life With Uncontrolled Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Qualitative Meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2015;15(17):1-29.

糖尿病データマネジメント研究会 2016

糖尿病データマネジメント研究会 [internet]. [cited 5 March 2018].
Available from: <http://jddm.jp/data/index-2016.html>.

日本 IDDM ネットワーク 2011

日本 IDDM ネットワーク. 1 型糖尿病 [IDDM] レポート 2011[internet]. [cited 16 February 2018].
Available from: http://japan-iddm.net/data/pdf/iddmhakusho2011_01_06.pdf.

日本糖尿病学会 2016

日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン 2016 [internet]. [cited 9 January 2018].
Available from: http://www.jds.or.jp/modules/publication/index.php?content_id=4.

以上

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

1.6 外国における使用状況等に関する資料

フォシーガ[®]錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次	2
1.6.1 外国における使用状況	3
1.6.2 主要国の添付文書の概要	4

表目次

表 1	主要国の承認状況	3
表 2	欧州及び米国の添付文書案の概要	4

1.6.1 外国における使用状況

2018年12月現在、2型糖尿病の適応症で欧州、米国を含む90カ国以上にて承認されている。欧州及び米国での承認状況の詳細を表1に示した。

表 1 主要国の承認状況

国名・地域名	販売名	承認年月日
欧州連合 (EU)	Forxiga 5mg film-coated tablets, Forxiga 10mg film-coated tablets	2012年11月12日
米国	FARXIGA (dapagliflozin) tablets	2014年1月8日

また1型糖尿病の適応症で、20■年■月に欧州、■月に米国で承認申請をおこない、20■年■月現在、承認審査中である。

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

国名	欧州	米国
	<div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 80%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 15%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 20%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div>	

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

国名	欧州	米国
		<p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]</p>

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

国名	欧州	米国
		[Redacted text block]
	[Redacted text block]	
	[Redacted text block]	[Redacted text block]

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

国名	欧州					米国			
<p>[Redacted]</p>									
<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p>				<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>			<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>			<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>			<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p>			

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

国名	欧州	米国							
		<p>[Redacted text block]</p>							
		<table border="1"> <tr><td>[Redacted]</td></tr> </table>	[Redacted]						
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
		<table border="1"> <tr><td>[Redacted]</td></tr> </table>	[Redacted]						
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
		<table border="1"> <tr><td>[Redacted]</td></tr> </table>	[Redacted]						
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
		<table border="1"> <tr><td>[Redacted]</td></tr> </table>	[Redacted]						
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
		<table border="1"> <tr><td>[Redacted]</td></tr> </table>	[Redacted]						
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
		<table border="1"> <tr><td>[Redacted]</td></tr> </table>	[Redacted]						
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
		<table border="1"> <tr><td>[Redacted]</td></tr> </table>	[Redacted]						
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
		<table border="1"> <tr><td>[Redacted]</td></tr> </table>	[Redacted]						
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
		<table border="1"> <tr><td>[Redacted]</td></tr> </table>	[Redacted]						
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
		<table border="1"> <tr><td>[Redacted]</td></tr> </table>	[Redacted]						
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									

1.6 外国における使用状況等に関する資料

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

国名	欧州	米国
	[Redacted]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

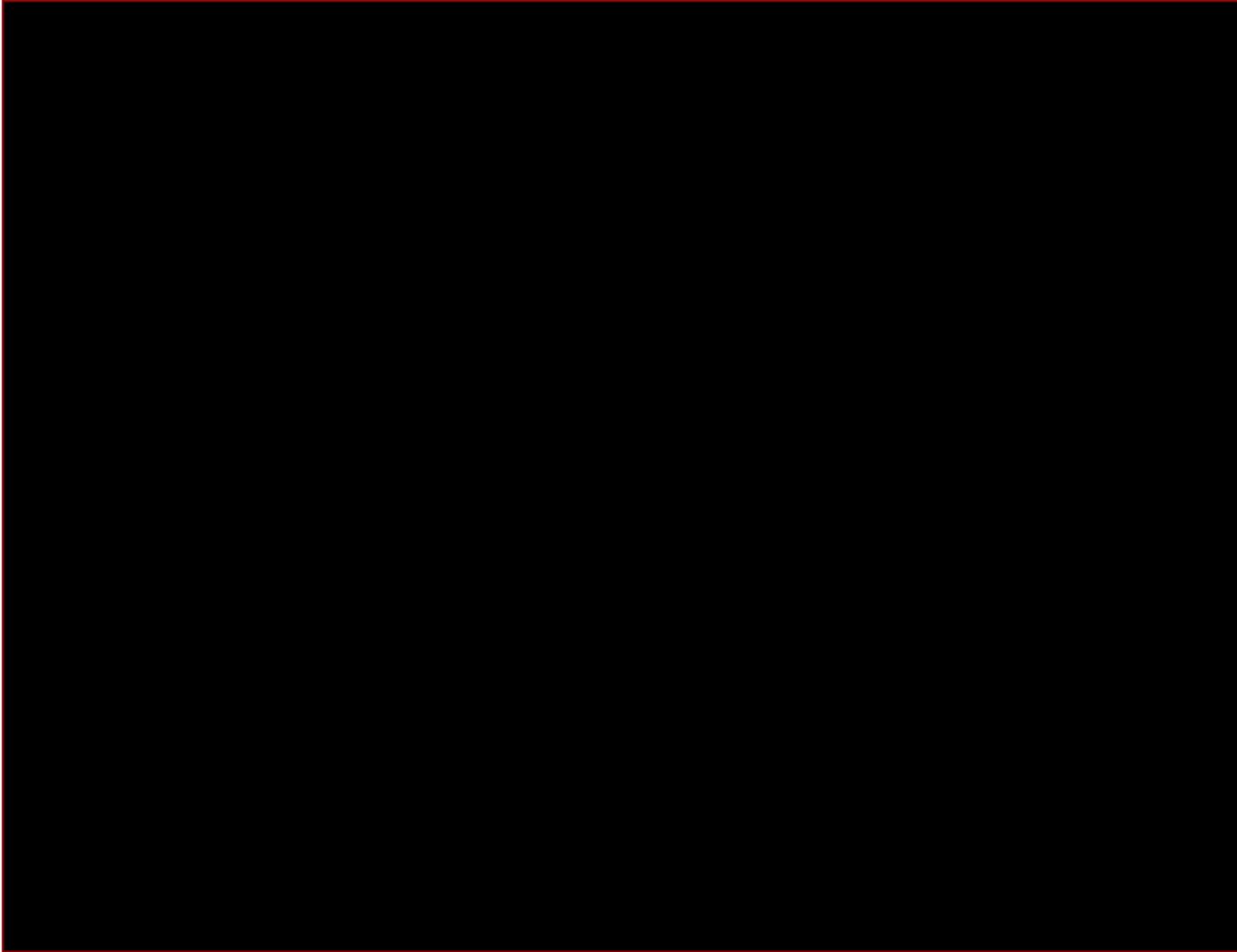
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

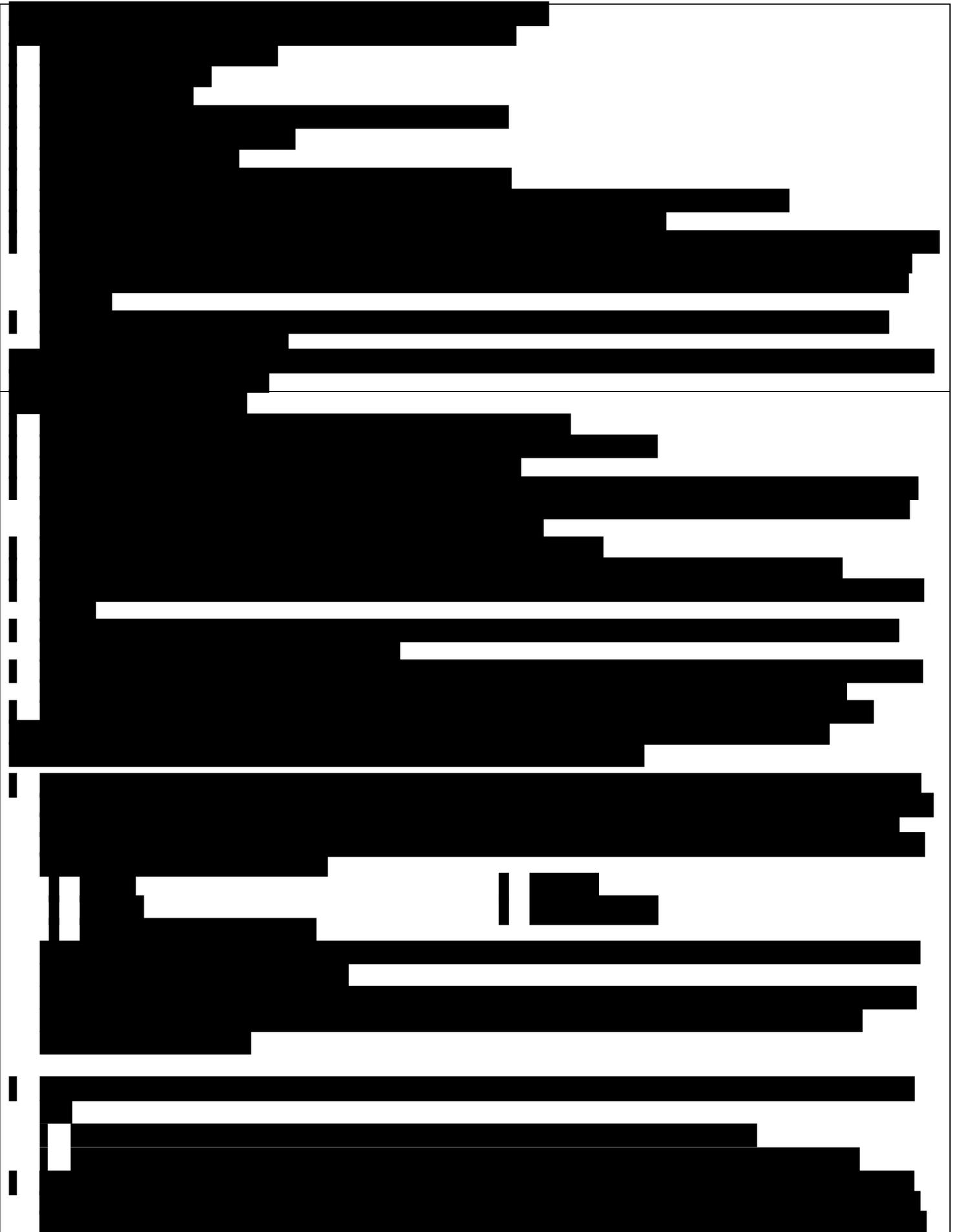
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]





1 [REDACTED]

[REDACTED]

1 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1 [REDACTED]

1 [REDACTED]

[REDACTED]

1 [REDACTED]

1 [REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		
[REDACTED]			[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]		
[REDACTED]		[REDACTED]		

[REDACTED]

11

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

[REDACTED]

1 [REDACTED]

2 [REDACTED]

3 [REDACTED]
4 [REDACTED]
5 [REDACTED]
6 [REDACTED]

7 [REDACTED]
8 [REDACTED]
9 [REDACTED]
10 [REDACTED]

11 [REDACTED]

12 [REDACTED]

13 [REDACTED]

14 [REDACTED]

15 [REDACTED]

16 [REDACTED]

17 [REDACTED]

18 [REDACTED]
19 [REDACTED]

20 [REDACTED]

21 [REDACTED]

22 [REDACTED]

23 [REDACTED]

24 [REDACTED]
25 [REDACTED]

26 [REDACTED]

27 [REDACTED]
28 [REDACTED]
29 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

| [REDACTED]

[REDACTED]

■ [REDACTED]

| [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[Redacted]



[REDACTED]

| [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED]



CDS

Drug Substance Dapagliflozin

Date [REDACTED] 20 [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] 20 [REDACTED]

Core Data Sheet

FORXIGA tablets, 5 and 10 mg

[REDACTED]

[REDACTED]

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

1.7 同種同効品一覧表

フォシーガ[®]錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

目次		頁
	目次.....	2
1.7.1	同種同効品一覧表.....	3

表目次

表 1	同種同効品一覧.....	4
-----	--------------	---

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

1.7.1 同種同効品一覧表

現在国内で使用されている同種同効品の一覧表を表 1に示した。

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

表 1 同種同効品一覧

販売名	フォシーガ錠 5mg フォシーガ錠 10mg	ジャディアンス錠 10mg ジャディアンス錠 25mg	カナグル錠 100mg	スーグラ錠 25mg スーグラ錠 50mg
一般名	ダパグリフロジンプロピレングリコール錠	エンパグリフロジン製剤	カナグリフロジン水和物錠	イブラグリフロジン L-プロリン錠
会社名	アストラゼネカ株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	田辺三菱製薬株式会社	アステラス製薬株式会社
効能又は効果	2 型糖尿病 1 型糖尿病	2 型糖尿病	2 型糖尿病	2 型糖尿病 1 型糖尿病
添付文書改訂日	2019 年 1 月	2018 年 8 月改訂（第 5 版）	2018 年 10 月改訂（第 9 版）	2018 年 12 月改訂（第 10 版）

**2018年8月改訂(第5版)
*2017年10月改訂

日本標準商品分類番号
873969

貯法	室温保存
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示
規制区分	処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)

	錠10mg	錠25mg
承認番号	22600AMX01387000	22600AMX01386000
薬価収載	2015年2月	
販売開始	2015年2月	
国際誕生	2014年4月	

選択的SGLT2阻害剤 - 2型糖尿病治療剤 -

ジャディアンス®錠 10mg ジャディアンス®錠 25mg

Jardiance® Tablets 10mg・25mg

(エンパグリフロジン製剤)

®=登録商標



【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。]
- (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
[インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]

【組成・性状】

販売名	ジャディアンス錠10mg	ジャディアンス錠25mg
成分・含量	1錠中 エンパグリフロジン 10mg	1錠中 エンパグリフロジン 25mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール400、黄色三酸化鉄	
剤形	淡黄色のフィルムコート錠	
外形		
直径	9.1mm	11.1×5.6mm
厚さ	3.65mm	3.8mm
重さ	257mg	206mg
識別コード	S10	S25

【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) 高度腎機能障害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」の項参照]
- (3) 中等度腎機能障害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」、「臨床成績」の項参照]

【用法・用量】

通常、成人にはエンパグリフロジンとして10mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら25mg1日1回に増量することができる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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(1)」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照)
- (3) 脱水を起こしやすい患者(血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等)
[本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。] (「重要な基本的注意(8)」、「相互作用」、「重大な副作用」、「高齢者への投与」の項参照)
- (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。] (「重要な基本的注意(7)」の項参照)
- (5) 高度肝機能障害患者
[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)
- (6) 中等度腎機能障害患者
[「重要な基本的注意(6)及び(8)」、「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、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おそれがある。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、これらの薬剤の減量を検討すること。
[「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」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、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3カ月投与しても効果が不十分な場合には他の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) 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こと。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的にeGFRが $45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。
[「慎重投与」の項参照]

(7) 尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、腔カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。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。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。

〔「慎重投与」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照〕

(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。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。

〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」、「その他の副作用」、「高齢者への投与」の項参照〕

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

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

〔「重大な副作用」の項参照〕

(10) 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) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。

〔「重大な副作用」の項参照〕

(13) 本剤とインスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

3. 相互作用

本剤は投与後血漿中には主に未変化体として存在する¹⁾が、一部はUGT2B7、UGT1A3、UGT1A8及びUGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝される²⁾(グルクロン酸抱合体として血漿中放射能の3.3~7.4%存在する¹⁾)。また、本剤はP-糖蛋白(P-gp)及び乳糖耐性蛋白(BCRP)の基質である³⁾。

〔「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薬 ピグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 インスリン製剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖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。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薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。 〔「重要な基本的注意」の項参照〕	血糖低下作用が増強される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖低下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	さらに血糖が低下するおそれがあるため、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。	血糖低下作用が増強される。
血糖低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	血糖低下作用の減弱により血糖が上昇するおそれがあるため、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。	血糖低下作用が減弱される。
利尿薬 チアジド系薬剤 ループ利尿薬等	利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強されるおそれがある。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験では、1834例中277例(15.1%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は頻尿70例(3.8%)、低血糖43例(2.3%)、口渇29例(1.6%)、便秘25例(1.4%)等であった。

(1) 重大な副作用

1) **低血糖(2.3%)**：他の糖尿病用薬(特にスルホニルウレア剤)との併用で低血糖が報告されている。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖が報告されている。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。

〔「慎重投与」、「重要な基本的注意(1)」、「相互作用」、「臨床成績」の項参照〕

2) **脱水(0.1%)**：脱水があらわれることがあるので、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。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。

〔「慎重投与」、「重要な基本的注意(8)」、「相互作用」、「その他の副作用」、「高齢者への投与」の項参照〕

3) **ケトアシドーシス(頻度不明^{※1)})**：ケトアシドーシス(糖尿病性ケトアシドーシスを含む)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。

〔「重要な基本的注意(9)」の項参照〕

4) **腎盂腎炎(頻度不明^{※2)})、敗血症(頻度不明^{※2)})**：腎盂腎炎があらわれ、敗血症(敗血症性ショックを含む)に至ることがあるので、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。

〔「重要な基本的注意(7)」の項参照〕

(2) その他の副作用

	0.1~5%	0.1%未満	頻度不明 ^{※1)}
感染症	膀胱炎、尿路感染、無症候性細菌尿、陰部腔カンジダ症	トリコモナス症、細菌性陰炎、外陰部陰炎	腔モニリア症
生殖系障害	亀頭炎、陰部そう痒症	亀頭包皮炎、外陰陰不快感、外陰陰そう痒症	
代謝及び栄養障害	高脂血症		体液量減少
血液及びリンパ系障害	血液濃縮		
神経障害	めまい、味覚異常		
胃腸障害	便秘、腹部膨満		
*皮膚及び皮下組織障害	発疹		そう痒症、蕁麻疹
腎及び尿路障害	頻尿、多尿、尿量増加		排尿困難
一般・全身障害	口渇、空腹感		

	0.1~5%	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
臨床検査	体重減少、尿中ケトン体陽性	血中ケトン体陽性	

注1) 海外において認められている副作用あるいは国内自発報告であるため、頻度不明

注2) 海外でのみ認められている副作用のため、頻度不明

5. 高齢者への投与

(1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、国内外の臨床試験の併合解析において、75歳以上の患者では75歳未満の患者と比較し、本剤25mg群で体液量減少の有害事象の発現割合が高かった。

〔重要な基本的注意(8)〕の項参照

(2) 高齢者では脱水症状(口渴等)の認知が遅れるおそれがあるので、注意すること。

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。本剤の動物実験(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、乳汁中への移行が報告されている⁴⁾。〕

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. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

9. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起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

雌雄マウスを用いた2年間反復投与がん原性試験(100、300及び1000mg/kg/日)において、1000mg/kg/日の雄で腎腫瘍の発生頻度の増加が認められた。雌雄ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験(100、300及び700mg/kg/日)において、300mg/kg/日以上雄で精巣に間細胞腫、700mg/kg/日の雄で腸間膜リンパ節の血管腫の発生頻度の増加が認められた。マウスに本剤1000mg/kg/日(雄)及びラットに本剤300mg/kg/日(雄)を反復経口投与したときの曝露量(AUC_{0-24h})は、最大臨床推奨用量(1日1回25mg)のそれぞれ約33倍及び約19倍であった。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与⁵⁾

日本人健康成人男性に、エンバグリフロジン1、5、10、25、100mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中未変化体の血漿中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。

(本剤の承認用量は10mg及び25mgである。)

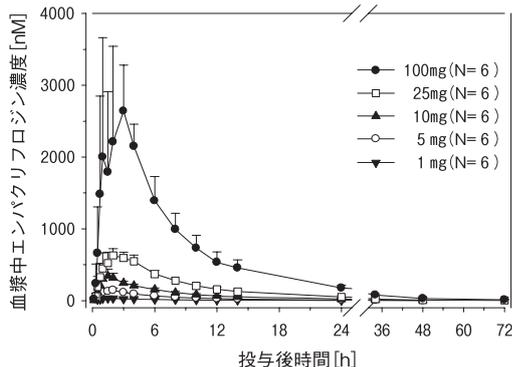


図1 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移(算術平均値+標準偏差)

表1 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	1mg n=6	5mg n=6	10mg n=6	25mg n=6	100mg n=6
AUC _{0-∞} [nM·h]	266 (23.1)	1140 (10.2)	2670 (10.6)	6180 (13.4)	22800 (25.5)
C _{max} [nM]	36.6 (23.9)	166 (26.6)	379 (19.4)	661 (10.4)	2980 (31.2)
t _{max} [h]	1.25 (1.00-2.00)	2.00 (0.750-2.00)	1.50 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.50 (0.750-4.00)
t _{1/2} [h]	7.76 (13.9)	9.60 (19.9)	9.88 (29.7)	11.7 (30.1)	11.6 (31.9)

算術平均値(変動係数%), t_{max}は中央値(最小値-最大値)

(2) 反復投与

日本人2型糖尿病患者に、エンバグリフロジン10mg及び25mgを空腹時1日1回28日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移を図2、薬物動態パラメータを表2に示す。C_{max}及びAUC_{0-∞}から算出した累積係数は1.33以下であった。⁶⁾外国人健康成人男性(16例)にエンバグリフロジン50mgを1日1回経口投与した場合、エンバグリフロジンの血漿中濃度は5回目の投与までに定常状態に達した⁷⁾。

(本剤の承認用量は10mg及び25mgである。)

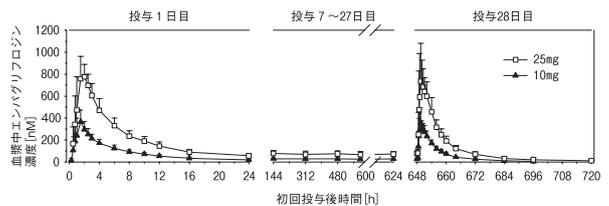


図2 2型糖尿病患者に10mg及び25mgを空腹時反復経口投与後の平均血漿中濃度推移(算術平均値+標準偏差、投与1日目n=20及び19、投与28日目n=18及び17)

表2 2型糖尿病患者に空腹時反復経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

	AUC _{0-∞} [nM·h]	C _{max,ss} [nM]	t _{max,ss} [h]	t _{1/2,ss} [h]
10mg (n=18)	2610 (16.2)	407 (25.8)	1.50 (0.967-4.00)	14.3 (38.3)
25mg (n=17)	6460 (21.1)	869 (30.2)	1.50 (0.967-6.00)	18.0 (40.7)

算術平均値(変動係数%), t_{max}は中央値(最小値-最大値)

(3) 食事の影響⁸⁾

(外国人データ)健康成人に、エンバグリフロジン25mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均値の比(食後投与/空腹時投与)とその90%信頼区間は、63.2[56.7,70.4]%及び84.0[80.9,87.3]%であった。空腹時投与に比べてt_{max}の中央値は1.5時間延長した(表3)。

表3 健康成人に25mgを空腹時及び食後に単回経口投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ名[単位]	空腹時 n=18	食後 n=17
AUC _{0-∞} [nM·h]	5550(26.0)	4650(24.8)
C _{max} [nM]	867(26.8)	542(27.7)
t _{max} [h]	1.00(0.667-4.00)	2.50(0.667-4.00)

算術平均値(変動係数%), t_{max}は中央値(最小値-最大値)

2. 吸収

エンバグリフロジンの絶対バイオアベイラビリティの検討は行っていない。

3. 分布

日本人2型糖尿病患者(腎機能正常、8例)にエンバグリフロジン25mgを単回経口投与したときのエンバグリフロジンの血漿蛋白結合率は84.7%であった⁹⁾。外国人健康成人男性(8例)に¹⁴C-エンバグリフロジン50mg溶液を経口投与したときの血球/血漿の放射能濃度の分布比は28.6~36.8%であった¹⁰⁾。

(本剤の承認用量は10mg及び25mgである。)

4. 代謝

(1) (in vitroデータ)ヒトの肝ミクロソーム及び単離肝細胞を用いてエンバグリフロジンの代謝を評価した結果、エンバグリフロジンはほとんど代謝を受けなかった¹¹⁾。主たる代謝物の生成にはUGT2B7、UGT1A3、UGT1A8及びUGT1A9が関与しており、CYP酵素の関与はほとんどなかった^{2,11)}。

エンバグリフロジンはヒト肝ミクロソームのCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4を阻害しなかった^{12,13)}。酵素誘導試験においてCYP1A2、2B6、3A4の誘導はみられなかった¹⁴⁾。

(2) (外国人データ)健康成人男性に¹⁴C-エンバグリフロジン50mg溶液を経口投与したとき(8例)、血漿中には主に未変化体が認められ(血漿中放射能に対する割合は75%超)、主な代謝物はグルクロン酸抱合体であった(血漿中放射能に対する割合は約3.3~7.4%)¹⁾。

(本剤の承認用量は10mg及び25mgである。)

5. 排泄

(1) 日本人健康成人男性(各6例)にエンバグリフロジン10mg及び25mgを単回経口投与したときの投与後72時間までの尿中未変化体排泄率はそれぞれ投与量の21.3%及び22.9%、腎クリアランスはそれぞれ29.9mL/min及び34.8mL/minであった⁵⁾。

- (2) (外国人データ)健康成人男性(8例)に¹⁴C-エンバグリフロジン50mg溶液を単回経口投与したとき、投与放射能の約54.4%が尿中に、約41.2%が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄された放射能に対する未変化体の割合はそれぞれ43.5%及び82.9%であった¹⁾。
(本剤の承認用量は10mg及び25mgである。)

- (3) (*in vitro*データ)エンバグリフロジンはP-gp、BCRP、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3の基質であった。また、エンバグリフロジンはBCRP、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3に対して弱い阻害作用(IC₅₀値:各114、295、71.8、58.6μM)を示したが、P-gpに対して阻害作用を示さなかった。^{3,15,16)}

6. 腎機能障害患者

日本人腎機能正常及び軽度、中等度、高度腎機能障害の2型糖尿病患者にエンバグリフロジン25mg単回経口投与を行った(表4)。単回投与後の薬物動態パラメータの正常腎機能患者に対する幾何平均値の比とその90%信頼区間は、軽度、中等度、高度腎機能障害患者でそれぞれC_{max}について、93.5[72.2,121]%、92.2[71.2,119]%、94.0[72.6,122]%であり、AUC_{0-∞}について129[106,157]%,144[118,175]%,152[125,185]%であった。投与後24時間までの尿中グルコース排泄量(UGE_{0-24h})のベースラインからの変化量は腎機能の低下とともに減少した⁹⁾。

外国人末期腎不全患者(8例)にエンバグリフロジン50mg単回経口投与を行った場合、C_{max}及びAUC_{0-∞}の正常腎機能患者に対する幾何平均値の比とその90%信頼区間は、104[81.2,133]%,及び148[120,183]%,であった。UGE_{0-24h}のベースラインからの変化量の平均値(標準誤差)は0.78(0.90)gであった¹⁷⁾。

(本剤の承認用量は10mg及び25mgである。)

表4 正常腎機能患者及び腎機能障害患者に25mg単回経口投与後の薬物動態/薬力学パラメータ

パラメータ名 [単位]	正常 腎機能 ^{注1)} n=8	軽度 腎機能障害 ^{注1)} n=8	中等度 腎機能障害 ^{注1)} n=8	高度 腎機能障害 ^{注1)} n=8
AUC _{0-∞} [nM・h]	7560(14.9)	9730(14.7)	10800(9.18)	12200(40.1)
C _{max} [nM]	1070(18.1)	1030(34.4)	1000(26.4)	1070(42.3)
t _{max} ^{注2)} [h]	2.50 (1.00-2.50)	2.50 (1.00-4.00)	2.50 (0.667-6.00)	3.25 (1.00-6.00)
fe _{0-24h} [%]	16.5(18.5)	14.3 ^{注3)} (20.9)	11.4(28.7)	4.24(41.3)
CL _{R,0-24h} [mL/min]	23.8(24.3)	16.8 ^{注3)} (23.8)	13.5(33.3)	4.67(42.3)
UGE _{0-24h} ^{注5)} [g]	75.0(4.84)	62.6 ^{注4)} (5.75)	57.9(4.86)	23.7 ^{注3)} (5.24)

平均値(変動係数%)

注1) 正常腎機能: 推定糸球体濾過量(eGFR)≥90mL/min/1.73m²

軽度腎機能障害: eGFR 60~<90mL/min/1.73m²

中等度腎機能障害: eGFR 30~<60mL/min/1.73m²

高度腎機能障害: eGFR 15~<30mL/min/1.73m²

注2) 中央値(最小値-最大値)

注3) n=7

注4) n=6

注5) 投与後24時間までの尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量の調整平均値(標準誤差)

7. 肝機能障害患者¹⁸⁾

(外国人データ)肝機能正常被験者(n=12)及び軽度(Child-Pughスコア5又は6、n=8)、中等度(Child-Pughスコア7~9、n=8)、高度(Child-Pughスコア10~15、n=8)肝機能障害者にエンバグリフロジン50mg単回経口投与を行った。単回投与後の薬物動態パラメータの肝機能正常被験者に対する幾何平均値の比とその90%信頼区間は、軽度、中等度及び高度肝機能障害者でそれぞれC_{max}について104[82.3,131]%,123[97.7,156]%,148[118,187]%,及びAUC_{0-∞}について123[98.9,153]%,147[118,183]%,175[140,218]%,であった。
(本剤の承認用量は10mg及び25mgである。)

8. 高齢者¹⁹⁾

2型糖尿病患者3208例(日本人患者628例を含む)を用いた母集団薬物動態解析の結果、年齢が50歳の場合に比べてAUC_{0-∞}は65歳では8.00%、75歳では12.5%高くなると予測された。

9. 薬物相互作用

薬物相互作用の*in vitro*における評価については4.代謝の項を参照。

(1) ゲムフィプロジルとの併用(外国人データ)²⁰⁾

健康成人(18例)にゲムフィプロジル(OATP1B1、OAT3及びCYP2C8の阻害剤)600mg 1日2回(1200mg/日)5日間反復経口投与し、ゲムフィプロジル投与開始後3日目にエンバグリフロジン25mgを単回経口併用投与した場合、エンバグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその90%信頼区間はAUC_{0-∞}で159[152,166]%, C_{max}で115[106,125]%,であった。

(2) リファンピシンの併用(外国人データ)²¹⁾

健康成人(18例)にエンバグリフロジン10mgと、リファンピシン(OATP1B1及びOATP1B3の阻害剤)600mgを単回経口併用投与した場合、エンバグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその90%信頼区間はAUC_{0-∞}で135[130,141]%, C_{max}で175[160,192]%,であった。

(3) プロベネシドとの併用(外国人データ)²¹⁾

健康成人(16例)にプロベネシド(OAT3及びUGTの阻害剤)500mgを1日2回4日間反復経口投与し、プロベネシド投与開始後2日目にエンバグリフロジン10mgを単回経口併用投与した場合、エンバグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその90%信頼区間はAUC_{0-∞}で153[146,161]%, C_{max}で126[114,139]%,であった。

(4) その他の薬剤との併用(外国人データ)

エンバグリフロジンの薬物動態はメトホルミン²²⁾、グリメピリド(CYP2C9で代謝される)⁷⁾、ピオグリタゾン(CYP2C8及び3A4で代謝される)^{23,24)}、シタグリブチン²⁵⁾、リナグリブチン²⁶⁾、ワルファリン(CYP2C9の基質)²⁷⁾、ペラバミル(P-糖蛋白阻害剤)²⁸⁾、ラミプリル²⁸⁾、シンバスタチン(CYP3A4の基質)²⁹⁾、利尿薬(ヒドロクロロチアジド及びトラスセミド)³⁰⁾との併用による影響はみられなかった(表5)。また、エンバグリフロジンの併用によるメトホルミン²²⁾、グリメピリド⁷⁾、ピオグリタゾン^{23,24)}、シタグリブチン²⁵⁾、リナグリブチン²⁶⁾、ワルファリン²⁷⁾、ジゴキシシン²⁸⁾、ラミプリル²⁸⁾、シンバスタチン²⁹⁾、利尿薬(ヒドロクロロチアジド及びトラスセミド)³⁰⁾、経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル)³¹⁾の薬物動態への臨床的に問題となる影響はみられなかった(表6)。

表5 エンバグリフロジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬 用量	本剤 用量	薬物動態パラメータ 幾何平均値の比(%) (90%信頼区間) 併用/単独	
			AUC _{0-∞}	C _{max,ss}
メトホルミン	1000mg 1日2回	50mg ^{注1)} 1日1回	96.9 (92.3,102)	100 (88.8,114)
グリメピリド	1mg 単回	50mg ^{注1)} 1日1回	95.2 (92.0,98.5)	95.6 (88.2,103)
ピオグリタゾン	45mg 1日1回	50mg ^{注1)} 1日1回	100 (96.1,105)	93.4 (85.1,103)
シタグリブチン	100mg 1日1回	50mg ^{注1)} 1日1回	110 (104,117)	108 (97.0,119)
リナグリブチン	5mg 1日1回	50mg ^{注1)} 1日1回	102 (96.5,107)	88.3 (78.8,98.9)
ワルファリン	25mg 単回	25mg 1日1回	101 (96.9,105)	101 (89.8,113)
ペラバミル	120mg 単回	25mg 単回 ^{注2)}	103 (98.9,107)	92.4 (85.4,100)
ラミプリル	5mg 1日1回	25mg 1日1回	96.6 (93.1,100)	105 (97.7,112)
シンバスタチン	40mg 単回	25mg 単回 ^{注2)}	102 (98.9,105)	109 (96.9,124)
ヒドロクロロチアジド	25mg 1日1回	25mg 1日1回	107 (97.1,118)	103 (88.6,119)
トラスセミド	5mg 1日1回	25mg 1日1回	108 (100,116)	108 (97.9,118)

注1) 本剤の承認用量は10mg及び25mg

注2) 単回投与での評価のためAUC_{0-∞}、C_{max}から計算

表6 併用薬の薬物動態に及ぼすエンバグリフロジンの影響

併用薬	併用薬 用量	本剤 用量	薬物動態パラメータ 幾何平均値の比(%) (90%信頼区間) 併用/単独	
			AUC _{0-∞}	C _{max,ss}
メトホルミン	1000mg 1日2回	50mg ^{注1)} 1日1回	101(95.9,106)	104(96.5,111)
グリメピリド	1mg 単回 ^{注2)}	50mg ^{注1)} 1日1回	93.3(86.1,101)	104(89.5,121)
ピオグリタゾン	45mg 1日1回	10mg 1日1回	ピオグリタゾン	
			90.0(77.9,104)	87.7(73.9,104)
			ピオグリタゾン M-III	
			99.4(87.4,113)	95.7(77.3,119)
		ピオグリタゾン M-IV		
		95.0(85.3,106)	92.6(77.3,111)	
		ピオグリタゾン		
		89.0(72.7,109)	90.2(66.8,122)	
		ピオグリタゾン M-III		
		99.5(89.1,111)	104(80.8,133)	
		ピオグリタゾン M-IV		
		101(91.6,111)	113(90.8,139)	
シタグリブチン	100mg 1日1回	50mg ^{注1)} 1日1回	ピオグリタゾン	
			91.1(77.4,107)	89.9(71.0,114)
			ピオグリタゾン M-III	
			98.9(90.7,108)	91.9(77.1,110)
			ピオグリタゾン M-IV	
			96.1(91.9,101)	89.0(76.5,103)
リナグリブチン	5mg 1日1回	50mg ^{注1)} 1日1回	103(99.0,107)	109(101,117)
			103(96.1,111)	102(86.9,119)
ワルファリン	25mg 単回 ^{注2)}	25mg 1日1回	R-ワルファリン	
			98.5(95.3,102)	97.9(91.1,105)
			S-ワルファリン	
95.9(93.4,98.4)	98.9(91.8,106)			
ジゴキシシン	0.5mg 単回 ^{注2)}	25mg 1日1回	106(96.7,116)	114(99.3,131)



併用薬	併用薬 用量	本剤 用量	薬物動態パラメータ 幾何平均値の比(%) (90%信頼区間) 併用/単独	
			AUC _{r,ss}	C _{max,ss}
ラミプリル	5 mg 1日1回	25mg 1日1回	ラミプリル	
			108(101,116)	104(89,7,120)
			ラミプリラート	
シンバスタチン	40mg 単回 ^{注2)}	25mg 単回	シンバスタチン	
			101(80,1,128)	97.2(76,3,124)
			シンバスタチン酸	
ヒドロクロロチアジド	25mg 1日1回	25mg 1日1回	シンバスタチン酸	
			105(90,1,122)	97.3(84,9,111)
			シンバスタチン	
トラセミド	5 mg 1日1回	25mg 1日1回	トラセミド	
			101(99,1,104)	104(93,8,116)
			トラセミド-M1	
			104(100,109)	103(94,1,112)
エチニルエストラジオール	30μg 1日1回	25mg 1日1回	トラセミド-M3	
			103(97,6,108)	99.2(93,4,105)
			トラセミド	
レボノルゲステレル	150μg 1日1回	25mg 1日1回	102(98,5,105)	106(99,5,113)

注1) 本剤の承認用量は10mg及び25mg

注2) 単回投与での評価のためAUC_{0-∞}, C_{max}から計算

【臨床成績】

1. 単独療法試験

(1) 用量反応試験³²⁾

食事、運動療法を実施したにもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人の2型糖尿病患者を対象に、本剤及びプラセボを1日1回12週間経口投与した。HbA1c(主要評価項目: NGSP値)及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤10mg及び25mgはいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。体重の投与前値からの調整平均変化量のプラセボとの差は、本剤10mg及び25mgでそれぞれ-1.70kg及び-1.97kgであった。低血糖の副作用発現割合は、プラセボで0.9%(1/109例)、本剤10mgで1.8%(2/109例)、本剤25mgで1.8%(2/109例)であった。

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖(mg/dL)	
	投与前値	投与前値からの 変化量	プラセボとの差	投与前値からの 変化量	プラセボとの差
プラセボ群 (n=109)	7.94	0.30(0.09)	-	4.06 (2.88)	-
10mg群 (n=109)	7.93	-0.40(0.09)	-0.70(0.08) [-0.85, -0.55]	-25.28(2.77)	-29.34(2.50) [-34.25, -24.42]
25mg群 (n=109)	7.93	-0.65(0.09)	-0.95(0.08) [-1.10, -0.80]	-33.70(2.92)	-37.75(2.50) [-42.66, -32.84]

n: ランダム化された症例数

投与前値からの変化量及びプラセボとの差: 調整平均変化量(SE)

(ANCOVA: LOCF)

(2) プラセボ対照二重盲検試験(国際共同試験)³³⁾

食事、運動療法を実施したにもかかわらず血糖コントロールが不十分な外国人及び日本人の2型糖尿病患者を対象に、本剤及びプラセボを1日1回24週間経口投与した。HbA1c(主要評価項目: NGSP値)及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤10mg及び25mgはいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。体重の投与前値からの調整平均変化量のプラセボとの差は、本剤10mg及び25mgでそれぞれ-1.93kg及び-2.15kgであった。低血糖の副作用発現割合は、プラセボで0.5%(1/221例)、本剤10mgで0.5%(1/217例)、本剤25mgで0.5%(1/216例)であった。

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖(mg/dL)	
	投与前値	投与前値からの 変化量	プラセボとの差	投与前値からの 変化量	プラセボとの差
プラセボ群 (n=219)	7.92	0.08(0.05)	-	11.7(2.0)	-
10mg群 (n=216)	7.89	-0.65(0.05)	-0.74(0.07) [-0.88, -0.59]	-19.4(2.0)	-31.1(2.9) [-36.7, -25.5]
25mg群 (n=216)	7.86	-0.76(0.05)	-0.85(0.07) [-0.99, -0.70]	-24.3(2.0)	-36.0(2.9) [-41.6, -30.4]

n: ランダム化された症例数

投与前値からの変化量及びプラセボとの差: 調整平均変化量(SE)

(ANCOVA: LOCF)

(3) 単剤での長期投与試験

上記(1)の試験で、本剤10mg又は25mgを服用して12週間投与した患者は、同一用量及び用法で合計52週間の投与を行った。その結果、HbA1c及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、いずれにおいてもその効果は持続していた。体重の投与前値からの調整平均変化量は、本剤10mg及び25mgでそれぞれ-3.07kg及び-3.12kgであり、その体重減少作用は52週間にわたって持続していた。低血糖の副作用発現割合は、本剤10mgで1.8%(2/109例)、本剤25mgで2.8%(3/109例)であった。³²⁾

	HbA1c(NGSP値)(%)		空腹時血糖(mg/dL)
	投与前値	投与前値からの 変化量	投与前値からの 変化量
10mg群 (n=109)	7.92	-0.67(0.09)	-24.71(3.15)
25mg群 (n=109)	7.92	-0.86(0.09)	-31.25(3.35)

n: ランダム化された症例数

投与前値からの変化量: 調整平均変化量(SE)

(ANCOVA: OC)

上記(2)の試験で、本剤10mg又は25mgを服用して24週間投与した患者は、同一用量及び用法で延長試験に移行した。先行試験と合わせて合計52週間(中間解析)の投与を行った。その結果、HbA1c及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、いずれにおいてもその効果は持続しており、投与52週時ではいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。体重の投与前値からの調整平均変化量のプラセボとの差は、本剤10mg及び25mgでそれぞれ-1.42kg及び-2.53kgであり、その体重減少作用は52週間にわたって持続していた。低血糖の副作用発現割合は、プラセボで0.5%(1/221例)、本剤10mgで0.5%(1/217例)、本剤25mgで0.5%(1/216例)であった。³⁴⁾

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖(mg/dL)	
	投与前値	投与前値からの 変化量	プラセボとの差	投与前値からの 変化量	プラセボとの差
プラセボ群 (n=219)	7.92	0.10(0.05)	-	11.8(2.0)	-
10mg群 (n=216)	7.89	-0.66(0.05)	-0.76(0.08) [-0.91, -0.61]	-18.2(2.0)	-30.1(2.9) [-35.7, -24.5]
25mg群 (n=216)	7.86	-0.81(0.05)	-0.91(0.08) [-1.06, -0.76]	-23.9(2.0)	-35.7(2.9) [-41.3, -30.1]

n: ランダム化された症例数

投与前値からの変化量及びプラセボとの差: 調整平均変化量(SE)

(ANCOVA: LOCF)

2. 併用療法長期投与試験³⁵⁾

既存の経口血糖降下薬であるスルホニル尿素剤、ビッグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、DPP-4阻害剤、α-グルコシダーゼ阻害剤又は速効型インスリン分泌促進剤による治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者に本剤10mg又は25mgを1日1回52週間併用経口投与した時の安全性及び有効性を評価した。その結果、HbA1c及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、いずれにおいてもその効果は持続していた。体重の投与前値からの調整平均変化量は、本剤10mg及び25mgでそれぞれ-3.09~-2.29kg及び-3.41~-2.77kgであり、その体重減少作用は52週間にわたって持続していた。本剤10mg及び25mgにおける低血糖の副作用発現割合は、スルホニル尿素剤併用時でそれぞれ6.6%(9/136例)及び7.3%(10/137例)、ビッグアナイド系薬剤併用時でそれぞれ1.5%(1/68例)及び4.6%(3/65例)、チアゾリジン系薬剤併用時でそれぞれ0.7%(1/137例)及び0.7%(1/136例)、DPP-4阻害剤併用時でそれぞれ0.0%(0/68例)及び4.2%(3/71例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用時でそれぞれ0.0%(0/69例)及び0.0%(0/70例)、速効型インスリン分泌促進剤併用時でそれぞれ0.0%(0/70例)及び4.3%(3/70例)であった。

併用薬剤	本剤の 投与量(n)	HbA1c(NGSP値)(%)		空腹時血糖 (mg/dL)
		投与前値	投与前値からの 変化量	
スルホニル尿素 剤	10mg(n=136)	7.99	-0.93(0.05)	-26.35(1.66)
	25mg(n=137)	8.06	-0.96(0.05)	-30.50(1.66)
ビッグアナイド系 薬剤	10mg(n=68)	7.68	-0.81(0.06)	-16.43(1.78)
	25mg(n=65)	7.51	-0.98(0.06)	-23.61(1.82)
チアゾリジン系 薬剤	10mg(n=137)	7.85	-0.90(0.05)	-23.82(1.41)
	25mg(n=136)	7.95	-0.96(0.05)	-26.76(1.41)
DPP-4阻害剤	10mg(n=68)	7.78	-1.00(0.06)	-25.21(1.86)
	25mg(n=71)	7.82	-0.83(0.06)	-20.32(1.82)
α-グルコシダーゼ 阻害剤	10mg(n=69)	7.78	-0.87(0.06)	-24.03(1.84)
	25mg(n=70)	7.56	-0.77(0.06)	-23.70(1.83)
速効型インスリン 分泌促進剤	10mg(n=70)	8.01	-0.98(0.08)	-31.00(2.21)
	25mg(n=70)	7.98	-0.98(0.08)	-33.05(2.21)

n: ランダム化された症例数

投与前値からの変化量: 調整平均変化量(SE)

(ANCOVA: LOCF)

3. 腎機能低下2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験(外国人データ)³⁶⁾

腎機能障害を有する2型糖尿病患者に、本剤及びプラセボを1日1回24週間経口投与した。HbA1c(主要評価項目: NGSP値)及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤10mgは軽度腎機能障害患者(eGFR 60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満)で、本剤25mgは軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者(eGFR 45mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満)において、いずれもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。体重の投与前値からの調整平均変化量のプラセボとの差は、軽度腎機能障害患者では本剤10mg及び25mgでそれぞれ-1.43kg及び-2.00kgであり、中等度腎機能障害患者では本剤25mgで-0.74kgであった。

軽度腎機能障害患者 (eGFR 60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満)

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖(mg/dL)	
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群 (n=95)	8.09	0.06(0.07)	-	5.67(3.50)	-
10mg群 (n=98)	8.02	-0.46(0.07)	-0.52(0.10) [-0.72, -0.32]	-13.88(3.44)	-19.56(4.91) [-29.23, -9.88]
25mg群 (n=97)	7.96	-0.63(0.07)	-0.68(0.10) [-0.88, -0.49]	-18.08(3.47)	-23.75(4.94) [-33.48, -14.03]

n: ランダム化された症例数

投与前値からの変化量及びプラセボとの差: 調整平均変化量(SE) (ANCOVA: LOCF)

中等度腎機能障害患者 (eGFR 45mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満)

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖(mg/dL)	
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群 (n=89)	8.08	-0.08(0.07)	-	6.68(3.76)	-
25mg群 (n=91)	8.12	-0.54(0.07)	-0.46(0.10) [-0.66, -0.27]	-14.71(3.74)	-21.39(5.34) [-31.94, -10.84]

n: ランダム化された症例数

投与前値からの変化量及びプラセボとの差: 調整平均変化量(SE) (ANCOVA: LOCF)

【薬効薬理】

1. 作用機序

腎臓で濾過されたグルコースは近位尿細管に存在するヒトナトリウム-グルコース共役輸送担体2 (SGLT2) によってほぼ完全に再吸収され、わずかなものはSGLT1によっても再吸収される³⁷⁾。エンパグリフロジンはSGLT2選択的な競合阻害剤で、腎臓によるグルコースの再吸収を阻害することにより尿中グルコース排泄量を増加させ、血糖を低下させる³⁸⁾。

2. 薬理作用

(1) SGLT2阻害作用

*In vitro*試験で、エンパグリフロジンはSGLT2を選択的に阻害し (IC₅₀: 1.3nM)、ヒトSGLT1 (IC₅₀: 6278nM) と比較して約5000倍の選択性を示した³⁹⁾。

(2) 尿中グルコース排泄促進作用

糖尿病モデル動物 (db/dbマウス及びZucker糖尿病肥満[ZDF]ラット) において、エンパグリフロジンは単回経口投与により尿中グルコース排泄量 (投与後7時間) を増加させた³⁸⁾。

日本人2型糖尿病患者にエンパグリフロジン 1mg、5mg、10mg、25mg又はプラセボを1日1回4週間反復経口投与した。エンパグリフロジンはプラセボに比べ投与28日目の投与24時間後までの累積尿中グルコース排泄量を増加させた⁶⁾。

(3) 血糖低下作用

糖尿病モデル動物 (db/dbマウス及びZDFラット) において、エンパグリフロジンは単回経口投与により血糖低下作用を示した³⁸⁾。さらに、ZDFラットにおいて、エンパグリフロジンは1日1回5週間反復経口投与により、投与22日目 (摂食下) 及び投与37日目 (絶食下) の血中グルコース濃度並びにHbA1cを低下させた⁴⁰⁾。

日本人2型糖尿病患者にプラセボ、エンパグリフロジン10mg又は25mgを1日1回24週間反復経口投与した。エンパグリフロジンはプラセボに比べHbA1cを低下させた³³⁾。

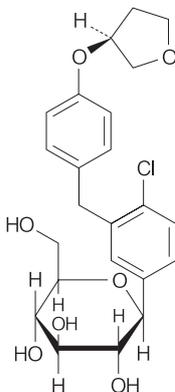
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エンパグリフロジン (JAN)

Empagliflozin (JAN, INN)

化学名: (1S)-1,5-Anhydro-1-C-[4-chloro-3-[(4-[(3S)-oxolan-3-yl]oxy]phenyl)methyl]phenyl]-D-glucitol

化学構造式:



分子式: C₂₃H₂₇ClO₇

分子量: 450.91

性状: 白色から黄白色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

融点: 150°C ± 2°C

分配係数: logD (pH7.4) = logP = 1.7

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ジャディアンス錠10mg: 100錠 (10錠×10) PTP
700錠 (14錠×50) PTP
500錠 瓶

ジャディアンス錠25mg: 100錠 (10錠×10) PTP

【主要文献】

- Mao Y. et al.: 社内資料 非臨床薬物動態試験 (代謝)
- Mathur A. et al.: 社内資料 非臨床薬物動態試験 (代謝)
- Podila L. et al.: 社内資料 非臨床薬物動態試験 (代謝)
- Berge MA. et al.: 社内資料 非臨床薬物動態試験 (代謝)
- Sarashina A. et al.: Drug Metab. Pharmacokinet. 2013; **28**(3): 213-219
- 小岩井和樹ほか: 社内資料 日本人2型糖尿病患者を対象とした4週間反復投与試験
- Macha S. et al.: J Diabetes Res. Clin. Metab. 2012; **1**: 14
- Jungnik A. et al.: 社内資料 食事の影響及び用量比例性試験
- 田中優子ほか: 社内資料 日本人2型糖尿病患者を対象とした腎機能障害試験
- Jungnik A. et al.: 社内資料 ヒトADME試験
- Ely D. et al.: 社内資料 非臨床薬物動態試験 (代謝)
- Sane RS. et al.: 社内資料 非臨床薬物動態試験 (代謝)
- McCabe M. et al.: 社内資料 非臨床薬物動態試験 (代謝)
- Jackson J. et al.: 社内資料 非臨床薬物動態試験 (代謝)
- 石黒直樹: 社内資料 非臨床薬物動態試験 (トランスポーター)
- Podila L. et al.: 社内資料 非臨床薬物動態試験 (トランスポーター)
- Macha S. et al.: Diabetes Obes. Metab. 2014; **16**(3): 215-222
- Macha S. et al.: Diabetes Obes. Metab. 2014; **16**(2): 118-123
- Riggs M. et al.: 社内資料 2型糖尿病患者母集団薬物動態解析
- Koelen R. et al.: 社内資料 ゲムフィプロジルとの薬物相互作用試験
- Sennewald R. et al.: 社内資料 リファンピシン及びプロベネドとの薬物相互作用試験
- Macha S. et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2013; **51**(2): 132-140
- Hanrieder K. et al.: 社内資料 ビオグリタゾンとの薬物相互作用試験
- Port A. et al.: 社内資料 ビオグリタゾンとの薬物相互作用試験
- Brand T. et al.: Adv. Ther. 2012; **29**(10): 889-899
- Friedrich C. et al.: Clin. Ther. 2013; **35**(1): A33-A42
- Macha S. et al.: Diabetes Obes. Metab. 2013; **15**(4): 316-323
- Macha S. et al.: Clin. Ther. 2013; **35**(3): 226-235
- Giessmann T. et al.: 社内資料 シンバスタチンとの薬物相互作用試験
- Giessmann T. et al.: 社内資料 利尿薬(ヒドロクロチアジド及びトラセミド)との薬物相互作用試験
- Macha S. et al.: Clin. Drug. Invest. 2013; **33**(5): 351-357
- 坂本祐史ほか: 社内資料 国内第Ⅱ相用量検討及び長期安全性試験
- Eilbracht J. et al.: 社内資料 日本人2型糖尿病患者を含む国際共同第Ⅲ相24週投与試験
- Pinnetti S. et al.: 社内資料 国際共同第Ⅲ相延長試験
- 田中優子ほか: 社内資料 国内第Ⅲ相併用療法長期投与試験
- Manasse J. et al.: 社内資料 腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験
- Gerich JE.: Diabetic Med. 2010; **27**: 136-142
- Thomas L.: 社内資料 非臨床薬効薬理試験 (*in vivo* 単回)
- Eickelmann P.: 社内資料 非臨床薬効薬理試験 (*in vitro*)
- Thomas L.: 社内資料 非臨床薬効薬理試験 (*in vivo* 反復)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

ThinkPark Tower

0120-189-779

(受付時間) 9:00~18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

製造販売

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

販売提携

** 日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

09-01 ①②



**2018年10月改訂 (第9版) D10
*2018年8月改訂

日本標準商品分類番号
873969

SGLT2阻害剤 ー2型糖尿病治療剤ー

処方箋医薬品^注

カナグル[®]錠100mg

CANAGLU[®] Tablets 100mg
(カナグリフロジン水和物錠)

貯法：室温保存
使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX00744
薬価収載	2014年9月
販売開始	2014年9月
国際誕生	2013年3月

【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。〕
- (3) 重症感染症, 手術前後, 重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

【組成・性状】

販売名	カナグル錠100mg		
有効成分・含量 (1錠中)	カナグリフロジン水和物102mg (カナグリフロジンとして100mg)		
添加物	D-マンニトール, ヒドロキシプロピルセルロース, クロスカルメロースナトリウム, フマル酸ステアリン酸ナトリウム, タルク, ポリビニルアルコール(部分けん化物), マクロゴール4000, 酸化チタン, 黄色三二酸化鉄, 三二酸化鉄		
性状・剤形	うすい黄色・フィルムコーティング錠		
外形			
規格	直径(mm) 7.6	厚さ(mm) 3.4	重量(mg) 144.3

**

【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) 高度腎機能障害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(9)〕, 〔薬物動態〕の項参照)
- (3) 中等度腎機能障害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(9)〕, 〔薬物動態〕, 〔臨床成績〕の項参照)

【用法・用量】

通常, 成人にはカナグリフロジンとして100mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心不全(NYHA心機能分類Ⅳ)のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕
- (2) 他の糖尿病用薬(特に, インスリン製剤, スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬)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〕, 〔重大な副作用〕の項参照〕)

- (3) 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
- (4) 脱水を起こしやすいため患者(血糖コントロールが極めて不良の患者, 高齢者, 利尿剤併用患者等)〔本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。〔重要な基本的注意〕, 〔相互作用〕, 〔重大な副作用〕, 〔高齢者への投与〕の項参照〕)
- (5) 中等度腎機能障害患者(〔重要な基本的注意(2)〕及び〔9)〕, 〔薬物動態〕の項参照)
- (6) 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。〔重要な基本的注意〕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, スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合, 低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤, スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬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, これらの薬剤の減量を検討すること。〔慎重投与〕, 〔相互作用〕, 〔重大な副作用〕の項参照)
- (2) 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。特に体液量減少を起こしやすいため患者(高齢者, 腎機能障害患者, 利尿薬併用患者等)においては, 脱水や糖尿病性ケトアシドーシス, 高浸透圧高血糖症候群, 脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。〔慎重投与〕, 〔相互作用〕, 〔重大な副作用〕, 〔その他の副作用〕, 〔高齢者への投与〕の項参照)
- (3) 尿路感染を起こし, 腎盂腎炎, 敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また, 膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。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。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。〔慎重投与〕, 〔重大な副作用〕, 〔その他の副作用〕の項参照)
- (4) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等, 糖尿病類似の症状(腎性糖尿, 甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (5) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食

事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

- (6) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
- (7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (8) 高度肝機能障害を有する患者について、使用経験がなく安全性は確立していない。
- (9) 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こと。腎機能障害患者においては経過を十分に観察し、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。（「慎重投与」、「その他の副作用」の項参照）
- (10) 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトアシドーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。（「重大な副作用」、「その他の副作用」の項参照）
 - 1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 2) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
 - 3) 患者に対し、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。
- (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) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。（「重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

本剤は、主としてUGT1A9及びUGT2B4により代謝され、未変化体の尿中排泄率は1%未満であった。本剤はP-糖蛋白質、多剤耐性関連蛋白質2及び乳がん耐性蛋白質の基質であり、P-糖蛋白質及び多剤耐性関連蛋白質2に対して弱い阻害作用を有する。（「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薬 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 インスリン製剤等	低血糖症状が起こるおそれがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照） 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薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	更に血糖が低下する可能性があるため、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。	
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	血糖が上昇する可能性があるため、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。	血糖降下作用が減弱される。
ジゴキシン	本剤300mgとの併用によりジゴキシンのC _{max} 及びAUCがそれぞれ36%及び20%上昇したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。	本剤のP-糖蛋白質阻害作用による。
リファンピシ、フェニトイン、フェノバルビタール、リトナビル等	リファンピシンとの併用により本剤のC _{max} 及びAUCがそれぞれ28%及び51%低下したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。	本剤の代謝酵素であるUGT1A9及びUGT2B4をこれらの薬剤が誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
利尿作用を有する薬剤 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等	左記薬剤と本剤の併用により、利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。

4. 副作用

国内第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相試験において、1629例中474例(29.1%)953件の副作用(臨床検査値の異常も含む)が認められた。主な副作用は、無症候性低血糖、低血糖症、頻尿、血中ケトン体増加、便秘等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 低血糖(2.7~14.1%)：他の糖尿病用薬との併用で低血糖があらわれることがある。
特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあることから、これらの薬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。（「慎重投与」、「重要な基本的注意（1）」、「相互作用」、「臨床成績」の項参照）

- 2) 脱水 (0.1%)：脱水があらわれることがあるので、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。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「高齢者への投与」の項参照）
- 3) ケトアシドーシス（頻度不明）：ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）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。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 4) 腎盂腎炎 (0.1%)、敗血症：腎盂腎炎があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、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。（「重要な基本的注意（3）」の項参照）

(2) その他の副作用

以下の副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	頻度	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明 ^{注)}
精神・神経系			浮動性めまい、体位性めまい、頭痛	失神
消化器	便秘、口渇		歯周炎、腹部膨満、上腹部痛、下痢、胃炎、胃食道逆流性疾患、悪心	
循環器			頻脈、心室性期外収縮、起立性低血圧	低血圧
血液			白血球増加症、赤血球増加症	
泌尿器	膀胱炎、頻尿		尿路感染、緊張性膀胱、夜間頻尿、多尿	
皮膚			接触性皮膚炎、湿疹、そう痒症、発疹、蕁麻疹、中毒性皮膚疹	
眼			結膜炎	
耳			回転性めまい、突発難聴	
生殖器	外陰部腔カンジダ症		性器カンジダ症、腔感染、外陰部炎、龟头炎、龟头包皮炎、良性前立腺肥大症、陰部そう痒症、外陰腔そう痒症	
代謝異常	ケトアシドーシス、無症候性低血糖			
臨床検査	血中ケトン体増加		血中クレアチニン増加、血中カリウム増加、ヘマトクリット増加、尿中血陽性、赤血球数増加、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、尿量増加	
全身症状			無力症、胸部不快感、空腹、倦怠感	
筋骨格系			背部痛	
その他			体重減少	

副作用の頻度は承認時までの臨床試験に基づき算出した
注) 海外のみで報告された副作用は頻度不明とした

5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「重要な基本的注意（2）」の項参照）

- (2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露により、幼若動物に腎盂及び尿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）で乳汁中への移行が報告されている。〕

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。尿糖及び血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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

- (1) 雌雄ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験（10、30及び100mg/kg/日）において、10mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫、100mg/kg/日の雌雄で副腎に褐色細胞腫及び腎臓に尿管腫瘍の発生頻度の増加が認められた。ラットに本剤10mg/kg/日（雄）又は100mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（AUC_{0-24h}）は、最大臨床推奨用量（1日1回100mg）の約6倍又は約84倍であった。

- * (2) 海外で行われた脳・心血管疾患の既往又は高いリスクを有する、血糖コントロール不良な2型糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験において、カナグリフロジンとして100又は300mgを1日1回投与された患者では、プラセボを投与された患者よりも、下肢切断の発現頻度が有意に高かった（ハザード比：1.97、95%信頼区間1.41-2.75）との報告がある¹⁾。
（本剤の承認用法・用量は100mg/日である。）

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

2型糖尿病患者に、カナグリフロジンとして100mgを食事10分前に単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである²⁾。

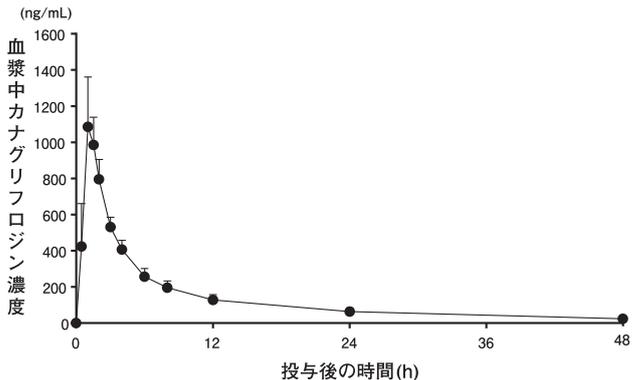


図 2型糖尿病患者にカナグリフロジン100mgを単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差，n=12）

表 2 型糖尿病患者にカナグリフロジン100mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	tmax (h)	t _{1/2} (h)
1126 (228)	6561 (1305)	1.0 (1.0-1.5)	10.2 (1.9)

n=12, 平均値(標準偏差), tmaxは中央値(最小値-最大値)

(2) 反復投与

2 型糖尿病患者に、カナグリフロジンとして100mgを1日1回14日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、反復投与開始後4日目までに定常状態に達するものと考えられた²⁾。

表 2 型糖尿病患者にカナグリフロジン100mgを14日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

Cmax (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	tmax (h)	t _{1/2} (h)
1136 (330)	6635 (1367)	1.0 (1.0-1.5)	11.8 (3.2)

n=12, 平均値(標準偏差), tmaxは中央値(最小値-最大値)

(3) 食事の影響

健康成人に、カナグリフロジンとして200mgを空腹時又は食事10分後(食後投与)に単回経口投与したときのCmax及びAUC_{0-∞}の幾何平均値の比(食後/空腹時)とその90%信頼区間は、0.843 [0.790, 0.900] 及び0.977 [0.945, 1.011]であった。空腹時と比較して、カナグリフロジンのtmaxの中央値は食後投与で約1.0時間延長した³⁾。(本剤の承認用法・用量は100mg/日である。)

表 健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	tmax (h)
空腹時	2026 (458)	15316 (3135)	2.0 (1.0-5.0)
食後	1740 (435)	15140 (3572)	3.0 (1.5-5.0)

n=22~24, 平均値(標準偏差), tmaxは中央値(最小値-最大値)

2. 吸収(外国人のデータ)

健康成人(9例)に、カナグリフロジンとして300mgを単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約65%であった⁴⁾。(本剤の承認用法・用量は100mg/日である。)

3. 蛋白結合率

カナグリフロジンのヒト血漿蛋白結合率は約98%であった(*in vitro*, 限外濾過法)⁵⁾。

4. 代謝

(1) 健康成人(外国人, 6例)に、^[14C]標識カナグリフロジン192mgを単回経口投与したとき、投与後24時間までの血漿中総放射能に占める未変化体及び代謝物の割合は、カナグリフロジン(45.4~98.7%)、グルクロン酸抱合代謝物M5(1.9~29.6%)及びM7(16.0~28.8%)及び酸化代謝物M9(2.42~3.70%)であった⁶⁾。

(2) ヒトにおけるカナグリフロジンのグルクロン酸抱合代謝には、主にUGT1A9及びUGT2B4が、酸化代謝には主にCYP3A4、次いでCYP2D6が関与した。CYP2B6, 2C8, 2C9及び3A4に対して弱い阻害作用を示したが(IC₅₀値: 16, 75, 80及び27μmol/L), CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6及び2E1に対して阻害作用を示さなかった。また、いずれのCYP分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さず、CYP1A2, 2B6, 3A4, 2C9及び2C19を誘導しなかった。UGT1A1及び1A6に対して弱い阻害作用を示したが(IC₅₀値: 91及び50μmol/L), UGT1A4, 1A9及び2B7に対して阻害作用を示さなかった(*in vitro*)⁷⁾。

5. 排泄

(1) 健康成人(外国人, 6例)に、^[14C]標識カナグリフロジン192mgを単回経口投与したとき、投与後168時間までに、投与された放射能の32.5%が尿中に、60.4%が糞中に排泄された。投与後48時間までの尿中にカナグリフロジンは認められず、M5(13.3%)及びM7(17.2%)が認められた。また、糞中には、カナグリフロジン(41.5%), M7(3.2%)及びM9(7.0%)が認められた⁶⁾。

(2) カナグリフロジンはP-糖蛋白質、多剤耐性関連蛋白質2及び乳がん耐性蛋白質の基質であり、P-糖蛋白質及び多剤耐性関連蛋白質2に対して弱い阻害作用(IC₅₀値: 19.3μmol/L及び21.5μmol/L)を示した(*in vitro*)⁸⁾。

6. 腎機能障害者

(1) 腎機能障害を伴う2 型糖尿病患者

中等度腎機能障害を伴う2 型糖尿病患者に、カナグリフロジンとして100mgを単回経口投与したとき、カナグリフロジンのAUC_{0-∞}は腎機能正常2 型糖尿病患者と比較して約26%上昇した。また、腎機能正常及び中等度腎機能障害を伴う2 型糖尿病患者における投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量(平均値[95%信頼区間])は86.592g[75.612, 97.572]及び61.017g[49.362, 72.671]であった⁹⁾。

表 腎機能障害を伴う2 型糖尿病患者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
正常腎機能患者	12	1214 (338)	6929 (1734)
中等度腎機能障害を伴う2 型糖尿病患者 (eGFR 30~49mL/min/1.73m ²)	12	1197 (311)	8766 (2551)
正常腎機能患者との幾何平均値の比(%) [90%信頼区間]	98 [82, 117]		126 [106, 149]

平均値(標準偏差)

(2) 腎機能障害者(外国人のデータ)

腎機能障害者に、カナグリフロジンとして200mgを単回経口投与したとき、軽度腎機能障害者、中等度腎機能障害者及び高度腎機能障害者のカナグリフロジンのCmaxは正常腎機能者と比較して、それぞれ約27%、約9%及び約10%低下した。また、AUC_{0-∞}は正常腎機能者と比較して、それぞれ約15%、約29%及び約53%高かった。末期腎不全患者では、4時間の透析によってカナグリフロジンはほとんど除去されなかった。

(本剤の承認用法・用量は100mg/日である。)

また、正常腎機能者と軽度、中等度及び高度腎機能障害者における投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量(調整済み平均値)は、53.04, 38.32, 17.11及び4.27gであった⁹⁾。

表 腎機能障害者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
正常腎機能者	3	1880 (475)	14862 (5380)
軽度腎機能障害者 (eGFR 60~89mL/min/1.73m ²)	10	1469 (669)	17172 (6075)
正常腎機能者との幾何平均値の比(%) [90%信頼区間]	73 [50, 108]		115 [84, 159]
中等度腎機能障害者 (eGFR 30~59mL/min/1.73m ²)	9	1717 (427)	18715 (4504)
正常腎機能者との幾何平均値の比(%) [90%信頼区間]	91 [61, 134]		129 [93, 178]
高度腎機能障害者 (eGFR 15~29mL/min/1.73m ²)	10	1746 (665)	22304 (5566)
正常腎機能者との幾何平均値の比(%) [90%信頼区間]	90 [61, 133]		153 [111, 211]
末期腎不全患者(透析後)	8	1287 (277)	13587 (3216)
正常腎機能者との幾何平均値の比(%) [90%信頼区間]	69 [52, 90]		94 [67, 131]
末期腎不全患者(透析前)	8	1433 (509)	14205 (3648)
正常腎機能者との幾何平均値の比(%) [90%信頼区間]	75 [52, 107]		97 [67, 141]

平均値(標準偏差)

7. 肝機能障害者(外国人のデータ)

肝機能障害者に、カナグリフロジンとして300mgを単回経口投与したとき、軽度肝機能障害者(Child-Pugh分類で合計スコア5~6)及び中等度肝機能障害者(Child-Pugh分類で合計スコア7~9)のカナグリフロジンのCmaxは正常肝機能者と比較して、それぞれ約7%の上昇と約4%の低下が認められた。また、AUC_{0-∞}は正常肝機能者と比較して、それぞれ約10%及び約11%高かった¹⁰⁾。なお、高度肝機能障害者(Child-Pugh分類で合計スコア9超)での臨床試験は行われていない。

(本剤の承認用法・用量は100mg/日である。)

表 肝機能障害者における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
正常肝機能者	8 ^{a)}	2844 (794)	24632 (7132)
軽度肝機能障害者	8	3038 (670)	27162 (8609)
正常肝機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]		107 [84, 137]	110 [86, 140]
中等度肝機能障害者	8	2810 (1037)	26866 (5788)
正常肝機能者との幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]		96 [75, 122]	111 [87, 141]

平均値(標準偏差), a)AUC_{0-∞}はn=7

8. 高齢者における薬物動態

2型糖尿病患者を対象とした用量設定試験から、高齢者(65歳以上, 71~73例)と非高齢者(65歳未満, 217~225例)において用量補正した血漿中カナグリフロジン濃度のトラフ値及び投与12週後のAUC_{0-2.17h}を比較した。その結果、高齢者のトラフ濃度の平均値は非高齢者よりも約10~30%高い値を示した¹¹⁾。

(本剤の承認用法・用量は100mg/日である。)

9. 薬物相互作用(外国人のデータ)¹²⁾

(1)カナグリフロジンの薬物動態に及ぼす影響

1)リファンピシン

表 カナグリフロジンの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響

併用薬	併用薬 用量	カナグリ フロジ ン 用量	カナグリフロジンの薬物動態パラメータ 幾何平均値の比[90%信頼区間] 併用/単独	
			Cmax	AUC _{0-∞}
リファンピ シン	600mg	300mg	0.72 [0.61-0.84]	0.49 [0.44-0.54]

(本剤の承認用法・用量は100mg/日である。)

2)その他の薬剤

テネリグリプチン*, メトホルミン, シクロスポリン, プロベネシド, 経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル)及びヒドロクロロチアジドは、いずれもカナグリフロジンとの併用投与による明らかな影響は認められなかった。

*テネリグリプチンは日本人のデータ

(2)併用薬の薬物動態に及ぼす影響

1)ジゴキシン

表 ジゴキシンの薬物動態に及ぼすカナグリフロジンの影響

併用薬	併用薬 用量	カナグリ フロジ ン 用量	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比[90%信頼区間] 併用/単独	
			Cmax	AUC _{0-24h}
ジゴキシン	0.25mg	300mg	1.36 [1.21-1.53]	1.20 [1.12-1.28]

(本剤の承認用法・用量は100mg/日である。)

2)その他の薬剤

テネリグリプチン*, グリベンクラミド(グリブライド), メトホルミン, 経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル), ヒドロクロロチアジド, シンバスタチン, アセトアミノフェン及びワルファリンカリウムは、いずれもカナグリフロジンとの併用投与による明らかな影響は認められなかった。

*テネリグリプチンは日本人のデータ

【臨床成績】

1. 単独療法

(1)プラセボ対照二重盲検比較試験(検証的試験)

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(271例)を対象に、カナグリフロジンとして100mg, 200mg又はプラセボを1日1回24週間投与した。結果は次表のとおりであった。24週時における投与前からの体重変化率(調整済み平均値±標準誤差)は、プラセボ投与群(93例)で-0.76±0.35%, カナグリフロジン100mg投与群(90例)で-3.76±0.35%であった。低血糖の副作用発現割合は、プラセボ群で1.1%(1例/93例), カナグリフロジン100mg群で1.1%(1例/90例)であった^{13,14)}。

(本剤の承認用法・用量は100mg/日である。)

表 プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

	プラセボ n=93		カナグリフロジン100mg n=90		
	投与前	投与前からの 変化量	投与前	投与前からの 変化量	プラセボとの 変化量の差
HbA1c (%)	8.04±0.70	0.29±0.07	7.98±0.73	-0.74±0.07	-1.03±0.10 [#] [-1.23, -0.83]
空腹時血糖 (mg/dL)	163.0±32.6	3.7±2.7	157.7±35.7	-31.6±2.8	-35.3±3.9 [#] [-43.0, -27.6]
糖負荷後 2時間血糖 (mg/dL)	303.0±66.4	-0.5±5.8	311.7±72.4	-84.9±5.4	-84.4±8.0 [#] [-100.1, -68.7]

投与前: 平均値±標準偏差, 投与前からの変化量及びプラセボとの変化量の差: 調整済み平均値±標準誤差 [#]p<0.001, []は両側95%信頼区間, HbA1c: NGSP値

(2)長期投与試験

食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(379例)を対象に、カナグリフロジンとして100mg又は200mgを1日1回52週間投与した。結果は次表のとおりであった。投与前からの体重変化率(平均値±標準偏差)は、カナグリフロジン100mg投与群(127例)で-4.42±3.06%であった。低血糖の副作用発現割合は3.9%(5例/127例)であった^{15,16)}。

(本剤の承認用法・用量は100mg/日である。)

表 長期投与試験(52週時)の結果

	カナグリフロジン100mg n=127	
	投与前	投与前からの 変化量
HbA1c (%)	7.84±0.71	-0.80±0.70 [-0.92, -0.67]

平均値±標準偏差, []は両側95%信頼区間, HbA1c: NGSP値

また、腎機能別の結果は次表のとおりであった。

表 腎機能別の長期投与(52週時)の結果

	投与前	カナグリフロジン100mg		
		腎機能正常患者 (eGFR90mL/ min/1.73m ² 以上) n=42	軽度腎機能障害患者 (eGFR60mL/min/ 1.73m ² 以上 90mL/min/1.73m ² 未満) n=77	中等度腎機能障害患者 (eGFR45mL/min/ 1.73m ² 以上 60mL/min/1.73m ² 未満) n=8
HbA1c (%)	8.01±0.69	7.73±0.73	7.96±0.37	
投与前からの 変化量	-1.02±0.62 [-1.21, -0.83]	-0.68±0.74 [-0.85, -0.51]	-0.74±0.26 [-0.95, -0.52]	

平均値±標準偏差, []は両側95%信頼区間, HbA1c: NGSP値

2. 他の経口血糖降下薬との併用療法(長期投与試験)

食事療法及び運動療法に加えて経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者(918例)を対象に、カナグリフロジンとして100mg又は200mgを1日1回52週間投与した。結果は次表のとおりであった。低血糖の副作用発現割合は、スルホニルウレア剤併用で16.1%(20例/124例), 速効型インスリン分泌促進薬併用で4.6%(3例/65例), α-グルコシダーゼ阻害薬併用で0.0%(0例/62例), ビグアナイド系薬剤併用で5.6%(4例/72例), チアゾリジン系薬剤併用で4.8%(3例/63例), DPP-4阻害薬併用で2.8%(2例/71例)であった^{15,16)}。

(本剤の承認用法・用量は100mg/日である。)

表 長期投与試験(52週時)の結果

併用薬		カナグリフロジン100mg	
HbA1c (%)	スルホニルウレア剤	n	124
		投与前	8.18±0.99
		投与前からの変化量	-0.96±0.69 [-1.08, -0.84]
	速効型インスリン分泌促進薬	n	65
		投与前	8.25±0.91
		投与前からの変化量	-1.06±1.01 [-1.31, -0.81]
	α-グルコシダーゼ阻害薬	n	62
		投与前	8.02±0.84
		投与前からの変化量	-0.91±0.81 [-1.11, -0.70]
	ビグアナイド系薬剤	n	72
		投与前	7.87±0.75
		投与前からの変化量	-0.87±0.63 [-1.02, -0.73]
チアゾリジン系薬剤	n	63	
	投与前	8.10±1.04	
	投与前からの変化量	-1.04±0.88 [-1.26, -0.82]	
DPP-4阻害薬	n	71	
	投与前	8.19±0.85	
	投与前からの変化量	-1.04±0.76 [-1.22, -0.86]	

平均値±標準偏差, []は両側95%信頼区間, HbA1c: NGSP値

また, 腎機能別の結果は次表のとおりであった。

表 腎機能別の長期投与(52週時)のHbA1c(%)の結果

		カナグリフロジン100mg		
		腎機能正常患者 (eGFR90mL/min/1.73m ² 以上)	軽度腎機能障害患者 (eGFR60mL/min/1.73m ² 以上 90mL/min/1.73m ² 未満)	中等度腎機能障害患者 (eGFR45mL/min/1.73m ² 以上 60mL/min/1.73m ² 未満)
併用療法	n	158	279	20
	投与前	8.31±0.96	8.01±0.87	7.87±0.91
併用薬別	投与前からの変化量	-1.08±0.95 [-1.23, -0.93]	-0.93±0.67 [-1.01, -0.85]	-0.76±0.89 [-1.17, -0.34]
	n	23	98	3
スルホニルウレア剤	投与前	8.12±0.92	8.19±1.01	8.17±1.32
	投与前からの変化量	-0.86±0.85 [-1.22, -0.49]	-0.98±0.65 [-1.11, -0.85]	-1.00±0.92 [-3.28, 1.28]
速効型インスリン分泌促進薬	n	34	26	5
	投与前	8.41±0.95	8.11±0.78	7.92±1.20
α-グルコシダーゼ阻害薬	投与前からの変化量	-1.10±1.20 [-1.51, -0.68]	-1.02±0.64 [-1.28, -0.76]	-1.00±1.37 [-2.71, 0.71]
	n	22	36	4
ビグアナイド系薬剤	投与前	8.24±0.97	7.94±0.76	7.55±0.64
	投与前からの変化量	-1.02±0.77 [-1.36, -0.68]	-0.91±0.82 [-1.19, -0.64]	-0.25±0.82 [-1.55, 1.05]
チアゾリジン系薬剤	n	30	40	2
	投与前	8.17±0.78	7.61±0.59	8.65±1.34
DPP-4阻害薬	投与前からの変化量	-1.02±0.65 [-1.26, -0.77]	-0.78±0.61 [-0.97, -0.58]	-0.65±0.64 [-6.37, 5.07]
	n	21	39	3
DPP-4阻害薬	投与前	8.53±1.27	7.93±0.85	7.27±0.32
	投与前からの変化量	-1.27±1.15 [-1.79, -0.74]	-0.94±0.71 [-1.17, -0.71]	-0.70±0.30 [-1.45, 0.05]
DPP-4阻害薬	n	28	40	3
	投与前	8.36±0.92	8.09±0.81	7.97±0.32
DPP-4阻害薬	投与前からの変化量	-1.21±0.93 [-1.57, -0.85]	-0.92±0.60 [-1.11, -0.73]	-0.90±0.87 [-3.05, 1.25]

平均値±標準偏差, []は両側95%信頼区間, HbA1c: NGSP値

3. インスリン製剤との併用療法(プラセボ対照二重盲検比較試験及び長期継続投与試験)

食事療法及び運動療法に加えてインスリン製剤(混合型, 中間型又は持効型溶解のいずれか1剤を使用, 加えて超速効型又は速効型のうち1剤を併用可, 1日投与量は8単位以上60単位以下)で血糖コントロールが不十分なeGFR45mL/min/1.73m²以上の2型糖尿病患者(146例)を対象に, カナグリフロジンとして100mg又はプラセボを1日1回16週間投与した。結果は次表のとおりであった。低血糖の副作用発現割合はプラセボ投与群で15.5%(11例/71例), カナグリフロジン100mg群で18.7%(14例/75例)であった^{17,18)}。

表 インスリン製剤併用プラセボ対照二重盲検比較試験(16週時)の結果

	プラセボ n=70		カナグリフロジン100mg n=76		プラセボとの変化量の差
	投与前	投与前からの変化量	投与前	投与前からの変化量	
HbA1c(%)	8.85±0.84	0.13±0.08	8.89±0.81	-0.97±0.08	-1.10±0.11* [-1.33, -0.87]

投与前: 平均値±標準偏差, 投与前からの変化量及びプラセボとの変化量の差: 調整済み平均値±標準誤差 *p<0.001, []は両側95%信頼区間, HbA1c: NGSP値

長期継続投与試験において, カナグリフロジンとして100mgを最大52週間継続投与した。二重盲検比較試験時のカナグリフロジン群(76例)の52週時における本剤投与前からのHbA1c(NGSP値)変化量(平均値±標準偏差)は, -0.88±0.86%であった。低血糖の副作用発現割合は, 29.3%(22例/75例)であった¹⁹⁾。

4. GLP-1受容体作動薬との併用療法(長期投与試験)

食事療法及び運動療法に加えてGLP-1受容体作動薬(リラグルチド)で血糖コントロールが不十分なeGFR45mL/min/1.73m²以上の2型糖尿病患者(71例)を対象に, カナグリフロジンとして100mgを1日1回52週間投与した。52週時における本剤投与前からのHbA1c(NGSP値)の変化量(平均値±標準偏差)は, -0.70±0.82%であった。低血糖の副作用発現割合は9.9%(7例/71例)であった²⁰⁾。

5. 腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした二重盲検比較試験(外国人のデータ)

食事療法及び運動療法もしくは食事療法及び運動療法に加えて経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分, かつ, 中等度(eGFR30mL/min/1.73m²以上50mL/min/1.73m²未満)の腎機能障害を伴う2型糖尿病患者(269例)を対象に, カナグリフロジン又はプラセボを1日1回26週間投与した。結果は次表のとおりであった²¹⁾。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験(26週時)の結果

	プラセボ n=87		カナグリフロジン100mg n=88		プラセボとの変化量の差
	投与前	投与前からの変化量	投与前	投与前からの変化量	
HbA1c(%)	8.02±0.917	-0.03±0.090	7.89±0.898	-0.33±0.090	-0.30±0.117* [-0.529, -0.066]

投与前: 平均値±標準偏差, 投与前からの変化量及びプラセボとの変化量の差: 調整済み平均値±標準誤差, *p=0.012, []は両側95%信頼区間, HbA1c: NGSP値

【薬効薬理】

1. 作用機序

ナトリウム-グルコース共輸送体2(SGLT2)は腎臓で近位尿細管に局限して分布しており, 糸球体ろ過されたグルコースの大部分を血液中に再吸収させる役割を担っている²²⁾。カナグリフロジンは, SGLT2を選択的に阻害し, 腎臓でのグルコースの再吸収を抑制することで, 血中に過剰に存在するグルコースを尿糖として排泄し血糖低下作用を発揮する。

2. 薬理作用

(1) SGLT2阻害作用

カナグリフロジンはヒトSGLT2を選択的に阻害する(IC₅₀値: 4.2nmol/L) (in vitro)²³⁾。

(2) 腎糖再吸収阻害作用

2型糖尿病モデルであるZucker Diabetic Fatty(ZDF)ラッ

トにおいて、カナグリフロジンは単回経口投与により、腎糖再吸収阻害率^{*}の上昇及び尿中グルコース排泄量の増加を示した²³⁾。2型糖尿病患者にカナグリフロジンとして100mgを単回経口投与したとき、腎糖再吸収阻害率の上昇及び尿中グルコース排泄量の増加が認められた²⁾。

※ 腎糖再吸収量(糸球体グルコースろ過量と尿中グルコース排泄量の差)の媒体投与群に対する阻害率

(3) 糖代謝改善作用

ZDFラットにおいて、カナグリフロジンは単回経口投与により、血糖低下作用を示した²³⁾。

同モデルにおいて、カナグリフロジンは4週間反復経口投与により、HbA1c低下作用を示した。反復投与後の経口糖負荷試験では、血糖値上昇の抑制が認められた²⁴⁾。

2型糖尿病患者にカナグリフロジンとして100mgを1日1回24週間反復経口投与したとき、HbA1cの低下及び食後高血糖の改善がみられた¹³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

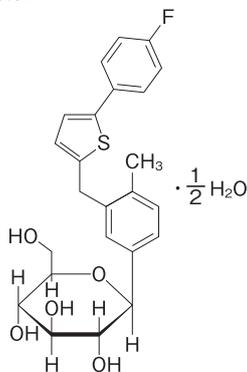
一般名：カナグリフロジン水和物(Canagliflozin Hydrate)

化学名：(1S)-1,5-Anhydro-1-C-(3-{[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl]methyl}-4-methylphenyl)-D-glucitol hemihydrate

分子式：C₂₄H₂₅F₂O₅S · 1/2 H₂O

分子量：453.52

構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末である。

ジメチルスルホキシド及びエタノールに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

融点：101.7℃

【包装】

カナグル錠100mg：100錠(10錠×10)，500錠(10錠×50)，
140錠(14錠×10)，500錠(バラ)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- *1) Neal, B., et al. : N Engl J Med. 2017 ; 377 (7) : 644-657
- 2) 田辺三菱製薬(株)：2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験(社内資料)
- 3) 田辺三菱製薬(株)：健康成人を対象とした食事の影響試験(社内資料)
- 4) 田辺三菱製薬(株)：絶対バイオアベイラビリティ検討試験(社内資料)
- 5) 田辺三菱製薬(株)：蛋白結合に関する検討(社内資料)
- 6) 田辺三菱製薬(株)：マスバランス試験(社内資料)
- 7) 田辺三菱製薬(株)：代謝に関する検討(社内資料)
- 8) 田辺三菱製薬(株)：トランスポーターに関する検討(社内資料)
- 9) 田辺三菱製薬(株)：腎機能障害者における薬物動態試験(社内資料)
- 10) 田辺三菱製薬(株)：肝機能障害者における薬物動態試験(社内資料)
- 11) 田辺三菱製薬(株)：第Ⅱ相用量設定試験(社内資料)
- 12) 田辺三菱製薬(株)：薬物相互作用試験(社内資料)
- 13) Inagaki, N., et al. : Expert Opin Pharmacother. 2014 ; 15(11) : 1501-1515
- 14) 田辺三菱製薬(株)：2型糖尿病患者を対象とした検証的試験(社内資料)
- 15) Inagaki, N., et al. : J Diabetes Invest. 2015 ; 6(2) : 210-218
- 16) 田辺三菱製薬(株)：2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験(社内資料)
- 17) 田辺三菱製薬(株)：インスリン製剤併用試験：二重盲検比較試験(社内資料)

- 18) Inagaki, N., et al. : Cardiovasc Diabetol. 2016 ; 15 : 1-12
- 19) 田辺三菱製薬(株)：インスリン製剤併用試験：長期投与試験(社内資料)
- 20) 田辺三菱製薬(株)：GLP-1受容体作動薬併用試験：長期投与試験(社内資料)
- 21) Yale, JF., et al. : Diabetes obes metab. 2013 ; 15(5) : 463-473
- 22) Mather, A., Pollock, C. : Kidney int. 2011 ; 79(Suppl.120) : S1-S6
- 23) Kuriyama, C., et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ; 351(2) : 423-431
- 24) 田辺三菱製薬(株)：in vitro及びin vivo薬理作用(社内資料)

2. 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下さい。

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
電話 0120-189-132



製造販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10



プロモーション提携
第一三共株式会社
Daichi-Sankyo 東京都中央区日本橋本町3-5-1



処方箋医薬品
注意-医師等の処方箋により
使用すること

処方箋医薬品
注意-医師等の処方箋により
使用すること

** 選択的SGLT2阻害剤 - 糖尿病治療剤 -

スーグラ錠25mg

スーグラ錠50mg

イプラグリフロジン L-プロリン錠

Suglat® Tablets 25mg・50mg

	錠25mg	錠50mg
承認番号	22600AMX00009	22600AMX00010
薬価収載	2014年4月	
販売開始	2014年4月	
効能追加	2018年12月	
国際誕生	2014年1月	

貯法: 室温保存

** 有効期間: 3年

【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)重症ケトシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡 [輸液、インスリン製剤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 [インスリン製剤による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分 (1錠中)	添加物
スーグラ錠 25mg	イプラグリフロジン L-プロリン 32.15mg (イプラグリフロジンとして25mg)	D-マンニトール、結晶セルロース、 デンプングリコール酸ナトリウム、 ヒドロキシプロピルセルロース、ステア リン酸マグネシウム、ヒプロメロース、 マクロゴール、酸化チタン、タルク、 黄色三酸化鉄
スーグラ錠 50mg	イプラグリフロジン L-プロリン 64.3mg (イプラグリフロジンとして50mg)	結晶セルロース、デンプングリコール 酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセ ルロース、ステアリン酸マグネシウム、 ヒプロメロース、マクロゴール、酸化 チタン、タルク、三酸化鉄、黒酸化鉄

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量		
			表	裏	側面
スーグラ錠 25mg	フィルム コーティ ング錠	淡黄色			
			直径	厚さ	重量
			約8.1mm	約3.6mm	約186mg
スーグラ錠 50mg	フィルム コーティ ング錠	淡紫色			
			直径	厚さ	重量
			約8.6mm	約3.9mm	約227mg

【効能・効果】

2型糖尿病

** 1型糖尿病

** <効能・効果に関連する使用上の注意>

** 効能共通

- (1)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)
- (2)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型糖尿病

本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。

【用法・用量】

** 2型糖尿病

通常、成人にはイプラグリフロジンとして50mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg 1日1回まで増量することができる。

** 1型糖尿病

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイプラグリフロジンとして50mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg 1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>

** 効能共通

重度の肝機能障害のある患者に対しては低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。(「慎重投与」の項参照)

** 1型糖尿病

- (1)本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起こるおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。(「重要な基本的注意(9)」及び「副作用」の項参照)
- (2)本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の1日投与量は15%減量することが推奨された。(「重要な基本的注意(1)(9)」、「副作用」及び「臨床成績」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)次に掲げる患者又は状態 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - ・栄養不良状態、るいそう、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
- (2)重度の肝機能障害のある患者 [使用経験がなく安全性が確立していない。(「薬物動態」の項参照)]

- * (3)他の糖尿病用薬（特に、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剤又はGLP-1受容体作動薬）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(1)」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）
- (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。〕（「重要な基本的注意(7)」の項参照）
- (5)脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）〔本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。〕（「重要な基本的注意(8)」、「相互作用」、「副作用」及び「高齢者への投与」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、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。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剤又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「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カ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、感染症の合併症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)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)尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。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。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。（「副作用」の項参照）
- (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。特に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」、「副作用」及び「高齢者への投与」の項参照）

- * * (9)本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトアシドーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「副作用」の項参照）

- 1)悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2)特に、1型糖尿病患者、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
- 3)患者に対し、以下の点を指導すること。
 - ・ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。
 - ・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
 - ・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。
 特に、1型糖尿病患者に対しては、上記3点に加えて、ケトアシドーシス発現リスクが高いことも説明すること。
- (10)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)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。

3. 相互作用

本剤は主としてUGT2B7によるグルクロン酸抱合代謝を受ける。（「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 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1受容体作動薬 DPP-4阻害剤 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、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剤又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。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。	糖尿病用薬（特に、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剤又はGLP-1受容体作動薬）との併用時には、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィプラート系薬剤 等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血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。	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れがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 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。
利尿作用を有する薬剤 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等	左記薬剤と本剤の併用により、利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。

4. 副作用

**** 2型糖尿病**

承認時までの国内の臨床試験では、1,669例中549例（32.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は頻尿149例（8.9%）、口渇71例（4.3%）、便秘53例（3.2%）、尿中β₂ミクログロブリン増加41例（2.5%）、体重減少39例（2.3%）であった。

（承認時：2014年1月）

**** 1型糖尿病**

承認時までの国内の臨床試験では、201例中197例（98.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は低血糖196例（97.5%）、血中ケトン体増加21例（10.4%）、体重減少12例（6.0%）、膀胱炎9例（4.5%）、頻尿8例（4.0%）、口渇7例（3.5%）、ケトosis 6例（3.0%）、陰部そう痒症6例（3.0%）、便秘6例（3.0%）、頭痛4例（2.0%）、細菌尿4例（2.0%）であった。

（効能・効果追加時：2018年12月）

(1) 重大な副作用

*** 1) 低血糖**（1.0%^{注1)}：他の糖尿病用薬（特にインスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬）との併用で

低血糖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。（「重要な基本的注意(1)」及び「臨床成績」の項参照）

2) **腎盂腎炎**（0.1%）、**敗血症**（頻度不明）：腎盂腎炎があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、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。（「重要な基本的注意(7)」の項参照）

**** 3) 脱水**（0.2%）：脱水があらわれることがあるので、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。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。（「重要な基本的注意(8)」及び「高齢者への投与」の項参照）

4) **ケトアシドーシス**（頻度不明）：ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）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。（「重要な基本的注意(9)」の項参照）

* 注1) 承認時までの国内の臨床試験（他の糖尿病薬と併用しない場合）の試験結果に基づいている。

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
			貧血	
血液及びリンパ系障害				
眼障害			糖尿病網膜症	眼瞼浮腫
** 胃腸障害		便秘	下痢、胃炎、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、腹部膨満、嘔吐、悪心	嘔吐
全身障害及び投与局所様態		口渇、体重減少	空腹、倦怠感	顔面浮腫、脱力感
** 肝胆道系障害			肝機能異常、脂肪肝	
** 感染症		膀胱炎	鼻咽頭炎、外陰部陰カンジダ症、細菌尿	
** 代謝及び栄養障害			ケトosis	
** 筋骨格系及び結合組織障害			筋痙攣	筋肉痛、背部痛
神経系障害			糖尿病性ニューロパチー、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、感覚鈍麻	
** 腎及び尿路障害	頻尿	多尿	尿管結石、腎結石症	
** 生殖系及び乳房障害		陰部そう痒症		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			上気道の炎症	
** 皮膚及び皮下組織障害 ^{注2)}			湿疹、発疹、蕁麻疹、薬疹、そう痒症	
血管障害			高血圧	

【薬物動態】

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
** 臨床検査		尿中β ₂ ミクログロブリン増加、血中ケトン体増加	尿中β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿潜血陽性、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、尿中α ₁ ミクログロブリン増加、尿量増加	

注2)投与初期に比較的多く発現していることから、投与後は十分な観察を行い、症状がみられた場合は投与を中止するなどし、必要に応じて皮膚科専門医と相談して適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

- (1)一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (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)妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。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、本剤の動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。]
- (2)授乳婦：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)で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。]

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。]

10. その他の注意

雌雄ラットに本剤12.5、40、125、250mg/kg/日(250mg/kg/日群は雌のみで実施)を104週間反復経口投与したがん原性試験において、40mg/kg/日以上の雄及び125mg/kg/日以上の雌で副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。ラットに本剤40mg/kg/日(雄)又は125mg/kg/日(雌)を反復経口投与したときの曝露量(AUC_{24h})は、最大臨床推奨用量(1日1回100mg)の約10倍又は約60倍であった。

1. 血中濃度

(1)単回投与

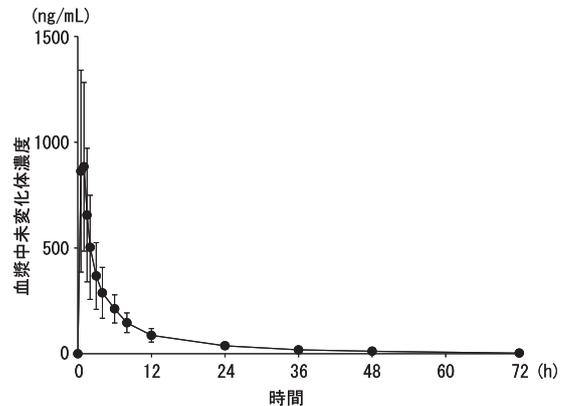
- 1)健康成人男性に本剤1～300mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後1～3時間でC_{max}に達し、その後速やかに消失した¹⁾。(注)本剤の承認された1回用量は50mg(効果不十分な場合は100mgまで)である。

単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
1mg	6	18±4	0.75±0.27	4.35±1.05	59±11
3mg	6	54±16	0.92±0.20	10.01±2.28	245±35
10mg	6	174±14	0.92±0.20	13.34±4.99	855±168
30mg	6	524±103	1.58±1.11	12.43±5.05	2896±363
100mg	6	1392±423	2.33±1.21	11.71±2.00	9696±2242
300mg	5	3421±690	2.60±1.34	10.34±1.59	27299±4622

(平均値±標準偏差)

- 2)2型糖尿病患者(8例)に、本剤50mgを食前単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは下図及び下表のとおりである²⁾。



本剤50mg単回投与時の血漿中未変化体濃度推移

本剤50mg単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
50mg	1045±348	1.43±1.86	14.97±4.58	4821±1558

(平均値±標準偏差、n=8)

** (2)反復投与

- 2型糖尿病患者(各群9例)に本剤50又は100mgを1日1回14日間食前反復経口投与したとき、最終投与後のC_{max}は1225及び2030ng/mL、AUC_{24h}は4808及び9213ng·h/mLであった³⁾。1型糖尿病患者(各群10、12又は10例)に本剤25、50又は100mgを1日1回14日間食前反復経口投与したとき、最終投与後のC_{max}は694、1400及び2680ng/mL、AUC_{24h}は2510、5790及び10600ng·h/mLであった⁴⁾。

(3)食事の影響

健康成人男性(30例)に本剤50mgを空腹時、食前又は食後単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食前投与のC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均比(90%信頼区間)は1.23(1.14~1.33)及び1.04(1.01~1.07)、空腹時投与に対する食後投与のC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均比(90%信頼区間)は0.82(0.76~0.89)及び1.00(0.97~1.03)であった²⁾。

2. 吸収（外国人データ）

健康成人男女（14例）に本剤25mgを空腹時1時間持続静脈内投与又は100mgを空腹時単回経口投与したとき、イブラグリフロジンの絶対バイオアベイラビリティは90.2%と高く、本剤の吸収は良好と考えられた⁵⁾。

3. 分布

イブラグリフロジンの血漿蛋白結合率は94.6%～96.5%であり、主要結合蛋白質はアルブミンであった（*in vitro*試験⁶⁾⁷⁾。

4. 代謝

イブラグリフロジンは主にグルクロン酸抱合代謝を受け、ヒト血漿中には4種のグルクロン酸抱合代謝物が認められた⁸⁾。また、1種の硫酸抱合代謝物が少量認められた。イブラグリフロジンの主代謝酵素はUGT2B7であり、UGT2B4、UGT1A8及びUGT1A9も寄与することが示された（*in vitro*試験⁹⁾。

イブラグリフロジンの各種CYP及びUGT分子種に対する阻害作用は弱く、CYP1A2及びCYP3A4に対する誘導作用もほとんど示さなかった（*in vitro*試験^{10)～12)}。

5. 排泄

イブラグリフロジンはP-gpの基質であった（*in vitro*試験¹³⁾。

健康成人男性に本剤1～300mgを空腹時単回経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率は約1%であった¹⁾。外国人健康成人男性（6例）に¹⁴C-イブラグリフロジン100mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後48時間までに大部分（84.4%）の放射能が排泄された。投与後144時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ67.9%及び32.7%（合計100.6%）であり、投与した放射能のほとんどは尿中又は糞中に排泄された。呼気中には放射能は検出されなかった¹⁴⁾。

（注）本剤の承認された1回用量は50mg（効果不十分な場合は100mgまで）である。

6. 腎機能低下患者

腎機能の程度が異なる2型糖尿病患者（25例）に、本剤50mgを食前単回経口投与したとき、腎機能正常患者（8例）に対する軽度腎機能低下患者（eGFR：60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満、9例）のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は1.12（0.83～1.52）及び0.94（0.69～1.26）、中等度腎機能低下患者（eGFR：30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満、8例）のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は1.17（0.85～1.60）及び1.21（0.89～1.65）であった。1日あたりの尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量は、腎機能正常患者で約71g、軽度腎機能低下患者で約61g、中等度腎機能低下患者で約38gであり、腎機能低下患者で低かった²⁾。一方、腎機能の程度が異なる外国人2型糖尿病患者に本剤100mgを空腹時単回経口投与したとき、腎機能正常患者（8例）に対する重度腎機能低下患者（8例）のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は1.05（0.85～1.31）及び1.47（1.12～1.92）であった。20時間あたりの尿中グルコース排泄量は、腎機能正常患者で約49g（ベースライン値：約1g）であったのに対し、重度腎機能低下患者では約12g（ベースライン値：約2g）であった²⁾。

7. 肝機能低下患者（外国人データ）

中等度（Child-Pugh分類B、スコア7～9）の肝機能低下患者（8例）に本剤100mgを空腹時単回経口投与したとき、健康成人（8例）に対する中等度肝機能低下患者のCmax及びAUCinfの幾何平均比（90%信頼区間）は1.27（0.93～1.73）及び1.25（0.94～1.66）であった¹⁵⁾。

8. 高齢者（外国人データ）

健康な高齢（25例）及び非高齢（24例）男女に本剤100mgを食前反復経口投与したとき、非高齢男性に対する高齢男性のCmax及びAUC_{24h}の幾何平均比（90%信頼区間）は0.99（0.84～1.16）及び1.21（1.06～1.38）であった。一方、非高齢女性に対する高齢女性のCmax及びAUC_{24h}の幾何平均比（90%信頼区間）は1.25（1.06～1.49）及び1.45（1.27～1.67）であった²⁾。

9. 相互作用

* (1) イブラグリフロジンが及ぼす影響

イブラグリフロジンは以下の薬物の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

シタグリプチン¹⁷⁾、メトホルミン¹⁶⁾、ミグリトール^{注)2)}、ピオグリタゾン¹⁷⁾、グリメピリド¹⁷⁾、ミチグリニド^{注)2)}、フロセミド²⁾

* (2) イブラグリフロジンが受ける影響

以下の薬物はイブラグリフロジンの薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

シタグリプチン¹⁷⁾、ミグリトール^{注)2)}、ピオグリタゾン¹⁷⁾、グリメピリド¹⁷⁾、ミチグリニド^{注)2)}

注) 日本人データ

【臨床成績】

いずれの試験もLOCF（Last observation carried forward）法を適用した。

** 2型糖尿病

1. 単独療法

* (1) 第Ⅱ相二重盲検比較試験¹⁸⁾

食事療法、運動療法のみ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、本剤（12.5、25、50、100mg）又はプラセボを1日1回12週間投与した。HbA1c値（NGSP値）のベースラインから最終評価時までの変化量について、プラセボ（69例）との調整済み平均値の差〔95%信頼区間〕は25mg（74例）で-0.97%〔-1.210, -0.721〕、50mg（72例）で-1.29%〔-1.536, -1.041〕、100mg（72例）で-1.31%〔-1.554, -1.060〕であった。低血糖症状の副作用発現割合は本剤100mgで1.4%（72例中1例）、本剤12.5mg、25mg、50mg、プラセボは0%（74例、74例、72例、69例中0例）であった。

（注）本剤の承認された1回用量は50mg（効果不十分な場合は100mgまで）である。

* (2) 第Ⅲ相二重盲検比較試験¹⁹⁾

食事療法、運動療法のみ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、本剤50mg又はプラセボを1日1回16週間投与した。結果は次表のとおりであった。低血糖症状の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれ0%（62例中0例）及び0%（67例中0例）であった。

第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果（最終評価時）

投与群	HbA1c (%)			空腹時血糖 (mg/dL)	
	ベースラインの平均値 (標準偏差)	ベースラインからの 変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの調整 済み平均値の差 〔95%信頼区間〕 ^{a)}	ベースラインからの 変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの調整 済み平均値の差 〔95%信頼区間〕 ^{b)}
プラセボ (n=67)	8.25(0.678)	0.54(1.003)	—	6.3(30.05)	—
本剤50mg (n=62)	8.40(0.857)	-0.76(0.697)	-1.24* [-1.537, -0.950]	-40.2(33.34)	-45.8* [-55.50, -36.10]

a: 共分散分析（投与群、スクリーニング期間開始前8週以内の血糖降下薬投与の有無及びベースラインのHbA1c値をモデルに含む）

b: 共分散分析（投与群、スクリーニング期間開始前8週以内の血糖降下薬投与の有無及びベースラインの空腹時血糖値をモデルに含む）

*: P<0.001

* (3)長期投与試験 (24週)²⁰⁾

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者 (174例) を対象に、本剤50mgを1日1回24週間投与した結果、HbA1c値 (NGSP値: 平均値±標準偏差) のベースライン (7.65±0.663%) から最終評価時までの変化量は-0.32±0.671%であった。低血糖症状の副作用発現割合は1.7% (174例中3例) であった。

* (4)長期投与試験 (52週)²¹⁾

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者 (182例) を対象に、本剤50mg又は100mg (増量時) を1日1回52週間投与した結果、HbA1c値 (NGSP値: 平均値±標準偏差) のベースライン (7.93±0.791%) から最終評価時までの変化量は-0.51±0.806%であった。また、朝食前及び朝食後投与における検討において、食前・食後の投与による効果に影響はみられなかった。低血糖症状の副作用発現割合は1.1% (182例中2例) であった。

2.併用療法

* (1)メトホルミン²²⁾、ピオグリタゾン²³⁾、スルホニルウレア剤²⁴⁾との併用試験

1)二重盲検比較試験

食事療法、運動療法に加えてメトホルミン、ピオグリタゾン、スルホニルウレア剤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、本剤50mg又はプラセボを1日1回24週間投与した。結果は次表のとおりであった。併用療法における低血糖症状の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれメトホルミン併用時0% (112例中0例) 及び0% (56例中0例)、ピオグリタゾン併用時1.0% (97例中1例) 及び0% (54例中0例)、スルホニルウレア剤併用時0.6% (166例中1例) 及び1.3% (76例中1例) であった。

メトホルミン、ピオグリタゾン、スルホニルウレア剤との併用試験の結果 (最終評価時)

試験名 投与群	HbA1c (%)		
	ベースライン の平均値 (標準偏差)	ベースラインから の変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの調整 済み平均値の差 [95%信頼区間] ^a
メトホルミン併用試験			
メトホルミン 単独投与 (n=56)	8.38 (0.738)	0.38 (0.708)	-
本剤50mg併用投与 (n=112)	8.25 (0.719)	-0.87 (0.655)	-1.30* [-1.501, -1.095]
ピオグリタゾン併用試験			
ピオグリタゾン 単独投与 (n=54)	8.39 (0.644)	0.22 (0.811)	-
本剤50mg併用投与 (n=97)	8.24 (0.670)	-0.64 (0.609)	-0.88* [-1.108, -0.648]
スルホニルウレア剤併用試験			
スルホニルウレア剤 単独投与 (n=75)	8.34 (0.727)	0.32 (0.963)	-
本剤50mg併用投与 (n=165)	8.38 (0.641)	-0.83 (0.717)	-1.14* [-1.348, -0.936]

a: 共分散分析 (投与群、ベースラインのHbA1c値をモデルに含む)

*: P<0.001

2)長期継続投与試験

上記1)の二重盲検比較試験終了後、本剤50mg又は100mg (増量時) を1日1回28週間 (合計52週間) 継続投与した。HbA1c値 (NGSP値: 平均値±標準偏差) のベースラインから最終評価時までの変化量はメトホルミンを併用した群 (112例)

で-0.95±0.671%、ピオグリタゾンを併用した群 (97例) で-0.74±0.694%、スルホニルウレア剤を投与した群 (165例) で-0.84±0.714%であった^{22)~24)}。低血糖症状の副作用発現割合はメトホルミン併用時0% (112例中0例)、ピオグリタゾン併用時1.0% (97例中1例)、スルホニルウレア剤併用時3.0% (166例中5例) であった。

* (2)α-グルコシダーゼ阻害剤²⁵⁾、DPP-4阻害剤²⁶⁾、ナテグリニド²⁷⁾との併用試験

食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤、DPP-4阻害剤、ナテグリニド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、本剤50mg又は100mg (増量時) を1日1回52週間投与した。HbA1c値 (NGSP値: 平均値±標準偏差) のベースラインから最終評価時までの変化量はα-グルコシダーゼ阻害剤を併用した群 (109例) で-0.82±0.712%、DPP-4阻害剤を併用した群 (105例) で-0.81±0.617%、ナテグリニドを併用した群 (118例) で-0.75±0.720%であった (ベースラインはそれぞれ、7.96±0.820%、7.84±0.767%、7.99±0.801%であった)。低血糖症状の副作用発現割合はα-グルコシダーゼ阻害剤併用時0% (113例中0例)、DPP-4阻害剤併用時0.9% (106例中1例)、ナテグリニド併用時2.5% (122例中3例) であった。

* (3)インスリン製剤との併用試験

1)二重盲検比較試験²⁸⁾

インスリン製剤単独療法又はインスリン製剤とDPP-4阻害剤との併用 (インスリン製剤: 中間型、持効型溶解、混合型のいずれか単剤を使用、1日投与量は8単位以上40単位以下) 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、本剤50mg又はプラセボを1日1回16週間投与した。結果は次表のとおりであった。併用療法における低血糖症状の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれ29.1% (175例中51例)、14.9% (87例中13例) であった。

インスリン製剤との併用試験の結果 (最終評価時)

投与群	HbA1c (%)		
	ベースライン の平均値 (標準偏差)	ベースラインから の変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの調整 済み平均値の差 [95%信頼区間] ^a
インスリン 単独投与 (n=87)	8.62 (0.86)	0.27 (0.65)	-
本剤50mg併用投与 (n=168)	8.67 (0.77)	-0.79 (0.66)	-1.07* [-1.24, -0.91]

a: 共分散分析 (投与群、ベースラインのHbA1c値、DPP-4阻害剤使用の有無をモデルに含む)

*: P<0.001

2)長期継続投与試験²⁹⁾

上記1)の二重盲検比較試験終了後、本剤50mg又は100mg (増量時) を1日1回36週間 (合計52週間) 継続投与した。HbA1c値 (NGSP値: 平均値±標準偏差) のベースラインから最終評価時までの変化量は-0.83±0.72% (168例) であった。低血糖症状の副作用発現割合は36.0% (175例中63例) であった。

* (4)GLP-1受容体作動薬との併用試験³⁰⁾

GLP-1受容体作動薬単独療法又はGLP-1受容体作動薬とスルホニルウレア剤との併用療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者 (103例) を対象に、本剤50mg又は100mg (増量時) を1日1回52週間投与した結果、HbA1c値 (NGSP値: 平均値±標準

偏差) のベースライン (8.81±0.89%) から最終評価時までの変化量は-0.92±0.80%であった。低血糖症状の副作用発現割合は8.7% (103例中9例) であった。

3. 腎機能低下患者での効果

* (1) 二重盲検比較試験³¹⁾

食事療法、運動療法もしくは α -グルコシダーゼ阻害剤、ピオグリタゾン、スルホニルウレア剤で血糖コントロールが不十分かつ軽度 (eGFR: 60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満) から中等度 (eGFR: 30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満) の腎機能低下を伴う2型糖尿病患者を対象に、本剤50mg又はプラセボを1日1回24週間投与した。結果は次表のとおりであった。低血糖症状の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれ軽度腎機能低下患者で0% (61例中0例) 及び0% (23例中0例)、中等度腎機能低下患者で1.7% (58例中1例) 及び0% (23例中0例) であった。

腎機能低下患者での二重盲検比較試験の結果 (最終評価時)

HbA1c (%)	全体 (軽度~中等度) 腎機能低下患者		軽度 腎機能低下患者		中等度 腎機能低下患者	
	プラセボ (n=40)	本剤50mg (n=118)	プラセボ (n=23)	本剤50mg (n=60)	プラセボ (n=23)	本剤50mg (n=58)
ベースラインの平均値 (標準偏差)	7.52 (0.536)	7.52 (0.550)	7.57 (0.523)	7.45 (0.485)	7.47 (0.554)	7.59 (0.605)
ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	-0.17 (0.516)	-0.42 (0.514)	-0.26 (0.522)	-0.56 (0.397)	-0.09 (0.507)	-0.28 (0.581)
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%信頼区間]	-	-0.25 ^a [-0.415, -0.080]	-	-0.35 ^b [-0.545, -0.153]	-	-0.17 ^b [-0.449, 0.103]
P値	-	P=0.004 ^a	-	P<0.001 ^b	-	P=0.215 ^b

a: 共分散分析 (投与群、ベースラインのHbA1c値及びeGFRのカテゴリーをモデルに含む)

b: 共分散分析 (投与群、ベースラインのHbA1c値をモデルに含む)

* (2) 長期継続投与試験³¹⁾

上記(1)の二重盲検比較試験終了後、本剤50mg又は100mg (増量時) を1日1回28週間 (合計52週間) 継続投与した。HbA1c値 (NGSP値: 平均値±標準偏差) のベースラインから最終評価時までの変化量は-0.44±0.595%であった。腎機能別にサブグループ解析した結果、軽度腎機能低下患者では-0.54±0.478%、中等度腎機能低下患者では-0.33±0.684%であった。低血糖症状の副作用発現割合は軽度腎機能低下患者で6.6% (61例中4例)、中等度腎機能低下患者で3.4% (58例中2例) であった。

** 1 型糖尿病 (併用療法)

(1) 第Ⅲ相二重盲検比較試験³²⁾

インスリン製剤で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者を対象に、本剤50mg又はプラセボを1日1回24週間投与した。併用薬であるインスリン製剤の投与量は、併用開始時に、ベースラインから6週間前の時点におけるインスリン製剤の1日投与量から15%減量することが推奨された。結果は次表のとおりであった。低血糖の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれ97.4% (115例中112例) 及び85.0% (60例中51例) であった。また、第三者の介助が必要な低血糖症状の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれ0% (115例中0例) 及び1.7% (60例中1例) であった。

第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果 (最終評価時)

投与群	HbA1c (%)			総インスリン1日投与量 (IU)		
	ベースラインの平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの調整済み平均値の差 [95%信頼区間] ^a	ベースラインの平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの調整済み平均値の差 [95%信頼区間] ^b
プラセボ (n=59)	8.67 (0.79)	-0.11 (0.64)	-	50.48 (24.95)	0.63 (4.52)	-
本剤50mg (n=115)	8.68 (0.81)	-0.47 (0.74)	-0.36* [-0.57, -0.14]	49.24 (22.58)	-6.64 (6.22)	-7.35** [-9.09, -5.61]

a: 共分散分析 (投与群、ベースラインのHbA1c値をモデルに含む)

b: 共分散分析 (投与群、ベースラインの総インスリン投与量をモデルに含む)

*: P=0.001, **: P<0.001

(2) 長期継続投与試験³²⁾

上記(1)の二重盲検比較試験終了後、本剤50mg又は100mg (増量時) を1日1回28週間 (合計52週間) 継続投与した。HbA1c値 (NGSP値: 平均値±標準偏差) のベースラインから最終評価時までの変化量は-0.33±0.72%であった。低血糖の副作用発現割合は100% (115例中115例) であった。第三者の介助が必要な低血糖症状の副作用発現割合は0.9% (115例中1例) であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

Na⁺/グルコース共輸送担体 (SGLT: Na⁺-glucose cotransporter) は、Na⁺の濃度勾配を駆動力としてグルコースを細胞内へ能動輸送するトランスポーターである。ヒトにおけるSGLT1とSGLT2の機能について、消化管におけるグルコース吸収はSGLT1が、腎近位尿細管におけるグルコース再吸収はSGLT2が、それぞれ主たる役割を担っていることが明らかになっている³³⁾。イブラグリフロジンは腎近位尿細管に発現するSGLT2を阻害し、血液中の過剰なグルコースを体外に排出することで血糖降下作用を発揮する。

2. 薬理作用

(1) ヒトSGLT2阻害作用

イブラグリフロジンは、ヒトSGLT2に対して選択的な阻害作用を示し、その50%阻害濃度 (IC₅₀値) は、7.38nmol/Lであった。SGLT1に対するIC₅₀値は、1880nmol/Lであった³⁴⁾。

** (2) 尿中グルコース排泄促進作用及び血糖降下作用

イブラグリフロジンは、正常マウス、ニコチンアミド/ストレプトゾトシン誘発軽症2型糖尿病マウス及び2型糖尿病KK-A^yマウスにおいて単回経口投与により投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量を増加させた³⁵⁾。また、イブラグリフロジンは、それらのマウスにおいて単回経口投与により液体栄養剤負荷後の血糖値上昇を抑制した³⁶⁾。更に、イブラグリフロジンは2型糖尿病KK-A^yマウス並びにdb/dbマウスにおいて、1日1回28日間の反復経口投与によりHbA1c低下作用を示した³⁷⁾³⁸⁾。

イブラグリフロジンは、ストレプトゾトシン誘発1型糖尿病ラットにおいて単回経口投与により投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量を増加させ、グルコース溶液負荷後の血糖値上昇を抑制した。更に1日1回28日間の反復経口投与によりHbA1c低下作用を示した³⁹⁾。

2型糖尿病患者を対象に、本剤50mg、100mg又はプラセボを1日1回14日間投与したところ、本剤投与群において最終投与後24時間までの累積尿中グル

コース排泄量のベースラインからの変化量が増加した。また、空腹時血糖値のベースラインからの変化量も増加した³⁾。

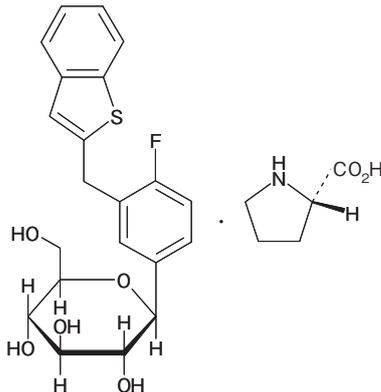
1型糖尿病患者を対象に、本剤25mg、50mg、100mg又はプラセボを1日1回14日間投与したところ、本剤投与群において初回投与後及び最終投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量が増加した。また、空腹時血糖値のベースラインからの変化量も増加した⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イプラグリフロジン L-プロリン
(Ipragliflozin L-Proline)

化学名：(1S)-1,5-Anhydro-1-C-[3-[(1-benzothiophen-2-yl)methyl]-4-fluorophenyl]-D-glucitol-(2S)-pyrrolidine-2-carboxylic acid(1:1)

構造式：



分子式：C₂₁H₂₁FO₅S · C₅H₉NO₂

分子量：519.58

融点：約205°C（分解）

性状：イプラグリフロジン L-プロリンは白色～微帯褐色の結晶又は粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

**【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

錠25mg：100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）

錠50mg：100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、

300錠（バラ）、500錠（10錠×50）

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Kadokura, T. et al. : Diabetol. Int. 2(4) : 172, 2011 [SGL-00020]
- 2) Kadokura, T. et al. : Clin. Pharmacokinet. 53(11) : 975, 2014 [SGL-00170]
- 3) Kadokura, T. et al. : Diabetes Res. Clin. Pract. 106(1) : 50, 2014 [SGL-00089]
- ** 4) 社内報告書（1型糖尿病患者・PK/PD試験）(DIR180297)
- 5) 社内報告書（健康成人・絶対バイオアベイラビリティ試験）(DIR130185)
- 6) 社内報告書（血漿蛋白結合率・薬物動態）(DIR130172)

- 7) 社内報告書（血漿中主要結合蛋白の推定・薬物動態）(DIR130173)
- 8) 社内報告書（代謝物の検索及び同定・薬物動態）(DIR130174)
- 9) 社内報告書（UGT分子種同定・薬物動態）(DIR130175)
- 10) 社内報告書（CYP阻害作用・薬物動態）(DIR130176)
- 11) 社内報告書（UGT阻害作用・薬物動態）(DIR130177)
- 12) 社内報告書（CYP誘導作用・薬物動態）(DIR130178)
- 13) 社内報告書（P-gp基質性・薬物動態）(DIR130212)
- 14) 社内報告書（健康成人・マスバランス試験）(DIR130187)
- 15) Zhang, W. et al. : Clin. Drug Investig. 33(7) : 489, 2013 [SGL-00015]
- 16) Veltkamp, S.A. et al. : Clin. Ther. 34(8) : 1761, 2012 [MED-01740]
- 17) Smulders, R.A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 14(10) : 937, 2012 [SGL-00018]
- 18) Kashiwagi, A. et al. : J. Diabetes Investig. 5(4) : 382, 2014 [SGL-00073]
- 19) Kashiwagi, A. et al. : Diabetol. Int. 6(1) : 8, 2015 [SGL-00224]
- 20) 社内報告書（2型糖尿病患者・長期投与試験）(DIR130210)
- 21) 柏木厚典 他：薬理と治療 43(1) : 85, 2015 [SGL-00173]
- 22) Kashiwagi, A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 17(3) : 304, 2015 [SGL-00176]
- 23) Kashiwagi, A. et al. : Diabetol. Int. 6(2) : 104, 2015 [SGL-00348]
- 24) Kashiwagi, A. et al. : Diabetol. Int. 6(2) : 125, 2015 [SGL-00345]
- 25) 柏木厚典 他：薬理と治療 42(12) : 923, 2014 [SGL-00165]
- 26) 柏木厚典 他：薬理と治療 42(12) : 941, 2014 [SGL-00167]
- 27) 柏木厚典 他：薬理と治療 42(12) : 959, 2014 [SGL-00166]
- * 28) Ishihara, H. et al. : Diabetes Obes. Metab. 18(12) : 1207, 2016 [SGL-00611]
- * 29) 社内報告書（2型糖尿病患者・インスリン併用試験）(DIR170022)
- * 30) Ishihara, H. et al. : Diabetes Ther. 9(4) : 1549, 2018 [SGL-00833]
- 31) Kashiwagi, A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 17(2) : 152, 2015 [SGL-00204]
- ** 32) 社内報告書（1型糖尿病患者・第Ⅲ相試験）(DIR180298)
- 33) Wright, E.M. et al. : J. Intern. Med. 261(1) : 32, 2007 [SGL-00028]
- 34) Tahara, A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 385(4) : 423, 2012 [SGL-00019]
- 35) 社内報告書（尿中グルコース排泄促進作用・薬理試験）(DIR130161)
- 36) 社内報告書（液体栄養剤負荷後高血糖の改善作用・薬理試験）(DIR130162)
- 37) 社内報告書（KK-A^yマウス反復投与試験・薬理試験）(DIR130163)
- 38) 社内報告書（db/dbマウス反復投与試験・薬理試験）(DIR130164)
- ** 39) Tahara, A. et al. : J. Pharma. Pharmacol. 66 : 975, 2014 [SGL-00061]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。
アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
☎ 0120-189-371

製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

販売提携



寿製薬株式会社

長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原 198

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

1.8 添付文書（案）

フォシーガ[®]錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.8 添付文書（案）

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

目次	頁
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	3
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.1.1 効能・効果（案）.....	4
1.8.1.2 効能・効果に関連する使用上の注意（案）.....	5
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	6
1.8.2.1 用法・用量（案）.....	6
1.8.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意（案）.....	7
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	7
1.8.4 添付文書（案）.....	15
1.8.5 参考文献.....	15

1.8 添付文書（案）

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
DKA	Diabetic ketoacidosis：糖尿病性ケトアシドーシス
HbA1c	Haemoglobin A1c (glycated haemoglobin)：ヘモグロビン A1c（糖化ヘモグロビン）
T1DM	Type 1 diabetes mellitus：1型糖尿病
T2DM	Type 2 diabetes mellitus：2型糖尿病

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

効能・効果（案）を以下のとおり設定した。（下線部追加）

【効能・効果】

2 型糖尿病

1 型糖尿病

[設定根拠]

本申請は、第 I/II 相薬物動態（PK）／薬力学（PD）試験及び第 III 相安全性／有効性試験を含む 1 型糖尿病（T1DM）を対象としたダパグリフロジン開発プログラムに基づくものである。上記試験から、T1DM の治療において、ダパグリフロジン 5 mg 又は 10 mg 1 日 1 回投与が良好なベネフィット - リスク・プロファイルを有することが実証され、申請適応症の根拠となっている。

有効性及び安全性を検証した主要試験は、欧州、北米、中米、南米、及びアジアの患者を組み入れた MB102229 試験及び MB102230 試験である。上記 2 試験には、24 週間の短期二重盲検投与期間を設定し、主にこの期間のデータに基づいて有効性解析を実施し、28 週間の長期継続期間も設定した。

主解析では、MB102229 試験及び MB102230 試験のいずれの試験においても、ダパグリフロジン 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群に比べて投与 24 週時におけるヘモグロビン A1c（HbA1c）のベースラインからの変化量に統計的に有意かつ臨床的に重要な低下が認められた。

MB102229 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-0.42%（95%信頼区間 [CI]：-0.56～-0.28、 $p<0.0001$ ）、10 mg 群では-0.45%（95% CI：-0.58～-0.31、 $p<0.0001$ ）であった。MB102230 試験では、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差は、ダパグリフロジン 5 mg 群では-0.37%（95% CI：-0.49～-0.26、 $p<0.0001$ ）、10 mg 群では-0.42%（95% CI：-0.53～-0.30、 $p<0.0001$ ）であった。

MB102230 試験の日本人集団において、ベースラインから投与 24 週時までの HbA1c の調整済み平均変化量のプラセボ群との差はダパグリフロジン 5 mg 群で-0.58%（95% CI：-0.83～-0.33）、ダパグリフロジン 10 mg 群で-0.81%（95% CI：-1.07～-0.54）であり、全体集団の結果と一貫していた（臨床的有効性の本体の 2.7.3.3.2.1 項）。

MB102229 試験および MB102230 試験におけるダパグリフロジンの安全性プロファイルは、T1DM 試験患者集団においてプラセボ群と比較してダパグリフロジン群で糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）事象発現件数が多かった点を除き、2 型糖尿病（T2DM）患者におけるダパグリフロジンの既知の安全性プロファイルと同様であった。長期試験の安全性データは短期試験のデータと同様であり、長期投与期間中に安全性上の懸念事項は特定されなかった。重度の低血糖事象及び DKA 事象の発現件数は観察期間を通じて緩やかに累積しており、重度の低血糖事象又は DKA の発現リスクが特に増大する時点は特定されなかった。

1.8 添付文書（案）

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

MB102230 試験の日本人集団における安全性プロファイルは、全体集団と概ね一貫しており、日本人集団においても同様の結果が示された。

以上より、日本人 T1DM 患者に対するインスリン療法への新たな補助的経口療法として、ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg のベネフィット - リスク・プロファイルは良好であるとのエビデンスが示された。T1DM はインスリンの絶対的適応とされており（[日本糖尿病学会 2016](#)）、本剤は、インスリン療法への補助的経口療法として開発されたため、**効能・効果（案）**として「1型糖尿病」を設定した。

1.8.1.2 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

効能・効果に関連する使用上の注意（案）を以下のとおり設定した。（下線部追加、取り消し線削除）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

効能共通

~~1. 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与しないこと。~~

~~1.2. 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。（「重要な基本的注意（2）」及び「薬物動態」の項参照）~~

~~2.3. 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ので投与の必要性を慎重に判断すること。（「重要な基本的注意（2）」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）~~

1型糖尿病

3. 本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。

[設定根拠]

本開発プログラムにより、T1DM 患者に対するダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg のベネフィット - リスク・プロファイルは良好であるとのエビデンスが示されたため、「1. 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与しないこと。」を削除することとした。

MB102229 試験及び MB102230 試験において、インスリン療法単独では十分な血糖コントロールが得られない T1DM 患者に対し、用量調節可能なインスリン療法への追加併用療法として、24 週間にわたりダパグリフロジンを投与したとき、プラセボと比較して統計的に有意かつ臨床的に重要な血糖コントロールの改善が得られた。

効能・効果の理解を補うため「(3). 本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。」を設定した。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

用法・用量（案）を以下のとおり設定した。（下線部追加）

2 型糖尿病

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

1 型糖尿病

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダパグリフロジンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10mg 1 日 1 回に増量することができる。

[設定根拠]

本邦では、T2DM の効能・効果で、下記の用法・用量が承認されている。

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

T1DM 臨床薬理プログラムにおいて、T1DM 患者と T2DM 患者におけるダパグリフロジンの薬物動態特性及び曝露-反応関係の類似性がみられた（臨床薬理試験 2.7.2.3.2 項参照）。また、日本人 T1DM 患者を対象とした D1695C00001 試験 Part A 及び日本人以外の T1DM 患者を対象とした MB102072 試験の併合データに基づく解析の結果、投与期間中のインスリン量の減量の差を考慮して実施した解析において、尿糖排泄量に対するダパグリフロジンの曝露-反応関係は日本人 T1DM 患者と日本人以外の T1DM 患者で類似性が認められた（臨床薬理試験 2.7.2.3.3 項参照）。

CTD Module 2.7.3 の臨床的有効性及び 2.7.4 の臨床的安全性の概要に記載した T1DM 臨床開発プログラムにおける有効性解析及び安全性解析から、T1DM 患者に対するダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg は望ましいベネフィット-リスク・プロファイルを示すエビデンスが得られた。ダパグリフロジン 10 mg は、ダパグリフロジン 5 mg と比較して、HbA1c 及び有効性の補助的指標に関して、一貫して数値上高い有効性が認められた一方、2 用量の安全性プロファイルについては、有害事象全体、DKA 事象及び重度の低血糖事象のいずれにも臨床的意義のある差はみられなかった。有効性は、52 週の探索的解析時にも持続していた。T1DM 患者におけるダパグリフロジンのベネフィット・リスク・プロファイルの詳細については、CTD Module 2.5 臨床に関する概括評価の 6 項を参照されたい。

MB102230 試験の日本人集団における有効性及び安全性のデータは全体集団との一貫性が認められ、日本人 T1DM 患者においてダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg 投与が良好なベネフィット-リスク・プロファイルを示すことが示された。MB102230 試験の日本人集団において、HbA1c 及び副次評価項目のいずれでも、ダパグリフロジン 10 mg 投与は 5 mg 投与と比較して高い効果が認められ、また、安全性プロファイルでは、全体、並びに DKA 及び重度の低血糖事象の発現リスクで両投与群間に意義のある差は認められなかった。MB102230 試験の 24 週時に認められた有効性は、52 週時の探索的解析でも持続していた。さらに、D1695C00001 試験 Part B において、ダパグリフロジン 5 mg 及び 10 mg を投与したとき、投与 24 週時に認められた効果は、52 週時まで持続し、その効果はダパグリフロジン 10 mg 群で 5 mg 群と比較して高かった。

1.8 添付文書（案）

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

以上の根拠データに基づき、日本人 T1DM 患者に対するダパグリフロジンの臨床推奨用法・用量は、海外と同様に 10 mg の 1 日 1 回投与が適切であると考えられた。一方、5 mg 1 日 1 回投与でもベネフィットが得られる T1DM 患者が存在すること、及び T2DM 患者に対する承認用法・用量との一貫性を考慮し、本邦においては 5 mg 1 日 1 回投与とし、効果不十分な場合に 10 mg 1 日 1 回に増量することが可能な用法・用量とすることが妥当であると結論した。

1.8.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

用法・用量に関連する使用上の注意（案）を以下のとおり設定した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1 型糖尿病

1. 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起こるおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。（「重要な基本的注意（9）」及び「重大な副作用」の項参照）

2. 本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の 1 日投与量の減量は 20%以内とすることが推奨された¹⁾。（「重要な基本的注意（1）及び（9）」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）

〔設定根拠〕

1 型糖尿病患者においては、低血糖とケトアシドーシスのリスクを軽減するためには必要に応じたインスリンの投与量の調節が重要であるため、CDS に準じて設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬発第 606 号、薬安第 59 号、平成 9 年 4 月 25 日付）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（薬発第 607 号、平成 9 年 4 月 25 日付）に準拠し、臨床試験成績に基づき設定した。なお、本申請に伴う変更点については、追加箇所は下線、削除箇所は取り消し線にて示した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕</p> <p>3.重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕</p>	<p>【禁忌】の項</p> <p>1 型糖尿病患者においても同様の注意喚起が必要であり、既承認の 2 型糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし）</p>

<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)中等度の腎機能障害のある患者（「重要な基本的注意（2）」及び（3）」及び「薬物動態」の項参照）</p> <p>(2)重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(3)脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）〔本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。〕（「重要な基本的注意（3）」及び「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(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。〕（「重要な基本的注意（8）」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照）</p> <p>(5)他の糖尿病用薬（特に、<u>インスリン製剤</u>、<u>スルホニルウレア剤</u>、<u>速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬</u>）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（1）」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>(6)次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2)栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態 3)激しい筋肉運動 4)過度のアルコール摂取者 	<p>慎重投与の項</p> <p>(1)～(5)：1型糖尿病患者においても同様の注意喚起が必要であり、既承認の2型糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし）</p> <p>(6)：低血糖を起こすおそれがある一般的なリスク因子であり、1型糖尿病患者においても同様の注意喚起が必要であり、既承認の2型糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし）</p>
<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進剤と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。<u>ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。</u>（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意（9）」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>(2)本剤投与中に、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者においては経過を十分に観察し、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。（「慎重投与」、「その他の副作用」及び「臨床成績」の項参照）</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>(1) 既承認の2型糖尿病の記載に加え、1型糖尿病患者においては、低血糖とケトアシドーシスのリスクを軽減するためには必要に応じたインスリンの投与量の調節が重要であるため、CDSに準じて設定した。</p> <p>(2)～(8) 1型糖尿病患者においても同様の注意喚起が必要であり、既承認の2型糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし）</p>

1.8 添付文書（案）

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

<p>(3)本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起しやすいため患者（高齢者、腎機能障害のある患者、利尿剤併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」、「その他の副作用」及び「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(4)糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(5)本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(6)本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療を考慮すること。</p> <p>(7)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(8)尿路感染を起し、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起すことがある。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。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。（「慎重投与」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照）</p> <p>(9)本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトアシドーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。（<用法・用量に関連する使用上の注意>及び「重大な副作用」の項参照）</p> <p>1)悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2)特に、<u>1型糖尿病の患者</u>、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。</p>	<p>(9) 既承認の2型糖尿病の記載に加え、特に1型糖尿病の患者においてはケトアシドーシスの発現のリスクが高いことから、血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうることを患者に指導することが重要であるため、設定した。</p>
---	--

1.8 添付文書（案）

一般名：ダバグリフロジンプロビレングリコール水和物

<p>3)患者に対し、<u>以下の点を指導すること。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・<u>ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。</u> ・<u>ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。</u> ・<u>血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうることを患者に周知させること。</u> <p><u>特に、1型糖尿病患者に対しては、上記3点に加えて、ケトアシドーシス発現のリスクが高いことも説明すること。</u></p> <p>(10)排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、それらの治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。</p> <p>(11)本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。</p> <p>(12)低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。（「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>(10)～(12)</p> <p>1型糖尿病患者においても同様の注意喚起が必要であり、既承認の2型糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし）</p>						
<p>3.相互作用</p> <p>本剤は主として、UGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝される。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="224 1146 980 1890"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬等</td> <td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、<u>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剤又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、<u>インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進剤の減量を検討すること。ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。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。</u>α-</u></td> <td>糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には、低血糖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 速効型インスリン分泌促進剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、 <u>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剤又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、<u>インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進剤の減量を検討すること。ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。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。</u>α-</u>	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には、低血糖のリスクが増加するおそれがある。	<p>相互作用の項</p> <p>糖尿病薬の項</p> <p>1型糖尿病患者においては、低血糖とケトアシドーシスのリスクを軽減するためには必要に応じたインスリンの投与量の調節が重要であるため、CDSに準じて設定した。なお、一部「重要な基本的注意」の項と記載が重複する部分について削除し、参照先を追加した。</p> <p>その他の薬剤</p> <p>1型糖尿病患者においても同様の注意喚起が必要であり、既承認の2型糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし）</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、 <u>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剤又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、<u>インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進剤の減量を検討すること。ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。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。</u>α-</u>	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には、低血糖のリスクが増加するおそれがある。					

1.8 添付文書（案）

一般名：ダバグリフロジンプロビレングリコール水和物

	グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「重要な基本的注意(1)」、「重大な副作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）		
血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 等	血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。	
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン アドレナリン 等	血糖降下作用を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。 食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。 併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。	
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等	本剤との併用により、利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強される。	
<p>4.副作用</p> <p>2 型糖尿病</p> <p>国内の臨床試験において、1012 例中 172 例（17.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿 36 例（3.6%）、口渇 18 例（1.8%）、性器感染 17 例（1.7%）、尿路感染 17 例（1.7%）等であった。（初回承認時）</p> <p>1 型糖尿病</p> <p>プラセボ対照二重盲検比較試験及び国内第 III 相長期投与試験において、1265 例（日本人 247 例を含む）中 406 例（32.1%）に副作用が認められ、主な副作用は、性器感染 116 例(9.2%)、頻尿 76 例(6.0%)、尿路感染 56 例(4.4%)、口渇 43 例(3.4%)、尿量増加 41 例(3.2%)等であった。（効能・効果追加申請時）</p> <p><効能共通></p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)低血糖（頻度不明）：他の糖尿病用薬（特にインスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬）との併用で低血糖があらわれることがある。また、他の糖</p>			<p>副作用の概要</p> <p>1 型糖尿病患者を対象とした臨床試験成績を記載した。1 型糖尿病においては承認用量である 5mg 投与群及び 10mg 投与群における頻度を合算して記載した。</p> <p>重大な副作用の項</p> <p>1)「重要な基本的注意」の項と記載が重複する部分について削除し、参照先を追加した。</p>

1.8 添付文書（案）

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

<p><u>尿病用薬と併用しない場合も、低血糖があらわれることがある。低血糖があらわれることがあるので、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。</u>（「重要な基本的注意(1)」、「相互作用」、「臨床成績」の項参照）</p> <p>2)腎盂腎炎（0.1%未満）、敗血症（頻度不明0.1%未満）：腎盂腎炎があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、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。（「慎重投与」及び「重要な基本的注意（8）」の項参照）</p> <p>3)脱水（頻度不明）：脱水があらわれることがあるので、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。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。（「慎重投与」及び「重要な基本的注意（3）」の項参照）</p> <p>4)ケトアシドーシス（頻度不明）：ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがある。<u>特に1型糖尿病患者において多く認められている。</u>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。（「重要な基本的注意（9）」、「臨床成績」の項参照）</p>	<p>2) 1型糖尿病の臨床試験の本剤投与群において重篤な副作用1例が報告されているため、頻度を追記する。</p> <p>3) 1型糖尿病患者においても同様の注意喚起が必要であり、既承認の2型糖尿病の記載に準じ設定した。 （変更なし）</p> <p>4) 特に1型糖尿病患者において注意喚起が必要であり、既承認の2型糖尿病の記載に追記して設定した。 1型糖尿病の臨床試験におけるケトアシドーシスの発現頻度を「臨床成績」の項に記載したため、参照先を追加した。</p>
--	--

1.8 添付文書（案）

一般名：ダバグリフロジンプロビレングリコール水和物

(2)その他の副作用					その他の副作用の項 既承認の2型糖尿病における頻度と1型糖尿病における頻度を合算して記載した。 頻度の設定根拠が明確となるよう注記を追記した。 臨床試験で発現していない副作用は「頻度不明」に移動した。
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	
感染症	性器感染（膣カンジダ症等）	性器感染（膣カンジダ症等）、尿路感染（膀胱炎等）			
血液			ヘマトクリット増加	ヘマトクリット増加	
代謝及び栄養障害			ケトosis、食欲減退、多飲症		
消化器		便秘、口渇	下痢、腹痛、悪心、嘔吐		
筋・骨格系			背部痛、筋痙縮		
皮膚		発疹	発疹		
腎臓		頻尿、尿量増加	腎機能障害、排尿困難、尿量増加		
精神神経系			頭痛、振戦、めまい		
眼			眼乾燥		
生殖器		陰部そう痒症	外陰腔不快感		
循環器			高血圧、低血圧		
その他			倦怠感、無力症、体重減少、異常感		

2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験〔第Ⅱb相（D1692C00005試験）、第Ⅲ相（D1692C00006試験）及び長期投与試験（D1692C00012試験）〕の結果と1型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（MB102229試験及びMB102230試験）及び国内第Ⅲ相長期投与試験（D1695C00001試験）の合算により算出した。

<p>5.高齢者への投与</p> <p>(1)一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「重要な基本的注意（3）」の項参照）</p> <p>(2)高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので、注意すること。</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物実験（ラット）において、ヒトの妊娠中期及</p>	<p>高齢者への投与の項</p> <p>一般的な注意喚起であり、既承認の2型糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし）</p> <p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項</p> <p>1型糖尿病患者においても同様の注意喚起が必要であり、既承認の2</p>
--	---

1.8 添付文書（案）

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

<p>び後期にあたる期間の曝露及び生後 21 日～90 日の曝露により、出生児及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が認められたとの報告がある。また、本薬の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。]</p> <p>(2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ラットで乳汁中への移行が報告されている。]</p>	<p>型糖尿病の記載に準じ設定した。 (変更なし)</p>
<p>7.小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>小児等への投与の項</p> <p>1 型糖尿病患者を対象とした臨床試験では 18 歳以上が対象であり、小児等おける使用経験がないため、既承認の 2 型糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし）</p>
<p>8.臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清 1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖及び血清 1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。</p>	<p>臨床検査結果に及ぼす影響の項</p> <p>1 型糖尿病患者においても同様の注意喚起が必要であり、既承認の 2 型糖尿病の記載に準じ設定した。 (変更なし)</p>
<p>9.適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：</p> <p>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	<p>適用上の注意の項</p> <p>PTP 包装に関する一般的な注意喚起であり、既承認の 2 型糖尿病の記載に準じ設定した。（変更なし）</p>
<p>10.その他の注意</p> <p><u>2 型糖尿病患者における国内外の臨床試験の併合解析</u>において、全ての悪性腫瘍の発現割合は本剤群と対照群で同様であったが、膀胱癌及び乳癌では本剤群で多い傾向が認められた。しかしながら、投与開始から膀胱癌及び乳癌の診断までが短期間であったことから、いずれの腫瘍においても本剤との因果関係は確立されておらず、非臨床試験においても発癌性あるいは変異原性は認められていない。</p>	<p>その他の注意の項</p> <p>1 型糖尿病患者においても同様の注意喚起が必要であり、既承認の 2 型糖尿病の記載に準じ設定した。 (臨床試験が 2 型糖尿病の試験であることを追記)</p>

1.8 添付文書（案）

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

1.8.4 添付文書（案）

フォシーガ錠の添付文書（案）を添付した。なお、承認事項一部変更承認申請に伴う変更点については、追加箇所は下線、削除箇所は取り消し線にて示した。

1.8.5 参考文献

日本糖尿病学会 2016

日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン 2016 [internet]. [cited 9 January 2018].

Available from: http://www.jds.or.jp/modules/publication/index.php?content_id=4.

2019年1月作成(追加箇所は下線にて示した)

選択的SGLT2阻害剤—糖尿病治療剤—

処方箋医薬品:

注意—医師等の処方箋により使用すること

フォシーガ錠5mg

フォシーガ錠10mg

ダバグリフロジンプロピレングリコール錠
forxiga 5mg・10mg tablets

	5mg	10mg
承認番号	22600AMX00528	22600AMX00529
薬価収載	2014年5月	
販売開始	2014年5月	
国際誕生	2012年10月	

貯法:室温保存
有効期間:3年

【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。〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
成分・含量 (1錠中)	ダバグリフロジン 5mg (ダバグリフロジンプロピレングリ コール水和物として6.15mg)	ダバグリフロジン 10mg (ダバグリフロジンプロピレングリ コール水和物として12.3mg)
添加物	結晶セルロース、無水乳糖、クロスボリン、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三酸化鉄	

2. 性状

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

【効能・効果】

2型糖尿病

1型糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

効能共通

1. 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。〔「重要な基本的注意(2)」及び「薬物動態」の項参照〕
2. 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。〔「重要な基本的注意(2)」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照〕

1型糖尿病

3. 本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。

【用法・用量】

2型糖尿病

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

1型糖尿病

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダバグリフロジンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10mg1日1回に増量することができる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1型糖尿病

1. 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起るおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。〔「重要な基本的注意(9)」及び「重大な副作用」の項参照〕
2. 本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の1日投与量の減量は20%以内とすることが推奨された¹⁾。〔「重要な基本的注意(1)及び(9)」、「重大な副作用」及び「臨床成績」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) 中等度の腎機能障害のある患者〔「重要な基本的注意(2)」及び(3)」及び「薬物動態」の項参照〕
- (2) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- (3) 脱水を起こしやすい患者(血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等)〔本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。〕〔「重要な基本的注意(3)」及び「重大な副作用」の項参照〕
- (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。〕〔「重要な基本的注意(8)」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照〕
- (5) 他の糖尿病用薬(特に、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剤又はGLP-1受容体作動薬)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(1)」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕
- (6) 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. 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、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進剤と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意(9)」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕
- (2) 本剤投与中に、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者においては経過を十分に観察し、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m²未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。〔「慎重投与」、「その他の副作用」及び「臨床成績」の項参照〕

- (3) 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者、腎機能障害のある患者、利尿剤併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。（「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」、「その他の副作用」及び「高齢者への投与」の項参照）
- (4) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (5) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (6) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療を考慮すること。
- (7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (8) 尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。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。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。（「慎重投与」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項参照）
- (9) 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重大な副作用」の項参照）
- 1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 2) 特に、1型糖尿病の患者、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいため、観察を十分に行うこと。
 - 3) 患者に対し、以下の点を指導すること。
 - ・ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。
 - ・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
 - ・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。特に、1型糖尿病患者に対しては、上記3点に加えて、ケトアシドーシス発現のリスクが高いことも説明すること。
- (10) 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、それらの治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- (11) 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) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。（「重大な副作用」の項参照）
- ### 3. 相互作用
- 本剤は主として、UGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝される。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 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 ピグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、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剤又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進剤の減量を検討すること。ただし、 <u>1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。</u> 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。（「重要な基本的注意（1）」、「重大な副作用」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照）	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時には、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン アドレナリン等	血糖降下作用を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬等	本剤との併用により、利尿作用が増強されるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強される。

4. 副作用

2型糖尿病

国内の臨床試験において、1012例中172例（17.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿36例（3.6%）、口渇18例（1.8%）、性器感染17例（1.7%）、尿路感染17例（1.7%）等であった。（初回承認時）¹²⁾

1型糖尿病

プラセボ対照二重盲検比較試験及び国内第Ⅲ相長期投与試験において、1265例（日本人247例を含む）中406例（32.1%）に副作用が認められ、主な副作用は、性器感染116例（9.2%）、頻尿76例（6.0%）、尿路感染56例（4.4%）、口渇43例（3.4%）、尿量増加41例（3.2%）等であった。（効能・効果追加申請時）

(1) 重大な副作用

- 1) **低血糖**（頻度不明）：低血糖があらわれることがあるので、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。（「重要な基本的注意（1）」、「相互作用」、「臨床成績」の項参照）
- 2) **腎盂腎炎（0.1%未満）、敗血症（0.1%未満）**：腎盂腎炎があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、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。（「慎重投与」及び「重要な基本的注意（8）」の項参照）
- 3) **脱水**（頻度不明）：脱水があらわれることがあるので、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。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。（「慎重投与」及び「重要な基本的注意（3）」の項参照）

- 4) **ケトアシドーシス**(頻度不明):ケトアシドーシス(糖尿病性ケトアシドーシスを含む)があらわれることがある。特に**1型糖尿病患者**において多く認められている。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。**〔重要な基本的注意(9)〕**、**〔臨床成績〕**の項参照

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
感染症	性器感染(陰カンジダ症等)	尿路感染(膀胱炎等)		
血液				ヘマトクリット増加
代謝及び栄養障害			ケトシス、食欲減退、多飲症	
消化器		便秘、口渇	下痢、腹痛、悪心、嘔吐	
筋・骨格系			背部痛、筋痙攣	
皮膚			発疹	
腎臓		頻尿、尿量増加	腎機能障害、排尿困難	
精神神経系			頭痛、振戦、めまい	
眼			眼乾燥	
生殖器		陰部そう痒症	外陰陰不快感	
循環器			高血圧、低血圧	
その他			倦怠感、無力症、体重減少、異常感	

2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験〔第IIb相(D1692C00005試験)、第III相(D1692C00006試験)及び長期投与試験(D1692C00012試験)〕の結果と1型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(MB102229試験及びMB102230試験)及び国内第III相長期投与試験(D1695C00001試験)の合算により算出した。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない(使用経験がない)。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

9. 適用上の注意

薬剤交付時:

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

10. その他の注意

2型糖尿病患者における国内外の臨床試験の併合解析において、全ての悪性腫瘍の発現割合は本剤群と対照群と同様であったが、膀胱癌及び乳癌では本剤群で多い傾向が認められた。しかしながら、投与

開始から膀胱癌及び乳癌の診断までが短期間であったことから、いずれの腫瘍においても本剤との因果関係は確立されておらず、非臨床試験においても発癌性あるいは変異原性は認められていない。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与²⁾

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

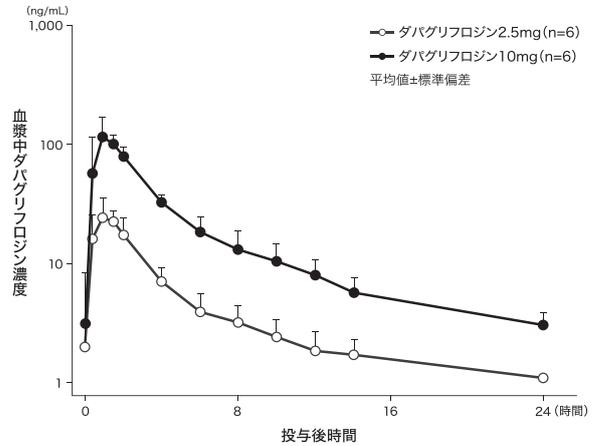


図 健康成人男性に本剤単回経口投与時の血漿中ダバグリフロジン濃度推移(平均±標準偏差、n=6)

表 単回経口投与時のダバグリフロジンの薬物動態パラメータ

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

a 幾何平均値(変動係数)、b 中央値(最小値、最大値)、
c 算術平均値(標準偏差)
注)本剤の承認用量は5~10mg/日である。

(2) 反復投与²⁾

2型糖尿病患者9例に本剤2.5^{注)}及び10mgを1日1回14日間反復経口投与したとき、投与14日目における空腹時投与後のC_{max}は48及び191ng/mL、AUC_τは157及び727ng·h/mLであり、累積係数は1.28及び1.21であった。1型糖尿病患者10例に本剤5及び10mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、投与7日目における空腹時投与後のC_{max}は69及び162ng/mL、AUC_τは322及び670ng·h/mLであった³⁾。
注)本剤の承認用量は5~10mg/日である。

2. 食事の影響(外国人データ)⁴⁾

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

3. 吸収(外国人データ)⁵⁾

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

4. 分布(外国人データ)^{6),7),8)}

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

5. 代謝(外国人データ)

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

た¹⁰⁾。

In vitroにおいて、ダパグリフロジンはCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5を誘導しなかった。ダパグリフロジンはUGT1A1に対して弱い阻害作用を示した(IC₅₀>50µM)¹¹⁾。

6. 排泄 (外国人データを含む)

外国人健康成人男性に50mgの [¹⁴C]ダパグリフロジンを投与したとき、総放射能の75%が尿中に、21%が糞中に排泄された。糞中からは投与量の約15%が未変化体として排泄された¹²⁾。健康成人男性6例に本剤2.5^注)及び10mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体として投与量の1.0%及び1.1%が投与120時間後までに尿中排泄された²⁾。2型糖尿病患者9例に本剤2.5^注)及び10mgを1日1回14日間反復投与したとき、未変化体として投与量の1.7%及び1.9%が投与24時間後までに尿中排泄された²⁾。

注) 本剤の承認用量は5~10mg/日である。

In vitroにおいて、ダパグリフロジンは有機アニオントランスポーター(OAT3)及び有機アニオントランスポーターポリペプチド(OATP1B1及びOATP1B3)に対して弱い阻害作用を示した(IC₅₀値はそれぞれ33µM、69µM、8µM)。ダパグリフロジンはP-糖蛋白の弱い基質となるが、P-糖蛋白を阻害しなかった¹³⁾。

7. 特殊集団

(1) 腎機能障害者 (外国人データ)^{7),14)}

健康成人及び2型糖尿病患者に本剤50mg^注)を単回投与したとき、腎機能が正常な被験者(健康成人(8例)及びCLcr>80mL/minである2型糖尿病患者(12例))に対する、軽度腎機能障害患者(50<CLcr≤80mL/minである2型糖尿病患者(8例))、中等度腎機能障害患者(30≤CLcr≤50mL/minである2型糖尿病患者(8例))及び重度腎機能障害患者(CLcr<30mL/minであり透析を受けていない2型糖尿病患者(4例))のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.142(1.052, 1.239)及び1.278(1.189, 1.374)、1.256(1.091, 1.445)及び1.523(1.346, 1.724)並びに1.355(1.123, 1.633)及び1.753(1.486, 2.068)であった。

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

注) 本剤の承認用量は5~10mg/日である。

(2) 肝機能障害者 (外国人データ)^{8),15)}

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

8. 薬物相互作用

ピオグリタゾン^{16),17)}、シタグリブチン¹⁶⁾、グリメピリド¹⁶⁾、メトホルミン¹⁶⁾、バルサルタン^{18),19)}、シンバスタチン^{18),19)}、ヒドロクロロチアジド²⁰⁾、ブメタニド²¹⁾との併用により、ダパグリフロジン又はこれらの薬剤の薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった。

ボグリボース²²⁾、リファンピシン²³⁾、メフェナム酸²³⁾との併用により、ダパグリフロジンの薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった。ワルファリン¹⁹⁾、ジゴキシン¹⁹⁾との併用により、ダパグリフロジンはこれらの薬剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

【臨床成績】

2型糖尿病患者を対象とした試験

1. 用量反応試験(単独療法、D1692C00005試験)²⁴⁾

本剤1、2.5、5及び10mgの12週間投与により、HbA1cはプラセボに比べて有意に低下した(本剤の承認された用量は1日1回5又は10mg)。HbA1cのプラセボ(54例)との差[平均値±標準誤差]は、5mg群(58例)で-0.74±0.10%、10mg群(52例)で-0.80±0.10%であった。低血糖の発現割合は、プラセボ群で1.9%(1例/54例)、5mg群で0%(0例/58例)、10mg群で1.9%(1例/52例)であり、重度の低血糖は認められなかった。

2. プラセボ対照二重盲検比較試験(単独療法、D1692C00006試験)^{25),26)}

本剤5及び10mgの24週間投与によりHbA1c変化量の結果は以下のとおりであり、プラセボに比べて有意に低下した。また、体重のプラセボとの差[平均値±標準誤差]は、5及び10mg群でそれぞれ-1.29±0.35kg及び-1.38±0.35kgであった。低血糖の発現割合は、プラセボ群で0%(0例/87例)、5mg群で0%(0例/86例)、10mg群で2.3%(2例/88例)であり、重度の低血糖は認められなかった。

表 プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

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

*p<0.0001 SD:標準偏差, SE:標準誤差

注)調整済み平均変化量

腎機能別のHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表 腎機能別(24週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量 ^{注)} (SE)	プラセボとの差(SE)
eGFR 60以上90mL/min/1.73m ² 未満			
プラセボ(n=57)	7.59(0.63)	-0.01(0.07)	—
本剤5mg(n=61)	7.52(0.79)	-0.37(0.07)	-0.37(0.10)
本剤10mg(n=61)	7.43(0.58)	-0.50(0.07)	-0.49(0.10)
eGFR 45以上60mL/min/1.73m ² 未満			
プラセボ(n=24)	7.34(0.62)	-0.10(0.11)	—
本剤5mg(n=23)	7.44(0.53)	-0.46(0.12)	-0.37(0.16)
本剤10mg(n=24)	7.55(0.70)	-0.31(0.11)	-0.21(0.16)

SD:標準偏差, SE:標準誤差

注)調整済み平均変化量

eGFR 90mL/min/1.73m²以上については例数が少ないため(プラセボ5例、本剤5mg2例、本剤10mg2例)、本表には含めなかった。

3. 非盲検長期投与試験(単独及び他の糖尿病用薬との併用療法、D1692C00012試験)^{27),28)}

本剤5mg(10mgへの増量を含む)の単独及び併用療法によるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。また、単独療法群における52週時のベースライン値からの空腹時血糖変化量[平均値±標準偏差]は、-14.3±21.4mg/dL、体重変化量[平均値±標準偏差]は、2.58±2.29kgであった。低血糖の発現割合は、単独療法群2.4%(6例/249例)、スルホニルウレア剤併用群6.6%(8例/122例)、DPP-4阻害剤併用群3.2%(2例/62例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群0%(0例/61例)、ピグアナイド系薬剤併用群2.8%(2例/71例)、チアゾリジン系薬剤併用群1.6%(1例/64例)、速効型インスリン分泌促進剤併用群6.1%(3例/49例)、GLP-1受容体作動薬併用群6.0%(3例/50例)であった。重度の低血糖は認められなかった。

表 非盲検長期投与試験(52週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量(SD)
本剤単独療法群(n=249)	7.53(0.76)	-0.66(0.71)
スルホニルウレア剤併用群(n=122)	8.02(0.84)	-0.65(0.70)
DPP-4阻害剤併用群(n=62)	7.80(0.91)	-0.60(0.57)
α-グルコシダーゼ阻害剤併用群(n=61)	7.59(0.73)	-0.81(0.67)
ピグアナイド系薬剤併用群(n=69)	7.63(0.85)	-0.63(0.69)
チアゾリジン系薬剤併用群(n=64)	7.94(0.92)	-0.86(0.76)
速効型インスリン分泌促進剤併用群(n=49)	7.49(0.73)	-0.76(0.65)
GLP-1受容体作動薬併用群(n=50)	8.11(0.92)	-0.49(0.80)

SD:標準偏差

本剤単独療法群の腎機能別のHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表 腎機能別(52週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量(SD)
eGFR 90mL/min/1.73m ² 以上		
本剤単独療法群(n=13)	7.68(0.68)	-0.86(0.78)
eGFR 60以上90mL/min/1.73m ² 未満		
本剤単独療法群(n=175)	7.61(0.78)	-0.73(0.63)
eGFR 45以上60mL/min/1.73m ² 未満		

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの 変化量(SD)
本剤単独療法群(n=61)	7.28(0.67)	-0.43(0.85)

SD:標準偏差

4. プラセボ対照二重盲検比較試験(DPP-4阻害薬との併用を含むインスリン製剤との併用療法、D1692C00013試験)

eGFRが45mL/min/1.73m²以上の2型糖尿病患者を対象とし、インスリン製剤(持効型、中間型、混合型、速効型及び超速効型のいずれか2剤まで、0.2単位/kg/日以上かつ15単位/日以上)の単独又はDPP-4阻害薬との併用療法に加え、本剤5mg併用16週間投与におけるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。低血糖の発現割合は、16週間の二重盲検投与期では本剤併用群19.5%(24例/123例)、プラセボ併用群23.3%(14例/60例)であった。

表 インスリン製剤との併用療法試験(16週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの 変化量 ^{注1)} (SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ併用群(n=60)	8.49(0.925)	0.05(0.0904)	-0.60*(0.1053)
本剤併用群(n=122)	8.26(0.792)	-0.55(0.0638)	

*p<0.0001 SD:標準偏差、SE:標準誤差

注)調整済み平均変化量

16週間の二重盲検期に本剤併用群に割り付けられ、36週間の非盲検期に移行し、本剤を52週間継続投与(本剤10mgへの増量を含む)した症例において、HbA1c(NGSP値)の変化量(標準偏差)は、-0.74(0.746)%(122例)であった。低血糖の発現割合は52週間本剤併用投与群で35.0%(43例/123例)であり、重度の低血糖は認められなかった。^{29),30)}

5. 外国人の中等度腎機能障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験(単独療法、MB102029試験)^{31),32)}

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

表 プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

(外国人の中等度腎機能障害患者を対象とした試験)

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの 変化量 ^{注1)} (SE)	プラセボとの差(SE)
全体			
プラセボ(n=82)	8.53(1.29)	-0.32(0.17)	—
本剤5mg(n=83)	8.30(1.04)	-0.41(0.17)	-0.08(0.14)
本剤10mg(n=82)	8.22(0.97)	-0.44(0.17)	-0.11(0.15)
eGFR30以上45mL/min/1.73m ² 未満			
プラセボ(n=33)	8.23(1.20)	-0.52(0.28)	—
本剤5mg(n=41)	8.49(1.16)	-0.47(0.27)	0.05(0.21)
本剤10mg(n=45)	8.12(1.00)	-0.45(0.25)	0.07(0.21)
eGFR45以上60mL/min/1.73m ² 未満			
プラセボ(n=40)	8.78(1.32)	-0.11(0.23)	—
本剤5mg(n=35)	8.13(0.93)	-0.47(0.25)	-0.37(0.23)
本剤10mg(n=32)	8.25(0.89)	-0.44(0.25)	-0.33(0.24)

SD:標準偏差、SE:標準誤差

注)調整済み平均変化量

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

1型糖尿病患者を対象とした試験

6. 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(インスリン製剤への併用補助療法、MB102230試験)^{33),34)}

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者(プラセボ群272例(うち日本人58例)、本剤5mg群271例(うち日本人55例)、本剤10mg群270例(うち日本人41例))を対象に、プラセボ、本剤5mg又は10mgを1日1回52週間投与した。併用薬であるインスリン製剤の投与量は、治療薬の初回投与後に総インスリン1日投与量を最大20%減量することが推奨された。結果は以下のとおりであった。低血糖の発現割合は、プラセボ群87.1%(237例/272例)、本剤5mg群85.2%(231例/271例)、本剤10mg群86.7%(234例/270例)であり、重度の低血糖は、プラセボ群8.5%(23例/272例)、本剤5mg群8.9%(24例/271例)、本剤10mg群9.6%(26例/270例)であった。糖尿病性ケトアシドーシス^{注)}の発現割合は、プラセボ群0.4%(1例/272例)、本剤5mg群4.1%(11例/271例)、本剤10mg群3.7%(10例/270例)であった。

注)独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確定と判定された事象

表 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)			インスリンの1日投与量(IU)の 変化率(%)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの 変化量 ^{注1)} (SE)	プラセボとの差(SE)	ベースライン値からの 変化率 ^{注2)} (SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ(n=272)	8.40(0.63)	0.03(0.05)	—	2.29(1.39)	—
本剤5mg(n=271)	8.45(0.69)	-0.34(0.05)	-0.37*(0.06)	-8.73(1.22)	-10.8*(1.53)
本剤10mg(n=270)	8.39(0.67)	-0.39(0.05)	-0.42*(0.06)	-9.05(1.23)	-11.1*(1.53)

*p<0.0001 SD:標準偏差、SE:標準誤差

注1)調整済み平均変化量、注2)調整済み平均変化率

表 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(52週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	ベースライン値からの変化量 ^{注1)} (SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ(n=272)	0.09(0.05)	—
本剤5mg(n=271)	-0.11(0.05)	-0.20(0.07)
本剤10mg(n=270)	-0.16(0.05)	-0.25(0.07)

SE:標準誤差

注)調整済み平均変化量

7. 非盲検長期投与試験(インスリン製剤への併用補助療法、D1695C00001試験Part B)³⁵⁾

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者(本剤5mg群76例、本剤10mg群75例)を対象に、本剤5mg又は10mgを1日1回52週間投与した。併用薬であるインスリン製剤の投与量は、治療薬の初回投与後に総インスリン1日投与量を最大20%減量することが推奨された。52週時のベースライン値からのHbA1c調整済み平均変化量(平均値±標準誤差)は、本剤5mg群-0.33%±0.09%、本剤10mg群-0.36%±0.09%であった。低血糖の発現割合は本剤5mg群98.7%(75例/76例)、本剤10mg群100%(75例/75例)であり、重度の低血糖は、本剤5mg群2.6%(2例/76例)、本剤10mg群6.7%(5例/75例)であった。糖尿病性ケトアシドーシス^{注)}の発現割合は、本剤5mg群2.6%(2例/76例)、本剤10mg群1.3%(1例/75例)であった。

注)独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確定と判定された事象

【薬効薬理】

1. 作用機序

ナトリウム・グルコース共輸送体(SGLT)2は、腎尿管に特異的に発現しており、近位尿管でグルコースを再吸収する役割を担う主要な輸送体である³⁶⁾。ダパグリフロジンは、SGLT2の競合的かつ可逆的な選択的阻害剤である³⁷⁾。ダパグリフロジンは、腎におけるグルコースの再吸収を抑制し、尿中グルコース排泄を促進することにより、空腹時及び食後の血糖コントロールを改善する。

2. SGLT2に対する阻害作用

*In vitro*試験で、ダパグリフロジンは、ヒトSGLT2を選択的に阻害し(K_i値:0.55nM)、その選択性はSGLT1(K_i値:810nM)との比較で約1400倍高かった³⁷⁾。SGLT1は、腎尿管のほか、腸内に存在してグルコース吸収に関与する主要な輸送体である³⁸⁾。

3. 尿中グルコース排泄促進作用及び血糖低下作用

遺伝的糖尿病モデルのZDFラットにダパグリフロジンを単回経口投与した試験で、尿中グルコース排泄量の増加と共に血漿中グルコース濃度の低下が認められた³⁹⁾。また、ZDFラットにダパグリフロジンを15日間反復経口投与した試験では、投与15日目の絶食下での尿中グルコース排泄量は用量依存的に増加し、投与8日目及び投与14日目にそれぞれ絶食下及び摂餌下での血漿中グルコース濃度は用量依存的に低下した⁴⁰⁾。

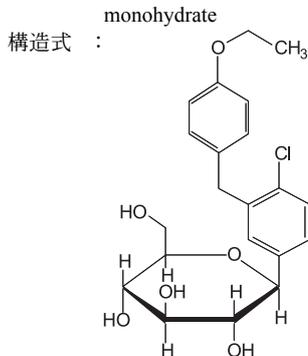
ストレプトゾトシン誘発1型糖尿病ラットにダパグリフロジンを単回経口投与した試験では、投与後5時間まで血中グルコース濃度が用量反動的に低下した⁴¹⁾。

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

日本人1型糖尿病患者を対象とした第1相反復投与試験において、ダパグリフロジン10mgを投与したとき、投与7日目の投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量は増加した³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 :ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物(Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate)(JAN)
化学名 : (1S)-1,5-Anhydro-1-C-{4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl}-D-glucitol mono-(2S)-propane-1,2-diolate



分子式：C₂₁H₂₅ClO₆·C₃H₈O₂·H₂O

分子量：502.98

分配係数：2.45 (pH7.4, 1-オクタノール/水)

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

【取扱い上の注意】

瓶又はPTPシートから取り出した後は、高温・高温を避けること。

【包装】

フオーガ錠5mg：[PTP] 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)

[瓶入り] 500錠

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

【主要文献】

- 1) Henry et al: *Diabetes Obes Metab.*, 19(6), 814, 2017
- 2) Kasichayanula, S., et al.: *Diabetes Obes. Metab.*, 13(4), 357, 2011
- 3) 社内資料(日本人1型糖尿病患者における薬物動態, 2017)
- 4) 社内資料(生物学的同等性と食事の影響, 2010)
- 5) Boulton, D.W., et al.: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 75(3), 763, 2013
- 6) 社内資料(蛋白結合率測定試験, 2010)
- 7) Kasichayanula, S., et al.: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 76(3), 432, 2013
- 8) Kasichayanula, S., et al.: *Clin. Ther.*, 33(11), 1798, 2011
- 9) 社内資料(腎、肝、小腸ミクロソームによるグルクロン酸抱合, 2009)
- 10) 社内資料(*In vivo*代謝, 2008)
- 11) 社内資料(CYPの誘導及び阻害並びにUGT1A1の阻害, 2011)
- 12) 社内資料(糞尿中排泄率, 2006)
- 13) 社内資料(トランスポーターへの影響, 2011)
- 14) 社内資料(腎機能障害患者における薬物動態, 2010)
- 15) 社内資料(肝機能障害患者における薬物動態, 2009)
- 16) Kasichayanula, S., et al.: *Diabetes Obes. Metab.*, 13(1), 47, 2011
- 17) 社内資料(ピオグリタゾンとの薬物相互作用, 2008)
- 18) 社内資料(バルサルタン及びシンバスタチンとの薬物相互作用, 2010)
- 19) Kasichayanula, S., et al.: *Adv. Ther.*, 29(2), 163, 2012
- 20) 社内資料(ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用, 2007)
- 21) 社内資料(ブメタニドとの薬物相互作用, 2010)
- 22) Imamura, A., et al.: *Diabetes Ther.*, 4(1), 41, 2013
- 23) Kasichayanula, S., et al.: *Diabetes Obes. Metab.*, 15(3), 280, 2013
- 24) Kaku, K., et al.: *Diabetes Obes. Metab.*, 15(5), 432, 2013
- 25) 社内資料(単独療法プラセボ対照比較試験, 2012)
- 26) Kaku, K., et al.: *Diabetes Obes. Metab.*, 16(11), 1102, 2014
- 27) 社内資料(単独又は併用療法による非盲検長期投与試験, 2013)
- 28) Kaku, K., et al.: *Diabetes Ther.*, 5(2), 415, 2014

- 29) Araki, E., et al.: *J. Diabetes Investig.*, 7, 555, 2016
- 30) Araki, E., et al.: *Diabetes Obes. Metab.*, 19, 562, 2017
- 31) 社内資料(外国人の中等度腎機能障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験, 2010)
- 32) Kohan, D.E., et al.: *Kidney Int.*, 85(4), 962, 2014
- 33) Mathieu, C., et al.: *Diabetes Care.*, 41, 1938, 2018
- 34) 社内資料(1型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験, 2018)
- 35) 社内資料(1型糖尿病患者を対象とした非盲検長期投与試験, 2017)
- 36) Kanai, Y., et al.: *J. Clin. Invest.*, 93(1), 397, 1994
- 37) 社内資料(SGLT2及びSGLT1に対するK_i値及び選択性, 2011)
- 38) Wright, E.M., et al.: *J. Intern. Med.*, 261(1), 32, 2007
- 39) 社内資料(糖尿病モデルラットに単回投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003)
- 40) 社内資料(糖尿病モデルラットに反復投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003)
- 41) 社内資料(糖尿病モデルラットに単回投与後の血中グルコース濃度, 2003)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
☎ 0120-189-115
<https://www.astrazeneca.co.jp>

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

®：アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2015

AstraZeneca

製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

販売



小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

1.9 一般的名称に係る文書

フォシーガ[®]錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.9 一般的名称に係る文書

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

1.9.1 JAN

登録番号： 22-2-B4

JAN：

(日本名) ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

(英名) Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate

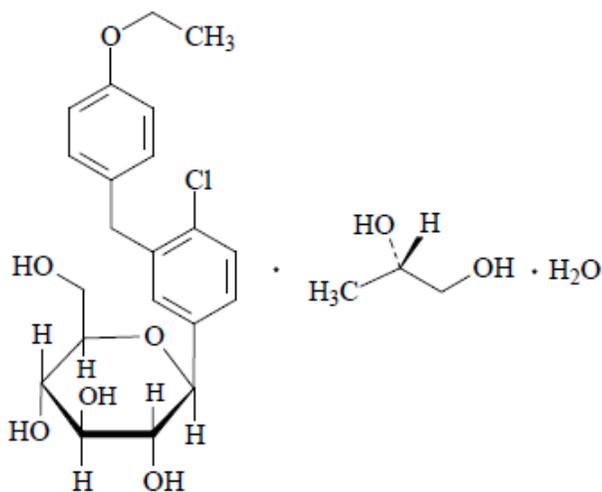
平成 23 年 4 月 15 日付 薬食審査発第 0415 第 12 号 (添付資料 1)

化学名：

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

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

化学構造式：



1.9.2 INN

INN：dapagliflozin

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

薬食審査発0415第12号

平成23年4月15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。

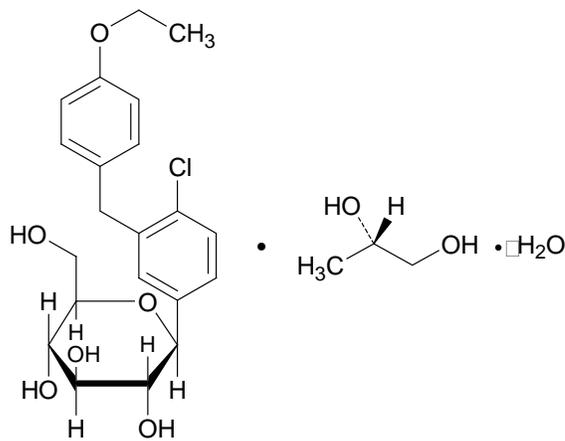
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(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：**22-2-B4**

JAN（日本名）：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

JAN（英名）：Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate



登録番号：**22-2-B5**

JAN（日本名）：アルビグルチド（遺伝子組換え）

JAN（英名）：Albiglutide (Genetical Recombination)

登録番号：**22-3-B8**

JAN（日本名）：アフリベルセプト（遺伝子組換え）

JAN（英名）：Aflibercept (Genetical Recombination)

登録番号：**22-4-B2**

JAN（日本名）：ペンテト酸カルシウム三ナトリウム

JAN（英名）：Pentetate Calcium Trisodium

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 59

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wild Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–96) and Recommended (1–57) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 12, 2007* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 59

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–96) et recommandées (1–57) dans la *Liste récapitulative No. 12, 2007* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 59

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–96) y Recomendadas (1–57) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 12, 2007* (disponible sólo en CD-ROM).

cinaciguatum

cinaciguat

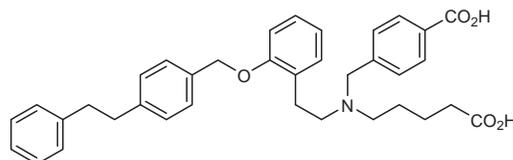
4-(((4-carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phenylethyl)phenyl]methoxy)=phenyl]ethyl]amino)methyl)benzoic acid

cinaciguat

acide 4-(((4-carboxybutyl)[2-(2-[[4-(2-phényléthyl)phényl]méthoxy)=phényl]éthyl]amino)méthyl)benzoïque

cinaciguat

ácido 4-(((4-carboxibutil)[2-(2-[[4-(2-feniletíl)fenil]metoxi]fenil)etil]amino)metil)benzoico

C₃₆H₃₉NO₅**contusugenum ladenovecum***

contusugene ladenovec

(Recombinant) replication restricted adenovirus (type 5) vector, E1 deleted, partial E3 deletion, containing/expressing a wild type p53 gene driven by a cytomegalovirus promoter

contusugène ladénovec

Vecteur adénovirus (type 5) recombinant défectif, délété de E1 et partiellement de E3, contenant le gène p53 sauvage sous le contrôle du promoteur cytomégalovirus

contusugén ladenovec

Vector adenovirus (tipo 5) recombinante defectivo, con deleción de E1 y parcialmente de E3, que contiene el gen p53 salvaje controlado por el promotor de cytomegalovirus

dapagliflozinum

dapagliflozin

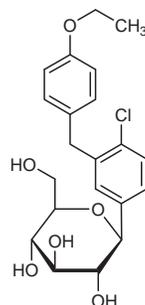
(1S)-1,5-anhydro-1-C-(4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl)-D-glucitol

dapagliflozine

(1S)-1,5-anhydro-1-C-(4-chloro-3-[(4-éhoxyphényl)méthyl]phényl)-D-glucitol

dapagliflozina

(1S)-1,5-anhidro-1-C-(4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil)-D-glucitol

C₂₁H₂₅ClO₆

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

版番号：■

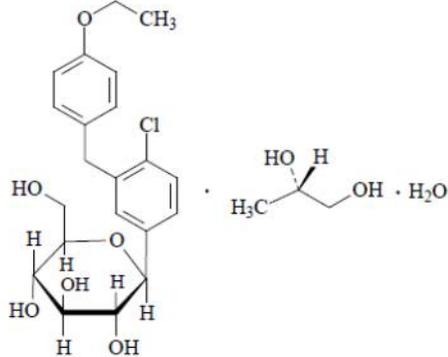
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

フォシーガ[®]錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.10.1 現行

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

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

毒性	単回投与毒性				
	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	最小致死量 (mg/kg)	主な所見
	マウス	経口	0, 375, 750, 1500, 3000	3000	1500 mg/kg 以上：一過性の 自発運動低下及び円背位 3000 mg/kg：一過性の体重減 少及び死亡
	ラット	経口	0, 375, 750, 1500, 3000	750	750 mg/kg 以上：自発運動低 下、被毛の汚れ、色素鼻汁、 軟便、体重減少及び死亡 1500 mg/kg：円背位及び死亡
イヌ	経口	0, 200, 500, 1000	>1000	200 mg/kg 以上：投与後 10～ 60 分以内に嘔吐	
毒性	反復投与毒性				
	動物種	投与期間/ 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	1 ヶ月間/経 口	5, 50, 300	50	300 mg/kg/日：死亡、尿細管 の鉍質沈着及び壊死・変性、 慢性腎症の増悪
	ラット	3 ヶ月間/経 口	5, 50, 200	50	200 mg/kg/日：死亡、慢性腎 症増悪、尿細管拡張、尿路上 皮過形成、集合管鉍質沈着、 海綿骨増加、骨ミネラル密度 及び量の増加
	ラット	6 ヶ月間/経 口	5, 25, 150	25	150 mg/kg/日：死亡、慢性腎 症増悪、尿細管拡張、尿路上 皮過形成、集合管鉍質沈着、 海綿骨増加、骨ミネラル密 度、量及び強度の増加
	イヌ	1 ヶ月間/経 口	5, 25, 250	25	250 mg/kg/日：体重減少、嘔 吐及び軟便の増加
	イヌ	3 ヶ月間/経 口	5, 30, 180	30	180 mg/kg/日：嘔吐の増加、 雄で QTc 間隔延長
	イヌ	12 ヶ月間/ 経口	5, 20, 120	120	特記すべき所見なし

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
 一般名：ダバグリフロジンプロピレングリコール水和物

副作用	副作用発現率（臨床検査異常を含む）総症例数 1012 例中 172 例（17.0%）	
	副作用の種類	例数
	頻尿	36 例（3.6%）
	口渇	18 例（1.8%）
	生殖器感染	17 例（1.7%）
	尿路感染	17 例（1.7%）
	便秘	16 例（1.6%）
	陰部そう痒症	11 例（1.1%）
会社	ブリistol・マイヤーズ株式会社 製剤：輸入	

1.10.2 変更

表 2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（変更）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果 (下線部追加)	2型糖尿病 <u>1型糖尿病</u>
用法・用量 (下線部追加)	<u>2型糖尿病</u> 通常、成人にはダバグリフロジンとして 5mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10mg1 日 1 回に増量することができる。 <u>1型糖尿病</u> <u>インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダバグリフロジンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 10mg1 日 1 回に増量することができる。</u>
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	
毒性	

副作用 (下線部追加)	<u>2型糖尿病</u> 副作用発現率（臨床検査異常を含む）総症例数 1012 例中 172 例（17.0%）	
	副作用の種類	例数
	頻尿	36 例（3.6%）
	口渇	18 例（1.8%）
	生殖器感染	17 例（1.7%）
	尿路感染	17 例（1.7%）
	便秘	16 例（1.6%）
	陰部そう痒症	11 例（1.1%）
	<u>1型糖尿病</u> 副作用発現率（臨床検査異常を含む）総症例数 1265 例中 406 例（32.1%）	
	副作用の種類	例数
<u>性器感染</u>	<u>116 例(9.2%)</u>	
<u>頻尿</u>	<u>76 例(6.0%)</u>	
<u>尿路感染</u>	<u>56 例(4.4%)</u>	
<u>口渇</u>	<u>43 例(3.4%)</u>	
<u>尿量増加</u>	<u>41 例(3.2%)</u>	
会社	<u>アストラゼネカ株式会社</u> 製剤：輸入	

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書						
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2	—	全臨床試験一覧表	—	—	—	-
5.3 臨床試験報告書						
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書						
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2.1 MB102072	BRISTOL- MYERS SQUIBB COMPANY	A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 2 Pilot Study to Explore the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dapagliflozin as an Add-on to Insulin Therapy in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus	2012.2 - 2012.10	海外	社内資料	評価
5.3.3.2.2 D1695C000 01 (Part A)	AstraZeneca	A clinical pharmacology and long term study to evaluate the safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin therapy in combination with insulin in Japanese subjects with type 1 diabetes who have inadequate glycemic control Results of Part A (PK/PD)	2015.10 - 2016.6	国内	社内資料	評価
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5.1	AstraZeneca	Population Pharmacokinetic Report for dapagliflozin in adults with type 1 diabetes	20■■■	海外	社内資料	参考
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書						
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.4.2.1	AstraZeneca	Comparison of Dapagliflozin Exposure-Response between Japanese and non-Japanese Patients with Type 1 Diabetes Mellitus	20■■■	海外	社内資料	参考
5.3.4.2.2	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY and AstraZeneca	Dapagliflozin Exposure-Response Analysis of Urinary Glucose Excretion Data for T1DM and T2DM	20■■■	海外	社内資料	参考
5.3.4.2.3	AstraZeneca	Dose-response and exposure-response assessment of HbA1c in T1DM patients.	20■■■	海外	社内資料	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1 MB102229 ST	AstraZeneca	A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as an Add-on to Insulin Therapy in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period	2014.11 - 2017.1	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.1 MB102229 LT	AstraZeneca	A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as an Add-on to Insulin Therapy in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period plus the 28-week Long-Term Extension Period	2014.11 - 2017.8	海外	社内資料	評価
5.3.5.1.2 MB102230 ST	AstraZeneca	A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as an Add-on to Insulin Therapy in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period	2015.7 - 2017.9	国内/海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.1.2 MB102230 LT	AstraZeneca	A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin as an Add-on to Insulin Therapy in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus Final 52-Week Clinical Study Report for the 24-Week Short-Term Treatment Period plus the 28-week Long-Term Extension Period	2015.7 - 2018.4	国内/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 D1695C000 01 (Part B)	AstraZeneca	A clinical pharmacology and long-term study to evaluate the safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin therapy in combination with insulin in Japanese subjects with type 1 diabetes who have inadequate glycaemic control Results of Part B (long-term treatment)	2015.10 - 2017.6	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	AstraZeneca	Section 7 Appendix-Tables and Figures	—	—	社内資料	—
5.3.5.3.2	AstraZeneca	Section 8 Appendix-Tables and Figures	—	—	社内資料	—
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1	AstraZeneca	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	2016.10 - 2017.10	国内	社内資料	—
5.3.6.2	AstraZeneca	新医療用医薬品に関する安全性定期報告	2016.10 - 2017.10	国内	社内資料	—
5.3.6.3	AstraZeneca	市販直後調査実施報告書	2014.5 - 2014.11	国内	社内資料	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	AstraZeneca	症例一覧表	—	—	社内資料	—
5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	—	—	社内資料	—
5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	—	—	社内資料	—

1.12 添付資料一覧

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	—	—	社内資料	—
5.4 参考文献						
5.4.1	American Diabetes Association.	Defining and reporting hypoglycaemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycaemia.	—	—	Diabetes Care 2005;28(5):1245-9.	—
5.4.2	American Diabetes Association.	Standards of medical care in diabetes-2014.	—	—	Diabetes Care. 2014 Jan;37 Suppl 1:S14-80.	—
5.4.3	American Diabetes Association.	Standards of Medical Care in Diabetes-2017.	—	—	Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S1-S135.	—
5.4.4	Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harriman KN, et al.	Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange.	—	—	Diabetes Care 2017 Dec;40(12):1622- 30.	—
5.4.5	Bae JP, Lage MJ, Mo D, Nelson DR, Hoogwerf BJ.	Obesity and glycemic control in patients with diabetes mellitus: Analysis of physician electronic health records in the US from 2009-2011.	—	—	J Diabetes Complications 2016	—

1.12 添付資料一覧

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.6	Beck RW1, Tamborlane WV, Bergenstal RM, Miller KM, DuBose SN, Hall CA; T1D Exchange Clinic Network.	The T1D Exchange clinic registry.	—	—	J Clin Endocrinol Metab. 2012 Dec;97(12):4383-9.	—
5.4.7	Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO.	Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models.	—	—	AAPS J. 2011 Jun;13(2):143-51.	—
5.4.8	Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE.	SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature.	—	—	Pharmacotherapy. 2017 Feb;37(2):187- 194.	—
5.4.9	Committee for Medicinal Products for Human Use.	Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus.	—	—	14 May 2012. CPMP/EWP/1080/0 0 Rev.1.	—
5.4.10	Committee for Medicinal Products for Human Use.	Concept paper on the need for revision of the guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus.	—	—	23 June 2016. EMA/317855/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500211234.pdf	—

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.11	Committee for Proprietary Medicinal Products.	Notes for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus.	—	—	30 May 2002. CPMP/EWP/1080/0 0. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003262.pdf .	—
5.4.12	Daneman D.	Type 1 Diabetes.	—	—	Lancet 2006;367:847-58.	—
5.4.13	The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.	The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.	—	—	N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.	—
5.4.14	de Leon EM, Jacobson SJ, Sobel JD, Foxman B.	Prevalence and risk factors for vaginal Candida colonization in women with type 1 and type 2 diabetes.	—	—	BMC Infect Dis 2002;2:1-6.	—
5.4.15	DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, et al.	Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes.	—	—	Diabetes Care 2013;36:3196-76.	—
5.4.16	Distiller LA.	Why do some patients with type 1 diabetes live so long?	—	—	World J Diabetes 2014;5(3):282-7.	—

1.12 添付資料一覧

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.17	EURODIAB ACE Study Group.	Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe.	—	—	Lancet. 2000 Mar 11;355(9207):873- 6. Erratum in: Lancet 2000 Nov 11;356(9242):1690	—
5.4.18	Fazeli Farsani S, Brodovicz K, Soleymanlou N, Marquard J, Wissinger E, Maiese BA.	Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review.	—	—	BMJ Open. 2017 Aug 1;7(7):e016587.	—
5.4.19	U.S. Department of Health and Human Services.	Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research.	—	—	Guidance for industry - diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. Draft guidance.	—
5.4.20	Food and Drug Administration.	FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. 2015.	—	—	Available from: https://www.fda.gov/ downloads/drugs/dr ugsafety/ucm44695 4.pdf . Accessed 06 December 2017.	—
5.4.21	Henry RR, Dandona P, Pettus J, Mudaliar S, Xu J, Hansen L.	Dapagliflozin in patients with type 1 diabetes: A post hoc analysis of the effect of insulin dose adjustments on 24-hour continuously monitored mean glucose and fasting β -hydroxybutyrate levels in a phase IIa pilot study.	—	—	Diabetes Obes Metab 2017;19(6):814-21.	—

1.12 添付資料一覧

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.22	Hirsch IB.	Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does!	—	—	Diabetes Care 2015;38(8):1610-4.	—
5.4.23	International Diabetes Federation.	IDF Diabetes Atlas, 7th ed.	—	—	Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. http://www.diabetes-atlas.org	—
5.4.24	International Hypoglycaemia Study Group.	Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.	—	—	Diabetes Care. 2017 Jan;40(1):155- 157.	—
5.4.25	Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group	[internet]. [cited 5 March 2018].	—	—	Available from: http://jddm.jp/data/index-2016.html .	—
5.4.26	Japan IDDM Network.	Type 1 diabetes [IDDM] Report 2011. [internet]. [cited 16 February 2018].	—	—	Available from: http://japan-idm.net/data/pdf/idmhakusho2011_01_06.pdf .	—
5.4.27	Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL.	Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes.	—	—	Diabetologia 2007;50(12):2553- 61	—
5.4.28	Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL.	Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: “double diabetes” in the Diabetes Control and Complications Trial.	—	—	Diabetes Care 2007;30:707-12.	—

1.12 添付資料一覧

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.29	Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN.	Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes.	—	—	Diabetes Care. 2009 Jul; 32(7): 1335–1343.	—
5.4.30	Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdottir S, Pivodic A, Wedel H, et al.	Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes.	—	—	N Engl J Med 2014;371;1972-82.	—
5.4.31	Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, et al.	Estimated Life Expectancy in a Scottish Cohort With Type 1 Diabetes, 2008-2010.	—	—	JAMA 2015;313(1):37-44.	—
5.4.32	Maahs DM, Hermann JM, Holman N, Foster NC, Kapellen TM, Allgrove J, et al.	Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany.	—	—	Diabetes Care 2015;38(10):1876- 82.	—
5.4.33	Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al.	Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012.	—	—	N Engl J Med. 2017;376(15):1419- 429.	—

1.12 添付資料一覧

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.34	Patel NS, Van Name MA, Cengiz E, Carria LR, Weinzimer SA, Tamborlane WV, et al.	Altered Patterns of Early Metabolic Decompensation in Type 1 Diabetes During Treatment with a SGLT2 Inhibitor: An Insulin Pump Suspension Study.	—	—	Diabetes Technol Ther. 2017;19(11):618-22.	—
5.4.35	Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB.	Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition.	—	—	Diabetes Care 2015;38(9):1687-93.	—
5.4.36	Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F; European Society for Paediatric Endocrinology; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; et al.	Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.	—	—	Diabetes Care 2007;30(6):1653-62.	—
5.4.37	Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al.	ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD).	—	—	Eur Heart J. 2013;34(39):3035-87.	—

1.12 添付資料一覧

一般名：ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.38	Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al.	Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society.	—	—	Diabetes Care. 2013 May;36(5):1384-95.	—
5.4.39	Soedamah- Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH for the EURODIAB Prospective Complications Study Group.	Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS).	—	—	Diabetes Care 2008;31(7):1360-6.	—
5.4.40	Stadler M, Bollow E., Fritsch M, Kerner W, Schuetz- Fuhrmann I, Krakow D, et al.	Prevalence of elevated liver enzymes in adults with type 1 diabetes: A multicentre analysis of the German/Austrian DPV database.	—	—	Diabetes Obes Metab. 2017;19(8):1171-8.	—
5.4.41	Tajima N, Morimoto A.	Epidemiology of childhood diabetes mellitus in Japan.	—	—	Pediatr Endocrinol Rev 2012;10 Suppl 1:44-50.	—

1.12 添付資料一覧

一般名:ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.42	The Japan Diabetes Society [internet].	Practice Guideline for the Treatment for Diabetes in Japan 2016 [cited 9 January 2018].	—	—	Available from: http://www.jds.or.jp/ modules/publication /index.php?content_ id=4.	—
5.4.43	UK Prospective Diabetes Study Group.	Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).	—	—	Lancet 1998;352:837-53.	—
5.4.44	Vanstone M, Rewegan A, Brundisini F, Dejean D, Giacomini M.	Patient Perspectives on Quality of Life With Uncontrolled Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Qualitative Meta- synthesis.	—	—	Ont Health Technol Assess Ser. 2015 Sep 1;15(17):1-29.	—
5.4.45	Wallace TM, Meston NM, Gardner SG, Matthews DR.	The hospital and home use of a 30-second hand- held blood ketone meter: guidelines for clinical practice.	—	—	Diabet Med. 2001 Aug;18(8):640-5.	—
5.4.46	Weinstock RS, Xing D, Maahs DM, Michels A, Rickels MR, Peters AL, et al.	Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry.	—	—	J Clin Endocrinol Metab 2013;98(8):3411-9.	—
5.4.47	Weissberg- Benchell J, Antisdell- Lomaglio J, Seshadri R.	Insulin pump therapy: a meta-analysis.	—	—	Diabetes Care 2003;26(4):1079- 87.	—